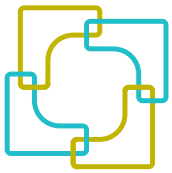
日本標準商品分類番号：874291

Boehringer Ingelheim

総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害剤 薬価基準収載



ジオトリフ®錠 20mg 30mg 40mg

アファチニブマレイン酸塩製剤

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）

Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg

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]

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]

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Contents

目　次

- 開発の経緯 1
- 特性 2
- 製品情報(Drug Information) 3
  - 警告 3
  - 禁忌 3
  - 組成・性状 4
  - 効能又は効果 4
  - 効能又は効果に関連する注意 4
  - 用法及び用量 5
  - 用法及び用量に関連する注意 5
  - 重要な基本的注意 5
  - 特定の背景を有する患者に関する注意 6
  - 相互作用 6
  - 副作用 7
  - 適用上の注意 9
  - その他の注意 9
- 臨床成績 11
  - EGFR TKIを含む化学療法未治療患者に対する臨床成績 11
  - EGFR TKI未治療患者に対する臨床成績 29
    - 参考資料 化学療法既治療患者に対する臨床成績 33
- 薬物動態 41
- 薬効薬理 49
  - 作用機序 49
  - 薬理作用 50
- 安全性薬理試験及び毒性試験 56
  - 安全性薬理試験 56
  - 毒性試験 58
- 有効成分に関する理化学的知見 61
- 製剤学的事項 61
- 取扱い上の注意 61
- 包装 62
- 関連情報 62
- 主要文献 63
- 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) 64

開発の経緯

開発の経緯

ジオトリフ(一般的名称：アファチニブマレイン酸塩)は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム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(EGFR)のチロシンキナーゼに共有結合し、不可逆的な阻害作用を示します。本剤は、EGFR(ErbB1)と同様にErbBファミリーに属するヒト上皮成長因子受容体2 [HER2(ErbB2)]ならびにヒト上皮成長因子受容体4(ErbB4)のチロシンキナーゼに対しても、それらのリン酸化を持続的かつ選択的に阻害することが確認されています。

海外におけるジオトリフの臨床開発はベーリンガーインゲルハイム社によって開始され、固形癌患者を対象とした第I相臨床試験、非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施後に、本剤の有効性および安全性を検討する国際共同第Ⅲ相臨床試験LUX-Lung 3(検証試験)が実施されました。LUX-Lung 3は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤を含む化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした試験であり、ジオトリフによる無増悪生存期間の延長が示されました。この結果に基づき、米国では「米国食品医薬品局(FDA)が承認した検査法にて、EGFRのExon19の欠失変異またはExon21のL858R点突然変異を有する転移性非小細胞肺癌に対する1次治療」の適応で2013年7月に承認され、EUでは「EGFRチロシンキナーゼ阻害剤未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の局所進行または転移性非小細胞肺癌」の適応で2013年9月に承認されました。

本邦ではLUX-Lung 3に参加し、この試験を含む国内外の臨床試験結果をもとに本邦でも製造販売承認申請を行い、「*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」の適応で2014年1月に承認されました。

特性

ジオトリフの特性

1 ジオトリフは世界初の不可逆的ErbBファミリー阻害剤です。

(49頁参照)

2 EGFR TKIを含む化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者[*1]において、無増悪生存期間中央値は

- 全症例：ジオトリフ群11.1ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月で有意差が認められ、PEM+CDDP群に対するジオトリフ群の優越性が検証されました(p=0.0004、両側層別ログランク検定)。
- Common mutation[*2]例 [サブグループ解析]：ジオトリフ群13.6ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月でした (p<0.0001、名目上のp値、両側層別ログランク検定)。

また、日本人の層別解析では

- 全症例：ジオトリフ群13.8ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月でした(p=0.0014、名目上のp値、両側層別ログランク検定)。
- Common mutation[*2]例 [サブグループ解析]：ジオトリフ群13.8ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月でした (p<0.0001、名目上のp値、両側層別ログランク検定)。

[国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3(検証試験)] (11～28頁参照)

3 1日1回、経口投与の錠剤です。

(5頁参照)

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)が報告されています。
- 主な副作用は全身性発疹・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%)、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%)でした。

(7～8頁参照)

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

*1 本邦で承認された効能又は効果は「*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」です
*2 Common mutation：発現頻度の高い*EGFR*遺伝子変異であり、Exon19の欠失変異であるDel 19またはExon21の点突然変異であるL858R

製品情報(Drug Information)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

警告

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]

禁忌

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]

組成・性状

3.1 組成

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	アファチニブマレイン酸塩 29.56mg (アファチニブとして20mg)	アファチニブマレイン酸塩 44.34mg (アファチニブとして30mg)	アファチニブマレイン酸塩 59.12mg (アファチニブとして40mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、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、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、ポリソルベート80	

3.2 製剤の性状

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
識別コード	T20	T30	T40

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**

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。

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。

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。

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(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DL_{CO})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]

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]

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]

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]

＊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、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚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)。

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。

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。

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]

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。

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。

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]

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・あかぎれ、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				萎縮性外陰腟炎
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
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。

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]

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。

◆このD.I.は2025年7月改訂(第4版)の製品電子添文に基づいて作成しました。
**2025年7月改訂(第4版)
*2024年9月改訂(第3版)

臨床成績

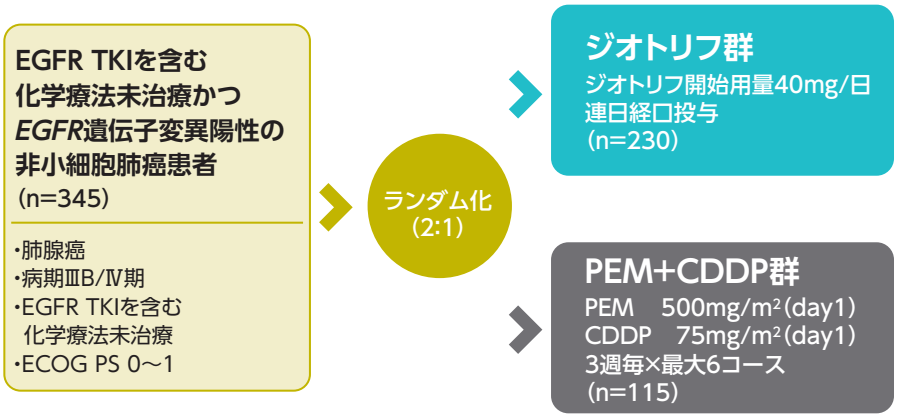
■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、3～9頁をご参照ください。
■海外および国内の臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されました。
一部国内の承認効能又は効果および用法及び用量と異なる成績が含まれています。

EGFR TKIを含む化学療法未治療患者に対する臨床成績

(1)国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3(検証試験)[1)]

試験デザイン

目　　的：病期ⅢB～Ⅳ期の*EGFR*遺伝子変異陽性肺腺癌を有する、EGFR TKIを含む化学療法未治療の患者において、1次治療としてのジオトリフ単独療法の有効性および安全性をペメトレキセド+シスプラチン併用化学療法と比較した
対　　象：EGFR TKIを含む化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者345例(日本人83例を含む)
方　　法：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
【ジオトリフ群(n=230)】
ジオトリフ開始用量として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(PEM+CDDP)群(n=115)】
ペメトレキセド 500mg/m^2+シスプラチン 75mg/m^{2}をday1に点滴静注し、3週毎×最大6コースまで投与



評価項目：【有効性】
主要評価項目…無増悪生存期間(progression-free survival：PFS、検証的な解析項目)(RECIST 1.1版で評価)
主な副次評価項目…奏効率、奏効までの期間、奏効期間、病勢コントロール率、病勢コントロール期間(以上RECIST 1.1版で評価)、全生存期間(overall survival：OS)
その他の副次評価項目…腫瘍縮小、体重、ECOG パフォーマンス・ステータス(PS)、健康関連の生活の質(QOL)、アファチニブの薬物動態
【安全性】
有害事象(CTCAE 3.0版に基づく)、臨床検査値
解析計画：薬剤と人口統計学的特性、疾患、外因性因子の交互作用を明らかにするため、事前に計画されたサブグループ解析として性別、年齢、ECOG PS、*EGFR*遺伝子変異カテゴリー、喫煙歴、人種、日本人による層別解析を実施した

1)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(LUX-Lung 3)(2014年1月17日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3)[承認時評価資料]
Sequist LV. et al.：J Clin Oncol. 2013；31(27)：3327-3334
Yang JC. et al.：J Clin Oncol. 2013；31(27)：3342-3350
Kato T. et al.：Cancer Sci. 2015；106(9)：1202-1211
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました
EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

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(抜粋)
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。

患者背景

両群間の患者背景に差は認められませんでした。

患者背景

		ジオトリフ群 (n=230)	PEM+CDDP群 (n=115)	合計 (n=345)
性別	男	83 (36.1%)	38 (33.0%)	121 (35.1%)
	女	147 (63.9%)	77 (67.0%)	224 (64.9%)
年齢	平均値 [SD]	60.5歳 [10.1]	59.9歳 [10.0]	60.3歳 [10.1]
	<65歳	140 (60.9%)	71 (61.7%)	211 (61.2%)
	≧65歳	90 (39.1%)	44 (38.3%)	134 (38.8%)
人種	白人	61 (26.5%)	30 (26.1%)	91 (26.4%)
	東アジア人	165 (71.7%)	83 (72.2%)	248 (71.9%)
	その他アジア人	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	その他	3 (1.3%)	2 (1.7%)	5 (1.4%)
地域	ヨーロッパ	47 (20.4%)	27 (23.5%)	74 (21.4%)
	北米	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	アジア	160 (69.6%)	83 (72.2%)	243 (70.4%)
	その他	21 (9.1%)	5 (4.3%)	26 (7.5%)
喫煙歴	なし	155 (67.4%)	81 (70.4%)	236 (68.4%)
	元喫煙者	70 (30.4%)	32 (27.8%)	102 (29.6%)
	現喫煙者	5 (2.2%)	2 (1.7%)	7 (2.0%)
体重	平均値 [SD]	61.06kg [12.87]	58.53kg [12.08]	60.22kg [12.65]
BMI	平均値 [SD]	23.86kg/m^2 [4.05]	22.96kg/m^2 [4.00]	23.56kg/m^2 [4.05]
ECOG PS	0	92 (40.0%)	41 (35.7%)	133 (38.6%)
	1	138 (60.0%)	73 (63.5%)	211 (61.2%)
	2	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.3%)
EGFR 遺伝子変異	Del 19	113 (49.1%)	57 (49.6%)	170 (49.3%)
	L858R	91 (39.6%)	47 (40.9%)	138 (40.0%)
	その他	26 (11.3%)	11 (9.6%)	37 (10.7%)
病期	ⅢB	20 (8.7%)	17 (14.8%)	37 (10.7%)
	Ⅳ	210 (91.3%)	98 (85.2%)	308 (89.3%)
転移巣	あり	229 (99.6%)	113 (98.3%)	342 (99.1%)
転移部位	胸水	102 (44.3%)	49 (42.6%)	151 (43.8%)
	骨	115 (50.0%)	40 (34.8%)	155 (44.9%)
	脳	27 (11.7%)	15 (13.0%)	42 (12.2%)
	肝臓	38 (16.5%)	13 (11.3%)	51 (14.8%)
	その他	163 (70.9%)	79 (68.7%)	242 (70.1%)

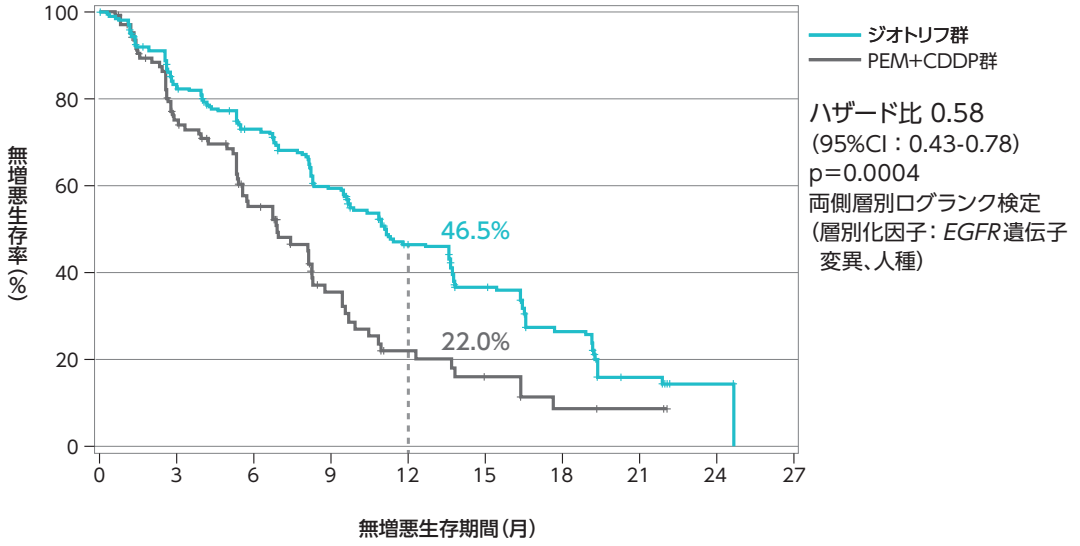
SD：標準偏差　　症例数(%)

有効性

1）無増悪生存期間（PFS）［主要評価項目、検証的な解析結果］

PFS中央値はジオトリフ群11.1ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月、ハザード比0.58（95%信頼区間：0.43-0.78）で有意差が認められ、PEM＋CDDP群に対するジオトリフ群の優越性が検証されました（p=0.0004、両側層別ログランク検定）。また層別解析の結果、発現頻度が高い*EGFR*遺伝子変異*（Del 19またはL858R）を有する患者（試験全体の89.3%）のPFS中央値はジオトリフ群13.6ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月、ハザード比0.471（95%信頼区間：0.344-0.646）でした（p<0.0001、両側ログランク検定）。

無増悪生存期間（n=345：独立判定委員会による判定）



at risk数

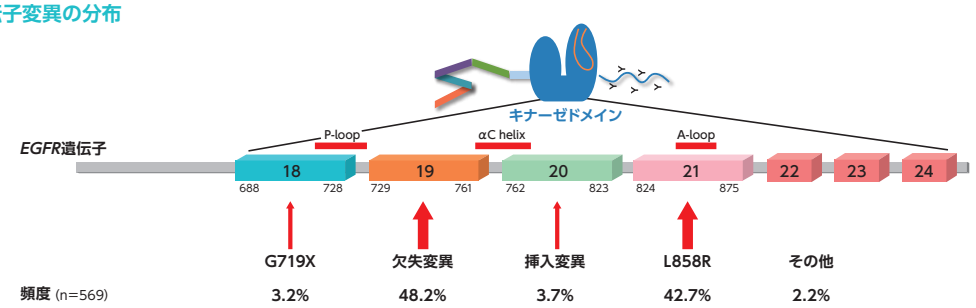
ジオトリフ群	230	180	151	120	77	50	31	10	3	0
PEM+CDDP群	115	72	41	21	11	7	3	2	0	0

	無増悪生存期間中央値（95%CI）	1年無増悪生存率
ジオトリフ群（n=230）	11.1ヵ月（9.63-13.63）	46.5%
PEM+CDDP群（n=115）	6.9ヵ月（5.39-8.25）	22.0%

【参考】発現頻度が高い*EGFR*遺伝子変異*（Del 19またはL858R）とは？

*EGFR*遺伝子変異は細胞内のチロシンキナーゼドメインに集中しており、特に頻度の高い変異として、Exon19のコドン746-750を中心とする部位のDel 19欠失変異は48.2%、Exon21のコドン858においてロイシンからアルギニンに変化するL858R点突然変異は42.7%と、この2種類で90%以上を占めることが知られています。

