

適正使用ガイド



本ガイドでは、ザーコリを適正に使用していただくため、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療中の注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しています。熟読の上、ザーコリの使用ガイドとしてください。なお、本ガイドはザーコリ電子化された添付文書(以下「電子添文」という)に記載されている内容を補足的に説明するものであり、本剤の使用にあたっては、最新の電子添文に記載されている情報を最優先してください。

ザーコリの特徴的な副作用として、間質性肺疾患が報告されています。本剤の臨床試験及び市販後の特定使用成績調査(全例調査)において間質性肺疾患が認められ、死亡に至った例が報告されています。間質性肺疾患が疑われる場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置をご検討ください。

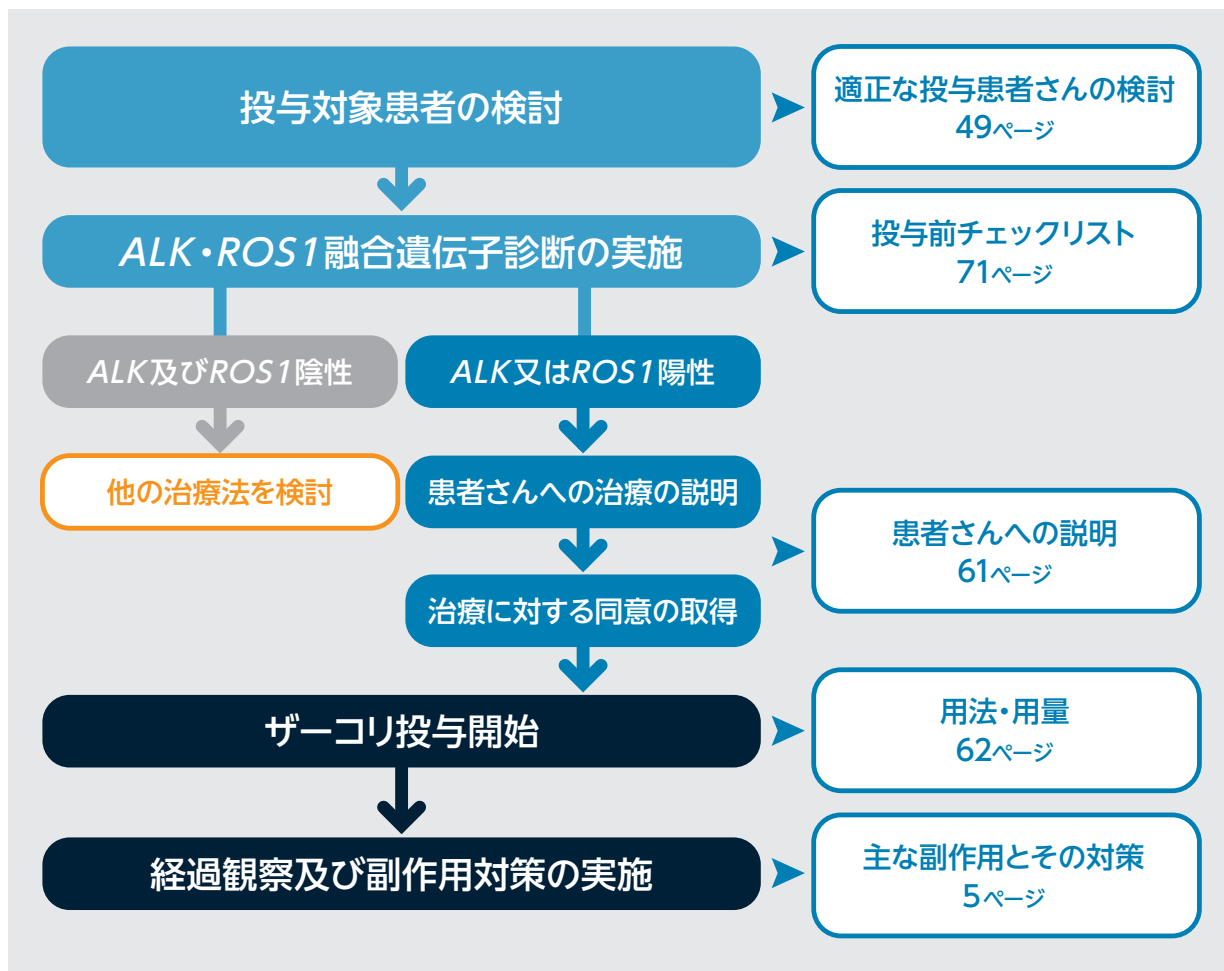
1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与により劇症肝炎、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。[7、8.2、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ロミタピドを投与中の患者[10.1参照]

治療スケジュールと注意事項



Contents

➤ 治療スケジュールと注意事項	2
➤ はじめに	4
➤ 主な副作用とその対策	5
1 間質性肺疾患	6
2 肝機能障害	20
3 QT間隔延長	25
4 徐脈	28
5 血液障害	30
6 視覚障害	34
7 ニューロパチー	39
8 複雑性腎嚢胞	41
9 血栓塞栓症	44
10 光線過敏症	44
11 生殖毒性	45
12 心不全	46
➤ 投与にあたって	49
1 適正な投与患者さんの選択	49
2 患者さんへの説明	61
3 投与方法・投与期間中の注意事項	62
➤ ザーコリに関するQ&A	65
1 副作用の対応について	65
2 服用について	65
3 特殊患者さんへの投与について	68
4 その他	69
➤ 参考資料	71
投与前チェックリスト	71
➤ DI	72

はじめに

この適正使用ガイドは、ザーコリ®カプセルを適正に使用していただくため、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解説したものです。
最新版の製品電子添文を熟読の上、ザーコリ®カプセルの使用ガイドとして本適正使用ガイドをご利用ください。

ザーコリ（一般名：クリゾチニブ）は、未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic Lymphoma Kinase：ALK）の受容体チロシンキナーゼ（Receptor Tyrosine Kinase：RTK）とその発癌性変異体（ALK融合蛋白及び特定のALK変異体）及びROS1のRTKとその発癌性変異体（ROS1融合蛋白）を選択的に阻害するATP競合性のキナーゼ阻害剤です。

なお、本書で引用した成績は、下記時点の固定データを参考にしています。

■ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした4試験

	データカットオフ時点	
	副作用発現状況に関するデータ	副作用発現時期・持続期間に関するデータ
海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）	2013年11月 (n=1,669)	
国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）		
国際共同第Ⅲ相試験（PROFILE 1007試験）		
国際共同第Ⅲ相試験（PROFILE 1014試験）		

■ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした1試験

	データカットオフ時点	
	副作用発現状況に関するデータ	副作用発現時期・持続期間に関するデータ
国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）	2015年7月 (n=127)	

主な副作用とその対策

ザーコリ投与中に次のような副作用があらわれる可能性があります。

- 1 間質性肺疾患**
- 2 肝機能障害**
- 3 QT間隔延長**
- 4 徐脈**
- 5 血液障害**
- 6 視覚障害**
- 7 ニューロパチー**
- 8 複雑性腎嚢胞**
- 9 血栓塞栓症**
- 10 光線過敏症**
- 11 生殖毒性**
- 12 心不全**

これらの副作用は、早期発見、適切な対応が何よりも重要となりますので、ザーコリの臨床試験における発現状況やその対応についてご紹介します。

本剤のご使用にあたっては、患者さんや家族の方に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与してください。

本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）において、これまでに間質性肺疾患が35例確認され、日本人の死亡例も報告されています。患者さんが間質性肺疾患を疑う初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）を認めたり、このような症状の悪化に気付いた場合は、すぐに主治医に連絡するようご指導ください。間質性肺疾患が疑われる場合には、速やかに本剤の投与を中止し、適切な処置をご検討ください。

また、本剤の投与により死亡に至った肝不全及びHy's Law該当症例が確認されています。患者さんが肝不全や肝機能障害を疑う初期症状（腹痛、黄疸、悪心、嘔吐等）を認めたり、このような症状の悪化に気付いたりした場合には、すぐに主治医に連絡するようご指導ください。肝不全が疑われる場合には、本剤の休薬・減量・中止基準を参考にし、適切な処置をご検討ください。

1 間質性肺疾患

11.1.1 間質性肺疾患 (2.1%)

死亡に至った症例も報告されている。[1.2、7、8.1、9.1.1参照]

(製品電子添文「11.1 重大な副作用」より)

間質性肺疾患の身体所見である、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などがみられた場合には速やかに主治医に連絡をとるよう、患者さんをご指導ください。特に、60歳以上、既存の肺病変・腎障害を有する患者さんなど(表1)は一般的に薬剤性肺障害を発症しやすいと考えられるため注意が必要です。

ザーコリ投与中は患者さんの呼吸器症状を十分に観察するとともに、胸部CT検査等を定期的の実施し、肺の異常所見の有無を観察してください。本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (PROFILE 1005試験) 及び国際共同第Ⅲ相2試験 (PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験) では胸部CT検査を6週間ごと、ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (OO12-01試験) では8週間ごとに実施していました。

表1：薬剤性肺障害の非特異的な危険因子¹⁾

- ・年齢60歳以上
- ・既存の肺病変 (特に間質性肺炎)
- ・肺手術後
- ・呼吸機能の低下
- ・酸素投与
- ・肺への放射線照射
- ・抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法
- ・腎障害の存在 など

1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 メディカルレビュー社：1, 2018 [L20190516005]

(1) 発現状況

本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）において、間質性肺疾患が35例確認されています。このうち、死亡例が5例確認されています（表2）。

表2：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	35（2.1）	16（1.0）
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	0	0

a) 間質性肺疾患：副作用名として急性間質性肺炎、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、肺隔炎、アレルギー性肺隔炎、壊死性肺隔炎、びまん性肺胞障害、好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、特発性肺線維症、間質性肺疾患、肺炎、肺毒性を含みます。発現例数（％）

(2) 発現時期及び持続時間

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の発現時期及び持続期間は下記に示すとおりです（表3）。

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験における35例の初回発現までの期間は投与開始後5～764日、持続期間は3～508日でした。

表3：発現時期及び持続期間

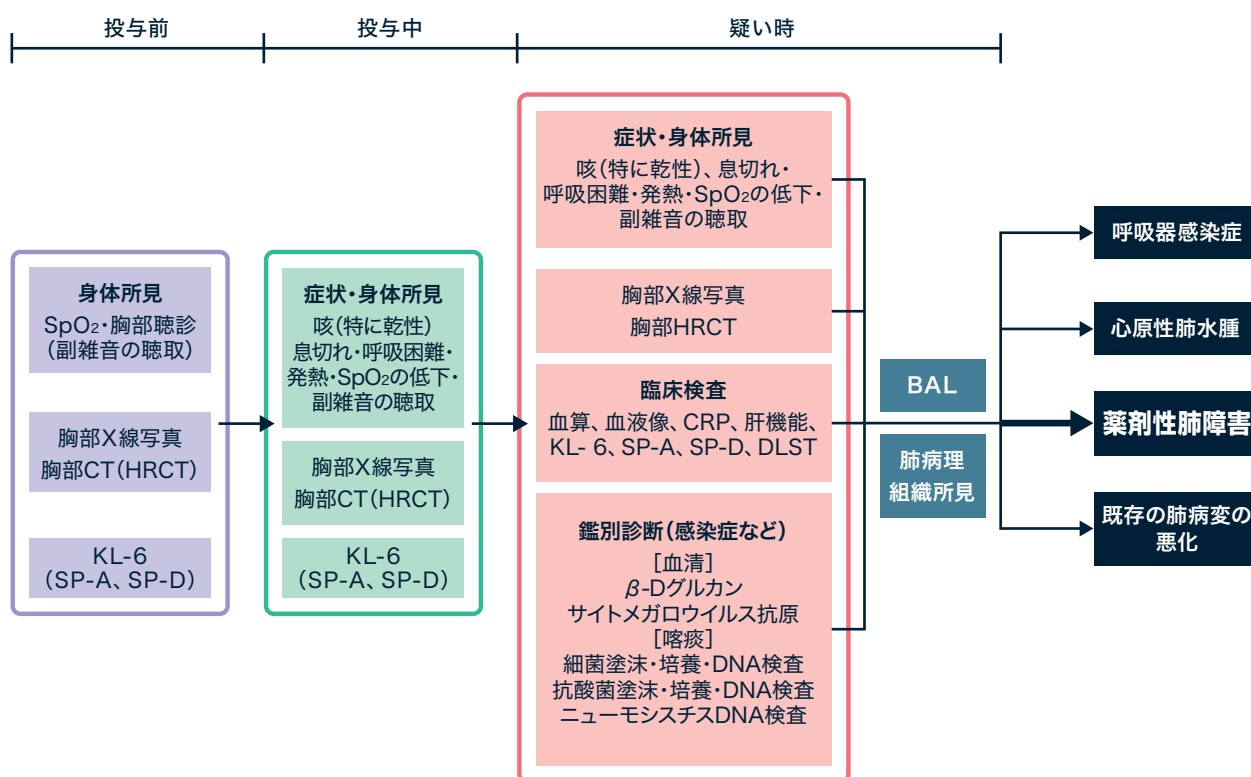
項目	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌			ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌		
	PROFILE 1001・1005・ 1007・1014試験 (n=1,669)			OO12-01試験 (n=127)		
	合計	発現時期、 中央値（範囲）	持続期間、 中央値（範囲）	合計	発現時期、 中央値（範囲）	持続期間、 中央値（範囲）
間質性肺疾患	35	53日 (5～764日)	20日 (3～508日)	0	—	—

(3) 異常が認められた場合の対応

薬剤投与にあたっては、**図1**に示すフローチャートを参考に、投与前から投与終了後の全ての時点において薬剤性肺障害の発生の可能性を留意し、基礎疾患に伴う肺・胸膜病変や感染症を鑑別することが重要です。

進行性非小細胞肺癌の進行、他の肺疾患、感染症又は放射線の影響によるものではない間質性肺疾患が認められた場合には、速やかにザーコリの投与を中止し、ステロイド療法等の適切な処置を検討してください(p62参照)。

図1：薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート²⁾



2) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 メディカルレビュー社：15, 2018 [L20190315016]

(4) 国際共同試験の独立評価委員会によるレトロスペクティブレビュー³⁾

目的

ザーコリに関連した薬剤性間質性肺疾患の発現率及び性質について評価することを目的として、呼吸器科医、腫瘍専門医及び放射線科医で構成される独立評価委員会 (Independent review committee: IRC) が開催され、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I相試験 (PROFILE 1001試験)、国際共同第II相試験 (PROFILE 1005試験) 及び国際共同第III相試験2試験 (PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験) で認められたCTCAE グレード3以上の呼吸器系有害事象、及び全ての間質性肺疾患及び放射線肺臓炎に関するレトロスペクティブレビューが行われました。

方法

PROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験でCTCAE グレード3以上の呼吸器系有害事象が認められた症例、間質性肺疾患及び放射線肺臓炎が認められた全ての症例について、症例報告書、検査データ、重篤な有害事象報告書、スキャン画像、放射線読影報告書及び入手可能な個々の原資料について評価しました。

結果

PROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験に登録され、ザーコリを投与された1,669例についてIRCによるレトロスペクティブレビューが行われました。なお、必要な情報が得られなかったために最終的な判定を行うことができなかった症例が25例あり、このうち3例は治験責任医師により間質性肺疾患又は間質性肺炎と評価されていました。

レビューの結果、判定を行うことができなかった25例を除く1,644例中20例にザーコリの関与が否定できない新たな間質性肺疾患又は間質性肺炎が認められ、ザーコリによる間質性肺疾患の発現率は1.2%となりました。人種別にみると、白人は11例 (1.3%)、アジア人は9例 (1.2%) であり、白人とアジア人の間に発現率の差はありませんでした。日本人では6例 (3.7%) で間質性肺疾患が報告されました。間質性肺疾患と報告された患者の詳細を次項に示します (表4)。

また、IRCにより薬剤性間質性肺疾患と判定された20例中10例 (50%) の転帰は死亡でした。なお、間質性肺疾患の発現時にザーコリの投与を中止した群における生存率は64% (9/14例) であり、間質性肺疾患発現後時間がたってから中止した、もしくはザーコリの投与を継続した群 (生存例: 6例中1例) よりも、生存率が高いという結果が示されました。

間質性肺疾患の発現時期の平均値は、ザーコリの投与開始から23日後 [範囲: 3-763日] でした。ただし、20例中3例の発現時期はザーコリ投与開始から154日後、234日後及び763日後であり、ザーコリによる間質性肺疾患の発現は、投与期間中のいつでも起こりうることを示唆されました。

3) Yoneda, K.Y. et al. : Clin Lung Cancer 18 (5) : 472, 2017

表4：独立評価委員会によるレトロスペクティブレビュー結果³⁾

	年齢	性別	人種	発現時期 (日)	CT結果	発現時の投与	ステロイド薬	抗生物質	転帰
1	82	女	白人	5	両側すりガラス陰影、胸水	中止	有	有	生存
2	48	男	白人	11	両側上葉すりガラス陰影	中止	有	有	生存
3	43	男	アジア人 (韓国人)	15	両側上葉すりガラス陰影、 胸水	休薬、再開後 中止	有	有	生存
4	70	男	白人	19	両側すりガラス陰影、胸水	4日後に休薬、 再開後中止	無	無	生存
5	65	女	アジア人 (中国人)	43	両側上葉すりガラス陰影、 斑状右下葉すりガラス陰影	中止	有	有	生存
6	43	女	アジア人 (日本人)	44	両側すりガラス陰影	中止	無	無	生存
7	32	女	アジア人 (日本人)	65	両側すりガラス陰影	中止	有	有	生存
8	49	男	白人	96	両側すりガラス陰影	中止	有	無	生存
9	87	女	白人	234	両側すりガラス陰影	中止	有	無	生存
10	54	女	白人	763	両側すりガラス陰影	中止	有	無	生存
11	76	男	アジア人 (日本人)	3	両側上葉及び 下葉すりガラス陰影	中止	有	無	死亡
12	68	女	アジア人 (日本人)	8	両側すりガラス陰影	中止	有	有	死亡
13	39	男	アジア人 (日本人)	9	両側すりガラス陰影	中止	有	有	死亡
14	67	女	白人	15	両側浸潤影、 両側すりガラス陰影	1日後に休薬	有	有	死亡
15	54	女	アジア人 (韓国人)	15	下葉浸潤影、 両側すりガラス陰影	継続	有	有	死亡
16	51	男	白人	17	両側すりガラス陰影、胸水	継続	無	有	死亡
17	54	女	白人	27	両側すりガラス陰影、胸水	2日後に中止	無	有	死亡
18	63	男	アジア人 (日本人)	49	両側すりガラス陰影	中止	有	有	死亡
19	63	男	白人	49	両側すりガラス陰影	6日後に中止	有	有	死亡
20	68	女	白人	154	両側すりガラス陰影	中止	有	有	死亡

