

ビジンプロ錠 15mg

ビジンプロ錠 45mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については、[2.5.1](#) 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1. 開発の経緯図

試験項目	試験内容																			
品質に関する試験	外国	原薬																		
		製剤																		
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験																		
		副次的薬理試験																		
		安全性薬理試験																		
薬物動態試験	外国	分析法																		
		吸収																		
		分布																		
		代謝																		
		排泄																		
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床																		
毒性試験	外国	単回投与毒性試験																		
		反復投与毒性試験																		
		遺伝毒性試験																		
		生殖発生毒性試験																		
		局所刺激性試験																		
		不純物の毒性試験																		
		その他の試験																		

試験項目	試験内容		
臨床試験	外国	バイオアベイラビリティ (BA) 試験 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	
	国内	患者におけるPK及び初期忍容性試験	
	外国	第1相	内因性要因を検討したPK試験
			外因性要因を検討したPK試験
			その他の臨床試験
	外国	第1/2相	非対照試験

※参考資料

試験項目		試験内容	
臨床試験	外国	第2相	申請する適応症に関する比較対照試験
	国内及び外国		非対照試験
	国内		
	外国	その他の臨床試験	
	国内及び外国	第3相	申請する適応症に関する比較対照試験
外国			

※参考資料

米国では、2018年9月27日にFDAの承認を取得した。また、2018年10月現在、 、 、 および にて承認申請中である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VIZIMPRO safely and effectively. See full prescribing information for VIZIMPRO.

VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2018

INDICATIONS AND USAGE

VIZIMPRO is a kinase inhibitor indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations as detected by an FDA-approved test. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosage: 45 mg orally once daily with or without food. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 15 mg, 30 mg, and 45 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Interstitial Lung Disease (ILD): Permanently discontinue VIZIMPRO if ILD is confirmed. (5.1)
- Diarrhea: Withhold and reduce the dose of VIZIMPRO based on the severity. (2.3, 5.2)

- Dermatologic Adverse Reactions: Withhold and reduce the dose of VIZIMPRO based on the severity. (2.3, 5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: VIZIMPRO can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions are (incidence >20%) diarrhea, rash, paronychia, stomatitis, decreased appetite, dry skin, decreased weight, alopecia, cough, and pruritus. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer, Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Proton Pump Inhibitors (PPIs): Avoid use with VIZIMPRO; use locally-acting antacids or H2-receptor antagonist; administer VIZIMPRO at least 6 hours before or 10 hours after H2-receptor antagonist. (2.4, 7.1)
- CYP2D6 Substrates: Avoid concomitant use with VIZIMPRO where minimal increases in concentration of the CYP2D6 substrate may lead to serious or life-threatening toxicities (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 9/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Dosage Modifications for Acid-Reducing Agents

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Interstitial Lung Disease (ILD)
- 5.2 Diarrhea
- 5.3 Dermatologic Adverse Reactions
- 5.4 Embryo-Fetal toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on VIZIMPRO
- 7.2 Effect of VIZIMPRO on CYP2D6 Substrates

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VIZIMPRO is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations as detected by an FDA-approved test [see *Dosage and Administration (2.1)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the first-line treatment of metastatic NSCLC with VIZIMPRO based on the presence of an EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutation in tumor specimens. Information on FDA-approved tests for the detection of EGFR mutations in NSCLC is available at: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of VIZIMPRO is 45 mg taken orally once daily, until disease progression or unacceptable toxicity occurs. VIZIMPRO can be taken with or without food [see *Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Take VIZIMPRO the same time each day. If the patient vomits or misses a dose, do not take an additional dose or make up a missed dose but continue with the next scheduled dose.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Reduce the dose of VIZIMPRO for adverse reactions as described in Table 1. Dosage modifications for specific adverse reactions are provided in Table 2.

Table 1. VIZIMPRO Recommended Dose Reductions for Adverse Reactions

Dose Level	Dose (Once Daily)
First dose reduction	30 mg
Second dose reduction	15 mg

Table 2. VIZIMPRO Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity^a	Dosage Modification
Interstitial lung disease (ILD) [see Warnings and Precautions (5.1)]	Any Grade	<ul style="list-style-type: none"> Permanently discontinue VIZIMPRO.
Diarrhea [see Warnings and Precautions (5.2)]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent Grade 2 diarrhea, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose.
	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose.
Dermatologic Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.3)]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO for persistent dermatologic adverse reactions; upon recovery to less than or equal to Grade 1, resume VIZIMPRO at the same dose level. For recurrent persistent Grade 2 dermatologic adverse reactions, withhold until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose.
	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 1; then resume VIZIMPRO at a reduced dose.
Other	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold VIZIMPRO until recovery to less than or equal to Grade 2; then resume VIZIMPRO at a reduced dose.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03.

2.4 Dosage Modifications for Acid-Reducing Agents

Avoid the concomitant use of proton pump inhibitors (PPIs) while taking VIZIMPRO. As an alternative to PPIs, use locally-acting antacids or if using an histamine 2 (H₂)-receptor antagonist, administer VIZIMPRO at least 6 hours before or 10 hours after taking an H₂-receptor antagonist [see *Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 45 mg: blue film-coated, immediate release, round biconvex tablet, debossed with “Pfizer” on one side and “DCB45” on the other side.
- 30 mg: blue film-coated, immediate release, round biconvex tablet, debossed with “Pfizer” on one side and “DCB30” on the other side.
- 15 mg: blue film-coated, immediate release, round biconvex tablet, debossed with “Pfizer” on one side and “DCB15” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Interstitial Lung Disease (ILD)

Severe and fatal ILD/pneumonitis occurred in patients treated with VIZIMPRO and occurred in 0.5% of the 394 VIZIMPRO-treated patients; 0.3% of cases were fatal.

Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Withhold VIZIMPRO and promptly investigate for ILD in patients who present with worsening of respiratory symptoms which may be indicative of ILD (e.g., dyspnea, cough, and fever). Permanently discontinue VIZIMPRO if ILD is confirmed [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.2 Diarrhea

Severe and fatal diarrhea occurred in patients treated with VIZIMPRO. Diarrhea occurred in 86% of the 394 VIZIMPRO-treated patients; Grade 3 or 4 diarrhea was reported in 11% of patients and 0.3% of cases were fatal.

Withhold VIZIMPRO for Grade 2 or greater diarrhea until recovery to less than or equal to Grade 1 severity, then resume VIZIMPRO at the same or a reduced dose depending on the severity of diarrhea [*see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)*]. Promptly initiate anti-diarrheal treatment (loperamide or diphenoxylate hydrochloride with atropine sulfate) for diarrhea.

5.3 Dermatologic Adverse Reactions

Rash and exfoliative skin reactions occurred in patients treated with VIZIMPRO. Rash occurred in 78% of the 394 VIZIMPRO-treated patients; Grade 3 or 4 rash was reported in 21% of patients. Exfoliative skin reactions of any severity were reported in 7% of patients. Grade 3 or 4 exfoliative skin reactions were reported in 1.8% of patients.

Withhold VIZIMPRO for persistent Grade 2 or any Grade 3 or 4 dermatologic adverse reaction until recovery to less than or equal to Grade 1 severity, then resume VIZIMPRO at the same or a reduced dose depending on the severity of the dermatologic adverse reaction [*see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)*]. The incidence and severity of rash and exfoliative skin reactions may increase with sun exposure. At the time of initiation of VIZIMPRO, initiate use of moisturizers and appropriate measures to limit sun exposure. Upon development of Grade 1 rash, initiate treatment with topical antibiotics and topical steroids. Initiate oral antibiotics for Grade 2 or more severe dermatologic adverse reactions.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, VIZIMPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, oral administration of dacomitinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of post-implantation loss and reduced fetal body weight at doses resulting in exposures near the exposure at the 45 mg human dose. The absence of EGFR signaling has been shown to result in embryoletality as well as post-natal death in animals.

Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VIZIMPRO and for at least 17 days after the final dose [see Use in Specific Populations (8.1 and 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse drug reactions are described elsewhere in the labeling:

- Interstitial Lung Disease [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Diarrhea [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Dermatologic Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.3)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the Warnings and Precautions section reflect exposure to VIZIMPRO in 394 patients with first-line or previously treated NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations who received VIZIMPRO at the recommended dose of 45 mg once daily in 4 randomized, active-controlled trials [ARCHER 1050 (N=227), Study A7471009 (N=38), Study A7471011 (N=83), and Study A7471028 (N=16)] and one single-arm trial [Study A7471017 (N=30)]. The median duration of exposure to VIZIMPRO was 10.8 months (range 0.07-68) [see Warnings and Precautions (5)].

The data described below reflect exposure to VIZIMPRO in 227 patients with EGFR mutation-positive, metastatic NSCLC enrolled in a randomized, active-controlled trial (ARCHER 1050); 224 patients received gefitinib 250 mg orally once daily in the active control arm [see Clinical Studies (14)]. Patients were excluded if they had a history of ILD, interstitial pneumonitis, or brain metastases. The median duration of exposure to VIZIMPRO was 15 months (range 0.07-37).

The most common (>20%) adverse reactions in patients treated with VIZIMPRO were diarrhea (87%), rash (69%), paronychia (64%), stomatitis (45%), decreased appetite (31%), dry skin (30%), decreased weight (26%), alopecia (23%), cough (21%), and pruritus (21%).

Serious adverse reactions occurred in 27% of patients treated with VIZIMPRO. The most common ($\geq 1\%$) serious adverse reactions were diarrhea (2.2%) and interstitial lung disease (1.3%). Dose interruptions occurred in 57% of patients treated with VIZIMPRO. The most frequent (>5%) adverse reactions leading to dose interruptions were rash (23%), paronychia (13%), and diarrhea (10%). Dose reductions occurred in 66% of patients treated with VIZIMPRO. The most frequent (>5%) adverse reactions leading to dose reductions were rash (29%), paronychia (17%), and diarrhea (8%).

Adverse reactions leading to permanent discontinuation of VIZIMPRO occurred in 18% of patients. The most common (>0.5%) adverse reactions leading to permanent discontinuation of VIZIMPRO were: rash (2.6%), interstitial lung disease (1.8%), stomatitis (0.9%), and diarrhea (0.9%).

Tables 3 and 4 summarize the most common adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in ARCHER 1050. ARCHER 1050 was not designed to demonstrate a statistically significant difference in adverse reaction rates for VIZIMPRO or for gefitinib for any adverse reaction or laboratory value listed in Table 3 or 4.

Table 3. Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving VIZIMPRO in ARCHER 1050*

Adverse Reaction	VIZIMPRO (N=227)		Gefitinib (N=224)	
	All Grades ^a %	Grades 3 and 4 %	All Grades %	Grades 3 and 4 %
Gastrointestinal				
Diarrhea ^b	87	8	56	0.9
Stomatitis ^c	45	4.4	19	0.4
Nausea	19	1.3	22	0.4
Constipation	13	0	14	0
Mouth ulceration	12	0	6	0
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash ^d	69	23	47	0.4
Paronychia ^e	64	8	21	1.3
Dry skin ^f	30	1.8	19	0.4
Alopecia	23	0.4	13	0
Pruritus ^g	21	0.9	15	1.3
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	15	0.9	3.1	0
Dermatitis	11	1.8	4	0.4
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	31	3.1	25	0.4
Decreased weight	26	2.2	17	0.4
Respiratory				
Cough	21	0	19	0.4
Nasal mucosal disorder ^h	19	0	4.9	0
Dyspnea	13	2.2	13	1.8
Upper respiratory tract infection	12	1.3	13	0
Chest pain	10	0	14	0
Eye				
Conjunctivitis	19	0	4	0
Musculoskeletal				
Pain in extremity	14	0	12	0
Musculoskeletal pain	12	0.9	13	0
General				
Asthenia	13	2.2	13	1.3
Psychiatric				
Insomnia	11	0.4	15	0

* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.03.

^a Grades 1 through 5 are included in All Grades.

^b One Grade 5 (fatal) event in the VIZIMPRO arm.

^c Stomatitis includes mucosal inflammation and stomatitis.

^d Rash includes dermatitis acneiform, rash, and rash maculo-papular.

^e Paronychia includes nail infection, nail toxicity, onychoclasia, onycholysis, onychomadesis, paronychia.

^f Dry skin includes dry skin, xerosis.

^g Pruritus includes pruritus, pruritus generalized, rash pruritic.

^h Nasal mucosal disorder includes epistaxis, nasal inflammation, nasal mucosal disorder, nasal mucosal ulcer, rhinitis.

Additional adverse reactions (All Grades) that were reported in <10% of patients who received VIZIMPRO in ARCHER 1050 include:

General: fatigue 9%

Skin and subcutaneous tissue: skin fissures 9%, hypertrichosis 1.3%, skin exfoliation/exfoliative skin reactions 3.5%

Gastrointestinal: vomiting 9%

Nervous system: dysgeusia 7%

Respiratory: interstitial lung disease 2.6%

Ocular: keratitis 1.8%

Metabolism and nutrition: dehydration 1.3%

Table 4. Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in >20% of Patients in ARCHER 1050*

Laboratory Test Abnormality ^a	VIZIMPRO		Gefitinib	
	Change from Baseline All Grades (%)	Change from Baseline to Grade 3 or Grade 4 (%)	Change from Baseline All Grades (%)	Change from Baseline to Grade 3 or Grade 4 (%)
Hematology				
Anemia	44	0.9	26	2.7
Lymphopenia	42	6	35	2.7
Chemistry				
Hypoalbuminemia	44	0	34	0
Increased ALT	40	1.4	63	13
Hyperglycemia	36	1.0	38	2.5
Increased AST	35	0.5	57	8
Hypocalcemia	33	1.4	28	2.0
Hypokalemia	29	7	18	2.0
Hyponatremia	26	2.9	20	1.5
Increased creatinine	24	0	16	0.5
Increased alkaline phosphatase	22	0.5	21	2.0
Hypomagnesemia	22	0.5	9	0
Hyperbilirubinemia	16	0.5	22	0.5

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase.

*NCI CTCAE v4.03, except for increased creatinine which only includes patients with creatinine increase based on upper limit of normal definition.

^a Based on the number of patients with available baseline and at least one on-treatment laboratory test.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on VIZIMPRO

Concomitant use with a PPI decreases dacomitinib concentrations, which may reduce VIZIMPRO efficacy. Avoid the concomitant use of PPIs with VIZIMPRO. As an alternative to PPIs, use locally-acting antacids or an H2-receptor antagonist. Administer VIZIMPRO at least 6 hours before or 10 hours after taking an H2-receptor antagonist [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Effect of VIZIMPRO on CYP2D6 Substrates

Concomitant use of VIZIMPRO increases the concentration of drugs that are CYP2D6 substrates [see *Clinical Pharmacology (12.3)*] which may increase the risk of toxicities of these drugs. Avoid concomitant use of VIZIMPRO with CYP2D6 substrates where minimal increases in concentration of the CYP2D6 substrate may lead to serious or life-threatening toxicities.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, VIZIMPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on VIZIMPRO use in pregnant women. In animal reproduction studies, oral administration of dacomitinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of post-implantation loss and reduced fetal body weight at doses resulting in exposures near the exposure at the 45 mg human dose (see *Data*). The absence of EGFR signaling has been shown to result in embryoletality as well as post-natal death in animals (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus [see *Use in Special Populations (8.3)*].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Daily oral administration of dacomitinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of post-implantation loss, maternal toxicity, and reduced fetal body weight at 5 mg/kg/day (approximately 1.2 times the exposure based on area under the curve [AUC] at the 45 mg human dose).

Disruption or depletion of EGFR in mouse models has shown EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/post-natal survival and development. Reduction or elimination of embryo-fetal or maternal EGFR signaling in mice can prevent implantation, and can cause embryo-fetal loss during various stages of gestation (through effects on placental development), developmental anomalies, early death in surviving fetuses, and adverse developmental outcomes in multiple organs in embryos/neonates.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of dacomitinib or its metabolites in human milk or their effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from VIZIMPRO, advise women not to breastfeed during treatment with VIZIMPRO and for at least 17 days after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating VIZIMPRO [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

VIZIMPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with VIZIMPRO and for at least 17 days after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of VIZIMPRO in pediatrics have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients (N=394) in five clinical studies with EGFR mutation-positive NSCLC who received VIZIMPRO at a dose of 45 mg orally once daily [ARCHER 1050 (N=227), Study A7471009 (N=38), Study A7471011 (N=83), Study A7471028 (N=16), and Study A7471017 (N=30)] 40% were 65 years of age and older.

Exploratory analyses across this population suggest a higher incidence of Grade 3 and 4 adverse reactions (67% versus 56%, respectively), more frequent dose interruptions (53% versus 45%, respectively), and more frequent discontinuations (24% versus 10%, respectively) for adverse reactions in patients 65 years or older as compared to those younger than 65 years.

8.6 Renal Impairment

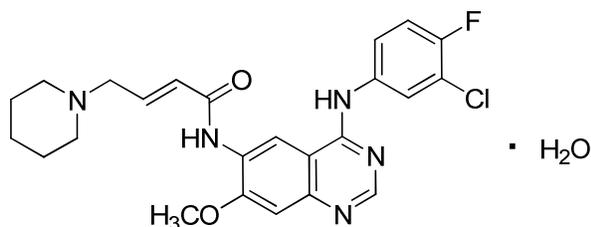
No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance [CL_{Cr}] 30 to 89 mL/min estimated by Cockcroft-Gault). The recommended dose of VIZIMPRO has not been established for patients with severe renal impairment (CL_{Cr} <30 mL/min) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild (total bilirubin ≤ upper limit of normal [ULN] with AST > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 × ULN with any AST) or moderate (total bilirubin > 1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment. The recommended dose of VIZIMPRO has not been established for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 to 10 × ULN and any AST) [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

11 DESCRIPTION

Dacomitinib is an oral kinase inhibitor with a molecular formula of $C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$ and a molecular weight of 487.95 Daltons. The chemical name is: (2*E*)-*N*-{4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate and its structural formula is:



Dacomitinib is a white to pale yellow powder.

VIZIMPRO tablets contain 45, 30, or 15 mg of dacomitinib with the following inactive ingredients in the tablet core; lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, and magnesium stearate. The film coating consists of Opadry II[®] Blue 85F30716 containing: Polyvinyl alcohol – partially hydrolyzed, Talc, Titanium dioxide, Macrogol/PEG 3350, and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dacomitinib is an irreversible inhibitor of the kinase activity of the human EGFR family (EGFR/HER1, HER2, and HER4) and certain EGFR activating mutations (exon 19 deletion or the exon 21 L858R substitution mutation). In vitro dacomitinib also inhibited the activity of DDR1, EPHA6, LCK, DDR2, and MNK1 at clinically relevant concentrations.

Dacomitinib demonstrated dose-dependent inhibition of EGFR and HER2 autophosphorylation and tumor growth in mice bearing subcutaneously implanted human tumor xenografts driven by HER family targets including mutated EGFR. Dacomitinib also exhibited antitumor activity in orally-dosed mice bearing intracranial human tumor xenografts driven by EGFR amplifications.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of dacomitinib on the QT interval corrected for heart rate (QTc) was evaluated using time-matched electrocardiograms (ECGs) evaluating the change from baseline and corresponding pharmacokinetic data in 32 patients with advanced NSCLC. Dacomitinib had no large effect on QTc (i.e., >20 ms) at maximum dacomitinib concentrations achieved with VIZIMPRO 45 mg orally once daily.

Exposure-Response Relationships

Higher exposures, across the range of exposures with the recommended dose of 45 mg daily, correlated with an increased probability of Grade ≥ 3 adverse events, specifically dermatologic toxicities and diarrhea.

12.3 Pharmacokinetics

The maximum dacomitinib plasma concentration (C_{\max}) and AUC at steady state increased proportionally over the dose range of VIZIMPRO 2 mg to 60 mg orally once daily (0.04 to 1.3 times the recommended dose) across dacomitinib studies in patients with cancer. At a dose of 45 mg orally once daily, the geometric mean [coefficient of variation (CV%)] C_{\max} was 108 ng/mL (35%) and the AUC_{0-24h} was 2213 ng•h/mL (35%) at steady state in a dose-finding clinical study conducted in patients with solid tumors. Steady state was achieved within 14 days following repeated dosing and the estimated geometric mean (CV%) accumulation ratio was 5.7 (28%) based on AUC.

Absorption

The mean absolute bioavailability of dacomitinib is 80% after oral administration. The median dacomitinib time to reach maximum concentration (T_{\max}) occurred at approximately 6.0 hours (range 2.0 to 24 hours) after a single oral dose of VIZIMPRO 45 mg in patients with cancer.

Effect of Food

Administration of VIZIMPRO with a high-fat, high-calorie meal (approximately 800 to 1000 calories with 150, 250, and 500 to 600 calories from protein, carbohydrate and fat, respectively) had no clinically meaningful effect on dacomitinib pharmacokinetics.

Distribution

The geometric mean (CV%) volume of distribution of dacomitinib (V_{ss}) was 1889 L (18%). In vitro binding of dacomitinib to human plasma proteins is approximately 98% and is independent of drug concentrations from 250 ng/mL to 1000 ng/mL.

Elimination

Following a single 45 mg oral dose of VIZIMPRO in patients with cancer, the mean (CV%) plasma half-life of dacomitinib was 70 hours (21%), and the geometric mean (CV%) apparent plasma clearance of dacomitinib was 24.9 L/h (36%).

Metabolism

Hepatic metabolism is the main route of clearance of dacomitinib, with oxidation and glutathione conjugation as the major pathways. Following oral administration of a single 45 mg dose of [^{14}C] dacomitinib, the most abundant circulating metabolite was O-desmethyl dacomitinib, which had similar in vitro pharmacologic activity as dacomitinib. The steady-state plasma trough concentration of O-desmethyl dacomitinib ranges from 7.4% to 19% of the parent. In vitro studies indicated that cytochrome P450 (CYP) 2D6 was the major isozyme involved in the formation of O-desmethyl dacomitinib, while CYP3A4 contributed to the formation of other minor oxidative metabolites.

Excretion

Following a single oral 45 mg dose of [^{14}C] radiolabeled dacomitinib, 79% of the radioactivity was recovered in feces (20% as dacomitinib) and 3% in urine (<1% as dacomitinib).

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

Based on population pharmacokinetic analyses, mild ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$; N=590) and moderate ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$; N=218) renal impairment did not alter dacomitinib pharmacokinetics, relative to the pharmacokinetics in patients with normal renal function ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$; N=567). The pharmacokinetics of dacomitinib has not been adequately characterized in patients with severe renal impairment ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) (N=4) or studied in patients requiring hemodialysis.

Patients with Hepatic Impairment

In a dedicated hepatic impairment trial, following a single oral dose of 30 mg VIZIMPRO, dacomitinib exposure (AUC_{inf} and C_{max}) was unchanged in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A; N=8) and decreased by 15% and 20%, respectively in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B; N=9) when compared to subjects with normal hepatic function (N=8). Based on this trial, mild and moderate hepatic impairment had no clinically important effects on pharmacokinetics of dacomitinib. In addition, based on a population pharmacokinetic analysis of 1381 patients, in which 158 patients had mild hepatic impairment (total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN, or total bilirubin $>$ 1 to $1.5 \times$ ULN with any AST) and 5 patients had moderate hepatic impairment (total bilirubin $>$ 1.5 to $3 \times$ ULN and any AST), no effects on pharmacokinetics of dacomitinib were observed. The effect of severe hepatic impairment (total bilirubin $>$ 3 to $10 \times$ ULN and any AST) on dacomitinib pharmacokinetics is unknown [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of Acid-Reducing Agents on Dacomitinib

Coadministration of a single 45 mg dose of VIZIMPRO with multiple doses of rabeprazole (a proton pump inhibitor) decreased dacomitinib C_{max} by 51% and $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ by 39% [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Drug Interactions* (7.1)].

Coadministration of VIZIMPRO with a local antacid (Maalox[®] Maximum Strength, 400 mg/5 mL) did not cause clinically relevant changes dacomitinib concentrations [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Drug Interactions* (7.1)].

The effect of H₂ receptor antagonists on dacomitinib pharmacokinetics has not been studied [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Drug Interactions* (7.1)].

Effect of Strong CYP2D6 Inhibitors on Dacomitinib

Coadministration of a single 45 mg dose of VIZIMPRO with multiple doses of paroxetine (a strong CYP2D6 inhibitor) in healthy subjects increased the total AUC_{last} of dacomitinib plus its active metabolite (O-desmethyl dacomitinib) in plasma by approximately 6%, which is not considered clinically relevant.

Effect of Dacomitinib on CYP2D6 Substrates

Coadministration of a single 45 mg oral dose of VIZIMPRO increased dextromethorphan (a CYP2D6 substrate) C_{max} by 9.7-fold and AUC_{last} by 9.6-fold [see *Drug Interactions* (7.2)].

In Vitro Studies

Effect of Dacomitinib and O-desmethyl Dacomitinib on CYP Enzymes: Dacomitinib and its metabolite O-desmethyl dacomitinib do not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4/5. Dacomitinib does not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

Effect of Dacomitinib on Uridine 5' diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes: Dacomitinib inhibits UGT1A1. Dacomitinib does not inhibit UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, or UGT2B15.

Effect of Dacomitinib on Transporter Systems: Dacomitinib is a substrate for the membrane transport protein P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Dacomitinib inhibits P-gp, BCRP, and organic cation transporter (OCT)1. Dacomitinib does not inhibit organic anion transporters (OAT)1 and OAT3, OCT2, organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, and OATP1B3.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with VIZIMPRO.

Dacomitinib was not mutagenic in a bacterial reverse mutation (Ames) assay or clastogenic in an in vitro human lymphocyte chromosome aberration assay or clastogenic or aneugenic in an in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

Daily oral administration of dacomitinib at doses ≥ 0.5 mg/kg/day to female rats (approximately 0.14 times the exposure based on AUC at the 45 mg human dose) resulted in reversible epithelial atrophy in the cervix and vagina. Oral administration of dacomitinib at 2 mg/kg/day to male rats (approximately 0.6 times the human exposure based on AUC at the 45 mg clinical dose) resulted in reversible decreased secretion in the prostate gland.

14. CLINICAL STUDIES

The efficacy of VIZIMPRO was demonstrated in a randomized, multicenter, multinational, open-label study (ARCHER 1050; [NCT01774721]). Patients were required to have unresectable, metastatic NSCLC with no prior therapy for metastatic disease or recurrent disease with a minimum of 12 months disease-free after completion of systemic therapy; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1; EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations. EGFR mutation status was prospectively determined by local laboratory or commercially available tests (e.g., theascreen[®] EGFR RGQ PCR and cobas[®] EGFR Mutation Test).

Patients were randomized (1:1) to receive VIZIMPRO 45 mg orally once daily or gefitinib 250 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by region (Japanese versus mainland Chinese versus other East Asian versus non-East Asian), and EGFR mutation status (exon 19 deletions versus exon 21 L858R substitution mutation). The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as determined by blinded Independent Radiologic Central (IRC) review per RECIST v1.1. Additional efficacy outcome measures were overall response rate (ORR), duration of response (DoR), and overall survival (OS).

