

薬 第 38 - 3 号

平成 28 年 4 月 5 日

一般社団法人埼玉県病院薬剤師会

会長 北澤 貴樹 様

埼玉県保健医療部長 三田 一夫 (公印省略)

オシメルチニブメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項等について

保健医療行政の推進につきましては、日頃格別の御協力を賜り、厚くお礼申し上げます。

今般、厚生労働省から下記のとおり通知がありましたのでお知らせします。

つきましては、貴会会員に周知くださるようお願いいたします。

なお、当該通知（写し）を薬務課のホームページに掲載しておりますので、御参照ください。

(薬務課ホームページ)

<http://www.pref.saitama.lg.jp/a0707/yakkyokutoukankeitsuuti.html>

記

- 1 オシメルチニブメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について
(平成28年3月28日付け薬生審査発0328第9号)
- 2 セリチニブ製剤の使用に当たっての留意事項について
(平成28年3月28日付け薬生審査発0328第5号)
- 3 ビガバトリン製剤の使用に当たっての留意事項について
(平成28年3月28日付け薬生審査発0328第1号、薬生安発0328第2号)

担 当 薬 務 課 販 売 指 導 担 当

電 話 048-830-3622

FAX 048-830-4806

薬生審査発 0328 第 9 号
平成 28 年 3 月 28 日

各

都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

 衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

オシメルチニブメシル酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について

オシメルチニブメシル酸塩製剤（販売名：タグリッソ錠 40mg 及び同錠 80mg。以下、「本剤」という。）については、本日、「EGFR・チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、致死的な間質性肺疾患や QT 間隔延長等、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記



1. 本剤の適正使用について

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

【承認条件】

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

必要な措置を講じること。

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

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

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、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本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。（「慎重投与」の項参照）

【効能・効果】

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

（効能・効果に関連する使用上の注意）

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M 変異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て測定すること。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 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。

【用法・用量】

通常、成人にはオシメルチニブとして 80mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mg を 1 日 1 回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患 /肺臓炎	—	本剤の投与を中止する。
QT 間隔延長	500msec を超える QTc 値が認められる	481msec 未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec 未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3 週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/ 兆候を伴う QT 間隔 延長	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	Grade3 以上	Grade2 以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2 以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3 週間以内に Grade2 以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0 に基づく。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記の警告 1 の説明と同意に関する事項や注意事項等の説明を行った上で、治療に対する同意を得た患者に、注意事項、緊急連絡先等が記載された文書（以下「タグリッソ注意喚起カード」という。）を交付すること。

- (2) 本剤については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、承認取得者である製造販売業者に対し、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

3. 薬局における処方箋等確認の徹底等

- (1) 本剤は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 49 条第 1 項に基づく処方箋医薬品に指定されているものであり、本剤の調剤にあたっては、処方箋の確認を徹底すること。
- (2) 薬局における本剤の調剤にあたっては、「タグリッソ注意喚起カード」を患者が所持していることを確認すること。
- (3) 「タグリッソ注意喚起カード」を持参しなかった患者については、緊急連絡先を確認するよう指導し、原則として患者が緊急連絡先を把握した後、薬剤を交付すること。また、本剤を処方した医療機関名及び医師名を、製造販売業者に連絡すること。

2016年3月作成(第1版)

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

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSO[®]

日本標準商品分類番号

874291

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2015年11月	

貯 法:室温保存
 有効期間:製造後1.5年(外箱に表示の期限内に使用すること)

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、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本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
3. 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。〔慎重投与〕の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)







1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
成分・含量 (1錠中)	オシメルチニブ40mg (オシメルチニブメシル酸塩として 47.7mg)	オシメルチニブ80mg (オシメルチニブメシル酸塩として 95.4mg)
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

2. 性状

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
剤形	明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約9mm	約14.5mm x 約7.3mm
厚さ	約4.0mm	約5.3mm
重量	約0.26g	約0.52g
識別コード	AZ40	AZ80

【効能・効果】

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M変異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て測定すること。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 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。

