

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1錠中セリチニブ150mgを含有
一般名	和名：セリチニブ (JAN) 洋名：Ceritinib (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年8月21日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2019年11月27日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提

供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(4)容器の材質	9
I-1 開発の経緯	1	IV-11 別途提供される資材類	9
I-2 製品の治療学的特性	2	IV-12 その他	9
I-3 製品の製剤学的特性	3	V. 治療に関する項目	10
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	3	V-1 効能又は効果	10
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	10
(1)承認条件	3	V-3 用法及び用量	10
(2)流通・使用上の制限事項	4	(1)用法及び用量の解説	10
I-6 RMP の概要	5	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	10
II. 名称に関する項目	6	V-4 用法及び用量に関連する注意	12
II-1 販売名	6	V-5 臨床成績	13
(1)和名	6	(1)臨床データパッケージ	13
(2)洋名	6	(2)臨床薬理試験	16
(3)名称の由来	6	(3)用量反応探索試験	17
II-2 一般名	6	(4)検証的試験	18
(1)和名 (命名法)	6	1)有効性検証試験	18
(2)洋名 (命名法)	6	2)安全性試験	24
(3)ステム	6	(5)患者・病態別試験	24
II-3 構造式又は示性式	6	(6)治療の使用	24
II-4 分子式及び分子量	6	1)使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使 用成績調査、使用成績比較調査)、製造販 売後データベース調査、製造販売後臨床試 験の内容	24
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	6	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した 調査・試験の概要	24
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	6	(7)その他	24
III. 有効成分に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	25
III-1 物理化学的性質	7	VI-1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	25
(1)外観・性状	7	VI-2 薬理作用	25
(2)溶解性	7	(1)作用部位・作用機序	25
(3)吸湿性	7	(2)薬効を裏付ける試験成績	26
(4)融点 (分解点)、沸点、凝固点	7	(3)作用発現時間・持続時間	35
(5)酸塩基解離定数	7	VII. 薬物動態に関する項目	38
(6)分配係数	7	VII-1 血中濃度の推移	38
(7)その他の主な示性値	7	(1)治療上有効な血中濃度	38
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	7	(2)臨床試験で確認された血中濃度	38
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	7	(3)中毒域	47
IV. 製剤に関する項目	8	(4)食事・併用薬の影響	48
IV-1 剤形	8	VII-2 薬物速度論的パラメータ	53
(1)剤形の区別	8	(1)解析方法	53
(2)製剤の外観及び性状	8	(2)吸収速度定数	53
(3)識別コード	8	(3)消失速度定数	53
(4)製剤の物性	8	(4)クリアランス	53
(5)その他	8	(5)分布容積	53
IV-2 製剤の組成	8	(6)その他	53
(1)有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	8	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	54
(2)電解質等の濃度	8	(1)解析方法	54
(3)熱量	8	(2)パラメータ変動要因	54
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	8	VII-4 吸収	54
IV-4 力価	8	VII-5 分布	54
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	8	(1)血液-脳関門通過性	54
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	8	(2)血液-胎盤関門通過性	55
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	9	(3)乳汁への移行性	55
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9	(4)髄液への移行性	55
IV-9 溶出性	9	(5)その他の組織への移行性	55
IV-10 容器・包装	9	(6)血漿蛋白結合率	55
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	9		
(2)包装	9		
(3)予備容量	9		

VII-6	代謝	56	X-3	包装状態での貯法	73
	(1)代謝部位及び代謝経路	56	X-4	取扱い上の注意	73
	(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	57	X-5	患者向け資材	73
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	57	X-6	同一成分・同効薬	73
	(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	57	X-7	国際誕生年月日	73
VII-7	排泄	57	X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	73
VII-8	トランスポーターに関する情報	58	X-9	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	73
VII-9	透析等による除去率	58	X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	73
VII-10	特定の背景を有する患者	58	X-11	再審査期間	73
VII-11	その他	59	X-12	投薬期間制限に関する情報	73
VIII	安全性 (使用上の注意等) に関する項目	60	X-13	各種コード	73
VIII-1	警告内容とその理由	60	X-14	保険給付上の注意	74
VIII-2	禁忌内容とその理由	60	XI	文献	75
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	60	XI-1	引用文献	75
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	60	XI-2	その他の参考文献	76
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	61	XII	参考資料	77
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	62	XII-1	主な外国での発売状況	77
	(1)合併症・既往歴等のある患者	62	XII-2	海外における臨床支援情報	79
	(2)腎機能障害患者	62	XIII	備考	81
	(3)肝機能障害患者	62	XIII-1	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	81
	(4)生殖能を有する者	62		(1)粉砕	81
	(5)妊婦	63		(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	81
	(6)授乳婦	63	XIII-2	その他の関連資料	81
	(7)小児等	63	<別紙>		
	(8)高齢者	63	1)	白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を 有する及び化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性の 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とし た国際共同第II/III相臨床試験 (A2201試験、A2303 試験、A2301試験) の3試験を併合した副作用の種類 別発現状況一覧表	82
VIII-7	相互作用	63	2)	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 の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) における副作用の種類別発現状況 一覧表	89
	(1)併用禁忌とその理由	64	3)	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 の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床 試験 (A2303試験) における副作用の種類別発現状況 一覧表	96
	(2)併用注意とその理由	64	4)	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を対象とした 国際共同第III相臨床試験 (A2301試験) における副作 用の種類別発現状況一覧表	103
VIII-8	副作用	66	5)	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海外第I相臨床試験 (A2112試 験) における副作用の種類別発現状況一覧表	110
	(1)重大な副作用と初期症状	66			
	(2)その他の副作用	67			
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	67			
VIII-10	過量投与	67			
VIII-11	適用上の注意	68			
VIII-12	その他の注意	68			
	(1)臨床使用に基づく情報	68			
	(2)非臨床試験に基づく情報	68			
IX	非臨床試験に関する項目	69			
IX-1	薬理試験	69			
	(1)薬効薬理試験	69			
	(2)安全性薬理試験	69			
	(3)その他の薬理試験	69			
IX-2	毒性試験	70			
	(1)単回投与毒性試験	70			
	(2)反復投与毒性試験	70			
	(3)遺伝毒性試験	72			
	(4)がん原性試験	72			
	(5)生殖発生毒性試験	72			
	(6)局所刺激性試験	72			
	(7)その他の特殊毒性	72			
X	管理的事項に関する項目	73			
X-1	規制区分	73			
X-2	有効期間	73			

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	Area under the drug concentration-time curve(time 0-24h)	薬物濃度-時間曲線下面積 (0~24 時間)
AUC _{inf}	Area under the drug concentration-time curve(time 0 to infinity)	薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
AUC _{last}	Area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _{ss} /F	Steady state apparent clearance	定常状態における見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum drug concentration	最高薬物濃度
C _{min}	Trough drug concentration	トラフ薬物濃度
CR	Complete response	完全奏効
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like4	微小管会合蛋白質 4
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FISH	Fluorescent in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HR	Hazard ratio	ハザード比
IC ₅₀	Concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害濃度
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor	インスリン様成長因子 1 受容体
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
INSR	Insulin receptor	インスリン受容体
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LCK	Lymphocyte kinase	—
K _a	—	吸収速度定数
MRP	Multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐容量
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group	—
NE	Not evaluated	—
NPM	Nucleophosmin	ヌクレオフォスミン
NSCLC	Non-small l cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Overall response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
pAKT	Phosphorylated AKT	リン酸化 AKT
pALK	Phosphorylated ALK	リン酸化 ALK

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	—
pSTAT3	Phosphorylated STAT3	リン酸化 STAT3
QD	<i>Quaque die</i> once daily	1日1回
RD	Recommended dose	推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
STAT3	Signal transducer and activator of transcription3	シグナル伝達兼転写因子 3
T/C	Tumor value (change) divided by control value (change)	溶媒対照群 (C) の腫瘍体積 (変化) で除した薬物投与群 (T) の腫瘍体積 (変化)
T _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
T _{max}	Time to reach the maximum drug concentration	最高薬物濃度到達時間
UGT	Uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
V/F	—	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WT	Wild type	野生型
γ-GTP	Gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ジカディア（以下、本剤）は、ノバルティス ファーマ社が開発した未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害剤のセリチニブを有効成分とする経口抗悪性腫瘍剤である。

ALKはインスリン受容体ファミリーに属する受容体チロシンキナーゼであり、*ALK* 遺伝子の転座（*ALK* 融合遺伝子の形成）によってリガンド非依存性のキナーゼ活性が恒常的に維持され、非小細胞肺癌（NSCLC）では強力な発がんドライバーになることから、治療薬の標的とされている。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の治療において、ALK 阻害剤のクリゾチニブが 1 次治療から第 1 選択薬として推奨されていた。しかしながら、クリゾチニブによる治療に対し耐性又は不耐容の患者も存在し、より強力で選択的な ALK 阻害剤が必要とされてきた。そこで、非臨床試験において、クリゾチニブ耐性 *ALK* 変異型 NSCLC 細胞株及びクリゾチニブ耐性 NSCLC モデルマウスに対して抗腫瘍作用が認められたセリチニブにおいて、2012 年 11 月より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 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（日本を含む）を実施し、良好な抗腫瘍効果と忍容性が示された。

ジカディアは、米国では Breakthrough Therapy に指定され、海外第 I 相臨床試験を Registration study、本邦での第 I 相臨床試験を Supportive study として 2014 年 4 月に迅速承認を受けた。また、欧州においても、2 つの第 II 相臨床試験結果を審査中に提出することを条件に、第 I 相臨床試験に基づく承認申請を行い、2015 年 5 月に承認を取得した。本邦では、海外及び国内第 I 相臨床試験と 2 つの国際共同第 II 相臨床試験を含む臨床データパッケージを構築し、2016 年 3 月に「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を取得した。

ジカディアの 1 次治療に対する開発は、試験開始当時標準的な治療であった一次化学療法*と比較することを目的とした化学療法歴のない *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を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（A2301 試験）により進められた。A2301 試験の結果に基づき国内外で適応拡大のための製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）を行い、2017 年 5 月に米国で「未分化リンパ腫キナーゼ陽性転移性非小細胞肺癌」、2017 年 6 月に欧州で「未分化リンパ腫キナーゼ陽性進行非小細胞肺癌」に対する承認を取得した。本邦では、海外と同様に一変申請を行い、2017 年 9 月に「*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を取得した。

*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

セリチニブ750mg 空腹時投与により悪心、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）を実施した。この試験において、セリチニブ 450mg 1日1回食後投与が、750mg 1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た。

以上の結果から、2017年12月に米国で、2018年4月に欧州で用法及び用量を「450mg を1日1回、食後に経口投与する」とする変更が承認された。本邦においては、用法及び用量を「450mg を1日1回、食後に経口投与」とする用法及び用量の一変申請を行い、2019年2月に承認を取得した。

先行して開発されたカプセル剤は00号カプセルと大きなサイズであったため、服薬アドヒアランスの向上を期待し、より小型の錠剤を開発した。外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験により既承認のジカディアカプセル150mg との生物学的同等性が確認されたため、申請を行い、2019年3月に米国で、2019年4月に欧州で、本邦においては、2019年8月にジカディア錠150mg の承認を取得した。

なお、セリチニブは2015年6月に厚生労働大臣により、「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」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

また、ジカディアカプセルは、2021 年 4 月に販売中止している。

2012年6月	本邦で <i>ALK</i> 融合遺伝子を有する固形癌患者を対象に第Ⅰ相臨床試験 (X1101 試験) 開始
2012年11月	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 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者を対象に国際共同第Ⅱ相臨床試験 (A2201 試験) 開始
2013年6月	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 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2303 試験) 開始
2013年7月	化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301 試験) 開始
2014年4月	米国で「クリゾチニブによる治療中に疾患が進行したかクリゾチニブ不耐容の未分化リンパ腫キナーゼ陽性転移性非小細胞肺癌」に対する承認
2015年5月	欧州で「クリゾチニブによる前治療を受けた未分化リンパ腫キナーゼ陽性進行非小細胞肺癌」に対する承認
2016年3月	本邦で「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する承認
2017年5月	米国で「未分化リンパ腫キナーゼ陽性転移性非小細胞肺癌」に対する承認
2017年6月	欧州で「未分化リンパ腫キナーゼ陽性進行非小細胞肺癌」に対する承認
2017年9月	本邦で「 <i>ALK</i> 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
2017年12月	米国で「750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与」を「450mg を 1 日 1 回、食後に経口投与」とする用法・用量の変更に対する承認
2018年4月	欧州で「750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与」を「450mg を 1 日 1 回、食後に経口投与」とする用法・用量の変更に対する承認
2019年2月	本邦で「750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与」を「450mg を 1 日 1 回、食後に経口投与」とする用法及び用量の一部変更承認
2019年3月	米国でジカディア錠 150mg 承認
2019年4月	欧州でジカディア錠 150mg 承認
2019年8月	本邦でジカディア錠 150mg 承認

I-2. 製品の治療学的特性

- セリチニブは、*ALK* 融合蛋白質 (EML4-*ALK*) のキナーゼ活性を選択的に阻害する (*in vitro*) 。
(「VI-2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- セリチニブは、クリゾチニブに耐性のヒト NSCLC に対し、細胞増殖阻害作用及び抗腫瘍作用を示す (*in vitro*、マウス) 。
(「VI-2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- セリチニブは、1 日 1 回食後の経口投与 (通常 1 回 450mg) で臨床効果が期待できる。
(「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- クリゾチニブの治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (A2201 試験) において、主要評価項目である治験責任医師判定に基づくセリチニブの奏効率は、37.1% (140 例中 52 例) であった。
(「V-5.(4) 検証的試験」の項参照)
- セリチニブは、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 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2303 試験) において、主要評価である無増悪生存期間 (PFS) を化学療法群に対し有意に延長した (ハザード比 0.49 [95%CI : 0.36, 0.67]、*p* 値 <0.001、層別ログランク検定) 。
(「V-5.(4) 検証的試験」の項参照)
- セリチニブは、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 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301 試験) におい

て、主要評価である無増悪生存期間を化学療法群に対し有意に延長した（ハザード比 0.55 [95%CI : 0.42、0.73]、p 値<0.001、層別ログランク検定）。

（「V-5.(4) 検証的試験」の項参照）

7. 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とし、セリチニブ 450mg 食後投与又は 750mg 空腹時投与のいずれかに無作為割り付けした海外第 I 相試験（A2112 試験）において、主な副次評価項目である奏効率は、450mg 食後投与群で 78.0%、750mg 空腹時投与群で 70.0%であり、セリチニブの 450mg 食後投与のベネフィットは 750mg 空腹時投与と同程度であった。

（「V-5.(3) 用量反応探索試験」の項参照）

8. 重大な副作用として、間質性肺疾患、肝機能障害、QT間隔延長、徐脈、重度の下痢、高血糖・糖尿病、膵炎が認められている。主な副作用は肝機能検査値異常、下痢、ALT増加、AST増加、悪心、腹痛等であった。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

I-3. 製品の製剤学的特性

ジカディア錠は、先行して開発されたカプセル剤（00号カプセル）と比べてより小型化した錠剤である。

（「IV-1.(2) 剤形の外観及び性状」の項参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：ジカディアを服用される方へ（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・薬価基準の一部改正に伴う留意事項（保医発 1126 第 2 号：令和元年 11 月 26 日）（「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2021年1月22日時点）

セリチニブは、2015年6月に厚生労働大臣により、「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」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品〔指定番号：（27薬）第362号〕の指定を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（理由）

RMPに関しては「I-6. RMPの概要」の項参照

2016年3月のジカディアカプセル150mg製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により500例（安全性解析対象症例）のデータを集積され、収集された情報に基づいて本剤の適正使用に必要な措置が講じられており、追加のリスク最小化活動の「医薬品の使用条件の設定」が

適切に行われたと評価されたことから、2020年11月承認条件が解除となった（「V-5.(6)2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）。

2016年3月ジカディアカプセル150mg製造販売承認取得時の承認条件（抜粋）

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) 流通・使用上の
制限事項**

該当しない

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2021年1月）

1.1 安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害 QT 間隔延長 間質性肺疾患 高血糖（糖尿病を含む） 悪心・嘔吐・下痢	肺炎 徐脈 心膜炎 感染症 CYP3A 阻害剤との併用 胚・胎児毒性 肝機能障害患者における使用	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
日本人における使用実態下での有効性 化学療法（platinum doublet）及びクリゾチニブによる治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行性非小細胞肺癌患者におけるペメトレキセド又はドセタキセルと比較した有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全監視活動
追加の医薬品安全監視活動
<i>ALK</i> 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とした特定使用成績調査 化学療法（platinum doublet）及びクリゾチニブによる治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2303 試験） 化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2301 試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画
<i>ALK</i> 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とした特定使用成績調査 化学療法（platinum doublet）及びクリゾチニブによる治療歴を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2303 試験） 化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（A2301 試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

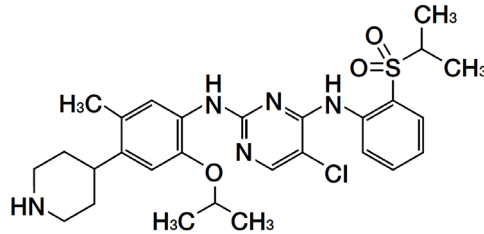
II-1. 販売名

- (1) 和名 ジカディア錠 150mg
- (2) 洋名 ZYKADIA®tablets 150mg
- (3) 名称の由来 特になし

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) セリチニブ (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Ceritinib (JAN)
ceritinib (r-INN)
- (3) ステム tyrosine kinase inhibitors : -tinib

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{28}H_{36}ClN_5O_3S$
分子量 : 558.14

II-5. 化学名(命名法)又は本質

5-Chloro-*N*²-{5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}-*N*⁴-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : LDK378

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色又は淡褐色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

セリチニブの溶解度 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	0.02
エタノール	4.3
メタノール	18.3
2-プロパノール	3.9
アセトニトリル	3.3
0.01N HCl	5.5

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

融点：174.0°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.7 及び 4.1

(6) 分配係数

4.6 (オクタノール/水)
1.69 (オクタノール/pH 6.8 緩衝液)

(7) その他の主な
示性値

該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

セリチニブの安定性試験の結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 に入れたものを アルミラミネー ト袋に保存	24 ヶ月	24 ヶ月まで規格 内であった
加速試験	40°C/75%RH	同上	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内 であった
苛酷試験	50°C	同上	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内 であった
光安定性試験		無包装	120、240 万 lux・h	規格内であった

試験項目：性状、類縁物質、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 (ATR 法)、粉末 X 線回折測定法
定量法：液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 剤形の
外観及び性状

性状	薄い青色のフィルムコーティング錠		
外形			
大きさ（約）	直径：9.1mm、厚さ：3.9mm、質量：0.2588g		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：「NVR」、「ZY1」と印字

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中セリチニブ 150mg
添加剤	セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、青色二号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、セリチニブの副生成物などの類縁物質である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	PTP	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内であった
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h、 ≥200 W・h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、類縁物質、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない
IV-9. 溶出性	試験法：回転バスケット法 試験液：0.01mol/L 塩酸 900mL 回転数：75 回転/分 測定法：紫外可視吸光度測定法
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	ジカディア錠 150mg 14 錠 [7 錠 (PTP) ×2]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP：ポリクロロトリフルオロエチレン/ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
IV-11. 別途提供される資料類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-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

V-2. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

- 5.1 セリチニブの作用機序に基づき、本剤の期待される効果を得るためには、適切な検査により *ALK* 融合遺伝子陽性を確認することが重要であることから設定した。国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301 試験) ではベンタナ社の IHC 法[※]を用いたが、今後も科学の進歩に伴い新たな診断薬等が開発される可能性があることから診断方法の特定はせず、既承認の薬剤の記載に準じて設定した。
※ベンタナ Optview *ALK* (D5F3)
- 5.2 セリチニブは臨床試験の結果、「*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」において臨床的有用性が認められ、承認された。術後補助化学療法に対する有効性及び安全性は検討されていないため記載した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(解説)

本剤の用法及び用量は当初「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。」として承認された。その後、外国第Ⅰ相試験 (A2112 試験) において、本剤 450mg 1 日 1 回食後投与について、750mg 1 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た結果から、「450mg を 1 日 1 回、食後に経口投与」として承認事項の一部変更が承認された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

外国及び国内の第Ⅰ相臨床試験 (X2101 試験、X1101 試験) において、MTD 及び RD 750mg 1 日 1 回が得られ、同用法及び用量で実施された国際共同第Ⅱ相試験 (A2201 試験) に日本からも参加した結果、セリチニブ 750mg 1 日 1 回におけるの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 NSCLC 患者に対する有効性と安全性が確認され、当該試験における設定に基づき、用法及び用量を設定した。またその後、クリゾチニブに治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する国際共同第Ⅱ相臨床試験 (A2203 試験) においてもセリチニブ 750mg 1 日 1 回における有効性及び安全性が確認された (「V-5.(2) 臨床薬理試験」、「V-5.(4) 検証的試験」の項参照) ことから、用法及び用量を「通常、成人にはセリチニブとして 1 回 750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与すること。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。その後、*ALK* 陽性の NSCLC 患者を対象とした、本剤 750mg 空腹時投与を対照に、本剤 450mg 又は 600mg 低脂肪食後投与での全身曝露量、有効性、安全性を評価する外国第Ⅰ相試験 (A2112 試験) において、本剤 450mg 1 日 1 回食後投与が、既承認用法及び用量である 750mg 1 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、安全性プロファイルの改善傾向を示した (「V-5.(3) 用量反応探索試験」の項参照)。A2112 試験に日本人は含まれないものの、これまでの臨床試験で本剤の PK、有効性、及び安全性に民族差は認められていないこと、また、A2112 試験での食後投与は低脂肪食後投与で検討されたもの

の、本剤のPKに及ぼす食事の影響を検討した外国第I相試験（A2101試験、A2108試験）の結果より、本剤投与時に摂取する食事の脂肪含有量の差異が本剤のPK等に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（「VII-1.(4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。以上の結果から、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」に変更することが適切であると考えた。（「V-5.(3) 用量反応探索試験」の項参照、副作用等による減量・中止規定「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

V-4. 用法及び用量に
関連する注意

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、以下の基準を考慮すること。また、1日150mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止すること。[8.1-8.5、11.1.1-11.1.6 参照]

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準 ^{注)}	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	・ 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。
	・ 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。
	・ 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。
	・ 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	・ 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) GradeはCTCAE ver. 4に準じる。

(解説)

セリチニブの臨床試験成績及び海外市販後の副作用報告に基づき、用量調節に特に注意が必要な事象として、間質性肺疾患、肝機能障害、QT間隔延長、徐脈、肺炎（リパーゼ増加、アミラーゼ増加等）ならびに悪心・嘔吐・下痢を特定し、臨床試験の用量調節基準及び海外添付文書に準じて、本剤の投与量調節基準を記載した。食後投与への変更に伴い、A2112試験の設定に準じて、1日150mgで投与継続が困難な場合は、本剤を中止するよう注意喚起の内容を変更した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<2016年3月ジカディアカプセル 150mg 承認時及び2017年9月効能又は効果の一変承認時申請資料>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
健康被験者を対象とした臨床試験						
海外第I相	A2101	健康被験者 28例	非盲検 ランダム化 3群2期 クロスオーバー	食事の影響	500mg QD 経口、 単回投与	◎
	A2104	健康被験者 19例	非盲検 1群2期	薬物相互作用 (ケトコナゾール)	450mg 空腹時 QD 経口、単回投与	◎
	A2105	健康被験者 6例	非盲検	ADME	¹⁴ C-標識体 750mg 空腹時 QD 経口、単回投与	◎
	A2106	健康被験者 19例	非盲検 1群2期	薬物相互作用 (リファンピシン)	750mg 空腹時 QD 経口、単回投与	◎
	A2108	健康被験者 24例	非盲検 ランダム化 2群2期 クロスオーバー	食事の影響	750mg QD 経口、 単回投与	◎
	A2110	肝機能障害被験者、健康被験者 37例	非盲検	肝機能障害 の影響	750mg 空腹時 QD 経口、単回投与	◎
ALK融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者を対象とした臨床試験						
国内第I相	X1101	ALK融合遺伝子変異を有する固形癌患者 用量漸増パート：19例 投与拡大パート：0例 セリチニブ 750 mg 投与 NSCLC 患者：5例	多施設共同 非盲検 用量漸増 投与拡大パート	MTD/RD 薬物動態 安全性 有効性	用量漸増パート： 300～750mg 空腹時 QD 経口、 投与拡大パート： 750mg 空腹時 QD 経口	◎
海外第I相	X2101 (ASCEND-1)	ALK融合遺伝子陽性の腫瘍を有する患者 用量漸増パート：59例 投与拡大パート：255例 セリチニブ 750 mg 投与 NSCLC 患者：246例（クリゾチニブ既治療163例、クリゾチニブ未治療83例）	多施設共同 非盲検 用量漸増 投与拡大パート	MTD/RD 薬物動態 安全性 有効性	用量漸増パート： 50～750mg 空腹時 QD 経口、 投与拡大パート： 750mg 空腹時 QD 経口	◎
ALK融合遺伝子陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象とした臨床試験						
国際共同第II相	A2201 (ASCEND-2)	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 NSCLC 患者 140例（日本人24例を含む）	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性	750mg 空腹時 QD 経口	◎
	A2203 (ASCEND-3)	クリゾチニブによる治療歴のない ALK融合遺伝子陽性の進行・再発 NSCLC 患者 124例（日本人19例を含む）	多施設共同 非盲検 非対照 Simon 2-stage	有効性 安全性	750mg 空腹時 QD 経口	◎

国際共同 第Ⅲ相	A2301 (ASCEND-4)	化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者 セリチニブ群 189 例（日本人 4 例を含む）	多施設共同 非盲検 ランダム化 実薬対照	有効性 安全性	750mg 空腹時 QD 経口	◎
	A2303 (ASCEND-5)	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 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者 セリチニブ群 115 例（日本人 11 例を含む）	多施設共同 非盲検 ランダム化 実薬対照	有効性 安全性	750mg 空腹時 QD 経口	◎

◎：評価資料

<2019 年 2 月用法及び用量の一変承認時申請資料（ジカディアカプセル 150mg）>

試験 区分	試験 番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料 区分
<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象とした臨床試験						
海外 第Ⅰ相	A2112 (ASCEND-8)	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 PK 評価（Part1 解析） セリチニブ 450mg 低脂肪食後投与群：36 例 セリチニブ 600mg 低脂肪食後投与群：30 例 セリチニブ 750mg 空腹時投与群：31 例 有効性解析（Part2 中間解析） セリチニブ 450mg 低脂肪食後投与群：41 例 セリチニブ 600mg 低脂肪食後投与群：40 例 セリチニブ 750mg 空腹時投与群：40 例	非盲検 ランダム化 多施設共同	薬物動態 安全性 有効性	450mg 食後 QD 経口、600mg 食後 QD 経口、750mg 空腹時 QD 経口	◎

◎：評価資料

<2019年8月ジカディア錠150mg承認時申請資料>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
健康被験者を対象とした臨床試験						
海外第I相	A2107	健康被験者 Cohort 1：67例 試験製剤 375mg 錠（2錠）、標準製剤 150mg カプセル剤（5カプセル） Cohort 2：73例 試験製剤 150mg 錠（5錠）、標準製剤 150mg カプセル剤（5カプセル）	非盲検 ランダム化 2 cohort 2期 クロスオーバー	生物学的同等性 薬物動態 安全性	750mg 空腹時 QD 経口、単回投与	◎
海外第I相	A2121	健康被験者 空腹時：20例 低脂肪食後：23例 高脂肪食後：22例	非盲検 ランダム化 3期 6投与順序 クロスオーバー	食事の影響 薬物動態 安全性	750mg QD 経口、単回投与	○
海外第I相	A2122	健康被験者 Cohort 1（450mg）：74例 試験製剤 150mg 錠（3錠）、標準製剤 150mg カプセル剤（3カプセル） Cohort 2（600mg）：67例 試験製剤 300mg 錠（2錠）、標準製剤 150mg カプセル剤（4カプセル）	非盲検 ランダム化 2 cohort 2期 クロスオーバー	生物学的同等性 薬物動態 安全性	450mg 食後 QD 経口、単回投与 600mg 食後 QD 経口、単回投与	○

◎：評価資料、○：参考資料

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相臨床試験 (X1101試験) (カプセル剤によるデータ) ^{1,2)}

<試験の概要>

本試験 (多施設共同、非盲検) の治療期は用量漸増パートと投与拡大パートからなり、用量漸増パートでMTD/RDを検討した。

ALK融合遺伝子変異を有する固形癌患者を対象に、用量漸増パートでは、3日間のPK run-in期間で本剤単回投与時の薬物動態を検討した後、QD21日間を1サイクルとして本剤を反復投与した。開始用量は300mgとし、MTD/RDが決定されるまで用量を漸増した。計19例に300~750mg空腹時QD投与を行った。

<結果>

- ・ 用量漸増パートにて、MTD/RD は 750mgQD と決定された。
- ・ 治験責任医師判定に基づく全体の奏効例数は 10/18 例であり、ALK 阻害剤の治療歴を有する 14 例では 8 例で PR が確定した。750mgQD では 5 例中 2 例で PR が得られた [奏効率: 40.0% (95%CI: 5.3, 85.3)]
- ・ 750mgQD ではイベント数が少なく、奏効期間の中央値及びPFSの中央値に達しなかった。
- ・ 19 例における副作用発現頻度は 100%であった。25%以上に発現した副作用は、悪心 (94.7%)、下痢 (73.7%)、嘔吐 (73.7%)、血中クレアチニン増加 (57.9%)、食欲減退 (52.6%)、疲労 (36.8%)、腹痛 (26.3%) であった。Grade 3 以上の事象は 47.4%に発現し、このうち 2 例 (10.5%) 以上に発現した事象は ALT 増加 (10.5%) であった。 データカットオフ 2013年8月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「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」、用法及び用量は「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。」である。

2) 海外第 I 相臨床試験 (X2101試験、ASCEND-1、外国人のデータ) (カプセル剤によるデータ) ^{3,4)}

<試験の概要>

本試験 (多施設共同、非盲検) の治療期は用量漸増パートと投与拡大パートからなり、用量漸増パートではMTD*/RDを検討した。また、本試験全体のデータに基づき、血漿中濃度と有効性 (奏効率) 及び安全性 (肝毒性、消化器毒性、血糖上昇、QT間隔延長) の薬力学的関係を探索的に検討した。

