

**ジカディアカプセル 150 mg,
ジカディア錠 150 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

ジカディアカプセル 150 mg, ジカディア錠 150 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	① ジカディアカプセル150 mg ② ジカディア錠150 mg	有効成分	セリチニブ
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月		令和元年9月	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】		頁	
肝機能障害	4	膵炎	10	CYP3A 阻害剤との併用	14
QT 間隔延長	5	徐脈	11	胚・胎児毒性	14
間質性肺疾患	6	心膜炎	12	肝機能障害患者における使用	15
高血糖 (糖尿病を含む)	7	感染症	13		
悪心・嘔吐・下痢	8	【重要な不足情報】		頁	
		なし		16	

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	17頁	化学療法 (platinum doublet) 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	17頁
-------------------	-----	---	-----

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	18
追加の医薬品安全性監視活動	
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特定使用成績調査	18
化学療法 (platinum doublet) 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)	19
化学療法歴のない ALK 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)	20
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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特定使用成績調査	22
化学療法 (platinum doublet) 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)	22
化学療法歴のない ALK 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)	23

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	24
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	24
医薬品の使用条件の設定	24
患者向け資材 (治療確認カード) の作成と提供	26
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	27

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和元年9月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門1丁目23番1号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 綱場 一成 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	429
再審査期間	10年	承認番号	①22800AMX00384000 ②30100AMX00219000
国際誕生日	2014年4月29日		
販売名	① ジカディアカプセル 150 mg ② ジカディア錠 150 mg		
有効成分	セリチニブ		
含量及び剤型	① 1カプセル中セリチニブ 150 mg ② 1錠中セリチニブ 150 mg		
用法及び用量	①② 通常、成人にはセリチニブとして 450 mg 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。		
効能又は効果	①② 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		
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		

	<p>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。</p> <p>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。</p>
備 考	<p>2017年9月22日に「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」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2019年2月21日に「通常、成人にはセリチニブとして450 mg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。」の用法・用量で承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2019年8月21日に「ジカディア錠150 mg」の剤形追加承認を取得</p>

変更の履歴	
前回提出日：	平成31年2月21日
変更内容の概要：	<p>1. 「品目の概要」に「ジカディア錠150 mg」に関する記載を追加。</p> <p>2. 「1.1 安全性検討事項」の「膵炎」「徐脈」「心膜炎」「CYP3A4 阻害剤との併用」「肝機能障害患者における使用」の重要な潜在的リスクとした理由の項、「1.2 有効性に関する検討事項」「2. 医薬品安全性監視計画の概要」「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」「5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」中の「本剤」を「セリチニブ」に変更。</p> <p>3. 「1.1 安全性検討事項」の各項のリスク最小化活動の内容、「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動における患者向け資材名「ジカディアカプセルを服用される方へ」を「ジカディアを服用される方へ」に変更。</p> <p>4. アレクチニブによる治療歴を有するALK 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（A1201 試験）が終了した旨を反映。「2. 医薬品安全性監視計画の概要」「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」からA1201 試験の記載を削除。「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」におけるA1201 試験の、「実施状況」を「終了」へ、「報告書の作成予定日」を「作成済（2019年7月提出）」へ変更。</p>
変更理由：	1. 「ジカディア錠150 mg」の剤形追加承認取得のため。

