

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
セリチニブ錠

ジカディア[®]錠 150mg

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)

薬価基準収載

1. 警告

- 1.1 本剤は、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投与すること。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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、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。[8.1、9.1.1、11.1.1 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 次の薬剤を投与中の患者：ベネトクラクス（再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期）[10.1 参照]

適正使用に関するお願い

ジカディア（一般名：セリチニブ、以下、本剤）は、選択的な経口未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic lymphoma kinase：ALK）阻害剤です。ALKは染色体再構成（転座・逆位）、点変異及び遺伝子増幅により恒常的に活性化され、癌の発生や増殖に関与することが知られていることから、ALKを治療標的とした抗悪性腫瘍剤として本剤は開発されました。

本剤は、ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅱ相試験（A2201試験）で有効性及び安全性が確認されたため、2016年3月「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の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」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。試験計画時点（2013年3月）で一次治療として標準的治療であった白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と本剤を比較した国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2301試験）にて、本剤投与による有意な無増悪生存期間の延長及び安全性が確認されました。これを受けて、一次治療における本剤の有効性及び安全性が認められ、2017年9月「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」としての効能又は効果の承認を取得しました。

本剤は当初「750mgを1日1回、空腹時に経口投与」*の用法及び用量で承認されました。しかしながら、本剤投与により悪心、嘔吐、下痢等の消化器毒性が多く認められていたため、これらの軽減を目的としてより低用量での低脂肪食後投与を検討する海外第Ⅰ相臨床試験（A2112試験）を実施しました。この試験において、本剤450mg1日1回食後投与が、750mg1日1回空腹時投与と曝露量及び有効性が同程度であることが示唆され、また、安全性については消化器毒性が軽減する傾向が認められました。

以上の結果から、2019年2月に「750mgを1日1回、空腹時に経口投与」から「450mgを1日1回、食後に経口投与」に用法及び用量が一部変更承認されました。

また、本剤は当初カプセル剤として開発されましたが、服用の利便性を高めるため、カプセル剤よりもより小さなサイズの錠剤の開発を行い、2019年8月にジカディア錠の製造販売承認を取得しました。

本冊子は、「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」に対する本剤の適正使用推進のため、適正な投与患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、主な副作用とその対策等について解説したものです。「750mgを1日1回、空腹時に経口投与」で実施された臨床試験データについても、安全性情報を中心に引き続き掲載してまいりますので、本剤の適正使用と患者さんの安全確保の一助としてお役立てください。

なお、本剤の投与を受ける患者さん又はそのご家族に対しては、投与前に本剤の効果とともに、発現する可能性のある副作用及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際は、最新の製品添付文書と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

*【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

臨床試験の概要：本稿で引用した臨床試験の概要については下記をご参照ください。

750mg空腹時投与※

試験名	対象	試験概要	主な目的	データカットオフ
国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301試験)	化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者	左記の患者を対象にセリチニブの抗腫瘍効果を化学療法*1と比較した試験(750mg) セリチニブ群189例、うち日本人4例	有効性 安全性	2016年10月
国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2303試験)	白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者	左記の患者を対象にセリチニブの抗腫瘍効果を化学療法*2と比較した試験(750mg) セリチニブ群115例、うち日本人11例	有効性 安全性	2016年1月
国際共同第Ⅱ相臨床試験 (A2201試験)	白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者	左記の患者を対象にセリチニブの抗腫瘍効果を検討した試験(750mg) 全体140例、うち日本人24例	有効性 安全性	2016年3月
国際共同第Ⅱ相臨床試験 (A2203試験)	未治療又は3レジメンまでの化学療法(クリゾチニブを除く)歴を有するALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者	左記の患者を対象にセリチニブの抗腫瘍効果を検討した試験(750mg) 全体124例、うち日本人19例	有効性 安全性	2015年11月
海外第Ⅰ相臨床試験 (X2101試験)	ALK融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者	左記の患者を対象にセリチニブの最大耐容量/推奨用量を検討した試験 (用量漸増パート:59例、50-750mg 投与拡大パート:255例、750mg 750mg合計(非小細胞肺癌)246例)	最大耐容量/ 推奨用量 薬物動態 安全性 有効性	2016年5月
国内第Ⅰ相臨床試験 (X1101試験)	ALK融合遺伝子変異を有する固形癌患者	左記の患者を対象にセリチニブの最大耐容量/推奨用量を検討した試験 (用量漸増パート:19例、300-750mg 投与拡大パート:3例、750mg 750mg合計(非小細胞肺癌)8例)	最大耐容量/ 推奨用量 薬物動態 安全性 有効性	2016年1月

450mg食後投与

試験名	対象	試験概要	主な目的	データカットオフ
海外第Ⅰ相臨床試験 (A2112試験)	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者	左記の患者を対象にセリチニブ750mg空腹時投与と450mg及び600mg*の低脂肪食後投与と比較した試験 薬物動態解析(Part1):97例 有効性解析(Part2中間解析):121例 安全性解析(Part2中間解析):265例	薬物動態 有効性 安全性	2016年6月 (Part1) 2017年7月 (Part2中間解析)

副作用のGradeはいずれもNCI-CTCAE 第4版に基づき評価しました。

これらの試験はカプセル剤でのデータです。

*1:ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンによる導入療法、並びにそれに続くペメトレキセドによる維持療法

*2:ペメトレキセド又はドセタキセル

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

治療の流れ

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用と
その対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長・徐脈

悪心・嘔吐・
下痢

（糖尿病を含む）
高血糖

膵炎、リパーゼ増加、
アミラーゼ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

投与前

投与中

適正な投与患者の選択

患者さん又はそのご家族への治療説明

治療の同意を取得

投与方法、投与期間中の注意事項

投与前検査の実施

ジカディア投与開始

経過観察及び副作用対策の実施

1. 治療にあたって	4
1.1 適正な投与患者の選択	4
1.1.1 投与前の注意事項	4
1.1.2 患者又はその家族への説明	5

1.2 投与方法、投与期間中の注意事項	6
1.2.1 用法及び用量	6
1.2.2 投与に際しての検査と 注意事項	7

2. 主な副作用とその対策	8
2.1 間質性肺疾患 （間質性肺炎、肺臓炎、肺浸潤）	9
2.2 肝機能障害	11
2.3 QT間隔延長、徐脈	13
2.3.1 QT間隔延長	13
2.3.2 徐脈	15
2.4 悪心・嘔吐・下痢	16
2.5 高血糖（糖尿病を含む）	18
2.6 膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加	19
2.7 心膜炎	21
2.8 感染症	22

3. Q&A	23
--------	----

別添

1. 海外第I相臨床試験（A2112試験）の休薬・減量・中止基準	31
2. 国際共同第III相臨床試験（A2301試験）の主な検査スケジュール	35
3. 副作用のGrade分類	36

● 1.1 適正な投与患者の選択

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正な患者を選択してください。

1.1.1 投与前の注意事項

【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注意＞

- 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してください。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いてください*。
- 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ません。

*国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301試験)、海外第Ⅰ相臨床試験 (A2112試験)では、ALK融合遺伝子はコンパニオン診断薬として製造販売承認されているベンタナ Optiview ALK (D5F3)を用いて検査されました。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

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ります。 ⇒p.9 [2.1 間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、肺浸潤)]の項参照
QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者	QT間隔延長が発現するおそれがあります。 ⇒p.13 [2.3 QT間隔延長、徐脈]の項参照
重度の肝機能障害のある患者	- 減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇するとの報告があります。 - 重度の肝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ません。 ⇒p.26 [Q&A Q7]の項参照
生殖能を有する者	- 妊娠可能な女性は、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。 ＜参考＞ 米国添付文書では、妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後6ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導することが推奨されています¹⁾。 1)米国添付文書(ZYKADIA® (ceritinib) tablet, for oral use, 2019年3月版)
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してください。 - やむを得ず投与する場合には、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。 - 動物実験では、ラット及びウサギにセリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日(AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当)反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められました。
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してください。 - ヒトの母乳中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していません。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	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してください。

【相互作用】

添付文書を参照してください。

⇒p.27 [Q&A Q8、9]の項参照

1. 治療にあたって

1.1.2 患者又はその家族への説明

- ・本剤を服用される患者さん又はそのご家族に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- ・本剤投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

●患者さん向け小冊子

- ・本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくために、患者さん向けに疾患や本剤の薬理作用、服用方法、副作用等についてわかりやすくまとめた小冊子を作成しています。患者さん又はそのご家族へのご説明用としてご利用ください。



*図はイメージです

● 1.2 投与方法、投与期間中の注意事項

1.2.1 用法及び用量

通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・本剤は食事の影響を受けることが報告されています。

⇒p.24「Q&A Q2」、p.27「Q&A Q8」の項参照

＜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、添付文書の「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を考慮してください。また、1日150mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止してください。
- ・副作用が発現した場合の対処については、下記をご参照ください。

● 間質性肺疾患

⇒p.9「2.1 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺浸潤）」の項参照

● 肝機能障害

⇒p.11「2.2 肝機能障害」の項参照

● QT間隔延長

⇒p.13「2.3 QT間隔延長、徐脈」の項参照

● 徐脈

⇒p.13「2.3 QT間隔延長、徐脈」の項参照

● 悪心・嘔吐・下痢

⇒p.16「2.4 悪心・嘔吐・下痢」の項参照

● 高血糖

⇒p.18「2.5 高血糖（糖尿病を含む）」の項参照

● リパーゼ増加又はアミラーゼ増加

⇒p.19「2.6 膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加」の項参照

⇒p.23～25「Q&A Q1～5」の項参照

⇒p.31～34「別添 1.海外第I相臨床試験（A2112試験）の休薬・減量・中止基準」の項参照

1. 治療にあたって

1.2.2 投与に際しての検査と注意事項

本剤の投与開始前及び投与期間中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、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ってください。

⇒p.8「2. 主な副作用とその対策」の項参照

注意を要する副作用等	検査と注意事項
間質性肺疾患	・初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。 ・胸部CT検査等を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。 ・必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行ってください。 ⇒p.26「Q&A Q6」の項参照
肝機能障害（ALT、AST、総ビリルビン等の上昇）	・肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察してください。 ⇒p.26「Q&A Q7」の項参照
QT間隔延長、徐脈	・心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を定期的に行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど患者の状態を十分に観察してください。 ・必要に応じて電解質を補正してください。
高血糖	・定期的に血糖を測定するなど、患者の状態を十分に観察してください。
リパーゼ又はアミラーゼ増加	・定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。 ・腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行ってください。

参考

国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2301試験）の主な検査スケジュール（抜粋）

試験項目	A2301試験					
	投与前	1週	3週	6週	9週	以後
血液学的検査	○	○	○	○	○	3週ごと
血液生化学的検査	○	○	○	○	○	3週ごと
胸部及び腹部のCTスキャン又はMRI	○				○	6週ごと
心電図（ECG）	○	○	○	○	○	3週ごと

