



福岡県医発第170号(地)

平成24年 4月13日

各医師会長殿

福岡県医師会
会長 松田 峻一良
(公印省略)

クリゾチニブ製剤の使用にあたっての留意事項について

標記の件につきまして、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より、福岡県保健医療介護部薬務課を通じて別紙のとおり周知方依頼がありました。

クリゾチニブ製剤の使用(販売名:ザーコリカプセル 200 mg及び同カプセル 250 mg)(以下「本剤」という。)については、平成24年3月30日に「ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能効果として承認されたところです。本剤については、致死的な間質性肺疾患や肝不全など、重篤な副作用が報告されていること等から、今般、その使用にあたっては特に下記事項について留意するよう求められています。

つきましては、貴会におかれましても本件に関してご了解いただきますとともに、下記事項についてご留意いただきますよう貴会会員への周知方につきご高配賜りますようお願い申し上げます。

記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【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。

2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 本剤の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 本剤の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

【効能又は効果】

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(効能又は効果に関連する使用上の注意)

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

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

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用 \ グレード 注1)	1	2	3	4
血液系 注2)	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1日2回から投与を再開する。 注3)
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬するか。回復後は200 mg 1日2回から投与を再開する。 注4)	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇 注5)	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			
QT 間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1日2回から投与を再開する。 注4)	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード3又は4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記の警告1の説明と同意に関する事項や注意事項等を記載した文書（以下「ザーコリカプセル治療確認シート」という。）を交付すること。
- (2) 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

3. 薬局における処方せん等確認の徹底等

- (1) 本剤は薬事法第49条第1項に基づく処方せん医薬品に指定されているものであり、本剤の調剤にあたっては、処方せんの確認を徹底すること。
- (2) 薬局における本剤の調剤にあたっては、「ザーコリカプセル治療確認シート」を患者が所持していることを確認すること。
- (3) 「ザーコリカプセル治療確認シート」を持参しなかった患者については、本剤の有効性及び危険性等について説明を行うとともに、本剤を処方した医療機関名及び医師名を、製造販売業者に連絡すること。

24薬第28号
平成24年4月4日

福岡県医師会会長 殿

福岡県保健医療介護部薬務課長
(監視係)

クリゾチニブ製剤の使用にあたっての留意事項について（通知）

クリゾチニブ製剤（販売名：ザーコリカプセル 200mg 及び同カプセル 250mg）（以下「本剤」という。）については、平成24年3月30日に「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能効果として承認されたところです。本剤については、致死的な間質性肺疾患や肝不全など、重篤な副作用が報告されていること等から、今般、その使用に当たっての留意事項について、別添のとおり平成24年3月30日付薬食審査発0330第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知がありましたので、御了知の上、貴会会員に対して周知をお願いします。





薬食審査発 0330 第 1 号
平成 24 年 3 月 30 日

各 〔 都道府県
保健所設置市
特別区 〕 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



クリゾチニブ製剤の使用にあたっての留意事項について

クリゾチニブ製剤（販売名：ザーコリカプセル 200mg 及び同カプセル 250mg）（以下「本剤」という。）については、本日、「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能効果として承認したところですが、本剤については、致死的な間質性肺疾患や肝不全など、重篤な副作用が報告されていること等から、その使用にあたっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対して周知をお願いします。

記

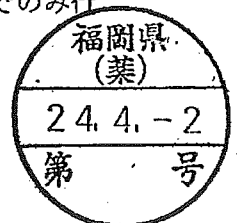
1. 本剤の適正使用について

（1）本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行



われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 本剤の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、別添の添付文書を参照されたいこと。

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 本剤の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

【効能又は効果】

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(効能又は効果に関連する使用上の注意)

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

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

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。

副作用 \ グレード ^{注1)}	1	2	3	4
血液系 ^{注2)}	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。 ^{注3)}	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注3)}
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は 200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注4)}	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST 上昇 ^{注5)}	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			
QT 間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は 200mg 1日2回から投与を再開する。 ^{注4)}	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。

注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード3又は4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

(1) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記の警告1の説明と同意に関する事項や注意事項等を記載した文書（以下「ザーコリカプセル治療確認シート」という。）を交付すること。

(2) 本剤については、承認取得者である製造販売業者に対し、「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」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