2. 「ジカディア錠 150 mg」の剤形追加承認取得に伴い、記載整備。
3. 「ジカディア錠 150 mg」の剤形追加承認取得に伴い、各資材は錠剤とカプセル剤で共通とするため。
4. A1201 試験が終了し、最終報告書を当局提出したため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ALK 融合遺伝子変異の腫瘍を有する患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（以下、X2101 試験）、ALK 融合遺伝子変異を有する固形癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（以下、X1101 試験）、白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な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（以下、A2201 試験）、未治療又は 3 レジメンまでの化学療法（クリゾチニブを除く）歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（以下、A2203 試験）、化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性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（以下、A2301 試験）、白金系抗悪性腫瘍剤及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の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（以下、A2303 試験）、及びセリチニブ 450 mg 及び 600 mg の低脂肪食後投与と 750 mg 空腹時投与の有効性と安全性を比較する ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第 I 相臨床試験の 450 mg 低脂肪食後投与群と 750 mg 空腹時投与群（以下、A2112 試験）の安全性併合解析*において、肝機能障害に関連する有害事象（以下、肝機能障害）は全体の 58.2%（583/1001 名）で報告された。Grade3 以上と判定された事象の割合は全体の 37.9%（379/1001 名）であった。</p> <p>*データカットオフ日[X2101 試験：2016 年 5 月 3 日、X1101 試験：2016 年 1 月 28 日、A2201 試験：2016 年 3 月 29 日、A2203 試験：2015 年 11 月 15 日、A2301 試験：2016 年 10 月 7 日、A2303 試験：2016 年 1 月 26 日、A2112 試験：2017 年 7 月 26 日]（以下、同様）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項への記載による注意喚起。 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。 <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 医薬品の使用条件の設定 3. 患者向け資材（治療確認カード，ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験及び海外市販後における肝機能障害の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 製造販売後の患者の安全性を確保するため，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適切に使用されるようにするため。 3. 本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族へ肝機能障害の説明が確実になされ，肝機能障害を発症した場合に早期に発見し対処できるようにするため。
QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>X2101 試験， X1101 試験， A2201 試験， A2203 試験， A2301 試験， A2303 試験， 及び A2112 試験の安全性併合解析において， QT 間隔延長に関連する有害事象（以下， QT 間隔延長）は，全体の 9.6%（96/1001 名）に認められ，このうち 2.4%（24/1001 名）が Grade3 以上と判定された。Grade3 以上の内訳は PT 別で，心電図 QT 延長が 1.6%（16/1001 名），失神が 0.5%（5/1001 名），心肺停止が 0.2%（2/1001 名），意識消失が 0.1%（1/1001 名）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における QT 間隔延長の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「用法及び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」，「併用注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起。 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 医薬品の使用条件の設定 3. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験における QT 間隔延長の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 製造販売後の患者の安全性を確保するため，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適切に使用されるようにするため。 3. 本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族へ QT 間隔延長の説明が確実になされるようにするため。
<p>間質性肺疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>X2101 試験，X1101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及び A2112 試験の安全性併合解析において，間質性肺疾患に関連する有害事象（以下，間質性肺疾患）は，全体の 2.2%（22/1001 名）で認められた。PT 別の内訳は，肺臓炎 1.5%（15/1001 名），間質性肺疾患 0.4%（4/1001 名）及び肺浸潤 0.3%（3/1001 名）であった。このうち，Grade3 以上と判定された症例は，肺臓炎が 0.9%（9/1001 名），間質性肺疾患が 0.2%（2/1001 名），肺浸潤が 0.1%（1/1001 名）であり，肺臓炎の 1 名及び間質性肺疾患の 1 名では転帰死亡に至っている。</p> <p>また，市販後において，重篤例を含む間質性肺疾患の報告が集積されている。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後における間質性肺疾患の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「警告」，「用法及び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」の項への記載による注意喚起。 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 医薬品の使用条件の設定 3. 患者向け資材（治療確認カード，ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験及び国内外市販後における間質性肺疾患の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 製造販売後の患者の安全性を確保するため，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適切に使用されるようにするため。 3. 本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族へ間質性肺疾患の説明が確実になされ，間質性肺疾患を発症した場合に早期に発見し対処できるようにするため。
<p>高血糖（糖尿病を含む）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>X2101 試験，X1101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及びA2112 試験の安全性併合解析において，高血糖（糖尿病を含む）に関連する有害事象（以下，高血糖）は全体の 12.7%（127/1001 名）で認められ，このうち Grade3 以上と判定された症例は 7.1%（71/1001 名）であった。PT 別で多く報告された事象は，高血糖が 10.0%（100/1001 名），糖尿病が 2.1%（21/1001 名）であり，Grade3 以上の判定は，高血糖が 6.1%（61/1001 名），糖尿病が 0.4%（4/1001 名）であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

