

ジオトリフ 総合製品情報概要

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、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 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



開発の経緯

ジオトリフ（一般名：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。

開発の経緯 (つづき)

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」の適応で承認されました。

特性

1. ジオトリフは承認された世界初の不可逆的ErbBファミリー阻害剤です。
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： 11.1ヵ月
 - ・Common mutation^{*2}例： 13.6ヵ月 でした。生存期間中央値は
 - ・全症例： 28.2ヵ月
 - ・Common mutation^{*2}例 31.6ヵ月 でした。また、日本人の層別解析における無増悪生存期間中央値は
 - ・全症例： 13.8ヵ月
 - ・Common mutation^{*2}例： 13.8ヵ月 でした。

[国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3]

3. 1日1回、経口投与の錠剤です。

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・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

特性 (つづき)

4. 安全性

- 重大な副作用として、間質性肺疾患、重度の下痢、重度の皮膚障害、肝不全、肝機能障害、心障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、消化管潰瘍、消化管出血、急性膵炎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、爪囲炎、皮膚乾燥、ざ瘡、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、下痢、口内炎、悪心、嘔吐、口唇炎、食欲減退、鼻出血、粘膜の炎症、疲労でした。
- 製品電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

警告・禁忌

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、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 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

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 | |

製品情報 (Drug Information)

組成・性状 (つづき)

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、効能又は効果に関連する注意

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

- 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、「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、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

通常、成人にはアフチニブとして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。

| 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。

用法及び用量、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 (つづき)

- 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、Cmax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（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]

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

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

特定の背景を有する患者に関する注意 (つづき)

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）。

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、アレルギー性肺臓炎等）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〕

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]

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しすること。[7.1参照]

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 |

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。

その他の副作用

11.2 その他の副作用 (つづき)

| | 10%以上 | 1%以上10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|--|--|---------------------------------|---------------------------|
| 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 | | | | 萎縮性外陰腔炎 |
| 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 |

その他の副作用

11.2 その他の副作用 (つづき)

| | 10%以上 | 1%以上10%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------------|---|---|--|------------------------------------|
| 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 | 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 |

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。

試験デザイン【国際共同第Ⅲ相試験】①

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及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/m²＋シスプラチン 75mg/m²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RECIST1.1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

試験デザイン【国際共同第Ⅲ相試験】②

EGFR TKIを含む化学療法未治療患者に対する臨床成績

国際共同第Ⅲ相臨床試験：LUX-Lung 3

EGFR TKIを含む
化学療法未治療かつ
*EGFR*遺伝子変異陽性の
非小細胞肺癌患者
(n=345)

- 肺腺癌
- 病期ⅢB/Ⅳ期
- EGFR TKIを含む
化学療法未治療
- ECOG PS 0～1

EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

ランダム化
(2 : 1)

ジオトリフ群
ジオトリフ開始用量40mg/日
連日経口投与
(n=230)

PEM + CDDP群
PEM 500mg/m² (day1)
CDDP 75mg/m² (day1)
3週毎×最大6コース
(n=115)

PEM：ペメトレキセド、CDDP：シスプラチン

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%) |

症例数（%）、SD：標準偏差

患者背景（つづき）

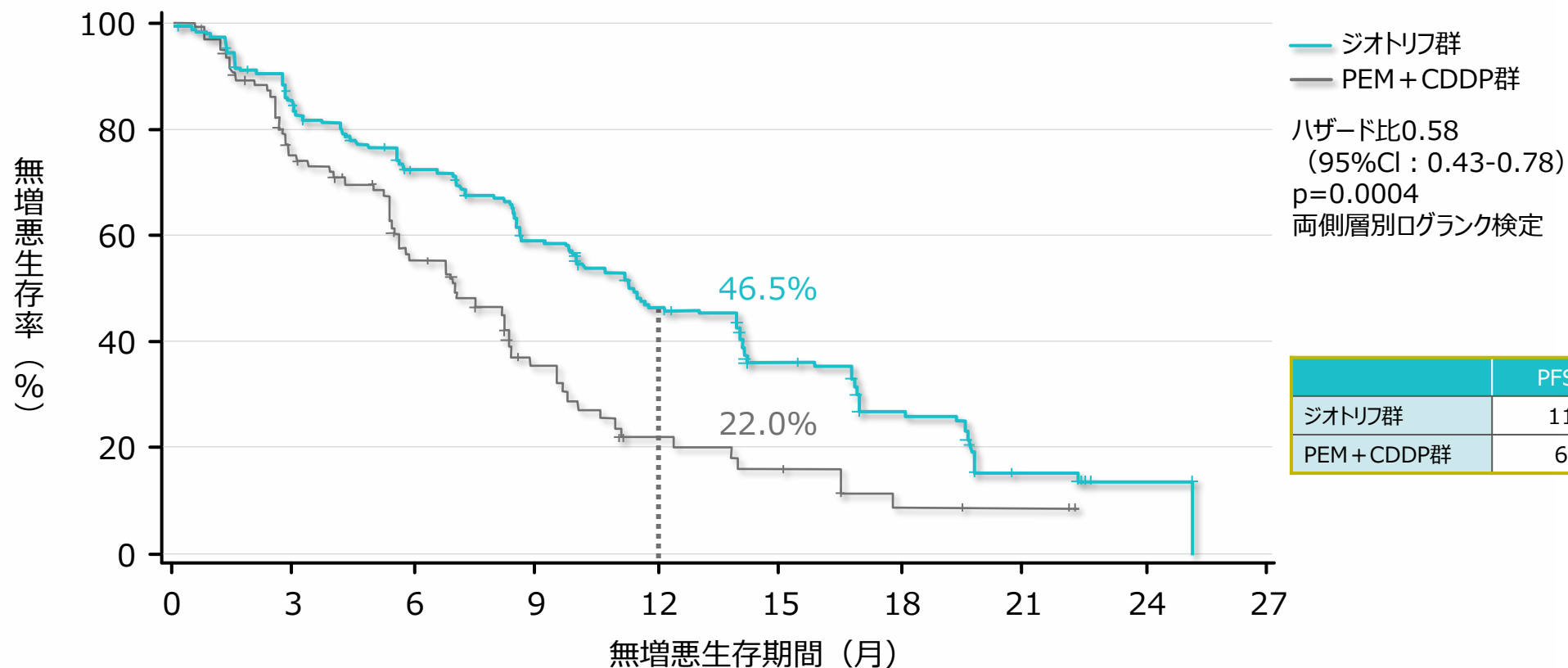
| | | ジオトリフ群 (n=230) | PEM+CDDP群 (n=115) | 合計 (n=345) |
|---------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 体重 | 平均値 [SD] | 61.06kg [12.87] | 58.53kg [12.08] | 60.22kg [12.65] |
| BMI | 平均値 [SD] | 23.86kg/m ² [4.05] | 22.96kg/m 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%) |

症例数（%）、SD：標準偏差

無増悪生存期間（PFS）

〔主要評価項目（検証的な解析結果）〕

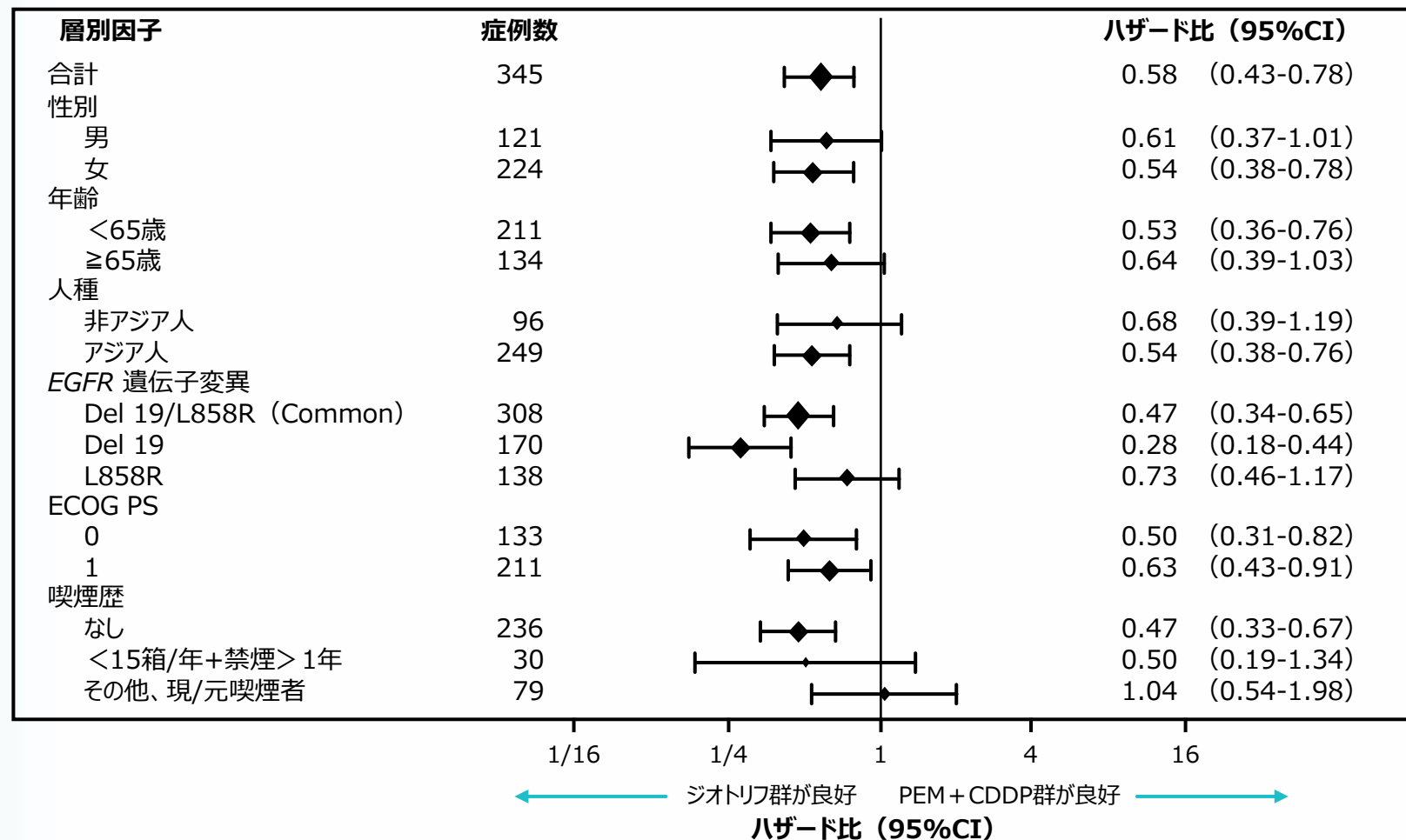
主要評価項目であるPFS中央値はジオトリフ群11.1ヵ月、PEM + CDDP群6.9ヵ月と、有意差が検証されました（ $p=0.0004$ 、両側層別ログランク検定）。



| | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| 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（PFS）の層別解析 [サブグループ解析]

