

審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg
[一 般 名] アファチニブマレイン酸塩
[申請者名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 30 日

[審 議 結 果]

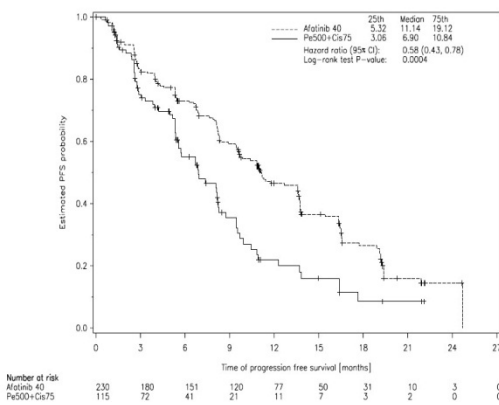
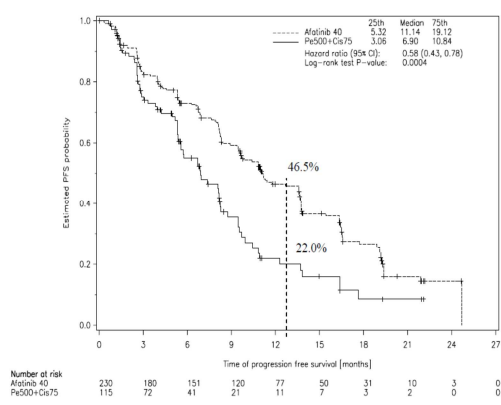
平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

項	行	訂正後	訂正前
40	上 13	—(3) 重度の肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について 申請者は、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者及び重度 (CLcr が 30mL/min 未満) の腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。 重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者に対する本薬の投与経験はなく、また、重度 (CLcr が 30mL/min 未満) の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験は非常に限られていることから、当該患者に対しては慎重に本薬を投与する必要があると考える。したがって、添	(3) 重度の肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について 申請者は、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者及び重度 (CLcr が 30mL/min 未満) の腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。 重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者に対する本薬の投与経験はなく、また、重度 (CLcr が 30mL/min 未満) の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験は非常に限られていることから、当該患者に対しては慎重に本薬を投与する必要があると考える。したがって、添

		付文書の慎重投与の項において、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者及び重度（CLcr が 30mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本薬の投与について、注意喚起する必要があると考える。 機構は、申請者の説明を了承した。	付文書の慎重投与の項において、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者及び重度（CLcr が 30mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本薬の投与について、注意喚起する必要があると考える。 機構は、申請者の説明を了承した。																																																																		
46	㊦	 Estimated PFS probability Time of progression free survival [months] Number at risk <table><tr><th>Time (months)</th><th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th></tr><tr><td>Atalimb 40</td><td>230</td><td>180</td><td>151</td><td>120</td><td>77</td><td>50</td><td>31</td><td>10</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>Pe500+ Cis75</td><td>115</td><td>72</td><td>41</td><td>21</td><td>11</td><td>7</td><td>3</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> Legend: Atalimb 40 (dashed line), Pe500+ Cis75 (solid line) Hazard ratio (95% CI): 0.58 (0.43, 0.78) Log-rank test P-value: 0.0004	Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	Atalimb 40	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0	Pe500+ Cis75	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0	 Estimated PFS probability Time of progression free survival [months] Number at risk <table><tr><th>Time (months)</th><th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th></tr><tr><td>Atalimb 40</td><td>230</td><td>180</td><td>151</td><td>120</td><td>77</td><td>50</td><td>31</td><td>10</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>Pe500+ Cis75</td><td>115</td><td>72</td><td>41</td><td>21</td><td>11</td><td>7</td><td>3</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> Legend: Atalimb 40 (dashed line), Pe500+ Cis75 (solid line) Hazard ratio (95% CI): 0.58 (0.43, 0.78) Log-rank test P-value: 0.0004 46.5% 22.0%	Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	Atalimb 40	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0	Pe500+ Cis75	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																																											
Atalimb 40	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0																																																											
Pe500+ Cis75	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0																																																											
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27																																																											
Atalimb 40	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0																																																											
Pe500+ Cis75	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0																																																											

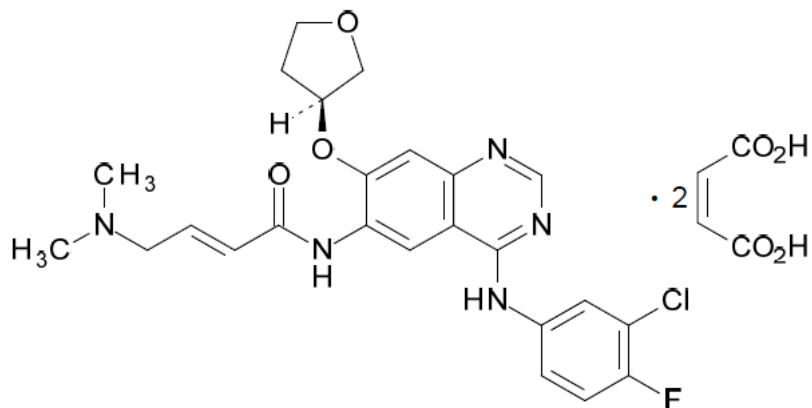
審査報告書

平成 25 年 10 月 31 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]	ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg
[一 般 名]	アフアチニブマレイン酸塩
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にアフアチニブマレイン酸塩 29.56mg、44.34mg、59.12mg 又は 73.9mg（アフアチニブとしてそれぞれ 20mg、30mg、40mg 又は 50mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₂₄H₂₅ClFN₅O₃・2C₄H₄O₄

分子量：718.08

化学名：

（日本名）(2*E*)-*N*-[4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-{[(3*S*)-オキソラン-3-イル]オキシ}キナゾリン-6-イル]-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド ニマレイン酸塩

（英 名）(2*E*)-*N*-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide dimaleate

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成25年10月31日

〔販 売 名〕 ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg

〔一 般 名〕 アファチニブマレイン酸塩

〔申 請 者 名〕 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〔申請年月日〕 平成 24 年 11 月 30 日

〔審 査 結 果〕

提出された資料から、本薬の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、間質性肺疾患、下痢（下痢による脱水及び腎機能障害を含む）、皮膚障害、肝障害、消化管潰瘍・消化管出血、左室駆出率低下・心不全等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能・効果〕 *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

〔用法・用量〕 通常、成人にはアファチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。

審査報告 (1)

平成 25 年 9 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg
[一 般 名]	アフアチニブマレイン酸塩
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にアフアチニブマレイン酸塩 29.56mg、44.34mg、59.12mg 又は 73.9mg (アフアチニブとしてそれぞれ 20mg、30mg、40mg 又は 50mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアフアチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の症状により適宜増減するが、1 日 1 回 50mg を超えないこと。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

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) 本薬の概要

上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」) は、ホモ二量体又は EGFR ファミリーに属するヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型及び 4 型 (以下、それぞれ「HER2」及び「HER4」) とヘテロ二量体を形成し、その下流のシグナル伝達系を活性化することにより、細胞の増殖、分化等を調節すると考えられている。

アフアチニブマレイン酸塩 (以下、「本薬」) は、ドイツ Boehringer Ingelheim 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR、HER2、HER4 等のチロシンキナーゼ (以下、「TK」) のリン酸化を阻害することで、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。本薬と同様に EGFR-TK のリン酸化阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤として、国内では申請効能と同様の EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) を適応としてゲフィチニブ及びエルロチニブ塩酸塩が承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、20 年 月 から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (1200.1 試験) が Boehringer Ingelheim 社により実施され、20 年 月 から化学療法未治療である又は 1 レジメンの化学療法歴 (EGFR TK 阻害剤 (以下、「EGFR-TKI」) を除く) がある EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験 (1200.22 試験) が実施された。その後、20 年 月 から化学療法未治療である EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした第 III 相試験 (1200.32 試験) が、本邦を含む国際共同試験として実施された。また、20 年 月 から EGFR-TKI による治療歴がある NSCLC 患者を対象とした第 III 相試験 (1200.23 試験) が実施された。

欧米においては、1200.32 試験を主要な試験成績として、EU では Boehringer Ingelheim 社により 20 年 月に、米国では米国 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals 社により 20 年 月に、本薬の承認申請が行われた。米国では 2013 年 7 月に、「GILOTRIF is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test. Limitation of Use: Safety and efficacy of GILOTRIF have not been

established in patients whose tumors have other EGFR mutations.」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

なお、2013年8月末時点において、本薬はEGFR遺伝子変異陽性のNSCLCに関する適応にて、2カ国で承認されている。

本邦では、2013年11月からEGFR-TKIによる治療歴があるNSCLC患者を対象とした第I/II相試験（1200.33試験）が実施され、その後、2014年1月に1200.32試験への患者登録が開始された。

今般、2014年1月に1200.32試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～黄褐色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、1種類の結晶形を含む4種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では1種類が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び¹³C-NMR）、質量分析法（ESI-CID）及び元素分析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は1種類の結晶形を含む4種類の結晶形を含む1種類の結晶形及び1種類の結晶形を出発物質として合成される。

重要工程として、1種類の結晶形への1種類の結晶形の工程、1種類の結晶形の工程及び1種類の結晶形の工程を含む1種類の結晶形の工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（類縁物質（HPLC）1種類の結晶形 HPLC）1種類の結晶形 HPLC）、1種類の結晶形（原子吸光光度法）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、強熱残分、水分及び定量法（アファチニブマレイン酸塩（HPLC）及びマレイン酸（滴定））が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産:3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン製袋+防湿性アルミニウム製ラミネート袋(加熱シール)	24カ月
加速試験	実生産:3ロット	40℃	75%RH	低密度ポリエチレン製袋+防湿性アルミニウム製ラミネート袋(加熱シール)	6カ月

以上の安定性試験より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン製袋に入れ、これを防湿性アルミニウム製ラミネート袋に入れて加熱シールした上で室温保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は24カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中にアファチニブマレイン酸塩 29.56、44.34、59.12 又は 73.9mg（アファチニブとしてそれぞれ 20、30、40 又は 50mg）を含有する即放性のフィルムコート錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ（20mg 錠には含まれない）及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED] 及び [REDACTED] からなる [REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] 及び [REDACTED] からなる [REDACTED] 工程により製造される。なお、[REDACTED] 工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 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（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、[REDACTED]（HPLC）及び [REDACTED]（HPLC））、水分（水分測定法）、製剤均一性（含量均一性試験）（HPLC）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、下表のとおりである。なお、30 及び 40mg 製剤については、ブラケット法による減数試験として実施されている。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット*	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット*	40℃	75%RH	PTP 包装	6 カ月

*：20 及び 50mg 製剤は 3 ロット、30 及び 40mg 製剤は 1 ロット提出されている。

以上の安定性試験より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン/アルミニウム箔）に包装した上で、乾燥剤を加えてアルミニウムピローで遮光し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。

<審査の概略>

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

3. 非臨床に関する資料

本項では、被験薬及び対照薬の投与量及び濃度は、すべて遊離塩基換算量で記載する。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）遺伝子変異を有する非小細胞肺癌由来細胞に対する増殖抑制作用（報告書 U[REDACTED]-1338）

野生型並びに変異型（Exon 21 の L858R（活性型変異）及び Exon 20 の T790M（耐性変異））の上皮細胞増殖因子受容体（以下、「EGFR」）を発現するヒト非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）由来 NCI-H1666、NCI-H3255 及び NCI-H1975 細胞株に対するアファチニブマレイン酸塩（以下、「本薬」）及び本薬と同様に EGFR のチロシンキナーゼ（以下、「TK」）のリン酸化阻害

作用を有する抗悪性腫瘍剤（以下、「EGFR-TKI」）（ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩（以下、「エルロチニブ」）及び canertinib（本邦未承認））の足場非依存性増殖に対する抑制作用が、酸化還元色素を用いた吸光度を指標として検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

ヒトNSCLC由来細胞株の足場非依存性増殖に対する抑制作用

細胞株	発現している EGFR	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
		本薬	ゲフィチニブ	エルロチニブ	canertinib
NCI-H1666	野生型	60、37	157、232	110、344	198、361
NCI-H3255	変異型 (L858R)	0.7、0.08	4.7、1.2	40、31	1.2、1.7
NCI-H1975	変異型 (L858R/T790M)	99、116	>4,000、>4,000	>4,000、>4,000	101、115

n=2（検討ごとの数値）

2) 作用機序

i) リン酸化阻害作用

① 酵素（組換えタンパク）での検討（報告書U■■-1351、U■■-2645、U■■-1265、U■■-1338）

EGFR、EGFR ファミリーに属するヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型及び 4 型（以下、それぞれ「HER2」及び「HER4」）、血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-2 等の各種 TK のリン酸化に対する本薬、ゲフィチニブ及び canertinib の阻害作用が、組換えタンパクを用いて酵素免疫測定法（以下、「ELISA 法」）又は [γ -³³P]ATP の取込みを指標として検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。なお、27 種類のセリン/スレオニンキナーゼについて同様に検討された結果、本薬による明らかな影響は認められなかった。

各種 TK（組換えタンパク）のリン酸化に対する阻害作用

TK	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	本薬	ゲフィチニブ	canertinib
EGFR	0.465、0.230	1.02、3.91	0.307、1.39
HER2	13.8、28.3	1,830、416	29.8、22.5
HER4	1.15±0.24	—	—
BIRK	>100,000	>100,000	>100,000
c-Src	>4,000	>100,000	1,480
Lck	1,720、1,990	—	—
Lyn	1,527±154	—	—
VEGFR-2	>100,000	>100,000	24,900
HGFR	13,000	20,600	>20,000

n=1～4（n=1 又は 2：検討ごとの数値、n=3 又は 4：平均値±標準誤差）

また、野生型及び変異型の EGFR のリン酸化に対する本薬、ゲフィチニブ及びエルロチニブの阻害作用が、組換えタンパクを用いて ELISA 法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

EGFR の TK（組換えタンパク）のリン酸化に対する阻害作用

EGFR	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	本薬	ゲフィチニブ	エルロチニブ
野生型	0.99、1.1	1.7、3.3	—
変異型 (L858R)	0.43、0.17	0.84、1.4	1.2、2.7
変異型 (L858R/T790M)	10、11	1,013、1,267	1,520、3,562

n=2（検討ごとの数値）

② 細胞株での検討（報告書 U■■-1391、U■■-1338）

EGFR、並びに野生型及び変異型の HER2 のリン酸化に対する本薬、ゲフィチニブ及び canertinib の阻害作用が、ヒト外陰部扁平上皮癌由来 A431、ヒト胃腺癌由来 NCI-N87、ヒト乳管癌由来 BT-474 及び変異型 HER2（V659E（活性型変異））を強制発現させたマウス線維芽由来 NIH-3T3-HER2 細胞株を用いて ELISA 法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりで

あった。

EGFR 及び HER2 の TK（細胞株）のリン酸化に対する阻害作用

細胞株	発現している TK		IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
			本薬	ゲフィチニブ	canertinib
A431	EGFR	野生型	13.4、15.6	34.6、15.5	22.1、17.0
NCI-N87	HER2	野生型	75.2±20.4	541、740	288、211
BT-474		野生型	52.1±12.3	3,710、3,600	184、87.6
NIH-3T3-HER2		変異型 (V659E)	70.9、134	2,000±245.3	85.9±9.5

n=2 又は 3 (n=2: 検討ごとの数値、n=3: 平均値±標準誤差)

また、野生型及び変異型の EGFR のリン酸化に対する本薬、ゲフィチニブ、エルロチニブ及び canertinib の阻害作用が、NCI-H1666、NCI-H3255 及び NCI-H1975 細胞株を用いて ELISA 法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

EGFR の TK（細胞株）のリン酸化に対する阻害作用

細胞株	発現している EGFR	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
		本薬	ゲフィチニブ	エルロチニブ	canertinib
NCI-H1666	野生型	6.9、12	72、40	87、244	127、132
NCI-H3255	変異型 (L858R)	5.9、5.7	10.5、9.2	52、95	5、4.5
NCI-H1975	変異型 (L858R/T790M)	93、61	>4,000、>4,000	>4,000、>4,000	79、88

n=2 (検討ごとの数値)

③ リン酸化阻害作用時間の検討 (報告書 U■■-1264、U■■-1086)

本薬は、EGFR 及び HER2 と共有結合し、これらの TK のリン酸化を長時間にわたり阻害する薬剤として分子設計され、X 線結晶解析の結果、実際に EGFR の 797 番目のシステイン残基と共有結合していることが確認された。

また、EGFR に対する本薬及びゲフィチニブのリン酸化阻害作用の持続時間が、A431 細胞株を用いて検討された。各薬剤の処理から 0、8、24 及び 48 時間後に上皮細胞増殖因子（以下、「EGF」）により A431 細胞株を刺激した際の EGFR のリン酸化状態が、ELISA 法により算出された（対照（溶媒）を 100%とした際の各薬剤における EGFR のリン酸化の割合（%）、下表）。

EGFR のリン酸化阻害の持続作用 (対照 (溶媒) に対する各薬剤における EGFR のリン酸化の割合 (%))

薬剤処理から EGF 刺激するまでの時間	0 時間	8 時間	24 時間	48 時間
本薬	0.44±0.08	13±8.3	47±7.1	85±12
ゲフィチニブ	3.1±0.30	129±14	99±11	139±6.0

n=5又は6 (平均値±標準誤差)

以上の結果から、ゲフィチニブでは8時間後にEGFRのリン酸化が認められたのに対して、本薬では8時間後もEGFRのリン酸化阻害作用が持続しており、反応性のマイケルアクセプター基を有せず、EGFRと共有結合しないと考えられているゲフィチニブと比較して、マイケルアクセプター基を有する本薬ではEGFRと共有結合することによりEGFRのリン酸化阻害作用が長時間持続した、と申請者は説明している。

ii) 各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 U■■-1391、U■■-1702、U■■-1534、U■■-1660、U■■-1703、U■■-1614、U■■-2532、U■■-1301、U■■-1454、U■■-1455、U■■-1342、U■■-1940、U■■-1036、U■■-2392、U■■-2665、U■■-2147)

in vitro :

- NCI-N87 及び BT-474 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討され、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.18±0.80 及び 17.3±3.38nmol/L であった。
- ヒト頭頸部扁平上皮癌由来 FaDu 細胞株に対する本薬と放射線との併用により、放射線単独療法時と比較して、増殖抑制作用は増強された。

in vivo :

- A431、NCI-N87、FaDu、ヒト卵巣癌由来 SKOV-3、並びにヒト乳癌由来 SUM-149、MDA-MB-453、MCF-7 及び SUM-190 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）に対する本薬投与により、腫瘍増殖抑制作用が認められた。
- SKOV-3 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対する本薬とドセタキセル水和物又は VEGFR 等の阻害剤である [REDACTED] との併用投与により、本薬単独投与時と比較して、腫瘍増殖抑制作用は増強された。
- FaDu 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対する本薬と放射線との併用により、本薬単独投与時又は放射線単独療法時と比較して、腫瘍増殖抑制作用は増強された。

(2) 副次的薬理試験（報告書 U[REDACTED]-1083）

50 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する放射性標識されたりガンドの結合に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬 5 μ mol/L によりリガンド結合が 50%以上阻害された受容体は、ヒスタミン H₂ 受容体、ムスカリン性アセチルコリン M₁ 受容体及びコレシストキニン受容体であり、阻害率はそれぞれ 68、78 及び 51%であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 U[REDACTED]-1858、U[REDACTED]-1619 [非 GLP 試験、参考資料]）

ラット（雌雄各群 4 例/群）に本薬（4、8.5 及び 18mg/kg）が単回経口投与され、一般症状、体温及び自発運動量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

マウス（雄 6 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、一般症状及び体温に及ぼす影響が検討された。その結果、30mg/kg 群では対照（溶媒）群と比較して直腸温の低下が認められたものの、100 及び 300mg/kg 群では影響が認められておらず、臨床使用時に問題となる所見は認められなかった、と申請者は説明している。なお、一般症状及び行動については、本薬投与による影響は認められなかった。

マウス（雄 7 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、夜間自発運動量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響（報告書 U[REDACTED]-1580 [非 GLP 試験、参考資料]）

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（以下、「hERG」）導入ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬（0.1、1、3 及び 10 μ mol/L）の hERG カリウム電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 2.4 μ mol/L であった。

ii) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響（報告書 U[REDACTED]-1580 [非 GLP 試験、参考資料]、U[REDACTED]-1311 [非 GLP 試験、参考資料]、U[REDACTED]-1774、U[REDACTED]-1859、U[REDACTED]-1467 [非 GLP 試験、参考資料]）

モルモットから摘出した心室乳頭筋を用いて心筋の活動電位（以下、「AP」）に対する本薬（0.1～10 μ mol/L）の影響が、0.33Hz 刺激の条件下で、静止膜電位、最大立ち上がり速度、AP のオーバーシュート、AP 振幅並びに 10、30 及び 90% 再分極時 AP 持続時間（APD₁₀、APD₃₀ 及び APD₉₀）をパラメータとして検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ブタ（雄 4 例/群）に本薬を急速静注で 0.2、0.665 及び 2mg/kg と漸増投与後、本薬（6.65 及び 20mg/kg）を持続静注し、左心室圧（LVP）、収縮期及び拡張期血圧（SAP 及び DAP）、左心室内圧最大上昇速度を指標とした心収縮力、心拍数（HR）、心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 時間及び QT 間隔）に及ぼす影響が検討された。その結果、6.65mg/kg 群で対照（溶媒）群と比較して心収縮力の低下傾向が認められ、また、20mg/kg 群では顕著な低下が認め

られたものの、6.65 及び 20mg/kg 群の C_{max} はそれぞれ 1,200 及び 7,110nmol/L であり、臨床使用時の C_{max} のそれぞれ 7.6 及び 45 倍であったことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

ミニブタ（雌雄各 4 例/群）に本薬（1、2.45 及び 6mg/kg）が 4 週間連日経口投与され、心電図に及ぼす影響が反復投与毒性試験で検討された。その結果、本薬により心拍数の増加及び QT 間隔の短縮が認められたものの、当該所見はミニブタを用いた 13 週間及び 52 週間経口投与試験では認められていないことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 6) ミニブタ 4 週間経口投与試験」の項参照）。

ラット（雄 8 例/群）に本薬（10、30 及び 100mg/kg）が単回経口投与され、収縮期血圧、心拍数、呼吸数及び 1 回換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬 100mg/kg 群において血圧上昇及び心拍数の一過性かつ軽微な増加が認められたものの、当該所見は、臨床における投与量の 19 倍以上であったことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。また、併せて検討された体温及び自発運動量について、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット（雌雄各 8 例/群）に本薬（4、8.5 及び 18mg/kg）が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された。その結果、分時換気量の減少が認められたものの、当該所見は測定が行われた投与 1、2、4、6 及び 24 時間後のうち、投与 4 時間後のみで認められたこと、統計学的に有意でない呼吸数及び 1 回換気量の減少が重なったことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

iii) 腎及び肝機能に及ぼす作用（報告書 U■■-1490 [非 GLP 試験、参考資料]）

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、腎機能に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬の全用量群で対照（溶媒）群と比較して尿中ブドウ糖排泄量が増加し、300mg/kg 群で浸透圧の上昇を伴う尿量、尿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及び尿中乳酸脱水素酵素活性の増加が認められた。本薬 300mg/kg は、臨床における投与量の 58 倍であること、及び本薬の全用量群で認められた尿中ブドウ糖排泄量の増加については、他の毒性試験では認められなかったことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、肝機能に及ぼす影響が検討された。その結果、300mg/kg 群で血清ブドウ糖の増加、血清 AST 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の軽度な増加が認められたものの、当該所見は、臨床における投与量の 58 倍以上の用量でのみ認められたことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

iv) 胃腸管系に及ぼす作用（報告書 U■■-1487 [非 GLP 試験、参考資料]、U■■-1489 [非 GLP 試験、参考資料]、U■■-1488 [非 GLP 試験、参考資料]）

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、胃腸管系に及ぼす影響が検討された。その結果、100 及び 300mg/kg 群で用量依存的な胃排出能の抑制が認められた。当該所見は、臨床における投与量の 19 倍以上の用量でのみ認められたことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

ラット（雄各 6～8 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が十二指腸内に単回投与され、胃液分泌量に及ぼす影響が検討された。その結果、用量依存的に胃液分泌量が減少し、300mg/kg 群において対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な差が認められたものの、当該所見は、臨床における投与量の 58 倍の用量でのみ認められたことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

ラット（雌雄各 5 例/群）に本薬（30、100 及び 300mg/kg）が単回経口投与され、消化管輸送能に及ぼす影響が検討された。その結果、用量依存的に消化管輸送能の抑制が認めら

れ、300mg/kg 群において対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な差が認められたものの、当該所見は、臨床における投与量の58倍の用量でのみ認められたことから、臨床使用時に問題となる所見ではないと考える、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、EGFR遺伝子変異陽性のNSCLCに対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び特長について

申請者は、本薬の作用機序及び特長について、以下のように説明している。

本薬は、EGFR（野生型及び活性型変異（L858R等）を有する変異型）のTKを選択的かつ可逆的に阻害する既存のEGFR-TKI（ゲフェチニブ及びエルロチニブ）と比較して下記の2つの点で異なっており、既存のEGFR-TKIによる治療歴があるNSCLC患者に対しても有用な選択肢になると考える。

- 本薬は、EGFR（野生型及び活性型変異（L858R等）を有する変異型）に加えて、既存のEGFR-TKIに対して耐性となる二次変異（T790M）を有するEGFRの変異型、並びにEGFRファミリーに属するHER2及びHER4のTKも薬理学的に適切な濃度で阻害し、EGFRファミリーのホモ及びヘテロダイマー形成を介した、がんの進展に関係するシグナル伝達を阻害する（「<提出された資料の概略>（1）2）i）①酵素（組換えタンパク）での検討」の項参照）。
- 本薬は、反応性のマイケルアクセプター基を有することから、上記EGFR、HER2及びHER4のATP結合ポケットのシステイン残基と不可逆的な共有結合をすることが報告されており（J Pharmacol Exp Ther 2012; 343: 342-50）、血漿中本薬濃度が阻害活性を発現する濃度未満に低下した後も、TKの阻害活性が長時間維持される（「<提出された資料の概略>（1）2）i）③リン酸化阻害作用時間の検討」の項参照）。

また、機構は、本薬の申請効能・効果は「EGFR遺伝子変異陽性のNSCLC」と設定され、本薬の投与対象がEGFR遺伝子変異の種類で限定されていないものの、非臨床薬理試験成績としてはL858RとT790Mの試験成績のみが提出されたことから、L858R及びT790M以外のEGFR遺伝子変異の種類に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NSCLCで認められるEGFR遺伝子変異の種類は、Exon 19のE746～A750のin-frame欠損である「Del 19」とExon 21の点突然変異である「L858R」の2つの活性型変異で約90%を占める。これらのうち、申請資料に含めなかったDel 19に対する本薬の有効性については、Del 19を遺伝子導入したマウスのリンパ球であるBa/F3細胞を用いた検討により示されている（Oncogene 2008; 27: 4702-11）。

残りの10%のEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者においては、Exon 18～21でエンコードされるTKドメイン内の変異が多種類報告されており（Nat Rev Cancer 2007; 7: 169-81）、①がんの進展における個々の変異の寄与の程度及び②個々の変異における本薬の感受性は異なるものの、多種のEGFR遺伝子変異のTKに対して阻害活性を示した（申請者社内資料）。

以上より、EGFR遺伝子変異のうち、L858R等の一部の種類のみならず、ほとんどの変異の種類TKを阻害すると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序及び特長に関する申請者の説明を概ね了承した。

ただし、EGFR-TKIによる治療歴があるNSCLC患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（1200.23試験）において、主要評価項目とされた全生存期間について、本薬の投与による統計学的に有意な延長が検証されなかったこと（「4. (iii) <審査の概略>（4）3）EGFR-TKI

による治療歴がある患者について」の項参照)を踏まえると、T790Mに対する本薬の阻害活性が臨床的有効性に寄与する程度は不明である。したがって、非臨床薬理試験成績のみを基に、既存のEGFR-TKIによる治療歴があるNSCLC患者に対しても本薬は有用な選択肢になる旨の申請者の説明は適切ではないと考える。

また、本承認申請における主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験(1200.32 試験)では、L858R 及び Del 19 を有する EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者のみならず、その他の頻度が低い EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者も組み入れられたものの、頻度が低い EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者における本薬の有効性について臨床試験成績のみを基に考察することは、患者数が少なく、困難であると考え(「4. (iii) <審査の概略> (4) 5) EGFR 遺伝子変異の種類について」の項参照)。EGFR 遺伝子変異の種類と本薬の有効性との関係については、本薬の投与を推奨する患者の選択に際して有益な情報になると考えることから、今後も情報を収集し、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態(以下、「PK」)は、マウス、ラット、ウサギ及びミニブタにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。本薬は、LC/MS/MS 法にて測定され、定量下限は 1.0~2.0nmol/L であった。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬(以下、「 ^{14}C 標識体」) 4 又は 8mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。血漿中放射能から算出した $t_{1/2}$ は、静脈内及び経口投与時において、それぞれ 24.4 及び 22.1 時間であり、血漿中本薬濃度から算出した $t_{1/2}$ (静脈内及び経口投与時でそれぞれ 5.22 及び 4.54 時間)と比較して高値であった。当該結果が得られた理由として、本薬は、血漿中タンパクと共有結合付加体を形成し(「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照)、共有結合したタンパクから緩急に解離されることにより消失するため、血漿中放射能を用いて算出した $t_{1/2}$ が血漿中本薬濃度を用いて算出した $t_{1/2}$ と比較して長くなったと考えられる、と申請者は説明している。

雌雄ミニブタに本薬 2mg/kg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。少数例での検討ではあるものの、本薬の PK パラメータは雌雄で類似していると考え、と申請者は説明している。

雌性ウサギに ^{14}C 標識体 1.95mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された(下表)。本薬の平均滞留時間は 4.31 時間であった。血漿中放射能から算出した $t_{1/2}$ (156 時間)は血漿中本薬濃度から算出した $t_{1/2}$ (2.6 時間)と比較して高値であり、当該結果が得られた理由として、本薬と血漿中タンパクとの共有結合付加体形成に加え、ウサギのみ血漿中で認められた消失速度の遅い代謝物(m3 及び m4)の生成(「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照)による影響が考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（各種動物、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{*2} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μmol・h/L)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
ラット	静脈内	4 ^{*1}	雄	4	1,620 (25.3)	—	5.22 (6.69)	2.92 (19.7)	55.3 (22.0)	16.2 (19.6)	—
	経口	8 ^{*1}	雄	4	397 (31.2)	4 (2, 4)	4.54 (5.1)	2.60 (19.8)	108 ^{*3} (19.9)	43.6 ^{*4} (25.9)	44.5
ミニブタ	静脈内	2	雄	2	1,250、1,170	0.083	17.1、14.7	2.03、2.60	33.8、26.5	13.4、9.7	—
		2	雌	2	1,060、1,260	0.083	10.9、12.5	1.60、1.78	43.0、38.5	14.4、12.3	—
	経口	2	雄	2	38.9、34.0	4、4	15.9、11.2	0.22、0.20	306、342 ^{*4}	222、234 ^{*5}	11.0、7.7
		2	雌	2	20.1、23.5	4、4	8.3、7.6	0.29、0.14	238、479 ^{*4}	185、248 ^{*5}	18.1、8.0
ウサギ	経口	1.95 ^{*1}	雌	3	34.0 (42.4)	1 (0.5, 1)	2.6 (14.6)	0.178 (59.1)	0.467 (52.0)	—	—

算術平均値（変動係数%）、*1：¹⁴C 標識体、*2：中央値（範囲）、*3：CL/F、*4：V_{ss}/F

2) 反復投与

雌雄マウスに本薬 4～36mg/kg/日を 4 又は 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。13 週間反復投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。いずれの投与期間の試験においても、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は用量比を上回って上昇した。13 週間反復投与試験において、Day 1 に対する Day 89（36mg/kg/日群では Day 64）の C_{max} の比は、雌雄でそれぞれ 0.700 及び 0.912、AUC₀₋₂₄ の比は、雌雄でそれぞれ 0.997 及び 0.986 であり、いずれの投与期間の試験においても、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄マウス、反復経口投与）

測定時点	投与量 (mg/kg)	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (nmol・h/L)		t _{max} ^{*1} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1	9	267	333	1,660	1,920	2	2
	18	670	1,070	5,360	6,100	2	2
	27	1,120	1,600	8,650	9,190	2	2
	36	2,220	2,360	21,600	18,300	2	2
Day 89 ^{*2}	9	258	243	1,560	1,670	4	2
	18	632	671	4,550	5,900	2	4
	27	1,030	1,050	9,500	9,270	4	1
	36	1,840	1,910	23,200	21,300	4	2

算術平均値、3～4 例/測定時点（測定時点ごとに異なるマウスから採血された）、*1：中央値、*2：36mg/kg/日群は Day 64

雌雄ラットに本薬 1.5～18mg/kg/日を 4、13 又は 26 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。26 週間反復投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。いずれの投与期間の試験においても、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は用量比を上回って上昇した。4 週間反復投与試験においては、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった一方で、26 週間反復投与試験においては、Day 1 と比較して Day 177 において、C_{max} は雌雄でそれぞれ 2.75 及び 7.05 倍に、AUC₀₋₂₄ は雌雄でそれぞれ 2.48 及び 6.03 倍に上昇し、雌と比較して雄において高い蓄積性が認められた。蓄積性に性差が認められた理由として、雌と比較して雄では、循環血中の代謝物の相対的割合が高く（「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照）、本薬の代謝過程において飽和が生じた可能性がある（「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照）、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、反復経口投与)

測定時点	投与量 (mg/kg)	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)		t _{max} [*] (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1	1.5	7.36 (41.4)	6.64 (27.1)	62.2 (43.1)	51.6 (23.6)	4 (2, 4)	3 (2, 4)
	3	15.7 (58.4)	20.6 (41.0)	174 (75.7)	143 (67.7)	4 (2, 8)	2 (2, 4)
	6	56.4 (41.0)	60.4 (38.3)	568 (31.8)	473 (26.0)	4 (4, 8)	2 (1, 4)
Day 177	1.5	37.9 (21.4)	17.2 (50.7)	303 (23.0)	97.7 (45.4)	3 (2, 4)	2 (2, 4)
	3	102 (33.5)	49.6 (46.1)	873 (31.7)	355 (68.7)	4 (2, 4)	2 (1, 2)
	6	345 (49.8)	159 (35.4)	3,500 (49.9)	1,390 (39.1)	2 (1, 4)	2 (1, 4)

算術平均値 (変動係数%)、n=6、*：中央値 (範囲)

雌雄ミニブタに本薬 0.5~10mg/kg/日を 2、4、13 又は 52 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。52 週間反復投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。2、4 及び 13 週間反復投与試験では、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は用量比を上回って上昇した。52 週間反復投与試験では、本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ について、顕著な性差は認められず、0.5mg/kg 群と比較して 1.5mg/kg 群では用量に比例し、5mg/kg 群では用量比を上回って上昇した。52 週間反復投与試験において、Day1 に対する Day361 の C_{max} の比は、雌雄でそれぞれ 0.816 及び 0.838、AUC₀₋₂₄ の比は、雌雄でそれぞれ 1.15 及び 1.20 であり、いずれの投与期間の試験においても、性差及び反復投与による蓄積性は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄ミニブタ、反復経口投与)

測定時点	投与量 (mg/kg)	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (nmol·h/L)		t _{max} ^{*1} (h)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1	0.5	3.37±1.26	5.27±3.36	26.1±6.72	35.6±21.7	4 (2, 4)	4 (4, 4)
	1.5	30.4±19.1	12.6±5.04	194±130	91.0±31.3	4 (4, 4)	4 (4, 4)
	5 ^{*2}	92.8±11.5	81.3±19.0	792±142	729±178	4 (4, 4)	4 (4, 4)
Day 183	0.5	3.54±2.47	4.96±3.35	31.8±14.6	41.7±23.3	4 (4, 4)	4 (4, 4)
	1.5	19.4±20.7	8.11±3.63	174±134	77.7±27.0	4 (2, 4)	4 (4, 4)
	5	122±33.1	108±56.2	1,300±378	1,170±487	4 (2, 4)	4 (2, 8)
Day 361	0.5	2.35±0.65	1.34±0.21	26.2±4.43	19.5±3.46	4 (4, 4)	4 (4, 4)
	1.5	17.0±19.2	6.05±2.51	165±159	82.9±32.5	4 (2, 4)	4 (2, 4)
	5 ^{*2}	98.7±37.4	80.5±51.9	1,180±466	966±537	4 (2, 4)	4 (2, 4)

算術平均値±標準偏差、n=4、*1：中央値 (範囲)、*2：n=8

ラットにおいてのみ反復投与による蓄積性が認められたことについて、ミニブタ及びマウスと比較して、ラットでは循環血中の代謝物の相対的割合が高く (「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照)、本薬の代謝過程に飽和が生じた可能性がある、と申請者は説明している。

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 3 及び 300µmol/L での頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数 (以下、「P_{app A→B}」) の平均値±標準偏差は、それぞれ 20.8±5.62 及び 121±34.3nm/sec であった。マンニトール、アテノロール及びプロパノールの P_{app A→B} (それぞれ 2.62、7.95 及び 266nm/sec) との比較から、本薬の受動的透過性は高い、と申請者は説明している。また、本薬 3 及び 300µmol/L での基底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 (P_{app B→A}) の平均値±標準偏差は、それぞれ 86.9±8.27 及び 69.9±7.95nm/sec であった。本薬 3µmol/L においては、P_{app A→B} と比較して P_{app B→A} が高値を示したこと、及び 300µmol/L において P_{app B→A} が低下したこと、本薬の膜透過には能動的輸送が関与し、本薬濃度の上昇によりトランスポーターが飽和することが示唆された、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラット各 4 例に ^{14}C 標識体 4mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 8mg/kg を単回経口投与、及び雄性有色ラット 3 例に ^{14}C 標識体 4mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が、定量的全身オートラジオグラフィ法により検討された。アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に速やかに分布したが、静脈内及び経口投与後 4 時間における放射能濃度は、脳においてそれぞれ 64 及び 40nmol/kg tissue であり、血液中放射能濃度（静脈内及び経口投与でそれぞれ 2,306 及び 1,474nmol/kg）と比較して低値を示したことから、本薬の血液脳関門の透過性は高くないことが示唆された、と申請者は説明している。また、有色ラットにおける放射能分布は、アルビノラットに対して静脈内投与した際の放射能分布と類似していたが、有色ラットでは静脈内投与 24 時間後において、メラニン含有組織である眼球網膜において高い放射能濃度（77.7nmol/kg tissue）が認められた。

雌雄ミニブタ各 1 例に ^{14}C 標識体 2.46mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 168 時間において、放射能濃度は肝臓（雌雄でそれぞれ 953 及び 1,180nmol/g）、脾臓（雌雄でそれぞれ 1,020 及び 619nmol/g）及び精巣（雄で 1,460nmol/g）で高値を示した。眼において顕著に高い放射能濃度が認められたことから、本薬とメラニンへの結合が示唆された、と申請者は説明している。

雄性アルビノラット 15 例に ^{14}C 標識体 3mg/kg を 13 日間反復経口投与した結果、臓器から回収された総放射能は肝臓及び腎臓でそれぞれ総投与量の約 0.2 及び 0.053%であった。血中、血漿中及び組織中濃度は反復投与に伴い上昇し、放射能濃度は投与 13 日目では定常状態に到達しないことが示唆された。投与 24 時間後の濃度に対する投与 312 時間後の濃度の比は、皮膚、血液、心臓、筋肉、肝臓、精巣、骨髄、腎臓、肺、血漿、脂質及び脳で、それぞれ 23.8、16.1、14.6、14.5、14.2、13.4、11.9、11.9、10.9、7.9、7.0 及び 6.7 であった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

ウサギ、ラット、ミニブタ、NMRI マウス、CD-1 マウス及びヒトの血漿における ^{14}C 標識体（約 50~500nmol/L、NMRI マウスは 126nmol/L、CD-1 マウスは約 30~4,500nmol/L）の平均血漿タンパク結合率は、それぞれ 91.8、92.6、92.9、94.3、94.6 及び 95%であり、血漿タンパク結合率に種差及び明確な濃度依存性は認められなかった。

^{14}C 標識体とラット、ミニブタ及びヒトの血漿を 37℃で 24 時間インキュベートした後にアセトニトリル酢酸処理によりタンパク質を沈殿させたとき、それぞれ総放射能の 28.5、48.1 及び 27.1%が血漿タンパクと共有結合していることが示唆された、と申請者は説明している。本薬 150nmol/L をヒト血清アルブミン（45g/L）又は $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（0.1、1 及び 10g/L）とインキュベートしたとき、結合率はそれぞれ 79.6 及び 11.6~90.6%であり、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク濃度に依存して結合率は増加したが、10g/L での結合率の値及び臨床で想定される $\alpha 1$ -酸性糖タンパク濃度の変動幅（0.6~1.2g/L）より、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク濃度の変動が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は低いと考える、と申請者は説明している。

^{14}C 標識体（138nmol/L）をラット、ミニブタ及びヒトの血液と 2 分及び 3 時間インキュベートしたとき、放射能の血球/血漿中濃度比は、ラットではそれぞれ 4.95 及び 6.38、ミニブタではそれぞれ 5.07 及び 2.98、ヒトではそれぞれ 2.21 及び 1.02 であったことから、本薬は主に血球に分布すると考える、と申請者は説明している。

3) 胎盤透過性及び胎児移行性

妊娠 12 及び 19 日のラット各 5 例に ^{14}C 標識体約 12mg/kg を単回経口投与したとき、胎盤中の放射能濃度は血中放射能濃度より約 2 倍高値を示したが、胎児においては、肝臓中に低濃度の放射能が認められたのみであった。本薬はヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）及び Breast cancer resistance protein（以下、「BCRP」）の基質であることが示唆されていることから（「(5) 3) トランスポーター」の項参照）、本薬の胎盤透過性は低いと考える、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

¹⁴C 標識体 50μmol/L をヒト肝ミクロソームと 37℃で 15～90 分間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸（以下、「NADPH」）存在下において 90 分間インキュベートした結果、主な代謝物として、m10（N-脱メチル化体、総放射能の 5.9%）及び m15（N-酸化体、総放射能の 11.1%）が検出された。NADPH 存在下及び非存在下におけるミクロソームタンパク（1.0mg/mL）との共有結合率（それぞれ 4.4 及び 4.7%）より、ミクロソームタンパクとの共有結合付加体形成には NADPH は関与しない可能性が示唆された、と申請者は説明している。

