

審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タイケルブ錠 250mg
[一 般 名] ラパチニブトシル酸塩水和物
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 2 月 26 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

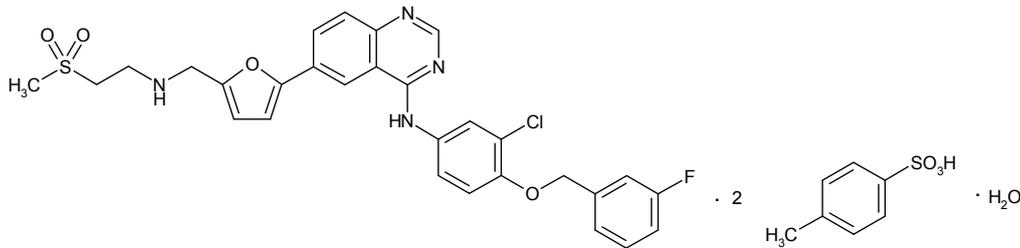
平成21年2月9日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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] タイケルブ錠250mg
[一般名] ラパチニブトシル酸塩水和物
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成19年3月30日
[剤型・含量] 1錠中にラパチニブトシル酸塩水和物を405mg（ラパチニブとして250mg）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：C₂₉H₂₆ClFN₄O₄S·2C₇H₈O₃S·H₂O

分子量：943.48

化学名：*N*-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(methylsulfonyl)ethyl]amino}methyl)furan-2-yl]quinazolin-4-amine bis(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

[特記事項] 優先審査（平成19年9月4日薬食審査発第0904004号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成21年2月9日作成

[販 売 名] タイケルブ錠 250mg
[一 般 名] ラパチニブトシル酸塩水和物
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日

審査結果

提出された資料から、「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[指示事項]

1. 実施中の国内第 I / II 相試験 (EGF109749試験) について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
2. 海外で実施中の低脂肪食摂取後1時間前、低脂肪食又は高脂肪食摂取1時間後に本薬を投与した場合の薬物動態を検討する試験 (EGF111582試験) について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
3. 海外で実施中のP-gp基質の薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討する試験 (EGF110557試験) について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
4. 海外で実施中の胃内pHが本薬のBAに及ぼす影響を検討する試験 (EGF109275試験) について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。

審査報告 (1)

平成 21 年 1 月 15 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] タイケルブ錠 250mg
[一般名] ラパチニブトシル酸塩水和物
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日
[剤型・含量] 1 錠中にラパチニブトシル酸塩水和物を 405mg (ラパチニブとして 250mg) 含有する錠剤
[申請時の効能・効果] HER2 過剰発現を示す手術不能又は再発乳癌
[申請時の用法・用量] カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mgを1日1回、経口投与する。
なお、本剤の単独投与の場合には、通常、成人にはラパチニブとして1500mgを1日1回、経口投与する。
[特記事項] 優先審査 (平成 19 年 9 月 4 日薬食審査発第 0904004 号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

上皮増殖因子 (epidermal growth factor: EGF) 等のリガンドは、上皮増殖因子受容体 (ErbB) ファミリーに結合した後、ErbB のホモ又はヘテロダイマーの形成を介して受容体分子上のチロシン残基の自己リン酸化反応を引き起こし、その下流の細胞内の増殖シグナル伝達系を活性化することにより、腫瘍細胞を増殖させると考えられている。

ラパチニブトシル酸塩水和物 (以下、本薬) は、4-アニリノキナゾリン構造を有し、上皮増殖因子受容体ファミリーに属する ErbB1 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 及び ErbB2 (HER2) のチロシンキナーゼを可逆的に阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている、低分子の経口チロシンキナーゼ阻害剤である。

なお、本邦において、ErbB2 を標的とする抗体医薬品として、トラスツズマブ (遺伝子組換え) (以下、「トラスツズマブ」と略す。) が既に臨床応用されており、また EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより EGFR を介したシグナル伝達を阻害する低分子医薬品としてゲフィチニブ及びエルロチニブが、抗体医薬品としてセツキシマブ (遺伝子組み換え) が、それぞれ承認されている。

1.2 開発の経緯等

海外では、2001 年より健康成人を対象とした本薬の第 I 相試験が開始され、その後 2003 年までに本薬単独投与について、固形癌患者を対象とした第 I 相試験及びトラスツズマブを含む治療レジメン施行中に病勢進行が認められた進行性又は転移性乳癌患者を対象とした第 II 相試験が開始されたが、これ以降は進行性又は転移性乳癌患者において本薬単独投与の有効性及び安全性の検討は海外では行われていない。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関して、2002 年より本薬とカペシタビンの併用投与による第 I 相試験が実施され、併用時の

■を加える。攪拌後、水酸化ナトリウム溶液を加え反応を停止させ、■層を分離、洗浄し、■溶液に加え、生成物を単離、洗浄し、粗ラパチニブトシル酸塩を得る。

第4工程：粗ラパチニブトシル酸塩を■及び■の混液に加え、加熱溶解し、フィルターろ過する。ろ液に■を攪拌しながら加え、冷却後、析出物を単離、洗浄後、乾燥し、本薬を得る。

第5工程：本薬をポリエチレン袋に入れる。

製造工程の開発の経緯

本薬（トシル酸塩）は、遊離塩基よりも高いバイオアベイラビリティを示したこと（「4.1 生物薬剤学に関する資料」の項参照）から、以降の臨床開発ではトシル酸塩が選択された。なお、本薬の製造工程のうち、基本的な化学合成方法は開発時から変更されていない。

2) 特性

一般特性

本薬の物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性、吸湿性、熱分析、分配係数（log P）、旋光度、pH、解離定数（pKa）、粉末 X 線回折、結晶形及び粒子径について検討されている。

本薬は黄色の粉末であり、メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水（pH4.0）に殆ど溶けない。吸湿性はなく、160°C以下で結晶水を失い、250~256°Cの間で融解/分解が認められる。25°Cにおける1-オクタノール/水の分配係数は6.0であり、不斉中心は有さず、25°Cにおける飽和水溶液のpHは4.0、解離定数はpKa₁が4.6及びpKa₂が6.7である。本薬は結晶質であり、一水和物、無水物及び溶媒和物の結晶形が存在し、主に■µm未満の■の粒子からなる。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び単結晶 X 線構造解析により支持されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー）、純度試験（GSK-A* 以外の類縁物質、類縁物質 GSK-A*、残留溶媒、特定元素 [ホウ素及びパラジウム]）、水分、強熱残分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、当初、実生産スケールで製造した基準ロット3ロットを用いて実施されたが、不純物 GSK-A* の生成を抑制するための再結晶工程の変更及び GSK-A* 量の規格への追加設定に伴い、変更後の製造方法で製造した実生産スケールロット（確認ロット）3ロットを用いて安定性試験が再度実施されている。確認ロットを用いた安定性試験における試験条件は以下のとおりである。なお、確認ロットのうち1ロットでは、基準ロットと比較できるよう基準ロットと同様の測定項目の検討が行われているが、残りの2ロットについては、GSK-A* 量のみが測定されている。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験①	25°C	60%RH	ポリエチレン袋	24 カ月
長期保存試験②	30°C	65%RH		
加速試験	40°C	75%RH	ポリエチレン袋	6 カ月

* 新薬承認情報提供時に置き換え

苛酷試験（光）	—	—	遮光（ポリエチレン袋+金属、プラスチック又はダンボール容器）	5日 （総照度：120～180万lx・h、 総近紫外放射エネルギー：200 ～300W・h/m ² ）
	—	—	曝光（無包装）	

長期保存試験①、②及び加速試験の結果、不純物 GSK-A* は試験開始時に比べてそれぞれ最大■■■、■■■及び■■■μg/gの増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、曝光条件で類縁物質総量が試験開始時に比べ■■■%増加した。

以上の結果から、本薬を遮光条件下、密閉容器で室温保存した場合、リテスト期間は24カ月と設定された。なお、基準ロット及び確認ロットともに長期保存試験が60カ月まで継続予定とされており、また、最新の製造方法で製造した実生産スケール3ロットを用いた60カ月までの長期保存試験（25°C/60%RH）及び6カ月までの加速試験（40°C/75%RH）も実施予定である。

2.2 標準品

1) 精製方法

粗ラパチニブトシル酸塩を■■■■及び■■■の混液で加熱溶解させ、フィルターろ過する。ろ液に■■■■■■■■■■を攪拌しながら加え、冷却後、析出物を単離、洗浄後、乾燥し、ラパチニブトシル酸塩を得る。

2) 規格及び試験方法

ラパチニブトシル酸塩水和物標準品の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル）、類縁物質、残留溶媒、水分、強熱残分、純度（マスバランス法）が設定されている。

2.3 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、以下の処方からなる楕円形で黄色のフィルムコーティング錠である。

配合目的	規格	成分名	1錠中の分量（mg）
有効成分	別紙規格	ラパチニブトシル酸塩水和物 ¹⁾	405.0
賦形剤	日局	結晶セルロース	適量
結合剤	日局	ポビドン	58.5
崩壊剤	薬添規	カルボキシメチルスターチナトリウム	40.5
滑次剤	日局	ステアリン酸マグネシウム	9.0
コーティング剤	別紙規格	■■■■■■■■■■	27.0
合計			927.0

1)：ラパチニブ 250mg に相当する。

2) 製剤開発

本薬が難溶性であることから、速やかな溶出性を有する錠剤が開発されることとなった。製剤に使用する原薬には、バイオアベイラビリティがより高く、安定性が良好で、取り扱いの容易な結晶状の粉末である二トシル酸塩が選択され、添加剤は一般的に用いられているものが標準的な使用量の範囲内で使用され、外観上の目的でフィルムコーティングが行われた。製法に関しては、打錠時に顆粒が良好に流動し、速やかな溶出が得られる■■■■■■■■■■が選択された。また、溶出性とバイオアベイラビリティの指標となるAUCに相関があることが確認されたことから、溶出性に影響を及ぼす工程について検討がなされ、その結果、造粒工程と打錠工程が重要であることが確認されている。

3) 製造方法

本剤は以下の9工程により製造され、第1工程及び第5工程が重要工程として位置付けら

* 新薬承認情報提供時に置き換え

れている。

第1工程：本薬及び[]を[]に入れて混合する。[]溶液をスプレーし、さらに精製水をスプレーして造粒する。

第2工程：第1工程で製造した造粒品を乾燥する。

第3工程：第2工程で製造した造粒乾燥品を整粒機で整粒する。

第4工程：第3工程で製造した整粒品及び[]を拡散式混合機で混合した後、[]を加え混合する。

第5工程：第4工程で製造した顆粒をロータリー打錠機で打錠する。

第6工程：第5工程で製造した素錠を[]懸濁液でフィルムコーティングする。

第7工程：アルミニウムシートに錠剤を充てんし、アルミニウム箔で加熱シールし PTP 包装する。

第8工程：PTP シートを紙箱に入れる。

第9工程：包装品を保管する。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定）、純度試験（GSK-A* 以外の類縁物質【出荷試験では実施しない】、類縁物質 GSK-A*）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、パイロットスケールで製造した2ロット及び小規模スケールで製造した1ロット（以上、基準ロット）を用いて実施されている。また、GSK-A* の生成を抑制するために原薬の再結晶工程を改良したことから、製造工程変更後の原薬を用いて実生産スケールで製造した3ロット（2ロットは市販予定製剤、1ロットは市販予定製剤とコーティングのみが異なる（臨床試験で用いた製剤と同じコーティング）製剤。以上、確認ロット）を用いた安定性試験も追加で実施されている。安定性試験における試験条件は以下のとおりである。

基準ロットを用いた安定性試験

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	30℃	65%RH	両面アルミニウム PTP 包装	24 カ月
加速試験	40℃	75%RH	両面アルミニウム PTP 包装	6 カ月
苛酷試験（光）	—	—	無包装	5 日 (総照度：120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上)

確認ロットを用いた安定性試験

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	30℃	65%RH	両面アルミニウム PTP 包装	24 カ月
加速試験	40℃	75%RH	両面アルミニウム PTP 包装	6 カ月

基準ロットでの長期保存試験及び加速試験の結果、経時的な変化は認められなかったが、苛酷試験（光）の結果、試験開始時に比べて[]%の含量の低下が認められた。

また、確認ロットでの長期保存試験及び加速試験の結果、不純物 GSK-A* は試験開始時に比べてそれぞれ最大[]及び[]µg/g の増加が認められた。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

以上の結果から、本剤を両面アルミニウム PTP 包装で室温保存した場合、有効期間は 24 カ月と設定された。なお、基準ロット及び確認ロットともに、長期保存試験が 60 カ月まで継続予定とされており、また、実生産スケール 3 ロットを用いた 60 カ月までの長期保存試験 (30°C/65%RH) 及び 6 カ月までの加速試験 (40°C/75%RH) も実施予定である。

<機構における審査の概略>

提出された資料より製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

造粒に関するデザインスペースについて

製剤の溶出性に影響を及ぼす造粒工程においてデザインスペースが設定されていることを踏まえ、機構はデザインスペースを設定するに至った経緯について説明を求め、申請者は以下の内容を説明した。

これまでに得られた情報に基づき、造粒工程 () のプロセスパラメータとして、速度、温度、 の、 の時間、圧、及び中の量を検討すべき変動因子と考えた。このうち、を m^3/h 、 のを 分、 の時間を 秒、圧を \sim bar、中の量を g/kg 未満に制御した状況で、速度と温度を実験計画法の変動因子とし、デザインスペースを検討した。 のに従い決定した検討条件は下表のとおりである。

実験計画における速度および温度の条件

実験	ロット番号	速度 (g/min)		温度 (°C)
		設定値	実測値	
1	R212g01*			
2	R212g02*			
3	R212g03*			
4	R212g04*			
5	R212g05*			
6	R212g06*			
7	R212g07*			
8	R212g08*			
9	R212g09*			

実験計画法に基づく検討結果から、速度及び温度は、フィルムコーティング錠の 分及び 分における、 μm より大きい の割合、 μm より小さい の割合、含量均一性及び含量に対し、検討範囲内では有意な影響を及ぼさないことが判明した。一方、温度は、 の相対標準偏差、及び 分における素錠の に対し有意な影響を及ぼすことが示されたものの、 については、実際の製造では一定の速度となり、その場合、温度の上昇に伴い中の量は減少し、が高くなることからこの影響は小さいと考えられる。一般的に、の相対標準偏差が %未満であれば、錠剤質量の均一性は良好で理想的であるとされており、今回の実験計画法では一番高い値でも %であった。 分における素錠の溶出についても \sim %の範囲であった。以上から、速度及び温度からなる造粒工程のデザインスペースを決定した。

機構は、①速度及び温度からなる造粒工程のデザインスペースは、 、 の、 の時間、圧、及び中の量を固定した条件で実施した実験計画法に基づき設定されていることから、を m^3/h 、 のを 分、 の時間を 秒、圧を \sim bar、中の量を g/kg 未満の条件下で、速度及び

* 新薬承認情報提供時に置き換え

温度からなる造粒工程のデザインスペースが成立する旨を申請書上明確に記載する必要がありと考えること、及び②造粒工程は重要工程であり、品質特性に影響を与えるパラメータを含む工程であることから、各パラメータを目標値付近で厳密に管理している場合でも、当該デザインスペース自体を軽微変更届出対象事項とすることは適切ではないと考えることから、上記造粒工程の工程パラメータについては、一部変更承認申請対象事項とするよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として 20 の報告書、副次的薬理試験として 1 つの報告書及び安全性薬理試験として 6 つの報告書が評価資料として提出された。

なお、本項の記載において、各試験では本薬の他にラパチニブ二塩酸塩が用いられているが、特に断りのない限り投与量又は濃度は遊離塩基のラパチニブ量として表示する。

1) 効力を裏付ける試験

(1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用

in vitro :

無細胞系でのキナーゼ阻害活性 (報告書 RR2000/00018/00、RR2000/00019/01)

ラパチニブ二塩酸塩の ErbB1 及び ErbB2 チロシンキナーゼ活性に対する影響について、各 ErbB の細胞内キナーゼ領域を用いて、合成ペプチド (EEEEYFELVKKK) をリン酸化基質として検討された。ラパチニブ二塩酸塩は、ErbB1 及び ErbB2 チロシンキナーゼ活性をそれぞれ濃度依存的に阻害した (IC₅₀ 値: 10.8 及び 9.2nmol/L)。

ラパチニブ二塩酸塩の ErbB1 及び ErbB2 以外の 16 種類のキナーゼ活性に対する影響について、各キナーゼのキナーゼ領域を用い、合成ペプチドをリン酸化基質として検討された。ラパチニブ二塩酸塩は ErbB4 及び cSrc に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 0.36 及び 3.5µmol/L) が、IC₅₀ 値は ErbB1 及び ErbB2 に対して、ErbB4 では約 33 及び 39 倍、cSrc では約 324 及び 380 倍であった。また、検討したその他のキナーゼに対する IC₅₀ 値は、1.5~13µmol/L 以上であった。以上より、ラパチニブ二塩酸塩は ErbB1 及び ErbB2 チロシンキナーゼに選択的な阻害作用を示す、と申請者は説明している。

細胞系でのキナーゼ阻害活性 (報告書 RH2001/00009-01、RD2006/00999/00)

ErbB1 を過剰発現するヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株 HN5 及び ErbB2 を過剰発現するヒト乳管癌細胞株 BTB474 において、ラパチニブ二塩酸塩 (0.03~10µmol/L) による ErbB1 及び ErbB2 の自己リン酸化阻害作用が、抗リン酸化チロシン抗体を用いたウエスタンブロット法により検討された。ラパチニブ二塩酸塩は濃度依存的に ErbB1 及び ErbB2 の自己リン酸化を阻害した (IC₅₀ 値: HN5 細胞ではそれぞれ 0.21 及び 0.06µmol/L、BT474 細胞ではそれぞれ 0.17 及び 0.08µmol/L)。

HN5 細胞株において、本薬、エルロチニブ及びゲフィチニブ (いずれも 1µmol/L) による ErbB1 の自己リン酸化阻害作用が、抗リン酸化チロシン抗体を用いたウエスタンブロット法により検討され、いずれの薬剤も ErbB1 の自己リン酸化を阻害した (Ki 値: それぞれ 3.0、0.7、0.4nmol/L)。また、反応液から各薬剤を除去した後の ErbB1 の自己リン酸化阻害作用が併せて検討され、本薬では除去 96 時間後でも約 85%の自己リン酸化阻害作用が認められたが、エルロチニブでは 24 時間後には自己リン酸化阻害作用は検出されず、ゲフィチニブでは 72 時間後で 50%以上の減弱が認められた。当該結果より、本薬の ErbB1 の自己リン酸化阻害作用は、エルロチニブ及びゲフィチニブに比較して弱いものの持続的である、と申請

者は説明している。また、各薬剤の ErbB1 からの解離の半減期が検討され、エルロチニブ及びゲフィチニブが 10 分以下であるのに対し、本薬は 300 分であった、と申請者は説明している。なお、本薬の ErbB からの解離速度が遅くなる原因について、申請者は、本薬と同様に 4-アニリノキナゾリン構造を有するエルロチニブやゲフィチニブとは異なり、本薬と ErbB1 結合複合体における ATP 結合部位の立体構造が閉鎖的であるためである (Cancer Res 2004; 64: 6652-9) と説明している。

ErbB2 のアミノ基末端側が切断された p95^{ErbB2} を過剰発現している腫瘍は野生型 p185^{ErbB2} と比較して、腫瘍が他の臓器へ転移し易いことが報告されている (Cancer Res 1998; 58: 5123-9, Clin Cancer Res 2002; 8: 347-53)。本薬の p95^{ErbB2} のリン酸化阻害作用が、BT474 細胞株において抗リン酸化チロシン抗体を用いたウエスタンブロット法により検討された。本薬が p185^{ErbB2} のみならず、p95^{ErbB2} のリン酸化も阻害したことから、本薬は p95^{ErbB2} を過剰発現している腫瘍を有する乳癌患者に対しても有効性を示す可能性が示された、と申請者は説明している。

in vivo : (報告書 RH2003/00074/01)

BT474 細胞株皮下移植マウス (1群3例) に、腫瘍が一定の大きさに増殖した時点より本薬 30、60又は100mg/kgを単回又は12時間間隔で計6回、若しくは本薬200mg/kgを単回又は24時間間隔で計3回経口投与し、最終投与144時間後までの経時的な ErbB2 の自己リン酸化阻害作用が抗リン酸化チロシン抗体を用いたウエスタンブロット法により検討された。本薬は、いずれの用法・用量においても ErbB2 の自己リン酸化を阻害し、その作用は持続的であった、と申請者は説明している。

(2) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響について

in vitro : (報告書 RC2006/00095/00、RH2006/00054/00)

ErbB1 及び ErbB2 の低発現のヒト肺癌細胞株 A549 及び NCI-H1299、ヒト結腸癌細胞株 Colo205、並びに ErbB1 過剰発現のヒト乳癌細胞株 MDA-MB-468 において、本薬は細胞増殖を阻害し、フルオロウラシル (5-FU) との併用で本薬の細胞増殖阻害作用は増強された (下表) と申請者は説明している。

細胞株	IC ₅₀ 値(μmol/L)		
	本薬	5-FU	本薬併用時の 5-FU*
A549	4.1、6.1	0.85、0.79	0.50、0.57
Colo205	8.8、11.1	0.86、0.35	0.56、0.30
NCI-H1299	9.4、6.3	3.6、1.2	2.3、1.1
MDA-MB-468	2.2、2.1	3.0、1.4	1.1、0.78

*: 5-FU 併用時の本薬の IC₅₀ 値は算出されていない。

BT474 細胞株及び HN5 細胞株において、本薬の代謝物である GSK342393A の細胞増殖阻害活性が検討された。GSK342393A は各細胞の増殖を阻害したが (IC₅₀ 値: 1.8 及び 3.6 μmol/L)、阻害活性は、本薬 (IC₅₀ 値: 0.042 及び 0.079 μmol/L) の 1/40 以下であった。

in vivo : (報告書 RR2000/00021/02、RH2004/00055/01、RH2005/00059/01、UH2006/00052/00)

BT474 細胞株皮下移植マウスを用いて、腫瘍増殖抑制作用が検討された。なお、以下に示す各試験における腫瘍増殖抑制率は下式より算出された。

$$\text{腫瘍増殖抑制率 (\%)} = [1 - ((\text{薬剤最終投与翌日の平均腫瘍重量} - \text{薬剤投与前の平均腫瘍重量}) / (\text{溶媒最終投与翌日の平均腫瘍重量} - \text{溶媒投与前の平均腫瘍重量}))] \times 100$$

BT474 細胞株皮下移植マウス（1群 8例）に、腫瘍が定着した後、ラパチニブ二塩酸塩 30 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 21 日間経口投与し、ラパチニブ二塩酸塩の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍増殖抑制率は、30mg/kg 群で 0、35、47 及び 84%（4 試験それぞれの結果）、100mg/kg 群で 65、96、97、100 及び 114%（5 試験それぞれの結果）であり、ラパチニブ二塩酸塩は用量依存的に腫瘍増殖を抑制し、100mg/kg 群では投与期間中に腫瘍重量の増加は殆ど認められなかった。

なお、本試験では、100mg/kg 群における腫瘍細胞中の ErbB2 の自己リン酸化阻害作用についても検討されており、ErbB2 の自己リン酸化は 93%阻害された。

BT474 細胞株皮下移植マウス（1群 8例）に、移植後 31 日より本薬 30、75 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 21 日間経口投与、酒石酸ビノレルビン（以下、ビノレルビン）4、8 又は 12mg/kg を本薬投与の 1、5 及び 9 日目に腹腔内投与し、本薬とビノレルビン併用投与時の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬及びビノレルビンはいずれも単独で腫瘍増殖抑制作用を示し、その作用は併用により増強された（下表）。

用量 (mg/kg)		腫瘍重量±標準偏差 (mg) 腫瘍増殖抑制率±標準偏差 (%)	
本薬	ビノレルビン	試験番号 17428-2	試験番号 17428-40
0	0	1426.28±899.30 —	1199.62±545.66 —
0	4	403.97±251.41 86.65±23.42	437.07±113.77 74.21±15.01
	8	167.97±53.96 107.31±22.35	203.45±54.45 96.12±14.38
	12	NP	163.36±77.81 102.16±14.68
30	0	704.66±398.03 59.93±28.02	761.21±335.23 47.48±20.18
	4	281.74±175.70 94.43±22.25	269.55±85.01 95.94±14.59
	8	117.15±93.46 109.20±23.73	106.69±19.72 106.32±14.29
75	0	251.24±138.79 94.76±22.48	NP
	4	69.24±34.80 115.09±22.46	NP
	8	NR	NP
100	0	114.45±44.44 106.62±22.55	194.52±86.24 101.24±14.64
	4	35.08±18.01 115.42±24.06	55.95±34.86 114.94±14.63
	8	NP	NR

n=8、平均値±標準偏差、最終投与翌日における腫瘍重量及び腫瘍増殖抑制率

NR: 毒性のためデータなし、NP: 実施せず、

BT474 細胞株皮下移植マウス（1群 8例）に、移植後 34 日より本薬 30 又は 100mg/kg を 1 日 2 回 21 日間経口投与、パクリタキセル 6 又は 12mg/kg を本薬投与の 1～5 日目に 1 日 1 回静脈内投与し、本薬とパクリタキセル併用投与時の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬及びパクリタキセルはいずれも単独で腫瘍増殖抑制作用を示し、その作用は併用により増強された（下表）。

用量 (mg/kg)		腫瘍重量±標準偏差 (mg) 腫瘍増殖抑制率±標準偏差 (%)	
本薬	パクリタキセル	試験番号 15719-140	試験番号 15719-30
0	0	1849.78±808.33	793.75±170.80

		—	—
0	6	1657.09±822.30 12.97±29.35	1683.53±719.87 0±0
	12	977.24±338.15 57.77±16.30	664.57±162.50 41.54±12.63
30	0	881.78±467.81 59.68±17.46	336.94±181.93 75.13±11.47
	6	1058.87±436.12 53.43±17.78	343.58±193.95 76.90±11.95
	12	584.87±166.94 79.23±13.92	228.70±92.25 98.37±8.52
100	0	258.69±144.49 100.60±13.83	96.34±55.35 112.42±8.30
	12	108.66±67.16 105.28±13.45	60.03±53.43 121.13±8.27

n=8、平均値±標準偏差、最終投与翌日における腫瘍重量及び腫瘍増殖抑制率

BT474 細胞株皮下移植マウス（1群8例）に、移植後36日より本薬100mg/kgを1日2回21日間経口投与、ドセタキセル40又は50mg/kgを本薬投与の1日目に単回腹腔内投与し、本薬とドセタキセル併用投与時の腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬及びドセタキセルはいずれも単独で腫瘍増殖抑制作用を示し、その作用は併用により増強された（下表）。

用量 (mg/kg)		平均値±標準偏差	
本薬	ドセタキセル	腫瘍重量 (mg)	腫瘍増殖抑制率 (%)
0	0	1070.82±119.43	
	40	776.09±335.92	33.17±14.86
	50	296.76±181.24	86.61±7.58
100	0	280.6±215.90	92.87±8.55
	40	142.81±88.40	112.17±5.86
	50	110.28±34.71	114.01±4.96

n=8、最終投与翌日における腫瘍重量及び腫瘍増殖抑制率

なお、今回の承認申請においては、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株HN5及びヒト非小細胞肺癌細胞株NCI-H322をそれぞれ皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制効果に関する検討成績が併せて提出されているが、申請適応とは異なる癌腫のため、これらの試験成績の記載は省略する。

(3) その他

i) 各種ヒト細胞の増殖に及ぼす影響（報告書RH2003/00106/00）

49種類の各種ヒト細胞（正常細胞も含む）に対する本薬（0.0015～30μmol/L）の増殖抑制作用が、ErbB1及びErbB2の発現量との関連を含めて検討された。本薬はいずれの細胞の増殖も抑制した（IC₅₀値: 0.025～11.5μmol/L）が、ErbB1又はErbB2の発現レベルが高い細胞では、本薬に対して高い感受性を示す、と申請者は考察している。

発現レベル		由来	細胞株	IC ₅₀ 値* (μmol/L)
ErbB1	ErbB2			
低	高	乳癌	BT474	0.025
			SKBr3 MDA-MB-453	0.027、0.037 0.104、0.054
		胃癌	NCI-N87	0.028
低	低	乳癌	MDA-MB-468	2.320
			ZR-75-1	1.270、4.760
			MCF7	3.680、5.950
			T47D	4.830
			HS578T	5.110
高	低	頭頸部癌	HN5	0.029

低	高	乳腺	H16N2 HB4a c5.2	0.020, 0.040 0.027
低	低	乳腺	HB4a r4.2 HMEC	5.730 1.340
		正常包皮線維芽細胞	HFF	6.450

*: 平均値は、2回以上の試験より算出された。

iii) 本薬とラパチニブ二塩酸塩の有効性について（報告書 RH2003/00020/00）

in vitro において、本薬とラパチニブ二塩酸塩の5種類のヒト細胞の増殖に及ぼす影響の違いが検討された結果（下表）、トシル酸塩である本薬と塩酸塩との間に効力に差は殆ど認められなかった、と申請者は説明している。

細胞株	IC ₅₀ 値 (μmol/L)	
	本薬 (n≥12)	ラパチニブ二塩酸塩 (n=6)
HN5 (ErbB1 過剰発現)	0.029±0.005	0.054±0.009
BT474 (ErbB2 過剰発現)	0.025±0.004	0.027±0.005
N87 (ErbB2 過剰発現)	0.028±0.002	0.036±0.006
HB4a c5.2 (ErbB2 過剰発現)	0.027±0.003	0.032±0.011*
HFF (正常包皮線維芽細胞株)	6.45±0.78	10.03±0.057

平均値±標準誤差、*: n=4、nは試験数を表す。

2) 作用機序（報告書 RH2001/00009/01、RH2006/00066/01、RH2006/00067/01）

ErbB ファミリーの下流のシグナル伝達経路への影響を検討することを目的として、HN5 細胞株及び BT474 細胞株においてラパチニブ二塩酸塩 (0.03~10μmol/L) が Akt 及び Erk1/2 のリン酸化に及ぼす影響が、抗リン酸化 Akt 又は Erk 抗体を用いたウエスタンブロット法により検討された。本薬は、いずれの細胞においても濃度依存的に Akt 及び Erk1/2 のリン酸化を阻害した (IC₅₀ 値: HN5 細胞株及び BT474 細胞株のそれぞれにおいて、Akt は約 3 及び約 0.1μmol/L、Erk1/2 はいずれも約 0.1μmol/L)。当該結果より、本薬は ErbB1 及び ErbB2 の自己リン酸化を阻害することにより、シグナル経路の下流に位置する Akt 及び Erk のリン酸化を阻害すると考えられる、と申請者は説明している。

ヒト乳腺由来細胞株 HB4a に *erbB2* 遺伝子を導入した S1 細胞を用いて、本薬 (5μmol/L) のアポトーシス誘導作用が、ヨウ化プロピジウム染色を用いたフローサイトメトリー法により検討された。本薬は、Sub-G1 期の細胞の割合を増加させたことから (溶媒: 2%、本薬: 46%)、アポトーシスを誘導することが示唆された、と申請者は説明している。

BT474 細胞株を用いた *in vitro* の系で、本薬 (100nmol/L) に抗 ErbB2 抗体 (ヒト ErbB2 に対するポリクローナル抗体 (pAb、100μg/mL) 又はトラスツズマブ (10μg/mL)) を併用した際のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 染色及び 7-アクチノマイシン D 染色を用いたフローサイトメトリー法により検討された。本薬によるアネキシン V 陽性細胞数の増加は、トラスツズマブ又は pAb との併用により増強されたことから、トラスツズマブとの併用により本薬のアポトーシス誘導は増強される可能性が示された、と申請者は説明している。

3) 臨床効果を示す本薬の曝露量に関する申請者の考察

申請者は、本薬が臨床効果を示すと考えられる理由について、本薬の曝露量に基づき以下のとおり考察している。

- *in vitro* において ErbB2 を過剰発現しているヒト乳管癌細胞株 BT474 における本薬の増殖抑制作用の IC₅₀ 値 (0.025μmol/L (14.5ng/mL)) は、本薬の予定臨床用量に近い 1200mg を日本人固形癌患者に単回経口投与した際の本薬の C_{max} 値 (1027.36ng/mL) の約 70 倍であり、さらに、投与 1~24 時間後のヒト血清中本薬濃度はいずれもこの IC₅₀ 値以上であったこと

- ・ 本薬30mg/kgを1日2回3回経口投与したBT474細胞皮株下移植マウスでErbB2リン酸化阻害作用の発現が認められた際の最高血漿中濃度（約1,282～1,667ng/mL（約1000/0.6～1000/0.78、血液中濃度は約1,000ng/mLであり、マウスの血液/血漿比を0.6～0.78として算出））が本薬1200mgを日本人固形癌患者に単回経口投与した際の血漿中本薬のC_{max}値（1027.36ng/mL）と同程度であったこと
- ・ BT474細胞皮株下移植マウスにおいて、本薬の腫瘍中濃度は血液中濃度と比較して高く、かつ消失半減期が長かったこと（「3.2 薬物動態試験に関する資料 2）（3）腫瘍組織移行性」の項参照）

4) 副次的薬理試験（報告書 RR2000/00069/00）

38種類の動物、ヒト組織由来又はヒト遺伝子組換え体の各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対するラパチニブ二塩酸塩の影響が、放射性リガンドの結合阻害試験により検討された。シグマ受容体、ナトリウムチャネル（site2）、ドパミントランスポーター、L型カルシウムチャネル及びノルアドレナリントランスポーターに対して、ラパチニブ二塩酸塩は結合阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ1.1、2.6、9、18及び26μmol/Lであった。

さらに、シグマ受容体及びナトリウムチャネルに関連して、モルモット摘出輸精管及び摘出心房を用いて各受容体機能への影響が検討されたが、ラパチニブ二塩酸塩の影響は認められなかった。加えて、ドパミントランスポーターに対する本薬のIC₅₀値（9μmol/L（5229.5ng/mL））は、本薬1250mg（1日1回）及びカペシタビン1000mg/m²（1日2回）を日本人乳癌患者に併用反復経口投与した際の14日目の本薬のC_{max}値の1.5倍であったが、安全性薬理試験において、常同行動及び自発運動量の変化等のドパミン神経系が関与した所見は認められなかったことから、臨床使用時に本薬がこれらの受容体やチャネルへの影響を介して副作用を発現する可能性は低い、と申請者は考察している。

5) 安全性薬理試験

(1) 心血管系に及ぼす影響（報告書 RD2000/00143/01、RD2000/01107/00、RR2000/00076/00 [GLP 非適合]）

雄ラット（4例）に本薬50、150及び500mg/kgを単回経口投与し、心電図、血圧、心拍数、体温及び一般状態への影響が検討されたが、特記する所見は認められなかった。

雄イヌ（4例）に本薬50、150及び500mg/kgを単回経口投与し、心電図、血圧及び心拍数への影響が検討された。本薬150mg/kg以上の投与群で対照とした媒体群と比較して軽度な血圧上昇が認められたが、媒体群で一過性の血圧低下が認められたためである、と申請者は考察している。他の検討項目には特記する所見は認められなかった。

また、非GLP試験として、イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす本薬（0.08、0.8、2.4及び4μg/mL）の影響が検討され、本薬は活動電位のパラメータに影響を及ぼさなかった。

