

適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤/HSP^注 90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)

薬価基準収載

ジェセリ[®]錠 40mg

JESELHY[®] tablets

ピミテスピブ錠

注) HSP: Heat Shock Protein (ヒートショックプロテイン)

1. 警告

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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

この適正使用ガイドは、ジェセリを安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、治療開始時及び治療中の注意事項、副作用とその対策について解説しています。

ご熟読の上、ジェセリの適正使用をお願いします。

ジェセリ投与による注意を要する副作用は以下のものがあります。

●重度の下痢 ●眼障害 ●出血



大鵬薬品工業株式会社

適正使用に関するお願い

ジェセリ[®]錠（一般名：ピミテスピブ、以下、本剤）は、大鵬薬品工業株式会社が創製した本邦発の選択的Heat Shock Protein 90 (HSP90) 阻害剤です。

本剤は、2018年10月よりイマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能消化管間質腫瘍患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照の国内第Ⅲ相試験（10058030試験/CHAPTER*-GIST-301試験）を実施しました。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認され、2021年9月に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」を効能又は効果とした製造販売承認申請を行い、2022年6月に承認を取得しました。

本剤は、国内で実施された臨床試験で特に注意を要する副作用として重度の下痢、眼障害、出血が報告されています。

この適正使用ガイドでは、本剤を安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、治療開始時及び治療中の注意事項、副作用とその対策について解説しています。本剤のご使用に関しては最新の電子添文及び本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの医療用医薬品情報検索ページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）ならびに弊社ホームページの医療関係者様向けサイト（https://db.taiho.co.jp/taiho/hp/fileDownloadProductContent.do?_productSummaryGroupId=216&_categoryCode=01）で確認いただけます。

* The molecular CHAperone heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor, PimiTEspib

電子添文はこちらの二次元コード又はGS-1コードからも確認いただけます。



(01)14987117331568

監修

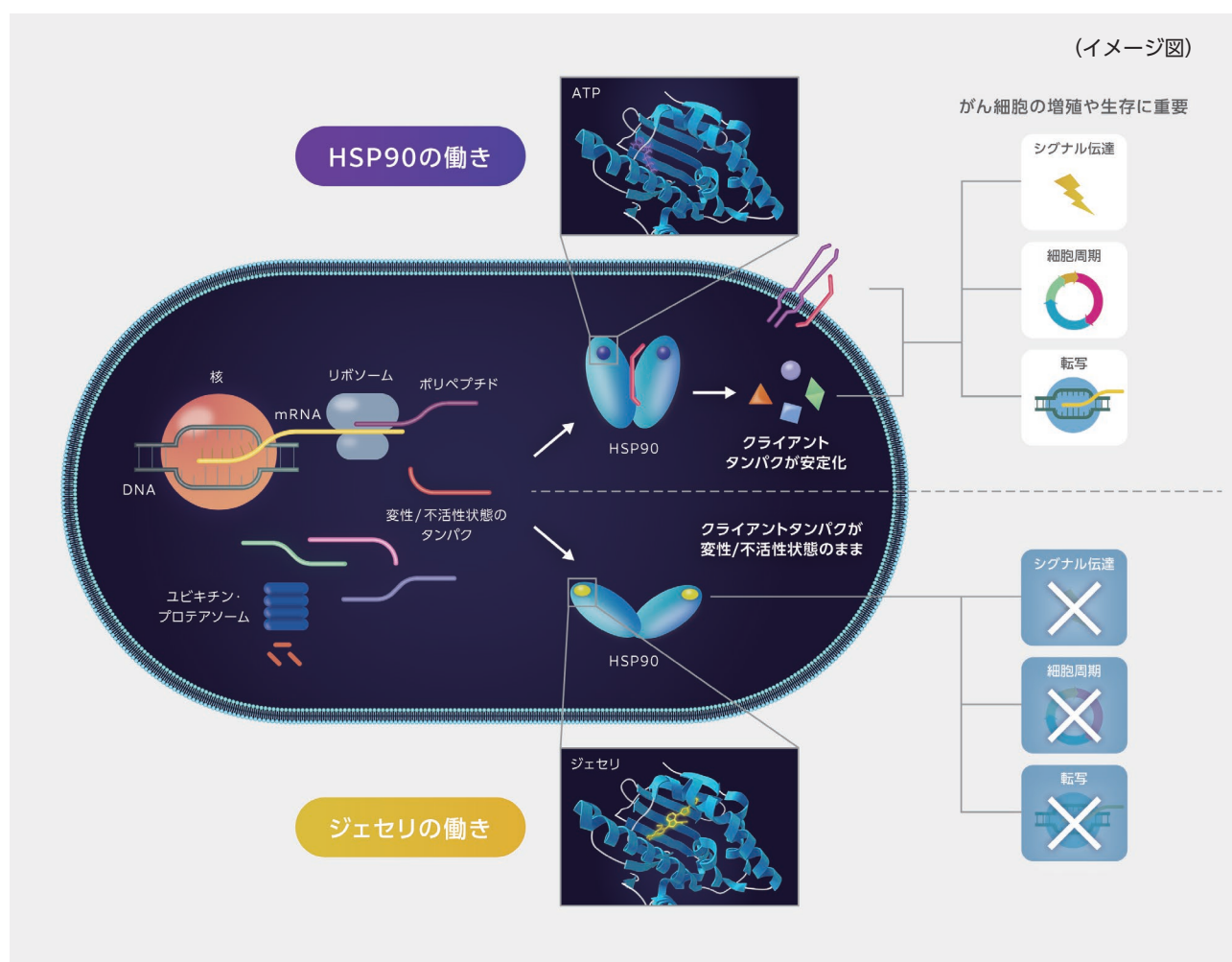
ジェセリ適正使用アドバイザー

独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院
国立がん研究センター東病院
大阪大学医学部附属病院
国立がん研究センター中央病院

西田 俊朗 先生
土井 俊彦 先生
黒川 幸典 先生
鈴木 茂伸 先生

作用機序

本剤は、Heat Shock Protein 90 (HSP90) のN末端のATP結合部位に作用する選択的なHSP90阻害剤です。HSP90は分子シャペロンとして機能し、クライアントタンパクと呼ばれる一群のタンパクの安定化に寄与します。これまでに200種類を超えるHSP90クライアントタンパクが同定されており、その多くが受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子、細胞周期関連因子、転写因子等のがん細胞の増殖・生存に重要な因子であることが報告されています^{1,2)}。本剤はHSP90によるクライアントタンパクの高次構造の形成を阻害することにより、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられます。



本剤の作用機序は、ブランドサイトにて動画コンテンツとしても提供しています。

<https://www.taiho.co.jp/medical/brand/jeselhy/library/>



Contents

治療の流れ	5
投与患者の選択	6
・効能又は効果	6
・禁忌	6
・特定の背景を有する患者に関する注意	8
患者又はその家族への治療説明	10
治療開始時及び治療中の注意事項	11
・用法及び用量	11
・相互作用	12
・患者状態の把握	13
・休薬・減量基準	14
副作用とその対策	15
・副作用の初回発現時期の目安	15
・特に注意を要する副作用	16
1. 重度の下痢	
2. 眼障害(夜盲、霧視、視力障害等)	
3. 出血	
Q&A	26
参考情報	27
・国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)	27
・副作用発現状況一覧(安全性併合解析)	33
・NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類	36
主要文献	38

● 投与患者の選択 ▶▶ P6～9参照

効能又は効果

禁忌

特定の背景を有する患者に関する注意

● 患者又はその家族への治療説明 ▶▶ P10参照

● 注意事項 ▶▶ P11～14参照

用法及び用量

相互作用

患者状態の把握

休薬・減量基準

● 副作用とその対策 ▶▶ P15～25参照

副作用の初回発現時期の目安

特に注意を要する副作用

投与患者の選択

● 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

<効能又は効果に関連する注意>

- ・イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象としてください。
- ・本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していません。

<解説>

イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療歴を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}で、本剤はプラセボ群に対して主要評価項目である無増悪生存期間を有意に延長させました。本剤は、上記治療歴を有する転移性/切除不能消化管間質腫瘍(GIST)患者に対して臨床的有用性を示したことから、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」を効能又は効果としました。また、本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していません。

● 禁忌(次の患者には投与しないでください)

◆ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

参考 国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}での主な組み入れ・除外基準

■主な組み入れ基準

経口投与可能な以下の診断及び基準を満たす患者に投与されました。

- ・組織診でGISTと診断されている患者
- ・RECIST ver 1.1に基づき測定可能病変が1つ以上認められている患者
- ・イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブの投与歴があり、直近のそれらの前治療に対して不応又は不耐と判定されている患者

項目		基準
一般状態	ECOG PS	0又は1
骨髄機能	好中球数	1,500/mm ³ 以上* ¹
	血小板数	100,000/mm ³ 以上* ²
	ヘモグロビン	8.5g/dL以上* ³
肝機能	AST・ALT	ULNの3倍以下
	アルブミン	3.0g/dL以上
	総ビリルビン	ULNの1.5倍以下
腎機能	クレアチニンクリアランス* ⁴	50mL/min以上

*¹ 顆粒球コロニー刺激因子投与後の7日以内の測定値は除く

ULN, 施設基準値上限

*² 血小板輸血後7日以内の測定値は除く

*³ 濃厚赤血球又は全血の輸血後28日以内の測定値は除く

*⁴ Cockcroft-Gault推定式より

■主な除外基準

以下の患者は本剤の投与から除外されました。

- ・両眼の矯正視力が共に0.5未満の患者
- ・本試験の登録前28日以内に手術又は広範な放射線療法もしくは14日以内に局所的放射線療法を受けた患者
- ・本試験の登録前7日以内にイマチニブ及びレゴラフェニブの投与を受けた患者
- ・本試験の登録前11日以内にスニチニブの投与を受けた患者
- ・本試験の登録前30日以内に他の抗がん剤投与を受けた患者
- ・前治療に起因するNCI有害事象共通用語規準 (CTCAE) Grade 2以上の未回復の毒性を有する患者
- ・脳転移、髄膜転移又は急性全身感染症を有する患者
- ・臨床的に重要と判断した慢性的な悪心、嘔吐、食欲減退又は下痢を有する患者
- ・本剤投与によりリスクが増大する可能性がある重度の急性又は慢性的な臨床症状、精神症状もしくは臨床検査値異常 (例: 重篤な網膜疾患、腸管麻痺、腸閉塞、治療を要する間質性肺炎、脳血管障害、輸血を必要とする潰瘍及び薬剤でコントロール不良又は重度の糖尿病性合併症を伴う糖尿病等) を有する患者
- ・排液法を要する胸水、腹水又は心嚢液貯留を有する患者 等

● 特定の背景を有する患者に関する注意

◇ 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性があります。なお、中等度（総ビリルビンが基準値上限1.5倍より高い）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。

<解説>

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していませんが、臨床試験開始時の肝機能別（正常、軽度）の副作用発現割合を比較検討した結果（安全性併合解析*）、Grade 3以上の副作用の発現割合は、正常の患者に比べて軽度肝機能障害の患者で高くなりました。

参考 臨床試験での肝機能障害別Grade 3以上の副作用（安全性併合解析*）

肝機能別の副作用

	正常 (n=93)	軽度肝機能障害 (n=26)	中等度肝機能障害 (n=0)	重度肝機能障害 (n=0)
全副作用	88 (94.6%)	26 (100%)	—	—
Grade 3以上の副作用	30 (32.3%)	12 (46.2%)	—	—

* 日本人を対象とした国内第Ⅰ相試験（10058010試験）、国内第Ⅱ相試験（10058020試験）及び国内第Ⅲ相試験（10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験）のGIST患者に本剤160mgを1日1回空腹時に経口で5日間連日投与後2日間休薬の用法用量で投与した場合の安全性を評価した

NCI肝機能分類基準

肝機能		基準	
正常		総ビリルビン	ULN以下
		AST	ULN以下
軽度**	B1	総ビリルビン	ULN以下
		AST	ULN超
	B2	総ビリルビン	ULN超及びULNの1.5倍以下
		AST	—
中等度		総ビリルビン	ULNの1.5倍超及びULNの3倍以下
		AST	—
重度		総ビリルビン	ULNの3倍超
		AST	—