***EGFR*遺伝子変異の分布**

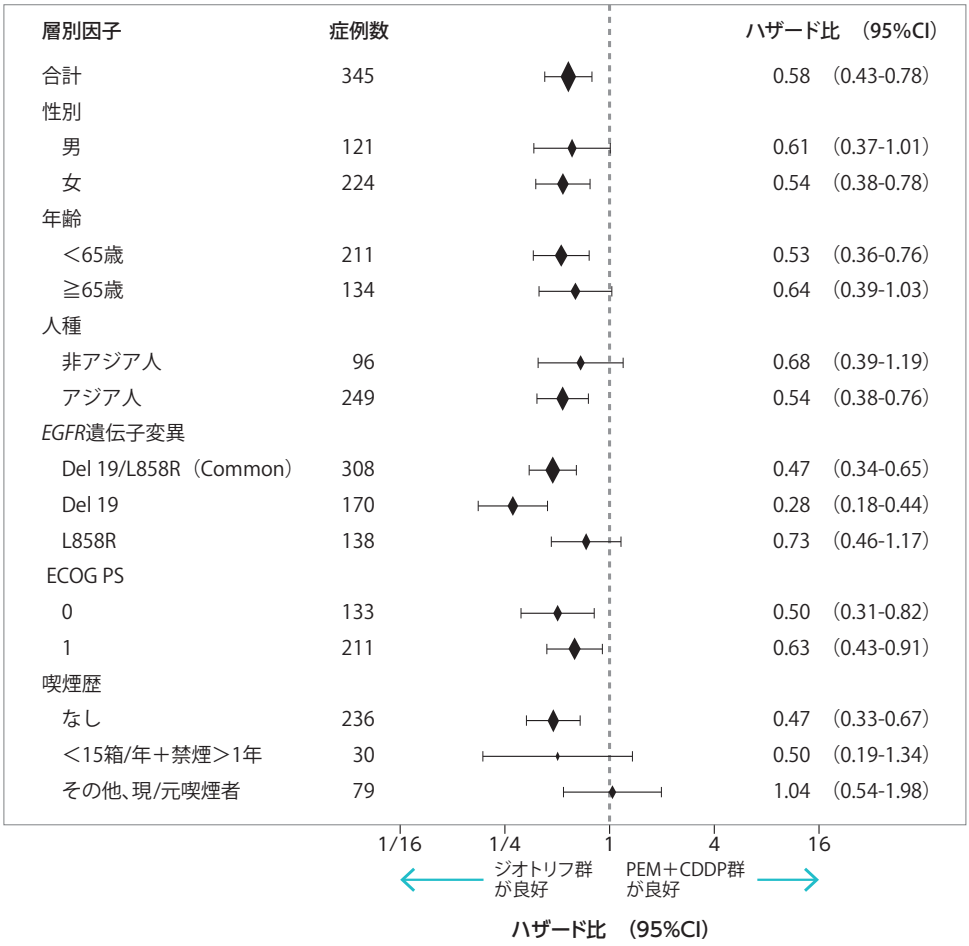


日本肺癌学会EGFR解説作成委員. 肺癌患者における*EGFR*遺伝子変異検査の解説 第1.7版, 2009
Mitsudomi T. et al. : Cancer Sci 98(12), 1817, 2007

* 発現頻度の高い*EGFR*遺伝子変異について、Exon19の欠失変異であるDel 19またはExon21の点突然変異であるL858RはCommon mutationとも呼ばれます

重要な層別因子である性別、年齢、人種およびECOG PSを含むPFSの層別解析結果においても、ジオトリフ群の有効性を支持する治療効果が認められました。

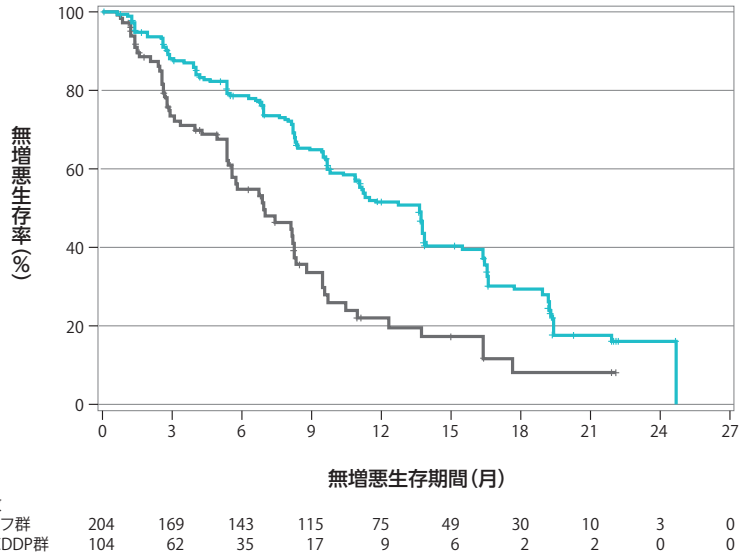
無増悪生存期間の層別解析（独立判定委員会による判定）[サブグループ解析]



本層別解析は探索的なものであり、各層別因子における治療群間の有効性について検定は実施していません

臨床成績

発現頻度が高い*EGFR*遺伝子変異*（Del 19またはL858R）を有する患者の無増悪生存期間（n=308：独立判定委員会による判定）［サブグループ解析］



at risk数

ジオトリフ群	204	169	143	115	75	49	30	10	3	0
PEM＋CDDP群	104	62	35	17	9	6	2	2	0	0

	無増悪生存期間中央値（95%CI）
ジオトリフ群（n=204）	13.6ヵ月（10.84-13.77）
PEM+CDDP群（n=104）	6.9ヵ月（5.39-8.25）

*EGFR*遺伝子変異の種類別による無増悪生存期間（中央値）の結果［サブグループ解析］

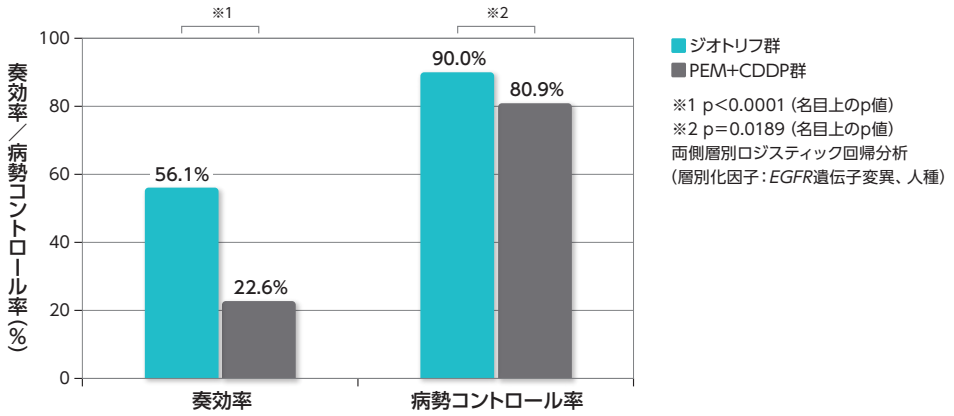
*EGFR*遺伝子変異	ジオトリフ群	PEM+CDDP群	ハザード比	95%CI
Del 19	13.7ヵ月（n=113）	5.6ヵ月（n=57）	0.28	0.18-0.44
L858R	10.8ヵ月（n=91）	8.1ヵ月（n=47）	0.73	0.46-1.17
その他	2.8ヵ月（n=26）	9.9ヵ月（n=11）	1.89	0.84-4.28

* 発現頻度の高い*EGFR*遺伝子変異について、Exon19の欠失変異であるDel 19またはExon21の点突然変異であるL858RはCommon mutationとも呼ばれます

2）腫瘍縮小効果［主な副次評価項目］

奏効率はジオトリフ群56.1%（129/230例）、PEM+CDDP群22.6%（26/115例）で有意差が認められました（p<0.0001、名目上のp値、両側層別ロジスティック回帰分析）。病勢コントロール率はジオトリフ群90.0%（207/230例）、PEM+CDDP群80.9%（93/115例）でした（p=0.0189、名目上のp値、両側層別ロジスティック回帰分析）。

奏効率および病勢コントロール率（n=345：独立判定委員会による判定）



奏効期間および病勢コントロール期間中央値（n=345：独立判定委員会による判定）

	奏効期間	病勢コントロール期間
	中央値（95%CI）	中央値（95%CI）
ジオトリフ群（n=230）	11.1ヵ月（8.51-12.58）	13.6ヵ月（10.84-13.77）
PEM+CDDP群（n=115）	5.5ヵ月（4.14-8.31）	8.1ヵ月（6.70-9.46）

3）全生存期間（OS）［副次評価項目］

副次評価項目であるOS（事前に規定したOSの主解析のための2013年11月14日データカットオフ）の中央値は、ジオトリフ群で28.2ヵ月、PEM+CDDP群で28.2ヵ月でした（ハザード比0.88、95%信頼区間：0.66-1.17）。

4)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)

	ジオトリフ群 (n=209)	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(%)

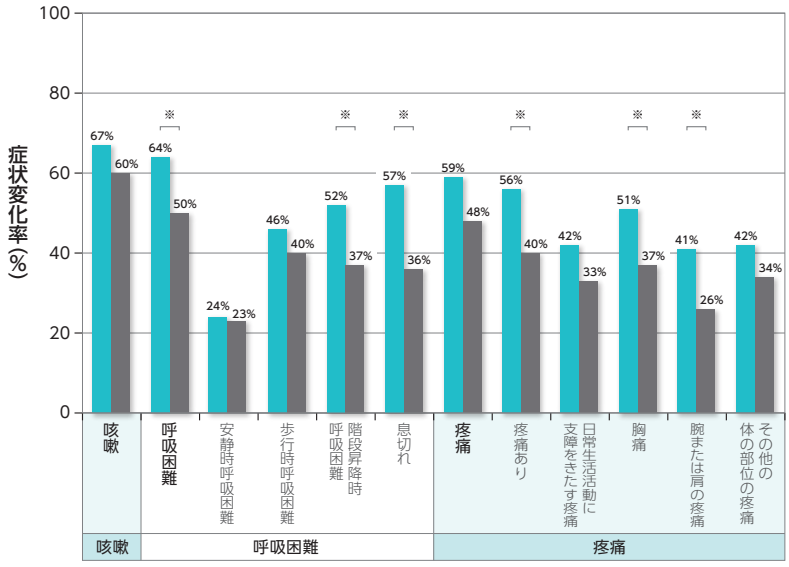
EGFR TKI:上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤、Bev:ベバシズマブ(遺伝子組換え)

5）健康関連の生活の質（QOL）［その他の副次評価項目］

症状変化率

呼吸困難の症状変化率はジオトリフ群64.0%、PEM+CDDP群50.0%でした（p<0.05、名目上のp値、両側層別ロジスティック回帰分析）。また呼吸困難の個別項目として、階段昇降時の呼吸困難、息切れ、疼痛の個別項目として疼痛あり、胸痛、腕または肩の疼痛の症状変化率で差が認められました（p<0.05、名目上のp値、両側層別ロジスティック回帰分析）。

咳嗽、呼吸困難および疼痛関連項目の変化率（EORTC* QLQ-C30、QLQ-LC13による評価）



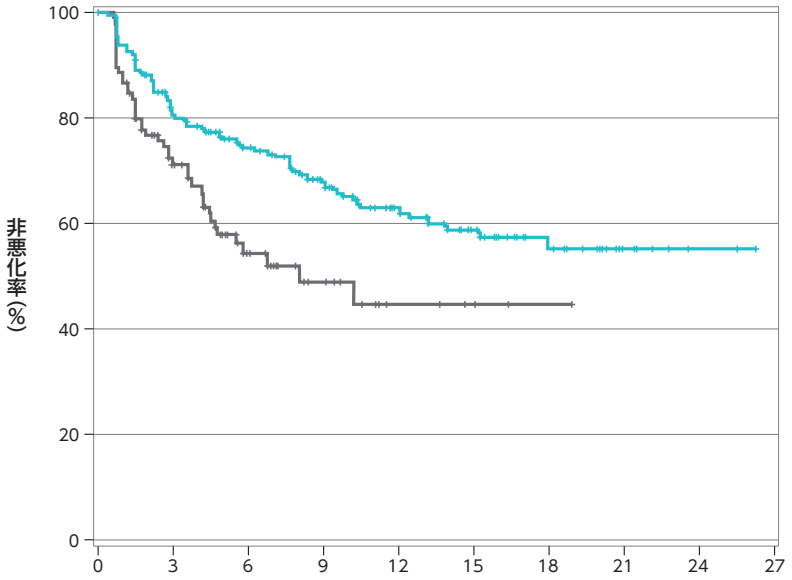
■ジオトリフ群
■PEM+CDDP群
※ p<0.05（名目上のp値）
両側層別ロジスティック回帰分析
（層別化因子：*EGFR*遺伝子変異、人種）

* EORTC：欧州がん研究・治療機構（European Organization for Research and Treatment of Cancer）
QLQ-C30：生活の質質問票-C30（Quality of Life Questionnaire - Core 30）
QLQ-LC13：生活の質質問票-肺癌特異的捕足的モジュール-LC13（Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13）

症状悪化までの期間

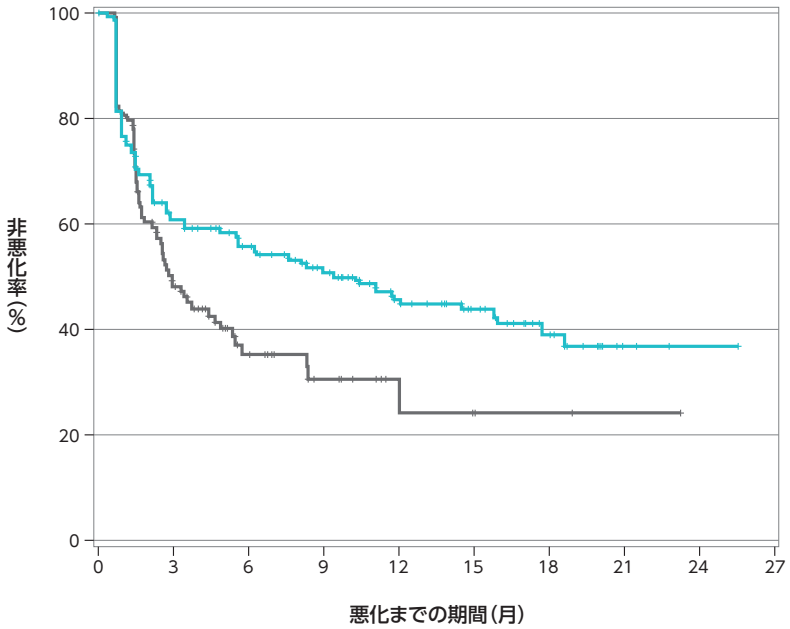
咳嗽の悪化までの期間中央値はジオトリフ群（推定不能）、PEM＋CDDP群8.0ヵ月、ハザード比0.60（95%信頼区間：0.41-0.87）であり（p=0.0072、名目上のp値、両側層別ログランク検定）、呼吸困難の悪化までの期間中央値はジオトリフ群10.3ヵ月、PEM＋CDDP群2.9ヵ月、ハザード比0.68（95%信頼区間：0.50-0.93）でした（p=0.0145、名目上のp値、両側層別ログランク検定）。

咳嗽の悪化までの期間



at risk数										
ジオトリフ群	230	166	134	104	68	42	26	8	2	0
PEM+CDDP群	115	62	27	14	5	3	1	0	0	0

呼吸困難の悪化までの期間

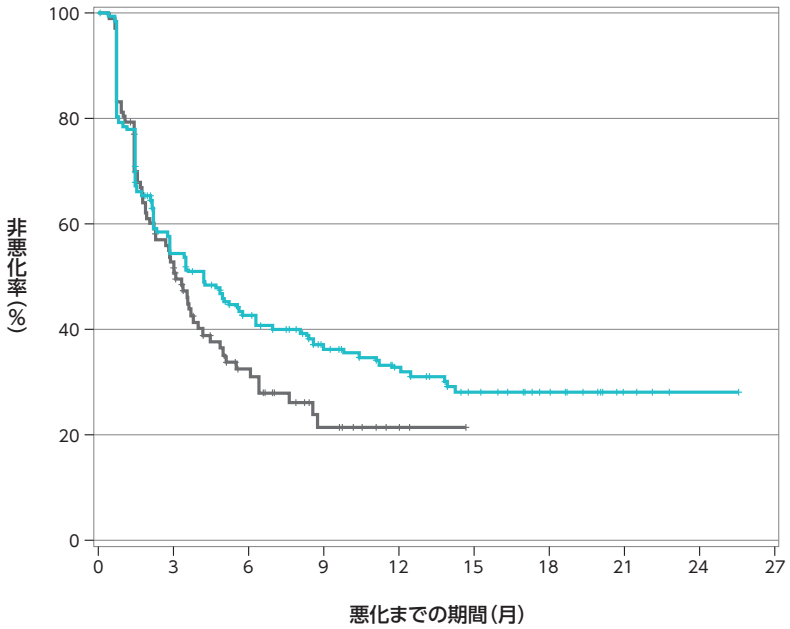


ジオトリフ群
PEM+CDDP群

ハザード比 0.68
(95%CI：0.50-0.93)
p=0.0145（名目上のp値）
両側層別ログランク検定

at risk数										
ジオトリフ群	230	128	106	84	58	34	20	3	1	0
PEM+CDDP群	115	48	20	11	5	3	2	1	0	0

