

再審査報告書

令和7年7月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	アレセンサカプセル 150 mg
有効成分名	アレクチニブ塩酸塩
申請者名	中外製薬株式会社
承認の 効能・効果	① <u>ALK*¹融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> ② <u>再発又は難治性のALK融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫</u> ③ <u>ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</u>
承認の 用法・用量	① <u>通常、成人にはアレクチニブとして1回300 mgを1日2回経口投与する。</u> ② <u>通常、アレクチニブとして1回300 mgを1日2回経口投与する。ただし、体重35 kg未満の場合の1回投与量は150 mgとする。</u> ③ <u>通常、成人にはアレクチニブとして1回600 mgを1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
承認年月日	① <u>a.平成26年7月4日(アレセンサカプセル20 mg及び同カプセル40 mg*²)</u> ① <u>b.平成27年9月2日(一部変更承認：アレセンサカプセル150 mgの承認)</u> ② 令和2年2月21日(効能・効果、用法・用量に係る一部変更承認) ③ 令和6年8月28日(効能・効果、用法・用量に係る一部変更承認)
再審査期間	① a. <u>10年</u> ① b. <u>① a.の残余期間(平成27年9月2日～令和6年7月3日)</u> ② 10年 ③ 10年
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。* ³
備考	*1：Anaplastic Lymphoma Kinase(未分化リンパ腫キナーゼ) *2：アレセンサカプセル20 mg及び同カプセル40 mgについては、平成30年3月31日に販売が終了し、平成30年4月25日付で承認整理届が提出されている。 *3：②と③の一部変更承認時に承認条件として付された(令和2年2月21日、令和6年8月28日)。なお、初回承認時に付された承認条件(「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」及び「本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。」)については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省 医薬・生活衛生局(現医薬局)医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている(平成30年12月17日付け事務連絡)。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ-1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アレセンサカプセル 150mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の平成 27 年 5 月に重要な不足情報から「CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用」、平成 30 年 8 月に「肝機能障害患者での使用」が削除され、平成 30 年 12 月に有効性に関する検討事項から「使用実態下における有効性の検討」が削除された。また、今回の再審査対象の効能・効果に係る再審査期間終了後の令和 6 年 8 月に、ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法の承認に伴い、重要な特定されたリスクとして「腎機能障害」及び重要な潜在的リスクとして「溶血性貧血」が新たに設定された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>間質性肺疾患</u> ・<u>肝機能障害</u> ・<u>好中球減少及び白血球減少</u> ・<u>腎機能障害</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>徐脈</u> ・<u>QT 間隔延長</u> ・<u>視覚障害</u> ・<u>消化管穿孔</u> ・<u>血栓塞栓症</u> ・<u>溶血性貧血</u> 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと本剤の有効性の比較</u> 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要*

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・<u>ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査</u> ・再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象とした特定使用成績調査 ・<u>ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802*の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第Ⅲ相試験より継続する製造販売後臨床試験</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査</u> ・<u>ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第Ⅲ相試験より継続する製造販売後臨床試験</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫）</u> ・<u>患者向け資材（患者ハンドブックの作成と提供）（ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫）</u> ・<u>WEB サイトによる情報提供</u> ・<u>医薬品の使用条件の設定</u> ・<u>過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策</u>

下線部：今回の再審査対象

*：患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施した製造販売後臨床試験については、通知に基づき医薬品リスク管理計画書から削除したため、本表には記載していない。