	<p>1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血糖（糖尿病を含む）の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起。 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 医薬品の使用条件の設定 3. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験における高血糖（糖尿病を含む）の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 製造販売後の患者の安全性を確保するため，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適切に使用されるようにするため。 3. 本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族へ高血糖（糖尿病を含む）の説明が確実になされるようにするため。
悪心・嘔吐・下痢	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>A2112 試験の安全性解析において，450 mg 群（低脂肪食後投与）では，74.2%（66/89 名）で悪心・嘔吐・下痢が発現した。PT 別で，悪心が 44.9%（40/89 名），嘔吐が 34.8%（31/89 名），下痢が 56.2%（50/89 名）にみられたが，このうち Grade3 以上の判定は，下痢が 1.1%（1/89 名）であり，悪心，嘔吐は該当なかった。600 mg 群（低脂肪食後投与）では，80.2%（69/86 名）で悪心・嘔吐・下痢が発現した。PT 別で，悪心が 55.8%（48/86 名），嘔吐が 53.5%（46/86 名），下痢が 61.6%（53/86 名）にみられたが，このうち Grade3 以上の判定は，悪心が 5.8%（5/86 名），嘔吐が 1.2%（1/86 名），下痢が 2.3%（2/86 名）であった。750 mg 群（空腹時投与）では，90.0%（81/90 名）で悪心・嘔吐・下痢が発現した。PT 別で，悪心が 50.0%（45/90 名），嘔吐が 55.6%（50/90 名），</p>

下痢が 75.6% (68/90 名) にみられたが、このうち Grade3 以上の判定は、悪心が 5.6% (5/90 名)、嘔吐が 4.4% (4/90 名)、下痢が 7.8% (7/90 名) であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

製造販売後における悪心・嘔吐・下痢の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項への記載による注意喚起。
 2. 下痢について、患者向医薬品ガイドによる注意喚起。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布
 2. 医薬品の使用条件の設定
 3. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成、配布

【選択理由】

1. 臨床試験における悪心・嘔吐・下痢の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
2. 製造販売後の患者の安全性を確保するため、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適切に使用されるようにするため。
3. 本剤投与に際して、処方医師により患者又はその家族へ悪心・嘔吐・下痢の説明が確実になされるようにするため。

重要な潜在的リスク

膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

X2101 試験，X1101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及び A2112 試験の安全性併合解析において，11.0%（110/1001 名）で膵炎に関連する有害事象（以下，膵炎）が発現し，このうち因果関係が否定されていないものは 8.4%（84/1001 名）であった。PT 別で多く報告された事象は，アミラーゼ増加が 7.2%（72/1001 名），リパーゼ増加が 5.9%（59/1001 名）で，このうち因果関係が否定されていないものはアミラーゼ増加が 5.5%（55/1001 名），リパーゼ増加が 4.9%（49/1001 名）であった。Grade3 以上の膵炎（PT）は 0.6%（6/1001 名）で（5 名は因果関係が否定されている），因果関係が否定できない重篤な膵炎は 0.1%（1/1001 名）であった。

海外市販後において，膵炎の報告があるが，セリチニブとの関連性は十分に示されていない。

ラットを用いた非臨床試験で膵臓に炎症性変化及び腺房萎縮が認められたが，サルを用いた非臨床試験では膵臓に変化は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

製造販売後における膵炎の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起。
 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。
- 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布
 2. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布

