

皮膚			発疹、眼窩周囲浮腫、紅斑、そう痒症、光線過敏症	
筋骨格系			筋痙攣、関節腫脹	
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

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

10. その他の注意

- 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⁷⁾。
- ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた⁷⁾。
- 遺伝毒性試験成績から、本剤は長致性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる⁸⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与 (健康成人被験者)⁹⁾

日本人健康成人男性 (各投与群6例) に本剤150¹⁰⁾、250及び400 mg¹¹⁾ 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、血漿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250mgでは用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250及び400mgでは用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は用量間で概ね5時間 (中央値) であり、終末相における消失半減期 (平均値) は29.1~41.1時間であった。

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

投与量	N	t _{max} [*] (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
150 mg ¹⁰⁾	6	5.00 (5.00, 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 ¹¹⁾	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)

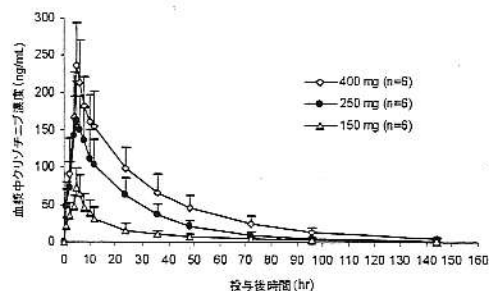


図 1. 健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移 (平均±標準偏差)

(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)¹⁰⁾

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)¹⁰⁾

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)^{11,12)}

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、ジ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250mg 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 (A081001試験)¹⁰⁾

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¹⁸⁾の進行非小細胞肺癌患者 136 例¹⁹⁾ (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】

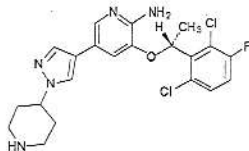
一般名: クリゾチニブ (Crizotinib)

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: C₂₁H₂₂Cl₂FN₃O

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みで行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

ゼーコリカプセル 200 mg: 10 カプセル (PTP)

ゼーコリカプセル 250 mg: 10 カプセル (PTP)

【主要文献】

- 社内資料: チトクローム 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: 胚・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