ALK融合遺伝子陽性の腫瘍を有する患者を対象に、用量漸増パートでは、3日間のPK run-in期間で本剤単回投与時の薬物動態を検討した後、QD21日間を1サイクルとして本剤を反復投与した。開始用量は50mgとし、MTD/RDが決定されるまで用量を漸増した。投与拡大パートでは、RDを1日1回、21日間を1サイクルとして反復投与した。計304例に50~750mg空腹時QD投与を行った。

<結果>

- ・ 用量漸増パートにて、MTD/RD は 750mg QD に決定された。
- ・ 治験責任医師判定に基づく奏効率 (95%CI) は、ALK 阻害剤の治療歴を有する 163 例では 56.4% (48.5, 64.2) であった。
- ・ Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間の中央値 (95%CI) は、ALK 阻害剤の治療歴を有する 92 例では 8.25 ヶ月 (6.80~9.69) であった。奏効までの期間の中央値 (範囲) は、ALK 阻害剤の治療歴を有する 92 例では 6.1 週 (4.6~24.1) であった。
- ・ ベースライン時に頭蓋内に測定可能病変を有する被験者における頭蓋内病変の奏効例数は、ALK 阻害剤の治療歴を有する被験者では 4/10 例であった。
- ・ 全生存期間の中央値 (範囲) は、ALK 阻害剤の治療歴を有する 163 例では 16.7 ヶ月 (14.78~NE) であった。
- ・ 304 例における副作用 (治験薬と関連ありと判断された事象) の発現頻度は 95.4%であった。25%以上に発現した副作用は、下痢 (80.6%)、悪心 (78.0%)、嘔吐 (56.9%)、ALT 増加 (38.2%)、腹痛 (31.6%)、疲労 (30.9%)、AST 増加 (28.0%)、食欲減退 (27.6%) であった。Grade 3 以上の事象は 48.7%に発現し、そのうち 5%以上に発現した事象は ALT 増加 (25.7%)、AST 増加 (8.6%)、下痢 (5.6%)、リパーゼ増加 (5.3%) であった。

* 第1サイクルで用量制限毒性の発現率が33%を超えないと予測される最高用量
データカットオフ 2014年4月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相臨床試験 (A2112試験、ASCEND-8、外国人のデータ) (カプセル剤によるデータ)^{5,6)}

目的: *ALK* 融合遺伝子陽性 (以下、*ALK* 陽性) の NSCLC 患者に本剤 450mg 及び 600mg を低脂肪食後投与と、750mg を空腹時に投与した際の定常状態における薬物動態、有効性、安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間、非対照	
実施国	オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、コロンビア、チェコ共和国、ドイツ、インド、イタリア、ギリシャ、レバノン、マレーシア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、台湾、タイ、トルコ、イギリス、米国	
対象	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者 267 例 <ul style="list-style-type: none"> 薬物動態評価対象: 97 例 (450mg 低脂肪食後投与群 36 例、600mg 低脂肪食後投与群 30 例、750mg 空腹時投与群 31 例) 有効性解析対象: 121 例 (450mg 低脂肪食後投与群 41 例、600mg 低脂肪食後投与群 40 例、750mg 空腹時投与群 40 例) 	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> FISH 法で <i>ALK</i> 陽性が確認された抗悪性腫瘍全身療法の前治療歴 (クリゾチニブによるレジメンは 1 又は 0 とする) がある患者 FISH 法で <i>ALK</i> 陽性が確認された未治療の患者 IHC 検査で <i>ALK</i> 陽性が確認*された未治療の患者 <p>※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 <i>ALK</i> (D5F3) を用いて検査された。</p>	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> クリゾチニブ以外の <i>ALK</i> 阻害剤による投与歴がある患者 	
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 対象患者を 450mg 低脂肪食後投与群、600mg 低脂肪食後投与群、750mg 空腹時投与群に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付け、セリチニブをそれぞれ低脂肪食後に 450mg、600mg、空腹時に 750mg を 1 日 1 回、1 サイクルを 21 日として投与した。投与期間は固定せず、許容できない毒性が発現、病勢進行、患者又は治験責任医師の判断等による中止まで、セリチニブ投与を継続した。低脂肪食は約 1.5~15g の脂肪を含有し、総カロリーは約 100~500kcal とした。 薬物動態評価可能例が、定常状態の Cycle 2 Day 2 (投与開始 23 日目) の評価を完了した時点で薬物動態の主要解析を実施した。 薬物動態評価可能例の組み入れ完了後、IHC 検査で <i>ALK</i> 陽性が確認された未治療患者に限定して組み入れた。薬物動態主要解析の結果、450mg 低脂肪食後投与群での曝露量は 750mg 空腹時投与群とほぼ同等であったが、600mg 低脂肪食後投与群での曝露量は若干高い傾向であったことから、2017 年 8 月に 600mg 低脂肪食後投与群の組み入れは終了するよう治験実施計画書を改訂し、以降は対象患者を本剤 450mg 低脂肪食後投与群又は 750mg 空腹時投与群に 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。 	
主要評価項目	薬物動態	
副次評価項目	BIRC 判定に基づく ORR 及び DOR、安全性等	
結果	薬物動態 (Part1 解析)	<ul style="list-style-type: none"> 定常状態における 450mg 低脂肪食後投与群と 750mg 空腹時投与群の AUC_{0-24h} 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.04 (90%CI : 0.87, 1.24) 及び 1.03 (90%CI : 0.87, 1.22) であり、生物学的同等性の基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。600mg 低脂肪食後投与群と 750mg 空腹時投与群の AUC_{0-24h} 及び C_{max} の幾何平均比はそれぞれ 1.24 (90%CI : 1.03, 1.49) 及び 1.25 (90%CI : 1.04, 1.49) であった。 T_{max} の中央値はいずれの群でもおよそ 6 時間であった。 トラフ濃度の推移は、450mg 低脂肪食後投与群と 750mg 空腹時投与群では同様な濃度推移を示したが、600mg 低脂肪食後投与群ではこれらの群に比べ高い傾向がみられた。
	有効性 (Part2 中間解析)	<ul style="list-style-type: none"> RECIST (version 1.1) に基づく ORR (95%CI) は、450mg 低脂肪食後投与群 78.0% (62.4%, 89.4%)、600mg 低脂肪食後投与群 75.0% (58.8%, 87.3%)、750mg 空腹時投与群 70.0% (53.5%, 83.4%) であり、いずれの群でも同程度であった。 Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値 (95%CI) は、450mg 低脂肪食後投与群で 16.4 カ月 (7.1 カ月、16.4 カ月)、750mg 空腹時投与群 10.4 カ月 (7.1 カ月、NE) であり、600mg 低脂肪食後投与群では到達しなかった。

安全性 (Part2 中間解 析)	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 450mg 食後投与群の副作用発現頻度は 83.1% (74/89 例) であった。主な副作用は、下痢 50.6% (45/89 例)、悪心 34.8% (31/89 例)、ALT 増加 32.6% (29/89 例)、AST 増加、γ-GTP 増加 各 25.8% (23/89 例)、嘔吐 24.7% (22/89 例) 等であった。 ・本剤 750mg 空腹時投与群の副作用発現頻度は 91.1% (82/90 例) であった。主な副作用は、下痢 70.0% (63/90 例)、嘔吐 46.7% (42/90 例)、悪心 45.6% (41/90 例)、ALT 増加 30.0% (27/90 例)、AST 増加 27.8% (25/90 例)、腹痛 22.2% (20/90 例) 疲労 20.0% (18/90 例) 等であった。 ・重篤な有害事象は、450mg 低脂肪食後投与群で 20 例 (22.5%)、600mg 低脂肪食後投与群で 25 例 (29.1%)、750mg 空腹時投与群で 20 例 (22.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、450mg 低脂肪食後投与群で肺塞栓症、敗血症 (各 3.4%)、高血糖、上室性頻脈 (各 2.2%)、600mg 低脂肪食後投与群で呼吸困難、無力症 (各 3.5%)、肺塞栓症、食欲減退、中枢神経系転移、心嚢液貯留、γ-GTP 増加 (各 2.3%)、750mg 空腹時投与群で痙攣発作 (3.3%)、高血糖、呼吸窮迫 (各 2.2%) であった。 ・重篤な有害事象のうち、450mg 低脂肪食後投与群の高血糖、AST 増加及び ALT 増加各 1 例、600mg 低脂肪食後投与群の γ-GTP 増加 2 例、感染、AST 増加、ALT 増加、低カリウム血症、高トランスアミナーゼ血症、食欲減退、悪心、肺感染、心嚢液貯留、高血糖、肺塞栓症及び血中 ALP 増加各 1 例、750mg 空腹時投与群の胃腸炎、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、疲労、腎機能障害、血管浮腫各 1 例は治験薬との関連が否定されなかった。 ・投与中止に至った有害事象は、450mg 低脂肪食後投与群で 7 例 (7.9%)、600mg 低脂肪食後投与群で 6 例 (7.0%)、750mg 空腹時投与群で 5 例 (5.6%) 認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、450mg 低脂肪食後投与群で敗血症 (3.4%)、600mg 低脂肪食後投与群で肺塞栓症 (2.3%) であった。 ・治験薬投与期間中の死亡例は 26 例に認められた。そのうち 19 例は病勢進行による死亡で、その他は、450mg 低脂肪食後投与群で 5 例 (敗血症 2 例、腸管穿孔 1 例、脳出血 1 例、肺塞栓症 1 例)、600mg 低脂肪食後投与群で 2 例 (尿路系敗血症 1 例、呼吸不全 1 例) であり、750mg 空腹時投与群では認められなかった。いずれも主要死因と治験薬との関連は否定された。
----------------------------	--

データカットオフ Part1解析：2016年6月、Part2中間解析：2017年7月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (A2201試験、ASCEND-2) (カプセル剤によるデータ)^{7,8)}
 目的：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NSCLC患者を対象として、本剤 (1回750mg、1日1回連日空腹時経口投与) の有効性及び安全性等を検討する。

試験デザイン	多施設国際共同、非盲検、非対照
実施国	米国、カナダ、フランス、ドイツ、イギリス、オランダ、イタリア、スペイン、シンガポール、日本、香港、韓国
対象	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行性又は転移性の NSCLC 患者 140 例 (日本人 24 例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上の、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患者 ・本剤投与開始直前の治療はクリゾチニブで、クリゾチニブ投与中又は最終投与後 30 日以内に病勢進行が認められた患者 ・化学療法による治療歴は3ラインまで、うち1つは白金製剤である患者 ・FISH 検査で <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 (陽性細胞の割合が 15%以上) と判断された患者
主な除外基準	・CTCAE Grade 2 以上のコントロールされていない悪心、嘔吐、又は下痢を有する患者、間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している若しくは既往歴を有する患者
試験方法	被験者に本剤 750mg を空腹時に 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして反復投与した。なお、減量は最大 3 回まで可能とし (600mg QD、450mg QD、300mg QD)、毒性により減量した場合は再増量できない計画とした。
主要評価項目	治験責任医師判定に基づく ORR
副次評価項目	治験責任医師判定及び独立画像判定機関判定に基づく奏効期間、病勢コントロール率、奏効までの期間、頭蓋内病変の奏効率、安全性、PFS、OS 等 その他の評価項目：薬物動態等

結果	<p>有効性 (2014年2月データカットオフ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で、RECIST (version 1.1) に基づく奏効率は、CRは3例、PRは49例で、奏効率 (95%CI) は37.1% (29.1、45.7) であった。この結果は、片側有意水準0.025で統計学的に有意であった (p<0.001)。 ・ Kaplan-Meier法で推定した奏効期間の中央値 (95%CI) は9.2ヵ月 (5.6、NE) であった。 ・ 治験責任医師判定に基づく病勢コントロール率 (95%CI) は77.1% (69.3、83.8) であった。 ・ 奏効までの期間の中央値 (範囲) は1.8ヵ月 (1.6~5.6) であった。 ・ 頭蓋内病変の奏効率は、ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変のあった20例で35.0%であった。 ・ Kaplan-Meier法で推定した治験責任医師判定に基づくPFSの中央値 (95%CI) は5.7ヵ月 (5.3、7.4) であった。 ・ OSの中央値 (95%CI) は14.0ヵ月 (10.3、14.0) であった。 ・ 日本人での奏効に関する評価結果は全体と同様であった。
安全性 (2014年2月データカットオフ)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用発現頻度は96.4%であった。25%以上に発現した副作用は、悪心 (77.9%)、下痢 (77.1%)、嘔吐 (58.6%)、ALT増加 (37.9%)、食欲減退 (35.7%)、AST増加 (28.6%)、疲労 (25.7%) であった。Grade 3以上の事象は45.7%に発現し、5%以上に発現した事象はALT増加 (13.6%)、γ-GTP増加 (9.3%)、下痢 (6.4%)、悪心 (5.7%)、AST増加 (5.0%) であった。 ・ 17例 (12.1%) が治験期間中に死亡した。15例は病勢進行による死亡で、その他2例の死因は肺炎及び呼吸不全であり、肺炎は治験薬との関連ありと判断された。
安全性 (試験終了時 (2016年3月))	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用発現頻度は97.1% (136/140例) であった。主な副作用は、悪心79.3% (111/140例)、下痢78.6% (110/140例)、嘔吐60.7% (85/140例)、ALT増加43.6% (61/140例)、AST増加37.1% (52/140例)、食欲減退35.7% (50/140例) 等であった。 ・ 重篤な有害事象は 67/140 例 (47.9%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 8例 (5.7%)、呼吸困難 7 例 (5.0%)、肺炎 6 例 (4.3%)、嘔吐、脱水及び痙攣発作各 4 例 (2.9%)、腹痛、悪心、無力症、倦怠感、非心臓性胸痛、胸水、肺臓炎及び呼吸不全各 3 例 (2.1%) であり、うち、悪心、肺炎及び嘔吐各 3 例、発熱、腹痛及び肺臓炎各 2 例、呼吸困難 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。 ・ 本薬の投与中止に至った有害事象は15/140例 (10.7%) に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、髄膜転移及び肺臓炎各2例 (1.4%) であり、うち、悪心及び肺臓炎各2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。 ・ 本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、28/140 (20.0%) に認められた。疾患進行 (24 例) 以外の死因は、呼吸不全及び肺炎各 2 例であった。このうち、肺炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

2) 国際共同第II相臨床試験 (A2203試験、ASCEND-3) (カプセル剤によるデータ)⁹⁾
 目的：クリゾチニブによる治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性のNSCLC患者を対象として、本剤 (1回750mg、1日1回連日空腹時経口投与) の有効性及び安全性等を検討する。

試験デザイン	多施設国際共同、非盲検、非対照、Simon 2-stage
実施国	オーストラリア、ベルギー、フランス、香港、イタリア、日本、ニュージーランド、ノルウェー、ロシア、シンガポール、韓国、スペイン、スウェーデン、タイ、台湾、米国
対象	<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行性又は転移性のNSCLC患者 124例 (日本人19例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の、クリゾチニブによる治療歴のない患者 ・ 本剤投与開始直前の治療は化学療法のみとし、投与中又は最終投与後に病勢進行が認められた患者 ・ 化学療法による治療歴は3ラインまで、うち1つは白金製剤である患者 ・ FISH検査で<i>ALK</i>融合遺伝子陽性 (陽性細胞の割合が15%以上) と判断された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ CTCAE Grade 2以上のコントロールされていない悪心、嘔吐、又は下痢を有する患者、間質性肺疾患又は肺臓炎を合併している若しくは既往歴を有する患者

試験方法	<p>被験者に本剤 750mg を空腹時に 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして反復投与した。なお、減量は最大 3 回まで可能とし (600mg QD、450mg QD、300mg QD)、毒性により減量した場合は再増量できない計画とした。</p> <p>本試験では Simon 2-stage デザインを採用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 第 1 ステージでは 43 例の被験者を登録し、24 週 (6 サイクル) の投与を終了する前に早期に投与中止したか又は奏効が確定した場合を除き、24 週までのデータを独立データモニタリング委員会が評価した。奏効が認められた被験者が 17 例以上であった場合は、第 2 ステージに進むこととした。 第 2 ステージでは 62 例以上の被験者を追加登録し、本試験に登録されたすべての被験者 (計 105 例以上) が 24 週 (6 サイクル) の投与を終了するか又は早期に中止した時点で主解析を行う計画とした。 	
主要評価項目	治験責任医師判定に基づく ORR	
副次評価項目	治験責任医師判定及び独立画像判定機関判定に基づく奏効期間、病勢コントロール率、奏効までの期間、頭蓋内病変の奏効率、安全性、PFS、OS 等 その他の評価項目：薬物動態等	
結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師判定に基づく最良総合効果で、RECIST (version 1.1) に基づく奏効率は、奏効が確定した被験者は 79 例 (すべて PR) で、奏効率 (90%CI) は 63.7% (57.6、68.7) であった。この結果は、片側有意水準 0.05 で統計学的に有意であった ($p < 0.001$)。 Kaplan-Meier 法で推定した奏効期間の中央値 (95%CI) は 9.3 カ月 (9.1、NE) であった。 治験責任医師判定に基づく病勢コントロール率 (95%CI) は 89.5% (82.7、94.3) であった。 奏効までの期間の中央値 (範囲) は 1.8 カ月 (1.6~5.6) であった。 頭蓋内病変の奏効率は、ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変のあった 10 例で 20.0% であった。 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値 (95%CI) は 11.1 カ月 (9.3、NE) であった。 124 例中 13 例が死亡したが、OS の中央値は推定できなかった (1 年生存率は 81.5%)。 日本人での奏効に関する評価結果は全体と同様であった。
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現頻度は 98.4% であった。25% 以上に発現した事象は、下痢 (79.8%)、悪心 (73.4%)、嘔吐 (66.1%)、食欲減退 (42.7%)、ALT 増加 (37.9%)、腹痛 (30.6%)、AST 増加 (29.0%)、疲労 (25.8%) であった。Grade 3 以上の副作用は 47.6% に発現し、5% 以上に発現した事象は γ-GTP 増加 (14.5%)、ALT 増加 (13.7%)、血中アルカリホスファターゼ増加 (6.5%)、AST 増加 (5.6%) であった。 10 例 (8.1%) が治験期間中に死亡した。8 例は病勢進行による死亡であり、その他 2 例の死因は誤嚥性肺炎及び心タンポナーデであり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

データカットオフ 2014 年 6 月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

3) 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301試験、ASCEND-4) (カプセル剤によるデータ)^{10,11)}
 目的：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 NSCLC 患者を対象として、BIRC 判定に基づく PFS を指標として、本剤 (1 回 750mg、1 日 1 回連日空腹時経口投与) の抗腫瘍効果を化学療法と比較する。

試験デザイン	多施設国際共同、非盲検、ランダム化、実薬対照
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、中国、コロンビア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、アイルランド、イタリア、日本、レバノン、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、韓国、ロシア、シンガポール、スペイン、スウェーデン、台湾、タイ、トルコ、イギリス
対象	化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者 376 例 セリチニブ群 189 例、化学療法群 187 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の未治療の患者 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性*の非扁平上皮 NSCLC と診断された患者 ※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) を用いて検査された。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> コントロール不良な悪心、嘔吐又は下痢を有する患者 間質性肺疾患又は間質性肺炎の既往歴のある患者
試験方法	セリチニブ群又は化学療法群*に 1:1 の比でランダム化

		<p>セリチニブ群は、750mg を空腹時に 1 日 1 回、21 日間を 1 サイクルとして反復投与。減量は 3 回まで可能 (600mg QD、450mg QD、300mg QD) とし、再増量は不可</p> <p>*化学療法群：ペメトレキセドとシスプラチン又はカルボプラチンの併用による導入療法、並びにそれに続くペメトレキセドによる維持療法</p>																																																									
主要評価項目		BIRC 判定に基づく PFS																																																									
副次評価項目		OS、ORR、奏効期間、奏効までの期間、頭蓋内病変の奏効率、安全性等																																																									
結果	有効性	<p>・フォローアップ期間の中央値 (範囲) は 19.7 カ月 (13.5~34.2) であった。</p> <p>・BIRC 判定に基づく PFS の中央値 (95%CI) は、セリチニブ群で 16.6 カ月 (12.6, 27.2)、化学療法群で 8.1 カ月 (5.8, 11.1) であった。また、化学療法群に対するセリチニブ群の HR (95%CI) は 0.55 (0.42, 0.73) であり、セリチニブ群は PFS イベント発現リスクを 45%低下させ、投与群間に統計学的有意差が認められた (層別ログランク検定 $p < 0.001$、片側)。</p> <div style="text-align: center;"> <p> ■△ 打ち切り時点 ■— セリチニブ群 (189例) △···· 化学療法群 (175例) </p> <p> ハザード比=0.55 95%信頼区間[0.42;0.73] 無増悪生存期間の中央値(ヵ月) [95%信頼区間] セリチニブ群:16.6ヵ月[12.6;27.2] 化学療法群:8.1ヵ月[5.8;11.1] 層別ログランク検定p値<0.001 </p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>期間(ヵ月)</th> <th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>10</th><th>12</th><th>14</th><th>16</th><th>18</th><th>20</th><th>22</th><th>24</th><th>26</th><th>28</th><th>30</th><th>32</th><th>34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セリチニブ群</td> <td>189</td><td>155</td><td>139</td><td>125</td><td>116</td><td>105</td><td>98</td><td>76</td><td>59</td><td>43</td><td>32</td><td>23</td><td>16</td><td>11</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td> </tr> <tr> <td>化学療法群</td> <td>187</td><td>136</td><td>114</td><td>82</td><td>71</td><td>60</td><td>53</td><td>35</td><td>24</td><td>16</td><td>11</td><td>5</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>・ OS の中央値 (95%CI) は、セリチニブ群では到達せず、化学療法群で 26.2 カ月 (22.8, NE) であった。</p> <p>・ BIRC 判定に基づく ORR (95%CI) はセリチニブ群で 72.5% (65.5, 78.7)、化学療法群で 26.7% (20.5, 33.7) であった。</p> <p>・ BIRC 判定に基づく奏効期間の中央値 (95%CI) はセリチニブ群が 23.9 カ月 (16.6, NE)、化学療法群が 11.1 カ月 (7.8, 16.4) であった。</p> <p>・ BIRC 判定に基づく奏効までの期間の中央値 (範囲) はセリチニブ群が 6.1 週 (5.1~61.7)、化学療法群が 13.4 週 (5.1~90.1) であった。</p> <p>・ BIRC 判定に基づく頭蓋内病変の奏効率は、ベースラインに測定可能な脳転移が認められた 44 例では、セリチニブ群が 72.7% (49.8, 89.3)、化学療法群が 27.3% (10.7, 50.2) であった。</p>	期間(ヵ月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	セリチニブ群	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0	化学療法群	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0
期間(ヵ月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34																																									
セリチニブ群	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0																																									
化学療法群	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0																																									
	安全性	<p>・副作用発現頻度は、セリチニブ群で 97.4% (184/189 例) であった。主な副作用は、下痢 80.4% (152/189 例)、悪心 64.6% (122/189 例)、ALT 増加 59.3% (112/189 例)、嘔吐 58.2% (110/189 例)、AST 増加 50.8% (96/189 例)、γ-GTP 増加 34.9% (66/189 例) 等であった。Grade 3 以上の副作用は 65.1% に発現し、その主な副作用は ALT 増加 (29.6%)、γ-GTP 増加 (26.5%)、AST 増加 (15.9%) であった。化学療法群では 156/175 例 (89.1%) に認められ、主な副作用は悪心 (50.9%)、嘔吐 (29.1%)、貧血 (28.6%)、食欲減退 (24.0%)、疲労 (22.3%) であった。Grade 3 以上の副作用は 40.0% 発現し、その主な副作用は好中球減少症 (10.3%)、貧血 (5.7%)、好中球数減少 (5.1%) であった。</p> <p>・重篤な有害事象はセリチニブ群で 70/189 例 (37.0%) 及び化学療法群で 62/175 例 (35.4%) に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は、セリチニブ群で肺炎 (4.2%)、胸水、嘔吐 (各 3.7%)、悪心 (3.2%)、呼吸困難、高血糖 (各 2.6%)、AST 増加、心嚢液貯留 (各 2.1%)、化学療法群で呼吸困難 (4.6%)、嘔吐、肺塞栓症 (各 3.4%)、肺炎、胸水、悪心、発熱 (各 2.9%)、肺感染、貧血、呼吸不全 (各 2.3%) であった。</p> <p>・治験薬の投与中止に至った有害事象はセリチニブ群で 21/189 例 (11.1%) 及び化学療法群で 29/175 例 (16.6%) に認められた。2 例以上に認められた事象はセリチニブ群で血中クレアチニン増加 (2.1%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加 (各 1.1%)、化学療法群で血中クレ</p>																																																									

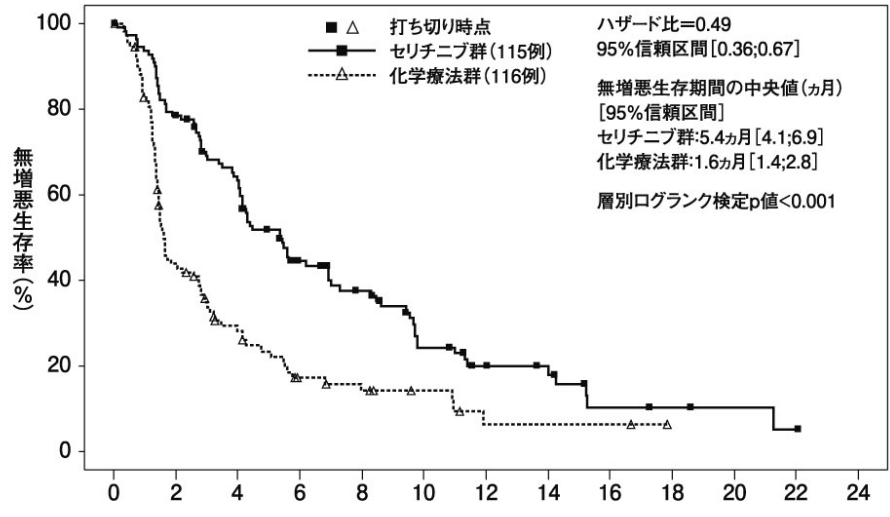
	<p>アチニン増加 (3.4%)、腎クレアチニン・クリアランス減少 (1.7%)、呼吸困難、耳鳴 (各 1.1%) であった。</p> <p>・治療期間中の死亡例はセリチニブ群で 11 例 (5.8%) に認められた。そのうち 7 例は病勢進行による死亡で、その他 4 例の死因は心筋梗塞、死亡、気道感染及び肺臓炎であったが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。化学療法群では 6 例 (3.4%) に死亡が認められ、そのうち 5 例は病勢進行による死亡で、残り 1 例の死因は肺感染であったが、治験薬との関連なしと判断された。</p>
--	--

データカットオフ 2016 年 6 月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

4) 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2303試験、ASCEND-5) (カプセル剤によるデータ)^{12,13)}
 目的：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 NSCLC 患者を対象として、BIRC 判定に基づく PFS を指標として、本剤 (1 回 750mg、1 日 1 回連日空腹時経口投与) の抗腫瘍効果を化学療法と比較する。

試験デザイン	多施設国際共同、非盲検、ランダム化、実薬対照
実施国	ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、香港、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、レバノン、オランダ、ポルトガル、韓国、ロシア、シンガポール、スペイン、スイス、トルコ、イギリス、米国
対象	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 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者 231 例 セリチニブ群 115 例、化学療法群 116 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する患者 ・白金製剤を含む 1 又は 2 ラインの前治療を受けたことがある患者 ・FISH で <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性と判断された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・コントロール不良な悪心、嘔吐又は下痢を有する患者 ・間質性肺疾患又は間質性肺炎の既往歴のある患者
試験方法	セリチニブ群又は化学療法群*に 1 : 1 の比で層別ランダム化 セリチニブ群は、750mg を空腹時に 1 日 1 回、21 日間を 1 サイクルとして反復投与。減量は 3 回まで可能 (600mg QD、450mg QD、300mg QD) とし、再増量は不可 *化学療法群は、ペメトレキセド 500mg/m ² iv 又はドセタキセル 75mg/m ² iv、21 日間を 1 サイクル
主要評価項目	BIRC 判定に基づく PFS
副次評価項目	OS、ORR、奏効期間、奏効までの期間、頭蓋内病変の奏効率、安全性等
結果	有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・フォローアップ期間の中央値 (範囲) は 16.5 カ月 (2.8~30.9) であった。 ・BIRC 判定に基づく PFS の中央値 (95%CI) は、セリチニブ群で 5.4 カ月 (4.1, 6.9)、化学療法群で 1.6 カ月 (1.4, 2.8) であった。また、化学療法群に対するセリチニブ群の HR (95%CI) は 0.49 (0.36, 0.67) であり、セリチニブ群は PFS イベント発現リスクを 51%低下させ、投与群間に統計学的有意差が認められた (層別ログランク検定 p < 0.001, 片側)。



at risk数		期間 (ヵ月)												
期間(ヵ月)		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
セリチニブ群	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0	
化学療法群	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0	

- OSの中央値(95%CI)は、セリチニブ群で18.1ヵ月(13.4, 23.9)、化学療法群で20.1ヵ月(11.9, 25.1)であった。
- BIRC判定に基づくORR(95%CI)はセリチニブ群で39.1%(30.2, 48.7)、化学療法群で6.9%(3.0, 13.1)であった。
- BIRC判定に基づく奏効期間の中央値(95%CI)はセリチニブ群が6.9ヵ月(5.4, 8.9)、化学療法群が8.3ヵ月(3.5, NE)であった。
- BIRC判定に基づく奏効までの期間の中央値(範囲)はセリチニブ群が6.7週(5.3~52.3)、化学療法群が7.4週(5.4~12.1)であった。
- BIRC判定に基づく頭蓋内病変の奏効率は、ベースラインに測定可能な脳転移が認められた46例では、セリチニブ群が26.1%(10.2, 48.4)、化学療法群が4.3%(0.1, 21.9)であった。

