

(別添)

2012年3月作成(第1版)

抗悪性腫瘍剤 / テロシキナーゼ阻害剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>※</sup>

日本標準商品分類番号
874291

ザーコリ<sup>®</sup>カプセル 200 mg

ザーコリ<sup>®</sup>カプセル 250 mg

XALKORI<sup>®</sup> Capsules

クリゾチニブカプセル

	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	

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

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

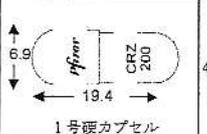
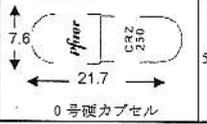
【組成・性状】

1. 組成

1カプセル中:

販売名	ザーコリカプセル 200 mg	ザーコリカプセル 250 mg
成分	クリゾチニブ 200.00 mg	クリゾチニブ 250.00 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 無水リン酸水素カルシウム デンプングリコール酸ナトリウム ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) 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		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		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<sup>陽性</sup>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・用量に関連する使用上の注意】

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

グレード <sup>注1)</sup>	1	2	3	4
副作用				
血液系 <sup>注2)</sup>	同一投与量を継続	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。 <sup>注3)</sup>	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。 <sup>注3)</sup>
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	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。 <sup>注4)</sup>	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。 <sup>注4)</sup>
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 <sup>注5)</sup>	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	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。 <sup>注4)</sup>	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（PaO<sub>2</sub>）、動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DL<sub>CO</sub>）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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

#### 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 <sub>max</sub> はミダゾラムの単回投与と比べそれぞれ 3.7 倍及び 2.0 倍となった <sup>3)</sup> 。 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 <sub>max</sub> は単回投与と比べそれぞれ 3.2 倍及び 1.4 倍となった <sup>4)</sup> 。 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 <sub>max</sub> は単回投与と比べそれぞれ 82% 及び 69% 低下した <sup>5)</sup> 。 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 ビモジド等	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<sup>2)</sup>）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 <sup>2)</sup>
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、血管障害	
呼吸器			咳嗽	