TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観 4
1.2. 臨床薬理試験の概観 4
1.3. 方法および解析の概観 5
1.3.1. 臨床試験におけるヒト生体試料分析法 5
1.3.2. 薬物動態解析方法 5
1.4. 個々の試験結果の要約 6
1.4.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 6
1.4.1.1. クリゾチニブのエナンチオマー変換（報告書番号 PF-02341066 and PF-03000316_[redacted]_142832） 6
1.4.1.2. クリゾチニブによる CYP2C の誘導（報告書番号 XT[redacted]3089） 7
1.4.1.3. クリゾチニブによる BSEP の阻害（報告書番号[redacted]_03471） 7
1.4.2. 臨床試験（A8081001 試験の ROS1 コホート） 8
1.5. 全試験を通しての結果の比較と考察 12
1.6. 全体の要約および結論 13
1.7. 特別な試験 14
1.8. 付録 14
1.9. 参考文献 14

LIST OF TABLES

Table 1. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における薬物動態解析用試料の採取ポイント 8
Table 2. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの C_{trough}（PKP_C_{trough} 集団） 10
Table 3. 人口統計学的特性の要約（PKP_$C_{trough,ss}$ 集団） 11
Table 4. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$（PKP_$C_{trough,ss}$ 集団） 11

LIST OF FIGURES

Figure 1. クリゾチニブ（R 体）と PF-03000316（S 体）の構造 6

Figure 2. アジア人およびアジア人以外の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の比較（PKP_$C_{trough,ss}$ 集団） 12

Figure 3. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者および ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の比較（A8081001 試験） 13

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
BSEP	bile salt export pump：胆汁酸塩排出ポンプ
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{trough}	trough plasma concentration：トラフ血漿中濃度
$C_{trough,ss}$	Steady-state trough plasma concentration：定常状態におけるトラフ血漿中濃度
%CV	percentage coefficient of variation：パーセントで表した変動係数
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
HGFR	hepatocyte growth factor receptor：肝細胞増殖因子受容体
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass：高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限値
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
PD	progression disease：腫瘍の増悪
PKP_C	pharmacokinetic concentration-evaluable population：薬物動態解析用濃度評価可能集団
PKP_C_{trough}	pharmacokinetic predose (0H) concentration-evaluable population：薬物動態解析用投与前（0 時間）濃度評価可能集団
PKP_$C_{trough,ss}$	pharmacokinetic steady-state predose (0H) concentration-evaluable population：薬物動態解析用定常状態投与前（0 時間）濃度評価可能集団
QC	quality control：品質管理
%RE	percentage relative error：パーセントで表した相対誤差
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの効果判定基準
RON	recepteur d’origine nantais
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
RTK	receptor tyrosine kinase：受容体チロシンキナーゼ
SFC-MS/MS	supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry：超臨界流体クロマトグラフ-タンデム質量分析法
ULOQ	upper limit of quantitation：定量上限値

1. 背景および概観

クリゾチニブ（PF-02341066）は，未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK）の受容体チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase : RTK）とその発がん性変異体（すなわち ALK 融合型および選択的 ALK 変異体）に対する選択的低分子阻害剤であり，また，c-Met/肝細胞増殖因子受容体（hepatocyte growth factor receptor：HGFR），ROS1 および recepteur d'origine nantais（RON）の RTK に対する阻害剤でもある。クリゾチニブは，ALK 陽性の進行非小細胞肺癌（non small cell lung cancer：NSCLC）に対する治療薬として，これまでに米国，ヨーロッパ連合を含む 85 ヵ国以上で通常承認または条件付き承認を取得している。本邦においては，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する治療薬として 2012 年 3 月に承認された。本 2.7.2 項では，クリゾチニブの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する承認事項一部変更申請にあたり，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの薬物動態を検討した臨床薬理試験の結果を中心に記載し，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験結果についても記載した。

1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

本 2.7.2 項は，本邦における初回申請（eCTD 受付番号 230228001）後に実施したヒト生体試料を用いた in vitro 試験のうち，未提出の試験（クリゾチニブのエナンチオマー変換，クリゾチニブによる CYP2C の誘導および BSEP の阻害）について記載した。

1.2. 臨床薬理試験の概観

ヒトにおけるクリゾチニブの薬物動態プロファイルについては，健康被験者および進行癌患者を対象とした臨床試験 13 試験（A8081001，A8081005，A8081007，A8081008，A8081009，A8081010，A8081011，A8081014，A8081015，A8081016，A8081020，A8081022 および A8081035 試験）で検討されており，これらの成績は各極の規制当局に提出済みである。

本 2.7.2 項は，A8081001 試験で得られた 53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの薬物動態データ（治験総括報告書のデータカットオフ日：2014 年 11 月 30 日）に基づいて記載した。

A8081001 試験は，白血病を除く進行性癌患者を対象にクリゾチニブを単独で経口投与したときの安全性，薬物動態，薬力学および抗腫瘍活性を評価する非盲検，単群，用量漸増，多施設，国際共同試験であり，現在も進行中である。本試験では，用量漸増コホートで第 2 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose：RP2D）を検討した後，特定の分子学的特徴を有する各患者集団の拡大コホートにおいて，用量漸増コホートで決定した RP2D である 250 mg 1 日 2 回投与の薬物動態，安全性および有効性を評価した。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした拡大コホートは，治験実施計画書の改訂第[redacted]版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて追加された。本 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートには 50 例の患者が組み入れられ，これらの患者は CD74 ROS1 および SLC34A2 ROS1 の融合遺伝子を含む（ただし，これらに限定されない）ROS1 遺伝子再配列を伴う組織学的進行 NSCLC 患者であった。さらに，治験実施計画書の改訂第[redacted]版（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて追加された ALK 陰性 NSCLC コホートに組み入れられた患者のうち 3 例が登録後のレトロスペクティブな評価によって ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC と診断されたため，これらの患者も ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者として評価した。

本 2.7.2 項に記載した A8081001 試験の薬物動態データより，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの定常状態におけるクリゾチニブの曝露量は，これまでに得られた ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における曝露量とほぼ一致した。本項で記載したクリゾチニブの薬物動態に関する情報から，今回新たにクリゾチニブの臨床薬理学的プロファイルを変更する必要はないと判断した。

1.3. 方法および解析の概観

1.3.1. 臨床試験におけるヒト生体試料分析法

クリゾチニブの薬物動態解析用ヒト血漿試料の採取

治験実施計画書に規定した各時点で，適切にラベル表示した K_2EDTA 入り採血管に薬物動態解析用血液試料（2～4 mL）を採取した。クリゾチニブの光感作性のため，試料は採血後すみやかに処理し，直射日光を避けて保存した。採血後直ちに血液試料を氷浴に入れ，その後 10 分間，4°C，約 1700 *g* で遠心分離した。血漿試料を回収し，採血から 1 時間以内に適切にラベル表示した容器に入れ，約-20°C で保存した。

ヒト血漿中クリゾチニブの分析法

薬物動態解析用ヒト血漿試料中クリゾチニブ濃度の分析は，ファイザー社の標準業務手順書に準拠してバリデートされた高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（high-performance liquid chromatography-tandem mass：HPLC-MS/MS）を用いて実施した。

本分析法の詳細は，バリデーション報告書 A8089001 に記載した。血漿試料は約-10～-30°C で保存し，クリゾチニブの安定性が検証されている 1218 日間以内に分析した。重み付き（$1/x^2$）線形最小二乗法を用いて作成したヒト血漿中クリゾチニブの検量線は，定量下限値（lower limit of quantitation：LLOQ）が 0.2 ng/mL であり，定量上限値（upper limit of quantitation：ULOQ）である 200 ng/mL まで直線性を示した。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートで採取した血漿試料の分析報告書は，A8081001 試験の治験総括報告書の別添 16.2.5.1 に添付した。本分析の分析単位間の真度については，3 種類の濃度（0.600 ng/mL，70.0 ng/mL および 150 ng/mL）ならびに希釈した濃度（1000 ng/mL）の品質管理（quality control：QC）試料を用いて相対誤差（percentage relative error：%RE）を算出することで評価した。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの試料分析における%RE は，それぞれ-3.8%～2.6%および-4.8%～3.3%の範囲であった。分析単位間の精度については，各 QC 試料濃度における定量値の変動係数（percentage coefficient of variation：%CV）を算出することで評価した。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの試料分析における%CV は，それぞれ≤7.4%および≤6.7%であった。

1.3.2. 薬物動態解析方法

A8081001 試験において，トラフ血漿中濃度（C_{trough}）は，薬物動態解析用試料採取日の朝投与前 1.2～0 時間の間（または，薬物動態解析用試料採取日の朝投与ができなかった場合は前日の夕投与後 10.8～13.2 時間の間）に採血した試料の血漿中濃度と定義した。定常状態における C_{trough}（$C_{trough,ss}$）は，PKP_$C_{trough,ss}$ 集団（1.4.2 項参照）における患者ごとの第 1 サイクルの第 15 日目

およびそれ以降に得られた評価可能なすべての C_{trough} の算術平均値と定義した。クリゾチニブの血漿中濃度，C_{trough} および $C_{trough,ss}$ は，薬物動態解析対象集団の患者について，それぞれ表に要約または図にプロットした。

1.4. 個々の試験結果の要約

1.4.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

1.4.1.1. クリゾチニブのエナンチオマー変換（報告書番号 PF-02341066 and PF-03000316_[redacted]_142832）

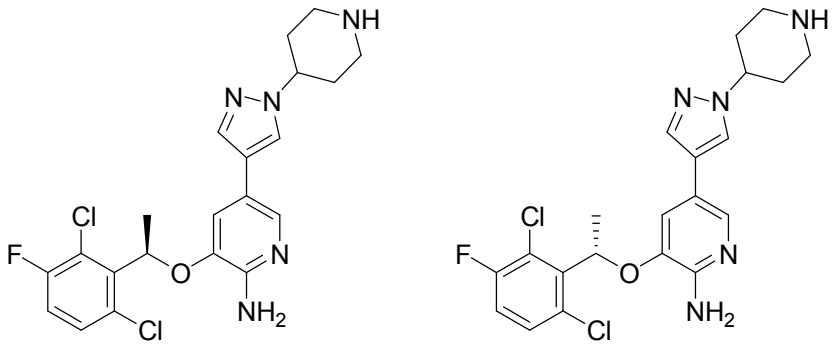
クリゾチニブは不斉炭素を 1 つ有する R 体であり，S 体である PF-03000316 の in vitro における薬理活性は，クリゾチニブと比べて非常に弱いことが明らかにされている[1]（Figure 1）。クリゾチニブから PF-03000316 への変換が起こる可能性について，in vitro で評価した。クリゾチニブ（1 µmol/L，450 ng/mL）を Dulbecco リン酸緩衝液（pH 7.4），ヒト血漿またはヒト肝細胞中で最大 240 分間インキュベートして，蛋白沈殿による除蛋白後，キラルカラムを装着した超臨界流体クロマトグラフ-タンデム質量分析法（supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry：SFC-MS/MS）を用いてクリゾチニブおよび PF-03000316 を測定した。検量線の範囲は 1 ng/mL～1000 ng/mL であり，定量限界は 1 ng/mL であった。

いずれのマトリックスにおいても，PF-03000316 濃度は検出限界未満もしくはその付近で，インキュベーションによる濃度上昇はみられず，クリゾチニブから PF-03000316 への変換は認められなかった。

なお，一般的なエナンチオマー変換のメカニズム[2,3,4]として，キラル中心に酸性のα水素を有すること，抱合体を介したキラル反転が起きやすい構造であること，ならびにキラル中心が代謝的酸化還元反応を受けやすいことなどが挙げられるが，クリゾチニブの不斉炭素はいずれの特徴も有していない。

以上のことから，ヒト生体内において R 体であるクリゾチニブから S 体である PF-03000316 への変換が起きる可能性は低いと考えられた。

Figure 1.　クリゾチニブ（R 体）と PF-03000316（S 体）の構造



crizotinib (PF-02341066)
(*R*-enantiomer)

PF-03000316
(*S*-enantiomer)

1.4.1.2. クリゾチニブによる CYP2C の誘導（報告書番号 XT[redacted]3089）

クリゾチニブが CYP2C8，CYP2C9 または CYP2C19 を誘導する可能性について，3 ロットのヒト凍結肝細胞を用いて評価した。CYP2C8，CYP2C9 および CYP2C19 の選択的基質として，それぞれ Amodiaquine（20 µmol/L），ジクロフェナク（100 µmol/L）および S-Mephenytoin（400 µmol/L）を用い，クリゾチニブ 0.01 µmol/L～6 µmol/L（4.5 ng/mL～2700 ng/mL）の濃度範囲で検討し，mRNA 発現および酵素活性を誘導の指標とした。なお，陽性対照としてリファンピシン（10 µmol/L）を用いた。

クリゾチニブは評価した 3 ロットのヒト肝細胞で，CYP2C8 の酵素活性ならびに CYP2C9 の mRNA 発現および酵素活性を誘導しなかった。CYP2C8 については，3 ロット中 1 ロットのヒト肝細胞でクリゾチニブによる濃度非依存的な mRNA 発現の誘導がみられたが，対応するロットにおいて酵素活性の誘導は認められなかった。一方，陽性対照であるリファンピシンは，CYP2C8 および CYP2C9 の mRNA 発現および酵素活性を誘導した。

CYP2C19 について，陽性対照であるリファンピシンは CYP2C19 の mRNA 発現を誘導せず，クリゾチニブによる CYP2C19 の mRNA 発現の誘導能を評価できなかったが，クリゾチニブは評価した 3 ロットのヒト肝細胞で酵素活性を誘導しなかった。一方，陽性対照であるリファンピシンは，CYP2C19 の酵素活性を誘導した。

以上のことから，クリゾチニブが CYP2C8，CYP2C9 または CYP2C19 を誘導する可能性は低いと考えられた。

1.4.1.3. クリゾチニブによる BSEP の阻害（報告書番号[redacted]_03471）

クリゾチニブが BSEP を阻害する可能性について，BSEP を発現させた昆虫（*Spodoptera frugiperda*）卵巣由来 Sf9 細胞から調製した膜小胞を用いて評価した。BSEP の選択的基質である[^{3}H]タウロコール酸（2 µmol/L）を用い，クリゾチニブ 0.03 µmol/L～31.6 µmol/L（13.5 ng/mL～14220 ng/mL）の濃度範囲で検討した。なお，阻害剤の陽性対照としてグリブリド（0.03 µmol/L～31.6 µmol/L）を用いた。

クリゾチニブによる BSEP の阻害率は，検討した最高濃度（31.6 µmol/L）で 21%であったことから，クリゾチニブによる BSEP 阻害に対する IC_{50} 値は 32 µmol/L 超であると考えられた。一方，陽性対照であるグリブリドによる BSEP 阻害に対する IC_{50} 値は 7.2 µmol/L であった。

クリゾチニブによる BSEP 阻害に対する IC_{50} 値（32 µmol/L 超）は，臨床におけるクリゾチニブの非結合型 C_{max}（54 ng/mL[a]，120 nmol/L[b]）の約 270 倍であることから，in vivo においてクリゾチニブが BSEP を阻害する可能性は低いと考えられた。

---

[a] 初回申請時（eCTD 受付番号 230228001）CTD2.7.2：A8081001 試験，第 2 サイクル第 1 日における日本人の C_{max} をヒトの非結合型分率 0.093 で補正した

[b] クリゾチニブの分子量：450.34

1.4.2. 臨床試験（A8081001 試験の ROS1 コホート）

試験標題

進行癌患者にクリゾチニブを経口投与したときの安全性，薬物動態および薬力学を検討する第 1 相試験

試験デザイン

本試験は，非盲検，単群，用量漸増，多施設，国際共同試験であり，用量漸増コホートで RP2D を検討した後，特定の分子学的特徴を有する各患者集団の拡大コホートにおいて，用量漸増コホートで決定した RP2D である 250 mg 1 日 2 回投与の薬物動態, 安全性および有効性を評価した。

本 2.7.2 項には，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの 50 例に加え，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートに組み入れられた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 3 例を含む計 53 例におけるクリゾチニブの薬物動態データ（治験総括報告書のデータカットオフ日：2014 年 11 月 30 日）が含まれる。

本試験では，28 日間を 1 サイクル（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの 3 例は 21 日間を 1 サイクル）としてクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与した。クリゾチニブの投与は，固形がんの効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートは version 1.0, ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートは version 1.1）に則った腫瘍の増悪（progression disease：PD）または全身臨床状態の悪化，許容出来ない毒性の発現，患者による同意撤回，または死亡するまで継続することとした。ただし，リスクとベネフィットの評価により，治験責任医師により投与を継続すべきと判断され，治験依頼者が承認した場合は，RECIST の定義に基づく PD と判定された後もクリゾチニブの投与を継続できることとした。

薬物動態解析用試料の採取ポイントを Table 1 に示した。

Table 1.　ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における薬物動態解析用試料の採取ポイント

A8081001 試験の改訂版	クリゾチニブの薬物動態解析用試料の採取ポイント
治験実施計画書改訂[redacted]版の IRB／EC 承認前	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートのアジア人以外の患者：第 1 および 2 サイクルの第 1 および 15 日目，ならびに第 3，4 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与前および朝投与後 2～8 時間 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートのアジア人患者：第 1 サイクルの第 1 および 15 日目，ならびに第 2 サイクルの第 1 日目の朝投与前（0 時間）および朝投与後 1，2，4，6，8，9 および 24 時間，第 2 サイクルの第 15 日目および第 3，4 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与前および朝投与後 2～8 時間 ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者：第 1，2，3 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与前，ならびに第 1，3 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与後 2～6 時間

Table 1.　ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における薬物動態解析用試料の採取ポイント

A8081001 試験の改訂版	クリゾチニブの薬物動態解析用試料の採取ポイント
治験実施計画書改訂[redacted]版の IRB／EC 承認後～治験実施計画書改訂[redacted]版の IRB／EC 承認前	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの患者：第 1 および 2 サイクルの第 1 および 15 日目，ならびに第 3，4 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与前および朝投与後 2～8 時間 ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者：第 1，2，3 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与前，ならびに第 1，3 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与後 2～6 時間（前版からの変更なし）
治験実施計画書改訂[redacted]版の IRB／EC 承認後	すべての患者：第 1，2，3 および 5 サイクルの第 1 日目の朝投与前および朝投与後 2～6 時間

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.3.2.1）Appendix 16.1.1, Appendix 16.2.1 Table 16.2.1.6.ros.
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，EC：倫理委員会，IRB：治験審査委員会，NSCLC：非小細胞肺癌

薬物動態解析対象集団

本試験では，以下の 3 つの薬物動態解析対象集団を規定した。

薬物動態解析用濃度評価可能（PKP_C）集団

PKP_C 集団には，安全性解析対象集団（A8081001 ROS1 試験総括報告書 9.7.3 項参照）のうち，クリゾチニブによる治療を受け，LLOQ を超える血漿中クリゾチニブ濃度が少なくとも一回測定された患者を含めた。

薬物動態解析用投与前（0 時間）濃度評価可能（PKP_C_{trough}）集団

PKP_C_{trough} 集団は，PKP_C 集団のうち，事前に規定した許容時間内（朝投与前 1.2～0 時間の間，または，朝投与ができなかった場合は前日の夕投与後 10.8～13.2 時間の間）に採取した投与前（0 時間）血漿中クリゾチニブ濃度が少なくとも 1 つ得られた患者を含めた。

薬物動態解析用定常状態投与前（0 時間）濃度評価可能（PKP_$C_{trough,ss}$）集団

PKP_$C_{trough,ss}$ 集団は，PKP_C_{trough} 集団のうち，第 1 サイクルの第 15 日目以降の来院時に事前に規定した許容時間内（朝投与前 1.2～0 時間の間，または，朝投与ができなかった場合は前日の夕投与後 10.8～13.2 時間の間）に採取した投与前（0 時間）血漿中クリゾチニブ濃度が少なくとも 1 つ得られており，かつ，その薬物動態解析用試料採取日の前に少なくとも 14 日間連続してクリゾチニブ 250 mg の 1 日 2 回経口投与を受けた患者を含めた。

薬物動態の結果

クリゾチニブによる治療を受け，かつ，LLOQ を超える血漿中クリゾチニブ濃度が少なくとも一回測定された PKP_C 集団には，計 53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含めた（A8081001 ROS1 試験の総括報告書 14.1 項 Table 14.1.1.3.1.1.ros 参照）。また，53 例中 46 例の患者を少なくとも 1 つの C_{trough} が得られた PKP_C_{trough} 集団に含めた。

計 46 例の PKP_C_{trough} 集団のうち 19 例が男性であり，27 例が女性であった。アジア人以外の患者は 25 例（白人 24 例，黒人 1 例）であり，アジア人の患者は 21 例（韓国人 13 例，中国人 4 例，その他 4 例）であった。年齢，身長および体重の平均値（標準偏差）は，それぞれ 53.6（13.40）歳，166.5（10.00）cm および 71.2（16.50）kg であった（A8081001 ROS1 試験の総括報告書 14.1 項 Table 14.1.1.3.1.2b.ros 参照）。

各採血時点におけるクリゾチニブの C_{trough} の算術平均値（%CV）を Table 2 に示した。クリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したとき，クリゾチニブの C_{trough} は第 15 日目までに定常状態に到達した。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの患者では，投与第 15 日から第 113 日までの期間におけるクリゾチニブの C_{trough} の算術平均値は 255～381 ng/mL であった。ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの ROS1 融合遺伝子陽性患者では，クリゾチニブの C_{trough} は治療期間でばらついており，これは各採血時点での測定値の数が限られていた（3 以下）ことが原因であると考えられた。

Table 2.　ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの C_{trough}（PKP_C_{trough} 集団）

	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート					
	第 15 日（第 1 サイクルの第 15 日目）	**第 29 日（第 2 サイクルの第 1 日目）**	**第 43 日（第 2 サイクルの第 15 日目）**	**第 57 日（第 3 サイクルの第 1 日目）**	**第 85 日（第 4 サイクルの第 1 日目）**	**第 113 日（第 5 サイクルの第 1 日目）**
N	22	29	22	25	23	22
C_{trough}, ng/mL[a]	334.4 (55)	318.0 (52)	317.4 (54)	380.9 (45)	255.1 (52)	329.9 (51)
	ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート					
	第 22 日（第 2 サイクルの第 1 日目）		**第 43 日（第 3 サイクルの第 1 日目）**		**第 85 日（第 5 サイクルの第 1 日目）**	
N	1		3		2	
C_{trough}, ng/mL[a]	326.0 (NC)		168.9 (99)		5.28, 253[b]	

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.3.2.1）Table 14.4.3.1.1a.ros.
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，C_{trough}：トラフ血漿中濃度，%CV：パーセントで表した変動係数，N：薬物動態解析用試料採取日の朝投与前 1.2～0 時間の間（または，薬物動態解析用試料採取日の朝投与ができなかった場合は前日の夕投与後 10.8～13.2 時間の間）に採取した濃度測定値の数，NC：定量下限を超える測定値が 3 つ未満の場合は計算せず，NSCLC：非小細胞肺癌，PKP_C_{trough}：薬物動態解析用投与前（0 時間）濃度評価可能集団
a.　算術平均値（%CV）
b.　N = 2 のため個別値を示した

計 46 例の PKP_C_{trough} 集団のうち 43 例を PKP_$C_{trough,ss}$ 集団に含めた（A8081001 ROS1 試験の総括報告書 14.1 項 Table 14.1.1.3.1.1.ros 参照）。PKP_$C_{trough,ss}$ 集団の人口統計学的特性の要約を Table 3 に示した。

Table 3.　人口統計学的特性の要約（PKP_$C_{trough,ss}$集団）

	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 (N = 43)
性別，n (%)	
男性	19 (44.2)
女性	24 (55.8)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	54.3 (13.20)
中央値（範囲）	54.0 (25.0-81.0)
人種，n (%)	
白人	23 (53.5)
黒人	1 (2.3)
アジア人	19 (44.2)
日本人	0
韓国人	13 (30.2)
中国人	3 (7.0)
その他	3 (7.0)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	72.1 (16.60)
中央値（範囲）	70.1 (48.0-106.3)
肥満指数（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	25.8 (5.10)
中央値（範囲）	25.0 (18.7-42.7)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.3.2.1）Table 14.1.1.3.1.2c.ros.
NSCLC：非小細胞肺癌，PKP_$C_{trough,ss}$：薬物動態解析用定常状態投与前（0 時間）濃度評価可能集団

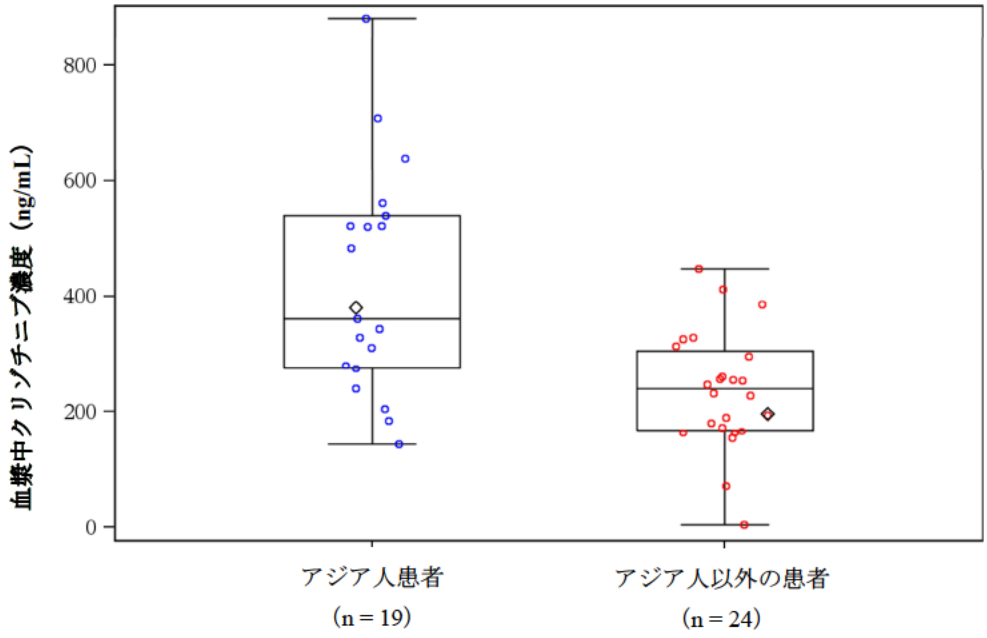
PKP_$C_{trough,ss}$集団全体の$C_{trough,ss}$の幾何平均値は263 ng/mLであり，%CVは55%であった（Table 4）。Figure 2 に示したように，アジア人患者における$C_{trough,ss}$はアジア人以外の患者よりも概して高かった。

Table 4.　ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$（PKP_$C_{trough,ss}$集団）

	ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者		
	アジア人患者 (N = 19)	アジア人以外の患者 (N = 24)	全体 (N = 43)
$C_{trough,ss}$, ng/mL			
幾何平均値（%CV）	380.3 (46)	195.9 (43)	262.6 (55)
中央値（範囲）	362.0 (142-880)	239.1 (4.77-448)	275.0 (4.77-880)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.3.2.1）Table 14.4.3.1.4a.ros, 14.4.3.1.4c.ros.
$C_{trough,ss}$：定常状態におけるトラフ血漿中濃度，%CV：パーセントで表した変動係数，NSCLC：非小細胞肺癌，PKP_$C_{trough,ss}$：薬物動態解析用定常状態投与前（0 時間）濃度評価可能集団

Figure 2.　アジア人およびアジア人以外の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の比較（PKP_$C_{trough,ss}$ 集団）



箱ひげ図の説明：
長方形の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，長方形の中の線は中央値，長方形の下側の辺から伸びる線の先端は「第 1 四分位数-1.5×四分位範囲」，長方形の上側の辺から伸びる線の先端は「第 3 四分位数+1.5×四分位範囲」，ひし形は幾何平均値，円は個別値
$C_{trough,ss}$：定常状態におけるトラフ血漿中濃度，NSCLC：非小細胞肺癌，PKP_$C_{trough,ss}$：薬物動態解析用定常状態投与前（0 時間）濃度評価可能集団

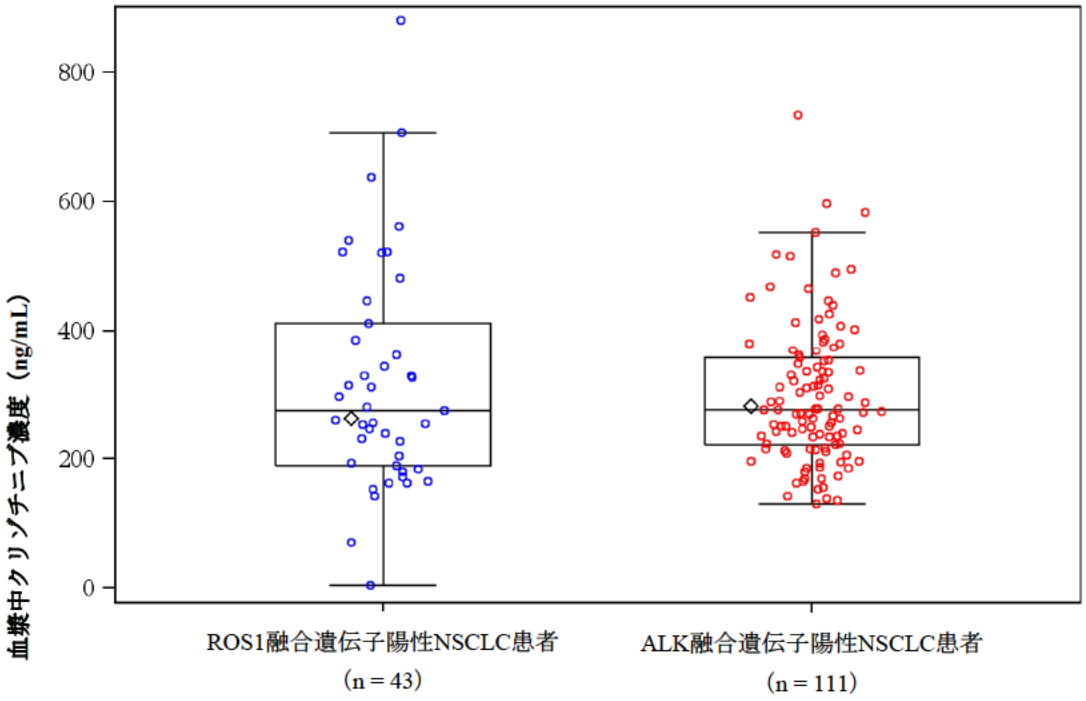
薬物動態の結論

- ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したとき，クリゾチニブの C_{trough} は第 15 日目までに定常状態に到達した。
- ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における $C_{trough,ss}$ の幾何平均値は 263 ng/mL であり，%CV は 55%であった。
- アジア人患者における $C_{trough,ss}$ はアジア人以外の患者よりも概して高かった。

1.5. 全試験を通しての結果の比較と考察

A8081001 試験において，クリゾチニブを投与した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と別コホートでクリゾチニブを投与した ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のクリゾチニブ $C_{trough,ss}$ を比較した結果，両集団で得られた $C_{trough,ss}$ の分布は同様であった（Figure 3）。したがって，クリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を経口反復投与したとき，クリゾチニブの曝露量は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で同程度であることが示唆された。

Figure 3.　ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者および ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の比較（A8081001 試験）



箱ひげ図の説明：
長方形の下側の辺は第 1 四分位数，上側の辺は第 3 四分位数，長方形の中の線は中央値，長方形の下側の辺から伸びる線の先端は「第 1 四分位数-1.5×四分位範囲」，長方形の上側の辺から伸びる線の先端は「第 3 四分位数+1.5×四分位範囲」，ひし形は幾何平均値，円は個別値
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，$C_{trough,ss}$：定常状態におけるトラフ血漿中濃度，NSCLC：非小細胞肺癌

1.6. 全体の要約および結論

本 2.7.2 項に記載したクリゾチニブの in vitro 試験および臨床試験の成績より，クリゾチニブを経口投与したときの薬物動態的特徴として以下のことが明らかとなった。

- ヒト生体内において，クリゾチニブから PF-03000316 への変換が起きる可能性は低いと考えられた。
- クリゾチニブが CYP2C8，CYP2C9 または CYP2C19 を誘導することにより，それらの基質となる併用薬の血漿中濃度を低下させる可能性は低いと考えられた。
- クリゾチニブが BSEP を阻害することにより，それらの基質となる併用薬の血漿中濃度を上昇させる可能性は低いと考えられた。

- ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回を反復経口投与したとき，クリゾチニブの曝露量は，これまでに得られている ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの曝露量と同程度であった。

- 本項で記載したクリゾチニブの追加の薬物動態情報より，クリゾチニブの臨床薬理学的プロファイルを変更する必要はないと判断した。

1.7. 特別な試験

該当なし

1.8. 付録

該当なし

1.9. 参考文献

[1] Cui JJ, Tran-Dubé M, Shen H, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). J Med Chem. 2011;54(18):6342-63.

[2] Davies NM. Chiral inversion. In: Reddy IK, Mehvar R, editors. Chirality in Drug Design and Development. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc. 2004; p. 351-92.

[3] Wsól V, Skálová L, Szotáková B. Chiral inversion of drugs: Coincidence or principle? Curr Drug Metab. 2004;5(6):517-33.

[4] Brocks DR. Drug disposition in three dimensions: an update on stereoselectivity in pharmacokinetics. Biopharm Drug Dispos. 2006;27(8):387-406.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 7
1.1. 背景 7
1.2. 臨床的有効性の主張に用いた試験の概観 9
1.2.1. 試験デザイン 10
1.2.1.1. OO12-01 試験 10
1.2.1.2. A8081001 試験 11
1.2.2. 有効性の評価 12
1.2.2.1. 有効性の評価項目 12
1.2.2.2. 解析対象集団 13
1.2.2.3. 統計解析 14
1.2.2.4. その他 16
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1. OO12-01 試験 17
2.2. A8081001 試験 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1. 試験対象集団 19
3.1.1. 患者の内訳 19
3.1.1.1. OO12-01 試験 19
3.1.1.2. A8081001 試験 20
3.1.2. 人口統計学的特性 21
3.1.2.1. OO12-01 試験 21
3.1.2.2. A8081001 試験 22
3.1.3. 疾患特性および前治療 23
3.1.3.1. OO12-01 試験 23
3.1.3.2. A8081001 試験 24
3.1.4. 診断マーカー 25
3.1.4.1. OO12-01 試験 25
3.1.4.2. A8081001 試験 25

3.1.5. クリゾチニブへの曝露 25
3.1.5.1. OO12-01 試験 25
3.1.5.2. A8081001 試験 26
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 27
3.2.1. 奏効率（ORR）および病勢コントロール率（DCR） 27
3.2.1.1. OO12-01 試験 27
3.2.1.2. A8081001 試験 30
3.2.2. 奏効までの期間（TTR）と奏効期間（DR） 33
3.2.2.1. OO12-01 試験 33
3.2.2.2. A8081001 試験 34
3.2.3. 無増悪生存期間（PFS） 35
3.2.3.1. OO12-01 試験 35
3.2.3.2. A8081001 試験 37
3.2.4. 無増悪期間（TTP） 39
3.2.4.1. OO12-01 試験 39
3.2.4.2. A8081001 試験 39
3.2.5. 全生存期間（OS） 39
3.2.5.1. OO12-01 試験 39
3.2.5.2. A8081001 試験 40
3.2.6. 患者報告アウトカム 42
3.2.6.1. OO12-01 試験 42
3.2.6.2. A8081001 試験 43
3.2.7. ROS1 遺伝子変異種類別の臨床効果 43
3.2.8. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の自然経過，レトロスペクティブ／プロスペクティブ解析の結果および ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の標準治療による臨床転帰 43
3.3. 部分集団における結果の比較 48
3.3.1. ベースライン特性別の奏効率（ORR） 48
3.3.2. ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合別の奏効率（ORR） 49
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 50
4.1. 250 mg BID 投与時の有効性 50
4.2. 250 mg BID 投与時の安全性 51
4.3. 250 mg BID 投与時の薬物動態 51

5. 効果の持続，耐薬性 51
6. まとめ 52
7. 参考文献 54

LIST OF TABLES

Table 1. ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者を対象としたクリゾチニブの有効性評価に用いた試験 9
Table 2. 有効性評価項目 12
Table 3. 有効性解析の要約：OO12-01 試験および A8081001 試験 15
Table 4. IRR および医師判定[a]に基づく腫瘍評価の解析上の位置付け：OO12-01 試験および A8081001 試験 16
Table 5. 患者の内訳：OO12-01 試験（登録例） 20
Table 6. 患者の内訳：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団） 21
Table 7. ベースライン時の人口統計学的特性：OO12-01 試験（SA 集団） 22
Table 8. ベースライン時の人口統計学的特性：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団） 23
Table 9. NSCLC の特性および前治療歴：OO12-01 試験（SA 集団） 24
Table 10. NSCLC の特性および前治療歴：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団） 25
Table 11. クリゾチニブへの曝露状況：OO12-01 試験（SA 集団） 26
Table 12. クリゾチニブへの曝露状況：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団） 27
Table 13. IRR に基づく最良総合効果：OO12-01 試験（RE 集団） 28
Table 14. 前治療レジメン数別の IRR に基づく奏効率（ORR）：OO12-01 試験（RE 集団） 29
Table 15. 医師判定に基づく最良総合効果:A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団） 31
Table 16. IRR に基づく奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）：OO12-01 試験（RE 集団，奏効例のみ） 34
Table 17. 医師判定に基づく奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団，奏効例のみ） 35
Table 18. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）：OO12-01 試験（SA 集団） 36
Table 19. 前治療レジメン数別の IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）（月）：OO12-01 試験（RE 集団） 37

Table 20. 医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）.....38
Table 21. 全生存期間（OS）：OO12-01 試験（SA 集団）.....40
Table 22. 全生存期間（OS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）.....41
Table 23. 全生存期間への ROS1 融合遺伝子（陽性／陰性）の効果.....45
Table 24. 転移性 NSCLC に対する前治療の奏効率（ORR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）.....47
Table 25. ベースライン特性別にみた IRR に基づく奏効率（ORR）：OO12-01 試験（RE 集団）.....48
Table 26. ベースライン特性別にみた医師判定に基づく奏効率（ORR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）.....49

LIST OF FIGURES

Figure 1. IRR に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：OO12-01 試験（RE 集団）.....29
Figure 2. 医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団；51 例*）.....32
Figure 3. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（RE 集団）.....36
Figure 4. 医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）.....38
Figure 5. 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（SA 集団）.....40
Figure 6. 全生存期間（OS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）.....41
Figure 7. ROS1 融合遺伝子陽性率と医師判定に基づく最良総合効果の箱ひげ図：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）.....50

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
BID	twice daily：1 日 2 回
BOR	best overall response：最良総合効果
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval：信頼区間
CR	complete response：完全奏効
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影法
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DR	duration of response：奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4：微小管会合タンパク
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU	European Union：欧州連合
EUROS1	European Study of ROS1 Patients
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HGFR	hepatocyte growth factor receptor：肝細胞増殖因子受容体
IHC	immunohistochemistry：免疫組織染色法
IRR	Independent radiology review：独立画像評価機関による評価
MGH	Massachusetts General Hospital：マサチューセッツ総合病院
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴影像法
NGS	next-generation sequencing：次世代シーケンシング
NPM	nucleophosmin：ヌクレオフォスミン
NR	not reached：未到達
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：腫瘍の増悪
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PR	partial response：部分奏効
QLQ	quality of life questionnaire：QOL 質問票
QOL	quality of life：生活の質
RE	response-evaluable (population)：有効性評価対象（集団）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの効果判定規準
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
RON	Recepteur d'Origine Nantais
ROS1	c-ros oncogene 1：c-ros 癌遺伝子
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SA	safety analysis (population)：安全性解析対象（集団）
SD	stable disease：安定

TK	tyrosine kinase：チロシンキナーゼ
TTP	time to progression：無増悪期間
TTR	time to tumor response：奏効までの期間

1. 背景および概観

1.1. 背景

進行非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）は多くの臨床症状を伴う難治性の疾患であるため，肺癌のドライバー遺伝子を標的とするなどの新規作用機序を有するより安全で効果の高い薬剤の開発が必要とされている。近年，オンコロジー領域で治療上のパラダイムシフトが生じており，エルロチニブなどの活性型変異や別のシグナル伝達経路の活性化を引き起こす忍容性の高い発がんキナーゼ阻害薬の投与により，高い臨床効果が得られている。

クリゾチニブは，未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK），c-Met/肝細胞増殖因子受容体（hepatocyte growth factor receptor : HGFR），c-ros 癌遺伝子（c-ros oncogene 1 : ROS1）および Recepteur d'Origine Nantais（RON）の受容体チロシンキナーゼ（tyrosine kinase：TK）に対する低分子阻害剤である。In vitro において，クリゾチニブは ALK，ROS1 および c-Met のキナーゼ活性を濃度依存的に阻害し，細胞を用いた試験では，リン酸化およびキナーゼ依存的なシグナル伝達を阻害した。クリゾチニブは，ALK 融合遺伝子［echinoderm microtubule-associated protein-like 4（EML4）-ALK および nucleophosmin（NPM）-ALK を含む］または ROS1 融合遺伝子が陽性，あるいは ALK または c-Met 受容体 TK（HGFR）［Met］遺伝子座の増幅が陽性である腫瘍細胞株に対して選択的かつ強力な増殖阻害活性を示し，アポトーシスを誘導した。これらの非臨床試験結果から，腫瘍の分子的特徴を基に選択された患者集団を対象にクリゾチニブの有効性を検討するための臨床試験を実施した［初回申請時 CTD（eCTD 受付番号 230228001）2.4.2.2 項および CTD 2.4.2.2 項］。

2011 年 8 月には，米国にて，進行中の単群臨床試験である国際共同第 2 相試験（A8081005 試験）および外国第 1 相試験（A8081001 試験，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）の結果に基づき，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）承認の検査法で検出された ALK 陽性の局所進行または転移性 NSCLC 患者の治療薬として迅速承認を得た。本邦では，米国と同様の臨床データパッケージを用いて 2011 年 3 月 31 日に初回申請を行い，ALK 融合遺伝子陽性の局所進行または転移性 NSCLC 患者の治療薬として 2012 年 3 月 30 日に承認を得た。その後今日までに，クリゾチニブは米国，欧州連合（European Union：EU）および日本をはじめとする 85 ヵ国を超える国々で，ALK 陽性の進行 NSCLC 患者に対する治療薬として，通常承認または条件付き承認を取得している。

無作為化第 3 相試験である A8081007 試験では，前治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者において，クリゾチニブが標準的単剤化学療法よりも優れていることが示され，クリゾチニブのベネフィット・リスク プロファイルが良好であることが確認された[1]。すなわち，無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）の有意な延長（中央値：クリゾチニブ群 7.7 ヵ月，化学療法群 3.0 ヵ月，ハザード比：0.487，その 95%信頼区間：0.37，0.64，片側 p 値<0.0001）と高い奏効率（objective response rate：ORR）（クリゾチニブ群 65%，化学療法群 20%，両側 p 値<0.0001）が示され，米国での通常承認（2013 年 11 月 20 日）への移行や，日本を含む各国で添付文書改訂が行われた。

無作為化第 3 相試験である A8081014 試験では，未治療の ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者において，クリゾチニブが標準的併用化学療法よりも優れていることが示され，クリゾチニブのベネフィット・リスク プロファイルが良好であることが確認された[2]。すなわち，PFS の有意

な延長（中央値：クリゾチニブ群 10.9 ヵ月，化学療法群 7.0 ヵ月，ハザード比：0.454，その 95%信頼区間：0.35，0.60，片側 p 値<0.0001）と高い ORR（クリゾチニブ群 74%，化学療法群 45%，両側 p 値<0.0001）が示され，未治療の ALK 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 成人患者に対する治療薬として，スイスおよび EU で適応が拡大された（承認日：それぞれ 2015 年 9 月 7 日および 2015 年 11 月 23 日）。また，本邦においても添付文書の改訂を実施した。

さらに，米国および EU において，ROS1 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC への適応拡大を目的とした承認申請を行った。米国では 2016 年 3 月 11 日に，ROS1 陽性の転移性 NSCLC 患者に対する治療薬として承認を取得した。EU では，ROS1 陽性進行 NSCLC 成人患者に対する治療薬の承認について，2016 年 7 月に Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）から前向きな見解が得られている。

エルロチニブ，ゲフィチニブおよびアファチニブによる上皮成長因子受容体（EGFR）変異陽性 NSCLC の治療，ならびにクリゾチニブ，アレクチニブおよびセリチニブによる ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療で確立された概念と同様に，ROS1 遺伝子再構成によって新たに定義される NSCLC の部分集団にも，標的特異的な治療が有用であると考えられる。ROS1 遺伝子は ALK に関係するオーファン受容体 TK および白血球受容体 TK をコードする遺伝子であり，インスリン受容体ファミリーに属する[3]。ROS1 はトリ肉腫リボ核酸（ribonucleic acid：RNA）腫瘍ウイルスのがん遺伝子産物として最初に発見され，NSCLC，胆管癌，胃癌，卵巣癌および多形性神経膠芽細胞腫をはじめとするさまざまなヒトの癌で確認されており，染色体再構成によって活性化される[4,5,6,7,8,9,10,11]。ROS1 の染色体再構成では 12 種類のパートナー遺伝子が知られており，ROS1 の全 TK ドメインとパートナー遺伝子の一部が融合する[12]。ここで生じた ROS1 融合キナーゼが恒常的に活性化し，細胞形質転換を引き起こす。

NSCLC 患者の約 1%～2%に ROS1 遺伝子の再構成が認められる[13,14]。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と同様に，一般的な肺癌患者と比べて若く，非喫煙者で，組織学的に腺癌という傾向がある[13,14]。同一腫瘍内に ALK 遺伝子の再構成および ROS1 遺伝子の再構成が同時に生じることはほとんどなく，それぞれが NSCLC の独立した部分集団であると考えられる[14]。蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization：FISH）法，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction：RT-PCR）法および次世代シーケンシング（next-generation sequencing：NGS）をはじめとする数種類の検査プラットフォーム（方法）によって，遺伝子再構成を直接確認することができる。

複数の非臨床試験により，クリゾチニブが ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に有効であることが示唆されている。ALK および ROS1 のアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate：ATP）結合領域を含むキナーゼドメインの 77%のアミノ酸が同一であり，クリゾチニブは相同性の高い ALK および ROS1 に対し高い親和性を有する[15]。細胞株を用いて実施した異なるキナーゼを標的とした自己リン酸化抑制試験において，クリゾチニブは ALK および ROS1 に感受性を有し，50%最大阻害濃度は 40～60 nM であった[16]。さらに，クリゾチニブは ROS1 融合を発現する細胞株において ROS1 のシグナル伝達および細胞の生存を強力に抑制した[17,18,19]。これらの非臨床結果に基づき，臨床で検討が開始され，症例報告がなされるようになった。現在までに，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対してクリゾチニブを投与することにより，高い抗腫瘍効果が得られたという症例報告がある[18,20]。

1.2. 臨床的有効性の主張に用いた試験の概観

ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するクリゾチニブの有効性は，現在継続中の国際共同試験 2 試験（OO12-01 試験および A8081001 試験）より評価し，本 2.7.3 項ではこれら 2 試験から得られた有効性の結果を示した。両試験ともに，患者にはクリゾチニブ 250 mg を 1 日 2 回（BID），連日経口投与した。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を Table 1 に示した。

OO12-01 試験は ROS1 遺伝子座に転座または逆位を有する ALK 融合遺伝子陰性（以降，ROS1 融合遺伝子陽性）の進行 NSCLC の東アジア人患者を対象としたクリゾチニブの有効性および安全性を評価する非盲検第 2 相試験であり，中国，韓国，台湾，日本に組み入れられた 127 例の患者の成績を示した。本試験のデータカットオフ日は 2015 年 7 月 30 日である。

A8081001 試験は白血病を除く進行癌患者を対象にクリゾチニブの安全性，薬物動態，薬力学および抗腫瘍効果を検討する非盲検試験であり，クリゾチニブの第 2 相試験推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）を決定する用量漸増コホートと，決定した RP2D を特定の分子学的特徴を有する患者に投与して評価する RP2D コホートを設定した。RP2D コホートには ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに加えて，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートも追加した。本申請資料では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの 50 例（予備結果を New England Journal of Medicine に掲載[21]）と ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの 3 例（登録後に ROS1 融合遺伝子陽性と判明）からなる計 53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の成績を示した。本試験のデータカットオフ日は 2014 年 11 月 30 日である。当該時点で ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートへの組み入れは完了していた。

Table 1. ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC 患者を対象としたクリゾチニブの有効性評価に用いた試験

試験 No.（CTD No.）	実施国：施設数（実施時期）	試験デザイン	投与量	投与期間（中央値）	投与例数［有効性評価例数］
OO12-01[a] (5.3.5.2.1)	中国，韓国，台湾，日本：37 施設（2013 年 9 月～継続中）	第 2 相，非盲検，単群	250 mg BID	34.0 週 (範囲：0.6～94.0)	127 [127]
A8081001[b] (5.3.5.2.2)	韓国，オーストラリア，米国：8 施設（2010 年 10 月 [c]～継続中）	第 1 相，非盲検，単群	250 mg BID	23.2 ヵ月 (95% CI：15.0, NR)	53 [53][d]

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1，A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，NR：未到達
a. データカットオフ日（2015 年 7 月 30 日）
b. データカットオフ日（2014 年 11 月 30 日）
c. 最初の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の登録日
d. 本申請資料では ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の結果のみを示した。

OO12-01 試験総括報告書および A8081001 ROS1 試験総括報告書は，それぞれ CTD 5.3.5.2.1 および CTD 5.3.5.2.2 に添付した。

1.2.1. 試験デザイン

1.2.1.1. OO12-01 試験

本試験は，ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC の東アジア人患者を対象とした，国際共同，非盲検，多施設，単群，第 2 相試験である。東アジア人患者に対するクリゾチニブの有効性および安全性を評価するために計画され，中国，韓国，台湾，日本の 4 ヵ国にて実施中である。

本試験の目的を以下に示す。

1. ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC の東アジア人患者にクリゾチニブを単剤経口投与して，奏効率（ORR）の評価から抗腫瘍効果を評価する。

2. 奏効期間（duration of response：DR），奏効までの期間（time to tumor response：TTR），第 8 週時点の病勢コントロール率（disease control rate：DCR），PFS，および全生存期間（overall survival：OS）を含む臨床的有効性の副次評価項目を評価する。

3. クリゾチニブの安全性および忍容性を評価する。

4. 患者報告による肺癌／治験薬投与に関連する症状，身体機能，および全般的な生活の質（quality of life：QOL）を評価する。

18 歳以上の患者（性別は問わない）を対象とし，組織学的または細胞学的に局所進行または転移性 NSCLC と診断され，進行期に全身治療を一度も受けたことのない患者または過去に受けた全身治療が 3 レジメン以下の患者を適格とした。また，米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス（Eastern Cooperative Oncology Group performance status：ECOG PS）が 0 または 1 であることとし，脳転移のある患者では神経学的に安定していることを条件とした。なお，ROS1 遺伝子再構成の状態は，中央検査機関にて Amoy RT-PCR 法を用いて確認した。

さらに，固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST）（第 1.1 版）による評価が可能で，過去に一度も放射線照射を受けたことがない腫瘍病変が 1 つ以上あることを組み入れの条件とした。

すべての患者に開始用量 250 mg BID でクリゾチニブを連日経口投与した。投与サイクルは 28 日とした。RECIST（第 1.1 版）で規定される腫瘍の増悪であると，独立画像評価機関により評価（independent radiology review：IRR）された場合でも，治験責任医師が臨床上の効果が得られていると判断した場合は，クリゾチニブの投与継続を許可した。

ベースライン（スクリーニング）時の腫瘍評価には，脳，胸部，腹部，骨盤部のコンピュータ断層撮影法（computed tomography：CT）または磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）による検査の実施を含めた。ベースライン時に脳転移が認められた場合は，以降の腫瘍評価に脳を含めることとしたが，脳転移が認められなかった場合は，臨床上必要とされるときのみに脳の再検査を実施した。骨の画像検査はスクリーニング時の実施を必須としたが，ベースライン時に骨転移が認められた場合は，12 週間ごとに骨の画像検査を反復的に行い，ベースライン時に骨転移が認められない場合には，新たに骨転移が疑われたときのみ骨の画像検査を行うこととした。骨転移を有する患者の奏効を確定する際も骨の画像検査を実施した。試験期間中の腫瘍評価は 8 週間ごと（骨の画像検査は 12 週間ごと）に実施し，第 8 サイクル以降は，IRR による画像検査

で腫瘍の増悪が認められるか，または患者がクリゾチニブ投与を中止するかのいずれか遅い方まで，クリゾチニブ初回投与から 12 週間ごとに実施した。奏効［部分奏効（partial respose：PR）または完全奏効（complete response：CR）］は，最初に効果が認められてから少なくとも 4 週間後に確定するものとした。

抗腫瘍効果の判定は，RECIST 第 1.1 版に従った腫瘍評価に基づき行った。IRR により腫瘍の増悪が確定するまで，または治験依頼者の書面による通知があるまで，すべての画像を独立画像評価機関に送付することとした。

本試験の詳細な説明は OO12-01 試験総括報告書 9 章に提示した。

1.2.1.2. A8081001 試験

A8081001 試験は白血病を除く進行癌患者を対象にクリゾチニブの安全性，薬物動態，薬力学および抗腫瘍効果を検討する非盲検試験であり，現在も実施中である。本試験には用量漸増コホートと，特定の分子学的特徴（ALK 融合遺伝子陽性，ROS1 融合遺伝子陽性，ALK 融合遺伝子陰性）を有する NSCLC 患者に RP2D を投与して評価する RP2D コホートを設定した。

本試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に関する目的を以下に示す。

1. クリゾチニブの安全性プロファイルを明らかにする。
2. クリゾチニブの抗腫瘍効果を検討する。
3. 経口投与時のクリゾチニブの薬物動態プロファイルを明らかにする。

CD74-ROS1 および SCL34A2-ROS1 といった融合遺伝子（ただしこれらに限らない）が認められる ROS1 遺伝子の染色体転座陽性であり，組織学的に NSCLC と確認された，18 歳以上の患者（性別は問わない）を ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの適格患者とした。ROS1 遺伝子再構成の検査は，マサチューセッツ総合病院（Massachusetts General Hospital：MGH）では FISH 法にて，各地域の検査施設では，FISH 法または RT-PCR 法にて実施した。ROS1 FISH 検査では，評価可能な核 50 個を計数して，核の 15%未満（7 個以下）が遺伝子再構成陽性であればその組織試料は陰性とし，核の 15%以上（8 個以上）が遺伝子再構成陽性であればその組織試料は陽性とした。評価可能な核を 50 個超計数した場合には，核の 15%以上が遺伝子再構成陽性であれば試料を陽性に分類した（ROS1 FISH Validation Report）。ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの適格性は，Vysis ALK Break Apart FISH 診断キット（Abbott Molecular 社）を用いた中央検査機関で ALK 融合遺伝子陰性と判定されることとした。

さらに，RECIST（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートについては第 1.0 版，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートについては第 1.1 版）に従って，全例とも測定可能病変が少なくとも 1 つあることを条件とした。なお，治験実施計画書では治験依頼者が承認した場合には測定不能病変のみを有する患者の組み入れが可能であったが，実際は 1 例も登録されなかった。

すべての患者に開始用量 250 mg BID でクリゾチニブを連日経口投与した。投与サイクルは ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートが 28 日，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートが 21 日であっ

た。治験責任医師が臨床上のベネフィットがあると判断した場合，治験依頼者の合意のもとにクリゾチニブの投与継続を許可した。

ベースライン（スクリーニング）時の腫瘍評価では，胸部，腹部および骨盤部の CT 画像検査または MRI 画像検査を実施して，脳および骨の腫瘍が疑われる場合には脳スキャンおよび骨スキャンを実施した。その後の検査は，新たな腫瘍が疑われる部位を除き，腫瘍病変が確認されている部位だけを評価した。腫瘍評価は 2 サイクルに 1 回（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 8 週間に 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 6 週間に 1 回）または腫瘍の増悪が疑われた場合および投与終了時に実施した。奏効（PR または CR）は，最初に効果が認められてから少なくとも 4 週間後に確定するものとした。15 サイクルを完了した患者では，腫瘍評価の頻度を 4 サイクルに 1 回（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 16 週間に 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 12 週間に 1 回）とした。その後，24 サイクル（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 35 サイクル）を完了した患者について，腫瘍評価の頻度を 24 週間に 1 回（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 6 サイクルに 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 8 サイクルに 1 回）にすることを許可した。

抗腫瘍効果の判定は，RECIST（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートについては第 1.0 版，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートについては第 1.1 版）に従った腫瘍評価に基づき実施した。

また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート患者の入手可能な全ての画像を，IRR にてレトロスペクティブに判定した。ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの 3 例については，RECIST のバージョンと投与サイクルの長さが異なったため，IRR は実施しなかった。

本試験の詳細な説明は A8081001 ROS1 試験総括報告書 9 章に提示した。

1.2.2. 有効性の評価

本項では，解析対象集団，有効性の評価項目および ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とするクリゾチニブの抗腫瘍効果の評価に用いた統計解析方法を要約した。詳細は各試験の総括報告書 9.5 項および 9.7 項に記載した。

1.2.2.1. 有効性の評価項目

OO12-01 試験および A8081001 試験の有効性評価項目を Table 2 に示した。

Table 2.　有効性評価項目

試験 No.	有効性評価項目
OO12-01	奏効率（ORR），奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR），第 8 週での病勢コントロール率（DCR），無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）
A8081001	奏効率（ORR），奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR），第 8 週および第 16 週での病勢コントロール率（DCR），無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP），全生存期間（OS）

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1，　A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）

- ORR : OO12-01 試験では RECIST 第 1.1 版，A8081001 試験では RECIST 第 1.0 版（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）または RECIST 第 1.1 版（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）に基づいて最良総合効果（best overall reponse : BOR）を判定し，CR または PR が確定された患者の割合と定義し，有効性評価対象

（response-evaluable：RE）集団について求めた。確定奏効とは，最初に奏効が認められてから少なくとも 4 週間経過した時点で再度実施した画像検査で奏効が持続していた場合とした。

- TTR：初回投与日から奏効（後に確定する CR または PR）が最初に観察されるまでの期間（OO12-01 試験：月，A8081001 試験：週）と定義し，RE 集団において奏効が確定された患者のみを対象に算出した。

- DR：奏効（後に確定する CR または PR）が最初に観察された日から腫瘍の増悪が最初に確認された日またはあらゆる原因による試験期間中の死亡日のいずれか早い方までの期間（月）と定義し，RE 集団において奏効が確定された患者のみを対象に算出した。

- 第 8 週および第 16 週時点の DCR：RECIST 第 1.0 版または RECIST 第 1.1 版に基づいて，確定 CR，確定 PR または安定（stable disease：SD）が得られた患者の割合と定義し，RE 集団を対象に第 8 週および第 16 週時点で求めた。

- PFS：初回投与日から腫瘍の増悪が最初に確認された日またはあらゆる原因による試験期間中の死亡日のいずれか早い方までの期間（月）と定義した。

  – 6 ヵ月無増悪生存率：初回投与日から 6 ヵ月後の時点で無増悪生存している確率と定義した。

- 無増悪期間（time to progression：TTP）（A8081001 試験のみ）：初回投与日から腫瘍の増悪が最初に確認された日までの期間（月）と定義した。

  – クリゾチニブ投与開始前の最終治療による TTP：クリゾチニブ投与開始前に実施していた転移性 NSCLC に対する直前の抗腫瘍治療レジメンの初回投与日からこのレジメンによる腫瘍の増悪日までの期間（月）と定義した。

- OS：初回投与日からあらゆる原因による死亡日までの期間（月）と定義した。

  – 6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率：初回投与日から 6 ヵ月後および 12 ヵ月後の時点で生存している確率と定義した。

1.2.2.2. 解析対象集団

OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における有効性評価の解析対象集団を以下に定義した。

安全性解析対象（safety analysis：SA）集団：

クリゾチニブを少なくとも 1 回投与したすべての登録患者とした。患者背景, PFS, TTP（A8081001 試験のみ），OS および安全性の主要解析対象集団は SA 集団とした。

有効性評価対象（response-evaluable：RE）集団：

SA 集団のうち，ベースライン時に適切な腫瘍評価がある患者で，かつ以下のいずれかに該当する患者を RE 集団とした：

1）クリゾチニブ初回投与から 6 週間以上経過した時点で腫瘍評価が少なくとも 1 回実施された患者

2）試験を中止したか，試験期間中に腫瘍の増悪を認めたか死亡した患者

ORR，TTR，DR および DCR の評価の主要解析対象集団は RE 集団とした。

患者報告アウトカム評価対象集団（OO12-01 試験のみ）：

SA 集団のうち，患者報告アウトカムの評価がベースライン時およびクリゾチニブ投与後に少なくとも 1 回行われた患者とした。

1.2.2.3. 統計解析

1.2.2.3.1. 症例数の設定

OO12-01 試験では, 30%の ORR を臨床的に有意な閾値と考えた。この試験で得られた ORR の 95%信頼区間（両側）の下限がこの閾値より大きいときに，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの有効性が示されたと考えた。真の ORR が 50%とすると，この閾値に基づいて有効性を示すことのできる統計的検出力は，評価可能例が 100 例のときに 98.2%である。この試験で，中国，日本，韓国，台湾の東アジア諸国より 100 例の評価可能例を得るためには，110 例の登録が必要と予測された。

A8081001 試験では，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの抗腫瘍効果を評価するため, 当初, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに約 30 例を組み入れる計画であった。1 段階デザインで，有意水準片側 5%，対立仮説を ORR 30%と設定すると，クリゾチニブの ORR が 10%であるという帰無仮説を 85%以上の検出力で検定するためには，評価可能例として 27 例が必要とされた。評価可能な 27 例のうち 6 例以上に奏効が認められれば，この帰無仮説は棄却される。10%の患者で抗腫瘍効果が評価できない可能性があることを考慮し，30 例の組み入れが必要とされた。

2012 年 4 月 19 日時点で，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの評価可能例 14 例中，確定奏効（CR，PR）が 8 例に認められた。この確定奏効例数に基づき，帰無仮説は棄却された。治験実施計画書第 20 版では，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における抗腫瘍効果について頑健性の高い推定を行うことができるよう，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの症例数を 50 例に増やした。

1.2.2.3.2. 統計手法

OO12-01 試験および A8081001 試験の有効性解析に関する統計解析方法を Table 3 に要約した。

腫瘍評価は，腫瘍スキャン画像の IRR および医師判定に基づき実施した（Table 4）。なお，「医師判定」とは，治験責任医師による標的病変，非標的病変および新規病変の腫瘍計測値を用いて判定した総合評価であり，治験責任医師が症例報告書に記載した総合評価とは異なる場合がある。

OO12-01 試験では，ORR，TTR，DR，DCR および PFS に関する IRR に基づく評価を主要な解析とした。また，ORR および PFS に関する医師判定に基づく評価も追加で解析した。

一方，A8081001 試験では，ORR，TTR，DR，DCR，TTP および PFS に関する医師判定に基づく評価を主要な解析とした。また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 50 例の ORR について，IRR に基づく評価を追加で解析した。

Table 3.　有効性解析の要約：OO12-01 試験および A8081001 試験

評価項目	解析対象集団		統計解析方法
	OO12-01 試験	A8081001 試験	
ORR	RE，部分集団 [a]	RE，部分集団 [b]	割合（両側 95%信頼区間*）
TTR	RE の奏効例	RE の奏効例	記述統計量
DR	RE の奏効例	RE の奏効例	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間） 記述統計量
第 8 週/16 週の DCR	RE	RE	割合（両側 95%信頼区間*）
PFS	SA	SA	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間）
TTP	実施せず	SA	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間）
OS	SA	SA	Kaplan-Meier 法 （中央値および両側 95%信頼区間）
6 ヵ月無増悪生存率	SA	SA	Kaplan-Meier 法（両側 95%信頼区間**）
6 ヵ月/12 ヵ月生存率	SA	SA	Kaplan-Meier 法（両側 95%信頼区間**）

*F 分布に基づく正確法による。
**対数累積ハザード関数の正規近似による。
引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1，A8081001ROS1 試験 5.3.5.2.2）9.7 項
a. OO12-01 試験では，国（日本，中国，その他），年齢（65 歳未満と 65 歳以上），性別，ECOG PS および転移性 NSCLC に対する前治療のレジメン数（0，1，2，3 以上）による部分集団解析を実施した。
b. A8081001 試験では，年齢（65 歳未満と 65 歳以上），性別，ECOG PS，人種（アジア人とアジア人以外）および転移性 NSCLC に対する前治療のレジメン数（0 と 1 以上）による部分集団解析を実施した。
DCR：病勢コントロール率，DR：奏効期間，ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，RE：有効性評価対象，SA：安全性解析対象，TTP：無増悪期間，TTR：奏効までの期間

Table 4. IRR および医師判定[a]に基づく腫瘍評価の解析上の位置付け：OO12-01 試験および A8081001 試験

	OO12-01 試験	A8081001 試験
主要解析	IRR に基づく評価： ORR，TTR，DR，DCR，PFS	医師判定に基づく評価： ORR，TTR，DR，DCR，TTP，PFS
追加解析	医師判定に基づく評価： ORR，PFS[b]	IRR に基づく評価： ORR[c]

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1，A8081001ROS1 試験 5.3.5.2.2）
ORR：奏効率，TTR：奏効までの期間，DR：奏効期間，DCR：病勢コントロール率，PFS：無増悪生存期間，TTP：無増悪期間
a. 「医師判定」とは，治験責任医師による標的病変，非標的病変および新規病変の腫瘍計測値を用いて判定した総合評価であり，治験責任医師が症例報告書に記載した総合評価とは異なる場合がある。
b. OO12-01 試験総括報告書（5.3.5.2.1）に示した。
c.スキャン画像が入手可能であった ROS1 融合遺伝子陽性コホートの患者について腫瘍データの IRR を実施した。ALK 融合遺伝子陰性コホート登録後に，ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された 3 例は IRR 解析には含めなかった。

1.2.2.4. その他

1.2.2.4.1. ROS1 遺伝子再構成検査

OO12-01 試験または A8081001 試験への参加に際し行われた ROS1 遺伝子再構成検査に関する概要は SA 集団を対象にまとめ，OO12-01 試験総括報告書 5.3 項，9.1 項および 9.5.3 項，A8081001 ROS1 試験総括報告書 9.7.7.1 項にそれぞれ示した。また A8081001 試験では ROS1 陽性細胞数の割合について検査機関別に記述統計量を示した。

1.2.2.4.2. 患者報告アウトカム

OO12-01 試験では，肺癌における疾患・治療と関連した症状，機能および全般的な QOL に関する患者報告アウトカムを，European Organisation for Research and Treatment of Cancer 質問票（European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）とその肺癌モジュール（Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13：QLQ-LC13）を用いて評価した（OO12-01 試験総括報告書 9.5.8 項）[22,23,24]。

EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13

EORTC QLQ-C30（Version 3.0）および QLQ-LC13 モジュールは，確立した信頼性ある自己申告式尺度である[22,23,24]。EORTC QLQ-C30 は 30 の質問から成り，5 つの機能領域（身体面，役割面，認知面，心理面，および社会面），全般的な健康状態と全般的 QOL 尺度，3 種類の症状尺度（疲労，疼痛，悪心／嘔吐の尺度），6 つの症状（呼吸困難，食欲不振，睡眠障害，便秘，下痢），および患者が感じる治療の経済的負担について評価が組み込まれている[22,23]。QLQ-LC13 は，1 つの多項目尺度および 9 つの単独項目［化学療法を受けている肺癌患者の特定の症状（呼吸困難，咳嗽，喀血，および特定部位の疼痛），副作用（口腔内痛，嚥下障害，ニューロパチー，脱毛症），および鎮痛剤の使用］から構成される[24]。

EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 では，ベースラインからのスコアの低下は，症状の改善，機能低下，または全般的 QOL の低下を意味し，ベースラインからのスコアの増加は，症状の悪化，機能改善，または全般的 QOL の改善を意味する。10 ポイント以上の変化を臨床的に有意な変化と定義し，スコアの変化量の 95%信頼区間が 0 を含まない場合に統計的に有意とした。

2. 個々の試験結果の要約

本臨床的有効性の項では，OO12-01 および A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における有効性の結果を報告する。これら 2 試験の有効性の結果は，本項では要約を，3 項に詳細を示した。なお，安全性の結果は CTD 2.7.4 項に記載した。

2.1. OO12-01 試験

データカットオフ日の 2015 年 7 月 30 日時点で，ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC の東アジア人患者 127 例にクリゾチニブ 250 mg BID が経口投与され，全例が SA 集団および RE 集団に含まれた（すなわち SA 集団と RE 集団は同一であった）。127 例のうち，24 例（18.9%）は未治療例であり，103 例（81.1%）は既治療例であった。試験への参加にあたり，ROS1 遺伝子再構成の有無を Amoy RT-PCR 法を用いて各国／地域の中央検査施設で検査した。ALK 遺伝子再構成の有無は，治験実施計画書で規定した 3 手法［FISH 検査，免疫組織染色法（immunohistochemistry : IHC）または RT-PCR 法］のうちのいずれかを用いて各地域の検査施設で検査した。

