

薬生審査発 0328 第 5 号
平成 28 年 3 月 28 日

各

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 都 | 道 | 府 | 県 | | |
| 保 | 健 | 所 | 設 | 置 | 市 |
| 特 | 別 | 区 | | | |

 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

セリチニブ製剤の使用に当たっての留意事項について

セリチニブ製剤（販売名：ジカディアカプセル 150mg。以下、「本剤」という。）については、本日、「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承認したところですが、本剤については、致死的な間質性肺疾患、肝機能障害や QT 間隔延長等、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

(1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。



3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 本剤の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、添付文書を参照されたいこと。

【警告】

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。
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。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)

【効能又は効果】

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

(効能・効果に関連する使用上の注意)

1. 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。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後 2 時間以内の服用は避けること。(【薬物動態】の項参照)
2. 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮す

ること。また、1日 300mg で投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照）

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

| | 基準 ^{※1)} | 本剤の投与量調節 |
|---------|--|---|
| 間質性肺疾患 | Grade を問わない | 投与中止。 |
| 肝機能障害 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加 Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 | 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。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、2倍以下の血中ビリルビン増加 | 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 150 mg 減量して投与再開する。7 日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 | AST 増加及び ALT 増加が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150mg 減量する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> Grade 4の血中ビリルビン増加 Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加 | 投与中止。 |
| QT 間隔延長 | QTc 500msec 超が 2 回以上認められた場合 | ベースライン又は 481msec 未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150mg 減量する。 |
| | QTc 500msec 超、又はベースラインからの QTc 延長が 60msec 超、かつ Torsade de pointes、多形性心室性頻脈又 | 投与中止。 |

| | | |
|-------------------|---|---|
| | は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合 | |
| 徐脈 | 症候性で治療を要する重篤な場合 | 無症候性又は心拍数が 60bpm 以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150mg 減量する。 |
| | 生命の危険があり緊急治療を要する場合 | 投与中止。 |
| 悪心・嘔吐・ 下痢 | ・ Grade 3以上 ・適切な制吐剤又は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 | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150mg 減量する。 |
| 高血糖 | 適切な治療を行っても 250mg/dL を超える高血糖が持続する場合 | 血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150mg 減量して再開する。 |
| リパーゼ又は アミラーゼ増加 | Grade3 以上 | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を 150mg 減量する。 |

注 1) Grade は CTCAE ver. 4 に準じる。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記の警告 1 の説明と同意に関する事項や注意事項等の説明を行った上で、治療に対する同意を得た患者に、注意事項、緊急連絡先等が記載された文書（以下「ジカディア治療確認カード」という。）を交付すること。
- (2) 本剤については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、承認取得者である製造販売業者に対し、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

3. 薬局における処方箋等確認の徹底等

- (1) 本剤は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 49 条第 1 項に基づく処方箋医薬品に指定されている

ものであり、本剤の調剤にあたっては、処方箋の確認を徹底すること。

- (2) 薬局における本剤の調剤にあたっては、「ジカディア治療確認カード」を患者が所持していることを確認すること。
- (3) 「ジカディア治療確認カード」を持参しなかった患者については、緊急連絡先を確認するよう指導し、原則として患者が緊急連絡先を把握した後、薬剤を交付すること。また、本剤を処方した医療機関名及び医師名を、製造販売業者に連絡すること。

[2016年3月作成 (新様式第1版)]

日本標準商品分類番号

貯法：
室温保存

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
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)

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

ジカディア®カプセル 150mg
ZYKADIA®capsules 150mg
セリチニブカプセル

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2014年4月 |

 **NOVARTIS**

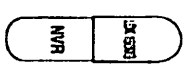

【警告】

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。
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。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | | |
|--------|--|---|
| 品名 | ジカディアカプセル150mg | |
| 成分・含量 | 1カプセル中セリチニブ150mg | |
| 添加物 | セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、無水ケイ酸 カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、青色2号含有 | |
| 性状 | 外観 | キャップが青色不透明、ボディが白色不透明の硬カプセル |
| | 内容物 | 白色の粉末 |
| 外形 |  |  |
| 識別コード | NVR LDK 150MG | |
| 大きさ（約） | 長径：23.3 mm 短径：8.6 mm 質量：0.493 g | |