安全性

- 副作用発現頻度はセリチニブ群で95.7%(110/115例)であった。主な副作用は、下痢63.5%(73/115例)、悪心60.9%(70/115例)、嘔吐47.8%(55/115例)、ALT増加41.7%(48/115例)、AST増加35.7%(41/115例)、食欲減退33.0%(38/115例)等であった。Grade 3以上の副作用は52.2%発現し、そのうち10%以上発現した副作用はALT増加(20.9%)、 γ -GTP増加(14.8%)、AST増加(13.0%)であった。化学療法群では89/113例(78.8%)に認められ、そのうち20%以上発現した副作用は疲労(23.9%)であった。Grade 3以上の副作用は36.3%発現し、そのうち10%以上発現した副作用は好中球減少症(13.3%)であった。
- 重篤な有害事象はセリチニブ群で49/115例(42.6%)及び化学療法群で36/113例(31.9%)に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は、セリチニブ群で呼吸困難(6.1%)、悪心(5.2%)、全身健康状態低下、胸水、肺炎、嘔吐(各4.3%)、心嚢液貯留、発熱(各3.5%)、呼吸不全(2.6%)、化学療法群で呼吸困難(4.4%)、無力症(2.7%)であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象はセリチニブ群で18/115例(15.7%)及び化学療法群で11/113例(9.7%)に認められた。2例以上に認められた事象はセリチニブ群で呼吸困難(2.6%)、ALT増加、AST増加、全身健康状態低下、心嚢液貯留、胸水(各1.7%)、化学療法群で無力症(3.5%)、呼吸困難(1.8%)であった。
- 治療期間中の死亡例はセリチニブ群で15例(13.0%)に認められた。そのうち13例は病勢進行による死亡で、その他2例の死因は脳血管発作、呼吸不全であったが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。化学療法群では5例(4.4%)に死亡が認められ、すべて病勢進行による死亡であった。

データカットオフ 2016年1月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「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」、用法及び用量は「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。」である。

2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	<ul style="list-style-type: none"> ・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 <i>ALK</i> 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とした製造販売後臨床試験（A2303 試験の継続試験）：実施中 試験の概要は、「V-5.(4)1 有効性検証試験」の項参照 ・化学療法歴のない <i>ALK</i> 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とした製造販売後臨床試験（A2301 試験の継続試験）：実施中 試験の概要は、「V-5.(4)1 有効性検証試験」の項参照 ・アレクチニブ塩酸塩による治療歴を有する <i>ALK</i> 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とした製造販売後臨床試験（A1201 試験の継続試験）：実施 アレクチニブ塩酸塩による治療歴を有し、<i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者を対象に、<i>ALK</i> 阻害剤であるセリチニブカプセル 750mg を単剤で空腹時投与したときの有効性と安全性を評価する。（単群、非盲検、多施設共同、国内第 II 相試験）
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>ALK</i> 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とした特定使用成績調査（全例調査）：実施中 <i>ALK</i> 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対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。（「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）
(7) その他	特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物 又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害剤：crizotinib（クリゾチニブ）、alectinib（アレクチニブ）、brigatinib（ブリグチニブ）

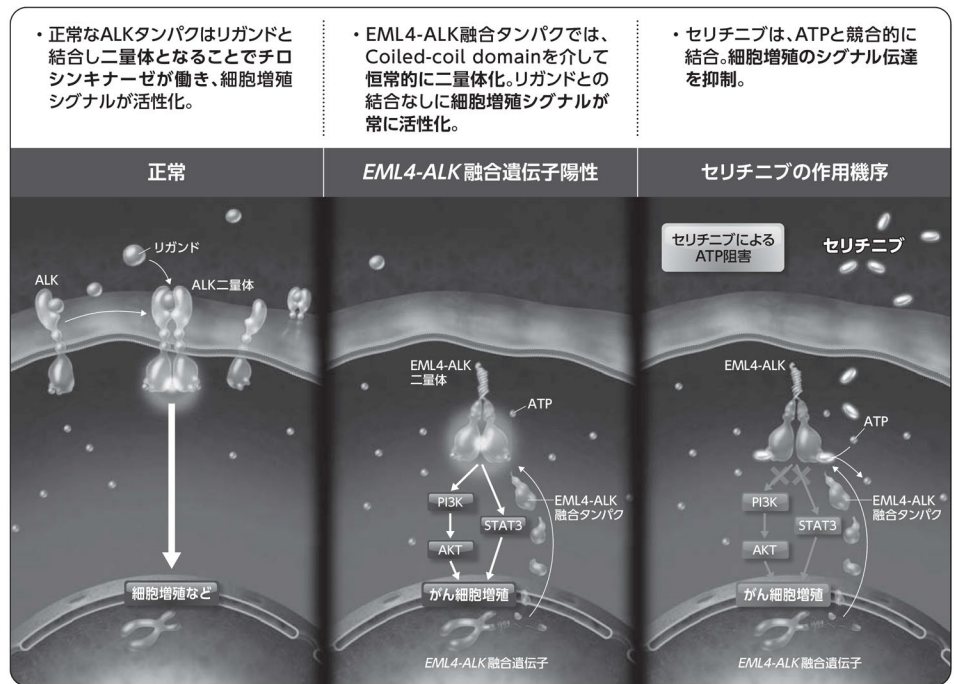
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ALKは遺伝子の転座/逆位によりALK融合蛋白を発現し、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NSCLCでは、多くの場合EML4と融合しEML4-ALK融合遺伝子を形成する。これによりEML4-ALK融合蛋白を発現し、リガンドとの結合を介さずとも二量体を形成して、チロシンキナーゼを亢進させ癌細胞を増殖させる。

セリチニブは、EML4-ALKのATP結合部位に競合的に結合し、ALK活性を強力かつ選択的に阻害して、細胞増殖のシグナル伝達を抑制し、癌細胞の増殖を阻害する。



Barreca A et al.: J Mol Endocrinol 47: R11-23,2011より作図

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) 標的分子に対するキナーゼ阻害活性と選択性 (*in vitro*)

① 組換え蛋白質キナーゼに対する活性及び選択性¹⁴⁾

セリチニブは ALK を IC₅₀ 値 0.15nM で阻害した。また、INSR 及び IGF-1R に対するセリチニブの IC₅₀ 値はそれぞれ 7 及び 8nM であり、セリチニブは ALK に対し約 50 倍の選択性を示した (「IX-1.(3) その他の薬理試験」の項参照)。検討したその他すべてのキナーゼに対するセリチニブの IC₅₀ 値は 100nM を上回った。

組換え蛋白質キナーゼ36種類のパネルにおけるセリチニブの活性

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nM)
ALK	0.15 ^a
INSR	7 ± 1.3
IGF-1R	8 ± 3.5
MET	3200 ± 640
cABL-T315I	130 ± 12
AXL	180 ± 26
AURORA-A	110 ± 15
JAK2	600 ± 170
LCK	600 ± 180

平均値±標準偏差 (n = 3)

a : 3例中1例でIC₅₀値が試験最低濃度を下回ったため、標準偏差は算出していない。

方法 : 組換え ALK 及びその他 35 種類の蛋白質キナーゼに対するセリチニブの阻害活性を、キャピラリー電気泳動によるモビリティシフト法で検討した。

② 細胞に導入した ALK 融合蛋白質キナーゼに対する活性及び選択性¹⁵⁾

セリチニブは、細胞内に導入した ALK 融合蛋白質キナーゼのうち、EML4 と ALK の融合蛋白質 (EML4-ALK) 及び NPM と ALK の融合蛋白質 (NPM-ALK) 細胞の増殖を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 27 及び 35nM であった。

Ba/F3細胞に導入したEML4-ALKあるいはNPM-ALKに対するセリチニブの阻害活性

アッセイ	IC ₅₀ 値 (nM)
Ba/F3-EML4-ALK ^a	27 ± 9
Ba/F3-NPM-ALK	35 ± 15
Ba/F3-WT	4970 ± 2920

平均値±標準偏差 (n = 4)

a : EML4-ALKはバリエーション3を用いた。

方法 : EML4-ALK 又は NPM-ALK を発現する Ba/F3 細胞を作製した。Ba/F3 細胞内に導入したルシフェラーゼ活性を細胞の成長及び増殖の指標として、EML4-ALK 及び NPM-ALK に対するセリチニブの阻害活性を評価した。

③ クリゾチニブ耐性変異を有する EML4-ALK 融合キナーゼに対する活性¹⁶⁾

ALKキナーゼドメイン内の二次変異はクリゾチニブへの耐性獲得の一因と考えられている^{17,18)}。当該変異を有するEML4-ALKを細胞内に導入し、セリチニブ及びクリゾチニブの阻害活性を検討した結果、非変異型EML4-ALK (IC₅₀ = 31nM) と比べてALK 変異型 (C1156Y、L1196M、G1202R及びI1171T) ではIC₅₀値が高値となり、セリチニブのIC₅₀値はそれぞれ160、69、940及び38nM、クリゾチニブのIC₅₀値は、それぞれ440、1460、1370及び340nMであった。ALK 変異によりクリゾチニブ及びセリチニブの活性低下が認められたが、非変異型及びいずれの変異型ALK に対してもセリチニブの活性が高いことが示された。

変異型ALKに対するセリチニブの阻害活性

変異体	セリチニブの IC ₅₀ 値 (nM)	クリゾチニブの IC ₅₀ 値 (nM)
EML4-ALK	31 ± 2	160 ± 20
EML4-ALK C1156Y	160 ± 10	440 ± 80
EML4-ALK L1196M	69 ± 7	1460 ± 230
EML4-ALK G1202R	940 ± 270	1370 ± 100
EML4-ALK I1171T	38 ± 1	340 ± 80

平均値±標準偏差 (n = 4)

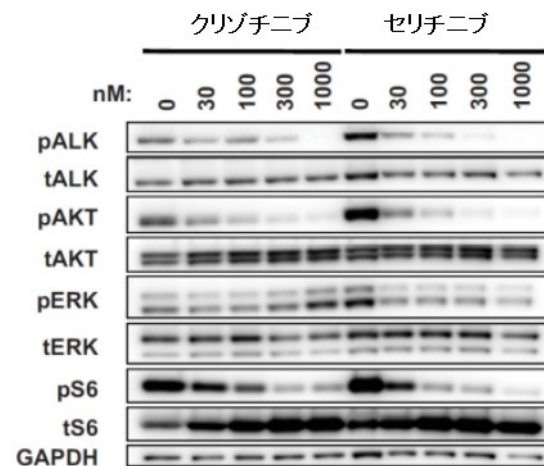
本試験でのEML4-ALK はバリエーション3aを用いた。

方法：EML4-ALK 又はその変異型を発現する Ba/F3 細胞を作製した。Ba/F3 細胞内に導入したルシフェラーゼ活性を細胞の成長及び増殖の指標として、EML4-ALK の非変異型及び変異型に対するセリチニブの阻害活性を評価した。

④ ALK シグナル伝達経路に対する作用¹⁹⁾

セリチニブは、EML4-ALK陽性のNCI-H2228細胞 (ヒトNSCLC) におけるALK並びにALKシグナル伝達経路の下流に存在するSTAT3、AKT、ERK及びS6のリン酸化を濃度依存的に阻害した。

セリチニブによる ALK、AKT、ERK 及び S6 のリン酸化阻害 (NCI-H2228 細胞)



方法：NCI-H2228 細胞をプレートに播種後、上記の終濃度となるようセリチニブ又はクリゾチニブを添加した。37°C で 6 時間インキュベート後の細胞を回収し、得られたライセートを ALK、pALK、AKT、pAKT、ERK、pERK、S6 及び pS6 に対する各抗体を用いたウエスタンブロット法に供し、ALK、AKT、ERK 及び S6 のリン酸化状態を観察した。

2) ヒト由来細胞株に対する細胞増殖阻害作用 (*in vitro*)

① *ALK* 遺伝子異常を有するヒト癌細胞株に対する作用²⁰⁾

セリチニブは *in vitro* における Karpas299、NCI-H2228 及び NB-1 細胞 (*ALK* 遺伝子増幅型ヒト神経芽細胞腫) の増殖を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 45、11 及び 24nM であった。

***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**

細胞	IC ₅₀ 値 (nM)
Karpas299 (<i>NPM-ALK</i> 陽性、未分化大細胞リンパ腫)	45 ± 25 ^a
NCI-H2228 (<i>EML4-ALK</i> 陽性、NSCLC)	11 ± 1 ^a
NB-1 (<i>ALK</i> 増幅、神経芽細胞腫)	24 ± 4 ^b

a : 独立した4回の試験における平均値 (各試験 n = 2~3) から算出した平均値±標準偏差

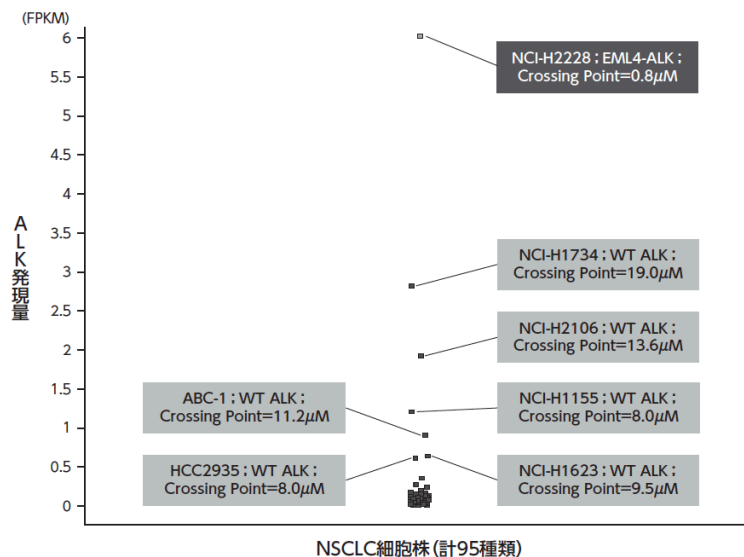
b : 平均値±標準偏差 (n = 3)

方法 : ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Karpas299 細胞、NCI-H2228 細胞及び NB-1 細胞を、種々の濃度のセリチニブとともに 3 日間培養後、ルシフェラーゼ活性を測定することにより細胞増殖阻害作用を評価した。

② ヒト NSCLC 細胞株パネルにおける作用²¹⁾

95 種類のヒト NSCLC 細胞株を用いた検討の結果、野生型 *ALK* を有する NSCLC 細胞株は、セリチニブへの感受性は低く (相対的 IC₅₀ 値 > 5.0μM)、また、細胞内の *ALK* 発現量と IC₅₀ 値の間に一定の傾向は認められなかった。一方、セリチニブは、*EML4-ALK* 陽性細胞株である NCI-H2228 細胞に対して最も高い感受性を示した (相対的 IC₅₀ = 0.8μM)。

NSCLC 細胞株 95 種類の *ALK* 発現量及びセリチニブ感受性



Crossing Point : 相対的 IC₅₀ 値

方法 : 各細胞に種々の濃度のセリチニブを添加して 72 時間培養後、ATP 量を測定し生細胞数を決定した。細胞傷害性化合物 MG132 (プロテアソーム阻害剤、1μM) を最大増殖阻害の陽性対照として使用し、陰性対照 (溶媒) との間の 50%増殖阻害が得られるために必要な濃度を相対的 IC₅₀ 値とした。また、95 種類の細胞株における *ALK* 発現量は RNA-seq 技術により RNA の配列データから算出した FPKM 値として表した。

③ クリゾチニブとの細胞増殖阻害作用の比較¹⁹⁾

EML4-ALK 陽性ヒト NSCLC 細胞株である NCI-H2228 及び H3122 細胞の増殖に対する IC₅₀ 値は、セリチニブがそれぞれ 3.8 及び 6.3nM、クリゾチニブがそれぞれ 107 及び 245nM と、クリゾチニブと比べ高い細胞増殖阻害活性を示した。

方法：各細胞に種々の濃度のセリチニブを添加して 72 時間培養後、ルシフェラーゼ活性を測定することにより増殖阻害作用を評価した。

④ クリゾチニブ耐性細胞に対する増殖阻害作用¹⁹⁾

クリゾチニブ耐性 *ALK* 変異型のヒト NSCLC 細胞株である H3122 CR1 細胞 (L1196M 変異陽性)、MGH045 細胞 (L1196M 変異陽性) 及び MGH021-4 細胞 (G1269A 変異陽性) の増殖に対する IC₅₀ 値は、セリチニブがそれぞれ 230、25 及び 80nM、クリゾチニブがそれぞれ 2884、891 及び 500nM であり、いずれの細胞に対してもクリゾチニブと比べ高い増殖阻害活性を示した。

方法：種々の濃度の各被験薬で 72 時間処理したときの細胞数から IC₅₀ 値を算出した。

また、*ALK* 変異が認められないクリゾチニブ耐性ヒト NSCLC 細胞株である MGH051 細胞の増殖に対する IC₅₀ 値は、セリチニブが 2.6nM、クリゾチニブが 62nM とセリチニブのほうが高い増殖阻害活性を示した。

方法：種々の濃度の各被験薬で 7 日間処理したときの細胞数から IC₅₀ 値を算出した。

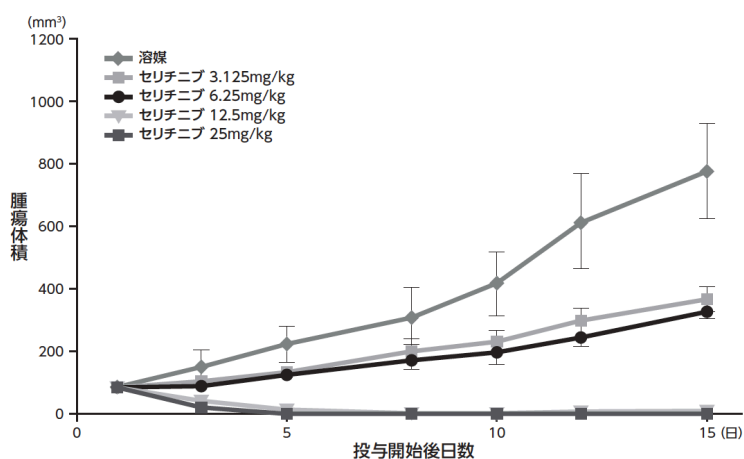
3) ヒト由来細胞株を用いた異種移植腫瘍モデルでの抗腫瘍作用

① *EML4-ALK* 陽性ヒト NSCLC NCI-H2228 細胞移植マウスにおける作用²²⁾

セリチニブは用量依存的な抗腫瘍作用を示した。3.125 及び 6.25mg/kg 投与群では腫瘍増殖抑制がみられた (15 日目の T/C：それぞれ 41%及び 36%)。12.5mg/kg 投与群では腫瘍退縮がみられ、25mg/kg 投与群では完全に腫瘍が退縮した [15 日目の T/C：それぞれ -75% (p = 0.001*) 及び -100% (p < 0.001*)]。

* ANOVA 順位検定後の Tukey の検定による溶媒対照群との比較

NCI-H2228 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブの抗腫瘍作用



平均値 ± 標準誤差 (n = 4)

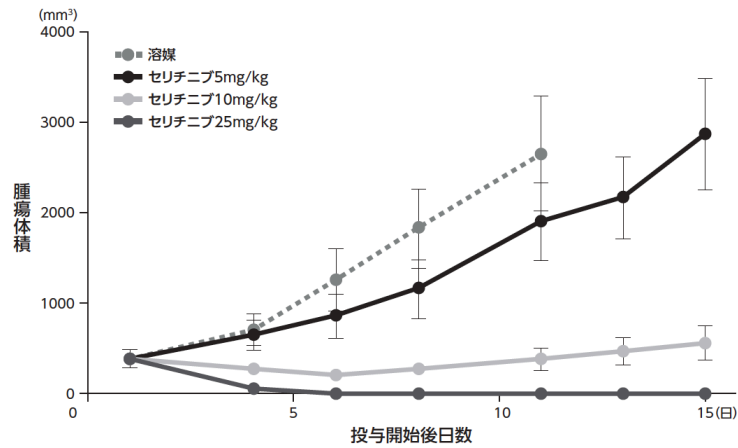
方法：NCI-H2228 細胞を雌性 SCID beige マウスに皮下移植し、移植後 18 日目から溶媒又はセリチニブ (3.125、6.25、12.5 及び 25mg/kg) を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。T/C 比により腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮を評価した。

② *EML4-ALK* 陽性ヒト NSCLCNCI-H2228 細胞移植ラットにおける作用²³⁾

セリチニブは用量依存的な抗腫瘍作用を示した。5mg/kg 投与群では、腫瘍増殖抑制傾向が観察された（11 日目の T/C：67%）。10mg/kg 投与群では腫瘍増殖が完全に抑制され、25mg/kg 投与群では完全な腫瘍退縮が認められた（11 日目の T/C：それぞれ 2%及び-100%、いずれも $p < 0.05^*$ ）。

* ANOVA 順位検定後の Tukey の検定による溶媒対照群との比較

NCI-H2228 腫瘍モデルラットにおけるセリチニブの抗腫瘍作用



平均値±標準誤差 (n = 4)

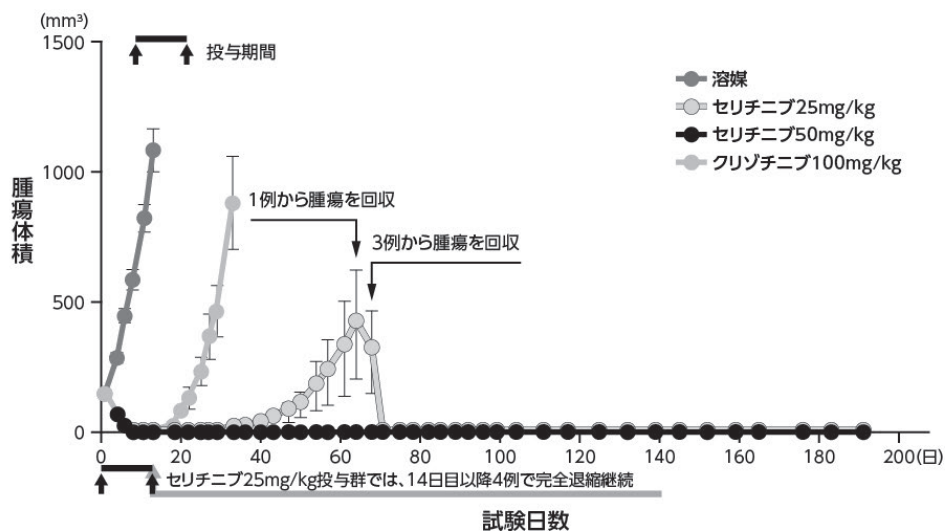
方法：NCI-H2228細胞を雌性 RNU ノードラットに皮下移植し、移植後9日目から溶媒又はセリチニブ（5.0、10及び25mg/kg）を1日1回14日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。T/C 比により腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮を評価した。

4) クリゾチニブとの抗腫瘍作用の比較²⁴⁾

EML4-ALK 陽性ヒト NSCLCNCI-H2228 細胞を用いた腫瘍モデルマウスにクリゾチニブを 100mg/kg、又はセリチニブを 25 及び 50mg/kg の用量で 14 日間経口投与したとき、腫瘍は完全に退縮した。

その後、非投与下で腫瘍の再増殖についてモニタリングした結果、クリゾチニブ投与群のすべてのマウスにおいて、投与中止後 1~2 週間以内に腫瘍は急速に再増殖した。一方、セリチニブ 25mg/kg 投与群では 8 例中 4 例で 4~5 週間以内に腫瘍の再増殖が認められたが、残りの 4 例においては試験終了まで完全退縮が継続した。セリチニブ 50mg/kg 投与群では 8 例すべてのマウスで、150 日間以上、完全退縮が継続した。

NCI-H2228 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブとクリゾチニブの抗腫瘍作用の比較



平均値±標準誤差 (n = 8)

セリチニブ 25mg/kg 投与群で腫瘍の再増殖が認められた 4 例については、モニタリングを終了し、腫瘍を回収した。

方法：NCI-H2228細胞を雌性 SCID beige マウスに皮下移植し、1日目（移植後9日目）から溶媒、クリゾチニブ（100mg/kg）又はセリチニブ（25及び50mg/kg）を1日1回14日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。15日目以降は、非投与下で腫瘍体積の測定を継続した。

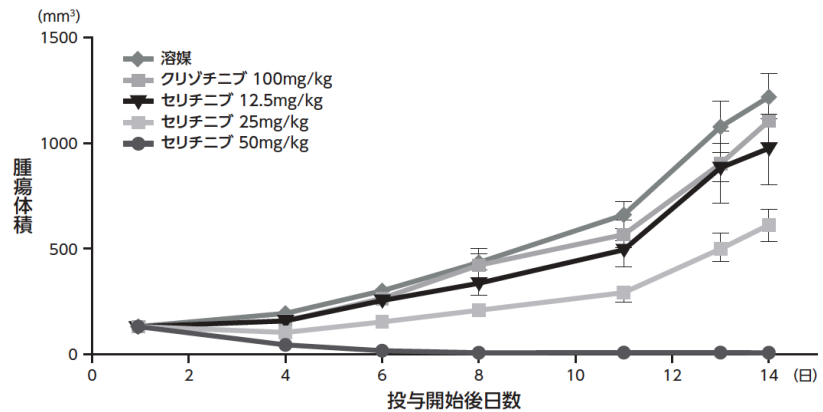
5) クリゾチニブ耐性腫瘍モデルにおける抗腫瘍作用

① *ALK* I1171T 変異を有するクリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対する抗腫瘍作用²⁵⁾

I1171T 変異型クリゾチニブ耐性腫瘍モデルマウスに対し、セリチニブは、25mg/kg 投与で有意に腫瘍増殖を抑制した（14 日目の T/C : 44%、 $p < 0.05^*$ ）。また、50mg/kg 投与では完全な腫瘍退縮が認められた（14 日目の T/C : -100%、 $p < 0.0001^*$ ）。クリゾチニブは 100mg/kg 投与で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用を示さなかった（14 日目の T/C : 89%）。

* ANOVA 順位検定後の Tukey の検定による溶媒対照群との比較

ALK I1171T 変異を有するクリゾチニブ耐性 NCI-H2228 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブ及びクリゾチニブの作用



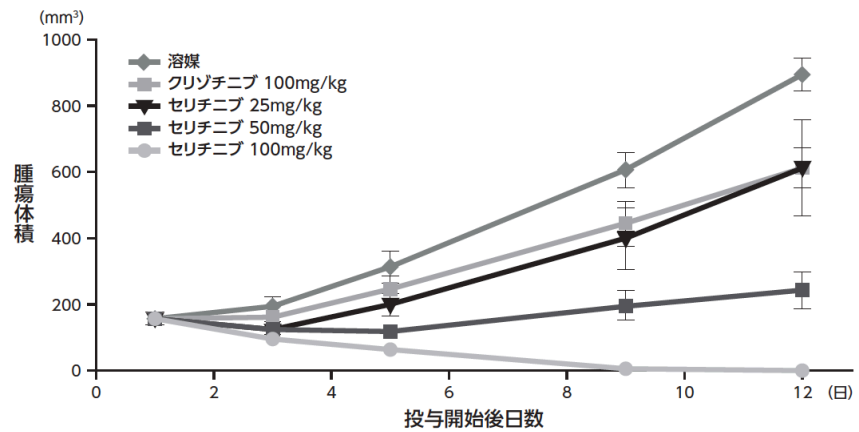
平均値±標準誤差 (n = 6)

方法：*ALK*I1171T 変異を有する NCI-H2228細胞を雌性 SCID beige マウスに皮下移植し、1 日目（移植後9日目）から、溶媒、クリゾチニブ（100mg/kg）、又はセリチニブ（12.5、25及び50mg/kg）を1日1回14日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。T/C 比により腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮を評価した。

② *ALK C1156Y* 変異を有するクリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対する抗腫瘍作用²⁶⁾
C1156Y 変異型クリゾチニブ耐性モデルマウスにおいてセリチニブは、25mg/kg 投与では統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用を示さなかったが (T/C : 61.8%)、50mg/kg で有意な腫瘍増殖抑制を示し (12 日目の T/C : 11.7%、 $p < 0.05^*$)、100mg/kg では完全な腫瘍退縮が認められた (12 日目の T/C : -100%、 $p < 0.05^*$)。クリゾチニブは 100mg/kg 投与で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用を示さなかった (12 日目の T/C : 61.2%)。

* ANOVA 順位検定後の Tukey の検定による溶媒対照群との比較

ALK C1156Y 変異を有するクリゾチニブ耐性 NCI-H2228 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブ及びクリゾチニブの作用



平均値±標準誤差 (n = 8)

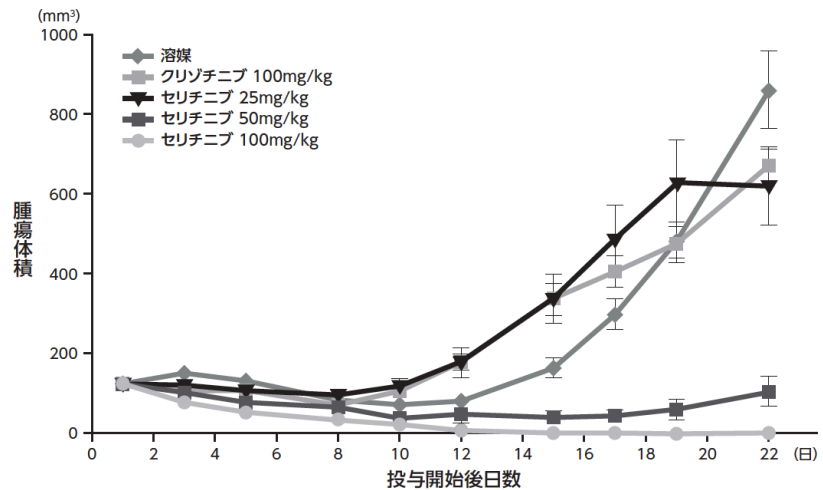
方法 : *ALK C1156Y* 変異を有する NCI-H2228細胞を雌性 SCID beige マウスに皮下移植し、1日目 (移植後11日目) から、溶媒、クリゾチニブ (100mg/kg)、又はセリチニブ (25、50及び100mg/kg) を1日1回11日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。T/C 比により腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮を評価した。

③ ALK 内に変異を有さないクリゾチニブ耐性腫瘍モデルに対する抗腫瘍作用²⁷⁾

ALK 内に変異を有さないクリゾチニブ耐性腫瘍モデルマウスにおいてセリチニブは、50mg/kg 投与でわずかに腫瘍を退縮させ、100 mg/kg 投与では完全な腫瘍退縮をもたらした（22 日目の T/C：それぞれ-16.0 及び-100%、いずれも $p < 0.0001^*$ ）。クリゾチニブは 100mg/kg 投与で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用を示さなかった。

* ANOVA 順位検定後の Tukey の検定による溶媒対照群との比較

ALK 内に変異を有さないクリゾチニブ耐性 NCI-H2228 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブ及びクリゾチニブの作用