各検査項目

検査カテゴリー	検査名
血液学的検査	ヘモグロビン、血小板、白血球（WBC）、赤血球（RBC）、白血球分画（好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球 [%又は絶対数]）
血液生化学的検査	アルブミン、ALT（GPT）、AST（GOT）、カルシウム（スクリーニング時はアルブミン補正したカルシウム）、クレアチニン、クレアチニークリアランス、総ビリルビン、直接ビリルビン（総ビリルビンがGrade2以上の場合のみ）、血中尿素窒素（BUN）又は尿素、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、空腹時血糖、リン酸塩（無機リン）、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、GGT、リパーゼ*
心電図（ECG）	標準12誘導心電図検査

*治験実施計画書改訂2より追加されました。

⇒p.35「別添 2.国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2301試験）の主な検査スケジュール」の項参照

2. 主な副作用とその対策

副作用は、750mgを1日1回空腹時投与^{*}した国際共同第Ⅲ相臨床試験 [A2301、A2303試験]、国際共同第Ⅱ相臨床試験 [A2201、A2203試験]、海外第Ⅰ相臨床試験 [X2101試験^{*}]、国内第Ⅰ相臨床試験 [X1101試験^{*}]、450mgを1日1回食後投与と750mgを1日1回空腹時投与した海外第Ⅰ相臨床試験 [A2112試験]の7試験で発現した副作用を解析しました。日本人の副作用は、日本人が含まれたA2301、A2303、A2201、A2203、X1101試験の5試験で発現した副作用を解析しました。

悪心、嘔吐、下痢については、450mgを1日1回食後投与したA2112試験で発現した副作用を解析しました。

GradelはNCI-CTCAE第4版に基づき評価しました。

^{*}750mg1日1回投与を受けた非小細胞肺癌患者のみを集計対象としました。

データカットオフ：A2301試験：2016年10月
A2303試験：2016年1月
A2201試験：2016年3月
A2203試験：2015年11月
A2112試験：2017年7月
(Part2中間解析)
X2101試験：2016年5月
X1101試験：2016年1月

⇒臨床試験の概要はP.2「臨床試験の概要」を参照

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長・徐脈

悪心・嘔吐・下痢

（糖尿病を含む）
高血糖

肺炎リパーゼ増加、
アミラーゼ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 主な副作用とその対策

● 2.1 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、肺浸潤）

〈特徴〉

- 本剤の投与により、間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 7試験併合解析では、多くが重篤例であり、死亡に至った例も報告されています。
- 一般的に、薬剤性肺障害の発症の危険因子として、高齢、既存の肺病変（特に間質性肺炎、肺線維症）の存在、低肺機能、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害などが挙げられます*。

〈投与にあたって〉

- 治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、観察を十分に行ってください。
- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあるため、患者の状況を観察しながら、注意して投与してください。
- 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ってください。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（DLco）等の検査を行ってください。
⇒p.26「Q&A Q6」を参照
- 患者に対しては、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の症状があらわれた場合はただちに医療機関を受診するよう指導してください。
- 息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱、呼吸数の増加、胸部ラ音、SpO₂の低下の症状等が発現あるいは悪化した場合には、本剤の投与を中断し、胸部X線、胸部CT検査、肺機能検査、動脈血液ガス分析、血液検査（C反応性蛋白（CRP）、LDH、KL-6、SP-D）等により、ただちにその症状を精査してください。
- 胸部画像検査により、すりガラス陰影あるいは浸潤影が両側性、びまん性に認められる等の間質性肺疾患に合致する所見が認められた場合には、本剤の投与を中断し、鑑別を行ってください。

*厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）」：令和元年9月改定
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf

間質性肺疾患発現時の対処法

- 間質性肺疾患が発現した場合には、本剤の投与を中止してください。
- ステロイドパルス療法を含む適切な処置を行ってください。

参考

副腎皮質ステロイドによる治療の例

- 中等症、細胞浸潤型非特異性間質性肺炎・器質性肺炎・好酸球性肺炎・過敏性肺炎などのパターンを呈する症例、非細胞傷害性の発症機序が考えられる場合：
プレドニゾン換算で0.5～1.0mg/kg/日を投与する。治療期間に定まった基準はないが、おおよその目安は2ヵ月程度で、改善があれば1ヵ月以内、改善が悪ければ3ヵ月以上を要することもある。中止する場合には漸減し中止する。
- 重症例、急性呼吸窮（促）迫症候群を呈する症例、胸部高分解能CT（HRCT）画像でびまん性肺泡傷害が示唆される場合：
パルス療法（メチルプレドニゾン500～1,000mg/日を3日間）を行い、プレドニゾン換算で0.5～1.0mg/kg/日で継続し、治療反応をみながら漸減する。

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（編）：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版、メディカルレビュー社、2018より作成

発現頻度及び発現時期

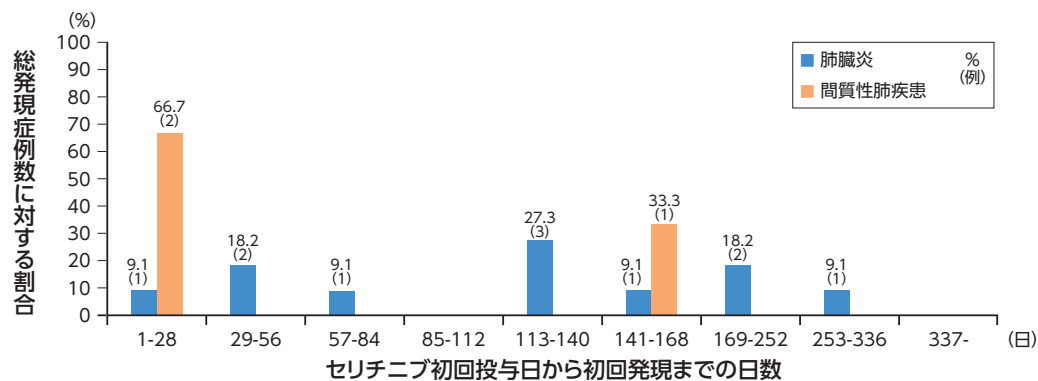
7試験併合解析で副作用として報告された間質性肺疾患のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

- 大部分の事象は本剤の休薬又は減量、抗菌薬やステロイドによる治療で改善又は消失したものの、多くが重篤例でした。
- 海外では、X2101試験750mg群において間質性肺疾患による死亡が1例報告されました。A2301試験では、薬剤との因果関係は否定されたものの、肺臓炎による死亡が1例報告されました。
- 国内では、X1101試験750mg群において非小細胞肺癌以外の患者で肺臓炎が1例報告されました。非重篤であり回復しましたが、薬剤との因果関係は否定されませんでした。
- ・ 国内及び海外市販後においても死亡に至った例が報告されています。

	全体 (N=1001)			日本人 (N=66)		
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
肺臓炎	11 (1.1)	7 (0.7)	120.0日 (22-261)	0	0	—
間質性肺疾患	3 (0.3)	2 (0.2)	23.0日 (22-155)	0	0	—
肺浸潤	1 (0.1)	0	107.0日	0	0	—

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合：肺臓炎 (N=11)、間質性肺疾患 (N=3)



主な臨床試験における副作用症例の詳細

試験	事象	発現日 (日目)	消失日 (日目)	持続期間 (日)	最大CTC グレード	転帰
A2303試験	間質性肺疾患	22	30	9	Grade 3	回復
A2201試験	肺臓炎	22	34	13	Grade 4	回復
A2201試験	肺臓炎	120	—	—	Grade 2	未回復
A2301試験	肺臓炎	44	57	14	Grade 2	回復

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長・徐脈

悪心・嘔吐・下痢

(糖尿病を含む) 高血糖

肺炎リバーゼ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

2.2 肝機能障害

- 本剤投与によりALT、AST、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあり、中には重篤なものも報告されています。
- 7試験併合解析において、日本人では全体と比べて肝機能障害の発現がやや高い傾向にありました。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

肝機能障害発現時の対処法

- 下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

肝機能障害に対する休薬・減量・中止基準

		血中ビリルビン増加				
		正常	G1 >ULN-≤1.5×ULN	G2 >1.5-≤3.0×ULN	G3 >3.0-≤10.0×ULN	G4 >10.0×ULN
ALT増加又はAST増加	正常			1	2	
	ULN					
	G1 >ULN-≤3.0×ULN					
	3×ULN					
	G2 >3.0-≤5.0×ULN	1				4
5×ULN	G3 >5.0-≤20.0×ULN		2*	4**		
	20×ULN					
	G4 >20.0×ULN	3				

*血中ビリルビン値は>1.5-≤2.0×ULN

**血中ビリルビン値は>2.0×ULN

- 1 AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。
投与再開*1時には、7日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量、7日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。
- 2 AST増加、ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。
7日間以内に軽快した場合は、投与量を150mg減量して投与再開*1する。7日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
- 3 AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。
投与再開*1時には、投与量を150mg減量する。
- 4 投与を中止する。

*1：投与再開については、治療効果及び安全性を考慮のうえ、総合的に判断してください。

参考

Hy's Law

Hy's lawとは、Hy Zimmermanが提唱した、薬物性肝障害に対する概念で、臨床試験で以下の3項目を満たす患者が1例以上認められた場合、より大規模な対象集団においては重篤な肝障害を起こす可能性があるとしてされています。

Hy's Lawの3要素

- AST又はALTが基準値上限の3倍以上の発現頻度が対照群に比して高いこと。
 - 総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加し、ALP増加を伴わない。
 - アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンがともに増加する原因が他に認められない。
- (例：A型、B型又はC型肝炎、急性肝疾患、肝障害の原因となる他の薬剤を併用した等の理由が見当たらない)

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, July 2009.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>

発現頻度及び発現時期

7試験併合解析で副作用として報告された肝機能障害のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度及び発現時期は下表の通りでした。

- 肝機能検査値異常/肝機能障害による投与中止例は、A2201、A2203、X2101及びX1101試験で各1例、A2303試験で2例、A2301試験で2例報告されました。
- Hy's Lawの基準に該当すると思われる臨床検査値異常*は、A2301試験で1例、X2101試験で2例認められましたが、合併する症状などを総合的に判定した結果、Hy's Lawに該当する例はありませんでした。