**：CH5424802 は本剤の臨床試験時の名称。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 未知の副作用の検出 ・ 間質性肺疾患、肝機能障害をはじめとする副作用発現率の把握 ・ 副作用発現に影響を与える要因の探索 ・ 有効性に関する情報
安全性検討事項	「間質性肺疾患」、「肝機能障害」、「好中球減少及び白血球減少」、「徐脈」、「QT 間隔延長」、「視覚障害」、「消化管穿孔」、「血栓塞栓症」、「肝機能障害患者での使用」
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性の検討
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	登録対象症例：登録期間中に本剤を使用予定のすべての患者 調査票回収対象症例：登録対象症例のうち、本剤を使用したすべての患者（当該調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象とし、レトロスペクティブに症例登録を可能とすることで、本剤を投与した患者をすべて本調査へ組み込むこととする。）。
実施期間	調査期間：平成 26 年 9 月～平成 29 年 5 月 登録期間：平成 26 年 9 月～平成 27 年 6 月
目標症例数	調査票回収症例数として 1,000 例
観察期間	1 症例あたりの観察期間：（分冊 1）投与開始後 6 カ月間、（分冊 2）投与開始後 18 カ月間、本剤投与中止症例は中止時点まで
実施施設数	609 施設
収集症例数	1,229 例
安全性解析対象症例数	1,221 例
有効性解析対象症例数	1,194 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験*の概要

ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性及び安全性を比較する非盲検ランダム化第Ⅲ相試験（JO28928 試験）より継続する製造販売後臨床試験	
目的	主要目的： CH5424802 単独療法とクリゾチニブ単独療法の無増悪生存期間（以下、「PFS」）を比較する。 副次目的： 以下の各項目について CH5424802 単独療法とクリゾチニブ単独療法を比較する。全生存期間（以下、「OS」）、奏効率、奏効期間、奏効までの期間、脳転移病変を有する患者の脳転移病変増悪までの期間、脳転移病変を有しない患者の脳転移発現までの期間、HRQOL（EORTC QOL-C30、QOL-LC13）、安全性プロファイル また、血漿中 CH5424802 及びその主代謝物である CH5468924 の薬物濃度を評価する。 探索的目的： 腫瘍検体を用いて ALK 遺伝子変異等の有効性に関するバイオマーカーを検討する。
安全性検討事項	「間質性肺疾患」、「肝機能障害」、「好中球減少及び白血球減少」、「徐脈」、「QT 間隔延長」、「視覚障害」、「消化管穿孔」、「血栓塞栓症」
有効性に関する検討事項	ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌を対象としたクリゾチニブと CH5424802 の有効性の比較
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同非盲検ランダム化比較試験
対象患者	ALK 融合遺伝子陽性進行・再発非小細胞肺癌患者
実施期間	・ 試験期間：平成 26 年 7 月（初回承認日）～平成 30 年 6 月（PFS の最終カットオフ時点） ・ 各被験者の 5 年追跡調査完了日：令和 2 年 9 月
用法・用量	・ CH5424802 群：1 回 300 mg を 1 日 2 回（朝・夕を目安）経口投与する。