【用法・用量】

通常、成人にはオシメルチニブとして80mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺炎	—	本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	500msecを超えるQTc値が認められる	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に基づく。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。]〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
 - (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇するおそれがある。]
 - (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者[QT間隔延長が起こるおそれがある。]〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
2. 重要な基本的注意
 - (1) 間質性肺疾患があらわれることがあり、特に本剤投与開始12週間以内の発現が多いことが報告されている。初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO₂)、基

脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺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。また、患者に対して、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指導すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕及び〔重大な副作用〕の項参照

- (2) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、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補正を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕及び〔重大な副作用〕の項参照
- (3) 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔重大な副作用〕の項参照
- (4) ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び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。〔重大な副作用〕の項参照

3. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein (BCRP)を阻害することが示されている。併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウトマリノウ(St. John's Wort)等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。〔薬物動態〕の項参照	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等	左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。〔薬物動態〕の項参照	本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカイナミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等	QT間隔延長を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

EGFR T790M変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分及び国際共同第II相試験(AURA2試験)の併合成績において、安全性評価対象症例411例(日本人80例を含む)中355例(86.4%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・皮疹等155例(37.7%)、下痢150例(36.5%)、皮膚乾燥・湿疹等117例(28.5%)、爪の障害(爪囲炎を含む)96例(23.4%)等であった。また、日本人集団では80例中75例(93.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・皮疹等45例(56.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)31例(38.8%)、下痢29例(36.3%)、皮膚乾燥・湿疹等24例(30.0%)、間質性肺疾患5例(6.3%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、EGFR T790M変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分及び国際共同第II相試験(AURA2試験)の併合成績に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

- 間質性肺疾患(2.7%)：間質性肺疾患(間質性肺炎、肺線炎等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- QT間隔延長(2.9%)：QT間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 血小板減少(12.7%)、好中球減少(8.0%)、白血球減少(9.2%)、貧血(5.1%)：血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害(7.8%)：ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の

休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満
皮膚	発疹・皮疹等、皮膚乾燥・湿疹等、爪の障害(爪囲炎を含む)、そう痒症	脱毛、手足・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱	皮膚潰瘍、毛髪障害、毛質異常、多毛症、爪毒性、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮膚反応、皮膚腫脹、痒疹、黄色板腫、皮膚欠乏性湿疹、過角化、斑、顔面疱疹、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、裂傷、皮膚擦傷、メラノサイト性母斑
消化器	下痢、口内炎	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、胃食道逆流性疾患	口唇炎、口唇びらん、舌痛、口腔知覚不全、腹部膨満、上部消化管炎、消化不良、腹部不快感、心窩部不快感、食道痛、胃腸炎、呼吸器、便秘、肛門周囲腫、痔出血、放屁
血液		リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、汎血球減少症、脾臓梗塞
神経		味覚異常、頭痛、めまい、末梢性ニューロパシー	末梢性感覚ニューロパシー、感覚鈍麻、遠視、脳梗塞、回転性めまい、体位性めまい、記憶障害、異常感覚、錯乱、知覚過敏
眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼炎、角膜炎、黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、白内障、涙液増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、夜盲、眼そう痒症、眼精疲労、眼の異物感
呼吸		呼吸困難、鼻乾燥	気管支炎、肺炎、細菌性肺炎、肺血栓症、インフルエンザ、鼻出血、鼻漏、鼻の炎症、鼻咽喉炎、咽喉炎、鼻粘膜障害、咽喉出血、咽喉潰瘍、咽喉乾燥、咽喉痛、気管炎、気管炎、胸膜炎、咳嗽、慢性咳嗽、労作性呼吸困難、しゃべり、発声障害
循環器			駆出率減少、動悸、非心臓性胸痛、房室ブロック
腎臓			クレアチニン増加、頻尿、尿路感染、膀胱炎、尿閉、血尿、腎結石症、腎機能障害
全身		疲労、無力感、発熱、ほてり	末梢性浮腫、悪寒、四肢麻痺、倦怠感、顔面浮腫
筋骨格系		筋痙攣、関節痛	筋肉痛、四肢痛、背骨痛、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格硬直、先天性肉爪趾、骨盤痛
感染症			耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害			脱水、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、高コレステロール血症
精神障害			うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
血管障害			深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧
泌尿器・生殖器			外陰炎
その他		体重減少、ALP増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相