疼痛の悪化までの期間



ジオトリフ群
PEM+CDDP群

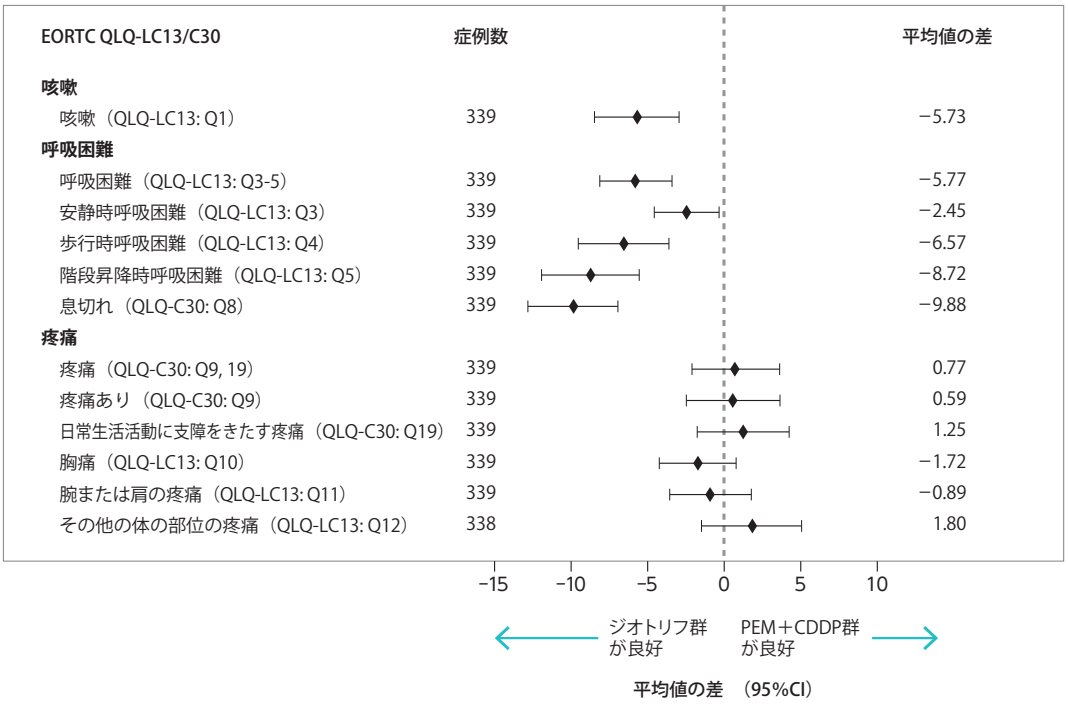
ハザード比 0.82
(95%CI：0.62-1.10)
p=0.1913（名目上のp値）
両側層別ログランク検定

at risk数										
ジオトリフ群	230	113	79	55	40	24	17	4	1	0
PEM+CDDP群	115	49	22	9	3	0	0	0	0	0

症状スコアの経時的変化

咳嗽および呼吸困難の経時的な平均スコアについて、両群間で有意差が認められました(p<0.0001、Kenward-Roger法で算出した自由度を用いたt統計量に基づく名目上のp値)。

咳嗽、呼吸困難および疼痛関連項目スコアの経時的変化の平均値の差

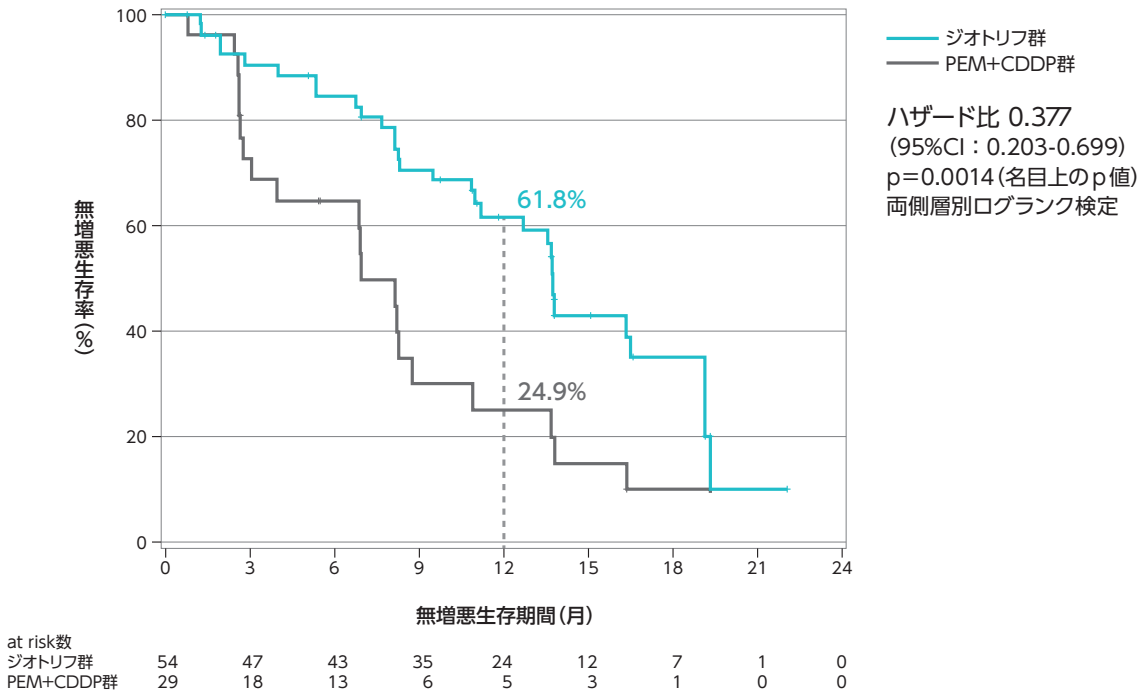


日本人における成績（n=83）

1）無増悪生存期間（PFS）［サブグループ解析］

日本人83例におけるPFS中央値はジオトリフ群13.8ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月、ハザード比0.377（95%信頼区間：0.203-0.699）でした（p=0.0014、名目上のp値、両側層別ログランク検定）。また、発現頻度が高い*EGFR*遺伝子変異[*1]を有する患者のPFS中央値はジオトリフ群13.8ヵ月、PEM+CDDP群6.9ヵ月、ハザード比0.276（95%信頼区間：0.148-0.517）でした（p<0.0001、名目上のp値、両側ログランク検定）。

無増悪生存期間（日本人 n=83：独立判定委員会による判定）



	無増悪生存期間中央値（95%CI）	1年無増悪生存率
ジオトリフ群（n=54）	13.8ヵ月（10.97-19.12）	61.8%
PEM+CDDP群（n=29）	6.9ヵ月（3.06-8.77）	24.9%

発現頻度が高い*EGFR*遺伝子変異[*1]（Del 19またはL858R）を有する患者の無増悪生存期間（日本人 n=77：独立判定委員会による判定）

	無増悪生存期間中央値（95%CI）	ハザード比（95%CI）	p値[*2]
ジオトリフ群（n=50）	13.8ヵ月（12.68-19.12）	0.276 (0.148-0.517)	<0.0001
PEM+CDDP群（n=27）	6.9ヵ月（2.76-8.28）		

*2 名目上のp値、両側ログランク検定

***EGFR*遺伝子変異の種類別による無増悪生存期間（中央値）の結果（日本人）**

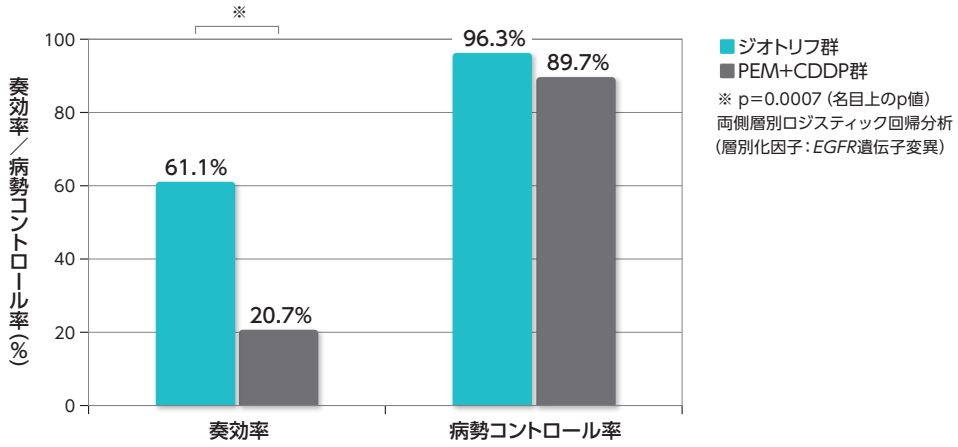
*EGFR*遺伝子変異	ジオトリフ群	PEM+CDDP群	ハザード比	95%CI
Del 19	16.4ヵ月（n=23）	3.1ヵ月（n=16）	0.155	0.062-0.388
L858R	13.7ヵ月（n=27）	8.3ヵ月（n=11）	0.498	0.198-1.252

*1 発現頻度の高い*EGFR*遺伝子変異について、Exon19の欠失変異であるDel 19またはExon21の点突然変異であるL858RはCommon mutationとも呼ばれます

2）腫瘍縮小効果［サブグループ解析］

日本人83例における奏効率はジオトリフ群61.1%（33/54例）、PEM+CDDP群20.7%（6/29例）で有意差が認められました（p=0.0007、名目上のｐ値、両側層別ロジスティック回帰分析）。病勢コントロール率はジオトリフ群96.3%（52/54例）、PEM+CDDP群89.7%（26/29例）でした。

奏効率および病勢コントロール率（日本人 n=83：独立判定委員会による判定）



奏効期間および病勢コントロール期間中央値（日本人 n=83：独立判定委員会による判定）

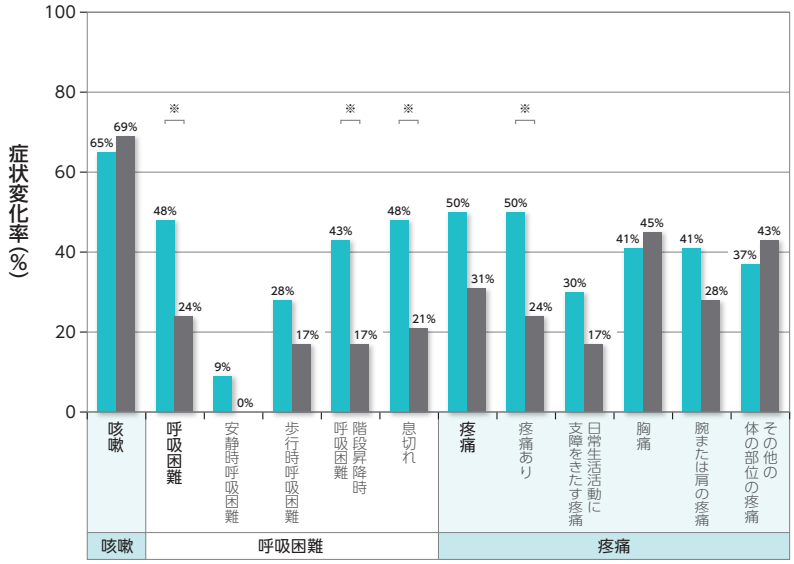
	奏効期間	病勢コントロール期間
	中央値（95%CI）	中央値（95%CI）
ジオトリフ群（n=54）	12.6ヵ月（9.69-17.87）	13.8ヵ月（11.20-19.12）
PEM+CDDP群（n=29）	4.2ヵ月（1.51-6.83）	8.2ヵ月（3.06-10.91）

3)健康関連の生活の質(QOL)[サブグループ解析]

症状変化率

日本人83例における呼吸困難の症状変化率はジオトリフ群48.0%、PEM+CDDP群24.0%でした(p<0.05、名目上のp値、両側層別ロジスティック回帰分析)。また呼吸困難の個別項目として、階段昇降時の呼吸困難、息切れ、疼痛の個別項目として疼痛ありの症状変化率で差が認められました(p<0.05、名目上のp値、両側層別ロジスティック回帰分析)。

咳嗽、呼吸困難および疼痛関連項目の変化率(EORTC* QLQ-C30、QLQ-LC13による評価)(日本人 n=83)



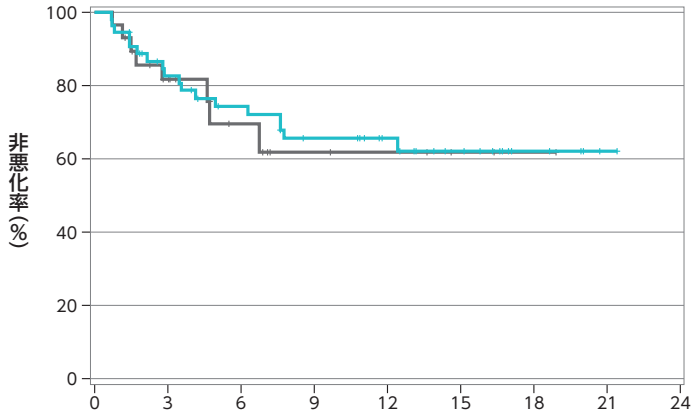
■ジオトリフ群
■PEM+CDDP群
※ p<0.05 (名目上のp値)
両側層別ロジスティック回帰分析
(層別化因子:*EGFR*遺伝子変異、人種)

* EORTC:欧州がん研究・治療機構
(European Organization for Research and Treatment of Cancer)
QLQ-C30:生活の質質問票-C30
(Quality of Life Questionnaire - Core 30)
QLQ-LC13:生活の質質問票-肺癌特異的補足的モジュール-LC13(Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13)

症状悪化までの期間

日本人83例における呼吸困難の悪化までの期間中央値はジオトリフ群9.0ヵ月、PEM+CDDP群2.7ヵ月、ハザード比0.49(95%信頼区間:0.27-0.89)でした(p=0.0180、名目上のp値、両側層別ログランク検定)。

咳嗽の悪化までの期間(日本人 n=83)

