

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

アファチニブマレイン酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品[※]**ジオトリフ[®]錠20mg****ジオトリフ[®]錠30mg****ジオトリフ[®]錠40mg****Giotrif[®]Tablets 20mg・30mg・40mg**注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること [®]=登録商標

剤形	フィルムコート錠
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	ジオトリフ錠 20mg：1錠中アファチニブマレイン酸塩 29.56mg （アファチニブとして 20mg）を含有する。 ジオトリフ錠 30mg：1錠中アファチニブマレイン酸塩 44.34mg （アファチニブとして 30mg）を含有する。 ジオトリフ錠 40mg：1錠中アファチニブマレイン酸塩 59.12mg （アファチニブとして 40mg）を含有する。
一般名	和名：アファチニブマレイン酸塩（JAN） 洋名：Afatinib Maleate（JAN），afatinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月	製造販売承認年月日：2014年1月17日 薬価基準収載年月日：2014年4月17日 販売開始年月日：2014年5月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本IFは2025年7月改訂の電子化された添付文書（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（<http://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て、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に関する法律の広告規則や販売情報提供活動に関するガイドライン、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 を活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. 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 - 2 -
6. RMP の概要 - 2 -

II. 名称に関する項目

1. 販売名 - 3 -
2. 一般名 - 3 -
3. 構造式又は示性式 - 3 -
4. 分子式及び分子量 - 3 -
5. 化学名（命名法）又は本質 - 3 -
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 - 4 -

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 - 5 -
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 - 6 -

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 - 7 -
2. 製剤の組成 - 8 -
3. 添付溶解液の組成及び容量 - 8 -
4. 力価 - 8 -
5. 混入する可能性のある夾雑物 - 8 -
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） - 9 -
9. 溶出性 - 9 -
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

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 - 12 -
4. 用法及び用量に関連する注意 - 13 -
5. 臨床成績 - 15 -

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 - 57 -
2. 薬理作用 - 57 -

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 - 64 -
2. 薬物速度論的パラメータ - 68 -
3. 母集団（ポピュレーション）解析 - 69 -
4. 吸収 - 70 -
5. 分布 - 70 -
6. 代謝 - 72 -
7. 排泄 - 74 -
8. トランスポーターに関する情報 - 74 -
9. 透析等による除去率 - 74 -

10. 特定の背景を有する患者 - 74 -
11. その他 - 76 -

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 - 77 -
2. 禁忌内容とその理由 - 78 -
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 - 78 -
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 - 78 -
5. 重要な基本的注意とその理由 - 78 -
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 - 79 -
7. 相互作用 - 82 -
8. 副作用 - 83 -
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 - 124 -
10. 過量投与 - 124 -
11. 適用上の注意 - 124 -
12. その他の注意 - 124 -

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 - 125 -
2. 毒性試験 - 127 -

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 - 130 -
2. 有効期間 - 130 -
3. 包装状態での貯法 - 130 -
4. 取扱い上の注意 - 130 -
5. 患者向け資材 - 130 -
6. 同一成分・同効薬 - 130 -
7. 国際誕生年月日 - 130 -
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 - 130 -
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 - 131 -
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 - 131 -
11. 再審査期間 - 131 -
12. 投薬期間制限に関する情報 - 131 -
13. 各種コード - 131 -
14. 保険給付上の注意 - 131 -

XI. 文献

1. 引用文献 - 132 -
2. その他の参考文献 - 133 -

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 - 134 -
2. 海外における臨床支援情報 - 139 -

XIII. 備考

- その他の関連資料 - 142 -

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジオトリフ錠（一般名：アファチニブマレイン酸塩）は、ドイツ Boehringer Ingelheim 社により創製された低分子化合物であり、上皮成長因子受容体 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) のチロシンキナーゼドメインの ATP 結合部位に共有結合することで、不可逆的な阻害作用を示すと考えられている。本剤は、EGFR と同様に ErbB ファミリーに属する HER2 並びに ErbB4 についても、細胞内チロシンキナーゼ領域における ATP 結合部位に共有結合することにより、チロシンキナーゼのリン酸化を選択的に阻害する。

癌細胞中に過剰発現していると推定される ErbB ファミリーによるシグナル伝達は、癌細胞の増殖、血管新生、アポトーシスの抑制、浸潤・転移に関与する。アファチニブは、ErbB ファミリーに属する EGFR, HER2, ErbB3 及び ErbB4 により形成されるすべてのヘテロ二量体と ErbB3 を除くホモ二量体によるチロシンキナーゼのリン酸化に伴うシグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を示す。

本剤の臨床開発はベーリンガーインゲルハイム株式会社によって開始され、固形癌患者を対象とした第 I 相及び、非小細胞肺腺癌患者を対象とした第 II 相臨床試験が行われ、これらの結果を受けて大規模な国際共同第 III 相臨床試験（LUX-Lung 3 試験：1200.32 試験）が実施された。1200.32 試験は、病期 IIIB/IV 期の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺腺癌患者を対象とした 1 次治療として、本剤 40mg/日群とペメトレキセド (PEM) + シスプラチン (CDDP) 群を比較検討した試験である。本剤は対照群と比較して統計学的に有意な無増悪生存期間の延長を示した。この 1200.32 試験の結果に基づき、米国では 2013 年 7 月に承認された。2020 年 1 月までに米国、EU をはじめとする 80 以上の国と地域で EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者（国・地域によって承認内容が異なる）に対する治療薬として承認されている。本邦においては、2012 年 11 月に本剤の製造販売承認申請を行い、2014 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」に対する治療薬として承認された。（ジオトリフ錠 20mg, ジオトリフ錠 30mg, ジオトリフ錠 40mg, ジオトリフ錠 50mg）その後、2023 年 3 月に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は世界初の不可逆的 ErbB ファミリー阻害剤である。
- (2) EGFR TKI を含む化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性（Exon19 の欠失変異 [Del 19], Exon21 の L858R 変異等）の非小細胞肺腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、ジオトリフの無増悪生存期間中央値は 11.1 カ月であった。
- (3) 1 日 1 回、経口投与の錠剤である。

(4) 安全性

- 重大な副作用として、間質性肺疾患（1.3%）、重度の下痢（14.4%）、重度の皮膚障害（16.6%）、肝不全（頻度不明）、肝機能障害（2.2%）、心障害（0.4%）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）、消化管潰瘍（0.4%）、消化管出血（頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。
- 主な副作用は全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮膚疹（55.5%）、爪囲炎（56.8%）、皮膚乾燥（29.3%）、ざ瘡（20.5%）、そう痒症（19.2%）、ざ瘡様皮膚炎（13.1%）、脱毛症（10.0%）、下痢（80.8%）、口内炎（38.4%）、悪心（17.9%）、嘔吐（17.0%）、口唇炎（12.2%）、食欲減退（20.5%）、鼻出血（13.1%）、粘膜の炎症（28.8%）、疲労（13.5%）、肝機能検査値異常（AST, ALT 上昇等）（14.0%）、体重減少（10.5%）であった。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

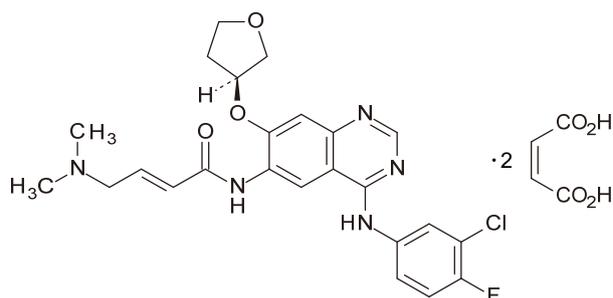
1. 販売名

- (1) 和名 ジオトリフ®錠 20mg
 ジオトリフ®錠 30mg
 ジオトリフ®錠 40mg
- (2) 洋名 Giotrif® Tablets 20mg
 Giotrif® Tablets 30mg
 Giotrif® Tablets 40mg
- (3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) アファチニブマレイン酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Afatinib Maleate (JAN), afatinib (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: $C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

分子量: 718.08 (二マレイン酸塩), 485.94 (フリー体)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発コード：BIBW 2992

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄褐色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール (95)	溶けにくい

各種 pH 溶媒に対する溶解度

条件	溶解性
水	50 mg/mL 以上
pH 1 (0.1 M 塩酸)	50 mg/mL 以上
pH 4 (McIlvaine 緩衝液)	50 mg/mL 以上
pH 7 (McIlvaine 緩衝液又はリン酸緩衝液)	16 mg/mL 以上
pH 11 (Sørensen 緩衝液)	0.033 mg/mL

(3) 吸湿性

相対湿度 70%を超える環境で水分を吸収する。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 173±7°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=8.2\pm 0.1$, $pK_{a2}=5.0\pm 0.1$

(6) 分配係数

$\text{Log } P=4.7$ (pH 9 以上), $\text{Log } D=3.8$ (pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃, 60%R.H.	24 カ月	低密度ポリエチレン製袋 +アルミニウム製ラミネート袋 +ファイバードラム	変化なし	
加速試験	40℃, 75%R.H.	6 カ月	低密度ポリエチレン製袋 +アルミニウム製ラミネート袋 +ファイバードラム	変化なし	
苛酷 試験	温度	70℃	2 週	ガラス瓶 (密栓)	分解が認められた
	湿度	25℃, 60%R.H.	10 カ月	ガラス瓶 (開放)	分解が認められた
		40℃, 75%R.H.	10 カ月	ガラス瓶 (開放)	分解が認められた
	光	キセノンランプ 照射 (200~800nm)	5000W・h/m ²	ガラス皿	分解が認められた

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

液体クロマトグラフィー

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

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジオトリフ錠 20mg	ジオトリフ錠 30mg	ジオトリフ錠 40mg
剤形	白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠	濃青色のフィルムコート錠	淡青色のフィルムコート錠
外形			
直径	約 8.1mm	約 9.1mm	約 10.1mm
厚さ	約 3.6mm	約 4.1mm	約 4.5mm
重さ	約 185mg	約 277mg	約 368mg

(3) 識別コード

販売名	ジオトリフ錠 20mg	ジオトリフ錠 30mg	ジオトリフ錠 40mg
識別コード	♣ T20	♣ T30	♣ T40
記載場所	錠剤	錠剤	錠剤

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

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	ジオトリフ錠 20mg	ジオトリフ錠 30mg	ジオトリフ錠 40mg
有効成分	アフアチニブマレイン酸塩 29.56mg (アフアチニブとして 20mg)	アフアチニブマレイン酸塩 44.34mg (アフアチニブとして 30mg)	アフアチニブマレイン酸塩 59.12mg (アフアチニブとして 40mg)
添加剤	乳糖水和物, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, クロスボビド ン, ステアリン酸マグネシウ ム, ヒプロメロース, マクロゴ ール 400, 酸化チタン, タルク, ポリソルベート 80	乳糖水和物, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, クロスボビド ン, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴ ール 400, 酸化チタン, タルク, 青色 2 号アルミニウムレーキ, ポリソルベート 80	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成副生成物及び分解生成物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃, 60%R.H.	36 カ月	PTP+乾燥剤+ アルミピロー包装	変化なし	
加速試験	40℃, 75%R.H.	6 カ月	PTP+乾燥剤+ アルミピロー包装	変化なし	
苛酷 試験	温度	50℃	8 週	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25℃, 60%R.H.	8 週	褐色ガラス瓶 (開栓)	変化なし
		30℃, 75%R.H.	8 週	褐色ガラス瓶 (開栓)	水分が規格外となった
		40℃, 75%R.H.	8 週	褐色ガラス瓶 (開栓)	水分, 分解生成物量が規格外となった
	光	キセノンランプ 照射	1.2×10 ⁶ lux · h 200W · h/m ² 以上	ガラス皿	変化なし
				PTP	変化なし

<参考>

【懸濁液の安定性】

本剤 20mg 錠及び 50mg 錠各 1 錠をそれぞれ 55℃に加温した水 20mL に入れ, 10 分間攪拌して水中で錠剤を崩壊させて得た懸濁液につき, 室温で 1 時間放置したとき, 含量に変化はみられず, 分解生成物の増加も認められなかった¹⁾。

注) 本剤の簡易懸濁法による投与は, 承認された剤形での投与ではなく, 安全性及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推奨していない。なお, 懸濁液を調製する場合は, 錠剤を水へ入れる前に粉砕することは避け, 懸濁液調製時の被曝対策を担保すること。

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)

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

測定方法 液体クロマトグラフィー

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

該当資料なし

(2) 包装

<ジオトリフ錠 20mg>

14 錠 [7 錠 (PTP) ×2 (乾燥剤入り)]

<ジオトリフ錠 30mg>

14 錠 [7 錠 (PTP) ×2 (乾燥剤入り)]

<ジオトリフ錠 40mg>

14 錠 [7 錠 (PTP) ×2 (乾燥剤入り)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート : ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン, アルミニウム
アルミニウムピロー包装

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

(解説)

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する本剤の有効性は、病期 IIIB/IV 期の *EGFR* TKI を含む化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行性 NSCLC 患者を対象とする国際共同第 III 相臨床試験²⁾ (1200.32 試験) で検討された。その結果、本剤は同患者の 1 次治療において、標準化学療法のペメトレキセド (以下、PEM) + シスプラチン (以下、CDDP) 併用療法群と比較して無増悪生存期間 (PFS) の優越性が検証された (ハザード比 0.58, 95%信頼区間: 0.43–0.78, p 値=0.0004, 両側層別ログランク検定)。また、本試験は全生存期間 (以下、OS) の評価を主な目的として計画、実施されたものではないが、本剤投与群は CDDP/PEM 投与群と比較して OS が劣る傾向は認められなかった。副次評価項目である全生存期間 (OS) (2013 年 11 月 14 日データカットオフ) の中央値は、本剤群で 28.2 カ月、PEM+CDDP 群で 28.2 カ月であった (ハザード比 0.88, 95%信頼区間: 0.66–1.17)。なお、*EGFR* TKI を含む化学療法既治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者に対する本剤の有効性は確認されていない。

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* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 がん化学療法歴等について、「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。

(解説)

5.1 の解説 :

本剤は、*EGFR* 遺伝子変異検査を実施し、陽性と判断された患者に投与すること。検体採取が困難で *EGFR* 遺伝子変異の測定ができない場合においても、*EGFR* 遺伝子変異陽性の患者が含まれる可能性は否定できないことから、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考とした治療選択を検討すること。

5.2 の解説 :

本剤の国内承認申請時に提出した資料の中に国内外において非小細胞肺癌患者に対する術後補助化学療法としての有効性及び安全性を検討するために実施した臨床試験は含まれていないことから、本邦において承認されている同種同効品 (ゲフィチニブ, エルロチニブ塩酸塩) の使用上の注意も参考にして設定した。

5.3 の解説：

EGFR TKI を含む化学療法既治療に対する本剤の有効性を検討した海外第 IIb/III 相臨床試験成績 (LUX-Lung 1 試験:1200.23 試験)³⁾では、全生存期間の延長を認めなかったことから、本剤の有効性及び安全性について十分に理解し、リスク・ベネフィットをふまえて適応患者の選択を慎重に行うこと。

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

(解説)

食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC の低下が認められていることから、空腹時投与とした (V. 4. 用法及び用量に関連する注意, 7.3 の解説参照)。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第 II 相臨床試験 (1200.22 試験) の結果から、1 次治療における本剤の開始用法・用量は 1 日 1 回 40mg とした。一方、アファチニブの血漿中濃度の個体間変動は大きいので忍容性に基づいて個々の投与量を調節することが望ましい。国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) において、40mg/日を開始用法・用量として投与した場合、第 1 コースにおける忍容性が示された患者 (下痢、皮膚関連の有害事象及び粘膜炎の発現、あるいは Grade 2 以上の因果関係が否定できない有害事象の発現がない) については、第 2 コースより 50mg/日に増量することが規定されていた。

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 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。[11.1.1-11.1.8 参照]

副作用のグレード ^{注1)}	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2(症状が持続的 ^{注2)} 又は忍容できない場合)若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する ^{注3)、4)} 。

注1) グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。

注2) 48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害

注3) 1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。

注4) 一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

7.1 の解説：

国際共同第III相臨床試験(1200.32試験)では、症状が持続的又は忍容できない有害事象が認められた場合に、本剤を10mgずつ減量することで各患者の忍容性を最大限に高められるよう、積極的な減量基準を設けていた。その結果、投与中止例(本剤群10.0%、対照群15.3%)を少なく抑えられたため、本剤投与患者の有害事象は、減量基準に基づく投与中断/減量、及び適切で積極的な支持療法により管理可能であり、臨床的有用性が得られている限り長期にわたって投与を継続できると考えられる。これらの結果に基づき、症状・重症度等に応じた休薬、減量又は中止の基準を設けた。

7.2 の解説：

第I相試験の結果から、アファチニブの血漿中濃度の個体間変動は大きいことが確認されており、40mg/日を開始用法・用量として投与した場合、第1コースにおける忍容性が高い患者(下痢、皮膚関連の有害事象及び粘膜炎の発現、あるいはGrade2以上の因果関係が否定できない有害事象の発現がない患者)では、国際共同第III相臨床試験(1200.32試験)において、第1コースにおける忍容性が示された患者の用量を次コースより50mg/日に増量することがあらかじめ治験実施計画書に規定されており、7.0%(16/229)の患者が50mg/日に増量し(日本人は含まれていないが東アジア人2名を含む)、これらの患者での忍容性に大きな問題は認められなかった。

7.3 の解説：

食事はアファチニブの曝露量に影響し、高脂肪食摂取後のアファチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、空腹時と比較してそれぞれ 50%、39%低下した。さらに食後投与ではアファチニブの吸収遅延が認められ、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 中央値は顕著に延長し、食後投与 6.9 時間に対して空腹時投与 3.0 時間であった。このような食事による曝露の低下は、複数の第 II 相及び第 III 相試験で得られたデータを併合した母集団薬物動態解析においても示唆された。以上の結果から、本剤は食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 3 時間までの間の服用を避け、空腹時に経口投与することとした。

7.4 の解説：

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性と安全性は確立していないため記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージは第 I 相～第 III 相の臨床試験 54 試験からなり、このうち有効性の臨床データパッケージとして評価資料 4 試験、参考資料 1 試験を含む。

有効性の臨床データパッケージ

試験名 (国名)	相 (対象)	薬剤の用法・用量 ^{注)}	デザイン・目的等	有効性
1200.33 試験 (日本)	第 I/II 相 (標準的治療法では効果が認められないか、又は他に適切な治療法がない進行非小細胞肺癌患者)	本剤 20, 40, 50mg (po), 本剤 50mg (po), 1 日 1 回連日	用量漸増非盲検試験, 非盲検試験	◎
1200.22 試験 (台湾, 米国)	第 II 相 (EGFR 遺伝子変異を有する EGFR TKI 未治療の非小細胞肺癌患者)	本剤 40 又は 50mg (po), 1 日 1 回連日	非ランダム化探索的試験	◎
1200.32 試験 (日本を含む 25 カ国)	第 III 相 (EGFR 遺伝子変異を有する化学療法未治療の非小細胞肺癌患者)	本剤 40mg (po), 1 日 1 回連日 PEM 500mg/m ² (iv) + CDDP 75mg/m ² (iv) ・ 1 日目/3 週サイクル	ランダム化実薬対照非盲検試験	◎
1200.23 試験 (米国, ドイツを含む 15 カ国)	第 IIb/III 相 (EGFR TKI 既治療の非小細胞肺癌患者)	本剤 50mg (po), 1 日 1 回連日 プラセボ 1 日 1 回連日	ランダム化プラセボ対照二重盲検試験	◎
1200.42 試験 (ドイツ, 米国を含む 23 カ国)	第 III 相* (EGFR TKI 既治療の非腺癌を含む非小細胞肺癌患者)	本剤 50mg (po), 1 日 1 回連日	ランダム化非盲検試験	○

◎ : 評価資料, ○ : 参考資料

TKI : チロシンキナーゼ阻害薬, PEM : ペメトレキセド, CDDP : シスプラチン

* : ランダム化前の本剤 50mg 投与時データを解析した

注) 本剤の承認された用法・用量 : 通常, 成人にはアファチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお, 患者の状態により適宜増減するが, 1 日 1 回 50mg まで増量できる。

「V-3. 用法及び用量」参照

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

<日本人における成績>

国内第 I/II 相臨床試験：(1200.33 試験) 第 I 相部分⁴⁾

試験デザイン：多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増試験

対象患者：進行非小細胞肺癌患者 12 例

投与方法：アフアチニブとして 20, 40, 50mg/日を 1 日 1 回連日経口投与

評価項目：薬物動態，有害事象 (CTCAE 3.0 版で評価)，腫瘍縮小効果 (RECIST 1.0 版で評価)

試験結果：50mg 投与群では 6 例中 3 例に用量制限毒性 (DLT) が発現した。その内訳は Grade 3 の粘膜の炎症，Grade 3 の小腸炎，Grade 3 の下痢であり，第 1 コース (day1~31) での DLT 発現が 1 例と 33%未満であったことから，最大耐量 (MTD) は 50mg に決定した。

注) 本剤の承認された用法・用量：通常，成人にはアフアチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日 1 回 50mg まで増量できる。
「V-3. 用法及び用量」参照

<外国人における成績>

海外第 I 相臨床試験成績 (1200.3 試験)⁵⁾

試験デザイン：多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増試験

実施国：英国 (2 施設)

対象患者：悪性固形癌患者 53 例

投与方法：アフアチニブとして 10, 20, 30, 40, 50mg/日を 1 日 1 回連日経口投与

評価項目：主要評価項目；最大耐量 (MTD)，有害事象 (CTCAE 3.0 版で評価)

副次評価項目；薬物動態，バイオマーカーの変化，腫瘍縮小効果 (RECIST で評価)，薬物動態に及ぼす食事の影響

試験結果：第 1 コース (day1~28) において用量制限毒性 (DLT) が 3 例発現した。その内訳は 30mg 投与群の呼吸障害 1 例，40mg 投与群の発疹 1 例，50mg 投与群の掻痒様皮膚炎 1 例であり，本剤を 1 日 1 回連日経口投与する場合の MTD は 50mg/日と決定した。

注) 本剤の承認された用法・用量：通常，成人にはアフアチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日 1 回 50mg まで増量できる。
「V-3. 用法及び用量」参照

2) QT 検討試験

<外国人における成績>

海外第 II 相非盲検試験成績 (1200.24 試験)⁶⁾

試験デザイン：非盲検，単群試験

実施国：英国

対象患者：再発性又は難治性固形癌患者 60 例

投与方法：アファチニブとして 50mg/日を 1 日 1 回連日経口投与

評価項目：主要評価項目；QTcF 間隔 (Fridericia 式による補正後)

副次評価項目；薬物動態，QTcF，QT，心拍数，顕著な QT 延長，心臓に関する安全性パラメータ，有害事象 (CTCAE 3.0 版で評価)

試験結果：ベースラインと Day 1 (単回投与) 又は Day 14 (定常状態) との間に，有意な QTcF 間隔の延長も短縮も示さなかった。QTcF 間隔のベースラインから Day 1 又は Day 14 までの平均変化量はいずれも小さく (それぞれ-1.0, -0.3ms)，両側 90%信頼区間の上限値は 10ms を十分に下回った (それぞれ 0.2, 2.3ms)。

(3) 用量反応探索試験

<日本人における成績>

国内第 I/II 相臨床試験：(1200.33 試験) 第 II 相部分⁷⁾

試験デザイン：非盲検，非対照試験

対象患者：化学療法既治療 (1 種類又は 2 種類の細胞傷害性化学療法 (1 種類はプラチナ製剤ベース) 及び 12 週間以上の EGFR TKI による治療に不応となった患者) の病期 IIIB 期又は IV 期の非小細胞肺腺癌患者 62 例

投与方法：アファチニブ開始用量として 50mg/日を 1 日 1 回連日経口投与

評価項目：主要評価項目；腫瘍縮小効果 (RECIST 1.0 版で評価)

副次評価項目；病勢コントロール率 (RECIST 1.0 版で評価)，奏効までの時間，奏効期間，病勢コントロール期間，無増悪生存期間 (PFS)，全生存期間 (OS)，EGFR 及び K-ras 遺伝子変異の探索的解析，薬物動態，安全性

試験結果：主要評価項目の奏効率は 8.2% (5/61 例)，副次評価項目の PFS 中央値は 4.4 カ月 (以上，独立判定委員会の評価)，OS 中央値は 19.0 カ月であった。副作用は 100.0% (62/62 例) に認められ，発現率 50%以上の副作用として下痢 (100.0%)，発疹/ざ瘡 (91.9%)，口内炎 (83.9%)，爪の異常 (69.4%)，食欲減退 (54.8%) が認められた。

<外国人における成績>

海外第 II 相臨床試験成績 (1200.22 試験)⁸⁾

試験デザイン：非ランダム化，探索的試験

実施国：台湾，米国

対象患者：腫瘍細胞の *EGFR* 遺伝子の Exon18~21 に活性化変異を有し，かつ細胞傷害性化学療法 1 レジメンに治療不応となった，又は 1 次治療の細胞傷害性化学療法の前治療がない病期 IIIB 期もしくは IV 期の肺腺癌患者 129 例

投与方法：アファチニブ開始用量として 40mg 又は 50mg/日を 1 日 1 回連日経口投与

評価項目：主要評価項目；腫瘍縮小効果 (RECIST 1.0 版で評価)

副次評価項目；病勢コントロール率 (RECIST 1.0 版で評価)，奏効までの期間，奏効期間，無増悪生存期間 (PFS)，全生存期間 (OS)，薬物動態，安全性 (CTCAE 3.0 版で評価)

試験結果：主要評価項目の奏効率は 61.2% (79/129 例) であり，副次評価項目の PFS 中央値は 10.1 カ月，OS 中央値は 24.8 カ月であった。副作用は 99.2% (128/129 例) に認められ，発現率 50%以上の副作用として下痢 (94.6%)，発疹/ざ瘡 (93.0%)，爪の異常 (84.5%)，口内炎 (80.6%)，そう痒症 (56.6%) が認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第 III 相臨床試験成績 (1200.32 試験)²⁾

試験デザイン：国際多施設共同，非盲検，ランダム化 (2 : 1)，実薬対照，2 群並行群間比較試験

実施国：日本，香港，韓国，マレーシア，フィリピン，台湾，タイ，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，ルーマニア，ロシア，ウクライナ，英国，カナダ，米国，アルゼンチン，ブラジル，チリ，ペルー (以上 25 カ国)

対象患者：*EGFR* TKI を含む化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性 (Exon19 の欠失変異 (Del19)，Exon21 の L858R 変異等)，かつ病期 IIIB 期もしくは IV 期の非小細胞肺腺癌患者 345 例 (日本人 83 例を含む)

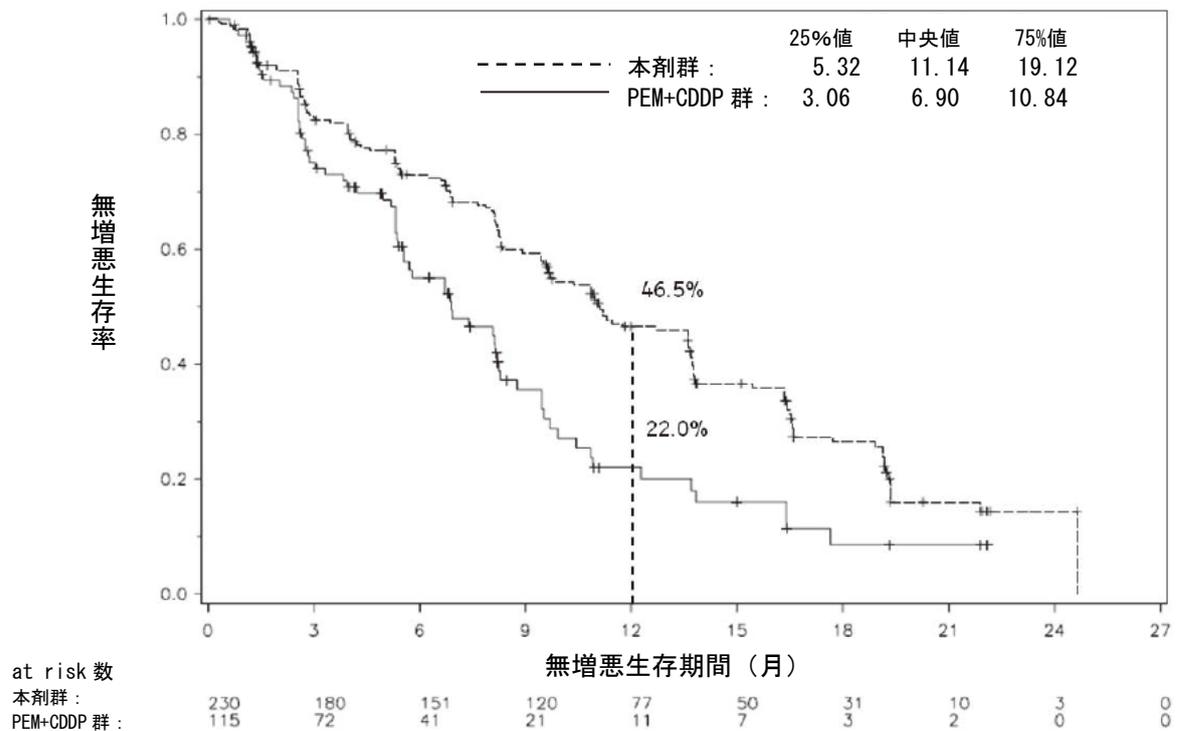
投与方法：本剤群 (230 例)，アファチニブ開始用量として 40mg/日を 1 日 1 回連日経口投与
ペメトレキセド+シスプラチン群 (115 例)，各コースの day1 にペメトレキセド 500mg/m² を点滴静注後，シスプラチン 75mg/m² を点滴静注。1 コースを 21 日間として最大 6 コースまで投与

評価項目：主要評価項目；無増悪生存期間 (PFS) (RECIST 1.1 版で評価)

副次評価項目；腫瘍縮小効果 (RECIST 1.1 版で評価)，奏効までの期間，奏効期間，病勢コントロール率 (RECIST 1.1 版で評価)，病勢コントロール期間，全生存期間 (OS)，健康関連 QOL，薬物動態，安全性 (CTCAE 3.0 版で評価)

