

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤/MET阻害剤
カプマチニブ塩酸塩水和物錠

タブレクタ[®]錠150mg

タブレクタ[®]錠200mg

劇薬 処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、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。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用に関するお願い

タブレクタ錠（一般名：カプマチニブ塩酸塩水和物、以下、本剤）は、間葉上皮転換因子（mesenchymal-epithelial transition factor：MET）に対する選択的な経口阻害剤です。METは受容体型チロシンキナーゼであり、MET遺伝子変異は非小細胞肺癌の発癌ドライバー因子と考えられています。MET遺伝子変異によって生じるMET経路の制御異常が、腫瘍細胞の増殖、生存、浸潤及び転移、並びに腫瘍血管新生を促進すると考えられています。

本剤は、METを治療標的とした抗悪性腫瘍剤として開発され、METを選択的に阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられています。

本剤の国内における使用経験は限られており、これまで実施された臨床試験においては、間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害等の重大な副作用が認められていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、「MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する本剤の適正使用推進のため、適正な投与患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、主な副作用とその対策等について解説したものです。本剤の適正使用と患者の安全確保の一助としてお役立てください。

なお、本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果とともに、発現する可能性のある副作用とその対策等について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際は、最新の製品の電子化された添付文書（電子添文）と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

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

試験名	対象(コホート4/5b*)	試験概要	主な目的	データカットオフ
国際共同第II相試験 (A2201試験) (承認時評価資料)	MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 (97例うち日本人13例)	左記の患者を対象にカプマチニブの抗腫瘍効果を評価する試験 (400mgを1日2回、連日経口投与)	有効性 安全性 薬物動態	2019年4月

副作用のGradeはいずれもNCI-CTCAE ver.4.03に基づき評価しました。

* コホート4：化学療法歴のある患者69例(日本人患者11例を含む)、コホート5b：化学療法歴のない患者28例(日本人患者2例を含む)

治療の流れ



4. Q&A 21

別添

1. 国際共同第II相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準 25

2. 国際共同第II相試験(A2201試験)の主な検査スケジュール 30

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

1. 治療にあたって

1.1 適正な投与患者の選択

1.1.1 投与前の注意事項

● 効能又は効果

MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

● 効能又は効果に関連する注意

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異が確認された患者に投与してください。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてください。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

● 特定の背景を有する患者に関する注意

間質性肺疾患のある患者	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。 ⇒[2.1 間質性肺疾患]の項参照
生殖能を有する者	・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してください。 ・パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法(コンドーム)を用いるよう指導してください。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。 <参考>国際共同第II相試験(A2201試験)では、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性は、投与中及び投与終了後7日間まで避妊効果の高い避妊法を使用することになっていました。
妊婦	・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 ・ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の0.01倍及び0.42倍で催奇形性が報告されています。
授乳婦	・授乳をしないことが望ましいです。 ・乳汁移行に関するデータはありませんが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがあります。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

● 相互作用

本剤は主にCYP3A1によって代謝されます。また、本剤はCYP1A2、P-gp及びBCRPの阻害作用を示します。併用注意については、電子添文を参照してください。

⇒[Q&A 3~5]参照

1.1.2 患者又はその家族への説明

- 本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- 本剤投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。
- 本剤投与中の注意について患者に指導してください。
 - ・ 本剤投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者に対して、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指導してください。
 - ・ 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してください。
 - ・ パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導してください。
 - ・ 光線過敏症が発現する可能性があります。本剤投与中は日光や紫外線への曝露を最小限に抑えるよう患者に指導してください。
- 患者への説明の際には、患者向け冊子などをご活用ください。



* 図はイメージです。

1. 治療にあたって

1.2 投与方法、投与期間中の注意事項

1.2.1 用法及び用量

● 用法及び用量

通常、成人にはカプマチニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

● 用法及び用量に関連する注意

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ません。副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止してください。

- 間質性肺疾患が発現した場合は、Grade 1以上で投与を中止してください。

⇒[2.1 間質性肺疾患]の項参照

- 肝機能障害が発現した場合には、患者の状態に応じて休薬、減量又は中止を検討してください。

⇒[2.3 肝機能障害]の項参照

- 間質性肺疾患、肝機能障害以外のその他の副作用が発現した場合には、次頁の基準を考慮して、休薬、減量又は中止を検討してください。

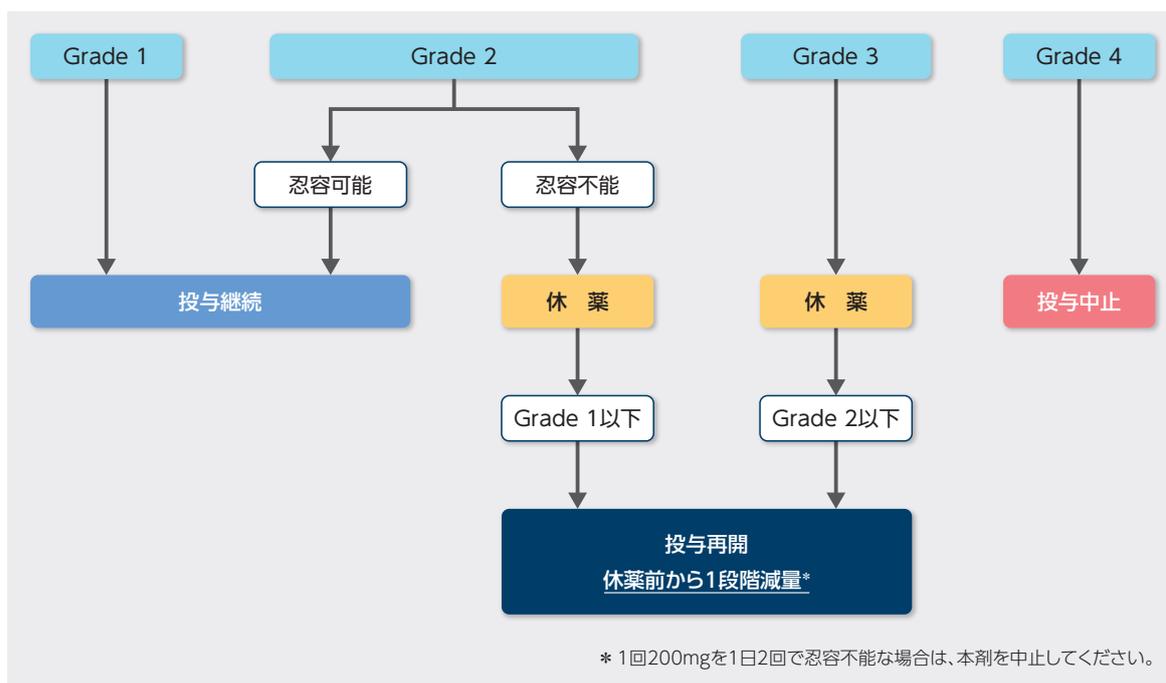
⇒[2.2 体液貯留]、[2.4 腎機能障害]の項参照

副作用発現時の本剤の用量調節基準(間質性肺疾患、肝機能障害以外のその他の副作用)

NCI-CTCAEによるGrade判定基準 ^{注)}	本剤の投与量調節
Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1段階減量して投与を再開する。
Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1段階減量して投与を再開する。
Grade 4	投与を中止する。

注) NCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

〈フローチャート〉



減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1回400mg(1日2回)
1段階減量	1回300mg(1日2回)
2段階減量	1回200mg(1日2回)
中止	1回200mg(1日2回)で忍容不能な場合、 投与を中止する。