(2) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 RD2000/00236/00、RD2000/00237/00）

雌ラット（各群3例）に本薬50、150及び500mg/kgを単回経口投与し、行動及び一般状態への影響が検討されたが、本薬はこれらに影響を及ぼさなかった。

雄イヌ（各群2例）に本薬50、150及び500mg/kgを単回経口投与し、行動、一般状態、呼吸数、心拍数及び体温への影響が検討されたが、特記する所見は認められなかった。

(3) 呼吸器系に及ぼす影響（報告書 RD2000/00144/00）

雄モルモット（各群4例）に本薬50、150及び500mg/kgを単回経口投与し、動肺コンプライアンス、気道抵抗、呼吸数及び一般状態への影響が検討されたが、特記する所見は認められなかった。

<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検討の結果、ErbB2を発現する乳癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。一方で、本薬は類薬であるトラスツズマブとは異なりEGFRチロシンキナーゼ阻害作用も有しており、ErbB2のシグナル伝達を阻害するトラスツズマブで発現が確認されている心毒性等の有害事象に加え、EGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因すると考えられる皮膚障害や肺障害等の発現にも十分に注意すべきと考える。

なお、本薬の耐性獲得機序、有効性及び安全性の予測因子の検討等については今後も積極的に検討が必要と考える。

1) ErbB1 及び ErbB2 の発現レベルと本薬の腫瘍増殖抑制作用

機構は、本薬の腫瘍増殖抑制作用と ErbB1 及び ErbB2 の発現レベルとの関係について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

「3.1 1) ii) 各種ヒト細胞の増殖に及ぼす影響」の項の成績から、本薬の細胞増殖抑制作用は、ErbB2 の発現レベルの高い腫瘍細胞では強く、ErbB2 の発現レベルの低い腫瘍細胞及び正常細胞では弱いと考えられる。また、ErbB1 については、検討した細胞の中で ErbB1 の発現レベルの高い細胞は HN5 細胞株のみであるが、本薬は HN5 細胞に対して強い増殖抑制作用を示したことから、本薬は ErbB1 の発現レベルの高い細胞の増殖を強く抑制する可能性が考えられる。

また、ErbB1 及び ErbB2 の発現レベルと本薬の腫瘍増殖抑制作用との関係については、以下の報告がなされている。

- ErbB1 及び ErbB2 の発現レベルの異なる 22 種類のヒト乳癌細胞を用いて、本薬の増殖抑制作用並びに ErbB の発現レベルとの相関性を解析した報告では、本薬の増殖抑制作用 (IC₅₀ 値) は ErbB1 の発現レベルとは相関性を示さなかったが ($r=0.05$ 、 $p=0.838$) (機構注: 文献中では $r=0.05$ 及び $r=-0.05$ の記載がある。)、ErbB2 の発現レベルと相関性を示した ($r=-0.61$ 、 $p=0.005$) (Cancer Res 2006; 66: 1630-9)。
- HER-2 遺伝子を導入した 3 種類のヒト乳癌細胞は、HER-2 遺伝子を導入していないヒト乳癌細胞と比較して本薬に高い感受性を示し、本薬の増殖抑制作用は ErbB2 の発現レベルと関連している (Cancer Res 2006; 66: 1630-9)。
- 61 種類のヒト腫瘍細胞を含む 65 種類の細胞において、ErbB1 及び ErbB2 の両方の発現が本薬の増殖抑制作用と相関 (多重回帰分析、 $r^2=0.75$ 、根平均二乗誤差=1.04) している可能性がある (Cell Prolif 2007; 40: 580-94)。

以上より、乳癌以外の各種腫瘍細胞に対する増殖抑制作用は ErbB1 又は ErbB 2 の発現レベルと相関しているが、乳癌細胞に対する本薬の増殖抑制作用は ErbB2 の発現レベルとのみ相関していると考えられる。したがって、乳癌においては ErbB1 の発現状況は本薬による治療効果の予測因子とはならないと考える。なお、本薬の進行性又は転移性乳癌患者を対象とした臨床試験においても、本薬を含むレジメンの有効性と ErbB1 の発現レベル (免疫組織化学法) に相関は認められていない。

機構は、以下のように考える。

本薬の乳癌細胞に対する増殖抑制作用と ErbB2 の発現レベルの関係について、申請者の考察は理解できるものの、乳癌細胞における ErbB1 の発現レベルと本薬の腫瘍増殖抑制作用の関係については、①申請資料として提出された本薬の腫瘍増殖抑制作用と ErbB1 及び ErbB2 の発現レベルに関する検討は、対照がない状況で実施された探索的な検討であることから、当該検討結果からは傾向がみられるに留まること、また②提示された文献では、殆どの細胞で ErbB1 の発現レベルが低く、本薬の有効性と ErbB1 の発現レベルの関係について十分な情報はなく、ErbB1 遺伝子導入等の検討結果も示されていないこと等から、乳癌細胞においても本薬の増殖抑制作用と ErbB1 の発現レベルの関係は不明であり、予測因子となる可能性も否定できないと考える。また、申請者の考察では、現時点で乳癌細胞への本薬の

増殖抑制に ErbB1 及び ErbB2 の関係するシグナル伝達系の阻害が量的、質的などの程度関係しているか不明であると考えており、今後、更なる検討の必要があると考える。

2) トラスツズマブ抵抗性腫瘍に対する本薬の有効性

本薬はトラスツズマブに無効となった乳癌患者を対象とした臨床試験成績を基に承認申請されていることから、トラスツズマブ抵抗性腫瘍に対する本薬の薬理活性について説明を求め、申請者は以下の旨を説明した。

In vitro の検討において、BT474 細胞株から樹立したトラスツズマブ抵抗性の細胞株である HR5 及び HR6 細胞の増殖を本薬は 0.5 μ mol/L の濃度で阻害した (Clin Cancer Res 2007; 13: 4909-19)。なお、BT474 細胞では主に ErbB2 が活性化しているのに対して、HR5 及び HR6 細胞株では、ErbB2 と比較して ErbB1 のリン酸化レベルが高く、著しく活性化していることが示されており、ErbB1 阻害作用を有するゲフィチニブ及びエルロチニブも HR5 及び HR6 細胞の増殖阻害活性を示す (Clin Cancer Res 2007; 13: 4909-19)。

以上のことから、トラスツズマブに耐性を獲得した乳癌患者 (トラスツズマブに無効となった患者) においては、ErbB2 よりも高い ErbB1 の活性化が認められ、本薬は ErbB2 とトラスツズマブにはない ErbB1 阻害作用を介して有効性を示すと考えられる。これらの結果から、本薬はトラスツズマブに無効となった乳癌患者に有効性を示す可能性が考えられる。

なお、①一部の乳癌において、強い腫瘍増殖シグナルを伝達する p95^{ErbB2} の発現が認められているが、本薬が p95^{ErbB2} の細胞内ドメインにも結合し、チロシン自己リン酸化を阻害する (「1) 効力を裏付ける試験」の項参照) 一方で、トラスツズマブは ErbB2 の細胞外ドメインに結合し、p95^{ErbB2} の自己リン酸化は阻害しない (Oncogene 2004; 23: 646-53) こと、②トラスツズマブの乳癌に対する抗腫瘍効果の発現は腫瘍抑制遺伝子 PTEN の存在に依存していると考えられているが、PTEN をノックダウンさせた BT474 細胞株及びヒト乳癌細胞株 Au565 において、本薬によるアポトーシスの誘導作用は PTEN の欠損により影響を受けないことが報告されている (Cancer Res 2007; 67: 1170-5) ことから、本薬はトラスツズマブと異なり、p95^{ErbB2} を発現している乳癌患者や PTEN の欠損した乳癌患者に対しても有効性が期待できると考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

なお、申請者は、本薬の乳癌細胞における腫瘍増殖抑制作用と ErbB1 の発現レベルに相関関係はない旨を説明しているが (「<機構における審査の概略> 1) ErbB1 及び ErbB2 の発現レベルと本薬の腫瘍増殖抑制作用」の項参照)、上記の説明からは、ErbB1 及び ErbB2 の両方の阻害作用を有することにより本薬が乳癌細胞に対して有効性を示す可能性も示唆されており、トラスツズマブに耐性となった乳癌細胞を用いて本薬と ErbB1 の発現レベルとの関係を検討することも本薬の作用機序の解明の一助となると機構は考える。

3) 耐性獲得機序について

機構は、本薬に対する耐性獲得機序について説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

本薬はエストロゲンレセプター (estrogen receptor: ER) の活性化に関連したタンパク発現レベルを増加させること等から、乳癌細胞における本薬に対する抵抗性獲得機序の一つに ER のアップレギュレーションが関与している可能性が報告されている (Mol Cancer Ther 2007; 6: 1629-40、Mol Cell Biol 2004; 24: 8681-90)。また、以下の検討結果 (機構注: 申請者による検討結果であるが、報告書は未提出。) から、乳癌細胞における本薬に対する抵抗性獲得機序の一つとして、ER を介した増殖シグナルの促進が関与している可能性が考えられる。

- ・ ErbB2 の発現レベルが高く本薬に高感受性の BT474 細胞株から本薬に抵抗性の B5 細胞株を樹立し、small interfering RNA (siRNA) を用いて B5 細胞株における ER の発現を抑制すると、アポトーシスが誘導され、細胞数は減少した。このことから、B5 細胞株では、ErbB2 に代わって ER を介した増殖シグナルが促進していると考えられる。また、siRNA 及び本薬を併用すると B5 細胞株におけるアポトーシスの誘導は増強され、細胞数はさらに減少した。
- ・ BT474 細胞株を高濃度の本薬存在下で長期間継代培養すると本薬に抵抗性の細胞が出現するが、ER アンタゴニストである ICI 182.780 を共存させると本薬に抵抗性の細胞の出現は有意に減少することが示されている。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、ER のアップレギュレーションの他、トラスツズマブと同様に PTEN の欠損が本薬の耐性獲得機序に関与する可能性があるとの報告 (Cancer Res 2008; 68: 9221-30) もあり、今後新たな耐性獲得機序に関する情報が得られた際には、適切に情報提供を行う必要があると考える。

4) 心臓に及ぼす影響について

本薬の臨床試験で認められた心毒性について、その発現機序を説明するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

心臓には ErbB ファミリーが発現しており、ニューレギュリン-1 (NRG-1) が ErbB4 と結合すると、ErbB4 と ErbB2 の二量体形成を介して自己リン酸化が生じ、これをトリガーとして活性型のキナーゼとなり、Ras-ERK 及び PI3K-Akt 経路の活性化を介して心筋細胞の生存、成長、保護及び心筋収縮等の生理作用が発現すると考えられている (Nat Rev Cancer 2007; 7: 332-44, Circulation 2007; 116: 954-60)。しかし、本薬に関連した心毒性の発現機序は十分に解明されておらず、現在、DNA サンプルを用いてトラスツズマブによる駆出率減少に関与していると推測されている ErbB2 の遺伝多型 (Ile655Val) を含めた心毒性に関連する候補遺伝子の解析を実施している。

本薬による駆出率減少等の心毒性は可逆性であり、駆出率減少が認められる期間も短いことから、アンスラサイクリンで認められる不可逆的な心臓微細構造異常及び心筋細胞死を特徴とする I 型ではなく、可逆的な心筋細胞の機能障害を特徴とする II 型であると考えられる。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、心毒性の発現機序解明に向け、現在進行中の検討も含め、引き続き検討を行う必要があると考える。

次に機構は、本薬は、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用も有することから、ErbB1 阻害作用と関連する有害事象について説明するよう求めた。

本邦において承認されている低分子 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (Tyrosine kinase inhibitor, 以下、TKI) であるゲフィチニブ及びエルロチニブにおいて高頻度に発現する副作用として下痢、肝機能障害及び皮膚症状、死亡に至る可能性のある副作用として急性肺障害、間質性肺炎等の呼吸器障害が報告されており、これらは ErbB1 阻害に関連した副作用と推定され、本薬でも注意喚起が必要と考えている。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、本薬は ErbB2 のシグナル伝達を阻害する抗体医薬品であるトラスツズマブとは異なり、少なくとも EGFR 及び ErbB2 チロシンキナーゼ阻害作用を有する薬剤として開発されてきた低分子 TKI であるが、効能・効果として ErbB2 を過剰発現する乳癌患者が設定されており、本薬が EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を有することが明示されていないことから、トラスツズマブとは異なり ErbB1 阻害作用に起因すると考えられる様々な有害事象が起りえることを適切に注意喚起する必要があると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) プロファイルは、マウス、ラット又はイヌにおいて、また本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす影響はヒト又は動物の生体試料を用いてそれぞれ検討されている。

1) 吸収

(1) 単回投与

雄マウスに本薬2又は10mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が測定された。本薬の t_{max} はそれぞれ2又は0.5時間、 C_{max} は123又は504ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は302又は1735ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は0.67又は1.99時間、バイオアベイラビリティ (BA) は43又は50%であった。申請者は、本薬の吸収及び消失は速やかであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は2~10mg/kgの範囲で投与量に比例して上昇すると考察している。

雄ラットに ^{14}C 標識した本薬10mg/kgを単回経口投与したときの本薬及び放射能の血漿中濃度が、また絶食下の雄ラットに本薬10mg/kgを単回経口投与したときの血漿中本薬濃度が測定された (下表)。申請者は、本薬の吸収及び消失は速やかで、個体間変動が大きいこと、血漿中には本薬より $t_{1/2}$ の長い代謝物が存在すること、及び本薬のPKは食餌の影響を受けることが考えられる、と説明している。

		n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	BA (%)
放射能	非絶食下	7	982±696*	0.5~4	7356±3345**	8.45±0.64	—
本薬	非絶食下	7	535±376	0.5~4	2375±1067	1.45±0.33	28.7±12.9
	絶食下	5	621±93.1	1~6	3730±980	1.35±0.26	—

平均値±標準偏差、—: 該当なし、*: ng eq/mL、**: ng eq·h/mL

雄イヌに ^{14}C 標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、本薬及び放射能の血漿中濃度は投与12時間後まで同程度であり、 C_{max} はそれぞれ1016ng/mL及び1097ng eq/mL、 t_{max} はともに4~6時間、 $AUC_{0-\infty}$ は8291ng·h/mL及び11002ng eq·h/mL、 $t_{1/2}$ は2.92及び5.12時間、本薬のBAは63.2%であった。以上より、①本薬の吸収は良好であり、速やかに消失し、②ラットと同様に、本薬の吸収量は個体間変動が大きく、③本薬は血漿中では殆どが未変化体として存在する、と申請者は考察している。

雄マウス、雄ラット及び雄イヌに本薬10mg/kgを単回静脈内投与した際、本薬の CL_p はそれぞれ約48、約23及び約15mL/min/kgであり、いずれも肝血漿流量 (それぞれ約50、約30及び約18mL/min/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であった。また、 V_{ss} (それぞれ約9.6、約1.8及び約5.2L/kg) は総体液量 (それぞれ0.73、0.67及び0.60L/kg) より高値を示したことから、吸収された本薬は組織に広く分布する、と申請者は考察している。

(2) 反復投与

雌雄マウスに本薬50、100又は200mg/kgを3カ月間連日経口投与し、投与28及び89日目の血清中本薬濃度が測定された。 t_{max} は50mg/kg群で0.5時間、100及び200mg/kg群で2~8時間であった。 C_{max} は用量比を下回って上昇し、 AUC_{0-24} は用量にほぼ比例して上昇した。各測定日のPKパラメータの比 (投与89日目/28日目) は、 C_{max} 1.0~1.3及び AUC_{0-24} 1.0~1.4であり、少なくとも投与28日目には定常状態に達している、と申請者は考察している。また、雌雄のPKパラメータの比 (雌/雄) は、投与量及び投与期間によらず C_{max} 0.8~1.0及び AUC_{0-24} 0.6~0.9であったことから、本薬反復投与時の曝露量に性差はない、と申請者は考察している。

雌雄ラットに本薬20、60又は180mg/kgを3カ月間連日経口投与した際、雌雄ともに C_{max} は20~60mg/kgの範囲では用量に比例して上昇したが、60~180mg/kgの範囲では用量比を下回

って上昇し、AUCは20～180mg/kgの範囲で用量比を上回って上昇した（下表）。投与初日に対する投与22及び78日目のPKパラメータの比は、 C_{max} はそれぞれ0.8～1.4及び1.1～1.8、AUCはそれぞれ0.7～1.4及び0.7～2.1であったことから、本薬は20～180mg/kgの範囲で反復投与による曝露量の蓄積はない、と申請者は考察している。また、雌雄のPKパラメータの比（雌／雄）は、 C_{max} 5.0～7.6及びAUC 5.9～11.6であった。曝露量が雄より雌で高かった理由は、本薬の代謝酵素であるCYP3A活性がラットでは雌より雄で高いこと（Biological Chemistry Hoppe-Seyler 1993; 374: 1093-8, Biochem Pharmacol 1993; 45: 2239-50, Arch Biochem Biophys 1997; 337: 62-8）による、と申請者は説明している。

投与量 (mg/kg)	測定日	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC (ng·h/mL) *		$t_{1/2}$ (h) **	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	初日	1209	7275	2	4	5628	61621	2.42	1.43
	22日目	1026	6646	2	2	5796	56682	3.24	2.65
	78日目	1651	12477	2	4	11984	94549	2.38	2.96
60	初日	3062	21688	2	2	24005	278023	2.29	2.99
	22日目	4234	23355	2	4	28417	318476	2.43	2.96
	78日目	5378	28771	2	2	40524	342063	2.23	3.72
180	初日	6981	41891	4	4	86493	988443	5.14	10.4
	22日目	7983	40306	4	12	117966	692018	3.33	8.58
	78日目	8289	46735	2	4	103859	720320	3.79	12.3

各時点3例の平均値から算出、*: 投与初日はAUC_{0-∞}、投与22日及び78日はAUC₀₋₂₄、**: 雌は2時点から算出

雌雄イヌに本薬10、40又は160mg/kgを3カ月間連日経口投与し、投与初日、29及び85日目の血漿中本薬濃度が測定された。 t_{max} は雌雄ともに2～24時間であった。 C_{max} は雄の10～40mg/kgの範囲では用量に比例して上昇し、雄の40～160mg/kg及び雌の10～160mg/kgの範囲では用量比を下回って上昇した。AUCは雌雄ともに10～160mg/kgの範囲で概ね用量比に従って上昇した。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は投与量に依存して延長した。投与初日に対する投与29及び85日目のPKパラメータの比は、 C_{max} はそれぞれ0.7～1.4及び0.7～1.5であり、AUCはそれぞれ0.4～1.5及び0.5～1.8であった。また、雌雄のPKパラメータの比（雌／雄）は、 C_{max} 0.9～2.2及びAUC 1.0～2.2であった。以上より、本薬反復投与時の曝露量に性差はなく、反復投与による蓄積もない、と申請者は考察している。

(3) 消化管吸収

ラット空腸灌流モデルを用いて、本薬の消化管吸収が*in situ*で検討された。本薬（1 μ mol/L）のリン酸緩衝液中での消化管膜透過速度は978nm/secであり、陽性対照であるメトプロロール（347nm/sec）より速かった。また、本薬の溶解性は低いことから、絶食状態の消化管内を模した溶液（FasSIF）で本薬（1～30 μ mol/L）の消化管膜透過速度が検討された結果、601～1571nm/secとメトプロロール（-98～490nm/sec）より速かった。以上より、本薬の消化管吸収は良好である、と申請者は考察している。

2) 分布

(1) 組織分布

有色及びアルビノの雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。

有色ラットにおける血液中放射能は、投与4時間後に最高値（1.10 μ g eq/g）を示し、胆管、消化管、肝臓、副腎、肺、腎臓、包皮腺、ブドウ膜、脾臓、下垂体、膵臓及び唾液腺で高く（2.03～29.0 μ g eq/g）、脳及び脊髄で低かった（0.14 μ g eq/g以下）。放射能は投与24時間後までに大部分が組織から消失し、投与168時間後では下垂体、有色皮膚及びブドウ膜（0.10～2.03 μ g eq/g）以外の組織では定量限界未満であった。なお、有色皮膚及びブドウ膜以外

での有色ラットの組織中放射能分布にアルビノラットと大きな違いはみられなかった。

以上より、ラットに放射標識した本薬を単回経口投与した際、放射能は広く組織に分布し、メラニンと結合する、と申請者は考察している。

(2) 胎盤及び胎児移行性

ラット交又哺育試験において、子宮内曝露した出生児の生存率の低下及び出生後の体重増加抑制が見られたことから、本薬又は代謝物は胎盤を通過して胎児に移行する、と申請者は考察している。

(3) 腫瘍組織移行性

ヒト乳管癌細胞株BT474を皮下移植した雌マウスに、①本薬30、60若しくは100mg/kgを単回経口投与し、1日休薬後に同一用量を1日2回3日間連日経口投与、又は②本薬200mg/kgを単回経口投与し、1日休薬後に同一用量を3日間連日経口投与した。その結果、本薬濃度は血液中より腫瘍中で約5～11倍 (AUC_{0-t} 比) 高く、平均滞留時間は血液、肝臓及び腎臓中 (3.3～9.4時間) より腫瘍中 (11.4～20.5時間) で長かった。

また、ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞株HN5を皮下移植したマウスにおいても、本薬の腫瘍中への分布が確認された。

(4) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

^{14}C 標識した本薬 (1～100 μ mol/L) のマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿タンパク結合率は濃度に依存せず98.9%以上と極めて高く、また、血液/血漿比はウサギ (各濃度での平均値: 0.87～1.95) 及びイヌ (0.85～1.02) に比べてマウス (0.60～0.78)、ラット (0.41～0.54) 及びヒト (0.63～0.88) で低かった。以上より、本薬は、マウス、ラット及びヒトでは主に血漿中に分布するが、ウサギ及びイヌでは血球中にも移行する、と申請者は考察している。なお、本薬と結合するタンパク質は同定されていないが、塩基性薬物はアルブミン及び α 1-酸性糖タンパク (AAG) と結合することから (Pharmacol Rev 1988; 40: 1-47)、塩基性薬物である本薬も当該タンパク質と結合すると考えられる、と申請者は説明している。

3) 代謝

(1) *in vitro*

マウス、ラット、サル及びヒト肝細胞と ^{14}C 標識した本薬25 μ mol/Lをインキュベートした際、マウス及びラットではO-脱アルキル体GW690006の硫酸抱合体 (U19233-1-2)、N-脱アルキル体 (GW819480) 及び酸化体 (M6) が、サルではM6、GW819480、酸化体の硫酸抱合体 (M3)、U19233-1-2及びN-脱アルキル体の酸化体 (M5) が、ヒトではGW819480、U19233-1-2及びM3がそれぞれ検出された。

ヒトCYP発現系 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び3A5) 及びヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝に関与するCYP分子種が検討された結果、本薬はCYP2C8、2C19、3A4及び3A5でそれぞれ15、5、69及び30%が代謝された。本薬のN-酸化体及びN-脱アルキル体は主にCYP3A4及び3A5により生成し、CYP2A6、2B6及び2E1は本薬の代謝に関与しなかった。本薬の代謝はCYP3A4/5阻害剤ケトコナゾールによりほぼ完全に阻害されたが、FMO阻害剤メチマゾールでは阻害されなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬5 μ mol/Lをインキュベートした際、本薬はGW690006へ代謝され、 K_m 及び V_{max} はそれぞれ4.7 μ mol/L及び655pmol/min/mgであった。本薬のGW690006への代謝はケトコナゾール (1 μ mol/L) 又はCYP2C8阻害剤クエルセチン (50 μ mol/L) 存在下で阻害された。

ラット胆汁中に検出されたGW690006のグルクロン酸抱合体は、UGT1A1、1A3、1A4、1A8、

1A9及び1A10により生成した（変換率: 6.5～91.9%）。

以上より、本薬は主にCYP3A4及び3A5で、一部はCYP2C8及び2C19で代謝され、このうちGW690006への代謝にはCYP3A4、3A5及び2C8が関与すると考えられ、また本薬と併用した他剤がUGT1A1、1A3、1A4、1A8、1A9及び1A10の一部の分子種を阻害した場合でも、代謝には多種類のUGT分子種が関与することからUGTを介した相互作用が発現する可能性は低いと考えられる、と申請者は説明している。

(2) *in vivo*

雌雄の無処置マウス及び胆管カニューレ挿入雄マウスに¹⁴C標識した本薬30mg/kgを単回経口投与した。無処置マウスの投与0.5及び2.5時間後の血漿中放射能は、未変化体が約36～51%、U19233-1-2が約6～22%、酸化体のグルクロン酸抱合体（M1）が約3～12%であった。胆汁中では主にU19233-1-2（投与量の約15%）が検出された。また、糞中では主にGW690006（無処置マウスで投与量の約33～35%、胆管カニューレ挿入マウスで投与量の約8%）、未変化体（それぞれ約9～11%、約18%）が検出された。糞中代謝物の種類及び投与量に対する割合は雌雄で同様であった、と申請者は説明している。

雌雄の無処置ラット及び胆管カニューレ挿入雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与した際、無処置ラットの血漿中には雌雄ともに未変化体、GSK342393、M1、GW690006、U19233-1-2、GW819480及びM2が検出され、未変化体濃度はいずれの測定時点でも雄より雌で高かった。胆汁中主代謝物はU19233-1-2であった（投与量の約32%）。糞中では雌雄ともに主にGW690006、未変化体及びGW815070が検出された。

雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与したとき、投与2及び4時間後の血漿中には未変化体（血漿中放射能の約33～35%）及び5種類の代謝物（GW690006、U19233-1-2、M1、GW819480及びGSK342393: 血漿中放射能の3.5～12.7%）が検出された。糞中では主にGW690006及び未変化体（投与量のそれぞれ42.3及び18.8%）が検出された。

以上より、ラットでの本薬の主代謝経路はO-脱アルキル化、更にグルクロン酸又は硫酸抱合であり、ラットにおける本薬の代謝には性差がある、と申請者は考察している。

雄イヌに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中には未変化体のみが検出され、糞中には未変化体（投与量の約54%）及びGW690006（投与量の約34%）が検出された。

4) 排泄

(1) 尿中及び糞中排泄

雌雄マウスに¹⁴C標識した本薬30mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は投与168時間後までに糞中には雌雄でそれぞれ投与量の88.5及び85.8%が、尿中には雌雄ともに投与量の3%未満が排泄された。放射能の大部分は投与48時間後までに糞中排泄され（雌雄でそれぞれ88.2及び85.2%）、投与168時間後までの放射能回収率は雌雄でそれぞれ91.2及び88.7%であった。

雌雄ラットに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は投与168時間後までに糞中にはそれぞれ投与量の102及び106%が、尿中には雌雄ともに1%未満が排泄された。放射能は投与48時間後までに大部分（雌雄でそれぞれ101及び105%）が糞中排泄された。

雄イヌに¹⁴C標識した本薬10mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は投与144時間後までに糞中には約82.2%が、尿中には0.34%が排泄された。放射能は投与48時間後までに大部分（約80%）が糞中排泄され、投与144時間後までの放射能回収率は約89.9%であった。

(2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

胆管カニューレ挿入雄マウス及び雄ラットに¹⁴C標識した本薬をそれぞれ30及び10mg/kg単回経口投与し、放射能の胆汁及び尿糞中排泄が検討された。マウスでは投与72時間後までに胆汁、尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ約40%、約3.4及び42%が排泄され、ラットでは投与96時間後までに胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約60%、約1.5及び42%が排泄された。胆汁及び尿中放射能排泄率の結果から、マウス及びラットでは少なくとも投与量のそれぞれ約44%及び61%が吸収された、と申請者は考察している。

(3) 乳汁中排泄

ラット生殖発生毒性試験において、妊娠6日～分娩後10日まで本薬20又は60mg/kgを経口投与した際、生後10日の出生児の血漿中から本薬が検出されたことから、本薬は乳汁中に排泄される、と申請者は考察している。

5) 薬物動態学的相互作用

(1) 酵素誘導

ヒトpregnane X receptor (PXR) を発現させたヒト肝癌細胞株HuH7と本薬0.01～10 μ mol/Lをインキュベートした際、本薬のCYP3A誘導能は陽性対照であるリファンピシン(10 μ mol/L)の4%であった。

ヒト肝細胞と本薬3～50 μ mol/Lをインキュベートし、CYP1A2、2C9及び3A4の酵素活性並びにmRNA発現量が検討された。その結果、対照群に対する本薬群の酵素活性及びmRNA発現量は、CYP1A2ではそれぞれ1.5～3.0及び0.8～1.3倍、CYP2C9ではそれぞれ0.6～1.2及び0.5～1.1倍であり、いずれも本薬濃度に伴う上昇はみられなかった。CYP3A4については、酵素活性は0.7～1.9倍と影響はみられなかったが、mRNA発現量は本薬濃度に伴って1.6～3.2倍上昇したものの、mRNA発現量の上昇はリファンピシン(20 μ mol/L、15倍)より低かった。申請者は、①CYP3A4のmRNA発現量が僅かに上昇したにもかかわらずCYP3A4活性が上昇しなかった理由は、本薬が当該酵素活性に対する阻害能も有するためと考えられ、②CYP3A4/5基質併用時に本薬がCYP3A4/5基質のPKに及ぼす影響は小さいと考えられる、と説明している。

(2) 酵素阻害

ヒトCYP発現系(CYP1A2、2A6、2B6、2D6、2C8、2C9、2C19、2E1、3A4及び3A5)と本薬0.53及び5.28 μ mol/Lをインキュベートした際、CYP1A2(フェナセチンO-脱エチル化: 22%)、CYP2C8(パクリタキセル6 α -水酸化: 76%)及びCYP3A4(ミダゾラム1'-水酸化: 70%、テストステロン6 β -水酸化: 43%)の活性が阻害された。また、ヒト肝ミクロソームと本薬0.53～24.5 μ mol/Lをインキュベートした際、ミダゾラム1'-水酸化活性が36%、テストステロン6 β -水酸化活性が51%阻害された。

ヒト肝ミクロソームと本薬0.1～30 μ mol/Lをインキュベートして求めたCYP1A2、2C9、2C19及び2D6活性に対するIC₅₀値は、それぞれ30超、11.8、27.2及び13.8 μ mol/Lであった。

ヒト肝ミクロソームと本薬0.5～50 μ mol/Lをインキュベートし、CYP3A4/5に対する阻害様式が検討された結果、テストステロン6 β -水酸化活性に対しては拮抗及び非拮抗の混合型を示し、みかけのK_i値は4.0 μ mol/Lであった。一方、ミダゾラム1'-水酸化活性に対しては非線形であり、みかけのK_i値は5 μ mol/L未満と推定された。

ヒト肝ミクロソームと本薬6.9～31.8 μ mol/Lをブレインキュベートし、CYP3A4/5活性に対する時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬25 μ mol/Lでは20分間のブレインキュベーションにより、テストステロン6 β -水酸化活性は経時的に低下し(対照群の67%)、そのk_{inact}及びK_iはそれぞれ0.031min⁻¹及び約29.2 μ mol/Lであったが、その阻害作用は陽性対照

であるトロレアンドマイシン $50\mu\text{mol/L}$ ($k_{\text{inact}} : 0.15\text{min}^{-1}$ 、 $K_i : 0.18\mu\text{mol/L}$) より弱かった。

ヒト肝ミクロソームと本薬 $1\sim 150\mu\text{mol/L}$ をインキュベートした際、本薬はUGT1A1、1A3、1A6、1A9、2B4、2B7及び2B15活性を殆ど阻害しなかった (IC_{50} 値: $150\mu\text{mol/L}$ 超)。

以上より、申請者は以下のように考察している。

日本人固形癌患者に本薬 1250mg (1日1回) とカペシタビン $1000\text{mg}/\text{m}^2$ (1日2回) を反復併用投与したときの C_{max} は約 $6\mu\text{mol/L}$ であるため (「4.2 臨床薬理」の項参照、機構注: 申請用量は1回 1250mg である。)、本薬はCYP2C8及び3A4基質の血中濃度を上昇させる可能性があるが、CYP1A2、2C9、2C19及び2D6で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させる可能性は低い。また、併用薬剤が一部のUGT活性を阻害した場合でも薬物相互作用が発現する可能性は低い。

(3) トランスポーター

① P糖タンパク質 (P-gp)

ヒトP-gpを発現させたMDCK II -MDR1細胞と本薬又はO-脱アルキル体のGW690006 (各 $3\mu\text{mol/L}$) をインキュベートした際、本薬の移動速度比 ($\text{B}\rightarrow\text{A}/\text{A}\rightarrow\text{B}$: efflux ratio) は15.6であったが、P-gp阻害剤GF120918A存在下では0.33に低下し、GF120918A存在下での受動的膜透過係数 ($P_{7,4}$) は 11.3nm/s と推定された。また、GF120918A非存在下及び存在下でのGW690006のefflux ratioはそれぞれ13.9及び0.68であり、GW690006の $P_{7,4}$ は 263nm/s と高かった。以上より、本薬及びGW690006はヒトP-gp基質であり、かつ受動的に細胞膜を透過し、また、本薬の膜透過性は低いがGW690006の膜透過性は高い、と申請者は説明している。

P-gp欠損 (mdr 1a/1b -/-) マウスに ^{14}C 標識した本薬1及び $10\text{mg}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した際、脳/血漿中放射能濃度比は野生型マウスの約2.6~6.4倍高値を示した。

② BCRP

マウスBcrpを発現させたMDCK II -Bcrp-1細胞における本薬 $10\mu\text{mol/L}$ のefflux ratioは125に対して、BCRP阻害剤GF120918A存在下では27に低下したため、本薬はマウスBcrp基質であり、ヒトでもBCRPを介して細胞外に排出される可能性がある、と申請者は説明している。

③ P-gp及びBcrp阻害剤 (GF120918A) が本薬のPKに及ぼす影響

雄ラットにGF120918Aを単回又は4日間経口投与後、本薬 $10\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与した際、本薬の $t_{1/2}$ は対照群 (1.08時間) に比べてGF120918A単回投与時に延長したが (2.78時間)、 C_{max} 、 t_{max} 及びAUCは同程度であり、また、GF120918A反復投与時の本薬の脳/血漿中濃度比は対照群の2倍未満であったことから、血漿中本薬濃度推移にGF120918Aは大きな影響を及ぼさない、と申請者は説明している。

④ トランスポーターに対する阻害能

MDCK II -MDR1細胞又はMDCK II -Bcrp-1細胞を用いてヒトP-gp又はマウスBcrpに対する本薬 $0.3\sim 50\mu\text{mol/L}$ の阻害能が検討された結果、本薬はP-gp基質であるジゴキシンの $\text{B}\rightarrow\text{A}$ 輸送速度を最大26.2%まで低下させ (IC_{50} 値: $3.91\mu\text{mol/L}$)、またBcrp基質であるプラゾシンの $\text{A}\rightarrow\text{B}$ 輸送速度を最大27.3倍上昇させた (Bcrpによるプラゾシン輸送を半減させる濃度: $1.86\mu\text{mol/L}$)。また、ヒトOATP1B1発現CHO細胞を用いてヒトOATP1B1に対する本薬 ($0.01\sim 30\mu\text{mol/L}$) の阻害能が検討された結果、本薬はOATP1B1基質であるestradiol 17β -D-glucuronideの輸送を最大29.3%まで低下させた (IC_{50} 値: $4.02\mu\text{mol/L}$)。以上より、本薬はP-gp、ヒトBCRP又はヒトOATP1B1基質のPKに影響を及ぼす可能性がある、と申請者は考察している。