	<p>・対照薬群：クリゾチニブとして1回250 mgを1日2回（朝・夕を目安）経口投与する。</p>
観察期間	<p>製造販売後臨床試験においては、JO28928試験と同様に下記の治験期間、後観察、追跡調査の期間に基づいて観察期間とした。</p> <p>治験期間：各被験者の治験期間は、本治験参加のための同意取得日から最終観察日（治験薬最終投与後28日目、投与中止時検査終了時又は後観察終了時のうち最も遅い時点）、若しくは平成30年6月30日までのいずれか早い時期までとする。治験期間中にやむを得ず後治療が施行された場合、転院等の理由により経過観察が困難になった場合、及び被験者から経過観察について中止の申し出があった場合は、該当日前日を治験終了日とする。クリゾチニブ群で治験中止基準(1)^{※1}に該当した後、本治験実施計画書においてCH5424802の提供を受ける場合は、CH5424802の最終投与後28日目までを治験期間とする。なお、投与中止基準(5)^{※2}に該当し市販薬へ切り替える場合は、平成30年6月中に実施する投与中止時検査終了時を治験期間終了日とする。</p> <p>後観察：投与中止基準に該当した被験者は、治験中止基準に該当する、若しくは平成30年6月30日までのいずれか早い時期まで、病勢進行の確認を目的として後観察を行う。後観察期間中も、「腫瘍病変の評価・観察」のスケジュールに従い、病勢進行が認められるまで病変評価と腫瘍マーカー判定を実施する。なお、投与中止基準(5)^{※2}に該当し市販薬へ切り替える場合は、平成30年6月中に実施する投与中止時検査終了時までとする。</p> <p>追跡調査：治験中止基準若しくは投与中止基準(5)^{※2}に該当した被験者は、本人の死亡が確認されるまで又は治験期間が終了するまで、追跡調査（生存及び非小細胞肺癌に対する後治療の有無等の確認）を実施する。</p> <p>※1：RECISTに基づく病変の評価により病勢の進行が確認された場合。ただし、治験責任医師により治験薬の継続が臨床的有用であると判断された場合に限り、継続可とする。</p> <p>※2：平成30年6月30日時点で投与継続中の場合（平成30年6月中の投与サイクルをもって、治験薬投与を終了し、以降は実診療下での治療に移行する）</p>
予定症例数	設定なし（JO28928試験全体として200例（各群100例））
評価項目	<p>(1) 主要評価項目 PFS（独立判定機関評価）</p> <p>(2) 副次評価項目 1) 有効性：OS、奏効率、奏効期間、奏効までの期間、脳転移病変を有する患者の脳転移病変増悪までの期間、脳転移病変を有しない患者の脳転移発現までの期間、EORTC QLQC30及びQLQ-LC13に基づくQOLスコア 2) 安全性 3) 薬物動態：血漿中CH5424802濃度及び血漿中CH5468924濃度</p> <p>(3) 探索的評価項目 ALKの遺伝子変異等、有効性に関するバイオマーカー</p>
投与症例数	51例
安全性解析対象症例数	51例
有効性解析対象症例数	ITTの原則に基づく解析対象集団：51例
備考	*本試験は、アレセンサカプセル20 mg及び同カプセル40 mg（平成30年3月31日販売終了）の承認年月日（平成26年7月4日）から製造販売後臨床試験に切り替えて実施しており、日本人に限定した解析・評価は行われていない。なお、承認日以降は、本表中の「CH5424802」を「本剤」、「治験薬」を「市販薬」、「治験」を「製造販売後臨床試験」とそれぞれ読み替えることとする。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表5～表9に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表5 「医療従事者向け資材の作成と提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
--

目的	本剤の適正な使用を医療従事者に周知するため、投与患者の選択、投与方法、投与開始時及び投与期間中に注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について記載した資料を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化するため。
安全性検討事項	「間質性肺疾患」、「肝機能障害」、「好中球減少及び白血球減少」、「徐脈」、「QT 間隔延長」、「視覚障害」、「消化管穿孔」、「血栓塞栓症」、「肝機能障害患者での使用」
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に資料を提供・説明し、活用を依頼した。 ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）ホームページに掲載した。 ・企業ホームページに掲載した。
実施期間	医薬品リスク管理計画提出日（平成 26 年 7 月 24 日）から本剤の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の再審査申請資料の評価結果をもって、医薬品リスク管理計画書を改訂するまで。
備考	

表 6 「患者向け資料の作成と提供」の概要

患者向け資料（患者ハンドブック）の作成と提供（ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）	
目的	患者やその家族が本剤による治療を正しく理解し、副作用の早期発見、早期受診を促すため。
安全性検討事項	「間質性肺疾患」、「肝機能障害」、「好中球減少及び白血球減少」、「消化管穿孔」、「血栓塞栓症」、「肝機能障害患者での使用」
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に資料を提供・説明し、活用を依頼した。 ・機構ホームページに掲載した。 ・企業ホームページに掲載した。
実施期間	医薬品リスク管理計画提出日（平成 26 年 7 月 24 日）から本剤の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の再審査申請資料の評価結果をもって、医薬品リスク管理計画書を改訂するまで。
備考	