本試験では，未治療または既治療（1～3 レジメンの全身療法）の ROS1 融合遺伝子陽性進行 NSCLC の東アジア人患者において，クリゾチニブ単剤投与により高い抗腫瘍効果が認められた。IRR に基づく ORR は 69.3%であり，確定 CR は 14 例（11.0%）であった。ORR の 95%信頼区間は（60.5, 77.2%）であり，95%信頼区間の下限は事前に規定した臨床的有意性の閾値（30%）を上回った。年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別，国，進行／転移性 NSCLC に対する前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）および ECOG PS（0，1）などのベースライン特性別の各部分集団においても，ORR は概ね同様であった。また，医師判定に基づく ORR は 64.6%（95%信頼区間 55.6，72.8%）であり，主要評価である IRR に基づく ORR（69.3%）と一貫しており，ORR の頑健性が裏付けられた。

TTR の中央値は 1.9 ヵ月（範囲：1.6～7.5 ヵ月）であった。TTR は投与期間中の初回の腫瘍評価時期とほぼ一致していた。DR の中央値は未到達であったが，データカットオフ時の推定 DR 中央値の 95%信頼区間の下限は 8.5 ヵ月であり，本剤の効果は持続的であることが示唆された。

PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95%信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であり，35.4%の PFS イベントしか得られていない。しかしながら，データカットオフ時に半数以上の患者（54.3%）が PFS の追跡中であったことから，PFS は暫定的な結果である。

データカットオフ日までに，127 例中 18 例（14.2%）が死亡し，103 例（81.1%）は生存しており，OS の中央値には未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 92.0%（95%信頼区間：85.7，95.6%）および 84.4%（95%信頼区間：75.9, 90.2%）であり，ほとんどの患者で本剤の臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆された。

患者報告アウトカムでは，EORTC QLQ-C30 の不眠症および呼吸困難，EORTC QLQ-LC13 の咳嗽で，第 8 サイクルまでの複数時点にて統計的かつ臨床的に有意な改善が認められた。また，EORTC QLQ-C30 では全般的 QOL，疲労，疼痛，食欲不振および経済的負担，ならびに EORTC QLQ-LC13 では呼吸困難，喀血，脱毛症，胸痛，上肢痛・肩痛および他の部位の疼痛において，統計的に有意な改善が認められた。

EORTC QLQ-C30 の便秘および下痢では，第 8 サイクルまでの複数時点で統計的にかつ臨床的に有意な悪化が認められた。

2.2. A8081001 試験

データカットオフ日の 2014 年 11 月 30 日時点で, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 50 例および ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートへの登録後に，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC であることがレトロスペクティブに確認された 3 例）に，クリゾチニブが開始用量 250 mg BID で経口投与された。53 例のうち，7 例（13.2%）は未治療例であり，46 例（86.8%）は既治療例であった。ROS1 遺伝子再構成は，53 例中 26 例（49.1%）では MGH の FISH 検査で確認し，27 例（50.9%）では MGH 以外の施設で確認した。後者の 27 例のうち, 25 例は FISH 法, 2 例は RT-PCR 法を用いて ROS1 融合遺伝子陽性であることを確認した。腫瘍組織試料における ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合の中央値は, FISH 検査全体では 59.0%（範囲 : 16.0%～96.0% ; 42 例），MGH の FISH 検査では 64.0%（範囲 : 22.0%～96.0% ; 25 例）であった。MGH で検査した 1 例については，ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合に関するデータが得られなかった。

医師判定に基づく ORR は 69.8%（95%信頼区間：55.7，81.7%）であり，5 例（9.4%）で確定 CR が得られた。クリゾチニブの ORR は高く，奏効までの期間は短く，かつ効果は持続的であったことから，未治療および既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，クリゾチニブ単剤の頑健かつ臨床的に意味のある抗腫瘍効果が示された。これに対して, 前治療による ORR は，一次化学療法および二次化学療法ではそれぞれ 21.7%および 16.7%であり，ペメトレキセドを用いた一次化学療法，二次化学療法または全化学療法では，それぞれ 29.4%，30.8%および 23.7%であった。

年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別，人種（アジア人，アジア人以外），進行／転移性 NSCLC に対する前治療レジメン数（0 と 1 以上），ECOG PS（0 と 1）および ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合などのベースライン特性別の各部分集団においても，ORR は概ね同様であった。MGH で実施した ROS1 遺伝子再構成検査に基づく ORR の結果は, 試験全体の結果と概ね一致していた。

また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 50 例において，IRR に基づく ORR は 66.0%（95%信頼区間：51.2，78.8%）であり，医師判定に基づく ORR（72%）が頑健かつ臨床的に意味のあるものであることが裏付けられた。

奏効は速やかに得られ，TTR の中央値は 7.9 週（範囲 : 4.3～32.0 週）であった。TTR は投与期間中の初回の腫瘍評価時期とほぼ一致していた。DR は中央値が未到達であったが，データカットオフ時点の推定 DR 中央値の 95%信頼区間の下限が 15.2 ヵ月であり, 本剤の効果は持続的であることが示唆された。

PFS の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8 ヵ月，未到達）であった。データカットオフ時点で，27 例（50.9%）が打ち切り例であり，このうち 21 例（投与患者の 39.6%）は腫瘍増悪が認められていなかった。

OS の追跡調査期間の中央値は 25.4 ヵ月（95%信頼区間 : 22.5，28.5 ヵ月）であった。データカットオフ時点で，53 例中 16 例（30.2%）が死亡したが，33 例（62.3%）が生存しており，OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 90.6%（95%信頼区間 : 78.8, 96.0%）および 79.0%（95%信頼区間：65.3，87.8%）であり，ほとんどの患者で本剤の臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における有効性の結果を示した。なお, OO12-01 試験では, 試験全体に加えて国別のデータも表に示したが, 本申請では主に試験全体および日本で登録された患者（日本人集団）の結果について記載した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 患者の内訳

3.1.1.1. OO12-01 試験

患者の内訳を試験全体および国別に Table 5 に示した。

試験全体では，127 例にクリゾチニブが投与された。データカットオフ日の 2015 年 7 月 30 日時点で，80 例（63.0%）が投与を継続していた。投与中止の主な理由は腫瘍の増悪（30 例，63.8%）であった。

日本人集団

本試験では，127 例中 26 例は日本で組み入れられた患者であった。日本人集団では，データカットオフ時点で，26 例中 12 例（46.2%）が投与を継続していた。投与中止の主な理由は，試験全体と同様に，腫瘍の増悪（10 例，71.4%）であった。

Table 5.　患者の内訳：OO12-01 試験（登録例）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他[a] (N=27)
登録	129	26	74	29
スクリーニング脱落例	2	0	0	2
投与例数	127	26	74	27
データカットオフ時の投与継続例	80 (63.0)	12 (46.2)	54 (73.0)	14 (51.9)
投与中止例	47 (37.0)	14 (53.8)	20 (27.0)	13 (48.1)
投与中止の主な理由				
RECIST（第1.1版）による腫瘍の増悪	30 (63.8)	10 (71.4)	13 (65.0)	7 (53.8)
容認できない毒性	0	0	0	0
不耐容のため6週間以上の投薬遅延	0	0	0	0
全般的な健康状態の悪化	1 (2.1)	1 (7.1)	0	0
プロトコル不遵守	0	0	0	0
妊娠	1 (2.1)	1 (7.1)	0	0
有害事象	8 (17.0)[b]	1 (7.1)	3 (15.0)	4 (30.8)
同意撤回	3 (6.4)[c]	1 (7.1)	1 (5.0)	1 (7.7)
追跡不能	0	0	0	0
死亡	1 (2.1)	0	1 (5.0)	0
治験依頼者による治験中止	0	0	0	0
その他[d]	3 (6.4)	0	2 (10.0)	1 (7.7)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.1.1.1，Table 16.2.1.1.1　例数（%）
クリゾチニブが投与された患者総数に対する割合を算出した。
治験薬投与を中止した理由の割合について，投与を中止した患者の総数に対する割合を算出した。
RECIST：固形がんの効果判定規準
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 報告された有害事象に基づき，このほかに 1 例が Grade 1 の下痢のため治験薬投与を中止した（OO12-01 試験総括報告書，Table 24）。 本患者は症例報告書の治験終了欄の主な中止理由に基づき上記の表では同意撤回に含めた。
c. 長期にわたる Grade 1 の下痢のため同意撤回し，同意撤回日に下痢の消失が認められた患者番号 402-0001，治験薬投与と追加の追跡調査について同意を撤回した患者番号 120-0035 および治験薬投与のみ同意撤回した患者番号 210-0002 を含む。
d. 患者による選択および RECIST によらない腫瘍の増悪を含む。

3.1.1.2. A8081001 試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における患者の内訳を Table 6 に示した。

データカットオフ日である 2014 年 11 月 30 日時点で，53 例中 25 例（47.2%）がクリゾチニブの投与を継続していた。投与中止の主な理由は腫瘍の増悪（13 例，24.5%）であった。

Table 6.　患者の内訳：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
データカットオフ時点での投与継続例	25 (47.2)
投与中止例	28 (52.8)
中止理由	
有害事象	1 (1.9)
追跡不能	1 (1.9)
腫瘍の増悪	13 (24.5)
死亡	2 (3.8)
同意撤回	5 (9.4)
その他 [a]	6 (11.3)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.1.1.3.1.ros　　例数（%）
NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a. その他の内訳は，臨床的増悪 3 例およびクリゾチニブ市販製剤への変更 3 例である。

3.1.2. 人口統計学的特性

3.1.2.1. OO12-01 試験

ベースライン時の人口統計学的特性を試験全体および国別に Table 7 に示した。

本試験では，127 例全例がアジア人であり，半数以上（58.3%）が中国人であった。年齢の中央値は 51.5 歳であり，65 歳未満の患者は 83. 5%であった。女性の割合は 57.5%であり，喫煙歴がない患者が 71.7%であった。ほとんどの患者（73.2%）で，組み入れ時の ECOG PS は 1 であった。

日本人集団

日本人集団 26 例の年齢の中央値は 56.3 歳であり，65 歳未満の患者が 65.4%であった。女性の割合は 61.5%であり，喫煙歴がない患者が 61.5%であった。ほとんどの患者（61.5%）で，組み入れ時の ECOG PS は 1 であった。人口統計学的特性において日本人集団と試験全体の間に大きな違いは認められなかった。

Table 7.　ベースライン時の人口統計学的特性：OO12-01 試験（SA 集団）

特性	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
性別，例数（%）				
男性	54 (42.5)	10 (38.5)	34 (45.9)	10 (37.0)
女性	73 (57.5)	16 (61.5)	40 (54.1)	17 (63.0)
年齢（歳）				
例数	127	26	74	27
平均値（標準偏差）	52.5 (12.1)	55.9 (14.8)	51.7 (11.3)	51.3 (11.3)
中央値（範囲）	51.5 (22.8～79.7)	56.3 (30.2～79.1)	49.5 (22.8～79.7)	52.7 (33.8～73.8)
年齢カテゴリ，例数 (%)				
65 歳未満	106 (83.5)	17 (65.4)	65 (87.8)	24 (88.9)
65～74 歳未満	14 (11.0)	4 (15.4)	7 (9.5)	3 (11.1)
75～84 歳未満	7 (5.5)	5 (19.2)	2 (2.7)	0
85 歳以上	0	0	0	0
人種／国，例数（%）				
アジア人	127 (100.0)	26 (100.0)	74 (100.0)	27 (100.0)
中国	74 (58.3)	0	74 (100.0)	0
韓国	12 (9.4)	0	0	12 (44.4)
日本	26 (20.5)	26 (100.0)	0	0
台湾	15 (11.8)	0	0	15 (55.6)
喫煙歴，例数（%）				
あり	36 (28.3)	10 (38.5)	19 (25.7)	7 (25.9)
なし	91 (71.7)	16 (61.5)	55 (74.3)	20 (74.1)
ECOG PS，例数（%）				
0	34 (26.8)	10 (38.5)	9 (12.2)	15 (55.6)
1	93 (73.2)	16 (61.5)	65 (87.8)	12 (44.4)
体重（kg）				
例数	127	26	74	27
平均値（標準偏差）	61.2 (12.1)	59.1 (16.9)	62.3 (9.7)	60.2 (12.9)
中央値（範囲）	60.0 (37.6～118.3)	54.6 (40.4～118.3)	60.0 (46.0～86.0)	58.3 (37.6～90.7)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.2.1
ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

なお，前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）別に人口統計学的特性を検討した結果，試験全体および日本人集団ともに，前治療のレジメン数別の部分集団間で人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1）。

3.1.2.2. A8081001 試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるベースライン時の人口統計学的特性を Table 8 に示した。年齢の中央値は 55 歳であり，女性の割合が男性よりもやや高かった（それぞれ 56.6%および 43.4%）。患者の多くが白人（56.6%）またはアジア人（39.6%）であり，ほとんどの患者には喫煙歴がなかった（75.5%）。ほとんどの患者（98.1%）で，組み入れ時の ECOG PS は 0 または 1 であった。これらのベースライン特性は，安全性の併合解析に用いた ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 1669 例と同様であった（CTD 2.7.4.1.3 項）。

Table 8. ベースライン時の人口統計学的特性：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

特性	クリゾチニブ (N=53)
性別，例数（%）	
男性	23 (43.4)
女性	30 (56.6)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	54.1 (13.4)
中央値（範囲）	55.0 (25～81)
年齢カテゴリ，例数（%）	
65 歳未満	38 (71.7)
65 歳以上	15 (28.3)
人種，例数（%）	
白人	30 (56.6)
黒人	2 (3.8)
アジア人	21 (39.6)
韓国人	13 (24.5)
中国人	4 (7.5)
その他	4 (7.5)
ECOG PS，例数（%）	
0	23 (43.4)
1	29 (54.7)
2	1 (1.9)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	71.9 (15.97)
中央値（範囲）	70.0 (48.0～106.3)
喫煙歴，例数（%）	
喫煙歴なし	40 (75.5)
喫煙歴あり	13 (24.5)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.1.2.1.1.1.ros，Table 14.1.2.1.2.1.ros，Table 14.1.2.4.1.ros
ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

3.1.3. 疾患特性および前治療

3.1.3.1. OO12-01 試験

NSCLC の疾患特性および前治療歴を，試験全体および国別に Table 9 に示した。

試験全体でみると，127 例全例が ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC であり，治験実施計画書の適格基準が遵守されていた（OO12-01 試験総括報告書 14.1 項，Table 14.1.2.2.2）。ベースライン時，ほとんどの患者は組織学的に腺癌（97.6%）であり，試験参加時に転移あり（95.3%）と診断されていた。初回病理診断後の経過期間の中央値は約 8 ヵ月（範囲：0～218.8 ヵ月）であった。ほとんどの患者が前治療歴を有していた。

日本人集団

日本人集団では，ベースライン時，26 例全例が組織学的に腺癌であり，試験参加時に転移あり（100%）と診断されていた。初回病理診断後の経過期間の中央値は約 8 ヵ月（範囲：1.2～135.7 ヵ月）であった。ほとんどの患者が前治療歴を有していた。

Table 9. NSCLC の特性および前治療歴：OO12-01 試験（SA 集団）

疾患特性	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
組織学的分類，例数（%）				
腺癌	124 (97.6)	26 (100.0)	71 (95.9)	27 (100.0)
扁平上皮癌	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
その他 [b]	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0
病理組織学的診断後の経過期間（月）				
例数	126	25	74	27
平均値（標準偏差）	16.3 (26.5)	24.1 (32.9)	13.54 (27.2)	16.5 (15.1)
中央値（範囲）	8.0 (0.0～218.8)	7.8 (1.2～135.7)	6.7 (0.0～218.8)	14.8 (0.3～55.3)
癌の広がり，例数（%）				
局所進行のみ	6 (4.7)	0	4 (5.4)	2 (7.4)
転移	121 (95.3)	26 (100.0)	70 (94.6)	25 (92.6)
進行／転移性 NSCLC に対する全身治療歴 実施レジメン数，例数（%）				
0	24 (18.9)	2 (7.7)	18 (24.3)	4 (14.8)
1	53 (41.7)	14 (53.8)	27 (36.5)	12 (44.4)
2	30 (23.6)	6 (23.1)	16 (21.6)	8 (29.6)
3 以上	20 (15.7)	4 (15.4)	13 (17.6)	3 (11.1)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.2.2.1，Table 14.2.1.5
転移癌の再発後の経過期間は，各患者から得られた直近の（スクリーニング時に最も近い）再発データに基づく。
SA：安全性解析対象，NSCLC：非小細胞肺癌
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 2 例の組織学的分類は大細胞癌であった。

3.1.3.2. A8081001 試験

NSCLC の疾患特性および前治療歴を Table 10 に示した。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例全例がベースライン時に進行癌（ステージ III または IV）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.1.2.2.3.ros）。ほとんどの患者が組織学的に腺癌（96.2%）と診断されており，進行 NSCLC に対して前治療歴を有していた（86.8%）。

Table 10. NSCLC の特性および前治療歴：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

疾患特性	クリゾチニブ (N=53)
組織学的分類	
腺癌	51 (96.2)
腺癌	47 (88.7)
細気管支肺胞上皮癌	2 (3.8)
びまん性腺癌	1 (1.9)
混合腺癌	1 (1.9)
扁平上皮癌	1 (1.9)
その他	1 (1.9)
病理組織学的診断後の経過期間（月）	
平均値（標準偏差）	2.3
中央値（範囲）	1.2 (0～11.2)
進行／転移性 NSCLC に対する全身治療歴	46 (86.8)
実施レジメン数	
1	20 (37.7)
2	13 (24.5)
3	3 (5.7)
4	2 (3.8)
5	5 (9.4)
6	3 (5.7)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.1.2.2.2.1.ros，Table 14.1.2.2.1.1.ros，Table 14.4.2.2.1.ros　例数（%）
NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

3.1.4. 診断マーカー

3.1.4.1. OO12-01 試験

診断マーカーの検査結果は OO12-01 試験総括報告書 11.2.3 項に示した。ROS1 遺伝子再構成は，中央検査施設で RT-PCR 法を用いて特定した。治験実施計画書に規定したように，技術的な問題で検査結果が得られなかった場合にのみ，再検査を許可した。

3.1.4.2. A8081001 試験

診断マーカーの検査結果は A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.2.3 項に示した。ROS1 遺伝子再構成は，各地域の検査施設で ROS1 break apart FISH 法（51 例）および RT-PCR 法（2 例）を用いて特定した。

3.1.5. クリゾチニブへの曝露

3.1.5.1. OO12-01 試験

クリゾチニブの投与期間および減量回数の内訳を，試験全体および国別に Table 11 に示した。

試験全体では，データカットオフ時のクリゾチニブ投与期間の中央値は 34.0 週（範囲：0.6～94.0 週）であり，80 例（63.0%）がクリゾチニブの投与を継続していた。相対的用量強度の中央値は 100%（範囲：31.7%～100%）であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.1）。計 22 例（17.3%）が試験期間中に 1 回以上減量した。

日本人集団

日本人集団 26 例では，データカットオフ時の投与期間の中央値は 26.3 週（範囲 0.6～88.1 週）であり，12 例（46.2%）がクリゾチニブの投与を継続していた。日本人集団の相対的用量強度の中央値は 94.2%（範囲：31.7%～100%）であった。1 回以上減量した日本人患者は 11 例（42.3%）であった。

Table 11.　クリゾチニブへの曝露状況：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	**日本 (N=26)**	**中国 (N=74)**	**その他 [a] (N=27)**
投与期間（週）				
平均値（標準偏差）	37.8 (20.7)	31.2 (24.4)	35.6 (15.0)	50.1 (25.6)
中央値（範囲）	34.0 (0.6, 94.0)	26.3 (0.6, 88.1)	32.1 (3.9, 73.1)	54.3 (1.4, 94.0)
減量回数，例数（%）				
0 回	105 (82.7)	15 (57.7)	69 (93.2)	21 (77.8)
1 回	16 (12.6)	9 (34.6)	4 (5.4)	3 (11.1)
2 回	5 (3.9)	2 (7.7)	0	3 (11.1)
3 回以上	1 (0.8)[b]	0	1 (1.4)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.4.1.1.1
SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 本患者（122-0005）はデータ入力の誤りにより，減量回数 3 回以上として集計されたが，調査の結果，試験中の減量は 2 回であったことが確認された。

3.1.5.2. A8081001 試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの投与期間および減量回数の内訳を，Table 12 に示した。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のほとんどで（36 例，67.9%），クリゾチニブの投与期間は 12 ヵ月を超えていた。データカットオフ時点で，25 例（47.2%）が投与を継続しており，Kaplan-Meier 法で推定したクリゾチニブ投与期間の中央値は 23.2 ヵ月（95%信頼区間：15.0 ヵ月，未到達）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.ros）。

相対的用量強度の中央値は 99.0%（範囲：70.1%～100%）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.1.3.1.ros）。

本試験では，1 サイクル中の未服薬期間が 1 日を超えた場合を休薬と定めた。1 回以上休薬した患者は 28 例（52.8%）であり，そのうち 13 例では最長休薬期間は 1 週間未満であった。1 回以上減量した患者は 7 例（13.2%）であった。

Table 12. クリゾチニブへの曝露状況：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
投与期間	
12 か月以上	36 (67.9)
1 回以上休薬した患者 [a]	28 (52.8)
最長休薬期間 [b]	
1 週間未満	13 (46.4)
1～2 週間未満	4 (14.3)
2～3 週間未満	5 (17.9)
3～4 週間未満	3 (10.7)
4 週間以上	3 (10.7)
1 回以上減量した患者 [c]	7 (13.2)
最長減量期間 [d]	
1 週間未満	1 (14.3)
1～2 週間未満	0
2～3 週間未満	0
3～4 週間未満	0
4 週間以上	6 (85.7)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2） Table 14.4.1.2.1.ros 例数（%）
SA：安全性解析対象
a. 1 サイクル中の未服薬期間が 1 日を超えた患者
b.「1 回以上休薬した患者」に対する割合
c. 減量とは，500 mg/日未満に減量した期間が 1 日を超えたものと定義し，休薬は除いた。
d.「1 回以上減量した患者」に対する割合

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1. 奏効率（ORR）および病勢コントロール率（DCR）

3.2.1.1. OO12-01 試験

IRR に基づく抗腫瘍効果

IRR に基づく最良総合効果，ORR および DCR を，試験全体および国別に Table 13 に要約した。

試験全体では，RE 集団 127 例のうち 14 例（11.0%）に確定した CR，74 例（58.3%）に確定した PR が認められ，IRR に基づく ORR は 69.3%（95%信頼区間：60.5, 77.2%）であった。ORR の信頼区間の下限は予め設定された臨床的有意性の閾値（30%）を上回った。24 例（18.9%）では最良総合効果が SD と判定された。試験全体として，第 16 週の時点で 102 例（80.3%）が CR，PR，または SD と判定されており，DCR は良好であった。

日本人集団

日本人集団 26 例では，2 例（7.7%）に確定した CR，15 例（57.7%）に確定した PR が認められ，IRR に基づく ORR は 65.4%（95%信頼区間：44.3, 82.8%）であった。4 例（15.4%）では，最良総合効果が SD と判定されていた。日本人集団全体として，第 16 週の時点で 18 例（69.2%）が CR，PR，または SD と判定されており，DCR は良好であった。日本人集団の結果は試験全体の結果と同様であった。

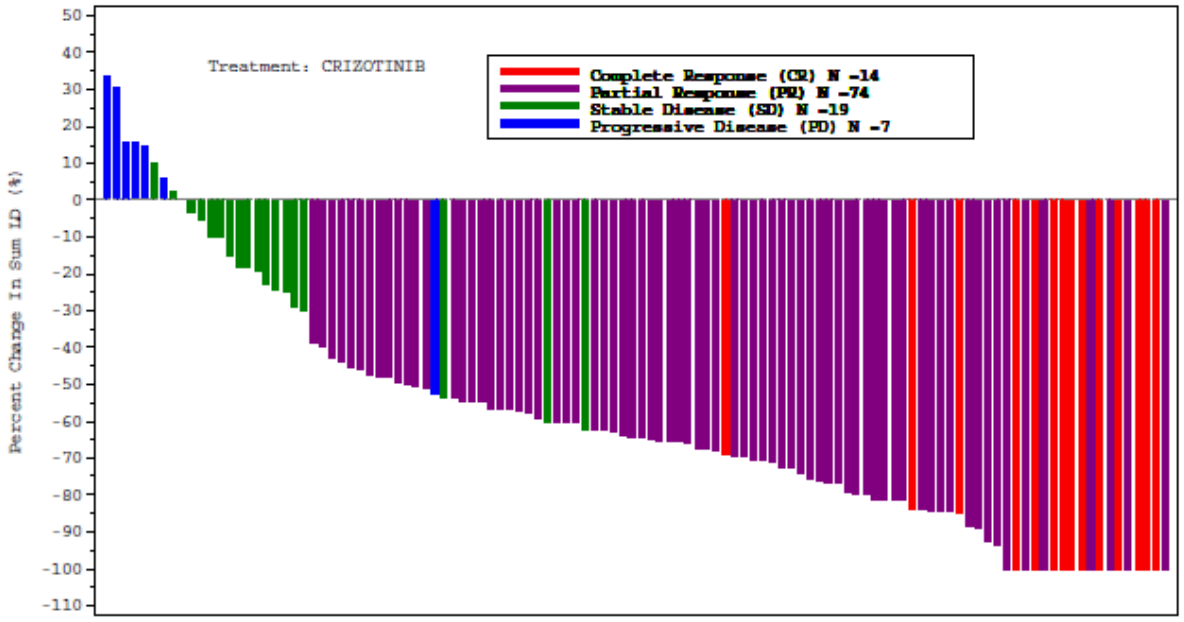
Table 13. IRR に基づく最良総合効果：OO12-01 試験（RE 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
最良総合評価				
完全奏効（CR）	14 (11.0)	2 (7.7)	9 (12.2)	3 (11.1)
部分奏効（PR）	74 (58.3)	15 (57.7)	42 (56.8)	17 (63.0)
安定（SD）	24 (18.9)	4 (15.4)	16 (21.6)	4 (14.8)
腫瘍の増悪（PD）	9 (7.1)	4 (15.4)	4 (5.4)	1 (3.7)
早期死亡	2 (1.6)	1 (3.8)	0	1 (3.7)
判定不能	4 (3.1)	0	3 (4.1)	1 (3.7)
ORR（CR+PR）	88 (69.3)	17 (65.4)	51 (68.9)	20 (74.1)
95%信頼区間	60.5, 77.2	44.3, 82.8	57.1, 79.2	53.7, 88.9
第 8 週での DCR（CR+PR+SD）	112 (88.2)	21 (80.8)	67 (90.5)	24 (88.9)
95%信頼区間	81.3, 93.2	60.6, 93.4	81.5, 96.1	70.8, 97.6
第 16 週での DCR（CR+PR+SD）	102 (80.3)	18 (69.2)	61 (82.4)	23 (85.2)
95%信頼区間	72.3, 86.8	48.2, 85.7	71.8, 90.3	66.3, 95.8

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.1.1.1. 例数（%）
早期死亡は初回投与から 42 日以内の死亡を指す。
ORR および DCR の 95%信頼区間は F 分布を用いた正確な 2 項確率より算出した。
DCR：病勢コントロール率，IRR：独立画像評価機関による評価，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

標的病変の和における最大縮小率を患者ごとに Figure 1 に示した。ほとんどの患者で腫瘍の縮小が認められた。

Figure 1.　IRR に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：OO12-01 試験（RE 集団）



引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.2.3.
CR：完全奏効，IRR：独立画像評価機関による評価，PD：腫瘍の増悪，PR：部分奏効，RE：有効性評価対象，SD：安定
N は，RE 集団から早期死亡例，効果判定が不可能な患者および測定不可能病変の患者を除いた例数である。

また，前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）別に ORR を検討したところ，試験全体および日本人集団ともに，前治療のレジメン数別の部分集団間で ORR に大きな違いは認められなかった（Table 14）。

Table 14.　前治療レジメン数別の IRR に基づく奏効率（ORR）：OO12-01 試験（RE 集団）

前治療のレジメン数	クリゾチニブ							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	n/N	ORR % (95%信頼区間)	n/N	ORR % (95%信頼区間)	n/N	ORR % (95%信頼区間)	n/N	ORR % (95%信頼区間)
0	18/24	75.0 (53.3, 90.2)	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	13/18	72.2 (46.5, 90.3)	4/4	100 (39.8, 100)
1	35/53	66.0 (51.7, 78.5)	10/14	71.4 (41.9, 91.6)	18/27	66.7 (46.0, 83.5)	7/12	58.3 (27.7, 84.8)
2	19/30	63.3 (43.9, 80.1)	3/6	50.0 (11.8, 88.2)	10/16	62.5 (35.4, 84.8)	6/8	75.0 (34.9, 96.8)
3 以上	16/20	80.0 (56.3, 94.3)	3/4	75.0 (19.4, 99.4)	10/13	76.9 (46.2, 95.0)	3/3	100 (29.2, 100)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.1.5.
IRR：独立画像評価機関による評価，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

医師判定に基づく抗腫瘍効果

試験全体 127 例を対象とした医師判定に基づく抗腫瘍効果の評価では，1 例（0.8%）に確定した CR，81 例（63.8%）に確定した PR が認められ，28 例（22.0%）では SD が最良総合効果であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.2.1.6）。ORR は 64.6%（95%信頼区間：55.6, 72.8%）であり，IRR に基づく ORR と一貫した結果であった。IRR および医師判定に基づく最良総合効果判定の一致率は 89.0%であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.2.1.7）。

日本人集団

日本人集団 26 例を対象とした医師判定に基づく抗腫瘍効果の評価では，1 例（3.8%）に確定した CR，13 例（50.0%）に確定した PR が認められ，7 例（26.9%）では SD が最良総合効果であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.2.1.6）。ORR は 53.8%（95%信頼区間：33.4, 73.4%）であり，IRR に基づく最良総合効果と一貫した結果であった。日本人集団の結果は試験全体の結果と同様であった。

3.2.1.2. A8081001 試験

医師判定に基づく抗腫瘍効果

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における最良総合効果および ORR を Table 15 に要約した。

RE 集団 53 例のうち，5 例（9.4%）に確定した CR，32 例（60.4%）に確定した PR が認められ，ORR は 69.8%（95%信頼区間：55.7, 81.7%）であった。最良総合効果が SD と判定された 11 例（20.8%）のうち，9 例では SD が 3 ヵ月以上持続していた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.ros）。試験全体では，第 16 週の時点で 42 例（79.2%）が CR，PR，または SD と判定されており，DCR は良好であった。

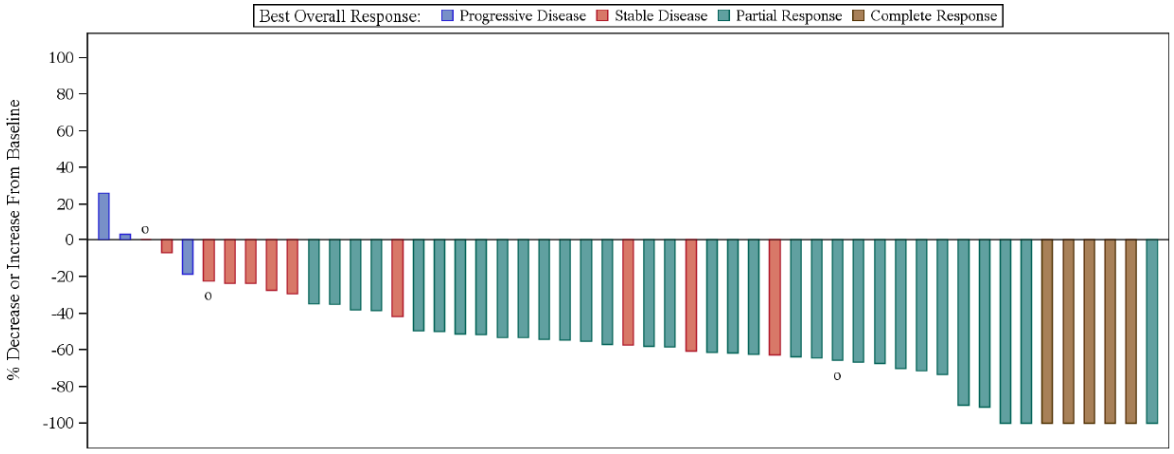
Table 15. 医師判定に基づく最良総合効果：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
最良総合効果，例数（%）	
完全奏効（CR）	5 (9.4)
部分奏効（PR）[a]	32 (60.4)
安定（SD）[b]	11 (20.8)
腫瘍の増悪（PD）[c]	3 (5.7)
早期死亡	1 (1.9)
判定不能	1 (1.9)
ORR（CR + PR），例数（%）［95% 信頼区間 [d]］	37 (69.8) [55.7, 81.7]
第 8 週時点の DCR（CR+PR+SD），例数（%）［95%信頼区間 [d]］	46 (86.8) [74.7, 94.5]
第 16 週時点の DCR（CR+PR+SD），例数（%）［95%信頼区間 [d]］	42 (79.2) [65.9, 89.2]

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.2.1.1.ros，Table 14.2.2.ros
最良総合効果は医師判定に基づく腫瘍評価である。
早期死亡とは，初回投与から 42 日（6 週）以内の死亡を指す。
腫瘍評価は，RECIST 第 1.1 版を用いた ALK 陰性 NSCLC コホートの 3 例を除き，RECIST 第 1.0 版に則って実施した。
DCR：病勢コントロール率，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象
a.「部分奏効」例のうち，ALK 陰性コホートの 1 例（10024057）は，ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された。FISH で ROS1 融合遺伝子陽性であったが，その後，次世代シーケンシングによって ALK 融合遺伝子陽性かつ ROS1 融合遺伝子陰性であることが判明した 1 例（10061381）は，最良総合効果が部分奏効であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.2.3 項および Table 16.2.6.4.ros）。
b. 「安定」例のうち，ALK 融合遺伝子陰性コホートの 2 例（10014009 および 10024056）は，ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 16.2.6.4.ros）。
c. 「腫瘍の増悪」例のうち，1 例（10021130）はその後実施した次世代シーケンシングで ROS1 陰性であることが判明した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.2.3 項および Table 16.2.6.4.ros）。
d. F 分布に基づく正確法による。

標的病変の和における最大縮小率を患者ごとに Figure 2 に示した。ほとんどの患者で腫瘍の縮小が認められた。

Figure 2.　医師判定に基づく標的病変のベースラインからの最大縮小率：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団；51 例*）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 1
51 例*とは，RE 集団から早期死亡例および判定不能を除いた患者数である。
組み入れられた後に ROS1 融合遺伝子陽性であることが確認され，ALK 陰性 NSCLC コホートから ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに含まれた 3 例に「o」を付けた。治験責任医師によるこの 3 例の評価は RECIST 第 1.1 版に基づく。
ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに登録した患者の評価は，治験責任医師による RECIST 第 1.0 版に基づく。
FISH および次世代シーケンシングで ALK 融合遺伝子陽性であった 1 例（10061381）で PR（標的病変がベースラインから 73.5%減少）が得られた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 16.2.6.6.ros）。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション，NSCLC：非小細胞肺癌，RE：有効性評価対象，RECIST：固形がんの効果判定規準

ベースライン特性および ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合が最良総合効果に及ぼす影響を評価するために，これらの特性別に部分集団解析を実施し，結果を 3.3 項に示した。

IRR に基づく抗腫瘍効果

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例のうち，ALK 融合遺伝子陰性コホートに登録され，ROS1 融合遺伝子陽性であることがレトロスペクティブに確認された 3 例を除く 50 例を対象に，IRR に基づき ORR を評価した（A8081001 試験 IRR 報告書 Table 14.2.3.1.ros）。50 例のうち，1 例に確定した CR，32 例に確定した PR が認められ，IRR に基づく ORR は 66.0%（95%信頼区間：51.2，78.8%）であった。なお，IRR を実施したこれら 50 例における医師判定に基づく ORR は 72.0%（95%信頼区間：57.5，83.8%）であった。

医師判定および IRR 判定のイベント一致率は 82.0%であった（A8081001 試験 IRR 報告書 Table 14.2.3.2.ros および Table 14.2.3.3.ros）。ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 50 例における IRR と医師判定による評価は概ね一致しており，2 種類の異なる評価によって ORR は臨床的に意味のあることが裏付けられた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.4.1.1 項）。IRR 評価の詳細は A8081001 試験 IRR 報告書（5.3.5.4.1）に示した。

3.2.2. 奏効までの期間（TTR）と奏効期間（DR）

3.2.2.1. OO12-01 試験

IRR に基づく TTR と DR

IRR に基づく TTR と DR を試験全体および国別に Table 16 に示した。

試験全体における IRR に基づく TTR の中央値は 1.9 ヵ月（範囲：1.6～7.5 ヵ月）であり，これは投与期間中の初回の腫瘍評価の時期とほぼ一致していた。投与第 16 週までに，95.5%の患者で奏効が確定した。CR または PR を示した 88 例中 67 例（76.1%）では，奏効後に腫瘍の増悪または死亡は認められなかった。Kaplan-Meier 法による DR の中央値は未到達であった（95%信頼区間：8.5 ヵ月，未到達）。

日本人集団

日本人集団では，IRR に基づく TTR の中央値は 1.9 ヵ月（範囲：1.8～ 3.7 ヵ月）であり，これは投与期間中の初回の腫瘍評価の時期とほぼ一致していた。投与第 16 週までに，94.1%の患者で奏効が確定した。CR または PR を示した 17 例中 12 例（70.6%）では，奏効後に腫瘍の増悪または死亡は認められなかった。Kaplan-Meier 法による DR の中央値は 8.4 ヵ月であった（95%信頼区間：3.8 ヵ月，未到達）。日本人集団の結果は試験全体の結果と概ね同様であった。

Table 16. IRR に基づく奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）：OO12-01 試験（RE 集団，奏効例のみ）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
奏効例，例数（%）	88 (69.3)	17 (65.4)	51 (68.9)	20 (74.1)
完全奏効（CR）	14 (15.9)	2 (11.8)	9 (17.6)	3 (15.0)
部分奏効（PR）	74 (84.1)	15 (88.2)	42 (82.4)	17 (85.0)
奏効までの期間（月）				
中央値（範囲）	1.9 (1.6～7.5)	1.9 (1.8～3.7)	1.9 (1.7～7.5)	1.9 (1.6～7.3)
奏効までの期間のカテゴリ（週），例数（%）				
8 週未満	32 (36.4)	3 (17.6)	16 (31.4)	13 (65.0)
8～16 週未満	52 (59.1)	13 (76.5)	33 (64.7)	6 (30.0)
16～24 週未満	2 (2.3)	1 (5.9)	1 (2.0)	0
24 週以上	2 (2.3)	0	1 (2.0)	1 (5.0)
奏効後の経過 [b]，例数（%）				
その後，腫瘍の増悪または死亡あり	21 (23.9)[c]	5 (29.4)	9 (17.6)	7 (35.0)
その後，腫瘍の増悪および死亡なし	67 (76.1)	12 (70.6)	42 (82.4)	13 (65.0)
奏効期間の Kaplan-Meier 推定値（月）				
25%点（95%信頼区間）	8.4 (5.6, 11.0)	5.6 (3.8, 8.4)	8.4 (5.6, NR)	8.5 (3.8, NR)
50%点（95%信頼区間）	NR (8.5, NR)	8.4 (3.8, NR)	NR (8.4, NR)	NR (8.5, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (8.2, NR)	NR (NR , NR)	NR (11.7, NR)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.4.1，Table 14.2.3.5
注：奏効例の割合（%）は，RE 集団に対する割合を示し，それ以外は奏効例に対する割合を示す。
奏効までの期間および四分位点は Kaplan-Meier 法により算出した。
IRR：独立画像評価機関による評価，NR：未到達，RE：有効性評価対象
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 奏効例（CR または PR）の患者数に対する割合を示す。
c. 死亡例はなかった。

3.2.2.2. A8081001 試験

医師判定に基づく TTR と DR

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における TTR および DR を Table 17 に要約した。

医師判定に基づく TTR の中央値は 7.9 週（範囲：4.3～32.0 週）であり，これは投与期間中の初回の腫瘍評価の時期とほぼ一致していた。投与第 16 週までに，78.4%の患者で奏効が確定した。CR または PR を示した 37 例中 22 例（59.5%）では，奏効後に腫瘍の増悪または死亡が認められなかった。Kaplan-Meier 法による DR の中央値は未到達であった（95%信頼区間：15.2 ヵ月，未到達）。

Table 17. 医師判定に基づく奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団，奏効例のみ）

	クリゾチニブ (N=53)
奏効例（CR または PR），例数（%）	37 (100)
奏効までの期間の中央値，週（範囲）	7.9 (4.3～32.0)
奏効までの期間のカテゴリ（週），例数（%）[a]	
0～8 週未満	19 (51.4)
8～16 週未満	10 (27.0)
16～24 週未満	6 (16.2)
24 週以上	2 (5.4)
奏効後の経過，例数（%）	
その後，腫瘍の増悪または死亡が認められた患者	15 (40.5)
その後，腫瘍の増悪および死亡が認められなかった患者	22 (59.5)
奏効期間の Kaplan-Meier 推定値[b]（月）	
25%点（95%信頼区間）	13.6 (10.2, 17.6)
50%点（95%信頼区間）	NR (15.2, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.2.4.1.ros，Table 14.2.4.2.ros
奏効までの期間（週）は，［初回投与日から後に確定する奏効（CR または PR）が最初に確認された日までの日数に 1 を加えた数］を 7 で除して算出した。
奏効期間（月）は，［CR または PR が最初に確認された日から増悪が最初に確認された日までの期間またはあらゆる原因による死亡日までの日数］を 30.44 で除して算出した。
CR：完全奏効，NR：未到達，NSCLC：非小細胞肺癌，PR：部分奏効，RE：有効性評価対象
a. 奏効（CR または PR）例数に対する割合を示す。
b. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

3.2.3. 無増悪生存期間（PFS）

3.2.3.1. OO12-01 試験

IRR に基づく PFS

IRR に基づく PFS を試験全体および国別に Table 18 に要約し，Figure 3 に図示した。

試験全体では，データカットオフ時に 69 例（54.3%）が PFS の追跡中にあり，PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95%信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であった。6 ヵ月無増悪生存率は 75.4%（95%信頼区間：66.5，82.3%）であった。

日本人集団

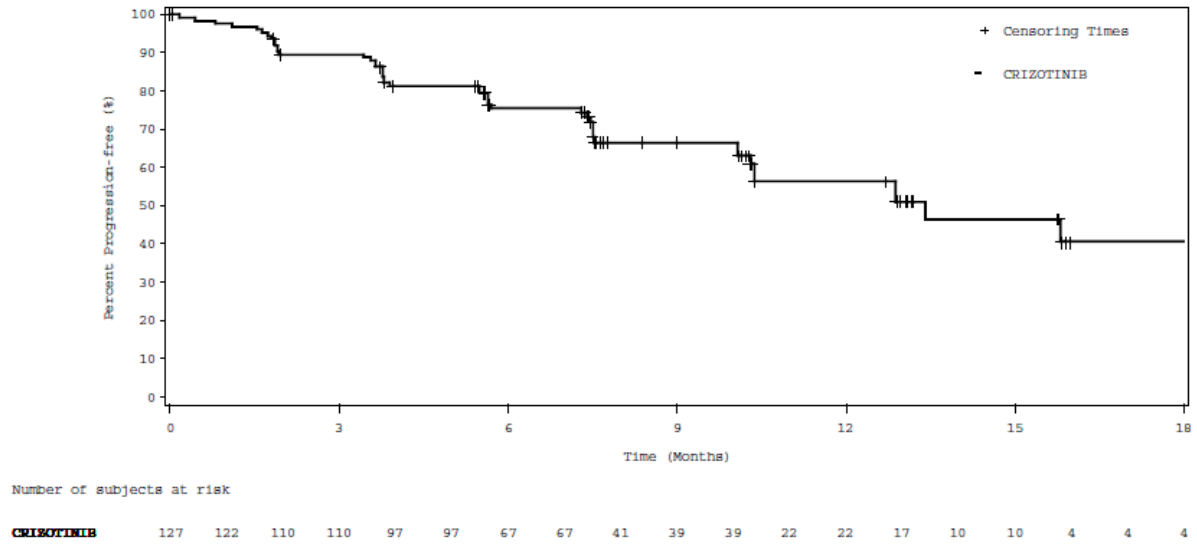
日本人集団では，データカットオフ時に 10 例（38.5%）が PFS の追跡中にあり，PFS の中央値は 7.5 ヵ月（95%信頼区間：3.8 ヵ月，未到達）であった。6 ヵ月無増悪生存率は 57.6%（95%信頼区間：34.8，75.0%）であった。日本人集団の PFS 中央値は試験全体の結果（13.4 ヵ月）に比べて短かった。PFS における違いの理由は明らかではないが，これは日本人集団の例数が比較的少ない（26 例）ことや，データカットオフ時に試験全体の半数以上（54.3%）および日本人集団の 38.5%が PFS の追跡中にあり，本申請時の PFS は暫定的な結果であることが影響している可能性が考えられる。

Table 18. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
腫瘍の増悪または死亡，例数（%）	45 (35.4)	13 (50.0)	21 (28.4)	11 (40.7)
腫瘍の増悪	41 (32.3)	12 (46.2)	20 (27.0)	9 (33.3)
増悪を伴わない死亡	4 (3.1)	1 (3.8)	1 (1.4)	2 (7.4)
打ち切り例数（%）	82 (64.6)	13 (50.0)	53 (71.6)	16 (59.3)
打ち切りの理由，例数（%）				
同意撤回	4 (3.1)	1 (3.8)	3 (4.1)	0
ベースライン後の評価なし	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
増悪または死亡によらない投与中止	7 (5.5)	2 (7.7)	1 (1.4)	4 (14.8)
投与終了後 35 日以降の増悪または最終腫瘍評価後 16 週時点より後の死亡	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
調査時点で生存および無増悪	69 (54.3)	10 (38.5)	47 (63.5)	12 (44.4)
6 ヵ月無増悪生存率，%	75.4	57.6	81.1	77.4
（95%信頼区間）	(66.5, 82.3)	(34.8, 75.0)	(69.5, 88.6)	(56.5, 89.2)
無増悪生存期間（月）				
25%点（95%信頼区間）	7.3 (3.8, 7.5)	3.8 (0.4, 5.7)	7.5 (3.9, 10.4)	7.3 (1.6, 13.4)
50%点（95%信頼区間）	13.4 (10.3, NR)	7.5 (3.8, NR)	12.9(10.4, NR)	15.8 (10.1, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (15.8, NR)	NR (10.1, NR)	NR (12.9, NR)	NR (15.8, NR)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.5.1.7
無増悪生存期間，四分位点および 6 ヵ月無増悪生存率は，Kaplan-Meier 法により算出した。
PFS はクリゾチニブの初回投与日からの期間として計算した。1 ヵ月は 30 日とした。
IRR：独立画像評価機関による評価，NR：未到達，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

Figure 3. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（RE 集団）



引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.2.4.1.
IRR：独立画像評価機関による評価，RE：有効性評価対象

なお，前治療のレジメン数（0, 1, 2, 3 以上）別に PFS を検討したところ，試験全体および日本人集団ともに，PFS の中央値が未到達の部分集団が認められたが，PFS に対する前治療のレジメン数の影響は示唆されなかった（Table 19）。

Table 19. 前治療レジメン数別の IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）（月）：OO12-01 試験（RE 集団）

前治療レジメン数	クリゾチニブ							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	n/N	PFS 中央値 (95%信頼区間)	n/N	PFS 中央値 (95%信頼区間)	n/N	PFS 中央値 (95%信頼区間)	n/N	PFS 中央値 (95%信頼区間)
0	6/24	NR (7.3, NR)	1/2	NR (3.8, NR)	4/18	NR (3.8, NR)	1/4	NR (7.3, NR)
1	22/53	10.4 (7.5, NR)	7/14	10.1 (3.8, NR)	9/27	10.4 (7.5, NR)	6/12	12.9 (1.6, NR)
2	9/30	15.8 (10.1, NR)	2/6	NR (0.2, NR)	3/16	NR (5.5, NR)	4/8	14.6 (1.9, 15.8)
3 以上	8/20	12.9 (5.6, NR)	3/4	6.6 (1.9, NR)	5/13	12.9 (5.6, NR)	0/3	NR (NR , NR)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.5.1.3
IRR：独立画像評価機関による評価，n：イベント数（腫瘍が増悪した例数＋死亡例数），N：母集団の患者総数，NR：未到達，PFS：無増悪生存期間，RE：有効性評価対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

3.2.3.2. A8081001 試験

医師判定に基づく PFS

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における医師判定に基づく PFS を Table 20 に要約し，Figure 4 に図示した。

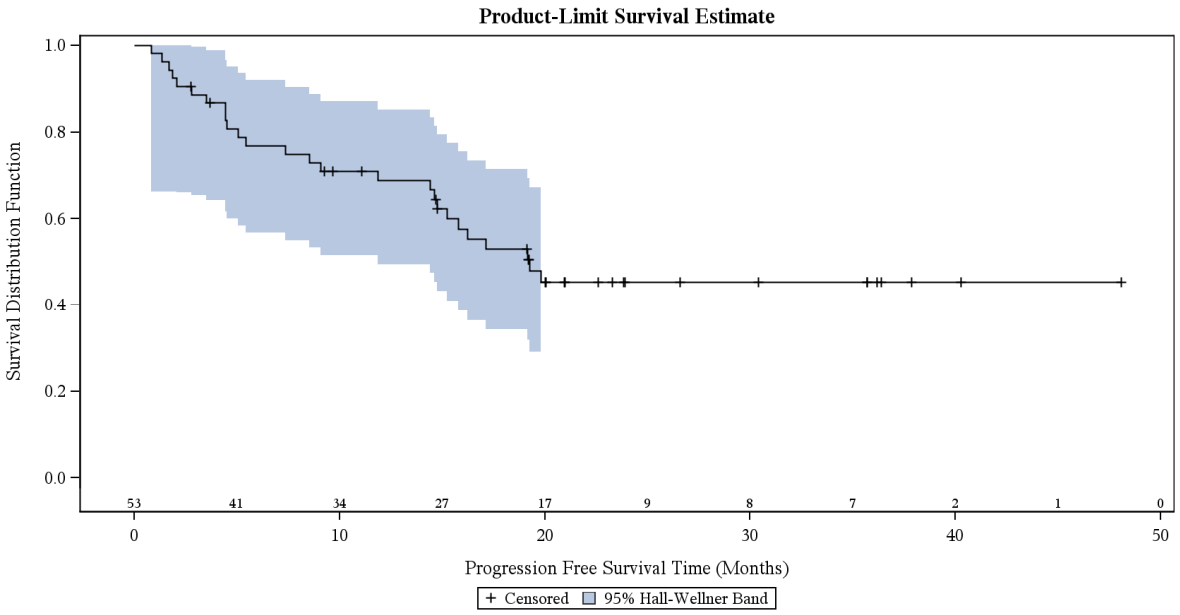
データカットオフ時に 53 例中 21 例（39.6%）が PFS の追跡中にあり，PFS の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8 ヵ月，未到達）であった。6 ヵ月無増悪生存率は 76.9%（95%信頼区間：62.8, 86.1%）であった。

Table 20. 医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ（N=53）
腫瘍の増悪または死亡，例数（%）	26 (49.1)
腫瘍の増悪	23 (43.4)
増悪を伴わない死亡	3 (5.7)
打ち切り例数（%）	27 (50.9)
打ち切り理由，例数（%）	
ベースラインに適切な腫瘍評価なし	0
腫瘍の増悪前に新しい抗がん剤を投与	2 (3.8)
追跡調査に対する同意撤回	2 (3.8)
追跡不能	1 (1.9)
増悪前に投与中止	1 (1.9)
増悪の追跡調査中	21 (39.6)
6 ヵ月無増悪生存率 [a]，%（95% 信頼区間 [b]）	76.9 (62.8, 86.1)
無増悪生存期間 [c]（月）	
25%点（95%信頼区間 [d]）	7.4 (4.4, 15.2)
50%点（95%信頼区間 [d]）	19.3 (14.8, NR)
75%点（95%信頼区間 [d]）	NR

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.2.5.1.ros
NR：未到達，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a. Kaplan-Meier 曲線から推定した。
b. 対数累積ハザード関数の正規近似により算出した。
c. Kaplan-Meier 推定値
d. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

Figure 4. 医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 14.2.2.1.ros
RECIST 第 1.0 版（ALK 陰性 NSCLC コホートの 3 例では RECIST 第 1.1 版）を用い，医師判定に基づいて腫瘍評価を実施した。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，NSCLC：非小細胞肺癌，RECIST：固形がんの効果判定規準，SA：安全性解析対象

3.2.4. 無増悪期間（TTP）

3.2.4.1. OO12-01 試験

本試験では TTP は評価しなかった。

3.2.4.2. A8081001 試験

医師判定に基づく TTP

データカットオフ時点で, 医師判定に基づく TTP の中央値は 19.8 ヵ月 (95%信頼区間:15.2 ヵ月, 未到達）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.10.1.ros）。53 例中 23 例（43.4%）に腫瘍の増悪が認められ，残りの 30 例（56.6%）は打ち切り例であった。打ち切り例のうち 21 例（39.6%）は腫瘍の増悪の追跡中にあった。

欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のヒトを対象とする抗がん剤の評価に関するガイドラインでは，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC のような希少腫瘍の患者集団において，直前の前治療と治験薬の TTP を比較（患者内 TTP 解析）することを適切としている[25]。進行／転移性 NSCLC に対して前治療歴を有する本試験の 46 例中 45 例（1 例は投与開始日不明）について患者内 TTP 解析を実施した結果, クリゾチニブ投与開始前の直前の前治療での TTP の中央値は 8.1 ヵ月（95%信頼区間：5.6，11.0 ヵ月）であり（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.2.2.1.ros, 14.4.2.2.3.ros および 16.2.5.2.1.2.ros），前治療とクリゾチニブでの TTP に統計的に有意な差は認められなかった。しかしながら，直前の前治療に比べて，クリゾチニブでは腫瘍増悪のリスクが数値的には低かった（ハザード比：0.588，95%信頼区間：0.308，1.125，p 値 0.1089）（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.10.2.ros）。

3.2.5. 全生存期間（OS）

3.2.5.1. OO12-01 試験

OO12-01 試験の OS の結果を試験全体および国別に Table 21 に要約し，Figure 5 に図示した。

試験全体では，データカットオフ日までに 127 例中 18 例（14.2%）が死亡し，103 例（81.1%）が生存追跡中であった。OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 92.0%（95%信頼区間：85.7，95.6%）および 84.4%（95%信頼区間：75.9, 90.2%）であった。

日本人集団

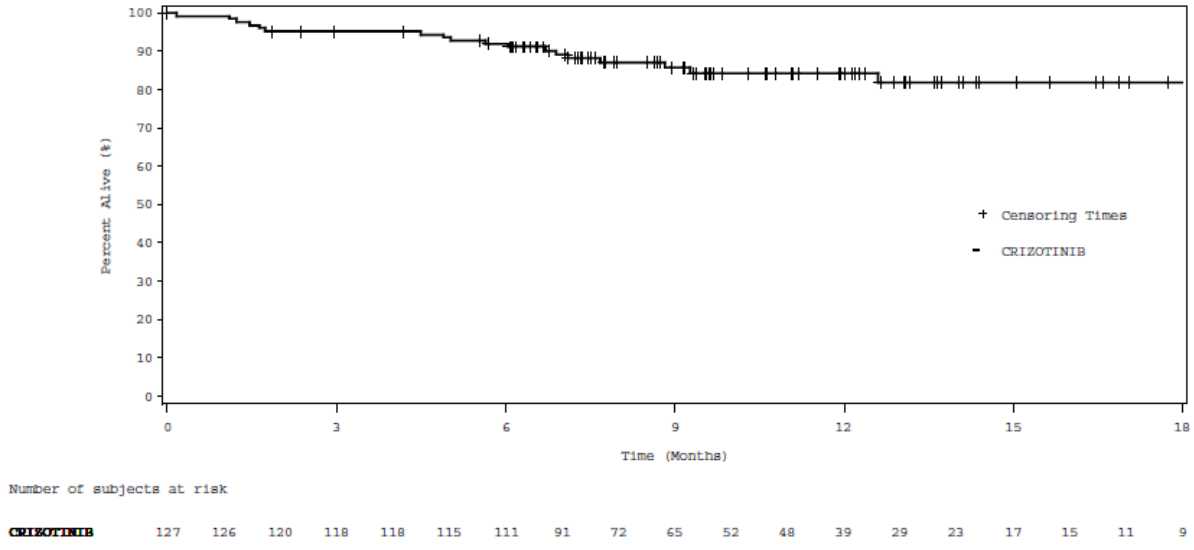
日本人集団では，データカットオフ日までに 26 例中 6 例（23.1%）が死亡し，20 例（76.9%）が生存追跡中であった。OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 84.6%（95%信頼区間：64.0, 93.9%）および 74.8%（95%信頼区間：51.6, 88.1%）であった。日本人集団の OS は，試験全体の OS より数値的に短かったが，これは OS の結果が暫定的なものであるためと考えた。

Table 21. 全生存期間（OS）：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
死亡例数（%）	18 (14.2)	6 (23.1)	8 (10.8)	4 (14.8)
打ち切り例数（%）	109 (85.8)	20 (76.9)	66 (89.2)	23 (85.2)
打ち切り理由，例数（%）				
追跡不能	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
同意撤回	5 (3.9)	0	3 (4.1)	2 (7.4)
調査時点で生存	103 (81.1)	20 (76.9)	62 (83.8)	21 (77.8)
6 ヵ月生存率，%（95%信頼区間）	92.0 (85.7, 95.6)	84.6 (64.0, 93.9)	94.4 (85.7, 97.8)	92.6 (73.5, 98.1)
12 ヵ月生存率，%（95%信頼区間）	84.4 (75.9, 90.2)	74.8 (51.6, 88.1)	85.3 (71.8, 92.6)	88.7 (69.0, 96.2)
全生存期間（月）				
25%点（95%信頼区間）	NR (12.6, NR)	7.7 (1.2, NR)	NR (9.3, NR)	NR (1.6, NR)
50%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)

引用: 総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.3.1
全生存期間，四分位点，6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率は Kaplan-Meier 法に基づき推定した。
NR：未到達，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

Figure 5. 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線：OO12-01 試験（SA 集団）



引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.2.4.2
SA：安全性解析対象

3.2.5.2. A8081001 試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における A8081001 試験の OS の結果を Table 22 に要約し，Figure 6 に図示した。

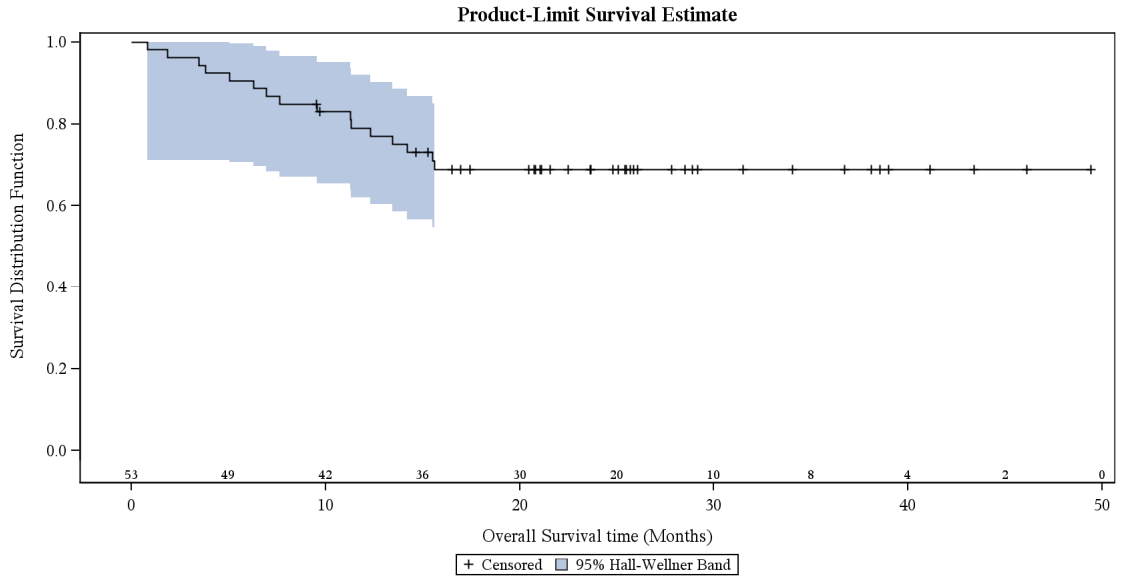
データカットオフ時点で，OS の追跡調査期間の中央値は 25.4 ヵ月（95%信頼区間：22.5，28.5 ヵ月）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.6.5.ros）。53 例中 16 例（30.2%）が死亡し，33 例（62.3%）が OS の追跡中であった。OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 90.6%（95%信頼区間：78.8，96.0%）および 79.0%（95%信頼区間：65.3，87.8%）であった。

Table 22.　全生存期間（OS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ（N=53）
死亡例数（%）	16 (30.2)
打ち切り例数（%）	37 (69.8)
打ち切り理由，例数（%）	
追跡調査中	33 (62.3)
同意撤回	1 (1.9)
追跡不能	1 (1.9)
1 年間の追跡調査完了	2 (3.8)
6 ヵ月生存率 [a]，%（95%信頼区間 [b]）	90.6 (78.8, 96.0)
12 ヵ月生存率 [a]，%（95%信頼区間 [b]）	79.0 (65.3, 87.8)
全生存期間 [c]（月）	
25%点（95%信頼区間 [d]）	14.2 (9.6, NR)
50%点（95%信頼区間 [d]）	NR
75%点（95%信頼区間 [d]）	NR

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.2.6.1.ros
追跡調査中の患者数にはデータカットオフ時点で投与継続中であった患者を含む。
NR：未到達，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a. Kaplan-Meier 曲線から推定した。
b. 対数累積ハザード関数の正規近似により算出した。
c. Kaplan-Meier 推定値
d. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

Figure 6.　全生存期間（OS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 14.2.3.1.ros
NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

3.2.6. 患者報告アウトカム

3.2.6.1. OO12-01 試験

第 8 サイクルまでのデータ（データカットオフ日：2015 年 7 月 30 日）を用いて，患者報告アウトカムの結果を要約した。データカットオフ時点で，67.5%の患者が第 8 サイクルまでの評価を完了したことから，第 8 サイクルを患者報告アウトカム評価のカットオフとした。第 8 サイクル以降の評価を完了した患者は 50%未満であった。患者報告アウトカム評価可能集団には 123 例が含まれた。

全般的 QOL

EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL のスコアはベースラインから増加し，第 3～第 5 サイクルおよび第 7 サイクルではベースラインから統計的に有意な改善が認められた。臨床的有意性の閾値である 10 ポイント以上のスコアの変化は認められなかったが，全般的 QOL の改善が維持されたことが示された（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.1.2）。

症状

EORTC QLQ-C30

患者報告の疲労，疼痛，呼吸困難，不眠症，食欲不振および経済的負担においてベースラインからの改善が認められた。統計的かつ臨床的に有意な改善は，患者報告の不眠症（第 4 サイクル）および呼吸困難（第 7 および第 8 サイクル）で認められた。統計的に有意な改善は，不眠症（第 3，第 5～第 8 サイクル），呼吸困難（第 2～第 5 サイクル），疲労（第 3～第 8 サイクル），疼痛（第 2～第 8 サイクル），食欲不振（第 4～第 6，第 8 サイクル）および経済的負担（第 2～第 4，第 6 サイクル）で認められたが（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.1.2），これらのスコアの変化は臨床的有意性の閾値（10 ポイント以上の変化）を上回らなかった。

一方，悪心／嘔吐，便秘および下痢の患者報告の症状ではベースラインからの悪化が示唆された。これらの 3 尺度のベースラインからの変化量は第 2 サイクルで最も大きくなり（症状悪化），その後徐々に小さくなった。統計的かつ臨床的に有意なスコアの増加（症状悪化）は，便秘（第 2～第 4 サイクル）および下痢（第 2～第 8 サイクル）で認められた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.1.2）。便秘では統計的に有意な変化が第 6 および第 7 サイクル時点で認められたが，臨床的有意性の閾値（10 ポイント以上の変化）は上回らなかった。悪心／嘔吐でもスコアが増加したが，第 2 サイクルでのみ統計的に有意であり，第 8 サイクルまでに臨床的有意性の閾値を上回るスコアの変化は認められなかった。

EORTC QLQ-LC13

統計的かつ臨床的に有意な改善（10 ポイント以上の低下）が患者報告の咳嗽で認められた。咳嗽の改善は投与初期（第 2 サイクル）で認められ，第 8 サイクルまで維持された。統計的に有意なベースラインからの改善が呼吸困難（第 2～第 8 サイクル），喀血（第 2～第 7 サイクル），脱毛症（第 4～第 6 サイクル），胸痛（第 2～第 8 サイクル），上肢痛／肩痛（第 2～第 8 サイクル）および他の部位の疼痛（第 3，第 4，第 6～第 8 サイクル）で認められた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.2.2）。一方，口腔内痛（第 3 サイクル），嚥下障害（第 3 サイクル）および末梢

性ニューロパチー（第 2 サイクル）では統計的に有意な悪化が認められた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.2.2）。

機能領域

EORTC QLQ-C30 では，統計的に有意な改善が身体面（第 3～第 7 サイクル）および心理面（第 3，第 4 および第 6 サイクル）で認められた。役割面および社会面では，第 8 サイクルまでの期間に統計的に有意な変化は認められなかった。いずれの機能領域でもベースラインからの変化は臨床的有意性の閾値（10 ポイント以上の変化）を上回らなかったが（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.1.2），ほとんどの患者がベースラインから改善を示し（10 ポイント以上の増加），第 8 サイクルまで安定したスコアを示した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.5.2.1.3）。

3.2.6.2. A8081001 試験

本試験では，患者報告アウトカムは評価しなかった。

3.2.7. ROS1 遺伝子変異種類別の臨床効果

OO12-01 試験および A8081001 試験では，ROS1 融合遺伝子パートナー別の臨床的有効性は検討していない。しかし，Shaw らは，A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート 50 例中 25 例の腫瘍組織試料を用いて，当該試験とは別の検査法（次世代シーケンシングまたは RT-PCR 法）により ROS1 遺伝子の融合パートナーを特定し，これら 25 例の抗腫瘍効果およびクリゾチニブ投与期間を融合パートナー別に評価した[21]。その結果，7 種の ROS1 遺伝子の融合パートナーが確認されたが，クリゾチニブの抗腫瘍効果（医師判定）と ROS1 遺伝子融合パートナーとの関連は認められなかった[21]。また，クリゾチニブ投与期間と特定の ROS1 遺伝子融合パートナーとの間に明らかな関係は認められなかった[21]。

3.2.8. ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の自然経過，レトロスペクティブ／プロスペクティブ解析の結果および ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の標準治療による臨床転帰

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの有効性を理解するために，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の自然経過，クリゾチニブを投与された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした最近のレトロスペクティブ／プロスペクティブ解析の結果，および ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における前治療（全身治療）の有効性に関する情報を本項に示した。

自然経過

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC の自然経過に関する情報は現時点で限られているものの，レトロスペクティブ解析の結果が複数発表されている[13,26,27,28,29,30,31,32]。

なお，これらのレトロスペクティブ解析では，（1）各解析の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者が少数（4～33 例）であり，（2）解析間で対象患者のベースライン特性および疾患特性が異なり，（3）ROS1 検査法が異なり，また（4）ROS1 融合遺伝子陰性の対照群の定義が異なることから，結果の解釈並びに結論を導き出すにあたり，これらの限界および違いを考慮する必要がある。

Scheffler らは，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（14 例）の OS は ROS1 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者（115 例）に比べて有意に長かったと報告している（p 値 0.005；中央値はそれぞれ 36.7 ヵ月

および 17.5 ヵ月）[31]。しかしながら，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 14 例中 5 例ではクリゾチニブが投与されていたことから，結果が交絡している可能性がある。

一方，Cai らは，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（8 例；いずれもクリゾチニブ未投与例）の OS は ROS1 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者（376 例）に比べて有意に短かったと報告している（p 値 0.041；中央値はそれぞれ 32 ヵ月および 54 ヵ月）[26]。

また, Bergethon らは, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（18 例）と ROS1 陰性 NSCLC 患者（1055 例）の OS に有意な差はないと報告している（p 値 0.42；中央値はそれぞれ 663 日と 607 日）[13]。この他，別の 5 試験でも，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 4～33 例と ROS1 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者 144～1055 例の OS に有意な差はないと報告されている [27,28,29,30,32]。

以上のことから，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC と同様に，ROS1 融合遺伝子陽性を良好な予後を示す因子と結論付けることはできない（Table 23）[33,34]。