無増悪生存期間の層別解析（独立判定委員会による判定）



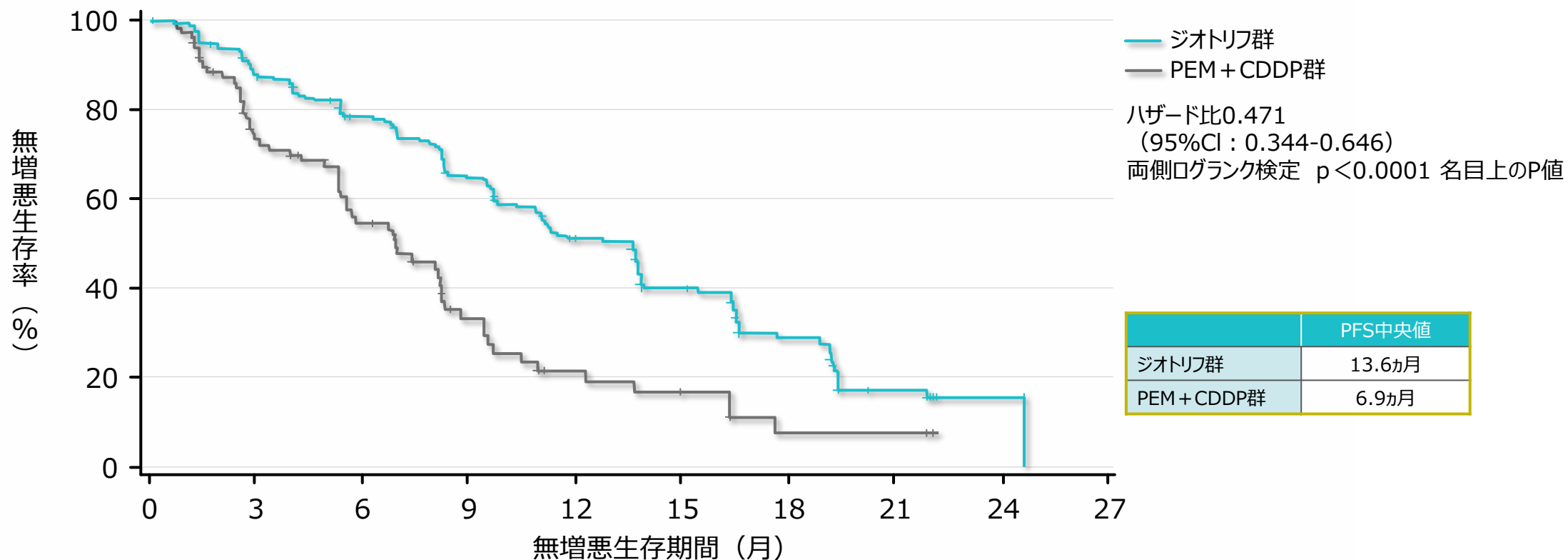
本層別解析は探索的なものであり、
各層別因子における治療群間の有効性について検定は実施していません。

無増悪生存期間 (PFS) の層別解析 : Common mutation

[サブグループ解析]

Common mutation: 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

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)



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（PFS）の層別解析：EGFR遺伝子変異種類別

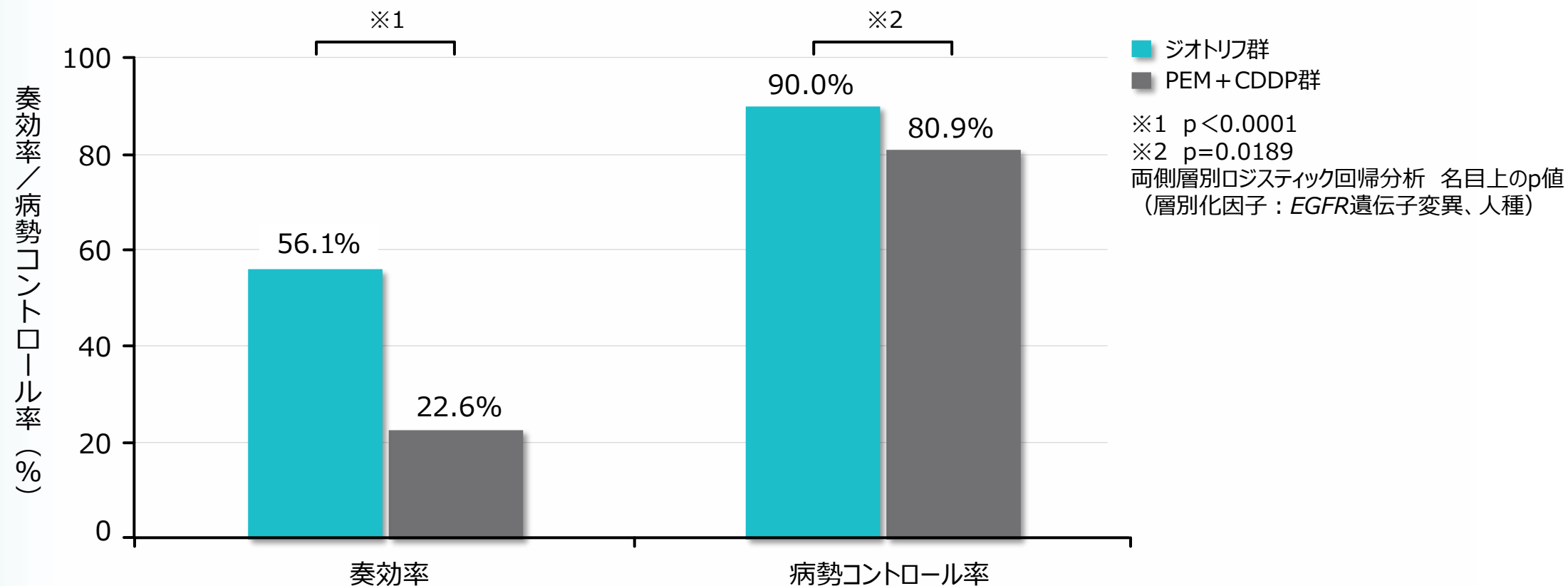
[サブグループ解析]

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

| 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 |

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=345：独立判定委員会による判定）

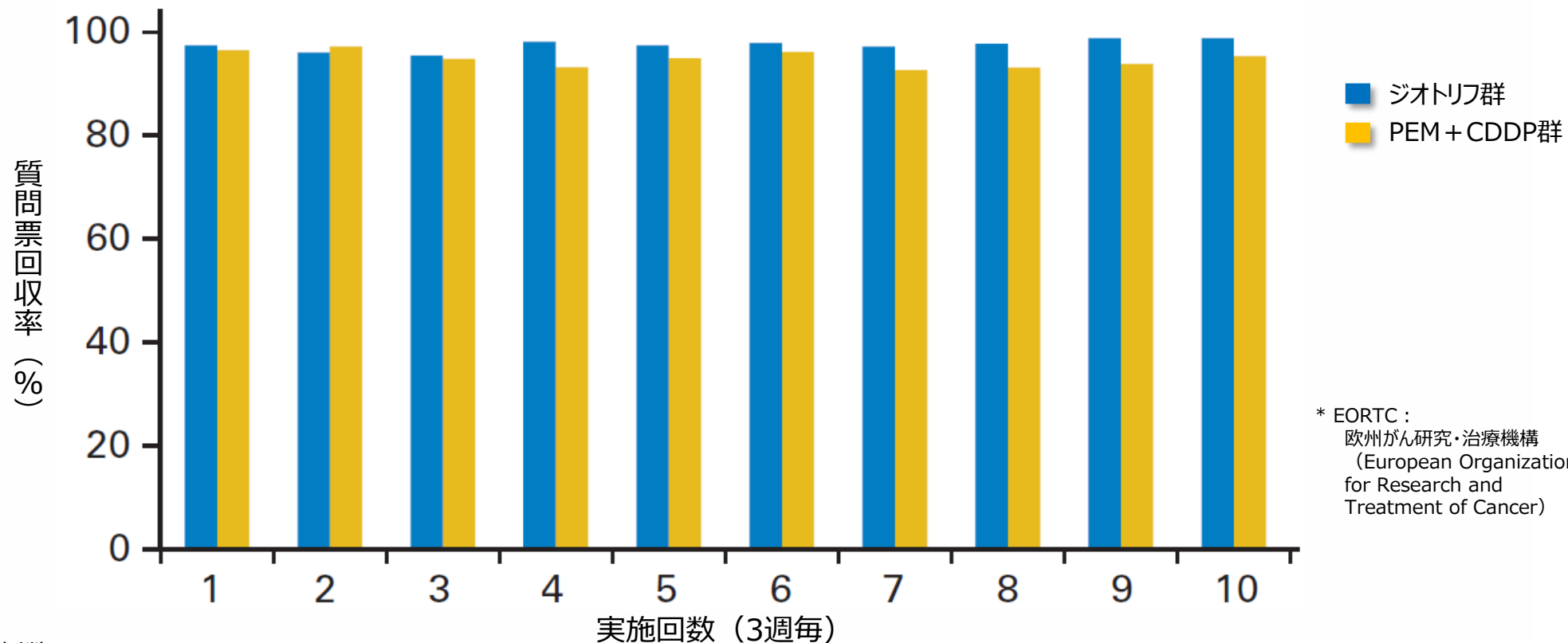


全生存期間（OS）〔副次評価項目〕

副次評価項目である全生存期間（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）。

健康関連の生活の質（QOL）
[副次評価項目]

EORTC*質問票の回収率



| | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 症例数 | | | | | | | | | | |
| ジオトリフ群 | 230 | 227 | 217 | 210 | 195 | 189 | 179 | 175 | 166 | 161 |
| PEM + CDDP群 | 115 | 107 | 97 | 88 | 78 | 76 | 68 | 58 | 48 | 43 |