また、hOAT及びhOCT発現S2細胞並びにhURAT発現HEK293細胞を用いて、各種トランス

ポーターに対する本薬（30 μ mol/L）の阻害能が検討された結果、本薬は一部のトランスポーターの基質の細胞内取込みを阻害したが（下表参照）、検討した本薬濃度は臨床使用時のC_{max}（約6 μ mol/L）の約5倍高値であることから（「4.2 臨床薬理」の項参照）、臨床で本薬がhOAT、hOCT又はhURAT基質のPKに影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は考察している。

	取込み率 (%) #		取込み率 (%) #		取込み率 (%) #
hOAT1	78.7 \pm 2.2*	hOAT4	119.5 \pm 3.5*	hOCT2-A	70.3 \pm 3.5**
hOAT2	86.4 \pm 2.1*	hOCT1	62.1 \pm 1.1***	hOCT3	113.3 \pm 4.2
hOAT3	40.2 \pm 0.3***	hOCT2	88.4 \pm 4.6	hURAT1	79.8 \pm 2.1**

平均値 \pm 標準偏差、n=3、#: 対照群に対する割合、*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

(4) ドセタキセルの血漿タンパク結合に及ぼす影響

ドセタキセルのヒト血漿タンパク結合率は約90%と高く、クリアランスは主にAAGにより変化するため、ドセタキセルのヒト血漿タンパク結合に及ぼす本薬の影響が限外ろ過法により検討された。その結果、本薬はドセタキセルとヒト血漿タンパク及びAAGとの結合に殆ど影響しなかったことから、本薬が血漿タンパク結合置換を介したドセタキセルとの相互作用を引き起こす可能性は低い、と申請者は考察している。

(5) パクリタキセル、ドセタキセル及びビノレルビンとの薬物動態学的相互作用

本薬（0.19～6.06 μ mol/L）はパクリタキセルの6 α -水酸化（CYP2C8）及びp-3'-水酸化（CYP3A4）を阻害した（IC₅₀値: それぞれ2.5及び1.9 μ mol/L）。また、本薬（1.51～6.06 μ mol/L）はドセタキセル（3 μ mol/L）の代謝に殆ど影響を及ぼさなかったが、ドセタキセル（1 μ mol/L）及びビノレルビン（3.9 μ mol/L）の50%消失時間をそれぞれ約1.3～2倍及び約1.1～1.6倍延長させた。一方、本薬のGW690006への代謝は、パクリタキセル、ドセタキセル及びビノレルビンにより阻害された（IC₅₀値: それぞれ30～70（推定値）、1.3及び13.2 μ mol/L）。以上より、申請者は以下のように考察している。

- ・ 日本人患者に本薬1250mg（1日1回）とカペシタビン1000mg/m²（1日2回）を反復併用投与した際のC_{max}は約6 μ mol/Lであるため（「4.2 臨床薬理」の項参照）、臨床用量（機構注: 申請用量は1回1250mg）で本薬はパクリタキセルの代謝を阻害するが、ドセタキセル及びビノレルビンの代謝に及ぼす影響は不明である。
- ・ パクリタキセル、ドセタキセル及びビノレルビンの臨床用量でのC_{max}はそれぞれ6、2及び1 μ mol/Lであったことから（癌と化学療法 1994; 21: 1997-2005、Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54: 193-205、J Clin Oncol 1994; 12: 241-8）、血漿中本薬濃度はドセタキセル併用時に上昇する可能性があるが、パクリタキセル又はビノレルビン併用時に上昇する可能性は低い。

なお、臨床使用時に本薬と併用されるカペシタビンとの薬物動態学的相互作用については、「4.2 臨床薬理」の項に記載した。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ラットにおける本薬のPKの性差の要因については十分には明確ではないものの、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は概ね受け入れられると判断した。

1) ラットにおける本薬の曝露量の性差

申請者は、ラットにおける本薬の曝露量の性差は、CYP3A活性の差異に起因すると考察している（「3.2.1 吸収」の項参照）。

機構は、ラットにおける本薬の曝露量の性差にCYP3A活性以外の要因が影響した可能性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

薬物曝露量の性差の要因として、肝薬物代謝酵素活性の他、体重、胃内容排出速度、トランスポーター活性及び糸球体ろ過量の差が一般に知られている。しかしながら、①ラット反復投与試験では本薬の投与量を体重換算していること、②本薬 20~180mg/kg を3カ月間連日経口投与したときの t_{max} は、雌の 180mg/kg 群の投与 22 日目（12 時間）を除き、雌雄ともに 2~4 時間と同程度であったこと、③本薬が基質となる P-gp 及び Bcrp については、ラット肝臓中 P-gp 発現量は雄より雌で高く（Life Sci 2006; 79: 455-61）、ラット Bcrp の mRNA 量は腎臓、小腸及び大腸では雌より雄で高いが（Biochem Biophys Res Commun 2005; 326: 181-7）、ラット血漿中本薬濃度は P-gp 及び Bcrp 阻害剤 GF120918A 併用の影響を受けなかったこと、④ラットに ^{14}C 標識した本薬 10mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後の尿中排泄率は雌雄ともに 1%未満であったことから、ラットに反復投与したときの本薬曝露量の性差の要因として、CYP3A 活性の差異による可能性が最も高く、他の要因が関与した可能性は低いと考える。

機構は、ラットにおける本薬の曝露量の性差について、想定される各要因が寄与した程度を推測することは困難であると考えられるものの、CYP3A 活性の差異が一因となった可能性はあると考える。

2) 組織分布について

本薬及び代謝物は、眼（ブドウ膜）及び有色皮膚に比較的長期間残留することが示されている（「3.2.2）分布」の項参照）。

機構は、本薬を連日反復経口投与した際にメラニン含有組織に本薬や代謝物が蓄積する可能性、及びメラニン含有組織に関連すると考えられる有害事象の民族差について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色皮膚及びブドウ膜以外での組織内放射能分布はアルビノラットと大きな違いはみられなかったことから、血漿中未変化体の曝露量は有色ラットとアルビノラットで同様であると考えられ、また、アルビノラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の曝露量は、投与初日の 0.7~2.1 倍であったことから、有色皮膚及びブドウ膜以外の組織内濃度も血漿中未変化体濃度に伴って上昇すると考えられる。さらに、有色ラットのメラニン含有組織からの放射能の消失は他の組織に比べて遅かったことから、反復投与によりメラニン含有組織で本薬や代謝物濃度が上昇する可能性は高いと考える。以上より、本薬を申請用法で投与した際に本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積する可能性があると考えられる。

また、本薬単独投与による国内外の臨床試験（海外5試験、国内1試験）成績に基づき、メラニン含有組織に関連する有害事象として皮膚障害について検討した結果、白人以外が少数であったため明確な結論は得られていないものの、現時点で、人種間で皮膚障害の発現パターンに大きな違いは認められず、本薬とメラニン含有組織に関連すると考えられる有害事象には明確な関連はないと判断している。

機構は、申請者の説明のとおり、本薬反復投与時に本薬や代謝物が眼及び皮膚組織中に長期間分布する可能性があることから、当該組織への分布に伴う有害事象の発現に留意する必要があると考える。また、機構は回答において提示された臨床試験成績からは、皮膚障害の発現に関する人種間での違いについて厳密な比較は困難と考えるものの、現時点までに得られている情報からは、皮膚障害の発現に明らかな人種差は認められていないと考える。

3) トランスポーターの誘導

機構は、本薬は複数のトランスポーターの基質又は阻害剤となることが示されていることから、本薬の反復投与により各種トランスポーターが誘導される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

P-gp及びOATP1B1はCYP3A4と同様に、PXRの活性化を介して誘導されるが（J Biol Chem 2001; 276: 14581-7、Drug Metab Dispos 2001; 29: 1467-72）、*in vitro*における本薬のPXRを介したCYP3A誘導能は低かった（「3.2.5）薬物動態学的相互作用」の項参照）。また、BCRPの

誘導機構は明らかとはなっていないが、日本人固形癌患者に本薬を21日間投与したとき、反復投与による曝露量の低下は認められていない（「4.2 臨床薬理」の項参照）。以上より、本薬の反復投与により、P-gp、OATP1B1及びBCRPが誘導される可能性は低いと考える。なお、hOAT3、hOAT1、hOAT2、hOCT1、hOCT2-A及びhURAT1に対する本薬の阻害能の検討結果から、臨床使用時に本薬が当該トランスポーターに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、P-gp、OATP1B1及びBCRPに対する本薬の誘導作用に基づいて相互作用が発現する可能性は高いものではないと考えるが、hOAT3、hOAT1、hOAT2、hOCT1、hOCT2-A及びhURAT1については、本薬の誘導能に関する説明がなされておらず、本薬による当該トランスポーターの誘導を介した当該トランスポーター基質との相互作用の可能性は、現時点では不明であると考ええる。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性は雌雄ラット（0又は2000mg/kg）及び雌雄イヌ（0、10、60又は360mg/kg/日、2週間連日投与試験のデータを活用）の経口投与により検討されているが、いずれも死亡動物は認められず、概略の致死量はラット及びイヌ共に検討された最高投与量を上回るものと判断されている。ラットでは、体重の減少及び増加抑制が認められたが、14日の観察期間後には回復性が認められている。イヌでは、投与初日に認められた毒性所見は軟便のみであった（雌60mg/kg以上の群、雄360mg/kg群）。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、ラット及びイヌを用いて経口投与により検討されている。

ラットでは1日1回0、20、60又は180mg/kgの13週間連日投与（22日間回復群あり）及び1日1回0～180mg/kg（雄：0、20、60又は180mg/kg、雌：0、10、60又は120mg/kg、4週間回復群あり）の26週間連日投与での検討が行われている。本薬投与に関連すると考えられる死亡動物は13週間投与試験の雌180mg/kg群で1例のみ認められている。

イヌでは1日1回0、10、40、160mg/kgの13週間連日投与（4週間回復群あり）及び1日1回0、10、40、100mg/kgの39週間連日投与（4週間回復群あり）での検討が行われている。一般状態の悪化のため、13週間投与試験の160mg/kg群の雄2例が切迫屠殺され、39週間投与試験の100mg/kg群の雌雄各2例が投与を一時中断し、このうち雄2例が最終的に切迫屠殺されている。なお、切迫屠殺された39週間投与試験の100mg/kg群における薬物曝露量はヒトにおける臨床投与時の曝露量の1.5倍程度であった。

反復投与毒性試験で認められた所見はラット及びイヌで類似しており、以下に示すとおりである。

- ・ 血液学的所見では、赤血球系パラメータの低値及び白血球系パラメータの高値が認められているが、白血球系パラメータについては、皮膚や消化管における炎症所見に関連した変化であると推察されている。
- ・ 血液生化学的所見では肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP、総ビリルビンの高値及びアルブミンの低値等）の変化が認められている。
- ・ 皮膚では、表皮のびらんや潰瘍、毛包炎等が認められている。また、消化管でも上皮系への影響が認められており、胃・腸管粘膜のびらんや潰瘍、腸管の絨毛萎縮及び唾液腺萎縮等が観察されている。
- ・ 肝臓では、肝細胞の肥大や壊死、炎症細胞浸潤及び胆汁うっ滞等の所見が認められているが、これらの肝毒性所見は本薬の直接的影響に加え、腸管粘膜障害に起因するエンドトキシン由来の毒性が寄与している可能性が示唆されている。
- ・ 肺では、ラットにおいて肺胞内での泡沫マクロファージ集簇が、イヌにおいて間質へのマクロファージ浸潤（褐色色素の貪食）と切迫屠殺動物において軽微な間質の慢性炎症

所見が認められている。この結果より、本薬が肺の組織に対し、傷害作用を有する可能性が否定できないものと考えられた。なお、ErbB1 阻害作用を有する類薬（ゲフィチニブ及びエルロチニブ）や本薬の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患が認められていることから、臨床使用に際しては間質性肺疾患の発現には十分な注意が必要と考えられる。

- ・ リンパ系組織では、一部のリンパ節で皮膚等の炎症に関連すると考えられるリンパ球の過形成や形質細胞の増加が認められる一方、胸腺や腸間膜リンパ節等のリンパ組織でストレスに関連すると考えられる萎縮性変化が認められている。
- ・ 雌動物では、乳腺上皮（乳腺腺房・導管上皮の空胞化等）や子宮内膜（子宮内膜萎縮）の変化も認められており、当該変化は本薬の薬理作用に基づくものと推察されている。
- ・ 色素沈着が様々な部位で認められている。皮膚や強膜では黄色化が認められており、リンパ節、脾臓、乳腺等多数の組織では褐色色素を含有したマクロファージの集簇が認められている。皮膚や強膜の黄色化は本薬の沈着によるものと推察されている一方、マクロファージに貪食された褐色色素の成分は不明である（ヘモジデリンやリポフスチンでないことは確認されている）が、組織障害等の所見が認められないことから、毒性学的意義の乏しい変化であると判断されている。

以上、認められた所見は、いずれも回復性のあるものと判断されている。

なお、臨床使用時に重大な副作用として心臓の駆出率低下が認められており、ラットの13週間投与試験においては低頻度で限局性の心筋細胞変性、単核細胞浸潤又は線維化が認められているが、より長期のラットの26週間投与試験やイヌの反復投与試験で同様の所見は認められないこと、限局性の心筋細胞変性等の所見は同系統のラットにおいて自然発生性にも認められるものであることから、本薬との関連性のない変化であると判断されている。

無毒性量は1日投与量として、ラット13週間投与試験において雄60mg/kg及び雌20mg/kg、ラット26週間投与試験において雄60mg/kg及び雌10mg/kg、イヌ13週間投与試験において雌雄とも10mg/kg、イヌ39週間投与試験において雌雄とも10mg/kgと判断されている。これらの無毒性量下における薬物曝露量（AUC）はラット13週間投与試験の雌動物の例でヒトの臨床使用条件下の曝露量とほぼ同程度であった以外は、ヒトの曝露量を下回るものであった。また、イヌの最大耐量は40mg/kgと判断されているが、この条件下における薬物曝露量はヒトの臨床使用条件下における曝露量とほぼ同程度か下回っていることが示されており、本薬のヒトへの投与には注意が必要なものと考えられる。薬物曝露量の観点から見て、ヒトでも発生する可能性のある所見は、皮膚や肺、消化器系等上皮系に関するもの、肝・胆道系に関するもの、造血器（赤血球系）に関するものが挙げられる。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びラットを用いた骨髄染色体異常試験が実施されており、いずれの試験においても陰性結果が得られている。

4) がん原性試験

がん原性試験は、本薬が進行性の悪性腫瘍の治療薬であることを理由として申請資料として提出されていなかった。しかし、承認申請後にマウス及びラットでの検討結果が追加提出され、本薬にがん原性はないものとの判断がなされている。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性はラット及びウサギを用いて検討されている。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は2試験実施されており、雄親動物のみに投与を行う雄受胎能に関する試験では1回0、20、60又は180mg/kgが、交配4週間前から交配期間中、連日経口投与され、雌親動物のみに投与を行う雌受胎能及び着床までの

初期胚発生に関する試験では1回0、20、60又は120mg/kgが交配15日前から妊娠6日まで連日経口投与された。雄動物では180mg/kg群で、雌動物では60mg/kg以上の投与群で体重増加抑制等の所見が観察されたが、生殖能に関しては雌雄ともに影響は認められていない。胎児に対しては、雌親動物投与の60mg/kg以上の各投与群で体重の低値が、120mg/kg群で生存胎児数の低値及び早期吸収胚数の高値が観察されている。無毒性量は一般毒性に対して雄親動物で60mg/kg、雌親動物で20mg/kg、生殖能に対して雄親動物で180mg/kg、雌親動物で120mg/kg、初期胚発生に対して雄親動物投与で180mg/kg、雌親動物投与で20mg/kgと判断されている。

ラット胚・胎児発生に関する試験では1回0、30、60又は120mg/kgが妊娠7～17日に連日経口投与され、母動物において120mg/kg群で摂餌量の低値及び体重増加抑制が認められているが、生殖能に影響は認められていない。なお、胎児については本薬群のすべてに骨化促進を示唆する所見が認められたが、骨格の各部位の構成及び形成順序に異常は認められないことから、本薬は胎児の発生に悪影響を及ぼすものではないものと考えられている。また、120mg/kg群では対照群に対して早期吸収胚数の高値が認められたが、背景値の範囲内の変化であり、本薬投与との関連性はないと判断されている。無毒性量は母動物の一般毒性に対して60mg/kg、生殖能に対して120mg/kg、胚・胎児に対して120mg/kgと判断されている。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では1回0、30、60又は120mg/kg/日が妊娠7～20日に連日経口投与され、母動物において60mg/kg以上の投与群で摂餌量の低値を伴う体重増加抑制や軟便等が観察され、120mg/kg群では体重減少、流産(4/19例)、死亡(1/19例)が認められている。胎児では60mg/kg以上の投与群で体重の低値、舌骨弯曲や鼻骨不均一骨化等の骨格変異の高発現に起因すると考えられる異常胎児の発現が高頻度で認められたが、母体毒性に起因する変化であり、本薬の催奇形性はないと判断されている。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では1回0、20、60又は120mg/kg/日が妊娠6日から分娩20日まで連日経口投与され、母動物において120mg/kg群で摂餌量の低値と体重増加抑制が認められているが、母動物の生殖能に影響は認められていない。F₁出生児について60mg/kg以上の投与群で離乳前の生存率の低値が認められ、特に120mg/kg群における生後0～1日の生存率は24.8%と著しく低値であった。また、120mg/kg群では出生児体重の低値と離乳までの体重増加抑制も認められている。離乳後の発達に関する検査については120mg/kg群では十分な生存児数が得られなかったため実施されていないが、20及び60mg/kg群の出生児においては、離乳後の発達やF₂児に対する影響は認められていない。無毒性量は母動物の一般毒性に対して60mg/kg、母動物の生殖能に対して120mg/kg、F₁出生児に対して20mg/kgと判断されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で認められた出生児に対する生存率等への影響の原因が子宮内曝露若しくは乳汁曝露によるものかを明らかにする目的で交叉哺育試験が実施され、出生児の生存率の低値には本薬の子宮内曝露が大きく影響していることが示されている。

6) その他の毒性試験

免疫毒性試験として、ラットにおけるT細胞依存性抗体産生に関する試験が実施されており、免疫機能に対する有害作用は認められていない。

光毒性試験は申請資料としては提出されていなかったが、承認申請後に追加提出された。ヘアレスマウスに1日1回100、300又は600mg/kgが5日間経口投与され、600mg/kg群において紅斑の発現が認められたが、300mg/kg群では光毒性を示唆する所見は認められていない。300mg/kg投与時の薬物曝露量は臨床曝露量(C_{max}又はAUC)の2.3～3.9倍に相当し、本薬の臨床使用において皮膚光毒性が発現する可能性は低いものと考えられている。

本薬の不純物であるGSK-A*はアニリン誘導体であることから、安全性確認のために遺伝毒性試験及びラット28日間反復経口投与試験が実施されている。遺伝毒性試験では細

* 新薬承認情報提供時に置き換え

菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス及びラットの骨髄小核試験で陽性結果が得られており、遺伝毒性物質であることが示されている。マウス及びラットの骨髄小核試験における陰性用量は GSK-A* のヒトにおける推定最大曝露量の約 62 万及び 12 万倍に相当することが示されており、GSK-A* が臨床使用条件下で遺伝毒性を発現する可能性は低いものと推察されている。また、28 日間反復投与試験における無毒性量は 15mg/kg と判断されており、ヒトの推定最大曝露量と 9 万倍の差があり、安全性で問題が生じる可能性は低いものと推察されている。

本薬の不純物として安全性の確認が必要な閾値を超えるものとしては GSK-F*、GSK-G*、GSK-D*、GSK-B*、GSK-C*、GSK-E* 及び GSK-H* が存在する。これらの不純物は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験の最大耐量下における存在量若しくは遺伝毒性試験の陰性用量下における存在量が、ヒトにおける推定最大曝露量を超えることから、安全性に問題はないものと判断されている。

<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検討の結果、本薬における安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであることから、本薬の適用は差し支えないものと判断した。本薬の臨床適用にあたっては、非臨床毒性試験から予測される皮膚や肺、消化器系等、上皮系に関する毒性、肝・胆道系に関する毒性、造血器毒性（赤血球系）、胚・胎児毒性、光毒性の発現について、十分な注意が必要と考える。

1) 不純物の遺伝毒性について

機構は、不純物 GSK-A* の突然変異誘発能について、複数の菌株で検討された最低用量 (5µg/plate) で陽性結果が得られていることから、陽性対照と同程度に強い突然変異誘発能を有するものと推察した。したがって、GSK-A* の *in vivo* における安全性を確認するために、*in vivo* で点突然変異が検出可能な適切な系での検討の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GSK-A* は *in vivo* においても遺伝毒性（遺伝子突然変異及び染色体異常誘発性）を有すると考えており、*in vivo* で点突然変異が検出可能な系での検討を実施しても見解は変わらないと考えている。一方、GSK-A* については、①設定規格値 (4µg/g) の約 3 倍に相当する GSK-A* を含む原薬を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性の結果が得られていること、②GSK-A* の小核試験では十分な安全域が存在すること、③GSK-A* のラット肝不定期 DNA 合成試験でも 2000mg/kg の投与で陰性結果が得られていること、④本薬のマウス及びラットにおけるがん原性試験でいずれも陰性結果が得られており、これらの試験における GSK-A* の曝露量は臨床曝露量を十分に上回っていることから、GSK-A* の規格上限値までの投与により、遺伝毒性やがん原性の懸念は低いと考えており、追加試験の実施は不要と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 不純物の規格値について

機構は、安全性確認が必要とされる閾値を超える不純物の安全性の考察に際し、反復投与毒性試験における最大耐量が基準とされており、生じた毒性学的変化が不純物によるものであることを否定できない点を指摘し、不純物の安全性担保について検討を求め、申請者は以下のように回答した。

類縁物質の規格値は、GSK-B* は ■■■%以下、GSK-C* は ■■■%以下、GSK-D* は ■■■%以下、GSK-E* は ■■■%以下、GSK-F* は ■■■%以下、GSK-G* は ■■■%以下及び GSK-H* は ■■■%以下に再設定する。再設定した規格値における安全性について、①反復投与毒性試験の無毒性量を指標にした評価、②代謝物としての不純物の評価、③不純物の薬理活性を指標とした評価及び④臨床試験での曝露量を基にした評価を行った結果、安全性

* 新薬承認情報提供時に置き換え

は担保できるとの結論が導かれたことから、不純物の安全性に関する新たな試験は不要と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 光毒性について

機構は、本薬とメラニンとの結合性が示唆されており、皮膚において本薬が高濃度に存在することに加え、紫外線領域に吸収スペクトルが存在することから、光毒性関連の試験を実施しなかった理由を説明するよう求めたところ、申請者は光毒性試験は実施中であり、結果が入手出来次第提出する旨を回答し、試験結果は平成■年■月■日付で提出されている（「3.3 <提出された資料の概要> 6) その他の毒性試験」の項参照）。機構は、光毒性試験に用いられた動物がアルビノ動物であることから、メラニンの有無による皮膚薬物濃度の違いを考慮した上で、本薬の光毒性に対する安全域を再度考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットに ^{14}C 標識した本薬を投与した際に、有色部皮膚と非有色部皮膚の組織内放射能を比較したところ、有色部皮膚で消失が若干遅延したものの、薬物濃度に差は認められなかった（有色部皮膚 $0.82\mu\text{g eq./g}$ 、非有色部皮膚 $0.62\mu\text{g eq./g}$ 、投与 4 時間後の値）。したがって、メラニンの有無は光毒性の発現に影響する可能性は低いものとする。

機構は本薬の光毒性は強くないと考えるものの、その安全域は必ずしも十分に確保されておらず、メラニンの有無による皮膚分布の差も小さいながら存在していることから、本薬の光毒性発現に関して、製造販売後に適切な調査を行う必要性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のこれまでに集積された安全性情報において、光毒性が特定された報告がないことから、製造販売後に光毒性が発現する可能性は低いと考えているが、製造販売後には可能な限りの情報を収集する予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

4) 皮膚への着色について

機構は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、皮膚や強膜の着色（黄色化）が認められており、動物で着色が認められた条件下の薬物曝露量と臨床使用時の薬物曝露量に大きな差は認められないことから、ヒトにおける同様な所見の発現が懸念されると考えた。なお、現状では臨床使用において、動物で認められた所見と同様な所見は認められていないものの、本薬がメラニンへの親和性を持つことを考慮すると、より長期間の投与が日本人患者に行われた場合には皮膚への着色が問題になる可能性が否定できないと考えられたことから、皮膚の着色について申請者に見解を求めるとともに、注意喚起の方策や製造販売後に適切な調査を行う必要性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ヒトにおける皮膚の着色については、現在までに海外からの報告はなく、国内でも最大 51 週間の投与が行われているが、該当する所見は認められていない。したがって、皮膚への着色が問題となる可能性は非常に低いと考えられ、現時点で注意喚起は必要ないとするが、当該所見については製造販売後調査において情報収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 海外第 I 相試験（試験番号 EGF10008、実施期間: 2001 年 9 月～12 月）

健康成人 22 例を対象に、本薬のバイオアベイラビリティ（BA）がクロスオーバーデザインで検討された。投与方法は、本薬 100mg 錠の空腹時又は高脂肪食（総カロリー約 1000kcal

のうち約50%が脂肪) 後投与、ラパチニブ遊離塩基100mg錠の空腹時若しくは高脂肪食後投与、又は本薬100mgカプセル剤の空腹時投与のいずれかとされた。本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。高脂肪食摂取によりいずれの製剤も吸収量が上昇したが、当該上昇量及び個体間変動は本薬より遊離塩基製剤で大きかった。

	投与時期	N	t _{max} (h) *	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
本薬錠剤	空腹時	19	3.980	92.36	10.4	1136
	食後	19	4.020	150.9**	9.91	1867**
遊離塩基錠剤	空腹時	20	3.940	55.96***	11.8	760.7***
	食後	21	4.020**	117.3**	10.6	1628**
本薬カプセル剤	空腹時	20	3.970	98.67	9.87	1162

幾何平均値、*: 中央値、**: 同一製剤の空腹時投与と有意差あり、***: 同一投与条件のトシル酸塩錠剤と有意差あり

2) 海外第 I 相試験 (試験番号 EGF10024 試験、実施期間: 2002 年 6 月~9 月)

健康成人 51 例を対象に、溶出特性の異なる錠剤の相対的 BA を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬 250mg を、溶出速度が高い、中等度又は低いロットの錠剤若しくは粉末を水溶性懸濁液として空腹時に単回経口投与した。溶出速度が高い、中等度又は低い錠剤での本薬の AUC_{0-∞} は懸濁液と比べてそれぞれ約 26% 上昇、約 16% 上昇又は約 11% 低下し、また C_{max} も AUC_{0-∞} と同様の傾向であった。

3) 海外第 I 相試験 (試験番号 EGF10032 試験、実施期間: 2004 年 1 月~12 月)

癌患者 27 例を対象に、本薬 1500mg を空腹時、低脂肪食 (総カロリー約 500kcal のうち約 5% が脂肪) 又は高脂肪食 (総カロリー約 1000kcal のうち約 50% が脂肪) 後に単回経口投与し、本薬の BA に及ぼす食事の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。

PKパラメータ	空腹時 n=27	低脂肪食後 n=26	高脂肪食後 n=27	幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間)	
				低脂肪食/空腹時	高脂肪食/空腹時
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	14516	38646	60940	2.67 (2.26, 3.16)	4.25 (3.60, 5.02)
C _{max} (ng/mL)	937	2377	2905	2.42 (2.02, 2.90)	3.03 (2.53, 3.63)
t _{1/2} (h)	13.4	12.0	11.9	0.91 (0.82, 1.02)	0.92 (0.83, 1.02)
t _{max} (h) *	3.98	4.00	6.00	1.09 (0.50, 2.00) **	2.53 (1.50, 4.00) **

幾何平均値、*: 中央値、**: 中央値の差 (90%信頼区間)

なお、欧米人癌患者を対象に本薬 1250mg 経口投与時の BA に及ぼす低脂肪食の影響が検討された海外第 I 相試験 (EGF10003 試験) の結果は、EGF10032 試験と同様であった。

4) 申請者による考察

本薬の BA は、低脂肪食後で約 3 倍、高脂肪食後で約 4 倍上昇したことから、以降の癌患者を対象とした臨床試験では本薬の投与は食事前 1 時間を避けるよう規定した。食事により C_{max} は上昇したが、t_{max} の遅延の程度は C_{max} の変化と比べると小さかったため、食事による吸収速度の上昇が示唆された。なお、高脂肪食により BA が約 4 倍上昇したことから、空腹時の絶対的 BA は 25% より低いことが示唆され、BA の低さが本薬の PK の主要な変動要因と考えられる。

<機構における審査の概要>

1) 本薬の PK に及ぼす消化管内 pH 及び食事の影響

本薬の溶解性に関する pH 依存性を踏まえると、低胃酸状態にある患者等では本薬の吸収が低下する可能性が考えられる。

機構は、無胃酸症患者や薬剤により低胃酸状態にある患者における本薬の PK に関する見

解を求め、申請者は以下のように回答した。

低胃酸状態にある患者又は無胃酸症患者での本薬のPKは検討していないが、海外臨床試験（EGF10003及びEGF10004試験）において、PPI又はH₂受容体拮抗薬の併用例（8例）と非併用例における定常状態のAUC₀₋₂₄を確認した。その結果、PPI又はH₂受容体拮抗薬併用例のAUC₀₋₂₄は、非併用例のAUC₀₋₂₄個別値の分布範囲内であったことから、pHに依存した溶解性が本薬の消化管吸収を変動させる可能性は極めて低いと考えられた。したがって、制酸剤併用時や低胃酸状態にある患者及び無胃酸症患者に対して注意喚起を行う必要はないと判断しており、また当該患者における本薬のPKの検討は計画していない（機構注：本回答後に提出された別の回答では、海外規制当局からの指示等に基づいて、PPI（esomeprazole）を用いて胃内pHが本薬のBAに及ぼす影響を検討する海外臨床試験（EGF109275試験）を20■年■月～■月に実施予定である旨が説明されている。）。

機構は、現時点までに得られている海外臨床試験成績からは、低胃酸状態にある患者において本薬のAUC₀₋₂₄が著しく低下する可能性は低いと考えられるものの、情報は極めて限られており、現在実施中のEGF109275試験成績が得られ次第、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

また機構は、本薬のPKが食事の影響を受けることを踏まえ、本薬の投与時期（食事との間隔）を「用法・用量」で規定する必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬のPKが食事の影響を受けることを踏まえ、本薬の投与時期を明確に示す必要があると考えているが、「用法・用量」ではなく「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、食事の前後1時間を避けて服用する旨を記載し、注意喚起する予定である（機構注：申請者は、低脂肪食摂取1時間前、低脂肪食又は高脂肪食摂取1時間後に投与し本薬のPKを検討する海外臨床試験（EGF111582試験）を20■年■月～■月に実施予定と説明している。）。

機構は、①本薬はカペシタビンと併用投与されるが、本薬のBAは、食事のほか、カペシタビンによっても上昇することが示唆されていること（「4.2 臨床薬理に関する資料」の項参照）、②国内での本薬の使用経験は極めて限られており、カペシタビン併用下で本薬のBAが食事により更に上昇した際の忍容性及び安全性は不明であることも踏まえると、本薬の適正使用の観点から投与時期（食事との関係）については医療現場に的確に周知することが重要と考える。また、実施中のEGF111582試験成績において新たな情報が得られた場合には、当該試験に基づいて、本薬の投与時期に関する更なる注意喚起等を行うべきと考える。

本薬のPKに及ぼす食事の影響及び投与時期に関する注意喚起の方策、並びに国内外の臨床試験における有効性及び安全性に関する試験成績を踏まえた、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の設定内容に関する審査の概要は、「4.3 臨床の有効性及び安全性に関する資料」の項に記載する。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

健康成人（海外試験）及び癌患者における本薬のPKは、単独投与時、カペシタビン併用投与時、及びCYP3A4阻害剤又は誘導剤併用投与時について検討された。

1) 健康成人

海外第I相試験（試験番号EGF10019、実施期間：2003年1月～2月）

健康成人6例を対象に、¹⁴C標識した本薬250mgを経口懸濁液として単回投与し、マスバランスが検討された。血漿中総放射能の46%（AUC）が未変化体であり、代謝物としてヒドロキシルアミン体（GSK203042）、オキシム体、ニトロン体、第一級アルコール体、アルデヒド体（GSK560231）及びカルボン酸体（GSK342393）が検出されたが、各代謝物の血漿中濃度は未変化体の10%未満であった。総放射能の尿及び糞中回収率はそれぞれ投与

量の 1.2 及び 92% であり、未変化体の糞中回収率は投与量の 27% であった。糞中代謝物は、カルボン酸体 GSK342393A (投与量の 14%)、ヒドロキシピリジン体 M2 (同 6%)、O-脱アルキル化フェノール体 GW690006 (同 4%) 及び GW690006 のモノオキシ体 M3 (同 3%) であった。放射能の総回収率は投与量の 61.6~99.7% であった。代謝の程度は個体間変動が大きく、全身曝露量の個体間変動を反映するものであった、と申請者は説明している。

2) 癌患者

(1) 国内第 I 相試験 (試験番号 EGF10020、実施期間: 2002 年 10 月~2004 年 5 月)

固形癌患者 24 例を対象に本薬を 1 日 1 回 21 日間経口投与し、PK が検討された。本薬の血清中濃度の個体間変動は大きかった。PK パラメータは下表のとおりであった。

	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ²⁾	AUC (ng·h/mL) ³⁾	t _{1/2} (h)	R ⁴⁾
Day 1	900	1011	4.00	17577	12.9	—
	1200	1027	3.48	15441	12.5	—
	1600	1538	3.96	26361	13.8	—
	1800	1227	3.90	32841	20.8	—
Day 21	900	1895	3.99	29272	21.1	2.41
	1200	1715	3.59	25680	19.4	2.35
	1600	3111	5.05	51099	26.9	2.88
	1800 ¹⁾	2333	3.92	39451	28.5	2.67

幾何平均値 (95%信頼区間)、n=6、1) : n=5、2) : 中央値、3) : Day 1 は AUC_{0-∞}、Day 21 は AUC₀₋₂₄、4) : AUC₀₋₂₄ 比 (Day 21 / Day 1)

また、パワーモデル (次式) を用いて本薬の AUC 及び C_{max} の用量線形性が解析された。

$$\log (\text{AUC or } C_{\max}) = a + b \log (\text{dose})$$

その結果、いずれの PK パラメータでも傾き b の 90% 信頼区間には 1.0 が含まれていたものの、当該信頼区間及び標準誤差が大きく、用量線形性を推定できなかつた、と申請者は説明している。

(2) 海外第 I 相試験 (試験番号 EGF10003、実施期間: 2001 年 9 月~2004 年 10 月)

固形癌患者 81 例を対象に、本薬を 1 日 1 回又は 2 回経口投与し、PK が検討された。投与方法は、本薬 175、375、675、900、1200、1600 又は 1800mg を 1 日 1 回、若しくは本薬 500、750 又は 900mg を 1 日 2 回、14 日間投与することとされた。なお、本薬 1250mg 単回投与における食事の影響も検討されたが、結果の記載は省略する (「4.1 生物薬剤学に関する資料」の項参照)。1 日 1 回投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。