⇒「Q&A 1～2, 7」参照

⇒「別添1. 国際共同第II相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準」の項参照

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

1.2.2 投与に際しての検査と注意事項

本剤投与開始前及び投与中は下記の表を参考に患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

⇒[1.1.1 投与前の注意事項“特定の背景を有する患者に関する注意”]の項参照

⇒[別添2. 国際共同第II相試験(A2201試験)の主な検査スケジュール]の項参照

重要な基本的注意	検査と注意事項
間質性肺疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状を確認してください。 ・定期的な胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。 ・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してください。 <p>⇒[2.1 間質性肺疾患]の項参照</p>
肝機能障害 (AST増加、ALT増加、T-Bill増加等)	<ul style="list-style-type: none"> ・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してください。 <p>⇒[2.3 肝機能障害]の項参照</p>
腎機能障害 (血中クレアチニン増加、腎不全、急性腎障害等)	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。 <p>⇒[2.4 腎機能障害]の項参照</p>

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、T-Bill：総ビリルビン

副作用は、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験(A2201試験)コホート4/5b(97例うち日本人13例を含む)において発現した副作用を解析しました。GradelはNCI-CTCAE ver.4.03に基づき評価しました。

データカットオフ：2019年4月

⇒臨床試験については「適正使用に関するお願い“臨床試験の概要”」を参照

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

2.1 間質性肺疾患

<特徴>

- 本剤投与により、間質性肺疾患(2.1%)、肺臓炎(4.1%)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されています。
- 間質性肺疾患は主に治療開始後約3ヵ月以内に発現が認められています。ただし、本剤の投与期間と発現時期の関連性は明確になっていないため、治療開始3ヵ月以降も発現することがあります。
- 本剤による間質性肺疾患のリスク因子は明確になっていません。一般的に、薬剤性肺障害の発症のリスク因子として、高齢、既存の肺病変(特に間質性肺炎、肺線維症)の存在、低肺機能、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害等が挙げられます。

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

- 本剤投与により発現した間質性肺疾患の多くは、本剤の中止、副腎皮質ステロイド等の処置で消失または軽快しました。

<投与にあたって>

- 間質性肺疾患のある患者は、間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあるため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。
- 本剤投与中は息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行ってください。国際共同第II相試験(A2201試験)では、腫瘍評価を目的に投与前、投与6週間後、それ以降は6週ごとに胸部CT検査又はMRIの画像診断を行っていました。

⇒「別添2. 国際共同第II相試験(A2201試験)の主な検査スケジュール」の項参照

- 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してください。
- 息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱、SpO₂の低下、副雑音等の症状が発現あるいは悪化した場合は、次頁の「参考 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート」を参考に、画像検査、臨床検査、呼吸機能検査(動脈血ガス分析、肺拡散能[D_{lco}]等)、感染症等の鑑別診断等を行ってください。間質性肺疾患の診断にあたっては、必要に応じて気管支肺胞洗浄等の検査を実施し、呼吸器感染症や肺水腫、既存の肺病変の悪化と鑑別してください。

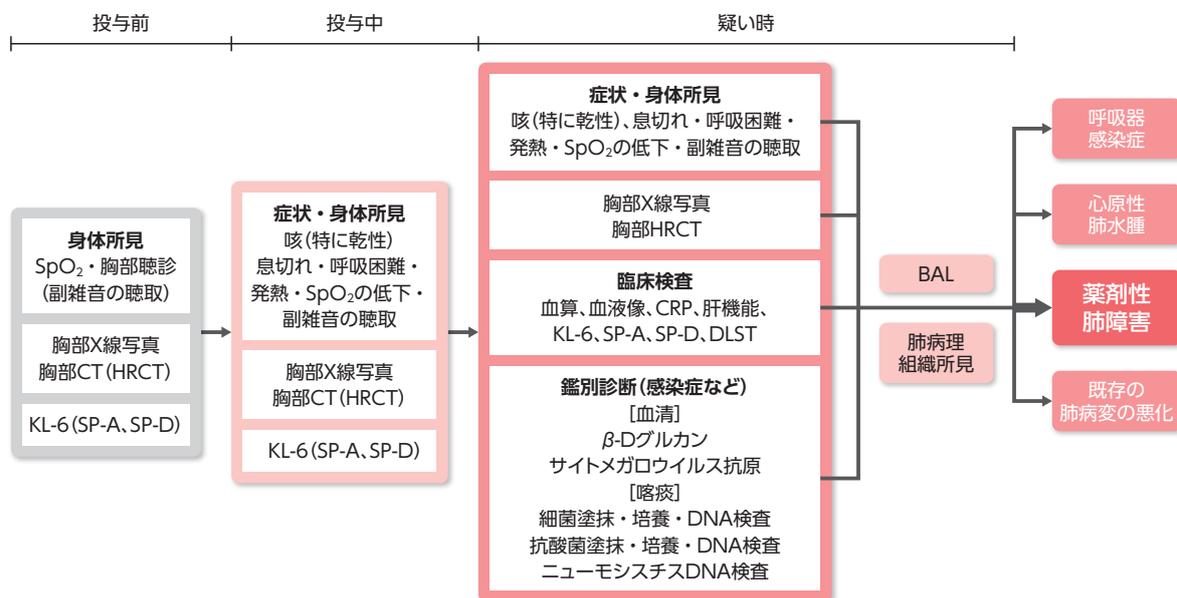
● 対処方法

- 観察を十分に行い、異常が認められた場合や間質性肺疾患が発現した場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。
- 間質性肺疾患が改善しても再投与はしないでください。

2. 主な副作用とその対策

参考

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会(編): 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版, メディカルレビュー社, 2018

参考

副腎皮質ステロイドによる治療の例

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

日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会(編): 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版, メディカルレビュー社, 2018 より作成

● 発現状況

A2201試験において報告された間質性肺疾患のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

	全体 N=97			日本人 N=13		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)
間質性肺疾患	6(6.2)	5(5.2)	48.5(5-451)	2(15.4)	2(15.4)	35.5(29-42)
間質性肺疾患	2(2.1)	2(2.1)	42.0(29- 55)	1(7.7)	1(7.7)	29.0(29-29)
肺臓炎	4(4.1)	3(3.1)	229.5(5-451)	1(7.7)	1(7.7)	42.0(42-42)

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

注) A2201試験における間質性肺疾患/肺臓炎の休薬及び投与再開の基準は、試験開始当初は設定されておらず、試験の途中で適応されています。
本剤投与により間質性肺疾患が発現した場合には、Grade 1以上で本剤の投与を中止してください。間質性肺疾患が改善しても再投与はしないでください。

有害事象症例の詳細(A2201試験)

年齢・性別・人種	事象	発現日(日)	持続期間(日)	最大CTC Grade	重篤性	薬物治療歴	胸部放射線治療歴	治験薬との因果関係	治験薬の処置	主な治療	転帰
60歳代男性日本人	肺臓炎	42	29	1	非重篤	ペムプロリズマブ	なし	あり	休薬	なし	回復
	肺臓炎	84	75	3*	重篤			あり	中止	副腎皮質ステロイド	回復
60歳代男性日本人	間質性肺疾患	29	61	3	重篤	なし	なし	あり	中止	NSAIDs、副腎皮質ステロイド、抗菌薬、酸素療法	回復
60歳代男性アジア人	肺臓炎	5	29	3	重篤	CBDCA+PTX	あり(肩甲骨、胸椎)	あり	中止	抗菌薬、去痰剤、解熱鎮痛剤、気管支拡張剤、副腎皮質ステロイド	死亡
60歳代女性白人	肺臓炎	43	44	1	非重篤	CDDP+VNR	あり	なし	なし	抗菌薬	回復
70歳代女性白人	間質性肺疾患	55	38	3	重篤	CBDCA+PTX	あり	あり	中止	気管支拡張剤、抗菌薬、副腎皮質ステロイド、酸素療法	未回復
70歳代女性白人	肺臓炎	88	43	1	非重篤	CBDCA+PEM、VNR	なし	なし	なし	抗菌薬、副腎皮質ステロイド	回復
70歳代女性白人	肺臓炎	417	81	2	非重篤	CBDCA+PEM	なし	あり	減量	抗菌薬、副腎皮質ステロイド	回復
	肺臓炎	746	78	2	非重篤			あり	中止	抗菌薬、副腎皮質ステロイド	回復
80歳代男性白人	肺臓炎	451	-	3	重篤	CDDP+PEM、CBDCA、ERL	あり	あり	なし	副腎皮質ステロイド、抗菌薬、気管支拡張剤	未回復
70歳代男性その他	肺臓炎	7	-	2	重篤	ニボルマブ	なし	なし	休薬	抗菌薬、鎮痛薬	未回復