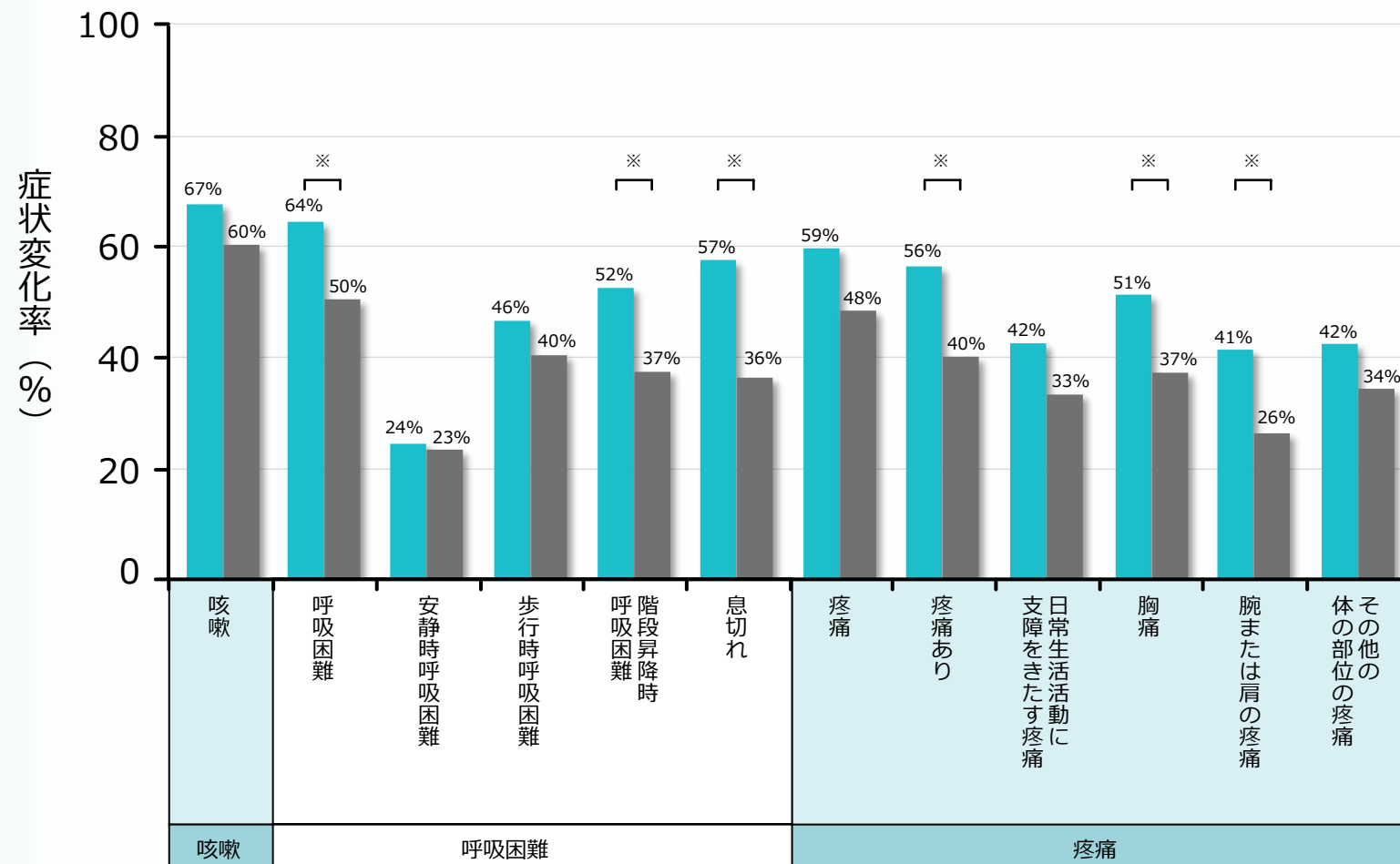
* EORTC :
欧州がん研究・治療機構
(European Organization
for Research and
Treatment of Cancer)

健康関連の生活の質（QOL）

〔副次評価項目〕

症状変化率

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)

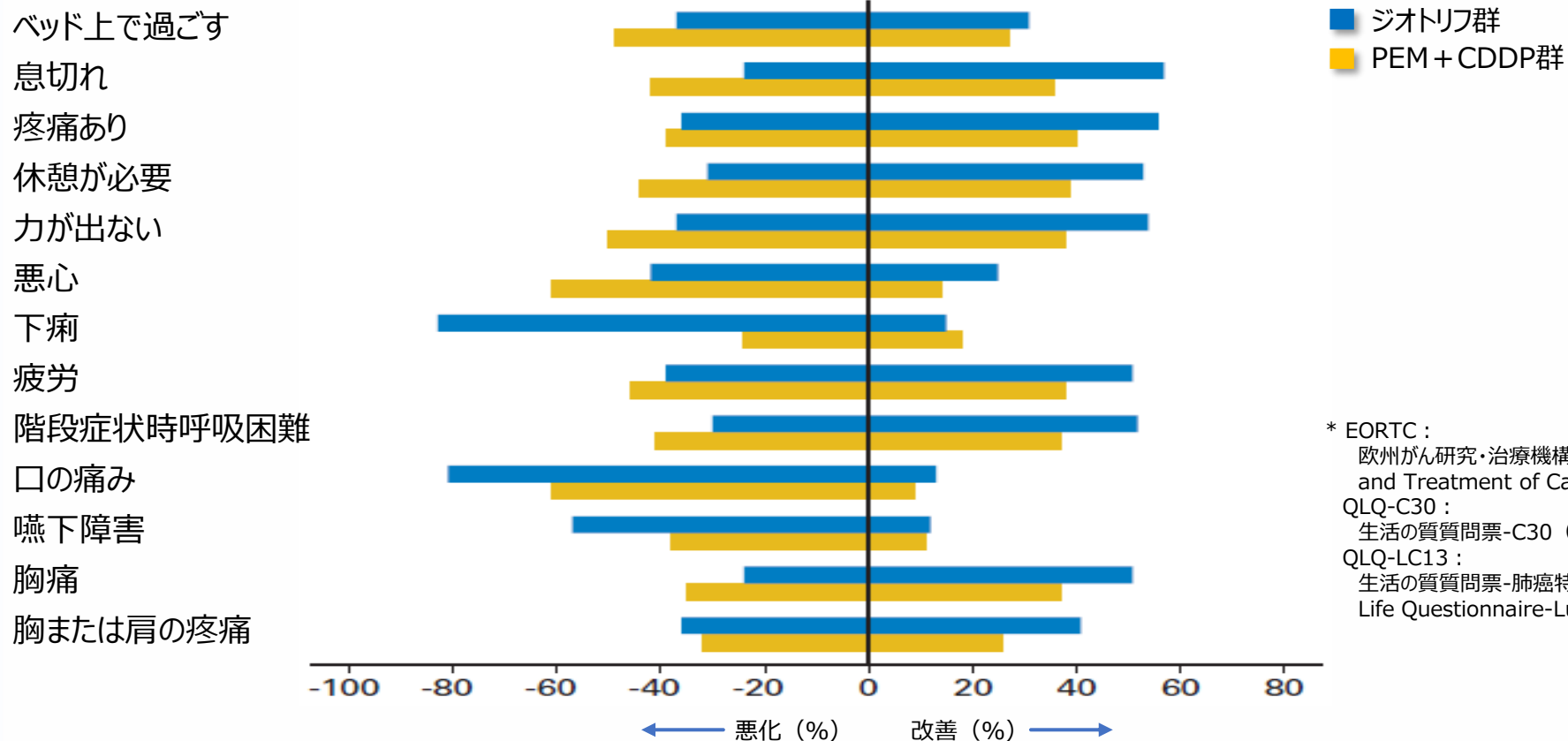
* EORTC :
欧州がん研究・治療機構 (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
QLQ-C30 :
生活の質質問票-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-LC13 :
生活の質質問票-肺癌特異的捕足的モジュール-LC13 (Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13)

健康関連の生活の質（QOL）

〔副次評価項目〕

症状変化率

10%以上の群間差を認めた項目（EORTC* QLQ-C30、QLQ-LC13による評価）



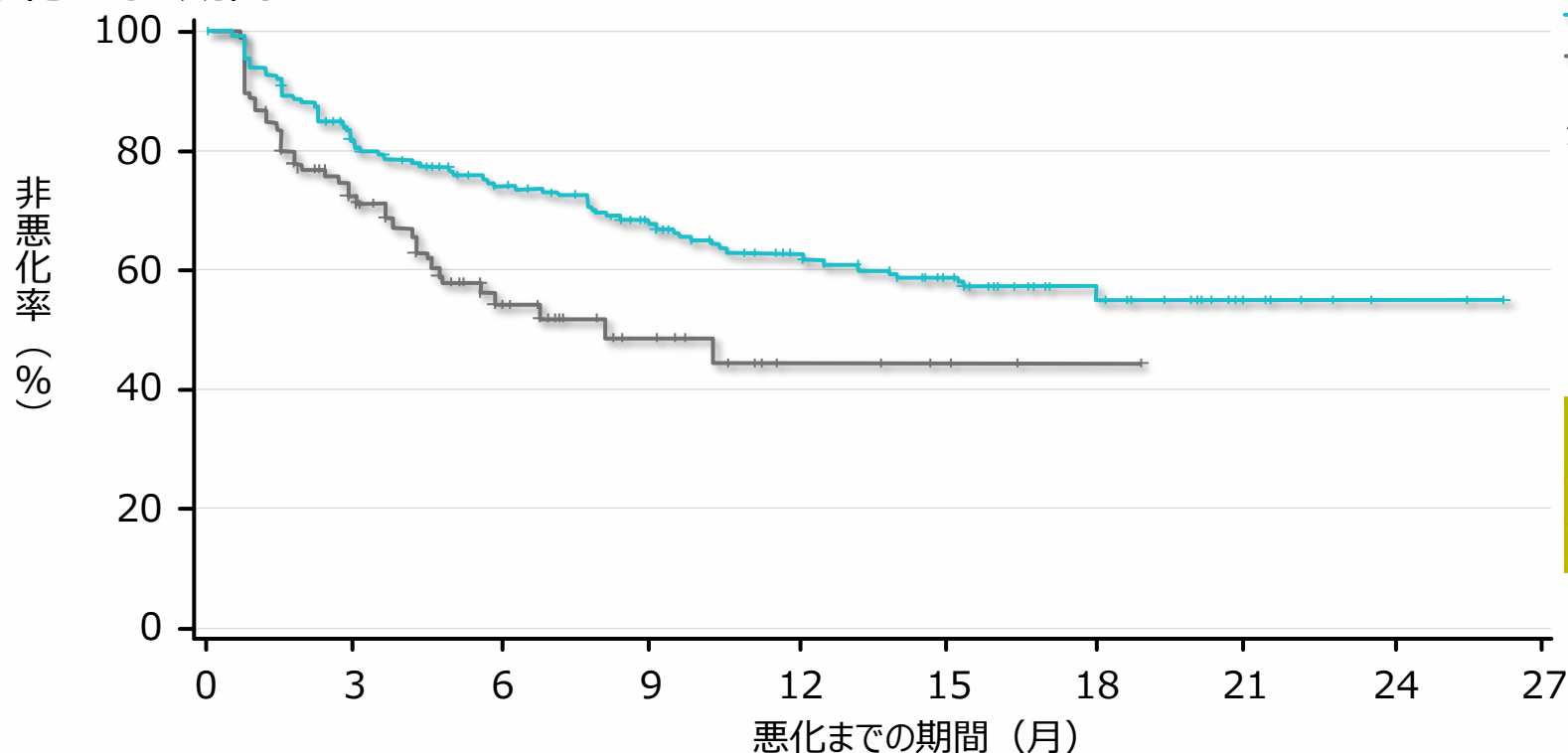
* EORTC :
欧州がん研究・治療機構 (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
QLQ-C30 :
生活の質質問票-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-LC13 :
生活の質質問票-肺癌特異的捕足的モジュール-LC13 (Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13)