A total of 452 patients were randomized to receive VIZIMPRO (N=227) or gefitinib (N=225). The demographic characteristics were 60% female; median age 62 years (range: 28 to 87), with 40% aged 65 years and older; and 23% White, 77% Asian, and less than 1% Black. Prognostic and tumor characteristics were ECOG performance status 0 (30%) or 1 (70%); 59% with exon 19 deletion and 41% with exon 21 L858R substitution; Stage IIIB (8%) and Stage IV (92%); 64% were never smokers; and 1% received prior adjuvant or neoadjuvant therapy.

ARCHER 1050 demonstrated a statistically significant improvement in PFS as determined by the IRC. Results are summarized in Table 5 and Figures 1 and 2.

The hierarchical statistical testing order was PFS followed by ORR and then OS. No formal testing of OS was conducted since the formal comparison of ORR was not statistically significant.

Table 5. Efficacy Results in ARCHER 1050

	VIZIMPRO N=227	Gefitinib N=225
Progression-Free Survival (per IRC)		
Number of patients with event, n (%)	136 (59.9%)	179 (79.6%)
Median PFS in months (95% CI)	14.7 (11.1, 16.6)	9.2 (9.1, 11.0)
HR (95% CI) ^a	0.59 (0.47, 0.74)	
p-value ^b	<0.0001	
Overall Response Rate (per IRC)		
Overall Response Rate % (95% CI)	75% (69, 80)	72% (65, 77)
p-value ^c	0.39	
Duration of Response in Responders (per IRC)		
Median DoR in months (95% CI)	14.8 (12.0, 17.4)	8.3 (7.4, 9.2)

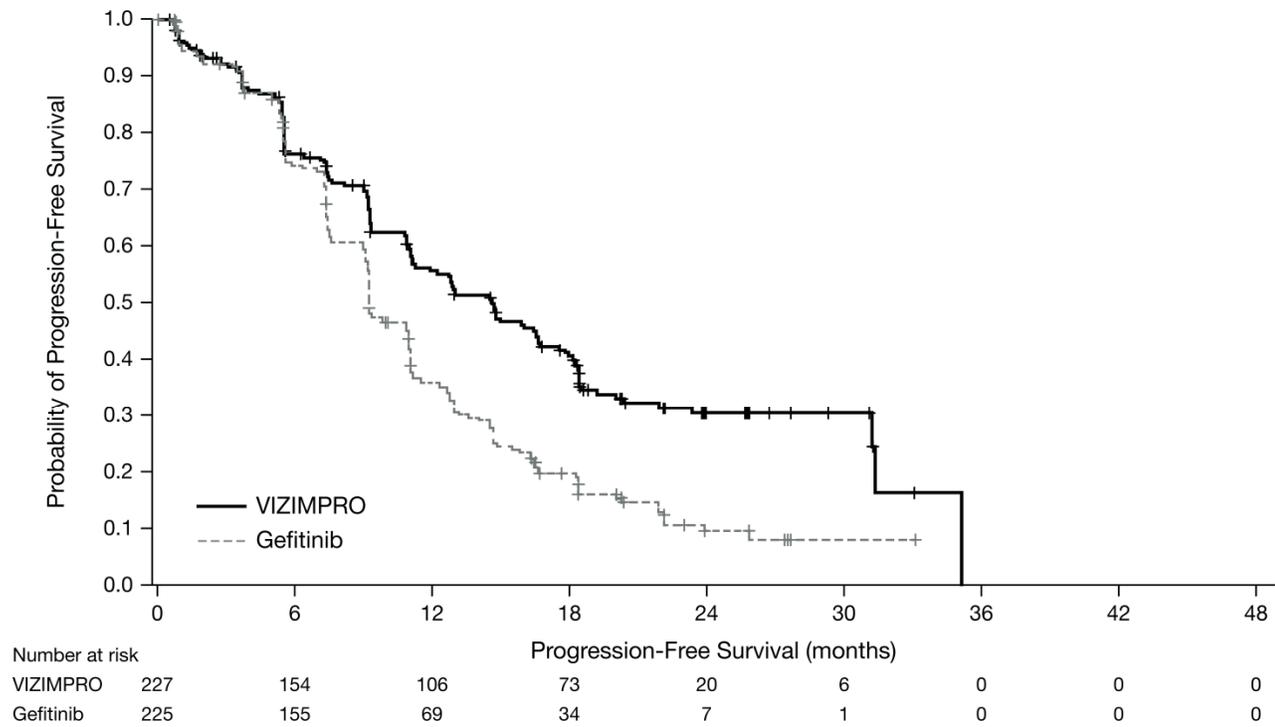
CI=confidence interval; DoR=duration of response; HR=hazard ratio; IRC=Independent Radiologic Central; N/n=total number; PFS=progression-free survival.

a. From stratified Cox Regression.

b. Based on the stratified log-rank test.

c. Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

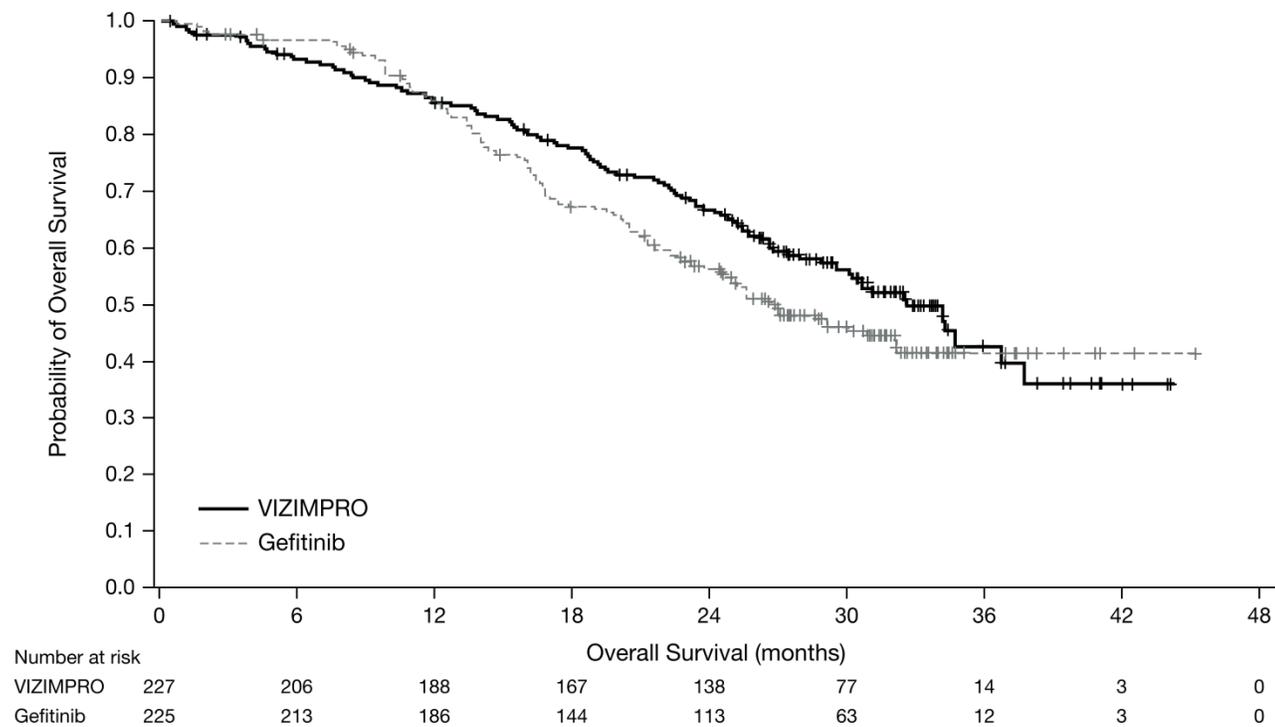
Figure 1. Kaplan-Meier Curve for PFS per IRC Review in ARCHER 1050



+ Censored patients.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.

Figure 2. Kaplan-Meier Curve for OS in ARCHER 1050



+ Censored patients.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VIZIMPRO is supplied in strengths and package configurations as described in Table 6 below:

Table 6. VIZIMPRO Strengths and Package Configurations

VIZIMPRO Tablets			
Package Configuration	Tablet Strength (mg)	NDC	Tablet Description
30-Count Bottle with a child-resistant closure	15	0069-0197-30	Blue film-coated, immediate release, round biconvex tablet, debossed with “Pfizer” on one side and “DCB15” on the other side.
30-Count Bottle with a child-resistant closure	30	0069-1198-30	Blue film-coated immediate release, round biconvex tablet, debossed with “Pfizer” on one side and “DCB30” on the other side.
30-Count Bottle with a child-resistant closure	45	0069-2299-30	Blue film-coated immediate release, round biconvex tablet, debossed with “Pfizer” on one side and “DCB45” on the other side.

Store at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F); excursions permitted between 15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F). [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Interstitial Lung Disease (ILD)

- Advise patients of the risks of severe or fatal ILD, including pneumonitis. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening respiratory symptoms [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Diarrhea

- Advise patients to contact their healthcare provider at the first signs of diarrhea. Advise patients that intravenous hydration and/or anti-diarrheal medication (e.g., loperamide) may be required to manage diarrhea [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Dermatologic Adverse Reactions

- Advise patients to initiate use of moisturizers and to minimize sun exposure with protective clothing and use of sunscreen at the time of initiation of VIZIMPRO. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening rash, erythematous and exfoliative reactions [see *Warning and Precautions (5.3)*].

Drug Interactions

- Advise patients to avoid use of PPIs while taking VIZIMPRO. Short-acting antacids or H2 receptor antagonists may be used if needed. Advise patients to take VIZIMPRO at least 6 hours before or 10 hours after taking an H2-receptor antagonist [see *Drug Interactions (7.1)*].

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise females of reproductive potential that VIZIMPRO can result in fetal harm and to use effective contraception during treatment with VIZIMPRO and for 17 days after the last dose of VIZIMPRO. Advise females of reproductive potential to contact their healthcare provider with a known or suspected pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1 and 8.3)*].

Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment with VIZIMPRO and for 17 days after the last dose of VIZIMPRO [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

This product's label may have been updated. For full prescribing information, please visit www.VIZIMPRO.com.



LAB-1237-1.0

PATIENT INFORMATION

VIZIMPRO® (vih-ZIM-pro)

(dacomitinib)

tablets

What is VIZIMPRO?

VIZIMPRO is a prescription medicine used to treat non-small cell lung cancer (NSCLC) that has spread to other parts of the body (metastatic):

- As your first treatment if your tumor has certain types of abnormal epidermal growth factor receptor (EGFR) gene(s).

Your healthcare provider will perform a test to make sure that VIZIMPRO is right for you.

It is not known if VIZIMPRO is safe and effective in children.

Before taking VIZIMPRO, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have frequent diarrhea.
- have a history of lung or breathing problems other than lung cancer.
- are pregnant, or plan to become pregnant. VIZIMPRO can harm your unborn baby.

Females who are able to become pregnant:

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with VIZIMPRO.
- You should use effective birth control (contraception) during treatment and for at least 17 days after your last dose of VIZIMPRO. Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during this time.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during your treatment with VIZIMPRO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VIZIMPRO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for at least 17 days after your last dose of VIZIMPRO. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. VIZIMPRO and other medicines or supplements may affect each other causing side effects.

How should I take VIZIMPRO?

- Take VIZIMPRO exactly as your healthcare provider tells you.
- Take your dose at approximately the same time each day.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with VIZIMPRO if you have side effects.
- Take VIZIMPRO 1 time each day with or without food.
- If you take an antacid or H2 blocker medicine during treatment with VIZIMPRO, take your dose of VIZIMPRO **at least 6 hours before or 10 hours after** taking the antacid or H2 blocker medicine. Do not change your dose or stop taking VIZIMPRO unless your healthcare provider tells you.
- If you vomit or miss a dose of VIZIMPRO, do not take another dose or make up for the missed dose. Take your next dose at your regular time.

What should I avoid during treatment with VIZIMPRO?

- Minimize exposure to sunlight. VIZIMPRO can cause skin reactions. See **“What are the possible side effects of VIZIMPRO?”**

What are the possible side effects of VIZIMPRO?

VIZIMPRO may cause serious side effects, including:

- **Lung or breathing problems.** VIZIMPRO may cause severe inflammation of the lung that may lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening lung symptoms, including trouble breathing or shortness of breath, cough, or fever.
- **Diarrhea.** Diarrhea is common during treatment with VIZIMPRO, and can be severe and lead to death. Diarrhea can cause you to lose too much body fluid (dehydration). Your healthcare provider may tell you to start drinking more fluids or start taking your anti-diarrheal medicines. Tell your healthcare provider right away, if you have any loose stools or have stools more often than is normal for you.
- **Skin reactions.** Skin reactions are common with VIZIMPRO and can be severe. These skin reactions may include: dry skin, redness, rash, acne, itching, and peeling or blistering of your skin. Use moisturizers every day when taking VIZIMPRO. Use sunscreen and wear protective clothing that covers your skin, while exposed to sunlight, while you are taking VIZIMPRO. Your healthcare provider may prescribe other medicines to help skin reactions. Tell your healthcare provider right away about any worsening skin reactions.

The most common side effects of VIZIMPRO include:

- rash
- diarrhea
- mouth pain and sores
- nail inflammation
- common cold
- dry skin
- decreased appetite
- decreased weight
- dry, red, itchy eyes
- hair loss
- itching

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VIZIMPRO?

- Store VIZIMPRO at 20 °C to 25 °C (68 °F to 77 °F).

Keep VIZIMPRO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of VIZIMPRO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use VIZIMPRO for a condition for which it was not prescribed. Do not give VIZIMPRO to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for more information about VIZIMPRO that is written for health professionals.

What are the ingredients in VIZIMPRO?

Active ingredient: dacomitinib

Inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, and magnesium stearate.

Film coating contains: Opadry II® Blue 85F30716 containing: Polyvinyl alcohol – partially hydrolyzed, Talc, Titanium dioxide, Macrogol/PEG 3350, and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake.



LAB-1238-1.0

For more information, go to www.VIZIMPRO.com or call 1-800-438-1985.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: September 2018

処方情報全文

1. 効能・効果

本剤の適応は、FDA 承認済みの検査で上皮増殖因子受容体 (EGFR) のエクソン 19 の欠失変異またはエクソン 21 の L858R 置換変異が確認された転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の 1 次治療である [用法・用量 (2.1 項) 参照]。

2. 用法・用量

2.1. 患者の選択

本剤による 1 次治療を行う転移性 NSCLC 患者の選択は、腫瘍検体中の EGFR エクソン 19 の欠失変異またはエクソン 21 の L858R 置換変異の有無に基づいて行うこと。NSCLC での EGFR 変異を検出するための FDA 承認済みの検査については、<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> を参照のこと。

2.2. 推奨される用量

本剤の推奨用量は 45 mg 1 日 1 回の経口投与であり、疾患進行または容認できない毒性が認められるまで継続する。本剤は食事の有無を問わず服用できる [用法・用量 (2.4 項) および 臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

本剤は毎日同時刻に服用すること。本剤を嘔吐したり服用を忘れてしまった場合は、その分を追加で服用することはせず、次回分を予定通りに服用すること。

2.3. 副作用に対する用量調節

Table 1 に示すように、副作用に対して本剤を減量すること。特定の副作用に対する用量調節を Table 2 に示す。

Table 1. 副作用に対して推奨される減量

用量レベル	用量 (1 日 1 回)
1 回目の減量	30 mg
2 回目の減量	15 mg

Table 2. 副作用に対する用量調節

副作用	重症度 ^a	用量調節
間質性肺疾患 [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]	全グレード	<ul style="list-style-type: none"> 本剤を中止する。
下痢 [警告および使用上の注意 (5.2 項) 参照]	グレード 2	<ul style="list-style-type: none"> グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。グレード 1 以下に回復したら、同じ用量レベルで本剤の投与を再開する。 グレード 2 の下痢が再発した場合は、グレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。グレード 1 以下に回復したら、減量して本剤の投与を再開する。

Table 2. 副作用に対する用量調節

副作用	重症度 ^a	用量調節
	グレード3またはグレード4	<ul style="list-style-type: none"> グレード1以下に回復するまで本剤を休薬する。グレード1以下に回復したら、減量して本剤の投与を再開する。
皮膚副作用 [警告および使用上の注意 (5.3 項) 参照]	グレード2	<ul style="list-style-type: none"> 持続的な皮膚副作用が発現した場合は、本剤を休薬する。グレード1以下に回復したら、同じ用量レベルで本剤の投与を再開する。 グレード2の持続的な皮膚副作用が再発した場合は、グレード1以下に回復するまで本剤を休薬する。グレード1以下に回復したら、減量して本剤の投与を再開する。
	グレード3またはグレード4	<ul style="list-style-type: none"> グレード1以下に回復するまで本剤を休薬する。グレード1以下に回復したら、減量して本剤の投与を再開する。
上記以外	グレード3またはグレード4	<ul style="list-style-type: none"> グレード2以下に回復するまで本剤を休薬する。グレード2以下に回復したら、減量して本剤の投与を再開する。

^a 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Version 4.03

2.4. 制酸薬に対する用量調節

本剤を投与している間はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用投与を避けること。PPI の代替として、局所性制酸薬を使用するか、またはヒスタミン2 (H2) 受容体拮抗薬を使用している場合には、本剤を H2 受容体拮抗薬投与の6時間以上前または10時間以上後に投与すること [薬物相互作用 (7.1 項) および臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

3. 剤形および含量

錠剤：

- 45 mg：片面に「Pfizer」、もう一方の面に「DCB45」と刻印されている、円形、両凸、即放性、青色のフィルムコーティング錠
- 30 mg：片面に「Pfizer」、もう一方の面に「DCB30」と刻印されている、円形、両凸、即放性、青色のフィルムコーティング錠
- 15 mg：片面に「Pfizer」、もう一方の面に「DCB15」と刻印されている、円形、両凸、即放性、青色のフィルムコーティング錠

4. 禁忌

なし

5. 警告および使用上の注意

5.1. 間質性肺疾患

本剤の投与を受けた患者に重度の致死的な間質性肺疾患・肺臓炎が発現している。本剤の投与を受けた394例のうち0.5%に間質性肺疾患・肺臓炎が発現し、0.3%が死亡した。

間質性肺疾患・肺臓炎を示唆する肺症状について患者のモニタリングを行うこと。間質性肺疾患を示唆すると思われる呼吸器症状（呼吸困難，咳嗽，発熱など）の悪化が認められた患者では本剤を休薬し，直ちに間質性肺疾患について評価すること。間質性肺疾患と診断された場合は，本剤の投与を中止すること [副作用 (6.1 項) 参照]。

5.2. 下痢

本剤の投与を受けた患者に重度の致死的な下痢が発現している。本剤の投与を受けた 394 例のうち 86% に下痢が発現し，11% はグレード 3 またはグレード 4 であり，0.3% が死亡した。

グレード 2 以上の下痢が発現した場合は，重症度がグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し，グレード 1 以下に回復したら，下痢の重症度に応じて同じ用量レベルを継続するか減量して本剤の投与を再開すること [用法・用量 (2.3 項) および副作用 (6.1 項) 参照]。下痢が発現した場合，下痢に対する治療（ロペラミドまたはジフェノキシレート塩酸塩とアトロピン硫酸塩の併用）を速やかに開始すること。

5.3. 皮膚副作用

本剤の投与を受けた患者に発疹および剥離を伴う皮膚反応が発現している。本剤の投与を受けた 394 例のうち 78% に発疹が発現し，21% はグレード 3 またはグレード 4 であった。また，グレードを問わない剥離を伴う皮膚反応が 7% に発現した。グレード 3 またはグレード 4 の剥離を伴う皮膚反応は 1.8% に発現した。

グレード 2 の持続する皮膚副作用が発現した場合またはグレード 3 もしくはグレード 4 の皮膚副作用が発現した場合，重症度がグレード 1 以下に回復するまで本剤を休薬し，グレード 1 以下に回復したら，皮膚副作用の重症度に応じて同じ用量レベルを継続するか減量して本剤の投与を再開すること [用法・用量 (2.3 項) および副作用 (6.1 項) 参照]。発疹および剥離を伴う皮膚反応の発現頻度および重症度は，日光にさらされると上昇することがある。本剤の投与開始後は保湿剤を使用し，日光をあまり浴びないように適切な措置を講じること。グレード 1 の発疹が発現した場合，外用抗菌薬およびステロイド外用剤による処置を開始すること。グレード 2 以上の皮膚副作用が発現した場合，経口抗菌薬による処置を開始すること。

5.4. 胚・胎児毒性

動物試験の結果およびその作用機序から，本剤を妊婦に投与すると胎児に影響を及ぼす可能性が示されている。妊娠ラットを用いた生殖発生毒性試験で器官形成期にダコミチニブを経口投与したところ，ヒトへの 45 mg 投与時と同程度の曝露量で着床後胚損失の発現頻度の上昇および胎児重量の低値が認められた。EGFR シグナル伝達経路が遮断された場合，動物における胚死亡および出生後死亡につながる事が明らかにされている。妊婦には胎児に対する潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には，本剤の投与中および最終投与後少なくとも 17 日間は有効な避妊法を実施するよう指導すること [特別な集団への投与 (8.1 項および 8.3 項) 参照]。

6. 副作用

以下の副作用については本添付文書その他箇所に詳細を示す。

- 間質性肺疾患 [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]

- 下痢 [警告および使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- 皮膚副作用 [警告および使用上の注意 (5.3 項) 参照]

6.1. 臨床試験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験での発現頻度と直接比較することはできない。また、認められた発現頻度が実臨床での発現頻度を反映していない可能性もある。

警告および使用上の注意の項のデータは、無作為化、実薬対照試験 4 試験 [ARCHER 1050 試験 (N = 227), A7471009 試験 (N = 38), A7471011 試験 (N = 83) および A7471028 試験 (N = 16)] および単群試験 1 試験 [A7471017 試験 (N = 30)] において、1 次治療またはそれ以降の治療として推奨用量 45 mg 1 日 1 回で本剤の投与を受けた、EGFR のエクソン 19 の欠失変異またはエクソン 21 の L858R 置換変異を有する NSCLC 患者 394 例における本剤への曝露を反映するものである。本剤への曝露期間の中央値は 10.8 ヲ月 (範囲 : 0.07~68) であった [警告および使用上の注意 (5 章) 参照]。

以下に示すデータは無作為化、実薬対照試験 (ARCHER 1050 試験) に登録された EGFR 変異を有する転移性 NSCLC 患者 227 例における本剤への曝露を反映するものである。同試験の実薬対照群では、224 例がゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回経口投与を受けた [臨床成績 (14 章) 参照]。間質性肺疾患、間質性肺臓炎または脳転移の病歴を有する場合、その患者は除外した。本剤への曝露期間の中央値は 15 ヲ月 (範囲 : 0.07~37) であった。

本剤の投与を受けた患者に発現した主な副作用 (20%超) は、下痢 (87%)、発疹 (69%)、爪囲炎 (64%)、口内炎 (45%)、食欲減退 (31%)、皮膚乾燥 (30%)、体重減少 (26%)、脱毛症 (23%)、咳嗽 (21%) およびそう痒症 (21%) であった。

重篤な副作用は本剤の投与を受けた患者の 27%に発現した。主な重篤な副作用 (1%以上) は、下痢 (2.2%) および間質性肺疾患 (1.3%) であった。本剤の投与を受けた患者の 57%が本剤を休薬した。休薬に至った主な副作用 (5%超) は、発疹 (23%)、爪囲炎 (13%) および下痢 (10%) であった。本剤の投与を受けた患者の 66%が本剤を減量した。減量に至った主な副作用 (5%超) は、発疹 (29%)、爪囲炎 (17%) および下痢 (8%) であった。

本剤の投与中止に至った副作用は投与を受けた患者の 18%に発現した。本剤の投与中止に至った主な副作用 (0.5%超) は、発疹 (2.6%)、間質性肺疾患 (1.8%)、口内炎 (0.9%) および下痢 (0.9%) であった。

ARCHER 1050 試験で発現した主な副作用および臨床検査値異常をそれぞれ Table 3 および Table 4 に示す。ARCHER 1050 試験は、Table 3 または Table 4 に示した副作用または臨床検査値異常のいずれについても、本剤またはゲフィチニブの副作用の発現頻度の統計的有意差を示すように計画されていない。

Table 3. ARCHER 1050 試験で VIZIMPRO の投与を受けた患者の 10%以上に発現した副作用*

副作用	VIZIMPRO (N=227)		ゲフィチニブ (N=224)	
	全グレード ^a (%)	グレード3 および グレード4 (%)	全グレード ^a (%)	グレード3 および グレード4 (%)
胃腸				
下痢 ^b	87	8	56	0.9
口内炎 ^c	45	4.4	19	0.4
悪心	19	1.3	22	0.4
便秘	13	0	14	0
口腔内潰瘍形成	12	0	6	0
皮膚および皮下組織				
発疹 ^d	69	23	47	0.4
爪囲炎 ^e	64	8	21	1.3
皮膚乾燥 ^f	30	1.8	19	0.4
脱毛症	23	0.4	13	0
そう痒症 ^g	21	0.9	15	1.3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15	0.9	3.1	0
皮膚炎	11	1.8	4	0.4
代謝および栄養				
食欲減退	31	3.1	25	0.4
体重減少	26	2.2	17	0.4
呼吸器				
咳嗽	21	0	19	0.4
鼻粘膜障害 ^h	19	0	4.9	0
呼吸困難	13	2.2	13	1.8
上気道感染	12	1.3	13	0
胸痛	10	0	14	0
眼				
結膜炎	19	0	4	0
筋骨格系				
四肢痛	14	0	12	0
筋骨格痛	12	0.9	13	0
一般・全身				
無力症	13	2.2	13	1.3
精神				
不眠症	11	0.4	15	0

*米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) v4.03

^a 全グレードにはグレード1~5が含まれる。^b VIZIMPRO 群でグレード5 (死亡) の事象が1件発現した。^c 口内炎には以下が含まれる：粘膜の炎症、口内炎^d 発疹には以下が含まれる：ざ瘡様皮膚炎、発疹、斑状丘疹状皮膚疹^e 爪囲炎には以下が含まれる：爪感染、爪毒性、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪囲炎^f 皮膚乾燥には以下が含まれる：皮膚乾燥、乾燥症

Table 3. ARCHER 1050 試験で VIZIMPRO の投与を受けた患者の 10%以上に発現した副作用*

副作用	VIZIMPRO (N=227)		ゲフィチニブ (N=224)	
	全グレード ^a (%)	グレード3 および グレード4 (%)	全グレード ^a (%)	グレード3 および グレード4 (%)

^a そう痒症には以下が含まれる：そう痒症，全身性そう痒症，そう痒性皮疹

^b 鼻粘膜障害には以下が含まれる：鼻出血，鼻の炎症，鼻粘膜障害，鼻粘膜潰瘍，鼻炎

ARCHER 1050 試験で本剤の投与を受けた患者の 10%未満に発現したその他の副作用（全グレード）を以下に示す。

一般・全身：疲労 9%

皮膚および皮下組織：皮膚亀裂 9%，多毛症 1.3%，皮膚剥脱／剥離を伴う皮膚反応 3.5%

胃腸：嘔吐 9%

神経系：味覚異常 7%

呼吸器：間質性肺疾患 2.6%

眼：角膜炎 1.8%

代謝および栄養：脱水 1.3%

Table 4. ARCHER 1050 試験で 20%超の患者に発現した臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）*