¹⁴C 標識体 50μmol/L をヒト肝サイトゾルと 37℃で 15～90 分間インキュベートしたとき、代謝物は検出されず、サイトゾルの酵素は本薬の代謝に関与しないことが示唆された、と申請者は説明している。

本薬 5μmol/L をサンドイッチ培養ヒト肝細胞と 37℃で 24 時間インキュベートしたとき、代謝物として、m15（検出された代謝物の 47.8%、以下、同様）、マイケル付加反応によって生成された抱合体類（m2、m3、m4 等、41.6%）及び m15 を除いた酸化的代謝物（m10、m14、m18 及び m20、9.0%）が検出された。

¹⁴C 標識体を遺伝子組換えヒト CYP 分子種（CYP1A1、2D6 及び 3A4）並びに遺伝子組換えフラビン含有モノオキシゲナーゼ（以下、「FMO」）分子種（FMO3 及び 5）とインキュベートし、本薬の代謝に関与する酵素が検討された。その結果、本薬の m10 への代謝には CYP3A4 が関与し、m15 への代謝には FMO3 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

¹⁴C 標識体 50μmol/L を CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4）の各阻害剤（furafylline、sulphaphenazole、キニジン及びケトコナゾール）存在下で、ヒト肝ミクロソームと 37℃で 30 分間インキュベートした。CYP3A4 阻害剤 5μmol/L により、本薬の m10 への代謝は 21.3% にまで阻害された。一方、CYP1A2、2C9 及び 2D6 阻害剤の存在下では本薬の m10 への代謝への影響はほとんど認められなかったことから、本薬の m10 への代謝には CYP3A4 が関与することが示唆された、と申請者は説明している。

以上より、本薬の代謝には CYP3A4 が関与することが示唆されたものの、FMO3 による酸化的代謝及びマイケル付加反応を介した抱合体形成と比較して、CYP3A4 による酸化的代謝の関与は低いと考える、と申請者は説明している。

2) *in vivo* 代謝

雌雄マウスに ¹⁴C 標識体 8.5mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。投与 4 時間後における血漿中には、主に未変化体（雌雄でそれぞれ血漿中放射能の 82.9 及び 80.3%）が認められ、代謝物として、m2（グルタチオン抱合体）、m6（O-脱アルキル化体）、m10（N-脱メチル化体）、m14（脱アミド体）及び m24（グルクロン酸抱合体）が少量認められた。投与 24 時間後までの投与した放射能に対する尿中排泄率は、雌雄でそれぞれ 1.0 及び 1.3%であった。投与 48 時間後までの糞中排泄率は、雌雄ともに 94.7%であった。投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体（雌雄でそれぞれ投与放射能の 60.3 及び 60.0%、以下、同様）が認められ、代謝物として、m30（亜硫酸抱合体、32.5 及び 31.4%）並びに m6 及び m31（構造不明）が少量認められた。雌雄マウスに ¹⁴C 標識体 8.5mg/kg を単回十二指腸内投与した結果、投与 6 時間後までの胆汁中排泄率は、雌雄でそれぞれ 8.8 及び 9.1%であった。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 8mg/kg を単回経口投与し、血漿及び尿中の代謝物が検討された。投与 4 時間後における血漿中には、主に未変化体（雌雄でそれぞれ血漿中放射能の 84.6 及び 63.4%）が認められ、代謝物として、雄性ラットにおいては、m2、m12（構造不明）、m13（N-アセチルシステイン抱合体）及び m14 が認められ、雌性ラットにおいては、m12 が認

められた。代謝物に性差が認められた理由は不明であるものの、発現量に性差があることが報告されている CYP 分子種 (CYP2C11、2C12、3A2 等、Drug Metab Rev 1998; 30 441-98) が本薬の代謝に関与している可能性があると考えられる、と申請者は説明している。雄性ラットにおいて、投与 24 時間後までの投与した放射能に対する尿中排泄率は、2.1%であった。雌雄ラットに ^{14}C 標識体 8mg/kg を単回十二指腸内投与した結果、投与 6 時間後までの胆汁中には、主に未変化体 (投与放射能の 5.9%) が認められ、代謝物として、m1 (ペプチド付加体)、m2、m3、m4、m5 (ペプチド付加体)、m6、m8 (構造不明)、m9 (N-メチル化体) 及び m10 が少量認められた。なお、静脈内及び経口投与時の尿中排泄率 (投与した放射能の 4.8 及び 2.1%) の結果より、経口投与により本薬は 50%程度しか吸収されないことが示唆されたこと、及び胆汁サンプルが得られていることから糞中の代謝物は評価しなかった、と申請者は説明している。

雌雄ミニブタに ^{14}C 標識体 2.46mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物が検討された。投与 6 時間後における血漿中には、主に未変化体 (雌雄でそれぞれ血漿中放射能の 72.4 及び 68.2%) が認められ、代謝物として、雄性ミニブタにおいては、m8、m10 及び m15 が認められ、雌性ミニブタにおいては、m10 及び m18 (酸化体) が認められた。代謝物に性差が認められた理由は不明であるものの、発現量に性差があることが報告されている CYP 分子種 (CYP1A2 及び 2E1、Pharmacol Toxicol 1999; 85: 174-80) が本薬の代謝に関与している可能性があると考えられる、と申請者は説明している。投与 48 時間後までの投与した放射能に対する尿中排泄率は、雌雄でそれぞれ 1.0 及び 2.5%であった。投与 96 時間後までの糞中排泄率は、雌雄でそれぞれ 83.5 及び 90%であった。投与 96 時間後までの糞中には主に未変化体 (雌雄でそれぞれ投与した放射能の 68.9 及び 66.4%、以下、同様) 及び m10 (8.3 及び 13.8%) が認められた。投与 6 時間後までの胆汁中排泄率は、雌雄でそれぞれ 1.9 及び 1.0%であった。

雌性ウサギに ^{14}C 標識体 1.95mg/kg を単回経口し、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。投与 4 時間後における血漿中には、主に未変化体 (血漿中放射能の 21.5%、以下、同様)、m2 (26.6%) 及び m3 (10.3%) が認められた。投与 96 時間後までの尿中排泄率は、0.79%であった。投与 168 時間後までの糞中排泄率は、95.4%であった。投与 168 時間後までの糞中には、主に未変化体 (投与放射能の 83.9%) が認められ、代謝物として、m4、m10 及び m18 が少量認められた。雌性ウサギに ^{14}C 標識体 1.95mg/kg を十二指腸内投与した結果、投与 4 時間後までの胆汁中排泄率は、22.2%であった。

なお、健康成人男性の尿中又は糞中で検出された代謝物 (m1、m2、m4、m13 及び m15、「4. (ii) (1) 1) 薬物動態試験」の項参照) は動物の尿、糞又は胆汁中에서도検出され、ヒト特異的な代謝物は認められなかった、と申請者は説明している。

(4) 排泄

1) 尿中、胆汁中及び糞中排泄

雌雄マウスに ^{14}C 標識体 8.5mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの投与量に対する放射能の総回収率は雌雄ともに 96.8%であり、尿中排泄率は雌雄でそれぞれ 1.0 及び 1.3%、糞中排泄率は雌雄でそれぞれ 95.5 及び 95.2%であった。また、雌雄マウスに ^{14}C 標識体 8.5mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与 6 時間後の胆汁からの放射能の回収率は雌雄でそれぞれ投与量の 11.1 及び 9.1%であり、低値を示した。マウスにおける本薬の排泄に関して、性差は認められなかった。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 4mg/kg を単回静脈内又は 8mg/kg を経口投与したとき、投与 96 時間後までの投与量に対する放射能の総回収率は、それぞれ 96.7 及び 96.5%であり、静脈内投与時の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 5.9 及び 90.8%、経口投与時の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 2.9 及び 93.6%であった。また、雄性ラットに ^{14}C 標識体 4mg/kg を単回静脈内又は 8mg/kg を十二指腸内投与したとき、静脈内投与 6 時間後の胆汁からの放射能の回収率は、投与量の 28.3%、十二指腸内投与 7.5 時間後の胆汁からの放射能の回収率は、投与

量の 14.6%であり、糞中排泄において胆汁中排泄以外の過程が関与している可能性がある、と申請者は説明している。

雌雄ミニブタに ^{14}C 標識体 8.5mg/kg を単回経口投与したとき、投与 192 時間後までの投与量に対する放射能の総回収率は、雄で 95.6 及び 99.5% (個別値、以下、同様)、雌で 98.2 及び 88.9%であった。尿中排泄率は、雄において 1.4 及び 4.8%、雌において 0.6 及び 2.1%であり、糞中排泄率は、雄において 94.2 及び 93.9%、雌において 97.1 及び 86.5%であった。ミニブタにおける本薬の排泄に関して、性差は認められなかった。

雌性ウサギに ^{14}C 標識体 1.95mg/kg を単回経口投与したとき、投与 192 時間後までの投与量に対する放射能の総回収率は 96.3%であり、尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 0.8 及び 95.4%であった。雌性ウサギに ^{14}C 標識体 1.95mg/kg を十二指腸内投与したとき、投与 4 時間後の胆汁からの放射能の回収率は投与量の 22.8%であった。雌における本薬の主要排泄経路は胆汁中排泄であると考え、と申請者は説明している。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 3mg/kg を 1 日 1 回 13 日間連日経口投与し、放射能の尿及び糞中排泄が検討された。投与 13 日後までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 0.7 及び 85.0%であった。

以上より、いずれの動物種においても本薬の主要排泄経路は糞中である、と申請者は説明している。

2) 乳汁中排泄

^{14}C 標識体約 4mg/kg を単回経口投与したとき、48 時間後までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比較して高く推移し、乳汁中/血漿中放射能の投与 24 時間後までの AUC 比は 100 以上であった。乳汁中には投与量の 2.4~5.0%が排泄された。授乳ラットの乳汁中への本薬由来の放射能の排泄が多かった理由として、本薬が脂溶性であることに加えて、BCRP の基質であること (「(5) 3) トランスポーター」の項参照) が考えられる、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬は CYP2C9 基質の代謝に対して弱い阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 79.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、他の CYP 基質の代謝に対しては最高濃度 (100 $\mu\text{mol/L}$) においても本薬は阻害作用を示さなかった。

本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で、UGT1A1 及び 2B7 の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、本薬は UGT1A1 及び 2B7 の基質の代謝に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 24.2 及び 73.7 $\mu\text{mol/L}$ と推定された。ヒトに本薬 40 及び 50mg を反復経口投与した場合の定常状態における C_{max} は 0.078~0.158 $\mu\text{mol/L}$ であり (「4. (ii) (2) 6) 1200.1~4 試験及び 1200.24 試験」の項参照)、UGT1A1 及び 2B7 に対する本薬の IC_{50} 値は臨床最高血中濃度の 60 倍以上であることから、本薬を UGT1A1 及び 2B7 の基質と併用した場合、臨床使用時に問題となる薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低い、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

本薬 4 又は 8.5mg/kg を 4 日間連日経口投与した雄性ラットから調製した肝ミクロソームを用いて CYP 分子種 (CYP1A、2B、3A、2E1 及び 4A) の酵素活性を検討した結果、いずれの CYP 分子種についても、本薬投与による酵素活性の上昇は認められなかった。

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いて、本薬 0.002~5 $\mu\text{mol/L}$ による CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討したとき、いずれの

分子種についても mRNA 発現量及び酵素活性の上昇は認められなかった。

3) トランスポーター

Caco-2 細胞を用いて、本薬約 3~200 μ mol/L における P-gp を介した本薬の輸送が検討された。本薬の見かけの排出比 ($P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$) は 0.58~4.18 であり、本薬濃度上昇に伴い排出比は低下した。本薬約 10 μ mol/L での見かけの排出比は 2.93 であり、P-gp 阻害剤であるシクロスポリン A 及びベラパミル存在下において、それぞれ 1.16 及び 1.11 に低下した。

ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株（以下、「LLC-P-gp 細胞株」）を用いて、P-gp を介した本薬（1~100 μ mol/L）の輸送が検討された。本薬 1 μ mol/L での見かけの排出比は LLC-P-gp 細胞株において 13.1 であり、LLC-PK1 細胞株の排出比に対する LLC-P-gp 細胞株の排出比は 1.44 であった。

Caco-2 細胞を用いて、ヒト BCRP を介した本薬（0.1~30 μ mol/L）の輸送が検討された。本薬の見かけの排出比は 6.2 であり、BCRP 阻害剤である Fumitremorgin C 存在下では 4.0 に低下した。

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1、1B3 又は 2B1 を発現させた HEK293 細胞株（以下、それぞれ「HEK-OATP1B1 細胞株」、「HEK-OATP1B3 細胞株」又は「HEK-OATP2B1 細胞株」）を用いて、OATP を介した本薬の輸送が検討された。HEK-OATP1B1、HEK-OATP1B3、HEK-OATP2B1 及び HEK293 細胞株において、本薬 0.5 μ mol/L の 5 分間での細胞内への取込み量は、それぞれ 293、300、259 及び 298 μ L/mg であり、OATP を発現させた HEK293 細胞株と HEK293 細胞株との間で、明確な差異は認められなかった。また、OATP1B1、1B3 及び 2B1 阻害剤であるデヒドロイソアンドロステロン 3-硫酸塩存在下で、HEK-OATP1B1、HEK-OATP1B3、HEK-OATP2B1 及び HEK293 細胞株における細胞内への本薬の取込み量は、331、342、262 及び 292 μ L/mg であり、阻害剤による本薬の輸送への影響は認められなかった。

ヒト有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1 又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞株（以下、それぞれ「HEK-OAT1 細胞株」又は「HEK-OAT3 細胞株」）を用いて、OAT を介した本薬の輸送が検討された。HEK-OAT1、HEK-OAT3 及び HEK293 細胞株において、本薬 0.5 μ mol/L の 5 分間での細胞内への取込み量は、319、244 及び 199 μ L/mg であり、OAT を発現させた HEK293 細胞株と HEK293 細胞株との間で明確な差異は認められなかった。また、OAT の阻害剤であるプロベネシド存在下で、HEK-OAT1、HEK-OAT3 及び HEK293 細胞株における細胞内への取込み量は、370、296 及び 240 μ L/mg であり、阻害剤による本薬の輸送への影響は認められなかった。

ヒト有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1、OCT2 又は OCT3 を発現させた HEK293 細胞株（以下、それぞれ「HEK-OCT1 細胞株」、「HEK-OCT2 細胞株」又は「HEK-OCT3 細胞株」）を用いて、OCT を介した本薬の輸送が検討された。HEK-OCT1、HEK-OCT2、HEK-OCT3 及び HEK293 細胞株において、本薬 0.5 μ mol/L の 5 分間での細胞内への取込み量は、428、336、375 及び 317 μ L/mg であり、OCT を発現させた HEK293 細胞株と HEK293 細胞株との間で差は認められなかった。また、OCT の阻害剤であるコルチコステロン存在下で、HEK-OCT1、HEK-OCT2、HEK-OCT3 及び HEK293 細胞株における細胞内への取込み量は、298、278、269 及び 376 μ L/mg であり、阻害剤による本薬の輸送への影響は認められなかった。

以上より、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された一方、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び OCT3 の基質ではない、又は受動的透過性と比較して輸送担体介在性輸送の寄与は著しく小さいと考える、と申請者は説明している。

Caco-2 細胞を用いて、P-gp の基質であるジゴキシンの排出に対する本薬（0.3~300 μ mol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬は P-gp を介したジゴキシンの輸送を濃度依存的に阻害し、

IC₅₀ 値は 24μmol/L と推定された。

P-gp 発現 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する本薬（1～100μmol/L）の阻害作用が検討され、ジゴキシンの見かけの排出量に対する本薬の IC₅₀ 値は 1.59μmol/L と推定された。また、Caco-2 細胞を用いて、BCRP の基質であるエストロン 3-硫酸塩（以下、「E-sul」）の排出に対する本薬（0.1～30μmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬は E-sul の排出を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値は 0.75μM と推定された。

HEK-OATP1B1、HEK-OATP1B3 及び HEK-OATP2B1 細胞株を用いて、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 を介した ³H 標識エストラジオール 17β-グルクロン酸抱合体（OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）、及び E-sul（OATP2B1 の基質）の輸送に対する本薬（0.01～100μmol/L）の阻害作用が検討された。本薬は OATP1B1、1B3 及び 2B1 を介した輸送を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値は、それぞれ 82.8、71.2 及び 6.05μmol/L と推定された。

HEK-OAT1、HEK-OAT3、HEK-OCT1、HEK-OCT2 又は HEK-OCT3 細胞株を用いて、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 及び OCT3 を介した p-アミノ馬尿酸（OAT1 の基質）、E-sul（OAT3 の基質）及び N-メチル 4-フェニルピリジニウム（OCT1、2 及び 3 の基質）の輸送に対する本薬（0.01～100μM）の阻害作用が検討された。本薬は、OCT1 及び OCT3 を介した輸送を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 20.0 及び 11.8μmol/L と推定された。一方、本薬 100μmol/L 存在下においても、本薬は OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を示さなかった。

以上より、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1、1B3 及び 2B1 並びに OCT1 及び 3 を *in vitro* において阻害することが示唆されたが、ヒトに対する本薬 50mg 投与時の定常状態における非結合型濃度の C_{max}（約 8nmol/L）及び各トランスポーターに対する本薬の IC₅₀ 値を踏まえると、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、1B3 及び 2B1 並びに OCT1 及び 3 の阻害に起因した薬物動態学的相互作用の生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 線形性について

マウス、ラット及びミニブタを用いた反復投与試験において、本薬の AUC 及び C_{max} が用量比を上回る上昇を示した（「<提出された資料の概略>（1）2 反復投与」の項参照）理由について考察を求め、申請者は、本薬は P-gp の基質となることが示唆されていることから（「<提出された資料の概略>（5）3 トランスポーター」の項参照）、用量増加に伴い消化管 P-gp を介した管腔側への本薬の排出が飽和することにより、本薬の AUC 及び C_{max} が用量比を上回る上昇を示したと考える旨を回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 組織分布について

機構は、本薬はメラニンとの親和性が高い旨を申請者が説明している（「<提出された資料の概略>（2）1 組織分布」の項参照）ことから、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は脂溶性が高い塩基性化合物であることから、メラニン含有組織への結合は可逆的である（Pharm Res 1990; 7: 935-41）と考えるものの、本薬が、メラニン含有組織である皮膚及び眼（網膜）に高濃度に分布し、当該組織における安全性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。

国際共同第Ⅲ相試験（1200.32 試験）で認められたメラニン含有組織における有害事象について検討した結果、皮膚の事象として、発疹/ざ瘡（日本人患者：54/54 例（100%）、外国人患者：152/175 例（86.9%）、以下同順）、皮膚乾燥（26/54 例（48.1%）、43/175 例（24.6%））等の発現率が高く、Grade 3 の発疹/ざ瘡は外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった。しかしながら、当該事象については症状発現時の対症療法や投与減量等の対応を行

うことで忍容可能と考える（「4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項参照）。また、眼における主な事象は、結膜炎、眼乾燥等であり、網膜に関連する有害事象は認められなかった。以上より、メラニン含有組織における安全性について、特段の問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

1) げっ歯類

雌雄 NMRI マウスに本薬 191 (雌雄)、382 (雄) 及び 763 (雌) mg/kg が経口投与された。763mg/kg の 3 例中 1 例が、投与 1 日後に切迫屠殺された。切迫屠殺動物において、一般症状観察では、顕著な活動低下、腹式呼吸、低体温、閉眼、腹部サイズの増大及び口鼻領域周囲の痂皮、肉眼病理検査では、胃粘膜の変色及びびらん、盲腸壁の菲薄化並びにガス又は体液で満たされた拡張した消化管が認められた。概略の致死量は 763mg/kg と判断された。

また、雌雄 Wistar 系ラットに本薬 191 (雌雄)、382 (雄) 及び 763 (雌) mg/kg が経口投与された。382 及び 763mg/kg 群の全例が死亡又は切迫屠殺された。死亡又は切迫屠殺動物において、一般症状観察では、立毛、下痢、低体温及び消瘦が認められ、肉眼病理検査では、ガス又は体液で満たされた膨張した消化管、消化管粘膜の発赤及び壊死が認められた。概略の致死量は 191~382mg/kg と判断された。

2) 非げっ歯類 (参考資料、非 GLP 試験)

雌雄ゲッチングミニブタに本薬 0.5、2、4、8、16 及び 32/16mg/kg/日が 3 又は 4 日間、漸増投与法を用いて経口投与された試験において、本薬の急性毒性が評価された。いずれの投与量においても死亡は認められなかった。8mg/kg/日投与では 4 日目に、軟便 (雄) が認められた。16mg/kg/日投与では、1 日目より軟便が認められた。32mg/kg/日投与では、1 日目に液状便、摂餌量及び体重の減少が認められたため、2 日目以降は 16mg/kg/日に減量して投与されたが、減量後も回復は認められなかった。血液生化学検査では、血清尿素窒素濃度及びクレアチニン濃度の増加が認められた。肉眼病理検査では、腺胃部及び十二指腸粘膜の充血並びに膀胱粘膜におけるわずかな充血 (雌) 及び点状出血 (雌) が認められた。

以上より、概略の致死量は 32mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

in vitro ヒト肝ミクロソーム代謝試験及びミニブタを用いた *in vivo* 代謝試験（「(ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照）においてヒトとミニブタの代謝物が類似していること、及びイヌを用いた薬理試験において消化管障害が観察されたことから、ミニブタが非げっ歯類の動物種として選択された。

1) マウス 13 週間経口投与試験

雌雄 ICR マウスに、本薬 0 (溶媒対照)、9、18、27 及び 36mg/kg/日が 13 週間経口投与された。投与期間中に全身状態の悪化により 27mg/kg/日群の雄 2 例並びに 36mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 1 例が切迫屠殺された。切迫屠殺動物の一般症状観察では、腋窩、下顎等のリンパ節の腫大、脱毛、皮膚の肥厚等が認められた。

18mg/kg/日以上群において、一般症状観察では、立毛、脱毛、鼻口部 (18mg/kg/日群の雄を除く) 及び頸部の腫脹並びに眼瞼縁の発赤が認められた。血液検査では、好中球数の増加、血液生化学検査では、アルカリホスファターゼ活性、コレステロール濃度 (18 mg/kg/日群の雌を除く)、トリグリセリド濃度、アルブミン濃度及びアルブミン/グロブリン比の

減少が認められた。肉眼病理検査では、腋窩、下顎等のリンパ節の腫大、臓器重量測定では、脾臓重量の増加及び卵巣重量の減少が認められた。病理組織検査では、脾臓における髄外造血、腸間膜及び下顎リンパ節における反応性変化及びアポトーシス等の増加、小腸及び大腸の粘膜の肥厚及び過形成、びらん（18mg/kg/日群の雄を除く）、粘膜下織における炎症（18mg/kg/日群の雄及び36mg/kg/日群の雌を除く）、皮膚の表皮過形成（18及び27mg/kg/日群の雄を除く）、皮膚における炎症及び毛包炎、角膜上皮の萎縮並びに卵巣における黄体数の減少が認められた。

27mg/kg/日群において、一般症状観察では、摂餌量の減少を伴った体重増加量の減少及び前肢手掌部の発赤（雌）が認められた。血液検査では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の減少、血液生化学検査では、グルコース濃度（雌）の減少が認められた。病理組織検査では、肝臓における髄外造血（雌）、胸腺におけるリンパ濾胞の過形成、胆嚢の上皮の過形成、皮膚の潰瘍及び子宮筋層の萎縮が認められた。

36mg/kg/日群において、全身状態の悪化が認められたことから10週目に投与を中止し、全生存動物が剖検された。一般症状観察では、摂餌量の減少を伴った体重増加量の減少、前肢手掌部の発赤（雌）、皮膚剥離（雌）、眼瞼の腫脹（雄）及び半眼が認められた。病理組織検査では、27mg/kg/日群で認められた所見が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は9mg/kg/日と判断された。

2) ラット2週間経口投与探索的試験（参考資料、非GLP試験）

雄Wistar系ラットに、アファチニブ0（溶媒対照）、10、30及び100mg/kg/日が2週間経口投与された。

30mg/kg/日群において、一般症状観察では、上唇の発赤及び軽度の肥厚、肉眼病理検査では、腸管におけるゼリー状内容物及び壁の菲薄化が認められた。臓器重量測定では、前立腺重量の減少が認められた。病理組織検査では、びらん性・潰瘍性膀胱炎、十二指腸粘膜の絨毛及び膵臓の外分泌腺の萎縮が認められた。

100mg/kg/日群において、一般症状観察では、顔面皮膚の発赤等に加え、下痢、体重及び摂餌量の著しい減少が認められた。瀕死状態のためすべての動物が11日目に切迫屠殺された。血液生化学検査では、血漿の尿素窒素濃度及びグロブリン濃度の増加並びにアルブミン濃度及びアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。肉眼病理検査では、30mg/kg/日群で認められた所見が認められた。臓器重量測定では、胸腺、脾臓及び前立腺の重量減少が認められた。病理組織検査では、びらん性・潰瘍性膀胱炎、びらん性胃炎及び十二指腸炎、膿疱性皮膚炎、脾臓及び骨髓における細胞数の減少並びに胸腺、唾液腺及び前立腺の萎縮が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

3) ラット4週間経口投与試験

雌雄Wistar系ラットに、本薬0（溶媒対照）、4、8.5及び18mg/kg/日が4週間経口投与された。

18mg/kg/日群の雄12例及び雌4例が、17日目以降に死亡するか又は瀕死状態のため切迫屠殺された。死亡又は切迫屠殺動物において、一般症状観察では、脱水及び衰弱、痂皮で覆われた眼瞼、立毛、変色尿並びに深呼吸又は頻呼吸の増加が認められた。病理組織検査では、胃粘膜のびらん及び潰瘍、胃腸粘膜、脾臓及び胸腺の萎縮、化膿性・肉芽腫性毛包炎及び膿疱性皮膚炎並びに腎臓における尿細管拡張及び乳頭壊死が認められた。

8.5mg/kg/日以上群において、一般症状観察では、口唇の肥厚（8.5mg/kg/日群の雌を除く）が認められた。血液検査では、用量依存性の好中球数の増加、血液生化学検査では、グロブリン濃度の増加、アルブミン濃度（8.5mg/kg/日群の雌を除く）及びアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。骨髓塗抹検査では、骨髓球系造血の亢進及び赤血球造血の低下が認められた。尿検査では、尿量減少（8.5mg/kg/日群の雌を除く）が認められた。臓器重量測定では、前立腺の重量減少、肉眼病理検査では、頭頸部及び腋窩リンパ節の腫大、

病理組織検査では、腎臓における乳頭壊死（8.5mg/kg/日群の雌を除く）等の変化、顔面部皮膚の化膿性・肉芽腫性毛包炎並びに食道、前胃（8.5mg/kg/日群の雌を除く）、小腸、大腸及び子宮の上皮の用量依存的な萎縮が認められた。

18mg/kg/日群において、一般症状観察では、体重増加量及び摂餌量の減少、軟便又は液状便、鼻口部の腫脹、立毛並びに脱毛が認められた。これらの一般症状の悪化は雌と比較して、雄でより顕著であった。血液生化学検査では、血漿の尿素窒素濃度の増加が認められた。尿検査では、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ濃度、クレアチニン濃度及びマイクロタンパク濃度の増加が認められた。臓器重量測定では、腋窩リンパ節の重量増加及び胸腺の重量減少（雄）、病理組織検査では、腋窩又は下顎リンパ節におけるリンパ濾胞・傍皮質の過形成、胸腺、脾臓、前立腺及び精嚢の萎縮、皮膚、腺胃（雄）及び膈の上皮の萎縮、骨髓における造血の亢進、腺胃（雄）及び前胃におけるびらん、潰瘍、消化管における水腫等の変化並びに精巣におけるアポトーシスが認められた。腋窩リンパ節の重量増加は、皮膚障害に続発した変化であると判断されている。

2週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は4mg/kg/日と判断された。

4) ラット 13 週間経口投与試験

雌雄Wistar系ラットに、本薬0（溶媒対照）、2、5及び10mg/kg/日が13週間経口投与された。10mg/kg/日群の雄2例及び雌1例が、瀕死状態のため切迫屠殺された。切迫屠殺動物において、一般症状観察では、皮膚病変が認められ、病理組織検査では、雄2例には片側の腎乳頭に重度の壊死、そのうち1例では衰弱の原因と考えられる腎盂腎炎が認められた。腎乳頭部に細菌叢が観察されたことから感染症が疑われること、本試験では他のいずれの動物においても感染性腎盂腎炎は観察されないこと、並びに18mg/kg/日が投与されたラット4週試験及び当該試験よりも長期間投与されたラット26週試験においても、腎盂腎炎が認められなかったことから、腎盂腎炎は偶発的な所見であり、本薬との関連はないものと判断されている。

5mg/kg/日群において、一般症状観察では、体重増加量のわずかな減少（雄）及び波状被毛・粗毛又は光沢の消失した被毛（雄）が認められた。血液検査では、白血球数及び好中球数の軽度から中等度の増加が認められた。病理組織検査では、毛包炎及び毛包の変性が認められた。

10mg/kg/日群において、一般症状観察では、体重増加量の減少（雄）、波状被毛・粗毛、光沢の消失した被毛、頸部、肩部及び生殖器周囲における脱毛、尾部の鱗屑状皮膚並びに赤みを帯び腫脹した又は痂皮で覆われた鼻口部が認められた。血液検査では、白血球数及び好中球数の増加が認められた。尿検査では、尿量の減少及び白血球又は赤血球（血液）の混入を伴うタンパク濃度の増加が、特に雄で顕著に認められた。肉眼病理検査では、腋窩・下顎リンパ節の腫大、臓器重量測定では、腋窩リンパ節の重量増加が認められた。病理組織検査では、皮膚の炎症病変に関連した下顎リンパ節におけるリンパ濾胞過形成、腎臓の乳頭壊死、皮膚の潰瘍、痂皮及び軽微から軽度の炎症性細胞浸潤並びに軽微から重度の毛包炎が認められ、毛包炎は顔面（鼻口部）及び尾部で最も顕著であった。

すべての用量において、心毒性のマーカーとしての血清トロポニンT濃度（GLP非適合下で測定）は、対照群あるいは公表された背景データと比較して、増加を示さなかった。

6週間の回復期間後に、皮膚病変及び腎乳頭壊死を除いて回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は2mg/kg/日と判断された。

5) ラット 26 週間経口投与試験

雌雄Wistar系ラットに、本薬0（溶媒対照）、1.5、3及び6mg/kg/日が26週間経口投与された。本薬投与に関連した切迫屠殺及び死亡は認められなかった。

3mg/kg/日群において、一般症状観察では、波状被毛・粗毛及び腫脹した又は痂皮で覆われた鼻口部、病理組織検査では、毛包炎、腋窩リンパ節におけるリンパ濾胞の過形成、形

質細胞（雄）及び組織球の増加並びに脾臓における髄外造血が認められた。

6mg/kg/日群において、3mg/kg/日群で認められた所見に加え、一般症状観察では、体重増加量の減少（雄）及び尾部の鱗屑状皮膚が認められた。血液検査では、血小板数（雄）、白血球数及び好中球数の増加、血液生化学検査では、グロブリン濃度の増加、並びにアルブミン濃度（雄）及びアルブミン/グロブリン比（雄）の減少が認められた。尿検査では、尿量の減少、タンパク排泄量の増加及び白血球の混入（雄）が認められた。病理組織検査では、腎臓の乳頭壊死及び鼻腔の炎症性変化が認められた。

8週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は1.5mg/kg/日と判断された。

6) ミニブタ 4週間経口投与試験

雌雄ゲッチングミニブタに、本薬0（溶媒対照）、1、2.45及び6mg/kg/日が4週間経口投与された。本薬投与に関連した切迫屠殺及び死亡は認められなかった。

1mg/kg/日群において、病理組織検査では、前胃部の上皮（雄）、食道の上皮（雄）及び精囊の萎縮が認められた。

2.45mg/kg/日以上群において、一般症状観察では、軟便（2.45mg/kg/日群の雌を除く）が認められた。血液検査では、好中球数の軽度増加（雄）、血液生化学検査では、血清尿素窒素濃度のわずかな増加（2.45mg/kg/日群の雌を除く）が認められた。血清尿素窒素濃度のわずかな増加は、腎臓での形態学的変化が認められなかったため、毒性学的意義はないと判断された。2.45及び6mg/kg/日群では、心拍数の用量依存性の増加並びに1日目の投与3.5時間後、10及び24日目の投与前及び投与3.5時間後におけるQT間隔の連続的な短縮が認められた。当該試験で認められた心拍数の上昇は、当該試験と同等の曝露が認められたミニブタの13週間及び52週間経口投与試験では認められず、毒性学的意義は乏しいと判断された。また、QT間隔の短縮は、当該試験で認められた心拍数の上昇に起因する変化であると判断された（J Pharmacol Toxicol Methods 2008; 57: 202-11、Toxicol Sci 1998; 45: 247-58）。血清トロポニンT濃度（GLP非適合下で測定）は、6mg/kg/日群において、0.01ng/mLの検出下限値以下であった。

2.45mg/kg/日群の病理組織検査では、喉頭（雌）、食道、前胃部（雄）及び腺胃部の上皮、精囊、舌下腺等の粘液腺房の萎縮が認められた。

6mg/kg/日群の病理組織検査では、2.45mg/kg/日群で認められた所見に加え、前胃部における炎症細胞浸潤、喉頭腺（雄）及び食道腺の粘液腺房の萎縮並びに小腸、気管及び角膜（雌）の上皮の萎縮が認められた。

2週間の回復期間後に、すべての所見は回復が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は1mg/kg/日未満と判断された。

7) ミニブタ 13週間経口投与試験

雌雄ゲッチングミニブタに、本薬0（溶媒対照）、0.5、2及び7mg/kg/日が13週間経口投与された。7mg/kg/日群では、投与1カ月にわたって軟便が継続したため、32日目以降は5.5mg/kg/日に減量し投与された。なお、43、44及び46～77日目には7mg/kg/日が誤投与された。本薬投与に関連した切迫屠殺及び死亡は認められなかった。

2mg/kg/日以上群において、病理組織検査では、消化管及び前立腺の上皮の萎縮、喉頭腺（2mg/kg/日群の雌を除く）及び舌下腺（2mg/kg/日群の雄を除く）の粘液腺房の萎縮並びに骨髄における造血の亢進が認められた。

7mg/kg/日群において、一般症状観察では、軟便が認められた。血液検査では、白血球数及び好中球数の増加、血液生化学検査では、血清尿素窒素濃度及びグロブリン濃度の増加、並びにアルブミン濃度（雄）及びアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。血清トロポニンT濃度（GLP非適合下で測定）は、7mg/kg/日群において0.01ng/mLの検出下限値以下であった。病理組織検査では、気管（雄）及び角膜の上皮の萎縮が認められた。

6 週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。
以上より、本試験における無毒性量は 0.5mg/kg/日と判断された。

8) ミニブタ 52 週間経口投与試験

雌雄ゲッチングミニブタに、本薬 0（溶媒対照）、0.5、1.5 及び 5mg/kg/日が 52 週間経口投与された。本薬投与に関連した切迫屠殺及び死亡は認められなかった。

0.5mg/kg/日群において、病理組織検査では、上部消化管における上皮の空胞化及び萎縮（雄）が認められたが、これらの変化は本薬の薬力学的活性によるものであり、病変の重症度が軽微から軽度であったため、毒性学的意義はないと判断されている。

1.5mg/kg/日以上群において、病理組織検査では、上部消化管の上皮の空胞化（1.5mg/kg/日群の雌を除く）及び萎縮並びに喉頭腺の粘液腺房及び角膜の上皮の萎縮が認められた。

5mg/kg/日群において、一般症状観察では、断続的な短期間の軟便又は液状便が 4 日目以降に認められたが、137 日目以降は認められなかった。血液検査では、好中球数の増加（雄）、血液生化学検査では、血清尿素窒素濃度（雄）及びグロブリン濃度の増加並びにアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。

6 週間の回復期間後には、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。なお、5mg/kg/日回復群の雌 1 例において、血清トロポニン T 濃度（GLP 非適合下で測定）の検出下限値（0.01ng/mL）をわずかに超える上昇（0.041ng/mL（178 日目）及び 0.052ng/mL（359 日目））が認められたものの、病理組織検査において心臓に形態学的な変化が認められていないこと及び正常なブタにおける血清トロポニン T 濃度は 0.1ng/mL と報告されていること（Thromb Res 2005; 116: 431-42）を考慮すると、5mg/kg/日の回復群の雌 1 例で認められた血清トロポニン T 濃度の上昇に毒性学的意義はない、と判断されている。

以上より、本試験における無毒性量は 0.5mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無に係らず TA98 株に復帰変異コロニー数の軽度増加が認められた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、染色体異常の発生率の増加が認められた。染色体異常の発生率の増加は、細胞毒性が認められる濃度でのみ認められたことから、本薬には染色体異常誘発能はないと判断された。Muta マウス（CD₂-lacZ80/HazfBR）の肝臓、十二指腸及び皮膚を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた骨髄の小核試験並びに肝臓、腎臓及び空腸コメットアッセイでは、すべて陰性であった。

(4) がん原性試験

本薬が進行又は再発の NSCLC 患者に適用される抗悪性腫瘍剤であることから、本申請においてがん原性試験成績は提出されていない。トランスジェニック（以下、「Tg」）マウスを用いたがん原性試験のための用量設定試験が実施された。

雌雄野生型 rasH2 マウス（CByB6F1-Tg（HRAS）2Jic）同腹児に本薬 0（溶媒対照）、9、18 及び 36mg/kg/日が 8 週間経口投与された。本薬投与に関連した切迫屠殺及び死亡は認められなかった。

9mg/kg/日群において、血液検査では、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少（雄）並びに好中球数の増加（雌）が認められた。臓器重量測定では、甲状腺重量の増加（雌）、病理組織検査では、皮膚における炎症性細胞の浸潤（雄）、表皮の肥厚（雄）及び皮膚付属器の萎縮（雄）並びに卵巣における黄体数の減少が認められた。

18mg/kg/日群において、血液検査では、9mg/kg/日群で認められた所見に加え、単球数（雌）、血小板数（雌）及び網状赤血球数（雄）の増加、血液生化学検査では、AST 濃度の増加並びに総タンパク濃度及びアルブミン濃度の減少（雄）が認められた。臓器重量測定では、9mg/kg/日群で認められた所見に加え、脾臓重量の増加（雄）、病理組織検査では、卵巣にお

ける黄体数の減少、唾液腺の分泌顆粒の減少（雌）及び角膜の上皮の萎縮が認められた。

36mg/kg/日群において、一般症状観察では、体重増加量の減少（雌）及び4週目以降に胴体部の脱毛が認められた。18mg/kg/日群で認められた所見に加え、血液検査では、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少（雌）、並びに好中球数、単球数及び血小板数の増加（雄）、血液生化学検査では、グルコース濃度（雄）、総タンパク濃度（雌）、アルブミン濃度（雌）及びコレステロール濃度の減少が認められた。臓器重量測定では、18mg/kg/日群で認められた所見に加え、副腎重量の増加（雌）及び胸腺重量の減少（雌）が認められた。病理組織検査では、唾液腺の分泌顆粒の減少（雌）、角膜の上皮の萎縮、卵巣の黄体数の減少、皮膚における炎症性細胞浸潤、表皮の肥厚（雄）及び皮膚付属器の萎縮（雄）が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。なお、ラットで本薬の胎盤通過性及び乳汁移行性（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤透過性及び胎児移行性」及び「(ii) <提出された資料の概略> (4) 2) 乳汁中排泄」の項参照）が確認されている。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Wistar系ラットに本薬0（溶媒対照）、4、6及び8mg/kg/日が、雄には交配前4週間、交配中及び交尾確認後の剖検まで最低5週間、雌には交配前2週間、交配中及び妊娠0～7日まで経口投与され、発情周期、交尾行動及び受胎能が評価された。

6mg/kg/日以上群の親動物では、体重増加量の減少（6mg/kg/日群の雌を除く）等の一般症状の悪化が認められた。雄性生殖能検査では膣栓数のわずかな減少及び膣垢塗抹標本上に観察された精子数減少の発生率のわずかな増加が認められたが、受胎能に対する影響は認められず、毒性学的意義の乏しい所見と判断された。雌性生殖能検査では、8mg/kg/日群では、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の軽度増加が認められた。着床後胚損失の軽度増加並びに黄体数、着床数及び生存胎児数の減少は母体体重の減少に関連した変化であり（Fundam Appl Toxicol 1993; 20: 15-22, Teratology 1979; 19: 245-50）、これらの所見は生殖発生毒性による影響ではなく、母動物の一般毒性による影響であると判断された。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄の受胎能及び初期胚発生に対して、8mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠Wistar系ラットに本薬0（溶媒対照）、4、8及び16mg/kg/日が妊娠6～17日まで経口投与された。妊娠20日に帝王切開され、胎児の外表、内臓及び骨格検査が実施された。

母動物の一般状態への影響として、8mg/kg/日以上群では、体重増加量及び摂餌量の減少、16mg/kg/日群では、立毛、軟便又は液状便並びに主に鼻口部及び鼻周囲における痂皮が認められた。16mg/kg/日群の1例において、円背、立毛及び液状便が認められ、妊娠12日に切迫屠殺された。

胚・胎児発生への影響として、16mg/kg/日群では、胎児及び胎盤重量の減少並びに骨化遅延及び未骨化骨の発生率のわずかな増加が認められた。胎児重量の減少は、母動物の体重増加量減少に続発した変化であり、本薬の胎児毒性によるものではないと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して8mg/kg/日、胚・胎児発生に対して16mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠Himalayaウサギに本薬0（溶媒対照）、2.5、5及び10mg/kg/日が妊娠6～18日まで経口投与された。妊娠29日に帝王切開され、胎児の外表、内臓及び骨格検査が実施された。

母動物への影響として、5mg/kg/日以上群では、糞の量の減少、液状便等、10mg/kg/日群では、体重増加量及び摂餌量の減少並びに胃潰瘍が認められ、著しい母体毒性により投与期間中及び投与終了後に4例が死亡又は切迫屠殺された。母動物の生殖機能への影響として、5mg/kg/日群の1例及び10mg/kg/日群の3例において、母体毒性に起因する完全流産が認められた。