健康関連の生活の質（QOL）

【副次評価項目】

症状悪化までの期間

咳嗽の悪化までの期間



— ジオトリフ群
— PEM + CDDP群

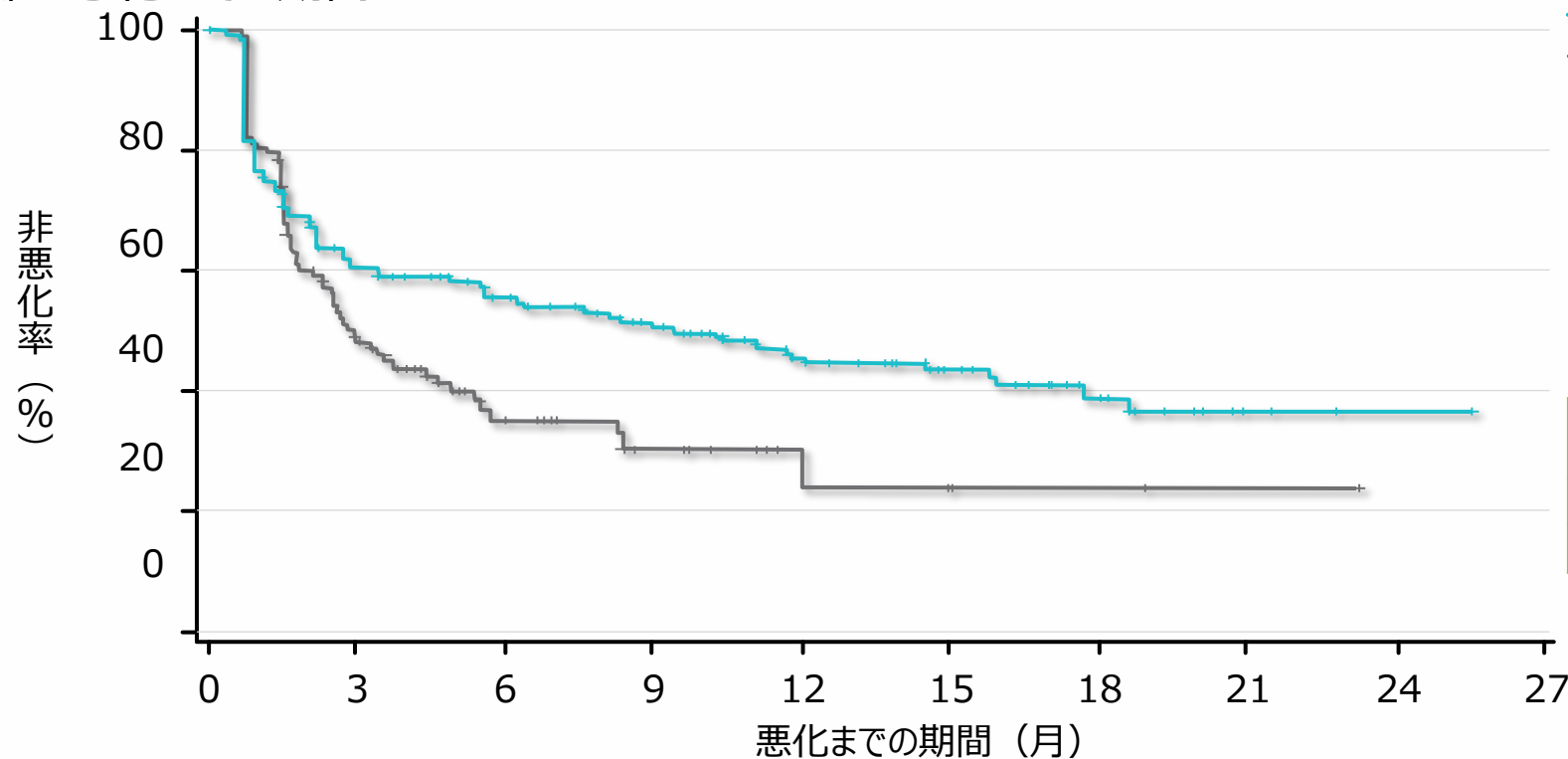
ハザード比0.60 (95%CI : 0.41-0.87)
両側層別ログランク検定
p=0.0072 名目上のp値

| | 咳嗽の悪化までの 期間中央値 |
|-------------|-------------------|
| ジオトリフ群 | (推定不能) |
| PEM + CDDP群 | 8.0ヵ月 |

健康関連の生活の質（QOL）【副次評価項目】

症状悪化までの期間

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）
両側層別ログランク検定
p=0.0145 名目上のp値

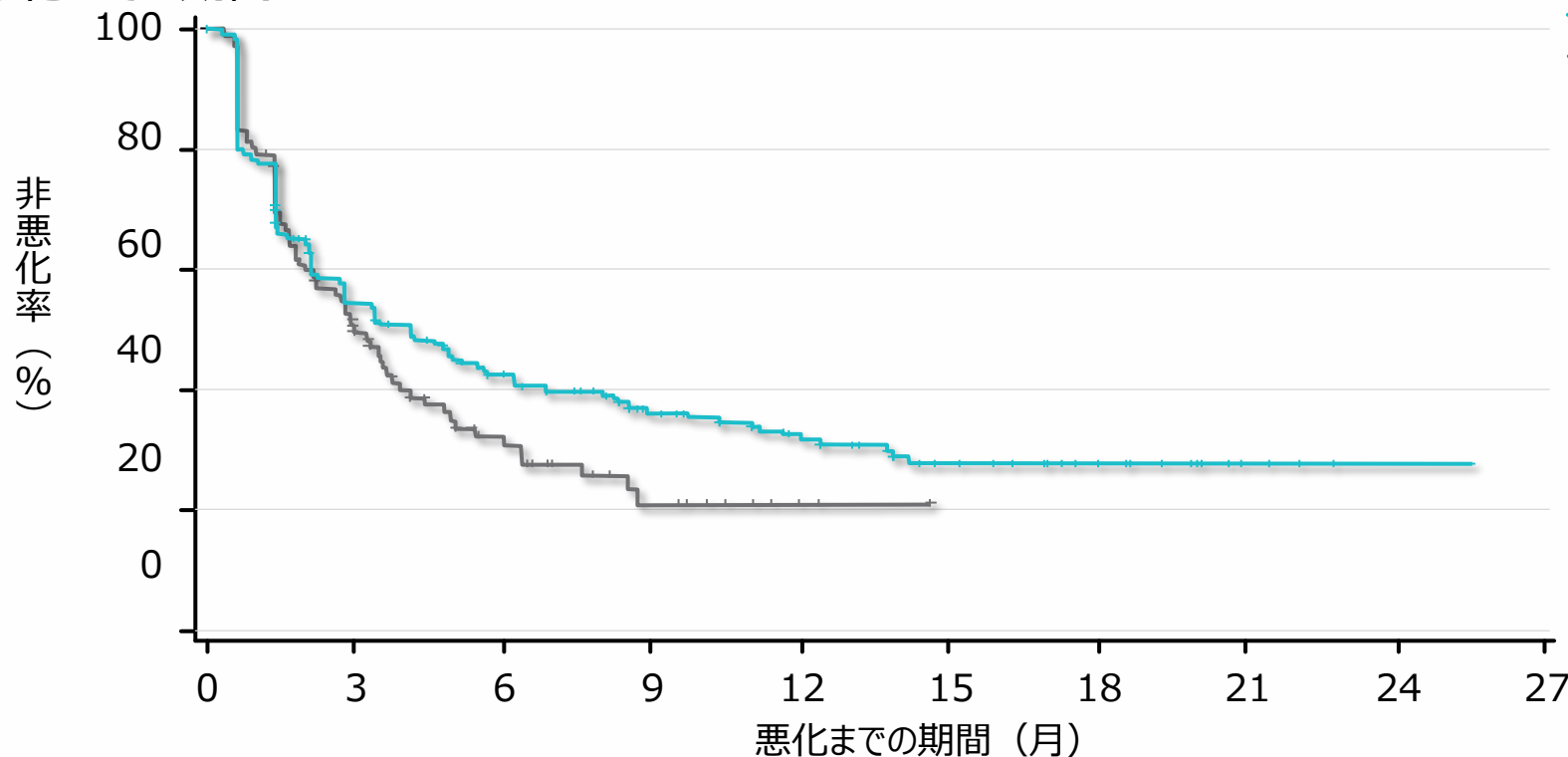
| | 呼吸困難の悪化 までの期間中央値 |
|-------------|---------------------|
| ジオトリフ群 | 10.3ヵ月 |
| PEM + CDDP群 | 2.9ヵ月 |

健康関連の生活の質（QOL）

【副次評価項目】

症状悪化までの期間

疼痛の悪化までの期間



at risk数

ジオトリフ群

PEM + CDDP群

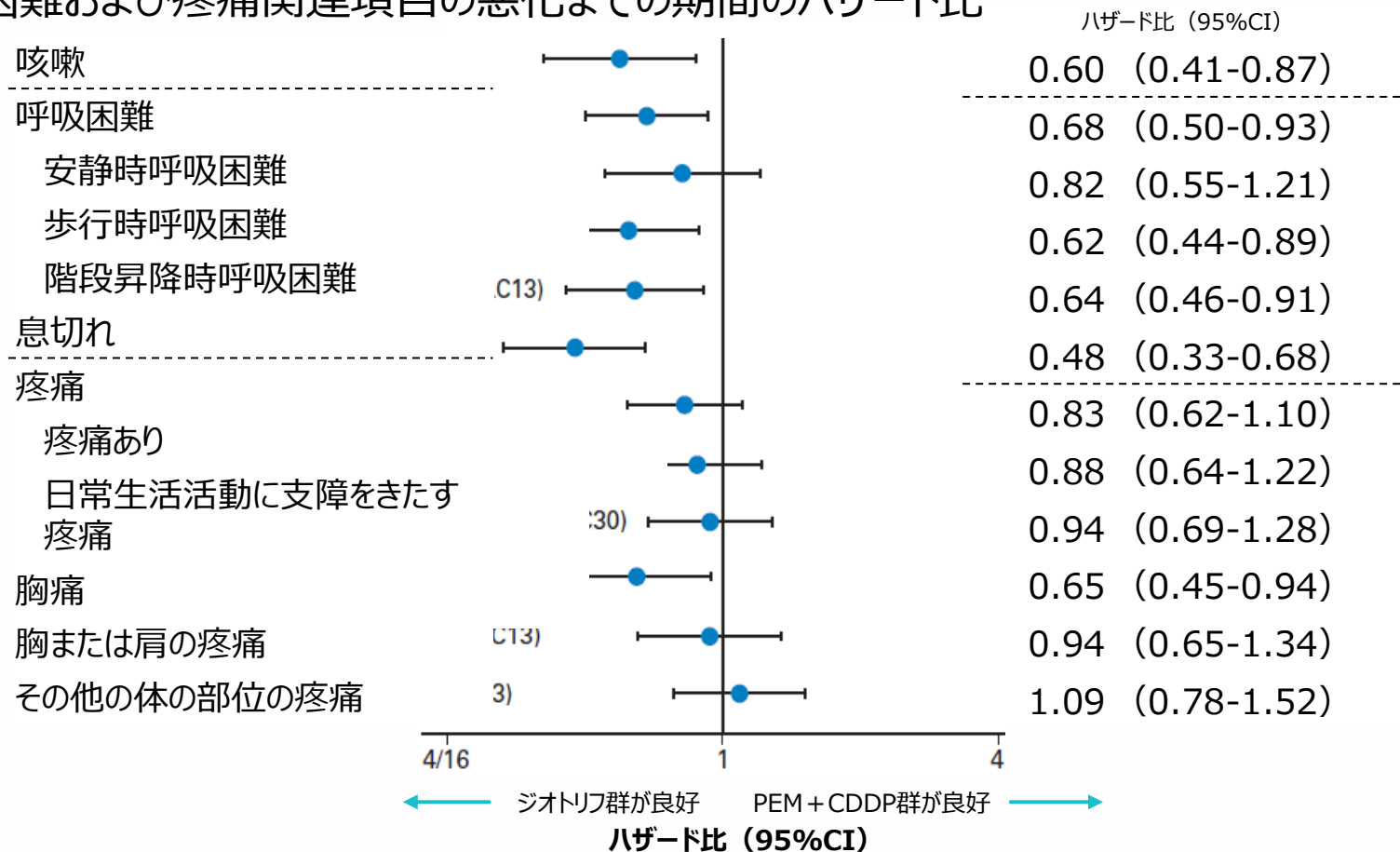
| | | | | | | | | | |
|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 230 | 113 | 79 | 55 | 40 | 24 | 17 | 4 | 1 | 0 |
| 115 | 49 | 22 | 9 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