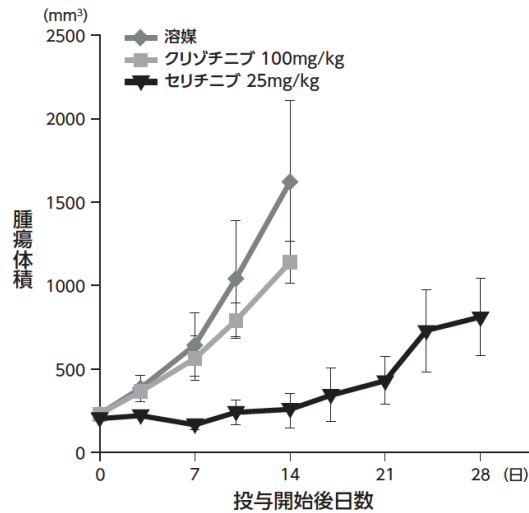


平均値±標準誤差 (n = 8)

方法：ALK 内に変異を有さないクリゾチニブ耐性 NCI-H2228 細胞を雌性 SCID beige マウスに皮下移植し、1日目（移植後11日目）から、溶媒、クリゾチニブ（100mg/kg）、又はセリチニブ（25、50及び100mg/kg）を1日1回22日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。T/C 比により腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮を評価した。

6) クリゾチニブ耐性患者由来細胞を用いた腫瘍モデルにおける抗腫瘍作用 (マウス)¹⁹⁾
 クリゾチニブに対し二次耐性を呈した NSCLC 患者に由来する MGH045 細胞 (*ALK* L1196M 変異陽性) を用いた腫瘍モデルマウスにおいてセリチニブは、25mg/kg 投与で腫瘍増殖抑制作用を示した。

クリゾチニブ耐性患者由来 MGH045 (*ALK* L1196M 変異陽性) 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブ及びクリゾチニブの作用



平均値±標準誤差 (n = 6)

方法 : MGH045 細胞をヌードマウスに移植し、溶媒、クリゾチニブ (100mg/kg)、又はセリチニブ (25mg/kg) を1日1回、14若しくは28日間経口投与し、腫瘍体積を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

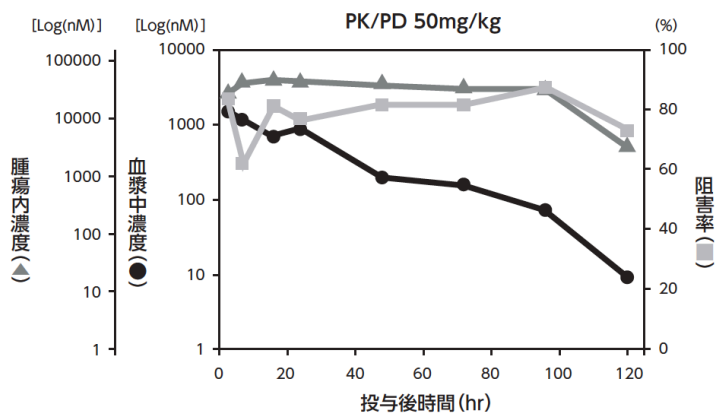
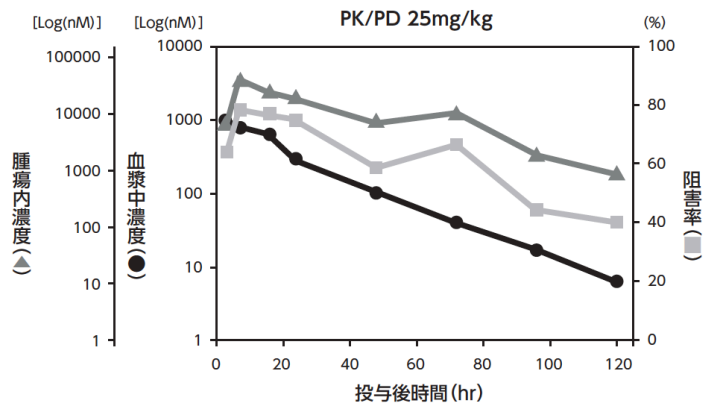
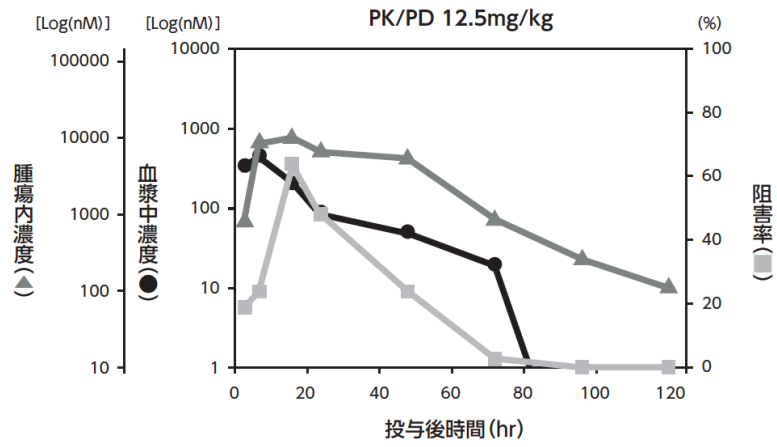
*NPM-ALK*陽性ヒト未分化大細胞リンパ腫 Karpas299 細胞移植マウスにおける *ALK* シグナル伝達経路に対する阻害作用と腫瘍内濃度の相関性 (マウス)²⁸⁾

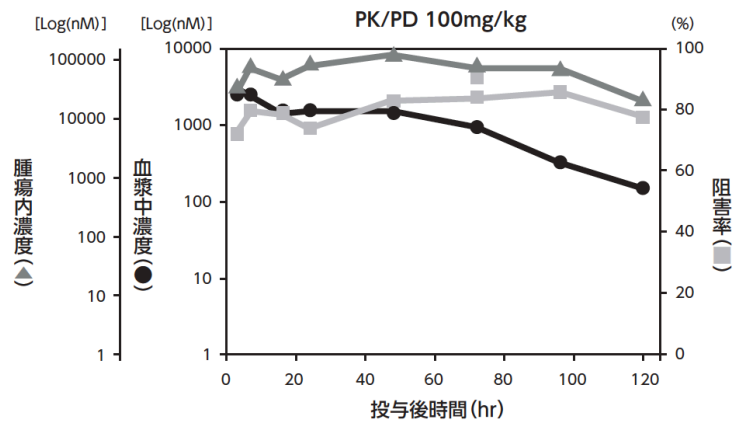
In vivo における *ALK* シグナル伝達経路に対するセリチニブの作用について、pSTAT3 を指標として検討した。

セリチニブ 12.5mg/kg 投与では、16 時間後に約 60%の pSTAT3 阻害が認められ、24 時間後には約 50%以下に低下した。25mg/kg 投与では、3~24 時間後に pSTAT3 を約 60~80%阻害し、50 及び 100mg/kg 投与では、120 時間後までのほとんどの測定時点で pSTAT3 を約 70~90%阻害した。

セリチニブによる pSTAT3 阻害と腫瘍内セリチニブ濃度との間には相関性が認められたが、血漿中濃度との相関は低かった。

Karpas299 腫瘍モデルマウスにおけるセリチニブ単回経口投与後の pSTAT3 阻害と薬物濃度との相関性





平均値 (各用量、各時点 : n = 3)

方法 : Karpas299 細胞を雌性 SCID beige マウスに尾静脈接種し、同所性の Karpas299 腫瘍モデルを作製した。細胞接種 17~19 日後、溶媒又はセリチニブ (12.5、25、50 及び 100mg/kg) を単回経口投与し、頸部リンパ節周囲に形成された腫瘍組織及び血液を経時的に採取し、セリチニブの腫瘍内及び血漿中濃度を測定した。また、腫瘍内 pSTAT3 阻害をウエスタンブロット法により検討した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認
された血中濃度

1) 健康被験者における生物学的同等性試験

① 750mg 空腹時投与 (A2107 試験 Cohort 2、外国人のデータ) (錠剤、カプセル剤によるデータ)²⁹⁾

外国人健康被験者 73 例を対象に、空腹時におけるセリチニブ 750mg 単回経口投与時のカプセル剤と錠剤の生物学的同等性を検討した。その結果、150mg カプセル剤 (5 カプセル) と 150mg 錠 (5 錠) で同様な血漿中濃度推移を示し、カプセル剤投与に対する錠剤投与での C_{max} 及び AUC の比 (90%CI) は、 C_{max} で 0.959 (0.8686~1.0582)、 AUC_{last} で 0.993 (0.8949~1.1025) 及び AUC_{inf} で 0.994 (0.8966~1.1030) であった。いずれも生物学的同等性の基準 0.80~1.25 の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

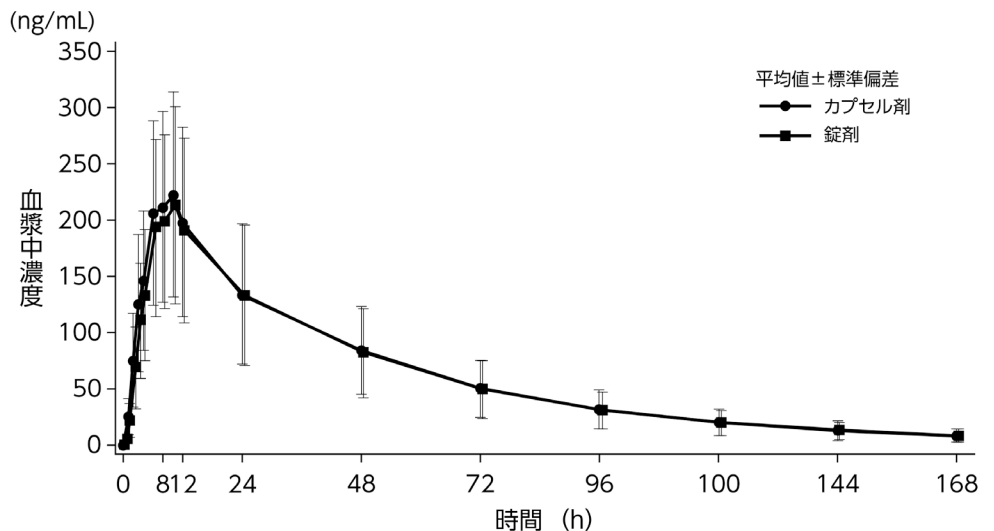
外国人健康被験者にセリチニブ 750mg をカプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{last} (h・ng/mL)	AUC_{inf} (h・ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
カプセル剤 (n=73)	208 (63.7)	10.0 (6.00-12.1)	9030 (70.5)	9460 (69.7)	37.0 (18.1)
錠剤 (n=73)	200 (52.5)	10.0 (6.00-12.0)	9000 (57.7)	9430 (57.5)	38.0 (17.6)
比 ^{b)} (90%CI: 下限-上限)	0.959 (0.8686-1.0582)	0 (-6.00-4.03) ^{c)}	0.993 (0.8949-1.1025)	0.994 (0.8966-1.1030)	—

幾何平均 (幾何平均 CV%)、a: T_{max} は中央値 (最小値-最大値)、b: 調整幾何平均値の比、c: 比及びその 90%CI (下限-上限) の列に差の中央値及び最小値と最大値を示す。

AUC_{last} は最終定量可能時点までの AUC

外国人健康被験者にセリチニブ 750mg をカプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの血漿中濃度推移



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

② 450mg 食後投与（A2122 試験 Cohort 1、外国人のデータ）（錠剤、カプセル剤によるデータ）³⁰⁾

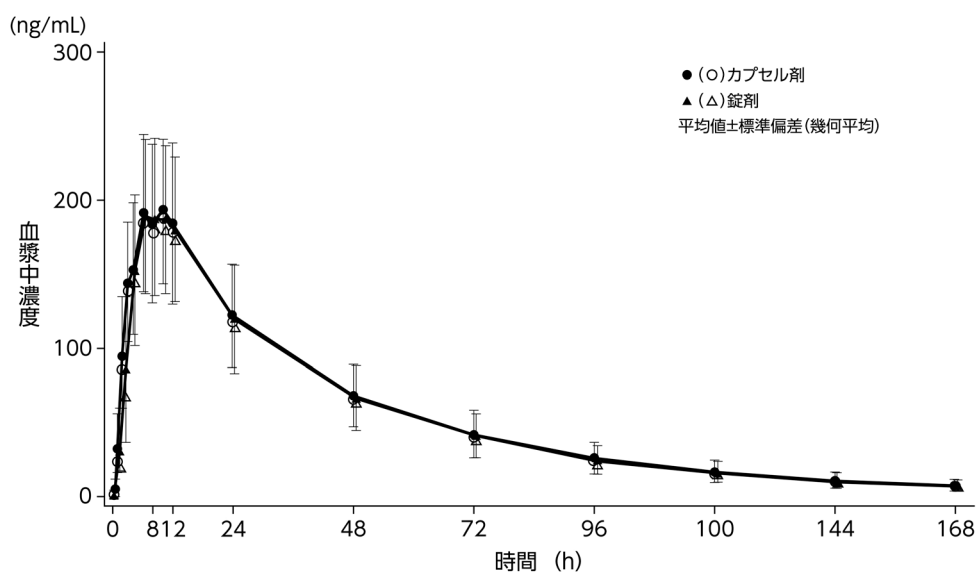
外国人健康被験者 74 例を対象に、低脂肪食後（330kcal、脂肪約 20%）におけるセリチニブ 450mg 単回経口投与時のカプセル剤と錠剤の生物学的同等性を評価した。その結果、150mg カプセル剤（3 カプセル）と 150mg 錠（3 錠）で同様な血漿中濃度推移を示した。カプセル剤投与に対する錠剤投与での C_{max} 及び AUC の比（90%CI）は、 C_{max} で 0.987（0.9501~1.0251）、 AUC_{last} で 0.967（0.9329~1.0024）及び AUC_{inf} で 0.966（0.9322~1.0011）であり、いずれも生物学的同等性の基準 0.80~1.25 の範囲内であった。

外国人健康被験者にセリチニブ 450mg をカプセル剤又は錠剤として食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{last} (h · ng/mL)	AUC_{inf} (h · ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
カプセル剤 (n=74)	201 (25.2)	8.0 (3.00-12.3)	8840 (27.6)	9250 (28.3)	37.5 (17.2)
錠剤 (n=74)	198 (28.4)	8.0 (3.00-12.0)	8550 (32.9)	8930 (33.4)	37.8 (16.9)
比 ^{b)} (90%CI: 下限-上限)	0.987 (0.9501-1.0251)	0 (-6.00-7.98) ^{c)}	0.967 (0.9329-1.0024)	0.966 (0.9322-1.0011)	—

幾何平均（幾何平均 CV%）、a : T_{max} は中央値（最小値-最大値）、b : 調整幾何平均値の比、c : 比及びその 90%CI（下限-上限）の列に差の中央値及び最小値と最大値を示す。

外国人健康被験者にセリチニブ 450mg をカプセル剤又は錠剤として食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



2) ALK 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者（単回、反復）

① 日本人のデータ（X1101試験）（カプセル剤によるデータ）^{1,2)}

ALK 融合遺伝子を有する日本人固形癌患者（19 例）にセリチニブ 300、450、600 又は 750mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は 5.1~6.0 時間（T_{max} の中央値）で C_{max} に達し、半減期 22.0~33.2 時間（T_{1/2} 幾何平均）で消失した。また、個体間変動がみられたことから用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係をパワーモデル（PK parameter = α * Dose * β ; α : 定数、β : 投与量に対する指数）で解析した結果、指数 β の推定値は C_{max} 及び AUC_{last} のいずれもほぼ 1 であり、概ね用量に比例すると考えられた [C_{max} ; 0.91 (90%CI : -0.59, 2.40) 、AUC_{last} ; 1.13 (90%CI : -0.42, 2.69)]。

セリチニブ 750mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC_{0-24h} の累積率（幾何平均）は、22 日目まで 7.3 倍であった。また、トラフ値の推移から、反復投与開始後 15 日までに定常状態に達すると考えられた。

日本人患者にセリチニブ 300~750mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

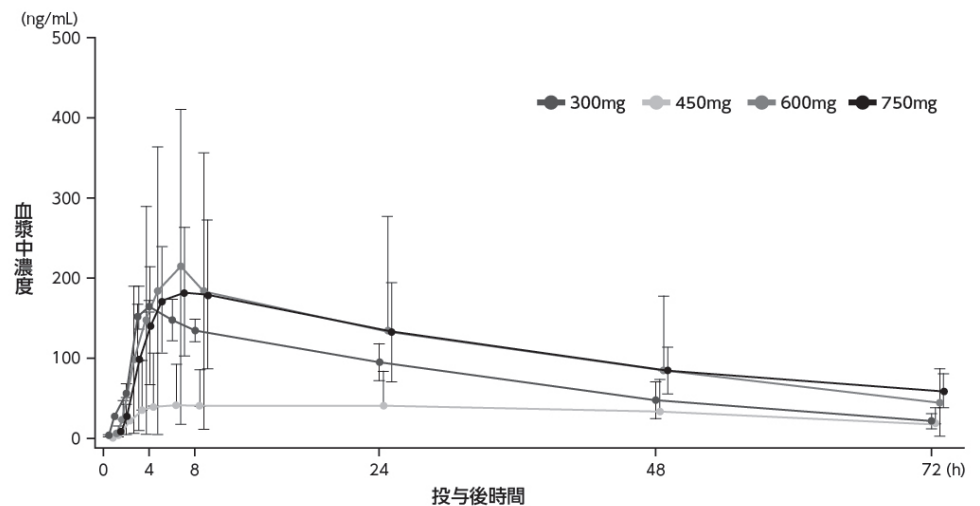
用量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h・ng/mL)	AUC _{last} (h・ng/mL)	T _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
300mg (n=2)	168 (1.7)	5.10 (4.17-6.03)	2760 (1.2)	5280 (18.8)	22.0 (15.7)	50.2 (23.6)
450mg (n=5)	48.1 (176)	5.88 (2.95-24.1)	648 (169)	1590 (177)	25.6 ^{a)} (24.8)	279 ^{a)} (311)
600mg (n=4)	126 (245)	5.97 (3.97-6.03)	2080 (270)	4230 (302)	30.5 (11.6)	154 ^{a)} (2220)
750mg (n=6)	192 (46.0)	5.98 (2.92-72.0)	3160 (66.9)	7400 (44.1)	33.2 ^{b)} (12.9)	123 ^{c)}

幾何平均（幾何平均 CV%）、ただし T_{max} は中央値（最小値・最大値）、

n=2 は幾何平均（添付文書は個別値）

a : n=2、b : n=5、c : n=1

日本人患者にセリチニブ 300~750mg を単回投与したときの血漿中濃度推移



平均値 ± 標準偏差

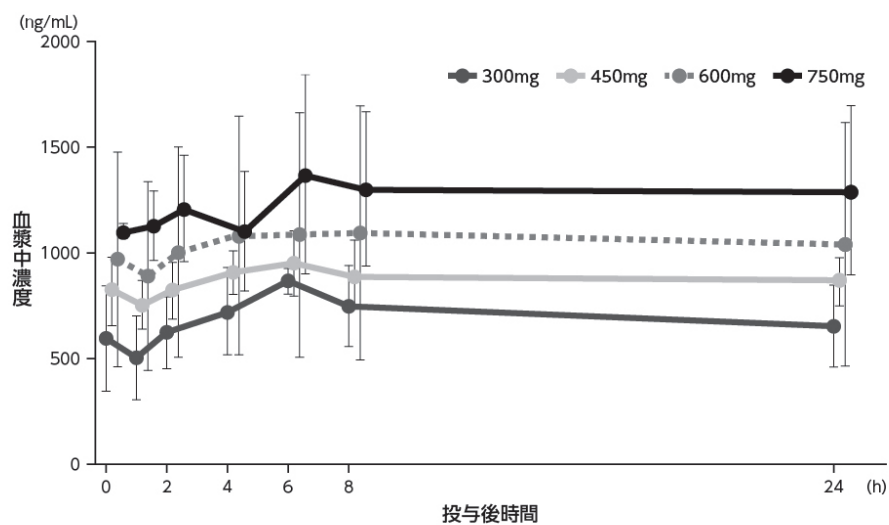
日本人患者にセリチニブ 300~750mg を 22 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h・ng/mL)	AUC _{last} (h・ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	CL _{ss} /F (L/h)	R _{acc}
300mg (n=2)	866 (6.8)	5.98 (5.98-5.98)	—	16600 (26.4)	568 (44.8)	—	—
450mg (n=5)	977 (11.1)	5.95 (3.95-8.05)	20600 ^{a)} (20.5)	21000 (14.4)	809 (18.9)	21.8 ^{a)} (20.5)	21.5 ^{a)} (205)
600mg (n=4)	1020 (64.6)	4.93 (3.88-8.00)	18500 ^{b)} (92.6)	22400 (66.8)	859 (64.9)	32.5 ^{b)} (92.6)	6.78 ^{b)} (10.7)
750mg (n=3)	1440 (25.5)	1.93 (0.00-6.00)	26100 ^{b)} (22.4)	29400 (26.0)	1100 (2.9)	28.7 ^{b)} (22.4)	7.27 ^{b)} (18.8)

幾何平均（幾何平均CV%）、ただしT_{max} は中央値（最小値・最大値）、
n=2は幾何平均（添付文書は個別値）

a : n=3、b : n=2

日本人患者にセリチニブ 300~750mg を反復投与したときの 22 日目の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

② 外国人のデータ (X2101試験) (カプセル剤によるデータ)^{3,4)}

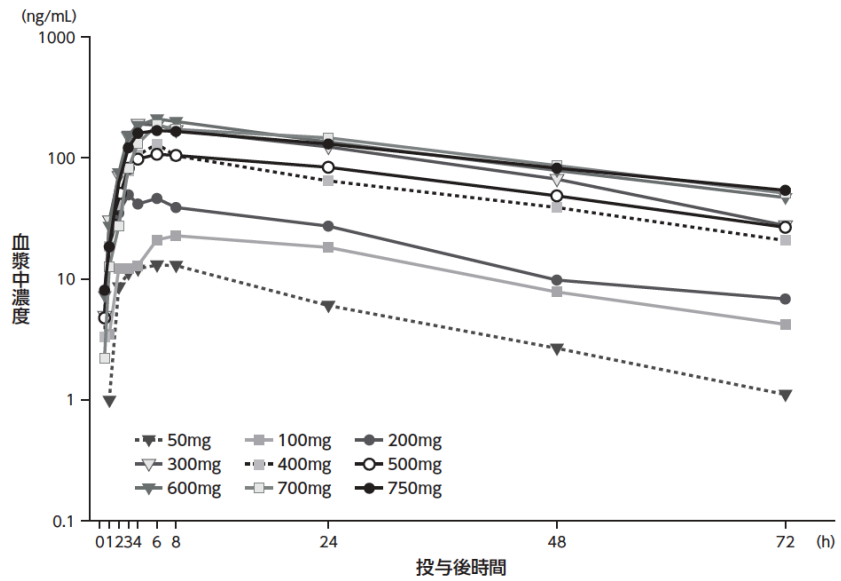
ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する外国人患者に用量漸増パート (59 例) でセリチニブ 50、100、200、300、400、500、600、700 又は 750mg を空腹時に単回経口投与したとき、3 例以上のデータが得られた 300~750mg で、未変化体の血漿中濃度は 4.0~6.0 時間 (T_{max} の中央値) で C_{max} に達し、半減期は 30.1~40.6 時間 (T_{1/2} 幾何平均) で消失した。用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係をパワーモデル (PK parameter = α * Dose ** β ; α : 定数、β : 投与量に対する指数) で解析した結果、指数 β の推定値は C_{max} 及び AUC_{last} のいずれもほぼ 1 であり、概ね用量に比例すると考えられた [C_{max} ; 0.97 (90%CI : 0.65、1.29) 、AUC_{last} ; 1.11 (90%CI : 0.77、1.45)]。投与拡大パート (255 例) で、セリチニブ 750mg を空腹時に 1 日 1 回反復投与したときの AUC_{0-24h} の累積率 (幾何平均) は、22 日目で 6.2 倍であった。また、トラフ値の推移から、反復投与開始後 15 日までに定常状態に達すると考えられた。750mg 投与時のクリアランスは単回投与後 (CL/F : 88.5L/h) に比べ反復投与後で小さかった (CL_{ss}/F : 22 日目 33.2L/h)。また上記の日本人のデータ (X1101 試験) でも同様の結果であった。これらの原因として、セリチニブによる代謝酵素 CYP3A の時間依存的な阻害作用が考えられた (「VII-6.(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照)。

外国人患者にセリチニブ 50~750mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h・ng/mL)	AUC _{last} (h・ng/mL)	T _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
50mg	13.1 n=1	5.95 n=1	226 n=1	366 n=1	19.5 n=1	126 n=1
100mg	29.3 (10.1) n=2	15.0 (6.00-24.0) n=2	467 (10.7) n=2	938 (24.3) n=2	19.4 n=1	116 n=1
200mg	40.2 (88.5) n=2	5.08 (4.17-6.00) n=2	703 (55.6) n=2	1460 (62.9) n=2	33.2 n=1	77.5 n=1
300mg	198 (41.5) n=3	4.00 (4.00-5.95) n=3	3440 (44.7) n=3	7470 (46.5) n=3	30.1 (10.0) n=3	44.5 (36.8) n=2
400mg	120 (80.9) n=12	4.99 (2.97-6.73) n=12	1920 (78.0) n=12	4070 (81.8) n=12	30.7 (39.1) n=10	95.9 (58.6) n=5
500mg	153 (86.5) n=8	3.98 (3.00-23.5) n=8	2350 (87.9) n=8	5140 (142) n=8	31.1 (11.1) n=7	147 (170) n=3
600mg	212 (59.7) n=9	6.00 (3.00-24.1) n=9	3590 (53.4) n=9	8180 (57.4) n=9	37.6 (24.6) n=6	46.3 (9.6) n=2
700mg	206 (146) n=4	6.00 (4.00-25.0) n=4	3450 (138) n=4	9210 (112) n=4	38.9 (98.4) n=3	66.6 (35.8) n=2
750mg	186 (127) n=10	6.02 (3.95-23.8) n=10	3390 (121) n=10	7870 (127) n=10	40.6 (34.7) n=9	88.5 (163) n=3

幾何平均 (幾何平均CV%)、ただしT_{max} は中央値 (最小値・最大値)

外国人患者にセリチニブ 50~750mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移



幾何平均

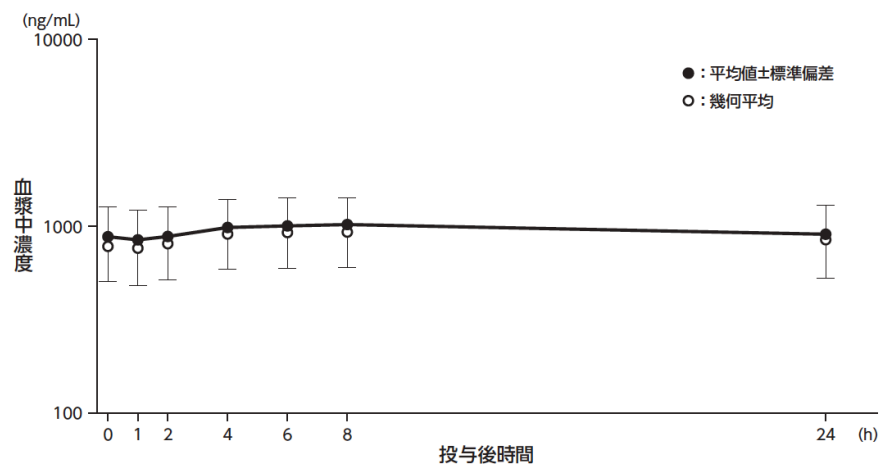
外国人患者にセリチニブ 750mg を反復投与したときの初回及び 22 日間投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	初回投与後	反復投与後 (22日目)
C_{max} (ng/mL)	203 (101) n=208	1010 (44.8) n=133
T_{max} (h)	6.00 (1.13-24.0) n=208	6.00 (0-22.6) n=133
AUC_{0-8h} (h·ng/mL)	-	7090 (43.4) n=77
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	3340 (112) n=73	22600 (37.1) n=23
AUC_{last} (h·ng/mL)	2040 (175) n=208	8900 (76.1) n=133
C_{min} (ng/mL)	-	828 (48.4) n=169
CL_{ss}/F (L/h)	-	33.2 (37.1) n=23
R_{acc}	-	6.20 (58.5) n=9

幾何平均 (幾何平均CV%)、ただし T_{max} は中央値 (最小値・最大値)

CL_{ss}/F は投与量を AUC_{0-24h} で除して算出、 R_{acc} は AUC_{0-24h} に基づく累積比

外国人患者にセリチニブ 750mg を反復投与したときの血漿中濃度推移



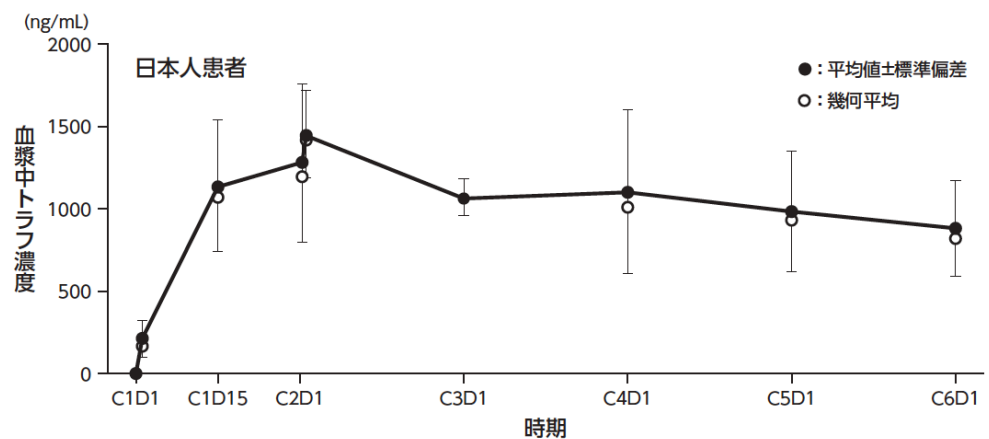
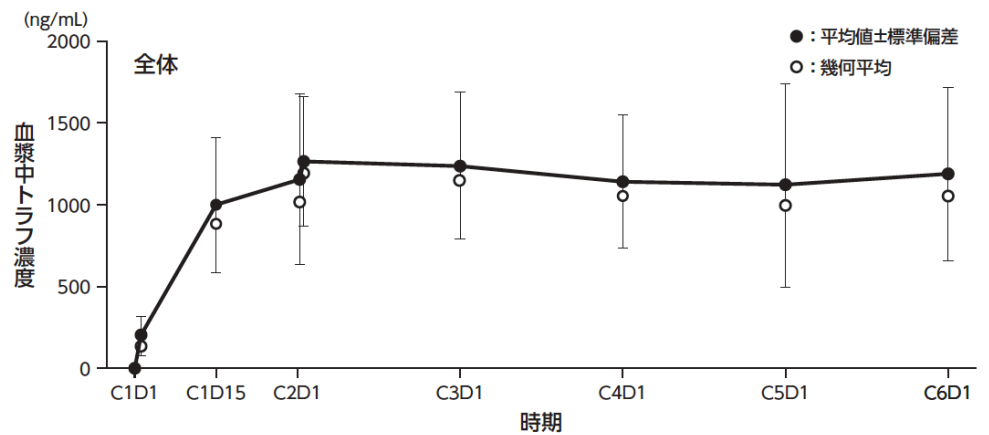
注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、用法及び用量は「通常、成人にはセリチニブとして450mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 日本人及び外国人における薬物動態比較