*ALT/AST >3xULN、TBILI >2xULN かつ ALP <2xULNを同時に発現

・ 海外市販後では、肝機能障害により死亡に至った例が報告されています。

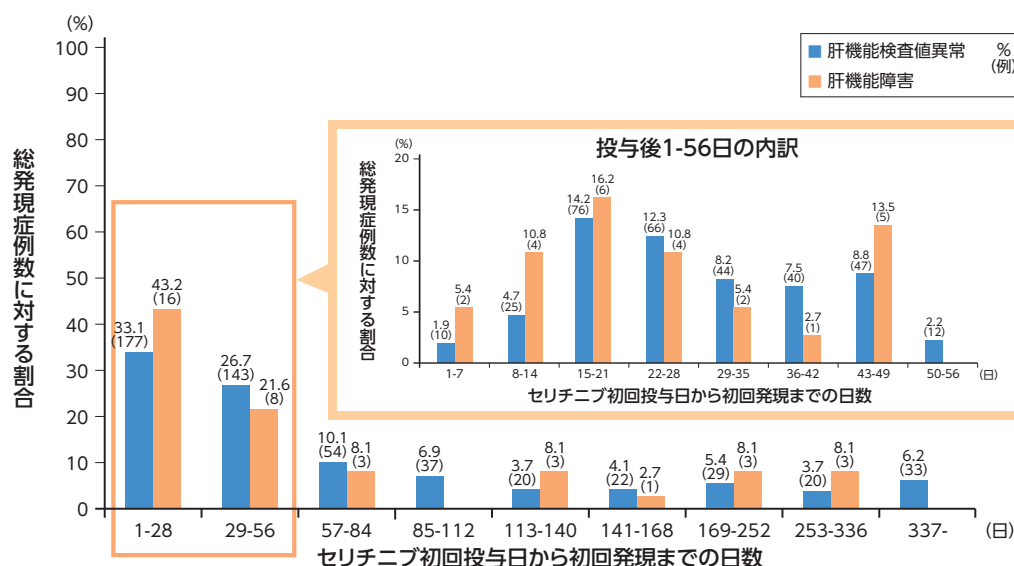
	全体(N=1001)			日本人(N=66)		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
肝機能検査異常						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	453(45.3)	229(22.9)	44.0日(2-1126)	29(43.9)	9(13.6)	31.0日(3-408)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	373(37.3)	105(10.5)	44.0日(2-1010)	31(47.0)	3(4.5)	31.0日(3-591)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	186(18.6)	130(13.0)	29.0日(1- 533)	18(27.3)	12(18.2)	28.5日(18-116)
血中アルカリホスファターゼ増加	170(17.0)	47(4.7)	35.0日(1- 648)	27(40.9)	3(4.5)	29.0日(1-155)
肝機能障害						
肝機能異常	19(1.9)	10(1.0)	25.0日(6-331)	15(22.7)	8(12.1)	25.0日(6-331)
肝毒性	6(0.6)	0	123.5日(64-276)	0	0	—
肝細胞損傷	3(0.3)	2(0.2)	76.0日(43-127)	0	0	—
薬物性肝障害	2(0.2)	2(0.2)	32.0日(21- 43)	1(1.5)	1(1.5)	21.0日
高トランスアミナーゼ血症	2(0.2)	0	42.5日(16- 69)	0	0	—
肝障害	2(0.2)	0	31.5日(21- 42)	0	0	—
肝損傷	2(0.2)	1(0.1)	63.0日(10-116)	0	0	—

注1) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

注2) 肝機能検査値異常では、全体のGradeの発現率が10%以上認められた副作用を抜粋しました。

注3) 肝機能障害では、全体のGradeの発現率が0.2%以上認められた副作用を抜粋しました。

初発副作用の発現時期別割合：肝機能検査異常 (N=535)、肝機能障害 (N=37)



治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長、徐脈

悪心・嘔吐・下痢

(糖尿病を含む) 高血糖

肺炎、リバーゼ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

2.3 QT間隔延長、徐脈

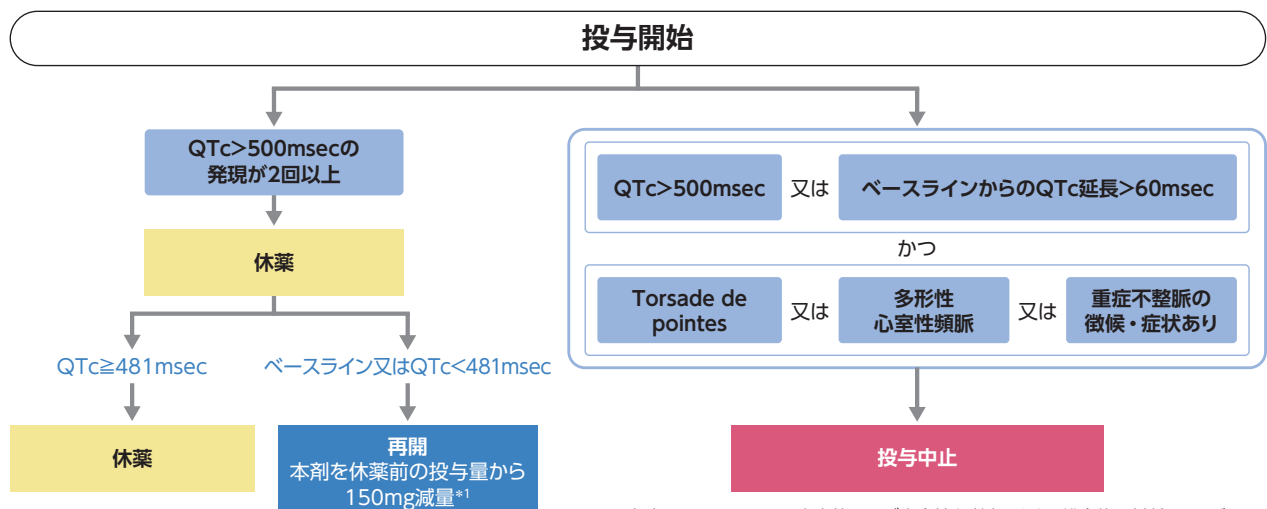
- 本剤投与によりQT間隔延長、徐脈があらわれることがあります。
- 7試験併合解析において、日本人では全体と比べて、QT間隔延長に関連する事象の発現が10%以上多く認められました。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は、定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行ってください。また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 嘔吐、下痢、脱水又は腎機能障害による電解質異常に注意し、必要に応じて電解質補正を行ってください。
- QT間隔を延長させることが知られている薬剤^{注1)}と併用するとQT間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察してください。
注1) アミオダロン、クラリスロマイシン、ドロペリドール等
- 徐脈を起こすことが知られている薬剤^{注2)}と併用すると、徐脈を起こすおそれがあるため、可能な限り併用はしないでください。
注2) β 遮断剤、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤、クロニジン等
- 異常が認められた場合には、「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

2.3.1 QT間隔延長

QT間隔延長発現時の対処法

- 下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

QT間隔延長に対する休薬・減量・中止基準



*1：投与再開については、治療効果及び安全性を考慮のうえ、総合的に判断してください。

発現頻度及び発現時期

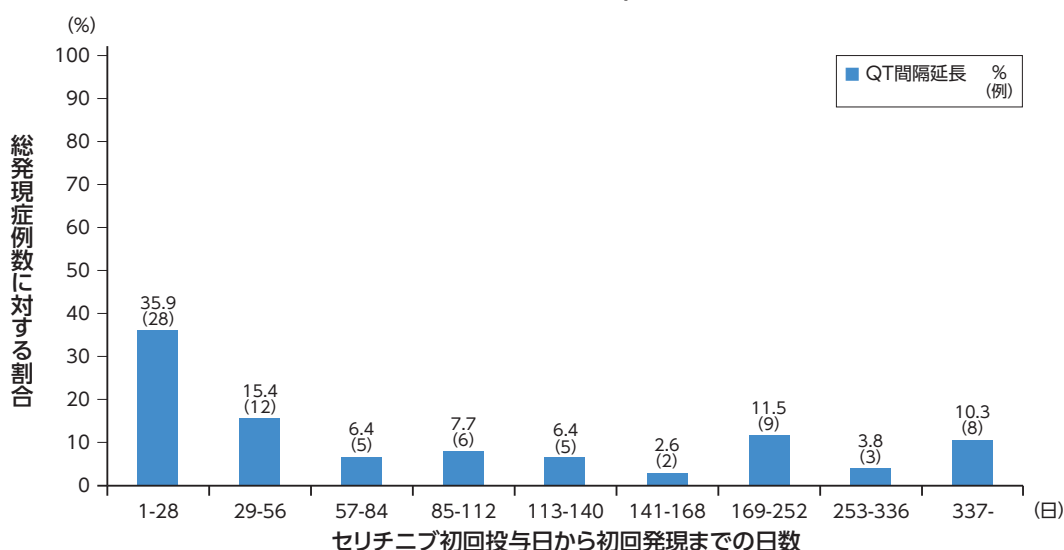
7試験併合解析において、副作用として報告されたQT間隔延長のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度及び発現時期は下表の通りでした。

- QT間隔延長による投与中止例はA2203試験において1例報告されました。

	全体(N=1001)			日本人(N=66)		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
心電図QT延長	78(7.8)	11(1.1)	44.5日(1-842)	18(27.3)	2(3.0)	90.5日(15-645)

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合:QT間隔延長 (N=78)



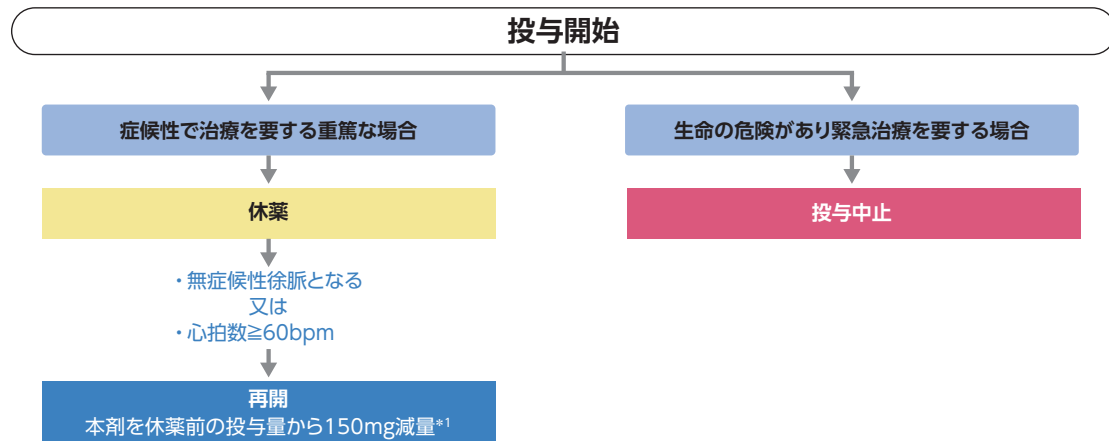
2. 主な副作用とその対策

2.3.2 徐脈

徐脈発現時の対処法

- 下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

徐脈に対する休薬・減量・中止基準



*1：投与再開については、治療効果及び安全性を考慮のうえ、総合的に判断してください。

発現頻度及び発現時期

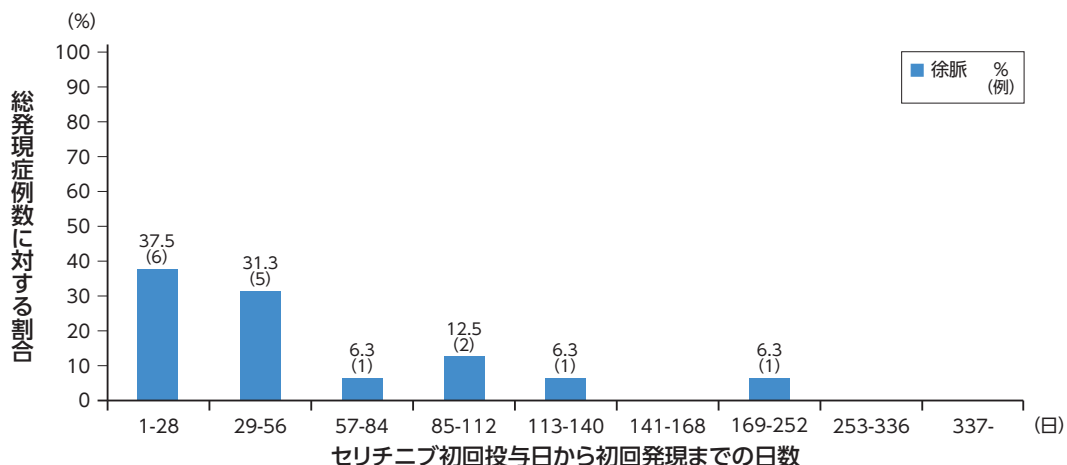
7試験併合解析において、副作用として報告された徐脈関連事象のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度及び発現時期は下表の通りでした。