3. 薬局における処方せん等確認の徹底等

(1) 本剤は、薬事法第49条第1項に基づく処方せん医薬品に指定されているものであり、本剤の調剤にあたっては、処方せんの確認を徹底すること。

(2) 薬局における本剤の調剤にあたっては、「ザーコリカプセル治療確認シート」を患者が所持していることを確認すること。

- (3)「ザーコリカプセル治療確認シート」を持参しなかった患者については、本剤の有効性及び危険性等について説明を行うとともに、本剤を処方した医療機関名及び医師名を、製造販売業者に連絡すること。

(別添)

2012年3月作成(第1版)

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方せん医薬品[※]日本医薬品分類番号
874291ザーコリ[®]カプセル 200 mgザーコリ[®]カプセル 250 mgXALKORI[®] Capsules

クリゾチニブカプセル

貯法: 室温保存

使用期限: 表示の使用期限内に使用すること。

(表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

注: 注意—医師等の処方せんにより使用すること

	200 mg	250 mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2011年8月	

【警告】

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等)に関する情報を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
3. 本剤の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的(特に投与初期は頻回)に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

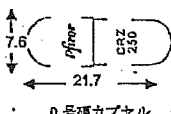
【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中:

成分	ザーコリカプセル 200 mg	ザーコリカプセル 250 mg
有効成分	クリゾチニブ 200.00 mg	クリゾチニブ 250.00 mg
添加物	軽質無水ケイ酸 結晶セルロース 振水リン酸水素カルシウム デンプングリコール酸ナトリウム ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) ゼラチン 酸化チタン 三酸化鉄	

2. 性状

販売名	含量	外形(mm)	重量	識別コード	色調等
ザーコリカプセル 200 mg	200 mg	 1号硬カプセル	476 mg	Pfizer CRZ 200	キャップ: 淡赤色 ボディ: 白色
ザーコリカプセル 250 mg	250 mg	 0号硬カプセル	596 mg	Pfizer CRZ 250	キャップ: 淡赤色 ボディ: 淡赤色

【効能・効果】

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【効能・効果に関する使用上の注意】

- (1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK[※] 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

注: Anaplastic Lymphoma Kinase (未分化リンパ腫キナーゼ)

【用法・用量】

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

【用法・用量に関する使用上の注意】

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

副作用 グレード ^{※1}	1	2	3	4
血液系 ^{※2}	同一投与量を継続		グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg/日2回から投与を再開する。 ^{※3}
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続		グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg/日2回から投与を再開する。 ^{※4}	
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇 ^{※5}	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			
QT 間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg/日2回から投与を再開する。 ^{※4}	投与を中止する。

注1: グレードはNCI-CTCAEによる。

注2: 日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。

注3: 再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注4: 再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後はさらに減量して投与を再開する。その後グレード3又は4の再発が認められる場合は投与を中止する。

注5: 胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕〕
- (4) 重度の腎機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、間質性肺疾患、視覚障害等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (3) ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (4) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (5) 好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は CYP3A4/5 により代謝され、また、CYP3A に時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている¹⁾。

本剤は P-糖蛋白（Pgp）に対して阻害作用を示したことから、Pgp 基質の薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある²⁾。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び C _{max} はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ 3.7 倍及び 2.0 倍となった ³⁾ 。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤が CYP3A の阻害剤であることから、CYP3A の基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤の AUC 及び C _{max} は単独投与と比べそれぞれ 3.2 倍及び 1.4 倍となった ⁴⁾ 。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、CYP3A 阻害作	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、左記のような CYP3A 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。

	用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン投与時に本剤を単回併用投与したとき、本剤の AUC 及び C _{max} は単独投与と比べそれぞれ 82% 及び 69% 低下した ⁵⁾ 。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主に CYP3A が関与しているため、左記のような CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こす薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT 間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4. 副作用

海外第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験における安全性評価対象例 255 例中（日本人患者 21 例を含む）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は、245 例（96.1%）であった。その主なものは、悪心 136 例（53.3%）、視力障害 115 例（45.1%）、下痢 109 例（42.7%）、嘔吐 101 例（39.6%）、便秘 69 例（27.1%）、末梢性浮腫 64 例（25.1%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患（1.6%）