① 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 NSCLC 患者 (A2201 試験) (カプセル剤によるデータ)⁸⁾

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 NSCLC 患者 [140 例 (日本人 24 例を含む)] にセリチニブ 750mg を空腹時に 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移は、試験全体の成績 (初回投与前値を除くトラフ値として n=11~94) と日本人の成績 (n=4~15) で類似した。

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 NSCLC 患者にセリチニブ 750mg を反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移



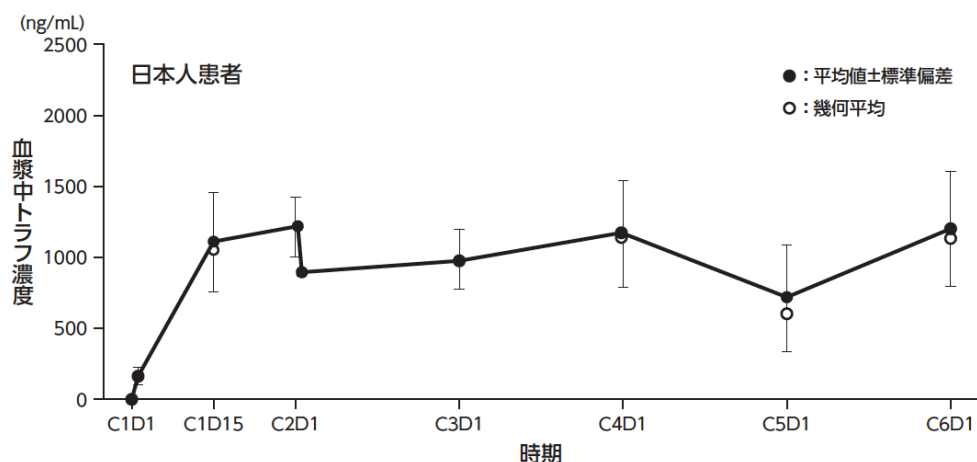
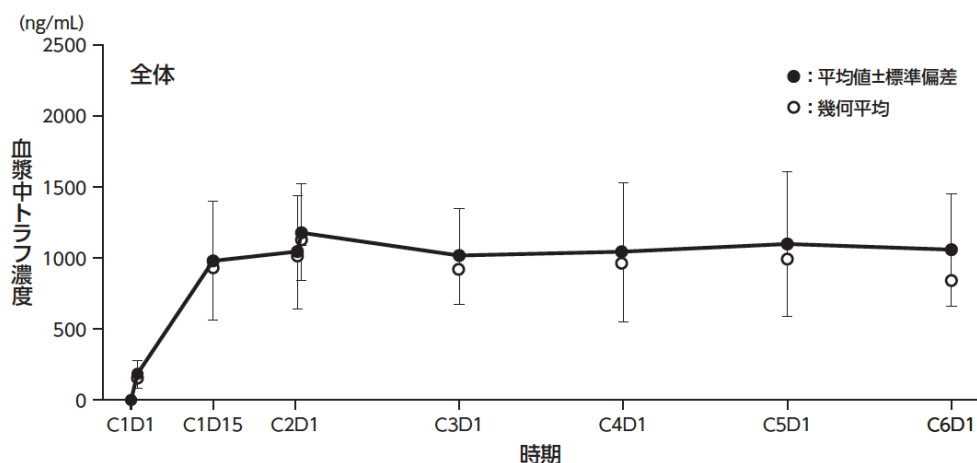
C1、2、3、4、5及び6D1：第1、2、3、4、5及び6サイクル1日目、
C1D15：第1サイクル15日目

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

② クリゾチニブによる治療歴のない NSCLC 患者（A2203 試験）（カプセル剤によるデータ）⁹⁾

クリゾチニブによる治療歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 [124 例（日本人 19 例を含む）] にセリチニブ 750mg を空腹時に 1 日 1 回、28 日間を 1 サイクルとして反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移は、試験全体の成績（初回投与前値を除くトラフ値として n=16~81）と日本人の成績（n=2~13）で類似した。

クリゾチニブによる治療歴のない NSCLC 患者にセリチニブ 750mg を反復投与したときの血漿中トラフ濃度推移



C1、2、3、4、5 及び 6D1：第 1、2、3、4、5 及び 6 サイクル 1 日目、
C1D15：第 1 サイクル 15 日目

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

③ 国内第 I 相臨床試験 (X1101 試験) 及び海外第 I 相臨床試験 (X2101 試験) (カプセル剤によるデータ)³¹⁾

日本人 (X1101 試験) と外国人 (X2101 試験) では、セリチニブ投与後の T_{max} (中央値) は約 4~6 時間で同様であり、 C_{max} (幾何平均) は 300mg と 600mg で日本人に比べ外国人で高い傾向がみられたが、750mg では日本人と外国人で同様であった。 AUC_{0-24h} 及び AUC_{last} についても 300mg と 600mg で日本人に比べ外国人で高い傾向がみられたが、750mg では日本人と外国人で同様であった。また、半減期も日本人と外国人で大きな違いはないと考えられた。なお、 C_{max} 及び AUC の個別値には個体間変動がみられ、日本人、外国人、並びに日本人を含めたアジア人 (X1101 試験と X2101 試験のアジア人) と非アジア人 (X2101 試験) の間に、一定の傾向はないと考えられた。

日本人及び外国人患者にセリチニブ300~750mgを空腹時に初回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (h・ng/mL)	AUC_{last} (h・ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
300mg	日本人 n=2	168 (1.7) [166-170]	5.10 (4.17-6.03)	2760 (1.2) [2730-2780]	5280 (18.8) [4630-6030]	22.0 (15.7) [19.7-24.5]
	外国人 n=3	198 (41.5) [139-305]	4.00 (4.00-5.95)	3440 (44.7) [2330-5440]	7470 (46.5) [4900-11800]	30.1 (10.0) [26.8-31.9]
600mg	日本人 n=4	126 (245) [19.7-456]	5.97 (3.97-6.03)	2080 (270) [299-8450]	4230 (302) [555-18700]	30.5 (11.6) [27.8-35.2]
	外国人 n=9	212 (59.7) [68.9-430]	6.00 (3.00-24.1)	3590 (53.4) [1200-5820]	8180 (57.4) [2630-12600]	37.6 ^{a)} (24.6) [28.7-57.5]
750mg	日本人 n=6	192 (46.0) [86.3-305]	5.98 (2.92-72.0)	3160 (66.9) [1060-5600]	7400 (44.1) [4090-11600]	33.2 ^{b)} (12.9) [28.1-39.5]
	外国人 n=10	186 (127) [21.1-396]	6.02 (3.95-23.8)	3390 (121) [417-6930]	7870 (127) [1090-17500]	40.6 ^{c)} (34.7) [24.0-70.0]

幾何平均 (幾何平均CV%) [最小値-最大値]、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a : n=6、b : n=5、c : n=9

また、750mgを空腹時に反復投与後、定常状態 (22日目) のトラフ濃度を測定した結果、日本人で1100ng/mL (2.9) [1080-1140] [幾何平均 (幾何平均CV%) [最小値-最大値]、n=3]、外国人で828ng/mL (48.4) [199-2260] [同、n=169] と、幾何平均では日本人で高い傾向がみられたが、日本人の個別値は外国人の個別値の範囲内にあり、大きな違いはないと考えられた。

日本人と外国人で薬物動態に明らかな違いは認められず、セリチニブの薬物動態に民族差はないと考えられた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

① 健康被験者における食事の影響 (A2108試験、外国人のデータ) (カプセル剤によるデータ)³²⁾

外国人健康被験者 (12例) にセリチニブ750mgを2期2順序のクロスオーバーデザインにて空腹時と軽食後 (約118又は275kcal) に投与し、食事の影響を検討した。その結果、空腹時に比べ、軽食後にC_{max}の上昇 (45%) 及びAUC_{inf}の増大 (54%) がみられた。T_{max} (差の中央値) は、空腹時に比べ軽食後では1.98時間延長したが、90%CIは-4.00~4.00時間で明らかな影響はみられなかった。T_{1/2}は空腹時と軽食後で、それぞれ35.6時間及び40.2時間と同様であった。

外国人健康被験者にセリチニブ 750mg を空腹時又は食後 (軽食) に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ

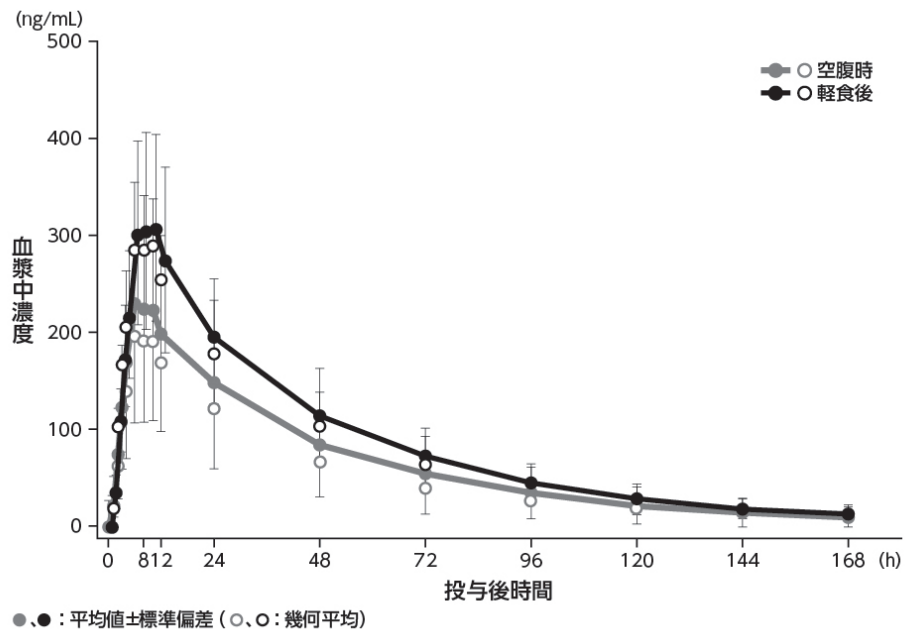
投与条件	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (h・ng/mL)	AUC _{inf} (h・ng/mL)
空腹時	12	213 (71.7)	6.02 (6.00-10.0)	35.6 (13.0)	8750 ^{a)} (89.5)	9390 (82.2)
軽食後	12	308 (39.9)	8.02 (6.00-10.1)	40.2 (25.2)	13700 (41.4)	14500 (41.7)
軽食後/空腹時 (90%CI) *		1.45 (1.15, 1.82)	1.98 (-4.00, 4.00)	-	1.55 (1.15, 2.08)	1.54 (1.19, 1.99)

幾何平均 (幾何平均 CV%)、ただし T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

* 幾何平均比、T_{max} は差の中央値と 90%CI

- : 算出せず a): 11 例の成績

外国人健康被験者にセリチニブ 750mg を空腹時又は食後 (軽食) に単回経口投与した場合のセリチニブ血漿中濃度推移



注) 本剤の承認されている効能又は効果は「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」、用法及び用量は「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。」である。

② 健康被験者における食事の影響（A2121試験、外国人のデータ）（錠剤によるデータ）³³⁾

外国人健康被験者にセリチニブ750mg（375mg錠*を2錠）を3期6投与順序のクロスオーバーデザインにて、空腹時投与を対照に低脂肪低カロリー食（低脂肪食；330kcal、脂肪約20%）及び高脂肪高カロリー食（高脂肪食；1000kcal、脂肪約50%）後に投与したときの食事の影響を検討した。その結果、空腹時投与に比べ食後投与で血漿中濃度は上昇し、低脂肪食に比べ高脂肪食で上昇の程度は大きかった。薬物動態パラメータの空腹時投与に対する低脂肪食後及び高脂肪食後投与での上昇率は、それぞれC_{max}が1.42倍及び1.58倍、AUC_{last}が1.39倍及び1.62倍、AUC_{inf}が1.39倍及び1.64倍であった。T_{max}についてはいずれの投与群も10時間で違いはなく、T_{1/2}もそれぞれ40.1時間、41.7時間及び41.6時間と同様であった。

*：本邦において承認された規格は150mg錠である。

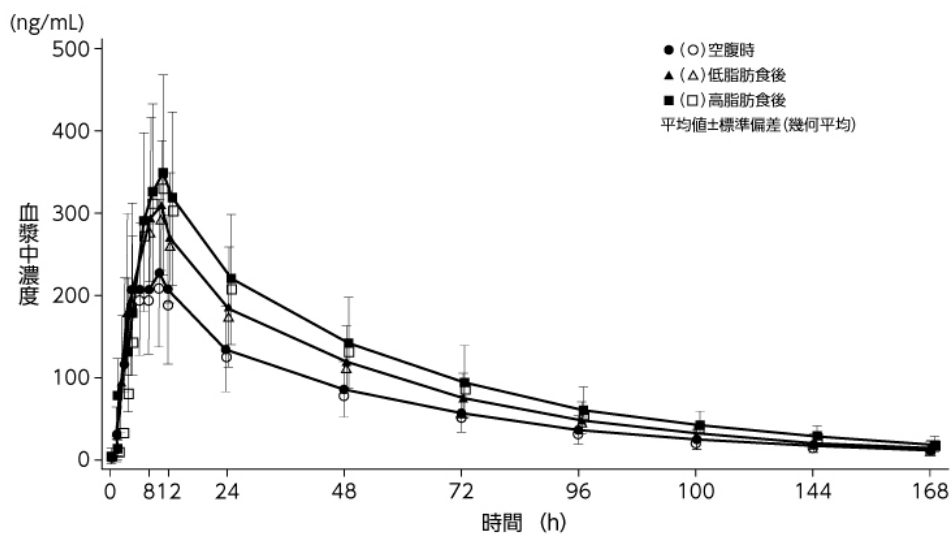
なお、375mg錠は、A2107試験のCohort 1において150mgカプセルとの生物学的同等性が示されている。

外国人健康被験者にセリチニブ750mg（375mg錠*を2錠）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (h・ng/mL)	AUC _{inf} (h・ng/mL)	T _{1/2} (h)
空腹時 (n=20)	216 (43.8)	10.0 (6.00-12.0)	10100 (46.6)	10800 (46.7)	40.1 (18.9)
低脂肪食後 (n=23)	308 (34.3)	10.0 (6.00-12.0)	14100 (36.8)	15000 (37.5)	41.7 (18.0)
高脂肪食後 (n=22)	345 (31.0)	10.0 (6.00-12.1)	16600 (34.7)	17700 (34.9)	41.6 (20.1)
低脂肪食後/空腹 時の比 ^{b)} (90%CI: 下限-上限)	1.42 (1.26-1.60)	0 (-6.00-2.00) ^{c)}	1.39 (1.23-1.56)	1.39 (1.24-1.57)	—
高脂肪食後/空腹 時の比 ^{b)} (90%CI: 下限-上限)	1.58 (1.40-1.79)	0 (-4.00-4.00) ^{c)}	1.62 (1.44-1.83)	1.64 (1.45-1.85)	—

幾何平均（幾何平均 CV%）、a：T_{max}は中央値（最小値-最大値）、b：調整幾何平均値の比、c：比及びその90%CI（下限-上限）の列に差の中央値及び最小値と最大値を示す。

外国人健康被験者にセリチニブ750mg（375mg錠*を2錠）を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



*：本邦において承認された規格は150mg錠である。
 なお、375mg錠は、A2107試験のCohort 1において150mgカプセルとの生物学的同等性が示されている。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

③ ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者における食事の影響（A2112試験、非盲検試験、外国人のデータ）（カプセル剤によるデータ）^{5,6)}

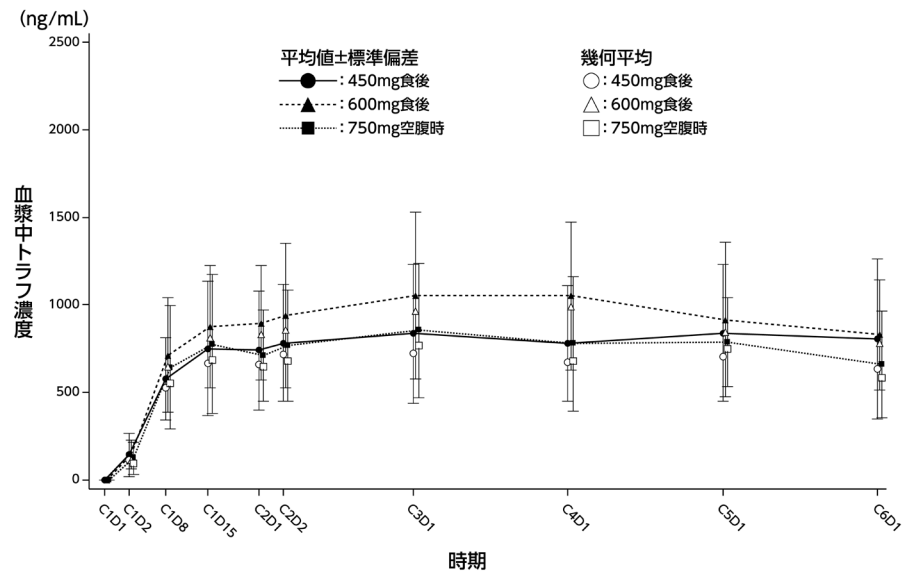
ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者（97例）を対象にセリチニブ750mgを空腹時に、450mg又は600mgを低脂肪食後（約100～500kcalで脂肪が約1.5～15g）にそれぞれ1日1回反復経口投与し定常状態（22日目）での薬物動態パラメータを比較した。その結果、定常状態における450mg低脂肪食後投与群（36例）と750mg空腹時投与群（31例）の幾何平均比は、AUC_{0-24h}で1.04（90%CI：0.87、1.24）、C_{max}で1.03（90%CI：0.87、1.22）であり、生物学的同等性の基準（90%CIが0.80～1.25）の範囲内であった。600mg低脂肪食後投与群（30例）と750mg空腹時投与群の幾何平均比は、AUC_{0-24h}で1.24（90%CI：1.03、1.49）、C_{max}は1.25（90%CI：1.04、1.49）であった。T_{max}の中央値はいずれの群でもおよそ6時間であった。血漿中トラフ濃度の推移から、450mg低脂肪食後投与群と750mg空腹時投与群では同様な濃度推移を示したが、600mg低脂肪食後投与群ではこれらの群に比べて高い傾向がみられた。

ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者にセリチニブ750mgを空腹時に、450mg及び600mgを低脂肪食後に反復経口投与した場合のセリチニブの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%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	-	-	-	-
T _{max} (h)	450mg食後	36	6.03	450mg食後- 750mg空腹	0.133	-	-
	600mg食後	30	6.00	600mg食後- 750mg空腹	0.100	-	-
	750mg空腹	31	5.90	-	-	-	-
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	-	-	-	-

薬物動態パラメータの対数変換値を、投与条件を共変量とする線形モデルで解析。解析結果を逆対数変換して調整幾何平均、並びに、それらの比と90%CIを計算。なお、T_{max}の調整幾何平均の欄には中央値を、調整幾何平均比の欄には中央値の差を示す。

ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者にセリチニブ750mgを空腹時に、450mg及び600mgを低脂肪食後に反復経口投与した場合のセリチニブのトラフ値濃度推移



C1、2、3、4、5及び6D1：第1、2、3、4、5及び6サイクル1日目
 C1D2、8及び15：第1サイクル2日目、8日目及び15日目、C2D2：第2サイクル2日目

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「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」、用法及び用量は「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。」である。

2) 併用薬の影響^{34, 35)}

*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 Ki : 1.47 μmol/L, Kinact : 0.0642min⁻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。

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項参照

VII-2. 薬物速度論的 パラメータ

- | | |
|------------|---|
| (1) 解析方法 | 母集団薬物動態解析において、非線形混合効果モデル法により、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを用い、 K_a 、 CL/F 、 V/F 等のパラメータを計算した ³⁶⁾ 。 |
| (2) 吸収速度定数 | 母集団薬物動態解析による $K_a : 0.400\text{hr}^{-1}$ ³⁶⁾ |
| (3) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (4) クリアランス | 母集団薬物動態解析の結果、定常状態のクリアランスに対する共変量として、体重及び肝機能（アルブミン及びALT）が考えられた。体重及び肝機能と定常状態でのAUC、 C_{max} 及びトラフ濃度の関係をシミュレーションで検討した。体重の影響については、AUCは60～80kgの患者に比べ、60kg未満の患者で約15%高く、80kg超の患者で約14%低いと予想され、 C_{max} 及びトラフ濃度でも同様な傾向がみられた。曝露量全体の指標であるAUCについて群間での比（90%予測区間）を算出した結果、60～80kgの患者に対し60kg未満の患者で1.15倍（1.07、1.24）、80kg超の患者で0.86倍（0.79、0.94）と同等性の範囲（0.80、1.25）にほぼ入っており臨床問題にならないと考えた。肝機能に関しては、上記の母集団解析には肝機能が正常な患者と軽度肝機能障害患者のみ含まれていたことから、肝機能正常群と軽度肝機能障害群で比較したが、両群でAUC、 C_{max} 及びトラフ濃度に明らかな違いはなかった ³⁶⁾ 。 |
| (5) 分布容積 | 母集団薬物動態解析による $V/F : 3170\text{L}$ ³⁶⁾ |
| (6) その他 | 該当資料なし |

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

非線形混合効果モデル法により、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを用いて計算した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析（カプセル剤によるデータ）³⁶⁾

ジカディアカプセルの外国第 I 相臨床試験（X2101 試験）、国内第 I 相臨床試験（X1101 試験）及び国際共同第 II 相臨床試験（A2201 試験、A2203 試験）で得られた血漿中濃度データを併合し（581 例、6671 点）、母集団薬物動態解析で年齢、性別、体重、人種、肝・腎機能、ECOG PS、クリゾチニブ前治療歴、併用薬の影響を検討した結果、定常状態のクリアランスに対する統計的に有意な共変量として、体重及び肝機能（アルブミン及び ALT）が考えられたが（尤度比検定）、重要な共変量ではなかった（「VII-2.(4) クリアランス」の項参照）。定常状態のクリアランスに日本人と外国人で統計的な有意差はみられなかった。

ただし、この解析には、肝機能に関しては NCI-ODWG 基準*で肝機能が正常な患者（493 例）と軽度の肝機能障害患者（88 例）しか含まれておらず、中等度及び重度肝機能障害患者の成績は得られていない。また、腎機能に関しては、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス 90mL/min 以上、324 例）、軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 60mL/min 以上、90mL/min 未満、208 例）及び中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上、60mL/min 未満、49 例）が含まれていたが、重度腎機能障害患者の成績は得られていない。

* NCI-ODWG 基準

	正常	軽度		中等度	重度
		軽度1	軽度2		
総ビリルビン	≤ULN	≤ULN	>1.0-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0×ULN
AST (GOT)	≤ULN	>ULN	規定なし	規定なし	規定なし

ULN：施設基準値上限

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

2) 吸収部位、経路

該当資料なし

3) 吸収率

該当資料なし

4) 腸肝循環

該当資料なし

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ³⁷⁾

有色雄ラットに¹⁴C-セリチニブを 25mg/kg の用量で単回経口投与したとき、脳と血液中放射能濃度の AUC 比は 0.148 であり、セリチニブ又は代謝物が血液－脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液-胎盤関門
通過性

該当資料なし

<参考>動物データ³⁸⁾

妊娠ラットにセリチニブ 10 又は 50mg/kg/日を経口投与したとき、妊娠 16 日目における投与 3 時間後の母動物の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 137 又は 648ng/mL であり、妊娠 17 日目における投与 3 時間後の胎児血漿中未変化体濃度はそれぞれ 9.23 又は 61.2ng/mL であった。

妊娠ウサギにセリチニブ 2、10 又は 25mg/kg/日を経口投与したとき、妊娠 19 日目における投与 3 時間後の母動物の血漿中未変化体濃度はそれぞれ 23.7、123 又は 528ng/mL であり、妊娠 20 日目における投与 3 時間後の胎児血漿中未変化体濃度はそれぞれ 1.58、6.50 又は 41.2ng/mL であった。ラット及びウサギのいずれにおいても、胎児の血漿中未変化体濃度は母動物の 1/10~1/20 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への
移行性

In vitro のデータ³⁹⁾

セリチニブの血液/血漿濃度比は 1.35、血球移行率は 0.582 であり、薬物濃度 (50~10000ng/mL) に依存しなかった。

<参考>動物データ³⁷⁾

有色雄ラットに¹⁴C-セリチニブを 25mg/kg の用量で単回経口投与したとき、ほとんどの組織中の放射能濃度は血液中より高かった。組織中と血液中の放射能濃度の AUC 比 (組織中 AUC/血液中 AUC) は、腸管壁 (413)、脳下垂体 (211)、ブドウ膜 (176)、胆汁 (155)、副腎皮質 (72.4)、ハーダー氏腺 (62.8)、肝臓 (52.6)、脾臓 (47.6)、リンパ節 (45.1)、肺 (37.2)、腎臓 (12.9~32.8)、甲状腺 (30.3)、骨髄 (28)、副腎髄質 (26.5)、膵臓 (24.6)、胸腺 (21.3)、及び唾液腺 (20.2) の順に高かった。精巣中と血液中の放射能濃度の Cmax 比は 0.223 であり、精巣に移行することが示された。投与後 168 時間におけるブドウ膜中の放射能濃度は、雄アルビノラットで測定不能であったが、有色雄ラットで 8160ngEq/g であったことから、セリチニブ又は代謝物がブドウ膜のメラニンに結合することが示された。

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro のデータ³⁹⁾

50~10000ng/mL の濃度範囲で平均 97.2% (薬物濃度に依存せず)

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

主として肝臓と考えられる

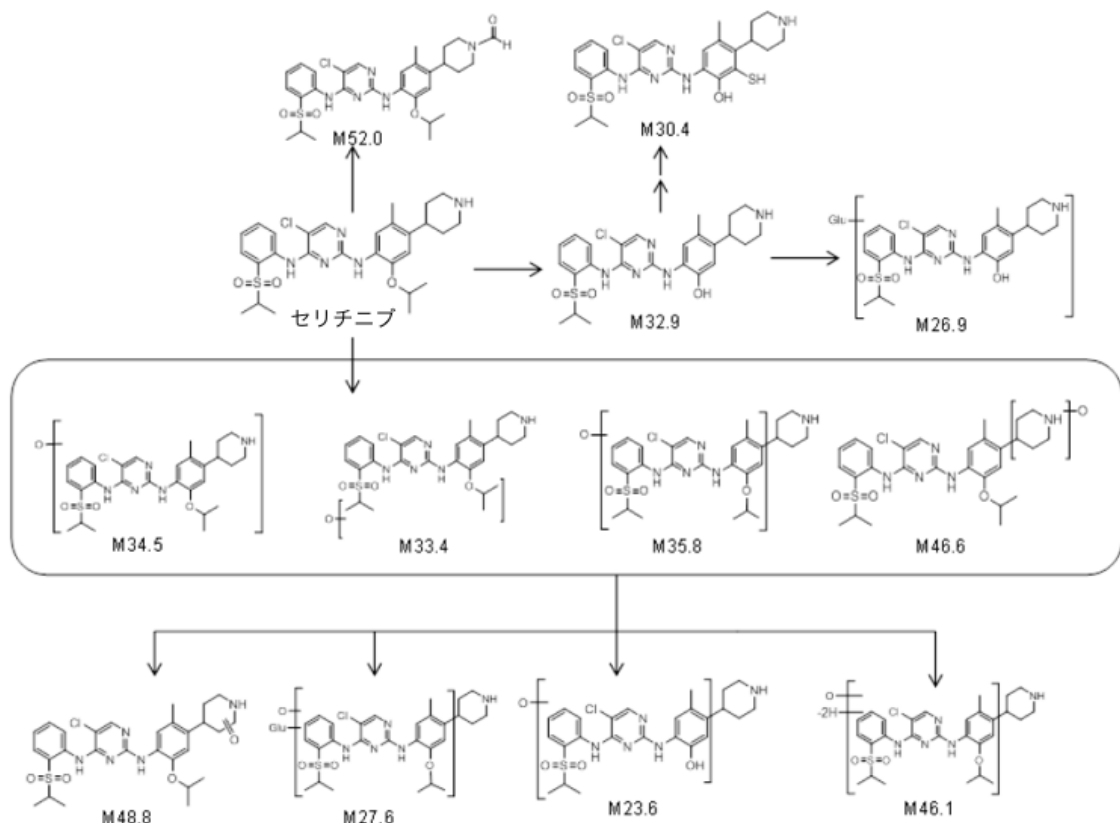
2) 代謝経路 (外国人のデータ)⁴⁰⁾

外国人健康被験者 (6 例) に ¹⁴C-セリチニブ 750mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中では未変化体のほかに 11 種類の代謝物が確認され (M23.6、M26.9、M27.6、M32.9、M33.4、M34.5、M35.8、M46.1、M46.6、M48.8、M52.0)、いずれも平均で全放射能関連物質 (放射能濃度の AUC) の 2.3%以下であった。代謝物 M46.6、M48.8 及び M52.0 は、ラット、サルのいずれにおいても認められなかったが、全放射能関連物質の 2%以下であった。糞中では、10 種の代謝物が検出された (M23.6、M30.4、M32.9、M33.4、M34.5、M35.8、M46.1、M46.6、M48.8、M52.0)。一酸化体である M35.8、並びに一酸化及び O-脱アルキル化体である M23.6 は、それぞれ投与した放射能の 6.5%及び 3.9%で、その他の代謝物は 2.2%以下であった。尿中の代謝物に関しては、尿中に回収された放射能が低く、代謝物プロファイルを検討できなかった。