- 徐脈関連事象による投与中止例はありませんでした。

	全体 (N=1001)			日本人 (N=66)		
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
徐脈	8 (0.8)	0	42.0日 (15-232)	0	0	—
洞性徐脈	8 (0.8)	0	19.0日 (14-127)	1 (1.5)	0	15.0日

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合：徐脈 (N=16)



● 2.4 悪心・嘔吐・下痢

- 本剤投与により、悪心、嘔吐、下痢があらわれることがあります。
- A2112試験において、セリチニブ 450mgを1日1回低脂肪食後に投与した群では、セリチニブ 750mgを1日1回空腹時に投与^{*}した群に比べて、悪心、嘔吐、下痢が軽減する傾向が認められました。
- 嘔吐、下痢のある患者では、必要に応じて電解質補正を行ってください。
- 重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱水、電解質異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- 適切な制吐剤もしくは止瀉剤の使用にもかかわらず異常が認められた場合には、「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

悪心・嘔吐・下痢発現時の対処法

【下痢】

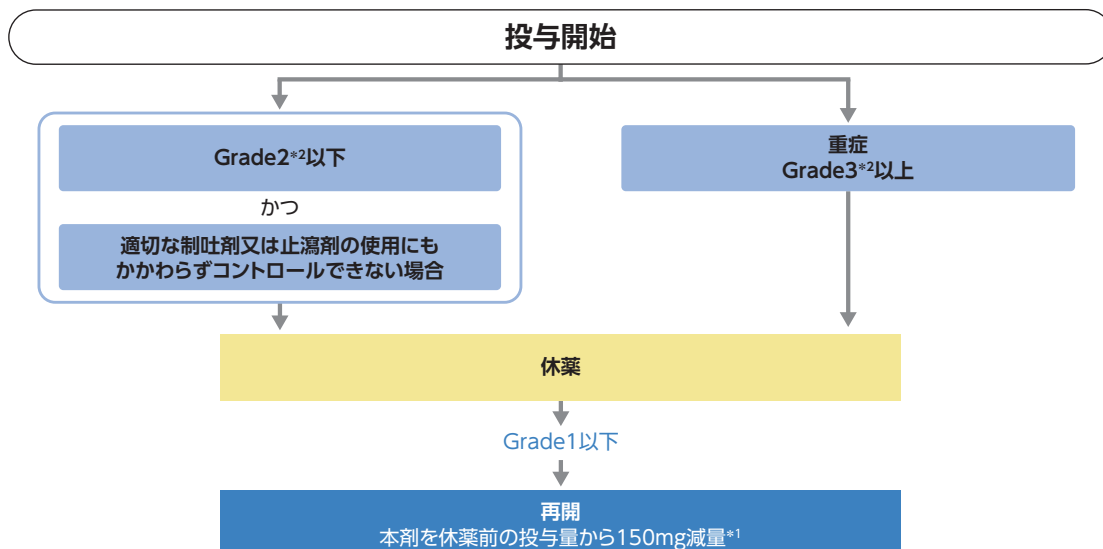
- 必要に応じてロペラミドなどの止瀉剤による治療を行ってください^{*}。
- 必要に応じて電解質入り糖液や補液などによる循環動態の安定化や電解質異常の補正を行ってください^{*}。
- 感染の関与が考えられる場合は、止瀉剤の投与は慎重に検討してください^{*}。
- 臨床試験では、下痢の徴候が認められた時点で止瀉剤の投与を行う規定となっていました。
- 適切な止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合には、下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

^{*}厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「重度の下痢」：令和3年4月改定
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g17-r03.pdf>

【悪心、嘔吐】

- 必要に応じて制吐剤による治療を行ってください。
- 嘔吐が認められた場合は、必要に応じて電解質補正を行ってください。
- 臨床試験では、悪心、嘔吐の徴候又は症状が認められた時点で制吐剤の投与を開始する規定となっていました。
- 適切な制吐剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合には、下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

悪心、嘔吐、下痢に対する休薬・減量・中止基準



^{*}1：投与再開については、治療効果及び安全性を考慮のうえ、総合的に判断してください。

^{*}2：GradeはNCI-CTCAE ver.4に基づき評価してください。

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 主な副作用とその対策

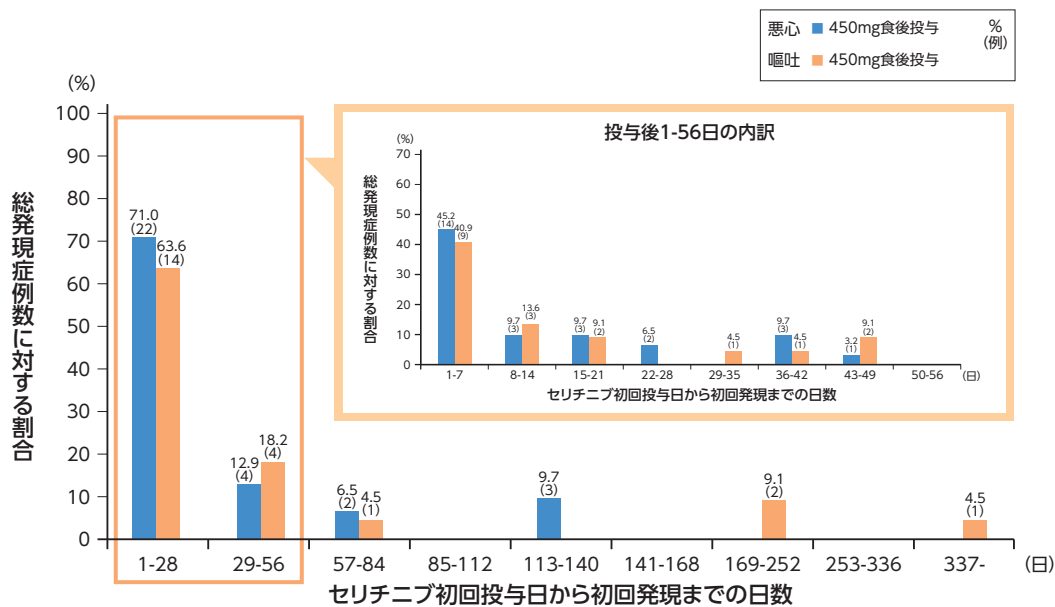
発現頻度及び発現時期

A2112試験の解析において、副作用として報告された悪心、嘔吐、下痢のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度は下表の通りでした。

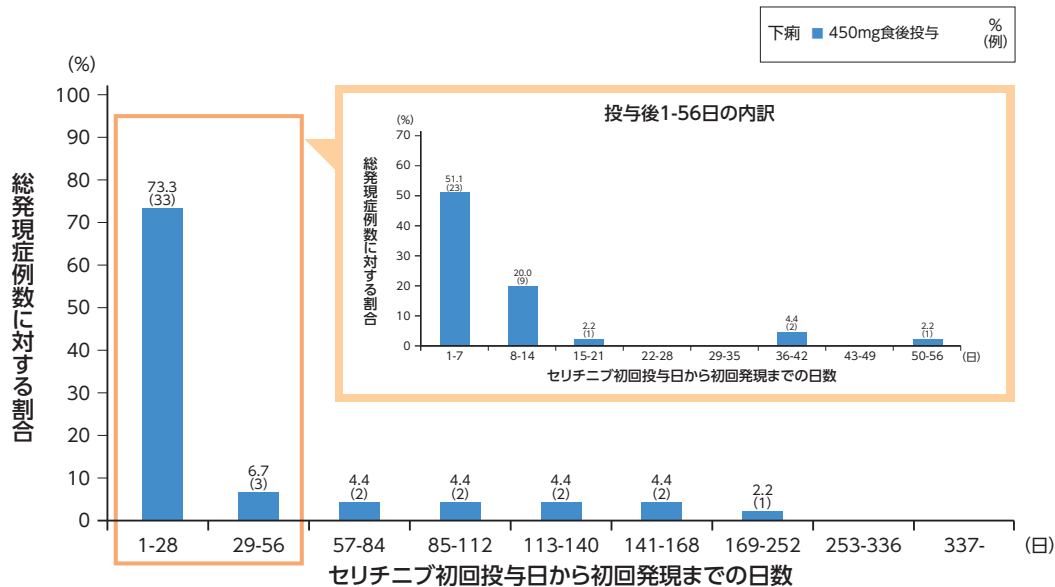
	450mg食後投与群(N=89)		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
悪心	31(34.8)	0	9.0日(1-137)
嘔吐	22(24.7)	0	12.0日(1-385)
下痢	45(50.6)	1(1.1)	7.0日(1-239)

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合: 悪心(450mg食後:N=31)・嘔吐(450mg食後:N=22)



初発副作用の発現時期別割合: 下痢(450mg食後:N=45)



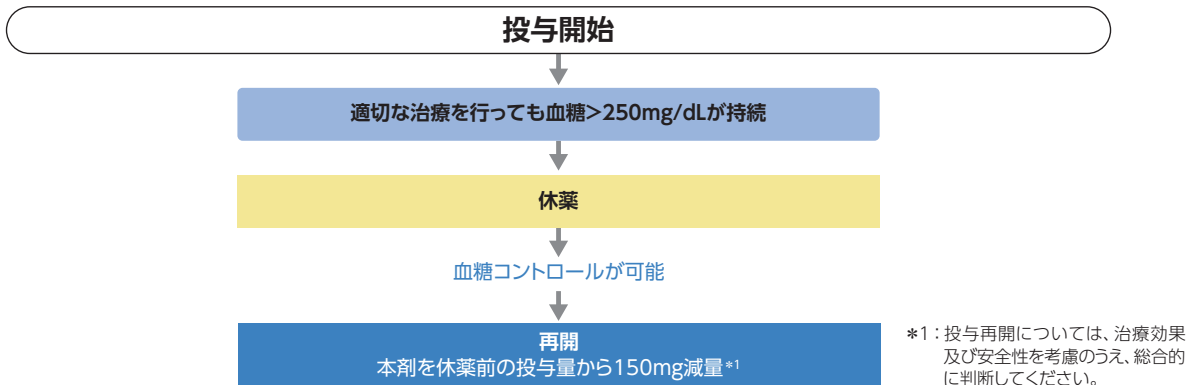
● 2.5 高血糖（糖尿病を含む）

- 本剤投与により高血糖、糖尿病があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的に血糖を測定して、適切に血糖をコントロールしてください。
- 適切な治療を行ったにもかかわらず異常が認められた場合には、「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

