

再審査報告書

令和5年1月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ジオトリフ錠 20 mg ② ジオトリフ錠 30 mg ③ ジオトリフ錠 40 mg ④ ジオトリフ錠 50 mg
有 効 成 分 名	アファチニブマレイン酸塩
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアファチニブとして1日1回40 mgを空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50 mgまで増量できる。
承 認 年 月 日	平成26年1月17日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジオトリフ錠 20 mg、同錠 30 mg、同錠 40 mg 及び同錠 50 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている¹⁾。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクの腭炎が削除され、重要な特定されたリスクに急性腭炎が追加され、重要な不足情報の腎機能障害を有する患者における安全性が削除された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 下痢 皮膚障害 間質性肺疾患 肝障害 消化管潰瘍、消化管出血 左室駆出率（以下、「LVEF」）低下/心不全 急性腭炎 	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性 角膜穿孔、角膜潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者に対する有効性 EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における製造販売後臨床試験における有効性 		

EGFR：上皮成長因子受容体

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者の長期使用下における調査（特定使用成績調査） EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者の長期使用下における調査（特定使用成績調査） EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における製造販売後臨床試験 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向けの資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向けの資材（ジオトリフを服用される方へ）の作成と提供 使用前注意喚起

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者の長期使用下における調査	
目的	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対し、本剤の長期使用の実態下において、以下の情報の検出又は確認を行うこと。 (1) 副作用、重篤な有害事象の発生状況 (2) 安全性・有効性に影響を与えると考えられる因子
安全性検討事項	下痢、皮膚障害、間質性肺疾患、肝障害、消化管潰瘍・消化管出血、LVEF 低下/心不全、急性腭炎、角膜穿孔・角膜潰瘍、生殖発生毒性（妊産婦・授乳婦及び出

¹⁾ 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づく、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はなされていない。

	生児への影響)
有効性に関する検討事項	使用実態下における EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する有効性*1
調査方法	連続調査方式
対象患者	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対して本剤を初めて使用する患者
実施期間	平成 26 年 5 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	1,500 例 (安全性解析対象症例)
観察期間	本剤投与開始から 52 週 (1 年) 間
実施施設数	374 施設
収集症例数	1,605 例
安全性解析対象症例数	1,602 例
有効性解析対象症例数	1,602 例
備考	*1: 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST 1.1) に従って評価する。

表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 4 製造販売後臨床試験の概要

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における製造販売後臨床試験 (1200.32 試験) *1	
目的	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (以下、「EGFR-TKI」) 感受性変異を有する進行肺腺癌患者 (ⅢB 又はⅣ期) を対象に一次治療としての本剤単独投与の有効性と安全性をペメトレキセド (以下、「PEM」) 及びシスプラチン (以下、「CDDP」) の併用療法 (以下、「PEM/CDDP 化学併用療法」) と比較検討する臨床試験からの継続製造販売後臨床試験
安全性検討事項	下痢、皮膚障害、間質性肺疾患、肝障害、消化管潰瘍・消化管出血、LVEF 低下/心不全、急性膵炎、角膜穿孔・角膜潰瘍
有効性に関する検討事項	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における製造販売後臨床試験における有効性
試験デザイン	オープンラベル、ランダム化試験、国際共同
対象患者	ⅢB 期又はⅣ期肺腺癌で EGFR-TKI 感受性変異を有する患者 手術又は放射線化学療法による標準的治療法に適合でない患者 局所進行、再発又は転移性の NSCLC に対し過去に全身治療歴のない患者
実施期間	平成 21 年 9 月～平成 29 年 3 月
用法・用量	本剤群：本剤、初回用量 40mg/日 投与方法：経口投与、1 日 1 回連続投与 PEM/CDDP 併用療法：PEM 500 mg/m ² 、CDDP 75 mg/m ² 投与方法：3 週間を 1 コースとして、最大 6 コース投与する。いずれの化学療法剤も静脈内投与する。
観察期間	製造販売後臨床試験に切替え前は、被験薬群及び対照群ともに、治験薬を中止・終了後も症状進行までとし、患者の同意が得られた場合は死亡するまでを観察期間とした。 製造販売後臨床試験に切替え後は、本剤群のみであり、本剤投与後少なくとも 14～42 日までとした。
予定症例数	治験実施時 本剤群：220 例 (日本：40 例) PEM/CDDP 併用療法群：110 例 (日本：20 例) なお、製造販売後臨床試験に切替え以降の症例数は本剤群 4 例、PEM/CDDP 併用療法群 0 例
評価項目	有効性：無増悪生存期間、全生存期間 (以下、「OS」)、客観的な腫瘍縮小効果*2 なお、製造販売後臨床試験に切替え以降の有効性は本剤群 4 例について解析した。 安全性：有害事象*3
投与症例数	340 例 (本剤群 229 例、PEM/CDDP 併用療法群 111 例) (日本人 82 例 (本剤群 54 例、PEM/CDDP 併用療法 28 例)) 製造販売後臨床試験移行症例数：日本人 4 例 (本剤群 4 例)