これらの検討から推定されたヒトでの代謝経路を下図に示す。

セリチニブの一次代謝経路は、一酸素付加、O-脱アルキル化及び N-ホルミル化で、一次代謝物を含む二次代謝経路は、グルクロン酸抱合及び脱水素化であると考えられた。また O-脱アルキル化体へのチオール基付加も認められた。

セリチニブの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP 等)
の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)³⁴⁾

ヒト肝ミクロソーム及び組換え型 CYP 酵素を用いた *in vitro* 試験の結果、セリチニブの酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP3A であると考えられた。

2) 代謝酵素阻害 (*in vitro*)³⁴⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、セリチニブによる CYP 阻害作用を検討し、その結果の臨床的な重要性について、薬物相互作用に関する米国のガイダンス案及び日本のガイドライン案を用いて評価した結果、セリチニブ (1 日 1 回 750mg 投与) が CYP2A6、CYP2C9 及び CYP3A を可逆的に阻害する可能性が示された。また、CYP3A に対しては、セリチニブ (1 日 1 回 750mg 投与) が CYP3A を時間依存的に阻害する可能性が示された。

3) 代謝酵素誘導 (*in vitro*)³⁴⁾

ヒト肝細胞を用いた検討の結果、セリチニブは CYP3A4 に対して mRNA 誘導作用を示した。その他に検討した CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C9 の mRNA の誘導作用は認められなかった。また、セリチニブは、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A8 の mRNA を誘導しなかった。

In vitro 試験では、セリチニブは CYP3A 誘導作用を示すと考えられるが、一方で CYP3A を時間依存的に阻害した。実際に臨床試験では、反復投与時にクリアランスの低下が認められていることから (「VII-1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)、CYP3A の誘導効果があらわれる可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の
有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の
有無及び活性比、
存在比率

該当資料なし

VII-7. 排泄

1) 排泄部位

主として糞中に排泄される。

2) 排泄率

外国人のデータ⁴⁰⁾

外国人健康被験者 (6 例) に ¹⁴C-セリチニブ 750mg を空腹時に単回経口投与したとき、15 日間の検討で、全例で投与した放射能の 90%以上が回収され、回収率は平均で 92.3%であった。尿中へは投与した放射能のわずか 1.3%しか排泄されなかったが、糞中へは 91.0%排泄され、そのうち未変化体は投与した放射能の 68.0%であった。

外国人健康被験者に放射性標識したセリチニブ 750mg を単回経口投与したときの
尿中及び糞中排泄率

	n	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
放射能	6	1.3 ± 0.5 (0.8-2.0)	91.0 ± 1.7 (89.1-93.6)	92.3 ± 1.6 (90.1-94.4)
未変化体	6	-	68.0 ± 6.9 (59.7-79.2)	-

平均値 ± 標準偏差 (最小値-最大値)、-: 算出せず

3) 排泄速度

該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

1) 膜透過性とトランスポーター (*in vitro*)³⁵⁾

Caco-2 細胞単層膜を用いた検討の結果、セリチニブは P-gp の基質であると考えられた。また、受動的膜透過性は低いと考えられた。

肝臓の取り込み型トランスポーターである有機カチオントランスポーターOCT1、有機アニオントランスポーターOAT2、有機アニオン輸送ポリペプチド OATP1B1 及び OATP2B1 を発現させた細胞を用いた検討の結果、これらトランスポーターが肝臓でのセリチニブの取り込みに関与する可能性は低いと考えられた。

2) トランスポーター阻害 (*in vitro*)³⁵⁾

ヒト薬物トランスポーターの P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1及び OCT2に対するセリチニブの阻害作用を *in vitro* 試験で検討した。その結果、P-gp 及び BCRP の阻害作用がみられたが、セリチニブ (1日1回750mg 投与) では、P-gp 及び BCRP の阻害を介した相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。OATP1B1、OATP1B3、OAT1及び OCT2にはわずかな阻害がみられたが、これらの阻害作用の臨床的な重要性について、薬物相互作用に関する米国のガイダンス案及び日本のガイドライン案を用いて評価した結果、セリチニブ (1日1回750mg 投与) がこれらトランスポーターの基質の曝露量を増加させる可能性は低いと考えられた。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害被験者における薬物動態 (A2110 試験、外国人のデータ) (カプセル剤によるデータ)⁴¹⁾

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) を対象として本剤 750mg を空腹時に単回経口投与した。血漿中総濃度の C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 1.40 倍 (0.829, 2.37)、0.902 倍 (0.524, 1.55) 及び 0.767 倍 (0.445, 1.32) で、4つの被験者群間で明らかな傾向はなかった。AUC_{inf} については、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 1.18 倍 (0.731, 1.89)、1.02 倍 (0.627, 1.67) 及び 1.66 倍 (1.02, 2.71) で、軽度及び中等度肝機能障害被験者では明らかな影響は認められなかったが、重度肝機能障害被験者で 66%高かった。

また投与後 6 時間での *ex vivo* 血漿タンパク結合率を検討し、この結合率で C_{max} 及び AUC を補正して非結合形濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} を評価した結果、C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は健康被験者に比べて軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 1.61 倍 (0.969, 2.69)、1.08 倍 (0.634, 1.82) 及び 0.960 倍 (0.566, 1.63) で、4つの被験者群間で明らかな傾向はなかった。AUC_{inf} については、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 1.35 倍 (0.853, 2.15)、1.22 倍 (0.758, 1.97) 及び 2.08 倍 (1.29, 3.35) で、軽度及び中等度肝機能障害被験者では明らかな影響は認められなかったが、重度肝機能障害被験者で約 2 倍高かった。

外国人肝機能障害被験者にセリチニブ 750mg を単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ

肝機能群	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (h・ng/mL)	AUC _{inf} (h・ng/mL)	CL/F (L/h)
正常	8	130 (94.5)	8.00 (6.00-12.0)	55.7 (24.4)	5940 (84.0)	6090 (81.8)	123 (81.8)
軽度肝機能障害	8	183 (44.4)	7.00 (3.00-8.00)	60.9 (15.6)	7010 (34.1)	7150 (33.3)	105 (33.3)
中等度肝機能障害	7	118 (51.6)	4.00 (2.00-8.00)	86.6 (26.9)	5990 (34.9)	6240 (34.3)	120 (34.3)
重度肝機能障害	7	100 (75.9)	4.00 (3.00-10.0)	115 (24.6)	9130 (86.2)	10100 (81.6)	74.3 (81.6)
幾何平均比 (対正常群) *							
軽度肝機能障害		1.40 (0.829, 2.37)	-	-	1.18 (0.724, 1.92)	1.18 (0.731, 1.89)	-
中等度肝機能障害		0.902 (0.524, 1.55)	-	-	1.01 (0.608, 1.67)	1.02 (0.627, 1.67)	-
重度肝機能障害		0.767 (0.445, 1.32)	-	-	1.54 (0.926, 2.55)	1.66 (1.02, 2.71)	-

幾何平均 (幾何平均 CV%)、T_{max} : 中央値 (最小値・最大値)、薬物動態パラメータは総濃度での値

* : 幾何平均比と 90%CI、- : 算出せず

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「*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」、用法及び用量は「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。」である。

VII-11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

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]

（解説）

- 1.1 本剤の投与は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例にのみ投与を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 臨床試験では副作用として肺臓炎が報告されている。セリチニブの臨床試験中に発現した間質性肺疾患の大部分は、本剤の休薬やステロイド等による治療で改善又は消失したものの、死亡例も報告されている。初期症状の確認及び胸部 CT 検査等により間質性肺疾患を早期に発見し、本剤中止等の適切な治療を行うこと。また、治療初期は入院等の十分に管理が行える環境において、間質性肺疾患を含む重篤な副作用の発現に注意すること。（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 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

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意
とその理由

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、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（DLco）等の検査を行うこと。[1.2、7.、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 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。[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（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こと。[7.、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.4 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。[7.、11.1.5参照]
- 8.5 リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行うこと。[7.、11.1.6参照]

(解説)

- 8.1 臨床試験における副作用として、肺臓炎が報告されている。そのため、患者には本剤投与開始時に、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の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指導すること。また、本剤投与中は胸部CT検査等の実施等、患者の状態を十分に観察し、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（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.2 臨床試験における肝機能障害に関連する副作用のうち、高頻度に発現した副作用はALT増加及びAST増加であった。
セリチニブの臨床試験中に認められた肝機能障害に関する事象の多くは休薬、減量又は投与中止により管理可能であった。
本剤投与前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。また、肝機能障害が発現した場合は本剤の休薬、減量、中止を行うなど、適切な処置を行うこと（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.3 臨床試験における副作用として、心電図QT延長、徐脈が報告されている。
本剤の血中濃度増加に伴いQT間隔が延長する傾向が認められており、臨床で大きな問題となる事象は認められなかったが、海外市販後では重篤例が報告されている。
重症のQT間隔延長が発現した場合には、重大な転帰をたどる可能性が考えられることから、本剤開始前及び投与中は定期的に心電図等の検査を行い、必要に応じて電解質補正を行うこと。また、QT間隔延長、徐脈が発現した場合は、本剤の休薬、減量、中止を行うなど、適切な処置を行うこと（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.4 臨床試験における副作用として、高血糖、糖尿病が報告されている。セリチニブの臨床試験中に認められた高血糖に関する事象は高血糖治療剤の投与や本剤の休薬、減量又は投与中止により管理可能であった。
本剤投与前及び投与中は定期的に血糖値を確認すること。また、副作用が発現した場合は、血糖コントロールのための治療を検討するとともに、本剤の休薬、減量、中止を行うなど、適切な処置を行うこと（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。
- 8.5 臨床試験における副作用として、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、膵炎が報告されている。

本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や、リパーゼ、アミラーゼ等の膵酵素上昇が持続する場合には、画像診断等を行うこと。また、これらの副作用が発現した場合は、本剤の休薬、減量、中止を行うなど、適切な処置を行うこと（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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、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間隔延長が発現するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

(解説)

9.1.1 セリチニブの臨床試験において間質性肺疾患が報告されているため、これらの患者では間質性肺疾患が発現又は増悪する可能性が考えられる。間質性肺疾患の症状・徴候に十分注意すること。また、本剤と関連が疑われる間質性肺疾患を発現したことのある患者には再投与しない。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 セリチニブの臨床試験においてQT間隔の延長が報告されており、これらの患者（先天性QT延長症候群、うっ血性心不全等）ではQT間隔延長が発現する可能性が考えられる。本剤投与中は定期的に心電図検査を実施する等、患者の状態を十分に観察する。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。また、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ない。[16.6.1 参照]

(解説)

肝機能障害の影響を検討した臨床試験（A2110 試験）では、健康被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害被験者では薬物動態に明らかな影響は認められなかったものの、重度肝機能障害被験者ではAUCが1.66倍（血漿タンパク非結合形濃度のAUCは2.08倍）に増加したことが報告されている（「VII-1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。また、本剤は主に肝臓で代謝・消失すると考えられており、セリチニブの臨床試験において肝機能検査値の上昇が認められている。そのため、重度の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性及び肝機能が悪化する可能性があるため、副作用の発現に十分注意する（「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）。

なお、A2110 試験の結果より、初回承認時には慎重投与であった「中等度肝機能障害のある患者」を削除した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 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すること。[9.5 参照]

(解説)

非臨床試験では、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期にセリチニブを投与した場合、骨格変異の発現頻度増加が認められたが、個別の骨格変異の発現頻度が対照群と同程度だったこと等から、これらの変化と本剤との関連性は低いと考えられた。しかし、母動物の曝露量は臨床試験の推奨用量（750mg）における曝露量を下回っており、臨床使用での胎児へのリスクを完

全には否定できないことから、妊娠可能な女性には、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必要があることから設定した。

<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 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、遺伝毒性の可能性に基づいて本剤の投与中及び投与終了後 3 ヶ月間はコンドームを使用するよう指導することが推奨されている。

米国添付文書 (ZYKADIA® (ceritinib) tablets, for oral use、2019 年 3 月版)

(5) 妊婦

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。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。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。[9.4 参照]

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していない。非臨床試験では、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期にセリチニブを投与した場合、骨格変異の発現頻度増加が認められたが、個別の骨格変異の発現頻度が対照群と同程度だったこと等から、これらの変化と本剤との関連性は低いと考えられた。しかし、母動物の曝露量は臨床試験の推奨用量 (750mg) における曝露量を下回っており、臨床使用での胎児へのリスクを完全には否定できないことから記載した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤がヒトの母乳中に移行するかは不明であり、授乳中の投与における安全性は確立していないため記載した。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等 (低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児) を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

臨床試験において、65 歳以上の高齢者の被験者数は限られていたが、高齢者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。しかし、高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者への一般的な注意として記載した。

VII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は CYP3A の基質となる。本剤は CYP3A を強く阻害する。また、CYP2C9 を阻害する。

(1) 併用禁忌と
その理由

(2) 併用注意と
その理由

設定されていない

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
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)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等 [16.7.1 参照]	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、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	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。
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 [16.7.2 参照]	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。
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム ^{注)} フェンタニル タクロリムス等 [16.7.3 参照]	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、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の強い CYP3A 阻害により、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン フェニトイン ジクロフェナク等 [16.7.4 参照]	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、これらの薬剤と併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 ワルファリンと併用する場合にはプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）のモニタリングの頻度を増やすこと。	本剤の CYP2C9 阻害により、これらの薬剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。 ワルファリンの抗凝固作用が促進される可能性がある。
胃内 pH を上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤等 [16.7.5 参照]	エソメプラゾールと併用した場合、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。	pH の上昇により、本剤の溶解性が低下すると考えられる。

注) 経口剤は国内未承認

（解説）

本剤は代謝酵素 CYP3A で代謝される。強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇又は低下したとの報告がある。

【QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤】

本剤では QT 間隔延長が報告されており、QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用した場合、QT 間隔延長のリスクが増大するおそれがある。併用する場合は、定期的に心電図を測定する等患者の状態に注意する。

- QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤の例：アミオダロン、ジソピラミド、フレカイニド、プロカインアミド、キニジン、ソタロール、三酸化ヒ素、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、モキシフロキサシン、ドロペリドール、メサドン等

【徐脈を起こすことが知られている薬剤】

本剤では徐脈が報告されており、徐脈を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、徐脈等の不整脈のリスクが増大するおそれがある。併用する場合は、定期的に心拍数を測定する等患者の状態に注意する。

- 徐脈を起こすことが知られている薬剤の例：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、ジゴキシン等

【CYP3A 阻害剤】

CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール：国内未承認の経口剤）との併用による薬物相互作用試験において、ケトコナゾール反復投与時（200mg、1 日 2 回投与）にセリチニブ 450mg を空腹時に単回併用投与したところ、単独投与時と比較して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⁴²⁾。セリチニブの血中濃度増加による副作用の発現が懸念されることから、本剤と CYP3A 阻害剤との併用は出来るだけ避ける。CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合には、本剤の減量を考慮する。

- CYP3A 阻害剤の例：クラリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、サキナビル等

【CYP3A 誘導剤】

CYP3A 誘導剤（リファンピシン）との併用による薬物相互作用試験において、リファンピシン反復投与（600mg、1 日 1 回投与）時にセリチニブ 750mg を空腹時に単回投与したところ、単独投与時と比較してセリチニブ未変化の Cmax 及び AUC はそれぞれ 44%及び 70%減少した⁴³⁾。CYP3A を誘導する薬剤との併用により本剤の血中濃度が低下するおそれがあるため、CYP3A 誘導剤との併用は避けることを検討する。

- CYP3A 誘導剤の例：リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、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

【CYP3A 基質、CYP2C9 基質】

ALK 融合遺伝子陽性の固形腫瘍患者（20 例）にセリチニブ 750mg を 1 日 1 回 3 週間投与後、ミダゾラム（CYP3A 基質、国内未承認の経口剤）2.5mg 及びワルファリン（CYP2C9 基質）10mg を単回併用投与したとき、ミダゾラム及びワルファリンを単独投与した場合に比べて、ミダゾラムの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.82 倍及び 5.42 倍に増加し、ワルファリン（光学異性体の S 体）の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.05 倍及び 1.54 倍に増加した⁴⁴⁾。（外国人のデータ）

- CYP3A 基質の例：ミダゾラム、フェンタニル、タクロリムス等
- CYP2C9 基質の例：ワルファリン、フェニトイン、ジクロフェナク等

【胃内 pH を上昇させる薬剤】

健康被験者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、セリチニブの Cmax 及び AUC はセリチニブ単独投与時に比較してそれぞれ 79%及び 76%減少した。

一方、NSCLC 患者を対象とした臨床試験のサブグループ解析では、PPI 服用患者にセリチニブ 750mg を単回投与したところ、Cmax 及び AUC はそれぞれ 25%及び 30%の減少であったが、セリチニブ反復投与後では、それぞれ 7%及び 2%の減少であっ

た。さらに、PPI 併用した患者と併用しなかった患者のトラフ値及び奏効率を比較した結果、明らかな差は認められなかった⁴⁵⁾。
しかしながら、本剤の溶解性は pH1.0 の溶液と比較して pH6.8 の溶液で低下することから、PPI の投与等に伴う胃内 pH の上昇により、本剤の吸収量が低下する可能性が考えられる。そのため、PPI 等の胃内 pH を上昇させる薬剤を併用するには十分な観察を行うこと。

※国内未承認の用法・用量

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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 (0.6%)

[1.2、7、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害 (4.2%)

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る。
[7、8.2 参照]

11.1.3 QT 間隔延長 (7.5%)、徐脈 (1.8%)

[7、8.3、9.1.2 参照]

11.1.4 重度の下痢 (1.1%)

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。[7.参照]

11.1.5 高血糖 (2.9%)・糖尿病 (0.2%)

[7、8.4 参照]

11.1.6 膵炎 (0.2%)

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。[7、8.5 参照]

(解説)

- 11.1.1 「VIII-1. 警告内容とその理由」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照。
- 11.1.2 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。
- 11.1.3 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-6.(1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照。
- 11.1.4 セリチニブの臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢が高頻度に認められており、重度の下痢により脱水、電解質異常が認められる可能性があるため、副作用が発現した場合は、「添付文書 7. 用法及び用量に関連する注意」に記載の基準を参考に、本剤の休薬、減量、中止を行うなど、適切な処置を行う。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- 11.1.5 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。
- 11.1.6 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	20%以上	10～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症	—	—	感染症（肺炎、口腔カンジダ症、胃腸炎、肺炎感染、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（霧視、光視症、視力障害、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 ^{注)} （34.8%）、 下痢 ^{注)} （50.6%）、 嘔吐 ^{注)} 、 腹痛（31.3%）	—	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（52.8%）（ALT増加（44.5%）、AST増加（38.0%）、γ-GTP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	—	体重減少	アミラーゼ増加、リパーゼ増加

注) 悪心、下痢、嘔吐の副作用発現頻度は A2112 試験の 450mg 食後投与群の集計

- 1) 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及び化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（A2201 試験、A2303 試験、A2301 試験）の 3 試験を併合した副作用の種類別発現状況一覧表
別紙参照
- 2) 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・再発の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）における副作用の種類別発現状況一覧表
別紙参照
- 3) 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・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2303 試験）における副作用の種類別発現状況一覧表
別紙参照
- 4) 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を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2301 試験）における副作用の種類別発現状況一覧表
別紙参照
- 5) *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海外第Ⅰ相臨床試験（A2112 試験）における副作用の種類別発現状況一覧表
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VII-11. 適用上の注意

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 シートの誤飲により、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。

(解説)

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

VII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	試験系	投与経路	投与量等
		試験結果	
<心血管系に及ぼす影響>			
hERG チャンネルに対する影響	hERG 導入 HEK 293 細胞、ホールセルパッチクランプ法	<i>in vitro</i>	0.3、0.4、1、2.4 μ M
		セリチニブは hERG 電流を阻害し、IC ₅₀ 値は 0.4 μ M であった。	
心電図、心拍数、血圧、体温等	雄性サル、テレメトリー法（覚醒下）	経口	0、10、30、100mg/kg を 1、8、15 及び 22 日目に投与（n=4/群）
		血圧、心拍数及び体温に対するセリチニブ投与の影響はみられなかった。心電図検査では PR、RR 及び QRS 間隔並びに波形にセリチニブ投与の影響は認められなかったが、100mg/kg 投与 10~19 時間後に QTc 間隔の延長（投与前値から 14.25~43.52ms の延長）が 1 例でみられた。	
<中枢神経系に及ぼす影響>			
機能観察総合評価項目	雄性ラット	経口	0、100mg/kg 単回（n=10/群）
		セリチニブ投与に関連した変化はみられなかった。	
<呼吸系に及ぼす影響>			
呼吸パラメータ	雄性ラット	経口	0、100mg/kg 単回（n=10/群）
		セリチニブ投与に関連した変化はみられなかった。	

(3) その他の薬理試験

1) IGF-1R 経路への影響（マウス）⁴⁶⁾（参考情報）

セリチニブは IGF-1R のキナーゼ活性を阻害することから（IC₅₀ 値：8nM、「VI-2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）、IGF-1R 経路に対する影響を *in vivo* で検討した結果、セリチニブは IGF-1R 及び AKT のリン酸化を抑制しなかった。

方法：ヒト IGF-1R 及び IGF-2 を発現させることで、オートクライン様式に IGF-1R 経路が恒常的に活性化されている NIH3T3 細胞（主に IGF-1R が生存/増殖を担っている）を、雌性無胸腺 HsdNpa マウス（ヌードマウス）に皮下移植し、セリチニブを 25、50 又は 100mg/kg の用量で単回経口投与後、1、4、8 及び 24 時間の時点で腫瘍試料を回収し、リン酸化 IGF-1R 及び pAKT に対する抗体を用いたウエスタンブロット法により IGF-1R シグナル伝達経路について観察した。

2) 糖代謝への影響（マウス）⁴⁷⁾（参考情報）

セリチニブは INSR のキナーゼ活性を阻害することから（IC₅₀ 値：7nM、「VI-2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）、マウス経口ブドウ糖負荷試験で糖代謝への影響を検討した結果、検討した 25、50、100mg/kg の用量で血糖値に有意な影響を与えず、また、空腹時血漿中インスリン濃度にも影響を及ぼさなかった。

方法：雄性 C57BL/6J マウスにセリチニブを 25、50 又は 100mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間経口投与した。絶食下、最終投与の 3 時間後、ブドウ糖を経口負荷（3g/kg）し、その 20、40、60 及び 120 分後に尾静脈より採血し、血糖値等を測定した。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
サル (雄2)	経口	20、60、120、250	>250

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (n/群)	投与経路 投与/回復期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット (雌雄各10又は16)	経口、 4週間/4週間 0、7.5、25、 75→50	7.5	<p>75mg/kg/日群では体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与9日目から4日間休薬した後、50mg/kg/日に減量した。</p> <p><u>≧25mg/kg/日群</u>： 体重増加抑制、好中球数及びフィブリノゲンの増加、グロブリン及びインスリンの増加（雄）、アルブミン/グロブリン比の低下、肝外胆管のびらん、過形成並びに上皮の炎症性細胞浸潤、壊死及び空胞化、肝内胆管の上皮空胞化、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇、膵臓間質の炎症性細胞浸潤</p> <p><u>75→50mg/kg/日群</u>： 摂餌量減少、単球数及び血小板数の増加、リンパ球数の増加（雄）、グロブリン及びインスリンの増加（雌）、アルブミンの減少、AST及びALTの上昇（雄）、カリウムの増加（雄）、脾臓及び胸腺重量の減少、前立腺重量の減少（雄）、下垂体重量の減少（雌）、肝外胆管の拡張及び有糸分裂像の増加、腸間膜リンパ節の洞組織球症、膵臓の腺房萎縮、電子顕微鏡を用いた検査では肺泡マクロファージ及び肝内胆管上皮内にリン脂質症を示唆する変化として層状構造物</p> <p><u>75mg/kg/日投与時</u>： 体温低下、削瘦、円背位、立毛、体重及び摂餌量の減少、網状赤血球数の減少、尿素及びマグネシウムの減少、カルシウムの増加（雄）、無機リンの減少（雄）、グルコースの増加（雌）</p> <p><u>回復性</u>： 上記の変化は、いずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。</p>
ラット (雌雄各10又は16)	経口、 13週間/8週間 0、3、10、30	—	<p><u>≧3mg/kg/日群</u>： 肝外胆管の変性・壊死、拡張、びらん・潰瘍、過形成、慢性炎症及び上皮空胞化、大十二指腸乳頭の変性・壊死及び上皮空胞化</p> <p><u>≧10mg/kg/日群</u>： 甲状腺刺激ホルモンの増加（雄）、肝内胆管の上皮空胞化</p> <p><u>30mg/kg/日群</u>： 体重増加抑制、摂餌量減少傾向（雄）、摂餌量の散発的な減少（雌）、血小板数及びフィブリノゲンの増加、甲状腺刺激ホルモンの増加（雌）、総蛋白質、カルシウム及びトリヨードサイロニンの増加（雄）、コレステロール及びサイロキシンの増加（雌）、アルブミンの減少（雌）、グロブリンの増加、アルブミン/グロブリン比及びトリグリセリドの減少、肝外胆管の腫大、大十二指腸乳頭の慢性炎症、過形成及び内腔拡張、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇</p> <p><u>回復性</u>： 上記の変化は、いずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。</p>
ラット (雌雄各20又は30)	経口、 26週間/8週間 0、3、10、20	—	<p><u>≧3mg/kg/日群</u>： マグネシウム及び無機リンの減少（雌）、肝外胆管の変性・壊死、びらん・潰瘍、過形成、慢性炎症及び上皮空胞化、肝門部結合組織の慢性炎症（雌）、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇</p>

			<p><u>≥10mg/kg/日群</u>： アルブミンの減少（雄）、グロブリンの増加（雄）、アルブミン/グロブリン比の低下（雄）、大十二指腸乳頭の変性・壊死及び上皮空胞化、大十二指腸乳頭の慢性炎症（雄）、肝内胆管の上皮空胞化、肺の泡沫状肺泡マクロファージ集簇</p> <p><u>20mg/kg/日群</u>： 体重増加抑制、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少（雌）、アルブミンの減少（雌）、グロブリンの増加（雌）、アルブミン/グロブリン比の低下（雌）、トリグリセリドの減少（雄）、肝外胆管の腫大（雄）、肺の褪色、肝外胆管の拡張、大十二指腸乳頭の慢性炎症（雌）、大十二指腸乳頭の上皮過形成（雄）、肝門部結合組織の慢性炎症（雄）</p> <p><u>回復性</u>： 上記の変化は、いずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。</p>
サル （雌雄各 3又は 5）	経口、 4週間/4週間 0、3、10、30	10	<p><u>10mg/kg/日群</u>： 甲状腺の小型化（雄1例）、甲状腺重量の減少（雄）、腸間膜リンパ節の洞組織球症（雌）、甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化（雄）</p> <p><u>30mg/kg/日群</u>： ALTの上昇、甲状腺重量減少（雄）、腸間膜リンパ節の洞組織球症、胆膵管膨大部の上皮のびらん、過形成及び空胞化並びに粘膜下組織の泡沫状マクロファージ、胆膵管膨大部及び隣接する十二指腸粘膜の好中球浸潤、膵臓のチモゲン顆粒の減少、胸腺のリンパ球枯渇、甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化（雄）</p> <p><u>回復性</u>： 上記の変化のうち、甲状腺のコロイド減少を伴う濾胞の小型化は、休薬期間終了時においても30mg/kg/日群の雄で認められた。その他の変化は、いずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。</p>
サル （雌雄各 4又は 6）	経口、 13週間/8週間 0、3、10、30	30	<p><u>≥3mg/kg/日群</u>： 嘔吐（雄）</p> <p><u>30mg/kg/日群</u>： 液状便、ALTの上昇、グルコースの増加、インスリンの増加（雄）、甲状腺刺激ホルモンの増加及び甲状腺濾胞細胞のびまん性過形成（雄1例）、大十二指腸乳頭の変色、肝管、胆嚢管及び総胆管の炎症性細胞浸潤及び上皮空胞化（雄）、大十二指腸乳頭のうっ血・出血、炎症性細胞浸潤及び上皮空胞化、肝内胆管周囲の炎症性細胞浸潤</p> <p><u>回復性</u>： 上記の変化は、いずれも休薬により回復した。</p>
サル （雌雄各 4又は 6）	経口、 39週間/8週間 0、3、10、30	30	<p><u>10mg/kg/日群</u>： グルコースの増加、大十二指腸乳頭の炎症性細胞浸潤及び大十二指腸乳頭粘膜固有層のマクロファージ浸潤（雌）、腸間膜リンパ節の洞組織球症（雄）</p> <p><u>30mg/kg/日群</u>： 流涎、体重増加抑制、ALTの上昇、グルコースの増加、総胆管及び胆嚢管の炎症性細胞浸潤（雄）、大十二指腸乳頭の炎症性細胞浸潤及び大十二指腸乳頭粘膜固有層のマクロファージ浸潤、腸間膜リンパ節の洞組織球症（雌）</p> <p><u>回復性</u>： 上記の変化は、いずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。</p>

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験の種類	試験系	処理濃度又は投与量
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA102、TA97a	-S9 : 0.064~500µg/plate +S9 : 0.064~500µg/plate
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	-S9 : 0.05~12.00µg/mL +S9 : 0.01~22.00µg/mL
小核試験	ヒトリンパ芽球様TK6細胞	-S9 : 1.0~7.8µg/mL +S9 : 2.0~33.1µg/mL
	ヒト末梢血リンパ球	-S9 : 2.6~18.6µg/mL +S9 : 4.3~18.6µg/mL
	ラット	0、200、1000及び2000mg/kg を24時間間隔で2回経口投与

-S9 : 代謝活性化系非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

<復帰突然変異試験>

復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、セリチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

<染色体異常試験>

セリチニブは染色体構造異常誘発性を示さなかったが、染色体数的異常（倍数性）を誘発した。

<小核試験>

セリチニブはヒトリンパ芽球様 TK6 細胞を用いた小核試験で弱い小核誘発性を示したが、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験及びラットを用いた小核試験において小核誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

試験	投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
胚・胎児発生に 関する試験	妊娠6~17日	経口	0、1、10、50	母動物 : 10 胎児 : 50
	ラット (雌、24/群)			
	妊娠7~20日	経口	0、2、10、25	母動物 : 10 胎児 : 25
ウサギ (雌、20/群)				