胚・胎児発生への影響として、2.5mg/kg/日以上群において、種々の変異及び心室中隔欠損等の奇形、10mg/kg/日群では、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異が認められた。10mg/kg/日群で認められた変異は背景値の範囲を超えており、本薬投与との関連が否定できないと判断された。本薬投与群で認められた多くの奇形の発生率に用量依存性は認められず、認められたすべての奇形の発生率は背景値の範囲内であったことから、本薬投与との関連はなく本薬に催奇形性作用はないと判断された。

以上より、本試験における無毒性量は母動物に対して2.5mg/kg/日、胚・胎児に対して5mg/kg/日と判断された。胚・胎児毒性が認められた投与量における曝露量は臨床曝露量*を下回っていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、及び妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導することを添付文書において注意喚起する予定である。

*: 日本人NSCLC患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1200.33試験）において、本薬50mgを1日1回、28日間反復経口投与した時（Day28）の平均AUC_{τ,ss}は1010ng・h/mLであった。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

妊娠Wistar系ラットに本薬0（溶媒対照）、4、6及び8mg/kg/日が妊娠6日から授乳20日まで経口投与された。F₀（母動物）の妊娠期間及び分娩、並びにF₁（出生児）の発達、感覚機能、反射及び生殖能が評価された。

母動物への影響として、6及び8mg/kg/日群では、授乳1～4日の体重増加量の軽度減少及び妊娠6～9日の摂餌量の軽度減少が認められた。

出生児への影響として、6及び8mg/kg/日群では、出生時体重、離乳前の体重増加量及び5週齢時の体重の減少が認められたが、感覚機能、反射及び生殖能に対する影響は認められなかった。体重に対する影響は軽度であったため毒性とは判断されていない。

以上より、本試験における無毒性量は母動物及び出生児に対して8mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

本薬の取扱い者に対する安全性を確保する目的で、ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼粘膜刺激性試験が単回投与で実施された。皮膚刺激性は認められなかった。眼粘膜刺激性試験では、眼に対する著しい刺激性（結膜浮腫、眼瞼の腫脹、虹彩及び結膜の充血等）が認められた。

(7) その他の毒性試験

1) ミニブタのマレイン酸の4週間経口投与試験

マレイン酸単独の影響を評価するため、雌雄ゲッチングミニブタに、溶媒及びマレイン酸 3mg/kg/日（ミニブタ4週間経口投与試験で投与された高用量本薬中に存在するマレイン酸陰イオン量と同等量）が、4週間経口投与された。その結果、一般症状、血液及び血液生化学検査並びに肉眼及び病理組織検査ではいずれも影響は認められなかった。

2) ■■■■■ との併用投与によるラット4週間経口投与試験

雌雄 Wistar 系ラットに、本薬/■■■■■ 0/0（溶媒対照）、2.5/10、5/32 及び 10/100mg/kg/

日が4週間経口投与された。10/100mg/kg/日群では、11及び12日目に10/100mg/kg/日から7.5/100mg/kg/日へ減量したにも係らず、死亡及び著しい毒性が認められ、12日目に切迫屠殺された。5/32mg/kg/日以上群で認められた多くの器官及び組織における軽微又は軽度の形態学的変化は、本薬又は[]のいずれかの薬力学的活性に関連する毒性所見と考察された。

4週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は2.5/10mg/kg/日と判断された。

3) [] との交互投与によるラット8週間（4サイクル）経口投与試験

雌雄Wistar系ラットに、本薬/[] 0/0（溶媒対照）、4/10、8/32及び16/100mg/kg/日が4サイクル経口投与された。各サイクルは2週間からなり、本薬は第1週目に[]は第2週目に投与された。16/100mg/kg/日群の雌雄各1例が死亡した。8/32mg/kg/日以上群において、本薬の薬力学的活性に関連した毒性所見が認められ、各単剤の4週間毒性試験で認められた変化と同質であると判断された。

4週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は4/10mg/kg/日と判断された。

4) 光安全性試験

本薬は344nmで光吸収性を示すことが確認されており、マウス3T3線維芽細胞を用いた*in vitro*試験において光毒性が検討され、本薬は光毒性を有する可能性が示唆された。

なお、EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ及びラパチニブトシル酸塩）で治療した患者においては、薬力学的活性に関連した皮膚における有害事象の発現が報告されており（J Oncol 2009; 2009: Article ID 849051、J Clin Oncol 2005; 23: 5235-46）、本薬の対象患者においても同様に皮膚における有害事象の発現が予想される。皮膚に関連した有害事象に対する予防措置として、本薬の光毒性の可能性に係らず、直接的な日光の曝露を避けるため、日光から皮膚を保護する衣服の着用及び日焼け止めの使用を適正使用情報に盛り込む予定である、と申請者は説明している。

5) 免疫毒性試験

ラット4週間経口投与試験において、血液及び脾臓の白血球細胞のサブセット解析及び脾臓細胞のナチュラルキラー細胞活性により免疫毒性が評価され、18mg/kg/日群では、免疫学的に軽度な変化（末梢血及び脾臓におけるBリンパ球割合の軽度減少並びにナチュラルキラー細胞活性の軽度減少）が認められた。18mg/kg/日群では、一般症状の悪化により多くの動物が切迫屠殺されたことから、当該用量で認められた免疫学的に軽度な変化は過度の毒性が原因となった非特異的な反応の可能性があると判断されている。

6) 不純物に関する毒性試験

安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる不純物として、原薬には類縁物質A* 及び類縁物質B*（[] アファチニブ）が、製剤には類縁物質A* 及び類縁物質C* が存在する。これらの不純物を含むロットを用いた反復投与毒性試験並びに類縁物質A*、類縁物質B* 及び類縁物質C* の遺伝毒性試験が実施された。以下の試験成績により、これらの不純物の規格値の範囲内における安全性は確保されているものと判断された。

①不純物の一般毒性について

類縁物質A* 類縁物質C* 及び類縁物質B* を規格上限以上含む製剤を用いたラット13週反復投与試験成績及びこれらの不純物が検出されない製剤を用いたラット13週反復投与毒性試験成績を比較し、2つの試験で認められた毒性所見は同質であり、不純物による毒性の増強は認められなかった。また、規格値上限でのヒトにおける不純物の臨床最大投与量と当該試験におけ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

るラットにおける不純物の最大投与量をヒトの体重（60kg）に換算した投与量を比較したとき、評価したすべての不純物に対して安全域は 15 以上であった。

②不純物の遺伝毒性について

類縁物質A* 及び 類縁物質C* に対しては、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、これらの不純物の遺伝毒性は示されなかった。

類縁物質B* の遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラットを用いた骨髄小核試験並びに肝臓、胃及び空腸コメットアッセイにより検討された。復帰突然変異試験において、代謝活性化非存在下で TA98 株に復帰変異コロニー数の軽度増加が高濃度曝露下（1,000µg/plate）で認められたが、小核試験並びにコメットアッセイではいずれも陰性であった。

また、混在する可能性のある不純物のうち、遺伝毒性の可能性のある不純物及び遺伝毒性を示す不純物の一日最大臨床投与量は、毒性学的懸念の閾値（threshold of toxicological concern）の 1.5µg 未満であることが確認されている。

<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、本薬の臨床適用は差し支えないものと判断した。

本薬及び不純物 類縁物質B* の遺伝毒性について

本薬及び 類縁物質B* が変異原性を生じる機序については、現時点までに検討されていないものの、申請者は、本薬及び 類縁物質B* の遺伝毒性について、以下のように説明している。

細菌を用いた復帰突然変異試験の TA98 株において弱い陽性が認められたものの、ラットを用いた小核試験及びコメットアッセイ等においては陰性であったことから、科学的根拠の重要度（weight of evidence）を考慮すると、本薬及び 類縁物質B* は遺伝毒性がないと判断した。

機構は、以下のように考える。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、弱いながらも陽性が認められたことから、遺伝毒性の発現は否定できないと考える。しかしながら、*in vivo* 遺伝毒性試験では陰性であったことから、ヒトにおいて遺伝毒性が発現する可能性は極めて低く、また、本薬の投与対象となる疾患の重篤性を踏まえると、遺伝毒性試験の成績を添付文書にて情報提供した上で、本薬の臨床使用は許容可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

アフアチニブマレイン酸塩（以下、「本薬」）の経口製剤として、¹⁴C 標識原薬製剤、内服液用粉末製剤、素錠（以下、「TF1 製剤」）5、20 及び 100mg 錠、フィルムコーティングを施したフィルムコート錠（以下、「TF2 製剤」）5、20 及び 100mg 錠、並びに市販予定製剤（以下、「FF 製剤」）20、30、40 及び 50mg 錠がある。

相対バイオアベイラビリティ試験では内服液用粉末製剤、TF2 製剤及び FF 製剤が、海外第 I 相試験 3 試験では TF1 製剤が、海外第 I 相試験 7 試験及び海外第 II 相試験 7 試験では TF2 製剤が、海外第 I 相試験 8 試験、海外第 II 相試験 5 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I / II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 2 試験では FF 製剤がそれぞれ使用され、本薬の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(1) 定量法

ヒト血漿中及び尿中の本薬の定量は、HPLC-MS/MS法により行われ、定量下限はそれぞれ0.1～0.5又は0.5～5ng/mLであった。

(2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響

海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2-4：1200.3試験＜20■年■月～20■年■月＞）

進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（1200.3試験）のサブスタディ（13例）において、空腹時*及び高脂肪高カロリー食（総カロリー約945kcal、うち脂質約500～600kcal）摂取後（以下、「食後」）に本薬40mgを単回経口投与し、本薬のPKに及ぼす食事の影響を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が実施された（下表）。空腹時投与と比較して食後投与で吸収の遅延が認められた。また、空腹時投与に対する食後投与の本薬のAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均の比〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕（%）は、それぞれ61.2〔49.6, 75.4〕及び49.5〔36.0, 68.2〕であり、食後投与における本薬の曝露量は、空腹時投与と比較して統計学的に有意に低下した。申請者は、食事が本薬のPKに影響を及ぼす機序について、以下のように説明している。

*：食事の1時間前に本薬を投与すると設定された。

本薬はP-糖タンパク（以下、「P-gp」）の基質であることが示唆されており（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（5）3）トランスポーター」の項参照）、食後投与では食物、消化液等により消化管内の薬物濃度が低下するため空腹時投与と比較してP-gpによる排出の影響を受けやすくなり、本薬の消化管吸収が低下することで、本薬の曝露量が空腹時投与と比較して食後投与で減少すると考えられる。

空腹時及び高脂肪食後投与における本薬のPKパラメータ

	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)
空腹時	676 (62.3)	24.9 (50.5)	3.0 (1.0, 6.9)
高脂肪食後	414 (62.8)	12.2 (82.6)	6.9 (3.1, 8.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）、n=13、*：中央値（範囲）

(3) 相対的バイオアベイラビリティ試験

海外第Ⅰ相試験（5.3.1.1-2：1200.35試験＜20■年■月～■月＞）

健康成人22例を対象に、本薬20mg（内服液用粉末製剤を0.2%ヒドロキシエチルセルロース水溶液80mLに溶解した内服液（以下、「内服液」）、TF2製剤又はFF製剤）を単回経口投与し、内服液及びTF2製剤に対するFF製剤の相対的バイオアベイラビリティを検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験が実施された。その結果、FF製剤20mg錠のAUC_{0-∞}の幾何平均値は103ng・h/mLであり、内服液20mg及びTF2製剤20mg錠のAUC_{0-∞}（それぞれ114及び115ng・h/mL）に対する幾何平均の比〔90%CI〕（%）は、それぞれ92.2〔76.3, 111.5〕及び86.5〔70.45, 106.31〕であった。FF製剤20mg錠のC_{max}の幾何平均値は4.14ng/mLであり、内服液20mg及びTF2製剤20mg錠のC_{max}（それぞれ4.93及び5.02ng/mL）に対する幾何平均の比〔90%CI〕（%）は、それぞれ85.3〔68.8, 105.9〕及び80.3〔64.71, 99.56〕であった。TF2製剤とFF製剤の幾何平均血中濃度推移は類似しており、t_{max}及び平均滞留時間は、いずれの製剤においても、5及び35.9時間であったことから、TF2製剤とFF製剤の間で平均吸収時間に差異はないと考える、と申請者は説明している。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、本薬のPKが食事の影響を受けること（「＜提出された資料の概略＞（2）本薬のPKに及ぼす食事の影響」の項参照）から、本薬の投与時期に関して注意喚起する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。

1200.3試験において、食後投与では、空腹時投与と比較して本薬の曝露量が統計学的に有意に低下したことから、PKのばらつきを抑え、曝露量を高めるために、1200.3試験以降に実施した臨床試験では本薬の投与時期を空腹時としており、国際共同第Ⅲ相試験（1200.32試験）では、「食事の1時間以上前又は食後3時間以降」と規定した。食後投与することにより安全性上大きな問題となることはないと考えるが、本薬の有効性が低下する懸念があり、本薬は空腹時に投与する必要があると考える。したがって、用法・用量において本薬の投与時期を空腹時と規定した上で、本薬の投与を避けるべき投与時期については、1200.32試験における本薬の投与時期を考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において「食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること」と注意喚起する予定である（「(iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人、肝機能低下を有する被験者及び非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）を含む固形癌患者における本薬の PK は、①本薬単独投与時、及び②本薬と他の抗悪性腫瘍剤*、リトナビル又はリファンピシンの併用投与時について検討された。

*：①レトゾール、②ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）、③テモゾロミド（以下、「TMZ」）、④トラスツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「トラスツズマブ」）、⑤シスプラチン（以下、「CDDP」）とフルオロウラシル（以下、「5-FU」）との併用投与（以下、「CDDP/5-FU」）、⑥CDDP とパクリタキセル（以下、「PTX」）との併用投与（以下、「CDDP/PTX」）

（1）健康成人

1) 薬物動態試験（5.3.2.3-5）

健康成人8例を対象に、¹⁴C標識した本薬15mgを単回経口投与し、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。投与6時間後における血漿中には、未変化体が認められ、代謝物は検出されなかった。投与72時間後までの尿中及び糞中排泄率は2.7及び70%であった。投与72時間後までの尿中には未変化体、m1、m2、m4、m13及びm15が少量認められた。投与後72時間までの糞中には、主に未変化体（62.3%）が認められ、代謝物として、m2、m4及びm13が少量認められた。

2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1：1200.25 試験<20 年 月～ 月>）

健康成人 8 例を対象に、¹⁴C 標識した本薬 15mg を単回経口投与し、マスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。本薬投与 24 時間後までの血漿中総放射能の AUC（以下、「AUC₀₋₂₄」）と比較して、血漿中未変化体の AUC₀₋₂₄ の割合は 73% であった。また、血漿中未変化体の t_{1/2} は、血漿中及び全血中放射能の t_{1/2} と比較して低値であったことから、血漿中及び全血中には未変化体と比較して t_{1/2} の長い代謝物が存在する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

全血中放射能濃度は、血漿中総放射能濃度と同様の経時推移を示し、投与約 6 時間後で C_{max} に到達し、血漿中総放射能の AUC₀₋₂₄ は全血中総放射能の約 80%であった。また、本薬投与 216 時間後までの総放射能の尿中排泄率は投与放射能の 4.29%であった一方、本薬投与 312 時間後までの放射能総回収率（平均値）は 89.5%であり、糞便中排泄率は投与量の 85.4%であったことから、総放射能の主な排泄経路は糞便中であることが示唆された、と申請者は説明している。

血漿中未変化体、血漿中総放射能及び全血中総放射能の PK パラメータ

	血漿中未変化体	血漿中総放射能	全血中総放射能
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	80.2 (34.9)	110 (40.1)	138 (47.1)
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	144 (32.3)	231 (69.9)	446 (59.1)
C _{max} (ng/mL)	6.19 (38.4)	7.58 (36.0)	8.01 (41.2)
t _{max} (h) *1	6.0 (1.5, 8.0)	6.0 (0.75, 8.0)	6.0 (0.75, 6.1)
t _{1/2} (h)	33.9 (14.3)	118 (65.1) *2	195 (83.9) *2
CL/F (mL/min)	1,530 (31.2)	325 (51.1)	141 (104)
Vz/F (L)	4,500 (37.6)	3,330 (37.1)	2,390 (34.8)

幾何平均 (幾何変動係数%)、n=8、*1：中央値 (範囲) *2：採血時点 (96 時間) の影響により過小評価された可能性がある。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1：1200.80試験<20■年■月～■月>)

健康成人48例を対象に、本薬20、30、40又は50mgを単回経口投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された(下表)。本薬の曝露量(AUC_{0-∞}及びC_{max})は用量比を上回って増加し、CL/F及びVz/Fは用量の増加に伴い減少した。本薬の曝露量が用量比を上回って増加したことについて、本薬の吸収過程において、腸管でのP-gpを介した排出が飽和したことによるものと考え、と申請者は説明している。

本薬のPKパラメータ

	投与量			
	20mg	30mg	40mg	50mg
n	12	12	11	12
C _{max} (ng/mL)	7.78 (42.3)	13.7 (44.7)	24.3 (33.1)	37.1 (37.4)
用量補正したC _{max} (ng/mL/mg)	0.389 (42.3)	0.457 (44.7)	0.608 (33.1)	0.741 (37.4)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	189 (35.1)	327 (35.5)	549 (32.1)	724 (48.7)
用量補正したAUC _{0-∞} (ng・h/mL/mg)	9.43 (35.1)	10.9 (35.5)	13.7 (32.1)	14.5 (48.7)
t _{max} (h) *	5.0 (2.0, 8.0)	5.0 (1.0, 6.0)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (4.0, 5.0)
t _{1/2} (h)	30.7 (10.6)	32.9 (24.8)	29.6 (12.6)	28.5 (15.5)
CL/F (mL/min)	1,770 (35.1)	1,530 (35.5)	1,210 (32.1)	1,150 (48.7)
Vz/F (L)	4,700 (43.9)	4,350 (42.7)	3,110 (39.1)	2,840 (54.8)

幾何平均 (幾何変動係数%)、*：中央値 (範囲)

(2) 癌患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1：1200.1試験<20■年■月～20■年■月>)

進行固形癌患者38例を対象に、本薬10、20、30、45、70、85又は100mgを1日1回14日間連日投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された (下表)。本薬のPKパラメータは個体間変動が大きく、用量比例性については明確ではない、と申請者は説明している。

投与1日目に対する投与14日目におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均の比は、それぞれ2.42～3.82及び1.76～2.74であった。

本薬のPKパラメータ

投与量	測定日	n	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
10mg	1	3	82.0 (103)	8.03 (125)	3.0 (2.1, 4.0)	20.1 (15.1)	1,160 (90.2)	2,020 (107)
	14	3	199 (56.9)	14.1 (72.1)	3.0 (2.0, 4.0)	35.9 (12.0)	839 (56.9)	2,610 (42.8)
20mg	1	3	67.9 (25.5)	7.29 (51.0)	2.0 (2.0, 5.0)	29.0 (47.0)	1,820 (269)	4,570 (32.8)
	14	3	241 (59.4)	16.2 (51.9)	4.0 (4.0, 4.0)	39.7 (13.4)	1,390 (59.4)	4,760 (49.3)
30mg	1	3	498 (21.3)	58.6 (42.5)	2.0 (0.6, 2.0)	18.5 (14.6)	634 (24.6)	1,020 (19.2)
	14	3	1,310 (57.5)	111 (69.7)	1.0 (0.5, 2.1)	37.7 (25.1)	383 (57.5)	1,250 (64.0)
45mg	1	3	343 (22.0)	30.2 (20.0)	3.1 (2.0, 5.0)	18.0 (53.4)	1,320 (23.8)	2,060 (42.8)
	14	3	840 (35.0)	68.4 (31.7)	3.0 (2.0, 4.1)	43.4 (31.4)	893 (35.0)	3,350 (57.3)
70mg	1	18	744 (91.9)	67.7 (93.8)	2.1 (0.5, 4.1)	15.5 (36.6)	1,020 (67.6)	1,360 (107)
	14	16	2,620 (36.3)	180 (34.5)	2.0 (0.5, 5.0)	39.6 (38.7)	445 (36.3)	1,530 (33.5)
85mg	1	6	1,040 (69.4)	87.1 (80.5)	3.0 (2.0, 7.0)	14.3 (13.4)	920 (70.9)	1,140 (63.1)
	14	4	2,340 (47.6)	163 (53.0)	2.0 (2.0, 2.0)	30.8 (12.9)	604 (47.6)	1,610 (36.4)
100mg	1	2	1,290 (43.1)	138 (31.3)	1.2 (0.5, 2.0)	13.8 (0.226)	931 (43.1)	1,110 (43.3)
	14	1	2,750	243	1.0	28.6	606	1500

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*：中央値 (範囲)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : 1200.2試験<20■年■月～20■年■月>)

進行固形癌患者43例 (PK解析対象43例) を対象に、本薬10、20、40、55又は65mgを1日1回21日間連日経口投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬40mg投与1、8、15及び21日目における本薬投与前の血漿中濃度の幾何平均値 (幾何変動係数%) は、それぞれ11.5 (59.8)、27.5 (79.9)、29.3 (82.2)、24.2 (75.6) ng/mLであった。本薬は、概ね本薬投与2～5時間後にC_{max}に達し、また、AUC及びC_{max}は個体間変動が大きいものの、本薬投与8日目では定常状態に達していると考え、と申請者は説明している。

投与1日目に対する投与21日目におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均の比は、それぞれ1.81～3.07及び1.36～2.35であった。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3 : 1200.17試験<20■年■月～20■年■月>)

1200.1試験又は1200.2試験の規定のサイクル数を病勢進行が認められずに本薬の投与を完了した進行固形癌患者7例を対象に、1200.1試験又は1200.2試験における各患者の至適用量を長期投与した際の本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬投与前の血漿中濃度は、個体間変動は大きいものの投与日数によらず同程度であった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-4 : 1200.3試験<20■年■月～20■年■月>)

進行固形癌患者53例 (PK解析対象52例) を対象に、本薬10、20、30、40又は50mgを1日1回連日経口投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

投与1日目に対する投与27日目におけるAUC及びC_{max}の幾何平均の比は、それぞれ1.89～3.97及び1.42～3.28であった。また、本試験の用量範囲で投与27日目のピーク-トラフ濃度の変動は59.8～83.3%であった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-5 : 1200.4試験<20■年■月～20■年■月>)

進行固形癌患者30例 (PK解析対象30例) を対象に、本薬10、20、40又は60mgを1日1回連日経口投与した際の本薬のPK等を検討する非盲検試験が実施され、本試験の用量範囲で投与27日目のピーク-トラフ濃度の変動は46.8～67.7%であった。

6) 1200.1～4試験及び1200.24試験 (5.3.5.3-1)

進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（1200.1、1200.2、1200.3及び1200.4試験）及び海外第Ⅱ相試験（1200.24試験）から得られたPKデータは下表のとおりであった。

本薬のPKパラメータ

投与量	n	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{max,ss} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)	t _{1/2,ss} (h)
20mg	15	119 (56.6) *2	380 (77.2)	11.6 (85.1) *3	24.5 (88.5)	3.0 (0.5, 24.0) *3	4.98 (0.5, 9.1)	22.3 (80.3) *4	47.1 (51.6)
30mg	10	189 (95.9)	660 (92.4) *5	16.3 (139)	46.5 (120) *5	2.0 (0.6, 6.9)	2.01 (0.5, 4.0) *5	21.3 (82.1)	33.4 (56.8) *6
40mg	30	324 (68.9)	631 (85.9) *7	25.2 (73.3)	38.0 (105) *8	4.0 (0.6, 9.1)	3.0 (0.5, 23.8) *8	26.9 (61.1)	36.3 (57.1) *9
50mg	73	459 (68.0) *10	1,130 (59.6) *11	40.8 (76.6)	77.0 (63.6) *11	3.1 (0.9, 9.1)	3.8 (1.0, 7.1) *11	21.9 (54.8) *3	22.3 (25.4) *6

幾何平均（幾何変動係数%）、AUC_{τ,ss}：定常状態における投与間隔τでのAUC、*1：中央値（範囲）、*2：n=12、*3：n=13、*4：n=11、*5：n=8、*6：n=7、*7：n=26、*8：n=27、*9：n=23、*10：n=69、*11：n=51

7) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-4：1200.22試験＜20■■年■■月～実施中〔データカットオフ：20■■年■■月■■日〕＞）

化学療法未治療である又は1レジメン以上の化学療法歴（上皮増殖因子受容体（Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」）チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」）を除く）があるEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発NSCLC（腺癌）患者129例（PK解析対象129例）を対象に、本薬40又は50mgを1日1回連日経口投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬40mg投与15、29及び57日目における投与前の血漿中濃度の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ31.7（45.9）、27.9（63.1）及び26.3（62.0）ng/mL、本薬50mg投与15、29及び57日目における投与前の血漿中濃度の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ40.6（60.8）、33.7（64.1）及び27.8（75.0）ng/mLであり、個体間変動は大きいものの投与日数によらず同程度であった。

8) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：1200.23試験＜20■■年■■月～実施中〔データカットオフ：20■■年■■月■■日〕＞）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む1又は2レジメンの化学療法歴（EGFR-TKIを除く）及び12週間以上のEGFR-TKIによる治療歴がある手術不能又は再発のNSCLC（腺癌）患者585例（本薬群390例（PK解析対象384例）、プラセボ群195例）を対象に、本薬50mgを1日1回連日経口投与した際の本薬の有効性、安全性、PK等を検討することを目的とした二重盲検試験が実施された。本薬50mg投与15、29及び57日目における投与前の血漿中濃度の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ39.1（64.3）、34.1（65.2）及び33.0（52.8）ng/mLであり、個体間変動は大きいものの投与日数によらず同程度であった。

9) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：1200.32試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

化学療法未治療であるEGFR遺伝子陽性の手術不能又は再発NSCLC患者（腺癌）345例（本薬群230例（PK解析対象218例）、対照群115例）を対象に、本薬40mgを1日1回連日経口投与、又はCDDP75mg/m²とペメトレキセドナトリウム水和物（以下、「PEM」）500mg/m²を3週間間隔で静脈内投与した際の本薬の有効性、安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬40mg投与22、29及び43日目における投与前の血漿中濃度の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ28.0（85.0）、25.8（69.5）及び23.7（66.5）ng/mLであり、個体間変動は大きいものの投与日数によらず同程度であった。

10) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2-9、5.3.5.2-1：1200.33試験＜20■■年■■月～実施中〔データカットオフ：20■■年■■月■■日〕＞）

①第Ⅰ相部分

標準的治療で効果が認められない、又は他に適切な治療法がないNSCLC患者12例を対象に、本薬20、40又は50mgを1日1回連日経口投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（下表）。投与1日目に対する投与28日目におけるAUC₀₋₂₄及びC_{max}の幾何平均の比は、それぞれ1.96～3.97及び1.63～4.41であった。

本薬のPKパラメータ

投与量	測定日	n	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{τ,ss} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
20mg	1	3	147 (84.5)	—	12.4 (101)	3.9 (3.0, 5.0)	21.3 (63.1)	1,200 (39.5)	2,200 (122)
	28	3	—	409 (16.5)	26.9 (24.9)	4.0 (2.9, 5.0)	38.5 (14.4)	814 (16.5)	2,710 (30.3)
40mg	1	3	286, 312 ^{*2}	—	18.9 (45.8)	4.1 (2.0, 9.0)	45.1, 31.9 ^{*2}	697, 916 ^{*2}	2720, 2530 ^{*2}
	28	3	—	1,240 (9.73)	83.3 (30.1)	3.0 (2.0, 4.0)	40.4 (11.9)	538 (9.73)	1,880 (3.78)
50mg	1	6	539 (59.0)	—	44.4 (60.6)	3.0 (2.0, 5.0)	14.8 (20.0)	1,030 (55.9)	1,320 (62.8)
	28	5	—	1,010 (71.5)	66.8 (71.6)	3.0 (1.0, 5.0)	33.5 (22.2)	827 (71.5)	2,400 (80.6)

幾何平均（幾何変動係数%）、AUC_{τ,ss}：投与28日目における投与間隔τでのAUC、*1：中央値（範囲）、*2：n=2

②第Ⅱ相部分

白金系抗悪性腫瘍剤を含む1又は2レジメンの化学療法歴（EGFR-TKIを除く）及び12週間以上のEGFR-TKIによる治療歴がある手術不能又は再発NSCLC患者62例（PK解析対象62例）を対象に、本薬50mgを1日1回連日経口投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。第2サイクルの投与1及び15日目における血漿中トラフ濃度（直前の投与16～32時間後の血漿中濃度）の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ38.3（71.2）及び28.6（138）ng/mLであり、個体間変動が大きかった。投与1日目と比較して投与15日目における血漿中トラフ濃度が低値を示した理由として、有害事象の発現により減量した患者が認められたことによるものと考え、と申請者は説明している。また、本薬の血漿中トラフ濃度と有害事象の発現との関連については、少数例での検討であることから明らかにすることはできなかった、と申請者は説明している。

（3）薬物相互作用試験

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4-25：1200.5試験＜20■年■月～20■年■月＞）

レトロゾールによる治療歴があり、エストロゲン受容体陽性の遠隔転移を有する乳癌患者28例（PK解析対象28例）を対象に、本薬30、40又は50mgとレトロゾール2.5mgを1日1回28日間連日併用投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。レトロゾール併用投与時における本薬40mgのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均（幾何変動係数%）は、それぞれ660（41.3）ng・h/mL及び43.8（42.0）ng/mLであり、併合解析（「(2) 6) 1200.1～4試験及び1200.24試験」の項参照）における本薬40mg投与時のAUC_{τ,ss}（631ng・h/mL）及びC_{max,ss}（38.0ng/mL）と比較して大きな差異はないことから、レトロゾールの併用投与による本薬のPKパラメータへの影響は認められないと考える、と申請者は説明している。

2) 海外第Ⅰ相試験（5.3.3.2-7：1200.6試験＜20■年■月～20■年■月＞）

EGFR又はHER2陽性の進行固形癌患者31例（PK解析対象は24例）を対象に、本薬とDTXを併用投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、21日間を1サイクルとして、DTX投与2～14日目又は2～21日目に本薬10～30mgを反復経口投与し、最大6サイクル繰り返すこととされた。DTX併用投与時における本薬20mgのAUC₀₋₂₄の幾何平均（幾何変動係数%）は、第1サイクル及び第2サイクルでそれぞれ120（68.2）及び230（93.1）ng・h/mL、C_{max}の幾何平均値（幾何変動係数%）は、第1サイクル及び第2サイクルでそれぞれ7.18（114）及び14.1（90.3）ng/mLであり、併合解析（「(2) 6) 1200.1～4試験及び1200.24試験」の項参照）における本薬20mg投与時のAUC₀₋₂₄（119ng・h/mL）及びC_{max}（11.6ng/mL）と比較して大きな差異はないことから、DTXの併用投与による本薬のPKパラメータへの影響は認められないと考える、と申請者は説明している。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-8 : 1200.20試験<20■年■月~20■年■月>)

進行固形癌患者40例 (PK解析対象40例) を対象に、本薬とDTXを併用投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、21日間を1サイクルとして、DTX投与2~4日目に本薬10~160mgを反復経口投与し、最大8サイクル繰り返すこととされた。DTX併用投与時における本薬90mgのAUC₀₋₂₄の幾何平均 (幾何変動係数%) は、第1サイクル及び第2サイクルでそれぞれ879 (62.6) 及び995 (48.3) ng・h/mL、C_{max}の幾何平均 (幾何変動係数%) は、第1サイクル及び第2サイクルでそれぞれ71.4 (69.5) 及び81.2 (56.7) ng/mLであり、併合解析 (「(2) 6) 1200.1~4試験及び1200.24試験」の項参照) における本薬85mg投与時のAUC₀₋₂₄ (1,040ng・h/mL) 及びC_{max} (87.1ng/mL) と比較して大きな差異はないと考える、と申請者は説明している。

4) TMZとの薬物相互作用試験 (5.3.3.2-10 : 1200.36試験<20■年■月~実施中 (データカットオフ : 20■年■月■日) >)

化学放射線療法歴があるWHO分類GradeⅢ又はⅣの悪性神経膠腫患者112例 (第 I 相部分32例 (PK解析対象は31例)、第Ⅱ相部分119例 (PK解析対象は50例)) を対象に、本薬とTMZを併用投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬単独投与時における本薬のAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均 (幾何変動係数%) は、それぞれ918 (65.3) ng・h/mL及び50.5 (58.0) ng/mLであり、TMZ併用投与時における本薬のAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値 (幾何変動係数%) は、それぞれ1,070 (63.7) ng・h/mL及び63.2 (62.1) ng/mLであった。以上より、TMZの併用投与により、本薬の曝露量はわずかに上昇したものの、臨床的意義は小さいと考える、と申請者は説明している。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-2 : 1200.37試験<20■年■月~20■年■月>)

進行固形癌患者47例 (PK解析対象47例) を対象に、本薬とCDDP/5-FU又はCDDP/PTXを併用投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。CDDP 75及び100mg/m²/5-FUとの併用投与時における本薬のAUC_{τ,ss}の幾何平均 (幾何変動係数%) は、それぞれ858 (56.3) 及び221 (49.2) ng・h/mL、C_{max,ss}の幾何平均 (幾何変動係数%) は、それぞれ57.0 (41.1) 及び13.4 (28.9) ng/mLであった。CDDPの用量増加に伴い本薬の曝露量が減少する傾向が認められたものの、少数例 (3又は6例) での検討であることから、CDDP併用投与による本薬のPKパラメータへの影響について、結論付けることはできない、と申請者は説明している。

6) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-3 : 1200.68試験<20■年■月~実施中 [データカットオフ : 20■年■月] >)

HER2陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者18例 (PK解析対象18例) を対象に、本薬とトラスツズマブを併用投与した際の本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。トラスツズマブ併用投与時における本薬20mgのC_{max,ss}の幾何平均 (幾何変動係数%) は、17.9 (80.9) ng/mLであり、併合解析 (「(2) 6) 1200.1~4試験及び1200.24試験」の項参照) における本薬20mg投与時のC_{max,ss} (24.5ng/mL) と比較して大きな差異はないことから、トラスツズマブ併用投与による本薬のPKパラメータへの影響は認められないと考える、と申請者は説明している。

7) リトナビルとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : 1200.79試験<20■年■月~■月>)

健康成人22例を対象に、本薬のPKに対するリトナビルの影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。リトナビル200mgを1日2回3日間反復経口投与し、リトナビルの投与2日目 (リトナビル投与1時間後) に本薬20mgが単回経口投与された。本薬単独投与時と比較してリトナビル併用投与時において、本薬のAUC_{0-∞}及びC_{max}は上昇し、単独投与時

に対するリトナビル併用投与時の幾何平均の比 [90%CI] は、それぞれ147.6 [133.7, 162.9] 及び138.5 [120.6, 158.9] であった。本薬単独投与時とリトナビル併用投与時との間で $t_{\max}$ (ともに4.0時間) 及び終末相の $t_{1/2}$ (35.9及び34.1時間) に大きな差異は認められていないことから、リトナビルは本薬の吸収に影響を与える可能性が示唆された、と申請者は説明している。また、リトナビルは、P-gp及びCYP3A4の阻害剤であるが、本薬の代謝へのCYP3A4の関与は低いことが示唆されていること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照) から、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ の上昇は、リトナビルのP-gp阻害作用によるものと考え、と申請者は説明している。

本薬単独又はリトナビル併用投与時の本薬のPKパラメータ

	n	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^*$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
本薬単独	22	85.6 (43.7)	165 (37.9)	7.71 (47.4)	4.0 (0.5, 5.0)	35.9 (25.1)
リトナビル併用	22	128 (30.3)	243 (26.0)	10.7 (30.0)	4.0 (4.0, 5.0)	34.1 (16.8)

幾何平均 (幾何変動係数%)、*：中央値 (範囲)

8) リトナビルとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : 1200.151試験<20■年■月～■月>)

健康成人24例を対象に、本薬のPKに対するリトナビルの影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。リトナビル200mgを1日2回3日間反復投与し、リトナビルの投与2日目 (リトナビルと同時に又はリトナビル投与6時間前) に本薬40mgが単回経口投与された。リトナビルと同時に投与した場合及びリトナビルの投与6時間前に投与した場合について、本薬単独投与時に対するリトナビル併用投与時の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比 [90%CI] は、それぞれ118.56 [111.71, 125.82] 及び110.76 [107.94, 116.91]、 $C_{\max}$ の幾何平均の比 [90%CI] は、それぞれ104.06 [96.68, 112.00] 及び105.09 [96.43, 114.53] であった。以上より、本薬の投与時期が異なることにより、本薬のPKに及ぼすリトナビルの影響に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

本薬単独又はリトナビル併用投与時の本薬のPKパラメータ

	n	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
本薬単独	22	426 (22.8)	392 (26.2) *2	19.5 (33.5)	6.0 (4.0, 8.0)	33.0 (25.8)
リトナビル併用 (同時投与)	24	515 (27.5)	478 (27.9)	20.7 (29.4)	6.0 (3.0, 8.0)	32.5 (18.2)
リトナビル併用 (6時間差)	22	475 (19.4)	438 (20.3)	20.7 (24.4)	6.0 (0.5, 8.0)	33.9 (24.5)

幾何平均 (幾何変動係数%)、*1：中央値 (範囲)、*2：n=21

9) リファンピシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : 1200.152試験<20■年■月～■月>)

健康成人22例を対象に、本薬のPKに対するリファンピシンの影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。リファンピシン600mgを1日1回7日間反復経口投与し、リファンピシンの投与8日目に本薬40mgが単回経口投与された。本薬単独投与時と比較して、リファンピシン併用投与時における本薬の AUC_{0-24} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ は低下し、単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ の幾何平均の比 [90%CI] は、それぞれ66.2 [60.8, 72.1] 及び78.4 [72.4, 85.0] であった。リファンピシンはP-gp及びCYP3A4の誘導剤であるが、本薬の代謝へのCYP3A4の関与は低いことが示唆されている (「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照) ことから、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ の低下は、リファンピシンによりP-gpが誘導されたことによるものと考え、と申請者は説明している。

本薬単独又はリファンピシン併用投与時の本薬のPKパラメータ

	n	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	t _{1/2} (h)
本薬単独	22	491 (41.4)	912 (38.3)	38.3 (38.4)	6.0 (5.0, 7.0)	32.8 (18.4)
リファンピシン併用	21	353 (35.0)	610 (32.1)	30.0 (34.1) ^{*2}	6.0 (3.0, 8.0) ^{*2}	36.0 (15.1)

幾何平均（幾何変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：n=22

(4) 肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相試験（5.3.3.2-11：1200.86試験<20■年■月～20■年■月>）

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者、並びに患者背景をそれぞれの肝機能障害患者に対応させた健康成人（肝機能正常）各 8 例（計 32 例）を対象に、本薬 50mg を単回経口投与した際の本薬の PK を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。本薬 50mg 単回投与時の PK パラメータは下表のとおりであり、肝機能障害患者と健康成人（肝機能正常）との間で本薬の PK パラメータに明らかな差異は認められなかった。

肝機能障害患者及び健康成人（肝機能正常）における PK パラメータ

	n	AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)
健康成人（肝機能正常） （下記の患者背景と対応）	8	930 (22.5)	956 (22.7)	30.7 (33.7)	5.0 (3.0, 7.0)	60.3 (14.9)	872 (22.7)
軽度（Child-Pugh A）の 肝機能障害患者	8	842 (50.8)	886 (53.7)	33.7 (51.7)	5.0 (0.5, 8.0)	74.9 (47.6)	941 (53.7)
健康成人（肝機能正常） （下記の患者背景と対応）	8	956 (33.3)	985 (32.3)	31.1 (46.0)	7.5 (5.0, 9.0)	59.9 (28.5)	846 (32.3)
中等度（Child-Pugh B） の肝機能障害患者	8	904 (31.4)	934 (31.0)	39.5 (40.1)	4.0 (0.5, 5.0)	64.3 (13.1)	892 (31.0)

幾何平均（幾何変動係数%）、*：中央値（範囲）

(5) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討（5.3.4.2-1：1200.24 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人固形癌患者 60 例を対象に、本薬 50mg を連日経口投与し、Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）に対する本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

投与 14 日目において、QTcF のベースラインからの変化量（msec）の平均値 [90%CI] は、-0.3 [-2.8, 2.3] であった。線形混合効果モデルを用いた解析から、QT 又は QTcF のベースライン値からの変化量の平均値と、本薬の血漿中濃度との間に相関は認められなかった。

以上より、本薬は臨床的に意義のある QTcF 間隔の延長作用を示さないと考えられる、と申請者は説明している。

(6) 母集団薬物動態（PPK）解析

1) 進行固形癌患者を対象とした PPK 解析（5.3.3.5-1 及び 5.3.3.5-4）

進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 3 試験（1200.1、1200.2 及び 1200.3 試験）から得られた PK データ（109 例、1,850 測定時点）及びこれら海外第 I 相試験 3 試験に加え、進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 2 試験（1200.4 及び 1200.20 試験）から得られた PK データ（187 例、2,595 測定時点）を基に、非線形混合効果モデル（NONMEM、ver V.1.1 及び VI）により母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施され、本薬の PK を記述するモデルが検討された。その結果、本薬の PK は、一次吸収及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述され、また、血漿中本薬濃度に関しては、70mg までは相対的バイオアベイラビリティがべき関数に従って増加し、70mg を超える用量では一定となるモデルで記述された、と申請者は説明している。

2) 手術不能又は再発 NSCLC 患者及び遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした PPK 解析 (5.3.3.5-2)

手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (1200.22 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1200.23 試験)、並びに遠隔転移を有する乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 2 試験 (1200.10 及び 1200.11 試験) から得られた PK データ (506 例、2,550 測定時点) を基に、一次吸収及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを用いて、非線形混合効果モデル (NONMEM、ver VI.2.0) により PPK 解析が実施された。本薬の PK パラメータに対する共変量として、年齢、性別、民族、体格、喫煙歴、飲酒、腎障害及び肝障害、ECOG performance score (以下、「ECOG PS」)、肝転移の有無、並びに癌の種類が検討された。本薬の PK に影響を及ぼす有意な共変量として、食事、体重、ECOG PS、乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」)、クレアチニンクリアランス (以下、「CLcr」) 及び性別が選択された。なお、上記の共変量が本薬の PK に及ぼす影響の程度を検討する際には、最終モデルに、P-gp 阻害剤がバイオアベイラビリティに及ぼす影響が組み入れられた。