安全性解析対象症例数	治験実施時、340 例（本剤群 229 例、PEM/CDDP 併用療法群 111 例） （日本人 82 例（本剤群 54 例、PEM/CDDP 併用療法群 28 例）） 製造販売後臨床試験移行症例数：日本人 4 例（本剤群 4 例）
有効性解析対象症例数	治験実施時、345 例（本剤群 230 例、PEM/CDDP 併用療法群 115 例） （日本人 83 例（本剤群 54 例、PEM/CDDP 併用療法群 29 例）） 製造販売後臨床試験移行症例数：日本人 4 例（本剤群 4 例）
備考	*1：本試験は治験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）として開始したが、製造販売承認後に製造販売後臨床試験に切り替えて実施した。 *2：固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST 1.1）に従って評価する。 *3：有害事象共通用語規準（CTCAE 第 3 版）に従って評価する。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5、表 6 及び表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療関係者向けの資材（適正使用ガイド）の作成と提供の概要

医療関係者向けの資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、下痢、皮膚障害、間質性肺疾患、肝障害、消化管潰瘍・消化管出血、LVEF 低下/心不全及び急性膵炎の早期検出と適切な診断・重症化の予防、治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	下痢、皮膚障害、間質性肺疾患、肝障害、消化管潰瘍・消化管出血、LVEF 低下/心不全及び急性膵炎
具体的な方法	・納入時に医療情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	販売開始時から継続中
備考	

表 6 患者向けの資材（ジオトリフを服用される方へ）の作成と提供の概要

患者向けの資材（ジオトリフを服用される方へ）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	下痢、皮膚障害、間質性肺疾患、肝障害、消化管潰瘍・消化管出血、LVEF 低下/心不全及び急性膵炎
具体的な方法	・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	販売開始時から継続中
備考	

表 7 使用前注意喚起の概要

使用前注意喚起	
目的	本剤の使用に際して、間質性肺疾患の発現・増悪の危険因子や慎重投与の注意喚起等を踏まえた本剤の適正使用を促すため。
安全性検討事項	間質性肺疾患、肝障害、LVEF 低下/心不全及び腎機能障害を有する患者における安全性
具体的な方法	処方医師に、投与前のチェックシートによる患者の適格性の確認を依頼し、投与対象患者に対する適正使用を依頼する。
実施期間	販売開始時から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

本調査の副作用発現割合は、95.2% (1,525/1,602 例) であった (承認時までの試験 ((国内 I / II 相試験 (以下、「1200.33 試験」) の第 II 相部分及び国際共同第 III 相試験 (1200.32 試験) の日本人集団) における副作用発現割合は 100% (116/116 例))。5%以上で発現した副作用は、下痢 78.5% (1,257/1,602 例)、発疹 40.7% (652/1,602 例)、爪囲炎 33.7% (540/1,602 例)、口内炎 30.9% (495/1,602 例)、悪性新生物進行 14.4% (230 例/1,602 例)、食欲減退 13.7% (220/1,602 例)、ざ瘡様皮膚炎 11.5% (185/1,602 例)、ざ瘡 8.1% (129/1,602 例)、悪心 7.6% (122/1,602 例)、嘔吐 5.6% (90/1,602 例) 及び皮膚乾燥 5.2% (83/1,602 例) であった。重篤な副作用の発現割合は、33.0% (529/1,602 例) であり、1%以上で発現した副作用は、悪性新生物進行 14.3% (229/1,602 例)、下痢 7.3% (117/1,602 例)、間質性肺疾患 3.8% (60/1,602 例)、食欲減退 3.0% (48/1,602 例)、脱水 2.1% (34/1,602 例)、口内炎 1.6% (26/1,602 例)、嘔吐 1.0% (16/1,602 例) であった。死亡は 5.9% (94/1,602 例) であり、2 例以上に認められた副作用は、悪性新生物進行 4.3% (69/1,602 例)、間質性肺疾患 0.8% (12/1,602 例)、中枢神経系転移 0.2% (3/1,602 例) であった。