* 発現時はGrade 1
CBDCA：カルボプラチン、CDDP：シスプラチン、ERL：エルロチニブ、PEM：ペメトレキセド、PTX：パクリタキセル、VNR：ビノレルビン

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

● 症例経過

症例の概要<間質性肺疾患>

副作用		性別・年齢	過敏症要因	使用理由 (合併症)	1日投与量 (投与期間)	備考
事象 (Grade)	転帰					
間質性肺疾患 (Grade 3)	回復	男性 60歳代	無	非小細胞肺癌 (高血圧、高血糖、薬物性肝障害)	800mg(23日間) 400mg(1日間)	国内症例 (A2201試験)

症状・経過及び処置

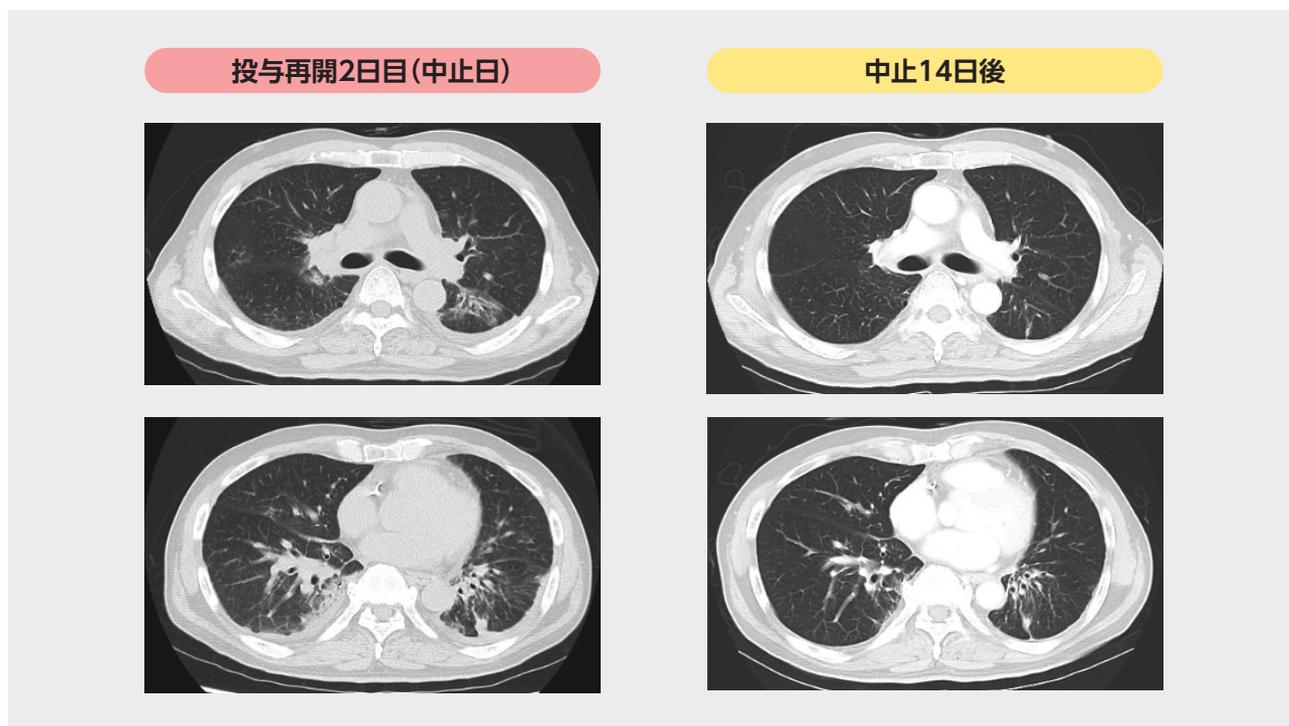
投与開始日	本剤 800mg/日 2回/日 連日経口投与開始。
投与22日目(採血実施)	本剤 800mg/日 2回/日 連日経口投与継続。
投与23日目(中止日)	前日の採血にてリンパ球数減少($0.43 \times 10^9/L$)のため、22時分より本剤休業。
中止5日後(投与開始日)	中止2日目の採血にてリンパ球数が軽快($0.56 \times 10^9/L$)したため、22時分より本剤再開(400mg/日)。
投与再開2日目(中止日)	夜間39.6度の発熱を認め、受診。インフルエンザ陰性。胸部CTにて右下葉肺炎像(すりガラス陰影なし)を認め、細菌性肺炎Grade 3の診断で同日入院。本剤休業し、発熱に対しロキソプロフェンナトリウム水和物60mg、レバミピド100mg投与。肺炎に対しタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム(TAZ/PIPC)9g/日 2回/日開始。夜間SpO ₂ 低下し、酸素療法開始。 喀痰検査：一般細菌にて、病原菌を認めず。 喀痰抗酸菌検査：結核菌群、M.avium、M.intracell PCRすべて陰性。
中止翌日	早朝、SpO ₂ 改善し、酸素療法中止。解熱確認。TAZ/PIPCを13.5g/日 3回/日に増量。夜間SpO ₂ 低下と発熱あり、酸素療法開始、ロキソプロフェンナトリウム水和物60mg、レバミピド100mg投与。
中止2日後	CT撮影実施、右下葉の浸潤影の一部改善を認めたが、すりガラス陰影が新たに出現。
中止4日後	CT撮影実施、改善傾向が認められないため、間質性肺炎を疑い、気管支鏡検査(BAL、TBLB)を施行。プレドニゾン60mg/日 2回/日(体重約65kg)投与開始。
中止7日後	肺泡洗浄液の培養塗抹結果陰性より、間質性肺炎と診断し、治験中止。
中止10日後	臨床症状改善。単純X線撮影にて、左肺門部のすりガラス陰影の改善傾向認め、プレドニゾンを50mg/日 2回/日に減量。
中止14日後	CT撮影実施、すりガラス陰影ほぼ消失したため、間質性肺炎についてGrade 2に軽快。
中止16日後	BAL及びTBLB結果にて、細菌の検出なく、リンパ球の増加を認め、薬剤性間質性肺炎に合致。
中止17日後	X線撮影画像にて、すりガラス陰影の改善を認めたため、翌日よりプレドニゾンを40mg/日 2回/日に減量。
中止24日後	X線撮影画像にて、すりガラス陰影の改善を認めたため、翌日よりプレドニゾンを30mg/日 2回/日に減量。
中止31日後	退院。翌日よりプレドニゾン20mg/日 2回/日に減量。
中止45日後	CT撮影実施、すりガラス陰影改善。翌日よりプレドニゾンを10mg/日 1回/日に減量。
中止60日後	プレドニゾン投与終了。単純CTの結果にて間質性肺疾患について回復と判断。

臨床検査値

検査項目 (単位)	投与4日前	投与23日目 (中止日)	投与再開2日目 (中止日)	中止翌日	中止2日後	中止3日後	中止4日後
KL-6 (U/mL)	-	-	-	-	531	-	-
	中止7日後	中止8日後	中止10日後	中止14日後	中止17日後	中止24日後	中止59日後
	518	-	-	-	-	-	510

併用薬：アムロジピンベシル酸塩、グリチルリチン酸・グリシン・DL-メチオニン、ゾルピデム酒石酸塩、ウルソデオキシコール酸、ランソプラゾール、ヘパリン類似物質

画像所見



治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

2.2 体液貯留

<特徴>

- 本剤投与により、末梢性浮腫(52.6%)、低アルブミン血症(7.2%)、胸水(頻度不明)、心嚢液貯留(1.0%)等の体液貯留があらわれることがあります。
- 本剤投与により発現した体液貯留の多くは、本剤の休薬又は減量、薬物療法又は非薬物療法、無処置で管理可能でした。