表 7 「WEB サイトによる情報提供」の概要

WEB サイトによる情報提供	
目的	WEB サイトを通じ、医療従事者に本剤の副作用発現状況について最新の情報を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化するため。
安全性検討事項	「間質性肺疾患」、「肝機能障害」、「好中球減少及び白血球減少」、「徐脈」、「QT 間隔延長」、「視覚障害」、「消化管穿孔」、「血栓塞栓症」
具体的な方法	企業ホームページ上にて、副作用発現状況（副作用件数表、重篤な副作用発現症例リスト）を公表し、販売開始後 6 カ月間は 2 週に 1 回、それ以降は原則として 4 週に 1 回更新した。ただし、副作用の報告頻度等を勘案し、更新頻度については必要に応じて検討した。
実施期間	医薬品リスク管理計画提出日（平成 26 年 7 月 24 日）から平成 30 年 12 月 17 日
備考	

表 8 「医薬品の使用条件の設定」の概要

医薬品の使用条件の設定	
目的	緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう設定し、製造販売後における安全性を確保するため。
安全性検討事項	「間質性肺疾患」、「肝機能障害」、「好中球減少及び白血球減少」、「徐脈」、「QT 間隔延長」、「視覚障害」、「消化管穿孔」、「血栓塞栓症」
具体的な方法	<p>1) 施設要件</p> <p>本剤納入時に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医師要件を満たす医師が在籍する施設 ・24 時間患者から連絡を受け、自施設又は提携施設にて状況に応じて入院治療するなどの緊急対応が可能な施設 ・自施設又は提携施設にて胸部 CT 検査等の実施が可能な施設 ・本剤治療中に間質性肺疾患が発現した場合に適切な処置が可能な施設 ・中外製薬が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設

	<p>2) 医師要件 本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肺癌化学療法に十分な経験があり、肺癌関連学会（日本臨床腫瘍学会、日本肺癌学会又は日本呼吸器学会等）に所属している。 ・医療情報担当者の定期的な訪問が可能である。 ・投与対象患者の慎重な選定等、中外製薬が依頼する本剤の安全対策に協力が可能である。 <p>3) 医療従事者への事前説明 納入前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策説明を実施し、必要な資材を提供した。</p> <p>【説明資料】適正使用ガイド、患者向け資材、アレセンサ緊急時連絡カード、添付文書</p> <p>また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、本剤を服用している間に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう緊急時連絡カードに記載して、緊急連絡先等を案内すること及び初回以降も処方時に緊急時連絡カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認することを依頼した。</p> <p>4) 薬局への協力依頼 本剤は経口剤であり、病院薬局だけではなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されるため、病院薬局だけでなく、本剤の調剤を予定している調剤薬局に対しても納入前に製品説明及び安全対策説明を実施し、必要な資材を提供した。</p> <p>【説明資料】適正使用ガイド、患者向け資材、アレセンサ緊急時連絡カード、添付文書</p> <p>また、患者向け資材を使用し、以下の協力を依頼した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の特性及び危険性に関して説明を行い、患者又はその家族が本剤の危険性について理解しているか調剤時毎に確認すること。 ・初回調剤時及び初回以降 処方医・処方施設に変更があった際、患者が新たな緊急時連絡カード及び新たな緊急時連絡先を把握しているか確認し、把握していない場合には、確認するよう指導し、原則として新たな緊急連絡先を把握した後、薬剤を交付すること。なお、この場合は、処方医師情報を中外製薬に報告すること。また、初回以降も緊急時連絡カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認すること。 <p>5) 流通管理 卸の協力を得て、流通管理を行った。以下の条件を満たしている施設・薬局への納品可能とした。なお、2回目以降の納品は制限しなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・施設及び医師要件が確認されている。 ・事前説明（製品説明及び安全対策説明）がなされている。 <p>6) 投与対象患者の慎重な選定 本剤は承認時までの使用経験が少なく情報が限られていることから、適正使用の推進と安全確保の観点より、製造販売後において、原則として初回処方前に、担当医師に症例を登録して頂くことで、患者の適格性を確認した。また、慎重投与の設定を踏まえ、注意喚起を行った。</p>
実施期間	医薬品リスク管理計画提出日（平成26年7月24日）から平成30年12月17日
備考	