間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 肝不全、肝機能障害

ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（17.3%）があらわれることがあり、肝不全（頻度不明[※]）により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照〕

3) QT 間隔延長（1.6%）

QT 間隔延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照〕

4) 血液障害

好中球減少症（7.1%）、白血球減少症（5.1%）、リンパ球減少症（2.4%）、血小板減少症（1.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照〕

注: 臨床試験のデータカットオフ後に報告された事象のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	20%以上	10%以上～20%未満	10%未満	頻度不明 [※]
眼	視力障害		光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下	
神経系		浮動性めまい、ニューロパチー、味覚異常	頭痛、不眠症	
代謝		食欲減退	脱水、低リン酸血症	
心血管系			徐脈、血圧急降下	
呼吸器			咳嗽	

皮膚			発疹、眼周周囲浮腫、紅斑、そう痒症、光線過敏症	
筋骨格系			筋炎、関節腫痛	
消化器	悪心、下痢、嘔吐、便秘		食道障害、消化不良、上腹部痛、口内乾燥、腹部膨満、不快感、腹部膨満、腹痛	
腎臓			血中クレアチニン増加	慢性腎臓病
その他	末梢性浮腫、疲労		浮腫、顔面浮腫	

発現頻度は、海外第Ⅰ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験に基づく。
注：臨床試験のデータカットオフ後に報告された事象のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60 mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量の約2倍）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた⁹⁾。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

海外第Ⅰ相試験において本剤 300 mg 1 日 2 回の投与が行われたが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) ラットにクリゾチニブ 150 mg/kg/日（AUC に基づく臨床曝露量の約 7 倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた⁹⁾。
- (2) ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣・バキテン精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた⁹⁾。
- (3) 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるもの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる⁹⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与（健康成人被験者）¹⁾

日本人健康成人男性（各投与群 6 例）に本剤 150¹⁾、250 及び 400 mg¹⁾ を単回経口投与したとき、最高血中濃度（C_{max}）は、73.5、164 及び 243 ng/mL、血中クリゾチニブ濃度-時間曲線下面積（AUC）は、1482、4020 及び 6817 ng・hr/mL であった。C_{max} 及び AUC は、150 及び 250 mg では用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250 及び 400 mg では用量に比例して増加した。最高血中濃度到達時間（t_{max}）は用量間で概ね 5 時間（中央値）であり、終末相における消失半減期（平均値）は 29.1～41.1 時間であった。

表 1. 健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
150 mg ¹⁾	6	5.00 (3.00, 6.00)	73.5 (26)	1482 (472)	41.1 (6.8)
250 mg	6	5.00 (4.00, 6.00)	164 (51)	4020 (1313)	29.9 (4.0)

400 mg ¹⁾	6	5.00 (5.00, 6.00)	243 (61)	6817 (2098)	29.1 (3.6)
----------------------	---	----------------------	-------------	----------------	---------------

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。

* 中央値（範囲）

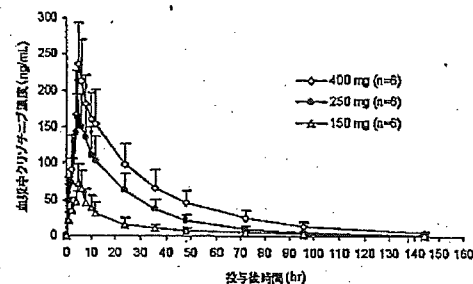


図 1. 健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

(2) 単回及び反復投与（癌患者）¹⁰⁾

ALK 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験において日本人癌患者（n=15）に本剤 250 mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤 250 mg 1 日 2 回反復投与後 15 日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス（平均値）は 54.7 L/hr であり、単回経口投与時に得られた値（89.3 L/hr）と比べ低下した。

表 2. 癌患者を対象としてクリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

	N	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回	5	6.00 (4.00, 8.02)	131 (33)	955 (348)	3180 (1398)	39.5 (5.9)
反復	5	4.00 (0.00, 6.05)	493 (106)	4608 (467)	NC	NC

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。NC = 算出せず。単回投与時のデータは第 7 日（導入期）の値を用いた。反復投与時のデータは第 1 サイクル第 15 日のデータを用いた。