本 PPK 解析結果に基づき、①平均的な患者 (体重 64kg、ECOG PS 0 又は 1、CLcr 78mL/min、LDH 257U/L、女性) における本薬 50mg 投与時の CL/F 及び定常状態での分布容積 (V_{ss}/F) は、それぞれ 41.1L/h 及び 2,317L、 $t_{1/2}$ は 46.4 時間、吸収速度定数は $0.242h^{-1}$ 、吸収ラグタイムは 0.215 時間であること、②個々の共変量単独では血漿中本薬濃度の実測値の個体間変動を超える影響を及ぼさないこと、並びに③上記の共変量をすべて有する患者 (体重 45kg、ECOG PS 2、CLcr 30mL/min、LDH 784U/L、強力な P-gp 阻害剤を併用している女性) においては、平均的な患者と比較して、本薬の曝露量 ($AUC_{\tau,ss}$) は 4.15 倍増加することが推定された、と申請者は説明している。

3) 進行固形癌患者を対象とした PPK 解析 (5.3.3.5-3)

上記 2) の海外試験 4 試験に加え、頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (1200.28 試験)、並びに NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1200.33 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (1200.32 試験) から得られた PK データ (927 例 (NSCLC 患者 724 例、乳癌患者 90 例、頭頸部扁平上皮癌患者 73 例)) を使用して PPK 解析が実施され、共変量が検討された。本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として、食事、体重、CLcr、ECOG PS、LDH、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、血漿中総タンパク、性別及び癌腫が選択された。本 PPK 解析結果に基づき、以下の内容が推定された、と申請者は説明している。

- 平均的な患者 (体重 62kg、ECOG PS 1、CLcr 79mL/min、LDH 241U/L、ALP 106U/L、血漿中総タンパク濃度 72g/L、女性、NSCLC 患者) における本薬 40mg、1 日 1 回投与時の CL/F 及び定常状態での分布容積 (V_{ss}/F) は、それぞれ 44.0L/h 及び 2,370L、 $t_{1/2}$ は 45.0 時間、吸収速度定数は $0.252/h$ であること。
- 個々の共変量単独では血漿中本薬濃度の実測値の個体間変動を超える影響を及ぼさないこと。
- 頭頸部扁平上皮癌患者では、NSCLC 患者と比較して $AUC_{\tau,ss}$ が 35% 大きいこと。

(7) 薬力学に関する検討

進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (1200.1、1200.2 及び 1200.3 試験) において、EGFR の活性化の指標となるバイオマーカー (EGFR、MAPK、AKT、Ki67 及び p27^{KIP1}) の発現量に対する本薬の影響が免疫組織染色法により検討された。本薬投与により、投与量非依存的に Ki67 の発現量は減少、p27^{KIP1} の発現量は増加した。なお、検討された他のバイオマーカー (EGFR、MAPK 及び AKT) に対する本薬の影響は認められなかった。

(8) 曝露量と有効性及び安全性の関係

1) 曝露量と有効性との関連

1200.32 試験において、本薬の曝露量と有効性との関連が検討された。その結果、投与 42 日目*の本薬の血漿中トラフ濃度と 6 週時点での腫瘍縮小効果、無増悪生存期間（以下、「PFS」）及び全生存期間（以下、「OS」）との間に明らかな関連は認められなかった。

*：投与 42 日目の本薬の血漿中トラフ濃度が未測定の場合は投与 29 日目の血漿中トラフ濃度、投与 42 日及び 29 日目の血漿中トラフ濃度が未測定の場合は投与 21 日目の血漿中トラフ濃度を用いた。

2) 曝露量と安全性との関連

1200.22、1200.32、1200.23 及び 1200.33 試験に組み入れられた 643 例の結果に基づき、本薬の曝露量と安全性との関連が検討された。その結果、本薬の血漿中トラフ濃度と下痢、発疹及びざ瘡の発現率との間に相関が認められた。当該結果及び「(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の結果を踏まえ、申請者は、患者の背景情報に基づき本薬の用量を調節する必要はなく、1200.32 試験で実施したとおり、下痢、発疹及びざ瘡の発現を考慮し、本薬の忍容性に基づき用量調節を行うことが適切と考える、と説明している。

<審査の概略>

(1) 本薬のPKの国内外差について

機構は、本薬のPKの国内外差について説明を求め、申請者は、下記の点から、明確な国内外差は認められない旨を回答した。

- 国内臨床試験（1200.33試験）、海外臨床試験（1200.10、1200.11、1200.22、1200.23及び1200.28試験）及び国際共同試験（1200.32試験）から得られたPKデータを用いて、上記 PPK解析の最終モデル（「<提出された資料の概略>（6）母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）に基づき推定した本薬のCL/F及びV_{ss}/Fについて日本人と外国人で比較した（本薬のPKに影響を及ぼす共変量として体重が示唆されていることから、当該比較検討には体重で補正したCL/F及びV_{ss}/Fを用いた）。その結果、当該PKパラメータの分布について、日本人と外国人との間で大きな差異は認められなかったこと。
- 国内臨床試験（1200.33試験）から得られたPKデータ、及び海外臨床試験（1200.1、1200.2、1200.3、1200.4及び1200.24試験）から得られたPKデータに関する併合解析結果（「<提出された資料の概略>（2）6）1200.1～4試験及び1200.24試験」の項参照）に基づき、本薬20、40又は50mgを投与した際のPKを比較した。その結果、40mg群において、定常状態でのAUC_{r,ss}及びC_{max,ss}の幾何平均値は、海外臨床試験の併合解析の結果（それぞれ631ng・h/mL及び38.0ng/mL）と比較して、1200.33試験で高値（それぞれ1,240ng・h/mL及び83.3ng/mL）を示したものの、20及び50mg群における本薬の曝露量の分布については、国内臨床試験と海外臨床試験との間で概ね同様の範囲であったこと。
- 国際共同試験（1200.32試験）における本薬40mg投与時のPKパラメータを比較した結果、日本人と外国人との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とP-gp阻害剤又は誘導剤との併用投与に関する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

本薬は、*in vitro*試験においてP-gpの基質になることが示唆されており（「3.（ii）<提出された資料の概略>（5）3）トランスポーター」の項参照）、また、臨床試験においてP-gp阻害剤であるリトナビルとの併用投与（リトナビル投与1時間後に本薬投与）により、本薬のAUC_{0-∞}及びC_{max}は上昇した（「<提出された資料の概略>（3）7）リトナビルとの薬物相互作用試験」の項参照）。一方、本薬をリトナビルと同時投与又はリトナビル投与6時間前に投与した際のAUC_{0-∞}及びC_{max}は、本薬単独投与時と明確な差異は認められなかった（「<提出された資料の概略>（3）8）リトナビルとの薬物相互作用試験」の項参照）。以上より、

本薬をリトナビルと同時に投与又はリトナビル投与6時間前に投与した場合には、臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えるものの、リトナビル投与1時間後に本薬を投与することにより薬物動態学的相互作用を引き起こすと考えられることから、リトナビル等のP-gp阻害作用を有する薬剤と本薬との併用投与について注意喚起する予定である。

また、P-gp誘導剤であるリファンピシンとの併用投与により、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は低下した（「＜提出された資料の概略＞（3）9）リファンピシンとの薬物相互作用試験」の項参照）。本薬のAUC及び C_{max} の個体間変動は大きいことから、本薬とリファンピシンとの薬物相互作用の程度を踏まえると、リファンピシンの併用投与時に本薬の用量調節は必要ないと考える。しかしながら、リファンピシン等のP-gp誘導作用を有する薬剤と本薬との併用投与により、本薬の有効性が低下する可能性がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

（3）重度の肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について

申請者は、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者及び重度（CLcr が 30mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対する本薬の投与経験はなく、また、重度（CLcr が 30mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験は非常に限られていることから、当該患者に対しては慎重に本薬を投与する必要があると考える。したがって、添付文書の慎重投与の項において、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者及び重度（CLcr が 30mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本薬の投与について、注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（3）重度の肝機能障害患者及び腎機能障害患者への投与について

申請者は、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者及び重度（CLcr が 30mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験はないことから、当該患者に対しては慎重に本薬を投与する必要があると考える、添付文書の慎重投与の項に設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜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/Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅰ相試験 12 試験、海外第Ⅱ相試験 2 試験、海外第Ⅲ相試験 1 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の計 17 試験が提出された。また、参考資料として、海外試験 19 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1200.33	I / II	① I 相部分:他に適切な治療法がない NSCLC 患者 ② II 相部分: 1 又は 2 レジメンの化学療法歴及び EGFR-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC (腺癌) 患者	①12 ②62	①本薬20、40又は50mgを1日1回連日経口投与 ②本薬50mgを1日1回連日経口投与	①安全性 PK ②安全性 有効性
	共同国際	1200.32	III	化学療法未治療である EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC (腺癌) 患者	345 ①230 ②115	21 日間を 1 コースとして、 ①本薬 40mg を 1 日 1 回連日経口投与 ②CDDP 75mg/m ² 及び PEM 500mg/m ² (いずれも Day 1 に投与) を 3 週間間隔で点滴静注 (最大 6 コース)	有効性 安全性
	海外	1200.80	I	健康成人	48	本薬20、30、40又は50mgを単回経口投与	PK 安全性
		1200.35	I	健康成人	22	本薬20mg (市販後予定製剤 (錠剤)、第 II 相用治験製剤 (錠剤) 又は内服液) を単回経口投与	PK 安全性
		1200.25	I	健康成人	8	¹⁴ C標識した本薬15mg (内服液) を単回経口投与	PK 安全性
		1200.79	I	健康成人	22	・リトナビル200mgを1日2回3日間反復経口投与、2日目に本薬20mgを単回経口投与 ・本薬20mgを単回経口投与 各投与期の間に、21日以上休薬期間を設定	PK 安全性
		1200.151	I	健康成人	24	・本薬40mgを単回経口投与 ・リトナビル200mgを1日2回3日間連日経口投与、2日目の最初のリトナビル投与時に本薬40mgを単回経口投与 ・リトナビル200mgを1日2回3日間連日経口投与、2日目に本薬40mgを単回経口投与し、その6時間後に2日目の1回目のリトナビルを経口投与 各投与期の間に21日以上休薬期間を設定	PK 安全性
		1200.152	I	健康成人	22	リファンピシン600mgを1日1回7日間連続経口投与後、本薬40mg単回経口投与	PK 安全性
		1200.86	I	軽度、中等度肝障害患者及び健康成人	35	本薬30又は50mgの単回経口投与	PK 安全性
		1200.1	I	進行固形癌患者	38	本薬10、20、30、45、70、85又は100mgを1日1回14日間連日経口投与後、14日間の休薬を1コースとして反復	PK 安全性
		1200.2	I	進行固形癌患者	43	本薬10、20、40、55又は65mgを1日1回21日間連日経口投与後、7日間の休薬を1コースとして反復	安全性 PK
		1200.17	I	進行固形癌患者	7	1200.1及び1200.2試験と同じ用法で各患者の至適用量を経口投与	安全性 PK
		1200.3	I	進行固形癌患者	53	本薬10、20、30、40又は50mgを1日1回連日経口投与	安全性 PK
		1200.4	I	進行固形癌患者	30	本薬10、20、40又は60mgを1日1回連日経口投与	安全性 PK
		1200.24	II	進行固形癌患者	60	本薬50mgを1日1回連日経口投与	有効性 安全性 PK
		1200.22	II	①化学療法未治療である又は②1レジメンの化学療法歴がある EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC (腺癌) 患者	129 ①61 ②68	本薬40又は50mgを1日1回連日経口投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		1200.23	II/III	1又は2レジメンの化学療法歴及びEGFR-TKIによる治療歴がある手術不能又は再発NSCLC（肺癌）患者	585 ①390 ②195	BSC下で、①本薬50mg又は②プラセボを1日1回連日経口投与	有効性 安全性
参考	海外	1200.6	I	進行固形癌患者	31	21日間を1コースとして、Day 1にDTX 60mg/m ² を静脈内投与し、Day 2～21若しくはDay 2～14に本薬10若しくは30mgを1日1回連日経口投与、又はDay 1にDTX 75mg/m ² を静脈内投与し、Day 2～21若しくはDay 2～14に本薬10、20又は30mgを1日1回連日経口投与（最大6コース）	安全性 PK 有効性
		1200.20	I	進行固形癌患者	45	コホート1：21日間を1コースとして、Day 1にDTX 60mg/m ² を静脈内投与し、Day 2～4に本薬10mgを1日1回連日経口投与 コホート2以降：21日間を1コースとして、Day 1にDTX 75mg/m ² を静脈内投与し、Day 2～4に本薬10、20、40、60、90、120又は160mgを1日1回連日経口投与（最大8コース）	安全性 PK
		1200.36	I	化学放射線療法歴があるWHO分類GradeⅢ又はⅣの悪性神経膠腫患者	32	本薬20、40又は50mgを1日1回連日経口投与及びTMZ 75mg/m ² を1日1回21日間連続経口投与後、7日間休薬	安全性 PK
			II	化学放射線療法歴があり、初回再発したWHO分類GradeⅣの悪性神経膠腫患者	119 ①41 ②39 ③39	①本薬40mgを1日1回連日経口投与 ②本薬40mgを1日1回連日経口投与及びTMZ 75mg/m ² を1日1回21日間連続経口投与後、7日間休薬 ③TMZ 75mg/m ² を1日1回21日間連続経口投与後、7日間休薬	有効性 安全性
		1200.42	III	1レジメン以上の化学療法歴及びEGFR-TKIによる治療歴がある手術不能又は再発NSCLC患者	PartA 1,154	PartA：本薬50mgを1日1回連日経口投与	有効性 安全性
		1200.37	I	進行固形癌患者	47 ①26 ②21	21日間を1コースとして、 ①コホートA1：Day 1にCDDP 50mg/m ² 及びPTX 175mg/m ² を静脈内投与し、Day 3～21に本薬20mgを1日1回連日経口投与 コホートA2：コホートA1のCDDPを75mg/m ² に増量 コホートA3：コホートA2の本薬を40mgに増量 コホートA4：コホートA3の本薬を50mgに増量 ②コホートB1：Day 1にCDDP75mg/m ² 及びDay 1～4に5-FU 750mg/m ² を静脈内投与し、Day 5～21に本薬20mgを1日1回連日経口投与 コホートB2：コホートB1の本薬を40mgに増量 コホートB3：コホートB2の本薬を50mgに増量 コホートB4：コホートB3の本薬をMTDの用量とし、CDDPを100mg/m ² に増量 コホートB5：コホートB4の5-FUを1,000mg/m ² に増量	安全性 PK
		1200.68	I	HER2陽性の遠隔転移を有する又は進行乳癌患者	18	トラスツズマブ週1回90分間点滴静注（初回投与時4mg/kg、2回目以後2mg/kg）及び本薬20又は30mgを1日1回連日経口投与	安全性 PK
		1239.1	I	進行固形癌患者	28	本薬とnintedanibを以下の用法・用量で併用投与 本薬：10mg1日1回連日経口投与から開始し、最大40mgまで10mgずつ漸増 nintedanib：150mg1日2回連日経口投与から開始し、最大250mgまで50mgずつ漸増	PK 有効性 安全性
		1239.2	II	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	46	28日間を1コースとして、Day 1～7及びDay 15～21にnintedanib 250mgを1日2回経口投与、並びにDay 8～14及びDay 22～28に本薬70mgを1日1回経口投与（治験実施計画書の変更No.2にて本薬は50mgに変更）	有効性 安全性
		1239.3	II	去勢抵抗性前立腺癌患者	85	28日間を1コースとして、Day 1～7及びDay 15～21にnintedanib 250mgを1日2回経口投与、並びにDay 8～14及びDay 22～28に本薬40又は70mgを1日1回経口投与（最大12コース）	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		1200.34	III	化学療法未治療である <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC（腺癌）患者	364 ①242 ②122	21 日間を 1 コースとして、 ①本薬 40mg を 1 日 1 回連日経口投与 ②Day 1 に CDDP 75mg/m ² 、並びに Day 1 及び Day 8 に GEM 1,000mg/m ² を静脈内投与（最大 6 コース）	有効性 安全性
		1200.40	II	①化学療法未治療である又は②1 レジメンの化学療法歴がある <i>EGFR</i> 遺伝子増幅が確認された手術不能又は再発 NSCLC 患者	69	本薬 50mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
		1200.72	II	2 レジメンの化学療法歴がある <i>EGFR</i> 遺伝子変異陰性の手術不能又は再発 NSCLC（腺癌）患者	43	本薬 40mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
		1200.26	II	<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性又は <i>HER2</i> 遺伝子増幅が確認された進行固形癌患者	22	本薬 50mg を 1 日 1 回連日経口投与又は胃経管栄養チューブからの投与	有効性 安全性
		1200.10	II	3 種類以下の化学療法歴があり、 <i>HER2</i> 陰性の遠隔転移を有する乳癌患者	50	本薬 50mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性 PK
		1200.11	II	トラスツズマブによる治療歴があり、 <i>HER2</i> 陽性の遠隔転移を有する乳癌患者	41	本薬 50mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
		1200.44	II	化学療法未治療である <i>HER2</i> 陽性の局所進行乳癌患者	29	①本薬群 50mg を 1 日 1 回連日経口投与、②トラスツズマブを 1 週間間隔で静脈内投与（初回 4mg/kg、その後 2mg/kg）、③ラパチニブ 1,500mg 1 日 1 回連日経口投与。最大 6 週間。	有効性 安全性
		1200.5	II	レトロゾールによる治療歴があり、エストロゲン受容体陽性の遠隔転移を有する乳癌患者	28	本薬 50mg 及びレトロゾール 2.5mg 1 日 1 回併用投与	有効性 安全性
		1200.74	II	オキサリプラチン及びイリノテカンを含むレジメンによる治療歴がある遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	94 ①36 ②15 ③43	<i>KRAS</i> 遺伝子野生型の場合、①本薬を 1 日 1 回連日経口投与（開始用量 40mg/m ² で、4 週後に 50mg/m ² に増量）又は②セツキシマブを 1 週間間隔で静脈内投与（初回 400mg/m ² 、その後 250mg/m ² ） <i>KRAS</i> 遺伝子変異型の場合、③本薬を 1 日 1 回連日経口投与（開始用量 40mg/m ² で、4 週後に 50mg/m ² に増量）	有効性 安全性
		1200.28	II	遠隔転移を有する又は再発頭頸部扁平上皮癌患者	124 ①62 ②62	①Stage 1: 本薬 50mg を 1 日 1 回連日経口投与又は胃経管栄養チューブから投与、Stage 2: Stage 1 で病勢進行又は不耐容の患者に、セツキシマブを 1 週間間隔で静脈内投与（初回 400mg/m ² 、その後 250mg/m ² ） ②Stage 1: セツキシマブを 1 週間間隔で静脈内投与（初回 400mg/m ² 、その後 250mg/m ² ）、Stage 2: Stage 1 で病勢進行又は不耐容の患者に、本薬 50mg を 1 日 1 回連日経口投与又は胃経管栄養チューブから投与	有効性 安全性

NSCLC：非小細胞肺癌、EGFR：上皮増殖因子受容体、HER2：ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害剤、PK：薬物動態、BSC：Best supportive care、MTD：最大耐用量、CDDP：シスプラチン、PEM：ペメトレキセドナトリウム水和物、DTX：ドセタキセル水和物、TMZ：テモゾロミド、PTX：パクリタキセル、5-FU：フルオロウラシル、GEM：ゲムシタピン塩酸塩、トラスツズマブ：トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ラパチニブ：ラパチニブトシル酸塩水和物、イリノテカン：イリノテカン塩酸塩、セツキシマブ：セツキシマブ（遺伝子組換え）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認

められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

安全性について、各臨床試験のデータカットオフが 20 年 月 日以前であった試験については、20 年 月 日時点での再集計した結果に基づき記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人及び軽度又は中等度肝機能障害患者を対象とした以下の臨床薬理試験 7 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : 1200.80 試験<20 年 月～ 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1-2 : 1200.35 試験<20 年 月～ 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : 1200.25 試験<20 年 月～ 月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-11 : 1200.86 試験<20 年 月～20 年 月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : 1200.79 試験<20 年 月～ 月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-2 : 1200.151 試験<20 年 月～ 月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-3 : 1200.152 試験<20 年 月～ 月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.3.2-9、5.3.5.2-1 : 1200.33 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

①第 I 相部分：

他に適切な治療法がない NSCLC 患者（目標症例数：各用量群 3～9 例）を対象に、本薬の最大耐用量（Maximum tolerated dose、以下、「MTD」）、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、本薬 20、40 又は 50mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に連日経口投与することとされた。また、病勢進行又は過度の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 12 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 コースが用量制限毒性（Dose limiting toxicity、以下、「DLT」）評価期間とされ、50mg 群の 1/6 例（粘膜の炎症）に DLT が発現し、MTD は 50mg とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は認められなかった。

②第 II 相部分：

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 又は 2 レジメンの化学療法歴（EGFR-TKI を除く）及び 12 週間以上の EGFR-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC 患者（目標症例数：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 20 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、第 I 相部分で決定された本薬の MTD（50mg）を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に連日経口投与することとされた。また、病勢進行又は過度の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 62 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、治験薬投与終了後の画像評価ができなかった 1 例を除いた 61 例が、有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた最良効果及び奏効率は下表のとおりであった。

最良効果及び奏効率 (RECIST、61 例、20 年 月 日データカットオフ)		
最良効果	独立判定委員会 (IRC) 評価	主治医評価
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	5 例 (8.2%)	8 例 (13.1%)
安定 (SD) *	35 例 (57.4%)	36 例 (59.0%)
病勢進行 (PD)	17 例 (27.9%)	12 例 (19.7%)
評価不能	4 例 (6.6%)	5 例 (8.2%)
奏効率 [95%CI] (%)	8.2 [2.7, 18.1]	13.1 [5.8, 24.2]

*: 病状安定が42日以上継続した患者と定義

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与28日後まで）の死亡は、1例に認められた。死因は、低酸素症であり、本薬との因果関係は否定された。

(3) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：1200.32 試験<20 年 月 日～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日] >）

化学療法未治療である *EGFR* 遺伝子変異陽性*の手術不能又は再発 NSCLC (肺癌) 患者 (目標症例数: 330 例) を対象に、本薬群と、CDDP と PEM との併用投与 (以下、「CDDP/PEM」) 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、日本を含む 25 カ国、133 施設で実施された。

*: TheraScreen:EGFR29 Mutation Kit を用いて、Exon 19 欠失変異 (以下、「Del 19」)、Exon 21 の L858R 点突然変異 (以下、「L858R」) 等が検討された。

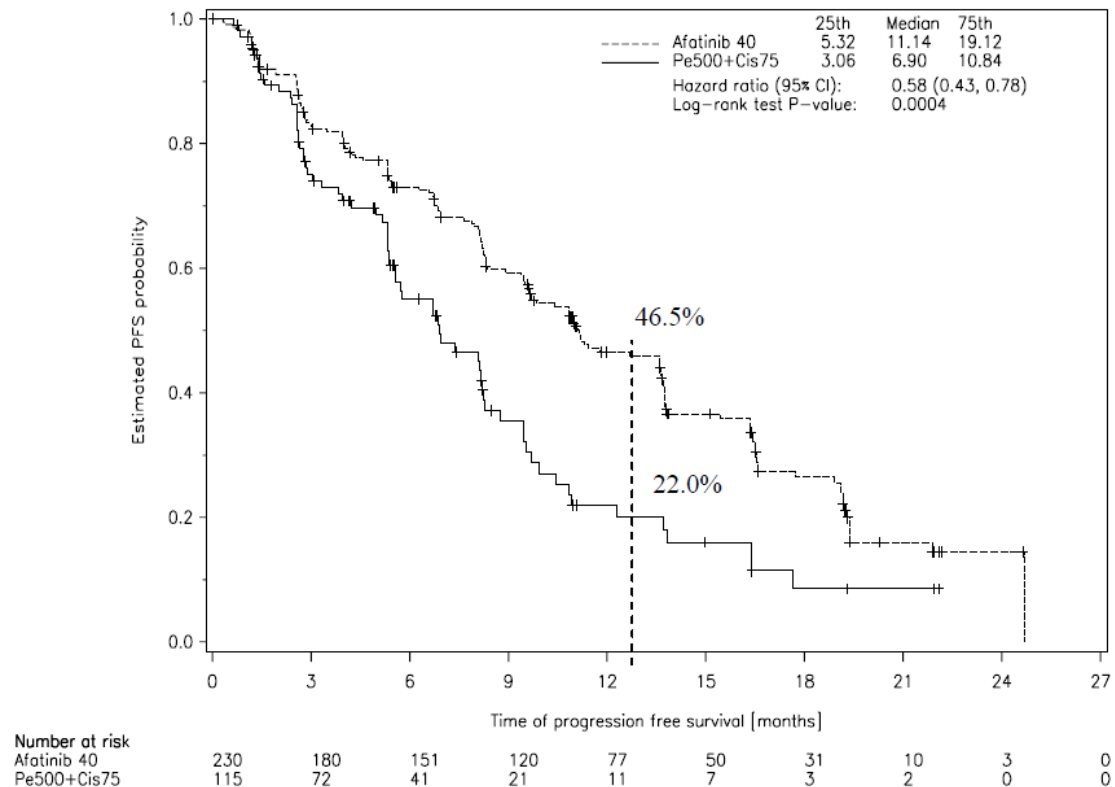
用法・用量は、21 日間を 1 コースとして、本薬群では、本薬 40mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は 3 時間以上後に連日経口投与し、第 1 コース期間中に本薬による有害事象を発現していない、又はごく軽度の有害事象しか発現しなかった場合には第 2 コースから 1 日 1 回 50mg に増量すること、また減量基準に基づき 10mg ずつ減量することとされ、CDDP/PEM 群では、CDDP 75mg/m² 及び PEM 500mg/m² を Day 1 に 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。また、本薬群では、病勢進行、忍容できない有害事象の発現、又は中止を要する他の理由が認められるまで、CDDP/PEM 群では、病勢進行、忍容できない有害事象の発現若しくは中止を要する他の理由が認められるまで、又は最大 6 サイクルまで継続投与することとされた。

本試験に登録された 345 例 (本薬群 230 例、CDDP/PEM 群 115 例) 全例が intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 5 例 (本薬群 1 例、CDDP/PEM 群 4 例) を除外した 340 例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は独立判定委員会 (以下、「IRC」) 評価による無増悪生存期間 (以下、「PFS」) とされ、主解析は 217 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。有効性について、IRC 評価による PFS の解析結果は以下のとおりであった。

PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 評価、20 年 月 日データカットオフ)		
	本薬群	CDDP/PEM 群
例数	230	115
死亡又は増悪数 (%)	152 (66.1)	69 (60.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.14 [9.63, 13.63]	6.90 [5.39, 8.25]
ハザード比 [95%CI] *1	0.577 [0.425, 0.784]	
p 値 (両側) *2,*3	0.0004	

*1: *EGFR* 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした Cox 回帰、*2: *EGFR* 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 有意水準両側 0.05



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、IRC 評価、2019 年 12 月 10 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は、本薬群の 13/229 例（5.7%）、CDDP/PEM 群の 3/111 例（2.7%）に認められた。死因は、本薬群で病勢進行 6 例、急性呼吸窮迫症候群及び原因不明の死亡各 2 例、呼吸困難、肺炎及び敗血症各 1 例、CDDP/PEM 群で病勢進行、原因不明の死亡及び呼吸困難各 1 例であった。このうち、本薬群の急性呼吸窮迫症候群、原因不明の死亡、呼吸困難及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験（5.3.3.2-1：1200.1 試験＜2019 年 1 月～2019 年 12 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：最大 60 例、1 コホートあたり 3～6 例、MTD コホートでは 18 例）を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、本薬 10、20、30、45、70、85 又は 100mg を 1 日 1 回、14 日間連日経口投与した後に 14 日間休薬することとされた。また、病勢進行又は中止基準に合致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 38 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。第 1 コースでは、70mg 群の 4/18 例（下痢、脱水、下痢/脱水及び疲労/アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加/血中クレアチニン増加/低ナトリウム血症/低カリウム血症各 1 例）、85mg 群の 2/6 例（下痢 2 例）、100mg 群の 1/2 例（下痢 1 例）の計 7 例、第 2 コース以降では、10mg 群の 1/3 例（左室機能低下 1 例）、70mg 群の 2/18 例（脱水及び下痢/脱水/左室機能低下各 1 例）、100mg 群の 1/2 例（発疹 1 例）の計 4 例に DLT が発現し、MTD は 70mg とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は、20mg 群で 1 例、30mg 群で 1 例、70mg 群で 2 例に認められた。死因は、20mg 群で病勢進

行 1 例、30mg 群で病勢進行 1 例、70mg 群で病勢進行及び肺出血各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : 1200.2 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 54 例) を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、本薬 10、20、40、55 又は 65mg を 1 日 1 回、21 日間連日経口投与した後に 7 日間休薬することとされた。また、病勢進行又は中止基準に合致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 43 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 コースが DLT 評価期間とされ、40mg 群の 1/8 例 (発疹 1 例)、55mg 群の 7/20 例 (下痢 3 例、口内炎、粘膜の炎症、ざ瘡様皮膚炎及び食欲不振/脱水/腎不全各 1 例) 及び 65mg 群の 3/6 例 (下痢、脱水/疲労及び脱水/下痢/悪心/嘔吐各 1 例) に DLT が発現し、MTD は 55mg とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は、55mg 群で 4 例に認められた。死因は、原因不明の死亡 2 例、肺炎/急性呼吸窮迫症候群及び病勢進行各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3 : 1200.17 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

1200.1 又は 1200.2 試験の規定のコースを病勢進行が認められずに本薬の投与を完了した進行固形癌患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、1200.1 及び 1200.2 試験における各患者の至適用量を、それぞれ 1200.1 及び 1200.2 試験と同様のスケジュールで投与することとされた。また、病勢進行又は中止基準に合致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 7 例全例に継続して本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は認められなかった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-4 : 1200.3 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬の MTD、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、本薬 10、20、30、40 又は 50mg を 1 日 1 回、連日経口投与することとされた。また、病勢進行又は中止基準に合致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 53 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 コースが DLT 評価期間とされ、30mg 群の 1/7 例 (呼吸障害 1 例)、40mg 群の 1/26 例 (発疹 1 例) 及び 50mg 群の 1/13 例 (ざ瘡様皮膚炎 1 例) に DLT が発現した。1200.2 試験 (本薬 1 日 1 回 21 日間連日経口投与後、7 日間休薬のスケジュール) の 55mg 群及び 1200.4 試験 (本薬 1 日 1 回連日経口投与のスケジュール) の 60mg 群で多くの DLT 発現がしたため、50mg を超える用量への増量は行われず、MTD は 50mg と決定された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は、20mg 群で 1 例、30mg 群で 3 例、40mg 群で 2 例、50mg 群で 4 例に認められた。死因は、20mg 群で病勢進行 1 例、30mg 群で肺炎、呼吸困難/腹部膨満/胸痛及び病勢進行各 1 例、40mg 群で心筋梗塞及び病勢進行各 1 例、50mg 群で下気道感染 2 例、傾眠/腸閉塞及び病勢進行各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-5 : 1200.4 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

進行固形癌患者（目標症例数：最大 42 例）を対象に、本薬の MTD 及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 コースとして、本薬 10、20、40 又は 60mg を 1 日 1 回、連日経口投与することとされた。また、病勢進行又は中止基準に合致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 30 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 コースが DLT 評価期間とされ、40mg 群の 1/19 例（下痢 1 例）（最初の 3 例で DLT は発現しなかったが、治験実施計画書に従いコホートが拡大された）、60mg 群の 2/3 例（下痢 2 例）で DLT が発現し、MTD は 40mg と決定された。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は、10mg 群で 2 例、20mg 群で 1 例に認められた。死因は、10mg 群で NSCLC 及び肺浸潤各 1 例、20mg 群で病勢進行 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅱ相試験（5.3.4.2-1：1200.24 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：最大 60 例）を対象に、本薬の QTcF に対する影響、有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前に連日経口投与することとされた。また、病勢進行又は過度の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 60 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、1.7 [0, 8.9] (1/60 例) であった。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は、9 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、病勢進行/小腸閉塞、腹膜新生物/腎障害/腎不全/尿路性敗血症/尿管閉塞、肺感染、心停止、呼吸困難/肺炎及び転移性直腸癌各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2：1200.22 試験＜20 年 月～実施中 [データカットオフ：20 年 月 日]＞）

化学療法未治療である又は 1 レジメンの化学療法歴（EGFR-TKI を除く）がある EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC（肺癌）患者（目標症例数：120 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50mg を 1 日 1 回、連日経口投与することとされた。また、病勢進行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。なお、当初 1 レジメンの化学療法歴（EGFR-TKI を除く）がある EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC（肺癌）患者を対象にしていたが、治験実施計画書の改訂（20 年 月 日付け）により化学療法未治療患者も登録されることに変更された。また、EGFR 遺伝子変異陽性腫瘍は EGFR-TKI への感受性が高いことが知られているため（Nat Rev Cancer 2010; 10: 760-74）、本薬の開始用量は治験実施計画書の改訂（20 年 月 日付け）により、40mg に減量された。

本試験に登録された 129 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。開始用量として 129 例のうち 99 例（一次治療 38 例及び二次治療 61 例）に本薬 50mg、30 例（一次治療 23 例及び二次治療 7 例）に本薬 40mg が投与された。

有効性について、主要評価項目とされた最良効果及び奏効率は下表のとおりであった。

最良効果及び奏効率 (RECIST、129 例、20 年 月 日データカットオフ)		
最良効果	IRC 評価	主治医評価
完全奏効 (CR)	2 例 (1.6%)	0
部分奏効 (PR)	77 例 (59.7%)	78 例 (60.5%)
安定 (SD) *1	26 例 (20.2%)	33 例 (25.6%)
病勢進行 (PD)	18 例 (14.0%)	9 例 (7.0%)
標的又は非標的病変なし*2	1 例 (0.8%)	0
評価不能	5 例 (3.9%)	9 例 (7.0%)
奏効率 [95%CI] (%)	61.2 [52.3, 69.7]	60.5 [51.5, 69.0]

*1：病状安定が 42 日以上継続した患者と定義、*2：ベースライン時に標的又は非標的病変が認められず、新たな病変が治験中に発現しなかった患者

また、治療ライン及び開始用量別の IRC 評価による最良効果及び奏効率は下表のとおりであった。

IRC 評価による最良効果及び奏効率 (RECIST、20 年 月 日データカットオフ)				
治療ライン	一次治療		二次治療	
開始用量	40mg	50mg	40mg	50mg
例数	23	38	7	61
完全奏効 (CR)	0	2 (5.3)	0	0
部分奏効 (PR)	14 (60.9%)	24 (63.2%)	4 (57.1%)	35 (57.4%)
安定 (SD) *1	4 (17.4%)	8 (21.1%)	1 (14.3%)	13 (21.3%)
病勢進行 (PD)	4 (17.4%)	2 (5.3%)	2 (28.6%)	10 (16.4%)
標的又は非標的病変なし*2	0	1 (2.6%)	0	0
評価不能	1 (4.3%)	1 (2.6%)	0	3 (4.9%)
奏効率 [95%CI] (%)	60.9 [38.5, 80.3]	68.4 [51.3, 82.5]	57.1 [18.4, 90.1]	57.4 [44.1, 70.0]

*1：病状安定が 42 日以上継続した患者と定義、*2：ベースライン時に標的又は非標的病変が認められず、新たな病変が治験中に発現しなかった患者

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は、12 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、敗血症性ショック、呼吸困難及び呼吸不全各 2 例、敗血症性ショック/多臓器不全、肺炎及び肝不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

8) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : 1200.23 試験<20 年 月 日データカットオフ : 20 年 月 日>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 又は 2 レジメンの化学療法歴 (EGFR-TKI を除く) 及び 12 週間以上の EGFR-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC (腺癌) 患者 (目標症例数 : 560 例) を対象に、Best supportive care (以下、「BSC」) 下における本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 15 カ国 85 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 50mg を食事の 1 時間前に 1 日 1 回、連日経口投与することとされた。また、病勢進行又は中止基準に合致するまで投与継続することとされた。

本試験にスクリーニング登録された 697 例のうち適格性基準に合致した 585 例 (本薬群 390 例、プラセボ群 195 例) が無作為化割付けされ、ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、無作為割付けされたすべての症例に少なくとも 1 回は治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

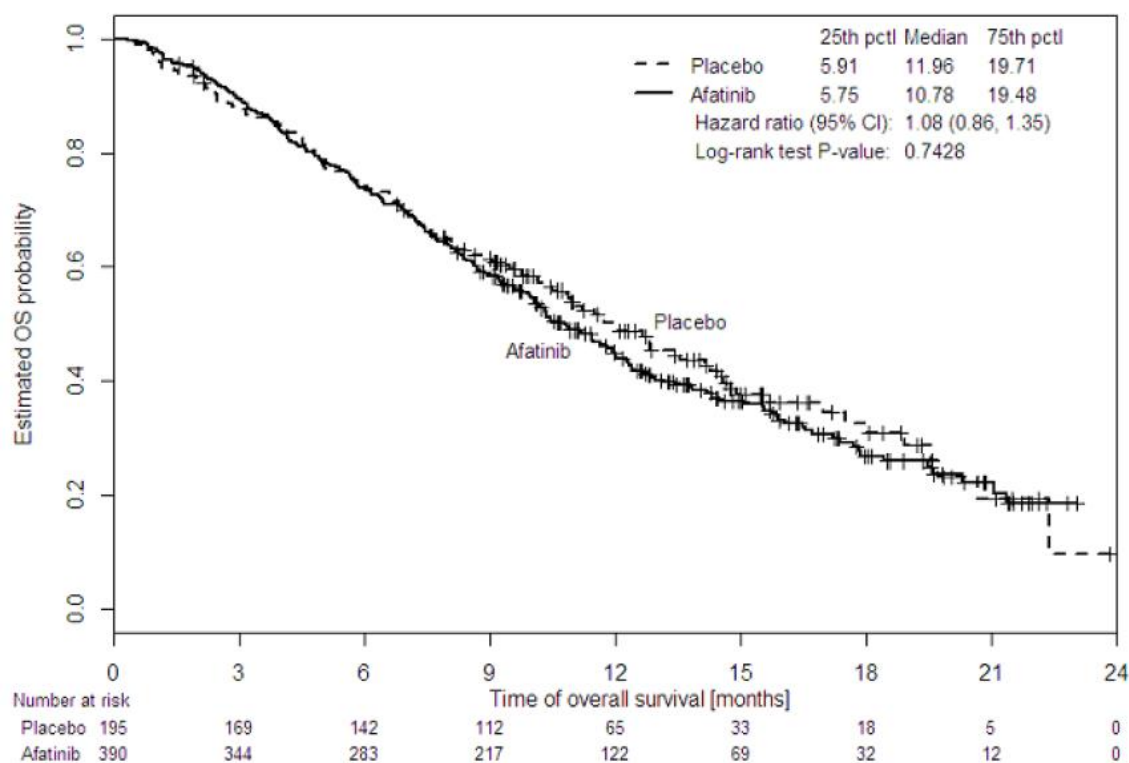
本試験の主要評価項目は全生存期間 (以下、「OS」) とされ、主解析は 359 件のイベントが観察された時点で実施することとされた。なお、本薬群の 40 例が投与期間中に少なくとも 1 回画像診断を受けた後、独立データモニタリング委員会により、早期無効中止を目的

として、客観的な腫瘍縮小効果に関する中間解析が実施され、試験の継続が勧告された。当該中間解析の実施を考慮し、Haybittle-Peto の方法に基づき、OS の最終解析における有意水準は片側 0.0249 と設定された。有効性について、主要評価項目の OS の解析結果は以下のとおりであった。

OS の解析結果 (ITT 集団、585 例、20 年 月 日データカットオフ)		
	本薬群	プラセボ群
例数	390	195
死亡数 (%)	244 (62.56)	114 (58.46)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.78 [9.95, 11.99]	11.96 [10.15, 14.26]
ハザード比 [95%CI] *1	1.077 [0.862, 1.346]	
p 値 (片側) *2,*3	0.7428	

*1: 性別及びベースラインの ECOG PS (0 又は 1, 2) を層別因子とした Cox 回帰、

*2: 性別及びベースラインの ECOG PS (0 又は 1, 2) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 有意水準片側 0.0249



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、585 例、20 年 月 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は、本薬群で 44/390 例（11.3%）、プラセボ群で 15/195 例（7.7%）に認められた。死因は、本薬群で病勢進行 13 例、呼吸不全 6 例、敗血症性ショック及び死亡各 3 例、中枢神経系転移 2 例、肺感染、肺炎、病勢進行/肺炎/心不全/肺塞栓症、脳血管発作、急性左室不全、心タンポナーデ、心肺停止、心嚢液貯留、洞不全症候群/肺臓炎、呼吸困難、喀血、肺臓炎、急性肝不全/急性腎不全、全身健康状態低下、多臓器不全、心突然死及び突然死各 1 例、プラセボ群で病勢進行 6 例、呼吸不全 2 例、病勢進行/中枢神経系転移、中枢神経系転移、死亡、心不全、呼吸困難、癌性リンパ管症及び NSCLC 各 1 例であった。このうち、本薬群の急性左室不全及び急性肝不全/急性腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-7 : 1200.6 試験<20 年 月～20 年 月>)

EGFR 又は HER2 陽性の進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 71 例) を対象に、本薬と DTX を併用投与した際の安全性、PK 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、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 31 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 2 例に認められた。死因は、肺炎及び水腎症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-8 : 1200.20 試験<20 年 月～20 年 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 42 例) を対象に、本薬と DTX を併用投与した際の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録された 45 例のうち 40 例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 16 例に認められた。死因は、病勢進行 3 例、全身健康状態低下 9 例、全身健康状態低下/発熱/胆管炎、病勢進行/全身健康状態低下、敗血症性ショック/腎不全及び胸水/呼吸困難各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.2-10 : 1200.36 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

①第 I 相部分<20 年 月～実施中 (データカットオフ : 20 年 月 日) >

化学放射線療法歴がある WHO 分類 Grade III 又は IV の悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 12 ～30 例) を対象に、本薬と TMZ を併用投与 (以下、「本薬/TMZ」) した際の安全性、PK 及び薬力学を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 32 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 1 例に認められた。死因は、病勢進行による頭蓋内出血であり、本薬との因果関係は否定された。