表9 「過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策」の概要

過量投与・投与量不足の防止を目的とした対策	
目的	アレセンサカプセル 20 mg 及び 40 mg について、カプセルサイズは同じであるが異なる2製剤を組み合わせて服用することから、カプセルの取り違いにより生じる過量投与・投与量不足を防止すること。
安全性検討事項	—
具体的な方法	<p>【表示、容器・包装の工夫】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カプセルは含量ごとに色を変え、更にカプセル識別コードの一部である含量表示（「20 mg」「40 mg」）を大きく印字することにより、識別性の向上を図り、調剤時の過誤や患者自身の取り違いの防止を促す。

	<ul style="list-style-type: none"> 容器（本体及び蓋）に含量を明記し、また、含量ごとに容器の大きさと容器（本体及び蓋）に貼付するラベルの色を変えることにより、識別性の向上を図り、調剤時の過誤や患者自身の取り違いの防止を促す。 1包装単位を1週間分の処方時に必要なカプセル数（40 mg カプセル：98 カプセル、20 mg カプセル：14 カプセル）とすることにより、処方時の指示ミスや調剤時の取り違い防止を促す。 <p>【20 mg 及び 40 mg カプセル製剤におけるカプセルの取り違いにより生じる過量投与・投与量不足の防止を目的とした資材の作成と提供】</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 納入時に提供、説明し、処方時・調剤時における過誤防止の徹底や服用ごとに1回の服用量を確認するよう患者への指導を依頼した。 患者向け資材の作成と提供 納入時に服用時の注意事項を記載した資材を提供、説明し、資材の活用を依頼した。
実施期間	医薬品リスク管理計画提出日（平成 26 年 7 月 24 日）から平成 30 年 8 月 21 日
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、それぞれ表 10 及び表 11 のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、使用成績調査において、肝機能障害を有する患者 123 例での副作用発現割合は 55.3%（68/123 例）であり、肝機能障害を有していない患者での副作用発現割合 53.3%（585/1,097 例）と同程度であった。肝機能障害を有する患者で発現した主な副作用は、好中球減少 6 件、貧血及び間質性肺炎各 3 件等であり、肝機能障害を有する患者で特有の傾向は認められなかった。

表 10 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,221	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
間質性肺炎患 ^{※1}	46 (3.8)	1 (0.1)
肝機能障害 ^{※2}	4 (0.3)	239 (19.6)
好中球減少及び白血球減少 ^{※3}	5 (0.4)	90 (7.4)
重要な潜在的リスク	—	—
徐脈 ^{※4}	4 (0.3)	4 (0.3)
QT 間隔延長 ^{※5}	0	3 (0.2)
視覚障害 ^{※6}	0	9 (0.7)
消化管穿孔 ^{※7}	3 (0.2)	0
血栓塞栓症 ^{※8}	6 (0.5)	2 (0.2)

MedDRA/J version (20.0)

※1：MedDRA SMQ 間質性肺炎患（狭域）に包含される PT

※2：MedDRA SMQ 薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ（狭域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）、肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）に包含される PT

※3：MedDRA SMQ 造血障害による白血球減少症（狭域）に包含される PT、及びリンパ球百分率減少

※4：MedDRA SMQ 洞結節機能障害（狭域）、伝導障害（狭域）、非特異的徐脈性不整脈用語（狭域）に包含される PT

- ※5：MedDRA SMQ トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）に包含される PT
 ※6：MedDRA HLT 神経性視覚障害 NEC、視覚障害 NEC
 ※7：MedDRA SMQ 消化管の穿孔（狭域）に包含される PT
 ※8：MedDRA SMQ 動脈の塞栓および血栓（狭域）、静脈の塞栓および血栓（狭域）に包含される PT
 SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