	投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ¹⁾	AUC (ng·h/mL) ²⁾	t _{1/2} (h)	R ⁵⁾
Day 1	175	3	273	6.00	3340	8.50	—
	375	3	205	4.00	2366 ³⁾	—	—
	675	4	807	3.00	12838	9.67	—
	900	4	644	3.03	10611	7.92	—
	1200	6	763	3.54	10254	10.5	—
	1600	4	1593	8.02	19218	7.68	—
	1800	9	1346	6.00	21809	9.85	—
Day 14	175	3	366	3.00	5480	— ⁴⁾	1.82
	375	3	408	4.00	5737	— ⁴⁾	2.42
	675	4	1061	5.00	13655	— ⁴⁾	1.47
	900	4	1047	3.17	12683	— ⁴⁾	1.80
	1200	5	1389	3.00	17327	— ⁴⁾	1.96
	1600	4	1916	5.99	22700	— ⁴⁾	1.32
	1800	9	1888	4.00	27712	— ⁴⁾	1.55

幾何平均値 (95%信頼区間)、1) : 中央値、2) : Day 1 は AUC_{0-∞}、Day 14 は AUC_{0-τ}、3) : AUC_{0-∞} のデー

タがないため AUC_{0-τ} 値とされている。4) 採血時間が短いこと等により、算出していない。5) : AUC_{0-τ} 比 (Day 14 / Day 1)

検討した用量範囲では本薬の全身曝露量の上昇の程度は用量比を下回っており、反復投与の影響は、14日間投与時に AUC (投与14日目の AUC_{0-τ} / 投与初日の AUC_{0-∞}) は25%上昇した。また、申請用法 (1日1回投与) とは異なる1日2回投与時には2.9~5.3倍の蓄積がみられ、血清中本薬濃度は同一1日量を1回投与した時より1.5~2.4倍高かった。本薬の全身曝露量の個体間変動が大きい (変動係数は45~99%) 理由について、申請者は本薬の水溶性が低いことに起因すると考察しているが、分割投与により BA が上昇した理由は不明であると説明している。

(3) 海外第 I 相試験 (試験番号 EGF10004、実施期間: 2002 年 3 月~2004 年 8 月)

固形癌患者 67 例を対象に、本薬 500、650、900、1200 又は 1600mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与し、PK が検討された。反復投与時、本薬は概ね 1 時間以内の吸収ラグタイム後に血清中に認められ、投与後 3~6 時間で C_{max} に達した。蓄積比は 1.13~3.13 倍であった。本試験における血清中本薬濃度は EGF10003 試験の結果より約 30% 高値を示した。この点について申請者は、EGF10003 試験では本薬を絶食状態で投与した一方、本試験では 2~19 日目に軽食とともに本薬を投与したことに起因すると考察している。

(4) 海外第 I 相試験 (試験番号 EGF10005、実施期間: 2002 年 9 月~2004 年 12 月)

進行性固形癌患者 21 例を対象に、本薬 1250mg とカペシタビン 2000mg/m² (1 回 1000mg/m² を 1 日 2 回) を単独又は併用投与し、本薬及びカペシタビンとその代謝物 (5-FU 及び FBAL (α-fluoro-β-alanine)) の PK が検討された。投与方法は、カペシタビンは 1 日 2 回 14 日間経口投与し 7 日間休薬する 21 日間を 1 サイクルとされ、本薬は 1 日 1 回経口投与とされた。PK 用採血日のみ本薬投与前 4 時間から投与後 2 時間は絶食とし、その他の日は本薬及びカペシタビンを低脂肪性の朝食とともに投与し、またカペシタビンを夕食後約 12 時間に投与した。

本薬、カペシタビン並びにカペシタビンの代謝物である 5-FU 及び FBAL の PK パラメータは下表のとおりであった。カペシタビン併用により、血漿中本薬濃度は高くなる傾向が、また t_{max} は短縮する傾向がみられた。一方、本薬併用により、カペシタビンの C_{max} 及び 5-FU の AUC は低値となる傾向がみられ、5-FU の C_{max} は約 30% 低下した。

	本薬		
	単独 (n=18)	カペシタビン併用 (n=19)	各群の比較**
AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	36186	45456	1.20 (0.80, 1.79)
C _{max} (ng/mL)	2432	3203	1.34 (0.90, 1.99)
t _{max} (h) *	3.50	4.00	-0.50 (-1.24, 0.25)
t _{lag} (h) *	0.250	0.267	0.13 (0, 0.38)

幾何平均値 (95%信頼区間)、*: 中央値、**: AUC_{0-τ} 及び C_{max} は幾何最小二乗平均値の比 (併用/単独、90%信頼区間)、t_{max} 及び t_{lag} は中央値の差 (併用-単独、90%信頼区間)

	カペシタビン			5-FU			FBAL		
	単独	本薬併用	各群の比較**	単独	本薬併用	各群の比較**	単独	本薬併用	各群の比較**
AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	6640	6710	0.96 (0.78, 1.17)	696.7	633.4	0.86 (0.71, 1.05)	20390	20387	1.01 (0.91, 1.12)
C _{max} (ng/mL)	7166	5865	0.72 (0.49, 1.07)	471.9	374.9	0.70 (0.51, 0.95)	4171	3693	0.95 (0.86, 1.04)
t _{max} (h) *	0.75	1.00	0.13 (-0.13, 0.50)	0.75	1.50	0.14 (-0.26, 0.75)	2.00	2.98	0.24 (-0.26, 0.75)

幾何平均値 (95%信頼区間)、n=19、*: 中央値、**: AUC_{0-τ} 及び C_{max} は幾何最小二乗平均値の比 (併用/単独、90%信頼区間)、t_{max} は中央値の差 (併用-単独、90%信頼区間)

以上より、申請者は以下のように考察している。

本薬、カペシタビン、5-FU 及び FBAL の PK パラメータに認められた変化は、個体間変

動の程度を踏まえると、臨床的に意味のある変化ではないと考える。また、ヒトにおいてカペシタピンはカルボキシエステラーゼ、シチジンデアミナーゼ及びチミジンホスホリラーゼにより活性本体である 5-FU に変換されること (Eur J Cancer 1998; 34: 1274-81)、並びにカペシタピン、5-FU 及び FBAL は主な CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) を血中非結合型濃度 (2.5µg/mL) の 14 倍に相当する濃度でも阻害しない (ゼローダ錠 300 Product Information, 2005) ことから、ヒトで本薬とカペシタピンを併用投与したときに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。

3) 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験 (試験番号 EGF10014、実施期間: 2004 年 7 月～2005 年 3 月)

肝機能正常者、中等度又は重度肝機能障害者 (それぞれ 8、8 又は 4 例) を対象に、本薬 100mg を単回経口投与した時の PK が検討された。その結果、中等度肝機能障害者では肝機能正常者に比べ、 t_{max} が 0.5 時間遅延し、 C_{max} が 70%、 $AUC_{0-\infty}$ が 56%それぞれ上昇したが、 $t_{1/2}$ に差はみられなかった。重度肝機能障害者では $AUC_{0-\infty}$ が 85%上昇、 $t_{1/2}$ が 55%延長し、 t_{max} が 0.5 時間遅延したが、 C_{max} に差はみられなかった。申請者は、中等度又は重度肝機能障害患者に本薬を投与する際には注意が必要である、と説明している。

4) 薬物相互作用試験

(1) 本薬とケトコナゾールの薬物相互作用試験 (試験番号 EGF10013、実施期間: 2003 年 5 月～8 月)

健康成人 22 例を対象に、本薬の PK に及ぼす CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール) の影響を検討するクロスオーバー試験が実施された。本薬を単独又はケトコナゾールと併用投与 (ケトコナゾール: 200mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与、本薬: 100mg を 4 日目に単回経口投与) した。本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、ケトコナゾール併用時の本薬の AUC 及び C_{max} の上昇及び $t_{1/2}$ の延長は主に CYP3A4 阻害による、と申請者は考察している。

PKパラメータ	単独 (n=22)	ケトコナゾール併用 (n=21)	各群の比較**
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1429	5242	3.57 (3.15, 4.04)
C_{max} (ng/mL)	115	252	2.14 (1.80, 2.54)
$t_{1/2}$ (h)	9.55	16.0	1.66 (1.52, 1.81)
t_{lag} (h) *	0.25	0.25	0.12 (0.00, 0.13)
t_{max} (h) *	4.00	4.00	0.75 (0.00, 1.50)

幾何平均値、*: 中央値、**: $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は幾何最小二乗平均値の比 (併用/単独、90%信頼区間)、 t_{lag} 及び t_{max} は中央値の差 (併用-単独、90%信頼区間)

(2) 本薬とカルバマゼピンの薬物相互作用試験 (試験番号 EGF10018、実施期間: 2003 年 5 月～7 月)

健康成人 24 例を対象に、本薬の PK に及ぼす CYP3A4 誘導剤 (カルバマゼピン) の影響を検討する試験が実施された。本薬を単独又はカルバマゼピンと併用投与 (カルバマゼピン: 100mg を 1 日 2 回 3 日間経口投与後、200mg を 1 日 2 回 17 日間経口投与し、21 日目に 200mg を 1 回経口投与、本薬: 250mg を 21 日目に単回経口投与) した。本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、カルバマゼピン前投与による血漿中本薬濃度の低下は CYP3A4 の誘導に一致するものである、と申請者は考察している。

PKパラメータ	単独 (n=24)	カルバマゼピン併用 (n=23)	各群の比較**
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3526	984	0.275 (0.239, 0.315)
C_{max} (ng/mL)	261	110	0.414 (0.348, 0.492)
$t_{1/2}$ (h)	10.2	9.98	0.976 (0.830, 1.15)
t_{lag} (h) *	0.12	0.25	0.00 (0.00, 0.13)
t_{max} (h) *	4.00	3.00	-0.21 (-0.50, 0.52)

幾何平均値、*: 中央値、**: $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び $t_{1/2}$ は幾何最小二乗平均値の比 (併用/単独、90%信頼区間)、

t_{lag} 及び t_{max} は中央値の差（併用－単独、90%信頼区間）

以上より、CYP3A4 を強力に阻害又は誘導する薬剤を本薬と併用投与する際には注意が必要である、と申請者は説明している。

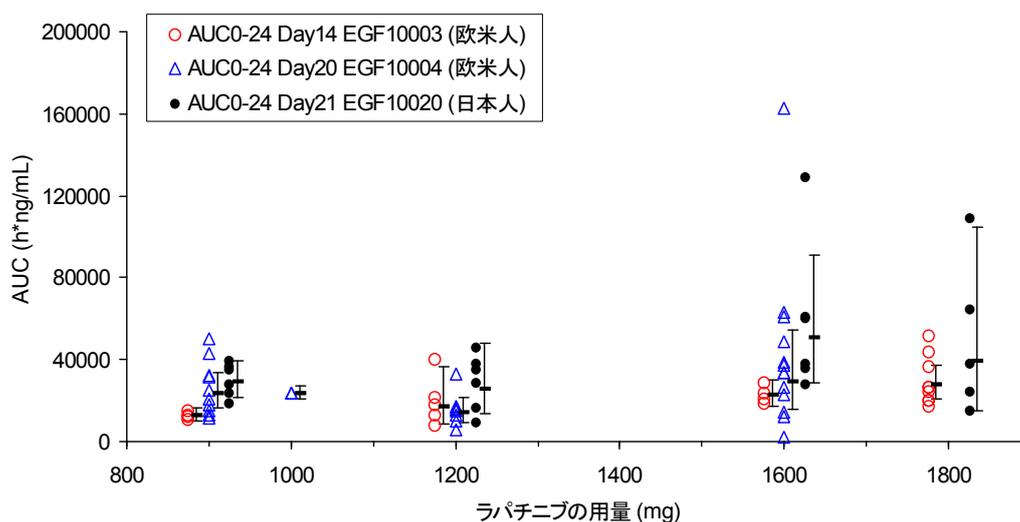
5) 血中本薬濃度と有効性又は安全性との関係

海外 EGF10004 試験において、血清中本薬濃度と腫瘍細胞増殖因子に関するバイオマーカーとの関係が検討された。その結果、腫瘍縮小効果が認められた癌患者では、ErbB1、ErbB2、Akt、Erk、Cyclin D 及び EGF α のリガンドである TNF α のリン酸化阻害等の生物学的活性が認められたものの、腫瘍縮小効果が認められ、かつ十分に比較可能なバイオマーカー及び PK のデータが得られた症例は 12 例と少なかったため、至適用量又は至適濃度は判断できなかった。

また、当該試験では、発現頻度の最も高い副作用である下痢及び発疹の発現と血中本薬濃度との関係は認められなかったが、ロジスティック回帰分析の結果、下痢の発現と本薬の投与量との関係が示された（J Clin Oncol 2005; 23: 5305-13）。

6) 日本人と外国人の PK に関する考察

国内 EGF10020 試験と海外臨床試験（EGF10003、EGF10004 試験）の PK パラメータを比較した結果、単回投与（反復投与初日）では C_{max} 及び AUC_{0-24} は各試験で同様であった。また、反復投与（国内 EGF10020 試験: 21 日間、海外 EGF10003 試験: 14 日間、海外 EGF10004 試験: 20 日間）後の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は欧米人に比べて日本人でやや高値を示したが、個別値の分布は同様であり、日本人と欧米人の PK に明らかな差異はないと考える（下図）、と申請者は推察している。



個別値、及び幾何平均値と 95%信頼区間

<機構における審査の概要>

1) 日本人と外国人における PK

(1) 本薬単独投与

機構は、日本人と欧米人における本薬単独投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} の差異について（「<提出された資料の概略>6) 日本人と外国人の PK に関する考察」の項参照）、被験者背景を踏まえて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

海外 EGF10003 及び EGF10004 試験における欧米人の平均体重はそれぞれ 77.4 及び 71.9kg であり、国内 EGF10020 試験における日本人の平均体重は 60.5kg であった。国内外の臨床

試験における各被験者の体重と C_{max} 又は AUC_{0-24} の関係を検討した。その結果、体重と C_{max} 又は AUC_{0-24} の間には関係は認められなかったことから、体重は本薬の PK パラメータの決定因子ではなく、日本人と欧米人の体重の差は本薬の PK パラメータに影響を与えないことが示唆された。また、各被験者の BMI 及び身長についても C_{max} 又は AUC_{0-24} との関係は認められなかった。なお、定常状態における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} が、欧米人に比べて日本人でやや高値を示した理由は明らかではないが、各試験における当該パラメータの 95%信頼区間の重なりは大きかったことから、本薬反復投与時の PK に日本人と欧米人で明らかな差異はないと考える。

機構は、少数例の試験成績であるものの、比較検討された殆どの C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は欧米人に比べて日本人で高値傾向が認められており、この原因を「 C_{max} 及び AUC_{0-24} が高値を示した日本人症例が数例存在したため」という理由のみで説明可能か否かは不明であるとする。しかしながら、提出された回答からは、体格の違いが本薬の PK パラメータに影響するか否かも明らかではないと考える。

(2) 本薬及びカペシタビン併用投与

本承認申請時には、日本人における本薬とカペシタビン併用時の PK に関する試験成績は提出されていなかった。その後、承認申請から約半年後、該当する国内第 I / II 相試験 (EGF109749 試験) の PK データが I 相部分の中間報告書として提出された。

当該試験では、本薬 1250mg とカペシタビン 2000mg/m² (1000mg/m² を 1 日 2 回) を併用投与し、本薬、カペシタビン、5-FU 及び FBAL の PK が検討された。本薬及びカペシタビンともに同一用法・用量で検討された海外 EGF10005 試験と比較した結果 (下表)、本薬、カペシタビン、5-FU 及び FBAL の PK に国内外で明らかな差異は認められなかった、と申請者は考察している。

パラメータ	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)		C_{max} (ng/mL)		t_{max}^* (h)	
	EGF109749	EGF10005	EGF109749	EGF10005	EGF109749	EGF10005
試験	EGF109749	EGF10005	EGF109749	EGF10005	EGF109749	EGF10005
n	5	19	5	19	5	19
本薬	48154 (34576, 67064)	45456 (32708, 63173)	3521 (2570, 4823)	3203 (2395, 4284)	5.55 (3.02, 5.93)	4.00 (0.50, 10.2)
カペシタビン	3999 (3011, 5312)	6710 (5643, 7979)	2698 (1492, 4880)	5865 (4312, 7978)	1.9 (0.53, 3.25)	1.00 (0.48, 2.50)
5-FU	544 (367, 807)	633 (520, 772)	283 (127, 629)	375 (274, 512)	1.9 (0.53, 3.25)	1.50 (0.48, 3.00)
FBAL	30478 (27682, 33557)	20387 (16318, 25470)	5772 (4999, 6663)	3963 (3381, 4646)	3.05 (2.0, 4.25)	2.98 (1.50, 5.00)

幾何平均値 (95%信頼区間)、*: 中央値 (範囲)

機構は、本薬及びカペシタビン併用時の日本人における PK データは現時点では極めて限られているものの、本薬の PK パラメータに欧米人と明らかに異なる傾向は示されていないと考える。一方、カペシタビン及び FBAL の PK パラメータについては、提出された平均値及び 95%信頼区間から国内外で明らかな差異がないと結論することは困難であるとする。

2) 薬物動態学的相互作用

(1) カペシタビンとの相互作用

海外 EGF10005 試験の結果、本薬の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は単独投与時に比べてカペシタビン併用時で高く、カペシタビンと 5-FU の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} は単独投与時に比べて本薬併用時で低値を示した (「<提出された資料の概略>2) 癌患者」の項参照)。

機構は、本薬及びカペシタビン併用時の本薬、カペシタビンとその活性体である 5-FU の $AUC_{0-\tau}$ と C_{max} の変化について、想定される機序を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は CYP3A4、P-gp 及び BCRP の基質であることから、当該タンパク質を介して本薬の PK が変化する可能性がある。しかし、カペシタビンは CYP3A4 に影響せず（ゼローダ錠添付文書 第 8 版（2007 年 12 月改訂））、P-gp 基質であるドセタキセル併用投与時にも薬物動態学的相互作用は認められなかった（Clin Pharmacokinet 2001; 40: 85-104）。また、ドセタキセル耐性の前立腺癌細胞では野生株に比べて BCRP の過剰発現が確認されたため（J Biol Chem 2008; 283: 3349-56）、ドセタキセルは BCRP 基質でもありと考えられた。したがって、カペシタビンが P-gp 及び BCRP を阻害する可能性は低いと考えられる。

一方、カペシタビンはカルボキシエステラーゼ、シチジンデアミナーゼ及びチミジンホスホリラーゼにより 5-FU に代謝されることから、当該酵素を介してカペシタビン及び 5-FU の PK が変化する可能性がある。本薬と 5-FU、ホリナート及びオキサリプラチン併用時の血漿中 5-FU 濃度に本薬の影響はみられていない（Clin Cancer Res 2007; 13: 4495-502）。また、カペシタビンをホリナートとパクリタキセル又はドセタキセルと併用投与した際にも薬物動態学的相互作用は認められなかった。本薬は *in vitro* で OATP1B1、P-gp 及び BCRP を阻害したが、マウス *mdr1* cDNA を発現させたアドリアマイシン耐性細胞に対する 5-FU の腫瘍増殖抑制効果は野生細胞と同程度であったことから（Cancer Res 1989; 49: 2729-34）、5-FU は P-gp 基質ではないと考えられ、また文献検索ではカペシタビンの OATP1B1、P-gp 及び BCRP、並びに 5-FU の OATP1B1 及び BCRP を介した相互作用に関する公表論文は見い出されなかった。

以上より、本薬とカペシタビン併用投与時に本薬、カペシタビン及び 5-FU の AUC_{0-t} や C_{max} が変化した機序は明らかではないが、CYP 又はトランスポーターが関与した相互作用の可能性は低いと考えられた。

機構は、現時点で本薬とカペシタビンの薬物動態学的相互作用の機序は推定できておらず、当該相互作用に関する具体的な注意喚起の方策は不明であること、また日本人患者における本薬とカペシタビン併用投与の使用経験は極めて限られていることから、両剤併用投与時には少なくとも患者状態の詳細な観察等の慎重な対応が必要と考える。

(2) カペシタビン以外の薬剤との薬物動態学的相互作用

申請者は、海外規制当局からの指示等に基づいて、本薬との薬物動態学的相互作用について以下の臨床試験を実施している。

①EGF10009 試験

本薬 1500mg と CYP2C8 基質であるパクリタキセル 175mg/m² との薬物動態学的相互作用を検討した。その結果、本薬はパクリタキセルの AUC を 25%上昇させた。これは CYP2C8 の阻害作用のためと推察される。また、パクリタキセルは本薬の AUC を 33%上昇させた。これは CYP3A4 の阻害作用のためと推察された。

②EGF10015 試験

経口投与又は静脈内投与後のミダゾラムの PK に及ぼす本薬の影響を検討した。その結果、本薬は経口投与後のミダゾラムの AUC を 45%上昇させ、静脈内投与後の AUC を 14%上昇させた。以上より、本薬は静脈内投与後の CYP3A4 基質の PK には有意な変化を与えないことが示唆され、また、本薬は *in vivo* において軽度から中等度の CYP3A4 阻害剤であることが示唆された。CYP3A4 で高度に代謝され、治療係数の低い薬剤の経口投与時に本薬と併用投与するには注意が必要であり、場合によっては投与量の減量が必要と考える。

③EGF110557 試験

P-gp 基質であるジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響を検討する試験を現在実施中であり、試験終了予定は 2009 年 6 月である。

機構は、CYP2C8 及び 3A4 を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、EGF10009 試験及び EGF10015 試験等の最新の知見に基づいて的確に情報提供する必要があると考える。また、P-gp 基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討中の EGF110557 試験については、食事及

びPPI（胃内pH）が本薬のPKに及ぼす影響を検討中の臨床試験（「4.1 生物薬剤学に関する資料」の項参照）と同様に、試験成績の速やかな情報提供等が必要と考える。

3) 投与回数がPKに及ぼす影響

本薬の同一1日用量を、QD投与した場合に比べてBID投与した場合には、全身曝露量が約2倍高くなることが示されている（「<提出された資料の概略> 2) 癌患者」の項参照）。

機構は、本薬の投与回数がPKに及ぼす影響について注意喚起する必要はないか見解を求め、申請者は以下のように回答した。

当該試験成績を踏まえ、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」の項に、同一1日用量では1回投与に比べて1日2回投与で全身曝露量が上昇するため、分割投与は推奨できない旨を記載し、申請用法である1日1回投与を周知徹底する。

機構は、実施中又は終了した国内外の臨床試験で検討された、申請用法・用量とは異なる投与方法については、日本人患者における各投与方法の忍容性、安全性及び有効性は明確ではないことから、今般申請した用法・用量が遵守され適正使用されるよう、申請者は十分に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第I相及び第II相試験3試験、並びに海外第III相試験1試験の計4試験が提出された。また、参考資料として、海外試験5試験が提出された。

臨床試験一覧

区分	地域	試験名	相	対象	投与回数 (例)	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	EGF10020	I	固形癌	24	900、1200、1600、1800mgQD	安全性 PK
		EGF100642	II	進行性又は 転移性乳癌	64	1500mgQD	奏効割合 安全性
		EGF109749*	I/II	進行性又は 転移性乳癌	I相:6 II相:45	・カベシタビン 1000mg/m ² BID、14日間 ・本薬 1250mgQD	安全性 奏効割合
	海外	EGF100151	III	進行性又は 転移性乳癌	389 ①191 ②198	①カベシタビン群： ・カベシタビン 1250mg/m ² BID、14日間 ②カベシタビン+本薬群 ・カベシタビン 1000mg/m ² BID、14日間 ・本薬 1250mgQD	無増悪期間 安全性
参考	海外	EGF10003	I	固形癌	81	175-1800mgQD 500-900mgBID	安全性 PK
		EGF10004	I	固形癌	67	500-1600mgBID	安全性 PK
		EGF10005	I	固形癌	45	・カベシタビン 750-1250mg/m ² BID、 ・本薬 1250 or 1500mgQD	安全性 PK
		EGF20002	II	進行性又は 転移性乳癌	78	1250 又は 1500mgQD	安全性 奏効割合
		EGF20008	II	進行性又は 転移性乳癌	229	1500mgQD	安全性 奏効割合

*: EGF100151 試験における本薬とカベシタビンの併用と同一用法・用量で、申請後の2007年6月より開始された。2007年9月のカットオフデータに基づき、2009年11月1日にI相部分の中間報告書が作成され、2009年12月に提出された。2009年1月時点で、I/II相全体で51例が登録完了となり、II相部分が進行中である（2010年3月終了予定）。

各試験の概要は下記のとおりであった。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、「4.4 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「4.1 生物薬剤学に関する資料」又は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第 I 相試験 (試験番号 EGF10020、公表論文なし、実施期間: 2002 年 10 月～2004 年 5 月)

一般的にErbB1又はErbB2の発現が報告されている癌腫の固形癌患者(目標症例数: 各用量群6例)を対象に、本薬の反復経口投与時の安全性、最大耐用量 (maximum tolerated dose: MTD) 及びPKを検討する目的の非盲検試験が、国内2施設で行われた。

用法・用量は、900、1200、1600又は1800mgを1日1回21日間投与し、継続投与基準を満たした場合には22日目以降も継続投与可能とされた。

本試験には24例(各用量群に6例ずつ)が登録され、本薬が投与された24例全例が安全性、薬物動態及び有効性の解析対象集団とされた。

治験期間中に、Grade 3の有害事象が9例に認められ (Grade 4の有害事象は認められなかった。)、このうち本薬との因果関係が否定できない有害事象が4例 (1600mg群: 下痢 1例、1800mg群: 下痢 2例、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 1例) に認められた。施設外判定委員会において本薬の用量制限毒性 (dose limiting toxicity: DLT) はGrade 3の下痢と判断され、MTDはGrade 3以上の下痢が2/6例に確認された1800mgと推定された。当該結果より、国内第 II 相試験における本薬単独投与の推奨用量は、海外における推奨用量と同量である1500mgと決定された。

有効性について、完全奏効 (Complete Response: CR) 0例、部分奏効 (Partial Response: PR) 2例 (乳癌 (1600mg群) 及び非小細胞肺癌 (900mg群) 各1例)、安定 (Stable Disease: SD) 12例、病勢進行 (Progression Disease: PD) 8例、不明 2例であった。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 国内第 II 相試験 (試験番号EGF100642、公表論文なし、実施期間: 2004年6月～2007年12月)

アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有する進行性又は転移性乳癌患者 (目標症例数: 100例 (コホートA*: 40例、コホートB**: 60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、国内19施設で実施された。

*コホートA: ErbB2の過剰発現が認められている患者

**コホートB: ErbB2の過剰発現が認められていない患者

用法・用量は、1日1回1500mgをPD又は忍容できない毒性が発現するまで投与することとされた。

本試験では、当初、コホートAは40例、コホートBは60例の登録が予定されていたが、ErbB2発現強度別の有効性の検討がなされた海外臨床試験 (EGF20008試験) の最終成績及び本試験の施設外判定委員会 (2004年12月10日開催) によるコホートBの抗腫瘍効果の評価をもとに効果・安全性評価委員の意見を受け、コホートBは22例が登録された時点で、新規登録が中止された。本試験には78例が登録され、67例 (コホートA: 45例、コホートB: 22例) に本薬が投与されたが、このうち[]の症例3例がGCP不適合とされたことから、当該3例を除いた64例 (コホートA: 42例、コホートB: 22例) がIntent-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効割合 (RECISTに基づく腫瘍縮小効果のうちCR及びPRと判定された症例の割合) は、コホートAでは23.8% (95%信頼区間 (95%CI) [12.1%, 39.5%])、コホートBでは4.5% (95%CI [0.1%, 22.8%]) であった。

腫瘍縮小効果 (最良総合効果) (ITT集団) (施設外判定委員会判定)

	CR	PR	SD	PD	不明	奏効割合
コホートA (42例)	0 (0)	10 (24)	20 (48)	12 (29)	0 (0)	10 (23.8)、95%CI[12.1, 39.5]
コホートB (22例)	1 (5)	0 (0)	3 (14)	15 (68)	3 (14)	1 (4.5)、95%CI[0.1, 22.8]

例 (%)

安全性について、死亡は2例認められ、死因はコホートAの1例では疾患進行、Grade 4の血中ビリルビン増加及び γ -GTP増加であり、コホートBの1例では疾患進行であった。

3) 国内第 I / II 相試験 (EGF109749、公表論文なし、実施期間: 2007 年 6 月～実施中 [データカットオフ: 2007 年 9 月 7 日])

アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの前治療歴を有する ErbB2 過剰発現が認められた進行性又は転移性乳癌患者を対象として、本薬とカペシタビン併用の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 4 施設で実施された。本試験では、第 I 相部分で 6 例を対象に本薬とカペシタビン併用の安全性 (2 コース目まで) と PK を検討し、第 II 相部分で安全性及び有効性が第 I 相部分に登録された 6 例も含めた計 50 例で検討されることとされた。本試験は、承認申請後に開始され、第 I 相部分の結果を纏めた中間報告書が 2007 年 9 月 7 日をデータカットオフ日として、2007 年 9 月 7 日に追加提出されている。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして本薬 1250mg を 1 日 1 回連日投与、及びカペシタビン (機構注: 既承認製剤である「ゼローダ錠 300」ではなく、カペシタビンを 150mg 及び 500mg 含有する国内未承認製剤が使用されている。) 2000mg/m²/日を 1～14 日目に 1 日 2 回に分割投与することとされた。治験薬の投与は、PD 若しくは忍容できない毒性の発現又はその他の理由により臨床試験を中止するまで継続することとされた。

本試験の第 I 相部分では、6 例に本薬が投与され、全例が安全性及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、治験薬投与開始後 6 週時点における腫瘍縮小効果は、CR 0 例、PR 1 例、SD 5 例、PD 0 例であった。

安全性について、治験期間中に死亡例は認められなかった。

なお、2009年1月時点で、本試験の第 II 相部分に45例が登録され、進行中であり (治験終了予定時期: 2007年9月、総括報告書作成予定時期: 2007年第4四半期)、2008年8月31日のデータカットオフ時点で4サイクル以上の投与を受けた症例の情報に基づく報告書 (第 I 相部分6例、第 II 相部分21例) が2007年9月7日に提出された。

当該報告書においても、死亡に至った有害事象は認められなかった。

4) 海外第 III 相試験 (試験番号 EGF100151、公表論文: N Engl J Med 2006; 355: 2733-43、実施期間: 2004年3月～2006年4月)

アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの前治療歴を有する ErbB2 過剰発現が認められた進行性又は転移性乳癌患者 (目標症例数: 528 例 (本薬とカペシタビン併用群とカペシタビン群各 264 例)) を対象に、本薬とカペシタビンの併用投与とカペシタビン単独投与の有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 141 施設で実施された。

用法・用量は、本薬とカペシタビン併用群は、21 日間を 1 サイクルとして本薬 1250mg を 1 日 1 回連日投与、及びカペシタビン (国内未承認の 150mg 製剤と 500mg 製剤) 2000mg/m²/日を 1～14 日目に 1 日 2 回に分割投与することとされ、カペシタビン群は、21 日間を 1 サイクルとしてカペシタビン 2500mg/m²/日を 1～14 日目に 1 日 2 回に分割投与することとされた。治験薬の投与は、PD 若しくは忍容できない毒性の発現又はその他の理由により臨床試験を中止するまで継続することとされた。

本試験の主要評価項目は無増悪期間 (time to progression: TTP) とされ、2005 年 11 月 15 日をデータカットオフ日として実施された中間解析の結果、本薬とカペシタビンの併用群のカペシタビン群に対する優越性が示された。この結果を踏まえ、本試験では、新規症例登録を中断し、カペシタビン群の患者に対して本薬とカペシタビンの併用投与を施行できることとされた。

中間解析は321例（本薬とカペシタビン併用群: 160例、カペシタビン群: 161例）を対象（ITT集団）に実施された。中間解析時のTTPの中央値は、本薬とカペシタビン併用群、カペシタビン群でそれぞれ36.9週、19.7週、カペシタビン群に対するハザード比は0.51（95%CI [0.35, 0.74]）であり、有意差が認められた（ $p=0.00032$ 、スクリーニング時の病期及び病巣部位を層とした層別ログランク検定）。各群のTTPのKaplan-Meier 曲線は、下図のとおりである。なお、有意水準はO'Brien-Fleming の方法に基づき片側0.0014とされた。

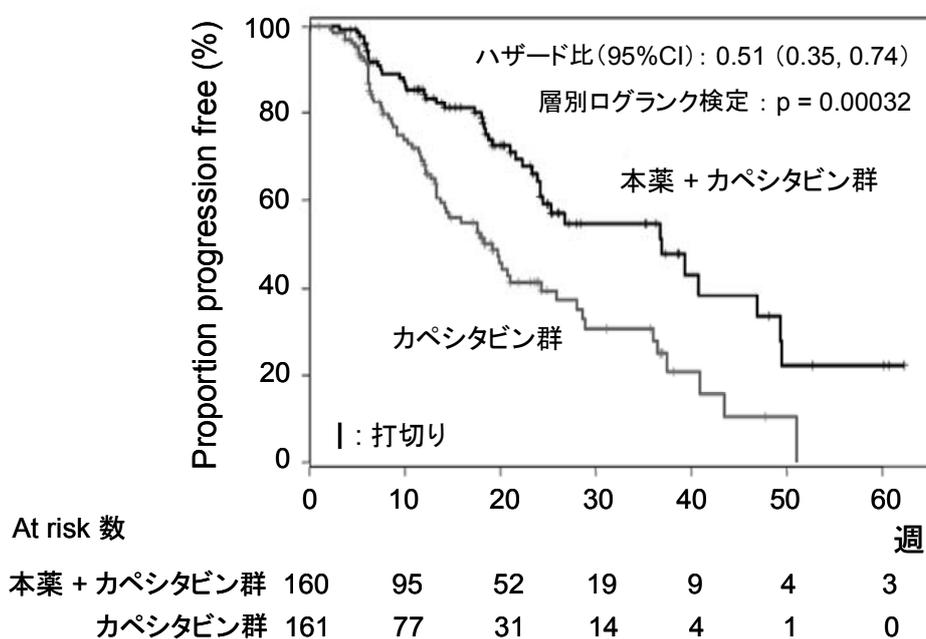


図1：TTPのKaplan-Meier 曲線（ITT集団）

本試験には、新規症例登録の中止を決定した2006年4月3日時点までに399例（本薬とカペシタビン併用群: 198例、カペシタビン群: 201例）が登録され、治験薬が投与された389例（本薬とカペシタビン併用群: 198例、カペシタビン群: 191例）における安全性について、治験期間中に本薬とカペシタビン併用群で4例、カペシタビン群で7例に死亡が認められた。死因は、本薬とカペシタビン併用群においては、疾患進行、心肺停止、中枢神経系転移、リンパ浮腫が各1例、またカペシタビン群においては、疾患進行、骨痛、好中球減少症/血小板減少症、心停止、嘔吐/下痢/小腸閉塞、呼吸停止、肺塞栓症が各1例であった。なお、カペシタビン群の3例（嘔吐/下痢/小腸閉塞、好中球減少症/血小板減少症、肺塞栓症各1例）についてはカペシタビンとの関連性ありと判定された。