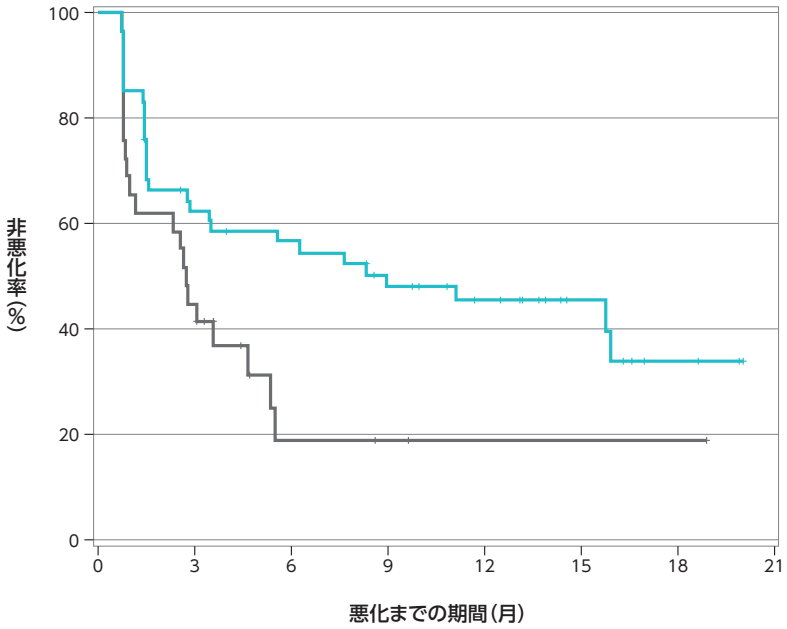


at risk数								
ジオトリフ群	54	41	34	27	19	12	5	1	0
PEM+CDDP群	29	20	9	5	4	2	1	0	0

——ジオトリフ群
——PEM+CDDP群

ハザード比 1.01
(95%CI:0.43-2.39)
p=0.9802(名目上のp値)
両側層別ログランク検定

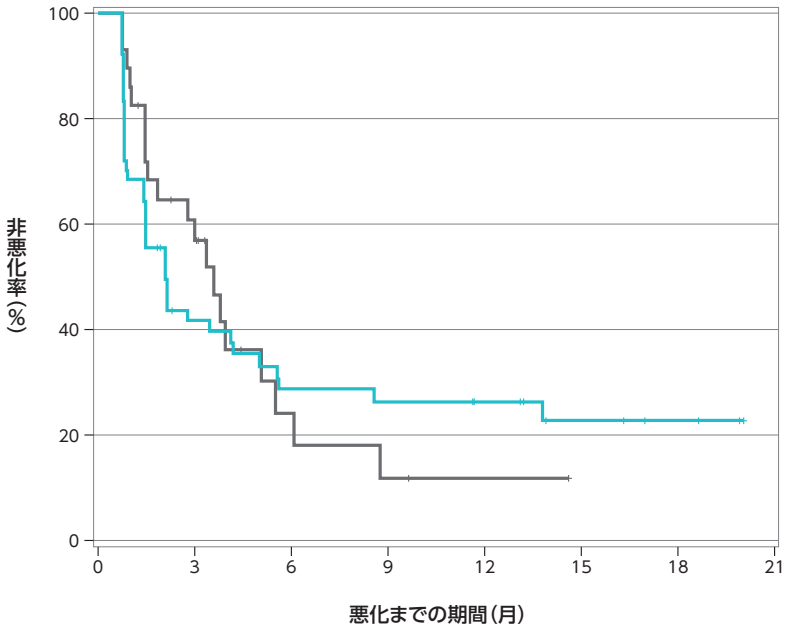
呼吸困難の悪化までの期間（日本人 n=83）



ハザード比 0.49
（95%CI：0.27-0.89）
p=0.0180（名目上のp値）
両側層別ログランク検定

at risk数								
ジオトリフ群	54	32	28	22	16	8	3	0
PEM+CDDP群	29	13	3	2	1	1	1	0

疼痛の悪化までの期間（日本人 n=83）



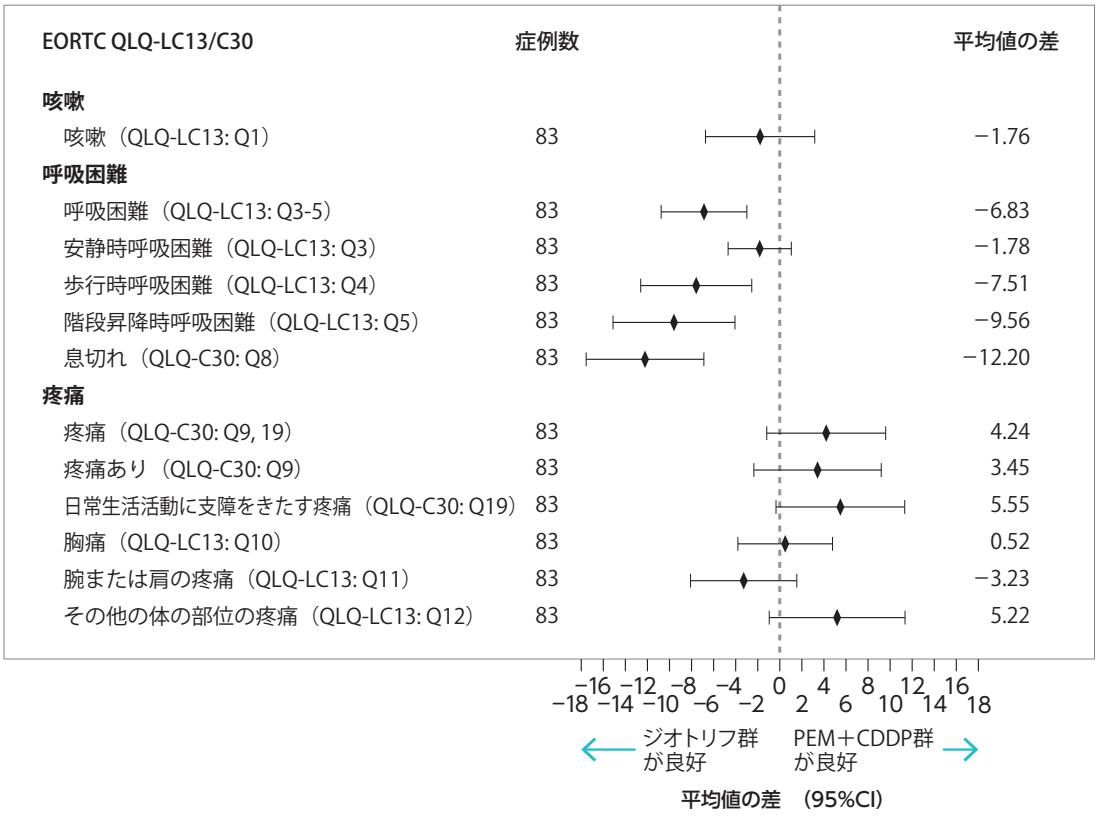
ハザード比 1.05
（95%CI：0.60-1.82）
p=0.8641（名目上のp値）
両側層別ログランク検定

at risk数								
ジオトリフ群	54	20	13	12	10	5	3	0
PEM+CDDP群	29	15	4	2	1	0	0	0

症状スコアの経時的変化

日本人83例における症状スコアの経時的変化は以下のとおりでした。

咳嗽、呼吸困難および疼痛関連項目スコアの経時的変化の平均値の差（日本人 n=83）



安全性

ジオトリフ群の副作用発現率は全229例中228例(99.6%)であり、主な副作用として下痢218例(95.2%)、発疹/ざ瘡[+]204例(89.1%)、口内炎[+]165例(72.1%)、爪の異常[+]140例(61.1%)が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては発疹/ざ瘡[+]37例(16.2%)、下痢33例(14.4%)、爪の異常[+]27例(11.8%)が認められました。PEM+CDDP群の副作用発現率は全111例中106例(95.5%)であり、主な副作用として悪心73例(65.8%)、食欲減退59例(53.2%)が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては好中球減少症20例(18.0%)、疲労[+]14例(12.6%)が認められました。

投与中止に至った副作用はジオトリフ群で18例(7.9%)、PEM+CDDP群で13例(11.7%)に認められました。2例以上にみられたものはジオトリフ群で下痢3例(1.3%)、間質性肺疾患、爪の異常[+]が各2例(0.9%)であり、PEM+CDDP群で疲労[+]3例(2.7%)でした。

重篤な有害事象はジオトリフ群で66例(28.8%)、PEM+CDDP群で25例(22.5%)にみられました。主な事象はジオトリフ群で下痢15例(6.6%)、嘔吐11例(4.8%)、呼吸困難、疲労[+]、低カリウム血症が各4例(1.7%)であり、PEM+CDDP群で嘔吐、疲労[+]、胸水が3例(2.7%)、呼吸困難、悪性新生物、貧血、悪心が2例(1.8%)でした。

死亡に至った有害事象はジオトリフ群で13例(5.7%)、PEM+CDDP群で3例(2.7%)認められ、ジオトリフ群において治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は急性呼吸窮迫症候群、死亡、呼吸困難、敗血症で各1例(0.4%)でした。

両群いずれかで発現率5%超の副作用

	ジオトリフ群 (n=229)			PEM+CDDP群 (n=111)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
全副作用	228 (99.6%)	104 (45.4%)	4 (1.7%)	106 (95.5%)	45 (40.5%)	8 (7.2%)
下痢	218 (95.2%)	33 (14.4%)	0 (0.0%)	17 (15.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹/ざ瘡+	204 (89.1%)	37 (16.2%)	0 (0.0%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	161 (70.3%)	32 (14.0%)	0 (0.0%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	80 (34.9%)	6 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内炎+	165 (72.1%)	19 (8.3%)	1 (0.4%)	17 (15.3%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
爪の異常+	140 (61.1%)	27 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	67 (29.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	47 (20.5%)	7 (3.1%)	0 (0.0%)	59 (53.2%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)
そう痒症	43 (18.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	41 (17.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	73 (65.8%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)
眼の障害+	41 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労+	40 (17.5%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	52 (46.8%)	14 (12.6%)	0 (0.0%)
嘔吐	39 (17.0%)	7 (3.1%)	0 (0.0%)	47 (42.3%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)
口唇障害+	33 (14.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	30 (13.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
体重減少	24 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (9.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脱毛症	23 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19 (17.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ALT増加	17 (7.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
味覚異常	15 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (6.6%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
低カリウム血症	13 (5.7%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
AST増加	12 (5.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)
不眠症	12 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻の炎症	12 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	12 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	11 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (9.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	10 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	7 (3.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	31 (27.9%)	5 (4.5%)	2 (1.8%)
便秘	6 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21 (18.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
白血球減少症	4 (1.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	21 (18.9%)	9 (8.1%)	0 (0.0%)
浮腫	4 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン減少	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (10.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
血中クレアチニン増加	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (9.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球減少症	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	35 (31.5%)	17 (15.3%)	3 (2.7%)
しゃっくり	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (9.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
好中球数減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	8 (7.2%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)
血小板減少症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (8.1%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)

発現症例数(発現率%)
Grade：CTCAE 3.0版
+：該当するMedDRAの基本語+異なる器官別大分類の関連する基本語+一部の高位用語を含むグループ用語
MedDRA：国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

EGFR TKI未治療患者に対する臨床成績

(2)海外第Ⅱ相臨床試験：LUX-Lung 2(海外データ)[2)]

海外で実施された臨床試験であり、国内におけるジオトリフの承認用量とは異なります。

試験デザイン

目　的：病期ⅢB～Ⅳ期の*EGFR*遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌患者を対象とし、固形癌の治療効果判定基準に基づいて判定した客観的奏効率でジオトリフの有効性を評価した

対　象：細胞傷害性化学療法1レジメンに治療不応または化学療法未治療で*EGFR*遺伝子変異陽性(*EGFR*遺伝子のExon18～21)の非小細胞肺癌患者129例

方　法：非ランダム化、探索的試験
ジオトリフ開始用量として40mgまたは50mg/日を1日1回連日経口投与

EGFR TKI未治療かつ*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者
(n=129)

- 肺腺癌
- 病期ⅢB/Ⅳ期
- 化学療法既治療または化学療法未治療
- EGFR阻害剤の前治療歴なし
- ECOG PS 0～2

→ **ジオトリフ開始用量**
40mgまたは50mg/日
(n=129)

評価項目：【有効性】
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)、標的病変に対する最大縮小率、奏効までの期間、奏効期間、無増悪生存期間(progression-free survival：PFS)、全生存期間(overall survival：OS)
【薬物動態】
アファチニブの血漿中濃度
【安全性】
有害事象(CTCAE 3.0版に基づく)、臨床検査値、ECOG パフォーマンス・ステータス(PS)

2)社内資料：海外第Ⅱ相試験(LUX-Lung 2)(2014年1月17日承認、CTD2.7.3.2)[承認時評価資料]
Yang JC. et al.：Lancet Oncol. 2012；13(5)：539-548
本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました
EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

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(抜粋)
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。

患者背景

本試験では一部承認用量とは異なる成績が含まれているため、ジオトリフ開始用量50mg群の成績を除外しています。

患者背景は各コホート間（1次/2次治療など）でほぼ類似していました。全129例のうちアジア人が86.8%、喫煙歴なしが63.6%であり、ECOG PS 0の患者は64.3%でした。

患者背景

	ジオトリフ開始用量	全症例 (n=129)	1次治療 40mg群 (n=23)	2次治療 40mg群 (n=7)
性別	男	54 (41.9%)	10 (43.5%)	4 (57.1%)
	女	75 (58.1%)	13 (56.5%)	3 (42.9%)
登録時年齢	平均値 [SD]	62歳 [11.1]	64歳 [11.0]	57歳 [14.5]
	<65歳	73 (56.6%)	11 (47.8%)	5 (71.4%)
	≧65歳	56 (43.4%)	12 (52.2%)	2 (28.6%)
人種	アジア人	112 (86.8%)	18 (78.3%)	6 (85.7%)
	黒人	1 (0.8%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
	白人	16 (12.4%)	4 (17.4%)	1 (14.3%)
ECOG PS	0	83 (64.3%)	16 (69.6%)	3 (42.9%)
	1	42 (32.6%)	6 (26.1%)	4 (57.1%)
	2	4 (3.1%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
喫煙歴	なし	82 (63.6%)	15 (65.2%)	3 (42.9%)
	年15箱未満の元喫煙者	12 (9.3%)	2 (8.7%)	2 (28.6%)
	喫煙者・その他	35 (27.1%)	6 (26.1%)	2 (28.6%)
病期	ⅢB	8 (6.2%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)
	Ⅳ	121 (93.8%)	21 (91.3%)	7 (100.0%)
*EGFR*遺伝子変異	Del 19	52 (40.3%)	12 (52.2%)	0 (0.0%)
	L858R	54 (41.9%)	7 (30.4%)	7 (100.0%)
	その他	23 (17.8%)	4 (17.4%)	0 (0.0%)
転移個数	平均	2個	2個	2個
	0	7 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	1	55 (42.6%)	9 (39.1%)	3 (42.9%)
	2	36 (27.9%)	9 (39.1%)	2 (28.6%)
	>2	31 (24.0%)	5 (21.7%)	2 (28.6%)

SD：標準偏差　　症例数(%)

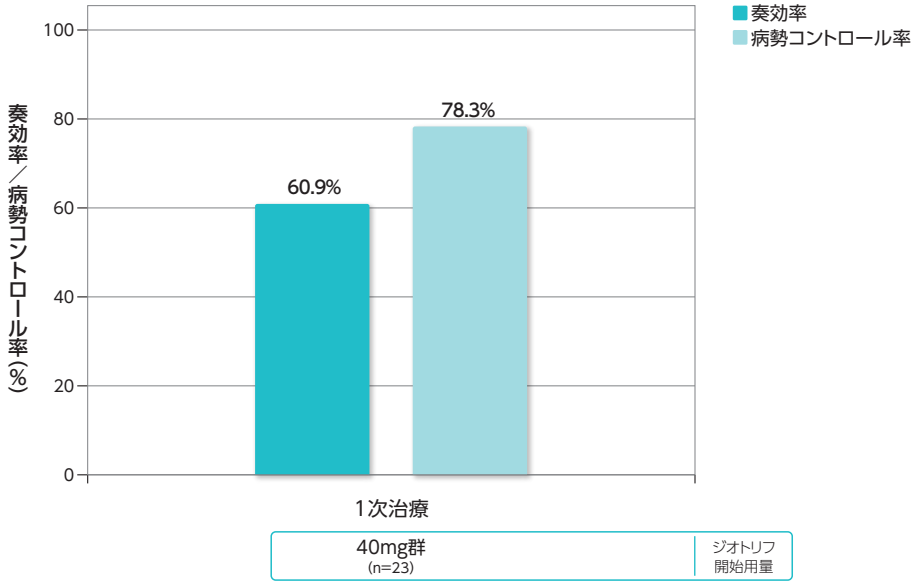
有効性

本試験では一部承認用量とは異なる成績が含まれているため、ジオトリフ開始用量50mg群の成績を除外しています。

1）腫瘍縮小効果［主要評価項目］

1次治療として実施したジオトリフ開始用量40mg群の奏効率は60.9%（14/23例）、病勢コントロール率は78.3%（18/23例）であり、2次治療として実施したジオトリフ開始用量40mg群の奏効率は4/7例、病勢コントロール率は5/7例でした。