表 11 製造販売後臨床試験における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	本剤群		クリゾチニブ群	
	103		104	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—	—	—
間質性肺疾患※1	7 (6.8)	3 (2.9)	5 (4.8)	3 (2.9)
肝機能障害※2	0	22 (21.4)	6 (5.8)	42 (40.4)
好中球減少及び白血球減少※3	0	12 (11.7)	1 (1.0)	25 (24.0)
重要な潜在的リスク	—	—	—	—
徐脈※4	2 (1.9)	11 (10.7)	3 (2.9)	23 (22.1)
QT 間隔延長※5	2 (1.9)	5 (4.9)	2 (1.9)	14 (13.5)
視覚障害※6	0	5 (4.9)	0	78 (75.0)
消化管穿孔※7	0	0	0	0
血栓塞栓症※8	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0

MedDRA/J version (16.1)

- ※1：MedDRA SMQ 間質性肺疾患（広域）に含まれる PT
 ※2：MedDRA SMQ 薬剤に関連する肝障害（広域）に含まれる PT
 ※3：MedDRA SMQ 造血障害による血球減少症（広域）に含まれる PT
 ※4：MedDRA SMQ 不整脈（広域）に含まれる PT
 ※5：MedDRA SMQ トルサード ド ポアント/QT 延長（広域）に含まれる PT
 ※6：MedDRA SOC 眼障害に含まれる PT
 ※7：MedDRA SMQ 消化管の穿孔（広域）に含まれる PT
 ※8：MedDRA SMQ 塞栓および血栓（広域）に含まれる PT

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 254 例 277 件、予測できない重篤な副作用は 437 例 537 件、予測できない非重篤な副作用は 526 例 704 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用は表 12 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	899	1,241	437	537	526	704
感染症および寄生虫症	56	62	40	44	17	18
肺炎	22	24	22	24	0	0
血液およびリンパ系障害	55	57	45	46	11	11
貧血	21	21	21	21	0	0
神経系障害	47	51	14	16	33	35
浮動性めまい	17	17	0	0	17	17

呼吸器、胸郭および縦隔障害	123	133	59	62	65	71
呼吸困難	17	17	5	5	12	12
肺障害	26	26	19	19	7	7
胸水	17	18	4	4	13	14
肺毒性	12	12	9	9	3	3
胃腸障害	102	114	40	44	64	70
嚥下障害	16	17	0	0	16	17
皮膚および皮下組織障害	133	150	54	57	83	93
脱毛症	11	11	0	0	11	11
蕁麻疹	14	14	14	14	0	0
多形紅斑	13	13	11	11	2	2
発疹	18	18	18	18	0	0
皮膚障害	15	15	2	2	13	13
蕁麻疹	12	12	0	0	12	12
腎および尿路障害	61	64	41	42	21	22
腎機能障害	34	34	34	34	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	77	83	32	34	47	49
死亡	12	12	12	12	0	0
臨床検査	137	154	32	35	107	119
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	13	13	13	0	0
心電図 QT 延長	9	12	1	1	9	11
体重増加	17	17	0	0	17	17
赤血球形態異常	13	13	0	0	13	13
外科および内科処置	30	30	26	26	4	4
外科手術	13	13	13	13	0	0

MedDRA/J version (27.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本調査での有効性については、Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS 及び生存率を指標として評価した。

OS：調査票の転帰情報に記載された死亡又は有害事象の転帰が死亡の症例をイベント、それ以外の症例を打ち切りと定義した。本剤初回投与開始日から死亡日又は転帰が死亡の有害事象の転帰日のうち最も早い日付、打ち切り症例は本剤初回投与開始日から生存確認日、最終生存確認日又は本剤最終投与終了日のうち最も遅い日付を OS とした。また、イベント又は打ち切り状況が不明な症例及び観察期間が不明な症例は解析対象から除外した(OS の解析対象症例は 1,191 例)。