Table 23. 全生存期間への ROS1 融合遺伝子（陽性／陰性）の効果

	Bergethon[13] N=1073		Cai[26] N=392		Scheffler[31] N=1035	
	ROS1 融合遺伝子陽性	ROS1 融合遺伝子陰性	ROS1 融合遺伝子陽性	ROS1 融合遺伝子陰性	ROS1 融合遺伝子陽性	ROS1 融合遺伝子陰性
例数	18	1055	8	384	19	115
ROS1 診断法	FISH		RT-PCR		FISH	
年齢（歳），中央値（範囲）	49.8 (32～79)	62.3 (32～87)	64 (44～80)	60 (27～83)	60 (26～82)	NA
性別，例数（%）						
男性	7 (39)	516 (49)	3 (37.5)	208 (54.2)	10 (52.6)	NA
女性	11 (61)	539 (51)	5 (62.5)	176 (45.8)	9 (47.4)	
喫煙状況，例数（%）						
なし	14 (78)	225 (21)	5 (62.5)	239 (62.2)	13 (68.4)[a]	NA
軽度喫煙者（<10PY）	1 (6)	61 (6)	0	6 (1.6)	3 (15.8)[b]	
重度喫煙者（≥10PY）	2 (11)	693 (66)	3 (37.5)	139 (36.2)	3 (15.8)[c]	
NA	1 (6)	76 (7)	0	0	0	
癌のステージ，例数（%）	IA-IIB: 3 (17) IIIA-IIIB: 4 (22) IV: 11 (61)	IA-IIB: 486 (46) IIIA-IIIB: 208 (20) IV: 316 (30) NA: 45 (4)	IA-IIB: 6 (75) IIIA-IIIB: 0 IV: 2 (25)	IA-IIB: 219 (57.0) IIIA-IIIB: 135 (35.2) IV: 30 (7.8)	I-II: 2 (10.5) III: 3 (15.8) IV: 14 (73.7)	NA
転移癌の治療ライン	NA	NA	NA	NA	0-8	NA
生存データを有する患者	18	1055	8	376	14	115
全生存期間（中央値）	663 日	607 日	32.2 ヵ月	53.9 ヵ月	36.7 ヵ月 [d]	17.5 ヵ月
p 値 [e]	0.42		0.041		0.005	

FISH：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション，NA：該当なし， PY：タバコの箱年，RT-PCR：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
a. 喫煙なしは生涯でタバコの消費量が 100 本未満であった患者
b. 元喫煙者はタバコの消費量が 100 本を超えており，肺癌診断の 1 年以上前に喫煙していた患者
c. 現喫煙者は，肺癌の診断前 1 年未満に喫煙しており 1 箱年を超える喫煙歴を有する患者
d. クリゾチニブの投与を受けたことがない ROS1 患者（9 例）生存期間（中央値）は 36.7 ヵ月であり，一方でクリゾチニブの投与を受けたことがある患者（5 例）の生存期間（中央値）は平均生存期間の推定値 65.9 ヵ月（95% 信頼区間：44.3～87.5 ヵ月）に到達しなった。
e. 全生存期間の Log-rank 検定

クリゾチニブを投与された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のレトロスペクティブおよびプロスペクティブ解析

OO12-01 試験および A8081001 試験で認められた高い ORR は［OO12-01 試験：69.3%（95%信頼区間：60.5，77.2%），A8081001 試験：69.8%（95%信頼区間：55.7，81.7%）］，最近発表された 3 つの論文からも裏付けられる。1 つ目は，European Study of ROS1 Patients (EUROS1) Cohort of a European 試験[35]であり，適応外使用としてクリゾチニブを投与された ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 31 例をレトロスペクティブに解析した。31 例のうち，1 例を除く全例が進行 NSCLC に対する標準的化学療法の前治療歴を有しており，ORR は 80%［算出した 95%信頼区間：61，92%（論文中に報告なし）］であった。2 つ目は，1～8 種類の前治療歴を有するクリゾチニブ投与例 5 例を対象としたレトロスペクティブ解析であり，ORR は 100%［算出した 95%信頼区間：48，100%（論文中に報告なし）］であった[31]。3 つ目は，プロスペクティブに実施した医師主導試験（AcSé）であり，評価可能な 24 例（1～12 種類の前治療歴を有するクリゾチニブ投与例）の ORR は 63%（95%信頼区間：41，81%）であった[36]。OO12-01 試験および A8081001 試験の結果に加え，上記の結果から，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC はクリゾチニブ治療が適切な，分子的特徴を基に選択された集団であることが裏付けられる。

OO12-01 試験では，データカットオフ時の PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95% 信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であり，54.3%の患者が PFS の追跡中にあった。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では，データカットオフ時の PFS の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8 ヵ月，未到達）であり，40%の患者が PFS の追跡中にあった。EUROS1 のレトロスペクティブ解析では，解析時の PFS の中央値は 9.1 ヵ月であり，患者の 60%が投与継続中であった[35]。EUROS1 の PFS 中央値が OO12-01 試験および A8081001 試験と比べて短い理由は明らかでないが，これは追跡調査期間の長さ，前治療の数（EUROS1 試験では 3 種類以上の前治療歴を有する患者が OO12-01 試験および A8081001 試験の約 2～3 倍）および解析対象例数の違い（EUROS1 の方が症例数が少ない：N=31）によるものと推察される。

標準治療による臨床転帰

OO12-01 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち，103 例が進行 NSCLC に対して前治療歴を有していた。これら 103 例におけるクリゾチニブ投与直前の標準治療の ORR は 18.4%であった。

A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち 46 例が進行 NSCLC に対する前治療歴を有していた。これら 46 例における前治療別の ORR を Table 24 に示した。前治療の一次化学療法または二次化学療法での ORR はそれぞれ 21.7%および 16.7%であり，ペメトレキセドを用いた一次化学療法，二次化学療法またはレジメン数を問わない化学療法でそれぞれ 29.4%，30.8%および 23.7%であった。

Table 24. 転移性 NSCLC に対する前治療の奏効率（ORR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ ORR	
	N	例数（%）
転移性 NSCLC に対する一次治療	46	10 (21.7)
転移性 NSCLC に対するペメトレキセドによる一次治療	17	5 (29.4)
転移性 NSCLC に対する二次治療	24	4 (16.7)
転移性 NSCLC に対するペメトレキセドによる二次治療	13	4 (30.8)
転移性 NSCLC に対するペメトレキセドによる全次治療	38	9 (23.7)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.4.2.2.2.ros，Table 14.4.2.2.2.1.ros
完全奏効例がいなかったため，ORR は部分奏効（PR）が得られた患者の割合である。
上記 ORR には 95%信頼区間は算出していない。
引用元の表には，転移性 NSCLC に対する三次以降の治療を実施した患者の結果およびクリゾチニブ投与前に転移性 NSCLC に対する最後の治療を実施した患者の結果が記載されている。
NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，SA：安全性解析対象

なお, OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者での前治療の ORR は，NSCLC 患者全体における標準治療の ORR と同様であり（一次治療および二次治療で 9%～35%），これは重要な所見である[37,38,39,40,41,42,43]。

一方で，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の前治療に対する ORR について，上記と相反する結果も発表されている。EUROS1 レトロスペクティブ試験では，ペメトレキセドによる化学療法を受けた 26 例の ORR は 58%であった［算出した 95%信頼区間：37，77%（論文中に報告なし）］[35]。本解析には，ペメトレキセドを単剤投与または白金製剤と併用投与した患者や，クリゾチニブの投与前または投与後にペメトレキセドを投与した患者が含まれているため，結果の解釈が困難である。また，Scheffler らのレトロスペクティブ解析では，ROS1 融合遺伝子陽性患者 14 例中 9 例（64%）では化学療法により放射線学的奏効が少なくとも 1 回認められ，5 例中 4 例（80%）ではペメトレキセドを含むレジメンにより放射線学的奏効が認められた［算出した 95%信頼区間：28，99%（論文中に報告なし）］[31]。本論文には，放射線学的奏効の定義が明記されておらず，症例数も少ないため，結果の解釈が困難である。

A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では，クリゾチニブによる TTP の中央値は 19.8 ヵ月，直前の前治療による TTP の中央値は 8.1 ヵ月であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.10.1.ros および Table 14.4.2.2.3.ros）。患者内 TTP 解析を実施し，クリゾチニブによる TTP と直前の前治療による TTP とを比較した結果，前治療とクリゾチニブでの TTP に統計的に有意な差は認められなかったが，直前の前治療に比べて，クリゾチニブでは腫瘍増悪のリスクが数値的に低かった［ハザード比：0.59，95%信頼区間：0.31，1.13］（3.2.4.2 項，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.10.2.ros）。標準治療による TTP または PFS の情報が唯一文献から入手できた EUROS1 レトロスペクティブ解析では，ペメトレキセドによる化学療法の PFS の中央値は 7.2 ヵ月（95%信頼区間：4.8～9.6 ヵ月）であった[35]。

結論

以上のことから，ROS1 融合遺伝子が陽性であることは，標準治療による臨床転帰の予測因子にはならないが，分子標的薬であるクリゾチニブ投与時の臨床転帰の予測因子になる可能性が高いと考えられる。

3.3. 部分集団における結果の比較

3.3.1. ベースライン特性別の奏効率（ORR）

OO12-01 試験

ORR に対するベースライン特性の影響を評価するために部分集団解析を実施し，結果を Table 25 に示した。

性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上），前治療レジメン数（0，1，2，3 以上）および ECOG PS（0，1）別に ORR を評価した結果，各部分集団の ORR に大きな違いは認められなかった。いずれの部分集団においても，ORR の 95%信頼区間の下限は臨床的有意性の閾値である 30%を上回り，RE 集団全体の結果と比較しても大きな違いはなかった。

Table 25.　ベースライン特性別にみた IRR に基づく奏効率（ORR）：OO12-01 試験（RE 集団）

ベースライン特性	クリゾチニブ（N=127）	
	n/N	ORR %（95%信頼区間）
性別		
男性	34/54	63.0 (48.7, 75.7)
女性	54/73	74.0 (62.4, 83.5)
年齢		
65 歳未満	75/106	70.8 (61.1, 79.2)
65 歳以上	13/21	61.9 (38.4, 81.9)
前治療レジメン数		
0	18/24	75.0 (53.3, 90.2)
1	35/53	66.0 (51.7, 78.5)
2	19/30	63.3 (43.9, 80.1)
3 以上	16/20	80.0 (56.3, 94.3)
ベースライン時の ECOG PS		
0	22/34	64.7 (46.5, 80.3)
1	66/93	71.0 (60.6, 79.9)
RE 集団全体	88/127	69.3 (60.5, 77.2)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.1.2，Table 14.2.1.3，Table 14.2.1.4，Table 14.2.1.5
ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，IRR：独立画像評価機関による評価，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象

A8081001 試験

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の ORR に対するベースライン特性の影響を評価するために部分集団解析を実施し，結果を Table 26 に示した。

性別，年齢（65 歳未満， 65 歳以上），ECOG PS（0 または 1；1 例のみ 2），人種（アジア人とアジア人以外）および前治療レジメン数（0，1 以上）別に ORR を評価した結果，各部分集団の ORR に大きな違いは認められず，RE 集団全体の結果とも大きな違いは認められなかった。

Table 26. ベースライン特性別にみた医師判定に基づく奏効率（ORR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）

ベースライン特性	クリゾチニブ (N=53)	
	n/N*	ORR %（正確法による 95% 信頼区間）[a]
性別		
男性	17/23	73.9 (51.6, 89.8)
女性	20/30	66.7 (47.2, 82.7)
年齢		
65 歳未満	27/38	71.1 (54.1, 84.6)
65 歳以上	10/15	66.7 (38.4, 88.2)
ECOG PS		
0	18/23	78.3 (56.3, 92.5)
1	19/29	65.5 (45.7, 82.1)
2	0/1	0 (0.0, 97.5)
人種		
アジア人	15/21	71.4 (47.8, 88.7)
アジア人以外	22/32	68.8 (50.0, 83.9)
前治療レジメン数		
0	6/7	85.7 (42.1, 99.6)
1 以上	31/46	67.4 (52.0, 80.5)
RE 集団全体	37/53	69.8 (55.7, 81.7)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.2.1.1.ros，Table 14.2.1.2.ros，Table 14.2.1.3.ros，Table 14.2.1.4.ros，Table 14.2.1.5.ros，Table 14.2.1.6.ros
ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，N*：部分集団の患者数，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象
a. F 分布に基づく正確法による。

3.3.2. ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合別の奏効率（ORR）

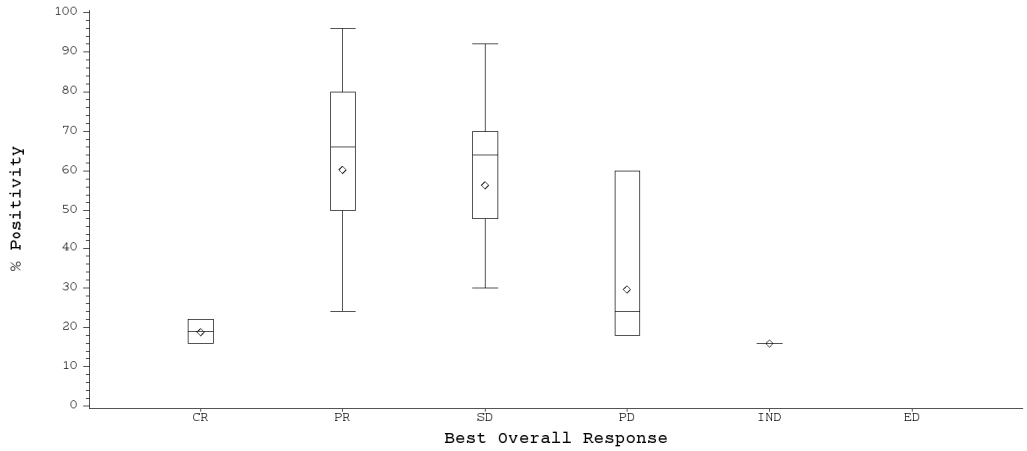
OO12-01 試験

OO12-01 試験では RT-PCR 法を用いて ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC を特定したため，本解析は実施できなかった。

A8081001 試験

ROS1 FISH 検査による ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合データが 42 例で得られた。これら 42 例での陽性細胞の割合の平均値は，CR の 2 例で 19.0%，PR の 27 例で 64.1%，SD の 9 例で 59.8%，増悪の 3 例で 34.0%であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.2.8.3.ros および Table 14.2.8.5.ros）。なお，MGH の FISH 法による検査結果についても，全体と同様の結果が認められた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 11.4.1.1.2 項）。ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合と最良総合効果との間に明らかな関係は認められなかった（Figure 7）。

Figure 7.　ROS1 融合遺伝子陽性率と医師判定に基づく最良総合効果の箱ひげ図：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）



引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Figure 14.2.8.2.ros
箱は 25%点，50%点および 75%点を示し，ひげは最小値および最大値を示す。
◊は幾何平均値を示す。
腫瘍評価（医師判定）には RECIST 第 1.0 版（ALK 陰性コホート#2 の 3 例には第 1.1 版）を用いた。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，CR：完全奏効，ED：早期死亡，IND：不明，NSCLC：非小細胞肺癌，PD：腫瘍の増悪，PR：部分奏効，RE：有効性評価対象，RECIST：固形がんの効果判定規準，SD：安定

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

白血病を除く進行癌患者を対象とした A8081001 試験の用量漸増コホートにおいて，クリゾチニブ BID の RP2D を 250 mg と決定した。250 mg BID の連続経口投与は RP2D 決定後に実施した RP2D コホートで検討し，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において有効性，安全性および薬物動態の確認を行った［A8081001 試験総括報告書（初回申請時 CTD：eCTD 受付番号 230228001）8.1.2.2.1 項］。その後，A8081001 試験の ROS1 コホートおよび OO12-01 試験にて ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象に 250 mg BID の有効性，安全性および薬物動態を検討した。

4.1. 250 mg BID 投与時の有効性

OO12-01 試験および A8081001 試験の成績より，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブ 250 mg BID 投与時の有効性が示された。

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（3.2.1.1 項）。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（3.2.1.2 項）。

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（3.2.8 項）。

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（3.2.2 項，3.2.3 項）。

4.2. 250 mg BID 投与時の安全性

OO12-01 試験および A8081001 試験の成績より，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブ 250 mg BID 投与時の忍容性は概ね良好であり，クリゾチニブの休薬および減量，または標準的な薬物療法によって管理可能であった（CTD 2.7.4 項）。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の人口統計学的特性は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と類似しており，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の安全性プロファイル（有害事象および臨床検査値異常）はこれまでに ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で報告されたクリゾチニブの安全性プロファイルと概ね一致した（CTD 2.7.4 項）。

4.3. 250 mg BID 投与時の薬物動態

A8081001 試験の薬物動態データより，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg BID を反復経口投与したときの定常状態におけるクリゾチニブの曝露量は，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における曝露量とほぼ一致した（CTD 2.7.2 項）。

上記の結果は，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者へのクリゾチニブ 250 mg BID の投与を裏付けるものである。

以上を踏まえ，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの用法及び用量は，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における用法及び用量と同様となり，以下に示す最新の添付文書の記載と同じである。

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。

5. 効果の持続，耐薬性

OO12-01 試験

データカットオフ時点で，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者計 127 例にクリゾチニブは 34 週間（中央値）投与され，80 例（63%）が投与を継続していた。DR の中央値は未到達であったが，推定 DR の 95%信頼区間の下限は 8.5 ヵ月であり，クリゾチニブの効果の持続性が示された。PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95%信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であり，OO12-01 試験のほとんどの患者でクリゾチニブ投与による臨床的有用性が持続していた。

A8081001 試験

データカットオフ時点で，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例にクリゾチニブは 23.2 ヵ月間（中央値；95%信頼区間: 15.0 ヵ月，未到達）投与された。DR の中央値は未到達であったが，推

定 DR の 95%信頼区間の下限が 15.2 ヵ月であり，クリゾチニブの効果の持続性が示された。PFS の中央値は 19.3 ヵ月であり，A8081001 試験のほとんどの患者でクリゾチニブ投与による臨床的有用性が持続していた。

6. まとめ

OO12-01 試験および A8081001 試験の有効性の結果を以下に要約した。

- OO12-01 試験および A8081001 試験の主要評価項目である ORR の主要解析の結果は, それぞれ 69.3%（95%信頼区間 : 60.5, 77.2 ヵ月 ; IRR）および 69.8%（95%信頼区間: 55.7, 81.7 ヵ月 ; 医師判定）であった。
  - 両試験の ORR は，進行 NSCLC 患者全体における標準治療の ORR（9%～35%）を大きく上回った。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者での前治療による ORR は，一次化学療法および二次化学療法ではそれぞれ 21.7%および 16.7%であり，ペメトレキセドを用いた一次化学療法，二次化学療法または治療ラインを問わない場合は，それぞれ 29.4%，30.8%および 23.7%であった。
  - 年齢, 性別, 人種（A8081001 試験のみ）, 国（OO12-01 試験のみ）, 進行／転移性 NSCLC に対する前治療レジメン数，ECOG PS および ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合（A8081001 試験のみ）別の各部分集団の ORR に大きな違いはなく，クリゾチニブを投与したときの ORR は頑健であった。
- OO12-01 試験および A8081001 試験の ORR の追加解析の結果は，それぞれ 64.6%（95%信頼区間: 55.6, 72.8 ヵ月 ; 医師判定）および 66.0%（95%信頼区間 : 51.2, 78.8 ヵ月 ; IRR）であり，主要評価で算出したクリゾチニブの抗腫瘍効果の頑健性が裏付けられた。
- OO12-01 試験および A8081001 試験の TTR の中央値はそれぞれ 1.9 ヵ月（8.1 週）および 7.9 週であり，速やかに奏効が得られた。TTR は投与期間中の初回の腫瘍評価の時期とほぼ一致した。
- OO12-01 試験および A8081001 試験とも DR の中央値は未到達であったが，データカットオフ時の推定 DR の 95%信頼区間の下限はそれぞれ 8.5 ヵ月および 15.2 ヵ月であり，本剤の効果の持続性が示唆された。
- OO12-01 試験および A8081001 試験の PFS の中央値は，それぞれ 13.4 ヵ月（95%信頼区間 : 10.3 ヵ月，未到達）および 19.3 ヵ月（95%信頼区間 : 14.8 ヵ月，未到達）であった。OO12-01 試験では，データカットオフ時に半数以上の患者（54.3%）が追跡中にあるため，PFS は暫定的な結果と考えられる。
- 両試験とも OS の中央値は未到達であったが，生存率の結果から多くの患者で本剤の臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆された。
  - OO12-01 試験および A8081001 試験の 6 ヵ月生存率は，それぞれ 92.0%（95%信頼区間 : 85.7，95.6%）および 90.6%（95%信頼区間 : 78.8, 96.0%）であった。

  - OO12-01 試験および A8081001 試験の 12 ヵ月生存率は, それぞれ 84.4%（95%信頼区間：75.9, 90.2%）および 79.0%（95%信頼区間：65.3, 87.8%）であった。

- OO12-01 試験において，日本人集団 26 例で試験全体と同様なクリゾチニブの臨床的効果が認められた。

- OO12-01 試験の患者報告アウトカム評価の結果を以下に要約した。

  - 患者報告アウトカムでは，EORTC QLQ-C30 の不眠症および呼吸困難，EORTC QLQ-LC13 の咳嗽で, 第 8 サイクルまでの複数時点で統計的かつ臨床的に有意な改善（10 ポイント以上の変化）が認められた。また，EORTC QLQ-C30 では全般的 QOL，疲労，疼痛，食欲不振および経済的困難，ならびに EORTC QLQ-LC13 では呼吸困難，喀血，脱毛症，胸痛，上肢痛・肩痛および他の部位の疼痛において，統計的に有意な改善が認められた。

  - EORTC QLQ-C30 の便秘および下痢では，第 8 サイクルまでの複数時点で統計的かつ臨床的に有意な悪化（10 ポイント以上の変化）が認められた。

- ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるクリゾチニブの用法及び用量は，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC と同じ 1 回 250mg，1 日 2 回経口投与と考えた。

結論

OO12-01 試験（日本人集団含む）および A8081001 試験の両試験において，クリゾチニブは単剤で高い ORR を示し，CR も認められた。奏効までの期間は短く，クリゾチニブの臨床的効果は長期にわたり持続した。クリゾチニブは未治療および既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対し，単剤で頑健かつ臨床的に意味のある有効性を示し，日本人集団においても，同様な有効性が認められた。

7. 参考文献

1 Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368(25):2385-94.

2 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Eng J Med 2014;371(23):2167-77.

3 Acquaviva J, Wong R, Charest A. The multifaceted roles of the receptor tyrosine kinase ROS in development and cancer. Biochim Biophys Acta 2009;1795(1):37-52.

4 Birchmeier C, Birnbaum D, Waitches G, et al. Characterization of an activated human ros gene. Mol Cell Biol 1986;6(9):3109-16.

5 Nagarajan L, Louie E, Tsujimoto Y, et al. The human c-ros gene (ROS) is located at chromosome region 6q16→6q22. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83(17):6568-72.

6 Matsushime H, Wang LH, Shibuya M. Human c-ros-1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptorlike molecule. Mol Cell Biol 1986;6(8):3000-4.

7 Charest A, Lane K, McMahon K, et al. Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). Genes Chromosomes Cancer 2003;37(1):58-71.

8 Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signalling identifies oncogenic kinases in lung cancer. Cell 2007;131(6):1190-203.

9 Gu TL, Deng X, Huang F, et al. Survey of tyrosine kinase signaling reveals ROS kinase fusions in human cholangiocarcinoma. PLoS One 2011;6(1):e15640.

10 Birch AH, Arcand SL, Oros KK, et al. Chromosome 3 anomalies investigated by genome wide SNP analysis of benign, low malignant potential and low grade ovarianserous tumours. PLoS One 2011;6(12): e28250.

11 Lee J, Lee SE, Kang SY, et al. Identification of ROS1 rearrangement in gastric adenocarcinoma. Cancer 2013;119(9):1627-35.

12 Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. Clin Cancer Res 2013;19(15):4040-5.

13 Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30(8):863-70.

14 Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. Oncologist 2013; 18(7):865-75.

15 Huber KV, Salah E, Radic B, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy. Nature 2014;508(7495):222-7.

16 Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. J Clin Oncol 2012; 30(15)(Suppl):Abstr 7508.

17 McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. Cancer Res 2008;68(9):3389-95.

18 Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012;30(8):863-70.

19 Yasuda H, de Figueiredo-Pontes LL, Kobayashi S, et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:1086-90.

20 Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012;18(17):4570-9.

21 Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. New Engl J Med 2014; 371(21):1963-71.

22 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85(5):365-76.

23 Aaronson NK, Cull A, Kaasa S, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology: an update. In: Spilker B, ed. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2nd Ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins. 1996; 179-89.

24 Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, et al. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer 1994;30A(5):635-42.

25 European Medicines Agency (EMA) Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.

26 Cai W, Li X, Su C, et al. ROS1 fusions in Chinese patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2013;24(7):1822-7.

27 Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, et al. ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. Am J Surg Pathol 2013;37(4):554-62.

28 Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, et al. Clinical and the Prognostic Characteristics of Lung Adenocarcinoma Patients with ROS1 Fusion in Comparison with Other Driver Mutations in East Asian Populations. J Thorac Oncol 2014;9(8):1171-9.

29 Lee HJ, Seol HS, Kim JY, et al. ROS1 Receptor Tyrosine Kinase, a Druggable Target, is Frequently Overexpressed in Non-Small Cell Lung Carcinomas Via Genetic and Epigenetic Mechanisms. Ann Surg Oncol 2013;20:200-8.

30 Fu S, Liang Y, Lin YB, et al. The Frequency and Clinical Implication of ROS1 and RET Rearrangements in Resected Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer Patients. PLoS ONE 2015;10(4):e0124354.

31 Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 2015 6(12):10577-85.

32 Jin Y, Sun P, Park SY, et al. Frequent aerogenous spread with decreased E-cadherin expression of ROS1-rearranged lung cancer predicts poor disease-free survival. Lung Cancer 2015:1-7 (http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.012).

33 Shaw AT, Yeap BY, Min-Kenudsen M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small –cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27(26):4247-53.

34 Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011; 12(11):1004-12.

35 Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 Cohort. J Clin Oncol 2015. Published online 09 Feb 2015; DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3302.

36 Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. J Clin Oncol 2015; 33(15)(Suppl):Abstr 8065.

37 Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20(21):4285-91.

38 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346(2):92-8.

39 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al, Randomized Phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22(9):1589-97.

40 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. J Clin Oncol 2004;22(5):785-94.

41 Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-smallcell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23(25):5892-9.

42 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al, Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. New Engl J Med 2006; 355:2542-50.

43 Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist 2009; 14(3):253-63.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
略号および用語の定義一覧 6
1. 医薬品への曝露 7
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 7
1.1.1. 安全性の評価に用いたデータセット 7
1.1.2. 解析の方法 8
1.1.2.1. 安全性に関する評価方法 8
1.1.2.2. 曝露状況 8
1.1.2.3. 有害事象 9
1.1.2.4. 死亡 13
1.1.2.5. 臨床検査による安全性 13
1.1.2.6. 身体学的所見，バイタルサインおよび安全性に関連する他の観察項目 13
1.1.3. 個々の試験の要約 15
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 16
2. 有害事象 20
2.1. 有害事象の解析 20
2.1.1. 比較的よくみられる有害事象 23
2.1.1.1. 因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象 23
2.1.1.2. Grade 3 または 4 の有害事象（因果関係を問わないおよび治験薬と関連がある有害事象） 27
2.1.1.3. まとめ（主な有害事象） 29
2.1.2. 死亡 34
2.1.3. その他の重篤な有害事象 37
2.1.4. その他の重要な有害事象 44
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 44
2.1.4.2. 治験薬の休薬または減量に至った有害事象 46
2.1.4.3. まとめ（その他の重要な有害事象） 50
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 50
2.1.5.1. トランスアミナーゼ増加（集）および肝毒性（集） 51

2.1.5.2. 間質性肺疾患（集）／肺臓炎 53
2.1.5.3. QT 間隔延長 53
2.1.5.4. 徐脈（集） 54
2.1.5.5. 視覚障害（集） 55
2.1.5.6. 胃腸障害 56
2.1.5.7. 腎嚢胞（集） 59
2.1.5.8. 浮腫（集） 60
2.1.5.9. 血中クレアチニン増加（集） 60
2.1.5.10. 失神 61
2.1.5.11. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間 61
2.1.5.12. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間 63
2.1.5.13. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の有病率 65
2.2. 個別有害事象の叙述 67
3. 臨床検査値の評価 68
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 74
4.1. バイタルサイン 74
4.2. 心電図検査の結果 75
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 78
5.1. 内因性要因 78
5.1.1. 年齢別有害事象 78
5.1.2. 人種別有害事象 79
5.1.3. 性別有害事象 80
5.2. 外因性要因 82
5.3. 薬物相互作用 82
5.4. 妊娠および授乳時の使用 82
5.5. 過量投与 82
5.6. 薬物乱用 82
5.7. 離脱症状および反跳現象 83
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 83
6. 市販後データ 83
6.1. 定期的安全性最新報告（PSUR） 83

6.2. 国内の市販後データ 84
7. 参考文献 85

LIST OF TABLES

Table 1. NCI CTCAE の定義 10
Table 2. 集積用語一覧表 11
Table 3. クリゾチニブの副作用 12
Table 4. クリゾチニブ曝露状況：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 15
Table 5. クリゾチニブ曝露状況：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 16
Table 6. ベースライン時の人口統計学的特性：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 17
Table 7. 治験責任医師の評価に基づく非小細胞肺癌の特性 : OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 18
Table 8. ベースライン時の人口統計学的特性：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 19
Table 9. ベースライン時の診断：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 20
Table 10. 有害事象の要約：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 22
Table 11. 因果関係を問わない発現率 10%以上の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 24
Table 12. 治験薬と関連がある発現率 10%以上の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 25
Table 13. 発現率 10%以上の有害事象 : A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 26
Table 14. 発現率 2%以上の因果関係を問わない Grade 3 または 4 の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 28
Table 15. 発現率 2%以上の治験薬と関連がある Grade 3 または 4 の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 28
Table 16. 発現率 2%以上の Grade 3 または 4 の有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 29
Table 17. クリゾチニブの副作用（器官別大分類および重症度別，因果関係を問わない有害事象の発現率）：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 30

Table 18. クリゾチニブの副作用（因果関係を問わない有害事象）の患者集団ごとの比較 33
Table 19. 死亡例の要約：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 34
Table 20. 治験期間中に死亡に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 35
Table 21. 治験期間中の死亡例一覧： OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 35
Table 22. 死亡例の要約：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 36
Table 23. 治験期間中の死亡例一覧： A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 36
Table 24. 発現率 2%以上の重篤な有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 38
Table 25. 重篤な有害事象発現症例一覧： OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 38
Table 26. 発現率 2%以上の重篤な有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 41
Table 27. 重篤な有害事象発現症例一覧： A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 42
Table 28. クリゾチニブの投与中止に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 45
Table 29. 発現率 2%以上のクリゾチニブの休薬に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 47
Table 30. 休薬に至った発現率 2%以上の有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 48
Table 31. クリゾチニブの減量に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 49
Table 32. クリゾチニブの減量に至った有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 50
Table 33. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 62
Table 34. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 63
Table 35. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 64
Table 36. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 65

Table 37. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の第 24 週までの有病率:OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 66
Table 38. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の第 24 週までの有病率：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 67
Table 39. 血液学的検査値の CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化:OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 69
Table 40. 血液学的検査値が CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 69
Table 41. 血液生化学検査値が CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化：OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 70
Table 42. 血液生化学検査値が CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 71
Table 43. CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への臨床検査値の悪化：患者集団別 72
Table 44. 治験中のバイタルサインの最小変化量および最大変化量:OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 74
Table 45. 治験薬投与後の心電図データの最大値別分類：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 76
Table 46. 心電図のベースラインからの最大延長時間の投与群別分類:OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 77
Table 47. 年齢で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象:OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 78
Table 48. 年齢で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 79
Table 49. 人種（アジア人およびアジア人以外）で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 80
Table 50. 性別で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象:OO12-01 試験（安全性解析対象集団） 81
Table 51. 性別で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団） 82

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	Twice daily：1 日 2 回
bpm	beats per minute：毎分の心拍数
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events： 有害事象共通用語規準
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status：米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンス・ステータス
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EU	European Union：欧州連合
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute：米国国立癌研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
QTcB	Bazzet 補正式により心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 補正式により心拍数で補正した QT 間隔
ROS1	c-ros oncogene 1：c-ros 癌遺伝子
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4 項では，ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）患者にクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回（BID）連日経口投与したときの安全性について記述した。安全性データには，有害事象，重篤な有害事象および死亡，クリゾチニブの投与中止，休薬または減量の原因となった有害事象，臨床検査値異常（血液学的検査および血液生化学検査），バイタルサイン，12 誘導心電図ならびに眼科検査所見を含めた。このほか，特別な患者集団および状況下での安全性ならびに市販後データも示した。さらに未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK）融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の有害事象および臨床検査値について ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と比較した。

OO12-01 試験および A8081001 試験の安全性の結果は 1.1.3 項に要約し，有効性の結果は CTD 2.7.3.2 項に要約した。

1.1.1. 安全性の評価に用いたデータセット

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象にクリゾチニブ 250 mg BID 連日経口投与したときの安全性評価は，以下の 2 試験の安全性データに基づき行った。

治験 No. （実施国）	治験標題	被験者数 安全性解析対象集団
OO12-01 （中国，韓国 台湾，日本）	c-ros 癌遺伝子（ROS1）遺伝子座に転座または逆位を有する ALK 陰性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）の東アジア人患者を対象としたクリゾチニブの有効性と安全性を評価する非盲検単一群第 2 相試験	127 例 （日本人 26 例を含む）
A8081001 （韓国，オーストラリア，米国）	進行癌患者にクリゾチニブ単剤を経口投与し，クリゾチニブの安全性，薬力学，薬物動態および抗腫瘍効果を検討する非盲検，多施設，国際共同，第 1 相試験 ［本試験では，クリゾチニブの第 2 相試験推奨用量（Recommended Phase 2 dose：RP2D）を決定する用量漸増コホートと，決定した RP2D を特定の分子学的特徴を有する患者に投与して評価する RP2D コホートを設定した。治験実施計画書第 12 版（改訂日：2009 年 11 月 9 日）において，RP2D コホートを拡大し，ROS1 陽性 NSCLC 患者を対象としたコホートを追加した。］	53 例 ［内訳］ ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート；50 例 ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート；3 例（登録後に ROS1 融合遺伝子陽性と判明）

OO12-01 試験および A8081001 試験は電子症例報告書（case report form：CRF）を使用したため，データベースへのデータ入力が継続して可能な状態にあった。今回，規制当局に提出した安全性解析結果は，個々の試験の臨床データベース・スナップショットに基づくものである。「データベース・スナップショット」とは，継続中の臨床試験のデータベースについて，試験期間内のある特定の時点における内容の記録または保存することを指している。

データカットオフ日からデータベース・スナップショット作成日までの間（すなわちデータの照合等に要した期間）にデータベースに入力された全データがデータベース・スナップショットに

含まれている。しかし，安全性の要約および解析には，データカットオフ日までに行われた来院および評価に関するデータのみを用いた。

OO12-01 試験のデータカットオフ日は 2015 年 7 月 30 日であり，臨床試験のデータベース・スナップショット日は 2015 年 12 月 2 日であった。データカットオフ日時点で試験は継続中であったが患者の組み入れは終了していた。A8081001 試験のデータカットオフ日は 2014 年 11 月 30 日であり，臨床試験のデータベース・スナップショット日は 2015 年 4 月 3 日であった。データカットオフ日時点では試験は継続中であったが，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートへの患者の組み入れは終了していた。

また，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と比較する目的で ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の有害事象と臨床検査値も安全性データに含めた。ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者には，A8081014 試験（クリゾチニブ群および化学療法群からクリゾチニブ群にクロスオーバーした患者を含む），A8081007 試験（クリゾチニブ群のみ），A8081005 試験および A8081001 試験（ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）が含まれ，データカットオフ日は 2013 年 11 月 30 日であった。

1.1.2. 解析の方法

本項には，2.7.4 項に記載した安全性データの解析方法の概要を記載した。OO12-01 試験のより詳細な解析計画は OO12-01 試験総括報告書に，A8081001 試験のより詳細な解析計画は A8081001 ROS1 試験総括報告書に含めた。

1.1.2.1. 安全性に関する評価方法

特記した箇所を除き OO12-01 試験および A8081001 試験の安全性の評価方法は同一であった。

安全性評価の主要解析対象集団（安全性解析対象集団）は，OO12-01 試験および A8081001 試験においてクリゾチニブ投与を少なくとも 1 回以上受けたすべての患者とした。OO12-01 試験ではクリゾチニブ BID 連日投与のサイクルを 28 日間とした。A8081001 試験では，クリゾチニブ BID 連日投与のサイクルを，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 28 日間，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 21 日間とした。

安全性評価として，データカットオフ時点の有害事象の発現率および重症度の集計［人口統計学的部分集団（年齢，性別，A8081001 試験のみ人種，OO12-01 試験のみ国）別の集計および特定有害事象の発現までの期間，持続期間および有病率］，死亡およびその他の重篤な有害事象の発現率，有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合，有害事象により治験薬の投与を休薬または減量した患者の割合，臨床検査値異常の発現率，バイタルサイン，心電図データ変化および眼科検査所見の評価を示した。

OO12-01 試験および A8081001 試験での ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の安全性評価および安全性データは，第 5 部の臨床試験総括報告書に含めた。OO12-01 試験および A8081001 試験で新たに追加した安全性データの表は 5.3.5.3.1 項に含めた。

1.1.2.2. 曝露状況

OO12-01 試験および A8081001 試験について，クリゾチニブの曝露量を治験薬の投与期間として要約した。投与期間とは，初回投与日から最終投与日またはデータカットオフ日までのいずれか

早い方に 1 日を加えた総投与期間と定義した。投与期間は，OO12-01 試験では記述統計量を用いて OO12-01 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.1 に示した。A8081001 試験では Kaplan-Meier 解析を実施して A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.ros に示した。両試験において各患者の忍容性に基づきクリゾチニブの休薬または減量を許可した。毒性に対する用量調節基準については，OO12-01 試験では OO12-01 試験総括報告書 Table 2 に，A8081001 試験では A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 2 に示した。さらに，累積投与量，実際の用量強度，相対的用量強度および減量した患者数について要約した。

1.1.2.3. 有害事象

1）有害事象

有害事象には副作用，治験期間中に発症した疾患および既存疾患の増悪を含めた。ベースライン時の徴候および症状の重症度が悪化するかまたは発現率が増加した場合には，治験期間中の有害事象として記録した。このほか，治験責任医師は臨床的に意味のある身体所見の変化および検査値異常（例えば心電図，臨床検査など）を有害事象として記録した。有害事象，投薬過誤，臨床検査値異常，入院および妊娠中の薬物曝露または職業的薬物曝露の定義は，OO12-01試験およびA8081001試験の治験実施計画書（第5部　臨床試験総括報告書付録）に示した。

第 1 サイクル第 1 日目の治験薬投与開始後に報告されたすべての有害事象および投与期間中に既存疾患が悪化した場合を治験期間中の有害事象とみなし，治験責任医師がクリゾチニブとの因果関係に合理的な可能性があると判断した有害事象を「治験薬と関連がある有害事象」とした。有害事象は国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities：MedDRA）［OO12-01 試験では第 18.0 版（v18.0），A8081001 試験では第 17.1 版（v17.1）］に従って，器官別大分類および基本語を用いてコード化した。有害事象全体の要約表には，重篤な有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，Grade 5 の有害事象，投与中止に至った有害事象が発現した患者の数および割合を示した。また，治験薬投与中止，減量および休薬に至った有害事象についても要約した。

治験責任医師はすべての有害事象の追跡調査を行い，その転帰を確認するために必要な情報および当該有害事象が治験依頼者またはファイザーが業務を委託している者への緊急連絡を要する重篤な有害事象の基準に該当するか否かを判定するために必要な情報を入手した。さらに，有害事象との因果関係を評価するために，十分な情報を入手した。有害事象またはその後遺症が回復するかまたは治験責任医師が容認できる程度で安定し，治験依頼者がその評価に同意するまで，治験責任医師が追跡調査する必要があった。

有害事象の重症度は米国国立癌研究所有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events：NCI CTCAE）［OO12-01 試験では第 4.03 版（v4.03），A8081001 試験では第 3.0 版（v3.0）］に従って評価した。NCI CTCAE では，Table 1 の一般原則に従い各有害事象について重症度ごと（Grade 1～5）の臨床的定義を記載している。

Table 1.　NCI CTCAE の定義

	CTCAE v3.0 A8081001 試験	CTCAE v4.03 OO12-01試験
Grade 1	軽度の有害事象	軽症（軽度）の有害事象
Grade 2	中等度の有害事象	中等症（中等度）の有害事象
Grade 3	高度の有害事象	重症（重度）の有害事象
Grade 4	生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象	生命を脅かすまたは身体障害に至る有害事象
Grade 5	有害事象による死亡	有害事象による死亡

NCI CTCAE: 米国国立癌研究所有害事象共通用語規準

なお，NCI CTCAE v4.03 および v3.0 の一部の有害事象には，「死亡」または「生命を脅かす結果」が該当しないため，Grade の選択肢が 5 つ未満の場合もある。

臨床検査値異常は，症状を伴った場合，追加検査または内科的処置・外科的処置が必要であった場合，治験薬の投与量の変更に至った場合または，治験責任医師が有害事象と判断した場合，有害事象とみなした。有害事象と判断された検査結果は，NCI CTCAE に従って Grade 分類した。

有害事象データの集計では，同一患者に同じ有害事象が発現していた場合，その発現回数にかかわらず，各基本語で各患者につき 1 例として集計した。有害事象の Grade が経時的に変化した場合には，その最高 Grade で報告した。

2）MedDRA 基本語および集積用語

単一の基本語のみに着目すると，特定の医学的概念または病態の発現率を過小評価する可能性があるため，特定の基本語を複数含む集積用語（clustered term）を用いて解析した。同一患者において複数の有害事象が発現し，それが 1 つの集積用語に含まれる場合，最高 Grade の基本語有害事象を用いて集計した。

OO12-01試験はMedDRA v18.0，A8081001試験はMedDRA v17.1を用いて有害事象をコード化し，基本語／集積用語を用いて要約したものを発現率の高い順に示した（Table 11, Table 12, Table 13, Table 14，Table 15およびTable 16）。また，器官別大分類および最高Gradeについても要約した（Table 17）。

集積用語および各集積用語に含めた MedDRA 基本語を OO12-01 試験総括報告書 Table 4 および A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 3 に示し，基本語と集積用語とを区別するため，集積用語については有害事象名に「（集）」を付して表示した。安全性解析に用いた集積用語を Table 2 に示した。

Table 2.　集積用語一覧表

腹痛	浮腫	好中球減少症
貧血	トランスアミナーゼ増加	肺塞栓症
血中クレアチニン増加	食道炎	放射線誘発性間質性肺疾患
徐脈	消化管穿孔	腎嚢胞
心不全[a]	肝毒性	口内炎
胸痛	性腺機能低下	血小板減少症
胆汁うっ滞	間質性肺疾患	上気道感染
咳嗽	白血球減少症	視覚障害
浮動性めまい	リンパ球減少症	視覚喪失[a]
呼吸困難	ニューロパチー	

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 4，総括報告書（A8081001 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.5.1.ros
各集積用語に含めた MedDRA 基本語は総括報告書（OO12-01 試験 Table 4，A8081001 試験 Table 3）に示す。
[a] A8081001 試験総括報告書以降 OO12-01 試験で追加された集積用語

3）重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，投与量を問わず発現した，以下に該当するあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。

- 死亡に至るもの
- 生命を脅かすもの（死亡の危険に直面したもの）
- 入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的または顕著な障害・機能不能に陥るもの（通常の生活機能遂行能力を大きく損なうもの）
- 先天異常または先天性欠損を来すもの

重篤な有害事象の報告期間は，同意取得時からクリゾチニブの最終投与 28 日後までとした。報告期間終了後に発現した重篤な有害事象については，治験責任医師が知り得た場合には，治験依頼者に報告した。少なくとも治験薬との関連について合理的な可能性があると治験責任医師が判断した重篤な有害事象はすべて，治験依頼者に報告した。

治験実施中の悪性腫瘍の進行（症状および徴候悪化を含む）は，安全性報告期間内の転帰が死亡でない限り，重篤な有害事象として報告しなかった。疾患進行の徴候および症状のための入院は，重篤な有害事象として報告しなかった。ただし，悪性腫瘍が治験中または安全性報告期間内に致死的な転帰に至った場合には，死亡に至った事象について，CTCAE Grade 5 の重篤な有害事象として報告した。

4）その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象とは，クリゾチニブの休薬，減量および投与中止の原因となった有害事象であり，このような有害事象を 2.1.4 項に示した。

5）特に注目すべき有害事象

臨床上の重要性，これまでに実施した臨床試験における発現率およびクリゾチニブとの関連性に基づき，特に注目すべき有害事象を選択した。MedDRA 基本語または集積用語として特に注目すべき有害事象の解析を行った。特に注目すべき有害事象（基本語または集積用語）は，トランスアミナーゼ増加（集），肝毒性（集），間質性肺疾患（集），心電図 QT 延長，徐脈（集），視覚障害（集），胃腸障害（便秘，下痢，悪心および嘔吐），腎嚢胞（集），浮腫（集），血中クレアチニン増加（集）および失神であり，これらについて 2.1.5 項に記載した（OO12-01 試験総括報告書 9.7.5.1.1，9.7.5.1.2 項および A8081001 ROS1 試験総括報告書 9.7.8.1.2 項）。

6）部分集団の有害事象

治験薬と関連がある有害事象について，部分集団解析を実施し，5.1 項に示した。基本語／集積用語の発現率および最高 Grade を，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性）および人種（アジア人，アジア人以外については A8081001 試験のみ）に基づいて要約した。

7）副作用

ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者に発現した有害事象の基本語および集積用語の一覧を作成し，医学的観点を含めて評価を行い，クリゾチニブの副作用と考えられる事象を特定した。

Table 3.　クリゾチニブの副作用

器官別大分類	副作用
血液およびリンパ系障害	白血球減少症（集）
	好中球減少症（集）
心臓障害	徐脈（集）
	心電図 QT 延長
	失神
眼障害	視覚障害（集）
胃腸障害	便秘
	下痢
	消化不良
	悪心
	嘔吐
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫（集）
	疲労
肝胆道系障害	血中アルカリホスファターゼ増加
	トランスアミナーゼ増加（集）
	肝不全
代謝および栄養障害	食欲減退
神経系障害	浮動性めまい（集）
	味覚異常
	ニューロパチー（集）

Table 3.　クリゾチニブの副作用

器官別大分類	副作用
腎および尿路障害	血中クレアチニン増加（集） 腎嚢胞（集）
呼吸器，胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患（集）
皮膚および皮下組織障害	発疹

引用：クリゾチニブ　コア・データシート 第 17.0 版
集積用語は有害事象名に「（集）」を付して表示した。

1.1.2.4. 死亡

死亡については，患者数および割合を「治験期間中」と「追跡期間中」に分けて要約した。「治験期間中」とは，治験薬の最終投与 28 日以内と定義し，29 日以降の死亡例を追跡期間中の死亡例とした。死亡した患者の個々のリストには，同意取得時から追跡期間までに報告されたすべての死亡例を示した（OO12-01 試験総括報告書 Table 1，Table 16.2.7.2，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 1 および Table 16.2.6.10.ros）。

1.1.2.5. 臨床検査による安全性

各患者の臨床検査値を一覧表に示した。血液学的検査値および血液生化学検査値は，OO12-01 試験は NCI CTCAE v4.03, A8081001 試験は NCI CTCAE v3.0 に従って Grade 分類した。ベースラインはクリゾチニブ初回投与前の直近の値と定義した。クリゾチニブ投与後のベースラインからの推移を最高 Grade 別に要約した。Grade 3 以上の毒性が発現した患者を一覧に示した（OO12-01 試験総括報告書 12.4.1 項および A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.4.1 項）。

以下の臨床検査値を NCI CTCAE の Grade 分類によって評価した。

- 血液学的検査：ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球絶対数およびリンパ球絶対数

- 血液生化学検査：総ビリルビン，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ，アルブミン，ナトリウム，カリウム，カルシウム，リン，重炭酸塩（A8081001 試験のみ），クレアチニン，ブドウ糖，尿酸（OO12-01 試験のみ）およびマグネシウム（OO12-01 試験のみ）

1.1.2.6. 身体学的所見，バイタルサインおよび安全性に関連する他の観察項目

1）身体学的所見およびバイタルサイン

- OO12-01 試験および A8081001 試験において，身体学的所見およびバイタルサイン（血圧および脈拍数）の評価をスクリーニング時，各サイクルの第 1 日目およびクリゾチニブ投与終了時に実施した。安全性に関連するその他の観察項目を OO12-01 試験総括報告書 Table 1 および A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 1 に示し，血圧および脈拍数の変化の分類を以下に示した。

- 脈拍数：最大脈拍数が 120 bpm を超えた，または最小脈拍数が 50 bpm 未満

ベースラインからの変化量（増加または減少）が 30 bpm 以上

- 血圧：収縮期血圧のベースラインからの最大変化量（上昇または低下）が 40 mmHg 以上

  収縮期血圧のベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上

  拡張期血圧のベースラインからの最大変化量（上昇または低下）が 20 mmHg 以上

  拡張期血圧のベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上

- 体重：ベースラインからの最大変化量（増加または減少）が 10%以上

2）心電図

OO12-01 試験および A8081001 試験において，12 誘導心電図検査をスクリーニング時ならびに第 1 サイクルおよび第 2 サイクルの期間中に実施した。心電図検査スケジュールの詳細については，OO12-01 試験総括報告書 Table 1 および A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 1 に記載した。A8081001 試験では，3 回の測定から得られた心電図データの平均値を算出し，記述統計により要約した。被験者の安全性確認を目的として規定外に実施された心電図データは解析には含めなかった。Fridericia 補正式（QTcF）および Bazett 補正式（QTcB）により心拍数で補正した QT 間隔値を算出し，データを要約および評価した。心電図データのカテゴリカル解析を実施して，以下のように要約した。

- QTcF 間隔および QTcB 間隔について，ベースラインからの最大増加量が 30 msec 未満，30 msec 以上 60 msec 未満および 60 msec 以上であった患者の数および割合

- QTcF 間隔および QTcB 間隔について，治験薬投与後の最大値が 450 msec 未満，450 msec 以上 480 msec 未満，480 msec 以上 500 msec 未満および 500 msec 以上であった患者の数および割合

- PR 間隔について，ベースラインの絶対値が 200 msec 未満であればベースラインから 50%以上の変化，ベースラインの絶対値が 200 msec 以上であればベースラインから 25%以上の変化

- QRS 群について，ベースラインの絶対値が 100 msec 未満であればベースラインから 50%以上の変化，ベースラインの絶対値が 100 msec 以上であればベースラインから 25%以上の変化

3）眼科検査

OO12-01 試験および A8081001 試験において，ベースライン時の眼科検査として視力検査，眼底検査および細隙灯顕微鏡検査を実施した。治験期間中に視覚障害がみられた場合，NCI CTCAE Grade の変化が報告された場合または臨床的に必要な場合には，再度眼科検査を実施した。A8081001 試験において，治験実施計画書改訂第 17 版が治験審査委員会／倫理委員会（Institutional Review Board/Ethics Committee : IRB/EC）によって承認された後に組み入れられた NSCLC 患者の眼科検査結果は，別途報告書（A8081001 試験 眼科検査報告書）を作成した。

1.1.3. 個々の試験の要約

OO12-01 試験および A8081001 試験の要約は CTD 2.7.6 項に示した。OO12-01 試験および A8081001 試験の有効性に関する要約は，CTD 2.7.3.2 項に示した。

1.2. 全般的な曝露状況

OO12-01 試験

データカットオフ日時点では，クリゾチニブ投与期間の中央値は 34.0 週（範囲：0.6～94.0 週）であり（Table 4），127 例中 80 例（63%）がクリゾチニブの投与を継続していた。全体集団の相対的用量強度の中央値は 100%（範囲：31.7%～100.0%）であった。22 例（17.3%）が 1 回以上減量した。減量した患者の内訳を Table 4 に示した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.1.1.1.1，Table 14.4.1.1.1）。

日本人集団

データカットオフ日時点では，クリゾチニブ投与期間の中央値は 26.3 週（範囲：0.6～88.1 週）であり，26 例中 12 例（46.2%）がクリゾチニブの投与を継続していた。日本人集団の相対的用量強度の中央値は 94.2%（範囲：31.7%～100.0%）であった。1 回以上減量した日本人患者は 11 例（42.3%）であった（Table 4，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.1.1.1.1，Table 14.4.1.1.1）。

Table 4.　クリゾチニブ曝露状況：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
投与期間（週）				
平均値（標準偏差）	37.8 (20.7)	31.2 (24.4)	35.6 (15.0)	50.1 (25.6)
中央値（範囲）	34.0 (0.6～94.0)	26.3 (0.6～88.1)	32.1 (3.9～73.1)	54.3 (1.4～94.0)
減量回数　例数（%）				
0 回	105 (82.7)	15 (57.7)	69 (93.2)	21 (77.8)
1 回	16 (12.6)	9 (34.6)	4 (5.4)	3 (11.1)
2 回	5 (3.9)	2 (7.7)	0	3 (11.1)
3 回以上	1 (0.8)[b]	0	1 (1.4)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.4.1.1.1
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 本患者（患者番号：122-0005）はデータ入力の誤りにより，減量回数 3 回以上として集計されたが，調査の結果，治験中の減量は 2 回であったことが確認された。

A8081001 試験

データカットオフ日時点では，クリゾチニブ投与期間の中央値は 23.2 ヵ月（95%信頼区間：15.0 ヵ月，未到達）であり，53 例中 25 例（47.2%）がクリゾチニブの投与を継続していた。全体集団の相対的用量強度の中央値は 99.0%（範囲：70.1%～100.0%）であった。1 回以上休薬した患者は 28 例（52.8%）であり，そのうち 13 例（46.4%）は最長休薬期間 1 週間未満であった。1 回以上

減量した患者は 7 例（13.2%）であった。休薬例または減量例の内訳を Table 5 に示した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.ros および Table 14.4.1.3.1.ros）。

Table 5. クリゾチニブ曝露状況：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

	クリゾチニブ (N=53)
1 回以上休薬した患者 [a]	28 (52.8)
最長休薬期間 [b]	
1 週間未満	13 (46.4)
1～2 週間未満	4 (14.3)
2～3 週間未満	5 (17.9)
3～4 週間未満	3 (10.7)
4 週間以上	3 (10.7)
1 回以上減量した患者 [c]	7 (13.2)
最長減量期間 [d]	
1 週間未満	1 (14.3)
1～2 週間未満	0
2～3 週間未満	0
3～4 週間未満	0
4 週間以上	6 (85.7)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2） Table 14.4.1.2.1.ros 例数（%）
NSCLC：非小細胞肺癌
a. 1 サイクル中の未服薬期間が 1 日を超えた患者
b.「1 回以上休薬した患者」に対する割合
c. 減量とは，500 mg/日未満に減量した期間が 1 日を超えたものと定義し，休薬は除いた。
d.「1 回以上減量した患者」に対する割合

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

OO12-01 試験

安全性解析対象集団についてベースライン時の人口統計学的特性を Table 6 に示した。本試験には日本で登録された患者（以下，日本人患者）26 例を含む 127 例が組み入れられた。すべての患者がアジア人であり，半数以上（58.3%）が中国人であった。年齢の中央値は 51.5 歳であり，65 歳未満が（83.5%）であった。女性の割合（57.5%）が男性の割合（42.5%）よりやや高かった。大部分の患者（71.7%）に喫煙歴がなかった。大部分の患者（73.2%）は，組み入れ時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス（perfomance status：PS）が 1 であった。

Table 6.　ベースライン時の人口統計学的特性：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

特性	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
性別，例数 (%)				
男性	54 (42.5)	10 (38.5)	34 (45.9)	10 (37.0)
女性	73 (57.5)	16 (61.5)	40 (54.1)	17 (63.0)
年齢（歳）				
例数	127	26	74	27
平均値（標準偏差）	52.5 (12.1)	55.9 (14.8)	51.7 (11.3)	51.3 (11.3)
中央値（範囲）	51.5 (22.8～79.7)	56.3 (30.2～79.1)	49.5 (22.8～79.7)	52.7 (33.8～73.8)
年齢カテゴリ，例数 (%)				
65 歳未満	106 (83.5)	17 (65.4)	65 (87.8)	24 (88.9)
65～74 歳未満	14 (11.0)	4 (15.4)	7 (9.5)	3 (11.1)
75～84 歳未満	7 (5.5)	5 (19.2)	2 (2.7)	0
85 歳以上	0	0	0	0
人種/国，例数 (%)				
アジア人	127 (100.0)	26 (100.0)	74 (100.0)	27 (100.0)
中国	74 (58.3)	0	74 (100.0)	0
韓国	12 (9.4)	0	0	12 (44.4)
日本	26 (20.5)	26 (100.0)	0	0
台湾	15 (11.8)	0	0	15 (55.6)
喫煙歴，例数 (%)				
あり	36 (28.3)	10 (38.5)	19 (25.7)	7 (25.9)
なし	91 (71.7)	16 (61.5)	55 (74.3)	20 (74.1)
ECOG PS，例数 (%)				
0	34 (26.8)	10 (38.5)	9 (12.2)	15 (55.6)
1	93 (73.2)	16 (61.5)	65 (87.8)	12 (44.4)
体重（kg）				
例数	127	26	74	27
平均値（標準偏差）	61.2 (12.1)	59.1 (16.9)	62.3 (9.7)	60.2 (12.9)
中央値（範囲）	60.0 (37.6～118.3)	54.6 (40.4～118.3)	60.0 (46.0～86.0)	58.3 (37.6～90.7)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.2.1
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，PS：パフォーマンス・ステータス
a. 韓国および台湾で登録された患者

本試験に組み入れられたすべての患者は ROS1 融合遺伝子陽性かつ ALK 融合遺伝子陰性であり，治験実施計画書の適格基準が遵守されていた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.1.2.2.2)。

大部分の患者は組織学的に腺癌（97.6%）であり，治験参加時に転移あり（95.3%）と診断されていた。初回病理組織学的診断後の経過期間の中央値は約 8 ヵ月（範囲：0～218.8 ヵ月）であった（Table 7）。

日本人集団

本試験では 127 例中 26 例が日本で組み入れられた患者であった。日本人集団 26 例の年齢の中央値は 56.3 歳であり，65 歳未満が 17 例（65.4%）であった。女性は 16 例（61.5%）であり，喫煙歴がない患者が 16 例（61.5%）であった。ほとんどの患者（61.5%）で，組み入れ時の ECOG PS は 1 であった。人口統計学的特性において日本人患者集団と試験全体の間に大きな違いは認められなかった。

26 例中すべての日本人患者が組織学的に腺癌であり，治験参加時に転移あり（100.0%）と診断されていた。初回病理組織学的診断後の経過期間の中央値は約 8 ヵ月（範囲：1.2～135.7 ヵ月）であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.1.2.2.1）。

Table 7. 治験責任医師の評価に基づく非小細胞肺癌の特性：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	**日本 (N=26)**	**中国 (N=74)**	**その他 [a] (N=27)**
組織学的分類，例数 (%)				
腺癌	124 (97.6)	26 (100.0)	71 (95.9)	27 (100.0)
扁平上皮癌	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
その他 [b]	2 (1.6)	0	2 (2.7)	0
病理組織学的診断後の経過期間（月）				
例数	126	25	74	27
平均値（標準偏差）	16.3 (26.5)	24.1 (32.9)	13.5 (27.2)	16.5 (15.1)
中央値（範囲）	8.0 (0.0～218.8)	7.80 (1.2～135.7)	6.7 (0.0～218.8)	14.8 (0.3～55.3)
癌の広がり，例数 (%)				
局所進行のみ	6 (4.7)	0	4 (5.4)	2 (7.4)
転移	121 (95.3)	26 (100.0)	70 (94.6)	25 (92.6)
再発/転移後の経過期間（月）				
例数	119	26	70	23
平均値（標準偏差）	3.1 (5.8)	0.1(0.4)	3.7 (5.5)	4.8 (8.3)
中央値（範囲）	0.60 (-1.0～34.4)	-0.05 (-0.6～1.6)	0.90 (-1.0～25.3)	1.10 (-0.4～34.4)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.2.2.1
転移癌の再発後の経過期間は，各患者から得られた最新の（スクリーニングから時間的に 1 番近い）再発データに基づく。
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 2 例（患者番号: 101-0006 および患者番号: 115-0008）の組織学的分類は大細胞癌であった。

A8081001 試験

A8081001 試験の安全性解析対象集団についてベースライン時の人口統計学的特性を Table 8 に示した。年齢の中央値は 55 歳であり，女性の割合（56.6%）が男性の割合（43.4%）より高かった。組み入れられた患者は白人（56.6%）またはアジア人（39.6%）が多く，大部分の患者（75.5%）に喫煙歴がなかった。ほぼすべての患者（98.1%）は，組み入れ時の ECOG の PS が 0 または 1

であった。人口統計学的特性は，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 1669 例と概ね類似していた（CTD 5.3.5.3.1 項）。

Table 8. ベースライン時の人口統計学的特性 : A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

特性	クリゾチニブ (N=53)
性別，例数 (%)	
男性	23 (43.4)
女性	30 (56.6)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	54.1 (13.4)
中央値（範囲）	55.0 (25～81)
年齢カテゴリー，例数 (%)	
65 歳未満	38 (71.7)
65 歳以上	15 (28.3)
人種，例数 (%)	
白人	30 (56.6)
黒人	2 (3.8)
アジア人	21 (39.6)
韓国人	13 (24.5)
中国人	4 (7.5)
その他	4 (7.5)
ECOG PS，例数 (%)	
0	23 (43.4)
1	29 (54.7)
2	1 (1.9)
体重(kg)	
平均値（標準偏差）	71.9 (16.0)
中央値（範囲）	70.0 (48.0～106.3)
喫煙歴，例数 (%)	
喫煙歴なし	40 (75.5)
喫煙歴あり	13 (24.5)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.1.2.1.1.1.ros, Table 14.1.2.1.2.1.ros, Table 14.1.2.4.1.ros
ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，NSCLC：非小細胞肺癌，PS：パフォーマンス・ステータス

大部分の患者（96.2%）が，組織学的に腺癌と診断され（Table 9），53 例全例が進行癌（ステージ III または IV）であった。初回病理組織学的診断後の経過期間の中央値（範囲）は 1.16（0～11.2）年であった。53 例全例に測定可能病変があり，ベースライン時の評価が行われていた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.1.2.2.1.1.ros および Table14.1.2.2.3.ros）。

Table 9.　ベースライン時の診断：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

組織学的分類	クリゾチニブ (N=53)
腺癌	51 (96.2)
腺癌	47 (88.7)
細気管支肺胞上皮癌	2 (3.8)
びまん性腺癌	1 (1.9)
混合腺癌	1 (1.9)
扁平上皮癌	1 (1.9)
その他	1 (1.9)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.1.2.2.2.1.ros　　例数 (%)
NSCLC：非小細胞肺癌

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象を 2.1.1 項に要約した。因果関係を問わない Grade 5 の有害事象を含む全死亡例を 2.1.2 項に要約した。その他の重篤な有害事象を 2.1.3 項に要約した。治験薬の投与中止，休薬および減量の原因に至った因果関係を問わない有害事象または重篤な有害事象を 2.1.4 項に要約し特定の有害事象（特に注目すべき有害事象）を 2.1.5 項に要約した。

OO12-01 試験および A8081001 試験の有害事象の要約を Table 10 に示した。なお，OO12-01 試験では，試験全体に加えて国別のデータも表に示したが，本申請では主に試験全体および日本で登録された患者（日本人集団）の結果について記載した。

OO12-01 試験

ほぼすべての患者（99.2%）に因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現し，121 例（95.3%）に治験薬と関連がある有害事象が認められた。127 例中 30 例（23.6%）に因果関係を問わない重篤な有害事象が発現し，6 例（4.7%）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた。8 例（6.3%）に Grade 5 の有害事象が発現したが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。治験薬の中止，休薬または減量に至った因果関係を問わない有害事象を認めた患者の割合はそれぞれ 7.1%，29.9%および 14.2%であった。治験薬の中止，休薬または減量に至った治験薬と関連がある有害事象を認めた患者の割合はそれぞれ 0.8%，18.9%および 13.4%であった（Table 10）。

日本人集団

日本人患者 26 例全例に因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現し，すべての患者で治験薬と関連がある有害事象が認められた。26 例中 6 例（23.1%）に因果関係を問わない重篤な有害事象が発現し，4 例（15.4%）は治験薬と関連があると判断された。2 例（7.7%）に Grade 5 の有害事象が発現したが，いずれも治験薬との関連なしと判断された。治験薬の中止，休薬または減量に至った因果関係を問わない有害事象を認めた日本人患者の割合はそれぞれ 3.8%，50.0%および

38.5%であった。治験薬の中止，休薬または減量に至った治験薬と関連がある有害事象を認めた日本人患者の割合はそれぞれ 0%，38.5%および 38.5%であった（Table 10）。

Table 10. 有害事象の要約：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

	OO12-01 試験 クリゾチニブ N=127								A8081001 試験 クリゾチニブ N=53	
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)		全体 (N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
有害事象	126 (99.2)	121 (95.3)	26 (100.0)	26 (100.0)	73 (98.6)	70 (94.6)	27 (100.0)	25 (92.6)	53 (100.0)	52 (98.1)
重篤な有害事象	30 (23.6)	6 (4.7)	6 (23.1)	4 (15.4)	11 (14.9)	1 (1.4)	13 (48.1)	1 (3.7)	22 (41.5)	2 (3.8)
Grade 3 または 4 の有害事象	48 (37.8)	28 (22.0)	14 (53.8)	11 (42.3)	20 (27.0)	11 (14.9)	14 (51.9)	6 (22.2)	28 (52.8)	16 (30.2)
Grade 5 の有害事象	8 (6.3)	0	2 (7.7)	0	4 (5.4)	0	2 (7.4)	0	9 (17.0)	0
以下の原因となった有害事象										
中止	9 (7.1)[b]	1 (0.8)	1 (3.8)	0	3 (4.1)	0	5 (18.5)	1 (3.7)	4 (7.5)[c]	1 (1.9)[c]
休薬	38 (29.9)	24 (18.9)	13 (50.0)	10 (38.5)	14 (18.9)	9 (12.2)	11 (40.7)	5 (18.5)	24 (45.3)	13 (24.5)
減量	18 (14.2)	17 (13.4)	10 (38.5)	10 (38.5)	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (22.2)	5 (18.5)	6 (11.3)	6 (11.3)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.1.1, 総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2.1.1.ros, Table 14.3.1.3.1.1.ros 例数 (%)
本表に記載する有害事象は，初回治験薬投与後に発現または悪化した有害事象と定義した。
治験薬との因果関係は治験責任医師の判断に基づく。
NSCLC：非小細胞肺癌
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 報告された有害事象情報によると Grade 1 の下痢のために治験薬の投与を中止した患者（患者番号: 402-0001）を含む。この患者の治験終了時に報告された主な中止理由は「同意の撤回」であった［総括報告書（OO12-01 試験 Table 6）］。
c. 中止の原因になった有害事象は有害事象報告書に基づいた集計。有害事象報告書上の中止と治験終了時に記載する主な中止理由とは一致しないことがある（後者は総括報告書 A8081001 ROS1 試験 Table 14.1.1.3.1.ros に要約した）。

A8081001 試験

53 例全例に因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現し，52 例（98.1%）に治験薬と関連がある有害事象が発現した。因果関係を問わない重篤な有害事象が 53 例中 22 例（41.5%）に発現し，2 例（3.8%）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が発現した。53 例中 9 例（17.0%）に Grade 5 の有害事象が発現し，いずれも治験薬との関連はないと判断された。治験薬の中止，休薬または減量に至った因果関係を問わない有害事象を認めた患者の割合はそれぞれ 7.5%，45.3%および 11.3%であった。治験薬の中止，休薬または減量に至った治験薬と関連がある有害事象を認めた患者の割合はそれぞれ 1.9%，24.5%および 11.3%であった。

2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1. 因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象

OO12-01 試験

因果関係を問わない有害事象（10%以上）および治験薬と関連がある有害事象（10%以上）を基本語および集積用語を用いてそれぞれ Table 11 および Table 12 に要約した。

因果関係を問わない主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），下痢，悪心，嘔吐および便秘であった（Table 11）。治験薬と関連のある主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），悪心，下痢および嘔吐であった（Table 12）。なお，本試験では心不全（集）は認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.2）。

日本人集団

日本人患者で認められた因果関係を問わない主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），下痢，悪心，嘔吐，便秘，味覚異常，上気道感染（集），食欲減退および頭痛であった（Table 11）。治験薬と関連がある主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），悪心，嘔吐，便秘，下痢および味覚異常であった（Table 12）。

全体と比べて 20%以上発現率が高かった有害事象は，因果関係を問わない有害事象では，味覚異常，悪心および嘔吐，治験薬と関連がある有害事象では，味覚異常および悪心であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1 および Table 14.3.1.2.17.1.2）。