臨床検査値異常 ^a	VIZIMPRO		ゲフィチニブ	
	ベースライン からの変化 全グレード (%)	ベースライン からグレード3 またはグレード4 への変化 (%)	ベースライン からの変化 全グレード (%)	ベースライン からグレード3 またはグレード4 への変化 (%)
血液学的検査				
貧血	44	0.9	26	2.7
リンパ球減少症	42	6	35	2.7
血液生化学検査				
低アルブミン血症	44	0	34	0
ALT 増加	40	1.4	63	13
高血糖	36	1.0	38	2.5
AST 増加	35	0.5	57	8
低カルシウム血症	33	1.4	28	2.0
低カリウム血症	29	7	18	2.0

Table 4. ARCHER 1050 試験で 20%超の患者に発現した臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）*

臨床検査値異常 ^a	VIZIMPRO		ゲフィチニブ	
	ベースラインからの変化全グレード (%)	ベースラインからグレード3またはグレード4への変化 (%)	ベースラインからの変化全グレード (%)	ベースラインからグレード3またはグレード4への変化 (%)
低ナトリウム血症	26	2.9	20	1.5
クレアチニン増加	24	0	16	0.5
アルカリホスファターゼ増加	22	0.5	21	2.0
低マグネシウム血症	22	0.5	9	0
高ビリルビン血症	16	0.5	22	0.5

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

*NCI CTCAE v4.03 に基づく。ただし例外として、クレアチニン増加については基準値上限に基づいてクレアチニン増加と判断された患者のみを含む。

^a ベースライン時に加え投与期間中に 1 回以上臨床検査値が得られた患者数に基づく。

7. 薬物相互作用

7.1. 本剤に対する他剤の影響

PPI を併用したとき、ダコミチニブの濃度が低下することから本剤の有効性が低下する可能性がある。PPI と本剤の併用投与を避けること。PPI の代替として、局所性制酸薬または H2 受容体拮抗薬を使用すること。本剤は、H2 受容体拮抗薬投与の 6 時間以上前または 10 時間以上後に投与すること [用法・用量 (2.4 項) および臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

7.2. CYP2D6 基質に対する本剤の影響

CYP2D6 の基質となる薬剤は、本剤との併用投与により濃度が上昇し [臨床薬理 (12.3 項) 参照]、このためこれらの薬剤の毒性のリスクが増加するおそれがある。濃度のわずかな上昇が重篤な毒性または生命を脅かす毒性につながる可能性がある CYP2D6 の基質の薬剤と、本剤の併用は避けること。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊婦

リスクの要約

動物試験の結果およびその作用機序から、本剤を妊婦に投与すると胎児に影響を及ぼす可能性が示されている [臨床薬理 (12.1 項) 参照]。本剤の妊婦への投与に関するデータは得られていない。妊娠ラットを用いた生殖発生毒性試験で器官形成期にダコミチニブを経口投与したところ、ヒトへの 45 mg 投与時と同程度の曝露量で着床後胚損失の発現頻度の上昇および胎児重量の低値が認められた (データ参照)。EGFR シグナル伝達経路が遮断された場合、動物における胚死亡および出生後死亡につながる事が明らかにされている (データ参照)。妊婦には胎児に対する潜在的リスクについて説明すること [特別な集団への投与 (8.3 項) 参照]。

米国の一般集団で臨床的に確認された妊娠において推定される重大な先天性欠損および流産の背景リスクは、それぞれ2%~4%および15%~20%である。

データ

動物データ

器官形成期の妊娠ラットにダコミチニブを1日1回経口投与したところ、5 mg/kg/日 [ヒトへの45 mg 投与時の血中濃度曲線下面積 (AUC) に基づく曝露量比は約1.2倍] で着床後胚損失の発現頻度の上昇、母動物毒性および胎児体重の低値が認められた。

EGFR の欠損または減少したマウスモデルにより、胚盤胞着床、胎盤発育ならびに胚・胎児/出生後の生存および発生・成長を含む生殖・発生過程においてEGFR が極めて重要な役割を果たしていることが明らかにされている。マウスの胚・胎児または母動物のEGFR シグナル伝達経路を抑制または遮断すると、着床が妨げられ、胎盤発育への影響を介したさまざまな妊娠段階での胚・胎児死亡や、発生異常、生存胎児の早期死亡を引き起こし、胚/新生児の多臓器の発生/発育に悪影響をもたらす可能性がある。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

ダコミチニブまたはその代謝物のヒト乳汁中への移行について、またそれらが母乳栄養乳児または乳汁産生に及ぼす影響については、情報は得られていない。本剤への曝露により母乳栄養乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、本剤の投与中および最終投与後少なくとも17日間は授乳しないよう患者を指導すること。

8.3. 生殖能のある男女

妊娠検査

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に妊娠の有無を確認すること [特別な集団への投与 (8.1 項) 参照]。

避妊

本剤を妊婦に投与すると胎児に影響を及ぼす可能性がある [特別な集団への投与 (8.1 項) 参照]。

女性

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中および最終投与後少なくとも17日間は有効な避妊法を実施するよう指導すること。

8.4. 小児

小児での本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者

EGFR 変異を有する NSCLC 患者に本剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与した臨床試験 5 試験 [ARCHER 1050 試験 (N = 227), A7471009 試験 (N = 38), A7471011 試験 (N = 83), A7471028 試験 (N = 16) および A7471017 試験 (N = 30)] の計 394 例のうち、40%が 65 歳以上であった。

この患者集団における探索的解析から、65 歳以上の患者では 65 歳未満の患者と比較して、グレード 3 またはグレード 4 の副作用の発現頻度が高く (それぞれ 67%対 56%)、副作用による休薬の頻度 (同 53%対 45%) および中止の頻度 (同 24%対 10%) が高いことが示唆されている。

8.6. 腎機能障害

軽度または中等度の腎機能障害 (Cockcroft-Gault 式により推定されるクレアチニンクリアランス [CLCr] が 30~89 mL/min) を有する患者では用量の調節は推奨されていない。重度の腎機能障害 (CLCr が 30 mL/min 未満) を有する患者については、本剤の推奨用量は確立されていない [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

8.7. 肝機能障害

軽度 [総ビリルビンが基準値上限 (ULN) 以下かつ AST が ULN を上回る、または総ビリルビンが ULN の 1 倍超~1.5 倍であり、AST の値は問わない] または中等度 (総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超~3 倍であり、AST の値は問わない) の肝機能障害を有する患者では用量の調節は推奨されていない。重度 (総ビリルビンが ULN の 3 倍超~10 倍であり、AST の値は問わない) の肝機能障害を有する患者については、本剤の推奨用量は確立されていない [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■

[Redacted]

[Redacted]

■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

■

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]





[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

▼ [REDACTED]

▼ [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]





PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]

DACOMITINIB

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

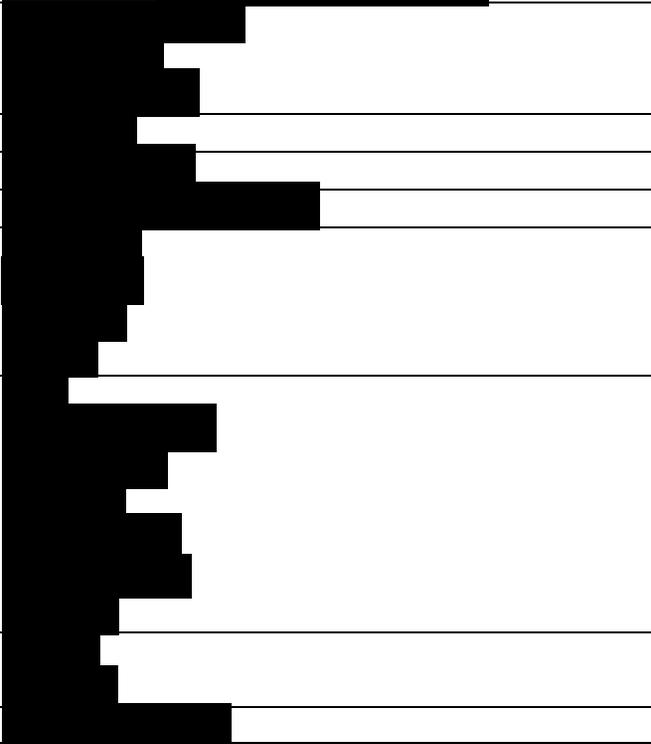
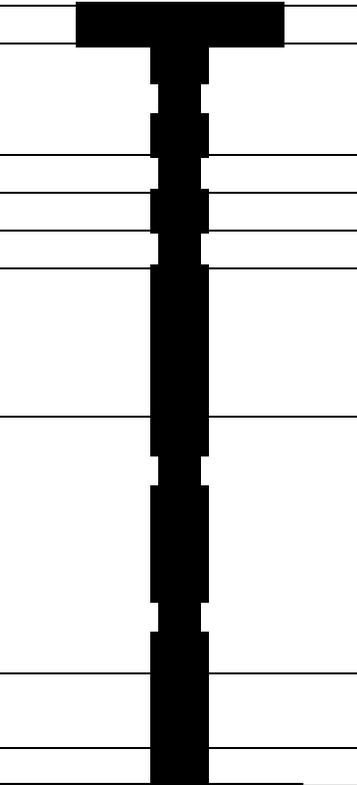
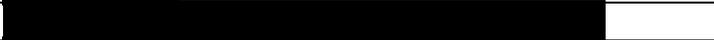
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[redacted]

[redacted]						
[redacted]						

[redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、ビジンプロ、タルセバ、イレッサ、ジオトリフおよびタグ
リッソの情報を [Table 1](#) および [Table 2](#) に示す。

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

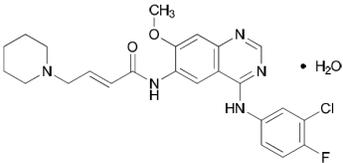
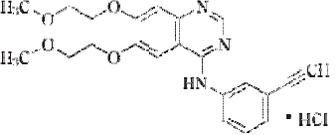
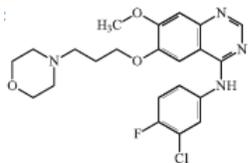
一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
販売名	ビジンプロ [®] 錠15mg ビジンプロ [®] 錠45mg	タルセバ [®] 錠25mg タルセバ [®] 錠100mg	イレッサ [®] 錠250
会社名	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	—	2007年10月19日	2002年7月5日
再審査年月日 再評価年月日	—	再審査期間 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌： 2007年10月19日～2015年10月18日（8年間） 治癒切除不能な膵癌（タルセバ錠25mg，タルセバ錠100mg）： 2011年7月1日～2015年10月18日（残余期間） EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌： 2013年6月14日～2015年10月18日（残余期間）	再審査期間 2002年7月5日～2010年7月4日（満了） 再審査結果公表年月日：2011年12月21日 再審査結果：『効能・効果』『用法・用量』は承認内容と同じ
規制区分	劇薬，処方箋医薬品 ^{注2)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬，処方箋医薬品： 注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式			
剤形・含量	1錠中： ビジンプロ錠15mg： ダコミチニブ水和物 15.576 mg (ダコミチニブとして15 mg)	1錠中 タルセバ錠25mg エルロチニブ塩酸塩 27.32 mg (エルロチニブとして25 mg)	1錠中 ゲフィチニブ250 mg

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
	ビジンプロ錠45mg： ダコミチニブ水和物 46.729 mg (ダコミチニブとして45 mg)	タルセバ錠100mg エルロチニブ塩酸塩 109.29 mg (エルロチニブとして100 mg)	
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	○ 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○ EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ○ 治癒切除不能な肺癌	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	<ol style="list-style-type: none"> EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 	<ol style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌及び肺癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【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。 治癒切除不能な肺癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や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慎重に行うこと。 	<ol style="list-style-type: none"> 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。 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 「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	通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45 mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜	<ol style="list-style-type: none"> 非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはエルロチニブとして150 mg 	通常、成人にはゲフィチニブとして250 mgを1日1回、経口投与する。

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ																	
	減量する。	<p>を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>2. 治癒切除不能な膵癌の場合 ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>																		
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。</p> <p>本剤の減量段階</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>45 mg/日</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>30 mg/日</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>15 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度^(注)</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間質性肺疾患 (ILD)</td> <td>全 Grade</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>Grade 2 の場合</td> <td>Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与</td> </tr> </tbody> </table>	減量段階	投与量	通常投与量	45 mg/日	1段階減量	30 mg/日	2段階減量	15 mg/日	副作用	程度 ^(注)	処置	間質性肺疾患 (ILD)	全 Grade	投与を中止する。	下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与	<p>1. 副作用の発現により用量を変更する場合には、50 mgずつ減量すること。</p> <p>2. 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加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2時間までの間の服用は避けること。</p> <p>3. 非小細胞肺癌では、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。</p> <p>4. 治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。</p> <p>6. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用す</p>	日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。（「重要な基本的注意」の項参照）
減量段階	投与量																			
通常投与量	45 mg/日																			
1段階減量	30 mg/日																			
2段階減量	15 mg/日																			
副作用	程度 ^(注)	処置																		
間質性肺疾患 (ILD)	全 Grade	投与を中止する。																		
下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与																		

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物			エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
			を再開できる。	る場合には、膀胱を対象とした国内第II相臨床試験（JO20302/JO21097試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。 膀胱を対象とした国内第II相臨床試験における 休薬減量基準（一部改変） 非血液毒性				
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。						
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。						
	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。						
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。						
注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。				副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量	
				間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開	
				角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
					50 mgに減量して再開可能。	
		3		Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開	
		下痢	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50 mgに減量して再開可能。	
		3		Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開	
		発疹 (ざ瘡/ざ瘡様)	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50 mgに減量して再開可	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
			3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開	
		AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50 mgで再開	
		上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開	
			3	Grade 1以下になるまで休薬。ただ	50 mgで再開	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
				し、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。		
		全ての非血液毒性 ^{b)}	4	投与の中止	—	
		血液毒性				
		副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量		
		Grade 4の血液毒性	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開		
		<p>GradeはCTCAE v3.0により評価 本剤減量後の増量は行わない。 50 mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。 a) いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。 b) 重篤又は致命的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。</p>				
警告	<p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はそ</p>	<p>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。適応患者の選択にあたって</p>	<p>1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。</p>			

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
	<p>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。</p> <p>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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照]</p>	<p>は，本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。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），非小細胞肺癌，膵癌の治療法等について十分に説明し，同意を得てから投与すること。</p> <p>2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等，観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，国内臨床試験において，間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，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（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>3. 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%），特定使用成績調査（全例調査）における間質性肺疾患の発現率（6.2%）は，海外第III相試験（3.5%）や，非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（5.3%）及び二次治療以降の</p>	<p>2. 本剤の投与により急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>また，急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し，致命的な転帰をたどる例が多いため，少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で，間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。</p> <p>3. 特発性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎の合併は，本剤投与中に発現した急性肺障害，間質性肺炎発症後の転帰において，死亡につながる重要な危険因子である。このため，本剤による治療を開始するにあたり，特発性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎の合併の有無を確認し，これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）</p> <p>4. 急性肺障害，間質性肺炎による致命的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが，特に全身状態の悪い患者ほど，その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど，十分に注意すること。（「慎</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
		<p>特定使用成績調査（全例調査）（4.3%）と比べて高いこと等から，膀胱癌に使用する場合には，【臨床成績】の項の国内臨床試験における対象患者を参照して，本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で，投与の可否を慎重に判断するとともに，以下の点も注意すること（「重大な副作用」，【臨床成績】の項参照）。</p> <p>1) 本剤投与開始前に，胸部CT検査及び問診を実施し，間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で，投与の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 本剤投与開始後は，胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に行い，肺の異常所見の有無を十分に観察すること。</p>	<p>重投与」の項参照)</p> <p>5. 本剤は，肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに，投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)</p>
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し，死亡に至る可能性がある。（「警告」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 非小細胞肺癌患者で，間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎，放射線性肺臓炎，器質化肺炎，肺線維症，急性呼吸窮迫症候群，肺浸潤，胞隔炎等）の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し，死亡に至る可能性がある（「重要な基本的</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 急性肺障害，特発性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪し，致命的となる症例が報告されている。〕</p> <p>(2) 全身状態の悪い患者〔全身状態の悪化とともに急性肺障害，間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。〕</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
		<p>注意」，「重大な副作用」の項参照）。]</p> <p>(2) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害が増悪することがある(「重大な副作用」の項参照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]</p> <p>(3) 消化管潰瘍，腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者 [消化管穿孔があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。]</p>	<p>(3) 肝機能障害のある患者 [本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている(「副作用」の項参照)。また，本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。]</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査等の実施等，観察を十分に行うこと。また，必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。 [「警告」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) ALT，AST，ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。 [「重大な副作用」の項参照]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤を投与するにあたっては，本剤の副作用について患者に十分に説明すること。</p> <p>(2) 本剤の投与により，間質性肺疾患，発疹，下痢，角膜穿孔，角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。</p> <p>(3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の有無）を十分に観察し，胸部X線検査を行うこと。また，必要に応じて胸部CT検査，動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 本剤の投与によりALT（GPT），AST（GOT），</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 急性肺障害，間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり，致命的な経過をたどることがあるので，本剤の投与にあたっては，臨床症状（呼吸状態，咳及び発熱等の有無）を十分に観察し，定期的に胸部X線検査を行うこと。また，必要に応じて胸部CT検査，動脈血酸素分圧（PaO₂），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）などの検査を行い，急性肺障害，間質性肺炎等が疑われた場合には，直ちに本剤による治療を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤を投与するにあたっては，本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに，臨床症状（息切れ，呼吸困難，咳及び発熱等の有無）を十分に観察し，これらが発現した場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ						
		<p>ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(5) 膀胱癌では、ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>(3) AST（GOT），ALT（GPT）等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。</p> <p>(4) 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。（「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照）</p> <p>(6) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。</p> <p>(7) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。（「その他の注意」の項参照）</p>						
	<p>3. 相互作用 本剤はCYP2D6の阻害作用を示す。[「薬物動態」の項参照] 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="365 1312 846 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="365 1312 520 1365">薬剤名等</th> <th data-bbox="520 1312 695 1365">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="695 1312 846 1365">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="365 1365 520 1398">CYP2D6基質</td> <td data-bbox="520 1365 695 1398">これらの薬剤</td> <td data-bbox="695 1365 846 1398">本剤の</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2D6基質	これらの薬剤	本剤の	<p>3. 相互作用 本剤は、肝チトクロームP450（主にCYP3A4，CYP1A2）によって代謝される（【薬物動態】の3.代謝の項参照）。また、<i>in vitro</i>試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消</p>	<p>3. 相互作用 <i>in vitro</i>試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
CYP2D6基質	これらの薬剤	本剤の							

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物			エルロチニブ塩酸塩			ゲフィチニブ																																														
	<p>プロカインアミド, ピモジド, 三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン等), β遮断薬 (メトプロロール等), デキストロメファン等</p>	<p>の血中濃度が上昇し, 副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので, 患者の状態を注意深く観察すること。</p>	<p>CYP2D6 阻害作用により, これらの薬剤の代謝が阻害され, これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>	<p>失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある (「その他の注意」の項参照)。 併用注意 (併用に注意すること)</p>			<p>により, 本剤の代謝が阻害され, 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また, CYP3A4誘導剤との併用により, 本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。 一方, 本薬は<i>in vitro</i>試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので, CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある (本剤とメトプロロールの併用では, メトプロロールのAUCは平均で35%増加した)。 併用注意 (併用に注意すること)</p>																																														
	<p>胃内 pH に影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤 (ラベプラゾール等)</p>	<p>本剤の血中濃度が低下し, 本剤の有効性が減弱するおそれがあるので, これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</p>	<p>これらの薬剤が胃内 pH をあげるため, 本剤の吸収が低下し, 本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害剤</td> <td>ケトコナゾールと本剤を併用すると, 本剤のAUC (中央値) が86%, C_{max} (中央値) が69%上昇した。</td> <td>CYP3A4阻害剤との併用により, 本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>ケトコナゾール</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>イトラコナゾール</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>クラリスロマイシン</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>テリスロマイシン</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>インジナビル</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ネルフィナビル</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>リトナビル</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>サキナビル等</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>グレープフルーツジュース</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CYP3A4誘導</td> <td>リファンピ</td> <td>CYP3A4誘導</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4阻害剤	ケトコナゾールと本剤を併用すると, 本剤のAUC (中央値) が86%, C _{max} (中央値) が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により, 本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。	ケトコナゾール			イトラコナゾール			クラリスロマイシン			テリスロマイシン			インジナビル			ネルフィナビル			リトナビル			サキナビル等			グレープフルーツジュース			CYP3A4誘導	リファンピ	CYP3A4誘導	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4誘導剤</td> <td>本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき, 本剤のAUCが単独投与時の約17%に減少した。</td> <td>本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため, 左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で, 本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, バルビツール酸系薬物, セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CYP3A4阻害剤</td> <td>本剤の血中濃</td> <td>本剤の代謝に</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4誘導剤	本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき, 本剤のAUCが単独投与時の約17%に減少した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため, 左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で, 本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。	フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, バルビツール酸系薬物, セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等			CYP3A4阻害剤	本剤の血中濃	本剤の代謝に
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																			
CYP3A4阻害剤	ケトコナゾールと本剤を併用すると, 本剤のAUC (中央値) が86%, C _{max} (中央値) が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により, 本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。																																																			
ケトコナゾール																																																					
イトラコナゾール																																																					
クラリスロマイシン																																																					
テリスロマイシン																																																					
インジナビル																																																					
ネルフィナビル																																																					
リトナビル																																																					
サキナビル等																																																					
グレープフルーツジュース																																																					
CYP3A4誘導	リファンピ	CYP3A4誘導																																																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																			
CYP3A4誘導剤	本剤の血中濃度が低下し, 作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき, 本剤のAUCが単独投与時の約17%に減少した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため, 左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で, 本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。																																																			
フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, バルビツール酸系薬物, セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等																																																					
CYP3A4阻害剤	本剤の血中濃	本剤の代謝に																																																			

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩			ゲフィチニブ		
		剤 リファンピ シン フェニト イン カルバマゼ ピン フェノバル ビタル セイヨウオ トギリソウ (St.John's Wort, セン ト・ジョーン ズ・ワート) 含有食品 等	シンと本剤を 併用すると、 本剤のAUC (中央値)が 69%低下した。	剤等との併用 により、本剤 の代謝が亢進 し血漿中濃度 が低下する可 能性がある。	アゾール系抗真 菌剤(イトラコナ ザール等), マクロライド系 抗生物質(エリス ロマイシン等), リトナビル,イン ジナビル硫酸塩 エタノール付加 物,ジルチアゼム 塩酸塩,ベラパミ ル塩酸塩等 グレープフルーツ ジュース	度が増加し, 副作用の発現 頻度及び重症 度が増加する おそれがあ る。本剤とイ トラコナゾー ルを併用した とき,本剤の AUCが約80% 増加した。	は主に CYP3A4が関 与しているた め,左記のよ うなCYP3A4 阻害剤等との 併用で,本剤 の代謝が阻害 され血中濃度 が増加する可 能性がある。
		塩酸シプロフ ロキサシン	塩酸シプロフ ロキサシンと 本剤を併用す ると,本剤の AUC(幾何平均 値)が39%, C _{max} (幾何平均 値)が17%上昇 した。	CYP1A2及び CYP3A4を阻 害する薬剤と の併用によ り,本剤の代 謝が阻害され 血漿中濃度が 増加する可能 性がある。	プロトンポンプ阻 害剤 オメプラゾール 等 H ₂ -受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸 塩等	著しい低胃酸 状態が持続す ることによ り,本剤の血 中濃度が低下 するおそれ がある。制酸剤 を用いて約 6~7時間にお わり胃内pH を5以上で維 持したとこ ろ,本剤の	本剤の溶解性 がpHに依存 することか ら,胃内pHが 持続的に上昇 した条件下に おいて,本剤 の吸収が低下 し,作用が減 弱するおそれ がある。
		プロトンポン 等	オメプラゾー 等	持続的な胃内			

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩			ゲフィチニブ		
		プ阻害剤 オメプラ ゾール 等	ルと本剤を併用すると、本剤のAUC（幾何平均値）が46%低下した。	pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。		AUCが約50%減少した。	
		H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤のAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。	ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。
		抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又はINR等)を行うこと。	機序不明			
		タバコ（喫煙）	喫煙により本剤のAUC（平	喫煙によるCYP1A2の誘			

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩		ゲフィチニブ
			<p>均値) が64% 低下した。</p> <p>導により，本 剤の代謝が亢 進し血漿中濃 度が低下する 可能性があ る。</p>	
	<p>4. 副作用</p> <p>化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした非盲検無作為化国際共同第III相試験において，本剤が投与された227例（日本人患者40例を含む）中220例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢193例（85.0%），爪囲炎140例（61.7%），口内炎（口腔内潰瘍形成，アフタ性潰瘍等）135例（59.5%），ざ瘡様皮膚炎111例（48.9%），発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等82例（36.1%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患（2.2%）</p> <p>間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。〔「警告」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照〕</p>	<p>4. 副作用</p> <p>EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の国内第II相臨床試験（一次化学療法）（103例），国内第I相臨床試験（15例），国内第I相継続試験及び非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした国内第II相臨床試験（108例）において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例226例中，226例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は，発疹221例（97.8%），下痢173例（76.5%），皮膚乾燥161例（71.2%），痒痒症143例（63.3%）等であった。（非小細胞肺癌一次化学療法効能・効果追加承認時）</p> <p>非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において，安全性解析対象症例9,909例中7,835例（79.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，ざ瘡様皮疹等の発疹6,060例（61.2%），下痢2,120例（21.4%）等であった。間質性肺疾患は429例（4.3%）に認められ，そのうち死亡に至った症例は153例（1.5%）であった。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾において，安全性評価対象症例3,322例中1,867例（56.2%）に副作用が認められ，主な副作用は，発疹568例（17.1%），肝機能異常369例（11.1%），下痢367例（11.1%），急性肺障害・間質性肺炎は193例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち，75例が死亡し，安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%，急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。（2004年8月報告時）</p> <p>国内第III相製造販売後臨床試験（V-15-32）²⁾において，安全性評価対象症例244例中233例（95.5%）に副作用が認められ，主な副作用は，発疹158例（64.8%），下痢113例（46.3%），皮膚乾燥84例（34.4%）等であった。なお，急性肺障害・間質性肺炎は13例（5.3%）で，そのうち死亡例は3例であった。</p> <p>日本人114例を含むアジア国際共同第III相臨床試験（IPASS）³⁾において，安全性評価対象症例607例中538例（88.6%）に副作用が認められ，主な副</p>	