【選択理由】

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験における膵炎の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 本剤投与に際して、処方医師により患者又はその家族へ膵炎の説明が確実になされるようにするため。
徐脈	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>X2101 試験，X1101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及びA2112 試験の安全性併合解析において，徐脈に関連する有害事象として，徐脈が 1.6%（16/1001 名），洞性徐脈が 1.2%（12/1001 名）に認められ，このうち因果関係が否定されていないものは各 0.8%（8/1001 名）であった。なお，心電図において，「ベースラインから 25%を超える心拍数の減少があり，かつ 50 拍/分未満に至った徐脈」が 4.8%（47/976 名）に認められた。</p> <p>また，市販後において，徐脈の報告があるが，<u>セリチニブ</u>との関連性は十分に示されていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における徐脈の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「用法及び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」，「併用注意」，「重大な副作用」の項への記載による注意喚起。 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験における徐脈の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 本剤投与に際して、処方医師により患者又はその家族へ徐脈の説明が確実になされるようにするため。
心膜炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>X2101 試験，X1101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及びA2112 試験の安全性併合解析において，心膜炎に関連する有害事象（以下，心膜炎）は全体の 5.8%（58/1001 名）で認められ，このうち因果関係が否定されていないものは 2.3%（23/1001 名）であった。PT 別の内訳は，心嚢液貯留 3.4%（34/1001 名），心膜炎 2.4%（24/1001 名）及び心タンポナーデ 0.4%（4/1001 名）で，このうち因果関係が否定されていないものは心嚢液貯留 0.9%（9/1001 名）及び心膜炎 1.5%（15/1001 名）であった。心タンポナーデの 2 名では転帰死亡に至っているが，因果関係は否定されている。</p> <p>海外市販後において，心膜炎の報告があるが，心膜炎の発現には<u>セリチニブ</u>の適用疾患の関与も考えられ，<u>セリチニブ</u>との関連性は十分に示されていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心膜炎の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験における心膜炎の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。

	<p>2. 本剤投与に際して、処方医師により患者又はその家族へ心膜炎の説明が確実になされるようにするため。</p>
<p>感染症</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由： X2101 試験，X1101 試験，A2201 試験，A2203 試験，A2301 試験，A2303 試験，及びA2112 試験の安全性併合解析において，器官別大分類（SOC）の「感染症及び寄生虫症」に含まれる事象（以下，感染症）は全体の 49.8%（498/1001 名）で認められ，このうち因果関係が否定されていないものは 6.9%（69/1001 名）であった。PT 別で多く報告された事象は，上気道感染 9.7%（97/1001 名），鼻咽頭炎 8.1%（81/1001 名）及び肺炎 7.7%（77/1001 名）で，このうち因果関係が否定されていないものは上気道感染 0.3%（3/1001 名），肺炎 1.1%（11/1001 名）及び鼻咽頭炎 0.4%（4/1001 名）であった。全体の 1.2%（12/1001 名）の症例が，感染症で転帰死亡に至っている（肺炎 5 名，敗血症 3 名，肺結核，敗血症性ショック，異型肺炎，気道感染で各 1 名）。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】 製造販売後における感染症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床試験及び海外市販後における感染症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 <p>本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族へ感染症の説明が確実になされるようにするため。</p>	