● 対処方法

- 急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には、「1.2.1 用法及び用量“用法及び用量に関連する注意”」の項を参考に、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- 末梢性浮腫については、必要に応じて下肢挙上の実施、臨床的に適応があれば弾性ストッキングの使用、食塩制限等の保存療法を行ってください。

⇒「別添1. 国際共同第II相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準」の項参照

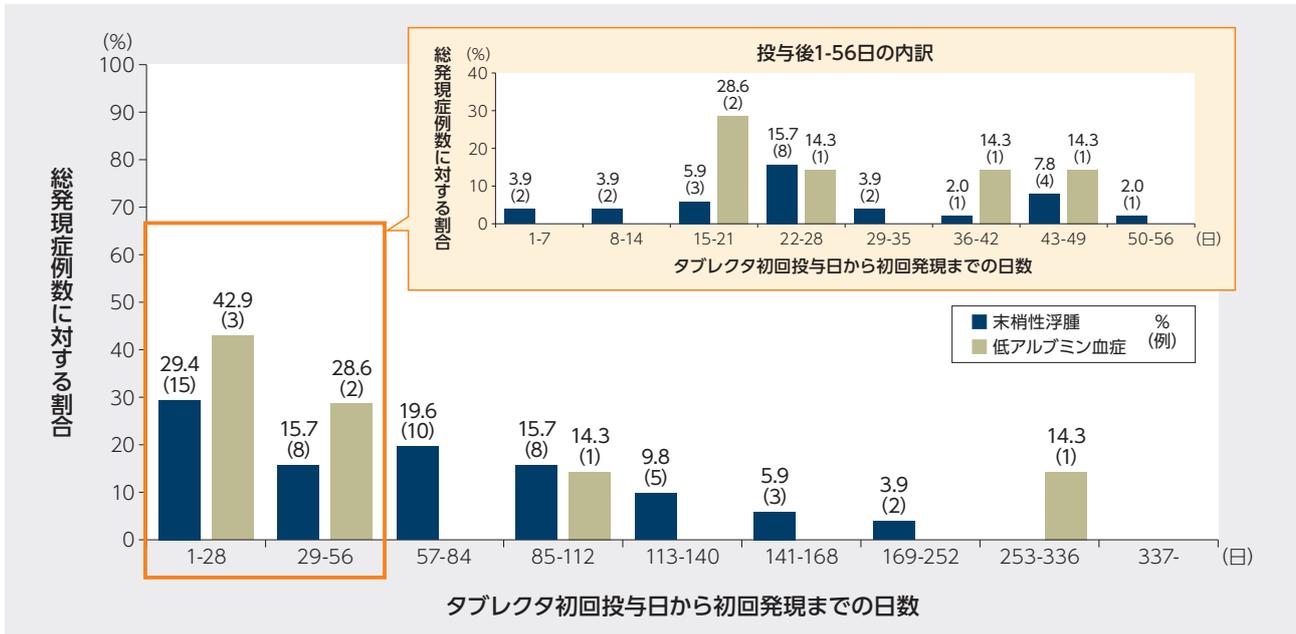
● 発現状況

A2201試験において報告された体液貯留のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

	全体 N=97			日本人 N=13		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)
末梢性浮腫	51(52.6)	12(12.4)	63.0(2-210)	3(23.1)	1(7.7)	105.0(69-170)
末梢性浮腫	50(51.5)	12(12.4)	60.5(2-210)	3(23.1)	1(7.7)	105.0(69-170)
末梢腫脹	1(1.0)	0	85.0(85- 85)	0	0	0
低アルブミン血症	7(7.2)	0	42.0(15-316)	2(15.4)	0	32.5(22- 43)
低アルブミン血症	5(5.2)	0	42.0(15- 85)	2(15.4)	0	32.5(22- 43)
血中アルブミン減少	2(2.1)	0	166.0(16-316)	0	0	0
心嚢液貯留	1(1.0)	0	42.0(42- 42)	0	0	0

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

初発副作用の発現時期別割合：末梢性浮腫(n=51)、低アルブミン血症(n=7)



治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

2.3 肝機能障害

<特徴>

- 本剤投与により、AST増加(7.2%)、ALT増加(10.3%)等の肝機能障害があらわれることがあります。
- 臨床試験において、Hy's Lawの基準に該当すると思われる臨床検査値異常*が1例認められましたが、治験薬以外の要因と考えられたため、Hy's Law基準には合致しないと判断されました。

*AST又はALT>3.0×施設基準値上限(ULN)かつT-Bill>2.0×ULNかつアルカリホスファターゼ(ALP)<2.0×ULN

- 本剤投与により発現した肝機能障害の多くは、本剤の休薬又は減量、薬物療法又は非薬物療法、無処置で管理可能でした。

<投与にあたって>

- 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してください。国際共同第Ⅱ相試験(A2201試験)では、投与前、投与1日目、投与2週間後、3週間後、6週間後、それ以降は3週ごとに生化学検査を行っていました。

⇒「別添2. 国際共同第Ⅱ相試験(A2201試験)の主な検査スケジュール」の項参照

● 対処方法

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

肝機能障害発現時の本剤の用量調節基準

		T-Bill増加					
		正常	Grade 1 ≤1.5×ULN	Grade 2 >1.5-3.0×ULN		Grade 3 >3.0-10.0×ULN	Grade 4 >10.0×ULN
				>1.5-2.0×ULN	>2.0-3.0×ULN		
AST又は ALT増加	正常			②	②	③	④
	Grade 1 ≤3.0×ULN			②	②	③	④
	Grade 2 >3.0-5.0×ULN			②	④*	④*	④
	Grade 3 >5.0-20.0×ULN	①	①	①/②**	④*	④*	④
	Grade 4 >20.0×ULN	④	④	④		④	④

* 胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合

** AST又はALT増加、T-Bill増加のそれぞれの回復の基準を満たすこと

- Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。
7日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。7日を過ぎてから回復した場合は、1段階減量して投与を再開する。
- Grade 1以下に回復するまで休薬する。
7日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。7日を過ぎてから回復した場合は、1段階減量して投与を再開する。
- Grade 1以下に回復するまで休薬する。
7日以内に回復した場合は、1段階減量して投与を再開する。7日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
- 投与を中止する。

● 発現状況

A2201試験において報告された肝機能障害のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

	全体 N=97			日本人 N=13		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)
AST増加	7(7.2)	3(3.1)	43.0(15- 43)	3(23.1)	1(7.7)	43.0(15-43)
ALT増加	10(10.3)	7(7.2)	43.0(15-125)	3(23.1)	1(7.7)	43.0(15-43)
血中ビリルビン 増加	3(3.1)	0	43.0(7- 71)	1(7.7)	0	7.0(7- 7)