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
	<p>2) 重度の下痢（8.4%） 重度の下痢があらわれることがある。また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>3) 重度の皮膚障害（31.7%） ざ瘡様皮膚炎（13.7%）、爪囲炎（7.5%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]</p> <p>4) 肝機能障害（28.6%） ALT, AST, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>	<p>なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は35.7%（153/429例）であった。（2013年2月集計時）</p> <p>膀胱癌を対象とした国内第II相臨床試験において本剤とゲムシタビンとの併用療法を受けた安全性評価対象例106例中、105例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4%）、白血球減少85例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6%）、ヘモグロビン減少76例（71.7%）、ヘマトクリット減少、好中球減少各73例（68.9%）等であった。（膀胱癌効能・効果追加承認時）</p> <p>膀胱癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例843例中、704例（83.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹533例（63.2%）、下痢147例（17.4%）、食欲不振127例（15.1%）等であった。間質性肺疾患は52例（6.2%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は2例（0.2%）であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は3.8%（2/52例）であった。（2014年8月集計時）</p> <p>(1) 重大な副作用^{注2)}</p> <p>1) 間質性肺疾患（非小細胞肺癌4.4%、膀胱癌6.4%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓</p>	<p>作用は、発疹・ざ瘡394例（64.9%）、下痢254例（41.8%）、皮膚乾燥143例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例（1.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。（効能・効果の一部変更承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 急性肺障害、間質性肺炎（1～10%未満）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の下痢（1%未満）：重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 脱水（1%未満）：下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。</p> <p>4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（1%未満）、多形紅斑（1%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれるこ</p>

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物				エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明	<p>炎, 放射線性肺臓炎, 器質化肺炎, 肺線維症, 急性呼吸窮迫症候群, 肺浸潤, 胞隔炎等) があらわれることがあり, 死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し, ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 肝炎 (非小細胞肺癌0.1%未満, 膵癌頻度不明), 肝不全 (非小細胞肺癌0.1%未満, 膵癌頻度不明), 肝機能障害 (非小細胞肺癌1.5%, 膵癌4.7%) : ALT (GPT), AST (GOT), ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり, 肝炎, 肝不全により死亡に至った症例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 重度の下痢 (非小細胞肺癌1.1%, 膵癌0.6%) : 下痢があらわれることがあるので, 患者状態により止瀉薬 (ロペラミド等) の投与, 補液等の適切な処置を行うとともに, 本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお, 重度の下痢, 悪心, 嘔吐, 食欲不振により脱水症状をきたし, 腎不全に至った症例も報告されていることから, 必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。</p> <p>4) 急性腎不全 (非小細胞肺癌0.1%未満, 膵癌0.2%) : 急性腎不全等の重篤な腎機能障害</p>	<p>とがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 肝炎 (1%未満), 肝機能障害 (10%以上), 黄疸 (1%未満), 肝不全 (1%未満) : 肝炎, AST (GOT), ALT (GPT), LDH, γ-GTP, Al-P, ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあり, 肝不全に至った症例も報告されているので, 本剤投与中は1~2カ月に1回, あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い, 重度の肝機能検査値変動が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>6) 血尿 (1%未満), 出血性膀胱炎 (1%未満) : 血尿, 出血性膀胱炎があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 急性膵炎 (1%未満) : 急性膵炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 腹痛, 血清アミラーゼ値の上昇等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。</p> <p>8) 消化管穿孔 (1%未満), 消化管潰瘍 (1%未満), 消化管出血 (1%未満) : 消化管穿孔, 消化管潰瘍, 消化管出血があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 内視鏡, 腹部X線, CT等の必</p>
胃腸障害	口内炎(口腔内潰瘍形成, アフタ性潰瘍等59.5%), 悪心 (12.8%), 下痢 (85%)	口唇炎, 口内乾燥, 口腔内出血, 舌痛, 舌炎, 嚥下障害, 嘔吐, 腹痛, 胃腸炎, 便秘, 痔核	口唇痛, 歯肉潰瘍, 嚥下痛, 消化不良, 痔出血	—		
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	無力症, 疲労, 倦怠感, 発熱, 胸痛, 粘膜の炎症, 浮腫 (末梢性浮腫, 眼瞼浮腫等)	疼痛, 炎症	—		
眼障害	結膜炎 (16.7%)	霧視, 眼乾燥, 眼の炎症	眼痛, 眼脂	—		

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物				エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ			
			(眼瞼等), 角膜炎, 白内障			要な検査を行い, 本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用			
感染症及び寄生虫症	—	膿疱性皮疹, 毛包炎, 口角口唇炎, 真菌感染症(口腔, 皮膚等), ウイルス感染, 鼻咽頭炎, 肺炎, 感染症(尿路, 気管支, 皮膚等)	蜂巣炎, 副鼻腔炎, 膀胱炎	—	があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。 5) 重度の皮膚障害: 重度の皮膚障害 [ざ瘡様皮疹等の発疹(非小細胞肺癌6.5%, 膀胱癌4.1%), 爪囲炎等の爪の障害(非小細胞肺癌0.8%, 膀胱癌0.9%), 皮膚乾燥・皮膚亀裂(非小細胞肺癌0.3%, 膀胱癌0.2%), 皮膚潰瘍(非小細胞肺癌0.2%, 膀胱癌頻度不明), 痒痒症(非小細胞肺癌0.1%, 膀胱癌0.1%)等] があらわれることがあるので, 本剤を減量, 休薬するなど, 適切な処置を行うこと。また, 重度の皮膚障害発現後に, 蜂巣炎, 敗血症等の感染症を合併した症例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお, 必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。 6) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(非小細胞肺癌0.1%未満, 膀胱癌頻度不明), 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明), 多形紅斑(非小細胞肺癌0.1%未満, 膀胱癌0.2%): 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死融解症, 多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので, 観察を		10%以上	1~10%未満	1%未満
胆道系障害	—	—	胆石症	—		全身			無力症, 疲労, 倦怠感
筋骨格系及び結合組織障害	—	四肢痛, 背部痛, 関節痛, 筋骨格痛, 筋痙	筋肉痛, 筋骨格系胸痛	—		皮膚	発疹, そう痒症, 皮膚乾燥, 皮膚亀裂, ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛, 皮下出血, 皮膚血管炎
					眼 ^{注1)}			結膜炎, 眼瞼炎, 角膜炎, 角膜びらん ^{注2)} , 眼乾燥 ^{注3)}	
					消化器	下痢	嘔気, 嘔吐, 食欲不振, 口内炎	口内乾燥 ^{注3)}	
					血液			白血球減少, 血小	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物				エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ				
			縮						板減少	
血液及びリンパ系障害	—	貧血, 白血球減少症, 好中球減少症, リンパ球減少, 血小板減少, 白血球数増加, 血小板数増加	好中球数増加, 好酸球数増加, リンパ節症	—	十分に行い, 異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。 7) 消化管穿孔 (非小細胞肺癌0.1%未満, 膵癌0.2%), 消化管潰瘍 (非小細胞肺癌0.4%, 膵癌0.7%), 消化管出血 (非小細胞肺癌0.3%, 膵癌1.5%) : 消化管穿孔, 消化管潰瘍, 消化管出血があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 内視鏡, 腹部X線, CT等の必要な検査を行い, 本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。 8) 角膜穿孔 (非小細胞肺癌0.1%未満, 膵癌頻度不明), 角膜潰瘍 (非小細胞肺癌0.1%未満, 膵癌0.1%) : 角膜穿孔, 角膜潰瘍があらわれることがあるので, 眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。 注2) 非小細胞肺癌における頻度はEGFR遺伝子変異陽性例の国内第II相臨床試験 (一次化学療法), 国内第I相臨床試験, 国内第I相継続試験及び国内第II相臨床試験 (二次治療以降), 特定使用成績調査 (全例調査) (二次治療以降) に基づき記載した。膵癌における頻度は, 国内第II相臨床試験, 特定使用成績調査 (全例調査) に基づき記載した。海外の臨床試験又は自発報告にて報告され	肝臓	肝機能障害 (AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等)			
血管障害	—	高血圧	低血圧	—					血管浮腫, 蕁麻疹	
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	—	呼吸困難, 咳嗽, 鼻乾燥, 鼻粘膜障害 (炎症, 潰瘍等), 鼻漏, 鼻出血	頻呼吸, アレルギ一性鼻炎, 喉頭痛, 発声障害, 咯血	—					鼻出血, INR上昇 ^{注4)} , 出血 ^{注4)} , クレアチニン上昇, 蛋白尿, 発熱	
傷害,	—	—	四肢損	—					注1) 眼に異常があらわれた場合には, 直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。 注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。 注3) 他の乾燥症状 (主に皮膚症状) に関連して起こる場合もある。 注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。 (「相互作用」	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物					エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
中毒及び処置合併症				傷		た副作用については頻度不明とした。 (2) その他の副作用 ^{注2)} 次のような副作用があらわれた場合には、 症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 非小細胞肺癌 (頻度不明は※)				の項参照) 発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」 ¹⁾ から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については1%未満に記載した。
神経系障害	—	浮動性めまい, 頭痛, 味覚異常, 錯感覚		口の感覚鈍麻, 神経痛	—		5%以上又は頻度不明	1%以上5%未満	1%未満	
腎及び尿路障害	—	—	—	有痛性排尿困難, 急性腎障害, 尿中血陽性	—	皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹 (62.0%), 皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.3%), 爪囲炎等の爪の障害 (8.7%), 男性型多毛症※	掻痒症		皮膚剥脱, 紅斑, 脱毛, 皮膚潰瘍, 皮下出血, 皮膚色素沈着, 皮膚血管炎, 光線過敏症
生殖系及び乳房障害	—	—	—	不規則月経	—	眼 ^{注4)}		結膜炎		眼乾燥, 角膜炎, 眼瞼炎, 睫毛/眉毛の異常, 眼掻痒症, 角膜びらん, 眼脂,
精神障害	—	不眠症	—	—	—					
代謝及び栄養障害	食欲減退 (25.1%)	低蛋白血症, 低アルブミン血症, 低カリウム	—	低マグネシウム血症, 血中ク	—					

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物					エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
			血症, 低カルシウム血症, 脱水, テタニー	ロール増加, 高血糖					霧視, 流涙増加, ぶどう膜炎	
皮膚及び皮下組織障害	爪囲炎 (61.7%), ざ瘡様皮膚炎 (48.9%), 皮膚炎 (10.6%), 皮膚乾燥 (29.5%), そう痒症 (全身性, 眼等) (19.8%), 発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等 (36.1%), 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (14.5%), 脱毛症 (20.3%)	爪の障害 (剥離, 脱落等), 皮膚疼痛, ざ瘡, 脂漏性皮膚炎, 皮膚病変, 皮膚毒性, 皮膚剥脱, 皮膚亀裂, 皮膚潰瘍, 紅斑, 多毛症	過敏性血管炎, 間擦疹, 褥瘡性潰瘍	多形紅斑, 爪床の障害 (出血, 炎症等)		肝臓		ビリルビン上昇, ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	Al-P上昇, LDH上昇, γ -GTP上昇	
						腎臓			クレアチニン上昇, BUN上昇, 血尿, 尿沈渣異常	
						血液		貧血	血小板減少, 白血球増加, 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 好中球増加, INR上昇	
						消化器	下痢 (22.6%), 口内炎	悪心, 嘔吐, 口唇炎	便秘, 腹痛, 胃炎, 口内乾燥, 胸や	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物					エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
	臨床検査	体重減少 (10.6%)	血中クレアチニン増加, 血中乳酸脱水素酵素増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 血中尿酸増加, 血中アルカリホスファターゼ増加	—	—		(9.5%), 食欲不振 (7.0%)		け, 腸炎, アミラーゼ増加, 食道炎	
						呼吸器			鼻出血, 呼吸困難, 咳嗽, 咯血, 口腔咽頭痛	
						精神神経系		味覚異常	不眠症, 頭痛, 浮動性めまい, 末梢性ニューロパチー, 意識障害	
						その他		感染症 (皮膚感染, 肺感染, 上気道感染等), 倦怠感, 発熱, 疲労	電解質異常, 体重減少, 血中アルブミン減少, CRP上昇, 浮腫, 血圧上昇, 筋肉痛, 筋痙縮・筋痙攣, 血糖値上昇, 総蛋白減少, 脱水, 血栓・	
	発現頻度は, 国際共同第 III 相試験に基づく。									

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩			ゲフィチニブ
				塞栓	
		<p>注3) 必要に応じて，皮膚科を受診するよう患者を指導すること。</p> <p>注4) 眼の異常があらわれた場合には，直ちに眼科的検査を行い，適切な処置を行うこと。</p> <p>膵癌（ゲムシタピンとの併用療法） (頻度不明は※)</p>			
			5%以上又は 頻度不明	1%以上 5%未満	1%未満
		皮膚 注3)	<p>ざ瘡様皮疹等の発疹 (66.6%)， 爪囲炎等の爪の障害 (11.8%)， 皮膚乾燥・皮膚亀裂 (11.1%)， 瘙痒症 (8.6%)， 脱毛 (6.0%)， 男性型多毛症※， 光線過敏症※</p>	<p>手足症候群， 皮膚色素沈着， 皮膚剥脱</p>	紅斑
		眼注4)	ぶどう膜炎※		角膜炎， 結膜炎，

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
					眼乾燥, 眼脂, 霧 視, 眼瞼 炎, 睫毛 /眉毛の 異常	
		肝臓	ALT (GPT) 上昇(9.5%), AST (GOT) 上昇 (8.5%)	γ- GTP上昇, Al-P上昇, ビ リルビン上 昇, LDH上昇		
		腎臓		血尿, 尿中蛋 白陽性, クレ アチニン上 昇, BUN上昇		
		血液	血小板減少 (18.1%), 白血球減少 (17.7%), 貧血 (17.3%), 好中球減少 (16.6%)	リンパ球減 少, 血小板増 加, 単球減 少, 好酸球減 少	白血球 増加	
		消化 器	食欲不振 (21.5%), 下痢 (21.0%), 口内炎	血中アミ ラーゼ増加, 口唇炎, 腹痛	腹部膨 満, 口内 乾燥, 食 道炎, 腸 炎, 胃	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩			ゲフィチニブ	
			(14.3%) , 悪心 (13.8%) , 便秘(6.8%) , 嘔吐 (5.9%)		炎, 消化 不良	
		呼吸器		鼻出血, 咳嗽	呼吸困難	
		精神神経系	味覚異常 (8.4%)	不眠症	浮動性めまい, 末梢性ニューロパチー, うつ病, 頭痛	
		その他	疲労 (12.0%) , 発熱(8.2%) , 血中アルブミン減少 (5.8%) , 体重減少 (5.6%) , 倦怠感(5.4%) , 感染症(皮膚感染, 肺感染, 上気道感	電解質異常, CRP上昇, 総蛋白減少, 血糖値上昇, 浮腫, 血圧上昇	KL-6増加, 血中コレステロール減少, 悪寒	

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩				ゲフィチニブ
			染等) (5.2%)			
	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>				<p>5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は，本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また，妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中及び最終投与後一定期間は，適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物試験（ラット）では，胎児体重及び雌性生殖器への影響が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(2) 授乳中の女性には，授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。〕</p>	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は，本剤投与による胎児へのリスク，妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また，妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。〔妊婦における使用経験はない。動物実験では，流産（ウサギ），胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ，ラット）が報告されている。また，胎児中（ラット）に移行することが報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また，動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は，本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。〔妊婦及び授乳婦における使用経験はない。動物実験で胎児重量の減少（ウサギ），生存出生児数の減少（ラット）及び出生児の早期死亡（ラット）が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕</p> <p>(3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること。</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
		<p>8. 過量投与</p> <p>過量投与時に重度の下痢，発疹，ALT（GPT），AST（GOT）の上昇等が発現することがある。このような場合には，本剤の投与を休薬し，必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>	

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>
	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 生殖発生毒性試験において，妊娠ラットに本剤5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約2.5倍）を投与したとき，胎児の重量減少が認められている¹⁾。</p> <p>(2) ラットを用いた6ヵ月反復投与毒性試験において，雌ラットに本剤0.5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上を投与したとき，子宮頸部及び膈の上皮の萎縮が認められている²⁾。</p> <p>(3) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において，染色体構造異常誘発性を示したが，細菌を用いる復帰突然変異試験において，変異原性は示さなかった。また，げっ歯類を用いる小核試験において，臨床曝露量（AUC又はC_{max}）の約70倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった^{3)~5)}。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果，喫煙歴有，全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4），間質性肺疾患の合併又は既往，肺感染症の合併又は既往，肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2013年2月集計時）</p> <p>国内で実施した膀胱癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果，肺疾患の合併又は既往，原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2014年8月集計時）</p> <p>(2) 海外において，EGFR遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第III相臨床試験が実施され，プラチナ製剤を含む化</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において，本剤とビノレルビンとの併用により，重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ，臨床試験が中止された。また，日本においても，本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少，白血球減少，血小板減少が報告されている。</p> <p>(2) 国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾における多変量解析の結果，喫煙歴有，全身状態の悪い患者，本剤投与時の間質性肺炎の合併，化学療法歴有が急性肺障害，間質性肺炎の発現因子として報告されている。また，全身状態の悪い患者，男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。</p> <p>(3) 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
		<p>学療法（ゲムシタビン／シスプラチン，及びパクリタキセル／カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。</p> <p>(3) 海外において，NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。</p> <p>(4) ヒト肝マイクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから，Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では，血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また，消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性はある。</p> <p>(5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において，高用量の50 mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫，混濁，潰瘍，穿孔）が認められている。</p> <p>(6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット，発赤及び脱毛：イヌ），肝臓（肝細胞壊死：ラット），消化管（下痢：イヌ），腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。</p>	<p>検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」(V-15-33)⁴⁾において，本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは，治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比（調整オッズ比）で3.23（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。</p> <p>(4) 国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する，進行/転移性（IIIB期/IV期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（250 mg/日投与）とドセタキセル（60 mg/m²投与）の生存期間を比較する第III相製造販売後臨床試験（V-15-32）²⁾において，全生存期間の中央値は，イレッサ群で11.5ヵ月，ドセタキセル群で14.0ヵ月であり（ハザード比：1.12，95.24%信頼区間：0.89-1.40），全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。</p> <p>(5) 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験（ISEL）⁵⁾において，腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが，対象患者全体（HR=0.89，p=0.09，中央値5.6ヵ月 vs 5.1ヵ月），腺癌患者群（HR=0.84，p=0.09，中央値6.3ヵ月 vs 5.4ヵ月）で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p>(6) 非臨床の一般薬理試験において，本薬が心電</p>

Table 1. 同種同効品一覧表 (ビジンプロ, タルセバおよびイレッサ)

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
			<p>図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌブルキンエ線維を用いた刺激伝達試験 (<i>in vitro</i>系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG (ヒト電位依存性カリウムチャンネルのαサブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた<i>in vitro</i>試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5 mg/kg投与群の6例中1例、50 mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。</p> <p>(7) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。</p> <p>(8) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常 (半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等) がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデ</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（ビジンプロ，タルセバおよびイレッサ）

一般的名称	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
			<p>ルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある⁹⁾。[溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群（40及び80 mg/kg/日）では、創傷誘発後108または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。]</p> <p>(9) ラット及びイスを用いた反復投与毒性試験では、皮膚（痂皮形成等）、腎臓（腎乳頭壊死等）及び卵巣（黄体数減少等）における所見が認められた。これらの所見は、本薬のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。</p> <p>(10) 2年間がん原性試験において、ラットの高用量（10 mg/kg/日）投与群で有意な肝細胞腺腫（雌雄）と腸間膜リンパ節血管肉腫（雌）の発生増加が認められた。また、マウスの高用量（90 mg/kg/日，125 mg/kg/日を22週目から減量）投与群（雌）で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。</p>
作成・改訂年月	2018年10月作成（第1版）	2015年7月改訂（第12版）	2015年1月改訂（第24版）
備考	—	—	—

Table 2. 同種同効品一覧表 (ジオトリフおよびタグリッソ)

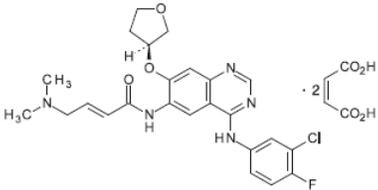
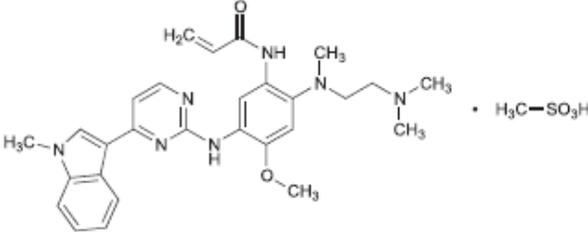
一般的名称	アフアチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩
販売名	ジオトリフ [®] 錠20mg ジオトリフ [®] 錠30mg ジオトリフ [®] 錠40mg ジオトリフ [®] 錠50mg	タグリッソ [®] 錠40mg タグリッソ [®] 錠80mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2014年1月17日	2016年3月28日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること	劇薬, 処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること
化学構造式		
剤形・含量	ジオトリフ錠20mg アフアチニブマレイン酸塩29.56 mg (アフアチニブとして20 mg) ジオトリフ錠30mg アフアチニブマレイン酸塩44.34 mg (アフアチニブとして30 mg) ジオトリフ錠40mg アフアチニブマレイン酸塩59.12 mg (アフアチニブとして40 mg) ジオトリフ錠50mg アフアチニブマレイン酸塩73.9 mg (アフアチニブとして50 mg)	1錠中 タグリッソ錠40mg オシメルチニブ40 mg (オシメルチニブメシル酸塩として47.7 mg) タグリッソ錠80mg オシメルチニブ80 mg (オシメルチニブメシル酸塩として95.4 mg)
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	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一般的名称	アフアチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩															
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>(1) <i>EGFR</i>遺伝子変異検査を実施すること。<i>EGFR</i>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>1. <u><i>EGFR</i>遺伝子変異検査を実施すること。<i>EGFR</i>遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、<i>EGFR</i>遺伝子変異が確認された患者に投与すること。また、他の<i>EGFR</i>チロシンキナーゼ阻害薬による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、<i>EGFR</i> T790M変異が確認された患者に投与すること。</u></p> <p>2. 【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。</p> <p>3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p>															
用法・用量	<p>通常、成人にはアフアチニブとして1日1回40 mgを空腹時に経口投与する。</p> <p>なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50 mgまで増量できる。</p>	<p>通常、成人にはオシメルチニブとして80 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>															
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(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。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <table border="1" data-bbox="422 987 1125 1230"> <thead> <tr> <th>副作用のグレード^{注1)}</th> <th>休薬及び減量基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード1又は2</td> <td>同一投与量を継続</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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⁾。</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	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⁾ 。	<p>1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40 mgを1日1回投与すること。</p> <p style="text-align: center;">本剤の休薬、減量及び中止基準の目安</p> <table border="1" data-bbox="1136 1109 1902 1427"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間質性肺疾患/肺臓炎</td> <td>—</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>QT間隔延長</td> <td>500 msecを超えるQTc値が認められる</td> <td>481 msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481 msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	程度	処置	間質性肺疾患/肺臓炎	—	本剤の投与を中止する。	QT間隔延長	500 msecを超えるQTc値が認められる	481 msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481 msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内
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⁾ 。																
副作用	程度	処置															
間質性肺疾患/肺臓炎	—	本剤の投与を中止する。															
QT間隔延長	500 msecを超えるQTc値が認められる	481 msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481 msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内															

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アフマチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩		
	<p>(2) 1日1回40 mg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50 mgに増量してもよい。</p> <p>(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。 [「薬物動態」の項参照]</p> <p>(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。</p>	その他の副作用		に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
			重篤な不整脈の症状/ 兆候を伴うQT間隔延長	本剤の投与を中止する。
			Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
警 告	<p>(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。</p> <p>(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</p>	<p>GradeはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に基づく。</p> <p>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）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>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、投与期間中にわたり、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、特に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。（「用</p>		

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩
	うこと。 [「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照]	法・用量に関連する使用上の注意」, 「慎重投与」, 「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照) 3. 本剤投与開始前に, 胸部CT検査及び問診を実施し, 間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で, 投与の可否を慎重に判断すること。（「慎重投与」の項参照）
禁 忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照）
使 用 上 の 注 意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が増悪し, 死亡に至る可能性がある。（「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照）] (2) 重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。（「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」, 「薬物動態」の項参照）] (3) 重度の腎機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）] (4) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照）] (5) 左室駆出率が低下している患者 [症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照）] 2. 重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので, 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,	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が増悪し, 死亡に至る可能性がある。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) 重度の肝機能障害のある患者 [血漿中濃度が上昇するおそれがある。] (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT間隔延長が起こるおそれがある。]（「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので, 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

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩															
	<p>観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{co}) 等の検査を行うこと。</p> <p>(2) ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(3) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査 (心エコー等) を行い、患者の状態 (左室駆出率の変動を含む) を十分に観察すること。</p>	<p>に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{co}) 等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査 (カリウム、マグネシウム、カルシウム等) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>															
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤はP-糖蛋白 (P-gp) の基質である。また、<i>in vitro</i>試験において、本剤は乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。</p> <p>〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>〔併用注意〕 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="422 1382 1123 1424"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein (BCRP) 及びP糖蛋白質 (P-gp) を阻害することが示されている。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1136 1300 1911 1424"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A誘導剤</td> <td>本剤の血中濃度が低下</td> <td>左記薬剤のCYP3A誘導</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン, リ</td> <td>し, 効果が減弱するおそ</td> <td>作用により, 本剤の代謝</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A誘導剤	本剤の血中濃度が低下	左記薬剤のCYP3A誘導	フェニトイン, リ	し, 効果が減弱するおそ	作用により, 本剤の代謝
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
CYP3A誘導剤	本剤の血中濃度が低下	左記薬剤のCYP3A誘導															
フェニトイン, リ	し, 効果が減弱するおそ	作用により, 本剤の代謝															

Table 2. 同種同効品一覧表 (ジオトリフおよびタグリッソ)

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩			オシメルチニブメシル酸塩		
	<p>P-糖蛋白阻害剤： リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等</p>	<p>本剤20 mgの投与1時間前にP-糖蛋白の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤のAUC_{0-∞}及びC_{max}は48%及び39%上昇した¹⁾。一方、本剤40 mgとリトナビルを同時併用したとき、AUC_{0-∞}及びC_{max}の上昇はそれぞれ19%及び4%、本剤投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%及び5%であった²⁾。 本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-糖蛋白阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時に又は本剤投与後に投与すること。</p>	<p>本剤はP-糖蛋白の基質であり、本剤服用前にP-糖蛋白阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。</p>	<p>ファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等</p>	<p>れがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。 （【薬物動態】の項参照）</p>	<p>が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。</p>
				<p><u>P-gpの基質となる薬剤</u> <u>フェキソフェナジン、</u> <u>ジゴキシン、</u> <u>ダビガト</u> <u>ランエテキシラート、</u> <u>アリスキレン等</u></p>	<p>左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。 （【薬物動態】の項参照）</p>	<p>本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</p>
				<p>BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等</p>	<p>左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。 （【薬物動態】の項参照）</p>	<p>本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</p>
				<p>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等</p>	<p>QT間隔延長を増強するおそれがある。</p>	<p>本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。</p>
	<p>P-糖蛋白誘導剤： リファンピシン、カ</p>	<p>本剤40 mg服用前にP-糖蛋白の誘導剤であ</p>	<p>本剤はP-糖蛋白の基質であり、併用により</p>			