健康関連の生活の質（QOL）

【副次評価項目】

症状悪化までの期間

咳嗽、呼吸困難および疼痛関連項目の悪化までの期間のハザード比



健康関連の生活の質（QOL） [副次評価項目]

症状悪化までの期間

EORTC QLQ-C30の各項目における悪化までの期間のハザード比①

| 項目 | 症例数 | ハザード比* | (95%CI) |
|----------------|-----|--------|-------------|
| Q1 力仕事に支障 | 345 | 0.90 | (0.66-1.22) |
| Q2 長距離歩行に支障 | 345 | 0.77 | (0.57-1.05) |
| Q3 短距離歩行に支障 | 345 | 0.89 | (0.64-1.25) |
| Q4 ベッド上で過ごす | 345 | 0.53 | (0.38-0.74) |
| Q5 食事や衣服の着脱に支障 | 345 | 0.93 | (0.61-1.43) |
| Q6 日常生活に支障 | 345 | 0.97 | (0.71-1.33) |
| Q7 レジャー活動に支障 | 345 | 0.77 | (0.57-1.05) |
| Q8 息切れ | 345 | 0.48 | (0.33-0.68) |
| Q9 疼痛あり | 345 | 0.88 | (0.64-1.22) |
| Q10 休憩が必要 | 345 | 0.61 | (0.44-0.84) |
| Q11 不眠 | 345 | 1.00 | (0.70-1.43) |
| Q12 力が出ない | 345 | 0.64 | (0.47-0.88) |
| Q13 食欲不振 | 345 | 0.84 | (0.62-1.13) |
| Q14 悪心 | 345 | 0.55 | (0.40-0.74) |
| Q15 嘔吐 | 345 | 0.66 | (0.45-0.96) |

* : ハザード比 <1ならジオトリフ群が良好、ハザード比 > 1ならPEM + CDDP群が良好

健康関連の生活の質（QOL）[副次評価項目]

症状悪化までの期間

EORTC QLQ-C30の各項目における悪化までの期間のハザード比②

| 項目 | 症例数 | ハザード比* | (95%CI) |
|---------------------|-----|--------|--------------|
| Q16 便秘 | 345 | 0.73 | (0.51-1.04) |
| Q17 下痢 | 345 | 7.74 | (5.15-11.63) |
| Q18 疲労 | 345 | 0.78 | (0.56-1.07) |
| Q19 日常生活活動に支障をきたす疼痛 | 345 | 0.94 | (0.69-1.28) |
| Q20 集中力不足 | 345 | 1.04 | (0.74-1.46) |
| Q21 緊張感 | 345 | 1.06 | (0.73-1.55) |
| Q22 心配 | 345 | 1.12 | (0.77-1.64) |
| Q23 過敏症 | 345 | 0.96 | (0.69-1.34) |
| Q24 抑うつ | 345 | 0.89 | (0.63-1.26) |
| Q25 記憶障害 | 345 | 0.77 | (0.54-1.09) |
| Q26 家族生活に影響 | 345 | 0.94 | (0.68-1.32) |
| Q27 社会生活に影響 | 345 | 0.81 | (0.58-1.12) |
| Q28 経済的困難 | 345 | 0.76 | (0.52-1.11) |
| Q29 全般的健康状態 | 345 | 1.05 | (0.79-1.40) |
| Q30 QOL | 345 | 1.00 | (0.75-1.33) |

* : ハザード比 < 1ならジオトリフ群が良好、ハザード比 > 1ならPEM + CDDP群が良好

健康関連の生活の質（QOL）

[副次評価項目]

症状悪化までの期間

EORTC QLQ-LC13の各項目における悪化までの期間のハザード比

| 項目 | 症例数 | ハザード比* | (95%CI) |
|------------------|-----|--------|-------------|
| Q1 咳嗽 | 345 | 0.60 | (0.41-0.87) |
| Q2 喀血 | 345 | 1.75 | (0.89-3.43) |
| Q3 安静時呼吸困難 | 345 | 0.82 | (0.55-1.21) |
| Q4 歩行時呼吸困難 | 345 | 0.62 | (0.44-0.89) |
| Q5 階段昇降時呼吸困難 | 345 | 0.64 | (0.46-0.91) |
| Q6 口の痛み | 345 | 2.47 | (1.86-3.28) |
| Q7 嚥下障害 | 345 | 1.85 | (1.31-2.61) |
| Q8 末梢神経障害 | 345 | 1.24 | (0.92-1.67) |
| Q9 脱毛 | 345 | 0.61 | (0.46-0.81) |
| Q10 胸痛 | 345 | 0.65 | (0.45-0.94) |
| Q11 腕または肩の疼痛 | 345 | 0.94 | (0.65-1.34) |
| Q12 その他の身体の部位の疼痛 | 345 | 1.09 | (0.78-1.52) |

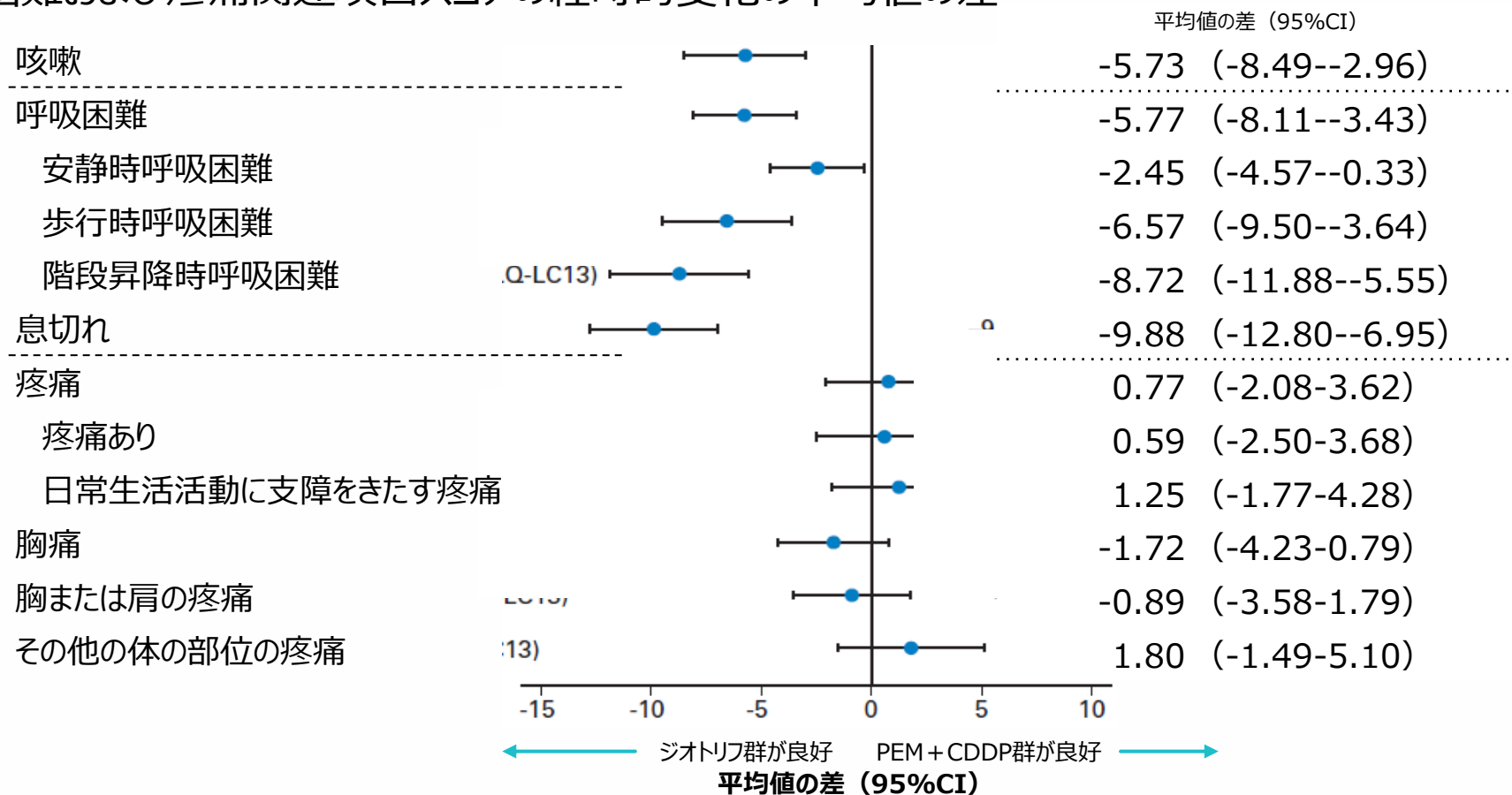
* : ハザード比 <1ならジオトリフ群が良好、ハザード比 > 1ならPEM + CDDP群が良好