<ラット>

50mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。剖検で異常は認められず、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数及び胎児体重にセリチニブ投与の影響はみられなかった。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査では、セリチニブ投与に起因した変化は認められず、催奇形性は認められなかった。

<ウサギ>

25mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。剖検で異常は認められず、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数及び胎児体重にセリチニブ投与の影響はみられなかった。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査では、セリチニブ投与に起因した変化は認められず、催奇形性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (*in vitro*)

セリチニブはマウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験において光毒性を有する物質と判定されたが、マウスを用いた光毒性試験では光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

- X-1. 規制区分 製 剤：ジカディア錠 150mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：セリチニブ 劇薬
- X-2. 有効期間 3年
- X-3. 包装状態での貯法 室温保存
- X-4. 取扱い上の注意 設定されていない
- X-5. 患者向け資材 患者向け医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有
患者向け資材：「ジカディアを服用される方へ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
「I. 概要に関する項目」、「XIII-2. その他の関連資料」の項参照
- X-6. 同一成分・同効薬 同一成分薬：該当なし
同効薬：クリゾチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブ
- X-7. 国際誕生年月日 2014年4月29日（米国）
- X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日
製造販売承認年月日：2019年8月21日
承認番号：30100AMX00219000
薬価基準収載年月日：2019年11月27日

<参考>
ジカディアカプセル 150 mg
製造販売承認年月日：2016年3月28日
薬価基準収載年月日：2016年5月25日
- X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
効能又は効果一部変更：2017年9月22日
「ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更（「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の」が削除された）

用法及び用量一部変更：2019年2月21日
「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。」に変更
- X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 該当しない
- X-11. 再審査期間 2016年3月28日～2026年3月27日（希少疾病用医薬品）
- X-12. 投薬期間制限に関する情報 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理コード
ジカディア錠 150mg	4291044F1022	4291044F1022	126973401	622697301

X-14. 保険給付上の注意

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(2) ジカディア錠 150mg

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、*ALK* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

(保医発 1126 第 2 号：令和元年 11 月 26 日)

XI . 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) Nishio, M. et al : J. Thorac. Oncol. 10(7), 1058, 2015 (PMID : 26020125) | [20160553] |
| 2) 社内資料 : <i>ALK</i> 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) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.4.2.4) | [20160236] |
| 3) Shaw, AT. et al : N. Engl. J. Med. 370(13), 1189, 2014 (PMID : 24670165) | [20160541] |
| 4) 社内資料 : <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の腫瘍を有する患者を対象とした海外第I相臨床試験 (X2101試験) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.4.2.3) | [20160257] |
| 5) Cho, BC. et al : J. Thorac. Oncol. 12(9), 1357, 2017 (PMID : 28729021) | [20170795] |
| 6) 社内資料 : <i>ALK</i> 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海外第 I 相臨床試験 (A2112試験) (2019年2月21日承認、CTD2.7.6.4.2.1) | [20180397] |
| 7) Crinò, L. et al : J. Clin. Oncol. 34(24), 2866, 2016 (PMID : 27432917) | [20160827] |
| 8) 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 <i>ALK</i> 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) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.4.2.1) | [20160244] |
| 9) 社内資料 : クリゾチニブによる治療歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行・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 (A2203試験) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.4.2.2) | [20160256] |
| 10) Soria, JC. et al : Lancet 389(10072), 917, 2017 (PMID : 28126333) | [20170485] |
| 11) 社内資料 : 化学療法歴のない <i>ALK</i> 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を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (A2301試験) (2017年9月22日承認、CTD2.7.6.4.1.1) | [20170520] |
| 12) Shaw, AT. et al : Lancet Oncol. 18(7), 874, 2017 (PMID : 28602779) | [20170521] |
| 13) 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 <i>ALK</i> 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 III 相臨床試験 (A2303試験) (2017年9月22日承認、CTD2.7.6.4.1.2) | [20170522] |
| 14) 社内資料 : 組換え蛋白質キナーゼに対するセリチニブの活性及び選択性 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1) | [20160249] |
| 15) 社内資料 : 細胞に導入した <i>ALK</i> 融合キナーゼに対するセリチニブの活性 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2) | [20160260] |
| 16) 社内資料 : クリゾチニブ耐性変異を有する <i>EML4-ALK</i> 融合キナーゼに対するセリチニブの活性 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3) | [20160250] |
| 17) Voena, C. et al : Expert Opin. Investig. Drugs 21(12), 1751, 2012 (PMID : 22920921) | [20160444] |
| 18) Shaw, AT. et al : J. Clin. Oncol. 31(8), 1105, 2013 (PMID : 23401436) | [20160445] |
| 19) Friboulet, L. et al : Cancer Discov. 4(6), 662, 2014 (PMID : 24675041) | [20160263] |
| 20) 社内資料 : <i>ALK</i> 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 (<i>in vitro</i>) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1) | [20160245] |
| 21) 社内資料 : ヒト非小細胞肺癌細胞株パネルにおけるセリチニブの作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.2) | [20160251] |
| 22) 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 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.1) | [20160246] |
| 23) 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 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.2) | [20160247] |
| 24) 社内資料 : クリゾチニブとの抗腫瘍作用の比較 (<i>in vivo</i>) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.3) | [20160252] |
| 25) 社内資料 : <i>ALK</i> 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 (2016年3月28日承認、 | [20160253] |

- CTD2.6.2.2.3.4.1)
- 26) 社内資料：ALK C1156Y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（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.4.2） [20160254]
 - 27) 社内資料：ALK非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（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.4.3） [20160255]
 - 28) 社内資料：ALKシグナル伝達経路に対するセリチニブの作用（*in vivo*）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.3.6） [20160248]
 - 29) 社内資料：外国健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（A2107試験）（2019年8月21日承認、CTD2.7.6.1.2.1） [20190052]
 - 30) 社内資料：外国健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（A2122試験）（2019年8月21日承認、CTD2.7.6.1.2.2） [20190309]
 - 31) 社内資料：薬物動態の民族間比較（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.3.5.4） [20160300]
 - 32) 社内資料：食事の影響（A2108試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.6.1.1.2） [20160237]
 - 33) 社内資料：食事の影響（A2121試験）（2019年8月21日承認、CTD2.7.6.1.1.1） [20190310]
 - 34) 社内資料：代謝酵素（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.2） [20160239]
 - 35) 社内資料：膜透過性と薬物トランスポーター（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3） [20160243]
 - 36) 社内資料：母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.3.5.5） [20160258]
 - 37) 社内資料：ラットにおける組織分布（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.1） [20160259]
 - 38) 社内資料：胎盤通過性（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.3） [20160298]
 - 39) 社内資料：血漿蛋白結合率と血球移行性（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.2） [20160238]
 - 40) 社内資料：吸収、分布、代謝、排泄（A2105試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1） [20160240]
 - 41) 社内資料：肝機能障害の影響を検討した海外第I相臨床試験（A2110試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2-3.5.6） [20170523]
 - 42) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（A2104試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.2） [20160241]
 - 43) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（A2106試験）（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.3） [20160242]
 - 44) 社内資料：ミダゾラム及びワルファリンとの薬物相互作用（A2013試験） [20190476]
 - 45) Lau, YY. et al : Cancer Chemother. Pharmacol.79(6), 1119, 2017 (PMID : 28424965) [20170524]
 - 46) 社内資料：セリチニブのIGF-1R経路への影響（マウス）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.3.2.1） [20160261]
 - 47) 社内資料：セリチニブの糖代謝への影響（マウス）（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.3.2.2） [20160262]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での 発売状況

2021年3月現在、ジカディアは世界75カ国以上で承認されている。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

6. 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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

国名	米国
販売名	ZYKADIA® (ceritinib) capsules, for oral use ZYKADIA® (ceritinib) tablets, for oral use
販売会社	Novartis
剤形・規格	硬カプセル剤・150mg、フィルムコート錠・150mg
承認年月	硬カプセル剤：2014年4月、フィルムコート錠：2019年3月
効能又は効果	FDAに承認された検査で検出された未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療
用法及び用量 （抜粋）	<p>患者の選択 ALK陽性の腫瘍検体を基にZYKADIAで治療する転移性NSCLC患者を選択する。 NSCLC患者のALK遺伝子配列を検出するFDA承認済み検査の情報は下記より入手できる： http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics</p> <p>投与方法 ZYKADIAは、疾患進行または許容できない毒性を認めるまで、450mgを1日1回、食後に経口投与することが推奨される。 ZYKADIAを飲み忘れた場合は、次の服用まで12時間以内でない限り服用すること。 服用の際に嘔吐が発現した場合は、ZYKADIAの追加服用は行わず、次の予定された時間に服用すること。</p> <p>重度の肝機能障害患者への用量調節 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）では、ZYKADIAの投与量を150mgの倍数に最も近くなるように約1/3減量すること。</p>

(2019年3月改訂)

国名	欧州共通
販売名	Zykadia 150 mg hard capsules Zykadia 150 mg film-coated tablets
販売会社	Novartis
剤形・規格	硬カプセル剤・150mg、フィルムコート錠・150mg
承認年月	硬カプセル剤：2015年5月、フィルムコート錠：2019年4月
効能又は効果	未分化リンパ腫キナーゼ（ <i>ALK</i> ）陽性進行非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の第一選択治療 クリゾチニブによる前治療を受けた未分化リンパ腫キナーゼ（ <i>ALK</i> ）陽性進行非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の治療
用法及び用量 （抜粋）	<p>Zykadiaによる治療は、抗癌剤の使用に精通した医師により開始及び管理されなければならない。</p> <p>ALK 検査 <i>ALK</i>陽性患者の選択には正確でバリデートされた <i>ALK</i> 検査が必要である。 <i>ALK</i>陽性非小細胞肺癌の状態は Zykadia による治療を開始する前に確認しなければならない。<i>ALK</i> 陽性非小細胞肺癌の評価は、使用されている特定の技術に熟練した検査施設で示されなければならない。</p> <p>薬量学 Zykadia の推奨用量は毎日同じ時刻の食後に 1 日 1 回 450mg を経口投与することである。 最大の推奨用量は 1 日 450mg である。治療は臨床的有用性が認められる限り継続しなければならない。 飲み忘れた場合は、次の投与まで 12 時間以内でなければ、患者はその分を服用しなければならない。 服用の際に嘔吐が発現した場合は、追加の服用は行わず、次の予定された時間に服用すること。 1 日用量 150mg 食後投与に不耐容の患者は Zykadia を中止しなければならない。</p> <p>特別な集団（抜粋） 肝機能障害患者 利用可能なデータに基づくと、セリチニブは主に肝臓を通して排泄される。重度の肝機能障害患者への投与は、特別な注意喚起が必要である。投与量を 150mg の倍数に最も近くなるように約 1/3 減量すること。軽度から中等度の肝機能障害患者への用量調整は必要ない。</p> <p>投与方法 Zykadia は経口で使用する。毎日同じ時間の食後に 1 日 1 回経口投与すること。適切な暴露量に到達するためには、食べ物とともに服用することが重要である。食べ物は、軽食から十分な食事までの範囲で許容される。 Zykadia を食後投与できない、かつ他の疾患が同時に併発している患者に対しては、4.5 項参照のこと。 水でそのまま服用すること。また、かみ砕いたり、粉碎してはならない。</p>

(2020年1月改訂)

XII-2 海外における
臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 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。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。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。[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。

出典	記載内容
<p>米国添付文書 (2019年3月改訂)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on animal studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], ZYKADIA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The limited available data on the use of ZYKADIA in pregnant women are insufficient to inform a risk. Administration of ceritinib to rats and rabbits during the period of organogenesis at maternal plasma exposures below the recommended human dose caused increases in skeletal anomalies in rats and rabbits (see Data). Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <u>Animal Data</u> In an embryo-fetal development study in which pregnant rats were administered daily doses of ceritinib during organogenesis, dose-related skeletal anomalies were observed at doses as low as 50 mg/kg (less than 0.5-fold the human exposure by AUC at the recommended dose). Findings included delayed ossifications and skeletal variations. In pregnant rabbits administered ceritinib daily during organogenesis, dose-related skeletal anomalies, including incomplete ossification, were observed at doses equal to or > 2 mg/kg/day (approximately 0.015-fold the human exposure by AUC at the recommended dose). A low incidence of visceral anomalies, including absent or malpositioned gallbladder and retroesophageal subclavian cardiac artery, was observed at doses equal to or > 10 mg/kg/day (approximately 0.13-fold the human exposure by AUC at the recommended dose). Maternal toxicity and abortion occurred in rabbits at doses of 35 mg/kg or greater. In addition, embryoletality was observed in rabbits at a dose of 50 mg/kg.</p>

	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data regarding the presence of ceritinib or its metabolites in human milk, the effects of ceritinib on the breastfed child or its effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with ZYKADIA and for 2 weeks following completion of therapy.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u> Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ZYKADIA [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u> ZYKADIA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Females</u> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYKADIA and for 6 months following completion of therapy.</p> <p><u>Males</u> Based on the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with ZYKADIA and for 3 months following completion of therapy [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2020年6月)

オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋) 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。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年3月)	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ZYKADIA in pediatric patients have not been established.</p>

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

XIII-2. その他の関連資料

1) RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料

①医療従事者向け資料

・「適正使用ガイド」

URL : <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/zykadia/document/#TG>

②患者向け資料

「ジカディアを服用される方へ」

URL : <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/zykadia/material/>

<別紙>

- 1) 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及び化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（A2201 試験、A2303 試験、A2301 試験）の 3 試験を併合した副作用の種類別発現状況一覧表

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
発現例数 (全体)	430 (96.8)	254 (57.2)	38 (97.4)	19 (48.7)
胃腸障害	413 (93.0)	54 (12.2)	38 (97.4)	1 (2.6)
下痢	335 (75.5)	18 (4.1)	32 (82.1)	0
悪心	303 (68.2)	21 (4.7)	31 (79.5)	1 (2.6)
嘔吐	250 (56.3)	22 (5.0)	29 (74.4)	1 (2.6)
腹痛	87 (19.6)	5 (1.1)	7 (17.9)	0
上腹部痛	57 (12.8)	3 (0.7)	7 (17.9)	0
便秘	40 (9.0)	0	5 (12.8)	0
消化不良	16 (3.6)	0	1 (2.6)	0
口内炎	16 (3.6)	1 (0.2)	3 (7.7)	0
腹部膨満	13 (2.9)	1 (0.2)	1 (2.6)	0
鼓腸	9 (2.0)	0	0	0
胃炎	9 (2.0)	1 (0.2)	2 (5.1)	0
腹部不快感	8 (1.8)	0	3 (7.7)	0
口内乾燥	6 (1.4)	0	0	0
嚥下障害	4 (0.9)	0	1 (2.6)	0
胃食道逆流性疾患	4 (0.9)	0	0	0
心窩部不快感	3 (0.7)	0	0	0
消化器痛	3 (0.7)	0	0	0
胃腸毒性	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
下腹部痛	1 (0.2)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0
おくび	1 (0.2)	0	0	0
糞塊	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃拡張	1 (0.2)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃腸管閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
吐血	1 (0.2)	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	0
食道痛	1 (0.2)	0	0	0
食道痙攣	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
食道炎	1 (0.2)	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.2)	0	0	0
口腔障害	1 (0.2)	0	0	0
膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯周病	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
逆流性胃炎	1 (0.2)	0	0	0
後腹膜線維症	1 (0.2)	0	0	0
流涎過多	1 (0.2)	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	309 (69.6)	186 (41.9)	33 (84.6)	15 (38.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	221 (49.8)	107 (24.1)	17 (43.6)	4 (10.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	189 (42.6)	54 (12.2)	19 (48.7)	2 (5.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	107 (24.1)	81 (18.2)	11 (28.2)	7 (17.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	88 (19.8)	21 (4.7)	15 (38.5)	1 (2.6)
体重減少	85 (19.1)	6 (1.4)	9 (23.1)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
血中クレアチニン増加	82 (18.5)	3 (0.7)	8 (20.5)	0
心電図 QT 延長	44 (9.9)	5 (1.1)	10 (25.6)	2 (5.1)
アミラーゼ増加	24 (5.4)	9 (2.0)	3 (7.7)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	18 (4.1)	5 (1.1)	2 (5.1)	0
白血球数減少	11 (2.5)	0	5 (12.8)	0
好中球数減少	9 (2.0)	3 (0.7)	6 (15.4)	2 (5.1)
トランスアミナーゼ上昇	9 (2.0)	4 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	7 (1.6)	0	1 (2.6)	0
ヘモグロビン減少	7 (1.6)	2 (0.5)	2 (5.1)	1 (2.6)
リパーゼ増加	7 (1.6)	7 (1.6)	2 (5.1)	2 (5.1)
血中クレアチン増加	6 (1.4)	0	0	0
血中尿素増加	5 (1.1)	0	0	0
肝酵素上昇	5 (1.1)	3 (0.7)	2 (5.1)	0
リンパ球数減少	4 (0.9)	1 (0.2)	2 (5.1)	1 (2.6)
血中アルブミン減少	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
血中クレアチニン	3 (0.7)	0	0	0
血中尿酸増加	3 (0.7)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	3 (0.7)	0	0	0
肝機能検査値上昇	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
血小板数減少	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
抱合ビリルビン増加	2 (0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
血中カルシウム減少	2 (0.5)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	0	0	0
血中リン増加	2 (0.5)	0	0	0
好中球数増加	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
血小板数増加	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
赤血球数減少	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
体重増加	2 (0.5)	0	0	0
アミラーゼ	1 (0.2)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中アルブミン増加	1 (0.2)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
血中カリウム増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.2)	0	0	0
心電図 QRS 群延長	1 (0.2)	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
心電図 T 波逆転	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	0	0	0
白血球数	1 (0.2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	182 (41.0)	30 (6.8)	25 (64.1)	4 (10.3)
疲労	103 (23.2)	13 (2.9)	12 (30.8)	3 (7.7)
無力症	50 (11.3)	13 (2.9)	0	0
末梢性浮腫	14 (3.2)	0	5 (12.8)	0
発熱	14 (3.2)	1 (0.2)	3 (7.7)	0
倦怠感	12 (2.7)	1 (0.2)	6 (15.4)	1 (2.6)
非心臓性胸痛	10 (2.3)	0	4 (10.3)	0
疼痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
顔面浮腫	2 (0.5)	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
冷感	2 (0.5)	0	0	0
全身健康状態低下	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
乾燥症	2 (0.5)	0	0	0
熱感	1 (0.2)	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
浮腫	1 (0.2)	0	0	0
分泌物分泌	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
漿膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
体温調節障害	1 (0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	170 (38.3)	24 (5.4)	27 (69.2)	5 (12.8)
食欲減退	137 (30.9)	6 (1.4)	24 (61.5)	1 (2.6)
低リン酸血症	13 (2.9)	6 (1.4)	2 (5.1)	2 (5.1)
高血糖	10 (2.3)	5 (1.1)	0	0
低カリウム血症	9 (2.0)	2 (0.5)	3 (7.7)	1 (2.6)
低アルブミン血症	7 (1.6)	2 (0.5)	4 (10.3)	1 (2.6)
高尿酸血症	6 (1.4)	0	4 (10.3)	0
高カリウム血症	5 (1.1)	0	1 (2.6)	0
低ナトリウム血症	5 (1.1)	2 (0.5)	0	0
脱水	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
低マグネシウム血症	3 (0.7)	0	0	0
高リン酸塩血症	2 (0.5)	0	0	0
低カルシウム血症	2 (0.5)	0	0	0
低血糖	2 (0.5)	0	0	0
低蛋白血症	2 (0.5)	0	0	0
糖尿病	1 (0.2)	0	0	0
低クロール血症	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.2)	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	116 (26.1)	5 (1.1)	20 (51.3)	0
発疹	46 (10.4)	1 (0.2)	11 (28.2)	0
そう痒症	24 (5.4)	1 (0.2)	2 (5.1)	0
皮膚乾燥	17 (3.8)	0	3 (7.7)	0
斑状丘疹状皮疹	12 (2.7)	1 (0.2)	3 (7.7)	0
脱毛症	11 (2.5)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (1.6)	0	5 (12.8)	0
紅斑	4 (0.9)	0	0	0
湿疹	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
爪の障害	3 (0.7)	0	0	0
光線過敏性反応	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
ざ瘡	2 (0.5)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
多汗症	2 (0.5)	0	0	0
皮膚疼痛	2 (0.5)	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (0.5)	0	0	0
皮膚剥脱	2 (0.5)	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
多形紅斑	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
斑	1 (0.2)	0	0	0
爪毒性	1 (0.2)	0	0	0
寝汗	1 (0.2)	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.2)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.2)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.2)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.2)	0	0	0
神経系障害	76 (17.1)	6 (1.4)	12 (30.8)	0
味覚異常	24 (5.4)	0	5 (12.8)	0
頭痛	18 (4.1)	1 (0.2)	5 (12.8)	0
浮動性めまい	12 (2.7)	1 (0.2)	1 (2.6)	0
錯感覚	9 (2.0)	0	0	0
振戦	5 (1.1)	0	1 (2.6)	0
平衡障害	3 (0.7)	0	0	0
嗜眠	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
感覚鈍麻	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
傾眠	2 (0.5)	0	0	0
味覚消失	1 (0.2)	0	0	0
アカシジア	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
意識変容状態	1 (0.2)	0	0	0
灼熱感	1 (0.2)	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
よだれ	1 (0.2)	0	0	0
異常感覚	1 (0.2)	0	0	0
構語障害	1 (0.2)	0	0	0
てんかん	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝性脳症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
嗅覚減退	1 (0.2)	0	0	0
片頭痛	1 (0.2)	0	0	0
筋痙直	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	49 (11.0)	1 (0.2)	9 (23.1)	0
関節痛	10 (2.3)	0	4 (10.3)	0
筋痙縮	7 (1.6)	0	0	0
筋肉痛	7 (1.6)	0	0	0
背部痛	6 (1.4)	0	2 (5.1)	0
筋骨格痛	5 (1.1)	0	2 (5.1)	0
頸部痛	5 (1.1)	0	4 (10.3)	0
四肢痛	5 (1.1)	0	0	0
骨痛	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
筋力低下	3 (0.7)	0	0	0
高クレアチン血症	2 (0.5)	0	0	0
筋骨格硬直	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
関節炎	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
側腹部痛	1 (0.2)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	45 (10.1)	5 (1.1)	11 (28.2)	1 (2.6)
貧血	25 (5.6)	1 (0.2)	7 (17.9)	0
好中球減少症	15 (3.4)	3 (0.7)	4 (10.3)	1 (2.6)
白血球減少症	6 (1.4)	0	2 (5.1)	0
リンパ球減少症	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (2.6)	0
血小板減少症	2 (0.5)	0	0	0
顆粒球減少症	1 (0.2)	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
白血球増加症	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
感染症および寄生虫症	43 (9.7)	10 (2.3)	15 (38.5)	2 (5.1)
肺炎	8 (1.8)	6 (1.4)	3 (7.7)	1 (2.6)
肺感染	5 (1.1)	2 (0.5)	1 (2.6)	0
口腔カンジダ症	5 (1.1)	0	2 (5.1)	0
胃腸炎	4 (0.9)	0	0	0
カンジダ感染	3 (0.7)	0	0	0
毛包炎	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
鼻咽頭炎	3 (0.7)	0	3 (7.7)	0
気管支炎	2 (0.5)	0	2 (5.1)	0
結膜炎	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
食道カンジダ症	2 (0.5)	0	0	0
爪囲炎	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
アメーバ赤痢	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
感染性腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.6)	1 (2.6)
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
歯肉炎	1 (0.2)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
感染	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
肝膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.2)	0	0	0
サルモネラ性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
足部白癬	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
上気道感染	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
尿路感染	1 (0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (7.7)	10 (2.3)	9 (23.1)	2 (5.1)
呼吸困難	7 (1.6)	4 (0.9)	1 (2.6)	0
咳嗽	5 (1.1)	0	2 (5.1)	0
口腔咽頭痛	5 (1.1)	0	2 (5.1)	0
胸膜炎	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (7.7)	2 (5.1)
胸水	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
肺臓炎	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0
しゃっくり	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
湿性咳嗽	2 (0.5)	0	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0	0
低酸素症	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.2)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
上気道の炎症	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
心臓障害	24 (5.4)	6 (1.4)	7 (17.9)	2 (5.1)
心膜炎	6 (1.4)	3 (0.7)	4 (10.3)	2 (5.1)
徐脈	4 (0.9)	0	0	0
心嚢液貯留	4 (0.9)	2 (0.5)	0	0
洞性徐脈	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0	1 (2.6)	0
心房粗動	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2)	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	0	0
肝胆道系障害	23 (5.2)	9 (2.0)	8 (20.5)	4 (10.3)
肝機能異常	11 (2.5)	5 (1.1)	8 (20.5)	4 (10.3)
肝毒性	6 (1.4)	0	0	0
肝細胞損傷	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.5)	0	0	0
肝損傷	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
急性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼障害	19 (4.3)	0	2 (5.1)	0
眼乾燥	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
光視症	3 (0.7)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.5)	0	0	0
羞明	2 (0.5)	0	0	0
霧視	2 (0.5)	0	0	0
一過性黒内障	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.2)	0	0	0
結膜出血	1 (0.2)	0	0	0
角膜びらん	1 (0.2)	0	0	0
複視	1 (0.2)	0	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	0	0
眼刺激	1 (0.2)	0	0	0
眼運動障害	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
眼そう痒症	1 (0.2)	0	0	0
角膜炎	1 (0.2)	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.2)	0	0	0
視力低下	1 (0.2)	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	15 (3.4)	3 (0.7)	2 (5.1)	0
腎不全	4 (0.9)	0	0	0
慢性腎臓病	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
蛋白尿	2 (0.5)	0	0	0
腎機能障害	2 (0.5)	0	2 (5.1)	0
急性腎障害	1 (0.2)	0	0	0
排尿困難	1 (0.2)	0	0	0
血尿	1 (0.2)	0	0	0
水腎症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
尿路痛	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	14 (3.2)	0	3 (7.7)	0
ほてり	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
起立性低血圧	3 (0.7)	0	0	0
高血圧	2 (0.5)	0	0	0
低血圧	2 (0.5)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0
潮紅	1 (0.2)	0	0	0
充血	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
静脈瘤	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
精神障害	9 (2.0)	0	3 (7.7)	0
不眠症	4 (0.9)	0	1 (2.6)	0
不安	3 (0.7)	0	2 (5.1)	0
錯乱状態	2 (0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	7 (1.6)	0	3 (7.7)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=444		N=39	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
回転性めまい	3 (0.7)	0	1 (2.6)	0
耳鳴	2 (0.5)	0	0	0
感音性難聴	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
耳管狭窄	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
生殖系および乳房障害	5 (1.1)	0	0	0
不規則月経	3 (0.7)	0	0	0
乳房痛	1 (0.2)	0	0	0
月経過多	1 (0.2)	0	0	0
膣の炎症	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (2.6)	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	0	0
頭部損傷	1 (0.2)	0	1 (2.6)	0
化学性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

データカットオフ A2201 : 2016年3月、A2303 : 2016年1月、A2301 : 2016年10月

2) 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・再発の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) における副作用の種類別発現状況一覧表