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アフマチニブマレイン酸塩			オシメルチニブメシル酸塩
	ルバマゼピン, セイ ヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等	るリファンピシンを 投与したとき, 本剤の AUC _{0-∞} 及びC _{max} は, そ れぞれ34%及び22% 低下した ³⁾ 。 本剤の血中濃度が低 下し, 本剤の有効性が 減弱するおそれがあ る。	本剤の血中濃度が低 下することがある。	
	<p>4. 副作用</p> <p>化学療法未治療のEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験において, 安全性評価対象229例(日本人54例を含む)中228例(99.6%)に副作用が認められ, 主な副作用は, 下痢218例(95.2%), 発疹141例(61.6%), 爪囲炎130例(56.8%)等であった。(承認時)</p> <p>化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第I/II相臨床試験の第II相部分において, 安全性評価対象62例中全例(100.0%)に副作用が認められ, 主な副作用は, 下痢62例(100.0%), 発疹52例(83.9%), 爪囲炎42例(67.7%), 口内炎40例(64.5%)等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患(3.1%) : 間質性肺疾患(間質性肺炎, 肺浸潤, 肺臓炎, 急性呼吸窮迫症候群, アレルギー性胞隔炎等)があらわれることがあり, 死亡に至った症例も報告されているので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重度の下痢(27.3%) : 重度の下痢があらわれることがある。</p>			<p>4. 副作用</p> <p><u>EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(AURA3試験)において, 安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ, 主な副作用は, 発疹・ざ瘡等87例(31.2%), 下痢86例(30.8%), 爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%), 皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また, 日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ, 主な副作用は, 爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%), 下痢14例(34.1%), 発疹・ざ瘡等14例(34.1%), 間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)</u></p> <p><u>化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験(FLAURA試験)において, 安全性評価対象症例279例(日本人65例を含む)中253例(90.7%)に副作用が認められ, 主な副作用は, 発疹・ざ瘡等152例(54.5%), 下痢138例(49.5%), 皮膚乾燥・湿疹等93例(33.3%), 爪の障害(爪囲炎を含む)91例(32.6%)等であった。また, 日本人集団では65例中64例(98.5%)に副作用が認められ, 主な副作用は, 発疹・ざ瘡等45</u></p>

Table 2. 同種同効品一覧表 (ジオトリフおよびタグリッソ)

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩										
	<p>また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬・減量又は投与中止を考慮すること。</p> <p>3) 重度の皮膚障害（22.7%）：重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬・減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。</p> <p>4) 肝不全（頻度不明^{注5)}）、肝機能障害（6.3%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の休薬・減量又は投与中止など、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 心障害（0.8%）：左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（頻度不明^{注5)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 消化管潰瘍、消化管出血（頻度不明^{注5)}）：消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>	<p><u>例（69.2%）、下痢37例（56.9%）、爪の障害（爪囲炎を含む）35例（53.8%）、間質性肺疾患8例（12.3%）等であった。（効能・効果の一部変更承認時）</u></p> <p><u>副作用の頻度については、国際共同第III相試験（AURA3試験及びFLAURA試験）で本剤80mgの投与を受けた558例の併合成績に基づき記載した。</u></p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患（<u>3.6%</u>）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) QT間隔延長（<u>6.1%</u>）：QT間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 血小板減少（<u>9.5%</u>）、好中球減少（<u>7.2%</u>）、白血球減少（<u>10.0%</u>）、貧血（<u>5.2%</u>）：血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 肝機能障害（<u>8.4%</u>）：ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1140 1222 1902 1421"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>10%未満1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^注</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹・ざ瘡等 <u>(42.8%)</u>、 皮膚乾燥・湿</td> <td>脱毛、手掌・ 足底発赤知 覚不全症候</td> <td>皮膚潰瘍、多 毛症、爪痛、 皮膚疼痛、皮</td> <td>毛髪障害、毛 質異常、皮膚 反応、皮膚囊</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明 ^注	皮膚	発疹・ざ瘡等 <u>(42.8%)</u> 、 皮膚乾燥・湿	脱毛、手掌・ 足底発赤知 覚不全症候	皮膚潰瘍、多 毛症、爪痛、 皮膚疼痛、皮	毛髪障害、毛 質異常、皮膚 反応、皮膚囊
	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明 ^注								
皮膚	発疹・ざ瘡等 <u>(42.8%)</u> 、 皮膚乾燥・湿	脱毛、手掌・ 足底発赤知 覚不全症候	皮膚潰瘍、多 毛症、爪痛、 皮膚疼痛、皮	毛髪障害、毛 質異常、皮膚 反応、皮膚囊								

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称		アフアチニブマレイン酸塩				オシメルチニブメシル酸塩				
8) 急性膝炎（頻度不明 ^{注5)} ）：急性膝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の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。 (2) その他の副作用							疹等 (26.2%) 爪の障害（爪 囲炎を含む） (27.6%) そう痒症 (13.4%)	群、皮膚剥 脱、蕁麻疹	膚変色、皮膚 感染、皮脂欠 乏性湿疹、過 角化、光線過 敏性反応、毛 細血管拡張 症、蜂巣炎	腫、黄色板 腫、斑、裂傷、 皮膚擦過傷、 メラノサイ ト性母斑
			10%以上 又は頻度不明	1%以上 10%未満	1%未満					
		皮膚及び皮下 組織障害 ^{注6)}	全身性発疹・斑 状丘疹性及び 紅斑性皮疹 (88.3%)、爪 囲炎 (74.2%)、 皮膚乾燥 (38.3%)、ざ 瘡 (19.5%)、 そう痒症 (10.9%)	爪の障害、手 掌・足底発赤知 覚不全症候群、 皮膚剥脱、皮膚 亀裂、ざ瘡様皮 膚炎、ひび・あ かぎれ、過角 化、嵌入爪、色 素沈着障害、皮 膚色素過剰、皮 膚潰瘍、脱毛 症、多毛症	膿痂疹、脂漏 性皮膚炎、紅 斑、後天性魚 鱗癬	消化器 下痢 (40.1%) 、口内炎 (22.6%)	嘔吐、食欲 減退、便秘 、口内乾燥 、腹痛、消化 不良	口唇炎、舌 痛、腹部膨 満、腹部不快 感、胃食道逆 流性疾患、嚥 下障害、口腔 咽頭痛、鼓腸	口唇びらん、 口腔知覚不 全、心窩部不 快感、食道 痛、胃腸炎、 呼気臭、便意 切迫、肛門周 囲痛、痔出血	
		筋骨格系及び 結合組織障害		筋痙縮	背部痛、筋力低 下、肋骨痛、肩 痛、筋肉痛、 シューグレン 症候群、開口障 害	血液 リンパ球減 少症		活性化部分 トロンボプ ラスチン時 間延長、内出 血発生の増 加傾向、播種 性血管内凝 固、血球減少 症、脾臓梗塞		
		神経系障害	味覚異常（ 16.4%）	頭痛、感覚鈍 麻	振戦、末梢性感 覚ニューロパ	神経 味覚異常、 頭痛	末梢性 ニューロパ チー、末梢性	感覚鈍麻、振 戦、体位性め まい、記憶障		

Table 2. 同種同効品一覧表 (ジオトリフおよびタグリッソ)

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩				オシメルチニブメシル酸塩				
				チー				感覚ニューロパチー, 脳梗塞, めまい, 回転性めまい, 異常感覚	害, 構語障害, 知覚過敏
眼障害 ^{注7)}	結膜炎 (14.8%)	角膜炎, 眼乾燥, 眼脂, 白内障, 眼瞼炎, 睫毛乱生	硝子体剥離, 結膜出血, 角膜びらん, 後天性涙腺炎, 眼痛, 眼瞼障害, 虹彩毛様体炎, 網膜変性, 霧視		眼	眼乾燥, 結膜炎, 霧視	眼瞼炎, 角膜炎, 白内障, 流涙増加, 眼刺激, 羞明, 視力低下, 視力障害, 眼そう痒症	黄斑浮腫, 網膜出血, 眼感染, 夜盲, 眼精疲労, 眼の異物感	
耳及び迷路障害			耳鳴						
精神障害		不眠症	不安, 激越						
胃腸障害	下痢 (98.4%), 口内炎 (71.1%), 悪心 (28.9%), 口唇炎 (26.6%), 嘔吐 (20.3%)	舌炎, 歯肉炎, 口唇症, 口内乾燥, 胃炎, 腹部膨満, 上腹部痛, 腹痛, 消化不良, 肛門周囲痛, 肛門の炎症, 痔核	口唇乾燥, 口唇腫脹, 食道炎, 腹部不快感, 心窩部不快感, 腸炎, 小腸炎, 大腸炎, 肛門周囲炎, 便秘		呼吸器	鼻乾燥, 鼻出血	呼吸困難, 気管支炎, 肺感染, ウイル索性上気道感染症, 肺塞栓症, インフルエンザ, 鼻漏, 鼻の炎症, 咽頭炎, 気胸, 咳嗽, 湿性咳嗽, 発声障害	細菌性肺炎, 鼻炎, 鼻粘膜障害, 咽頭出血, 咽頭潰瘍, 咽喉乾燥, 喉頭痛, 気縦隔症, 胸膜炎, 労作性呼吸困難, しゃっくり	
生殖系及び乳房障害			萎縮性外陰腔炎						
代謝及び栄養障害	食欲減退 (46.9%)	脱水, 低カリウム血症, 高尿酸血症	低ナトリウム血症		循環器	駆出率減少	非心臓性胸痛	動悸, 房室ブロック	
心臓障害			上室性期外収縮						

Table 2. 同種同効品一覧表 (ジオトリフおよびタグリッソ)

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩				オシメルチニブメシル酸塩				
	血管障害		高血圧	低血圧, ほてり, 血栓症	腎臓		クレアチニン増加	頻尿, 尿路感染, 腎機能障害	膀胱炎, 排尿困難, 血尿, 腎結石症
	呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	鼻出血 (23.4%), 鼻の炎症 (14.1%)	発声障害, 鼻漏, しゃっくり, 口腔咽頭不快感	鼻閉, 鼻乾燥, 口腔咽頭痛, 湿性咳嗽	全身		疲労, 無力症, 末梢性浮腫, 倦怠感	発熱	悪寒, 四肢腫瘍, 顔面浮腫, ほてり
	腎及び尿路障害	腎機能障害 ^{注5)}	蛋白尿, 尿中血陽性	排尿困難, 血尿	筋骨格系		筋痙縮, 筋肉痛, 四肢痛	背部痛, 関節痛, 筋骨格硬直	筋骨格痛, 頸部痛, 足変形, 骨盤痛
	感染症及び寄生虫症		膀胱炎, 蜂巣炎, 毛包炎, 感染症 (皮膚, 尿路, 鼻, 咽頭, 気管支, 耳, 爪), 真菌感染症 (皮膚, 足部)	ウイルス感染, 帯状疱疹, 鼓膜炎, 敗血症	感染症				耳感染, 外耳炎, 乳頭炎
	血液及びリンパ系障害		白血球減少症, リンパ球減少症, 好中球減少症, 好酸球増加症, 貧血	鉄欠乏性貧血	代謝及び栄養障害			高カリウム血症, 低カリウム血症	脱水, 高血糖, 低リン酸血症, 高コレステロール血症
	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労 (25.0%), 粘膜の炎症 (20.3%)	発熱, 倦怠感, 浮腫, 末梢性浮腫, 粘膜乾燥, 粘膜障害	胸部不快感, 悪寒, 顔面浮腫, 炎症	精神障害				うつ病, 錯乱状態, 幻覚, 易刺激性
					血管障害			深部静脈血栓症, 高血圧	静脈炎
					泌尿器・生				外陰腫痛

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アファチニブマレイン酸塩				オシメルチニブメシル酸塩				
	臨床検査	体重減少（25.8%）、肝機能検査値異常（AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等）（11.7%）	血中クレアチニン増加、総蛋白減少、尿中白血球陽性、CK（CPK）上昇、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血中アルブミン減少	アミラーゼ増加、トロポニンT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CK（CPK）-MB上昇、心電図T波逆転	殖器 その他		体重減少、ALP増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加
	傷害、中毒及び処置合併			挫傷、創し開	注：AURA3試験あるいはFLAURA試験以外で認められた事象を頻度不明とした。				
	<p>非小細胞肺癌患者を対象とする臨床試験において日本人患者に認められた発現頻度に基づいて記載した。</p> <p>注5) 海外臨床試験にて報告された副作用あるいは国内自発報告であるため頻度不明</p> <p>注6) 必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。</p> <p>注7) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。</p>								
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p>				<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>				
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ま</p>				<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適</p>				

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アフアチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩
	<p>た、妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加（ラット）、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（ウサギ）が認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中へ移行することが認められている（ラット）。]</p>	<p>切な避妊を行うよう指導すること。[ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び陰の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。]</p> <p>(2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。]</p> <p>(3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験（ラット）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。]</p>
7. 小児等への投与	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
8. 過量投与	<p>海外の第I相臨床試験において、本剤160 mgを1日1回3日間及び本剤100 mgを1日1回14日間経口投与したときの主な副作用は、皮膚症状（発疹/ざ瘡）と消化管症状（特に下痢）であった。本剤360 mgを単回経口投与したときの主な副作用は、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、腹痛、アミラーゼ増加であった。 本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が認め</p>	<p>8. 過量投与 臨床試験において、80 mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休業し、必要に応じて対症療法を行うこと。</p>

Table 2. 同種同効品一覧表（ジオトリフおよびタグリッソ）

一 般 的 名 称	アフチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩
	<p>られた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>	
	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時</p> <p>(1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>(2) 本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。また、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：</p> <p>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
	<p>10. その他の注意 細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Mutaマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。</p>	<p>10. その他の注意 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。</p>
作 成 ・ 改 訂 年 月	2016年9月改訂（第5版）	2018年8月改訂（第4版）
備 考	—	—

2018年11月作成（第1版）

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品[※]

ビジンプロ錠[®]15mg

ビジンプロ錠[®]45mg

VIZIMPRO[®] Tablets

ダコミチニブ水和物錠

日本標準商品分類番号

874291

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	15mg	45mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生		

【警告】

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、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。
- 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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

【用法・用量】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名 成分	ビジンプロ錠15 mg	ビジンプロ錠45 mg
有効成分	ダコミチニブ水和物 15.576 mg (ダコミチニブとして 15 mg)	ダコミチニブ水和物 46.729 mg (ダコミチニブとして 45 mg)
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、マクロゴール4000、青色2号アルミニウムレーキ	

2. 性状

販売名	外形 (mm)			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ビジンプロ錠15 mg	直径 約6.4 mm, 厚さ 約3.1mm			DCB15	青色のフィルムコーティング錠
ビジンプロ錠45 mg	直径 約9.0 mm, 厚さ 約4.5 mm			DCB45	青色のフィルムコーティング錠

【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・用量に関連する使用上の注意】

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

本剤の減量段階

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

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安

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

		開できる。
	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査等の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕
- (2) ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤はCYP2D6の阻害作用を示す。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 プロカインアミド、ピモジド、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）、β遮断薬（メトプロロール等）、デキストロメトルフアン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール等）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内pHをあげるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された227例（日本人患者40例を含む）中220例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢193例（85.0%）、爪囲炎140例（61.7%）、口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）135例（59.5%）、ざ瘡様皮膚炎111例（48.9%）、

発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等82例（36.1%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患（2.2%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

2) 重度の下痢（8.4%）

重度の下痢があらわれることがある。また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3) 重度の皮膚障害（31.7%）

ざ瘡様皮膚炎（13.7%）、爪囲炎（7.5%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

4) 肝機能障害（28.6%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害	口内炎(口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等 59.5%)、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇炎、口内乾燥、口腔内出血、舌痛、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇痛、歯肉潰瘍、嚥下痛、消化不良、痔出血	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	無力症、疲労、倦怠感、発熱、胸痛、粘膜の炎症、浮腫（末梢性浮腫、眼瞼浮腫等）	疼痛、炎症	—
眼障害	結膜炎（16.7%）	霧視、眼乾燥、眼の炎症（眼瞼等）、角膜炎、白内障	眼痛、眼脂	—
感染症及び寄生虫症	—	膿疱性皮疹、毛包炎、口角口唇炎、真菌感染症（口腔、皮膚等）、ウイルス感染、鼻咽頭炎、肺炎、感染症（尿路、気管支、皮膚等）	蜂巣炎、副鼻腔炎、膀胱炎	—
胆道系障害	—	—	胆石症	—
筋骨格系及び結合組織障害	—	四肢痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、筋痙攣	筋肉痛、筋骨格系胸痛	—
血液及びリンパ系障害	—	貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少、白血球数増加、血小板数増加	好中球数増加、好酸球数増加、リンパ節症	—

血管障害	—	高血圧	低血圧	—
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	呼吸困難、咳嗽、鼻乾燥、鼻粘膜障害(炎症、潰瘍等)、鼻漏、鼻出血	頻呼吸、アレルギー性鼻炎、喉頭痛、発声障害、喀血	—
傷害、中毒及び処置合併症	—	—	四肢損傷	—
神経系障害	—	浮動性めまい、頭痛、味覚異常、錯感覚	口の感覚鈍麻、神経痛	—
腎及び尿路障害	—	—	有痛性排尿困難、急性腎障害、尿中血陽性	—
生殖系及び乳房障害	—	—	不規則月経	—
精神障害	—	不眠症	—	—
代謝及び栄養障害	食欲減退(25.1%)	低蛋白血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水、テタニー	低マグネシウム血症、血中クロール増加、高血糖	—
皮膚及び皮下組織障害	爪囲炎(61.7%)、ざ瘡様皮膚炎(48.9%)、皮膚炎(10.6%)、皮膚乾燥(29.5%)、そう痒症(全身性、眼等)(19.8%)、発疹・斑状丘疹状皮膚疹・紅斑性皮膚疹等(36.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(14.5%)、脱毛症(20.3%)	爪の障害(剥離、脱落等)、皮膚疼痛、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、皮膚病変、皮膚毒性、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、紅斑、多毛症	過敏性血管炎、間擦疹、褥瘡性潰瘍	多形紅斑、爪床の障害(出血、炎症等)
臨床検査	体重減少(10.6%)	血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加	—	—

発現頻度は、国際共同第 III 相試験に基づく。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物試験(ラット)では、胎児体重及び雌性生殖器への影響が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕
- (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

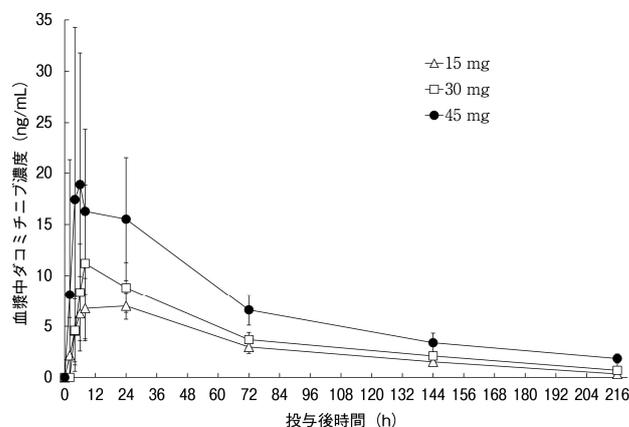
9. その他の注意

- (1) 生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤 5 mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約 2.5 倍)を投与したとき、胎児の重量減少が認められている¹⁾。
- (2) ラットを用いた 6 ヶ月反復投与毒性試験において、雌ラットに本剤 0.5 mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約 0.3 倍)以上を投与したとき、子宮頸部及び膈の上皮の萎縮が認められている²⁾。
- (3) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性を示したが、細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原性は示さなかった。また、げっ歯類を用いる小核試験において、臨床曝露量(AUC又はC_{max})の約 70 倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった³⁾⁻⁵⁾。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 単回投与(日本人データ)⁶⁾
日本人進行固形癌患者計13例に本剤15、30³⁾及び45 mgを単回投与したとき、投与後6~24時間(中央値)でC_{max}に達した。本剤の消失半減期は61~98時間(算術平均値)であり、C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加した。



算術平均値±標準偏差、15及び30 mg: N=3、45 mg: N=7

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
15 ³⁾	3	7.74 (31)	646.9 (24)	24.0 (6.0-24.0)	61.1 (15.4)
30 ³⁾	3	11.1 (55)	765, 1210 *	8.0 (8.0-24.0)	66.9, 129 ^{a)}
45	7	17.6 (71)	1543 (29)	6.0 (4.0-24.0)	80.0 (12.3)

N: 例数、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{inf}: 0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 終末相の消失半減期

T_{max}は中央値(最小値-最大値)、t_{1/2}は算術平均値(標準偏差)それ以外は幾何平均値(算術変動係数%)

* N=2

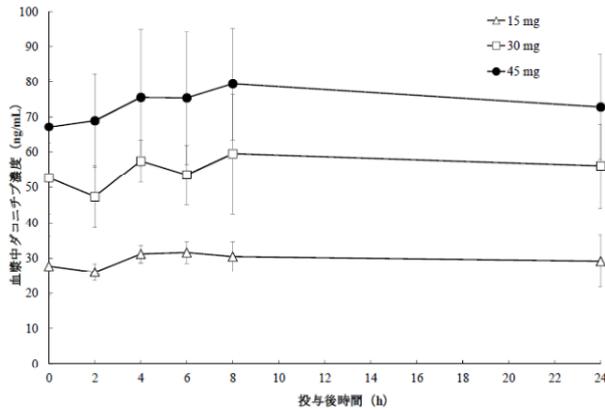
- (2) 反復投与(日本人データ)⁶⁾

日本人進行固形癌患者計11例に本剤15、30³⁾及び45 mgを1日1回反復投与したときの第1サイクル14日(定常状態時)の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す。

ダコミチニブ

1.8 添付文書 (案)

1.8.1 添付文書 (案)



算術平均値±標準偏差、15 mg、30 mg及び45 mgでそれぞれN=2、N=3及びN=6

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	T _{max} (h)
15 ^{*,1E)}	2	29.5, 34.4	21.9, 27.7	627, 799	6.0, 24.0
30 ^{1E)}	3	63.5 (19)	46.9 (18)	1333 (21)	4.0 (0.0-8.0)
45	6	79.5 (21)	63.6 (20)	1768 (20)	8.0 (4.0-8.0)

N: 例数、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{tau}: 投与間隔tauの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{min}: 最低血漿中濃度、T_{max}は中央値(最小値-最大値)それ以外は幾何平均値(算術変動係数%) *N=2

2. 吸収 (外国人データ) 7), 8)

健康成人14例に本剤45mgを単回経口投与したときの、本剤20mg単回静脈内投与^{1E)}に対する絶対的バイオアベイラビリティは80%であった。健康成人24例に本剤45mgを高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してAUC_{inf}が14%、C_{max}が24%増加した。

3. 分布 (外国人データ) 7)

健康成人14例に本剤20mgを単回静脈内投与^{1E)}したときの分布容積の平均値は1889Lであった。ダコミチニブのヒト血漿蛋白結合率は、検討した薬物濃度範囲で変化せず、98%であった (*in vitro*試験) 9), 10)。

4. 代謝 (外国人データ) 11)

ダコミチニブのヒトでの主要な代謝経路は酸化代謝及びグルタチオン抱合である。健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤45mgを単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及びO-脱メチル体が検出された(血漿中総放射能の39及び16%)。糞中では主に未変化体、O-脱メチル体、システイン抱合体及び一酸化体が検出された(投与放射能の20、20、9.5及び5.1%)。 *In vitro*試験において、O-脱メチル体の生成には主としてCYP2D6が関与し¹²⁾、他の微量な酸化代謝物の生成にはCYP3A4が関与していることが示唆された¹³⁾。

5. 排泄 (外国人データ) 11)

健康成人6例に¹⁴Cで標識した本剤45mgを単回経口投与したとき、投与後552時間までに投与放射能の82%が回収され、投与放射能の79%が糞中に、3%が尿中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であった。

6. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害者 (外国人データ) 14)

軽度 (Child-Pugh分類A; N=8) 及び中等度 (Child-Pugh分類B; N=9) の肝機能障害を有する被験者に、本剤30mg^{1E)}を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者 (N=8) と比較して、軽度肝機能障害群での曝露量は同様であり、中等度肝機能障害群では、AUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ15%及び20%減少した。重度

の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) を対象とした試験は実施していない。

7. 薬物相互作用

(1) パロキセチン (外国人データ) 15)

健康成人14例を対象にCYP2D6の強い阻害薬であるパロキセチン30mg (反復投与) と本剤45mg (単回投与) を併用投与したとき、ダコミチニブのAUC_{inf}及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ37%及び10%増加した。

(2) デキストロメトルフアン (外国人データ) 16)

健康成人14例を対象にCYP2D6の基質であるデキストロメトルフアン30mg (単回投与) を本剤45mg (単回投与) と併用したとき、デキストロメトルフアン単剤投与時と比べて、デキストロメトルフアンのAUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ、85%及び87%増加した。

(3) ラベプラゾール (外国人データ) 8)

健康成人24例を対象にラベプラゾール40mg (反復投与) と本剤45mg (単回投与) を併用したとき、ダコミチニブのAUC_{9h}及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ39%及び51%低下した。

(4) 制酸剤 (外国人データ) 17)

進行固形癌患者8例において制酸薬 (水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム経口懸濁液; 400mg/5mL) (単回投与) と本剤45mg (単回投与) を併用したとき、本剤単剤投与時と比べて、ダコミチニブのAUC_{inf}は5%増加し、C_{max}は12%低下した。

(5) *In vitro*試験¹⁸⁾⁻²³⁾

本剤はUGT1A1、P-gp、BCRP又はOCT1の阻害作用を示した。

注) 本剤の承認用法・用量は1日1回45mgを経口投与する。[「用法・用量」の項参照]

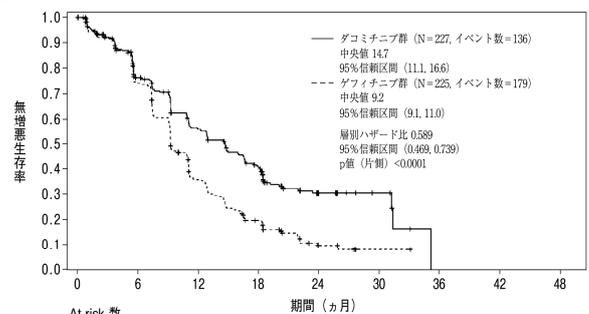
【臨床成績】

EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験²⁴⁾

化学療法歴のないEGFR遺伝子の活性型変異¹⁾陽性²⁾の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌³⁾患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をゲフィチニブと比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験が実施された。452例(日本人81例)を本剤群227例(日本人40例)及びゲフィチニブ群225例(日本人41例)に無作為に割り付け、本剤45mg又はゲフィチニブ250mgを1日1回経口投与した。

主要評価項目である独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.7ヵ月(95%信頼区間: 11.1, 16.6)、ゲフィチニブ群で9.2ヵ月(95%信頼区間: 9.1, 11.0)であり、ゲフィチニブ群に比べて本剤群で統計的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた(ハザード比 [95%信頼区間]: 0.589 [0.469, 0.739]、p値<0.0001: 層別ログランク検定)(2016年7月29日データカットオフ)。

独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 (ITT集団)