高血糖発現時の対処法

- 下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- 必要な場合には、インスリンや血糖降下薬など適切な治療を行い、血糖をコントロールしてください。

高血糖に対する休薬・減量・中止基準



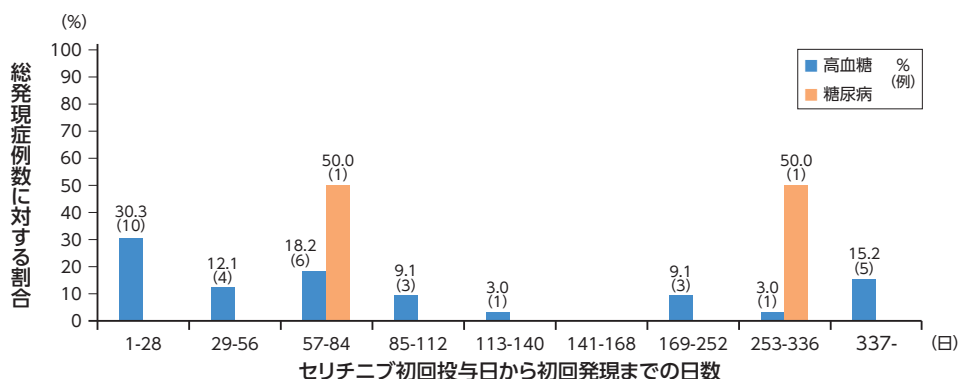
発現頻度及び発現時期

7試験併合解析において、副作用として報告された高血糖、糖尿病のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度及び発現時期は下表の通りでした。

	全体 (N=1001)			日本人 (N=66)		
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
高血糖	33 (3.3)	15 (1.5)	77.0日 (1-628)	0	0	—
糖尿病	2 (0.2)	0	157.5日 (62-253)	0	0	—

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合: 高血糖 (N=33)、糖尿病 (N=2)



2. 主な副作用とその対策

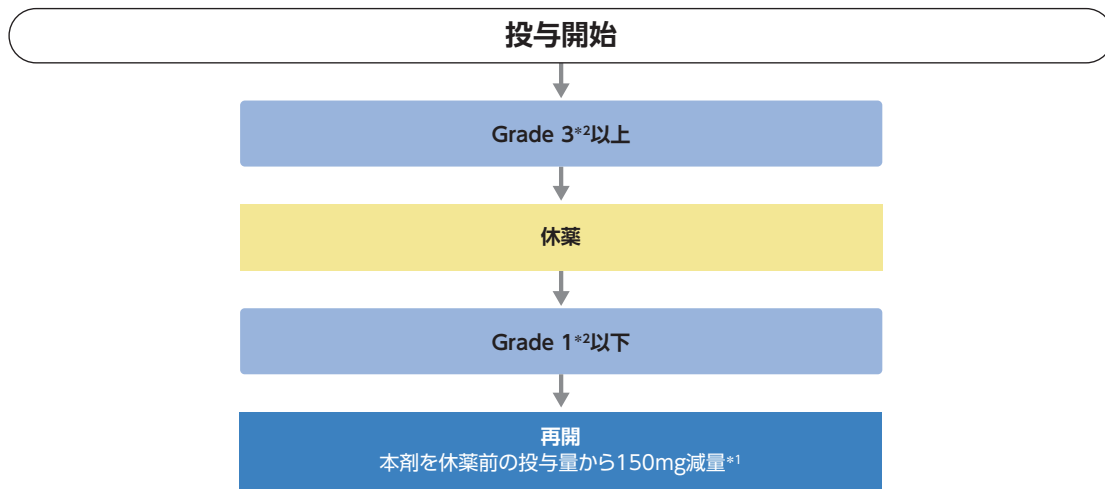
● 2.6 膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加

- 本剤投与により、膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行ってください。
- 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行ってください。
- 膵炎が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- リパーゼ増加又はアミラーゼ増加が認められた場合には「副作用に対する休薬、減量及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

膵炎、リパーゼ増加、アミラーゼ増加発現時の対処法

- 膵炎が発現した場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- リパーゼ増加又はアミラーゼ増加が発現した場合は、下記の基準を参考にして、本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

リパーゼ増加又はアミラーゼ増加に対する休薬・減量・中止基準



*1：投与再開については、治療効果及び安全性を考慮のうえ、総合的に判断してください。

*2：GradeはNCI-CTCAE ver.4に基づき評価してください。

発現頻度及び発現時期

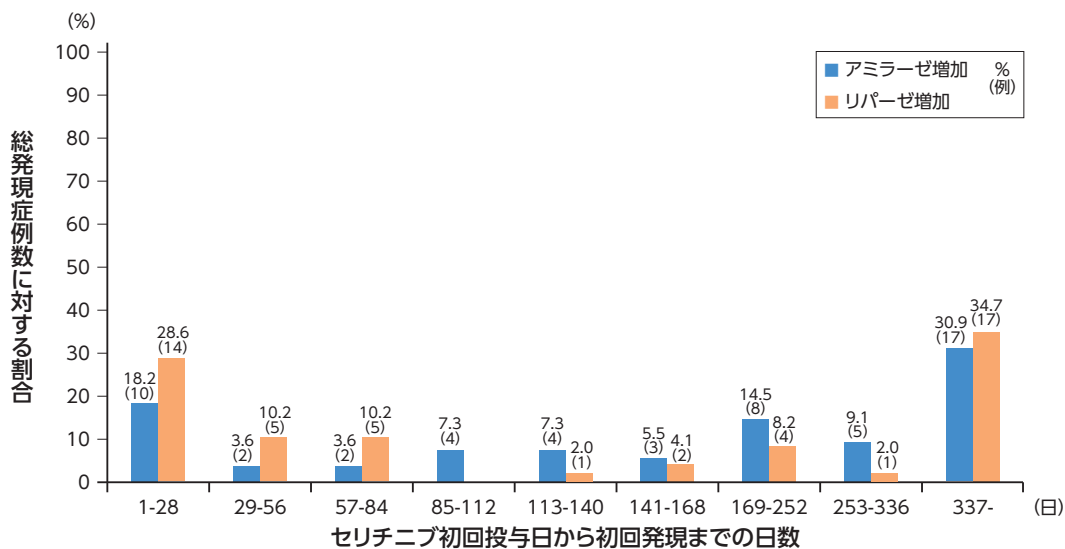
7試験併合解析において、副作用として報告された膵炎関連事象のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度及び発現時期は下表の通りでした。

- 膵炎による投与中止例は、A2201試験で1例報告されました。
- A2201試験で発現した1例の重篤な膵炎では、本剤との因果関係は否定されませんでした。また、薬剤との因果関係は否定されたものの、A2201試験、A2203試験及びX2101試験において、重篤な膵炎の発現が報告されました。
- アミラーゼ増加及びリパーゼ増加による投与中止例は、A2301試験で1例に報告されました。
- アミラーゼ増加による投与中止例は、A2112試験の450mg低脂肪食後投与群で1例に報告されました。

	全体 (N=1001)			日本人 (N=66)		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
アミラーゼ増加	55(5.5)	21(2.1)	190.0日(7-1111)	3(4.5)	0	442.0日(14-1030)
リパーゼ増加	49(4.9)	33(3.3)	136.0日(7-953)	2(3.0)	2(3.0)	697.5日(442-953)
膵炎	1(0.1)	1(0.1)	523.0日	0	0	—

注1) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。
注2) リパーゼ検査は、臨床試験の途中より追加されました。

初発副作用の発現時期別割合：アミラーゼ増加 (N=55)、リパーゼ増加 (N=49)



2. 主な副作用とその対策

2.7 心膜炎

- 本剤投与により、心膜炎があらわれることがあります。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、胸痛や呼吸困難などの症状に注意してください。
- 異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止する等、適切な処置を行ってください。

心膜炎発現時の対処法

- 本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

発現頻度及び発現時期

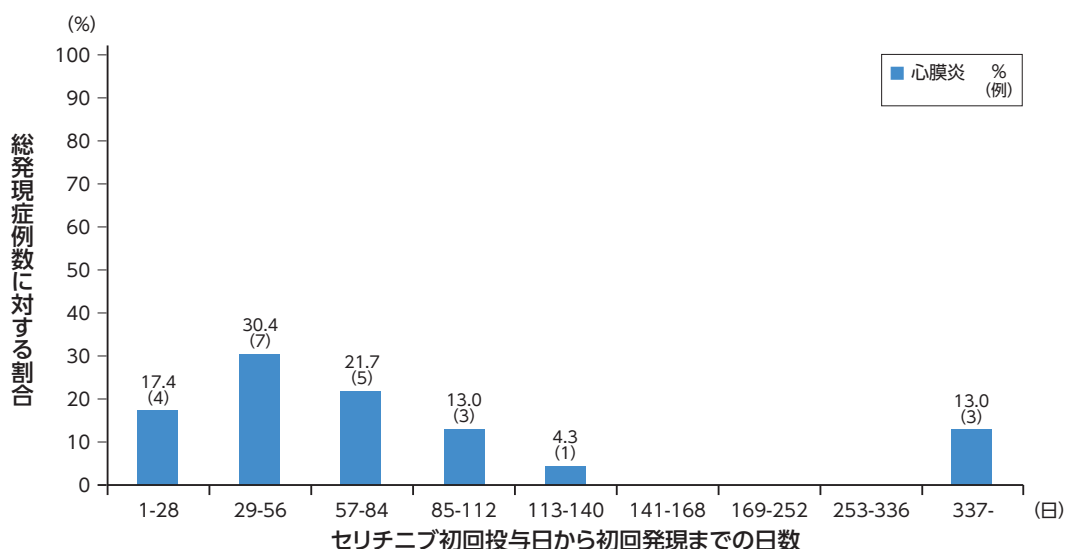
7試験併合解析において、副作用として報告された心膜炎関連事象のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度及び発現時期は下表の通りでした。

- 薬剤との因果関係は否定されたものの、A2203試験及びX2101試験750mg群では、心タンポナーデによる死亡が各1例報告されました。

	全体(N=1001)			日本人(N=66)		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
心膜炎	15(1.5)	7(0.7)	49.0日(17-651)	6(9.1)	3(4.5)	41.5日(17-85)
心嚢液貯留	9(0.9)	3(0.3)	80.0日(40-651)	0	0	—

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合：心膜炎 (N=23)



● 2.8 感染症

- 本剤投与により、感染症が発現することがあります。
- 本剤投与中は観察を十分に行い、感染症の発現に注意してください。
- 異常が認められた場合には、本剤を休薬、減量又は中止する等、適切な処置を行ってください。