Table 11. 因果関係を問わない発現率 10%以上の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
トランスアミナーゼ増加（集）	75 (59.1)	17 (65.4)	52 (70.3)	6 (22.2)
視覚障害（集）	61 (48.0)	17 (65.4)	29 (39.2)	15 (55.6)
下痢	58 (45.7)	15 (57.7)	28 (37.8)	15 (55.6)
悪心	56 (44.1)	17 (65.4)	23 (31.1)	16 (59.3)
嘔吐	47 (37.0)	15 (57.7)	18 (24.3)	14 (51.9)
便秘	44 (34.6)	13 (50.0)	20 (27.0)	11 (40.7)
好中球減少症（集）	34 (26.8)	4 (15.4)	25 (33.8)	5 (18.5)
上気道感染（集）	28 (22.0)	10 (38.5)	11 (14.9)	7 (25.9)
浮腫（集）	26 (20.5)	5 (19.2)	12 (16.2)	9 (33.3)
白血球減少症（集）	26 (20.5)	5 (19.2)	20 (27.0)	1 (3.7)
食欲減退	22 (17.3)	8 (30.8)	9 (12.2)	5 (18.5)
味覚異常	22 (17.3)	11 (42.3)	8 (10.8)	3 (11.1)
腹痛（集）	19 (15.0)	5 (19.2)	10 (13.5)	4 (14.8)
疲労	19 (15.0)	5 (19.2)	10 (13.5)	4 (14.8)
咳嗽（集）	18 (14.2)	3 (11.5)	11 (14.9)	4 (14.8)
浮動性めまい（集）	18 (14.2)	2 (7.7)	11 (14.9)	5 (18.5)
口内炎（集）	18 (14.2)	6 (23.1)	7 (9.5)	5 (18.5)
血中クレアチニン増加（集）	17 (13.4)	5 (19.2)	8 (10.8)	4 (14.8)
発熱	17 (13.4)	4 (15.4)	7 (9.5)	6 (22.2)
発疹	15 (11.8)	1 (3.8)	8 (10.8)	6 (22.2)
頭痛	14 (11.0)	8 (30.8)	4 (5.4)	2 (7.4)
貧血（集）	13 (10.2)	1 (3.8)	10 (13.5)	2 (7.4)
ニューロパチー（集）	13 (10.2)	6 (23.1)	7 (9.5)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.1 例数 (%)

有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語

a. 韓国および台湾で登録された患者

Table 12. 治験薬と関連がある発現率 10%以上の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
トランスアミナーゼ増加（集）	67 (52.8)	17 (65.4)	45 (60.8)	5 (18.5)
視覚障害（集）	59 (46.5)	17 (65.4)	29 (39.2)	13 (48.1)
悪心	52 (40.9)	16 (61.5)	20 (27.0)	16 (59.3)
下痢	47 (37.0)	11 (42.3)	23 (31.1)	13 (48.1)
嘔吐	41 (32.3)	13 (50.0)	15 (20.3)	13 (48.1)
便秘	37 (29.1)	12 (46.2)	17 (23.0)	8 (29.6)
好中球減少症（集）	32 (25.2)	4 (15.4)	24 (32.4)	4 (14.8)
白血球減少症（集）	25 (19.7)	5 (19.2)	19 (25.7)	1 (3.7)
味覚異常	21 (16.5)	10 (38.5)	8 (10.8)	3 (11.1)
食欲減退	20 (15.7)	7 (26.9)	8 (10.8)	5 (18.5)
浮腫（集）	18 (14.2)	4 (15.4)	10 (13.5)	4 (14.8)
疲労	14 (11.0)	5 (19.2)	7 (9.5)	2 (7.4)
血中クレアチニン増加（集）	13 (10.2)	5 (19.2)	5 (6.8)	3 (11.1)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.2 例数 (%)

有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語

a. 韓国および台湾で登録された患者

A8081001 試験

因果関係を問わない有害事象（10%以上）および治験薬と関連がある有害事象（10%以上）を基本語および集積用語を用いて Table 13 に要約した。

因果関係を問わない主な有害事象（30%以上）は，視覚障害（集），悪心，浮腫（集），嘔吐，下痢，便秘，浮動性めまい（集），上気道感染（集），トランスアミナーゼ増加（集），疲労およびニューロパチー（集）であった。治験薬と関連のある主な有害事象（30%以上）は，視覚障害（集），悪心，浮腫（集），下痢，嘔吐，便秘およびトランスアミナーゼ増加（集）であった（Table 13）。

Table 13. 発現率 10%以上の有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)			
	因果関係を問わない		治験薬と関連がある	
	全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4
視覚障害（集）	46 (86.8)	0	45 (84.9)	0
悪心	31 (58.5)	1 (1.9)	26 (49.1)	0
浮腫（集）	29 (54.7)	0	24 (45.3)	0
嘔吐	27 (50.9)	3 (5.7)	20 (37.7)	1 (1.9)
下痢	24 (45.3)	1 (1.9)	22 (41.5)	0
便秘	23 (43.4)	0	18 (34.0)	0
浮動性めまい（集）	21 (39.6)	0	10 (18.9)	0
上気道感染（集）	21 (39.6)	0	0	0
トランスアミナーゼ増加（集）	19 (35.8)	2 (3.8)	16 (30.2)	2 (3.8)
疲労	17 (32.1)	0	10 (18.9)	0
ニューロパチー（集）	16 (30.2)	0	5 (9.4)	0
呼吸困難（集）	15 (28.3)	3 (5.7)	1 (1.9)	0
徐脈（集）	14 (26.4)	0	11 (20.8)	0
発疹	14 (26.4)	0	7 (13.2)	0
食欲減退	13 (24.5)	1 (1.9)	6 (11.3)	1 (1.9)
頭痛	13 (24.5)	4 (7.5)	0	0
腹痛（集）	12 (22.6)	0	3 (5.7)	0
味覚異常	12 (22.6)	0	10 (18.9)	0
咳嗽（集）	11 (20.8)	0	0	0
発熱	10 (18.9)	0	0	0
疾患進行	9 (17.0)	0	0	0
低リン酸血症	9 (17.0)	8 (15.1)	8 (15.1)	7 (13.2)
好中球減少症（集）	9 (17.0)	5 (9.4)	7 (13.2)	5 (9.4)
関節痛	8 (15.1)	0	0	0
肺炎	8 (15.1)	2 (3.8)	0	0
背部痛	7 (13.2)	0	0	0
肺塞栓症（集）	7 (13.2)	6 (11.3)	0	0
四肢痛	7 (13.2)	0	0	0
そう痒症	7 (13.2)	0	3 (5.7)	0
血中クレアチニン増加（集）	6 (11.3)	0	2 (3.8)	0
胸痛（集）	6 (11.3)	0	0	0
消化不良	6 (11.3)	0	5 (9.4)	0
転倒	6 (11.3)	0	0	0
口内炎（集）	6 (11.3)	0	1 (1.9)	0
喘鳴	6 (11.3)	0	0	0

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2.11.ros, Table 14.3.1.3.11.ros 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

2.1.1.2. Grade 3 または 4 の有害事象（因果関係を問わないおよび治験薬と関連がある有害事象）

OO12-01 試験

Grade 3 または 4 の因果関係を問わない有害事象（2%以上）および治験薬と関連がある有害事象（2%以上）を基本語および集積用語を用いてそれぞれ Table 14 および Table 15 に示した。

Grade 3 の因果関係を問わない主な有害事象（2%以上）は，好中球減少症（集），トランスアミナーゼ増加（集），貧血（集），低アルブミン血症，悪心および胸水であった（Table 14）。このうち治験薬と関連がある主な有害事象（2%以上）は，好中球減少症（集）およびトランスアミナーゼ増加（集）であった（Table 15）。Grade 4 の因果関係を問わない主な有害事象（2 例以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）3 例および好中球減少症（集）2 例であり（Table 14），それぞれ 2 例が治験薬と関連があると判断された（Table 15）。

日本人集団

Grade 3 の因果関係を問わない有害事象（1 例以上）は，好中球減少症（集）3 例，食欲減退，悪心および腎嚢胞（集）各 2 例，トランスアミナーゼ増加（集），貧血（集），慢性腎臓病，塞栓症，疲労，肝嚢胞，高マグネシウム血症，低アルブミン血症，低ナトリウム血症，ニューロパチー（集），食道感染，肺炎および尿路感染各 1 例であった。このうち治験薬と関連がある有害事象は，好中球減少症（集）3 例，腎嚢胞（集）2 例，トランスアミナーゼ増加（集），慢性腎臓病，食欲減退，疲労，肝嚢胞，ニューロパチー（集），悪心および尿路感染各 1 例であった。Grade 4 の因果関係を問わない有害事象はトランスアミナーゼ増加（集）および急性心筋梗塞が各 1 例に発現し，トランスアミナーゼ増加（集）1 例は治験薬と関連があると判断された（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.18.1.1 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

Table 14. 発現率 2%以上の因果関係を問わない Grade 3 または 4 の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
好中球減少症（集）	8 (6.3)	2 (1.6)	3 (11.5)	0	4 (5.4)	0	1 (3.7)	2 (7.4)
トランスアミナーゼ増加（集）	6 (4.7)	3 (2.4)	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (5.4)	1 (1.4)	1 (3.7)	1 (3.7)
貧血（集）	6 (4.7)	0	1 (3.8)	0	3 (4.1)	0	2 (7.4)	0
低アルブミン血症	3 (2.4)	0	1 (3.8)	0	1 (1.4)	0	1 (3.7)	0
悪心	3 (2.4)	0	2 (7.7)	0	0	0	1 (3.7)	0
胸水	3 (2.4)	0	0	0	2 (2.7)	0	1 (3.7)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.18.1.1 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0，重症度の評価には CTCAE v4.03 を使用した。
有害事象は Grade 3 の合計の発現率が高い順に記載した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a. 韓国および台湾で登録された患者

Table 15. 発現率 2%以上の治験薬と関連がある Grade 3 または 4 の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
好中球減少症（集）	8 (6.3)	2 (1.6)	3 (11.5)	0	4 (5.4)	0	1 (3.7)	2 (7.4)
トランスアミナーゼ増加（集）	5 (3.9)	2 (1.6)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (3.7)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.18.1.2 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0，重症度の評価には CTCAE v4.03 を使用した。
有害事象は Grade 3 の合計の発現率が高い順に記載した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a. 韓国および台湾で登録された患者

A8081001 試験

Grade 3 または 4 の因果関係を問わない有害事象（2%以上）および治験薬と関連がある有害事象（2%以上）を基本語および集積用語を用いて Table 16 に要約した。

因果関係を問わない Grade 3 の主な有害事象（5%以上）は，低リン酸血症，好中球減少症（集），頭痛，呼吸困難（集），失神および嘔吐であった。Grade 3 の治験薬と関連がある主な有害事象（5%以上）は，低リン酸血症および好中球減少症（集）であった。Grade 4 の因果関係を問わな

い主な有害事象（5%以上）は肺塞栓症（集）であり，いずれも治験薬と関連はなしと判断された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros および Table 14.3.1.3.11.ros）。

Table 16. 発現率 2%以上の Grade 3 または 4 の有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v.18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)			
	因果関係を問わない		治験薬と関連がある	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
低リン酸血症	8 (15.1)	0	7 (13.2)	0
好中球減少症（集）	5 (9.4)	0	5 (9.4)	0
頭痛	4 (7.5)	0	0	0
呼吸困難（集）	3 (5.7)	0	0	0
失神	3 (5.7)	0	0	0
嘔吐	3 (5.7)	0	1 (1.9)	0
心電図 QT 延長	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
トランスアミナーゼ増加（集）	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
肺炎	2 (3.8)	0	0	0
肺塞栓症（集）	0	6 (11.3)	0	0

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2.11.ros, Table 14.3.1.3.11.ros 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

2.1.1.3. まとめ（主な有害事象）

因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象の重症度はほとんどが Grade 1 または 2 であり，クリゾチニブの忍容性は概ね良好であった。治験薬と関連がある有害事象により治験薬の投与中止に至った割合は低く，臨床的に管理可能であった（2.1.4.1 項を参照）。クリゾチニブと関連がある有害事象の多くは，視覚，胃腸および肝臓に比較的よく認められた。

クリゾチニブの最新の安全性データに基づいて，医学的観点を含めて安全性評価を行い，クリゾチニブの副作用と考えられる事象（基本語および集積用語）を特定した。クリゾチニブの副作用と考えられる事象のうち，OO12-01 試験（127 例）および A8081001 試験（53 例）の ROS1 陽性 NSCLC 患者で認められた因果関係を問わない有害事象を Table 17 に要約した。OO12-01 試験および A8081001 試験の ROS1 陽性 NSCLC 患者では，心不全を示唆する有害事象も Grade 3 以上の視覚喪失を伴う有害事象も発現しなかった。OO12-01 試験および A8081001 試験においては，主な副作用の種類は同様であり，発現率は一部の副作用を除き同程度であった。

Table 17. クリゾチニブの副作用（器官別大分類および重症度別，因果関係を問わない有害事象の発現率）：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語および集積用語 副作用	発現頻度 [a]	OO12-01 試験（N=127） クリゾチニブ				発現頻度 [a]	A8081001 試験（N=53） クリゾチニブ	
		全体（N=127）		日本人（N=26）				
		全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4		全 Grade	Grade 3[b]
血液およびリンパ系障害								
好中球減少症（集）	高い	34 (26.8)	10 (7.9)	4 (15.4)	3 (11.5)	高い	9 (17.0)	5 (9.4)
白血球減少症（集）	高い	26 (20.5)	2 (1.6)	5 (19.2)	0	比較的高い	3 (5.7)	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	高い	22 (17.3)	2 (1.6)	8 (30.8)	2 (7.7)	高い	13 (24.5)	1 (1.9)
神経系障害								
味覚異常	高い	22 (17.3)	0	11 (42.3)	0	高い	12 (22.6)	0
ニューロパチー（集）	高い	13 (10.2)	2 (1.6)	6 (23.1)	1 (3.8)	高い	16 (30.2)	0
浮動性めまい（集）	高い	18 (14.2)	0	2 (7.7)	0	高い	21 (39.6)	0
眼障害								
視覚障害（集）	高い	61 (48.0)	0	17 (65.4)	0	高い	46 (86.8)	0
心臓障害								
徐脈（集）	比較的高い	12 (9.4)	0	3 (11.5)	0	高い	14 (26.4)	0
心電図 QT 延長	比較的高い	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (3.8)	0	比較的高い	2 (3.8)	2 (3.8)
失神	該当なし	0	0	0	0	比較的高い	3 (5.7)	3 (5.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
間質性肺疾患（集）	該当なし	0	0	0	0	比較的高い	1 (1.9)	0
胃腸障害								
下痢	高い	58 (45.7)	1 (0.8)	15 (57.7)	0	高い	24 (45.3)	1 (1.9)
悪心	高い	56 (44.1)	3 (2.4)	17 (65.4)	2 (7.7)	高い	31 (58.5)	1 (1.9)
嘔吐	高い	47 (37.0)	0	15 (57.7)	0	高い	27 (50.9)	3 (5.7)
便秘	高い	44 (34.6)	0	13 (50.0)	0	高い	23 (43.4)	0
消化不良	比較的高い	3 (2.4)	0	0	0	高い	6 (11.3)	0
肝胆道系障害								
トランスアミナーゼ増加（集）	高い	75 (59.1)	9 (7.1)	17 (65.4)	2 (7.7)	高い	19 (35.8)	2 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	比較的高い	7 (5.5)	0	2 (7.7)	0	比較的高い	2 (3.8)	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	高い	15 (11.8)	0	1 (3.8)	0	高い	14 (26.4)	0

Table 17. クリゾチニブの副作用（器官別大分類および重症度別，因果関係を問わない有害事象の発現率）：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語および集積用語 副作用	発現頻度 [a]	OO12-01 試験（N=127） クリゾチニブ				発現頻度 [a]	A8081001 試験（N=53） クリゾチニブ	
		全体（N=127）		日本人（N=26）				
		全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4		全 Grade	Grade 3[b]
腎および尿路障害								
腎嚢胞（集）	比較的高い	4 (3.1)	2 (1.6)	2 (7.7)	2 (7.7)	比較的高い	2 (3.8)	0
血中クレアチニン増加（集）	高い	17 (13.4)	0	5 (19.2)	0	高い	6 (11.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
浮腫（集）	高い	26 (20.5)	1 (0.8)	5 (19.2)	0	高い	29 (54.7)	0
疲労	高い	19 (15.0)	1 (0.8)	5 (19.2)	1(3.8)	高い	17 (32.1)	0

引用 : 総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.1，総括報告書（A8081001 RO1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2.11.ros , Table 14.3.1.2.10.ros 例数 (%)
OO12-01 試験では，有害事象のコーディングに MedDRA v18.0，重症度の評価に CTCAE v4.03 を使用した。A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）では，有害事象のコーディングに MedDRA v17.1，重症度の評価に CTCAE v3.0 を使用した。
OO12-01 試験および A8081001 試験に参加した ROS1 陽性 NSCLC 患者には，肝不全は発現しなかった。クリゾチニブの臨床試験全体では，肝不全は比較的低い発現率（1%未満）であった。 OO12-01 試験に参加した ROS1 陽性 NSCLC 患者には，失神および間質性肺疾患（集）は発現しなかった。クリゾチニブの臨床試験全体では，失神および間質性肺疾患は比較的高い（発現率 1%以上 10%未満）であった。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語
a. 発現頻度は全 Grade の事象について示したものであり，高い（発現率 10%以上），比較的高い（発現率 1%以上 10%未満），比較的低い（発現率 0.1%以上 1%未満），低い（発現率 0.01%以上 0.1%未満），とても低い（発現率 0.01%未満）と定義する。
b. Grade 4 の事象は認められなかった。

1）ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者でのクリゾチニブの副作用プロファイルの比較

前述したように ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の人口統計学的特性（性別，年齢，喫煙歴等）は概ね類似していた。クリゾチニブの副作用プロファイルについて，OO12-01 試験に参加した ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 127 例［投与期間の中央値：34.0 週（7.9 ヵ月）（範囲：0.6～94.0 週；0.1～21.0 ヵ月）（Table 4）］および A8081001 試験に参加した 53 例［投与期間 23.2 ヵ月（中央値）（95%信頼区間 : 15.0 ヵ月，未到達）（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.4.1.1.2.ros）］を ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 1669 例［投与期間の中央値 11.2 ヵ月（95%信頼区間：10.5，12.2 ヵ月）と比較した（Table 18）。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，主な副作用の種類は同様であり，副作用の発現率は，一部の副作用を除き，同程度であった。A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と比較した結果，視覚障害（集），浮動性めまい（集），徐脈（集）および発疹の発現率は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者が ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者よりも 10%以上高かった（Table 18）。OO12-01 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と比較したところ，トランスアミナーゼ増加（集）の発現率が 10%以上高かった。明確な理由はわからないが，この差の一因として，両試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の症例数が少ないことが可能性として考えられた。なお，OO12-01 試験および A8081001 試験において副作用による投与中止はまれであり，副作用によるクリゾチニブ投与中止例は OO12-01 試験および A8081001 試験で各 1 例（それぞれ下痢および悪心）のみであった（2.1.4.1 項）。

以上より，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にみられたクリゾチニブの副作用プロファイルは，既存のクリゾチニブの副作用プロファイルと概ね一致しており，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者特有の新たな安全性情報は認められなかった。

なお，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者での臨床検査値の比較は 3 項 Table 43 に示した。

Table 18.　クリゾチニブの副作用（因果関係を問わない有害事象）の患者集団ごとの比較

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	OO12-01 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC N=127		A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC N=53		ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC N=1669	
	全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4	全 Grade	Grade 3 または 4
トランスアミナーゼ増加（集）	75(59.1)	9 (7.1)	19 (35.8)	2 (3.8)	534 (32.0)	176 (10.5)
視覚障害（集）	61 (48.0)	0	46 (86.8)	0	1038 (62.2)	6 (0.4)
下痢	58 (45.7)	1 (0.8)	24 (45.3)	1 (1.9)	906 (54.3)	20 (1.2)
悪心	56 (44.1)	3 (2.4)	31 (58.5)	1 (1.9)	943 (56.5)	37 (2.2)
嘔吐	47 (37.0)	0	27 (50.9)	3 (5.7)	847 (50.7)	31 (1.9)
便秘	44 (34.6)	0	23 (43.4)	0	720 (43.1)	15 (0.9)
好中球減少症（集）	34 (26.8)	10 (7.9)	9 (17.0)	5 (9.4)	365 (21.9)	207 (12.4)
浮腫（集）	26 (20.5)	1 (0.8)	29 (54.7)	0	814 (48.8)	36 (2.2)
白血球減少症（集）	26 (20.5)	2 (1.6)	3 (5.7)	0	247 (14.8)	48 (2.9)
食欲減退	22 (17.3)	2 (1.6)	13 (24.5)	1 (1.9)	498 (29.8)	29 (1.7)
味覚異常	22 (17.3)	0	12 (22.6)	0	352 (21.1)	0
疲労	19 (15.0)	1 (0.8)	17 (32.1)	0	497 (29.8)	56 (3.4)
浮動性めまい（集）	18 (14.2)	0	21 (39.6)	0	421 (25.2)	9 (0.5)
血中クレアチニン増加（集）	17 (13.4)	0	6 (11.3)	0	132 (7.9)	4 (0.2)
発疹	15 (11.8)	0	14 (26.4)	0	213 (12.8)	5 (0.3)
ニューロパチー（集）	13 (10.2)	2 (1.6)	16 (30.2)	0	419 (25.1)	22 (1.3)
徐脈（集）	12 (9.4)	0	14 (26.4)	0	205 (12.3)	7 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (5.5)	0	2 (3.8)	0	110 (6.6)	16 (1.0)
腎嚢胞（集）	4 (3.1)	2 (1.6)	2 (3.8)	0	50 (3.0)	10 (0.6)
消化不良	3 (2.4)	0	6 (11.3)	0	137 (8.2)	0
心電図 QT 延長	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (3.8)	2 (3.8)	62 (3.7)	25 (1.5)
失神	0	0	3 (5.7)	3 (5.7)	41 (2.5)	39 (2.3)
間質性肺疾患（集）	0	0	1 (1.9)	0	49 (2.9)	18 (1.1)
肝不全	0	0	0	0	5 (0.3)	4 (0.2)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.1,　例数 (%)
総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.2.11.ros, 安全性併合解析結果（5.3.5.3.1）Table 14.3.1.2.11.1 , Table 14.3.1.3.9.1.1
OO12-01 試験では，有害事象のコーディングに MedDRA v18.0，重症度の評価に CTCAE v4.03 を使用した。
A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC）では，有害事象のコーディングに MedDRA v17.1，重症度の評価に CTCAE v3.0 を使用した。ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では，有害事象のコーディングに MedDRA v16.1，重症度の評価に CTCAE v4.0 を使用した。データカットオフ日は，OO12-01 試験の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者，A8081001 試験の ROS1 融合遺伝子 NSCLC 患者および ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で，それぞれ 2015 年 7 月 30 日，2014 年 11 月 30 日および 2013 年 11 月 30 日であった。
ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者には，A8081014 試験（クリゾチニブ群および化学療法群からクリゾチニブ群にクロスオーバーした患者を含む），A8081007 試験（クリゾチニブ群のみ），A8081005 試験および A8081001 試験（ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）が含まれた。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，RP2D：第 2 相試験推奨用量，集：集積用語

2.1.2. 死亡

OO12-01 試験

データカットオフ時点での死亡例は 18 例（14.2%）であった。主な死因は疾患進行であった（Table 19）。

日本人集団

データカットオフ時点での死亡例は 6 例（23.1%）であり，死因は疾患進行であった（Table 19）。

Table 19. 死亡例の要約：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

	クリゾチニブ	
	全体(N=127)	日本(N=26)
死亡例	18 (14.2)	6 (23.1)
死因		
疾患進行	15 (11.8)	6 (23.1)
その他 [a]	3 (2.4)	0
死亡時期		
治験薬の初回投与後 30 日以内	1 (0.8)	1 (3.8)
治験薬の初回投与後 31 日以上 60 日以内	5 (3.9)	2 (7.7)
治験薬の初回投与後 61 日以上	12 (9.4)	3 (11.5)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.2.1.2，Table16.2.7.2 例数(%)

a. その他の死因は呼吸不全（患者番号 125-0002）および肺炎（患者番号 401-0008 および患者番号 403-0005）であった。

死亡に至った有害事象

治験期間中に 8 例の患者に Grade 5 の有害事象が発現し（Table 20），すべて治験薬と関連がないと判断された。死亡例の詳細な叙述を OO12-01 試験総括報告書 14.3.3.1 項に示した。治験期間中の死亡例一覧を Table 21 に示した。

日本人集団

治験期間中に日本人患者 2 例に Grade 5 の有害事象（呼吸不全および疾患進行）が発現し，いずれも治験薬と関連がないと判断された（Table 20）。死亡例の詳細な叙述を CTD 2.7.6 項に示した。

Table 20. 治験期間中に死亡に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)		日本 (N=26)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
死亡に至った有害事象	8 (6.3)	0	2 (7.7%)	0
疾患進行	4 (3.1)	0	1 (3.8%)	0
肺炎	2 (1.6)	0	0	0
呼吸不全	2 (1.6)	0	1 (3.8%)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.16.1.1, Table 14.3.1.2.16.1.2, Table 14.3.1.2.17.1.1 例数(%)
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
治験期間中：治験薬最終投与 28 日以内

Table 21. 治験期間中の死亡例一覧： OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	国	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	死亡日	因果関係
101-0017	女	中国	3[redacted]	疾患進行	135	関連なし
119-0004	男	中国	4[redacted]	疾患進行	201	関連なし
124-1001	女	中国	4[redacted]	疾患進行	265	関連なし
125-0002	男	中国	4[redacted]	呼吸不全	52	関連なし
204-0003	男	日本	4[redacted]	呼吸不全	5	関連なし
211-0001	男	日本	7[redacted]	疾患進行	37	関連なし
401-0008	女	台湾	5[redacted]	肺炎	33	関連なし
403-0005	女	台湾	4[redacted]	肺炎	49	関連なし

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 16.2.7.1.1
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
治験期間中：治験薬最終投与 28 日以内

A8081001 試験

データカットオフ日時点での死亡例は 16 例であり，このうち 7 例は，最終投与から 29 日以降の死亡（Table 22），9 例は治験薬の最終投与から 28 日以内の死亡であった。主な死因は治験対象疾患（NSCLC の進行）であった。いずれも治験薬と関連がないと判断された。

Table 22. 死亡例の要約：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

	クリゾチニブ (N=53)
死亡例	16 (30.2)
治験薬最終投与 28 日以内	9 (17.0)
治験薬最終投与 29 日以降	7 (13.2)
死因 [a]	
治験対象疾患	15 (28.3)
不明 [b]	1 (1.9)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.2.1.2.2.ros 例数(%)
死亡例の要約は，「患者生存」症例報告書に基づくものであった。
NSCLC：非小細胞肺癌
a. 1 例の死亡例に 2 つ以上の死因が報告されることもあった。
b. 死因の「未報告」も不明に含めた。患者番号 10021130 は，クリゾチニブの最終投与 8 ヵ月後以降に死亡した。総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 16.2.5.1.4.ros および Table 16.2.6.10.ros

治験期間中の死亡例一覧を Table 23 に示した。Grade 5 の有害事象が発現した症例の詳細な叙述を A8081001 ROS1 試験総括報告書 14.3.3 項に記載し，一覧表を A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 16.2.7.2.ros および Table 16.2.6.10.ros に示した。

Table 23. 治験期間中の死亡例一覧：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	人種	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	死亡日	因果関係
10014009	女	白人	6[redacted]	疾患進行	291	関連なし
10021140	女	白人	4[redacted]	疾患進行	106	関連なし
10021143	女	白人	4[redacted]	疾患進行	25	関連なし
10021151	男	アジア人	4[redacted]	疾患進行	116	関連なし
10021153	男	白人	6[redacted]	疾患進行	154	関連なし
10031064	女	白人	6[redacted]	疾患進行	57	関連なし
10051019	女	白人	6[redacted]	疾患進行	472	関連なし
10061222	女	アジア人	5[redacted]	疾患進行	192	関連なし
10071074	女	アジア人	6[redacted]	疾患進行	212	関連なし

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 16.2.7.1.ros
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
治験期間中：治験薬最終投与 28 日以内

まとめ

治験薬と関連がある Grade 5 の有害事象は認められなかった。因果関係を問わない死亡例の検討を踏まえ，新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

OO12-01 試験

因果関係を問わない重篤な有害事象および治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約を Table 24 に示した。

因果関係を問わない重篤な有害事象が 30 例（23.6%）に発現した。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（2%以上）は肺炎，疾患進行，トランスアミナーゼ増加（集），胸水および呼吸不全であった（Table 24，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.3）。

治験薬と関連がある重篤な有害事象が 6 例（4.7%）に発現した。6 例中 3 例にトランスアミナーゼ増加（集）（2 例が Grade 4，1 例が Grade 3）が発現し，2 例に Grade 3 の腎嚢胞（集）が発現し，1 例に Grade 2 の肺炎が発現した。このうちの 1 例では Grade 3 の 3 件の重篤な有害事象［腎嚢胞（集），肝嚢胞および尿路感染症］が発現した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.4）。

重篤な有害事象一覧を Table 25 に示した。因果関係を問わない重篤な有害事象に関する叙述を OO12-01 試験総括報告書 14.3.3 項に示した。

日本人集団

日本人患者 26 例中，因果関係を問わない重篤な有害事象が 6 例（23.1%）に発現した。因果関係を問わない重篤な有害事象は肺炎，腎嚢胞（集），急性心筋梗塞，食欲減退，疾患進行，トランスアミナーゼ増加（集），塞栓症，肝嚢胞，食道感染，呼吸不全および尿路感染であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.3）。

治験薬と関連がある重篤な有害事象が 4 例（15.4%）に発現した。Grade 3 の腎嚢胞（集）が 2 例に，Grade 2 の肺炎，Grade 3 の肝嚢胞，Grade 3 の尿路感染，Grade 4 のトランスアミナーゼ増加（集）が各 1 例に発現した。このうちの 1 例に 3 件の Grade 3 の重篤な有害事象［腎嚢胞（集），肝嚢胞および尿路感染症］が発現した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.4）。

Table 24. 発現率 2%以上の重篤な有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
肺炎	7 (5.5)	1 (0.8)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	5 (18.5)	0
疾患進行	4 (3.1)	0	1 (3.8)	0	3 (4.1)	0	0	0
トランスアミナーゼ増加（集）	4 (3.1)	3 (2.4)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (7.4)	1 (3.7)
胸水	3 (2.4)	0	0	0	2 (2.7)	0	1 (3.7)	0
呼吸不全	3 (2.4)	0	1 (3.8)	0	2 (2.7)	0	0	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.3, Table 14.3.1.2.17.1.4 例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語
a. 韓国および台湾で登録された患者を含む。

Table 25. 重篤な有害事象発現症例一覧： OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	国	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	発現日	持続期間 (日)	因果関係	CTCAE Grade	治験薬に対する処置	転帰
101-0003	男	中国	4[redacted]	胸水	3	9	関連なし	3	処置なし	回復
101-0017	女	中国	3[redacted]	疾患進行	135	1	関連なし	5	該当なし	死亡
111-0048	女	中国	6[redacted]	気胸	34	[8<]	関連なし	3	処置なし	不明
				呼吸不全	41	34	関連なし	4	投与中止	回復
				蓄膿	31	[11<]	関連なし	3	処置なし	不明
111-0074	男	中国	4[redacted]	頭痛	51	4	関連なし	3	処置なし	重症度変化
					58	[1<]	関連なし	3	投与中止	未回復
113-0009	男	中国	6[redacted]	破裂性脳動脈瘤	256	23	関連なし	3	休薬	回復
119-0004	男	中国	4[redacted]	疾患進行	201	1	関連なし	5	該当なし	死亡

Table 25. 重篤な有害事象発現症例一覧： OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	国	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	発現日	持続期間 (日)	因果関係	CTCAE Grade	治験薬に対する処置	転帰
119-0007	女	中国	6[redacted]	胸水	139	15	関連なし	3	処置なし	回復
122-0005	女	中国	5[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29	12	関連あり	4	休薬	回復
124-1001	女	中国	4[redacted]	疾患進行	265	1	関連なし	5	該当なし	死亡
125-0002	男	中国	4[redacted]	呼吸不全	42	11	関連なし	5	投与中止	死亡
125-0007	女	中国	5[redacted]	深部静脈血栓症	94	17	関連なし	2	処置なし	回復
201-0003	男	日本	7[redacted]	塞栓症	20	14	関連なし	3	休薬	重症度変化
				腎嚢胞	69	39	関連あり	3	減量	回復
204-0003	男	日本	4[redacted]	呼吸不全	4	2	関連なし	5	投与中止	死亡
204-0005	女	日本	5[redacted]	肝嚢胞	225	13	関連あり	3	減量	重症度変化
					237	29	関連あり	2	減量	重症度変化
					265	[16<]	関連あり	1	減量	未回復
				腎嚢胞	225	13	関連あり	3	減量	重症度変化
					237	29	関連あり	2	減量	重症度変化
					265	[16<]	関連あり	1	減量	未回復
				尿路感染	225	13	関連あり	3	減量	重症度変化
					237	29	関連あり	2	減量	重症度変化
					265	17	関連あり	1	減量	回復
204-0008	男	日本	5[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	2	関連あり	4	休薬	重症度変化
					43	7	関連あり	3	休薬	重症度変化
					49	6	関連あり	2	休薬	重症度変化
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	8	関連あり	4	休薬	重症度変化
					49	6	関連あり	3	休薬	重症度変化
209-0001	男	日本	3[redacted]	食道感染	12	29	関連なし	3	休薬	回復
				食欲減退	16	[29<]	関連なし	3	該当なし	未回復

Table 25. 重篤な有害事象発現症例一覧： OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	国	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	発現日	持続期間 (日)	因果関係	CTCAE Grade	治験薬に対する処置	転帰
				肺炎	13	13	関連なし	3	休薬	回復
211-0001	男	日本	7[redacted]	急性心筋梗塞	17	8	関連なし	4	休薬	回復
				疾患進行	37	1	関連なし	5	該当なし	死亡
				肺炎	30	[8<]	関連あり	2	該当なし	未回復
301-0006	男	韓国	6[redacted]	肺炎	115	10	関連なし	2	処置なし	回復
				蜂巣炎	458	15	関連なし	2	処置なし	回復
303-0005	男	韓国	3[redacted]	発熱	178	3	関連なし	1	該当なし	回復
303-0013	女	韓国	5[redacted]	気管支肺アスペルギルス症	237	[26<]	関連なし	3	休薬	未回復
				細気管支炎	128	62	関連なし	3	休薬	回復
				肺炎	66	9	関連なし	2	休薬	回復
304-0013	女	韓国	5[redacted]	胸水	66	20	関連なし	3	処置なし	回復
304-0021	女	韓国	5[redacted]	腹痛	35	3	関連なし	2	休薬	回復
401-0004	女	台湾	6[redacted]	肝酵素上昇	380	18	関連なし	4	投与中止	回復したが後遺症あり
401-0005	女	台湾	7[redacted]	変形性脊椎症	77	61	関連なし	2	休薬	回復
401-0007	女	台湾	5[redacted]	肺感染	252	[1<]	関連なし	3	休薬	未回復
				痙攣発作	200	13	関連なし	2	処置なし	回復
401-0008	女	台湾	5[redacted]	肺炎	10	24	関連なし	5	投与中止	死亡
402-0001	男	台湾	3[redacted]	虫垂炎	23	5	関連なし	3	処置なし	回復
403-0002	男	台湾	5[redacted]	肺炎	95	14	関連なし	3	該当なし	回復
403-0005	女	台湾	4[redacted]	栄養障害	38	[6<]	関連なし	3	休薬	未回復
				肺炎	44	6	関連なし	5	投与中止	死亡
403-0006	女	台湾	4[redacted]	肝機能異常	28	22	関連あり	3	減量	回復

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 16.2.7.1.1
MedDRA：ICH 国際医薬用語集

A8081001 試験

因果関係を問わない重篤な有害事象および治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約を Table 26 に示した。因果関係を問わない重篤な有害事象が 22 例（41.5%）に発現し，2 例以上に発現した重篤な有害事象は，疾患進行，肺炎，頭痛および悪心であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.2.2.4.1.ros）。

治験薬と関連がある重篤な有害事象が 2 例に発現した。この内訳は，Grade 2 の徐脈（集）および Grade 2 の消化管アミロイドーシスであった（各 1 例）。なお，消化管アミロイドーシスはクリゾチニブ投与開始前に認められていた可能性もあり，治験責任医師はこの重篤な有害事象を因果関係不明であると判断した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.2.2.4.2.ros および 14.3.3.2 項の患者番号 10071069 に関する叙述を参照）。

因果関係を問わない重篤な有害事象に関する叙述を A8081001 ROS1 試験総括報告書 14.3.3 項に示した。

Table 26. 発現率 2%以上の重篤な有害事象 : A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
疾患進行	9 (17.0)	0
肺炎	3 (5.7)	0
頭痛	2 (3.8)	0
悪心	2 (3.8)	0

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2） Table 14.3.2.2.4.1.ros, Table 14.3.2.2.4.2.ros 例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌

重篤な有害事象発現症例一覧を Table 27 に示した。

Table 27. 重篤な有害事象発現症例一覧： A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	人種	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	発現日	持続期間 (日)	因果関係	CTCAE Grade	治験薬に対する処置	転帰
10011101	女	白人	3[redacted]	精神状態変化	487	6	関連なし	3	処置なし	回復
10014009	女	白人	6[redacted]	ウイルス性胃腸炎	38	2	関連なし	3	休薬	回復
				悪心	274	2	関連なし	3	休薬	回復
				呼吸困難	281	7	関連なし	3	処置なし	回復
				疾患進行	291	1	関連なし	5	処置なし	回復
				肺炎	274	4	関連なし	3	休薬	回復
				嘔吐	274	2	関連なし	3	休薬	回復
10021131	男	白人	5[redacted]	深部静脈血栓症	492	28	関連なし	2	処置なし	回復
10021132	男	アジア人	4[redacted]	肺炎	944	8	関連なし	2	休薬	回復
10021140	女	白人	4[redacted]	疾患進行	106	1	関連なし	5	処置なし	回復
10021141	男	白人	5[redacted]	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	305	10	関連なし	3	休薬	回復
				悪心	522	15	関連なし	2	休薬	回復
				失語症	439	16	関連なし	3	処置なし	回復
10021143	女	白人	4[redacted]	疾患進行	25	1	関連なし	5	処置なし	回復
				低酸素症	17	[9<]	関連なし	4	休薬	未回復
10021144	女	アジア人	4[redacted]	食道カンジダ症	506	7	関連なし	1	処置なし	回復
10021147	男	黒人	7[redacted]	肺塞栓症	471	13	関連なし	4	処置なし	回復
10021151	男	アジア人	4[redacted]	疾患進行	116	1	関連なし	5	処置なし	回復
				心嚢液貯留	107	[1<]	関連なし	4	投与中止	未回復
10021153	男	白人	6[redacted]	疾患進行	154	1	関連なし	5	処置なし	回復
10021156	男	白人	2[redacted]	頭痛	290	3	関連なし	3	休薬	回復
10031054	男	白人	6[redacted]	大腸穿孔	16	35	関連なし	3	休薬	回復

Table 27. 重篤な有害事象発現症例一覧： A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

患者番号	性別	人種	年齢	MedDRA/J (v18.1) 基本語	発現日	持続期間 (日)	因果関係	CTCAE Grade	治験薬に対する処置	転帰
10031064	女	白人	6[redacted]	疾患進行	57	1	関連なし	5	処置なし	回復
10051019	女	白人	6[redacted]	疾患進行	472	1	関連なし	5	投与中止	回復
10061222	女	アジア人	5[redacted]	疾患進行	192	1	関連なし	5	投与中止	回復
10061381	男	白人	5[redacted]	インフルエンザ	74	5	関連なし	3	処置なし	回復
10071067	女	アジア人	4[redacted]	頭痛	544	2	関連なし	3	休薬	回復
				背部痛	225	50	関連なし	2	休薬	回復
				副腎機能不全	544	5	関連なし	2	休薬	回復
10071068	女	アジア人	5[redacted]	胸部不快感	40	12	関連なし	1	減量	回復
				尿閉	79	36	関連なし	2	処置なし	回復
				肺炎	101	42	関連なし	2	処置なし	回復
10071069	女	アジア人	5[redacted]	気管支炎	33	10	関連なし	2	処置なし	回復
				消化管アミロイドーシス	724	[11<]	関連あり	2	休薬	未回復
10071073	女	アジア人	7[redacted]	徐脈	62	5	関連あり	2	休薬	回復
10071074	女	アジア人	6[redacted]	ツツガ虫病	131	7	関連なし	2	処置なし	回復
				疾患進行	212	1	関連なし	5	処置なし	回復

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 16.2.7.1.ros
MedDRA：ICH 国際医薬用語集

まとめ

報告された重篤な有害事象の検討を踏まえ，新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

OO12-01 試験

因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は 9 例（7.1%）であった（Table 28）。その内訳は，呼吸不全 3 例（2.4%），肺炎 2 例（1.6%）およびトランスアミナーゼ増加（集），下痢，頭痛および口内炎（集）がそれぞれ 1 例（0.8%）であった。これらのうち下痢のみが治験薬と関連があると判断された。本症例の叙述を OO12-01 試験総括報告書 14.3.3.3.1 項に示した。

日本人集団

Grade 5 の呼吸不全により治験薬の投与中止に至った日本人患者は 1 例（3.8%）であった。治験薬との関連はないと判断された（Table 28，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.1）。

Table 28.　クリゾチニブの投与中止に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
投与中止に至った有害事象	9 (7.1)	1 (0.8)	1 (3.8)	0	3 (4.1)	0	5 (18.5)	0
呼吸不全	3 (2.4)	0	1 (3.8)	0	2 (2.7)	0	0	0
肺炎	2 (1.6)	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0
トランスアミナーゼ増加（集）	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
下痢	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
頭痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
口内炎（集）	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.19.1.1 , Table 14.3.1.2.19.1.2　　例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a. 韓国および台湾で登録された患者

A8081001 試験

因果関係を問わない有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は 4 例（7.5%）であった。中止理由は疾患進行 2 例（3.8%），悪心および心嚢液貯留各 1 例（1.9%）であった。これらのうち悪心のみが治験薬と関連があると判断された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.ros および Table 14.3.1.1.1.2.2.ros）。悪心を認めた 1 例に関する叙述は，A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.2.3.1 項に示した。

2.1.4.2. 治験薬の休薬または減量に至った有害事象

休薬

OO12-01 試験

因果関係を問わない有害事象により治験薬を休薬したのは 38 例（29.9%）であった。主な有害事象（5%以上）は，好中球減少症（集）およびトランスアミナーゼ増加（集）であった（Table 29）。

治験薬と関連がある有害事象により治験薬を休薬したのは 24 例（18.9%）であった。主な有害事象（5%以上）は，好中球減少症（集）およびトランスアミナーゼ増加（集）であった（Table 29）。

日本人集団

因果関係を問わない有害事象により治験薬を休薬した日本人患者は 13 例（50.0%）であった。主な有害事象（5%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）3 例（11.5%）および好中球減少症（集），下痢，悪心がそれぞれ 2 例（7.7%）であった（Table 29）。

治験薬と関連がある有害事象により治験薬を休薬した日本人患者は 10 例（38.5%）であった。主な有害事象（5%以上），トランスアミナーゼ増加（集）3 例（11.5%），好中球減少症（集）および悪心がそれぞれ 2 例（7.7%）であった（Table 29）。

Table 29.　発現率 2%以上のクリゾチニブの休薬に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
休薬に至った有害事象	38 (29.9)	24 (18.9)	13 (50.0)	10 (38.5)	14 (18.9)	9 (12.2)	11 (40.7)	5 (18.5)
好中球減少症（集）	9 (7.1)	9 (7.1)	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (5.4)	4 (5.4)	3 (11.1)	3 (11.1)
トランスアミナーゼ増加（集）	7 (5.5)	7 (5.5)	3 (11.5)	3 (11.5)	4 (5.4)	4 (5.4)	0	0
下痢	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
白血球減少症（集）	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0
悪心	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (7.7)	2 (7.7)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
肺炎	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (3.8)	0	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)
発熱	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (2.7)	0	0	0
嘔吐	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.20.1.1, Table 14.3.1.2.20.1.2　例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a. 韓国および台湾で登録された患者

A8081001 試験

因果関係を問わない有害事象により治験薬を休薬したのは 24 例（45.3%）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.2.ros）。主な有害事象（5%以上）は嘔吐，好中球減少症（集）および悪心であった（Table 30）。治験薬と関連がある有害事象により治験薬を休薬したのは 13 例（24.5%）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.3.ros）。主な有害事象（5%以上）は好中球減少症（集）および嘔吐であった（Table 30）。

Table 30. 休薬に至った発現率 2%以上の有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
嘔吐	5 (9.4)	3 (5.7)
好中球減少症（集）	4 (7.5)	4 (7.5)
悪心	3 (5.7)	0
白内障	2 (3.8)	0
食欲減退	2 (3.8)	1 (1.9)
下痢	2 (3.8)	1 (1.9)
トランスアミナーゼ増加（集）	2 (3.8)	1 (1.9)
頭痛	2 (3.8)	0
低酸素症	2 (3.8)	0
肺炎	2 (3.8)	0

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.1.3.2.ros, Table 14.3.1.1.3.3.ros 例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

減量

OO12-01 試験

因果関係を問わない有害事象により治験薬の減量に至った患者は 18 例（14.2%）であった（Table 31）。主な有害事象（2 例以上）は，食欲減退，トランスアミナーゼ増加（集），疲労，好中球減少症（集），腎嚢胞（集），血中クレアチニン増加（集）および悪心であった。食欲減退および体重減少を認めた 1 例を除く 17 例が治験薬と関連があると判断された（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

有害事象により治験薬の減量に至った日本人患者は 10 例（38.5%）であり，すべて治験薬と関連があると判断された。主な有害事象（2 例以上）は，食欲減退，トランスアミナーゼ増加（集），疲労，好中球減少症（集）および腎嚢胞（集）であった（Table 31，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.20.1.4）。

Table 31. クリゾチニブの減量に至った有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
減量に至った有害事象	18 (14.2)	17 (13.4)	10 (38.5)	10 (38.5)	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (22.2)	5 (18.5)
食欲減退	5 (3.9)	4 (3.1)	3 (11.5)	3 (11.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.7)	0
トランスアミナーゼ増加（集）	5 (3.9)	5 (3.9)	3 (11.5)	3 (11.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.7)	1 (3.7)
疲労	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (11.5)	3 (11.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
好中球減少症（集）	4 (3.1)	4 (3.1)	2 (7.7)	2 (7.7)	0	0	2 (7.4)	2 (7.4)
腎嚢胞（集）	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (7.7)	2 (7.7)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
血中クレアチニン増加（集）	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
悪心	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
多形紅斑	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
肝嚢胞	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
ニューロパチー（集）	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
体重減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.20.1.3，Table 14.3.1.2.20.1.4 例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語
a. 韓国および台湾で登録された患者

A8081001 試験

因果関係を問わない有害事象により治験薬の減量に至ったのは 6 例（11.3%）であった。2 例以上に発現した有害事象はトランスアミナーゼ増加（集）2 例（3.8%）のみであり，胸痛（集）を除き治験薬と関連があると判断された（Table 32，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.4.ros および Table 14.3.1.1.3.5.ros）。

Table 32. クリゾチニブの減量に至った有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
トランスアミナーゼ増加（集）	2 (3.8)	2 (3.8)
胸痛（集）	1 (1.9)	0
食欲減退	1 (1.9)	1 (1.9)
心電図 QT 延長	1 (1.9)	1 (1.9)
疲労	1 (1.9)	1 (1.9)
好中球減少症（集）	1 (1.9)	1 (1.9)
第 6 脳神経麻痺	1 (1.9)	1 (1.9)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.1.3.4.ros, Table 14.3.1.1.3.5.ros 例数(%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

2.1.4.3. まとめ（その他の重要な有害事象）

クリゾチニブの投与中止に至った治験薬と関連がある有害事象は，下痢（1 例，OO12-01 試験）および悪心（1 例，A8081001 試験）のみであり，クリゾチニブの毒性は治験薬の休薬と減量によって概ね管理可能であった。新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

治験責任医師および治験依頼者により臨床上重要と考えられた有害事象の継続的な評価結果と，クリゾチニブの臨床試験で観察された有害事象の発現率に基づいて，特に注目すべき有害事象を特定した。なお，この特に注目すべき有害事象は，ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（1669 例）の安全性データを評価し特定したものである。

特に注目すべき各有害事象について，初回発現までの期間，持続期間および有病率を解析した。心電図検査は，クリゾチニブ投与期間の最初の 2 サイクルのみ実施することとしていたため，心電図 QT 延長の有病率は解析しなかった。

治験薬と関連がある特に注目すべき以下の有害事象について，記述統計量を用いて記載する。

- Grade 3 以上の有害事象および重篤な有害事象を含む治験薬と関連がある有害事象の発現率。なお，CTCAE v3.0 および v4.0 の一部の有害事象には，「死亡」または「生命を脅かす結果」が該当しないため，Grade の選択肢が 5 つ未満の場合もある。例えば，集積用語のトランスアミナーゼ増加（集）および視覚障害（集）に含めた基本語には Grade 5 がない。

- 治験薬と関連がある有害事象の初回発現までの期間（日）（Table 33，Table 34）

- 治験薬と関連がある有害事象の持続期間（日）（Table 35，Table 36）
- 治験薬と関連がある有害事象の 4 週間隔の有病率（投与開始日から第 24 週まで。有害事象の発現が 2 例以下であったものは有病率の検討から除外した。）（Table 37，Table 38）
- 治験薬の休薬，減量および投与中止に至った治験薬と関連がある有害事象
- なお，心不全および Grade 3 以上の視覚喪失は認められなかった。

なお，特に注目すべき有害事象の詳細は OO12-01 試験総括報告書 12.2.2.5 項および A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.2.2.6 項に示した。

2.1.5.1. トランスアミナーゼ増加（集）および肝毒性（集）

トランスアミナーゼ増加（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わないトランスアミナーゼ増加（集）は 75 例（59.1%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連があるトランスアミナーゼ増加（集）は 67 例（52.8%）に認められ，Grade 3 および Grade 4 の患者はそれぞれ 5 例（3.9%）および 2 例（1.6%）であった（Table 12）。また，治験薬と関連がある重篤な有害事象が 3 例（2.4%）に認められた。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 28 日（範囲：4～477 日）（Table 33），持続期間の中央値は 86 日（範囲：1～610 日）であった（Table 35）。有病率は第 1～4 週が 31.5%であり，その後，第 24 週までは 39.3%～41.5%で比較的一定していた（Table 37）（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.18.1.2 および Table 14.3.1.2.17.1. 4）。

治験薬と関連がある有害事象により治験薬の休薬および減量に至った患者は，それぞれ 7 例（5.5%）および 5 例（3.9%）であり，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。Hy’s Law に該当する患者は認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 12.4.2.2 項，Table 14.3.1.2.19.1.2, Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

ALT または AST がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 に悪化した患者は，それぞれ 8 例（6.3%）および 5 例（4.0%）であった（Table 41）。

日本人集団

因果関係を問わないトランスアミナーゼ増加（集）は日本人患者 17 例（65.4%）に認められた（Table 11）。これらすべてが治験薬と関連があると判断され（Table 12），このうち 2 例は Grade 3 以上［1 例（3.8%）は Grade 3 で非重篤，もう 1 例は Grade 4 で重篤］であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.4）。

治験薬と関連がある有害事象により治験薬の休薬または減量に至った日本人患者は，それぞれ 3 例（11.5%）であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.20.1.4 および Table 14.3.1.2.20.1.2）。

A8081001 試験

因果関係を問わないトランスアミナーゼ増加（集）が 19 例（35.8%）に認められた。治験薬と関連があるトランスアミナーゼ増加（集）が 16 例（30.2%）に認められ，2 例（3.8%）は Grade 3 と判断された。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。また，治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 18 日（範囲：7～442 日）（Table 34），持続期間の中央値は 99 日（範囲：7～1088 日）であった（Table 36）。有病率は第 1～4 週が最も高く（17.0%），その後第 24 週まで比較的一定していた（10.9%～15.4%）（Table 38, A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある有害事象により減量に至った患者は 2 例（3.8%）であり，このうち 1 例は同事象により休薬した。治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。Hy's Law に該当する症例は認められなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.4.2.2 項，Table 14.3.1.1.1.2.2.ros, Table 14.3.1.1.3.5.ros，Table 14.3.1.1.3.3.ros および Table 16.2.7.1.ros）。

臨床検査値について，ALT または AST がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 に悪化した患者は，それぞれ 3 例（5.7%）および 2 例（3.8%）であった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.4.2.2 項）。

肝毒性（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わない肝毒性（集）は 7 例（5.5%）に認められた。治験薬と関連がある肝毒性（集）が 6 例（4.7%）に認められ，これらは Grade 3 以上と判断されたものの，重篤と判断されたものはなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 23 日（範囲：8～114 日）（Table 33），持続期間の中央値は 131 日（範囲：41～336 日）であった（Table 35）。有病率は第 1 週から第 24 週まで 3.1%～4.2%で比較的一定していた（Table 37）。

治験薬と関連がある肝毒性（集）により治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1，Table 14.3.1.2.17.1.2，Table 14.3.1.2.18.1.2, Table 14.3.1.2.20.1.2, Table 14.3.1.2.19.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

肝毒性（集）が認められた日本人患者は 1 例（3.8%）で，重症度は Grade 2 であり，治験薬と関連があると判断された（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1 および Table 14.3.1.2.17.1.2）。

A8081001 試験

因果関係の有無を問わず肝毒性（集）は認められなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros）。

2.1.5.2. 間質性肺疾患（集）／肺臓炎

OO12-01 試験

因果関係の有無を問わず間質性肺疾患（集）は認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1）。

A8081001 試験

因果関係を問わない間質性肺疾患（集）は 1 例（1.9%）に認められ，治験薬と関連があると判断されたが，Grade 1 であり重篤ではないと判断された。有害事象の初回発現までの期間は 112 日（Table 34），持続期間は 8 日（Table 36）であった。間質性肺疾患（集）によって 7 日間治験薬を休薬したが，減量または投与中止には至らなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros， Table 14.3.1.1.3.3.ros，Table 14.3.1.1.3.5.ros, Table 14.3.1.2.11.ros, Table 14.3.1.3.11.ros，Table 14.3.2.2.4.2.ros および Table 16.2.5.1.1.ros）。

2.1.5.3. QT 間隔延長

OO12-01 試験

因果関係を問わない QT 間隔延長は 2 例（1.6%）に認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された。2 例の重症度はそれぞれ Grade 1 および Grade 3 であり，いずれも非重篤であった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 57 日（Table 33）であり，持続期間の中央値は 114.0 日（範囲：84～144 日）であった（Table 35）。QTc 間隔延長により治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1, Table 14.3.1.2.17.1.2，Table 14.3.1.2.17.1.4，Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4)。

治験期間中に QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者が 1 例（0.8%）おり，QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した患者は 4 例（3.3%）であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.4.3.4.1 および Table 16.2.3.8.1）。

日本人集団

QT 間隔延長は 1 例（3.8%）日本人患者に認められ，Grade 1 であり，治験薬と関連があり，非重篤であった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1 および Table 14.3.1.2.17.1.2）。

A8081001 試験

因果関係を問わない QT 間隔延長は 2 例（3.8%）に認められ，いずれも Grade 3 であった。治験薬と関連がある QT 間隔延長は 1 例（1.9%）に認められ，Grade 3 で重篤ではないと判断された。有害事象発現までの期間は 15 日（Table 34），持続期間は 1 日（Table 36）であった。この 1 例は QT 間隔延長によって治験薬の減量を要したが，休薬はせず，投与中止にも至らなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros，Table 14.3.1.1.3.3.ros, Table 14.3.1.1.3.5.ros，Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

臨床検査値について，治験期間中に QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 2 例（3.8%）であり，いずれもベースラインと比較して 60 msec 以上の QTcF 間隔延長が認められた。2 例中 1 例に浮動性めまいを含む臨床症状が認められたが，もう 1 例には臨床症状は認められなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.4.3.4.1.1.ros，　Table 14.3.4.3.4.2.1.ros および Table 16.2.8.3.4.2.ros）。

2.1.5.4. 徐脈（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わない徐脈（集）は 12 例（9.4%）に認められ，すべて治験薬と関連があると判断された。Grade 3 以上の徐脈（集）は認められず，重篤な有害事象も認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 29 日（範囲：21～252 日）（Table 33），持続期間の中央値は 57 日（範囲：8～394 日）であった（Table 35）。有病率は第 9～12 週の間で 9.6%と最も高かった（Table 37，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1，Table 14.3.1.2.17.1.2，Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

治験薬と関連がある徐脈（集）により，治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告 Table 14.3.1.2.20.1.4，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.19.1.2）。

治験期間中に脈拍数の最小値が 50 bpm 未満に減少した患者は 6 例（4.8%）であり，ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以上であった患者は 43 例（34.4%）であった（Table 44）。

日本人集団

治験薬と関連がある徐脈（集）は日本人患者 3 例（11.5%）に認められた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1 および Table 14.3.1.2.17.1.2）。

A8081001 試験

因果関係を問わない徐脈（集）は 14 例（26.4%）に認められた。そのうち治験薬と関連がある徐脈（集）は 11 例（20.8%）に認められたが，Grade 3 以上は報告されなかった。治験薬と関連がある Grade 2 の重篤な有害事象が 1 例（1.9%）に発現し休薬を要した。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 29 日（範囲：15～929 日）（Table 34），持続期間の中央値は 581 日であった（Table 36）。有病率は第 1～4 週の間で最も低く（9.4%），その後第 24 週まで比較的一定であった（13.5%～16.3%）（Table 38，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.3.ros ，Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある徐脈（集）により，治験薬の減量または投与中止に至った患者はいなかった。また，失神に至る徐脈（集）も認められなかった。治験期間中に脈拍数の最小値が 50 bpm 未満に減少した患者は 13 例（25%）であり，ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以上であった患者は 19 例（36.5%）であった（Table 44，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.5.ros および Table 14.3.1.1.1.2.2.ros）。

2.1.5.5. 視覚障害（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わない視覚障害（集）は 61 例（48.0%）に認められた。治験薬と関連がある視覚障害（集）は 59 例（46.5%）に認められ，57 例（44.9%）は Grade 1 であった。Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を問わない視覚喪失（集）は 2 例（視神経障害と視野欠損が各 1 例）（1.6%）に認められ，いずれも治験薬と関連がある Grade 2 の有害事象（非重篤）と判断された（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1，Table 14.3.1.2.17.1.2, Table 14.3.1.2.17.1.4，Table 14.3.1.2.18.1.2 および Table 16.2.7.1.3）。

有害事象の初回発現までの期間の中央値は 8 日（範囲：2～365 日）（Table 33），持続期間の中央値は 87 日（範囲：2～616 日）であった（Table 35）。有病率は第 1～4 週の間で 37.0%であり，その後第 24 週までに 34.2%から 24.5%へ徐々に低くなった（Table 37）。

治験薬と関連がある視覚障害（集）または視覚喪失（集）により，治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.20.1.4, Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.19.1.2）。

日本人集団

因果関係を問わない視覚障害（集）は日本人患者 17 例（65.4%）に認められた。すべて治験薬と関連ありと判断され，重症度は Grade 1 が 16 例（61.5%），Grade 2 が 1 例（3.8%）であった。治験薬と関連がある視覚喪失（集）（Grade 2 の視神経障害）は 1 例に認められた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1 および Table 14.3.1.2.17.1.2）。

A8081001 試験

因果関係を問わない視覚障害（集）は 46 例（86.8%）に認められた。そのうち治験薬と関連がある視覚障害（集）は 45 例（84.9%）に発現し，44 例が Grade 1 であった。Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 8 日（範囲：1～465 日）（Table 34），持続期間の中央値は 297 日（範囲：7～1486 日）であった（Table 36）。有病率は第 1～4 週の間が最も高く（71.7%），その後，第 24 週まで 65.4%から 54.3%へ徐々に低下した（Table 38）。なお, ROS1 コホートでは重度の視覚喪失は認められなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

投与期間中に実施した眼科検査で新規所見または所見の悪化を認めた患者はほとんどいなかった。治験期間中に認められた主な新規所見または所見の悪化（5%以上）は，水晶体の生体顕微鏡検査（両眼とも 15.1%），硝子体の眼底鏡検査（両眼とも 11.3%）および眼底の眼底鏡検査（左眼で 5.3%）によって報告された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.5.5 項）。

治験薬と関連がある視覚障害（集）により休薬，減量および投与中止に至った患者は認められなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.3.ros，Table 14.3.1.1.3.5.ros および Table 14.3.1.1.1.2.2.ros）。

2.1.5.6. 胃腸障害

1）悪心

OO12-01 試験

因果関係を問わない悪心は 56 例（44.1%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある悪心は 52 例（40.9%）に認められ（Table 12），そのうち 2 例（1.6%）は Grade 3 であった。Grade 4 以上または重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 3 日（範囲：1～169 日）（Table 33），持続期間の中央値は 32 日（範囲：1～390 日）であった（Table 35）。有病率は第 1～4 週の間で 34.6%と最も高く，その後第 24 週まで 26.7%から 14.7%へ徐々に低下した（Table 37）（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

治験薬と関連がある悪心による治験薬の休薬は 3 例（2.4%），減量は 2 例（1.6%）であり，このうち 1 例は休薬と減量を要した。治験薬と関連がある悪心により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.4 および Table 16.2.7.1.1）。

日本人集団

因果関係を問わない悪心は日本人患者 17 例（65.4%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある悪心が日本人患者 16 例（61.5%）に認められ，1 例（3.8%）は Grade 3 であった（Table 12）。

A8081001 試験

因果関係を問わない悪心は 31 例（58.5%）に認められた。治験薬と関連がある悪心が 26 例（49.1%）に認められたが，Grade 3 以上は報告されなかった（Table 13）。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 3 日（範囲：1～932 日）（Table 34），持続期間の中央値は 87 日（範囲：1～1228 日）であった（Table 36）。有病率は第 1～4 週の間が最も高く（39.6%），その後第 16 週までの評価で 18.8%まで低下し，第 24 週までの評価では 19.6%と一定していた（Table 38，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.11.ros，Table 14.3.1.2.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある悪心により，治験薬の休薬および減量を要した患者はいなかったが，治験薬と関連がある Grade 2 の悪心および他の 2 件の有害事象（Grade 1 の嘔吐および Grade 3 の食欲減退）により 1 例（1.9%）が治験薬の投与を中止した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros，Table 14.3.1.1.3.3.ros および Table 14.3.1.1.3.5.ros）。

2）下痢

OO12-01 試験

因果関係を問わない下痢は 58 例（45.7%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある下痢は 47 例（37.0%）に認められ（Table 12），Grade 3 が 1 例（0.8%）に認められたものの，Grade 4 以上は認められなかった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.18.1.2 および Table 14.3.1.2.17.1.4）。

有害事象の初回発現までの期間の中央値は 8 日（範囲：1～200 日）（Table 33），持続期間の中央値は 71 日（範囲：1～600 日）であった（Table 35）。有病率は第 1～4 週の間が最も高く（28.3%），その後，第 24 週まで 22.5%から 17.0%まで徐々に低下した（Table 37）。

治験薬と関連がある下痢により治験薬を休薬した患者は 2 例（1.6%）であり，減量した患者はいなかった。治験薬と関連がある Grade 1 の下痢により 1 例（0.8%）が治験薬の投与を中止した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2, Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

因果関係を問わない下痢は日本人患者 15 例（57.7%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある下痢が 11 例（42.3%）に認められたが（Table 12），Grade 3 以上の患者はいなかった。治験薬と関連がある下痢により治験薬を休薬した患者は 1 例（3.8%）であり，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2, Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

A8081001 試験

因果関係を問わない下痢は 24 例（45.3%）に認められ，1 例（1.9%）は Grade 3 であった。治験薬と関連がある下痢は 22 例（41.5%）に認められた。Grade 4 以上または重篤な有害事象は認められなかった（Table 13）。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：1～145 日）（Table 34），持続期間の中央値は 361 日（範囲：40～1237 日）であった（Table 36）。有病率は第 24 週まで比較的一定していた（27.1%～32.7%）（Table 38，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros，および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある下痢により 1 例（1.9%）が治験薬を休薬した。治験薬の減量および投与中止に至った患者はいなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros, Table 14.3.1.1.3.3.ros および Table 14.3.1.1.3.5.ros）。

3）嘔吐

OO12-01 試験

因果関係を問わない嘔吐は 47 例（37.0%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある嘔吐は 41 例（32.3%）に認められたが（Table 12），Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 1 日（範囲：1～113 日）（Table 33），持続期間の中央値は 8 日（範囲：1～228 日）であった（Table 35）。有病率は第 1～4 週の間が最も高く（29.1%），その後第 24 週まで 15.0% から 7.5%まで徐々に低下した（Table 37，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.18.1.2 および Table 14.3.1.2.17.1.4）。

治験薬と関連がある嘔吐により，治験薬の休薬または減量を要した患者はそれぞれ 1 例（0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

因果関係を問わない嘔吐は日本人患者 15 例（57.7%）に認められ（Table 11），治験薬と関連がある嘔吐は 13 例（50.0%）に認められた（Table 12）。治験薬と関連がある嘔吐により治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

A8081001 試験

因果関係を問わない嘔吐は 27 例（50.9%）に認められた。そのうち 3 例（5.7%）が Grade 3 であったが，Grade 4 以上は認められなかった。また，治験薬と関連がある嘔吐は 20 例（37.7%）に認められた。治験薬と関連がある Grade 3 の嘔吐は 1 例（1.9%）に認められた。治験薬と関連がある Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 8 日（範囲：1～490 日）（Table 34），持続期間の中央値は 37 日（範囲：1～814 日）であった（Table 36）。有病率は第 1～4 週の間が最も高く（20.8%），その後第 24 週まで比較的一定していた（10.4%～15.2%）（Table 38, A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros および Table 14.3.1.3.11.ros）。

治験薬と関連がある嘔吐により 3 例（5.7%）が治験薬を休薬したが，減量および投与中止に至った患者はいなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros, Table 14.3.1.1.3.3.ros および Table 14.3.1.1.3.5.ros）。

4）便秘

OO12-01 試験

因果関係を問わない便秘は 44 例（34.6%）に認められた（Table 11）。そのうち治験薬と関連がある便秘は 37 例（29.1%）に認められたが（Table 12），Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 9 日（範囲：1～309 日）（Table 33），持続期間の中央値は 81 日（範囲：1～605 日）であった（Table 35）。有病率は第 5～8 週が最も高く（23.3%），その後，第 24 週まで比較的一定していた（23.3%～18.3%）（Table 37）（OO12-01 試験総括報告 Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

治験薬と関連がある便秘により，治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2, Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

因果関係を問わない便秘は日本人患者 13 例（50.0%）に認められ（Table 11），治験薬と関連がある便秘は 12 例（46.2%）に認められた（Table 12）。

A8081001 試験

因果関係を問わない便秘は 23 例（43.4%）に認められ， そのうち 4 例（7.5%）の重症度は Grade 2 と報告されたが，Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。治験薬と関連がある便秘は 18 例（34.0%）に認められたが，Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった（Table 13）。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 11 日（範囲：1～407 日）（Table 34），

持続期間の中央値は 404 日（範囲：29～1240 日）であった（Table 36）。有病率は第 24 週まで比較的一定していた（22.6%～28.6%）（Table 38, A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros, Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある便秘により，治験薬の休薬，減量および投与中止に至った患者いなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros，Table 14.3.1.1.3.3.ros および Table 14.3.1.1.3.5.ros）。

2.1.5.7. 腎嚢胞（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わない腎嚢胞（集）は 4 例（3.1%)に認められた。治験薬と関連がある腎嚢胞（集）は 3 例（2.4%）に認められ，このうち 2 例は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。治験薬と関連がある Grade 4 以上の腎嚢胞（集）は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 169 日（範囲：33～225 日）（Table 33），持続期間の中央値は 151 日（範囲：56～212 日）であった（Table 35）。有病率は第 1～4 週は比較的低く，その後，第 24 週まで比較的一定していた（0.8%～1.9%）（Table 37，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1, Table 14.3.1.2.17.1.2，Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

治験薬と関連がある腎嚢胞（集）により，治験薬の減量を要した患者は 3 例（2.4%）であった。治験薬の休薬または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

因果関係を問わない腎嚢胞（集）は日本人患者 2 例（7.7%）に認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された。これら 2 例は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。治験薬と関連がある腎嚢胞（集）により 2 例が減量を要した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.2, Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

A8081001 試験

因果関係を問わない腎嚢胞（集）は 2 例（3.8%）に発現し，いずれも Grade 1 であった。このうち 1 例は治験薬と関連があると判断され，有害事象の初回発現までの期間は 490 日（Table 34），持続期間は 245 日（Table 36）であった。

治験薬と関連がある腎嚢胞（集）により治験薬の休薬，減量および投与中止に至った患者はいなかった。治験薬と関連がある Grade 3 以上または重篤な有害事象は報告されなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros，Table 14.3.1.1.3.3.ros，Table 14.3.1.1.3.5.ros, Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

2.1.5.8. 浮腫（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わない浮腫（集）は 26 例（20.5%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある浮腫（集）は 18 例（14.2%）に認められたが（Table 12），Grade 3 以上または重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 146 日（範囲：9～434 日）（Table 33），持続期間の中央値は 112 日（範囲：3～450 日）であった（Table 35）。有病率は初めの 8 週間で最も低く（1.6%～3.3%），その後，第 24 週まで比較的一定していた（4.5%～5.7%）（Table 37，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

治験薬と関連がある浮腫（集）により，治験薬の休薬，減量または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

日本人集団

因果関係を問わない浮腫（集）は日本人患者 5 例（19.2%）に認められ，そのうち 4 例（15.4%）は治験薬と関連があった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1 および Table 14.3.1.2.17.1.2）。