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

2. 主な副作用とその対策

注)A2201試験における休薬及び投与再開の基準に基づいた症例経過となります。

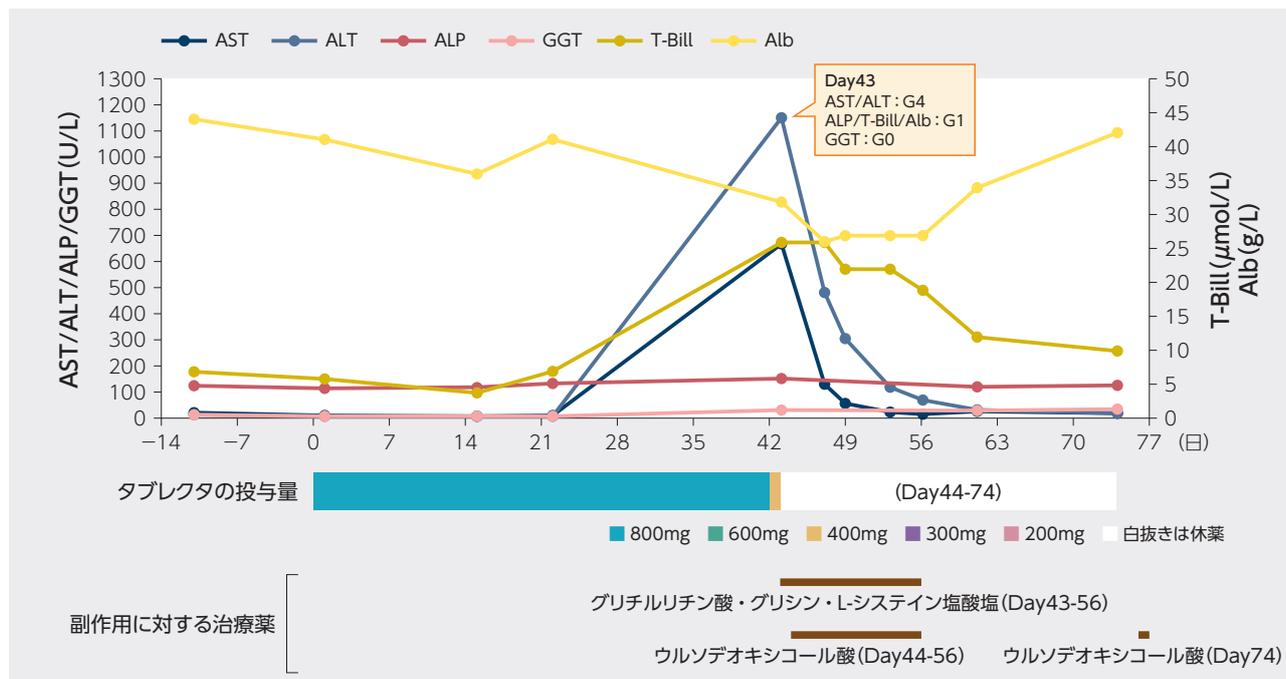
本剤投与により肝機能障害が発現した場合には、「対処方法“肝機能障害発現時の本剤の用量調節基準”」を参考に、患者の状態に応じて休薬、減量又は中止を検討してください。

● 症例経過

症例1 (国内症例)

副作用名：肝機能異常(Grade 4)

年齢・性別：70歳代、女性



Alb：アルブミン、GGT：γ-グルタミントランスフェラーゼ

臨床検査値

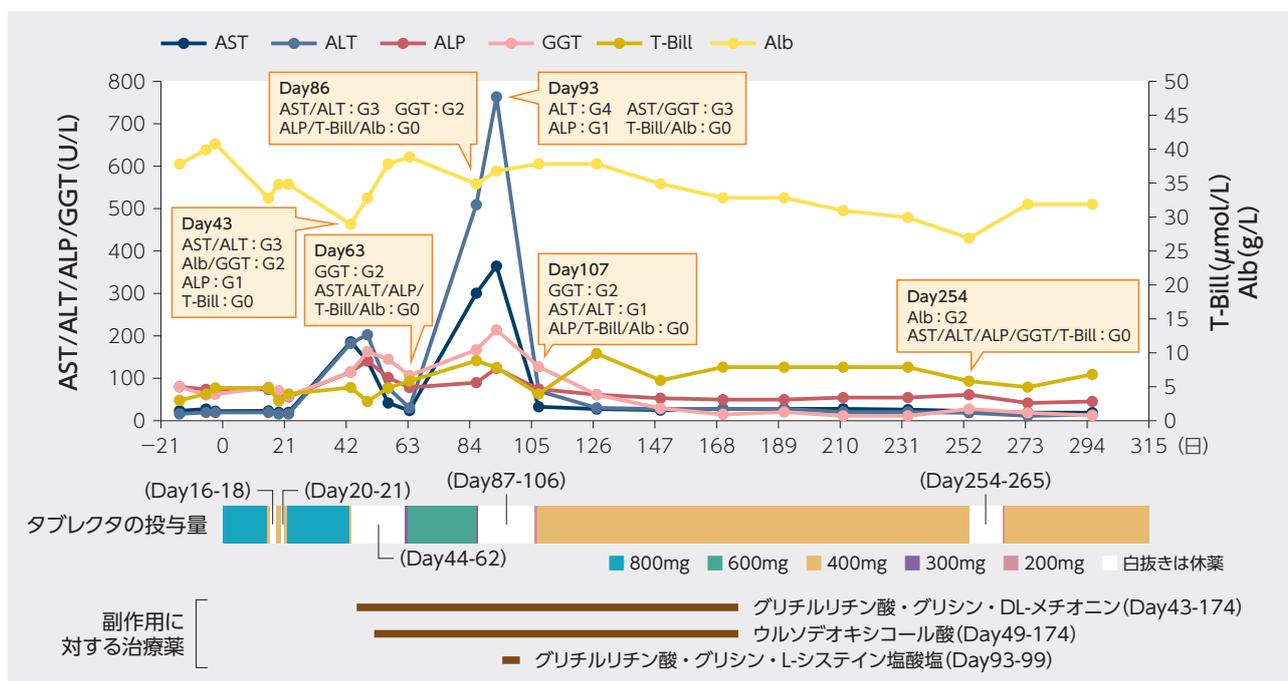
検査項目 (単位)	投与										
	11日前	1日目	15日目	22日目	43日目	47日目	49日目	53日目	56日目	61日目	74日目
AST (U/L)	25	18	13	15	664	137	59	27	23	28	28
ALT (U/L)	12	8	8	10	1152	484	311	122	69	36	20
ALP (U/L)*	128	117	119	134	158	—	—	—	—	125	130
GGT (U/L)	15	11	11	10	33	—	—	—	—	29	40
T-Bill (μmol/L)	7	6	4	7	26	26	22	22	19	12	10
Alb (g/L)	44	41	36	41	32	26	27	27	27	34	42

* IFCC法

(投与11日前から投与74日目までのデータを掲載)

症例2 (国内症例)

副作用名：AST増加(Grade 3)、ALT増加(Grade 4)、血中ALP増加(Grade 1)、GGT増加(Grade 3)、低Alb血症(Grade 2)
年齢・性別：60歳代、女性



臨床検査値

検査項目 (単位)	投与											
	15日前	6日前	3日前	15日目	19日目	22日目	43日目	49日目	56日目	63日目	86日目	93日目
AST (U/L)	22	27	23	24	18	18	188	145	41	23	301	365
ALT (U/L)	15	19	19	21	15	16	182	204	84	31	511	764
ALP (U/L)*	81	71	72	72	66	56	113	140	103	78	91	123
GGT (U/L)	81	61	60	84	72	62	115	164	147	109	168	217
T-Bill (μmol/L)	3	4	5	5	3	4	5	3	5	6	9	8
Alb (g/L)	38	40	41	33	35	35	29	33	38	39	35	37

検査項目 (単位)	投与									
	107日目	127日目	149日目	170日目	191日目	211日目	233日目	254日目	274日目	296日目
AST (U/L)	34	29	26	23	25	24	23	20	17	19
ALT (U/L)	70	32	26	26	26	20	20	17	9	13
ALP (U/L)*	76	61	52	50	48	53	53	62	45	47
GGT (U/L)	129	62	24	16	19	12	12	28	19	14
T-Bill (μmol/L)	4	10	6	8	8	8	8	6	5	7
Alb (g/L)	38	38	35	33	33	31	30	27	32	32

* IFCC法

(投与15日前から投与296日目までのデータを掲載)

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

2.4 腎機能障害

<特徴>

- 本剤投与により、血中クレアチニン増加(25.8%)、腎不全(頻度不明)、急性腎障害(頻度不明)等の腎機能障害があらわれることがあります。
- 本剤投与により発現した腎機能障害の多くは、本剤の休薬又は減量、薬物療法又は非薬物療法、無処置で管理可能でした。

<投与にあたって>

- 本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。国際共同第Ⅱ相試験(A2201試験)では、投与前、投与1日目、投与2週間後、3週間後、6週間後、それ以降は3週ごとに生化学検査を行っていました。