3) Yoneda, K.Y. et al.: Clin Lung Cancer 18(5): 472, 2017

(5) ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験で認められた日本人の間質性肺疾患の経過と処置

症例1 副作用名：肺臓炎

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症) [既往歴]		経過及び処置	転帰
男性 30歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 (疲労、発声障害、疼痛、 貧血、低アルブミン血症、 血中ALP増加、ALT増加、 呼吸困難) [盲腸炎、胸膜癒着術]	250mg BID 9日間	喫煙歴：29本/日、20年間 前治療：一次治療として、カルボプラチン+パクリタキセル、2コース 投与1日目 (投与開始日) 酸素飽和度 92% (room air)、深呼吸して94% (room air)。症状緩和目的にて在宅酸素を導入。本剤250mg 1日2回の投与開始。 投与8日目 酸素飽和度 91~92% (room air)。画像上、右肺はclear、左肺もややair入り認められた。 投与9日目 同日朝に本剤を内服、酸素飽和度 94~95% (O ₂ : 2L、カニュラ)。呼吸苦の訴えなし。 同日午後、酸素飽和度 66% (O ₂ : 2L、カニュラ)、O ₂ : 10Lマスクに変更し、酸素飽和度 93%に。胸部CTにて左肺原発巣は著明に縮小、右肺に広汎な浸潤影、スリガラス陰影を認めた。本剤及び他の内服薬を中止。ステロイドパルス療法開始。シプロフロキサシン、ペンタミジンイセチオン酸塩の投与開始。 中止1日後 吸気・呼気にCoarse crackle (水泡音) を聴取。酸素飽和度 90~91% (O ₂ : 15L、リザーバ)。 中止2日後 ステロイドパルス療法に反応を示し、酸素必要量の減少を認めた。 中止3日後 プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム120mg/dayの投与開始。 中止5日後 患者の呼吸状態が悪化。2回目のステロイドパルス療法を開始。酸素飽和度 83~98% (O ₂ : リザーバ最大)。 中止7日後 酸素化の改善。酸素飽和度 96% (O ₂ : 7L)。 中止9日後 患者の呼吸状態が再増悪。左肺呼吸音消失。3回目のステロイドパルス開始。酸素飽和度 86~99% (O ₂ : 15L、リザーバ)。 中止11日後 治療への反応が乏しく、酸素はリザーバ最大下で80~92%と厳しい状態。以降も急速に悪化。 中止12日後 死亡。 <病理組織診結果> 右肺の肺組織所見：びまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage : DAD) のスペクトラムに入る所見と考える。	死亡
臨床検査値 (本剤投与9日目) : BNP : 11.0 (基準値 : 20.0未満)、KL-6 : 997 (基準値 : 500未満)、サイトメガロウイルスIgM : 0.77 ; 陰性 (基準値 : 0.80未満)、β-Dグルカン : 7.0未満 (基準値 : 11.0以下)、SP-D : 95.2 (基準値 : 110未満)				
併用薬 : ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェン、ランソプラゾール、モルヒネ硫酸塩水和物、モルヒネ塩酸塩水和物、塩酸メトクロプラミド、濃グリセリン・果糖				

症例2 副作用名：間質性肺疾患

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 （合併症）[既往歴]		経過及び処置	転帰	
女性 30歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 （癌疼痛、皮膚乾燥、悪心、 季節性アレルギー、アトピー 性皮膚炎、喘息）	250mg BID 8日間 150mg BID 39日間	原発巣：肺上葉、縦隔リンパ節転移あり 喫煙歴：なし 前治療歴： シスプラチン＋ペメトレキセド 1コース カルボプラチン＋ペメトレキセド 5コース 前治療期間中に肺障害なし 放射線治療歴なし	回復	
			投与1日目 （投与開始日）		本剤服用開始（250mg BID）。
			投与8日目		Grade3の薬疹が出現、本剤は同日より休薬。
			投与28日目		薬疹の回復により本剤は150mg BIDに減量して投 与再開。投与再開後も腫瘍熱と思われる発熱があ りプレドニゾロンにて対応。プレドニゾロンの投与量 は漸次減量。
			投与65日目		38度台の発熱あり。
			投与66日目		発熱が続くため外来受診。体温37.5度。胸部X線 検査結果及びCRP上昇から肺炎と考えられ、同日入 院。セフェピム塩酸塩水和物及び輸液の投与開始。 本剤は同日より中止。SpO ₂ 98%。
			中止2日後		SpO ₂ 98%、セフェピム塩酸塩水和物の投与は同日 にて終了。
			中止3日後		単純CT検査を実施。画像所見より癌性リンパ管症 もしくは薬剤性肺炎の可能性が考えられた。
			中止4日後		TBLB（経気管支肺生検）を実施。同日夜に体温が 40度まで上昇。プレドニゾロン（15mg/day）の投 与開始。
			中止11日後		TBLBの結果が判明し、病理組織から腫瘍の転移を 含む悪性像は認められず、肺泡隔壁の肥厚、軽度の リンパ節浸潤があり、これらは間質性肺炎の像であ り、サイトメガロウイルス（CMV）の封入体も認めら れず。また、気管支肺胞洗浄（BAL）の細菌検査の 結果も陰性であったことから、薬剤性間質性肺炎と の最終診断が行われ、本患者は治験中止となった。
			中止17日後		プレドニゾロン投与は継続しているものの(10mg/day)、 中止14日後以降のSpO ₂ が安定していたため、間質 性肺炎は回復したと判断された。
臨床検査値： （投与中止3日後）β-D-グルカン：2.99以下、KL-6：618 （投与中止4日後）マイコプラズマ（CF）：4倍未満（上限値：4倍）、カンジダ抗原：陰性、SP-D：22.0ng/mL（上限値：110.0ng/mL）、 クラミジア・ニューモニエIgA：陰性、クラミジア・ニューモニエIgG：陰性、アスペルギルス抗原：陰性、CMV抗原（C7-HRP）：陰性、 一般細菌検査（気管支吸引痰）：起炎菌を認めず、抗酸菌検査（気管支吸引痰）：陰性					
併用薬：アセトアミノフェン、ジフルブレドナート、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム					

症例3 副作用名：間質性肺疾患

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症) [既往歴]		経過及び処置	転帰
女性 60歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 (高血圧、不眠症、高脂血症) [子宮平滑筋腫、急性心 筋梗塞]	250mg BID 10日間	本剤投与前：肺門・縦隔リンパ節転移が複数あり。癌性リンパ管症あり。治験薬投与前は、右肺はほぼ無気肺。左胸水あり。 呼吸器系の既往歴なし。喫煙歴なし。 前治療歴：カルボプラチン+ペメトレキセド投与。肺への放射線照射の既往なし。脳転移に対してガンマナイフ実施。 投与1日目 (投与開始日) 投与9日目 投与10日目 中止1日後 中止3日後 中止4日後 中止6日後 中止7日後 中止11日後 本剤投与開始。 37℃台の発熱あり、SpO₂ 94% (O₂カヌラ 2L/分下) に低下。会話時の呼吸苦ややあり。 体温が37.8℃に上昇。SpO₂ 92～93% (O₂カヌラ 2L/分下)。胸部X線、左肺全体に網状影出現。胸部CT検査にて小葉間隔壁の肥厚を主体とした網状影とスリガラス陰影を確認。右肺の含気は回復傾向。肺臓炎を疑い本剤投与中止。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg)、セフトジジム水和物2gの投与を開始。酸素吸入量を3Lへ増量。同日のPSは1～2。 ニューモシスティス肺炎予防のため、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服開始。酸素吸入を5Lへ増量。 プレドニゾロン60mgに変更。セフトジジム水和物2gの投与継続。酸素吸入は7Lへ増量。SpO₂ 90～92% (O₂マスク 7L/分下)。PSは2～3。 呼吸状態の改善みられず。SpO₂ 93～94% (O₂マスク 8L/分下)。ミノサイクリン塩酸塩へ変更。酸素吸入は7Lから10Lへ増量。 胸部X線、右側 (患側) の含気回復傾向。左肺の陰影は残存しているも増悪はみられず。 呼吸状態がさらに悪化。SpO₂ 91% (O₂マスク 15L/分下)。 死亡。 剖検で確定した死因：左肺のdiffuse alveolar damage (DAD) 及び右肺の急性うっ血性水腫による呼吸不全。	死亡
臨床検査値： KL-6 (中止1日後)：2,766U/mL (基準範囲：500U/mL未満)、KL-6 (中止8日後)：3,999U/mL (基準範囲：500U/mL未満)、 BNP (中止1日後)：213pg/mL (基準範囲：18.4pg/mL以下)、β-D-グルカン (中止1日後)：10pg/mL (基準範囲：20.0pg/mL以下)				
併用薬：エナブラリルマレイン酸塩、プロチゾラム、酸化マグネシウム、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物、ラベプラゾールナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、オキシシドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ドンペリドン、センノシドA・B、グリセリン				

症例4 副作用名：間質性肺疾患

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 （合併症）[既往歴]		経過及び処置	転帰	
女性 40歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 （癌疼痛、脱毛症、便秘、 不眠症、悪心、嘔吐、食欲 減退） [脳放射線療法]	250mg BID 14日間 200mg BID 22日間	原疾患の部位：左肺下葉（両側頸部、左鎖骨上、左腋窩、縦隔内、左肺門部に腫大リンパ節） 喫煙歴なし、COPD等の肺疾患の病歴なし 前治療歴：カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ+ゾレドロン酸水和物、全脳照射、ペメトレキシド（A8081007試験 B群） 肺癌に対する手術歴なし	回復	
			投与1日目 （投与開始日）		本剤（250mg BID）投与開始。
			投与22日目		有害事象（好中球減少）のため治験薬の投与量を200mg BIDに減量して服薬再開。
			投与44日目		CT検査にて間質性肺炎の疑いあり。SpO ₂ ：98% 翌日より治験薬を中止。
			中止7日後		CT検査にてスリガラス影の改善傾向が認められた。 SpO ₂ ：98%
			中止21日後		CT検査にて（中止7日後と比べて）スリガラス影の改善傾向が認められたが、依然として陰影残存。 SpO ₂ ：98%
			中止42日後		CTにてスリガラス影の消失を確認。

臨床検査値：	
一般細菌　鏡検・培養結果（中止7日後、検体：喀痰）：グラム染色鏡検結果：グラム陽性球菌：2+、グラム陰性球菌：1+、グラム陽性桿菌：1+、グラム陰性桿菌：1+、真菌：0、白血球：0、上皮細胞：1+、赤血球：0、同定結果：α- <i>Streptococcus</i> ：2+、 <i>Neisseria</i> sp.：2+、 <i>Haemophilus</i> sp.：2+、真菌：陰性 気管支肺胞洗浄（BAL）液の培養、細胞診、β-D-グルカン、KL-6、SP-A及びSP-Dの検査は未実施。	

併用薬：	エナラプリルマレイン酸塩、プロチゾラム、酸化マグネシウム、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物、ラベプラゾールナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アトルバスタチンカルシウム水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、ドンペリドン、センノシドA・B、グリセリン
------	--

(6) 製造販売後に報告された間質性肺疾患発現症例の概要

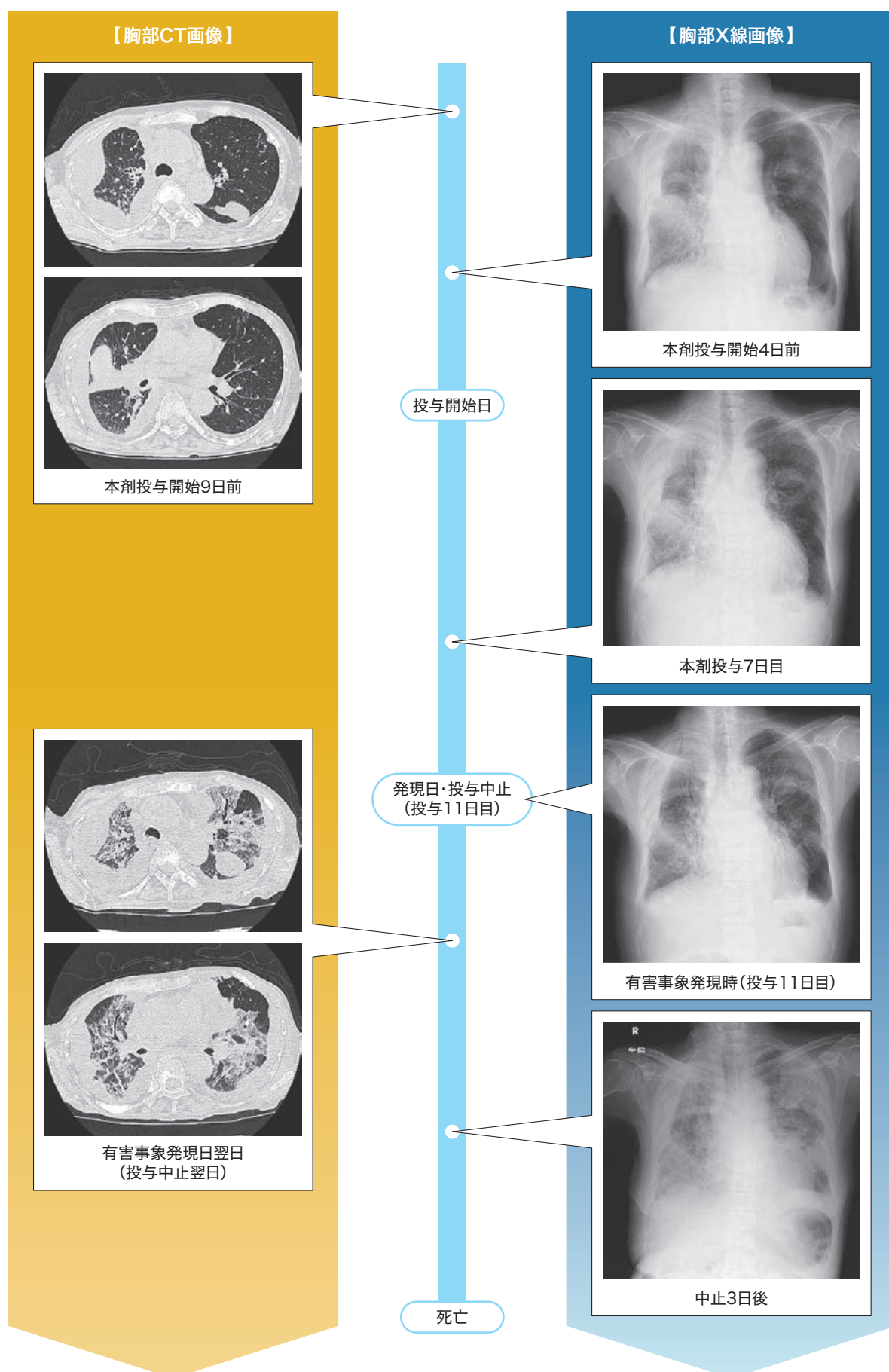
死亡症例 副作用名：間質性肺疾患（医師報告副作用名：間質性肺炎疑い）

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
女性 70歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 (肺転移、肝転移、 リンパ節転移、胸膜 転移、骨転移、中枢 神経系転移、腎転 移、胸水)	250mg BID 11日間	非小細胞肺癌の初発時診断日：本剤投与の約10ヵ月前 非小細胞肺癌のTNM分類（本剤投与の9日前）：T2N3M1b 組織病理学診断：低分化腺癌 非小細胞肺癌に対する前治療：（一次治療）カルボプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、（二次治療）ドセタキセル水和物、（三次治療）テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム 非小細胞肺癌に対する手術歴：脳転移に対する手術（本剤投与の約7ヵ月前） 非小細胞肺癌に対する放射線治療歴：なし 本剤服用開始時のECOG PS：2 喫煙歴：なし 呼吸器疾患治療のための高濃度酸素投与：あり 本剤投与開始前の胸部CT検査及び胸部X線検査：間質性肺疾患が疑われる所見なし 投与開始日 本剤250mg 1日2回の投与が開始された。 投与10日目 腫瘍縮小により患者の呼吸も楽になっていたが、同日から呼吸がまた苦しくなったとの訴えあり。 投与11日目 (発現日) 間質性肺炎疑いが発現した。本剤の投与が中止された。間質性肺炎疑いに対し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg 1日1回の投与が開始された（2日間）。 中止2日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg 1日2回の投与が行われた。 中止3日後 CTでの造影の結果、薬剤性間質性肺疾患でほぼ間違いないとの判断であった。本剤投与を中止しても症状の改善がみられず、状態は非常に厳しかった。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（40mg 1日1回、3日間）、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム（1,500mg 1日2回、2日間）、モルヒネ塩酸塩（0.15mg/hr/持続、3日間）の投与が開始された。 中止4日後 20%アルブミン（20g、1日）が投与された。 中止5日後 患者が容態悪化のため死亡した。（死因：呼吸不全、間質性肺炎）	死亡