②第 II 相部分<20 年 月～実施中 (データカットオフ : 20 年 月 日) >

化学放射線療法歴があり、初回再発した WHO 分類 Grade IV の悪性神経膠腫患者 (目標症例数 : 120 例) を対象に、本薬単独投与、本薬/TMZ 及び TMZ 単独投与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無作為化比較試験が、海外 30 施設で実施された。

本試験に登録された 119 例のうち 80 例 (本薬群 41 例及び本薬/TMZ 群 39 例) に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 3 例に認められた。死因は、病勢進行、全身健康状態低下/病勢進行及び呼吸不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

4) 海外第 III 相試験 (5.3.5.2-3 : 1200.42 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ : 20 年 月 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤又は PEM を含む 1 レジメン以上の化学療法歴 (EGFR-TKI を除く) 及び 12 週間以上の EGFR-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC 患者 (目標症例数 : 約 1,100 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である Part A と、Part A において本薬投与で 12 週間以上の効果が得られた患者に対して、本薬に PTX を追加投与した場合とその他の化学療法に切り替えた場合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無作為化比較試験である Part B からなる試験が、海外 115 施設で実施された。

本試験 Part A に登録された 1,154 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 202/1,154 例 (17.5%) に認められた。このうち、12 例

が本薬との因果関係が否定できないとされ、死因は間質性肺疾患及び肺炎各 2 例、心内膜炎、大葉性肺炎、脱水、急性左室不全、心房細動、呼吸困難、肝細胞融解性肝炎及び肝不全各 1 例であった。

5) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-2 : 1200.37 試験<20■年■月～20■年■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 66 例) を対象に、本薬と CDDP/5-FU 又は CDDP/PTX を併用投与した際の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録された 47 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 6 例に認められた。死因は、全身健康状態低下 3 例、病勢進行、心房細動/急性肺水腫/急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、心房細動/急性肺水腫/急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショック各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

6) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-3 : 1200.68 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬とトラスツズマブを併用投与した際の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 18 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 1 例に認められた。死因は、肺塞栓症であり、本薬との因果関係は否定された。

7) 海外第 I 相試験 (5.3.5.4-11 : 1239.1 試験<20■年■月～20■年■月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 42 例) を対象に、本薬と nintedanib を併用投与した際の安全性、PK 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、海外 4 施設で実施された。

本試験に登録された 28 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 3 例に認められた。死因は、病勢進行 2 例、細菌性腹膜炎 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

8) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4-12 : 1239.2 試験<20■年■月～20■年■月>)

遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬と nintedanib を交互に逐次投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 46 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 11 例に認められた。死因は、全身健康状態低下 3 例、病勢進行 2 例、心肺停止、循環虚脱、肺出血/呼吸困難、呼吸不全、門脈血栓症及び腹水/疲労各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

9) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4-13 : 1239.3 試験<20■年■月～20■年■月>)

化学療法未治療である去勢抵抗性前立腺癌患者 (目標症例数 : 最大 140 例) を対象に、本薬単独投与、nintedanib 単独投与及び本薬 2 用量と nintedanib を併用投与した際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無作為化比較試験が、海外 9 施設で実施された。

本試験に登録された 85 例のうち 39 例 (本薬単独群 20 例及び nintedanib 併用群 19 例) に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 2 例に認められた。死因は、病勢進行及び原因不明の死亡各 1 例であり、いずれも本薬との因

果関係は否定された。

10) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.4-16 : 1200.34 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

化学療法未治療である *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC (腺癌) 患者 (目標症例数 : 360 例) を対象に、本薬群と、CDDP とゲムシタビン塩酸塩 (以下、「GEM」) との併用投与 (以下、「CDDP/GEM」) 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 36 施設で実施された。

本試験に登録された 910 例のうち適格基準に合致した 364 例 (本薬群 242 例、CDDP/GEM 群 122 例) が無作為化割付けされ、352 例 (本薬群 239 例、CDDP/GEM 群 113 例) が少なくとも 1 回は治験薬が投与された。投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は本薬群で 14/239 例 (5.9%)、CDDP/GEM 群で 3/113 例 (2.7%) に認められた。死因は、本薬群で呼吸不全 5 例、病勢進行 3 例、肺炎 2 例、頭痛、意識消失、多臓器不全及び突然死各 1 例、CDDP/GEM 群で原因不明の死亡、呼吸不全及び心不全各 1 例であった。このうち、本薬群の突然死 1 例、CDDP/GEM 群の心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

11) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-17 : 1200.40 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

化学療法未治療である又は 1 レジメンの化学療法歴がある *EGFR* 遺伝子増幅が確認された手術不能又は再発 NSCLC 患者 (目標症例数 : 70 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

本試験に登録された 70 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 12 例に認められた。死因は、病勢進行 6 例、呼吸不全及び原因不明の死亡各 2 例、呼吸窮迫及び全身健康状態低下各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

12) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-19 : 1200.72 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ : 20■年■月■日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメンの化学療法歴 (*EGFR*-TKI を除く) があり、*EGFR* 遺伝子変異陰性の手術不能又は再発 NSCLC (腺癌) 患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で実施された。

本試験に登録された 43 例のうち 42 例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 9 例に認められた。死因は、肺炎 5 例、頭痛/嘔吐、呼吸困難、喀血及び胃腸管閉塞各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

13) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-21 : 1200.26 試験<20■年■月～20■年■月>)

EGFR 遺伝子変異陽性又は *EGFR* 若しくは *HER2* 遺伝子増幅が確認された進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 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、海外 17 施設で実施された。

本試験に登録された 22 例のうち 20 例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は 3 例に認められた。死因は、病勢進行 2 例及び呼吸困難 1 例であった。このうち、呼吸困難 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

14) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-22 : 1200.10 試験<20■年■月～20■年■月>)

3 種類以下の化学療法歴があり、*HER2* 陰性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者 (目標症例数 : 80 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非

対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 50 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は 5 例に認められた。死因は、病勢進行 2 例、病勢進行/全身健康状態低下及び気管支肺炎/全身健康状態低下及び全身健康状態低下各 1 例であった。このうち、気管支肺炎/全身健康状態低下 1 例の全身健康状態低下は、本薬との因果関係が否定されなかった。

15) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-23 : 1200.11 試験<20 年 月~20 年 月>)

トラスツズマブによる治療歴があり、HER2 陽性の遠隔転移を有する又は再発乳癌患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

本試験に登録された 41 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は 1 例に認められた。死因は病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

16) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-24 : 1200.44 試験<20 年 月~20 年 月>)

化学療法未治療である HER2 陽性の局所進行乳癌患者（目標症例数：120 例）を対象に、本薬群、トラスツズマブ群及びラパチニブ群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 16 施設で実施された。

本試験に登録された 29 例のうち 10 例に本薬が投与され、投与期間中及び追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）に死亡例は認められなかった。

17) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-25 : 1200.5 試験<20 年 月~20 年 月>)

レトロゾールによる治療歴があり、エストロゲン受容体陽性の遠隔転移を有する乳癌患者（目標症例数：30~40 例）を対象に、本薬とレトロゾールを併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 28 例全例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は 3 例に認められた。死因は、病勢進行 2 例、播種性血管内凝固 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

18) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-33 : 1200.74 試験<20 年 月~20 年 月>)

オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩を含むレジメンによる化学療法歴があり、遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：88 例）を対象に、①KRAS 遺伝子野生型の場合には、本薬群とセツキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「セツキシマブ」）群との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験、②KRAS 遺伝子変異型の場合には、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 13 施設で実施された。

本試験に登録された 94 例のうち 77 例（KRAS 遺伝子野生型 36 例、KRAS 遺伝子変異型 41 例）に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は 11 例に認められた。死因は、病勢進行 8 例、腸閉塞、大腸菌性敗血症/肝性脳症及び肺炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

19) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.4-30 : 1200.28 試験<20 年 月~20 年 月>)

遠隔転移を有する又は再発頭頸部扁平上皮癌患者（目標症例数：80 例）を対象に、本薬群とセツキシマブ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化クロスオーバー試験が、海外 43 施設で実施された。

本試験に登録された 124 例のうち 97 例に本薬が投与され、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最中投与 28 日後まで）の死亡は 27 例に認められた。死因は、全身健康状態低下 10 例、

肺炎 3 例、呼吸不全 2 例、病勢進行、腫瘍出血、虚血性脳卒中/誤嚥性肺炎、心停止、心肺停止、心肺不全、出血、呼吸困難、誤嚥性肺炎、呼吸窮迫、口腔内出血及び発熱各 1 例であった。このうち、全身健康状態低下及び発熱各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、今般の承認申請における本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、化学療法未治療である *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（1200.32 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療である *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、1200.32 試験における対照群として CDDP/PEM を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

試験計画当時、米国では、化学療法未治療の手術不能又は再発 NSCLC に対して *EGFR*-TKI は承認されておらず、当時の米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.2.2008) では、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 剤併用化学療法（±ベバシズマブ（遺伝子組換え））レジメンが化学療法未治療の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する標準的な治療とされていた。本邦及び EU では、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対してゲフィチニブが承認されていたものの、化学療法未治療の当該患者に対しては白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 剤併用化学療法も広く行われていた。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 剤併用化学療法としては CDDP/GEM が標準的であったが、海外において、①CDDP/GEM と CDDP/PEM の OS の非劣性が検証され、安全性も良好であったこと、及び②非扁平上皮癌の手術不能又は再発 NSCLC 患者において、CDDP/GEM 群と比較して CDDP/PEM 群の OS が有意に延長したことが報告されていた（J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51）。加えて、本邦において、化学療法未治療の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する CDDP/PEM は未承認であったものの、海外と同様の用法・用量で承認申請中であったことも考慮すると、1200.32 試験の対照群として CDDP/PEM を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、1200.32 試験における有効性の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する薬物療法の目的は治癒ではなく、症状の安定化と病勢進行の抑制であることから、PFS 自体で有効性を評価する項目になり得ると考える。

また、化学療法未治療の手術不能又は再発 NSCLC 患者の OS は比較的長いことから、一次治療後に複数の治療が行われる可能性があったことに加えて、1200.32 試験に参加したすべての国において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対して二次治療以降で *EGFR*-TKI が使用されることが想定されたことから、化学療法未治療の手術不能又は再発 NSCLC 患者における有効性を評価するにあたり OS を主要評価項目とした場合、

後治療による影響を受ける可能性が極めて高かった。

以上より、本試験の有効性の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

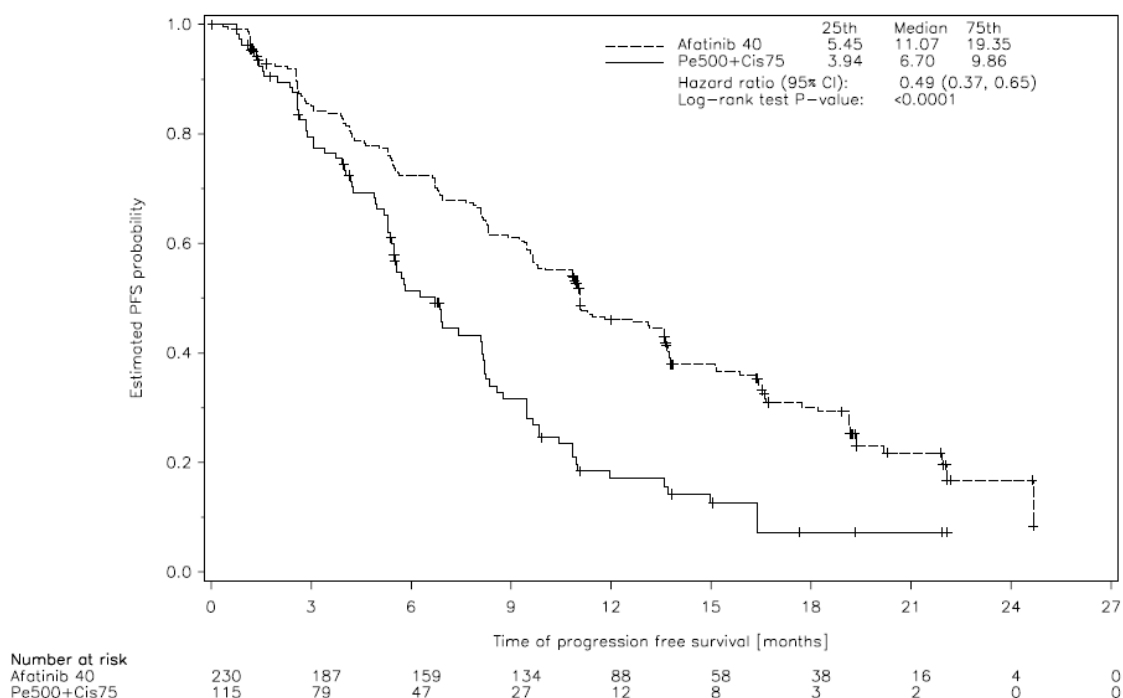
対照群の後治療として EGFR-TKI を含む複数の後治療が行われる可能性を懸念したことは理解でき、また、PFS は、その効果の大きさ等によっては、臨床的に一定の意義が認められる場合もあると考える。しかしながら、NSCLC 患者における真のエンドポイントは OS であると考えことから、主要評価項目として設定された PFS に加え、OS の結果についても確認し、総合的に評価する必要があると判断した。

3) 有効性の評価結果について

1200.32 試験において、主要評価項目とされた IRC 評価に基づく PFS について、本薬群の CDDP/PEM 群に対する優越性が示された（「＜提出された資料の概略＞（3）国際共同試験」の項参照）。また、主治医評価に基づく PFS の解析結果は、下表及び下図のとおりであった。

PFS の解析結果（ITT 集団、主治医評価、20 年 月 日データカットオフ）		
	本薬群	CDDP/PEM 群
例数	230	115
死亡又は増悪数 (%)	155 (67.4)	83 (72.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.07 [9.66, 13.60]	6.70 [5.42, 8.11]
ハザード比 [95%CI] *1	0.488 [0.367, 0.649]	
p 値 (両側) *2, *3	<0.0001	

*1: EGFR 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした Cox 回帰、*2: EGFR 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 有意水準両側 0.05



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、主治医評価、20 年 月 日データカットオフ)

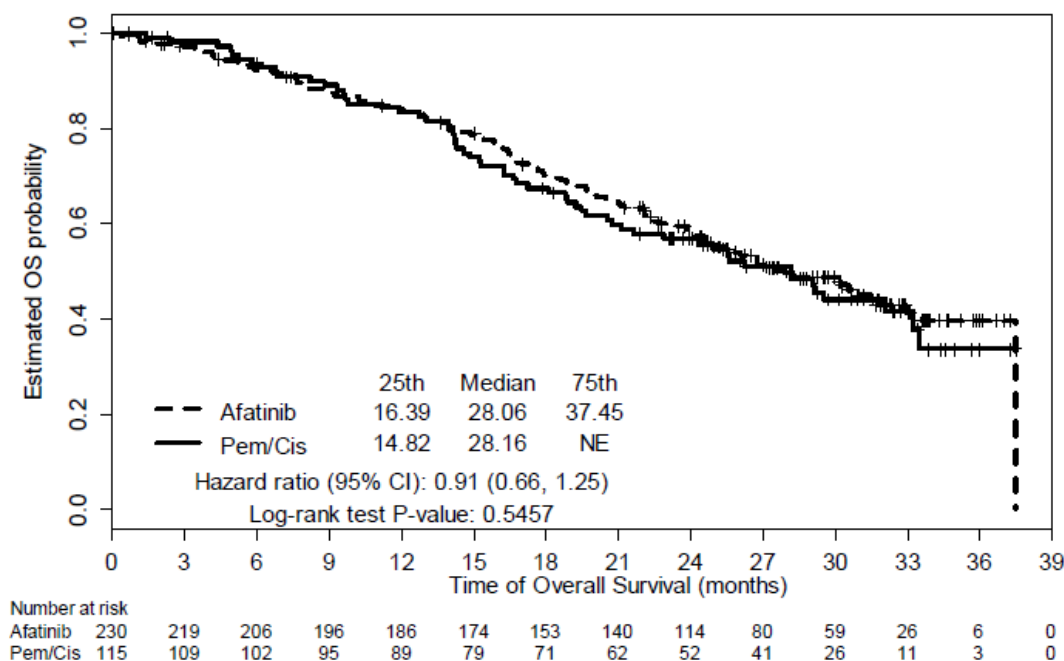
また、OS の主解析は約 209 例の患者が死亡した時点で実施することが計画されているが、米国食品医薬品局 (FDA) の要求により実施された最新の OS の解析結果 (2013 年 1 月 21

日データカットオフ) は、下表及び下図のとおりであった。

OSの最新の解析結果 (ITT集団、2013年1月21日データカットオフ)

	本薬群	CDDP/PEM 群
例数	230	115
死亡数 (%)	116 (50.4)	59 (51.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	28.06 [24.64, 32.95]	28.16 [20.73, 33.22]
ハザード比 [95%CI] *1	0.907 [0.660, 1.246]	
p 値 (両側) *2	0.5457	

*1: EGFR遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子としたCox回帰、*2: EGFR遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別log-rank検定



OSの最新のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2013年1月21日データカットオフ)

加えて、申請者は、CDDP/GEM を対照として、1200.32 試験と同様の試験デザインで実施した 1200.34 試験において、主要評価項目である IRC 評価に基づく PFS の結果は下表のとおりであり、当該試験においても本薬の有効性が示されたと説明している。

PFSの解析結果 (ITT 集団、IRC 評価、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群	CDDP/GEM 群
例数	242	122
死亡又は増悪数 (%)	157 (64.9)	64 (52.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.01 [9.66, 13.73]	5.59 [5.06, 6.70]
ハザード比 [95%CI] *1	0.279 [0.201, 0.388]	
p 値 (両側) *2,*3	<0.0001	

*1: EGFR 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) を層別因子とした Cox 回帰、*2: EGFR 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 有意水準両側 0.05

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、主要評価項目である IRC 評価に基づく PFS について標準的な化学療法の一つである CDDP/PEM 群に対する本薬群の優越性が示されていること、主治医評価においても同様の結果が得られていたこと等から、本試験において PFS の効果の大きさに

ついて一定の臨床的意義を有する結果が得られていると判断した。加えて、本試験が OS の評価を主な目的として計画、実施されたものではなかったものの、本薬投与により対照群と比較して OS が劣る傾向は認められていないと考える。以上より、1200.32 試験の対象患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

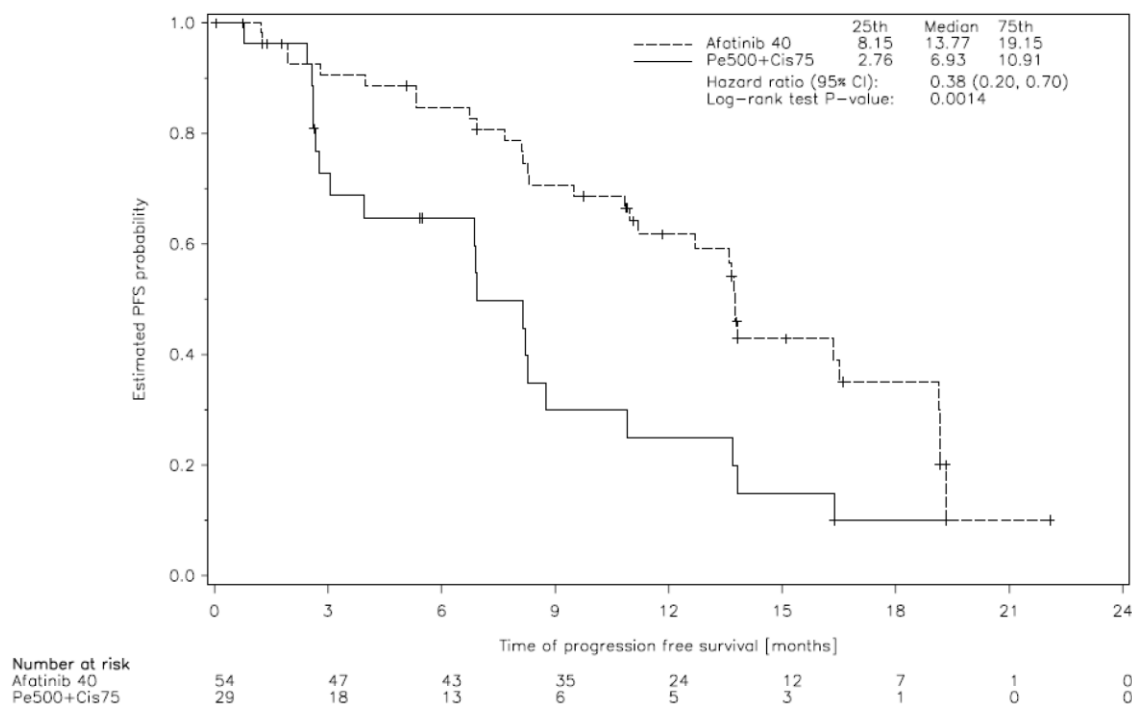
4) 日本人患者における有効性について

1200.32 試験の日本人患者 83 例（本薬群 54 例、プラセボ群 29 例）における IRC 評価に基づく PFS 及び OS の結果は下表及び下図のとおりであった。

日本人における PFS の解析結果（ITT 集団、IRC 評価、2012 年 12 月 11 日データカットオフ）

	本薬群	CDDP/PEM 群
例数	54	29
死亡又は増悪数 (%)	32 (59.3)	20 (69.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.77 [10.97, 19.17]	6.93 [3.06, 8.77]
ハザード比 [95%CI] *1	0.377 [0.203, 0.699]	
p 値 (両側) *2	0.0014	

*1: *EGFR* 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) を層別因子とした Cox 回帰、*2: *EGFR* 遺伝子変異の種類 (L858R、Del 19、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定



日本人におけるPFSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、2012年12月11日データカットオフ）

日本人におけるOSの最新の解析結果（ITT集団、2013年1月21日データカットオフ）

	本薬群	CDDP/PEM 群
例数	54	29
死亡数 (%)	16 (29.6)	10 (34.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [28.16, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.830 [0.377, 1.831]	
p 値 (両側) *2	0.6444	

NE: 評価不能、*1: 治療群のみを因子としたCox回帰、*2: log-rank検定

機構は、以下のように考える。

日本人患者における PFS 及び OS の成績について、患者数及び観察期間ともに限られてい

るものの、PFS は 1200.32 試験の全体集団の結果と矛盾しておらず、また、OS についても対照群と比較して劣る傾向は認められていないことから、1200.32 試験の対象とされた日本人患者に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

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

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患、肝障害、下痢、発疹/ざ瘡（スティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）を含む）、口内炎、爪の異常（爪囲炎を含む）、眼障害（角膜炎）、心不全、消化管穿孔（重度の消化管潰瘍/消化管出血を含む）、及び急性膵炎であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、1200.32 試験において認められた本薬群及び CDDP/PEM 群の安全性情報に基づき、化学療法未治療であり、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1200.32 試験の本薬群及び CDDP/PEM 群における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要（1200.32 試験）		
	例数（%）	
	本薬群 229 例	CDDP/PEM 群 111 例
全有害事象	229 (100)	109 (98.2)
Grade 3 又は 4 の有害事象	126 (55.0)	60 (54.1)
Grade 5 の有害事象	13 (5.7)	3 (2.7)
重篤な有害事象	66 (28.8)	25 (22.5)
投与中止に至った有害事象	32 (14.0)	17 (15.3)
減量に至った有害事象	131 (57.2)	18 (16.2)

また、CDDP/PEM 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では下痢、発疹/ざ瘡、口内炎、爪の異常、皮膚乾燥、眼の障害、そう痒症、鼻出血及び口唇障害であり、Grade 3 以上では下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常であった（下表）。さらに、減量に至った有害事象のうち、CDDP/PEM 群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった事象は、下痢（本薬群：45/229 例（19.7%）、CDDP/PEM 群：1/111 例（0.9%））、発疹/ざ瘡（44/229 例（19.2%）、0 例）、爪の異常（31/229 例（13.5%）、0 例）及び口内炎（23/229 例（10.0%）、1/111 例（0.9%））であり、投与中止に至った有害事象のうち、CDDP/PEM 群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった事象は、下痢（本薬群：3/229 例（1.3%）、CDDP/PEM 群：0 例）であった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（1200.32 試験）				
	例数（%）			
事象名	本薬群 229 例		CDDP/PEM 群 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	220 (96.1)	34 (14.8)	25 (22.5)	2 (1.8)
発疹/ざ瘡*1	206 (90.0)	37 (16.2)	12 (10.8)	0
口内炎*2	168 (73.4)	20 (8.7)	19 (17.1)	1 (0.9)
爪の異常*3	141 (61.6)	27 (11.8)	0	0
皮膚乾燥	69 (30.1)	1 (0.4)	2 (1.8)	0

事象名	例数 (%)			
	本薬群 229 例		CDDP/PEM 群 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
食欲減退	66 (28.8)	10 (4.4)	61 (55.0)	4 (3.6)
疲労*4	62 (27.1)	7 (3.1)	55 (49.5)	14 (12.6)
悪心	58 (25.3)	3 (1.3)	75 (67.6)	4 (3.6)
眼の障害*5	52 (22.7)	1 (0.4)	8 (7.2)	0
嘔吐	52 (22.7)	10 (4.4)	52 (46.8)	3 (2.7)
そう痒症	46 (20.1)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
鼻出血	39 (17.0)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
体重減少	39 (17.0)	2 (0.9)	16 (14.4)	1 (0.9)
咳嗽	35 (15.3)	0	21 (18.9)	1 (0.9)
口唇障害*6	35 (15.3)	0	2 (1.8)	0
不眠症	34 (14.8)	0	10 (9.0)	0
頭痛	33 (14.4)	1 (0.4)	19 (17.1)	0
背部痛	32 (14.0)	0	13 (11.7)	2 (1.8)
鼻咽頭炎	32 (14.0)	0	9 (8.1)	0
便秘	30 (13.1)	0	39 (35.1)	0
脱毛症	29 (12.7)	0	20 (18.0)	0
発熱	28 (12.2)	0	7 (6.3)	0
ALT 増加	25 (10.9)	4 (1.7)	4 (3.6)	0
浮動性めまい	25 (10.9)	1 (0.4)	12 (10.8)	0
上気道感染	25 (10.9)	1 (0.4)	4 (3.6)	0
呼吸困難	17 (7.4)	3 (1.3)	13 (11.7)	1 (0.9)
貧血	14 (6.1)	4 (1.7)	31 (27.9)	7 (6.3)
胸痛	13 (5.7)	0	14 (12.6)	1 (0.9)
高血圧	11 (4.8)	2 (0.9)	14 (12.6)	1 (0.9)
浮腫	8 (3.5)	1 (0.4)	13 (11.7)	0
白血球減少症	6 (2.6)	1 (0.4)	21 (18.9)	9 (8.1)
ヘモグロビン減少	3 (1.3)	0	13 (11.7)	3 (2.7)
好中球減少症	3 (1.3)	2 (0.9)	35 (31.5)	21 (18.9)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

EGFR の阻害作用と関連する有害事象の特定に用いたグループ用語：

*1：ざ瘡、集簇性ざ瘡、嚢胞性ざ瘡、電撃性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、水疱、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚症、薬疹、湿疹、表皮壊死、紅斑、剥脱性発疹、毛包炎、全身紅斑、皮膚粘膜発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、皮膚障害、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚硬結、皮膚刺激、皮膚病変、皮膚壊死、皮膚反応、皮膚腫脹、皮膚毒性、皮膚潰瘍、重症皮膚副作用（狭域標準検索式）

*2：アフタ性口内炎、口内乾燥、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、粘膜びらん、粘膜擦過傷、粘膜剥脱、粘膜充血、粘膜硬結、粘膜の炎症、粘膜壊死、粘膜潰瘍、粘膜浮腫、口腔粘膜びらん、口腔粘膜疹、口腔粘膜紅斑、口腔粘膜剥脱、経口毒性、口腔咽頭水疱形成、咽頭びらん、咽頭潰瘍、口内炎、出血性口内炎、壊死性口内炎、咽喉刺激感、舌水疱形成、舌発疹、舌粘膜剥脱、舌潰瘍

*3：爪萎縮、爪裂離、爪床感染、爪床の炎症、爪床圧痛、爪の不快感、爪の障害、爪ジストロフィー、爪成長異常、爪感染、爪甲点状凹窩、爪毒性、爪痛、爪破損、爪甲鉤弯症、爪甲離床症、爪軟化症、爪囲炎

*5：眼瞼炎、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、角膜びらん、眼乾燥、眼瞼湿疹、眼瞼紅斑、眼脂、眼の炎症、眼刺激、眼痛、眼そう痒症、眼瞼障害、眼瞼びらん、眼瞼落屑、眼瞼毛包炎、眼瞼刺激、眼瞼縁痂皮、眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼皮膚乾燥、眼瞼そう痒症、角膜炎、眼瞼縁分泌物、眼部不快感、眼充血、角膜障害（狭域 SMQ）

*6：口唇のひび割れ、口唇炎、口唇症、口唇水疱、口唇障害、口唇乾燥、口唇びらん、口唇上皮剥脱、口唇痛、口唇潰瘍

癌や化学療法との関連性が高い疲労の特定に用いたグループ用語：

*4：無力症、自律神経失調、慢性疲労症候群、活動性低下、疲労、嗜眠、気力低下、倦怠感、不活発

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、本薬群では CDDP/PEM 群と比較して治験薬の減量に至った有害事象の発現率が高いものの、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率について、本薬群と CDDP/PEM 群との間に大きな差異はなく、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により本薬は忍容可能であると考ええる。

ただし、CDDP/PEM 群と比較して本薬群で発現率が高かった各事象、特に Grade 3 以上で 10%以上発現率が高かった下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常については注意が必要と考える。また、日本人患者に対する本薬の使用経験は限られており、本薬の安全性情報が十分に蓄積されていないと考えることから、製造販売後において、日本人患者における本薬の安全性情報の収集が必要と考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

2) 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1200.32 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであり、重篤な有害事象の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向は認められず、日本人患者において致死的な有害事象の発現は認められなかった。

国内外の安全性の概要（1200.32 試験）

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬群 54 例	CDDP/PEM 群 28 例	本薬群 175 例	CDDP/PEM 群 83 例
全有害事象	54 (100)	28 (100)	175 (100)	81 (97.6)
Grade 3 又は 4 の有害事象	37 (68.5)	20 (71.4)	89 (50.9)	40 (48.2)
Grade 5 の有害事象	0	0	13 (7.4)	3 (3.6)
重篤な有害事象	9 (16.7)	4 (14.3)	57 (32.6)	21 (25.3)
投与中止に至った有害事象	10 (18.5)	7 (25.0)	22 (12.6)	10 (12.0)
減量に至った有害事象	41 (75.9)	5 (17.9)	90 (51.4)	13 (15.7)

また、1200.32 試験において、日本人患者又は外国人患者のいずれかで 10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

1200.32 試験の本薬群において発現した有害事象のうち、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった事象は、爪の異常、口内炎、食欲減退、皮膚乾燥、眼の障害、口唇障害及び鼻咽頭炎であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常であった。

本薬群の日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象（1200.32 試験）

事象名	例数 (%)					
	日本人患者 54 例			外国人患者 175 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	54 (100)	36 (66.7)	1 (1.9)	175 (100)	81 (46.3)	8 (4.6)
下痢	54 (100)	11 (20.4)	0	166 (94.9)	23 (13.1)	0
発疹/ざ瘡*	54 (100)	11 (20.4)	0	152 (86.9)	26 (14.9)	0
爪の異常*	48 (88.9)	13 (24.1)	0	93 (53.1)	14 (8.0)	0
口内炎*	48 (88.9)	4 (7.4)	0	120 (68.6)	15 (8.6)	1 (0.6)
食欲減退	26 (48.1)	4 (7.4)	0	40 (22.9)	6 (3.4)	0
皮膚乾燥	26 (48.1)	0	0	43 (24.6)	1 (0.6)	0
眼の障害*	24 (44.4)	1 (1.9)	0	28 (16.0)	0	0
口唇障害*	20 (37.0)	0	0	15 (8.6)	0	0

事象名	例数 (%)					
	日本人患者 54 例			外国人患者 175 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
鼻咽頭炎	19 (35.2)	0	0	13 (7.4)	0	0
悪心	18 (33.3)	1 (1.9)	0	40 (22.9)	2 (1.1)	0
疲労*	17 (31.5)	2 (3.7)	0	45 (25.7)	5 (2.9)	0
体重減少	16 (29.6)	1 (1.9)	0	23 (13.1)	1 (0.6)	0
嘔吐	14 (25.9)	0	0	38 (21.7)	10 (5.7)	0
味覚異常	12 (22.2)	0	0	6 (3.4)	0	0
鼻出血	12 (22.2)	0	0	27 (15.4)	0	0
鼻の炎症	10 (18.5)	0	0	3 (1.7)	0	0
そう痒症	10 (18.5)	0	0	36 (20.6)	1 (0.6)	0
便秘	9 (16.7)	0	0	21 (12.0)	0	0
不眠症	9 (16.7)	0	0	25 (14.3)	0	0
ALT 増加	8 (14.8)	1 (1.9)	0	17 (9.7)	3 (1.7)	0
背部痛	8 (14.8)	0	0	24 (13.7)	0	0
膀胱炎	8 (14.8)	0	0	5 (2.9)	0	0
発熱	8 (14.8)	0	0	20 (11.4)	0	0
脱毛症	7 (13.0)	0	0	22 (12.6)	0	0
頭痛	7 (13.0)	0	0	26 (14.9)	1 (0.6)	0
高血圧	6 (11.1)	1 (1.9)	0	5 (2.9)	1 (0.6)	0
咳嗽	4 (7.4)	0	0	31 (17.7)	0	0
浮動性めまい	3 (5.6)	1 (1.9)	0	22 (12.6)	0	0
低カリウム血症	2 (3.7)	1 (1.9)	0	21 (12.0)	4 (2.3)	5 (2.9)
上気道感染	2 (3.7)	1 (1.9)	0	23 (13.1)	0	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、*：EGFR の阻害作用と関連する有害事象の特定に用いたグループ用語：上述のとおり

減量に至った有害事象のうち、発現率が 5%以上の事象で、日本人患者における発現率が外国人患者よりも高かった事象は、爪の異常（日本人患者：16/54 例（29.6%）、外国人患者：15/175 例（8.6%））、発疹/ざ瘡（日本人患者：15/54 例（27.8%）、外国人患者：29/175 例（16.6%））、下痢（日本人患者：12/54 例（22.2%）、外国人患者：33/175 例（18.9%））、及び食欲減退（日本人患者：3/54 例（5.6%）、外国人患者：4/175 例（2.3%））であった。また、投与中止に至った有害事象のうち、発現率が 3%以上の事象で、日本人患者における発現率が外国人患者よりも高かった事象は、間質性肺疾患（日本人患者：2/54 例（3.7%）、外国人患者：0 例）であった。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、上記のように外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった全 Grade の有害事象（爪の異常、口内炎、食欲減退、皮膚乾燥、眼の障害、口唇障害及び鼻咽頭炎）及び Grade 3 以上の有害事象（下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常）については、適切に注意喚起する必要があると考える。しかしながら、当該事象によって本薬の投与中止に至った患者数は少なく（爪の異常（日本人患者：1/54 例（1.9%）、外国人患者：1/175 例（0.6%）、以下同順）、食欲減退（1/54 例（1.9%）、0 例）、眼の障害（1/54 例（1.9%）、0 例）、下痢（0 例、3/175 例（1.7%））、口内炎、皮膚乾燥、口唇障害、鼻咽頭炎及び発疹/ざ瘡は日本人患者及び外国人患者のいずれも 0 例）、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により管理可能であったこと、及び重篤な有害事象は少なくかつ致死的な有害事象は認められなかったことから、日本人患者においても本薬は忍容可能と考える。また、間質性肺疾患により投与中止に至った患者は日本人患者のみで認められており、当該事象の発現には注意が必要と考える。

3) 間質性肺疾患様事象

本薬による間質性肺疾患について、関連する可能性のある事象を含めて、間質性肺疾患様事象として評価された。

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患様事象について、以下のように説明している。

間質性肺疾患様事象は間質性肺疾患様事象の広域 MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）を用いて集計した。

1200.32 試験の本薬群及び CDDP/PEM 群において、間質性肺疾患様事象は本薬群のみ 7/229 例（3.1%）、Grade 3 以上の事象は 3 例（急性呼吸窮迫症候群 2 例及び間質性肺疾患 1 例）に認められ、2 例（0.9%、いずれも急性呼吸窮迫症候群）は致死적であった。また、投与中止に至った患者は 5/229 例（2.2%：間質性肺疾患 2 例、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤及び放射線性肺臓炎各 1 例）に認められた。

癌患者を対象とした臨床試験のうち、盲検を解除した全試験（46 試験、本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までのデータを集計）、間質性肺疾患様事象は、59/3,865 例（1.5%）、Grade 3 以上の事象は 38/3,865 例（1.0%）に認められ、15/3,865 例（0.4%）は致死적であった。本薬と因果関係が否定できない事象は 28/3,865 例（0.7%）に認められ（下表）、いずれの患者においても、本薬投与は中止され、多くの患者でステロイド剤と抗生物質の併用治療が行われた。

本薬との因果関係が否定できない間質性肺疾患様事象を発現した患者の重症度、対処内容及び転帰

試験	MedDRA 基本語	Grade	発現までの 日数	ECOG PS	併存する呼吸器症状及び 疾患	治療内容	転帰
1200.32	間質性肺疾患	3	43	1	NSCLC、胸水、咳嗽、高 血圧	ステロイド、抗生物質、 人工呼吸管理	回復
1200.32	間質性肺疾患	1	126	0	NSCLC（胸膜転移）、房 室ブロック、高血圧	治療なし	回復
1200.32	急性呼吸窮迫症候群	5	11	1	NSCLC（対側肺転移）、 胸痛、咳嗽、消化不良、 労作性呼吸困難	ステロイド	死亡
1200.3	肺臓炎	3	22	1	胸部不快感（乳癌）	ステロイド、抗生物質	回復
1200.22	間質性肺疾患 肺浸潤	3	258	0	NSCLC、喘息、高血圧	ステロイド、抗生物質	回復
		1	254				回復
1200.22	間質性肺疾患	1	57	0	NSCLC、咳嗽、喘鳴、高 血圧	ステロイド、抗生物質	回復
1200.22	間質性肺疾患	2	101	0	NSCLC（肺転移）、不整 脈、高血圧	ステロイド、抗生物質	未回復
1200.22	間質性肺疾患	1	31	1	NSCLC（肺転移）、高血 圧	治療なし	未回復
1200.28	間質性肺疾患	3	47	1	未報告	ステロイド、抗生物質	回復
1200.33	間質性肺疾患	3	31	1	NSCLC（同側及び対側肺 転移）、高 KL-6 血症	ステロイド、抗生物質、 人工呼吸管理	回復
1200.33	間質性肺疾患	1	197	1	NSCLC（同側および対側 肺転移）、季節性アレルギー	治療なし	回復
1200.34	間質性肺疾患	4	51	1	NSCLC、胸痛、咳嗽、呼 吸困難、閉塞性肺炎	抗生物質	回復
1200.37	急性呼吸窮迫症候群	5	47	0	子宮頸癌の肺転移、高血 圧	抗不整脈薬（アミオダロ ン）、利尿剤、モルヒネ、死亡 酸素投与	死亡
1200.42	間質性肺疾患	4	29	1	NSCLC、咳嗽	ステロイド	回復
1200.42	間質性肺疾患	3	56	1	NSCLC、呼吸困難、高血 圧	ステロイド、抗生物質	回復
1200.42	間質性肺疾患	5	65	1	NSCLC	ステロイド、抗生物質	死亡
1200.42	間質性肺疾患	5	11	0	NSCLC、癌性リンパ管症	ステロイド、抗生物質	死亡
1200.42	肺臓炎	3	155	2	NSCLC、息切れ、湿性咳 嗽	ステロイド、抗生物質	回復

試験	MedDRA 基本語	Grade	発現まで の日数	ECOG PS	併存する呼吸器症状及び 疾患	治療内容	転帰
1200.42	間質性肺疾患	4	11	2	NSCLC、呼吸困難、虚血 性心疾患	ステロイド、抗生物質	未回復
1200.42	間質性肺疾患	2	43	1	NSCLC、労作性呼吸困 難、高血圧	治療なし	回復
1200.42	肺臓炎	2	23	1	NSCLC、胸痛、呼吸困難	ステロイド、抗生物質	未回復
1200.42	間質性肺疾患	2	245	1	NSCLC、呼吸困難	ステロイド	回復
1200.42	間質性肺疾患	3	12	2	NSCLC、喘息、呼吸困難、 咯血	ステロイド、抗生物質	未回復
1200.42	肺臓炎	2	120	1	NSCLC	ステロイド、去痰剤	未回復
1200.42	間質性肺疾患	1	174	0	NSCLC、咳嗽	治療なし	回復
1200.42	間質性肺疾患	4	7	1	NSCLC、慢性閉塞性肺喘 息（閉塞性肺疾患を伴 う）、虚血性心疾患、心筋 梗塞（既往）、高血圧	ステロイド	未回復
1200.70	肺臓炎	3	93	1	NSCLC、咳嗽、呼吸困難、 高血圧	ステロイド、抗生物質	回復
1200.75	肺線維症	5	41	1	強皮症	ステロイド、抗生物質	死亡

日本人患者においては、癌患者を対象とした臨床試験（2試験、本薬が投与された患者数128例）において（1200.32試験のデータカットオフ時点である2020年11月15日までのデータを集計）、間質性肺疾患様事象は7/128例（5.5%）、Grade 3以上の事象は2/128例（1.6%）に認められた（下表）。死亡例はなかった。本薬との因果関係が否定できない事象は4/128例（3.1%）に認められたが、いずれも転帰は回復であった。

間質性肺疾患様事象を発現した日本人患者の重症度、対処内容及び転帰

試験	MedDRA 基本語	Grade	発現まで の日数	ECOG PS	併存する呼吸器症状及 び疾患	治療内容	転帰	本薬との 因果関係
1200.32	放射線肺臓炎	1	83	1	NSCLC	治療なし	回復	なし
1200.32	間質性肺疾患	3	43	1	NSCLC、胸水、咳嗽、 高血圧	ステロイド、抗生物質、人 工呼吸管理	回復	あり
1200.32	間質性肺疾患	1	126	0	NSCLC（胸膜転移）、 房室ブロック、高血圧	治療なし	回復	あり
1200.32	肺浸潤	2	107	1	NSCLC（肺転移及び胸 水）	抗生物質	未回復	なし
1200.33	アレルギー性胞 隔炎	1	80	1	NSCLC、気管支喘息、 アレルギー性鼻炎	ステロイド	回復	なし
1200.33	間質性肺疾患	3	31	1	NSCLC（同側及び対側 肺転移）、高 KL-6 血症	ステロイド、抗生物質、 人工呼吸管理	回復	あり
1200.33	間質性肺疾患	1	197	1	NSCLC（同側および対 側肺転移）、季節性ア レルギー	治療なし	回復	あり