試験結果：有効性評価対象例 345 例の成績を以下に示す (開始用量は本剤 40mg の 1 日 1 回投与，独立判定委員会の評価に基づく)。

主要評価項目である独立判定委員会の評価に基づく PFS の中央値は、本剤群で 11.1 カ月、ペメトレキセド+シスプラチン (PEM+CDDP) 群で 6.9 カ月であり、本剤群の PFS は PEM+CDDP 群と比較して有意に延長した (ハザード比 0.58, 95%信頼区間: 0.43-0.78, p 値=0.0004, 両側層別ログランク検定)。また、EGFR 遺伝子変異の種類 (Del 19, L858R, その他) 別による部分集団解析の結果は、下表のとおりであった。



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

EGFR 遺伝子変異の種類別による PFS (中央値) の結果

EGFR 遺伝子変異	本剤群	PEM+CDDP 群	ハザード比	95%信頼区間
Del 19	13.7カ月 (n=113)	5.6カ月 (n=57)	0.28	0.18-0.44
L858R	10.8カ月 (n=91)	8.1カ月 (n=47)	0.73	0.46-1.17
その他	2.8カ月 (n=26)	9.9カ月 (n=11)	1.89	0.84-4.28

副次評価項目である全生存期間 (OS) (2013年11月14日データカットオフ) の中央値は、本剤群で 28.2 カ月、PEM+CDDP 群で 28.2 カ月であった (ハザード比 0.88, 95%信頼区間: 0.66-1.17)。

V. 治療に関する項目

<後治療>

2013年11月14日データカットオフにおける投与中止例はジオトリフ群 209 例, PEM+CDDP 群 115 例であり, このうち後治療実施率はジオトリフ群 78.0% (163/209 例), PEM+CDDP 群 85.2% (98/115 例) でした。また, EGFR TKI による後治療実施率はジオトリフ群 39.7% (83/209 例), PEM+CDDP 群 70.4% (81/115 例) でした。

投与中止例の後治療 (2013年11月14日データカットオフ)

	本剤群 (n=230)	PEM+CDDP 群 (n=115)
投与中止例	209 (100.0%)	115 (100.0%)
後治療未実施例	46 (22.0%)	17 (14.8%)
後治療実施例	163 (78.0%)	98 (85.2%)
抗悪性腫瘍剤による治療	159 (76.1%)	98 (85.2%)
化学療法 (または化学療法ベースの併用投与)	144 (68.9%)	54 (47.0%)
プラチナ製剤ベース	113 (54.1%)	18 (15.7%)
単独投与	76 (36.4%)	42 (36.5%)
プラチナ製剤ベース+Bev	26 (12.4%)	0 (0.0%)
その他の併用投与	7 (3.3%)	6 (5.2%)
単独投与+Bev	5 (2.4%)	2 (1.7%)
EGFR TKI	83 (39.7%)	81 (70.4%)
エルロチニブ塩酸塩	65 (31.1%)	53 (46.1%)
ゲフィチニブ	30 (14.4%)	46 (40.0%)
ジオトリフ	2 (1.0%)	9 (7.8%)
その他	7 (3.3%)	5 (4.3%)
EGFR TKI を含む併用投与	6 (2.9%)	11 (9.6%)
エルロチニブ塩酸塩+	5 (2.4%)	8 (7.0%)
ゲフィチニブ+	1 (0.5%)	3 (2.6%)
ジオトリフ+	0 (0.0%)	2 (1.7%)
放射線治療	36 (17.2%)	24 (20.9%)

症例数 (率%)

EGFR TKI : 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤, Bev : ベバシズマブ (遺伝子組換え)

両群いずれかで発現率 5%超の副作用（本剤群）（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	本剤群（229 例）				
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全副作用	228 (99.6)	25 (10.9)	91 (39.7)	104 (45.4)	4 (1.7)
感染症および寄生虫症	146 (63.8)	41 (17.9)	78 (34.1)	26 (11.4)	0 (0.0)
爪囲炎	130 (56.8)	40 (17.5)	64 (27.9)	26 (11.4)	0 (0.0)
毛包炎	12 (5.2)	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	14 (6.1)	5 (2.2)	6 (2.6)	3 (1.3)	0 (0.0)
貧血	7 (3.1)	2 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
白血球減少症	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	62 (27.1)	35 (15.3)	11 (4.8)	13 (5.7)	3 (1.3)
食欲減退	47 (20.5)	28 (12.2)	12 (5.2)	7 (3.1)	0 (0.0)
低カリウム血症	13 (5.7)	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
精神障害	15 (6.6)	12 (5.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	12 (5.2)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	43 (18.8)	39 (17.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	15 (6.6)	12 (5.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	11 (4.8)	11 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	10 (4.4)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	52 (22.7)	32 (14.0)	19 (8.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
結膜炎	19 (8.3)	10 (4.4)	9 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	77 (33.6)	64 (27.9)	9 (3.9)	2 (0.9)	0 (0.0)
鼻出血	30 (13.1)	29 (12.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	12 (5.2)	8 (3.5)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	222 (96.9)	79 (34.5)	95 (41.5)	47 (20.5)	1 (0.4)
下痢	218 (95.2)	106 (46.3)	78 (34.1)	33 (14.4)	0 (0.0)
口内炎	86 (37.6)	47 (20.5)	28 (12.2)	10 (4.4)	1 (0.4)
悪心	41 (17.9)	26 (11.4)	13 (5.7)	2 (0.9)	0 (0.0)
嘔吐	39 (17.0)	20 (8.7)	12 (5.2)	7 (3.1)	0 (0.0)
口唇炎	28 (12.2)	17 (7.4)	11 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	21 (9.2)	12 (5.2)	7 (3.1)	2 (0.9)	0 (0.0)
便秘	6 (2.6)	4 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	210 (91.7)	66 (28.8)	102 (44.5)	42 (18.3)	0 (0.0)
発疹	141 (61.6)	45 (19.7)	66 (28.8)	30 (13.1)	0 (0.0)
皮膚乾燥	67 (29.3)	48 (21.0)	18 (7.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
ざ瘡	51 (22.3)	24 (10.5)	23 (10.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
そう痒症	43 (18.8)	24 (10.5)	18 (7.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	32 (14.0)	20 (8.7)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)
脱毛症	23 (10.0)	23 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (6.6)	8 (3.5)	4 (1.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
爪の障害	12 (5.2)	8 (3.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚剥脱	12 (5.2)	8 (3.5)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	12 (5.2)	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	113 (49.3)	76 (33.2)	26 (11.4)	10 (4.4)	0 (0.0)
粘膜の炎症	66 (28.8)	45 (19.7)	14 (6.1)	7 (3.1)	0 (0.0)

V. 治療に関する項目

副作用	本剤群 (229 例)				
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
疲労	31 (13.5)	23 (10.0)	6 (2.6)	2 (0.9)	0 (0.0)
発熱	12 (5.2)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	9 (3.9)	6 (2.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
浮腫	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	52 (22.7)	21 (9.2)	25 (10.9)	5 (2.2)	1 (0.4)
体重減少	24 (10.5)	10 (4.4)	14 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (7.4)	10 (4.4)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.2)	5 (2.2)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）
Grade : CTCAE 3.0 版

両群いずれかで発現率 5%超の副作用 (PEM+CDDP 群) (器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT))

副作用	PEM+CDDP 群 (111 例)				
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全副作用	106 (95.5)	16 (14.4)	37 (33.3)	45 (40.5)	8 (7.2)
感染症及び寄生虫症	8 (7.2)	4 (3.6)	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	55 (49.5)	8 (7.2)	20 (18.0)	21 (18.9)	6 (5.4)
貧血	31 (27.9)	7 (6.3)	17 (15.3)	5 (4.5)	2 (1.8)
白血球減少症	21 (18.9)	3 (2.7)	9 (8.1)	9 (8.1)	0 (0.0)
好中球減少症	35 (31.5)	5 (4.5)	10 (9.0)	17 (15.3)	3 (2.7)
血小板減少症	9 (8.1)	5 (4.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
代謝及び栄養障害	63 (56.8)	37 (33.3)	18 (16.2)	8 (7.2)	0 (0.0)
食欲減退	59 (53.2)	36 (32.4)	20 (18.0)	3 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
精神障害	6 (5.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)
不眠症	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	37 (33.3)	32 (28.8)	4 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.9)
味覚異常	9 (8.1)	9 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	10 (9.0)	10 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	8 (7.2)	7 (6.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	6 (5.4)	5 (4.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18 (16.2)	11 (9.9)	6 (5.4)	1 (0.9)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
鼻の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	10 (9.0)	6 (5.4)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	89 (80.2)	43 (38.7)	40 (36.0)	6 (5.4)	0 (0.0)
下痢	17 (15.3)	14 (12.6)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	10 (9.0)	9 (8.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
悪心	73 (65.8)	36 (32.4)	33 (29.7)	4 (3.6)	0 (0.0)
嘔吐	47 (42.3)	29 (26.1)	15 (13.5)	3 (2.7)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	21 (18.9)	18 (16.2)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	30 (27.0)	25 (22.5)	5 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	7 (6.3)	5 (4.5)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	19 (17.1)	18 (16.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	64 (57.7)	34 (30.6)	16 (14.4)	14 (12.6)	0 (0.0)
粘膜の炎症	5 (4.5)	5 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

V. 治療に関する項目

副作用	PEM+CDDP 群 (111 例)				
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
疲労	38 (34.2)	15 (13.5)	12 (10.8)	11 (9.9)	0 (0.0)
発熱	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	13 (11.7)	5 (4.5)	4 (3.6)	4 (3.6)	0 (0.0)
浮腫	8 (7.2)	8 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	6 (5.4)	5 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
臨床検査	43 (38.7)	11 (9.9)	21 (18.9)	10 (9.0)	1 (0.9)
体重減少	10 (9.0)	4 (3.6)	6 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	12 (10.8)	2 (1.8)	7 (6.3)	2 (1.8)	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	10 (9.0)	6 (5.4)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	8 (7.2)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (3.6)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）
Grade : CTCAE 3.0 版

<外国人における成績>

海外第 IIb/III 相臨床試験成績 (1200.23 試験) ³⁾

試験デザイン：二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験

実施国：米国，ドイツ，中国，香港，韓国，シンガポール，台湾，タイ，ベルギー，フランス，イタリア，オランダ，英国，スペイン，カナダ（以上 15 カ国）

対象患者：化学療法既治療（1 種類又は 2 種類の細胞傷害性化学療法（1 種類はプラチナ製剤ベース）及び 12 週間以上の EGFR TKI による治療に不応となった患者）の病期 IIIB 期又は IV 期の非小細胞肺腺癌患者 585 例

投与方法：本剤+BSC 群（390 例）；アファチニブ開始用量として 50mg/日を 1 日 1 回連日経口投与
プラセボ+BSC 群（195 例）；プラセボを 1 日 1 回連日経口投与
なお両群ともに最善の支持療法（BSC）を実施した。

評価項目：主要評価項目；全生存期間（OS）

副次評価項目；無増悪生存期間（PFS），腫瘍縮小効果（RECIST 1.0 版で評価），病勢コントロール期間，奏効までの期間，奏効期間，健康関連 QOL，薬物動態，安全性（CTCAE3.0 版で評価）

試験結果：有効性評価対象例 585 例の成績を以下に示す（開始用量は本剤 50mg の 1 日 1 回投与，独立判定委員会の評価に基づく）。

海外第 IIb/III 相臨床試験における進行非小細胞肺腺癌患者に対する効果

	全集団(585 例)			臨床的に <i>EGFR</i> 遺伝子変異を有する可能性の高い集団 ^{注 3)} (391 例)		
	本剤+BSC 群 (390 例)	プラセボ+BSC 群 (195 例)	ハザード比(HR) 又はオッズ比 (OR) (95%信頼区間) p 値	本剤+BSC 群 (257 例)	プラセボ+BSC 群 (134 例)	ハザード比(HR) 又はオッズ比 (OR) (95%信頼区間) p 値
全生存期間 中央値 ^{注 1)}	10.8 カ月	12.0 カ月	HR 1.08 (0.86–1.35) 0.7428	11.8 カ月	11.2 カ月	HR 0.90 (0.69–1.18) 0.433
全生存期間 中央値 ^{注 2)}	10.9 カ月	11.7 カ月	HR 1.01 (0.84–1.22) 0.5445	12.0 カ月	11.2 カ月	HR 0.91 (0.73–1.14) 0.419
無増悪生存期間 中央値	3.3 カ月	1.1 カ月	HR 0.38 (0.31–0.48) <0.0001	4.4 カ月	1.0 カ月	HR 0.28 (0.21–0.36) <0.0001
奏効率*	7.4%	0.5%	OR 15.61 (2.1–115) 0.0071	8.9%	0.7%	OR 13.07 (1.7–97.9) 0.0123
病勢コントロール率**	58.2%	18.5%	OR 6.28 (4.1–9.5) <0.0001	63.8%	15.7%	OR 9.49 (5.6–16.1) <0.0001

注 1) 主解析時点，注 2) 主解析後の 2012 年 2 月カットオフ時点，注 3) 前治療の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に奏効した患者（CR 又は PR）あるいは前治療の EGFR TKI の投与期間が 48 週間以上の患者^{8),9)}

* RECIST 1.0 版に基づく判定（CR+PR）

** RECIST 1.0 版に基づく判定（CR+PR+SD）

V. 治療に関する項目

両群いずれかで発現率 5%超の副作用（本剤+BSC 群）（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	本剤+BSC 群（390 例）				
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全副作用	372 (95.4)	50 (12.8)	165 (42.3)	151 (38.7)	4 (1.0)
感染症及び寄生虫症	155 (39.7)	75 (19.2)	56 (14.4)	23 (5.9)	1 (0.3)
爪囲炎	129 (33.1)	68 (17.4)	43 (11.0)	18 (4.6)	0 (0.0)
毛包炎	25 (6.4)	8 (2.1)	13 (3.3)	4 (1.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	104 (26.7)	59 (15.1)	25 (6.4)	19 (4.9)	1 (0.3)
食欲減退	81 (20.8)	50 (12.8)	20 (5.1)	11 (2.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	99 (25.4)	83 (21.3)	11 (2.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
鼻出血	57 (14.6)	53 (13.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	20 (5.1)	17 (4.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	341 (87.4)	116 (29.7)	151 (38.7)	74 (19.0)	0 (0.0)
下痢	330 (84.6)	144 (36.9)	122 (31.3)	64 (16.4)	0 (0.0)
口内炎	83 (21.3)	58 (14.9)	20 (5.1)	5 (1.3)	0 (0.0)
悪心	72 (18.5)	51 (13.1)	16 (4.1)	5 (1.3)	0 (0.0)
嘔吐	52 (13.3)	29 (7.4)	17 (4.4)	6 (1.5)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	48 (12.3)	27 (6.9)	21 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	320 (82.1)	124 (31.8)	138 (35.4)	58 (14.9)	0 (0.0)
発疹	242 (62.1)	111 (28.5)	96 (24.6)	35 (9.0)	0 (0.0)
そう痒症	69 (17.7)	50 (12.8)	18 (4.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚乾燥	56 (14.4)	40 (10.3)	15 (3.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (7.4)	17 (4.4)	7 (1.8)	5 (1.3)	0 (0.0)
ざ瘡	28 (7.2)	14 (3.6)	11 (2.8)	3 (0.8)	0 (0.0)
皮膚亀裂	28 (7.2)	23 (5.9)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	26 (6.7)	11 (2.8)	13 (3.3)	2 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	143 (36.7)	80 (20.5)	45 (11.5)	18 (4.6)	0 (0.0)
粘膜の炎症	93 (23.8)	52 (13.3)	34 (8.7)	7 (1.8)	0 (0.0)
疲労	43 (11.0)	26 (6.7)	12 (3.1)	5 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	54 (13.8)	32 (8.2)	17 (4.4)	5 (1.3)	0 (0.0)
体重減少	26 (6.7)	15 (3.8)	10 (2.6)	1 (0.3)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）
Grade : CTCAE 3.0 版

両群いずれかで発現率 5%超の副作用（プラセボ+BSC 群）（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	プラセボ+BSC 群（195 例）				
	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全副作用	74 (37.9)	51 (26.2)	20 (10.3)	3 (1.5)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	6 (3.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
食欲減退	6 (3.1)	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (2.6)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	36 (18.5)	29 (14.9)	7 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	12 (6.2)	12 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	21 (10.8)	17 (8.7)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	12 (6.2)	11 (5.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	35 (17.9)	29 (14.9)	6 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	20 (10.3)	16 (8.2)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	8 (4.1)	7 (3.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	12 (6.2)	12 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	16 (8.2)	10 (5.1)	4 (2.1)	2 (1.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	9 (4.6)	6 (3.1)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	3 (1.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）
Grade : CTCAE 3.0 版

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

①使用成績調査

A) 特定使用成績調査（EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者の長期使用下における調査）
（終了）

調査の目的	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者に対し，本剤の長期使用の使用実態下において，以下の情報の検出又は確認を行うこと。 (1) 副作用，重篤な有害事象の発生状況 (2) 安全性・有効性に影響を与えられとされる因子
調査方式	事前登録による連続調査方式
症例数	調査票収集症例数1605例（目標症例数 安全性解析対象1500例）
実施期間等	実施期間：2014年5月～2017年10月，観察期間：52週（1年）間
主な観察項目	安全性 副作用の発現状況 有効性 主治医による治療効果判定による最良総合効果（RECIST1.1版に準じる）
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例1602例において，副作用発現割合は95.19%（1,525/1,602例）であった。5%以上で発現した副作用は，下痢78.46%（1,257/1,602例），発疹40.70%（652/1,602例），爪囲炎33.71%（540/1,602例），口内炎30.90%（495/1,602例），悪性新生物進行14.36%（230/1,602例），食欲減退13.73%（220/1,602例），ざ瘡様皮膚炎11.55%（185/1,602例），ざ瘡8.05%（129/1,602例），悪心7.62%（122/1,602例），嘔吐5.62%（90/1,602例）及び皮膚乾燥5.18%（83/1,602例）であった。 重篤な副作用発現割合は33.02%（529/1,602例）であった。1%以上で発現した重篤な副作用は，悪性新生物進行14.29%（229/1,602例），下痢7.30%（117/1,602例），間質性肺疾患3.75%（60/1,602例），食欲減退3.00%（48/1,602例），脱水2.12%（34/1,602例），口内炎1.62%（26/1,602例），嘔吐1.00%（16/1,602例）であった。 有効性 有効性解析対象症例1602例において，調査担当医師によりRECIST1.1版で評価され，完全奏効（以下，「CR」）2.31%（37/1,602例），部分奏効（以下，「PR」）37.64%（603/1,602例），安定（以下，「SD」）35.77%（573/1,602例），進行（以下，「PD」）17.48%（280/1,602例）及び不明6.80%（109/1,602例），奏効率は39.95%（640/1,602例）であった。このうち化学療法未治療患者486例においては，CRが5.56%（27例），PRが67.90%（330例），SDが17.90%（87例），PDが4.94%（24例）及び不明が3.70%（18例）であり，奏効率は73.46%（357/486例）であった。

②製造販売後臨床試験

A) 国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) からの継続試験

国内における製造販売承認日 (2014 年 1 月 17 日) の時点で、国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) を製造販売後臨床試験と読み替え、試験を実施した。2014 年 1 月 17 日時点で、被験薬である本剤を投与されていた日本人 4 例が製造販売後臨床試験に移行し、1 例が疾患進行のため途中で試験を中止した。3 例は、2016 年 11 月まで引き続き本剤が投与され、市販されているジオトリフが継続して投与されることを確認後、試験を終了した。副作用は 4 例 8 件 (膀胱炎、爪囲炎 [2 件]、上気道感染、オキユラーサーフェス疾患、鼻の炎症、口内炎、斑状丘疹状皮疹) に認められ、すべて Grade 2 以下で非重篤であった。また、全生存期間 (OS) は 72.4、71.0、71.4 及び 77.5 カ月であった。

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

該当資料なし

(7) その他

主な試験の安全性の解析結果を示した。

(1) EGFR TKI 未治療例 (一次治療) でのアファチニブの用量調節 (国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ)

1) 減量に至った有害事象

国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) で高頻度に発現した因果関係が否定できない減量に至った有害事象は、下痢 (19.7%)、発疹/ざ瘡 (19.2%)、爪の異常 (13.5%) 及び口内炎 (10.0%) であった。そのうち CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、発現頻度順に発疹/ざ瘡 (13.5%)、下痢 (10.5%)、爪の異常 (9.6%)、口内炎 (7.0%) であった。また、CTCAE Grade 4 の口内炎が 1 名に発現した。

1200.32 試験の日本人サブグループでは、高頻度に発現した因果関係が否定できない減量に至った有害事象は、爪の異常 (29.6%)、発疹/ざ瘡 (27.8%)、下痢 (22.2%)、口内炎 (7.4%)、食欲減退 (5.6%)、疲労 (3.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (3.7%) 等であった。

治験薬の減量を必要とした患者の概要 (国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ)

	アファチニブ群
アファチニブ 40mg 開始用量例	54 (100.0)
30mg に減量	39 (72.2)
20mg に減量	18 (33.3)
初回減量までの期間 (累積発現率)	
14 日間以下	0 (0.0)
14 日間超～28 日間以下	12 (22.2)
28 日間超～56 日間以下	7 (35.2)
56 日間超～84 日間以下	8 (50.0)
84 日間超～168 日間以下	6 (61.1)
168 日間超～252 日間以下	1 (63.0)
252 日間超～420 日間以下	4 (70.4)
420 日間超～820 日間以下	2 (74.1)
初回減量までの期間中央値	57.5 日
[最短・最長]	[16.0-443.0]

症例数 (率%)

2) 減量後のアファチニブの投与期間 (国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ)
日本人サブグループで、アファチニブを投与された患者 54 名のうち、30mg に減量した患者は 39 名 (72.2%)、さらに 20mg に減量した患者は 18 名 (33.3%) であった。減量した患者のうち 27 名 (67.5%) はアファチニブによる治療を 6 カ月以上継続することができた。投与量の有無に関わらず、3 名 (7.5%) については 18 カ月を超えて治療が継続された。

国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) における日本人サブグループでの個々の患者の投与量別患者数の経時的な推移をみると、治療開始から最初の 84 日 (第 5 コース開始時点) 以内に減量が行われることが多かった (全患者のうち約 50%)。開始用量である 40mg で治療を継続している患者数は徐々に減少したが、開始用量のまま治療を継続している患者は 84 日目時点で 50.0% であった。特に平均投与期間に近い 336 日目では、26.5% の患者が、開始用量である 40mg のまま治療を継続していた。

3) 投与中止に至った有害事象 (国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験])

国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) 全体で、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は、アファチニブ群の 7.9%、化学療法群の 11.7% に発現した。日本人サブグループ (1200.32 試験) ではアファチニブ群の 14.8%、化学療法群の 25.0% に発現し、両群ともに試験全体 (1200.32 試験) と比較して発現率が約 2 倍と高かった。アファチニブ群で、Grade 4 以上の治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象の発現はなかった。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象で、アファチニブ群のみで発現したものは下痢 (3 名 [1.3%]) 及び間質性肺疾患 (2 名 [0.9%])、爪の異常 (2 名 [0.9%]) であった。間質性肺疾患及び爪の異常については、間質性肺疾患は 2 名とも日本人サブグループで発現し、爪の異常については 2 名中 1 名が日本人サブグループで発現した。

減量後に発現し治験薬の投与中止に至った有害事象は、原疾患と関連性のある有害事象であることが多かった (中枢神経系転移、胸水、肺炎、呼吸困難、肺浸潤、悪性新生物、気胸、放射線性肺臓炎)。その他の有害事象としては、間質性肺疾患 (185 名中 3 名 [1.6%])、死亡、下痢、肝機能異常、眼の障害、オキュラーサーフェス疾患、発疹/ざ瘡、腎不全、口内炎 (いずれも 1 名 [0.5%]) であり、このうち CTCAE Grade 3 の有害事象は発疹、肝機能異常、間質性肺疾患 (いずれも 1 名) であった。

(2) EGFR TKI を含む化学療法既治療でのアファチニブの用量調節（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）

1) 減量に至った有害事象

国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分] で治験薬の減量に至った有害事象は、43 名 (69.4%) で発現した。このうち CTCAE Grade 3 の有害事象は 35 名 (56.5%) にみられ、Grade 4 又は Grade 5 の有害事象はみられなかった。EGFR TKI に関連があると考えられる様々な有害事象が発現し、そのうち 2 名以上に認められたのは、下痢 (26 名 [41.9%])、発疹/ざ瘡 (11 名 [17.7%])、爪の異常 (6 名 [9.7%])、口内炎 (4 名 [6.5%]) であった。また、その他の治験薬の減量に至った有害事象として、食欲減退 (3 名 [4.8%])、疲労 (2 名 [3.2%]) が発現した。これらの事象の多くが CTCAE Grade 3 であったが、Grade 4 又は Grade 5 と判断されたものはなかった。

治験薬の減量を必要とした患者の概要（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）

	アファチニブ群
アファチニブ 50mg 開始用量例	62 (100.0)
40mg に減量	43 (69.4)
30mg に減量	22 (35.5)
初回減量までの期間（累積発現率）	
14 日間以下	5 (8.1)
14 日間超～28 日間以下	18 (37.1)
28 日間超～56 日間以下	15 (61.3)
56 日間超～84 日間以下	2 (64.5)
84 日間超～168 日間以下	2 (67.7)
168 日間超～252 日間以下	0 (67.7)
252 日間超～420 日間以下	1 (69.4)
420 日間超～588 日間以下	0 (69.4)
588 日間超～700 日間以下	0 (69.4)
初回減量までの期間中央値	28.0
[最短-最長]	8.0, 350

症例数 (率%)

2) 投与中止に至った有害事象（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）

国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分] 治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 名 (30.6%) でみられた。CTCTE Grade 3 以上の有害事象は 13 名 (21.0%) で報告された。Grade 4 又は Grade 5 の有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 2 名以上で報告された有害事象は、発疹 (7 名 [11.3%])、食欲減退 (3 名 [4.8%])、下痢、間質性肺疾患及び口内炎 (いずれも 2 名 [3.2%]) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された (18 名 [29.0%])、そのうち CTCAE Grade 3 の有害事象は 13 名 [21.0%])。

また、治験薬の減量後に発現し投与中止に至った有害事象は、発疹 (5 名 [11.6%])、食欲減退及び間質性肺疾患 (いずれも 2 名 [4.7%])、咳嗽、脱水、爪の異常及び発熱 (いずれも 1 名 [2.3%]) であった。ほとんどは、原疾患と関連するもの (咳嗽及び発熱) 及び EGFR TKI に関連のある有害事象であった。

- (3) 特に注目すべき有害事象（間質性肺疾患，下痢，発疹/ざ瘡，爪の異常，口内炎，眼の障害，角膜炎）
EGFR/HER2 阻害に関連する有害事象（間質性肺疾患又は間質性肺疾患様事象，下痢，発疹/ざ瘡，口内炎，眼の障害，角膜炎）を特に注目すべき有害事象と定義し，国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験），海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験），国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループ及び，国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験）について詳細な解析を行った。また頻度の少ない，間質性肺疾患様事象を含む間質性肺疾患，角膜炎については癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名より詳細な解析を行った。

1) 間質性肺疾患

間質性肺疾患を示す事象を過小評価しないために，癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析で広域 SMQ*を用いて間質性肺疾患様事象を特定した。

SMQ*

MedDRA（国際医薬用語集）SMQ（標準検索式）は安全性データの標準的な識別と検索を可能にする目的で開発された。SMQは製薬企業と規制当局の代表で構成されている CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences：国際医学団体協議会) の SMQ-WG と ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）の共同作業による成果物である。SMQは，目的とする医学的状態又は関心領域に関係する一つ以上の SOC（器官別大分類）からの MedDRA 用語のグループである。その用語グループには対象とする医学的状態あるいは関心領域に関連する徴候，症状，診断，症候群，身体所見，臨床検査及び生理的検査データなどが，基本語（PT）として含まれている。

SMQ による広域検索と狭域検索

ほとんどの SMQ は，「狭域」と「広域」の PT（基本語）のサブセットを持っている。「狭域」の PT 用語は，関心の対象となった事象を特定するより高い蓋然性（高特異性）を有しており，一方「広域」用語は，これに加えて可能性がある事象を特定する（感度が高い）ことを意図したものである。広域用語によって検索された事象は，更なる評価によって，関心の対象ではないとされる可能性がある。ユーザーは提起されている課題にとって最も適切な検索方式（狭域あるいは広域）を選択することができる。

【癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析】

3865 名の解析の結果，59 名の患者で 60 件の間質性肺疾患様事象が特定された。このうち 38 名（1.0%）は CTCAE Grade 3 以上の間質性肺疾患様事象であり，さらに，そのうち 15 名（0.4%）は致死性であった。広域 SMQ を用いて特定された 59 名の有害事象は，治験担当医師及び/又はベーリンガーインゲルハイム社によって因果関係が判断され，このうち 28 名の有害事象は，アファチニブとの因果関係が否定できないと判断され，31 名ではアファチニブとの因果関係はないと判断された。広域 SMQ による間質性肺疾患様事象の発現率は 1.5%であり，アファチニブと因果関係が否定できないと判断された間質性肺疾患様事象の発現率は 0.7%であった。

様々な用量のアファチニブを投与した患者集団（癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析）のうち 40%をアジア人が占めていたが、広域 SMQ を用いて特定した間質性肺疾患様事象を発現した患者においては、アジア人の割合が半数を少し上回った（54%）。広域 SMQ を用いて特定した間質性肺疾患様事象を発現した患者 59 名のうち、7 名が日本からの報告であり、そのうち 4 名で発現した有害事象はアファチニブとの因果関係が否定できないと判断された。

広域 SMQ を用いて特定した間質性肺疾患様事象のうちアファチニブとの因果関係が否定できない患者
広域 SMQ を用いて特定された 28 名（29 件）のアファチニブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患様事象の内訳は、間質性肺疾患（20 名）、肺臓炎（5 名）、急性呼吸窮迫症候群（2 名）及び肺線維症（1 名）であった。間質性肺疾患を発現した患者 1 名は肺浸潤を併発した。28 名のうち、8 名は非重篤、20 名は重篤であり、重篤な患者のうち 5 名（17.9%）は致死性であった。致死的な有害事象の間質性肺疾患様事象は、間質性肺疾患（2 名）、急性呼吸窮迫症候群（2 名）及び肺線維症（1 名）であった。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）】