健康関連の生活の質（QOL）

【副次評価項目】

症状スコアの経時的変化

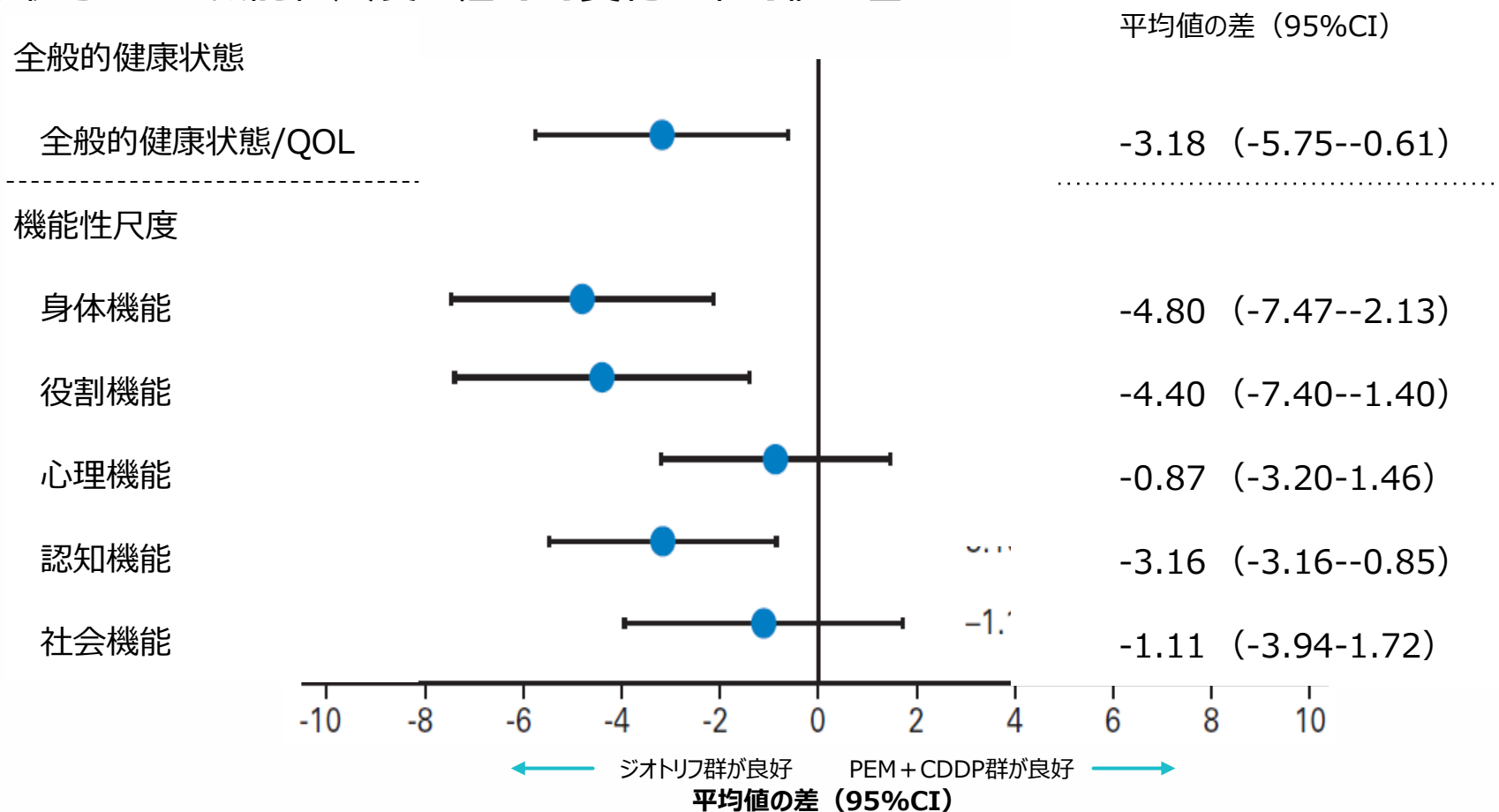
咳嗽、呼吸困難および疼痛関連項目スコアの経時的変化の平均値の差



健康関連の生活の質 (QOL) [副次評価項目]

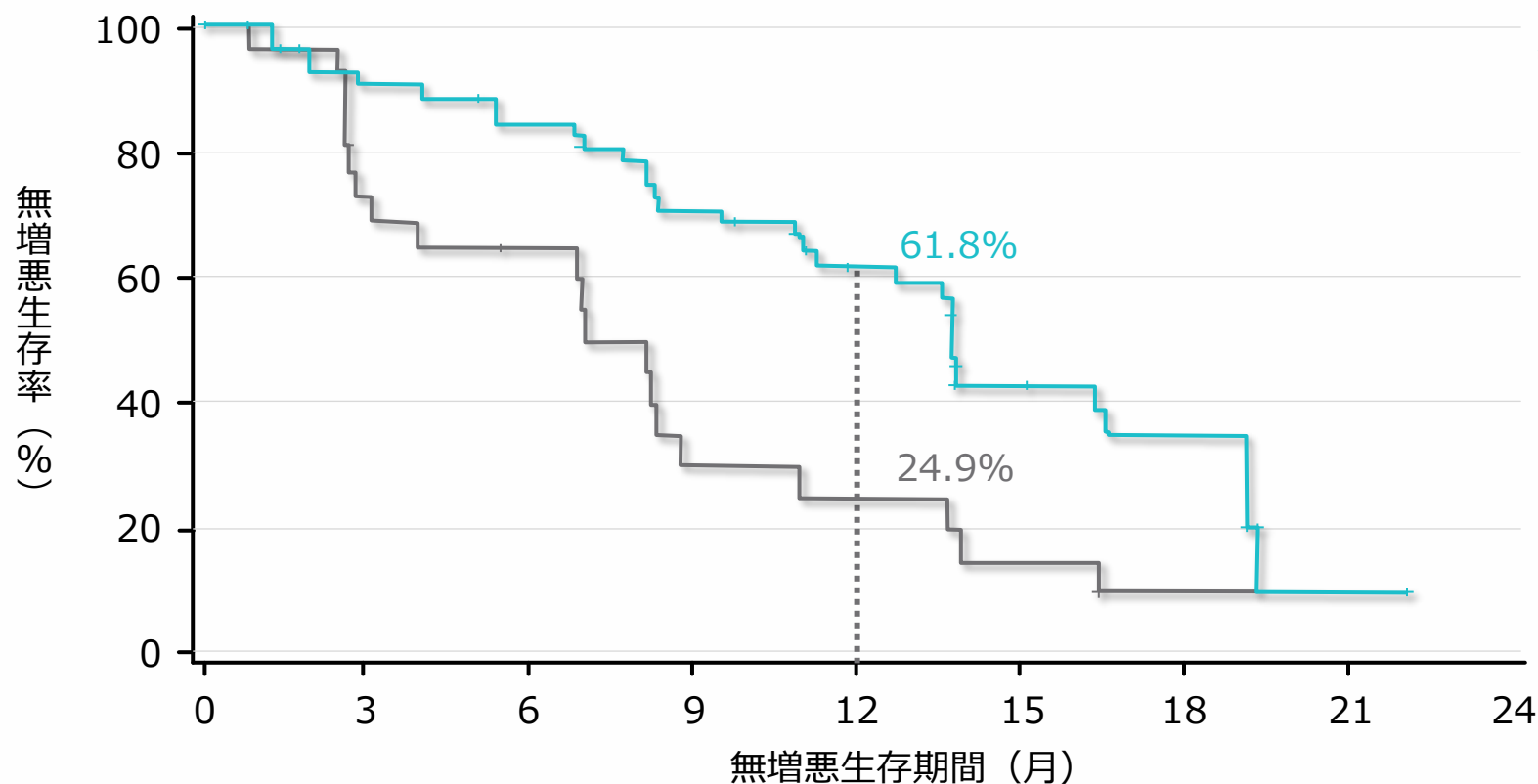
症状スコアの経時的変化

全般的健康状態および機能性尺度の経時的変化の平均値の差



無増悪生存期間（PFS） [サブグループ解析]

無増悪生存期間（日本人 n=83：独立判定委員会による判定）



— ジオトリフ群
— PEM + CDDP群

ハザード比0.377 (95%CI : 0.203-0.699)
両側層別ログランク検定
p=0.0014 名目上のp値

| | PFS中央値 |
|-------------|--------|
| ジオトリフ群 | 13.8ヵ月 |
| PEM + CDDP群 | 6.9ヵ月 |

無増悪生存期間（PFS）：Common mutationおよびEGFR遺伝子変異の種類別

〔サブグループ解析〕

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
（日本人 n=77：独立判定委員会による判定）

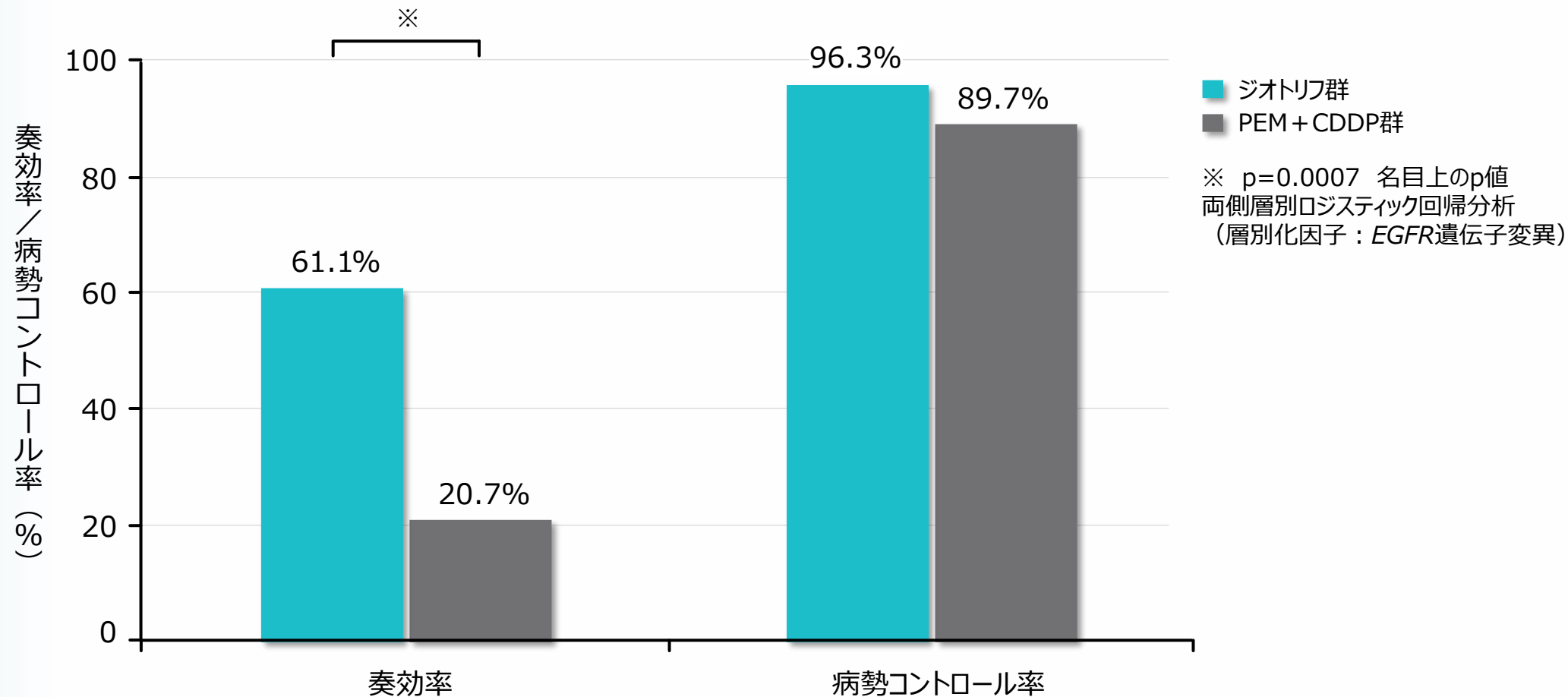
| | 無増悪生存期間中央値（95%CI） | ハザード比（95%CI） | 名目上のp値* |
|-----------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| ジオトリフ群（n=50） | 13.8ヵ月（12.68-19.12） | 0.276 （0.148-0.517） | <0.0001 * 両側ログランク検定 |
| PEM+CDDP群（n=27） | 6.9ヵ月（2.76-8.28） | | |

