

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

ビジンプロ錠 15mg
45mg

VIZIMPRO® Tablets ダコミチニブ水和物錠

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 薬価基準収載

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	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) 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)
一般名	和名：ダコミチニブ水和物（JAN） 洋名：Dacomitinib Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年 1月 8日 薬価基準収載年月日：2019年 2月26日 販売開始年月日：2019年 3月 1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2023 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	47
2. 薬理作用	47
VII. 薬物動態に関する項目	57
1. 血中濃度の推移	57
2. 薬物速度論的パラメータ	59
3. 母集団（ポピュレーション）解析	60
4. 吸収	61
5. 分布	61

6. 代謝	63
7. 排泄	64
8. トランスポーターに関する情報	65
9. 透析等による除去率	65
10. 特定の背景を有する患者	65
11. その他	67
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	68
1. 警告内容とその理由	68
2. 禁忌内容とその理由	68
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	69
5. 重要な基本的注意とその理由	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	70
7. 相互作用	72
8. 副作用	75
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	88
10. 過量投与	88
11. 適用上の注意	88
12. その他の注意	88
IX. 非臨床試験に関する項目	90
1. 薬理試験	90
2. 毒性試験	91
X. 管理的事項に関する項目	94
1. 規制区分	94
2. 有効期間	94
3. 包装状態での貯法	94
4. 取扱い上の注意	94
5. 患者向け資材	94
6. 同一成分・同効薬	94
7. 国際誕生年月日	94
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	95
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	95
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
11. 再審査期間	95
12. 投薬期間制限に関する情報	95
13. 各種コード	95
14. 保険給付上の注意	95
XI. 文献	96
1. 引用文献	96
2. その他の参考文献	97
XII. 参考資料	98
1. 主な外国での発売状況	98
2. 海外における臨床支援情報	99
XIII. 備考	101
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	101
2. その他の関連資料	103

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビジンプロ（一般名：ダコミチニブ水和物）は上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）、ヒト上皮細胞増殖因子受容体（HER）2 及び HER4 を阻害するチロシンキナーゼ阻害剤である。ダコミチニブは、赤芽球性白血病ウイルス癌遺伝子ホモログ（ErbB）受容体ファミリー（EGFR、HER2、HER3^{※1}並びに HER4）が形成するホモ及びヘテロダイマーによるシグナル伝達を不可逆的に阻害することにより、持続的に異常シグナルを遮断して腫瘍細胞の増殖を抑制する。ダコミチニブのチロシンキナーゼ活性の阻害作用は、HER ファミリーのアデノシン三リン酸（ATP）結合部位において ATP 結合ポケットのシステイン残基と共有結合することで発揮される。

ダコミチニブは、国際共同第Ⅲ相試験（A7471009 試験：ARCHER 1009 試験）で *EGFR* 遺伝子変異の有無を問わない化学療法後の非小細胞肺癌（NSCLC）患者において、エルロチニブと比較して統計学的に優越性が検証されなかった一方で、*EGFR* 遺伝子変異（Exon 19 欠失又は L858R 変異）陽性の部分集団解析において有効性が示唆された。そのため、同時に進行していた *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC の一次治療の適応取得を目的とした臨床開発を進めた。

米国では、2018 年 9 月 27 日に FDA の承認を取得した。

日本においては進行固形癌患者を対象としたダコミチニブの国内第Ⅰ相試験（A7471005 試験）を実施した。その結果、国内及び海外の第Ⅰ相試験の結果からダコミチニブの薬物動態及び安全性プロファイルに臨床的に問題となる民族差が認められなかったことから、第Ⅱ相試験以降は日本も国際共同試験に参加して臨床開発を進めた。

臨床パッケージに含まれた 26 試験より、化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験：ARCHER 1050 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（A7471017 試験^{※2}）、化学療法既治療の NSCLC 患者を対象とした *EGFR* 遺伝子変異陽性患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（A7471009 試験：ARCHER 1009 試験）のいずれも日本人を含む 3 試験を評価資料として、2018 年 5 月に承認申請した。*EGFR* 遺伝子変異（Exon 19 欠失及び L858R 変異）陽性 NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相試験において全体集団及び日本人サブグループ集団における有効性・安全性が確認されたことから 2019 年 1 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

※1：HER3 はキナーゼ活性を有さない。

※2：*EGFR* 遺伝子変異陽性又は表現型から *EGFR* 遺伝子変異陽性の可能性が高い NSCLC 患者（コホート A）、HER2 遺伝子増幅又は変異を有する NSCLC 患者（コホート B）を対象に、国際共同、多施設、非盲検、第Ⅱ相試験として実施した。なお、コホート A はビジンプロの適応である *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者が含まれていることから、コホート A のみを評価資料とした。

2. 製品の治療学的特性

(1) EGFR、HER2 及び HER4 を阻害するチロシンキナーゼ阻害剤である^{※1}。

（「I-1. 開発の経緯」、「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) EGFR 及び EGFR 変異（Exon 19 欠失、L858R 変異）に対する結合親和性（ K_i^{est} : K_i 推定値）は、0.4~3.8nmol/L であった（*in vitro*）。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (3) ErbB 受容体ファミリー [EGFR、HER2、HER3^{※2} 並びに HER4] が形成するホモ及びヘテロダイマーによるシグナル伝達を不可逆的に阻害することにより、異常シグナルを遮断して腫瘍細胞の増殖を抑制した (*in vitro*)。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- (4) EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する一次治療において有効性が認められた。

国際共同第Ⅲ相試験 (ARCHER 1050 試験) において、独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、ビジンプロ群で 14.7 ヶ月 [95%信頼区間: 11.1, 16.6]、ゲフィチニブ群で 9.2 ヶ月 [95%信頼区間: 9.1, 11.0] であり、ビジンプロ群のゲフィチニブ群に対する優越性が検証された (ハザード比: 0.589 [95%信頼区間: 0.469, 0.739]、層別 Cox 回帰モデル^{※3}、 $p < 0.0001$ 、層別 Log-rank 検定^{※3}、片側有意水準 0.025)。

(「V-5. (4) 1) ②比較試験」の項参照)

- (5) 安全性

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・斑状丘疹状皮膚疹・紅斑性皮膚疹等 82 例 (36.1%) 等であった。重大な副作用として、間質性肺疾患 (2.2%)、重度の下痢 (8.4%)、重度の皮膚障害 (31.7%)、肝機能障害 (28.6%) が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

※1: 承認された効能又は効果「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」

※2: HER3 はキナーゼ活性を有さない。

※3: 人種 (日本人、日本以外の東アジア人の併合、非アジア人) 及び EGFR 遺伝子変異型 (Exon 19 欠失、L858R 変異) を層別因子とした。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

令和6年7月30日提出

1. 1. 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】
間質性肺疾患 重度の下痢 重度の皮膚障害	肝機能障害 生食毒性及び発達毒性 低カリウム血症 角膜障害	なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビジンプロ錠 15 mg

ビジンプロ錠 45 mg

(2) 洋名

VIZIMPRO Tablets 15 mg

VIZIMPRO Tablets 45 mg

(3) 名称の由来

VIZIMPRO

VIZ : vision to forward thinking

PRO : confidence, ambition, and expertise

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダコミチニブ水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

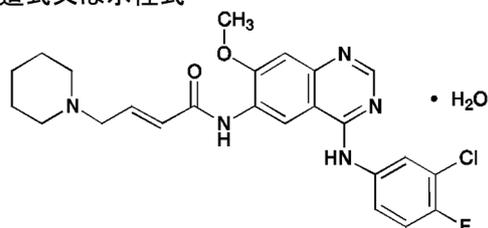
Dacomitinib Hydrate (JAN)

dacomitinib (INN)

(3) ステム (stem)

チロシンキナーゼ阻害剤 : -tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₄H₂₅ClFN₅O₂·H₂O

分子量 : 487.95

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（開発番号）：PF-00299804

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 116°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.03 (キナゾリン環における窒素由来)

pKa=8.46 (ピペリジン環由来)

(6) 分配係数

log D : 4.2 (pH 7.4、1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	二重ポリエチレン袋	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	+ポリエチレンドラム	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	光	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	曝光 遮光	総照度 : 120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー : 200 W・hr/m ²	規格内

試験項目 : 性状 (外観)、類縁物質、水分、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形	質量	色調等
ビジンプロ錠 15mg	  	103mg	青色のフィルムコーティング錠
	長径 約 6.4mm		
ビジンプロ錠 45mg	  	309mg	青色のフィルムコーティング錠
	長径 約 9.0mm		

(3) 識別コード

ビジンプロ錠 15 mg : Pfizer DCB 15

ビジンプロ錠 45 mg : Pfizer DCB 45

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビジンプロ錠 15mg	ビジンプロ錠 45mg
有効成分	1錠中 ダコミチニブ水和物 15.576mg (ダコミチニブとして 15mg)	1錠中 ダコミチニブ水和物 46.729mg (ダコミチニブとして 45mg)
添加剤	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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程由来不純物及び分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP 包装	60 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	光	無包装（曝光） 対照（遮光）	総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 250 W・hr/m ²	規格内

試験項目：性状、分解生成物、水分、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ビジンプロ錠 15mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

〈ビジンプロ錠 45mg〉

10 錠 [10 錠 (PTP) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：アルミ箔ラミネートフィルム 等

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 *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。
- 5.2 「17. 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。[17.1.1 参照]
- 5.3 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。

<解説>

- 5.1 本剤の使用の際には *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。本剤による効果が期待される患者に対して適切な治療が行われるためには、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て *EGFR* 遺伝子変異が確認された患者に投与することが重要である。
- 5.2 本剤の添付文書「臨床成績」の項に示した各臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うことが重要である。
- (「V-5. 臨床成績」の項参照)
- 5.3 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ため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1-11.1.3 参照]

本剤の減量段階

減量段階	投与量
通常投与量	45mg/日
1段階減量	30mg/日
2段階減量	15mg/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	Grade2 の場合	Grade1 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。
	Grade3 又は4 の場合	Grade1 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)	Grade2 の場合	Grade1 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。
	Grade3 又は4 の場合	Grade1 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	Grade3 又は4 の場合	Grade2 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。

<解説>

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について検討しておらず、有効性及び安全性は確立していないため、設定した。

7.2 国内外の臨床試験の結果に基づき、臨床試験で用いた用量調整基準に準じて、「間質性肺疾患」、「下痢」、「皮膚毒性」及び「上記以外の副作用」に対する用量調整基準を設定した。

国際共同第Ⅲ相試験 (A7471050 試験)¹⁾ では、本剤の開始用量を最大耐量 (MTD) である 45 mg 1日1回投与とし、個々の患者の忍容性に基づき 15 mg ずつ減量できるように減量基準を設けて実施した。国際共同第Ⅲ相試験 (A7471050 試験)¹⁾ の全集団 (227 例) では、本剤を減量した患者は 150 例 (66.1%) に認められ、そのうち 1段階減量は 84 例 (37.0%)、2段階減量は 61 例 (26.9%) であった。日本人集団 (40 例) では、本剤を減量した患者は 34 例 (85.0%) に認められ、そのうち 1段階減量は 11 例 (27.5%)、2段階減量は 22 例 (55.0%) であった。相対用量強度 (中央値) は全集団では 72.5%、日本人集団では 53.6% であった。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌で承認を取得した。

本剤の製造販売承認申請には、26 試験を用いた。そのうち国内試験、国際共同試験及び外国試験データを含む 14 試験の成績を評価資料、外国試験 10 試験の成績を参考資料とした（2 試験は継続中の試験であり、評価・参考の区別なしとした）。

有効性の評価は、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験：ARCHER 1050 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（A7471017 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国際共同第Ⅲ相試験（A7471009 試験：ARCHER 1009 試験）を評価資料とした。また評価資料とした試験を補完する試験として、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外国第Ⅲ相試験（A7471011 試験）及び外国第Ⅱ相試験（A7471028 試験）を参考資料とした。

有効性に関する臨床データパッケージ

	国内	海外
1次治療 (化学療法未治療)	A7471050, 国際共同第3相, ランダム化非盲検 (対照薬: ゲフィチニブ) EGFR 遺伝子変異: 陽性 登録症例数: 452例 (日本人: 81例) 主要評価項目: PFS	
	A7471017 Cohort A, 国際共同第2相, 単群 EGFR 遺伝子変異: 陽性または非喫煙者/軽喫煙者 登録症例数: 89例 (日本人: 6例) 主要評価項目: 4ヵ月時の無増悪生存率	
2次治療以降 (化学療法既治療)	A7471009, 国際共同第3相, ランダム化二重盲検 (対照薬: エルロチニブ) 治療歴: 化学療法 EGFR 遺伝子変異: 基準無し 登録症例数: 878例 (日本人: 103例) 内、EGFR 遺伝子変異陽性: 76例 (日本人: 21例) 主要評価項目: PFS	
		A7471011 (BR.26), 外国第3相, ランダム化二重盲検 (対照薬: プラセボ) 治療歴: 化学療法およびEGFR TKI EGFR 遺伝子変異: 基準無し 登録症例数: 720 例 主要評価項目: OS
		A7471028, 外国第2相, ランダム化非盲検 (対照薬: エルロチニブ) 治療歴: 化学療法 EGFR 遺伝子変異: 基準無し 登録症例数: 188例 主要評価項目: PFS

実線: 評価資料, 点線: 参考資料

略語: EGFR=上皮細胞増殖因子受容体、OS=全生存期間、PFS=無増悪生存期間、TKI=チロシンキナーゼ阻害薬

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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。

評価資料

試験の種類 試験番号 [実施国]	試験 デザイン	対象 投与例数	用法及び用量	薬物 動態	有効 性	安全 性
非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に本剤を単剤投与する試験						
第Ⅲ相試験 A7471050 [日本、中国等 7カ国]	国際共同、多施設、無作為化、非盲検	未治療のEGFR遺伝子変異を有する局所進行又は転移性NSCLC患者 本剤群： 227例（日本人40例） ゲフィチニブ群： 224例（日本人41例）	1サイクル28日間、最長48ヵ月 本剤群： 本剤45mgを1日1回経口投与（開始用量は45mg、30mg及び15mg） ゲフィチニブ群： ゲフィチニブ250mgを1日1回経口投与	○	○	○
第Ⅲ相試験 A7471009 [日本、米国等 23カ国]	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検	化学療法1レジメン以上が無効又は不可容であった進行NSCLC患者 本剤群： 436例（日本人53例） エルロチニブ群： 436例（日本人50例）	1サイクル28日間、許容できない毒性の発現、進行又は死亡に至るまで投与継続 本剤群： 本剤45mgを1日1回経口投与（減量時は30mg及び15mgを投与）+エルロチニブプラセボを1日1回経口投与 エルロチニブ群： 本剤プラセボを1日1回経口投与+エルロチニブ150mgを1日1回経口投与（減量時は100mg及び50mgを投与）	○	○	○
第Ⅱ相試験 A7471017 [日本、米国等 5カ国]	国際共同、多施設、非盲検	コホートA： 全身療法の前治療歴のない肺腺癌患者89例（日本人6例） コホートB： ヒト上皮細胞増殖因子受容体（HER）-2遺伝子増幅又はHER-2遺伝子変異が確認されたNSCLC患者30例	1サイクル28日間、疾患進行、許容できない毒性の発現又は同意撤回に至るまで投与継続 コホートA： 開始用量は本剤45mg又は30mgを空腹時1日1回経口投与 コホートB： 開始用量は、進行NSCLCのための前治療を受けていない患者では本剤30mgを空腹時1日1回経口投与、受けている患者では本剤45mgを空腹時1日1回経口投与	○	○	○
NSCLCを含む固形癌患者を対象に本剤を単剤投与する試験						
第Ⅰ相試験 A7471001 [米国、オランダ 2カ国]	国際共同、多施設、非盲検、用量漸増	進行固形癌患者 スケジュールA： 111例 スケジュールB： 10例	1サイクル21日間、最長1年（52週） スケジュールA：（用量漸増コホート） 本剤0.5mg、1mg、2mg、4mg、8mg、16mg、30mg、45mg又は60mgを空腹時1日1回経口投与 スケジュールB： 本剤60mgを空腹時に1日1回2週間経口投与後、1週間休薬 食事の影響を検討： スケジュールAにて用量漸増プロセス完了後、本剤45mgを空腹時又は食後に単回経口投与	○	○	○
第Ⅰ相試験 A7471005 [日本]	単施設、非盲検、用量漸増	進行固形癌患者 本剤15mg群：3例 本剤30mg群：3例 本剤45mg群：7例	1サイクル21日間、投与期間は反復投与1サイクルまで（継続可能） 本剤15mg、30mg又は45mgを空腹時1日1回経口投与	○	○	○
臨床薬理試験						
第Ⅰ相試験 A7471014 [米国]	非盲検、単群、固定順序	進行固形癌患者15例	1サイクル21日間、最長1年（52週） 初回投与前の第-3日目： デキストロメトルファン30mgを単回経口投与 第1サイクル1日目～第2サイクル6日目： 本剤45mgを空腹時1日1回経口投与 第2サイクル7日目： 本剤45mgを空腹時1日1回経口投与+デキストロメトルファン30mgを単回経口投与 第2サイクル8日目～投与終了： 本剤45mgを空腹時1日1回経口投与	○	○	○
第Ⅰ相試験 A7471015 [ベルギー]	無作為化、単回投与、2投与順序、3期クロスオーバー、単施設	健康被験者24例	各投与期の間に16日間以上の休薬期間設定 第1期： 1日目のみ10時間以上の絶食後、本剤45mgを単回経口投与、-5～1日目（7日間）ラベプラゾールナトリウム ^{a)} 40mgを食後又は空腹時1日1回経口投与 第2期・第3期： 本剤45mgを空腹時単回経口投与又は食後単回経口投与を無作為な順序で受ける	○	-	○

評価資料（続き）

試験の種類 試験番号 [実施国]	試験 デザイン	対象 投与例数	用法及び用量	薬物 動態	有効性	安全性
第 I 相試験 A7471018 [米国]	非盲検、単回投 与、並行群間比較	グループ 1： 健康被験者 8 例 グループ 2： 軽度の肝機能障害患者 8 例 グループ 3： 中等度の肝機能障害患者 9 例	8 時間絶食後、本剤 30 mg を単回経口投与	○	—	○
第 I 相試験 A7471020 [米国]	非盲検、単回投 与、単施設	健康被験者 6 例	8 時間以上絶食後、 ¹⁴ C]ダコミニニブ 45 mg (約 100 μCi) を単回経口投与 ^{b)}	○	—	○
第 I 相試験 A7471021 [米国]	非盲検、単一固定 順序、2 期評価	健康被験者 14 例	各投与期に 21 日間以上の休薬期間設定 第 1 期： 本剤 45 mg を空腹時単回経口投与 第 2 期： 1~3 日目にパロキセチン 30 mg を 1 日 1 回経 口投与、4 日目に本剤 45 mg を空腹時単回経 口投与+パロキセチン 30 mg を単回経口投 与、5~10 日目にパロキセチン 30 mg を 1 日 1 回経口投与	○	—	○
第 I 相試験 A7471022 [ベルギー]	無作為化、単回投 与、2 投与順序、 2 期クロスオーバ ー、単施設	健康被験者 32 例	各投与期に 16 日間以上の休薬期間設定 第 1 期・第 2 期： 8 時間絶食後、本剤の臨床試験用製剤 45 mg (15 mg 錠 3 錠) 単回経口投与 (対照処置)、 本剤の市販予定製剤 45 mg 錠 1 錠単回経口投 与 (試験処置) を無作為な順序で受ける	○	—	○
第 I 相試験 A7471039 [ベルギー]	非盲検、無作為 化、2 期、2 処置、 2 投与順序、クロ スオーバー、単回 投与、単施設	健康被験者 14 例	各投与期に 14 日間以上の休薬期間設定 第 1 期・第 2 期： 8 時間絶食後、本剤 45 mg (15 mg 錠 3 錠) 単 回経口投与、本剤投与 4 時間後に、デキスト ロメトルファン 30 mg 単回経口投与 (試験処 置)、デキストロメトルファン 30 mg 単回経 口投与 (対照処置) を無作為な順序で受ける	○	—	○
第 I 相試験 A7471046 [英国]	非盲検、2 期、2 処 置、固定順序、単 施設	健康被験者 13 例	各投与期に 16 日間以上の休薬期間設定 第 1 期： 10 時間絶食後、本剤 45 mg 単回経口投与 (試 験処置) 第 2 期： 本剤 20 mg 単回静脈内投与 ^{b)} (対照処置)	○	—	○
第 I 相試験 A7471051 [中国]	非盲検、単施設	健康被験者 14 例	10 時間絶食後、本剤 45 mg 単回経口投与	○	—	○

空腹時：投与前後 2 時間絶食

a) ラベプラゾールの本邦で承認された用法及び用量とは異なる。

b) 経口懸濁液及び静脈内投与用製剤は本邦未承認の剤形。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、通常、成人にはダコミニニブとして 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。

参考資料

試験の種類 試験番号 [実施国]	試験 デザイン	対象 投与例数	用法及び用量	薬物 動態	有効 性	安全 性
NSCLC患者を対象に本剤を単剤投与する試験						
第Ⅲ相試験 A7471011 [米国、カナダ等 12カ国]	国際共同、多施設、 プラセボ対照、二重盲検、無 作為化	進行又は転移性の、標準治療に 治療抵抗性もしくは不耐容と なったⅢB/Ⅳ期の難治性NSCLC 患者 本剤群： 477例 プラセボ群： 239例	1サイクル28日間、疾患進行又は管理できな い毒性の発現に至るまで投与継続 本剤群： 本剤45mgを1日1回経口投与（減量時は 30mg及び15mgを投与） プラセボ群： プラセボを1日1回経口投与（本剤の投与量 に対応するプラセボを投与）	○	○	○
第Ⅱ相試験 A7471028 [米国、英国等 12カ国]	国際共同、多施設、 無作為化、非 盲検	化学療法1レジメン以上に 治療抵抗性もしくは不耐容と なった進行NSCLC患者 本剤群： 93例 エルロチニブ群： 94例	1サイクル28日間、許容できない毒性の発 現、進行又は死亡に至るまで投与継続 本剤群： 本剤45mgを空腹時1日1回経口投与 エルロチニブ群： エルロチニブ150mgを1日1回経口投与	○	○	○
第Ⅱ相試験 A7471002 [米国]	多施設、非盲検、 2群、非対照	化学療法1レジメン以上及 びエルロチニブに治療抵抗 性もしくは不耐容となった進 行NSCLC患者 腺癌患者群： 50例 非腺癌患者群： 16例	1サイクル21日間、最長1年（52週） 本剤45mgを空腹時1日1回経口投与	○	○	○
第Ⅱ相試験 A7471003 [韓国]	多施設、非盲検、 単群	化学療法及びエルロチニブ 又はゲフィチニブに治療抵 抗性もしくは不耐容となっ た野生型KRAS進行NSCLC患 者 第1相： 12例 第2相： 43例	1サイクル21日間、最長1年（52週） 第1相：本剤30mg又は本剤45mgを空腹時 1日1回経口投与 第2相：本剤45mgを空腹時1日1回経口投 与	○	○	○
第Ⅱ相試験 A7471042 [米国、韓国 2カ国]	国際共同、多施設、 3コホート	化学療法及びエルロチニブ 又はゲフィチニブに治療抵 抗性もしくは不耐容となっ た野生型KRAS進行NSCLC患 者 コホートⅠ及びⅡ： 1レジメン以上の全身化学療 法歴がある進行NSCLC患者 コホートⅠ：139例 コホートⅡ：67例 コホートⅢ： HERを標的とする未治療の進 行NSCLC患者25例	8週間 コホートⅠ： A～C群のいずれかを本剤45mgを1日1回経 口投与と併用[A群：ドキシサイクリンプラ セボ経口投与、B群：ドキシサイクリン100mg 経口投与、C群：非盲検薬アルクロメタゾン プロピオン酸エステル0.05%クリーム局所 投与] コホートⅡ： 本剤45mgを1日1回に加え、非盲検薬プロ バイオテックス4カプセル1日1回又は1包 1日1回経口投与と非盲検薬アルクロメタゾ ンプロピオン酸エステル0.05%クリームの 局所投与 コホートⅢ： 本剤45mgを1日1回経口投与、第1サイク ルの開始2週間中のみ断続的投与	○	○	○
固形癌患者を対象とした本剤のその他の試験						
第Ⅱ相試験 A7471047 [米国、韓国 2カ国]	国際共同、多施設、 非盲検	進行NSCLC患者 コホートA： T790M変異有16例 コホートB： コホートAの対象以外22例	疾患進行、許容できない毒性の発現又は同意 撤回に至るまで投与継続 第0サイクル（1週間） 1～4日目に本剤45mgを12時間ごとに経口 投与（全6回）、5～7日目の3日間未投与 第1サイクル以降（1サイクル2週間） 1～4日目に本剤60mgを12時間ごとに経口 投与（全6回）、5～14日目の10日間未投与 （増量する場合、1サイクルの各投与量を 15mg増量）	○	○	○
第Ⅱ相試験 A7471027 [カナダ]	非盲検、多施設、 単群	再発性又は転移性の頭頸部 扁平上皮癌患者69例	1サイクル21日間、許容できない毒性の発 現、疾患進行、同意撤回又は死亡に至るまで 投与継続 本剤45mgを空腹時に1日1回経口投与	○	○	○