奏効率および病勢コントロール率（独立判定委員会による判定）



	1次治療	2次治療
ジオトリフ開始用量	40mg群 (n=23)	40mg群 (n=7)
奏効率	60.9%（14/23例）	（4/7例）
病勢コントロール率	78.3%（18/23例）	（5/7例）

承認時評価資料一部改変

2）無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）［副次評価項目］

1次治療として実施したジオトリフ開始用量40mg群のPFS中央値は11.9ヵ月、OS中央値は23.1ヵ月であり、2次治療として実施したジオトリフ開始用量40mg群のPFS中央値は4.5ヵ月、OS中央値は14.6ヵ月でした。

無増悪生存期間中央値および全生存期間中央値

	1次治療	2次治療
ジオトリフ開始用量	40mg群 (n=23)	40mg群 (n=7)
無増悪生存期間中央値（月）	11.9	4.5
全生存期間中央値（月）	23.1	14.6

承認時評価資料一部改変

安全性

副作用は全129例中128例(99.2%)に認められました。主な副作用として下痢122例(94.6%)、発疹/ざ瘡+120例(93.0%)、爪の異常+109例(84.5%)、口内炎+104例(80.6%)、そう痒症73例(56.6%)が認められました。

投与中止に至った有害事象は25例(19.4%)に認められ、主なものは間質性肺疾患4例(3.1%)、呼吸困難、中枢神経系転移、発疹/ざ瘡+、嘔吐で各2例(1.6%)に認められました。

重篤な有害事象は50例(38.8%)にみられ、その主な事象は呼吸困難6例(4.7%)、発疹/ざ瘡+5例(3.9%)でした。

死亡に至った有害事象はデータカットオフ時点(2011年4月6日)で投与期間中に12例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。治験薬投与終了後の有害事象(間質性肺疾患)により1例が死亡し、治験薬との因果関係は否定できないと判断されました。

発現率10%超の副作用

	全症例 (n=129)	ジオトリフ開始用量 40mg群 (n=30)
全副作用	128 (99.2%)	30 (100.0%)
下痢	122 (94.6%)	29 (96.7%)
発疹/ざ瘡+	120 (93.0%)	27 (90.0%)
爪の異常+	109 (84.5%)	24 (80.0%)
口内炎+	104 (80.6%)	15 (50.0%)
そう痒症	73 (56.6%)	14 (46.7%)
皮膚乾燥	40 (31.0%)	7 (23.3%)
鼻漏	39 (30.2%)	8 (26.7%)
食欲減退	36 (27.9%)	9 (30.0%)
眼の障害+	36 (27.9%)	6 (20.0%)
鼻出血	34 (26.4%)	9 (30.0%)
疲労+	31 (24.0%)	8 (26.7%)
体重減少	18 (14.0%)	3 (10.0%)
悪心	17 (13.2%)	5 (16.7%)
口唇障害+	16 (12.4%)	2 (6.7%)
嘔吐	14 (10.9%)	5 (16.7%)

発現症例数(発現率%)
Grade:CTCAE 3.0版
+:該当するMedDRAの基本語+異なる器官別大分類の関連する基本語+一部の高位用語を含むグループ用語
MedDRA:国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

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(抜粋)
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。

参考資料 化学療法既治療患者に対する臨床成績

■審査時評価資料の中で、EGFR TKIを含む化学療法既治療患者に対する有効性の臨床試験結果としては、検証試験である海外第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験および、日本人を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験のみです。

■現時点（承認時）において、EGFR TKIを含む化学療法既治療患者に対する本剤の有効性は確立していないため、適正使用情報提供のための参考資料として掲載しました。

■本剤の承認された効能又は効果は『*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌』、承認された用法及び用量は『通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。』です。

海外第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 1（検証試験、海外データ）[3)]

EGFR TKIを含む化学療法既治療患者を対象とした本試験では、主要評価項目である全生存期間について、対照群と比べてジオトリフによる延長効果は認められませんでした。

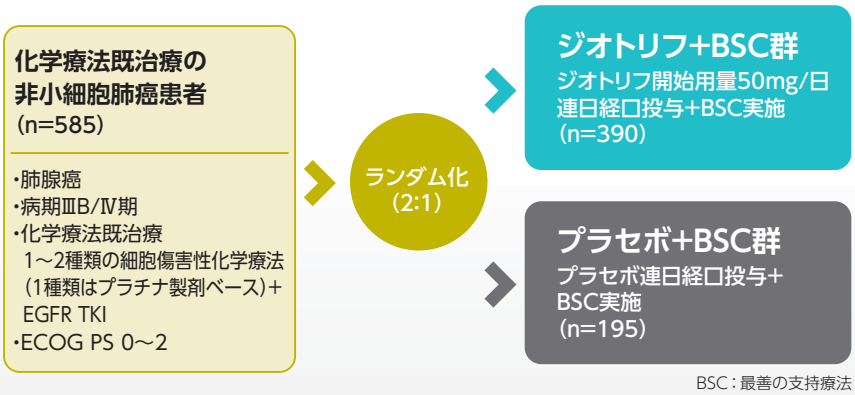
海外で実施された臨床試験であり、国内におけるジオトリフの承認効能又は効果および用法及び用量とは異なります。

試験デザイン

目　　的：1～2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）および12週間以上のEGFR TKI治療後に疾患進行を示した非小細胞肺癌患者を対象に、プラセボ群を対照としてジオトリフ単独療法の有効性および安全性を検討した。両投与群の患者には、治験薬投与に加え最善の支持療法（BSC）を実施した

対　　象：化学療法既治療の非小細胞肺癌患者585例
〔1～2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）および12週間以上のEGFR TKI治療後に疾患進行を示した患者〕

方　　法：二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験
【ジオトリフ+BSC群（n=390）】
ジオトリフ開始用量として50mg/日を1日1回連日経口投与し、かつ最善の支持療法（BSC）を実施
【プラセボ+BSC群（195例）】
プラセボを1日1回連日経口投与し、かつ最善の支持療法（BSC）を実施



BSC：最善の支持療法

評価項目：【有効性】
主要評価項目…全生存期間（overall survival：OS、検証的な解析項目）
副次評価項目…無増悪生存期間（progression-free survival：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、健康関連の生活の質（QOL）、アファチニブの薬物動態
【安全性】
有害事象（CTCAE 3.0版に基づく）、臨床検査値、身体所見、ECOG パフォーマンス・ステータス（PS）

解析計画：ジオトリフ以外の抗癌治療がOS解析に及ぼす影響を評価するため、また*EGFR*遺伝子変異率の高い患者集団に対するジオトリフの有効性を検討するため、後治療の有無、臨床的に*EGFR*遺伝子変異を有する可能性が高い患者についての解析が事前に計画された

3）社内資料：海外第Ⅱb/Ⅲ相試験（LUX-Lung 1）（2014年1月17日承認、CTD2.7.3.3）［承認時評価資料］
Miller VA. et al.：Lancet Oncol. 2012；13(5)：528-538

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

患者背景

両群間の患者背景に差は認められませんでした。

患者背景

		ジオトリフ+BSC群 (n=390)	プラセボ+BSC群 (n=195)	合計 (n=585)
性別	男	159 (40.8%)	78 (40.0%)	237 (40.5%)
	女	231 (59.2%)	117 (60.0%)	348 (59.5%)
ECOG PS	0	92 (23.6%)	53 (27.2%)	145 (24.8%)
	1	268 (68.7%)	127 (65.1%)	395 (67.5%)
	2	30 (7.7%)	15 (7.7%)	45 (7.7%)
人種/民族	白人	121 (31.0%)	72 (36.9%)	193 (33.0%)
	東アジア人	227 (58.2%)	110 (56.4%)	337 (57.6%)
	その他アジア人	38 (9.7%)	12 (6.2%)	50 (8.5%)
	その他	4 (1.0%)	1 (0.5%)	5 (0.9%)
年齢	平均値 [SD]	58歳 [10.8]	59歳 [10.4]	58歳 [10.6]
	中央値 [最小値-最大値]	58歳 [30-85]	59歳 [32-82]	58歳 [30-85]
	<65歳	275 (70.5%)	127 (65.1%)	402 (68.7%)
	≧65歳	115 (29.5%)	68 (34.9%)	183 (31.3%)
喫煙歴	なし	245 (62.8%)	121 (62.1%)	366 (62.6%)
	年15箱未満かつ診断の1年以前に禁煙	27 (6.9%)	13 (6.7%)	40 (6.8%)
	喫煙者・その他	118 (30.3%)	61 (31.3%)	179 (30.6%)
地域	アジア	242 (62.1%)	119 (61.0%)	361 (61.7%)
	ヨーロッパ	101 (25.9%)	55 (28.2%)	156 (26.7%)
	北米	47 (12.1%)	21 (10.8%)	68 (11.6%)
病期	ⅢB	15 (3.8%)	6 (3.1%)	21 (3.6%)
	Ⅳ	375 (96.2%)	189 (96.9%)	564 (96.4%)
転移巣数	平均値 [SD]	2個 [1.1]	2個 [1.2]	2個 [1.2]
	中央値 [最小値-最大値]	2個 [0-6]	2個 [0-8]	2個 [0-8]
	0	8 (2.1%)	4 (2.1%)	12 (2.1%)
	1	131 (33.6%)	67 (34.4%)	198 (33.8%)
	2	126 (32.3%)	56 (28.7%)	182 (31.1%)
	>2	125 (32.1%)	68 (34.9%)	193 (33.0%)
転移部位	あり	382 (97.9%)	191 (97.9%)	573 (97.9%)
	脳	101 (25.9%)	45 (23.1%)	146 (25.0%)
	肝臓	79 (20.3%)	46 (23.6%)	125 (21.4%)
	胸水	140 (35.9%)	77 (39.5%)	217 (37.1%)
	骨	175 (44.9%)	93 (47.7%)	268 (45.8%)
	肺	214 (54.9%)	105 (53.8%)	319 (54.5%)
	副腎	32 (8.2%)	15 (7.7%)	47 (8.0%)
	その他	65 (16.7%)	29 (14.9%)	94 (16.1%)

SD：標準偏差　　症例数(%)

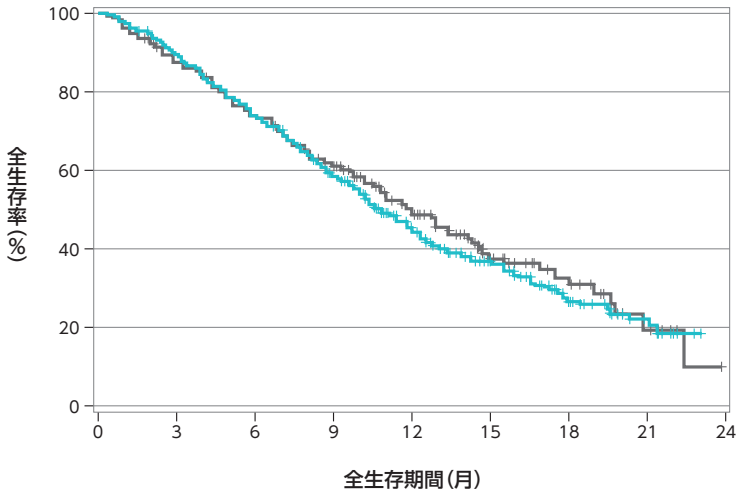
4. 効能又は効果
***EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
5.3 がん化学療法歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
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。

有効性

1）全生存期間（OS）［主要評価項目、検証的な解析結果］

OS中央値はジオトリフ+BSC群10.8ヵ月、プラセボ+BSC群12.0ヵ月、ハザード比1.08（95%信頼区間：0.86-1.35）で有意差は認められず、プラセボ+BSC群に対するジオトリフ+BSC群の優越性は検証されませんでした（p=0.7428、片側層別ログランク検定）。

全生存期間（n=585）



at risk数

プラセボ+BSC群	195	169	142	112	65	33	18	5
ジオトリフ+BSC群	390	344	283	217	122	69	32	12

2）無増悪生存期間（PFS）［副次評価項目］

無増悪生存期間（n=585：独立判定委員会による判定）

	無増悪生存期間中央値	ハザード比（95%CI）	p値[*1]
プラセボ+BSC群（n=195）	1.1ヵ月	0.38 (0.31-0.48)	<0.0001
ジオトリフ+BSC群（n=390）	3.3ヵ月		

*1 名目上のp値、片側層別ログランク検定
（層別化因子：性別及びベースライン時のECOG PS　0又は1/2）

3）腫瘍縮小効果［副次評価項目］

奏効率および病勢コントロール率（n=585：独立判定委員会による判定）

	奏効率	病勢コントロール率
プラセボ+BSC群（n=195）	0.5%（1/195例）	18.5%（36/195例）
ジオトリフ+BSC群（n=390）	7.4%（29/390例）	58.2%（227/390例）
p値	0.0071[*2]	<0.0001[*3]

*2 名目上のp値、Fisherの直接確率検定
*3 名目上のp値、層別ロジスティック回帰分析

安全性

ジオトリフ+BSC群の副作用発現率は全390例中372例(95.4%)であり、主な副作用として下痢330例(84.6%)、発疹/ざ瘡[+]299例(76.7%)、口内炎[+]227例(58.2%)が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては下痢64例(16.4%)、発疹/ざ瘡[+]56例(14.4%)が認められました。プラセボ+BSC群の副作用発現率は全195例中74例(37.9%)であり、主な副作用として発疹/ざ瘡[+]26例(13.3%)、悪心21例(10.8%)が認められ、Grade 3以上で発現率1%以上の副作用としては疲労[+]2例(1.0%)が認められました。

投与中止に至った副作用はジオトリフ+BSC群で30例(7.7%)、プラセボ+BSC群で1例(0.5%)に認められ、1.0%以上にみられたものはジオトリフ+BSC群で下痢14例(3.6%)、発疹/ざ瘡[+]7例(1.8%)であり、プラセボ+BSC群では認められませんでした。

重篤な有害事象はジオトリフ+BSC群で135例(34.6%)、プラセボ+BSC群で37例(19.0%)にみられました。10例以上にみられた事象はジオトリフ+BSC群で下痢18例(4.6%)、悪性新生物16例(4.1%)、胸水14例(3.6%)、中枢神経系転移11例(2.8%)、肺炎10例(2.6%)であり、プラセボ+BSC群では認められませんでした。

死亡に至る重篤な有害事象はジオトリフ+BSC群で44例(11.3%)、プラセボ+BSC群で15例(7.7%)に認められ、ジオトリフ+BSC群において治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は急性肝不全を伴う急性腎不全1例、急性左室不全1例でした。

両群いずれかで発現率5%超の副作用

	ジオトリフ+BSC群 (n=390)			プラセボ+BSC群 (n=195)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
全副作用	372 (95.4%)	151 (38.7%)	4 (1.0%)	74 (37.9%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)
下痢	330 (84.6%)	64 (16.4%)	0 (0.0%)	12 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹/ざ瘡[+]	299 (76.7%)	56 (14.4%)	0 (0.0%)	26 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発疹	282 (72.3%)	52 (13.3%)	0 (0.0%)	25 (12.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡様皮膚炎	53 (13.6%)	5 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内炎[+]	227 (58.2%)	11 (2.8%)	0 (0.0%)	5 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
爪の異常[+]	150 (38.5%)	19 (4.9%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	81 (20.8%)	11 (2.8%)	0 (0.0%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
悪心	73 (18.7%)	5 (1.3%)	0 (0.0%)	21 (10.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
そう痒症	69 (17.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	8 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻出血	57 (14.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	56 (14.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	12 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労[+]	56 (14.4%)	12 (3.1%)	0 (0.0%)	13 (6.7%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	52 (13.3%)	6 (1.5%)	0 (0.0%)	12 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の障害[+]	36 (9.2%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (7.7%)	5 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重減少	26 (6.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇障害[+]	22 (5.6%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻漏	20 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

発現症例数(発現率%)
Grade：CTCAE 3.0版
[+]：該当するMedDRAの基本語+異なる器官別大分類の関連する基本語+一部の高位用語を含むグループ用語
MedDRA：国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