本試験は、EGFR TKI による治療歴のない NSCLC 患者を対象に、アファチニブ 40mg を開始用量として実施した試験であった。本試験では間質性肺疾患に関する広域 SMQ により 7 名の間質性肺疾患様事象が特定された。なお、これらの有害事象は前述した癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析における間質性肺疾患様事象に含まれている。間質性肺疾患様事象の発現率は、アファチニブ群で 3.1%であったのに対し、化学療法群では発現はなかった。7 名のうち 4 名ではアファチニブとの因果関係はないと判断された（肺浸潤、肺臓炎、放射線性肺臓炎、肺炎に起因すると考えられた致死性の急性呼吸窮迫症候群）。7 名のうちの残りの 3 名についてはアファチニブとの因果関係は否定できないと考えられた。3 名の内訳は、致死的な有害事象の急性呼吸窮迫症候群（1 名）及び間質性肺疾患（2 名）であった。CTCAE Grade 3 以上の間質性肺疾患様事象は 3 名（1.3%）で認められ、その内訳は致死的な有害事象の急性呼吸窮迫症候群（1 名）及び間質性肺疾患（2 名）であった。

【海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）】

本試験は、EGFR TKI による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、アファチニブ 50mg を開始用量として実施した試験であった。本試験では間質性肺疾患に関する広域 SMQ により 4 名の間質性肺疾患様事象が特定された。なお、これらの有害事象は前述した癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析における間質性肺疾患様事象に含まれている。間質性肺疾患様事象の発現率は、アファチニブ群で 1.0%であったのに対し、プラセボ群では発現はなかった。4 名の内訳は、感染によるものが 2 名、既存の肺炎によるものが 1 名、得られた情報が少なかった患者が 1 名であり、4 名とも治験担当医師及び又はベリンガーインゲルハイム社によってアファチニブとの因果関係はないと判断された。CTCAE Grade 3 以上の間質性肺疾患様事象は 2 名（0.5%）で認められ、うち 1 名は死亡した。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループ】

本試験の日本人サブグループでも、アファチニブ群で 4 名（7.4%）に間質性肺疾患様事象が発現したのに対し、化学療法群では発現がなかった。アファチニブ群で発現した間質性肺疾患様事象は、間質性肺疾

患2名、肺浸潤1名及び放射線性肺臓炎1名であった。間質性肺疾患の2名のうち1名はCTCAE Grade 3であり、重篤な有害事象とされた。1名は間質性肺疾患様事象のため治療を必要とし、1名は治療なしに回復した。間質性肺疾患と診断された2名では、アファチニブとの因果関係が否定できないと判断された。肺浸潤及び放射線性肺臓炎の各1名はアファチニブとの因果関係がないと判断された。しかし、治験実施計画書で、間質性肺炎と診断された場合は治験を中止するよう規定されていたため、4名ともが間質性肺疾患様事象のためにアファチニブの投与を中止した。

国際共同第III相臨床試験（1200.32試験）の日本人サブグループでCTCAE Grade 3の間質性肺疾患を発現した患者について詳述する。患者は66歳の女性であった。アファチニブ40mgの投与開始43日後（アファチニブ30mg投与中）の来院時に失神し、胸部レントゲン検査によりCTCAE Grade 3の肺炎と診断された。加療のため入院し、同日、アファチニブの投与を中止した。抗生物質及びステロイドの投与により、発現から約1カ月後に患者は回復した。胸部画像検査（CT）を実施し、右上葉は癌性リンパ管症の悪化と考えられ、右下葉は薬剤性肺障害が疑われ、間質性肺炎と診断された。当該間質性肺疾患は重篤な有害事象であり、治験担当医師はアファチニブとの因果関係は否定できないと判断した。

【国内第I/II相臨床試験 [1200.33試験 第II相部分]】

本試験では、アファチニブ50mg開始用量群の3名に間質性肺疾患様事象が発現した。発現した間質性肺疾患様事象は、間質性肺疾患2名及びアレルギー性胞隔炎1名であった。間質性肺疾患2名のうち1名がCTCAE Grade 4であり、重篤な有害事象とされた。3名のうち間質性肺疾患の1名とアレルギー性胞隔炎の1名で有害事象の治療を必要とし、間質性肺疾患の2名では、アファチニブの投与を中止し、アファチニブとの因果関係は否定できないと判断された。

同試験でCTCAE Grade 4の間質性肺疾患を発現した患者について詳述する。患者は、59歳の女性であった。アファチニブ50mgの投与開始31日後（アファチニブ40mg投与中）に持続する呼吸困難のために緊急入院した。また、胸部レントゲン検査で肺炎の徴候を示した。同日、治験薬の投与を中止した。胸部画像検査（CT）を実施し、左上下葉、右下葉優位の多発性濃度上昇（浸潤影及びスリガラス影）及び網状影増強を確認したが、画像上ではアファチニブによる有害事象か細菌性の事象か、又は原疾患による症状かを判定することは難しかった。ステロイドパルス療法を実施し、治験薬投与中止から約1カ月後に間質性肺疾患から回復した。当該間質性肺疾患は重篤な有害事象であり、ステロイドパルス療法が奏効したことから、治験担当医師は薬剤性肺炎と診断し、アファチニブとの因果関係は否定できないと判断した。

【広域SMQを用いて特定した間質性肺疾患様事象のまとめ】

感度が高いが特異的ではない広域SMQを用いて間質性肺疾患様事象を特定した。間質性肺疾患様事象の発現率は1.5%であり、このうちアファチニブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患様事象の発現率は0.7%であった。アファチニブとの因果関係が否定できないと判断された間質性肺疾患様事象の患者には、因果関係の判断が困難な患者や別の明確な原因のある患者が含まれていた。また、アファチニブとの因果関係がないと判断されていても間質性肺疾患の徴候が認められる患者もあった。このように、間質性肺疾患の診断は困難であったが、本項で述べたとおり、間質性肺疾患様事象の発現率は0.7~1.5%と推定された。

2) 下痢

EGFR TKI 治療を受けている患者では、支持療法、投与中断、投与量の減量により下痢は管理可能であるが、少数の患者では投与中止に至ることがある。また、下痢の発現による忍容性の低下に伴い、脱水、電解質失調、腎機能障害などの重篤な臨床経過をたどる場合がある。下痢に関連した有害事象を発現した患者とは、下痢による治験薬の投与中止から 28 日以内に特定の続発症（脱水、電解質失調又は腎機能障害）を発現した患者を指す。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）】

下痢は、国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）でアファチニブを投与した患者（アファチニブ 40mg 開始用量群 96.1%，化学療法群 22.5%）において、著しく高い頻度で有害事象が発現した。下痢の発現率は高かったが、水分補給及びロペラミドによる治療とアファチニブの投与中断/減量を組合せた積極的管理により適切に管理できた。その結果、下痢によりアファチニブの投与を中止した患者は少数であった（1.3%）。下痢を発現した多くの患者（70%超）は、投与開始から 14 日以内に最初の下痢を発現しており、国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）では、CTCAE Grade 3 の下痢のほとんどは治療開始から 6 週間以内に発現した。このことから、アファチニブの投与開始後の特に早期に、下痢に対する積極的な管理が必要と考えられた。臨床試験では、アファチニブ群で Grade 5 の下痢は発現しなかったが、コンパッションエートユース（人道的配慮によって未認可薬を患者に使用する欧米の制度）では、3 名の患者が下痢を発現し、その後死亡したと報告された。これは、患者が医師の指示に従わなかった、又は下痢に対する処置が不十分であったなど、最適な支持療法が行われなかったためであった。

下痢は、まれに脱水及び腎機能障害を引き起こすことがある。アファチニブ投与患者でみられる下痢に起因する腎機能障害の発現率は、国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）のアファチニブ 40mg 開始用量群では化学療法群（ペメトレキセド+シスプラチン併用）と比較して著しく低く（アファチニブ群 6.1%，化学療法群 16.2%）、海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）のアファチニブ 50mg 開始用量群ではプラセボ群よりやや高かった（アファチニブ群 5.4%，プラセボ群 1.5%）。ほとんどの患者では、腎機能障害は下痢の積極的管理及び水分補給によって消失し、アファチニブの投与継続を妨げることはなかった。

【海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）】

下痢は、海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）では、アファチニブ 50mg 開始用量群の下痢の有害事象発現リスクが有意に増加した（アファチニブ群 86.9%，プラセボ群 9.2%；ハザード比 19.71, $p \leq 0.0001$ ）。アファチニブを投与した患者では、下痢の重症度は Grade 1 又は Grade 2 が 69.8%であり、Grade 3 の下痢の発現率は 17.2%であった。重篤とされた患者はわずかであった（4.6%）。試験期間中に患者の 74.1%が下痢に対する治療を必要とし、56.2%に止瀉薬を投与した。さらに、患者の 20.5%が下痢の管理のためにアファチニブの投与中断/減量を行った。試験 1200.23 では、下痢の積極的な管理とともにアファチニブの投与中断/減量を行うことにより、下痢によりアファチニブの投与を中止した患者はわずかであった（3.6%）。

海外第 IIb/III 相臨床試験成績 (1200.23 試験) のアフアチニブ 50mg 開始用量群では、治験薬との因果関係が否定できない腎機能障害の発現率は 3.6% (プラセボ群 0.0%) であり、重篤な有害事象の腎機能障害の発現率は 3.3% (プラセボ群 0.0%) であった。アフアチニブ投与患者で発現した腎機能障害のうち 3.3% は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、プラセボ群で発現した腎機能障害はすべて CTCAE Grade 1 であった。腎機能障害により投与中断/減量を必要とした患者は 2.1% であった。腎機能障害はほとんどが投与期間中に消失したが、1 名の患者では致死的事象であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。下痢に起因する腎機能障害の発現率は低く、水分補給によって回復が可能であった。3 名の患者が腎機能障害によりアフアチニブの投与を中止したが、このうち 2 名の患者は水分補給により腎不全から回復した。1 名の患者は、致死的な有害事象の肺炎及び左室不全を併発した。

【国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) の日本人サブグループ】

治験薬との因果関係が否定できない下痢が、アフアチニブ 40mg 開始用量群の患者 54 名中全例に発現した。重症度別では、43 名 (79.6%) が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、11 名 (20.4%) が Grade 3 であった。重篤な有害事象として分類された下痢はわずかであった (2 名 [3.7%])。国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) の日本人サブグループにおける下痢の発現頻度及び臨床経過については下記表を参照。

本サブグループでさらに解析を進めた結果、CTCAE Grade 3 の下痢を発現したほとんどの患者 (11 名中 10 名) がアフアチニブ投与開始後 6 週間以内に下痢を発現していた。以上のことから、アフアチニブの投与期間中に下痢を積極的に管理することは重要であるが、特に投与初期と下痢発現時の管理が Grade 3 の下痢の発現を防ぐのに重要であると考えられた。

アフアチニブ群では、試験期間中に 51 名の患者 (94.4%) が下痢に対する治療を必要とし、88.9% に対してロペラミドなどの止瀉薬が投与された。さらに、12 名 (22.2%) が下痢の管理のためにアフアチニブの投与中断/減量を行った。積極的な下痢の管理とともにアフアチニブの投与中断/減量を行った結果、下痢によりアフアチニブの投与を中止した患者はなかった。

アフアチニブ 40mg 開始用量群において下痢を発現した 54 名のうち、28 名の患者で試験期間中に下痢が完全に消失した。CTCAE Grade 3 以上の下痢を発現した 11 名のうち 6 名については、支持療法とともに投与中断/減量を行った結果、試験期間中に下痢が完全に消失した。残りの患者 5 名については、データカットオフの時点で下痢は完全には消失しなかったが、すべての患者が CTCAE Grade 1 以下又はベースライン時の状態まで十分に改善しアフアチニブ投与を再開することができた。これらの観察所見から、Grade 3 以上の下痢が発現しても、支持療法とアフアチニブの投与を中断することによって管理可能であることが示された。

下痢の発現頻度及び臨床経過（国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	93.4 日 [47.4]	6.8 日 [11.4]
下痢発現例	4 (14.3)	54 (100.0)
95%信頼区間	(4.0-32.7)	NA
ハザード比	28.53 (p≤0.0001)	
最大 CTCAE Grade		
Grade 1	3 (10.7)	22 (40.7)
Grade 2	1 (3.6)	21 (38.9)
Grade 3	0 (0.0)	11 (20.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
転帰		
回復	4 (14.3)	45 (83.3)
未回復	0 (0.0)	9 (16.7)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床結果		
用量減量	0 (0.0)	12 (22.2)
投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)
要治療	2 (7.1)	51 (94.4)
薬剤に関連した下痢	4 (14.3)	54 (100.0)
重篤な下痢	0 (0.0)	2 (3.7)
下痢の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値		
day 1~7	2 (7.1)	44 (81.5)
day 8~14	0 (7.1)	8 (96.3)
day 15~28	1 (10.7)	1 (98.1)
day 29~84	1 (17.9)	0 (98.1)

症例数（率%）

* : 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【下痢（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）】

国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験 第 II 相部分）では、アフアチニブ 50mg 開始用量群の全患者で因果関係が否定できない有害事象である下痢が全例にみられた（62 名 [100.0%]）。アフアチニブを投与した患者の下痢の重症度は、39 名（62.9%）が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の下痢は 23 名（37.1%）でみられた。

重篤な有害事象として分類された下痢は 4 名（6.5%）でみられた。因果関係が否定できない有害事象である下痢は、試験期間中に患者 59 名（95.2%）が治療を必要とし、91.9%に対して止瀉薬を投与した。さらに、26 名（41.9%）が下痢の管理のためにアフアチニブの投与中断/減量を行った。1200.33 試験では、積極的な下痢の管理とともにアフアチニブの投与中断/減量を行った結果、下痢によりアフアチニブの投与を中止した患者は 2 名（3.2%）であった。Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値から、ほとんどの患者は、アフアチニブ投与開始後 14 日以内に 1 回目の下痢を発現した。国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験）のアフアチニブ 50mg 開始用量群では下痢を発現した 62 名のうち、試験期間中に下痢が完全に消失した患者はいなかった。

V. 治療に関する項目

下痢の発現頻度及び臨床経過（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）

アファチニブ群	
全症例	62 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	4.5 日 [3.2]
下痢発現例	62 (100.0)
95%信頼区間	NA
最大 CTCAE Grade	
Grade 1	12 (19.4)
Grade 2	27 (43.5)
Grade 3	23 (37.1)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
転帰	
回復	42 (67.7)
未回復	20 (32.3)
後遺症	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
臨床結果	
用量減量	26 (41.9)
投与中止	2 (3.2)
要治療	59 (95.2)
薬剤に関連した下痢	62 (100.0)
重篤な下痢	4 (6.5)
下痢の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値	
day 1~7	51 (82.3)
day 8~14	11 (100.0)
day 15~28	0 (100.0)
day 29~84	0 (100.0)

症例数 (率%)

*: 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【下痢とその臨床経過のまとめ】

アファチニブ投与患者では下痢の発現率が高く（85%超）、患者の約 20%が下痢によりアファチニブの投与を中断し、投与量を減量する必要があった。しかし、下痢の積極的な管理とアファチニブの投与中断/減量を組合せることにより、下痢によりアファチニブの投与を中止した患者はわずかであった（4%未満）。アファチニブの忍容性を高めるためには、注意深く患者を観察し、積極的に水分補給及び止瀉薬の投与を行い、さらに必要な場合はアファチニブの投与中断/減量を行うことが推奨される。

臨床試験において、下痢による脱水や腎機能障害に至った患者が少なかったことから、積極的な下痢の管理は効果的であることが示された。女性、65 歳以上の患者、低体重患者及び腎機能の低下した患者では、より注意深く下痢を観察し、管理することが必要である。

日本人の非小細胞肺癌患者においては、すべての患者で下痢が発現し、20~40%の患者が下痢によりアファチニブの投与を中断し、投与量を減量する必要があった。しかし、積極的な下痢の管理と投与中断/減量を組合せることにより、下痢によりアファチニブの投与を中止した患者は少数であった。アファチニ

ブの忍容性を高めるためには、注意深く患者を観察し、積極的に水分補給及び止瀉薬の投与を行い、さらに必要な場合はアファチニブの投与中断/減量を行うことが推奨される。

3) 発疹/ざ瘡

EGFR TKI 阻害による皮膚反応を特定するためのグループ用語である発疹/ざ瘡には、EGFR TKI 阻害により生じる発疹の徴候を表す基本語を含めた。最も高頻度に報告された基本語は、発疹、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎などであった。一部の患者では毛包炎などの感染性の疾患を発現した。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）】

アファチニブ 40mg 開始用量群の患者の 89.1%に治験薬との因果関係が否定できない発疹/ざ瘡が発現した。アファチニブを投与した患者の大多数（73.8%）で、発疹/ざ瘡の重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の発疹/ざ瘡の発現率は 16.2%であった。重篤な有害事象と報告された有害事象はわずかであった（0.4%）。国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）のアファチニブ群において、患者の 19.2%が発疹/ざ瘡を管理するためにアファチニブを投与中断/減量した。試験 1200.32 において、積極的な発疹/ざ瘡の管理とアファチニブの投与中断/減量の併用により、発疹/ざ瘡によりアファチニブの投与を中止した例はなかった。

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）のアファチニブ投与患者で、発疹/ざ瘡を発現した 206 名の患者のうち 75 名では治験薬投与期間中に症状が完全に消失した。37 名の患者で CTCAE Grade 3 以上の発疹/ざ瘡が発現したが、アファチニブの投与中断/減量により軽快し、そのうち 16 名の患者は治験薬投与期間中に完全に消失した。国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）のアファチニブ 40mg 開始用量群では手掌・足底発赤知覚不全症候群は 15 名（6.6%）に報告されたが、化学療法群では発現はなかった。国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）で手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現した 15 名のうち 3 名は、Grade 3 であった。

【海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）】

アファチニブ 50mg 開始用量群の 76.7%に、治験薬との因果関係が否定できない発疹/ざ瘡が発現した。ほとんどの患者（63.8%）で重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の発疹/ざ瘡の発現率は 14.4%であった。重篤な有害事象と報告された患者はわずかであった（0.5%）。14.9%の患者でアファチニブの用量を減量し、発疹/ざ瘡を管理した。積極的な発疹/ざ瘡の管理とアファチニブの投与中断/減量を併せて行うことにより、発疹/ざ瘡によりアファチニブの投与を中止した患者はほとんどなかった（1.8%）。

発疹/ざ瘡を発現した 305 名のうち 61 名では、投与期間中に症状が完全に消失した。56 名の患者で CTCAE Grade 3 以上の発疹/ざ瘡が発現したが、アファチニブの投与中断/減量により軽快し、そのうち 8 名では症状が完全に消失した。また、CTCAE Grade 3 以上の 56 名中 5 名が発疹/ざ瘡のためにアファチニブの投与を中止した。グループ用語である発疹/ざ瘡に加えて、手掌・足底発赤知覚不全症候群が皮膚関連の有害事象としてアファチニブ群で報告された。海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）

V. 治療に関する項目

のアファチニブ 50mg 開始用量群では 30 名 (7.7%) に報告されたが、プラセボ群では発現はなかった。海外第 IIb/III 相臨床試験成績 (1200.23 試験) で手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現した 30 名のうち 5 名は、Grade 3 であった。

【国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) の日本人サブグループ】

国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) の日本人サブグループでは、アファチニブ 40mg 開始用量群の患者 (54 名) の 53 名 (98.1%) に治験薬との因果関係が否定できない有害事象として発疹/ざ瘡が発現した。

アファチニブを投与した患者の 42 名 (77.8%) において、発疹/ざ瘡の重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の発疹/ざ瘡の発現率は 20.4% であった。重篤な有害事象の発現はなかった。国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) の日本人サブグループにおける発疹/ざ瘡の発現頻度及び臨床経過については下記表を参照。アファチニブ群の 15 名 (27.8%) がアファチニブを投与中断/減量し、発疹/ざ瘡を管理した。積極的な発疹/ざ瘡の管理とアファチニブの投与中断/減量との併用により、発疹/ざ瘡によりアファチニブの投与を中止した患者はなかった。

発疹/ざ瘡に分類された有害事象の基本語別発現状況 (国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ)

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
発疹/ざ瘡	6 (21.4)	54 (100.0)
発疹	6 (21.4)	47 (87.0)
発疹	5 (17.9)	45 (83.3)
皮膚剥脱	0 (0.0)	5 (9.3)
毛包炎	0 (0.0)	2 (3.7)
皮膚亀裂	0 (0.0)	1 (1.9)
薬疹	0 (0.0)	1 (1.9)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.9)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (1.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚びらん	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (1.9)
湿疹	1 (3.6)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	18 (33.3)
ざ瘡	0 (0.0)	15 (27.8)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	3 (5.6)

症例数 (率%)

発疹/ざ瘡の発現頻度及び臨床経過（国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ）

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	99.6 日 [46.5]	17.7 日 [54.7]
発疹/ざ瘡発現例	3 (10.7)	53 (98.1)
95%信頼区間	(2.3-28.2)	(90.1-100)
ハザード比	29.72 (p≤0.0001)	
最大 CTCAE Grade		
Grade 1	2 (7.1)	11 (20.4)
Grade 2	1 (3.6)	31 (57.4)
Grade 3	0 (0.0)	11 (20.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
転帰		
回復	2 (7.1)	28 (51.9)
未回復	1 (3.6)	25 (46.3)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床結果		
用量減量	0 (0.0)	15 (27.8)
投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)
要治療	3 (10.7)	52 (96.3)
薬剤に関連した発疹/ざ瘡	3 (10.7)	53 (98.1)
重篤な発疹/ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹/ざ瘡の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値		
day 1~7	0 (0.0)	28 (51.9)
day 8~14	2 (7.1)	21 (90.7)
day 15~28	0 (7.1)	1 (92.6)
day 29~84	1 (11.4)	2 (96.3)

症例数（率%）

*：各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループのアファチニブ投与患者で、発疹/ざ瘡を発現した 53 名の患者のうち 17 名では治験薬投与期間中に症状が完全に消失した。11 名の患者で CTCAE Grade 3 以上の発疹/ざ瘡が発現したが、投与中断/減量により軽快し、そのうち 6 名の患者は治験薬投与期間中に完全に消失した。

【発疹/ざ瘡（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）】

国内第 I/II 相臨床試験(1200.33 試験 第 II 相部分)のアファチニブ 50mg 開始用量群では、57名(91.9%)に治験薬との因果関係が否定できない有害事象として発疹/ざ瘡が認められた。アファチニブを投与した患者の 40 名 (64.5%) において、発疹/ざ瘡の重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の発疹/ざ瘡の発現率は 27.4%であった。重篤な有害事象の発現はなかった。国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験 第 II 相部分）における発疹/ざ瘡の発現頻度及び臨床経過を下記表に示す。アファチニブ 50mg 開始用量群の 11 名 (17.7%) がアファチニブを投与中断/減量し、発疹/ざ瘡を管理した。発疹/ざ瘡によりアファチニブの投与を中止した患者は 7 名 (11.3%) あった。

V. 治療に関する項目

国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験 第 II 相部分）のアファチニブ 50mg 開始用量群の患者で、発疹/ざ瘡を発現した 57 名の患者のうち治験薬投与期間中に症状が完全に消失した患者はなかった。17 名の患者で CTCAE Grade 3 以上の発疹/ざ瘡が発現したが、そのうち 7 名はアファチニブの投与を中止した。

発疹/ざ瘡の発現頻度及び臨床経過（国内第 I/II 相臨床試験[1200.33 試験 第 II 相部分]）

	アファチニブ群
全症例	62 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	21.2 日 [23.6]
発疹/ざ瘡発現例	57 (91.9)
95%信頼区間	(82.2-97.3)
最大 CTCAE Grade	
Grade 1	8 (12.9)
Grade 2	32 (51.6)
Grade 3	17 (27.4)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
転帰	
回復	29 (46.8)
未回復	28 (45.2)
後遺症	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
臨床結果	
用量減量	11 (17.7)
投与中止	7 (11.3)
要治療	56 (90.3)
薬剤に関連した発疹/ざ瘡	57 (91.9)
重篤な発疹/ざ瘡	0 (0.0)
発疹/ざ瘡の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値	
day 1~7	20 (32.3)
day 8~14	16 (58.1)
day 15~28	12 (77.4)
day 29~84	8 (93.1)

症例数 (率%)

*: 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【発疹/ざ瘡のまとめ】

日本人の非小細胞肺癌患者における、発疹/ざ瘡の発現率は高く（90%超）、18~28%の患者が発疹/ざ瘡によりアファチニブの投与を中断し、投与量を減量する必要があった。しかし、積極的な発疹/ざ瘡の管理とアファチニブの投与中断/減量を組み合わせることにより、発疹/ざ瘡によりアファチニブの投与を中止した患者は少数であった。

4) 爪の異常

EGFR TKI 阻害による爪の異常を特定するためのグループ用語である爪の異常には、EGFR TKI 阻害により生じる爪の異常の徴候を表す基本語を含めた。最も高頻度に報告された基本語は、爪囲炎であった。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）】

229名のうち140名（61.1%）の患者に因果関係が否定できない爪の異常が発現した（最も発現率の高かった基本語は爪囲炎）。CTCAE Grade 別にみると、113名（49.3%）がGrade 1又は2で、27名（11.8%）がGrade 3であった。重篤と報告された事象はなかった。31名（13.5%）の患者が爪の異常が原因で、用量を減量した。また、爪の異常が原因で治験薬の投与を中止した患者は2名（0.9%）であった。

Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値から、アファチニブ 40mg 開始用量投与開始後 29 日以降から 84 日以内に患者の 50.4%に爪の異常の発現し、アファチニブ 40mg 開始用量投与開始後 15 日以降から 28 日以内に患者の 18.4%に爪の異常が発現した。

爪の異常に分類された有害事象の基本語別発現状況（国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験]）

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	111 (100.0%)	229 (100.0%)
爪の異常	0 (0.0)	141 (61.6)
感染症及び寄生虫症	0 (0.0)	132 (57.6)
爪囲炎	0 (0.0)	130 (56.8)
爪感染	0 (0.0)	2 (0.9)
爪床乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	0 (0.0)	17 (7.4)
爪の障害	0 (0.0)	12 (5.2)
爪ジストロフィー	0 (0.0)	2 (0.9)
爪破損	0 (0.0)	2 (0.9)
爪甲離床症	0 (0.0)	2 (0.9)
爪毒性	0 (0.0)	0 (0.0)
爪痛	0 (0.0)	1 (0.4)
爪甲点状凹窩	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)
爪成長異常	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数（率%）

V. 治療に関する項目

【海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）】

390 名のうち 153 名（39.2%）の患者に有害事象として爪の異常が発現した（最も発現率の高かった基本語は爪囲炎）。CTCAE Grade 別にみると、133 名（34.1%）が Grade 1 又は 2 で、20 名（5.1%）が Grade 3 であった。19 名（4.9%）の患者が爪の異常が原因で、用量を減量した。さらに、1 回目の減量に至った爪の異常が 4.9%、減量後の爪の異常は 21.1%の患者で認められた。

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	195 (100.0)	390 (100.0)
爪の異常	2 (1.0)	153 (39.2)
感染症及び寄生虫症	1 (0.5)	135 (34.6)
爪囲炎	1 (0.5)	132 (33.8)
爪感染	0 (0.0)	2 (0.5)
爪床乾癬	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.5)	22 (5.6)
爪の障害	1 (0.5)	15 (3.8)
爪ジストロフィー	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲離床症	0 (0.0)	3 (0.8)
爪毒性	0 (0.0)	3 (0.8)
爪痛	0 (0.0)	1 (0.3)
爪甲点状凹窩	0 (0.0)	1 (0.3)
爪床圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)
爪成長異常	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数（率%）

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループ】

54 名のうち 48 名（88.9%）の患者に爪の異常が発現した（最も発現率の高かった基本語は爪囲炎）。また、それらすべてがアファチニブとの因果関係が否定できないと判断された。CTCAE Grade 別にみると、35 名（64.8%）が Grade 1 又は 2 で、13 名（24.1%）が Grade 3 であった。重篤と報告された事象はなかった。国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループにおける爪の異常の発現頻度及び臨床経過については下記表を参照。16 名（29.6%）の患者が爪の異常が原因で、用量を減量した。また、爪の異常が原因で治験薬の投与を中止した患者は 1 名（1.9%）であった。

Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値から、アファチニブ 40mg 開始用量投与開始後 29 日以降から 84 日以内に患者の 72.8%に爪の異常の発現し、アファチニブ 40mg 開始用量投与開始後 15 日以降から 28 日以内に患者の 27.8%に爪の異常が発現した。

爪の異常の発現頻度及び臨床経過（国際共同第 III 相臨床試験[1200.32 試験]の日本人サブグループ）

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	104.7 日 [41.1]	70.9 日 [101.9]
爪の異常発現例	0 (0.0)	48 (88.9)
95%信頼区間	NA	(77.4-95.8)
ハザード比	NA ($p \leq 0.0001$)	
最大 CTCAE Grade		
Grade 1	0 (0.0)	6 (11.1)
Grade 2	0 (0.0)	29 (53.7)
Grade 3	0 (0.0)	13 (24.1)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
転帰		
回復	0 (0.0)	24 (44.4)
未回復	0 (0.0)	23 (42.6)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	1 (1.9)
臨床結果		
用量減量	0 (0.0)	16 (29.6)
投与中止	0 (0.0)	1 (1.9)
要治療	0 (0.0)	47 (87.0)
薬剤に関連した爪の異常	0 (0.0)	48 (88.9)
重篤な爪の異常	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の異常の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値		
day 1~7	0 (0.0)	0 (0.0)
day 8~14	0 (0.0)	3 (5.6)
day 15~28	0 (0.0)	12 (27.8)
day 29~84	0 (0.0)	24 (72.8)

症例数 (率%)

*: 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【爪の異常（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）】