参考資料（続き）

試験の種類 試験番号 [実施国]	試験 デザイン	対象 投与例数	用法及び用量	薬物 動態	有効性	安全性
第 I 相試験 A7471031 [米国]	非盲検	根治的手術を予定している NSCLC 患者 19 例	8 日間（5 日間以上 11 日間以下） 負荷用量として本剤 45 mg 1 日 2 回経口投与 を 3 日間、その後、本剤 45 mg 1 日 1 回経口 投与を 5 日間（手術スケジュールに応じて± 3 日間）	○	—	○
第 I 相試験 A7471004 [米国、フランス、 スペイン 3 カ国]	国際共同、多施 設、非盲検	進行固形癌患者 71 例	1 サイクル 3 週間、17 サイクル（約 1 年間） figitumumab ^{a)} + ダコミチニブ ・figitumumab ^{a)} ：開始用量は 20 mg/kg とし、 負荷投与として第 1 サイクル 1 日目及び 2 日 目に 2 日連続で 1 日 1 回投与、その後は 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を 3 週ごとに静脈内 投与 ・本剤：開始用量は 30 mg とし、その後は 10 mg、15 mg、20 mg、30 mg 又は 45 mg を空 腹時 1 日 1 回経口投与	○	○	○
第 I 相試験 A8081006 [米国、オース トラリア 2 カ国]	国際共同、多施 設、非盲検	進行 NSCLC 患者 用量漸増フェーズ： 33 例 拡大フェーズ： 37 例	用量漸増フェーズの第 1 サイクルは 28 日間、 第 2 サイクル以降は 21 日間 拡大フェーズは 1 サイクル 21 日間 用量漸増フェーズ： 最大耐量決定まで規定した用量レベルで漸増 又は漸減（クリゾチニブ ^{b)} ：200 mg 又は 250 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与、本剤： 15 mg、30 mg 又は 45 mg を 1 日 1 回経口投 与） 拡大フェーズ： クリゾチニブ ^{b)} 200 mg を 1 日 2 回経口投与 + 本剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与	○	○	○

空腹時：投与前後 2 時間絶食

KRAS：Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

T790M：Exon 20 に 790 番目のアミノ酸であるスレオニンのメチオニン置換及び EGFR チロシンキナーゼ阻害剤耐性変異

a) インスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）を阻害するヒトモノクローナル抗体で、本邦未承認である。

b) クリゾチニブの本邦で承認された用法及び用量とは異なる。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 外国人進行固形癌患者を対象とした第 I 相反復投与用量漸増試験

(A7471001 試験、外国人データ)²⁾

外国人進行固形癌患者 121 例 [スケジュール A (用量漸増コホート) : 本剤 0.5 mg 3 例、1 mg 3 例、2 mg 3 例、4 mg 5 例、8 mg 3 例、16 mg 4 例、30 mg 13 例、45 mg 52 例、45 mg 負荷投与 (LD) * 19 例及び 60 mg 6 例、スケジュール B (拡大コホート) : 本剤 60 mg 10 例] を対象に、21 日間を 1 サイクルとして、スケジュール A (本剤を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与) より開始し、最大耐量 (MTD) が決定された時点で、スケジュール B (本剤を空腹時に 1 日 1 回 2 週間反復経口投与後、1 週間休薬) にて本剤の投与を継続したときの安全性及び忍容性を評価した。本剤の最大耐量 (MTD) は 45 mg 1 日 1 回であり、スケジュール A 及びスケジュール B の反復投与での忍容性は概ね良好であった。

治験薬と関連がある有害事象は 121 例中 111 例 (91.7%) [スケジュール A : 0.5 mg 群 2 例 (66.7%)、1 mg 群 1 例 (33.3%)、2 mg 群 2 例 (66.7%)、4 mg 群 5 例 (100.0%)、8 mg 群 1 例 (33.3%)、16 mg 群 4 例 (100.0%)、30 mg 群 13 例 (100.0%)、45 mg 群 50 例 (96.2%)、45 mg LD 群 18 例 (94.7%) 及び 60 mg 群 6 例 (100.0%)、スケジュール B : 60 mg 群 9 例 (90.0%)] に認められた。そのうち主な事象 (いずれかの投与量群で 70% 以上に発現) は、下痢 [スケジュール A : 0.5 mg 群 0 例、1 mg 群 0 例、2 mg 群 0 例、4 mg 群 2 例 (40.0%)、8 mg 群 1 例 (33.3%)、16 mg 群 2 例 (50.0%)、30 mg 群 7 例 (53.8%)、45 mg 群 39 例 (75.0%)、45 mg LD 群 18 例 (94.7%) 及び 60 mg 群 5 例 (83.3%)、スケジュール B : 60 mg 群 9 例 (90.0%)] 及び疲労 [スケジュール A : 0.5 mg 群 1 例 (33.3%)、1 mg 群 0 例、2 mg 群 2 例 (66.7%)、4 mg 群 1 例 (20.0%)、8 mg 群 0 例、16 mg 群 1 例 (25.0%)、30 mg 群 3 例 (23.1%)、45 mg 群 19 例 (36.5%)、45 mg LD 群 7 例 (36.8%) 及び 60 mg 群 5 例 (83.3%)、スケジュール B : 60 mg 群 4 例 (40.0%)] であった。

グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象はスケジュール A では、16 mg 群 1 例 (25.0%)、30 mg 群 3 例 (23.1%)、45 mg 群 15 例 (28.8%)、45 mg LD 群 8 例 (42.1%) 及び 60 mg 群 4 例 (66.7%)、スケジュール B では、60 mg 群 4 例 (40.0%) であり、グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は 121 例中 5 例 (4.1%) [スケジュール A : 45 mg LD 群 2 例 (10.5%) 及び 60 mg 群 1 例 (16.7%)、スケジュール B : 60 mg 群 2 例 (20.0%)] に認められ、そのうち主な事象は、脱水 3 例 (転帰 : 回復) であった。治験薬と関連がある死亡例は認められなかった。

*MTD に相当する用量 45 mg を 1 日 2 回 3 日間反復経口投与し、その後は 1 日 1 回反復経口投与した。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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) 日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相 (単回/反復投与) 用量漸増試験

(A7471005 試験)³⁾

日本人進行固形癌患者 13 例 [本剤: 15 mg 3 例、30 mg 3 例、45 mg 7 例] を対象に、本剤を空腹時に単回投与後、9 日間以上の経過観察期間を設け、21 日間を 1 サイクルとして、本剤を空腹時に 1 日 1 回反復投与をしたときの安全性及び忍容性を評価した。

本剤投与後に用量制限毒性 (DLT) は認められず、本試験で認められた有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 で管理可能であり、忍容性は概ね良好であった。

治験薬と関連がある有害事象は 13 例中 13 例 (100.0%) に認められ、そのうち主な事象 (いずれかの投与量群で 70%以上に発現) は、発疹 [15 mg 群 3 例 (100.0%)、30 mg 群 3 例 (100.0%)、45 mg 群 7 例 (100.0%)、以下同順]、下痢 [2 例 (66.7%)、3 例 (100.0%)、7 例 (100.0%)]、爪囲炎 [1 例 (33.3%)、2 例 (66.7%)、6 例 (85.7%)]、口内炎 [1 例 (33.3%)、2 例 (66.7%)、5 例 (71.4%)]、皮膚乾燥 [2 例 (66.7%)、1 例 (33.3%)、5 例 (71.4%)] 及び疲労 [0 例、1 例 (33.3%)、5 例 (71.4%)] であった。

グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は 15 mg 群 1 例、30 mg 群 0 例、45 mg 群 3 例であり、グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

治験薬と関連がある重篤な有害事象は 45 mg 群の 2 例 [血性胆汁 (転帰: 軽快) 及び医療機器関連感染 (転帰: 回復)、各 1 例] に認められ、治験薬と関連がある死亡例は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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。

(3) 用量反応探索試験

進行肺腺癌のうち選定された患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験

(A7471017 試験、外国人データを含む)^{4)、5)}

コホート A：データカットオフ日 [2012 年 9 月 11 日、2015 年 4 月 30 日 (最終被験者の最終来院日)]

コホート B：データカットオフ日 (2015 年 4 月 30 日)

目的	<p>主要目的： 本剤を 1 日 1 回投与したときの有効性を 4 ヶ月時の無増悪生存率により評価</p> <p>副次目的： 無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、最良総合効果 (BOR)、奏効期間 (DR) 及び安全性、忍容性</p>
試験デザイン	<p>国際共同*、多施設、非盲検</p> <p>*日本、米国、香港、韓国、台湾の 5 つの国と地域で実施</p>
対象	<p>コホート A</p> <p>全身療法の前治療歴のない肺腺癌患者で、非喫煙者又は軽度の元喫煙者もしくは喫煙の有無を問わず <i>EGFR</i> 遺伝子変異を有するもしくは表現型からその可能性の高い NSCLC 患者 89 例 (日本人 6 例)</p> <p>本剤の開始用量 30 mg の投与群：30 例 (日本人 5 例)</p> <p>本剤の開始用量 45 mg の投与群：59 例 (日本人 1 例)</p> <p>コホート B</p> <p>HER-2 遺伝子増幅又は HER-2 遺伝子変異が確認された組織学的分類を問わない NSCLC 患者 30 例 (日本人 2 例)</p> <p>本剤の開始用量 30 mg の投与群：5 例 (日本人 0 例)</p> <p>本剤の開始用量 45 mg の投与群：25 例 (日本人 2 例)</p>
主な登録基準	<p>コホート A 及びコホート B 共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男性又は女性 ・ ECOG PS^{a)} が 0~2 である患者 ・ 固形がんの効果判定規準 (RECIST) に従った測定可能病変を有する患者 ・ 以下を含む十分な骨髄機能、腎機能、肝機能、心機能を有する患者 <p>絶対好中球数が 1000 cells/mm³ 以上及び血小板数が 100,000 cells/mm³ 以上、クレアチニンクリアランス推定値が 50 mL/min 以上もしくは血清クレアチニンが治験実施施設の基準値上限 (ULN) の 1.5 倍未満、ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下 (肝転移がある場合は 5 倍以下)、左室駆出率 (LVEF) が multigated acquisition (MUGA) 又は心エコーによる測定で 50% 以上</p> <p>コホート A</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身化学療法歴がない腺癌サブタイプの進行 NSCLC 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ①非喫煙者又は軽度の元喫煙者又は②喫煙習慣にかかわらず、<i>EGFR</i> 遺伝子変異を有することが判明している患者 <p>コホート B</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的に確定診断された腫瘍組織に HER-2 変異又は HER-2 遺伝子増幅 (増幅は、HER-2 遺伝子/染色体 17 セントロメアの比が 2 を超えること、また、この比を導くために必要な細胞核数が 50 以上であることと規定する) を有する進行 NSCLC (ⅢB/Ⅳ) 患者 ・ <i>EGFR</i> 標的療法の前治療歴は問わない <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>コホート A 及びコホート B 共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 非腺癌又は混合型癌の患者 ・ 野生型 <i>EGFR</i> であることが確認されている進行 NSCLC 患者 ・ 活動性の脳転移もしくは軟 (髄) 膜転移を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p>

試験方法	<p>コホート A 及びコホート B 共通 治験薬の投与期間は 28 日を 1 サイクルとして設定し、疾患進行、許容できない毒性の発現又は同意撤回に至るまで、治験薬の投与を継続した。治験薬による毒性が発現した場合は減量可能とした。開始用量が 30 mg の患者は、2 サイクル後に治験担当医師の評価で忍容性が認められた場合は、45 mg へ増量した。減量後の忍容性が認められた場合、治験依頼者との協議のうえで、15 mg ずつ (45 mg まで) の再増量を可能とした。</p> <p>コホート A 本剤を開始用量 45 mg 又は 30 mg で空腹時 1 日 1 回連日経口投与した。</p> <p>コホート B 進行 NSCLC のための前治療を受けていない患者には本剤を開始用量 30 mg、受けている患者には開始用量 45 mg で空腹時 1 日 1 回連日経口投与した。</p>
評価項目	<p>コホート A 有効性： 主要評価項目－4 ヶ月時の無増悪生存率^{b)} 副次評価項目－最良総合効果 (BOR)^{c)}、治験担当医師の判定に基づく奏効期間 (DR)^{d)}、治験担当医師の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)^{e)} 及び全生存期間 (OS)^{f)}</p> <p>安全性： 有害事象^{g)} 等</p> <p>コホート B 有効性： コホート A の評価項目すべてを副次評価項目とした</p> <p>安全性： 有害事象^{g)} 等</p>

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)。

b) 組み入れられたすべての患者のうち 4 ヶ月時に無増悪で生存していた患者の割合。

c) 投与開始から疾患進行又は再発までに記録された RECIST 第 1.0 版に基づく最良の効果。奏効率 (ORR) は、有効性評価対象例数に対する完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が確定された患者の割合とし、確定された効果は、最初に効果が記録されてから 4 週以降に行った追跡調査画像評価で持続が確認された効果。安定 (SD) は、投与開始後に 6 週以上の間隔を置いて少なくとも 1 回行った追跡調査の測定値が SD の基準を満たすこととした。

d) CR 又は PR が最初に記録された日から進行又は死亡 (死因を問わない) のいずれか早い方までの期間。

e) 投与開始日から進行 (PD) が最初に記録された時点又は死亡 (死因を問わない) のいずれか早い方までの期間。

f) 投与開始日から死亡 (死因を問わない) までの期間。死亡日が確認できない患者の場合、最後に連絡を取った日 (長期追跡調査で生存を最後に知り得た日) を打ち切り日とした。

g) ICH 国際医薬用語集 (MedDRA 第 15.0 版) を用いて分類し、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J 第 19.1 版) を用いて翻訳した。重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 3.0.1 版に基づく。

<結果>

日本人患者数が少なかったため、日本人集団に対する有効性の集計解析は実施しなかった。

【コホート A (データカットオフ日：2012 年 9 月 11 日)】

有効性

主要評価項目

●4 ヶ月時の無増悪生存率

Full analysis set (FAS) では、89 例中 66 例 (74.2%) に無増悪生存期間 (PFS) イベント [進行 (PD) 又は死亡] が確認された (PD: 63 例、死亡: 3 例)。主要解析の結果、4 ヶ月時の無増悪生存率は 76.8% [95%信頼区間 (CI) : 66.4, 84.4] であり、4 ヶ月時の無増悪生存率が 50% 以下であるという帰無仮説 (H_0) の下での連続修正を用いた二項検定に基づく片側 p 値は 0.0001 未満であった。

無増悪生存期間の要約：コホート A (FAS)

	変異型 EGFR (N=53)	感受性を増強する EGFR 遺伝子変異 (N=45)	野生型 EGFR (N=14)	遺伝子型不明 EGFR (N=22)	合計 (N=89)
PFS イベント	34 (64.2)	28 (62.2)	12 (85.7)	20 (90.9)	66 (74.2)
イベントの種類					
進行	32 (60.4)	26 (57.8)	12 (85.7)	19 (86.4)	63 (70.8)
進行以外の理由による死亡	2 (3.8)	2 (4.4)	0	1 (4.5)	3 (3.4)
打ち切り例数	19 (35.8)	17 (37.8)	2 (14.3)	2 (9.1)	23 (25.8)
打ち切りの理由					
進行の確認前に新たな抗癌治療を開始	5 (9.4)	3 (6.7)	1 (7.1)	2 (9.1)	8 (9.0)
直近の適切な評価と PD 又は死亡までに許容できない時間的間隔 (16 週超) あり	1 (1.9)	1 (2.2)	0	0	1 (1.1)
追跡調査中の進行	13 (24.5)	13 (28.9)	1 (7.1)	0	14 (15.7)
4 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	92.1 [80.3, 97.0]	95.5 [83.2, 98.9]	33.3 [10.9, 58.0]	68.2 [44.6, 83.4]	76.8 [66.4, 84.4]
6 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	79.5 [65.3, 88.4]	83.6 [68.6, 91.8]	33.3 [10.9, 58.0]	68.2 [44.6, 83.4]	69.4 [58.4, 78.1]
9 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	77.4 [62.9, 86.8]	83.6 [68.6, 91.8]	NA	58.4 [35.2, 75.8]	61.6 [50.2, 71.2]
12 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	66.3 [51.0, 77.9]	73.4 [57.1, 84.4]	NA	39.0 [18.9, 58.6]	49.8 [38.5, 60.2]
Kaplan-Meier 推定値 (月)					
25% [95%CI] ^c	9.2 [4.7, 12.7]	11.5 [5.4, 12.9]	0.9 [0.7, 1.7]	3.7 [0.8, 9.2]	4.7 [2.5, 7.4]
50% [95%CI] ^c	16.4 [12.4, 20.2]	18.2 [12.8, 23.8]	2.1 [0.9, 7.4]	9.6 [3.7, 12.7]	11.5 [9.0, 12.9]
75% [95%CI] ^c	24.8 [20.1, NR]	NA [20.2, NR]	7.4 [1.7, 8.0]	12.8 [10.6, 31.2]	20.1 [16.2, 31.2]
p 値 ^d	-	-	-	-	<0.0001

患者数 (%)

CI=信頼区間、EGFR=上皮細胞増殖因子受容体、FDA=食品医薬品局、 H_0 =帰無仮説、NA=該当なし、NR=到達せず、PFS=無増悪生存期間、PD=進行、FAS=full analysis set

a. Kaplan-Meier 曲線から推定した。

b. Product-limit 法により算出した。

c. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

d. 連続修正を行う二項検定を用いた 4 ヶ月時の無増悪生存率が 50%以下であるという H_0 の仮説検定の片側 p 値 (内容は FDA ガイダンス: Guidance For Industry on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics と一致)

副次評価項目

●最良総合効果 (BOR)

有効性評価対象集団では、1例(1.1%)が完全奏効(CR)、47例(52.8%)が部分奏効(PR)、27例(30.3%)が安定(SD)又は変化なし、13例(14.6%)が進行(PD)と判定され、1例(1.1%)が判定不能であった。奏効率(ORR)は53.9%(95%CI:43.0, 64.6)、病勢コントロール率(DCR:CR、PR又は最良の効果がSDと判定された患者の割合)は84.3%(95%CI:75.0, 91.1)、クリニカルベネフィット率(CR、PR又は最良の効果が24週以上のSDと判定された患者の割合)は68.5%(95%CI:57.8, 78.0)であった。

EGFR 遺伝子変異を有する患者53例では、CRと判定された患者はなく、37例(69.8%)がPR、13例(24.5%)がSD、2例(3.8%)がPDと判定され、1例(1.9%)が判定不能であった。ORRは69.8%(95%CI:55.7, 81.7)、DCRは94.3%(95%CI:84.3, 98.8)、クリニカルベネフィット率は81.1%(95%CI:68.0, 90.6)であった。

感受性を増強する *EGFR* 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) を有する患者45例では、CRと判定された患者はなく、34例(75.6%)がPR、10例(22.2%)がSD又は変化なし、1例(2.2%)がPDと判定され、判定不能例はいなかった。ORRは75.6%(95%CI:60.5, 87.1)、DCRは97.8%(95%CI:88.2, 99.9)、クリニカルベネフィット率は86.7%(95%CI:73.2, 94.9)であった。

Exon 19 の感受性を増強する *EGFR* 遺伝子変異を有する患者では、ORRは76.0%(95%CI:54.9, 90.6)、DCRは96%(95%CI:79.6, 99.9)、クリニカルベネフィット率は88.0%(95%CI:68.8, 97.5)であった。Exon 21 の感受性を増強する *EGFR* 遺伝子変異を有する患者では、ORRは75.0%(95%CI:50.9, 91.3)、DCRは100%(95%CI:83.2, 100)、クリニカルベネフィット率は85.0%(95%CI:62.1, 96.8)であった。

野生型 *EGFR* の患者14例では、CRと判定された患者はなく、1例(7.1%)がPR、5例(35.7%)がSD又は変化なし、8例(57.1%)がPDと判定され、判定不能例はいなかった。ORRは7.1%(95%CI:0.2, 33.9)、DCRは42.9%(95%CI:17.7, 71.1)、クリニカルベネフィット率は21.4%(95%CI:4.7, 50.8)であった。

●治験担当医師の判定に基づく奏効期間 (DR)

全体でCR又はPRと判定された48例のDRの範囲は、1.9ヵ月から35.9ヵ月以上までであった(中央値12.8ヵ月)。また、CR又はPRと判定された患者のうち13例(27.1%)は、治験継続中又はデータカットオフ時点で打ち切られ、DRの中央値は12.9ヵ月であった(95%CI:9.6, 18.4)。

EGFR 遺伝子変異を有する患者のうちCR又はPRと判定された37例(69.8%)のDRの中央値は15.4ヵ月(95%CI:11.5, 21.2)であった。

感受性を増強する *EGFR* 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) を有する患者のうちCR又はPRと判定された34例(75.6%)のDRの中央値は17.2ヵ月(95%CI:11.8, 23.0)であった。野生型 *EGFR* の患者でCR又はPRと判定された1例(7.1%)のDRの中央値は4.4ヵ月であった。

● 治験担当医師の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)

EGFR 遺伝子変異を有する患者 53 例中 34 例 (64.2%) で PFS イベントが確認された (PD: 32 例、死亡: 2 例)。PFS の中央値は 16.4 ヶ月 (95%CI: 12.4, 20.2) であり、4 ヶ月時の無増悪生存率は 92.1% (95%CI: 80.3, 97.0) であった。

感受性を増強する *EGFR* 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) を有する患者 45 例 (Exon 19 の変異: 25 例、Exon 21 の L858R 変異: 20 例) 中 28 例 (62.2%) で PFS イベントが確認された (PD: 26 例、死亡: 2 例)。PFS の中央値は 18.2 ヶ月 (95%CI: 12.8, 23.8)、4 ヶ月時の無増悪生存率は 95.5% (95%CI: 83.2, 98.9)、12 ヶ月時の無増悪生存率は 73.4% (95%CI: 57.1, 84.4) であった。Exon 19 と Exon 21 の感受性を増強する変異を有する患者間で有意差は認められなかった。Exon 19 の変異を有する患者での PFS の中央値は 16.6 ヶ月 (95%CI: 11.5, 23.8) であり、Exon 21 の変異を有する患者では 18.3 ヶ月 (95%CI: 9.2, 24.8) であった。

野生型 *EGFR* の患者 14 例中 12 例 (85.7%) で PFS イベントが確認された (PD: 12 例、死亡なし)。PFS の中央値は 2.1 ヶ月であり (95%CI: 0.9, 7.4)、4 ヶ月時の無増悪生存率は 33.3% (95%CI: 10.9, 58.0) であった。

また、開始用量別の解析では、PFS の中央値は開始用量 30 mg で 9.2 ヶ月 (95%CI: 4.7, 16.6)、45 mg で 12.7 ヶ月 (95%CI: 9.2, 16.2) であった。開始用量が 45 mg では 30 mg に比べて顕著な差はみられなかった。

● 全生存期間 (OS)

全体で 42 例 (47.2%) が死亡した。死因は治験対象疾患 38 例 (42.7%)、その他 3 例 (3.4%) 及び不明 1 例 (1.1%) であった。OS の中央値は 25.1 ヶ月 (95%CI: 22.8, 到達せず)、6 ヶ月時の生存率は 93.1% (95%CI: 85.3, 96.9)、12 ヶ月時の生存率は 87.3% (95%CI: 78.2, 92.8) であった。

EGFR 遺伝子変異を有する患者 53 例中 19 例 (35.8%) が死亡した。死因は治験対象疾患 17 例 (32.1%) 及びその他 2 例 (3.8%) であった。OS の中央値はデータの集積が不十分であるため推定できなかった。12 ヶ月時の生存率は 92.5% (95%CI: 81.1, 97.1) であった。

感受性を増強する *EGFR* 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) を有する患者 45 例中 13 例 (28.9%) が死亡した。死因は治験対象疾患 12 例 (26.7%) 及びその他 1 例 (2.2%) であった。OS の中央値は 42.3 ヶ月 (95%CI: 29.0, 46.6)、12 ヶ月時の生存率は 95.6% (95%CI: 83.4, 98.9) であった。

野生型 *EGFR* の患者 14 例中 10 例 (71.4%) が死亡した。死因は治験対象疾患 9 例 (64.3%) 及び不明 1 例 (7.1%) であった。OS の中央値は 19.7 ヶ月 (95%CI: 3.5, 24.3)、12 ヶ月時の生存率は 68.8% (95%CI: 36.4, 87.1) であった。

安全性

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象は 89 例中 89 例 (100%) に認められ、そのうち主な事象は、下痢 83 例 (93.3%)、ざ瘡様皮膚炎 68 例 (76.4%)、皮膚乾燥 38 例 (42.7%)、口内炎 36 例 (40.4%)、爪囲炎 35 例 (39.3%)、粘膜の炎症 26 例 (29.2%)、疲労 25 例 (28.1%) 及び悪心 23 例 (25.8%) であった。

グレード 3 又は 4 の治験薬と関連のある有害事象は 89 例中 45 例 (50.6%) [30 mg 群 8 例 (26.7%)、45 mg 群 37 例 (62.7%)] に認められた。グレード 3 の有害事象は 89 例中 43 例 (48.3%) に認められ、主な事象は、ざ瘡様皮膚炎 16 例 (18.0%)、下痢 13 例 (14.6%)、口内炎 4 例 (4.5%)、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び爪囲炎 各 3 例 (各 3.4%) であった。グレード 4 の有害事象は 2 例 (2.2%) に認められ、その事象は、低カリウム血症及び呼吸困難 各 1 例であった。治験薬と関連のあるグレード 5 の有害事象は認められなかった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連がある重篤な有害事象は 89 例中 12 例 (13.5%) に認められた。そのうち主な事象は、下痢 (転帰：回復) 及び無力症 (転帰：回復) 各 3 例 (各 3.4%) であった。

・死亡例

治験薬と関連がある死亡例は認められなかった。

【コホート A (データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日)】

有効性

主要報告の総括報告書作成から総括報告書補遺作成までに、新たに *EGFR* 変異を有する患者 53 例中 8 例で PFS イベントが確認され、PFS イベントが確認された患者は 42 例 (79.2%) となった (PD: 40 例、死亡: 2 例)。*EGFR* 変異を有する患者での PFS の中央値は 16.4 ヶ月 (95%CI: 12.4, 20.2) であり、主要報告の総括報告書での報告と一致していた。また、6 ヶ月及び 12 ヶ月時の無増悪生存率は、それぞれ 79.6% (95%CI: 65.3, 88.5) 及び 66.4% (95%CI: 51.0, 77.9) であり、主要報告の総括報告書での報告とほぼ同様であった。

総括報告書補遺の作成時点で、感受性を増強する *EGFR* 変異を有する患者 45 例中 36 例 (80.0%) に PFS イベントが確認された (PD: 34 例、死亡: 2 例)。感受性を増強する *EGFR* 変異を有する患者の PFS の中央値は 18.2 ヶ月 (95%CI: 12.8, 23.8)、6 ヶ月及び 12 ヶ月時の無増悪生存率は、それぞれ 83.6% (95%CI: 68.6, 91.8) 及び 73.4% (95%CI: 57.1, 84.4) であり、主要報告の総括報告書での報告と一致していた。