臨床検査値：

	本剤投与開始前日	投与4日目	投与10日目	投与11日目（発現日）	中止翌日	中止4日後
白血球数（/μL）	24,500	20,700	13,500	15,900	12,200	—
リンパ球数（%）	3.0	0.0	8.0	2.5	3.0	—
好酸球数（%）	5.0	0.0	8.0	7.5	0.0	—
LDH（U/L）	511	704	497	434	514	—
BUN（mg/dL）	15.6	24.3	16.6	17.0	24.4	—
Cr（mg/dL）	0.27	0.42	0.36	0.31	0.42	—
CRP（mg/dL）	14.85	5.00	15.30	13.49	16.34	16.38
KL-6（U/mL）	—	—	—	9,000以上	—	—
SP-D（ng/mL）	—	—	—	1,350.0	—	—
β-Dグルカン（pg/mL）	—	—	—	—	—	3.3未満

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、ミソプロストール、コデインリン酸塩水和物、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、トラマドール塩酸塩、メトクロプラミド、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム



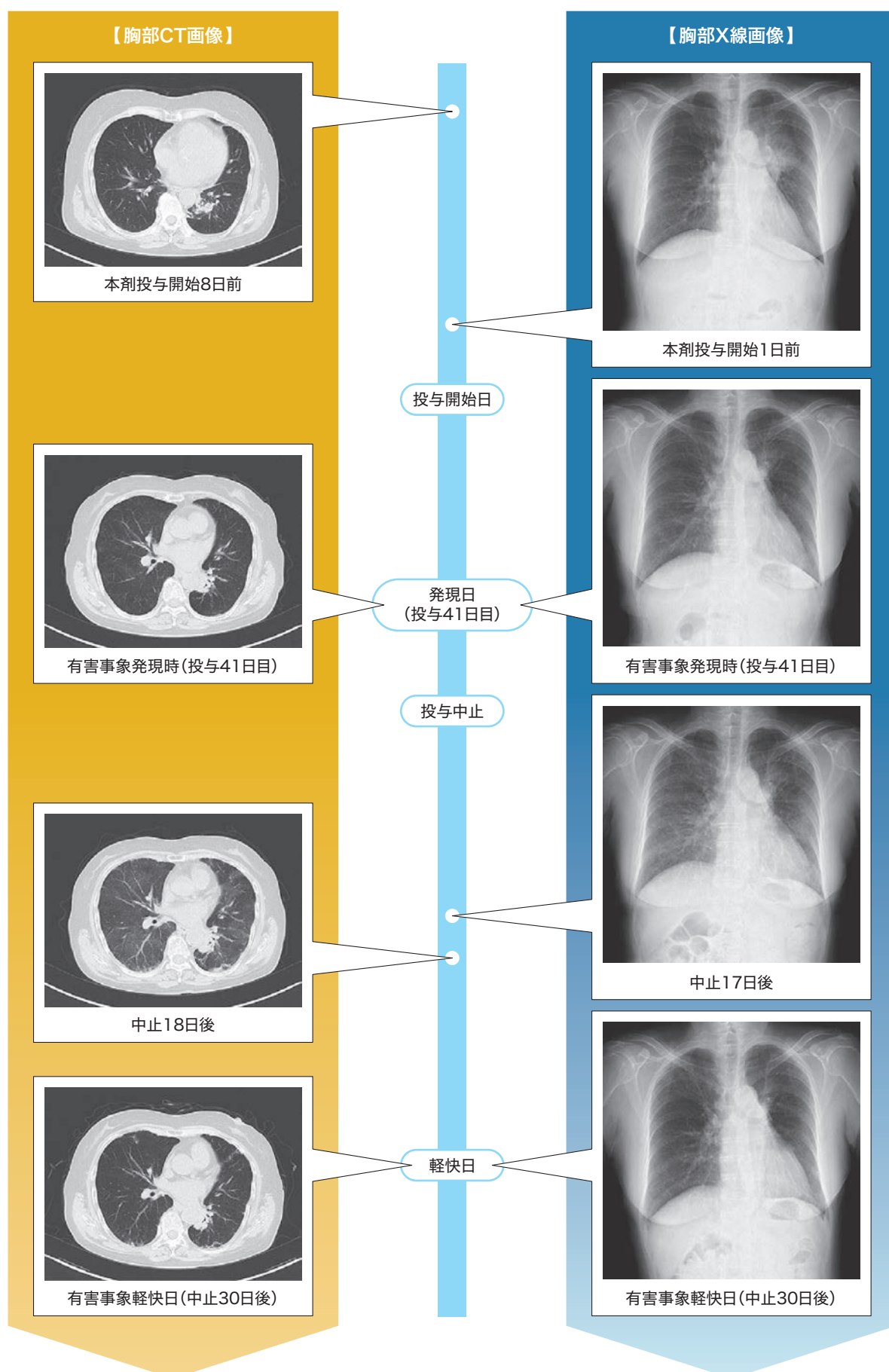
軽快症例 副作用名：間質性肺疾患（医師報告副作用名：薬剤性間質性肺炎）

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
女性 70歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 (蕁麻疹、アレルギー 性皮膚炎、高血圧、 口内炎、下痢、便秘、 肺炎)	200mg BID 5日間 250mg BID 40日間	非小細胞肺癌の初発時診断日：本剤投与の約6ヵ月前 非小細胞肺癌のTNM分類（本剤投与の約5ヵ月前）：T3N2M0 組織病理学診断：腺房型腺癌 非小細胞肺癌に対する前治療：（一次治療）カルボプラチン、ゲムシタビン、（二次治療）治験薬（EGFR-TKI）（本剤投与の8日前まで投与） 非小細胞肺癌に対する手術歴・放射線治療歴：なし 本剤服用開始時のECOG PS：0 既往歴：なし 喫煙歴：なし 本剤投与開始前の胸部CT検査及び胸部X線検査：間質性肺疾患が疑われる所見なし 投与開始日 本剤200mg 1日2回の投与が開始された。 本剤の投与開始後、4～5日に1回の嘔吐があったが、本剤投与は継続された。 投与6日目 本剤の投与量が250mg 1日2回に増量された。 投与41日目 (発現日) CT検査が実施された。画像を後で見直すと間質性陰影の出現が認められた。 投与45日目 3日前から嘔吐があり、同日夕から本剤の内服が中止された。 中止13日後 同日から発熱（薬剤性間質性肺炎に関連する症状）が持続した。また、同日に労作性呼吸困難（薬剤性間質性肺炎に関連する症状）が発現した。 中止14日後 倦怠感（薬剤性間質性肺炎に関連する症状）が出現した。 中止17日後 胸部X線及びCTで間質性肺疾患が認められ、外来でプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム20mgの点滴静注が行われた。 中止18日後 患者は入院し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1gの点滴静注（3日間）の投与が行われた。 中止21日後 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム40mgの点滴静注、経口10mgと合わせ50mg/日の投与が行われた（3日間）。 中止24日後 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mgの点滴静注、経口10mgと合わせ40mg/日の投与が行われた（7日間）。 中止30日後 間質性肺炎は軽快した。 中止31日後 同日よりプレドニゾロン内服 20mg/日が行われた。	軽快

臨床検査値：

	本剤投与開始日	投与41日目（発現日）	投与中止17日後	投与中止18日後	投与中止20日後	投与中止30日後
白血球数（/μL）	5,300	5,100	—	8,200	15,700	9,800
リンパ球数（%）	41.0	36.0	—	18.9	6.6	22.5
好酸球数（%）	11.2	6.0	—	3.2	0.0	0.7
LDH（U/L）	175	422	294	316	266	178
BUN（mg/dL）	10.0	13.3	22.4	24.0	26.4	25.6
Cr（mg/dL）	0.85	1.25	0.81	0.77	0.77	0.89
CRP（mg/dL）	0.09	1.66	4.77	3.76	1.22	0.01
KL-6（U/mL）	—	—	1,439	—	—	1,589
β-Dグルカン（pg/mL）	—	—	10.1	—	—	—
SP-D（ng/mL）	—	—	225.0	—	—	177.0
SP-A（ng/mL）	—	—	161.0	—	—	138.0

併用薬：アムロジピンベシル酸塩、酪酸菌配合剤、タンニン酸アルブミン、ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン配合剤、ファモチジン、レボセチリジン塩酸塩、メトクロプラミド、センノシド、プレドニゾロン



<参考>

主な間質性肺疾患の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
成人呼吸窮迫症候群	—	—	画像所見がある；気管内挿管を要さない	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化；気管内挿管や緊急処置を要する	死亡
肺臓炎	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管）	死亡
肺線維症	画像所見上の線維化が総肺容量の<25%で低酸素症を伴う	肺高血圧症；画像所見上の線維化が25～50%で低酸素症を伴う	高度の低酸素症；右心不全；画像所見上の線維化が>50～75%	生命を脅かす（例：循環動態/肺合併症）；気管内挿管と人工呼吸を要する；画像所見上の線維化が>75%であり、高度な蜂巣状変化を伴う	死亡
呼吸器、胸郭及び縦隔障害、その他（具体的に記載）	症状がない、又は軽度の症状；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

上記以外にも間質性肺疾患として取り扱われる事象もあります。

2 肝機能障害

11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.2%）、ALT、AST、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[1.3、7、8.2参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

肝機能障害の初期症状としては、倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、かゆみ、吐き気・嘔吐等がみられますが、症状があらわれずに肝機能検査値のみが異常を示すこともあります。

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に（例として、投与開始後最初の2ヵ月間は2週に1回、その後は1ヵ月に1回）、また、患者の状態に応じて肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）では、肝機能測定を含む血液検査を各来院時に実施していました（治療開始から3～4週間は2回、その後は3週間に1回）。

(1) 発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）において、Hy's Law^{*}に該当する患者が報告されています。Hy's Law症例が、PROFILE 1005試験で5例（2例の死亡例を含む）、PROFILE 1007試験で1例（死亡）、PROFILE 1014試験で2例報告されています^注。また、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験、PROFILE 1014試験及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）において、グレード3以上のトランスアミナーゼ（ALT及びAST）上昇は8.9%（159/1,796例）に認められました。患者さんが肝不全や肝機能障害を疑う初期症状（腹痛、黄疸、悪心、嘔吐等）を認めたり、このような症状の悪化に気付いたりした場合には、すぐに主治医に連絡するようご指導ください。

肝機能に関する有害事象の発現状況は下記に示すとおりです（表1）。

表1：臨床試験における発現状況

項目	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌	
	PROFILE 1001・1005・1007・1014試験 (n=1,669)		OO12-01試験 (n=127)	
	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上
トランスアミナーゼ上昇 ^{a)}	499 (29.9)	152 (9.1)	67 (52.8)	7 (5.5)
総ビリルビン増加 ^{b)}	17 (1.0)	4 (0.2)	2 (1.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加 ^{c)}	58 (3.5)	2 (0.1)	7 (5.5)	0

- a) トランスアミナーゼ上昇：副作用名としてアラニンアミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素異常、肝酵素上昇、肝機能異常、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇を含みます。
- b) 総ビリルビン増加：副作用名として抱合ビリルビン、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、ビリルビン排泄障害、血中ビリルビン、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝損傷、胆汁うっ滞性肝炎、高ビリルビン血症、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝細胞性黄疸、混合型肝損傷、黄疸眼、黄色皮膚を含みます。
- c) 血中アルカリホスファターゼ増加：副作用名として血中アルカリホスファターゼ増加を含みます。

発現例数 (%)

※ Hy's Lawの概念⁴⁾

ある薬剤がある対象集団で、総ビリルビンが正常上限の2倍以上、トランスアミナーゼ上昇が正常上限の3倍以上の薬剤性肝障害が1例以上に認められた場合、より大規模な対象においても、ある対象集団での発生割合の10分の1以上の頻度で、重篤な薬剤性肝障害が起こるといわれています。

注) 各試験成績のデータカットオフを以下に示します。

PROFILE 1005試験（2012年2月）、PROFILE 1007試験（2012年3月）、PROFILE 1014試験（2013年11月）

4) 池田 公史ほか：コンセンサス癌治療 8(4)：202, 2009 [L20120110010]

(2) 発現時期及び持続期間

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の発現時期及び持続期間は下記に示すとおりです(表2)。

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験の499例におけるトランスアミナーゼ上昇の初回発現までの期間は投与開始後1～1,057日、持続期間は1～1,526日でした。また、ほとんどのトランスアミナーゼ上昇は投与後最初の2ヵ月間に発現しており、グレード3以上のトランスアミナーゼ上昇についても同様の発現傾向でした。

ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたOO12-01試験の67例におけるトランスアミナーゼ上昇の初回発現までの期間は投与開始後4～477日、持続期間は1～365日でした。

表2：発現時期及び持続期間

項目	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌			ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌		
	PROFILE 1001・1005・ 1007・1014試験 (n=1,669)			OO12-01試験 (n=127)		
	合計	発現時期、 中央値(範囲)	持続期間、 中央値(範囲)	合計	発現時期、 中央値(範囲)	持続期間、 中央値(範囲)
トランスアミナーゼ上昇	499	22日 (1～1,057日)	85日 (1～1,526日)	67	28日 (4～477日)	30日 (1～365日)
総ビリルビン増加	17	42日 (15～848日)	22日 (5～216日)	2	32日 (15～49日)	19日 (9～29日)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	58	36日 (1～822日)	65.5日 (1～1,031日)	7	43日 (13～281日)	16日 (1～71日)

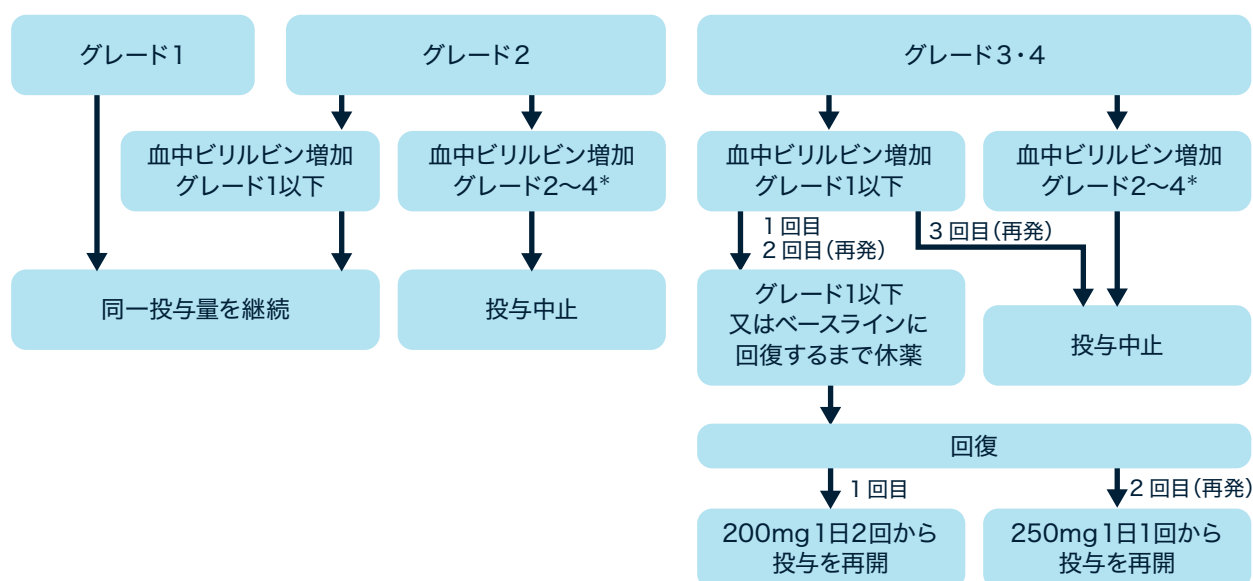
(3) 異常が認められた場合の対応

血中ビリルビン増加がグレード2以上で、ALT又はAST増加がグレード2以上の場合には、本剤の投与を中止してください。

血中ビリルビンの増加がグレード1以下で、ALT又はAST増加がグレード3以上の場合には、グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は投与量を減量して再開してください。

なお、グレード2以上の増加が認められた場合には、より頻回に肝機能検査を行い、休薬、減量、又は投与中止等、適切な処置を行ってください (p62参照)。

ALT又はAST上昇による休薬・減量・中止の基準



*:胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く

<参考>

主な臨床検査値の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN~3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>1.5~3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0~5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>3.0~5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0~20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0~20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	—
アルカリホスファターゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN~2.5×ULN; ベースラインが異常値の場合>2.0~2.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>2.5~5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>2.5~5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0~20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0~20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN~3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>1.5~3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0~5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>3.0~5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0~20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0~20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	—
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN~1.5×ULN; ベースラインが異常値の場合>1.0~1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>1.5~3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>1.5~3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0~10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>3.0~10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン	—
臨床検査、その他(具体的に記載)	症状がない、又は軽度の症状; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院又は入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

ULN: (施設)基準値上限

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

3 QT間隔延長

11.1.3 QT間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがある。
[7.、8.3、9.1.2、10.2参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

ザーコリの投与にあたっては、投与前に心電図検査及び問診を実施し、投与中は定期的に心電図・電解質検査を実施するなど、十分な観察を行うことが推奨されます。本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PROFILE 1007試験）では心電図検査を投与開始時及び投与開始3週間後に、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）では心電図検査を投与開始時及び投与開始3～4週間毎に3回（サイクル3まで）実施していました。QT延長の既往又はその素因がある患者さん（表1）、QT延長を引き起こしやすい薬剤（抗不整脈薬、向精神薬等）を使用している患者さん（表2）は、特に注意して観察してください。

表1：薬剤性Torsade de Pointesの危険因子⁵⁾

女性	薬物の急速な静注投与
低K ⁺ 血症	薬物投与前のQT延長
徐脈	先天性QT延長症候群
最近洞調律化された心房細動例	イオンチャネルの多型性
心不全	重度の低Mg ²⁺ 血症
ジギタリス投与	QT延長作用のある薬物の併用
薬の血中濃度の上昇（薬物の相互作用による）	