アファチニブ 50mg 開始用量群では、62 名のうち 43 名 (69.4%) の患者に爪の異常が発現した。また、それらすべてがアファチニブとの因果関係が否定できないと判断された。重症度別では、36 名 (58.1%) が Grade 1 又は Grade 2 で、7 名 (11.3%) が Grade 3（すべて爪囲炎）であった。重篤と報告された事象はなかった。国内第 I/II 相臨床試験：(1200.33 試験) 第 II 相部分における爪の異常の発現頻度及び臨床経過については下記表を参照。6 名 (9.7%) の患者が爪の異常が原因で、用量を減量した。また、爪の異常が原因で治験薬の投与を中止した患者は 1 名 (1.6%) であった。62 名のうち 39 名 (62.9%) は爪の異常に対して局所ステロイド剤及び抗生剤などの処置を受けた。

V. 治療に関する項目

爪の異常の発現頻度及び臨床経過（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）

アファチニブ群	
全症例	62 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	59.2 日 [68.0]
爪の異常発現例	43 (69.4)
95%信頼区間	(56.3-80.4)
最大 CTCAE Grade	
Grade 1	6 (9.7)
Grade 2	30 (48.4)
Grade 3	7 (11.3)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
転帰	
回復	17 (27.4)
未回復	26 (41.9)
後遺症	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
臨床結果	
用量減量	6 (9.7)
投与中止	1 (1.6)
要治療	39 (62.9)
薬剤に関連した爪の異常	43 (69.4)
重篤な爪の異常	0 (0.0)
爪の異常の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値	
day 1~7	4 (6.5)
day 8~14	6 (16.1)
day 15~28	12 (35.5)
day 29~84	18 (66.8)

症例数（率%）

*: 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【爪の異常のまとめ】

日本人の非小細胞肺癌患者における、因果関係が否定できない爪の異常についての有害事象の発現頻度は高く（69～89%）、10～30%の患者が爪の異常によりアファチニブの投与を中断し、投与量を減量する必要があった。しかし、積極的な爪の異常の管理とアファチニブの投与中断/減量を組合せることにより、爪の異常によりアファチニブの投与を中止した患者は少数であった。

5) 口内炎

口内炎の発現を過小評価しないために、検索の感度を最大化し、口内炎を示す基本語をまとめて口内炎という 1 つのグループ用語とした。最も高頻度に報告された有害事象名は、基本語としての口内炎（国際共同第 III 相臨床試験成績（1200.32 試験）のアファチニブ 40mg 開始用量群で 38.0%、海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）のアファチニブ 50mg 開始用量群で 21.8%）であり、続いて、粘膜の炎症（それぞれ 29.3%、24.4%）、口腔内潰瘍形成（それぞれ 10.0%、13.1%）であった。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）】

国際共同第 III 相臨床試験成績（1200.32 試験）では、アファチニブ群の 72.1%の患者が治験薬との因果関係が否定できない口内炎を発現した。64.6%の患者では CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の口内炎の発現率は 8.3%、Grade 4 の口内炎は 0.4%であった。重篤な有害事象とされた事象は少数であった（1.3%）。国際共同第 III 相臨床試験成績（1200.32 試験）のアファチニブ群では 10.0%の患者が口内炎の管理のために用量を減量した。積極的な口内炎の管理とアファチニブの投与中断/減量により、国際共同第 III 相臨床試験成績（1200.32 試験）では口内炎のために投与を中止した患者はなかった。ほとんどの患者で試験期間中に口内炎は消失した。

口内炎に分類された有害事象の基本語別発現状況（国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験]）

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	111 (100.0)	229 (100.0)
口内炎	19 (17.1)	168 (73.4)
口内炎	11 (9.9)	87 (38.0)
粘膜の炎症	5 (4.5)	67 (29.3)
口腔内潰瘍形成	3 (2.7)	23 (10.0)
口内乾燥	1 (0.9)	10 (4.4)
舌潰瘍	1 (0.9)	3 (1.3)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	2 (0.9)
舌痛	0 (0.0)	1 (0.4)
舌炎	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)
粘膜障害	0 (0.0)	1 (0.4)
咽喉刺激感	1 (0.9)	0 (0.0)
咽頭潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数（率%）

【海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）】

海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験）では、アファチニブ 50mg 開始用量群の 58.2%の患者が、治験薬との因果関係が否定できない口内炎を発現した。58.0%の患者では CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の口内炎の発現率は 2.8%であった。重篤な有害事象とされた口内炎は少数であった（0.8%）。患者の 4.1%では、口内炎によりアファチニブの用量を減量した。積極的な口内炎の管理とアファチニブの投与中断/減量により、投与中止に至った患者は 1 名（0.3%）であった。発現した口内炎のほとんどが試験期間中に消失した。

V. 治療に関する項目

口内炎に分類された有害事象の基本語別発現状況（海外第 IIb/III 相臨床試験成績[1200.23 試験]）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	195 (100.0)	390 (100.0)
口内炎	5 (2.6)	237 (60.8)
口内炎	2 (1.0)	85 (21.8)
粘膜の炎症	2 (1.0)	95 (24.4)
口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	51 (13.1)
口内乾燥	1 (0.5)	15 (3.8)
舌潰瘍	0 (0.0)	1 (0.3)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	2 (0.5)
舌痛	0 (0.0)	8 (2.1)
舌炎	0 (0.0)	2 (0.5)
口腔粘膜紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.3)
咽頭潰瘍	0 (0.0)	1 (0.3)
口腔粘膜びらん	0 (0.0)	1 (0.3)

症例数（率%）

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループ】

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループでは、アフアチニブ群の 88.9%で、口内炎と治験薬の因果関係は否定できないと判断された。しかし、ほとんど（44 名 [81.5%]）が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 の口内炎であり、Grade 3 の口内炎の発現率は 7.4%であった。重篤な有害事象とされた口内炎はわずか（2 名 [3.7%]）であった。国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）における日本人サブグループの口内炎の発現頻度及び臨床経過を下記表に示す。4 名（7.4%）の患者が、口内炎によりアフアチニブの用量を減量した。積極的な口内炎の管理とアフアチニブの投与中断/減量により、投与中止に至った患者はなかった。発現した口内炎のほとんど（41 名 [75.9%]）が試験期間中に消失した。

口内炎に分類された有害事象の基本語別発現状況（国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
口内炎	7 (25.0)	48 (88.9)
口内炎	7 (25.0)	44 (81.5)
粘膜の炎症	0 (0.0)	6 (11.1)
口内乾燥	0 (0.0)	4 (7.4)
粘膜障害	0 (0.0)	1 (1.9)

症例数（率%）

口内炎の発現頻度及び臨床経過（国際共同第 III 相臨床試験 [1200.32 試験] の日本人サブグループ）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	93.3 日 [51.1]	62.0 日 [157.7]
口内炎発現例	7 (25.0)	48 (88.9)
95%信頼区間	(10.7-44.9)	(77.4-95.8)
ハザード比	6.71 (p≤0.0001)	
最大 CTCAE Grade		
Grade 1	7 (25.0)	29 (53.7)
Grade 2	0 (0.0)	15 (27.8)
Grade 3	0 (0.0)	4 (7.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
転帰		
回復	7 (25.0)	41 (75.9)
未回復	0 (0.0)	7 (13.0)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床結果		
用量減量	0 (0.0)	4 (7.4)
投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)
要治療	5 (17.9)	45 (83.3)
薬剤に関連した口内炎	7 (25.0)	48 (88.9)
重篤な口内炎	0 (0.0)	2 (3.7)
口内炎の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値		
day 1~7	2 (7.1)	28 (51.9)
day 8~14	0 (7.1)	13 (75.9)
day 15~28	0 (7.1)	4 (83.3)
day 29~84	3 (20.4)	1 (85.2)

症例数 (率%)

* : 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【口内炎（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）】

国内第 I/II 相臨床試験(1200.33 試験 第 II 相部分)では、アフアチニブ 50mg 開始用量群の 52 名 (83.9%) の患者が治験薬との因果関係が否定できない口内炎を発現した。しかし、ほとんど (46 名 [74.2%]) が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 の口内炎であり、Grade 3 の口内炎の発現率は 9.7%であった。重篤な有害事象とされた口内炎はなかった。国内第 I/II 相臨床試験 (1200.33 試験) の口内炎の発現頻度及び臨床経過を下記表に示す。4 名 (6.5%) の患者で、口内炎によりアフアチニブの用量を減量した。積極的な口内炎の管理とアフアチニブの投与中断/減量により、投与中止に至った患者はなかった。発現した口内炎のほとんど (43 名 [69.4%]) が試験期間中に消失した。

V. 治療に関する項目

口内炎の発現頻度及び臨床経過（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）

アファチニブ群	
全症例	62 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	36.9 日 [81.0]
口内炎発現例	52 (83.9)
95%信頼区間	(72.3-92.0)
最大 CTCAE Grade	
Grade 1	25 (40.3)
Grade 2	21 (33.9)
Grade 3	6 (9.7)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
転帰	
回復	43 (69.4)
未回復	9 (14.5)
後遺症	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
臨床結果	
用量減量	4 (6.5)
投与中止	2 (3.2)
要治療	46 (74.2)
薬剤に関連した口内炎	52 (83.9)
重篤な口内炎	0 (0.0)
口内炎の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値	
day 1~7	24 (38.7)
day 8~14	21 (72.6)
day 15~28	7 (83.9)
day 29~84	0 (83.9)

症例数（率%）

*: 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【口内炎のまとめ】

日本人の非小細胞肺癌患者において、口内炎の発現率は高く（83%超）、6.5~7.4%の患者が口内炎によりアファチニブの投与を中断し、投与量を減量する必要があった。しかしながら、積極的な口内炎の管理とアファチニブの投与中断/減量を組み合わせることにより、口内炎によりアファチニブの投与を中止した患者はわずかであった（0~3.2%）。

6) 眼の障害

EGFR TKI の作用機序に関連した眼の反応を特定するためのグループ用語である眼の障害には、EGFR 阻害により生じる眼の障害の症状を表す基本語を含めた。最も高頻度に報告された有害事象名は、結膜炎、ドライアイ、眼瞼炎などであった。眼の障害は、主に表在性角膜刺激及び炎症として発現した。

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）】

アファチニブ 40mg 開始用量群の 22.7%、化学療法群の 7.2%に眼の障害（特に眼表面の障害）が発現した（ハザード比 1.76, p=0.1451）。アファチニブ群では 17.9%の患者で治験薬との因果関係が否定できな

いと判断された。アファチニブ群のほとんどの患者 (22.2%) では眼の障害の重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な有害事象とされた有害事象はなかった。1名の患者が角膜炎 (Grade 3) を発現したが、非重篤であり、症状は消失した。国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験) のアファチニブ群では眼の障害の管理のためにアファチニブの用量を減量した患者はわずかであった (0.9%) が、角膜炎を発現した 1 名は本有害事象のためにアファチニブの投与を中止した。

眼の障害に分類された有害事象の基本語別発現状況 (国際共同第 III 相臨床試験 (1200.32 試験))

	化学療法群	アファチニブ群
全症例	111 (100.0)	229 (100.0)
眼の障害	8 (7.2)	52 (22.7)
結膜炎	3 (2.7)	24 (10.5)
眼乾燥	0 (0.0)	13 (5.7)
眼瞼炎	0 (0.0)	5 (2.2)
角膜炎	0 (0.0)	5 (2.2)
眼脂	2 (1.8)	4 (1.7)
眼刺激	0 (0.0)	1 (0.4)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	2 (0.9)
眼痛	1 (0.9)	2 (0.9)
眼そう痒症	1 (0.9)	0 (0.0)
眼瞼障害	0 (0.0)	2 (0.9)
眼瞼浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)
眼充血	1 (0.9)	2 (0.9)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	1 (0.4)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (0.4)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)
眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜刺激	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数 (率%)

【海外第 IIb/III 相臨床試験成績 (1200.23 試験)】

アファチニブ 50mg 開始用量群の眼の障害の発現リスクが有意に増加した (アファチニブ群 13.3%, プラセボ群 2.6%; ハザード比 4.15, $p=0.0011$)。アファチニブ群では、9.2%の患者で治験薬と因果関係が否定できないと判断された。アファチニブ群のほとんどの患者 (12.8%) では眼の障害の重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な有害事象とされた患者はなかった。CTCAE Grade 3 の治験薬との因果関係が否定できない眼の障害は、結膜炎及び眼刺激が各 1 名であった。アファチニブ群では、4 名 (1.0%) が眼の障害の管理のためにアファチニブの用量を減量したが、投与中止に至った患者はなかった。

V. 治療に関する項目

眼の障害に分類された有害事象の基本語別発現状況（海外第 IIb/III 相臨床試験成績[1200.23 試験]）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	195 (100.0)	390 (100.0)
眼の障害	5 (2.6)	52 (13.3)
結膜炎	2 (1.0)	18 (4.6)
眼乾燥	0 (0.0)	18 (4.6)
眼瞼炎	0 (0.0)	2 (0.5)
角膜炎	0 (0.0)	2 (0.5)
眼脂	0 (0.0)	1 (0.3)
眼刺激	2 (1.0)	6 (1.5)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	2 (0.5)
眼そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼障害	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	2 (0.5)
眼部不快感	0 (0.0)	2 (0.5)
結膜充血	0 (0.0)	1 (0.3)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜刺激	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数（率%）

【国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループ】

アフアチニブ 40mg 開始用量群の 54 名中 20 名（37.0%）に治験薬と因果関係が否定できない眼の障害が発現した。最も高頻度に報告された基本語は、結膜炎 8 例（14.8%）であった。重症度別では、23 名（42.6%）が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の眼の障害は 1 名（1.9%）のみであった。重篤な有害事象と判断されたものはなかった。国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループにおける眼の障害の発現頻度及び臨床経過については下記表を参照。Grade 3 の眼の障害として報告されたアフアチニブとの因果関係が否定できない角膜炎は、非重篤であり、症状は消失した。21 名（38.9%）の患者で眼の障害のため治療を必要としたが、眼の障害のためにアフアチニブの用量を減量又は投与を中止した患者はそれぞれ 1 名（1.9%）のみであった。

眼の障害に分類された有害事象の基本語別発現状況（国際共同第 III 相臨床試験[1200.32 試験]の日本人サブグループ）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
眼の障害	4 (14.3)	24 (44.4)
結膜炎	2 (14.3)	10 (18.5)
眼乾燥	0 (0.0)	6 (11.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.9)
角膜炎	0 (0.0)	4 (7.4)
眼脂	1 (3.6)	4 (7.4)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	0 (0.0)	2 (3.7)
眼痛	1 (3.6)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	0 (0.0)	1 (1.9)
眼瞼浮腫	1 (3.6)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	1 (1.9)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (1.9)
眼瞼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜刺激	0 (0.0)	0 (0.0)

症例数（率%）

V. 治療に関する項目

眼の障害の発現頻度及び臨床経過（国際共同第 III 相臨床試験[1200.32 試験]の日本人サブグループ）

	化学療法群	アフアチニブ群
全症例	28 (100.0)	54 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	101.1 日 [41.9]	284.8 日 [203.0]
眼の障害発現例	2 (7.1)	20 (37.0)
95%信頼区間	(0.9-23.5)	(24.3-51.3)
ハザード比	3.07 (p=0.1198)	
最大 CTCAE Grade		
Grade 1	1 (3.6)	11 (20.4)
Grade 2	1 (3.6)	8 (14.8)
Grade 3	0 (0.0)	1 (1.9)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
転帰		
回復	1 (3.6)	14 (25.9)
未回復	1 (3.6)	6 (11.1)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床結果		
用量減量	0 (0.0)	1 (1.9)
投与中止	0 (0.0)	1 (1.9)
要治療	2 (7.1)	18 (33.3)
薬剤に関連した眼の障害	2 (7.1)	20 (37.0)
重篤な眼の障害	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値		
day 1~7	0 (0.0)	1 (1.9)
day 8~14	0 (0.0)	2 (5.6)
day 15~28	1 (3.6)	2 (9.3)
day 29~84	1 (7.6)	4 (16.9)

症例数 (率%)

* : 各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【眼の障害（国内第 I/II 相臨床試験 [1200.33 試験 第 II 相部分]）】

アフアチニブ 50mg 開始用量群の 62 名のうち 15 名 (24.2%) の患者が治験薬と因果関係が否定できない眼の障害を発現した。重症度別では、17 名 (27.4%) が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 で、Grade 3 の眼の障害は 1 名 (1.6%) のみであった。重篤な有害事象と判断されたものはなかった。Grade 3 の眼の障害として報告されたアフアチニブとの因果関係が否定できない眼の障害は、眼瞼炎であった。国内第 I/II 相臨床試験：(1200.33 試験) 第 II 相部分における眼の障害の発現頻度及び臨床経過を下記表に示す。16 名 (25.8%) の患者で眼の障害のため治療を必要としたが、眼の障害のためにアフアチニブの用量を減量した患者は 1 名 (1.6%) のみであり、投与を中止した患者はなかった。

眼の障害の発現頻度及び臨床経過（国内第 I/II 相臨床試験[1200.33 試験 第 II 相部分]）

アファチニブ群	
全症例	62 (100.0)
平均リスク期間 [標準偏差] *	127.9 日 [108.7]
眼の障害発現例	15 (24.2)
95%信頼区間	(14.2-36.7)
最大 CTCAE Grade	
Grade 1	9 (14.5)
Grade 2	5 (8.1)
Grade 3	1 (1.6)
Grade 4	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)
転帰	
回復	14 (22.6)
未回復	1 (1.6)
後遺症	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)
臨床結果	
用量減量	1 (1.6)
投与中止	0 (0.0)
要治療	14 (22.6)
薬剤に関連した眼の障害	15 (24.2)
重篤な眼の障害	0 (0.0)
眼の障害の初回発現時期の Kaplan-Meier 推定値	
day 1~7	0 (0.0)
day 8~14	4 (6.5)
day 15~28	5 (14.5)
day 29~84	4 (21.5)

症例数（率%）

*：各患者の有害事象の初回発現時までの平均リスク期間を求めた。

【眼の障害のまとめ】

アファチニブ投与患者の約 20%に眼の障害が認められ、約 1%の患者がアファチニブの投与を中断し、用量を減量する必要があった。眼の障害によりアファチニブの投与を中止した患者はわずかであった（1%未満）。日本人の非小細胞肺癌患者では、29～44%の患者に眼の障害が認められ、約 2%の患者がアファチニブの投与を中断し、用量を減量する必要があった。眼の障害によりアファチニブの投与を中止した患者はわずかであった（2%未満）。

7) 角膜炎

【癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析】

角膜炎について、EGFR TKI との関連が否定できない臨床的に重要な有害事象として、角膜障害の狭域 SMQ*を用いて特定した。3865 名の患者集団では、この角膜障害の狭域 SMQ*を用いて特定した有害事象（「角膜炎」と表記）は 29 名（0.8%）にみられ、最も多かった基本語は角膜炎であった（17 名 [0.4%]）。このうち 2 名に CTCAE Grade 3 の角膜炎が発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の発現はなかった。角膜炎（露出性角膜炎が病因）を発現した 1 名は、アファチニブとの因果関係はないと判断された。もう 1 名は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、アファチニブの投与中止により症状は消失した。角膜穿孔の報告はなかった。

角膜障害の狭域 SMQ*で特定した基本語による角膜炎の発現頻度

	アファチニブ群
全症例	3865 (100.0)
角膜炎	29 (0.8)
角膜炎	17 (0.4)
角膜びらん	4 (0.1)
角膜擦過傷	3 (0.1)
潰瘍性角膜炎	3 (0.1)
点状角膜炎	2 (0.1)
角膜症	1 (0.0)

症例数（率%）

* 角膜障害の狭域 SMQ：角膜炎、角膜びらん、角膜擦過傷、潰瘍性角膜炎、点状角膜炎、角膜症

【いずれかの開始用量のアファチニブを投与した日本人非小細胞肺癌サブグループ患者 128 名】

いずれかの開始用量のアファチニブを投与した日本人非小細胞肺癌サブグループ患者 128 名では、有害事象である角膜障害は 7 名（5.5%）に認められ、その内訳は角膜炎が 5 名（3.9%）、点状角膜炎が 2 名（1.6%）、及び角膜びらんが 1 名（0.8%）であった。このうち 1 名で CTCAE Grade 3 の角膜炎が発現した。Grade 4 又は Grade 5 の角膜炎はみられなかった。Grade 3 の角膜炎を発現した患者は、ベースライン時にシェーグレン症候群を合併した 66 歳の女性患者で、アファチニブ 40mg の投与開始 11 日後に角膜炎が発現した。アファチニブの投与中断/減量により、本有害事象は軽快し、約 1 年間アファチニブを継続することができた。しかしながら、その後本有害事象は悪化し、アファチニブの投与を中止した。アファチニブの投与中止後、本有害事象は消失した。なお、本有害事象は非重篤で、治験担当医師はアファチニブとの因果関係は否定できないと判断した。

【角膜炎のまとめ】

最大の安全性解析集団である癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析では、患者の 0.8% に、角膜炎に分類されるより重篤な有害事象が発現したが、角膜穿孔は報告されなかった。

最大の日本人非小細胞肺癌サブグループ患者の安全性解析集団である 128 名の解析では、患者の 5.5% に、角膜炎に分類されるより重篤な有害事象が発現したが、角膜穿孔は報告されなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

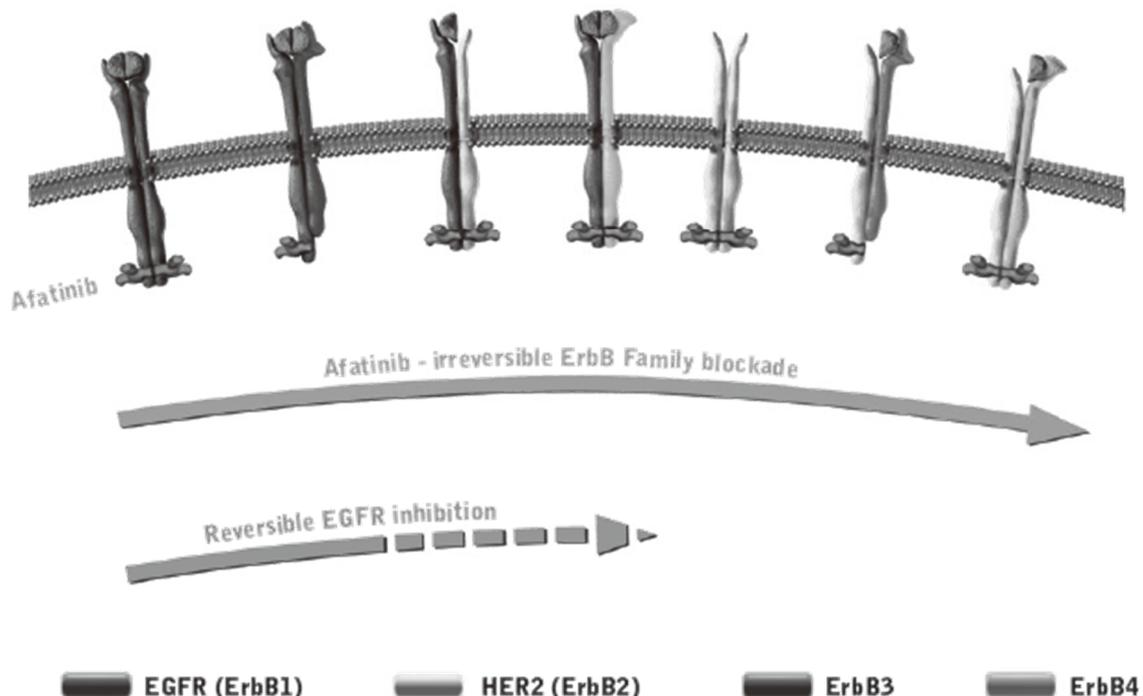
ゲフィチニブ, エルロチニブ塩酸塩, ラパチニブトシル酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アファチニブは ErbB 受容体ファミリーに対して不可逆的な阻害作用を選択的に示すと考えられている。ErbB 受容体ファミリーは EGFR, HER2, ErbB3, ErbB4 からなり, 細胞膜上でヘテロ二量体及びホモ二量体を形成し, 癌細胞の増殖, 血管新生, アポトーシスの抑制, 浸潤・転移に関与することが知られている。

アファチニブはチロシンキナーゼドメインの ATP (アデノシン三リン酸) 結合部位に共有結合することで⁹⁾, EGFR のキナーゼ活性を阻害し, あわせて HER2 や ErbB4 のキナーゼ活性も阻害するため¹⁰⁾, ErbB 受容体ファミリーが形成するすべてのヘテロ二量体及び ErbB3 を除くホモ二量体活性を阻害することにより, 異常シグナルを遮断し, 腫瘍細胞の増殖を抑制する^{10~13)}。アファチニブの分子設計により, EGFR, HER2, ErbB4 の ATP 結合ポケット内のシステイン残基と本剤の共有結合の結果, ErbB 受容体ファミリーのリン酸化の長時間にわたるキナーゼ活性の阻害によって, 血漿中濃度が阻害濃度未満に低下した後も ErbB 受容体ファミリーのキナーゼ活性を持続的に阻害することが示唆されている。



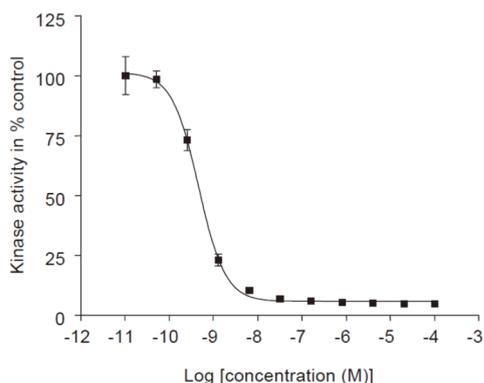
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種キナーゼに対する阻害作用及び選択性 (*in vitro*)

酵素アッセイ ^{10),12),13)}

ヒト組換えプロテインキナーゼドメインを用いた酵素アッセイの結果、アファチニブは EGFR チロシンキナーゼの強力な阻害剤であり、IC₅₀は 0.465 及び 0.230nM (n=2) であった ¹⁰⁾。

またアファチニブは HER2 及び ErbB4 のチロシンキナーゼ活性も阻害し、それぞれの受容体に対する IC₅₀は 13.8, 28.3nM ¹⁰⁾ (n=2) 及び 1.15nM ¹⁴⁾であった。



EGFR キナーゼアッセイにおけるアファチニブの阻害作用

分子キナーゼアッセイにおけるアファチニブ及び他の低分子型 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の阻害作用及び選択性 ^{10),12),13)}

キナーゼ	アファチニブ IC ₅₀ [nM]	ゲフィチニブ IC ₅₀ [nM]	カネルチニブ IC ₅₀ [nM]
EGFR (HER1, ErbB1)	0.465, 0.230	1.02, 3.91	0.307, 1.39
HER2 (ErbB2)	13.8, 28.3	1830, 416	29.8, 22.5
HER4 (ErbB4)	1.15±0.24 (4)	323, 293	2.67±2.04 (3)
BIRK	>100000	>100000	>100000
c-src	>4000	>100000	1480
Lck	1720, 1990	ND	ND
Lyn	1527±154 (4)	ND	ND
VEGFR-2	>100000	>100000	24900
HGFR	13000	20600	>20000

個々値 (n=1 又は 2), 平均値±SE (n=3 又は 4), 括弧内は例数を示す。ND: 測定せず

【受容体チロシンキナーゼ】 BIRK: ベータインスリン受容体キナーゼ, VEGFR-2: 血管内皮増殖因子受容体 2,

HGFR: 肝細胞増殖因子受容体

【非受容体型チロシンキナーゼ】 c-src: ラウス肉腫ウイルスの形質転換遺伝子の癌原遺伝子, Lck: リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ, Lyn: LCK/YES 関連チロシンキナーゼ

2) EGFR 及び HER2 に対する阻害作用 (*in vitro*)受容体リン酸化アッセイ¹⁴⁾

ErbB 受容体を発現する種々の腫瘍細胞で EGFR, HER2 の活性化/リン酸化に対するアファチニブの影響を解析した。EGFR 活性化の解析として、大量の EGFR を発現しているヒト外陰部扁平上皮癌細胞株 (A431) を用いた結果、アファチニブは EGFR のリン酸化を IC₅₀ 13.4 及び 15.6 nM で阻害した。HER2 の脱リン酸化についても同様に、恒常的にリン酸化された HER2 を発現しているヒト胃腺癌細胞株 (NCI-N87), ヒト乳管癌細胞株 (BT-474), 活性化 HER2^{V659E} 変異を過剰発現している組換えマウス線維芽細胞株 (NIH-3T3-HER2) を用いて解析した結果、アファチニブは HER2 の脱リン酸化を誘発した。

EGFR 及び HER2 リン酸化アッセイにおけるアファチニブ及び他の EGFR TKI の作用

化合物	A431 リン酸化 EGFR IC ₅₀ [nM]	NIH-3T3-HER2 脱リン酸化 HER2 IC ₅₀ [nM]	NCI-N87 脱リン酸化 HER2 IC ₅₀ [nM]	BT-474 脱リン酸化 HER2 IC ₅₀ [nM]
アファチニブ	13.4, 15.6	70.9, 134	75.2±20.4 (3)	52.1±12.3 (3)
ゲフィチニブ	34.6, 15.5	2000±245.3 (3)	541, 740	3710, 3600
カネルチニブ	22.1, 17.0	85.9±9.5 (3)	288, 211	184, 87.6

個々値 (n=2), 平均値±SE (n=3), 括弧内は例数を示す。

細胞増殖アッセイ¹⁴⁾

ErbB シグナル伝達に依存した細胞増殖が知られているヒト胃腺癌細胞株 (NCI-N87), ヒト乳管癌細胞株 (BT-474) を用いて増殖アッセイを実施した結果、アファチニブの IC₅₀ は NCI-N87 で 5.18nM, BT-474 で 17.3nM であった。