安全性

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象は 89 例（開始用量 30 mg 群 30 例、45 mg 群 59 例、以下同順）中 89 例（100%）に認められ、そのうち主な事象は、下痢 [27 例（90.0%）、56 例（94.9%）]、ざ瘡様皮膚炎 [26 例（86.7%）、43 例（72.9%）]、爪囲炎 [15 例（50.0%）、20 例（33.9%）]、皮膚乾燥 [14 例（46.7%）、25 例（42.4%）]、疲労 [12 例（40.0%）、13 例（22.0%）]、粘膜の炎症 [13 例（43.3%）、15 例（25.4%）]、悪心 [8 例（26.7%）、15 例（25.4%）] 及び口内炎 [6 例（20.0%）、30 例（50.8%）] であった。

・重篤な有害事象

主要評価の総括報告書以降、新たに重篤な有害事象が 4 例に 15 件認められた。このうち 10 件の重篤な有害事象は、関連なしと判断された。

・死亡例

死亡例は 69 例（77.5%）であった。このうち、最終の治験薬投与後 28 日以内の死亡例は 3 例で、うち 2 例は治験対象疾患による死亡であった。

【コホート B（データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日）】

有効性

副次評価項目

組み入れられた患者 30 例中 28 例（93.3%）に PFS イベントが認められた（PD：26 例、死亡：2 例）。PFS の中央値は 2.6 ヶ月（95%CI：1.8, 3.7）であり、6 ヶ月及び 12 ヶ月時の無増悪生存率は、それぞれ 12.5%（95%CI：3.3, 28.0）及び 8.3%（95%CI：1.5, 22.9）であった。

HER-2 遺伝子変異を有する患者 26 例中 24 例（92.3%）に PFS イベントが認められた。HER-2 遺伝子変異を有する患者での PFS の中央値は 2.6 ヶ月（95%CI：1.8, 3.7）であった。

有効性評価対象集団では、CR と判定された患者はなく、3 例（10.0%）が PR、11 例（36.7%）が SD 又は変化なし、13 例（43.3%）が PD と判定され、3 例（10.0%）が判定不能であった。

ORR は 10.0%（95%CI：2.1, 26.5）、DCR は 46.7%（95%CI：28.3, 65.7）、クリニカルベネフィット率は 16.7%（95%CI：5.6, 34.7）であった。12 ヶ月時の生存率は 44.9%（95%CI：26.6, 61.6）であり、OS の中央値は 9.3 ヶ月（95%CI：6.6, 20.8）であった。

HER-2 遺伝子変異を有する患者 26 例中 3 例（11.5%）が PR であった（95%CI：2.4, 30.2）。

安全性

●有害事象

治験薬と関連がある有害事象は HER-2 遺伝子変異を有する患者の 26 例中 26 例 (100%)、HER-2 遺伝子増幅を有する患者の 4 例中 4 例 (100%) に認められ、そのうち主な事象は、下痢 [HER-2 遺伝子変異を有する患者 24 例 (92.3%)、HER-2 遺伝子増幅を有する患者 3 例 (75.0%)、以下同順]、ざ瘡様皮膚炎 [19 例 (73.1%)、3 例 (75.0%)]、皮膚乾燥 [14 例 (53.8%)、1 例 (25.0%)]、疲労 [13 例 (50.0%)、3 例 (75.0%)]、悪心 [9 例 (34.6%)、3 例 (75.0%)]、粘膜の炎症 [9 例 (34.6%)、2 例 (50.0%)] 及び爪囲炎 [8 例 (30.8%)、2 例 (50.0%)] であった。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は 30 例中 9 例 (30.0%) に認められ、そのうち治験薬と関連がある重篤な有害事象は 4 例であった。そのうち主な事象は、下痢、悪心及び嘔吐 各 2 例であった。

・死亡例

死亡例は、27 例 (90.0%) であった。そのうち、最終の治験薬投与後 28 日以内の死亡例は 3 例 (10.0%) で、いずれも治験対象疾患による死亡であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

②比較試験

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

（A7471050 試験：ARCHER 1050 試験、外国人データを含む）¹⁾

主要報告：データカットオフ日（2016年7月29日）

追加報告：データカットオフ日（2017年2月17日）

目的	未治療のEGFR遺伝子変異（Exon 19の欠失変異及びExon 21のL858R変異）を有する局所進行又は転移性NSCLC患者を対象に、一次治療としての本剤の有効性及び安全性をゲフィチニブと比較検討した。										
試験デザイン	国際共同*、多施設、無作為化、非盲検 *日本、中国、香港、イタリア、ポーランド、韓国、スペインの7つの国と地域で実施										
対象	未治療のEGFR遺伝子変異を有する局所進行又は転移性NSCLC患者										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群</th> <th>ゲフィチニブ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象 ITT 集団</td> <td>227例（日本人40例）</td> <td>225例（日本人41例）</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>227例（日本人40例）</td> <td>224例（日本人41例）</td> </tr> </tbody> </table>		本剤群	ゲフィチニブ群	有効性解析対象 ITT 集団	227例（日本人40例）	225例（日本人41例）	安全性解析対象集団	227例（日本人40例）	224例（日本人41例）
		本剤群	ゲフィチニブ群								
	有効性解析対象 ITT 集団	227例（日本人40例）	225例（日本人41例）								
安全性解析対象集団	227例（日本人40例）	224例（日本人41例）									
	<ul style="list-style-type: none"> ITT (intent-to-treat) 集団：無作為割り付けされたすべての患者。投与群は無作為割り付け時の治験薬に従い、割り付けられた治験薬又はそれとは異なる治験薬を服用したかどうかにかかわらずすべての患者を対象とし、本集団をすべての有効性評価項目及び患者の特性を評価するための主要解析対象集団とした。 安全性解析対象集団：治験薬を服用したすべての患者。投与群は実際に服用した治験薬に従い、本集団を投与及び安全性評価のための主要解析対象集団とした。 										
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 日本及び韓国では20歳以上、それ以外の国では18歳以上の男性又は女性 腫瘍標本により新たに診断されたⅢB/Ⅳ期 [Union for International Cancer Control staging system ver.7に基づく] のNSCLC又は再発NSCLC（全身療法完了から再発まで最低12ヵ月間の無病期間がある）の患者 腫瘍が組織病理学的又は細胞病理学的に腺癌である又は腺癌の特殊型である患者 ネオアジュバント/アジュバント化学療法又は併用療法による化学療法/放射線療法の治療歴がある患者は、全身療法完了から再発までに最低12ヵ月間の無病期間があること 米国食品医薬品局に承認された検査方法によりEGFR遺伝子変異陽性（Exon 19欠失又はExon 21のL858R変異のいずれか）であった（Exon 20のT790M変異の有無は問わない）患者 ECOG PS^{a)}が0又は1である患者 <ul style="list-style-type: none"> 以下の基準で定められた十分な臓器機能を有する患者 <p>クレアチニンクリアランス推定値が30 mL/min以上、尿蛋白が3+未満、3+以上の場合は尿蛋白/クレアチニン比の検査を行い、2.0未満、好中球数（成熟好中球数）が1500 cells/mm³以上、血小板数が100,000 cells/mm³以上、ヘモグロビンが10.0 g/dL以上、ビリルビンがULNの1.5倍以下、AST及びALTがULNの2.5倍以下（肝転移がある場合は5倍以下） 等</p>										
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 組織病理学的又は細胞病理学的に、小細胞肺癌又はカルチノイド肺癌の所見が認められる混合型肺癌の患者及び脳転移もしくは軟膜転移の病歴又は所見がある患者 びまん性の非感染性肺炎又は間質性肺疾患の病歴がある、又は現在罹患している疑いがある患者 等 										

試験方法	<p>治験薬の投与期間は 28 日を 1 サイクルとして設定し、患者は、本剤群（本剤 45 mg 1 日 1 回経口投与）又はゲフィチニブ群（ゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回経口投与）のいずれかの投与群に 1:1 の比で無作為に割り付けられ、治験薬の初回投与日から起算して 48 ヶ月目又は疾患進行、新たな抗がん治療の開始、許容できない毒性の発現、健康に関連する症状の全般的な悪化、妊娠、同意撤回、追跡不能、死亡、治験実施計画書の不遵守、治験依頼者による治験中止のいずれか（最初に生じたもの）に該当するまで治験薬の投与を継続した。いずれの投与群でも、グレード 3 以上の毒性又は許容できないグレード 2 の毒性が発現した場合、治験薬を休薬した。</p> <p>本剤群は 3 つの用量レベル（開始用量レベル 0 : 45 mg、レベル 1 : 30 mg、レベル 2 : 15 mg）があり、減量は 2 段階（30 mg、15 mg）の調節を可能とした。減量後もその用量レベルで十分に忍容性が保たれると治験担当医師が判断する場合は、次の用量レベルに増量できることとし、15 mg に減量後も患者の忍容性が保てない場合、本剤の投与を中止した。</p> <p>ゲフィチニブ群は、250 mg 1 日 1 回投与から 2 日に 1 回投与への減量を可能とした。</p> <p>* 無作為割り付けでは、人種^{注1}（日本人、中国人^{注2}及びその他の東アジア人の併合、非アジア人）及び EGFR 遺伝子変異の状態（Exon 19 欠失、Exon 21 の L858R 変異）により層別割り付けした。なお、本治験に組み入れられたアジア人はいずれも東アジア人であったため、非東アジア人の部分集団は非アジア人の部分集団と同一であった。層別割り付けは、NSCLC 患者を対象とした過去の臨床試験での重要な予後の所見（EGFR 遺伝子変異の状態及び人種の影響を含む）に基づいて実施した。</p> <p>注 1：患者の申告に基づく 注 2：中国本土在住の中国人</p> <p>EGFR 遺伝子変異陽性（Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異）の確定方法について、中国以外の参加国では、各治験実施施設が通常使用している検査機関にて腫瘍標本を用いて市販の標準キットにより確定した^{注3}。その他の確定方法を用いる場合は、治験依頼者の承認を必須とした。</p> <p>また、中国では、中国国内の中央検査機関にて腫瘍標本を用いて EGFR 遺伝子変異を確定した^{注4}。</p> <p>注 3：キットは Qiagen - Therascreen[®] EGFR Mutation Detection Kit RGQ (Scorpion ARMS 法)、Amoy Dx[™] EGFR Mutations Detection Kit、Cobas[®] EGFR Mutation Test Kit 又は Panagene PNA Clamp[™] EGFR Mutation Detection Kit を用いた。</p> <p>注 4：キットは Qiagen - Therascreen[®] EGFR Mutation Detection Kit RGQ 又は Amoy Dx[™] EGFR Mutations Detection Kit を用いた。</p>
主要評価項目	有効性 独立画像中央判定委員会（IRC）の判定に基づく無増悪生存期間（PFS） ^{b)}
副次評価項目	<p>有効性 治験担当医師の判定に基づく PFS^{b)}、全生存期間（OS）^{c)}、最良総合効果（BOR）^{d)}、IRC 及び治験担当医師の判定に基づく奏効期間（DR）^{e)} 等</p> <p>安全性 有害事象^{f)} 等</p> <p>薬物動態</p>

- a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)。
- b) 無作為割り付け日から固形がんの効果判定規準 (RECIST) 第 1.1 版に基づく PD 又は理由を問わない死亡が最初に認められた日までの期間。PFS は以下の式で算出した。
PFS (月) = { [PD 又は死亡日 (打ち切り日) - 無作為割り付け日] + 1 } / 30.4375
- c) 無作為割り付け日から理由を問わない死亡日までの期間。死亡が確認されなかった患者では、生存期間は患者が生存していることが確認された最終の日で打ち切りとした。
- d) 無作為割り付けから疾患進行までに記録された最良の効果。完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) からなる最良総合効果 (BOR) がみられる患者の割合を奏効率 (ORR) とした。
- e) 客観的奏効 (CR 又は PR のいずれか最初に認められるもの) の初回記録から疾患進行日又は何らかの原因による死亡のいずれかが最初に認められるまでの期間。
- f) ICH 国際医薬用語集 (MedDRA 第 19.1 版) を用いて分類し、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J 第 19.1 版) を用いて翻訳した。重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.03 版の重症度に基づく。

<結果>

有効性

主要評価項目

●独立画像中央判定委員会（IRC）の判定に基づく無増悪生存期間（PFS）

【データカットオフ日：2016年7月29日】

全集団：

データカットオフ時点において、すべての患者集団では、全体315例(69.7%)、本剤群136/227例(59.9%)、ゲフィチニブ群179/225例(79.6%)にIRCの判定に基づくPFSイベントが認められた。ゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は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)であり、IRCの判定に基づく進行又は死亡リスクは41.1%の低下が認められた。非層別ハザード比は0.582(95%CI:0.464, 0.729、非層別ログランク検定に基づく片側p値<0.0001)であった。PFSの中央値は、本剤群で14.7ヵ月(95%CI:11.1, 16.6)、ゲフィチニブ群で9.2ヵ月(95%CI:9.1, 11.0)、24ヵ月時の無増悪生存率は、それぞれ30.6%(95%CI:23.8, 37.5)、9.6%(95%CI:5.6, 15.0)であった。ITT集団でのreverse Kaplan-Meier法を用いたPFSの追跡期間の中央値は、22.1ヵ月であった。

このうち、Exon 19欠失陽性患者集団*では、本剤群75/134例(56.0%)、ゲフィチニブ群103/133例(77.4%)にPFSイベントが認められ、ゲフィチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は0.551(95%CI:0.408, 0.745、非層別ログランク検定に基づく片側p値<0.0001)であった。PFSの中央値は、本剤群で16.5ヵ月(95%CI:11.3, 18.4)、ゲフィチニブ群9.2ヵ月(95%CI:9.1, 11.0)であった。また、L858R変異陽性患者集団*では、本剤群61/93例(65.6%)、ゲフィチニブ群76/92例(82.6%)にPFSイベントが認められ、ゲフィチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は0.626(95%CI:0.444, 0.883、非層別ログランク検定に基づく片側p値=0.0034)であった。PFSの中央値は、本剤群で12.3ヵ月(95%CI:9.2, 16.0)、ゲフィチニブ群9.8ヵ月(95%CI:7.6, 11.1)であった。

*：T790M変異陽性患者を含む

日本人集団：

ゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は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)であり、IRCの判定に基づく進行又は死亡リスクの45.6%の低下が認められた。非層別ハザード比は0.540(95%CI:0.308, 0.946、非層別ログランク検定に基づく片側p値=0.0141)であった。PFSの中央値は、本剤群で18.2ヵ月(95%CI:11.0, 31.3)、ゲフィチニブ群9.3ヵ月(95%CI:7.4, 14.7)であり、本剤群で8.9ヵ月長かった。

独立画像中央判定委員会（IRC）の判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の要約（ITT 集団）

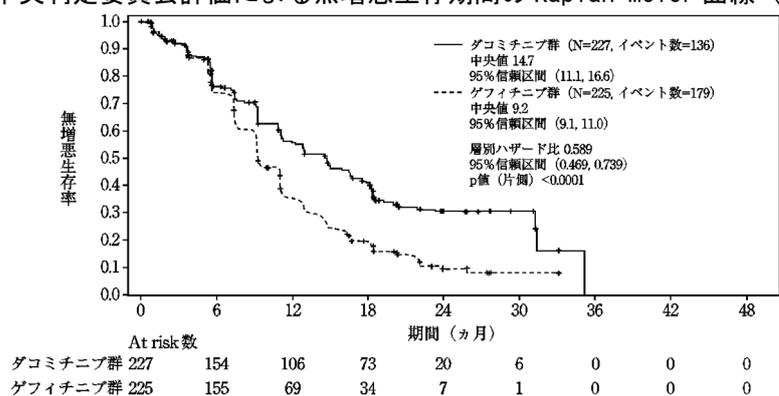
	すべての患者集団		日本人集団	
	本剤群 N=227	ゲフィチニブ群 N=225	本剤群 N=40	ゲフィチニブ群 N=41
PFS イベント数	136 (59.9)	179 (79.6)	22 (55.0)	31 (75.6)
イベントの種類				
進行	124 (54.6)	173 (76.9)	22 (55.0)	31 (75.6)
進行を伴わない死亡	12 (5.3)	6 (2.7)	0	0
打ち切り患者数	91 (40.1)	46 (20.4)	18 (45.0)	10 (24.4)
打ち切り理由				
ベースライン時の適切な評価なし	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0
治験期間中の疾患の評価なし	4 (1.8)	3 (1.3)	0	0
進行の確認前に新たな抗癌治療を開始	23 (10.1)	18 (8.0)	9 (22.5)	6 (14.6)
追跡調査に対する同意の撤回	5 (2.2)	0	0	0
追跡調査不能	0	0	0	0
直近の適切な評価と進行又は死亡までに許容できない時間的間隔（16 週超）あり	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
腫瘍進行の追跡調査又は進行/死亡以外の中止	0	0	0	0
追跡調査中の進行	56 (24.7)	22 (9.8)	9 (22.5)	4 (9.8)
12 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	55.7 [48.5, 62.3]	35.9 [29.3, 42.4]	58.2 [39.4, 73.0]	43.9 [27.3, 59.3]
18 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	40.7 [33.7, 47.5]	19.6 [14.4, 25.5]	50.9 [32.4, 66.8]	26.3 [13.2, 41.5]
24 ヶ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	30.6 [23.8, 37.5]	9.6 [5.6, 15.0]	39.4 [22.0, 56.4]	7.7 [1.4, 21.1]
イベントまでの時間の Kaplan-Meier 推定値（月）				
25% [95%CI] ^c	7.3 [5.6, 9.1]	5.6 [5.5, 7.4]	9.1 [3.7, 11.1]	5.6 [4.9, 7.5]
50% [95%CI] ^c	14.7 [11.1, 16.6]	9.2 [9.1, 11.0]	18.2 [11.0, 31.3]	9.3 [7.4, 14.7]
75% [95%CI] ^c	31.2 [21.9, 35.1]	14.7 [13.0, 18.3]	31.3 [20.0, 35.1]	18.4 [12.8, 22.1]
ゲフィチニブ群との比較				
層別ハザード比 [95%CI] ^d	0.589 [0.469, 0.739]		0.544 [0.307, 0.961]	
片側 p 値 ^d		<0.0001		0.0163
非層別ハザード比 [95%CI] ^e	0.582 [0.464, 0.729]		0.540 [0.308, 0.946]	
片側 p 値 ^e		<0.0001		0.0141

患者数 (%)

CI=信頼区間、ITT=intent-to-treat

- Kaplan-Meier 法から推定した。
- Greenwood 法により算出した。
- Brookmeyer-Crowley 法に基づく。
- ハザード比及びその CI は層別 Cox 回帰、p 値は層別ログランク検定に基づく。人種 [日本人、中国人（中国本土在住）とその他の東アジア人の併合、非アジア人] 及び無作為割り付け時の *EGFR* 変異型を層別因子とした。
- ハザード比及びその CI は非層別 Cox 回帰、p 値は非層別ログランク検定に基づく。

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)



- 注 1) *EGFR* 遺伝子の活性化型変異である Exon 19 の欠失 (Ex19 del) 又は Exon 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。
- 注 2) therascreen *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。

副次評価項目

● 治験担当医師の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)

【データカットオフ日：2016年7月29日】

全集団：

データカットオフ時点では、本剤群 140 例 (61.7%)、ゲフィチニブ群 177 例 (78.7%) に治験担当医師の判定に基づく PFS イベントが認められた。ゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は 0.622 (95%CI: 0.497, 0.779、層別ログランク検定に基づく片側 p 値 < 0.0001)、非層別ハザード比は 0.625 (95%CI: 0.500, 0.782、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値 < 0.0001) であり、IRC の判定に基づく PFS の主要解析の結果に一致していた。PFS の中央値は、本剤群で 16.6 ヶ月 (95%CI: 12.9, 18.4)、ゲフィチニブ群で 11.0 ヶ月 (95%CI: 9.4, 12.1) であり、24 ヶ月時の無増悪生存率は、それぞれ 25.4% (95%CI: 18.7, 32.6)、10.5% (95%CI: 6.3, 16.1) であった。ITT 集団での reverse Kaplan-Meier 法を用いた治験担当医師の判定に基づく PFS の追跡期間の中央値は、23.9 ヶ月であった。

日本人集団：

本剤群 25/40 例 (62.5%)、ゲフィチニブ群 32/41 例 (78.0%) に治験担当医師の判定に基づく PFS イベントが認められた。ゲフィチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.614 (95%CI: 0.362, 1.042、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値 = 0.0334) であった。PFS の中央値は、本剤群で 18.3 ヶ月 (95%CI: 14.6, 22.1)、ゲフィチニブ群で 10.2 ヶ月 (95%CI: 7.3, 16.9) であった。

● 全生存期間 (OS)

【データカットオフ日：2016年7月29日】

全集団：

OS の中間解析では、死亡は 167 例 (36.9%) に認められた。ゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は 0.759 (95%CI: 0.559, 1.031、層別ログランク検定に基づく片側 p 値 = 0.0381) であり、死亡リスクの 24.1% の低下が認められた。中間解析のデータカットオフ時点ではイベントの集積が不十分であり、いずれの投与群でも OS の中央値に達していなかった。

【データカットオフ日：2017年2月17日】

全集団：

OSの最終解析では、死亡は220例（48.7%）[本剤群103例（45.4%）、ゲフィチニブ群117例（52.0%）]であった。ゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は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）であり、死亡リスクの24.0%の低下が認められた。なお、片側p値は0.025を下回ったものの、ゲートキーピング法により、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。OSの中央値は、ゲフィチニブ群と比べて本剤群で7.3ヵ月長かった[本剤群34.1ヵ月（95%CI：29.5, 37.7）、ゲフィチニブ群26.8ヵ月（95%CI：23.7, 32.1）]。reverse Kaplan-Meier法を用いたOSの追跡期間の中央値は、31.3ヵ月（95%CI：30.9, 31.9）[本剤群31.1ヵ月（95%CI：30.6, 32.0）、ゲフィチニブ群31.4ヵ月（95%CI：30.2, 32.1）]であった。

日本人集団：

死亡は本剤群13例（32.5%）、ゲフィチニブ群13例（31.7%）に認められた。ゲフィチニブ群に対する本剤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の中央値は本剤群、ゲフィチニブ群ともに未達であった。

●最良総合効果（BOR）

【データカットオフ日：2016年7月29日】

全集団：

本剤群227例のうち、完全奏効（CR）は12例（5.3%）、部分奏効（PR）は158例（69.6%）であり、ゲフィチニブ群225例のうち、CRは4例（1.8%）、PRは157例（69.8%）であった。IRCの判定に基づくORRは、本剤群74.9%（95%CI：68.7, 80.4）、ゲフィチニブ群71.6%（95%CI：65.2, 77.4）であった[人種及び無作為割り付け時のEGFR遺伝子変異型を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づく片側p値=0.1942]。治験担当医師の判定に基づくORRは、IRCの判定に基づく結果と一致していた。

日本人集団：

本剤群40例のうち、CRは1例（2.5%）、PRは29例（72.5%）であり、ゲフィチニブ群41例のうち、CRは1例（2.4%）、PRは30例（73.2%）であった。IRCの判定に基づくORRは、本剤群75.0%（95%CI：58.8, 87.3）、ゲフィチニブ群75.6%（95%CI：59.7, 87.6）であった（人種及び無作為割り付け時のEGFR遺伝子変異型を層別因子としたCMH検定に基づく片側p値=0.5211）。

●IRC 及び治験担当医師の判定に基づく奏功期間 (DR)

【データカットオフ日：2016年7月29日】

全集団：

DR はゲフィチニブ群と比較して本剤群で長かった。IRC の判定に基づく DR のゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は 0.403 (95%CI : 0.307, 0.529、層別ログランク検定に基づく両側 p 値<0.0001)、非層別ハザード比は 0.433 (95%CI : 0.332, 0.565、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値<0.0001) であった。客観的奏効 (CR 又は PR) が認められた患者の DR の中央値は、本剤群 14.8 ヶ月 (95%CI : 12.0, 17.4)、ゲフィチニブ群 8.3 ヶ月 (95%CI : 7.4, 9.2) であった。治験担当医師の判定に基づく DR のゲフィチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は 0.545 (95%CI : 0.418, 0.711、層別ログランク検定に基づく両側 p 値<0.0001) であり、IRC の判定に基づく結果と一致していた。

日本人集団：

DR はゲフィチニブ群と比較して本剤群で長かった。IRC の判定に基づく DR のゲフィチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.435 (95%CI : 0.224, 0.843、非層別ログランク検定に基づく両側 p 値=0.0112) であった。客観的奏効 (CR 又は PR) が認められた患者の DR の中央値は、本剤群 17.5 ヶ月 (95%CI : 10.2, 34.3)、ゲフィチニブ群 8.3 ヶ月 (95%CI : 5.6, 12.9) であった。治験担当医師の判定に基づく DR のゲフィチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.626 (95%CI : 0.344, 1.140、非層別ログランク検定に基づく両側 p 値=0.1211) であり、IRC の判定に基づく結果と一致していた。

安全性

●有害事象

【データカットオフ日：2016年7月29日】

全集団：

治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 227 例中 220 例 (96.9%)、ゲフィチニブ群の 224 例中 213 例 (95.1%) に認められた。そのうち主な事象 (発現頻度 20.0%以上) は、本剤群では、下痢 193 例 (85.0%)、爪囲炎 140 例 (61.7%)、ざ瘡様皮膚炎 111 例 (48.9%)、口内炎 93 例 (41.0%)、皮膚乾燥 62 例 (27.3%)、食欲減退 57 例 (25.1%) 及び脱毛症 46 例 (20.3%) であり、ゲフィチニブ群では、下痢 115 例 (51.3%)、ALT 増加 81 例 (36.2%) 及び AST 増加 77 例 (34.4%)、ざ瘡様皮膚炎 64 例 (28.6%) 及び爪囲炎 45 例 (20.1%) であった。グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 227 例中 107 例 (47.1%)、ゲフィチニブ群の 224 例中 41 例 (18.3%) に認められた。そのうち主な事象 (発現頻度 4.0%以上) は、本剤群では、ざ瘡様皮膚炎 31 例 (13.7%)、下痢 18 例 (7.9%)、爪囲炎 17 例 (7.5%)、斑状丘疹状皮疹 10 例 (4.4%) 及び発疹 9 例 (4.0%) であり、ゲフィチニブ群では、ALT 増加 18 例 (8.0%) であった。グレード 4 の治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 227 例中 2 例 (0.9%)、ゲフィチニブ群の 224 例中 2 例 (0.9%) に認められた。その事象は、本剤群では、粘膜の炎症、低カリウム血症及び急性腎障害 各 1 例 (各 0.4%) であり、ゲフィチニブ群では、肝酵素上昇 2 例 (0.9%) であった。グレード 5 の治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 227 例中 2 例 (0.9%)、ゲフィチニブ群の 224 例中 2 例 (0.9%) に認められた。