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**
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
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。
5.3 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。
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(抜粋)
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。

■化学療法既治療患者に対するジオトリフの有効性は確立されていません。

国内第Ⅱ相臨床試験：LUX-Lung 4[4)]

比較対照群のない単群第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の第Ⅱ相部分の結果であり、本試験と類似性を検討する予定であった第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験（LUX-Lung 1）では有効性が確認されていません。
ジオトリフの承認効能又は効果および用法及び用量とは異なります。

試験デザイン

目　的：第Ⅰ相臨床試験で決定されたジオトリフの推奨用量（50mg）での、EGFR TKI耐性進行非小細胞肺癌患者に対するジオトリフ単独療法の有効性を検討した

対　象：化学療法既治療の非小細胞肺癌患者62例
〔1～2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）後に疾患進行し、さらに12週間以上のEGFR TKI治療後に疾患進行を示した患者〕

方　法：非盲検、非対照試験
ジオトリフ開始用量として50mg/日を1日1回連日経口投与

化学療法既治療の非小細胞肺癌患者
(n=62)
- 肺腺癌
- 病期ⅢB/Ⅳ期
- 化学療法既治療
  1～2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）＋EGFR TKI
- ECOG PS 0～1

→

ジオトリフ開始用量
50mg/日
(n=62)

評価項目：【有効性】
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、病勢コントロール期間、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、全生存期間（overall survival：OS）
【薬物動態】
アファチニブの血漿中濃度
【安全性】
有害事象（CTCAE 3.0版に基づく）、臨床検査値、ECOG パフォーマンス・ステータス（PS）

4）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（LUX-Lung 4）有効性・安全性の検討（第Ⅱ相）（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.7）［承認時評価資料］
Katakami N. et al.：J Clin Oncol. 2013；31（27）：3335-3341

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

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**
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
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。
5.3 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。
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（抜粋）
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。

患者背景

全62例のうち女性が77.4%で、病期Ⅳ期が91.9%を占めていました。本試験では*EGFR*遺伝子変異検査を必須としていませんでしたが、90.3%の患者が検査を実施し、その結果*EGFR*遺伝子変異陽性率は72.6%でした。

患者背景

		全症例 (n=62)
性別	男	14 (22.6%)
	女	48 (77.4%)
年齢	平均値 [SD]	63.7歳 [10.3]
	<65歳	29 (46.8%)
	≧65歳	33 (53.2%)
	≧75歳	6 (9.7%)
ECOG PS	0	29 (46.8%)
	1	33 (53.2%)
喫煙歴	なし	43 (69.4%)
	年15箱未満かつ診断の1年以前に禁煙	7 (11.3%)
	喫煙者・その他	12 (19.4%)
病期	ⅢB	5 (8.1%)
	Ⅳ	57 (91.9%)
転移個数	平均	2.1個
	0	4 (6.5%)
	1	16 (25.8%)
	2	22 (35.5%)
	>2	20 (32.3%)
*EGFR*遺伝子変異	検査実施	56 (90.3%)
	陽性	45 (72.6%)
	Del 19	22 (35.5%)
	Del 19+L858R	1 (1.6%)
	Del 19+T790M	1 (1.6%)
	Del 19+その他	1 (1.6%)
	L858R	15 (24.2%)
	L858R+T790M	1 (1.6%)
	L858R+その他	3 (4.8%)
	L861Q	1 (1.6%)
	陰性	11 (17.7%)
前化学療法のレジメン数	1	52 (83.9%)
	2	10 (16.1%)
投与したEGFR TKI	エルロチニブのみ	7 (11.3%)
	ゲフィチニブのみ	49 (79.0%)
	エルロチニブ+ゲフィチニブ	6 (9.7%)

SD：標準偏差　　症例数(%)

有効性

1）腫瘍縮小効果［主要評価項目］

有効性解析対象の61例における奏効率は、独立判定委員会による判定で8.2%（5/61例）、主治医による判定で13.1%（8/61例）でした。

奏効率および病勢コントロール率

	独立判定委員会による判定	主治医による判定
奏効率	8.2%（5/61例）	13.1%（8/61例）
病勢コントロール率	65.6%（40/61例）	72.1%（44/61例）

2）無増悪生存期間（PFS）［副次評価項目］

無増悪生存期間（n=61）

	独立判定委員会による判定	主治医による判定
無増悪生存期間中央値 （95%CI）	4.4ヵ月 （2.8-4.6）	4.6ヵ月 （4.4-6.0）

3）全生存期間（OS）［副次評価項目］

全生存期間（n=61）

全生存期間中央値	19.0ヵ月

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**
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
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。
5.3 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。
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（抜粋）
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。

安全性

安全性解析対象の62例における副作用は全62例(100.0%)に認められました。主な副作用として下痢62例(100.0%)、発疹/ざ瘡+57例(91.9%)、口内炎+52例(83.9%)、爪の異常+43例(69.4%)、食欲減退34例(54.8%)が認められ、Grade 3以上で発現率10%以上の副作用としては下痢23例(37.1%)、発疹/ざ瘡+17例(27.4%)、爪の異常+7例(11.3%)が認められました。
投与中止に至った副作用は18例(29.0%)に認められ、その主なものは発疹/ざ瘡+7例(11.3%)、食欲減退3例(4.8%)でした。
重篤な有害事象は16例(25.8%)にみられ、その主な事象は下痢4例(6.5%)、脱水2例(3.2%)でした。
死亡に至った有害事象は低酸素血症1例(1.6%)が認められましたが、治験薬との因果関係は否定されました。

発現率5%超の副作用

	全Grade	Grade 3	Grade 4
全副作用	62 (100.0%)	46 (74.2%)	1 (1.6%)
下痢	62 (100.0%)	23 (37.1%)	0 (0.0%)
発疹/ざ瘡+	57 (91.9%)	17 (27.4%)	0 (0.0%)
発疹	53 (85.5%)	17 (27.4%)	0 (0.0%)
ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎	9 (14.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内炎+	52 (83.9%)	6 (9.7%)	0 (0.0%)
爪の異常+	43 (69.4%)	7 (11.3%)	0 (0.0%)
食欲減退	34 (54.8%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)
疲労+	23 (37.1%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)
悪心	22 (35.5%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)
鼻出血	17 (27.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口唇障害+	16 (25.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重減少	16 (25.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	15 (24.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の障害+	15 (24.2%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)
嘔吐	14 (22.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
味覚異常	11 (17.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脱水	8 (12.9%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)
鼻の炎症	8 (12.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
貧血	5 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿中血陽性	5 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
尿中白血球陽性	4 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

発現症例数(発現率%)
Grade : CTCAE 3.0版
+ : 該当するMedDRAの基本語+異なる器官別大分類の関連する基本語+一部の高位用語を含むグループ用語
MedDRA : 国際医薬用語集(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

薬物動態

(1)血中濃度

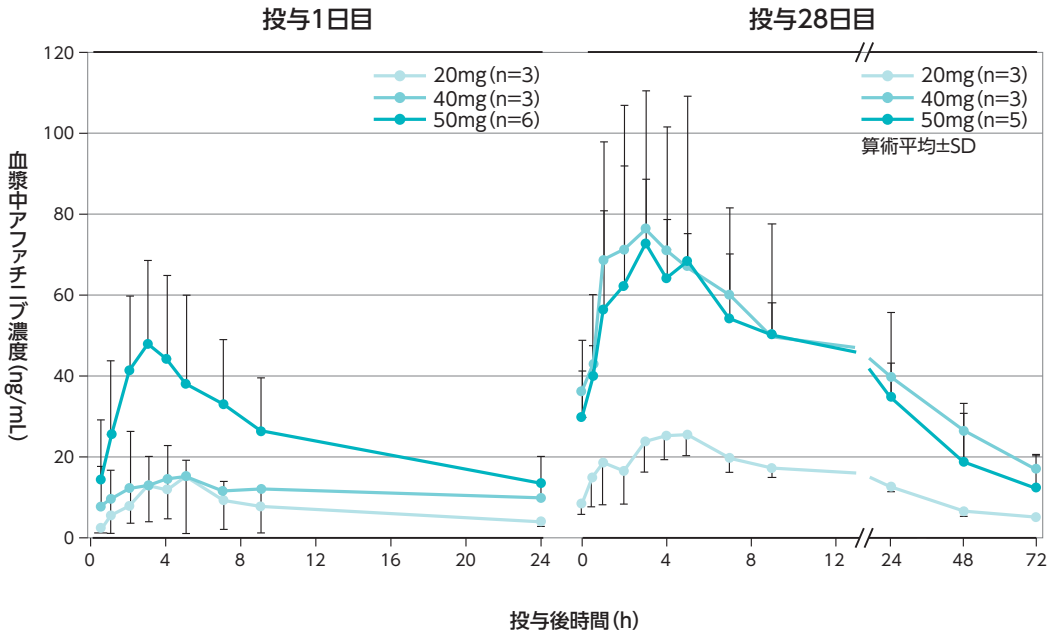
1)単回投与/反復投与[5)]

日本人非小細胞肺癌患者12例にジオトリフ20、40、50mgを空腹時(服薬前2時間および服薬後1時間は絶食)単回経口投与もしくは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および血漿中未変化体濃度推移を測定しました。その結果、$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}は、ジオトリフ20～50mgの範囲で用量比をわずかに上回って増加しました。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$AUC_{0-\infty}$では2.8、C_{max}では2.1でした。

ジオトリフ経口投与後のアファチニブ薬物動態パラメータおよび血漿中濃度推移

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)	$AUC_{\tau,ss}$ [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



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**
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)
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。
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。

(2)肝機能障害患者への投与(外国人データ)[6、7)]

軽度(Child-Pugh分類A)または中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害者にジオトリフ50mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりでした。
重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害のある患者における薬物動態は検討されていません。

軽度および中等度肝機能障害患者に対応する健康被験者とのジオトリフ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
$AUC_{0-\infty}$ [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)

(3)腎機能障害患者への投与[6、8)]

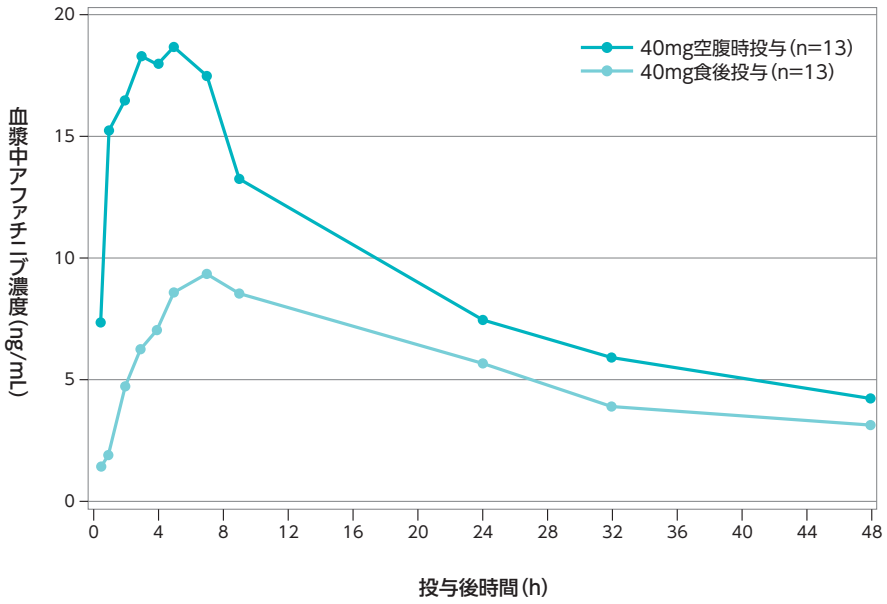
腎機能低下者を対象とした薬物動態試験は実施されていません。
ジオトリフ単独投与を受けた癌患者927例(血漿中アファチニブ濃度4460時点)を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因および外因性要因がジオトリフの薬物動態に及ぼす影響を評価しました。癌患者927例のうち、軽度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下)は528例(2051時点)、中等度の腎機能障害患者(30mL/min以上50mL/min未満)は161例(554時点)、重度の腎障害患者(30mL/min未満)は10例(21時点)でした。クレアチニンクリアランスが79mL/min(中央値)の患者と比較して、60mL/minおよび30mL/minの患者では$AUC_{\tau,ss}$はそれぞれ13%および42%の上昇、90mL/minおよび120mL/minの患者ではそれぞれ6%および20%の低下が示されました。

8. 重要な基本的注意(抜粋)
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]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
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]
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]
11. 副作用(抜粋)
11.1 重大な副作用
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]

(4)食事の影響(外国人データ)[9)]

進行固形癌患者13例にジオトリフ40mgを、空腹時および高脂肪食摂取後(食後)に単回経口投与しました。食後投与時にはアファチニブの吸収遅延が認められ、t_{max}中央値は空腹時投与3.02時間、食後投与6.90時間であり、食後投与の$AUC_{0-\infty}$は空腹時投与に比べて39%低下、C_{max}は50%低下しました。これらの結果より、本剤の投与3時間前から投与1時間後まで食事を摂取すべきではないと考えられ、本剤は空腹時投与が推奨されました。

空腹時および食後にジオトリフ40mgを単回投与後の血漿中アファチニブ濃度推移および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)

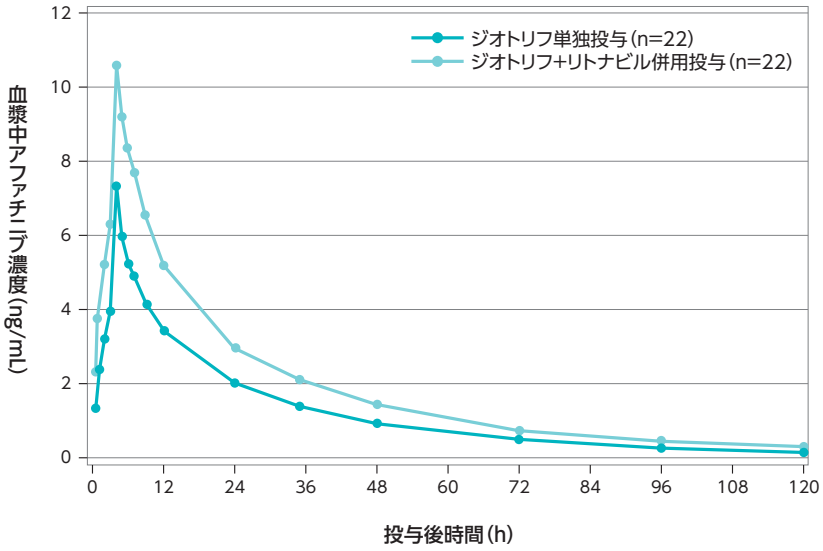
4. 効能又は効果
***EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**
6. 用法及び用量
通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.3 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]

(5)リトナビル併用時の影響

1)ジオトリフ投与1時間前のリトナビル投与(外国人データ)[10)]

ジオトリフ20mgの投与1時間前にP-gpの阻害剤であるリトナビルを投与したときのアファチニブの$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}は、それぞれ48%および39%上昇しました。

ジオトリフ20mg単独投与またはリトナビル200mgと併用投与時の血漿中アファチニブ濃度推移および薬物動態パラメータ



幾何平均値 (% gCV) [a)]	ジオトリフ単独投与 N=22	ジオトリフ+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)

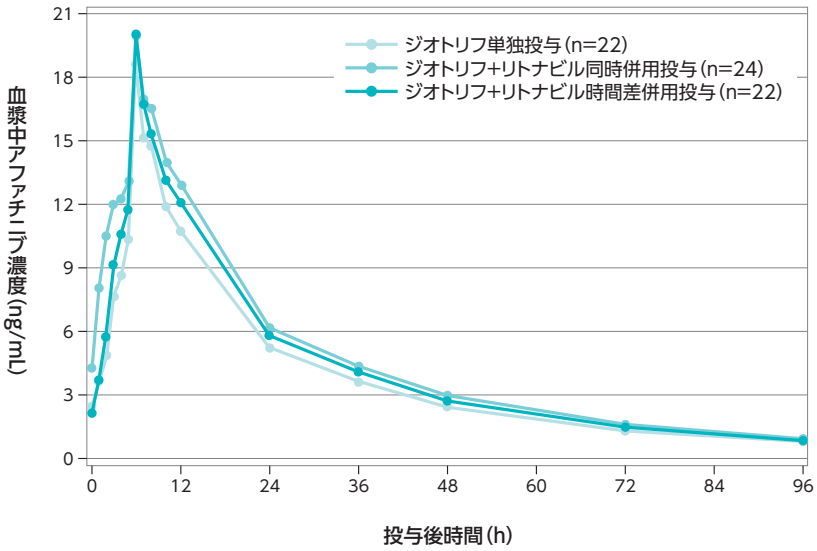
a) gCVは幾何変動係数を表す、b)中央値(最小値-最大値)