増殖アッセイにおけるアファチニブ及び他の EGFR TKI の阻害作用

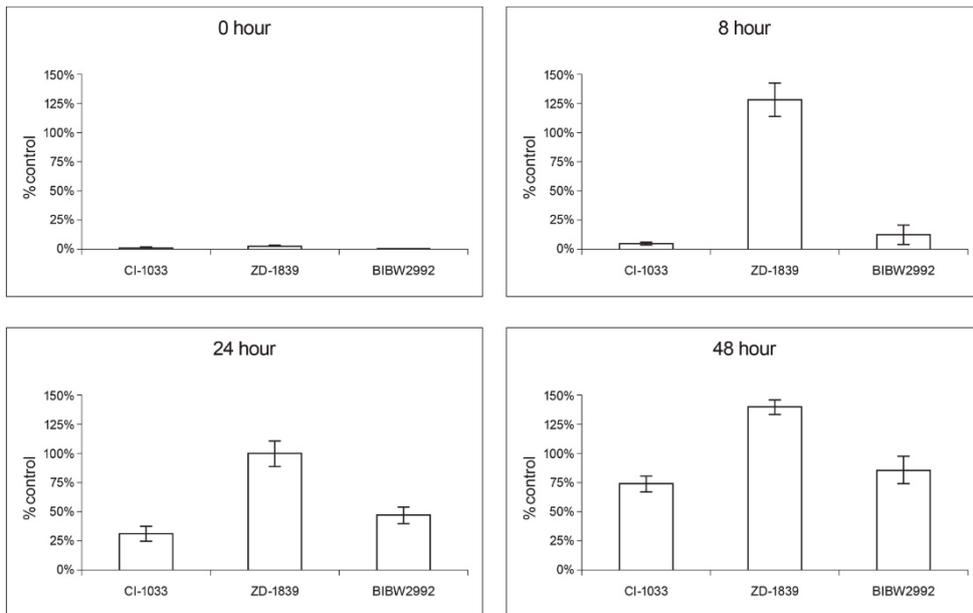
化合物	NCI-N87 IC ₅₀ [nM]	BT-474 IC ₅₀ [nM]
アファチニブ	5.18±0.80 (3)	17.3±3.38 (3)
ゲフィチニブ	690, 588	1070, 2880
カネルチニブ	23.3, 33.1	65.8, 62.7

個々値 (n=2), 平均値±SE (n=3), 括弧内は例数を示す。

3) 薬剤洗浄後における EGFR 阻害作用の持続 (*in vitro*)¹⁵⁾

アファチニブは EGFR や HER2 などの ATP 結合ポケットに結合後、特異的システイン残基と共有結合することで、薬剤濃度が阻害濃度未満に低下した後も長時間にわたって受容体の阻害が持続すると考えられている。そこで大量の EGFR を発現しているヒト外陰部扁平上皮癌細胞株 (A431) を用いて、アファチニブに 1 時間曝露してから洗浄処理を行ったところ、洗浄後 8 時間経過しても EGF 誘発性の EGFR リン酸化阻害作用が認められた¹⁵⁾。

薬剤洗浄後の細胞における EGFR リン酸化阻害作用の持続



平均値±SD (n=5~6)

4) 変異型 EGFR に対する阻害作用 (*in vitro*)酵素アッセイ¹⁶⁾

EGFR TKI が有効な非小細胞肺癌患者では、EGFR キナーゼドメインの活性型変異が報告されており、Exon19内のインフレーム欠失又はExon21内のL858残基の点突然変異が多くを占めている。またEGFR TKI 投与後の再発例では、約半数にEGFR キナーゼドメインのExon20内に新たな突然変異 (T790M) が認められる。

このL858R/T790M変異を有するEGFRに対するアファチニブの効果は、分子キナーゼアッセイで観察されており、そのIC₅₀は10及び11nMであった。

種々のEGFR変異アイソフォームを用いた分子キナーゼアッセイにおけるアファチニブ及び他のキナーゼ阻害剤の阻害作用

化合物	EGFR ^{WT} IC ₅₀ [nM]	EGFR ^{L858R} IC ₅₀ [nM]	EGFR ^{L858R/T790M} IC ₅₀ [nM]
アファチニブ	0.99, 1.1	0.43, 0.17	10, 11
ゲフィチニブ	1.7, 3.3	0.84, 1.4	1013, 1267
エルロチニブ	ND*	1.2, 2.7	1520, 3562

個々値 (n=2), * ND : 測定せず

受容体リン酸化アッセイ¹⁶⁾

L858R/T790M変異を有する非小細胞肺癌細胞株 (NCI-H1975) を用いてEGFRリン酸化アッセイを実施した結果、アファチニブによる受容体活性化の阻害が認められ、そのIC₅₀は93及び61nMであった。

種々のEGFR変異アイソフォームを保有する非小細胞肺癌細胞株を用いたEGF誘発EGFRリン酸化アッセイにおけるアファチニブ及び他のキナーゼ阻害剤の阻害作用

化合物	NCI-H1666 EGFR ^{WT} IC ₅₀ [nM]	NCI-H3255 EGFR ^{L858R} IC ₅₀ [nM]	NCI-H1975 EGFR ^{L858R/T790M} IC ₅₀ [nM]
アファチニブ	6.9, 12	5.9, 5.7	93, 61
カネルチニブ	127, 132	5, 4.5	79, 88
エルロチニブ	87, 244	52, 95	> 4000, > 4000
ゲフィチニブ	72, 40	10.5, 9.2	> 4000, > 4000

個々値 (n=2)

VI. 薬効薬理に関する項目

細胞増殖アッセイ¹⁶⁾

L858R/T790M 変異を有する非小細胞肺癌細胞株 (NCI-H1975) を用いて足場非依存性増殖アッセイを実施した結果、アファチニブによる細胞増殖の阻害が認められ、その IC₅₀ は 99 及び 116nM であった¹⁷⁾。

種々の EGFR 変異アイソフォームを保有する非小細胞肺癌細胞株を用いた足場非依存性増殖アッセイにおけるアファチニブ及び他のキナーゼ阻害剤の阻害作用

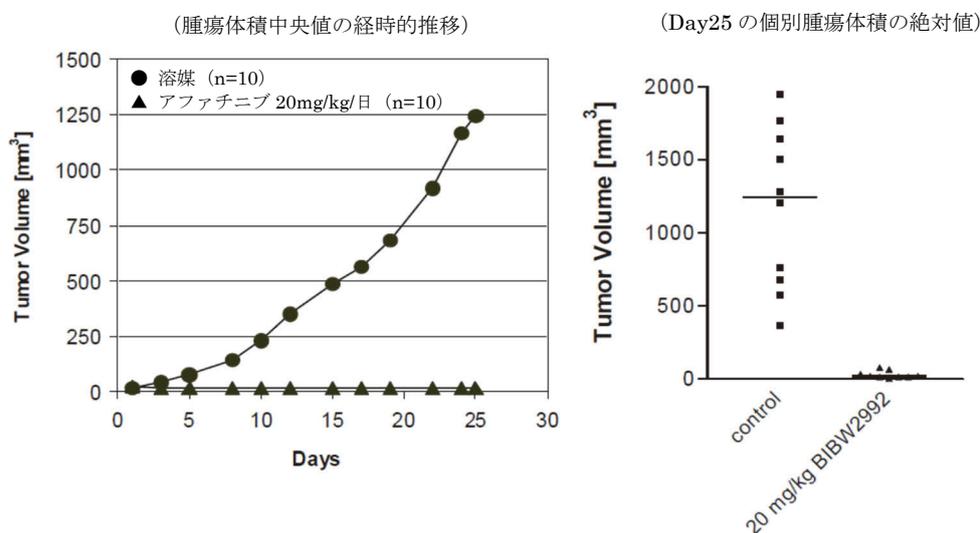
化合物	NCI-H1666 EGFR ^{WT} IC ₅₀ [nM]	NCI-H3255 EGFR ^{L858R} IC ₅₀ [nM]	NCI-H1975 EGFR ^{L858R/T790M} IC ₅₀ [nM]
アファチニブ	60, 37	0.7, 0.08	99, 116
カネルチニブ	198, 361	1.2, 1.7	101, 115
エルロチニブ	110, 344	40, 31	>4000, >4000
ゲフィチニブ	157, 232	4.7, 1.2	>4000, >4000

個々値 (n=2)

5) 担癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)

ヒト外陰部扁平上皮癌細胞株 (A431)¹⁷⁾

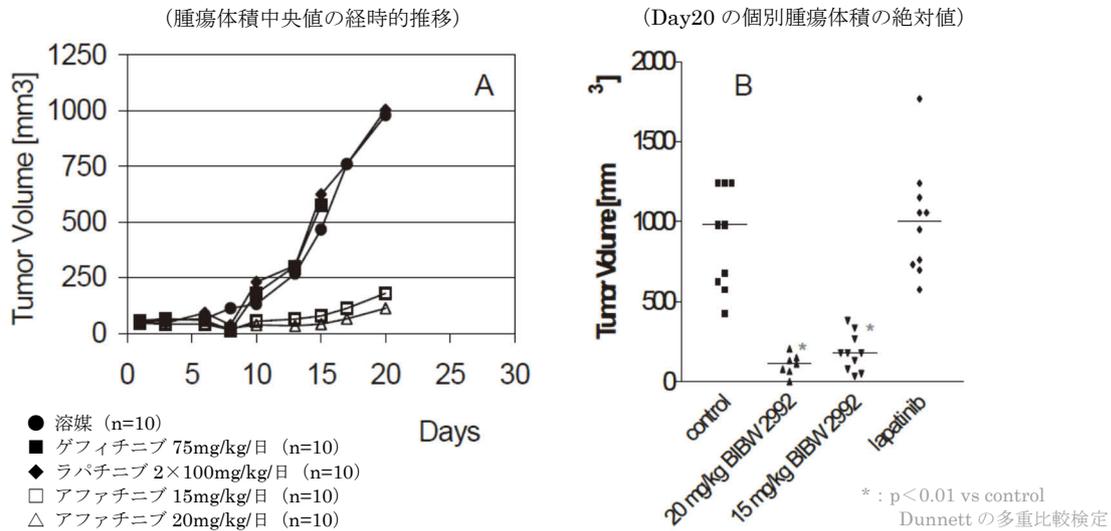
アファチニブの腫瘍増殖抑制作用について、EGFR を過剰発現するヒト外陰部扁平上皮癌細胞株 (A431) のヌードマウス担癌モデルを用いて検討した。アファチニブ 20mg/kg (60mg/m²) を 25 日間連日経口投与したところ腫瘍が退縮し、薬物処置群の腫瘍体積/溶媒投与群の腫瘍体積 (T/C 比) は 2%であった。



A431 担癌マウスにおけるアファチニブ (BIBW2992) の腫瘍増殖抑制作用

EGFR 活性型変異を有する非小細胞肺癌細胞株 (EGFR^{L858R/T790M} を発現する NCI-H1975) ¹⁸⁾

アファチニブの腫瘍増殖抑制作用について、EGFR 活性型変異を有するモデルとして EGFR^{L858R/T790M} を発現する非小細胞肺癌細胞株 (NCI-H1975) のヌードマウス担癌モデルを用いて検討した。アファチニブ 15mg/kg (45mg/m²) 及び 20mg/kg (60mg/m²) の 20 日間連日経口投与で腫瘍が退縮し、T/C 比はそれぞれ 18, 12%と腫瘍の増殖抑制に有効であった。



EGFR^{L858R/T790M} を発現する NCI-H1975 担癌マウスにおけるアファチニブ (BIBW2992), ゲフィチニブ, ラパチニブの腫瘍増殖抑制効果

(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/反復投与⁴⁾

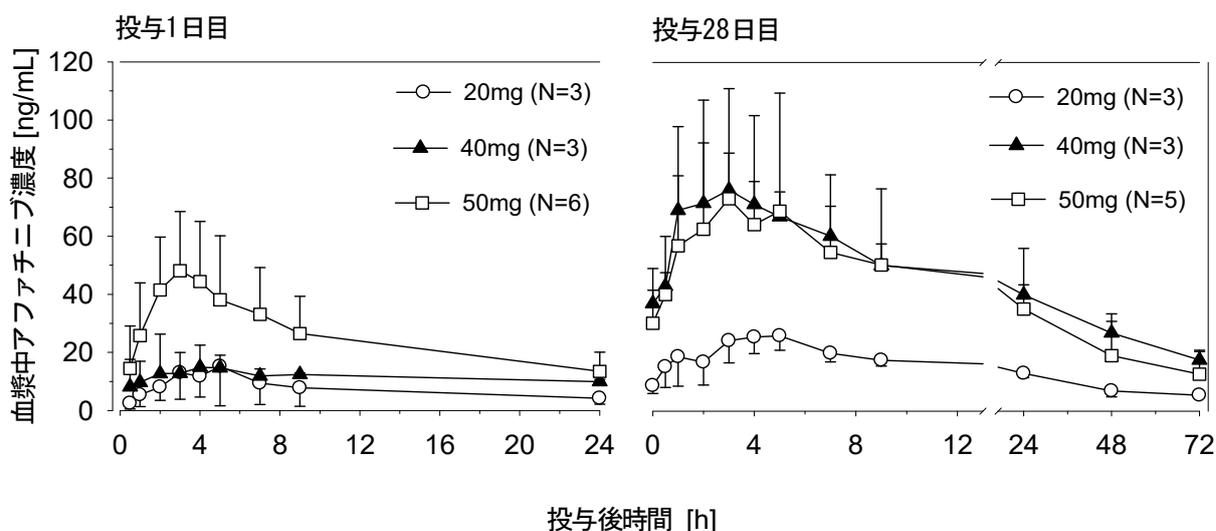
日本人非小細胞肺癌患者 12 例に本剤 20, 40, 50mg を空腹時（服薬前 2 時間及び服薬後 1 時間は絶食）単回経口投与若しくは 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中未変化体濃度推移を以下に示す⁴⁾。

AUC_{0-∞}及び C_{max} は、本剤 20~50mg の範囲で用量比をわずかに上回って増加する。投与開始後 8 日目には定常状態に到達していると考えられ、本剤の累積係数は AUC_{0-∞}では 2.8, C_{max}では 2.1 であった。

本剤経口投与後のアフアチニブの薬物動態パラメータ

単回投与				反復投与			
幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=6	幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=5
AUC ₀₋₂₄ [ng·h/mL]	147 (84.5)	299 ^{c)} (6.01)	539 (59.0)	AUC _{τ,ss} ^{d)} [ng·h/mL]	409 (16.5)	1240 (9.73)	1010 (71.5)
C _{max} [ng/mL]	12.4 (101)	18.9 (45.8)	44.4 (60.6)	C _{max,ss} [ng/mL]	26.9 (24.9)	83.3 (30.1)	66.8 (71.6)
t _{max} ^{b)} [h]	3.87 (3.00-4.98)	4.05 (2.00-8.95)	3.00 (2.02-4.95)	t _{max,ss} ^{b)} [h]	3.97 (2.92-4.95)	2.97 (1.98-4.02)	3.00 (0.983-5.03)
t _{1/2} [h]	21.3 (63.1)	37.9 ^{c)} (24.9)	14.8 (20.0)	t _{1/2,ss} [h]	38.5 (14.4)	40.4 (11.9)	33.5 (22.2)

a) gCV は幾何変動係数を表す, b) 中央値 (最小値-最大値), c) N=2, d) τ は 24 時間, ss は定常状態のパラメータを表す



本剤経口投与後の血漿中アフアチニブ濃度推移 (算術平均±SD)

(3) 中毒域

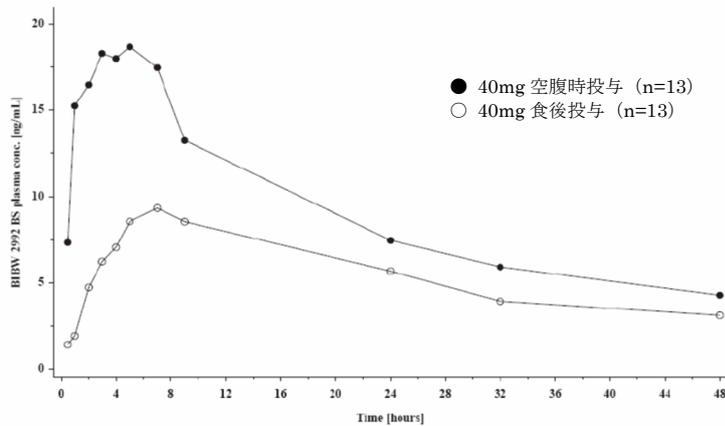
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁵⁾

<外国人のデータ>

進行固形癌患者 13 例に本剤 40mg を、空腹時及び高脂肪/高カロリー食摂取後（食後）に単回経口投与した。食後投与時にはアフマチニブの吸収遅延が認められ、 t_{max} 中央値は空腹時投与で 3.02 時間、食後投与で 6.90 時間であった。食後投与の C_{max} は空腹時投与に比べて 50%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は 39%低下した⁴⁾。これらの結果より、本剤は空腹時投与が推奨された。



空腹時及び食後にアフマチニブ 40mg を単回投与した時の血漿中濃度推移（幾何平均値）

空腹時及び食後にアフマチニブ 40mg を単回投与した時の薬物動態パラメータ

幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	40mg 空腹時投与 N=13	40mg 食後投与 N=13
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	676 (62.3)	414 (62.8)
C_{max} [ng/mL]	24.9 (50.5)	12.2 (82.6)
t_{max} ^{b)} [h]	3.02 (1.00-6.93)	6.90 (3.13-8.08)

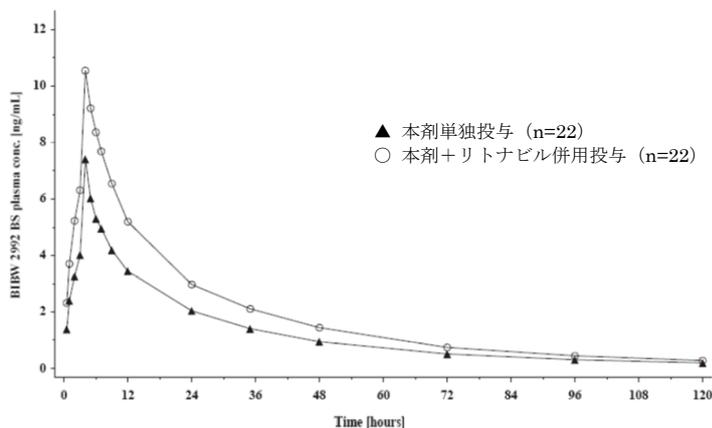
a) gCV は幾何変動係数を表す, b) 中央値 (最小値・最大値)

2) リトナビルの影響

<外国人のデータ>

リトナビル投与 1 時間後のアフアチニブ投与¹⁹⁾

健康成人男性 22 例に強力な P-糖蛋白阻害剤であるリトナビル (200mg, 1 日 2 回 3 日間投与) を投与し, その 3 日目投与の 1 時間後に本剤 20mg を単回経口投与した。リトナビルとの併用投与により, 本剤単独投与と比べてアフアチニブの $AUC_{0-\infty}$ は 48%, C_{max} は 39% 上昇したが, t_{max} に変化はなかった。一方, 本剤 40mg とリトナビルを同時併用したとき, $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の上昇はそれぞれ 19% 及び 4% であった。本剤投与 6 時間後にリトナビルを併用投与したときの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の上昇はそれぞれ 11% 及び 5% であった²⁰⁾。



アフアチニブ 20mg を単独投与又はリトナビル 200mg と併用投与したときの血漿中アフアチニブ濃度推移 (幾何平均値)

アフアチニブ 20mg を単独投与又はリトナビル 200mg と併用投与したときのアフアチニブの薬物動態パラメータ

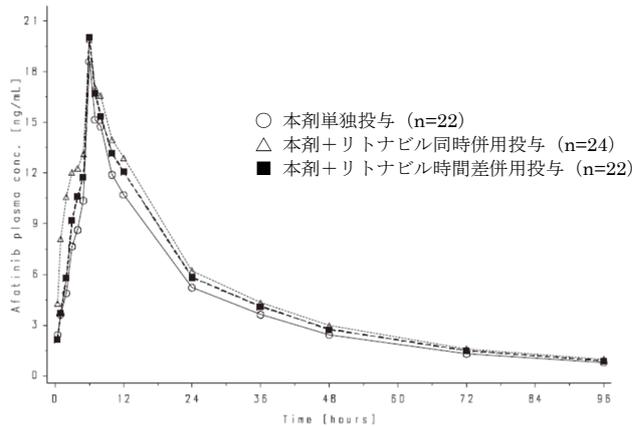
幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	本剤単独投与 N=22	本剤+リトナビル併用投与 N=22
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	165 (37.9)	243 (26.0)
C_{max} [ng/mL]	7.71 (47.4)	10.7 (30.0)
t_{max} ^{b)} [h]	4.00 (0.500-5.00)	4.00 (3.98-5.00)
$t_{1/2}$ [h]	35.9 (25.1)	34.1 (16.8)

a) gCV は幾何変動係数を表す, b) 中央値 (最小値-最大値)

<外国人のデータ>

リトナビルと同時併用又は時間差併用（リトナビル投与 6 時間前）のアファチニブ投与²⁰⁾

健康男性 24 例に強力な P-糖蛋白阻害剤であるリトナビル（200mg, 1 日 2 回 3 日間投与）を投与し、その 3 回目投与と同時若しくは時間差（リトナビル投与 6 時間前）を設けて本剤 40mg を単回経口投与した。リトナビルと同時、時間差併用投与及び本剤単独投与の間でアファチニブの AUC, C_{max} に大きな違いはなく、アファチニブとリトナビルの同時又は時間差併用投与で臨床的に問題となるような影響を認めなかった。



アファチニブ 40mg 単独投与, リトナビル 200mg との同時併用又は時間差併用（リトナビル投与 6 時間前）投与時の血漿中アファチニブ濃度推移（幾何平均値）

アファチニブ 40mg 単独投与, リトナビル 200mg との同時併用又は時間差併用（リトナビル投与 6 時間前）投与時のアファチニブの薬物動態パラメータ

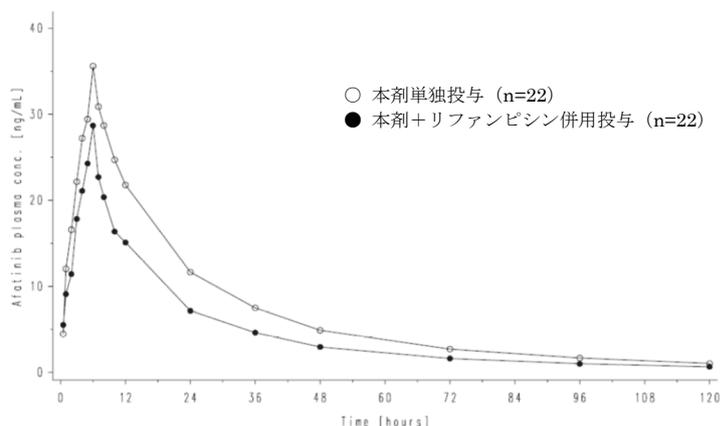
幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	本剤単独投与 N=22	本剤+リトナビル 同時併用投与 N=24	本剤+リトナビル 時間差併用投与 N=22
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	426 (22.8)	515 (27.5)	475 (19.4)
C _{max} [ng/mL]	19.5 (33.5)	20.7 (29.4)	20.7 (24.4)
t _{max} ^{b)} [h]	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)	6.00 (0.500-8.00)
t _{1/2} [h]	33.0 (25.8)	32.5 (18.2)	33.9 (24.5)

a) gCV は幾何変動係数を表す, b) 中央値 (最小値・最大値)

3) リファンピシンの影響²¹⁾

<外国人のデータ>

健康男性 22 例に強力な P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシン (600mg, 1 日 1 回 7 日間投与) を投与してから, 本剤 40mg を単回経口投与した。リファンピシンの前投与により, 本剤単独投与と比べてアフアチニブの AUC は 34%, C_{max} は 22%低下したが, t_{max} に変化はなかった。



アフアチニブ 40mg 単独投与又はリファンピシン 600mg と併用投与時の血漿中アフアチニブ濃度推移 (幾何平均値)

アフアチニブ 40mg 単独投与又はリファンピシン 600mg と併用投与時のアフアチニブの薬物動態パラメータ

幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	本剤 単独投与 N=22	本剤+ リファンピシン併用投与 N=21
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	912 (38.3)	610 (32.1)
C _{max} [ng/mL]	38.3 (38.4)	30.0 ^{c)} (34.1)
t _{max} ^{b)} [h]	6.00 (5.00-7.00)	6.00 ^{c)} (3.00-8.00)
t _{1/2} [h]	32.8 (18.4)	36.0 (15.1)

a) gCV は幾何変動係数を表す, b) 中央値 (最小値-最大値), c) N=22

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

進行固形癌患者 221 例から本剤 (10~100mg) を単回及び反復経口投与時の薬物動態プロファイルを収集し, ノンコンパートメント解析によって算出した薬物動態パラメータをメタアナリシスで要約した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<外国人のデータ>

進行固形癌患者 221 例にアファチニブ 10~100mg を経口投与したとき、見かけのクリアランス (CL/F) は以下のとおりであった。

進行固形癌患者へ経口投与した際の見かけのクリアランス (CL/F) ²²⁾

幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	単回投与後 N=127	定常状態 N=104
CL/F [mL/min]	1050 (76.3)	898 (89.2)

a) gCV は幾何変動係数を表す

(5) 分布容積

<外国人のデータ>

進行固形癌患者 221 例にアファチニブ 10~100mg を経口投与したとき、終末相の見かけの分布容積 (V_z/F) は以下のとおりであった。

進行固形癌患者へ経口投与した際の終末相の見かけの分布容積 (V_z/F) ²²⁾

幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	単回投与後 N=127	定常状態 N=99
V_z/F [L]	1940 (87.7)	2770 (99.3)

a) gCV は幾何変動係数を表す

(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

一次吸収過程と線形の消失過程を有する 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

<外国人のデータ>

本剤単独投与を受けた癌患者 927 例を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した^{23),24)}。その結果、年齢、民族、喫煙、飲酒、肝転移の有無、肝機能の要因による有意な影響は認められなかったが、食事、体重、性別、クレアチニンクリアランス、ECOG パフォーマンス・ステータス、アルカリホスファターゼ値、乳酸脱水素酵素値並びに血漿総蛋白値は本剤の曝露量に対する有意な影響因子であることが示された。体重 62kg (中央値) と比較して、体

VII. 薬物動態に関する項目

重 42kg の患者では $AUC_{\tau,ss}$ が 26%増加し、体重 95kg の患者では $AUC_{\tau,ss}$ が 22%低下した。母集団薬物動態解析による女性患者の $AUC_{\tau,ss}$ は、男性よりも 15%高いことが示された。クレアチニンクリアランスが 79mL/min（中央値）の患者と比較して、60mL/min 及び 30mL/min の患者では $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 13%及び 42%の上昇、90mL/min 及び 120mL/min の患者ではそれぞれ 6%及び 20%の低下が示された。これらの変化は、いずれも本剤の患者間変動の範囲を超えるものではなく、開始用量の調節は必要ないと考えられた。

4. 吸収

<外国人のデータ>

ヒトにおける絶対バイオアベイラビリティは明らかになっていない。

<参考：ラット，ミニブタ>

絶対経口バイオアベイラビリティはラットで 44.5%²⁵⁾、ミニブタで 11.2%²⁶⁾であった。

<参考：ラット>

吸収率はラットで 67.7%であった²⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

¹⁴C 標識アファチニブ投与後の放射能はおおむね中枢神経系（CNS）を除くほとんどの組織に、血液から迅速かつ良好に分布したが、血液脳関門の通過はごくわずかであった²⁷⁾。

雄アルビノラットに ¹⁴C 標識アファチニブ 6.17 μ mol/kg（アファチニブ 3mg/kg に相当）を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与した結果、放射能の血液脳関門の通過はごくわずかであった²⁸⁾。

ラットへ 13 日間反復経口投与した際の総放射能の組織分布（算術平均値）（n=3）

	24h	144h	192h	240h	312h	蓄積率*
脳	8	39	37	51	60	6.7
血液	105	992	829	1222	1698	16.1

単位：nmol/kg tissue（ng-eq/g tissue から分子量を 485.95g/mol として算出）

*：投与 312 時間後（12 日目）の濃度を投与 24 時間後（2 日目）の濃度で割った値

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠ラットに ¹⁴C 標識アファチニブを経口投与した際の組織分布及び消失動態を検討したところ、妊娠期間とは無関係に、胎盤中の濃度は血中濃度より約 2 倍高かった。¹⁴C 標識アファチニブの最高血中濃度時点で胎児の肝臓中に非常に低濃度で ¹⁴C 標識アファチニブの存在が認められた以外、胚及び胎児に問題となるような放射能濃度は観察されず、放射能の胎盤通過はごくわずかであった²⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雌 Wistar ラットの授乳 11 日目に ^{14}C 標識アファチニブを単回経口投与した結果、投与後 1 時間及び 6 時間の乳汁中の平均アファチニブ濃度は、血漿中濃度よりそれぞれ約 80 倍、150 倍高かったことから、乳汁中への迅速かつ明瞭な移行が示された。乳汁中の放射能の AUC_{0-24} は血漿中より 100 倍以上高く、24 時間以内に乳汁中に分泌された総放射能の推定量は、授乳ラットへの投与量の約 2.4~5.0%であった³⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

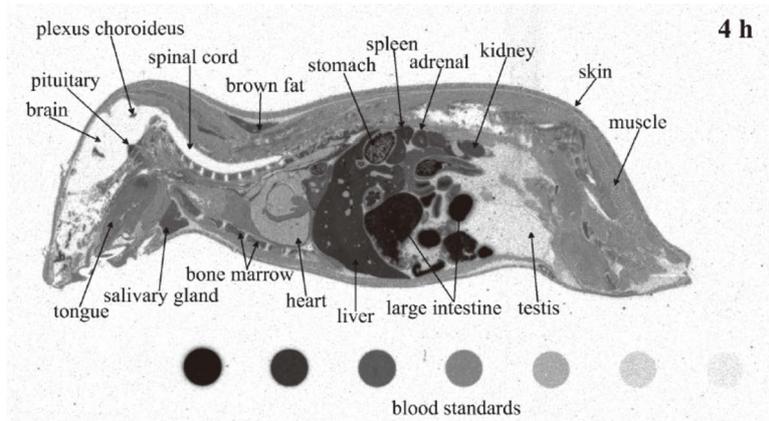
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄アルビノラットに ^{14}C 標識アファチニブ $16.46 \mu\text{mol/kg}$ (アファチニブ 8mg/kg に相当) を単回経口投与後、全身オートラジオグラフィーを用いてアファチニブ由来放射能の組織分布を検討した。放射能はおおむね中枢神経系を除くほとんどの組織に、血液から迅速かつ良好に分布した²⁷⁾。