日本人集団：

治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 40 例中 40 例 (100.0%)、ゲフィチニブ群の 41 例中 41 例 (100.0%) に認められた。そのうち主な事象 (発現頻度 20.0%以上) は、本剤群では、ざ瘡様皮膚炎及び下痢 各 39 例 (各 97.5%)、爪囲炎 38 例 (95.0%)、口内炎 32 例 (80.0%)、皮膚乾燥 24 例 (60.0%)、そう痒症 17 例 (42.5%)、食欲減退及び味覚異常 各 14 例 (各 35.0%)、AST 増加 10 例 (25.0%) 並びに体重減少及び鼻出血 各 8 例 (各 20.0%) であり、ゲフィチニブ群では、ざ瘡様皮膚炎 31 例 (75.6%)、下痢 28 例 (68.3%)、皮膚乾燥 23 例 (56.1%)、ALT 増加 21 例 (51.2%)、AST 増加 19 例 (46.3%)、爪囲炎 18 例 (43.9%)、口内炎 16 例 (39.0%)、食欲減退 11 例 (26.8%) 及びそう痒症 9 例 (22.0%) であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 40 例中 19 例 (47.5%)、ゲフィチニブ群の 41 例中 11 例 (26.8%) に認められた。そのうち主な事象 (発現頻度 4.0%以上) は、本剤群では、ざ瘡様皮膚炎 11 例 (27.5%)、爪囲炎 9 例 (22.5%)、下痢 5 例 (12.5%)、皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹 各 2 例 (各 5.0%) であり、ゲフィチニブ群では、ALT 増加 5 例 (12.2%)、肝機能異常 3 例 (7.3%) 及び爪囲炎 2 例 (4.9%) であった。グレード 4 の治験薬と関連がある有害事象は本剤群では報告されず、ゲフィチニブ群の 41 例中 2 例 (4.9%) に認められ、その事象は、肝酵素上昇 2 例 (4.9%) であった。

・重篤な有害事象

全集団：

治験薬と関連がある重篤な有害事象は本剤群の 227 例中 21 例 (9.3%)、ゲフィチニブ群の 224 例中 10 例 (4.5%) に認められ、そのうち主な事象 (2 例以上) は、本剤群では、下痢 5 例 (2.2%、転帰：4 例は回復、1 例のみ回復したが後遺症あり)、腹痛 2 例 (0.9%、転帰：回復) 及び肝損傷 2 例 (0.9%、転帰：回復) であり、ゲフィチニブ群では、肝酵素上昇 2 例 (0.9%、転帰：1 例は回復、残り 1 例 (3 件) のうち、2 件は回復、1 件は未回復) であった。

日本人集団：

治験薬と関連がある重篤な有害事象は、本剤群の 40 例中 5 例 (12.5%)、ゲフィチニブ群の 41 例中 3 例 (7.3%) に認められ、そのうち主な事象は、本剤群では、下痢 2 例 (5.0%、転帰：不明) であり、ゲフィチニブ群では、肝酵素上昇 2 例 (4.9%、転帰：不明) であった。

・死亡例

全集団：

治験薬と関連がある死亡例は、本剤群 2 例、ゲフィチニブ群 2 例に認められた。

日本人集団：

治験薬と関連がある死亡は認められなかった。

2. 1レジメン以上の化学療法歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

（A7471009 試験：ARCHER 1009 試験、外国人データを含む）⁶⁾

主要報告：データカットオフ日（2014年7月31日）

追加報告：データカットオフ日（2015年9月14日）

目的	1 レジメン以上の化学療法歴を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をエルロチニブと比較検討した。		
試験デザイン	国際共同*、多施設、無作為化、二重盲検 *日本、米国、英国、スペイン、ハンガリー、ロシア、中国、フランス等 23 ヶ国で実施		
対象	1 レジメン以上の化学療法歴を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者		
		本剤群	エルロチニブ群
	有効性解析対象 ITT 集団	439 例（日本人 53 例）	439 例（日本人 50 例）
	EGFR 遺伝子変異陽性の部分集団	37 例（日本人 10 例）	39 例（日本人 11 例）
安全性解析対象集団	436 例	436 例	
・ITT（intent-to-treat）集団：無作為割り付けされたすべての患者。最初に割り付けた治験薬に準じて解析を行い、本集団をすべての有効性評価項目及び患者特性の主要な解析対象集団とした。			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男性又は女性 ・1～2 レジメンの全身化学療法歴（1 レジメン以上の標準化学療法歴）のある患者 ・病理学的に確定した進行 NSCLC で治験担当医師の判断により治癒可能な標準治療の存在しない患者 ・ ECOG PS^{a)} が 0～2 である患者 <ul style="list-style-type: none"> ・以下の基準を満たす腎機能・肝機能を有する患者 クレアチニンクリアランス推定値が 15 mL/min 以上、既知の腎乳頭壊死又は腎盂腎炎の既往がない、ビリルビン：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下、AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は 5 倍以下） 等 		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・前治療にて EGFR チロシンキナーゼ又は他の HER ファミリータンパク質に対する作用が既に知られている、あるいは予測される薬剤の使用経験がある患者 ・症候性の脳転移もしくは軟（髄）膜転移を有する患者 ・びまん性間質性肺疾患の既往のある患者 等 		
試験方法	治験薬の投与期間は 28 日を 1 サイクルとして設定し、患者は、二重盲検下で本剤群（本剤 45 mg+エルロチニブプラセボ 1 日 1 回経口投与）又はエルロチニブ群（エルロチニブ 150 mg+本剤プラセボ 1 日 1 回経口投与）のいずれかの投与群に 1:1 の比で無作為に割り付けられ、許容できない毒性の発現、進行又は死亡に至るまで治験薬の投与を継続した。 治験薬の毒性による減量は 2 段階（本剤では 30 mg 及び 15 mg、エルロチニブでは 100 mg 及び 50 mg）まで可能とした。		
主要評価項目	有効性 独立画像中央判定委員会（IRC）の判定に基づく無増悪生存期間（PFS） ^{b)}		

副次評価項目	有効性
	治験担当医師の判定に基づく PFS ^{b)} 、全生存期間 (OS) ^{c)} 、 奏効率 (ORR) ^{d)} 及び奏効期間 (DR) ^{e)}
	安全性
	有害事象 ^{f)} 、臨床検査値異常 薬物動態

- a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)。
b) 無作為割り付け日から固形がんの効果判定規準 (RECIST) 第 1.1 版に基づく PD 又は理由を問わない死亡が最初に認められた日までの期間。PFS は以下の式で算出した。

$$PFS (月) = \{ [PD \text{ 又は死亡日 (打ち切り日)} - \text{無作為割り付け日}] + 1 \} / 30.4375$$

c) 無作為割り付け日から理由を問わない死亡日までの期間。死亡が確認されなかった患者では、生存期間は患者が生存していることが確認された最終の日で打ち切りとした。
d) 完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) からなる最良総合効果 (BOR) がみられる患者の割合。
e) 客観的奏効 (CR 又は PR のいずれか最初に認められるもの) の初回記録から疾患進行日又は何らかの原因による死亡のいずれかが最初に認められるまでの期間。
f) ICH 国際医薬用語集 (MedDRA 第 19.1 版) を用いて分類し、重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.03 版の重症度に基づく。

<結果>

有効性

- すべての進行 NSCLC 患者集団 (すべての患者集団) の主要解析では、ベースライン時の ECOG PS (0~1、2)、*KRAS* (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 遺伝子型 (野生型、変異型) 及び *EGFR* 遺伝子型 (野生型、変異型) により層別化した。
- 野生型 *KRAS* が確認されている NSCLC 患者集団 (野生型 *KRAS* 患者集団) の主要解析では、ベースライン時の ECOG PS (0~1、2) 及び *EGFR* 遺伝子型 (野生型、変異型) により層別化した。

主要評価項目

- 独立画像中央判定委員会 (IRC) の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)

全集団：

【データカットオフ日：2013年9月30日】

すべての患者集団では、878 例中 621 例 (70.7%) (本剤群：313 例、エルロチニブ群：308 例) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、両群で 2.6 ヶ月 (95%CI：1.9, 2.8) であった。層別ハザード比は 0.941 (95%CI：0.802, 1.104)、層別ログランク検定に基づく片側 p 値：0.229) であった。

野生型 *KRAS* 患者集団では、519 例中 379 例 (73.0%) (本剤群：189 例、エルロチニブ群：190 例) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、両群で 2.6 ヶ月 (本剤群の 95%CI：1.9, 2.9、エルロチニブ群の 95%CI：1.9, 3.0) であった。層別ハザード比は 1.022 (95%CI：0.834, 1.253、層別ログランク検定に基づく片側 p 値：0.587) であった。いずれの対象集団でも p 値は事前に設定した有意水準 (すべての患者集団：0.015、野生型 *KRAS* 患者集団：0.01) を下回らず、本治験の主要目的は達成されなかった。

独立画像中央判定委員会（IRC）の判定に基づく無増悪生存期間（PFS）の要約（ITT 集団）

	すべての患者集団		野生型 KRAS 患者集団	
	本剤群 N=439	エルロチニブ群 N=439	本剤群 N=256	エルロチニブ群 N=263
PFS イベント数	313 (71.3)	308 (70.2)	189 (73.8)	190 (72.2)
イベントの種類				
進行	244 (55.6)	232 (52.8)	146 (57.0)	147 (55.9)
進行を伴わない死亡	69 (15.7)	76 (17.3)	43 (16.8)	43 (16.3)
打ち切り患者数	126 (28.7)	131 (29.8)	67 (26.2)	73 (27.8)
打ち切り理由				
ベースライン時の適切な評価なし	15 (3.4)	19 (4.3)	6 (2.3)	12 (4.6)
治験期間中の疾患の評価なし	21 (4.8)	14 (3.2)	11 (4.3)	7 (2.7)
進行の確認前に新たな抗癌治療を開始	51 (11.6)	46 (10.5)	31 (12.1)	20 (7.6)
追跡調査に対する同意の撤回	5 (1.1)	10 (2.3)	4 (1.6)	7 (2.7)
追跡不能	0	0	0	0
直近の適切な評価と進行又は死亡までに許容できない時間的間隔（16 週超）あり	6 (1.4)	11 (2.5)	3 (1.2)	6 (2.3)
進行/死亡を伴わない打ち切り、進行のための追跡調査なし	4 (0.9)	12 (2.7)	1 (0.4)	7 (2.7)
追跡調査中の進行	24 (5.5)	19 (4.3)	11 (4.3)	14 (5.3)
3 カ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	42.7 [37.6, 47.7]	40.8 [35.7, 45.9]	42.6 [36.1, 49.0]	43.6 [36.9, 50.0]
4 カ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	33.0 [28.2, 38.0]	33.1 [28.1, 38.1]	33.1 [26.8, 39.5]	37.0 [30.6, 43.5]
6 カ月時の無増悪生存率 ^a [95%CI] ^b	23.0 [18.6, 27.7]	24.1 [19.6, 28.9]	21.7 [16.1, 27.8]	26.5 [20.6, 32.7]
イベントまでの時間の Kaplan-Meier 推定値（月）				
25% [95%CI] ^c	1.7 [1.7, 1.8]	1.7 [1.6, 1.7]	1.7 [1.6, 1.8]	1.7 [1.6, 1.7]
50% [95%CI] ^c	2.6 [1.9, 2.8]	2.6 [1.9, 2.8]	2.6 [1.9, 2.9]	2.6 [1.9, 3.0]
75% [95%CI] ^c	5.6 [5.0, 7.3]	5.6 [5.0, 7.4]	5.6 [4.6, 7.4]	7.1 [5.4, 7.6]
エルロチニブ群との比較				
ハザード比 [95%CI] ^d	0.941 [0.802, 1.104]		1.022 [0.834, 1.253]	
[97%CI] ^d		[0.788, 1.123]		[0.803, 1.302]
両側 p 値 ^d		0.457		0.827
片側 p 値 ^d		0.229		0.587

患者数 (%)

CI=信頼区間、EGFR=上皮細胞増殖因子受容体、KRAS=kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog、ITT=intent-to-treat

a. Kaplan-Meier 曲線から推定した。

b. Greenwood 法により算出した。

c. Brookmeyer-Crowley 法に基づく。

d. ハザード比及びその CI は層別 Cox 回帰で推定し、p 値は層別ログランク検定に基づき、EGFR 遺伝子型（野生型、変異型）、KRAS 遺伝子型（野生型、変異型）及びベースライン時の ECOG PS (0~1、2) を層別因子とした。PFS の解析は、治験依頼者の Oncology Statistical Rulebook で規定した Method 1 Variation に基づく（内容は米国食品医薬品局ガイダンス：Guidance For Industry on Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics と一致）。

【データカットオフ日：2014年7月31日】

すべての患者集団では、878例に629例(71.6%) [本剤群317例(72.2%)、エルロチニブ群312例(71.1%)]にPFSイベントが認められた。PFSの中央値は、本剤群で2.6ヵ月(95%CI:1.9, 2.8)、エルロチニブ群で2.5ヵ月(95%CI:1.9, 2.8)であった。層別ハザード比は0.938(95%CI:0.800, 1.099、層別ログランク検定に基づく片側p値:0.212)であった。野生型KRAS患者集団では、519例に389例(75.0%) [本剤群194例(75.8%)、エルロチニブ群195例(74.1%)]にPFSイベントが認められた。PFSの中央値は、本剤群で2.6ヵ月(95%CI:1.9, 2.9)、エルロチニブ群で2.5ヵ月(95%CI:1.9, 3.0)であった。層別ハザード比は1.037(95%CI:0.848, 1.268、層別ログランク検定に基づく片側p値:0.643)であった。

EGFR遺伝子変異(Exon 19欠失又はL858R変異)陽性のNSCLC患者76例(本剤群37例、エルロチニブ群39例)では、本剤群18例(48.6%)、エルロチニブ群23例(59.0%)にPFSイベントが認められた。PFSの中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI:7.4, 推定不能)、エルロチニブ群で9.6ヵ月(95%CI:7.3, 16.6)であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は0.707(95%CI:0.380, 1.315、非層別ログランク検定に基づく片側p値=0.136)であった。

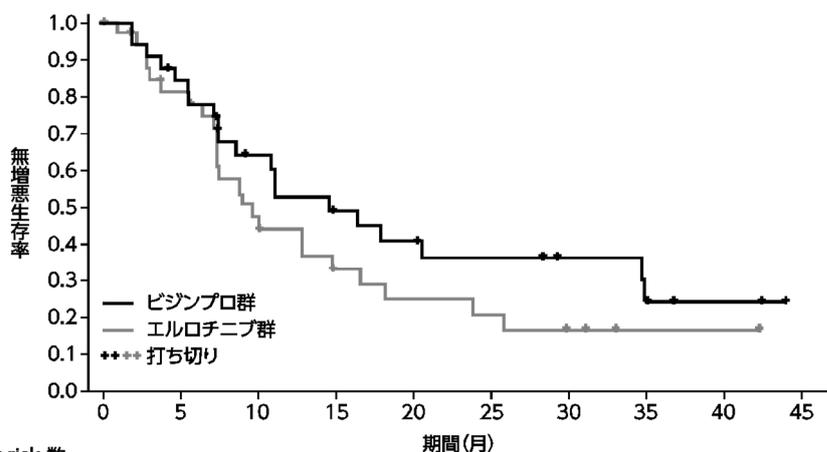
【データカットオフ日：2015年9月14日】

すべての患者集団では、本剤群439例に319例(72.7%)、エルロチニブ群439例に315例(71.8%)にPFSイベントが認められた。PFSの中央値は、本剤群2.6ヵ月(95%CI:1.9, 2.8)、エルロチニブ群2.5ヵ月(95%CI:1.9, 2.8)であった。エルロチニブ群に対する本剤群の層別ハザード比は0.933(95%CI:0.797, 1.093、層別ログランク検定に基づく片側p値=0.195)であった。

EGFR遺伝子変異(Exon 19欠失又はL858R変異)陽性のNSCLC患者76例(本剤群37例、エルロチニブ群39例)では、本剤群20例(54.1%)、エルロチニブ群24例(61.5%)にPFSイベントが認められた。PFSの中央値は、本剤群で14.6ヵ月(95%CI:7.4, 34.8)、エルロチニブ群で9.6ヵ月(95%CI:7.3, 16.6)であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は0.670(95%CI:0.367, 1.222、非層別ログランク検定に基づく片側p値=0.095)であり、IRCの判定に基づくPFSはエルロチニブ群と比較して本剤群で改善した。

IRC評価によるPFSのKaplan-Meier曲線

[EGFR遺伝子変異(Exon 19欠失又はL858R変異)陽性患者]



At risk 数	期間(月)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
ピジンプロ群	37	26	17	12	10	8	6	4	2	0
エルロチニブ群	39	25	13	8	6	5	3	1	1	0

日本人集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 21 例 (本剤群 10 例、エルロチニブ群 11 例) では、本剤群 4 例 (40.0%)、エルロチニブ群 7 例 (63.6%) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は本剤群で未達 (95%CI : 1.9, 推定不能)、エルロチニブ群で 7.4 ヶ月 (95%CI : 2.8, 推定不能) であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.589 (95%CI : 0.171, 2.029、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.197) であり、日本人集団でも同様に IRC の判定に基づく PFS はエルロチニブ群と比較して本剤群で改善した。

副次評価項目

● 治験担当医師の判定に基づく無増悪生存期間 (PFS)

全集団：

【データカットオフ日：2013年9月30日】

すべての患者集団では 878 例中 750 例 (85.4%) (本剤群：364 例、エルロチニブ群：386 例) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、両群で 1.9 ヶ月 (本剤群の 95%CI : 1.9, 2.6、エルロチニブ群の 95%CI : 1.8, 2.1) であった。層別ハザード比は 0.891 (95%CI : 0.771, 1.030、層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.060) であった。

野生型 *KRAS* 患者集団では、519 例中 457 例 (88.1%) (本剤群：223 例、エルロチニブ群：234 例) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、両群で 1.9 ヶ月 (本剤群の 95%CI : 1.8, 2.7、エルロチニブ群の 95%CI : 1.8, 2.6) であった。層別ハザード比は 1.044 (95%CI : 0.868, 1.257、層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.685) であった。

【データカットオフ日：2014年7月31日】

すべての患者集団では 878 例に 781 件 (89.0%) [本剤群 380 件 (86.6%)、エルロチニブ群 401 件 (91.3%)] に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、本剤群で 1.9 ヶ月 (95%CI : 1.9, 2.6)、エルロチニブ群で 1.9 ヶ月 (95%CI : 1.8, 2.1) であった。層別ハザード比は 0.896 (95%CI : 0.777, 1.032、層別ログランク検定に基づく片側 p 値 0.065) であった。野生型 *KRAS* 患者集団では 519 例に 478 件 (92.1%) [本剤群 231 件 (90.2%)、エルロチニブ群 247 件 (93.9%)] に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、本剤群で 1.9 ヶ月 (95%CI : 1.8, 2.7)、エルロチニブ群で 1.9 ヶ月 (95%CI : 1.8, 2.6) であった。層別ハザード比は 1.057 (95%CI : 0.881, 1.267、層別ログランク検定に基づく片側 p 値 0.728) であった。*EGFR* 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、本剤群 25 例 (67.6%)、エルロチニブ群 30 例 (76.9%) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、本剤群で 13.4 ヶ月 (95%CI : 9.0, 19.6)、エルロチニブ群で 10.0 ヶ月 (95%CI : 7.4, 12.8) であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.749 (95%CI : 0.440, 1.275、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.142) であった。

【データカットオフ日：2015年9月14日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、本剤群 27 例 (73.0%)、エルロチニブ群 31 例 (79.5%) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は、本剤群で 13.4 ヶ月 (95%CI : 9.0, 19.6)、エルロチニブ群で 10.0 ヶ月 (95%CI : 7.4, 12.8) であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.780 (95%CI : 0.465, 1.308、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.172) であり、治験担当医師の判定に基づく PFS の結果は、IRC の判定に基づく結果と同程度であった。

日本人集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 21 例 (本剤群 10 例、エルロチニブ群 11 例) では、本剤群 6 例 (60.0%)、エルロチニブ群 9 例 (81.8%) に PFS イベントが認められた。PFS の中央値は本剤群で 9.3 (95%CI : 1.9, 推定不能)、エルロチニブ群で 7.4 ヶ月 (95%CI : 2.8, 27.7) であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.622 (95%CI : 0.220, 1.760、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.187) であった。

●全生存期間 (OS)

全集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

すべての患者集団では、678 例 (77.2%) (本剤群：340 例、エルロチニブ群：338 例)、野生型 *KRAS* 患者集団では、405 例 (78.0%) (本剤群：204 例、エルロチニブ群：201 例) に死亡が認められた。いずれの対象集団でも群間で OS 及び BOR に統計学的な有意差は認められなかった。

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、本剤群 15 例 (40.5%)、エルロチニブ群 20 例 (51.3%) に死亡が認められた。OS の中央値は、本剤群 26.6 ヶ月 (95%CI : 21.6, 推定不能)、エルロチニブ群 23.2 ヶ月 (95%CI : 16.0, 推定不能) であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.796 (95%CI : 0.405, 1.565、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.256) であった。

【データカットオフ日：2015年9月14日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、本剤群 21 例 (56.8%)、エルロチニブ群 27 例 (69.2%) に死亡が認められた。OS の中央値は、本剤群 26.9 ヶ月 (95%CI : 21.6, 推定不能)、エルロチニブ群 23.2 ヶ月 (95%CI : 16.0, 31.8) であった。エルロチニブ群に対する本剤群の非層別ハザード比は 0.765 (95%CI : 0.430, 1.360、非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.180) であった。

日本人集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 21 例 (本剤群 10 例、エルロチニブ群 11 例) では、OS の中央値は本剤群で未達 (95%CI : 5.6, 推定不能)、エルロチニブ群 31.8 ヶ月 (95%CI : 4.5, 推定不能) であった。OS の中央値はエルロチニブ群と比較して本剤群で長かった [非層別ハザード比 : 0.907 (95%CI : 0.199, 4.136, 非層別ログランク検定に基づく片側 p 値=0.450)]。

● IRC 及び治験担当医師の判定に基づく奏効率 (ORR)

全集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、本剤群 37 例のうち、CR は 2 例 (5.4%)、PR は 23 例 (62.2%) であり、エルロチニブ群 39 例のうち、CR は 6 例 (15.4%)、PR は 20 例 (51.3%) であった。IRC の判定に基づく ORR は、本剤群 67.6% (95%CI : 50.2, 82.0)、エルロチニブ群 66.7% (95%CI : 49.8, 80.9) であった (非層別 Pearson のカイ二乗検定に基づく両側 p 値=0.933)。また、治験担当医師の判定に基づく ORR は、本剤群 70.3% (95%CI : 53.0, 84.1)、エルロチニブ群 69.2% (95%CI : 52.4, 83.0) であり (非層別 Pearson のカイ二乗検定に基づく両側 p 値=0.921) であった。

【データカットオフ日：2015年9月14日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、本剤群 37 例のうち、CR は 2 例 (5.4%)、PR は 23 例 (62.2%) であり、エルロチニブ群 39 例のうち、CR は 7 例 (17.9%)、PR は 18 例 (46.2%) であった。IRC の判定に基づく ORR は、本剤群 67.6% (95%CI : 50.2, 82.0)、エルロチニブ群 64.1% (95%CI : 47.2, 78.8) であった (非層別 Pearson のカイ二乗検定に基づく両側 p 値=0.750)。また、治験担当医師の判定に基づく ORR は、本剤群 70.3% (95%CI : 53.0, 84.1)、エルロチニブ群 69.2% (95%CI : 52.4, 83.0) であり (非層別 Pearson のカイ二乗検定に基づく両側 p 値=0.921) であった。

日本人集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 21 例 (本剤群 10 例、エルロチニブ群 11 例) では、本剤群 10 例のうち、CR は 0 例、PR は 7 例 (70.0%) であり、エルロチニブ群 11 例のうち、CR は 2 例 (18.2%)、PR は 5 例 (45.5%) であった。IRC の判定に基づく ORR は、本剤群 70.0% (95%CI : 34.8, 93.3)、エルロチニブ群 63.6% (95%CI : 30.8, 89.1) であった。また、治験担当医師の判定に基づく ORR は、本剤群 80.0% (95%CI : 44.4, 97.5)、エルロチニブ群 72.7% (95%CI : 39.0, 94.0) であった。ORR は投与群間で同程度であった。

●IRC 及び治験担当医師の判定に基づく奏効期間 (DR)

全集団：

【データカットオフ日：2014年7月31日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、IRC の判定に基づく DR の中央値は、本剤群 9.2 ヶ月 (95%CI : 5.6, 推定不能)、エルロチニブ群 7.6 ヶ月 (95%CI : 5.6, 14.8) であり、IRC の判定に基づく DR はエルロチニブ群と比較して長かった [非層別ハザード比 : 0.738 (95%CI : 0.358, 1.520)、非層別ログランク検定に基づく両側 p 値=0.413]。また、治験担当医師の判定に基づく DR の中央値は、本剤群 12.8 ヶ月 (95%CI : 7.2, 19.0)、エルロチニブ群 9.5 ヶ月 (95%CI : 5.7, 14.9) であった。

【データカットオフ日：2015年9月14日】

EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 欠失又は L858R 変異) 陽性の NSCLC 患者 76 例 (本剤群 37 例、エルロチニブ群 39 例) では、IRC の判定に基づく DR の中央値は、本剤群 9.3 ヶ月 (95%CI : 5.6, 32.2)、エルロチニブ群 10.1 ヶ月 (95%CI : 5.6, 16.6) であり、IRC の判定に基づく DR はエルロチニブ群と比較して長かった [非層別ハザード比 : 0.646 (95%CI : 0.315, 1.322)、非層別ログランク検定に基づく両側 p 値=0.229]。また、治験担当医師の判定に基づく DR の中央値は、本剤群 14.0 ヶ月 (95%CI : 7.2, 19.0)、エルロチニブ群 9.5 ヶ月 (95%CI : 5.7, 14.9) であった。