当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膈の上皮非薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。]

- (2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器的変化(精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等)が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。]
- (3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験(ラット)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

臨床試験において、80mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

10. その他の注意

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管(舌を含む)及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

- (1) 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は中央値で約6時間(範囲:2~24時間)であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間(標準偏差:6.5時間)であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度(C_{max})及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC₍₀₋₇₂₎)は20~240mg²⁾の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである。

注) 本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

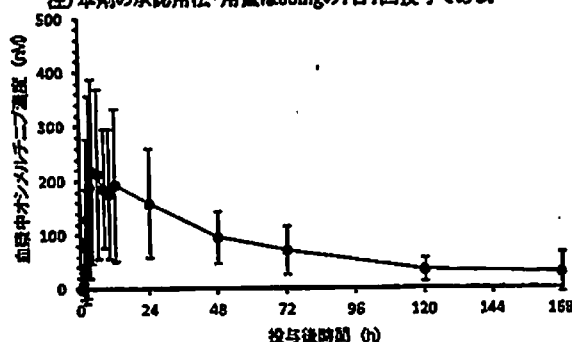


図 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差, n=11)

表 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ(算術平均±標準偏差, n=11)

C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^a	AUC ₍₀₋₇₂₎ (h·ng/mL) ^b	$t_{1/2}$ (h) ^b
247.2±173.6	6(2.07~23.83)	12170±7340	48.6±6.5

C_{max} 最高血漿中濃度

t_{max} 最高血漿中濃度到達時間

AUC 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

$t_{1/2}$ 終末相における消失半減期

a 中央値(範囲)

b n=9

- (2) 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときの血漿中濃度

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者(32例)に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は中央値で約6時間(範囲:2~11時間)であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物(AZ5104及びAZ7550)の薬物動態パラメータは以下の通りである。

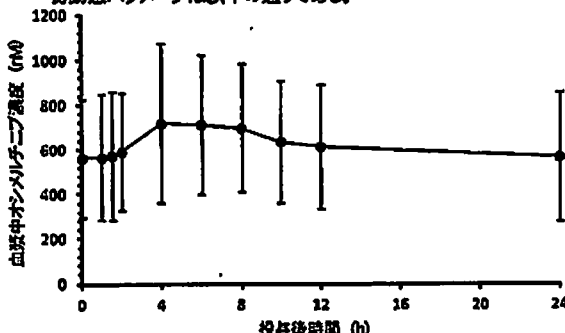


図 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差, n=32)

表 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ(算術平均±標準偏差, n=32)

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^a	AUC ₍₀₋₇₂₎ (h·ng/mL)
オシメルチニブ	782.4±333	6(2~11.05)	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04(0~23.93)	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8(0~11.95)	1260±378.5

C_{max} 定常状態における最高血漿中濃度

t_{max} 定常状態における最高血漿中濃度到達時間

AUC₍₀₋₇₂₎ 定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積

a 中央値(範囲)

- (3) 食事の影響(外国人における成績)³⁾

進行非小細胞肺癌患者(34例)に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及び C_{max} に食事による影響は認められなかった。

2. 分布

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された⁴⁾。オシメルチニブは血漿中タンパク質と共有結合することにより、血漿中で不安定であるため、血漿蛋白結合率は算出できなかった。

3. 代謝

*In vitro*試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された⁵⁾。

血漿中に2種の活性代謝物(AZ5104及びAZ7550:ともにN-脱メチル体、ただし、代謝部位が異なる)が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった⁶⁾。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ(1.9%)、AZ5104(6.6%)及びAZ7550(2.7%)が含まれていた⁷⁾。

4. 排泄 (外国人における成績)⁴⁾

健康被験者に¹⁴Cで標識した本剤20mg¹³⁾を単回経口投与したとき、84日間までに放射能 (投与量の67.8%)は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった。

注) 本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

5. 薬物相互作用

(1) オメプラゾールとの相互作用 (外国人における成績)⁴⁾

健康被験者 (57例) にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に臨床問題となる影響は認められなかった。