** B1又はB2どちらかの基準を満たす

ULN, 施設基準値上限

◇生殖能を有する者

- ・生殖可能な患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮してください。

動物実験(ラット)で膈上皮のアポトーシス小体増加、卵巣の多巣性嚢胞、白斑、黄体減少及び間質腺増生が報告されています。動物実験(ラット及びイヌ)で精細管変性及び副生殖腺の萎縮性変化、精巣上体での精子減少を伴う胚上皮の変性/壊死が報告されています。

- ・妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

<解説>

ラットを用いた生殖発生毒性試験の結果、胚・胎児に対して発育抑制作用、催奇形性及び胎生致死が認められました。また、遺伝毒性試験成績から染色体構造異常誘発作用が認められ、ラットを用いた反復投与毒性試験の結果、雌性生殖器への影響が認められたため、雌性受胎能に影響を与える可能性があります。

※本剤が経口避妊薬の代謝を阻害する可能性があるため、経口避妊薬は使用しないよう指導してください。

- ・男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。

<解説>

遺伝毒性試験から染色体構造異常誘発作用、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験から雄性生殖器への影響が認められたため、雄性受胎能に影響を与える可能性があります。

◇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。

ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量(AUC)以下の曝露量で胚・胎児に対して発育抑制、催奇形性及び胎生致死が認められています。

◇授乳婦

授乳婦は授乳しないことが望ましいです。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤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。

患者又はその家族への治療説明

- ・ GIST治療における本剤の治療上の有効性と危険性及び予想される副作用とその対策を十分に説明し、同意を得てください。
- ・ 服用方法(食事の影響)について説明してください。
- ・ 副作用の症状や発現時期、その対策について説明してください。
- ・ 本剤の投与により、重度の下痢、眼障害、出血等の副作用が発現することがあるため、必ず医師の指示に従い定期的に診察や検査を受けるよう指導してください。
- ・ 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。また、男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。
- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ投与する場合は、治療上の有効性と危険性を十分に説明してください。

●用法及び用量

通常、成人にはピミテスピンとして1日1回160mgを空腹時に投与します。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

〈解説〉

(日)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	～
ジェセリ 1日1回投与 (空腹時*)	✓	✓	✓	✓	✓	休薬		✓	✓	✓	✓	✓	休薬		✓	✓	✓	✓	✓	休薬		✓	～

*食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避ける

＜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。
- ・食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが上昇します。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。

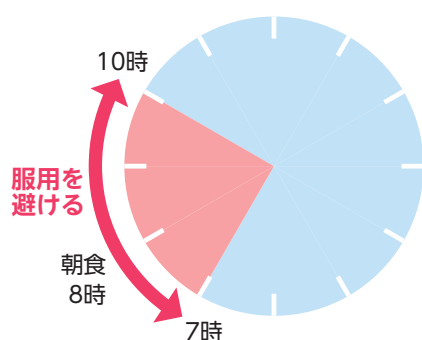
〈解説〉

食事の影響を検討する日本人進行固形がん患者を対象とした10058040試験⁵⁾の結果から、空腹時投与と比較して、食後投与で C_{max} は1.92倍、 AUC_{inf} は1.64倍上昇しました。そのため、本剤は空腹時に投与し、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用を避ける必要があります。

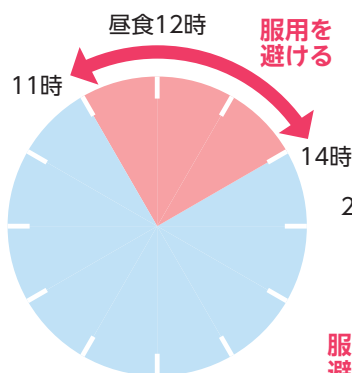
服用時間例

※食事の影響を考慮して、1日1回決められた時間に服用するよう指導してください。

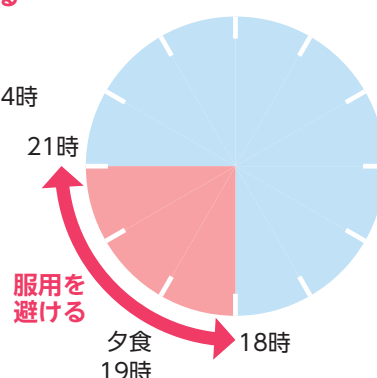
【例:朝食が8時の場合】
7～10時は服用を避ける



【例:昼食が12時の場合】
11～14時は服用を避ける



【例:夕食が19時の場合】
18～21時は服用を避ける



● 相互作用

本剤は、CYP3A、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用を示します。

<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の基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、 アトルバスタチン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン、ピルシカイニド、 プロカインアミド等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

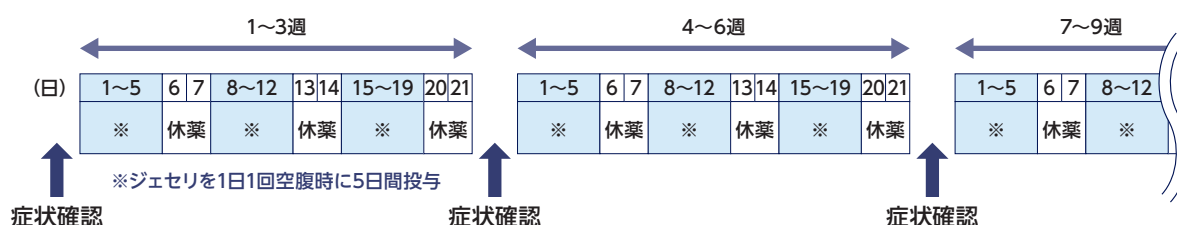
<解説>

- ・生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルによる検討の結果、CYP3Aの基質であるミダゾラム、MATE1及びMATE2-Kの基質であるメトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時の各基質のAUC_{0-72h}はそれぞれ3.16及び2.12倍になると推定されました。また、ワーストケースを想定し薬物相互作用を保守的に推定した結果、ミダゾラム及びメトホルミンのAUC_{0-72h}の上昇率はそれぞれ26.3及び3.14倍となりました。
- ・本剤とCYP3A、MATE1及びMATE2-Kの基質との臨床相互作用試験は現時点で実施されていません。そのため、上記のPBPKモデルによる推定値はパラメータの入力値に大きく依存することから、その推定精度には限界があります。PBPKモデルによる検討の結果、本剤と併用した際にミダゾラム及びメトホルミンの曝露量が増加する可能性は示されましたが、各基質の曝露量がどの程度増加するかは現時点で明らかになっていません。
- ・国内・海外第Ⅰ相試験 (10058010試験)、国内第Ⅱ相試験 (10058020試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) において、本剤とCYP3Aの基質が併用投与された11例のうち、併用薬と関連のある有害事象が2例に認められたものの、いずれもGrade 2以下でした。また、本剤とMATE1及びMATE2-Kの基質が併用投与された2例において、併用薬と関連のある有害事象は認められませんでした。

●患者状態の把握

- ・重度の下痢があらわれることがあるので、定期的に症状を確認するなど、患者の状態を十分に観察してください。▶▶ 重度の下痢はP16参照
- ・眼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期間中は定期的に眼の異常の有無を確認し、必要に応じて眼科受診及び検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。▶▶ 眼障害はP20参照
- ・出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中は出血の徴候や症状を観察してください。▶▶ 出血はP23参照
- ・下痢、眼障害、出血以外の症状に関しても、必要に応じて、臨床検査や専門医受診等を検討してください。

定期的に下痢、眼障害、出血等の症状を確認してください



臨床症状の観察

特に下記の症状、患者の状態を十分に観察してください。

消化器症状：下痢、食欲不振、悪心・嘔吐等

眼障害：夜盲、霧視、視力障害等

出血：黒色便、尿潜血、吐血、下血等

参考 臨床試験での確認項目

国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}

国内第Ⅲ相試験は、21日を1サイクルとして実施しました。

項目	サイクル1			サイクル2			サイクル3以降
	投与前	5日目	15日目	投与前	5日目	15日目	投与前
臨床症状	○	○	○	○	△	○	○
体重	○	○	○	○	△	○	○
ECOG PS	○	○	○	○	△	○	○
眼科検査	○	△	△	△	△	△	△
血液学的検査	○	○	○	○	△	○	○
腎機能検査	○	○	○	○	△	○	○
肝機能検査	○	○	○	○	△	○	○
尿検査	○	○	○	○	△	○	○

○：必ず実施、△：異常症状、所見がある場合に実施

● 休薬・減量基準

副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬・減量してください。

<減量する場合の投与量>

減量レベル	投与量
通常投与量	160mg/日
1段階減量	120mg/日
2段階減量	80mg/日
3段階減量	40mg/日

<副作用発現時の休薬・減量基準>

副作用	程度 ^{注)}	処置
下痢	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。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	Grade 3以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
眼障害	Grade 2以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3以上	Grade 2又はGrade 1以下に回復するまで休薬する。Grade 2に回復後、1段階減量した用量又はGrade 1以下に回復後、同一用量で投与を再開できる。

注) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

▶▶ Grade分類はP36～37参照

● 副作用の初回発現時期の目安

国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)^{3,4)}の副作用*発現結果を基に作成。

*副作用(本剤との因果関係が否定されない有害事象)であり、本冊子の他の箇所に記載している有害事象発現割合とは異なることにご留意ください。

特に注意を要する副作用

下痢(n=41)

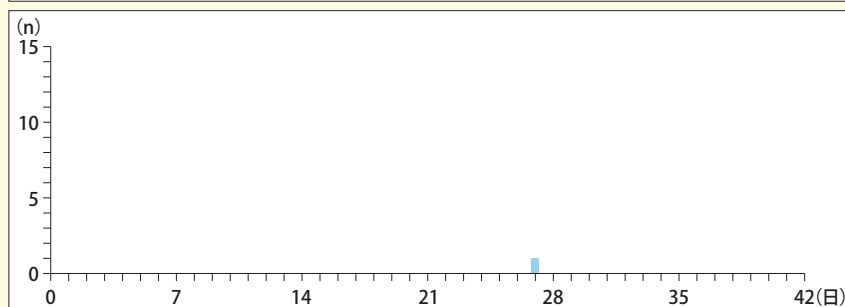
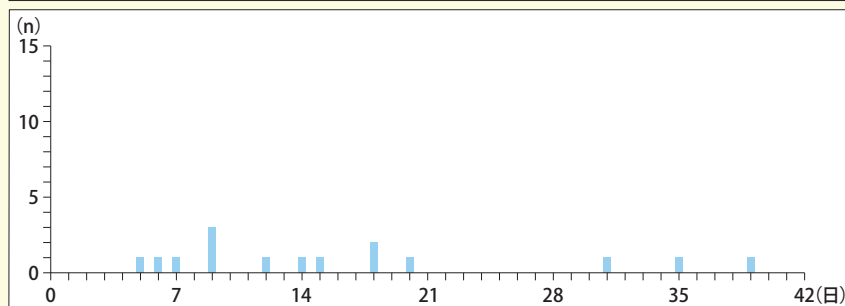
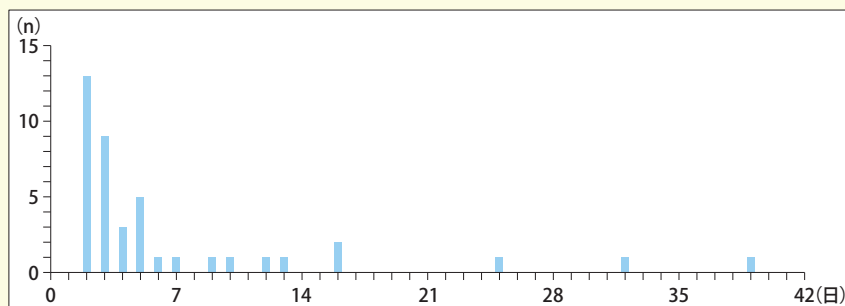
▶▶ P16参照

眼障害(n=15)
(夜盲、霧視、視力障害)

▶▶ P20参照

出血(n=1)
(出血性十二指腸潰瘍)