感染症発現時の対処法

- 本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤等の投与を考慮してください。

発現頻度及び発現時期

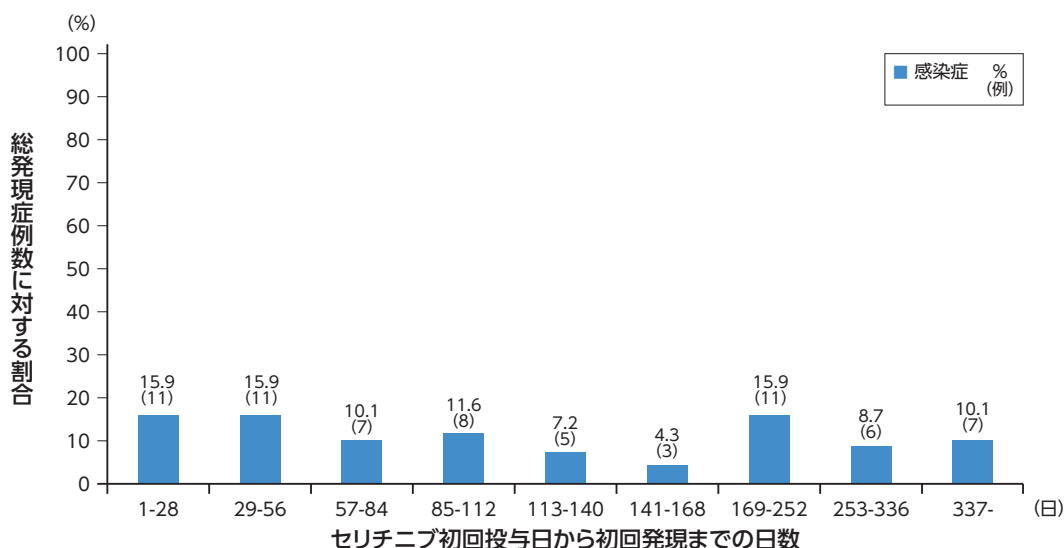
7試験併合解析において、副作用として報告された感染症のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度は下表の通りでした。

- A2201試験では、肺炎による死亡が1例報告されました。
- 海外市販後では、肺炎、肺感染、尿路感染、腹部敗血症、インフルエンザ等による死亡例が報告されています。

	全体 (N=1001)			日本人 (N=66)		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
肺炎	11 (1.1)	6 (0.6)	125.0日 (9-297)	5 (7.6)	1 (1.5)	125.0日 (48-225)
口腔カンジダ症	8 (0.8)	0	66.0日 (10-190)	2 (3.0)	0	82.0日 (15-149)
胃腸炎	6 (0.6)	1 (0.1)	152.5日 (7-580)	0	0	—
肺感染	6 (0.6)	3 (0.3)	109.5日 (78-206)	1 (1.5)	0	116.0日

注1) 全体の全Grade発現率が0.5%以上認められた副作用を抜粋しました。
注2) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合：感染症 (N=69)



3. Q & A

用法及び用量

Q1 ジカディアの用法及び用量は「450mg1日1回、食後投与」ですが、450mgより増量して投与してもよいですか？

A1

450mgを超えて本剤を食後投与した場合、750mg空腹時*に比べて曝露量が増加するおそれがあるため、本剤は450mgを超えた用量で食後投与しないでください。
なお、本剤は450mg1日1回、食後に投与してください。患者の状態により適宜減量してください。

本剤は当初「通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する」の用法及び用量で承認されました。しかしながら、本剤投与により悪心、嘔吐、下痢等の消化器毒性が多く認められたため、これらの軽減を目的として、より低用量での低脂肪食後投与を検討する海外第I相臨床試験（A2112試験）を実施しました。

セリチニブ 750mg空腹時投与とセリチニブ 450mg又は600mg*の低脂肪食後投与を比較したところ、セリチニブ 450mg低脂肪食後投与群における定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、幾何平均比（90%信頼区間（CI））としてそれぞれ1.03（0.865-1.22）及び1.04（0.869-1.24）であり、生物学的同等性の基準（90%CI:0.80-1.25）の範囲内でした。600mg低脂肪食後投与群では、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} とも若干高い傾向を示しました。 T_{max} の中央値はいずれの群でもおよそ6時間でした。

奏効率*（95%CI）は、450mg低脂肪食後投与群78.0%（62.4-89.4）、750mg空腹時投与群70.0%（53.5-83.4）であり、群間で同程度であることが示唆されました。また、450mg低脂肪食後投与における消化器毒性の発現が軽減する傾向が認められ、本剤は「通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する」として承認事項の一部変更が承認されました。

*RECIST ver.1.1基準に基づく独立中央画像評価機関の判定によるCR又はPR

⇒P.16「2.4 悪心・嘔吐・下痢」の項参照

定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ	投与条件	n	調整幾何平均	比較（比）	調整幾何平均比	90%信頼区間（CI）	
						下限	上限
C_{max} (ng/mL)	450mg食後	36	917	450mg食後／ 750mg空腹	1.03	0.865	1.22
	600mg食後	30	1110	600mg食後／ 750mg空腹	1.25	1.04	1.49
	750mg空腹	31	893				
AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	450mg食後	36	18900	450mg食後／ 750mg空腹	1.04	0.869	1.24
	600mg食後	30	22600	600mg食後／ 750mg空腹	1.24	1.03	1.49
	750mg空腹	31	18300				

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法及び用量

Q2 ジカディアは1日1回投与ですが、いつ投与すればよいですか？

A2

適切な血中濃度を維持するため、本剤は1日1回食後に投与してください。また、毎日同じ時間帯に投与してください。本剤は食事の影響により、血中濃度が増加することが示されています。なお、本剤投与中の食事の内容について、脂肪量やカロリー等の制限はありません。

⇒p.27「Q&A Q8」の項参照

<食事の影響を検討した試験>

・A2108試験

外国人健康成人12例を対象にセリチニブ 750mg^{*}を単回投与したところ、空腹時に比べ、軽食(100~300kcal、脂肪1.5g)後で最高血漿中濃度(C_{max})は45%増加し、AUCは54%増加しました。これはA2101試験での低脂肪食後の結果と同様であり、食事の影響の程度は食事に含まれる脂肪量で大きな違いはないと考えられました。

・A2101試験

健康成人を対象に、セリチニブ 500mg^{*}を単回投与したところ、空腹時投与に比べ低脂肪食(330kcal、脂肪9g)後で C_{max} 及びAUCはそれぞれ43%及び58%増加し、高脂肪食(1000kcal、脂肪58g)後では41%及び73%増加しました。 C_{max} の増加の程度は低脂肪食と高脂肪食で同様でしたが、AUCの増加の程度は低脂肪食より高脂肪食のほうが大きいことが示されましたが、上昇率の差としては15%でした。

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. Q&A

用法及び用量

Q3 ジカディアを1日2～3回に分けて投与してもよいですか？

A3 本剤を1日2～3回に分けて投与した場合の有効性及び安全性は確立していないため、1日2～3回に分けての投与は避けてください。

Q4 ジカディアを飲み忘れた場合はどうすればよいですか？

A4 飲み忘れた分は投与せず、次の日の投与時間に1回分だけ投与してください。2回分を同時に投与することは避けてください。

Q5 ジカディアを砕いて投与してもよいですか？

A5 ジカディアを粉砕したり、割って投与した場合の安全性及び有効性は確立していないため、粉砕したり、割って投与することは避けてください。

重要な基本的注意

Q6 ジカディア投与中の間質性肺疾患についての検査はどの程度の頻度で実施すればよいですか？

A6 検査の頻度は患者の状態によって異なります。患者の状態に合わせて定期的に血液検査、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施してください。息切れ、せきなどの症状が発現した場合には、すぐに動脈血ガス分析、胸部CT検査等を行ってください*。なお、臨床試験では腫瘍評価を目的にA2201試験では投与前、12週後、その後は8週ごとに、A2301/A2303試験では、投与前、9週後、その後は6週ごとに胸部CT検査又はMRIの画像診断を行っていました。

*厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）」：令和元年9月改定
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf

Q7 肝機能障害を有する患者に投与する際に、注意する点がありますか？

A7 肝機能障害の患者では本剤の代謝が低下し、曝露量が増加する可能性があります。肝機能障害被験者に本剤を単回経口投与した際の薬物動態を検討した試験では、軽度、中等度の肝機能障害被験者では明らかな影響は認められませんでした。一方、重度の肝機能障害被験者では血漿中総濃度のAUC（血漿タンパク非結合形濃度のAUC）は1.66倍（2.08倍）に上昇したことから、重度の患者では慎重な投与が必要です。

重度の肝機能障害患者に投与をする際には、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。

<肝機能障害の影響を検討した試験>

肝機能が正常な健康被験者（8例）、軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類A、8例）、中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類B、7例）、重度肝機能障害被験者（Child-Pugh分類C、7例）にセリチニブ 750mgを空腹時に*単回経口投与した際の薬物動態への影響を検討した結果、正常群に対する幾何平均比（90%CI）は、下表の通りでした。

		軽度 (n=8)	中等度 (n=7)	重度 (n=7)
Cmax 幾何平均比 (90%CI)	血漿中総濃度	1.40 (0.829, 2.37)	0.902 (0.524, 1.55)	0.767 (0.445, 1.32)
	血漿タンパク 非結合形濃度	1.61 (0.969, 2.69)	1.08 (0.634, 1.82)	0.960 (0.566, 1.63)
AUCinf 幾何平均比 (90%CI)	血漿中総濃度	1.18 (0.731, 1.89)	1.02 (0.627, 1.67)	1.66 (1.02, 2.71)
	血漿タンパク 非結合形濃度	1.35 (0.853, 2.15)	1.22 (0.758, 1.97)	2.08 (1.29, 3.35)

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. Q&A

相互作用

Q8 ジカディアの投与期間中にグレープフルーツ、グレープフルーツジュースを摂取してもよいですか？

A8 本剤の投与期間を通じて、グレープフルーツ、グレープフルーツジュースを摂取しないようにしてください。本剤は主としてCYP3Aにより代謝されます。グレープフルーツ、グレープフルーツジュースはCYP3Aを阻害することが知られており、これらを摂取することにより、本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現につながる可能性があります。

Q9 プロトンポンプ阻害剤等の胃内pHを上昇させる薬剤とジカディアを併用することで、なにか影響はありますか？

A9 健康成人にプロトンポンプ阻害剤 (PPI) であるエソメプラゾールを反復投与 (40mg*、1日1回6日間投与) し、セリチニブ 750mgを空腹時に*単回併用投与した際の薬物動態に対する影響を検討したところ、セリチニブ未変化体の C_{max} 及びAUCはそれぞれ79%及び76%減少しました。PPIの投与に伴う胃内pHの上昇により、本剤の溶解性が低下し、本剤の吸収量が低下するためと考えられています。

なお、臨床試験でPPI、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬等の制酸剤を併用した患者と併用しなかった患者との間で有効性及び安全性の違いを比較したところ、明らかな違いは認められませんでした。併用する際には十分な観察を行ってください。

*国内未承認の用法及び用量

安全性

Q10 日本人患者と外国人の患者との間に副作用の発現に違いはありますか？

A10

7試験併合解析において、外国人と比べて日本人で10%以上発現頻度の高かった副作用(消化器毒性は除く)は、表①の通りでした。なお、日本人及び外国人での消化器毒性の発現頻度は、表②の通りでした。

日本人ではこれらの副作用が外国人と比べて頻度が高く発現する可能性があります。また、これらの副作用以外にも他の副作用が発現するおそれがありますので、投与中は患者の状態を定期的に観察し、副作用が発現した場合には本剤を休薬、減量、又は中止するなど適切な処置を行ってください。