(2) CYP1A2及びCYP3A4の誘導並びにP-糖蛋白質 (P-gp) 及びBCRPの関与 (in vitro試験成績)

In vitro試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された⁴⁾。

(3) CYP3A阻害剤との相互作用 (外国人における成績)⁴⁾

進行非小細胞肺癌患者 (36例) に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるトラコナゾール (200mgを1日2回) と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床問題となる影響は認められなかった (C_{max}は20% [90%信頼区間: 13%~27%] 低下、AUCは24% [90%信頼区間: 15%~35%] 増加)。

(4) CYP3A誘導剤との相互作用 (外国人における成績)⁴⁾

進行非小細胞肺癌患者 (41例) に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン (600mg/日を21日間投与) と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC₀₋₂₄は78% (90%信頼区間: 76%~81%)、C_{max}は73% (90%信頼区間: 70%~76%) 低下した。

(5) CYP3A基質との相互作用 (外国人における成績)¹⁰⁾

進行非小細胞肺癌患者 (49例) に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン (40mg) を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床問題となる影響は認められなかった (AUC及びC_{max}はそれぞれ19% [90%信頼区間: -8%~23%] 及び23% [90%信頼区間: 6%~37%] 低下)。

(6) BCRP基質との相互作用 (外国人における成績)¹⁰⁾

進行非小細胞肺癌患者 (44例) を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン (20mg) を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ35% (90%信頼区間: 15%~57%) 及び72% (90%信頼区間: 46%~103%) 増加した。

6. 薬物動態とQT間隔との関連性¹⁰⁾

国際共同第II相試験 (AURA2試験) において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された。

【臨床成績】

1. 国際共同第II相試験 (AURA試験) の第II相部分¹⁰⁾

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性¹¹⁾の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (201例) を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団 (199例) における奏効率は61.3% (122/199例) (95%信頼区間54.2~68.1%) であった。 (2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計)

2. 国際共同第II相試験 (AURA2試験)¹⁰⁾

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性¹¹⁾の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (210例) を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団 (199例) における奏効率は70.9% (141/199例) (95%信頼区間: 64.0~77.1%) であった。 (2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計)

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

注) コバスEGFR変異検出キットが使用された。当該検査法との同等性が確認されたコバスEGFR変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

【薬効薬理】

作用機序:

本剤は、活性化変異 (L858R等) のみでなく、T790M変異も有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示し、EGFR T790M変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている¹⁵⁾。

抗腫瘍効果

In vitro試験:

本剤は、EGFR活性化変異を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) 由来PC9細胞株 (Ex19del)、EGFR活性化変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975 (L858R/T790M) 及びPC9VanR (Ex19del/T790M) 細胞株の増殖を抑制した¹⁶⁾。

In vivo試験:

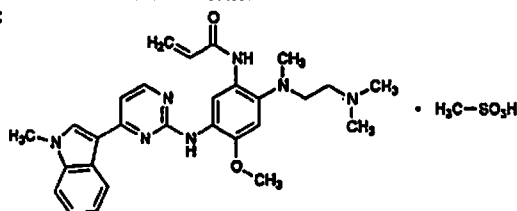
本剤は、EGFR活性化変異を有するNSCLC由来H3255 (L858R) 及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁷⁾。また、EGFR活性化変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁸⁾。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内¹⁹⁾及び軟膜腔²⁰⁾に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オシメルチニブメシル塩塩 (Osimertinib Mesilate) (JAN)

化学名: *N*-(2-([2-(Dimethylamino)ethyl](methylamino)-4-methoxy-5-[(4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

構造式:



分子式: C₂₄H₃₃N₇O₂·CH₃SO₃S

分子量: 595.71

性状: 本品は白色~褐色の粉末である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累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。

【包装】

タグリッソ錠40mg: [PTP] 28錠 (7錠×4)

タグリッソ錠80mg: [PTP] 14錠 (7錠×2)