5) 海外第 I 相試験（試験番号 EGF10003、公表論文: Eur J Cncr 2003; (Suppl 5) : 558、Eur J Cancer 2003; 1 (Suppl 5) : 559、Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 239、Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22: 3047、実施期間: 2001 年 9 月～2004 年 10 月)

固形癌患者を対象に本薬を1日1回投与したときのMTDの推定、安全性及びPKの検討、本薬を1日2回投与したときのPKの検討、並びに本薬1250mgの単回投与における食事の影響の検討を目的とした非盲検試験が、海外3施設で実施された。

用法・用量は、175、375、675、900、1200、1600若しくは1800mgを1日1回、又は本薬500、750若しくは900mgを1日2回、14日間投与することとされた。

本試験に登録された 81 例（1 日 1 回投与群: 33 例、1 日 2 回投与群: 41 例、単回投与群: 7 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

1 日 1 回投与において、1800mg までの用量漸増が行われたが、DLT は認められず MTD

の決定には至らなかった。なお、服用の負担を考慮し、増量は1800mgで中止された。

安全性について、治験期間中に4例（1日1回375mg投与群1例、1回500mgの1日2回投与群1例、1回750mgの1日2回投与群2例）の死亡が認められ、死因はすべて疾患進行であった。

6) 海外第I相試験（試験番号EGF10004、公表論文: Proc ASCO 2004; 23: 195、Proc ASCO 2004; 23: 219、Proc ASCO 2004; 23: 225、J Clin Oncol 2005; 23: 5305-13、J Clin Oncol 2005; 23: 2502-12、実施期間: 2002年3月～2004年8月）

ErbB1又はErbB2の発現が認められた固形癌患者（目標症例数: 最大75例）を対象に、生物学的効果（ErbB1又はErbB2のリン酸化がベースライン時に比較して75%抑制される効果）、安全性及びPKの検討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。

用法・用量は、500、650、900、1200及び1600mgを1日1回21日間投与することとされ、PD又は忍容できない毒性が発現するまで継続投与は可能とされた。

本試験には、67例が登録され、本薬が投与された67例全例が安全性解析対象集団とされた。

投与量、血中濃度とバイオマーカーにおける反応の解析については、症例数が少ないことと薬力学結果の変動等の限界があったが、検討された用量において本薬の生物学的効果は期待できると考察された。

安全性について、治験期間中に7例の死亡が認められ、死因は疾患進行が4例（500mg群及び900mg群各1例、650mg群2例）、間質性肺疾患（1600mg群）、呼吸困難増悪（650mg群）、全身性浮腫（500mg群）が各1例であった。

7) 海外第I相試験（試験番号EGF10005、公表論文なし、実施期間: 2002年9月～2004年12月）

固形癌患者（目標症例数: 50例）を対象に、カペシタビンと併用した際の本薬の安全性及び推奨用量の検討を目的とした非盲検非対照試験が、海外1施設で実施された。

用法・用量は、本薬1250mgの1日1回及びカペシタビン750mg/m²の1日2回を開始用法・用量とし、本薬750～1500mg及びカペシタビン750～1250mg/m²の範囲でDLTが6例中2例以上に認められるまで若しくは最高用量段階に到達するまで漸増投与を行うこととされた。

本試験に登録された45例全例に本薬が投与され（本薬1250mg+カペシタビン750mg/m²群: 4例、本薬1250mg+カペシタビン1000mg/m²群: 31例、本薬1250mg+カペシタビン1250mg/m²群: 3例、本薬1500mg+カペシタビン1000mg/m²群: 7例）、安全性解析対象集団とされた。

本薬本薬1500mg+カペシタビン1000mg/m²群で、2例にDLT（Grade 3の下痢及びGrade 3の発疹）が認められたことから、推奨用量は本薬1250mg（1日1回）+カペシタビン1000mg/m²（1日2回）と決定された。

安全性について、治験期間中に4例の死亡が認められ、内訳は腺癌2例、頻脈及び頻呼吸1例、肺炎、肺塞栓症及び扁平上皮癌1例であった。なお、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

8) 海外第II相試験（試験番号EGF20002、公表論文なし、実施期間: 2002年10月～2005年6月）

トラスツズマブを含む化学療法の施行中にPDとなり、ErbB2過剰発現が認められた進行性又は転移性乳癌患者（目標症例数: 80例）を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照多施設共同試験が、海外25施設で実施された。

用法・用量は、1日1回1250mg又は1500mgをPD又は本試験が中止されるまで投与することとされた。本試験では、1250mgの用量で34例に対して投与が開始されたが、本試験実施中に得られた第I相試験の結果に基づき治験実施計画書が改訂され、1500mgの用量にて44例に本薬が投与され、1250mg群のうち7例は1500mgに増量が行われた。

本試験に登録された78例全例に本薬が投与され、ITT集団とされ、有効性及び安全性解析

対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合（CR及びPRと判定された症例の割合）（独立効果判定委員会判定）は、1250mg群では0%（CR及びPR 0/34例）、1500mg群では9%（CR 0/44例、PR 4/44例）であった。

安全性について、治験期間中に37例の死亡が認められたが、死因はいずれも疾患進行であった。

9) 国際共同第Ⅱ相試験（試験番号EGF20008、公表論文なし、実施期間: 2003年11月～2005年2月）

アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びカペシタビンを含む化学療法に無効となり、ErbB2の発現が認められた進行性又は転移性乳癌患者（目標症例数: 200例（コホートA*: 120例、コホートB**: 80例））を対象とし、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が、国内外の78施設で実施された。

*コホートA: トラスツズマブを含む化学療法に無効となり、ErbB2の過剰発現（IHCで3+又はIHC法で2+かつFISH法で陽性）が認められている患者

**コホートB: ErbB2の過剰発現が認められていない患者

用法・用量は、1500mgを1日1回連日投与することとされ、PD又は忍容できない毒性が発現するまで継続投与することとされた。

本試験に登録された229例（コホートA: 140例、コホートB: 89例）全例に本薬が投与され、ITT集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。なお、国内からは5例（コホートA: 5例、コホートB: 0例）が登録されている。

有効性について、主要評価項目である奏効割合（CR及びPRと判定された症例の割合）（独立効果判定委員会判定）は、コホートAでは1.4%（95%CI [0.2%, 5.1%]）（CR 0例、PR 2例）、コホートBでは0%（95%CI [0.0%, 4.1%]）（CR及びPR 0例）であった。

安全性について、治験期間中に137例（コホートA: 70例、コホートB: 67例）の死亡が認められたが、死因はいずれも疾患進行であった。

<機構における審査の概略>

1) 審査の方針について

提出された評価資料のうち、申請効能・効果の「HER2 過剰発現を示す手術不能又は再発乳癌」に対する本薬の有効性を評価する上で最も重要な試験は、カペシタビンに対する本薬の上乗せ効果を検討した海外第Ⅲ相試験（EGF100151 試験）であると判断し、有効性については当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人乳癌患者を対象とした本薬単独投与による国内第Ⅱ相試験（EGF100642 試験）、及び EGF100151 試験と同一用法・用量の本薬とカペシタビン併用による国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749 試験）（機構注: 承認申請後に開始され追加提出された。）の中間データ（計 27 例の flash report、2008 年 8 月カットオフ）については、安全性を中心に検討する方針とした。

なお、申請時の用法・用量は「カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg を 1 日 1 回、経口投与する。なお、本剤の単独投与の場合には、通常、成人にはラパチニブとして 1500mg を 1 日 1 回、経口投与する。」とされており、本薬単独投与時の用法・用量も申請内容に含まれていたが、本薬単独投与の検証的試験の実施に関する議論や海外での承認状況を踏まえ、申請者は、本申請ではカペシタビンとの併用における用法・用量のみを承認審査の対象とする旨の要望を提示した。上記の経緯により、機構は、本申請の審査では、申請時の用法・用量のうちカペシタビンとの併用の内容のみを審査することとした。

2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の有効性は、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有する、ErbB2 (HER2) 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、カペシタビンとの併用において期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 有効性の評価項目について

海外第Ⅲ相試験 (EGF100151試験) の主要評価項目はTTPとされ、全生存期間 (Overall Survival: OS) 等は副次評価項目とされた。

機構は、EGF100151試験の主要評価項目としてTTPを選択した理由について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

EGF100151試験の主要評価項目をTTPとすることについて、米国食品医薬品局 (FDA) と協議した結果、①

、②、との見解が示された (20年 月 日付け文書) ことから、TTPを主要評価項目に設定した。

また、機構は、当該試験の開始後に、副次評価項目であるOSについても十分な検出力で評価可能となるように目標症例数が変更されていることから、その変更の経緯について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EGF100151試験は当初、本薬とカペシタビン併用群とカペシタビン群のTTPの差を90%の検出力で検討する計画が立案されたが、20年 月に提示されたFDAからの文書では、

検出力を有する試験計画とすることを勧める旨の見解が示された。また、当該試験計画に関して20年 月~ 月に行ったEU各国 (スペイン、ドイツ、英国、スウェーデン、フランス及びオランダ) の規制当局との協議では、との意見等、意見が示された。欧米の各規制当局からの試験デザインに対する上記の意見を踏まえ、試験開始 (2004年3月29日) 後の20年 月に、副次評価項目であるOSについても十分な検出力 (80%) による評価が可能となるよう、治験実施計画書を改訂し、目標症例数を再設定した。

機構は、TTPについては一定の評価が可能な場合もあると考えており、EGF100151試験における評価項目の設定経緯については理解するものの、当該EGF100151試験の対象とされたアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴を有するHER2過剰発現を示す手術不能又は再発乳癌患者に対しては、化学療法は延命を期待して実施されること、また、当該患者の後治療として延命効果が検証された標準的な治療法は存在しないことから、本薬のOSに及ぼす影響を確実に評価できるように、当該試験の主要評価項目にはOSを設定すべきであったと考える。

(2) 有効性の評価結果について

EGF100151試験の中間解析 (2005年11月15日カットオフ) の結果、主要評価項目であるTTPについて、本薬とカペシタビン併用群のカペシタビン群に対する優越性が検証された。また、中間解析結果に基づき新規症例登録の中止をGlaxoSmithKline社が決定した2006年4月3日時点のカットオフデータ (総括報告書第2版) の結果は下表のとおりであり、中間解析時の成績と同様の傾向が認められた。

2006年4月3日時点のTTPの成績（独立効果判定委員会評価、ITT集団）

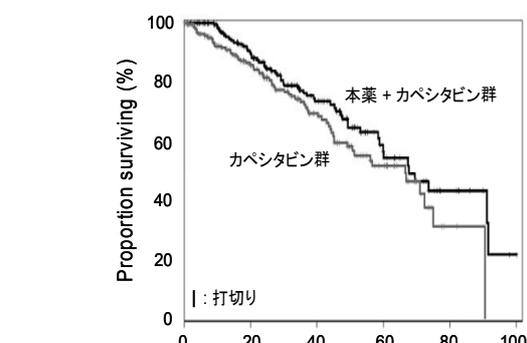
	本薬/カペシタビン併用群	カペシタビン群
症例数	198	201
TTP 中央値（週）	27.1	18.6
ハザード比 [95%CI]	0.57 [0.43, 0.77]	
p 値*	0.0001	

*: スクリーニング時の病期及び病巣部位を層とした層別ログランク検定

また、2006年4月3日及び全組入れ症例の75%以上の症例の死亡が確認された時点である2008年3月3日をデータカットオフ日としたOSの結果は、以下のとおりである。なお、36例がカペシタビン単独療法から本薬との併用療法に移行した。また、当該試験では後治療の追跡調査は行っていない。

2006年4月3日及び2008年3月3日時点のOSの成績（独立効果判定委員会評価、ITT集団）

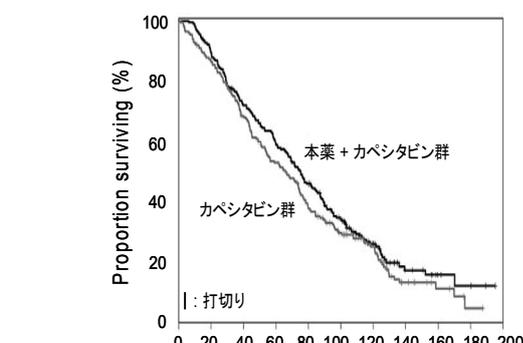
	2006年4月3日		2008年3月3日	
	本薬/カペシタビン併用群	カペシタビン群	本薬/カペシタビン併用群	カペシタビン群
症例数	198	201	207	201
MST（週）	67.7	66.6	75	65.9
ハザード比 [95%CI]	0.78 [0.55, 1.12]		0.89 [0.71, 1.10]	
p 値	0.177		0.276	



At risk 数

週	0	20	40	60	80	100
本薬 + カペシタビン群	198	139	72	25	9	1
カペシタビン群	201	126	66	27	3	0

図2：2006年4月3日時点のOSのKaplan-Meier曲線



At risk 数

週	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200
本薬 + カペシタビン群	207	185	146	120	92	61	33	12	5	3	
カペシタビン群	201	173	135	103	72	51	34	11	5	1	

図3：2008年3月3日時点のOSのKaplan-Meier曲線

機構は、EGF100151試験より得られている本薬の有効性について以下のように考える。

主要評価項目として設定されたTTPについて図1（p.42、「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <提出された資料の概略> 4) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）のような結果が得られていることから、本薬の有効性は期待できると判断した。

また、当該試験で対象とされたアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有する乳癌患者に対しては、化学療法は延命を期待して実施されること等から、本試験の主要評価項目はOSを設定すべきであったと考えるが、本試験の副次評価項目として設定されたOSに関しては、2006年4月3日時点では、各群のOSを統計学的に比較できるだけのイベント数が得られていないこと、及び2008年3月3日時点では、カペシタビン群にカペシタビン単独療法のみを受けた症例とカペシタビン単独から本薬との併用に切り替えた症例（36/201例）が混在していること等から、当該結果から本薬のOSの評価を結論することは適切ではないと考える。

(3) ErbB1 (EGFR) 及びHER2の発現状況並びにその他のバイオマーカーと本薬の有効性の関係について

機構は、本薬の非臨床薬理試験成績を踏まえ、EGFR及びHER2の発現状況と本薬の有効性の関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EGFR及びHER2と本薬の乳癌患者における有効性との関係は、国内EGF100642試験及び海外EGF100151試験において検討され、いずれの試験においても、免疫組織化学 (Immunohistochemistry: IHC) 法に基づくEGFRタンパク発現と奏効割合に明らかな相関は認められなかった。また、EGF100151試験では、各施設の検査結果によるIHC 3+又はFISH陽性例が組み入れられたが、2006年4月3日時点で登録された399例中320例の腫瘍組織検体が入手され、中央検査機関において盲検下でHER2発現状況が分析された。分析方法は、蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization: FISH) 法が313例、IHC法が315例であった。IHC法又はFISH法の検査結果とTTPとの関係を検討した結果は、下表のとおりである。カペシタビン単独と比べた本薬とカペシタビンの併用のTTPは、IHC 3+やHER2遺伝子増幅例では有意に延長したが、IHC 1+及び2+やHER2遺伝子増幅が認められなかった症例では有意な延長は認められなかった。

検査法	症例数	ハザード比	95%CI	P 値
IHC 3+	211	0.472	(0.318, 0.701)	0.0002
IHC 2+	46	0.616	(0.266, 1.423)	0.26
IHC 1+	36	0.376	(0.114, 1.239)	0.11
FISH 陽性*	265	0.471	(0.332, 0.668)	<0.0001
FISH 陰性	48	0.888	(0.366, 2.157)	0.79

*: FISH スコア 2.0 以上を FISH 陽性と定義

なお、EGFR 及び HER2 以外のバイオマーカーについては、有効性 (腫瘍縮小効果、PFS 等)、耐性及び感受性に関するバイオマーカーとして、p95^{HER2}、PIK3CA 及び PTEN、遺伝子 (*HER2*、*GRB7*、*CRK*、*ACOT9*、*FLK31079*、*DDX5*)、ホルモン受容体の発現状態、IGF1R、HER2 細胞外ドメイン等について検討したが、2008 年 10 月時点において、本薬の対象患者の特定に有用なバイオマーカーは確立されておらず、今後も更に検討する。

機構は、以下のように考える。

各グループの症例数が異なることに留意する必要があるものの、HER2過剰発現の有無によって本薬の有効性が異なる可能性が示唆されていると考える。一方、EGFRに関して本薬の有効性との関係が検討されたが、現時点でEGFRと本薬の有効性との関係を示唆する臨床試験成績は得られておらず、その関係は不明と考える。本薬の有効性に影響を及ぼすバイオマーカーについては、引き続き情報の収集が必要であり、本薬の適用対象患者を選択する上で有用と考えられる新たな知見が得られた際には、申請者は医療現場に速やかに情報提供すべきである、と機構は考える。

3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬に特徴的な有害事象には、心臓毒性、消化器関連事象、間質性肺疾患 (ILD)、肝機能障害 (ビリルビン上昇を含む)、皮膚関連事象及び過敏症があり、また、本薬とカペシタビンの併用で発現率の高い有害事象 (「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照) は、消化不良、皮膚乾燥、頭痛、口内炎、便秘、腹痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、四肢痛、背部痛、粘膜炎、無気力、呼吸苦及び不眠であると判断したが、忍容性は許容範囲であると判断した。

一方、国内では、本薬とカペシタビン併用の臨床試験 (EGF109749 試験) が進行中であり、現有の試験成績からは日本人でも忍容可能と考えるものの、投与症例は少なく、現時点で日本人での併用時の安全性情報は極めて限られている。したがって、当該併用療法の実施

にあたっては、EGF100151 試験から得られた安全性プロファイル、減量・休薬及び投与中止に至った有害事象の内容、並びに当該試験で実施された検査項目及び検査実施時期を医療現場に適切に情報提供を行い、極めて慎重に使用する必要があると考えるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適切に使用されるのであれば管理可能と判断した。以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 心臓毒性について

本薬とカペシタビンの併用が検討された海外第Ⅲ相試験（EGF100151 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749 試験）における心臓毒性の発現状況は下表のとおりであった。

	EGF109749 試験 n, (%)			EGF100151 試験 n, (%)					
	本薬併用群 (N=27)			本薬併用群 (N=198)			カペシタビン群 (N=191)		
	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4
駆出率減少	0	0	0	7 (4)	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
QT 延長	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	3 (2)	0	0	1 (<1)	0	0
心室機能不全	0	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
動悸	0	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
洞性頻脈	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
プリンスメタル狭心症	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
上室性不整脈	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
心肺停止	0	-	0	1 (<1)	-	0	0	-	0
心膜炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

心臓毒性: MedDRA 器官別分類で「心臓障害」に分類される事象、駆出率減少及びQT 延長を含む。

乳癌治療における標的分子である HER2 は乳癌細胞のみならず、正常心筋細胞にも発現しており、HER2 と HER4 のヘテロダイマーを介したシグナル伝達は、心筋の細胞増殖や収縮において重要な役割を有しており、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブにおいては、左室駆出率低下等の心臓毒性の発現が知られている (Nat Rev Cancer 2007; 7: 332-44)。また、HER2 を標的としない低分子チロシンキナーゼ阻害剤の一部の薬剤にも心臓毒性が知られている (Nat Rev Cancer 2007; 7: 332-44, Oncologist 2007; 12: 756-65)。加えて、アントラサイクリン系薬剤の投与や放射線治療は、心臓毒性を発現することが広く知られているが、本薬の投与対象となる手術不能又は再発乳癌患者はアントラサイクリン系薬剤既治療例であり、更に放射線治療歴を有する症例も含まれることが予想される。以上より、機構は、本薬の使用時には心臓毒性について注意が必要と考える。

機構は、本薬使用時の心臓毒性について、重篤な事象の発現率及び事象発現と関連する因子について説明するよう求め、申請者は、心臓毒性の中で最も発現率の高い駆出率低下について、以下のように回答した。

海外 EGF100151 試験 (2007 年 9 月 12 日時点の集積データ) において、重篤な有害事象として報告された 9 例の駆出率低下のうち 5 例が本薬とカペシタビンの併用群であり、いずれも無症候性であった。駆出率低下発現までの期間は平均 78 日 (範囲: 21~175 日) であり、駆出率のベースライン値に対する低下率は平均 28% (範囲: 20~39%) であった。駆出率低下は 5 例とも回復したが、うち 2 例では治験薬の投与が中止された。2007 年 3 月 15 日時点の集積データでは、本薬とカペシタビンの併用群 241 例、カペシタビン群 191 例における重

篤な有害事象としての駆出率低下の発現率はいずれも約 2.1%であった。一方、国内 EGF109749 試験 (2008 年 8 月 31 日カットオフ) では、心臓毒性として、左室収縮機能不全 (Grade 2) が 1 件 (1/27 例、3.7%) 認められており、減量及び休薬せず回復している。また、2007 年 9 月 12 日時点の集積データにおいて、本薬の臨床試験に組み入れられた被験者のうち、7,838 例が本薬の投与を受けたと推定される。本薬と関連がある重篤な有害事象としての駆出率低下は 102/7,838 例 (1.3%) に認められ、このうち症候性は 18 例、無症候性 79 例、調査中 5 例であり、転帰の報告がある駆出率低下の回復率は 65% (63/97 例) であった。

本薬投与後の心臓毒性発現と関連する因子に関する検討は行っているが、現時点で明確な因子は同定されていない。本薬の海外添付文書では、駆出率低下について注意喚起しており、本邦における添付文書にも本薬の心臓毒性に関するリスクを適切に記載する。また、駆出率低下が重大な転帰に至らないよう今後も引き続きモニタリングを積極的に行う予定である。

機構は、アントラサイクリン系薬剤の投与や放射線治療等の既治療例が本薬の投与対象となること、及び海外臨床試験では投与開始早期 (21 日) での重篤な駆出率低下例の発現があることを考えると、本薬投与に際しては、心臓毒性 (特に駆出率低下等) に十分注意する必要がある、本薬投与前及び投与開始早期からの定期的な心機能の確認が必要と考える。したがって、駆出率低下の発現状況や検査実施時期等については、添付文書や情報提供用資材等も用いて、注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。なお、心臓毒性発現と関連する因子等について、新たな知見が得られた場合には、申請者は医療現場に速やかに情報提供を行う必要がある、と機構は考える。

また機構は、米国添付文書において QT 延長が警告・注意喚起されるに至った経緯、及び本邦の添付文書 (案) において QT 延長に関する注意喚起を含めていない理由を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

米国の承認申請資料として提出した EGF10003 試験において血漿中本薬濃度と QT 延長との関連性が検討されており、当該試験成績に基づき、FDA は QT 延長を本薬の添付文書に記載することを指示した。しかしながら、当該試験では、QT 間隔を機械的に読み取って解析されていたことから、申請者は、ICH-E14 ガイドラインに従い、QT 間隔を手動読み取りにより再分析した。その結果、QT 延長と血漿中本薬濃度との間に有意な関連性は示されず、また当該ガイドラインにて明記された、QT 延長の閾値である QTcF 間隔 0.480 秒超又は QTcF 延長 0.060 秒超に該当する所見は認められなかったことから、本薬と QT 延長の関連性を示すエビデンスは得られていないと考える。

本薬単独投与試験 (EGF20002、EGF20003、EGF20004 及び EGF20008 試験、計 458 例) 及びカペシタビンの併用試験 (EGF100151 試験) の 399 例 (198 例は本薬とカペシタビンの併用群、2006 年 4 月 3 日カットオフ) において、QT 延長又は *Torsade de pointes* の報告はなかった。また、すべての臨床試験及び海外市販後のデータに基づく安全性データベースには、本薬投与後の QT 延長が 3 例報告されているが (いずれも QT 値の実測情報なし)、いずれの症例も低カリウム血症及び低マグネシウム血症、脚ブロック、心筋虚血、心筋梗塞、心室細動等の交絡因子を有していた。

以上より、米国添付文書から QT 延長に関する記載を削除する申請を行っており、2008 年 12 月時点で審査中である。また、EU では、EGF10003 試験の手動読み取りによる解析結果を提出しており、添付文書には QT 延長に関する記載はない。現時点では、本薬と QT 延長との潜在的な因果関係については十分なエビデンスが得られておらず、本邦の添付文書にて注意喚起及び情報提供を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承するものの、本薬とカペシタビンの併用の国内 EGF109749 試験 (2008 年 8 月 31 日カットオフ) では Grade 3 の QTc 延長が 1/27 例 (3.7%) 認められていることから (未回復、同日に原病の悪化で中止されている)、QT 延長に関する注意喚起は必要と考える。加えて、今後、製造販売後調査等で QT 延長について情報が得

られた場合には、医療現場への注意喚起・情報提供等の速やかな対応が必要であると考える。

(2) 消化器関連事象について

海外第Ⅲ相試験（EGF100151 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749 試験）における消化器関連事象は下表のとおりであった。

	EGF109749 試験 n, (%)			EGF100151 試験 n, (%)					
	本薬併用群 (N=27)			本薬併用群 (N=198)			カペシタビン群 (N=191)		
	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4
下痢	18 (67)	1 (4)	0	128 (65)	25 (13)	2 (1)	76 (40)	19 (10)	0
悪心	7 (26)	0	0	87 (44)	3 (2)	0	83 (43)	3 (2)	0
嘔吐	3 (11)	0	0	52 (26)	4 (2)	0	41 (21)	3 (2)	0
腹痛	1 (4)	0	0	25 (13)	2 (1)	0	31 (16)	2 (1)	0
口内炎	10 (37)	0	0	27 (14)	0	0	21 (11)	1 (<1)	0
便秘	3 (11)	0	0	20 (10)	0	0	22 (12)	2 (1)	0
上腹部痛	4 (15)	0	0	17 (9)	0	0	12 (6)	0	0
消化不良	0	0	-	22 (11)	1 (<1)	-	6 (3)	0	-
口内乾燥	0	0	-	7 (4)	0	-	7 (4)	1 (<1)	-
口腔内潰瘍形成	0	0	0	9 (5)	0	0	4 (2)	0	0
腹部膨満	0	0	-	3 (2)	0	-	5 (3)	1 (<1)	-
鼓腸	0	0	-	5(3)	0	-	3 (2)	0	-
痔核	0	0	0	6 (3)	0	0	2 (1)	0	0
嚥下障害	0	0	0	4 (2)	0	0	2 (1)	0	0
胃炎	1 (4)	0	0	3 (2)	0	0	2 (1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
口唇潰瘍	0	0	-	4 (2)	0	-	1 (<1)	0	-
口唇炎	4 (15)	0	-	3 (2)	0	-	1 (<1)	0	-
口唇水疱	0	0	-	3 (2)	0	-	1 (<1)	0	-
口唇乾燥	0	0	-	3 (2)	0	-	1 (<1)	0	-
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0
口唇のひび割れ	0	0	-	2 (1)	0	-	1 (<1)	0	-
歯肉痛	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
歯肉炎	0	0	-	1 (<1)	0	-	2 (1)	0	-
腹部不快感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
舌痛	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
結腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
穿孔性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心窩部不快感	1 (4)	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
便失禁	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
白色便	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃障害	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
消化器痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0

	EGF109749 試験 n, (%)			EGF100151 試験 n, (%)					
	本薬併用群 (N=27)			本薬併用群 (N=198)			カペシタビン群 (N=191)		
	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4
吐血	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
口腔嚢胞	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
口腔粘膜剥脱	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

消化器障害: MedDRA 器官別分類で「胃腸障害」に分類される事象を示した。

機構は、カペシタビン単独投与と比較して本薬とカペシタビンの併用では下痢の発現が高い割合で認められるため、対処方法（減量、休薬及び中止等）の詳細を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

EGF100151 試験（2006年4月3日カットオフ）の本薬とカペシタビン併用群において、下痢関連事象は128/198例（65%）に認められ、そのうち回復した症例は98/198例（49%）であり、本薬とカペシタビン併用群の下痢関連事象のうち、治験薬の処置（減量、休薬又は中止）を必要とした症例は41/198例（21%）であった。

国内 EGF109749 試験（2008年8月31日カットオフ）において、下痢は18例（66.7%、Grade 1: 12例、Grade 2: 5例、Grade 3: 1例）に認められ、このうち4/18例（22.2%）で治験薬の処置（減量及び休薬各2例（7.4%）ずつ）が必要とされ、6/18例で止痢剤が投与されたものの1例は未回復であった。

機構は、国内外ともに下痢は本薬投与後に高い割合で認められるものの、申請者から医療現場に適切な情報提供が行われることで対処可能であると判断した。

(3) ILD について

EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を有する類薬では、外国人より日本人でILDの発現リスクが高い可能性が示唆されており（Clin Lung Cancer 2006; 8 Supple 1: S31-5）、本薬はEGFRチロシンキナーゼ阻害作用も有することが示されている（「3.1 薬理試験に関する資料」の項参照）。海外第Ⅲ相試験（EGF100151 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749 試験）では、ILDは認められていないものの、乳癌患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第Ⅱ相試験（EGF20008 試験）において、日本人1例に間質性肺炎（Grade 2）が認められている。

機構は、当該症例の背景及び間質性肺炎の経過の詳細を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

当該症例は66歳女性、ECOG PS 2で、肺炎の既往歴（発現時期不明、間質性肺炎か否かは不明）を有していた。本薬投与開始後に発熱を呈し、20日後に投与を中止し、26日後にCTで間質性肺炎（Grade 2）の発現を確認した。その後、ステロイド治療が行われ、投与開始55日後に当該事象は回復した。効果・安全性評価委員会及び医学専門家による検討の結果、本薬との因果関係は否定できないとの見解を得ている。なお、国内にて終了又は実施中の臨床試験で本薬の投与を受けた169例（2008年3月末時点の集計、本薬単独投与例も含む）のうちILDの発現が認められたのは、当該症例のみであり、現時点の発現率は0.59%である。

機構は、ILD の発現率の民族差について臨床試験成績に基づいて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

2007 年 12 月時点で本薬の臨床試験に組み入れられた 11,551 例のうち、約 8,706 例が本薬投与例（本薬単独投与例も含む）であると推定される。安全性データベースにおいて ILD と考えられる事象（「間質性肺疾患」、「間質性肺炎」、「肺線維症」、「肺浸潤」）が確認されたのは 28 例（0.24%）で、このうち 24 例は本薬投与例であり、残りの 4 例の内訳は対照薬であるトラスツズマブ投与例、プラセボ投与例各 1 例、盲検下 2 例であった。白人（又はヨーロッパ人）は 18 例、アジア（又は東南アジア）人 2 例、ラテンアメリカ人 1 例、アメリカ又はアラスカ先住民 1 例、不明 2 例であった。ILD の発現時期は本薬投与開始後 4～1096 日である。

これまでに本薬の臨床試験に組み入れられたアジア人が少数であることから、現有の情報に基づいてアジア人における ILD の発現リスクを正確に評価することは難しいと考える。現時点では、本薬投与によりアジア人に対して ILD の発現リスクが増加することは示唆されていないと考えているが、当該リスク因子を特定し、本薬投与により生じる ILD の発現リスクを添付文書に適切に示すために、積極的なモニタリングを継続していく予定である。なお、実施中の国内第 I / II 相試験（EGF109749 試験、2008 年 8 月 31 日カットオフ）では、ILD は報告されていない。

機構は、日本人での本薬の投与症例は少なく、厳密な比較は困難であるものの、欧米人に比べて日本人において ILD の発現率が高い可能性はあると考える。本薬の ILD の発現リスクについては、添付文書に加え、情報提供用資材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。また、製造販売後調査において、日本人患者における ILD の発現状況を的確に把握し、本薬の使用において ILD の安全性上の問題が更に懸念された場合には、製造販売後の本薬の適正使用（患者選択、検査・観察項目等）の見直しを行うとともに、医療現場への情報提供や注意喚起を実施する等の方策が必要であると考えます。

(4) 肝機能検査値異常について

海外第 III 相試験（EGF100151 試験）及び国内第 I / II 相試験（EGF109749 試験）における肝機能検査値異常は下表のとおりであった。

	EGF109749 試験 n, (%)			EGF100151 試験 n, (%)					
	本薬併用群 (N=27)			本薬併用群 (N=198)			カペシタビン群 (N=191)		
	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4
ALT 増加	10 (37)	1 (4)	1 (4)	4 (2)	0	0	2 (1)	0	0
AST 増加	10 (37)	2 (7)	0	4 (2)	1 (<1)	0	3 (2)	0	0
ビリルビン増加	8 (30)	0	0	8 (4)	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
ALP 増加	4 (15)	0	0	6 (3)	1 (<1)	0	2 (1)	0	0

ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ALP: アルカリホスファターゼ

EGF100151 試験は、2006 年 4 月 3 日カットオフ

EGF109749 試験は、2008 年 8 月 31 日カットオフ

機構は、肝機能検査値異常の発現状況に国内外で差異が認められた要因について申請者の見解を求めた。

申請者は、海外 EGF100151 試験及び国内 EGF109749 試験における肝機能検査の実施時期及び頻度、並びに検査値の Grade 判定基準（CTCAE ver3.0）も同一であるにもかかわらず、肝機能検査値異常の発現状況に認められた国内外の差異の原因・理由について、明確な説明はできない旨を回答した。

また、機構は、海外 EGF100151 試験においてカペシタビン群に比べて本薬とカペシタビ

併用群では総ビリルビンやトランスアミナーゼ上昇等の肝胆道系の有害事象の発現率が高かったことから、海外 EGF100151 試験及び国内 EGF109749 試験における肝胆道系の有害事象について詳細を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

①海外 EGF100151 試験

AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える症例の割合、並びに AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える症例の割合は、カペシタビン群に比して本薬とカペシタビン併用群で低かった（下表）。この理由として、併用群におけるカペシタビンの用量（2,000mg/m²/日）がカペシタビン群の用量（2,500mg/m²/日）と比較して低いことが影響した可能性が考えられる。

肝機能検査値異常が認められた症例の要約
(EGF100151 試験、2007 年 12 月 31 日カットオフ)

項目	本薬＋カペシタビン併用 n, (%) (N=207)	カペシタビン	
		単独投与 n, (%) (N=201)	クロスオーバー* n, (%) (N=36)
AST 又は ALT>3×ULN かつ 総ビリルビン>1.5×ULN	3 (1.4)	7 (3.5)	1 (2.8)
AST 又は ALT>3×ULN かつ 総ビリルビン>2.0×ULN	3 (1.4)	5 (2.5)	1 (2.8)
AST 及び ALT 増加			
≥3×ULN	7 (3.4)	7 (3.5)	1 (2.8)
≥5×ULN	0	1 (0.5)	0
≥10×ULN	0	0	0
≥20×ULN	0	0	0
ALT 増加			
≥3×ULN	8 (3.9)	12 (6.0)	1 (2.8)
≥5×ULN	3 (1.4)	3 (1.5)	0
≥10×ULN	0	1 (0.5)	0
≥20×ULN	0	0	0
AST 増加			
≥3×ULN	18 (8.7)	13 (6.5)	4 (11.1)
≥5×ULN	5 (2.4)	6 (3.0)	1 (2.8)
≥10×ULN	2 (1.0)	2 (1.0)	0
≥20×ULN	1 (0.5)	0	0
総ビリルビン増加			
>1.5×ULN	42 (20.3)	27 (13.4)	5 (13.9)
>2.0×ULN	20 (9.7)	17 (8.5)	3 (8.3)
ALP 増加			
>1.5×ULN	41 (19.8)	45 (22.4)	5 (13.9)

