

## 審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビジンプロ錠15mg、同錠45mg  
[一 般 名] ダコミチニブ水和物  
[申 請 者 名] ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成30年 5 月28日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

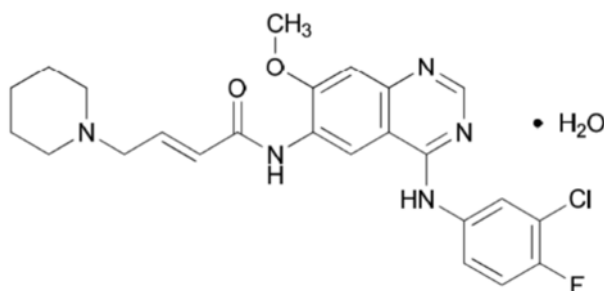
平成 30 年 11 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ビジンプロ錠 15 mg、同錠 45 mg  
[一 般 名] ダコミチニブ水和物  
[申 請 者] ファイザー株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 5 月 28 日  
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にダコミチニブ水和物 15.576 mg 又は 46.729 mg (ダコミチニブとして 15 mg 又は 45 mg) を含有する錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化 学 構 造]



分子式 :  $C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$

分子量 : 487.95

化学名 :

- (日 本 名) (2E)-N-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}-4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エンアミド 一水和物  
(英 名) (2E)-N-{4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate

- [特 記 事 項] 優先審査 (平成 30 年 7 月 6 日付け薬生薬審発 0706 第 2 号)  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[ 審 査 結 果 ]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、ILD について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[ 効 能 又 は 効 果 ]

*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

[ 用 法 及 び 用 量 ]

通常、成人にはダコミチニブとして 1 日 1 回 45 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[ 承 認 条 件 ]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年10月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	ビジンプロ錠 15 mg、同錠 45 mg
[一般名]	ダコミチニブ水和物
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成30年5月28日
[剤形・含量]	1錠中にダコミチニブ水和物 15.576 mg 又は 46.729 mg (ダコミチニブとして 15 mg 又は 45 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	70
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	70

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

EGFR は、上皮細胞増殖因子 (EGF) 等のリガンドと結合し、二量体を形成することで活性化する受容体型チロシンキナーゼであり、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている (Nat Rev Cancer 2005; 5: 341-54)。また、EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC では、EGFR のキナーゼ領域内におけるチロシン残基がリン酸化され、下流のシグナル伝達 (MAPK 経路等) が活性化することにより、腫瘍細胞の増殖を促進すると考えられている (Nat Rev Cancer 2005; 5: 341-54)。

本薬は、米国 Pfizer 社より創製された EGFR-TKI であり、EGFR チロシンキナーゼのリン酸化を阻害すること等により、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本薬と同様に EGFR チロシンキナーゼのリン酸化阻害作用を有するゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ及びオシメルチニブが EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC を適応として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Pfizer 社により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (1001 試験) が 2005 年 10 月から実施された。その後、米国 Pfizer 社等により、以下の 2 つの国際共同第 III 相試験がそれぞれ① 2011 年 6 月及び② 2013 年 5 月から実施された。

- ① 1 又は 2 つの化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 1009 試験。
- ② 化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 1050 試験。

米国及び EU では、EGFR 遺伝子変異の有無を問わない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 1009 試験において、主要評価項目とされた PFS の延長が検証されなかったこと (7.1.3.2 参照) 等を踏まえ、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 1050 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 1 月及び 2018 年 2 月に承認申請が行われ、審査中である。

なお、2018 年 8 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (1005 試験) が 2008 年 11 月から実施された。また、上記の 1009 試験及び 1050 試験への患者の組入れが、それぞれ 2011 年 7 月及び 2013 年 5 月から開始された。

今般、1050 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1.1 特性

原薬は白色～微黄色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、吸湿性及び熱分析について検討されている。原薬には、無水物及び水和物を含む 3 種類の結晶形 (■、■及び■) が確認されているものの、実生産においては ■ (一水和物) のみが生成されること及び安定性試験において ■ (一水和物) は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -、 $^{19}\text{F}$ -及び  $^{15}\text{N}$ -NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線構造解析及び元素分析により確認されている。

## 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]<sup>1)</sup>、[REDACTED]<sup>2)</sup> 及び [REDACTED]<sup>3)</sup> を出発物質として合成される。QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CPP 及び重要な物質特性の特定、並びに②製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	製造方法、[REDACTED]

重要工程は、[REDACTED] の精製工程とされ、[REDACTED] 及び [REDACTED] の各工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED]<sup>4)</sup> が管理されている。

## 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、[REDACTED] 及び定量法（LC）が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	LDPE 袋（二重）	60 カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	40℃	75%RH	+HDPE ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の LDPE 袋に入れ、これを HDPE ドラムに入れて室温保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

1) [REDACTED]  
2) [REDACTED]  
3) [REDACTED]  
4) [REDACTED]

製剤は1錠中に原薬 15.576 又は 46.729 mg（ダコミチニブとして 15 又は 45 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ブルー（85F30716）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく①CPP の特定、及び②製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]
[redacted]	製造方法、[redacted]

重要工程は [redacted] 及び [redacted] 工程とされ、[redacted] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び UV/VIS）、純度試験（分解生成物（LC））、[redacted]、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（[redacted]）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、[redacted] 法（[redacted] を [redacted]）が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	30℃	75%RH	PTP 包装（[redacted]） アルミニウム箱/[redacted]	60 カ月
加速試験	パイロットスケール：3ロット	40℃	75%RH	[redacted] 及びアルミニウム箱	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1D ガイドラインに基づき、PTP（[redacted] /アルミニウム箱/[redacted] 及びアルミニウム箱）に包装して室温保存するとき、60 カ月と設定された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 EGFR 等のキナーゼのリン酸化に対する阻害作用

###### 3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1)

HER1 (EGFR)、HER2 及び HER4 の組換えタンパクのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、EGFR、HER2 及び HER4 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準誤差、n=4) は、それぞれ 6.0±2.8、45.8±2.4 及び 69.6±8.5 nmol/L であった。

野生型及び変異型ヒト EGFR (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬及び本薬の代謝物である PF-05199265 の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び PF-05199265 の Ki 値<sup>5)</sup> は表 5 のとおりであった。

表 5 EGFR のリン酸化に対する本薬及び PF-05199265 の阻害作用

EGFR	Ki 値 (nmol/L)			
	n	本薬	n	PF-05199265
野生型	4	0.4±0	1	4.4
L858R	4	1.0±0.1	1	1.4
Ex19del	4	3.8±0.5	1	0.14
Ex19del/T790M	4	17±1.0	1	21
L858R/T790M	44	2.2±0		—

平均値±標準誤差 (n=1 の場合は個別値)、—: 検討せず

130 種類の各種キナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、本薬 1 µmol/L のリン酸化阻害率が 50%以上であったキナーゼは表 6 のとおりであった。

表 6 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	阻害率 (%) *1	キナーゼ	阻害率 (%) *1	キナーゼ	阻害率 (%) *1
EGFR	>100	ABL2	67	LYN A	85
EGFR <sup>L858R</sup>	93	BLK	95	PTK6	55
EGFR <sup>L861Q</sup> *2	>100	BTK	73	RET	66
HER2	99	EPHB4	59	VEGFR2	51
HER4	100	FGR	90	YES1	54
ABL1	77	FLT3 <sup>D835Y</sup> *4	71		
ABL1 <sup>T351I</sup> *3	57	LCK	87		

n=1 (個別値)、\*1: {1 - (本薬群のリン酸化率/対照 (無処置) 群のリン酸化率)} × 100、\*2: EGFR の 861 番目のロイシンがグルタミンに置換、\*3: ABL1 の 351 番目のスレオニンがイソロイシンに置換、\*4: FLT3 の 835 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換

ヒト扁平上皮癌由来 A431 細胞株を用いて、EGFR のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による EGFR のリン酸化に対する阻害作用が認められ、IC<sub>50</sub> 値 (n=1、個別値) は 21 nmol/L であった。

###### 3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.1)

①ヒト NSCLC 由来 NCI-H1975 細胞株及び②ヒト卵巣癌由来 SKOV3 細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID マウスを用いて、腫瘍組織における①EGFR 及び②HER2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用がウェスタンブロット法により検討され、その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

<sup>5)</sup> 野生型及び変異型 EGFR に対する本薬及び PF-05199265 の阻害率に基づき算出された。



- ① 本薬 7.5 及び 15 mg/kg が QD で 14 日間経口投与され、本薬投与終了 2 時間後の EGFR のリン酸化に対する阻害率は、それぞれ 69 及び 91%であった。
- ② 本薬 30 mg/kg が QD で 2 日間経口投与され、本薬投与終了時点の HER2 のリン酸化に対する阻害率は 85%超であった。

### 3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

#### 3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1, 4.2.1.1.3)

10 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、本薬及びゲフィチニブ (EGFR 阻害作用を有する) の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬及びゲフィチニブの IC<sub>50</sub> 値は表 7 のとおりであった。

表 7 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬及びゲフィチニブの増殖抑制作用

由来	細胞株	遺伝子の変異又は増幅			IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
		EGFR	HER2	KRAS 又は BRAF	本薬	ゲフィチニブ
NSCLC	HCC827	Ex19del	なし	なし	2.2	5.4
	HCC4006	Ex19del	なし	なし	1.4	27.0
	NCI-H125	なし	なし	なし	27	202
	HCC70	なし	なし	なし	1,600	5,900
	A549	なし	なし	KRAS <sup>G12V</sup> *1	>10,000	—
	NCI-H1666	なし	なし	BRAF <sup>G465V</sup> *2	8,000	1,900
結腸・直腸癌	HT-29	なし	なし	BRAF <sup>V600E</sup> *3	>10,000	—
乳癌	MDA-MB-231	なし	なし	BRAF <sup>G464V</sup> *4	5,500	>10,000
	BT-474	なし	増幅	なし	37	466
卵巣癌	SKOV3	なし	増幅	なし	392	1,100

n=1 (個別値)、—: 検討せず、\*1: KRAS の 12 番目のグリシンがバリンに置換、\*2: BRAF の 465 番目のグリシンがバリンに置換、\*3: BRAF の 600 番目のバリンがグルタミン酸に置換、\*4: BRAF の 464 番目のグリシンがバリンに置換

変異型 EGFR (L858R/T790M) を発現する NCI-H1975 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値 (n=1、個別値) は 342 nmol/L であった。

#### 3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.1)

##### 3.1.2.2.1 NSCLC 由来細胞株

ヒト NSCLC 由来 NCI-H125 細胞株を皮下移植した SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 200~250 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 15 及び 30 mg/kg が QD で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (50 mmol/L 乳酸ナトリウム緩衝液) 群と比較して、本薬 30 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、一元配置分散分析)。

変異型 EGFR (L858R/T790M) を発現する NCI-H1975 細胞株を皮下移植した SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬及びエルロチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 7.5 及び 15 mg/kg 並びにエルロチニブ 10 及び 20 mg/kg が QD で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (50 mmol/L 乳酸ナトリウム緩衝液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

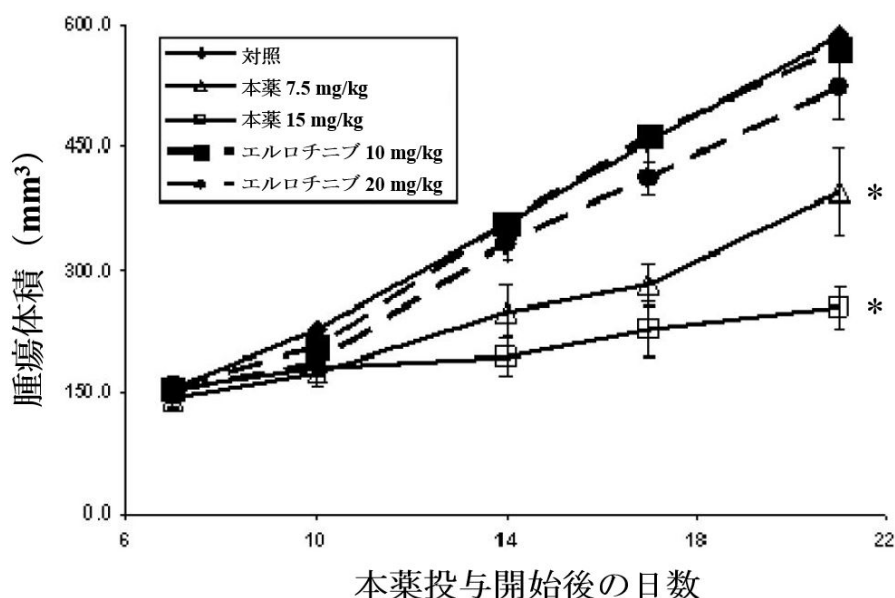


図1 NCI-H1975 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用  
n=8、平均値±標準誤差、\*：対照群に対して p<0.05（一元配置分散分析）

### 3.1.2.2.2 NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株

①SKOV3、②A431 及び③ヒト乳癌由来 BT-474 細胞株をそれぞれ皮下移植した SCID（①6 例/群、② 8 例/群及び③10 例/群）マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 腫瘍体積が 200～250 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 15 及び 30 mg/kg が QD で 14 日間経口投与された結果、対照（50 mmol/L 乳酸ナトリウム緩衝液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖の遅延が認められた（p<0.001、一元配置分散分析）。
- ② 腫瘍体積が 200～250 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 11 及び 33 mg/kg が QD で 14 日間経口投与された結果、対照（50 mmol/L 乳酸ナトリウム緩衝液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖の遅延が認められた（p<0.001、一元配置分散分析）。
- ③ 腫瘍体積が 200～250 mm<sup>3</sup> に達した時点から、本薬 15 及び 30 mg/kg が QD で 7 日間経口投与された結果、対照（50 mmol/L 乳酸ナトリウム緩衝液）群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖の遅延が認められた（p<0.05、log-rank 検定）。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.1）

62 種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 10 μmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は、表 8 のとおりであった。

表 8 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬の阻害作用

受容体等	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)	受容体等	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)
ニコチン性アセチルコリン受容体	18	ムスカリン M1 受容体	4.1
L 型カルシウムイオンチャネル (ジヒドロピリジン結合部位)	5.0	ABL	0.51
L 型カルシウムイオンチャネル (ベラパミル結合部位)	4.3	VEGFR2	0.55
ナトリウムイオンチャネル	5.1	LCK	1.7
ノルエピネフリントランスポーター	5.9	MAPK14	6.4
ドパミントランスポーター	5.6	SRC	0.56
コリントランスポーター	2.6		

n=1 (個別値)

上記の結果について、申請者は、臨床での推奨用量 (45 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C<sub>max</sub> は  $3.25 \times 10^{-3} \mu\text{mol/L}$ <sup>6)</sup> であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬による当該受容体等に対する阻害に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

### 3.3 安全性薬理試験

#### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.5、4.2.1.3.6)

ラット (6 例/群) に本薬 5、50 及び 500 mg/kg が単回経口投与され、神経機能に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法及び定量的自発運動測定法により検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

イヌ (3 又は 4 例/群) に本薬 10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 10 mg/kg 群で嘔吐及び軟便、本薬 30 mg/kg 群で嘔吐、軟便、結膜発赤、半眼及び角膜の変化 (角膜浮腫、結膜充血等) が認められた。

上記の結果に加えて、申請者は、臨床試験においても消化管障害及び眼障害が認められていること (7.R.3.3、7.R.3.4 及び 7.3 参照) から、当該所見について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する予定である旨を説明している。

#### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

##### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 0.2、0.7、2.3 及び 9.3 μmol/L の影響が検討された。その結果、本薬 0.2、0.7、2.3 及び 9.3 μmol/L による hERG カリウム電流の阻害率は、それぞれ  $4.5 \pm 2.1$ 、 $26.5 \pm 12.5$ 、 $63.1 \pm 19.7$  及び  $92.0 \pm 3.6\%$  (平均値 ± 標準偏差、n=3~5) であった。また、対照 (0.1% DMSO 含有 Tyrode 液<sup>7)</sup>) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な hERG カリウム電流の阻害が認められ (p<0.05、Student's t 検定)、IC<sub>50</sub> 値は 1.58 μmol/L であった。

<sup>6)</sup> 1005 試験において、日本人の進行固形癌患者に本薬 45 mg を QD で反復投与した際の第 1 サイクル第 14 日目における C<sub>max</sub> (79.5 ng/mL) (6.2.1.1 参照) に基づき算出された。

<sup>7)</sup> 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 10 mmol/L HEPES。

### 3.3.2.2 活動電位に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

イヌから摘出した心臓のプルキンエ線維を用いて、心筋の活動電位（静止膜電位、APA、 $V_{max}$ 、APD<sub>50</sub>及びAPD<sub>90</sub>）に対する本薬 0.3、1、3 及び 10  $\mu\text{mol/L}$  の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

### 3.3.2.3 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.6)

イヌ（3 又は 4 例/群）に本薬 10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心電図（PR、QRS、RR、QT 及び QTc 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照（0.5%メチルセルロース）群と比較して、本薬 30 mg/kg 群で統計学的に有意な収縮期血圧の上昇が認められた（ $p < 0.05^8$ ）。

上記の結果について、申請者は、イヌにおける本薬 30 mg/kg 投与時の血漿中非結合形本薬の  $C_{max}$  (45.1 ng/mL) は、臨床での推奨用量（45 mg QD）における血漿中非結合形本薬の  $C_{max}$  (1.53 ng/mL)<sup>6</sup> の 30 倍であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

### 3.3.3 呼吸器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット（6 例/群）に本薬 5、50 及び 500 mg/kg が単回経口投与され、呼吸機能（呼吸数及び 1 回換気量）に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照（0.5%メチルセルロース）群と比較して、本薬 5 mg/kg 群で統計学的に有意な 1 回換気量の増加が認められた（ $p < 0.05^9$ ）。

上記の結果について、申請者は、50 及び 500 mg/kg 群では 1 回換気量の増加は認められなかったこと等から、1 回換気量の増加が本薬の投与に関連する可能性は低いと考える旨を説明している。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

本薬は、EGFR-TKI であり、活性型変異（Ex19del 及び L858R）を有する EGFR のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、EGFR 遺伝子変異陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.1 及び 3.1.2 参照）。

NSCLC で認められる EGFR 遺伝子変異のうち、Ex19del 及び L858R の活性型変異が約 90%を占め（Clin Cancer Res 2015; 21: 5305-13）、残りの 10%の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者においては、Ex19del 及び L858R 以外の活性型変異が報告されている（Nat Rev Cancer 2007; 7: 169-81 等）。本薬の作用機序に加えて、Ex19del 及び L858R 以外の活性型変異を有する EGFR のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認

<sup>8</sup> 各用量群の平均値及び標準誤差を用いて算出された 95%CI が 0 を含まない場合に、統計学的な有意差（ $p < 0.05$ ）が認められたと判断した。

<sup>9</sup> 用量群、時点及び用量群と時点の交互作用を固定効果、個体を変量効果とした混合効果モデルに基づき、対比により算出された  $p$  値。

められたこと (Clin Cancer Res 2015; 21: 5305-13) 等から、Ex19del 及び L858R を含む活性型変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、既存の EGFR-TKI (ゲフィチニブ及びエルロチニブ) に対して耐性を獲得する主要な機序として T790M 変異が報告されており (Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 7665-70)、当該変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.2 参照) 等を考慮すると、本薬が T790M 変異を有する NSCLC に対して有効性を示す可能性もあると考える。

加えて、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の EGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ及びオシメルチニブ) との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬は、ゲフィチニブ、エルロチニブ及びオシメルチニブと比較して、それぞれ下記の異同等が報告されている。なお、本薬及びアファチニブは、いずれも EGFR のリン酸化に対する阻害作用を示すものの、本薬とアファチニブとの薬理学的特性の差異については、現時点で報告されていない。

- 本薬は、EGFR に加えて、HER2 及び HER4 のリン酸化に対しても阻害作用を示した (3.1.1 参照)。一方、ゲフィチニブ及びエルロチニブでは、EGFR のリン酸化に対して阻害作用を示したものの、HER2 及び HER4 のリン酸化に対する阻害作用は認められなかった (Nat Rev Cancer 2005; 5: 341-54)。
- 本薬及びオシメルチニブは、いずれも T790M 変異 (ゲフィチニブ及びエルロチニブに対して耐性となる変異) を有する EGFR のリン酸化に対する阻害作用を示した (Cancer Discov 2014; 4: 1046-61)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、がんの進展における Ex19del 及び L858R 以外の活性型変異の寄与の程度については情報が限られており、当該変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性については、現時点では不明な点が残されている。EGFR 遺伝子の活性型変異の種類と本薬の有効性との関連については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物としてのダコミチニブ量として記載する。動物における本薬の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスporter等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 5 及び 25 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 50 及び 750 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 9)。本薬 50 mg/kg を経口投与した際の BA は 79.5%<sup>10)</sup> であった。

<sup>10)</sup> 25 mg/kg 静脈内投与時の AUC<sub>inf</sub> のデータを用いて算出された。

表9 本薬のPKパラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>tot</sub> (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)
静脈内	5	3	1,540±581	—	2,060±90.7	9.8±0.7	49.1±2.2	34.2±2.8
	25	3	10,100±10,700	—	12,900±1,420	16.7±1.5	32.6±3.4	39.8±5.1
経口	50	2	636、623	6.0、4.0	21,900、19,100	24.5、14.3	—	—
	750	2	1,090、1,240	8.0、72.0	—	—	—	—

平均値±標準偏差（n=2の場合は個別値）、—：算出せず

#### 4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.03、0.1 及び 1 mg/kg を QD で 39 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。反復投与による本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> への明確な影響は認められなかった。

表 10 本薬の PK パラメータ（雌雄イヌ、39 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)
1	0.03	雄	5	0.723±0.112	3.6±0.89	6.32±3.37
		雌	6	0.769±0.0930	4.0±0	9.12±1.11
	0.1	雄	6	2.38±0.349	3.7±0.82	30.3±5.84
		雌	6	1.73±0.427	5.0±1.5	21.8±4.90
	1	雄	6	17.8±6.01	4.2±1.6	221±72.7
		雌	6	18.3±7.99	4.2±1.6	233±97.7
90	0.03	雄	5	0.642±0.0310	4.6±1.3	8.30±0.931
		雌	6	0.647±0.109	4.3±2.3	8.76±0.528* <sup>1</sup>
	0.1	雄	6	2.52±1.09	4.8±2.5	35.8±13.8
		雌	6	2.16±0.444	4.7±2.0	30.5±7.82
	1	雄	6	22.8±3.71	3.0±1.1	302±51.0
		雌	6	22.7±3.49	3.8±1.8	337±71.3
272	0.03	雄	1	0.518	4.0	—
		雌	4	0.591±0.0699	2.0±0	2.33、2.36* <sup>2</sup>
	0.1	雄	6	1.64±0.693	4.2±1.6	26.3±12.7
		雌	6	1.59±0.364	5.5±1.6	22.6±9.29
	1	雄	6	20.3±6.11	3.7±0.82	294±83.0
		雌	6	20.4±3.57	5.0±1.5	322±67.8

平均値±標準偏差（n=1 又は 2 の場合は個別値）、—：算出せず、\*<sup>1</sup>：n=4、\*<sup>2</sup>：n=2

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。<sup>14</sup>C 標識体 2~100 µmol/L の P<sub>app A→B</sub> は 2.66~8.00×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。当該結果及び P<sub>app A→B</sub> が 1~10×10<sup>-6</sup> cm/秒の場合には中程度の膜透過性に該当すること（Drug Metab Dispos 2008; 36: 268-75）を考慮すると、本薬の膜透過性は中程度であると考え、と申請者は説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 4.98 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。

その結果、放射能は広範な組織に分布し、いずれの組織においても放射能濃度は投与 24 時間後までに最高値に達した。検討された組織のうち、ぶどう膜、髄膜、ハーダー腺及び涙腺における放射能濃度は、いずれの測定時点においても血液中放射能濃度と比較して組織中放射能濃度が特に高値を示した。脳脊髄液及びほとんどの中枢神経系組織において放射能が検出されたことから、本薬又は本薬の代謝物は血液脳関門を通過することが示唆された、と申請者は説明している。