表2：二次性QT延長症候群の原因薬剤⁶⁾

抗不整脈薬	I群	キニジン、ジソピラミド、プロカインアミドなど
	Ⅲ群	ソタロール、ニフェカルント、アミオダロンなど
抗生物質		エリスロマイシン、ST合剤、スパルフロキサシンなど
抗真菌薬		イトラコナゾールなど
抗アレルギー薬		テルフェナジン、アステミゾールなど
抗高脂血症薬		プロブコールなど
抗精神病薬		ハロペリドール、クロルプロマジンなど
三環系抗うつ薬		イミプラミン、アミトリプチンなど
抗癌剤		ドキソルビシンなど
消化管機能促進薬		シサブリド

5) 2005-2006年度合同研究班報告：循環器病の診断と治療に関するガイドライン Circ J 71 (Suppl. IV) : 1205, 2007 [L201109050006]
6) 杉山 篤：臨牀と研究 83 (8) : 1169, 2006 [L201109050007]

(1) 発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I相試験 (PROFILE 1001試験)、国際共同第II相試験 (PROFILE 1005試験)、国際共同第III相2試験 (PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験) 及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験 (OO12-01試験) において、グレード3以上のQT間隔延長が1.2% (21/1,796例) に認められました (表3)。

表3：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験 (n = 1,669)	55 (3.3)	20 (1.2)
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験 (n = 127)	2 (1.6)	1 (0.8)

a) QT間隔延長：副作用名として心電図QT延長を含みます。

発現例数 (%)

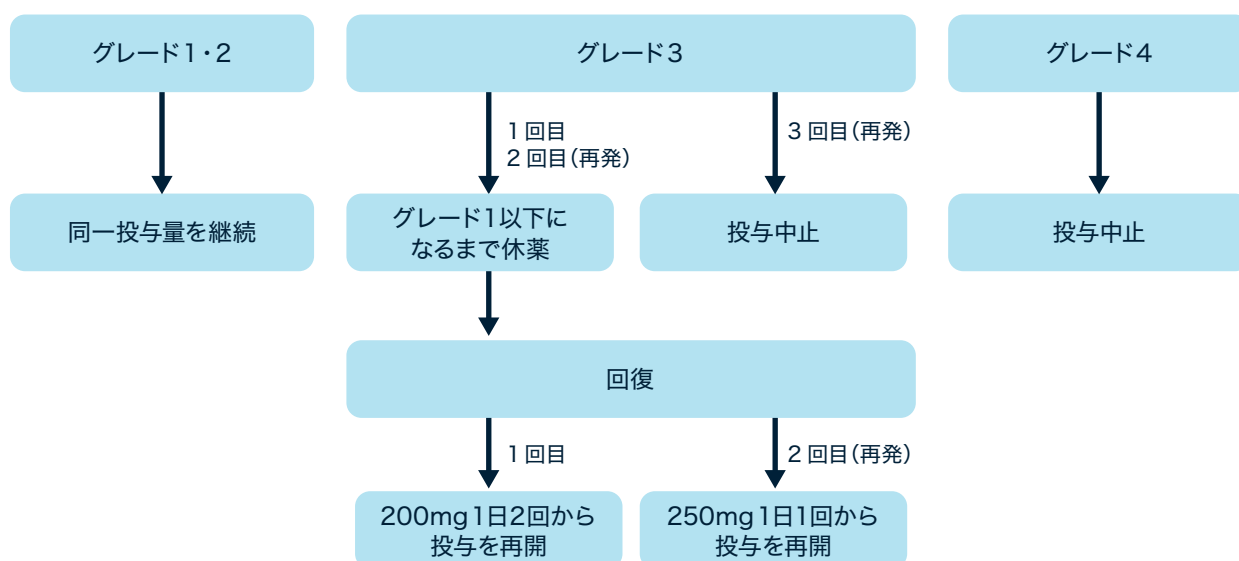
(2) 異常が認められた場合の対応

動悸、めまい、失神などの症状がみられた場合には、心電図測定、また低カリウム血症の発現及び併用薬について確認を行い、循環器専門医に相談してください。

グレード3のQT間隔延長が認められた場合には、グレード1以下に回復するまで休薬し、回復後は200mg 1日2回から投与を再開してください。

なお、グレード4のQT間隔延長が認められた場合には、本剤の投与を中止してください (p62参照)。

QT間隔延長による休薬・減量・中止の基準



<参考>

QT延長の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
心電図QT補正 間隔延長	平均QTc450～ 480ms	平均QTc481～ 500ms	平均QTc $\geq$ 501ms；ベー スラインから> 60msの変化	Torsade de pointes； 多型性心室頻拍；重篤 な不整脈の徴候/症状	—

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

4 徐脈

11.1.3 QT間隔延長（3.2％）、徐脈（10.1％）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがある。
[7、8.3、9.1.2、10.2参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

軽度の徐脈は健常人にもみられ、症状を伴わず治療を必要としないものも少なくありません。低血圧、めまい、ふらつき、失神など、徐脈を疑う症状が認められた場合には、主治医に報告するよう患者さんをご指導ください。

（1）発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）において、グレード3以上の徐脈が0.2％（4/1,796例）に認められました（表1）。

表1：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	169（10.1）	4（0.2）
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	12（9.4）	0

a) 徐脈：副作用名として徐脈性不整脈、徐脈、心拍数減少、洞停止、洞性徐脈を含みます。

発現例数（％）

<参考>

徐脈の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
洞性徐脈	症状がなく、治療を要さない	症状があるが、治療を要さない；既に開始した薬物治療の変更を要する	症状があり、治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
心室性不整脈	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	緊急処置を要する	生命を脅かす；循環動態の悪化	死亡
心臓障害、その他（具体的に記載）	症状がない、又は軽度の症状；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

5 血液障害

11.1.4 血液障害

好中球減少症（21.2%）、白血球減少症（14.3%）、リンパ球減少症（4.5%）、血小板減少症（3.0%）等があらわれることがある。[8.4参照]

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）では、血液検査を各来院時に実施していました（治療開始から3～4週間は2回、その後は3～4週間に1回）。

（1）発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）において、グレード3以上の好中球減少症が11.7%（210/1,796例）に認められました（表1）。

表1：臨床試験における発現状況

項目	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌		ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌	
	PROFILE 1001・1005・ 1007・1014試験 (n=1,669)		OO12-01試験 (n=127)	
	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上
発熱性好中球減少症 ^{a)}	5 (0.3)	5 (0.3)	0	0
好中球減少症 ^{b)}	348 (20.9)	200 (12.0)	32 (25.2)	10 (7.9)
白血球減少症 ^{c)}	231 (13.8)	44 (2.6)	25 (19.7)	2 (1.6)
リンパ球減少症 ^{d)}	81 (4.9)	42 (2.5)	0	0
血小板減少症 ^{e)}	51 (3.1)	8 (0.5)	3 (2.4)	0

a) 発熱性好中球減少症：副作用名として発熱性好中球減少症を含みます。

b) 好中球減少症：副作用名として好中球減少症、好中球数減少を含みます。

c) 白血球減少症：副作用名として白血球減少症、白血球数減少を含みます。

d) リンパ球減少症：副作用名としてリンパ球減少症、リンパ球数減少を含みます。

e) 血小板減少症：副作用名として血小板減少症、血小板数減少を含みます。

発現例数 (%)

(2) 発現時期及び持続期間

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の発現時期及び持続期間は下記に示すとおりです(表2)。

表2：発現時期及び持続期間

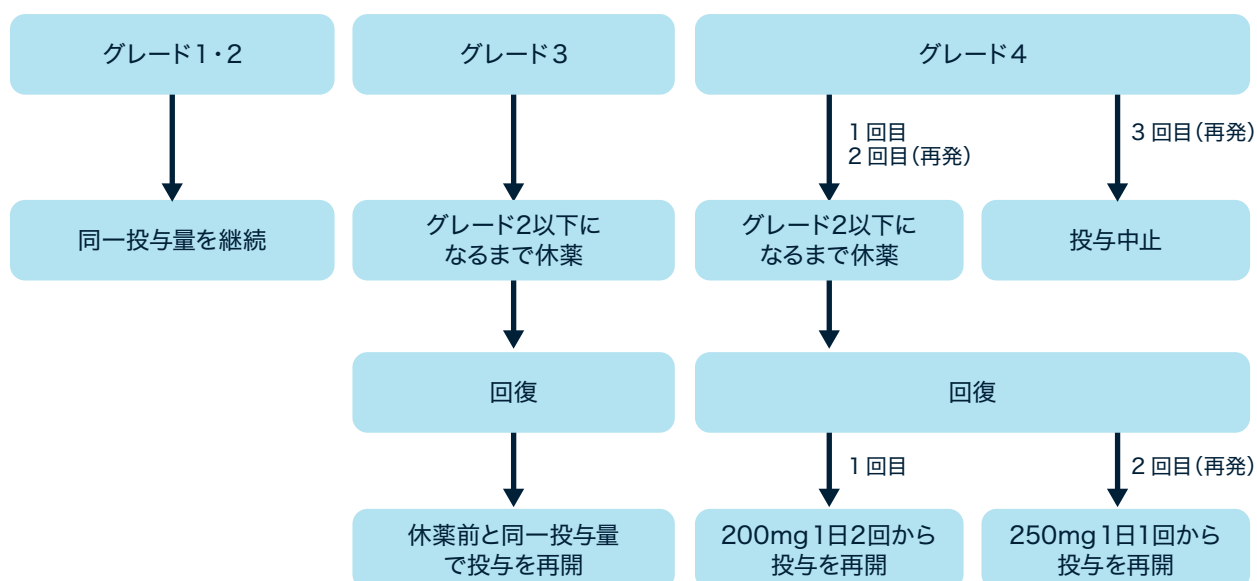
項目	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌			ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌		
	PROFILE 1001・1005・ 1007・1014試験 (n=1,669)			OO12-01試験 (n=127)		
	合計	発現時期、 中央値(範囲)	持続期間、 中央値(範囲)	合計	発現時期、 中央値(範囲)	持続期間、 中央値(範囲)
発熱性好中球減少症	5	106日 (12~463日)	8日 (4~16日)	0	—	—
好中球減少症	348	85.5日 (1~1,512日)	50.5日 (1~913日)	32	57.5日 (15~421日)	33日 (1~183日)
白血球減少症	231	85日 (1~1,069日)	101日 (1~993日)	25	57日 (15~197日)	37日 (1~212日)
リンパ球減少症	81	125日 (1~835日)	98日 (1~680日)	0	—	—
血小板減少症	51	168日 (1~751日)	43日 (4~1,189日)	3	142日 (86~156日)	13日 (1~141日)

(3) 異常が認められた場合の対応

グレード3～4の血液障害（好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症）が認められた場合には、グレード2以下に回復するまで休薬してください。回復後は、投与量を減量、又は休薬前と同一の投与量で再開してください。

なお、必要に応じ血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施し、患者さんの状態を十分に観察してください。また、グレード3～4の異常が認められた場合や発熱、感染症を発症した場合には、より頻回に検査を行い、休薬、減量、又は投与中止等、適切な処置を行ってください（p62参照）。

血液障害*発現による休薬・減量・中止の基準



*: 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。

<参考>

主な臨床検査値の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
リンパ球数減少	<LLN~800/mm ³ ; <LLN~0.8×10 ⁹ /L	<800~500/mm ³ ; <0.8~0.5×10 ⁹ /L	<500~200/mm ³ ; <0.5~0.2×10 ⁹ /L	<200/mm ³ ; <0.2×10 ⁹ /L	—
好中球数減少	<LLN~1,500/mm ³ ; <LLN~1.5×10 ⁹ /L	<1,500~1,000/mm ³ ; <1.5~1.0×10 ⁹ /L	<1,000~500/mm ³ ; <1.0~0.5×10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L	—
血小板数減少	<LLN~75,000/mm ³ ; <LLN~75.0×10 ⁹ /L	<75,000~50,000/mm ³ ; <75.0~50.0×10 ⁹ /L	<50,000~25,000/mm ³ ; <50.0~25.0×10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10 ⁹ /L	—
白血球減少	<LLN~3,000/mm ³ ; <LLN~3.0×10 ⁹ /L	<3,000~2,000/mm ³ ; <3.0~2.0×10 ⁹ /L	<2,000~1,000/mm ³ ; <2.0~1.0×10 ⁹ /L	<1,000/mm ³ ; <1.0×10 ⁹ /L	—
臨床検査、その他 (具体的に記載)	症状がない、又は軽度の症状; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症又は医学的に重大であるが; ただちに生命を脅かすものではない; 入院又は入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

LLN : (施設) 基準値下限

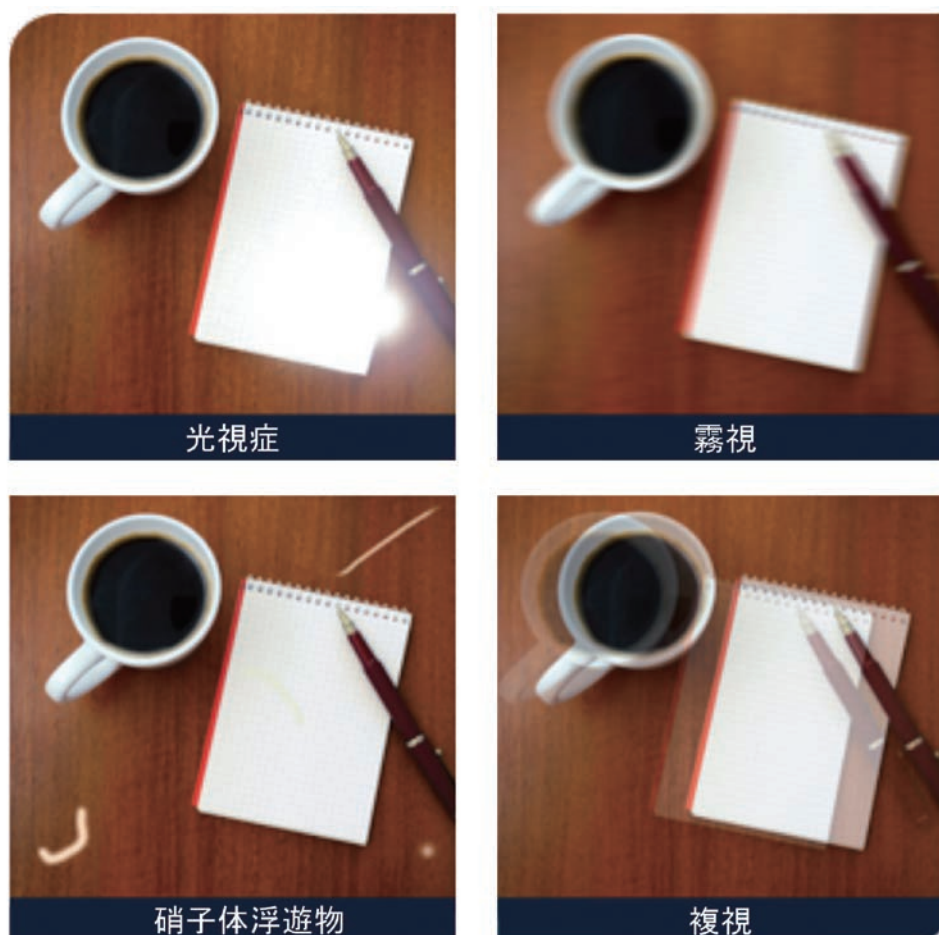
有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

6 視覚障害

ザーコリの投与中に、視覚障害として視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等の発現がみられ(図1)、特に視力障害が多く報告されています。具体的な視覚障害の症状として、薄暗い環境(明け方や夕暮れ等)で視野の端の光が尾をひく症状が報告されています(図2)。本剤の一般毒性試験において、マウス、ラット、イヌ及びサルに最長3ヵ月間投与したところ眼毒性は認められませんでした。しかし、ラットを用いた網膜電図(ERG)検査により、暗順応において双極細胞の電位変化に有意な低下が認められました。

本剤の硝子体中の薬物濃度が薬理学的に意味のある濃度に達していたことから、網膜機能に対する本剤の直接的な作用が視覚障害に関与している可能性は否定できません。したがって、ザーコリ投与中は自動車運転等の危険を伴う機械を操作する場合には十分注意すること、また目がかすむ、物が二重に見える、物が見つらい等、視覚障害が疑われる症状が認められた場合には、主治医に報告するよう患者さんをご指導ください。

図1: 視覚障害の例



American Academy of Ophthalmologyホームページ
(<http://www.aao.org/theeyeshaveit/disturbances/index.cfm>: 2012年1月27日アクセス) より作図

図2：視覚障害の具体例⁷⁾



- ・光の残像
- ・光源が特定できない光の点滅
- ・コントラストの強い像(縞模様等)の反転

7) 第47回米国臨床腫瘍学会 Camidge, D. R. 先生発表 abstract No.2501 米国臨床腫瘍学会 2011 Camidge先生より引用許諾

(1) 発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）において、視覚障害（色視症、複視、光輪視、羞明、光視症、霧視、視力低下、視覚の明るさ、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物、視覚保続）が、それぞれ、59.9%（999/1,669例）及び47.2%（60/127例）に認められ（表1）、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者においてグレード3以上の事象として視力障害が1例（0.1%、1/1,669例）に認められました。

表1：臨床試験における発現状況

項目	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌		ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌	
	PROFILE 1001・1005・ 1007・1014試験 (n=1,669)		OO12-01試験 (n=127)	
	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上
色視症	0	0	0	0
複視	28 (1.7)	0	7 (5.5)	0
光輪視	2 (0.1)	0	0	0
羞明	23 (1.4)	0	2 (1.6)	0
光視症	145 (8.7)	0	7 (5.5)	0
霧視	91 (5.5)	0	19 (15.0)	0
視力低下	13 (0.8)	0	0	0
視野欠損	12 (0.7)	0	1 (0.8)	0
視力障害	735 (44.0)	1 (0.1)	21 (16.5)	0
硝子体浮遊物	59 (3.5)	0	3 (2.4)	0
視覚の明るさ	1 (0.1)	0	0	0
視覚保続	30 (1.8)	0	5 (3.9)	0