イベント数(死亡症例)は 247 例であった。累積生存率 [95%信頼区間、以下同様] は、6 カ月 89.0% [87.0, 90.7]、12 カ月 82.4% [80.0, 84.6]、18 カ月 76.2% [73.5, 78.7] であった。また、18 カ月観察期間での Kaplan-Meier 法による OS の中央値(50%推定値)は測定不能であった。

生存率：最終転帰が不明な症例及び観察期間が不明な症例を除く解析対象症例 1,191 例において、1 年(12 カ月)生存率は 82.4%、1 年半(18 カ月)生存率は 76.2%であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景や観察期間が異なるため厳密な比較には限界があるが、承認時までの臨床試験(国内第 I/II 相試験: AF-001JP 試験)の 300 mg 1 日 2 回投与症例 46 例にお

ける1年生存率は93%であり、本調査と明らかな違いはなかった。

5.2. 製造販売後臨床試験

主要評価項目である独立判定機関評価に基づくPFSについて、データカットオフ時点（平成30年6月30日）におけるPFSの中央値[95%信頼区間、以下同様]は、クリゾチニブ群で10.2カ月[8.3, 12.0]、本剤群で34.1カ月[22.1, 推定不能]であった。

また、最後の被験者の5年生存フォローアップ調査が完了した時点（令和2年9月23日）において、イベント（死亡）はクリゾチニブ群で41例（39.4%）、本剤群で42例（40.8%）報告され、Kaplan-Meier曲線より推定されるOSは両群とも中央値に到達していなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は21件、研究報告は2件あった。それらの概要を表13に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 国内外の臨床試験結果を基にCore RMPが作成され、重要な特定されたリスクに「間質性肺疾患/肺臓炎」、「ビリルビン及び肝トランスアミナーゼ増加」、「光線過敏症」及び「徐脈」が、重要な潜在的リスクに「胚胎児毒性」が、重要な不足情報に「長期毒性」、「妊婦及び授乳婦への使用」及び「中等度から重度の肝機能障害患者への使用」が記載されたとの情報（平成27年7月） ② 海外第I/II相試験を基にCore Data Sheet（以下、「CDS」）が作成されたとの情報（平成27年7月） ③ CDSの改訂情報（「重度の筋肉痛及びクレアチンホスホキナーゼ増加」、「溶血性貧血」、「重度の肝機能障害患者への用量調節」等に関する内容の追記）（6件） ④ 米国添付文書（以下、「US-PI」）の初版が発行されたとの情報（平成27年12月） ⑤ US-PIの改訂情報（「溶血性貧血」、「重度の肝機能障害患者への用量調節」、「腎機能障害が発現したときの休薬・中止」等の内容の追記）（4件）* ⑥ 欧州添付文書（以下、「EU SPC」）の初版が発行されたとの情報（平成29年2月） ⑦ EU SPCの改訂情報（「重度の肝機能障害患者への用量調節」、「消化管穿孔」、「溶血性貧血」等に関する内容の追記）（5件）* ⑧ スイス、シンガポール及びニュージーランドにおける「溶血性貧血」に関する医療従事者向けレターの発出（令和4年2月） ⑨ カナダ添付文書の改訂情報（「溶血性貧血」、「重度の肝機能障害患者への用量調節」及び「腎機能障害が発現したときの休薬・中止」等の内容の追記）（3件）* ⑩ 台湾添付文書の改訂情報（「溶血性貧血」、「間質性肺疾患」に関する内容、「重度の肝機能障害患者への用量調節」等の内容の追記）（4件）*
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① CYP3A4阻害剤を併用した際、本剤のAUC及びC_{max}の増加、並びにT_{1/2}の延長が認められたとの研究報告（平成27年1月） ② JADER**を用いたデータベース研究の結果、低分子チロシンキナーゼ阻害薬10剤（本剤含む）において、心不全リスクのシグナルが検出されたとの研究報告（令和元年8月）
備考	<ul style="list-style-type: none"> *：重複あり **：Japan Adverse Drug Event Report Database（医薬品副作用情報データベース）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上