安全性

【データカットオフ日：2014年7月31日】

●有害事象

本試験では、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤で既に知られている毒性は、複数の基本語を集積用語とし、本剤の安全性プロファイルの解析に用いた。集積用語は以下のとおりである。

- ・ ざ瘡様皮膚炎 (集積用語) : ざ瘡、嚢胞性ざ瘡、集簇性ざ瘡、電撃性ざ瘡、膿疱性ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎
- ・ 爪囲炎 (集積用語) : 爪囲炎及び爪の障害
- ・ 口内炎 (集積用語) : 口唇炎、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔内痛、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛及び口内炎

全集団：

治験薬と関連がある有害事象は本剤群の 436 例中 410 例 (94.0%)、エルロチニブ群の 436 例中 392 例 (89.9%) に認められた。

そのうち主な事象（発現頻度 20.0%以上）は、本剤群では、下痢 313 例 (71.8%)、発疹 214 例 (49.1%)、口内炎（集積用語）163 例 (37.4%)、食欲減退 100 例 (22.9%) 及び爪囲炎（集積用語）93 例 (21.3%) であり、エルロチニブ群では、下痢 208 例 (47.7%)、発疹 203 例 (46.6%)、ざ瘡様皮膚炎（集積用語）106 例 (24.3%) 及び食欲減退 91 例 (20.9%) であった。

グレード 3 の治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 436 例中 134 例 (30.7%)、エルロチニブ群の 436 例中 92 例 (21.1%)、グレード 4 の治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 436 例中 8 例 (1.8%)、エルロチニブ群の 436 例中 2 例 (0.5%)、グレード 5 の治験薬と関連のある有害事象は本剤群の 436 例中 2 例 (0.5%) に認められ、エルロチニブ群では報告されなかった。本剤群では、グレード 3～5 の関連のある主な事象は、下痢 47 例 (10.8%)、発疹 30 例 (6.9%) 及び口内炎（集積用語）15 例 (3.4%) であった。エルロチニブ群では、グレード 3 及び 4 の関連のある主な事象は、食欲減退 13 例 (3.0%)、発疹 12 例 (2.8%) 及び無力症 11 例 (2.5%) であった。

・重篤な有害事象

全集団：

治験薬と関連がある重篤な有害事象は本剤群の 436 例中 50 例 (11.5%)、エルロチニブ群の 436 例中 39 例 (8.9%) に認められ、そのうち主な事象（両群で 2 例以上）は、下痢 [本剤群 18 例 (4.1%、転帰：回復)、エルロチニブ群 6 例 (1.4%、転帰：5 例は回復、1 例のみ未回復)、以下同順]、脱水 [9 例 (2.1%、転帰：7 例は回復、1 例は回復したが後遺症あり、1 例のみ未回復)、3 例 (0.7%、転帰：回復)]、嘔吐 [4 例 (0.9%、転帰：回復)、2 例 (0.5%、転帰：回復)]、悪心 [3 例 (0.7%、転帰：回復)、4 例 (0.9%、3 例は回復、1 例のみ未回復)] 及び間質性肺疾患 [2 例 (0.5%、転帰：軽快及び死亡)、3 例 (0.7%、転帰：2 例は軽快、1 例のみ未回復)] であった。

・死亡例

全集団：

治験薬と関連がある死亡例は本剤群でのみ 2 例（間質性肺疾患及び心停止 各 1 例）に認められた。

【データカットオフ日：2015 年 9 月 14 日】

主要評価（2014 年 7 月 31 日時点）で報告された有害事象のプロファイルから違いはなかった。また、すべての患者と *EGFR* 遺伝子変異（Exon 19 欠失又は L858R 変異）陽性の腫瘍を有する患者で安全性の結果は同様であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（追加の医薬品安全性監視活動）

安全性検討事項	間質性肺疾患
目的	本剤の製造販売後の使用実態下において、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象に間質性肺疾患のリスク要因の検討を行う。
実施予定期間	・調査期間：2019年7月～2026年3月（81ヵ月） ・登録期間：2019年7月～2025年3月（69ヵ月）
目標症例数	安全性評価対象例数：799例
観察期間	52週間
調査方式	中央登録方式

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

（「I-5. (1) 承認条件」、「I-6. RMP」、「V-5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

ダコミチニブは、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR)、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 (HER) 2 及び HER4 のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害するチロシンキナーゼ阻害剤である。ErbB 受容体ファミリー [EGFR、HER2、HER3^{*}並びに HER4] が形成するホモ及びヘテロダイマーによるシグナル伝達を不可逆的に阻害することにより、持続的に異常シグナルを遮断し、腫瘍細胞の増殖を抑制する。

ダコミチニブのチロシンキナーゼ活性の阻害作用は、HER ファミリーのアデノシン三リン酸 (ATP) 結合部位において ATP 結合ポケットのシステイン残基と共有結合することで発揮される。

※：HER3 はキナーゼ活性を有さない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) キナーゼの阻害作用 (*in vitro* 試験)

①HER ファミリー受容体チロシンキナーゼ活性阻害作用⁷⁾

ダコミチニブは HER キナーゼファミリー (EGFR、HER2 及び HER4) の触媒部位を不可逆的に阻害し、それぞれの IC₅₀ 値は 6.0、45.8 及び 69.6 nmol/L であった。

②EGFR チロシンキナーゼ活性の不可逆的阻害作用⁷⁾

ダコミチニブの EGFR に対する不可逆的な阻害活性について評価した。EGFR をダコミチニブ 825 nmol/L と 30 分間プレインキュベートし、最終的な ELISA 条件下ではこれを IC₅₀ 値未満となるよう希釈した (167 倍)。その結果、希釈後に回復した EGFR 酵素活性は 10%未満であり、EGFR に対して持続的な阻害活性を示すことが示唆された。

③変異 EGFR に対する不可逆的阻害作用（反応速度論的解析）⁷⁾

各種 EGFR 遺伝子変異体に対する阻害活性を評価した。その結果、ダコミチニブの EGFR に対する可逆的な結合親和性 (K_i) 値は 0.16 ± 0.01 nmol/L、結合形成をあらわす速度定数 (k_{inact}) 値は 1.5 ± 0.1 ms⁻¹ であり、 k_{obs}/I 値と ATP 飽和係数の積から推定した k_{inact}/K_i は $9,900,000 \pm 800,000$ (mol/L)⁻¹s⁻¹ であった。ダコミチニブは、検討した EGFR 遺伝子変異体を強力に阻害したが、T790M/de1 19 に対する阻害活性は弱かった。EGFR、L858R、de1 19 及び L858R/T790M に対するダコミチニブの結合親和性 (K_i^{est} : K_i 推定値) は高く ($K_i^{est}=0.4 \sim 3.8$ nmol/L)、不活性化比も高かった ($k_{inact}/K_i^{est}=71,500 \sim 7,410,000$ mol⁻¹s⁻¹)。

ダコミチニブによる変異 EGFR に対する阻害作用（反応速度論的解析）

EGFR	N	濃度 (nmol/L)	阻害率 (%)	$k_{obs}/[I]$ (mol ⁻¹ s ⁻¹)	K_i^{est} (nmol)	k_{inact}/K_i^{est} (mol ⁻¹ s ⁻¹) (k_{obs}/I^* factor)	飽和 係数	K_m , ATP (μ mol)
L858R/T790M LJIC-872-G1.2	44	50	35 ± 1	19,100 ± 500	2.2 ± 0.0	789,000 $\pm 13,000$	41.2	20
T790M/De1 (746-750) ^a LJIC-933 D1.1	4	1,000	22 ± 2	660 ± 50	17 ± 1	6,800 ± 500	10.2	75.1 ± 7.6
WT/JM ^b LJIC-924 F1.1	4	50	72 ± 2	305,000 $\pm 46,000$	0.4 ± 0.0	7,410,000 $\pm 1,110,000$	24.2	34.4 ± 3.1
L858R LJIC-921 E4.1	4	50	66 ± 4	24,100 ± 700	1.0 ± 0.1	589,000 $\pm 35,300$	24.4	68 ± 4
De1 (746-750) ^a LJIC-932 E1.1	4	50	63 ± 8.2	7550 ± 390	3.8 ± 0.5	71,500 $\pm 9,300$	9.5	118 ± 6.3

平均値 \pm 標準誤差

ATP : アデノシン三リン酸、EGFR : 上皮細胞増殖因子受容体、 K_i^{est} : K_i 推定値、 K_m : ミカエリス定数、

k_{obs} : 見かけの 1 次不活性化定数、 k_{inact} : 共有結合形成の速度定数、WT : 野生型、N : 例数

de1 19 : Exon 19 のインフレーム欠失変異型

a : Del1746E750、De1 (746-750) 及び de1 19 (De1 19) は、EGFR の活性型変異の一つである Exon 19 のインフレーム欠失変異を表現するために用いられている別名である。

b : HER-1、HER1、EGFR、EGFR WT (wild-type)、ERBB1 及び ERBB-1 (erbB-1) は、同一の HER ファミリーを表現するために用いられている別名である。

ダコミチニブの代謝物 PF-05199265 の各種 EGFR 遺伝子変異体に対する阻害活性を評価した。その結果、PF-05199265 は、EGFR 遺伝子変異体を阻害したが、T790M/de1 19 に対する阻害活性は弱かった。EGFR、L858R、及び de1 19 変異体に対する PF-05199265 の結合親和性は高く ($K_i^{est}=0.14 \sim 4.4$ nmol/L)、不活性化比も高かった ($k_{inact}/K_i^{est}=323,000 \sim 368,000$ mol⁻¹s⁻¹)。

④キナーゼ選択性（生化学的検討）⁷⁾

ダコミチニブの各種キナーゼに対する作用を生化学的にスクリーニングした。その結果、40種のキナーゼを用いた検討では、ダコミチニブの EGFR に対する選択性は他の多くのキナーゼと比較し 100 倍を上回っていた。ダコミチニブは、40 種のキナーゼのうち 2 つの SRC ファミリー（LCK 及び SRC）を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 94 及び 110 nmol/L であった。また、130 種のキナーゼを用いた検討では、ダコミチニブは他のキナーゼ全般と比較して EGFR に対する選択性を示した。ダコミチニブは、これら 130 種のうち 8%（10/130 種）及び 3%（4/130 種）の HER 以外のキナーゼを 1 μmol/L で、それぞれ 50% 及び 80% を上回って阻害した。

ダコミチニブの各種キナーゼに対する阻害

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	HER-1 ^a 阻害との比 (倍)
Abelson Kinase (ABL1)	670	1340
B lymphoid tyrosine kinase (BLK)	81	162
Bruton Tyrosine Kinase (BTK)	428	856
Checkpoint Kinase 2 (CHK2)	>1000	>2000
HER-1 Receptor Tyrosine Kinase ^a	0.5	NA
HER-2 Receptor Tyrosine Kinase	19	38
HER-4 Receptor Tyrosine Kinase	7	14
Gardner-Rasheed feline sarcoma kinase (FGR)	82	164
Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR2)	769	1538
Leukocyte-specific protein tyrosine kinase (LCK)	83	166
LYN Kinase A (LYNA)	148	296
p38 kinase alpha	>1000	>2000
Rous sarcoma oncogene (SRC)	130	260
Fyn Kinase (FYN)	375	750
Yamaguchi sarcoma kinase (YES)	112	224

HER：ヒト上皮細胞増殖因子受容体、IC₅₀ 値：50%阻害濃度、データは 1 例の数値を示す。

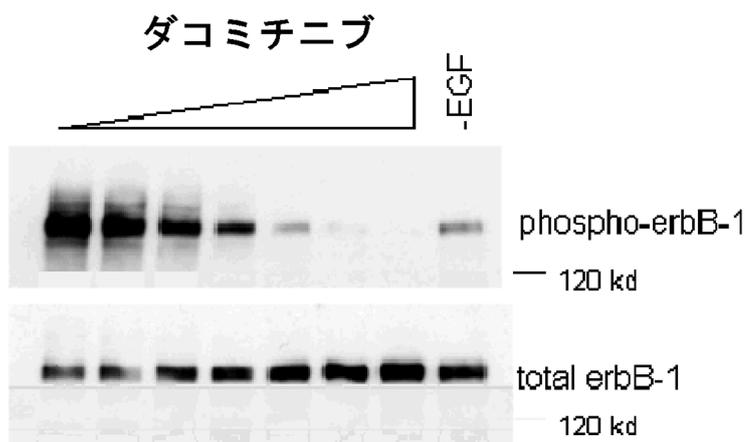
a：HER-1、HER1、EGFR、EGFR WT (wild-type)、ERBB1 及び ERBB-1 (erbB-1) は、同一の HER ファミリーを表現するために用いられている別名である。

ダコミチニブとその代謝物 PF-05199265 のキナーゼ選択性を移動シフトアッセイ法に基づき評価した。その結果、ダコミチニブと PF-05199265 は、EGFR の Cys797 と相同性のある反応性システイン残基を持つ 10 種のキナーゼのうち、HER2 と HER4 を 100 nmol/L で 50% を上回って阻害したが、他のキナーゼ（BTK、BLK、BMX、JAK3、ITK、TEC、TXK 及び MAP2K7）は阻害しなかった。また、ダコミチニブは、相同性のあるシステイン残基を持たない 5 種のキナーゼ（DDR1、EPHA6、LCK、DDR2 及び MNK1）において 50% を上回って阻害した。PF-05199265 は、HER2 及び HER4 を除いて 50% を上回って阻害するものはなかった。

⑤自己リン酸化阻害作用⁷⁾

EGF による EGFR 及び HER2 の自己リン酸化に対するダコミチニブの阻害活性を検討した。ヒト EGFR 又は EGFR の細胞外領域と HER2 の細胞内領域のキメラ受容体を導入した NIH-3T3 線維芽細胞に各濃度のダコミチニブで 2 時間処置し、最後の 5 分間で EGF による自己リン酸化を刺激し、ウェスタンブロット法により定量した。その結果、ダコミチニブは EGF による EGFR 及び HER 2 の自己リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.5 及び 41 nmol/L であった。また、ダコミチニブはヒト扁平上皮癌細胞株 A431 の EGFR 自己リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値は 21 nmol/L であった。

ダコミチニブの A431 細胞における濃度依存的な EGFR 自己リン酸化阻害



A431 細胞を 2、6.2、18.5、55.6、166.7 及び 500 nmol/L のダコミチニブで 2 時間処置し、最後の 5 分間に 20 ng/mL の EGF で刺激したのち細胞を溶解し、タンパクをウェスタンブロット法で分離した。リン酸化された EGFR (Tyr 1068) の濃度を測定し総 EGFR 濃度で補正した。HER-1、HER1 EGFR、EGFR WT (wild-type)、ERBB1 及び ERBB-1 (erbB-1) は、同一の HER ファミリーを表現するために用いられている別名である。EGF=上皮細胞増殖因子、phospho=リン酸化。

⑥細胞レベルでの EGFR 不可逆的阻害作用⁷⁾

EGFR を過剰発現させた A431 細胞用い、ダコミチニブの不可逆的阻害作用を検討した。ダコミチニブ 2 μ mol/L で 1、5、30、60 又は 120 分間処置後、細胞を 2 時間洗浄し、EGF で刺激した。その結果、ダコミチニブは 1 分間の処置で A431 細胞における EGFR の自己リン酸化を 100%阻害し、ダコミチニブを除去し 2 時間洗浄した後にも阻害作用が持続していたことから、EGFR を迅速に不可逆的に阻害することを示した。

2) 細胞増殖阻害作用 (*in vitro* 試験) ⁷⁾

種々のヒト癌細胞株を用い、ダコミチニブの細胞増殖に与える影響を検討した。その結果、ダコミチニブは、NSCLC 細胞株 (EGFR の活性型変異の一つである del 19 を持つ HCC827 及び HCC4006、野生型である NCI-H125 の細胞株を含む) の増殖を阻害し、HER2 を過剰発現させた細胞株 (BT-474 及び SKOV3) の増殖を抑制した。また、KRAS 及び BRAF 変異細胞株 (A549、H1666、HT-29 及び MDA-MB-231) は、ダコミチニブに対して抵抗性を示した。

ダコミチニブの EGFR、HER2 及び KRAS 変異細胞株における増殖阻害

細胞株	EGFR 遺伝子変異又は増幅	HER2 増幅	KRAS/B-raf 変異	IC ₅₀ 値
HCC827 (NSCLC)	EGFR Del1746E750 ^a	野生型	野生型	2.2 nmol/L
HCC4006 (NSCLC)	EGFR (Del1747E749, A750P) ^b	野生型	野生型	1.4 nmol/L
NCI-H125 (NSCLC)	野生型	野生型	野生型	27 nmol/L
HCC70 (NSCLC)	野生型	野生型	野生型	1.6 μmol/L
A549 (NSCLC)	野生型	野生型	KRAS (G12V)	> 10 μmol/L
H1666 (NSCLC)	野生型	野生型	BRAF (G465V)	8.0 μmol/L
HT-29 (大腸癌)	野生型	野生型	BRAF (V600E)	> 10 μmol/L
MDA-MB-231 (乳癌)	野生型	野生型	BRAF	5.5 μmol/L
BT-474 (乳癌)	野生型	16 倍増幅	野生型	37 nmol/L
SKOV3 (卵巣癌)	野生型	8 倍増幅	野生型	392 nmol/L

EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、IC₅₀ 値：50%阻害濃度、NSCLC：非小細胞肺癌、データは 1 例の数値を示す。

a：Del1746E750、Del (746-750) 及び del 19 (Del 19) は、EGFR の活性型変異の一つである Exon 19 のインフレーム欠失変異を表現するために用いられている別名である。

b：Del1747E749、A750P は、del 19 変異体の一つと考えられる別の活性型変異で、インフレーム欠失に続き A750P の点突然変異を有する。

細胞増殖は MTT 法により測定した。試験初日に 96 穴プレートに 2500~5000 細胞/ウェルで腫瘍細胞を播種し、試験 2 日に腫瘍細胞を被験物質で処理した。試験 5 日に MTT を添加し、生存細胞を比色定量法 (波長 570 nm における吸光度) により測定した。GraphPad Prism 4.00 を用いて各濃度における細胞生存率をプロットし、非線形回帰モデルにより IC₅₀ 値を算出した。

また、肺癌、乳癌、大腸癌及び胃癌由来で、それぞれのサブグループを代表する癌細胞を用い、ダコミチニブの細胞増殖に対する作用を検討した。その結果、127株のうち26株（約20%）でIC₅₀値は123 nmol/L以下であった。この26株のうち15株が少なくとも一つのHERファミリーの遺伝子異常（変異、増幅又は欠失）を有していた。IC₅₀値が123 nmol/L以下だった細胞株を下表に示す。

ダコミチニブの各種癌細胞に対する増殖阻害作用

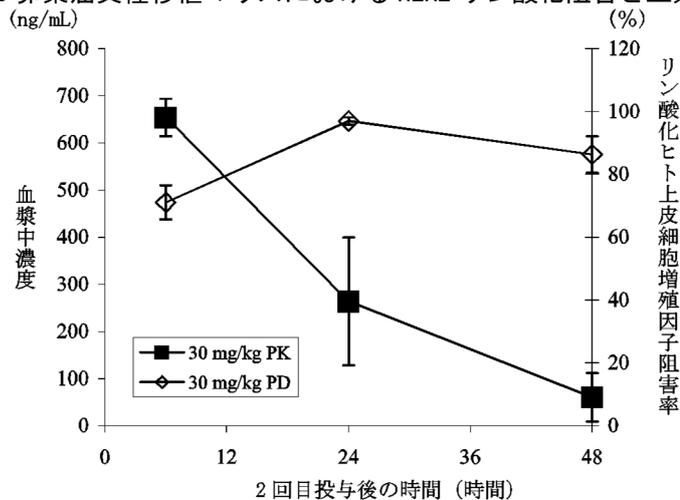
細胞	腫瘍	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	EGFR	HER2	HER3	HER4
SW48	大腸癌	1.46	変異			
HCC827	肺癌	1.72	変異			
NCIH508	大腸癌	2.00				
SW1116	結腸癌	2.50				
184A1	乳癌	3.42				
NCIN87	胃癌	3.67		増幅		
NUGC3	乳癌	3.74			変異	
SW403	大腸癌	4.22				
BT474	乳癌	4.43		増幅		
MDAMB361	乳癌	7.03		増幅		
HCC1419	乳癌	7.25		増幅		
NCIH1666	肺癌	7.35				
NCIH358	肺癌	9.27				
HCC2935	肺癌	10.0				
NUGC4	乳癌	11.6				
SKBR3	乳癌	14.3		増幅	変異	
LS513	大腸癌	15.4				欠失
T47D	乳癌	20.5				
NCIH1573	肺癌	22.2	増幅		変異	
NCIH1734	肺癌	55.0				変異
ZR7530	乳癌	59.1		増幅		
T84	乳癌	59.6				
NCIH1672	肺癌	72.0				
NCIH1975	肺癌	100	変異			
NCIH1838	肺癌	100	増幅			
HCC1569	乳癌	123		増幅		

IC₅₀ 値：50%阻害濃度、データは1例の数値を示す。

3) 自己リン酸化阻害作用 (マウス) ⁷⁾

ヒト卵巣癌由来細胞株 SKOV3 の異種移植モデルを用い、ダコミチニブの HER2 自己リン酸化阻害作用を検討した。SKOV3 細胞を移植した雌マウス (n=3) にダコミチニブを 1 日 1 回 2 日間経口投与し、HER2 リン酸化をウェスタンブロット法により定量化した。その結果、ダコミチニブ 30 mg/kg 1 日 1 回 2 回投与したとき、投与後 48 時間に HER2 活性が 85%を上回って阻害された。このときのダコミチニブの定常状態における平均血漿中濃度 ($C_{ss, avg}$) は 604 ng/mL であった。

SKOV3 卵巣癌異種移植マウスにおける HER2 リン酸化阻害と血漿中濃度



PK : 血漿中ダコミチニブ濃度、PD : HER2 リン酸化

4) 腫瘍増殖阻害作用 (マウス)⁷⁾

腫瘍細胞 (H125、SKOV3、A431、BT-474) を移植した雌の重症複合型免疫不全 (SCID) マウス (n=6 ~10/群) にダコミチニブを 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間経口投与し、腫瘍増殖阻害作用を検討した。その結果、ダコミチニブは増殖遅延から CR (完全奏効) までの抗腫瘍効果を示し、腫瘍増殖阻害作用は概して投与期間中持続した。ダコミチニブの腫瘍増殖阻害作用は、ヒト NSCLC 由来 H125 細胞では 9.1 日の増殖遅延が認められた。ヒト進行卵巣癌由来 SKOV3 細胞では 30 mg/kg を経口投与したとき 6 例すべてで CR となり 41.2 日の増殖遅延が認められ、HER2 の自己リン酸化を抑制した。ヒト進行扁平上皮癌由来 A431 細胞では 11 mg/kg で有意な増殖抑制が認められ、8 例中 1 例の CR 及び 2 例の PR、45.1 日の増殖遅延が認められた。ヒト乳癌由来 BT-474 細胞では 33 日以上増殖遅延が認められた。

マウス腫瘍モデルにおける腫瘍増殖阻害作用

腫瘍細胞	用量 (mg/kg)	用法	CR	PR	T-C	p 値
H125 (NSCLC) ^a	30	QD 14 日間	0/8	0/8	9.1	< 0.05*
	15		0/8	0/8	3.6	—
SKOV3 (卵巣癌) ^b	30	QD 14 日間	6/6	0/6	41.2	< 0.001*
	15		2/6	3/6	17.1	< 0.001*
A431 (扁平上皮癌) ^c	33	QD 14 日間	0/8	0/8	50.0	< 0.001*
	11		1/8	2/8	45.1	< 0.001*
BT-474 (乳癌) ^d	30	QD 7 日間	0/10	3/10	33.1	< 0.05**
	15		0/10	0/10	34.3	< 0.05**

CR: 完全奏効 (腫瘍体積が投与開始時から 75%以上減少した場合)、

PR: 部分奏効 (腫瘍体積が投与開始時から 50%以上減少した場合)、

T-C: 増殖遅延 [ダコミチニブ投与群と対照群の腫瘍が 750 又は 1000 mm³に達するのに要した日数の差 (中央値)]、QD: 1 日 1 回

* 溶媒対照群との比較、一元配置分散分析

** 溶媒対照群との比較、ログランク検定

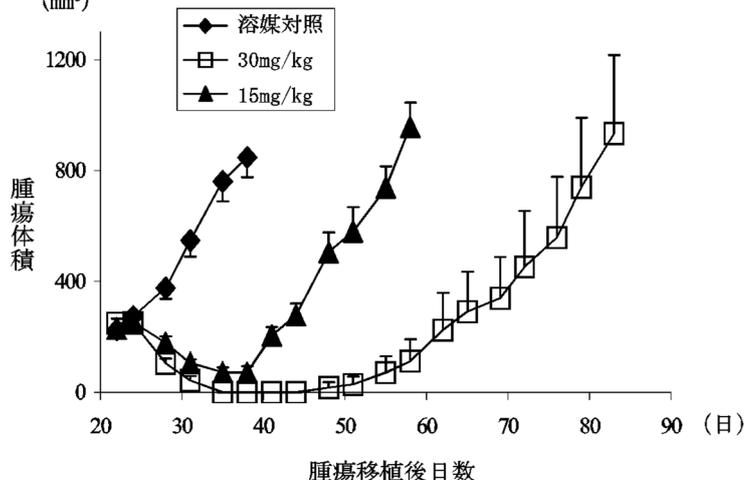
a: H125 は、EGFR、HER2 及び HER3 を発現する NSCLC である。

b: SKOV3 は、HER2 を過剰発現するヒト卵巣癌である。

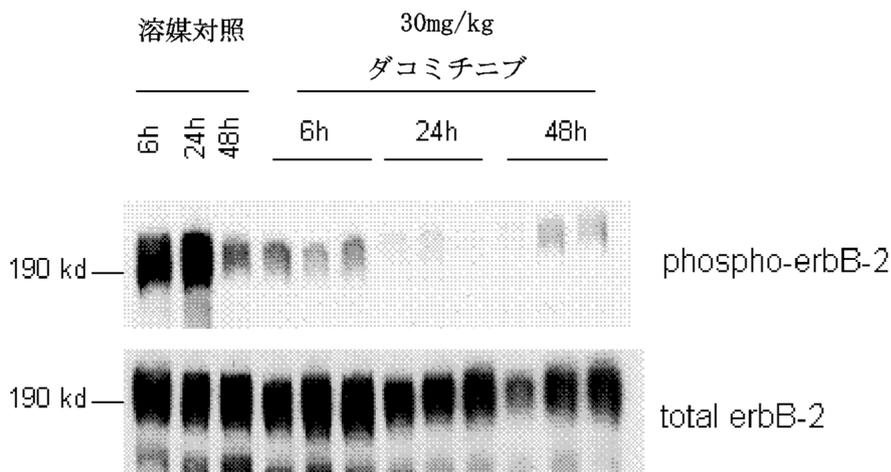
c: A431 は、EGFR を過剰発現するヒト扁平上皮癌である。

d: BT-474 は、HER2 を過剰発現するヒト乳癌である。

SKOV3 卵巣癌異種移植マウスにおける腫瘍増殖阻害作用と HER2 リン酸化阻害作用
(mm³)