また、投与 18 時間後のぶどう膜における放射能濃度が最も高く (44.0 µg Eq./g)、投与 504 時間後においても最高値の 36%の放射能が検出されたことから、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と <sup>14</sup>C 標識体 (250 及び 1,000 ng/mL) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 97.8 及び 97.5、97.4 及び 96.8、96.9 及び 97.2、並びに 98.0 及び 98.2%であった。

ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクと本薬 (470 ng/mL) を室温で 2 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの本薬の結合率はそれぞれ 92.7 及び 87.1%であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパクのいずれにも結合することが示唆された、と申請者は説明している。

#### 4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬 (500 ng/mL) を 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける血液/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 1.75、1.57、1.50、1.91 及び 1.08 であった。以上より、本薬はヒトにおいて赤血球と血漿に概ね均等に分布し、他の動物種において赤血球にやや多く分布することが示唆された、と申請者は説明している。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。ラットを用いた胚・胎児発生試験において胎児の体重減少が認められたこと (5.5 参照) 等から、本薬又は本薬の代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

以下の検討結果等に基づき、本薬の主な代謝経路は、酸化及びグルタチオン抱合であることが示唆された、と申請者は説明している。

- ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと <sup>14</sup>C 標識体 (20 µmol/L) を、NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトのいずれにおいても、M6 (水酸化ピロリジン体) 及び M8 (ピペリジン環の N-オキシド体) が検出された。イヌ及びサルにおいては M3 (脱フッ素水酸化体) も検出された。

- ラット及びヒトの肝細胞と  $^{14}\text{C}$  標識体 ( $10\ \mu\text{mol/L}$ ) を  $37^\circ\text{C}$  で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ラット及びヒトのいずれにおいても、M6、M8 及び M9 (オキソピペリジン体) が検出された。ヒトにおいては M2 (システイン抱合体) 及び M3 も検出された。

また、以下の検討結果に基づき、本薬から PF-05199265 (*o*-脱メチル体) への代謝には、主に CYP2D6、その他の酸化代謝物への代謝には、主に CYP3A4 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4 及び 3A5) と本薬 ( $1\ \mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 存在下において  $37^\circ\text{C}$  で 45 分間インキュベートし、本薬の代謝及び PF-05199265 の生成に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP2J2 及び 3A4 により本薬の減少が認められ、本薬の消失速度に基づき算出された CYP2J2 及び 3A4 の  $\text{CL}_{\text{int}}$  はそれぞれ  $0.119$  及び  $0.487\ \mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  であった。また、PF-05199265 は CYP2C9 及び 2D6 により生成した。
- 遺伝子組換えヒト CYP3A4 と本薬 ( $10\ \mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 存在下において  $37^\circ\text{C}$  で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、M9 (オキソピペリジン体)、M10 (カルボン酸体) 及び M20 (二酸化体) が検出された。
- ヒト CYP2C9 及び 2D6 を発現させた昆虫細胞から調製したマイクロソームと本薬 ( $0.005\sim 10\ \mu\text{mol/L}$ ) を、NADPH 存在下において  $37^\circ\text{C}$  で 30 分間インキュベートし、 $\text{CL}_{\text{int}}$  が検討された。その結果、PF-05199265 の生成速度に基づき算出された CYP2C9 及び 2D6 の  $\text{CL}_{\text{int}}$  はそれぞれ  $0.0106$  及び  $0.392\ \mu\text{L}/\text{min}/\text{pmol}$  であった。

#### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体  $1\ \text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄イヌから採取された投与 12 時間後までの血漿中には主に未変化体 (雄及び雌における血漿中総放射能に対する割合:  $29.6$  及び  $54.8\%$ ) が検出された。投与 48 時間後までの尿中には主に未変化体 (雄及び雌における投与放射能に対する割合:  $1.4$  及び  $3.6\%$ 、以下、同様) が検出され、代謝物はいずれも投与放射能の  $1\%$  未満であった。投与 120 時間後までの糞中には主に PF-05199265 及び M10 の混合物 ( $23.5$  及び  $19.2\%$ )、M12 (ピペリジン環の水酸化体) ( $16.3$  及び  $18.1\%$ )、未変化体 ( $12.9$  及び  $13.1\%$ )、M3 及び M11 (脱ピペリジン環体) の混合物 ( $10.4$  及び  $7.77\%$ )、M13 (二水酸化体) ( $5.37$  及び  $5.29\%$ )、M14 (メルカプト酢酸抱合体) ( $5.02$  及び  $5.44\%$ ) 並びに M2 ( $4.84$  及び  $5.15\%$ ) が検出された。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄イヌから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には主に未変化体 ( $5.33$  及び  $0.63\%$ ) が検出された。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄イヌに  $^{14}\text{C}$  標識体  $1\ \text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) が検討された。その結果、胆管カニューレ未挿入の雌雄イヌにおける投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄ではそれぞれ  $2.73$  及び  $88.9\%$ 、雌ではそれぞれ  $5.90$  及び  $82.3\%$  であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雌雄イヌにおける投与 48 時間後まで



の放射能の胆汁中排泄率はそれぞれ 9.08 及び 2.64%であった。以上より、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。本薬の物理化学的性質 (pH7.4 における logD 値 : 4.2、pKa 値 : 5.03 及び 8.46、分子量 : 469.94 等) 及び本薬は BCRP の基質であることが示されていること (4.5.3 参照) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

### 4.5 薬物動態学的相互作用

#### 4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の  $C_{max}$  (0.169  $\mu\text{mol/L}^{11}$ ) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP2D6 及び UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>12)</sup> を本薬 (0.095~30  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 0.063 及び 16  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームを本薬 (300  $\mu\text{mol/L}^{13}$ ) 及び NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>12)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15) の基質<sup>14)</sup> を BSA 存在下又は非存在下でインキュベートした後に、本薬 (1~100  $\mu\text{mol/L}^{15}$ ) 及び UDPGA とインキュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、BSA 非存在下において、本薬は UGT1A1、1A4、2B7 及び 2B15 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 2.1、24、38 及び 38  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、BSA 存在下において、本薬は UGT1A1、2B7 及び 2B15 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値はそれぞれ 3.2、99 及び 204  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

<sup>11)</sup> 1005 試験において、日本人の進行固形癌患者に本薬 45 mg を QD で反復投与した際の第 1 サイクル第 14 日目における  $C_{max}$ 。

<sup>12)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム、テストステロン及びフェロジピンが用いられ、時間依存的阻害作用の検討ではミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

<sup>13)</sup> CYP2D6 の検討は 0.217  $\mu\text{mol/L}$  で行われた。

<sup>14)</sup> UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 の基質として、それぞれ  $\beta$ -エストラジオール、トリフルオロペラジン、5-ヒドロキシトリプトフォール、プロポフォール、ジドブジン及びオキサゼパムが用いられた。

<sup>15)</sup> BSA 存在下における UGT2B15 の検討は 6~300  $\mu\text{mol/L}$  で行われた。

#### 4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞に本薬（0.03～10  $\mu\text{mol/L}$ ）を2日間処置し、本薬のCYP分子種（1A2、2B6及び3A）のmRNA発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬はいずれのCYP分子種のmRNA発現量及び酵素活性に対しても明確な誘導作用を示さなかった。以上の結果及び本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の $C_{\text{max}}$ （0.169  $\mu\text{mol/L}$ <sup>11)</sup>）を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるCYP分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### 4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果から、本薬はP-gp及びBCRPの基質であることが示された。しかしながら、ヒトにおける本薬の絶対的BAは80.0%であること（6.1.3.2参照）から、本薬の消化管吸収におけるP-gp及びBCRPの寄与は小さいと考えること等を考慮すると、本薬とP-gp又はBCRP阻害剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒトP-gp又はBCRPを発現させたイヌ腎臓由来MDCK細胞株を用いて、P-gp又はBCRPを介した本薬（0.29～10.4  $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、P-gp又はBCRP非発現細胞株に対するP-gp又はBCRP発現細胞株における本薬のefflux ratioの比は、それぞれ1.0～2.3及び0.8～3.6であった。
- ヒトOATP1B1又は1B3を発現させたHEK293細胞株を用いて、OATP1B1又は1B3を介した本薬（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送が検討された。その結果、OATP1B1又は1B3非発現細胞株に対するOATP1B1又は1B3発現細胞株における本薬の取込み量の比はいずれも2未満であった。

また、以下の検討結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における本薬の $C_{\text{max}}$ （0.169  $\mu\text{mol/L}$ <sup>11)</sup>）及び本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における本薬濃度の推定値（383  $\mu\text{mol/L}$ ）を考慮すると、臨床使用時において、本薬によるBCRP及びOCT1、並びに消化管のP-gpの阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性はあると考える、と申請者は説明している。

- Caco-2細胞株を用いて、P-gpを介したジゴキシン（12  $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（0.2～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はP-gpの基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$ 値は7.74  $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒトBCRPを発現させたイヌ腎臓由来MDCK II細胞株を用いて、BCRPを介した<sup>3</sup>H標識したプラゾシン（1  $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はBCRPの基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$ 値は0.5  $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒトBSEPを発現させた昆虫細胞由来 Sf9細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEPを介した<sup>3</sup>H標識したタウロコール酸（2  $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はBSEPの基質の輸送に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$ 値は5.3  $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒトOATP1B1若しくは1B3又はOCT1を発現させたHEK293細胞株を用いて、OATP1B1若しくは1B3又はOCT1を介した各トランスポーターの基質<sup>16)</sup>の輸送に対する本薬（0.041～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬は検討された最高濃度において、OATP1B1及び1B3の

<sup>16)</sup> ①OATP1B1及び1B3並びに②OCT1の基質として、それぞれ①ロスバスタチン（5  $\mu\text{mol/L}$ ）及び②<sup>14</sup>C標識したメトホルミン（10  $\mu\text{mol/L}$ ）が用いられた。

基質の輸送をそれぞれ 17 及び 14%阻害した。また、本薬は OCT1 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 0.25 µmol/L であった。

- ヒト OAT1 若しくは OCT2 を発現させた CHO 細胞株又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1 若しくは 3 又は OCT2 を介した各トランスポーターの基質<sup>17)</sup>の輸送に対する本薬 (0.03 ~30 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1 及び 3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。一方、OCT2 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 4.0 µmol/L であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

##### 4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験及びラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験において、メラニンの有無にかかわらず皮膚に対する毒性所見が認められたこと (5.2 参照) 等から、当該所見はメラニン含有組織への分布に起因して発現した可能性は低いと考えること。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (1050 試験) において、皮膚及び皮下組織障害、並びに眼障害の発現率はそれぞれ 83.7% (190/227 例) 及び 7.5% (17/227 例) であったものの、認められた事象の多くは Grade 2 以下であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。なお、臨床試験における皮膚障害の発現状況を踏まえた本薬投与による皮膚障害に関する機構の判断は、7.R.3 に記載する。

##### 4.R.2 薬物動態学的相互作用について

*in vitro* 試験の結果、本薬は UGT1A1、P-gp、BCRP 及び OCT1 を阻害することが示唆された (4.5.1 及び 4.5.3 参照) もの、国際共同第Ⅲ相試験 (1050 試験) において、本薬と UGT1A1、P-gp、BCRP 及び OCT1 の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったことから、当該基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

なお、本薬は CYP2D6 の基質となり、かつ CYP2D6 を阻害することも示唆されており (4.3.1 及び 4.5.1 参照)、当該内容については「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>17)</sup> ①OAT1 及び 3 並びに②OCT2 の基質として、それぞれ①p-アミノ馬尿酸 (1.6 µmol/L) 及びエストロン-3-硫酸 (1 µmol/L) 並びに②メトホルミン (2 µmol/L) が用いられた。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、UGT1A1、P-gp、BCRP 及び OCT1 の阻害を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物としてのダコミチニブ量として記載する。

また、*in vivo* 試験では、特に記載のない限り、溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 11）。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	50、2,000	死亡：2,000（雄 3/6 例、雌 2/6 例） <sup>b)</sup> 2,000：軟便、水様便、体重減少、摂餌量減少、脱水、好中球数・単球数・血小板数の増加、リンパ球数の減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの増加、網状赤血球数の減少、BUN・AST・ALT（雌）の増加 50：毒性変化なし	2,000	参考 4.2.3.2.1
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	30、100、 200 <sup>c)</sup>	200：口腔粘膜発赤 ≥100：皮膚病変、皮膚発赤、角膜損傷、流涙、半眼、体重減少 100：脱毛、被毛の菲薄化 ≥30：軟便、水様便、嘔吐、摂餌量減少	>200	参考 4.2.3.1.1

a) 溶媒として、0.5%メチルセルロース及び 0.1%ポリソルベート 80 を含有する溶液が用いられた、b) 生存例は、一般状態の悪化のため、試験 7 日目に安楽殺された、c) 試験 1 日目に本薬 30 mg/kg が投与され、6 日間の観察後に本薬 200 mg/kg が投与された

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット（1 及び 6 カ月）及びイヌ（1 及び 9 カ月）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 12）。主な標的器官及び組織は、腎臓、肝臓、皮膚、消化管、眼等の上皮系組織及び血液細胞であった。なお、①ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験及び②イヌを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験での無毒性量（それぞれ①0.5 mg/kg/日及び②0.1 mg/kg/日）における血漿中非結合形本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ ）は、それぞれ①0.52 ng/mL 及び 9.33 ng・h/mL 並びに②0.05 ng/mL 及び 0.79 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>18)</sup>と比較して、それぞれ①0.34 及び 0.27 倍並びに②0.03 及び 0.02 倍であった。

<sup>18)</sup> 1005 試験において、日本人の進行固形癌患者に本薬 45 mg を QD で反復投与した際の第 1 サイクル第 14 日目における非結合形本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  は、それぞれ 1.53 ng/mL 及び 33.95 ng・h/mL であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	1 カ月 (QD) + 回復 1 カ月	0 <sup>a)</sup> 、0.5、5、20/10 <sup>b)</sup>	<p>死亡又は瀕死安楽殺：5 (主試験群の雄 1/15 例、TK 群の雄 1/6 例及び雌 1/6 例)、20/10 (主試験群の雄 10/15 例及び雌 14/15 例、TK 群の雄 6/6 例及び雌 6/6 例)</p> <p>20/10：体重減少、摂餌量減少、GGT の増加</p> <p>≥5：脱毛、皮膚発赤、浮腫、軟便、水様便、好中球数・単球数・好酸球数・好塩基球数・血小板数の増加、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、網状赤血球数・平均赤血球分布幅の増加、ALT・AST の増加、GGT の増加 (雄)、アルブミンの減少、カルシウムの減少 (雄)、グロブリンの増加、A/G 比の低下、BUN・クレアチニンの増加、ナトリウムの減少、クロールの減少 (雌)、無機リンの増加 (雌)、尿中 NAG/クレアチニン比・GGT/クレアチニン比 (雌)・総タンパク/クレアチニン比・グルコース/クレアチニン比・μ-GST/クレアチニン比 (雌) の増加、尿中の白血球・赤血球・上皮細胞の存在、尿比重の増加 (雄)、痂皮形成、食道・前胃・角膜・乳腺 (雄)・陰・子宮頸部の上皮萎縮、腎乳頭壊死、皮膚の炎症・びらん・潰瘍、骨髄過形成、脾臓・胸腺・リンパ節のリンパ球減少</p> <p>5：腎盂拡張 (雄)、腎重量の増加 (雌)、胸腺重量の減少 (雌)</p> <p>回復性：あり<sup>c)</sup></p>	0.5	4.2.3.2.3
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	6 カ月 (QD) + 回復 1 カ月	0 <sup>a)</sup> 、0.2、0.5、2 <sup>d)</sup>	<p>死亡又は瀕死安楽殺：0 (主試験群の雌 2/20 例)、2 (主試験群の雄 15/20 例及び雌 15/20 例、TK 群の雄 6/6 例及び雌 6/6 例)</p> <p>2：体重減少・抑制 (雄)、水様便、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、赤血球分布幅・網状赤血球数・血小板数・好中球数・白血球数・単球数・大型非染色細胞数・フィブリノゲン・好酸球数 (雌)・好塩基球数 (雄) の増加、BUN の増加、総タンパク・アルブミンの減少、A/G 比の低下、グロブリンの増加、グルコース・コレステロール・ALP・カルシウム・ナトリウムの減少 (いずれも雄)、クレアチニン・無機リンの増加 (いずれも雌)、尿潜血・尿沈渣赤血球・尿中タンパクの発現率増加 (雌)、尿中総タンパク/クレアチニン比の増加 (雌)、尿中ケトン体の発現率減少 (雄)、痂皮性の皮膚・皮下組織、うろこ状の皮膚・皮下組織、下顎リンパ節の大型化、腎盂の大型化、皮膚の過角化・不完全角化、慢性活動性炎症、表皮肥厚、表皮壊死、潰瘍、尿細管萎縮、腎乳頭壊死、腎尿細管の変性・拡張、腎盂炎・腎盂腎炎、肝細胞萎縮、前胃の上皮萎縮、前立腺の分泌物減少、十二指腸・回腸の絨毛の境界不明瞭・癒合</p> <p>≥0.5：AST・ALT の増加、皮膚の膿疱、毛包の萎縮・異形成、表皮の萎縮、皮脂腺の萎縮、舌・食道・眼・子宮頸部・陰の上皮萎縮、リンパ節の形質細胞増加・リンパ球過形成、骨髄の顆粒球形成の増加</p> <p>0.5：腎重量の減少 (雄)</p> <p>≥0.2：粗毛、皮膚のただれ・痂皮、AST・ALT の増加 (雌)</p> <p>回復性：あり<sup>c)</sup></p>	0.5	4.2.3.2.4
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1 カ月 (QD) + 回復 1 カ月	0 <sup>a)</sup> 、0.3、1、3	<p>3：皮膚発赤 (雄)、脱毛 (雄)、被毛の菲薄化 (雄)、口臭、好中球数・単球数・フィブリノゲンの増加、アルブミンの減少、グロブリンの増加、盲腸・結腸の赤色内容物 (雌)、結腸粘膜の発赤 (雌)、皮膚炎 (雌)、毛幹変性 (雄)、肝臓の形質細胞浸潤</p> <p>≥1：水様便、フルオレセインによる角膜の染色、角膜浮腫、角膜上皮の萎縮</p> <p>≥0.3：口腔粘膜・結膜の発赤、軟便</p> <p>回復性：あり<sup>d)</sup></p>	0.3	4.2.3.2.5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	9 カ月 (QD) + 回復 3 カ月	0 <sup>a)</sup> 、0.03、0.1、1	<p>1：結膜の発赤・腫脹、結膜炎、第三眼瞼露出、半眼、歯肉の紅斑 (雌)、鼻口部の浮腫 (雌)、角膜沈着物 (雌)、角膜ジストロフィ (雌)、アルブミンの減少、A/G 比の低下、フィブリノゲンの増加 (雌)、副腎重量の増加 (雌)、角膜上皮の菲薄化、角膜潰瘍 (雌)、下顎腺の萎縮、舌粘膜のびらん・潰瘍 (雄)</p> <p>≥0.1：脱毛、皮膚発赤、皮膚の紅斑 (雌)</p> <p>≥0.03：眼漏、軟便、水様便、過度の抜け毛、皮膚の紅斑 (雄)、副腎皮質網状層の空胞化 (雌)</p> <p>回復性：あり<sup>e)</sup></p>	0.1	4.2.3.2.6

a) 溶媒のみが投与された、b) 一般状態の悪化に伴い、①20 mg/kg/日投与群の雄では、試験 7 日目に投与が中止され、主試験群の 10 例は試験 16 日目に安楽殺、回復群の 5 例は 53 日間の休薬期間終了後に回復性が評価された、②20 mg/kg/日投与群の雌では、試験 6 日目に投与が中止された後、試験 15 日目より投与量を 20 mg/kg/日から 10 mg/kg/日に減量して投与が再開され、主試験群の 10 例は試験 25 日目に安楽殺、回復群の 5 例は 34 日間の休薬期間終了後に回復性が評価された、c) 好中球数の増加、グロブリンの増加、A/G 比の低下、尿中 NAG/クレア

チニン比・総タンパク/クレアチニン比の増加、尿中の白血球・赤血球・上皮細胞の存在、尿比重の増加、腎乳頭壊死、皮膚の炎症については残存した、d) 一般状態の悪化に伴い、①雄では、試験 89 日目に投与が中止され、主試験群の 13 例は試験 90 日目、及び回復群の 5 例は 98 日間の休業期間終了後に安楽殺された、②雌では、試験 130 日目に投与が中止され、主試験群の 12 例は試験 131 日目、及び回復群の 5 例は 85 日間の休業期間終了後に安楽殺された、e) 粗毛、尿検査値の異常、毛包の萎縮・異形成及び腎乳頭壊死については残存した、f) 皮膚発赤、粘膜の発赤、結膜の発赤、脱毛、被毛の菲薄化、グロブリンの増加及び毛幹変性については残存した、g) 皮膚発赤・紅斑及び副腎皮質網状層の空胞化については残存した

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された（表 13）。ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系の存在の有無にかかわらず、3 時間処理の条件で染色体構造異常誘発性を示したものの、げっ歯類を用いる小核試験においては陰性であったことから、本薬が生体内で染色体損傷を誘発する可能性は低い、と申請者は説明している。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537	S9- 0 <sup>a)</sup> , 0.005, 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5	陰性	4.2.3.3.1.1
		大腸菌： WP2 <i>uvrA</i> pKM101	S9+ 0 <sup>a)</sup> , 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5		
	ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間) 0 <sup>a)</sup> , 0.64, 0.8, 1, 2, 4	陽性 <sup>c)</sup> (0.8)	4.2.3.3.1.2
		S9+ (3 時間) 0 <sup>a)</sup> , 0.8, 1, 2, 4	陽性 <sup>c)</sup> (≥1)		
		S9- (24 時間) 0 <sup>a)</sup> , 0.512, 0.64, 0.8, 1, 2	陽性 <sup>d)</sup> (0.8)		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄	0 <sup>b)</sup> , 5, 250, 2,000 (QD, 2 日間/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された、b) 溶媒のみが添加された、c) 構造異常、d) 倍数性

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性について、反復投与毒性試験 (5.2 参照) における雌雄生殖器への影響を踏まえ、以下のように説明している。

ラットを用いた反復投与毒性試験において、雄で乳腺の上皮萎縮及び前立腺の分泌物減少、雌で子宮頸部及び膈の上皮萎縮が認められたものの、上皮萎縮については EGFR の活性化が上皮細胞の維持及び増殖に関与していることから (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 903-13 等)、本薬の薬理作用に起因するものと考えられる。また、当該所見は、①程度及び発現頻度が高いものではないこと、②回復性を有すること、③他の生殖器に関連する変化を伴わないこと等から、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 14）。ラットでは、5 mg/kg/日投与群において胎児体重の低値が認められたものの、ウサギでは、最高用量まで胚・胎児に対する影響は認められなかった。ラットの母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量（1 mg/kg/日）における血漿中非結合形本薬の曝露量（妊娠 17 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  : 0.66 ng/mL 及び 9.55 ng·h/mL）は、臨床曝露量<sup>18)</sup>と比較して、それぞれ 0.4 及び 0.3 倍であった。ウサギの①母動物及び②胚・胎児発生に対する無毒性量（①1.5 mg/kg/日及び②4 mg/kg/日）における血漿中非結合形本薬の曝露量（妊娠 19 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  : ①0.39 ng/mL 及び 4.64 ng·h/mL 並びに②0.89 ng/mL 及び 11.8 ng·h/mL）は、臨床曝露量<sup>18)</sup>と比較して、それぞれ①0.3 及び 0.1 倍並びに②0.6 及び 0.3 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生	雌ラット (Sprague Dawley)	経口 (QD)	妊娠 6 ~17 日	0 <sup>a)</sup> 、0.2、1、5	母動物： 5：有色鼻汁、紅涙、脱毛、被毛の菲薄化、皮膚病変、皮膚弾力の低下、摂餌量減少、体重増加抑制 胚・胎児： 5：胎児体重の低値、胎児中足骨の未骨化	母動物：1 胚・胎児：1	4.2.3.5.2.3
	雌ウサギ (NZW)	経口 (QD)	妊娠 7 ~19 日	0 <sup>a)</sup> 、0.5、1.5、4	死亡：0 (1/20 例) 4：体重増加抑制 ≥1.5：摂餌量減少	母動物：1.5 胚・胎児：4	4.2.3.5.2.4

a) 溶媒のみが投与された

## 5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験が実施された（表 15）。刺激性を示唆する所見は認められず、本薬が静脈内及び血管周囲組織に対する刺激性を有する可能性は低いと判断された。