本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、本調査における発現状況は表 8 のとおりであった。承認時までの試験と比較して本調査で高かった副作用発現割合 (本調査及び承認時までの試験) は、間質性肺疾患 (4.4% (70/1,602 例) 及び 3.5% (4/116 例))、消化管潰瘍・消化管出血 (1.3% (21/1,602 例) 及び 0.9% (1/116 例))、重度皮膚障害 (0.1% (1/1,602 例) 及び 0% (0/116 例)) であった。これらの副作用について、承認時までの試験において除外基準に該当する副作用発現リスクが高い患者が本調査では含まれたため、合併症の影響等が考えられた。なお、いずれの副作用も添付文書に記載されており、新たな注意喚起は必要ないと考える。

表 8 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,602	
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	-	-
下痢 ^{*1}	117 (7.3)	1,173 (73.2)
皮膚障害 ^{*2}	18 (1.1)	925 (57.7)
発疹/ざ瘡 ^{*3}	17 (1.1)	925 (57.7)
重症皮膚障害 (Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症等) ^{*4}	1 (0.1)	0
間質性肺疾患 ^{*5}	70 (4.4)	0
肝障害 ^{*6}	9 (0.6)	104 (6.5)
消化管潰瘍、消化管出血 ^{*7}	11 (0.7)	10 (0.6)
LVEF 低下/心不全 ^{*8}	3 (0.2)	0
急性膵炎 ^{*9}	1 (0.1)	0
重要な潜在的リスク	-	-
生殖発生毒性 ^{*10}	0	0
角膜穿孔、角膜潰瘍 ^{*11}	1 (0.1)	7 (0.4)

MedDRA/J version (19.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

*1 : MedDRA PT Term 「下痢」に該当する事象

*2 : 以下の「皮膚障害」に関して定義した Grouped MedDRA PT Term のいずれかに該当する事象

ざ瘡、斑状発疹、集簇性ざ瘡、斑状丘疹状発疹、膿疱性ざ瘡、斑水疱性皮膚炎、電撃性ざ瘡、麻疹様発疹、膿疱性ざ瘡、丘疹性皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、丘疹落屑性皮膚炎、水疱、そう痒性皮膚炎、皮膚炎、膿疱性皮膚炎、水疱性皮膚炎、風疹状皮膚炎、剥脱性皮膚炎、猩紅熱様発疹、全身性剥脱性皮膚炎、小水疱性皮膚炎、皮膚症、皮膚障害、薬疹、皮膚びらん、湿疹、皮膚剥脱、表皮壊死、皮膚亀裂、紅斑、皮膚硬結、剥脱性発疹、皮膚刺激、毛包炎、皮膚病変、全身紅斑、皮膚壊死、皮膚粘膜発疹、皮膚反応、発疹、皮膚腫脹、紅斑性皮膚炎、皮

膚毒性、毛孔性皮疹、皮膚潰瘍、全身性皮疹、MedDRA SMQ の「狭域：重症皮膚副作用」のいずれかに該当する事象

- *3：以下の「発疹／ざ瘡」に関して定義した Grouped MedDRA PT Term のいずれかに該当する事象
ざ瘡、斑状皮疹、集簇性ざ瘡、斑状丘疹状皮疹、膿疱性ざ瘡、斑水疱性皮疹、電撃性ざ瘡、麻疹様発疹、膿疱性ざ瘡、丘疹性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、丘疹落屑性皮疹、水疱、そう痒性皮疹、皮膚炎、膿疱性皮疹、水疱性皮膚炎、風疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、猩紅熱様発疹、全身性剥脱性皮膚炎、小水疱性皮疹、皮膚症、皮膚障害、薬疹、皮膚びらん、湿疹、皮膚剥脱、表皮壊死、皮膚亀裂、紅斑、皮膚硬結、剥脱性発疹、皮膚刺激、毛包炎、皮膚病変、全身紅斑、皮膚壊死、皮膚粘膜発疹、皮膚反応、発疹、皮膚腫脹、紅斑性皮疹、皮膚毒性、毛孔性皮疹、皮膚潰瘍、全身性皮疹
- *4：MedDRA SMQ の「狭域：重症皮膚副作用」に該当する事象
- *5：MedDRA SMQ の「広域：間質性肺疾患」のいずれかに該当する事象
- *6：MedDRA SMQ の「広域：肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「広域：肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「広域：非感染性肝炎」及び「広域：肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」のいずれかに該当する事象（ただし、MedDRA PT：腹水、血性腹水及び細菌感染腹水を除外）
- *7：MedDRA SMQ の「消化管の潰瘍」、「消化管の出血」のいずれかに該当する事象
- *8：MedDRA SMQ の「広域：心不全」のいずれかに該当する事象（ただし、MedDRA PT：浮腫、末梢性浮腫、新生児末梢性浮腫、新生児浮腫を除外）
- *9：MedDRA SMQ の「狭域：急性膵炎」のいずれかに該当する事象
- *10：MedDRA PT 「先天異常」、「胎児奇形」、「催奇形性」及び「多発性先天異常」のいずれかに該当する事象
- *11：MedDRA SMQ の「狭域：角膜障害」に該当する事象