表① 日本人で10%以上発現頻度が高かった副作用(消化器毒性は除く)

事象名	日本人(N=66) n(%)	外国人(N=935) n(%)
食欲減退	40(60.6)	259(27.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	27(40.9)	143(15.3)
肝機能異常	15(22.7)	4(0.4)
心電図QT延長	18(27.3)	60(6.4)
血中クレアチニン増加	23(34.8)	146(15.6)
高尿酸血症	13(19.7)	7(0.7)
発疹	17(25.8)	90(9.6)
好中球数減少	9(13.6)	9(1.0)
白血球数減少	9(13.6)	13(1.4)
貧血	10(15.2)	32(3.4)
倦怠感	8(12.1)	12(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31(47.0)	342(36.6)

表② 日本人及び外国人での消化器毒性の発現頻度(750mg1日1回空腹時投与*のデータ)

事象名	日本人(N=66) n(%)	外国人(N=846) n(%)
悪心	53(80.3)	590(69.7)
嘔吐	45(68.2)	482(57.0)
下痢	58(87.9)	658(77.8)

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. Q&A

安全性

Q11 ジカディア 450mg食後投与と750mg空腹時投与※の間で副作用の発現に違いはありますか？

A11 セリチニブ 450mg及び600mg※の低脂肪食後投与と750mg空腹時投与を比較した海外第I相臨床試験（A2112試験）における副作用発現率は、450mg低脂肪食後投与群で83.1%、750mg空腹時投与群で91.1%であり、群間で大きな差は認められませんでした。A2112試験において、いずれかの群で全Gradeの発現率が10%以上の副作用は、下表の通りでした。750mg空腹時投与群と比べて、450mg低脂肪食後投与群で発現率が10%以上低かった副作用は下痢、悪心、及び嘔吐で、10%以上高かった副作用は認められませんでした。

また、消化器毒性（下痢、悪心、嘔吐）以外の臨床的に注目すべき事象（肝機能障害、QT間隔延長、徐脈、間質性肺疾患／肺臓炎／肺浸潤、高血糖、瘧疾）や心膜炎及び感染症の発現率及び重症度や重篤性に群間で大きな差は認められませんでした。

	450mg食後投与群 (N=89)		750mg空腹時投与群 (N=90)	
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	74 (83.1)	32 (36.0)	82 (91.1)	34 (37.8)
下痢	45 (50.6)	1 (1.1)	63 (70.0)	6 (6.7)
悪心	31 (34.8)	0	41 (45.6)	5 (5.6)
嘔吐	22 (24.7)	0	42 (46.7)	3 (3.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (32.6)	12 (13.5)	27 (30.0)	12 (13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (25.8)	5 (5.6)	25 (27.8)	3 (3.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23 (25.8)	16 (18.0)	16 (17.8)	7 (7.8)
腹痛	14 (15.7)	0	20 (22.2)	0
疲労	12 (13.5)	1 (1.1)	18 (20.0)	4 (4.4)
食欲減退	11 (12.4)	0	15 (16.7)	2 (2.2)
血中クレアチニン増加	14 (15.7)	0	12 (13.3)	0
上腹部痛	11 (12.4)	0	12 (13.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (13.5)	5 (5.6)	7 (7.8)	0
発疹	7 (7.9)	0	10 (11.1)	0

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

有効性

Q12 国際共同第II相臨床試験 (A2201試験)における全体の奏効率はどのような結果でしたか？

A12 白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者に対してセリチニブ 750mg*を投与したA2201試験の全体の奏効率*を検討した結果は、下表の通りでした。

*RECIST ver1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR

	全体 n=140 (うち日本人24例)
最良総合効果	n (%)
完全奏効 (CR)	3 (2.1)
部分奏効 (PR)	49 (35.0)
安定 (SD)	56 (40.0)
進行 (PD)	19 (13.6)
不明	13 (9.3)
奏効率 (ORR : CR+PR)	52 (37.1)
[95% CI ^{a)}]	[29.1-45.7]
p値 (片側) ^{b)}	<0.001

a) Clopper-Pearson法 b) 二項分布に基づく正確検定、有意水準片側0.025 データカットオフ：2014年2月

Q13 前治療のレジメン数別及び全体の奏効率はどのような結果でしたか？

A13 海外第I相臨床試験 (X2101試験)では、前治療としてクリゾチニブのみ投与された患者も登録されていました。クリゾチニブ治療歴のあるALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者において、二次治療以降にセリチニブ 750mg*を使用された場合の前治療歴別及び全体の奏効率*を検討した結果は、下表の通りでした。

*RECIST ver.1.0 基準に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR

	前治療歴				全体 N=163
	クリゾチニブのみ	前治療数 (化学療法等による治療歴も含む)			
		2	3	>3	
		N=26	N=45	N=35	N=57
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
最良総合効果					
完全奏効 (CR)	1 (3.8)	0	1 (2.9)	1 (1.8)	3 (1.8)
部分奏効 (PR)	16 (61.5)	30 (66.7)	17 (48.6)	26 (45.6)	89 (54.6)
安定 (SD)	4 (15.4)	5 (11.1)	5 (14.3)	15 (26.3)	29 (17.8)
進行 (PD)	2 (7.7)	4 (8.9)	5 (14.3)	5 (8.8)	16 (9.8)
不明	3 (11.5)	6 (13.3)	7 (20.0)	10 (17.5)	26 (16.0)
奏効率 (ORR : CR+PR)	17 (65.4)	30 (66.7)	18 (51.4)	27 (47.4)	92 (56.4)
[95% CI ^{a)}]	[44.3-82.8]	[51.0-80.0]	[34.0-68.6]	[34.0-61.0]	[48.5-64.2]

a) 正確な95%CI

別添1. 海外第I相臨床試験(A2112試験)の休薬・減量・中止基準

海外第I相臨床試験 (A2112試験) は、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患者を対象に、セリチニブ 450mg及び600mg*低脂肪食後投与と750mg空腹時投与*を比較した試験です。

450mg低脂肪食後投与患者には最大2回の減量、600mg低脂肪食後投与及び750mg空腹時投与患者には最大3回の減量を認めました。減量は1回につき150mgです。これを超える減量が必要になった場合には患者へのジカディア投与を中止しました。

毒性が原因でジカディアが減量された場合、再度増量することはできないものとししました。

【ジカディア減量ステップ】

ジカディアの 用量レベル	用法及び用量		
	450mg低脂肪食後投与群	600mg低脂肪食後投与群	750mg空腹時投与群
開始用量	450mg1日1回低脂肪食後	600mg1日1回低脂肪食後	750mg1日1回空腹時
用量レベル1	300mg1日1回低脂肪食後	450mg1日1回低脂肪食後	600mg1日1回空腹時
用量レベル2	150mg1日1回低脂肪食後 ^{a)}	300mg1日1回低脂肪食後	450mg1日1回空腹時
用量レベル3	—	150mg1日1回低脂肪食後 ^{a)}	300mg1日1回空腹時 ^{b)}

減量は、認められた最悪時の毒性に基づいて行う。

a) 150mg/日を下回る減量は認められない。150mg/日を下回る減量が必要な場合は、当該患者へのジカディア投与を中止する。

b) 300mg/日を下回る減量は認められない。300mg/日を下回る減量が必要な場合は、当該患者へのジカディア投与を中止する。

【投与中断及び投与再開の基準】

最悪時の毒性*1	ジカディアの用量調節
血液毒性	
好中球減少症 (ANC)	
グレード 1 (ANC<LLN~1.5×10 ⁹ /L)	同じ用量で投与継続
グレード 2 (ANC<1.5~≥1.0×10 ⁹ /L)	
グレード 3 (ANC<1.0~≥0.5×10 ⁹ /L)	
グレード 4 (ANC<0.5×10 ⁹ /L)	グレード 2以下に軽快するまで投与中断後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
発熱性好中球減少症 (ANC<1.0×10 ⁹ /L、かつ38.3℃以上の単一の測定値又は1時間を超えて持続する38℃以上の持続性の発熱)	臨床的に軽快し、好中球減少症がグレード 2以下に軽快するまで投与中断後、1レベル減量して投与再開
血小板減少症	
グレード 1 (PLT<LLN~75×10 ⁹ /L)	同じ用量で投与継続
グレード 2 (PLT<75~≥50×10 ⁹ /L)	
グレード 3 (PLT<50~≥25×10 ⁹ /L)	グレード 2以下に軽快するまで投与中断後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
グレード 4 (PLT<25×10 ⁹ /L)	グレード 2以下に軽快するまで投与中断後、1レベル減量して投与再開
肝毒性	
アルカリホスファターゼ (ALP) 又はγ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)	
グレードを問わない単独での上昇	同じ用量で投与継続
総ビリルビン*2 (ジルベール症候群の患者については、これらの用量調節を直接 [抱合] ビリルビンの変化のみに適用する)	
グレード 1 (>ULN~≤1.5×ULN)	治験実施計画書に記載のとおり肝機能検査LFT*3のモニタリングを行いながら同じ用量で投与継続
ALT又はAST≤3.0×ULNを伴う グレード 2 (>1.5~≤3.0×ULN)	グレード 1以下に軽快するまで投与中断後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開

※【承認された用法及び用量】通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈投与中断及び投与再開の基準〉(前ページより続く)

最悪時の毒性*1	ジカディアの用量調節
ALT又はAST $\leq 3.0\times\text{ULN}$ を伴う グレード3 ($> 3.0\sim\leq 10.0\times\text{ULN}$)	グレード1以下に軽快するまで投与中断後： 7日以内に軽快した場合、1レベル減量して投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、投与を中止
グレード4 ($> 10.0\times\text{ULN}$)	投与を中止
AST又はALT	
グレード1 ($> \text{ULN}\sim\leq 3.0\times\text{ULN}$)	治験実施計画書に記載のとおりLFT*3のモニタリングを行いながら同じ用量で投与継続
総ビリルビン $> 2.0\times\text{ULN}$ を伴わない グレード2 ($> 3.0\sim\leq 5.0\times\text{ULN}$)	
総ビリルビン $> 2.0\times\text{ULN}$ を伴わない グレード3 ($> 5.0\sim\leq 20.0\times\text{ULN}$)	グレード1 (又はベースライン値) 以下に軽快するまで投与中断後、1レベル減量して投与再開
総ビリルビン $> 2.0\times\text{ULN}$ を伴わない グレード4 ($> 20.0\times\text{ULN}$)	
総ビリルビン増加を伴うAST又はALT	
胆汁うっ滞も溶血も伴わないAST又はALT $> 3.0\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン $> 2.0\times\text{ULN}$	投与を中止
脾毒性	
アミラーゼ及び/又はリパーゼ上昇（臨床症状を伴わない）	
グレード1 ($> \text{ULN}\sim\leq 1.5\times\text{ULN}$)	同じ用量で投与継続
グレード2 ($> 1.5\sim 2.0\times\text{ULN}$)	
グレード3以上 ($> 2.0\times\text{ULN}$)	グレード1以下に軽快するまで投与中断後、1レベル減量して投与再開
注：突然、重度の疼痛又は嘔吐等原因不明の腹部症状が新たに発現もしくは進行した場合は投与を中断し、脾疾患を否定するための検査（腹部CT又は超音波検査）を実施する。	
腎毒性	
血清クレアチニン	
グレード1 ($> 1\sim\leq 1.5\times\text{ベースライン、}> \text{ULN、}\leq 1.5\times\text{ULN}$)	同じ用量で投与継続
グレード2 ($> 1.5\sim\leq 3.0\times\text{ベースライン、}> 1.5\sim\leq 3.0\times\text{ULN}$)	グレード1以下に軽快するまで投与中断後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
グレード3 ($> 3.0\times\text{ベースライン、}> 3.0\sim\leq 6.0\times\text{ULN}$)	グレード1以下に軽快するまで投与中断後、1レベル減量して投与再開
グレード4 ($> 6.0\times\text{ULN}$)	投与を中止