全体集団及び日本人のいずれにおいても、臨床症状及び徴候、発現時期に一貫した傾向は認められず、本薬投与による間質性肺疾患様事象の明らかな発症予測因子は確認されなかった。

以上より、投与中は初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人患者における本薬投与による間質性肺疾患様事象の発現率について、既承認のEGFR-TKIの臨床試験における発現率*と比較して、本薬の臨床試験（未治療及び既治療でそれぞれ4/54例（7.4%）及び3/62例（4.8%））で特段高い傾向は認められなかった。しか

しながら、国内外の臨床試験結果からは日本人患者での発現率が外国人より高いことが示唆されている（1200.32 試験：日本人患者 4/54 例（7.4%）、外国人患者 3/175 例（1.7%））。また、本薬投与による間質性肺疾患様事象の発症予測因子が明らかではないこと、及び発現時期について一貫した傾向は認められていないことも踏まえると、本薬の投与に際しては、間質性肺疾患様事象の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中も継続的に間質性肺疾患様事象の発現に注意し、当該事象が発現した場合には適切な対応がなされるよう、注意喚起する必要があると考える。

*：未治療及び既治療での発現率は、イレッサ錠ではそれぞれ 2/114 例（1.8%）及び 14/244 例（5.7%）（間質性肺疾患として集計）（「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 イレッサ錠 250」参照）、タルセバ錠ではそれぞれ 6/103 例（5.8%）及び 6/123（4.9%）（「平成 25 年 5 月 7 日付け審査報告書 タルセバ錠 25mg、同錠 100mg、同錠 150mg」参照）であった。

4) 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害を示す有害事象を過小評価しないために、4 つの広域 SMQ を用いて「肝障害」*を定義し、肝障害を集計した。また、肝障害を、肝酵素上昇と肝酵素上昇以外の有害事象の 2 つに分類した。

*：「肝障害」の検索に用いた SMQ：MedDRA 基本語の腹水、血性腹水及び細菌感染腹水を除く肝臓に関連した調査、徴候および症状（広域 SMQ）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝障害関連の症状（広域 SMQ）、非感染性肝炎（広域 SMQ）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域 SMQ）

1200.32 試験における肝障害は下表のとおりであり、Grade 4 の事象は本薬群のみ 2/229 例（0.9%、肝機能検査異常及び黄疸各 1 例）に認められ、ALT 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加の発現率が CDDP/PEM 群より本薬群で高かったが、その他の事象の発現率は両群で同程度であった。肝障害による中止は、本薬群 2/229 例（0.9%）、CDDP/PEM 群 1/111 例（0.9%）に認められた。本薬群の 1 例は黄疸であり、磁気共鳴胆管膵管造影検査の結果、広範囲に多くの肝転移が認められ、右肝管を損なっていた。もう 1 例は Grade 2 の血中ビリルビン増加が発現した。本患者は、ベースライン時及び投与期間を通じてビリルビン値の異常が認められたが、臨床的に意味のあるトランスアミナーゼ値の上昇は認められなかった。肝障害による減量は、本薬群 4/229 例（1.7%）、CDDP/PEM 群 1/111 例（0.9%）に認められた。

肝障害の発現状況（1200.32 試験）

事象名	例数（％）				
	本薬群 229 例			CDDP/PEM 群 111 例	
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3
肝酵素上昇	38 (16.6)	6 (2.6)	1 (0.4)	12 (10.8)	2 (1.8)
ALT 増加	25 (10.9)	4 (1.7)	0	4 (3.6)	0
AST 増加	19 (8.3)	4 (1.7)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
血中 ALP 増加	8 (3.5)	0	0	2 (1.8)	0
肝機能異常	5 (2.2)	0	0	1 (0.9)	0
肝機能検査異常	3 (1.3)	0	1 (0.4)	2 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0	4 (3.6)	1 (0.9)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	0	0	0
肝酵素上昇以外の有害事象	3 (1.3)	0	1 (0.4)	1 (0.9)	0
肝炎	1 (0.4)	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0
黄疸	1 (0.4)	0	1 (0.4)	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：アルカリフォスファターゼ

癌患者を対象とした臨床試験のうち、盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、7/3,865 例（0.2%）で致死的な肝障害が発現し、そのうち 3 例で本薬との因果関係が否定されなかった。1 例は B 型肝炎に罹患した患者で、本薬投与開始の約 10 日後に急性腎不全及び急性肝不全を発現し、死亡に至った。当該患者では、B 型肝炎ウイルスの活性化が血清学的に証明されていた。他の 1 例は肝細胞融解性肝炎であり、病勢進行によると考えられる急性呼吸不全も発現していた。残りの 1 例は、うっ血性心不全と肝不全を発現した。

また、癌患者を対象とした臨床試験のうち、盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、7/3,865 例（0.2%）で基準値上限の 2 倍未満の ALP の上昇及び総ビリルビン値上昇（ALT 又は AST 値上昇から 30 日以内に基準値上限の 2 倍以上に上昇）を伴う ALT 又は AST 値の上昇（基準値上限の 3 倍超）が発現し、Potential Hy's law case とされた。7 例のうち、3 例は本薬を単独投与、4 例は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与であった。他の抗悪性腫瘍剤と併用した 4 例は、いずれもビリルビン値上昇時に ALP 値の上昇を示した。本薬の単独投与を行った 3 例のうち、1 例に胆管の腫瘍閉塞が確認され、1 例は感染性肝炎、残りの胆嚢炎の既往歴のある 1 例では一過性の検査値上昇後急速に回復したため、本薬投与を継続したが、再発は認められなかった。結果として、7 例はいずれも Hy's law case とは判定されなかった。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、肝障害の発現率は、CDDP/PEM 群（肝酵素上昇 12/111 例（10.8%）、肝酵素上昇以外の有害事象 1/111 例（0.9%））と比較して本薬群（肝酵素上昇 38/229 例（16.6%）、肝酵素上昇以外の有害事象 3/229 例（1.3%））で高かったことから、肝障害の発現については注意が必要と考える。また、海外において、肝障害により死亡に至った患者も認められたことから、定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応が行われるよう注意喚起する必要があると考える。

5) 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

1200.32 試験において、下痢は、本薬群 220/229 例 (96.1%)、CDDP/PEM 群 25/111 例 (22.5%)、Grade 3 の事象は本薬群 34/229 例 (14.8%)、CDDP/PEM 群 2/111 例 (1.8%) に認められた。Grade 4/5 の事象は認められなかった。本試験では、適切な止瀉薬の使用や水分補給が行われたにも係らず下痢の改善がみられない Grade 2/3 の患者に対しては、本薬投与を休薬し、減量すること、また、14 日以内に Grade 1 又はベースラインまで回復しなかった患者に対しては本薬投与を中止することと規定して実施したところ、下痢による投与中止は、本薬群のみ 3/229 例 (1.3%)、治験薬が減量された患者は、本薬群 45/229 例 (19.7%)、CDDP/PEM 群 1/111 例 (0.9%)、下痢に対する治療が必要とされた患者は、本薬群 204/229 例 (89.1%)、CDDP/PEM 群 10/111 例 (9.0%) であり、下痢の積極的な管理とともに本薬の休薬又は減量により、下痢により本薬投与の中止を要する事象の発現が抑えられたと考えられる。

本薬群において投与開始後 14 日以内に 191/229 例 (Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値：83.5%) で 1 回目の発現が認められており、本薬の投与初期から投与期間中は下痢を積極的に管理することは重要であると考ええる。

1200.32 試験の日本人患者において、下痢は、本薬群 54/54 例 (100%)、CDDP/PEM 群 9/28 例 (32.1%)、Grade 3 は本薬群のみ 11/54 例 (20.4%) に認められた。下痢による投与中止は認められず、治験薬が減量された患者は、本薬群のみ 12/54 例 (22.2%)、下痢に対する治療が必要とされた患者は、本薬群 51/54 例 (94.4%)、CDDP/PEM 群 2/28 例 (7.1%) に認められ、全体集団と同様の傾向であった。

下痢に関連する有害事象 (電解質失調、脱水又は腎機能障害) について検討した。1200.32 試験における下痢と電解質失調との関係について、本薬群で Grade 3 の下痢を発現した患者において、5/34 例 (14.7%) で、Grade 3/4 の血清カリウム値の変化が認められたが、投与中止に至った低カリウム血症を発現した患者は認められなかった。1200.32 試験において、脱水は、本薬群 7 例 (3.1%)、CDDP/PEM 群 2 例 (1.8%) に認められ、その発現率に大きな差はなかった。本薬群において、脱水により投与中止した患者は認められず、有害事象の転帰不明の 1 例を除き、全例で脱水は消失した。また、腎機能障害については、下痢に引き続いて発現する腎機能障害を特定するため、急性腎不全に関する広域 SMQ を修正した「腎機能障害」*を定義し、腎機能障害の集計に用いた。1200.32 試験において、腎機能障害は、本薬群 14/229 例 (6.1%)、CDDP/PEM 群 18/111 例 (16.2%)、Grade 3 は本薬群 3/229 例 (1.3%)、CDDP/PEM 群 2/111 例 (1.8%) に認められ、Grade 4/5 の事象は認められなかった。腎機能障害による投与中止は、本薬群 1/229 例 (0.4%)、CDDP/PEM 群 2/111 例 (1.8%) に認められた。本薬投与を中止した 1 例は、補液 (水分摂取) により腎機能障害は消失した。

*: 「腎機能障害」の検索に用いた SMQ: MedDRA 基本語でのアルブミン尿、無尿、新生児無尿、乏尿、タンパク尿、尿中タンパク陽性及び尿量減少を除く急性腎不全に対する広域 SMQ。

臨床試験において、下痢の発現により死亡に至った患者は認められなかったが、named patient use programme (医師の要望に基づく限定された患者に対する使用プログラム) では、2 例で下痢を発現後に死亡したことが報告された。なお、いずれの患者も、下痢に対する適切な治療を受けられず、転帰に大きな影響を与えたと考えられた。

以上より、本薬投与による下痢の発現率は高かったものの、補液 (水分摂取) と止瀉薬の投与による管理及び本薬の休薬又は減量を行うことにより、下痢により本薬の投与中止に至った患者は少なかったことから、本薬投与中は、注意深く患者を観察し、適切な管理を行い、必要な場合には本薬の休薬及び減量を行うことが推奨される。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、本薬投与による下痢の発現率は高く、減量に至る割合も高かったこと、及び下痢に関する厳密な管理がなされない場合に死亡に至った患者も認められたことから、下痢の発現については注意が必要であると考え。したがって、症状発現時の適切な対症療法や、休薬・減量・投与中止等の適切な対応が行われるよう注意喚起する必要があると考える。

6) 発疹/ざ瘡

申請者は、本薬投与による発疹/ざ瘡について、以下のように説明している。

皮膚反応を特定するためのグループ用語として「発疹/ざ瘡」*を定義し、発疹/ざ瘡の集計に用いた。

*：グループ用語「発疹/ざ瘡」に含まれる MedDRA 基本語：ざ瘡、集簇性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、電撃性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、水疱、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、皮膚症、薬疹、湿疹、表皮壊死、紅斑、剥脱性発疹、毛包炎、全身紅斑、皮膚粘膜発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、皮膚障害、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚硬結、皮膚刺激、皮膚病変、皮膚壊死、皮膚反応、皮膚腫脹、皮膚毒性、皮膚潰瘍、グループ用語「発疹/ざ瘡」に含まれる MedDRA SMQ（狭域）：重症皮膚副作用

1200.32 試験において、発疹/ざ瘡は、本薬群 206/229 例（90.0%）、CDDP/PEM 群 12/111 例（10.8%）、Grade 3 は本薬群のみ 37/229 例（16.2%）に認められ、Grade 4/5 の事象は認められなかった。発疹/ざ瘡により投与中止となった患者はなく、本薬が減量された患者は、44/229 例（19.2%）、発疹/ざ瘡に対する治療は、本薬群 188/229 例（82.1%）、CDDP/PEM 群 10/111 例（9.0%）に施行された。転帰は、本薬群 111/229 例（48.5%）、CDDP/PEM 群 10/111 例（9.0%）で回復し、本薬群 89/229 例（38.9%）、CDDP/PEM 群 2/111 例（1.8%）は未回復であった。本薬群における発疹/ざ瘡は、投与開始後 28 日以内に 182/229 例（Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値：79.7%）で認められた。1200.32 試験の日本人患者での発現率は、本薬群 54/54 例（100%）、CDDP/PEM 群 6/28 例（21.4%）、Grade 3 は本薬群のみ 11/54 例（20.4%）に認められ、外国人患者に比べ発現率は高かった（「2）安全性の国内外差について」の項参照）。発現時期について、本薬群における発疹/ざ瘡は、投与開始後 28 日以内に 49/54 例（Kaplan Meier 法による累積発現率の推定値：79.0%）で認められ、全体集団と同様の傾向が認められた。

また、重度の皮膚有害反応を発現した可能性がある患者について、重症皮膚副作用（狭域 SMQ）を用いて集計した。癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、重度の皮膚有害反応は 6 例（Grade 3 の剥脱性発疹、SJS 及び中毒性皮疹各 2 例）で認められた。SJS の 1 例は、下痢による本薬投与中止後 10 日目に発現した。非重篤と判断され、本薬との因果関係は否定されたが、転帰は不明であった。SJS の別の 1 例では、本薬投与開始後 2 日目に非重篤の粘膜炎、5 日目に非重篤の発疹が発現した。これらの有害事象は 30 日目頃まで悪化し、重篤な SJS と診断され、本薬との因果関係は否定できないと判断された。本薬は投与 35 日前後に中止され、入院治療により、約 40 日後に事象は回復した。中毒性皮疹の 2 例は、いずれも非重篤で、1 例は本事象により本薬投与が中止されたが同時に病勢進行が確認され、1 例は本薬の減量が必要であったが投与の継続は可能であった。剥脱性発疹 2 例はいずれも非重篤で、本薬の減量にて投与を継続していた際に発現したが、その後症状は消失した。

20 年 月 日以降に SJS 1 例が報告された。本患者は、下痢のため本薬の投与中止後約 4 日目に SJS と診断され、本薬との因果関係は否定できないと判断された。治療（抗生剤及びステロイド剤）により約 30 日後に回復した。

以上より、本薬投与により発疹/ざ瘡の発現率は高く、1200.32 試験においては、約 20%

で本薬の減量を行う必要があった。しかし、積極的な管理と投与減量を組み合わせることにより、発疹/ざ瘡により本薬の投与中止となった患者は認めなかった。本薬の忍容性を高めるためには、患者を注意深く観察し、積極的な発疹/ざ瘡の管理（発現前からの厳格な日焼け防止、発現後の局所療法、抗生物質の全身投与、抗ヒスタミン剤及び経口プレドニゾロン短期投与等）を行い、さらに必要な場合には本薬の休薬及び減量を行うことが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、本薬投与による発疹/ざ瘡は 206/229 例（90.0%）に認められており、特に外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと、及び 44/229 例（19.2%）に本薬の減量が認められていることから、発疹/ざ瘡の発現については注意が必要であると考える。

また、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象として、SJS の発現が認められていることから、当該事象について注意喚起する必要があると考える。

7) 口内炎

申請者は、本薬投与による口内炎について、以下のように説明している。

口内炎の発現を評価するために、グループ用語として「口内炎」*を定義し、口内炎の集計に用いた。

*：グループ用語「口内炎」に含まれる MedDRA 基本語：アフタ性口内炎、口内乾燥、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、粘膜びらん、粘膜擦過傷、粘膜剥脱、粘膜充血、粘膜硬結、粘膜の炎症、粘膜壊死、粘膜潰瘍、粘膜浮腫、口腔粘膜びらん、口腔粘膜疹、口腔粘膜紅斑、口腔粘膜剥脱、経口毒性、口腔咽頭水疱形成、咽頭びらん、咽頭潰瘍、口内炎、出血性口内炎、壊死性口内炎、咽喉刺激感、舌水疱形成、舌発疹、舌粘膜剥脱、舌潰瘍

1200.32 試験において、口内炎は、本薬群 168/229 例（73.4%）、CDDP/PEM 群 19/111 例（17.1%）に認められた。Grade 3 は本薬群 19/229 例（8.3%）、CDDP/PEM 群 1/111（0.9%）、Grade 4 は本薬群のみ 1/229 例（0.4%）に認められ、Grade 5 の事象は認められなかった。口内炎により投与中止に至った患者はなく、治験薬が減量された患者は、本薬群 23/229 例（10.0%）、CDDP/PEM 群 1/111（0.9%）に認められた。口内炎に対する治療は、本薬群 143/229 例（62.4%）、CDDP/PEM 群 11/111 例（9.9%）に施行された。転帰は、本薬群 126/229 例（55.0%）、CDDP/PEM 群 17/111 例（15.3%）で回復し、本薬群 32/229 例（14.0%）、CDDP/PEM 群 2/111 例（1.8%）は未回復であった。本薬群において、口内炎は、本薬投与開始後 14 日以内に 131/229 例（Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値：57.2%）で発現が認められた。1200.32 試験の日本人患者において、口内炎は、本薬群 48/54 例（88.9%）、CDDP/PEM 群 7/28 例（25.0%）、Grade 3 は本薬群のみ 4/54 例（7.4%）に認められ、Grade 4 の発現はなかった。日本人患者における口内炎の発現率は外国人患者に比べ高かった（「2）安全性の国内外差について」の項参照）。本薬群において、口内炎は本薬開始後 14 日以内に 41/54 例（Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値：75.9%）で認められ、全体集団と同様の傾向であった。

以上より、本薬投与により口内炎の発現率は高く、1200.32 試験においては、10.0%の患者で本薬の減量を行う必要があった。しかし、積極的な口内炎の管理と本薬投与の休薬・減量を組合せることにより、1200.32 試験において、口内炎により本薬投与を中止した患者は認めなかった。本薬の忍容性を高めるためには、患者を注意深く観察し、積極的に口内炎を管理（口腔衛生管理による発症予防及び発現時の適切な対症療法）し、さらに必要な場合は本薬投与の休薬及び減量を行うことが推奨されると考える。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、口内炎の発現により本薬の投与を中止した患者は認められていな

いことから、口内炎の予防や症状発現時の対症療法等が適切に行われることにより、本薬は忍容可能と考える。しかしながら、168/229 例 (73.4%) に口内炎が発現していること、及び Grade 3 の口内炎が発現した患者が認められることから、発現した症状に対して適切な対応がなされるよう、注意喚起する必要があると考える。

8) 爪の異常 (爪囲炎)

申請者は、本薬投与による爪の異常について、以下のように説明している。

爪の異常の発現を評価するために、グループ用語として「爪の異常」*を定義し、爪の異常の集計に用いた。

*: グループ用語「爪の異常」に含まれる MedDRA 基本語: 爪萎縮、爪裂離、爪床感染、爪床の炎症、爪床圧痛、爪の不快感、爪の障害、爪ジストロフィー、爪成長異常、爪感染、爪甲点状凹窩、爪毒性、爪痛、爪破損、爪甲鉤弯症、爪甲離床症、爪軟化症、爪囲炎

1200.32 試験において、爪の異常は、本薬群のみ 141/229 例 (61.6%)、Grade 3 は本薬群のみ 27/229 例 (11.8%) に認められ、Grade 4/5 の事象は認められなかった。本薬群において、爪の異常により本薬が投与中止された患者は 2/229 例 (0.9%)、本薬が減量された患者は、31/229 例 (13.5%) であった。本薬群で爪の異常として報告された有害事象のうち、5 例以上に発現した個々の有害事象は、爪囲炎 130/229 例 (56.8%) 及び爪の障害 12/229 例 (5.2%) であり、Grade 3 で 5 例以上に発現した個々の有害事象は、爪囲炎 26/229 例 (11.4%) であった。

1200.32 試験の日本人患者において、爪の異常は本薬群 48/54 例 (88.9%)、Grade 3 は本薬群 13/54 例 (24.1%) に認められ、発現率は外国人患者に比べ高かった (「2) 安全性の国内外差について」の項参照)。

以上より、本薬による爪の異常の発現率は高かったものの、本薬の投与中止に至った患者はほとんどないことから、本薬の休薬及び減量を行うこと及び適切で積極的な支持療法によって管理が可能であり、臨床的有用性が得られている限り投与継続は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、爪の異常の発現により本薬の投与を中止した患者は 2/229 例 (0.9%) であることから、爪の異常の症状発現時の対症療法等が適切に行われることにより、本薬は忍容可能と考える。しかしながら、141/229 例 (61.6%) に爪の異常が発現していること、及び Grade 3 の爪の異常が発現した患者が認められることから、発現した症状に対して適切な対応がなされるよう、注意喚起する必要があると考える。

9) 眼障害 (角膜炎)

申請者は、本薬投与による眼の障害について、以下のように説明している。

眼の障害の発現を評価するために、眼の障害の症状を表す MedDRA 基本語をまとめたグループ用語として「眼の障害」*を定義し、集計した。

*: グループ用語「眼の障害」に含まれる MedDRA 基本語: 眼瞼炎、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、角膜びらん、眼乾燥、眼瞼湿疹、眼瞼紅斑、眼脂、眼の炎症、眼刺激、眼痛、眼そう痒症、眼瞼障害、眼瞼びらん、眼瞼落屑、眼瞼毛包炎、眼瞼刺激、眼瞼縁痂皮、眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼皮膚乾燥、眼瞼そう痒症、角膜炎、眼瞼縁分泌物、眼部不快感、眼充血、グループ用語「眼の障害」に含まれる MedDRA SMQ (狭域): 角膜障害

1200.32 試験において、眼の障害は、本薬群 52/229 例 (22.7%)、CDDP/PEM 群 8/111 例 (7.2%)、Grade 3 は本薬群のみ 1/229 例 (0.4%、角膜炎) に認められ、Grade 4/5 の事象は認められなかった。眼の障害により治験薬の投与中止に至った患者は本薬群のみ 1/229 例 (0.4%)、治験薬が減量された患者は、本薬群のみ 2/229 例 (0.9%) であった。眼の障害に対する治療は、本薬群 40/229 例 (17.5%)、CDDP/PEM 群 5/111 例 (4.5%) に施行された。転帰は、本薬群 38/229 例 (16.6%)、CDDP/PEM 群 7/111 例 (6.3%) で回復し、本薬群 13/229

例 (5.7%)、CDDP/PEM 群 1/111 例 (0.9%) は未回復であった。本薬群で眼の障害として報告された有害事象のうち、5 例以上に発現した個々の有害事象は、結膜炎 24/229 例 (10.5%)、眼乾燥 13/229 例 (5.7%)、眼瞼炎及び角膜炎各 5/229 例 (2.2%) であった。

1200.32 試験の日本人患者において、眼の障害は本薬群 24/54 例 (44.4%)、CDDP/PEM 群 4/28 例 (14.3%)、Grade 3 は本薬群のみ 1/54 例 (1.9%) に認められ、発現率は外国人患者に比べ高かった (「2) 安全性の国内外差について」の項参照)。

また、臨床的に重要な有害事象である角膜炎について、角膜障害 (狭域 SMQ) を用いて集計した。癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験 (本薬が投与された患者数 3,865 例) において (1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計)、角膜炎は 29/3,865 例 (0.8%) に認められた。Grade 3 の事象が 2 例 (いずれも角膜炎) に認められ、1 例について本薬との因果関係は否定されなかったが、投与を中止することにより症状は消失した。Grade 4/5 の有害事象は認められなかった。個々の有害事象は、角膜炎が 17 例と最も多く、角膜びらん 4 例、角膜擦過傷及び潰瘍性角膜炎各 3 例、点状角膜炎 2 例及び角膜症 1 例 (重複例あり) であった。重篤な有害事象である角膜穿孔は報告されなかった。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、本薬投与により眼障害を発現した 52 例のうち 51 例は Grade 2 以下であり、角膜穿孔の発現は認められていないこと、及び本薬の投与中止及び減量に至った患者がそれぞれ 1/229 例 (0.4%) 及び 2/229 例 (0.9%) であることから、忍容可能と考える。ただし、1200.32 試験において、52/229 例 (22.7%) に眼障害が発現したことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

10) 心不全

申請者は、本薬投与による心不全について、以下のように説明している。

心不全に関連する有害事象を評価するために、心不全の広域 SMQ を修正した「心不全」*を定義し、心不全の事象を集計した。

*: 「心不全」の検索に用いた SMQ : MedDRA 基本語で浮腫、末梢性浮腫、新生児末梢性浮腫、新生児浮腫を除いた心不全の広域 SMQ

1200.32 試験において、心不全は、本薬群 5/229 例 (2.2%)、CDDP/PEM 群 1/111 例 (0.9%) に認められたが、いずれも Grade 2 以下であった。本薬群で認められた 5 例のうち、3 例 (拡張機能障害 2 例及び左室機能不全 1 例) については本薬との因果関係は否定されなかった。また、5 例中 4 例では左室駆出率低下は一過性であり、本薬投与継続中にベースライン値まで回復した。残る 1 例では、本薬の投与開始 567 日後に Grade 2 の左室機能不全 (左室駆出率 47%) が認められたが、本薬の投与中止 1 カ月後に 56%まで回復した。また、4/5 例には、冠動脈疾患、高血圧、高コレステロール血症、三尖弁逆流、僧帽弁逆流、心嚢液貯留、大動脈弁硬化症、収縮機能障害など、心臓に複数のリスク因子が存在していた。

1200.32 試験において、定期的な左室駆出率の評価の結果、ベースラインからの顕著な低下はなかった。ベースラインからの 20%以上の減少かつ施設基準値下限未満への低下 (施設基準値下限が不明の場合は 50%未満への低下) を左室駆出率の臨床的に重要な変化と定義したところ、左室駆出率の臨床的に重要な変化は本薬群 3/229 例 (1.3%)、CDDP/PEM 群 1/111 例 (0.9%) に認められた。本薬群の 3 例はいずれも一過性であり、本薬投与継続中に回復した。

癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験 (本薬が投与された患者数 3,865 例) において (1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計)、心不全は 53/3,865 例 (1.4%)、そのうち Grade 3 以上は 20/3,865 例 (0.5%) に認められ、6 例 (急性左室不全及び心肺不全各 2 例、心不全及び急性肺水腫各 1 例) が致命的であった。急性左室不全 2 例 (1 例は肺感染を発現、1 例は心房細動を合併) 及び急性

肺水腫 1 例（心房細動を併発）の本薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、心臓関連の有害事象及び左室駆出率低下の発現率は低く、本薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の左室駆出率の変動がみられた患者はわずかで、本薬が心筋収縮能に関する有害事象の原因となることは示唆されなかった。しかしながら、左室駆出率異常又は重大な心疾患の既往のある患者に対する本薬の安全性の検討は実施していないため、心血管系のリスク因子を有する患者又は左室駆出率異常を生じる可能性のある状態の患者においては、ベースライン時及び本薬投与中の左室駆出率の評価を含むモニタリングを考慮すべきである。また、本薬投与中に臨床的に関連性のある心徴候/心臓症状を発現した患者においても、左室駆出率の評価を含むモニタリングを考慮すべきであると考え

る。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験において、Grade 3 以上の重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った患者は認められなかった。しかしながら、1200.32 試験では下記の除外基準が設定され、当該患者における本薬の安全性は不明であること、及び癌患者を対象とした 1200.32 試験以外の試験では Grade 3 以上の心不全の発現が認められ、6 例で致死的な心臓関連の有害事象が認められていることを踏まえると、本薬の投与前又は投与中に左室駆出率等の心機能を評価し、心疾患のリスク因子を有する患者に対する本薬の投与については慎重に判断する必要があると考える。また、1200.32 試験において設定されていた下記の除外基準については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

<除外基準>

- ・ コントロール不良の高血圧、ニューヨーク心臓学会の機能分類 3 のうっ血性心不全、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈など臨床的に問題となる心血管異常の既往歴又は合併症を有する患者。無作為化割付け前 6 カ月以内の心筋梗塞を有する患者。
- ・ 安静時左室駆出率が 50%未満の患者。

11) 消化管穿孔、並びに重度の消化管潰瘍及び消化管出血

申請者は、本薬投与による消化管穿孔、並びに Grade 3 以上の消化管潰瘍及び消化管出血について、以下のように説明している。

消化管穿孔について、消化管穿孔（狭域 SMQ）と定義して、事象を集計した。癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、消化管穿孔は 5 例に認められ、その内訳は、細菌性腹膜炎 2 例（Grade 3 及び Grade 5）、化学性腹膜炎（Grade 2）、肛門膿瘍（Grade 2）及び腸管穿孔（Grade 3）各 1 例であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

Grade 3 以上の消化管潰瘍について、消化管潰瘍（狭域 SMQ）と定義して、事象を集計した。癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、Grade 3 以上の消化管潰瘍は 6 例に認められた。このうち、3 例（皮膚潰瘍 2 例、口腔内の潰瘍 1 例）は本薬との因果関係は否定されなかった。

Grade 3 以上の消化管出血について、消化管出血（狭域 SMQ）と定義して、事象を集計した。癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 名）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、Grade 3 以上の消化管出血は 17 例に認められた。このうち、6 例（胃腸出血 2 例、血清下痢、出血性胃潰瘍、痔出血及び直腸出血各 1 例）は本薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、消化管穿孔、並びに Grade 3 以上の消化管潰瘍及び消化管出血については、発現率は低いものの、EGFR-TKI で特徴的な副作用として知られていることから、添付文書に

において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による消化管穿孔、並びに重度の消化管潰瘍及び消化管出血について、EGFR-TKI で特徴的な副作用として知られていることのみならず、消化管穿孔を含め Grade 3 以上の事象が認められていることも踏まえると、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

12) 急性膵炎

申請者は、本薬投与による急性膵炎について、以下のように説明している。

急性膵炎について、急性膵炎（狭域 SMQ）と定義して、事象を集計した。癌患者を対象とした臨床試験で盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）において（1200.32 試験のデータカットオフ時点である 20 年 月 日までに得られたデータを集計）、急性膵炎は 13 例に認められ、Grade 3 が 5 例、Grade 4 が 3 例であった。いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。しかしながら、本薬の臨床試験において急性膵炎を発現した患者の中には本薬投与を中止せずに回復した患者、及び本薬再開後に急性膵炎が再発しなかった患者が認められたこと等から、現時点では急性膵炎と本薬との因果関係は明確でないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による急性膵炎について、発現率は低いものの、発現した 8/13 例（61.5%）が Grade 3 以上であったこと、及び本薬と同様に EGFR-TKI であるゲフィチニブの投与時にも認められることから、当該事象の発現には注意が必要と考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定されていた。また、申請者は、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①EGFR 遺伝子変異検査を実施し、EGFR 遺伝子変異不明例の扱い等を含め、本薬を投与する際には、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行う必要がある旨、②本薬の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旨、及び③「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行う必要がある旨を注意喚起する予定であると説明していた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定することは可能と判断した。ただし、添付文書の臨床成績の項において、1200.32 試験において対象とされた患者の組織型、EGFR 遺伝子変異の種類、がん化学療法の治療歴を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- ・ がん化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異不明例の扱い等を含め、本薬を投与する際には、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- ・ 本薬の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。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、EGFR 遺

伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC に対する治療方針について確認した結果、本薬に関する記載は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果を踏まえ、本薬は、化学療法未治療である *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

2) 組織型について

1200.32 試験では、腺癌と比較して非腺癌では、*EGFR* 遺伝子変異の陽性率が著しく低いこと（腺癌：約 30～40%、非腺癌：約 2～3%）が報告されていること（J Clin Oncol 2005; 23: 2556-68、Clin Cancer Res 2006; 12: 4416s-20s）等が考慮され、*EGFR* 遺伝子変異の陽性率が高い腺癌のみが対象とされた。機構は、腺癌以外の、化学療法未治療である *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点において、公表論文を含め、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性について示した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、*EGFR* 遺伝子変異は腫瘍細胞の増殖・生存において重要な因子であること等を踏まえると、組織型に係らず、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC に対して本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の上記の説明について一定の理解は可能であり、現時点において、効能・効果で組織型を腺癌に限定する必要性は低いと考える。ただし、本薬の臨床的有用性が示された臨床試験（1200.32 試験）の対象となった組織型は腺癌（混合性の組織像で腺癌が優勢のものを含む）のみであったことについては十分に理解した上で本薬の適応患者を選択する必要があると考えることから、添付文書の臨床成績の項において情報提供する必要があると判断した。

3) *EGFR*-TKI による治療歴がある患者について

申請者は、*EGFR*-TKI による治療歴がある *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者における本薬の臨床的有用性について、以下のように説明している。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 又は 2 レジメンの化学療法歴（*EGFR*-TKI を除く）及び *EGFR*-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（1200.23 試験）では、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性は示されなかった（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（4）8）第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照）。

一方で、副次評価項目とされた PFS（IRC 評価）中央値については、プラセボ群（1.1 カ月）と比較して本薬群（3.3 カ月）で 2.2 カ月延長した（ハザード比 [95%CI] : 0.381 [0.306, 0.475]、 $p < 0.0001$; log-rank 検定）。また、下記の非臨床及び臨床試験成績等を考慮すると、本薬の臨床的有用性は、特に *EGFR*-TKI による治療歴がある *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対しても期待できると考える。

- 非臨床薬理試験において、*EGFR* の TK を可逆的に阻害することが知られている既承認のゲフィチニブ及びエルロチニブに対して耐性を示す原因となる *EGFR* 遺伝子変異（T790M）を有するヒト NSCLC 由来 NCI-H1975 細胞株に対して、本薬は腫瘍増殖抑制作用を示した（「3. (i) ＜提出された資料の概略＞（1）1）上皮細胞増殖因子受容体（*EGFR*）遺伝子変異を有する非小細胞肺癌由来細胞に対する増殖抑制作用」の項参照）。
- 1200.23 試験では、一部の患者において保存組織検体の検査から *EGFR* 遺伝子変異の有

無が確認されており、*EGFR* 遺伝子変異の有無別の PFS（IRC 評価）中央値の結果は、*EGFR* 遺伝子変異陰性患者では本薬群（31 例）2.79 カ月対プラセボ群（14 例）1.84 カ月（ハザード比 0.606、 $p=0.216$ ）であったのに対し、*EGFR* 遺伝子変異陽性患者では本薬群（62 例）3.29 カ月対プラセボ群（34 例）0.99 カ月（ハザード比 0.514、 $p=0.009$ ）であった。

機構は、以下のように考える。

1200.23 試験における、*EGFR*-TKI による治療歴がある *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に関する上記の臨床試験成績は探索的な解析結果であり、現時点において、当該患者における本薬の臨床的有用性について結論付けることは困難であると考え。したがって、本薬の臨床的有用性が示された臨床試験（1200.32 試験）の対象となった患者は、化学療法未治療の患者のみであったことについて十分に理解した上で、本薬の適応患者を選択する必要があると考えることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項において注意喚起する必要があると判断した。

4) *EGFR* 遺伝子変異不明患者に対する本薬の投与について

本薬の承認申請時点において *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC の適応を有していたゲフィチニブの添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項においては、医学的な理由等により *EGFR* 遺伝子変異の有無を確認できない患者においても *EGFR* 遺伝子変異陽性患者が含まれている可能性があり、*EGFR* 遺伝子変異不明の患者においては最新の知見に基づいて適切な判断がなされる必要があることから、以下の内容が注意喚起されている（「平成23年11月16日付け審査報告書 イレッサ錠250」参照）。

- *EGFR* 遺伝子変異の検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本薬を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

申請者は、ゲフィチニブの添付文書を参考に、本薬の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項においても上記の内容を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

5) *EGFR* 遺伝子変異の種類について

1200.32 試験では、中央検査機関で TheraScreen:EGFR29 Mutation Kit を用いて腫瘍生検検体の *EGFR* 遺伝子変異の有無が確認され、認められた *EGFR* 遺伝子変異の種類は以下のとおりであった。

- Del 19 : 170/345 例 (49.3%) (本薬群 113/230 例 (49.1%)、CDDP/PEM 群 57/115 例 (49.6%))
- L858R : 138/345 例 (40.0%) (本薬群 91/230 例 (39.6%)、CDDP/PEM 群 47/115 例 (40.9%))
- その他の変異 : 37/345 例 (10.7%) (本薬群 26/230 例 (11.3%)、CDDP/PEM 群 11/115 例 (9.6%))

申請者は、*EGFR* 遺伝子変異の種類別の本薬の臨床的有用性について、以下のように説明している。

高頻度で認められた Del 19 及び L858R の *EGFR* 遺伝子変異について、Del 19 の *EGFR* 遺伝子変異を有する患者では、CDDP/PEM 群と比較して本薬群で PFS の延長効果が認められた（ハザード比 [95%CI] : 0.278 [0.176, 0.441] ($p<0.0001$ 、log-rank 検定)、PFS 中央値 : 本薬群 13.7 カ月、CDDP/PEM 群 5.6 カ月)。また、L858R の *EGFR* 遺伝子変異を有する患者では、CDDP/PEM 群と比較して本薬群で PFS の延長効果が認められた（ハザード比 [95%CI] : 0.733 [0.461, 1.165] ($p=0.1871$; log-rank 検定)、PFS 中央値 : 本薬群 10.8 カ月、CDDP/PEM 群 8.1

カ月)。

また、Del 19及びL858RのEGFR遺伝子変異の他に10種類のEGFR遺伝子変異が認められたが、いずれの遺伝子変異も低頻度かつ患者数が少ないことから、本薬の有効性について結論付けることは困難であるが、本薬群において一定の有効例が認められた(下表)。

低頻度で認められたEGFR遺伝子変異を有する患者における有効性(最良総合効果(RECIST)及びPFS)の解析結果(1200.32試験、ITT集団、IRC評価、2017年11月1日データカットオフ)

EGFR遺伝子変異の種類		本薬群 230例		CDDP/PEM群 115例	
		例数(%)	最良総合効果(例数)	例数(%)	最良総合効果(例数)
T790M	①T790M only	2 (0.9)	SD (1)、PD (1)	0	—
	②Del 19+T790M	3 (1.3)	SD (1)、PD (2)	0	—
	③L858R+T790M	5 (2.2)	PR (1)、SD (4)	2 (1.7)	PR (1)、SD (1)
	④ G719S, G719A, and G719C+T790M	1 (0.4)	SD (1)	0	—
Exon 20 insertions S768I	⑤Exon 20 insertions only	6 (2.6)	SD (5)、NE (1)	3 (2.6)	SD (3)
	⑥S768I only	1 (0.4)	PR (1)	0	—
	⑦L858R+S768I	2 (0.9)	PR (2)	0	—
G719X ^{*1}	⑧G719S, G719A, and G719C only	3 (1.3)	PR (1)、PD (1)、NE (1)	1 (0.9)	SD (1)
	⑨ G719S, G719A, and G719C+S768I	0	—	2 (1.7)	PR (2)
L861Q	⑩L861Q only	3 (1.3)	SD (1)、PD (1)、NE (1)	3 (2.6)	SD (1)、Non-CR/Non-PD ^{*2} (2)
低頻度で認められたEGFR遺伝子変異全体 例数(%)		本薬群 26 (11.3)		CDDP/PEM群 11 (9.6)	
PFS	死亡又は増悪数(%)	22 (84.6)		8 (72.7)	
	中央値[95%CI](カ月)	2.76 [2.56, 6.70]		9.92 [3.84, 13.83]	
	ハザード比[95%CI]	1.892 [0.836, 4.279]			
	p値(両側) ^{*3,*4}	0.1198			

PR: 部分奏効、SD: 安定、PD: 進行、NE: 評価不能、*1: G719S、G719A又はG719C、*2: ベースラインで標的病変がなく、非標的病変のSDがみられた患者、*3: log-rank検定、*4: 有意水準両側0.05

以上より、高頻度で認められたEGFR遺伝子変異(Del 19及びL858R)を有する患者では本薬のPFSの延長効果が認められ、かつ低頻度で認められたEGFR遺伝子変異を有する患者においても一定の有効例が認められたことから、Del 19及びL858RのEGFR遺伝子変異を有する患者に加えて、Del 19及びL858R以外のEGFR遺伝子変異を有する手術不能又は再発NSCLC患者においても本薬は治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

1200.32試験における、Del 19及びL858RのEGFR遺伝子変異を有する手術不能又は再発NSCLC患者のPFSについて、患者数は限られているものの、部分集団解析の結果より、当該患者における本薬の有効性は期待できると考える。一方、Del 19又はL858R以外のEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発NSCLC患者における本薬の有効性については、患者数が極めて少ないことから、評価することは困難であると考ええる。

また、本薬の投与対象となるEGFR遺伝子変異の種類については、耐性変異(T790M)等、現時点では結論が得られておらず、今後も新たな知見が得られ、更新されていくものと考ええる。したがって、EGFR遺伝子変異の種類に基づき本薬投与の可否を検討する際には、最新の知見を基に判断するべきであると考えことから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に「本薬を投与する際には、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。」の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

6) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の症状により適宜増減するが、1日1回50mgを超えないこと。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の内容が設定されていた。

- EGFR-TKIによる治療後に増悪した NSCLC に対して本薬を使用する場合は、1日1回50mgより開始すること。
- 減量・休薬・投与中止の目安。
- 1日1回40mgで投与開始後少なくとも3週間以上、安全性に問題がない（下痢、皮疹、口内炎及びその他の Grade 2 以上の副作用が認められていない）場合は50mgに増量してもよい。本薬を一旦減量した後は、増量を行わないこと。
- 高脂肪食の食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。

機構は、「(i) <審査の概略> 食事の影響について」の項及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。」と設定することが適切であると判断した。また、下記の内容については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

- 減量・休薬・投与中止の目安。
- 1日1回40mgで投与開始後少なくとも3週間以上、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他の Grade 2 以上の副作用が認められていない場合は50mgに増量してもよい。
- 食後に本薬を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の開始用量について