【効能又は効果】

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

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 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。
- (2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の前後2時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
- (2) 副作用により本剤を休業、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。また、1日300mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。（「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照）

副作用に対する休業、減量及び中止基準

| | 基準 ^{注1)} | 本剤の投与量調節 |
|--------|--|---|
| 間質性肺疾患 | Gradeを問わない | 投与中止。 |
| 肝機能障害 | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 2の血中ビリルビン増加 • Grade 2又は3のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 | 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業する。投与再開時には、7日間以内に軽快した場合は休業前と同じ投与量、7日間を超えて軽快した場合は投与量を150mg減量する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 1以下のAST増加又はALT増加、かつGrade 3の血中ビリルビン増加 • Grade 2以上のAST増加又はALT増加、かつ正常上限の1.5倍超、2倍以下の血中ビリルビン増加 | 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業する。7日間以内に軽快した場合は、投与量を150mg減量して投与再開する。7日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 4のAST増加又はALT増加、かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加 | AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休業する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 4の血中ビリルビン増加 • Grade 2以上のAST増加又はALT増加、 | 投与中止。 |

| | 基準 ^{注1)} | 本剤の投与量調節 |
|---------------|--|---|
| | かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加 | |
| QT間隔延長 | QTc 500msec超が2回以上認められた場合 | ベースライン又は481msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |
| | QTc 500msec超、又はベースラインからのQTc延長が60msec超、かつTorsade de pointes、多形性心室性頻脈又は重症不整脈の徴候・症状が認められた場合 | 投与中止。 |
| 徐脈 | 症候性で治療を要する重篤な場合 | 無症候性又は心拍数が60bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |
| | 生命の危険があり緊急治療を要する場合 | 投与中止。 |
| 悪心・嘔吐・下痢 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 3以上 適切な制吐剤又は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 | Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |
| 高血糖 | 適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合 | 血糖がコントロールできるまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量して再開する。 |
| リパーゼ又はアミラーゼ増加 | Grade 3以上 | Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には、投与量を150mg減量する。 |

注1) GradeはCTCAE ver. 4に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が発現するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状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すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。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。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (2) ALT（GPT）、AST（GOT）、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るので、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すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (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（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）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。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 高血糖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糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、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うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。

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 |
|---|---|--------------------------------------|
| QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等 | 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すること。 | いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。 |
| 徐脈を起こすことが知られている薬剤 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 | 徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。 | いずれも徐脈を起こすおそれがある。 |
| CYP3A阻害剤 ケトコナゾール ^{注2)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等 | 本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重 | これらの薬剤のCYP3A阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---------------------------------------|
| | に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | |
| CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 | 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、併用を避けることが望ましい。 | これらの薬剤のCYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されると考えられる。 |

注2) 経口剤は国内未発売

4. 副作用

国際共同第II相試験（CLDK378A2201試験）において、本剤が投与された140例中（日本人患者24例を含む）135例（96.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心109例（77.9%）、下痢108例（77.1%）、嘔吐82例（58.6%）、ALT（GPT）増加53例（37.9%）、食欲減退50例（35.7%）、AST（GOT）増加40例（28.6%）等であった。

（承認時までの集計）

副作用の発現頻度は、国際共同第II相試験に基づき記載した。なお、当該試験で認められていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患（1.4%）：間質性肺疾患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し、適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 2) 肝機能障害（3.6%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、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るので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 3) QT間隔延長（5.7%）、徐脈（0.7%）：QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 4) 重度の下痢（6.4%）：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、電解質異常等の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うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 5) 高血糖（0.7%）・糖尿病（0.7%）：高血糖及び糖尿病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、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 6) 肺炎（頻度不明）：肺炎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。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照）