At risk 数	0	6	12	18	24	30	36	42	48
ダコミチニブ群	227	154	106	73	20	6	0	0	0
ゲフィチニブ群	225	155	69	34	7	1	0	0	0

注1) EGFR遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失 (Ex19del) 又はエクソン21の変異 (L858R) が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

注2) theascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」等が使用された。
 注3) 非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌の特殊型の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。また、脳転移のある患者は除外された。

【薬効薬理】

抗腫瘍効果²⁶⁾

本剤は、*in vitro*試験において、野生型EGFRを有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H125細胞株、EGFR活性型変異（Ex19del）を有するヒト非小細胞肺癌由来HCC827及びHCC4006細胞株、並びにEGFR活性型変異（L858R）を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1975細胞株の増殖を抑制した。
 本剤は、*in vivo*試験において、NCI-H125及びNCI-H1975細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

作用機序²⁶⁾

本剤は、活性型変異（Ex19del及びL858R）を有するEGFR等のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

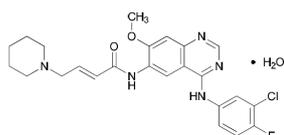
一般名： ダコミチニブ水和物

化学名： (2E)-N-[4-{(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-quinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate

分子式： C₂₄H₂₅ClFN₃O₂・H₂O

分子量： 487.95

構造式：



性状： 本品は白色~微黄色の粉末である。

分配係数（log D）： 4.2（pH7.4、1-オクタノール/水）

【包装】

ビジンプロ[®]錠15mg：30錠（PTP） 10錠/シート×3シート

ビジンプロ[®]錠45mg：10錠（PTP） 10錠/シート×1シート

【主要文献】

- | | | |
|----|---|--------------|
| 1) | 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験（報告書番号08GR326） | [LXXXXXXXXX] |
| 2) | 社内資料：ラットを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験（報告書番号6348-474） | [LXXXXXXXXX] |
| 3) | 社内資料：染色体異常試験（報告書番号04-2730-09） | [LXXXXXXXXX] |
| 4) | 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験（報告書番号04-2730-10） | [LXXXXXXXXX] |
| 5) | 社内資料：ラットを用いた小核試験（報告書番号06GR304） | [LXXXXXXXXX] |

- | | | |
|-----|--|--------------|
| 6) | 社内資料：日本人第I相試験（A7471005） | [LXXXXXXXXX] |
| 7) | 社内資料：絶対BA試験（A7471046） | [LXXXXXXXXX] |
| 8) | 社内資料：食事の影響及びラベプラゾールとのDDI検討試験（A7471015） | [LXXXXXXXXX] |
| 9) | 社内資料： <i>In vitro</i> 血漿タンパク結合試験（報告書番号 DM2005-00299804-027） | [LXXXXXXXXX] |
| 10) | 社内資料： <i>In vitro</i> 血漿タンパク結合試験（報告書番号764 04410） | [LXXXXXXXXX] |
| 11) | 社内資料：マスバランス試験（A7471020） | [LXXXXXXXXX] |
| 12) | 社内資料：PF-05199265形成に関わる <i>in vitro</i> 代謝試験（報告書番号 PF-00299804_25Aug10_193914） | [LXXXXXXXXX] |
| 13) | 社内資料：組み換えCYP3A4を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験（報告書番号 PF-00299804_05Dec12_094057） | [LXXXXXXXXX] |
| 14) | 社内資料：肝機能障害の影響検討試験（A7471018） | [LXXXXXXXXX] |
| 15) | 社内資料：パロキセチンとのDDI検討試験（A7471021） | [LXXXXXXXXX] |
| 16) | 社内資料：デキストロメトルファンとのDDI検討試験（A7471039） | [LXXXXXXXXX] |
| 17) | 社内資料：制酸剤とのDDI検討試験（A7471001） | [LXXXXXXXXX] |
| 18) | 社内資料：Dacomitinibを用いた <i>in vitro</i> CYP阻害試験（報告書番号 PF-00299804/17Jun09/110233） | [LXXXXXXXXX] |
| 19) | 社内資料：PF-05199265を用いた <i>in vitro</i> CYP阻害試験（報告書番号XT115097） | [LXXXXXXXXX] |
| 20) | 社内資料： <i>In vitro</i> UGT阻害試験（報告書番号 PF-00299804_27Oct15_085741） | [LXXXXXXXXX] |
| 21) | 社内資料： <i>In vitro</i> P-gp阻害試験（報告書番号 PF-00299804_04Sep10_162953） | [LXXXXXXXXX] |
| 22) | 社内資料： <i>In vitro</i> BCRP阻害試験（報告書番号XT128394） | [LXXXXXXXXX] |
| 23) | 社内資料： <i>In vitro</i> OATP1B1、OATP1B3及びOCT1阻害試験（報告書番号 PF-00299804_15May12_155623） | [LXXXXXXXXX] |
| 24) | 社内資料：国際共同第III相試験（非小細胞肺癌：ARCHER1050） | [LXXXXXXXXX] |
| 25) | 社内資料：Dacomitinibを用いた <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 薬理試験（報告書番号 PF-00299804-Pharm-001） | [LXXXXXXXXX] |

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
 ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案）	2
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠	2
1.2.1. 一次治療による有効性.....	2
1.2.2. 二次治療以降における有効性.....	3
1.2.3. 安全性.....	4
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	4
2.1. 用法・用量（案）	4
2.2. 用法・用量（案）の設定根拠	4

1. 効能・効果 (案) 及びその設定根拠

1.1. 効能・効果 (案)

ダコミチニブの上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の臨床的有効性に関する主要な科学的根拠は、化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象とした1050試験および1017試験、化学療法既治療のNSCLC患者を対象としEGFR遺伝子変異陽性患者を含む1009試験から示され、化学療法既治療のNSCLC患者を対象としEGFR遺伝子変異陽性患者を含む1011試験および1028試験からも支持された。これらの試験成績に基づき、効能・効果 (案) を次のように設定した。

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

1.2. 効能・効果 (案) の設定根拠

M2.5.4 項に記載したとおり、EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性または転移性の NSCLC 患者に対するダコミチニブ 45 mg 1 日 1 回 (QD) 経口投与の有効性が認められた。以下に示す本剤の一次治療および二次治療以降における有効性、ならびに M2.5.5 項に記載の本剤の安全性に基づき、効能・効果 (案) を設定した。

1.2.1. 一次治療による有効性

一次治療による有効性は、主に 1050 試験の結果に基づいており、1017 試験コホート A の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者での結果により支持された。

1050 試験の主要目的は達成され、ダコミチニブのゲフィチニブに対する統計的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められた。IRC の判定に基づく進行または死亡リスクの 41.1% の低下が認められた (層別ハザード比 : 0.589, 95%CI : 0.469~0.739, 層別ログランク検定に基づく片側 p 値<0.0001)。また治験担当医師の評価に基づく PFS でも統計的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められ、IRC の判定に基づく PFS の主要解析の結果を支持した。日本人集団でも同様に、ゲフィチニブと比較してダコミチニブで PFS の延長が認められ、IRC の判定に基づく進行または死亡リスクの 45.6% の低下が認められた (層別ハザード比 : 0.544, 95%CI : 0.307~0.961, 層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.0163)。

OS の最終解析では、ゲフィチニブ群と比較してダコミチニブ群で死亡リスクの 24.0% の低下が認められ (層別ハザード比 : 0.760, 95%CI : 0.582~0.993, 層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.0219) , OS の中央値はゲフィチニブ群と比較してダコミチニブ群で 7.3 ヶ月長かった [ダコミチニブ群 34.1 ヶ月 (95%CI : 29.5~37.7 ヶ月) , ゲフィチニブ群 26.8 ヶ月 (95%CI : 23.7~32.1 ヶ月)]。このことよりダコミチニブ群で臨床的に意味のある OS の改善が認められた。日本人集団では、OS のゲフィチニブ群に対するダコミチニブ群の層別ハザード比は 0.959 (95%CI : 0.444~2.075, 層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.4579) であった。OS の中央値はダコミチニブ群、ゲフィチニブ群ともに未達であったものの、OS の Kaplan-Meier 曲線では試験期間を通してダコミチニブ群がゲフィチニブ群に劣る傾向は認められなかった。

OS の最終解析での片側 p 値は 0.025 を下回ったが、ゲートキーピング法により多重性の調整を行った結果、OS よりも上位の評価項目である IRC の判定に基づく ORR の検定で有意差が認められなかったことから、OS の検定に進むことはできなかった。

1017 試験コホート A の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者 (45 例) では、PFS の中央値は 18.2 カ月 (95%CI : 12.8~23.8 カ月) , OS の中央値は 42.3 カ月 (95%CI : 29.0~46.6 カ月) であった。

以上より、日本人を含む EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性または転移性 NSCLC 患者の一次治療で、ダコミチニブ投与により標準治療と比較して臨床的に意味のある PFS および OS の改善が認められた。

1.2.2. 二次治療以降における有効性

二次治療以降における有効性については、化学療法歴を有する NSCLC 患者を対象とした 1009 試験、1028 試験および 1011 試験の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の部分集団解析の結果から示唆された。

1009 試験の EGFR 遺伝子変異陽性の部分集団において、ダコミチニブはエルロチニブよりも PFS を改善し (ハザード比 : 0.670, 95%CI : 0.367~1.222) , PFS の中央値はダコミチニブ群 14.6 カ月 (95%CI : 7.4~34.8 カ月) , エルロチニブ群 9.6 カ月 (95%CI : 7.3~16.6 カ月) であった。これらは EGFR 遺伝子変異陽性の部分集団における日本人集団でも同様の結果であり、PFS のハザード比は 0.589 (95%CI : 0.171~2.029) , PFS の中央値はダコミチニブ群では未達 (95%CI : 1.9 カ月~推定不能) , エルロチニブ群では 7.4 カ月 (95%CI : 2.8 カ月~推定不能) であった。1028 試験および 1011 試験の EGFR 遺伝子変異を有する部分集団においても、ダコミチニブは対照群 (1028 試験 : エルロチニブ, 1011 試験 : プラセボ) よりも PFS を改善した (1028 試験ではハザード比 : 0.414, 95%CI : 0.156~1.099, 1011 試験ではハザード比 : 0.536, 95%CI : 0.372~0.770)。

1009 試験の EGFR 遺伝子変異陽性の部分集団において、ダコミチニブはエルロチニブよりも OS を改善し (ハザード比 : 0.765, 95%CI : 0.430~1.360) , OS の中央値はダコミチニブ群 26.9 カ月 (95%CI : 21.6 カ月~推定不能) , エルロチニブ群 23.2 カ月 (95%CI : 16.0~31.8 カ月) であった。これらは EGFR 遺伝子変異陽性の部分集団における日本人集団でも同様の結果であり、OS のハザード比は 0.907 (95%CI : 0.199~4.136) , OS の中央値はダコミチニブ群では未達 (95%CI : 5.6 カ月~推定不能) , エルロチニブ群で 31.8 カ月 (95%CI : 4.5 カ月~推定不能) であった。1028 試験の EGFR 遺伝子変異を有する部分集団においても、ダコミチニブはエルロチニブよりも OS を改善した (ハザード比 : 0.600, 95%CI : 0.243~1.482) 。1011 試験の EGFR 遺伝子変異陽性の部分集団では、プラセボ群と比較してダコミチニブ群での OS の延長は認められなかったが (ハザード比 : 0.978, 95%CI : 0.675~1.417, 片側 p 値=0.453) , その一因として後治療による影響が示唆された。

以上より、部分集団解析の結果ではあるものの、日本人を含む EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性または転移性 NSCLC 患者の二次治療以降において、ダコミチニブ投与により標準治療と比較して PFS および OS の改善が認められた。

ダコミチニブ

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.2.3. 安全性

M2.5.5 項に記載のとおり，EGFR 遺伝子変異を有する局所進行性または転移性 NSCLC 患者を対象としたダコミチニブ 45 mg QD 投与で認められた有害事象は，ダコミチニブの休薬または減量により概して管理可能であり，全般的に良好な忍容性が認められた。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

ダコミチニブの最大耐量（MTD）は，1001 試験，1003 試験および 1005 試験の結果に基づき，45 mg QD に決定した。NSCLC に対する用量としてのダコミチニブ 45 mg QD の適切性は，有効性および安全性を検討した第 2 相試験（1002 試験，1017 試験，1028 試験および 1042 試験）および第 3 相試験（1009 試験，1011 試験および 1050 試験）で確認された。これらの試験成績に基づき，本剤の用法・用量（案）を次のように設定した。

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

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

[M2.7.3.4](#) 項を参照。

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外臨床試験成績、ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）、米国添付文書および同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p>	<p>1. 抗がん剤を使用する際の全般的な注意喚起を行った。</p> <p>2. 間質性肺炎については、同種同効品でも知られている副作用であり、本剤の臨床試験においても観察されていることから設定した。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いため設定した。</p>
<p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>1. EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。</p> <p>2. 「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。</p> <p>3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>本剤を投与する際に適切な患者を選択するために設定した。</p>
<p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <p>1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2. 副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、本剤</p>	<p>1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用の使用経験がないため、設定した。</p> <p>2. 副作用発現時に、症状および</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																											
<p>を休薬、減量又は中止すること。</p> <p>本剤の減量段階</p> <table border="1" data-bbox="315 375 618 510"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>45 mg/日</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>30 mg/日</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>15 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安</p> <table border="1" data-bbox="237 575 971 1247"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度^{注)}</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間質性肺疾患 (ILD)</td> <td>全Grade</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">下痢</td> <td>Grade 2の場合</td> <td>Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3又は4の場合</td> <td>Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）</td> <td>Grade 2の場合</td> <td>Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3又は4の場合</td> <td>Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td>Grade 3又は4の場合</td> <td>Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。</p>	減量段階	投与量	通常投与量	45 mg/日	1段階減量	30 mg/日	2段階減量	15 mg/日	副作用	程度 ^{注)}	処置	間質性肺疾患 (ILD)	全Grade	投与を中止する。	下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。	皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。	上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。	<p>重症度等に応じた適切な対応が必要であることから、本剤の臨床試験での治験実施計画書に記載された「有害事象管理ガイドライン」を参考に設定した。</p>
減量段階	投与量																											
通常投与量	45 mg/日																											
1段階減量	30 mg/日																											
2段階減量	15 mg/日																											
副作用	程度 ^{注)}	処置																										
間質性肺疾患 (ILD)	全Grade	投与を中止する。																										
下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。																										
	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。																										
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。																										
	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。																										
上記以外の副作用	Grade 3又は4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。																										
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>(1) 臨床試験において間質性肺疾患および肺臓炎が認められているため設定した。</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者では、十分な情報が得られていないため設定した。</p>																											
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査等の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。〔「警告」、「用法・</p>	<p>臨床試験において認められている副作用の早期発見のための検査および適切な処置が必要と考え設定した。</p>																											

使用上の注意（案）	設定根拠									
<p>用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [「重大な副作用」の項参照]</p>										
<p>3. 相互作用 本剤は CYP2D6 の阻害作用を示す。 [「薬物動態」の項参照] 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="250 657 1015 1234"> <thead> <tr> <th data-bbox="250 657 496 688">薬剤名等</th> <th data-bbox="496 657 756 688">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="756 657 1015 688">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="250 688 496 1045"> CYP2D6基質 プロカインアミド、ピモジド、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）、β遮断薬（メトプロロール等）、（デキストロメトर्फアン） 等 </td> <td data-bbox="496 688 756 1045"> これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。 </td> <td data-bbox="756 688 1015 1045"> 本剤のCYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="250 1045 496 1234"> 胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール等） </td> <td data-bbox="496 1045 756 1234"> 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 </td> <td data-bbox="756 1045 1015 1234"> これらの薬剤が胃内pH をあげるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP2D6基質 プロカインアミド、ピモジド、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）、β遮断薬（メトプロロール等）、（デキストロメトर्फアン） 等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。	本剤のCYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール等）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内pH をあげるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	<p>本剤の薬物代謝経路，薬物相互作用を評価した非臨床試験および臨床薬理試験の結果を基に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
CYP2D6基質 プロカインアミド、ピモジド、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）、β遮断薬（メトプロロール等）、（デキストロメトर्फアン） 等	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。	本剤のCYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。								
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール等）	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内pH をあげるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。								
<p>4. 副作用 化学療法歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした非盲検無作為化国際共同第III相試験において、本剤が投与された 227 例（日本人患者 40 例を含む）中 220 例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 193 例（85.0%）、爪囲炎 140 例（61.7%）、口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）135 例（59.5%）、ざ瘡様皮膚炎 111 例（48.9%）、発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等 82 例（36.1%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（2.2%） 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 [「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照] 2) 重度の下痢（8.4%）</p>	<p>国際共同第 III 相試験（1050 試験）で認められた本剤と関連のある有害事象を副作用として集計し、記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用 臨床試験において認められている重大な副作用について注意喚起を行い、十分な観察および適切な処置を促すため設定した。</p>									

使用上の注意（案）					設定根拠
<p>重度の下痢があらわれることがある。また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>3) 重度の皮膚障害（31.7%） 湿疹様皮膚炎（13.7%）、爪囲炎（7.5%）等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>4) 肝機能障害（28.6%） ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような症状があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p>					<p>(2) その他の副作用 臨床試験で認められている副作用について注意喚起を行うため設定した。 1050 試験において、2 件以上発現した副作用を頻度別に記載した。なお、CCDS に記載されている事象のうち当該表中にない副作用を頻度不明欄に記載した。</p>
	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明	
胃腸障害	口内炎(口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等 59.5%)、悪心(12.8%)、下痢(85%)	口唇炎、口内乾燥、口腔内出血、舌痛、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇痛、歯肉潰瘍、嚥下痛、消化不良、痔出血	—	
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	無力症、疲労、倦怠感、発熱、胸痛、粘膜の炎症、浮腫(末梢性浮腫、眼瞼浮腫等)	疼痛、炎症	—	
眼障害	結膜炎(16.7%)	霧視、眼乾燥、眼の炎症(眼瞼等)、角膜炎、白内障	眼痛、眼脂	—	
感染症及び寄生虫症	—	膿疱性皮疹、毛包炎、口角口唇炎、真菌感染症(口腔、皮膚等)、ウイルス感染、鼻咽頭炎、肺炎、感染症(尿路、気管支、皮膚等)	蜂巣炎、副鼻腔炎、膀胱炎	—	
胆道系障害	—	—	胆石症	—	
筋骨格系及び	—	四肢痛、背部痛、	筋肉痛、筋骨	—	

使用上の注意（案）					設定根拠
結合組織障害		関節痛、筋骨格痛、筋痙縮	格系胸痛		
血液及びリンパ系障害	—	貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少、白血球数増加、血小板数増加	好中球数増加、好酸球数増加、リンパ節症	—	
血管障害	—	高血圧	低血圧	—	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	呼吸困難、咳嗽、鼻乾燥、鼻粘膜障害（炎症、潰瘍等）、鼻漏、鼻出血	頻呼吸、アレルギー性鼻炎、喉頭痛、発声障害、咯血	—	
傷害、中毒及び処置合併症	—	—	四肢損傷	—	
神経系障害	—	浮動性めまい、頭痛、味覚異常、錯感覚	口の感覚鈍麻、神経痛	—	
腎及び尿路障害	—	—	有痛性排尿困難、急性腎障害、尿中血陽性	—	
生殖系及び乳房障害	—	—	不規則月経	—	
精神障害	—	不眠症	—	—	
代謝及び栄養障害	食欲減退（25.1%）	低蛋白血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水、テタニー	低マグネシウム血症、血中クロール増加、高血糖	—	
皮膚及び皮下組織障害	爪囲炎（61.7%）、ざ瘡様皮膚炎（48.9%）、皮膚炎（10.6%）、皮膚乾燥（29.5%）、そう痒症（全身性、眼等）（19.8%）、発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等（36.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.5%）、	爪の障害（剥離、脱落等）、皮膚疼痛、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、皮膚病変、皮膚毒性、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、紅斑、多毛症	過敏性血管炎、間擦疹、褥瘡性潰瘍	多形紅斑、爪床の障害（出血、炎症等）	

使用上の注意（案）					設定根拠
	脱毛症 (20.3%)				
臨床検査	体重減少 (10.6%)	血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加	—	—	
発現頻度は、国際共同第 III 相試験に基づく。					
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。					高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、一般的な注意として、平成9年4月25日付薬発第607号厚生省薬務局長通知に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。〔動物試験（ラット）では、胎児体重及び雌性生殖器への影響が認められている。〕〔「その他の注意」の項参照〕 (2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。〕					非臨床成績を基に設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。					平成9年4月25日付薬発第607号厚生省薬務局長通知に基づき設定した。なお、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
8. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕					日本製薬団体連合の自主申し合わせ事項として、業界内の統一した対応に基づき設定した。（平成8年3月27日付日薬連発第240号および平成8年4月18日付日薬連発第304号）
9. その他の注意 (1) 生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約2.5倍）を投与したとき、胎児の重量減少が認められている。					(1)ラットを用いた動物試験の結果に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(2) ラットを用いた6ヵ月反復投与毒性試験において、雌ラットに本剤 0.5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上を投与したとき、子宮頸部及び膈の上皮の萎縮が認められている。</p> <p>(3) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性を示したが、細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原性は示さなかった。また、げっ歯類を用いる小核試験において、臨床曝露量（AUC又はC_{max}）の約70倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった。</p>	<p>(2)ラットを用いた動物試験の結果に基づき設定した。</p> <p>(3)遺伝毒性試験の結果に基づき設定した。</p>

1. JAN

ダコミチニブ水和物は平成 26 年 1 月 9 日付け薬食審査発 0109 第 1 号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) ダコミチニブ水和物

(英 名) Dacomitinib Hydrate

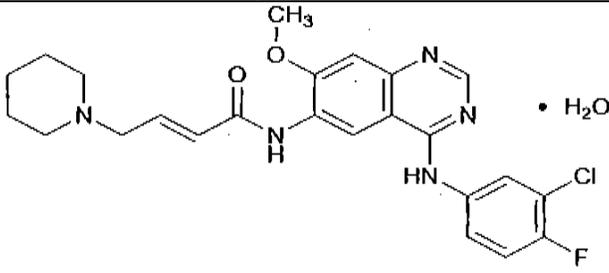
2. INN

ダコミチニブ水和物は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 25, No.1, 2011 (List 65), P.55 に収載されている。

一般的名称： dacomitinib

化 学 名：

(2E)-N-{4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide

化学名・別名	(2E)-N-{4-[3-Chloro-4-fluorophenyl]amino}-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate (一般名：ダコミチニブ水和物)														
構造式															
効能・効果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌														
用法・用量	通常，成人にはダコミチニブとして1日1回45 mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。														
劇薬等の指定	—														
市販名及び有効成分・分量	原体：ダコミチニブ水和物 製剤：ビジンプロ錠 15 mg [1錠中ダコミチニブ水和物 15.576 mg (ダコミチニブとして 15 mg) 含有] ビジンプロ錠 45 mg [1錠中ダコミチニブ水和物 46.729 mg (ダコミチニブとして 45 mg) 含有]														
毒性	単回投与毒性 <table border="1" data-bbox="470 924 1161 1029"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性別</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>経口</td> <td>2000 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>経口</td> <td>>200 mg/kg/日*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*200 mg/kg/日：重篤な毒性が発現しない最大投与量</p>			動物種	性別	投与経路	概略の致死量	ラット	♂♀	経口	2000 mg/kg	イヌ	♂♀	経口	>200 mg/kg/日*
動物種	性別	投与経路	概略の致死量												
ラット	♂♀	経口	2000 mg/kg												
イヌ	♂♀	経口	>200 mg/kg/日*												
	反復投与毒性 <table border="1" data-bbox="470 1123 1421 1890"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>1ヵ月間 (経口)</td> <td>♂♀ 0, 0.5, 5, 20 (20 mg/kg/日♂：試験7日に投与を中止した。 20 mg/kg/日♀：試験6日に投与を中止し，試験15日に10 mg/kg/日まで減量して投与を再開した。)</td> <td>0.5</td> <td>0.5 mg/kg/日以上：皮膚発赤・炎症 5 mg/kg/日以上：死亡，瀕死状態，軟便，水様便，脱毛，皮膚の浮腫，↓体重，↓摂餌量，↑好中球数，↑単球数，↑好酸球数，↑好塩基球数，↑血小板数，↓赤血球数，↓ヘマトクリット，↓ヘモグロビン，↑網状赤血球数，↑平均赤血球分布幅，↑ALT，↑AST，↑γ-GTP，↓アルブミン，↓カルシウム，↑グロブリン，↓A/G比，↑BUN，↑クレアチニン，↓ナトリウム，↓クロール，↑無機リン，↑尿中NAG/クレアチニン比，↑尿中γ-GTP/クレアチニン比，↑尿中総タンパク/クレアチニン比，↑尿中グルコース/クレアチニン比，↑尿中MGST/クレアチニン比，尿沈渣+（白血球，赤血球，上皮細胞），↑尿比重，↑腎重量，↓胸腺重量，上皮萎縮（食道，前胃，角膜，雄の乳腺，子宮頸部，膈），腎乳頭壊死，皮膚炎症，骨髓過形成，リンパ組織（脾臓，胸腺，腸間膜リンパ節，単径リンパ節）のリンパ球減少</td> </tr> </tbody> </table>			動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	1ヵ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.5, 5, 20 (20 mg/kg/日♂：試験7日に投与を中止した。 20 mg/kg/日♀：試験6日に投与を中止し，試験15日に10 mg/kg/日まで減量して投与を再開した。)	0.5	0.5 mg/kg/日以上：皮膚発赤・炎症 5 mg/kg/日以上：死亡，瀕死状態，軟便，水様便，脱毛，皮膚の浮腫，↓体重，↓摂餌量，↑好中球数，↑単球数，↑好酸球数，↑好塩基球数，↑血小板数，↓赤血球数，↓ヘマトクリット，↓ヘモグロビン，↑網状赤血球数，↑平均赤血球分布幅，↑ALT，↑AST，↑γ-GTP，↓アルブミン，↓カルシウム，↑グロブリン，↓A/G比，↑BUN，↑クレアチニン，↓ナトリウム，↓クロール，↑無機リン，↑尿中NAG/クレアチニン比，↑尿中γ-GTP/クレアチニン比，↑尿中総タンパク/クレアチニン比，↑尿中グルコース/クレアチニン比，↑尿中MGST/クレアチニン比，尿沈渣+（白血球，赤血球，上皮細胞），↑尿比重，↑腎重量，↓胸腺重量，上皮萎縮（食道，前胃，角膜，雄の乳腺，子宮頸部，膈），腎乳頭壊死，皮膚炎症，骨髓過形成，リンパ組織（脾臓，胸腺，腸間膜リンパ節，単径リンパ節）のリンパ球減少		
動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見											
ラット	1ヵ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.5, 5, 20 (20 mg/kg/日♂：試験7日に投与を中止した。 20 mg/kg/日♀：試験6日に投与を中止し，試験15日に10 mg/kg/日まで減量して投与を再開した。)	0.5	0.5 mg/kg/日以上：皮膚発赤・炎症 5 mg/kg/日以上：死亡，瀕死状態，軟便，水様便，脱毛，皮膚の浮腫，↓体重，↓摂餌量，↑好中球数，↑単球数，↑好酸球数，↑好塩基球数，↑血小板数，↓赤血球数，↓ヘマトクリット，↓ヘモグロビン，↑網状赤血球数，↑平均赤血球分布幅，↑ALT，↑AST，↑γ-GTP，↓アルブミン，↓カルシウム，↑グロブリン，↓A/G比，↑BUN，↑クレアチニン，↓ナトリウム，↓クロール，↑無機リン，↑尿中NAG/クレアチニン比，↑尿中γ-GTP/クレアチニン比，↑尿中総タンパク/クレアチニン比，↑尿中グルコース/クレアチニン比，↑尿中MGST/クレアチニン比，尿沈渣+（白血球，赤血球，上皮細胞），↑尿比重，↑腎重量，↓胸腺重量，上皮萎縮（食道，前胃，角膜，雄の乳腺，子宮頸部，膈），腎乳頭壊死，皮膚炎症，骨髓過形成，リンパ組織（脾臓，胸腺，腸間膜リンパ節，単径リンパ節）のリンパ球減少											