申請者は、開始用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬を1日1回連日投与した海外第I相試験(1200.3試験及び1200.4試験)におけるMTDは、それぞれ50mg及び40mgであった（「<提出された資料の概略><評価資料> (4) 4) 海外第I相試験及び5) 海外第I相試験」の項参照）。また、1200.22試験において、50mg及び40mgの有効性及び安全性について検討した結果、2つの開始用量での有効性はほぼ同じであり、忍容性は50mgよりも40mgが高いという成績が得られたことから、より忍容性の高い40mgを開始用量とすることが適切であると判断した。以上を踏まえ、化学療法未治療であり、かつEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発NSCLC患者を対象とした1200.32試験において、40mgの開始用量を設定し、CDDP/PEM群に対する本薬群の優越性が検証され、忍容性に問題ないことが確認できており、本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該患者に対する開始用量として「40mg」を用法・用量に設定することが適切と判断した。

また、EGFR-TKIによる治療歴を有するEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発NSCLC患者に対しては、より高い開始用量にすることでEGFR-TKIに対する耐性を克服する可能

性がより高くなると考えたこと等から、50mg を開始用量とすることが適切であると判断し、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 又は 2 レジメンの化学療法歴（EGFR-TKI を除く）及び EGFR-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした 1200.23 試験での開始用量を 50mg と設定した。1200.23 試験の結果、プラセボ群に対する本薬群の優越性は示されなかったものの、本薬の臨床的有用性が示されたと考えた（「(4) 3) EGFR-TKI による治療歴がある患者について」の項参照）ことから、EGFR-TKI による治療歴がある EGFR 遺伝子陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する開始用量として「50mg」を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験の結果、化学療法未治療である EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における本薬の臨床的有用性は示されたことから、当該患者に対する開始用量を用法・用量で 40mg と設定することは適切であると判断した。

一方、1200.23 試験の結果からは、EGFR-TKI による治療歴がある手術不能又は再発 NSCLC 患者における本薬の臨床的有用性は明らかではないと考える（「(4) 3) EGFR-TKI による治療歴がある患者について」の項参照）。したがって、承認申請時に申請者が用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定する旨を説明していた、当該患者に対する開始用量（50mg）に関する内容については、設定しないことが適切と判断した。

2) 本薬の用量調節について

1200.32 試験において、第 1 コース（21 日間）における忍容性が高い患者では、次コースより用量を 50mg に増量することとされていた。申請者は、本薬の増量について、以下のように説明している。

1200.32 試験では、16/229 例（7.0%）の患者において 50mg に増量された（日本人は含まれず）。50mg に増量した患者で、EGFR-TKI 投与時に特徴的に認められる有害事象（発疹/ ざ瘡、口内炎、下痢及び爪の異常）が発現し、増量した患者のうち 9/16 例（56.3%）で減量に至った有害事象が発現したが、投与中止に至った事象は認められず、忍容可能と考えられた。また、国内第 I / II 相試験（1200.33 試験）において、1 日 1 回 50mg を開始用量として投与した日本人患者で認められた有害事象は、1 日 1 回 40mg を開始用量とし、1 日 1 回 50mg までの増量が可能とされた 1200.32 試験で認められた有害事象と同様であり、日本人患者においても 50mg は忍容可能と考えられた。

以上より、40mg で投与開始後 3 週間以上安全性に問題がない場合には、50mg に増量可能と考えることから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する。

また、申請者は、本薬の減量・休薬・投与中止の目安について、以下のように説明している。

1200.32 試験において、下表の減量・休薬・投与中止の基準を設定し、本薬を一旦減量した後は増量を行わないこととされていた。また、発疹に関しては、治療にも係らず Grade 2 の発疹が 7 日以上持続する又は患者の忍容性が不良の場合、本薬の投与を最長 14 日間休薬した後、減量が可能である旨を規定していた。

以上、1200.32 試験における設定内容、並びに当該試験における減量に至った有害事象のうち特に発現率が高かった事象が下痢、発疹であったことを考慮し、用法・用量に関連する使用上の注意の項に減量・休薬・投与中止の目安を設定する。なお、患者の安全性確保の観点から、減量の目安とする Grade 2 以上の下痢の持続期間は、1200.32 試験において外国人患者の目安とされていた 2 日以上と設定する。

1200.32 試験における本薬の減量・休薬・投与中止の基準

有害事象の種類及び Grade	処置
本薬との因果関係があると判断された、以下のいずれかの有害事象： - CTCAE Grade 3 以上 - 適切な止瀉薬/補液（水分摂取）にも係らず連続 2 日（48 時間）以上（本邦では 7 日以上）持続する Grade 2 以上の下痢。 - 制吐剤/補液（水分摂取）にも係らず連続 7 日以上持続する Grade 2 以上の悪心又は嘔吐。 - Grade 2 以上の腎機能の悪化（血清クレアチニン測定によるもの、タンパク尿の新規発現又は GFR のベースラインからの 50%を超える低下の新規発現）。	患者が Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。 Grade 1 以下又はベースラインに回復した後、10mg 減量した用量で投与を再開する（20mg の投与を受けていた場合は中止する）。 患者が 14 日以内に Grade 1 以下又はベースラインに回復しない場合、中止する。

*：止瀉薬としてロペラミド（20mg/日）を使用することとされていたが、本邦では当該用量で使用することができないため、下痢のコントロールに時間を要すると考えられたことから、「7 日以上持続する CTCAE Grade 2 以上の下痢」として運用していた。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について

本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した場合の臨床的有用性を示した臨床試験成績は提出されていないものの、用法・用量に関連する使用上の注意の項等において、当該内容は注意喚起されていなかった。機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現在、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与する複数の臨床試験を現在実施中である。しかしながら、現時点では当該試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、その旨を用法及び用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の副作用の発現状況等を確認することを目的として、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした連続調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、1200.32 試験の日本人患者において高頻度に休薬又は減量に至った事象であり、かつ EGFR-TKI 投与時に特徴的に認められる事象である下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常に加えて、日本人患者において 7/128 例（5.4%）に認められ、このうち 2/128 例（1.6%）が Grade 3 であった間質性肺疾患についても、事象の重篤性、EGFR-TKI における日本人患者での発現状況等を考慮して設定した。

また、日本人患者において本薬の減量に至った Grade 3 以上の下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常の発現率がそれぞれ 21.9%（28/128 例）、17.2%（22/128 例）及び 13.3%（17/128 例）であったことから、発現率を同程度と仮定した場合、800 例を集積することで、各事象の 95%CI 幅をそれぞれ約 5%の精度で推定することが可能となる。加えて、日本人患者における発現率が 5.5%（7/128 例）であった間質性肺疾患は、発現率を同程度と仮定した場合、800 例を集積することで、95%CI が 4.0～7.3%の範囲の精度で推定することが可能となる。以上のことから、本調査の目標症例数は 800 例と設定した。

本調査の登録期間は 1 年を予定している。また、本調査の観察期間は、1200.32 試験において①下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常は本薬の投与開始から 1 年後以降においても発現しているものの、発現率は段階的に減少していること、②1 年を超えて発現した Grade 4 以上の有害

事象はGrade 5の中樞神経系転移1例のみであり、因果関係は否定されていること、③1年以内の期間において発現が認められず、1年を超えて新たに2件以上発現した事象は、Grade 1/2の左室機能不全のみであり、投与期間の経過に伴う新規有害事象発現の増加等の懸念は認められていないことを踏まえ、1年と設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により認められた有害事象は、EGFR-TKI 投与時に認められる特徴的な事象と概ね同様であるが、1200.32 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い傾向にあった事象も認められていること、及び本薬が投与された日本人患者数は限られていることを踏まえると、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を把握することを目的とした製造販売後調査を実施し、医療現場に得られた調査結果を情報提供する必要があると考える。

また、本調査の予定症例数等については、本薬及び既承認の EGFR-TKI 投与時に外国人患者よりも日本人患者で発現率が高い傾向が認められている間質性肺疾患についても一定の精度で検討可能となるよう、再検討が必要と考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国内第 I / II 相試験 (1200.33 試験)

1) 第 I 相部分

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。いずれかの群で 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。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

事象名	例数 (%)					
	20mg (3 例)		40mg 群 (3 例)		50mg 群 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	0	6 (100)	3 (50.0)
下痢	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	6 (100)	1 (16.7)
皮膚乾燥	3 (100)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0
疲労	3 (100)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
悪心	1 (33.3)	0	3 (100)	0	3 (50.0)	0
発疹/ざ瘡	3 (100)	0	3 (100)	0	5 (83.3)	0
口内炎	1 (33.3)	0	3 (100)	0	5 (83.3)	1 (16.7)
爪の異常	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0
食欲減退	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0
転倒	2 (66.7)	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0
粘膜乾燥	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0
発熱	2 (66.7)	0	0	0	1 (16.7)	0
尿中血陽性	0	0	0	0	3 (50.0)	0
嘔吐	0	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0
便秘	0	0	0	0	2 (33.3)	0
鼻出血	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0
不眠症	0	0	0	0	2 (33.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	2 (33.3)	0
そう痒症	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0

事象名	例数 (%)					
	20mg (3 例)		40mg 群 (3 例)		50mg 群 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
体重減少	1 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	0

重篤な有害事象は、20mg 群で 1/3 例 (33.3%)、50mg 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、20mg 群で胆管癌 1 例 (33.3%)、50mg 群で小腸炎及び口内炎各 1 例 (16.7%) であった。このうち、50mg 群の小腸炎及び口内炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群で胆管癌 1 例 (33.3%) であった。当該事象は、治験薬との因果関係が否定された。

2) 第Ⅱ相部分

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。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。

事象名	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	50mg群 (62例)	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	62 (100)	51 (82.3)
下痢	62 (100)	23 (37.1)
発疹/ざ瘡	57 (91.9)	17 (27.4)
口内炎	52 (83.9)	6 (9.7)
爪の異常	43 (69.4)	7 (11.3)
食欲減退	38 (61.3)	3 (4.8)
疲労	25 (40.3)	5 (8.1)
悪心	24 (38.7)	1 (1.6)
体重減少	19 (30.6)	0
眼の障害	18 (29.0)	1 (1.6)
鼻出血	17 (27.4)	0
嘔吐	17 (27.4)	1 (1.6)
口唇障害	16 (25.8)	0
皮膚乾燥	15 (24.2)	0
味覚異常	11 (17.7)	0
脱水	9 (14.5)	5 (8.1)
鼻の炎症	8 (12.9)	0
鼻咽頭炎	7 (11.3)	0

重篤な有害事象は、16/62 例 (25.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、下痢 4 例 (6.5%)、脱水 2 例 (3.2%)、血中クレアチニン増加、気管支炎、胆嚢炎、食欲減退、疲労、低酸素症、イレウス、間質性肺疾患、中枢神経系転移、転移部痛、細菌性肺炎、急性腎不全、敗血症、骨格損傷、変形性脊椎症及び失神各 1 例 (1.6%) であった。このうち、下痢 4 例、脱水 2 例、血中クレアチニン増加、食欲減退、間質性肺疾患、急性腎不全及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、19/62 例 (30.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹/ざ瘡 7 例 (11.3%)、食欲減退 3 例 (4.8%)、下痢、間質性肺疾患及び口内炎各 2 例 (3.2%)、咳嗽、脱水、疲労、爪の異常及び発熱各 1 例 (1.6%) であった。このうち、発疹/ざ瘡 7 例、食欲減退 3 例、下痢、間質性肺疾患及び口内炎各 2 例、脱水、疲労、爪の異常及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されな

かった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (1200.32 試験)

有害事象は本薬群 229/229 例 (100%) 及び CDDP/PEM 群 109/111 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 228/229 例 (99.6%) 及び CDDP/PEM 群 106/111 例 (95.5%) であった。本薬群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

本薬群で発現率が 10%以上の有害事象				
事象名	例数 (%)			
	本薬群 (229例)		CDDP/PEM群 (111例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	229 (100)	139 (61.0)	109 (98.2)	63 (56.8)
下痢	220 (96.1)	34 (14.8)	25 (22.5)	0
発疹/ざ瘡	206 (90.0)	37 (16.2)	12 (10.8)	0
口内炎	168 (73.4)	20 (8.7)	19 (17.1)	0
爪の異常	141 (61.6)	27 (11.8)	0 (0.0)	0
皮膚乾燥	69 (30.1)	1 (0.4)	2 (1.8)	1 (0.5)
食欲減退	66 (28.8)	10 (4.4)	61 (55.0)	3 (1.5)
疲労	62 (27.1)	7 (3.1)	55 (49.5)	0
悪心	58 (25.3)	3 (1.3)	75 (67.6)	1 (0.5)
眼の障害	52 (22.7)	1 (0.4)	8 (7.2)	0
嘔吐	52 (22.7)	10 (4.4)	52 (46.8)	0
そう痒症	46 (20.1)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
鼻出血	39 (17.0)	0	2 (1.8)	10 (5.1)
体重減少	39 (17.0)	2 (0.9)	16 (14.4)	6 (3.1)
咳嗽	35 (15.3)	0	21 (18.9)	0
口唇障害	35 (15.3)	0	2 (1.8)	0
不眠症	34 (14.8)	0	10 (9.0)	0
頭痛	33 (14.4)	1 (0.4)	19 (17.1)	0
背部痛	32 (14.0)	0	13 (11.7)	2 (1.8)
鼻咽頭炎	32 (14.0)	0	9 (8.1)	0
便秘	30 (13.1)	0	39 (35.1)	0
脱毛症	29 (12.7)	0	20 (18.0)	0
発熱	28 (12.2)	0	7 (6.3)	0
ALT 増加	25 (10.9)	4 (1.7)	4 (3.6)	0
浮動性めまい	25 (10.9)	1 (0.4)	12 (10.8)	0
上気道感染	25 (10.9)	1 (0.4)	4 (3.6)	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で 66/229 例 (28.8%)、CDDP/PEM 群で 25/111 例 (22.5%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で下痢 15 例 (6.6%)、嘔吐 11 例 (4.8%)、呼吸困難、疲労及び低カリウム血症各 4 例 (1.7%)、脱水、中枢神経系転移、肺炎及び口内炎各 3 例 (1.3%)、CDDP/PEM 群で嘔吐、疲労及び胸水各 3 例 (2.7%) であった。このうち、本薬群の下痢 15 例、嘔吐 8 例、疲労及び口内炎各 3 例、食欲減退、脱水、低カリウム血症及び発熱各 2 例、急性腎前性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、死亡、呼吸困難、てんかん、胃炎、間質性肺疾患、僧帽弁閉鎖不全症、悪性新生物、急性膵炎、肺塞栓症、発疹/ざ瘡及び敗血症各 1 例、CDDP/PEM 群の嘔吐及び疲労各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 32/229 例 (14.0%)、CDDP/PEM 群で 17/111 例 (15.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で下痢 3 例 (1.3%)、呼吸困難、間質性肺疾患、爪の異常、胸水及び肺炎各 2 例 (0.9%)、CDDP/PEM 群で疲労 4 例 (3.6%) であった。このうち、本薬群の下痢 3

例、間質性肺疾患及び爪の異常各 2 例、呼吸困難 1 例、CDDP/PEM 群の疲労 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (1200.80 試験)

有害事象は 20mg 群 2/12 例 (16.7%)、30mg 群 3/12 例 (25.0%)、40mg 群 1/12 例 (8.3%) 及び 50mg 群 2/12 例 (16.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、30mg 群 1/12 例 (8.3%)、40mg 群 1/12 例 (8.3%) 及び 50mg 群 1/12 例 (8.3%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (1200.35 試験)

有害事象は FF 製剤、内服液、TF2 製剤の順序で投与したコホート (FF 製剤/内服液/TF2 製剤コホート、以下、同様) 1/3 例 (33.3%)、FF 製剤/TF2 製剤/内服液コホート 3/4 例 (75.0%)、内服液/FF 製剤/TF2 製剤コホート 2/3 例 (66.7%)、内服液/TF2 製剤/FF 製剤コホート 1/4 例 (25.0%)、TF2 製剤/FF 製剤/内服液コホート 2/4 例 (50.0%) 及び TF2 製剤/内服液/FF 製剤コホート 3/4 例 (75.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、内服液/FF 製剤/TF2 製剤コホート 1/3 例 (33.3%) 及び TF2 製剤/内服液/FF 製剤コホート 1/4 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (1200.25 試験)

有害事象は 7/8 例 (87.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5/8 例 (62.5%) に認められた。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (1200.79 試験)

有害事象は 10/22 (45.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、5/22 例 (22.7%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (1200.151 試験)

有害事象は 19/24 例 (79.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、11/24 例 (45.8%) であった。

重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/24 例 (8.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、リパーゼ増加 2 例 (8.3%) であった。当該事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (1200.152 試験)

有害事象は 8/22 例 (36.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/22 例 (4.5%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (1200.86 試験)

有害事象は 50mg 投与健康成人 1/16 例 (6.3%)、50mg 投与軽度肝障害患者 3/8 例 (37.5%)、30mg 投与中等度肝障害患者 1/3 例 (33.3%)、50mg 投与中等度肝障害患者 1/8 例 (12.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、50mg 投与軽度肝障害患者 3/8 例 (37.5%) であった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (1200.1 試験)

有害事象は 10mg 群、20mg 群、30mg 群、45mg 群、70mg 群、85mg 群及び 100mg 群全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg 群 2/3 例 (66.7%)、20mg 群 3/3 例 (100%)、30mg 群 3/3 例 (100%)、45mg 群 3/3 例 (100%)、70mg 群 18/18 例 (100%)、85mg 群 6/6 例 (100%) 及び 100mg 群 2/2 例 (100%) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象

事象名	例数 (%)							
	10mg 群 (3 例)		20mg 群 (3 例)		30mg 群 (3 例)		45mg 群 (3 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	0
下痢	2 (66.7)	0	3 (100)	0	3 (100)	0	2 (66.7)	0
鼻出血	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
疲労	3 (100)	0	3 (100)	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0
発熱	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
発疹/ざ瘡	1 (33.3)	0	3 (100)	0	3 (100)	0	3 (100)	0
口内炎	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
腹痛	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (66.7)	0
貧血	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0
咳嗽	2 (66.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
悪心	2 (66.7)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0
そう痒症	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
上腹部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
食欲減退	1 (33.3)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
脱水	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	0	0
低カリウム血症	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0

いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (続き)

事象名	例数 (%)					
	70mg 群 (18 例)		85mg 群 (6 例)		100mg 群 (2 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (100)	11 (61.1)	6 (100)	2 (33.3)	2 (100)	2 (100)
下痢	15 (83.3)	7 (38.9)	6 (100)	1 (16.7)	2 (100)	2 (100)
鼻出血	9 (50.0)	0	4 (66.7)	0	2 (100)	0
疲労	10 (55.6)	2 (11.1)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (50.0)	0
発熱	3 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (50.0)	0
発疹/ざ瘡	18 (100)	0	6 (100)	0	2 (100)	1 (50.0)
口内炎	15 (83.3)	0	5 (83.3)	0	2 (100)	0
腹痛	4 (22.2)	0	2 (33.3)	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0
背部痛	3 (16.7)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	0	0
咳嗽	3 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0
悪心	8 (44.4)	2 (11.1)	3 (50.0)	0	1 (50.0)	0
そう痒症	6 (33.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	8 (44.4)	2 (11.1)	4 (66.7)	0	1 (50.0)	0

事象名	例数 (%)					
	70mg 群 (18 例)		85mg 群 (6 例)		100mg 群 (2 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上腹部痛	3 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
食欲減退	7 (38.9)	0	3 (50.0)	0	0	0
脱水	5 (27.8)	4 (22.2)	2 (33.3)	0	0	0
皮膚乾燥	6 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0
低カリウム血症	5 (27.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0
錯感覚	4 (22.2)	0	1 (16.7)	0	0	0
体重減少	4 (22.2)	0	1 (16.7)	0	0	0

重篤な有害事象は、10mg 群で 3/3 例 (100%)、20mg 群で 2/3 例 (66.7%)、30mg 群で 1/3 例 (33.3%)、70mg 群で 11/18 例 (61.1%)、85mg 群で 2/6 例 (33.3%)、100mg 群で 1/2 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、10mg 群で発熱 2 例 (66.7%)、腹痛、便秘、肺炎及び副鼻腔炎各 1 例 (33.3%)、20mg 群で脱水、悪心、側腹部痛、悪性新生物、腎機能障害及び腫瘍疼痛各 1 例 (33.3%)、30mg 群で悪性新生物 1 例 (33.3%)、70mg 群で下痢及び脱水各 5 例 (27.8%)、悪性新生物及び嘔吐各 2 例 (11.1%)、悪心、脳血管発作、胆管炎、四肢痛及び肺出血各 1 例 (5.6%)、85mg 群で脱水 2 例 (33.3%)、便秘 1 例 (16.7%)、100mg 群で上腹部痛 1 例 (50.0%) であった。このうち、70mg 群の下痢 5 例、脱水 4 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、70mg 群で 10/18 例 (55.6%)、85mg 群で 2/6 例 (33.3%)、100mg 群で 1/2 例 (50.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、70mg 群で下痢 5 例 (27.8%)、食欲減退及び脱水各 2 例 (11.1%)、口内炎、ALT 増加、脳血管発作、胆管炎、鼻出血、疲労、悪心、末梢性浮腫、肺出血及び発疹/ざ瘡各 1 例 (5.6%)、85mg 群で複雑部分発作及び口内炎各 1 例 (16.7%)、100mg 群で下痢 1 例 (50.0%) であった。このうち、70mg 群の下痢 5 例、食欲減退及び脱水各 2 例、口内炎、ALT 増加、鼻出血及び発疹/ざ瘡各 1 例、85mg 群の口内炎 1 例、100mg 群の下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第 I 相試験 (1200.2 試験)

有害事象は 10mg 群、20mg 群、40mg 群、55mg 群及び 65mg 群全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg 群 2/3 例 (66.7%)、20mg 群 6/6 例 (100%)、40mg 群 7/8 例 (87.5%)、55mg 群 19/20 例 (95.0%) 及び 65mg 群 6/6 例 (100%) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で3例以上に認められた有害事象

事象名	例数 (%)									
	10mg 群 (3 例)		20mg 群 (6 例)		40mg 群 (8 例)		55mg 群 (20 例)		65mg 群 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	6 (100)	3 (50.0)	8 (100)	5 (62.5)	20 (100)	15 (75.0)	6 (100)	5 (83.3)
下痢	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	5 (62.5)	1 (12.5)	18 (90.0)	5 (25.0)	6 (100)	2 (33.3)
発疹/ざ瘡	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	7 (87.5)	1 (12.5)	17 (85.0)	1 (5.0)	5 (83.3)	0
疲労	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	7 (35.0)	1 (5.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
口内炎	0	0	3 (50.0)	0	5 (62.5)	0	14 (70.0)	2 (10.0)	5 (83.3)	0
食欲減退	0	0	1 (16.7)	0	4 (50.0)	0	7 (35.0)	2 (10.0)	4 (66.7)	0
呼吸困難	2 (66.7)	0	0	0	0	0	4 (20.0)	0	1 (16.7)	0
鼻出血	0	0	2 (33.3)	0	1 (12.5)	0	9 (45.0)	0	4 (66.7)	0
そう痒症	2 (66.7)	0	0	0	2 (25.0)	0	4 (20.0)	0	4 (66.7)	0
悪心	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	4 (50.0)	2 (25.0)	11 (55.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)

事象名	例数 (%)									
	10mg 群 (3 例)		20mg 群 (6 例)		40mg 群 (8 例)		55mg 群 (20 例)		65mg 群 (6 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腹痛	0	0	0	0	0	0	2 (10.0)	0	3 (50.0)	0
尿路感染	0	0	3 (50.0)	0	1 (12.5)	0	2 (10.0)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	4 (50.0)	1 (12.5)	9 (45.0)	1 (5.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	0	0	8 (40.0)	0	2 (33.3)	0
味覚異常	0	0	1 (16.7)	0	0	0	8 (40.0)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (16.7)	0	3 (37.5)	0	1 (5.0)	0	2 (33.3)	0
脱水	0	0	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (20.0)	2 (10.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
口腔内痛	0	0	0	0	3 (37.5)	0	1 (5.0)	0	0	0
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	3 (15.0)	0	1 (16.7)	0
眼の障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (12.5)	0	5 (25.0)	1 (5.0)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	5 (25.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、20mg 群で 1/6 例 (16.7%)、40mg 群で 2/8 例 (25.0%)、55mg 群で 11/20 例 (55.0%)、65mg 群で 3/6 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、20mg 群で大腸潰瘍及び直腸出血各 1 例 (16.7%)、40mg 群で脱水、悪心、嘔吐、菌血症、発熱及び頻脈各 1 例 (12.5%)、55mg 群で下痢 4 例 (20.0%)、死亡及び口内炎各 2 例 (10.0%)、脱水、低ナトリウム血症、嘔吐、急性心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、蜂巣炎、食欲減退、病勢進行、带状疱疹、高カルシウム血症、高尿酸血症、腸閉塞、眼の障害、肺炎、発疹/ざ瘡、小腸閉塞及び脊髄圧迫各 1 例 (5.0%)、65mg 群で下痢、脱水及び疲労各 2 例 (33.3%)、呼吸困難、低ナトリウム血症、悪心、夜盲、末梢性感覚ニューロパチー、腎不全及び嘔吐各 1 例 (16.7%) であった。このうち、40mg 群の脱水、悪心及び嘔吐各 1 例、55mg 群の下痢 4 例、口内炎 2 例、脱水、低ナトリウム血症、嘔吐、食欲減退及び発疹/ざ瘡各 1 例、65mg 群の下痢及び脱水各 2 例、疲労、低ナトリウム血症、悪心及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、40mg 群で 3/8 例 (37.5%)、55mg 群で 9/20 例 (45.0%)、65mg 群で 5/6 例 (83.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、40mg 群で下痢、脱水及び悪心各 1 例 (12.5%)、55mg 群で脱水 2 例 (10.0%)、下痢、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、高カルシウム血症、低ナトリウム血症、腸閉塞及び口内炎各 1 例 (5.0%)、65mg 群で便秘切迫、下痢、脱水、呼吸困難、筋力低下及び腎不全各 1 例 (16.7%) であった。このうち、40mg 群の下痢、脱水及び悪心各 1 例、55mg 群の脱水 2 例、下痢及び口内炎各 1 例、65mg 群の便秘切迫、下痢及び脱水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(12) 海外第 I 相試験 (1200.3 試験)

有害事象は 10mg 群 3/3 例 (100%)、20mg 群 4/4 例 (100%)、30mg 群 7/7 例 (100%)、40mg 群 25/26 例 (96.2%) 及び 50mg 群 13/13 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg 群 2/3 例 (66.7%)、20mg 群 3/4 例 (75.0%)、30mg 群 6/7 例 (85.7%)、40mg 群 23/26 例 (88.5%) 及び 50mg 群 10/13 例 (76.9%) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で3例以上に認められた有害事象

事象名	例数 (%)									
	10mg 群 (3 例)		20mg 群 (4 例)		30mg 群 (7 例)		40mg 群 (26 例)		50mg 群 (13 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	4 (100)	2 (50.0)	7 (100)	7 (100)	25 (96.2)	13 (50.0)	13 (100)	8 (61.5)
悪心	0	0	4 (100)	0	1 (14.3)	0	11 (42.3)	0	4 (30.8)	0

事象名	例数 (%)									
	10mg 群 (3 例)		20mg 群 (4 例)		30mg 群 (7 例)		40mg 群 (26 例)		50mg 群 (13 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発疹/ざ瘡	2 (66.7)	0	3 (75.0)	0	5 (71.4)	0	21 (80.8)	1 (3.8)	9 (69.2)	1 (7.7)
下痢	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	3 (42.9)	0	20 (76.9)	2 (7.7)	9 (69.2)	1 (7.7)
浮動性めまい	0	0	3 (75.0)	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0
疲労	1 (33.3)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	5 (71.4)	0	10 (38.5)	0	9 (69.2)	0
呼吸困難	0	0	1 (25.0)	0	4 (57.1)	1 (14.3)	5 (19.2)	1 (3.8)	3 (23.1)	2 (15.4)
口内炎	0	0	1 (25.0)	0	4 (57.1)	0	7 (26.9)	0	3 (23.1)	0
食欲減退	0	0	2 (50.0)	0	3 (42.9)	0	9 (34.6)	0	6 (46.2)	0
貧血	0	0	1 (25.0)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0
関節痛	0	0	0	0	3 (42.9)	0	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0
胸痛	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	1 (3.8)	0	1 (7.7)	0
嘔吐	0	0	1 (25.0)	0	2 (28.6)	0	10 (38.5)	0	3 (23.1)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (11.5)	0	4 (30.8)	0
尿路感染	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (7.7)	1 (3.8)	4 (30.8)	0
便秘	0	0	1 (25.0)	0	1 (14.3)	0	3 (11.5)	0	3 (23.1)	0
鼻出血	0	0	1 (25.0)	0	0	0	3 (11.5)	0	2 (15.4)	0

重篤な有害事象は、10mg 群で 1/3 例 (33.3%)、20mg 群で 2/4 例 (50.0%)、30mg 群で 5/7 例 (71.4%)、40mg 群で 12/26 例 (46.2%)、50mg 群で 7/13 例 (53.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、10mg 群で病勢進行 1 例 (33.3%)、20mg 群で状態悪化、悪性腹水及び上部消化管出血各 1 例 (25.0%)、30mg 群で病勢進行、腹部膨満、貧血、血中クレアチニン増加、胸痛、呼吸困難、肺炎、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例 (14.3%)、40mg 群で心嚢液貯留が 2 例 (7.7%)、病勢進行、状態悪化、悪性腹水、呼吸困難、腸閉塞、尿路感染、尿路性敗血症、心房細動、血餅退縮、疲労、水腎症、中枢神経系転移、心筋梗塞、食道狭窄、疼痛、胸水、腔出血及び視力障害各 1 例 (3.8%)、50mg 群で下気道感染 2 例 (15.4%)、病勢進行、呼吸困難、下痢、感染、腸閉塞、発疹/ざ瘡、腎機能障害、小腸閉塞、傾眠、尿管閉塞、尿路感染、尿路性敗血症及び体重減少各 1 例 (7.7%) であった。このうち、30mg 群の肺臓炎及び呼吸不全各 1 例、50mg 群の下痢及び発疹/ざ瘡各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群で 1/4 例 (25.0%)、30mg 群で 3/7 例 (42.9%)、40mg 群で 7/26 例 (26.9%)、50mg 群で 7/13 例 (53.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、20mg 群で上部消化管出血 1 例 (25.0%)、30mg 群で呼吸困難、肺炎、肺臓炎及び呼吸不全各 1 例 (14.3%)、40mg 群で下痢、状態悪化、病勢進行、中枢神経系転移、心筋梗塞、発疹/ざ瘡及び尿路性敗血症各 1 例 (3.8%)、50mg 群で呼吸困難及び下気道感染各 2 例 (15.4%)、下痢、疲労、腸閉塞、小腸閉塞及び嘔吐各 1 例 (7.7%) であった。このうち、30mg 群の肺臓炎及び呼吸不全各 1 例、40mg 群の下痢及び発疹/ざ瘡各 1 例、50mg 群の下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (1200.4 試験)

有害事象は 10mg 群、20mg 群、40mg 群及び 60mg 群全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg 群 4/5 例 (80.0%)、20mg 群 3/3 例 (100%)、40mg 群 19/19 例 (100%) 及び 60mg 群 3/3 例 (100%) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で3例以上に認められた有害事象

事象名	例数 (%)							
	10mg 群 (5 例)		20mg 群 (3 例)		40mg 群 (19 例)		60mg 群 (3 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	2 (40.0)	3 (100)	3 (100)	19 (100)	7 (36.8)	3 (100)	2 (66.7)
下痢	3 (60.0)	0	3 (100)	0	15 (78.9)	2 (10.5)	3 (100)	2 (66.7)
頭痛	0	0	3 (100)	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0
発疹/ざ瘡	0	0	3 (100)	0	17 (89.5)	0	3 (100)	0
口内炎	1 (20.0)	0	1 (33.3)	0	16 (84.2)	0	3 (100)	0
疲労	4 (80.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	1 (33.3)	1 (33.3)
便秘	0	0	2 (66.7)	0	2 (10.5)	0	0	0
咳嗽	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	3 (15.8)	0	0	0
食欲減退	1 (20.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (26.3)	1 (5.3)	2 (66.7)	0
鼻出血	0	0	0	0	4 (21.1)	0	2 (66.7)	0
気分変化	0	0	2 (66.7)	0	0	0	0	0
悪心	3 (60.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (31.6)	0	2 (66.7)	0
嘔吐	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (31.6)	0	2 (66.7)	0
脱水	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (33.3)	0
鼻乾燥	0	0	1 (33.3)	0	3 (15.8)	0	1 (33.3)	0
味覚異常	0	0	0	0	4 (21.1)	0	0	0

重篤な有害事象は、10mg 群で 2/5 例 (40.0%)、20mg 群で 2/3 例 (66.7%)、40mg 群で 5/19 例 (26.3%)、60mg 群で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、10mg 群で脱水、疲労、水腎症、低血圧、肺浸潤及び NSCLC 各 1 例 (20.0%)、20mg 群で病勢進行、頭痛、悪心及び嘔吐各 1 例 (33.3%)、40mg 群で脱水、肺炎、胸水、腹痛、機能的胃腸障害、腎結石症及び胆管閉塞各 1 例 (5.3%)、60mg 群で下痢 1 例 (33.3%) であった。このうち、20mg 群の悪心 1 例、60mg 群の下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10mg 群で 2/5 例 (40.0%)、40mg 群で 4/19 例 (21.1%)、60mg 群で 2/3 例 (66.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、10mg 群で疲労 2 例 (40.0%)、食欲減退、脱水、複視、呼吸困難、高血糖、低カルシウム血症、低血圧、肺浸潤、悪心及び腫瘍疼痛各 1 例 (20.0%)、40mg 群で下痢、疲労、食欲減退、脱水、胆管閉塞及び肺炎各 1 例 (5.3%)、60mg 群で下痢 2 例 (66.7%)、疲労、食欲減退、脱水、低カリウム血症、爪の異常及び口内炎各 1 例 (33.3%) であった。このうち、10mg 群の複視及び悪心各 1 例、40mg 群の下痢、食欲減退、脱水及び疲労各 1 例、60mg 群の下痢 2 例、食欲減退、脱水、疲労、爪の異常及び口内炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (1200.22 試験)

有害事象は本薬 40mg 開始用量の 1 次治療群 (以下、「1st-line 40mg 群」) 23/23 例 (100%)、本薬 50mg 開始用量の 1 次治療群 (以下、「1st-line 50mg 群」) 30/30 例 (100%)、本薬 40mg 開始用量の 2 次治療群 (以下、「2nd-line 40mg 群」) 7/7 例 (100%) 及び本薬 50mg 開始用量の 2 次治療群 (以下、「2nd-line 50mg 群」) 68/69 例 (98.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1st-line 40mg 群 23/23 例 (100%)、1st-line 50mg 群 30/30 例 (100%)、2nd-line 40mg 群 7/7 例 (100%) 及び 2nd-line 50mg 群 68/69 例 (98.6%) であった。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

事象名	例数 (%)							
	1st-line 40mg 群 (23 例)		1st-line 50mg 群 (30 例)		2nd-line 40mg 群 (7 例)		2nd-line 50mg 群 (69 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	23 (100)	14 (60.9)	30 (100)	23 (76.7)	7 (100)	2 (28.6)	68 (98.6)	49 (71.0)
下痢	22 (95.7)	1 (4.3)	28 (93.3)	10 (33.3)	7 (100)	1 (14.3)	65 (94.2)	14 (20.3)
発疹/ざ瘡	21 (91.3)	2 (8.7)	30 (100)	6 (20.0)	6 (85.7)	0	64 (92.8)	22 (31.9)
口内炎	11 (47.8)	0	27 (90.0)	3 (10.0)	4 (57.1)	0	63 (91.3)	5 (7.2)
爪の異常	18 (78.3)	2 (8.7)	25 (83.3)	3 (10.0)	6 (85.7)	0	61 (88.4)	5 (7.2)
そう痒症	11 (47.8)	0	17 (56.7)	0	4 (57.1)	0	43 (62.3)	1 (1.4)
鼻漏	9 (39.1)	0	15 (50.0)	0	2 (28.6)	0	31 (44.9)	0
皮膚乾燥	4 (17.4)	0	14 (46.7)	0	3 (42.9)	0	21 (30.4)	0
咳嗽	8 (34.8)	0	9 (30.0)	0	1 (14.3)	0	30 (43.5)	0
浮動性めまい	10 (43.5)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	0	0	18 (26.1)	0
食欲減退	8 (34.8)	2 (8.7)	12 (40.0)	1 (3.3)	2 (28.6)	0	27 (39.1)	2 (2.9)
鼻出血	9 (39.1)	0	10 (33.3)	0	1 (14.3)	0	16 (23.2)	0
眼の障害	4 (17.4)	0	8 (26.7)	0	2 (28.6)	0	25 (36.2)	0
疲労	8 (34.8)	3 (13.0)	8 (26.7)	2 (6.7)	2 (28.6)	0	21 (30.4)	1 (1.4)
不眠症	2 (8.7)	0	3 (10.0)	0	1 (14.3)	0	22 (31.9)	0
嘔吐	7 (30.4)	1 (4.3)	2 (6.7)	0	1 (14.3)	0	15 (21.7)	3 (4.3)
尿路感染	5 (21.7)	1 (4.3)	8 (26.7)	0	0	0	10 (14.5)	0
末梢性浮腫	6 (26.1)	0	3 (10.0)	0	1 (14.3)	0	8 (11.6)	0
上気道感染	6 (26.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	16 (23.2)	0
口唇障害	2 (8.7)	0	7 (23.3)	0	0	0	7 (10.1)	0
体重減少	3 (13.0)	0	7 (23.3)	0	0	0	12 (17.4)	1 (1.4)
便秘	2 (8.7)	0	5 (16.7)	0	1 (14.3)	0	16 (23.2)	0
呼吸困難	4 (17.4)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0	0	16 (23.2)	2 (2.9)
口腔咽頭痛	1 (4.3)	0	6 (20.0)	0	1 (14.3)	0	16 (23.2)	0
脱毛症	5 (21.7)	0	5 (16.7)	0	0	0	6 (8.7)	0
頭痛	5 (21.7)	0	6 (20.0)	0	1 (14.3)	0	11 (15.9)	1 (1.4)
上腹部痛	2 (8.7)	0	2 (6.7)	0	0	0	14 (20.3)	0
悪心	4 (17.4)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	1 (14.3)	0	14 (20.3)	2 (2.9)

重篤な有害事象は、1st-line 40mg 群で 7/23 例 (30.4%)、1st-line 50mg 群で 11/30 例 (36.7%)、2nd-line 40mg 群で 1/7 例 (14.3%)、2nd-line 50mg 群で 32/69 例 (46.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、1st-line 40mg 群で悪性新生物及び気胸各 2 例 (8.7%)、1st-line 50mg 群で呼吸困難、頭蓋内圧上昇及び発疹/ざ瘡各 2 例 (6.7%)、2nd-line 50mg 群で呼吸困難 4 例 (5.8%)、発疹/ざ瘡、肺炎及び肺臓炎各 3 例 (4.3%)、悪性新生物、頭蓋内圧上昇、敗血症性ショック、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、頭痛、間質性肺疾患、腎結石症、閉塞性気道障害及び腎不全各 2 例 (2.9%) であった。このうち、1st-line 40mg 群で食欲減退、疲労、悪心、気胸及び嘔吐各 1 例、1st-line 50mg 群で発疹/ざ瘡、膿瘍、蜂巣炎、嚢胞破裂及び下痢各 1 例、2nd-line 50mg 群で発疹/ざ瘡 3 例、間質性肺疾患及び腎不全各 2 例、疲労、蜂巣炎、下痢、膀胱炎、脱水、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、胃炎、胃食道逆流性疾患、肺浸潤、腎結石症、皮膚疼痛、そう痒症及び口内炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1st-line 40mg 群で 7/23 例 (30.4%)、1st-line 50mg 群で 5/30 例 (16.7%)、2nd-line 40mg 群で 2/7 例 (28.6%)、2nd-line 50mg 群で 12/69 例 (17.4%)

に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1st-line 40mg 群で間質性肺疾患及び悪性新生物各 2 例 (8.7%)、中枢神経系転移、多発性骨髄腫及び気胸各 1 例 (4.3%)、1st-line 50mg 群で膿瘍、心タンポナーデ、脳梗塞、胸部不快感、嚢胞破裂、肝臓うっ血、筋骨格痛及び発疹/ざ瘡各 1 例 (3.3%)、2nd-line 40mg 群で病勢進行及び爪の異常各 1 例 (14.3%)、2nd-line 50mg 群で間質性肺疾患、呼吸困難及び嘔吐各 2 例 (2.9%)、中枢神経系転移、発疹/ざ瘡、びらん性胃炎、頭蓋内圧上昇、肺浸潤、髄膜転移、閉塞性気道障害、肺臓炎、タンパク尿及び喘鳴各 1 例 (1.4%) であった。このうち、1st-line 40mg 群の間質性肺疾患 2 例、気胸 1 例、1st-line 50mg 群の膿瘍、嚢胞破裂及び発疹/ざ瘡各 1 例 (3.3%)、2nd-line 40mg 群の爪の異常 1 例、2nd-line 50mg 群の間質性肺疾患及び嘔吐各 2 例、発疹/ざ瘡、肺浸潤及びタンパク尿各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅱ相試験 (1200.24 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、58/60 例 (96.7%) であった。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

事象名	例数 (%)	
	本薬群 (60 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	60 (100)	40 (66.7)
下痢	51 (85.0)	13 (21.7)
発疹/ざ瘡	47 (78.3)	8 (13.3)
疲労	31 (51.7)	6 (10.0)
悪心	31 (51.7)	3 (5.0)
口内炎	28 (46.7)	3 (5.0)
食欲減退	24 (40.0)	1 (1.7)
嘔吐	21 (35.0)	3 (5.0)
脱水	11 (18.3)	4 (6.7)
便秘	10 (16.7)	0
鼻出血	9 (15.0)	0
咳嗽	8 (13.3)	0
皮膚乾燥	8 (13.3)	0
呼吸困難	8 (13.3)	2 (3.3)
下気道感染	8 (13.3)	2 (3.3)
爪の異常	8 (13.3)	1 (1.7)
眼の障害	8 (13.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (13.3)	2 (3.3)
腹痛	7 (11.7)	1 (1.7)
発熱	7 (11.7)	0
尿路感染	7 (11.7)	0