雌性 SCID マウスの皮下に SKOV3 を移植し、腫瘍体積が約 200 mm³ に達したときダコミチニブ 1 日 1 回 14 日間の経口投与を開始した。データは、平均値±標準誤差 (ダコミチニブ群 n=6、溶媒対照群 n=12)。



雌性 SCID マウスの皮下に SKOV3 を移植し、腫瘍体積が 250 mm³ に達したときダコミチニブを 1 日 1 回 2 日間経口投与した。2 回目の投与後 6、24 及び 48 時間に腫瘍を採取しリン酸化 HER2 (Tyr 1248) をウェスタンブロット法で測定した。各レーン、それぞれ別に採取した腫瘍のデータを示す。HER-2、HER2、ERBB2 及び ERBB-2 (erbB-2) は、同一の HER ファミリーを表現するために用いられている別名である。h=時間、phospho=リン酸化。

5) 異種移植モデルにおける推定有効血漿中濃度 (*in vivo* 試験)⁷⁾

SKOV3 異種移植モデルのデータから 14 日間投与の開始から投与終了後までの腫瘍体積と血漿中被験物質濃度をモデリングして腫瘍増殖を阻害する有効血漿中濃度を求めた。その結果、腫瘍の正味の増殖を抑制するダコミチニブの推定有効総血漿中濃度 ($C_{cs}=K_g/K_d$) は 250 ng/mL (非結合型濃度で 8.5 ng/mL) であった。

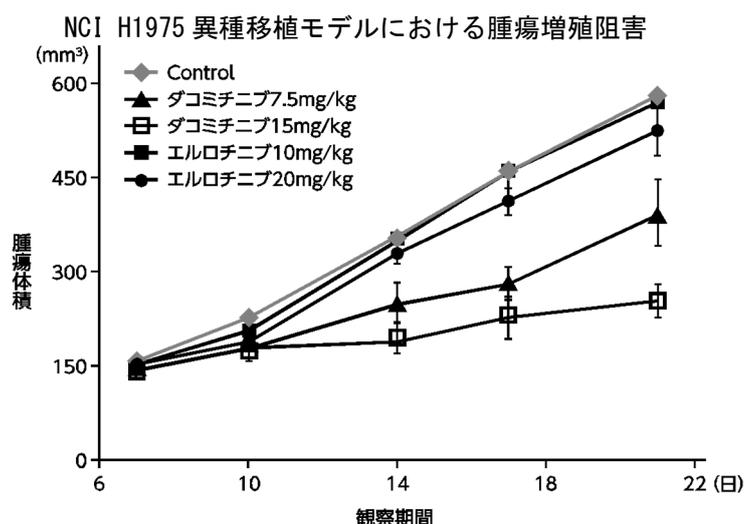
6) EGFR L858R/T790M 変異モデルにおける腫瘍増殖阻害作用

① *in vitro* 試験⁷⁾

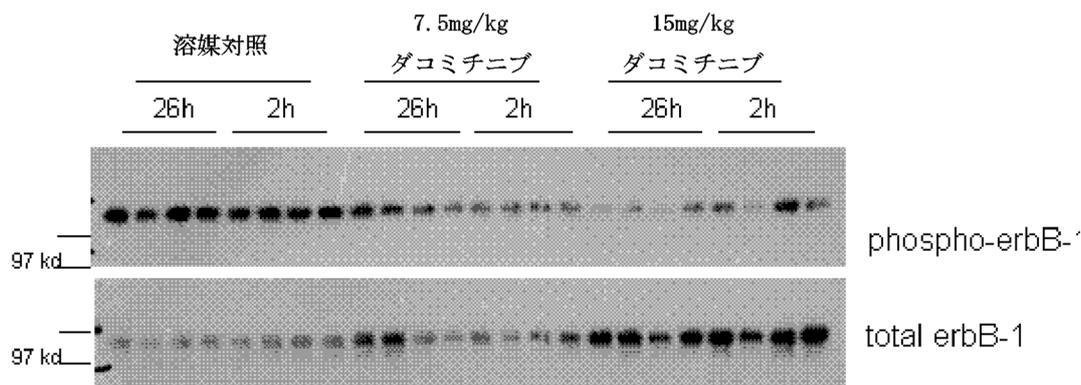
ダコミチニブの EGFR L858R/T790M 変異に対する効力を酵素レベルで生化学的に評価した。その結果、L858R 又は del 19 の活性型変異に対するものと同程度であった (「VI-2. (2) 1) ③変異 EGFR に対する不可逆的阻害作用」の項参照)。

②マウス⁷⁾

NCI-H1975 細胞異種移植雌 SCID マウス (n=8) にダコミチニブ 7.5 又は 15 mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、EGFR L858R/T790M 変異に対する効力をエルロチニブと比較した。その結果、ダコミチニブは腫瘍増殖を阻害し、投与終了時 (投与後 14 日) の阻害率はそれぞれ 41% 及び 77% であったが、エルロチニブでは、治療有効用量で阻害効果は認められなかった。また、最終投与後 2 及び 26 時間のリン酸化阻害率は、7.5 mg/kg 群でそれぞれ 69% 及び 78%、15 mg/kg 群でそれぞれ 91% 及び 97% であった。エルロチニブ投与群ではリン酸化 EGFR の阻害は認められなかった。



雌の SCID マウスの皮下に 5×10^6 個の NCI-H1975 細胞を移植し、すべてのマウスの腫瘍体積が 150 mm^3 となった試験第 7 日に、ダコミチニブ 7.5 又は 15 mg/kg、あるいは、エルロチニブ 10 又は 20 mg/kg の 1 日 1 回 14 日間経口投与を開始した。データは平均値 ± 標準誤差 (n=8)。



雌の SCID マウスの皮下に 5×10^6 個の NCI-H1975 細胞を移植し、ダコミチニブの最終投与後 2 及び 26 時間に腫瘍を採取し NCI-H1975 腫瘍片におけるリン酸化 EGFR (Tyr 1068) をウェスタンブロット法で測定した。各レーンは、それぞれ別に採取した腫瘍のデータを示す。HER-1、HER1、EGFR、EGFR WT (wild-type)、ERBB1 及び ERBB-1 (erbB-1) は、同一の HER ファミリーを表現するために用いられている別名である。h=時間、phospho=リン酸化。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

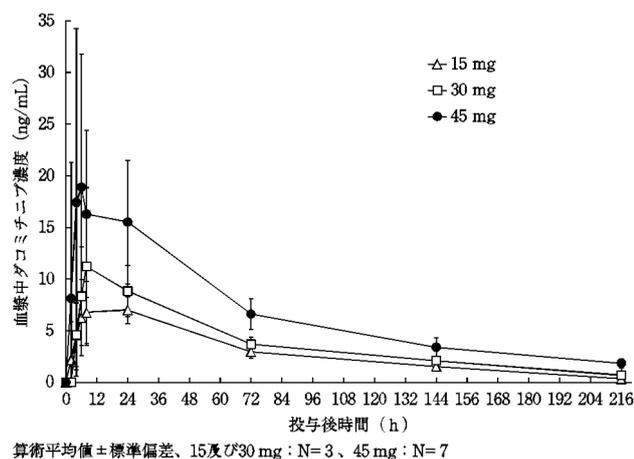
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（日本人データ）³⁾

日本人進行固形癌患者計 13 例に本剤 15、30 及び 45 mg を空腹時に単回投与したとき、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。

日本人進行固形癌患者に本剤を単回投与したときの血漿中濃度



日本人進行固形癌患者に本剤を単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{216} (ng·h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
15	3	7.74 (31)	646.9 (24)	578.5 (23)	24.0 (6.0-24.0)	61.1 (15.4)
30	3	11.1 (55)	765, 1210 ^{a)}	773.3 (15)	8.0 (8.0-24.0)	66.9, 129 ^{a)}
45	7	17.6 (71)	1543 (29)	1329 (31)	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、 AUC_{216} : 0 時間から 216 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%）

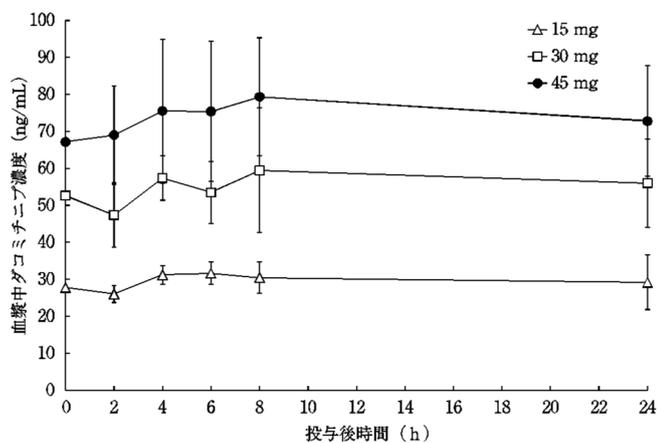
a) N=2

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量：通常、成人にはダコミチニブとして 1 日 1 回 45 mg を経口投与する。

2) 反復投与（日本人データ）³⁾

日本人進行固形癌患者計 11 例に本剤 15、30 及び 45 mg を空腹時に 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。

日本人進行固形癌患者に本剤を反復投与したときの血漿中濃度推移



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

日本人進行固形癌患者に本剤を反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	T _{max} (h)
15 ^{a)}	2	29.5, 34.4	21.9, 27.7	627, 799	6.0, 24.0
30	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%）

a) N=2

(3) 中毒域

該当資料なし

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量：通常、成人にはダコミチニブとして 1 日 1 回 45 mg を経口投与する。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）⁸⁾

健康被験者 24 例に本剤 45 mg を高脂肪・高カロリー食摂取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。

本剤 45 mg の食後投与と空腹時投与の本剤の血漿中曝露量の比較

パラメータ (単位)	N	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験処置/対照処置) ^a	比の 90%信頼区間 ^a
		食後 (試験処置)	空腹時 (対照処置)		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	24	1403	1228	114.2	(104.7, 124.5)
C_{max} (ng/mL)	24	22.0	17.8	123.7	(105.3, 145.2)

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 - 時間曲線下面積値は、対数値から逆変換し算出した。

a：比（90%信頼区間）はパーセンテージ

<参考>

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態パラメータはノンコンパートメント法及び母集団薬物動態解析によりを算出した。

(2) 吸収速度定数⁹⁾

母集団薬物動態解析において、吸収速度定数は 0.067/h と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)¹⁰⁾

健康被験者に本剤 20 mg を単回静脈内投与したとき、クリアランス (CL) の幾何平均値は 23.6 L/h であった。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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。

(5) 分布容積

(外国人データ)¹⁰⁾

健康被験者に本剤 20 mg を単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積 (V_{ss}) の幾何平均値は 1889 L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

(外国人データ含む)⁹⁾

進行 NSCLC 患者又は種々の固形癌患者を対象とした臨床試験 13 試験及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験 8 試験に参加した 1381 例から得られた血漿中濃度を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。

その結果、肝機能に関連する臨床検査値、*EGFR* 遺伝子変異の状態 (変異型、野生型及び不明)、人種 (アジア人 vs 非アジア人)、性別、CYP2D6 阻害薬の併用は、クリアランスに関して統計的に有意な共変量であったが、ダコミチニブの曝露量に対して開始用量の調節を必要とするほどの影響は及ぼさないことが示唆された。食事 (食後投与) は、吸収速度定数に関して統計的に有意な共変量であったが、A7471015 試験の結果 [VII-1. (5) 1 食事の影響] より、食事がダコミチニブの AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

また、CYP2D6 の遺伝子型、体重、腎機能に関連する臨床検査値、肝機能障害及び腎機能障害は有意な共変量として選択されなかった。

腎機能障害者 (外国人データ)⁹⁾

上述の母集団薬物動態解析モデルを用いて、腎機能が正常な患者 ($CrCl \geq 90$ mL/min ; N=567) と比較した結果、軽度 (60 mL/min \leq $CrCl < 90$ mL/min ; 解析対象例数 N=590) 及び中等度 (30 mL/min \leq $CrCl < 60$ mL/min ; N=218) の腎機能障害はダコミチニブの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと推測された。重度の腎機能障害 ($CrCl < 30$ mL/min) については十分なデータが得られていない。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

(外国人データ)¹⁰⁾

健康被験者に本剤 45 mg を単回経口投与したときの、本剤 20 mg 単回静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは 80% (90%CI : 74.9, 85.5) であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、マウス>^{11)、12)}

1) [¹⁴C]ダコミチニブ (4.98 mg/kg、283 μ Ci/kg) を雄 Long-Evans ラットに単回経口投与したとき、¹⁴C]ダコミチニブ由来放射能は血液脳関門を通過し、中枢神経系組織及び脳脊髄液中で投与後 48 時間においても放射能が検出された。

中枢神経系組織及び脳脊髄液における [¹⁴C]ダコミチニブの分布 (ラット)

組織	AUC _(0-Tlast) (μ g eq·h/g)	t _{1/2} (h)	C _{max} (μ g eq/g)	T _{last} (h)	T _{max} (h)
血中濃度 (平均値) ^a	41.7	66	0.63	168	11
骨髄：脊椎	117	297	4.56	504	8
小脳	4.74	13	0.26	48	12
脳脊髄液	25.3	16	1.28	48	8
大脳	5.59	12	0.35	48	8
脈絡叢	40.0	37	2.05	96	12
延髄	4.97	29	0.28	48	12
脳脊髄膜	2103	— ^b	7.01	504	24
中脳	5.14	27	0.29	48	12
嗅球	5.56	22	0.35	48	12
松果腺	169	41	4.81	168	12
脳下垂体	369	26	16.0	168	8
脳橋	4.76	19	0.26	48	12
脊髄	4.48	25	0.23	48	12

a : 肝臓、心筋、大静脈の血液の平均値

b : 明確な消失相がみられなかったため t_{1/2} を検討しなかった。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

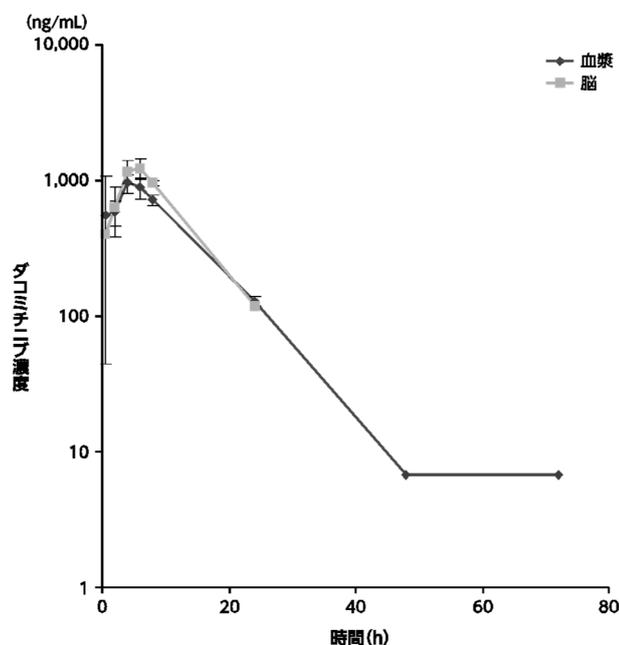
EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、通常、成人にはダコミチニブとして 1 日 1 回 45 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- 2) ダコミチニブ 25 mg/kg を FVB/n 野生型マウス (雌雄 n=3) に単回経口投与したとき、雌雄マウスにおける C_{max} 及び AUC_{72} の脳/血漿比はそれぞれ 1.35~1.37 及び 0.91~1.42 であり、ダコミチニブは血液脳関門を通過することが示された。

ダコミチニブ 25 mg/kg 経口投与後の血漿中及び脳内の
薬物動態パラメータ (マウス)

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-72h)}$ ($\mu g \cdot h/mol$)	脳 $AUC_{(0-72h)}$ / 血漿 $AUC_{(0-72h)}$
血漿	雄	1010	4.0	15300	—
	雌	903	6.0	14700	—
脳	雄	1360	4.0	21700	1.42
	雌	1240	6.0	13400	0.91

ダコミチニブ 25 mg/kg 経口投与後の血漿中濃度及び脳内濃度の推移 (マウス)



(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

「VII-5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>¹¹⁾

[¹⁴C]ダコミチニブ (4.98 mg/kg、283 μ Ci/kg) を雄 Long-Evans ラットに単回経口投与し、組織及び体液への分布を定量オートラジオグラフィーで検討した。その結果、放射能は組織及び体液に広く分布し、ブドウ膜、髄膜、ハーダー腺及び涙腺では一貫して血中濃度よりも高い放射能濃度を示した。投与後 504 時間には、髄膜、ブドウ膜及び硝子体を除くすべての組織の放射能濃度が C_{max} の 10%未満まで低下した。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro* 試験)¹³⁾

ダコミチニブのヒト血漿蛋白結合率は 98%であった。

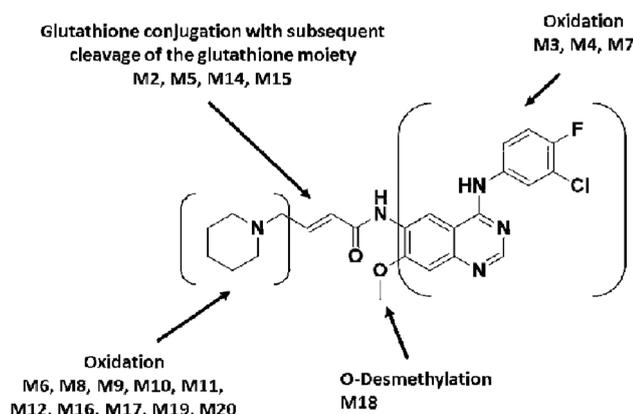
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)¹⁴⁾

健康被験者に [¹⁴C]ダコミチニブ 45 mg (約 100 μ Ci) を単回経口投与したとき、主な代謝経路は酸化及びグルタチオン抱合であることが示された。主な酸化的代謝経路は、O-脱メチル化、キナゾリン又はフェニル環 (あるいはその隣接部位) の酸化及びピペリジン環 (又はその隣接部位) の酸化であり、主な抱合経路は α , β -不飽和アミド部分のグルタチオン抱合であった。血漿中に最も多くみられたのは未変化体であり (血漿中放射能の 39%)、主代謝物は O-脱メチル体 (M18) が認められ、血漿中放射能の 16%であった。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%)。

ダコミチニブの代謝部位



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(*in vitro* 試験)¹⁵⁾

O-脱メチル体 (M18) の生成には主として CYP2D6 が関与し、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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ)^{7)、13)、16)}

主な代謝物は O-脱メチル体 (M18) であり、ダコミチニブと同様の薬理活性を示す。

癌患者にダコミチニブを反復経口投与した後の代謝物とダコミチニブの AUC の比は 0.08 であった。

代謝物の血漿中の非結合型分率は 0.01 未満であり、ダコミチニブの値 (0.0192) よりも低かった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人データ)¹⁴⁾

ダコミチニブ及びその代謝物は、主に糞便中に排泄される。

(2) 排泄率

(外国人データ)¹⁴⁾

健康被験者に [¹⁴C]ダコミチニブを単回経口投与したとき、投与した放射能の 79% 及び 3% が、それぞれ糞中及び尿中に回収された。尿中に回収されたダコミチニブに由来する成分 (未変化体及び代謝物) の中に、投与した放射能の 1% を超えるものはなかった。

<参考: ラット、イヌ>¹⁷⁾

[¹⁴C]ダコミチニブを経口投与した雌雄のラット及びイヌへの投与後 48 時間までの胆汁中回収率は、投与量の 2.64% ~ 23.5% であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考：in vitro 試験>¹⁸⁾

Caco-2 細胞又は MDCK 細胞を用いて、ダコミチニブの膜透過性及びトランスポーターの寄与について評価した結果、ダコミチニブが P-gp 及び BCRP の基質となる可能性が示唆されたが、消化管吸収における排出トランスポーターの寄与は小さいことが示唆された。また、ダコミチニブは P-gp (消化管) 及び BCRP 阻害する可能性が示唆された。

HEK293 細胞を用いて、ダコミチニブの肝取り込みトランスポーターに対する阻害能を評価した結果、臨床で想定される濃度のダコミチニブが OCT1 を阻害する可能性が示唆された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害者 (外国人データ)

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 30 mg (注) を 8 時間絶食後に単回投与したとき、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¹⁹⁾。また、重度 (Child-Pugh 分類 C ; N=8) の肝機能障害を有する被験者に、本剤 30mg 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 AUC_{inf} は同様であり、 C_{max} は 31% 増加した²⁰⁾。(「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

注) 本剤の国内で承認された用法及び用量：通常、成人にはダコミチニブとして 1 日 1 回 45 mg を経口投与する。

【参考】

●外国第 I 相試験 (A7471018 試験)

軽度/中等度肝機能障害者と肝機能正常者に本剤 30 mg を
単回投与した際の薬物動態パラメータ (外国人データ)

パラメータ	肝機能正常者	軽度肝機能障害者	中等度肝機能障害者
N, n	8, 8	8, 8	9, 9
C_{max} (ng/mL)	12.7 (52)	13.1 (58)	10.2 (35)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	805.1 (42)	811.3 (32)	682.2 (39)
T_{max} (h)	8.0 (6.0-24.0)	8.0 (6.0-12.0)	6.0 (1.0-12.0)
$t_{1/2}$ (h)	59.5 (24.8)	72.9 (42.0)	92.2 (42.6)
CL/F (L/h)	37.3 (42)	37.0 (32)	44.0 (39)
V_z/F (L)	2943 (48)	3413 (45)	5291 (35)

N : 投与群の症例数、n : パラメータ算出に用いた症例数、 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、CL/F : みかけのクリアランス、 V_z/F : 終末相のみかけの分布容積
 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 (幾何変動係数%) で示した。

曝露量に対する肝機能障害の影響（正常 vs 軽度/中等度）：本剤 30 mg 単回投与（外国人データ）

パラメータ	軽度肝機能障害者（試験処置） vs 肝機能正常者（対照処置）				中等度肝機能障害者（試験処置） vs 肝機能正常者（対照処置）			
	調整済み幾何平均値		試験処置/ 対照処置 (%)	比の 90%CI (%)	調整済み幾何平均値		試験処置/ 対照処置 (%)	比の 90%CI (%)
	試験処置	対照処置			試験処置	対照処置		
N, n	8, 8	8, 8	—	—	9, 9	8, 8	—	—
AUC _{inf} (ng·h/mL)	811.3	805.1	100.8	(73.4, 138.4)	682.2	805.1	84.7	(62.3, 115.3)
C _{max} (ng/mL)	13.1	12.7	103.5	(69.9, 153.2)	10.2	12.7	80.0	(54.7, 117.2)

N：投与群の症例数、n：パラメータ算出に用いた症例数、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、C_{max}：最高血漿中濃度、CI：信頼区間

血漿ダコミチニブ薬物動態パラメータの統計的要約，A7471058 試験（外国人データ）

パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (%) (試験処置/対照処置) ^a	比の 90%CI (%) ^a
	重度肝機能障害者 (試験処置)	肝機能正常者 (対照処置)		
AUC _{inf} (ng, hr/mL)	735	703.9	104.41	(72.12, 151.16)
AUC _{last} (ng, hr/mL)	607.6	505.4	120.21	(74.52, 193.92)
C _{max} (ng/mL)	9.673	7.389	130.91	(86.03, 199.22)

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、AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CI：信頼区間

a：比(90%CI)はパーセンテージ。

血漿非結合型ダコミチニブ薬物動態パラメータの統計的要約，A7471058 試験（外国人データ）

パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (%) (試験処置/対照処置) ^a	比の 90%CI (%) ^a
	重度肝機能障害者 (試験処置)	肝機能正常者 (対照処置)		
AUC _{inf, u} (ng, hr/mL)	20.89	15.83	132.00	(88.48, 196.91)
AUC _{last, u} (ng, hr/mL)	17.24	11.09	155.48	(91.98, 262.82)
C _{max, u} (ng/mL)	0.2747	0.1623	169.23	(108.50, 263.95)

AUC_{inf, u}：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、AUC_{last, u}：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積、C_{max, u}：最高血漿中濃度、CI：信頼区間、u：非結合型

a：比(90%CI)パーセンテージ。

(2) 腎機能障害者（外国人データ）

該当資料なし

<参考>

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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、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。
- 1.2 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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

<解説>

- 1.1. がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的注意事項として記載した。
他のがん化学療法剤と同様に、本剤についてもがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例にのみ使用されるために、また、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明され、同意が得られた後に本剤の投与が開始されるよう設定した。
- 1.2. 間質性肺疾患は、既承認の EGFR TKI でも知られている副作用であり、本剤の臨床試験でも本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告され、死亡に至った症例も報告されている。投与中は間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な画像検査等による観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。また、既承認の EGFR TKI と同様に、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、副作用発現に関する観察を十分に行う必要があるため設定した。
（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、
「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、アレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、薬物療法の一般的原則として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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（AaDO₂）、肺拡散能力（DLCO）等の検査を行うこと。〔1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照〕