	6 ヶ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.2, 0.5, 2 (2 mg/kg/ 日♂: 試験 89 日に投 与を中止し た。 2 mg/kg/日 ♀: 試験 130 日に投与を 中止した。)	0.5	0.2 mg/kg/日以上: 粗毛, 皮膚のただれ・ 痂皮, 鱗状の尾, ↑AST, ↑ALT, ↑尿 中総タンパク/クレアチニン比 0.5 mg/kg/日以上: ↓腎重量, 皮膚の膿 疱, 毛包の萎縮・異形成, 表皮の萎縮, 皮脂腺の萎縮, 上皮萎縮(舌, 食道, 角 膜, 子宮頸部, 膈), 形質細胞増加症(下 顎・単径リンパ節)・リンパ球過形成, 顆粒球形成の増加(胸骨・大腿骨骨髓) 2 mg/kg/日: 瀕死状態, 水様便, ↓体重, ↓赤血球数, ↓ヘモグロビン, ↓ヘマト クリット, ↑赤血球分布幅, ↑網状赤血 球数, ↑血小板数, ↑白血球数, ↑好中 球数, ↑単球数, ↑大型非染色球数, ↑ フィブリノゲン, ↑好酸球数, ↑好塩基 球数, ↑BUN, ↓総タンパク, ↓アル ブミン, ↓A/G 比, ↑グロブリン, ↓グ ルコース, ↓コレステロール, ↓ALP, ↓カルシウム, ↓ナトリウム, ↑クレア チニン, ↑無機リン, ↑尿潜血, ↑尿中 タンパク, 尿沈渣赤血球+, ↓尿中ケ トン体, 皮膚の過角化・不全角化, 慢性 活動性炎症, 表皮肥厚, 表皮壊死, 皮膚 潰瘍, 尿細管萎縮, 腎乳頭壊死, 腎尿細 管の変性・拡張, 腎盂炎・腎盂腎炎, 上 皮萎縮(肝細胞, 前胃), 前立腺分泌物 減少, 絨毛の境界不瞭化・癒合(十二指 腸・回腸)
	イヌ 1 ヶ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.3, 1, 3	0.3	0.3 mg/kg/日以上: 軟便, 口腔粘膜・結 膜の発赤, 1 mg/kg/日以上: 水様便, フルオレセ インによる角膜の染色, 角膜浮腫, 角膜 上皮萎縮, 3 mg/kg/日: 半眼, 眼漏, 眼の混濁, 流 涙, 皮膚発赤, 脱毛・被毛の菲薄化, 口 臭, ↑好中球数, ↑単球数, ↑フィブリ ノゲン, ↓アルブミン, ↑グロブリン, 皮膚炎, 毛包内の毛幹の変性, 肝臓の形 質細胞浸潤
	9 ヶ月間 (経口)	♂♀ 0, 0.03, 0.1, 1	0.1	0.03 mg/kg/日以上: 軟便, 水様便, 皮膚 発赤, 抜け毛, 紅斑 0.1 mg/kg/日以上: 透明な眼漏, 脱毛, 副腎皮質網状層の空胞形成 1 mg/kg/日: 結膜の発赤・腫脹, 結膜炎, 第三眼瞼露出, 半眼, 不透明な眼漏, 鼻 口部の浮腫, 角膜沈着物, 角膜ジストロ フィ, ↓アルブミン, ↓A/G 比, ↑フィ ブリノゲン, ↑副腎重量, 角膜上皮の菲 薄化, 角膜の潰瘍, 下顎腺の萎縮, 舌粘 膜のびらん・潰瘍

副作用	国際共同第 III 相試験 (A7471050 試験)		
	副作用の発現頻度：220/227 例 (96.9%)		
	副作用の種類	発現例数	発現頻度
	下痢	193	85.0%
	口内炎 (口腔内潰瘍形成, アフタ性潰瘍等)	135	59.5%
	悪心	29	12.8%
	結膜炎	38	16.7%
	肝機能検査値異常 [ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等]	55	24.2%
	食欲減退	57	25.1%
	爪囲炎	140	61.7%
	ざ瘡様皮膚炎	111	48.9%
	発疹・斑状丘疹状皮膚疹・紅斑性皮膚疹等	82	36.1%
	皮膚乾燥	67	29.5%
	脱毛症	46	20.3%
	そう痒症 (全身性, 眼等)	45	19.8%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33	14.5%	
皮膚炎	24	10.6%	
体重減少	24	10.6%	
		等	
会社	ファイザー株式会社		