重篤な有害事象は、34/60 例 (56.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢 7 例 (11.7%)、脱水及び嘔吐各 5 例 (8.3%)、下気道感染及び悪性新生物各 4 例 (6.7%)、悪心及び急性腎不全各 3 例 (5.0%)、貧血、呼吸困難、胸水、発疹/ざ瘡及び尿路感染各 2 例 (3.3%) であった。このうち、下痢 7 例、脱水及び悪心各 3 例、発疹/ざ瘡、急性腎不全及び嘔吐各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、17/60 例 (28.3%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢、疲労及び発疹/ざ瘡各 4 例 (6.7%)、悪心 3 例 (5.0%)、脱水、呼吸困難、下気道感染及び嘔吐各 2 例 (3.3%) であった。このうち、発疹/ざ瘡 4 例、下痢、疲労及び悪心各 3 例、嘔吐 2 例、脱水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第Ⅲ相試験 (1200.23 試験)

有害事象は本薬群 384/390 例 (98.5%) 及びプラセボ群 169/195 例 (86.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 372/390 例 (95.4%) 及びプラセボ群 74/195 例 (37.9%) であった。本薬群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

事象名	本薬群で発現率が 10%以上の有害事象			
	例数 (%)			
	本薬群 (390 例)		プラセボ群 (195 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	384 (98.5)	223 (66.7)	169 (86.7)	50 (66.7)
下痢	339 (86.9)	67 (17.2)	18 (9.2)	0
発疹/ざ瘡	305 (78.2)	56 (14.4)	31 (15.9)	0
口内炎	237 (60.8)	11 (2.8)	5 (2.6)	0
爪の異常	153 (39.2)	20 (5.1)	2 (1.0)	0
食欲減退	120 (30.8)	14 (3.6)	22 (11.3)	1 (0.5)
疲労	116 (29.7)	23 (5.9)	43 (22.1)	3 (1.5)
悪心	93 (23.8)	8 (2.1)	39 (20.0)	0
嘔吐	79 (20.3)	9 (2.3)	26 (13.3)	1 (0.5)
鼻出血	73 (18.7)	0	1 (0.5)	0
そう痒症	72 (18.5)	1 (0.3)	11 (5.6)	0
皮膚乾燥	61 (15.6)	1 (0.3)	14 (7.2)	0
呼吸困難	60 (15.4)	18 (4.7)	26 (13.3)	10 (5.1)
咳嗽	54 (13.8)	3 (0.8)	38 (19.5)	6 (3.1)
眼の障害	52 (13.3)	2 (0.5)	5 (2.6)	0
便秘	43 (11.0)	1 (0.3)	24 (12.3)	0
鼻漏	42 (10.8)	0	2 (1.0)	0
発熱	40 (10.3)	1 (0.3)	7 (3.6)	0

重篤な有害事象は、本薬群の 135/390 例 (34.6%)、プラセボ群の 37/195 例 (19.0%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で下痢 18 例 (4.6%)、悪性新生物 16 例 (4.1%)、胸水 14 例 (3.6%)、中枢神経系転移 11 例 (2.8%)、肺炎 10 例 (2.6%)、呼吸不全 9 例 (2.3%)、脱水及び呼吸困難各 8 例 (2.1%)、発熱及び急性腎不全各 7 例 (1.8%)、深部静脈血栓症、疲労、低カリウム血症、肺塞栓症、敗血症性ショック及び嘔吐各 5 例 (1.3%)、血中クレアチニン増加、肺感染、悪心及び急性膵炎各 4 例 (1.0%)、死亡、食欲減退、浮動性めまい、筋力低下及び口内炎各 3 例 (0.8%)、プラセボ群で悪性新生物及び胸水各 7 例 (3.6%)、肺炎及び呼吸困難各 4 例 (2.1%)、中枢神経系転移、咳嗽及び嚥下障害各 3 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の下痢 17 例、低カリウム血症 5 例、血中クレアチニン増加及び脱水各 4 例、疲労、急性腎不全、口内炎及び嘔吐各 3 例、食欲減退、低カルシウム血症、悪心、急性膵炎、発疹/ざ瘡及び直腸出血各 2 例、腹痛、急性肝不全、急性左室不全、急性腎前性腎不全、胸部不快感、深部静脈血栓症、呼吸困難、爪の異常、乏尿、肺炎、肛門周囲痛、肺塞栓症、腎不全、腎機能障害、SJS 各 1 例、プラセボ群の肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 70/390 例 (17.9%)、プラセボ群の 12/195 例 (6.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で下痢 14 例 (3.6%)、悪性新生物及び発疹/ざ瘡各 7 例 (1.8%)、悪心、呼吸不全及び嘔吐各 5 例 (1.3%)、食欲減退及び肺感染各 4 例 (1.0%)、疲労、胸水及び肺炎各 3 例 (0.8%)、呼吸困難、全身健康状態低下、中枢神経系転移及び急性腎不全各 2 例 (0.5%)、プラセボ群で悪性新生物が 3 例 (1.5%)、嚥下障害が 2 例 (1.0%) であった。このうち、本薬群の下痢 14 例、発疹/ざ瘡 7 例、嘔吐 4 例、食欲減退及び悪心各 3 例、疲労 2 例、腹痛、急性左室不全、薬物過敏症、嚥下障害、歯肉炎、限局性感染、神経痛、末梢性浮腫、急性

肺炎、腎不全、SJS 及び口内炎各 1 例、プラセボ群の肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(17) 海外第 I 相試験 (1200.6 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、17/31 例 (54.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 6 例 (19.4%)、尿路感染 2 例 (6.5%)、呼吸困難、大腸閉塞、うっ血性心不全、下痢、小腸閉塞、嚥下障害、胃腸出血、腹痛、貧血、腹水、錯乱状態、血尿、肺炎、発熱、直腸出血、腎不全、大静脈血栓症、深部静脈血栓症、脱水、水腎症及び肛門周囲痛各 1 例 (3.2%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 4 例、尿路感染、うっ血性心不全及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、9/31 例 (29.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 3 例 (9.7%)、呼吸困難、大腸閉塞、心房細動、小腸閉塞、尿閉、嚥下障害、貧血、錯乱状態、肺炎、腎不全及び大静脈血栓症各 1 例 (3.2%) であった。このうち、下痢 3 例、心房細動及び尿閉各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(18) 海外第 I 相試験 (1200.20 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、37/40 例 (92.5%) であった。

重篤な有害事象は、21/40 例 (52.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、全身健康状態低下 13 例 (32.5%)、好中球減少症 6 例 (15.0%)、発熱 5 例 (12.5%)、悪性新生物 4 例 (10.0%)、肺血性ショック、下痢、嘔吐、脱水及び胆管炎各 2 例 (5.0%)、肺塞栓症、腎臓痛、尿閉、感染、高カルシウム血症、貧血、気管支炎、カンピロバクター腸感染、悪寒、深部静脈血栓症、浮動性めまい、てんかん、疲労、大発作痙攣、低血圧、失神、腹水、食欲減退、憩室炎、発熱性好中球減少症、腸閉塞、発疹/ざ瘡、呼吸困難、胸水及び腎不全各 1 例 (2.5%) であった。このうち、好中球減少症 6 例、下痢 2 例、肺塞栓症、感染、貧血、敗血症性ショック、食欲減退、憩室炎、発熱性好中球減少症、発疹/ざ瘡及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/40 例 (7.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 1 例、浮動性めまい、悪性新生物、失神、腎不全及び敗血症性ショック各 1 例 (2.5%) であった。このうち、好中球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(19) 海外第 I / II 相試験 (1200.36 試験)

1) 第 I 相部分

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 29/33 例 (87.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、12/32 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、痙攣 3 例 (9.4%)、頭蓋内出血及び不全片麻痺各 2 例 (6.3%)、譫妄、失語症、菌血症、脳浮腫、脳血管発作、深部静脈血栓症、下痢、病勢進行、疲労、大発作痙攣、頭痛、筋力低下、腎結石症、麻痺、肺炎、腎盂腎炎、呼吸窮迫、血栓症及び尿路感染各 1 例 (3.1%) であった。このうち、頭蓋内出血、下痢及び疲労各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、13/32 例 (40.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、痙攣、下痢、疲労及び不全片麻痺各 2 例 (6.3%)、頭蓋内出血、血小板減少症、失語症、菌血症、脳浮腫、脳血管発作、脱水、病勢進行、頭痛、

精神状態変化、筋力低下、腭炎、麻痺、腓骨神経麻痺、腎盂腎炎、発疹/ざ瘡、呼吸窮迫、尿路感染及び血管原性脳浮腫 1 例（3.1%）であった。このうち、下痢 2 例、頭蓋内出血、血小板減少症、脱水、疲労、腭炎及び発疹/ざ瘡各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第Ⅱ相部分

有害事象は本薬群 41/41 例（100%）及び本薬/TMZ 群 38/39 例（97.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 35/41 例（85.4%）及び本薬/TMZ 群 36/39 例（92.3%）であった。

重篤な有害事象は、本薬群で 10/41 例（24.4%）、本薬/TMZ 群で 13/39 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で痙攣 3 例（7.3%）、精神状態変化及び悪性新生物各 2 例（4.9%）、蜂巣炎、貧血、嚥下障害、頭痛、低ナトリウム血症、筋力低下、壊死性筋膜炎、神経学的代償不全、動悸、発疹/ざ瘡及び特発性血腫各 1 例（2.4%）、本薬/TMZ 群で錯乱状態、脱水、下痢、血小板減少症及び嘔吐各 2 例（5.1%）、痙攣、悪性新生物、腹痛、急性腎前性腎不全、蜂巣炎、脳出血、脳血管発作、胆嚢炎、疲労、発熱性好中球減少症、大腿骨頸部骨折、全身健康状態低下、不全片麻痺、呼吸不全及び傾眠各 1 例（2.6%）であった。このうち、本薬群の発疹/ざ瘡 1 例、本薬/TMZ 群の下痢及び嘔吐各 2 例、急性腎前性腎不全、脳出血及び脱水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 8/41 例（19.5%）、本薬/TMZ 群で 15/39 例（38.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で精神状態変化、筋力低下、悪性新生物及び神経学的代償不全各 2 例（4.9%）、下痢、発疹/ざ瘡、錯乱状態、運動失調、歩行障害、頭痛、記憶障害、会話障害及び尿失禁各 1 例（2.4%）、本薬/TMZ 群で下痢 4 例（10.3%）、脱水、発疹/ざ瘡及び血小板減少症各 2 例（5.1%）、悪性新生物、平衡障害、脳出血、胆嚢炎、錯乱状態、味覚異常、疲労、不全片麻痺、過敏症、悪心、浮腫、蕁麻疹及び嘔吐各 1 例（2.6%）であった。このうち、本薬群の下痢及び発疹/ざ瘡各 1 例、本薬/TMZ 群の下痢 4 例、発疹/ざ瘡及び血小板減少症各 2 例、脳出血、味覚異常、疲労、過敏症、悪心、浮腫、蕁麻疹及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(20) 海外第Ⅲ相試験（1200.42 試験）

有害事象は 1,142/1,154 例（99.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1,087/1,154 例（94.2%）であった。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

事象名	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 (1,154 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	1,142 (99.0)	736 (63.8)
下痢	986 (85.4)	207 (17.9)
発疹/ざ瘡	809 (70.1)	125 (10.8)
口内炎	595 (51.6)	60 (5.2)
爪の異常	395 (34.2)	56 (4.9)
疲労	375 (32.5)	84 (7.3)
食欲減退	332 (28.8)	44 (3.8)
悪心	267 (23.1)	16 (1.4)
呼吸困難	265 (23.0)	96 (8.3)
嘔吐	231 (20.0)	27 (2.3)
咳嗽	216 (18.7)	12 (1.0)
そう痒症	182 (15.8)	8 (0.7)
皮膚乾燥	164 (14.2)	1 (0.1)

事象名	例数 (%)	
	本薬群 (1,154 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
鼻出血	162 (14.0)	1 (0.1)
眼の障害	141 (12.2)	6 (0.5)

重篤な有害事象は 485/1,154 例 (42.0%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 69 例 (6.0%)、下痢 62 例 (5.4%)、悪性新生物 56 例 (4.9%)、全身健康状態低下及び胸水各 50 例 (4.3%)、肺炎 42 例 (3.6%)、肺塞栓症 19 例 (1.6%)、脱水及び嘔吐各 18 例 (1.6%)、疲労 12 例 (1.0%)、食欲減退 11 例 (1.0%)、胸痛、発熱及び呼吸不全各 10 例 (0.9%)、背部痛、肺感染、悪心及び急性腎不全各 9 例 (0.8%)、腹痛及び間質性肺疾患各 8 例 (0.7%)、急性呼吸窮迫症候群、痙攣、喀血、中枢神経系転移及び気胸各 7 例 (0.6%)、深部静脈血栓症、下気道感染及び気道感染各 6 例 (0.5%)、腹水、病勢進行、浮動性めまい、敗血症及び口内炎各 5 例 (0.4%) であった。このうち、下痢 60 例、嘔吐 14 例、脱水 12 例、間質性肺疾患及び急性腎不全各 8 例、食欲減退 7 例、呼吸困難 6 例、口内炎 5 例、肺炎 4 例、疲労及び悪心各 3 例、全身健康状態低下、発熱及び腹痛各 2 例、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び敗血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、304/1,154 例 (26.3%) に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 57 例 (4.9%)、呼吸困難 31 例 (2.7%)、疲労及び全身健康状態低下各 23 例 (2.0%)、発疹/ざ瘡 17 例 (1.5%)、食欲減退、胸水及び嘔吐各 12 例 (1.0%)、口内炎 11 例 (1.0%)、肺炎 10 例 (0.9%)、間質性肺疾患 9 例 (0.8%)、爪の異常、悪性新生物及び肺塞栓症各 6 例 (0.5%)、悪心 5 例 (0.4%) であった。このうち、下痢 57 例、発疹/ざ瘡 17 例、疲労 16 例、食欲減退及び口内炎各 11 例、嘔吐 10 例、間質性肺疾患 9 例、爪の異常 6 例、悪心 4 例、呼吸困難及び全身健康状態低下各 3 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(21) 海外第 I 相試験 (1200.37 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

重篤な有害事象は、本薬、CDDP 及び 5-FU を併用投与した群 (以下、「本薬/CDDP/5-FU 群」) で 15/21 例 (71.4%)、本薬、CDDP 及び PTX を併用投与した群 (以下、「本薬/CDDP/PTX 群」) で 18/26 例 (69.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/CDDP/5-FU 群で食欲減退 10 例 (47.6%)、嘔吐 7 例 (33.3%)、悪心 6 例 (28.6%)、下痢 5 例 (23.8%)、全身健康状態低下、脱水及び疲労各 2 例 (9.5%)、本薬/CDDP/PTX 群で下痢 9 例 (34.6%)、腎不全及び悪心各 5 例 (19.2%)、疲労及び脱水各 4 例 (15.4%)、嘔吐、発熱性好中球減少症、好中球減少症、呼吸困難、発熱及び貧血各 3 例 (11.5%)、敗血症、腹痛及び食欲減退各 2 例 (7.7%) であった。このうち、本薬/CDDP/5-FU 群の食欲減退 10 例、下痢 5 例、悪心及び嘔吐各 5 例、脱水及び疲労各 2 例、本薬/CDDP/PTX 群の下痢 8 例、腎不全 5 例、悪心及び脱水 4 例、嘔吐、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び疲労各 3 例、発熱及び貧血各 2 例、腹痛、食欲減退及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/CDDP/5-FU 群で 10/21 例 (47.6%)、本薬/CDDP/PTX 群で 10/26 例 (38.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/CDDP/5-FU 群で食欲減退 4 例 (19.0%)、悪心 3 例 (14.3%)、嘔吐及び全身健康状態低下各 2 例 (9.5%)、貧血、発疹/ざ瘡、駆出率減少、潮紅、低カリウム血症、低マグネシウム血症、下痢、血中クレアチニン増加、脱水、疲労、末梢性運動ニューロパチー及び口内炎各 1 例 (4.8%)、本薬/CDDP/PTX 群で疲労 3 例、下痢 2 例、十二指腸閉塞、敗血症、嘔吐、悪心、ALT 増加、貧血、AST 増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加、呼吸

困難、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球減少症、発疹/ざ瘡、血小板減少症、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、神経毒性及び発熱性好中球減少症各 1 例であった。このうち、本薬/CDDP/5-FU 群の食欲減退 4 例、悪心 2 例、発疹/ざ瘡、駆出率減少、潮紅、下痢、血中クレアチニン増加、脱水、疲労、末梢性運動ニューロパチー及び口内炎各 1 例、本薬/CDDP/PTX 群の疲労 3 例、悪心、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球減少症、発疹/ざ瘡、下痢、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、神経毒性及び発熱性好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(22) 海外第 I 相試験 (1200.68 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、17/18 例 (94.4%) であった。

重篤な有害事象は、3/18 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、下痢、肺塞栓症及び急性腎不全各 1 例 (5.6%) であった。このうち、下痢 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/18 例 (38.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 4 例 (22.2%)、駆出率減少 2 例 (11.1%)、肺塞栓症 1 例 (5.6%) であった。このうち、下痢 4 例、駆出率減少 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(23) 海外第 II 相試験 (1239.1 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、25/28 例 (89.3%) であった。

重篤な有害事象は、8/28 例 (28.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、脱水 3 例 (10.7%)、悪心、AST 増加及び精神状態変化各 2 例 (7.1%)、偶発的過量投与、貧血、疲労、低カリウム血症、悪性新生物、疼痛、心嚢液貯留、嘔吐、悪性新生物、ALT 増加、下痢及び細菌性腹膜炎各 1 例 (3.8%) であった。このうち、脱水 2 例、低カリウム血症、悪心、ALT 増加、AST 増加及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、12/28 例 (42.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、ALT 増加、AST 増加及び下痢各 4 例 (14.3%)、疲労、嘔吐及び脱水各 2 例 (7.1%)、食欲減退、嚥下障害、リンパ節症、可逆性後白質脳症症候群、血中マグネシウム減少、低カリウム血症、低リン酸血症、低血圧及び血液量減少症各 1 例 (3.8%) であった。このうち、下痢 4 例、悪心、ALT 増加及び AST 増加各 3 例、脱水 2 例、食欲減退、疲労、嘔吐、血中マグネシウム減少、低カリウム血症、低リン酸血症、低血圧及び血液量減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(24) 海外第 II 相試験 (1239.2 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、42/46 例 (91.3%) であった。

重篤な有害事象は、22/46 例 (47.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疲労 5 例 (10.9%)、嘔吐及び全身健康状態低下各 4 例 (8.7%)、下痢 3 例 (6.5%)、発熱、脱水、黄疸、悪性新生物、四肢痛及び腎不全各 2 例 (4.3%)、呼吸困難、亜イレウス、腹痛、関節痛、腹水、膀胱拡大、心肺停止、胆汁うっ滞、循環虚脱、痙攣、食欲減退、電解質失調、女性生殖器瘻、胃腸管閉塞、吐血、肝炎、高クレアチニン血症、低カリウム血症、腸閉塞、悪心、新生物進行、末梢性浮腫、対麻痺、骨盤痛、門脈血栓症、前立腺腺腫、そう痒症、肺出血、紫斑、腎機能障害、呼吸窮迫、小腸閉塞、尿閉、体重減少、貧血、呼吸困難、鼻出血、疲労、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、栄養障害、疼痛、発熱、直腸出血、呼吸不全、亜イレウス及び血小板減少症各 1 例 (2.2%) であった。このうち、下痢 3

例、疲労2例、関節痛、高クレアチニン血症、悪心、四肢痛、紫斑、発熱、腎不全、嘔吐、鼻出血、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び直腸出血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、15/46例（32.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢4例（8.7%）、疲労3例（6.5%）、腹水、AST増加、痙攣、呼吸困難、電解質失調、肝炎、黄疸、悪性新生物、末梢性浮腫、四肢痛、肺出血、腎不全、亜イレウス、嘔吐及び全身健康状態低下各1例（2.2%）であった。このうち、下痢4例、AST増加及び疲労各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（25）海外第Ⅱ相試験（1239.3 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、38/39例（97.4%）であった。

重篤な有害事象は、6/39例（15.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、四肢痛、前立腺癌、転移性前立腺癌、脊髄圧迫、死亡、筋力低下、汎血球減少症、馬尾症候群及び脊髄圧迫各1例（2.6%）であった。このうち、汎血球減少症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、11/39例（28.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢5例（12.9%）、発疹/ざ瘡3例（7.7%）、口内炎及び食欲減退各2例（5.1%）、うつ病、呼吸困難、腎機能障害、味覚消失、皮膚乾燥、粘膜出血、筋力低下、鼻の炎症、鼻粘膜障害、脊髄圧迫、口内炎、味覚異常及び疲労各1例（2.6%）であった。このうち、下痢5例（12.9%）、発疹/ざ瘡3例（7.7%）、口内炎及び食欲減退各2例（5.1%）、味覚消失、皮膚乾燥、粘膜出血、鼻の炎症、鼻粘膜障害、味覚異常及び疲労各1例（2.6%）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

（26）海外第Ⅲ相試験（1200.34 試験）

有害事象は本薬群 239/239例（100%）及び CDDP/GEM 群 112/113例（99.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 236/239例（98.7%）、CDDP/GEM 群 112/113例（99.1%）であった。本薬群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

本薬群で発現率が10%以上の有害事象				
事象名	例数（%）			
	本薬群（239例）		CDDP/GEM群（113例）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	239（100）	112（46.9）	112（99.1）	70（61.9）
下痢	214（89.5）	14（5.9）	17（15.0）	0
発疹/ざ瘡	193（80.8）	35（14.6）	11（9.7）	0
口内炎	125（52.3）	13（5.4）	6（5.3）	0
爪の異常	82（34.3）	0	0	0
ALT増加	55（23.0）	5（2.1）	18（15.9）	3（2.7）
AST増加	43（18.0）	1（0.4）	12（10.6）	2（1.8）
咳嗽	42（17.6）	0	8（7.1）	0
疲労	41（17.2）	5（2.1）	44（38.9）	1（0.9）
食欲減退	37（15.5）	6（2.5）	48（42.5）	2（1.8）
鼻出血	36（15.1）	1（0.4）	2（1.8）	0
嘔吐	32（13.4）	3（1.3）	91（80.5）	23（20.4）
体重減少	30（12.6）	0	6（5.3）	0
背部痛	28（11.7）	1（0.4）	9（8.0）	0
頭痛	28（11.7）	3（1.3）	8（7.1）	0
悪心	28（11.7）	1（0.4）	85（75.2）	9（8.0）
低カリウム血症	27（11.3）	11（4.6）	26（23.0）	13（11.5）

事象名	例数 (%)			
	本薬群 (239例)		CDDP/GEM群 (113例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
そう痒症	27 (11.3)	1 (0.4)	0	0
胸痛	25 (10.5)	0	8 (7.1)	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

重篤な有害事象は、本薬群で 36/239 例 (15.1%)、CDDP/GEM 群で 12/113 例 (10.6%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で呼吸不全 5 例 (2.1%)、呼吸困難 4 例 (1.7%)、頭痛及び発疹/ざ瘡各 3 例 (1.3%)、CDDP/GEM 群で血小板減少症が 2 例 (1.8%) であった。このうち、本薬群の発疹/ざ瘡 3 例、頭痛及び呼吸困難各 1 例、CDDP/GEM 群の血小板減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 23/239 例 (9.6%)、CDDP/GEM 群の 45/113 例 (39.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で発疹/ざ瘡 5 例 (2.1%)、CDDP/GEM 群で嘔吐 16 例 (14.2%)、悪心 11 例 (9.7%)、好中球減少症 10 例 (8.8%)、白血球減少症 8 例 (7.1%)、疲労 5 例 (4.4%)、貧血及び血小板減少症各 4 例 (3.5%)、血小板数減少 3 例 (2.7%) であった。このうち、本薬群の発疹/ざ瘡 5 例、CDDP/GEM 群の嘔吐 16 例、悪心 11 例、好中球減少症 10 例、白血球減少症 8 例、疲労、貧血及び血小板減少症各 4 例、血小板数減少 3 例、白血球数減少 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(27) 海外第Ⅱ相試験 (1200.40 試験)

有害事象は 69/70 例 (98.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 64/70 例 (91.4%) であった。

重篤な有害事象は、33/70 例 (47.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢及び悪性新生物各 4 例 (5.7%)、死亡、呼吸困難及び胸水各 3 例 (4.3%)、脱水、急性腎不全及び呼吸不全各 2 例 (2.9%) であった。このうち、下痢 4 例、脱水 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 25/70 例 (35.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢及び発疹/ざ瘡各 6 例 (8.6%)、疲労 3 例 (4.3%)、食欲減退、悪性新生物、呼吸不全及び嘔吐各 2 例 (2.9%) であった。このうち、下痢 6 例、発疹/ざ瘡 5 例、疲労及び嘔吐各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(28) 海外第Ⅱ相試験 (1200.72 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、38/42 例 (90.5%) であった。

重篤な有害事象は、17/42 例 (40.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例 (11.9%)、発熱性好中球減少症及び胸水各 2 例 (4.8%)、血中クレアチニン増加、呼吸困難、胃腸管閉塞、咯血、頭痛、メレナ、筋力低下、筋骨格痛、筋肉痛、誤嚥性肺炎、気胸、肺塞栓症、発熱及び嘔吐各 1 例 (2.4%) であった。当該事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/42 例 (16.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 2 例 (4.8%)、食欲減退、胃腸管閉塞、咯血、爪の異常、肺塞栓症、発疹/ざ瘡及び口内炎各 1 例 (2.4%) であった。このうち、食欲減退、爪の異常、発疹/ざ瘡及び口内炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(29) 海外第Ⅱ相試験 (1200.26 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、

19/20 例 (95.0%) であった。

重篤な有害事象は、6/20 例 (30.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸困難及び悪性新生物各 2 例 (10.0%)、脱水、下痢、大腸菌性菌血症、女性生殖器瘻及び胸水各 1 例 (5.0%) であった。このうち、脱水、下痢及び呼吸困難各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、5/20 例 (25.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、AST 増加、血中 ALP 増加、血中クレアチニン増加、疲労、女性生殖器瘻、血尿、高ビリルビン血症、悪性新生物及び体重減少各 1 例 (5.0%) であった。このうち、AST 増加、血中 ALP 増加、血中クレアチニン増加、疲労、血尿、高ビリルビン血症及び体重減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(30) 海外第Ⅱ相試験 (1200.10 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 48/50 例 (96.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、20/50 例 (40.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢及び全身健康状態低下各 5 例 (10.0%)、悪性新生物 4 例 (8.0%)、脱水 3 例 (6.0%)、悪心及び嘔吐 2 例 (4.0%) であった。このうち、下痢 5 例、脱水 3 例、悪心 2 例、全身健康状態低下及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、23/50 例 (46.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 12 例 (24.0%)、発疹/ざ瘡 7 例 (14.0%)、口内炎及び嘔吐各 5 例 (10.0%)、悪心 4 例 (8.0%)、全身健康状態低下 3 例 (6.0%)、嚥下障害、疲労、低カリウム血症及び悪性新生物各 2 例 (4.0%) であった。このうち、下痢 12 例、発疹/ざ瘡 7 例、口内炎及び嘔吐各 5 例、悪心 4 例、嚥下障害、疲労、全身健康状態低下及び低カリウム血症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(31) 海外第Ⅱ相試験 (1200.11 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、40/41 例 (97.6%) に認められた。

重篤な有害事象は、8/41 例 (19.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、嘔吐 3 例 (7.3%)、脱水、悪心及び悪性新生物各 2 例 (4.9%)、喘息、胆道仙痛、便秘、下痢、感染性下痢、呼吸困難、頭痛、低ナトリウム血症、プロトロンビン-国際標準比減少及び白血球破碎性血管炎各 1 例 (2.4%) であった。このうち、脱水及び嘔吐各 2 例、下痢、低ナトリウム血症及び白血球破碎性血管炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10/41 例 (24.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 4 例 (9.8%)、発疹/ざ瘡 2 例 (4.9%)、低ナトリウム血症、白血球破碎性血管炎、悪心、悪性新生物、口内炎及び嘔吐各 1 例 (2.4%) であった。このうち、下痢 4 例、発疹/ざ瘡 2 例、低ナトリウム血症、白血球破碎性血管炎、悪心、口内炎及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(32) 海外第Ⅱ相試験 (1200.44 試験)

有害事象は全例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例 (100%) に認められた。

重篤な有害事象は、認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹/ざ瘡 1 例 (10.0%) であった。当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(33) 海外第Ⅱ相試験 (1200.5 試験)

有害事象は全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例（100%）に認められた。

重篤な有害事象は、9/28 例（32.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、脱水及び嘔吐各 2 例（7.1%）、関節痛、うつ病、疲労、気分変化、悪心、悪性新生物、新生物進行、四肢痛、脊椎障害、細菌性関節炎、下痢、播種性血管内凝固、頸静脈血栓症、閉塞、末梢性浮腫、肺炎球菌性敗血症、処置後敗血症、急性腎不全、口内炎、丹毒、メラノサイト性母斑及び副鼻腔炎各 1 例（3.8%）であった。このうち、脱水 2 例、疲労、悪心、細菌性関節炎、下痢、肺炎球菌性敗血症、急性腎不全、口内炎及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、14/28 例（50.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 8 例（28.6%）、発疹/ざ瘡及び疲労 4 例（14.3%）、口内炎各 3 例（10.7%）、脱水、悪心、悪性新生物及び爪の異常各 2 例（7.1%）、細菌性関節炎、播種性血管内凝固、口唇障害、肺炎球菌性敗血症、急性腎不全、嘔吐及び膀胱炎各 1 例（3.8%）であった。このうち、下痢 8 例、発疹/ざ瘡 4 例、疲労及び口内炎各 3 例、脱水及び爪の異常各 2 例、悪心、細菌性関節炎、口唇障害、肺炎球菌性敗血症、急性腎不全、嘔吐及び膀胱炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(34) 海外第Ⅱ相試験（1200.74 試験）

有害事象は 75/77 例（97.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 71/77 例（92.2%）であった。

重篤な有害事象は、31/77 例（40.3%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪心 8 例（10.4%）、嘔吐 7 例（9.1%）、下痢及び病勢進行各 6 例（7.8%）、脱水 4 例（5.2%）、呼吸困難 3 例（3.9%）、腹痛、疲労、新生物進行、肺炎、発熱及び発疹/ざ瘡各 2 例（2.6%）であった。このうち、嘔吐 6 例、下痢及び悪心各 4 例、腹痛、脱水、呼吸困難及び発疹/ざ瘡各 2 例、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15/77 例（19.5%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 6 例（7.8%）、疲労 3 例（3.9%）、呼吸困難及び嘔吐 2 例（2.6%）であった。このうち、下痢 6 例、疲労 3 例、嘔吐 2 例、呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(35) 海外第Ⅱ相試験（1200.28 試験）

有害事象は全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、90/97 例（92.8%）であった。

重篤な有害事象は、56/97 例（57.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、全身健康状態低下 13 例（13.4%）、下痢 11 例（11.3%）、脱水 8 例（8.2%）、嚥下障害 6 例（6.2%）、呼吸困難及び肺炎各 5 例（5.2%）、栄養障害、誤嚥性肺炎及び急性腎不全各 4 例（4.1%）、疲労、腎不全、呼吸不全及び嘔吐各 3 例（3.1%）、貧血、心肺不全、食欲減退、出血、高カルシウム血症、高ナトリウム血症、低血圧、口腔内出血、疼痛、胸水、処置後出血、発熱、発疹/ざ瘡、口内炎及び腫瘍出血各 2 例（2.1%）であった。このうち、下痢 10 例、脱水 7 例、全身健康状態低下、腎不全及び急性腎不全各 3 例、嚥下障害、発疹/ざ瘡及び口内炎各 2 例、心肺不全、食欲減退、高ナトリウム血症、低血圧、栄養障害及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、33/97 例（34.0%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢 6 例（6.2%）、全身健康状態低下 5 例（5.2%）、嚥下障害及び口内炎各 4 例（4.1%）、食欲減退及び発疹/ざ瘡各 3 例（3.1%）、貧血、脱水、呼吸困難、疲労、栄養障害、肺炎及び腫瘍出血各 2 例（2.1%）であった。このうち、下痢 6 例、発疹/ざ瘡 3 例、食欲減退、嚥下障害、疲労及び口内炎各 2 例、貧血、脱水及び全身健康状態低下各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. 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（5.3.3.2-9、5.3.5.2-1、5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組入れ）及び補足的な説明を行った治験協力者が同意文書に日付を記載せず、記名捺印又は署名していなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する患者に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*EGFR*、*HER2*、*HER4* 等のチロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 10 月 31 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg
〔一 般 名〕	アファチニブマレイン酸塩
〔申 請 者〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 11 月 30 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法未治療である上皮細胞増殖因子受容体 (Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」) 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「1200.32 試験」) において、アファチニブマレイン酸塩（以下、「本薬」) の投与により、主要評価項目とされた独立判定委員会評価に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」) について、本薬群の対照群として設定されたシスプラチン（以下、「CDDP」) とペメトレキセドナトリウム水和物（以下、「PEM」) との併用投与（以下、「CDDP/PEM」) 群に対する優越性が検証されたこと等から、当該患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

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

- 1200.32 試験の結果、PFS のハザード比 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は 0.577 [0.425, 0.784] であり、中央値で 4.24 カ月の延長が認められるものの、全生存期間 (以下、「OS」) のハザード比 [95%CI] は 0.907 [0.660, 1.246]、中央値は両群の間でほとんど差が認められていない。当該原因について考察するために後治療の内容を情報提供することは重要である。

1200.32 試験において、試験治療を中止した後に実施された後治療は、以下のとおりであった (2013 年 1 月 21 日データカットオフ)。

試験治療を中止した後に実施された後治療（ITT 集団、2013 年 1 月 21 日データカットオフ）

	本薬群 例数 (%)	CDDP/PEM 群 例数 (%)
例数	230	115
後治療を行った患者	149 (76.0)	99 (86.1)
抗悪性腫瘍剤による治療	145 (74.0)	99 (86.1)
EGFR-TKI を含む治療	68 (34.7)	83 (72.2)
エルロチニブ塩酸塩の単独投与	50 (25.5)	49 (42.6)
ゲフィチニブの単独投与	24 (12.2)	46 (40.0)
本薬の単独投与	0	7 (6.1) *
エルロチニブ塩酸塩を含む併用投与	2 (1.0)	7 (6.1)
ゲフィチニブを含む併用投与	0	2 (1.7)
EGFR-TKI を含まない治療	130 (66.3)	50 (43.5)
白金系抗悪性腫瘍剤を含む細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の併用投与	100 (51.0)	15 (13.0)
細胞傷害性抗悪性腫瘍剤の単独投与	64 (32.7)	38 (33.0)
白金系抗悪性腫瘍剤を含む細胞傷害性抗悪性腫瘍剤 + Bev の併用投与	22 (11.2)	0
細胞傷害性抗悪性腫瘍剤 + Bev の併用投与	5 (2.6)	1 (0.9)
他の抗悪性腫瘍剤による併用投与	3 (1.5)	4 (3.5)
その他	3 (1.5)	5 (4.3)
放射線治療	25 (12.8)	16 (13.9)

EGFR-TKI : EGFR チロシンキナーゼ阻害剤、Bev : ベバシズマブ（遺伝子組換え）、* : named-patient use programme において本薬が投与された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、上記の後治療の内容について資料を用いて情報提供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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患、肝障害、下痢、発疹/ざ瘡（スティーブンス・ジョンソン症候群を含む）、口内炎、爪の異常（爪囲炎を含む）、眼障害（角膜炎）、心不全、消化管穿孔（重度の消化管潰瘍/消化管出血を含む）及び急性膵炎であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであると考え、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の、本薬の適正使用及び安全対策が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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

- 既承認の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」）（ゲフィチニブ及びエルロチニブ塩酸塩）では、間質性肺疾患の早期診断及び早期治療が重要であることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で副作用の発現の観察が行われている。当該内容を含め、本薬についても、既承認の EGFR-TKI と同様に十分な注意喚起を行うべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、上記の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、化学療法未治療である EGFR 遺伝子変異陽性の手

術不能又は再発 NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本薬を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 本薬の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。
- がん化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

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

- 1200.32 試験において、Exon 19 の欠失変異である「Del 19」及び Exon 21 の点突然変異である「L858R」以外の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者では治療効果が逆転している（審査報告（1）「4. （iii）＜審査の概略＞（4）5 *EGFR* 遺伝子変異の種類について」の項参照）。この点に関して、症例数は少ないものの、イベントが 81% の患者で起きていること、及び Del 19 と L858R との間で治療効果が同様であることを踏まえると、治療効果と *EGFR* 遺伝子変異の種類との間で交互作用が示唆されており、*EGFR* 遺伝子変異の種類別の成績については情報提供する必要がある。

機構は、以下のように考える。

1200.32 試験における Del 19 又は L858R 以外の *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する本薬の有効性については、患者数が極めて少なく、評価することは困難であると考えことから、本薬の投与対象となる *EGFR* 遺伝子変異の種類については、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考にして判断することが適切であると考え（審査報告（1）「4. （iii）＜審査の概略＞（4）5 *EGFR* 遺伝子変異の種類について」の項参照）。一方、専門協議における議論を踏まえ、本薬の投与の適否を検討する際には、1200.32 試験における *EGFR* 遺伝子変異の種類別の成績も考慮することが適切であると考えことから、当該成績を医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項に、1200.32 試験における *EGFR* 遺伝子変異の種類別の PFS の結果を記載した上で、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

＜効能・効果＞

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本薬を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 本薬の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。
- がん化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「4. （iii）＜審査の概略＞（5）用法・用量について」の項に

おける検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはアファチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 1200.32 試験における用量調節基準等に基づく用量調節方法。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 3 時間までの間の服用は避けること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

<用法・用量>

通常、成人にはアファチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。

副作用の Grade ^{注1)}	休薬及び減量基準
Grade 1 又は 2	同一投与量を継続
Grade 2 (症状が持続的 ^{注2)} 又は忍容できない場合) 若しくは Grade 3 以上	症状が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から 10 mg 減量して再開する ^{注3)、4)} 。

注 1) Grade は NCI-CTCAE 3.0 版による。

注 2) 48 時間を超える下痢又は 7 日間を超える皮膚障害

注 3) 1 日 1 回 20mg 投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。

注 4) 一旦減量した後は、増量を行わないこと。

- 1 日 1 回 40mg で 3 週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他の Grade 2 以上の副作用が認められない場合は 1 日 1 回 50mg に増量してもよい。
- 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 3 時間までの間の服用は避けること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を確認することを目的として、本薬が投与された EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象に、解析対象症例数 800 例、観察期間を 12 カ月とした連続調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、下痢、発疹/ざ瘡、爪の異常及び間質性肺疾患を設定することを計画している（審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、審査報告 (1) の「4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の予定症例数等については、本薬及び既承認の EGFR-TKI 投与時に外国人患者よりも日本人患者で発現率が高い傾向が認められている間質性肺疾患についても一定の精度で検討可能となるよ

う、再検討が必要と判断した。

専門協議において、専門委員から以下の意見も出された上で、本調査を本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査（以下、「全例調査」）としないことを含め、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- 1200.32 試験では日本人患者での間質性肺疾患様事象の発現率が外国人患者より高かったこと及び重症度の高い下痢、皮膚障害、肝障害、消化性潰瘍/消化管出血等が認められたことから、全例調査を行うことも一案であるが、以下の点等を勘案すると、全例調査としないことに問題はない。
 - 本邦において、NSCLC 患者に対する既承認の EGFR-TKI の使用実績が蓄積されていること。
 - 本薬投与による日本人患者での間質性肺疾患様事象の発現率は、既承認の EGFR-TKI と比較して特段高い傾向は認められていないこと（審査報告（1）「4.（iii）＜審査の概略＞（3）3 間質性肺疾患様事象」の項参照）。
 - 下痢、皮膚障害、肝障害及び消化性潰瘍/消化管出血は、既承認の EGFR-TKI においても認められている事象であること。

また、専門委員から、以下の意見が出された。

- 本調査の目標症例数として、Grade3 以上の間質性肺疾患を検出できる程度とすべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、Grade 3 以上の間質性肺疾患を含め、日本人患者での有害事象の発現状況が評価可能となるように本調査の目標症例数等について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

目標症例数については、癌患者を対象とした臨床試験のうち、盲検を解除した全試験（本薬が投与された患者数 3,865 例）における本薬との因果関係が否定されなかった Grade 3 以上の間質性肺疾患の発現率（0.3%（12/3,865 例））に基づき、使用実態下における発現率を同程度と想定した場合、99%の確率で 1 例以上の把握が可能となる症例数として、1,500 例と設定する。なお、その他の重点調査項目である下痢、発疹/ざ瘡及び爪の異常についても、1,500 例を集積することにより、各事象の Grade 3 以上の発現状況についても十分な検討が可能となると考える。

観察期間については、本薬が投与された 3,865 例における間質性肺疾患の発現時期は本薬投与開始後 12 カ月以内であったことから、当初の設定どおり 12 カ月で差し支えないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性及び有効性検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画の概要

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 下痢 - 皮膚障害 - 間質性肺疾患 - 肝障害 - 消化管潰瘍・消化管出血 - 左室駆出率（LVEF）低下・心不全	- 肺炎 - 生殖発生毒性 - 角膜穿孔・角膜潰瘍	腎機能障害を有する患者における安全性
有効性に関する検討事項		
- 使用実態下における有効性 - EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者における有効性（製造販売後臨床試験）		

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

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後調査（調査の骨子は、下表に示す製造販売後調査計画の骨子（案）参照） - 製造販売後臨床試験（1200.32 試験の継続投与）	- 製造販売後調査（調査の骨子は、下表に示す製造販売後調査計画の骨子（案）参照） - 製造販売後臨床試験（1200.32 試験の継続投与）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療関係者向けの資材（適正使用ガイド）の作成と提供 - 患者向け資材の作成と提供 - 使用前注意喚起（適格性確認のためのチェックリストの運用）

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	長期使用の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者
観察期間	12 カ月
予定症例数	1,500 例
重点調査項目	間質性肺疾患、下痢、発疹/ざ瘡、爪の異常

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び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〕 EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

〔用法・用量〕 通常、成人にはアファチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。

〔警 告〕

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等）に関する情報を十分に説明し、同

意を得てから投与すること。

2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

〔禁忌〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

1. *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
2. 本剤の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。
3. がん化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。

副作用のグレード ^{注1)}	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2（症状が持続的 ^{注2)} 又は忍容できない場合）若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10 mg 減量して再開する ^{注3)、4)} 。

注1) グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。

注2) 48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害

注3) 1日1回20 mg 投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。

注4) 一旦減量した後は、増量を行わないこと。

2. 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。
3. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。
4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。