*: カペシタビン単独にて疾患の進行が認められた後、本薬とカペシタビン併用に移行した症例

また、ビリルビン上昇については、本薬とカペシタビンの併用群では、投与開始前に比べ投与開始 6 週間後及び 12 週間後の総ビリルビン値の Grade (CTCAE) の増悪が認められている。当該併用群では治験薬投与前の総ビリルビン値が基準値内 (Grade 0) であった 169 例において、投与後に Grade 1、2 及び 3 へ増悪した症例の割合はそれぞれ 48 例 (26%)、21 例 (12%) 及び 4 例 (2%) であった。一方、カペシタビン群では、投与前の総ビリルビン値が基準値内であった 157 例において、投与後に Grade 1、2 及び 3 へ増悪した症例の割合がそれぞれ 26 例 (15%)、12 例 (7%) 及び 2 例 (1%) であった。

②国内 EGF109749 試験

国内 EGF109749 試験において、EGF100151 試験と同一の項目の症例は下表のとおりであった。

肝機能検査値異常が認められた症例の要約 (EGF109749 試験)

項目	N=27 n, (%)
AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>1.5×ULN	1 (4)
AST 又は ALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2.0×ULN	1 (4)
AST 及び ALT 増加	
≥3×ULN	1 (4)
≥5×ULN	1 (4)
≥10×ULN	0
≥20×ULN	0
ALT 増加	
≥3×ULN	1 (4)
≥5×ULN	1 (4)
≥10×ULN	0
≥20×ULN	0
AST 増加	
≥3×ULN	1 (4)
≥5×ULN	1 (4)
≥10×ULN	0
≥20×ULN	0
総ビリルビン増加	
>1.5×ULN	7 (26)
>2.0×ULN	2 (7)
ALP 増加	
>1.5×ULN	2 (7)

ULN: 基準値上限

また、ビリルビン上昇については、治験薬投与前の総ビリルビン値が基準値内 (Grade 0) であった 27 例において、投与後に Grade 1 及び Grade 2 へ増悪した症例の割合はそれぞれ 10 例 (37%) 及び 7 例 (26%) であった。

なお、申請者は、最新の企業中核データシート (CCDS) の情報に基づき、肝胆道系の有害事象に関する注意喚起を以下のとおりとする旨を説明している。

進行中の本薬の乳癌術後補助化学療法 (EGF105485 試験及び EGF106708 試験) における肝胆道系の有害事象の発現状況について検討した結果、本薬と肝毒性 (特にトランスアミナーゼ上昇) の関連性が否定できないとの結論に至り、2008 年 3 月 7 日付で本薬の CCDS に肝毒性、及び重度の肝機能障害が発現した場合は本薬の投与を中止し再投与しないことが追加された。これに伴い、本邦における添付文書及び他の情報提供用資材において肝毒性に関する情報提供を行い、肝機能検査の実施を求める注意喚起を行う予定である。さらに、本薬の臨床試験成績 (EGF10014 試験) における PK の検討結果も踏まえ、重度の肝機能障害患者において減量を考慮することについて、CCDS が 2008 年 12 月 15 日に改訂されたことを受け、本邦の添付文書においても注意喚起する。なお、本薬投与後のビリルビン上昇の機序として、本薬が OATP1B1 によるビリルビンの肝臓内取込みを阻害することや (J Biol Chem 2001; 276: 9626-30)、P-gp 又は BCRP を介した作用の可能性があり、これらについても添付文書に記載する (機構注: 後日、本薬投与後のビリルビン上昇の機序については添付文書に記載しないこととした旨が回答されており、当該対応について機構は了承した。)

機構は、肝胆道系の有害事象 (ビリルビン上昇やトランスアミナーゼ上昇) について、情報提供及び注意喚起をするとともに、本薬使用時には定期的に肝機能検査を実施するなど、慎重に患者観察を行う必要があると考える。

(5) 皮膚関連の有害事象について

海外第Ⅲ相試験（EGF100151 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749 試験）における皮膚関連の有害事象は下表のとおりであった。

	EGF109749 試験 n, (%)			EGF100151 試験 n, (%)					
	本薬併用群 (N=27)			本薬併用群 (N=198)			カペシタビン群 (N=191)		
	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4	全 Grade	Grade3	Grade4
そう痒症	8 (30)	0	-	10 (5)	0	-	5 (3)	0	-
発疹	14 (52)	1 (4)	0	55 (28)	3 (2)	0	26 (14)	2 (1)	0
皮膚乾燥	7 (26)	0	-	20 (10)	0	-	11 (6)	0	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (74)	0	0	105 (53)	23 (12)	0	97 (51)	27 (14)	0
脱毛症	0	-	-	8 (4)	-	-	6 (3)	-	-
爪の障害	1 (4)	0	-	10 (5)	0	-	4 (2)	0	-
皮膚色素過剰	0	-	-	6 (3)	-	-	7 (4)	-	-
ぎ瘡様皮膚炎	0	0	0	7 (4)	1 (<1)	0	0	0	0
爪甲離床症	0	0	-	5 (3)	0	-	2 (1)	0	-
水疱	0	0	0	3 (2)	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
多汗症	0	0	0	3 (2)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	4 (2)	0	0	1 (<1)	0	0
色素沈着障害	3 (11)	-	-	1 (<1)	-	-	4 (2)	-	-
剥脱性発疹	1 (4)	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
全身性皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	3 (2)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	4 (2)	0	0	0	0	0
ひび・あかぎれ	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚変色	0	-	-	2 (1)	-	-	2 (1)	-	-
嵌入爪	4 (15)	0	-	2 (1)	0	-	1 (<1)	0	-
爪破損	0	0	-	3 (2)	0	-	0	0	-
紅斑性皮疹	0	0	0	2 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚剥脱	2 (7)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚病変	0	0	0	3 (2)	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
手掌紅斑	0	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (4)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	0	0	0
乾皮症	0	0	-	2 (1)	0	-	0	0	-
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
多形紅斑	2 (7)	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
毛髪成長異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
顔面感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
爪変色	0	0	-	1 (<1)	0	-	0	0	-
爪ジストロフィー	0	0	-	1 (<1)	0	-	0	0	-
爪毒性	0	0	-	1 (<1)	0	-	0	0	-
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚肥厚	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0

皮膚障害: MedDRA 器官別分類で「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象を示した。

発疹: 発疹、ぎ瘡、紅斑、皮膚炎、毛包炎を含む

機構は、海外 EGF100151 試験では、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は各群で同程度であるものの、いずれの群においても発現率が高いこと、また、カペシタビン群と比較して本薬とカペシタビン併用群は発疹の発現率が高いことから、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹（ざ瘡、紅斑、丘疹、皮膚炎、湿疹及び毛包炎を含む）の対処方法（減量、休薬又は中止等）の内訳を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群は、海外 EGF100151 試験（2006年4月3日カットオフ）の本薬とカペシタビン併用群の 105/198 例（53%）に発現し、このうち回復した症例は 48 例（24%）であり、治験薬の減量、休薬又は中止を必要とした症例は 67 例（34%）であった。一方、国内 EGF109749 試験（2008年8月31日カットオフ）では、手掌・足底発赤知覚不全症候群（Grade 1: 12 例、Grade 2: 8 例）が 20/27 例（74.1%）に認められ、減量は 5 例（18.5%）、休薬は 1 例（3.7%）で認められた。なお、11 例が未回復であった。

また、発疹は、海外 EGF100151 試験（2006年4月3日カットオフ）の本薬とカペシタビン併用群の 55/198 例（28%）に発現し、このうち回復した症例は 33 例（17%）であり、治験薬の減量、休薬又は中止を必要とした症例は 10 例（5%）であった。一方、国内 EGF109749 試験（2008年8月31日カットオフ）では、発疹（Grade 1: 11 例、Grade 2: 2 例、Grade 3: 1 例）が 14 例（52%）に認められ、このうち回復した症例は 11 例（79%）、治験薬の減量、休薬又は中止を必要とした症例は 3 例（21%）であった。

また、Grade 3 以上の皮膚関連の有害事象の発現率は国内 EGF109749 試験に比べて海外 EGF100151 試験で高いものの、皮膚事象の発現率は海外に比べて国内の症例で高い傾向が認められた（下表）。

本薬とカペシタビン併用による皮膚関連の有害事象

項目	EGF109749 試験 ¹	EGF100151 試験
症例数	27 例	198 例
有害事象発現症例数	25 例 (93%)	137 例 (69%)
投与中止に至った有害事象	0 例	9 例 (5%)
死亡に至る有害事象	0 例	0 例
重篤な有害事象	0 例	1 例 (<1%)
Grade 3 の有害事象	1 例 (4%)	30 例 (15%)
Grade 4 の有害事象	0 例	0 例

1. Flash report（20██年██月██日作成）に基づき成績を示した。

2. MedDRA 器官別分類が「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象を示した。

なお、申請者は、本薬の臨床試験成績及び市販後データにおける安全性情報（2008年5月31日カットオフ）において、本薬との因果関係が否定できない爪囲炎を含む爪の障害の症例（49 例、推定発生率: 0.45%（49/10,666 例））が報告され、CCDS が 2008年10月29日に改訂され、副作用として「爪囲炎を含む爪の障害」が追記されたことから、本邦の添付文書においても当該内容を記載して注意喚起すると説明している。

機構は、本薬とカペシタビンの併用における皮膚関連の有害事象の発現率は、臨床試験における日本人症例数が少なく十分な比較はできないが、外国人に比べて日本人で高い可能性があることから、申請者が医療現場に対して情報提供及び注意喚起する必要がある、と判断した。また、今後の製造販売後調査において、国内の皮膚関連の有害事象の発現状況についても調査項目として情報収集し、安全性の検討を続けることが必要と考える。

(6) 過敏症について

本薬の臨床試験成績及び市販後データにおける安全性情報の検討（2008年6月6日カットオフ）から、本薬との関連が否定できない過敏症/アナフィラキシーの発現（5 例、推定

発生率: 0.05% (5/10,666 例)、本薬単独投与例も含む) が報告された。なお、1 例は、過敏症状発現のために投与を中止し症状改善後に、減量した上で再投与したところ発疹が再発した。CCDS が 2008 年 10 月 29 日に改訂され、禁忌として「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」が追記されたことを受け、申請者は本邦の添付文書においても当該内容を禁忌の項に記載して注意喚起すると説明している。

機構は、過敏症の発現状況等については、添付文書のみならず、情報提供用資材も用いて、医療現場に適切に情報提供する必要もあると考える。

(7) 国内外の臨床試験における本薬単独投与時の安全性について

日本人における本薬とカペシタビン併用例は極めて限られていることから、日本人と外国人における安全性の差異については、本薬単独投与の臨床試験成績にて検討されている。

進行性又は転移性乳癌患者に本薬を単独投与した国内 EGF100642 試験、海外 EGF20002 試験及び国際共同 EGF20008 試験における本薬 1500mg、1 日 1 回連日投与の安全性を比較した (下表)。

日本人症例及び外国人症例における安全性成績

項目	日本人症例 (N=69) (EGF100642、EGF20008 試験 ¹)	外国人症例 (N=268) (EGF20002、EGF20008 試験 ²)
	n, (%)	n, (%)
有害事象発現症例数	67 (97)	259 (97)
投与中止に至った有害事象	5 (7)	21 (8)
死亡に至る有害事象	2 (3)	4 (1)
重篤な有害事象	8 (12)	68 (25)
Grade 3 の有害事象	15 (22)	118 (44)
Grade 4 の有害事象	1 (1)	12 (4)
減量の割合	0	23 (9)
休薬の割合	16 (23)	57 (21)
主な有害事象 (10%以上)	発現率 (%)	発現率 (%)
下痢 ³	77	60
発疹 ⁴	59	35
口内炎	41	6
悪心	39	40
食欲不振	39	17
疲労	38	31
そう痒症	33	12
鼻咽頭炎	29	1
皮膚乾燥	28	6
AST 増加	23	4
嘔吐	22	24
発熱	19	10
頭痛	17	12
血中 ALP 増加	16	3
爪の障害	16	3
咳嗽	14	10
体重減少	14	7
鼻出血	14	5
血中ビリルビン増加	13	3
背部痛	13	10
便秘	13	9
ALT 増加	12	3
胸痛	12	5
呼吸困難	12	16

リンパ球数減少	10	0
倦怠感	10	<1
爪囲炎	10	0
腹痛	6	11

1. EGF20008 試験は、本邦にて登録された日本人被験者 5 名のみ
2. EGF20008 試験は、本邦にて登録された日本人被験者 5 名を除く
3. 下痢は、下痢、排便回数増加を含む
4. 発疹は、発疹、ざ瘡、紅斑、丘疹、皮膚炎、湿疹、毛包炎を含む

①比較的良好にみられた有害事象の比較

発現率が 30%以上であった有害事象は、日本人症例では下痢、発疹、口内炎、悪心、食欲不振、疲労及びそう痒症であり、外国人症例では下痢、発疹、悪心及び疲労であった。また、上表において、日本人症例では、悪心、嘔吐、呼吸困難及び腹痛を除く全有害事象の発現率が外国人症例と比較して高かった。

②重篤な有害事象の比較

重篤な有害事象の発現率は、日本人症例及び外国人症例でそれぞれ 12% (8/69 例) 及び 25% (68/268 例) であり、日本人症例において低かった (下表)。また、個々の重篤な有害事象の発現率は日本人症例及び外国人症例においていずれも 3%以下であった。

日本人症例及び外国人症例におけるの重篤な有害事象の要約

項目	日本人症例 (N=69) (EGF100642、EGF20008 試験 ¹)		外国人症例 (N=268) (EGF20002、EGF20008 試験)	
	n, (%)		n, (%)	
重篤な有害事象発現例数	8 (12)		68 (25)	
重篤な有害事象の内訳 ²	疾患進行	2 (3)	下痢	9 (3)
	心室機能不全	1 (1)	脱水	9 (3)
	心嚢液貯留	1 (1)	悪心	6 (2)
	嘔吐	1 (1)	嘔吐	6 (2)
	肺感染	1 (1)	腹痛	5 (2)
	呼吸困難	1 (1)	蜂巣炎	5 (2)
	頸部損傷	1 (1)	呼吸困難	5 (2)
	脊椎圧迫骨折	1 (1)	胸水	5 (2)
	γ-GTP 増加	1 (1)	駆出率減少	4 (1)
	血中ビリルビン増加	1 (1)	腎不全	4 (1)
	高血糖	1 (1)	呼吸不全	3 (1)
			発熱	3 (1)
			肺炎	2 (<1)
			血中ビリルビン増加	2 (<1)
			黄疸	2 (<1)
			痙攣	2 (<1)

1. EGF20008 試験は、本邦にて登録された日本人被験者 5 例のみ
2. EGF100642 試験で認められたすべての重篤な有害事象の内訳を示した。EGF20002 試験及び EGF20008 試験で認められた重篤な有害事象は、報告事象が多いため 2 例以上に認められた重篤な有害事象のみを表中に示した。

③死亡に至る有害事象の比較

試験期間中に死亡した被験者の割合は、日本人症例では 3% (2 例)、外国人症例では 1% (4 例) であった。また、日本人症例及び外国人症例で報告された死亡に至る有害事象はいずれも疾患進行に伴う事象であると判断されており、本薬に起因する死亡は認められなかった。

日本人症例及び外国人症例における死亡に至る有害事象の要約

項目	日本人症例 (N=69) (EGF100642、EGF20008 試験 ¹⁾)		外国人症例 (N=268) (EGF20002、EGF20008 試験)	
	n, (%)		n, (%)	
死亡に至る有害事象発現例数	2 (3)		4 (1)	
死亡に至る有害事象の内訳 ²	疾患進行	2(3)	呼吸不全	2 (<1)
	γ-GTP 増加	1 (1)	呼吸困難	1 (<1)
	血中ビリルビン増加	1 (1)	呼吸停止	1 (<1)
			心不全	1 (<1)
			腎不全	1 (<1)

- EGF20008 試験は、本邦にて登録された日本人被験者 5 例のみ
- EGF100642 試験、EGF20002 試験及び EGF20008 試験で認められた事象を示した。

以上より、日本人症例及び外国人症例において個別の有害事象の発現率には若干の差異がみられたものの、Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は日本人症例において発現率が低く、死亡に至る有害事象の発現率は日本人症例と外国人症例において同程度であることから、本薬の有害事象プロファイルに臨床的に問題となるような差はないと考えられた。

④本薬に特徴的な有害事象の発現状況

本薬とカペシタビン併用の際に特に注意すべきと考える有害事象（上記、「3）安全性について」の項参照）について、進行性又は転移性乳癌患者に本薬を単独投与した国内 EGF100642 試験での発現状況は以下のとおりであった。ただし、ILD 及び過敏症については、既に記載してある（「3）ILD について」「6）過敏症について」の項参照）ため省略する。

心臓毒性

	EGF100642 試験 n, (%)		
	N=64		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
駆出率減少	2 (3)	1 (2)	0
QT 延長	0	0	0
心室機能不全	2 (3)	0	0
上室性期外収縮	1 (2)	0	0
心嚢液貯留	1 (2)	1 (2)	0
洞性頻脈	1 (2)	0	0
頻脈	3 (5)	1 (2)	0

心臓毒性: MedDRA 器官別分類で「心臓障害」に分類される事象、駆出率低下及び QT 延長を含む。

消化管障害

	EGF100642 試験 n, (%)		
	N=64		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	49 (77)	3 (5)	0
口内炎	27 (42)	0	0
悪心	26 (41)	0	0
嘔吐	14 (22)	1 (2)	0
便秘	9 (14)	0	0
上腹部痛	6 (9)	0	0
胃不快感	5 (8)	0	0
口唇炎	5 (8)	0	0
鼓腸	3 (5)	0	0

	EGF100642 試験 n, (%)		
	N=64		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
歯肉炎	3 (5)	0	0
腹痛	3 (5)	0	0
胃炎	2 (3)	0	0
口唇のひび割れ	2 (3)	0	-
口内乾燥	2 (3)	0	-
消化不良	2 (3)	0	-
嚥下障害	2 (3)	0	0
胃腸出血	1 (2)	0	0
胃潰瘍	1 (2)	0	0
下腹部痛	1 (2)	0	0
血便排泄	1 (2)	0	0
口唇びらん	1 (2)	0	-
歯肉出血	1 (2)	0	-
歯肉痛	1 (2)	0	0
心窩部不快感	1 (2)	0	0
舌炎	1 (2)	0	0
舌障害	1 (2)	0	0
舌苔	1 (2)	0	0
裂肛	1 (2)	0	0
肛門周囲痛	1 (2)	0	0
肛門出血	1 (2)	0	0
肛門潰瘍	1 (2)	0	0

消化器障害: MedDRA 器官別分類で「胃腸障害」に分類される事象を示した。

肝機能検査値異常

	EGF100642 試験 n, (%)		
	N=64		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
ALT 増加	8 (13)	1(2)	0
AST 増加	16 (25)	2 (3)	0
ビリルビン増加	9 (14)	0	1(2)
ALP 増加	11 (17)	1(2)	0
γ-GTP 増加	1 (2)	1(2)	1(2)

皮膚障害

	EGF100642 試験 n, (%)		
	N=64		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	37 (58)	0	0
そう痒症	23 (36)	0	0
皮膚乾燥	18 (28)	0	-
爪の障害	11 (17)	0	-
ざ瘡	6 (9)	1 (2)	0
脂漏性皮膚炎	6 (9)	0	0
皮膚剥脱	6 (9)	0	0
ひび・あかぎれ	4 (6)	0	0
湿疹	4 (6)	0	0
嵌入爪	4 (6)	0	-
ざ瘡様皮膚炎	3 (5)	0	0

紅斑	3 (5)	0	0
接触性皮膚炎	3 (5)	0	0
脱毛症	3 (5)	-	-
剥脱性発疹	3 (5)	0	0
皮膚反応	3 (5)	0	0
紅色汗疹	2 (3)	0	0
色素沈着障害	2 (3)	-	-
丘疹	1 (2)	0	0
水疱	1 (2)	0	0
多汗症	1 (2)	0	0
多形紅斑	1 (2)	0	0
爪痛	1 (2)	0	-
皮脂欠乏性湿疹	1 (2)	0	0
皮膚炎	1 (2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0

皮膚障害: MedDRA 器官別分類で「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象を示した。

機構は、本薬単独投与に関する国内試験成績も限られた情報であり、日本人と外国人における安全性プロファイルの比較には限界があるものの、特に外国人に比べて日本人で発現率が高いことが示唆されている事象については、対処方法等を含めた注意喚起が必要と考える。なお、現時点では、本薬とカペシタビンの併用に関する国内臨床試験成績が極めて限られていることから、日本人患者に当該併用療法を施行する上では、本薬単独投与時の安全性情報についても有用な情報になり得ると考えており、当該情報は医療現場へ適切に情報提供すべきであると考えている。

(8) 長期投与症例の投与状況及び安全性について

機構は、本薬とカペシタビン併用の長期投与の安全性について説明を求めた。

申請者は、長期投与を、本薬とカペシタビンを6か月以上投与された場合と定義し、以下のとおり説明した。

海外 EGF100151 試験では、本薬とカペシタビンの併用は、増悪又は許容できない有害事象等が発現するまで継続する試験計画となっており、本薬とカペシタビンが6か月以上投与された症例は57例であった。当該症例の治療期間中央値(範囲)は、本薬41.7週(26~100週)、カペシタビン40.7週(22~90週)であり、57例全例で少なくとも1件の有害事象が発現した。10%以上の発現率の有害事象を下表に示す。発現率25%以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群(77%)、下痢(75%)、悪心(37%)、発疹(37%)、疲労(28%)であった。

長期投与例にみられた発現率10%以上の有害事象(データカットオフ:2006年4月3日)

項目	本薬 1250mg+カペシタビン 2000mg/m ²	
	例数 (%)	
有害事象発現例数	57	(100)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	44	(77)
下痢 ¹	43	(75)
悪心	21	(37)
発疹 ²	21	(37)
疲労	16	(28)
口内炎	13	(23)
皮膚乾燥	11	(19)
背部痛	11	(19)

項目	本薬 1250mg+カペシタビン 2000mg/m ² 例数 (%)
嘔吐	10 (18)
便秘	10 (18)
骨痛	10 (18)
四肢痛	10 (18)
頭痛	9 (16)
不眠症	9 (16)
爪の障害	8 (14)
腹痛	8 (14)
粘膜の炎症	8 (14)
呼吸困難	8 (14)
食欲不振	8 (14)
鼻咽頭炎	7 (12)
血中ビリルビン増加	7 (12)
消化不良	6 (11)
関節痛	6 (11)

1. 下痢は、下痢、排便回数増加を含む
2. 発疹は、発疹、ざ瘡、紅斑、皮膚炎を含む

機構は、EGF100151 試験における 6 カ月以上の投与症例では、全症例における安全性プロファイルと比較して 5%以上発現率が上昇している有害事象（下痢、便秘、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、皮膚乾燥、疲労、四肢痛、背部痛、頭痛等）もあり、長期間投与した場合に留意すべき事象を医療現場へ十分に周知する必要があると考える。また、本薬とカペシタビン併用の国内臨床試験（EGF109749 試験）は実施中であり、日本人長期併用投与例における有害事象の検討はなされていないことから、今後、当該試験結果等から長期投与例に関する新たな検討結果・情報が得られた場合は、速やかに医療現場へ適切な情報提供及び注意喚起が必要であると考えます。

(9) 本薬の安全性の危険因子について

機構は、本薬の安全性の危険因子に関する知見について説明を求めた。

申請者は、本薬の安全性（特に心臓毒性、肝臓毒性等）に関する危険因子について遺伝薬理的検討、遺伝子マーカー（本薬の薬物動態に関わる遺伝子、肝機能に関連する *HER1/EGFR* 及びシグナル伝達経路の遺伝子、*HLA* 遺伝子、薬剤起因性肝毒性パネル等）探索的な検討を行っているが、2008 年 10 月時点において、安全性の危険因子は不明であると説明した。

機構は、本薬の安全性の危険因子については、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた際には、申請者は速やかに医療現場に情報提供・注意喚起すべきである、と考える。

4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下の検討結果から、本薬とカペシタビンの併用療法は、カペシタビンによる治療歴がなく、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブのすべての治療歴を有する *HER2* 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌に対して使用される治療選択肢の一つになるものであり、効能・効果は「*HER2* 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」とすることが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 臨床的位置付けについて

臨床的位置付けに関する検討内容の詳細は、以下のとおりである。

HER2 は乳癌患者の 25～30%に過剰発現が認められ、乳癌の予後不良因子として認識され

ている。また、HER2 の発現状況に基づく治療体系が確立しており、HER2 過剰発現が確認された乳癌に対する治療薬として、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブが国内外で標準的に使用されている (Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition)。

本薬の開発コンセプトについて申請者は、HER2 に加え、EGFR に対する阻害作用も有する薬剤であると説明している。しかしながら、「2) 有効性について」及び「3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬は、以下に示す EGF100151 試験の対象である HER2 過剰発現が確認された乳癌患者に対して、カペシタビンとの併用で有効性及び安全性が認められる、と機構は判断した。

EGF100151 試験の対象患者 (機構注：選択・除外基準の一部抜粋)

- ・ 臨床病期ⅢB 期、ⅢC 期 (T4 症例)、Ⅳ期の浸潤性乳癌
- ・ HER2 過剰発現が確認されている症例 (IHC で 3+、若しくは 2+であれば FISH による確認がされている)
- ・ 増悪が確認された局所進行乳癌又は転移性乳癌、術後療法終了から 6 カ月以内に再発した症例
- ・ アントラサイクリン系薬剤*、かつタキサン系薬剤の治療歴を有する症例
*: アントラサイクリン系薬剤を含む術後化学療法終了後から 6 カ月以上経過して再発し、かつアントラサイクリン系薬剤の投与対象とならない症例については、アントラサイクリン系薬剤の治療歴を有すると判断する。
- ・ トラスツズマブ単剤又は化学療法との併用療法を、局所進行又は転移性乳癌に対して受けている症例
- ・ カペシタビン治療歴のない症例
- ・ ホルモン受容体陽性乳癌であれば、ホルモン治療後の増悪が確認されている症例 (ただし、医師がホルモン治療不耐容と判断した症例及びホルモン治療が臨床的に適応と判断できない症例を除く)

したがって、機構は、EGF100151 試験の選択・除外基準について、情報提供用資材等を用いて医療現場に情報提供することは、本薬の臨床的位置付けを的確に理解する上で有用であると判断した。

また、本薬とカペシタビンの併用は、国際的なガイドラインである NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology (v.2.2008) には、転移又は再発性の HER2 過剰発現乳癌に対して化学療法とトラスツズマブの併用を実施する場合、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有する患者での治療選択肢となる旨が記載されており、また、腫瘍内科学領域の代表的な教科書である Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition にも同様な記載があることを確認した。

なお、本薬単剤投与については、第Ⅲ相試験による有効性及び安全性の検証がなされておらず、現時点では臨床的位置付けは確立していないと考える。

(2) 効能・効果について

申請時の効能・効果は、「HER2 過剰発現を示す手術不能又は再発乳癌」と設定されている。

機構は、本薬の有効性が検証された EGF100151 試験の対象となった症例は、①トラスツズマブ治療歴を有する症例であり、トラスツズマブ治療時に HER2 過剰発現が確認されている乳癌症例であること、及び②臨床病期としてⅢB 期、ⅢC 期 (T4 症例)、Ⅳ期の乳癌であったことから、「4) 臨床的位置付け」の項における検討も踏まえ、効能・効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」とし、効能・効果に関連する使用上の注意として、以下の内容を設定することが適切と判断した。

- ・ 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 HER2 過剰発現が確認された患者であって、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性瘍剤及びトラ

スツズマブによる化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。

- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法、及び初回化学療法における本薬を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

5) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、用法・用量は「カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- ・ 本薬を単剤で使用した場合の、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬のカペシタビン以外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。
- ・ 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
- ・ 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。
- ・ 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUC が上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

検討内容の詳細は、以下のとおりである。

申請時の用法・用量は「カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mgを1日1回、経口投与する。なお、本剤の単剤投与の場合には、通常、成人にはラパチニブとして1500mgを1日1回、経口投与する。」と設定されていたが、本薬単剤投与の検証的試験に関する議論等を踏まえて、申請者は「カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mgを1日1回、経口投与する。」に申請用法・用量を変更する旨を説明している。

(1) 単剤投与について

本薬単剤での治療については、現時点では有効性及び安全性が検証されておらず、臨床的位置付けも確立されていないことから（「1」審査の方針について、「2」有効性について、「4」臨床的位置付け及び効能・効果について）の項参照）、本薬単剤投与の用法・用量は設定できないと判断した。

(2) 開始用法・用量並びに休薬、減量及び中止基準について

EGF100151 試験では、本薬の開始用法・用量は1250mgを1日1回経口投与することとされ、以下の減量、休薬及び中止基準に従い、本薬の用量調節が行われている。

駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準

有害事象	発現回数	処置		
		投与継続 (1~2週後に再検)	回復：投与継続 持続：休薬 (3週以内に再検)	回復：1000mg/日に減量して再開可能 持続：中止
無症候性の駆出率低下*	1回目	投与継続 (1~2週後に再検)	回復：投与継続 持続：休薬 (3週以内に再検)	回復：1000mg/日に減量して再開可能 持続：中止
	2回目（減量前）	1回目に準じる		
	2回目（減量後）	中止		
症候性の駆出率低下 (Grade 3、4)	—	中止		
間質性肺炎 (Grade 3、4)	—	中止		

*: LVEF がベースラインから20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準（2008年5月に追加で規定）

総ビリルビン	ALT	処置
> 2.0 x ULN (直接ビリルビン > 35%*)	> 3.0 x ULN	中止
上記以外	> 8.0 x ULN**	休薬（2週後に再検）
	> 5.0 x ULN**（2週間継続）	有効性が得られている場合、1000mg/日に減量して再開可能
	> 3.0 x ULN**（症候性***）	継続（1週間ごとに再検）
	> 3.0 x ULN**（無症候性）	ALT > 3.0 x ULNが4週間継続した場合は中止
—	≤ 3.0 x ULN**	継続

ULN: 施設基準値上限

*: 測定していない場合は> 35%とみなす、**: ALT > 5.0 x ULN発現時点で3日以内に再検し、その後1週間毎に検査、***: 肝炎又は過敏症の徴候・症状（疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部の痛みあるいは圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加のいずれかの発現若しくは増悪）

駆出率低下、間質性肺炎及び肝機能検査値異常以外の
有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象（NCI-CTCAE）	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	1～2回目: 減量せず継続 3回目: 減量せず又は1000mg/日に減量して継続 4回目: 1000mg/日に減量して継続
Grade 2、3 Neu < 1.0 x 10 ⁹ /L Pt < 75.0 x 10 ⁹ /L Hb < 9.0 g/dL* Cre > 1.5 mg/dL CCr < 40 mL/min	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目: 減量せず再開 2～3回目: 減量せず又は1000mg/日に減量して再開
Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 発現回数にかかわらず、減量せず又は1000mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

ULN: 施設基準値上限

*: 輸血時は輸血後の数値

機構は、実施中の国内EGF109749試験（2007年9月7日カットオフ）の結果、EGF100151試験で開始用法・用量とされた本薬1250mgの1日1回経口投与について、EGF100151試験と同一用法・用量のカペシタビンと併用した場合の日本人での忍容性が認められたことから、本薬の開始用法・用量として当該内容を設定可能と判断した。

また、機構は、EGF100151試験では、駆出率低下及びILDに基づく休薬、減量及び中止基準が他の有害事象とは別に設定されていたことから、当該基準を情報提供する必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）ver3.0に基づくGrade 3以上の駆出率低下及びGrade 2以上の有害事象発現時に、休薬・減量を推奨すべきであると考えており、添付文書では具体的な休薬・減量方法を明示して注意喚起する。

さらに、機構は、EGF100151試験において本薬又はカペシタビンが減量された症例での有効性について説明するよう求め、申請者は以下のとおり回答した。

EGF100151試験の本薬とカペシタビン併用群の198例のうち、本薬のみ減量、カペシタビンのみ減量、並びに本薬及びカペシタビンを減量した症例はそれぞれ3例、71例及び14

例であり、Kaplan-Meier 法を用いて推定した各減量例における TTP の中央値、25%点及び 75%点を下表に示す。なお、本薬のみの減量例は 3 例のみであったことから、TTP の推定は行わなかった。

TTP (週)	カペシタビンのみ減量 (n = 71)	本薬及びカペシタビンの減量 (n = 14)	ITT 症例 (n = 198)
25 %点	24.1	36.9	17.4
中央値	32.9	49.3	27.1
75 %点	50.0	49.3	49.4

機構は、本薬又はカペシタビンが減量された症例での有効性については、限定的な試験成績であり、特に本薬のみ減量した症例の有効性は不明であるものの、本薬及びカペシタビンの減量例においても有効性は ITT 集団における試験成績と比べて劣るものではないと考える。また、本薬 1250mg の 1 日 1 回経口投与を開始用法・用量とし、減量、休薬及び中止基準が設定された海外 EGF100151 試験において本薬とカペシタビン併用での有効性及び安全性が確認されており、当該試験と同様の用法・用量及び用量調節基準が設定された、実施中の国内 EGF109749 試験では日本人での忍容性が認められている。以上より、用法・用量に「患者の状態により適宜減量する」旨を設定することが適切であると判断し、また、臨床試験で規定された本薬の減量、休薬及び中止基準を添付文書や適切な情報提供用資材等での確に情報提供する必要があると考える。

また、本薬の臨床試験及び製造販売後に得られた安全性データを検討した結果、承認申請後の 2008 年 3 月に本薬と肝機能障害との関連性が示唆されたことを受け、継続中の EGF100151 試験を含む全臨床試験において肝機能検査値異常に基づく休薬、減量及び中止基準が規定されたことから、駆出率低下及び ILD と同様に、肝機能障害に応じた具体的な休薬、減量及び中止基準についても医療現場に的確に情報提供し、注意喚起すべきと判断した。

(3) 食事の影響について

本薬の C_{max} 及びAUCは食後投与による上昇が認められている（「4.1 生物薬剤に関する資料」の項参照）。申請者は、EGF100151試験を含む乳癌患者を対象とした臨床試験で設定された投与条件を踏まえ、食事の前後1時間以内の服用を避ける旨を、用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載することとしている。

機構は、①血中本薬濃度の上昇と安全性との関係は明確ではなく、食事により本薬の曝露量（ C_{max} 及びAUC）が上昇した際の忍容性及び安全性は不明であること、②併用されるカペシタビンの投与時期は用法として食後30分以内の投与が設定されていることに加え、③日本人での本薬とカペシタビンの併用の使用経験は極めて乏しいことを考慮すると、EGF100151試験と同様の本薬の曝露量、有効性及び安全性を期待して本薬を適正使用する上では、本薬の投与時期と食事との間隔が的確に情報提供され、各薬剤で推奨される投与時期が遵守される必要があると考える。したがって、用法・用量に本薬の投与時期を明示し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬のPKに及ぼす食事の影響を注意喚起すべきと判断した。

(4) カペシタビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用について

機構は、本薬がカペシタビン以外の抗悪性腫瘍薬と併用される可能性について説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

カペシタビン以外の抗悪性腫瘍薬と本薬の併用については、転移性乳癌患者を対象にパクリタキセル、トラスツズマブ等と併用する臨床試験が実施されており、新たなエビデンスが