【主要文献】

- 1) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験 (AURA試験) 及び国際共同第II相試験 (AURA2試験) で認められた体内動態, 2015)
- 2) 社内資料 (体内動態に及ぼす食事の影響, 2015)
- 3) 社内資料 (代謝に関与する代謝酵素, 2014)
- 4) 社内資料 (ヒトに [¹⁴C]-オシメルチニブを投与したマスバランス試験, 2015)
- 5) 社内資料 (プロトンポンプ・インヒビターとの相互作用試験, 2015)
- 6) 社内資料 (CYPに対する誘導作用 [in vitro試験], 2014)
- 7) 社内資料 (P-糖蛋白質及びBreast Cancer Resistance Proteinの関与 [in vitro試験], 2013)
- 8) 社内資料 (CYP3A阻害剤との相互作用試験, 2015)
- 9) 社内資料 (CYP3A誘導剤との相互作用試験, 2015)
- 10) 社内資料 (CYP3A基質との相互作用試験, 2015)
- 11) 社内資料 (BCRP基質との相互作用試験, 2015)
- 12) 社内資料 (血漿中濃度とQT間隔との関連性, 2015)
- 13) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験 (AURA試験) の第II相部分, 2015)
- 14) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験

(AURA2試験), 2015)

- 15) Cross, D.A., et al.: Cancer Discov., 4(9), 1046, 2014
- 16) 社内資料 (*In vitro*における細胞増殖抑制作用, 2014)
- 17) 社内資料 (EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2013~2014)
- 18) 社内資料 (EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用, 2012)
- 19) 社内資料 (脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2014)
- 20) Nanjo, S., et al.: Oncotarget, 7(4), 3847, 2016

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

④:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2018

AstraZeneca 

PI590-I

TAG
BBG63A

薬生審査発 0328 第 5 号
平成 28 年 3 月 28 日

各 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区

衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（公 印 省 略）

セリチニブ製剤の使用に当たっての留意事項について

セリチニブ製剤（販売名：ジカディアカプセル 150mg。以下、「本剤」という。）については、本日、「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、致死的な間質性肺疾患、肝機能障害や QT 間隔延長等、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記



1. 本剤の適正使用について

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

【承認条件】

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

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

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

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。(＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用 (1) 重大な副作用」の項参照)

【効能又は効果】

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(効能・効果に関連する使用上の注意)

1. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして 750mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

	基準 ^{注1)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade を問わない	投与中止。
肝機能障害	・ 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 150 mg 減量して投与再開する。7 日間以内に軽快しない場合は、投与中止する。
	・ 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	投与中止。

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

注 1) Grade は CTCAE ver. 4 に準じる。

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

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

3. 薬局における処方箋等確認の徹底等

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

ものであり、本剤の調剤にあたっては、処方箋の確認を徹底すること。

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

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

（注意-医師等の処方箋により使用すること）

ジカディア®カプセル 150mg

ZYKADIA®capsules 150mg

セリチニブカプセル

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2014年4月



【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

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

【効能又は効果】

クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALA融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- （1）本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- （2）【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法及び用量】

通常、成人にはセリチニブとして750mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

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

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

注1) GradeはCTCAE ver. 4に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速

やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (2) ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (3) QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正するとともに、QT間隔延長、徐脈があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血糖値を測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) リパーゼ、アミラーゼが増加することがあるので、本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い、腹痛等の症状を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となる。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン クラリスロマイシン ドロペリドール等	QT間隔延長を起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。	いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。
徐脈を起こすことが知られている薬剤 β遮断剤 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤 クロニジン等	徐脈を起こすおそれがあるので、可能な限り併用しないこと。	いずれも徐脈を起こすおそれがある。
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール ^{注2)} イトラコナゾール リトナビル サキナビル等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増加するおそれがあるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重	これらの薬剤のCYP3A阻害により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	
CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤の CYP3A 誘導により、本剤の代謝が促進されることが考えられる。

注2) 経口剤は国内未発売

4. 副作用

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

（承認時までの集計）

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

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

と、やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット及びウサギに、セリチニブをそれぞれ50及び25mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当）反復投与したところ、胎児に骨格変異が認められた。〕