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。
10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)
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]
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]

2）ジオトリフとリトナビルの同時併用または時間差併用（ジオトリフ投与6時間後）投与（外国人データ）[11)]

ジオトリフ40mgとリトナビルを同時併用したとき、アファチニブの$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}の上昇はそれぞれ19%および4%、ジオトリフ投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%および5%でした。

ジオトリフ40mg単独投与、リトナビル200mgとの同時併用または時間差併用（ジオトリフ投与6時間後）投与時の血漿中アファチニブ濃度推移および薬物動態パラメータ



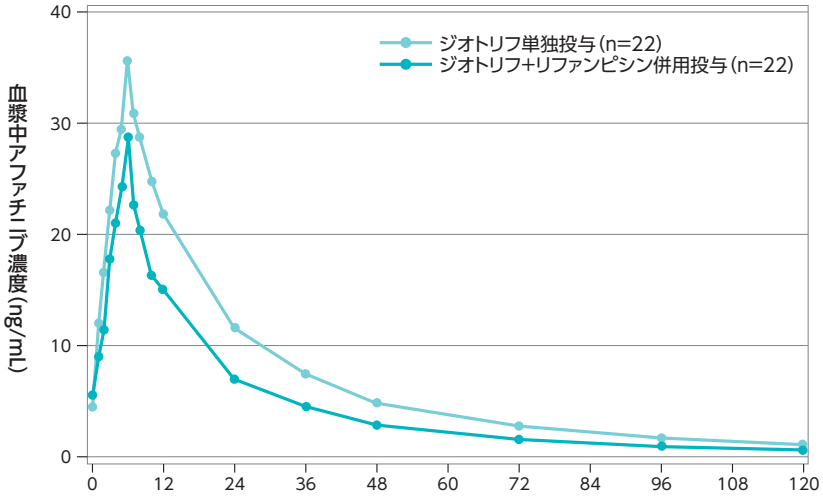
幾何平均値（% gCV）[a)]	ジオトリフ単独投与 N=22	ジオトリフ+リトナビル 同時併用投与 N=24	ジオトリフ+リトナビル 時間差併用投与 N=22
$AUC_{0-\infty}$ [ng・h/mL]	426 (22.8)	515 (27.5)	475 (19.4)
C_{max} [ng/mL]	19.5 (33.5)	20.7 (29.4)	20.7 (24.4)
t_{max} [b)] [h]	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (3.00-8.00)	6.00 (0.500-8.00)
$t_{1/2}$ [h]	33.0 (25.8)	32.5 (18.2)	33.9 (24.5)

a）gCVは幾何変動係数を表す、b）中央値（最小値-最大値）

(6)リファンピシン併用時の影響(外国人データ)[12)]

ジオトリフ40mg服用前にP-gpの誘導剤であるリファンピシンを投与したとき、アファチニブの$AUC_{0-\infty}$およびC_{max}は、それぞれ34%および22%低下しました。

ジオトリフ40mg単独投与またはリファンピシン600mgと併用投与時の血漿中アファチニブ濃度推移および薬物動態パラメータ



幾何平均値 (% gCV) [a)]	ジオトリフ単独投与 N=22	ジオトリフ+リファンピシン併用投与 N=21
$AUC_{0-\infty}$ [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

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。
10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)
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]
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]

(7)分布

1)分布容積(外国人データ)

進行固形癌患者221例にジオトリフ10～100mgを経口投与したとき、終末相のみかけの分布容積(V_z/F)は、幾何平均値で単回投与後1940L、定常状態2770Lでした。

2)血漿蛋白結合率(*in vitro*)[13、14)]

ヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は約95%であり、本剤はヒト血清アルブミンおよびα1-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ました。

3)血液ー脳関門通過性(ラット)[15)]

雄アルビノラットに^{14}C標識アファチニブを1日1回13日間反復経口投与したところ、放射能の血液脳関門の通過はごくわずかでした。

4)血液ー胎盤関門通過性(ラット)[16)]

妊娠ラットに^{14}C標識アファチニブを経口投与したところ、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倍高値でした。^{14}C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^{14}C標識アファチニブの存在が認められた以外、胚および胎児に問題となるような放射能濃度は観察されませんでした。

5)乳汁への移行性(ラット)[17)]

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ところ、投与後1時間および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ました。乳汁中の放射能の$AUC_{0\text{-}24}$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%でした。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頸動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異(ウサギ)が認められている。[9.4参照]

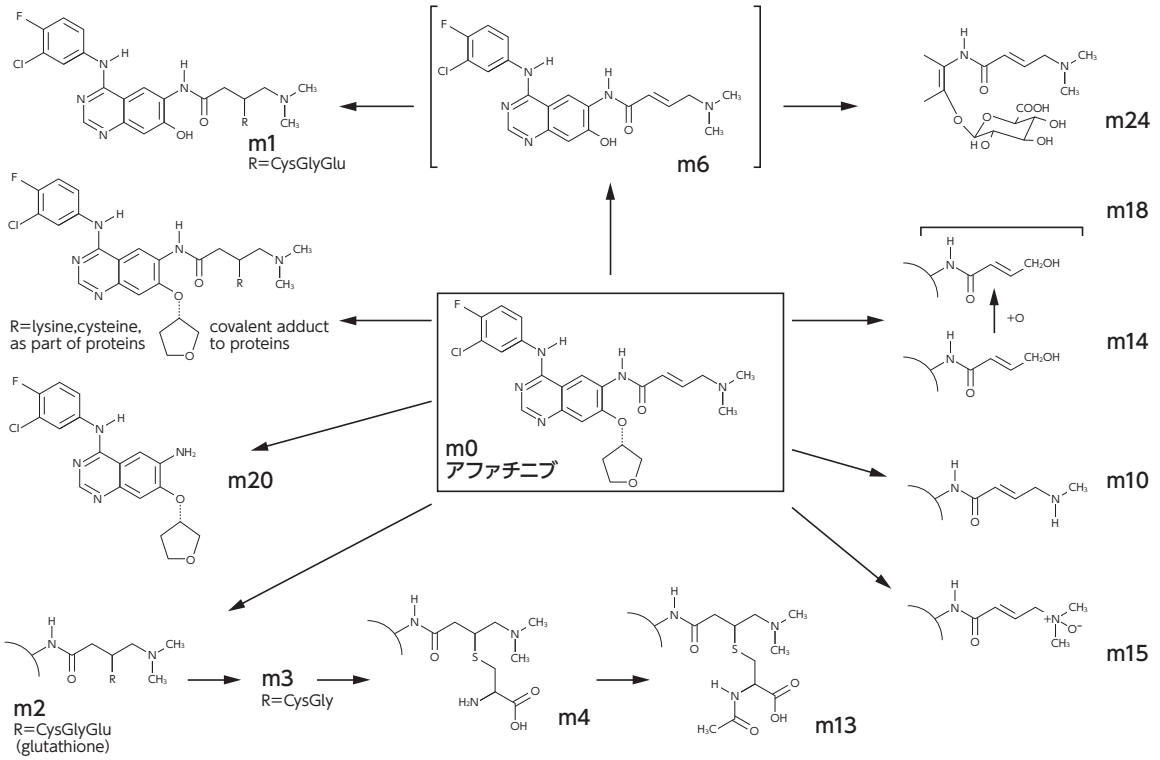
9.6 授乳婦

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)。

(8)代謝(*in vitro*、*in vivo*、外国人データ)[18)]

アファチニブは*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ません。薬物代謝酵素が関与しないマイケル付加反応がアファチニブの主な代謝となります。アファチニブの主要な代謝経路は、マイケル付加反応による蛋白質または求核性小分子との抱合体形成であり、代謝物m3、m4およびm13はアファ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ます。グルタチオン抱合および蛋白質のリジンまたはシステイン残基の抱合は、マイケル付加反応を介して非薬物代謝酵素的に進行します。

ヒトでのアファチニブの代謝経路の概要



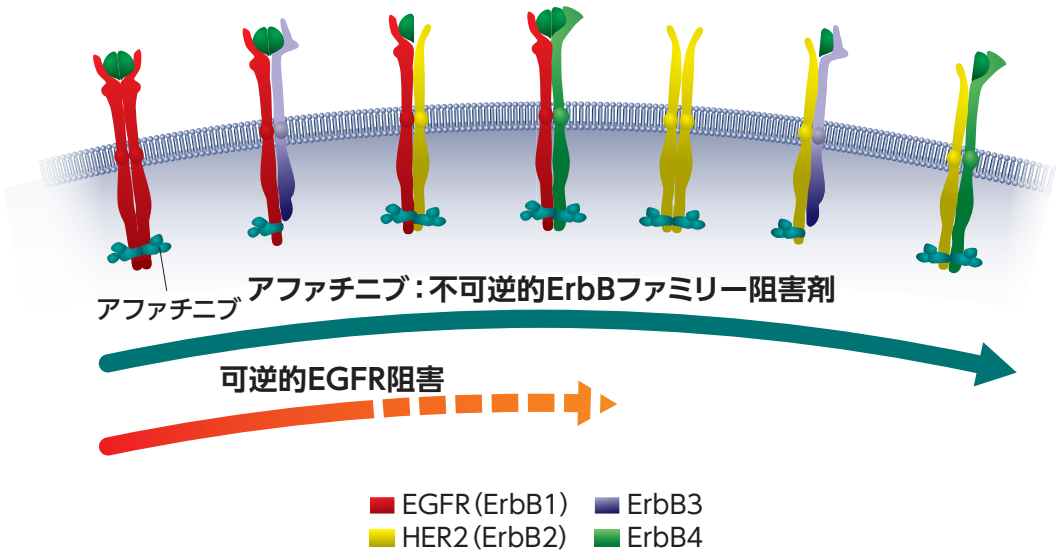
(9)排泄(外国人データ)[19)]

健康成人男性8例に^{14}C標識アファチニブ2.25MBq(アファチニブとして15mg)を単回経口投与したところ、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%が排泄されました。投与後216時間までの尿中排泄率は4.3%であり、血漿中アファチニブのみかけの終末相半減期($t_{1/2}$)の幾何平均値は33.9時間、みかけの全身クリアランス(CL/F)は1530mL/minでした。

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ます。ErbB受容体ファミリーは上皮成長因子受容体［EGFR（ErbB1）］、ヒト上皮成長因子受容体2［HER2（ErbB2）］、ヒト上皮成長因子受容体3（ErbB3）、ヒト上皮成長因子受容体4（ErbB4）からなり、細胞膜上でヘテロ二量体およ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ます。

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[20]、EGFRのキナーゼ活性を阻害し、併せてHER2やErbB4のキナーゼ活性も阻害するため[21]、ErbB受容体ファミリーが形成するすべてのヘテロ二量体およびErbB3を除くホモ二量体の活性を阻害します。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維持することが示唆されています。



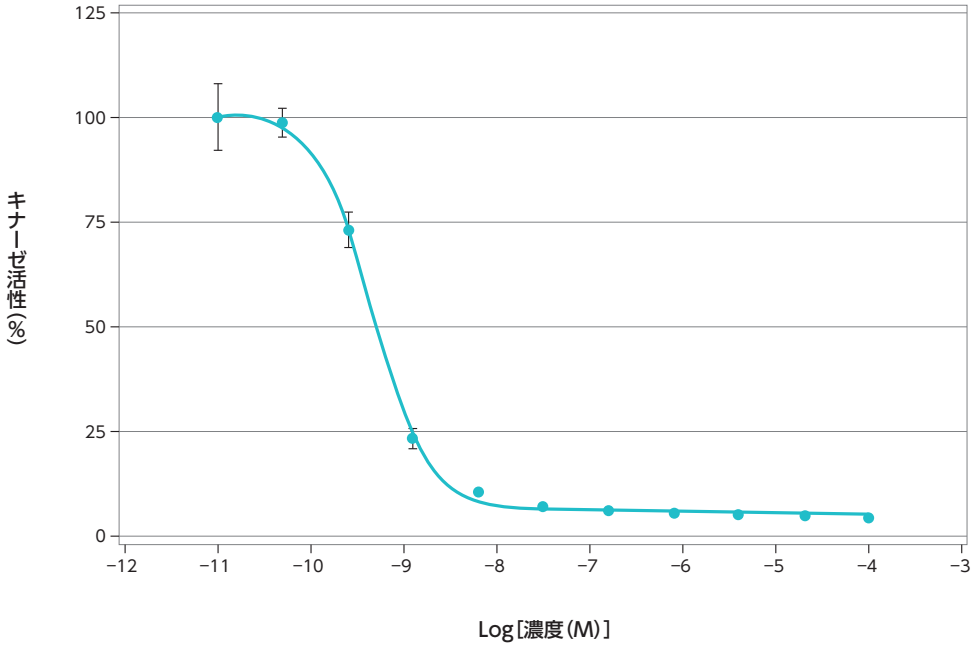
薬理作用

(1)各種キナーゼに対する阻害作用および選択性(*in vitro*)[22、23、24)]

1)酵素アッセイ

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チロシンキナーゼ活性を阻害し、IC_{50}は0.465および0.230nMでした。またアファチニブはHER2および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IC_{50}は13.8および28.3nM、1.15nMでした。

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および他の低分子型EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の阻害作用および選択性

	IC_{50} [nM]	
	アファチニブ	ゲフィチニブ
EGFR	0.465、0.230	1.02、3.91
HER2	13.8、28.3	1830、416
ErbB4	1.15±0.24(4)	323、293
BIRK	>100000	>100000
c-src	>4000	>100000
Lck	1720、1990	ND
Lyn	1527±154(4)	ND
VEGFR-2	>100000	>100000
HGFR	13000	>20000

個々値(n=1〜2)、平均値±SE(n=3〜4)、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およびHER2に対する阻害作用(*in vitro*)[21)]

1)受容体リン酸化アッセイ

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ました。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IC_{50} 13.4および15.6nMで阻害しました。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ました。

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

	リン酸化EGFR IC_{50} [nM]	脱リン酸化HER2 EC_{50} [nM]		
腫瘍細胞株	A431	NIH-3T3-HER2	NCI-N87	BT-474
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

個々値(n=2)、平均値±SE(n=3)、括弧内は例数を示す

2)細胞増殖アッセイ

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IC_{50}はNCI-N87で5.18nM、BT-474で17.3nMでした。

増殖アッセイにおけるアファチニブおよび他のEGFR TKIの阻害作用

	IC_{50} [nM]	
腫瘍細胞株	NCI-N87	BT-474
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