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 |

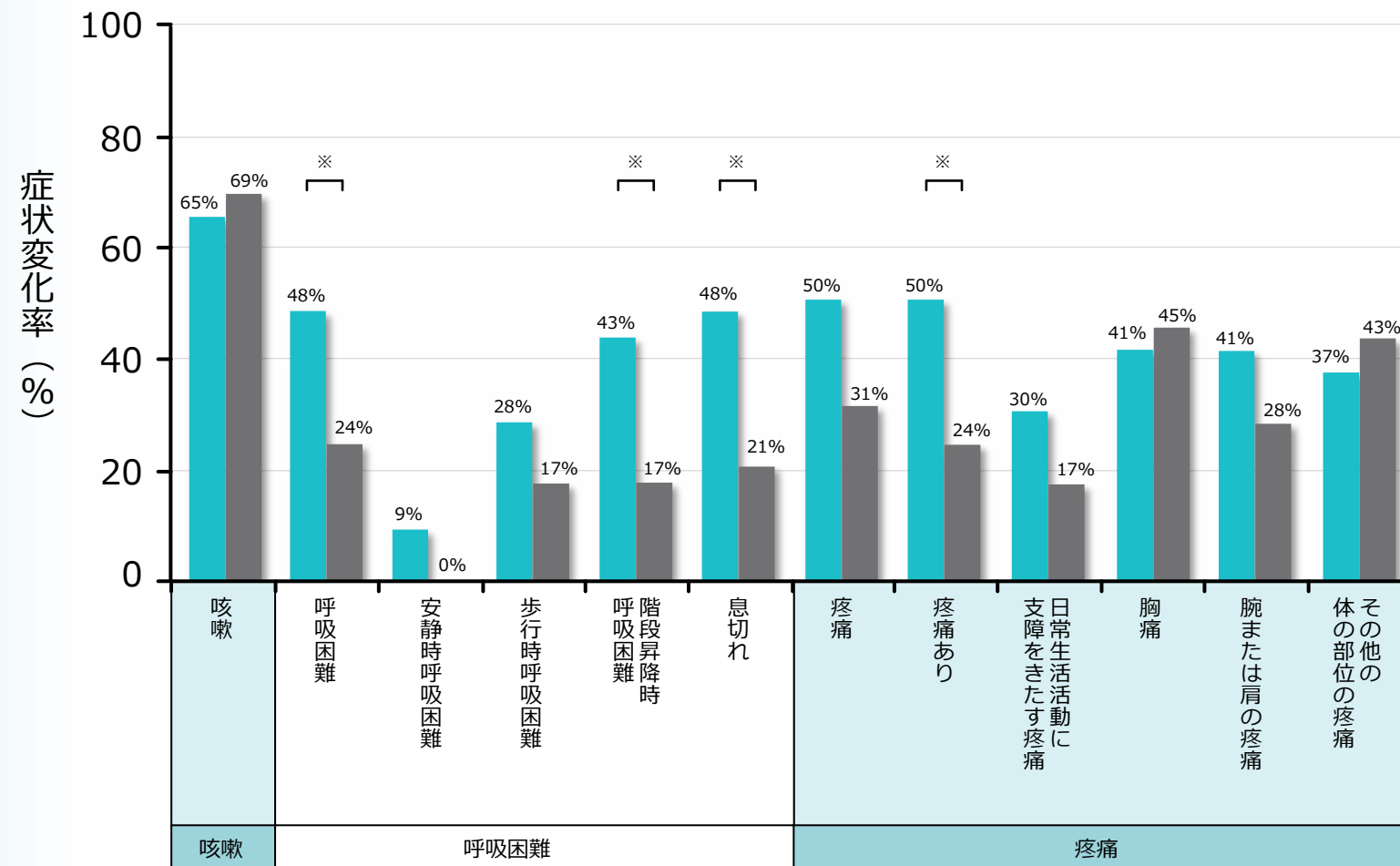
腫瘍縮小効果 [サブグループ解析]

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）



症状変化率

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 :

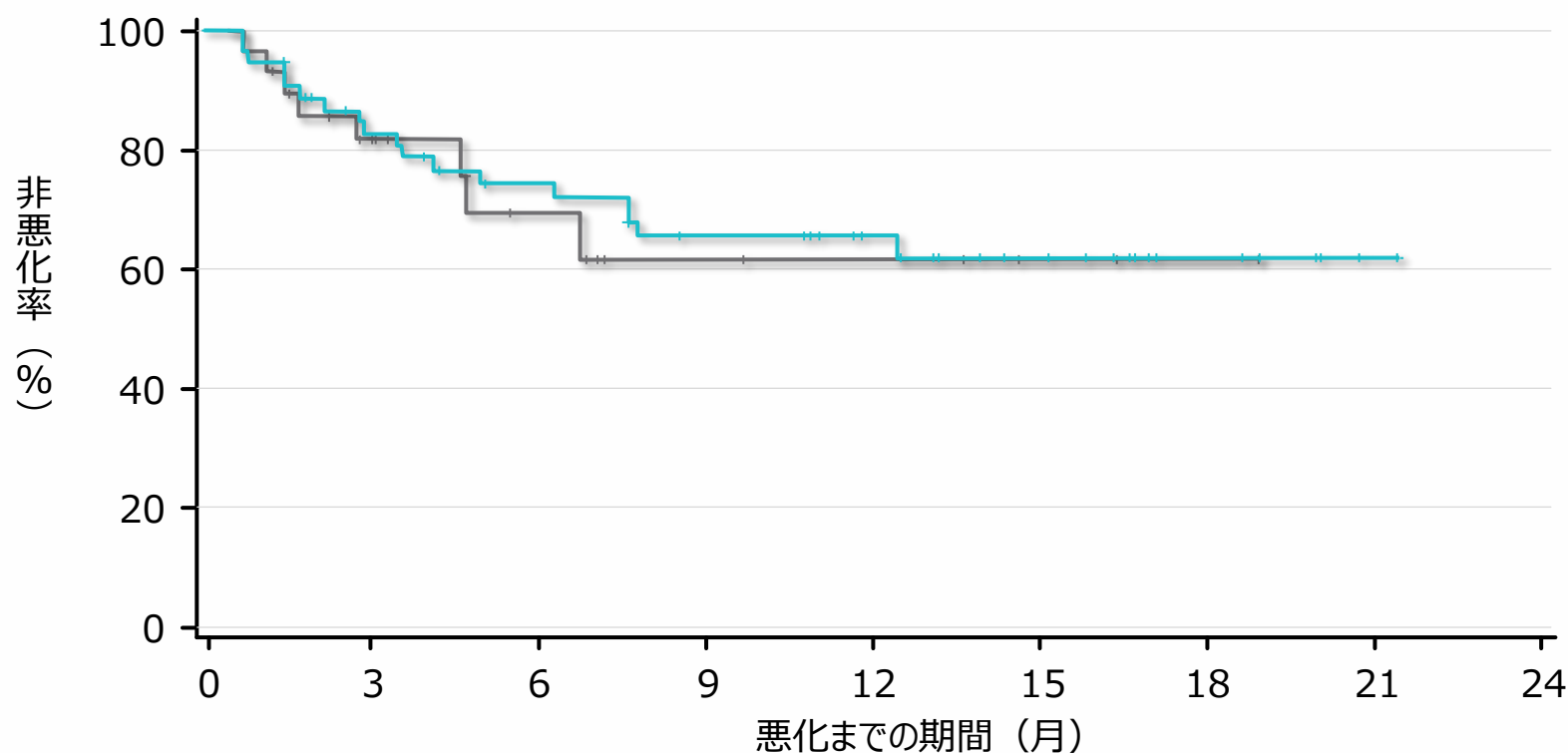
生活の質質問票-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30)

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

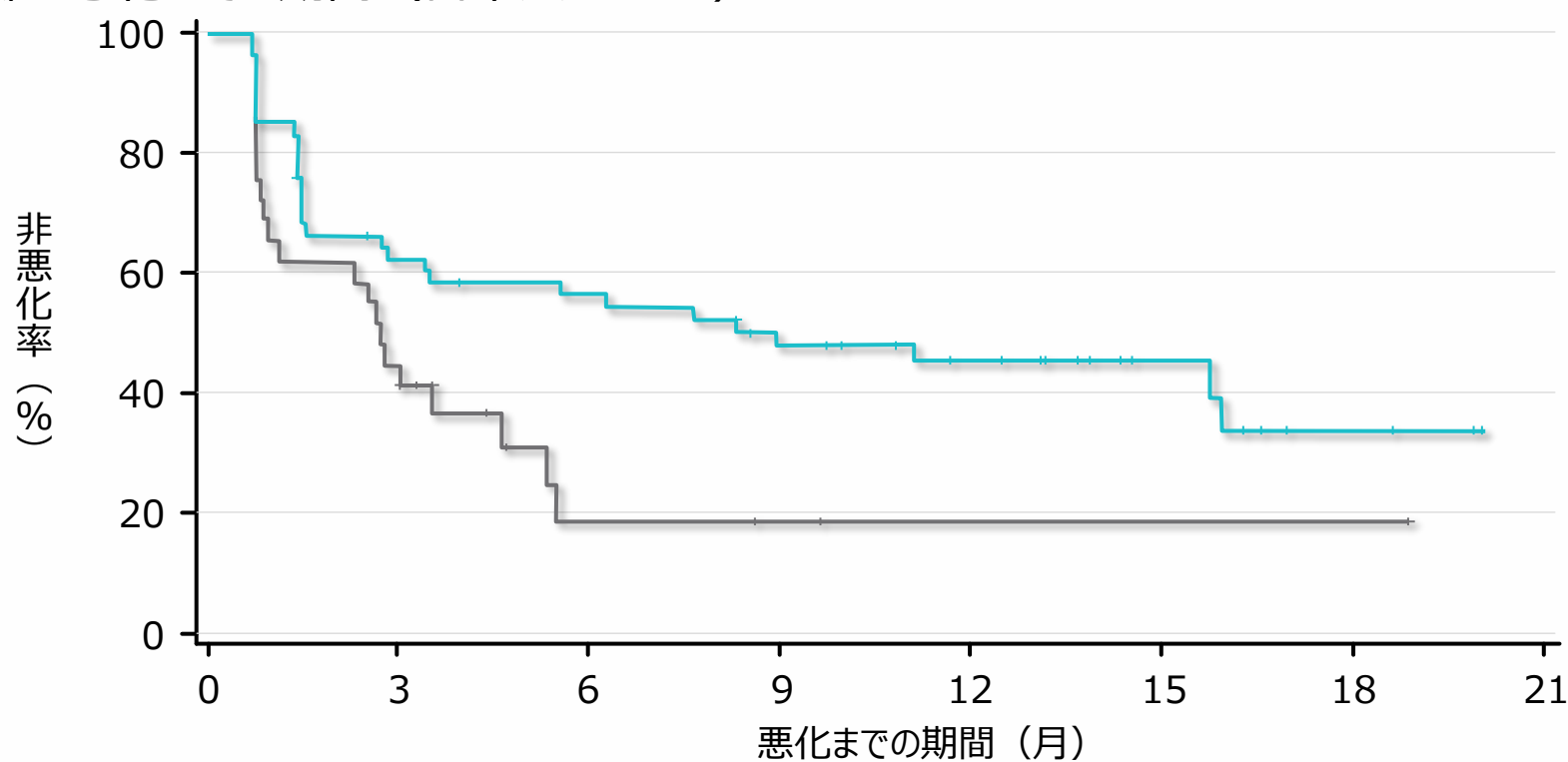
咳嗽の悪化までの期間（日本人 n=83）



| | | | | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 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 |