表 15 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	耳介静脈内	本薬 0.2 mg/mL を 1 mL 単回投与	なし	参考 4.2.3.6.1
	血管周囲	本薬 1 mg/mL を 0.1 mL 単回投与	なし	

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 光安全性試験

ラットを用いた光毒性試験が実施された（表 16）。光毒性を示唆する所見は認められず、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 16 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌ラット (Long-Evans)	本薬 0、10、30 及び 100 mg/kg/日を単回経口投与し、投与 4 時間後に最小紅斑量に相当する紫外線を照射。照射後に一般状態観察、体重測定、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査を実施。	なし	4.2.3.7.7.4

## 5.7.2 不純物に関する評価

ICH Q3A 及び ICH Q3B ガイドラインで定められる安全性確認の必要な閾値を上回る不純物は認められていないものの、原薬に含まれる不純物について、細菌を用いる以下の復帰突然変異試験等が実施された (表 17)。一部の不純物について復帰突然変異誘発性が認められたものの、当該不純物については、製造工程において管理され (2.1.2 参照)、かつ十分に低いレベルまで除去されることが示されていることを考慮すると、当該不純物の変異原性により安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断された。

表 17 不純物の遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	試験 成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いる類縁物質A* の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 <sup>a)</sup> ~ 5,000	陰性	4.2.3.7.6.2
	細菌を用いる類縁物質B* の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 <sup>b)</sup> ~ 5,000	陰性	4.2.3.7.6.6
	細菌を用いる類縁物質C* の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101	S9-/+	0 <sup>b)</sup> ~ 1,000	陽性	4.2.3.7.6.7
	細菌を用いる類縁物質D* の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 <sup>b)</sup> ~ 5,000	陽性	4.2.3.7.6.12
	細菌を用いる類縁物質E* の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 <sup>b)</sup> ~ 5,000	陰性	4.2.3.7.6.14
	細菌を用いる類縁物質F* の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i> pKM101	S9-/+	0 <sup>b)</sup> ~ 5,000	陰性	4.2.3.7.6.15

a) 溶媒 (超純水) のみが添加された、b) 溶媒 (DMSO) のみが添加された

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、素錠、白色 FC 錠及び青色 FC 錠があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 18)。また、市販予定製剤は青色 FC 錠 (15 及び 45 mg 錠) である。なお、市販予定製剤の 15 mg 錠と 45 mg 錠との間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) に従って実施された溶出試験により確認されている。

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。



表 18 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
素錠 (0.5、5、15 及び 20 mg)	国内第 I 相試験 (1005 試験 <sup>*1</sup> )、国際共同第 II 相試験 (1017 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 I 相試験 (1001 試験 <sup>*2</sup> 、1004 試験 <sup>*1</sup> 、1006 試験 <sup>*3</sup> 、1014 試験 <sup>*1</sup> 、1021 試験 <sup>*3</sup> 、1022 試験 <sup>*3</sup> 及び 1039 試験 <sup>*3</sup> )、海外第 I b 相試験 (1031 試験 <sup>*3</sup> )、海外第 I/II 相試験 (1003 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 II 相試験 (1002 試験 <sup>*1</sup> 、1027 試験 <sup>*1</sup> 及び 1028 試験 <sup>*1</sup> )、海外第 III 相試験 (1011 試験 <sup>*3</sup> )
白色 FC 錠 (15、30 及び 45 mg)	国際共同第 III 相試験 (1009 試験)、海外第 I 相試験 (1018 試験 <sup>*4</sup> 及び 1022 試験 <sup>*5</sup> )、海外第 II 相試験 (1042 試験 <sup>*3</sup> 及び 1047 試験)
青色 FC 錠 (15、30 及び 45 mg)	国際共同第 II 相試験 (1017 試験 <sup>*3</sup> )、国際共同第 III 相試験 (1050 試験 <sup>*6</sup> )、海外第 I 相試験 (1014 試験 <sup>*3</sup> 、1015 試験 <sup>*5</sup> 、1046 試験 <sup>*5</sup> 及び 1051 試験 <sup>*5</sup> )、海外第 I/II 相試験 (1003 試験 <sup>*3</sup> )、海外第 II 相試験 (1028 試験 <sup>*3</sup> 及び 1047 試験 <sup>*5</sup> )

\*1 : 5 及び 20 mg 錠が用いられた、\*2 : 0.5、5 及び 20 mg 錠が用いられた、\*3 : 15 mg 錠が用いられた、\*4 : 30 mg 錠が用いられた、\*5 : 45 mg 錠が用いられた、\*6 : 15 及び 30 mg 錠は減量用として用いられた

### 6.1.1 分析法

1050 試験における *EGFR* 遺伝子変異の検査法として、株式会社キアゲンのリアルタイム PCR 法「therascreen *EGFR* 変異検出キット RGQ「キアゲン」」等が用いられた。なお、株式会社キアゲンのリアルタイム PCR 法「therascreen *EGFR* 変異検出キット RGQ「キアゲン」」は、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 30 年 6 月 13 日に一部変更承認申請された。

### 6.1.2 定量法

ヒト血漿中における本薬及び PF-05199265 (*o*-脱メチル体) の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 1.00 及び 0.100 ng/mL であった。

### 6.1.3 海外臨床試験

#### 6.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 1015 試験<2012 年 10 月~2013 年 1 月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、食事及びラベプラゾールが本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、ラベプラゾール 40 mg を本薬投与開始 6 日前から本薬投与日まで QD で反復経口投与した後、本薬 45 mg を空腹時<sup>19)</sup> に単回経口投与する、又は本薬 45 mg を空腹時<sup>19)</sup> 若しくは高脂肪食 (総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質約 50%) 摂取 5 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 16 日間以上とされた。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.237 [1.053, 1.452] 及び 1.142 [1.047, 1.245] であり、本薬の  $t_{max}$  の中央値は空腹時投与及び高脂肪食後投与のいずれにおいても 8.0 時間であった。また、本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{96h}$ <sup>20)</sup> の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.495 [0.408, 0.600] 及び 0.608 [0.526, 0.702] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、食事が本薬の PK に及ぼす影響及びプロトンポンプ阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

高脂肪食の摂取により分泌された胆汁酸により本薬の溶解度が上昇した結果、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与で  $C_{max}$  の上昇が認められた可能性がある。しかしながら、 $C_{max}$  の幾何変動係数 (空腹時及び高脂肪食後投与でそれぞれ 50 及び 30%) 等を考慮すると、食事が本薬の  $C_{max}$  に及ぼす影響により

<sup>19)</sup> 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

<sup>20)</sup> ラベプラゾール併用投与時の  $AUC_{inf}$  が算出されたのは 14 例のみであったことから、本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時における  $AUC$  の幾何平均値の比 [90%CI] は  $AUC_{96h}$  に基づき算出された。

臨床上問題となる可能性は低く、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能であると考えられる。また、ラベプラゾールとの併用により本薬の曝露量の低下が認められたことから、プロトンポンプ阻害剤との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

### 6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 1046 試験<2013 年 4 月~6 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 45 mg を単回経口投与後 16 日以降に本薬 20 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与することとされた。

本薬の AUC<sub>inf</sub> から算出した絶対的 BA [90%CI] (%) は 80.0 [74.9, 85.5] であった。

## 6.2 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とパロキセチンとの併用投与時について検討された。また、DXM の PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

### 6.2.1 国内臨床試験

#### 6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : 1005 試験<2008 年 11 月~2011 年 3 月>)

進行固形癌患者 13 例 (PK 解析対象は 13 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、第 1 サイクルの本薬投与開始 9 日前に本薬 15~45 mg を単回経口投与し、第 1 サイクルの第 1 日目以降は QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。単回投与時及び反復投与時における本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。本薬 45 mg 投与時における蓄積率<sup>21)</sup> は 1.208 であった。投与開始 14 日目以降における本薬の血漿中トラフ濃度は概ね一定であったこと等から、投与開始 14 日目には定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

表 19 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (h)	CL/F (L/h)
15	第 1 サイクル 第 9 日目	3	7.74 (31)	24.0 (6.00, 24.0)	135.8 (37)	646.9 (24)	61.1±15.4	23.2 (26)
	第 1 サイクル 第 14 日目	2	29.5, 34.4	6.00, 24.0	627, 799	—	—	18.8, 23.9
30	第 1 サイクル 第 9 日目	3	11.1 (55)	8.00 (8.00, 24.0)	180.4 (51)	765, 1,210 <sup>*3</sup>	66.9, 129 <sup>*3</sup>	24.7, 39.2 <sup>*3</sup>
	第 1 サイクル 第 14 日目	3	63.5 (19)	4.00 (0, 8.00)	1,333 (21)	—	—	22.6 (21)
45	第 1 サイクル 第 9 日目	7	17.6 (71)	6.00 (4.00, 24.0)	316.3 (56)	1,543 (29)	80.0±12.3	29.2 (33)
	第 1 サイクル 第 14 日目	6	79.5 (21)	8.00 (4.00, 8.00)	1,768 (20)	—	—	25.5 (25)

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 算術平均値±標準偏差、\*3: n=2、—: 算出せず

<sup>21)</sup> 第 1 サイクル第 9 日目の AUC<sub>inf</sub> に対する第 1 サイクル第 14 日目の AUC<sub>24h</sub> の比。

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 1001 試験<2005 年 10 月~2010 年 9 月>)

進行固形癌患者 121 例 (PK 解析対象は 120 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用量漸増コホートにおける用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、①第 1 サイクルの本薬投与開始 3 若しくは 10 日前に本薬 1~60 mg を単回経口投与し、第 1 サイクルの第 1 日目以降は QD で反復経口投与、又は②第 1 サイクルの本薬投与開始 20 若しくは 10 日前に本薬 60 mg を単回経口投与し、第 1 サイクル以降は第 1~14 日目に QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。拡大コホートでは、制酸剤及び食事が本薬の PK に及ぼす影響について、それぞれ 8 及び 11 例において検討された。用法・用量は、第 1 サイクルの本薬投与開始 20 日前に本薬 45 mg を空腹時<sup>22)</sup> に単回経口投与し、第 1 サイクルの本薬投与開始 10 日前に (i) 制酸剤<sup>23)</sup> を単回経口投与するとともに本薬 45 mg を単回経口投与、又は (ii) 食事 (総カロリー約 970 kcal のうち脂質 35%) 摂取 5 分後に本薬 45 mg を単回経口投与し、第 1 サイクルの第 1 日目以降は本薬 45 mg を QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。なお、食事が本薬の PK に及ぼす影響については、市販予定製剤と異なる製剤で検討されたこと (6.1 参照) 等から、当該試験成績の記載を省略する。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。本薬 45 mg 投与時における蓄積率<sup>24)</sup> は 1.201 であった。また、本薬単独投与時に対する制酸剤併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.876 [0.618, 1.242] 及び 1.048 [0.810, 1.357] であった。以上より、本薬と制酸剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

表 20 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	投与日	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{*1}$ (h)	$AUC_{24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^{*2}$ (h)	CL/F (L/h)	$V_d/F$ (L)
1* <sup>3</sup>	第 1 サイクル 第 14 日目	2	1.17, 2.23	6.00, 6.00	13.9, 41.6	—	—	24.0, 71.8	—
2	第 1 サイクル 第 3 日目	1	2.07	2.00	9.49	—	—	—	—
	第 1 サイクル 第 14 日目	3	3.91 (20)	4.00 (4.00, 6.00)	71.8 (18)	—	—	27.8 (18)	—
4	第 1 サイクル 第 3 日目	1	2.72	4.00	21.6	—	—	—	—
	第 1 サイクル 第 14 日目	3	5.52 (7)	4.00 (4.00, 6.00)	101.6 (11)	—	—	39.4 (11)	—
8	第 1 サイクル 第 3 日目	3	2.85 (44)	4.00 (4.00, 6.00)	40.0 (38)	—	—	—	—
	第 1 サイクル 第 14 日目	3	9.78 (51)	6.00 (4.00, 8.00)	186.3 (46)	—	—	42.9 (38)	—
16	第 1 サイクル 第 3 日目	4	9.75 (65)	7.00 (4.00, 8.00)	147.7 (43)	—	—	—	—
	第 1 サイクル 第 14 日目	3	27.4 (26)	6.00 (4.00, 6.00)	569.0 (28)	—	—	28.1 (27)	—
30	第 1 サイクル 第 3 日目* <sup>4</sup>	13	16.3 (37)	6.00 (4.00, 24.0)	245.4 (36)	904.8 (59) * <sup>7</sup>	59.0±27.9* <sup>7</sup>	33.2 (47) * <sup>7</sup>	2,641 (12) * <sup>7</sup>
	第 1 サイクル 第 14 日目	9	53.9 (38)	4.00 (4.00, 24.0)	1,061 (37)	—	—	28.3 (34)	—
45	第 1 サイクル 第 3 日目* <sup>5</sup>	46	23.2 (51)	6.00 (2.00, 24.0)	390.6 (41)	1,810 (35) * <sup>8</sup>	70.3±20.6* <sup>8</sup>	24.9 (36) * <sup>8</sup>	2,424 (31) * <sup>8</sup>

22) 投与前後 2 時間絶食する。

23) 水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウムを含有する。

24) 第 1 サイクル第 -20、-10 又は -3 日目の  $AUC_{inf}$  に対する第 1 サイクル第 14 日目の  $AUC_{24h}$  の比。

用量 (mg)	投与日	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> *1 (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> *2 (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
	第1サイクル 第14日目	31	108.0 (35)	6.00 (0, 24.0)	2,213 (35)	—	—	20.4 (33)	—
60*6	第1サイクル 第-10日目*6	10	39.6 (79)	8.00 (4.00, 8.00)	704.7 (90)	3,296 (64)	81.0±28.4	18.2 (41)	2,033 (54)
	第1サイクル 第14日目	4	104.6 (57)	5.00 (4.00, 6.00)	1,720 (70)	—	—	34.9 (143)	—

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 算術平均値±標準偏差、\*3: 第1サイクル第-3日目の血漿中本薬濃度はすべての測定時点において定量下限値未満であった、\*4: 第1サイクル第-10日目のデータを含む、\*5: 第1サイクル第-20又は-10日目のデータを含む、\*6: 第1サイクル第-20又は-10日目に本薬 60 mg を単回経口投与し、第1サイクル以降は第1~14日目に QD で反復経口投与したデータ、\*7: n=3 (第1サイクル第-10日目のデータに基づき算出された)、\*8: n=38 (第1サイクル第-20又は-10日目のデータに基づき算出された)、—: 算出せず

### 6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 1020 試験<2010 年 1 月~2 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 45 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿、糞中放射能濃度等が検討された。

血漿における本薬、PF-05199265 及び放射能の PK パラメータは表 21 のとおりであった。血漿中総放射能に対する血漿中本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の比はそれぞれ 0.4703 及び 0.1689 であった。投与 120 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び PF-05199265 が検出された (血漿中総放射能に対する割合: それぞれ 39 及び 16%)。

また、投与 552 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 3.2 及び 78.8% であった。投与 552 時間後までの尿中には未変化体及び複数の代謝物が検出され、いずれも投与放射能の 1% 以下であった。投与 552 時間後までの糞中には、主に未変化体、PF-05199265、M2 (システイン抱合体) 及び M7 (一酸化体) が検出された (投与放射能に対する割合: それぞれ 20、20、9.5 及び 5.1%)。

表 21 本薬、PF-05199265 及び放射能の PK パラメータ

測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)*1	t <sub>max</sub> *2 (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)*3	t <sub>1/2</sub> *4 (h)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
本薬	17.0 (50)	12.0 (8.00, 12.0)	1,171 (31)	54.6±15.0	38.4 (31)	2,937 (25)
PF-05199265	5.75 (58)	6.00 (4.00, 8.00)	403.8 (46)	72.8±13.7	—	—
総放射能	36.1 (38)	12.0 (8.00, 12.0)	6,937 (15)	182.3±34.9	6.5 (15)	1,684 (23)

幾何平均値 (変動係数%)、n=6、\*1: 総放射能では ng Eq./mL、\*2: 中央値 (範囲)、\*3: 総放射能では ng Eq.·h/mL、\*4: 算術平均値±標準偏差、—: 算出せず

### 6.2.3 薬物相互作用試験

#### 6.2.3.1 DXM との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 1039 試験<2009 年 10 月~12 月>)

健康成人<sup>25)</sup> 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬が DXM (CYP2D6 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、DXM 30 mg を単回経口投与、又は本薬 45 mg を単回経口投与した 4 時間後に DXM 30 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

DXM 単独投与時に対する本薬併用投与時における DXM の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 9.735 [5.900, 16.063] 及び 9.554 [5.600, 16.301] であった。以上より、本薬と CYP2D6 基

<sup>25)</sup> CYP2D6 の遺伝子型が EM、UM 又は IM である健康成人が対象とされたものの、登録された症例は全例が EM であった。

質との併用により CYP2D6 基質の曝露量の増加が認められたことから、CYP2D6 の基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

### 6.2.3.2 パロキセチンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 1021 試験<2011 年 3 月~6 月>)

CYP2D6 の遺伝子型が EM である健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、パロキセチン (CYP2D6 阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。用法・用量は、第 1 期では第 1 日目に本薬 45 mg を単回経口投与、第 2 期では第 1~10 日目にパロキセチン 30 mg を QD で反復経口投与するとともに、第 4 日目に本薬 45 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 21 日間以上とされた。

本薬独投与時に対するパロキセチン併用投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.097 [0.829, 1.451] 及び 1.372 [1.091, 1.726] であった。しかしながら、本薬単独投与時に対するパロキセチン併用投与時における薬理活性物質 (本薬と PF-05199265 の和) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{240h}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 1.057 及び 0.876 であったこと等を考慮すると、CYP2D6 阻害剤との併用投与について注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

### 6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 1018 試験<2012 年 4 月~8 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例)、並びに軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者 17 例 (それぞれ 8 及び 9 例、PK 解析対象はそれぞれ 8 及び 9 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 30 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。健康成人と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  に明確な差異は認められなかった。一方、健康成人と比較して中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  はそれぞれ 20.0 及び 15.3% 低値を示した。しかしながら、PK パラメータの変動係数等を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える、と申請者は説明している。また、本薬の血漿タンパク非結合形分率は、健康成人、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 0.0160、0.0197 及び 0.0187 であり、肝機能障害の重症度別で明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

表 22 肝機能障害の重症度別における本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ *1 (h)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ *2 (h)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)
正常	8	12.7 (52)	8.00 (6.00, 24.0)	805.1 (42)	59.5±24.8	37.3 (42)	2,943 (48)
軽度	8	13.1 (58)	8.00 (6.00, 12.0)	811.3 (32)	72.9±42.0	37.0 (32)	3,413 (45)
中等度	9	10.2 (35)	6.00 (1.00, 12.0)	682.2 (39)	92.2±42.6	44.0 (39)	5,291 (35)

幾何平均値 (変動係数%)、\*1: 中央値 (範囲)、\*2: 算術平均値±標準偏差

### 6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 II 相試験 (1047 試験) の結果に基づき、血漿中本薬濃度と  $\Delta QTcF$  との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と  $\Delta QTcF$  との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬 45 mg を BID で 6 回反復投与した後<sup>26)</sup>、及び本薬 60 mg を BID で 6 回反復投与

<sup>26)</sup> 6 回目投与後の各測定時点における血漿中本薬濃度 (幾何平均値) の範囲は 72.8~86.6 ng/mL であった。

した際の6回目投与前<sup>27)</sup>における $\Delta QTcF$ の90%CIの上限値は、いずれの測定時点においても10msを下回った。以上より、本薬の臨床使用時にQT/QTc間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

## 6.2.6 PPK解析

国内臨床試験(1005試験)、国際共同試験(1009試験、1017試験及び1050試験)及び海外臨床試験(1001試験、1002試験、1003試験、1014試験、1015試験、1018試験、1020試験、1021試験、1022試験、1027試験、1028試験、1031試験、1039試験、1042試験、1046試験、1047試験及び1051試験)で得られた本薬のPKデータ(1,381例、10,156測定時点)に基づき、非線形混合効果モデルを用いてPPK解析が実施された(使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.3.0)。なお、本薬のPKは1次吸収及び消失過程を伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CLに体重の影響を組み込んだモデルが構築された。本薬の①CL、②V<sub>2</sub>並びに③K<sub>a</sub>及びFに対する共変量として、それぞれ①CrCL<sup>28)</sup>、AST、アルブミン、総ビリルビン、年齢、性別、人種、喫煙歴、CYP2D6阻害剤の併用、ECOG PS、疾患の有無、癌腫、EGFR遺伝子の状態、CYP2D6の遺伝子型及び肝機能障害<sup>29)</sup>、②性別、人種、癌腫、EGFR遺伝子の状態及び喫煙歴、並びに③食事条件が検討された。その結果、①CL及び②K<sub>a</sub>に対する有意な共変量として、それぞれ①アルブミン、AST、EGFR遺伝子の状態、人種、性別及びCYP2D6阻害剤の併用並びに②食事条件が選択された。上記の結果について、以下のように考える、と申請者は説明している。

- アルブミン、AST、EGFR遺伝子の状態、人種及び性別が本薬のCLに及ぼす影響は、いずれも11.5%以下と限定的であったことから、当該共変量は本薬のPKに臨床上問題となる影響を及ぼさない。
- CYP2D6阻害剤の併用によりCLが33%低値を示すこと、及び空腹時投与と比較して食後投与でK<sub>a</sub>が23%高値を示すことが推定されたものの、海外第I相試験(1015試験及び1021試験)の結果(6.1.3.1及び6.2.3.2参照)を考慮すると、CYP2D6阻害剤の併用及び食事条件は本薬のPKに臨床上問題となる影響を及ぼさない。

## 6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

1017試験のコホートA及び1050試験の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた本薬の曝露量はPPK解析(6.2.6参照)により推定された。

### 6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

本薬のC<sub>avg</sub><sup>30)</sup>とPFSとの関連について、time-to-eventモデルを用いて検討された。その結果、C<sub>avg</sub>の増加に伴いPFSが短縮することが示唆された。

### 6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

本薬のC<sub>avg</sub><sup>30)</sup>、C<sub>trough</sub><sup>31)</sup>並びに初回投与時及び有害事象発現日のC<sub>max</sub>とGrade3以上の発疹/ざ瘡様皮膚炎、その他の皮膚毒性、下痢及び口内炎との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討

<sup>27)</sup> 当該測定時点における血漿中本薬濃度(幾何平均値)は104.9ng/mLであった。

<sup>28)</sup> ベースラインのCrCLを体重に基づき標準化した値が用いられた。

<sup>29)</sup> NCI-ODWG基準に基づき分類された。

<sup>30)</sup> 累積AUCの累積曝露時間に対する比として算出された。

<sup>31)</sup> 第2サイクル第1日目投与前の血漿中濃度。

された。その結果、 $C_{avg}$ の増加に伴い上記の事象の発現率が増加することが示唆された。一方、 $C_{avg}$ 以外の曝露量と上記の事象との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.2.8 本薬のPKの国内外差

国内第I相試験（1005試験）、海外第I相試験（1001試験）等において、本薬45mgを単回経口投与又はQDで反復経口投与した際の本薬の曝露量（ $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ ）に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1及び6.2.2.1参照）等から、本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第I相試験（1018試験）の結果から、軽度及び中等度の肝機能障害は本薬のPKに明確な影響を及ぼさないと考えること（6.2.4参照）等から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。一方、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対しては本薬の減量を考慮するとともに、本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する。なお、重度の肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験の結果が20██年██月に得られる予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

また、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与については、海外第I相試験（1018試験）の結果（6.2.4参照）から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対して本薬の減量を考慮する旨を注意喚起する必要性は低いと考えるものの、①重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験成績は得られていないこと、②本薬は主に肝代謝により消失すること等を考慮し、当該患者に対しては本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する必要があると判断した。なお、重度の肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。また、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節については、当該患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該患者に対しては本薬の減量を考慮するとともに、本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する。