8.2 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。〔11.1.4 参照〕

<解説>

8.1 本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告されており、本剤投与後は間質性肺疾患の発現に十分注意する必要がある。間質性肺疾患の重症化を防ぐために、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の有無の確認及び胸部コンピュータ断層撮影（CT）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}）等の検査を実施し、早期の診断と治療を行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。間質性肺疾患が疑われる場合には、呼吸器内科医等の専門医に紹介する等し、『ビジンプロ適正使用ガイド』を参照の上適切な処置が行われるようにすること。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、
「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 本剤との関連性を否定できないアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が認められているため、投与中は患者の状態を十分に観察し、肝機能検査の結果等に注意すること。

（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。 [1.2、7.2、8.1、11.1.1 参照]

<解説>

本剤の臨床試験において、本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。間質性肺疾患を合併又は既往歴を有する患者に投与した場合、本剤投与により間質性肺疾患が重症化し、死亡に至るおそれがあることから設定した。

一般に、既存の肺病変（特に間質性肺炎）は間質性肺疾患のリスク因子と言われている。間質性肺疾患を合併する患者又はその既往歴のある患者へ本剤を投与する際には、間質性肺疾患の初期症状の確認と定期的な胸部画像検査を実施し、間質性肺疾患の発現及び増悪に十分留意すること。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、
「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.1 参照]

<解説>

海外で実施された重度の肝機能障害のある患者を対象とした薬物動態試験（A7471058 試験）の結果を踏まえ、本剤のCCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）の重度の肝機能障害のある患者に関する記載が変更され、A7471058 試験の結果を含む本剤の情報を総合的に検討した結果、血中濃度が上昇するおそれがある旨を記載し、注意喚起を行うこととした。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

（「VII-10. (1) 肝機能障害患者（外国人データ）」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。[15.2.1、15.2.2 参照]

<解説>

妊娠可能な女性に本剤を投与する場合には、本剤投与中及び投与終了後少なくとも一定期間は避妊を行うよう指導すること。本剤 45 mg 単回投与時の消失半減期は 80 時間（算術平均値）であり、体内から消失するまでに少なくとも 17 日間（5 半減期）を要すると考えられる。

（「VIII-12. その他の注意」及び「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。[15.2.1 参照]

<解説>

妊娠中の女性に対する本剤の投与は胎児に影響を及ぼす可能性が考えられる。

妊娠ラットに本剤 5 mg/kg/日（AUC に基づく用量比較で臨床曝露量の約 2.5 倍）を投与したときに、胎児の重量減少が認められた。妊娠ラット又は妊娠ウサギでは、本剤による催奇形性は認められなかった。

なお、妊娠中の女性を対象とした本剤の臨床試験は未実施のため、催奇形性に関する検討が十分ではないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

<解説>

動物又はヒトで本剤の乳汁中移行性を評価する試験を実施していないため設定した。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるため、授乳中の女性には、授乳を中止するよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施していない。そのため、該当患者に対する安全性が確立していないことから本項を設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

臨床試験の本剤群での安全性に 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で大きな差は認められなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられることから、高齢者へ投与する際には、注意して投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は CYP2D6 の阻害作用を示す。

<解説>

「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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र्फアン等 [16.7.1 参照]	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） [16.7.2 参照]	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。

<解説>

In vitro 試験において、本剤はチトクロム P450 (CYP) 1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP3A4/5 をほとんど阻害しなかったが、CYP2D6 を IC₅₀ 値 0.063 μmol/L で阻害した。また、ヒト血漿中の主代謝物である PF-05199265 は CYP2D6 を代謝依存的に阻害した。

①パロキセチン（外国人データ）²¹⁾

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 30 mg（反復投与）と本剤 45 mg（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。

本剤 45 mg をパロキセチンと併用したときと単独投与したときの本剤の血漿中曝露量の比較

パラメータ (単位)	N	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験処置/対照処置) ^a	比の 90%信頼区間 ^a
		パロキセチン 併用 (試験処置)	単独投与 (対照処置)		
AUC _{inf} (ng·h/mL)	14	1943	1415	137.2	(109.1, 172.6)
C _{max} (ng/mL)	14	18.4	16.8	109.7	(82.9, 145.1)

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 - 時間曲線下面積値は、対数値から逆変換し算出した。

a：比（90%信頼区間）はパーセンテージ

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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デキストロメトルファン（外国人データ）²²⁾

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ァン 30 mg（単回投与）を本剤 45 mg（単回投与）と併用したとき、デキストロメトルファン単剤投与時と比べて、デキストロメトルファンの AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ、855%及び 874%増加した。

デキストロメトルファンを本剤 45 mg と併用したときと単独投与したときの
デキストロメトルファンの血漿中曝露量の比較

パラメータ (単位)	N	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験処置/対照処置) ^a	比の 90%信頼区間 ^a
		デキストロメ トルファン 本剤併用 (試験処置)	デキストロメ トルファン 単独投与 (対照処置)		
AUC _{last} (ng·h/mL)	14	52.63	5.509	955.44	(560.02, 1630.08)
C _{max} (ng/mL)	14	6.621	0.6801	973.54	(590.03, 1606.32)

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積

値は、対数値から逆変換し算出した。

a：比（90%信頼区間）はパーセンテージ

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 40 mg（反復投与）と本剤 45 mg（単回投与）を併用したとき、ダコミチニブの AUC₉₆ 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。

本剤 45 mg をラベプラゾールと併用したときと
単独投与したときの本剤の血漿中曝露量の比較

パラメータ (単位)	N	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験処置/対照処置) ^c	比の 90%信頼区間 ^c
		ラベプラゾール併用 (試験処置) ^a	単独投与 (対照処置) ^b		
AUC ₉₆ (ng·h/mL)	24	482	793	60.8	(52.6, 70.2)
C _{max} (ng/mL)	24	8.8	17.8	49.5	(40.8, 60.0)

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC₉₆：0 時間から 96 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
値は、対数値から逆変換し算出した。

a：パラメータ算出に用いた症例数は n=14

b：パラメータ算出に用いた症例数は n=21

c：比（90%信頼区間）はパーセンテージ

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果、用法及び用量

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対して、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。

④制酸剤（外国人データ）²³⁾

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；400 mg/5 mL）（単回投与）と本剤 45 mg（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。

本剤 45 mg を制酸薬と併用したときと単独投与したときの本剤の血漿中曝露量の比較

パラメータ (単位)	N	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 (試験処置／対照処置) ^a	比の 90% 信頼区間 ^a
		制酸薬併用 (試験処置)	単独投与 (対照処置)		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	8	1653	1576	1.05	(0.81, 1.36)
C_{max} (ng/mL)	8	19.2	22.0	0.88	(0.62, 1.24)

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 - 時間曲線下面積値は、対数値から逆変換し算出した。

a：比（90%信頼区間）はパーセンテージ

⑤ *In vitro* 試験^{18)、24)}

本剤は UGT1A1、P-gp、BCRP 又は OCT1 の阻害作用を示した。

（「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。 [1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重度の下痢 (8.4%)

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎障害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。 [7.2 参照]

11.1.3 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。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。 [7.2 参照]

11.1.4 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。 [8.2 参照]

<解説>

11.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）¹⁾ で、本剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与された集団において、間質性肺疾患（集積用語）の副作用が 227 例中 5 例（2.2%）に認められた。国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）¹⁾ で認められた間質性肺疾患（集積用語）の要約を以下に示す。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における間質性肺疾患の要約

間質性肺疾患（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全Gradeの有害事象 発生件数	6	5
全Gradeの有害事象 発現例数 n (%)	6 (2.6)	5 (2.2)
重篤な有害事象 n (%)	3 (1.3)	2 (0.9)
Grade 5の有害事象 n (%)	1 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象 n (%)	4 (1.8)	3 (1.3)
減量に至った有害事象 n (%)	0	0
休薬に至った有害事象 n (%)	2 (0.9)	1 (0.4)

データカットオフ：2016 年 7 月 29 日

※集積用語；間質性肺疾患（SMQ 狭域）

治験薬と関連のある間質性肺疾患（集積用語）は本剤群で 5 例（2.2%）に認められ、Grade 3 以上の発現頻度は 1 例（0.4%）であった。日本人における治験薬と関連のある間質性肺疾患（集積用語）は本剤群で 2 例（5.0%）に認められ、Grade 3 以上の発現は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された効能又は効果：EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における間質性肺疾患の発現状況

集積用語／基本語	本剤（n=227） 治験薬と関連のある有害事象			
	全体（n=227）		日本人（n=40）	
	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
間質性肺疾患*	5（2.2）	1（0.4）	2（5.0）	0
間質性肺疾患	3（1.3）	0	1（2.5）	0
肺臓炎	2（0.9）	1（0.4）	1（2.5）	0

データカットオフ：2016年7月29日 MedDRA ver. 19.1 副作用 Grade：CTCAE ver. 4.03

※集積用語；間質性肺疾患（SMQ 狭域）

本剤の投与中は患者の状態を十分に観察するようにすること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止すること。なお、間質性肺炎の治療には、患者に呼吸器内科医等の専門医の診断を受けさせる等、適切な処置を行うこと。

（「V-2. 用法及び用量に関連する使用上の注意」、
「VIII-1. 警告内容とその理由」、
「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」
及び「VIII-6.（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）¹⁾で、本剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与された集団において、重度の下痢の副作用が 227 例中 19 例（8.4%）に認められた。国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）¹⁾で認められた下痢及び関連事象（集積用語）の要約を以下に示す。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における下痢及び関連事象の要約

下痢及び関連事象（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全 Grade の有害事象 発件数	203	197
全 Grade の有害事象 発現例数 n（%）	198（87.2）	193（85.0）
重篤な有害事象 n（%）	6（2.6）	6（2.6）
Grade 5 の有害事象 n（%）	1（0.4）	1（0.4）
投与中止に至った有害事象 n（%）	2（0.9）	2（0.9）
減量に至った有害事象 n（%）	21（9.3）	21（9.3）
休薬に至った有害事象 n（%）	23（10.1）	22（9.7）

データカットオフ：2016年7月29日

※集積用語；基本語 急性腎前性腎不全、高窒素血症、脱水、下痢、血中尿素窒素／クレアチニン比増加、電解質失調、血液量減少症、腎前性腎不全

治験薬と関連のある下痢及び関連事象（集積用語）は本剤群で193例（85.0％）に認められ、Grade 3以上の発現頻度は20例（8.8％）であった。日本人における治験薬と関連のある下痢及び関連事象（集積用語）は本剤群で39例（97.5％）に認められ、Grade 3以上の発現頻度は5例（12.5％）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050試験）における下痢及び関連事象の発現状況

集積用語／基本語	本剤（n=227） 治験薬と関連のある有害事象			
	全体（n=227）		日本人（n=40）	
	全 Grade n（％）	Grade 3 以上 n（％）	全 Grade n（％）	Grade 3 以上 n（％）
下痢及び関連事象*	193（85.0）	20（8.8）	39（97.5）	5（12.5）
下痢	193（85.0）	19（8.4）	39（97.5）	5（12.5）
脱水	3（1.3）	1（0.4）	1（2.5）	0
高窒素血症	1（0.4）	0	0	0

データカットオフ：2016年7月29日 MedDRA ver. 19.1 副作用 Grade：CTCAE ver. 4.03

※集積用語；基本語 急性腎前性腎不全、高窒素血症、脱水、下痢、血中尿素窒素／クレアチニン比増加、電解質失調、血流量減少症、腎前性腎不全

投与中は患者の状態を十分に観察し、下痢の程度の変化等に注意すること。また、患者に対し、下痢の症状になりやすく、下痢があらわれた場合は十分な水分摂取を行うよう、予め十分に説明する等して下痢が重症化しないように注意すること。

患者の状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行い、本剤の投与の休薬、減量又は中止を考慮すること。特に、高齢者では脱水が起こりやすいので、水分や電解質の補給と下痢や脱水に伴う脱力感に注意すること。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

11.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（A7471050試験）¹⁾で、本剤45mgを1日1回経口投与された集団において、重度の皮膚障害の副作用が227例中72例（31.7％）に認められた。国際共同第Ⅲ相試験（A7471050試験）¹⁾で認められた重度の皮膚毒性（集積用語）、発疹／ざ瘡様皮膚炎（集積用語）及びその他の皮膚毒性（集積用語）の要約を以下に示す。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050試験）における重度皮膚毒性の要約

重度皮膚毒性（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全 Grade の有害事象 発生件数	8	8
全 Grade の有害事象 発現例数 n（％）	8（3.5）	8（3.5）
重篤な有害事象 n（％）	0	0
Grade 5 の有害事象 n（％）	0	0
投与中止に至った有害事象 n（％）	0	0
減量に至った有害事象 n（％）	0	0
休薬に至った有害事象 n（％）	0	0

データカットオフ：2016年7月29日

※集積用語；重症皮膚副作用（SMQ 狭域）及び以下の基本語：剥脱性発疹、皮膚剥脱

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における発疹／ざ瘡様皮膚炎の要約

発疹／ざ瘡様皮膚炎（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全 Grade の有害事象 発生件数	218	213
全 Grade の有害事象 発現例数 n（%）	176（77.5）	174（76.7）
重篤な有害事象 n（%）	3（1.3）	3（1.3）
Grade 5 の有害事象 n（%）	0	0
投与中止に至った有害事象 n（%）	6（2.6）	6（2.6）
減量に至った有害事象 n（%）	73（32.2）	72（31.7）
休薬に至った有害事象 n（%）	58（25.6）	57（25.1）

データカットオフ：2016年7月29日

※集積用語；ざ瘡（高位語）及び以下の基本語：膿疱性ざ瘡、薬疹、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）におけるその他の皮膚毒性の要約

その他の皮膚毒性（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全 Grade の有害事象 発生件数	272	269
全 Grade の有害事象 発現例数 n（%）	173（76.2）	172（75.8）
重篤な有害事象 n（%）	0	0
Grade 5 の有害事象 n（%）	0	0
投与中止に至った有害事象 n（%）	0	0
減量に至った有害事象 n（%）	47（20.7）	47（20.7）
休薬に至った有害事象 n（%）	32（14.1）	32（14.1）

データカットオフ：2016年7月29日

※集積用語；以下の基本語：皮膚乾燥、爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、乾燥症

治験薬と関連のある重度皮膚毒性（集積用語）は本剤群で8例（3.5%）に認められ、Grade 3以上の発現は認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における重度皮膚毒性の発現状況

集積用語／基本語	本剤（n=227） 治験薬と関連のある有害事象			
	全体（n=227）		日本人（n=40）	
	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
重度皮膚毒性*	8（3.5）	0	0	0
皮膚剥脱	7（3.1）	0	0	0
剥脱性発疹	1（0.4）	0	0	0

データカットオフ：2016年7月29日 MedDRA ver.19.1 副作用 Grade：CTCAE ver.4.03

※集積用語；重症皮膚副作用（SMQ 狭域）及び以下の基本語：剥脱性発疹、皮膚剥脱

治験薬と関連のある発疹／ざ瘡様皮膚炎（集積用語）は本剤群で174例（76.7%）に認められ、Grade 3以上の発現頻度は55例（24.2%）であった。日本人における治験薬と関連のある発疹／ざ瘡様皮膚炎の発現頻度は本剤群で39例（97.5%）に認められ、Grade 3以上の発現頻度は13例（32.5%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における発疹／ざ瘡様皮膚炎の発現状況

集積用語／基本語	本剤（n=227） 治験薬と関連のある有害事象			
	全体（n=227）		日本人（n=40）	
	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
発疹／ざ瘡様皮膚炎*	174（76.7）	55（24.2）	39（97.5）	13（32.5）
ざ瘡様皮膚炎	111（48.9）	31（13.7）	39（97.5）	11（27.5）
発疹	39（17.2）	9（4.0）	1（2.5）	0
斑状丘疹状皮膚炎	28（12.3）	10（4.4）	3（7.5）	2（5.0）
ざ瘡	20（8.8）	2（0.9）	1（2.5）	0
薬疹	7（3.1）	2（0.9）	0	0
紅斑性皮膚疹	5（2.2）	1（0.4）	1（2.5）	0
全身性皮膚疹	1（0.4）	0	0	0
そう痒性皮膚疹	1（0.4）	0	0	0
膿疱性ざ瘡	1（0.4）	1（0.4）	0	0

データカットオフ：2016年7月29日 MedDRA ver.19.1 副作用 Grade：CTCAE ver.4.03

※集積用語；ざ瘡（高位語）及び以下の基本語：膿疱性ざ瘡、薬疹、発疹、紅斑性皮膚疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚炎、そう痒性皮膚疹

治験薬と関連のあるその他の皮膚毒性（集積用語）は本剤群で172例（75.8%）に認められ、Grade 3以上の発現頻度は23例（10.1%）であった。日本人における治験薬と関連のあるその他の皮膚毒性の発現頻度は本剤群で38例（95.0%）に認められ、Grade 3以上の発現頻度は10例（25.0%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）におけるその他の皮膚毒性の発現状況

基本語	全体（n=227）		日本人（n=40）	
	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
その他の皮膚毒性*	172（75.8）	23（10.1）	38（95.0）	10（25.0）
爪囲炎	140（61.7）	17（7.5）	38（95.0）	9（22.5）
皮膚乾燥	62（27.3）	3（1.3）	24（60.0）	2（5.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33（14.5）	2（0.9）	6（15.0）	0
皮膚亀裂	20（8.8）	0	3（7.5）	0
爪の障害	5（2.2）	1（0.4）	0	0
乾燥症	5（2.2）	1（0.4）	0	0
皮膚潰瘍	4（1.8）	0	0	0

データカットオフ：2016年7月29日 MedDRA ver.19.1 Grade 副作用 Grade：CTCAE ver.4.03

※集積用語；以下の基本語：皮膚乾燥、爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、爪囲炎、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、乾燥症

本剤との関連性が否定できない重度の皮膚障害（ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎等）が報告されているので、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の休薬、減量又は中止を考慮すること。また、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。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

11.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）¹⁾ で、本剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与された集団において、肝機能障害の副作用が 227 例中 65 例（28.6%）に認められた。国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）¹⁾ で認められた肝毒性（集積用語）及び肝機能検査値関連事象（集積用語）の要約を以下に示す。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における肝毒性の要約

肝毒性（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全 Grade の有害事象 発生件数	5	4
全 Grade の有害事象 発現例数 n（%）	4（1.8）	3（1.3）
重篤な有害事象 n（%）	3（1.3）	3（1.3）
Grade 5 の有害事象 n（%）	0	0
投与中止に至った有害事象 n（%）	1（0.4）	1（0.4）
減量に至った有害事象 n（%）	1（0.4）	1（0.4）
休薬に至った有害事象 n（%）	2（0.9）	2（0.9）

データカットオフ：2016 年 7 月 29 日

※集積用語；以下の基本語：肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（SMQ 狭域）

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における肝機能検査値関連事象の要約

肝機能検査値関連事象（集積用語）の カテゴリー	本剤（n=227）	
	因果関係を問わない 有害事象	治験薬と関連のある 有害事象
全 Grade の有害事象 発生件数	111	106
全 Grade の有害事象 発現例数 n（%）	67（29.5）	64（28.2）
重篤な有害事象 n（%）	0	0
Grade 5 の有害事象 n（%）	0	0
投与中止に至った有害事象 n（%）	0	0
減量に至った有害事象 n（%）	1（0.4）	1（0.4）
休薬に至った有害事象 n（%）	2（0.9）	2（0.9）

データカットオフ：2016 年 7 月 29 日

※集積用語；以下の基本語：ALT 異常、ALT 増加、AST 異常、AST 増加、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、肝酵素異常、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇

治験薬と関連のある肝毒性（集積用語）及び肝機能検査値関連事象（集積用語）は本剤群で 3 例（1.3%）及び 64 例（28.2%）に認められ、Grade 3 以上の発現頻度はそれぞれ 2 例（0.9%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験）における肝機能障害の発現状況

集積用語／基本語	全体（n=227）		日本人（n=40）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝毒性※1	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0
薬物性肝障害	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
肝損傷	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0
肝機能検査値関連事象※2	64 (28.2)	2 (0.9)	12 (30.0)	0
ALT 増加	42 (18.5)	2 (0.9)	7 (17.5)	0
AST 増加	39 (17.2)	0	10 (25.0)	0
血中ビリルビン増加	20 (8.8)	0	5 (12.5)	0
抱合ビリルビン増加	3 (1.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0	0	0

データカットオフ：2016年7月29日 MedDRA ver.19.1 副作用 Grade：CTCAE ver.4.03

※1 集積用語；以下の基本語：肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（SMQ 狭域）

※2 集積用語；以下の基本語：ALT 異常、ALT 増加、AST 異常、AST 増加、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、肝酵素異常、肝酵素上昇、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	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	
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、筋痙縮	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	

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
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)
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		

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験 (A7471050 試験)¹⁾ で本剤が投与された患者において発現した副作用に基づき記載した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅲ相試験（A7471050 試験：ARCHER 1050 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）において発現した副作用²⁵⁾

	全 Grade	Grade 3 以上
評価対象例数	227 例	227 例
副作用発現例数 (%)	220 (96.9)	111 (48.9)

副作用名	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	19 (8.4)	1 (0.4)
貧血	14 (6.2)	1 (0.4)
白血球減少症	4 (1.8)	0
リンパ節症	2 (0.9)	0
好中球減少症	2 (0.9)	0
赤血球減少症	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	1 (0.4)	0
血小板減少症	1 (0.4)	0
心臓障害	3 (1.3)	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0
心房細動	1 (0.4)	0
房室ブロック	1 (0.4)	0
QT 延長症候群	1 (0.4)	0
動悸	1 (0.4)	0
耳および迷路障害	2 (0.9)	0
耳鳴	1 (0.4)	0
回転性めまい	1 (0.4)	0
眼障害	29 (12.8)	1 (0.4)
眼乾燥	7 (3.1)	0
眼瞼炎	5 (2.2)	0
白内障	4 (1.8)	0
角膜炎	4 (1.8)	1 (0.4)
霧視	4 (1.8)	0
眼脂	2 (0.9)	0
眼の炎症	2 (0.9)	0
眼痛	2 (0.9)	0
眼そう痒症	2 (0.9)	0
眼瞼浮腫	2 (0.9)	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.9)	0
眼刺激	1 (0.4)	0
睫毛剛毛化	1 (0.4)	0
眼瞼びらん	1 (0.4)	0
睫毛の成長	1 (0.4)	0
涙道の炎症	1 (0.4)	0
流涙増加	1 (0.4)	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.4)	0
眼充血	1 (0.4)	0
羞明	1 (0.4)	0
翼状片	1 (0.4)	0
視力低下	1 (0.4)	0
視力障害	1 (0.4)	0
眼球乾燥症	1 (0.4)	0
胃腸障害	206 (90.7)	29 (12.8)
下痢	193 (85.0)	19 (8.4)
口内炎	93 (41.0)	8 (3.5)
悪心	29 (12.8)	2 (0.9)
口腔内潰瘍形成	28 (12.3)	0
便秘	14 (6.2)	0
アフタ性潰瘍	13 (5.7)	0
口腔内痛	11 (4.8)	0
嘔吐	11 (4.8)	1 (0.4)
口内乾燥	10 (4.4)	0
口唇炎	9 (4.0)	0
腹痛	8 (3.5)	2 (0.9)

副作用名	全 Grade	Grade 3 以上
上腹部痛	6 (2.6)	0
嚥下障害	4 (1.8)	0
舌炎	4 (1.8)	0
舌痛	4 (1.8)	0
痔核	4 (1.8)	0
口腔内出血	3 (1.3)	0
口の錯感覚	3 (1.3)	0
消化不良	2 (0.9)	0
歯肉潰瘍	2 (0.9)	0
痔出血	2 (0.9)	0
口の感覚鈍麻	2 (0.9)	0
口唇痛	2 (0.9)	0
嚥下痛	2 (0.9)	0
腹部膨満	1 (0.4)	0
下腹部痛	1 (0.4)	0
異常便	1 (0.4)	0
裂肛	1 (0.4)	0
肛門潰瘍	1 (0.4)	0
肛門直腸不快感	1 (0.4)	0
口唇のひび割れ	1 (0.4)	0
血性下痢	1 (0.4)	0
胃炎	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	0
歯肉出血	1 (0.4)	0
歯肉痛	1 (0.4)	0
血便排泄	1 (0.4)	0
イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)
口唇乾燥	1 (0.4)	0
メレナ	1 (0.4)	0
非感染性歯肉炎	1 (0.4)	0
食道刺激症状	1 (0.4)	0
肛門周囲痛	1 (0.4)	0
直腸炎	1 (0.4)	0
舌潰瘍	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (32.6)	10 (4.4)
粘膜の炎症	20 (8.8)	3 (1.3)
無力症	17 (7.5)	3 (1.3)
疲労	14 (6.2)	0
末梢性浮腫	9 (4.0)	0
発熱	8 (3.5)	0
倦怠感	6 (2.6)	1 (0.4)
乾燥症	5 (2.2)	1 (0.4)
胸痛	3 (1.3)	0
炎症	2 (0.9)	0
疼痛	2 (0.9)	0
胸部不快感	1 (0.4)	0
泣き	1 (0.4)	0
死亡	1 (0.4)	1 (0.4)
粘膜疹	1 (0.4)	0
顔面浮腫	1 (0.4)	0
粘膜乾燥	1 (0.4)	0
粘膜障害	1 (0.4)	1 (0.4)
浮腫	1 (0.4)	0

データカットオフ:2016年7月29日 副作用 Grade:CTCAE ver. 4.03 MedDRA ver. 19.1で集計した。

副作用名	全 Grade	Grade 3以上
肝胆道系障害	7 (3.1)	2 (0.9)
胆石症	2 (0.9)	0
薬物性肝障害	2 (0.9)	1 (0.4)
肝損傷	2 (0.9)	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	166 (73.1)	30 (13.2)
爪囲炎	140 (61.7)	17 (7.5)
結膜炎	38 (16.7)	0
膿疱性皮疹	14 (6.2)	8 (3.5)
口角口唇炎	9 (4.0)	0
毛包炎	9 (4.0)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	6 (2.6)	0
鼻炎	5 (2.2)	0
尿路感染	5 (2.2)	0
鼻咽頭炎	4 (1.8)	0
咽頭炎	4 (1.8)	1 (0.4)
肺炎	4 (1.8)	0
上気道感染	4 (1.8)	0
胃腸炎	3 (1.3)	0
インフルエンザ	3 (1.3)	0
蜂巣炎	2 (0.9)	0
膀胱炎	2 (0.9)	0
肺感染	2 (0.9)	0
口腔カンジダ症	2 (0.9)	0
気道感染	2 (0.9)	0
副鼻腔炎	2 (0.9)	0
皮膚カンジダ	2 (0.9)	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.4)	0
眼窩蜂巣炎	1 (0.4)	0
感染性皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)
耳感染	1 (0.4)	0
眼感染	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚真菌感染	1 (0.4)	0
単純ヘルペス	1 (0.4)	0
麦粒腫	1 (0.4)	0
口唇感染	1 (0.4)	0
マラセチア感染	1 (0.4)	0
爪感染	1 (0.4)	0
鼻前庭炎	1 (0.4)	0
口腔感染	1 (0.4)	0
外耳炎	1 (0.4)	0
中耳炎	1 (0.4)	0
眼窩周囲感染	1 (0.4)	0
皮膚感染	1 (0.4)	0
扁桃炎	1 (0.4)	0
膣感染	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.3)	0
四肢損傷	2 (0.9)	0
各種物質毒性	1 (0.4)	0
臨床検査	99 (43.6)	9 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (18.5)	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (17.2)	0
体重減少	24 (10.6)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	20 (8.8)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (6.2)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (4.0)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	7 (3.1)	0
ヘモグロビン減少	7 (3.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (2.6)	0
白血球数減少	6 (2.6)	0
好中球数減少	5 (2.2)	0