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
第3部 品質に関する文書									
3.2.S 原薬									
3.2.S	—	ダコミニニブ水和物 原薬	Pfizer社	2004年8月～継続中	Pfizer USA/UK/Ireland	外国	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤									
3.2.P	—	ダコミニニブ水和物 製剤	Pfizer社	2005年5月～継続中	Pfizer USA/UK/Germany	外国	社内資料	評価	無
3.2.A その他									
3.2.A	—	ダコミニニブ水和物 その他	Pfizer社	—	Pfizer USA/UK	外国	社内資料	評価	無
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献									
3.3.1	—	Use of a quality-by-design approach to justify removal of the HPLC weight % assay from routine API stability testing protocols.	Skrdla PJ, Wang T, Antonucci V, et al.	—	—	外国	J Pharm Biomed Anal 2009;50(5)(Dec):794-6.	参考	無
3.3.2	—	The Application of Science- and Risk-Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies.	Colgan ST, Watson TJ, Whipple RD, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov 2012;7(3-4)(Dec):205-13.	参考	無
3.3.3	—	Applications of the Bernoulli equation to open channel flows. In: Hydraulics of open channel flow: an introduction.	Chanson H.	—	—	外国	2nd ed. London, England: Elsevier Butterworth-Heinemann; 2004: p. 21-49	参考	無
3.3.4	—	Calculation of a permitted daily exposure value for the solvent 2-methyltetrahydrofuran.	Parris P, Duncan JN, Flectwood A, et al.	—	—	外国	Regul Toxicol Pharmacol 2017;87(Jul):54-63.	参考	無
3.3.5	—	Magnesium stearate. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients.	Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, et al.	—	—	外国	7th ed. London: Pharmaceutical Press; 2012: p. 457-62.	参考	無
3.3.6	—	Sodium starch glycolate. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients.	Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, et al.	—	—	外国	7th ed. London: Pharmaceutical Press; 2012: p. 757-60.	参考	無
3.3.7	—	A two one-sided parametric tolerance interval test for control of delivered dose uniformity. Part 1--characterization of FDA proposed test.	Novick S, Christopher D, Dey M, et al.	—	—	外国	AAPS PharmSciTech 2009;10(3):820-8.	参考	無
3.3.8	—	Opportunities for Lean Stability Strategies.	Colgan ST, Timpano RJ, Roberts M, et al.	—	—	外国	J Pharm Innov 2014;9(4):259-271.	参考	無
3.3.9	—	A science based approach to setting expiry dating for solid drug products.	Waterman KC, Colgan ST.	—	—	外国	Regulatory Rapporteur 2008;5(7):9-14.	参考	無
3.3.10	—	Knowledge-based model of hydrogen-bonding propensity in organic crystals	Galek PTA, Fabian L, Motherwell WDS, et al.	—	—	外国	Acta Crystallogr, Sect B: Struct Sci 2007;63(Oct):768-82.	参考	無
3.3.11	—	International tables for crystallography, volume C: mathematical, physical and chemical tables.	A. J. C. Wilson	—	—	外国	Kluwer Academic Publishers; 1992: p. 500	参考	無
3.3.12	—	International tables for crystallography, volume C: mathematical, physical and chemical tables.	A. J. C. Wilson	—	—	外国	Kluwer Academic Publishers; 1992: p. 219	参考	無
第4部 非臨床試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PF-00299804-Pham-001	PHARMACOLOGY SUMMARY FOR PF-00299804 IN NONCLINICAL CANCER MODELS IN VITRO AND IN VIVO	James G. Christensen	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの提出
4.2.1.1.2	PF-00299804-063846	Dacomitinib (PF-00299804) Biochemical Potency Evaluation Toward EGFR and Expanded Human Kinome Selectivity Analysis	Brion W. Murray	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	PF-00299804-134805	CHARACTERIZATION OF DACOMITINIB ACTIVITY ON GROWTH AND VIABILITY OF CANCER CELL LINES	Nathan V. Lee Scott L. Weinrich	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	100014035	Final Report for Compound PF-00299804-00 tested in Study 100014035		2011年1月	フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2.2	100013996	Final Report for Compound PF-05199265-00 tested in Study 100013996		2011年1月	フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3 安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	2730-08	EFFECT OF PF-00299804 ON hERG CURRENT STABLY EXPRESSED IN HEK-293 CELLS	Jun Zhou	2011年1月～2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.2	1218.QHJ	Effect of PF-05199265 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		2011年1月～2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	PF299804/IC/001	EFFECTS OF PF-299,804 ON CARDIAC ACTION POTENTIALS RECORDED FROM DOG ISOLATED PURKINJE FIBRES <i>IN VITRO</i>	I. Lightbown	2011年1月～2011年1月	Pfizer, 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.4	2730-07	SAFETY PHARMACOLOGY PULMONARY ASSESSMENT OF PF-00299804 IN MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS BY WHOLE BODY PLETHYSMOGRAPHY	Martin J. Sanders	2011年1月～2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.5	2730-06	SAFETY PHARMACOLOGY - NEUROFUNCTIONAL ASSESSMENT OF PF-00299804 IN SPRAGUE-DAWLEY RATS	Richard H. Alper	2011年1月～2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.6	2730-04	CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF PF-00299804 IN INSTRUMENTED BEAGLE DOGS	Peter D. Harris	2011年1月～2011年1月, 2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
		該当なし							
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法									
4.2.2.1.1	DM200299804-001	Method Validation for PF00299804 in Rat Plasma using LC/MS/MS	Elizabeth A. Groeber	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	DM200299804-009	Partial Validation of LC/MS/MS Assay for PF-299804 in Li Heparin Rat Plasma	Christopher Huntington Elizabeth Groeber	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	DM200299804-043	Partial Validation for PF-00299804 in Li Heparin Rat Plasma using LC/MS/MS	Jessica-lyn Gremminger	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	6750-294	METHOD VALIDATION FOR PF-00299804 IN RAT PLASMA USING LC/MS/MS		2011年1月～2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5	6750-294_Addendum 1	Method Validation for PF-00299804 in Rat Plasma Using LC/MS/MS		2011年1月～2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.6	8256731	Validation of a Method for the Determination of PF-00299804 and PF-05199265 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection		2011年1月～2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.7	6348-524	METHOD VALIDATION FOR PF-00299804 IN RABBIT PLASMA USING LC/MS/MS		2011年1月～2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.8	6348-524_Addendum 1	Method Validation for PF-00299804 in Rabbit Plasma Using LC/MS/MS		2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.9	DM200299804-002	Method Validation for PF00299804 in Dog Plasma using LC/MS/MS	Elizabeth A. Groeber	2011年1月～2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.10	DM200299804-010	Partial Validation of LC/MS/MS Assay for PF-299804 in Li Heparin Dog Plasma	Christopher Huntington Elizabeth Groeber	2011年1月～2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.11	6750-295	METHOD VALIDATION FOR PF-00299804 IN DOG PLASMA USING LC/MS/MS		2011年1月～2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.12	6750-295_Addendum 1	Method Validation for PF-00299804 in Dog Plasma Using LC/MS/MS		2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.13	DM200299804-011	ASSAY CHARACTERIZATION FOR PF-00299804 USING HPLC WITH MS/MS DETECTION IN DOG PLASMA AND CROSS CHARACTERIZATION IN RAT AND MONKEY PLASMA	Jennifer Winton	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
4.2.2.1.14	DM20-00299804-023	Bioanalytical Results for Study 2730-01: Single-Dose/7-Day Oral Range-Finding Study of PF-00299804 in Dogs	Elizabet Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.15	DM20-00299804-024	Bioanalytical Results for Study 2730-02: 2-Week Oral Dose Range-Finding Study of PF-00299804 in Rats	Elizabeth Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.16	DM20-00299804-014	Analysis of Samples from TK Study 2730-11	Christopher Huntington Elizabeth Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.17	DM20-00299804-025	Bioanalytical Results for Study 2730-03: 7-Day Oral Dose Range-Finding Study of PF-00299804 in Dogs	Elizabeth Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.18	DM20-00299804-013	Analysis of Samples from TK Study 2730-05	Christopher Huntington Elizabeth Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.19	DM20-0299804-020	Analysis of Samples from TK Study 2730-04	Christopher Huntington Elizabeth Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.20	DM20-00299804-042	Bioanalytical Summary for Study GR304: In Vivo Bone Marrow Micronucleus Assay of PF-00299804	Jessica-lyn Gremminger Elizabeth Groeber	2019年11月～2020年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.21	6348-646	Determination of PF-00299804 in Rat Plasma Samples from GR326 by HPLC with MS/MS Detection		2019年11月～2020年11月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.22	6348-555	Determination of PF-00299804 in Rabbit Plasma Samples from GR121 by HPLC with MS/MS Detection		2019年11月～2020年11月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.23	8201-096	Determination of PF-00299804 in Rabbit Plasma Samples from GR498 by HPLC with MS/MS Detection		2019年11月～2020年11月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2 吸収									
4.2.2.2.1	PF00299804-PDM-001 Amendment	PERMEABILITY AND TRANSPORT EVALUATION OF PF-00299804	Cho-Ming Loi	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2	DM20-00299804-030	Permeability Assessment of PF-00299804 Using Caco-2 Cell Monolayers	Huifen F. Wang	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3	DM20-00299804-012	PF-00299804 Pharmacokinetics in Sprague Dawley Rats Following Oral Administration at 25 mg/kg	Huifen F. Wang	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4	764-04427	Single Dose Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Oral Bioavailability of PF-00299804 Following Intravenous or Oral Administration of PF-00299804-00 to Male Sprague-Dawley Rats	Hubbel A. Zhu T.	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.5	DM20-00299804-031	PF-00299804 Plasma Concentrations in Beagle Dogs Following Oral Administration in Capsule versus Suspension Formulations	Huifen F. Wang J. Wentland	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.6	DM20-00299804-015	PF-00299804 Pharmacokinetics in Beagle Dogs Following Oral Administration at 25 mg/kg	Huifen F. Wang J. Wentland	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.7	764-04419	Single Dose Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of PF-00299804-00 in Male Beagle Dogs Following Intravenous and Oral Administration of PF-00299804-00	Hubbel A. Zhu T.	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.8	DM20-00299804-016	PF-00299804 Pharmacokinetics in Cynomolgus Monkeys Following Oral Administration at 20 mg/kg	Huifen F. Wang J. Wentland	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.9	764-04420	Single Dose Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of PF-00299804-00 in Male Cynomolgus Monkeys Following Intravenous and Oral Administration of PF-00299804-00	Hubbel A. Zhu T.	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.10	PF-00299804-140632	PHARMACOKINETICS OF PF-00299804 AND ITS METABOLITE PF-05199265 IN MALE RATS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF PF-00299804 FOR 3 DAYS	Sylvia V. Vekich	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.11	PF-00299804-095344	TOXICOKINETICS OF PF-00299804 AND ITS METABOLITE PF-05199265 IN RABBITS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF PF-00299804 FOR 3 DAYS (STUDY LJ042)	Heather Hatch	2019年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
4.2.2.2.12	PF-00299804-141511	TOXICOKINETICS OF PF-00299804 AND ITS METABOLITE PF-05199265 IN DOGS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF PF-00299804 FOR 3 DAYS (STUDY J006)	Sylvia V. Vekich	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3 分布									
4.2.2.3.1	PF-00299804-202838	PF-00299804: IN VITRO ASSESSMENT OF HEPATIC UPTAKE IN HUMAN HEPATOCYTE SUSPENSIONS	Samantha Sevidal	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	PF-00299804-024655	IN VITRO OATP1B1- AND OATP1B3-MEDIATED UPTAKE OF PF-00299804	Sumathy Mathialagan	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3	DM200299804-027	Binding of PF-00299804 to Human, Mouse, Rat and Dog Plasma Proteins	Huifen F. Wang	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4	764-04410	In Vitro Protein Binding of PF-00299804-00 to Plasma Proteins of Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human	Hubbel A. Zhu T.	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5	PF-05199265-175733	PROTEIN BINDING OF PF-05199265 IN RAT, DOG, AND HUMAN PLASMA	Michelle A. Sands	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.6	PF-00299804-102128	PROTEIN BINDING OF PF-00299804 AND PF-05199265 IN RABBIT PLASMA	Tracey L. Boyden	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.7	PF-00299804-143956	IN VITRO BINDING OF PF-00299804 IN HUMAN ALBUMIN AND HUMAN α 1-ACID GLYCOPROTEIN	Michael A. Zientek	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.8	764-04409	Red Blood Cell (RBC) Distribution of PF-00299804-00 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Whole Blood	Hubbel A. Zhu T.	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.9	DM2000299804-026	PF-00299804 Plasma and Brain Concentrations in FVB/n Wild-Type Mice Following Oral Administration	Huifen F. Wang J. Wentland J.W.A. Findlay	2011年1月, 2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.10	DM2000299804-033	Tissue Distribution of [14 C]PF-00299804 in Long-Evans Male Rats	Michael J. Potchoiba Clinton M. Schroeder Brian D. Bush	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4 代謝									
4.2.2.4.1	DM2000299804-039 Amendment	Radiolabelled Mass Balance and Metabolic Profiles of [14 C]PF-00299,804-03 in Sprague-Dawley Rats	Chandra Prakash Tim F. Ryder Deepak Dalvie	2011年1月, 2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	PF-00299804-183819	METABOLITE PROFILING OF DOG PLASMA OBTAINED FROM A 9-MONTH ORAL TOXICITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF PF-00299804	Evan B. Smith	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3	764-04474	Characterization of PF-00299804 (PD 0348256) Metabolism and Prediction of In Vivo Clearance After Incubation With Rat, Dog, Monkey, or Human Hepatocytes	Bauman J.	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.4	DM2000299804-038 Amendment	Radiolabelled Mass Balance and Metabolic Profiles of [14 C]PF-00299,804-03 in Beagle Dogs	Tim F. Ryder	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5	PF-00299804-183530	METABOLISM OF [14 C]PF-00299804 IN HUMANS FOLLOWING ADMINISTRATION OF A SINGLE ORAL DOSE (45 MG) TO HEALTHY MALE VOLUNTEERS	Evan B. Smith	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.6	DM2000299804-035	Identification of <i>In Vitro</i> Metabolites of PF-00299,804 in Liver Microsomes from Human, Rat, Dog and Monkey	Chandra Prakash	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.7	DM2000299804-036	Identification of <i>In Vitro</i> Metabolites of PF-00299,804 in Rat and Human Hepatocytes	Chandra Prakash	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
4.2.2.4.8	PF-00299804-██████████175542	IN VITRO RECOMBINANT CYTOCHROME P450 REACTION PHENOTYPING FOR PF-00299804 AND ITS O-DESMETHYL METABOLITE PF-05199265 (M18)	Michael A. Zientek	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.9	PF-00299804-██████████193914	PF-00299804: DETERMINATION OF P450-MEDIATED KINETIC PARAMETERS BASED ON M18 FORMATION	Caroline A. Lee	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.10	PF-00299804-██████████094057	IN VITRO METABOLISM OF PF-00299804-03 IN rCYP3A4	Tim F. Ryder	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5 排泄									
		(4.2.2.4.1および4.2.2.4.2と同様)							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)									
4.2.2.6.1	PF-00299804-██████████110233	EFFECT OF PF-00299804 ON HUMAN DRUG METABOLIZING ENZYMES IN VITRO - AMENDED	Ayman F. El-Kattan	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2	██████████5097	IN VITRO EVALUATION OF PF-05199265 AS AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 (CYP) ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	██████████	20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	PF-00299804-██████████085741	IN VITRO EVALUATION OF PF-00299804 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Jonathan Novak	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4	PF-00299804-██████████090224	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-00299804 (DACOMITINIB) TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP2B6 AND CYP1A2) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	Kelly J. Nulick	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.5	██████████8392	<i>In vitro</i> Interaction Studies of PF-00299804-00 with human renal OCT2, OAT1 and OAT3 uptake Transporters	██████████	20██年██月	██████████ ハンガリー	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.6	PF-00299804-██████████162953	IN VITRO INHIBITION OF P-GLYCOPROTEIN TRANSPORT OF DIGOXIN IN CACO-2 CELLS	Eric L. Reyner	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7	██████████8394	THE IN VITRO STUDY OF BCRP (ABCG2) INHIBITION BY PF-00299804-00 IN MDCKII-BCRP CELLS	██████████	20██年██月	██████████ ハンガリー	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.8	PF-00299804-██████████155623	In Vitro hOATP1B1, hOATP1B3, and hOCT1 inhibition study of PF-00299804	Renato J. Scialis	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.9	PF-00299804-██████████103352	IN VITRO EVALUATION OF PF-00299804 AS AN INHIBITOR OF OAT1 TRANSPORTER	Sumathy Mathialagan	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.10	██████████8393	<i>In vitro</i> Studies of Selected Test Articles with the Human BSEP (ABCB11/sPgp) Transporter in the Vesicular Transport Inhibition Assay	██████████	20██年██月	██████████ ハンガリー	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
		該当なし							
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	██████████2730-01	SINGLE-DOSE ORAL RANGE-FINDING STUDY OF PF-00299804 IN DOGS	Sherry L. Ralston	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	██████████2730-02	2-WEEK ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY OF PF-00299804 IN RATS	Sherry L. Ralston	20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	██████████2730-03	7-DAY ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY OF PF-00299804 IN DOGS	Sherry L. Ralston Daniel J. Lettiere	20██年██月, 20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3	██████████2730-11	1-MONTH ORAL TOXICITY STUDY WITH A 1-MONTH RECOVERY PHASE OF PF-00299804 IN RATS	Sherry L. Ralston Daniel J. Lettiere	20██年██月～20██年██月, 20██年██月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	6348-474 (██████████J131)	6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with PF-00299804 in Rats with 1-Month Recovery	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
4.2.3.2.5	2730-05	1-MONTH ORAL TOXICITY STUDY WITH A 1-MONTH RECOVERY PHASE OF PF-00299804 IN DOGS	Sherry L. Ralston Daniel J. Lettiere	2011年11月～2012年11月, 2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	6348-475 (LJ132)	9-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of PF-00299804 in Dogs with 3-Month Recovery		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 In Vitro 試験									
4.2.3.3.1.1	2730-10	GENETIC TOXICOLOGY REPORT PF-00299804 BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY	Michelle O. Cyr	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	2730-09	GENETIC TOXICOLOGY REPORT PF-00299804 HUMAN LYMPHOCYTE ASSAY	Geralyn L. DeVito	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 In Vivo 試験									
4.2.3.3.2.1	3R304	GENETIC TOXICOLOGY – IN VIVO BONE MARROW MICRONUCLEUS ASSAY OF PF-00299804	Stephanie L. Coffing	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
		該当なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
		該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験									
		該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	3R122	ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY OF PF-00299804 IN RATS	Lakshmi Sivaraman	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	3R121	ORAL DOSE RANGE-FINDING STUDY OF PF-00299804 IN PREGNANT RABBITS	Lakshmi Sivaraman	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.3	3R326	ORAL EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT STUDY OF PF-00299804 IN RATS	Christopher J. Bowman	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.4	3R498	ORAL EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT STUDY OF PF-00299804 IN RABBITS	Gregg D. Cappon	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
		該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験									
4.2.3.6.1	J047	LOCAL VASCULAR TISSUE IRRITATION STUDY OF PF-00299804 IN NEW ZEALAND WHITE RABBITS	Vince R. Torti	2011年11月～2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									
		該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験									
		該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	eBiolumAmes2015	GENETIC TOXICOLOGY–BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質A*	Joel I. Ackerman	2011年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.2	Project 497146	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 類縁物質B* IN THE SALMONELLA TYPHIMURIUM REVERSE MUTATION ASSAY AND THE ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY (WITH INDEPENDENT REPEAT)		2011年11月～2012年11月	オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.3	3R350	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質C*, A.K.A. 3,4-DIFLUOROANILINE, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-00299804	William C. Gunther	2011年11月, 2012年11月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの提出
4.2.3.7.6.4	GR351	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質D*, A.K.A. 4-CHLOROANALINE, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-00299804	William C. Gunther	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.5	GR352	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質E*, A.K.A. 4-FLUOROANALINE, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-00299804	William C. Gunther	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.6	Project 497155	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 類縁物質F* IN THE SALMONELLA TYPHIMURIUM REVERSE MUTATION ASSAY AND THE ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY (WITH INDEPENDENT REPEAT)		2011年1月~2011年1月	オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.7	125 (GR035)	類縁物質G* SALMONELLA-E. COLI/MAMMALIAN MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY		2011年1月~2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.8	2011-4QA-GN-類縁物質H*	GENETIC TOXICOLOGY-BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF AN IMPURITY 類縁物質H* (3-CHLORO-2-FLUOROANALINE) OF PARENT COMPOUND PF-00299804	Joel I. Ackerman	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.9	GR353	GENETIC TOXICOLOGY-BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質I*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月~2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.10	2011-4QA-GN-類縁物質J*	GENETIC TOXICOLOGY-BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF AN IMPURITY 類縁物質J* (5-CHLORO-2-FLUOROANALINE) OF PARENT COMPOUND PF-00299804	Joel I. Ackerman	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.11	GR354	BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質K*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.12	Project 497138	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 類縁物質L* IN THE SALMONELLA TYPHIMURIUM REVERSE MUTATION ASSAY AND THE ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY		2011年1月~2011年1月	オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.13	GR355	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質M*, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-00299804	William C. Gunther	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.14	Project 497163	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF 類縁物質N* IN THE SALMONELLA TYPHIMURIUM REVERSE MUTATION ASSAY AND THE ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY (WITH INDEPENDENT REPEAT)		2011年1月~2011年1月	オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.15	124 (GR034)	類縁物質O* SALMONELLA-E. COLI/MAMMALIAN MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY		2011年1月~2011年1月, 2011年1月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.16	GR356	BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質P*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.17	GR357	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質Q*, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-00299804	William C. Gunther	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.18	GR358	GENETIC TOXICOLOGY-BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質R*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.19	GR359	GENETIC TOXICOLOGY-BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質S*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.20	GR360	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質T*, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-00299804	William C. Gunther	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.21	GR361	GENETIC TOXICOLOGY-BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質U*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.22	eBiolumAmes2011-9	GENETIC TOXICOLOGY-BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質V*	Joel I. Ackerman	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.23	GR362	GENETIC TOXICOLOGY-BIOLUMINESCENCE AMES ASSAY OF 類縁物質W*, AN IMPURITY OF PF-00299804	Jennifer R. Cheung	2011年1月, 2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
4.2.3.7.6.24	eAMES2011	GENETIC TOXICOLOGY-BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF 類縁物質* IMPURITY OF PARENT COMPOUND PF-00299804	Joel I. Ackerman	2011年1月～2011年12月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7 その他の試験									
4.2.3.7.7.1	J052	In Vitro Compatibility of PF-00299804 with Rabbit Blood	Qinghai Peng	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.2	J053	In Vitro Compatibility of PF-00299804 with Human Blood	Qinghai Peng	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.3	502439	Evaluation of PF-299804 in the in vitro Human Mast Cell Histamine Release Assay	Tho as T. Kawabata	2011年1月	Pfizer, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.4	20025592 (J046)	A Single Dose Oral (Gavage) Phototoxicity Study of PF-00299804 in Pigmented Rats		2011年1月～2011年12月	米国	外国	社内資料	評価	無
4.3 参考文献									
		該当なし							
第5部 臨床試験報告書									
5.2 全臨床試験一覧表									
		全臨床試験一覧	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3.1 生物薬理学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書									
5.3.1.1.1	A7471046	A Phase 1, Single Dose, Fixed Sequence Study to Estimate the Absolute Bioavailability of Dacomitinib (PF-00299804) by Comparing Oral to Intravenous Administration in Healthy Volunteers	Pfizer, Inc.	2013年4月～2013年6月	英国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
5.3.1.2.1	A7471015	A Phase 1 Open-Label Study of Dacomitinib (PF-00299804) in Healthy Volunteers to Estimate the Effect of Food and Antacid Treatment on the Bioavailability of 45 mg Tablet of Dacomitinib Relative to Dacomitinib Administration Under Fasted Conditions	Pfizer, Inc.	2012年10月～2013年1月	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.1.2.2	A7471022	A Phase 1 Open-Label Study of PF-00299804 in Healthy Volunteers to Determine the Relative Bioavailability of the Proposed Commercializable Formulation Administered as One 45-mg Tablet Relative to Three 15-mg Clinical Formulation Tablets	Pfizer, Inc.	2011年4月～2011年5月	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書									
		該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	A7479001	Validation of an LC/MS/MS Assay for the Quantitation of PF-00299804 in Human Plasma	Pfizer, Inc.	2014年2月28日 (報告書発行日)	Pfizer, 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		Long-Term Stability Extension for PF-00299804 in Human Plasma; Amendment to Validation Report DM2005-00299804-037	Pfizer, Inc.	2009年4月20日 (報告書発行日)	Pfizer, 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.2	A7479002	The Validation of an LC-API/MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 in Human Dipotassium EDTA Plasma		2008年2月26日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Validation of an LC-API/MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 in Human Dipotassium EDTA Plasma: Addendum 1		2013年10月30日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.3	A7479007	The Validation of an LC-API/MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 and its Desmethyl Metabolite PF-05199265 in Human Dipotassium EDTA Plasma		2010年9月10日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Validation of an LC-API/MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 and its Desmethyl Metabolite PF-05199265 in Human Dipotassium EDTA Plasma: Addendum 1		2013年11月20日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Validation of an LC-API/MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 and its Desmethyl Metabolite PF-05199265 in Human Dipotassium EDTA Plasma: Addendum 2		2016年10月7日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.4	A7479012	The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 and PF-05199265 in Human K ₂ EDTA Plasma: Dialysate (1:1)		2013年4月9日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
		The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-00299804 and PF-05199265 in Human K ₂ EDTA Plasma: Dialysate (1:1): Amendment 1		2013年11月27日 (報告書発行日)	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.5	A7479014	Validation of an LC-MS/MS Assay for the Quantitation of PF-00299804 in Human Urine	Pfizer, Inc.	2007年2月28日 (報告書発行日)	Pfizer, 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
		(4.2.2.3.3, 4.2.2.3.4, 4.2.2.3.5, 4.2.2.3.7と同様)							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		(4.2.2.4.3, 4.2.2.4.6, 4.2.2.4.7, 4.2.2.4.8, 4.2.2.4.9, 4.2.2.4.10, 4.2.2.6.1, 4.2.2.6.2, 4.2.2.6.3, 4.2.2.6.4, 4.2.2.6.5, 4.2.2.6.6, 4.2.2.6.7, 4.2.2.6.8, 4.2.2.6.9, 4.2.2.6.10と同様)							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		(4.2.2.2.1, 4.2.2.2.2, 4.2.2.3.1, 4.2.2.3.2, 4.2.2.3.8と同様)							
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	A7471020	A Phase One Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [¹⁴ C] PF-00299804 in Healthy Male Volunteers	Pfizer, Inc.	2010年1月～2010年2月	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.1.2	A7471051	A Phase 1 Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetics of a Single 45 mg Oral Dose of Dacomitinib (PF-00299804) in Healthy Chinese Subjects	Pfizer, Inc.	2014年7月～2014年9月	中国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	A7471001	A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of 2 Dosing Schedules of PF-00299804 in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors	Pfizer, Inc.	2005年10月～2010年9月	米国, オランダ	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.2.2	A7471005	A Clinical Phase 1 Study of PF-00299804 in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors	Pfizer Japan, Inc.	2008年11月～2010年6月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価	無
	A7471005 (supplemental CSR)	A Clinical Phase 1 Study of PF-00299804 in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors	Pfizer Japan, Inc.	2008年11月～2011年3月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.2.3	A7471031	A Presurgical Study to Evaluate Molecular Changes That Occur in Human Non-Small Cell Lung Cancer Tissue After Short Term Exposure to PF-00299804 (Dacomitinib)	Pfizer, Inc.	2010年2月～2012年5月	米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	A7471018	A Phase 1 Study to Evaluate the Single Dose Pharmacokinetics of Dacomitinib (PF-00299804) in Subjects With Impaired Hepatic Function	Pfizer, Inc.	2012年4月～2012年8月	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	A7471014	A Phase 1, Open Label, Single Arm Trial to Evaluate the Effect of PF-00299804 on the Pharmacokinetics of Dextromethorphan in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors	Pfizer, Inc.	2008年9月～2010年11月 (データベースロック日)	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
	A7471014 (supplemental CSR)	A Phase 1, Open Label, Single Arm Trial to Evaluate the Effect of PF-00299804 on the Pharmacokinetics of Dextromethorphan in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors	Pfizer, Inc.	2008年9月～2014年7月	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.4.2	A7471021	A Phase 1 Single Dose Open Label Study to Investigate the Potential Drug-Drug Interaction between PF-00299804 and Paroxetine in Healthy Subjects	Pfizer, Inc.	2011年3月～2011年6月	米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.4.3	A7471039	An Open Label Phase 1, Randomized Cross-Over Trial to Estimate the Effect of PF-00299804 on the Pharmacokinetics of Dextromethorphan in Healthy Volunteers	Pfizer, Inc.	2009年10月～2009年12月	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.3.5 ボビュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-A747F-DP4-635	Population Pharmacokinetic Analysis of Dacomitinib and its Metabolite PF-05199265 from Pharmacokinetic Evaluations in Healthy Volunteers and Patients	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料 解析報告書	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-A747F-DP4-843	Supplemental Population Pharmacokinetic Analysis of Dacomitinib from Pharmacokinetic Evaluations in Healthy Volunteers and Patients: Impact of Japanese Race	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料 解析報告書	評価	無
5.3.4 臨床薬力学 (P/D) 試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者における P/D 試験及び P/K/P/D 試験報告書									
該当なし									
5.3.4.2 患者における P/D 試験及び P/K/P/D 試験報告書									
5.3.4.2.1	PMAR-EQDD-A747F-DP4-617	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the effect of Dacomitinib (PF-00299804) on QT Intervals in Patients with Advanced NSCLC	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料 解析報告書	評価	無
5.3.4.2.2	PMAR-EQDD-A747F-DP4-636	Population Modeling of Exposure-Response for Efficacy in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Activating Mutation(s) Receiving Dacomitinib (PF-00299804) for the First-Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料 解析報告書	評価	無
5.3.4.2.3	PMAR-EQDD-A747F-DP4-678	Dose- and Exposure-Response Analysis of the Safety of Dacomitinib (PF-00299804) for First Line Treatment of Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s): Phases 2 and 3 Data	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料 解析報告書	評価	無
	PMAR-EQDD-A747F-DP4-678-addendum	Addendum to Dose- and Exposure-Response Analysis of the Safety of Dacomitinib (PF-00299804) For First Line Treatment of Locally Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations: Phases 2 and 3 Data	Pfizer, Inc.	—	—	外国	社内資料 解析報告書	評価	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	A7471050	ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s)	SFJ LungCancer Ltd (Hong Kong, Italy, Poland, Republic of Korea, and Spain) and Pfizer, Inc (China and Japan)	2013年5月～2016年7月	中国, 香港, イタリア, 日本, 韓国, ポーランド, スペイン	国内, 外国	社内資料 総括報告書	評価	無
	A7471050 (supplemental CSR)	ARCHER 1050: A Randomized, Open-Label, Phase 3, Efficacy and Safety Study of Dacomitinib (PF-00299804) Versus Gefitinib for the First Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation(s)	SFJ LungCancer Ltd (Hong Kong, Italy, Poland, Republic of Korea, and Spain) and Pfizer, Inc (China and Japan)	2013年5月～2016年7月	中国, 香港, イタリア, 日本, 韓国, ポーランド, スペイン	国内, 外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.5.1.2	A7471009	ARCHER 1009: A Randomized Double Blind Phase 3 Efficacy and Safety Study of PF-00299804 (Dacomitinib) vs Erlotinib for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Following Progression After, or Intolerance to, at Least One Prior Chemotherapy	Pfizer, Inc.	2011年6月～2013年9月	オーストリア, ベルギー, 中国, デンマーク, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, インド, アイルランド, 日本, 韓国, メキシコ, ポーランド, ロシア, スロバキア, 南アフリカ, スペイン, スウェーデン, スイス, 英国, 米国	国内, 外国	社内資料 総括報告書	評価	無
	A7471009 (supplemental CSR)	ARCHER 1009: A Randomized Double Blind Phase 3 Efficacy and Safety Study of PF-00299804 (Dacomitinib) vs Erlotinib for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Following Progression After, or Intolerance to, at Least One Prior Chemotherapy	Pfizer, Inc.	2011年6月～2015年9月	オーストリア, ベルギー, 中国, デンマーク, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, インド, アイルランド, 日本, 韓国, メキシコ, ポーランド, ロシア, スロバキア, 南アフリカ, スペイン, スウェーデン, スイス, 英国, 米国	国内, 外国	社内資料 総括報告書	評価	無
	A7471009	A7471009 Note_Correction for Urinalysis Table.docx	Pfizer, Inc.	—	—	国内, 外国	社内資料 解析報告書	評価	無
5.3.5.1.3	A7471011 (BR.26)	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of PF-804 in Patients with Incurable Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Standard Therapy for Advanced or Metastatic Disease	Pfizer, Inc.	2009年12月～2013年10月	アルゼンチン, オーストラリア, ブラジル, カナダ, イタリア, 韓国, ニュージーランド, ペルー, フィリピン, 台湾, タイ, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの提出
	A7471011 (BR.26) (supplemental CSR)	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of PF-00299804 in Patients with Incurable Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Standard Therapy for Advanced or Metastatic Disease	Pfizer, Inc.	2009年12月～2015年6月	アルゼンチン, オーストラリア, ブラジル, カナダ, イタリア, 韓国, ニュージーランド, ベルギー, フィリピン, 台湾, タイ, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.1.4	A7471028	A Randomized Phase 2 Trial of PF-00299804 Versus Erlotinib for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of at Least One Prior Chemotherapy Regimen	Pfizer, Inc.	2008年11月～2012年6月	ポーランド, 韓国, 香港, カナダ, ブラジル, オーストラリア, プエルトリコ, シンガポール, スペイン, 台湾, 英国, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
	A7471028 (supplemental CSR)	A Randomized Phase 2 Trial of PF-00299804 Versus Erlotinib for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of at Least 1 Prior C298Chemotherapy Regimen	Pfizer, Inc.	2008年11月～2014年8月	ポーランド, 韓国, 香港, カナダ, ブラジル, オーストラリア, プエルトリコ, シンガポール, スペイン, 台湾, 英国, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	A7471017	A Phase 2, Open Label, Trial of Dacomitinib (PF-00299804) in Selected Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Lung	Pfizer, Inc.	2009年3月～2012年4月	香港, 日本, 韓国, 台湾, 米国	国内, 外国	社内資料 総括報告書	評価	無
	A7471017 (supplemental CSR)	A Phase 2, Open Label, Trial of Dacomitinib (PF-00299804) in Selected Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Lung	Pfizer, Inc.	2009年3月～2015年4月	香港, 日本, 韓国, 台湾, 米国	国内, 外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.5.2.2	A7471002	A Phase 2, Open-Label, Two Arm Trial to Evaluate the Efficacy of PF-00299804 in Patients with Advanced NSCLC after Failure of at Least One Prior Chemotherapy Regimen and Failure of Prior Treatment with Erlotinib	Pfizer, Inc.	2008年4月～2010年12月	米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
	A7471002 (supplemental CSR)	A Phase 2, Open-Label, Two Arm Trial to Evaluate the Efficacy of PF-00299804 in Patients with Advanced NSCLC after Failure of at Least One Prior Chemotherapy Regimen and Failure of Prior Treatment with Erlotinib	Pfizer, Inc.	2008年4月～2012年6月	米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.2.3	A7471003	A Phase 1/2, Open-Label, Single Arm Trial to Determine the Recommended Phase 2 Dose and Evaluate the Efficacy of PF-00299804 in Patients in Korea With KRAS Wild Type Advanced NSCLC, Which Is Refractory to Chemotherapy and Erlotinib or Gefitinib	Pfizer, Inc.	2008年2月～2011年3月	韓国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
	A7471003 (supplemental CSR)	A Phase 1/2, Open-Label, Single Arm Trial to Determine the Recommended Phase 2 Dose and Evaluate the Efficacy of PF-00299804 in Patients in Korea With KRAS Wild Type Advanced NSCLC, Which Is Refractory to Chemotherapy and Erlotinib or Gefitinib	Pfizer, Inc.	2008年2月～2014年7月	韓国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.2.4	A7471042	ARCHER 1042: A Phase 2 Study of Dacomitinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Post-Chemotherapy or Select First-Line Patients) to Evaluate Prophylactic Intervention on Dermatologic and Gastrointestinal Adverse Events and Patient-Reported Outcomes	Pfizer, Inc.	2011年12月～2015年5月	韓国, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1		Integrated Summary of Effectiveness	Pfizer, Inc.	—	—	国内, 外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.2		Integrated Summary of Safety Information	Pfizer, Inc.	—	—	国内, 外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.3		Supplemental Evaluation of the Efficacy and Safety of Dacomitinib in Non-Asian and Asian Patients	Pfizer, Inc.	—	—	国内, 外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.4		Japan Analysis	Pfizer, Inc.	—	—	国内, 外国	社内資料	評価	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1	A7471047	Phase 2 Open Label Trial of Oral Intermittent Dacomitinib in Patients with Advanced NSCLC	Pfizer, Inc.	2013年7月～2015年9月	韓国, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.4.2	A7471027	Clinical Phase 2 Multicenter Trial of PF-00299804 in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	Pfizer, Inc.	2008年11月～2011年8月	カナダ	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
	A7471027 (supplemental CSR)	Clinical Phase 2 Multicenter Trial of PF-00299804 in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	Pfizer, Inc.	2008年11月～2012年4月	カナダ	外国	社内資料 総括報告書	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.3.5.4.3	A7471004	Phase 1 Targeted Combination Trial of PF-00299804 and CP-751,871 in Patients With Advanced Solid Tumors	Pfizer, Inc.	2008年8月～2011年8月	米国, スペイン, フランス	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
	A7471004(supplemental CSR)	Phase 1 Targeted Combination Trial of PF-00299804 and CP-751,871 in Patients with Advanced Solid Tumors	Pfizer, Inc.	2008年8月～2013年1月	米国, スペイン, フランス	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.4.4	A8081006	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study To Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Combined Oral c-Met/ALK Inhibitor (PF-02341066) and PAN-HER Inhibitor (PF-00299804) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Pfizer, Inc.	2010年8月～2014年2月	オーストラリア, 米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
		該当資料なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1		症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無
5.3.7.2		有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無
5.3.7.3		重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無
5.3.7.4		臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	無
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Global cancer statistics, 2012.	Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al.	—	—	外国	CA Cancer J Clin 2015;65:87-108.	参考	無
5.4.2	—	Lung cancer mortality statistics. http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/mortality	Cancer Research UK.	—	—	外国	-	参考	無
5.4.3	—	Cancer Statistics, 2017.	Siegel RL, Miller KD, Jemal A.	—	—	外国	CA Cancer J Clin 2017;67:7-30.	参考	無
5.4.4	—	国立がん研究センター、がん情報サービスがん登録・統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html	国立がん研究センターがん対策情報センター。	—	—	国内	-	参考	無
5.4.5	—	Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a review of current randomized clinical trials and an examination of emerging therapies.	Haura EB.	—	—	外国	Cancer Control 2001; 8:326-36.	参考	無
5.4.6	—	First line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer.	Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, et al.	—	—	外国	Cochrane Database Syst Rev 2016;(5):CD010383.	参考	無
5.4.7	—	SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. 2. All Cancer Sites, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/ , based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.	Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds).	—	—	外国	-	参考	無
5.4.8	—	Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Novello S, Barlesi F, Califano R, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2016;27 Suppl 5:v1-27.	参考	無
5.4.9	—	Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer.	Reck M, Rabe KF.	—	—	外国	N Engl J Med 2017;377:849-61.	参考	無
5.4.10	—	Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs.	Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al.	—	—	外国	JAMA 2014;311:1998-2006.	参考	無
5.4.11	—	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2004;350:2120-39.	参考	無
5.4.12	—	Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer.	Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2017;376:2109-21.	参考	無
5.4.13	—	Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer.	Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al.	—	—	国内及び外国	J Clin Oncol 2003;21:2237-46.	参考	無
5.4.14	—	Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer.	Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al.	—	—	外国	JAMA 2003;290:2149-58.	参考	無
5.4.15	—	Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer).	Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al.	—	—	外国	Lancet 2005;366:1527-37.	参考	無
5.4.16	—	Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small-cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study.	Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al.	—	—	外国	J Thorac Oncol 2006;1:847-55.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4.17	—	Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.	Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2005;353:123-32.	参考	無
5.4.18	—	EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy.	Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al.	—	—	外国	Science 2004;304:1497-500.	参考	無
5.4.19	—	Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.	Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2009;361:947-57.	参考	無
5.4.20	—	Biomarker analysis and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS).	Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, et al.	—	—	国内及び外国	J Clin Oncol 2011;29:2866-74.	参考	無
5.4.21	—	Erlotinib versus standard chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.	Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2012;13:239-46.	参考	無
5.4.22	—	Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR.	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.	—	—	国内	N Engl J Med 2010;362:2380-8.	参考	無
5.4.23	—	Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial.	Mitsudomi T, Morita S, Yatabe S, et al.	—	—	国内	Lancet Oncol 2010;11:121-8.	参考	無
5.4.24	—	Erlotinib versus chemotherapy as first line treatment for patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG 0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.	Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2011;12:735-42.	参考	無
5.4.25	—	Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG 0802).	Zhou C, Wu Y-L, G. Chen, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2015;26:1877-83.	参考	無
5.4.26	—	EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII).	Midha A, Dearden S, McCormack R.	—	—	外国	Am J Cancer Res 2015;5:2892-911.	参考	無
5.4.27	—	Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications.	Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al.	—	—	国内	Cancer Res 2004;64:8919-23.	参考	無
5.4.28	—	Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the Lung Cancer Mutation Consortium Experience.	Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al.	—	—	外国	J Thorac Oncol 2015;10:768-77.	参考	無
5.4.29	—	EGFR mutations in US Hispanic versus non-Hispanic white patients with lung adenocarcinoma.	Zhang W, McQuitty EB, Olsen R, et al.	—	—	外国	Arch Pathol Lab Med 2014;138:543-5.	参考	無
5.4.30	—	Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: results from the Lung Cancer Mutation Consortium.	Steuer CE, Behera M, Berry L, et al.	—	—	外国	Cancer 2016;122:766-72.	参考	無
5.4.31	—	Somatic mutation spectrum of non small cell lung cancer in African Americans: a pooled analysis.	Araujo LH, Lammers PE, Matthews-Smith V, et al.	—	—	外国	J Thorac Oncol 2015;10:1430-6.	参考	無
5.4.32	—	FDA approval of gefitinib for the treatment of patients with metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer.	Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, et al.	—	—	外国	Clin Cancer Res 2016;22:1307-12.	参考	無
5.4.33	—	Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.	Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al.	—	—	国内及び外国	J Clin Oncol 2013;31:3327-34.	参考	無
5.4.34	—	Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX Lung 6): an open label, randomised phase 3 trial.	Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2014;15:213-22.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4.35	—	Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials.	Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al.	—	—	国内及び外国	Lancet Oncol 2015;16:141-51.	参考	無
5.4.36	—	Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial.	Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2016;17:577-89.	参考	無
5.4.37	—	Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial.	Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2017;28:270-7.	参考	無
5.4.38	—	AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer.	Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2015;372:1689-99.	参考	無
5.4.39	—	Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer.	Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2017;376:629-40.	参考	無
5.4.40	—	Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA.	Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al.	—	—	外国	In: ESMO 2017 Congress; 8-12 Sep 2017, Madrid, Spain; 2017: Abstr LBA2_PR.	参考	無
5.4.41	—	Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.	Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al.	—	—	外国	J Natl Compr Canc Netw 2017;15:504-35.	参考	無
5.4.42	—	Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2014; 25 Suppl. 3:ii27-39.	参考	無
5.4.43	—	EBMの手法による肺がん診療ガイドライン2017年 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍を含む。 https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3	日本肺癌学会.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.44	—	肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き 第3.05版 https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/1329.pdf	日本肺癌学会.	—	—	国内	—	参考	無
5.4.45	—	PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib.	Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, et al.	—	—	外国	Cancer Res 2007;67:11924-32.	参考	無
5.4.46	—	Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor.	Gonzales AJ, Hook KE, Althaus IW, et al.	—	—	外国	Mol Cancer Ther 2008;7:1880-9.	参考	無
5.4.47	—	Covalent EGFR inhibitor analysis reveals importance of reversible interactions to potency and mechanisms of drug resistance.	Schwartz PA, Kuzmic P, Solowiej J, et al.	—	—	外国	Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:173-8.	参考	無
5.4.48	—	Preclinical test of dacomitinib, an irreversible EGFR inhibitor, confirms its effectiveness for glioblastoma.	Zahonero C, Aguilera P, Ramirez-Castillejo C, et al.	—	—	外国	Mol Cancer Ther 2015;14:1548-58.	参考	無
5.4.49	—	Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biological Products. May 2007. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf	Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.50	—	Guidance for Industry: Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications. October 2001. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071323.pdf	Food and Drug Administration.	—	—	外国	—	参考	無
5.4.51	—	Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf	European Medicines Agency.	—	—	外国	In: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/205/95/Rev.4. London, United Kingdom; 13 Dec 2012: 33 pages.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4.52	—	「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について。 https://www.pmda.go.jp/files/000206740.pdf	厚生労働省.	—	—	国内	平成17年11月1日. 薬食審査発第110100 1号.	参考	無
5.4.53	—	Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR- mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial.	Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al.	—	—	国内及び外国	Lancet Oncol 2017;18:1454-66.	参考	無
5.4.54	—	First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase IV, open label, single arm study.	Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al.	—	—	外国	Br J Cancer 2014;110:55-62.	参考	無
5.4.55	—	Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study).	Cicenas S, Geater SL, Petrov P, et al.	—	—	外国	Lung Cancer 2016;102:30-7.	参考	無
5.4.56	—	Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L.	Urata Y, Katakami N, Morita S, et al.	—	—	国内	J Clin Oncol 2016;34:3248-57.	参考	無
5.4.57	—	Gefitinib or erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer patients: a cohort study in Taiwan.	Chang CH, Lee CH, Ko JC, et al.	—	—	外国	Cancer Med 2017;6:1563-72.	参考	無
5.4.58	—	Comparison of effectiveness and adverse effects of gefitinib, erlotinib and icotinib among patients with non-small cell lung cancer: a network meta- analysis.	Liu Y, Zhang Y, Feng G, et al.	—	—	外国	Exp Ther Med 2017;14:4017-32.	参考	無
5.4.59	—	Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations.	Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, et al.	—	—	外国	Oncol Lett 2017;13:4433-44.	参考	無
5.4.60	—	First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung.	Han JY, Park K, Kim SW, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2012;30:1122-8.	参考	無
5.4.61	—	Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002).	Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al.	—	—	国内	Ann Oncol 2013;24:54-9.	参考	無
5.4.62	—	Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics. Draft guidance.	Food and Drug Administration.	—	—	外国	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). June 2011: 16 pages.	参考	無
5.4.63	—	Appendix 1 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95/Rev.3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf	European Medicines Agency.	—	—	外国	In: Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). London: European Medicines Agency (EMA); 24 January 2008. Report No: (EMA/CHMP/EWP/ 27994/2008: 4 pages.	参考	無
5.4.64	—	Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta- analyses of individual patients' data.	Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2013;14:619-26.	参考	無
5.4.65	—	Kidney cancer: overall survival is an unsuitable primary endpoint.	Di Lorenzo G, Buonerba C.	—	—	外国	Nat Rev Urol 2010;7:367-8.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4.66	—	Progression-free survival versus overall survival as the primary endpoint in anticancer drug trials: increasingly relevant impact of therapy following progression.	Markman M.	—	—	外国	Curr Oncol Rep 2009;11:1-2.	参考	無
5.4.67	—	Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy.	Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2007;25:4562-8.	参考	無
5.4.68	—	Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer.	Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, et al.	—	—	外国	Int J Technol Assess Health Care 2008;24:371-83.	参考	無
5.4.69	—	Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial level and patient level analyses.	Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al	—	—	外国	J Clin Oncol 2015;33:1008-14.	参考	無
5.4.70	—	Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2015;373:1627-39.	参考	無
5.4.71	—	Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer.	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2015;373:123-35.	参考	無
5.4.72	—	Exploratory analysis of the association of depth of response and survival in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with a targeted therapy or immunotherapy.	McCoach CE, Blumenthal GM, Zhang L, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2017;28:2707-14.	参考	無
5.4.73	—	ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea: Chloride secretion as a mechanistic hypothesis.	Van Sebille YZ, Gibson RJ, Wardill HR, et al.	—	—	外国	Cancer Treat Rev 2015;41:646-52.	参考	無
5.4.74	—	Acneiform rash induced by EGFR inhibitors: review of the literature and new insights.	Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, et al.	—	—	外国	Skin Appendage Disord 2015;1:31-7.	参考	無