- 海外第I相試験（1020試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.2.2.2参照）。

- 国際共同第Ⅲ相試験（1050 試験）において、腎機能が正常な患者（89 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 99 及び 38 例）における①全有害事象、②Grade 3 以上の有害事象及び③重篤な有害事象の発現率は、それぞれ①100、99.0 及び 100%、②59.6、62.6 及び 71.1%、並びに③21.3、31.3 及び 31.6%であり、腎機能が正常な患者と軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する申請者の説明を了承した。

また、重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、①本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されていること、②1009 試験において重度の腎機能障害を有する患者 2 例に本薬が投与され、当該患者において特段の安全性上の懸念が認められていないこと等を考慮すると、重度の腎機能障害を有する患者に対して本薬の減量を考慮する旨、及び本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する必要性は低いと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 23 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 2 試験及び海外第 I 相試験 10 試験の計 14 試験が提出された。また、参考資料として、表 23 に示す海外第 I 相試験 2 試験、海外第 I b 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験、海外 II 相試験 5 試験及び海外 III 相試験 1 試験の計 10 試験が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1005 試験	I	進行固形癌患者	13	本薬 15、30 又は 45 mg を空腹時に QD で経口投与	安全性 PK
	国際共同	1017 試験	II	①コホート A： 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者*1 ②コホート B： HER2 遺伝子増幅又は変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	119 ①89 ②30	本薬 30 又は 45 mg を空腹時に QD で経口投与*2	有効性 安全性
		1009 試験	III	1 又は 2 つの化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	878 ①439 ②439	①本薬 45 mg 又は②エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		1050 試験	III	化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	452 ①227 ②225	①本薬 45 mg 又は②ゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
	海外	1001 試験	I	進行固形癌患者	121 ①111 ② 10	①第 1～3 日目に本薬 0.5～60 mg を空腹時*3 に QD 又は本薬 45 mg を空腹時に BID で経口投与した後、第 4 日目を降は 45 mg を空腹時に QD で経口投与 ②1 サイクルを 21 日間として、本薬 60 mg を空腹時に QD で 14 日間経口投与後、7 日間休薬	安全性 PK
		1014 試験	I	進行固形癌患者	16	DXM との併用で、本薬 45 mg を空腹時に QD で経口投与	PK



資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		1015 試験	I	健康成人	24	① 第1投与期：ラベプラゾールとの併用で、本薬 45 mg を空腹時に単回経口投与 ② 第2、3投与期：本薬 45 mg を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した後、16日目以降にクロスオーバー投与	PK
		1018 試験	I	肝機能が正常な健康成人並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者	25	本薬 30 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		1020 試験	I	健康成人	6	<sup>14</sup> C 標識体 45 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		1021 試験	I	健康成人	14	本薬 45 mg を空腹時に単回経口投与し、21日間以上休薬した後、パロキセチンとの併用で、本薬 45 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		1022 試験	I	健康成人	32	本薬（素錠）又は本薬（白色 FC 錠）45 mg を空腹時に単回経口投与した後、16日目以降にクロスオーバー投与	PK
		1039 試験	I	健康成人	14	本薬 45 mg 併用又は非併用で、DXM 30 mg を空腹時に単回経口投与した後、14日目以降にクロスオーバー投与	PK
		1046 試験	I	健康成人	14	本薬 45 mg を空腹時に単回経口投与した後、第17日目以降に本薬 20 mg を単回静脈内投与	PK
		1051 試験	I	健康成人	14	本薬 45 mg を空腹時に単回経口投与	PK
参考	海外	1004 試験	I	進行固形癌患者	74	FIG との併用で、本薬 10~45 mg を空腹時 <sup>4</sup> に QD で経口投与	安全性
		1006 試験	I	化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	①33 ②25 ③12	用量漸増パート： ①クリゾチニブとの併用で、本薬 15、30 又は 45 mg を QD で経口投与 拡大パート： ②クリゾチニブとの併用で、本薬 30 mg を QD で経口投与 ③本薬 30 mg を QD で経口投与し、疾患進行が認められた後、クリゾチニブとの併用で、本薬 30 mg を QD で経口投与	安全性 PK
		1031 試験	I b	根治切除可能な NSCLC 患者	22	本薬 45 mg を第1~3日目は BID、第4~8日目は QD で経口投与	PK
		1003 試験	I / II	化学療法歴 <sup>5</sup> を有する KRAS 遺伝子が野生型の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	55 ①12 ②43	①第I相パート：第1日目に本薬 30 又は 45 mg を単回経口投与し、10日目以降に本薬 30 又は 45 mg を空腹時に QD で経口投与 ②第II相パート：本薬 45 mg を空腹時に QD で経口投与	有効性 安全性
		1002 試験	II	化学療法歴 <sup>6</sup> を有する KRAS 遺伝子が野生型の切除不能な進行・再発の①扁平上皮癌以外の NSCLC 及び②扁平上皮 NSCLC 患者	66 ①50 ②16	本薬 45 mg を空腹時に QD で経口投与	有効性 安全性
		1027 試験	II	再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者	69	本薬 45 mg を空腹時に QD で経口投与	有効性 安全性
		1028 試験	II	化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	188 ①94 ②94	①本薬 45 mg を空腹時に QD で経口投与 ②エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		1042 試験	II	①コホート1及び②コホート2：化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ③コホート3： HER1 若しくは HER2 遺伝子変異又は HER2 遺伝子増幅を有する化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	236 ①139 ②72 ③25	①プラセボ、ドキシサイクリン又はアルクロメタゾンプロピオン酸エステル 0.05%クリームとの併用で、本薬 45 mg を QD で経口投与 ②プロバイオティクス及びアルクロメタゾンプロピオン酸エステル 0.05%クリームとの併用で、本薬 45 mg を QD で経口投与 ③本薬 45 mg を QD で10日間経口投与し、4日間休薬した後、本薬 45 mg を QD で経口投与	安全性 PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		1047 試験	II	①コホート A : EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ②コホート B : EGFR T790M 変異陰性又は変異の有無が不明の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	41 ①16 ②25	本薬 45 又は 60 mg を第 1 日目は QD、第 2 及び 3 日目は BID、第 4 日目は QD で経口投与	有効性 安全性
		1011 試験	III	化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	720 ①480 ②240	①本薬 45 mg を QD で経口投与 ②プラセボを QD で経口投与	有効性 安全性

\*1：非喫煙若しくは軽度の元喫煙者又は EGFR 遺伝子変異を有する患者、\*2：コホート B では、前治療歴のある患者には 45 mg、前治療歴のない患者には 30 mg を経口投与し、2 サイクル後に忍容性が認められた場合には、45 mg へ増量することとされた、\*3：食事の影響の評価を受ける患者においては、朝食の摂取後 5 分以内に投与、\*4：FIG の投与開始時に本薬を経口投与した、\*5：ゲフィチニブ又はエルロチニブを含む、\*6：1 つ以上の化学療法若しくはエルロチニブに抵抗性又は不耐容の遠隔転移を有する NSCLC 患者、並びに 1 若しくは 2 つの化学療法又はエルロチニブに抵抗性又は不耐容の切除不能な局所進行の NSCLC 患者が組み入れられた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、進行固形癌患者又は肝機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験 10 試験が提出された（6.1 及び 6.2 参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、11 例に認められ（1001 試験 8/121 例、1014 試験 2/11 例、1018 試験 1/25 例）、死因は疾患進行 9 例、呼吸不全 1 例、交通事故 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.2.1：1001 試験＜2005 年 10 月～2010 年 9 月＞）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4.1：1014 試験＜2008 年 9 月～2014 年 7 月＞）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.1：1015 試験＜2012 年 10 月～2013 年 1 月＞）

7.1.1.4 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.3.1：1018 試験＜2012 年 4 月～2012 年 8 月＞）

7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.1：1020 試験＜2010 年 1 月～2010 年 2 月＞）

7.1.1.6 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4.2：1021 試験＜2011 年 3 月～2011 年 6 月＞）

7.1.1.7 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2.2：1022 試験＜2011 年 4 月～2011 年 5 月＞）

7.1.1.8 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4.3：1039 試験＜2009 年 10 月～2009 年 12 月＞）

7.1.1.9 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.1.1：1046 試験＜2013 年 4 月～2013 年 6 月＞）

7.1.1.10 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1.2：1051 試験＜2014 年 7 月～2014 年 9 月＞）

### 7.1.2 国内臨床試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2：1005 試験＜2008 年 11 月～2011 年 3 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：18 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 15、30 又は 45 mg を単回経口投与し、9 日間以上の観察期間を設けた後に、QD で経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 13 例（15 mg 群 3 例、30 mg 群 3 例、45 mg 群 7 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬反復投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、各群において DLT は認められず、本薬 45 mg QD で経口投与の忍容性が確認された<sup>32)</sup>。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 1/13 例（7.7%）に認められた。死因は疾患進行（15 mg 群 1 例）であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.1.3 国際共同試験

#### 7.1.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：1017 試験＜2009 年 3 月～2015 年 4 月＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：コホート A 80 例、コホート B 25 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 5 の国又は地域、26 施設で実施された。

コホート A では化学療法歴のない非喫煙者若しくは軽度の元喫煙者<sup>33)</sup> 又は *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性の患者、コホート B では *HER2* 遺伝子増幅<sup>34)</sup> 又は *HER2* 遺伝子変異を有する患者<sup>35)</sup> が対象とされた。

用法・用量は、本薬 30 又は 45 mg<sup>36)</sup> を QD で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験のコホート A に登録された 89 例全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 6 例）。また、本試験に登録された 119 例（コホート A 89 例、コホート B 30 例）全例で本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はコホート A 6 例、コホート B 2 例）。

本試験の主要評価項目は、コホート A における RECIST ver1.0 に基づく治験責任医師判定による 4 カ月時点<sup>37)</sup> の無増悪生存率と設定された。

有効性について、主要評価項目とされたコホート A における RECIST ver1.0 に基づく治験責任医師判定による 4 カ月時点の無増悪生存率 [95%CI] (%) は 76.8 [66.4, 84.4] であり、統計学的に有意であった (p 値 (片側) <0.0001; 二項検定<sup>38)</sup>、有意水準 (片側) 0.05)。また、日本人患者における 4 カ月時点の無増悪生存率 [95%CI] (%) は 83.3 [27.3, 97.5] であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、7/119 例 (5.9%) (コホート A 3/89 例、コホート B 4/30 例) に認められた。疾患進行による死亡例 (コホート A 2 例、コホート B 3 例)

<sup>32)</sup> DLT 評価対象集団は、本薬が投与され、かつ DLT 評価期間中に DLT が認められた又は服用遵守率が 50%以上であった患者と定義された。45 mg 群の 1 例は DLT 評価期間中の服薬遵守率が 28.6%であったことから、DLT 評価対象から除外された。

<sup>33)</sup> ①非喫煙者及び②軽度の元喫煙者は、それぞれ①喫煙歴が生涯でタバコ等 100 本未満であり、かつ過去 12 カ月以内の喫煙がない患者及び②最後の喫煙から少なくとも 15 年が経過し、かつ喫煙指数が 10 pack-years 未満である患者と定義された。

<sup>34)</sup> *HER2* 遺伝子/染色体 17 セントロメアの比が 2 を超え、かつ当該比を計算するために必要な細胞核数が 50 以上であることと定義された。

<sup>35)</sup> 前治療のレジメン数は規定されなかった。

<sup>36)</sup> 28 日間を 1 サイクルとし、開始用量が 30 mg の患者については、2 サイクル後に忍容性が認められた場合は、45 mg へ増量することとされた。

<sup>37)</sup> 本薬投与開始時点が起点とされた。

<sup>38)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法における無増悪期間が 4～6 カ月であること (N Engl J Med 2006; 355: 2542-50) 等を考慮して、4 カ月時点の無増悪生存率の閾値は 50%と設定された。

を除く患者の死因は、コホート A で出血性動静脈奇形 1 例及びコホート B で肝不全 1 例であり、うち、肝不全 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡は、コホート A 及びコホート B のいずれにおいても認められなかった）。

### 7.1.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：1009 試験＜2011 年 6 月～2015 年 9 月＞）

1 又は 2 つの化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者<sup>39)</sup>（目標症例数：800 例）を対象に、本薬とエルロチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 23 カ国、134 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 45 mg を QD で経口投与、エルロチニブ群ではエルロチニブ 150 mg を QD で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 878 例（本薬群 439 例、エルロチニブ群 439 例全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 53 例、エルロチニブ群 50 例））。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（本薬群 3 例、エルロチニブ群 3 例）を除く 872 例（本薬群 436 例、エルロチニブ群 436 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 53 例、エルロチニブ群 50 例）。

本試験の主要評価項目は、ITT 集団及び KRAS-WT 集団における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS とされた。また、本試験全体での有意水準（片側）が 0.025 に保たれるように、ITT 集団及び KRAS-WT 集団における PFS の解析に係る有意水準（片側）は、それぞれ 0.015 及び 0.010 と設定された。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による ITT 集団及び KRAS-WT 集団における PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 24 及び図 2 のとおりであり、いずれの集団においてもエルロチニブ群と比較して本薬群で PFS の有意な延長は検証されなかった。

表 24 PFS の最終解析結果（IRC 判定、ITT 集団及び KRAS-WT 集団、2013 年 9 月 30 日データカットオフ）

	ITT 集団		KRAS-WT 集団	
	本薬群	エルロチニブ群	本薬群	エルロチニブ群
例数	439	439	256	263
イベント数 (%)	313 (71.3)	308 (70.2)	189 (73.8)	190 (72.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.6 [1.9, 2.8]	2.6 [1.9, 2.8]	2.6 [1.9, 2.9]	2.6 [1.9, 3.0]
ハザード比 [95%CI]	0.941 [0.802, 1.104] *1		1.022 [0.834, 1.253] *2	
p 値 (片側)	0.229*3		0.587*4	

\*1：EGFR 遺伝子型（野生型、変異型）、KRAS 遺伝子型（野生型、変異型）及び ECOG PS (0～1、2) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2：EGFR 遺伝子型（野生型、変異型）及び ECOG PS (0～1、2) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*3：EGFR 遺伝子型（野生型、変異型）、KRAS 遺伝子型（野生型、変異型）及び ECOG PS (0～1、2) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.015、\*4：EGFR 遺伝子型（野生型、変異型）及び ECOG PS (0～1、2) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.01

<sup>39)</sup> 本薬以外の EGFR-TKI 及び HER ファミリータンパクに対する作用がある薬剤による治療歴がある場合は除外された。

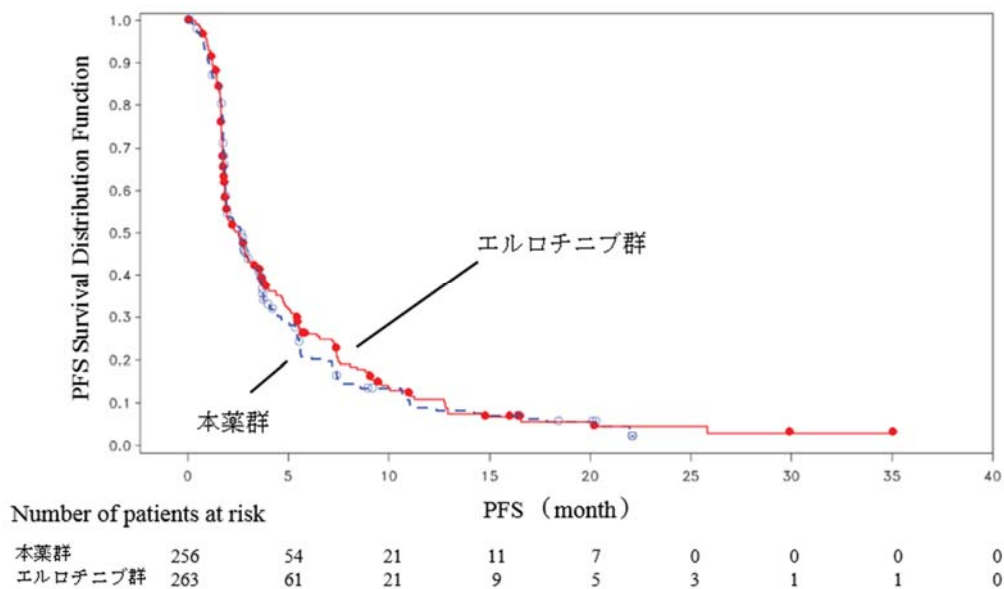
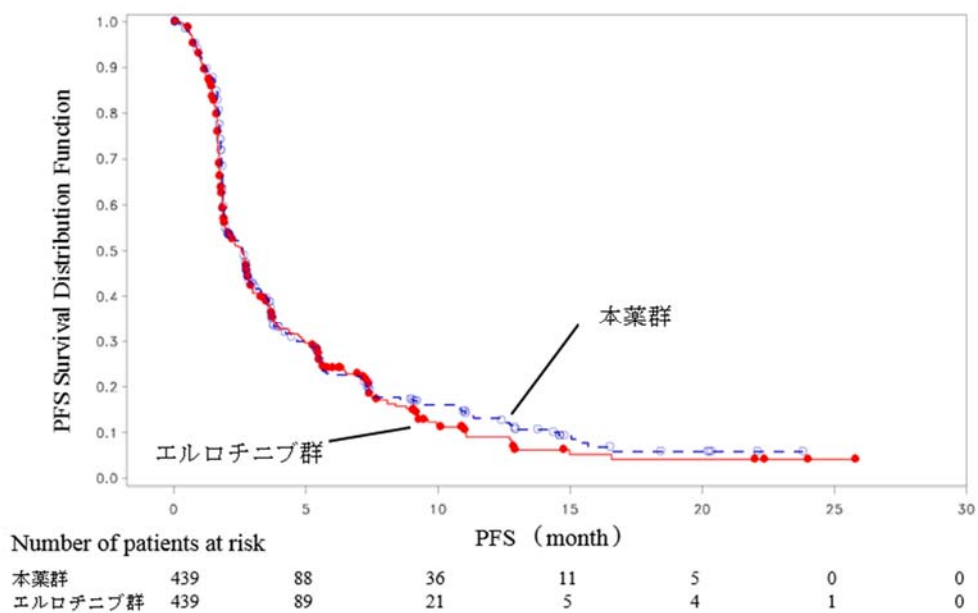


図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線  
(IRC判定、上図：ITT集団、下図：KRAS-WT集団、2013年9月30日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群85/436例（19.5%）、エルロチニブ群73/436例（16.7%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群53例、エルロチニブ群50例）を除く患者の死因は、本薬群で死亡5例、肺炎、NSCLC及び急性呼吸不全各2例、発熱性好中球減少症、急性心筋梗塞、心停止、心筋梗塞、心筋虚血、気腹、状態悪化、シェードモナス菌性肺炎、敗血症、気道感染、気管支吸引、遠隔転移を伴う肺癌、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う新生物、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、腎不全、呼吸困難、咯血、ILD、骨折内固定及び血液量減少性ショック各1例、エルロチニブ群で全身健康状態低下3例、肺の悪性新生物、肺塞栓症及び呼吸不全各2例、心停止、心不全、状態悪化、死亡、敗血症、敗血症性ショック、肺感染、肺扁平上皮癌、髄膜転移、新生物進行、NSCLC、急性呼吸窮迫症候群、肺出血及び呼吸窮迫各1例であった。このうち、本薬群の心停止及びILD各1例は、

治験薬との因果関係が否定されなかった（うち、日本人患者における有害事象による死亡（本薬群4例、エルロチニブ群3例）の死因は、疾患進行による死亡例（本薬群2例、エルロチニブ群2例）を除いて、本薬群で状態悪化及びILD各1例、エルロチニブ群で心不全1例であり、本薬群のILD1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

### 7.1.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：1050 試験＜2013年5月～2017年2月＞）

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性<sup>40)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC<sup>41)</sup> 患者（目標症例数：440 例）を対象に、本薬とゲフィチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む7の国又は地域、71施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 45 mg を QD で経口投与、ゲフィチニブ群ではゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 452 例（本薬群 227 例、ゲフィチニブ群 225 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 40 例、ゲフィチニブ群 41 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（ゲフィチニブ群 1 例）を除く 451 例（本薬群 227 例、ゲフィチニブ群 224 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 40 例、ゲフィチニブ群 41 例）。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25 及び図 3 のとおりであり、ゲフィチニブ群と比較して本薬群で PFS の有意な延長が検証された。

表 25 PFS の最終解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2016 年 7 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	ゲフィチニブ群
例数	227	225
イベント数 (%)	136 (59.9)	179 (79.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.7 [11.1, 16.6]	9.2 [9.1, 11.0]
ハザード比 [95%CI] *1		0.589 [0.469, 0.739]
p 値 (片側) *2		<0.0001

\*1：人種（日本人、日本以外の東アジア人の併合、非アジア人）及び *EGFR* 遺伝子型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2：人種（日本人、日本以外の東アジア人の併合、非アジア人）及び *EGFR* 遺伝子変異型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.025

<sup>40)</sup> *EGFR* 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。また、当該患者のうち、T790M 変異が腫瘍組織検体で確認された患者も組み入れられた。

<sup>41)</sup> NSCLC のうち、腺癌又は腺癌の特殊型の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。

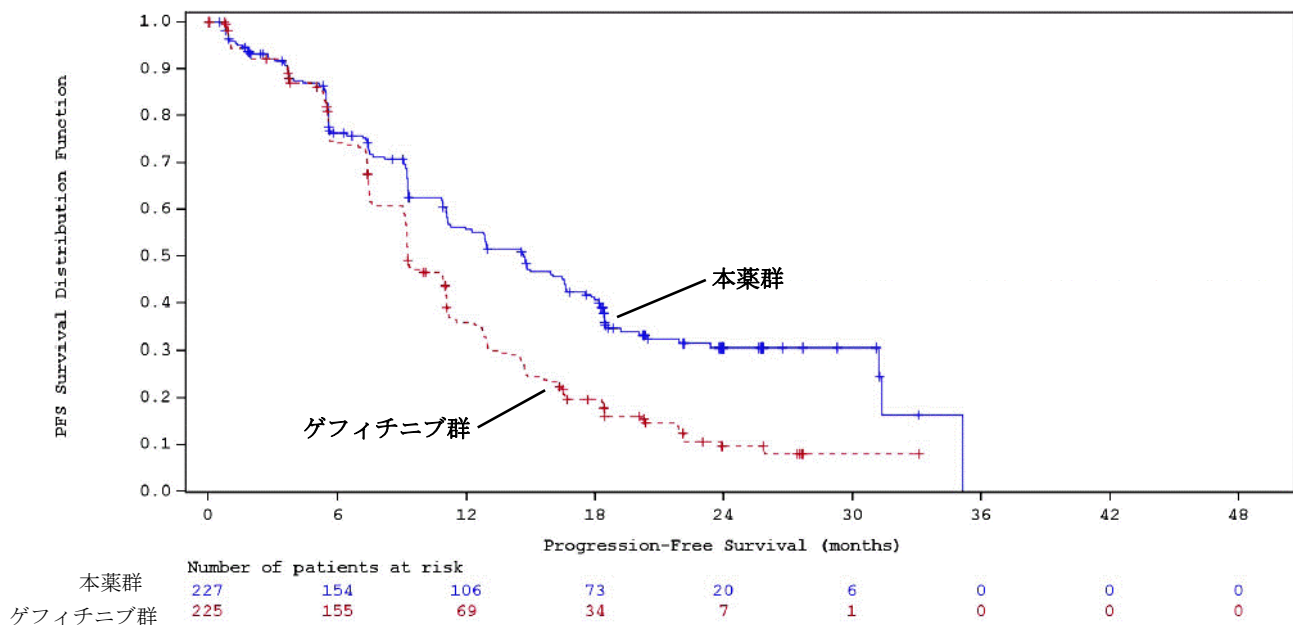


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線（IRC判定、ITT集団、2016年7月29日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群22/227例（9.7%）、ゲフィチニブ群20/224例（8.9%）に認められた。死因は、疾患進行による死亡例（本薬群8例、ゲフィチニブ群11例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎及び呼吸不全各2例、下痢、死亡、多臓器機能不全症候群、気管支肺アスペルギルス症、尿路感染、肺感染、過量投与、髄膜転移、脳梗塞及び肺臓炎各1例、ゲフィチニブ群で呼吸困難2例、死亡、全身健康状態低下、肺炎、栄養障害、悪性新生物進行、脳梗塞及び胸水各1例であった。このうち、本薬群の死亡及び下痢各1例、ゲフィチニブ群の死亡及び肺炎各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（うち、日本人患者における有害事象による死亡（本薬群0例、ゲフィチニブ群1例）の死因は、疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された）。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