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 | 20%以上 | 10%～20%未満 | 10%未満 |
|------------|--------|--|---------------------------|-----------------------------------|
| 感染症および寄生虫症 | - | - | 感染症（肺炎、口腔カンジダ症、肺感染、鼻咽頭炎等） | - |
| 血液及びリンパ系障害 | - | - | - | 貧血 |
| 代謝及び栄養障害 | - | 食欲減退 | - | 低リン酸血症 |
| 眼障害 | - | - | - | 視覚障害（視力障害、霧視、光視症、硝子体浮遊物、調節障害、老視等） |
| 心臓障害 | - | - | - | 心膜炎 |
| 胃腸障害 | - | 悪心（77.9%）、下痢（77.1%）、嘔吐（58.6%）、腹痛 | - | 食道障害（胃食道逆流性疾患、嚥下障害）、消化不良、便秘 |
| 肝胆道系障害 | - | 肝機能検査値異常（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中ビリルビン増加等） | - | - |
| 皮膚及び皮下組織障害 | - | - | 発疹 | - |
| 腎及び尿路障害 | - | - | - | 血中クレアチニン増加、腎機能障害、腎不全 |
| 全身障害 | - | 疲労 | - | - |
| 臨床検査 | リバーゼ増加 | - | - | アミラーゼ増加 |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること

と、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すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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た。〕

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は、一般的な支持療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの限飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与

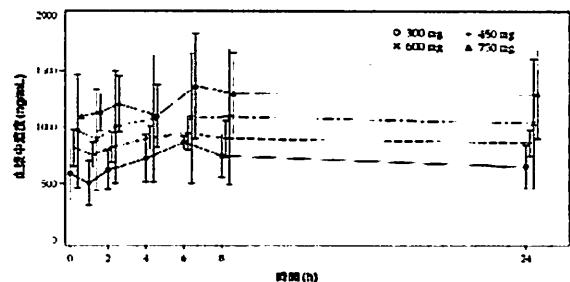
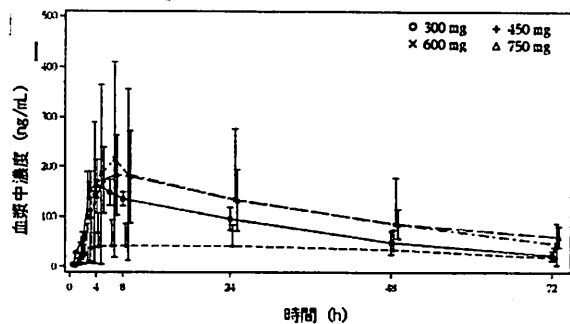
ALK融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750 mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750 mgで7.3倍であった。¹⁾

＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750 mgを初回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ＞

| 投与量 (mg) | 投与 | Cmax (ng/mL) | Tmax ^{a)} (h) | AUC0-24h (h·ng/mL) | T1/2 (h) |
|----------|------------|--------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 300 | 初回 (n=2) | 166, 170 | 4.17, 6.03 | 2730, 2780 | 19.7, 24.5 |
| | 22日目 (n=2) | 825, 908 | 5.98, 5.98 | - | - |
| 450 | 初回 (n=5) | 48.1 (176) | 5.88 (2.95-24.1) | 648 (169) | 21.6, 30.5 ^{b)} |
| | 22日目 (n=5) | 977 (11.1) | 5.95 (3.95-8.05) | 20600 ^{b)} (20.5) | - |
| 600 | 初回 (n=4) | 126 (245) | 5.97 (3.97-6.03) | 2080 (270) | 30.5 (11.6) |
| | 22日目 (n=4) | 1020 (64.6) | 4.93 (3.88-8.00) | 10600, 32200 ^{c)} | - |
| 750 | 初回 (n=6) | 192 (46.0) | 5.98 (2.92-72.0) | 3160 (66.9) | 33.2 ^{c)} (12.9) |
| | 22日目 (n=3) | 1440 (25.5) | 1.93 (0.00-6.00) | 22300, 30500 ^{a)} | - |

幾何平均（幾何平均CV%）、注3) Tmaxは中央値（最小値-最大値）、n=2は個別値

a) n=2、b) n=3、c) n=5



＜日本人患者にセリチニブ300、450、600及び750 mgを初回投与後（上図）及び反復経口投与開始後22日（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）＞

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

(2) 食事の影響

健康被験者にセリチニブ750 mgを軽食後に単回経口投与した場合（12例）、空腹時に比べCmax（45%）とAUC（54%）の増加がみられた。²⁾

（外国人のデータ）

2. 分布

セリチニブのヒト血漿蛋白結合率及び血液/血漿濃度比は薬物濃度に依存せず、それぞれ約97%及び1.35であった。³⁾

3. 代謝

セリチニブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。⁴⁾ 放射性標識したセリチニブ750 mgを健康成人（6例）に単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体で、放射能関連物質の82%を占めた。その他、11種類の代謝物が確認されたが、いずれも放射能関連物質の2.3%以下とわずかであった。⁵⁾