^{14}C 標識アファチニブ $16.46 \mu\text{mol/kg}$ 経口投与 4 時間後の全身オートラジオグラム

雄アルビノラットに ^{14}C 標識アファチニブ $6.17 \mu\text{mol/kg}$ (アファチニブ 3mg/kg に相当) を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与した際の組織内分布を検討した結果、血中、血漿中及び組織中トラフ濃度の明らかな上昇が時間経過とともに認められ、蓄積効果が示された。しかし、臓器及び組織における蓄積は低濃度であった²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットへ13日間反復経口投与した際の総放射能の組織分布 (n=3)

	24h	144h	192h	240h	312h	蓄積率*
肝臓	288	2408	2325	3272	4095	14.2
皮膚	39	523	504	815	932	23.8
血漿	2	10	14	16	19	7.9
血液	105	992	829	1222	1698	16.1
骨髄	146	922	813	1126	1733	11.9
脳	8	39	37	51	60	6.7
脂質	31	150	123	183	212	7.0
心臓	80	661	595	881	1167	14.6
肺	165	1068	1029	1463	1792	10.9
腎臓	477	3293	3210	4527	5659	11.9
精巣	31	259	202	329	412	13.4
筋肉	47	350	346	500	698	14.5

単位：nmol/kg tissue (ng-eq/g tissue から分子量を 485.95g/mol として算出)

*：投与 312 時間後 (12 日目) の濃度を投与 24 時間後 (2 日目) の濃度で割った値

(6) 血漿蛋白結合率

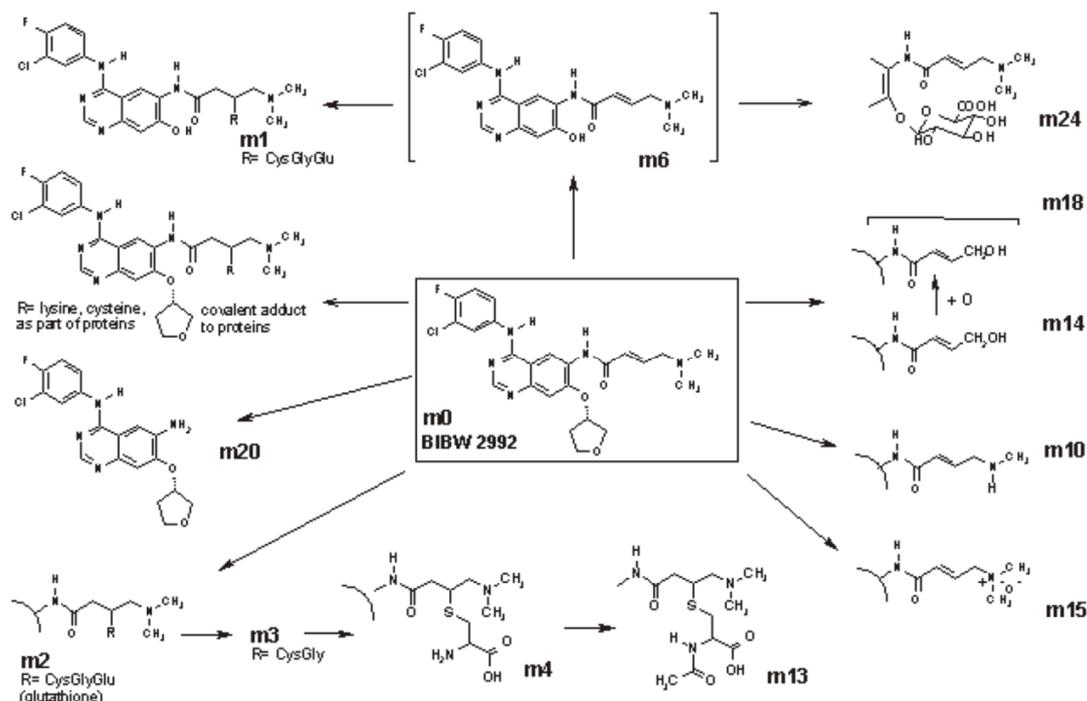
ヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率は 95%であった³¹⁾。本薬はヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白 (AAG) と結合し、AAG との結合は蛋白質濃度に依存していた³²⁾。また、ヒト *in vitro* における ¹⁴C 標識アフアチニブの血球移行 (C_c/C_p) は、1.02~2.21 であった³¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アフアチニブは *in vivo* においてチトクロム P450 (CYP450) による酸化的代謝をほとんど受けない。薬物代謝酵素が関与しないマイケル付加反応がアフアチニブの主な代謝となる³³⁾。

本薬 5 μ mol/L をサンドイッチ培養ヒト肝細胞と 37°C で 24 時間インキュベートしたとき、代謝物として m15 (検出された代謝物の 47.8%)、マイケル付加反応 (1,4 付加反応) によって生成された抱合体類 (m2, m3, m4 等, 41.6%) 及び m15 を除いた CYP3A4 による酸化的代謝物 (m10, m14, m18, 及び m20, 9.0%) が検出されている³³⁾。尚、m15 への代謝は FMO3 (フラビン含有モノオキシダーゼ) が、m10 への代謝には CYP3A4 が関与していることが示唆されている。本薬の代謝に CYP3A4 が関与することは示唆されているものの、FMO3 による酸化的代謝及びマイケル付加反応 (1,4 付加反応) を介した抱合体形成と比較して、CYP3A4 による酸化的代謝の影響は低いと考えられる。



ヒトでのアフアチニブ (BIBW2992) の代謝経路の概要

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種³³⁾, 寄与率

アフアチニブのヒトでの主要代謝経路を上に表示。 *in vivo* で生成された代謝物の量は少なく、代謝経路で生成されるすべての代謝物は微量/少量である。代謝物 m3, m4 及び m13 はアフアチニブのグルタチオン抱合体 (m2) の下流プロセスによって生成される。グルタチオン抱合体及び蛋白質のリジン又はシステイン残基の抱合は、マイケル付加反応 (1,4付加反応) を介して非酵素的に進行する。代謝物 m10 は CYP3A4 を介して生成されるアフアチニブの N-脱メチル体であり、*in vitro* でヒト肝細胞に認められた。代謝物 m15 はアフアチニブの N-酸化物であり、FMO3 を介して生成される。

アフアチニブは *in vivo* において酵素を介する酸化的代謝はほとんど受けず、血漿中の主要な代謝物は蛋白質との共有結合付加体であった。

<参考: *in vitro*>

初代ヒト肝細胞を用いて、6 種類のヒト CYP450 酵素 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 及び 3A4) に対するアフアチニブの *in vitro* 誘導能を評価した。最大 5 μ M の濃度のアフアチニブに対しても、検討した CYP450 酵素のいずれにも *in vitro* 酵素活性の誘導は認められなかった³⁴⁾。さらに、アフアチニブはラットにおいて酵素誘導物質として作用しなかった。

したがって、アフアチニブによる CYP450 酵素の誘導に基づいた薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられる。

(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

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人のデータ>

主に糞便中に排泄される。

(2) 排泄率

<外国人のデータ>

健康成人男性 8 例に 2.25MBq¹⁴C 標識アファチニブ 15mg 溶液を単回経口投与した結果, 投与後 312 時間までに総放射能の 89.5%が回収され, 糞便中に 85.4%が排泄された。また, 投与後 216 時間までの尿中排泄率は 4.3%であった³⁵⁾。排泄物中の大部分を占める成分は未変化体であり, 排泄された放射能の約 88% (投与量の 64.1%) であった。排泄された薬物関連物質のうち, 糞中および尿中の未変化体はそれぞれ投与量の 62.3%および 1.8%を占めた³⁶⁾。

(3) 排泄速度

<外国人のデータ>

健康成人男性 8 例に 2.25MBq¹⁴C 標識アファチニブ 15mg 溶液を単回経口投与した結果, 血漿中アファチニブの見かけの終末相半減期 ($t_{1/2}$) の幾何平均値は 33.9 時間, 見かけの全身クリアランス (CL/F) は 1530mL/min であった³⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

アファチニブは排出トランスポーターP-糖蛋白 (P-gp) の基質であり^{37)~39)}, P-糖蛋白の阻害剤であることが, *in vitro* 試験で示されている⁴⁰⁾。さらに, アファチニブは *in vitro* で乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であり, 阻害剤であることが示されている⁴¹⁾。また別の試験から, アファチニブは OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 及び OCT3 薬物トランスポーターの基質でも阻害剤でもないことが示されている^{42)~44)}。

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) 肝機能障害患者への投与

<外国人のデータ^{23),45)}>

軽度肝機能障害患者 (Child Pugh 分類 A, スコア 5~6) 8 例, 中等度肝機能障害患者 (Child Pugh 分類 B, スコア 7~9) 11 例及び年齢, 性別, 体重, クレアチニンクリアランスが対応する健康被験者 16 例に, 本剤 50mg 又は 30mg (中等度肝機能障害患者 3 例のみ) を単回経口投与した。

忍容性は全体的に良好であり、本剤 50mg 単回投与後の曝露量は、対応する健康被験者と比べて軽度又は中等度肝機能障害患者で臨床的に問題となるような違いは認められなかった^{23),45)}。AUC_{0-∞}は肝機能障害患者でわずかに低い傾向があり、軽度肝機能障害患者で 7%、中等度肝機能障害患者で 5%低かった。一方、肝機能障害患者の C_{max}はわずかに上昇しており、C_{max}は軽度肝機能障害患者で 9.5%、中等度肝機能障害患者で 26.9%高かった。

なお、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）における薬物動態は検討されていない。

軽度及び中等度肝機能障害患者と対応する健康被験者とのアフアチニブ 50mg 単回投与後の薬物動態パラメータ

幾何平均値 (% gCV) ^{a)}	軽度 肝機能障害患者 N=8	軽度肝機能障害患者に 対応する健康被験者 N=8	中等度 肝機能障害患者 N=8	中等度肝機能障害患者 に対応する健康被験者 N=8
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	886 (53.7)	956 (22.7)	934 (31.0)	985 (32.3)
C _{max} [ng/mL]	33.7 (51.7)	30.7 (33.7)	39.5 (40.1)	31.1 (46.0)
t _{max} ^{b)} [h]	5.00 (0.500-8.00)	5.00 (3.00-7.00)	4.00 (0.500-5.00)	7.50 (5.00-9.00)
t _{1/2} [h]	74.9 (47.6)	60.3 (14.9)	64.3 (13.1)	59.9 (28.5)

a) gCV は幾何変動係数を表す、b) 中央値（最小値-最大値）

(2) 腎機能障害患者への投与^{23),24)}

中等度並びに重度腎機能障害被験者（各 8 例）に本剤 40mg を単回投与した場合、腎機能正常被験者（各比較対象群に対してそれぞれ 8 例）に比べて中等度腎機能障害（eGFR：30～59mL/min/1.73m²）を有する群では AUC_{0-last}は 22.2%（90%信頼区間：95.7–156.0）、C_{max}は 1.2%（90%信頼区間：72.9–140.3）の上昇が認められ、重度腎機能障害（eGFR：15～29 mL/min/1.73m²）を有する群では、AUC_{0-last}は 50.0%（90%信頼区間：105.3–213.7）、C_{max}は 21.7%（90%信頼区間：90.8–163.2）の上昇が認められた（外国人のデータ）。

また、本剤単独投与を受けた癌患者 927 例（血漿中アフアチニブ濃度 4460 検体）を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した。癌患者 927 例のうち、軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上 80mL/min 以下）は 528 例（血液検体数：2051）、中等度の腎機能障害患者（30mL/min 以上 50mL/min 未満）は 161 例（血液検体数：554）、重度の腎障害患者（30mL/min 未満）は 10 例（血液検体数：21）であった。クレアチニンクリアランスが 79mL/min（中央値）の患者と比較して、60mL/min 及び 30mL/min の患者では AUC_{t,ss}はそれぞれ 13%及び 42%の上昇、90mL/min 及び 120mL/min の患者ではそれぞれ 6%及び 20%の低下が示された。

11. その他

<参考>

【懸濁液を胃ろうから投与・経口投与した際の血漿中濃度推移】

錠剤の経口投与，懸濁液の経口投与または懸濁液の胃ろうチューブによる投与の3種類の投与経路にて本剤 50mg 投与後のアフアチニブ血漿中濃度-時間推移及び血漿中トラフ濃度を比較した結果，血漿中濃度-時間推移はほぼ重なり，それぞれの血漿中トラフ濃度の幾何平均値に大きな違いはなく個別値の分布も重なっていたことから，各投与方法間で曝露に違いはないことが示唆された。⁴⁶⁾

注) 本剤の簡易懸濁法による投与は，承認された剤形での投与ではなく，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推奨していない。特に懸濁液の経口投与のデータ (N=4) は限られているため，注意が必要である。なお，懸濁液を調製する場合は，錠剤を水へ入れる前に粉砕することは避け，懸濁液調製時の被曝対策を講じること。

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、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 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。[8. 1、9. 1. 1、11. 1. 1 参照]

（解説）

1.1 の解説：

既承認の EGFR TKI では、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で副作用の発現の観察が行われている。本剤の投与に際しても、適正使用並びに安全確保の観点から緊急時に必要なあらゆる対応が可能な医療施設において、EGFR TKI を含むがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与を行う必要がある。また、患者あるいはその家族等に本剤の有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得たうえで投与を行う必要があるため設定した。

1.2 の解説：

間質性肺疾患については、既承認の EGFR TKI でも知られている副作用であり、本剤の国内外臨床試験においても報告されている。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胸部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。非小細胞肺癌を対象とした海外及び国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患 28 例が投与中若しくは投与後にも確認されており、本剤を投与した外国人において因果関係が否定できない死亡を含む重篤な間質性肺疾患が報告されていることから、投与初期及び投与期間中はもちろんのこと、投与終了後においても慎重に観察する必要がある。

（医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報＞重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）＞「間質性肺疾患」（<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611002.pdf>）を参照。）

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.9 参照]

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定している。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

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（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。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（DLco）等の検査を行うこと。[1.2、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本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.4 参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.5 参照]

（解説）

8.1 の解説：

本剤の国内外臨床試験において投与後に間質性肺疾患が認められている。しかしながら、間質性肺疾患様事象の発症予測因子が明らかではないこと、及び発現時期について一貫した傾向が認められていない。間質性肺疾患様事象を早期発見するためには、適切な検査の実施や十分な観察を行うことが必要であることから設定した。

8.2 の解説：

本剤の国内外臨床試験において投与後に肝酵素上昇（ALT あるいは AST の上昇等）が認められている。また、有害事象として死亡例を含む肝不全が、アファチニブ投与中の 3865 名中 7 名の患者で報告されている。このうち 3 名においてアファチニブとの因果関係が否定できないと判断された。本剤が投与された日本人 NSCLC 全患者では、死亡例を含む肝不全は認められなか

った。重度の肝機能障害患者の交絡因子には、肝疾患の合併及び/又は原疾患である悪性腫瘍の進行などが含まれていた。肝疾患を有する患者には定期的な肝機能検査が推奨される。肝機能が悪化した場合は、アファチニブの休薬が必要となる場合がある。国内第 I/II 相臨床試験：（1200.33 試験）のアファチニブ 50mg 開始用量の患者では、ベースライン時に肝機能障害を示した患者及び肝転移を有していた患者で、ALT/AST 値上昇の発現率が高まる傾向が認められた。また、発現数は少数ながらも、ベースライン時の ECOG パフォーマンス・スコアが 2 の患者で肝機能障害の発現率がより高い可能性が示された。アファチニブ投与中に重度の肝機能障害が発現した場合は投与中止を含め、適切な処置を行うことが重要であることを考慮して設定した。

8.3 の解説：

日本人患者を含んだ国際共同試験においては、心不全に関連する重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った患者は認められなかった。しかしながら、海外では重篤な心不全、あるいは致死的な心臓関連の有害事象が認められている。本剤投与開始前は心機能の状態や心機能障害の合併症の有無等を確認すること。本剤投与中においては、心症状の発現状況・重症度に応じて、左室駆出率等の心機能の評価を適宜実施するなど、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5 参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5 参照]

(解説)

9.1.1 の解説：

本剤投与による間質性肺疾患様事象の発症予測因子が明らかではないこと、及び発現時期について一貫した傾向は認められていないことから、本剤の投与に際しては間質性肺疾患様事象の合併及び既往歴の有無を確認し、適応患者の選択を慎重に行う必要があることから設定した。

9.1.2, 9.1.3 の解説：

重大な心疾患又は左室駆出率異常の既往のある患者に対する本剤の安全性の検討は実施していない。また、癌患者を対象とした 46 試験で登録された 3865 名の解析において心不全又は左室駆出率低下の有害事象が 1.4% (53 名) で報告されている。HER2 阻害作用を有する類薬（トラスツズマブ（遺伝子組換え）、ラパチニブトシル酸塩水和物）で重篤な心障害が報告されており、心疾患の因子を有する患者に対する本剤の投与については、慎重に判断する必要があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

薬物動態の試験において、中等度腎機能障害及び重度腎機能障害被験者を腎機能正常被験者と比較した結果、 AUC_{0-last} 、 C_{max} が上昇することが報告された（外国人のデータ）。また、本剤単独投与された癌患者を対象に母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランスが79 mL/min（中央値）の患者と比較して、60 mL/min 及び 30 mL/min の患者では $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 13%並びに 42%の上昇、90 mL/min 及び 120 mL/min の患者ではそれぞれ 6%並びに 20%の低下が示されたことから、設定した。（「VII. 10. 2) 腎機能障害患者への投与」の項参照）

(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（Child-Pugh 分類 C）のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.4、16.6.2 参照]

(解説)

重度の肝機能障害のある患者に対する投与経験がないことから、設定した。（「VII. 10. 1) 肝機能障害患者への投与」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」^{注1)}に基づき、具体的な避妊期間を記載し注意喚起することとした。

本剤は、5 種類の遺伝毒性試験の結果から、生体内で遺伝毒性を示さないと判断されているが、動物試験（ラット及びウサギ）の結果から、発生毒性のリスクを有する医薬品に該当することから、女性の避妊期間として、最終投与日からの血中の消失期間（半減期の 5 倍の期間）に基づき設定した。本剤の臨床用量である 40mg を 1 日 1 回 28 日間反復傾向投与した際の血中半減期は 40.4 時間であり、この値を基に算出した期間は約 8 日間となるが、安全面で慎重を期して 8 日間の 2 倍以上である 2 週間を女性患者における避妊期間に設定した。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

注 1) 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」(令和 5 年 2 月 16 日付薬生薬審発 0216 第 1 号, 薬生安発 0216 第 1 号)

(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。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加（ラット）、胎児体重の減少、矮小児、四肢の湾曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異（ウサギ）が認められている。[9.4 参照]

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は検討されていないため、安全性は確立していない。なお、動物実験（ラット）において、¹⁴C-アフアチニブを単回投与したとき、胎盤中の放射能濃度は血中放射能濃度より約2倍高い値を示したが、肝臓中に低濃度の放射能が認められたのみであった。また、動物実験において、雌性生殖機能検査では黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の軽度増加が認められ（ラット）、胚・胎児発生への影響としては、胎児体重の減少、矮小児、四肢の湾曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異が認められた（ウサギ）。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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている（ラット）。

(解説)

本剤の妊婦又は授乳婦への投与は検討されておらず、安全性は確立されていない。なお、動物実験（ラット）において、¹⁴C-アフアチニブを単回投与したとき、投与後48時間までの乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高く推移し、乳汁中には投与量の2.4～5.0%が排泄された。授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止するように指導すること。

(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)

承認時まで国内外で実施された試験においては、小児における使用経験は無く、安全性は確立されていないことから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら本剤を慎重に投与する必要があると考えて設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は P-糖蛋白 (P-gp) の基質である。また、*in vitro* 試験において、本剤は乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素 P-450 の関与は低いことが示唆された。
[16.4、16.5.2 参照]

（解説）

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、P-gp あるいはヒト BCRP を介したアフアチニブの輸送の検討を行った結果、アフアチニブは P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。また、アフアチニブ存在下で、CYP 分子種あるいは UGT1A1 及び 2B7 の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたとき、アフアチニブは CYP2C9、UGT1A1 並びに 2B7 の基質の代謝に対して弱い阻害作用を示した。しかしながら、臨床最高血中濃度との比較により、臨床使用時に問題となる薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと示唆された。

(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
P-gp 阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-gp 阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。	本剤は P-gp の基質であり、本剤服用前に P-gp 阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-gp 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 等 [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。	本剤は P-gp の基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

（解説）

非臨床試験成績及び海外で実施した相互作用に関する臨床試験成績を踏まえ、注意が必要であること考慮して設定した。（「VII. 1. (4) 2) リトナビルの影響, 3) リファンピシンの影響」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。

（解説）

本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）を参考に、国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）における安全性評価対象 229 例（日本人 54 例を含む）においてみられた副作用に基づき設定し、1200.32 試験における発現頻度を示した。国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験）あるいは本剤販売開始後の自発報告の集積による副作用は「頻度不明」とした。

(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（1.3%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 重度の下痢（14.4%）

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されている。止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.1 参照]

11.1.3 重度の皮膚障害（16.6%）

重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがある。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。[7.1 参照]

11.1.4 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（2.2%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[7.1、8.2、9.3.1 参照]

11.1.5 心障害（0.4%）

左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[7.1、8.3、9.1.2、9.1.3 参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。[7.1 参照]

11.1.7 消化管潰瘍（0.4%）、消化管出血（頻度不明）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行うこと。[7.1 参照]

11.1.8 急性膵炎（頻度不明）

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[7.1 参照]

11.1.9 アナフィラキシー（頻度不明）

[2.1 参照]

（解説）

11.1.1 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、間質性肺疾患様の有害事象（肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎、放射線性肺臓炎）が本剤 40mg 開始用量群に発現した。このうち、本剤との因果関係が否定できない事象として、間質性肺疾患（2 例）及び急性呼吸窮迫症候群（1 例）の副作用の報告があることから、間質性肺疾患（1.3% [3/229 例]）を重大な副作用に設定した。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。以下に、Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定されなかった間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群の 2 症例を示す。なお、間質性肺疾患の詳細については、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（7）その他」を参照すること。

症例経過

< 症例 1（国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）：間質性肺疾患（Grade 3） >

性別 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	転帰	備考	
女性 60 歳 代	肺癌 (なし)	40mg/日 10 日間 ↓ 30mg/日 27 日間	<p>投与開始日 投与 10 日目 (一時投与中断) 中断 7 日後 (再投与開始) 再投与 21 日目 再投与 27 日目 (投与中止日)</p> <p>中止 2 日後</p> <p>中止 3 日後</p> <p>中止 7 日後</p> <p>中止 9 日後</p> <p>中止 10 日後</p> <p>中止 11 日後</p> <p>中止 12 日後</p> <p>中止 13 日後 中止 19 日後 中止 26 日後</p>	<p>本剤 40mg/日の投与開始。 下痢(Grade 3)が出現したため、本剤の休薬を判断。 下痢症状が回復し、本剤30mg/日にて投与再開。</p> <p>発熱有(37.7°C)。感冒と判断し、PL顆粒を処方。 来院時診察中に失神。胸部X線写真からGrade 3の肺炎と診断。加療のため入院。 WBC:12540, CRP:13.59。 酸素飽和度が下がっていたため、酸素吸入開始。 セフトリアキソンナトリウム水和物 2gで治療開始。 本剤投与中止。 CT撮影実施したが確定診断できず。 KL-6:1092U/mL, WBC:8560/μL, CRP:6.91mg/dL。 抗生剤による治療効果みられず、ステロイドでの治療開始。 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム投与(500mg x 2, 中止6日後まで)投与。 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム減量投与(125mg x 2)。 ステロイドによるパルス療法の効果を認め、治療を終了。 血糖上昇にてミグリトール 50mg x 3投与開始。 KL-6:1222 U/mL, WBC:19910, CRP:0.61。 血圧上昇にてアムロジピンベシル酸塩 5mg x 1投与開始。 WBC:10480/μL, CRP:0.29mg/dL。 CT撮影の結果より、右上葉は癌性リンパ管症の悪化、右下葉は薬剤性肺障害を疑い間質性肺炎と診断。 薬剤毒性, PD(増悪)の判断から治験中止。 症状軽快し、退院。 外来にて、症状なく回復を確認。</p>	回復	日本人症例
併用薬：なし						

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<症例 2（国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験））：急性呼吸窮迫症候群（Grade 5）>

性別 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	転帰	備考
女性 50 歳 代	肺癌 (食欲不振) (胸痛) (咳嗽) (消化不良) (労作性呼 吸困難)	40mg/日	<p>投与開始日 本剤 40mg/日の投与開始。</p> <p>投与 8 日目 ECOG PS: 1。</p> <p>投与 11 日目 呼吸困難が発現。</p> <p>投与 13 日目 急性呼吸窮迫症候群に至り、入院。</p> <p>(投与中止日) 本剤投与中止。</p> <p>体温: 36.8°C, 血圧: 97/73 mmHg, 呼吸数: 40/分, 脈拍数: 109/分。</p> <p>意識清明, 軽度の蒼白, 黄疸有り。</p> <p>左右の肺: 捻髪音有り, 心臓: 心雑音無し, 下肢: 浮腫無し。</p> <p>胸部HRCT: 投与開始2日前の結果と比較して, 原発性肺癌やや改善。すりガラス陰影の新病変と肺硬化を認めた。</p> <p>鑑別診断: リンパ管症の拡大によるリンパ管閉塞, あるいは原発性の肺胞蛋白症。</p> <p>投与中止 2 日後 気管支鏡所見: 末梢気管支, 気管竜骨は正常, 鋭角, 左右主気管支, その分岐部に軽度の炎症有り, 気管支内病変無し, 化膿性分泌物無し。 右中葉の気管支肺胞洗浄検査, 経気管支肺生検実施。</p> <p>肺生検による病理学的診断: 間質領域での線維症の悪化と肺胞腔内の肺硝子膜を認め, 呼吸窮迫症候群の所見と一致。</p> <p>悪性細胞: 陰性, グラム染色: 陰性。</p> <p>SPT検体: 気管支洗浄検査検体のグラム染色の結果, 細菌検出無し, 多核白血球ほぼ無し, 抗酸菌陰性。</p> <p>投与中止 5 日後 SPT検体: 気管支洗浄検査検体のグラム染色の結果, 細菌検出無し, 多核白血球ほぼ無し。 急性呼吸窮迫症候群に対する治療として換気補助を実施。</p> <p>投与中止 21 日後 呼吸不全にて死亡。 人工呼吸器最終設定: PCVモード, 吸入酸素濃度: 1.0, 呼気終末陽圧呼吸: 10。 胸部X線検査: 両側性の斑状浸潤 (急性呼吸窮迫症候群特有のパターン) を認める。</p>	死亡	外国人症例
併用薬: パラセタモール, デキストロメトルファン					

11.1.2 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、本剤との因果関係が否定できない下痢は 218/229 例（95.2%）に発現し、Grade 3 の事象は 33/229 例（14.4%）に認められた。Grade 4/5 の事象は認められなかった。Grade 3 以上の下痢を「重度の下痢」として重大な副作用に設定した。

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

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

本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。以下に、1200.33 試験において認められた、本剤との因果関係が否定されなかった Grade 3 の下痢の日本人 1 症例を示す。なお、下痢の詳細については、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（7）その他」を参照すること。

症例経過

< 症例 1（国内第 I/II 相臨床試験 第 II 相部分（1200.33 試験））：下痢（Grade 3） >

性別 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	副作用の経過及び処置	転帰	備考
女性 60 歳 代	肺癌 (なし)	50mg/日	投与開始日 本剤を50mg/日にて投与開始。 投与 11 日目 水様性下痢・吐気・嘔吐出現。夕方より食事摂取できず。 投与 12 日目 下痢回数10回以上/日に悪化(Grade 3)。 投与 13 日目 本剤投与(オープン)終了。 (投与終了日) 嘔吐 回復。 投与 14 日目 血清クレアチニン:2.83(スクリーニング時0.95), (休薬開始日) BUN:45。 脱水認め、補液。 制吐剤の点滴を行い嘔気は消失。入院勧めるも本人の希望にて制吐剤、止痢剤の対処療法にて自宅にて経過観察。 休薬 1 日後 止痢剤使用も下痢改善なく、外来受診。 脱水が認められた。血清クレアチニン:5.97(Grade 3), BUN:54。 急性腎不全状態のため入院。腎臓内科において腎前性から腎性腎不全へ移行と診断。 朝からは自尿なし。著明な代謝性アシドーシスもみられ、24時間輸液を開始。 休薬 3 日後 血清クレアチニン:3.35(Grade 2), BUN:38。 尿流出良好となってきたため、透析施行せず、補液継続。 ロペラミド塩酸塩を投与し、下痢は改善傾向。 休薬 4 日後 下痢なし。脱水も回復。 休薬 5 日後 腎不全改善傾向。血清クレアチニン:1.57(Grade 2), BUN:17。 休薬 8 日後 血清クレアチニン:1.19, BUN:17(Grade 1まで改善) 脱水, 下痢 回復。 休薬 10 日後 急性腎不全 回復。	回復	国内 症例
併用薬:なし					

11.1.3 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、本剤との因果関係が否定できない皮膚及び皮下組織障害が 210/229 例（91.7%）に発現した。このうち、Grade 3 の発疹（3/229 例）、ざ瘡（4/229 例）、ざ瘡性皮膚炎（2/229 例）、皮膚炎（1/229 例）及び剥離性発疹（1/229 例）を合わせて、「重度の皮膚障害」（38/229 例 [16.6%]）として重大な副作用に設定した。Grade 4/5 の事象は認められなかった。

発疹/ざ瘡により投与中止となった患者はなく、本剤が減量された患者は、44/229 例（19.2%）、発疹/ざ瘡に対する治療は、本剤投与群 188/229 例（82.1%）、PEM/CDDP 群 10/111 例（9.0%）に施行された。転帰は、本剤投与群 111/229 例（48.5%）、PEM/CDDP 群 10/111 例（9.0%）で回復し、本剤投与群 89/229 例（38.9%）、PEM/CDDP 群 2/111 例（1.8%）は未回復であった。本剤投与群における発疹/ざ瘡は、投与開始後 28 日以内に 182/229 例（Kaplan-Meier 法による累積発現率の推定値：79.7%）で認められた。

