

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】

- 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。

- (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。	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。