A8081001 試験

因果関係を問わない浮腫（集）は 29 例（54.7%）に認められた。Grade 2 の浮腫（集）は 9 例（17.0%）に認められたが Grade 3 以上は認められなかった。治験薬と関連がある浮腫（集）が 24 例（45.3%）に認められ，すべて Grade 1 または Grade 2 であった。Grade 3 以上の報告はなく，重篤な有害事象の報告もなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 55 日（範囲：7～644 日）（Table 34），持続期間の中央値は 601 日（範囲：57～1308 日）であった（Table 36）。有病率は第 1～4 週の間が最も低く（13.2%），その後，第 24 週まで徐々に上昇した（第 21～24 週で 30.4%）（Table 38，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある浮腫（集）により 1 例（1.9%）が治験薬を休薬した。治験薬と関連がある浮腫（集）により，治験薬の減量または投与中止に至った患者はいなかった（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1.2.2.ros，Table 14.3.1.1.3.3.ros および Table 14.3.1.1.3.5.ros）。

2.1.5.9. 血中クレアチニン増加（集）

OO12-01 試験

因果関係を問わない血中クレアチニン増加（集）は 17 例（13.4%）に認められた（Table 11）。治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）は 13 例（10.2%）に認められたが（Table 12）Grade 3 以上または重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 57 日（範囲：6～225 日）（Table 33），持続期間の中央値は 78 日（範囲：6～589 日）であった（Table 35）。有病率は第 24 週まで比較的一定であった（4.7%～7.9%）（Table 37，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.4 および Table 14.3.1.2.18.1.2）。

治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）により，2 例（1.6%）が減量を要したが，治験薬の休薬または投与中止に至った患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.19.1.2，Table 14.3.1.2.20.1.2 および Table 14.3.1.2.20.1.4）。

クレアチニンの値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者はいなかった（Table 41）

日本人集団

因果関係を問わない血中クレアチニン増加(集)は日本人患者 5 例(19.2%)に認められ(Table 11)，すべて治験薬と関連があると判断された（Table 12）。

A8081001 試験

因果関係を問わない血中クレアチニン増加（集）は 6 例（11.3%）に認められた。1 例（1.9%）が Grade 2 であったが Grade 3 以上は報告されなかった。治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）は 2 例（3.8%）に認められ，重症度はそれぞれ Grade 1 および Grade 2 であった。Grade 3 以上および重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象の初回発現までの期間の中央値は 134 日(範囲:15～253 日)(Table 34)，持続期間の中央値は 50 日(範囲:29～71 日)であった(Table 36)。有病率は第 24 週まで比較的一定していた（0～1.9%）（Table 38，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros，Table 14.3.1.3.11.ros および Table 14.3.2.2.4.2.ros）。

治験薬と関連がある血中クレアチニン増加(集)により治験薬の休薬，減量および投与中止に至った患者はいなかった(A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.3.5.ros，Table 14.3.1.1.1.2.2.ros および Table 14.3.1.1.3.3.ros）。

クレアチニンの値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 以上に悪化した患者はいなかった（A8081001 ROS1 試験括報告書 12.4.2.1 項）。

2.1.5.10. 失神

OO12-01 試験

失神を認めた患者はいなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1）。

A8081001 試験

因果関係を問わない Grade 3 の失神は 3 例（5.7%）に発現したが，いずれも治験薬との因果関係は否定された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros）。

2.1.5.11. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間

OO12-01 試験

治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象および因果関係を問わない特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）をそれぞれ Table 33 および OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.22.1.1 に示した。

Table 33. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ（N=127）			
	発現するまでの期間（日）			
	n	平均値(標準偏差)	中央値	範囲
血中クレアチニン増加（集）	13	67.5 (71.1)	57.0	6～225
徐脈（集）	12	56.7 (63.4)	29.0	21～252
便秘	37	33.2 (57.7)	9.0	1～309
下痢	47	29.1 (50.8)	8.0	1～200
浮腫（集）	18	160.5 (119.3)	145.5	9～434
心電図 QT 延長	2	57.0 (0)	57.0	57～57
トランスアミナーゼ増加（集）	67	54.7 (80.9)	28.0	4～477
肝毒性（集）	6	39.8 (40.3)	22.5	8～114
白血球減少症（集）	25	77.8 (63.3)	57.0	15～197
悪心	52	21.3 (44.0)	3.0	1～169
ニューロパチー（集）	9	63.2 (44.8)	56.0	13～139
好中球減少症（集）	32	96.9 (91.2)	57.5	15～421
腎嚢胞（集）	3	142.3 (98.7)	169.0	33～225
視覚障害（集）	59	23.9(51.8)	8.0	2～365
嘔吐	41	9.1 (20.6)	1.0	1～113

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.22.1.2
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。
発現するまでの期間は，治験薬投与開始から有害事象の最初の発現日までの期間（日）と定義した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，集：集積用語

A8081001 試験

治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象および因果関係を問わない特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）をそれぞれ Table 34 および A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.6.3.1.ros に示した。

Table 34. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)			
	発現するまでの期間（日）			
	n	平均値（標準偏差）	中央値	範囲
血中クレアチニン増加（集）	2	134.0 (168.3)	134.0	15～253
徐脈（集）	11	184.4 (302.5)	29.0	15～929
便秘	18	39.3 (93.7)	10.5	1～407
下痢	22	31.5 (45.0)	15.0	1～145
浮腫（集）	24	130.1 (176.3)	55.0	7～644
心電図 QT 延長	1	15.0 (NA)	15.0	15～15
トランスアミナーゼ増加（集）	16	81.0 (133.3)	17.5	7～442
間質性肺疾患（集）	1	112.0 (NA)	112.0	112～112
悪心	26	56.0 (184.4)	2.5	1～932
腎嚢胞（集）	1	490.0 (NA)	490.0	490～490
視覚障害（集）	45	30.8 (93.1)	8.0	1～465
嘔吐	20	77.2 (128.3)	8.0	1～490

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.6.3.2.ros, Table 16.2.7.1.ros
初回投与日は，第 1 サイクル第 1 日である。有害事象が発現した患者の記述統計量を示した。
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1 を使用した。
発現するまでの期間：（有害事象発現日 - 初回投与日+1）
MedDRA : ICH 国際医薬用語集，n : データが得られた患者数，N : 母集団の患者総数，NA : 該当なし，NSCLC : 非小細胞肺癌，集：集積用語

2.1.5.12. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間

OO12-01 試験

治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象および因果関係を問わない特に注目すべき有害事象の持続時間をそれぞれ Table 35 および OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.24.1.1 に示した。

Table 35. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ（N=127）			
	持続期間（日）			
	n	平均値（標準偏差）	中央値	範囲
血中クレアチニン増加（集）	13	143.2 (162.9)	78.0	6～589
徐脈（集）	12	125.8 (128.4)	57.0	8～394
便秘	37	125.7 (133.2)	81.0	1～605
下痢	47	112.2 (129.3)	71.0	1～600
浮腫（集）	18	117.7 (101.9)	111.5	3～450
心電図 QT 延長	2	114.0 (42.4)	114.0	84～144
トランスアミナーゼ増加（集）	67	126.0 (125.4)	86.0	1～610
肝毒性（集）	6	155.5 (116.3)	130.5	41～336
白血球減少症（集）	25	126.1 (153.0)	70.0	1～603
悪心	52	77.5 (95.8)	31.5	1～390
ニューロパチー（集）	9	64.9 (69.8)	57.0	1～236
好中球減少症（集）	32	83.5 (108.3)	40.5	1～603
腎嚢胞（集）	3	139.7 (78.6)	151.0	56～212
視覚障害（集）	59	142.3 (153.8)	87.0	2～616
嘔吐	41	35.9 (58.5)	8.0	1～228

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.24.1.2
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0 を使用した。
有害事象の持続期間（日）は，重症度にかかわらず，有害事象の複数の事象を通じた累積持続期間と定義した。各事象の持続期間は有害事象の発現日から転帰日までの期間とした。各事象の持続期間（日）= 有害事象転帰日 - 有害事象発現日+1。ある患者に 1 つの有害事象が複数認められた場合には，重複期間を調整して全事象の累積持続期間を用いた。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，集：集積用語

A8081001 試験

治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象および因果関係を問わない特に注目すべき有害事象の持続期間（日）をそれぞれ Table 36 および A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.6.2.1.ros に示した。治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間を Kaplan-Meier 法を用いて要約した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.6.1.2.ros）。

Table 36. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の持続期間：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語		クリゾチニブ (N=53)		
		持続期間（日）[a]		
	n	平均値（標準偏差）	中央値	範囲
血中クレアチニン増加（集）	2	50.0 (29.7)	50.0	29～71
徐脈（集）	11	546.6 (468.7)	581.0	5～1226
便秘	18	435.1 (334.7)	404.0	29～1240
下痢	22	405.8 (336.3)	360.5	40～1237
浮腫（集）	24	627.2 (348.3)	601.0	57～1308
心電図 QT 延長	1	1.0 (NA)	1.0	1～1
トランスアミナーゼ増加（集）	16	252.6 (310.1)	99.0	7～1088
間質性肺疾患（集）	1	8.0 (NA)	8.0	8～8
悪心	26	258.5 (331.5)	87.0	1～1228
腎嚢胞（集）	1	245.0 (NA)	245.0	245～245
視覚障害（集）	45	425.5 (402.1)	297.0	7～1486
嘔吐	20	130.3 (205.5)	37.0	1～814

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.6.2.2.ros，Table 16.2.7.1.ros
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1 を使用した。
ある患者に 1 つの有害事象が複数認められた場合には，重複を調整して全事象の累積持続期間を用いた。有害事象が解析時に継続していた場合には，投与期間中の最終来院日で期間を打ち切った。
MedDRA : ICH 国際医薬用語集，n : データが得られた患者数，N : 母集団の患者総数，NA : 該当なし，NSCLC : 非小細胞肺癌，集 : 集積用語
a.持続期間は，各事象につき（有害事象転帰日 - 有害事象発現日+1）とした。

2.1.5.13. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の有病率

OO12-01 試験

治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の有病率について，第 24 週まで 4 週間隔で要約し Table 37 に示した。第 25 週以降の有病率は OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.25.1.14 に示した。

因果関係を問わない特に注目すべき有害事象の有病率は OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.25.1.1，Table 14.3.1.2.25.1.2，Table 14.3.1.2.25.1.3，Table 14.3.1.2.25.1.4，Table 14.3.1.2.25.1.5，Table 14.3.1.2.25.1.6 および Table 14.3.1.2.25.1.7 に示した。

Table 37. 治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の第 24 週までの有病率：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ					
	第 1～4 週 (N=127)	第 5～8 週 (N=120)	第 9～12 週 (N=114)	第 13～16 週 (N=112)	第 17～20 週 (N=109)	第 21～24 週 (N=106)
血中クレアチニン増加（集）	6 (4.7)	7 (5.8)	9 (7.9)	7 (6.3)	7 (6.4)	6 (5.7)
徐脈（集）	7 (5.5)	9 (7.5)	11 (9.6)	5 (4.5)	4 (3.7)	5 (4.7)
便秘	26 (20.5)	28 (23.3)	22 (19.3)	22 (19.6)	20 (18.3)	21 (19.8)
下痢	36 (28.3)	27 (22.5)	23 (20.2)	21 (18.8)	19 (17.4)	18 (17.0)
浮腫（集）	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (5.3)	5 (4.5)	6 (5.5)	6 (5.7)
心電図 QT 延長	0	2 (1.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)
トランスアミナーゼ増加（集）	40 (31.5)	48 (40.0)	46 (40.4)	44 (39.3)	45 (41.3)	44 (41.5)
肝毒性（集）	4 (3.1)	5 (4.2)	4 (3.5)	4 (3.6)	4 (3.7)	4 (3.8)
白血球減少症（集）	8 (6.3)	11 (9.2)	11 (9.6)	12 (10.7)	16 (14.7)	15 (14.2)
悪心	44 (34.6)	32 (26.7)	25 (21.9)	18 (16.1)	16 (14.7)	19 (17.9)
ニューロパチー（集）	3 (2.4)	5 (4.2)	6 (5.3)	5 (4.5)	4 (3.7)	3 (2.8)
好中球減少症（集）	8 (6.3)	14 (11.7)	12 (10.5)	15 (13.4)	18 (16.5)	15 (14.2)
腎嚢胞（集）	0	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)
視覚障害（集）	47 (37.0)	41 (34.2)	39 (34.2)	35 (31.3)	30 (27.5)	26 (24.5)
嘔吐	37 (29.1)	18 (15.0)	9 (7.9)	13 (11.6)	11 (10.1)	8 (7.5)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.25.1.8，Table 14.3.1.2.25.1.9，Table 14.3.1.2.25.1.10，Table 14.3.1.2.25.1.11，Table 14.3.1.2.25.1.12，Table 14.3.1.2.25.1.13 例数（%）
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0，重症度の評価には CTCAE v4.03 を使用した。
有病率は，特定の期間中に有害事象が発現している患者数（特定の期間中に発現した新規症例および有害事象が前期間から持続している症例を含む）を特定の期間中のリスク患者数で除したものと定義した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：母集団の患者総数，集：集積用語

A8081001 試験

特に注目すべき治験薬と関連がある有害事象の有病率について，第 24 週まで 4 週間間隔で要約し Table 38 に示した。第 25 週以降の 4 週間間隔の有病率は A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.8.1.7.ros に示した。

因果関係を問わない特に注目すべき有害事象の有病率は A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.7.1.1.ros，Table 14.3.1.7.1.2.ros，Table 14.3.1.7.1.3.ros，Table 14.3.1.7.1.4.ros，Table 14.3.1.7.1.5.ros，Table 14.3.1.7.1.6.ros，Table 14.3.1.7.1.7.ros に示した。

Table 38.　治験薬と関連がある特に注目すべき有害事象の第 24 週までの有病率：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ					
	第 1～4 週 (N=53)	第 5～8 週 (N=52)	第 9～12 週 (N=49)	第 13～16 週 (N=48)	第 17～20 週 (N=46)	第 21～24 週 (N=46)
血中クレアチニン増加（集）	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0
徐脈（集）	5 (9.4)	7 (13.5)	8 (16.3)	7 (14.6)	7 (15.2)	7 (15.2)
便秘	12 (22.6)	14 (26.9)	14 (28.6)	13 (27.1)	12 (26.1)	12 (26.1)
下痢	16 (30.2)	16 (30.8)	16 (32.7)	13 (27.1)	14 (30.4)	15 (32.6)
浮腫（集）	7 (13.2)	9 (17.3)	11 (22.4)	11 (22.9)	12 (26.1)	14 (30.4)
トランスアミナーゼ増加（集）	9 (17.0)	8 (15.4)	6 (12.2)	6 (12.5)	5 (10.9)	5 (10.9)
悪心	21 (39.6)	16 (30.8)	11 (22.4)	9 (18.8)	9 (19.6)	9 (19.6)
視覚障害（集）	38 (71.7)	34 (65.4)	31 (63.3)	30 (62.5)	27 (58.7)	25 (54.3)
嘔吐	11 (20.8)	6 (11.5)	7 (14.3)	5 (10.4)	7 (15.2)	5 (10.9)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.8.1.1.ros，Table 14.3.1.8.1.2.ros，Table 14.3.1.8.1.3.ros，Table 14.3.1.8.1.4.ros，Table 14.3.1.8.1.5.ros, Table 14.3.1.8.1.6.ros　例数（%）
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1 を使用した。有害事象の有病率とは，特定の期間中に有害事象が発現している患者数（特定の期間中に発現した新規症例および有害事象が前期間から持続している症例を含む）を特定の期間中のリスク患者数で除したものと定義した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，N：母集団の患者総数，集：集積用語

2.2. 個別有害事象の叙述

OO12-01 試験および A8081001 試験において，以下の基準に該当する患者について詳細な叙述を作成し，2.7.6 項に示した。

日本人患者

（1）治験期間中の死亡例

（2）重篤な有害事象がみられた患者

治験 No.	患者番号	治験期間中の死亡	重篤な有害事象
OO12-01	204-0003	○	○
	211-0001	○	○
	201-0003		○
	204-0005		○
	204-0008		○
	209-0001		○

外国人患者

（1）治験期間中の死亡例のうち，治験対象疾患以外の原因による死亡例

（2）治験責任医師が治験薬と関連があると判断した重篤な有害事象がみられた患者

治験 No.	患者番号	治験期間中の死亡	重篤な有害事象
OO12-01	125-0002	○	
	401-0008	○	○
	403-0005	○	○
	122-0005		○
	403-0006		○
A8081001	10071069		○
	10071073		○

OO12-01 試験および A8081001 試験の患者の叙述は以下に示した。

治験 No.	因果関係を問わない Grade 5 の有害事象	因果関係を問わない重篤な有害事象	因果関係を問わない非重篤な有害事象による投与中止
OO12-01	総括報告書 14.3.3.1 項	総括報告書 14.3.3.2 項	総括報告書 14.3.3.3.1 項
A8081001	総括報告書 14.3.3.1 項	総括報告書 14.3.3.2 項	総括報告書 12.2.3.1 項

3. 臨床検査値の評価

血液学的検査

OO12-01 試験

血液学的検査値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者について Table 39 に要約した。ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（2%以上）は，好中球数減少 6 例（6.1%），貧血 5 例（4.0%），リンパ球数減少 2 例（2.4%）であった。

日本人集団

ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した項目は，貧血 1 例（3.8%, Grade 3 への悪化）のみであった（Table 39, OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.5.4.1）。

Table 39. 血液学的検査値の CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

ベースライン時 Grade 2 以下から Grade 3 または 4 に悪化した患者	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)		日本 (N=26)	
	N*	n (%)	N*	n (%)
ヘモグロビン増加	126	0	26	0
貧血	126	5 (4.0)	26	1 (3.8)
血小板数減少	126	0	26	0
白血球増加症	127	0	26	0
白血球減少	127	1 (0.8)	26	0
リンパ球数増加	82	0	3	0
リンパ球数減少	82	2 (2.4)	3	0
好中球数減少	99	6 (6.1)	3	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.5.4.1
各パラメータの臨床検査値が得られている患者数（N）に基づいて割合（%）を算出した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，n：臨床検査値が CTCAE の Grade 基準に該当した患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の検査値が少なくとも 1 つ得られた患者数

A8081001 試験

血液学的検査値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者について Table 40 に要約した。ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（5%以上）は，好中球絶対数（9.4%）およびリンパ球絶対数（7.5%）であった。

Table 40. 血液学的検査値が CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

ベースライン時の Grade 2 以下から Grade 3 または 4 に悪化した患者	クリゾチニブ(N=53)	
	N*	n (%)
ヘモグロビン	53	0
リンパ球（絶対数）	53	4 (7.5)
好中球（絶対数）	53	5 (9.4)
血小板	53	0
白血球	53	1 (1.9)

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.4.1.5.6.4.ros
重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，n：臨床検査値が CTCAE の Grade 基準に該当した患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の検査値が少なくとも 1 つ得られた患者数，NSCLC：非小細胞肺癌

血液生化学検査

血液生化学検査値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者について Table 41 に要約した。ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3

または 4 へ悪化した主な項目（2%以上）は，低リン酸血症（6.4%），ALT 増加（6.3%），低ナトリウム血症（5.5%），AST 増加（4.0%）および低アルブミン血症（2.4%）であった。

日本人集団

ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した項目は, ALT 増加 2 例（7.6%），高マグネシウム血症および低リン酸血症がそれぞれ 1 例（4.0%），AST 増加，ビリルビン（総ビリルビン）増加, 低アルブミン血症および低ナトリウム血症がそれぞれ 1 例（3.8%）であった（Table 41，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.4.1.6.4.1）。

Table 41. 血液生化学検査値が CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化 : OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

ベースライン時 Grade 2 以下から Grade 3 または 4 に悪化した患者	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)		日本 (N=26)	
	N*	n (%)	N*	n (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	126	8 (6.3)	26	2 (7.6)
アルカリホスファターゼ増加	126	0	26	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	126	5 (4.0)	26	1 (3.8)
ビリルビン（総ビリルビン）増加	126	1 (0.8)	26	1 (3.8)
クレアチニン	126	0	26	0
高カルシウム血症	126	0	26	0
高血糖	125	0	25	0
高カリウム血症	126	0	26	0
高マグネシウム血症	125	1 (0.8)	25	1 (4.0)
高ナトリウム血症	127	0	26	0
低アルブミン血症	126	3 (2.4)	26	1 (3.8)
低カルシウム血症	126	0	26	0
低血糖	125	0	25	0
低カリウム血症	126	2 (1.6)	26	0
低マグネシウム血症	125	0	25	0
低ナトリウム血症	127	7 (5.5)	26	1 (3.8)
低リン酸血症	125	8 (6.4)	25	1 (4.0)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.6.4.1
各パラメータの臨床検査値が得られている患者数（N）に基づいて割合（%）を算出した。
尿酸値の悪化については本表に記載していなかった。治験中に認められた尿酸増加はすべて，CTCAE v4.03 に基づき Grade 1 と判断された。尿酸増加が認められた患者（20 例）はすべて, ベースライン時の血清中尿酸値が Grade 0 であり，治験薬投与中の最大の増加は基準値上限超から 0.59 mmol/L 未満への増加であった。報告された有害事象に基づき，尿酸増加に伴う生理学的変化は認められなかった。治験期間中に高尿酸血症が発現した患者はいなかった。ベースライン時に尿酸値が高かった 1 例に Grade 1 の痛風が発現した［総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.17.1.1，総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 16.2.8.1.2］。
CTCAE：有害事象共通用語規準，n：臨床検査値が CTCAE の Grade 基準に該当した患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の検査値が少なくとも 1 つ得られた患者数

A8081001 試験

血液生化学検査がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者について Table 42 に要約した。ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 ま

たは 4 へ悪化した主な項目（5%以上）は，低リン酸血症 8 例（15.1%）および ALT 増加 3 例（5.7%）であった。

Table 42. 血液生化学検査値が CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への悪化：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

ベースライン時 Grade 2 以下から Grade 3 または 4 に悪化した患者	クリゾチニブ (N=53)	
	N*	n (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）	53	3 (5.7)
アルカリホスファターゼ	53	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	53	2 (3.8)
重炭酸塩	53	0
ビリルビン（総ビリルビン）	53	0
クレアチニン	53	0
高カルシウム血症	53	0
高血糖	53	1 (1.9)
高カリウム血症	53	1 (1.9)
高ナトリウム血症	53	0
低アルブミン血症	53	1 (1.9)
低カルシウム血症	53	1 (1.9)
低血糖	53	1 (1.9)
低カリウム血症	53	0
低ナトリウム血症	53	2 (3.8)
低リン酸血症	53	8 (15.1)

引用：総括報告書（A8081001ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.4.1.6.6.4.ros
重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，n：臨床検査値が CTCAE の Grade 基準に該当した患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の検査値が少なくとも 1 つ得られた患者数，NSCLC：非小細胞肺癌

1) ROS1 陽性 NSCLC 患者と ALK 陽性 NSCLC 患者の臨床検査値の比較

臨床検査値異常について，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した患者の割合は，ALK 陽性 NSCLC 患者に比べて ROS1 陽性 NSCLC 患者が概ね低かった（Table 43）。

Table 43. CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への臨床検査値の悪化：患者集団別

ベースライン時 Grade 2 以下から Grade 3 または 4 に悪化した患者	OO12-01 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC (N=127)		A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC (N=53)		ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC (N=1669)	
	N*	n (%)	N*	n (%)	N*	n (%)
血液学的検査						
ヘモグロビン/貧血 [a]	126	5 (4.0)	53	0	1633	53 (3.2)
リンパ球（絶対数）/リンパ球減少症	82	2 (2.4)	53	4 (7.5)	1631	273 (16.7)
好中球（絶対数）	99	6 (6.1)	53	5 (9.4)	1631	220 (13.5)
血小板	126	0	53	0	1632	27 (1.7)
白血球	127	1 (0.8)	53	1 (1.9)	1633	63 (3.9)
血液生化学検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）	126	8 (6.3)	53	3 (5.7)	1630	184 (11.3)
アルカリホスファターゼ	126	0	53	0	1629	33 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）	126	5 (4.0)	53	2 (3.8)	1632	93 (5.7)
ビリルビン（総ビリルビン）	126	1 (0.8)	53	0	1631	11 (0.7)
クレアチニン	126	0	53	0	1635	20 (1.2)
高カルシウム血症	126	0	53	0	1636	4 (0.2)
高血糖	125	0	53	1 (1.9)	1627	54 (3.3)
高カリウム血症	126	0	53	1 (1.9)	1636	24 (1.5)
高マグネシウム血症	125	1 (0.8)	ND	ND	1474	39 (2.6)
高ナトリウム血症	127	0	53	0	1636	4 (0.2)
低アルブミン血症	126	3 (2.4)	53	1 (1.9)	1630	56 (3.4)
低カルシウム血症	126	0	53	1 (1.9)	1636	56 (3.4)
低血糖	125	0	53	1 (1.9)	1627	8 (0.5)
低カリウム血症	126	2 (1.6)	53	0	1636	59 (3.6)
低マグネシウム血症	125	0	ND	ND	1474	1 (0.1)
低ナトリウム血症	127	7 (5.5)	53	2 (3.8)	1636	83 (5.1)
低リン酸血症	125	8 (6.4)	53	8 (15.1)	1624	184 (11.3)

Table 43. CTCAE Grade 2 以下から Grade 3 または 4 への臨床検査値の悪化：患者集団別

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.4.1.5.4.1, Table 14.3.4.1.6.4.1，総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.4.1.5.6.4.ros, Table 14.3.4.1.6.6.4.ros, 安全性併合解析結果（5.3.5.3.1）Table 14.3.4.1.5.4.1, Table 14.3.4.1.6.4.1

ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者およびALK融合遺伝子陽性NSCLC患者のデータの重症度の評価には，OO12-01試験ではCTCAE v4.0，A8081001試験ではCTCAE v3.0を使用した。ALK融合遺伝子陽性NSCLC患者のデータの重症度の評価にはCTCAE v4.0を使用した。

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者には，A8081014 試験（クリゾチニブ群，および化学療法群からクリゾチニブ群にクロスオーバーした患者を含む），A8081007 試験（クリゾチニブ群のみ），A8081005 試験および A8081001 試験（ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）が含まれた。

CTCAE v3.0 にはヘモグロビン増加のカテゴリーがないため，ヘモグロビン増加は本表に記載しなかった。

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，CTCAE：有害事象共通用語規準，n：臨床検査値が CTCAE の Grade 基準に該当した患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の検査値が少なくとも 1 つ得られた患者数，ND：評価せず，NSCLC：非小細胞肺癌，RP2D：第 2 相試験推奨用量

a. ヘモグロビンは CTCAE v3.0，貧血は CTCAE v4.0 および v4.03 を使用して報告された。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

OO12-01 試験および A8081001 試験の治験期間中のバイタルサイン（血圧および脈拍数）を要約し Table 44 に示した。

Table 44. 治験中のバイタルサインの最小変化量および最大変化量：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

分類	OO12-01 試験 クリゾチニブ (N=127) n/N (%)	A8081001 試験 クリゾチニブ (N=53) n/N* (%)
収縮期血圧		
ベースラインからの最大上昇量が 40 mmHg 以上	2/127 (1.6)	6/52 (11.5)
ベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上	4/127 (3.2)	2/52 (3.8)
ベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上	1/127 (0.8)	0/52
拡張期血圧		
ベースラインからの最大上昇量が 20 mmHg 以上	9/127 (7.2)	5/52 (9.6)
ベースラインからの最大低下量が 20 mmHg 以上	31/127 (24.8)	15/52 (28.8)
ベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上	2/127 (1.6)	0/52
脈拍数		
最小値が 50 bpm 未満	6/127 (4.8)	13/52(25.0)
最大値が 120 bpm 超	1/127 (0.8)	0
ベースラインからの最大増加量が 30 bpm 以上	0/127	2/52 (3.8)
ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以上	43/127 (34.4)	19/52 (36.5)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.4.2.3，総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.4.2.3.2.ros
ベースラインとは，初回投与直前の評価値であり，スクリーニング時または第 1 サイクル第 1 日（投与前）の値である。
bpm：毎分の心拍数，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースラインからの変化量の評価に含めた各パラメータについて，ベースライン時と，ベースライン後の値が少なくとも 1 つある患者の数。治験期間中の絶対値の評価に含めた各パラメータについて，ベースライン後の値が少なくとも 1 つある患者の数，
NSCLC：非小細胞肺癌

<u>血圧</u>

<u>OO12-01 試験</u>

拡張期血圧のベースラインからの最大上昇量が 20 mmHg 以上であった患者は 9 例（7.2%），収縮期血圧のベースラインからの最大上昇量が 40 mmHg 以上であった患者は 2 例（1.6%）であった（Table 44）。因果関係を問わない高血圧が 2 例（1.6%）に認められた。拡張期血圧のベースラインから最大低下量が 40 mmHg 以上であった患者が 2 例（1.6%），収縮期血圧のベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上であった患者は 1 例（0.8%）に認められた。因果関係を問わない低血圧は認められなかった（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1）。

A8081001 試験

拡張期血圧のベースラインからの最大上昇量が 20 mmHg 以上であった患者は 5 例（9.6%），収縮期血圧のベースラインからの最大上昇量が 40 mmHg 以上であった患者は 6 例（11.5%）であった（Table 44）。因果関係を問わない高血圧が 1 例（1.9%）に認められた。拡張期血圧のベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上または収縮期血圧のベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上であった患者は認められなかった。因果関係を問わない低血圧は 5 例（9.4%）で認められた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.9.1.ros）。

脈拍数

OO12-01 試験

最大脈拍数が 120 bpm を超えた患者は 1 例(0.8%), 最小脈拍数が 50 bpm 未満の患者は 6 例(4.8%)であった。因果関係を問わない徐脈（集）が 12 例（9.4%），洞性頻脈が 2 例（1.6%）に認められた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1）。徐脈（集）の詳細については 2.1.5.4 項に示した。

A8081001 試験

最大脈拍数が 120 bpm を超えた患者はいなかった。因果関係を問わない心拍数の増加および洞性頻脈がそれぞれ 1 例(1.9%)に認められた(A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.9.1.ros)。治験期間中，最小脈拍数が 50 bpm 未満となった患者は 13 例（25.0%）であった。因果関係を問わない徐脈（集）が患者の 14 例（26.4%）に認められた（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.11.ros）。徐脈（集）の詳細については 2.1.5.4 項で検討している。

4.2. 心電図検査の結果

治験依頼者のガイドラインでは，ほとんどの臨床試験において最適な QT 補正間隔は QTcF であり, QT 間隔を評価する際には QTcF を主要補正方法として推奨している。よって, 以降では QTcF を主要な QT 補正間隔として記載した。OO12-01 試験および A8081001 試験における治験薬投与後の心電図の最大値別分類を Table 45 に示した。

OO12-01 試験

大部分の患者（92.7%）で QTcF 間隔の最大値が 450 msec 未満であった（Table 45）。QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 1 例(0.8%)であった。因果関係を問わない QT 延長は 2 例(1.6%)で報告され，治験薬と関連があると判断された。これには先に述べた Grade 3 の 1 例が含まれた（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.17.1.1，Table 14.3.1.2.17.1.2 および Table 16.2.7.1.1）。QT 延長の詳細については 2.1.5.3.項で示した。

A8081001 試験

大部分の患者（86.8%）で，QTcF 間隔の最大値が 450 msec 未満であった（Table 45）。QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 2 例（3.8%）であった。この 2 例では，因果関係を問わない QT 延長が報告された（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.9.1.ros， Table 16.2.7.1.ros および Table 16.2.8.3.1.ros）。QT 延長については 2.1.5.3 項で示した。

Table 45. 治験薬投与後の心電図データの最大値別分類：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

分類	OO12-01 試験 クリゾチニブ (N=127) n/N* (%)	A8081001 試験 クリゾチニブ (N=53) n/N* (%)
QTcF 間隔の最大値（msec）		
450 msec 未満	114/123 (92.7)	46/53 (86.8)
450 ～ 480 msec 未満	7/123 (5.7)	4/53 (7.5)
480 ～ 500 msec 未満	1/123 (0.8)	1/53 (1.9)
500 msec 以上	1/123 (0.8)	2/53 (3.8)
QTcB 間隔の最大値 (msec)		
450 msec 未満	99/123 (80.5)	43/53 (81.1)
450 ～ 480 msec 未満	21/123 (17.1)	7/53 (13.2)
480 ～ 500 msec 未満	1/123 (0.8)	0/53
500 msec 以上	2/123 (1.6)	3/53 (5.7)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.4.3.4.1，総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.4.3.4.1.1.ros
msec：ミリ秒，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の評価を実施した患者の数， NSCLC：非小細胞肺癌，QTcB：Bazett 補正式による QT 補正間隔，QTcF：Fridericia 補正式による QT 補正間隔

OO12-01 試験

大部分の患者（64.2%）で QTcF 間隔のベースラインからの最大延長時間は 30 msec 未満であった（Table 46）。QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した患者は 4 例（3.3%）であった。そのうち 1 例に Grade 3 の治験薬と関連がある心電図 QT 延長が報告された（OO12-01 試験総括報告書 Table 16.2.7.1.4）。

A8081001 試験

大部分の患者（86.8%）で QTcF 間隔のベースラインからの最大延長時間は 30 msec 未満であった（Table 46）。QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した患者は 2 例（3.8%）であり，いずれも Grade3 の治験薬と関連がある心電図 QT 延長が報告された（A8081001 試験総括報告書 12.5.2 項）。

Table 46. 心電図のベースラインからの最大延長時間の投与群別分類：OO12-01 試験および A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

分類	OO12-01 試験 クリゾチニブ (N=127) n/N* (%)	A8081001 試験 クリゾチニブ (N=53) n/N* (%)
QTcF 間隔のベースラインからの最大延長時間（msec）		
30 msec 未満	79/123 (64.2)	46/53 (86.8)
30 ～ 60 msec 未満	40/123 (32.5)	5/53 (9.4)
60 msec 以上	4/123 (3.3)	2/53 (3.8)
QTcB 間隔のベースラインからの最大延長時間（msec）		
30 msec 未満	110/123 (89.4)	50/53 (94.3)
30 ～ 60 msec 未満	10/123 (8.1)	1/53 (1.9)
60 msec 以上	3/123 (2.4)	2/53 (3.8)

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.4.3.4.1，総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.4.3.4.2.1.ros
ベースラインとは，第 1 サイクル第 1 日 0 時間時点の測定値の平均値である。
msec：ミリ秒，n：データが得られた患者数，N：母集団の患者総数，N*：ベースライン後の評価を実施した患者の数，NSCLC：非小細胞肺癌， QTcB：Bazett 補正式による QT 補正間隔，QTcF：Fridericia 補正式による QT 補正間隔

眼科検査

OO12-01 試験

ベースライン時に細隙灯顕微鏡検査および眼底検査を実施し，大部分の患者（90%以上）が正常であった。ベースライン時に正常であった患者のうち 3 例で，治験期間中の眼底検査によって新たな所見が認められた。眼科検査の詳細については，OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.4.5.1, Table 16.2.8.8.3.1 および Table 16.2.8.8.3.2 に示した（OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.4.5.1, Table 16.2.4.1, Table 16.2.5.1.1, Table 16.2.7.1.1 および Table 16.2.8.8.3.2）。

A8081001 試験

ベースライン時に細隙灯顕微鏡検査および眼底検査を実施し，大部分の患者（細隙灯顕微鏡検査は 90%以上，眼底検査は 87%以上）が正常であった。治験期間中に認められた主な新規所見または所見の悪化（5%以上）は，水晶体の生体顕微鏡検査（両眼とも 15.1%），硝子体の眼底鏡検査（両眼とも 11.3%）および眼底の眼底鏡検査（左眼で 5.3%）であった。視力検査および視距離検査についても同様に，大部分の患者においてベースライン前後で差は認められなかった。右眼または左眼の最高矯正視力が 3 段階以上低下した患者はいなかった。眼科検査の詳細については，A8081001 ROS1 試験総括報告書 12.5.5 項に示した（A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.4.5.1.1.ros および Table 14.3.4.5.1.2.ros）

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

5.1.1. 年齢別有害事象

OO12-01 試験

治験薬と関連がある有害事象（発現率 10%以上）について，年齢で層別（65 歳未満と 65 歳以上）した結果を Table 47 に示した。なお，因果関係を問わない有害事象の層別解析結果は，OO12-01 試験総括報告書 Table14.3.1.2.21.1.3 に示した。

65 歳未満の患者に比べ 65 歳以上の患者で食欲減退の発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）。65 歳未満の患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）有害事象はなかった。

Table 47. 年齢で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	65 歳未満 (N=106)			65 歳以上 (N=21)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
トランスアミナーゼ増加（集）	58 (54.7)	4 (3.8)	2 (1.9)	9 (42.9)	1 (4.8)	0
視覚障害（集）	49 (46.2)	0	0	10 (47.6)	0	0
悪心	42 (39.6)	1 (0.9)	0	10 (47.6)	1 (4.8)	0
下痢	38 (35.8)	1 (0.9)	0	9 (42.9)	0	0
嘔吐	33 (31.1)	0	0	8 (38.1)	0	0
便秘	29 (27.4)	0	0	8 (38.1)	0	0
好中球減少症（集）	28 (26.4)	7 (6.6)	2 (1.9)	4 (19.0)	1 (4.8)	0
白血球減少症（集）	21 (19.8)	2 (1.9)	0	4 (19.0)	0	0
味覚異常	16 (15.1)	0	0	5 (23.8)	0	0
浮腫（集）	15 (14.2)	0	0	3 (14.3)	0	0
食欲減退	12 (11.3)	0	0	8 (38.1)	1 (4.8)	0
血中クレアチニン増加（集）	11 (10.4)	0	0	2 (9.5)	0	0
疲労	10 (9.4)	0	0	4 (19.0)	1 (4.8)	0
徐脈（集）	9 (8.5)	0	0	3 (14.3)	0	0
口内炎（集）	6 (5.7)	1 (0.9)	0	3 (14.3)	0	0
発熱	2 (1.9)	0	0	3 (14.3)	0	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.21.1.4 例数 (%)
注：有害事象のコーディングには MedDRA v18.0，重症度の評価には CTCAE v4.03 を使用した。
有害事象は 65 歳未満の合計の発現率が高い順に記載する。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語

A8081001 試験

治験薬と関連がある有害事象（発現率 10%以上）について，年齢で層別（65 歳未満と 65 歳以上）した結果を Table 48 に示した。なお因果関係を問わない有害事象の層別解析結果は，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.4.1.1.ros に示した。

65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で，治験薬と関連がある有害事象として味覚異常および悪心の発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）。65 歳以上の患者に比べて 65 歳未満の患者で発現率が高かった治験薬と関連がある有害事象（差の絶対値 15%以上）は下痢，浮腫（集），トランスアミナーゼ増加（集），好中球減少症（集）および嘔吐であった（Table 48）。

Table 48.　年齢で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)					
	65 歳未満 (N=38)			65 歳以上 (N=15)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
視覚障害 （集）	33 (86.8)	0	0	12 (80.0)	0	0
下痢	19 (50.0)	0	0	3 (20.0)	0	0
浮腫（集）	19 (50.0)	0	0	5 (33.3)	0	0
悪心	16 (42.1)	0	0	10 (66.7)	0	0
嘔吐	16 (42.1)	1 (2.6)	0	4 (26.7)	0	0
トランスアミナーゼ増加（集）	14 (36.8)	2 (5.3)	0	2 (13.3)	0	0
便秘	12 (31.6)	0	0	6 (40.0)	0	0
徐脈（集）	7 (18.4)	0	0	4 (26.7)	0	0
浮動性めまい（集）	7 (18.4)	0	0	3 (20.0)	0	0
疲労	7 (18.4)	0	0	3 (20.0)	0	0
低リン酸血症	7 (18.4)	6 (15.8)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0
好中球減少症（集）	7 (18.4)	5 (13.2)	0	0	0	0
味覚異常	5 (13.2)	0	0	5 (33.3)	0	0
ニューロパチー（集）	5 (13.2)	0	0	0	0	0
発疹	5 (13.2)	0	0	2 (13.3)	0	0
食欲減退	4 (10.5)	1 (2.6)	0	2 (13.3)	0	0
消化不良	2 (5.3)	0	0	3 (20.0)	0	0
体重増加	1 (2.6)	0	0	2 (13.3)	0	0

引用：総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.4.1.2.ros　　例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

5.1.2. 人種別有害事象

OO12-01 試験

本試験はアジア地域で実施したため，人種別の解析は行っていない。

A8081001 試験

治験薬と関連がある有害事象（発現率 10%以上）について，人種で層別（アジア人，アジア人以外）した結果を Table 49 に要約した。

アジア人以外の患者に比べてアジア人患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は悪心，嘔吐，便秘，下痢，浮動性めまい（集），好中球減少症（集）およ

び食欲減退であった。アジア人患者と比べてアジア人以外の患者で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象はなかった（Table 49）。

Table 49. 人種（アジア人およびアジア人以外）で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)					
	アジア人 (N=21)			アジア人以外 (N=32)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
視覚障害（集）	19 (90.5)	0	0	26 (81.3)	0	0
悪心	16 (76.2)	0	0	10 (31.3)	0	0
嘔吐	13 (61.9)	1 (4.8)	0	7 (21.9)	0	0
便秘	12 (57.1)	0	0	6 (18.8)	0	0
下痢	12 (57.1)	0	0	10 (31.3)	0	0
浮腫（集）	10 (47.6)	0	0	14 (43.8)	0	0
浮動性めまい（集）	8 (38.1)	0	0	2 (6.3)	0	0
トランスアミナーゼ増加（集）	6 (28.6)	1 (4.8)	0	10 (31.3)	1 (3.1)	0
好中球減少症（集）	6 (28.6)	5 (23.8)	0	1 (3.1)	0	0
食欲減退	5 (23.8)	1 (4.8)	0	1 (3.1)	0	0
味覚異常	4 (19.0)	0	0	6 (18.8)	0	0
発疹	4 (19.0)	0	0	3 (9.4)	0	0
徐脈（集）	3 (14.3)	0	0	8 (25.0)	0	0
疲労	3 (14.3)	0	0	7 (21.9)	0	0
ニューロパチー（集）	3 (14.3)	0	0	2 (6.3)	0	0
そう痒症	3 (14.3)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	2 (9.5)	2 (9.5)	0	6 (18.8)	5 (15.6)	0

引用： 総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.4.2.2.ros 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
いずれかの患者カテゴリーでの発現率が 10%以上であれば有害事象を報告し，アジア人患者の発現率の高い順に記載した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

5.1.3. 性別有害事象

OO12-01 試験

治験薬と関連がある有害事象（発現率 10%以上）について，男女で層別した結果を Table 50 に要約した。なお，因果関係を問わない有害事象の層別解析結果は OO12-01 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.21.1.5 に示した。

全体的に男性に比べて女性で治験薬と関連がある有害事象の発現率が高かった。女性で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は悪心，好中球減少症（集），白血球減少症（集）であった。女性よりも男性で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象はなかった。

Table 50. 性別で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：OO12-01 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	男性 (N=54)			女性 (N=73)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
視覚障害（集）	28 (51.9)	0	0	31 (42.5)	0	0
トランスアミナーゼ増加（集）	26 (48.1)	2 (3.7)	1 (1.9)	41 (56.2)	3 (4.1)	1 (1.4)
下痢	19 (35.2)	0	0	28 (38.4)	1 (1.4)	0
悪心	17 (31.5)	1 (1.9)	0	35 (47.9)	1 (1.4)	0
便秘	13 (24.1)	0	0	24 (32.9)	0	0
嘔吐	13 (24.1)	0	0	28 (38 .4)	0	0
食欲減退	10 (18.5)	1 (1.9)	0	10 (13.7)	0	0
味覚異常	7 (13.0)	0	0	14 (19.2)	0	0
浮腫（集）	7 (13.0)	0	0	11 (15.1)	0	0
好中球減少症（集）	7 (13.0)	1 (1.9)	0	25 (34.2)	7 (9.6)	2 (2.7)
血中クレアチニン増加（集）	5 (9.3)	0	0	8 (11.0)	0	0
白血球減少症（集）	4 (7.4)	0	0	21 (28.8)	2 (2.7)	0
疲労	4 (7.4)	0	0	10 (13.7)	1 (1.4)	0
腹痛（集）	2 (3.7)	0	0	8 (11.0)	0	0
口内炎（集）	1 (1.9)	0	0	8 (11.0)	1 (1.4)	0

引用：総括報告書（OO12-01 試験 5.3.5.2.1）Table 14.3.1.2.21.1.6 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v18.0，重症度の評価には CTCAE v4.03 を使用した。
有害事象は男性の合計の発現率が高い順に記載した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，集：集積用語

A8081001 試験

治験薬と関連がある有害事象（発現率 10%以上）について，男女で層別した結果を Table 51 に要約した。なお，因果関係を問わない有害事象の層別解析結果は，A8081001 ROS1 試験総括報告書 Table 14.3.1.4.3.1.ros.に示した。

男性に比べて女性で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は悪心，嘔吐，浮動性めまい（集），好中球減少症（集）および食欲減退であった。女性に比べて男性で発現率が高かった（差の絶対値 15%以上）治験薬と関連がある有害事象は低リン酸血症であった（Table 51）。

Table 51. 性別で層別した発現率 10%以上の治験薬と関連がある有害事象：A8081001 試験（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）（安全性解析対象集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)					
	男性 (N=23)			女性 (N=30)		
	全体	Grade 3	Grade 4	全体	Grade 3	Grade 4
視覚障害（集）	19 (82.6)	0	0	26 (86.7)	0	0
下痢	11 (47.8)	0	0	11 (36.7)	0	0
浮腫（集）	9 (39.1)	0	0	15 (50.0)	0	0
悪心	9 (39.1)	0	0	17 (56.7)	0	0
トランスアミナーゼ増加（集）	8 (34.8)	1 (4.3)	0	8 (26.7)	1 (3.3)	0
便秘	7 (30.4)	0	0	11 (36.7)	0	0
疲労	6 (26.1)	0	0	4 (13.3)	0	0
低リン酸血症	6 (26.1)	5 (21.7)	0	2 (6.7)	2 (6.7)	0
嘔吐	5 (21.7)	0	0	15 (50.0)	1 (3.3)	0
徐脈（集）	4 (17.4)	0	0	7 (23.3)	0	0
味覚異常	4 (17.4)	0	0	6 (20.0)	0	0
性腺機能低下（集）	3 (13.0)	0	0	0	0	0
発疹	3 (13.0)	0	0	4 (13.3)	0	0
浮動性めまい（集）	2 (8.7)	0	0	8 (26.7)	0	0
ニューロパチー（集）	2 (8.7)	0	0	3 (10.0)	0	0
消化不良	1 (4.3)	0	0	4 (13.3)	0	0
好中球減少症（集）	0	0	0	7 (23.3)	5 (16.7)	0
食欲減退	0	0	0	6 (20.0)	1 (3.3)	0
そう痒症	0	0	0	3 (10.0)	0	0

引用： 総括報告書（A8081001 ROS1 試験 5.3.5.2.2）Table 14.3.1.4.3.2.ros 例数 (%)
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，集：集積用語

5.2. 外因性要因

外因性要因に影響を与える新たな情報は得られていない。

5.3. 薬物相互作用

薬物相互作用に関する新たな情報はない。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊娠または授乳時の使用に関し影響を与える新たな情報は得られていない。

5.5. 過量投与

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では，クリゾチニブの過量投与による有害事象は報告されていない。

5.6. 薬物乱用

クリゾチニブの乱用に関する情報は得られていない。

5.7. 離脱症状および反跳現象

クリゾチニブ投与後の離脱症状および反跳現象に関する情報は得られていない。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作能に対するクリゾチニブの影響を検討する試験は実施していない。クリゾチニブを服用し，視覚障害，浮動性めまいまたは疲労が発現している患者が自動車運転または機械操作を行う場合には，注意を払う必要がある。

6. 市販後データ

6.1. 定期的安全性最新報告（PSUR）

クリゾチニブは ROS1 陽性 NSCLC 患者の治療薬として米国で承認され，現在，欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の審査が行われている。よって，市販後のデータは主として ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者から得られたものである。

クリゾチニブの市販後の使用経験は，ファイザー社が規制当局に提出する定期集計報告書に記載している。この報告書には，四半期ごとの新薬承認申請（New Drug Application：NDA），米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）に提出する定期的医薬品副作用報告（Periodic Adverse Drug Experience Report：PADER）ならびに EMA および他国の保健当局に提出する市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Reports：PSUR）があり，米国（2011 年 8 月 26 日）および欧州連合（European Union：EU）（2012 年 10 月 23 日）それぞれの規制当局によるクリゾチニブの最初の承認日から作成している。

2015 年 8 月 25 日までに累積した最新の PSUR 7 によれば，2835 例の患者がクリゾチニブの臨床開発計画に参加したと推定される。2835 例の内訳は，クリゾチニブの単剤投与を受けた患者が 2151 例，併用レジメンまたはクロスオーバーレジメンの一部としてクリゾチニブの投与を受けた患者が 139 例，盲検治療によってクリゾチニブの投与を受けた患者が 205 例，実対照薬としてクリゾチニブの投与を受けた患者が 340 例である。市販後の使用経験から，18,689 例にクリゾチニブを投与したと推定されている。

PSUR 7 報告期間中に検討したクリゾチニブの安全性シグナルには，心不全および腎毒性も含まれる。クリゾチニブが腎機能に及ぼす影響を検討したレトロスペクティブ調査は完了し，その結果血中クレアチニン増加がクリゾチニブの副作用として特定された。EU では，PSUR 7 データベースの固定後に，EMA の医薬品安全性監視リスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee）の要請に従い，クリゾチニブの副作用に心不全を追加した。EU および日本においては，心不全をクリゾチニブの重要な特定されたリスクに含める予定である。

PSUR 7 報告期間当初，クリゾチニブの重要な特定されたリスクは，肝毒性，肺臓炎／間質性肺疾患，QTc 間隔延長，徐脈，視覚障害，浮腫，白血球減少症，ニューロパチー，腎嚢胞および消化管穿孔であった。消化管穿孔は，日本および EU でのみ重要な特定されたリスクであると考えられている。重要な潜在的リスクは生殖器毒性，光線過敏症および悪性黒色腫であった。

EMA をはじめとする規制当局に提出したクリゾチニブの市販後の使用経験に関する PSUR を以下に列記する。

PSUR の各版での調査対象期間

- PSUR 1：2011 年 8 月 26 日～2012 年 8 月 25 日
- PSUR 2：2012 年 8 月 26 日～2013 年 2 月 25 日
- PSUR 3：2013 年 2 月 26 日～2013 年 8 月 25 日
- PSUR 4：2013 年 8 月 26 日～2014 年 2 月 25 日
- PSUR 5：2014 年 2 月 26 日～2014 年 8 月 25 日
- PSUR 6：2014 年 8 月 26 日～2015 年 2 月 25 日
- PSUR 7：2015 年 2 月 26 日～2015 年 8 月 25 日

6.2. 国内の市販後データ

（1）背景

2012 年 5 月 29 日のザーコリ®カプセル 200 mg/250 mg（以下，本剤）の発売開始と同時に，ザーコリカプセル特定使用成績調査－ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対する調査－を開始した。本剤が投与される全患者を対象に，投与開始日から 52 週間（52 週より前に投与を終了または中止した場合, 投与の終了日または中止日まで）を観察期間として調査を実施している。なお，重点調査事項として，間質性肺疾患，QTc 延長，徐脈，肝毒性，視覚障害，好中球減少症／白血球減少症，ニューロパチー，複雑性腎嚢胞，光線過敏症の 9 項目を設定した。

2015 年 8 月 25 日までに登録された 2438 例のうち，本中間集計時点で投与開始日から 12 週（84 日）までの調査が完了した 1604 例について，重複症例であることが判明した 44 例（転院 1 回の 43 例および転院 2 回の 1 例）のデータを統合して 1559 例とし，服薬のない 1 例を除外した 1558 例を安全性解析対象症例とした。

（2）安全性に関する調査結果

1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 1558 例中，副作用は 1429 例に 6033 件認められ，副作用発現症例率は 91.7%（1429/1558 例）であった。主な副作用の内訳は，悪心 507 件，下痢 394 件，光視症 322 件，味覚異常 271 件，嘔吐 266 件であった。重篤な副作用は 373 例に 604 件認められ，その副作用発現症例率は 23.9%（373/1558 例）であった。主な重篤な副作用の内訳は，間質性肺疾患 64 件，肝機能異常 40 件，嘔吐 22 件，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 21 件，肺炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 20 件であった。

2) 器官別大分類別の副作用発現状況

全 Grade における主な副作用の器官別大分類は, 胃腸障害 58.1%, 眼障害 40.7%, 臨床検査 36.3%, 肝胆道系障害 27.0%，神経系障害 25.4%であり，Grade 3 以上では臨床検査 13.2%，肝胆道系障害 9.4%，胃腸障害 7.6%であった。

3) 重点調査事項の副作用発現状況

重点調査事項の副作用発現率は，肝毒性 45.1%，視覚障害 40.4%，好中球減少症／白血球減少症 14.1%, 間質性肺疾患 6.4%, 徐脈 6.2%, ニューロパチー3.9%, QTc 延長 3.7%, 複雑性腎嚢胞 1.1%, 光線過敏症 0.9%であった。Grade 3 以上では, 肝毒性 13.4%, 好中球減少症／白血球減少症 8.7%, 間質性肺疾患 3.5%の発現率であった。

4) 本剤の中止状況と中止理由

安全性解析対象症例 1558 例中，服薬を中止した症例は 904 例（58.0%）であった。中止理由の内訳（重複あり）は，臨床効果不十分 419 例，有害事象 365 例，患者死亡 109 例，再来院なし 4 例，転院･転科 56 例, その他 73 例であった。また, 観察期間別の中止割合は, 24 週超が 257 例（36.4%），12 週以下が 473 例（30.4%），12 週超 24 週以下が 174 例（17.0%）であった。

5) 本剤との関連性が否定できない死亡

本剤との関連性が否定できない死亡症例は 55 例であった。報告された副作用は，間質性肺疾患 15 件，疾患進行，非小細胞肺癌各 13 件，肺炎 5 件，呼吸不全，誤嚥性肺炎各 3 件，呼吸困難，肺障害，播種性血管内凝固，死亡各 2 件等であった。

安全性のまとめ（結論）

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の安全性プロファイル（有害事象および臨床検査値異常）は ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で認められたクリゾチニブの安全性プロファイルと概ね一致し，クリゾチニブの休薬および減量，または標準的な薬物療法によって管理可能であったことから，クリゾチニブの忍容性は概ね良好であったと考えられた。

7. 参考文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.1.9 項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.7 項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

臨床試験一覧表 2
1. OO12-01 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 3
2. A8081001 試験（5.3.5.2.2，評価資料） 60

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 2 相試験（評価資料）	OO12-01（中国，韓国台湾，日本）	有効性および安全性の検討	非盲検，単群，多施設，国際共同	クリゾチニブ：250 mg 1 日 2 回，経口投与	ROS1 融合遺伝子陽性患者：127 例	患者	反復投与	継続中間報告書 [a] 5.3.5.2.1
第 1 相試験（評価資料）	A8081001（韓国，オーストラリア，米国）	安全性，薬物動態，薬力学および抗腫瘍効果の検討	非盲検，単群，多施設，国際共同，用量漸増	クリゾチニブ：250 mg 1 日 2 回，経口投与	ROS1 融合遺伝子陽性コホート：50 例 RP2D コホート（ALK 融合遺伝子陰性）：3 例	患者	反復投与	継続中間報告書 [b] 5.3.5.2.2

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，ROS1：c-ros 癌遺伝子，RP2D：クリゾチニブの第 2 相試験推奨用量
a. データカットオフ日（2015 年 7 月 30 日）時点のデータに基づく。
b. データカットオフ日（2014 年 11 月 30 日）時点のデータに基づく。

1. OO12-01 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：c-ros 癌遺伝子（ROS1）遺伝子座に転座または逆位を有する未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子陰性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）の東アジア人患者を対象としたクリゾチニブの有効性と安全性を評価する非盲検単一群第 2 相試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：4 ヵ国，37 施設［中国（20 施設），日本（10 施設），韓国（4 施設），台湾（3 施設）］

公表文献：該当なし

治験期間：2013 年 9 月 25 日[a]～2015 年 7 月 30 日（データカットオフ日）

開発段階：第 2 相

1.1.1. 目的

主要目的：

- c-ros 癌遺伝子（c-ros oncogene 1：ROS1）遺伝子座に転座または逆位を有する未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK）融合遺伝子陰性の進行非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）の東アジア人患者にクリゾチニブを単剤経口投与して，奏効率（objective response rate：ORR）の評価から抗腫瘍効果を評価する。

副次目的：

- 奏効期間（duration of response：DR），奏効までの期間（time to tumor response：TTR），第 8 週時点の病勢コントロール率（disease control rate：DCR），無増悪生存期間（progression-free survival：PFS），および全生存期間（overall survival：OS）を含む臨床的有効性を副次的に評価する。
- クリゾチニブ経口投与時の安全性および忍容性を評価する。
- 患者報告による肺癌／治験薬投与に関連する症状，身体機能，および全般的な生活の質（quality of life：QOL）を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は，ROS1 融合遺伝子陽性かつ ALK 融合遺伝子陰性の進行 NSCLC を有する東アジア人患者を対象とした非盲検，多施設共同，単群，第 2 相試験として実施した。

ROS1 遺伝子再構成（染色体の逆位または転座）の検査には，広く認知されていた 14 種類の ROS1 遺伝子転座が検出可能な逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain

[a] 最初の ROS1 融合遺伝子陽性，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC 患者の初回来院日

reaction : RT-PCR）法を用いた。また，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC であることを確認するため，検証済みの手法を用いて ALK 融合遺伝子の有無を検査した。各治験実施施設は，腫瘍組織スライドまたは RNA/cDNA を治験依頼者が指定した中央検査施設に送付した。クリゾチニブは 250 mg を 1 日 2 回連日投与した。腫瘍のスキャン画像はすべて，独立画像評価機関により評価（independent radiology review：IRR）された。IRR により腫瘍の増悪が確定するまで，または治験依頼者の書面による通知があるまで，すべての画像を独立画像評価機関に送付した。

予定被験者数：110 例

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

以下のすべての選択基準を満たし，かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験に組み入れた。

1.1.3.1. 選択基準

1. 組織学的または細胞学的に局所進行または転移性 NSCLC と診断された患者

2. 局所進行または転移性病変に対して未治療の患者，または全身治療歴のレジメン数が 3 以下である患者

3. 指定中央検査機関で実施する検証済みの Amoy RT-PCR 検査にて，ROS1 遺伝子の転座または逆位が陽性であると診断された患者

4. 検証済みの検査で ALK 遺伝子の転座または逆位が陰性であると診断された患者

5. 脳転移を有する患者は，無症候性であるか，または治療を受けている場合は，2 週間以上にわたり神経学的に安定し，かつ除外基準 8～10 項で禁忌とされる薬剤を使用していないこと

6. 前治療（化学療法，緩和的放射線療法を除く放射線療法，または外科手術）はすべて，治験薬投与開始の 2 週間以上前に完了していること。緩和的放射線療法（分割照射 10 回以内）は本試験登録の 48 時間以上前に完了していること。急性毒性（脱毛症を除く）は，すべて Grade 1 以下に回復していること。

    a. 中国にのみ適用する要件：

        i 標準的な放射線療法の 1/2 未満の線量による緩和的放射線療法は，現地の診療ガイドラインに則り許容した。

        ii 毒性から十分回復していることを確認するため，慎重にスクリーニング検査を実施した。

[a] 総括報告書本文 9.3.項より補足

7. 固形がんの効果判定規準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : RECIST）（第 1.1 版）に準じた測定可能病変を 1 つ以上有し，その病変に対する放射線照射歴のない患者

8. 18 歳以上の男性および女性患者

   注：未成年者（18～20 歳）では，現地の法令に則り，法的に認められた代諾者の同意を取得することとした。

9. 米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス（Eastern Cooperative Oncology Group performance status：ECOG PS）が 0 または 1 である患者

10. 以下の基準により定義した十分な臓器機能を有する患者：

    - 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）および血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 2.5 倍以下，または原疾患の悪性腫瘍に起因する肝機能異常の場合は AST と ALT は ULN の 5 倍以下であること。
    - 血清総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下
    - 好中球絶対数が 1500/μL 以上
    - 血小板数が 30,000/μL 以上
    - ヘモグロビンが 8.0 mg/dL 以上
    - 血清クレアチニンが ULN の 2 倍以下

11. 治験組み入れ前に，本試験に関連するすべての事項について説明を受けた旨を記載した同意文書に，本人（または法的に認められた代諾者）が日付および署名を記入した患者

12. 指定の来院日，服薬スケジュール，臨床検査および患者報告アウトカムの質問票への記入等その他の治験実施手順を遵守する意思があり，かつその能力がある患者

13. 治験期間中および治験薬最終投与後少なくとも 90 日間, 有効性の高い避妊法を使用することに同意した患者（ただし，不妊手術を受けた男性および女性患者または閉経後の女性患者は除く）

1.1.3.2. 除外基準

1. 現在，別の臨床試験で投薬を受けている患者

2. ALK または ROS1 融合遺伝子を特異的に標的とした前治療歴を有する患者

3. 脊髄圧迫（治療により良好な疼痛コントロールが得られ安定している，あるいは神経機能の回復が認められる場合を除く），癌性髄膜炎または軟髄膜疾患を有する患者

4. 間質性線維症または間質性肺疾患の既往を有する患者

5. 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に以下のいずれかの既往を有する患者：

   心筋梗塞，重度の不安定狭心症，冠動脈または末梢動脈バイパス移植，うっ血性心不全，あるいは一過性脳虚血発作を含む脳血管障害

6. 米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events：NCI CTCAE）に基づく Grade 2 以上の不整脈，コントロール不良の心房細動（Grade 問わず）または 470 msec を超える補正 QT 間隔（QTc 間隔）の延長が認められる患者

7. 妊娠中または授乳中である患者

8. 次に記載する強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤または食品を使用している患者（ただしこれらに限定するものではない）：

   例：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, troleandromycin, ボリコナゾール，グレープフルーツまたはグレープフルーツジュース

9. 次に記載する強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を使用している患者（ただしこれらに限定するものではない）：

   例：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 およびセントジョーンズワート

10. 次に記載する CYP3A4 の基質となる治療域が狭い薬剤を使用している患者（ただしこれらに限定するものではない）：

    例：ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，ピモジド，アステミゾール，シサプリドおよびテルフェナジン

11. 中国のみ，国家食品薬品監督管理局（State Food and Drug Administration：SFDA）が作成するリストに掲載されている漢方薬を含む他の抗がん剤はいずれも禁止した。

12. 過去 3 年以内の活動性の悪性腫瘍既往歴を有する患者。ただし，NSCLC，メラノーマ以外の皮膚癌，限局性の子宮頚部癌あるいは限局性で治癒したと考えられる前立腺癌を除く。

    a. 中国にのみ適用する要件：

       前立腺癌の既往を有する患者のうち，診断および局所治療から 5 年未満である患者

13. 試験参加または治験薬投与に関連したリスクが過度に及ぶと考えられる重症の急性・慢性の医学的・精神的状態，あるいは臨床検査値異常が認められ，本試験への参加が不適切であると治験担当医師および治験依頼者，またはそのいずれかが判断した患者

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の剤型およびロット番号を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. 治験薬の剤型およびロット番号：OO12-01 試験

治験薬	剤型	ロット番号
クリゾチニブ	200 mg カプセル	12-003856
		13-109433
		14-002226
	250 mg カプセル	12-003829
		14-002227

引用：総括報告書本文 9.4.2 項

1.1.4.2. 用法および用量

クリゾチニブ 250 mg を 1 日 2 回毎日ほぼ同一時刻に経口で連続投与した。クリゾチニブは食事と関係なく服用することができるが，食事とともに服用することにより悪心や嘔吐を緩和できる可能性がある。なお，治験の評価や検査スケジュールを立てやすくするために，便宜的に 1 サイクルを 28 日間とした。本試験では上記以外の投与方法は許可しなかった。

治験期間中，発現した毒性の種類および重症度に応じて，同一患者で 1 用量レベルおよび必要であれば 2 用量レベルの減量は許容した（用量レベル-1 は 200 mg 1 日 2 回, 用量レベル-2 は 250 mg 1 日 1 回）。治験薬と関連がある毒性のために 2 用量レベルを超える減量が必要な患者は試験を中止した。

1.1.4.3. 投与期間[a]

RECIST（第 1.1 版）で定義された腫瘍の増悪が IRR で確認されるまで，または許容できない毒性が発現する，あるいは患者が本試験参加への同意を撤回するまで，治験薬の投与継続のためにあらゆる措置を講じた。腫瘍の増悪が確認された以降も，治験責任医師が臨床上の効果が得られていると判断した場合は，クリゾチニブの投与継続を許可した。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 有効性の評価項目

主要評価項目は，IRR に基づく ORR であった。副次評価項目は，IRR に基づく DR，TTR，DCR，PFS，および OS であった。

抗腫瘍効果の判定は，RECIST（第 1.1 版）に準じた腫瘍評価に基づき IRR が実施した。IRR により腫瘍の増悪が確認されるか，あるいは治験依頼者の書面による通知があるまで，すべての検査画像を独立画像評価機関に送付した。RECIST に基づく腫瘍の増悪が確認される前に投与を中止

[a] 総括報告書本文 9.1.項より補足

した患者については，IRR で腫瘍の増悪と確認されるまで，または追加の抗癌治療を開始するまで，治験実施計画書に従い腫瘍評価を継続した。なお，上記には，腫瘍の増悪以外の理由により治験薬投与を中止したものの，治験参加を継続している患者も含めた。

判定者によるばらつきを最小限にとどめるため，IRR の評価ガイドラインを本試験開始前に定めた。確定奏効（PR または CR）は，最初に奏効が認められてから少なくとも 4 週間経過した時点で再度実施した画像検査で奏効が持続していた場合とした。

試験期間中の腫瘍評価は 8 週間ごと（骨の画像検査は 12 週間ごと）に実施し，第 8 サイクル以降は，IRR による画像検査で腫瘍の増悪が認められるか，または患者がクリゾチニブ投与を中止するまで，クリゾチニブ初回投与から 12 週間ごとに実施した[a]。

1.1.5.2. その他の評価項目

肺癌における疾患・治療と関連した症状, 身体機能および全般的 QOL を, European Organization for the Research and Treatment of Cancer 質問票（European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30：EORTC QLQ-C30）とその肺癌モジュール（Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13：QLQ-LC13）を用いて評価した。EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 は，治験責任医師・治験スタッフによる検査，治療，または診察前に患者が記入した。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価項目には，有害事象，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図，臨床検査，ECOG PS および眼科検査を含めた。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠[b]

本試験では，30%の ORR を臨床的に意味のある閾値と考えた。本試験で得られた ORR の 95%信頼区間（両側）の下限がこの閾値を上回った場合に，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの有効性が示されたと考えた。真の ORR が 50%とすると，この閾値に基づいて有効性を示すことのできる統計的検出力は，評価可能例が 100 例のときに 98.2%である。この試験で，中国，日本，韓国，台湾の東アジア諸国より 100 例の評価可能例を得るためには，110 例の登録が必要と予測された。

1.1.6.2. 解析対象集団[c]

主な解析の対象集団を以下のとおりとした。

安全性解析対象（safety analysis：SA）集団：

[a] 総括報告書 9.5.2.項より追記

[b] 総括報告書 9.7.2.項より追記

[c] 総括報告書 9.7.3.項より追記

クリゾチニブ投与を 1 回以上受けた登録患者とした。本集団を，患者背景，治験薬投与，PFS，OS および安全性の評価の主要解析集団とした。

有効性評価対象（response-evaluable：RE）集団：

SA 集団のうち，ベースライン時に適切な腫瘍評価がある患者で，かつ以下のいずれかに該当する患者を RE 集団とした：

1）クリゾチニブ初回投与から 6 週間以上経過した時点で腫瘍評価が少なくとも 1 回実施された患者

2）試験を中止したか，試験期間中に腫瘍の増悪を認めたか死亡した患者

ORR，TTR，DR および DCR の評価の主要解析対象集団は RE 集団とした。

患者報告アウトカム評価対象集団：

SA 集団のうち，患者報告アウトカムの評価がベースライン時およびクリゾチニブ投与後に少なくとも 1 回行われた患者とした。本集団を，ベースラインからのスコアの変化および投与期間中にスコアが改善，悪化，または安定した患者の割合を評価するための主要解析対象集団とした。

1.1.6.3. 統計解析

有効性

RE 集団を対象に，ORR，DR，TTR および DCR を解析し，SA 集団を対象に PFS，OS，6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率を解析した。

ORR は，RECIST（第 1.1 版）に則り，IRR により確定 CR または確定 PR と認められた患者が占める割合と定義し，RE 集団について求めた。確定奏効とは，最初に奏効が認められてから少なくとも 4 週間経過した時点で再度実施した画像検査で奏効が持続していた場合とした。治験中の評価を一度も受けなかった患者は，非奏効例とみなした。ORR は F 分布に基づく正確法により 95%信頼区間を算出した。

患者報告アウトカム

患者報告アウトカム評価対象集団を対象に，投与サイクルごとに，EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 の項目・尺度に関して，スコアの絶対値とベースラインからのスコアの変化の要約統計量（平均，標準偏差，中央値，範囲および 95%信頼区間）を算出した。すべての症状と機能領域，全般的な QOL，EORTC QLQ-C30 ならびに QLQ-LC13 の各項目について，改善，悪化，または安定の患者数および割合を要約した。EORTC QLQ-C30 および QLQ-LC13 の症状に関する尺度において，10 ポイント以上の変化を臨床的に有意な変化と定義し，スコアの変化量の 95%信頼区間が 0 を含まない場合に統計的に有意とした。