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回及び反復投与

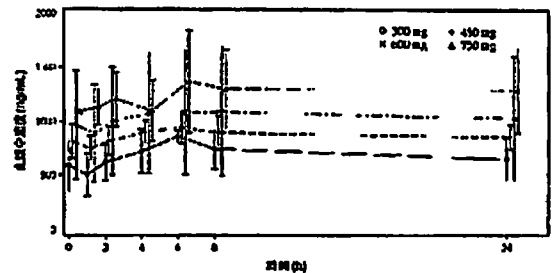
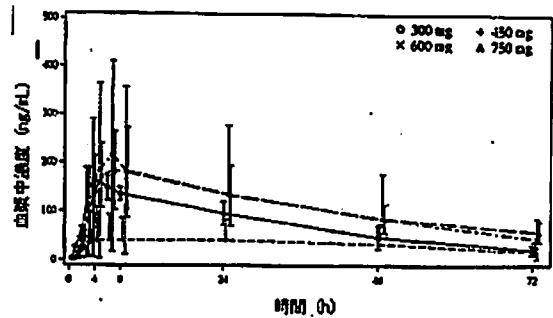
ALK融合遺伝子変異を有する日本人固形癌患者に、セリチニブ300、450、600及び750 mgを空腹時に経口投与したときの血漿中未変化体濃度を測定した。初回投与後の3日間、並びに、その後1日1回反復投与開始後22日目に薬物濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。反復投与によるAUCの累積比は750 mgで7.3倍であった。¹⁾

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

投与量 (mg)	投与	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (h·ng/mL)	T _{1/2} (h)
300	初回 (n=2)	166, 170	4.17, 6.03	2730, 2780	19.7, 24.5
	22日目 (n=2)	825, 908	5.98, 5.98	-	-
450	初回 (n=5)	48.1 (176)	5.88 (2.95-24.1)	648 (169)	21.6, 30.5 ^{b)}
	22日目 (n=5)	977 (11.1)	5.95 (3.95-8.05)	20600 ^{b)} (20.5)	-
600	初回 (n=4)	126 (245)	5.97 (3.97-6.03)	2080 (270)	30.5 (11.6)
	22日目 (n=4)	1020 (64.6)	4.93 (3.88-8.00)	10600, 32200 ^{b)}	-
750	初回 (n=6)	192 (46.0)	5.98 (2.92-72.0)	3160 (66.9)	33.2 ^{b)} (12.9)
	22日目 (n=3)	1440 (25.5)	1.93 (0.00-6.00)	22300, 30500 ^{b)}	-

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

a) n=2、b) n=3、c) n=5



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

（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

(2) 食事の影響

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

（外国人のデータ）

2. 分布

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

3. 代謝

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

（外国人のデータ）

4. 排泄

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

（外国人のデータ）

5. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール（強力なCYP3A阻害剤、国内未発売

の経口剤）：健康被験者（19例）にケトコナゾール反復投与時（200 mg、1日2回投与）、セリチニブ450 mgを単回併用投与したとき、セリチニブ未変化体のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.2倍及び2.9倍増加した。⁷⁾

（外国人のデータ）

(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

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

(外国人のデータ)

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

【臨床成績】

1. 国際共同第Ⅱ相試験(非盲検非対照試験)

白金系抗腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有するALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者140例(うち日本人患者24例)に本剤750mgを1日1回連日投与した。主要評価項目である奏効率(RECIST ver.1.1基準に基づく治療責任医師判定によるCR又はPR)は37.1% (95%信頼区間: 29.1%, 45.7%)であった。なお、事前に設定された閾値奏効率は25%であった。⁷⁾

※: 本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

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

1. 抗腫瘍効果

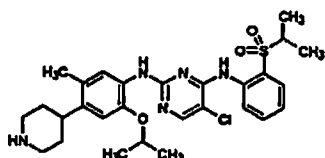
セリチニブは、ALK融合タンパクを発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H2228細胞株の増殖を阻害した。¹⁰⁾ また、セリチニブは、NCI-H2228細胞株を皮下移植したマウス及びラット、並びにNCI-H2228細胞株由来のクリゾチニブ耐性腫瘍を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。^{11, 12, 13)}

2. 作用機序

セリチニブは、ALK融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する。¹⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: セリチニブ (Ceritinib)