発現例数 (%)

(2) 発現時期及び持続期間

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の発現時期及び持続期間は下記に示すとおりです(表2)。

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験において視覚障害を発現した999例の初回発現までの期間は投与開始後1～984日、持続期間は1～1,442日でした。なお、PROFILE 1005試験及びPROFILE 1007試験において視覚障害の特性をより詳細にするため、患者の自己報告による調査[Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK)]を実施しました。視覚障害は、ほとんどの患者で発現頻度は1回/週以上であり、断続的に長期間続きました。視覚障害が発生した場合の持続時間は1分間以下で、日常生活にはほとんどもしくは全く影響を及ぼませんでした。

ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたOO12-01試験において視覚障害を発現した60例の初回発現までの期間は2～365日、持続期間は1～339日でした。

表2：発現時期及び持続期間

項目	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌			ROS1融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌		
	PROFILE 1001・1005・ 1007・1014試験 (n=1,669)			OO12-01試験 (n=127)		
	合計	発現時期、 中央値(範囲)	持続期間、 中央値(範囲)	合計	発現時期、 中央値(範囲)	持続期間、 中央値(範囲)
視覚障害 ^{a)}	999	7日 (1～984日)	135日 (1～1,442日)	60	8日 (2～365日)	17日 (1～339日)

a) 視覚障害：副作用名として色視症、複視、光輪視、羞明、光視症、霧視、視力低下、視野欠損、視力障害、硝子体浮遊物、視覚の明るさ、視覚保続を含みます。

(3) 異常が認められた場合の対応

視覚障害が持続・悪化する場合には、眼科専門医の受診及び眼科検査の実施を検討してください。なお、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験、PROFILE 1014試験及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたOO12-01試験において、視覚障害により本剤の中止に至った症例はありませんでしたが、視覚障害が持続、悪化する場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等を検討してください。

<参考>

主な視覚障害の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
霧視	治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う（最高矯正視力0.5以上又は既知のベースラインから3段階以下の視力低下）；身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり、顕著な視力の低下を伴う（最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、又は既知のベースラインから3段階を超える視力低下）；身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の最高矯正視力0.1以下	—
光のちらつき	症状があるが日常生活動作の制限がない	身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—
浮遊物	症状があるが日常生活動作の制限がない	身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—
眼障害、その他（具体的に記載）	症状がない、又は軽度の症状；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない；視力に変化がない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限；最高矯正視力0.5以上又は既知のベースラインから3段階以下の視力低下	重症又は医学的に重大であるが、ただちに視覚喪失をきたす可能性は高くない；身の回りの日常生活動作の制限；視力低下（最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、又は既知のベースラインから3段階を超える視力低下）	視覚喪失の可能性が高い状態；緊急処置を要する；罹患眼の最高矯正視力0.1以下	—

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

7 ニューロパチー

(1) 発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）において、ニューロパチーが11.7%（210/1,796例）に認められ、このうちの7例（0.4%）がグレード3以上の事象でした（表1）。

表1：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	201（12.0）	6（0.4）
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	9（7.1）	1（0.8）

a) ニューロパチー：副作用名として下記を含みます。

発現例数（%）

急性多発ニューロパチー、筋萎縮症、反射消失、自己免疫性ニューロパチー、自律神経機能不全症候群、自律神経ニューロパチー、軸索型ニューロパチー、末梢神経生検異常、灼熱足症候群、灼熱感、振動覚低下、脱髄性多発ニューロパチー、異常感覚、筋電図異常、蟻走感、歩行障害、性器感覚鈍麻、ギラン・バレー症候群、知覚過敏、感覚鈍麻、反射減弱、筋緊張低下、虚血性ニューロパチー、固有感覚の欠如、ミラー・フィッシャー症候群、単神経炎、単ニューロパチー、多発性単ニューロパチー、運動機能障害、多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮、筋力低下、脊髄症、神経伝導検査異常、神経変性、神経痛、神経炎、神経筋毒性、ニューロミオパチー、末梢性ニューロパチー、ビタミンB6欠乏性ニューロパチー、神経毒性、錯感覚、末梢性運動ニューロパチー、末梢神経病変、末梢神経麻痺、末梢神経系機能検査異常、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、腓骨部筋萎縮症、腓骨神経麻痺、横隔神経麻痺、多発ニューロパチー、慢性多発ニューロパチー、特発性進行性多発ニューロパチー、放射線ニューロパチー、感覚運動障害、感覚障害、感覚消失、皮膚灼熱感、温度覚検査値低下、ティネル徴候、中毒性ニューロパチー、尺骨神経炎

(2) 発現時期及び持続期間

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者の発現時期及び持続期間は下記に示すとおりです（表2）。

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたPROFILE 1001試験、PROFILE 1005試験、PROFILE 1007試験及びPROFILE 1014試験における201例の初回発現までの期間は投与開始後1～1,430日、持続期間は1～1,163日でした。

ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象としたOO12-01試験における9例の初回発現までの期間は投与開始後13～139日、持続期間は1～236日でした。

表2：発現時期及び持続期間

項目	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌			ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
	PROFILE 1001・1005・1007・1014試験 (n=1,669)			OO12-01試験 (n=127)		
	合計	発現時期、 中央値（範囲）	持続期間、 中央値（範囲）	合計	発現時期、 中央値（範囲）	持続期間、 中央値（範囲）
ニューロパチー	201	78日 (1～1,430日)	94日 (1～1,163日)	9	56日 (13～139日)	32日 (1～236日)

<参考>

主なニューロパチーの判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
異常感覚	軽度の感覚変化	中等度の感覚変化；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の感覚変化；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
顔面神経障害	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
神経痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
錯感覚	軽度の症状	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	—	—
末梢性運動ニューロパチー	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	—
神経系障害、その他（具体的に記載）	症状がない、又は軽度の症状；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

8 複雑性腎嚢胞

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）において、ザーコリとの因果関係が否定できない複雑性腎嚢胞が2.8%（50/1,796例）に認められ、このうち11例（0.6%）がグレード3以上の事象でした（表1）。性別、年齢、体重が複雑性腎嚢胞の発現に関連しているかどうかは不明です。また、ザーコリによる複雑性腎嚢胞の発現機序は明らかではありません。なお、これまで数例に腎生検を行いました。悪性腫瘍が疑われる所見が認められた症例はありませんでした。

ザーコリの投与にあたっては、事前に画像検査（特に両腎を含む腹部CT検査）により腎臓の状態を評価してください。また、投与中は定期的な血液検査及び尿検査により腎機能を観察するとともに、必要に応じて画像検査（例えば腫瘍評価のための胸部CT検査時に腹部まで撮影するなど）を行い、患者さんの腎臓の状態を十分に観察してください。また、腰背部の痛みなど、複雑性腎嚢胞を疑う症状が認められた場合には、速やかに主治医に報告するよう、患者さんをご指導ください。

複雑性腎嚢胞が認められた場合には、泌尿器科もしくは腎臓内科専門医の受診及び腎悪性腫瘍の可能性を精査するための検査の実施などを検討してください。

表1：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	47（2.8）	9（0.5）
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	3（2.4）	2（1.6）

a) 複雑性腎嚢胞：副作用名として腎膿瘍、腎嚢胞、腎嚢胞切除、腎嚢胞出血、腎嚢胞感染、腎嚢胞破裂を含みます。

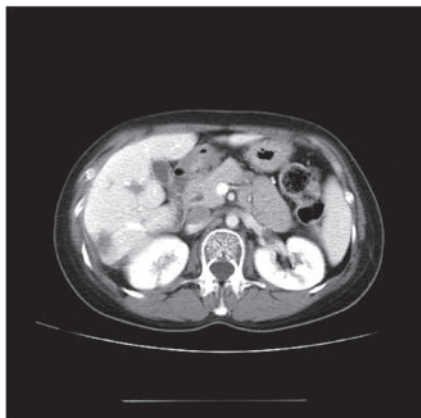
発現例数（%）

軽快症例 副作用名：腎嚢胞（医師報告副作用名：左腎のう胞疑い）（製造販売後の報告症例）

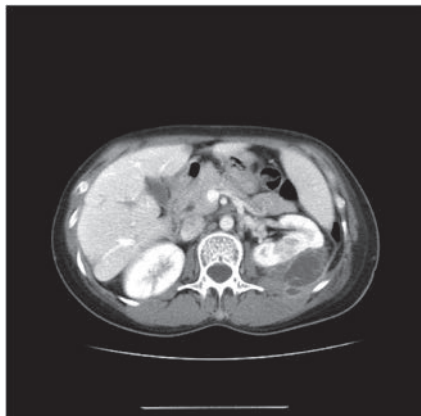
患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 （合併症）[既往歴]		経過及び処置	転帰
女性 50歳代	ALK融合遺伝子 陽性の左肺腺癌 （合併症なし） [既往歴なし]	200mg BID 有害事象発現 時まで 57日間投与 投与継続中	投与開始 約2カ月前 投与開始日 投与57日目 （発現日） 投与162日目 投与169日目 投与175日目 投与178日目 投与183日目 投与190日目 投与216日目	軽快 腹部CT所見：左腎にのう胞なし。 本剤200mg 1日2回の投与が開始された。 腹部CT所見：左腎に1cm程度ののう胞が出現。 左腰部痛が出現。痛みに一致して発赤あり。 腹部CT所見：左腎背側に多房性のう胞性のようなmass が出現。48×42mm。腎膿瘍疑いとしてセフトリアム ヘキセチル塩酸塩（100mg 1日3回、7日間）の服用開始。 発熱の改善なく、セフトリアキソンナトリウム水和物（1g 1日1回、3日間）、レボフロキサシン水和物（500mg 1日 1回、7日間）の併用投与開始。 改善がないため、アジスロマイシン水和物（500mg 1日 1回、4日間）の投与開始。 腰痛は少し改善したが、38℃の発熱は持続。 腹部CT所見：左腎のmassは増大し、筋への進展も認め た。ミノサイクリン塩酸塩（100mg 1日2回）の投与開始。 解熱。ミノサイクリン塩酸塩が最も効果ありと判断され、 投与継続。 同日現在、有害事象は軽快。
臨床検査値：				
	本剤投与開始前	投与162日目	投与183日目	投与197日目
WBC (cells/mm ³)	10,200	7,100	5,500	5,700
CRP (mg/dL)	1.46	12.80	14.85	11.45
BUN (mg/dL)	10	8	12	12
Cr (mg/dL)	0.6	0.8	0.8	0.8
eGFR (mL/分)	79.4	57.9	57.9	57.9
K (mEq/L)	3.6	4.0	4.3	3.9
Na (mEq/L)	138	136	136	134
Cl (mEq/L)	102	97	96	97
Ca (mg/L)	8.8	8.6		8.5
尿検査：				
	投与83日目	投与162日目		
尿蛋白	—	—		
尿糖	—	—		
尿潜血	—	—		
ウロビリノーゲン	+	+-		
ビリルビン	—	—		
ケトン体	—	—		
亜硝酸塩	—	—		
腎生検（本剤投与175日目に実施）：				
・悪性細胞なし ・好中球などの炎症細胞なし ・一般菌、抗酸菌の検出なし				
併用薬：ラベプラゾールナトリウム、フロセミド、スピロラクソン、ワルファリンカリウム				

【腹部CT画像所見】

本剤投与57日目



本剤投与162日目



本剤投与183日目



9 血栓塞栓症

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第II相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第III相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）において、グレード3以上の肺動脈血栓症、肺塞栓症、肺血栓症が認められ、そのうち1例は死亡に至った肺塞栓症でした（表1）。異常が認められた場合は、本剤を減量、休薬又は中止してください。また、抗凝固療法、血栓溶解法など適切な処置を行い、必要に応じて、循環器内科や血管外科等の専門医に相談してください。患者さんに対しては、呼吸困難、動悸、胸痛、下肢の腫脹、下肢の疼痛などの症状が認められた場合には、主治医に報告するようご指導ください。

表1：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	15（0.9）	15（0.9）
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	0	0

a) 血栓塞栓症：副作用名として肺動脈血栓症、肺塞栓症、肺血栓症を含みます。

発現例数（％）

10 光線過敏症

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第II相試験（PROFILE 1005試験）、国際共同第III相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）及びROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験（OO12-01試験）において、0.5％（9/1,796例）に光線過敏症が認められました（表1）。

ザーコリの臨床試験では光線過敏症に対する対策として、治験実施計画書及び/又は患者への説明文書に、治験期間中の日光浴、日光への長時間の直接の曝露あるいは日焼け等を避ける旨、及び日光への曝露を避けるための対策として長袖の着用や日焼け止めクリームの使用等を推奨する旨を記載していました。

表1：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	7（0.4）	0
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	2（1.6）	0

a) 光線過敏症：副作用名として光線過敏性反応を含みます。

発現例数（％）

11 生殖毒性

ザーコリを妊婦に投与すると、その作用機序に基づき、胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。ラット及びウサギを用いた非臨床試験では、ラット及びウサギに200mg/kg/日及び60mg/kg/日（AUCに基づくヒトでの臨床曝露量と同等）を投与したときに胎児体重の減少がみられました。妊婦を対象としたクリゾチニブの適切かつ十分な比較対照試験は実施されていません。やむを得ず本剤を妊婦に投与する場合、あるいは患者が本剤使用中に妊娠した場合は、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してください。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。

なお、クリゾチニブ及びその代謝物のヒト母乳中への移行性は不明です。

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、ザーコリは妊婦・授乳婦に対して、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となっています。妊婦・授乳婦への投与につきましては、電子添文をご確認の上、医師の裁量と判断により行っていただきますようお願いいたします。

また、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ました。ラット精巣パキテン期精母細胞の変性の発現機序は明らかではありませんが、c-Met（HGF受容体）のヒト精上皮ならびに未成熟・成熟精子への発現、またALKのマウス精巣への発現が報告されています。

12 心不全

11.1.5 心不全 (0.2%)

体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）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。

（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）

体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止してください。また、ACE阻害剤、利尿薬等の心不全治療薬の投与など、適切な処置を行うとともに、必要に応じて循環器専門医に相談してください。下痢が併発している場合に利尿薬を投与する際は、脱水に注意してください。

（1）発現状況

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）において、心不全が3例に認められました（表1）。また、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした市販後の特定使用成績調査（全例調査）において、心不全は0.6%（12/1,972例）に認められました（第5回中間集計：2016年8月25日現在）。

表1：臨床試験における発現状況^{a)}

	合計	グレード3以上
ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
PROFILE 1001・1005・1007・1014試験（n=1,669）	3（0.2）	1（0.1）
ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌		
OO12-01試験（n=127）	0	0

a) 心不全：副作用名として心不全、駆出率減少、肺水腫、急性左室不全、急性右室不全、急性心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、高拍出性心不全、心肺不全、慢性左室不全、慢性右室不全、左室不全、右室不全、心室不全を含みます。発現例数（%）

回復症例 副作用名：心不全（市販後の報告症例）

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	転帰
女性 60歳代	ALK融合遺伝子陽性 非小細胞肺癌 （骨転移、 リンパ節転移）	500mg、 12日間 400mg、 29日間 250mg、 継続中	非小細胞肺癌に対する前治療： 一次治療：ピノレルビン酒石酸塩、シスプラチン 二次治療：ペメトレキセドナトリウム水和物 非小細胞肺癌に対する手術歴・放射線治療歴：骨放射線療法 転移部位：骨、リンパ節 本剤服用開始時のECOG PS：1 投与開始日 非小細胞肺癌に対する3回目の治療として、本剤500mg/日の投与を開始した。 投与7日目 洞性徐脈（グレード1）が発現した（投与再開204日目に回復）。 投与12日目 血圧：79/42mmHgと低下し、両側胸水、肺うっ血、下肢浮腫症状が出現した。QTc：0.454と軽度延長し、BNP：0.3084ng/mLと上昇し、心不全と診断された。本剤の投与を中止した。 年月日不明 その後、心不全改善し、上記所見改善した。 中止11日後 心不全回復と判断した。本剤を400mg/日にて再開した。本剤の再開後、BNPが再上昇した。 投与再開12日目 患者は退院した。 投与再開30日目 本剤を250mg/日に減量した。その後、BNPの減少を認めた。	回復

臨床検査値：

	本剤投与開始日	投与12日目 （投与中止日）	中止2日後	中止4日後	中止9日後	投与再開2日目
WBC (cells/mm ³)	2,300	5,000	2,300	2,800	2,000	2,100
Na (mEq/L)	142	136	139	138	140	142
K (mEq/L)	4.6	4.5	4.5	4.3	4.5	5.0
Cl (mEq/L)	105	100	104	101	104	105
CRP (mg/dL)	0.42	1.43	1.65	1.15	0.24	0.09
BNP (ng/mL)	—	0.3084	0.0836	0.0322	0.0218	—
BUN (mg/dL)	18.4	14.2	9.6	8.2	11.1	10.5
Cre (mg/dL)	0.55	0.76	0.69	0.59	0.58	0.66
QTc	—	0.454	—	—	—	—
血圧 (mmHg)	—	79/42	—	—	—	—

併用薬：デノスマブ（遺伝子組換え）、沈降炭酸カルシウム、フェンタニルクエン酸塩、セレコキシブ、ランソプラゾール、デブレノン、ゾルピデム酒石酸塩、アルプラゾラム、メトクロプラミド、センノシド、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウム水和物、セフジトレンピボキシル、ラノコナゾール、ピサコジル