（外国人のデータ）

4. 排泄

放射性標識したセリチニブ750 mgを健康成人（6例）に単回経口投与後、15日目までに放射能の91%が糞中に排泄された（未変化体は投与した放射能の68%）。一方、放射能の腎排泄は1.3%とわずかであり、セリチニブは主に肝臓から代謝や胆汁排泄により消失すると考えられる。⁵⁾

（外国人のデータ）

5. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール（強力なCYP3A阻害剤、国内未発売の経口剤）：健康被験者（19例）にケトコナゾール反復投与時（200 mg、1日2回投与）、セリチニブ450 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のCmax及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。⁶⁾

（外国人のデータ）

(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

- (2) リファンピシン (強力なCYP3A誘導剤) : 健康被験者 (17例) にリファンピシン反復投与時 (600 mg, 1日1回投与)、セリチニブ 750 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ44%及び70%減少した。⁷⁾

(外国人のデータ)

- (3) *In vitro*試験でセリチニブは CYP2A6 (IC₅₀: 5 µmol/L)、CYP2C9 (IC₅₀: 2 µmol/L)、CYP3A (competitive inhibition IC₅₀: 0.2 µmol/L, time-dependent inhibition K_i: 1.47 µmol/L, K_{inact}: 0.0642 min⁻¹)、P-gp (IC₅₀: 4.5 - 8.6 µmol/L) 及び BCRP (IC₅₀: 7.5 - 8.9 µmol/L) を阻害すること、並びに、P-gpの基質であることが示された。^{4,9)}

【臨床成績】

1. 国際共同第II相試験 (非盲検非対照試験)

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140例 (うち日本人患者24例) に本剤750mgを1日1回連日投与した。主要評価項目である奏効率 (RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定によるCR 又はPR) は37.1% (95%信頼区間: 29.1%、45.7%) であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。⁹⁾

※: 本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

ALK遺伝子の転座/逆位により発現するALK融合タンパクでは、チロシンキナーゼ活性が異常に亢進する。ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、ALK融合タンパクが腫瘍の増殖に関与する。

1. 抗腫瘍効果

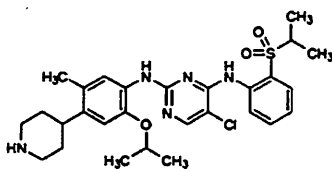
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。¹⁰⁾ また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。^{11, 12, 13)}

2. 作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。¹⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: セリチニブ (Ceritinib)

化学名: 5-Chloro-N²-(5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-((propan-2-yl)oxy)phenyl)-N⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidino-2,4-diamine

分子式: C₂₈H₃₆ClN₅O₃S

分子量: 558.14

性状: 白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、2-プロパノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【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。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

ジカディアカプセル150mg 14カプセル (PTP)

【主要文献】

- 社内資料: ALK融合遺伝子を有する固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験 (X1101試験) [20160236]
- 社内資料: 食事の影響 [20160237]
- 社内資料: 血漿蛋白結合率と血球移行性 [20160238]
- 社内資料: 代謝酵素 [20160239]
- 社内資料: 吸収、分布、代謝、排泄 [20160240]
- 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用 [20160241]
- 社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用 [20160242]
- 社内資料: 膜透過性と薬物トランスポーター [20160243]
- 社内資料: 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を対象とした 国際共同第II相臨床試験 (A2201試験) [20160244]
- 社内資料: ALK遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対するセリチニブの細胞増殖阻害作用 (*in vitro*) [20160245]
- 社内資料: 異種移植腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍効果 [20160246]
- 社内資料: 異種移植腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍効果 [20160247]
- 社内資料: ALK I1171T変異クリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対するセリチニブの抗腫瘍効果 [20160253]
- 社内資料: 細胞に導入したALK融合キナーゼに対するセリチニブの活性 [20160260]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号 (平成20年3月19日付) に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売

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