CYP3A 阻害剤との併用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>健康被験者を対象に、セリチニブ 450 mg の単回投与と、強力な CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール（国内未発売の経口剤）200 mg を 1 日 2 回の用量で 14 日間併用投与した海外第 I 相試験（A2104 試験）において、セリチニブの AUC 及び Cmax は、単剤投与時と比較してそれぞれ 2.9 倍及び 1.2 倍増加した。この結果及びセリチニブは主に CYP3A で代謝されることを踏まえて、CYP3A 阻害剤とセリチニブを併用した場合、セリチニブの曝露量が上昇するおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における、CYP3A 阻害剤との併用に関する情報を集積し、安全性を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項に記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性並びに催奇形性は示されなかったが、胎児に骨格変異が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>1. 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対象とした特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>妊婦に投与された際は、可能な限り追跡調査を実施し、安全性に関する情報を集積し、検討するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 添付文書の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項への記載による注意喚起。 2. 患者向医薬品ガイドによる注意喚起。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 患者向け資材（ジカディアを服用される方へ）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者に対し確実に情報提供を行い，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。 2. 本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族へ胚・胎児毒性の説明が確実になされるようにするため。
肝機能障害患者における使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p><u>セリチニブ</u>の薬物動態及び肝機能障害の影響を検討することを目的とした海外臨床試験（A2110 試験）における単回投与の結果，血漿中総濃度の AUC（血漿タンパク非結合形濃度の AUC）は，健康被験者に比べて軽度，中等度及び重度障害被験者でそれぞれ 1.18 倍（1.35 倍），1.02 倍（1.22 倍）及び 1.66 倍（2.08 倍）であった。総濃度の Cmax（血漿タンパク非結合形濃度の Cmax）は健康被験者に比べて軽度，中等度及び重度障害被験者でそれぞれ 1.40 倍（1.61 倍），0.902 倍（1.08 倍）及び 0.767 倍（0.960 倍）であった。この結果，重度肝機能障害患者における使用には注意が必要と考えられたため。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者における安全性に関する情報を集積し，検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者に対し確実に情報提供を行い，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下で有効性に関する情報を集積し、検討するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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対象とした特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人における使用実態下でのセリチニブの安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施する。
化学療法（platinum doublet）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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験において有効性を検証するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 化学療法（platinum doublet）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）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 化学療法（platinum doublet）及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌を対象に、セリチニブの有効性及び安全性を検討する第 III 相試験（A2303 試験）を、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に対する承認取得後は、製造販売後臨床試験として継続実施する。独立画像判定機関（BIRC）が評価した無増悪生存期間（PFS）を指標として、セリチニブの有効性を対照化学療法（ペメトレキセド又はドセタキセル）と比較する。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。	
追加の医薬品安全性監視活動	
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特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 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，膵炎，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</p> <p>【目的】 日本人における使用実態下での安全性及び有効性の検討を行う。</p> <p>【実施計画】 承認条件に基づく全例調査として実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：<u>セリチニブ</u>の販売開始日から 4.5 年を想定（登録期間は承認条件が解除されるまで） 目標症例数：520 例（安全性解析対象症例として 500 例） <p>調査票記録対象：</p> <ul style="list-style-type: none"> 2017 年 11 月 30 日までにジカディアを投与した全例 登録のみへ移行した時点で，既に調査票を回収した症例** 調査依頼者が調査票記録を必要と判断した症例 <p>調査票記録対象症例以外については，承認条件が解除されるまでの間は症例登録のみとするが，詳細な情報の入手が必要と判断された場合は，調査依頼者は該当の調査票の記録を依頼する。</p> <p>**：2017 年 12 月 1 日以降の投与開始例のうち，2018 年 6 月 11 日までに調査票を回収した症例</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施方法：<u>セリチニブ</u>を投与された 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て中央登録方式にて実施する。 観察期間：<u>セリチニブ</u>投与後 1 年間（52 週間） 重点調査項目：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，膵炎，徐脈，心膜炎，感染症 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 目標症例数の設定根拠：