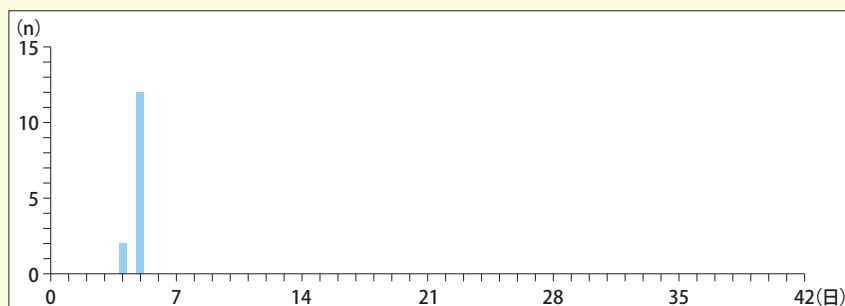
▶▶ P23参照



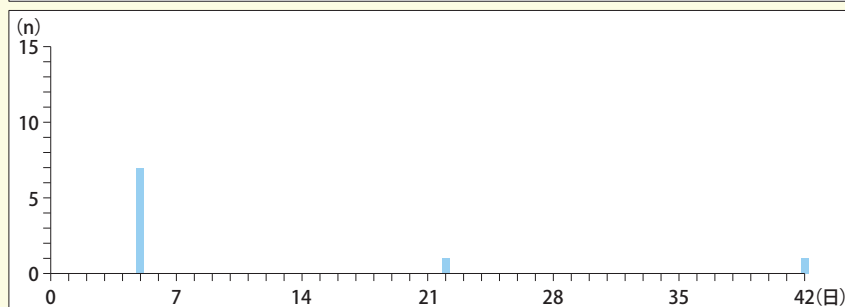
縦軸:例数、横軸:発現時期

その他の主な副作用

血中クレアチニン増加
(n=14)



腎機能障害(n=9)



縦軸:例数、横軸:発現時期

治療の流れ

投与患者の
選択

患者又はその家族
への治療説明

治療開始時及び
治療中の注意事項

副作用と
その対策

Q & A

参考情報

主要文献

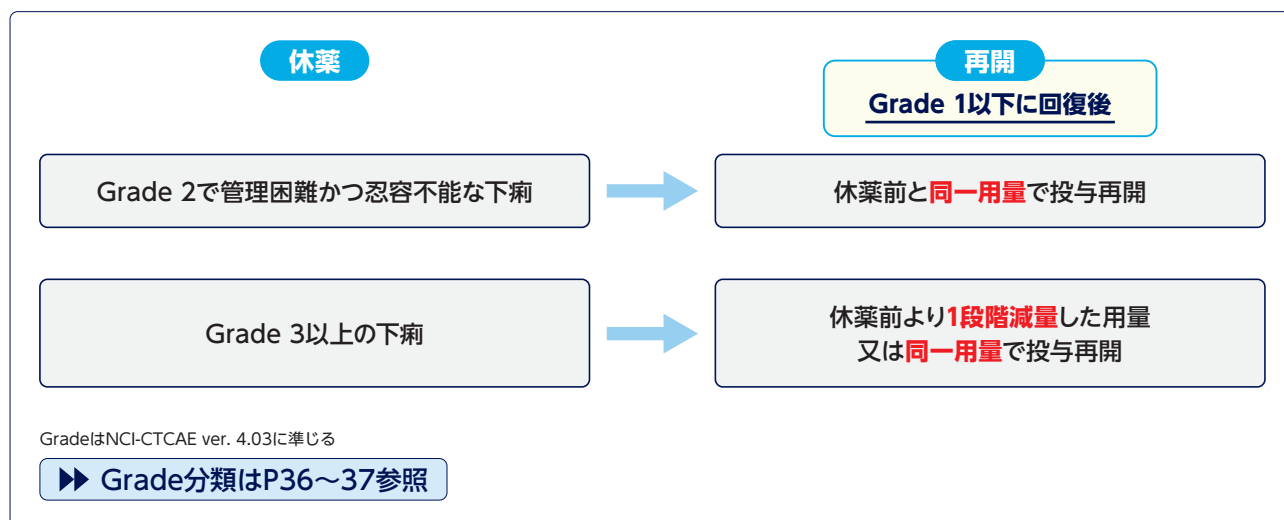
● 特に注意を要する副作用

1 重度の下痢

- 本剤投与により、早期から下痢が高頻度にあられます。
- 重度の下痢により脱水をきたし、重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、必要に応じて止瀉薬、補液等の投与及び休薬・減量等の適切な処置を行ってください。
- 複数回の下痢があり症状が改善しない場合は、速やかに担当の医師や看護師、薬剤師へ連絡するよう指導してください。

[対処法]

異常が認められた場合は、以下の基準を参考に休薬・減量してください。



監修医からのワンポイントアドバイス

- ☑ 下痢は他の副作用と比較して治療開始後の早い段階から認められます。また、下痢に伴う脱水を予防するために、十分な補水(電解質の入った補液でも構いません)が必要です。
- ☑ 臨床試験では、下痢発現時の支持療法例として一般的な止瀉薬(ロペラミド塩酸塩、タンニン酸アルブミン等)・整腸剤の投与と必要に応じて補液(点滴)が行われていました。
- ☑ 高齢者での発症、食欲不振による体重減少や嘔吐、血液検査での異常が重複する場合には、より注意が必要です。
- ☑ 下痢に加えて食欲不振、嘔吐、腹痛、発熱等を伴う場合には、担当医の指示を仰ぐように指導してください。また、下痢の症状はなくなともお腹が脹ることや腹鳴等がひどい場合には、医師の指示のもと適切に休薬等も検討してください。

参考 臨床試験での下痢の発現状況

■ 有害事象

国内第Ⅲ相試験（10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験）^{3,4)} での有害事象は、58例中43例（74.1%）に認められ、そのうちGrade 3以上は8例（13.8%）でした。

	有害事象：国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)			
	ジェセリ群 (n=58)		プラセボ群 (n=28)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
下痢	43 (74.1%)	8 (13.8%)	5 (17.9%)	0

■ 有害事象の発現時期及びGrade：国内第Ⅲ相試験

(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)^{3,4)}

発現時期及びGradeは以下のとおりでした。発現までの期間中央値はいずれも5日以内でした。

	初回発現時		最悪Grade発現時	
	Grade中央値 (範囲)	発現までの期間中央値 (範囲)	Grade中央値 (範囲)	発現までの期間中央値 (範囲)
下痢 (n=43)	1 (1-3)	3.0日 (2-89)	2 (1-3)	5.0日 (2-121)
Grade 3以上の下痢 (n=8)	3 (3-3)	2.0日 (2-12)	3 (3-3)	5.0日 (2-18)

■ 有害事象の回復までの期間：国内第Ⅲ相試験

(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)^{3,4)}

最悪Grade発現時から回復までの期間は、以下のとおりでした。

	回復までの期間中央値 (範囲)
下痢 (n=34)	33.0日 (0-341)
Grade 3以上の下痢 (n=5)	6.0日 (1-34)

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

▶▶ Grade分類はP36～37参照

治療の流れ

投与患者の
選択

患者又はその家族
への治療説明

治療開始時及び
治療中の注意事項

副作用と
その対策

Q
&
A

参考情報

主要文献

症例概要(下痢)

本症例は、GISTに対し、本剤投与後、下痢が発現した症例です。

患者背景

男性 50歳代



原疾患：GIST

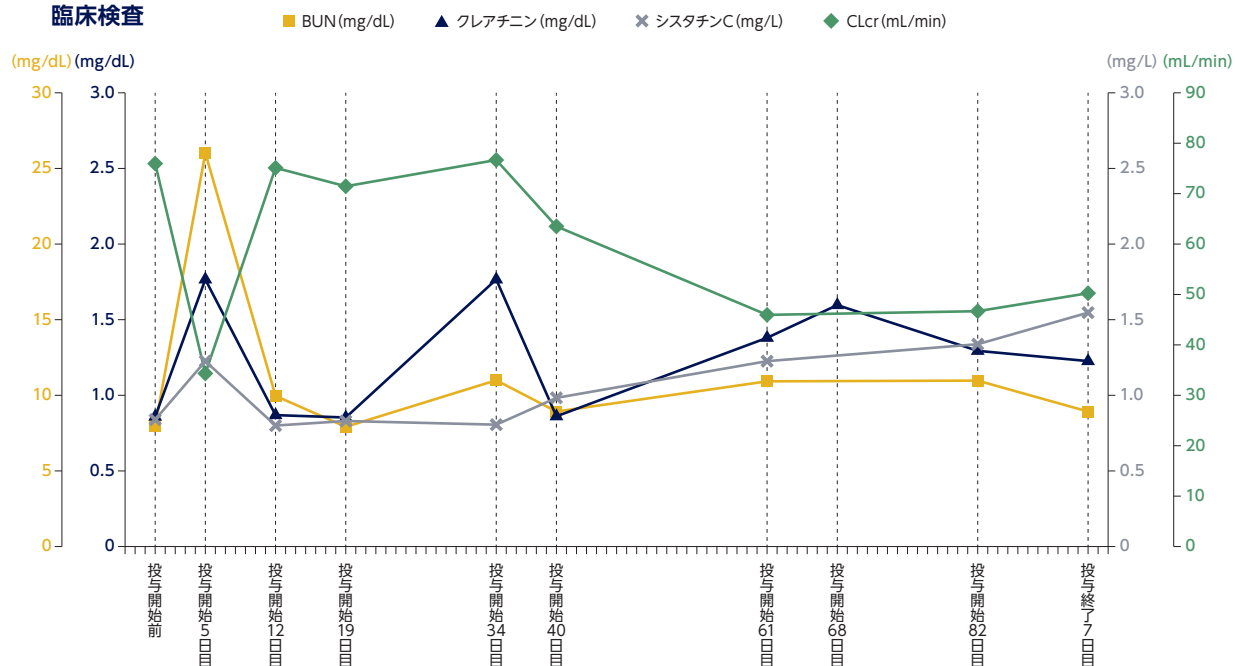
合併症：貧血

併用薬：抗生物質耐性乳酸菌、ロペラミド塩酸塩、オキセサゼイン、パラセタモール、
アムロジピンベシル酸塩

本剤1日投与量：160mg/日 3日間、120mg/日 65日間

経過日数	治療経過・処置
投与開始1日目 投与開始2日目 投与開始4日目 投与開始5日目 投与開始12日目	本剤投与開始(160mg/日)。 Grade 2の下痢が発現。抗生物質耐性乳酸菌の投与を開始(8日間)。 Grade 1の嘔吐が発現。本剤休薬。 Grade 2のクレアチニン増加が発現。嘔吐回復。 120mg/日として投与再開。
投与開始22日目 投与開始33日目 投与開始34日目	ロペラミド塩酸塩の投与を開始(12日間)。 下痢により本剤休薬。 120mg/日のまま本剤投与再開。
投与開始48日目 投与開始61日目	クレアチニン増加により本剤休薬。 120mg/日のまま本剤投与再開。
投与開始68日目 投与開始75日目	Grade 2のクレアチニン増加により本剤休薬。 120mg/日のまま本剤投与再開。
投与開始86日目 投与終了3日目 投与終了7日目	本剤投与終了。 下痢回復。 クレアチニン増加がGrade 1へ軽快。追跡中止。

臨床検査



※投与開始日を「投与開始1日目」、投与終了日の翌日を「投与終了1日目」としました。

症例概要(下痢による二次的な急性腎障害)