4.2 製造販売後臨床試験

本試験の治験として開始後から最終解析までの副作用発現割合は、99.6% (228/229 例) であり、30%以上で発現した副作用は、本剤群で下痢 95.2% (218/229 例)、発疹/ざ瘡 89.5% (205/229 例)、口内炎 72.9% (167/229 例)、爪の異常 62.4% (143/229 例)、皮膚乾燥 30.1% (69/229 例) であった。PEM/CDDP 併用療法群では、悪心 65.8% (73/111 例)、食欲減退 53.2% (59/111 例)、疲労 46.8% (52/111 例)、嘔吐 42.3% (47/111 例)、好中球減少症 31.5% (35/111 例) であった。Grade 3 の副作用は、本剤群では 46.3% (106/229 例)、PEM/CDDP 併用療法群では 39.6% (44/111 例)、Grade 4 の副作用は、本剤群では 1.7% (4/229 例)、PEM/CDDP 併用療法群では 7.2% (8/111 例) に発現した。死亡に至った副作用は、本剤群では 1.7% (4/229 例) で敗血症、呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群、死亡であった。PEM/CDDP 併用療法群では報告されなかった。

製造販売後臨床試験に切替え後からの結果は、日本人 4 例において副作用発現割合が 100% (4/4 例) であり、爪囲炎 2 件等ですべて Grade 2 以下であった。本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等の発現状況は表 9 のとおりであった。本試験で発現した皮膚障害 25% (1/4 例) は、承認時までの臨床試験 (1200.32 試験の日本人集団及び 1200.33 試験の第 II 相部分) における皮膚障害 95.7% (111/116 例) の発現割合より低く、新たな注意喚起は必要ないと考えた。

表 9 製造販売後臨床試験における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	4	
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	-	-
下痢 ^{*1}	0	0
皮膚障害 ^{*2}	0	1 (25.0)
発疹／ざ瘡 ^{*3}	0	1 (25.0)
重症皮膚障害 (Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症等) ^{*4}	0	0
間質性肺疾患 ^{*5}	0	0

肝障害*6	0	0
消化管潰瘍、消化管出血*7	0	0
LVEF 低下/心不全*8	0	0
急性膵炎*9	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
生殖発生毒性*10	0	0
角膜穿孔、角膜潰瘍*11	0	0

MedDRA/J version (19.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

*1：MedDRA PT Term 「下痢」に該当する事象

*2：以下の「皮膚障害」に関して定義した Grouned MedDRA PT Term のいずれかに該当する事象

ざ瘡、斑状皮疹、集簇性ざ瘡、斑状丘疹状皮疹、膿疱性ざ瘡、斑水疱性皮疹、電撃性ざ瘡、麻疹様発疹、膿疱性ざ瘡、丘疹性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、丘疹落屑性皮疹、水疱、そう痒性皮疹、皮膚炎、膿疱性皮疹、水疱性皮膚炎、風疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、猩紅熱様発疹、全身性剥脱性皮膚炎、小水疱性皮疹、皮膚症、皮膚障害、薬疹、皮膚びらん、湿疹、皮膚剥脱、表皮壊死、皮膚亀裂、紅斑、皮膚硬結、剥脱性発疹、皮膚刺激、毛包炎、皮膚病変、全身紅斑、皮膚壊死、皮膚粘膜発疹、皮膚反応、発疹、皮膚腫脹、紅斑性皮疹、皮膚毒性、毛孔性皮疹、皮膚潰瘍、全身性皮疹、MedDRA SMQ の「狭域：重症皮膚副作用」のいずれかに該当する事象

*3：以下の「発疹／ざ瘡」に関して定義した Grouned MedDRA PT Term のいずれかに該当する事象

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

*4：MedDRA SMQ の「狭域：重症皮膚副作用」に該当する事象

*5：MedDRA SMQ の「広域：間質性肺疾患」のいずれかに該当する事象

*6：MedDRA SMQ の「広域：肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「広域：肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「広域：非感染性肝炎」及び「広域：肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」のいずれかに該当する事象（ただし、MedDRA PT：腹水、血性腹水及び細菌感染腹水を除外）