<参考>

心不全の判定基準

有害事象	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
心不全	症状はないが、検査値（例：BNP〔脳性ナトリウム利尿ペプチド〕）や画像検査にて心臓の異常がある	中等度の活動や労作で症状がある	安静時又はわずかな活動や労作でも症状がある；入院を要する；症状の新規発症	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> 2023年5月25日現在

投与にあたって

1 適正な投与患者さんの選択

本剤の臨床成績を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適切な患者さんを選択してください。

☞ 投与前チェックリスト (p71) も参照してください。

(1) 効能又は効果

4. 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
- ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 5.2 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。

(製品電子添文「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」より)

➤ 解説

〈ALK・ROS1融合遺伝子診断について〉

ザーコリはALK・ROS1を選択的に阻害するATP競合性のキナーゼ阻害剤であり、ALK又はROS1陽性が確認されていない進行非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者に対する有効性及び安全性は確立していません。したがって、患者さんの肺癌組織等を用いてALK・ROS1融合遺伝子診断を行い、ALK又はROS1融合遺伝子が確認された患者さんに対してのみザーコリを使用してください。

ALK・ROS1融合遺伝子診断は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いてALK・ROS1再構成の有無を判断してください。また、日本肺癌学会から「肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き」及び「肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き」も発行されているので、ご参照ください。

術後患者を対象とした検討は行っておらず、術後補助化学療法における有効性及び安全性は現時点では確認されていません。また、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験を実施し、1次治療 (PROFILE 1014試験)、2次治療 (PROFILE 1007試験) いずれにおいても、本剤は標準的化学療法と比較して無増悪生存期間を有意に延長し、優越性を示しました。また、本剤のROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌における有効性は、奏効率の推定を主要目的とした国際共同第Ⅱ相試験 (OO12-01試験) により示されていますが、生存期間等に関する試験成績は得られていません。本剤の投与にあたっては、これらの臨床成績を参照し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

日本肺癌学会バイオマーカー委員会「肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き⁸⁾」より

EML4-ALK融合遺伝子とは

EML4-ALK融合遺伝子は、第二染色体短腕に逆向きに存在するEML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) 遺伝子とALK遺伝子が小さな逆位を形成することで互いに同じ向きに融合したものです⁹⁾。受容体型チロシンキナーゼであるALKはリガンド結合によって二量体化し活性化しますが、この遺伝子転座が起こるとALKに結合したcoiled-coilドメインによってリガンド結合なしに恒常的に二量体化し活性化すると考えられています¹⁰⁾。

ALK融合遺伝子のvariant

EML4-ALKには10種類以上のvariantがあることが明らかとなっていますが、EML4エクソン13とALKエクソン20の融合 (variant 1)、EML4エクソン6とALKエクソン20の融合 (variant 3a/b) の2種がそれぞれ30%程度で最も多くみられます¹¹⁾。また、EML4と同様に二量体化ドメインを持つKIF5B遺伝子やTFG遺伝子 (TRK fused gene) とALK遺伝子の融合遺伝子も報告されています^{12, 13)}。

ALK陽性肺癌の臨床的特徴

ALK陽性肺癌の組織型は腺癌が多く、NSCLC全体での頻度は2～5%ですが、腺癌では4～5%程度であり、他の組織型では例外的です。一般には非喫煙者に多いとされ、年齢は若年者に多い傾向にあり (平均年齢50代半ばとする報告が多い)、非喫煙者の数を反映してかやや女性に多くなっています。重要な点は、ALK転座は喫煙者や高齢者の肺癌で検出されることがまれではなく、臨床背景のみでALKの存在を確実に予測あるいは否定することは不可能だということです。

一方、ALK転座は肺腺癌に主にみられる他のEGFR、KRAS、HER2の遺伝子変異とは相互に排他的であり、他の遺伝子変異がすでに検出されていればその症例におけるALK転座の検出の可能性はほとんどないと考えられます。ただし、これは治療前の場合であり、ALK阻害剤の耐性機序として、ALK遺伝子増幅、EGFR遺伝子変異やKRAS遺伝子変異の獲得などの報告があります¹⁴⁾。

ALK陽性肺癌の組織学的特徴

ALK陽性肺癌では特徴的な篩状 (cribriform) パターンを示す腺癌が多いとされます。これらのパターンは腺癌組織分類で腺房型腺癌や充実型腺癌に分類されます。また、印環細胞癌の形態を示す腺癌においてもALK融合遺伝子を有することが多いですが、この成分は部分的にみられることがほとんどです。

なお、米国病理学会 (College of American Pathologists ; CAP)、世界肺癌学会 (International Association for the Study of Lung Cancer ; IASLC) 及び米国分子病理学会 (Association for Molecular Pathology ; AMP) が共同で発表した遺伝子検査のガイドラインでは、組織学的異型度又は組織学的サブタイプにかかわらず腺癌構造を伴う全てのNSCLCに対してEGFR、ROS1及びALK遺伝子検査を行うことを推奨しています¹⁵⁾。

ALK遺伝子検査のアルゴリズム

これまでにわかっている知見をもとに考えられるアルゴリズムを図1に示します。

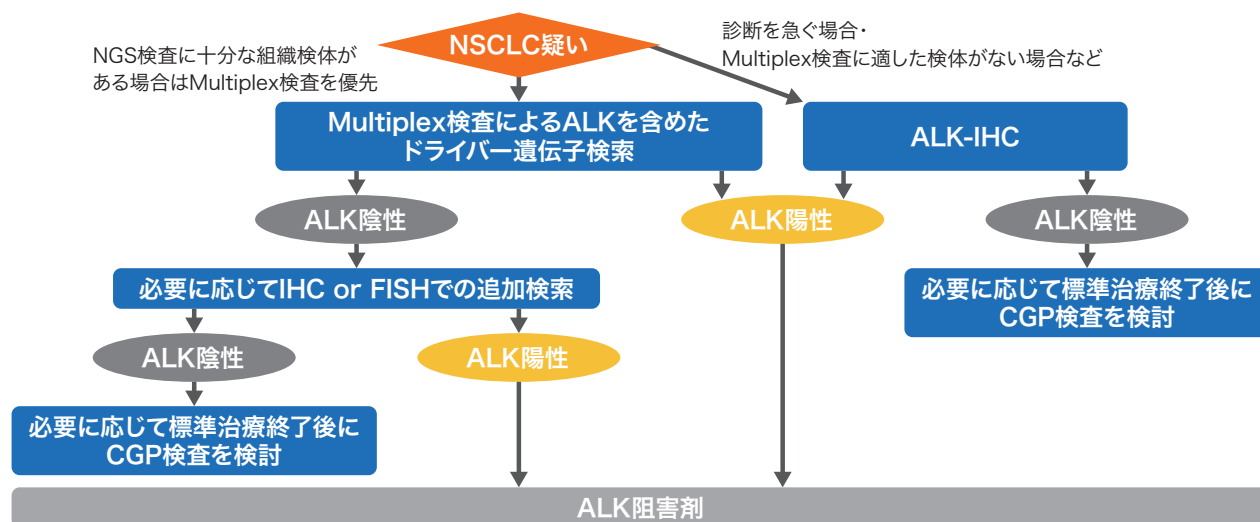
ザーコリの臨床試験では、Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法が試験参加基準として実施されていましたが、その他にも、ALK 遺伝子検査としてImmunohistochemistry (IHC) 法、RT-PCR法（塩基配列決定を含む）、次世代シーケンス法（Next generation sequencing ; NGS）があり、それぞれ長所と短所があります（次頁 表1）。

これまで、ALK 融合遺伝子の検出には、IHC 法によるスクリーニングを行い、陽性であれば、FISH 法で再確認するアルゴリズムが用いられてきました。しかし、改正版CAP/IASLC/AMP 遺伝子検査ガイドライン¹⁵⁾において、IHC 法がFISH 法に並ぶ患者選択の手段として十分な性能を有することが示されました。また、本邦においてもコンパニオン診断の改定が行われ、IHC 法での患者選択が可能になっています。さらに、近年はALK 融合遺伝子の結果もわかる遺伝子パネル検査（NGS 法、RT-PCR 法）がコンパニオン診断として加わり、これらの結果のみでの患者選択も可能になっています。

IHC 法、FISH 法、RT-PCR 法、NGS 法のどの方法を選択した場合でも、少数例ながら検出できない症例が認められます。そのため、1つの方法によって結果が確実といえない場合もしくは臨床病理像からALK 融合遺伝子が少しでも疑われる場合は、異なる方法で再検査をすべきと考えられています（図1）。

結果が確実とはいえない場合とは、FISH 法における非定型シグナルや、境界領域での陽性細胞数を指す。免疫染色においては、小細胞癌や神経内分泌癌を否定出来ない場合、弱陽性像（H-Score 120以下）や不均一陽性像などを指す。また、臨床病理学的な像と異なる場合とは、若年腺癌や、組織学的な特徴をもつ腺癌（粘液産生を伴う篩状増生パターンを示す腺癌や、印環細胞癌などのTTF-1陽性の粘液産生性腺癌）で陰性となる場合などが対象となる。

図1: ALK 遺伝子検査のアルゴリズム



8) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会：肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第4.0版：p14, 22-23, 2021 (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf>)：2023年5月25日現在
・本著作物は日本肺癌学会が作成及び発行したものであり、本著作物の内容に関する質問、問い合わせ等は日本肺癌学会にご連絡ください。
・ファイザー株式会社は、日本肺癌学会から許諾を得て、本著作物を内容の改変を行うことなく複製し、使用しています。

9) Soda, M. et al.: Nature 448(7153): 561, 2007 [L20110728020]
10) Mano, H.: Cancer Sci 99(12): 2349, 2008 [L20110922011]
11) Sasaki, T. et al.: Eur J Cancer 46(10): 1773, 2010 [L20110922008]
12) Takeuchi, K. et al.: Clin Cancer Res 15(9): 3143, 2009 [L20110922010]
13) Wong, D. W. et al.: Cancer 117(12): 2709, 2011 [L20120220013]
14) Doebele, R.C. et al.: Clin Cancer Res 18(5): 1472, 2012 [L20120314022]
15) Lindeman, N.I. et al.: J Thorac Oncol 13(3): 323, 2018 [L20190426006]

表1: ALK融合遺伝子の各種検出法の長所と短所

	IHC法	FISH法	RT-PCR法	NGS Capture hybrid法	NGS Amplicon法
長所	・未知のfusionも検出可能 ・比較的容易で、他の免疫染色はルーチンとして施行されている ・アレクチニブの臨床試験にも用いられた ・短いTAT ・FFPEで可能	・未知のfusionも検出可能 ・リンパ腫の診断として確立 ・クリゾチニブの臨床試験にも用いられた ・FFPEで可能	・高感度 ・高特異度	・未知のfusionも検出可能 ・他の遺伝子変異や融合遺伝子とともに結果が得られる ・FFPEで可能	・他の遺伝子変異や融合遺伝子とともに結果が得られる ・FFPEで可能
短所	・融合遺伝子を直接的に見ているわけではない ・抗体のクローンと検出系によって結果に大きな差が出ることが知られている	・比較的高価で、技術的熟練必要 ・比較的に長いTAT ・偽陽性、偽陰性が報告されている	・良質のRNAを要する ・腫瘍細胞の存在の確認が必要 ・多くの転座パターンに対応するためにはmultiplex化や複数のPCRを行う必要がある ・未知のfusionは検出できない	・比較的高価 ・腫瘍細胞の存在の確認が必要 ・比較的に長いTAT	・比較的高価で、良質のRNAを要する ・腫瘍細胞の存在の確認が必要 ・比較的に長いTAT ・未知のfusionは検出できない

TAT: turnaround time

検体の質の重要性

ALK遺伝子検査を行う前に、検体の実施する検査法に適していることを確認してください。組織の固定法は施設ごとに異なることがあり、この違いが検査結果に影響を与える可能性があります。検査結果のばらつきを少なくし、ALK遺伝子検査を標準化するために、日本肺癌学会バイオマーカー委員会は以下の方法で検体を準備することを推奨しています。

●FISH法、IHC法

通常のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本が用いられます。

- ・薄切切片の厚さ：4～6μm
- ・スライド： 剥離防止剤を塗布されたコートスライドグラス
(熱処理や蛋白分解酵素を用いるので、薄切切片がスライドからはがれやすいため。)
- ・固定方法※： 腫瘍は5～6mmに細切する。
切除されてから1時間以内に中性緩衝ホルマリンでの固定を始め、6以上72時間以下で固定を終了する。(新しく作製された通常ホルマリンでも問題ない。)
固定までの時間、固定方法、固定時間の記録を残すこと。
- ・適さない検体：長期間(5日以上程度)ホルマリンに浸透させ過固定となったもの。
酸性脱灰液を用いた脱灰操作を行ったもの。(FISHの標的分子であるDNAの断片化が引き起こされるため。)
- ・その他： IHCを行う前にHE染色で腫瘍細胞の存在を確認する。
FISH検体用の未染標本は作製してから6週間以内に検査を完了させることが推奨される。
FISHは暗視野での観察であり、光学顕微鏡ほど詳細な観察は不可能であることから、腫瘍細胞の同定が難しい標本は避けるべきである。

※ASCO/CAPによる浸潤性乳癌におけるHER2検査ガイドラインに準じる

●RT-PCR法

染色体逆位によって通常は転写産物に含まれない配列のプライマーを用いるため感度はよいものの、長いキメラ転写物を検出する必要があり、高品質のRNAが必要です。EGFR遺伝子変異の検出はDNAを用いており、RNA用の検体処理法とは異なることに留意してください。

- ・利用可能な検体：組織（検体採取後はRNA分解阻害剤で直ちに処理する。その後、凍結標本などを作製）
細胞診検体（生理食塩水やPBSでよく攪拌し、腫瘍細胞の分布に偏りをなくす。セルブロックを作製するとIHC法やFISH法にも応用可能）
- ・セルブロックの作製法（アルギン酸ナトリウム法）
 - a. 液状検体の遠心沈澱物を、10%緩衝ホルマリン液内で溶解、浮遊させ2～3時間固定する。
 - b. 遠心分離機によって固定細胞のペレットを集め、ホルマリン上清を注ぎ落とし、蒸留水で洗浄する。
 - c. 遠心分離機にかけ、ペレットを0.5mLの1%アルギン酸ナトリウムで再浮遊させる。
 - d. ナトリウムカルシウム（1M）を溶液に加え、ゲル化させる。
 - e. ゲル化した材料を鉗子で採取し、生検の小標本と同様に処理する。

●NGS法

NGS法としては、オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDxシステム、FoundationOne® CDx、Foundation One Liquid CDxがんゲノムプロファイルなどのコンパニオン診断テストを含んだ遺伝子パネル検査が認可されています。オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDxシステムはAmplicon法であり、既存の融合遺伝子を検出することができます。一方、FoundationOne® CDx、Foundation One Liquid CDxがんゲノムプロファイルはHybrid capture法を用いており、これまでに報告されていないパートナーとの融合遺伝子も検出可能です。Amplicon法、Hybrid capture法いずれにおいても、20%の腫瘍含有量が必要とされており、検体を提出する前に病理診断医による確認が必要です。結果が得られる検査成功率が高くないため、結果が出てこない場合があります。

- ・利用可能な検体：組織、細胞診検体

詳しくは、日本肺癌学会バイオマーカー委員会「肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き」（<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf>）、及びCAP/IASLC/AMP「Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors」¹⁵⁾をご覧ください。

15) Lindeman, N.I. et al.: J Thorac Oncol 13(3): 323, 2018 [L20190426006]

日本肺癌学会バイオマーカー委員会「肺癌患者における*ROS1*融合遺伝子検査の手引き¹⁶⁾」より

*ROS1*融合遺伝子の融合パートナー

ALK融合遺伝子と比較して、*ROS1*と融合するパートナー遺伝子は多く、これまでに14種類の遺伝子が報告されています^{17,18)}。中でも肺癌で高頻度に検出される*ROS1*のパートナー遺伝子は、*CD74*、*EZR*、*SLC34A2*、*SDC4*であり、この4種類で約7割を占めます¹⁹⁾。

*ROS1*融合遺伝子陽性肺癌の頻度

*ROS1*融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の約1～2%であり、そのほとんどは非扁平上皮非小細胞肺癌です²⁰⁾。本邦で行われているLC-SCRUM-Japanには、2017年1月現在、合計3,800例の肺癌患者が登録され、3,483例で*ROS1*融合遺伝子のスクリーニングが行われました。この中で、*EGFR*遺伝子変異陰性の非扁平上皮非小細胞肺癌2,989例のうち122例(4%)で*ROS1*融合遺伝子が検出されており、その頻度は、*EGFR*遺伝子変異が非扁平上皮非小細胞肺癌の約50%を占めると考えるならば、非扁平上皮非小細胞肺癌の約2%と考えられます。

*ROS1*融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴

これまでの報告と同様にLC-SCRUM-Japanにおいても、*ROS1*融合遺伝子陽性肺癌(*ROS1*肺癌)は、若年者、女性、非喫煙者に多く(65歳以下/66歳以上66%/34%、女性/男性55%/45%、非喫煙者/喫煙者/喫煙不明47%/39%/15%)、これらはALK融合遺伝子を有する肺癌(ALK肺癌)患者の特徴と類似しています。病理学的にも、病理亜型としてsignet-ring cellやmucinous cribriformパターンを有するsolidタイプが多いとされており^{21,22)}、ALK肺癌と類似しています。しかしながら、これらの特徴を有さない非小細胞肺癌でも*ROS1*融合遺伝子は検出されており、臨床病理学的特徴のみで*ROS1*肺癌を推定することは困難です。

他のドライバー遺伝子異常との関係

*ROS1*融合遺伝子は、*EGFR*遺伝子変異やALK融合遺伝子と同様に、その他のドライバー遺伝子異常と相互に排他的な関係にあるとされているため、特に、すでに*EGFR*遺伝子変異やALK融合遺伝子が陰性であることが判明している非扁平上皮非小細胞肺癌では、積極的に*ROS1*融合遺伝子の有無を検査で確認する必要があります。