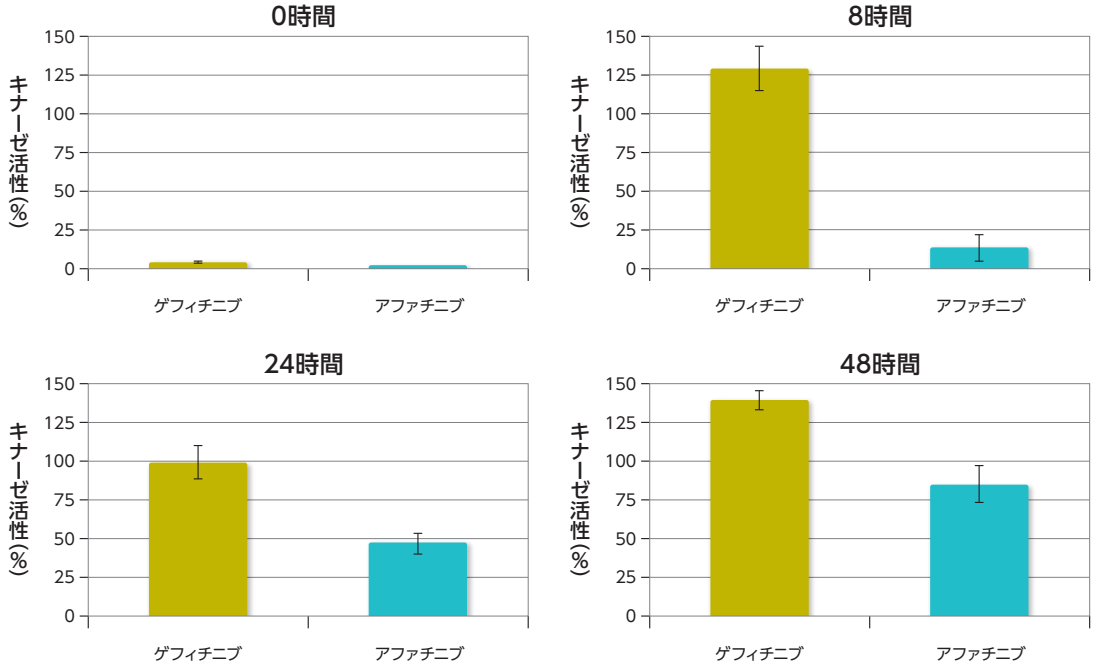
個々値(n=2)、平均値±SE(n=3)、括弧内は例数を示す

EGFR TKI:上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

(3)薬剤洗浄後におけるEGFR阻害作用の持続(*in vitro*)[25)]

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ます。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ました。

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*)[26)]

1)酵素アッセイ

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またはExon21内のL858残基の点突然変異が多くを占めています。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)が認められます。

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IC$_{50}$は10および11nMでした。

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および他のキナーゼ阻害剤の阻害作用

	IC$_{50}$ [nM]		
EGFR変異	EGFR^{WT}	EGFR^{L858R}	EGFR$^{L858R/T790M}$
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

2)受容体リン酸化アッセイ

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IC$_{50}$は93および61nMでした。

**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および他のキナーゼ阻害剤の阻害作用**

	IC$_{50}$ [nM]		
腫瘍細胞株	NCI-H1666	NCI-H3255	NCI-H1975
EGFR変異	EGFR^{WT}	EGFR^{L858R}	EGFR$^{L858R/T790M}$
アファチニブ	6.9、12	5.9、5.7	93、61
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)

3)細胞増殖アッセイ

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IC$_{50}$は99および116nMでした。

**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
足場非依存性増殖アッセイにおけるアファチニブおよび他のキナーゼ阻害剤の阻害作用**

	IC$_{50}$ [nM]		
腫瘍細胞株	NCI-H1666	NCI-H3255	NCI-H1975
EGFR変異	EGFR^{WT}	EGFR^{L858R}	EGFR$^{L858R/T790M}$
アファチニブ	60、37	0.7、0.08	99、116
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)

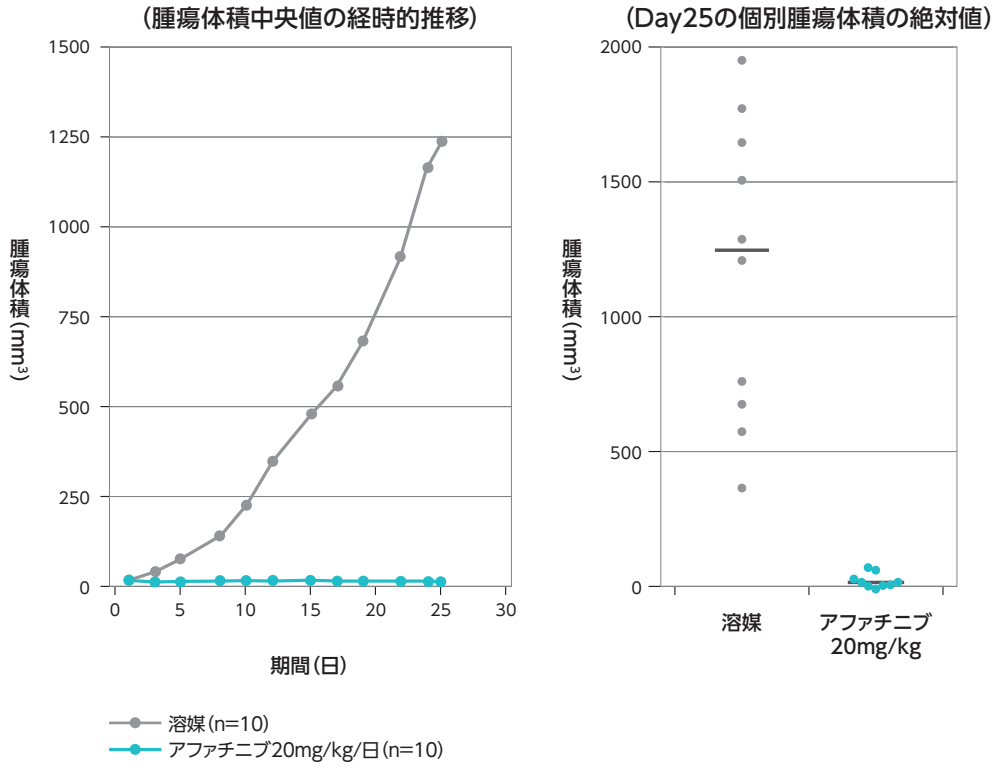
EGFR TKI:上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

(5)担癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用(マウス)

1)ヒト外陰部扁平上皮癌細胞株(A431)[27)]

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ました。アファチニブ20mg/kg(60mg/m^2)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%でした。

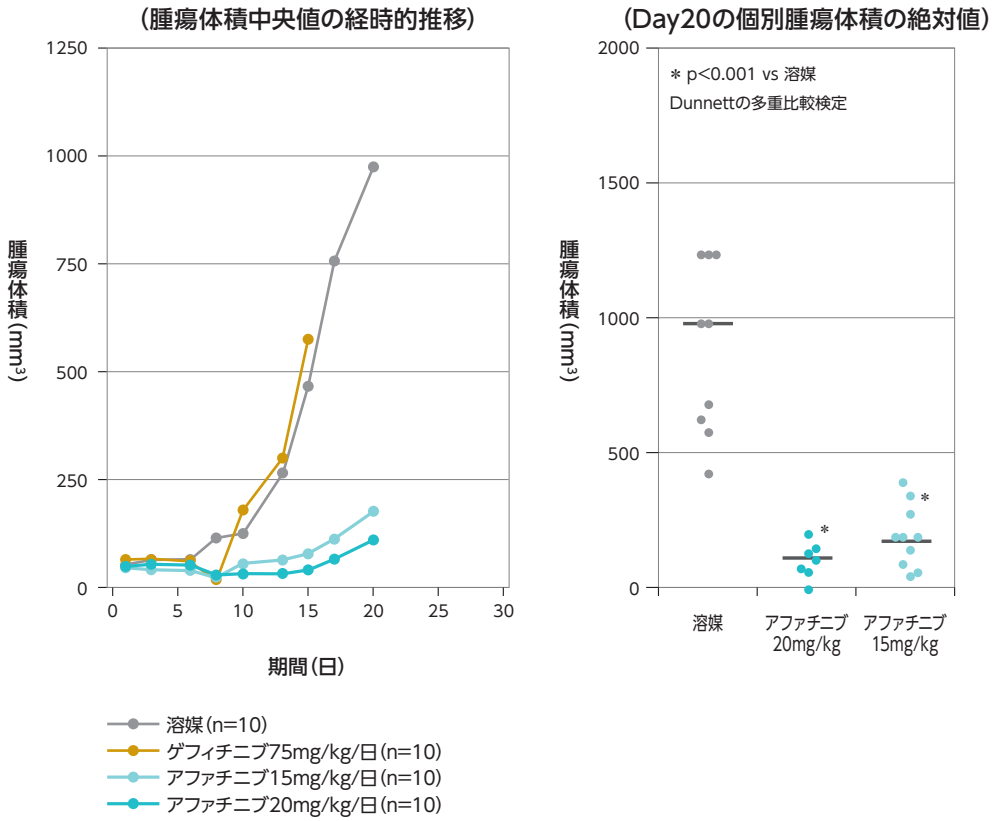
A431担癌マウスにおけるアファチニブの腫瘍増殖抑制作用



2）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）[28)]

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ました。アファチニブ15mg/kg（45mg/m^2）および20mg/kg（60mg/m^2）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した。

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、ゲフィチニブの腫瘍増殖抑制作用



28) Li D. et al.：Oncogene 27（34）, 4702, 2008

本研究はベーリンガーインゲルハイム社の支援により実施されました

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験

試験の種類	種/系統	投与方法（溶媒）	投与用量または適用濃度（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 および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でも一般症状また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-Dawley（Crl:CD（SD）IGSBR）およびWistar Han Crl: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、呼吸系および心電図に及ぼす作用					
ラットの心血管およ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）。
ブタの心血管およ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）ボーラス、持続注入	0、0.2、0.665、2mg/kg（ボーラス）6.65、20mg/kg（持続注入）	雄（4）	血圧、心拍数および心電図パラメータへの影響なし。 6.65mg/kg（傾向のみ）および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および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および24日目、投与前および投与3.5時間後）がみられたが、心電図への影響なし。
ラットの呼吸系に対する影響、GLP試験	ラット/Wistar Han Crl: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。

*1 ヒドロキシエチルセルロース

安全性薬理試験及び毒性試験

試験の種類	種/系統	投与方法（溶媒）	投与用量または適用濃度（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チャネル、活動電位に対する影響	HEK293細胞 摘出モルモット心室乳頭筋	*in vitro*	0、0.1、1、3、10μM 0、0.1、0.3、1、3、10μM	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2.4μMであった。 最大10μMでも活動電位パラメータへの影響なし。
腎および肝機能に及ぼす作用					
ラットの腎および肝機能に対する影響	ラット/Crl:WI(GIx/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：血清中およ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(GIx/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(GIx/BRL/HAN)IGS BR	単回十二指腸内投与（1% HEC[*1]）	0、30、100、300mg/kg	雄(6～8)	胃液量および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(GIx/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－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

毒性試験

(1)単回投与毒性試験

本薬の単回経口投与毒性試験をマウスおよびラットを用いて実施しました(投与量:アファチニブとして換算)。
マウスにおける概略致死量は、単回経口投与で763mg/kgでした。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ました。
ラットにおける概略致死量は、単回経口投与で191～382mg/kgでした。191mg/kgの単回経口投与で毒性所見はみられず、382mg/kg以上で立毛、下痢、低体温、削痩がみられました。

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ました(投与量:アファチニブとして換算)。

1)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いました。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、前足および鼻口部の腫脹あるいは発赤、脱毛、皮膚剥離、眼瞼の腫脹および半眼、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ました。このため無毒性量は9mg/kg/日と判断されました。

2)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いました。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ましたが、8週間の回復期間後に皮膚およ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りました。このため無毒性量は1.5mg/kg/日と判断されました。

3)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いました。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ました。このため無毒性量は0.5mg/kg/日と判断されました。

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/Crl:WI(Han)	経口/26週間+8週間回復	0、1.5、3、6	1.5
ミニブタ/ゲッチンゲン	経口/52週間+6週間回復	0、0.5、1.5、5	0.5

(3)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およ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ました(投与量:アファチニブとして換算)。ラットにおける受胎能およ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、着床数および生存胎児数は8mg/kg/日で低かったものの、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ました。
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ならびに胎児およ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および矮小児がみられました。

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)
受胎能および初期胚発生	ラット/HsdHan™: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 胚胎児:16
	ウサギ/ヒマラヤ	経口	0、2.5、5、10	母動物:2.5 胚胎児:5
出生前および出生後の発生・母体機能	ラット/HsdHan™:WIST	経口	0、4、6、8	母動物:8 出生児:8

(4)その他の特殊毒性

1)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)で評価しました。

代謝活性化系存在下およ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ました。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ました。

2)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、ラットおよ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みられました。

3)局所忍容性試験

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

4)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ましたが、免疫系に対する影響は認められませんでした。

5)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ました。

有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項／取扱い上の注意

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アファチニブマレイン酸塩(Afatinib Maleate)(JAN)

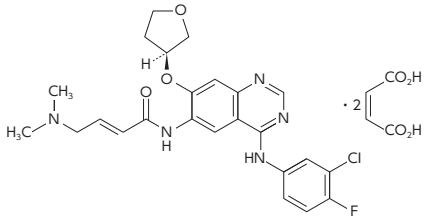
化　学　名：(2*E*)-*N*-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide dimaleate

分　子　式：$C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

分　子　量：718.08

性　　状：白色～黄褐色の粉末である。本品は水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

化学構造式：



分 配 係 数：log P=4.7(pH 9以上)、log D=3.8(pH 7.4)

製剤学的事項

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ヵ月	PTP+乾燥剤+アルミピロー包装	規格内
加速試験		40℃、75%R.H.	6ヵ月	PTP+乾燥剤+アルミピロー包装	規格内
苛酷試験	温度	50℃	8週	褐色ガラス瓶(密栓)	規格内
	湿度	25℃、60%R.H.	8週	褐色ガラス瓶(開栓)	規格内
		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	規格内
				PTP	規格内

取扱い上の注意

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)
貯法	室温保存
有効期間	3年

包装／関連情報

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)]

関連情報

承認番号	ジオトリフ錠20mg / 22600AMX00017000
	ジオトリフ錠30mg / 22600AMX00018000
	ジオトリフ錠40mg / 22600AMX00019000
承認年月	2014年1月
国際誕生年月	2013年7月
薬価基準収載年月	2014年4月
販売開始年月	2014年5月
再審査期間満了年月	2022年1月(8年間)

主要文献

1)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(LUX-Lung 3) (2014年1月17日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3)
Sequist LV. et al. : J Clin Oncol. 2013 ; 31 (27) : 3327-3334
Yang JC. et al. : J Clin Oncol. 2013 ; 31 (27) : 3342-3350
Kato T. et al. : Cancer Sci. 2015 ; 106 (9) : 1202-1211
2)社内資料：海外第Ⅱ相試験(LUX-Lung 2) (2014年1月17日承認、CTD2.7.3.2)
Yang JC. et al. : Lancet Oncol. 2012 ; 13 (5) : 539-548
3)社内資料：海外第Ⅱb/Ⅲ相試験(LUX-Lung 1) (2014年1月17日承認、CTD2.7.3.3)
Miller VA. et al. : Lancet Oncol. 2012 ; 13 (5) : 528-538
4)社内資料：国内第I/Ⅱ相試験(LUX-Lung 4)有効性・安全性の検討(第Ⅱ相) (2014年1月17日承認、CTD2.7.6.7)
Katakami N. et al. : J Clin Oncol. 2013 ; 31 (27) : 3335-3341
5)社内資料：国内第I/Ⅱ相試験(LUX-Lung 4)薬物動態の検討(第I相) (2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2)
6)社内資料：母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2)
7)社内資料：肝機能障害者における薬物動態の検討(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2)
8)社内資料：母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2)
9)社内資料：海外第I相試験　食事の影響(2014年1月17日承認、CTD2.7.1.3)
10)社内資料：リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3)
11)社内資料：リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3)
12)社内資料：リファンピシンとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3)
13)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、CTD2.6.4.4)
14)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、CTD2.6.4.4)
15)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、CTD2.6.4.4)
16)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、CTD2.6.5.5)
17)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、CTD2.6.4.6)
18)社内資料：*in vitro*における代謝の検討(2014年1月17日承認、CTD2.6.4.5)
19)社内資料：臨床薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2)
20)社内資料：薬効薬理の検討(アファ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、CTD2.6.4.4)
21)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、CTD2.6.2.2)
22)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、CTD2.6.2.2)
23)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、CTD2.6.2.2)
24)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、CTD2.6.2.2)
25)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、CTD2.6.2.2)
26)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、CTD2.6.2.2)
27)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、CTD2.6.2.2)
28) Li D. et al. : Oncogene. 2008 ; 27 (34) : 4702-4711

製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

文献請求先及び問い合わせ先

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
フリーダイヤル：0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元

名称：**日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社**
住所：〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ジオトリフ®

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

015049-C 2026年9月作成