	<p>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申請時の安全性解析で検討した試験である X2101 試験, X1101 試験, A2201 試験, A2203 試験で投与された総症例数 (525 例) を考慮し, 本調査の安全性解析対象症例数を 500 例と設定した。なお, 500 例を収集することにより, 1%の発現率の有害事象を 99%の確率で 1 件以上検出することが可能であり, 重点調査項目に設定したすべての事象を 1 例以上把握することが可能であると考えた。目標登録症例数は, 安全性解析対象除外症例を考慮し, 520 例と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期間の設定根拠： <p>X2101 試験, X1101 試験, A2201 試験, A2203 試験の併合解析, A2301 試験及び A2303 試験の結果, 重点調査項目に設定された有害事象を含め, 有害事象の初回発現は, 多くの患者でセリチニブ投与後 1 年以内に認められていること, 及び本薬投与開始後 1 年以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められていないことから, 1 年間 (52 週間) の観察期間を設定することにより, セリチニブの安全性プロファイルを概ね把握できるものと判断した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性情報について包括的な検討を行うため, 安全性定期報告時, 中間報告作成時及び再審査申請時に集計解析を実施する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>以下の内容を含めた, 医薬品リスク管理計画の見直しを適宜行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目である肝機能障害, 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, 膵炎, 徐脈, 心膜炎, 感染症について新たな情報が得られた場合には, 資材の改訂要否について検討を行う。またその他の重要な特定されたリスク, 重要な潜在的リスク, 重要な不足情報に該当する事象についても, 新たな情報が得られた場合には, 資材の改訂要否について検討を行う。 新たに検討が必要と認められた場合には, 安全性検討事項, 重点調査項目及び調査症例数等, 本調査計画の変更や新たな調査の実施の要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する, リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>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)</p>	
	<p>「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項の「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)」を参照。</p>

化学療法歴のない *ALK* 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)

化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性、ステージ IIIb 又は IV、非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者における標準的な化学療法と比較した有効性及び安全性を検討する第 III 相試験 (A2301 試験) を、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認事項一部変更承認取得後は、製造販売後臨床試験として継続実施する。

【目的】

主要評価項目：BIRC が評価した PFS を指標として、セリチニブの抗腫瘍効果を対照化学療法 (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) と比較する。

副次評価項目：セリチニブを投与した患者の全生存期間 (OS) を対照化学療法と比較する。

【実施計画】

実施期間：2013 年 7 月～2022 年 4 月 (登録期間：2013 年 7 月～2015 年 5 月，観察期間：2013 年 7 月～2022 年 4 月)

試験デザイン：Ventana 免疫組織化学的 (IHC) 検査にて *ALK* 融合遺伝子陽性が確認されたステージ IIIb (集学的治療が実施不可能な) 又はステージ IV，非扁平非小細胞肺癌の患者を対象として，セリチニブとファーストラインの標準化学療法の有効性と安全性を比較する，非盲検，ランダム化，実薬対照，多施設共同，第 III 相試験

登録例数：376 例 (セリチニブ群 189 例，対照群 187 例)

有効性主要評価項目：RECIST 第 1.1 版に従って，BIRC により腫瘍評価を実施する。また，修正 RECIST 第 1.1 版に従って，BIRC の神経放射線医師による脳の腫瘍評価を実施する。

有効性副次評価項目：

- RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 及び治験責任 (分担) 医師の判定による奏効率 (ORR)，奏効期間 (DOR)，病勢コントロール率 (DCR)，奏効までの期間 (TTR) の評価
- 治験責任 (分担) 医師による PFS
- OS
- 脳病変の評価として，頭蓋内奏効率 (OIRR)，頭蓋内疾患コントロール率 (IDCR)，頭蓋内奏効期間 (DOIR)

安全性評価項目：有害事象

【実施計画の根拠】

第 III 相試験 (A2301 試験) を，*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認事項一部変更承認取得後も製造販売後臨床試験として継続し，BIRC が評価した PFS を指標として，セリチニブの有効性を対照化学療法 (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)と比較するとともに有害事象を評価する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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特定使用成績調査

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の特定使用成績調査を参照。

化学療法（platinum doublet）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（platinum doublet）及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌を対象に、セリチニブの有効性及び安全性を検討する第 III 相試験（A2303 試験）を、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に対する承認取得後は、製造販売後臨床試験として継続実施する。

【目的】

主要評価項目：BIRC が評価した PFS を指標として、セリチニブの抗腫瘍効果を対照化学療法（ペメトレキセド又はドセタキセル）と比較する。

副次評価項目：セリチニブを投与した患者の全生存期間（OS）を対照化学療法と比較する。

【実施計画】

実施期間：2013 年 7 月～2021 年 1 月（登録期間：2013 年 7 月～2015 年 11 月，観察期間：2013 年 7 月～2021 年 1 月）