安全性[a]

SA 集団を対象に安全性データを要約した。治験薬投与開始後に報告されたすべての有害事象および治験薬投与開始前から存在し投与期間中に悪化した症状を有害事象とみなした。有害事象は，ICH 国際医薬用語集第 18.1 版（Medical Dictionary for Regulatory Activities version 18.1：MedDRA v18.1）の器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語に従って分類した。有害事象の重症度は NCI CTCAE 第 4.03 版（v4.03）に従って分類した。

単一の基本語のみの発現率を評価すると，特定の医学的概念または病態の発現率が過小評価されるため，特定の基本語を複数含む集積用語（clustered term）を用いて解析した。なお，基本語と集積用語とを区別するため，集積用語については有害事象名に「（集）」を付して表示した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性[b]

患者の内訳を Table 1-2 に示した。本試験には，合計 129 例の患者が登録され，このうち 127 例にクリゾチニブが投与された。データカットオフ時点で，127 例中 80 例（63.0%）がクリゾチニブの投与を継続しており，47 例（37.0%）は既に投与を中止していた。投与中止の主な理由は，腫瘍の増悪（30 例，63.8%）であった。有害事象による中止は 8 例（17.0%）認められた。

[a] 総括報告書本文 9.5.7.1 項および 9.7.5.1 項より補足

[b] 総括報告書本文 10.1 項より補足

Table 1-2.　患者の内訳：OO12-01 試験（登録例）

	クリゾチニブ (N=129)
登録	129
スクリーニング脱落例	2
投与例数	127
データカットオフ時の投与継続例	80 (63.0)
投与中止例	47 (37.0)
投与中止の主な理由	
RECIST（第 1.1 版）による腫瘍の増悪	30 (63.8)
容認できない毒性	0
不耐容のため 6 週間以上の投薬遅延	0
全般的な健康状態の悪化	1 (2.1)
プロトコル不遵守	0
妊娠	1 (2.1)
有害事象	8 (17.0)[a]
同意撤回	3 (6.4)[b]
追跡不能	0
死亡	1 (2.1)
治験依頼者による治験中止	0
その他 [c]	3 (6.4)

引用：総括報告書本文 Table 6　　例数（%）
クリゾチニブが投与された患者総数に対する割合を算出した。
治験薬投与を中止した理由の割合について，投与を中止した患者の総数に対する割合を算出した。
RECIST：固形がんの効果判定規準，SA：安全性解析対象
a. 報告された有害事象に基づき，このほかに 1 例が Grade 1 の下痢のため治験薬投与を中止した（OO12-01 試験総括報告書，Table 24）。本患者は症例報告書の治験終了欄の主な中止理由に基づき上記の表では同意撤回に含めた。
b. 長期にわたる Grade 1 の下痢のため同意撤回し，同意撤回日に下痢の消失が認められた患者番号 402-0001，治験薬投与と追加の追跡調査について同意を撤回した患者番号 120-0035 および治験薬投与のみ同意撤回した患者番号 210-0002 を含む。
c. 患者による選択および RECIST によらない腫瘍の増悪を含む。

本試験では，127 例全例がアジア人であった。年齢の中央値は 51.5 歳（範囲：22.8～79.7 歳）であり，65 歳未満の患者は 83.5%であった。女性の割合は 57.5%であり，喫煙歴がない患者が 71.7%であった。ほとんどの患者（73.2%）で，組み入れ時の ECOG PS は 1 であった。（Table 1-3）。

国別にみると，年齢の中央値は，日本で登録された患者（日本人集団）で 56.3 歳，中国で登録された患者（中国人集団）では 49.5 歳であり，日本人集団の方が中国人集団よりも若干高齢であった。また，ECOG PS が 0 であった患者の割合は，日本人集団（38.5%）の方が中国人集団（12.2%）よりも高く，中国人集団の大部分では ECOG PS が 1 であった（87.8%）[a]。

[a] 総括報告書本文 11.2.1 項より補足

Table 1-3.　人口統計学的特性およびその他のベースライン特性：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	**日本 (N=26)**	**中国 (N=74)**	**その他 [a] (N=27)**
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	52.48 (12.14)	55.92 (14.83)	51.71 (11.31)	51.30 (11.33)
中央値（範囲）	51.5 (22.8, 79.7)	56.3 (30.2, 79.1)	49.5 (22.8, 79.7)	52.7 (33.8, 73.8)
年齢カテゴリ（歳），例数（%）				
65 歳未満	106 (83.5)	17 (65.4)	65 (87.8)	24 (88.9)
65～74 歳	14 (11.0)	4 (15.4)	7 (9.5)	3 (11.1)
75～84 歳	7 (5.5)	5 (19.2)	2 (2.7)	0
85 歳以上	0	0	0	0
性別，例数（%）				
男性	54 (42.5)	10 (38.5)	34 (45.9)	10 (37.0)
女性	73 (57.5)	16 (61.5)	40 (54.1)	17 (63.0)
人種／国，例数（%）				
アジア人	127 (100.0)	26 (100.0)	74 (100.0)	27 (100.0)
中国	74 (58.3)	0	74 (100.0)	0
韓国	12 (9.4)	0	0	12 (44.4)
日本	26 (20.5)	26 (100.0)	0	0
台湾	15 (11.8)	0	0	15 (55.6)
喫煙歴，例数（%）				
あり	36 (28.3)	10 (38.5)	19 (25.7)	7 (25.9)
なし	91 (71.7)	16 (61.5)	55 (74.3)	20 (74.1)
ECOG PS，例数（%）				
0	34 (26.8)	10 (38.5)	9 (12.2)	15 (55.6)
1	93 (73.2)	16 (61.5)	65 (87.8)	12 (44.4)
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	61.22 (12.11)	59.07 (16.85)	62.33 (9.67)	60.23 (12.88)
中央値（範囲）	60.0 (37.6, 118.3)	54.6 (40.4, 118.3)	60.0 (46.0, 86.0)	58.3 (37.6, 90.7)

引用：総括報告書本文 Table 9
ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

SA 集団全例が ROS1 融合遺伝子陽性かつ ALK 融合遺伝子陰性の NSCLC 患者であり，治験実施計画書の適格基準が遵守されていた。ベースライン時，ほとんどの患者は組織学的に腺癌（97.6%）であり，試験参加時に転移あり（95.3%）と診断されていた。初回病理診断後の経過期間の中央値は約 8 ヵ月（範囲：0～218.8 ヵ月）であった。転移部位は，リンパ節および胸水がそれぞれ 47.2%および 33.1%であった（治験責任医師の判定に基づく）。

127 例中 103 例（81.1%）は進行／転移性疾患に対する前治療歴を有しており，残りの 14 例（18.9%）は未治療であった。前治療歴を有していた 103 例のうち，前治療の最終レジメンに対する最良総合効果として CR または PR が認められた患者の割合（ORR）は 18.4%であった（CR：0/103 例，PR：19/103 例）。

1.2.2. 有効性の結果

奏効率（ORR）

本試験では，未治療または既治療（1～3 レジメンの全身療法）の ROS1 融合遺伝子陽性かつ ALK 融合遺伝子陰性の進行 NSCLC 東アジア患者において，クリゾチニブ単剤投与により高い抗腫瘍効果が認められた。

データカットオフ時点で，IRR に基づく ORR は 69.3%（95%信頼区間 : 60.5, 77.2%）であり，ORR の信頼区間の下限は予め設定した臨床的に意味のある閾値（30%）を上回った（Table 1-4）。

日本人集団の ORR は 65.4%（95%信頼区間：44.3，82.8%），中国人集団の ORR は 68.9%（95%信頼区間：57.1，79.2%）であり，いずれも試験全体の ORR と同様であった[a]。

Table 1-4. IRR に基づく最良総合効果：OO12-01 試験（RE 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	**日本 (N=26)**	**中国 (N=74)**	**その他 [a] (N=27)**
最良総合効果，例数（%）				
完全奏効（CR）	14 (11.0)	2 (7.7)	9 (12.2)	3 (11.1)
部分奏効（PR）	74 (58.3)	15 (57.7)	42 (56.8)	17 (63.0)
安定（SD）	24 (18.9)	4 (15.4)	16 (21.6)	4 (14.8)
腫瘍の増悪（PD）	9 (7.1)	4 (15.4)	4 (5.4)	1 (3.7)
早期死亡	2 (1.6)	1 (3.8)	0	1 (3.7)
判定不能	4 (3.1)	0	3 (4.1)	1 (3.7)
ORR（CR+PR），例数（%）	88 (69.3)	17 (65.4)	51 (68.9)	20 (74.1)
95% 信頼区間	60.5, 77.2	44.3, 82.8	57.1, 79.2	53.7, 88.9

引用：総括報告書本文 Table 12
早期死亡は初回投与から 42 日以内の死亡を指す。
ORR の 95%信頼区間は F 分布を用いた正確な 2 項確率より算出した。
IRR：独立画像評価機関による評価，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

また，性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上），前治療レジメン数（0，1，2，3 以上）および ECOG PS（0，1）別に ORR を評価した結果，各部分集団の ORR に大きな違いは認められなかった。

奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）

奏効例（CR または PR）における TTR の中央値は 1.9 ヵ月（範囲：1.6～7.5 ヵ月）と短く，TTR は投与期間中の初回腫瘍評価の時期とほぼ一致していた（Table 1-5）。DR の中央値は未到達であったが，データカットオフ時の DR 中央値の 95%信頼区間の下限は 8.5 ヵ月であり，本剤の効果は持続的であることが示唆された（Table 1-6）。

[a] 総括報告書本文 11.4.1.1 項より補足

Table 1-5. IRR に基づく奏効までの期間（TTR）：OO12-01 試験（RE 集団，奏効例のみ）

	クリゾチニブ (N=127)
奏効までの期間（月）	
例数	88
平均値（標準偏差）	2.1 (0.94)
25%点	1.8
50%点	1.9
75%点	1.9
範囲	1.6, 7.5
奏効までの期間（週）のカテゴリ，例数（%）	
8 週未満	32 (36.4)
8～16 週未満	52 (59.1)
16～24 週未満	2 (2.3)
24 週以上	2 (2.3)

引用：総括報告書本文 Table 17
奏効までの期間および四分位点は Kaplan-Meier 法により算出した。
注：奏効までの期間（月）を除き，奏効例に対する割合を示す。
IRR：独立画像評価機関による評価，RE：有効性評価対象

Table 1-6. IRR に基づく奏効期間（DR）：OO12-01 試験（RE 集団，奏効例のみ）

	クリゾチニブ (N=127)
奏効例数（%）	88 (69.3)
完全奏効（CR）	14 (15.9)
部分奏効（PR）	74 (84.1)
奏効後の増悪例，例数（%）	21 (23.9)
奏効後の無増悪死亡例，例数（%）	0
奏効期間（月）	
例数	21
平均値（標準偏差）	6.4 (2.4)
中央値（範囲）	5.7 (3.7, 11.7)
奏効期間の Kaplan-Meier 推定値（月）	
25%点（95%信頼区間）	8.4 (5.6, 11.0)
50%点（95%信頼区間）	NR (8.5, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)

引用：総括報告書本文 Table 16
注：奏効例の割合（%）は RE 集団に対する割合を示す。それ以外は，奏効例に対する割合を示す。
四分位点は Kaplan-Meier 法により算出した。
IRR：独立画像評価機関による評価，NR：未到達，RE：有効性評価対象

無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は 13.4 ヵ月（95%信頼区間：10.3 ヵ月，未到達）であった。しかしながら，データカットオフ時に半数以上の患者（54.3%）が PFS の追跡中であり，82 例（64.6%）は打ち切り例であったため，PFS は暫定的な結果である（Table 1-7）。

中国人集団の PFS の中央値は 12.9 ヵ月（95%信頼区間：10.4 ヵ月，未到達）であり，試験全体の結果と同様であった。日本人集団の PFS の中央値は 7.5 ヵ月（95%信頼区間：3.8 ヵ月，未到達）であった[a]。

Table 1-7. IRR に基づく無増悪生存期間（PFS）：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
腫瘍の増悪または死亡，例数（%）	45 (35.4)	13 (50.0)	21 (28.4)	11 (40.7)
腫瘍の増悪	41 (32.3)	12 (46.2)	20 (27.0)	9 (33.3)
増悪を伴わない死亡	4 (3.1)	1 (3.8)	1 (1.4)	2 (7.4)
打ち切り例数（%）	82 (64.6)	13 (50.0)	53 (71.6)	16 (59.3)
打ち切りの理由，例数（%）				
同意撤回	4 (3.1)	1 (3.8)	3 (4.1)	0
ベースライン後の評価なし	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
増悪または死亡によらない投与中止	7 (5.5)	2 (7.7)	1 (1.4)	4 (14.8)
投与終了後 35 日以降の増悪または最終腫瘍評価後 16 週時点より後の死亡	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
調査時点で生存および無増悪	69 (54.3)	10 (38.5)	47 (63.5)	12 (44.4)
無増悪生存期間（月）				
25%点（95%信頼区間）	7.3 (3.8, 7.5)	3.8 (0.4, 5.7)	7.5 (3.9, 10.4)	7.3 (1.6, 13.4)
50%点（95%信頼区間）	13.4 (10.3, NR)	7.5 (3.8, NR)	12.9 (10.4, NR)	15.8 (10.1, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (15.8, NR)	NR (10.1, NR)	NR (12.9, NR)	NR (15.8, NR)
6 ヵ月無増悪生存率，% （95%信頼区間）	75.4 (66.5, 82.3)	57.6 (34.8, 75.0)	81.1 (69.5, 88.6)	77.4 (56.5, 89.2)

引用：総括報告書本文 Table 19
無増悪生存期間，四分位点および 6 ヵ月無増悪生存率は， Kaplan-Meier 法により算出した。
PFS はクリゾチニブの初回投与日からの期間として計算した。1 ヵ月は 30 日とした。
IRR：独立画像評価機関による評価，NR：未到達，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

全生存期間（OS）

データカットオフ時点までに，127 例中 18 例（14.2%）が死亡し，103 例（81.1%）は生存調査中であった。OS の中央値には未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率はそれぞれ 92.0%（95%信頼区間：85.7，95.6%）および 84.4%（95%信頼区間：75.9, 90.2%）であり，ほとんどの患者で本剤の臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆された。（Table 1-8）。

日本人集団および中国人集団の OS も中央値には未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率は，日本人集団でそれぞれ 84.6%および 74.8%，中国人集団でそれぞれ 94.4%および 85.3%であり，いずれも試験全体の結果と一貫していた[b]。

[a] 総括報告書本文 11.4.1.6 項より補足

[b] 総括報告書本文 11.4.1.8 項より補足

Table 1-8.　全生存期間（OS）：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
死亡例数（%）	18 (14.2)	6 (23.1)	8 (10.8)	4 (14.8)
打ち切り例数（%）	109 (85.8)	20 (76.9)	66 (89.2)	23 (85.2)
打ち切り理由，例数（%）				
追跡不能	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
同意撤回	5 (3.9)	0	3 (4.1)	2 (7.4)
調査時点で生存	103 (81.1)	20 (76.9)	62 (83.8)	21 (77.8)
全生存期間（月）				
25%点（95%信頼区間）	NR (12.6, NR)	7.7 (1.2, NR)	NR (9.3, NR)	NR (1.6, NR)
50%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
75%点（95%信頼区間）	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)
6 ヵ月生存率，%（95%信頼区間）	92.0 (85.7, 95.6)	84.6 (64.0, 93.9)	94.4 (85.7, 97.8)	92.6 (73.5, 98.1)
12 ヵ月生存率，%（95%信頼区間）	84.4 (75.9, 90.2)	74.8 (51.6, 88.1)	85.3 (71.8, 92.6)	88.7 (69.0, 96.2)

引用：総括報告書本文 Table 22
全生存期間，四分位点，6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率は Kaplan-Meier 法に基づき推定した。
NR：未到達，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

患者報告アウトカム

第 8 サイクルまでの複数時点で，EORTC QLQ-C30 の不眠症および呼吸困難，EORTC QLQ-LC13 の咳嗽で統計的かつ臨床的に有意な改善が認められた。また，EORTC QLQ-C30 では疲労，疼痛および食欲不振，EORTC QLQ-LC13 では呼吸困難，喀血，脱毛症，胸痛，上肢痛・肩痛および他の部位の疼痛において，統計的に有意な改善が認められた。全般的な QOL および身体面・心理面においても，統計学的に有意な改善が認められた。

第 2 サイクルから第 8 サイクルまでの間で，ベースラインからの改善（10 ポイント以上の低下）を示した患者の割合が最も高かった症状は，EORTC QLQ-C30 では疼痛（33.6%～42.4%），疲労（23.0%～39.8%）および呼吸困難（24.8%～36.1%）であり，EORTC QLQ-LC13 では咳嗽（43.4%～50.5%），胸痛（28.6%～32.5%），呼吸困難（22.1%～33.3%）および上肢痛・肩痛（24.3%～31.3%）であった。

第 8 サイクルまでの複数時点で便秘，下痢および悪心・嘔吐でベースラインから統計学的に有意な悪化が認められたが，便秘および下痢でのみ臨床的に有意な悪化（10 ポイント以上の変化）が認められた。

1.2.3. 安全性の結果[a]

安全性解析対象集団において，治験参加中，ほぼすべての患者（99.2%）に因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現し，121 例（95.3%）に治験薬と関連がある有害事象が認められた。因果

[a] 総括報告書本文 12.1 項および 12.2.1.項より補足

関係を問わない重篤な有害事象は 30 例（23.6%）に発現し， 6 例（4.7%）に治験薬と関連がある重篤な有害事象が認められた。8 例（6.3%）に死亡に至った有害事象が発現したが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。投与中止，減量または休薬に至った因果関係を問わない有害事象を認めた患者の割合は，それぞれ 7.1%，14.2%および 29.9%であった（Table 1-9）。

日本人集団において，有害事象により減量に至った患者の割合は，安全性解析対象集団全体に比べ高かった。

Table 1-9. 有害事象の発現状況：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
例数：				
因果関係を問わない有害事象	126 (99.2)	26 (100.0)	73 (98.6)	27 (100.0)
治験薬と関連がある有害事象	121 (95.3)	26 (100.0)	70 (94.6)	25 (92.6)
因果関係を問わない重篤な有害事象	30 (23.6)	6 (23.1)	11 (14.9)	13 (48.1)
治験薬と関連がある重篤な有害事象	6 (4.7)	4 (15.4)	1 (1.4)	1 (3.7)
因果関係を問わない Grade 3 または 4 の有害事象	48 (37.8)	14 (53.8)	20 (27.0)	14 (51.9)
治験薬と関連がある Grade 3 または 4 の有害事象	28 (22.0)	11 (42.3)	11 (14.9)	6 (22.2)
死亡に至った有害事象	8 (6.3)	2 (7.7)	4 (5.4)	2 (7.4)
治験薬と関連がある死亡に至った有害事象	0	0	0	0
因果関係を問わない有害事象の内訳：				
投与中止例	9 (7.1)[b]	1 (3.8)	3 (4.1)	5 (18.5)
休薬例	38 (29.9)	13 (50.0)	14 (18.9)	11 (40.7)
減量例	18 (14.2)	10 (38.5)	2 (2.7)	6 (22.2)
治験薬と関連がある有害事象の内訳：				
投与中止例	1 (0.8)	0	0	1 (3.7)
休薬例	24 (18.9)	10 (38.5)	9 (12.2)	5 (18.5)
減量例	17 (13.4)	10 (38.5)	2 (2.7)	5 (18.5)

引用：総括報告書本文 Table 24　　例数（%）
本表に記載する有害事象は，初回治験薬投与後に発現または悪化した有害事象と定義した。
治験薬との因果関係は，治験責任医師の判断に基づく。
SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者
b. 報告された有害事象情報によると Grade 1 の下痢により治験薬の投与を中止した患者（患者番号：402-0001）を含む。この患者の治験終了時に報告された主な中止理由は「同意撤回」であった（Table 1-2）。

1.2.3.1. 有害事象

OO12-01 試験において，クリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回投与の忍容性は概ね良好であった。投与期間の中央値は 34.0 週（範囲：0.6～94.0 週）であり，データカットオフ時点では 80 例（63.0%）がクリゾチニブ投与を継続していた。ほとんどの有害事象は休薬，減量または標準的な薬物療法により管理可能であった。

OO12-01 試験におけるクリゾチニブの安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと一致していた。ROS1 融合遺伝子陽性 ALK 融合遺伝子陰性の進行 NSCLC を有する東アジア人患者において，新たな安全性情報は認められなかった。

因果関係を問わない主な有害事象（発現率 30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）59.1%，視覚障害（集）48.0%，下痢 45.7%，悪心 44.1%，嘔吐 37.0%および便秘 34.6%であった（Table 1-10）。

Table 1-10. 因果関係を問わない発現率 10%以上の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語（集）	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
トランスアミナーゼ増加（集）	75 (59.1)	17 (65.4)	52 (70.3)	6 (22.2)
視覚障害（集）	61 (48.0)	17 (65.4)	29 (39.2)	15 (55.6)
下痢	58 (45.7)	15 (57.7)	28 (37.8)	15 (55.6)
悪心	56 (44.1)	17 (65.4)	23 (31.1)	16 (59.3)
嘔吐	47 (37.0)	15 (57.7)	18 (24.3)	14 (51.9)
便秘	44 (34.6)	13 (50.0)	20 (27.0)	11 (40.7)
好中球減少症（集）	34 (26.8)	4 (15.4)	25 (33.8)	5 (18.5)
上気道感染（集）	28 (22.0)	10 (38.5)	11 (14.9)	7 (25.9)
浮腫（集）	26 (20.5)	5 (19.2)	12 (16.2)	9 (33.3)
白血球減少症（集）	26 (20.5)	5 (19.2)	20 (27.0)	1 (3.7)
食欲減退	22 (17.3)	8 (30.8)	9 (12.2)	5 (18.5)
味覚異常	22 (17.3)	11 (42.3)	8 (10.8)	3 (11.1)
腹痛（集）	19 (15.0)	5 (19.2)	10 (13.5)	4 (14.8)
疲労	19 (15.0)	5 (19.2)	10 (13.5)	4 (14.8)
咳嗽（集）	18 (14.2)	3 (11.5)	11 (14.9)	4 (14.8)
浮動性めまい（集）	18 (14.2)	2 (7.7)	11 (14.9)	5 (18.5)
口内炎（集）	18 (14.2)	6 (23.1)	7 (9.5)	5 (18.5)
血中クレアチニン増加（集	17 (13.4)	5 (19.2)	8 (10.8)	4 (14.8)
発熱	17 (13.4)	4 (15.4)	7 (9.5)	6 (22.2)
発疹	15 (11.8)	1 (3.8)	8 (10.8)	6 (22.2)
頭痛	14 (11.0)	8 (30.8)	4 (5.4)	2 (7.4)
貧血（集）	13 (10.2)	1 (3.8)	10 (13.5)	2 (7.4)
ニューロパチー（集）	13 (10.2)	6 (23.1)	7 (9.5)	0

引用：総括報告書本文 Table 25　　例数（%）
有害事象例数の全体欄は降順とした。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

治験薬と関連がある有害事象（発現率 30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集）52.8%，視覚障害（集）46.5%，悪心 40.9%，下痢 37.0%および嘔吐 32.3%であった（Table 1-11）。

Table 1-11. 治験薬と関連がある発現率 10%以上の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語（集）	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
トランスアミナーゼ増加（集）	67 (52.8)	17 (65.4)	45 (60.8)	5 (18.5)
視覚障害（集）	59 (46.5)	17 (65.4)	29 (39.2)	13 (48.1)
悪心	52 (40.9)	16 (61.5)	20 (27.0)	16 (59.3)
下痢	47 (37.0)	11 (42.3)	23 (31.1)	13 (48.1)
嘔吐	41 (32.3)	13 (50.0)	15 (20.3)	13 (48.1)
便秘	37 (29.1)	12 (46.2)	17 (23.0)	8 (29.6)
好中球減少症（集）	32 (25.2)	4 (15.4)	24 (32.4)	4 (14.8)
白血球減少症（集）	25 (19.7)	5 (19.2)	19 (25.7)	1 (3.7)
味覚異常	21 (16.5)	10 (38.5)	8 (10.8)	3 (11.1)
食欲減退	20 (15.7)	7 (26.9)	8 (10.8)	5 (18.5)
浮腫（集）	18 (14.2)	4 (15.4)	10 (13.5)	4 (14.8)
疲労	14 (11.0)	5 (19.2)	7 (9.5)	2 (7.4)
血中クレアチニン増加（集）	13 (10.2)	5 (19.2)	5 (6.8)	3 (11.1)

引用：総括報告書本文 Table 26　　例数（%）
有害事象例数の全体欄は降順とした。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

ほとんどの有害事象の重症度は Grade 1 または 2 であった。Grade 3 の治験薬と関連がある主な有害事象（発現率 3%以上）は，好中球減少症（集）及びトランスアミナーゼ増加（集）であった。最も発現率が高かった Grade 4 の治験薬と関連がある有害事象（発現率 1%以上）も，好中球減少症（集）及びトランスアミナーゼ増加（集）であった（Table 1-12）。

Table 1-12. 発現率 1%以上の治験薬と関連がある Grade 3 または 4 の有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語（集）	クリゾチニブ							
	全体 (N=127)		日本 (N=26)		中国 (N=74)		その他 [a] (N=27)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
好中球減少症（集）	8 (6.3)	2 (1.6)	3 (11.5)	0	4 (5.4)	0	1 (3.7)	2 (7.4)
トランスアミナーゼ増加（集）	5 (3.9)	2 (1.6)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (3.7)	0
白血球減少症（集）	2 (1.6)	0	0	0	2 (2.7)	0	0	0
悪心	2 (1.6)	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.7)	0
腎嚢胞（集）	2 (1.6)	0	2 (7.7)	0	0	0	0	0

引用：総括報告書本文 Table 28　　例数（%）
Grade 3 の有害事象例の全体欄は降順とした。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

臨床上の重要性，先行の臨床試験における発現率およびクリゾチニブ投与との関連性に基づき，特に注目すべき有害事象を同定した。これらの有害事象について以下に記述する。

- 因果関係を問わないトランスアミナーゼ増加（集）は 59.1%に，このうち 52.8%は治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連がある Grade 3 または 4 のトランスアミナーゼ増加（集）は，それぞれ 3.9%および 1.6%であった。また，治験薬と関連がある重篤な有害事象が 3 例（2.4%）に認められた。治験薬と関連があるトランスアミナーゼ増加（集）により，治験薬の投与中止にいたった患者はいなかった。ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 に悪化した ALT 増加は 6.3%， AST 増加は 4.0%に認められた。治験期間中，Hy’s Law に該当する事象は認められなかった。

- 因果関係を問わない肝毒性（集）は 5.5%に認められた。治験薬と関連がある肝毒性（集）は 4.7%に認められ，Grade 3 以上または重篤な肝毒性（集）は認められなかった。治験薬と関連がある肝毒性（集）により，治験薬の投与中止にいたった患者はいなかった。

- 治験期間中，間質性肺炎（集）は認められなかった。

- 因果関係を問わない心電図 QT 延長が 2 例（1.6%）に認められ，いずれも治験薬と関連があると判断された。このうち，1 例は Grade 3 であり，非重篤であり，クリゾチニブ投与中止には至らなかった。QTcF が 500 msec 以上となった患者は 1 例（0.8%）おり，ベースラインから 60 msec 以上延長した患者は 4 例（3.3%）であった。

- 因果関係を問わない徐脈（集）は 9.4%に認められ，すべて治験薬と関連があると判断された。Grade 3 以上または重篤な除脈（集）は認めらなかった。治験薬と関連がある除脈（集）により，治験薬の投与中止にいたった患者はいなかった。治験薬投与中，6 例（4.7%）に 50 bpm 未満の脈拍数が認められた。

- 因果関係を問わない視覚障害（集）は 48.0%に認められた。治験薬と関連がある視覚障害（集）は 46.5%に認められ，そのうち 44.9%が Grade 1 であり，Grade 3 以上または重篤な視覚障害（集）は認められなかった。治験期間中のベースライン後の眼科検査時に，新たな所見あるいは悪化を認めた例は殆どみられなかった。治験薬と関連がある視覚障害（集）により治験薬の投与中止にいたった患者はいなかった。治験薬との関連がある視力喪失（集）が 1.6%に報告され，いずれの例も Grade 2 で重篤な有害事象ではなかった。

- 因果関係を問わない胃腸障害として，悪心，下痢，嘔吐および便秘が，それぞれ 44.1%，45.7%，37.0%，34.6%に認められた。治験薬と関連がある悪心，下痢，嘔吐および便秘は，それぞれ 40.9%，37.0%，32.3%および 29.1%に認められた。治験薬と関連がある Grade 3 の悪心が 2 例（1.6%）に，治験薬との関連がある Grade 3 の下痢が 1 例（0.8%）に認められた。Grade 4 の治験薬と関連がある胃腸障害または重篤な有害事象は認められなかった。治験薬と関連がある Grade 1 の下痢により 1 例（0.8%）が治験薬の投与を中止した。治験薬と関連がある悪心，嘔吐または便秘により，治験薬の投与中止にいたった患者はいなかった。

- 因果関係を問わない腎嚢胞（集）は 4 例（3.1%）に認められた。このうち 3 例（2.4%）は治験薬と関連があると判断され，このうち 2 例（1.6%）は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。治験薬と関連がある Grade 4 または 5 の有害事象は認められなかった。治験薬と関連がある腎嚢胞（集）により，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

- 因果関係を問わない浮腫（集）は 20.5%に認められた。治験薬と関連がある浮腫（集）は 14.2%に認められ，いずれの事象も Grade 2 以下であり，全例が非重篤であった。投与中止に至った治験薬と関連がある浮腫（集）により，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

- 因果関係を問わない血中クレアチニン増加（集）は 13.4%に認められた。治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）は，10.2%に認められ，いずれの事象も Grade 2 以下であり，全例が非重篤であった。治験薬と関連がある血中クレアチニン増加（集）により，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。クレアチニン値の変動について，ベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 に悪化した例はなかった。

- 治験期間中，失神の有害事象は認められなかった。

日本人集団において治験薬と関連がある主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），悪心，嘔吐，便秘，下痢および味覚異常，中国人集団において治験薬と関連がある主な有害事象（30%以上）は，トランスアミナーゼ増加（集），視覚障害（集），好中球減少症（集）および下痢であり，安全性解析対象集団全体と概ね一致していた。日本人集団において治験薬と関連がある重篤な有害事象は， 4 例（15.4%）に発現した。Grade 3 の腎嚢胞（集）が 2 例に，Grade 2 の肺炎，Grade 3 の肝嚢胞，Grade 3 の尿路感染，Grade 4 のトランスアミナーゼ増加（集）が各 1 例に発現した。このうちの 1 例に 3 件の Grade 3 の重篤な有害事象［腎嚢胞（集），肝嚢胞および尿路感染症］が発現した。中国人集団において治験薬と関連がある重篤な有害事象は，トランスアミナーゼ増加（集）が 1 例に発現し，安全性解析対象集団全体と比較したところ注目すべき相違はみられなかった。

65 歳未満の患者に比べ 65 歳以上の患者で，治験薬と関連がある食欲減退の発現率が高かった（差の絶対値：15%以上）。65 歳未満の患者で，65 歳以上の患者よりも発現率が高かった（差の絶対値：15%以上）有害事象はなかった。

全体的に男性患者に比べ女性患者で，治験薬と関連がある有害事象の発現率が高かった。女性患者で発現率が高かった（差の絶対値：15%以上）治験薬と関連がある有害事象は，悪心，好中球減少症（集）および白血球減少症（集）であった。女性患者よりも男性患者で，発現率が高かった（差の絶対値：15%以上）治験薬と関連がある有害事象はなかった。

1.2.3.2. 死亡[a]

18 例（14.2%）が治験期間中に死亡した（Table 1-13）。主な死因は疾患進行であった。

[a] 総括報告書本文 12.2.2.1 項，12.2.2.2 項，12.3.1.1 項および 12.3.1.1.1 項より補足

Table 1-13. 死亡の状況：OO12-01試験（SA集団）

	クリゾチニブ (N=127)
死亡例	18 (14.2)
主な死因	
疾患進行	15 (11.8)
その他 [a]	3 (2.4)
死亡時期	
初回投与後 30 日以内	1 (0.8)
初回投与後 31～60 日以内	5 (3.9)
初回投与後 61 日以後	12 (9.4)

引用：総括報告書本文 Table 39　例数（%）
SA：安全性解析対象
a. 「その他」の理由は，呼吸不全（患者番号 125-0002）および肺炎（患者番号 401-0008，403-0005）であった。

有害事象報告期間中（同意文書署名日からクリゾチニブ最終投与日の 28 日後まで）の有害事象による死亡例（Grade 5）は 8 例（6.3%）であった（Table 1-14）。いずれの例も治験薬と関連なしと判断された。有害事象による死亡例を一覧として Table 1-15 に示す。

Table 1-14. 死因：OO12-01試験（SA集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語	クリゾチニブ (N=127)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
死亡に至った有害事象例	8 (6.3)	0
疾患進行	4 (3.1)	0
肺炎	2 (1.6)	0
呼吸不全	2 (1.6)[a]	0

引用：総括報告書本文 Table 40　例数（%）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 治験担当医師の判定により，患者識別番号 204-0003 の主な死因は疾患進行とされた（Table 1-13）。

Table 1-15. 最終投与から 28 日以内の死亡例：OO12-01 試験（SA 集団）

患者番号	国	性別	年齢（歳）	MedDRA 基本語	有害事象発現までの日数
101-0017	中国	女性	3[redacted]	疾患進行	135
119-0004	中国	男性	4[redacted]	疾患進行	201
124-1001	中国	女性	4[redacted]	疾患進行	265
125-0002	中国	男性	4[redacted]	呼吸不全	42
204-0003	日本	男性	4[redacted]	呼吸不全	4
211-0001	日本	男性	7[redacted]	疾患進行	37
401-0008	台湾	女性	5[redacted]	肺炎	10
403-0005	台湾	女性	4[redacted]	肺炎	44

引用：総括報告書本文 Table 41
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象

有害事象による死亡例（疾患進行による死亡例を除く）の症例経過の要約を以下に示した。

患者番号：125-0002

患者識別番号 （安全性参照番号） 参加国 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	呼吸不全
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：20[redacted]～20[redacted]，20[redacted]～20[redacted]，20[redacted]～20[redacted]
125-0002 (2015052740) 中国 男・4[redacted]歳	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人男性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を 20[redacted] から 20[redacted] まで，20[redacted] から 20[redacted] までおよび 20[redacted] から 20[redacted] まで受けた。投与量および投与回数に関する情報は提供されなかった。 20[redacted]，呼吸困難が発現し，同日酸素療法のために入院した。最初，呼吸困難は Grade 2 で中等度と報告された。呼吸困難の原因は疾患進行であった。 20[redacted]，本事象が原因でクリゾチニブを永続的に中止した。呼吸困難が悪化し，呼吸不全が発現したため，患者は治験を中止した。最終的に患者は呼吸不全のために 20[redacted] に死亡した。治験責任医師によると「呼吸不全」が最終診断であった。剖検は実施されなかった。患者は死亡のため治験を完了せず，20[redacted] に治験を中止したことが報告された。
	死因	呼吸不全
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係はなく，疾患進行が本事象発現の要因と考えた。
	治験依頼者の見解	有害事象である呼吸不全と治験薬クリゾチニブあるいは治験実施手順との因果関係はなく，治験対象疾患が本事象発現の要因と考えた。
	病歴	B 型肝炎
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	Polyenephosphatydylcholine
	最新情報入手日	2015 年 8 月 20 日

患者番号：204-0003

患者識別番号 （安全性参照番号） 参加国 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	呼吸不全
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：20[redacted]～20[redacted]
204-0003 (2014197149) 日本 男・4[redacted]歳	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人男性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を20[redacted]に開始した。。 胸部 CT スキャン（前の病院で 20[redacted]）にて癌性リンパ管症，悪性胸水，多発性肺転移が認められた。患者は呼吸困難に対して酸素療法（1-2 L/分）および dexamethasone 4 mg（経口）の投与を以前の主治医から受けた。20[redacted]，患者は入院した。スクリーニング検査が開始された。酸素飽和度は 93-94%（酸素 1-2 L/分）であった。20[redacted]，スクリーニングの CT スキャンにて原発巣の肺癌の増大および癌性リンパ管症の悪化が確認された。20[redacted] から 20[redacted] まで，労作時呼吸困難が悪化した。2-4 L/分の酸素を使用，酸素飽和度は 90-93%であった。20[redacted]，スクリーニング検査が終了した。PS は 1 で労作時呼吸困難を伴っていた。4-5 L/分の酸素を使用，酸素飽和度は 90-93%であった。20[redacted]，酸素飽和度は 90-92%であった（酸素 5 L/分）。20[redacted]，9:00，クリゾチニブの投与が開始された。同日午後，労作時呼吸困難の悪化のためにパニック発作が発現した。酸素が増量された。20[redacted] および 20[redacted]，患者は間欠的な労作時呼吸困難を呈していた。胸部 X 線検査にて著明な癌性リンパ管症および悪性胸水の悪化が認められた。20[redacted] に呼吸不全が発現したと報告された。患者は重度の呼吸困難を呈しており，酸素飽和度は 77%であった。しばらくした後，酸素飽和度は 88%に回復した。Dexamethasone が 1 日 1 回投与から 1 日 2 回（朝夕）投与に変更された。20[redacted] の 11:00，クリゾチニブが投与された。同日 15:00 頃，呼吸不全およびパニック発作が悪化した。16:40，haloperidol 5 mg（点滴静注）が投与された。呼吸不全が悪化し，酸素飽和度は 50%であった。17:50, methylprednisolone sodium succinate 125 mg（点滴静注）が投与された。17:59, dopamine hydrochloride 7 mL/時が静脈内投与された。18:18，意識喪失が発現した。酸素飽和度は 75-78%であった。胸部 X 線検査にて肺癌の悪化が認められた。医師は，肺癌の悪化のためクリゾチニブの投与中止を決定した。19:10，morphine hydrochloride（点滴静注）が投与された。酸素飽和度は 60%であった。薬剤の投与中止後，本事象は軽快しなかった。20[redacted]，患者は死亡した。死因は呼吸不全および疾患進行であると報告された。剖検は実施されなかった。治験責任医師は呼吸不全が疾患進行の徴候および症状ではなかったことを確認した。20[redacted] にクリゾチニブの投与を中止した。治療薬には morphine hydrochloride（20[redacted] から 20[redacted] まで，10 mg，呼吸困難に対して静脈内持続投与），haloperidol（20[redacted] から 20[redacted] まで，10 mg，呼吸困難に対して静脈内持続投与），furosemide（20[redacted]，20 mg/1 回，呼吸困難に対して静脈内投与），dopamine hydrochloride（20[redacted] から 20[redacted] まで，7 mL/時/1 回，呼吸困難に対して静脈内投与），methylprednisolone sodium succinate（20[redacted]，125 mg/1 回，呼吸困難に対して静脈内投与）および sodium chloride（20[redacted]，500 mL，予防のために［詳細不明］静脈内持続投与）があった。
	死因	疾患進行，非小細胞肺癌，呼吸不全
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係はなく，肺癌の悪化が本事象発現の要因と考えた。
	治験依頼者の見解	報告された有害事象である呼吸不全と治験薬クリゾチニブとの因果関係はなく，治療対象疾患である肺癌の進行が死因と考えた。
	病歴	便秘，咳嗽，労作性呼吸困難，高血圧，低アルブミン血症，不眠症，酸素補充，斑状丘疹状皮疹，洞性頻脈，腫瘍疼痛，腺癌，呼吸困難，肺転移
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	amlodipine besilate，betamethasone valerate/gentamicin sulfate，lactated Ringer solution, clindamycin phosphate, codeine phosphate, dexamethasone, dihydrocodeine phosphate，magnesium oxide，metoclopramide，morphine hydrochloride，paracetamol，polygala senega syrup，prunus armeniaca seed extract，sennoside A・B，sodium picosulfate，sulfamethoxazole/trimethoprim，teprenone，zolpidem tartrate
	最新情報入手日	2014 年 8 月 14 日

患者番号：211-0001

患者識別番号 （安全性参照番号） 参加国 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺炎，急性心筋梗塞，疾患進行，非小細胞肺癌
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：20[redacted]～20[redacted]
211-0001 (2014303920) 日本 男・7[redacted]歳	経過・処置	7[redacted] 歳のアジア人男性患者が ALK 融合遺伝子陰性の非小細胞肺癌（NSCLC）に対してクリゾチニブの経口投与を 20[redacted] に開始した。有害事象発現直前の治験薬の投与日は 20[redacted] であった。 20[redacted]，悪心による食欲不振のため，metoclopramide の投与が開始された。 20[redacted]，悪心および嘔吐に対して ramosetron hydrochloride の投与が開始されたが，悪心および嘔吐は継続した。 20[redacted] の朝食時，患者は胸部圧迫感を訴え，心電図検査にて波形の変化が認められた。nitroglycerin の投与で胸部の症状が 3 分の 1 に減少した。治験責任医師は循環器内科に相談を実施した。心電図検査にて V1-4 の ST-T 上昇が判明し，血液検査にてクレアチンホスホキナーゼ 139 IU/L および血中クレアチンホスホキナーゼ MB 78%が確認された。カテーテル検査中に，右冠動脈 #1 セグメントの 100%狭窄および左冠動脈前下行枝（LAD）#6 の 90%狭窄が検出された。報告された有害事象は急性心筋梗塞（CTCAE Grade 4，生命を脅かすものまたは障害）で，発現日は 20[redacted] であった。治験薬は休薬され，最終投与日は 20[redacted] であった。本事象に対して経皮的冠インターベンションが実施された：LAD#6 に対して経皮的バルーン血管形成術（POBA）および経皮経管的高速回転式粥腫切除術が実施され，ステントが挿入された。治療後，患者は冠疾患集中治療室に移送された。更なる治療的処置には lactated Ringer solution（静脈内，500 mL を 1 日 1 回），heparin sodium（5000 IU を 1 日 2 回，20[redacted] から 20[redacted] まで静脈内投与），isosorbid dinitrate（25 mg を 1 日 1 回，20[redacted] から 20[redacted] まで急性心筋梗塞に対して静脈内投与），aspirin（経口，100 mg を 1 日 1 回，20[redacted] から），clopidogrel sulfate（経口，75 mg を 1 日 1 回，0[redacted] から継続），nitroglycerin（20[redacted] から頓用），carvedilol（経口，1.25 mg を 1 日 1 回，20[redacted] から 20[redacted] まで），clostridium butyricum（経口，1 g を 1 日 3 回，20[redacted] から）があった。20[redacted]，リハビリテーションおよび食事が開始され，患者は時折悪心を訴え嘔吐した。20[redacted]，治療後の経過が順調で，患者は呼吸内科の病棟に戻った。20[redacted]，患者は急性心筋梗塞から回復した。20[redacted]，CT スキャン検査にて腫瘤の増大が認められ，疾患進行（RECIST 1.1 版ガイドラインに基づく）と判定された。肺癌進行の臨床症状は認められなかった。患者は投与終了後の長期経過観察のために来院した。 疼痛緩和のために放射線療法を設定するために，20[redacted] に再度 CT スキャン検査が実施され，偶発的に肺炎の所見が発見され，検査にてすりガラス状陰影が認められた。患者は臨床的に重篤な症状は呈していなかった。 20[redacted]，血液検査にて白血球数 13100/mm^3，サーファクタント蛋白 221 ng/mL，KL-6 1279 IU/mL，β-D-グルカン 4 pg/mL および C 反応性蛋白 19.9 mg/dL であった。20[redacted]，胸部 X 線検査にてすりガラス状陰影が認められた。薬剤性肺炎の疑いがあった。報告された有害事象は「薬剤性肺炎の疑い」（CTCAE Grade 2-中等度）であり，発現日は 20[redacted] であった。治療的処置には mixed amino acid/carbohydrate/electrolyte/vitamin 配合剤（静脈内，1000 mL，1 日 1 回，20[redacted] から 20[redacted] まで；静脈内，2000 mL，1 日 1 回，20[redacted] から 20[redacted] まで），brotizolam（経口，0.125 mg，頓用，20[redacted] から継続），levofloxacin hydrate（静脈内，500 mg，1 日 1 回，20[redacted] から 20[redacted] まで）および開始液（SOLDEM 1）（静脈内，500 mL，1 日 1 回，20[redacted] から 20[redacted] まで）があった。 20[redacted] の 13:42，患者は疾患進行（死因は肺癌悪化による循環不全および呼吸器不全）のため死亡した。剖検が実施され，結果は次のとおりであった：「多発性転移を伴う肺腺癌，びまん性肺胞障害，急性心筋梗塞」。治験薬がびまん性肺胞障害を引き起こしたと決定することはできないと報告された。死亡時，有害事象の「薬剤性肺炎の疑い」は回復していなかった。治験責任医師は患者が死亡のために 20[redacted] に治験を中止したと報告した。
	死因	疾患進行，非小細胞肺癌，循環虚脱，呼吸不全

	治験担当医師の見解	肺炎と治験薬との因果関係は否定できないと考えた。肺炎は臨床的に重篤な症状を呈してなく，CT 検査により偶発的に発見され，死亡日まで明らかな呼吸不全の進行は認められなかった。腫瘍の突然の進展による衰弱が強い印象から，肺炎の急性悪化ではなく肺癌の進行が死因と判断した。 急性心筋梗塞と治験薬および治験実施手順との因果関係はないと考えた。 疾患進行と治験薬との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	肺炎はクリゾチニブの治験薬概要書に記載されてなく，クリゾチニブの投与中止から 2 週間後に認められ，患者は肺炎に関連する症状を呈していなかった。クリゾチニブを中止している間，肺癌が進行し，肺炎を発現する前には急性心筋梗塞を発現した。肺炎に対して，抗生剤以外の治療は実施されず，肺炎の発現 1 週間後に肺癌進行のため患者は死亡したことから，肺炎とクリゾチニブとの因果関係はなく，治療対象疾患の悪性腫瘍および急性心筋梗塞が本事象発現の要因と考えた。 併存疾患の高血圧，高脂血症，糖尿病と患者の年齢の全てが急性心筋梗塞を含む虚血性心疾患のリスク因子であり，患者は狭心症の既往を有していたことから，急性心筋梗塞とクリゾチニブとの因果関係はないと考えた。 致死的な疾患進行とクリゾチニブとの因果関係はなく，進行性である治療対象疾患の非小細胞肺癌が死因と考えた。
	病歴	貧血，狭心症，癌疼痛，脳梗塞，便秘，糖尿病，糖尿病網膜症，高脂血症，高血圧，緊張性膀胱，不眠症，脊椎転移，じん肺症，硬膜下血腫，非小細胞肺癌
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	calcium carbonate/colecalciferol/magnesium carbonate , calcium polystyrene sulfonate, candesartan cilexetil, cefazolin, clopidogrel sulfate hydrate, esomeprazole, fentanyl citrate , glycerol , insulin human , loxoprofen sodium , magnesium hydroxide/paraffin/liquid , metoclopramide , paracetamol , paracetamol/tramadol hydrochloride, ramosetron hydrochloride, rosuvastatin calcium, sennoside A, sitagliptin phosphate, sodium picosulfate, tramadol hydrochloride
	最新情報入手日	2015 年 11 月 17 日

患者番号：401-0008

患者識別番号 （安全性参照番号） 参加国 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺炎
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：20[redacted]～20[redacted]
401-0008 (2014234826) 台湾 女・5[redacted]歳	経過・処置	5[redacted] 歳のアジア人女性患者は局所進行非小細胞肺癌（組織学的分類：腺癌〔20[redacted]〕）に対してクリゾチニブの投与を 20[redacted]（第 1 サイクル第 1 日目）に開始した。事象発現直前の投与日は 20[redacted]であった。 朝食および薬剤を全て吐いてしまった後に息切れを感じるまでは患者の健康状態は通常通りであった。患者は，クリゾチニブを服用し始めてから悪心を感じやすくなったと訴えた。患者が来院し，胸部単純写真からは右下葉肺炎の印象であり，最高 38.2° C の発熱が認められた。実施された臨床検査データ（日付不明）にて，白血球数 $14.27\times10^3/mm^3$，分葉核好中球 96%および血中ナトリウム 120 mmol/L（低ナトリウム血症）が認められた。20[redacted] に肺炎（Grade 3）が発現したと報告された。同日，有害事象の肺炎の治療のために paracetamol/codeine 500 mg（頓用）および piperacillin/tazobactam 3000 mg（6 時間に 1 回，静脈内）が投与された。20[redacted]，本事象のために患者は入院した。入院後，解熱したが，依然として食欲不振が認められた。しかし，20[redacted] の午後に喀血が発現した。Tranexamic acid が投与されたが，患者の状態は改善しなかった。20[redacted] の午後，呼吸不全を伴う微熱（37.2° C）が認められた。両側性のラ音が認められた。胸部 X 線検査にて，右下葉肺炎の進行が認められた。本事象に対する治療的処置に levofloxacin が追加された（20[redacted] から 20[redacted] まで，静脈内，750 mg/日）。患者の家族との相談後に患者は挿管され，更なる管理のために ICU に転棟された。中心静脈カテーテルの挿入部が炎症を起こし，胸腔チューブからの廃液が非常に濁っていた。中心ラインは交換され，カテーテル関連血流感染の疑いに対して経験的に teicoplanin が投与された。胸腔チューブ排液のグラム染色にて酵母様真菌が判

		明し，後に Candida tropicalis であることが明らかにされた。膿胸および縦隔炎の印象であった。経験的抗真菌薬治療は既に実施されていた。患者の状態が悪化するにつれ，進行性の腎機能悪化が認められた。20[redacted] 以降，持続的静脈-静脈血液濾過が実施された。呼吸困難の悪化を伴う低血圧が依然として認められていた。膿胸ドレナージのために左胸腔から新しい胸腔チューブが挿入された。20[redacted]，クリゾチニブの投与が中止された。患者の状態は悪化し続け，患者は 20[redacted] に危篤の状態で退院，帰宅となった。肺炎の転帰は死亡と報告された。剖検報告は入手できなかった。20[redacted] の 19:00 に患者は死亡した。
	死因	肺炎
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬および治験実施手順との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	治験医師の見解に同意し，有害事象である肺炎と治験薬クリゾチニブとの因果関係はなく，治療対象疾患である肺癌が本事象発現の要因と考えた。
	病歴	腺癌，蜂巣炎，機能性胃腸障害，胃食道逆流性疾患，肝炎，心嚢液貯留，気管癌
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	なし
	最新情報入手日	2015 年 8 月 5 日

患者番号：403-0005

患者識別番号 （安全性参照番号） 参加国 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肺炎
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：250 mg 1 日 2 回（BID），20[redacted]～20[redacted]，20[redacted]～20[redacted]，20[redacted]～20[redacted]，20[redacted]～20[redacted]
403-0005 (2014148703) 台湾 女・4[redacted]歳	経過・処置	4[redacted] 歳のアジア人女性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を開始した。事象発現直前の投与は 250 mg を 1 日 2 回であった。患者はクリゾチニブの投与を 20[redacted]（第 1 サイクル第 1 日目）から 20[redacted] まで（250 mg を 1 日 2 回），20[redacted] から 20[redacted] まで（治験薬の投与は手術のために中止されたと報告された），20[redacted] から 20[redacted] まで，および 20[redacted] から 20[redacted] まで受けた。20[redacted]（第 2 サイクル第 1 日目）からの投与も，治験薬は 250 mg 1 日 2 回の用量で処方された。 20[redacted]，患者は栄養障害（Grade 3）のために入院した。栄養障害のために，最初，クリゾチニブの投与が一時的に中止された。クリゾチニブの最終投与が 20[redacted] に実施された。この期間，患者は息切れを発現した。胸部X線検査が実施され，肺炎が確認された。20[redacted] の血液培養検査（結果は 20[redacted] に入手可能であった）は陰性であった。呼吸不全のため，20[redacted] に挿管が実施された。20[redacted] の時点で患者は ICU での治療下にあった。患者は肺炎による呼吸不全を呈しており，挿管後に事態が悪化した。有害事象の発現により，クリゾチニブの投与が永続的に中止された。20[redacted] の午前 10:00，患者は呼吸不全のために死亡した。剖検は実施されなかった。有害事象は肺炎（発現日は 20[redacted]，重篤性区分は入院延長，生命を脅かすもの，および死亡）と報告された。
	死因	肺炎，呼吸不全
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	報告者の治験責任医師に同意し，有害事象である肺炎と治験薬クリゾチニブとの因果関係はないと考えた。感染性事象は進行悪性腫瘍患者には多く見られ，今回の症例ではさらに解剖学的部位が治療対象疾患である悪性腫瘍（転移性非小細胞肺癌）に罹患していたことが本事象発現の素因と考えた。
	病歴	背部痛，食欲減退，不眠症，腰椎骨折，骨転移，転移性非小細胞肺癌
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	acetylcysteine，codeine，diclofenac sodium，lactulose，levofloxacin hydrate，metoclopramide，mirtazapine，oxetacaine，pamidronate disodium，sennoside A・B，zopiclone
	最新情報入手日	2015 年 10 月 12 日

1.2.3.3. 重篤な有害事象[a]

SA 集団において，因果関係を問わない重篤な有害事象は 30 例（23.6%）に発現した（Table 1-9）。因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現率 2%以上）は肺炎，疾患進行，トランスアミナーゼ増加（集），胸水および呼吸不全であった（Table 1-16）。

Table 1-16. 発現率 1%以上の因果関係を問わない重篤な有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語（集）	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
肺炎	7 (5.5)	2 (7.7)	0	5 (18.5)
疾患進行	4 (3.1)	1 (3.8)	3 (4.1)	0
トランスアミナーゼ増加（集）	4 (3.1)	1 (3.8)	1 (1.4)	2 (7.4)
胸水	3 (2.4)	0	2 (2.7)	1 (3.7)
呼吸不全	3 (2.4)	1 (3.8)	2 (2.7)	0
腎嚢胞（集）	2 (1.6)	2 (7.7)	0	0

引用：総括報告書本文 Table 42　例数（%）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

治験薬と関連がある重篤な有害事象が 6 例（4.7%）に認められた（Table 1-9）。2 例以上に認められた治験薬と関連がある重篤な有害事象は，トランスアミナーゼ増加（集）3 例（2.4%）および腎嚢胞（集）2 例（1.6%）であった（Table 1-17）。

Table 1-17. 発現率 1%以上の治験薬と関連がある重篤な有害事象（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語（集）	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
トランスアミナーゼ増加（集）	3 (2.4)	1 (3.8)	1 (1.4)	1 (3.7)
腎嚢胞（集）	2 (1.6)	2 (7.7)	0	0

引用：総括報告書本文 Table 43　例数（%）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

重篤な有害事象の症例経過の要約を以下に示した。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項より補足

患者番号：122-0005

患者識別番号 （安全性参照番号） 参加国 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ: 20[redacted]～20[redacted], 20[redacted]～20[redacted]
122-0005 (2015052774) 中国 女・5[redacted]歳	経過・処置	5[redacted]歳のアジア人女性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を 20[redacted] に開始した。 20[redacted]，好中球数減少及び白血球数減少が発現した（いずれも重度であるとみなされた）。20[redacted] から 20[redacted] まで，Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor（rhG-CSF）100 μg 1 日 1 回の皮下投与によって治療された。いずれの事象も 20[redacted] に回復した。治験責任医師によると，これらの事象は非重篤で（重症度は Grade 3），治験薬との因果関係は否定できないと考えた。その他の非重篤な有害事象には，ALT 増加（軽度，20[redacted] から 20[redacted] まで）および AST 増加（中等度，20[redacted] から 20[redacted]）があり，いずれも治験薬と関連している可能性があるかもしれないと考えた。ALT は 20[redacted] に正常範囲に回復した。20[redacted]，これらの事象のためにクリゾチニブは一時的に休薬された。これら有害事象に対する治療は，leucogen（20[redacted] から白血球数減少に対して投与），magnesium isoglycyrrhizinate（20[redacted] から 20[redacted] まで ALT 増加および AST 増加に対して投与）および tiopronin（20[redacted] から 20[redacted] まで ALT 増加および AST 増加に対して投与）であった。20[redacted]，クリゾチニブの投与を再開した。20[redacted]，患者の ALT は 1284 IU/L で AST は 1218 IU/L（正常値上限の 20 倍超に増加）であった。総ビリルビンは 10 μmol/L であった（日付不明）。20[redacted]，クリゾチニブの投与が中止され，最終投与日は 20[redacted] であった。患者は，magnesium isoglycyrrhizinate 150 mg を 20[redacted] から 20[redacted] まで 1 日 1 回静脈内投与され，glutathione 1.8 g を 20[redacted] から 20[redacted] まで 1 日 1 回静脈内投与され，rhG-CSF 100 μg を 20[redacted] から 20[redacted] まで 1 日 1 回皮下投与された。 報告された事象は ALT 増加で，発現日は 20[redacted] であった。重篤（医学的に重要および入院[肝臓保護のため 20[redacted]]）と報告され，重症度は CTCAE Grade 4（生命を脅かすもの，障害）と報告された。入院は緊急/救急（予定外）であった。本事象は 20[redacted] に回復した（Grade 1 になった）。同日，ALT は 142 IU/L，AST は 51 IU/L で患者は退院した。本事象は治験中止にいたらなかった。20[redacted] からの ALT 増加（軽度）は治験薬と関連している可能性があるかもしれないと考えられ，250 mg/日への減量を要した。20[redacted]（第 2 サイクル第 1 日目），クリゾチニブの投与を減量した用量で再開し，20[redacted] に「重篤な有害事象」のために投与を中止し，その後 20[redacted] から投与を再開した。 有害事象の白血球数減少（軽度，20[redacted] から継続）および好中球数減少（重度，20[redacted] から，回復）が発現し，いずれも治験薬と関連している可能性があるかもしれないと考えられた。治療には rhG-CSF 100 μg が 1 回皮下投与された。第 3 サイクル第 1 日目の投与が 20[redacted] から 20[redacted] まで実施され，第 4 サイクル第 1 日目の投与が 20[redacted] から 20[redacted] まで実施された。肝転移はなく 20[redacted] に実施された CT 検査にて進行の所見は認められなかったと報告された。第 3 サイクル第 1 日目の来院で，投薬過誤はなかった。 来院：第 6 サイクル第 1 日目，投与開始日は 20[redacted]，投与終了日は 20[redacted] で，減量および投与過誤はなかった。 来院：第 8 サイクル第 1 日目，投与開始日は 20[redacted] であった。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係は否定できないが，併用薬との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	肝毒性はクリゾチニブの既知の副作用であり，治験薬投与と有害事象発現に時間的関連が認められることから，ALT 増加とクリゾチニブとの因果関係は否定できないと考えた。本事象は AST 増加を伴い，両事象とも治験薬の休薬後，肝保護療法により回復した。本事象と治験実施手順との因果関係はないと考えた。

	病歴	虫垂切除，悪心，嘔吐
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	granulocyte colony stimulating factor，leucogen，magnesium isoglycyrrhizinate，tiopronin
	最新情報入手日	2015年8月25日

患者番号：201-0003

患者識別番号 （安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA基本語	塞栓症
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ250 mg 1日2回（BID）：20[redacted]～20[redacted]， クリゾチニブ200 mg 1日2回（BID）：20[redacted]～
201-0003 (2015066095) 日本人 男・7[redacted]歳	経過・処置	7[redacted]歳のアジア人男性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を250 mg 1日2回の用量で20[redacted]の夕方に開始した。 20[redacted]，発熱および呼吸困難悪化のために治験責任医師の病院の救急科を受診し，低酸素症のために入院となった。胸部X線検査にて胸水の増加および心肥大が認められた。入院後，酸素吸入が実施され，20[redacted]にクリゾチニブが休薬された。20[redacted]，胸部CT検査が実施され，急性肺塞栓（有害事象Grade 3）が認められた。すぐに抗凝固療法（warfarin 3 mg/日およびheparin）が実施された。20[redacted]，超音波検査にて両下肢の深部静脈血栓が発見された。20[redacted]，heparinの投与を終了し，warfarinの投与を継続した。20[redacted]，低酸素症が軽快したので（酸素飽和度：96-97%），酸素吸入を終了した。患者の症状（発熱および呼吸困難）も改善した。20[redacted]，胸部CT検査にて，胸水の減少および肺塞栓症の消失が認められた。PT-INR値の調整のためにwarfarinの用量を2 mg/日に減量した。概して，血栓塞栓事象に対して投与された治療には，heparin sodium（4500 IUを20[redacted]に静脈内点滴，1500 IUを20[redacted]から20[redacted]まで静脈内点滴），warfarin potassium（3 mgを1日1回，20[redacted]から20[redacted]まで，2 mgを1日1回，20[redacted]から20[redacted]まで，1 mgを1日1回，20[redacted]から20[redacted]まで，および1.5 mgを1日1回，20[redacted]以降経口投与），酸素投与（20[redacted]から20[redacted]まで経口投与），indometacin（70 mgを必要時に貼付，20[redacted]から継続）およびquetiapine fumarate（12.5 mgを1日1回，20[redacted]にのみ経口投与）があった。20[redacted]，超音波検査にて深部静脈血栓の減少が認められた（有害事象はGrade 2に改善）。報告された重篤な有害事象は血栓塞栓性事象（20[redacted]にCTCAE Grade 3，重度）で，発現日は20[redacted]であった。患者は20[redacted]から20[redacted]まで入院した。20[redacted]，クリゾチニブの投与を200 mg 1日2回で再開した。20[redacted]，腫瘍評価のために胸部，脳，腹部および骨盤のスパイラルCT検査を実施した（結果は提供されず）。本事象は20[redacted]に回復し，同日超音波検査にて深部静脈血栓は認められなかった（有害事象はGrade 0に改善）。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	患者は呼吸困難の悪化を発現し，画像検査により肺塞栓症および両下肢深部静脈血栓症が認められ，抗凝固療法によりこれらの事象は回復した。血栓塞栓性事象とクリゾチニブとの因果関係はないと考えた。肺癌を含む進行固形悪性腫瘍の患者は血栓塞栓性事象の高いリスクを有していることから，治療対象疾患である悪性腫瘍が本事象発現の要因と考えた。
	病歴	呼吸困難，不眠症，口内炎，腫瘍熱，腫瘍疼痛
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	etizolam，levofloxacin hydrate，loxoprofen sodium，paracetamol
	最新情報入手日	2015年7月28日

患者番号：204-0005

患者識別番号 （安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	肝嚢胞，尿路感染，腎嚢胞
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：250 mg 1 日 2 回（BID），20[redacted]～20[redacted]；20[redacted]～20[redacted]；20[redacted]～20[redacted]
204-0005 (2015185330) 日本人 女・5[redacted]歳	経過・処置	5[redacted] 歳のアジア人女性患者は ALK 融合遺伝子陰性の進行非小細胞肺癌に対してクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回の経口投与を 20[redacted] に開始した。 20[redacted]，CT 検査にて肝転移の可能性が認められた。20[redacted]，肝生検が実施され，転移は否定された（詳細な結果は提供されず）。20[redacted]，発熱が発現した。 20[redacted]，第 9 サイクル第 1 日目，患者は治験責任医師の施設に来院した。患者は発熱しており，C 反応性蛋白（CRP）が 19.87 mg/dL に増加していた。同日（20[redacted]），試験紙を使用した尿検査にて pH は 5.5（正常），比重は 1.03（異常，臨床的には重要でない），白血球陽性（臨床的には重要でない），潜血陽性（臨床的に重要），蛋白陽性（臨床的には重要でない），ケトン体陽性（臨床的には重要でない），ウロビリノーゲン微量，ビリルビン陰性，糖陰性を確認（亜硝酸塩は実施せず）。尿培養は陰性で，血清クレアチニンは 0.77 mg/dL，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 28 IU/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 20 IU/L であった。CT 検査にて多発性の腎嚢胞および肝嚢胞が認められた。そのため，20[redacted] に治験責任医師は患者が治療のために入院する必要があると判断した。報告された事象名は「薬剤性肝嚢胞」，尿路感染および「薬剤性多発性嚢胞腎」で，発現日はいずれも 20[redacted] ですべて重篤（入院）であった。本事象の発現を受けて，クリゾチニブの投与は一時的に中止され，最終投与日は 20[redacted] であった。治療薬として抗生剤および非ステロイド性抗炎症薬が投与された。有害事象に対して以下の薬剤が投与された。loxoprofen sodium hydrate （60 mg を 1 日 3 回，多発性腎嚢胞に対して 20[redacted] から 20[redacted] まで経口投与），ampicillin sulbactam （1.5 g を 1 日 1 回，20[redacted] に，1.5 g を 1 日 2 回，20[redacted] から 20[redacted] まで，尿路感染に対して静脈内投与）および acetaminophen（400 mg，頓用，多発性腎嚢胞に対して 20[redacted] から 20[redacted] まで経口投与）。CRP は 20[redacted] に 19.26 mg/dL，20[redacted] に 12.17 mg/dL であった。20[redacted]，CT 検査にて多発性の腎嚢胞および肝嚢胞が悪化していないことが確認された。患者は発熱および疼痛を呈していなかった。抗生剤の投与が中止された。20[redacted]，CRP は 3.53 mg/dL で血清クレアチニンは 0.67 mg/dL であった。事象は継続中であったが，20[redacted] に患者は退院した。20[redacted]，患者は来院した。20[redacted]，多発性の腎嚢胞および肝嚢胞は回復しつつあり，尿路感染は軽快した。AST および ALT は 28 IU/L および 16 IU/L，CRP は 0.4 mg/dL（異常とみなされたが，臨床的に重要ではなかった）であった。感染症は経過観察とした。20[redacted]，多発性嚢胞腎は安定しており，肝嚢胞は縮小しつつあった。CRP は 0.07 mg/dL で正常であった。すべての有害事象は Grade 1 に改善した。有害事象は回復したと考えられた。クリゾチニブの投与が 20[redacted] に再開された。有害事象のために減量したことが報告された。20[redacted]，患者は来院した。クリゾチニブの投与が再度一時的に中止された（最終投与日は 20[redacted]）。20[redacted]，CRP は正常で，尿培養は陰性であり，尿検査にて尿路感染が回復したことが確認された。多発性腎嚢胞および肝嚢胞は縮小したが，まだ認められており，軽快したが依然として Grade 1 であると判定された。20[redacted] から 20[redacted] まで，クリゾチニブの投与が再度再開された。20[redacted]，CT 画像上で多発性腎嚢胞および肝嚢胞が増大していた。治験責任医師は，安全性を考慮し，クリゾチニブを一時的に休薬することを決定した。事象の発現を受けてクリゾチニブに対して取られた処置は一時的に中止であった。薬剤性肝嚢胞および薬剤性多発性嚢胞腎の転帰は未回復と報告された。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係は否定できないと考えた。

	治験依頼者の見解	肝嚢胞および尿路感染はクリゾチニブの治験薬概要書に未記載であるが，クリゾチニブの投与から 7 ヵ月後，尿路感染の徴候を伴う多発性の腎嚢胞および肝嚢胞が認められた。クリゾチニブの投与と有害事象発現に妥当な時間的関連が認められ，クリゾチニブの再投与後に嚢胞が増大し，腎嚢胞がクリゾチニブの既知の副作用であることから，腎嚢胞，肝嚢胞およびそれに伴う尿路感染とクリゾチニブとの因果関係は否定できないと考えた。しかし，併存疾患である尿管結石症も尿路感染発現の要因と考えた。
	病歴	尿路結石，癌疼痛，便秘，頭痛，季節性アレルギー
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	caffeine，chlordiazepoxide，DL-methionine/glycine/glycyrrhizic acid，loxoprofen sodium，magnesium oxide，methocarbamol，metoclopramide
	最新情報入手日	2015 年 11 月 17 日

患者番号：204-0008

患者識別番号 （安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：20[redacted]～20[redacted] クリゾチニブ 200 mg 1 日 2 回（BID）：20[redacted]～20[redacted]，20[redacted]～ クリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回（BID）：20[redacted]～
204-0008 (2015095151) 日本人 男・5[redacted]歳	経過・処置	5[redacted]歳のアジア人男性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を 20[redacted]から受けた（投与量，投与頻度，投与方法は不明）。 20[redacted]に，肝機能検査の結果はスクリーニング血液検査で正常であった。 20[redacted]に治験薬の投与を開始した。第 2 第 1 日目である 20[redacted]に，肝生化学検査では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）の増加が認められ，重症度は両事象とも Grade 1 であった。Proheparum3 錠 1 日 3 回経口投与を開始した。第 2 サイクル第 15 日目の 20[redacted]に，AST および ALT 増加の悪化が見られ，重症度は両事象とも Grade 4 であった。これらの事象に対して治験薬の投与を中断し，さらに肝庇護療法として，proheparum の投与を 6 錠 1 日 3 回に増量し，glycyrrhizin/glycine/cysteine 配合剤を 1 日 1 回 40 mL 静脈内投与した（両薬剤とも 20[redacted]に投与を開始し，投与継続中）。20[redacted]に，本事象の治療のため，sennoside 12 mg（頓用）の経口投与を開始し，投与継続中である。20[redacted]に，本事象の治療のため，glycyrrhizic acid /ammonium salt 配合剤 6 錠 1 日 3 回の経口投与を開始した。患者は，20[redacted]から ursodeoxycholic acid の投与も受けた。クリゾチニブの投与中止と stronger neo-minophargen C，proheparum および ursodeoxycholic acid の投与開始後，AST/ALT 値が徐々に改善した。20[redacted]に，患者は AST および ALT 増加のため入院した。入院中，兆候は見られなかった。本事象により，患者は治験を中止しなかった。患者は，第 2 サイクル第 23 日目である 20[redacted]に退院し，クリゾチニブの投与は退院時に再開しなかった。20[redacted]に，有害事象 AST 増加は回復した。20[redacted]の夕方から，有害事象（AST および ALT 増加）のため，クリゾチニブ（第 3 サイクル）の投与量のレベルを 1 つ減らして（200 mg BID）投与を開始した。20[redacted]に，クリゾチニブ（第 3 サイクル）の投与を中止した。20[redacted]に，glycyrrhizic acid/ammonium acid の投与を中止した。20[redacted]に，有害事象（ALT 増加）のため，クリゾチニブ（第 4 サイクル）の投与量を減量して投与を開始した。20[redacted]に，有害事象 AST 増加は回復した。20[redacted]から，クリゾチニブ（第 5，6，7，8 サイクル）を減量なしで投与した。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係は否定できないと考えた。
	治験依頼者の見解	肝毒性はクリゾチニブの既知の副作用であり，治験薬投与と有害事象発現に時間的関連が認められることから，ALT/AST 増加とクリゾチニブとの因果関係は否定できないと考えた。しかし，腫瘍評価と肝炎ウイルス検査結果の情報は提供されなかった。
	病歴	閉所恐怖症，不眠症，上室性頻脈