根治切除可能なNSCLC患者を対象とした以下の臨床薬理試験1試験が提出され、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.2.1.1 海外第Ib相試験（CTD5.3.3.2.3：1031試験＜2010年2月～2012年5月＞）

#### 7.2.2 海外臨床試験

##### 7.2.2.1 海外第I相試験（CTD5.3.5.4.3：1004試験＜2008年8月～2013年1月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：71～81例）を対象に、本薬とFIGとの併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外4施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された71例（本薬10mg/FIG20mg群24例、本薬15mg/FIG20mg群25例、本薬20mg/FIG10mg群7例、本薬20mg/FIG20mg群10例、本薬30mg/FIG20mg群5例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬10mg/FIG20mg群8/24

例 (33.3%)、本薬 15 mg/FIG 20 mg 群 3/25 例 (12.0%)、本薬 20 mg/FIG 10 mg 群 2/7 例 (28.6%)、本薬 20 mg/FIG 20 mg 群 4/10 例 (40.0%) 及び本薬 30 mg/FIG 20 mg 群 1/5 例 (20.0%) に認められ、いずれの死因も疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.5.4.4 : 1006 試験<2010 年 8 月~2014 年 2 月>)

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者<sup>42)</sup> (目標症例数 : 70 例) を対象に、本薬とクリゾチニブとの併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 70 例 (用量漸増パート 33 例、拡大パート 37 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、用量漸増パート 4/33 例 (12.1%) 及び拡大パート 5/37 例 (13.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (用量漸増パート 2 例、拡大パート 4 例) を除く患者の死因は肺感染、悪性新生物及び低酸素症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.3 海外第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.2.3 : 1003 試験<2008 年 2 月~2014 年 7 月>)

化学療法歴<sup>43)</sup> を有する *KRAS* 遺伝子が野生型の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 第 I 相パート 18 例、第 II 相パート 42 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 55 例 (第 I 相パート 12 例、第 II 相パート 43 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、第 II 相パート 5/43 例 (11.6%) に認められ、いずれの死因も疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.4 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : 1002 試験<2008 年 4 月~2012 年 6 月>)

化学療法歴<sup>44)</sup> を有する *KRAS* 遺伝子が野生型の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者<sup>45)</sup> (目標症例数 : パート A 49 例、パート B 25 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 66 例 (パート A 50 例、パート B 16 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、パート A 6/50 例 (12.0%)、パート B 3/16 例 (18.8%) に認められた。疾患進行による死亡例 (パート A 2 例、パート B 1 例) を除く患者の死因は、パート A で呼吸不全 3 例、疾患進行/誤嚥性肺炎 1 例、パート B で NSCLC 及び喀血各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<sup>42)</sup> 用量漸増パートでは、化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、拡大パートでは、エルロチニブ又はゲフィチニブによる治療歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者が組み入れられた。

<sup>43)</sup> 1 つ以上の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法及びゲフィチニブ若しくはエルロチニブに抵抗性又は不耐容の患者が組み入れられた。

<sup>44)</sup> 1 つ以上の化学療法若しくはエルロチニブに抵抗性又は不耐容の遠隔転移を有する NSCLC 患者、並びに 1 若しくは 2 つの化学療法又はエルロチニブに抵抗性又は不耐容の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者が組み入れられた。

<sup>45)</sup> パート A では腺癌の NSCLC 患者、パート B では腺癌以外の NSCLC 患者が組み入れられた。



#### 7.2.2.5 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.4.2 : 1027 試験<2008年11月~2012年4月>)

再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者 (目標症例数 : 56 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 69 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は 9/69 例 (13.0%) に認められた。疾患進行による死亡例 4 例を除く患者の死因は、敗血症、脳膿瘍、敗血症性ショック、肺塞栓症及び出血各 1 例であった。このうち、敗血症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.6 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1.4 : 1028 試験<2008年11月~2014年8月>)

化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 160 例) を対象に、本薬とエルロチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 47 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 187 例 (本薬群 93 例、エルロチニブ群 94 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 23/93 例 (24.7%)、エルロチニブ群 21/94 例 (22.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 14 例、エルロチニブ群 16 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺炎 2 例、胃腸出血、細菌性肺炎、肺の悪性新生物、肺臓炎、肺塞栓症、肺出血及び呼吸不全各 1 例、エルロチニブ群で肺炎 2 例、悪液質、呼吸困難及び肺塞栓症各 1 例であった。このうち、本薬群の肺炎及び肺臓炎各 1 例、エルロチニブ群の肺炎及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.7 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.4 : 1042 試験<2011年12月~2015年5月>)

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : コホート 1 及び 2 156 例、コホート 3 28 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 41 施設で実施された。

コホート 1 及び 2 では化学療法歴を有する患者、コホート 3 では化学療法歴のない *HER1* 若しくは *HER2* 遺伝子変異又は *HER2* 遺伝子増幅を有する患者が対象とされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 231 例 (コホート 1 139 例、コホート 2 67 例、コホート 3 25 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、コホート 1 26/139 例 (18.7%)、コホート 2 10/67 例 (14.9%)、コホート 3 2/25 例 (8.0%) に認められた。疾患進行による死亡例 (コホート 1 14 例、コホート 2 8 例、コホート 3 1 例) を除く患者の死因は、コホート 1 で敗血症性ショック及び遠隔転移を伴う肺癌各 2 例、気胸、各種物質毒性、血液量減少性ショック、心原性ショック、呼吸不全、遠隔転移を伴う NSCLC、心停止及び腹腔内出血各 1 例、コホート 2 で肺炎及び心停止各 1 例、コホート 3 で塞栓症 1 例であった。このうち、コホート 2 の肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.8 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.4.1 : 1047 試験<2013年7月~2015年9月>)

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：コホート A<sup>46)</sup> 15 例、コホート B<sup>47)</sup> 20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 38 例（コホート A 16 例、コホート B 22 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、コホート A 3/16 例（18.8%）、コホート B 4/22 例（18.2%）に認められた。死因は、コホート A で NSCLC、悪性新生物進行及び心肺停止各 1 例、コホート B で NSCLC、呼吸困難、呼吸不全及び敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.2.9 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：1011 試験＜2009 年 12 月～2015 年 6 月＞）

化学療法歴<sup>48)</sup>を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：720 例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 91 施設で実施された。

本試験に登録され無作為化された 720 例（本薬群 480 例、プラセボ群 240 例）全例が ITT 集団とされ、うち、治験薬が投与されなかった 4 例（本薬群 3 例、プラセボ群 1 例）を除く 716 例（本薬群 477 例、プラセボ群 239 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 95/477 例（19.9%）、プラセボ群 48/239 例（20.1%）に認められた。死因は、本薬群で NSCLC 75 例、肺感染 9 例、死亡及び呼吸不全各 2 例、心停止、突然死、遠隔転移を伴う肺癌、遠隔転移を伴う NSCLC、呼吸困難、肺出血及び肺水腫各 1 例、プラセボ群で NSCLC 37 例、肺感染 4 例、突然死 2 例、敗血症、新生物進行、脳血管発作、頭蓋内出血及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬群の呼吸不全 2 例及び死亡 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本申請において本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1050 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）は、*EGFR* 遺伝子の活性型変異の有無を問わない患者を対象に実施された試験であることを考慮し、主に本薬の安全性を確認する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、1050 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

46) *EGFR* T790M 変異陽性の患者が組み入れられた。

47) *EGFR* T790M 変異陰性又は変異の有無が不明の患者が組み入れられた。

48) ゲフィチニブ又はエルロチニブによる治療歴を含む。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、1050 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

1050 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2012) 等において、1050 試験の対象患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と比較してゲフィチニブの高い有効性が認められた旨の報告 (Lancet Oncol. 2010; 11: 121-8) 等に基づき、ゲフィチニブが推奨されていたことから、1050 試験の対照群としてゲフィチニブ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1050試験における主要評価項目としてPFSを設定したことの適切性について、以下のよう  
に説明している。

*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCにおいてPFSを延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、当該試験の主要評価項目としてPFSを設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、1050 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において、PFS が延長することは効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があることから、本薬の有効性については、1050 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

1050試験において、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくIRC判定によるPFSについて、ゲフィチニブ群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.3.3参照)。なお、本試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、奏効率及びOSの順序で階層的な仮説検定を実施する計画とされた。上記の奏効率の解析において統計学的な有意差は認められなかったことから (層別Cochran-Mantel-Haenazel検定、p値 (片側) 0.1942)、OSに係る検定は実施されなかった。

副次評価項目とされたOSの最終解析 (2017年2月17日データカットオフ) の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表26及び図4のとおりであった。

表 26 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2017 年 2 月 17 日データカットオフ)

	本薬群	ゲフィチニブ群
例数	227	225
イベント数 (%)	103 (45.4)	117 (52.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	34.1 [29.5, 37.7]	26.8 [23.7, 32.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.760 [0.582, 0.993]	
p 値 (片側) *2	0.0219	

\*1: 人種 (日本人、日本以外の東アジア人の併合、非アジア人) 及び EGFR 遺伝子型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2: 人種 (日本人、日本以外の東アジア人の併合、非アジア人) 及び EGFR 遺伝子型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 log-rank 検定

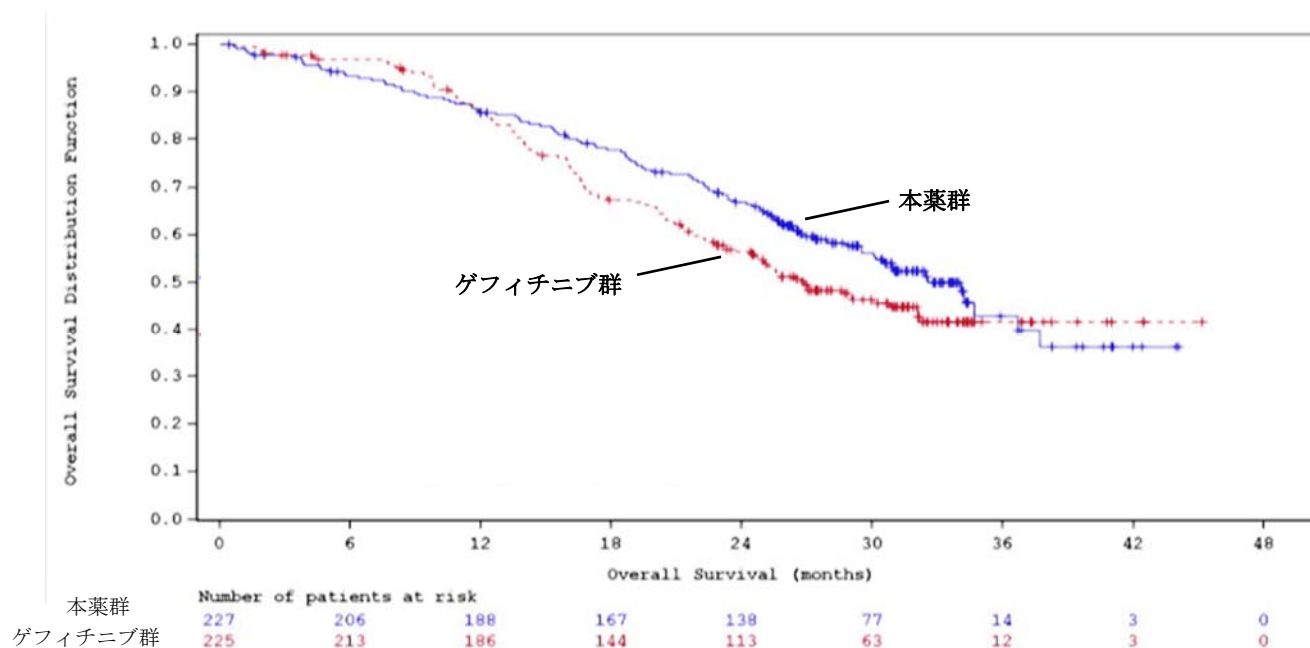


図 4 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2017 年 2 月 17 日データカットオフ)

また、1050 試験の日本人患者における IRC 判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 27 及び図 5 のとおりであった。

表 27 日本人患者集団における PFS の最終解析結果 (IRC 判定、ITT 集団、2016 年 7 月 29 日データカットオフ)

	本薬群	ゲフィチニブ群
例数	40	41
イベント数 (%)	22 (55.0)	31 (75.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.2 [11.0, 31.3]	9.3 [7.4, 14.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.544 [0.307, 0.961]	
p 値 (片側) *2	0.0163	

\*1: EGFR 遺伝子変異型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 Cox 回帰、\*2: EGFR 遺伝子変異型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 log-rank 検定

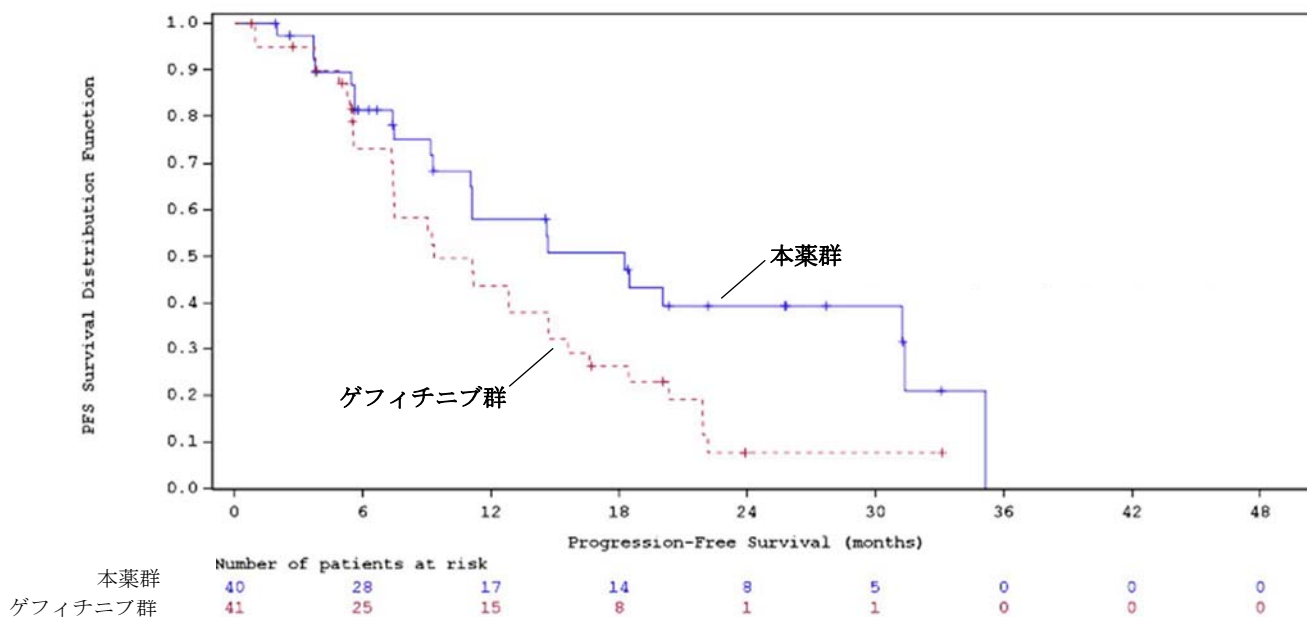


図5 日本人患者集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、ITT 集団、2016 年 7 月 29 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、1050 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた PFS について、ゲフィチニブ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。また、日本人集団において、全体集団と一貫した結果が得られたこと。
- 副次評価項目とされた OS について、ゲフィチニブ群と比較して本薬群で OS が短縮される傾向は認められなかったこと。

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、皮膚障害、下痢、肝機能障害、消化管障害 (下痢を除く)、爪の異常及び低カリウム血症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、1050試験及び1009試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について、それぞれ以下のように説明している。

##### ①本薬の安全性プロファイルについて

1050 試験及び 1009 試験における、安全性の概要は表 28 のとおりであった。

表 28 安全性の概要 (1050 試験及び 1009 試験)

	例数 (%)			
	1050 試験		1009 試験	
	本薬群 227 例	ゲフィチニブ群 224 例	本薬群 436 例	エルロチニブ群 436 例
全有害事象	226 (99.6)	220 (98.2)	431 (98.9)	428 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	143 (63.0)	92 (41.1)	254 (58.3)	234 (53.7)
死亡に至った有害事象	22 (9.7)	20 (8.9)	85 (19.5)	73 (16.7)
重篤な有害事象	62 (27.3)	50 (22.3)	178 (40.8)	170 (39.0)
投与中止に至った有害事象	40 (17.6)	27 (12.1)	87 (20.0)	80 (18.3)
休薬に至った有害事象	130 (57.3)	60 (26.8)	213 (48.9)	145 (33.3)
減量に至った有害事象	150 (66.1)	18 (8.0)	41 (9.4)	21 (4.8)

1050試験において、ゲフィチニブ群と比較して本薬群で発現率が15%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（本薬群：198例（87.2%）、ゲフィチニブ群：125例（55.8%）、以下、同順）、爪囲炎（140例（61.7%）、45例（20.1%））、ざ瘡様皮膚炎（111例（48.9%）、64例（28.6%））及び口内炎（99例（43.6%）、40例（17.9%））であった。ゲフィチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（31例（13.7%）、0例）、下痢（20例（8.8%）、2例（0.9%））及び爪囲炎（17例（7.5%）、3例（1.3%））であった。ゲフィチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。ゲフィチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（32例（14.1%）、4例（1.8%））、爪囲炎（28例（12.3%）、2例（0.9%））及び下痢（22例（9.7%）、1例（0.4%））であった。ゲフィチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（46例（20.3%）、3例（1.3%））、爪囲炎（38例（16.7%）、2例（0.9%））及び下痢（19例（8.4%）、3例（1.3%））であった。ゲフィチニブ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

1009試験において、エルロチニブ群と比較して本薬群で発現率が15%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（本薬群：324例（74.3%）、エルロチニブ群：218例（50.0%）、以下、同順）であった。エルロチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、下痢（49例（11.2%）、11例（2.5%））であった。エルロチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。エルロチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった休薬に至った有害事象は、下痢（87例（20.0%）、21例（4.8%））であった。エルロチニブ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象及びエルロチニブ群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、1050 試験と 1009 試験との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

## ②安全性の国内外差について

1050 試験及び 1009 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 29 のとおりであった。

表 29 安全性の概要 (1050 試験及び 1009 試験の本薬群)

	例数 (%)			
	1050 試験		1009 試験	
	日本人患者 40 例	外国人患者 187 例	日本人患者 53 例	外国人患者 383 例
全有害事象	40 (100)	186 (99.5)	52 (98.1)	379 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	19 (47.5)	124 (66.3)	31 (58.5)	223 (58.2)
死亡に至った有害事象	0	22 (11.8)	4 (7.5)	81 (21.1)
重篤な有害事象	6 (15.0)	56 (29.9)	18 (34.0)	160 (41.8)
投与中止に至った有害事象	10 (25.0)	30 (16.0)	9 (17.0)	78 (20.4)
休薬に至った有害事象	27 (67.5)	103 (55.1)	30 (56.6)	183 (47.8)
減量に至った有害事象	34 (85.0)	116 (62.0)	5 (9.4)	36 (9.4)

1050 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（日本人患者：39 例（97.5%）、外国人患者：72 例（38.5%）、以下、同順）、爪囲炎（38 例（95.0%）、102 例（54.5%））、口内炎（32 例（80.0%）、67 例（35.8%））、皮膚乾燥（24 例（60.0%）、39 例（20.9%））、そう痒症（17 例（42.5%）、28 例（15.0%））、味覚異常（14 例（35.0%）、2 例（1.1%））であり、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（11 例（27.5%）、20 例（10.7%））及び爪囲炎（9 例（22.5%）、8 例（4.3%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（15 例（37.5%）、17 例（9.1%））、爪囲炎（15 例（37.5%）、13 例（7.0%））であり、発現率が 10%以上高かった減量に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（21 例（52.5%）、25 例（13.4%））、爪囲炎（16 例（40.0%）、22 例（11.8%））、下痢（7 例（17.5%）、12 例（6.4%））及び皮膚乾燥（6 例（15.0%）、1 例（0.5%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

1009 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（32 例（60.4%）、49 例（12.8%））、口内炎（31 例（58.5%）、50 例（13.1%））、爪囲炎（30 例（56.6%）、64 例（16.7%））、皮膚乾燥（26 例（49.1%）、60 例（15.7%））、そう痒症（16 例（30.2%）、33 例（8.6%））及び味覚異常（15 例（28.3%）、19 例（5.0%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった休薬に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（7 例（13.2%）、5 例（1.3%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象、並びに発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1050 試験及び 1009 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、本薬投与により発現する事象として特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、日本人の EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤な有害事象は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないと考える。ただし、日本人患者における安全性情報は限られていることから、本薬の製造販売後において当該情報を収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現

場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に 1050 試験の安全性の結果を基に、1050 試験又は 1009 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、並びに既存の EGFR-TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ及びオシメルチニブにおいて注意が必要とされている事象に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として MedDRA SMQ (狭域) の「ILD」に該当する事象を集計した。

1050 試験及び 1009 試験における ILD の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 ILD の発現状況 (1050 試験及び 1009 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)							
	1050 試験				1009 試験			
	本薬群 227 例		ゲフィチニブ群 224 例		本薬群 436 例		エルロチニブ群 436 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	6 (2.6)	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	7 (1.6)	2 (0.5)	7 (1.6)	2 (0.5)
ILD	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)
肺臓炎	3 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺線維症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胞隔炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肺浸潤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

1050 試験において、死亡に至った ILD は、本薬群で 1/227 例 (0.4% : 肺臓炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な ILD は、本薬群で 3/227 例 (1.3% : 肺臓炎 2 例、ILD 1 例)、ゲフィチニブ群で 2/224 例 (0.9% : ILD 及び肺臓炎各 1 例) に認められた。このうち、本薬群の 2/227 例 (0.9% : ILD 及び肺臓炎各 1 例)、ゲフィチニブ群の 2/224 例 (0.9% : ILD 及び肺臓炎各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は、本薬群で 4/227 例 (1.8% : ILD 及び肺臓炎各 2 例)、ゲフィチニブ群で 3/224 例 (1.3% : 肺臓炎 2 例、ILD 1 例) に認められた。休薬に至った ILD は、本薬群で 2/227 例 (0.9% : 肺臓炎 2 例) に認められ、ゲフィチニブ群では認められなかった。減量に至った ILD は認められなかった。

1009 試験において、死亡に至った ILD は、本薬群で 1/436 例 (0.2% : ILD 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、本薬群で 3/436 例 (0.7% : ILD 2 例、肺線維症 1 例)、エルロチニブ群で 4/436 例 (0.9% : ILD 3 例、肺臓炎 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は、本薬群で 3/436 例 (0.7% : ILD 2 例、肺臓炎 1 例)、エルロチニブ群で 3/436 例 (0.7% : ILD 3 例) に認められた。休薬に至った ILD は、本薬群では認められず、エルロチニブ群で 2/436 例 (0.5% : ILD 及び肺臓炎各 1 例) に認められた。減量に至った ILD は認められなかった。

1050 試験及び 1009 試験の本薬群における ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 112 日 (55~238 日) 及び 80 日 (6~227 日) であった。



また、日本人患者について、NSCLC 患者を対象とした臨床試験<sup>49)</sup> の本薬群において ILD は 6/101 例 (5.9% : ILD 4 例、肺臓炎 2 例) に認められ、重篤又は死亡に至った ILD は 3/101 例 (3.0% : ILD 3 例) に認められた。

加えて、本薬の臨床試験<sup>50)</sup> において、本薬投与により重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 本薬の臨床試験において重篤な ILD を発現した患者一覧 (本薬投与群)