試験デザイン：細胞毒性化学療法（1 レジメンの platinum doublet を含む 1 又は 2 レジメンの前治療）及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性進行性非小細胞肺癌の成人患者を対象として、セリチニブ単剤療法と対照化学療法の有効性及び安全性を比較する，非盲検，ランダム化，実薬対照，多施設共同，第 III 相試験

登録例数：231 例（セリチニブ群 115 例，対照群 116 例）

有効性主要評価項目：BIRC 判定による PFS

有効性副次評価項目：

- RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 及び治験責任（分担）医師の判定による奏効率（ORR），奏効期間（DOR），病勢コントロール率（DCR），奏効までの期間（TTR）の評価
- 治験責任（分担）医師による PFS
- OS
- 脳病変の評価として，頭蓋内奏効率（OIRR），頭蓋内疾患コントロール率（IDCR），頭蓋内奏効期間（DOIR）

安全性評価項目：有害事象

【実施計画の根拠】

	<p>第 III 相試験（A2303 試験）を、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取得後も製造販売後臨床試験として継続し、BIRC が評価した PFS を指標として、<u>セリチニブ</u>の有効性を対照化学療法（ペメトレキセド又はドセタキセル）と比較するとともに有害事象を評価する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>試験終了時</p> <p>【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>
<p>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）</p>	
	<p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「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）」を参照。</p>

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
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	
	<p>【安全性検討事項】 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，膵炎，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</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に資材を提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時</p>
医薬品の使用条件の設定	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 製造販売後の患者の安全性を確保するため，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適切に使用されるよう条件を設定する。</p> <p>【具体的な方法】</p>

以下について使用条件を設定し、処方元の施設に対して文書を用いてその運用の確認を行う。本剤の新規納入にあたっては、文書の入手が確認された場合に該当施設又は該当調剤薬局への本剤納入を許可する。

1. 医薬品の使用管理体制の確保（施設要件の設定）

本剤を処方する施設に対し、以下の施設要件を求める。

以下のすべての要件を満たす施設

- 1) がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ、肺癌の診断に十分な知識・経験を有する医師が在籍している施設
- 2) 緊急時に十分な対応ができる施設
- 3) 呼吸器専門医が常勤又は常に連携が取れる施設

2. 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（医師要件の設定）

本剤を処方する医師に対して、以下の医師要件を求める。

施設選定の要件をすべて満たした施設に在籍する以下の医師とする。

- 1) がん患者の薬物療法に関する十分な知識・経験があり、かつ、肺癌の診断に十分な知識・経験を有する医師
- 2) 承認取得者が定期的に訪問することが可能な医師
- 3) 特定使用成績調査（全例調査）での情報収集と調査票の作成に協力する医師
- 4) 承認取得者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能である医師

3. 医療従事者への事前説明

納品までに医師、薬剤師等の医療従事者に対して製品及び安全対策の説明を実施し、以下の資料を提供する。

【説明資料】

- 適正使用ガイド
- 患者向け資料（治療確認カード、ジカディアを服用される方へ）
- 添付文書

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安全性について資料を用いて十分に説明し、本剤服用中に何らかの異常を感じた場合、速やかに担当医師に連絡できるよう治療確認カードに緊急連絡先を記載して案内すること及び初回以降も処方時に治療確認カードの所持及び緊急連絡先を把握しているか確認することを依頼する。