ROS1融合遺伝子検査のアルゴリズム

ROS1融合遺伝子は、非扁平上皮非小細胞肺癌の2%という希少頻度であるものの、EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子と同じように、分子標的薬で高い治療効果が期待されるドライバー遺伝子です。このため、できるだけ早期に診断して、EGFR阻害剤やALK阻害剤と同じように、ROS1阻害剤の適応を検討する必要があります。初回診断時にEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子と同時にROS1融合遺伝子も測定することが推奨されます。患者から得られた検体を節約して浪費を回避し、短期間で正確なドライバー遺伝子の診断結果に到達するためにも、可能な限り3つのドライバー遺伝子を同時測定することが望まれます。また、これらに加え、免疫チェックポイント阻害剤選択のためのPD-L1検査も同時に測定することが望ましいといえます。さらに、これまでの検査でEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子がともに陰性と診断された非扁平上皮非小細胞肺癌、特に肺腺癌の患者においては、残余検体が存在する場合、もしくは、再生検が可能である場合は、できるだけ速やかにROS1融合遺伝子の検査の実施を検討します。

ROS1融合遺伝子検査の種類

ROS1融合遺伝子の検出には、RT-PCR法、IHC法、FISH法、NGS法の4種類の方法があります。また、「肺癌患者におけるROS1融合遺伝子の手引き¹⁶⁾」には記載されていませんが、2023年5月現在、ROS1肺癌に対するクリゾチニブ及びエヌトレクチニブのコンパニオン診断として、NGS法（オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDxシステム、53ページ参照）が承認されています。

本剤の投与を決める際には、コンパニオン診断により、ROS1融合遺伝子が陽性と診断される必要があります。現時点では、それ以外の診断法の結果に基づいて本剤を投与することはできません。

16) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会：肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き 第1.0版：2017 (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1398.pdf>)：2023年5月25日現在

17) Kohno, T. et al. : Transl Lung Cancer Res 4 (2) : 156, 2015 [L20170301222]

18) Hirsch, F.R. et al. : Lancet 388 (10048) : 1012, 2016 [L20170426009]

19) Gainor, J.F. et al. : Oncologist 18 (7) : 865, 2013 [L20160705226]

20) Bergethon, K. et al. : J Clin Oncol 30 (8) : 863, 2012 [L20120404016]

21) Takeuchi, K. et al. : Nat Med 18 (3) : 378, 2012 [L20130109023]

22) Yoshida, A. et al. : Mod Pathol 27 (5) : 711, 2014 [L20170426012]

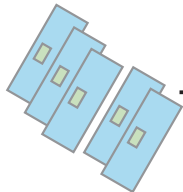
RT-PCR 法 (AmoyDx社)

RT-PCR法は、解析する検体からRNAを抽出し、逆転写反応を行った後、目的とする遺伝子領域に設定されたプライマーを用いて増幅する方法です。*ROS1*融合遺伝子を検出するためには、融合点をはさんで*ROS1*側と融合パートナー側にそれぞれプライマーを設定します。手技は比較的容易であり汎用性が高いといえます。また検査に要する時間が短く、進行肺癌の治療選択のための臨床検査として適用可能です。しかしながら、解析試料であるRNAは分解されやすいため、取り扱いや保存に細心の注意が必要です。また、予め目的とする遺伝子領域にプライマーを設定する必要があるため、既知の融合variantのみ検出可能であり、未知の融合variantの検出は不可能です。

AmoyDx社キット (OncoGuide AmoyDx *ROS1*融合遺伝子検出キット) に用いる検体

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織、新鮮凍結組織、細胞診検体から抽出したRNAを用いて、14種類の*ROS1*融合遺伝子を検出することが可能です (検査フローは、[図1](#)をご参照ください)。

図1 : OncoGuide AmoyDx *ROS1*融合遺伝子検出キットによる検査フローで検出できる検体の種類

検体種	特徴	HE染色による 腫瘍細胞確認	保存処理	ブロック・ スライド作製	RNA抽出の 前処理
FFPE組織、 FFPEセルブロック	・長期保存に向いている ・固定条件により品質にばらつき	 FFPEスライド	ホルマリン固定、 パラフィン包埋		脱パラフィン 処理
新鮮凍結組織 (FF)	検体の劣化が 少ない	 FFPEスライド	凍結保存 (液体窒素も可)		
細胞診検体 ^{a)}	侵襲性が低い	 細胞診標本	遠心分離 凍結保存		

a) 細胞診検体：胸水、気管支洗浄液、心嚢液、喀痰などの検体

RT-PCR法 (AmoyDx社) における検体の取り扱い

用いる解析試料はRNAであるため、取り扱いに十分な注意が必要です (p58～59 参照)。FFPE 組織検体よりも、新鮮凍結組織検体から抽出したRNAの方が高品質であるため、腫瘍細胞の含有が確認されれば、新鮮凍結組織検体を解析に提出することが推奨されます。AmoyDx社のROS1 RT-PCRキットでは、FFPE 組織又は細胞診由来FFPEセルブロックからの解析も可能ですが、2年以内に採取されたできるだけ新しい検体を用いるべきであり、ホルマリン固定時間など検体の取り扱いに十分注意した上で検査を行います。また、気管支鏡検査で採取された生検検体は微量であることが多く、FFPE 組織からは十分量のRNAが抽出できない場合があるため、検体が微量のときは腫瘍細胞の含有が確認された新鮮凍結検体を検査に提出することが推奨されます。

さまざまな種類の検体を用いる際の留意点

検体によって腫瘍細胞の確認方法や含有率が異なるので注意が必要です。さらに、検査会社では腫瘍細胞の存在の確認は通常行われなため、提出した検体に腫瘍細胞が含まれない、又は、含有率が非常に低いことは、一般的に偽陰性と診断される主な原因となります。検体に腫瘍細胞が含まれているかどうかを確認する責任は提出医師にあり、病理医と密接に連携しながら、適切な提出検体を選択する必要があります。

●腫瘍部新鮮凍結組織

RT-PCRの検査のために最も高品質のRNAの抽出が可能です。内視鏡による生検や手術などで採取する場合がありますが、必ず同時に作製したFFPE標本で腫瘍細胞の含有率を確認すべきです。周囲の炎症が強い腫瘍、粘液産生が高度な腫瘍、中心部線維化巣が広範な腫瘍では腫瘍細胞が少なく偽陰性になる可能性も認識しておく必要があります。ある程度の大きさの組織が確保できた場合は、検体に割を入れて、その半分の組織を凍結保存し、残りの半分の組織で作製したFFPE標本を用いて腫瘍細胞の含有率を確認した後に、凍結組織をROS1解析に提出することが望まれます。

また、検体採取直後よりRNAは分解し始めるので、検体採取後、可及的速やかに凍結(-80℃)するべきです。直ちに凍結できない場合も、4℃で検体を保管し3時間以内に凍結することが望ましいといえます。内視鏡検査室や手術室の近くに低温槽がない場合は、液体窒素を用いて凍結してもよいと考えられます。また、凍結及び融解の繰り返しは、RNAの品質が低下するため、避けるべきです。

●手術検体のパラフィン切片（FFPE検体）

RNAの品質はホルマリンの種類と固定時間に大きく影響を受けます。一般に固定液は10%中性緩衝ホルマリンが推奨されます。RNAについては、20%のホルマリンの方が分解が少ないとの見解もありますが、RNA解析用にのみFFPEを作製することは診療上、煩雑となり現実的ではありません。手術検体における固定時間の目安は18～36時間とされており、7日以上長時間固定はRNAの品質が著しく低下し解析不能となります。また、過去に検体が採取され長期間（3年以上）保管されたFFPEからのRNAは分解が進んでいることが多く、できるだけ新しい検体を用いることが望ましいといえます。パラフィン包埋標本から連続切片を5枚作製し、そのうちの1枚でHE染色を行い腫瘍細胞の存在を確認した後、残りの切片を提出します。

●生検組織のパラフィン切片（FFPE検体）

検体量や腫瘍細胞の含有量が少ないことが多いので、検体処理に注意が必要です。一般に固定液は10%中性緩衝ホルマリンが推奨されます。RNAの品質を保つために生検組織での固定時間は4～24時間が推奨されます。ただし、10%中性緩衝ホルマリンは1時間に1mm程度浸透するとされていることから、検体の大きさも十分考慮して固定時間を設定します。パラフィン包埋標本を作製した後は、切片を5枚作製し、そのうちの1枚でHE染色を行い腫瘍細胞の存在を確認します。特に 気管支鏡検査での生検標本は検体が微量であることが多く、すでに病理診断などで薄切した後に再薄切した切片では、組織自体がほとんど消失している場合や、腫瘍細胞が含まれていない組織片になっている可能性があるので注意を要します。検体量を節約するためにも、できるだけEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子、PD-L1発現など他の検査用試料と同時に薄切して、検査に提出するように心がけます。

また、病理診断報告書において腫瘍細胞の存在が報告されているからといっても、その含有量はさまざまであり、腫瘍細胞の含有率（標本内の有核細胞における腫瘍細胞の割合）について報告書に記載するように、予め病理医に依頼しておくのもよいと考えられます。

以下の検体の場合、RNAの分解を避けるために検体採取後直ちに（2時間以内）検体の処理を行います。また、これらの細胞診検体では腫瘍細胞の含有量が少ないため、腫瘍細胞の確認が必須です。

●気管支洗浄液、胸水、心嚢液

細胞を浮遊させたまま2つに分け、一方を細胞診に提出し、残りは遺伝子検査用に遠心分離（室温で760×g[2,000～3,000rpm]×10分間）して、上清をできるだけ取り除き、細胞ペレットの状態ですべて凍結保存します。細胞診で腫瘍細胞を確認後、凍結保存してある細胞ペレットを遺伝子検査に提出します。

また、腫瘍細胞の含有量が多い検体では、FFPEセルブロックを作製してFISH検査を行うことも可能です。ただし、FFPEセルブロックにおいても、RNAの分解を避けるために、生検組織のFFPE検体と同様に取り扱いや保存に注意が必要です。

●経気管支擦過細胞、経気管支穿刺吸引細胞やリンパ節穿刺吸引細胞

擦過ブラシや穿刺針を生食やPBSでよく洗浄したのち半分に分け、一方を細胞診検査に提出します。残りの半分は遺伝子検査用に遠心して、上清をできるだけ取り除き、細胞ペレットの状態ですべて凍結保存します。細胞診で腫瘍細胞を確認後、凍結保存してある細胞ペレットを遺伝子検査に提出します。

詳しくは、日本肺癌学会バイオマーカー委員会の各手引きをご覧ください。

「肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き」⁸⁾

(https://www.haigan.gr.jp/modules/tebiki/index.php?content_id=11)

「肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き」

(https://www.haigan.gr.jp/modules/tebiki/index.php?content_id=7)

8) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会：肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第4.0版：2021 (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf>)：2023年5月25日現在

(2) 投与に注意を要する患者さん

以下の患者さんに本剤を投与する際は、患者さんの状態を十分に把握しながら慎重に行ってください。

患者背景	考えられるリスク等
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。 (主な副作用とその対策「①間質性肺疾患」p6～19参照)
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。 (主な副作用とその対策「③QT間隔延長」p25～27参照)
重度の腎機能障害のある患者	重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
中等度以上の肝機能障害のある患者	本剤の血中濃度が上昇することがある。 (ザーコリに関するQ&A「③特殊患者さんへの投与について」p68参照)
生殖能を有する者	妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 [⑪生殖毒性p45参照]
妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60mg/kg/日(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等)反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。[⑪生殖毒性p45参照]
授乳婦	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。[⑪生殖毒性p45参照]
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
高齢者	患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

☞ 投与前チェックリスト(p71)も参照してください。

投与前に確認する項目

本剤の臨床試験においては、下記に該当しない患者さんの参加が除外されているため、有効性・安全性は確立していません。本剤投与中は十分な経過観察をしてください。

全身状態	ECOGパフォーマンス・ステータス(PS): 0～2の患者※
骨髄機能検査	好中球数: 1,500/ μ L以上の患者
	血小板数: 30,000/ μ L以上の患者
	ヘモグロビン: 8.0g/dL以上の患者
腎機能検査	血清クレアチニン: 施設基準値上限の2倍以下
本剤開始前3ヵ月以内に次のいずれかの疾患の既往がない、又は合併していない患者	心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈のバイパス移植、うっ血性心不全又は一過性虚血発作を含む脳血管傷害発作

※ 国際共同第Ⅱ相試験 (PROFILE 1005試験) は、ECOG PS0～3を組み入れ基準として実施されていますが、本剤の承認申請時点では、PS3での投与経験はありませんでした。

2 患者さんへの説明

ザーコリを服用する患者さん又はその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等について、治療上の有効性と危険性を十分に説明し、同意を得てください。

ザーコリ服用中に息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など、間質性肺疾患が疑われる所見がみられた場合やその他の異変に気が付いた場合には、すぐに主治医に連絡するよう患者さんに注意喚起を行ってください。

なお、患者さんへの説明にあたっては、患者さんの理解を助けるために、患者さん用冊子「ザーコリカプセルを服用される方へ」をご活用ください。



3 投与方法・投与期間中の注意事項

(1) 用法及び用量

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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 ^{※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200mg1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 [1.3、8.2、11.1.2参照]	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200mg1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)} [1.3、8.2、11.1.2参照]	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]	投与を中止する。			
QT間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3参照]	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200mg1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250mg1日1回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250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上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。

(製品電子添文「6. 用法及び用量」、「7. 用法及び用量に関連する注意」より)

➤ 解説

休薬、減量、中止基準に関する注意事項

副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、電子添文に記載された副作用の症状、重症度等に応じて用量調節を行ってください。本剤を減量する際は「開始用量250mgを1日2回→200mgを1日2回→250mgを1日1回」としてください。この用量調節方法は、本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験（海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PROFILE 1007試験））の治験実施計画書に基づき設定され、ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）においても、電子添文に記載された同様の基準に従うことにより本剤の有効性及び安全性が示されていることから、本基準が目安として設定されています。

また、本剤の臨床試験では、電子添文に記載されている以外に「非血液毒性（全般）」、「左室収縮機能不全」及び「視覚障害」に関して、以下のとおり用量調節基準を設定していました。

治験薬との因果関係を否定できない毒性による本剤の用量変更 （2用量レベルを超えた減量が必要な場合は、本剤の投与を中止する）

毒性	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
非血液毒性（全般） 以下の表中に示す事象を除く	同用量で投与継続	同用量で投与継続	毒性がグレード1以下に改善又は投与前値に回復するまで投与を中断し、その後治験担当医師の判断により同用量レベルもしくは1用量レベル減量して投与を再開する。	毒性がグレード1以下に改善又は投与前値に回復するまで投与を中断し、その後1用量レベル減量して投与再開又は治験担当医師の判断により投与を中止する。
視覚障害	同用量で投与継続。眼科検査を繰り返し実施する。	同用量で投与継続。眼科検査を繰り返し実施する。	回復するまで投与を中断する。眼科検査を繰り返し実施する。1用量レベル減量して投与を再開する	投与中止、再投与は行わない。眼科検査を繰り返し実施する。
左室収縮機能不全	同用量で投与継続	同用量で投与継続	投与を中止し、再投与は行わない。	投与を中止し、再投与は行わない。

(2) 相互作用

10. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、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。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる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。

本剤はP-糖蛋白 (Pgp)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1及びOCT2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1又はOCT2の基質となる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。

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド (ジャクスタピッド) [2.2参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。

10.2 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。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ので、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 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC _{tau} 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。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ので、CYP3A阻害作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。	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。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC _{tau} 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した。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ので、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間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 [7.、8.3、9.1.2、11.1.3参照]	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。

(製品電子添文「10. 相互作用」より)

ザーコリに関するQ & A

1 副作用の対応について

Q 副作用により休薬・減量する場合の指標はありますか？

A 副作用（間質性肺疾患、QT間隔延長、肝機能障害、血液障害）の症状、重症度に応じて、休薬、減量、中止の基準を設けています。詳しい基準については、製品電子添文の[7. 用法及び用量に関連する注意]、もしくは本ガイドの62ページをご参照ください。

2 服用について

Q 食前・食後のどちらに服用すればよいですか？

A ザーコリは、食前でも食後でも経口投与することができます。本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、高脂肪標準食摂取下で投与したときの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比較して約14%減少しました。しかしながら、食事との併用で認められた曝露量の減少の程度は、癌患者における本剤250mg 1日2回反復経口投与後の定常状態での曝露量の個体間変動（CV： C_{max} 及び AUC_{τ} に対して36～44%）に比べてわずかであった²³⁾ことから、本剤の薬物動態は食事によって臨床的に意味のある変化が生じないと考えられます。

Q 飲み忘れた場合はどうすればよいですか？

A 飲み忘れに気付いた時点で服用するよう指導してください。ただし、次の服用時間が近い場合（次の服用時間まで6時間以内）には、服用を控え、次の服用時間に1回分を服用するようご指導ください。決して一度に2回分を服用したりしないよう指導してください。
なお、飲み忘れについては、必ず主治医に報告するようご指導ください。

23) 社内資料：食事の影響（2012年3月30日承認、CTD2.7.1.2）

Q ザーコリには他の薬剤との薬物動態上の相互作用はありますか？

A ザーコリと他の薬剤との相互作用については、「投与にあたって」の③投与方法・投与期間中の注意事項（2）相互作用の項（p64）をご参照ください。なお、ロミタピド（ジャクスタピッド）を投与中の患者は併用禁忌となります。

ザーコリの薬物相互作用を検討したデータは限られていることから、製造販売後に実施したザーコリの薬物動態上の相互作用を検討する臨床試験を以下に示します。

●本剤投与後の薬物動態に対する胃酸のpHを上昇させる薬剤の影響を検討する試験

実施理由：

ザーコリの溶解性はpHに依存し、低（酸性）pHで上昇することが明らかとなっています。母集団薬物動態解析での制酸剤の併用データを含めた検討結果からは、制酸剤の併用投与が本薬の曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられましたが、制酸剤との薬物相互作用試験は実施されていないことから、消化管内pHが本薬の薬物動態に及ぼす影響は明確になっておりません。よって上記の薬物動態試験を実施することになりました。