*7：MedDRA SMQ の「消化管の潰瘍」、「消化管の出血」のいずれかに該当する事象

*8：MedDRA SMQ の「広域：心不全」のいずれかに該当する事象

*9：MedDRA SMQ の「狭域：急性膵炎」のいずれかに該当する事象

*10：MedDRA PT 「先天異常」、「胎児奇形」、「催奇形性」及び「多発性先天異常」のいずれかに該当する事象

*11：MedDRA SMQ の「狭域：角膜障害」に該当する事象

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告された副作用について、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は、981 例 1,320 件で重篤 503 例 653 件、非重篤 561 例 667 件であった。「使用上の注意」から予測できる副作用は 4,360 例 10,798 件で重篤 1,053 件、非重篤 9,745 件であった。なお、感染症報告はなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用（基本語で発現件数 10 件以上）は表 10 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用について、本剤との因果関係を検討した結果、基礎疾患の悪化、合併症等の影響が考えられ、現時点では特段の措置を講じる必要はないと判断した。

表 10 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	981	1320	503	653	561	667
感染症および寄生虫症	84	91	37	40	48	51
肺炎	20	20	4	4	16	16
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	242	268	241	266	2	2
悪性新生物進行	170	171	170	171	0	0

中枢神経系転移	21	21	21	21	0	0
代謝および栄養障害	41	52	15	18	27	34
低アルブミン血症	11	15	1	1	10	14
精神障害	20	24	10	12	11	12
摂食障害	12	12	6	6	6	6
神経系障害	59	64	33	36	28	28
脳梗塞	11	11	11	11	0	0
浮動性めまい	11	11	2	2	9	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	103	113	50	56	53	57
肺障害	22	23	19	20	3	3
胸水	10	10	3	3	7	7
胃腸障害	125	141	48	59	78	82
嚥下障害	22	22	3	3	19	19
皮膚および皮下組織障害	105	112	11	11	94	101
紫斑	9	10	1	1	8	9
皮膚症状	30	30	1	1	29	29
先天性、家族性および遺伝性障害	14	15	4	4	10	11
EGFR 遺伝子変異	11	12	4	4	7	8
一般・全身障害および投与部位の状態	109	111	39	41	70	70
死亡	22	22	22	22	0	0
薬剤耐性	27	27	3	3	24	24
臨床検査	91	96	9	11	82	85
C-反応性蛋白増加	11	11	3	3	8	8
血小板数減少	19	20	3	3	16	17
外科および内科処置	32	33	19	19	13	14
外科手術	12	12	11	11	1	1

MedDRA/J version (24.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

本調査における有効性は、RECIST1.1により評価され、完全奏効（以下、「CR」）2.3%（37/1,602例）、部分奏効（以下、「PR」）37.6%（603/1,602例）、安定（以下、「SD」）35.8%（573/1,602例）、進行（以下、「PD」）17.5%（280/1,602例）及び不明6.80%（109/1,602例）、奏効率は40.0%（640/1,602例）であった。承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験、1200.32試験）の日本人集団ではCR0%（0/54例）、PR61.1%（33/54例）、SD27.8%（15/54例）、PD3.7%（2/54例）、その他7.4%（4/54例）であり、奏効率は61.1%（33/54例）であった。承認時までの臨床試験は化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性の進行性NSCLCを対象としているのに対して、本調査は化学療法既治療の患者が含まれており患者背景が異なるため比較に限界があるものの、化学療法未治療患者における奏効率は、本調査では73.5%（357/486例）、承認時までの臨床試験では61.1%（33/54例）であり、有効性に大きな差は認められなかったと考える。

5.2 製造販売後臨床試験

平成29年3月までのフォローアップ期間における死亡は本剤群で83.9%（193/230例）、PEM/CDDP併用療法群で76.5%（88/115例）であり、OSの中央値は本剤群28.2カ月、PEM/CDDP併用療法群で28.2カ月、ハザード比[95%信頼区間]は0.97[0.75, 1.25]（p値:0.79）であった。

製造販売後臨床試験に切替え後の有効性評価は、日本人4例が対象であり、OSは72.4、71.0、

71.4 及び 77.5 カ月であった。当該結果は症例数が少ないことから、承認時までの臨床試験との比較が困難であると考ええる。

6. 措置報告及び研究報告

国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中に機構へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は5件であり表11のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告の概要

措置報告	① 腎機能障害に関する米国の添付文書（USPI）の改訂（平成 28 年 5 月） ② 皮膚障害に関する企業中核データシート（CCDS）の改訂（平成 28 年 6 月） ③ 局所進行頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外臨床試験の中止（平成 28 年 7 月） ④ 消化管穿孔に関する米国添付文書及び欧州製品概要（SmPC）の改訂（2 件）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上