本剤投与により発疹/ざ瘡の発現率は高く、国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）においては、約 20% で本剤の減量を行う必要があった。しかしながら、積極的な管理と投与減量を組み合わせることで、発疹/ざ瘡による本剤の投与中止となった患者は認められなかった。本剤の忍容性を高めるためには、患者を注意深く観察し、積極的な発疹/ざ瘡の管理を行い、さらに必要な場合には本剤の休薬及び減量を行い、必要に応じて皮膚科を受診するよう指導すること。

なお、皮膚障害の詳細については、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7) その他」を参照すること。

11.1.4 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、本剤との因果関係が否定できない肝機能異常が 5/229 例（2.2%）に発現した。「肝不全」の発現は認められていないものの、「肝機能障害」とともに重大な副作用に設定した。

海外において、肝障害により死亡に至った患者も認められたことから、定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本剤の休薬・減量・投与中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、本剤との因果関係が否定できない左室機能不全が 1/229 例（0.4%）に認められたことから、「心障害」として重大な副作用に設定した。当該試験においては、患者に除外基準（コントロール不良の高血圧、ニューヨーク心臓学会の機能分類 3 のうっ血性心不全、不安定狭心症、臨床的に問題となる心血管異常の既往歴又は合併症を有する、無作為化割付け前 6 カ月以内の心筋梗塞を有する、安静時左室駆出率が 50%未満）が設定され、除外基準に合致する患者における安全性が確認されていない。さらに、国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）以外の試験においては、Grade 3 以上の心不全の発現が認められ、6 例で致死的な心臓関連の有害事象が認められている。本剤投与前又は投与中に左室駆出率等の心機能を評価し、患者の状態を観察して、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.6 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、本剤との因果関係が否定できない皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は認められなかったが、国内外の本剤が投与された全患者のうち、重篤な Stevens-Johnson 症候群が 1/3865 例に認められたことから、「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」を頻度不明として重大な副作用に設定した。

また、国内製造販売後から 2016 年 8 月までに報告された日本人症例の中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrosis ; TEN）が 3 例、皮膚粘膜眼症候群が 5 例、多形紅斑が 1 例報告されたことから、これらの事象も重大な副作用（いずれも頻度不明）に設定した（平成 28 年 9 月 13 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）。

患者の状態を観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.7 の解説：

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）において、本剤との因果関係が否定できない肛門潰瘍が 1/229 例（0.4%）に認められた。消化管潰瘍及び消化管出血に関しては、国外で本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が報告されており、類薬でも特徴的な副作用として知られていること、発現すると重篤化し致命的となる可能性があることから、「消化管潰瘍（0.4%）」及び「消化管出血（頻度不明）」を重大な副作用に設定した。

患者の状態を観察し、異常が認められた場合には内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.8 の解説：

国内製造販売後から 2016 年 1 月までに日本人症例に急性膵炎が 4 例報告され、急性膵炎の重症度判定基準による重症度判定では重症が 2 例、軽症が 1 例（不明：1 例）であったことから、「急性膵炎（頻度不明）」を重大な副作用に設定した（平成 28 年 4 月 21 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）。

激しい腹痛、悪心、嘔吐等が認められた場合は、血清アミラーゼ等の検査を行うこと。血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 の解説：

国内製造販売後に、本剤投与症例において重篤なアナフィラキシー関連事象の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（令和 7 年 7 月 30 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害 ^{注1)}	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹 (55.5%)、爪囲炎 (56.8%)、皮膚乾燥 (29.3%)、ざ瘡 (20.5%)、そう痒症 (19.2%)、ざ瘡様皮膚炎 (13.1%)、脱毛症 (10.0%)	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、多毛症、紅斑	過角化、ひび・あかざれ、膿痂疹、嵌入爪、色素沈着障害	脂漏性皮膚炎、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛、筋肉痛	筋力低下、シェーグレン症候群、開口障害	肋骨痛、肩痛
神経系障害		味覚異常、頭痛、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、振戦	
眼障害 ^{注2)}		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、霧視、眼脂、白内障	眼瞼障害、睫毛乱生、硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、虹彩毛様体炎、網膜変性	眼痛
耳及び迷路障害			耳鳴	
精神障害		不眠症	激越	不安
胃腸障害	下痢 (80.8%)、口内炎 (38.4%)、悪心 (17.9%)、嘔吐 (17.0%)、口唇炎 (12.2%)	口内乾燥、消化不良、腹痛、便秘、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、肛門周囲痛、腹部不快感	歯肉炎、口唇乾燥、肛門の炎症、痔核、心窩部不快感、舌炎、口唇症	口唇腫脹、食道炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎
生殖系及び乳房障害				萎縮性外陰腺炎
代謝及び栄養障害	食欲減退 (20.5%)	低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、高尿酸血症	
心臓障害				上室性期外収縮
血管障害		高血圧	ほてり	低血圧、血栓症

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血（13.1%）	鼻の炎症、鼻漏、鼻乾燥、口腔咽頭痛	発声障害、鼻閉、湿性咳嗽、しゃっくり	口腔咽頭不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿	血尿、尿中血陽性	腎機能障害、排尿困難
感染症及び寄生虫症		感染症（皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪）、毛包炎、膀胱炎、蜂巣炎、真菌感染症（皮膚、足部）、帯状疱疹	ウイルス感染、鼓膜炎、敗血症	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症	リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	好酸球増加症
一般・全身障害及び投与部位の状態	粘膜の炎症（28.8%）、疲労（13.5%）	発熱、末梢性浮腫、浮腫	炎症、顔面浮腫、胸部不快感、倦怠感、粘膜乾燥、粘膜障害	悪寒
臨床検査	肝機能検査値異常（AST、ALT 上昇等）（14.0%）、体重減少（10.5%）	血中アルカリホスファターゼ増加	血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、CK 上昇、血中ビリルビン増加、トロポニンT増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、心電図T波逆転	尿中白血球陽性、血中尿素増加、血中乳酸脱水素酵素増加 CK-MB 上昇
傷害、中毒及び処置合併			挫傷	創し開

注1) 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。
注2) 直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

(解説)

皮膚及び皮下組織障害：

「全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹」（55.5%）は、「斑状丘疹状皮疹」（3件）、「眼瞼湿疹」、「丘疹」、「性器発疹」（各2件）、「薬疹」、「痒疹」、「紅斑性皮疹」、「発疹」、「全身性皮疹」、「斑状皮疹」、「そう痒性皮疹」、「じん麻疹」（各1件）の事象を合わせて記載した。

感染症及び寄生虫症：

「感染症（皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪）」は、「尿路感染」（4件）、「上気道感染」

（3件）、「咽頭炎」、「上咽頭炎」、「爪感染」（各2件）、「皮膚感染」、「アデノイド咽頭炎」、「耳感染」（各1件）の事象を合わせて記載した。

「真菌感染症（皮膚、足部）」は、「真菌感染」、「皮膚真菌感染」、「爪真菌症」、「足部白癬」（各1件）の事象を合わせて記載した。

血液及びリンパ系障害：

「好中球減少症」は、「好中球減少症」（2件）及び「好中球減少」（1件）の事象を合わせて記載した。

臨床検査：

「肝機能検査値異常（AST、ALT上昇等）」（14.0%）は、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（17件）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（12件）、「肝機能検査値異常」（2件）、「 γ -GTP増加」（1件）の事象を合わせて記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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 相臨床試験成績（1200.32 試験；本剤群（開始用量 40mg））>

安全性評価対象例数	229 例
副作用発現例数	228 例
副作用発現率	99.6%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全副作用	228 (99.6)	25 (10.9)	91 (39.7)	104 (45.4)	4 (1.7)	4 (1.7)
感染症及び寄生虫症	146 (63.8)	41 (17.9)	78 (34.1)	26 (11.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
爪囲炎	130 (56.8)	40 (17.5)	64 (27.9)	26 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	12 (5.2)	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	6 (2.6)	1 (0.4)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮膚疹	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノイド咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単径部感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
化膿性分泌物	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	14 (6.1)	5 (2.2)	6 (2.6)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	7 (3.1)	2 (0.9)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	4 (1.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ球減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性化	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	62 (27.1)	35 (15.3)	11 (4.8)	13 (5.7)	3 (1.3)	0 (0.0)
食欲減退	47 (20.5)	28 (12.2)	12 (5.2)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	13 (5.7)	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)
脱水	5 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	15 (6.6)	12 (5.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	12 (5.2)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睡眠障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	43 (18.8)	39 (17.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	15 (6.6)	12 (5.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	11 (4.8)	11 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	10 (4.4)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸髄神経根痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	52 (22.7)	32 (14.0)	19 (8.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	19 (8.3)	10 (4.4)	9 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	11 (4.8)	9 (3.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
オキユラーサーフェス疾患	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛乱生	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結膜充血	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙腺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛の成長	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜変性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳及び迷路障害	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張機能障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	77 (33.6)	64 (27.9)	9 (3.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
鼻出血	30 (13.1)	29 (12.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	12 (5.2)	8 (3.5)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	10 (4.4)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	6 (2.6)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	5 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気管支痙攣	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭病変	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	222 (96.9)	79 (34.5)	95 (41.5)	47 (20.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
下痢	218 (95.2)	106 (46.3)	78 (34.1)	33 (14.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	86 (37.6)	47 (20.5)	28 (12.2)	10 (4.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
悪心	41 (17.9)	26 (11.4)	13 (5.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	39 (17.0)	20 (8.7)	12 (5.2)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
口唇炎	28 (12.2)	17 (7.4)	11 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	21 (9.2)	12 (5.2)	7 (3.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	10 (4.4)	8 (3.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	9 (3.9)	8 (3.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	6 (2.6)	4 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (2.2)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	5 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	3 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌潰瘍	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門の炎症	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉増殖	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉潰瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔粘膜紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	7 (3.1)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	5 (2.2)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	210 (91.7)	66 (28.8)	102 (44.5)	42 (18.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	141 (61.6)	45 (19.7)	66 (28.8)	30 (13.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	67 (29.3)	48 (21.0)	18 (7.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	51 (22.3)	24 (10.5)	23 (10.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	43 (18.8)	24 (10.5)	18 (7.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	32 (14.0)	20 (8.7)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	23 (10.0)	23 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (6.6)	8 (3.5)	4 (1.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	12 (5.2)	8 (3.5)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	12 (5.2)	8 (3.5)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚亀裂	12 (5.2)	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	7 (3.1)	4 (1.7)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	6 (2.6)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	4 (1.7)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	4 (1.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚症	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲離床症	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ひび・あかぎれ	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛質異常	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪変色	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪ジストロフィー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲脱落症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛孔性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	27 (11.8)	22 (9.6)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	7 (3.1)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
筋力低下	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
項部硬直	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シェーグレン症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	8 (3.5)	3 (1.3)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (1.3)	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎前性腎不全	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系及び乳房障害	7 (3.1)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器発疹	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無月経	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨盤痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	113 (49.3)	76 (33.2)	26 (11.4)	10 (4.4)	0 (0.0)	1 (0.4)
粘膜の炎症	66 (28.8)	45 (19.7)	14 (6.1)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	31 (13.5)	23 (10.0)	6 (2.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	12 (5.2)	10 (4.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	9 (3.9)	6 (2.6)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	6 (2.6)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
冷感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	52 (22.7)	21 (9.2)	25 (10.9)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
体重減少	24 (10.5)	10 (4.4)	14 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (7.4)	10 (4.4)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.2)	5 (2.2)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.7)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ヘモグロビン減少	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アミラーゼ増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン T 増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害, 中毒及び処置合併症	6 (2.6)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計, 発現症例数 (発現率%)

＜国内臨床試験 1200.32 試験, 1200.33 試験＞

国際共同第 III 相臨床試験（1200.32 試験）の日本人サブグループに含まれた 54 症例における開始用量は 40mg であり、EGFR TKI 既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした、国内第 I/II 相臨床試験（1200.33 試験）の第 II 相部分（62 症例）及び第 I 相試験（12 症例）を含む非小細胞肺癌患者のアファチニブ投与開始用量は 50mg であった。2 試験における日本人 128 例において認められた副作用を以下に示す。

安全性評価対象例数	128 例
副作用発現例数	128 例
副作用発現率	100.0%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全副作用	128 (100.0)	2 (1.6)	40 (31.3)	84 (65.6)	2 (1.6)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	97 (75.8)	14 (10.9)	62 (48.4)	21 (16.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	95 (74.2)	15 (11.7)	60 (46.9)	20 (15.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	6 (4.7)	0 (0.0)	6 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アデノイド咽頭炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	17 (13.3)	9 (7.0)	6 (4.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	7 (5.5)	3 (2.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	6 (4.7)	4 (3.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	64 (50.0)	35 (27.3)	19 (14.8)	10 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	60 (46.9)	35 (27.3)	18 (14.1)	7 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	11 (8.6)	0 (0.0)	6 (4.7)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	4 (3.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低ナトリウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	5 (3.9)	4 (3.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	28 (21.9)	23 (18.0)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	21 (16.4)	17 (13.3)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	48 (37.5)	26 (20.3)	20 (15.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	19 (14.8)	11 (8.6)	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	7 (5.5)	4 (3.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	5 (3.9)	4 (3.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	3 (2.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
オキュラーサーフェス疾患	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛乱生	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼湿疹	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性涙腺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜変性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体剥離	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳及び迷路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室機能不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	6 (4.7)	5 (3.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	56 (43.8)	49 (38.3)	5 (3.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	30 (23.4)	30 (23.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	18 (14.1)	14 (10.9)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	4 (3.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
発声障害	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
鼻漏	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	127 (99.2)	21 (16.4)	60 (46.9)	46 (35.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	126 (98.4)	38 (29.7)	53 (41.4)	35 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	91 (71.1)	51 (39.8)	32 (25.0)	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	37 (28.9)	23 (18.0)	12 (9.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	34 (26.6)	21 (16.4)	13 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	26 (20.3)	19 (14.8)	7 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	10 (7.8)	7 (5.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (3.9)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	5 (3.9)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	4 (3.1)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門の炎症	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇症	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	8 (6.3)	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	8 (6.3)	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	124 (96.9)	17 (13.3)	79 (61.7)	28 (21.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	102 (79.7)	17 (13.3)	59 (46.1)	26 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	49 (38.3)	26 (20.3)	23 (18.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	25 (19.5)	9 (7.0)	14 (10.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	14 (10.9)	9 (7.0)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	9 (7.0)	9 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	7 (5.5)	5 (3.9)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (5.5)	4 (3.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚剥脱	7 (5.5)	6 (4.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	7 (5.5)	3 (2.3)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (3.9)	2 (1.6)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	5 (3.9)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ひび・あかぎれ	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性魚鱗癬	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	9 (7.0)	7 (5.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シェーグレン症候群	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎すべり症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
開口障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	5 (3.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系及び乳房障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰腺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	68 (53.1)	43 (33.6)	17 (13.3)	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	32 (25.0)	21 (16.4)	6 (4.7)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	26 (20.3)	16 (12.5)	8 (6.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	11 (8.6)	10 (7.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	8 (6.3)	5 (3.9)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	6 (4.7)	5 (3.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜乾燥	3 (2.3)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜障害	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
悪寒	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	61 (47.7)	31 (24.2)	27 (21.1)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)
体重減少	33 (25.8)	18 (14.1)	15 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	9 (7.0)	9 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.3)	6 (4.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.9)	4 (3.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	5 (3.9)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	4 (3.1)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	4 (3.1)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	4 (3.1)	3 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿蛋白	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アミラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
心電図 T 波逆転	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン T 増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒及び処置合併症	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創離開	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<海外第 II 相臨床試験（1200.22 試験；開始用量 40mg 群）>

1 種類の化学療法レジメンによる前治療後に疾患進行又は再発した患者のみを本試験に登録し、50mg 開始用量でアフチニブを投与（アフチニブによる 2 次治療）した。治験実施計画書改訂後、本試験は抗癌剤による前治療を受けなかった患者も登録し（アフチニブによる 1 次治療）、アフチニブの開始用量を 40mg へ変更した。

安全性評価対象例数	30 例
副作用発現例数	30 例
副作用発現率	100.0%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全副作用	30 (100.0)	2 (6.7)	19 (63.3)	7 (23.3)	2 (6.7)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	21 (70.0)	6 (20.0)	12 (40.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	20 (66.7)	6 (20.0)	12 (40.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	7 (23.3)	2 (6.7)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床感染	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	10 (33.3)	5 (16.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
食欲減退	9 (30.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
脱水	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	6 (20.0)	6 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛乱生	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	18 (60.0)	16 (53.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
鼻漏	8 (26.7)	7 (23.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	9 (30.0)	9 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
間質性肺疾患	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
胃腸障害	30 (100.0)	18 (60.0)	9 (30.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	29 (96.7)	19 (63.3)	8 (26.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	4 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (16.7)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (16.7)	4 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (10.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆流性食道炎	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門潰瘍	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
げっぷ	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	28 (93.3)	12 (40.0)	15 (50.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	18 (60.0)	8 (26.7)	10 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	14 (46.7)	11 (36.7)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	7 (23.3)	6 (20.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	7 (23.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	5 (16.7)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	7 (23.3)	6 (20.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	5 (16.7)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (6.7)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪障害	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
生殖系及び乳房障害	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腫不快感	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	15 (50.0)	6 (20.0)	8 (26.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	8 (26.7)	4 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	7 (23.3)	4 (13.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	3 (10.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (23.3)	4 (13.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網状赤血球数減少	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン増加	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪損傷	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）

<海外第 II 相臨床試験（1200.22 試験；開始用量 50mg 群）>

1 種類の化学療法レジメンによる前治療後に疾患進行又は再発した患者のみを本試験に登録し、50mg 開始用量でアフチニブを投与（アフチニブによる 2 次治療）した。治験実施計画書改訂後、本試験は抗癌剤による前治療を受けなかった患者も登録し（アフチニブによる 1 次治療）、アフチニブの開始用量を 40mg へ変更した。

安全性評価対象例数	99 例
副作用発現例数	98 例
副作用発現率	99.0%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全副作用	98 (99.0)	7 (7.1)	31 (31.3)	59 (59.6)	1 (1.0)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	84 (84.8)	20 (20.2)	44 (44.4)	19 (19.2)	1 (1.0)	0 (0.0)
爪囲炎	78 (78.8)	31 (31.3)	40 (40.4)	7 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	36 (36.4)	13 (13.1)	14 (14.1)	9 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	4 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
爪床感染	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	3 (3.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癰（よう）	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻前庭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	31 (31.3)	14 (14.1)	14 (14.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	27 (27.3)	15 (15.2)	11 (11.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	16 (16.2)	16 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	9 (9.1)	9 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
浮動性めまい	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	34 (34.3)	23 (23.2)	11 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	22 (22.2)	13 (13.1)	9 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	5 (5.1)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛乱生	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛剛毛化	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼のアレルギー	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼そう痒症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳及び迷路障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	55 (55.6)	48 (48.5)	6 (6.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	31 (31.3)	29 (29.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	25 (25.3)	24 (24.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	11 (11.1)	9 (9.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺浸潤	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭紅斑	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉刺激感	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	95 (96.0)	22 (22.2)	43 (43.4)	30 (30.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	93 (93.9)	35 (35.4)	36 (36.4)	22 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	36 (36.4)	23 (23.2)	11 (11.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	33 (33.3)	17 (17.2)	12 (12.1)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	12 (12.1)	7 (7.1)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	9 (9.1)	5 (5.1)	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	11 (11.1)	9 (9.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	11 (11.1)	10 (10.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	9 (9.1)	5 (5.1)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
消化不良	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	4 (4.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆流性食道炎	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇症	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃潰瘍	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	96 (97.0)	18 (18.2)	56 (56.6)	22 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	74 (74.7)	26 (26.3)	39 (39.4)	9 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	59 (59.6)	32 (32.3)	26 (26.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	33 (33.3)	27 (27.3)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	28 (28.3)	17 (17.2)	9 (9.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	27 (27.3)	13 (13.1)	11 (11.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	25 (25.3)	19 (19.2)	5 (5.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	8 (8.1)	5 (5.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	16 (16.2)	3 (3.0)	7 (7.1)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	14 (14.1)	3 (3.0)	6 (6.1)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	10 (10.1)	8 (8.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	8 (8.1)	5 (5.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	7 (7.1)	5 (5.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (6.1)	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	6 (6.1)	5 (5.1)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	5 (5.1)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪障害	4 (4.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱性皮膚炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
多形紅斑	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪成長異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛質異常	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲離床症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	13 (13.1)	9 (9.1)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	10 (10.1)	7 (7.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	11 (11.1)	6 (6.1)	4 (4.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿躊躇	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性, 家族性及び遺伝性障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
長睫毛症	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	53 (53.5)	25 (25.3)	22 (22.2)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	38 (38.4)	22 (22.2)	13 (13.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	21 (21.2)	11 (11.1)	8 (8.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (3.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞破裂	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜びらん	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	18 (18.2)	9 (9.1)	7 (7.1)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	15 (15.2)	9 (9.1)	6 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

< 海外第 IIb/III 相臨床試験成績（1200.23 試験；本剤（開始用量 50mg）＋BSC 群） >

安全性評価対象例数	390 例
副作用発現例数	372 例
副作用発現率	95.4%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全副作用	372 (95.4)	50 (12.8)	165 (42.3)	151 (38.7)	4 (1.0)	2 (0.5)
感染症及び寄生虫症	155 (39.7)	75 (19.2)	56 (14.4)	23 (5.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
爪囲炎	129 (33.1)	68 (17.4)	43 (11.0)	18 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛包炎	25 (6.4)	8 (2.1)	13 (3.3)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	5 (1.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪床感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膣感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	11 (2.8)	7 (1.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	6 (1.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	104 (26.7)	59 (15.1)	25 (6.4)	19 (4.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
食欲減退	81 (20.8)	50 (12.8)	20 (5.1)	11 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	14 (3.6)	9 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
脱水	11 (2.8)	3 (0.8)	4 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	4 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
高尿酸血症	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
過小食	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
栄養障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	5 (1.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
激越	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	34 (8.7)	25 (6.4)	9 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	18 (4.6)	14 (3.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
構語障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嗜眠	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	45 (11.5)	27 (6.9)	16 (4.1)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	11 (2.8)	7 (1.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	11 (2.8)	7 (1.8)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾性角結膜炎	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛の成長	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜びらん	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼外反	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上強膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
耳及び迷路障害	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
動悸	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性左室不全	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
高血圧	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	99 (25.4)	83 (21.3)	11 (2.8)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
鼻出血	57 (14.6)	53 (13.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	20 (5.1)	17 (4.4)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	9 (2.3)	9 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	9 (2.3)	8 (2.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	6 (1.5)	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻潰瘍	4 (1.0)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咯血	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
喉頭刺激感	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	341 (87.4)	116 (29.7)	151 (38.7)	74 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	330 (84.6)	144 (36.9)	122 (31.3)	64 (16.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	83 (21.3)	58 (14.9)	20 (5.1)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	72 (18.5)	51 (13.1)	16 (4.1)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	52 (13.3)	29 (7.4)	17 (4.4)	6 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	48 (12.3)	27 (6.9)	21 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	13 (3.3)	5 (1.3)	7 (1.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	11 (2.8)	11 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	9 (2.3)	4 (1.0)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌痛	8 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	7 (1.8)	3 (0.8)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	6 (1.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇乾燥	6 (1.5)	6 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	4 (1.0)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アフタ性口内炎	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涎過多	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	320 (82.1)	124 (31.8)	138 (35.4)	58 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	242 (62.1)	111 (28.5)	96 (24.6)	35 (9.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	69 (17.7)	50 (12.8)	18 (4.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	56 (14.4)	40 (10.3)	15 (3.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (7.4)	17 (4.4)	7 (1.8)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	28 (7.2)	14 (3.6)	11 (2.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	28 (7.2)	23 (5.9)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	26 (6.7)	11 (2.8)	13 (3.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	15 (3.8)	9 (2.3)	5 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	13 (3.3)	8 (2.1)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	11 (2.8)	10 (2.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	10 (2.6)	6 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚反応	10 (2.6)	5 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚毒性	5 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ひび・あかぎれ	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪毒性	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲離床症	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	3 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪成長異常	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚疼痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
剥脱性発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲点状凹窩	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲脱落症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痂皮	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚灼熱感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚線条	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
スティープンス・ジョンソン症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下結節	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尋常性白斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	18 (4.6)	14 (3.6)	4 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	6 (1.5)	5 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デュピイトラン拘縮	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋固縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	23 (5.9)	8 (2.1)	9 (2.3)	5 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
蛋白尿	10 (2.6)	3 (0.8)	5 (1.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性腎前性腎不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
生殖系及び乳房障害	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起不全	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰出血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性及び遺伝性障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
長睫毛症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	143 (36.7)	80 (20.5)	45 (11.5)	18 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	93 (23.8)	52 (13.3)	34 (8.7)	7 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	43 (11.0)	26 (6.7)	12 (3.1)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	14 (3.6)	4 (1.0)	4 (1.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	2 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾燥症	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	54 (13.8)	32 (8.2)	17 (4.4)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	26 (6.7)	15 (3.8)	10 (2.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.1)	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	8 (2.1)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二酸化炭素減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
傷害、中毒及び処置合併症	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）

< 国内第 II 相臨床試験成績部分（1200.33 試験 開始用量 50mg 群） >

安全性評価対象例数	62 例
副作用発現例数	62 例
副作用発現率	100.0%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全副作用	62 (100.0)	0 (0.0)	15 (24.2)	46 (74.2)	1 (1.6)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	43 (69.4)	6 (9.7)	29 (46.8)	8 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
带状疱疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	42 (67.7)	6 (9.7)	29 (46.8)	7 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白癬感染	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	8 (12.9)	5 (8.1)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	5 (8.1)	4 (6.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	36 (58.1)	19 (30.6)	13 (21.0)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	34 (54.8)	19 (30.6)	12 (19.4)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	8 (12.9)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	12 (19.4)	9 (14.5)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	11 (17.7)	9 (14.5)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	18 (29.0)	10 (16.1)	7 (11.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	9 (14.5)	6 (9.7)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
オキユラーサーフェス疾患	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛乱生	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓症	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	28 (45.2)	25 (40.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	17 (27.4)	17 (27.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
鼻の炎症	8 (12.9)	7 (11.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻粘膜障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	62 (100.0)	8 (12.9)	24 (38.7)	30 (48.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	15 (24.2)	12 (19.4)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇症	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	62 (100.0)	12 (19.4)	27 (43.5)	23 (37.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	9 (14.5)	6 (9.7)	2 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	22 (35.5)	16 (25.8)	5 (8.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	40 (64.5)	20 (32.3)	15 (24.2)	5 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	14 (22.6)	11 (17.7)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	58 (93.5)	6 (9.7)	35 (56.5)	17 (27.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	7 (11.3)	4 (6.5)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	15 (24.2)	8 (12.9)	7 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
後天性魚鱗癬	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	52 (83.9)	6 (9.7)	30 (48.4)	16 (25.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	全 Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脂漏性皮膚炎	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ひび・あかぎれ	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	6 (9.7)	3 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	4 (6.5)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系及び乳房障害	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
萎縮性外陰腺炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器発疹	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	37 (59.7)	21 (33.9)	12 (19.4)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	18 (29.0)	11 (17.7)	4 (6.5)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	5 (8.1)	2 (3.2)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	17 (27.4)	11 (17.7)	6 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜障害	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	29 (46.8)	16 (25.8)	12 (19.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
尿中血陽性	5 (8.1)	5 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿蛋白	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	16 (25.8)	12 (19.4)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	4 (6.5)	3 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒及び処置合併症	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
創し開	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

承認時までの集計，発現症例数（発現率%）

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

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

14.1.2 服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。[20. 参照]

(解説)

14.1.1 の解説：

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号、及び平成 8 年 4 月 18 日付 日薬連発第 304 号）の申し合わせに基づき、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。

14.1.2 の解説：

本剤の安定性試験の結果、吸湿性があり、光に不安定な結果が示された。本剤の交付、保存、また、服用にあたっての注意事項として設定した。

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. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Muta マウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。

(解説)

細菌を用いた復帰突然変異試験において、弱いながらも陽性が認められたことから、遺伝毒性の発現は否定できないと考えられている。しかしながら、*in vivo* 遺伝毒性試験では陰性であったことから、ヒトにおいては遺伝毒性が発現する可能性は極めて低いと考えられる。