	併用薬（有害事象発現2週間以内）	enterococcus faecalis，zolpidem tartrate
	最新情報入手日	2015年11月25日

患者番号：403-0006

患者識別番号 （安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA基本語	肝機能異常
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ250 mg 1日2回（BID）：20[redacted]～20[redacted] クリゾチニブ200 mg 1日2回（BID）：20[redacted]～
403-0006 (2014177585) 台湾人 女・4[redacted]歳	経過・処置	4[redacted]歳のアジア人女性患者は非小細胞肺癌に対してクリゾチニブの投与を20[redacted]（第1サイクル第1日目）から受けた。本事象発現直前の投与量は，20[redacted]の1日2回250 mgであった。 第1サイクル第15日目である20[redacted]に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）とアラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）はそれぞれ85 IU/Lと97 IU/Lであった。20[redacted]にASTは702 IU/L，ALTは1744 IU/L，総ビリルビンは0.5 mg/dLであったため，20[redacted]以降クリゾチニブの投与を中断し，週1回の追跡調査を行うこととした。 20[redacted]に，患者は疲労を感じ，緊急救命室へ搬送された。ASTは473 IU/L，ALTは1587 IU/L，総ビリルビンは.7 mg/dLであった。患者は，さらに治療を受けるため20[redacted]に入院した。報告された有害事象はGrade 3の肝機能障害であり，有害事象発現日は20[redacted]，入院が必要および医学的に重要のため重篤と判断された。患者は，肝機能障害の治療のため20[redacted]から20[redacted]までsilybum marianum 35 mg 1日3回経口投与を受けた。20[redacted]に，ASTは271 IU/L，ALTは1129 IU/L，B型肝炎ウイルス（HBV）ウイルス量は2.18E2 IU/ml（正常値）であり，本事象とクリゾチニブとの因果関係があるものと考えられた。患者は，予防のため20[redacted]にビタミンK1 10 mgをすぐに皮下投与された。患者は不快感はなく，身体状態も安定していたため，20[redacted]に退院し，追跡調査のため週に1回来院することとした。20[redacted]に，治験薬中断後，患者は本事象から回復し，同日ASTは30 IU/L，ALTは66 IU/Lであり，重症度はGrade 1未満であった。20[redacted]（第3サイクル第1日目）に，クリゾチニブの投与が200 mg 1日2回に減量して再開された。再開後，ASTは75 IU/L，ALTは149 IU/Lに増加したが，重症度はGrade 2であったため，追跡調査の来院は週に1回行うこととした。患者は肝機能障害の治療のため20[redacted]から20[redacted]までsilybum marianum 35 mgを1日3回経口投与を受けた。20[redacted]にASTは70 IU/L，ALTは105 IU/L（重症度：Grade 1）であり，20[redacted]にASTは43 IU/L，ALTは51 IU/Lであった。20[redacted]（第4サイクル第1日目），20[redacted]（第5サイクル第1日目），20[redacted]（第6サイクル第1日目），20[redacted]（第7サイクル第1日目）にクリゾチニブ200 mgを1日2回投与した。また，20[redacted]以降現在まで，患者はtopical metasone furoateの投与を受けていることも報告された。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	B型肝炎ウイルス量が正常範囲を上回っていた場合は，B型肝炎治療に使用した併用薬（tenofovirおよびezetimibe/simvastatin）の有効性の欠如が本事象発現の要因と考えられ，正常範囲内の場合は，本事象と治験薬との因果関係は否定できないが，治験実施手順との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	肝毒性はクリゾチニブの既知の副作用であり，治験薬投与と有害事象発現に時間的関連が認められることから，肝機能異常とクリゾチニブとの因果関係は否定できないと考えた。患者が治験薬投与前に慢性B型肝炎を併存していたことは留意する必要がある。
	病歴	背部痛，慢性B型肝炎，高脂血症，近視，子宮平滑筋腫
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	ezetimibe/simvastatin，sennoside A・B，tenofovir
	最新情報入手日	2015年11月17日

患者番号：209-0001

患者識別番号 （安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA 基本語	食道感染，肺炎，食欲減退
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：20[redacted]～20[redacted]
209-0001 (2013374003) 日本人 男・3[redacted]歳	経過・処置	3[redacted] 歳のアジア人男性患者は転移性肺腺癌に対してクリゾチニブの投与を 20[redacted] から受けた（投与量，投与頻度は不明）。 報告された有害事象は，20[redacted] に食道感染（重度），20[redacted] に肺炎（重度），20[redacted] に食欲不振（重度）であった。これらの有害事象の重篤度の基準は入院であり，全ての有害事象で CTCAE の Grade は 3 であった。20[redacted]，有害事象よりクリゾチニブの投与を一時的に中断した。患者は入院した（入院日不明）。 有害事象の臨床経過は，以下の通りである。20[redacted] に同意書が取得された。20[redacted] にスクリーニング検査が実施された。患者は，縦隔リンパ節転移による食道狭窄および嚥下障害を有していた。しかしながら，患者は辛うじてカプセルを飲み込むことができた。患者の PS は 1 であった。20[redacted] の朝に，患者は，クリゾチニブの服用を開始した。20[redacted] に，患者はクリゾチニブによる悪心を感じたが，制吐薬と併用しながらクリゾチニブの服用を続けた。20[redacted] に，患者はカプセルを飲み込むことができた。20[redacted] に嚥下障害が徐々に悪化し，患者はカプセルを飲み込むことができなかった。20[redacted] に，上部消化管内視鏡検査が行われた。患者は，カンジダ性食道炎の疑いと診断された。食道狭窄（重度）のため細径スコープを食道に通すことができなかった。抗真菌剤の投与が開始された。20[redacted] に，患者はクリゾチニブを飲み込むことができた。20[redacted] に，腫瘍評価のため造影 CT 検査を実施した。治験責任医師は，食道狭窄の原因を，縦隔リンパ節転移の病状進行であると考えた。治験責任医師は，両肺に斑状浸潤が多く見られたため誤嚥性肺炎と診断した。C 反応性タンパク（CRP）は，19.3 mg/dL であり，白血球数（WBC）は，10360 /mm^3 であった。抗生物質の投与が 20[redacted] から開始された。患者は，朝にクリゾチニブを飲み込むことができなかった。治験責任医師は，夕方に治験薬の服用を中止するように伝えた。20[redacted] に，食道狭窄は悪化した。患者は口から何も摂取できなかったため，中心静脈栄養法（IVH）を実施した。20[redacted] に，抗生物質および絶食により肺炎が改善した。CRP は，1.00 mg/dL であり，WBC は 6810 /mm^3 であり，炎症反応も改善した。治験責任医師は，20[redacted] に肺炎は回復したと判断した。嚥下障害は悪化し，PS は 3 から 4 であった。20[redacted] に，治験責任医師は，健康状態の全体的な悪化により，患者は治験薬の服用を再開できないと考え，治験治療を中止すべきと判断した。20[redacted] に，患者は本人の希望により他院に転院した。20[redacted] に，治験責任医師は，他院から情報により，食道感染は回復したことを確認した。 患者は，食道感染に対して 20[redacted] から miconazole nitrate 5 g，食欲不振に対して，20[redacted] から 20[redacted] まで soybean oil 100 mL（静脈内投与）と 20[redacted] から 20[redacted] まで amino acidIcarbohydrate electrolyte/vitamin 配合剤 2000 mL（静脈内投与）を受けた。患者は，20[redacted] に paracetamol 0.5 g（経口投与），便秘に対して，20[redacted]，20[redacted]，20[redacted] に bisacodyl 坐薬 10 mg，癌疼痛に対して，20[redacted] から 20[redacted] まで morphine hydrochloride hydrate 10 mg（局所投与），予防のため，20[redacted] から morphine hydrochloride，20[redacted] に brotizolam 0.25 g（経口投与），20[redacted] から 20[redacted] まで micafungin sodium 150 mg（静脈内投与），20[redacted] から 20[redacted] まで cefepime hydrochloride 2 g を 1 日 2 回（静脈内投与），20[redacted] から 20[redacted] まで amino acids/electrolytes /glucose/vitamins 500 ml（静脈内投与）1 日 2 回，20[redacted] から 20[redacted] まで omeprazole 20 mg（静脈内投与），癌疼痛に対して，20[redacted] から 20[redacted] まで flurbiprofen axetil 50 mg （静脈内投与）1 日 3 回，20[redacted] に lidocaine hydrochloride 注射剤（適量）の投与を受けた。 治験責任医師は，詳細な調査を実施し，カンジダ性食道炎および食道狭窄（重度）と診断した。これらの事象により誤嚥および肺炎が生じた。患者が経口から何も摂取できなかったため，IVH が実施された。20[redacted] の 10:00 に，

		患者は病気の進行により死亡した。剖検は実施されなかった。20[redacted]に，患者は呼吸不全により死亡した。 治験責任医師は，カンジダ性食道炎により肺炎と食欲不振が引き起こされたと考えた。治験責任医師は，これらの有害事象と治験薬クリゾチニブとの因果関係はないと考えた。患者は臨床的な兆候がなく，CT 検査による肺炎の画像があるだけだったため，治験責任医師は，20[redacted]に肺炎が生じた際は重篤ではなかったと判断した。しかし，治験責任医師は，全身状態が悪化したため，肺炎は 20[redacted]に重篤な有害事象と判断した。患者は 20[redacted]に IVH が実施された際に入院を延長する必要があったため，食道感染と食欲不振は重篤な有害事象として報告する必要があると判断した。食欲不振の有害事象はクリゾチニブの中止後に改善しなかった。治験責任医師は，食道感染は CTCAE の適切な用語と考え，傍食道膿瘍や気管支食道瘻を事象名とはしなかった。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	治験責任医師の見解に同意し，報告された重篤な有害事象である食道感染，肺炎および食欲減退は治験薬クリゾチニブとの因果関係はないと考えた。感染症および食欲減退は進行悪性腫瘍の患者に多く見られ，患者は縦隔リンパ節転移による食道狭窄および嚥下障害を有していた。
	病歴	腺癌，癌疼痛，便秘，ドライアイ，嚥下障害，骨転移，単神経炎，悪心，視神経障害，放射線療法，第 7 脳神経麻痺
	併用薬（有害事象発現 2 週間以内）	amino acids/electrolytes/glucose/vitamins，bifidobacterium bifidum，bisacodyl，artificial tear，calcium chloride dehydrate/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate，calcium lactate，carbohydrates/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate，clostridium butyricum，colistimethate sodium/erythromycin lactobionate ointment, domperidone, fentanyl citrate, flurbiprofen axetil, lansoprazole, loxoprofen sodium，magnesium oxide，mecobalamin，metoclopramide，mosapride citrate，olanzapine，ondansetron hydrochloride，paracetamol，sennoside A・B，sodium picosulfate，zoledronic acid
	最新情報入手日	2014 年 7 月 11 日

1.2.3.4. 有害事象による投与中止[a]

因果関係を問わない有害事象による投与中止例の概要を Table 1-18 に示した。有害事象による投与中止例 9 例のうち，死亡 4 例（3.1%）を含め 7 例（5.5%）に重篤な有害事象が認められた。投与中止に至った重篤な有害事象のいずれも，治験薬と関連なしと判断された。

2 例以上に報告された有害事象は，呼吸不全 3 例（2.4%）および肺炎 2 例（1.6%）であった。下痢 1 例（0.8%）が治験薬と関連があると判断された。

[a] 総括報告書本文 12.2.3.1 項より補足

Table 1-18. 投与中止に至った因果関係を問わない有害事象：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語（集）	クリゾチニブ			
	全体 (N=127)	日本 (N=26)	中国 (N=74)	その他 [a] (N=27)
投与中止に至った有害事象	9 (7.1)	1 (3.8)	3 (4.1)	5 (18.5)
呼吸不全	3 (2.4)	1 (3.8)	2 (2.7)	0
肺炎	2 (1.6)	0	0	2 (7.4)
下痢	1 (0.8)	0	0	1 (3.7)
トランスアミナーゼ増加（集）	1 (0.8)	0	0	1 (3.7)
頭痛	1 (0.8)	0	1 (1.4)	0
口内炎（集）	1 (0.8)	0	0	1 (3.7)

引用：総括報告書本文 Table 34　　例数（%）
MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
a. 韓国および台湾で登録された患者

1.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

1.2.3.5.1. バイタルサイン[a]

最大脈拍数が 120 bpm を超えた患者は 1 例（0.8%），最小脈拍数が 50 bpm 未満の患者は 6 例（4.8%）であった。SA 集団において，2 例（1.6%）に因果関係を問わない洞性頻脈が，12 例（9.4%）に因果関係を問わない徐脈（集）が認められた。

拡張期血圧のベースラインからの最大上昇量が 20 mmHg 以上であった患者は 9 例（7.2%），収縮期血圧のベースラインからの最大上昇量が 40 mmHg 以上の患者は，2 例（1.6%）に認められた（Table 1-19）。SA 集団において，2 例（1.6%）に因果関係を問わない高血圧が認められた。拡張期血圧のベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上であった患者は 2 例（1.6%），収縮期血圧のベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上であった患者は，1 例（0.8%）に認められた。因果関係を問わない低血圧は認められなかった。

[a] 総括報告書本文 12.5.1 項より補足

Table 1-19. ：バイタルサインおよび体重の最大変化量：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=127)
収縮期血圧	
ベースラインからの最大上昇量が 40 mmHg 以上	2 (1.6)
ベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上	4 (3.2)
ベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上	1 (0.8)
拡張期血圧	
ベースラインからの最大上昇量が 20 mmHg 以上	9 (7.2)
ベースラインからの最大低下量が 20 mmHg 以上	31 (24.8)
ベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上	2 (1.6)
体重	
ベースラインからの最大増加量が 10%以上	15 (12.0)
ベースラインからの最大減少量が 10%以上	8 (6.4)
脈拍数	
最大値が 120 bpm 超	1 (0.8)
最小値が 50 bpm 未満	6 (4.8)
ベースラインからの最大増加量が 30 bpm 以上	0
ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以上	43 (34.4)

引用：総括報告書本文 Table 46 例数（%）
bpm：拍/分，SA：安全性解析対象

1.2.3.5.2. 心電図[a]

大部分の患者（92.7%）で，QTcF 間隔の最大値は 450 msec 未満であった。QTcF 間隔が 500 msec 以上となった患者は 1 例（0.8%）であった。4 例（3.3%）に QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上の延長が認められた（Table 1-20）。

2 例（1.6%）に，因果関係を問わない心電図 QT 延長が認められた。

[a] 総括報告書本文 12.5.2 項より補足

Table 1-20. 心電図（カテゴリ別）：OO12-01 試験（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=127)
ベースラインからの QTcF 間隔の最大延長時間 (msec)	
例数	123
30 msec 未満	79 (64.2)
30～60 msec 未満	40 (32.5)
60 msec 以上	4 (3.3)
ベースラインからの QTcB 間隔の最大延長時間 (msec)	
例数	123
30 msec 未満	110 (89.4)
30～60 msec 未満	10 (8.1)
60 msec 以上	3 (2.4)
投与後の QTcF 間隔の最大値 (msec)	
例数	123
450 msec 未満	114 (92.7)
450～480 msec 未満	7 (5.7)
480～500 msec 未満	1 (0.8)
500 msec 以上	1 (0.8)
投与後の QTcB 間隔の最大値 (msec)	
例数	123
450 msec 未満	99 (80.5)
450～480 msec 未満	21 (17.1)
480～500 msec 未満	1 (0.8)
500 msec 以上	2 (1.6)
ベースラインからの PR 間隔延長の最大変化量	
例数	124
変化量が 25%以上かつベースライン値 が 200 msec 以上	0
変化量が 50%以上かつベースライン値 が 200 msec 未満	0
上記以外	124 (100.0)
ベースラインからの QRS 間隔延長の最大変化量	
例数	124
変化量が 25%以上かつベースライン値が 100 msec 以上	0
変化量が 50%以上かつベースライン値が 100 msec 未満	0
上記以外	124 (100.0)

引用：総括報告書 Table 47　　例数（%）
msec：ミリ秒，n：例数または所定の指標データが入手可能な患者数，N：安全性解析対象集団の総例数，QTcB：Bazett 補正式による QT 補正間隔，QTcF：Fridericia 補正式による QT 補正間隔， SA：安全性解析対象

1.2.3.5.3. 臨床検査

血液学的検査値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（2%以上）は，好中球数減少 6.1%，貧血 4.0%およびリンパ球減少 2.4%であった。血液生化学検査値がベースライン時 Grade 2 以下からベースライン後 Grade 3 または 4 へ悪化した主な項目（2%以上）は，低リン酸血症 6.4%，ALT 増加 6.3%，低ナトリウム血症 5.5%，AST 増加 4.0%および低アルブミン血症 2.4%であった。

1.2.3.5.4. 妊娠[a]

治験期間中，1 例に妊娠が報告された。

日本において，147 日目に実施した妊娠検査にて患者 206-0003（30 歳，女性）が陽性と判定された。本症例は，妊娠が確認された時点でクリゾチニブ 200 mg 1 日 2 回（BID）を服用していたが，妊娠検査結果が陽性であったことから，治験薬の投与を中止した。最終投与日は 146 日目であった。本症例は 162 日目に人工妊娠中絶手術を受けた。本症例は治験の追跡調査期間において，生存調査を継続している。

1.3. 結論

- ROS1 融合遺伝子陽性 ALK 融合遺伝子陰性の進行 NSCLC を有する東アジア人患者において，クリゾチニブは単剤で高い ORR を示し，CR も認められた。奏効までの期間は短く，クリゾチニブの臨床的効果は長期にわたり持続した。クリゾチニブは単剤で頑健かつ臨床的に意味のある有効性を示した。

- ROS1 融合遺伝子陽性 ALK 融合遺伝子陰性の進行 NSCLC を有する東アジア人患者において，クリゾチニブの忍容性は概ね良好であり，有害事象は休薬，減量または標準的な薬物療法により管理可能であった。

1.4. 付録

Table 1-21. 各集積用語に含まれる基本語：OO12-01 試験

集積用語	基本語
腹痛（集）	腹部不快感，腹痛，上腹部痛，腹部圧痛，下腹部痛
貧血（集）	貧血，大球性貧血，巨赤芽球性貧血，ヘモグロビン，ヘモグロビン減少，高色素性貧血，低色素性貧血，低形成性貧血，小球性貧血，正色素性正球性貧血
血中クレアチニン増加（集）	血中クレアチニン異常，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス異常，腎クレアチニン・クリアランス減少，糸球体濾過率異常，糸球体濾過率減少
徐脈（集）	徐脈，洞性徐脈，徐脈性不整脈，心拍数減少，洞停止
心不全（集）	心不全，駆出率減少，肺水腫，急性左室不全，急性右室不全，急性心不全，慢性心不全，うっ血性心不全，高拍出性心不全，心肺不全，慢性左室不全，慢性右室不全，左室不全，右室不全，心室不全
胸痛（集）	胸痛，胸部不快感，筋骨格系胸痛，非心臓性胸痛
胆汁うっ滞（集）	胆汁うっ滞，胆汁うっ滞性肝損傷，胆汁うっ滞性肝炎，高ビリルビン血症，黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝細胞性黄疸，黄色皮膚，混合型肝損傷，黄疸眼，血中ビリルビン異常，血中ビリルビン増加，血中ビリルビン，抱合ビリルビン，抱合ビリルビン増加，抱合ビリルビン異常，ビリルビン排泄障害
咳嗽（集）	咳嗽，湿性咳嗽
浮動性めまい（集）	浮動性めまい，平衡障害，失神寸前の状態，体位性めまい，労作性めまい
呼吸困難（集）	呼吸困難，労作性呼吸困難，安静時呼吸困難，夜間呼吸困難，発作性夜間呼吸困難，起坐呼吸
浮腫（集）	浮腫，末梢性浮腫，限局性浮腫，全身性浮腫，局所腫脹，顔面浮腫，眼窩周囲浮腫

[a] 総括報告書本文 12.5.5 項より補足

Table 1-21. 各集積用語に含まれる基本語：OO12-01 試験

集積用語	基本語
トランスアミナーゼ増加（集）	アラニンアミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ異常，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸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異常，肝機能異常，肝機能検査異常，トランスアミナーゼ，トランスアミナーゼ上昇，トランスアミナーゼ異常，高トランスアミナーゼ血症，肝酵素上昇，肝酵素異常，γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
食道炎（集）	食道炎，壊死性食道炎，びらん性食道炎，出血性食道炎，潰瘍性食道炎
消化管穿孔（集）	穿孔性吻合部潰瘍，憩室穿孔，十二指腸穿孔，穿孔性十二指腸潰瘍，閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍，胃穿孔，穿孔性胃潰瘍，閉塞性穿孔性胃潰瘍，胃腸吻合部漏出，消化管穿孔，穿孔性胃腸潰瘍，回腸穿孔，回腸潰瘍穿孔，腸管穿孔，穿孔性腸潰瘍，空腸穿孔，穿孔性空腸潰瘍，穿孔性大腸潰瘍，大腸穿孔，食道穿孔，食道破裂，穿孔性食道潰瘍，穿孔性消化性潰瘍，閉塞性穿孔性消化性潰瘍，穿孔消化性潰瘍かがり縫い，穿孔性潰瘍，直腸穿孔，小腸穿孔，穿孔性小腸潰瘍
肝毒性（集）	肝性昏睡，肝性脳症，肝不全，急性肝不全，亜急性肝不全，肝壊死，脂肪肝，劇症肝炎，肝腎不全，肝腎症候群，肝細胞損傷，肝毒性，肝障害，肝損傷，混合型肝損傷，胆汁うっ滞性肝損傷，薬物性肝障害
性腺機能低下（集）	性腺機能低下, 男性性腺機能低下, 血中テストステロン減少, 血中遊離テストステロン減少，続発性性腺機能低下，ゴナドトロピン欠乏症，アンドロゲン欠乏症，唾液中テストステロン減少，血中テストステロン異常，唾液中テストステロン異常，血中ゴナドトロピン減少，血中ゴナドトロピン異常，血中ゴナドトロピン増加
間質性肺疾患（集）	間質性肺疾患，肺臓炎，急性間質性肺臓炎，急性肺損傷，肺毒性，好酸球性肺炎，急性好酸球性肺炎，びまん性肺胞障害，胞隔炎，アレルギー性胞隔炎，壊死性胞隔炎，急性呼吸窮迫症候群，特発性肺線維症
白血球減少症（集）	白血球減少症，白血球数減少
リンパ球減少症（集）	リンパ球減少症，リンパ球数減少
ニューロパチー（集）	急性多発ニューロパチー，筋萎縮症，自己免疫性ニューロパチー，軸索型ニューロパチー，末梢神経生検異常，振動覚低下，脱髄性多発ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，知覚過敏，虚血性ニューロパチー，固有感覚の欠如，ミラー・フィッシャー症候群，多巣性運動ニューロパチー，脊髄症，神経伝導検査異常，神経痛，神経炎，末梢性ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー，末梢神経系機能検査異常，末梢性感覚運動ニューロパチー，温度覚検査値低下，末梢性感覚ニューロパチー，多発ニューロパチー，慢性多発ニューロパチー，特発性進行性多発ニューロパチー，放射線ニューロパチー，感覚運動障害，感覚障害，感覚消失，中毒性ニューロパチー，反射消失，自律神経機能不全症候群，自律神経ニューロパチー，灼熱足症候群，灼熱感，異常感覚，筋電図異常，蟻走感，歩行障害，性器感覚鈍麻，感覚鈍麻，ティネル徴候，反射減弱，筋緊張低下，単神経炎，単ニューロパチー，多発性単ニューロパチー，運動機能障害，筋萎縮，筋力低下，神経変性，神経筋毒性，ニューロミオパチー，ビタミン B6 欠乏性ニューロパチー，神経毒性，錯感覚，末梢神経病変，末梢神経麻痺，腓骨部筋萎縮症，腓骨神経麻痺，横隔神経麻痺，皮膚灼熱感，尺骨神経炎
好中球減少症（集）	好中球減少症，好中球数減少，発熱性好中球減少症
肺塞栓症（集）	肺塞栓症，肺動脈血栓症，肺血栓症
放射性間質性肺疾患（集）	放射線性肺臓炎，放射線肺線維症，放射線胞隔炎，放射線による肺損傷
腎嚢胞（集）	腎膿瘍，腎嚢胞，腎嚢胞切除，腎嚢胞出血，腎嚢胞感染，腎嚢胞破裂
口内炎（集）	口内炎，口腔内潰瘍形成，舌痛，舌炎，口唇炎，口腔内痛，口腔咽頭痛，口腔咽頭不快感，粘膜の炎症
血小板減少症（集）	血小板数減少，血小板減少症
上気道感染（集）	鼻咽頭炎，鼻炎，咽頭炎，上気道感染，喉頭炎
視覚障害（集）	複視，光視症，霧視，視力障害，硝子体浮遊物，視力低下，視覚の明るさ，視覚保続，羞明，光輪視，色視症

Table 1-21. 各集積用語に含まれる基本語：OO12-01 試験

集積用語	基本語
視覚喪失（集）	失明，皮質盲，昼盲，一過性失明，片側失明，黒内障，一過性黒内障，夜盲，突然視力消失，視神経症，虚血性視神経症，網膜症，中毒性視神経症，視覚皮質萎縮，視覚路障害，視神経萎縮，視神経障害，半盲，異名性半盲，同名性半盲，4 分の 1 盲，トンネル状視野，視野欠損

引用: 総括報告書本文 Table 4

Table 1-22. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	29 (22.8)	45 (35.4)	38 (29.9)	6 (4.7)	8 (6.3)	126 (99.2)
トランスアミナーゼ増加（集）	51 (40.2)	15 (11.8)	6 (4.7)	3 (2.4)	0	75 (59.1)
視覚障害（集）	58 (45.7)	2 (1.6)	0	0	0	61 (48.0)
下痢	48 (37.8)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	58 (45.7)
悪心	47 (37.0)	6 (4.7)	3 (2.4)	0	0	56 (44.1)
嘔吐	42 (33.1)	5 (3.9)	0	0	0	47 (37.0)
便秘	34 (26.8)	10 (7.9)	0	0	0	44 (34.6)
好中球減少症（集）	12 (9.4)	12 (9.4)	8 (6.3)	2 (1.6)	0	34 (26.8)
上気道感染（集）	23 (18.1)	5 (3.9)	0	0	0	28 (22.0)
浮腫（集）	22 (17.3)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	26 (20.5)
白血球減少症（集）	13 (10.2)	11 (8.7)	2 (1.6)	0	0	26 (20.5)
食欲減退	13 (10.2)	7 (5.5)	2 (1.6)	0	0	22 (17.3)
味覚異常	22 (17.3)	0	0	0	0	22 (17.3)
腹痛（集）	17 (13.4)	2 (1.6)	0	0	0	19 (15.0)
疲労	11 (8.7)	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	19 (15.0)
咳嗽（集）	14 (11.0)	4 (3.1)	0	0	0	18 (14.2)
浮動性めまい（集）	16 (12.6)	2 (1.6)	0	0	0	18 (14.2)
口内炎（集）	13 (10.2)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	18 (14.2)
血中クレアチニン増加（集）	13 (10.2)	4 (3.1)	0	0	0	17 (13.4)
発熱	12 (9.4)	5 (3.9)	0	0	0	17 (13.4)
発疹	15 (11.8)	0	0	0	0	15 (11.8)
頭痛	10 (7.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	14 (11.0)
貧血（集）	6 (4.7)	1 (0.8)	6 (4.7)	0	0	13 (10.2)
ニューロパチー（集）	11 (8.7)	0	2 (1.6)	0	0	13 (10.2)
徐脈（集）	11 (8.7)	1 (0.8)	0	0	0	12 (9.4)
背部痛	9 (7.1)	2 (1.6)	0	0	0	11 (8.7)
胸痛（集）	9 (7.1)	2 (1.6)	0	0	0	11 (8.7)
そう痒症	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0	0	9 (7.1)
低蛋白血症	3 (2.4)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	8 (6.3)
四肢痛	8 (6.3)	0	0	0	0	8 (6.3)
肺炎	0	4 (3.1)	2 (1.6)	0	2 (1.6)	8 (6.3)
腹部膨満	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
呼吸困難（集）	5 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)
肝毒性（集）	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
低アルブミン血症	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	7 (5.5)
不眠症	7 (5.5)	0	0	0	0	7 (5.5)

Table 1-22. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
尿路感染	1 (0.8)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)
無力症	6 (4.7)	0	0	0	0	6 (4.7)
低カルシウム血症	4 (3.1)	2 (1.6)	0	0	0	6 (4.7)
筋骨格痛	6 (4.7)	0	0	0	0	6 (4.7)
末梢腫脹	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	6 (4.7)
脱毛症	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
喀血	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
低ナトリウム血症	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	0	5 (3.9)
インフルエンザ様疾患	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	0	5 (3.9)
胸水	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	5 (3.9)
関節痛	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
血中アルブミン減少	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	4 (3.1)
深部静脈血栓症	0	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
疾患進行	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (3.1)
嚥下障害	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	4 (3.1)
疼痛	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	4 (3.1)
腎嚢胞（集）	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	4 (3.1)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
血小板減少症（集）	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
歯痛	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
血中尿酸増加	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
胆汁うっ滞（集）	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	3 (2.4)
脱水	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
皮膚乾燥	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
消化不良	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
食道炎（集）	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	3 (2.4)
眼の障害	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
眼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
低リン酸血症	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)
倦怠感	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	3 (2.4)
筋肉痛	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
体重減少	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
不安	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
血中ブドウ糖増加	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
血中カリウム減少	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
骨痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
気管支炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
白内障	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
蜂巣炎	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
結膜出血	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
結膜炎	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
うつ病	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
口内乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
発声障害	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)

Table 1-22. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
湿疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
紅斑	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
肝嚢胞	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
高血圧	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
口の感覚鈍麻	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
低クロール血症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
低カリウム血症	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
感染	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
肺感染	0	0	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
腎結石症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
好中球百分率減少	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
動悸	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
光線過敏性反応	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
総蛋白減少	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
鼻漏	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
洞性頻脈	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
耳鳴	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
視力喪失（集）	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
白血球数増加	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
眼球乾燥症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
異常便	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
急性腎不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
急性心筋梗塞	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
アルブミン･グロブリン比減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
口角口唇炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
虫垂炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
節足動物咬傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
窒息	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
高窒素血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中リン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
脳浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
細気管支炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
食道熱傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
悪寒	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
挫傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
クッシング様症状	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
膀胱炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腸憩室	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-22. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
咽頭知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
構語障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
排便障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
月経困難症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
塞栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
蓄膿	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
酵素濃度異常	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
鼻出血	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
丹毒	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
側腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
放屁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
足骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃拡張	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
歯肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
痛風	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血便排泄	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
痔核	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
毛質異常	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
B 型肝炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
しゃっくり	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高血糖	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
国際標準比増加	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
角膜炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
水晶体混濁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
扁平苔癬	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
下部消化管出血	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
栄養障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
月経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-22. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
不規則月経	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
乗物酔い	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
複合アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋攣縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻閉	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
頚部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
結節性不整脈	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
便潜血陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼血管障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
食道感染	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
食道閉塞症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
口腔知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
心嚢液貯留	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
咽頭出血	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
静脈炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血小板数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
気胸	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
頻尿	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
紫斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
吐き戻し	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腎障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
レッチング	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
網膜血管瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
網膜剥離	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
破裂性脳動脈瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
鎮静	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
痙攣発作	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
くしゃみ	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
変形性脊椎症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
突発性難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
上大静脈症候群	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽喉刺激感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-22. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
足部白癬	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
上気道の炎症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
尿流量減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.2.17.1.1 例数（%）
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象，集：集積用語
治験薬投与下で発現した有害事象は，治験薬の初回投与後あるいは投与中に発現または増悪した有害事象と定義した。
同一患者に同じ有害事象が発現していた場合，その発現回数にかかわらず各基本語で各患者につき 1 例として集計した。有害事象の Grade が継時的に変化した場合にはその最高 Grade で集計した。
有害事象のコーディングには MedDRAv18.0 を使用した。
CTCAE 基準による Grade 分類が欠測している症例については，全体例数に含め，Grade 分類別の例数には含めていない。
データカットオフ日：2015 年 7 月 30 日

Table 1-23. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	45 (35.4)	48 (37.8)	24 (18.9)	4 (3.1)	0	121 (95.3)
トランスアミナーゼ増加（集）	45 (35.4)	15 (11.8)	5 (3.9)	2 (1.6)	0	67 (52.8)
視覚障害（集）	57 (44.9)	1 (0.8)	0	0	0	59 (46.5)
悪心	44 (34.6)	6 (4.7)	2 (1.6)	0	0	52 (40.9)
下痢	39 (30.7)	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	47 (37.0)
嘔吐	37 (29.1)	4 (3.1)	0	0	0	41 (32.3)
便秘	31 (24.4)	6 (4.7)	0	0	0	37 (29.1)
好中球減少症（集）	11 (8.7)	11 (8.7)	8 (6.3)	2 (1.6)	0	32 (25.2)
白血球減少症（集）	12 (9.4)	11 (8.7)	2 (1.6)	0	0	25 (19.7)
味覚異常	21 (16.5)	0	0	0	0	21 (16.5)
食欲減退	14 (11.0)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	20 (15.7)
浮腫（集）	18 (14.2)	0	0	0	0	18 (14.2)
疲労	8 (6.3)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	14 (11.0)
血中クレアチニン増加（集）	9 (7.1)	4 (3.1)	0	0	0	13 (10.2)
徐脈（集）	11 (8.7)	1 (0.8)	0	0	0	12 (9.4)
腹痛（集）	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	0	10 (7.9)
発疹	10 (7.9)	0	0	0	0	10 (7.9)
ニューロパチー（集）	8 (6.3)	0	1 (0.8)	0	0	9 (7.1)
口内炎（集）	6 (4.7)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	9 (7.1)
浮動性めまい（集）	8 (6.3)	0	0	0	0	8 (6.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
そう痒症	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
肝毒性（集）	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	0	6 (4.7)
貧血（集）	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)

Table 1-23. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
無力症	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
発熱	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	5 (3.9)
頭痛	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
腹部膨満	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
脱毛症	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
血中アルブミン減少	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
咳嗽（集）	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
食道炎（集）	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	3 (2.4)
眼の障害	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
不眠症	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
腎嚢胞	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
血小板減少症（集）	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
体重減少	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
関節痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
血中尿酸増加	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
胆汁うっ滞（集）	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
口内乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
皮膚乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
嚥下障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
高血圧	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
口の感覚鈍麻	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
低ナトリウム血症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
倦怠感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
好中球百分率減少	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
四肢痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
末梢腫脹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
光線過敏性反応	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
肺炎	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
耳鳴	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
尿路感染	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
視力喪失（集）	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
異常便	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
口角口唇炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
不安	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
窒息	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
高窒素血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血中リン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中カリウム減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
胸痛（集）	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
白内障	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-23. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
慢性腎臓病	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
呼吸困難（集）	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
深部静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
うつ病	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腸憩室	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
排便障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
消化不良	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
発声障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
酵素濃度異常	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
眼痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
放屁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃拡張	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
毛質異常	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
肝嚢胞	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
高血糖	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
低カルシウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
低クロール血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
低リン酸血症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低蛋白血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
水晶体混濁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
扁平苔癬	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
月経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
乗物酔い	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋攣縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道閉塞症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
口腔知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
動悸	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血小板数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-23. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（基本語または集積用語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
胸水	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
総蛋白減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
吐き戻し	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
レッチング	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽喉刺激感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
上気道感染（集）	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.2.17.1.2 例数（%）
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象，集：集積用語
治験薬投与下で発現した有害事象は，治験薬の初回投与後あるいは投与中に発現または増悪した有害事象と定義した。
同一患者に同じ有害事象が発現していた場合，その発現回数にかかわらず各基本語で各患者につき 1 例として集計した。有害事象の Grade が継時的に変化した場合にはその最高 Grade で集計した。
有害事象のコーディングには MedDRAv18.0 を使用した。
CTCAE 基準による Grade 分類が欠測している症例については，全体例数に含め，Grade 分類別の例数には含めていない。
データカットオフ日：2015 年 7 月 30 日

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	29 (22.8)	45 (35.4)	38 (29.9)	6 (4.7)	8 (6.3)	126 (99.2)
血液およびリンパ系障害	10 (7.9)	7 (5.5)	7 (5.5)	0	0	24 (18.9)
好中球減少症	6 (4.7)	4 (3.1)	2 (1.6)	0	0	12 (9.4)
貧血	5 (3.9)	1 (0.8)	5 (3.9)	0	0	11 (8.7)
白血球減少症	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)
血小板減少症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
心臓障害	14 (11.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	18 (14.2)
洞性徐脈	10 (7.9)	1 (0.8)	0	0	0	11 (8.7)
徐脈	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
動悸	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
洞性頻脈	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.6)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
結節性不整脈	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
心嚢液貯留	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
耳鳴	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
乗物酔い	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
突発性難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
内分泌障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
クッシング様症状	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼障害	61 (48.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	65 (51.2)
霧視	20 (15.7)	2 (1.6)	0	0	0	22 (17.3)
視力障害	21 (16.5)	0	0	0	0	21 (16.5)
複視	6 (4.7)	0	0	0	0	7 (5.5)
光視症	7 (5.5)	0	0	0	0	7 (5.5)
眼の障害	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
眼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
硝子体浮遊物	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
白内障	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
結膜出血	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
羞明	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
眼球乾燥症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
眼乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
角膜炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
水晶体混濁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼血管障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
視神経障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
網膜血管瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
網膜剥離	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	63 (49.6)	32 (25.2)	6 (4.7)	0	0	101 (79.5)
下痢	48 (37.8)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	58 (45.7)
悪心	47 (37.0)	6 (4.7)	3 (2.4)	0	0	56 (44.1)
嘔吐	42 (33.1)	5 (3.9)	0	0	0	47 (37.0)
便秘	34 (26.8)	10 (7.9)	0	0	0	44 (34.6)
上腹部痛	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	0	10 (7.9)
腹痛	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	0	8 (6.3)
口内炎	6 (4.7)	2 (1.6)	0	0	0	8 (6.3)
腹部膨満	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
嚥下障害	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	4 (3.1)
歯痛	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
口唇炎	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
消化不良	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (2.4)
食道炎	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	3 (2.4)
口内乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
口の感覚鈍麻	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
腹部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
異常便	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腸憩室	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
排便障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腸炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
放屁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
胃拡張	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
歯肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血便排泄	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
痔核	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
下部消化管出血	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
食道不快感	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
食道閉塞症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
口腔知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
吐き戻し	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
レッチング	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (31.5)	21 (16.5)	2 (1.6)	0	4 (3.1)	67 (52.8)
末梢性浮腫	21 (16.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	24 (18.9)
疲労	11 (8.7)	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	19 (15.0)
発熱	12 (9.4)	5 (3.9)	0	0	0	17 (13.4)
胸痛	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	0	8 (6.3)
無力症	6 (4.7)	0	0	0	0	6 (4.7)
末梢腫脹	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	0	6 (4.7)
インフルエンザ様疾患	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	0	5 (3.9)
疾患進行	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (3.1)
疼痛	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	4 (3.1)
胸部不快感	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
倦怠感	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	3 (2.4)
粘膜の炎症	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
浮腫	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
悪寒	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
全身性浮腫	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	9 (7.1)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	13 (10.2)
肝機能異常	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	4 (3.1)
肝損傷	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
肝嚢胞	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
脂肪肝	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
肝障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
複合アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	20 (15.7)	21 (16.5)	9 (7.1)	0	2 (1.6)	52 (40.9)
鼻咽頭炎	14 (11.0)	3 (2.4)	0	0	0	17 (13.4)
上気道感染	10 (7.9)	2 (1.6)	0	0	0	12 (9.4)
肺炎	0	4 (3.1)	2 (1.6)	0	2 (1.6)	8 (6.3)
尿路感染	1 (0.8)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)
気管支炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
蜂巣炎	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
結膜炎	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
感染	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
肺感染	0	0	2 (1.6)	0	0	2 (1.6)
口角口唇炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
虫垂炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
細気管支炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
膀胱炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
蓄膿	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
丹毒	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
歯肉炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
B 型肝炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
インフルエンザ	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
食道感染	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
足部白癬	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
傷害，中毒および処置合併症	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	0	5 (3.9)
節足動物咬傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道熱傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
挫傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
足骨折	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
臨床検査	47 (37.0)	30 (23.6)	13 (10.2)	5 (3.9)	0	95 (74.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (36.2)	13 (10.2)	4 (3.1)	2 (1.6)	0	65 (51.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (37.0)	6 (4.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	57 (44.9)
好中球数減少	7 (5.5)	8 (6.3)	6 (4.7)	2 (1.6)	0	23 (18.1)
白血球数減少	9 (7.1)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	19 (15.0)
血中クレアチニン増加	13 (10.2)	4 (3.1)	0	0	0	17 (13.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.9)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	10 (7.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
血中アルブミン減少	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	4 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
血中尿酸増加	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
体重減少	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
血中ブドウ糖増加	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
血中カリウム減少	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
好中球百分率減少	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
血小板数減少	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
総蛋白減少	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
白血球数増加	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
アルブミン・グロブリン比減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中リン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
酵素濃度異常	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)
国際標準比増加	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
便潜血陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血小板数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	17 (13.4)	11 (8.7)	11 (8.7)	0	0	39 (30.7)
食欲減退	13 (10.2)	7 (5.5)	2 (1.6)	0	0	22 (17.3)
低蛋白血症	3 (2.4)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	8 (6.3)
低アルブミン血症	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0	7 (5.5)
低カルシウム血症	4 (3.1)	2 (1.6)	0	0	0	6 (4.7)
低ナトリウム血症	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	0	5 (3.9)
脱水	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
低リン酸血症	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)
低クロール血症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
低カリウム血症	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
痛風	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
高血糖	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
栄養障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	28 (22.0)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	32 (25.2)
背部痛	9 (7.1)	2 (1.6)	0	0	0	11 (8.7)
四肢痛	8 (6.3)	0	0	0	0	8 (6.3)
筋骨格痛	6 (4.7)	0	0	0	0	6 (4.7)
関節痛	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
筋肉痛	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
骨痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
側腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋攣縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
筋力低下	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
頚部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
変形性脊椎症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	39 (30.7)	8 (6.3)	3 (2.4)	0	0	50 (39.4)
味覚異常	22 (17.3)	0	0	0	0	22 (17.3)
浮動性めまい	16 (12.6)	2 (1.6)	0	0	0	18 (14.2)
頭痛	10 (7.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	14 (11.0)
感覚鈍麻	6 (4.7)	0	0	0	0	6 (4.7)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	0	5 (3.9)
視覚保続	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
脳浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
構語障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
破裂性脳動脈瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
坐骨神経痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
鎮静	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
痙攣発作	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
視野欠損	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	9 (7.1)	2 (1.6)	0	0	0	11 (8.7)
不眠症	7 (5.5)	0	0	0	0	7 (5.5)
不安	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
うつ病	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
早朝覚醒型不眠症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	5 (3.9)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	9 (7.1)
腎嚢胞	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	4 (3.1)
腎結石症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
急性腎不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
高窒素血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
頻尿	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腎障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
尿流量減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
月経困難症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
月経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
不規則月経	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27 (21.3)	8 (6.3)	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	42 (33.1)
咳嗽	14 (11.0)	4 (3.1)	0	0	0	18 (14.2)
呼吸困難	5 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)
喀血	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
胸水	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	5 (3.9)
口腔咽頭痛	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)
発声障害	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
口腔咽頭不快感	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)

Table 1-24. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
湿性咳嗽	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
鼻漏	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
窒息	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻出血	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
しゃっくり	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
鼻閉	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭出血	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭腫瘤	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
気胸	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
くしゃみ	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽喉刺激感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
上気道の炎症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	30 (23.6)	4 (3.1)	0	0	0	34 (26.8)
発疹	15 (11.8)	0	0	0	0	15 (11.8)
そう痒症	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0	0	9 (7.1)
脱毛症	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
皮膚乾燥	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
湿疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
紅斑	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
光線過敏性反応	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
毛質異常	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
扁平苔癬	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
紫斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血管障害	2 (1.6)	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	10 (7.9)
深部静脈血栓症	0	4 (3.1)	0	0	0	4 (3.1)
高血圧	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
塞栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
静脈炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
上大静脈症候群	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.2.9.1.1　　例数（%）
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
治験薬投与下で発現した有害事象は，治験薬の初回投与後あるいは投与中に発現または増悪した有害事象と定義した。
同一患者に同じ有害事象が発現していた場合，その発現回数にかかわらず各基本語で各患者につき 1 例として集計した。有害事象の Grade が継時的に変化した場合にはその最高 Grade で集計した。
有害事象のコーディングには MedDRAv18.0 を使用した。
CTCAE 基準による Grade 分類が欠測している症例については，全体例数に含め，Grade 分類別の例数には含めていない。
データカットオフ日：2015 年 7 月 30 日

Table 1-25. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	45 (35.4)	48 (37.8)	24 (18.9)	4 (3.1)	0	121 (95.3)
血液およびリンパ系障害	10 (7.9)	5 (3.9)	2 (1.6)	0	0	17 (13.4)
好中球減少症	5 (3.9)	4 (3.1)	2 (1.6)	0	0	11 (8.7)
白血球減少症	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	6 (4.7)
貧血	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
血小板減少症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
心臓障害	13 (10.2)	1 (0.8)	0	0	0	14 (11.0)
洞性徐脈	10 (7.9)	1 (0.8)	0	0	0	11 (8.7)
徐脈	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
動悸	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
耳鳴	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
乗物酔い	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼障害	56 (44.1)	2 (1.6)	0	0	0	59 (46.5)
視力障害	21 (16.5)	0	0	0	0	21 (16.5)
霧視	18 (14.2)	1 (0.8)	0	0	0	19 (15.0)
複視	6 (4.7)	0	0	0	0	7 (5.5)
光視症	7 (5.5)	0	0	0	0	7 (5.5)
眼の障害	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
硝子体浮遊物	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
羞明	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
白内障	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
眼痛	0	0	0	0	0	1 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
水晶体混濁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
視神経障害	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
胃腸障害	62 (48.8)	25 (19.7)	4 (3.1)	0	0	91 (71.7)
悪心	44 (34.6)	6 (4.7)	2 (1.6)	0	0	52 (40.9)
下痢	39 (30.7)	7 (5.5)	1 (0.8)	0	0	47 (37.0)
嘔吐	37 (29.1)	4 (3.1)	0	0	0	41 (32.3)
便秘	31 (24.4)	6 (4.7)	0	0	0	37 (29.1)
上腹部痛	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	0	6 (4.7)
口内炎	4 (3.1)	1 (0.8)	0	0	0	5 (3.9)
腹痛	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
腹部膨満	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (2.4)
食道炎	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	3 (2.4)
口唇炎	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
口内乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
嚥下障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
口の感覚鈍麻	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
異常便	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
腸憩室	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
排便障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
消化不良	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-25. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
放屁	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
胃拡張	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
びらん性胃炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯肉潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道閉塞症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
食道潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
口腔知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
吐き戻し	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
レッチング	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
歯痛	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (22.8)	8 (6.3)	1 (0.8)	0	0	38 (29.9)
末梢性浮腫	17 (13.4)	0	0	0	0	17 (13.4)
疲労	8 (6.3)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	14 (11.0)
無力症	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
発熱	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	5 (3.9)
倦怠感	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
末梢腫脹	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
胸部不快感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
顔面浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
浮腫	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	7 (5.5)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	11 (8.7)
肝機能異常	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	4 (3.1)
肝損傷	4 (3.1)	0	0	0	0	4 (3.1)
肝障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)
肝嚢胞	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	7 (5.5)
肺炎	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
尿路感染	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
口角口唇炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
鼻咽頭炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
臨床検査	45 (35.4)	28 (22.0)	11 (8.7)	4 (3.1)	0	88 (69.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (31.5)	12 (9.4)	4 (3.1)	2 (1.6)	0	58 (45.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (33.1)	6 (4.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	51 (40.2)
好中球数減少	6 (4.7)	7 (5.5)	6 (4.7)	2 (1.6)	0	21 (16.5)
白血球数減少	9 (7.1)	9 (7.1)	1 (0.8)	0	0	19 (15.0)
血中クレアチニン増加	9 (7.1)	4 (3.1)	0	0	0	13 (10.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	9 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
血中アルブミン減少	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
体重減少	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
血中クレアチンホスホキ	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)

Table 1-25. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
ナーゼ増加						
血中尿酸増加	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)
好中球百分率減少	0	2 (1.6)	0	0	0	2 (1.6)
血小板数減少	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
血中リン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血中カリウム減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
酵素濃度異常	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血小板数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
総蛋白減少	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	16 (12.6)	7 (5.5)	2 (1.6)	0	0	25 (19.7)
食欲減退	14 (11.0)	5 (3.9)	1 (0.8)	0	0	20 (15.7)
低ナトリウム血症	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
高血糖	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
高カリウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
低カルシウム血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
低クロール血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
低リン酸血症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
低蛋白血症	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.5)	0	0	0	0	7 (5.5)
関節痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
四肢痛	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
筋痙縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋攣縮	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
筋肉痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	31 (24.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	34 (26.8)
味覚異常	21 (16.5)	0	0	0	0	21 (16.5)
浮動性めまい	8 (6.3)	0	0	0	0	8 (6.3)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	0	5 (3.9)
視覚保続	5 (3.9)	0	0	0	0	5 (3.9)
頭痛	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)
感覚鈍麻	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)

Table 1-25. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：OO12-01 試験（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=127)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
視野欠損	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	0	4 (3.1)
不眠症	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
不安	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
うつ病	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	5 (3.9)
腎嚢胞	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	3 (2.4)
高窒素血症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
月経障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (7.1)	0	1 (0.8)	0	0	10 (7.9)
咳嗽	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
口腔咽頭不快感	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
窒息	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽頭知覚不全	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
発声障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
呼吸困難	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
胸水	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
咽喉刺激感	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	22 (17.3)	4 (3.1)	0	0	0	26 (20.5)
発疹	10 (7.9)	0	0	0	0	10 (7.9)
そう痒症	6 (4.7)	1 (0.8)	0	0	0	7 (5.5)
脱毛症	3 (2.4)	0	0	0	0	3 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
皮膚乾燥	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
光線過敏性反応	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
多形紅斑	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
毛質異常	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
扁平苔癬	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)
斑	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
皮膚疼痛	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
顔面腫脹	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)
血管障害	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.4)
高血圧	2 (1.6)	0	0	0	0	2 (1.6)
深部静脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.2.9.1.2　例数（%）
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象
治験薬投与下で発現した有害事象は，治験薬の初回投与後あるいは投与中に発現または増悪した有害事象と定義した。
同一患者に同じ有害事象が発現していた場合，その発現回数にかかわらず各基本語で各患者につき 1 例として集計した。有害事象の Grade が継時的に変化した場合にはその最高 Grade で集計した。
有害事象のコーディングには MedDRAv18.0 を使用した。
CTCAE 基準による Grade 分類が欠測している症例については，全体例数に含め，Grade 分類別の例数には含めていない。
データカットオフ日：2015 年 7 月 30 日

2. A8081001 試験（5.3.5.2.2，評価資料）

治験の標題：進行癌患者に c-Met/HGFR 選択的チロシンキナーゼ阻害剤であるクリゾチニブを経口投与したときの安全性，薬物動態および薬力学を検討する第 1 相試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：3 ヵ国，8 施設［米国（6 施設），オーストラリア（1 施設），韓国（1 施設）］

公表文献：Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med. 2014;371:1963-71.

治験期間：2010 年 10 月 15 日[a]～2014 年 11 月 30 日（データカットオフ日）

本試験は，進行非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer：NSCLC）患者または他の進行癌患者にクリゾチニブ単剤を経口投与し，クリゾチニブの安全性，薬力学，薬物動態および抗腫瘍効果を検討する非盲検，多施設，用量漸増試験として実施中の第 1 相試験である。本試験については，クリゾチニブの初回承認申請のために 2010 年 11 月 1 日にデータベース・スナップショットを作成し，中間報告書として総括報告書をまとめている。そのほかにも製造販売後の要件を満たすために複数の独立した報告書をまとめている。[b]

本総括報告書では c-ros 癌遺伝子（c-ros oncogene 1：ROS1）融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例の臨床データをまとめた。

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における，本試験の目的を以下に示す。

1. クリゾチニブの安全性プロファイルを明らかにする。

2. クリゾチニブの抗腫瘍効果を評価する。

3. クリゾチニブの経口投与後の薬物動態プロファイルを明らかにする。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，非盲検，多施設共同，第 1 相試験として実施した。本試験では，クリゾチニブの第 2 相試験推奨用量（recommended Phase 2 dose：RP2D）を決定する用量漸増コホートと，決定した RP2D を特定の分子学的特徴を有する患者に投与して評価する RP2D コホートを設定した。治験実施計画書第 12 版（改訂日：2009 年 11 月 9 日）において，RP2D コホートを拡大し，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象としたコホートを追加した。

[a] 最初の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の登録日
[b] 総括報告書本文 7 項より補足

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者は 53 例であり，その内訳は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの患者 50 例および RP2D コホートの一つである未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase：ALK）融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの患者 3 例（試験組み入れ後に ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と確認された）であった。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは，ROS1 遺伝子再構成（染色体の逆位または転座）の検査をマサチューセッツ総合病院（Massachusetts General Hospital：MGH）または各地域の検査施設において，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization：FISH）法または別の方法で実施した。c-Met 増幅および ALK 遺伝子再構成（染色体の逆位または転座）の検査は，各地域の検査施設で FISH または別の方法により実施した。

ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは，ALK 遺伝子再構成（染色体の逆位または転座）の検査を治験実施計画書で規定した治験依頼者の指定する検査機関が Vysis ALK Break Apart FISH 診断キット（Abbott Molecular 社）を用いて実施した。FISH 法を用いた c-Met 増幅および ROS1 遺伝子再構成（染色体の逆位または転座）の検査は，腫瘍組織試料が得られている場合に中央検査機関で後向きに実施した。

予定被験者数：ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者コホートに 50 例

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準[a]

2.1.3.1. 選択基準

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの患者は，本試験への組み入れに際し，以下の選択基準をすべて満たすものとした。

1. CD74-ROS および SLC34A2-ROS 融合遺伝子を含め ROS 遺伝子座に転座を認める NSCLC であることが組織学的に確認されている患者

2. 固形がん患者は，固形がんの効果判定基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：RECIST，第 1.0 版）に従い測定可能病変を 1 つ以上有すること。ただし，治験依頼者が承認した場合には，測定不能病変のみである患者の参加を許可した。放射線照射による治療歴がある標的病変は，放射線治療終了後に病変サイズの増大が認められた場合に測定可能病変とみなせることとした。

3. 治験責任医師の判断により，2 サイクル以上の治験薬投与が可能な患者

4. 18 歳以上の男性または女性

5. 米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス（Eastern Cooperative Oncology Group performance status：ECOG PS）が 0 または 1 の患者。しかし，治験責任医師と治験依頼者が合意した場合，ECOG PS が 2 であっても本試験に組み入れ可能とした。

[a] 総括報告書本文 9.3 項より補足

6. 前治療または外科的処置による急性毒性（脱毛症を除く）が Grade 1 以下に回復している患者

7. 以下の基準で定義した適切な臓器機能を有する患者

   - 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）および血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）は基準値上限（upper limit of normal：ULN）の 2.5 倍以下，または原疾患の悪性腫瘍による肝機能異常がある場合は AST と ALT は ULN の 5 倍以下

   - 血清総ビリルビン値は ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群と診断された患者を除くが，その組み入れには治験依頼者の承認を必要とする）

   - 好中球絶対数（absolute neutrophil count：ANC）：1500/μL 以上

   - 血小板数：30,000/μL 以上［治験審査委員会（Institutional Review Board：IRB）または倫理委員会（Ethics Committee：EC）により治験実施計画書第 16 版が承認されるまでは血小板数は 100,000/μL 以上）］

   - ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上

   - 血清クレアチニン：ULN の 2 倍以下

8. 治験組み入れ前に，治験に関して当該患者（または代諾者）が説明を受けたことを示す署名済みの日付を記載した同意書が得られた患者

9. 予定された来院，服薬，臨床検査および他の試験手順を遵守可能な患者

ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの選択基準は，選択基準 1 を除き，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに対する選択基準と同じであった。選択基準 1 は以下のとおりであった。

1. 局所進行または転移性であり，また腺癌亜型（腺扁平上皮混合組織像を含む）が，組織学的または細胞学的に確認された NSCLC 患者。1 レジメン以上の化学療法の前治療歴を有する患者。中央検査機関の検査で ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC であることが確認された患者としたが，この中には事前スクリーニングにおいて治験実施施設での検査により ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC であることが確認されていた患者が含まれる場合もある。患者は非喫煙者，元喫煙者または軽度喫煙者（年間 10 箱以下）のいずれかとした（軽度喫煙者は，IRB/EC により治験実施計画書第 13 版が承認された以降に組み入れ可能とした）。

なお，この ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートに対する組み入れ基準 2 では RECIST（第 1.1 版）が使用されている。

2.1.3.2. 除外基準

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートおよび ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートのいずれにおいても以下の基準に該当する患者は治験に組み入れなかった。

1. 治験薬投与開始前 2 週間以内に大手術，放射線療法または全身抗がん治療を受けた患者

2. 造血幹細胞移植を必要とする大量化学療法を受けたことがある患者

3. （該当なし。治験実施計画書 4.2 項の除外基準と番号を一致させるために含めた。）

4. 他の臨床試験で投薬を受けている患者

5. 脳転移，脊髄圧迫，癌性髄膜炎または軟髄膜疾患を有している患者（適切に治療され 2 週間以上安定しており，かつ除外基準 11～13 に記載の禁忌薬剤を使用していない場合は組み入れ可能とした。）

6. 治験薬投与開始前 6 ヵ月以内に次のいずれかの疾患の既往がある患者：心筋梗塞，重度・不安定狭心症，冠動脈・末梢動脈のバイパス移植，うっ血性心不全，一過性脳虚血性発作などの脳血管障害，肺塞栓症。しかし，治験責任医師と治験依頼者が合意した場合には，進行癌によるものと考えられる肺塞栓症の既往がある患者では，イベント後 6 ヵ月未満であっても組み入れできることとした。抗凝固薬により適切に治療されている場合は，組み入れ可能とした。

7. 米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events : NCI CTCAE）で Grade 2 以上の不整脈，Grade を問わずコントロール不良の心房細動，または 470 msec を超える QTc 間隔延長が認められる患者。なお，心房細動は，IRB/EC により治験実施計画書第 13 版が承認されてからコントロール不良の心房細動に限定された。

8. 薬物療法によりコントロールできない高血圧（至適薬物療法を施行しても 150/100 mmHg 超）を有する患者

9. 妊娠中または授乳中の患者。女性患者は，次のいずれかを満たさなければならない：外科的避妊手術を受けている，閉経後である，または治験薬の投与期間中は効果的な避妊法を実施することに同意する。妊娠の可能性がある女性患者は，組み入れ前の妊娠検査（血清または尿）が陰性である。男性患者は，次のいずれかを満たさなければならない：外科的避妊手術を受けている，または治験薬の投与期間中は効果的な避妊法を実施することに同意する。効果的な避妊法の定義は，治験責任医師または指定された関係者の判断に基づくものとした。

10. 他に重症な急性・慢性の医学的・精神的状態の異常があり，治験担当医師や治験依頼者により，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性が指摘され，本試験への参加が不適切と判断された患者

11. 以下に記載した CYP3A4 の強い阻害薬または食品をクリゾチニブ投与開始前 7 日以内に使用した患者：アタザナビル，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，イトラコナゾール，telithromycin，troleandomycin，リトナビル，インジナビル，ネルフィナビル，サキナビル，nefazodone およびボリコナゾールなど。患者はグレープフルーツまたはグレープフルーツジュースの摂取を避けることととした。2%ケトコナゾールクリームなど，上記薬剤の局所使用は認められた。すべての併用薬は治験依頼者の承認を得ることとした。

12. 以下に記載した CYP3A4 の強い誘導薬をクリゾチニブ投与開始前 12 日以内に使用した患者：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，リファンピシンおよびセイヨウオトギリソウなど。すべての併用薬は治験依頼者の承認を受けることとした。

13. 以下に記載した治療域の幅が狭い CYP3A4 の基質となる薬剤を使用している患者：ジヒドロエルゴタミン，エルゴタミン，ピモジド，astemizole*，cisapride*および terfenadine*［*米国（日本）市場から撤退］など。すべての併用薬は治験依頼者の承認を受けることとした。

14. （該当なし。治験実施計画書 4.2 項の除外基準と番号を一致させるために含めた。）

15. 間質性肺線維症または間質性肺疾患を有する患者

ヒト免疫不全ウイルス感染が確認されている患者は，治験審査委員会（institutional review board：IRB）/倫理委員会（ethics comittee：EC）により治験実施計画書第 16 版が承認されるまでは除外していた。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号[a]

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者が参加した治験実施施設における治験薬情報およびロット番号を施設別および国別に総括報告書 Appendix 16.1.6 に記載した。

2.1.4.2. 用法および用量

クリゾチニブを標準用量の 250 mg 1 日 2 回（BID）で，1 サイクル 28 日間（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 1 サイクル 21 日間）とし，連日経口投与した。治験実施計画書第 16 版の IRB/EC 承認以降は，クリゾチニブ錠を飲み込むことができない患者のために，経口液（25 mg/mL）での投与を可能とした。

2.1.4.3. 投与期間

RECIST で定義された腫瘍の増悪と判定されるまで，臨床的な悪化が認められるまで，許容できない毒性が発現するまで，治験の中止（または同意の撤回）まで，あるいは死亡するまで，治験薬の投与を継続した。患者に臨床的利益が得られると考えられた場合には，腫瘍の増悪と判定された場合においても治験責任医師の判断と治験依頼者の同意により，治験薬の投与を継続することができた。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

<u>薬物動態</u>

[a] 総括報告書本文 9.4.2 項より補足

薬物動態の評価項目は，クリゾチニブの血漿中濃度および定常状態における血漿中トラフ濃度（$C_{trough,ss}$）［すべての評価可能な血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の算術平均値］とした。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート：

- アジア人患者では，治験実施計画書第 16 版が IRB/EC により承認されるまで：
  第 1 サイクルの第 1 日，第 15 日および第 2 サイクルの第 1 日では，午前投与前［0 時間（0H）］，午前投与後 1，2，4，6，8，9 および 24 時間の時点で，第 2 サイクルの第 15 日，第 3，第 4 および第 5 サイクルそれぞれの第 1 日では，午前投与前および午前投与後 2～8 時間の時点で薬物動態解析用血漿試料を採取することとした。

- アジア人以外の患者では，治験実施計画書第 18 版が IRB/EC により承認されるまで，アジア人患者では治験実施計画書第 16 版承認後から治験実施計画書第 18 版が承認されるまで：
  第 1 サイクルおよび第 2 サイクルそれぞれの第 1 日および第 15 日，第 3，第 4 および第 5 サイクルそれぞれの第 1 日では，午前投与前および午前投与後 2～8 時間の時点で薬物動態解析用血漿試料を採取することとした。

- すべての患者で，治験実施計画書第 18 版の IRB/EC 承認後：
  第 1，第 2，第 3 および第 5 サイクルそれぞれの第 1 日に，午前投与前および午前投与後 2～6 時間の時点で薬物動態解析用血漿試料を採取することとした。

ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 3 例）：

- IRB/EC により治験実施計画書第 18 版が承認されるまで：
  第 1，第 2，第 3 および第 5 サイクルそれぞれの第 1 日では午前投与前に，さらに第 1，第 3 および第 5 サイクルそれぞれの第 1 日では午前投与後 2～6 時間に薬物動態解析用血漿試料を採取することとした。

- IRB/EC により治験実施計画書第 18 版の承認後：
  第 1，第 2，第 3 および第 5 サイクルそれぞれの第 1 日に，午前投与前および午前投与後 2～6 時間に薬物動態解析用血漿試料を採取することとした。

<u>薬力学</u>

ホルマリン固定パラフィン包埋（formalin-fixed, paraffin-embedded：FFPE）腫瘍組織試料を収集した。これらの試料は初回診断時または直近の再発時に採取した組織試料で作製される FFPE 腫瘍組織ブロックの切り出しを無染色スライドグラスに組織切片標本としたものであるが，組織採取時点は特に問わなかった。これらの試料は探索的トランスレーショナル試験に使用されるほか，追加のレトロスペクティブ分子学的検査に使用することもできたが，得られた FFPE 腫瘍組織の量は限られており，FFPE 腫瘍組織切片のスライド標本は安定性に限界があるため，FFPE 腫瘍組織の解析は ROS1 遺伝子転座の検査に限定した。任意の新鮮腫瘍生検試料を採取することが許可されていたが，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者から任意の生検試料は得られなかった。

2.1.5.2. 有効性の評価項目

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象としてクリゾチニブの抗腫瘍効果を評価する項目は，奏効率（objective response rate：ORR），奏効期間（duration of response：DR），奏効までの期間（time to tumor response：TTR），病勢コントロール率（disease control rate：DCR），無増悪生存期間（progression-free survival : PFS），無増悪期間（time to progression : TTP），全生存期間（overall survival：OS），6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率とした。最良総合効果（best overall response：BOR）の判定は，RECIST（第 1.0 版または第 1.1 版）に則った。奏効のカテゴリに基づいた治験責任医師の腫瘍評価とは別に，治験責任医師により提供された標的病変の測定値，非標的病変の評価および新規病変の有無の記録に基づき総合的な評価を実施した（医師判定に基づく評価）。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの患者は RECIST 第 1.0 版で評価し，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの患者は RECIST 第 1.1 版で評価した。ベースラインでは，胸部，腹部および骨盤部について，コンピューター断層撮影（computed tomography：CT）または磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging : MRI）検査による画像検査を実施し，脳および骨スキャンは腫瘍病変が疑われる場合にのみ実施した。腫瘍評価は，RECIST に定義された腫瘍の増悪が認められるまで，2 サイクルに 1 回（つまり，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 8 週間に 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 6 週間に 1 回）実施した。他に腫瘍が疑われる部位がある場合を除き，腫瘍病変が確認されている部位のみ腫瘍評価を行った。腫瘍評価の頻度は 15 サイクルの投与完了後は 4 サイクルに 1 回（つまり ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 16 週間に 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 12 週間に 1 回）とした。治験実施計画書第 20 版（改訂日：2014 年 6 月 30 日）以降は，24 サイクル（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 35 サイクル）の投与完了後は，24 週間に 1 回（つまり，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートでは 6 サイクルに 1 回，ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートでは 8 サイクルに 1 回）とした。すべての腫瘍縮小効果は，最初にその効果の規準を満たしたときから 4 週以降に行われる再評価によって，その規準を再び満たすことを確認した。クリゾチニブの最終投与後 1 年以上にわたり，少なくとも 3 ヵ月に 1 回，追跡生存調査を実施した。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

NCI CTCAE（v3.0）を用いて，すべての有害事象の分類および Grade を判定した。安全性の評価は他に，心拍数，QT 間隔，Bazett 法による補正 QT 間隔（QTcB），Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF），PR 間隔および QRS 群などの心電図検査，バイタルサイン，臨床検査値および眼科検査に基づき行った。

有害事象の評価をクリゾチニブ初回投与から最終投与 28 日後まで実施した。重篤な有害事象については，本試験への参加同意を取得した時点からクリゾチニブ最終投与 28 日後まで実施した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対するクリゾチニブの抗腫瘍効果を評価するため，当初，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートに約 30 例を組み入れる計画であった。

1 段階デザインで，有意水準片側 5%，目標 ORR 30%とする対立仮説を設定すると，クリゾチニブの ORR が 10%であるという帰無仮説を 85%以上の検出力で検定するためには，評価可能例として 27 例が必要とされた。評価可能な 27 例のうち 6 例以上に奏効が認められれば，この帰無仮説は棄却される。