⇒「別添2. 国際共同第Ⅱ相試験(A2201試験)の主な検査スケジュール」の項参照

● 対処方法

- 異常が認められた場合には、「1.2.1 用法及び用量“用法及び用量に関連する注意”」の項を参考に、本剤を休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて腎臓専門医と連携し、補液投与、電解質代謝の維持、利尿薬投与等を検討してください*。

⇒「別添1. 国際共同第Ⅱ相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準」の項参照

* 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎障害(急性尿細管壊死)」：平成30年6月改定
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e25.pdf>

● 発現状況

A2201試験において報告された腎機能障害のNCI-CTCAEのGrade別発現頻度と発現時期は下表の通りでした。

	全体 N=97			日本人 N=13		
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)	発現時期(日) 中央値(範囲)
血中クレアチニン増加	25(25.8)	0	43.0(4-322)	8(61.5)	0	8.0(4-315)

注) 同一症例で複数回発現した場合は初発の発現時期を集計しました。

3.1 光線過敏症

非臨床試験において、光感作性の可能性が示唆されているため、光線過敏症が発現する可能性があります。本剤投与中は日光や紫外線への曝露を最小限に抑えるよう患者に指導してください。

参考

国際共同第II相試験(A2201試験)では、本剤の投与期間を通して紫外線曝露に対する予防措置(日焼け止め、日除けのできる服装、日光浴やサウナルームの過度の使用を避けるなど)をとることが推奨されていました。

4. Q&A

用法及び用量

Q1 1日2回投与ですが、いつ投与すればいいですか？

A1 投与する時間帯に特に決まりはありません。毎日同じ決められた時間帯で、かつ12時間ごとを目安として1日2回投与してください。

Q2 飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

A2 飲み忘れに気づいた時間が、予定投与時間から4時間以内である場合にはすぐに投与してください。ただし、4時間を過ぎている場合はその回の投与は止め、次の回の投与時間に1回分だけ投与してください。

相互作用

Q3 強力な又は中等度のCYP3A誘導剤と併用する際にはどのようにしたらよいですか？

A3 本剤はCYP3Aにより代謝されることが示されています。強力な又は中等度のCYP3A誘導作用を有する薬剤と併用することで、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱する可能性があります。そのため、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への変更を考慮してください。

強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシンを併用したとき、本剤単独投与時に対する併用時の本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.441及び0.335と報告されています。生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、中等度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツを併用したとき、本剤単独投与時に対する併用時の本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.683及び0.554と予測されています。

Q4 強力なCYP3A阻害剤と併用する際にはどのようにしたらよいですか？

A4 本剤はCYP3Aにより代謝されることが示されています。強力なCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用することで、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性があります。強力なCYP3A阻害作用を有する薬剤と併用する際には、本剤による副作用が増強される可能性がありますので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。

強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールを併用したとき、本剤単独投与時に対する併用時の本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.42と報告されています。

Q5 胃内pHを上昇させる薬剤と併用する際にはどのようにしたらよいですか？

A5 胃内pHを上昇させる薬剤の投与により、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性があります。胃内pHを上昇させる薬剤であるプロトンポンプ阻害剤等を併用することで、本剤の有効性が減弱する可能性がありますので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けてください。プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールを併用したとき、本剤単独投与時に対する併用時の本剤のCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.625及び0.748と報告されています。

安全性

Q6 A2201試験において、外国人と比べて日本人で発現頻度が高かった副作用にはどのようなものがありますか？

A6 A2201試験において外国人と比べて日本人で10%以上発現頻度が高かった副作用は以下の通りでした。

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

事象名	日本人 N=13 n(%)	外国人 N=84 n(%)
血中クレアチニン増加	8(61.5)	17(20.2)
リパーゼ増加	5(38.5)	6(7.1)
血小板数減少	4(30.8)	1(1.2)
食欲減退	5(38.5)	10(11.9)
好中球数減少	3(23.1)	0
発熱	3(23.1)	2(2.4)
AST増加	3(23.1)	4(4.8)
アミラーゼ増加	3(23.1)	5(6.0)
蜂巣炎	2(15.4)	0
白血球数減少	2(15.4)	0
ALT増加	3(23.1)	7(8.3)
貧血	2(15.4)	1(1.2)
血中ALP増加	2(15.4)	1(1.2)
嘔吐	4(30.8)	14(16.7)
倦怠感	2(15.4)	2(2.4)
発疹	2(15.4)	2(2.4)
低Alb血症	2(15.4)	3(3.6)

4. Q&A

薬物動態

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

Q7

本剤を「1回400mgを1日2回投与」よりも少ない用量で投与した場合の薬物動態はどうなっていますか？

A7

日本人進行固形癌患者に本剤200mg*及び400mgを空腹時に1日2回反復経口投与したときの、1日目と15日目の薬物動態パラメータは以下の通りでした(表1)。METの制御異常を有する外国人進行固形癌患者に本剤300mg*及び400mgを食後に1日2回反復経口投与したときの、1日目と7日目の薬物動態パラメータは以下の通りでした(表2)。

表1：日本人進行固形癌患者に本剤200mg及び400mgを1日2回反復経口投与したときの1日目及び15日目の薬物動態パラメータ(X1101試験)

投与	評価日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng・h/mL)	Racc
200mg BID	1日目	2190(118.0) [3]	0.950(0.917-0.967) [3]	8170(61.3) [3]	—
	15日目	2850(59.6) [3]	0.967(0.967-2.00) [3]	11000(56.2) [3]	1.34(17.2) [3]
400mg BID	1日目	3230(80.8) [12]	1.00(0.467-3.95) [12]	12500(73.8) [12]	—
	15日目	6450(67.0) [9]	1.00(0.500-2.00) [9]	26300(70.2) [9]	1.99(80.8) [9]

幾何平均(幾何平均CV%) [例数]、Tmaxは中央値(範囲) [例数]、AUCtauは投与間隔tau(12時間)でのAUC。
BID：1日2回、Racc：累積率

表2：METの制御異常を有する外国人進行固形癌患者に本剤300mg及び400mgを1日2回反復経口投与したときの1日目及び7日目の薬物動態パラメータ(A2108試験)

投与	評価日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng・h/mL)	Racc
300mg BID	1日目	1110(66.9) [7]	5.60(1.87-8.00) [7]	6760(27.2) [3]	—
	7日目	1550(22.6) [6]	4.04(1.17-6.12) [6]	9370(24.3) [4]	1.69(36.7) [6]
400mg BID	1日目	2580(49.8) [24]	4.01(0.5-8.17) [24]	13500(28.0) [14]	—
	7日目	3050(39.5) [23]	4.00(1.07-8.28) [23]	16800(26.7) [15]	1.29(26.0) [19]

幾何平均(幾何平均CV%) [例数]、Tmaxは中央値(範囲) [例数]、AUCtauは投与間隔tau(12時間)でのAUC。
BID：1日2回、Racc：累積率

*【本剤の承認された用法及び用量】

通常、成人にはカプマチニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

その他

Q8

肝機能障害のある患者に投与する際に、注意する点がありますか？

A8

肝機能障害のある患者に本剤を投与する際は投与量の調節は必要ないと考えられます。しかしながら、本剤投与による重篤な肝機能障害が報告されていますので、肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、患者の状態に十分注意してください。

⇒「1.2.2 投与に際しての検査と注意事項」、「2.3 肝機能障害」の項参照

参考

Child-Pugh分類で外国人の肝機能が正常な被験者(9例)、軽度肝機能障害患者(6例)、中等度肝機能障害患者(8例)及び重度肝機能障害患者(6例)に本剤200mgを単回経口投与した場合、肝機能が正常な被験者に比べ、Cmaxの比は、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ0.724、0.828及び1.02、AUCinfの比は、0.767、0.914及び1.24でした。

Q9

腎機能障害のある患者に投与する際に、注意する点がありますか？

A9

軽度または中等度の腎機能障害のある患者に本剤を投与する際は投与量の調節は必要ないと考えられます。しかし、重篤な腎機能障害のある患者への本剤の使用経験はないため、安全性が確立していません。また、本剤投与により血中クレアチニン増加、腎不全、急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、腎機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態に十分注意してください。