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用と
その対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長・徐脈

悪心・嘔吐・
下痢(糖尿病を含む)
高血糖肺炎・リパーゼ増加
アミラーゼ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

〈投与中断及び投与再開の基準〉(前ページより続く)

最悪時の毒性* ¹	ジカディアの用量調節
消化器毒性	
下痢* ⁴	
グレード 1	同じ用量で投与を継続するが止瀉薬の投与を調整する
グレード 2 (最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず)	グレード 1以下に軽快するまで投与を中断したのち、同じ用量で投与再開 グレード 2以上の下痢が再発した場合は、グレード 1以下に軽快するまで投与を中断したのち1レベル減量して投与再開
グレード 3 (最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず)	グレード 1以下に軽快するまで投与中断したのち、1レベル減量して投与再開
グレード 4 (最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず)	
悪心* ⁵	
グレード 1又は2	同じ用量で投与を継続するが制吐薬の投与を調整する
グレード 3 (標準的な制吐薬の使用にもかかわらず)	グレード 1以下に軽快するまで投与中断したのち、1レベル減量して投与再開
嘔吐* ⁵	
グレード 1	同じ用量で投与を継続するが制吐薬の投与を調整する
グレード 2 (標準的な制吐薬の使用にもかかわらず)	グレード 1以下に軽快するまで投与を中断したのち、同じ用量で投与再開 グレード 2以上の嘔吐が再発した場合は、グレード 1以下に軽快するまで投与を中断したのち1レベル減量して投与再開
グレード 3 (標準的な制吐薬の使用にもかかわらず)	グレード 1以下に軽快するまで投与中断したのち、1レベル減量して投与再開
グレード 4 (標準的な制吐薬の使用にもかかわらず)	
代謝毒性	
グレードを問わない低リン酸血症	臨床的な必要性に応じてリン酸塩補助剤を投与し、同じ用量で投与継続
適切な血糖降下薬の使用にもかかわらず持続する高血糖(グルコース>250mg/dL)	高血糖が適切にコントロールされるまで投与を中断したのち、1レベル減量して投与再開 適切な薬物療法によっても高血糖をコントロールできない場合は、投与を中止
全身障害	
疲労(無力症)	
グレード 1又は2	同じ用量で投与継続
グレード 3	グレード 3の疲労が7日以内にグレード 2に軽快した場合は、同じ用量で投与継続 グレード 3の疲労が7日を超えて持続した場合は、グレード 2以下に軽快するまで投与を中断したのち、1レベル減量して投与再開
肺毒性	
・原因不明の肺症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)が急性に発症又は進行した場合、また肺臓炎／ILD(間質性肺疾患)の診断検査の間は、投与を中断する。 ・グレード 2、3、4の肺臓炎の可能性について評価しているとき、感染性の病因が確認され(肺炎)、肺臓炎が否定された場合は、肺炎が軽快した後、同じ用量で投与を再開することを検討する。	
肺臓炎	
ジカディアと関連するすべてのグレードのILD/肺臓炎	投与を中止

〈投与中断及び投与再開の基準〉(前ページより続く)

最悪時の毒性 ^{*1}	ジカディアの用量調節
心毒性	
心電図QT/QT補正間隔 (QTc) 延長^{*6}	
グレード 1 (QTc 450～480ms)	同じ用量で投与継続
グレード 2 (QTc 481～500ms)	
グレード 3 (別々に実施された2回以上のECGでQTc $\geq$ 501ms)	QTcが481ms未満に軽快するまで投与を中断したのち、1レベル減量して投与再開 ・ECG記録及びQT値の質を評価し、必要であれば再度記録する ・24時間後又は臨床的に必要であれば24時間未満にECGを再び記録し、臨床的に必要と判断されれば、QTcが481ms未満となるまでモニタリングを継続 ・追加：血清電解質（特に低カリウム血症、低マグネシウム血症）を測定する。異常な場合は、ジカディアの投与を再開する前に異常値を補正する ・QT延長に関連する曝露リスクを高める可能性のある薬剤を使用していないか併用薬を確認する ・同じ時間にPKサンプル採取を検討し、時間及び直近のジカディア投与日を記録する 投与再開後： ・501ms以上のQTcが認められたために投与を中断したすべての患者で、投与再開から7日後にECGを再び記録する
グレード 4 (QTc $\geq$ 501ms又はベースラインからの変化量 $>$ 60msで、トルサード ポアント又は多形性心室性頻脈、又は重篤な不整脈の徴候／症状を伴う)	投与を中止
徐脈	
グレード 1又は2	徐脈が無症候性（グレード 2の徐脈の場合）となる、又は心拍数がベースライン値又は50bpm 以上となるまで投与中断 徐脈の原因となることが知られている併用薬を調査し、用量を調節 試験登録時にグレード 1の徐脈があった場合は、グレード 2に悪化した場合のみ、投与中断
グレード 3 グレード 4 (徐脈の原因にもなることが知られている薬剤又は低血圧の原因となることが知られている薬剤を併用している患者)	徐脈が無症候性となる、又は心拍数がベースライン値又は50bpm以上となるまで投与を中断 併用薬の用量を調節又は中止できる場合は、1レベル減量して投与再開し、頻繁にモニタリングを行う
グレード 4 (徐脈の原因にもなることが知られている薬剤も低血圧の原因となることが知られている薬剤も併用していない患者)	投与を中止

*1：有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.03版。用量調節は、すべてそれまでに認められた最悪時の毒性に基づいて行う。

*2：グレード 3又は4の高ビリルビン血症が、間接（非抱合）ビリルビンのみによるもので、各実施医療機関のガイドライン（末梢血塗抹標本の検討及びハプトグロビン測定等）に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には、治験責任（分担）医師の判断で1レベル減量して投与を継続してもよい。

*3：LFTには、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン（総ビリルビンがULNの2.0倍を超える場合は分画測定）、ALP及びGGTが含まれる。

*4：用量調節は、適切な止瀉薬を使用しても下痢が生じる患者に対して適用する。止瀉薬の投与は、腹部仙痛、軟便又は明らかな下痢の徴候が最初に認められた時点で開始する。

*5：用量調節は、適切な制吐薬を使用しても悪心又は嘔吐が生じる患者に対して適用する。制吐薬の投与は、悪心又は嘔吐の徴候が最初に認められた時点で開始する。

*6：QTc延長の評価には、QTcFを用いる。

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長・徐脈

悪心・嘔吐・下痢

（糖尿病を含む）高血糖

肺炎・パーシセ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

別添2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(A2301試験)の主な検査スケジュール

来院評価スケジュール

項目(○：必須)	投与前	第1サイクル (21日)		第2サイクル (21日)	第3サイクル (21日)	以後
		1週	3週	6週	9週	
診察	○	○	○	○	○	3週ごと
Performance status(WHO)	○	○		○	○	3週ごと
身長	○					
体重	○	○		○	○	3週ごと
バイタルサイン	○	○	○	○	○	3週ごと
臨床検査						
血液学的検査	○	○	○	○	○	3週ごと
血液生化学検査	○	○	○	○	○	3週ごと
尿検査(尿試験紙及び顕微鏡検査)	○					
凝固検査	○					
画像診断						
胸部及び腹部のCTスキャン 又はMRI	○				○	6週ごと*
全身骨スキャン	○					
脳のCTスキャン又はMRI	○				○ (臨床的に必要な場合又はベースライン時に陽性の場合のみ*)	6週ごと (臨床的に必要な場合又はベースライン時に陽性の場合のみ*)
・他の転移部位(例：頸部、骨盤)のCTスキャン又はMRI ・局所の骨のCTスキャン、MRI又はX線検査(全身骨スキャンで特定され、なおかつ胸部／腹部のCTスキャン又はMRIでは描出されない病変について実施) ・写真撮影(皮膚病変について実施)	○ (臨床的に必要な場合)				○ (臨床的に必要な場合又はベースライン時に陽性の場合のみ*)	6週ごと (臨床的に必要な場合又はベースライン時に陽性の場合のみ*)
ECG	○	○	○	○	○	3週ごと

*すべての患者が24サイクル以上の投与を完了した後、腫瘍評価の頻度を3サイクル(9週間)ごととする。病勢進行が疑われる患者では予定されている次の腫瘍評価を待たずに別途腫瘍評価を実施する。

各検査項目

検査カテゴリー	検査名
血液学的検査	ヘモグロビン、血小板、白血球(WBC)、赤血球(RBC)、白血球分画(好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球[%又は絶対数])
血液生化学的検査	アルブミン、ALT(GPT)、AST(GOT)、カルシウム(スクリーニング時はアルブミン補正したカルシウム)、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、総ビリルビン、直接ビリルビン(総ビリルビンがグレード2以上の場合のみ)、血中尿素窒素(BUN)又は尿素、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、空腹時血糖、リン酸塩(無機リン)、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、GGT、リパーゼ*
心電図	標準12誘導心電図検査

*治験実施計画書改訂2より追加された。

別添3. 副作用のGrade分類

【肺臓炎のGrade分類 (CTCAE ver.4)】

CTCAE v4 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺臓炎	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ；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	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する (例：気管切開/挿管)

【悪心・嘔吐・下痢のGrade分類 (CTCAE ver.4)】

CTCAE v4 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	—
嘔吐	24時間に1-2エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）	24時間に3-5エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）	24時間に6エピソード以上の嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）；TPNまたは入院を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する
下痢	ベースラインと比べて <4 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；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

【リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加のGrade分類 (CTCAE ver.4)】

CTCAE v4 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
リパーゼ増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-2.0×ULN	>2.0-5.0×ULN	>5.0×ULN
血清アミラーゼ増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-2.0×ULN	>2.0-5.0×ULN	>5.0×ULN

ULN：施設基準値上限

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

間質性肺疾患

肝機能障害

QT延長・徐脈

悪心・嘔吐・下痢

（糖尿病を含む）高血糖

肺炎リパーゼ増加

心膜炎

感染症

Q & A

別添

■監修

近畿大学病院 がんセンター 特任教授

公益財団法人がん研究会有明病院 呼吸器センター 呼吸器内科

中川 和彦 先生

西尾 誠人 先生

(五十音順)

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

ZYK00008ZB0002(DK)
2025年5月改訂