また、薬局での本剤交付に際して、治療確認カードを常に携帯し、担当医師の緊急連絡先を把握しているかの確認が必要になることの説明も依頼する。

4. 薬局への協力依頼

本剤は病院薬局だけでなく、調剤薬局でも調剤されることが想定されることから納品までに製品及び安全対策の説明を実施し、以下の資料を提供する。

	<p>【説明資材】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 適正使用ガイド • 患者向け資材（治療確認カード，ジカディアを服用される方へ） • 添付文書 <p>また，病院・保険調剤薬局の薬剤師は，本剤の投与患者又はその家族が処方せんを持参した際に治療確認カードの提示を求め，処方医師による説明が理解されていること，及び緊急連絡先を把握していることを確認した後に薬剤を交付することを依頼する。</p> <p>5. 卸への協力依頼</p> <p>卸の協力を得て，製品及び安全対策の事前説明が完了し，施設要件及び医師要件を満たしている施設・薬局への納品を可能とする。なお，2回目以降の納品は制限しない。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に不適切な患者への使用状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には注意喚起の方法（資材の改訂，実施方法の改訂等）を検討する。</p>
<p>患者向け資材（治療確認カード）の作成と提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝機能障害，間質性肺疾患</p> <p>【目的】</p> <p>本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性についての説明が確実になされ，重要な副作用を早期に発見し対処できるようにするため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>納入時に資材を提供・説明して，活用を依頼する。</p> <p>処方医師は，患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について資材を用いて十分に説明し，重要な副作用を発症した場合の緊急連絡先を記載した治療確認カードを配布する。</p> <p>また，病院・保険調剤薬局の薬剤師は，本剤の投与患者又はその家族が処方せんを持参した際に「治療確認カード」の提示を求め，処方医師による説明が理解されていること，及び緊急連絡先を把握していることを確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告時に，不適切な患者への使用状況，副作用の発現件数等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。</p>

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

【安全性検討事項】

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，膵炎，徐脈，心膜炎，感染症，胚・胎児毒性

【目的】

本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性についての説明が確実になされ，重要な副作用を早期に発見し対処できるようにするため。

【具体的な方法】

- 納入時に資材を提供・説明して，活用を依頼する。

処方医師は，患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について，本資材等を用いて十分に説明し，治療確認カードとともに配布する。

- 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時に，不適切な患者への使用状況，副作用の発現件数等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後から6ヵ月後	終了	作成済 (2017年1月提出)
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特定使用成績調査	520例	・安全性定期報告時 ・中間報告作成時(2018年7月) ・再審査申請時(2026年6月予定)	実施中	・安全性定期報告時 ・中間報告作成時(2018年7月提出) ・再審査申請時(2026年6月予定)
化学療法(platinum doublet)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)	231例(セリチニブ群115例，対照群116例)	試験終了時(2021年1月予定)	実施中	・最終報告書作成時(2021年1月予定)
化学療法歴のないALK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)	376例(セリチニブ群189例，対照群187例)	試験終了時(2022年4月予定)	実施中	・最終報告書作成時(2022年4月予定)

アレクチニブによる治療歴を有する <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 (A1201 試験)	20 例	試験終了時 (2019 年 7 月)	<u>終了</u>	・ <u>作成済</u> (2019 年 7 月提出)
--	------	-----------------------	-----------	--------------------------------

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
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患者を対象とした特定使用成績調査	520 例	・安全性定期報告時 ・中間報告作成時（2018年7月） ・再審査申請時（2026年6月予定）	実施中	・安全性定期報告時 ・中間報告作成時（2018年7月提出） ・再審査申請時（2026年6月予定）
化学療法（platinum doublet）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）	231 例（セリチニブ群 115 例，対照群 116 例）	試験終了時（2021年1月予定）	実施中	・最終報告書作成時（2021年1月予定）
化学療法歴のないALK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）	376 例（セリチニブ群 189 例，対照群 187 例）	試験終了時（2022年4月予定）	実施中	・最終報告書作成時（2022年4月予定）
アレクチニブによる治療歴を有するALK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（A1201試験）	20 例	試験終了時（2019年7月）	終了	・作成済（2019年7月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	<ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 ・評価の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内に報告の予定 	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・添付文書改訂時 	実施中
医薬品の使用条件の設定	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（治療確認カード）の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・添付文書改訂時 	実施中
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	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・添付文書改訂時 	実施中