示された際には、カペシタビン以外の薬剤との併用療法が実施される可能性があると考えられる。しかしながら、申請者としては、現時点では、臨床試験においてカペシタビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用に関して検討を行うことを除いて、本薬とカペシタビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用は推奨しない。なお、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の有効性及び安全性はカペシタビンとの併用において確認された旨を記載する予定である。

機構は、乳癌患者を対象に本薬とパクリタキセル、トラスツズマブ等を併用した際のリスク・ベネフィットを判断し得る資料は提出されておらず、現時点ではカペシタビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用は評価できないと考える。

(5) カペシタビンの用量について

申請者は、本薬併用時のカペシタビンの初期用量は $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回とし、カペシタビンによる有害事象が発現した場合には、「ゼローダ錠 300」の最新の添付文書に定められている規定に応じて休薬・減量を行う旨を説明している。

しかしながら、海外 EGF100151 試験及び実施中の国内 EGF109749 試験における本薬と併用されるカペシタビンの休薬、減量及び中止基準は、「ゼローダ錠 300」の添付文書における記載内容と一部差異が認められることから（下表）、本薬の臨床試験で用いられたカペシタビンの開始用量、並びに減量、休薬及び中止基準に加え、「ゼローダ錠 300」を用いる場合の体表面積に基づく実投与量の設定に関しても具体的かつ詳細な内容を、適切な情報提供用資材等を用いて医療現場へ確実に周知する必要があると判断した。

減量、休薬及び中止基準の差異

ゼローダ錠 300 の添付文書			EGF100151 試験における規定		
有害事象	治療期間中の処置	治療再開時の投与量 ¹⁾	有害事象	治療期間中の処置 ²⁾	治療再開時の投与量 ²⁾
Grade 1	休薬・減量不要	減量不要	Grade 1	休薬・減量不要	減量不要
Grade 2 初回発現 2 回目発現 3 回目発現 4 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬 Grade0-1 に軽快するまで休薬 Grade0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量不要 減量段階 1 減量段階 2 —	Grade 2 以下の臨床検査値に関する事象以外 初回発現 2 回目発現 3 回目発現 4 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬 Grade0-1 に軽快するまで休薬 Grade0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量せずもしくは減量段階 1 減量段階 1 減量段階 2 —
Grade 3 初回発現 2 回目発現 3 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬 Grade0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量段階 1 減量段階 2 —	Grade 3 以下の臨床検査値に関する事象以外 初回発現 2 回目発現 3 回目発現	Grade0-1 に軽快するまで休薬 Grade0-1 に軽快するまで休薬 投与中止・再投与不可	減量段階 1 減量段階 2 —

			<u>Grade 2 又は Grade 3</u> <u>Neu < 1.0 x 10⁹/L</u> <u>Pt < 75.0 x 10⁹/L</u> <u>Hb < 9.0 g/dL⁴⁾</u> <u>T-Bil⁵⁾ > 2.0 x</u> <u>ULN</u> <u>Cre > 1.5 mg/dL</u> <u>CCr < 40 mL/min</u> 初回発現 2 回目発現 3 回目発現 4 回目発現	<u>Grade0-1 に軽快するまで休薬</u> <u>Grade0-1 に軽快するまで休薬</u> <u>Grade0-1 に軽快するまで休薬</u> <u>投与中止・再投与不可</u>	<u>減量せずもしくは減</u> <u>量段階 1</u> <u>減量段階 1</u> <u>減量段階 2</u> <u>二</u>
Grade 4 初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にと って望ましいと判定された場 合は、Grade0-1 に軽快するま で投与中断	減量段階 2	Grade 4	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にと って望ましいと判定された場 合は、Grade0-1 に軽快するま で投与中断	事象ごとに判断

Grade は NCI-CTCAE

Neu：好中球数、Pt：血小板数、Hb：ヘモグロビン数、T-Bil：総ビリルビン、Cre：血清クレアチニン、CCr：血清クレアチンクリアランス、ULN：施設基準値上限

- 1) 初期用量：2,500 mg/m²/day、減量段階 1：1,875 mg/m²/day、減量段階 2：1,250 mg/m²/day
- 2) 初期用量：2,000 mg/m²/day、減量段階 1：1,500 mg/m²/day、減量段階 2：1,000 mg/m²/day
- 3) 休薬：最大 14 日間可能
- 4) 輸血時は輸血後の数値
- 5) 登録時にすでに値が高く、継続して基準値上限の 2 倍を下回らない場合はこの限りではない

なお、EGF100151 試験及び EGF109749 試験では、カペシタビン製剤として既承認の「ゼロード錠 300」ではなく、カペシタビンを 150mg 及び 500mg 含有する国内未承認の錠剤を使用していることから、体表面積当たりのカペシタビンの実投与量は、本薬の臨床試験と「ゼロード錠 300」を用いる場合では異なる場合がある。しかしながら、機構は、当該調節方法の違いがカペシタビンの有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすとの明確な根拠はないと考えている（「平成 19 年 11 月 13 日 審査報告書 ゼロード錠 300」、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/1101/45004500_21500AMZ00400_A100_1.pdf 参照）。

6) 製造販売後の検討事項について

機構は、本邦において本薬とカペシタビンの併用の使用経験は限られており、心臓毒性、肝機能検査値異常、ILD 等の有害事象の情報収集、潜在するリスクの評価及び適正使用の推進の観点から、製造販売開始後の一定期間は本薬を使用した全例を対象に使用成績調査を実施する必要があると判断し、調査計画を立案するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本薬の使用実態の把握、注目すべき副作用及び未知の有害事象に関する情報収集を目的に、重点調査項目として、①心機能障害又は肝機能障害を有する患者の副作用発現状況、②心臓毒性（駆出率低下、心伝導系異常等）、下痢、発疹及び間質性肺炎の発現状況、③本薬とカペシタビン併用時の副作用発現リスクを設定し、目標症例数を 1,000 例、登録期間を約 6 カ月及び観察期間を本薬投与開始日から最長 6 カ月とする全例調査を計画した。

①目標症例数及び当該例数の集積に要する組入れ期間の設定根拠

臨床試験において本薬を単独又は他の抗悪性腫瘍薬と併用投与した 8,702 例（2007 年 12 月時点）のうち、駆出率低下は 108 例（約 1.2%）、本薬との因果関係が否定できない肝事象（肝酵素上昇、肝毒性、ALT 上昇、AST 上昇、肝機能異常、血中ビリルビン増加）発現例

は 32 例（約 0.4%）であったこと、また、本薬の臨床試験に参加した日本人症例 165 例中、間質性肺炎が 1 例（0.6%）報告されている。1,000 例で調査を行った場合、発現率 0.3%の有害事象は 95%の確率で 1 例以上検出できることから、駆出率低下、肝事象及び 0.3%以上の率で発現する未知の有害事象について情報収集が可能と考える。

また、トラスツズマブが術後補助化学療法の適応を取得する前の 2006 年及び 2007 年の当該薬の売り上げ実績、本薬の使用対象施設での採用の推定進捗速度、使用成績調査契約の推定進捗速度等を勘案し、実際に投与される可能性のある患者数を算出した結果、上市后、約半年間で、1,000～1,200 例の患者に投与されることが推測されたことから、全例調査の症例登録期間を本薬発売開始から約半年間と設定した。なお、本薬の納入を可能と判断する施設要件は、がん診療連携拠点病院、日本乳癌学会認定・関連施設又は日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医所属施設を中心とした約 1,000 施設を考えている。

②観察期間の設定根拠

本薬投与後の駆出率低下発現までの期間は平均約 16 週であり、本薬との因果関係が否定できない肝事象発現までの期間の中央値は 49 日間（34 例のみ、平均値は 93 日）であった。さらに、本薬についての迅速な安全性情報の提供及び上記の注目すべき事象の発現状況も踏まえ、本薬投与開始からの標準的な観察期間を 6 ヶ月間と設定した。

③本薬の流通管理について

本薬の全例調査実施予定施設に対して、速やかに本薬の適正使用に関する情報提供及び全例調査への協力依頼を行い、当該調査への参加に同意を得ることとし、特約店に対しても全例調査について説明し、医療施設又は調剤薬局から受注した際には、発注元情報を申請者へ連絡するよう協力を依頼する。また、本薬が納入された調剤薬局に対しては、適正使用情報を提供し、本薬の処方箋を受け付けた場合は処方医師名及び施設名を申請者に情報提供するよう協力を依頼する。全例調査への協力が得られていない医療施設からの発注又は処方確認された場合、申請者から当該施設に対して速やかに、本薬の適正使用情報の提供及び全例調査への協力依頼を行う。以上により、本薬の処方例のほぼ全例を把握できると考えており、本薬の安全監視対策については、適切な時期に関連団体と連携できるよう協議する。

機構は、①申請者の提示した重点調査項目について、肝機能障害を追加することや間質性肺炎については当該事象が疑われる関連事象（肺臓炎/肺浸潤、肺線維症等）も含めた調査が必要であること、②提示された重点調査項目の有害事象については関連する因子の解析も重要であり、患者の背景情報について詳細に収集すべきこと、③日本人患者における本薬とカペシタビン併用の試験成績が極めて乏しいため、両剤の休薬、減量及び中止等の治療の実施状況に関する情報も収集すべきこと、及び④観察期間については、重点調査項目に設定した一部の事象（駆出率低下、肝機能異常）の発現時期のみから設定したものであるが、ILD 等の他の事象の発現時期も考慮した設定とすべきこと、を踏まえ調査内容を決定していく必要があると考える。なお、製造販売後の本薬の使用状況については発売前に十分に想定することが困難な部分もあり、製造販売後の調査計画については適宜見直しを行い、使用全例の情報が遺漏なく速やかに収集できるように計画を調整する必要があると考える。

また、医療現場に対して本薬の適正使用を推進するための情報提供用資材を申請者は提供し、使用成績調査において、安全性上の懸念事項や本薬の「使用上の注意」から予測できない新たな事象との関連性が疑われた場合や、有害事象発現に関連する因子が新たに示唆された場合等には、医療現場への情報提供及び注意喚起が必要である、と機構は考える。

本薬の全例調査における調査項目、調査期間、症例数等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

1) 国内 I 相試験 (試験番号 EGF10020)

本薬が投与された 24 例全例に有害事象は発現し、各投与群で 2 例以上に認められた有害事象は以下のとおりであった。

有害事象 (900mg 群)

	n, (%) (N=6)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
皮膚乾燥	5 (83)	0	0
脂漏性皮膚炎	4 (67)	0	0
接触性皮膚炎	2 (33)	0	0
体重減少	2 (33)	0	0
好酸球百分率増加	2 (33)	0	0
下痢	3 (50)	0	0
上気道感染	2 (33)	1 (17)	0
発熱	2 (33)	0	0
上気道の炎症	2 (33)	0	0
眼の異常感	2 (33)	0	0

有害事象 (1200mg 群)

	n, (%) (N=6)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	4 (67)	0	0
皮膚乾燥	2 (33)	0	0
血中 ALP 増加	3 (50)	0	0
体重減少	2 (33)	0	0
リンパ球数減少	2 (33)	0	0
駆出率減少	3 (50)	0	0
下痢	4 (67)	0	0
単純ヘルペス	2 (33)	0	0
食欲不振	2 (33)	0	0

有害事象 (1600mg 群)

	n, (%) (N=6)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	3 (50)	0	0
皮膚剥脱	3 (50)	0	0
湿疹	2 (33)	0	0
血中 ALP 増加	5 (83)	0	0
体重減少	2 (33)	0	0
リンパ球数減少	2 (33)	1 (17)	0
γ-GTP 増加	2 (33)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (33)	0	0
好酸球百分率増加	2 (33)	0	0
ALT 増加	2 (33)	0	0
下痢	5 (83)	1 (17)	0
悪心	2 (33)	0	0
口内炎	3 (50)	0	0
嘔吐	3 (50)	0	0
胃炎	2 (33)	0	0

	n, (%) (N=6)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
爪囲炎	2 (33)	0	0
発熱	2 (33)	0	0
疲労	2 (33)	0	0
食欲不振	2 (33)	0	0
高血糖	2 (33)	0	0
上気道の炎症	2 (33)	0	0
鼻出血	3 (50)	0	0

有害事象 (1800mg 群)

	n, (%) (N=6)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	5 (83)	0	0
皮膚剥脱	2 (33)	0	0
血中 ALP 増加	2 (33)	0	0
体重減少	4 (67)	0	0
γ-GTP 増加	2 (33)	1 (17)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (33)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (33)	0	0
下痢	6 (100)	2 (33)	0
悪心	4 (67)	0	0
嘔吐	2 (33)	0	0
便秘	2 (33)	2 (33)	0
倦怠感	2 (33)	1 (17)	0
浮腫	2 (33)	1 (17)	0
食欲不振	3 (50)	0	0

重篤な有害事象は、900mg 群に 1 例（肺炎及び低酸素血症）、1800mg 群に 1 例（下痢）認められ、1800mg 群の下痢については本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（試験番号EGF100642）

本薬が投与された 64 例中 62 例（97%）に有害事象は発現し、発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

	n, (%) (N=64)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	62 (97)	15 (23)	0
下痢	49 (77)	3 (5)	0
発疹	37 (58)	0	0
口内炎	27 (42)	0	0
悪心	26 (41)	0	0
食欲不振	26 (41)	1 (2)	0
疲労	25 (39)	3 (5)	0
そう痒症	23 (36)	0	0
鼻咽頭炎	20 (31)	0	0
皮膚乾燥	18 (28)	0	0
AST 増加	16 (25)	2 (3)	0
嘔吐	14 (22)	1 (2)	0

発熱	13 (20)	1 (2)	0
頭痛	12 (19)	1 (2)	0
血中 ALP 増加	11 (17)	1 (2)	0
爪の障害	11 (17)	0	0
咳嗽	9 (14)	0	0
血中ビリルビン増加	9 (14)	0	1 (2)
体重減少	9 (14)	0	0
背部痛	9 (14)	0	0
鼻出血	9 (14)	0	0
便秘	9 (14)	0	0
ALT 増加	8 (13)	1 (2)	0
胸痛	8 (13)	0	0
呼吸困難	8 (13)	1 (2)	0
リンパ球数減少	7 (11)	5 (8)	0
倦怠感	7 (11)	1 (2)	0
爪囲炎	7 (11)	1 (2)	0

重篤な有害事象は 7 例 (11%) に認められ、内訳は疾患進行が 2 例 (3%)、 γ -GTP 増加、肺感染、呼吸困難、嘔吐、心嚢液貯留、心室機能不全、頸部損傷、脊椎圧迫骨折及び血中ビリルビン増加が各 1 例 (2%) であった。これらの重篤な有害事象のうち、心室機能不全、肺感染及び呼吸困難は本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は 4 例 (6%) 認められ、内訳は疾患進行 2 例、嘔吐及び蜂巣炎各 1 例であった。このうち蜂巣炎は、本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 国内第 I / II 相試験 (試験番号 EGF109749、データカットオフ: 2008 年 8 月 31 日)

本薬が投与された 27 例全例に有害事象が発現し、発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

	n, (%) (N=27)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (74)	0	0
下痢	18 (67)	1 (4)	0
発疹	14 (52)	1 (4)	0
疲労	12 (44)	0	0
AST 増加	10 (37)	2 (7)	0
ALT 増加	10 (37)	1 (4)	1 (4)
口内炎	10 (37)	0	0
食欲不振	10 (37)	0	0
そう痒症	8 (30)	0	0
血中ビリルビン増加	8 (30)	0	0
悪心	7 (26)	0	0
皮膚乾燥	7 (26)	0	0
爪囲炎	5 (19)	0	0
白血球数減少	5 (19)	1 (4)	0
発熱	5 (19)	0	0
鼻咽頭炎	5 (19)	0	0
ALP 増加	4 (15)	0	0
口唇炎	4 (15)	0	0
好中球数減少	4 (15)	1 (4)	1 (4)

上腹部痛	4 (15)	0	0
赤血球数減少	4 (15)	0	0
頭痛	4 (15)	0	0
嵌入爪	4 (15)	0	0
血小板数減少	3 (11)	0	0
ざ瘡	3 (11)	0	0
倦怠感	3 (11)	0	0
色素沈着障害	3 (11)	0	0
体重減少	3 (11)	0	0
貧血	3 (11)	1 (4)	0
便秘	3 (11)	0	0
嘔吐	3 (11)	0	0
疼痛	3 (11)	0	0

重篤な有害事象は3例（11%）に認められ、内訳は骨髄機能不全、好中球数減少及び左室機能不全各1例（4%）であった。このうち左室機能不全は本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験（試験番号EGF100151）

本薬とカペシタビン併用療法群 198 例中 192 例（97%）、カペシタビン群 191 例中 177 例（93%）に有害事象が発現した。本薬とカペシタビン併用群において発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率10%以上）

	本薬とカペシタビン併用療法群 n, (%) (N=198)			カペシタビン群 n, (%) (N=191)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	128 (65)	25 (13)	2 (1)	76 (40)	19 (10)	0
悪心	87 (44)	3 (2)	0	83 (43)	3 (2)	0
嘔吐	52 (26)	4 (2)	0	41 (21)	3 (2)	0
腹痛	25 (13)	2 (1)	0	31 (16)	2 (1)	0
口内炎	27 (14)	0	0	21 (11)	1 (<1)	0
便秘	20 (10)	0	0	22 (12)	2 (1)	0
消化不良	22 (11)	1 (<1)	0	6 (3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	105 (53)	23 (12)	0	97 (51)	27 (14)	0
発疹	39 (20)	3 (2)	0	26 (14)	2 (1)	0
皮膚乾燥	20 (10)	0	0	11 (6)	0	0
疲労	46 (23)	5 (3)	0	47 (25)	6 (3)	1 (<1)
粘膜の炎症	29 (15)	0	0	23 (12)	3 (2)	0
無力症	20 (10)	2 (1)	1 (<1)	25 (13)	3 (2)	0
四肢痛	24 (12)	2 (1)	0	14 (7)	1 (<1)	0
背部痛	22 (11)	2 (1)	0	11 (6)	1 (<1)	0
頭痛	20 (10)	0	0	26 (14)	1 (<1)	1 (<1)
呼吸困難	23 (12)	6 (3)	0	16 (8)	4 (2)	0
食欲不振	27 (14)	1 (<1)	0	37 (19)	1 (<1)	0
不眠症	20 (10)	1 (<1)	0	11 (6)	0	0

重篤な有害事象は、本薬とカペシタビン併用群では48例（24%）、カペシタビン群では44例（23%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬とカペシタビン併用群では下痢13例（7%）、脱水6例（3%）、駆出率減少5例（3%）、嘔吐4例（2%）、呼吸困難及び低カリウム血症各3例（2%）、肺塞栓症、発熱、貧血、中枢神経系転移及び丹毒

各 2 例 (1%)、カペシタビン群では下痢 11 例 (6%)、嘔吐及び脱水 4 例 (2%)、悪心及び呼吸困難 3 例 (2%)、肺塞栓症、発熱、粘膜の炎症、心駆出率低下、心室性機能不全、好中球減少症及び血小板減少症 2 例 (1%) であった。

また、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 23 例 (下痢 10 例、脱水及び駆出率減少各 5 例、貧血及び低カリウム血症各 2 例、肺塞栓症、粘膜の炎症、好中球減少症、嘔吐、発熱、発疹、低ナトリウム血症、末梢性ニューロパシー、血管迷走神経性失神、プリンツメタル狭心症、大腸菌性敗血症、急性骨髄性白血病及び皮膚疼痛各 1 例)、カペシタビンとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 18 例 (下痢 10 例、嘔吐、脱水、好中球減少症、血小板減少症、粘膜の炎症、肺塞栓症各 2 例、口内乾燥、胃潰瘍、悪心、小腸閉塞、低カリウム血症、高カルシウム血症及び血液量減少症、貧血、発熱、心室性機能不全、感染性下痢、発疹及び深部静脈血栓症各 1 例) に認められた。

有害事象のために治験薬の投与が中止された症例は、本薬とカペシタビン併用群では 28 例 (14%)、カペシタビン群では 27 例 (14%) に認められ、このうち本薬とカペシタビン併用群では 22 例 (下痢 8 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例、悪心 3 例、疲労、粘膜の炎症、嘔吐及び好中球減少症各 2 例、眼瞼浮腫、顔面浮腫、血中ビリルビン増加、呼吸困難、嗜眠、剥脱性発疹、皮膚疼痛、腹痛、プリンツメタル狭心症、発疹、ざ瘡様皮膚炎、脱水、低カリウム血症、紅斑性皮疹及び末梢性ニューロパシー各 1 例)、カペシタビン群では 20 例 (下痢 6 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例、肺塞栓症、好中球減少症及び嘔吐各 2 例、錯感覚、脱水、感染性下痢、発疹、皮膚疼痛、血小板減少症、末梢性浮腫、悪心、小腸閉塞、粘膜の炎症、呼吸困難、深部静脈血栓症、無力症及び眼刺激各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第 I 相試験 (試験番号 EGF10003)

(1) 175mg 1 日 1 回投与群

本薬が投与された 3 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は食欲不振 (2 例、67%) であった。

重篤な有害事象及び有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

(2) 375mg 1 日 1 回投与群

本薬が投与された 3 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は悪心 (3 例、100%)、下痢及び疲労 (各 2 例、67%)、であった。

重篤な有害事象は 1 例 (33%、悪心、嘔吐及び血中ビリルビン増加) 認められ、すべての事象において本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

(3) 675mg 1 日 1 回投与群

本薬が投与された 4 例中全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は悪心、疲労及び発疹各 2 例 (50%) であった。

重篤な有害事象は 1 例 (25%、小腸閉塞 1 例) 認められ、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与を中止した症例は認めなかった。

(4) 900mg 1 日 1 回投与群

本薬が投与された 4 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下痢、悪心及び消化不良各 2 例 (50%) であった。

重篤な有害事象及び有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

(5) 1200mg 1日1回投与群

本薬が投与された6例中5例(83%)に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2例以上)

	n, (%) (N=6) 1200mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	2 (33)	0	0
悪心	3 (50)	0	0
疲労	3 (50)	0	0
発疹	4 (67)	0	0
便秘	2 (33)	0	0
発熱	2 (33)	0	0
悪寒	2 (33)	0	0
筋痙縮	2 (33)	0	0
腹水	2 (33)	1 (17)	0
副鼻腔炎	2 (33)	0	0

重篤な有害事象は2例(33%)に認められ、内訳は小腸閉塞、背部痛、筋痙縮及び一過性脳虚血発作各1例(17%)であった。これらすべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

(6) 1600mg 1日1回投与群

本薬が投与された4例中3例(75%)に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下痢3例(75%)及び頭痛2例(50%)であった。

重篤な有害事象及び有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

(7) 1800mg 1日1回投与群

本薬が投与された9例全例に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2例以上)

	n, (%) (N=9) 1800mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	6 (67)	0	0
悪心	3 (33)	1 (11)	0
疲労	5 (56)	0	0
発疹	6 (67)	0	0
便秘	3 (33)	0	0
食欲不振	3 (33)	0	0
嘔吐	2 (22)	1 (11)	0
腹痛	3 (33)	1 (11)	0
発熱	2 (22)	0	0
呼吸困難	3 (33)	1 (11)	0
うつ病	2 (22)	0	0
関節痛	2 (22)	0	0
四肢痛	2 (22)	0	0

重篤な有害事象は3例(33%)に認められ、内訳は悪心、嘔吐、腹痛、胃閉塞、脱水、高

カリウム血症及び低ナトリウム血症 1 例（11%）であった。これらすべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は 1 例（11%、腹痛、高カリウム血症及び高ナトリウム血症）認められ、本薬との因果関係は否定された。

(8) 500mg 1 日 2 回投与群

本薬が投与された 13 例中 12 例（92%）に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表とおりであった。

有害事象（2 例以上）

	n, (%) (N=13) 500mg 1 日 2 回		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	11 (85)	2 (15)	0
発疹	6 (46)	0	0
悪心	3 (23)	0	0
食欲不振	3 (23)	0	0
咳嗽	3 (23)	0	0
呼吸困難	2 (15)	0	0
発熱	2 (15)	0	0
気管支炎	2 (15)	0	0

重篤な有害事象は 7 例（54%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は胸水 2 例（15%）であった。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、1 例（下痢）認められた。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は 4 例（31%）認められ、内訳は下痢 2 例、成長障害及び疾患進行各 1 例であった。このうち 2 例で認められた下痢は本薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 750mg 1 日 2 回投与群

本薬 750mg 1 日 2 回が投与された 22 例中 21 例（95%）に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（2 例以上）

	n, (%) (N=22) 750mg 1 日 2 回		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	18 (82)	3 (14)	0
発疹	12 (55)	0	0
悪心	8 (36)	0	0
食欲不振	4 (18)	0	0
咳嗽	5 (23)	0	0
疲労	5 (23)	0	0
嘔吐	5 (23)	0	0
疼痛	4 (18)	0	0
発熱	3 (14)	0	0
腹痛	4 (18)	0	0
気管支炎	2 (9)	0	0
頭痛	2 (9)	0	0
腹部膨満	2 (9)	0	0
背部痛	3 (14)	1 (5)	0

味覚異常	2 (9)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (9)	0	0
口腔内痛	3 (14)	0	0
悪寒	2 (9)	0	0
脱水	2 (9)	0	1 (5)
口内乾燥	2 (9)	0	0
血尿	2 (9)	0	0

重篤な有害事象は8例（36%）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は死亡2例（9%）であった。すべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は4例（18%）認められ、内訳は死亡、下痢、悪心、胸壁痛及び成長障害各1例であり、このうち下痢及び悪心は本薬との因果関係が否定されなかった。

(10) 900 mg 1日2回投与群

本薬が投与された6例全例に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（2例以上）

	n, (%) (N=6) 900mg 1日2回		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	6 (100)	2 (33)	0
発疹	4 (67)	0	0
悪心	3 (50)	0	0
食欲不振	2 (33)	0	0
疲労	2 (33)	0	0
呼吸困難	2 (33)	0	1 (17)
関節痛	2 (33)	0	0
不眠症	2 (33)	0	0
感覚鈍麻	2 (33)	0	0
低血圧	2 (33)	0	0

重篤な有害事象は2例（33%）に認められ、内訳は呼吸困難及び感覚鈍麻各1例（17%）であった。これらすべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は1例（17%、下痢）認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

(11) 1250mg 1日1回投与群（低脂肪食摂取時）

本薬が投与された4例全例に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下痢（1例はGrade 3）及び浮動性めまい各2例であった。

重篤な有害事象は3例（75%）に認められ、内訳は下痢、小腸閉塞、心タンポナーデ、慢性閉塞性肺疾患及び呼吸困難各1例（25%）であった。このうち、下痢は本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は1例（小腸閉塞）認められ、本薬との因果関係は否定された。

(12) 1250mg 1日1回投与群（空腹時投与）

本薬が投与された3例全例に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下痢、疲労及び発疹各2例であった。

重篤な有害事象は1例（疾患進行）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は1例（疾患進行）認められ、本薬との因果関係は否定された。

6) 海外第 I 相試験（試験番号 EGF10004）

(1) 500mg 群

本薬が投与された 13 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（2 例以上）

	n, (%) (N=13) 500mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	5 (38)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (38)	0	0
疲労	3 (23)	0	0
悪心	2 (15)	0	0
呼吸困難	6 (46)	3 (23)	0
嘔吐	2 (15)	0	0
頭痛	3 (23)	0	0
尿路感染	6 (46)	0	0
便秘	4 (31)	0	0
末梢性浮腫	3 (23)	0	0
貧血	2 (15)	0	0
腹痛	2 (15)	0	0
口内乾燥	2 (15)	0	0
無力症	2 (15)	0	0
副鼻腔分泌過多	2 (15)	0	0
副鼻腔炎	2 (15)	0	0
四肢痛	2 (15)	1 (8)	0
筋力低下	3 (23)	1 (8)	0

重篤な有害事象は7例（54%）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は呼吸困難2例（15%）であった。すべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は2例（15%）認められ、内訳は胸水、静脈閉塞、末梢性浮腫及び全身性浮腫各1例であった。これらの事象については、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(2) 650mg 群

本薬が投与された 15 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（2 例以上）

	n, (%) (N=15) 650mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	7 (47)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (40)	0	0
疲労	4 (27)	0	0
悪心	7 (47)	1 (7)	0
呼吸困難	3 (20)	0	0
食欲不振	3 (20)	0	0
嘔吐	3 (20)	1 (7)	0

頭痛	2 (13)	0	0
尿路感染	2 (13)	0	0
鼓腸	2 (13)	0	0
便秘	2 (13)	0	0
末梢性浮腫	2 (13)	0	0
腹痛	2 (13)	1 (7)	0
疾患進行	2 (13)	0	0
咳嗽	2 (13)	0	0
労作性呼吸困難	2 (13)	0	0
副鼻腔炎	2 (13)	0	0
浮動性めまい	3 (20)	0	0
背部痛	3 (20)	1 (7)	0
側腹部痛	2 (13)	0	0

重篤な有害事象は6例（40%）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は疾患進行2例（13%）であった。すべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は3例（20%）認められ、内訳は呼吸困難増悪、小腸閉塞及び高ビリルビン血症各1例であった。これらの事象については、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(3) 900mg 群

本薬が投与された11例中10例（91%）に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（2例以上）

	n, (%) (N=11) 900mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	5 (45)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (27)	0	0
疲労	5 (45)	0	0
悪心	2 (18)	0	0
食欲不振	4 (36)	0	0
嘔吐	3 (27)	0	0
鼓腸	2 (18)	0	0
末梢性浮腫	2 (18)	0	0
貧血	2 (18)	0	0
感覚鈍麻	2 (18)	0	0
四肢痛	3 (27)	0	0

重篤な有害事象は3例（27%）に認められ、内訳は疾患進行、胆管閉塞、高ビリルビン血症及び硝子体浮遊物各1例（9%）であった。すべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は3例（27%）認められ、内訳は疾患進行、下痢、高ビリルビン血症、硝子体浮遊物及び意味不明な障害*各1例であった。このうち意味不明な障害は本薬との因果関係が否定されなかった。

*: 意味不明な障害；担当医により「Reflux」と報告され、MedDRAのPreferred Term（基本語）において「Ill-defined disorder（意味不明な障害）」と読み替えた。

(4) 1000mg 群

本薬が投与された3例全例に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下痢及び疲労各2例（67%）、ざ瘡様皮膚炎3例（100%）であった。

重篤な有害事象及び有害事象のために本薬の投与が中止された症例は認められなかった。

(5) 1200mg 群

本薬が投与された 12 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2 例以上)

	n, (%) (N=12) 1200mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	6 (50)	1 (8)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (25)	0	0
疲労	2 (17)	0	0
悪心	2 (17)	0	0
呼吸困難	3 (25)	1 (8)	0
嘔吐	2 (17)	0	0
頭痛	3 (25)	0	0
鼓腸	2 (17)	0	0
貧血	2 (17)	1 (8)	0
発熱	4 (33)	0	0
筋骨格不快感	2 (17)	0	0
筋痛	2 (17)	0	0
不安	2 (17)	0	0
眼部腫脹	2 (17)	0	0

重篤な有害事象は 5 例 (42%) に認められ、内訳は呼吸困難、胸膜痛、肺塞栓症、小腸閉塞、嘔吐、下痢、背部痛、心臓内血栓、上室性頻脈、脳症、深部静脈血栓症及び貧血各 1 例 (8%) であった。このうち下痢は、本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は 4 例 (33%) 認められ、内訳は背部痛、疾患進行、小腸閉塞及び下痢各 1 例であった。このうち下痢は本薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 1600mg 群

本薬が投与された 13 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2 例以上)

	n, (%) (N=13) 1600mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	10 (77)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (23)	0	0
疲労	4 (31)	1 (8)	0
悪心	4 (31)	0	0
食欲不振	4 (31)	0	0
嘔吐	2 (15)	0	0
頭痛	2 (15)	0	0
尿路感染	2 (15)	0	0
便秘	2 (15)	0	0
咳嗽	3 (23)	0	0
肺炎	2 (15)	1 (8)	0
脱水	2 (15)	1 (8)	0
不眠症	2 (15)	0	0

重篤な有害事象は5例(38%)に認められ、内訳は間質性肺疾患、無力症、顎痛、脱水、心房細動、心タンポナーデ、カテーテル留置部位感染、肺炎及び体重減少各1例(8%)であった。すべての事象について、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は2例(15%、いずれも悪心)認められ、このうち1例で本薬との因果関係が否定されなかった。

7) 海外第I相試験(試験番号 EGF10005)

(1) 本薬 1250mg 及びカペシタビン 1500mg/m² 併用群

本薬が投与された4例全例に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2例以上)

	n, (%) (N=4)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	3 (75)	0	0
悪心	2 (50)	0	0
便秘	2 (50)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (50)	2 (50)	0
悪寒	2 (50)	0	0
咯血	2 (50)	0	0
食欲不振	2 (50)	0	0

重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は1例(手掌・足底発赤知覚不全症候群)認められたが、本薬との因果関係は否定された。

(2) 本薬 1250mg 及びカペシタビン 2000mg/m² 併用群

本薬が投与された31例中30例(97%)に有害事象が発現し、2例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2例以上)

	n, (%) (N=31)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	21 (68)	2 (6)	0
悪心	18 (58)	1 (3)	0
嘔吐	9 (29)	1 (3)	0
便秘	6 (19)	0	0
口内炎	5 (16)	0	0
腹痛	3 (10)	1 (3)	0
上腹部痛	2 (6)	1 (3)	0
腹部膨満	2 (6)	0	0
痔核	2 (6)	0	0
発疹	13 (42)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (39)	3 (10)	0
皮膚乾燥	4 (13)	0	0
紅斑	4 (13)	0	0
皮膚剥脱	2 (6)	0	0
粘膜の炎症	8 (26)	1 (3)	0
疲労	9 (29)	1 (3)	0
発熱	4 (13)	0	0
疼痛	4 (13)	1 (3)	0

	n, (%) (N=31)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
末梢性浮腫	2 (6)	0	0
頭痛	4 (13)	0	0
錯感覚	4 (13)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	2 (6)	0	0
浮動性めまい	2 (6)	0	0
味覚減退	2 (6)	0	0
咳嗽	4 (13)	0	0
咽喉頭疼痛	2 (6)	0	0
肺塞栓症	2 (6)	0	1 (3)
食欲不振	8 (26)	1 (3)	0
脱水	4 (13)	1 (3)	0
低カリウム血症	2 (6)	0	0
鼻咽頭炎	2 (6)	0	0
血中ビリルビン増加	4 (13)	1 (3)	0
AST 増加	3 (10)	0	0
血中カリウム減少	2 (6)	0	0
体重減少	2 (6)	0	0
ALT 増加	2 (6)	0	0
血中 ALP 増加	2 (6)	0	0
貧血	8 (26)	0	0
白血球減少症	3 (10)	0	0
好中球減少症	2 (6)	2 (6)	0
四肢痛	3 (10)	0	0
ほてり	2 (6)	0	0
腺癌	2 (6)	0	2 (6)
不眠症	3 (10)	0	0
高ビリルビン血症	3 (10)	1 (3)	0
頻脈	3 (10)	0	1 (3)