本症例は、肺がんに対し、本剤投与後、下痢による二次的な急性腎障害が発現した症例です。

患者背景

男性 70歳代



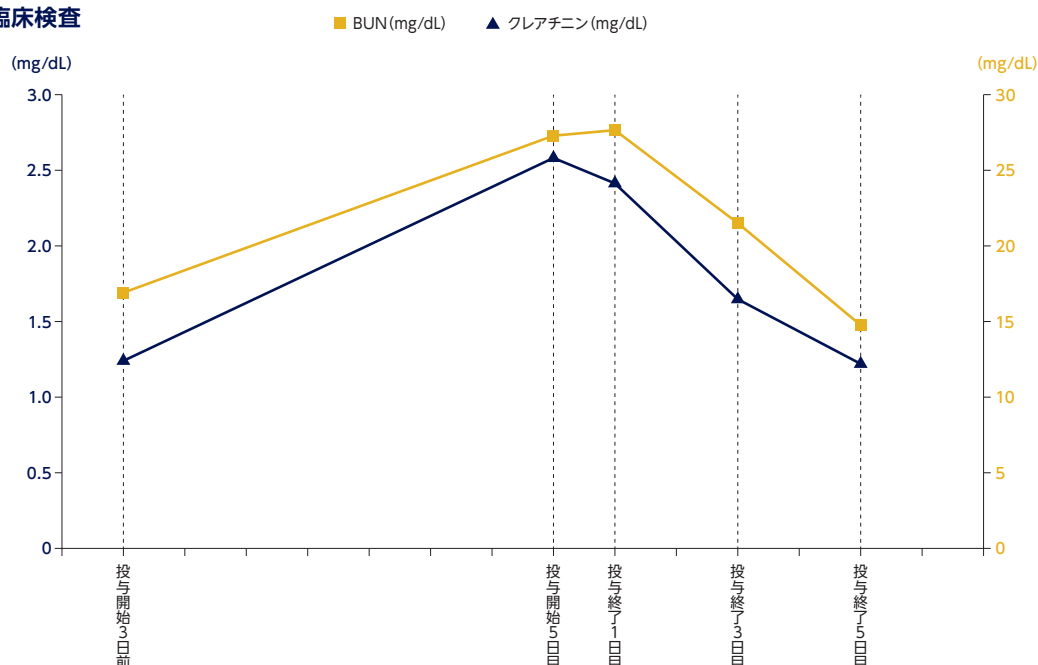
原疾患：肺がん(効能又は効果の範囲外)*

併用薬：アロプリノール、メトクロプラミド、ロペラミド塩酸塩、酪酸菌製剤

本剤1日投与量：160mg/日 5日間

経過日数	治療経過・処置
投与開始1日目	本剤投与開始(160mg/日)。
投与開始3日目	Grade 2の下痢が発現。
投与開始4日目	酪酸菌製剤の投与を開始。
投与開始5日目	Grade 3の下痢が発現。ロペラミド塩酸塩の投与を開始。 Grade 2の急性腎障害が発現。L-乳酸ナトリウムリンゲル液の投与を開始。 本剤投与中止。
投与終了1日目	下痢の改善がみられず、ロペラミド塩酸塩を頻回投与。
投与終了2日目	下痢軽快。
投与終了3日目	下痢回復。ロペラミド塩酸塩の投与を中止。
投与終了4日目	L-乳酸ナトリウムリンゲル液の投与を中止。

臨床検査



*投与開始日を「投与開始1日目」、投与終了日の翌日を「投与終了1日目」としました。

[CN201900013]

*[ジェセリの効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

治療の流れ

投与患者の
選択

患者又はその家族
への治療説明

治療開始時及び
治療中の注意事項

副作用と
その対策

Q & A

参考情報

主要文献

2 眼障害(夜盲、霧視、視力障害等)

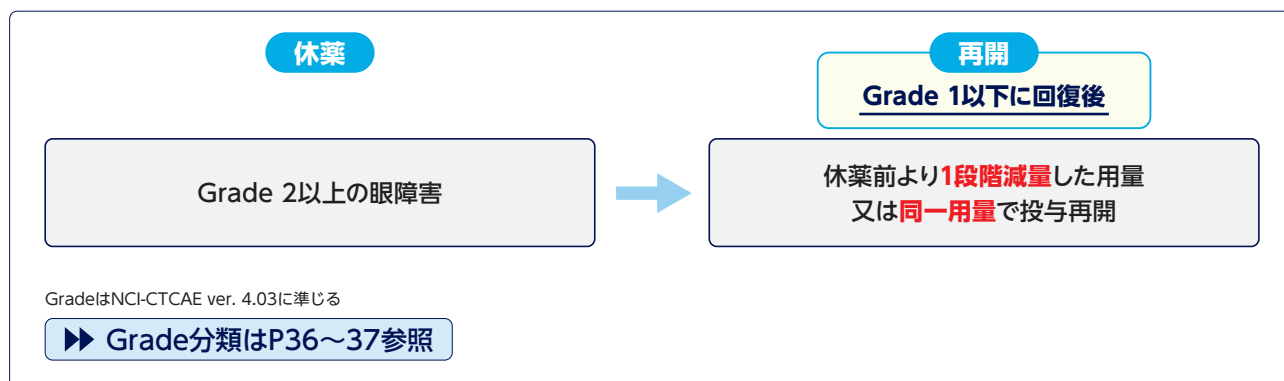
- 本剤投与により、夜盲、霧視、視力障害等の眼障害があらわれることがあります。
- 眼障害は、HSP90阻害作用に由来する副作用として知られています。
網膜の外顆粒層でアポトーシスによる細胞死(ラット)⁶⁾、ヒト網膜色素上皮細胞において増殖抑制とアポトーシスを引き起こすことが報告されています(*in vitro*)⁷⁾。
- 暗くなると見えにくい、色が分かりにくい、視力低下等の異常を自覚した場合は、速やかに担当の医師や看護師、薬剤師へ連絡するよう指導してください。
- 眼障害が発現した場合は、眼科医に評価を依頼し、眼科検査を実施するとともに、必要に応じて休薬・減量等の適切な処置を行ってください。

臨床試験では、以下の症状の報告がありました

- ・夜盲：ライト(照明)の下でないと小銭入れの小銭が識別しにくい。暗い押し入れに手を入れたら自分の手が識別しにくい。
- ・暗視感：明るいところでも暗く感じる。
- ・後天性色覚異常：白色蛍光灯が緑色又は黄色っぽく見える。

[対処法]

異常が認められた場合は、眼科医に診断と症状の評価を依頼し、本剤の治療終了又は投与中止まで、定期的に検査を行ってください。また、副作用と診断された場合は、以下の基準を参考に休薬・減量してください。





監修医からのワンポイントアドバイス

- ☑ HSP90阻害剤により、夜盲、暗視感、霧視等の眼障害を生じることがあります。暗い場所や夜に見えにくい夜盲だけではなく、明るいところでも暗く感じるものの、視力低下は軽度にとどまるという特徴的な症状を呈することがあります。
- ☑ 眼障害の発症機序は解明されていませんが、動物実験において高用量の投与により網膜外層の菲薄化が報告されています。治験時は、光干渉断層装置 (OCT: optical coherence tomography) を用いた検査では網膜の構造異常を認めませんでしたが、網膜電図 (ERG: electroretinogram) を用いた検査ではb波の減弱等の特異な波形を示し、休薬により軽快したことから、可逆的な網膜障害が疑われます。
- ☑ 眼障害を生じた場合は眼科医と密な連携を取り、適切なタイミングで休薬、再開等を検討することが重要です。ただし、上述のような眼科検査を救急外来で行うことは困難です。視力低下の強い場合には診察を急ぐことが望ましいですが、視力低下が軽度の場合には、適切な検査のできる時間帯に眼科受診を促すことが重要です。
- ☑ 患者さんやご家族に対して、あらかじめこのような眼障害を生じる可能性を伝えておくことは、眼障害発症時の適切な対応に有用と考えます。

患者目線での見え方に関する注意喚起(暗視感)

暗視感は、以下の写真のように「暗く見える」という表現になります。

「電気をつけても消えているような感じで、トイレに行くのも怖い」という訴えが特徴的です。



参考 臨床試験での眼障害の発現状況

■ 有害事象

国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}での有害事象は、58例中17例(29.3%)に認められました。

	有害事象：国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)			
	ジェセリ群(n=58)		プラセボ群(n=28)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象	17 (29.3%)	0	0	0
結膜出血	1 (1.7%)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.7%)	0	0	0
眼の障害	3 (5.2%)	0	0	0
夜盲	8 (13.8%)	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (1.7%)	0	0	0
網膜症	1 (1.7%)	0	0	0
霧視	4 (6.9%)	0	0	0
視力低下	1 (1.7%)	0	0	0
視力障害	4 (6.9%)	0	0	0

■ 有害事象の発現時期及びGrade：国内第Ⅲ相試験

(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)^{3,4)}

発現時期及びGradeは以下のとおりでした。発現までの期間中央値はいずれも13～16.5日でした。

	初回発現時		最悪Grade発現時	
	Grade中央値(範囲)	発現までの期間中央値(範囲)	Grade中央値(範囲)	発現までの期間中央値(範囲)
夜盲(n=8)	1 (1-1)	16.5日(5-85)	1 (1-1)	16.5日(5-85)
霧視(n=4)	1 (1-1)	13.5日(7-35)	1 (1-1)	13.5日(7-35)
視力障害(n=4)	1 (1-2)	13.0日(6-39)	1 (1-2)	13.0日(6-39)

■ 有害事象の回復までの期間：国内第Ⅲ相試験

(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)^{3,4)}

最悪Grade発現時から回復までの期間は、以下のとおりでした。

	回復までの期間中央値(範囲)
夜盲(n=7)	21.0日(2-133)
霧視(n=4)	14.5日(6-176)
視力障害(n=4)	8.5日(0-249)

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

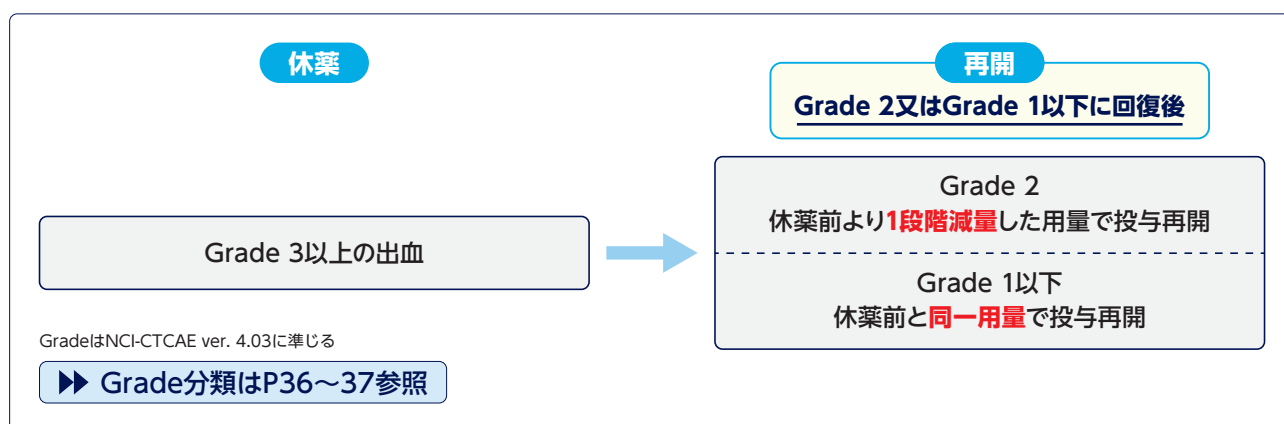
▶▶ Grade分類はP36～37参照

3 出血

- 本剤投与により、腹腔内出血、出血性十二指腸潰瘍等があらわれることがあります。
- GISTは原疾患由来の出血の頻度が多く、消化管出血はGIST患者の約30%～40%にみられることが報告されています⁸⁻¹⁰⁾。
- 非臨床試験では、イヌを用いた反復投与毒性試験において消化器官の消化管粘膜、胆嚢及び総胆管粘膜の粘膜固有層に出血を認めており、原因として粘膜傷害性の病変が考えられます¹¹⁾。
- 本剤投与期間中は出血の徴候や症状を観察してください。

[対処法]

異常が認められた場合は、以下の基準を参考に休薬・減量してください。



参考 臨床試験での出血の発現状況

■ 有害事象

国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}での有害事象は、58例中12例(20.7%)に認められました。

	有害事象：国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験、盲検投与期間)			
	ジェセリ群(n=58)		プラセボ群(n=28)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象	12(20.7%)	7(12.1%)	1(3.6%)	1(3.6%)
結膜出血	1(1.7%)	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1(1.7%)	1(1.7%)	0	0
胃腸出血	2(3.4%)	2(3.4%)	1(3.6%)	1(3.6%)
血腫	1(1.7%)	0	0	0
尿中血陽性	1(1.7%)	0	0	0
食道静脈瘤出血	1(1.7%)	1(1.7%)	0	0
肛門出血	1(1.7%)	0	0	0
腫瘍出血	3(5.2%)	3(5.2%)	0	0
挫傷	1(1.7%)	0	0	0
痔出血	1(1.7%)	0	0	0

出血関連事象として、MedDRA SMQの「出血(狭域)」に該当する事象を集計した。

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

▶▶ Grade分類はP36～37参照

症例概要(出血性十二指腸潰瘍)