試験	性別	年齢	人種	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
1009	男	67	日本人	ILD	3	80	16	中止	あり	未回復
					5	96	1	中止	あり	死亡
	男	69	日本人	ILD	2	31	91	継続	あり	回復
1017	男	82	非日本人	肺線維症	3	227	35	継続	あり	回復
					3	106	不明	継続	なし	未回復
1028	男	61	非日本人	肺臓炎	2	76	12	中止	あり	未回復
					5	88	1	中止	あり	死亡
1042	女	61	非日本人	肺臓炎	4	41	6	中止	あり	未回復
					3	80	25	継続	あり	未回復
					3	99	9	中止	あり	回復
1011	女	56	非日本人	肺臓炎	3	21	14	中止	あり	回復
					4	195	不明	中止	なし	未回復
1050	女	62	非日本人	肺臓炎	4	142	13	中止	なし	未回復
					5	154	1	中止	なし	死亡
					2	111	89	中止	あり	回復
	男	68	日本人	ILD	2	111	89	中止	あり	回復
	男	70	非日本人	肺臓炎	3	68	7	中止	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD は EGFR-TKI の投与により発現することが知られている有害事象であること、1050 試験において本薬投与により重篤な ILD が認められていること等を考慮すると、本薬投与による ILD の発現に注意が必要であり、臨床試験における ILD の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。本薬投与による ILD の発現について、発現した患者数が限られているため発現の特徴やリスク因子等は不明であるものの、当該事象の発現状況は、既存の EGFR-TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ及びオシメルチニブの臨床試験における ILD の発現状況 (「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 イレッサ錠 250 mg」、「平成 25 年 5 月 7 日付け審査報告書 タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」、「平成 25 年 10 月 31 日付け審査報告書 ジオトリフ錠 20 mg、同錠 30 mg、同錠 40 mg、同錠 50 mg」及び「平成 28 年 2 月 17 日付け審査報告書 タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照) と比較して、発現率が明確に高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、既存の EGFR-TKI と同様に、本薬投与時において、ILD の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中は臨床症状や画像検査等のモニタリングを継続的に行い、ILD が疑われる臨床症状等が発現した場合には、本薬の投与中止等の適切な対応を行うことにより、本薬は忍容可能と判断した。

<sup>49)</sup> 1001 試験、1002 試験、1003 試験、1005 試験、1009 試験、1011 試験、1014 試験、1017 試験、1028 試験及び 1050 試験 (うち、日本人患者は 1005 試験、1009 試験、1017 試験及び 1050 試験に組み入れられた)。

<sup>50)</sup> 1001 試験、1002 試験、1003 試験、1004 試験、1005 試験、1006 試験、1009 試験、1011 試験、1014 試験、1015 試験、1018 試験、1017 試験、1020 試験、1021 試験、1022 試験、1027 試験、1028 試験、1031 試験、1039 試験、1042 試験、1046 試験、1047 試験、1050 試験及び 1051 試験。

以上より、臨床試験におけるILDの発現状況について医療現場に情報提供し、上記の対応が適切に行われるよう、添付文書等を用いて適切な注意喚起を行うとともに、本薬の製造販売後においてILDのリスク因子について検討する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SMQ 狭域の「重症皮膚副作用」、MedDRA HLT の「ざ瘡」、MedDRA PT の「剥離性発疹」、「皮膚剥脱」、「膿疱性ざ瘡」、「薬疹」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「全身性皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「そう痒性皮疹」、「皮膚乾燥」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「皮膚亀裂」、「皮膚潰瘍」及び「乾燥症」に該当する事象を集計した。

1050 試験における皮膚障害の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 皮膚障害の発現状況 (1050 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 227 例		ゲフィチニブ群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	190 (83.7)	59 (26.0)	134 (59.8)	2 (0.9)
ざ瘡様皮膚炎	111 (48.9)	31 (13.7)	64 (28.6)	0
皮膚乾燥	63 (27.8)	3 (1.3)	38 (17.0)	0
発疹	40 (17.6)	10 (4.4)	24 (10.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (14.5)	2 (0.9)	7 (3.1)	0
斑状丘疹状皮疹	28 (12.3)	10 (4.4)	27 (12.1)	1 (0.4)
皮膚亀裂	21 (9.3)	0	6 (2.7)	0
ざ瘡	20 (8.8)	2 (0.9)	13 (5.8)	0
薬疹	9 (4.0)	2 (0.9)	4 (1.8)	0
皮膚剥脱	7 (3.1)	0	8 (3.6)	0
乾燥症	5 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.8)	1 (0.4)
紅斑性皮疹	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0
皮膚潰瘍	5 (2.2)	0	1 (0.4)	0
そう痒性皮疹	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
全身性皮疹	2 (0.9)	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
剥離性発疹	1 (0.4)	0	0	0

1050 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。重篤な皮膚障害は、本薬群で 3/227 例 (1.3% : ざ瘡様皮膚炎、薬疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は、本薬群で 6/227 例 (2.6% : ざ瘡様皮膚炎 3 例、斑状丘疹状皮疹 2 例、発疹 1 例) に認められ、ゲフィチニブ群では認められなかった。休薬に至った皮膚障害は、本薬群で 58/227 例 (25.6% : ざ瘡様皮膚炎 32 例、発疹 11 例、斑状丘疹状皮疹 9 例、ざ瘡及び皮膚乾燥各 5 例、薬疹 2 例、紅斑性皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び膿疱性ざ瘡各 1 例 (重複あり))、ゲフィチニブ群で 6/224 例 (2.7% : ざ瘡様皮膚炎 4 例、斑状丘疹状皮疹 2 例、発疹 1 例) に認められた。減量に至った皮膚障害は、77/227 例 (33.9% : ざ瘡様皮膚炎 46 例、斑状丘疹状皮疹 11 例、発疹 10 例、皮膚乾燥 7 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例、ざ瘡 4 例、皮膚亀裂 2 例、紅斑性皮疹、膿疱性ざ瘡及び乾燥症各 1 例 (重複あり))、ゲフィチニブ群で 3/224 例 (1.3% : ざ瘡様皮膚炎 3 例) に認められた。

1050 試験における皮膚障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、13 日 (2~355 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1050 試験において、認められた皮膚障害の大部分は Grade 2 以下であったものの、①ゲフィチニブ群と比較して本薬群で皮膚障害の発現率が高いこと、及び②本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められていることを考慮すると、本薬投与による皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況を医療現場に適切に情報提供するとともに、臨床試験における皮膚障害に対する用量調節基準や対処法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA PT の「急性腎前性腎不全」、「高窒素血症」、「脱水」、「下痢」、「血中尿素窒素/クレアチニン比増加」、「電解質失調」、「血液量減少症」及び「腎前性腎不全」に該当する事象を集計した。

1050 試験における下痢の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 下痢の発現状況 (1050 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 227 例		ゲフィチニブ群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	198 (87.2)	22 (9.7)	126 (56.3)	2 (0.9)
下痢	198 (87.2)	20 (8.8)	125 (55.8)	2 (0.9)
脱水	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
電解質失調	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高窒素血症	1 (0.4)	0	0	0

1050 試験において、死亡に至った下痢は、本薬群で 1/227 例 (0.4% : 下痢 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な下痢は、本薬群で 6/227 例 (2.6% : 下痢 5 例、脱水 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った下痢は、本薬群で 2/227 例 (0.9% : 下痢 2 例) に認められ、ゲフィチニブ群では認められなかった。休薬に至った下痢は、本薬群で 23/227 例 (10.1% : 下痢 22 例、脱水及び高窒素血症各 1 例 (重複あり))、ゲフィチニブ群で 1/224 例 (0.4% : 下痢 1 例) に認められた。減量に至った下痢は、本薬群で 21/227 例 (9.3% : 下痢 19 例、脱水及び高窒素血症各 1 例)、ゲフィチニブ群で 3/224 例 (1.3% : 下痢 3 例) に認められた。

1050 試験における下痢の初回発現時期の中央値 (範囲) は、7.0 日 (1~578 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1050 試験において、認められた下痢の大部分は Grade 2 以下であったものの、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った急性腎不全を伴う下痢及び重篤な下痢が認められていることを考慮すると、本薬投与による下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、下痢に対する用量調節基準や対処法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.5 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ 狭域の「肝不全」、「肝線維症」、「肝硬変及びその他の肝細胞障害」、「ALT 異常」、「ALT 増加」、「AST 異常」、「AST 増加」、「抱合ビリルビン異常」、「抱合ビリルビン増加」、「血中ビリルビン異常」、「血中ビリルビン増加」、「肝酵素異常」、「肝酵素上昇」、「高ビリルビン血症」、「高トランスアミナーゼ血症」、「肝機能検査異常」、「トランスアミナーゼ異常」及び「トランスアミナーゼ上昇」に該当する事象を集計した。

1050 試験における肝機能障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 肝機能障害の発現状況 (1050 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	1050 試験			
	本薬群 227 例		ゲフィチニブ群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	69 (30.4)	5 (2.2)	102 (45.5)	27 (12.1)
ALT 増加	44 (19.4)	2 (0.9)	88 (39.3)	19 (8.5)
AST 増加	42 (18.5)	0	81 (36.2)	9 (4.0)
血中ビリルビン増加	20 (8.8)	0	19 (8.5)	0
抱合ビリルビン増加	3 (1.3)	0	8 (3.6)	0
肝損傷	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
薬物性肝障害	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
腹水	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

1050 試験において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は、本薬群で 3/227 例 (1.3% : 肝損傷 2 例、薬剤性肝障害 1 例)、ゲフィチニブ群で 5/224 例 (2.2% : 肝酵素上昇 2 例、ALT 増加、AST 増加、肝損傷及び薬物性肝障害各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は、本薬群で 1/227 例 (0.4% : 肝損傷 1 例)、ゲフィチニブ群で 7/224 例 (3.1% : ALT 増加 4 例、AST 増加及び肝酵素上昇各 2 例、薬物性肝障害 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った肝機能障害は、本薬群で 4/227 例 (1.8% : ALT 増加 2 例、肝損傷、薬物性肝障害及び AST 増加各 1 例 (重複あり))、ゲフィチニブ群で 26/224 例 (11.6% : ALT 増加 19 例、AST 増加 14 例、肝損傷 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、肝不全及び肝酵素上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った肝機能障害は、本薬群で 2/227 例 (0.9% : 肝損傷及び血中ビリルビン増加各 1 例)、ゲフィチニブ群で 9/224 例 (4.0% : ALT 増加 6 例、AST 増加 5 例、肝不全及び肝損傷各 1 例 (重複あり)) に認められた。

1050 試験の本薬群における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、79.0 日 (8~702 日) であった。

なお、1050 試験において、Hy's law<sup>51)</sup> の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は、1/227 例 (0.4%) に認められ、本薬との因果関係は否定された。なお、当該事象が認められた 1 例の患者について、本薬投与開始後 55 日目に Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害 (AST : ULN の 3 倍超、ALT : ULN の 5 倍超、総ビリルビン : ULN の 2 倍超) が認められたことから本薬の投与は中止されたものの、肝機能に関する臨床検査値の基準値までの回復は確認されなかった。

<sup>51)</sup> Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1050 試験において、ゲフィチニブ群と比較して本薬群で全 Grade 及び Grade 3 以上の肝機能障害の発現率は低いものの、下記の点等を考慮すると、本薬の投与による肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 本薬投与により一定の頻度で肝機能障害が認められていること。
- 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること。
- 既存の EGFR-TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ及びオシメルチニブの臨床試験で注意を要する有害事象とされていること（「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 イレッサ錠 250 mg」、「平成 25 年 5 月 7 日付け審査報告書 タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg」、「平成 25 年 10 月 31 日付け審査報告書 ジオトリフ錠 20 mg、同錠 30 mg、同錠 40 mg、同錠 50 mg」及び「平成 28 年 2 月 17 日付け審査報告書 タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照）。

### 7.R.3.6 消化管障害（下痢を除く）

申請者は、本薬投与による消化管障害（下痢を除く）について、以下のように説明している。

消化管障害（下痢を除く）として、MedDRA SMQ 狭域の「消化管の穿孔」、「消化管の出血」、「消化管の閉塞」、「消化管の潰瘍」、MedDRA SMQ 狭域/広域の「消化管の非特異的機能障害」、「消化管の非特異的炎症」、「消化管の非特異的症状及び処置」、「消化管の穿孔・潰瘍・出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置」、MedDRA HLT の「口内炎及び口腔内潰瘍形成」、MedDRA PT の「口唇炎」、「口腔内痛」、「口腔咽頭不快感」、「口腔咽頭痛」及び「粘膜の炎症」に該当する事象を集計した。

1050 試験における消化管障害（下痢以外）の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で発現率が 3%以上の消化管障害（下痢を除く）の発現状況（1050 試験）

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 227 例		ゲフィチニブ群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	183 (80.6)	23 (10.1)	140 (62.5)	4 (1.8)
口内炎	99 (43.6)	8 (3.5)	40 (17.9)	1 (0.4)
悪心	43 (18.9)	3 (1.3)	49 (21.9)	1 (0.4)
便秘	30 (13.2)	0	31 (13.8)	0
口腔内潰瘍形成	28 (12.3)	0	13 (5.8)	0
胸痛	22 (9.7)	0	32 (14.3)	0
粘膜の炎症	21 (9.3)	3 (1.3)	8 (3.6)	0
嘔吐	20 (8.8)	2 (0.9)	29 (12.9)	0
アフタ性潰瘍	13 (5.7)	0	6 (2.7)	0
腹痛	12 (5.3)	2 (0.9)	12 (5.4)	1 (0.4)
口腔内痛	12 (5.3)	0	1 (0.4)	0
嚥下障害	10 (4.4)	0	12 (5.4)	0
口唇炎	10 (4.4)	0	5 (2.2)	0
上腹部痛	9 (4.0)	0	14 (6.3)	0
口腔咽頭痛	9 (4.0)	0	8 (3.6)	0
消化不良	8 (3.5)	0	11 (4.9)	1 (0.4)

1050 試験において、死亡に至った消化管障害（下痢を除く）は認められなかった。重篤な消化管障害（下痢を除く）は、本薬群で 10/227 例（4.4%：腹痛 2 例、出血性胃潰瘍、イレウス、直腸出血、口内炎、

嘔吐、非心臓性胸痛、憩室炎及び腹部膨満各 1 例)、ゲフィチニブ群で 3/224 例 (1.3% : 消化不良、血便排泄及び大腸閉塞各 1 例) ) に認められた。このうち、本薬群の 5/227 例 (2.2% : 腹痛 2 例、イレウス、嘔吐及び口内炎各 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害 (下痢を除く) は、本薬群で 2/227 例 (0.9% : 口内炎 2 例)、ゲフィチニブ群で 3/224 例 (1.3% : 嘔吐 2 例、嚥下障害 1 例) に認められた。休薬に至った消化管障害 (下痢を除く) は、本薬群で 35/227 例 (15.4% : 口内炎 10 例、嘔吐及び粘膜の炎症各 5 例、腹痛 4 例、悪心 3 例、口唇炎及びイレウス各 2 例、出血性胃潰瘍、上腹部痛、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、痔出血、肛門直腸不快感、食道刺激症状及び憩室炎各 1 例 (重複あり))、ゲフィチニブ群で 5/224 例 (2.2% : 腹部不快感、消化不良、胃炎、嘔吐及び大腸閉塞各 1 例) に認められた。減量に至った消化管障害 (下痢を除く) は、本薬群で 13/227 例 (5.7% : 口内炎 6 例、口腔内潰瘍形成及び悪心各 2 例、腹痛、嘔吐、粘膜の炎症及び口腔咽頭痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、ゲフィチニブ群では認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1050 試験において、認められた消化管障害 (下痢を除く) の大部分は Grade 2 以下であったものの、ゲフィチニブ群と比較して本薬群で消化管障害 (下痢を除く) の発現率が高いこと等を考慮すると、本薬の投与による消化管障害 (下痢を除く) の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害 (下痢を除く) の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.7 爪の異常

申請者は、本薬投与による爪の異常について、以下のように説明している。

爪の異常として、MedDRA PT の「爪の障害」及び「爪囲炎」に該当する事象を集計した。

1050 試験において、爪の異常は、本薬群で 142/227 例 (62.6% : 爪囲炎 140 例、爪の障害 5 例 (重複あり))、ゲフィチニブ群で 46/224 例 (20.5% : 爪囲炎 45 例、爪の障害 1 例) に認められた。Grade 3 以上の爪の異常は、本薬群で 18/227 例 (7.9% : 爪囲炎 17 例、爪の障害 1 例)、ゲフィチニブ群で 3/224 例 (1.3% : 爪囲炎 3 例) に認められた。死亡に至った爪の異常、重篤な爪の異常及び投与中止に至った爪の異常は認められなかった。休薬に至った爪の異常は、本薬群で 28/227 例 (12.3% : 爪囲炎 28 例)、ゲフィチニブ群で 2/224 例 (0.9% : 爪囲炎 2 例) に認められた。減量に至った爪の異常は、本薬群で 39/227 例 (17.2% : 爪囲炎 38 例、爪の障害 1 例)、ゲフィチニブ群で 2/224 例 (0.9% : 爪囲炎 2 例) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1050 試験において、認められた爪の異常の大部分は Grade 2 以下であったものの、ゲフィチニブ群と比較して本薬群で爪の異常の発現率が高いこと等を考慮すると、本薬の投与による爪の異常の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における爪の異常の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.8 低カリウム血症

申請者は、本薬投与による低カリウム血症について、以下のように説明している。

低カリウム血症として、MedDRA PT の「血中カリウム減少」及び「低カリウム血症」に該当する事象を集計した。

1050 試験において、低カリウム血症は、本薬群で 23/227 例（10.1%：低カリウム血症 22 例（9.7%）、血中カリウム減少 2 例（0.9%）（重複あり））、ゲフィチニブ群で 13/224 例（5.8%：低カリウム血症 13 例（5.8%）、血中カリウム減少 1 例（0.4%））に認められた。Grade 3 以上の低カリウム血症は、本薬群で 11/227 例（4.8%：低カリウム血症 11 例）、ゲフィチニブ群で 4/224 例（1.8%：低カリウム血症 4 例）に認められた。死亡に至った低カリウム血症、重篤な低カリウム血症及び投与中止に至った低カリウム血症は認められなかった。休薬に至った低カリウム血症は、本薬群で 3/227 例（1.3%：低カリウム血症 3 例）に認められた。減量に至った低カリウム血症は、本薬群で 1/227 例（0.4%：低カリウム血症 1 例）に認められた。

1050 試験の本薬群における低カリウム血症の初回発現時期の中央値（範囲）は、91.0 日（15～564 日）であった。

加えて、本薬の臨床試験<sup>51)</sup>において、本薬投与により重篤な低カリウム血症を発現した患者の詳細は表 36 のとおりであった。

表 36 本薬の臨床試験において重篤な低カリウム血症を発現した患者一覧（本薬投与群）

試験	性別	年齢	PT (MedDRA ver.19.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
1011	女	70	低カリウム血症	4	42	不明	中止	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①1050 試験において、本薬投与により一定の頻度で低カリウム血症が認められていること、及び②臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症が認められていることを考慮すると、本薬の投与による低カリウム血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における低カリウム血症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することは可能と判断した。

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬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ない。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした1050試験の結果、当該患者に対する既存の治療であるゲフィチニブを対照群として本薬の臨床的有用性が示されたことに加えて、下記の点等も考慮すると、本薬は化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、既承認の*EGFR*-TKIであるゲフィチニブ、エルロチニブ及びアファチニブより優先して選択される標準的治療の一つとして位置付けられると考える。

- 化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬とエルロチニブとの有効性及び安全性を比較した検証的な臨床試験成績は得られていないものの、*EGFR*-TKIによる治療歴のない病期ⅢB期又はⅣ期のNSCLC患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTONG 0901試験）の結果、ゲフィチニブ群に対するエルロチニブ群のPFSのハザード比 [95%CI] は0.81 [0.62, 1.05] であり、両群間で明確な差異は認められなかったこと（Br J Cancer 2017; 116: 568-74）に加えて、化学療法歴を有する切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした1009試験における、*EGFR*遺伝子変異陽性患者（本薬群37例、エルロチニブ群39例）での部分集団解析の結果、エルロチニブ群と比較して本薬群でPFSが延長する傾向が認められたこと（中央値：本薬群14.6カ月、エルロチニブ群9.6カ月、ハザード比 [95%CI] : 0.67 [0.37, 1.22]）等から、本薬の臨床的有用性はエルロチニブを上回ることが期待されること。
- 本薬とアファチニブとの有効性及び安全性を比較した検証的な臨床試験成績は得られていないものの、化学療法歴のない病期ⅢB期又はⅣ期のNSCLC患者を対象とした海外第Ⅱb相試験（LUX-Lung 7試験）の結果、ゲフィチニブ群に対するアファチニブ群のPFSのハザード比 [95%CI] は0.73 [0.57, 0.95] であり、両群間で有効性に明確な差異は認められなかったこと（Lancet Oncol 2016; 17: 577-89）等から、本薬の臨床的有用性はアファチニブを上回ることが期待されること。

なお、本薬とオシメルチニブとの有効性及び安全性を比較した臨床成績は得られていないことに加えて、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FLAURA 試験）の結果、ゲフィチニブ又はエルロチニブ群に対するオシメルチニブ群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.46 [0.37, 0.57] であったこと（N Engl J Med 2018; 378: 113-25）を考慮すると、現時点において、本薬とオシメルチニブとの使分けは不明と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬とゲフィチニブ又はオシメルチニブの臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承した。一方、本薬とエルロチニブ又はアファチニブの臨床的位置付けについては、化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬とエルロチニブ又はアファチニブの有効性



及び安全性を比較した検証的な臨床試験成績は得られていないことから、現時点では不明であると考えられる。以上より、本薬は化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCにおける標準的な治療選択肢の一つとして位置付けられるものと判断した。

#### 7.R.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、1050 試験では、化学療法歴のないEGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者のうち、EGFR 遺伝子の活性型変異として Ex19del 又は L858R を有する腺癌の患者が対象とされたことから、①EGFR 遺伝子に Ex19del 及び L858R 以外の活性型変異を有する NSCLC 患者、②腺癌以外の組織型の NSCLC 患者、並びに③化学療法歴を有する EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①については、1009 試験、1017 試験及び 1028 試験において、EGFR 遺伝子に Ex19del 及び L858R 以外の活性型変異を有する患者計 7 例（G719X 3 例、S768I 及び L861Q 各 2 例）に本薬が投与された結果、6/7 例に奏効（全例が PR）が認められ、かつ当該患者において本薬は忍容可能であったことから、EGFR 遺伝子の変異型によらず、本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

上記②については、1009 試験及び 1028 試験において、腺癌以外の組織型を有する患者計 6 例（扁平上皮癌 5 例、粘表皮癌 1 例）に本薬が投与された結果、3 例に奏効（CR 1 例及び PR 2 例）が認められ、かつ当該患者において本薬は忍容可能であったことから、腺癌以外の組織型を有する NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

上記③については、1009 試験において、EGFR 遺伝子変異陽性患者での部分集団解析の結果、エルロチニブ群と比較して本薬群で PFS が延長する傾向が認められたこと（7.R.4.1 参照）等から、化学療法歴を有する患者に対しても本薬の臨床的有用性は期待できると考える。ただし、EGFR-TKI による治療後に増悪した EGFR T790M 変異陽性の患者については、臨床試験における本薬の投与経験が極めて限られていることから、当該患者に対する本薬の臨床的有用性は不明である。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①EGFR遺伝子にEx19del及びL858R以外の活性型変異を有するNSCLC患者、②腺癌以外の組織型のNSCLC患者、及び③化学療法歴を有するNSCLC患者に関する上記の臨床試験成績は探索的な結果であること等から、当該患者における本薬の臨床的有用性について結論付けることは困難である。しかしながら、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、1050試験の対象とされた患者のEGFR遺伝子変異型の種類及び組織型等について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することは可能であると判断した。

また、現時点では、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないこと等を考慮し、当該内容について、効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.4.3 EGFR遺伝子変異検査について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の使用にあたっては、株式会社キアゲンの「therascreen EGFR 変異検出キットRGQ「キアゲン」」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