⇒「1.2.2 投与に際しての検査と注意事項」、「2.4 腎機能障害」の項参照

参考

腎機能が正常な被験者207例(クレアチニンクリアランス[CLcr] \geq 90mL/min)、軽度腎機能障害患者200例(CLcr 60~89mL/min)及び中等度腎機能障害患者94例(CLcr 30~59mL/min)のカプマチニブの血漿中濃度を母集団薬物動態解析した結果、血漿中濃度に軽度及び中等度の腎機能障害の影響はみられませんでした*。

*社内資料：母集団薬物動態解析

別添1. 国際共同第Ⅱ相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準

注)臨床試験に用いられた基準です。減量・中止する場合の投与量及び副作用発現時の本剤の用量調節基準については、「1.2.1 用法及び用量」、「2. 主な副作用とその対策」の項をご覧ください。

各患者には、2段階までの減量を認め、これを超える減量が必要になった場合には当該患者への本剤投与を中止しました。本剤の規定最低用量は200mg 1日2回でした。

以前の用量レベルに向けて本剤の再増量が認められる回数は1回のみであり、少なくとも1サイクル(3週間)にわたり減量した用量レベルで本剤を投与した後に用量調節を要する有害事象がみられなかった場合に認められていました。

● 減量ステップ

用量レベル*	用法及び用量
開始用量	1回400mg(1日2回)
用量レベル1	1回300mg(1日2回)
用量レベル2	1回200mg(1日2回)**

* 減量は、直近の投与時に認められたNCI-CTCAE ver.4.03による最悪時の毒性に基づいて行う。

** 200mg 1日2回を下回る減量は認められない。200mg 1日2回を下回る減量が必要な場合は、当該患者への投与を中止する。

● 休薬及び投与再開の基準

最悪時の毒性(CTCAEのGrade ^a)	用量調節
血液学的毒性	
好中球数減少(好中球減少症)	
Grade 1 (ANC<LLN~1500/mm ³ ; <LLN~1.5×10 ⁹ /L)	同じ用量で投与継続
Grade 2 (ANC<1500~1000/mm ³ ; <1.5~1.0×10 ⁹ /L)	同じ用量で投与継続
Grade 3 (ANC<1000~500/mm ³ ; <1.0~0.5×10 ⁹ /L)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
Grade 4 (ANC<500/mm ³ ; <0.5×10 ⁹ /L)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
血小板数減少(血小板減少症)	
Grade 1 (PLT<LLN~75000/mm ³ ; <LLN~75×10 ⁹ /L)	同じ用量で投与継続
Grade 2 (PLT<75000~50000/mm ³ ; <75~50×10 ⁹ /L)	同じ用量で投与継続
Grade 3 (PLT<50000~25000/mm ³ ; <50~25×10 ⁹ /L)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与継続 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
Grade 4 (PLT<25000/mm ³ ; <25×10 ⁹ /L)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
発熱性好中球減少症	
ANC<1000/mm ³ [<1.0×10 ⁹ /L]、発熱>38.3°C	休薬後： 7日以内に軽快した場合、1レベル減量して投与再開 必須：軽快までの期間が7日を超える場合、投与中止
ヘモグロビン減少(貧血)	
Grade 1 (Hgb<LLN~10.0g/dL; <LLN~6.2mmol/L; <LLN~100g/L)	同じ用量で投与継続
Grade 2 (Hgb<10.0~8.0g/dL; <6.2~4.9mmol/L; <100~80g/L)	同じ用量で投与継続
Grade 3 (Hgb<8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
Grade 4	Grade 2以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開 必須：再開後に毒性が発現した場合、投与中止

最悪時の毒性 (CTCAEのGrade ^a)	用量調節
腎毒性	
血清クレアチニン	
Grade 1 (>ULN~1.5×ULN)	同じ用量で投与継続
Grade 2 (>1.5~3.0×ULN)	Grade 1又はベースラインの状態に軽快するまで休薬後、同じ用量で投与再開
Grade 3 (>3.0~6.0×ULN)	Grade 1又はベースラインの状態に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
Grade 4 (>6.0×ULN)	必須：投与中止
肝毒性	
T-Billの単独増加*	
Grade 1 (>ULN~1.5×ULN)	同じ用量で投与継続
Grade 2 (>1.5~3.0×ULN)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与継続 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量
Grade 3 (>3.0~10.0×ULN)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、1レベル減量 軽快までの期間が7日を超える場合、投与を中止
Grade 4 (>10.0×ULN)	必須：投与中止
AST又はALTの単独増加	
Grade 1 (>ULN~3.0×ULN)	同じ用量で投与継続
Grade 2 (>3.0~5.0×ULN)	同じ用量で投与継続
Grade 3 (>5.0~20.0×ULN)	Grade 1以下(ベースライン時点でGrade 2増加の場合はGrade 2以下)に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
Grade 4 (>20.0×ULN)	当該患者にとって本剤が臨床的に有用であると治験責任医師が判断した場合： ・Grade 1以下(ベースライン時点でGrade 2増加の場合はGrade 2以下)に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開。減量は1回のみ可とし、Grade 3以上で同じ有害事象が再度発現したときは投与を中止 その他の患者： ・必須：投与中止
AST又はALTとT-Billが同時に増加^{b,d}	
<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインのAST、ALT及びT-Billが正常値の患者： AST又はALT>3.0×ULNかつT-Bill>2.0×ULNで胆汁うっ滞の所見なし^c ・ベースラインのAST、ALT又はT-Billが高値の患者： [AST又はALT>2×ベースライン値、かつ>3.0×ULN]又は[AST又はALT>8.0×ULN]のいずれか低い方と[T-Bill>2×ベースライン値、かつ>2.0×ULN]の同時発現 	必須：投与中止

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

別添1. 国際共同第II相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準

● 休薬及び投与再開の基準(続き)

最悪時の毒性(CTCAEのGrade ^a)	用量調節
代謝毒性	
無症候性のアミラーゼ及び/又はリパーゼ増加(症候性の場合はいずれのGradeでも、投与中止)	
Grade 1(>ULN~1.5×ULN)	同じ用量で投与継続
Grade 2(>1.5~2.0×ULN)	同じ用量で投与継続
Grade 3(>2.0~5.0×ULN)	Grade 2以下となるまで休薬後： 14日以内に軽快したときは同じ用量で投与再開 軽快まで14日を超えたときは1レベル減量して投与再開
Grade 4(>5.0×ULN)	必須：投与中止
心毒性	
心電図のQT補正(QTc)間隔の延長	
Grade 1(QTcF 450~480ms)	同じ用量で投与継続
Grade 2(QTcF 481~500ms)	同じ用量で投与継続
Grade 3 (間隔をあけて実施した少なくとも2回の心電図検査でQTcFが501ms以上)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
Grade 4 (QTcFが501ms以上であるか又はベースラインからの変化量が60msを超え、なおかつトルサードポアント又は多形性心室性頻脈がみられるか、あるいは重篤な不整脈の徴候・症状がみられる)	必須：投与中止
消化管毒性	
膵炎	
Grade 1又は2	同じ用量で投与継続
Grade 3以上	必須：投与中止
下痢**	
Grade 1(最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず)	同じ用量で投与継続
Grade 2(最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後、同じ用量で投与継続 Grade 2以上の下痢が再発した場合は、Grade 1以下に軽快するまで投与を中断したのち1レベル減量して投与再開
Grade 3又は4 (最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
嘔吐	
Grade 1(適切な制吐薬の使用にもかかわらず)	同じ用量で投与継続
Grade 2(適切な制吐薬の使用にもかかわらず)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後、同じ用量で投与継続 Grade 2以上の嘔吐が再発した場合は、Grade 1以下に軽快するまで投与を中断したのち1レベル減量して投与再開
Grade 3(適切な制吐薬の使用にもかかわらず)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
Grade 4(適切な制吐薬の使用にもかかわらず)	Grade 2以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
悪心	
Grade 1又は2 (適切な制吐薬の使用にもかかわらず)	同じ用量で投与継続
Grade 3(適切な制吐薬の使用にもかかわらず)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