本症例は、GISTに対し、本剤投与後、出血性十二指腸潰瘍が発現した症例です。

患者背景

男性 60歳代



原疾患：GIST

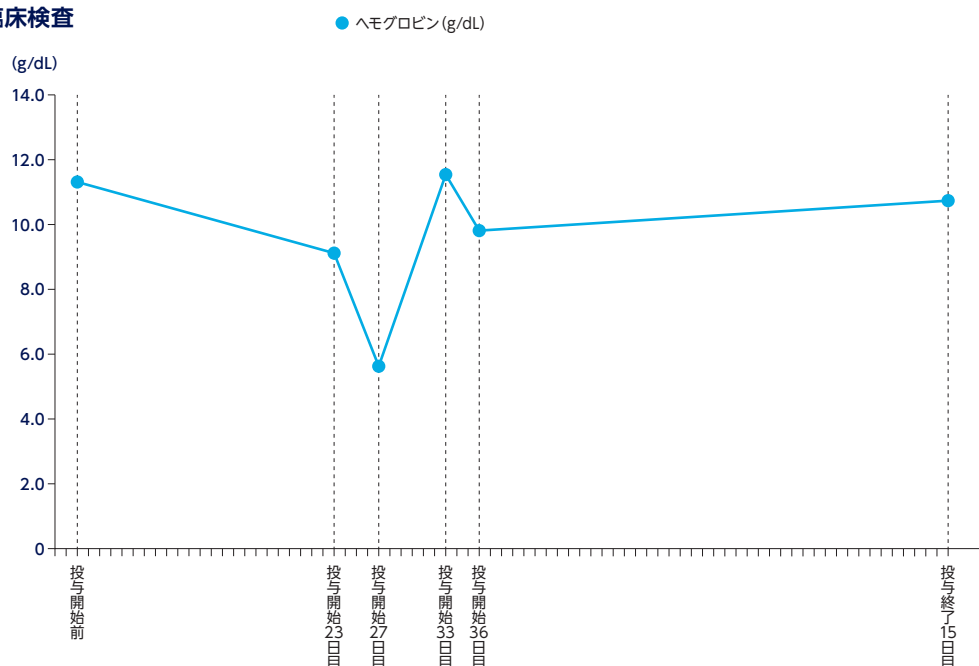
既往歴・合併症：なし

併用薬：セレコキシブ、アセトアミノフェン、ロペラミド塩酸塩、
イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、アルプラゾラム

本剤1日投与量：160mg/日 23日間、120mg/日 19日間

経過日数	治療経過・処置
投与開始1日目	本剤投与開始(160mg/日)。
投与開始23日目	Grade 2の倦怠感、食欲不振及び悪心が発現。コンピュータ断層撮影(CT)にて疾患進行と判定。本剤投与中止。
投与開始26日目	倦怠感、食欲不振及び黒色便を呈したが、経口摂取は継続。
投与開始27日目	貧血の悪化(ヘモグロビン5.6g/dL)、原疾患による出血を疑い、緊急入院。輸血を実施。CTスキャンにて腫瘍出血を疑う所見はないが、十二指腸の壁肥厚及び造影効果を認めた。上部消化管内視鏡検査を実施し、活動性十二指腸潰瘍を認め、これが貧血の原因であると判断。
投与開始28日目	貧血は改善せず輸血継続。
投与開始33日目	貧血は改善し、上部消化管内視鏡検査にて十二指腸潰瘍の治癒を認めた。このため、夜間に経口摂取を開始。
投与開始36日目	退院。
投与開始45日目	120mg/日として投与再開。
投与開始63日目	本剤投与中止(再投与開始19日後)。
投与終了15日目	ヘモグロビン10.7g/dL。
投与終了21日目	上部消化管内視鏡検査にて十二指腸潰瘍の改善を認めた。出血性十二指腸潰瘍は「回復」と判断。

臨床検査



※投与開始日を「投与開始1日目」、投与終了日の翌日を「投与終了1日目」としました。

Q1. 眼疾患を有する患者に投与可能ですか？

A1. 国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}では、両眼の矯正視力が共に0.5未満の患者、本剤投与によりリスクが増大する可能性がある重篤な網膜疾患を有する患者は除外されていました。

本剤は夜盲、霧視、視力障害等の眼障害があらわれることがあります。眼疾患を有する患者に本剤を投与する場合は、臨床試験での組み入れ基準を参考に本剤の投与可否を慎重に判断してください。また、これらの患者に投与する場合は、定期的に症状を確認し、必要に応じて検査するなど観察を十分に行ってください。

▶▶ P7、13、20～22参照

Q2. 腎機能障害を有する患者に投与可能ですか？

A2. 国内・海外第Ⅰ相試験(10058010試験)¹²⁾における尿中未変化体排泄率の結果から、本剤の消失に対する腎排泄の寄与は小さいことが示唆されました。しかしながら、本剤は腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、また臨床試験では、CLcr50mL/min未満の腎機能障害を有する患者は除外されていました。CLcr50mL/min未満の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察してください。

▶▶ P7、13参照

Q3. 飲み忘れた場合又は服用直後に嘔吐した場合はどうしたらよいですか？

A3. 飲み忘れた場合は、その日は服用せず、次の服用予定の日から1回分の錠数を服用するよう指導してください。嘔吐した場合も、その日は服用せず、次の服用予定の日から1回分の錠数を服用するよう指導してください。絶対に2回分を1度に服用することがないように説明してください。

また、飲み忘れ又は嘔吐した場合は、次回診察時に担当の医師や看護師、薬剤師に報告するよう指導してください。

Q4. 誤って休薬日に服用してしまった場合はどうしたらよいですか？

A4. 体調の変化を十分に観察し、速やかに担当の医師や看護師、薬剤師に報告するよう指導してください。

国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}では、5日間連続服用のところ、誤って6日間連続して服用した患者が2例みられました。投与過誤による有害事象は認められていませんが、体調の変化を十分に観察し、担当の医師の判断を仰ぐよう説明してください。

Q5. 投与終了後、どの程度の期間避妊する必要がありますか？

A5. 女性の原始卵胞が排卵されるまでの期間は約6ヵ月であり、男性の精子形成期間と未射出精子の滞留期間は約3ヵ月とされています。これらに、本剤160mgを投与した場合の最終投与日からの血中消失期間(約3日間)を加味し、少なくとも女性では7ヵ月、男性では4ヵ月の避妊期間を設けることが望ましいと考えられます。また、本剤が経口避妊薬の代謝を阻害する可能性があるため、経口避妊薬は使用しないよう指導してください。

▶▶ P9参照

国内第Ⅲ相試験(10058030試験/ CHAPTER-GIST-301試験)^{3,4)}

3) 国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) (承認年月日: 2022年6月20日、CTD2.7.6.5) [承認時評価資料]

4) Kurokawa, Y. et al.: Ann Oncol., 2022, 33(9), 959-967.

本試験は大鵬薬品工業株式会社がGCP (Good Clinical Practice) を遵守して実施した臨床試験です。

試験概要

試験デザイン: 国内、第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験

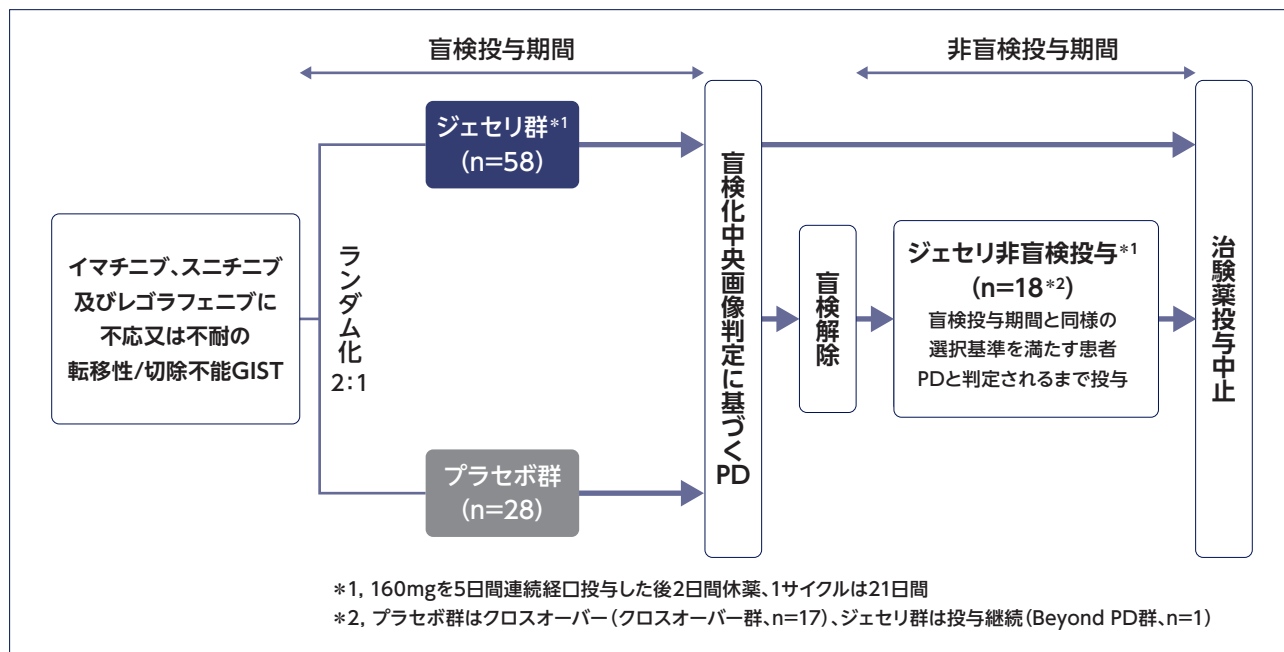
目的: ジェセリ群とプラセボ群の改変したResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Ver. 1.1に従った盲検化中央画像判定に基づく無増悪生存期間 (PFS) を比較する。

対象: イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能消化管間質腫瘍 (GIST) を有する患者

方法: 患者をジェセリ群又はプラセボ群に2:1の割合でランダムに割り付けた。
盲検投与期間では、盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで割り付けられた治験薬の投与を継続した。盲検化中央画像判定により進行 (PD) と判定された場合は盲検を解除し、非盲検投与期間の組み入れ基準を満たす場合は、非盲検投与期間でジェセリの投与が可能であった。非盲検投与は、盲検投与期間の投与中止判断から14日以内に開始し、非盲検投与期間の投与中止基準に該当するまで継続した。

<用法及び用量>

ジェセリ160mg又はプラセボを1日1回5日間連日投与後2日間休薬のスケジュールで空腹時 (食事の1時間以上前又は食後2時間以降) に経口投与した。1サイクルは21日間とした。



主要評価項目: 盲検化中央画像判定によるPFS (検証的な解析項目)

副次評価項目: 全生存期間 (OS)、投与状況、安全性

治療の流れ

投与患者の
選択

患者又はその家族
への治療説明

治療開始時及び
治療中の注意事項

副作用と
その対策

Q & A

参考情報

主要文献

評価基準:有効性(腫瘍評価)は改変したRECIST Ver. 1.1に従い評価することとした。

有害事象はMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Ver. 23.0を用い、MedDRAの器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)で示し、重症度はNCI有害事象共通用語規準(CTCAE) Ver. 4.03に従い評価することとした。

解析計画:<主要評価項目:検証的な解析項目>

ランダム化され組織診でGISTと診断されているすべての患者(FAS)を対象として、層別log-rank検定を用いて群間の盲検化中央画像判定によるPFSの分布差を比較することを計画した。層別因子は前治療数(3又は4以上)及び年齢(65歳未満又は65歳以上)、検定の有意水準は片側0.025とした。Kaplan-Meier法を用いて、両群のPFS曲線を推定し、中央値とその95%信頼区間(CI)を示すことを計画した。前治療数(3又は4以上)及び年齢(65歳未満又は65歳以上)を層とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて、プラセボ群に対するジェセリ群のハザード比(HR)とその95%CIを推定することとした。

<副次評価項目>

FASを対象として、OSは非層別Cox比例ハザードモデルとlog-rank検定(有意水準:片側0.025)を用いて解析し、クロスオーバー(プラセボの投与中止後にジェセリを投与すること)によるOSへのバイアスを補正するためにRank preserving structural failure time(RPSFT)モデルを使用した解析を実施することとした。