化学名: 5-Chloro-N²-(5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-2-[(propan-2-yl)oxy]phenyl)-N¹-[2-(propan-2-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine

分子式: C₂₈H₃₄ClN₅O₃S

分子量: 558.14

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

【承認条件】

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

【包装】

ジカディアカプセル150mg 14カプセル (PTP)

【主要文献】

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

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

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

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

薬生審査発 0328第 1 号

薬生安発 0328 第 2 号

平成 28 年 3 月 28 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

ピガバトリン製剤の使用に当たっての留意事項について

ピガバトリン製剤（販売名：サブリル散分包 500mg。以下「本剤」という。）については、本日、「點頭てんかん」を効能又は効果として承認したところですが、視野障害・視力障害等の重篤な副作用が発現するリスクがあること、国内での治験症例も極めて限られていることから、その使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記



1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤については、承認に際し、適正な流通管理、患者等への文書説明・文書同意取得、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査の実施等をその条件として付したこと。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認

できた医療機関において、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

3. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
4. 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、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景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。

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

【警告】

- (1) 本剤の投与を受けた約 1/3 の患者で不可逆的な視野狭窄が起こることが報告されている。本剤の投与は、点頭てんかんの診断、治療に精通し、かつ本剤の安全性及び有効性についての十分な知識を有し、サブリル処方登録システム (Sabril Registration System for Prescription: SRSP) に登録された医師・薬剤師がおり、網膜電図検査などの眼科検査に精通した眼科専門医と連携が可能な登録医療機関において、登録患者に対してのみ行うこと。【禁忌】、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照]
- (2) 本剤による視野狭窄の発現頻度は曝露期間の延長、累積投与量の増加に伴い高くなるため、本剤投与開始時及び本剤投与中はSRSPに準拠して定期的に視野検査を含めた眼科検査を実施すること。視野狭窄、あるいは網膜電図検査などで異常が認められた場合は、本剤による治療の継続の必要性を慎重に判断し、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤に

よる治療を継続すること。治療を継続する場合には、より頻回に眼科検査を行い、本剤による治療の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。【【禁忌】、「2. 重要な基本的注意」及び「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照】

- (3) 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性について文書によって説明し、文書で同意を取得すること。

【効能・効果】

点頭てんかん

【用法・用量】

通常、生後4週以上の患者には、ピガバトリンとして1日50 mg/kgから投与を開始する。患者の症状に応じて、3日以上の間隔をあけて1日投与量として50 mg/kgを超えない範囲で漸増するが、1日最大投与量は150 mg/kg又は3 gのいずれか低い方を超えないこととし、いずれも1日2回に分け、用時溶解して経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与開始後2～4週間に治療効果が認められない場合、あるいは最高投与量である150 mg/kg/日を投与しても症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- (2) 腎機能障害患者では低い用量で反応する可能性があるため、低用量からの投与開始、又は投与間隔の調整を考慮すること。
[「1. 慎重投与」及び【薬物動態】の項参照]

- (3) 本剤の流通管理の基本は別添のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。

- ① 処方医、眼科医及び薬剤師は本剤の適正使用に関する講習を受講
- ② 製造販売業者は、講習を修了した処方医、眼科医及び薬剤師をデータベースに登録
- ③ 薬剤師は、登録された処方医が発行した処方箋であること及び登録された眼科医により眼科検査が適切に実施されていることを確認した上で調剤

2. 本剤の流通管理に関する周知事項について

- (1) 本剤については、上記1（3）の流通管理がなされること。

- (2) 上記1 (3) ①の講習の受講を希望する医師及び薬剤師については、製造販売業者への問合せ等をお願いしたいこと。
- (3) 薬剤師は本剤の調剤前に、登録された処方医が発行した処方箋であること及び登録された眼科医により眼科検査が適切に実施されていることを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。
- (4) 上記(3)に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法(昭和35年法律第146号)第21条(調剤の求めに応じる義務)の「正当な理由」に当たるものと解されること。

3. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

本剤については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第79条に基づき、承認取得者である製造販売業者に対し、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施する」よう義務付けたので、その調査の実施にご協力願いたいこと。

(別添)

【サブリル適正使用管理体制全体図】