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
発現例数 (全体)	136 (97.1)	69 (49.3)	24 (100)	12 (50.0)
胃腸障害	135 (96.4)	21 (15.0)	24 (100)	1 (4.2)
下痢	110 (78.6)	9 (6.4)	20 (83.3)	0
悪心	111 (79.3)	8 (5.7)	21 (87.5)	1 (4.2)
嘔吐	85 (60.7)	6 (4.3)	19 (79.2)	1 (4.2)
腹痛	33 (23.6)	1 (0.7)	6 (25.0)	0
上腹部痛	14 (10.0)	1 (0.7)	4 (16.7)	0
便秘	14 (10.0)	0	4 (16.7)	0
消化不良	3 (2.1)	0	1 (4.2)	0
口内炎	7 (5.0)	0	2 (8.3)	0
腹部膨満	3 (2.1)	0	0	0
鼓腸	3 (2.1)	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
腹部不快感	4 (2.9)	0	2 (8.3)	0
口内乾燥	2 (1.4)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.7)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0
胃腸毒性	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
下腹部痛	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.7)	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0
糞塊	0	0	0	0
胃拡張	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
胃腸管閉塞	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0
食道痛	0	0	0	0
食道痙攣	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
食道炎	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0
膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
歯周病	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
逆流性胃炎	0	0	0	0
後腹膜線維症	1 (0.7)	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0
臨床検査	92 (65.7)	42 (30.0)	19 (79.2)	9 (37.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	61 (43.6)	26 (18.6)	9 (37.5)	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52 (37.1)	8 (5.7)	12 (50.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23 (16.4)	14 (10.0)	6 (25.0)	4 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (14.3)	4 (2.9)	7 (29.2)	1 (4.2)
体重減少	35 (25.0)	1 (0.7)	7 (29.2)	0
血中クレアチニン増加	20 (14.3)	0	3 (12.5)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
心電図 QT 延長	12 (8.6)	1 (0.7)	5 (20.8)	1 (4.2)
アミラーゼ増加	5 (3.6)	1 (0.7)	1 (4.2)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (2.9)	0	0	0
白血球数減少	4 (2.9)	0	3 (12.5)	0
好中球数減少	4 (2.9)	1 (0.7)	3 (12.5)	1 (4.2)
トランスアミナーゼ上昇	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
リパーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
血中クレアチン増加	2 (1.4)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.7)	0	0	0
肝酵素上昇	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (8.3)	0
リンパ球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
血中アルブミン減少	0	0	0	0
血中クレアチニン	1 (0.7)	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	2 (1.4)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0
アミラーゼ	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血中アルブミン増加	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.7)	0	0	0
心電図 QRS 群延長	0	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.7)	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0
白血球数	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	62 (44.3)	10 (7.1)	16 (66.7)	3 (12.5)
疲労	41 (29.3)	5 (3.6)	10 (41.7)	3 (12.5)
無力症	13 (9.3)	4 (2.9)	0	0
末梢性浮腫	8 (5.7)	0	4 (16.7)	0
発熱	9 (6.4)	1 (0.7)	3 (12.5)	0
倦怠感	3 (2.1)	0	1 (4.2)	0
非心臓性胸痛	4 (2.9)	0	4 (16.7)	0
疼痛	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0
冷感	1 (0.7)	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
全身健康状態低下	0	0	0	0
乾燥症	1 (0.7)	0	0	0
熱感	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.7)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
浮腫	0	0	0	0
分泌物分泌	0	0	0	0
漿膜炎	0	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0
代謝および栄養障害	59 (42.1)	9 (6.4)	18 (75.0)	4 (16.7)
食欲減退	50 (35.7)	4 (2.9)	16 (66.7)	1 (4.2)
低リン酸血症	5 (3.6)	3 (2.1)	1 (4.2)	1 (4.2)
高血糖	1 (0.7)	0	0	0
低カリウム血症	4 (2.9)	1 (0.7)	3 (12.5)	1 (4.2)
低アルブミン血症	4 (2.9)	1 (0.7)	3 (12.5)	1 (4.2)
高尿酸血症	4 (2.9)	0	4 (16.7)	0
高カリウム血症	1 (0.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (2.1)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.7)	0	0	0
低血糖	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.7)	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.7)	0	0	0
2型糖尿病	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	39 (27.9)	0	13 (54.2)	0
発疹	15 (10.7)	0	6 (25.0)	0
そう痒症	6 (4.3)	0	1 (4.2)	0
皮膚乾燥	7 (5.0)	0	2 (8.3)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (2.9)	0	2 (8.3)	0
脱毛症	4 (2.9)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (4.3)	0	5 (20.8)	0
紅斑	1 (0.7)	0	0	0
湿疹	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
ざ瘡	1 (0.7)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0
多汗症	1 (0.7)	0	0	0
皮膚疼痛	2 (1.4)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0
多形紅斑	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
斑	0	0	0	0
爪毒性	1 (0.7)	0	0	0
寝汗	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
丘疹性皮膚疹	0	0	0	0
そう痒性皮膚疹	1 (0.7)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0
神経系障害	33 (23.6)	2 (1.4)	10 (41.7)	0
味覚異常	8 (5.7)	0	4 (16.7)	0
頭痛	9 (6.4)	0	4 (16.7)	0
浮動性めまい	6 (4.3)	0	1 (4.2)	0
錯感覚	3 (2.1)	0	0	0
振戦	2 (1.4)	0	1 (4.2)	0
平衡障害	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.4)	0	1 (4.2)	0
感覚鈍麻	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
傾眠	0	0	0	0
味覚消失	1 (0.7)	0	0	0
アカシジア	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
意識変容状態	1 (0.7)	0	0	0
灼熱感	1 (0.7)	0	0	0
注意力障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
よだれ	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.7)	0	0	0
構語障害	1 (0.7)	0	0	0
てんかん	0	0	0	0
肝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
嗅覚減退	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0
筋痙直	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (10.0)	0	7 (29.2)	0
関節痛	5 (3.6)	0	3 (12.5)	0
筋痙縮	1 (0.7)	0	0	0
筋肉痛	2 (1.4)	0	0	0
背部痛	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
筋骨格痛	2 (1.4)	0	2 (8.3)	0
頸部痛	4 (2.9)	0	4 (16.7)	0
四肢痛	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	0
筋力低下	2 (1.4)	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0
関節炎	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
側腹部痛	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	15 (10.7)	2 (1.4)	6 (25.0)	1 (4.2)
貧血	10 (7.1)	0	5 (20.8)	0
好中球減少症	6 (4.3)	2 (1.4)	2 (8.3)	1 (4.2)
白血球減少症	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
感染症および寄生虫症	20 (14.3)	6 (4.3)	9 (37.5)	1 (4.2)
肺炎	5 (3.6)	4 (2.9)	1 (4.2)	0
肺感染	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (4.2)	0
口腔カンジダ症	3 (2.1)	0	1 (4.2)	0
胃腸炎	1 (0.7)	0	0	0
カンジダ感染	2 (1.4)	0	0	0
毛包炎	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
鼻咽頭炎	2 (1.4)	0	2 (8.3)	0
気管支炎	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
結膜炎	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
食道カンジダ症	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
アメーバ赤痢	0	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (4.2)	1 (4.2)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
歯肉炎	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0
感染	0	0	0	0
肝膿瘍	1 (0.7)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0
サルモネラ性敗血症	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
尿路感染	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (10.7)	4 (2.9)	6 (25.0)	1 (4.2)
呼吸困難	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (4.2)	0
咳嗽	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
口腔咽頭痛	3 (2.1)	0	2 (8.3)	0
胸膜炎	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (8.3)	1 (4.2)
胸水	0	0	0	0
肺臓炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
しゃっくり	2 (1.4)	0	1 (4.2)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0
肺障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
鼻閉	1 (0.7)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.7)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0
心臓障害	7 (5.0)	2 (1.4)	4 (16.7)	1 (4.2)
心膜炎	3 (2.1)	1 (0.7)	2 (8.3)	1 (4.2)
徐脈	1 (0.7)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
心房粗動	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
心筋虚血	0	0	0	0
動悸	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
洞性頻脈	0	0	0	0
肝胆道系障害	6 (4.3)	4 (2.9)	4 (16.7)	3 (12.5)
肝機能異常	4 (2.9)	3 (2.1)	4 (16.7)	3 (12.5)
肝毒性	2 (1.4)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0
急性肝炎	0	0	0	0
眼障害	5 (3.6)	0	2 (8.3)	0
眼乾燥	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
光視症	1 (0.7)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0
一過性黒内障	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.7)	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0
複視	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0
眼運動障害	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
眼そう痒症	0	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0
視力低下	1 (0.7)	0	0	0
視力障害	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (2.9)	0	1 (4.2)	0
腎不全	1 (0.7)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.7)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
急性腎障害	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0
尿路痛	1 (0.7)	0	0	0
血管障害	4 (2.9)	0	2 (8.3)	0
ほてり	2 (1.4)	0	1 (4.2)	0
起立性低血圧	0	0	0	0
高血圧	1 (0.7)	0	0	0
低血圧	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0
充血	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
静脈瘤	0	0	0	0
精神障害	7 (5.0)	0	3 (12.5)	0
不眠症	3 (2.1)	0	1 (4.2)	0
不安	3 (2.1)	0	2 (8.3)	0
錯乱状態	1 (0.7)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (2.1)	0	2 (8.3)	0
回転性めまい	2 (1.4)	0	1 (4.2)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=140		N=24	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
耳鳴	0	0	0	0
感音性難聴	1 (0.7)	0	1 (4.2)	0
耳管狭窄	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0
膣の炎症	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0
化学性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

データカットオフ：2016年3月

3) 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・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2303 試験）における副作用の種類別発現状況一覧表

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
発現例数 (全体)	110 (95.7)	60 (52.2)	10 (90.9)	4 (36.4)
胃腸障害	101 (87.8)	10 (8.7)	10 (90.9)	0
下痢	73 (63.5)	2 (1.7)	8 (72.7)	0
悪心	70 (60.9)	8 (7.0)	7 (63.6)	0
嘔吐	55 (47.8)	7 (6.1)	7 (63.6)	0
腹痛	15 (13.0)	0	1 (9.1)	0
上腹部痛	10 (8.7)	0	2 (18.2)	0
便秘	8 (7.0)	0	1 (9.1)	0
消化不良	4 (3.5)	0	0	0
口内炎	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
腹部膨満	1 (0.9)	0	0	0
鼓腸	1 (0.9)	0	0	0
胃炎	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
腹部不快感	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
口内乾燥	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.9)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.9)	0	0	0
消化器痛	1 (0.9)	0	0	0
胃腸毒性	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0
おくび	1 (0.9)	0	0	0
糞塊	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
胃拡張	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0
胃腸管閉塞	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
吐血	0	0	0	0
腸管穿孔	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0
食道痛	0	0	0	0
食道痙攣	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0
口腔障害	1 (0.9)	0	0	0
腭炎	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0
逆流性胃炎	0	0	0	0
後腹膜線維症	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0
臨床検査	77 (67.0)	42 (36.5)	10 (90.9)	3 (27.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48 (41.7)	24 (20.9)	5 (45.5)	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (35.7)	15 (13.0)	4 (36.4)	1 (9.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (15.7)	17 (14.8)	4 (36.4)	3 (27.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	21 (18.3)	5 (4.3)	6 (54.5)	0
体重減少	21 (18.3)	1 (0.9)	2 (18.2)	0
血中クレアチニン増加	20 (17.4)	0	4 (36.4)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
心電図 QT 延長	13 (11.3)	1 (0.9)	3 (27.3)	0
アミラーゼ増加	4 (3.5)	2 (1.7)	1 (9.1)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (18.2)	0
白血球数減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
好中球数減少	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
リパーゼ増加	0	0	0	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
リンパ球数減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
血中アルブミン減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
血中クレアチニン	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (0.9)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.9)	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	0	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
血小板数増加	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
赤血球数減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
体重増加	1 (0.9)	0	0	0
アミラーゼ	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0
血中アルブミン増加	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
血中カリウム増加	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	0
心電図 QRS 群延長	1 (0.9)	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0
白血球数	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (40.0)	9 (7.8)	7 (63.6)	1 (9.1)
疲労	20 (17.4)	3 (2.6)	1 (9.1)	0
無力症	15 (13.0)	4 (3.5)	0	0
末梢性浮腫	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
発熱	3 (2.6)	0	0	0
倦怠感	5 (4.3)	1 (0.9)	4 (36.4)	1 (9.1)
非心臓性胸痛	2 (1.7)	0	0	0
疼痛	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.9)	0	0	0
冷感	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
全身健康状態低下	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0
乾燥症	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0
浮腫	1 (0.9)	0	0	0
分泌物分泌	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
漿膜炎	0	0	0	0
体温調節障害	0	0	0	0
代謝および栄養障害	45 (39.1)	3 (2.6)	6 (54.5)	0
食欲減退	38 (33.0)	1 (0.9)	5 (45.5)	0
低リン酸血症	2 (1.7)	0	0	0
高血糖	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
低アルブミン血症	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
高尿酸血症	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
低ナトリウム血症	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
脱水	2 (1.7)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0
低クロール血症	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0
2型糖尿病	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	27 (23.5)	0	4 (36.4)	0
発疹	10 (8.7)	0	3 (27.3)	0
そう痒症	9 (7.8)	0	1 (9.1)	0
皮膚乾燥	5 (4.3)	0	1 (9.1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.9)	0	0	0
脱毛症	3 (2.6)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0
紅斑	1 (0.9)	0	0	0
湿疹	1 (0.9)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.9)	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
多形紅斑	0	0	0	0
斑	0	0	0	0
爪毒性	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
丘疹性皮膚疹	0	0	0	0
そう痒性皮膚疹	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0
神経系障害	8 (7.0)	1 (0.9)	1 (9.1)	0
味覚異常	1 (0.9)	0	0	0
頭痛	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
浮動性めまい	1 (0.9)	0	0	0
錯感覚	1 (0.9)	0	0	0
振戦	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0
傾眠	1 (0.9)	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0
アカシジア	0	0	0	0
意識変容状態	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0
てんかん	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
肝性脳症	0	0	0	0
嗅覚減退	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.9)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (8.7)	0	1 (9.1)	0
関節痛	1 (0.9)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.9)	0	0	0
筋肉痛	2 (1.7)	0	0	0
背部痛	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
筋骨格痛	2 (1.7)	0	0	0
頸部痛	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0
骨痛	1 (0.9)	0	0	0
筋力低下	1 (0.9)	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
関節炎	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (6.1)	0	3 (27.3)	0
貧血	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
好中球減少症	3 (2.6)	0	1 (9.1)	0
白血球減少症	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
リンパ球減少症	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
血小板減少症	0	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
感染症および寄生虫症	10 (8.7)	2 (1.7)	4 (36.4)	1 (9.1)
肺炎	3 (2.6)	2 (1.7)	2 (18.2)	1 (9.1)
肺感染	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.7)	0	1 (9.1)	0
胃腸炎	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.9)	0	0	0
毛包炎	1 (0.9)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
気管支炎	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
結膜炎	1 (0.9)	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.9)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.9)	0	0	0
アメーバ赤痢	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0
感染	0	0	0	0
肝膿瘍	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0
サルモネラ性敗血症	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
足部白癬	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
上気道感染	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.3)	2 (1.7)	2 (18.2)	0
呼吸困難	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
咳嗽	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0
胸水	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0
肺臓炎	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
肺障害	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
心臓障害	6 (5.2)	1 (0.9)	2 (18.2)	0
心膜炎	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (9.1)	0
徐脈	1 (0.9)	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
右脚ブロック	1 (0.9)	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
心筋虚血	1 (0.9)	0	0	0
動悸	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0
肝胆道系障害	7 (6.1)	0	3 (27.3)	0
肝機能異常	4 (3.5)	0	3 (27.3)	0
肝毒性	2 (1.7)	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.9)	0	0	0
肝損傷	1 (0.9)	0	0	0
急性肝炎	0	0	0	0
眼障害	4 (3.5)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0
羞明	1 (0.9)	0	0	0
霧視	0	0	0	0
一過性黒内障	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.9)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0
角膜びらん	1 (0.9)	0	0	0
複視	1 (0.9)	0	0	0
眼脂	1 (0.9)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.9)	0	0	0
視力低下	0	0	0	0
視力障害	1 (0.9)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (9.1)	0
腎不全	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
蛋白尿	0	0	0	0
腎機能障害	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
急性腎障害	1 (0.9)	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0
尿路痛	0	0	0	0
血管障害	4 (3.5)	0	1 (9.1)	0
ほてり	0	0	0	0
起立性低血圧	2 (1.7)	0	0	0
高血圧	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0
潮紅	1 (0.9)	0	0	0
充血	0	0	0	0
静脈瘤	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
精神障害	1 (0.9)	0	0	0
不眠症	1 (0.9)	0	0	0
不安	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.9)	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=115		N=11	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
耳鳴	1 (0.9)	0	0	0
感音性難聴	0	0	0	0
耳管狭窄	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.9)	0	0	0
月経過多	0	0	0	0
膣の炎症	0	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
節足動物咬傷	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.9)	0	1 (9.1)	0
化学性肺炎	0	0	0	0

データカットオフ：2016年1月

4) 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を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2301 試験) における副作用の種類別発現状況一覧表

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
発現例数 (全体)	184 (97.4)	125 (66.1)	4 (100)	3 (75.0)
胃腸障害	177 (93.7)	23 (12.2)	4 (100)	0
下痢	152 (80.4)	7 (3.7)	4 (100)	0
悪心	122 (64.6)	5 (2.6)	3 (75.0)	0
嘔吐	110 (58.2)	9 (4.8)	3 (75.0)	0
腹痛	39 (20.6)	4 (2.1)	0	0
上腹部痛	33 (17.5)	2 (1.1)	1 (25.0)	0
便秘	18 (9.5)	0	0	0
消化不良	9 (4.8)	0	0	0
口内炎	7 (3.7)	1 (0.5)	0	0
腹部膨満	9 (4.8)	1 (0.5)	1 (25.0)	0
鼓腸	5 (2.6)	0	0	0
胃炎	6 (3.2)	1 (0.5)	0	0
腹部不快感	2 (1.1)	0	0	0
口内乾燥	4 (2.1)	0	0	0
嚥下障害	2 (1.1)	0	1 (25.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.5)	0	0	0
消化器痛	2 (1.1)	0	0	0
胃腸毒性	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.5)	0	0	0
おくび	0	0	0	0
糞塊	0	0	0	0
胃拡張	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0
胃腸管閉塞	0	0	0	0
吐血	1 (0.5)	0	0	0
腸管穿孔	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0	0	0
食道痛	1 (0.5)	0	0	0
食道痙攣	0	0	0	0
食道炎	1 (0.5)	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.5)	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0
腭炎	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0
逆流性胃炎	1 (0.5)	0	0	0
後腹膜線維症	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.5)	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	140 (74.1)	102 (54.0)	4 (100)	3 (75.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	112 (59.3)	57 (30.2)	3 (75.0)	1 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	96 (50.8)	31 (16.4)	3 (75.0)	1 (25.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	66 (34.9)	50 (26.5)	1 (25.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	47 (24.9)	12 (6.3)	2 (50.0)	0
体重減少	29 (15.3)	4 (2.1)	0	0
血中クレアチニン増加	42 (22.2)	3 (1.6)	1 (25.0)	0
心電図 QT 延長	19 (10.1)	3 (1.6)	2 (50.0)	1 (25.0)

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
アミラーゼ増加	15 (7.9)	6 (3.2)	1 (25.0)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	11 (5.8)	4 (2.1)	0	0
白血球数減少	6 (3.2)	0	1 (25.0)	0
好中球数減少	5 (2.6)	2 (1.1)	3 (75.0)	1 (25.0)
トランスアミナーゼ上昇	4 (2.1)	2 (1.1)	0	0
血中ビリルビン増加	7 (3.7)	0	1 (25.0)	0
ヘモグロビン減少	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0
リパーゼ増加	6 (3.2)	6 (3.2)	1 (25.0)	1 (25.0)
血中クレアチン増加	4 (2.1)	0	0	0
血中尿素増加	4 (2.1)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
リンパ球数減少	2 (1.1)	0	0	0
血中アルブミン減少	2 (1.1)	0	0	0
血中クレアチニン	2 (1.1)	0	0	0
血中尿酸増加	2 (1.1)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	2 (1.1)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血小板数減少	2 (1.1)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	2 (1.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.5)	0	0	0
血中カルシウム減少	2 (1.1)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0	0	0
血中リン増加	2 (1.1)	0	0	0
好中球数増加	1 (0.5)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.5)	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0	0	0
体重増加	1 (0.5)	0	0	0
アミラーゼ	1 (0.5)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0
血中アルブミン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.5)	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血中テストステロン減少	0	0	0	0
心電図 QRS 群延長	0	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.5)	0	0	0
白血球数	1 (0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (39.2)	11 (5.8)	2 (50.0)	0
疲労	42 (22.2)	5 (2.6)	1 (25.0)	0
無力症	22 (11.6)	5 (2.6)	0	0
末梢性浮腫	4 (2.1)	0	0	0
発熱	2 (1.1)	0	0	0
倦怠感	4 (2.1)	0	1 (25.0)	0
非心臓性胸痛	4 (2.1)	0	0	0
疼痛	1 (0.5)	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.5)	0	0	0
冷感	1 (0.5)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
乾燥症	1 (0.5)	0	0	0
熱感	1 (0.5)	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
分泌物分泌	0	0	0	0
漿膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
体温調節障害	1 (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	66 (34.9)	12 (6.3)	3 (75.0)	1 (25.0)
食欲減退	49 (25.9)	1 (0.5)	3 (75.0)	0
低リン酸血症	6 (3.2)	3 (1.6)	1 (25.0)	1 (25.0)
高血糖	9 (4.8)	5 (2.6)	0	0
低カリウム血症	3 (1.6)	0	0	0
低アルブミン血症	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
高尿酸血症	2 (1.1)	0	0	0
高カリウム血症	3 (1.6)	0	0	0
低ナトリウム血症	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
脱水	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0
高リン酸塩血症	2 (1.1)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.5)	0	0	0
低血糖	2 (1.1)	0	0	0
低蛋白血症	2 (1.1)	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0
低クロール血症	1 (0.5)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	50 (26.5)	5 (2.6)	3 (75.0)	0
発疹	21 (11.1)	1 (0.5)	2 (50.0)	0
そう痒症	9 (4.8)	1 (0.5)	0	0
皮膚乾燥	5 (2.6)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (3.7)	1 (0.5)	1 (25.0)	0
脱毛症	4 (2.1)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
紅斑	2 (1.1)	0	0	0
湿疹	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
爪の障害	3 (1.6)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.5)	0	0	0
ざ瘡	1 (0.5)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (1.1)	0	0	0
皮膚剥脱	2 (1.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0
斑	1 (0.5)	0	0	0
爪毒性	0	0	0	0
寝汗	1 (0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
そう痒性皮膚疹	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.5)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.5)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.5)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.5)	0	0	0
神経系障害	35 (18.5)	3 (1.6)	1 (25.0)	0
味覚異常	15 (7.9)	0	1 (25.0)	0
頭痛	7 (3.7)	1 (0.5)	0	0
浮動性めまい	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0
錯感覚	5 (2.6)	0	0	0
振戦	3 (1.6)	0	0	0
平衡障害	3 (1.6)	0	0	0
嗜眠	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	0	0
傾眠	1 (0.5)	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0
アカシジア	0	0	0	0
意識変容状態	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0
よだれ	1 (0.5)	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0
肝性脳症	0	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.5)	0	0	0
片頭痛	1 (0.5)	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (13.2)	1 (0.5)	1 (25.0)	0
関節痛	4 (2.1)	0	1 (25.0)	0
筋痙縮	5 (2.6)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.6)	0	0	0
背部痛	3 (1.6)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.5)	0	0	0
頸部痛	1 (0.5)	0	0	0
四肢痛	5 (2.6)	0	0	0
骨痛	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
筋力低下	0	0	0	0
高クレアチン血症	2 (1.1)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0
側腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
脊椎痛	1 (0.5)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	23 (12.2)	3 (1.6)	2 (50.0)	0
貧血	13 (6.9)	1 (0.5)	1 (25.0)	0
好中球減少症	6 (3.2)	1 (0.5)	1 (25.0)	0
白血球減少症	3 (1.6)	0	0	0
リンパ球減少症	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
血小板減少症	2 (1.1)	0	0	0
顆粒球減少症	1 (0.5)	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	13 (6.9)	2 (1.1)	2 (50.0)	0

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
肺炎	0	0	0	0
肺感染	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0
胃腸炎	3 (1.6)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.5)	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0
アメーバ赤痢	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
真菌感染	1 (0.5)	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (25.0)	0
感染	1 (0.5)	0	1 (25.0)	0
肝膿瘍	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.5)	0	0	0
サルモネラ性敗血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.5)	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	14 (7.4)	4 (2.1)	1 (25.0)	1 (25.0)
呼吸困難	4 (2.1)	2 (1.1)	0	0
咳嗽	3 (1.6)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.1)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (25.0)	1 (25.0)
胸水	1 (0.5)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (1.1)	0	0	0
喀血	1 (0.5)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0
肺障害	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0
心臓障害	11 (5.8)	3 (1.6)	1 (25.0)	1 (25.0)
心膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (25.0)	1 (25.0)
徐脈	2 (1.1)	0	0	0
心嚢液貯留	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
洞性徐脈	2 (1.1)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0
心房粗動	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.5)	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
動悸	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	10 (5.3)	5 (2.6)	1 (25.0)	1 (25.0)
肝機能異常	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (25.0)	1 (25.0)
肝毒性	2 (1.1)	0	0	0
肝細胞損傷	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0	0
肝損傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
急性肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
眼障害	10 (5.3)	0	0	0
眼乾燥	2 (1.1)	0	0	0
光視症	2 (1.1)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.1)	0	0	0
羞明	1 (0.5)	0	0	0
霧視	2 (1.1)	0	0	0
一過性黒内障	1 (0.5)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0
複視	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.5)	0	0	0
眼運動障害	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.5)	0	0	0
角膜炎	1 (0.5)	0	0	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0
腎および尿路障害	8 (4.2)	2 (1.1)	0	0
腎不全	3 (1.6)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
蛋白尿	1 (0.5)	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	0
排尿困難	1 (0.5)	0	0	0
血尿	1 (0.5)	0	0	0
水腎症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
尿路痛	0	0	0	0
血管障害	6 (3.2)	0	0	0
ほてり	1 (0.5)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.5)	0	0	0
高血圧	1 (0.5)	0	0	0
低血圧	2 (1.1)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0
充血	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0
精神障害	1 (0.5)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0
不安	0	0	0	0
錯乱状態	1 (0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.6)	0	1 (25.0)	0
回転性めまい	1 (0.5)	0	0	0
耳鳴	1 (0.5)	0	0	0

対象例数	全体		日本人	
	N=189		N=4	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
感音性難聴	0	0	0	0
耳管狭窄	1 (0.5)	0	1 (25.0)	0
生殖系および乳房障害	4 (2.1)	0	0	0
不規則月経	3 (1.6)	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0
月経過多	1 (0.5)	0	0	0
膣の炎症	1 (0.5)	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.5)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.5)	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0
化学性肺炎	0	0	0	0

データカットオフ：2016年10月

5) 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海外第 I 相臨床試験 (A2112 試験) における副作用の種類別発現状況一覧表

対象例数	450mg 食後投与		750mg 空腹時投与	
	N=89		N=90	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
発現例数 (全体)	74 (83.1)	32 (36.0)	82 (91.1)	34 (37.8)
血液およびリンパ系障害	5 (5.6)	0	3 (3.3)	2 (2.2)
貧血	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
好中球減少症	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血小板減少症	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
心臓障害	5 (5.6)	1 (1.1)	3 (3.3)	0
徐脈	2 (2.2)	0	0	0
洞性徐脈	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
心房粗動	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
頻脈	0	0	1 (1.1)	0
動悸	1 (1.1)	0	0	0
心膜炎	0	0	1 (1.1)	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	0	0
耳鳴	1 (1.1)	0	0	0
眼障害	2 (2.2)	0	3 (3.3)	0
霧視	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.1)	0
眼瞼紅斑	1 (1.1)	0	0	0
視力障害	0	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	61 (68.5)	1 (1.1)	76 (84.4)	9 (10.0)
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)
腹痛	14 (15.7)	0	20 (22.2)	0
上腹部痛	11 (12.4)	0	12 (13.3)	0
消化不良	5 (5.6)	0	8 (8.9)	0
便秘	4 (4.5)	0	6 (6.7)	0
口内炎	2 (2.2)	0	2 (2.2)	0
腹部膨満	1 (1.1)	0	3 (3.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.2)	0
腹部不快感	0	0	3 (3.3)	0
口内乾燥	0	0	2 (2.2)	0
鼓腸	0	0	2 (2.2)	0
胃炎	1 (1.1)	0	0	0
胃腸粘膜充血	1 (1.1)	0	0	0
消化器痛	0	0	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (16.9)	1 (1.1)	23 (25.6)	5 (5.6)
疲労	12 (13.5)	1 (1.1)	18 (20.0)	4 (4.4)
無力症	2 (2.2)	0	3 (3.3)	0
びくびく感	1 (1.1)	0	0	0
発熱	0	0	1 (1.1)	0
顔面浮腫	1 (1.1)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.1)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (1.1)	0
疼痛	1 (1.1)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
肝障害	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
肝機能異常	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	2 (2.2)	0	3 (3.3)	1 (1.1)
口腔カンジダ症	2 (2.2)	0	0	0

対象例数	450mg 食後投与		750mg 空腹時投与	
	N=89		N=90	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
胃腸炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
口腔真菌感染	0	0	1 (1.1)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.2)	0	0	0
関節損傷	1 (1.1)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (1.1)	0	0	0
臨床検査	47 (52.8)	28 (31.5)	47 (52.2)	22 (24.4)
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)
血中クレアチニン増加	14 (15.7)	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
体重減少	4 (4.5)	0	8 (8.9)	1 (1.1)
リパーゼ増加	6 (6.7)	3 (3.4)	5 (5.6)	3 (3.3)
アミラーゼ増加	5 (5.6)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
肝酵素上昇	3 (3.4)	2 (2.2)	4 (4.4)	2 (2.2)
心電図 QT 延長	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
血中リン減少	3 (3.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0	2 (2.2)	0
好中球数減少	0	0	1 (1.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	0	1 (1.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	1 (1.1)	0
血中アルカリホスファターゼ	1 (1.1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血中カリウム増加	0	0	1 (1.1)	0
血中尿素増加	0	0	1 (1.1)	0
体温上昇	1 (1.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
リパーゼ	0	0	1 (1.1)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	17 (19.1)	5 (5.6)	22 (24.4)	3 (3.3)
食欲減退	11 (12.4)	0	15 (16.7)	2 (2.2)
高血糖	7 (7.9)	3 (3.4)	1 (1.1)	0
低カリウム血症	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (2.2)	0
低リン酸血症	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
脱水	0	0	2 (2.2)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (2.2)	0
低ナトリウム血症	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
高カリウム血症	0	0	1 (1.1)	0
高尿酸血症	0	0	1 (1.1)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (7.9)	0	4 (4.4)	0
筋痙縮	3 (3.4)	0	0	0
関節痛	2 (2.2)	0	2 (2.2)	0
筋肉痛	0	0	1 (1.1)	0
関節炎	0	0	1 (1.1)	0
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	0	0	0
腱痛	1 (1.1)	0	0	0
神経系障害	9 (10.1)	0	16 (17.8)	0
味覚障害	2 (2.2)	0	5 (5.6)	0
浮動性めまい	2 (2.2)	0	2 (2.2)	0

対象例数 Grade	450mg 食後投与		750mg 空腹時投与	
	N=89		N=90	
	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
錯感覚	3 (3.4)	0	3 (3.3)	0
頭痛	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
異常感覚	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.1)	0
味覚消失	0	0	1 (1.1)	0
アカシジア	1 (1.1)	0	0	0
灼熱感	1 (1.1)	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (1.1)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.1)	0
多発ニューロパチー	1 (1.1)	0	0	0
Not yet coded	0	0	1 (1.1)	0
Not yet coded	0	0	1 (1.1)	0
精神障害	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
錯乱状態	0	0	1 (1.1)	0
不眠症	1 (1.1)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.2)	0	5 (5.6)	0
腎不全	2 (2.2)	0	4 (4.4)	0
腎機能障害	0	0	1 (1.1)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	0	0	0
頻発月経	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0	4 (4.4)	0
呼吸困難	1 (1.1)	0	2 (2.2)	0
咳嗽	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
胸膜痛	0	0	1 (1.1)	0
喘鳴	0	0	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	17 (19.1)	0	22 (24.4)	0
発疹	7 (7.9)	0	10 (11.1)	0
そう痒症	4 (4.5)	0	1 (1.1)	0
光線過敏性反応	2 (2.2)	0	3 (3.3)	0
斑状丘疹状皮膚疹	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (2.2)	0
脱毛症	1 (1.1)	0	2 (2.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (2.2)	0
紅斑	2 (2.2)	0	0	0
多汗症	1 (1.1)	0	0	0
紅斑性皮膚疹	1 (1.1)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0
血管浮腫	0	0	1 (1.1)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (1.1)	0
寝汗	1 (1.1)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.1)	0	0	0
紫斑	0	0	1 (1.1)	0
毛孔性皮膚疹	1 (1.1)	0	0	0
斑状皮膚疹	0	0	1 (1.1)	0
そう痒性皮膚疹	0	0	1 (1.1)	0
皮膚病変	1 (1.1)	0	0	0
血管障害	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0
高血圧	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0
潮紅	1 (1.1)	0	0	0

データカットオフ：2017年7月

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

ZYK00007ZG0001 (HD_GM)