安全性は、盲検及び非盲検投与期間に治験薬投与を受けた患者を対象として、有害事象及び副作用の発現割合を算出し、有害事象項目ごとの最高Gradeについて、Grade別の発現患者数及び発現割合を示すこととした。

▶▶ 組み入れ・除外基準はP7参照

患者背景

		ジェセリ群 (n=58)	プラセボ群 (n=28)
性別	男性	34 (58.6%)	15 (53.6%)
	女性	24 (41.4%)	13 (46.4%)
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	62.0 (32-83)	61.5 (26-81)
	<65	36 (62.1%)	17 (60.7%)
	≥65	22 (37.9%)	11 (39.3%)
体重 (kg)	中央値 (範囲)	59.60 (35.4-83.5)	62.10 (46.3-84.0)
ECOG PS	0	49 (84.5%)	24 (85.7%)
	1	9 (15.5%)	4 (14.3%)
原発部位	食道	1 (1.7%)	0
	直腸	2 (3.4%)	0
	小腸	33 (56.9%)	18 (64.3%)
	胃	19 (32.8%)	9 (32.1%)
	その他	3 (5.2%)	1 (3.6%)
原発巣*	なし	43 (74.1%)	20 (71.4%)
	あり	15 (25.9%)	8 (28.6%)
転移巣	あり	58 (100%)	28 (100%)
肝転移	なし	20 (34.5%)	6 (21.4%)
	あり	38 (65.5%)	22 (78.6%)
腹膜転移	なし	25 (43.1%)	13 (46.4%)
	あり	33 (56.9%)	15 (53.6%)
手術歴	なし	10 (17.2%)	8 (28.6%)
	あり	48 (82.8%)	20 (71.4%)
切除部位	結腸	6 (10.3%)	1 (3.6%)
	食道	2 (3.4%)	0
	直腸	2 (3.4%)	0
	小腸	30 (51.7%)	15 (53.6%)
	胃	12 (20.7%)	5 (17.9%)
	その他	29 (50.0%)	11 (39.3%)
	n	12	5
胃切除	完全	1 (8.3%)	0
	部分	11 (91.7%)	5 (100%)
術前補助化学療法歴	なし	56 (96.6%)	26 (92.9%)
術後補助化学療法歴	なし	50 (86.2%)	28 (100%)
前全身化学療法	イマチニブ	56 (96.6%)	28 (100%)
	スニチニブ	58 (100%)	28 (100%)
	レゴラフェニブ	58 (100%)	28 (100%)
	その他	3 (5.2%)	0
前治療数	3	40 (69.0%)	15 (53.6%)
	≥4	18 (31.0%)	13 (46.4%)

* 試験登録時

投与状況

	盲検投与期間		非盲検投与期間		
	ジェセリ群 (n=58)	プラセボ群 (n=28)	Beyond PD群* ¹ (n=1)	クロスオーバー群* ² (n=17)	全体 (n=18)
投与期間中央値 (範囲)	60.0日 (1-355)	38.0日 (15-270)	80日	30.0日 (5-128)	31.5日 (5-128)
	5.0サイクル (1-25)	3.0サイクル (2-18)	7サイクル	3.0サイクル (1-10)	—
追跡期間中央値 (95%CI)	8.02ヵ月 (6.14-10.78)	7.03ヵ月 (5.26-10.87)	—	—	—
相対用量強度中央値 (範囲)	83.33% (20.0-100)	98.61% (62.1-100)	80%	91.67% (42.3-100)	89.58% (42.3-100)

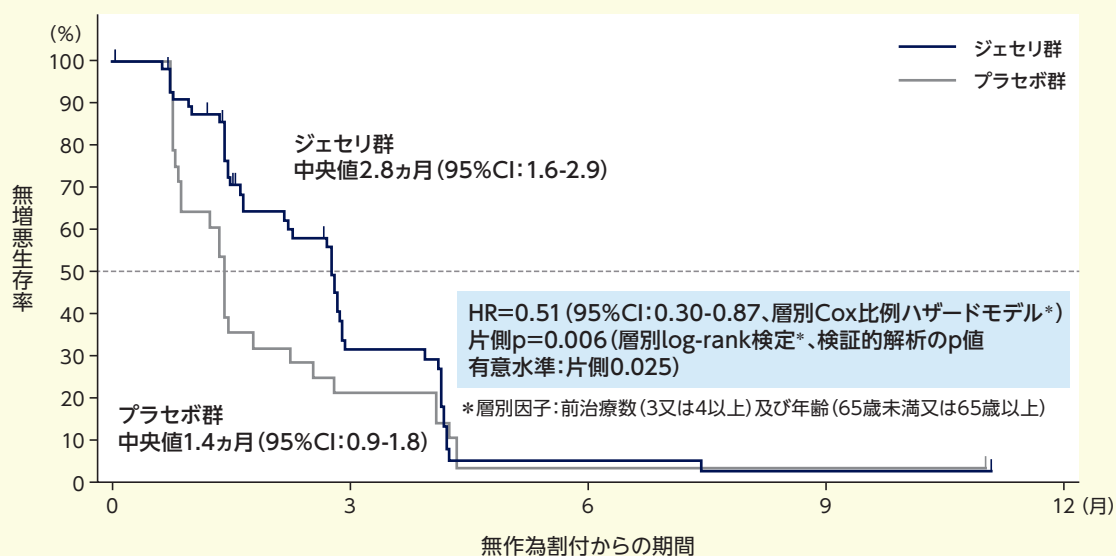
*¹ 盲検投与期間でジェセリ群に割り付けられた被験者にジェセリを継続投与

*² 盲検投与期間でプラセボ群に割り付けられた被験者にジェセリを投与

■ 有効性

無増悪生存期間 (PFS) [主要評価項目：主解析、検証的な解析結果]

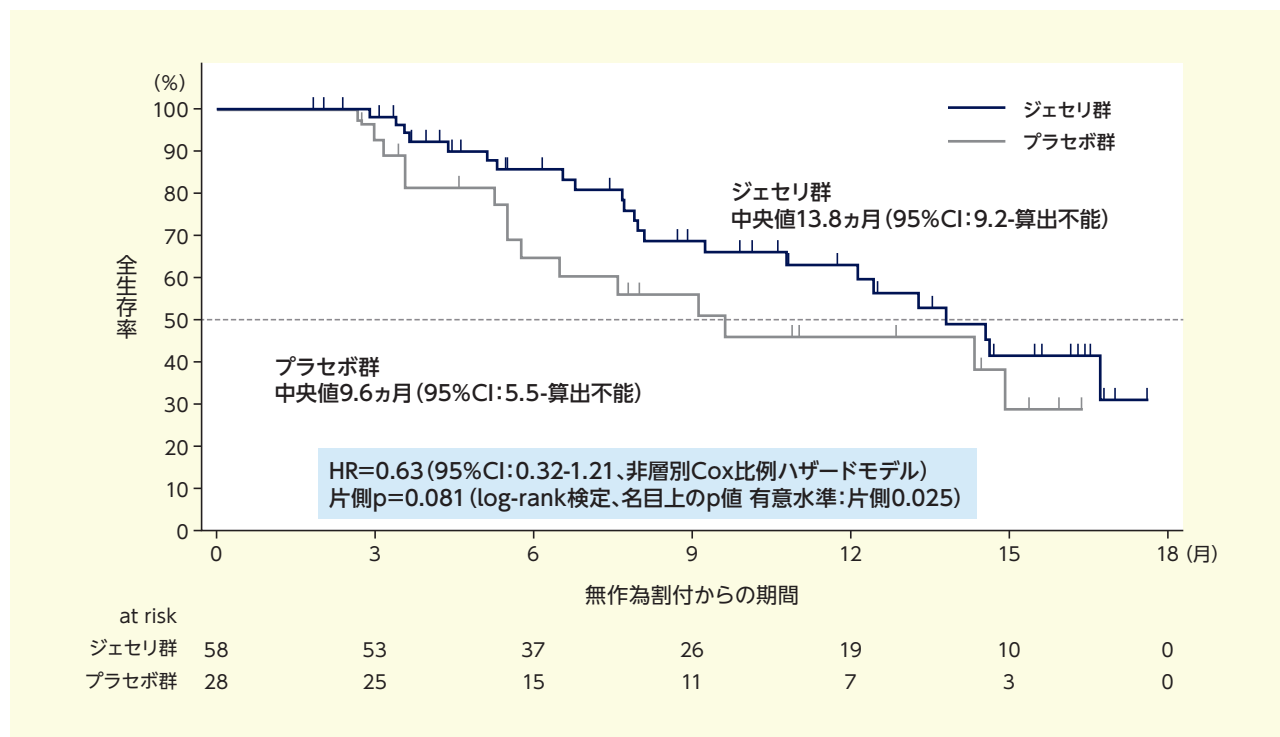
盲検投与期間の盲検化中央画像判定によるPFS中央値は、ジェセリ群2.8ヵ月 (95%CI: 1.6-2.9)、プラセボ群1.4ヵ月 (95%CI: 0.9-1.8) で、プラセボ群に対するジェセリ群の優越性が検証されました (片側 $p=0.006$ 検証的解析の p 値、層別log-rank検定)。また、プラセボ群に対するジェセリ群のHRは0.51で、死亡又は増悪のリスクを49%減少させました (層別Cox比例ハザードモデル)。



at risk					
ジェセリ群	58	14	2	1	0
プラセボ群	28	6	1	1	0

全生存期間 (OS) [副次評価項目]

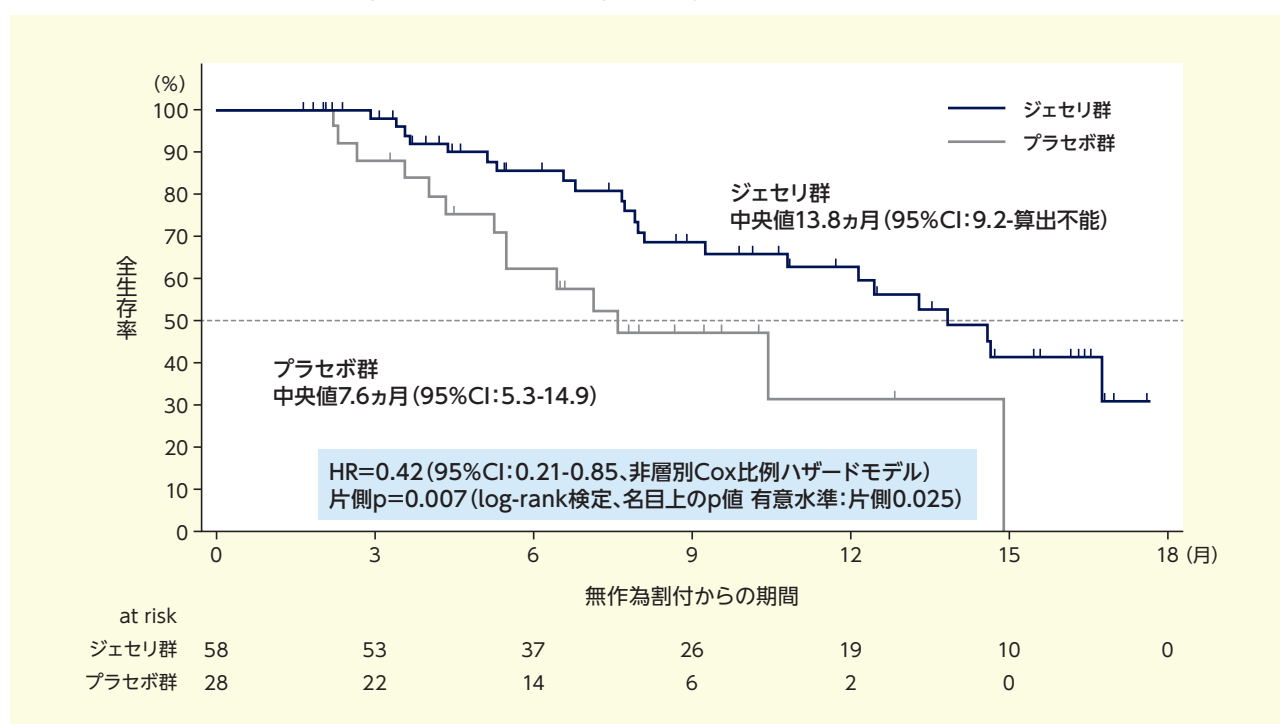
OS中央値は、ジェセリ群13.8ヵ月 (95%CI: 9.2-算出不能)、プラセボ群9.6ヵ月 (95%CI: 5.5-算出不能)、HRは0.63でした (片側 $p=0.081$ 名目上の p 値、log-rank検定)。