- 本薬の臨床的有用性が示された1050試験では、中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施された検査結果に基づき、EGFR遺伝子変異が陽性と判定された患者が対象とされ、中央検査機関では株式会社キアゲンの「therascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」」が使用された（6.1.1参照）。その後、各治験実施医療機関で用いられた標準解析キット「Clinical trial assay : CTA」によりEGFR遺伝子変異陽性と判定され、1050試験に組み入れられた患者の検体を用いて、「therascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」」との同等性が検討された結果、陽性一致率は96.1%であり、うち、Ex19del及びL858Rの陽性一致率はそれぞれ96.9及び95.0%であったこと。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように記載整備した上で設定することが適切であると判断した。

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 重度の肝機能障害のある患者及び重度の腎機能障害のある患者では、十分な情報は得られていないため減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することは可能であると判断した。

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量及び中止の目安について。
- 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.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

1050試験の用法・用量は、下記の臨床試験成績等を基に、本薬45mgをQDで経口投与すると設定した。当該設定により1050試験が実施され、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対

する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、1050試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を設定した。

- 海外第 I 相試験（1001 試験）の用量漸増パートにおいて、①本薬 0.5、1、2、4、8、16、30、45 若しくは 60 mg を QD で経口投与、又は②本薬 45 mg を BID で第 1～3 日目に経口投与後に第 4 日目から 45 mg を QD で経口投与した結果、本薬の MTD は 45 mg を QD で経口投与と判断され、かつ当該用法・用量に対する忍容性も良好であった。
- 海外第 I / II 相試験（1003 試験）の第 I 相パートにおいて、本薬 30 又は 45 mg を QD で単回経口投与し、10 日目以降に、本薬 30 又は 45 mg を空腹時に QD で経口投与した結果、RP2D は本薬 45 mg を QD で経口投与と判断され、かつ当該用法・用量に対する忍容性も良好であった。
- 国内第 I 相試験（1005 試験）において、本薬 15、30 又は 45 mg を QD で経口投与した結果、DLT の発現は認められず、かつ本薬 45 mg を QD で経口投与に対する忍容性も良好であった。

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を他の抗悪性腫瘍剤との併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されない。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、NSCLC 患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した場合の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項目において、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旨を注意喚起することが適切であると判断した。

#### 7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

1050試験では、本薬の休薬・減量・中止の基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の変更等を加えた上で、1050試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

- 皮膚毒性に関する用量調節基準について、1050 試験では、Grade 2 で休薬となった場合、休薬後の投与再開基準は設定されていなかった。また、Grade 3 以上で休薬となった場合、休薬後の投与再開基準は、Grade 2 又はベースラインに回復後に、同一用量又は 1 段階減量して投与を再開することとされていた。しかしながら、1050 試験を含む臨床試験で多様な有害事象を認めたことから、休薬後の投与再開の基準を Grade 1 以下に回復後と明示し、Grade 3 以上で休薬となった場合の投与再開時の投与量を 1 段階減量することとした。
- ILD、下痢及び皮膚毒性以外の副作用に関する用量調節基準について、1050 試験では、許容できない Grade 2 の毒性が認められた場合及び Grade 3 以上の場合は休薬することとされていた。しかしながら、1050 試験を含む臨床試験で、本薬の休薬、減量又は中止が必要となる Grade 2 の有害事象は極めて少なかったことから、Grade 2 の有害事象については用量調節を不要とした。また、1050 試験では、Grade 2 及び Grade 3 で休薬となった場合、投与再開時の本薬の投与量について、同一用量又は 1 段階減量して投与を再開することとされていた。しかしながら、Grade 3 以上の有害事象に関しては、1050 試験を含む臨床試験で多様な有害事象を認めたことから、投与再開時の本薬の投与量

を1段階減量することと明示した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する使用上の注意の項の用量調節に関する記載内容については、以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

本薬の減量段階

減量段階	投与量
通常投与量	45 mg/日
1段階減量	30 mg/日
2段階減量	15 mg/日

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度*	処置
ILD	全 Grade	投与を中止する。
下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本薬が投与された *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等について検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、NSCLC 患者を対象とした臨床試験において、日本人患者における ILD の発現率が高かったこと（7.R.3.2 参照）、及び ILD は本薬以外の EGFR-TKI においても特に注意を要する有害事象とされていることを考慮し、ILD を設定した。

調査予定症例数については、NSCLC 患者を対象とした臨床試験<sup>50)</sup>の日本人患者における ILD の発現率（7.R.3.2 参照）等を考慮し、当該事象のリスク因子の検討が可能となる症例数として 799 例と設定した。

観察期間については、NSCLC 患者を対象とした臨床試験<sup>50)</sup>において、ILD は本薬投与開始後 52 週以内に認められたこと、及び本薬の投与継続により当該事象の発現率が増加する傾向は認められなかったことを考慮し、52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、本薬投与により本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD 及び死亡に至った ILD が認められていること（7.R.3.2 参照）等を考慮すると、ILD に着目した製造販売後調査を

実施する旨の申請者の説明は受入れ可能であり、申請者が計画した内容で当該調査を実施することは差し支えないと判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第 I 相試験 (1005 試験)

有害事象は 15 mg 群で 3/3 例 (100%)、30 mg 群で 3/3 例 (100%)、45 mg 群で 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)					
	15 mg 群 3 例		30 mg 群 3 例		45 mg 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	0	7 (100)	4 (57.1)
血液及びリンパ系障害						
白血球減少症	0	0	0	0	3 (42.9)	0
胃腸障害						
下痢	2 (66.7)	0	3 (100)	0	7 (100)	0
悪心	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	4 (57.1)	0
口内炎	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	0	0	1 (33.3)	0	5 (71.4)	0
浮腫	0	0	0	0	3 (42.9)	0
感染症及び寄生虫症						
口角口唇炎	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0
結膜炎	0	0	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0
爪囲炎	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	6 (85.7)	0
臨床検査						
心電図 QT 延長	2 (66.7)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	0	0	1 (33.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)
腎及び尿路障害						
タンパク尿	0	0	0	0	3 (42.9)	0
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚乾燥	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	5 (71.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (28.6)	0
発疹	3 (100)	0	3 (100)	0	7 (100)	2 (28.6)

重篤な有害事象は 15 mg 群で 1/3 例 (33.3%)、45 mg 群で 2/7 例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、15 mg 群で疾患進行 1 例 (33.3%)、45 mg 群で血性胆汁及び医療機器関連感染各 1 例 (14.3%) であった。このうち、45 mg 群の血性胆汁及び医療機器関連感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 45 mg 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は発疹 1 例 (14.3%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験（1017 試験）

#### 7.3.2.1 コホート A

有害事象は 30 mg 群で 30/30 例（100%）、45 mg 群で 59/59 例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。いずれかの群で発現率が 25%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現率が 25%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	30 mg 群 30 例		45 mg 群 59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	30 (100)	15 (50.0)	59 (100)	41 (69.5)
胃腸障害				
下痢	27 (90.0)	3 (10.0)	58 (98.3)	11 (18.6)
悪心	8 (26.7)	1 (3.3)	17 (28.8)	2 (3.4)
口内炎	6 (20.0)	1 (3.3)	30 (50.8)	3 (5.1)
嘔吐	6 (20.0)	1 (3.3)	15 (25.4)	2 (3.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	13 (43.3)	0	23 (39.0)	1 (1.7)
粘膜の炎症	13 (43.3)	0	15 (25.4)	2 (3.4)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	15 (50.0)	1 (3.3)	20 (33.9)	3 (5.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8 (26.7)	0	20 (33.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痙縮	8 (26.7)	0	7 (11.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	10 (33.3)	1 (3.3)	18 (30.5)	0
呼吸困難	8 (26.7)	1 (3.3)	9 (15.3)	2 (3.4)
鼻出血	9 (30.0)	0	12 (20.3)	0
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡	2 (6.7)	0	16 (27.1)	2 (3.4)
ざ瘡様皮膚炎	26 (86.7)	2 (6.7)	43 (72.9)	14 (23.7)
皮膚乾燥	15 (50.0)	0	25 (42.4)	0
爪の障害	9 (30.0)	0	10 (16.9)	1 (1.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (10.0)	0	16 (27.1)	3 (5.1)
そう痒症	8 (26.7)	0	15 (25.4)	0
皮膚亀裂	9 (30.0)	0	11 (18.6)	1 (1.7)

重篤な有害事象は 30 mg 群で 9/30 例（30.0%）、45 mg 群で 20/59 例（33.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、30 mg 群で気胸 2 例（6.7%）、45 mg 群で下痢 3 例（5.1%）、嘔吐、無力症、疾患進行、脱水、錯乱状態及びざ瘡様皮膚炎各 2 例（3.4%）であった。このうち、45 mg 群の下痢 3 例、無力症、脱水及びざ瘡様皮膚炎各 2 例、嘔吐 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 30 mg 群で 2/30 例（6.7%）、45 mg 群で 10/59 例（16.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg 群で疾患進行 2 例（3.4%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.3.2.2 コホート B

有害事象は①HER2 遺伝子変異を有する群で 26/26 例（100%）、②HER2 遺伝子増幅を有する群で 4/4 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、①HER2 遺伝子変異を有する群で下痢 26 例（100%）、ざ瘡様皮膚炎 19 例（73.1%）、疲労 15 例（57.7%）、皮膚乾燥 14 例（53.8%）、そう痒症 11 例（42.3%）、②HER2 遺伝子増幅を有する群で下痢、悪心、嘔吐、疲労、脱水及びざ瘡様皮膚炎各 3 例（75.0%）、粘膜の炎症、咳嗽、胃食道逆流性疾患及び爪囲炎各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は①HER2 遺伝子変異を有する群で 9/26 例（34.6%）、②HER2 遺伝子増幅を有する群で 1/4 例（25.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①HER2 遺伝子変異を有する群で疾患進行 3 例（11.5%）、下痢及び胸水各 2 例（7.7%）であった。このうち、下痢 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①HER2 遺伝子変異を有する群で 3/26 例（11.5%）に認められた。各群で 2 例以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（1009 試験）

有害事象は本薬群で 431/436 例（98.9%）、エルロチニブ群で 428/436 例（98.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 410/436 例（94.0%）、エルロチニブ群で 391/436 例（89.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 436 例		エルロチニブ群 436 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	431 (98.9)	254 (58.3)	428 (98.2)	234 (53.7)
胃腸障害				
下痢	324 (74.3)	49 (11.2)	218 (50.0)	11 (2.5)
悪心	91 (20.9)	7 (1.6)	83 (19.0)	6 (1.4)
口内炎	81 (18.6)	7 (1.6)	52 (11.9)	1 (0.2)
嘔吐	74 (17.0)	5 (1.1)	70 (16.1)	3 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	78 (17.9)	14 (3.2)	94 (21.6)	15 (3.4)
無力症	68 (15.6)	15 (3.4)	59 (13.5)	19 (4.4)
粘膜の炎症	67 (15.4)	7 (1.6)	28 (6.4)	1 (0.2)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	94 (21.6)	5 (1.1)	44 (10.1)	3 (0.7)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	139 (31.9)	14 (3.2)	120 (27.5)	18 (4.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	54 (12.4)	1 (0.2)	73 (16.7)	3 (0.7)
呼吸困難	81 (18.6)	23 (5.3)	87 (20.0)	20 (4.6)
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	81 (18.6)	5 (1.1)	88 (20.2)	7 (1.6)
皮膚乾燥	86 (19.7)	3 (0.7)	84 (19.3)	0
発疹	218 (50.0)	28 (6.4)	203 (46.6)	11 (2.5)

重篤な有害事象は本薬群で 178/436 例（40.8%）、エルロチニブ群で 170/436 例（39.0%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行 53 例（12.2%）、下痢 20 例（4.6%）、肺炎 15 例（3.4%）、脱水 13 例（3.0%）、呼吸困難 8 例（1.8%）、嘔吐、死亡、発熱及び咯血各 5 例（1.1%）、発熱性好中球減少症、悪心、全身健康状態低下、腎不全、急性腎障害、肺塞栓症及び呼吸不

全各 4 例 (0.9%)、貧血、無力症、状態悪化、末梢性浮腫、大腿骨頸部骨折、急性呼吸不全及び気胸各 3 例 (0.7%)、エルロチニブ群で疾患進行 50 例 (11.5%)、肺炎 15 例 (3.4%)、全身健康状態低下 10 例 (2.3%)、貧血及び呼吸困難各 8 例 (1.8%)、下痢 7 例 (1.6%)、脱水 6 例 (1.4%)、呼吸不全 5 例 (1.1%)、悪心、疲労及び食欲減退各 4 例 (0.9%)、心房細動、心筋梗塞、嘔吐、気管支炎、敗血症、肺感染、気道感染、ILD 及び肺塞栓症各 3 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の下痢 18 例、脱水 9 例、嘔吐 4 例、悪心 3 例、急性腎障害及び ILD 各 2 例、無力症、末梢性浮腫、肺炎、腎不全及び肺塞栓症各 1 例、エルロチニブ群の下痢 6 例、悪心及び食欲減退各 4 例、脱水及び ILD 各 3 例、嘔吐及び疲労 2 例、貧血、心房細動及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 87/436 例 (20.0%)、エルロチニブ群で 80/436 例 (18.3%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疾患進行 13 例 (3.0%)、肺炎 6 例 (1.4%)、無力症 5 例 (1.1%)、下痢、死亡及び発疹各 4 例 (0.9%)、口内炎及び呼吸困難各 3 例 (0.7%)、エルロチニブ群で疾患進行 20 例 (4.6%)、全身健康状態低下 6 例 (1.4%)、呼吸不全 4 例 (0.9%)、ILD 及び発疹各 3 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の無力症 5 例、下痢及び発疹各 4 例、口内炎 3 例、肺炎 2 例、エルロチニブ群の ILD 及び発疹各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験 (1050 試験)

有害事象は本薬群で 226/227 例 (99.6%)、ゲフィチニブ群で 220/224 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 220/227 例 (96.9%)、ゲフィチニブ群で 213/224 例 (95.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 227 例		ゲフィチニブ群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	226 (99.6)	143 (63.0)	220 (98.2)	92 (41.1)
胃腸障害				
下痢	198 (87.2)	20 (8.8)	125 (55.8)	2 (0.9)
悪心	43 (18.9)	3 (1.3)	49 (21.9)	1 (0.4)
口内炎	99 (43.6)	8 (3.5)	40 (17.9)	1 (0.4)
感染症及び寄生虫症				
結膜炎	43 (18.9)	0	9 (4.0)	0
爪囲炎	140 (61.7)	17 (7.5)	45 (20.1)	3 (1.3)
臨床検査				
ALT 増加	44 (19.4)	2 (0.9)	88 (39.3)	19 (8.5)
AST 増加	42 (18.5)	0	81 (36.2)	9 (4.0)
体重減少	58 (25.6)	5 (2.2)	37 (16.5)	1 (0.4)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	70 (30.8)	7 (3.1)	56 (25.0)	1 (0.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	18 (7.9)	0	35 (15.6)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	48 (21.1)	0	42 (18.8)	1 (0.4)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	53 (23.3)	1 (0.4)	28 (12.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	111 (48.9)	31 (13.7)	64 (28.6)	0
皮膚乾燥	63 (27.8)	3 (1.3)	38 (17.0)	0
そう痒症	45 (19.8)	1 (0.4)	32 (14.3)	3 (1.3)
発疹	40 (17.6)	10 (4.4)	24 (10.7)	0



重篤な有害事象は本薬群で 62/227 例 (27.3%)、ゲフィチニブ群で 50/224 例 (22.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行 8 例 (3.5%)、下痢、肺炎及び胸水各 5 例 (2.2%)、腹痛、肝損傷、尿路感染、気道感染、食欲減退、喀血、肺臓炎、気胸及び呼吸不全各 2 例 (0.9%)、ゲフィチニブ群で疾患進行 11 例 (4.9%)、呼吸困難 4 例 (1.8%)、肺炎、硬膜下血腫、肝酵素上昇、低ナトリウム血症、脳梗塞及び胸水各 2 例 (0.9%) であった。このうち、本薬群の下痢 5 例、腹痛及び肝損傷各 2 例、肺炎、食欲減退及び肺臓炎各 1 例、ゲフィチニブ群の肝酵素上昇 2 例、肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 40/227 例 (17.6%)、ゲフィチニブ群で 27/224 例 (12.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で疾患進行 6 例 (2.6%)、肺炎 5 例 (2.2%)、ざ瘡様皮膚炎 3 例 (1.3%)、下痢、口内炎、ILD、肺臓炎及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (0.9%)、ゲフィチニブ群で ALT 増加 4 例 (1.8%)、嘔吐、AST 増加、肝酵素上昇、呼吸困難及び肺臓炎各 2 例 (0.9%) であった。このうち、本薬群のざ瘡様皮膚炎 3 例、下痢、口内炎、肺炎、ILD 及び斑状丘疹状皮疹各 2 例、肺臓炎 1 例、ゲフィチニブ群の ALT 増加 4 例、AST 増加、肝酵素上昇及び肺臓炎各 2 例、嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.5 海外第 I 相試験 (1001 試験)

#### 7.3.5.1 スケジュール A

有害事象は①0.5 mg 群、②1 mg 群、③2 mg 群、④4 mg 群、⑤8 mg 群、⑥16 mg 群、⑦30 mg 群、⑧45 mg 群、⑨45 mg LD 群及び⑩60 mg 群で、それぞれ①3/3 例 (100%)、②3/3 例 (100%)、③3/3 例 (100%)、④5/5 例 (100%)、⑤3/3 例 (100%)、⑥4/4 例 (100%)、⑦13/13 例 (100%)、⑧52/52 例 (100%)、⑨19/19 例 (100%) 及び⑩6/6 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①2/3 例 (66.7%)、②1/3 例 (33.3%)、③2/3 例 (66.7%)、④5/5 例 (100%)、⑤1/3 例 (33.3%)、⑥4/4 例 (100%)、⑦13/13 例 (100%)、⑧50/52 例 (96.2%)、⑨18/19 例 (94.7%) 及び⑩6/6 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、それぞれ①腹痛、消化不良、疲労、浮動性めまい及びそう痒症各 2 例 (66.7%)、②疲労、発熱及びそう痒症各 2 例 (66.7%)、③上腹部痛、口内乾燥、疲労及び皮膚乾燥各 2 例 (66.7%)、④上腹部痛、下痢及び悪心各 3 例 (60.0%)、⑤腹痛 3 例 (100%)、嘔吐、食欲減退及び筋肉痛各 2 例 (66.7%)、⑥下痢及び嘔吐各 3 例 (75.0%)、⑦食欲減退 8 例 (61.5%)、下痢 10 例 (76.9%)、⑧下痢 41 例 (78.8%)、⑨下痢 19 例 (100%)、発疹 13 例 (68.4%) 並びに⑩下痢 6 例 (100%)、疲労 5 例 (83.3%)、悪心及び皮膚乾燥各 4 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は上記の②～⑩の各群で、それぞれ②1/3 例 (33.3%)、③1/3 例 (33.3%)、④2/5 例 (40.0%)、⑤3/3 例 (100%)、⑥1/4 例 (25.0%)、⑦1/13 例 (7.7%)、⑧12/52 例 (23.1%)、⑨5/19 例 (26.3%) 及び⑩3/6 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑧45 mg 群で疾患進行 5 例 (9.6%)、悪心、嘔吐、肺炎及び精神状態変化各 2 例 (3.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は上記の③及び⑤～⑩の各群で、それぞれ③1/3 例 (33.3%)、⑤1/3 例 (33.3%)、⑥1/4 例 (25.0%)、⑦1/13 例 (7.7%)、⑧6/52 例 (11.5%)、⑨3/19 例 (15.8%) 及び⑩2/6 例 (33.3%) に認められた。各群で 2 例以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.5.2 スケジュール B

有害事象は10/10例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は9/10例(90.0%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、下痢9例(90.0%)、疲労及び発疹各6例(60.0%)、嘔吐及び悪心各5例(50.0%)、食欲減退4例(40.0%)、眼乾燥、腹痛、口内炎、脱水、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥及び皮膚亀裂各3例(30.0%)であった。

重篤な有害事象は3/10例(30.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は脱水2例(20.0%)であった。このうち、脱水1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は2/10例(20.0%)に認められた。2例以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.6 海外第I相試験(1014試験)

有害事象は11/11例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。3例以上に認められた有害事象は、下痢8例(72.7%)、食欲減退及び皮膚乾燥各7例(63.6%)、悪心、粘膜の炎症、味覚異常及びざ瘡様皮膚炎各5例(45.5%)、胸痛、疲労、体重減少、背部痛、発疹及びそう痒性皮疹各3例(27.3%)であった。

重篤な有害事象は3/11例(27.3%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行2例(18.2%)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.7 海外第I相試験(1015試験)

有害事象は①ラベプラゾール併用下での本薬45mg空腹時投与期、②本薬45mg空腹時投与期及び③本薬45mg食後投与期で、それぞれ①11/24例(45.8%)、②7/24例(29.2%)及び③7/24例(29.2%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①7/24例(29.2%)、②3/24例(12.5%)及び③3/24例(12.5%)に認められた。各期で2例以上に認められた有害事象は、それぞれ①下痢及び頭痛各4例(36.4%)、口腔咽頭痛2例(8.3%)、②ざ瘡2例(8.3%)並びに③頭痛3例(12.5%)、口腔咽頭痛2例(8.3%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.8 海外第I相試験(1018試験)

有害事象は中等度の肝機能障害を有する患者で1/9例(11.1%)に認められ、本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、中等度の肝機能障害を有する患者で1/9例(11.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、交通事故1例(11.1%)であり、本薬との因果関係は否定された。

### 7.3.9 海外第I相試験(1020試験)

有害事象は2/6例(33.3%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は2/6例(33.3%)に認められた。認められた有害事象は、ざ瘡様皮膚炎2例(33.3%)、羞明、便秘、浮動性めまい及び不眠症各1例(16.7%)であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.10 海外第 I 相試験 (1021 試験)

有害事象は①本薬単独投与期で 6/14 例 (42.9%)、②本薬/パロキセチン投与期で 11/14 例 (78.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①本薬単独投与期で 3/14 例 (21.4%)、②本薬/パロキセチン投与期で 11/14 例 (78.6%) に認められた。各期で 2 例以上に認められた有害事象は、①本薬単独投与期で頭痛 3 例 (21.4%)、潮紅 2 例 (14.3%)、②本薬/パロキセチン投与期で頭痛 5 例 (35.7%)、霧視及び便秘各 3 例 (21.4%)、腹痛、下痢、疲労及び浮動性めまい各 2 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.11 海外第 I 相試験 (1022 試験)

有害事象は①臨床試験用 15 mg 錠投与期で 17/32 例 (53.1%)、②市販予定用 45 mg 錠投与期で 17/32 例 (53.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①臨床試験用 15 mg 錠投与期で 8/32 例 (25.0%)、②市販予定用 45 mg 錠投与期で 11/32 例 (34.4%) に認められた。各期で 3 例以上に認められた有害事象は、①臨床試験用 15 mg 錠投与期で下痢及び鼻咽頭炎 5 例 (15.6%)、頭痛 3 例 (9.4%)、②市販予定用 45 mg 錠投与期で下痢 7 例 (21.9%)、頭痛 6 例 (18.8%)、鼻咽頭炎 3 例 (9.4%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.12 海外第 I 相試験 (1039 試験)

有害事象は①DXM 単独投与期で 6/14 例 (42.9%)、②本薬/DXM 投与期で 9/14 例 (64.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①DXM 単独投与期で 5/14 例 (35.7%)、②本薬/DXM 投与期で 7/14 例 (50.0%) に認められた。各期で 2 例以上に認められた有害事象は、①DXM 単独投与期で下痢 5 例 (35.7%)、胃腸音異常 2 例 (14.3%)、②本薬/DXM 投与期で下痢 6 例 (42.9%)、腹痛、胃腸音異常及び頭痛各 2 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.13 海外第 I 相試験 (1046 試験)