結果：

制酸剤であるエソメプラゾール40mg 1日1回反復経口投与時に本剤250mgを単回併用投与したとき、本剤の総曝露量（AUC_{inf}）は単独投与時と比べて約10%減少しましたが、臨床的に重要な変化ではありませんでした²⁴。したがって、消化管内pHを上昇させる制酸剤と本剤を併用する場合、本剤の開始用量を調節する必要はないと考えられました。

●強力なCYP3A阻害剤（イトラコナゾール）と本剤併用時における本剤の用量調節を決定することを目的とした患者を対象とした本剤の反復投与試験

実施理由：

ザーコリはCYP3Aの時間依存的な阻害剤であることから、ザーコリ自身の代謝に対する時間依存的な阻害作用により、反復投与後のザーコリの経口クリアランスに影響を及ぼすことが示されています。したがって、定常状態におけるザーコリの曝露量に及ぼすCYP3A阻害剤又は誘導剤の影響の程度は、ザーコリ単回投与とCYP3A阻害剤又は誘導剤の併用時の結果と異なる可能性が考えられるため、ザーコリ反復投与時の薬物相互作用試験を実施することとなりました。

結果：

イトラコナゾール200mg1日1回反復経口投与の併用下でザーコリ250mgを1日1回反復経口投与したとき、ザーコリの定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は、ザーコリ単独投与時と比べ、それぞれ57.4%及び32.8%増加しました²⁵。したがって、CYP3A阻害剤との併用により、ザーコリの血中濃度が増加し、ザーコリの副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあることから、ザーコリと併用する場合にはCYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤の使用を考慮する必要があると考えられました。また、併用する場合には、患者さんの状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

●強力なCYP3A誘導剤（リファンピシン）と本剤併用時における本剤の用量調節を決定することを目的とした患者を対象とした本剤の反復投与試験

実施理由：

ザーコリはCYP3Aの阻害剤であることから、ザーコリ自身の代謝に対する阻害作用により、反復投与後のザーコリの経口クリアランスに影響を及ぼすことが示されています。したがって、定常状態におけるザーコリの曝露量に及ぼすCYP3A阻害剤又は誘導剤の影響の程度は、ザーコリ単回投与とCYP3A阻害剤又は誘導剤の併用時の結果と異なる可能性が考えられるため、ザーコリ反復投与時の薬物相互作用試験を実施することとなりました。

結果：

ザーコリ250mg1日2回を15日間反復投与後に、ザーコリ250mg1日2回とリファンピシン600mg1日1回を併用し、反復投与したとき、ザーコリ単独反復投与時と比較して、リファンピシン併用ザーコリ反復投与時のAUC_{tau}及びC_{max}は、84.4%及び79.4%減少しました²⁶⁾。したがって、CYP3A誘導剤との併用によりザーコリの血中濃度が低下し、ザーコリの作用が減弱するおそれがあることから、ザーコリと併用する場合にはCYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤の使用を考慮する必要があると考えられました。

Q 日本人患者と日本人以外の患者との間に薬物動態の差異はありますか？

A ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）において、本剤250mg単回投与後の本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、日本人を含むアジア人患者とアジア人以外の患者の間で明らかな差は認められませんでした。一方、本剤250mg 1日2回を15日間反復経口投与後の日本人患者の薬物動態パラメータは、アジア人患者で得られたC_{max}及びAUC_τと大きな違いは認められませんでした。アジア人以外の患者と比べて高い値を示しました。海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）において、日本人患者を含むアジア人のC_{max}及びAUC_τは、アジア人以外の患者で認められた値のそれぞれ1.57倍（90%CI：1.16～2.13）及び1.50倍（90%CI：1.10～2.04）でした。体重（BW）及び体表面積（BSA）で補正後の本剤の薬物動態パラメータの比較から、日本人を含むアジア人とアジア人以外の患者との間で認められた薬物動態上の差は、体格の違いがその一因である可能性が示唆されました。

海外第Ⅰ相試験（PROFILE 1001試験）、国際共同第Ⅱ相試験（PROFILE 1005試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（PROFILE 1007試験）から得られた1,214例の薬物動態データから母集団薬物動態解析を行った結果、アジア人、性別、BW、クレアチニンクリアランス及び総ビリルビンが統計学的に有意な共変量として本剤の薬物動態モデルに組み込まれましたが、本剤の全身曝露量（定常状態におけるAUC）に大きく影響する共変量はアジア人のみであり、アジア人における本剤の全身曝露量はアジア人以外と比較して約25%大きい値でした。しかしながら、本剤の薬物動態の個体間変動は中等度であり（40～52%）、これらの共変量で説明される本剤の薬物動態の個体間変動は小さいことから（5%未満）、これらの共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられました。

24) 社内資料：制酸剤の影響を検討した試験

25) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用

26) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2012年3月30日承認、CTD2.7.2.2）

3 特殊患者さんへの投与について

Q 肝機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A 中等度以上の肝機能障害を有する患者さんへの投与は、患者さんの状態を十分に把握しながら慎重に行ってください。

本剤は主にCYP3A4/5によって代謝されることから、肝機能障害を有する患者さんでは血中濃度が上昇する可能性があります。

進行癌患者を対象に本剤の定常状態における薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価する第Ⅰ相試験では、米国国立がん研究所のガイダンスに基づいて患者さんの肝機能を「肝機能正常（総ビリルビン $\leq$ ULN^{*}、AST $\leq$ ULN）」、「軽度の肝機能障害（総ビリルビン $\leq$ ULN、AST $>$ ULN、あるいは総ビリルビン $>$ ULNかつ $\leq 1.5 \times$ ULN、AST規定なし）」、「中等度の肝機能障害（総ビリルビン $> 1.5 \times$ ULNかつ $\leq 3.0 \times$ ULN、AST規定なし）」、及び「重度の肝機能障害（総ビリルビン $> 3.0 \times$ ULN、AST規定なし）」に分類しました。

本試験の結果を下表に示します。

肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約²⁷⁾

パラメータ (単位)	A1群	A2群	B群	C群	D群
総クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C _{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC _{daily} (ng·hr/mL)	7,107 (48)	5,422 (66)	6,476 (73)	8,108 (58)	4,596 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C _{max, u} (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
AUC _{daily, u} (ng·hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)

A1群 (n=8)：肝機能正常（クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与）
A2群 (n=9)：肝機能正常（クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与）
B群 (n=10)：軽度の肝機能障害（クリゾチニブ250mgを1日2回反復経口投与）
C群 (n=8)：中等度の肝機能障害（クリゾチニブ200mgを1日2回反復経口投与）
D群 (n=6)：重度の肝機能障害（クリゾチニブ250mgを1日1回反復経口投与）
各パラメータの値は、幾何平均値（幾何%変動係数）で示す。

※ULN：基準値上限

Q 腎機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I相試験（PROFILE 1001試験）及び国際共同第II相試験（PROFILE 1005試験）に参加した軽度（クレアチニンクリアランスが60以上90mL/min未満）又は中等度（クレアチニンクリアランスが30以上60mL/min未満）の腎機能障害を有する患者さんと腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが90mL/min以上）な患者さんの薬物動態を比較したところ、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者さんにおける本剤の曝露量の増大は小さく（5～15%）、さらに上記2試験と国際共同第III相試験（PROFILE 1007試験）から得られた1,214例の薬物動態データから母集団薬物動態解析を行ったところ、本剤の薬物動態に対するクレアチニンクリアランスの影響は臨床的に有意ではありませんでした。以上より、当該患者さんに本剤を投与する場合、本剤の開始用量を調節する必要はないと考えられました。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）を有する患者さんへの投与は、患者さんの状態を十分に把握しながら慎重に行ってください。重度の腎機能障害を有する被験者に本剤250mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUCは、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランスが90mL/分以上）と比べてそれぞれ1.3倍及び1.8倍大きい値でした²⁸⁾。

4 その他

Q ECOG PSの悪い患者さん、臓器機能の低下している患者さんを対象としたエビデンスはありますか？

A 本剤のALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした海外第I相試験（PROFILE 1001試験）及び国際共同第III相2試験（PROFILE 1007試験/PROFILE 1014試験）では、ECOG PS0～2、国際共同第II相試験（PROFILE 1005試験）ではECOG PS0～3を組み入れ基準として設定していますが、ECOG PS、臓器機能の低下している患者さんを対象とした治療成績は限られているため、積極的な投与は推奨できません。本剤の有効性及び安全性を熟知した上で、本剤以外の治療選択肢についても慎重に検討してください。

27) 社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態

28) 社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態



日本人と日本人以外の患者との間に安全性の差異はありますか？



本剤投与時の安全性が検討された日本人患者数は極めて限られることから、本剤の安全性プロファイルや有害事象の発現率の国内外差の比較には限界がありますが、味覚異常、視力障害、悪心、下痢、嘔吐、疲労については、10%以上に発現し、かつ全体と比較して日本人患者で10%以上発現率が高いことが確認されています。また、間質性肺疾患の発現率が、日本人以外の患者と比較して日本人患者で高い可能性があります。

海外第Ⅰ相試験 (PROFILE 1001 試験)、国際共同第Ⅱ相試験 (PROFILE 1005 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (PROFILE 1007 試験) において日本人患者で発現率の高かった因果関係を問わない有害事象 (日本人以外又は日本人患者のいずれかで10%以上発現)

器官分類	副作用	全体 (n=1,225)				日本人 (n=128)			
		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
		N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	137	11.2	79	6.4	28	21.9	21	16.4
代謝および栄養障害	食欲減退	229	18.7	5	0.4	36	28.1	3	2.3
神経系障害	味覚異常	226	18.4			64	50.0		
	浮動性めまい	138	11.3	1	0.1	22	17.2	1	0.8
眼障害	視力障害	504	41.1	1	0.1	89	59.5		
胃腸障害	悪心	587	47.9	13	1.1	83	64.8	2	1.6
	下痢	536	43.8	9	0.7	84	65.6	0	0
	嘔吐	504	41.1	8	0.7	72	56.3	1	0.8
	便秘	353	28.8	3	0.2	49	38.3	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	発疹	0	0	0	0	16	12.5	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	296	24.2	3	0.2	14	10.9	0	0
	疲労	218	17.8	26	2.1	38	29.7	8	6.3
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	254	20.7	75	6.1	35	27.3	13	10.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	186	15.2	31	2.5	29	22.7	7	5.5

参考資料

投与前チェックリスト

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい →	投与禁忌となるため他の治療方法をご検討ください。
ロミタピドを投与中の患者	☐ いいえ	☐ はい →	

【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 又は ○ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	☐ はい	☐ いいえ →	承認された効能・効果ではありません。他の治療方法をご検討ください。
術後化学療法としての本剤の使用	☐ いいえ	☐ はい →	有効性及び安全性は確立していません。他の治療方法をご検討ください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

① 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい →	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
② QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい →	QT間隔延長が起こるおそれがあります。
③ 重度の腎機能障害のある患者	☐ いいえ	☐ はい →	重度の腎障害機能のある患者を対象とした臨床試験は実施していません。
④ 中等度以上の肝機能障害のある患者	☐ いいえ	☐ はい →	本剤の血中濃度が上昇することがあります。
⑤ 生殖能を有する者	☐ いいえ	☐ はい →	妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導してください。
⑥ 妊婦	☐ いいえ	☐ はい →	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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してください。
⑦ 授乳婦	☐ いいえ	☐ はい →	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。（ヒト母乳中への移行は不明）
⑧ 小児等	☐ いいえ	☐ はい →	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
⑨ 高齢者	☐ いいえ	☐ はい →	患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

本剤の使用にあたっては、電子添文、本剤の治療に対する患者の同意を確認し、治療が適切と判断される症例についてのみ使用してください。

【その他注意すべき事項】

ECOGパフォーマンス・ステータス (PS) : 0~2の患者	治験においては、左記に該当しない患者さんの参加が除外されているため、有効性・安全性は確立していません。本剤投与中は十分な経過観察をしてください。
好中球数: 1,500/ μ L以上の患者	
血小板数: 30,000/ μ L以上の患者	
ヘモグロビン: 8.0g/dL以上の患者	
血清クレアチニン: 施設基準値上限の2倍以下	
本剤開始前3ヵ月以内に次のいずれかの疾患の既往がある、又は合併している患者 心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈のバイパス移植、うっ血性心不全又は一過性虚血発作を含む脳血管傷害発作	治験においては、左記に該当する患者さんの参加が除外されているため、有効性・安全性は確立していません。本剤投与中は十分な経過観察をしてください。



抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ザーコリ®カプセル 200mg
XALKORI® Capsules 250mg
クリゾチニブカプセル

劇薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号		874291
承認番号	200mg	22400AMX00666
	250mg	22400AMX00667
承認年月	2012年3月	
薬価基準収載年月	2012年5月	
販売開始年月	2012年5月	
効能追加年月	2017年5月	
国際誕生年月	2011年8月	
再審査期間	ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌： 10年(2022年3月)	
	ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌： 10年(2027年5月)	

貯法：室温保存 有効期間：4年

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の投与により劇症肝炎、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。[7.、8.2、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ロミタピドを投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザーコリカプセル200mg	ザーコリカプセル250mg
有効成分	1カプセル中 クリゾチニブ 200.00mg	1カプセル中 クリゾチニブ 250.00mg
添加剤	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) 酸化チタン、三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	外形(mm)	識別コード	色調等
ザーコリカプセル 200mg	6.9 19.4 1号硬カプセル	Pfizer CRZ 200	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル 250mg	7.6 21.7 0号硬カプセル	Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

4. 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
- ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 5.2 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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200mg1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 [1.3、8.2、11.1.2参照]		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200mg1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)} [1.3、8.2、11.1.2参照]		同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患 [1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]			投与を中止する。		
QT間隔延長 [8.3、9.1.2、10.2、11.1.3参照]		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200mg1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250mg1日1回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250mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。間質性肺疾患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。[1.2、7.、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害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。[1.3、7.、11.1.2参照]
- 8.3 QT間隔延長、徐脈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、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.、9.1.2、10.2、11.1.3参照]
- 8.4 血液障害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。[11.1.4参照]
- 8.5 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。また、視覚障害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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[1.2、7.、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 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。[7.、8.3、10.2、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60mg/kg/日(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等)反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、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。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる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。
本剤はP-糖蛋白(Pgp)、有機カチオントランスポーター(OCT)1及びOCT2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT1又はOCT2の基質となる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。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド (ジャクスタピッド) [2.2参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。

10.2 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。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ので、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 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC _{tau} 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した。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ので、CYP3A阻害作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。	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。
CYP3A誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC _{tau} 及びC _{max} は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した。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ので、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間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 [7.、8.3、9.1.2、11.1.3参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(2.1%)

死亡に至った症例も報告されている。[1.2、7.、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.2%)、ALT、AST、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害(33.9%)があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[1.3、7.、8.2参照]

11.1.3 QT間隔延長(3.2%)、徐脈(10.1%)

QT間隔延長、徐脈(随伴症状：低血圧、失神、めまい等)があらわれることがある。[7.、8.3、9.1.2、10.2参照]

11.1.4 血液障害

好中球減少症(21.2%)、白血球減少症(14.3%)、リンパ球減少症(4.5%)、血小板減少症(3.0%)等があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 心不全(0.2%)

体液貯留(肺水腫、胸水、心嚢液貯留等)、急激な体重増加、心不全症状(息切れ、呼吸困難、浮腫等)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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明
眼	視覚障害(視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等)(59.0%)			
神経系	味覚異常(20.4%)、浮動性めまい(14.3%)、ニューロパチー(11.7%)	頭痛、不眠症		
代謝	食欲減退(20.2%)	低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水		
心血管系		血栓塞栓症		
呼吸器		咳嗽、肺炎		
皮膚	発疹(11.1%)	そう痒症、紅斑	光線過敏症	
筋骨格系		筋痙攣、関節腫脹		
消化器	悪心(50.9%)、下痢(48.4%)、嘔吐(43.9%)、便秘(32.2%)、腹痛(上腹部痛、腹部不快感等)(12.6%)	食道障害(食道炎、食道潰瘍等)、消化不良、腹部膨満、口内乾燥		
腎臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞	腎機能障害、腎臓瘍	
※ その他	浮腫(末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等)(34.8%)、疲労(26.8%)	発熱、血中テストステロン減少		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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シートの誤削により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1

ラットにクリゾチニブ150mg/kg/日(AUCに基づく臨床曝露量の約3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。

15.2.2

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。

15.2.3

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。

21. 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。

22. 包装

〈ザーコリカブセル200mg〉

10カブセル[10カブセル(PTP)×1]

〈ザーコリカブセル250mg〉

10カブセル[10カブセル(PTP)×1]

●電子添文の改訂に十分ご留意ください。

●詳細は電子添文をご参照ください。

※2023年3月改訂(第2版)

■ ザーコリ[®]適正使用ガイド監修委員会（50音順）

北海道大学 名誉教授

北海道大学病院がん免疫療法研究部門 特任教授

九州大学 総長

国立がん研究センター中央病院 副院長

呼吸器内科長

近畿大学医学部 内科学教室 腫瘍内科部門 特任教授

北九州市立病院機構 理事長

近畿大学医学部 呼吸器外科 特任教授

秋田 弘俊 先生

石橋 達朗 先生

大江 裕一郎 先生

中川 和彦 先生

中西 洋一 先生

光富 徹哉 先生

製造販売元

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問合せ先:	販売情報提供活動に関するご意見:
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467	0120-407-947
https://pfizerpro.jp/ (PfizerPRO)にも製品関連情報を掲載	https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html