OS [副次評価項目] RPSFTモデルによる解析

クロスオーバー (プラセボの投与中止後にジェセリを投与すること) によるOSへのバイアスを補正するためにRPSFTモデルを用いて解析を行いました。

その結果、OS中央値はジェセリ群13.8ヵ月 (95%CI: 9.2-算出不能)、プラセボ群7.6ヵ月 (95%CI: 5.3-14.9)、HRは0.42でした (片側 $p=0.007$ 名目上の p 値、log-rank検定)。



RPSFT, Rank preserving structural failure time

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

治療開始時及び治療中の注意事項

副作用とその対策

Q & A

参考情報

主要文献

■ 安全性

副作用(いずれかの群で10%以上発現が認められたもの)

	盲検投与期間				非盲検投与期間	
	ジェセリ群 (n=58)		プラセボ群 (n=28)		全体* (n=18)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全事象	54 (93.1%)	15 (25.9%)	11 (39.3%)	1 (3.6%)	16 (88.9%)	5 (27.8%)
下痢	43 (74.1%)	8 (13.8%)	4 (14.3%)	0	11 (61.1%)	4 (22.2%)
食欲減退	18 (31.0%)	1 (1.7%)	2 (7.1%)	0	4 (22.2%)	0
倦怠感	15 (25.9%)	1 (1.7%)	3 (10.7%)	0	5 (27.8%)	0
血中クレアチニン増加	15 (25.9%)	0	2 (7.1%)	0	6 (33.3%)	0
悪心	14 (24.1%)	0	3 (10.7%)	0	5 (27.8%)	0
腎機能障害	9 (15.5%)	2 (3.4%)	0	0	1 (5.6%)	0
夜盲	8 (13.8%)	0	0	0	1 (5.6%)	0
味覚不全	3 (5.2%)	0	0	0	3 (16.7%)	0

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

* Beyond PD群、クロスオーバー群を含む

特に注目すべき副作用 (Grade 2以上の視覚異常)

盲検投与期間では網膜静脈閉塞及び視力障害が各1例に認められましたが、非盲検投与期間では認められませんでした。

重篤な副作用

盲検投与期間では、58例中6例に認められ、下痢、出血性十二指腸潰瘍、腸炎、肝機能異常、肝障害、脱水及び食欲減退が各1例でした。非盲検投与期間では、18例中2例に認められ、貧血及び腹腔内出血が各1例でした。

投与中止に至った副作用

盲検投与期間では、58例中3例に認められ、網膜静脈閉塞、肝障害及び薬疹が各1例でした。非盲検投与期間では認められませんでした。

死亡に至った副作用

盲検、非盲検投与期間ともに認められませんでした。

※盲検投与期間はジェセリ群、非盲検投与期間はBeyond PD群及びクロスオーバー群の副作用を集計した。

副作用発現状況一覧

<副作用：安全性併合解析*>

副作用は、119例中114例(95.8%)に認められ、そのうち、Grade 3以上は42例(35.3%)でした。

主な副作用(10%以上)として、下痢90例(75.6%)、食欲減退42例(35.3%)、血中クレアチニン増加40例(33.6%)、悪心37例(31.1%)、倦怠感25例(21.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加16例(13.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15例(12.6%)、夜盲14例(11.8%)及び貧血12例(10.1%)が認められました。

	安全性併合解析* (n=119)	
	全Grade	Grade 3以上
全事象	114(95.8%)	42(35.3%)
血液およびリンパ系障害	13(10.9%)	9(7.6%)
貧血	12(10.1%)	8(6.7%)
発熱性好中球減少症	1(0.8%)	1(0.8%)
耳および迷路障害	1(0.8%)	0
耳不快感	1(0.8%)	0
内分泌障害	2(1.7%)	0
甲状腺機能低下症	2(1.7%)	0
眼障害	26(21.8%)	0
後天性色覚異常	1(0.8%)	0
眼の障害	3(2.5%)	0
夜盲	14(11.8%)	0
網膜静脈閉塞	1(0.8%)	0
網膜症	1(0.8%)	0
霧視	7(5.9%)	0
視力低下	1(0.8%)	0
視力障害	5(4.2%)	0
胃腸障害	100(84.0%)	24(20.2%)
腹部不快感	3(2.5%)	0
腹痛	2(1.7%)	0
下腹部痛	1(0.8%)	0
上腹部痛	1(0.8%)	0
便秘	1(0.8%)	0
下痢	90(75.6%)	21(17.6%)
口内乾燥	3(2.5%)	0
出血性十二指腸潰瘍	1(0.8%)	1(0.8%)
消化不良	3(2.5%)	0
腸炎	1(0.8%)	0
排便回数増加	2(1.7%)	0
痔核	1(0.8%)	0
悪心	37(31.1%)	2(1.7%)
口内炎	5(4.2%)	0
嘔吐	10(8.4%)	0
肛門出血	1(0.8%)	0
腹腔内出血	1(0.8%)	1(0.8%)

	安全性併合解析* (n=119)	
	全Grade	Grade 3以上
一般・全身障害および投与部位の状態	34(28.6%)	1(0.8%)
胸痛	1(0.8%)	0
疲労	4(3.4%)	0
倦怠感	25(21.0%)	1(0.8%)
浮腫	1(0.8%)	0
末梢性浮腫	2(1.7%)	0
発熱	4(3.4%)	0
肝胆道系障害	8(6.7%)	4(3.4%)
肝機能異常	4(3.4%)	2(1.7%)
肝障害	4(3.4%)	2(1.7%)
感染症および寄生虫症	10(8.4%)	1(0.8%)
膀胱炎	5(4.2%)	1(0.8%)
消化管感染	1(0.8%)	0
歯肉炎	1(0.8%)	0
肺炎	2(1.7%)	0
尿路感染	1(0.8%)	0
臨床検査	61(51.3%)	10(8.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16(13.4%)	3(2.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(12.6%)	0
血中アルブミン減少	1(0.8%)	0
血中ビリルビン増加	4(3.4%)	0
血中クレアチニン増加	1(0.8%)	0
血中クレアチニン増加	40(33.6%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3(2.5%)	0
血中カリウム減少	2(1.7%)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.8%)	0
心電図QT延長	2(1.7%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.5%)	0
国際標準比増加	1(0.8%)	0
リンパ球数減少	2(1.7%)	2(1.7%)
好中球数減少	5(4.2%)	2(1.7%)

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

*日本人を対象とした国内第Ⅰ相試験(10058010試験)、国内第Ⅱ相試験(10058020試験)及び国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験)のGIST患者に本剤160mgを1日1回空腹時に経口で5日間連日投与後2日間休薬の用法用量で投与した場合の安全性を評価した

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

治療開始時及び治療中の注意事項

副作用とその対策

Q & A

参考情報

主要文献

<副作用(続き): 安全性併合解析*>

	安全性併合解析* (n=119)			安全性併合解析* (n=119)	
	全Grade	Grade 3以上		全Grade	Grade 3以上
血小板数減少	5 (4.2%)	2 (1.7%)	排尿困難	2 (1.7%)	0
視野検査異常	2 (1.7%)	0	血尿	2 (1.7%)	1 (0.8%)
体重減少	3 (2.5%)	0	頻尿	1 (0.8%)	0
白血球数減少	2 (1.7%)	1 (0.8%)	蛋白尿	8 (6.7%)	0
血中リン減少	2 (1.7%)	1 (0.8%)	尿失禁	1 (0.8%)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.8%)	0	尿閉	1 (0.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (9.2%)	1 (0.8%)	腎機能障害	11 (9.2%)	2 (1.7%)
肝酵素上昇	1 (0.8%)	0	慢性腎臓病	1 (0.8%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	46 (38.7%)	9 (7.6%)	生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0
脱水	6 (5.0%)	2 (1.7%)	良性前立腺肥大症	1 (0.8%)	0
高血糖	1 (0.8%)	0	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7.6%)	0
高尿酸血症	1 (0.8%)	0	発声障害	7 (5.9%)	0
低カリウム血症	3 (2.5%)	1 (0.8%)	肺腫瘍	1 (0.8%)	0
低リン酸血症	1 (0.8%)	0	口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0
食欲減退	42 (35.3%)	6 (5.0%)	皮膚および皮下組織障害	24 (20.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.4%)	0	脱毛症	4 (3.4%)	0
関節痛	1 (0.8%)	0	ざ瘡様皮膚炎	4 (3.4%)	0
背部痛	1 (0.8%)	0	水疱性皮膚炎	1 (0.8%)	0
筋痙攣	1 (0.8%)	0	薬疹	1 (0.8%)	0
関節リウマチ	1 (0.8%)	0	湿疹	1 (0.8%)	0
四肢不快感	1 (0.8%)	0	紅斑	1 (0.8%)	0
神経系障害	14 (11.8%)	0	点状出血	1 (0.8%)	0
味覚不全	9 (7.6%)	0	そう痒症	3 (2.5%)	0
感覚鈍麻	1 (0.8%)	0	発疹	7 (5.9%)	0
味覚減退	1 (0.8%)	0	斑状丘疹状皮疹	1 (0.8%)	0
痙攣発作	1 (0.8%)	0	皮膚亀裂	1 (0.8%)	0
味覚障害	2 (1.7%)	0	皮膚色素過剰	3 (2.5%)	0
精神障害	1 (0.8%)	0	血管障害	4 (3.4%)	0
不眠症	1 (0.8%)	0	高血圧	2 (1.7%)	0
腎および尿路障害	26 (21.8%)	4 (3.4%)	低血圧	1 (0.8%)	0
膀胱痛	1 (0.8%)	0	出血	1 (0.8%)	0

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

* 日本人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (10058010試験)、国内第Ⅱ相試験 (10058020試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) のGIST患者に本剤 160mgを1日1回空腹時に経口で5日間連日投与後2日間休薬の用法用量で投与した場合の安全性を評価した

<休薬・減量に至った副作用：安全性併合解析*>

休薬に至った副作用は、119例中75例 (63.0%) に認められました。主な副作用 (5%以上) として、下痢37例 (31.1%)、血中クレアチニン増加及び食欲減退が各13例 (10.9%)、悪心10例 (8.4%)、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各7例 (5.9%)、貧血6例 (5.0%) が認められました。

減量に至った副作用は、119例中46例 (38.7%) に認められました。主な副作用 (5%以上) として、下痢21例 (17.6%)、食欲減退10例 (8.4%)、悪心8例 (6.7%)、倦怠感7例 (5.9%) が認められました。

	安全性併合解析* (n=119)	
	休薬に至った副作用	減量に至った副作用
	全Grade	全Grade
全事象	75 (63.0%)	46 (38.7%)
血液およびリンパ系障害	7 (5.9%)	2 (1.7%)
貧血	6 (5.0%)	2 (1.7%)
発熱性好中球減少症	1 (0.8%)	0
眼障害	5 (4.2%)	3 (2.5%)
網膜静脈閉塞	1 (0.8%)	0
網膜症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
霧視	2 (1.7%)	1 (0.8%)
視力障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃腸障害	46 (38.7%)	27 (22.7%)
腹部不快感	1 (0.8%)	0
下痢	37 (31.1%)	21 (17.6%)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.8%)	1 (0.8%)
消化不良	1 (0.8%)	0
腸炎	1 (0.8%)	0
悪心	10 (8.4%)	8 (6.7%)
嘔吐	3 (2.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (10.1%)	7 (5.9%)
胸痛	1 (0.8%)	0
疲労	2 (1.7%)	0
倦怠感	7 (5.9%)	7 (5.9%)
発熱	3 (2.5%)	0
肝胆道系障害	4 (3.4%)	2 (1.7%)
肝機能異常	2 (1.7%)	1 (0.8%)
肝障害	2 (1.7%)	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	5 (4.2%)	1 (0.8%)
膀胱炎	3 (2.5%)	0
肺炎	2 (1.7%)	1 (0.8%)
臨床検査	26 (21.8%)	7 (5.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.9%)	2 (1.7%)