重篤な有害事象は、9 例（29%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は下痢及び嘔吐各 2 例（6%）であった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は 5 例（16%）認められ、内訳は高カルシウム血症、下痢、頻脈、頻呼吸、肺炎、肺塞栓症、扁平上皮癌、髄膜新生物及び大腿骨頸部骨折各 1 例であった。このうち下痢は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 本薬 1250mg 及びカペシタビン 2500mg/m² 併用群

本薬が投与された 3 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（2 例以上）

	n, (%) (N=3)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	2 (67)	1 (33)	0
悪心	3 (100)	0	0
発疹	2 (67)	0	0
粘膜の炎症	2 (67)	0	0

重篤な有害事象は 1 例（動脈破裂）に認められ、本薬との因果関係は否定された。

有害事象のために本薬の投与を中止した症例は 3 例（100%）に認められ、内訳は動脈出血、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例であった。このうち下痢及び手掌・足底

発赤知覚不全症候群は本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 本薬 1500mg 及びカペシタビン 2000mg/m² 併用群

本薬が投与された 7 例全例に有害事象が発現し、2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (2 例以上)

	n, (%) (N=7)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	7 (100)	2 (29)	0
悪心	5 (71)	1 (14)	0
嘔吐	4 (57)	1 (14)	0
鼓腸	2 (29)	0	0
発疹	5 (71)	1 (14)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (43)	0	0
皮膚乾燥	2 (29)	0	0
粘膜の炎症	5 (71)	0	0
疲労	2 (29)	0	0
胸痛	2 (29)	0	0
頭痛	2 (29)	0	0
咳嗽	2 (29)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (29)	0	0

重篤な有害事象は 2 例 (29%) に認められ、内訳は心タンポナーデ、胸痛、呼吸困難、心嚢液貯留、胸水、下痢、悪心及び嘔吐が各 1 例 (14%) であった。このうち下痢、悪心及び嘔吐は本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与を中止した症例は 2 例 (29%) に認められ、内訳は心タンポナーデ、胸痛、呼吸困難、心嚢液貯留、胸水、疲労、下痢、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、発疹及び粘膜の炎症各 1 例であった。このうち 1 例 (下痢、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、発疹及び粘膜の炎症) で本薬との因果関係が否定されなかった。

8) 海外第Ⅱ相試験 (試験番号 EGF20002)

(1) 本薬 1250mg 群

本薬が投与された 34 例中 33 例 (97%) に有害事象が発現し、発現率が 10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

	n, (%) (N=34) 1250mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
発疹	17 (50)	1 (3)	0
下痢	15 (44)	4 (12)	0
疲労	14 (41)	1 (3)	0
悪心	9 (26)	0	0
咳嗽	6 (18)	0	0
食欲不振	5 (15)	0	0
呼吸困難	5 (15)	0	0
発熱	5 (15)	0	0
そう痒症	4 (12)	0	0
背部痛	4 (12)	0	0
体重減少	4 (12)	1 (3)	0
うつ病	4 (12)	0	0

重篤な有害事象は7例（21%）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢2例（6%）であった。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、駆出率減少及び下痢各1例であった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は1例（下痢）認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 本薬 1500mg 群

本薬が投与された44例全例に有害事象が発現し、発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

	n, (%) (N=44) 1500mg		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	28 (64)	4 (9)	0
発疹	24 (55)	2 (5)	0
悪心	23 (52)	0	0
疲労	13 (30)	1 (2)	0
嘔吐	10 (23)	0	0
尿路感染	8 (18)	1 (2)	0
そう痒症	7 (16)	0	0
腹痛	7 (16)	3 (7)	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (16)	1 (2)	0
食欲不振	6 (14)	0	0
咳嗽	5 (11)	0	0
体重減少	5 (11)	0	0
便秘	5 (11)	0	0
皮膚乾燥	5 (11)	0	0
鼻出血	5 (11)	0	0
関節痛	5 (11)	0	0

重篤な有害事象は7例（16%）に認められ、内訳は肝腎不全、発熱性好中球減少症、下痢、脱水、腎不全、尿管閉塞、門脈血栓症、疼痛、自然流産、創傷感染、腹痛及び深部静脈血栓症各1例（2%）であった。このうち、肝腎不全、発熱性好中球減少症、下痢、脱水、腎不全及び自然流産各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は4例（全身性皮疹、皮膚灼熱感、自然流産、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢各1例）認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。

9) 海外第Ⅱ相試験（試験番号 EGF20008）

本薬が投与された229例中220例（96%）に有害事象が発現し、発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

	n, (%) (N=229)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	136 (59)	24 (10)	0
悪心	84 (37)	9 (4)	0
発疹	73 (32)	2 (<1)	0
疲労	72 (31)	24 (10)	0
嘔吐	54 (24)	7 (3)	0
食欲不振	41 (18)	4 (2)	0

呼吸困難	41 (18)	14 (6)	1 (<1)
頭痛	28 (12)	5 (2)	0
背部痛	26 (11)	4 (2)	1 (<1)
そう痒症	26 (11)	3 (1)	0
発熱	25 (11)	2 (<1)	0
腹痛	24 (10)	7 (3)	0
咳嗽	23 (10)	2 (<1)	0

重篤な有害事象は 62 例 (27%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は下痢及び脱水各 8 例 (3%)、悪心及び嘔吐 6 例 (3%)、蜂巣炎、呼吸困難及び胸水各 5 例 (2%)、腹痛及び駆出率減少各 4 例 (2%)、呼吸不全、発熱及び腎不全各 3 例 (1%)、肺炎、血中ビリルビン増加、痙攣及び黄疸各 2 例 (<1%) であった。本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、21 例 (下痢 7 例、悪心、嘔吐及び駆出率減少各 3 例、腹痛、胃腸障害、出血性消化性潰瘍、直腸出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、心不全、心室機能不全、胃腸炎、肺炎、脱水、低アルブミン血症、呼吸窮迫、呼吸不全、痙攣、腎不全及び発疹各 1 例) に認められた。

有害事象のために本薬の投与が中止された症例は 18 例 (8%) 認められ、内訳は悪心 3 例、腹痛、下痢及び血中ビリルビン増加各 2 例、咳嗽、呼吸困難、間質性肺炎、呼吸窮迫、呼吸不全、心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、心室機能不全、駆出率減少、心電図異常、無力症、顔面浮腫、限局性浮腫、末梢性浮腫、食欲不振、高カルシウム血症、網膜出血、肝機能異常、黄疸、発疹、腎不全及び皮膚筋炎各 1 例であった。このうち 8 例 (心室機能不全、心電図異常、悪心/食欲不振、腎不全/呼吸不全/心不全、血中ビリルビン増加、悪心/腹痛、間質性肺疾患、下痢各 1 例) で本薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、一部の実施医療機関において、重篤で予測できない副作用等の報告に係る治験継続の適否等を迅速審査により審議していたことが認められた。しかし、GCP実地調査結果を踏まえGCP不適合とされた当該施設的全症例を除き、提出された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判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.4及び5.3.5.2.7) に対してGCP実地調査が実施され、その結果、5.3.5.2.7試験が実施された一部の治験実施医療機関内に設置された治験審査委員会において、治験期間中の説明文書の改訂、治験実施計画書の改訂、及び治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る治験継続の適否に関する調査審議が手順書に従わず迅速審査により審議されていたこと、さらに、この件に関して治験依頼者より再三の改善要求があったにもかかわらず改善されず、適切な調査審議が行われたとは判断できないことから、当該施設において実施された全症例 (3例) をGCP不適合とすることとした。

また、当該施設においては原資料と症例報告書の不整合も認められ、治験依頼者により手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況が認められた。

以上のことから、GCP不適合と判断した症例を承認申請資料から削除するなどした上で、審査を行うことに支障ないものと機構は判断した。

総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定

について最終的に判断したい。

- 本薬の有効性について
- 本薬の安全性について
- 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について
- 本薬の用法・用量について
- 製造販売後の検討課題について

審査報告 (2)

平成 21 年 2 月 9 日作成

I. 申請品目

〔販売名〕	タイケルブ錠 250mg
〔一般名〕	ラパチニブトシル酸塩水和物
〔申請者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 30 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、本薬の有効性を示す主要な臨床試験は、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴を有するHER2過剰発現を示す手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(EGF100151試験)であると考えた。当該試験の結果から、有用な治療法が存在しない当該試験の対象患者において、主要評価項目である無増悪期間 (Time to Progression: TTP) に認められた試験群と対照群の差 (ハザード比0.51、95%CI[0.35, 0.74]、 $p = 0.00032$ 、層別ログランク検定) に基づいて、本薬の有効性はカペシタビンとの併用で期待できると、機構は判断した。

また、当該対象患者に対する化学療法は延命を期待して実施されること、当該患者の後治療として延命効果が検証された治療法は存在しないことから、本薬の全生存期間 (Overall Survival: OS) に及ぼす影響を確実に評価できるように、当該試験の主要評価項目にはOSを設定すべきであったと考える。ただし、実際には、当該試験の副次評価項目として設定されたOSに関しては、各群のOSを統計学的に適切に比較できるだけのイベント数が得られていないこと、及びカペシタビン群にカペシタビン単独療法のみを受けた症例とカペシタビン単独から本薬との併用に切り替えた症例 (36/201例) が混在していること等があり、当該結果に基づいて本薬のOSに対する評価を結論することは適切ではないと考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2) 安全性について

機構は、本薬に特徴的な有害事象には、心臓毒性、消化器関連事象、間質性肺疾患 (ILD)、肝機能障害 (ビリルビン上昇を含む)、皮膚関連事象及び過敏症があり、また本薬とカペシタビンの併用で発現率の高い有害事象は、消化不良、皮膚乾燥、頭痛、口内炎、便秘、腹痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、四肢痛、背部痛、粘膜炎、無気力、呼吸苦及び不眠であると考え、併用投与における忍容性はがん化学療法に十分な知識・経験を有する医師の管理下においては許容可能であると判断した。

しかし、現時点で日本人における本薬とカペシタビン併用時の安全性情報は極めて限られているため、機構は、本薬とカペシタビンの併用にあたっては、EGF100151 試験から得られた安全性プロファイル、減量・休薬及び投与中止に至った有害事象の内容、並びに当該試験で実施された検査項目及び検査実施時期を医療現場に適切に情報提供を行い、極めて慎重に使用する必要があり、また国内で上記の副作用の発現状況については製造販売後調査にお

いて情報収集を行う必要があると判断した。

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

- ・ 本薬とカペシタビンの併用により多様な有害事象が発現し、本薬とカペシタビンの休薬、減量又は中止を要するが、有害事象に伴い休薬等の措置を講じる場合、いずれか一方の薬剤で良いか、二剤とも何らかの措置が必要となるのか等、有害事象発現時の各薬剤の用量調節に関する規定について医療現場に分かりやすい情報提供が必要と考える。
- ・ 手掌・足底発赤知覚不全症候群を特徴的な有害事象とするカペシタビンと皮膚関連事象を特徴的な有害事象とする本薬を併用した場合、カペシタビン単独投与時と比べて皮膚毒性が増強し、患者の QOL が低下する可能性がある。皮膚毒性は適切な処置によって治療強度を維持したまま治療が継続できる事象であるため、皮膚科受診の指導等を含む適切な注意喚起が重要である。
- ・ 本薬は EGFR チロシンキナーゼに対する阻害作用も有しており、ILD の発現に民族差が認められる可能性が考えられることから、ILD について嚴重な注意喚起が必要である。
- ・ 本薬に関連する有害事象の発現（ILD、心臓毒性、皮膚毒性等）が疑われたときには速やかに各領域の専門医へ相談・連携等をするなど、緊急時に十分対応可能な医療施設において、本薬を含むがん化学療法を実施すべきと考える。
- ・ 本薬は体表面積にかかわらず固定用量で投与されることから、体格（体表面積等）の違いによる有害事象の発現状況を確認すべきであると考えられる。

機構は、申請者に対して、①EGF100151 試験における有害事象発現状況、②本薬及びカペシタビンの有害事象発現時の具体的な用量調節方法、③皮膚毒性についてカペシタビン単独投与時より増強する可能性及びその対処方法、並びに④EGF100151 試験の規定を踏まえた本薬投与時の検査項目及び検査実施時期を情報提供用資材等により適切に情報提供を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、本薬投与後の ILD については、欧米人に比べて日本人で発現率が高い可能性があることに加え（審査報告（1）「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 3）（3）ILD について」の項参照）、海外臨床試験において死亡例が認められていることも考慮し、添付文書の「警告」において、「本薬投与時には十分な観察を行うこと」との旨を記載するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

さらに、機構は、体表面積あたりの投与量の差異が有害事象の発現状況に及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

体表面積を DuBois の式に基づいて算出し、体表面積あたりの本薬の投与量（開始用量）が中央値未満の症例と中央値以上の症例に分類し、安全性の差異を検討した。その結果、EGF100151 試験では、体表面積あたりの投与量の中央値が $738.3\text{mg}/\text{m}^2$ であり、 $738.3\text{mg}/\text{m}^2$ 未満の症例（高体表面積集団）が 97 例、 $738.3\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の症例（低体表面積集団）が 96 例であった。有害事象は、高体表面積集団の 96 例（99%）、低体表面積集団の 91 例（95%）に発現し、投与中止に至った有害事象はそれぞれ 14 例（14%）、11 例（11%）に、死亡に至る有害事象は高体表面積集団の 4 例（4%、疾患進行、心肺停止、中枢神経系転移及びリンパ浮腫各 1 例）に、重篤な有害事象はそれぞれ 27 例（28%）、19 例（20%）にみられた。個々の有害事象については、各集団でほぼ同様の事象であり、発現率の差が 10%以上の事象は認められなかった。（下表）

体表面積あたりの投与量で区分した際の有害事象（発現率 10%以上）：EGF100151 試験

	体表面積あたりの投与量 738.3mg/m ² 未満 n, (%) (N=97)			体表面積あたりの投与量 738.3mg/m ² 以上 n, (%) (N=96)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	63 (65)	12 (12)	0	60 (63)	10 (10)	2 (2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52 (54)	11 (11)	0	49 (51)	11 (11)	0
悪心	45 (46)	1 (1)	0	39 (41)	2 (2)	0
発疹	29 (30)	2 (2)	0	22 (23)	1 (1)	0
嘔吐	28 (29)	2 (2)	0	22 (23)	1 (1)	0
疲労	21 (22)	1 (1)	0	25 (26)	4 (4)	0
粘膜の炎症	17 (18)	0	0	11 (11)	0	0
食欲不振	12 (12)	0	0	15 (16)	1 (1)	0
口内炎	10 (10)	0	0	16 (17)	0	0
腹痛	12 (12)	0	0	12 (13)	2 (2)	0
呼吸困難	11 (11)	3 (3)	0	12 (13)	3 (3)	0
四肢痛	8 (8)	1 (1)	0	14 (15)	1 (1)	0
背部痛	14 (14)	1 (1)	0	7 (7)	1 (1)	0
消化不良	10 (10)	0	0	11 (11)	1 (1)	0
無力症	13 (13)	1 (1)	1 (1)	7 (7)	1 (1)	0
便秘	9 (9)	0	0	11 (11)	0	0
不眠症	10 (10)	1 (1)	0	10 (10)	0	0
皮膚乾燥	8 (8)	0	0	10 (10)	0	0
頭痛	11 (11)	0	0	7 (7)	0	0

また、EGF109749 試験及び EGF100642 試験においても同様の検討を実施した結果、体表面積あたりの投与量で区分した際の本薬の安全性に明らかな差異は認められない。以上より、体表面積あたりの投与量で区分した際の本薬の安全性に差異はないと考える。

機構は、申請者の説明は、体表面積あたりの開始用量で二分した際の有害事象の比較にとどまっており、体格差の本薬の安全性への影響について、当該結果のみを以て結論することには限界があると考え。しかしながら、上記の検討では、両集団で有害事象の発現状況の比較結果に一定の傾向は示されておらず、機構は、現時点において、有害事象の発現により適切に減量や休薬等を行う旨を情報提供することで、特段注意喚起を行う必要はないと判断した。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の開発コンセプトについて HER2 チロシンキナーゼに加え、EGFR チロシンキナーゼに対する阻害作用も有する薬剤であると説明している。しかし、本薬の開発は、乳癌の治療体系を踏まえ、HER2 の発現状況に基づいて行われた。その結果、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの治療歴を有し、かつカペシタビン治療歴のない HER2 過剰発現が確認された乳癌患者（海外 EGF100151 試験の対象）に対して、本薬の有効性及び安全性は、カペシタビンとの併用で認められると機構は判断した。なお、本薬単独投与については、第Ⅲ相試験による有効性及び安全性の検証がなされていないため、現時点では臨床的位置付けは確立していないと考えた。

また、機構は、本薬の有効性が検証された EGF100151 試験の対象患者は、①トラスツズマブ治療歴を有し、前治療であるトラスツズマブ治療時に HER2 過剰発現が確認された乳癌患者であること、及び②臨床病期としてⅢB 期、ⅢC 期（T4 症例）、Ⅳ期の乳癌であったことから、本薬の効能・効果を「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項等において、以下の内容を注意喚起

する必要があると判断した。

- ・ 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 HER2 過剰発現が確認された患者であってアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とする。
- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法、及び初回化学療法における本薬を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、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から支持された。なお、専門委員から、カペシタビン治療歴のある患者に対する本薬とカペシタビン併用の使用も想定されると考えるが、当該患者に対する有効性を検討した試験成績の有無については情報提供して欲しいとの意見が出された。

機構は、現時点では、カペシタビン既治療例での本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者は本薬とカペシタビンの併用が推奨される対象ではないと考える。したがって、本薬の投与が推奨される対象患者の前治療の内容について、添付文書の臨床成績の項や情報提供用資材等を用いて適切に情報提供を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

また、機構は、専門協議における検討を踏まえて、以下の内容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。

- ・ 効能・効果を「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」と設定すること。
- ・ 効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を注意喚起すること。
 - 「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
 - 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 HER2 過剰発現が確認された患者に投与すること。
 - 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）による化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
 - 本薬の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - 初回化学療法における本薬を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量については「カペシタビンとの併用において、通常、成人には、ラパチニブとして 1250mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- ・ 本薬を単剤で使用した場合の、有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬のカペシタビン以外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。
- ・ 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行う。
- ・ 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後 1 時間以内の服用は避ける。
- ・ 1 回の投与量を 1 日 2 回に分割投与した場合、AUC が上昇するとの報告があるので、分割投与しない。

また、カペシタビンの開始用量、並びに休薬、減量及び中止基準については、国内のカペシタビン製剤（販売名：ゼローダ錠 300）の添付文書における記載内容と本薬の臨床試験に

おける規定に一部差異が認められることから、本薬のみならずカペシタビンに関しても、本薬の臨床試験で使用された開始用量及び休薬、減量及び中止基準を、情報提供用資材等を用いて医療現場に的確に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、以下の意見も出された。

- ・ 食事の影響を避ける目的で就寝前に投与されることが予想されるが、その適否について確認すべきと考える。
- ・ 本薬は難溶性であることから、本薬の薬物動態へ及ぼす影響が食事内容（成分）によって変化するか否かの検討も重要である。また、食事の前後1時間以内は服用しないとする臨床薬理学的根拠は明確に示されておらず、食事の影響が否定されない投与条件では「患者の状態により適宜減量する」ことのみでは適切に理解がなされるか懸念される。
- ・ カペシタビンの用量は、EGF100151 試験及び国内第 I / II 相試験（EGF109749 試験）では 2000mg/m²/日と設定されているが、国内のカペシタビン製剤（販売名：ゼローダ錠 300）の添付文書では体表面積により層別されて用量が記載されており、当該添付文書どおりに投与した場合、本薬併用時には過量投与になる可能性があることから、本薬併用時のカペシタビンの用量について、医療現場への十分な情報提供が必要である。
- ・ 本薬及びカペシタビンの投与のタイミング（カペシタビンは朝食後及び夕食後 30 分以内）について、医療現場で混乱が生じることが懸念されるため、本薬とカペシタビンの服薬時間が異なることを患者にも的確に情報提供する方策が必要である。
- ・ 日本人患者における臨床試験成績が極めて限られていることを踏まえると、本薬の用法・用量においてカペシタビンと併用する旨を規定することは止むを得ないと考える。しかし、カペシタビンとの併用に限定した場合には、カペシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用に関する新たな知見が得られた際に、当該併用療法の医療現場での使用が困難となることは予想される。
- ・ がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師であれば、現時点ではカペシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用は施行しないと思われるが、カペシタビンとの併用のみが推奨されることを的確に情報提供し注意喚起することも重要である。
- ・ カペシタビン併用時の本薬のAUCやC_{max}の増大の機序は明確でない。また、欧米人と日本人で薬物動態が明らかに異なる例も認められるが、その差の重要性は明確でない。

以上より、機構は、以下の内容を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨回答した。

- ・ 用法・用量は「カペシタビンとの併用において、通常、成人には、ラパチニブとして1250mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定すること。
- ・ 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を注意喚起すること。
 - 本薬を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。
 - 本薬を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
 - 食後に本薬を投与した場合、C_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。
 - 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUCが上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- ・ 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬を休薬、減量又は中止する場合に考慮すべき、副作用の症状、重症度等に応じた具体的な基準を設定し、情報提供すること。

- ・ 本薬とカペシタビンの開始用量並びに休薬、減量及び中止基準（「2）安全性について」の項参照）に加え、両薬剤の投与時期が異なることについて、医療関係者のみならず、患者本人向けの情報提供用資材も作成し、確実に周知し注意喚起すること。

また、機構は、海外 EGF100151 試験では本薬は毎朝服用することが規定されたが、本薬を朝以外の時間帯に投与することの適否について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を朝以外に 1 日 1 回投与した場合の薬物動態、有効性及び安全性に関する知見は得られていないが、1 日 2 回（朝及び夜）投与における検討が行われた海外第 I 相試験（EGF10003 試験）の結果から、朝投与時と夜投与時の AUC_{0-12} と C_{max} の幾何平均値に大きな差は認められず、またその 95%信頼区間はほぼ重なっていることから、本薬の薬物動態は朝投与時と夜投与時で明らかな差はないことが示唆されていると考える。したがって、EGF100151 試験における本薬の用法は 1 日 1 回であり、可能な限り一定の間隔となるよう朝投与と規定したが、同一の時間帯に継続して投与されるのであれば、朝以外の時間帯に投与することは問題ないと考える。ただし、EGF10003 試験においては、食事の摂取が本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示唆されたため、食事の前後 1 時間を避けて投与する必要がある。なお、可能な限り一定の間隔で 1 日 1 回投与することについては、資材等を用いて適切に情報提供する予定である。

機構は、食事の影響を受け難い条件下で同一の時間帯に継続的に投与される場合には投与される時間帯は問わないと申請者は説明しているが、現時点において、申請用法での本薬の投与時間に関連する臨床薬理学的な影響については不明確な点もあることから、原則として EGF100151 試験において規定された時間帯である朝に投与することが望ましいと考える。

さらに、機構は、低脂肪食及び高脂肪食後投与の影響が検討された海外 EGF10032 試験では、食事の脂肪割合に加え、総カロリーも異なる検討条件であったため、当該試験成績からは食事成分の影響について明確に結論はできないが、検討された食事内容の詳細も情報提供が必要だと考える。また、食事の前後 1 時間以内は服用しないとする注意喚起については、海外 EGF100151 試験での規定に基づいて設定可能と判断したものの、臨床薬理学的な根拠については、更なる検討（EGF111582 試験）を実施予定（2009 年 1 月時点）であり、当該試験結果が得られ次第、医療現場へ情報提供を行うとともに、適切な対応が必要と考える。

加えて、機構は、カペシタビン併用時の本薬の AUC や C_{max} の増大の機序、及び欧米人と日本人で認められた薬物動態の差の重要性については、実施中又は実施予定の臨床試験成績、非臨床試験成績及び関連する公表論文において新たな知見が得られた場合には、速やかに情報提供し適切な注意喚起を行う等の対応が必要と考える。

以上の内容については、資材等を用いて情報提供する等、適切に対応するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に全例調査（目標症例数：1,000 例、観察期間：最長 6 カ月）を実施し、本薬の使用実態下における安全性及び有効性についての情報収集を行うことを計画しており、重点調査項目としては、①心機能障害又は肝機能障害を有する患者の副作用発現状況、②心臓毒性（駆出率低下、心伝導系異常等）、下痢、発疹及び間質性肺炎の発現状況、③本薬とカペシタビン併用時の副作用発現リスクが設定されている。

機構は、製造販売後調査の調査項目では、以下の点についても情報収集し、得られた結果を考察する必要があると判断した。

- ・ 申請者の提示した重点調査項目について、肝機能障害を追加することや間質性肺炎については当該事象が疑われる関連事象（肺臓炎/肺浸潤、肺線維症等）も含めた調査が

必要であること

- ・ 重点調査項目の有害事象については関連する因子の解析も重要であり、患者の背景情報について詳細に収集すべきこと
- ・ 日本人患者における本薬とカペシタビンの併用での安全性情報が極めて乏しいため、両剤の休薬、減量及び中止等の治療の実施状況に関する情報も収集すべきこと

また、観察期間については、重点調査項目に設定した全ての事象の発現時期を考慮して設定すべきと考えた。しかし、提示された観察期間の設定に際して、重点調査項目のうちILDの発現時期は考慮されておらず、国内外の発現例（全24例）では、本薬投与開始から発現までの期間が6カ月を超えるものも報告されていること（発現日：233日、1096日）から、ILDについても適切な情報収集が可能となる観察期間を設定する必要があると考えており、申請者が提示した最長6カ月では十分ではないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持されたが、専門委員から以下の意見も出された。

- ・ 製造販売後の約半年間で1000～1200例の患者への投与が推測されること、またカペシタビン併用での日本人の試験成績は現時点までに得られている国内第I/II相試験の27例のみと極めて限られていることを踏まえると、申請者から提示されている目標症例数は少ないと考えられ、再考が必要である。
- ・ 製造販売後調査の実施体制上、6カ月を超える観察期間は医療機関側に多大な負担を強いることになることから、ILDの発現時には必ず報告する等の対応を前提として、観察期間については他剤と同程度の期間を設定することで良いと考える。
- ・ 長期の観察が必要な有害事象もあることから、6カ月の観察期間では十分でないとする機構の指摘は重要と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、以下のように考える。

製造販売後の本薬の使用状況については発売前に十分に想定することが困難な部分もあり、製造販売後の調査計画は、流通管理体制も含めて適宜見直す必要がある。したがって、提示された目標症例数は重点調査項目に設定する有害事象の発現率に基づいて1,000例と設定されているが、目標症例数、若しくは一定期間の調査結果を集計した時点で調査継続の要否、調査方法や調査内容の変更の要否等を判断すべきと考えている。したがって、当該判断が行われるまでの間も調査を継続し、当初の目標症例数を超えて収集された全登録症例の最終的な調査結果を纏める必要があると考える。

また、国内臨床試験成績が極めて限られていることが全例調査の主な実施理由であることを踏まえると、観察期間については、前述のとおり最長6カ月の観察期間は十分ではないと考えるものの、医療機関側の負担を軽減できるよう、症例報告書の様式等について工夫する必要があると考える。

加えて、得られた製造販売後調査結果については、ホームページ上で公表する等、速やかに情報提供を行える体制を検討しておく必要があると考える。

機構は、専門協議での上記の議論及び検討内容を踏まえて、製造販売後の調査計画を再考するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

製造販売後調査では、調査項目として本薬とカペシタビンの休薬、減量及び中止等の治療の実施状況に関する情報も収集し、重点調査項目については肝機能障害を追加し、ILDが疑われる関連事象（肺臓炎/肺浸潤、肺線維症等）も含める計画とする。また、目標症例数は発現率0.1%の有害事象を把握できるよう3,000例と設定し、観察期間はILDの発現時期も考慮して1年間と設定する。さらに、約1,000例の調査票を回収した時点で中間解析を実施し、当該解析結果を基に適正使用基準、本薬の納入施設基準及び調査計画については、再度検討する。製造販売後調査結果については、ホームページ上で可能な限り迅速に掲載し、医

療関係者向けに情報提供する予定である。

なお、製造販売後調査において、確実に全症例での情報を収集するために、審査報告(1)「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料 <機構における審査の概略> 6) 製造販売後の検討事項について③本薬の流通管理について」の項に記載した内容より具体的な手順を検討中であり、当該手順については、製造販売後調査の進捗状況を定期的に確認する等し、適宜見直しを行うことを予定している。

機構は、回答を概ね了承するものの、製造販売後の本薬の使用状況については発売前に十分に想定することが困難な部分もあることから、中間解析の実施時期については1,000例若しくは販売開始後6カ月の何れか早い方を区切りとすることが妥当と考える。中間解析の具体的な計画については現在提示されていないが、上述の内容も踏まえ、早急に検討し、立案する必要があると考える。また、製造販売後調査より得られた安全性情報については、医療現場へ迅速に提供する必要があり、特に死亡や重篤な有害事象に関する情報及び製造販売後早期における安全性情報の公開及び伝達が滞ることのないような体制を築いておく必要があると考える。

なお、本薬とカペシタビンとの併用について実施中の国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(EGF109749試験)は2010年3月に終了予定とされており、総括報告書作成時期は20■年■四半期とされている。機構は、当該試験成績が得られ次第速やかに公表し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

6) その他

専門協議において、本薬の開発方針について、①本薬単剤での開発を目指していたのであれば、承認申請前に単剤での有効性及び安全性を検討する目的の第Ⅲ相試験を速やかに計画及び実施すべきであったこと、及び②カペシタビンとの併用での開発を目指していたのであれば、国内においてカペシタビンとの併用での試験を承認申請前に実施すべきであったこと、が考えられ、いずれも満たされていない状況で承認申請がなされている申請者の開発方針は適切でない、との意見が専門委員より出された。

機構は、今般の承認申請について、以下のように考える。

上記専門委員の意見に関する議論は本薬の医薬品申請前相談(平成■年■月■日 薬機審長発第1106003号)及び医薬品追加相談(平成■年■月■日 薬機審長発第0302005号)においても行なわれており、本薬の単剤投与及びカペシタビンとの併用での承認申請についての問題を明確に指摘していたが、本薬の単剤投与については有効性及び安全性を検証するデータは得られておらず、またカペシタビンとの併用における日本人での検討は承認申請の3カ月後に開始されており、申請前よりなされていた指摘に対して対応がなされないまま承認申請された状況であった。

また、本薬は、優先審査品目として迅速に承認審査が進められたが、上述のとおり、十分な議論・検討がなされずに承認申請が行われたことから、単剤での用法・用量の取り扱いやカペシタビンとの併用での日本人の安全性の状況の確認等、承認申請後に議論・検討すべき事項が多くみられた。これらの検討等に伴い、①単剤での用法・用量の取下げ、②カペシタビンとの併用での試験成績の追加提出、③GCP違反による症例削除、及び④誤記等による申請資料の大幅な改訂がなされ、加えて機構からの照会に対する回答内容の改訂が繰り返行われた。今般、申請資料の膨大な変更や回答内容の度重なる変更が行われた状況について、承認申請に関し、申請者自身により十分な議論・検討が行われずに申請され、また申請資料の品質管理・品質保証が徹底されずに申請され、資料内容を正確に理解していない担当者及び責任者により回答が作成・提出されていると考えざるを得ない。今回の審査に際しては、予見できた問題事項(カペシタビン併用時の日本人でのデータの確認等)に関し、未解決の

まま承認申請され、また申請資料や回答の改訂の繰り返しによる確認等に多大な時間及び労力を費やし、効率的な審査の実施が困難な状況であった。今後、申請者は、十分な議論・検討を行った上で承認申請するとともに、申請資料にかかる品質管理・品質保証及び資料内容を厳密に把握することの重要性を十分認識し、適切な体制整備を速やかに実現するべきと考える。

Ⅲ. 総合評価

本薬は、EGFR 及び HER2 チロシンキナーゼ阻害作用を有しているが、HER2 過剰発現が確認された手術不能または再発乳癌に対して、主として HER2 チロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍増殖を抑制すると考えられている。本薬と同様に HER2 を標的とする薬剤として、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）が既に承認されており、本薬の作用機序について著しい新規性は認められないと考える。

機構は、提出された申請内容について、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、がん化学療法の治療に対して十分な知識・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、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を 8 年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

[用法・用量]

カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

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

[指示事項]

1. 実施中の国内第 I / II 相試験（EGF109749試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
2. 海外で実施中の低脂肪食摂取後1時間前、低脂肪食又は高脂肪食摂取1時間後に本薬を投与した場合の薬物動態を検討する試験（EGF111582試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
3. 海外で実施中のP-gp基質の薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討する試験（EGF110557試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
4. 海外で実施中の胃内pHが本薬のBAに及ぼす影響を検討する試験（EGF109275試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。

[警告]

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法

に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
3. 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

なお、本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (2) 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、HER2過剰発現が確認された患者に投与すること。
- (3) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）による化学療法後の増悪もしくは再発例を対象とすること。
- (4) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- (5) 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、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) 本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。
- (2) 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。
- (4) 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUCが上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- (5) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

<海外臨床試験（EGF100151 試験）における本剤の休薬、減量及び中止基準>
駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準

有害事象	発現回数	処置	
		回復：投与継続	回復：1000mg/日に減量して再開可能 持続：中止
無症候性の駆出率低下 ^{注1)}	1回目	投与継続 (1～2週後に再検)	回復：投与継続 持続：休薬 (3週以内に再検)
	2回目(減量前)	1回目に準じる	
	2回目(減量後)	中止	
症候性の駆出率低下 (Grade 3、4)	—	中止	
間質性肺炎 (Grade 3、4)	—	中止	

※ カペシタビンの用量調節基準については「臨床成績」の項参照

注1) LVEF がベースラインから20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準

有害事象		処置
総ビリルビン	ALT	
> 2.0 x ULN (直接ビリルビン > 35% 注1)	> 3.0 x ULN	中止
上記以外	> 8.0 x ULN 注2)	休薬 (2週後に再検) 有効性が得られている場合、1000mg/日に減量して再開可能
	> 5.0 x ULN 注2) (2週間継続)	
	> 3.0 x ULN 注2) (症候性 注3)	継続 (1週間ごとに再検) ALT > 3.0 x ULN が4週間継続した場合は中止
	> 3.0 x ULN 注2) (無症候性)	
—	≤ 3.0 x ULN	継続

ULN：施設基準値上限

※ カペシタビンの用量調節基準については「臨床成績」の項参照

注1) 測定していない場合は>35%とみなす

注2) ALT>5.0 x ULN 発現時点で3日以内に再検し、その後1週間毎に検査

注3) 肝炎又は過敏症の徴候・症状 (疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部の痛みあるいは圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加) のいずれかの発現もしくは増悪

駆出率低下、間質性肺炎及び肝機能検査値異常以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象 (NCI-CTCAE)	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	1~2回目：減量せず継続 3回目：減量せず又は1000mg/日に減量して継続 4回目：1000mg/日に減量して継続
Grade 2、3 Neu < 1.0 x 10 ⁹ /L Pt < 75.0 x 10 ⁹ /L Hb < 9.0 g/dL 注1) Cre > 1.5 mg/dL CCr < 40 mL/min	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大14日間可能) した後、 1回目：減量せず再開 2~3回目：減量せず又は1000mg/日に減量して再開
Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大14日間可能) した後、 発現回数にかかわらず、減量せず又は1000mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大14日間可能) した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

ULN：施設基準値上限

※ カペシタビンの用量調節基準については「臨床成績」の項参照

注1) 輸血時は輸血後の数値