10%の患者で抗腫瘍効果の評価ができない可能性があることを調整し，30 例の組み入れが必要とされた。

2012 年 4 月 19 日時点で，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの評価可能例 14 例中，確定奏効［完全奏効（complete response : CR），部分奏効（partial response : PR）］が 8 例に認められた。この確定奏効例数に基づき，帰無仮説は棄却された。治験実施計画書第 20 版では，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における抗腫瘍効果について頑健性の高い推定を行うことができるよう，ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホートの症例数を 50 例に増やした。

2.1.6.2. 解析対象集団[b]

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者であることが後に確認された ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートの 3 例を含め, ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の解析対象集団を以下のとおりとした。

安全性解析対象（safety analysis：SA）集団

SA 集団は，本試験に組み入れ，第 1 サイクルの第 1 日からクリゾチニブの投与を 1 回以上受けたすべての患者で構成した。この集団を，すべての標準解析および安全性解析の主要解析対象集団とした。なお，組み入れたすべての患者とは，治験薬の割り付けが行われたすべての患者である。

有効性評価対象（response-evaluable：RE）集団

RE 集団は，SA 集団のうち，適切なベースライン評価が存在する患者で構成した。

また，中間報告の場合は，以下の 2 つの基準のうち 1 つを満たすこととした。

- 初回投与から 6 週間以上経過した時点で，ベースライン後の評価を 1 回以上受けている
- 治験を中止した，あるいは PD が認められるか死亡した

血中濃度評価対象（PK concentration evaluable population：PKP_C）集団

[a] 総括報告書本文 9.7.2 項より補足
[b] 総括報告書本文 9.7.3 項より補足

PKP_C 集団は，SA 集団のうち，クリゾチニブ投与中の血中クリゾチニブ濃度の測定値が一つ以上ある ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の患者で構成した。

血中トラフ濃度評価対象［PK predose (0 H) concentration evaluable population1：PKP_C_{trough}］集団

PKP_C_{trough} 集団は，PKP_C 集団のうち，投与前（0 時間）の血中クリゾチニブ濃度を 1 回以上測定し，かつ許容可能な時間枠（午前投与前 1.2 時間から 0 時間または午前投与が実施されなかった場合には前日の午後投与後 10.8 時間から 13.2 時間まで）内で測定された患者で構成した。

定常状態における血中トラフ濃度評価対象［PK steady state predose (0 H) concentration evaluable population：PKP_$C_{trough,ss}$］集団

PKP_$C_{trough,ss}$ 集団は，PKP_C_{trough} 集団のうち，第 1 サイクルの第 15 日以降の来院時に，許容可能な時間枠（午前投与前 1.2 時間から 0 時間または午前投与が実施されなかった場合には前日の午後投与後 10.8 時間から 13.2 時間まで）内で投与前（0 時間）の血中クリゾチニブ濃度を 1 回以上測定し，かつ薬物動態評価用試料採取の前に少なくとも 14 日間連続して 250 mg BID 投与を行った患者で構成した。

2.1.6.3. 統計解析

薬物動態

薬物動態解析対象集団の患者について，血漿中クリゾチニブ濃度，C_{trough} および $C_{trough,ss}$ の一覧表，要約表およびプロット図を作成した。C_{trough} は，薬物動態解析用試料採取日の午前投与前 1.2 時間から 0 時間まで（または午前投与が実施されなかった場合は前日の午後投与後 10.8 時間から 13.2 時間まで）の期間に収集したトラフ濃度と定義した。

PKP_$C_{trough,ss}$ 集団の患者について，第 1 サイクルの第 15 日以降の評価可能なすべての C_{trough} 値の算術平均値として $C_{trough,ss}$ を算出した。その要約は，来院および人種別（白人，黒人，アジア人/中国人，アジア人/日本人，アジア人/韓国人，アジア人/その他，その他，全人種）ならびに人種グループ別（アジア人対アジア人以外）に提示した。

薬力学

本試験への登録時に実施した ROS1 再構成（染色体の逆位または転座）の診断検査について，実施施設別に患者数とその割合を要約した（SA 集団を対象）。この要約表には，検査方法（MGH ROS1 FISH 法，それ以外の検査法）別の患者数とその割合も含めた。

ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合に関する記述統計量を，検査機関別（MGH，MGH 以外および全体）および最良総合効果別（MGH，MGH 以外，および全体の区分）に提示した。

有効性

RE 集団を対象に，ORR，DR，TTR および DCR を解析し，SA 集団を対象に PFS，TTP，OS，6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率を解析した。

ORR は，RECIST 第 1.0 版（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート）または第 1.1 版（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート）に則り，確定 CR または確定 PR が得られた患者の割合と定義した。確定奏効例とは，奏効が最初に確認されてから 4 週以上経過した後に再度実施した画像検査において奏効が持続している患者とした。

ORR の点推定値とその 95%信頼区間（confidence interval：CI）を算出した。信頼区間は F 分布に基づく正確法を用いた。また，BOR を要約した。初回投与後 6 週以上の時点で「安定（stable disease：SD）」の基準を 1 回以上満たした場合に SD を最良効果とした。

安全性

SA 集団を対象に安全性データを要約した。治験薬投与開始（第 1 サイクル，第 1 日）後に報告されたすべての有害事象および治験薬投与開始前から存在し投与期間中に悪化した症状を有害事象とみなした。有害事象は，ICH 国際医薬用語集第 17.1 版（Medical Dictionary for Regulatory Activities version 17.1：MedDRA v17.1）の器官別大分類（System Organ Class：SOC）および基本語に従って分類した。有害事象の重症度は NCI CTCAE 第 3.0 版（v3.0）に従って分類した。

単一の基本語のみの発現率を評価すると，特定の医学的概念または病態の発現率が過小評価されるため，特定の基本語を複数含む集積用語（clustered term）を用いて解析した（Table 2-14）。特に注目すべき有害事象（基本語または集積用語）については以下の解析を実施した：有害事象が発現するまでの期間（日），Grade 3 または Grade 4 の有害事象が発現するまでの期間（日），有害事象の持続期間（日），特定の期間における有害事象の有病率。因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連がある有害事象も表示することとした。なお，基本語と集積用語とを区別するため，集積用語については有害事象名に「（集）」を付して表示した。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査および眼科検査に関して，記述統計量を記載した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性[a]

本試験には ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 53 例（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート：50 例および ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート：3 例）が組み入れられ，全 53 例が第 1 サイクルの第 1 日にクリゾチニブの投与を受けた。

53 例全例（100%）が SA 集団および RE 集団に含まれた。薬物動態解析では PKP_C 集団 53 例（100%），PKP_C_{trough} 集団 46 例（86.8%），PKP_$C_{trough,ss}$ 集団 43 例（81.1%）であった。

データカットオフ時点で 53 例中 25 例（47.2%）がクリゾチニブの投与を継続しており，28 例（52.8%）はすでに投与を中止した。投与中止の主な理由は腫瘍の増悪（13 例，24.5%）であった（Table 2-1）。

[a] 総括報告書本文 10.3 項，11.1 項および 11.2 項より補足

Table 2-1. 患者の内訳：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
データカットオフ時点での投与継続例	25 (47.2)
投与中止例	28 (52.8)
中止理由	
有害事象	1 (1.9)
追跡不能	1 (1.9)
腫瘍の増悪	13 (24.5)
死亡	2 (3.8)
同意撤回	5 (9.4)
その他 [a]	6 (11.3)

引用：総括報告書本文 Table 6　　例数（%）
NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a 6 例の内訳は，臨床的増悪 3 例，クリゾチニブ市販製剤への変更 3 例である。

年齢の中央値は 55 歳（範囲：25～81 歳）であり，大多数が白人（56.6%）またはアジア人（39.6%）で，女性（56.6%），非喫煙者（75.5%）であった。ほとんどの被験者は 65 歳未満（71.7%）であった。ほとんどの患者は ECOG PS が 0（43.4%）または 1（54.7%）であり，ECOG PS 2 が 1 例いたが，選択基準 5 に従い，組み入れが許可された（Table 2-2）。

Table 2-2. 人口統計学的特性およびその他のベースライン特性：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ(N=53)
性別，例数（%）	
男性	23 (43.4)
女性	30 (56.6)
年齢（歳）	
例数	53
平均値（標準偏差）	54.1 (13.44)
中央値	55.0
範囲	25～81
年齢カテゴリ（歳），例数（%）	
65 歳未満	38 (71.7)
65 歳以上	15 (28.3)
人種，例数（%）	
白人	30 (56.6)
黒人	2 (3.8)
アジア人	21 (39.6)
アジア人の内訳	
韓国人	13 (24.5)
中国人	4 (7.5)
その他	4 (7.5)
体重，kg	
例数	53
平均値（標準偏差）	71.9 (15.97)
中央値	70.0
範囲	48.0～106.3
喫煙習慣，例数（%）	
喫煙歴なし	40 (75.5)
喫煙歴あり	13 (24.5)
ECOG PS，例数（%）[a]	
0	23 (43.4)
1	29 (54.7)
2	1 (1.9)

引用：総括報告書本文 Table 10
体重はスクリーニング時のデータ
ECOG PS：米国東海岸がん臨床試験グループ・パフォーマンス・ステータス，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a ベースライン値は第 1 サイクルの第 1 日の値。欠測の場合はスクリーニング時の値

2.2.2. 薬物動態の結果

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にクリゾチニブ 250 mg を 1 日 2 回投与したとき，C_{trough} 値の推移からクリゾチニブは 15 日以内に定常状態に到達したことが示された。クリゾチニブの $C_{trough,ss}$ 値の幾何平均値は 263 ng/mL であり，変動係数は 55%であった。アジア人患者はアジア人以外の患者に比べて概して $C_{trough,ss}$ 値が高かった。全体として，血中クリゾチニブ濃度は ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者と ALK`融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では同程度であった。

2.2.3. 有効性の結果

2014 年 11 月 30 日のデータカットオフ時点で，53 例の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者が開始用量 250 mg BID でクリゾチニブの経口投与を受けていた。本試験には未治療患者（13.2%）および既治療患者（86.8%）の両方が組み入れられた。

ROS1 遺伝子の再構成（染色体の逆位または転座）を確認した検査は，FISH が 53 例中 51 例（96.2%），逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcriptase polymerase chain reaction：RT-PCR）が 2 例（3.8%）であった。FISH における ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合の中央値は 59.0%（範囲：16.0%～96.0%）であり，MGH の FISH では 64.0%（範囲：22.0%～96.0%；25 例）であった。

奏効率（ORR）

医師判定に基づく ORR は 69.8%（95%信頼区間：55.7，81.7%）であり，5 例（9.4%）で確定 CR が得られた。クリゾチニブの ORR は高く，奏効までの期間は短く，かつ効果は持続的であったことから，未治療および既治療の ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，クリゾチニブ単剤の頑健かつ臨床的に意味のある抗腫瘍効果が示された（Table 2-3）。これに対して，本試験に組み入れた ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，前治療の一次化学療法または二次化学療法での ORR はそれぞれ 21.7%および 16.7%であり，ペメトレキセドを用いた一次化学療法，二次化学療法またはレジメン数を問わない化学療法でそれぞれ 29.4%，30.8%および 23.7%であった。

Table 2-3. 医師判定に基づく最良総合効果：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団）

	クリゾチニブ(N=53)
最良総合効果，例数（%）	
完全奏効（CR）	5 (9.4)
部分奏効（PR）[a]	32 (60.4)
安定（SD）[b]	11 (20.8)
腫瘍の増悪（PD）[c]	3 (5.7)
早期死亡	1 (1.9)
判定不能	1 (1.9)
ORR（CR+PR）	37 (69.8)
95%信頼区間[d]	55.7, 81.7
安定の持続期間（月），例数（%）[e]	
3 ヵ月未満	2 (18.2)
3～6 ヵ月未満	4 (36.4)
6～9 ヵ月未満	2 (18.2)
9～12 ヵ月未満	0
12 ヵ月以上	3 (27.3)

引用：総括報告書本文 Table 14
早期死亡は初回投与から 42 日（6 週）以内の死亡を指す。
腫瘍評価は RECIST 第 1 版（ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC コホート），第 1.1 版（ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホート）に則る。
ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，RE：有効性評価対象，RECIST：固形がんの効果判定規準

a 「部分奏効」例のうち，1 例（10024057）は ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートに参加し，後日，ROS1 融合遺伝子陽性患者と判明した。1 例（10061381）は FISH で ROS1 融合遺伝子陽性と診断されたが，後日，次世代シーケンシングで ALK 融合遺伝子陽性かつ ROS1 融合遺伝子陰性と判明した（総括報告書 11.2.3 項，Appendix 16.2, Table 16.2.6.4.ros）。

b 「安定」例のうち，2 例（10014009，10024056）は ALK 融合遺伝子陰性 NSCLC コホートに参加し，後日，ROS1 融合遺伝子陽性と判明した（総括報告書 Appendix 16.2, Table 16.2.6.4.ros）。

c 「腫瘍の増悪」例のうち，1 例（10021130）が典型的なハイブリダイゼーションパターンを示したことから ROS1 融合遺伝子陽性とされたが，後日，次世代シーケンシングで ROS1 融合遺伝子陰性と判明した（総括報告書 11.2.3 項，Appendix 16.2, Table 16.2.6.4.ros）。

d F 分布に基づく正確法

e 「安定」例に対する割合を示す。

ORR は，年齢（65 歳未満および 65 歳以上），性別，人種（アジア人およびアジア人以外），進行／転移性 NSCLC に対する抗がん剤の前治療レジメン数（0 および 1 以上），ECOG PS（0 および 1）および ROS1 融合遺伝子陽性細胞の割合などのベースライン特性を問わず頑健であった。

奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR）

奏効は速やかに現われ，TTR の中央値は 7.9 週間（範囲：4.3～32.0 週間）であった。これは，投与期間中の初回腫瘍評価の実施時点とほぼ一致する（Table 2-4）。

DR は中央値に未到達（not reached：NR）であったが，データカットオフ時点で 95%信頼区間の下限が 15.2 ヵ月であり，本剤の効果は持続的であることが示された。

Table 2-4. 医師判定に基づく奏効までの期間（TTR）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（RE 集団，奏効例のみ）

	クリゾチニブ(N=37)
奏効までの期間（週）	
例数	37
平均値（標準偏差）	11.5 (6.5)
中央値	7.9
範囲	4.3～32.0
奏効までの期間のカテゴリ（週）[a] 例数（%）	
8 週未満	19 (51.4)
8～16 週未満	10 (27.0)
16～24 週未満	6 (16.2)
24 週以上	2 (5.4)

引用：総括報告書本文 Table 18
奏効までの期間（週）は，［初回投与日から後に確定する奏効（CR または PR）が最初に確認された日までの日数に 1 を加えた数］を 7 で除して算出した。
NSCLC：非小細胞肺癌，CR：完全奏効，PR：部分奏効，RE：有効性評価対象
a 奏効（CR または PR）例数に対する割合を示す。

無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は 19.3 ヵ月（95%信頼区間：14.8，未到達）であった。53 例中 27 例（50.9%）が打ち切り例であり，このうち 21 例（投与を受けた患者の 39.6%）はデータカットオフ時点で腫瘍の増悪に関して追跡調査中であった（Table 2-5）。

Table 2-5. 医師判定に基づく無増悪生存期間（PFS）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
腫瘍の増悪または死亡，例数（%）	26 (49.1)
腫瘍の増悪	23 (43.4)
増悪を伴わない死亡	3 (5.7)
打ち切り例数（%）	27 (50.9)
打ち切り理由，例数（%）	
ベースラインに適切な腫瘍評価なし	0
腫瘍の増悪前に新しい抗がん剤を投与	2 (3.8)
追跡調査に対する同意撤回	2 (3.8)
追跡不能	1 (1.9)
増悪前に投与中止	1 (1.9)
増悪の追跡調査中	21 (39.6)
6 ヵ月無増悪生存率 [a]，%（95%信頼区間 [b]）	76.9 (62.8, 86.1)
無増悪生存期間 [c]（月）	
25%点（95%信頼区間 [d]）	7.4 (4.4, 15.2)
50%点（95%信頼区間 [d]）	19.3 (14.8, NR)
75%点（95%信頼区間 [d]）	NR

引用：総括報告書本文 Table 20
NR：未到達，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a Kaplan-Meier 曲線から推定した。
b 対数累積ハザード関数の正規近似により算出した。
c Kaplan-Meier 推定値
d Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

無増悪期間（TTP）

クリゾチニブ投与による TTP の中央値は 19.8 ヵ月であり，クリゾチニブ投与開始前の最後の前治療での TTP 中央値は 8.1 ヵ月であった。事前に規定した解析により，それらの TTP を比較した結果，統計的な有意差は認められなかったが，クリゾチニブ投与では，最後の前治療と比べて，腫瘍増悪のリスクが数値的に低かった（ハザード比：0.588, 95%信頼区間：0.308, 1.12, p 値 0.1089）。

全生存期間（OS）

OS の追跡期間の中央値は 25.4 ヵ月（95%信頼区間：22.5，28.5 ヵ月）であった。データカットオフ時点で，53 例中 16 例（30.2%）が死亡しており，33 例（62.3%）が生存調査中であった。OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月生存率および 12 ヵ月生存率それぞれ 90.6%（95%信頼区間：78.8%，96.0%）および 79.0%（95%信頼区間：65.3%，87.8%）であり，このデータからほとんどの患者に臨床的なベネフィットが長期的に得られたことが示唆される（Table 2-6）。

Table 2-6. 全生存期間（OS）: A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
死亡例数（%）	16 (30.2)
打ち切り例数（%）	37 (69.8)
打ち切り理由，例数（%）	
追跡調査中	33 (62.3)
同意撤回	1 (1.9)
追跡不能	1 (1.9)
1 年間の追跡調査完了	2 (3.8)
6 ヵ月生存率 [a]，%（95%信頼区間 [b]）	90.6 (78.8, 96.0)
12 ヵ月生存率 [a]，%（95%信頼区間 [b]）	79.0 (65.3, 87.8)
全生存期間 [c]（月）	
25%点（95%信頼区間 [d]）	14.2（9.6, NR）
50%点（95%信頼区間 [d]）	NR
75%点（95%信頼区間 [d]）	NR

引用：総括報告書本文 Table 21
追跡調査中の患者数にはデータカットオフ時点で投与継続中であった患者を含む。
NR：未到達，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a Kaplan-Meier 曲線から推定した。
b 対数累積ハザード関数の正規近似により算出した。
c Kaplan-Meier 推定値
d Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

2.2.4. 安全性の結果[a]

因果関係を問わない有害事象は 53 例全例（100%）に，治験薬と関連のある有害事象は 52 例（98.1%）に認められた。因果関係を問わない重篤な有害事象は 22 例（41.5%）に，治験薬と関連のある重篤な有害事象は 2 例（3.8%）に認められた（Table 2-7）。

Table 2-7. 有害事象の発現状況：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ(N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
有害事象	53 (100)	52 (98.1)
重篤な有害事象 [a]	22 (41.5)	2 (3.8)
Grade 3 または 4 の有害事象	28 (52.8)	16 (30.2)
Grade 5 の有害事象	9 (17.0)	0
投与中止に至った有害事象 [b]	4 (7.5)	1 (1.9)
減量に至った有害事象	6 (11.3)	6 (11.3)
休薬に至った有害事象	24 (45.3)	13 (24.5)

[a] 総括報告書本文 12.2 項から補足

Table 2-7. 有害事象の発現状況：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ(N=53)
引用：総括報告書本文 Table 25	例数（%）

患者は各カテゴリで 1 回のみ集計
NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象
a 治験責任医師判定
b 投与中止に至った有害事象の情報は症例報告書の有害事象の頁に記入された内容に基づいているが，当該有害事象が，投与終了時に記入され，総括報告書 14.1 項または Table 14.1.1.3.1.ros に要約される「主要な中止理由」とならないこともある。

2.2.4.1. 有害事象

クリゾチニブ 250 mg BID の忍容性は概して良好であり，休薬，減量または標準的な薬物療法により管理可能であった。投与期間の中央値は 23.2 ヵ月（95%信頼区間：15.0 ヵ月，未到達）であり，データカットオフ時点で 47.2%の患者が依然としてクリゾチニブ投与を継続していた。

因果関係を問わない主な有害事象（発現頻度 30%以上）は視覚障害（集）（86.8%），悪心（58.5%），浮腫（集）（54.7%），嘔吐（50.9%），下痢（45.3%），便秘（43.4%），浮動性めまい（集）（39.6%），上気道感染（集）（39.6%），トランスアミナーゼ増加（集）（35.8%），疲労（32.1%）およびニューロパチー（集）（30.2%）であった（Table 2-8）。

治験薬と関連のある主な有害事象（発現率 30%以上）は視覚障害（集）（84.9%），悪心（49.1%），浮腫（集）（45.3%），下痢（41.5%），嘔吐（37.7%），便秘（34.0%）およびトランスアミナーゼ増加（集）（30.2%）であった。治験薬と関連のある有害事象は大部分が Grade 1 または 2 であった。Grade 3 の治験薬と関連のある主な有害事象（発現率 5%以上）は低リン酸血症（13.2%）および好中球減少症（集）（9.4%）であった。Grade 4 または 5 の有害事象で治験薬と関連があると判定された事象はなかった（Table 2-8）。

Table 2-8. 発現率10%以上の有害事象 : A8081001試験 ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者（SA集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ (N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
視覚障害（集）	46 (86.8)	45 (84.9)
悪心	31 (58.5)	26 (49.1)
浮腫（集）	29 (54.7)	24 (45.3)
嘔吐	27 (50.9)	20 (37.7)
下痢	24 (45.3)	22 (41.5)
便秘	23 (43.4)	18 (34.0)
浮動性めまい（集）	21 (39.6)	10 (18.9)
上気道感染（集）	21 (39.6)	0
トランスアミナーゼ増加（集）	19 (35.8)	16 (30.2)
疲労	17 (32.1)	10 (18.9)
ニューロパチー（集）	16 (30.2)	5 (9.4)
呼吸困難（集）	15 (28.3)	1 (1.9)
発疹	14 (26.4)	7 (13.2)
徐脈（集）	14 (26.4)	11 (20.8)
食欲減退	13 (24.5)	6 (11.3)
頭痛	13 (24.5)	0
腹痛（集）	12 (22.6)	3 (5.7)
味覚異常	12 (22.6)	10 (18.9)
咳嗽（集）	11 (20.8)	0
発熱	10 (18.9)	0
疾患進行	9 (17.0)	0
低リン酸血症	9 (17.0)	8 (15.1)
好中球減少症（集）	9 (17.0)	7 (13.2)
関節痛	8 (15.1)	0
肺炎	8 (15.1)	0
背部痛	7 (13.2)	0
肺塞栓症（集）	7 (13.2)	0
四肢痛	7 (13.2)	0
そう痒症	7 (13.2)	3 (5.7)
血中クレアチニン増加（集）	6 (11.3)	2 (3.8)
胸痛（集）	6 (11.3)	0
消化不良	6 (11.3)	5 (9.4)
転倒	6 (11.3)	0
口内炎（集）	6 (11.3)	1 (1.9)
喘鳴	6 (11.3)	0

引用：総括報告書本文Table 26 例数（%）
有害事象のコーディングには，MedDRA v17.1を使用した。
MedDRA：ICH国際医薬用語集， NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象，集：集積用語

特に注目すべき有害事象

臨床的意義または過去の臨床試験における発現率およびクリゾチニブとの関連性に基づき，特に注目すべき有害事象を選択した。これらの有害事象について以下に記述する。特に断りがない限り，治験薬と関連があると判定された有害事象について記述する。

トランスアミナーゼ増加（集）：53 例中 16 例（30.2%）に報告され，このうち 2 例は Grade 3 であった。Grade 4 および治験薬の投与中止に至った事象の報告はなかった。

肝毒性（集）：肝毒性（集）または Hy’s Law の報告はなかった。

間質性肺疾患（集）：53 例中 1 例（1.9%）に Grade 1 の事象が報告された。治験薬の投与中止に至った事象の報告はなかった。

心電図 QT 間隔延長：53 例中 1 例（1.9%）に Grade 3 の事象が報告されたが，投与中止には至らなかった。ベースライン後に 2 例（3.8%）に 500 msec 以上の QTcF 間隔が認められた。いずれの患者も QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 msec 以上であった。

徐脈（集）：53 例中 11 例（20.8%）に報告された。このうち 1 例（1.9%）には重篤な有害事象（Grade 2）が発現し，治験薬の休薬に至った。Grade 3 以上の事象の報告はなかった。

視覚障害（集）：53 例中 45 例（84.9%）に報告されたが，いずれも Grade 1 または 2 であった。眼科検査で新規所見または所見の悪化が認められた患者は少なく（右眼および左眼それぞれ患者の 15.1%以下），多くの患者でベースラインからの変化はなかった。

胃腸障害：胃腸障害に関連する有害事象の発現率は，悪心 49.1%，下痢 41.5%，嘔吐 37.7%および便秘 34.0%であった。投与中止に至った有害事象として Grade 2 の悪心が 1 例（1.9%）報告された。

腎嚢胞（集）：53 例中 1 例（1.9%）に報告された。Grade 3 以上の事象，および投与中止例の報告はなかった。

浮腫（集）：53 例中 24 例（45.3%）に報告された。Grade 3 以上の事象，および投与中止例の報告はなかった。

血中クレアチニン増加（集）：53 例中 2 例（3.8%）に報告されたが，いずれも Grade 1 または 2 であった。血中クレアチニン増加（集）による投与中止例の報告はなかった。

失神：報告はなかった。

部分集団解析

- 年齢：65 歳未満では，65 歳以上と比べて，治験薬と関連のある味覚異常および悪心を除き（これらは発現率に 15%以上の差があった），同程度あるいは高かった。

- 人種：アジア人では，アジア人以外と比べて，治験薬と関連のある消化管の有害事象，浮動性めまい（集），好中球減少症（集）および食欲減退について発現率が高かった（発現率 15%以上の差）。

- 性別：女性では，男性と比べて，治験薬と関連のある有害事象の発現率は，低リン酸血症を除き，同程度あるいは高かった（発現率 15%以上の差）。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者への投与でクリゾチニブの新たな安全性のシグナルは特定されず，安全性プロファイルは添付文書と一致した。因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象に関しても，既存プロファイルと類似していた。

2.2.4.2. 死亡[a]

クリゾチニブの最終投与から 28 日以内に 9 例（17.0%）が死亡し，28 日以上経過した後に 7 例（13.2%）が死亡した。主な死因は治験対象疾患であった。治験責任医師または治験依頼者のいずれかによって治験薬と関連があると判断された死亡はなかった（Table 2-9）。

Table 2-9. 最終投与から 28 日以内の死亡例：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

患者番号［年齢（歳），性別，人種］	MedDRA 基本語	初回投与から死亡までの日数	最終投与から死亡までの日数	死因	重篤性
10014009（6[redacted]/女性/白人）	疾患進行	291	18	治験対象疾患	重篤
10021140（4[redacted]/女性/白人）	疾患進行	106	16	治験対象疾患	重篤
10021143（4[redacted]/女性/白人）	疾患進行	25	10	治験対象疾患	重篤
10021151（4[redacted]/男性/アジア人）	疾患進行	116	10	治験対象疾患	重篤
10021153（6[redacted]/男性/白人）	疾患進行	154	3	治験対象疾患	重篤
10031064（6[redacted]/女性/白人）	疾患進行	57	21	治験対象疾患	重篤
10061222（5[redacted]/女性/アジア人）	疾患進行	192	18	治験対象疾患	重篤
10071074（6[redacted]/女性/アジア人）	疾患進行	212	16	治験対象疾患	重篤
10051019（6[redacted]/女性/白人）	疾患進行	472	23	治験対象疾患	重篤

引用：総括報告書本文 Table 37
NSCLC：非小細胞肺癌，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，SA：安全性解析対象

[a] 総括報告書本文 12.3 項より補足

2.2.4.3. 重篤な有害事象[a]

因果関係を問わない重篤な有害事象は 22 例（41.5%）に認められ，主な事象（発現率 5%以上）は疾患進行および肺炎であった（Table 2-10）。

Table 2-10. 発現率 2%以上の重篤な有害事象 : A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)	
	因果関係を問わない	治験薬と関連がある
疾患進行	9 (17.0)	0
肺炎	3 (5.7)	0
頭痛	2 (3.8)	0
悪心	2 (3.8)	0

引用：総括報告書本文 Table 38
有害事象のコーディングには，MedDRA v17.1 を使用した。
MedDRA：ICH 国際医薬用語集， NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は，徐脈(集)および消化管アミロイドーシスが各 1 例(1.9%)に認められた。消化管アミロイドーシスについては，治験責任医師は治験薬との因果関係は不明と判断したが，クリゾチニブ投与開始前にこの病態が存在していた可能性も考えられる。この 2 例の症例経過の要約を以下に示した。

患者番号：10071069

患者識別番号（安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名：MedDRA 基本語	気管支炎
	治験薬投与量・投与経過	クリゾチニブ：250 mg 1 日 2 回（BID），20[redacted]～継続中
10071069 (2012278152) 韓国人 女・5[redacted]歳	経過・処置	5[redacted]歳のアジア人女性患者は非小細胞性肺癌に対してクリゾチニブ 250 mg BID の経口投与を 20[redacted] から受けた（有害事象発現直前の投与量は 250 mg BID であった）。 20[redacted]，患者は呼吸困難を訴えた。20[redacted]，患者は緊急入院した。患者は，継続してクリゾチニブの投与を受けていた。20[redacted]，患者は，胸部 X 線 PA 像により，気管支炎であることが判明した（胸部 X 線 PA 像：右肺で網状結節性陰影がわずかに増加）。患者は，20[redacted] に azithromycin，20[redacted] から ceftriaxone 2 g を 1 日 1 回，20[redacted] から levofloxacin 750 mg を 1 日 1 回，20[redacted] から methylprednisolone 125 mg，20[redacted] から 20[redacted] まで MPO（20[redacted] に 40 mg を 1 日 2 回，20[redacted] から 20[redacted] まで 30 mg を 1 日 2 回および 20[redacted] から 15 mg を 1 日 2 回），20[redacted] から famotidine 20 mg を 1 日 2 回，20[redacted] から potassium chloride 600 mg を 1 日 2 回，20[redacted] から ipratropium/salbutamol 吸入を 1 日 2 回および 20[redacted] に ambroxol 15 mg の投与を受けた。本事象によりクリゾチニブの投与量に変更はなかった。患者は回復し，20[redacted] に退院した。
	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬，併用薬および治験実施手順との因果関係はないと考えた。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.2 項より補足

	治験依頼者の見解	治験責任医師の見解に同意し，報告された有害事象である気管支炎とクリゾチニブあるいは治験実施手順との因果関係はなく，治験対象疾患である肺癌が本事象発現の要因と考えた。
	病歴	甲状腺癌，甲状腺摘除，糖尿病
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	levothyroxine sodium hydrate
	最新情報入手日	2015年5月19日

患者番号：10071073

患者識別番号 （安全性参照番号） 人種 性別・年齢（発現時）	重篤な有害事象名： MedDRA基本語	徐脈
	治験薬投与量・ 投与経過	クリゾチニブ：250 mg 1日2回（BID），20[redacted]～20[redacted]
10071073 (2013154972) 韓国人 女・7[redacted]歳	経過・処置	7[redacted]歳のアジア人女性患者は進行非小細胞性肺癌に対してクリゾチニブ250 mg BIDの経口投与を20[redacted]から20[redacted]まで受けた。 ベースラインのバイタルサインは，血圧が108/66 mmHg，呼吸数が18回／分，体温が36°C，20[redacted]のスクリーニング来院時に，脈拍数が78回／分であった。 20[redacted]の9:00に突然の構音障害を伴う一過性脳虚血発作が発現した。患者は，精密検査および管理のため，救急外来に来院した。20[redacted]に，超急性期脳卒中の精密検査のため頭部MRIが実施され，結果は正常であった。20[redacted]に行われた頭部CTスキャンの結果も正常であり，20[redacted]に撮影された胸部X線-PA像では，不明瞭な右肺小結節が確認された。20[redacted]に行われた心拍数／バイタルサインの検査では，心拍数は54回／分，PR間隔は226 msec，QT/QTcは452/428 msec，P，RおよびT軸はそれぞれ54，30および27であり，第1度房室ブロックを伴う洞性徐脈がみられたものの，その他は正常な心電図であった。報告された重篤な有害事象は，20[redacted]発現の症候性徐脈であり，入院が必要であった。徐脈発現時のバイタルサインは，血圧が50/40 mmHg，脈拍数が48回／分，体温が36.5°Cであった。 患者は，20[redacted]の午後からクリゾチニブを休薬した。患者は，aspirin 300 mgのローディングおよび生理食塩水の投与を受けた。患者は，構語障害の徴候が改善していた。20[redacted]に行われた心エコー検査の結果は正常であった。20[redacted]に行われた心電図検査では，心拍数48回／分，PR間隔212 msec，QRS間隔80 msec，QT/QTc 452/403 msec，P，RおよびT軸はそれぞれ5，34および26であり，第1度房室ブロックを伴う顕著な洞性徐脈がみられ，心電図異常（臨床的に重要）が認められた。20[redacted]に行われた心電図検査では，心拍数51回／分，PR間隔182 msec，QRS間隔80 msec，QT/QTc 452/416 msec，P，RおよびT軸はそれぞれ–21，26および37であり，洞性徐脈がみられものの，その他は正常な心電図（臨床的に重要）であった。患者の洞性徐脈は改善していた。20[redacted]に行われた心電図では，心拍数63回／分，PR間隔218 msec，QRS間隔82 msec，QT/QTc 408/417 msec，P，RおよびT軸はそれぞれ–42，29および33であり，第1度房室ブロックを伴う洞性徐脈がみられたものの，正常な心電図（臨床的に重要ではない）であった。洞性徐脈は20[redacted]に回復したと判断された。回復時のバイタルサインは，血圧が93/58 mmHg，脈拍が63回／分，呼吸数が18回／分，体温が36°Cであった。 患者は20[redacted]の午後から20[redacted]までクリゾチニブを休薬した。20[redacted]からクリゾチニブ200 mg 1日2回（投与量減量）の投与を再開したが，本事象は再発しなかった。 20[redacted]の時点で，治験責任医師は，重篤な有害事象報告書の第一報で当初は一過性脳虚血発作の疑いと診断されたが，フォローアップの重篤な有害事象報告書で，有害事象名は「症候性徐脈」に変更されたと報告した。これは，構語障害の症状が数日間続いていたが，MRI検査で拡散制限の所見が認められなかったことから，本事象は一過性脳虚血発作あるいは脳卒中ではないと判断されたためであった。本事象は，全身状態による低血圧などの一時的な神経学的徴候である可能性が高いと判断された。

	死因	該当なし
	治験担当医師の見解	本事象と治験薬との因果関係は否定できないが，併用薬および治験実施手順との因果関係はないと考えた。
	治験依頼者の見解	徐脈はクリゾチニブ投与後の既知の副作用であり，治験薬投与と有害事象発現に時間的関連が認められることから，治験責任医師の見解に同意し，徐脈とクリゾチニブとの因果関係は否定できないが，治験実施手順との因果関係はないと考えた。
	病歴	子宮癌，脳卒中の家族歴（危険因子），低血圧
	併用薬（有害事象発現2週間以内）	なし
	最新情報入手日	2015年4月28日

2.2.4.4. 有害事象による投与中止[a]

投与中止に至った因果関係を問わない有害事象は，疾患進行2例（3.8%］，悪心1例（1.9%）および心嚢液貯留1例（1.9%）であった。悪心の有害事象は治験薬と関連ありと判断された（Table 2-11）。

Table 2-11. 投与中止に至った有害事象：A8081001試験 ROS1融合遺伝子陽性NSCLC患者

患者ID	性別	年齢	有害事象名 MedDRA/J (v18.1)	発現日	回復日	転帰	原因
10021151	男	4[redacted]	心嚢液貯留	107	-	未回復	治験対象疾患
10051019	女	6[redacted]	疾患進行	472	472	回復	治験対象疾患
10061222	女	5[redacted]	疾患進行	192	192	回復	治験対象疾患
10071068	女	5[redacted]	悪心	1	-	未回復	治験薬

引用：総括報告書 Table 14.3.1.1.1.1.ros
有害事象のコーディングには，MedDRA v 17.1を使用した。
MedDRA：ICH国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，-：該当せず，SA：安全性解析対象

2.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

2.2.4.5.1. バイタルサイン[b]

治験期間中に120 bpmを超える心拍数を呈した患者はいなかった。因果関係を問わない有害事象として，心拍数増加および洞性頻脈が各1例（1.9%）に報告された。50 bpm未満の脈拍数が患者の25.0%（13/52例）に報告された（Table 2-12）。

患者の9.6%（5/52例）に拡張期血圧の20 mmHg以上の上昇が認められ，11.5%（6/52例）に収縮期血圧の40 mmHg以上の上昇が認められた。収縮期血圧の60 mmHg以上の低下，拡張期血圧の40 mmHg以上の低下は認められなかった（Table 2-12）。

[a] 総括報告書本文12.2.3.1項より補足
[b] 総括報告書本文12.5.1項より補足

Table 2-12. バイタルサインの変化量：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
収縮期血圧	
ベースラインからの最大上昇量が 40 mmHg 以上	6/52 (11.5)
ベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上	2/52 (3.8)
ベースラインからの最大低下量が 60 mmHg 以上	0/52
拡張期血圧	
ベースラインからの最大上昇量が 20 mmHg 以上	5/52 (9.6)
ベースラインからの最大低下量が 20 mmHg 以上	15/52 (28.8)
ベースラインからの最大低下量が 40 mmHg 以上	0/52
脈拍数	
最大値が 120 bpm 超	0/52
最小値 が 50 bpm 未満	13/52 (25.0)
ベースラインからの最大増加量が 30 bpm 以上	2/52 (3.8)
ベースラインからの最大減少量が 30 bpm 以上	19/52 (36.5)
体重	
ベースラインからの最大増加量が 10%以上	17/52 (32.7)
ベースラインからの最大減少量が 10%以上	5/52 (9.6)

引用：総括報告書本文 Table 41 例数（%）
患者 ID10021143 はスクリーニング時の検査値のみで投与後の検査値はない（Appendix 16.2，Table 16.2.8.2.1.ros）
ベースライン値は初回投与の直前値でスクリーニングまたは第 1 サイクルの第 1 日（投与前）の値。ただし，体重は症例報告書のバイタルサイン記入頁にある第 1 サイクルの第 1 日の測定値。
bpm：拍/分，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

2.2.4.5.2. 心電図[a]

大多数の患者（86.8%）は QTcF の最大値が 450 msec 未満であった。500 msec 以上は 2 例（3.8%）に報告され，いずれの患者も，因果関係を問わない有害事象として，心電図 QT 延長が報告された（Table 2-13）。

[a] 総括報告書本文 12.5.2 項より補足

Table 2-13. 治験薬投与後の QTc 最大値（カテゴリ別）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

	クリゾチニブ (N=53)
QTcF 間隔の最大値（msec）	
450 msec 未満	46/53 (86.8)
450～480 msec 未満	4/53 (7.5)
480～500 msec 未満	1/53 (1.9)
500 msec 以上	2/53 (3.8)
QTcB 間隔の最大値（msec）	
450 msec 未満	43/53 (81.1)
450～480 msec 未満	7/53 (13.2)
480～500 msec 未満	0/53
500 msec 以上	3/53 (5.7)

引用：総括報告書本文 Table 42　例数（%）
NSCLC：非小細胞肺癌，QTcB：Bazett 法で補正した QT 間隔，QTcF：Fridericia 法で補正した QT 間隔，SA：安全性解析対象

2.2.4.5.3. 臨床検査

臨床検査値の Grade 2 以下から Grade 3 または 4 に悪化した患者は少なかった。このような悪化が患者の 5%以上にみられた臨床検査項目は，低リン酸血症（15.1%），ANC（9.4%），リンパ球絶対数（7.5%）および ALT（5.7%）であった。

2.3. 結論

- クリゾチニブは ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対し，臨床的に意味のある有効性を示した。これは速やかに効果が発現し，高い奏効率とその持続性によって裏付けられており，一部の患者では CR が認められた。

- ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者において，クリゾチニブの忍容性は概して良好であり，休薬，減量または標準的な薬物療法により管理可能であった。

2.4. 付録

Table 2-14. 各集積用語に含まれる基本語：A8081001 試験

集積用語	基本語
腹痛（集）	腹部不快感，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，腹部圧痛
貧血（集）	貧血，大球性貧血，巨赤芽球性貧血，ヘモグロビン，ヘモグロビン減少，高色素性貧血，低色素性貧血，低形成性貧血，小球性貧血，正色素性正球性貧血
血中クレアチニン増加（集）	血中クレアチニン異常，血中クレアチニン増加，腎クレアチニン・クリアランス異常，腎クレアチニン・クリアランス減少，糸球体濾過率異常，糸球体濾過率減少
徐脈（集）	徐脈性不整脈，徐脈，心拍数減少，洞停止，洞性徐脈
胸痛（集）	胸部不快感，胸痛，筋骨格系胸痛，非心臓性胸痛
胆汁うっ滞（集）	抱合ビリルビン，抱合ビリルビン異常，抱合ビリルビン増加，ビリルビン排泄障害，血中ビリルビン，血中ビリルビン異常，血中ビリルビン増加，胆汁うっ滞，胆汁うっ滞性肝損傷，胆汁うっ滞性肝炎，高ビリルビン血症，黄疸，胆汁うっ滞性黄疸，肝細胞性黄疸，混合型肝損傷，黄疸眼，黄色皮膚
咳嗽（集）	咳嗽，湿性咳嗽
浮動性めまい（集）	平衡障害，浮動性めまい，労作性めまい，体位性めまい，失神寸前の状態，

Table 2-14. 各集積用語に含まれる基本語：A8081001 試験

集積用語	基本語
呼吸困難（集）	呼吸困難，安静時呼吸困難，労作性呼吸困難，発作性夜間呼吸困難，夜間呼吸困難，起坐呼吸
浮腫（集）	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
トランスアミナーゼ増加（集）	アラニンアミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ異常，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，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常，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異常，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，肝酵素異常，肝酵素上昇，肝機能異常，高トランスアミナーゼ血症，肝機能検査異常，トランスアミナーゼ，トランスアミナーゼ異常，トランスアミナーゼ上昇
食道炎（集）	びらん性食道炎，壊死性食道炎，食道炎，出血性食道炎，潰瘍性食道炎
消化管穿孔（集）	穿孔性吻合部潰瘍，憩室穿孔，十二指腸穿孔，穿孔性十二指腸潰瘍，閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍，胃穿孔，穿孔性胃潰瘍，閉塞性穿孔性胃潰瘍，胃腸吻合部漏出，消化管穿孔，穿孔性胃腸潰瘍，回腸穿孔，回腸潰瘍穿孔，腸管穿孔，穿孔性腸潰瘍，空腸穿孔，穿孔性空腸潰瘍，穿孔性大腸潰瘍，大腸穿孔，食道穿孔，食道破裂，穿孔性食道潰瘍，穿孔性消化性潰瘍，閉塞性穿孔性消化性潰瘍，穿孔消化性潰瘍かがり縫い，穿孔性潰瘍，直腸穿孔，小腸穿孔，穿孔性小腸潰瘍
肝毒性（集）	急性肝不全，胆汁うっ滞性肝損傷，肝性昏睡，薬物性肝障害，肝性脳症，肝不全，肝壊死，脂肪肝，劇症肝炎，肝細胞損傷，肝腎不全，肝腎症候群，肝毒性，肝障害，肝損傷，混合型肝損傷，亜急性肝不全
性腺機能低下（集）	アンドロゲン欠乏症，血中ゴナドトロピン異常，血中ゴナドトロピン減少，血中ゴナドトロピン増加，血中テストステロン異常，血中テストステロン減少，血中遊離テストステロン減少，ゴナドトロピン欠乏症，性腺機能低下，男性性腺機能低下，唾液中テストステロン異常，唾液中テストステロン減少，続発性性腺機能低下
間質性肺疾患（集）	急性間質性肺臓炎，急性肺損傷，急性呼吸窮迫症候群，胞隔炎，アレルギー性胞隔炎，壊死性胞隔炎，びまん性肺胞障害，好酸球性肺炎，急性好酸球性肺炎，特発性肺線維症，間質性肺疾患，肺臓炎，肺毒性
白血球減少症（集）	白血球減少症，白血球数減少
リンパ球減少症（集）	リンパ球数減少，リンパ球減少症
ニューロパチー（集）	急性多発ニューロパチー，筋萎縮症，反射消失，自己免疫性ニューロパチー，自律神経機能不全症候群，自律神経ニューロパチー，軸索型ニューロパチー，末梢神経生検異常，灼熱足症候群，灼熱感，振動覚低下，脱髄性多発ニューロパチー，異常感覚，筋電図異常，蟻走感，歩行障害，性器感覚鈍麻，ギラン・バレー症候群，知覚過敏，感覚鈍麻，反射減弱，筋緊張低下，虚血性ニューロパチー，固有感覚の欠如，ミラー・フィッシャー症候群，単神経炎，単ニューロパチー，多発性単ニューロパチー，運動機能障害，多巣性運動ニューロパチー，筋萎縮，筋力低下，脊髄症，神経伝導検査異常，神経変性，神経痛，神経炎，神経筋毒性，ニューロミオパチー，末梢性ニューロパチー，ビタミン B6 欠乏性ニューロパチー，神経毒性，錯感覚，末梢性運動ニューロパチー，末梢神経病変，末梢神経麻痺，末梢神経系機能検査異常，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，腓骨部筋萎縮症，腓骨神経麻痺，横隔神経麻痺，多発ニューロパチー，慢性多発ニューロパチー，特発性進行性多発ニューロパチー，放射線ニューロパチー，感覚運動障害，感覚障害，感覚消失，皮膚灼熱感，温度覚検査値低下，ティネル徴候，中毒性ニューロパチー，尺骨神経炎
好中球減少症（集）	発熱性好中球減少症，好中球減少症，好中球数減少
肺塞栓症（集）	肺動脈血栓症，肺塞栓症，肺血栓症
放射性間質性肺疾患（集）	放射線による肺損傷，放射線胞隔炎，放射線肺線維症，放射線性肺臓炎
腎嚢胞（集）	腎膿瘍，腎嚢胞，腎嚢胞切除，腎嚢胞出血，腎嚢胞感染，腎嚢胞破裂
口内炎（集）	口唇炎，舌炎，舌痛，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口腔内痛，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，口内炎
血小板減少症（集）	血小板数減少，血小板減少症

Table 2-14. 各集積用語に含まれる基本語：A8081001 試験

集積用語	基本語
上気道感染（集）	喉頭炎，鼻咽頭炎，咽頭炎，鼻炎，上気道感染
視覚障害（集）	色視症，複視，光輪視，羞明，光視症，霧視，視力低下，視覚の明るさ，視野欠損，視力障害，硝子体浮遊物

引用: 総括報告書本文 Table 3

Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J v18.1 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	13 (24.5)	10 (18.9)	17 (32.1)	4 (7.5)	9 (17.0)	53 (100)
視覚障害（集）	45 (84.9)	1 (1.9)	0	0	0	46 (86.8)
悪心	26 (49.1)	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	31 (58.5)
浮腫（集）	20 (37.7)	9 (17.0)	0	0	0	29 (54.7)
嘔吐	22 (41.5)	2 (3.8)	3 (5.7)	0	0	27 (50.9)
下痢	21 (39.6)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	24 (45.3)
便秘	19 (35.8)	4 (7.5)	0	0	0	23 (43.4)
浮動性めまい（集）	17 (32.1)	4 (7.5)	0	0	0	21 (39.6)
上気道感染（集）	20 (37.7)	1 (1.9)	0	0	0	21 (39.6)
トランスアミナーゼ増加（集）	10 (18.9)	7 (13.2)	2 (3.8)	0	0	19 (35.8)
疲労	9 (17.0)	8 (15.1)	0	0	0	17 (32.1)
ニューロパチー（集）	15 (28.3)	1 (1.9)	0	0	0	16 (30.2)
呼吸困難（集）	9 (17.0)	3 (5.7)	3 (5.7)	0	0	15 (28.3)
徐脈（集）	13 (24.5)	1 (1.9)	0	0	0	14 (26.4)
発疹	14 (26.4)	0	0	0	0	14 (26.4)
食欲減退	10 (18.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	13 (24.5)
頭痛	8 (15.1)	1 (1.9)	4 (7.5)	0	0	13 (24.5)
腹痛（集）	11 (20.8)	1 (1.9)	0	0	0	12 (22.6)
味覚異常	12 (22.6)	0	0	0	0	12 (22.6)
咳嗽（集）	9 (17.0)	2 (3.8)	0	0	0	11 (20.8)
発熱	9 (17.0)	1 (1.9)	0	0	0	10 (18.9)
疾患進行	0	0	0	0	9 (17.0)	9 (17.0)
低リン酸血症	0	1 (1.9)	8 (15.1)	0	0	9 (17.0)
好中球減少症（集）	4 (7.5)	0	5 (9.4)	0	0	9 (17.0)
関節痛	8 (15.1)	0	0	0	0	8 (15.1)
肺炎	3 (5.7)	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	8 (15.1)
背部痛	6 (11.3)	1 (1.9)	0	0	0	7 (13.2)
肺塞栓症（集）	1 (1.9)	0	0	6 (11.3)	0	7 (13.2)
四肢痛	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
そう痒症	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
血中クレアチニン増加（集）	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
胸痛（集）	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
消化不良	6 (11.3)	0	0	0	0	6 (11.3)
転倒	6 (11.3)	0	0	0	0	6 (11.3)
口内炎（集）	6 (11.3)	0	0	0	0	6 (11.3)
喘鳴	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
貧血（集）	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	0	5 (9.4)
脱水	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	5 (9.4)

Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J v18.1 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
性腺機能低下（集）	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	0	5 (9.4)
低血圧	4 (7.5)	0	0	1 (1.9)	0	5 (9.4)
低酸素症	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	5 (9.4)
耳鳴	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.4)
尿路感染	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.4)
腹部膨満	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
脱毛症	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
無力症	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0	0	4 (7.5)
発声障害	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
不眠症	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
記憶障害	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
筋痙縮	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
鼻漏	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
体重減少	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
体重増加	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
白内障	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
うつ病	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
紅斑	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
高血糖	0	3 (5.7)	0	0	0	3 (5.7)
低アルブミン血症	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
低カルシウム血症	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
インフルエンザ	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	3 (5.7)
白血球減少症（集）	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0	0	3 (5.7)
筋肉痛	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
疼痛	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
失神	0	0	3 (5.7)	0	0	3 (5.7)
ウイルス感染	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
ウイルス性上気道感染	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
硝子体剥離	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
不安	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
気管支炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
気管支痙攣	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
悪寒	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
錯乱状態	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (3.8)
挫傷	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
深部静脈血栓症	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (3.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
嚥下障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
排尿困難	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
湿疹	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
心電図 QT 延長	0	0	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)
放屁	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
帯状疱疹	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
多汗症	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
高カリウム血症	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
低ナトリウム血症	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.8)
関節腫脹	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)

Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J v18.1 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
筋骨格痛	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
頚部痛	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
心嚢液貯留	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)
末梢腫脹	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
腎嚢胞（集）	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
アレルギー性鼻炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
顔面腫脹	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
血小板減少症（集）	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
上気道うっ血	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
尿閉	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
ビタミン D 欠乏	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
副腎機能不全	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
狭心症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
失語症	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
誤嚥	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
喘息	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
心房細動	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
腋窩痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
菌血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
細菌感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血中リン減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血圧上昇	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血中尿素増加	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
体温上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸音異常	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
滑液包炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胆汁うっ滞（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
蜂巣炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
脳出血	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
冷汗	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
結膜出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
造影剤アレルギー	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
抑うつ気分	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
接触性皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
解離	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口内乾燥	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚乾燥	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
構語障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
脳症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
おくび	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
運動不足	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼そう痒症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
顔面非対称	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J v18.1 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
顔面痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
側腹部痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
潮紅	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
真菌感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
消化管穿孔（集）	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
消化管アミロイドーシス	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
歯肉出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
血管腫	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
喀血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
手骨折	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
心拍数増加	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
聴覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
過敏症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
高血圧	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
低カリウム血症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
間質性肺疾患（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
リンパ球減少症（集）	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白血球増加症	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
口唇障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口唇痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
意識消失	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
ウイルス性下気道感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
リンパ節症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
倦怠感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
不規則月経	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
精神状態変化	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
片頭痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
複合アレルギー	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋断裂	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋骨格不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋骨格硬直	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
心筋虚血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
近視	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
神経過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
寝汗	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
夜間頻尿	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼充血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
食道カンジダ症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口腔障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口腔感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
中咽頭カンジダ症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
顎痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚疼痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
嗅覚錯誤	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
骨盤痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J v18.1 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
陰茎出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腹膜炎	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
足底筋膜炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胸水	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腸壁気腫症	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
気胸	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
処置による疼痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
前立腺特異性抗原増加	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
前立腺炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸不全	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
下肢静止不能症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
網膜出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
肋骨骨折	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
ツツガ虫病	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
季節性アレルギー	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
歯の知覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
性機能不全	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
洞性頻脈	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
副鼻腔炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚潰瘍	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
傾眠	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
脊椎すべり症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
ブドウ球菌感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
ストレス	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
頻呼吸	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
温度変化不耐症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
思考異常	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
咽喉刺激感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
血栓性静脈炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
白癬感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
歯痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
弾発指	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
上気道咳症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
尿路障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
第 6 脳神経麻痺	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
腟出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
硝子体変性	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.2.11.ros 例数（%）

BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象，集：集積用語

データは症例報告書の有害事象の頁に記入された内容に基づいた。

有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。

疾患進行は，治験期間中またはクリゾチニブの最終投与後 28 日以内に死亡に至った場合のみ有害事象として記録されるものとした。

Table 2-16. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	25 (47.2)	11 (20.8)	16 (30.2)	0	0	52 (98.1)
視覚障害（集）	44 (83.0)	1 (1.9)	0	0	0	45 (84.9)
悪心	24 (45.3)	2 (3.8)	0	0	0	26 (49.1)
浮腫（集）	18 (34.0)	6 (11.3)	0	0	0	24 (45.3)
下痢	21 (39.6)	1 (1.9)	0	0	0	22 (41.5)
嘔吐	18 (34.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	20 (37.7)
便秘	17 (32.1)	1 (1.9)	0	0	0	18 (34.0)
トランスアミナーゼ増加（集）	11 (20.8)	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	16 (30.2)
徐脈（集）	10 (18.9)	1 (1.9)	0	0	0	11 (20.8)
浮動性めまい（集）	8 (15.1)	2 (3.8)	0	0	0	10 (18.9)
味覚異常	10 (18.9)	0	0	0	0	10 (18.9)
疲労	8 (15.1)	2 (3.8)	0	0	0	10 (18.9)
低リン酸血症	0	1 (1.9)	7 (13.2)	0	0	8 (15.1)
好中球減少症（集）	2 (3.8)	0	5 (9.4)	0	0	7 (13.2)
発疹	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
食欲減退	5 (9.4)	0	1 (1.9)	0	0	6 (11.3)
消化不良	5 (9.4)	0	0	0	0	5 (9.4)
ニューロパチー（集）	5 (9.4)	0	0	0	0	5 (9.4)
腹痛（集）	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
性腺機能低下（集）	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
そう痒症	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
体重増加	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
腹部膨満	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
血中クレアチニン増加（集）	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
白血球減少症（集）	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (3.8)
筋痙縮	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血中リン減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
体温上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
気管支痙攣	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胆汁うっ滞（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸困難（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
抑うつ気分	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
解離	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
心電図 QT 延長	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
おくび	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
放屁	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
消化管アミロイドーシス	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
聴覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
低アルブミン血症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
低カルシウム血症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

Table 2-16. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（基本語および集積用語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 基本語または集積用語	クリゾチニブ(N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
間質性肺疾患（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
関節腫脹	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
リンパ球減少症（集）	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
記憶障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
嗅覚錯誤	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
末梢腫脹	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
腎嚢胞（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
下肢静止不能症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口内炎（集）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
歯の知覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
顔面腫脹	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
温度変化不耐症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
弾発指	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
第 6 脳神経麻痺	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
硝子体剥離	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.3.11.ros 例数（%）
BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準， MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象，集：集積用語
データは症例報告書の有害事象の頁に記入された内容に基づいた。
有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v 3.0 を使用した。
疾患進行は，治験期間中またはクリゾチニブの最終投与後 28 日以内に死亡に至った場合のみ有害事象として記録されるものとした。

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	13 (24.5)	10 (18.9)	17 (32.1)	4 (7.5)	9 (17.0)	53 (100.0)
血液およびリンパ系障害	9 (17.0)	2 (3.8)	6 (11.3)	0	0	17 (32.1)
貧血	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	0	5 (9.4)
白血球増加症	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
白血球減少症	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
リンパ節症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
好中球減少症	3 (5.7)	0	5 (9.4)	0	0	8 (15.1)
血小板減少症	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
心臓障害	11 (20.8)	3 (5.7)	4 (7.5)	1 (1.9)	0	19 (35.8)
狭心症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
心房細動	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
徐脈	8 (15.1)	1 (1.9)	0	0	0	9 (17.0)
心筋虚血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
心嚢液貯留	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	2 (3.8)
洞性徐脈	5 (9.4)	0	0	0	0	5 (9.4)
洞性頻脈	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
失神	0	0	3 (5.7)	0	0	3 (5.7)
耳および迷路障害	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
聴覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
耳鳴	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.4)
内分泌障害	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
副腎機能不全	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
眼障害	44 (83.0)	2 (3.8)	0	0	0	46 (86.8)
白内障	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
結膜出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼そう痒症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
近視	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼充血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
羞明	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
光視症	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
網膜出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
霧視	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
視力障害	43 (81.1)	0	0	0	0	43 (81.1)
硝子体変性	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
硝子体剥離	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
硝子体浮遊物	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	37 (69.8)	6 (11.3)	6 (11.3)	0	0	49 (92.5)
腹部不快感	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
腹部膨満	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
腹痛	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
上腹部痛	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
便秘	19 (35.8)	4 (7.5)	0	0	0	23 (43.4)
下痢	21 (39.6)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	24 (45.3)
口内乾燥	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
消化不良	6 (11.3)	0	0	0	0	6 (11.3)
嚥下障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
おくび	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
放屁	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
消化管アミロイドーシス	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
歯肉出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
舌痛	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
大腸穿孔	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
口唇障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口唇痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
悪心	26 (49.1)	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	31 (58.5)
口腔障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腸壁気腫症	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
歯の知覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口内炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
歯痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
嘔吐	22 (41.5)	2 (3.8)	3 (5.7)	0	0	27 (50.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (34.0)	14 (26.4)	0	0	9 (17.0)	41 (77.4)
無力症	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0	0	4 (7.5)
腋窩痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
カテーテル留置部位紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胸部不快感	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
胸痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
悪寒	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
疾患進行	0	0	0	0	9 (17.0)	9 (17.0)
顔面浮腫	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
顔面痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
疲労	9 (17.0)	8 (15.1)	0	0	0	17 (32.1)
歩行障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
限局性浮腫	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
倦怠感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
粘膜の炎症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
浮腫	5 (9.4)	0	0	0	0	5 (9.4)
末梢性浮腫	17 (32.1)	9 (17.0)	0	0	0	26 (49.1)
疼痛	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
末梢腫脹	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
発熱	9 (17.0)	1 (1.9)	0	0	0	10 (18.9)
温度変化不耐症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
免疫系障害	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
造影剤アレルギー	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
過敏症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
複合アレルギー	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
季節性アレルギー	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	21 (39.6)	10 (18.9)	5 (9.4)	0	0	36 (67.9)
菌血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
細菌感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
気管支炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
蜂巣炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
真菌感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
帯状疱疹	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
インフルエンザ	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	3 (5.7)
ウイルス性下気道感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
鼻咽頭炎	13 (24.5)	0	0	0	0	13 (24.5)
食道カンジダ症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口腔ヘルペス	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口腔感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
中咽頭カンジダ症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腹膜炎	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肺炎	3 (5.7)	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	8 (15.1)
ツツガ虫病	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
副鼻腔炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
ブドウ球菌感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
白癬感染	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
上気道感染	13 (24.5)	1 (1.9)	0	0	0	14 (26.4)
尿路感染	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.4)
ウイルス感染	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
ウイルス性上気道感染	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
傷害，中毒および処置合併症	7 (13.2)	1 (1.9)	0	0	0	8 (15.1)
挫傷	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
転倒	6 (11.3)	0	0	0	0	6 (11.3)
手骨折	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
筋断裂	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
処置による疼痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
肋骨骨折	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	18 (34.0)	11 (20.8)	5 (9.4)	0	0	34 (64.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (9.4)	7 (13.2)	2 (3.8)	0	0	14 (26.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (20.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	14 (26.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
血中リン減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血圧上昇	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血中テストステロン減少	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	0	5 (9.4)
血中尿素増加	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
体温上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸音異常	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
心電図 QT 延長	0	0	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)
心拍数増加	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肝機能検査異常	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
リンパ球数減少	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
好中球数減少	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
前立腺特異性抗原増加	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
体重減少	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
体重増加	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
白血球数減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	10 (18.9)	6 (11.3)	10 (18.9)	0	0	26 (49.1)
食欲減退	10 (18.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	13 (24.5)
脱水	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	5 (9.4)
高血糖	0	3 (5.7)	0	0	0	3 (5.7)

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
高カリウム血症	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
低アルブミン血症	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
低カルシウム血症	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
低カリウム血症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
低ナトリウム血症	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.8)
低リン酸血症	0	1 (1.9)	8 (15.1)	0	0	9 (17.0)
ビタミン D 欠乏	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	29 (54.7)	2 (3.8)	0	0	0	31 (58.5)
関節痛	8 (15.1)	0	0	0	0	8 (15.1)
背部痛	6 (11.3)	1 (1.9)	0	0	0	7 (13.2)
滑液包炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
顔面非対称	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
側腹部痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
関節腫脹	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
筋萎縮	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋痙縮	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
筋力低下	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
筋骨格系胸痛	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
筋骨格不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋骨格痛	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
筋骨格硬直	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋肉痛	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
頚部痛	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
四肢痛	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
顎痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
足底筋膜炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
脊椎すべり症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
弾発指	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
血管腫	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
神経系障害	29 (54.7)	3 (5.7)	7 (13.2)	0	0	39 (73.6)
失語症	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
平衡障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
脳出血	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
浮動性めまい	15 (28.3)	3 (5.7)	0	0	0	18 (34.0)
体位性めまい	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
構語障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
味覚異常	12 (22.6)	0	0	0	0	12 (22.6)
脳症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
頭痛	8 (15.1)	1 (1.9)	4 (7.5)	0	0	13 (24.5)
感覚鈍麻	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
意識消失	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
記憶障害	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
片頭痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
錯感覚	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
嗅覚錯誤	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
失神寸前の状態	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
下肢静止不能症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
傾眠	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
第 6 脳神経麻痺	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
視野欠損	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
精神障害	9 (17.0)	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	13 (24.5)
不安	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
錯乱状態	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (3.8)
抑うつ気分	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
うつ病	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
解離	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
不眠症	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
精神状態変化	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
神経過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
ストレス	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
思考異常	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腎および尿路障害	6 (11.3)	1 (1.9)	0	0	0	7 (13.2)
排尿困難	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
夜間頻尿	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腎嚢胞	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
尿閉	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
尿路障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
不規則月経	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
骨盤痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
陰茎出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
前立腺炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
性機能不全	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腟出血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (37.7)	7 (13.2)	2 (3.8)	7 (13.2)	0	36 (67.9)
誤嚥	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
喘息	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
気管支痙攣	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
咳嗽	8 (15.1)	2 (3.8)	0	0	0	10 (18.9)
発声障害	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
呼吸困難	5 (9.4)	2 (3.8)	3 (5.7)	0	0	10 (18.9)
労作性呼吸困難	6 (11.3)	1 (1.9)	0	0	0	7 (13.2)
喀血	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
低酸素症	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	5 (9.4)
口腔咽頭痛	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
胸水	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
気胸	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
湿性咳嗽	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)

Table 2-17. 因果関係を問わない有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
肺塞栓症	1 (1.9)	0	0	6 (11.3)	0	7 (13.2)
呼吸不全	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
アレルギー性鼻炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
鼻漏	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
頻呼吸	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
咽喉刺激感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
上気道うっ血	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
上気道咳症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
喘鳴	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
皮膚および皮下組織障害	23 (43.4)	3 (5.7)	0	0	0	26 (49.1)
脱毛症	3 (5.7)	1 (1.9)	0	0	0	4 (7.5)
冷汗	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
接触性皮膚炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚乾燥	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
湿疹	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
紅斑	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
多汗症	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
寝汗	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚疼痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
そう痒症	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
発疹	14 (26.4)	0	0	0	0	14 (26.4)
皮膚潰瘍	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
顔面腫脹	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
社会環境	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
運動不足	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
血管障害	6 (11.3)	3 (5.7)	0	1 (1.9)	0	10 (18.9)
深部静脈血栓症	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (3.8)
潮紅	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
高血圧	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
低血圧	4 (7.5)	0	0	1 (1.9)	0	5 (9.4)
血栓性静脈炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.2.9.1.ros　例数（%）

BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。

疾患進行は，治験期間中またはクリゾチニブの最終投与後 28 日以内に死亡に至った場合のみ有害事象として記録されるものとした。

Table 2-18. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
有害事象発現例数	25 (47.2)	11 (20.8)	16 (30.2)	0	0	52 (98.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	0	5 (9.4)	0	0	6 (11.3)
白血球減少症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
好中球減少症	1 (1.9)	0	5 (9.4)	0	0	6 (11.3)
心臓障害	10 (18.9)	1 (1.9)	0	0	0	11 (20.8)
徐脈	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	0	6 (11.3)
洞性徐脈	5 (9.4)	0	0	0	0	5 (9.4)
耳および迷路障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
聴覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
眼障害	44 (83.0)	1 (1.9)	0	0	0	45 (84.9)
光視症	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
霧視	4 (7.5)	1 (1.9)	0	0	0	5 (9.4)
視力障害	43 (81.1)	0	0	0	0	43 (81.1)
硝子体剥離	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
硝子体浮遊物	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
胃腸障害	38 (71.7)	5 (9.4)	1 (1.9)	0	0	44 (83.0)
腹部不快感	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
腹部膨満	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
上腹部痛	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
便秘	17 (32.1)	1 (1.9)	0	0	0	18 (34.0)
下痢	21 (39.6)	1 (1.9)	0	0	0	22 (41.5)
消化不良	5 (9.4)	0	0	0	0	5 (9.4)
おくび	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
放屁	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
消化管アミロイドーシス	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
悪心	24 (45.3)	2 (3.8)	0	0	0	26 (49.1)
歯の知覚過敏	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
口内炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
嘔吐	18 (34.0)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	20 (37.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (37.7)	8 (15.1)	0	0	0	28 (52.8)
不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
顔面浮腫	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
疲労	8 (15.1)	2 (3.8)	0	0	0	10 (18.9)
限局性浮腫	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
浮腫	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
末梢性浮腫	16 (30.2)	6 (11.3)	0	0	0	22 (41.5)
末梢腫脹	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
温度変化不耐症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
臨床検査	13 (24.5)	7 (13.2)	3 (5.7)	0	0	23 (43.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (9.4)	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0	10 (18.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (22.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	14 (26.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)

Table 2-18. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
血中ビリルビン増加	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
血中クレアチニン増加	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)
血中リン減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
血中テストステロン減少	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	0	3 (5.7)
体温上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
心電図 QT 延長	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
肝機能検査異常	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
リンパ球数減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
好中球数減少	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
体重増加	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
白血球数減少	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	4 (7.5)	1 (1.9)	8 (15.1)	0	0	13 (24.5)
食欲減退	5 (9.4)	0	1 (1.9)	0	0	6 (11.3)
低アルブミン血症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
低カルシウム血症	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
低リン酸血症	0	1 (1.9)	7 (13.2)	0	0	8 (15.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.5)	0	0	0	0	4 (7.5)
関節腫脹	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
筋痙縮	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
弾発指	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
神経系障害	21 (39.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	23 (43.4)
浮動性めまい	7 (13.2)	2 (3.8)	0	0	0	9 (17.0)
体位性めまい	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
味覚異常	10 (18.9)	0	0	0	0	10 (18.9)
感覚鈍麻	2 (3.8)	0	0	0	0	2 (3.8)
記憶障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
錯感覚	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
嗅覚錯誤	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
下肢静止不能症候群	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
第 6 脳神経麻痺	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)
精神障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
抑うつ気分	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
解離	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腎および尿路障害	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
腎嚢胞	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
気管支痙攣	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
呼吸困難	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
肺臓炎	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (17.0)	1 (1.9)	0	0	0	10 (18.9)

Table 2-18. 治験薬と関連がある有害事象発現状況（器官別大分類および基本語）：A8081001 試験 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（SA 集団）

MedDRA/J (v18.1) 器官別大分類 基本語	クリゾチニブ (N=53)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.9)
紅斑	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)
そう痒症	3 (5.7)	0	0	0	0	3 (5.7)
発疹	7 (13.2)	0	0	0	0	7 (13.2)
顔面腫脹	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.9)

引用：総括報告書本文 Table 14.3.1.3.9.1.ros 例数（%）

CTCAE：有害事象共通用語規準， MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NSCLC：非小細胞肺癌，SA：安全性解析対象

有害事象のコーディングには MedDRA v17.1，重症度の評価には CTCAE v3.0 を使用した。

疾患進行は，治験期間中またはクリゾチニブの最終投与後 28 日以内に死亡に至った場合のみ有害事象として記録されるものとした。