最悪時の毒性 (CTCAEのGrade ^{a)})	用量調節
皮膚及び皮下組織障害	
皮疹／光線過敏症***	
Grade 1	同じ用量で投与継続
Grade 2	同じ用量で投与継続
Grade 3 (皮膚毒性に対する治療にもかかわらず)	Grade 1以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、1レベル減量して投与再開 (皮膚毒性に対する適切な治療にもかかわらず) 軽快までの期間が7日を超える場合、投与中止
Grade 4 (皮膚毒性に対する治療にもかかわらず)	必須：休薬、投与中止
呼吸器障害	
間質性肺疾患／肺臓炎 間質性肺疾患／肺臓炎を示唆する肺の症状がないかモニタリングする。さらに、新規又は進行性の説明不能な肺症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)が急性発現し、感染、癌性リンパ管炎、心原性浮腫又は肺出血等(ただし、これらに限定されない)の他の原因を除外するための間質性肺疾患／肺臓炎の診断検査中は休薬する。	
Grade 1	間質性肺疾患／肺臓炎の診断検査中は休薬。感染及びその他の原因を除外 診断検査後に間質性肺疾患／肺臓炎と診断された場合は、休薬(必須) 間質性肺疾患／肺臓炎と診断されなかった場合にのみ、同一用量で投与再開 投与再開後に再発した場合は、投与中止
Grade 2	必須：間質性肺疾患の診断検査中は、Grade 1以下に改善するまで休薬。感染及びその他の原因を除外。 診断検査後に間質性肺疾患／肺臓炎と診断された場合は、投与中止(必須) 間質性肺疾患／肺臓炎と診断されなかった場合にのみ、以下の指針に従って、投与再開 ・7日以内にGrade 1以下に軽快した場合は、1レベル減量 ・7日以内にGrade 1以下に軽快しなかった場合、又は減量後に再発した場合は、投与中止
Grade 3又は4	必須：投与中止 臨床的に必要な場合はステロイドの静脈内投与。必要に応じて酸素療法。
疲労／無力症(一般・全身障害及び投与部位の状態)	
Grade 1又は2	同じ用量で投与継続
Grade 3	Grade 1以下に軽快するまで休薬後： 7日以内に軽快した場合、同じ用量で投与再開 軽快までの期間が7日を超える場合、1レベル減量して投与再開
末梢性浮腫	
Grade 1又は2	同じ用量で投与継続
Grade 3	Grade 1以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開

別添1. 国際共同第II相試験(A2201試験)の休薬・減量・中止基準

● 休薬及び投与再開の基準(続き)

最悪時の毒性(CTCAEのGrade ^a)	用量調節
その他の有害事象	
Grade 1又は2	同じ用量で投与継続、適切な支持療法(薬物療法)を開始することを検討 許容できないGrade 2の有害事象(身の回り以外の日常生活動作の制限等)がある場合は、Grade 1以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開することを検討
Grade 3	Grade 2以下に軽快するまで休薬後、1レベル減量して投与再開
Grade 4	休薬、投与中止

用量調節はすべて、それまでに認められた最悪時の毒性に基づいて行う。

a 有害事象共通用語規準(CTCAE) ver.4.03

b [同時]の定義: 規定された閾値までのT-BillとALT/ASTの増加が同時に発現

c [胆汁うっ滞]の定義: 骨転移のない患者におけるALP増加(>2.0×ULN及びR値(ALT/ALP×ULN)<2.0)、又は骨転移のある患者における肝分画ALP上昇

d AST又はALTとT-Billがともに増加しているが規定閾値に達していないときは[T-Billの単独増加]及び[AST/ALTの単独増加]の説明に従い、両項目の増加の程度を考慮しより安全策をとる(例: 一方の項目の状況は休薬を要し、もう一方の項目の状況は投与中止を要するときは投与を中止するなど)。すべての項目における増加が規定の閾値まで回復し、投与再開可能となったときは同じ用量又は減量基準に当てはまるときは1レベル減量して投与を再開する。

* T-Bill>3.0×ULNとなった原因が間接(非抱合)ビリルビンのみによるもので、各実施医療機関のガイドライン(末梢血塗抹標本の検討及びハプトグロビン測定等)に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には、治験責任(分担)医師の判断で1レベル減量して投与を継続してもよい。

** 注: 腹部疝痛、軟便、明らかな下痢が最初に認められた時点で止瀉薬を投与することが望ましい。

*** 投与期間を通して紫外線曝露に対する予防措置(日焼け止め、日除けのできる服装、日光浴やサンルームの過度の使用を避けるなど)をとることが推奨される。

ANC: 好中球絶対数、Hgb: ヘモグロビン、LLN: 施設基準値下限、PLT: 血小板数、ULN: 施設基準値上限

別添2. 国際共同第Ⅱ相試験 (A2201試験) の主な検査スケジュール

● 来院評価スケジュール

項目(○: 必須)	投与前	第1サイクル (21日)		第2サイクル (21日)	第3サイクル (21日)	以降
		Day1	Day15 (2週間後)	Day1 (3週間後)	Day1 (6週間後)	
診察						
神経学的検査を含む総合的な診察	○	臨床的に必要な場合				
項目を絞った診察		○	○	○	○	3週ごと
身長	○					
体重	○	○		○	○	3週ごと
ECOG Performance status	○	○		○	○	3週ごと
バイタルサイン	○	○	○	○	○	3週ごと
臨床検査						
血液学的検査	○	○	○	○	○	3週ごと
生化学検査	○	○	○	○	○	3週ごと
凝固検査	○	臨床的に必要な場合				
尿検査 (尿試験紙及び顕微鏡検査)	○	臨床的に必要な場合				
血清妊娠検査 (該当する場合)	○	○		○	○	3週ごと
画像診断						
胸部、腹部及び骨盤のCTスキャン又はMRI	○				○	6週ごと
全身骨スキャン	○	臨床的に必要な場合				
脳のCTスキャン又はMRI	○				○	6週ごと (投与前に陽性の場合) 又は 臨床的に必要な場合
・ 他の転移部位のCTスキャン又はMRI (頸部ほか) ・ 局所の骨のCTスキャン、MRI又はX線検査 (全身骨スキャンで特定され、なおかつ胸部/腹部/骨盤のCTスキャン又はMRIでは描出されない病変について実施) ・ 写真撮影 (皮膚病変について実施)	○ (病変がある場合)				○	6週ごと (投与前に陽性の場合) 又は 臨床的に必要な場合
心電図	○	○	○		○	

各検査項目

検査カテゴリー	検査名
血液学的検査	ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板、白血球、白血球分画 (好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球)
生化学検査	Alb、ALP、ALT、アミラーゼ、AST、カルシウム、クレアチニン、CLcr、T-Bill、直接ビリルビン (T-BillがGrade 2以上の場合のみ)、GGT、リパーゼ、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、リン酸塩 (無機リン)、空腹時血糖*、血中尿素窒素又は尿素、重炭酸塩**、塩化物及び尿酸**
尿検査	肉眼的検査 (尿試験紙法) (ビリルビン、潜血、糖、白血球、pH、蛋白、比重) 顕微鏡検査 (赤血球、白血球、円柱)
凝固検査	プロトロンビン時間-国際標準化比又はクイックテスト (QT)
心電図	標準12誘導心電図検査

* 投与後の検査は空腹時でなくてもよい。

** 臨床的に必要な場合

治療の流れ

治療にあたって

主な副作用とその対策

その他の注意

Q & A

別添

MEMO



A series of horizontal dotted lines for writing, spaced evenly down the page.

MEMO



A series of horizontal dotted lines for writing, spaced evenly down the page.

● 監修

公益財団法人がん研究会有明病院 呼吸器センター 呼吸器内科

西尾 誠人 先生

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

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

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)