副作用名	全 Grade	Grade 3以上
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.8)	0
血小板数減少	4 (1.8)	0
白血球数増加	4 (1.8)	1 (0.4)
抱合ビリルビン増加	3 (1.3)	0
血中尿酸増加	3 (1.3)	0
リンパ球数減少	3 (1.3)	3 (1.3)
血小板数増加	3 (1.3)	0
血中クロール増加	2 (0.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	2 (0.9)	0
尿中血陽性	2 (0.9)	0
好酸球数増加	2 (0.9)	0
好中球数増加	2 (0.9)	0
アミラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.4)	1 (0.4)
血中アルブミン減少	1 (0.4)	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.4)	0
血中クレアチン増加	1 (0.4)	0
血中クレアチニン	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0
血中ゴナドトロピン異常	1 (0.4)	0
血中リン減少	1 (0.4)	0
血中カリウム減少	1 (0.4)	0
血中カリウム増加	1 (0.4)	0
血圧上昇	1 (0.4)	0
血中ナトリウム増加	1 (0.4)	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0
心拍数増加	1 (0.4)	0
赤血球数減少	1 (0.4)	0
尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	72 (31.7)	11 (4.8)
食欲減退	57 (25.1)	5 (2.2)
低カリウム血症	10 (4.4)	5 (2.2)
低アルブミン血症	6 (2.6)	0
低カルシウム血症	6 (2.6)	2 (0.9)
脱水	3 (1.3)	1 (0.4)
低蛋白血症	3 (1.3)	0
テタニー	3 (1.3)	0
高血糖	2 (0.9)	0
低マグネシウム血症	2 (0.9)	2 (0.9)
高クロール血症	1 (0.4)	0
高尿酸血症	1 (0.4)	0
低血糖	1 (0.4)	0
低脂血症	1 (0.4)	0
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	35 (15.4)	0
四肢痛	13 (5.7)	0
筋骨格痛	7 (3.1)	0
筋痙縮	6 (2.6)	0
関節痛	3 (1.3)	0
背部痛	3 (1.3)	0
筋骨格系胸痛	2 (0.9)	0
筋肉痛	2 (0.9)	0
骨痛	1 (0.4)	0
外骨腫	1 (0.4)	0
椎間板突出	1 (0.4)	0
脊椎痛	1 (0.4)	0
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)	3 (1.3)	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.4)	0
腫瘍熱	1 (0.4)	0
外陰新生物	1 (0.4)	0

データカットオフ：2016年7月29日 副作用Grade：CTCAE ver. 4.03
MedDRA ver. 19.1で集計した。

副作用名	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害	37 (16.3)	0
味覚異常	16 (7.0)	0
錯感覚	10 (4.4)	0
浮動性めまい	3 (1.3)	0
頭痛	3 (1.3)	0
神経痛	2 (0.9)	0
失声症	1 (0.4)	0
異常感覚	1 (0.4)	0
感覚鈍麻	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0
精神障害	8 (3.5)	0
不眠症	7 (3.1)	0
不安	1 (0.4)	0
うつ病	1 (0.4)	0
神経症	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	12 (5.3)	1 (0.4)
急性腎障害	2 (0.9)	1 (0.4)
有痛性排尿困難	2 (0.9)	0
高窒素血症	1 (0.4)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.4)	0
排尿困難	1 (0.4)	0
血尿	1 (0.4)	0
腎結石症	1 (0.4)	0
頻尿	1 (0.4)	0
蛋白尿	1 (0.4)	0
尿失禁	1 (0.4)	0
尿閉	1 (0.4)	0
尿路痛	1 (0.4)	0
生殖系および乳房障害	8 (3.5)	0
不規則月経	2 (0.9)	0
萎縮性外陰腔炎	1 (0.4)	0
卵巣嚢胞	1 (0.4)	0
会陰紅斑	1 (0.4)	0
陰部そう痒症	1 (0.4)	0
膣出血	1 (0.4)	0
膣の炎症	1 (0.4)	0
外陰腔発疹	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72 (31.7)	1 (0.4)
鼻出血	18 (7.9)	0
鼻の炎症	15 (6.6)	0
呼吸困難	9 (4.0)	0
咳嗽	8 (3.5)	0
口腔咽頭痛	6 (2.6)	0
鼻乾燥	4 (1.8)	0
鼻粘膜障害	4 (1.8)	0
間質性肺疾患	3 (1.3)	0
鼻粘膜潰瘍	3 (1.3)	0
鼻漏	3 (1.3)	0
発声障害	2 (0.9)	0
喀血	2 (0.9)	0
喉頭痛	2 (0.9)	0
肺臓炎	2 (0.9)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	2 (0.9)	0
頻呼吸	2 (0.9)	0
カタル	1 (0.4)	0
鼻閉	1 (0.4)	0
気胸	1 (0.4)	0
湿性咳嗽	1 (0.4)	0
気道うっ血	1 (0.4)	0
上気道うっ血	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	207 (91.2)	64 (28.2)
ざ瘡様皮膚炎	111 (48.9)	31 (13.7)
皮膚乾燥	62 (27.3)	3 (1.3)
脱毛症	46 (20.3)	1 (0.4)

副作用名	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	44 (19.4)	1 (0.4)
発疹	39 (17.2)	9 (4.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (14.5)	2 (0.9)
斑状丘疹状皮疹	28 (12.3)	10 (4.4)
皮膚炎	24 (10.6)	4 (1.8)
ざ瘡	20 (8.8)	2 (0.9)
皮膚亀裂	20 (8.8)	0
紅斑	11 (4.8)	2 (0.9)
丘疹性皮疹	8 (3.5)	0
薬疹	7 (3.1)	2 (0.9)
湿疹	7 (3.1)	0
皮膚剥脱	7 (3.1)	0
皮膚毒性	7 (3.1)	2 (0.9)
爪甲剥離症	6 (2.6)	0
皮膚疼痛	6 (2.6)	0
脂漏性皮膚炎	6 (2.6)	0
爪の障害	5 (2.2)	1 (0.4)
紅斑性皮疹	5 (2.2)	1 (0.4)
男性型多毛症	4 (1.8)	0
爪甲脱落症	4 (1.8)	0
丘疹	4 (1.8)	0
皮膚潰瘍	4 (1.8)	0
多毛症	3 (1.3)	0
皮膚病変	3 (1.3)	0
褥瘡性潰瘍	2 (0.9)	0
過敏性血管炎	2 (0.9)	0
嵌入爪	2 (0.9)	0
間擦疹	2 (0.9)	0
爪変色	2 (0.9)	0
爪毒性	2 (0.9)	0
全身性そう痒症	2 (0.9)	0
斑状皮疹	2 (0.9)	0
乾皮症	2 (0.9)	0
剥脱性発疹	1 (0.4)	0
ヘンツホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.4)	0
過角化	1 (0.4)	0
後天性剥脱性角質剥離	1 (0.4)	0
斑	1 (0.4)	0
爪破損	1 (0.4)	0
手掌紅斑	1 (0.4)	0
紫斑	1 (0.4)	0
全身性皮疹	1 (0.4)	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0
皮膚障害	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚びらん	1 (0.4)	0
皮膚色素過剰	1 (0.4)	0
皮膚反応	1 (0.4)	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)	0
血管障害	8 (3.5)	1 (0.4)
高血圧	3 (1.3)	1 (0.4)
低血圧	2 (0.9)	0
静脈塞栓症	1 (0.4)	0
リンパ浮腫	1 (0.4)	0
末梢冷感	1 (0.4)	0
未分類	1 (0.4)	0
腕の皮膚ざ瘡 ^a	1 (0.4)	0

a: カットオフ時点 (2016年7月29日) での医師報告用語

データカットオフ: 2016年7月29日 副作用 Grade: CTCAE ver. 4.0
MedDRA ver. 19.1 で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤 5mg/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²⁶⁾。[9.4、9.5 参照]

15.2.2 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 0.5mg/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²⁷⁾。[9.4 参照]

15.2.3 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 Cmax）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²⁸⁾。

<解説>

15.1.1 妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた非臨床試験²⁶⁾において、本剤の胚・胎児発生への影響を評価した。妊娠ラットにダコミチニブ 5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 2.5 倍）を投与したときに、統計学的に有意な胎児の重量減少が認められた。しかしながら、ラット及びウサギのいずれにおいても、催奇形性は認められなかった。

（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

15.1.2 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 6 ヶ月間反復投与したとき、子宮頸部（0.5 mg/kg/日：軽微からごく軽度、2 mg/kg/日：軽微から中等度）及び膈（0.5 mg/kg/日：軽微からごく軽度、2 mg/kg/日：軽微から中等度）において上皮萎縮が認められたが、休薬により回復性が認められた²⁷⁾。

（「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

15.1.3 本剤の遺伝毒性を *in vitro* 及び *in vivo* の試験²⁸⁾ により評価した。

ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、細胞毒性を誘発する濃度においてダコミチニブの染色体構造異常誘発性が認められた。細菌を用いる復帰突然変異試験ではダコミチニブの復帰突然変異原性は認められず、ラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験においてダコミチニブによる染色体構造異常誘発性及び異数性誘発性は認められなかった。

細菌を用いる復帰突然変異試験で復帰突然変異原性が認められなかったことから、ダコミチニブは DNA に直接作用せず、ラット骨髄を用いた *in vivo* 小核試験において臨床推奨用量である 45 mg をヒトに反復投与したときの曝露量（非結合型 C_{max} : 1.53 ng/mL、非結合型 AUC_{24} : 33.95 ng·h/mL）の約 70 倍の濃度まで染色体の損傷を誘発しなかった。

（「IX-2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁹⁾

ダコミチニブとその代謝物 (PF-05199265) は、ラット及びイヌを用いて検討した安全性薬理試験において中枢神経系、循環器系及び呼吸系に対していかなる影響も与えなかった。

安全性薬理試験

試験項目	試験動物種、性別、投与例数	投与経路	投与量	主な所見
心血管系	hERG カリウム電流	ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 0、0.2、0.7、2.3、 9.3 $\mu\text{mol/L}$	阻害率：4.5%～92.0% IC ₅₀ 値=1.58 $\mu\text{mol/L}$
	hERG* カリウム電流	ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 0、3、10、30、 100 $\mu\text{mol/L}$	阻害率：7.6%～83.1% IC ₅₀ 値=23.8 $\mu\text{mol/L}$
	心筋活動電位 に対する影響	摘出イヌ プルキンエ線維	<i>in vitro</i> 0、0.3、1、3、 10 $\mu\text{mol/L}$	1 Hz 及び 0.3 Hz で電気刺激したときの 静止膜電位、活動電位幅、活動電位 の最大立ち上がり速度 (V_{max})、 50%再分極時活動電位持続時間 (APD ₅₀) 及び 90%再分極時活動電位 持続時間 (APD ₉₀) に影響なし
	血圧及び 心電図 に対する影響	無麻酔イヌ 雄 n=3～4/群 雌 n=4/群	単回 経口投与	0、10、30 mg/kg
中枢神経系	雌雄 SD ラット 各 n=6/群	単回 経口投与	0、5、50、500 mg/kg	機能観察総合評価 (FOB) パラメー タ、体温及び自発運動量に対して明 らかな影響なし
呼吸系	雄 SD ラット n=6/群	単回 経口投与	0、5、50、500 mg/kg	呼吸機能 (呼吸数及び一回換気量) に 影響なし

SD : Sprague-Dawley, hERG=ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子

* 代謝物 PF-05199265 を用いた。

(3) その他の薬理試験

(参考情報) 副次的薬理試験³⁰⁾

ダコミチニブとその代謝物 (PF-05199265) のオフターゲット作用を、一連の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素を用いて検討した結果、いずれもダコミチニブの薬効又は安全性プロファイルに関与していないものと考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³¹⁾

試験動物種	投与経路	性別 投与例数	概略の致死量
ラット	経口	雌雄 各 n=6/群	2000 mg/kg
イヌ	経口	雌雄 各 n=2/群	> 200 mg/kg/日*

* 200 mg/kg/日：重篤な毒性が発現しない最大投与量

(2) 反復投与毒性試験^{27)、32)、33)}

試験動物種 性別 投与例数	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 雌雄 各 n=15/群 0.5 mg/kg/日群 のみ 各 n=10/群	経口 1カ月間	0、0.5、5、20 20 mg/kg/日 雄： 試験 7 日に投与中止 雌： 試験 6 日に投与中止、 試験 15 日に 10 mg/kg/ 日まで減量し投与再開	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、膣)、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
ラット 雌雄 各 n=20/群	経口 6カ月間	0、0.2、0.5、2 2 mg/kg/日 雄： 試験 89 日に投与中止 雌： 試験 130 日に投与中止	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、膣)、 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、 尿管萎縮、腎乳頭壊死、腎尿管の変性・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)

試験動物種 性別 投与例数	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ 雌雄 0、3mg/kg/日 各 n=5/群 0.3、1mg/kg/ 日 各 n=3/群	経口 1ヵ月間	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
イヌ 雌雄 各 n=6/群	経口 9ヵ月間	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

(3) 遺伝毒性試験²⁸⁾

①復帰突然変異試験 (*in vitro*)

Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* pKM101) を用いて、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ダコミチニブの復帰突然変異誘発性の有無を検討した。その結果、ダコミチニブは、代謝活性化系の存在下及び非存在下で *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* に対して、細胞毒性を示す用量まで塩基対置換型又はフレームシフト型の変異原性を示さなかった。

②染色体異常試験 (*in vitro*)

ヒト末梢血リンパ球を用いて、代謝活性化系の非存在下及び存在下で、ダコミチニブの染色体の数的異常及び構造異常の誘発性の有無を検討した。その結果、ダコミチニブは、代謝活性化系の非存在下及び存在下で3時間処理の条件で染色体構造異常誘発性を示した。

③小核試験 (ラット)

SD ラット (雌雄各 n=5/群) にダコミチニブ 0、5、250 又は 2000 mg/kg/日を1日1回2日間経口投与し、小核を有する多染性赤血球が誘発される可能性について検討した。その結果、最大耐量 (MTD) である 2000 mg/kg/日まで小核形成が認められなかったことから、ダコミチニブは染色体損傷を誘発しないと考えられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット²⁶⁾

SD ラット (雌 n=20/群) にダコミチニブ 0、0.2、1 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与した。その結果、死亡及び瀕死状態は認められなかった。母動物において 5 mg/kg/日で体重抑制、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。母動物の無毒性量 (NOAEL) は 1 mg/kg/日 (非結合型 C_{max} =0.66 ng/mL、非結合型 AUC_{24} =9.55 ng·h/mL) であった。また、5 mg/kg/日で胎児体重の低値が認められた。胚・胎児発生に対する NOAEL は 1 mg/kg/日であった。

2) ウサギ³⁴⁾

New Zealand White ウサギ (雌 n=20/群) にダコミチニブ 0、0.5、1.5 及び 4 mg/kg/日を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与した。その結果、死亡、瀕死状態及び一般状態変化は認められなかった。母動物において 4 mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。母動物の NOAEL は 1.5 mg/kg/日 (非結合型 C_{max} =0.39 ng/mL、非結合型 AUC_{24} =4.64 ng·h/mL) であった。また、4 mg/kg/日で胚・胎児発生に対するダコミチニブの影響が認められなかった。胚・胎児発生に対する NOAEL は 4 mg/kg/日 (非結合型 C_{max} =0.89 ng/mL、非結合型 AUC_{24} =11.8 ng·h/mL) であった。

(6) 局所刺激性試験

(*in vitro*、ウサギ)^{35)、36)}

New Zealand White ウサギ (雌 4 例/群) の耳介静脈内にダコミチニブ 0.2 mg (投与容量:1 mL) 又は血管周囲にダコミチニブ 0.1 mg (投与容量:0.1 mL) を単回投与した。その結果、一般状態観察及び病理組織学的検査のいずれも毒性学的所見はみられず、局所刺激性は認められなかった。

ヒト全血 (3 例分の血液) 及び New Zealand White ウサギ全血による *in vitro* 血液適合性試験では、毒性学的に意義のある溶血は認められず、ダコミチニブ 0.2 mg/mL 及び溶媒を用いて希釈した溶液による溶血作用はないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験 (ラット)³⁷⁾

有色 Long-Evans ラット (雌 n=5/群) にダコミチニブ 0、10、30 及び 100 mg/kg の用量で単回経口投与し、光毒性を評価した。その結果、ダコミチニブは光毒性の兆候を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビジンプロ錠 15 mg

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）

ビジンプロ錠 45 mg

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）

有効成分：ダコミチニブ水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：60 箇月

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ビジンプロ錠を服用される方へ

服薬日誌「私の治療日誌 ビジンプロ錠を服用される方へ」

（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、アファチニブマレイン酸塩、
オシメルチニブメシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 27 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビジンプロ錠15 mg	2019年1月8日	23100AMX00002	2019年2月26日	2019年3月1日
ビジンプロ錠45 mg	2019年1月8日	23100AMX00002	2019年2月26日	2019年3月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2019年1月8日～2027年1月7日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
ビジンプロ錠15 mg	4291056F1025	4291056F1025	126691701	622669101
ビジンプロ錠45 mg	4291056F2021	4291056F2021	126692401	622669201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.13）
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（A7471001試験）
- 3) 社内資料：日本人第Ⅰ相試験（2019年1月8日承認、CTD2.7.2.2.5.4）
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A7471017コホートA）
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A7471017コホートB）
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌：ARCHER1009）
- 7) 社内資料：抗腫瘍効果及び作用機序に関する試験（*in vitro*及び*in vivo*）（2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
- 8) 社内資料：食事の影響及びラベプラゾールとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.1.2.1.1）
- 9) 社内資料：母集団（ポピュレーション）解析
- 10) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.1.2.1.3）
- 11) 社内資料：ラットを用いた組織への移行性
- 12) 社内資料：マウスを用いた中枢移行性試験
- 13) 社内資料：*In vitro* 血漿タンパク結合（2019年1月8日承認、CTD2.6.4.4.4）
- 14) 社内資料：マスバランス試験（2019年1月8日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
- 15) 社内資料：代謝に関与するCYP分子種（2019年1月8日承認、CTD2.6.4.5.2.2）
- 16) 社内資料：代謝物の活性の有無及び比率（外国人データ）
- 17) 社内資料：排泄率（参考：ラット、イヌ）
- 18) 社内資料：トランスポーター阻害（2019年1月8日承認、CTD2.6.4.7.4.1、2.6.4.7.4.3）
- 19) 社内資料：肝機能障害の影響検討試験（2019年1月8日承認、CTD2.7.2.2.4.1）
- 20) Piscitelli J, et al. : Clin Drug Investig. 2022 ; 42 (3) : 221-235 (PMID : 35195881)
- 21) 社内資料：パロキセチンとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3.2）
- 22) 社内資料：デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3.3）
- 23) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.5.1）
- 24) 社内資料：UGT阻害（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.7.2）
- 25) 社内資料：副作用一覧（非小細胞癌）
- 26) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.6.2）
- 27) 社内資料：ラットを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.3.2.2）
- 28) 社内資料：遺伝毒性（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.4）
- 29) 社内資料：安全性薬理試験
- 30) 社内資料：副次的薬理試験
- 31) 社内資料：ラット・イヌにおける単回毒性試験
- 32) 社内資料：ラットを用いた1ヵ月間経口投与毒性試験
- 33) 社内資料：イヌを用いた経口反復投与毒性試験
- 34) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生試験
- 35) 社内資料：局所刺激性試験
- 36) 社内資料：血液適合性試験
- 37) 社内資料：光毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年2月現在、米国、欧州各国、カナダ、オーストラリア等で発売されている。

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【効能又は効果】

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

【用法及び用量】

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

米国の添付文書

国名	米国
会社名	Pfizer 社
販売名	VIZIMPRO
剤形・規格	錠剤 15 mg、30 mg、45 mg
承認年月	2018年9月
効能又は効果	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 Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 置換変異が確認された局所進行又は転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者の1次治療である。
用法及び用量	本剤の推奨用量は45 mg 1日1回の経口投与であり、疾患進行又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。 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いたりした場合は、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。

(2020年12月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

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。 [15.2.1、15.2.2 参照]

9.5 妊婦

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。 [15.2.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、本剤は BCRP の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

出典	内容
米国添付文書 (2020年12月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, VIZIMPRO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. 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. 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 a fetus. 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.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> 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.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年12月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of VIZIMPRO in pediatrics have not been established.
英国の SPC (2023年12月)	Paediatric population The safety and efficacy of Vizimpro in the paediatric population (< 18 years of age) have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ビジンプロを懸濁し、経管チューブを用いて投与することは、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性および有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。以下に示している情報は、ビジンプロ以外の製品に関する承認外（未承認を含む）の事項を含む可能性があるため、それらの製品を使用する際には電子化された添付文書等を確認の上、医療従事者の裁量と判断のもとに行うこと。

分析試験では、経口／経腸シリンジ内での分散状態において少なくとも3時間は製剤が安定していることが示された。調製後は遅滞なく（調製後60分以内に）分散体を嚥下／投与することが推奨される。

表 1. 経口シリンジを用いる場合の調製方法

Step	Instruction
1	必要用量に準じた錠剤を選択する。
2	規格 10 mL 以上の経口投与用シリンジを準備する。
3	Step 2 のシリンジプランジャーを外し、錠剤をシリンジ内に入れる。
4	プランジャーをシリンジに装着し、錠剤にぴったりと触れさせる。
5	室温の水 100 mL をビーカー / 容器に準備する。
6	Step 4 のシリンジを用意し、プランジャーが 10 mL のラインに合うまで Step 5 で準備した水をシリンジに投入する。 Note: この際、錠剤によって作られたスペースのためにシリンジ内にエアポケットが発生する。
7	シリンジを反転させ（ノズルを上）、錠剤が崩壊するまで 10 分間シリンジを立てておく（シリンジの安定のため、ビーカー / 容器内で静置する）。 Note: 錠剤の分散に伴い圧力が増加する可能性があるため、この段階ではシリンジにキャップを付けないこと。
8	10 分後、シリンジにキャップをして少なくとも 5 回反転させる。この際、分散物が均一に混和しているように見えることを確認する。均一に混和しない場合はシリンジの反転を繰り返す。

Step	Instruction
9	投与に際しては、投与直前（約 10 秒前）にシリンジを反転させ、内容物を再分散させる。 Note: ノズルの経路が内容物によって阻害されないよう注意すること。この Step の後でノズルの経路が阻害されている場合は、このシリンジを廃棄し Step 1 から手順を繰り返す。
10	シリンジキャップを外す。シリンジの内容物を速やかに患者へ飲ませる / 投与する。
11	Step 10 の空のシリンジに、Step 5 で準備した水 10 mL を汲み上げる。
12	Step 11 のシリンジの内容物を患者へ直ちに飲ませる / 投与する。 Note: すべての Step を順に完了すること。投与の際に用時調整し、投与前 60 分を超えて保存しないこと。

表 2. 経鼻胃 (NG) チューブを用いる場合の調整方法

Step	Instruction
1	必要用量に準じた錠剤を選択する。
2	規格 10 mL 以上の経口投与用シリンジを準備する。
3	Step 2 のシリンジプランジャーを外し、錠剤をシリンジ内に入れる。
4	プランジャーをシリンジに装着し、錠剤にぴったりと触れさせる。
5	室温の水 100 mL をビーカー / 容器に準備する。
6	Step 4 のシリンジを用意し、プランジャーが 10 mL のラインに合うまで Step 5 で準備した水をシリンジに投入する。 Note: この際、錠剤によって作られたスペースのためにシリンジ内にエアポケットが発生する。
7	シリンジを反転させ（ノズルを上）、錠剤が崩壊するまで 10 分間シリンジを立てておく（シリンジの安定のため、ビーカー／容器内で静置する）。 Note: 錠剤の分散に伴い圧力が増加する可能性があるため、この段階ではシリンジにキャップを付けないこと。
8	10 分後、シリンジにキャップをして少なくとも 5 回反転させる。この際、分散物が均一に混和しているように見えることを確認する。均一に混和しない場合はシリンジの反転を繰り返す。
9	投与に際しては、投与直前（約 10 秒前）にシリンジを反転させ、内容物を再分散させる。 Note: ノズルの経路が内容物によって阻害されないよう注意すること。この Step の後でノズルの経路が阻害されている場合は、このシリンジを廃棄し Step 1 から手順を繰り返す。
10	シリンジキャップを外し、シリンジを NG チューブに装着する。
11	シリンジの内容物を、NG チューブを介して投与する。
12	シリンジを NG チューブから取り外す。
13	Step 12 のシリンジに、Step 5 で準備した水 10 mL を汲み上げる。
14	シリンジを NG チューブに装着する。
15	シリンジの内容物を、NG チューブを介して投与する。
16	シリンジを NG チューブから取り外す。
	Note: すべての Step を順に完了すること。投与の際に用時調整し、投与前 60 分を超えて保存しないこと。

(社内資料)

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

適正使用ガイド

https://www.pfizermedicalinformation.jp/system/files/medpage_section/vzm01info_0_0_0.pdf

患者向け資料：

ビジンプロ錠を服用される方へ

https://www.pfizermedicalinformation.jp/system/files/resource/vzm03info_1.pdf

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