	安全性併合解析* (n=119)	
	休薬に至った副作用	減量に至った副作用
	全Grade	全Grade
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.9%)	1 (0.8%)
血中ビリルビン増加	2 (1.7%)	1 (0.8%)
血中クレアチニン増加	13 (10.9%)	4 (3.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.7%)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.8%)	0
国際標準比増加	0	1 (0.8%)
好中球数減少	2 (1.7%)	0
血小板数減少	1 (0.8%)	0
白血球数減少	1 (0.8%)	0
血中リン減少	1 (0.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.4%)	1 (0.8%)
肝酵素上昇	1 (0.8%)	0
代謝および栄養障害	16 (13.4%)	10 (8.4%)
脱水	3 (2.5%)	0
高血糖	1 (0.8%)	0
低カリウム血症	1 (0.8%)	0
食欲減退	13 (10.9%)	10 (8.4%)
神経系障害	2 (1.7%)	1 (0.8%)
味覚不全	2 (1.7%)	0
味覚障害	0	1 (0.8%)
腎および尿路障害	5 (4.2%)	5 (4.2%)
血尿	1 (0.8%)	1 (0.8%)
尿失禁	1 (0.8%)	0
腎機能障害	2 (1.7%)	3 (2.5%)
慢性腎臓病	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8%)	0
薬疹	1 (0.8%)	0

MedDRA Ver. 23.0

GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる

* 日本人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (10058010試験)、国内第Ⅱ相試験 (10058020試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) のGIST患者に本剤160mgを1日1回空腹時に経口で5日間連日投与後2日間休薬の用法用量で投与した場合の安全性を評価した

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

治療開始時及び治療中の注意事項

副作用と対策

Q & A

参考情報

主要文献

NCI-CTCAE v4.03によるGrade分類

有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版より引用

<胃腸障害>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢/ Diarrhea	ベースラインと比べて <4回/日の排便回数増加； ベースラインと比べて人工肛門 からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6回/日の排便回数増加； ベースラインと比べて人工肛門 からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて 7回以上/日の排便回数増加； 便失禁； 入院を要する； ベースラインと比べて人工肛門から の排泄量が高度増加； 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
	【注釈】頻回で水様の排便				
悪心/ Nausea	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄 養失調を伴わない経口摂取量の 減少	カロリーや水分の経口摂取が 不十分； 経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
	【注釈】ムカムカ感や嘔吐の衝動				
嘔吐/ Vomiting	24時間に1-2エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものを それぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものを それぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐 (5 分以上間隔が開いたものをそれぞれ 1エピソードとする)； TPNまたは入院を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
	【注釈】胃内容が口から逆流性に排出されること				
腹腔内出血/ Intra- abdominal hemorrhage	—	内科的治療または小規模な焼灼 術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/ 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
	【注釈】腹腔内出血				
十二指腸出血/ Duodenal hemorrhage	軽症； 治療を要さない	中等度の症状がある； 内科的治療または小規模な焼灼 術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/ 待機的外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
	【注釈】十二指腸からの出血				

<代謝および栄養障害>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食欲不振/ Anorexia	食生活の変化を伴わない 食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を 伴わない摂食量の変化； 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴 う (例：カロリーや水分の経口摂取が 不十分)； 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡
	【注釈】食欲の低下				

<眼障害>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
霧視/ Blurred vision	治療を要さない	症状がある； 身の回り以外の日常生活動作の 制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	【注釈】不鮮明またはぼんやりした視覚				
夜盲/ Night blindness	症状があるが日常生活動作の 制限がない	身の回り以外の日常生活動作の 制限	身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の失明 (0.1以下)	—
	【注釈】ほの暗い中で鮮明に見る機能の不全				
網膜症/ Retinopathy	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ	症状があり、中等度の視力の低下 を伴う (0.5以上)； 身の回り以外の日常生活動作の 制限	症状があり、顕著な視力の低下を伴 う (0.5未満)； 活動不能/動作不能； 身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の失明 (0.1以下)	—
	【注釈】網膜の障害				
眼障害、 その他 (具体的に 記載)	症状がない、または軽度の症状 がある； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない	中等症； 最小限/局所的/非侵襲的治療を 要する； 年齢相応の身の回り以外の日常 生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、 ただちに生命を脅かすものではない； 入院または入院期間の延長を要する； 活動不能/動作不能； 身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性 が高い状態； 緊急処置を要する； 罹患眼の失明 (0.1 以下)	—

<腎および尿路障害>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
急性腎障害/ Acute kidney injury	クレアチニンが $>0.3\text{mg/dL}$ 増加; ベースラインの1.5-2倍に増加	クレアチニンがベースラインの >2 -3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも >3 倍または $>4.0\text{mg/dL}$ 増加; 入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する	死亡
【注釈】急性の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される					
慢性腎臓病/ Chronic kidney disease	GFR推定値またはクレアチニン クリアランスが $<LLN-60\text{mL/min/1.73m}^2$ または蛋白尿が $2+$; 尿蛋白/クレアチニン比 >0.5	GFR推定値またはクレアチニン クリアランスが $59-30\text{mL/min/1.73m}^2$	GFR推定値またはクレアチニンクリ アランスが $<30-15\text{mL/min/1.73m}^2$	GFR推定値または クレアチニンクリ アランスが $<15\text{mL/min/1.73m}^2$; 人工透析/腎移植 を要する	死亡
【注釈】腎機能の段階的かつ通常は永久的な低下により腎不全に至る病態					

GFR, 糸球体濾過速度、LLN, 施設基準値下限

<一般・全身障害および投与部位の状態>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
倦怠感/ Malaise	だるさ、または元気がない	だるさ、または元気がない; 身の回り以外の日常生活動作の 制限	—	—	—
【注釈】全身的な不快感、だるさ、元気がない					

<血液およびリンパ系障害>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血/ Anemia	ヘモグロビン $<LLN-10.0\text{g/dL}$; $<LLN-6.2\text{mmol/L}$; $<LLN-100\text{g/L}$	ヘモグロビン $<10.0-8.0\text{g/dL}$; $<6.2-4.9\text{mmol/L}$; $<100-80\text{g/L}$	ヘモグロビン $<8.0\text{g/dL}$; $<4.9\text{mmol/L}$; $<80\text{g/L}$; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
【注釈】血液 100mL 中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む					

<臨床検査>

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加/ Alanine aminotransferase increased	$>ULN-3.0\times ULN$	$>3.0-5.0\times ULN$	$>5.0-20.0\times ULN$	$>20.0\times ULN$	—
【注釈】臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALTまたはsGPT)レベルが上昇					
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加/ Aspartate aminotransferase increased	$>ULN-3.0\times ULN$	$>3.0-5.0\times ULN$	$>5.0-20.0\times ULN$	$>20.0\times ULN$	—
【注釈】臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはsGOT)レベルが上昇					
クレアチニン 増加/ Creatinine increased	$>1-1.5\times$ ベースライン; $>ULN-1.5\times ULN$	$>1.5-3.0\times$ ベースライン; $>1.5-3.0\times ULN$	$>3.0\times$ ベースライン; $>3.0-6.0\times ULN$	$>6.0\times ULN$	—
【注釈】臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇					

ULN, 施設基準値上限

治療の流れ

投与患者の
選択

患者又はその家族
への治療説明

治療開始時及び
治療中の注意事項

副作用と
その対策

Q
&
A

参考情報

主要文献

主要文献

- 1) Neckers, L. et al.: Clin Cancer Res., 2012, 18(1), 64-76.
- 2) Scaltriti, M. et al.: Clin Cancer Res., 2012, 18(17), 4508-4513.
- 3) 国内第Ⅲ相試験(10058030試験/CHAPTER-GIST-301試験) (承認年月日: 2022年6月20日、CTD2.7.6.5) [承認時評価資料]
- 4) Kurokawa, Y. et al.: Ann Oncol., 2022, 33(9), 959-967.
- 5) 国内第 I 相試験(10058040試験) (承認年月日: 2022年6月20日、CTD2.7.6.1) [承認時評価資料]
- 6) Zhou, D. et al.: Toxicol Appl Pharmacol., 2013, 273(2), 401-409.
- 7) Wu, WC. et al.: Exp Eye Res., 2010, 91(2), 211-219.
- 8) Rammohan, A. et al.: World J Gastrointest Oncol., 2013, 5(6), 102-112.
- 9) Liu, Q. et al.: Cancer Manag Res., 2018, 10, 735-743.
- 10) Sorour, AM. et al.: Int J Surg., 2014, 12(4), 269-280.
- 11) 反復投与毒性試験(承認年月日: 2022年6月20日、CTD2.6.6.3)
- 12) 国内・海外第 I 相試験 (10058010試験) (承認年月日: 2022年6月20日、CTD2.7.6.2) [承認時評価資料]

memo

治療の流れ

投与患者の
選択

患者又はその家族
への治療説明

治療開始時及び
治療中の注意事項

副作用と
その対策

Q & A

参考情報

主要文献

memo

Handwriting practice area with horizontal dashed lines.

*2024年6月改訂(第4版)
2023年10月改訂(第3版)

抗悪性腫瘍剤/HSP^注 90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)

薬価基準収載

ジェセリ錠40mg

JESELHY® tablets

ピミテスピブ錠

注) HSP:Heat Shock Protein(ヒートショックプロテイン)

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

30400AMX00211000

販売開始年月

2022年8月

貯法: 室温保存

有効期間: 4年

1. 警告

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。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジェセリ錠40mg
有効成分	1錠中 ピミテスピブ40mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ジェセリ錠40mg		
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
大きさ・質量	直径(mm)	厚み(mm)	質量(mg)
	7.7	3.4	154.5
識別コード	P116		

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。

5.2 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが上昇する。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

7.3 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬・減量すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	160mg/日
1段階減量	120mg/日
2段階減量	80mg/日
3段階減量	40mg/日

副作用発現時の休薬・減量基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
下痢	グレード2	管理困難で忍容不能な場合は、グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
眼障害	グレード2以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
上記以外の副作用	グレード3以上	グレード2又はグレード1以下に回復するまで休薬する。グレード2に回復後、1段階減量した用量又はグレード1以下に回復後、同一用量で投与を再開できる。

注) グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる

8. 重要な基本的注意

8.1 重度の下痢があらわれることがあるので、定期的に症状を確認するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

8.2 眼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期間中は定期的に眼の異常の有無を確認し、必要に応じて検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度(総ビリルビンが基準値上限1.5倍より高い)の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験(ラット)で膈上皮のアポトーシス小体増加、卵巣の多巣性嚢胞、白斑、黄体減少及び間質腺増生が報告されている。動物実験(ラット及びイヌ)で精細管変性及び副生殖腺の萎縮性変化、精巣上体での精子減少を伴う胚上皮の変性/壊死が報告されている。

*9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

*9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量(AUC)以下の曝露量で胚・胎児に対して发育抑制、催奇形性及び胎生致死が認められている。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP3A、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用を示す。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン、ピルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢

重度の下痢(16.0%)により脱水をきたし、重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 眼障害

夜盲(12.0%)、霧視(5.3%)、視力障害(5.3%)、網膜静脈閉塞(1.3%)、網膜症(1.3%)、後天性色覚異常(1.3%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 出血

腹腔内出血(1.3%)、出血性十二指腸潰瘍(1.3%)等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
精神神経系			発声障害
血液		貧血	血小板数減少
感覚器	味覚障害		
肝臓		ALT上昇、AST上昇、肝障害	血中ビリルビン増加、ALP増加
呼吸器			肺炎
腎臓・泌尿器	腎機能障害、血中クレアチニン増加(28.0%)		膀胱炎、排尿困難、蛋白尿
消化器	下痢(72.0%)、食欲減退(29.3%)、悪心(25.3%)	嘔吐	腹部不快感、腹痛、口内乾燥、消化不良、腸炎、口内炎
皮膚		発疹	脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹
その他	倦怠感(26.7%)		甲状腺機能低下症、浮腫、発熱、LDH増加、体重減少、脱水、低カリウム血症、血中リン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

*15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験成績から、染色体構造異常誘発作用が認められた。[9.4.2、9.4.3 参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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、本剤の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。

22. 包装

PTP包装:40錠(10錠×4)

◇詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