* 中央値（範囲）

(3) バイオアベイラビリティ（外国人データ）¹¹⁾

健康成人 14 例に本剤 250 mg を単回経口投与及び 50 mg を単回静脈内投与¹²⁾したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 43% と推定された。

(4) 食事の影響（外国人データ）¹²⁾

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

2. 分布（外国人データ）^{11,13)}

本剤 50 mg を静脈内投与¹²⁾したときの定常状態の分布容積は、1772 L であった。

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

In vitro 試験から、本剤は P-糖蛋白（Pgp）基質であることが示唆された。

3. 代謝^{14,15)}

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

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

4. 排泄（外国人データ）¹⁶⁾

健康被験者 6 例に¹⁴C-標識クリゾチニブ 250 mg を単回投与したとき、投与 480 時間までに、投与放射能の 63% が糞中、22% が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の 53% 及び 2.3% であった。

注：本剤の承認用法用量は 250 mg 1 日 2 回経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】

1. 海外第Ⅰ相試験（A8081001 試験）¹⁶⁾

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、ALK 融合遺伝子陽性¹⁷⁾の進行非小細胞肺癌患者 119 例¹⁸⁾（う

ち日本人患者 15 例) に、本剤を 1 回 250mg、1 日 2 回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効率 (RECIST) は 61% (95%信頼区間: 52%、70%) であった (2010 年 11 月時点までの中間集計)。

注 1: ALK 融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検討された。
注 2: 3 例は有効性評価対象集団から除外された。

2. 国際共同第 II 相試験 (A8081005 試験)¹⁷⁾

日本が参加した本試験において、1 レジメン以上の化学療法歴を有する ALK 融合遺伝子陽性^{注 1)}の進行非小細胞肺癌患者 186 例^{注 2)} (うち日本人患者 6 例) に本剤を 1 回 250mg、1 日 2 回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率 (RECIST) は 51% (95%信頼区間: 42%、60%) であった (2011 年 3 月時点までの中間集計)。

注 1: ALK 融合遺伝子は、ALK Break apart FISH 法を用いて検討された。

注 2: 3 例は有効性評価対象集団から除外された。

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{18, 19)}

クリゾチニブは、ALK 遺伝子座の転座/逆位により、ALK 融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来細胞株 (NCI-H3122 細胞株及び NCI-H2228 細胞株) の増殖を抑制した。また、NCI-H3122 細胞株を免疫不全マウスに移植した異種移植モデルにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。

2. 作用機序^{18, 19)}

クリゾチニブは ALK、肝細胞増殖因子受容体 (c-Met/HGFR)、及び Recepteur d'Origine Nantais (RON) に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK の発がん性変異体である ALK 融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

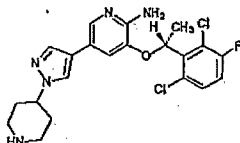
一般名: クリゾチニブ (Crizotinib)

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

分子式: $C_{24}H_{22}Cl_2FN_5O$

分子量: 450.34

構造式:



性状: 本品は白色～微黄色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール (95) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は 0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

分配係数 (log D): 1.65 (pH7.4、1-オクタノール/水)

【承認条件】

- 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。
- 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

ザーコリカプセル 200 mg: 10 カプセル (PTP)

ザーコリカプセル 250 mg: 10 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 社内資料: テトクローム P450 に対する阻害作用
- 社内資料: 排出トランスポーターに対する阻害作用
- 社内資料: ミダゾラムとの薬物相互作用
- 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用
- 社内資料: リファンピシンの薬物相互作用
- 社内資料: 胎・胎児発生に関する試験
- 社内資料: ラットにおける反復投与毒性試験
- 社内資料: 遺伝毒性試験
- 社内資料: 日本人健康成人における薬物動態 (単回投与)

- 社内資料: 日本人癌患者における薬物動態 (単回投与・反復投与)
- 社内資料: バイオアベイラビリティ
- 社内資料: 食事の影響
- 社内資料: 血漿蛋白結合
- 社内資料: 代謝酵素
- 社内資料: 代謝・排泄経路
- 社内資料: 海外第 I 相試験 (A8081001 試験)
- 社内資料: 国際共同第 II 相試験 (A8081005 試験)
- 社内資料: 非臨床薬理試験 (in vivo)
- 社内資料: 非臨床薬理試験 (in vitro)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売(輸入)】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7