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

試験の種類	種/系統	投与方法 (溶媒)	投与用量又は適用 濃度 (アファチニ ブとして)	性別 (動物 数/群)	特記すべき所見
中枢神経系に及ぼす作用					
マウスの一般症 状 (Irwin の変 法), 夜間自発運 動の評価	マウス /NMRI-Harlan 及び OF-1	単回経口投与 (0.5%HEC*1)	0, 30, 100, 300mg/kg	雄 (6) : Irwin の変 法 雌 (7) :夜 間自発運動	最大 300mg/kg でも一般症 状又は夜間自発運動に及ぼ す影響なし。
ラットの一般症 状 (Irwin の変 法), 体温, 自発 運動に対する影 響, GLP 試験	ラット /Sprague-Dawl ey (CrI:CD (SD) IGSBR) 及び Wistar Han CrI:WI (GlX/BRL/Han) IGSBR	単回経口投与 (脱イオン水)	0, 4, 8.5, 18mg/kg	雄 (4) 雌 (4)	最大 18mg/kg でも著明な影 響なし。
心血管, 呼吸系及び心電図に及ぼす作用					
ラットの心血管 及び呼吸系に対 する影響 (テレメ トリー試験)	ラット/Wistar	単回経口投与 (1%HEC*1)	0, 10, 30, 100mg/kg	雄 (8)	100mg/kg: 投与 7 時間にわ たり動脈圧増加 (平均 12mmHg), 心拍数のわず かな増加 (約 25 拍/分)。
ブタの心血管及 び心電図に対す る影響	ブタ	静脈内投与 (3.8%キシリ トール) ボラス, 持続 注入	0, 0.2, 0.665, 2mg/kg (ポーラ ス) 6.65, 20mg/kg (持 続注入)	雄 (4)	血圧, 心拍数及び心電図パ ラメータへの影響なし。 6.65mg/kg (傾向のみ) 及び 20mg/kg 投与後に心筋収縮 力低下 (LVdP/dt-max)。
ミニブタの心血 管系に対する影 響 (4 週間毒性試 験の一部), GLP 試験	ミニブタ /Göttingen ミニ ブタ	4 週間反復経口 投与 (0.05M 酢 酸アンモニウ ム)	0, 1, 2.45, 6mg/kg	雄 (4) 雌 (2)	2.45mg/kg 及び 6mg/kg で 心拍数の用量依存的な可逆 性の増加と持続する QT 間 隔短縮 (1, 10 及び 24 日目, 投与前及び投与 3.5 時間後) がみられたが, 心電図への 影響なし。
試験の種類	種/系統	投与方法 (溶媒)	投与用量又は適用 濃度 (アファチニ ブとして)	性別 (動物 数/群)	特記すべき所見
ラットの呼吸系 に対する影響, GLP 試験	ラット/Wistar Han CrI:WI (GlX/BRL/Han) IGS BR	単回経口投与 (脱イオン水)	0, 4, 8.5, 18mg/kg	雄 (8) 雌 (8)	最大 18mg/kg でも重大な影 響なし。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験の種類	種/系統	投与方法 (溶媒)	投与用量又は適用 濃度 (アファチニ ブとして)	性別 (動物 数/群)	特記すべき所見
電気生理学的パラメータに及ぼす作用					
hERG チャンネル、 活動電位に対する 影響	HEK293 細胞 抽出モルモット 心室乳頭筋	<i>in vitro</i>	0, 0.1, 1, 3, 10 μ M 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ M	N/A*2	HEK293 細胞における hERG 介在性カリウム電流 に対する IC ₅₀ は 2.4 μ M で あった。 最大 10 μ M でも活動電位 パラメータへの影響なし。
腎及び肝機能に及ぼす作用					
ラットの腎及び 肝機能に対する 影響	ラット/Crl:WI (Glx/BRL/HAN) IGS BR	単回経口投与 (1%HEC*1)	0, 30, 100, 300mg/kg	雄 (10) 雌 (10)	30~300mg/kg: 投与 4~24 時間後に尿中ブドウ糖排泄 量増加。 300mg/kg: 血清中及び尿中 酵素活性増加 (ALT, AST, LDH)。
胃腸管系に及ぼす作用					
ラットの胃排出 能に対する影響	ラット/Crl:WI (Glx/BRL/HAN) IGS BR	単回経口投与 (1%HEC*1)	0, 30, 100, 300mg/kg	雄 (5) 雌 (5)	100, 300mg/kg: 胃内容排 出の用量依存的低下。
ラットの胃液分 泌に対する影響	ラット/Crl:WI (Glx/BRL/HAN) IGS BR	単回十二指腸 内投与 (1%HEC*1)	0, 30, 100, 300mg/kg	雄 (6~8)	胃液量及び胃酸分泌量の用量 依存的な低下, 300mg/kg のみに対照群と統計学的有 意差あり。
ラットの消化管 輸送能に対する 影響	ラット/Crl:WI (Glx/BRL/HAN) IGS BR	単回経口投与 (1%HEC*1)	0, 30, 100, 300mg/kg	雄 (5) 雌 (5)	消化管輸送能の用量依存的 抑制 (最大用量で最大一 66%), 300mg/kg のみに対 照群と統計学的有意差あ り。

*1 ヒドロキシエチルセルロース, *2 該当せず

(3) その他の薬理試験

受容体及びイオンチャンネルに対する作用

50 種類の各種受容体に対するアファチニブの結合親和性について、放射性リガンド結合試験で評価したところ、アファチニブ 5 μ M で 50%を超える結合阻害が認められたのは H₂ 受容体 (シメチジン), M₁ 受容体 (ピレンゼピン) 及び CCK-A 受容体 (デバゼピド) の 3 種類であった。この濃度は、臨床試験でのアファチニブ 50mg 投与後定常状態の最高血漿中濃度 (C_{max,ss}) 158nM の 30 倍を超えるものであった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス；

単回経口投与毒性試験をマウスで実施した（投与量：アファチニブとして換算）。

マウスにおける概略の致死量は、単回経口投与で 763mg/kg であった。763mg/kg の単回経口投与で著明な活動低下、腹式呼吸、低体温、閉眼、腹部サイズの増大、口鼻領域周囲の痂皮がみられた。

ラット；

単回経口投与毒性試験をラットで実施した（投与量：アファチニブとして換算）。

ラットにおける概略の致死量は、単回経口投与で 191～382mg/kg であった。191mg/kg では、試験期間及び剖検時には毒性所見は認められなかった（雌雄）。382mg/kg（雄のみ）を投与した動物では、観察期間の第1週中は正常であった。8日目に、雄1例の死亡が確認された。残り2例は、立毛、下痢、低体温及び消瘦を示した。

単回投与毒性試験

動物種	投与経路*	投与量 (mg/kg) (アファチニブとして)	概略の致死量 (mg/kg) (アファチニブとして)
マウス	経口	191, 382, 763	763
ラット	経口	191, 382, 763	191～382

* 溶媒として脱イオン水を使用

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復経口投与毒性試験をマウス、ラット、ミニブタを用いて実施した（投与量：アファチニブとして換算）。

マウス；

マウスの反復経口投与毒性試験は、13週間の投与期間で行った。13週間経口投与最大耐量試験（0, 9, 18, 27, 36mg/kg/日）の18mg/kg/日では立毛、脱毛がみられ、27mg/kg/日では摂餌量のわずかな減少を伴った体重増加量の減少、36mg/kg/日では頸部領域、前足及び鼻口部の腫脹あるいは発赤、脱毛、皮膚剥離、眼瞼の腫脹及び半眼、立毛、眼瞼縁の発赤、摂餌量の緩やかな減少を伴った体重増加量の減少がみられた。このため無毒性量は9mg/kgと判断された。

ラット；

ラットの反復経口投与毒性試験は、26週間の投与期間で行った。26週間経口投与毒性試験（0, 1.5, 3, 6mg/kg/日）の3mg/kg/日で波状被毛/粗毛、6mg/kg/日でうろこ状皮膚、腫脹した/痂皮で覆われた鼻口部がみられたが、8週間の回復期間後に皮膚及び腎におけるわずかな変化を除き、すべての変化は回復するか回復傾向にあった。このため無毒性量は1.5mg/kg/日と判断された。

ミニブタ；

ミニブタの反復経口投与毒性試験は、52週間の投与期間で行った。52週間経口投与毒性試験（0, 0.5, 1.5, 5mg/kg/日）の1.5mg/kg/日では上部消化管の上皮萎縮がみられ、5mg/kg/日で観察された本薬に関連した変化は、6週間の回復期間後には完全に消失するかほぼ回復した。このため無毒性量は0.5mg/kg/日と判断された。

反復投与毒性試験

動物種/ 系統	投与経路/ 期間	投与量 (mg/kg/日) (アファチニブとして)	無毒性量 (mg/kg/日) (アファチニブとして)
マウス/ CD-1	経口/13 週間	0, 9, 18, 27, 36	9
ラット/ CrI:WI (Han)	経口/26 週間+8 週間回復	0, 1.5, 3, 6	1.5
ミニブタ/ ゲッチングエン	経口/52 週間+6 週間回復	0, 0.5, 1.5, 5	0.5

(3) 遺伝毒性試験

本薬を 5 種類の遺伝毒性試験 (*in vitro*: 復帰突然変異試験, 染色体異常試験, *in vivo*: 遺伝子突然変異試験, 骨髄小核試験, コメットアッセイ) で評価した。

代謝活性化系存在下及び非存在下で行われた復帰突然変異試験 (Ames 試験) で, 弱い陽性反応が認められた。しかしヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において変異原性が認められず, 3 種類の *in vivo* 試験において遺伝毒性が示されなかったことから, 本薬に生物学的な遺伝毒性はないと結論された。

(4) がん原性試験

マウスを用いてがん原性の用量設定試験のみを行った結果, ラット及びミニブタを用いた毒性試験で観察された所見に匹敵する一連の毒性が同様に認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬のラットにおける生殖能, ラットとウサギにおける胚・胎児毒性, ラットにおける出生前及び出生後の発達への影響について評価するため, 一連の生殖発生毒性試験を実施した (投与量: アファチニブとして換算)。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (0, 4, 6, 8mg/kg/日) において, 着床数及び生存胎児数は 8mg/kg/日で低かったが, これらは母体体重の減少に関連した変化と考えられる黄体数の減少に起因すると考えられた。

胚・胎児発生に関する試験 (ラット: 0, 4, 8, 16mg/kg/日, ウサギ: 0, 2.5, 5, 10mg/kg/日) においては, ラットでは 16mg/kg/日で母体体重に対する著しい影響によると考えられる同腹児重量の軽度減少並びに胎児及び胎盤重量の減少がみられ, ウサギでは 10mg/kg/日で胎児重量の減少及び矮小児がみられた。

生殖発生毒性試験

試験項目	動物種/ 系統	投与経路	投与量 (mg/kg/日) (アファチニブとして)	無毒性量 (mg/kg/日) (アファチニブとして)
受胎能及び 初期胚発生	ラット /HsdHan TM :WIST	経口	0, 4, 6, 8	8
胚・胎児発生	ラット /HanWistar	経口	0, 4, 8, 16	母動物 : 8 胎児 : 16
	ウサギ/ヒマラヤ	経口	0, 2.5, 5, 10	母動物 : 2.5 胎児 : 5
出生前及び出生後の発 生・母体機能	ラット /HsdHan TM :WIST	経口	0, 4, 6, 8	母動物 : 8 出生児 : 8

(6) 局所刺激性試験

試験項目	動物種/系統	試験方法	投与量 (アファチニブとして)	試験結果
皮膚刺激性試験	ウサギ/Chbb:NZW	経皮 (4時間塗布)	67.7mg/body	皮膚刺激性なし
急性眼刺激性試験	ウサギ/Crl:KBL (NZW)	点眼	13.5mg/眼	眼刺激性あり

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性試験

ラットを用いた4週間経口投与毒性試験の一部として免疫毒性について検討したが、免疫系に対する影響は認められなかった。

光毒性試験

in vitro における3T3ニュートラルレッド取込み光毒性試験の結果、本薬は光毒性を有する可能性があると結論された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ジオトリフ錠 20mg 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

ジオトリフ錠 30mg 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

ジオトリフ錠 40mg 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アフアチニブマレイン酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。[14.1.2 参照]

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：先発品，一物二名称の製品はない

同 効 薬：ゲフィチニブ，エルロチニブ塩酸塩，オシメルチニブメシル酸塩，ダコミチニブ水和物

7. 国際誕生年月日

2013年7月12日

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
ジオトリフ錠 20mg	2014年1月17日	22600AMX00017000	2014年4月17日	2014年5月7日
ジオトリフ錠 30mg	2014年1月17日	22600AMX00018000	2014年4月17日	2014年5月7日
ジオトリフ錠 40mg	2014年1月17日	22600AMX00019000	2014年4月17日	2014年5月7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

再審査結果通知年月日：2023年3月8日

内容：医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）。

11. 再審査期間

8年間：2014年1月～2022年1月（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，厚生労働省告示第56号（平成26年3月5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（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジオトリフ錠 20mg	4291030F1020	4291030F1020	1230710010101	622307101
ジオトリフ錠 30mg	4291030F2027	4291030F2027	1230727010101	622307201
ジオトリフ錠 40mg	4291030F3023	4291030F3023	1230734010101	622307301

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 懸濁させた薬液の安定性 [0006000127]
- 2) 社内資料 国際共同第Ⅲ相試験 (1200.32 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.3.3) [0004037276]
- 3) 社内資料 海外第Ⅱb/Ⅲ相試験 (1200.23 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.3.3) [0004037277]
- 4) 社内資料 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 薬物動態の検討 (第Ⅰ相) (1200.33 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.2) [0004037264]
- 5) 社内資料 海外第Ⅰ相試験 食事の影響(1200.3試験)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.1.3)[0004037266]
- 6) 社内資料 QT 検討試験 (1200.24 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.6.5) [0004037274]
- 7) 社内資料 国内第Ⅲ相試験 有効性・安全性の検討(第Ⅱ相) (1200.33 試験)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.7) [0004037275]
- 8) 社内資料 海外第Ⅱ相試験 (1200.22 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.3.2) [0004037284]
- 9) 社内資料 薬効薬理の検討 (アフアチニブの共有結合を示す X 線構造解析) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.4.4) [0004037291]
- 10) 社内資料 薬効薬理の検討 (EGFR, HER2 キナーゼ等に対する作用) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037288]
- 11) 社内資料 薬効薬理の検討 (受容体結合実験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037287]
- 12) 社内資料 薬効薬理の検討 (種々の蛋白質キナーゼに関する選択性) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037289]
- 13) 社内資料 薬効薬理の検討 (HER4 キナーゼアッセイ) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037290]
- 14) 社内資料 薬効薬理の検討 (細胞アッセイ) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037278]
- 15) 社内資料 薬効薬理の検討 (薬剤洗浄後における EGFR 阻害作用の持続性) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037292]
- 16) 社内資料 薬効薬理の検討 (EGFR 変異株に対する阻害作用) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037283]
- 17) 社内資料 薬効薬理の検討 (A431 担癌マウス) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.6.2.2) [0004037281]
- 18) Li D et al : Oncogene, 27(34), 4702, 2008 (PMID: 18408761) [0004036373]
- 19) 社内資料 リトナビルとの相互作用(単回経口投与) (1200.79 試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3) [0004037260]
- 20) 社内資料 リトナビルとの相互作用(同時併用) (1200.151 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.3) [0004037263]
- 21) 社内資料 リファンピシンとの相互作用 (1200.152 試験) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.3) [0004037261]
- 22) 社内資料 薬物動態の検討 (統合解析) (2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.2) [0004037300]
- 23) 社内資料 母集団薬物動態解析(2014 年 1 月 17 日承認、CTD 2.7.2.2) [0004037271]

- 24) 社内資料 母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2) [0004037273]
- 25) 社内資料 薬物動態の検討 (^{14}C 標識アファチニブ投与後の雄ラットの薬物動態パラメータ) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.1) [0004037293]
- 26) 社内資料 薬物動態の検討 (アファチニブ投与後のミニブタの薬物動態パラメータ) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.3) [0004037294]
- 27) 社内資料 薬物動態の検討 (組織分布試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.5) [0004037295]
- 28) 社内資料 薬物動態の検討 (組織分布試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4) [0004037296]
- 29) 社内資料 薬物動態の検討 (胎盤通過試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.5) [0004037297]
- 30) 社内資料 薬物動態の検討 (乳汁ラットの乳汁中への薬物の排泄/移行) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.6) [0004037298]
- 31) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合及び血球移行) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4) [0004037267]
- 32) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4) [0004037282]
- 33) 社内資料 *in vivo* における代謝の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5) [0004037265]
- 34) 社内資料 臨床薬理試験 (CYP450 酵素の誘導) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.12) [0004037299]
- 35) 社内資料 臨床薬物動態試験 (1200.25 試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2) [0004037270]
- 36) 社内資料 *in vitro* における代謝の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3) [0004037269]
- 37) 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5) [0004037258]
- 38) 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5) [0004037259]
- 39) 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5) [0004037262]
- 40) 社内資料 臨床薬理試験 (P-糖蛋白) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.16) [0004037280]
- 41) 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.15) [0004037268]
- 42) 社内資料 臨床薬理試験 (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 及び OCT3) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3) [0004037279]
- 43) 社内資料 臨床薬理試験 (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 及び OCT3) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3) [0004037285]
- 44) 社内資料 臨床薬理試験 (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 及び OCT3) (2014年1月17日承認、CTD 2.6.5.15) [0004037286]
- 45) 社内資料 肝機能障害者における薬物動態の検討(1200.86 試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2) [0004037272]
- 46) 社内資料 国際共同第II相試験 (1200.28 試験) (2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.5) [0005003628]

* 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

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

本邦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，外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。[11.1.1-11.1.8 参照]

副作用のグレード ^{注1)}	休薬及び減量基準
グレード 1 又は 2	同一投与量を継続
グレード 2 (症状が持続的 ^{注2)} 又は忍容できなない場合) 若しくはグレード 3 以上	症状がグレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から 10mg 減量して再開する ^{注3)、4)} 。

注 1) グレードは NCI-CTCAE 3.0 版による。

注 2) 48 時間を超える下痢又は 7 日間を超える皮膚障害

注 3) 1 日 1 回 20mg 投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。

注 4) 一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1 日 1 回 40mg で 3 週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード 2 以上の副作用が認められない場合は 1 日 1 回 50mg に増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 3 時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

2025 年 7 月現在，日本，EU 各国及び米国を含む世界 67 の国と地域で発売している。

主な外国での発売状況（2025年7月現在）

国名	EU
販売名	GIOTRIF 50mg film-coated tablets GIOTRIF 40mg film-coated tablets GIOTRIF 30mg film-coated tablets GIOTRIF 20mg film-coated tablets
承認年月日	2013年9月25日
剤形・含量	20mg錠：白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠， アファチニブマレイン酸塩 29.56mg（アファチニブとして 20mg） 30mg錠：濃青色のフィルムコート錠，アファチニブマレイン酸塩 44.34mg （アファチニブとして 30mg） 40mg錠：淡青色のフィルムコート錠，アファチニブマレイン酸塩 59.12mg （アファチニブとして 40mg） 50mg錠：濃青色のフィルムコート錠，アファチニブマレイン酸塩 73.9mg （アファチニブとして 50mg）
効能・効果	GIOTRIF は、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ（TKI）未治療の、 <i>EGFR</i> 遺伝子の活性型変異を有する局所進行又は転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）、及びプラチナ製剤ベースの化学療法時又は後に進行した扁平上皮性組織型の局所進行又は転移性の NSCLC の成人患者の治療を適応とする。
用法・用量	GIOTRIF の投与は、抗癌剤の使用経験のある医師の監督下で開始すること。 <i>EGFR</i> の変異状態は、GIOTRIF による治療を開始する前に確認すること。 用量 推奨用量は、40mg 1日1回投与である。本剤は空腹時に投与すること。本剤の服用前3時間以上及び服用後1時間以上は食事を摂らないこと。GIOTRIF の投与は、疾患進行が認められるまで、又は患者が忍容不能となるまで継続すること（下記の表1を参照）。 増量 治療の最初の1サイクル（ <i>EGFR</i> 変異陽性 NSCLC 患者では21日、扁平上皮 NSCLC 患者では28日）で40mg/日の用量で忍容可能な（下痢、皮疹、口内炎及びその他の CTCAE Grade 2 以上の副作用がみられていない）場合は、最大用量 50mg/日までの増量を考慮してもよい。本剤を減量したことがある患者では、増量しないこと。1日の最大用量は 50mg である。 副作用による用量調節 副作用の徴候（重度又は持続性の下痢、あるいは皮膚関連の副作用など）は、表1に

要約したように、GIOTRIF の休薬及び減量，あるいは投与の中止によって管理することができる。

表 1

CTCAE ^a に基づく副作用の Grade	推奨用法・用量	
Grade 1 又は Grade 2	休薬不要 ^b	用量調節不要
Grade 2（持続性 ^c 又は忍容不能） もしくは Grade 3 以上	Grade 0 又は 1 ^b となるまで休薬	用量を 10mg 減量し，再開する ^d 。

^a 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準

^b 下痢の場合は，直ちに止瀉薬（ロペラミドなど）を服用すること。持続性の下痢に対しては軟便が治まるまで止瀉薬を継続する。

^c 48 時間を超える下痢及び/又は 7 日間を超える発疹

^d 患者が 20mg/日に忍容不能の場合は，GIOTRIF の永続的な投与中止を考慮すること。

急性呼吸器症状の発現又は呼吸器症状が増悪した場合は，ILD を疑うこと。この場合，診断が確定するまで休薬すること。ILD と診断された場合，GIOTRIF 投与を永続的に中止し，必要に応じて適切な処置を開始すること。

飲み忘れ

飲み忘れた場合は，気づいたときに直ちに同日中に服用すること。ただし，次に予定する服用時間が 8 時間以内である場合は，飲み忘れた分を服用しないこと。

P-糖蛋白（P-gp）阻害剤の使用

P-gp 阻害剤を投与する必要がある場合は，GIOTRIF 投与から可能な限り間隔をあけ，なるべく 6 時間（1 日 2 回投与の P-gp 阻害剤の場合）又は 12 時間（1 日 1 回投与の P-gp 阻害剤の場合）あけて投与すること。

腎機能障害患者

中等度又は重度の腎機能障害患者では，アファチニブの曝露量が増加することが明らかになっている。軽度（eGFR 60-89mL/min/1.73m²），中等度（eGFR 30-59mL/min/1.73m²）又は重度（eGFR 15-29mL/min/1.73m²）の腎機能障害患者においては，開始用量の調節は不要である。重度腎機能障害患者は十分に観察し，忍容不能となった場合は GIOTRIF の投与量を調節する。eGFR 15mL/min/1.73m²未満の患者又は透析患者への GIOTRIF 投与は推奨されない。

肝機能障害患者

軽度（Child Pugh A）又は中等度（Child Pugh B）の肝機能障害患者では，アファチニブへの曝露に著しい変化はない。軽度又は中等度の肝機能障害患者での開始用量調節は不要である。重度肝機能障害（Child Pugh C）患者を対象とした本剤の試験は行われていない。本患者集団には投与しないことが望ましい。

小児

NSCLC の本治療適応において，小児集団での GIOTRIF の使用経験はない。このた

	<p>め、小児及び青少年には本剤を投与しないことが望ましい。</p> <p>投与方法</p> <p>本剤は経口投与すること。錠剤をそのまま水と一緒に飲み込むこと。錠剤のまま飲み込むことができない場合は、錠剤を約 100 mL の非炭酸水に分散させてもよい。その他の液体は使用しないこと。錠剤は砕かずに水に入れ、錠剤が微粒子になるまで最長 15 分間ときどき攪拌する。分散させた溶液は直ちに飲むこと。薬を入れたコップを約 100 mL の水ですすぎ、これも飲むこと。分散させた溶液は胃管を通じて投与してもよい。</p>
--	--

(2025 年 3 月改訂)

国名	米国
販売名	GILOTRIF
承認年月日	2013 年 7 月 12 日
剤形・含量	<p>20mg 錠：白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠，アファチニブマレイン酸塩 29.56mg（アファチニブとして 20mg）</p> <p>30mg 錠：濃青色のフィルムコート錠，アファチニブマレイン酸塩 44.34mg（アファチニブとして 30mg）</p> <p>40mg 錠：淡青色のフィルムコート錠，アファチニブマレイン酸塩 59.12mg（アファチニブとして 40mg）</p>
効能・効果	<p>1.1 <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性，転移性 NSCLC</p> <p>GILOTRIF は，米国食品医薬品局が承認した診断薬により上皮成長因子受容体（<i>EGFR</i>）遺伝子点突然変異が検出された非抵抗性の転移性 NSCLC 患者に対する 1 次治療を適応とする。使用制限：抵抗性の <i>EGFR</i> 遺伝子変異型の患者における GILOTRIF の安全性及び有効性は確立していない。</p> <p>1.2 既治療，転移性扁平上皮 NSCLC</p> <p>GILOTRIF は，プラチナ製剤ベースの化学療法後に進行した，転移性の扁平上皮型 NSCLC 患者の治療を適応とする。</p>
用法・用量	<p>患者の選択</p> <p>腫瘍検体において <i>EGFR</i> 遺伝子点突然変異が検出された非抵抗性の患者を GILOTRIF による転移性 NSCLC の 1 次治療対象として選択すること。NSCLC の <i>EGFR</i> 遺伝子変異の検出のための米国食品医薬品局が承認した診断薬に関する情報は，http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics に掲載されている。</p> <p>推奨用量</p> <p>GILOTRIF の推奨用量は，40mg 1 日 1 回経口投与であり，疾患進行又は忍容性が得られなくなるまで投与すること。</p> <p>GILOTRIF は食事の 1 時間前まであるいは食後 2 時間以降に服用すること。飲み忘</p>

	<p>れた場合、次に予定する服用時間が 12 時間以内である場合は、飲み忘れた分を服用しないこと。</p> <p>用量調節</p> <p>以下の副作用が認められた場合は GILOTRIF を休薬すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NCI CTCAE* Grade 3 以上 ・ 止瀉薬投与にもかかわらず 2 日間以上持続する Grade 2 以上の下痢 ・ 持続性 (7 日間以上) 又は忍容不能な Grade 2 の皮膚障害 <p>* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 v 3.0</p> <p>発現した副作用が完全に、あるいは投与前の状態、又は Grade 1 に回復してから投与を再開すること。再開にあたっては、副作用が発現したときの投与量から 1 日量として 10mg 減量して投与すること。</p> <p>以下の場合は、GILOTRIF 投与を永続的に中止すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生命を脅かす水疱性・剥脱性の皮膚障害 ・ 間質性肺疾患 (ILD) と診断された場合 ・ 重度の薬物性肝障害 ・ 消化管穿孔 ・ 持続性の潰瘍性角膜炎 ・ 左室機能不全の徴候 ・ 1 日量として 20mg 投与における重度又は忍容不能な副作用の発現 <p>重度の腎機能障害</p> <p>重度の腎機能障害患者 (eGFR* 15 ~ 29 mL/分/1.73m²) での GILOTRIF の推奨用量は 30mg 1 日 1 回経口投与。</p> <p>* eGFR : Modification of Diet in Renal Disease[MDRD]式による推算糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration]</p> <p>P-gp 阻害剤</p> <p>P 糖蛋白 (P-gp) 阻害剤を投与する必要がある、忍容不能な場合は、GILOTRIF の 1 日投与量を 10 mg ずつ減量すること。P-gp 阻害剤投与の中止後、忍容性がある限り、減量前の投与量で投与を再開する。</p> <p>P-gp 誘導剤</p> <p>P-gp 誘導剤の慢性的投与の必要がある場合は、忍容性がある限り、GILOTRIF の 1 日投与量を 10 mg ずつ増量すること。P-gp 誘導剤投与の中止から 2~3 日後、増量前の投与量で投与を再開する。</p>
--	---

(2022 年 4 月改訂)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦の電子添文における「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 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。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加（ラット）、胎児体重の減少、矮小児、四肢の彎曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異（ウサギ）が認められている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている（ラット）。

	分類
米国の添付文書 (2022 年 4 月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, GILOTRIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of GILOTRIF in pregnant women. Administration of afatinib to pregnant rabbits during organogenesis at exposures approximately 0.2 times the exposure in humans at the recommended dose of 40 mg daily resulted in embryotoxicity and, in rabbits showing maternal toxicity, increased abortions at late gestational stages. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. 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>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of afatinib in human milk or its effects on the breastfed infant or on milk production. Afatinib was present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from GILOTRIF, advise women not to breastfeed during treatment with GILOTRIF and for 2 weeks after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p>

	<p>Females GILOTRIF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with GILOTRIF, and for at least 2 weeks after the last dose of GILOTRIF.</p> <p><u>Infertility</u> Based on results from an animal fertility study, GILOTRIF may reduce fertility in females and males of reproductive potential. It is not known if the effects on fertility are reversible.</p>
<p>オーストラリアの添付 文書 (2023年3月)</p>	<p>4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION</p> <p>Effects on fertility Fertility studies in humans have not been performed with GIOTRIF. Available nonclinical toxicology data have shown effects on reproductive organs at higher doses. Therefore, an adverse effect of GIOTRIF therapy on human fertility cannot be excluded. A fertility study in male and female rats by the oral route up to the maximum tolerated dose revealed no significant impact on fertility. Post-implantation loss was increased at the highest dose. The systemic exposure (AUC₀₋₂₄) achieved in male and female rats was similar to or less than that observed in patients (1.3 times and 0.51 times, respectively).</p> <p>Use in pregnancy (Category C*1) Based on the mechanism of action, GIOTRIF has the potential to cause fetal harm. The embryofetal development studies in rats and rabbits on afatinib revealed no indication of teratogenicity up to dose levels (16 mg/kg/day in rats and 10 mg/kg/day in rabbits) including maternal death. However, afatinib showed very limited placental transfer in rats. Changes identified were reduced fetal weights (rat and rabbit), abortions (rabbit), and skeletal alterations (flexure of extremities, abnormal rib curvature, lumbar ribs) and dermal variation (less integument of forelimbs) (rabbit). The systemic exposures (AUC), achieved in these experiments were either slightly above (2.2 times in rats) or below (0.3 times in rabbits) the exposure in patients. There are no studies in pregnant women using GIOTRIF. It is unknown whether afatinib crosses the placenta in humans. Therefore, the potential risk for humans is thus unknown. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with GIOTRIF. Adequate contraceptive methods should be used during therapy and for at least 2 weeks after the last dose. If GIOTRIF is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving GIOTRIF, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.</p>

	<p>Use in lactation</p> <p>Radiolabelled afatinib administered orally to lactating rats was excreted into milk. The average concentrations in milk at time points 1 h and 6 h post dose were approximately 80- and 150-fold above the respective concentration in plasma. Based on nonclinical data it is likely that afatinib is excreted in human milk. A risk to the nursing child cannot be excluded. Mothers should be advised against breast-feeding while receiving GIOTRIF. A study in rats by the oral route up to the maximum tolerated dose revealed no significant impact on the attainment of developmental landmarks, sexual maturation or performance by behavioural assessments. Effects were limited to lower birth weight and body weight gain of offspring. The highest total systemic exposure (AUC₀₋₂₄) achieved in female rats was less than that observed in patients (0.23 times).</p> <p>* 1 : Category : C</p> <p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.</p> <p>Accompanying texts should be consulted for further details.</p>
--	--

(2) 小児に関する海外情報

本邦の電子添文における「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び EU の添付文書とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

	分類
<p>米国の添付文書 (2022 年 4 月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of GILOTRIF in pediatric patients have not been established.</p>
<p>EU の添付文書 (2025 年 3 月)</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Paediatric population</p> <p>There is no relevant use of GIOTRIF in the paediatric population in the indication of NSCLC. Treatment of children or adolescents with GIOTRIF was not supported by a clinical trial conducted in paediatric patients with other conditions. Safety and efficacy have not been established. Therefore, treatment of children or adolescents with this medicinal product is not recommended.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

TEL : 0120-189-779, FAX : 0120-189-255

(受付時間) 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)