有害事象は①本薬 45 mg 単回経口投与期で 6/14 例 (42.9%)、②本薬 20 mg 単回静脈内投与期で 2/13 例 (15.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①本薬 45 mg 単回経口投与期で 5/14 例 (35.7%)、②本薬 20 mg 単回静脈内投与期で 1/13 例 (7.7%) に認められた。各期で 2 例以上に認められた有害事象は、①本薬 45 mg 単回経口投与期で頭痛 4 例 (28.6%)、毛包炎 2 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①本薬 45 mg 単回経口投与期で 1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、丘疹性皮疹及び ALT 増加各 1 例 (7.1%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.14 海外第 I 相試験 (1051 試験)

有害事象は 2/14 例 (14.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/14 例 (14.3%) に認められた。認められた有害事象は、鼻炎及び血中ビリルビン増加各 1 例 (7.1%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.15 海外第 I 相試験 (1004 試験)

有害事象は①本薬 10 mg/FIG 20 mg/kg 群、②本薬 15 mg/FIG 20 mg/kg 群、③本薬 20 mg/FIG 10 mg/kg 群、④本薬 20 mg/FIG 20 mg/kg 群及び⑤本薬 30 mg/FIG 20 mg/kg 群で、それぞれ①24/24 例 (100%)、②25/25 例 (100%)、③7/7 例 (100%)、④10/10 例 (100%) 及び⑤5/5 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①23/24 例 (95.8%)、②25/25 例 (100%)、③6/7 例 (85.7%)、④10/10 例 (100%) 及び⑤5/5 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、それぞれ①疲労及び食欲減退各 12 例 (50.0%)、下痢 11 例 (45.8%)、②下痢 18 例 (72.0%)、疲労 16 例 (64.0%)、ざ瘡様皮膚炎及び食欲減退各 15 例 (60.0%)、粘膜の炎症 12 例 (48.0%)、無力症 11 例 (44.0%)、③粘膜の炎症 5 例 (71.4%)、下痢 4 例 (57.1%)、疲労、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥各 3 例 (42.9%)、④粘膜の炎症及び皮膚乾燥各 8 例 (80.0%)、下痢 7 例 (70.0%)、無力症及び食欲減退各 5 例 (50.0%)、疾患進行、疲労、ざ瘡様皮膚炎及び剥脱性発疹各 4 例 (40.0%) 並びに⑤粘膜の炎症 4 例 (80.0%)、下痢、疲労及びざ瘡様皮膚炎各 3 例 (60.0%)、嚥下障害及び脱水各 2 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は上記の①～⑤の各群で、それぞれ①9/24 例 (37.5%)、②9/25 例 (36.0%)、③2/7 例 (28.6%)、④7/10 例 (70.0%) 及び⑤2/5 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①～④の各群で疾患進行 (①8 例 (33.3%)、②3 例 (12.0%)、③2 例 (28.6%) 及び④4 例 (40.0%)) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は上記の①～⑤の各群で、それぞれ①9/24 例 (37.5%)、②8/25 例 (32.0%)、③3/7 例 (42.9%)、④5/10 例 (50.0%) 及び⑤2/5 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①～④の各群で疾患進行 (①8 例 (33.3%)、②3 例 (12.0%)、③2 例 (28.6%) 及び④4 例 (40.0%)) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.16 海外第 I 相試験 (1006 試験)

#### 7.3.1.16.1 用量漸増パート

有害事象は①本薬 30 mg QD/クリゾチニブ 200 mg BID 群、②本薬 45 mg QD/クリゾチニブ 200 mg BID 群、③本薬 30 mg QD/クリゾチニブ 250 mg BID 群及び④本薬 45 mg QD/クリゾチニブ 250 mg QD 群で、それぞれ①14/14 例 (100%)、②6/6 例 (100%)、③7/7 例 (100%) 及び④6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、それぞれ①下痢 12 例 (85.7%)、悪心 10 例 (71.4%)、発疹及び嘔吐各 9 例 (64.3%)、皮膚乾燥、疲労、末梢性浮腫及び食欲減退各 7 例 (50.0%)、爪囲炎 6 例 (42.9%)、②下痢 6 例 (100%)、悪心及び食欲減退各 4 例 (66.7%)、発疹、疲労及び鼻出血各 3 例 (50.0%)、③下痢 6 例 (85.7%)、悪心 5 例 (71.4%)、発疹、疲労、末梢性浮腫、粘膜の炎症、食欲減退及び視力障害各 3 例 (42.9%) 並びに④下痢及び悪心各 6 例 (100%)、嘔吐 5 例 (83.3%)、発疹、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、疲労、食欲減及び爪囲炎各 3 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は上記の①～④の各群で、それぞれ①6/14 例 (42.9%)、②2/6 例 (33.3%)、③1/7 例 (14.3%) 及び④4/6 例 (66.7%) に認められた。各群で 2 例以上の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は上記の①及び②の各群で、それぞれ①5/14 例 (35.7%) 及び②2/6 例 (33.3%) に認められた。各群で2例以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.1.16.2 拡大パート

有害事象は拡大コホート1で22/25例(88.0%)、拡大コホート2で11/12例(91.7%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は拡大コホート1で22/25例(88.0%)、拡大コホート2で11/12例(91.7%)に認められた。各コホートで発現率が30%以上の有害事象は、拡大コホート1で下痢16例(64.0%)、ざ瘡様皮膚炎及び疲労各10例(40.0%)、悪心9例(36.0%)、嘔吐、消化不良、食欲減退及び爪囲炎各8例(32.0%)、拡大コホート2で悪心8例(66.7%)、下痢6例(50.0%)、嘔吐5例(41.7%)、末梢性浮腫4例(33.3%)であった。

重篤な有害事象は拡大コホート1で8/25例(32.0%)、拡大コホート2で8/12例(66.7%)に認められた。各コホートで2例以上に認められた重篤な有害事象は、拡大コホート1で低酸素症及び下痢各2例(8.0%)、拡大コホート2で下痢及び疾患進行各2例(16.7%)であった。このうち、拡大コホート1の下痢2例、拡大コホート2の下痢2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は拡大コホート1で6/25例(24.0%)、拡大コホート2で5/12例(41.7%)に認められた。各コホートで2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、拡大コホート1で低酸素症2例(8.0%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.17 海外第I b 相試験 (1031 試験)

有害事象は17/19例(89.5%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は14/19例(73.7%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下痢13例(68.4%)、発疹5例(26.3%)、心房細動4例(21.1%)であった。

重篤な有害事象は5/19(26.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸窮迫4例(21.1%)、皮下気腫2例(10.5%)、急性腎障害、気管支胸膜瘻、譫妄、心筋梗塞及び肺炎各1例(5.3%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は1/19例(5.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は下痢1例(5.3%)であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.18 海外第I/II相試験 (1003 試験)

##### 7.3.18.1 第I相パート

有害事象は30 mg 群で6/6例(100%)、45 mg 群で6/6例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。各群で2例以上に認められた有害事象は、30 mg 群でざ瘡様皮膚炎5例(83.3%)、爪囲炎及び咳嗽各3例(50.0%)、下痢、口内炎、粘膜の炎症、筋骨格痛、咯血、手掌・足底発赤知覚不全症候群及びそう痒症各2例(33.3%)、45 mg 群で下痢及びざ瘡様皮膚炎各6例(100%)、口内炎、爪囲炎、粘膜の炎症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各3例(50.0%)、悪心、食欲減退及び呼吸困難各2例(33.3%)であった。

重篤な有害事象は30 mg 群で1/6例(16.7%)に認められた。認められた重篤な有害事象は胸水1例(16.7%)であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.18.2 第Ⅱ相パート

有害事象は43/43例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は41/43例(95.3%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は、下痢36例(83.7%)、ざ瘡様皮膚炎35例(81.4%)、爪囲炎29例(67.4%)、口内炎20例(46.5%)、皮膚乾燥16例(37.2%)、そう痒症15例(34.9%)、食欲減退14例(32.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群13例(30.2%)であった。

重篤な有害事象は9/43例(20.9%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は疾患進行5例(11.6%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は2/43例(4.7%)に認められた。2例以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.19 海外第Ⅱ相試験(1002試験)

有害事象はA群(腺癌患者)で50/50例(100%)、B群(非腺癌患者)で16/16例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はA群で50/50例(100%)、B群で15/16例(93.8%)に認められた。各群で発現率が30%以上の有害事象は、A群で下痢44例(88.0%)、ざ瘡様皮膚炎33例(66.0%)、疲労31例(62.0%)、皮膚乾燥18例(36.0%)、食欲減退15例(30.0%)、B群で下痢13例(81.3%)、ざ瘡様皮膚炎12例(75.0%)、皮膚乾燥及び疲労各7例(43.8%)、悪心及び食欲減退各6例(37.5%)であった。

重篤な有害事象はA群で9/50例(18.0%)、B群で6/16例(37.5%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、A群で疾患進行及び呼吸不全各3例(6.0%)、肺塞栓症2例(4.0%)、B群で腹痛及び便秘各2例(12.5%)に認められた。このうち、A群の肺塞栓症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はA群で11/50例(22.0%)、B群で2/16例(12.5%)に認められた。各群で2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、A群で疲労及び肺塞栓症各2例(4.0%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.20 海外第Ⅱ相試験(1027試験)

有害事象は68/69例(98.6%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は67/69例(97.1%)に認められた。発現率が30%以上の有害事象は下痢59例(85.5%)、ざ瘡様皮膚炎52例(75.4%)、疲労35例(50.7%)、皮膚乾燥34例(49.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群24例(34.8%)、口内炎23例(33.3%)であった。

重篤な有害事象は20/69例(29.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢及び疾患進行各4例(5.8%)、誤嚥性肺炎、嘔吐及び脱水各2例(2.9%)であった。このうち、下痢3例、嘔吐2例、脱水及び誤嚥性肺炎各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は19/69例(27.5%)に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行4例(5.8%)、ざ瘡様皮膚炎3例(4.3%)、疲労2例(2.9%)であった。このうち、ざ瘡様皮膚炎3例、疲労2例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.21 海外第Ⅱ相試験(1028試験)

有害事象は本薬群で94/94例(100%)、エルロチニブ群で93/93例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で89/93(95.7%)、エルロチニブ群で88/94例(93.6%)に認

められた。各群で発現率が30%以上の有害事象は、本薬群で下痢68例(73.1%)、ざ瘡様皮膚炎60例(64.5%)、エルロチニブ群でざ瘡様皮膚炎54例(57.4%)、下痢47例(50.0%)、疲労33例(35.1%)、食欲減退29例(30.9%)であった。

重篤な有害事象は本薬群で35/93例(37.6%)、エルロチニブ群で31/94例(33.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行10例(10.8%)、呼吸困難8例(8.6%)、肺炎6例(6.5%)、下痢、嘔吐及び錯乱状態各2例(2.2%)、エルロチニブ群で疾患進行13例(13.8%)、肺炎及び呼吸困難各4例(4.3%)、肺塞栓症3例(3.2%)、腹痛及び下痢各2例(2.1%)であった。このうち、本薬群の下痢2例、嘔吐及び肺炎各1例、エルロチニブ群の下痢及び肺炎各2例、肺塞栓症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で22/93例(23.7%)、エルロチニブ群で16/94例(17.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺炎、呼吸困難及びざ瘡様皮膚炎各2例(2.2%)、エルロチニブ群で疾患進行4例(4.3%)、肺炎、呼吸困難及び肺塞栓症各2例(2.1%)であった。このうち、本薬群のざ瘡様皮膚炎2例、エルロチニブ群の肺炎及び肺塞栓症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.22 海外第Ⅱ相試験(1042試験)

#### 7.3.22.1 コホート1

有害事象は①A群(プラセボとの併用投与)、②B群(ドキシサイクリンとの併用投与)及び③C群(アルクロメタゾンプロピオン酸エステル0.05%クリームとの併用投与)で、それぞれ①66/66例(100%)、②66/66例(100%)及び③7/7例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ①62/66例(93.9%)、②65/66例(98.5%)及び③7/7例(100%)に認められた。各群で発現率が40%以上の有害事象は、それぞれ①下痢54例(81.8%)、悪心及び発疹各28例(42.4%)、皮膚乾燥27例(40.9%)、②下痢52例(78.8%)、悪心33例(50.0%)、発疹29例(43.9%)、疲労27例(40.9%)並びに③下痢7例(100%)、発疹5例(71.4%)、悪寒4例(57.1%)、貧血、爪囲炎、口内炎、嘔吐、疲労、食欲減退、咳嗽、呼吸困難及びそう痒症各3例(42.9%)であった。

重篤な有害事象は上記の①～③の各群で、それぞれ①25/66例(37.9%)、②27/66例(40.9%)及び③3/7例(42.9%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、上記の①及び②の各群で、それぞれ①疾患進行7例(10.6%)、脱水5例(7.6%)、急性腎障害3例(4.5%)、疼痛、無力症、敗血症性ショック、肺炎及び気胸各2例(3.0%)並びに②疾患進行7例(10.6%)、悪心4例(6.1%)、脱水及び嘔吐各3例(4.5%)、気胸、呼吸困難、呼吸不全、肺臓炎、上室性頻脈及び下痢各2例(3.0%)であった。このうち、①脱水3例、無力症2例並びに②脱水、下痢、悪心及び肺臓炎各2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は上記の①～③の各群で、それぞれ①15/66例(22.7%)、②12/66例(18.2%)及び③1/7例(14.3%)に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、上記の①及び②の各群で、それぞれ①下痢4例(6.1%)、疾患進行2例(3.0%)及び②疾患進行2例(3.0%)であった。このうち、①下痢4例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.22.2 コホート2

有害事象は 66/67 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 63/67 例 (94.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 54 例 (80.6%)、食欲減退及び発疹 25 例 (37.3%)、悪心 21 例 (31.3%) であった。

重篤な有害事象は 22/67 例 (32.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 8 例 (11.9%)、肺炎 5 例 (7.5%)、嘔吐 2 例 (3.0%) であった。このうち、嘔吐及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/67 例 (14.9%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行 2 例 (3.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3.22.3 コホート 3

有害事象は 25/25 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は下痢 23 例 (92.0%)、ざ瘡様皮膚炎 18 例 (72.0%)、そう痒症 17 例 (68.0%)、口内炎及び爪囲炎各 16 例 (64.0%)、食欲減退及び皮膚乾燥各 14 例 (56.0%) であった。

重篤な有害事象は 6/25 例 (24.0%) に認められた。2 例以上の重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/25 例 (12.0%) に認められた。2 例以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.23 海外第Ⅱ相試験 (1047 試験)

有害事象はコホート A で 16/16 例 (100%)、コホート B で 22/22 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。各コホートで発現率が 40%以上の有害事象は、コホート A で下痢 14 例 (87.5%)、発疹 8 例 (50.0%)、悪心、口内炎及び皮膚乾燥 7 例 (43.8%)、コホート B で下痢 16 例 (72.7%)、発疹 12 例 (54.5%)、悪心 9 例 (40.9%) であった。

重篤な有害事象はコホート A で 7/16 例 (43.8%)、コホート B で 8/22 例 (36.4%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、コホート B で下痢 3 例 (13.6%)、呼吸困難 2 例 (9.1%) であった。このうち、下痢 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はコホート A で 3/16 例 (18.8%)、コホート B で 3/22 例 (13.6%) に認められた。各コホートで 2 例以上の本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.24 海外第Ⅲ相試験 (1011 試験)

有害事象は本薬群で 474/477 例 (99.4%)、プラセボ群で 212/239 例 (88.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 445/477 例 (93.3%)、プラセボ群で 100/239 例 (41.8%) に認められた。各群で発現率が 40%以上の有害事象は、本薬群で下痢 375 例 (78.6%)、ざ瘡様皮膚炎 271 例 (56.8%)、口内炎 205 例 (43.0%) であった。

重篤な有害事象は本薬群で 191/477 例 (40.0%)、プラセボ群で 87/239 例 (36.4%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬群で NSCLC 76 例 (15.9%)、肺感染 31 例 (6.5%)、呼吸困難 26 例 (5.5%)、下痢 17 例 (3.6%)、脱水 16 例 (3.4%)、塞栓症 12 例 (2.5%)、嘔吐及び胸水各 8 例 (1.7%)、発熱 7 例 (1.5%)、急性腎障害、肺出血及び呼吸不全各 6 例 (1.3%)、口内炎 5 例 (1.0%)、プラセボ群で NSCLC 42 例 (17.6%)、呼吸困難 14 例 (5.9%)、肺感染 12 例 (5.0%) であ



った。このうち、本薬群の下痢 16 例、脱水 9 例、嘔吐 7 例、口内炎 5 例、急性腎障害 4 例、塞栓症 3 例、肺感染及び呼吸不全各 2 例、発熱 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 53/477 例 (11.1%)、プラセボ群で 24/239 例 (10.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で NSCLC 23 例 (4.8%)、肺感染 9 例 (1.9%)、下痢及び急性腎障害各 3 例 (0.6%)、プラセボ群で NSCLC 14 例 (5.9%) であった。このうち、本薬群の下痢及び急性腎障害各 3 例、肺感染 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*EGFR* チロシンキナーゼのリン酸化を阻害すること等により、*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名]                    ビジンプロ錠 15 mg、同錠 45 mg  
[一 般 名]                    ダコミチニブ水和物  
[申 請 者]                    ファイザー株式会社  
[申請年月日]                平成 30 年 5 月 28 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性<sup>52)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC<sup>53)</sup> 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1050 試験) において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、ゲフィチニブ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、皮膚障害、下痢、肝機能障害、消化管障害（下痢を除く）、爪の異常及び低カリウム血症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

<sup>52)</sup> *EGFR* 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。また、当該患者のうち、T790M 変異が腫瘍組織検体で確認された患者も組み入れられた。

<sup>53)</sup> NSCLC のうち、腺癌又は腺癌の特殊型の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において1050試験の対象とされた患者のEGFR遺伝子変異型の種類及び組織型等について情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬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ない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 1050試験では脳転移を有する患者が除外されていた旨を医療現場に適切に情報提供すべきである。

以上より、機構は、1050試験の対象とされた患者のEGFR遺伝子変異型の種類及び組織型等に加え、1050試験において脳転移のある患者が除外されていた旨を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、安全性検討事項としてILDを設定し、ILDのリスク因子を検討することを目的として、調査予定症例数799例、観察期間52週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、申請者の計画した内容で製造販売後調査を実施することは差し支えないと判断した。

専門協議において、追加のリスク最小化活動としての医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成及び提供を行わないことを含め、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表41に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表42及び43に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
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
<ul style="list-style-type: none"> <li>ILD</li> <li>重度の下痢</li> <li>重度の皮膚障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害</li> <li>生殖毒性及び発達毒性</li> <li>低カリウム血症</li> <li>角膜障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害を有する患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

表 43 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	本薬投与によるILDのリスク因子を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与されたEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者
観察期間	52週間
調査予定症例数	799例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、ECOG PS、喫煙歴、アスベスト等の曝露歴、呼吸器疾患治療のための酸素投与歴、原疾患に対する治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、*EGFR* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 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ない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

本剤の減量段階

減量段階	投与量
通常投与量	45 mg/日
1段階減量	30 mg/日
2段階減量	15 mg/日

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度*	処置
ILD	全 Grade	投与を中止する。
下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL	abelson murine leukemia virus oncogene	
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミンとグロブリンの量の比率
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APA	action potential amplitude	活動電位振幅
APD <sub>50</sub>	action potential duration at 50% repolarization	50%再分極時の活動電位持続時間
APD <sub>90</sub>	action potential duration at 90% repolarization	90%再分極時の活動電位持続時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BLK	B lymphoid tyrosine kinase	
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
BTK	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
C <sub>avg</sub>	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>int</sub>	intrinsic clearance	固有クリアランス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニククリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したダコミチニブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DXM		デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EM	extensive metabolizer	
EPHB4	ephrin type-B receptor 4	
Ex19del		エクソン 19 の欠失

Ex19del/T790M		Ex19del 及び T790M
FC	film coating	フィルムコーティング
FGR	feline Gardner-Rasheed sarcoma viral oncogene homolog	
FIG		figitumumab (本邦未承認)
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
FYN	tyrosine-protein kinase Fyn	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
$\mu$ -GST	$\mu$ glutathione-S transferase	$\mu$ -グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
G719X		エクソン 18 の 719 番目のグリシン (G) のセリン (S) 又はアラニン (A) への置換
HDPE	high density polyethylene	高密度ポリエチレン
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
ICH Q1D ガイドライン		「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成 14 年 7 月 31 日付け医薬審発第 0731004 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IM	intermediate metabolizer	
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent radiologic central	独立画像中央判定委員会
ITT	intention-to-treat	
$K_a$	absorption rate constant	吸収速度定数
$K_i$	inhibition constant	阻害定数
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子ホモログ
KRAS-WT 集団		KRAS 遺伝子が野生型の集団
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LCK	T-lymphocyte specific protein tyrosine kinase	
LDPE	low density polyethylene	低密度ポリエチレン



L861Q		エクソン 21 の 861 番目のロイシン (L) のグルタミン (Q) への置換
L858R		エクソン 21 の 858 番目のロイシン (L) のアルギニン (R) への置換
L858R/T790M		L858R 及び T790M
LYN	tyrosine protein kinase Lyn	
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NAG	N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase	N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PTK6	protein tyrosine kinase 6	
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta$ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RET	rearranged during transfection	
RP2D	recommended Phase II dose	第 II 相パートの推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
S768I		エクソン 20 の 768 番目のセリン (S) のイソロイシン (I) への置換

SRC	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T790M		EGFR のエクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) のメチオニン (M) への置換
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UM	ultra-rapid metabolizer	
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGFR2	vascular endothelial growth factor receptor 2	血管内皮増殖因子受容体 2 型
V <sub>max</sub>	maximum rate of depolarization	最大立ち上がり速度
V2	volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメント分布容積
YES1	Yamaguchi sarcoma viral oncogene homolog	
アフアチニブ		アフアチニブマレイン酸塩
エルロチニブ		エルロチニブ塩酸塩
オシメルチニブ		オシメルチニブメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 2017 年版 IV 期非小細胞肺癌薬物療法 日本肺癌学会編
1001 試験		A7471001 試験
1002 試験		A7471002 試験
1003 試験		A7471003 試験
1004 試験		A7471004 試験
1005 試験		A7471005 試験
1006 試験		A8081006 試験
1009 試験		A7471009 試験
1011 試験		A7471011 試験
1014 試験		A7471014 試験
1015 試験		A7471015 試験
1017 試験		A7471017 試験
1018 試験		A7471018 試験
1020 試験		A7471020 試験
1021 試験		A7471021 試験
1022 試験		A7471022 試験
1027 試験		A7471027 試験
1028 試験		A7471028 試験
1031 試験		A7471031 試験
1039 試験		A7471039 試験
1042 試験		A7471042 試験
1046 試験		A7471046 試験
1047 試験		A7471047 試験
1050 試験		A7471050 試験
1051 試験		A7471051 試験
申請		製造販売承認申請
パロキセチン		パロキセチン塩酸塩水和物

本薬		ダコミチニブ水和物
本薬 10 mg/FIG 20 mg/kg		本薬 10 mg 投与と FIG 20 mg/kg 投与との併用
本薬 15 mg/FIG 20 mg/kg		本薬 15 mg 投与と FIG 20 mg/kg 投与との併用
本薬 20 mg/FIG 10 mg/kg		本薬 20 mg 投与と FIG 10 mg/kg 投与との併用
本薬 20 mg/FIG 20 mg/kg		本薬 20 mg 投与と FIG 20 mg/kg 投与との併用
本薬 30 mg/FIG 20 mg/kg		本薬 30 mg 投与と FIG 20 mg/kg 投与との併用
本薬 30 mg QD/クリゾチニブ 200 mg BID		本薬 30 mg QD とクリゾチニブ 200 mg BID 投与との併用
本薬 45 mg QD/クリゾチニブ 200 mg BID		本薬 45 mg QD 投与とクリゾチニブ 200 mg BID 投与との併用
本薬 30 mg QD/クリゾチニブ 250 mg BID		本薬 30 mg QD 投与とクリゾチニブ 250 mg BID 投与との併用
本薬 45 mg QD/クリゾチニブ 250 mg QD		本薬 45 mg QD 投与とクリゾチニブ 250 mg QD 投与との併用
本薬/DXM		本薬と DXM との併用
本薬/パロキセチン		本薬とパロキセチンとの併用
ラベプラゾール		ラベプラゾールナトリウム