症状悪化までの期間

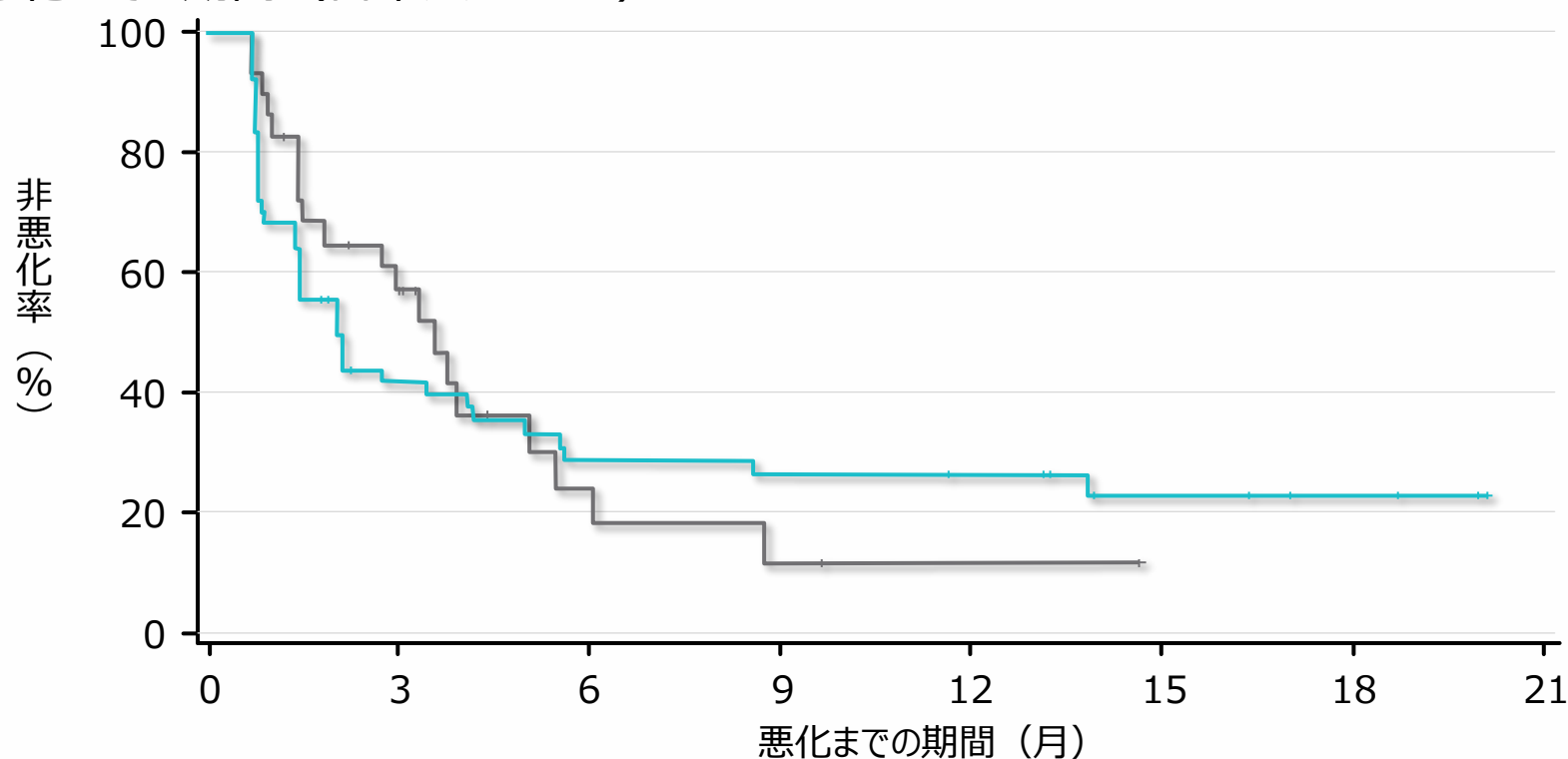
呼吸困難の悪化までの期間（日本人 n=83）



| | | | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 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 |

症状悪化までの期間

疼痛の悪化までの期間（日本人 n=83）



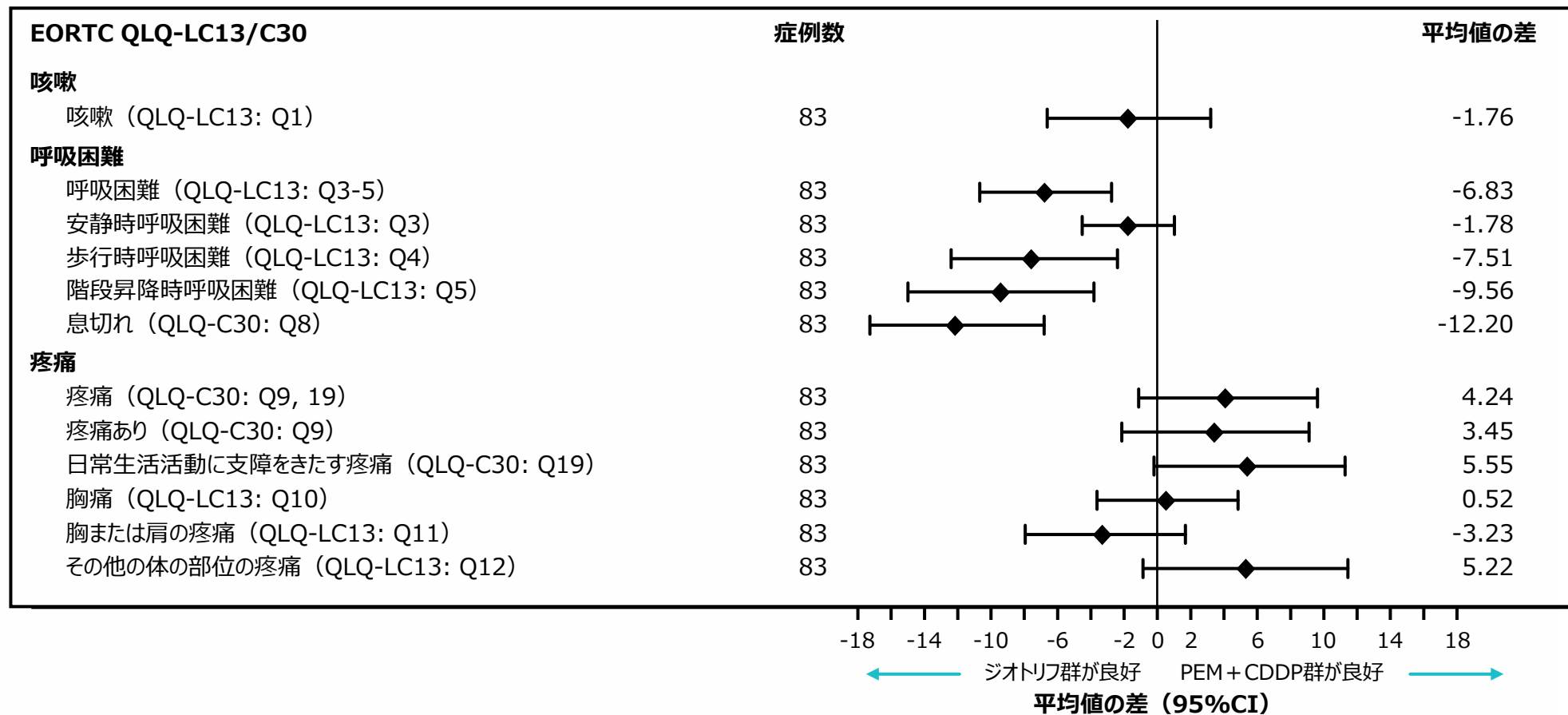
— ジオトリフ群
— PEM + CDDP群

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

| | | | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|---|---|---|
| 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 |

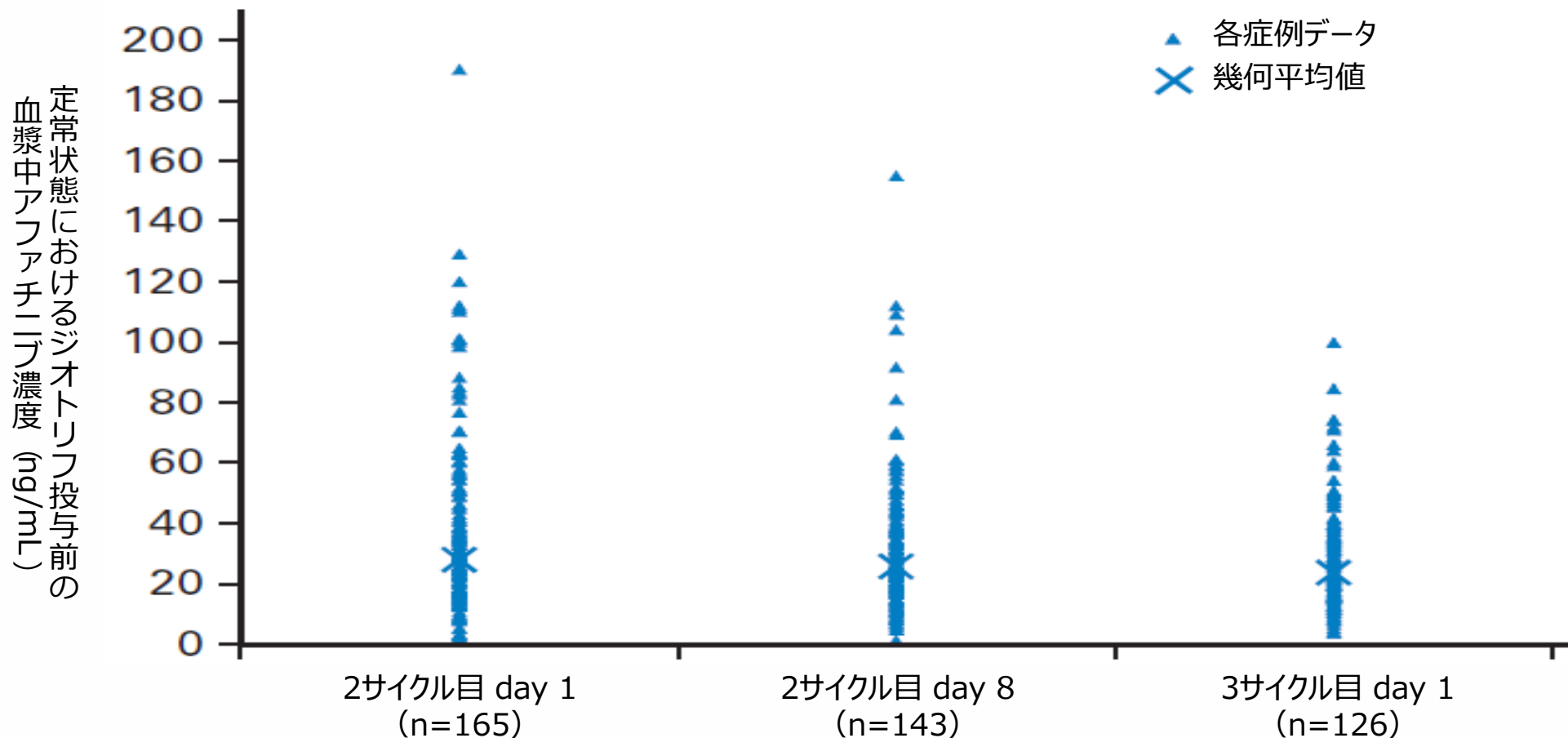
症状スコアの経時的変化

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）



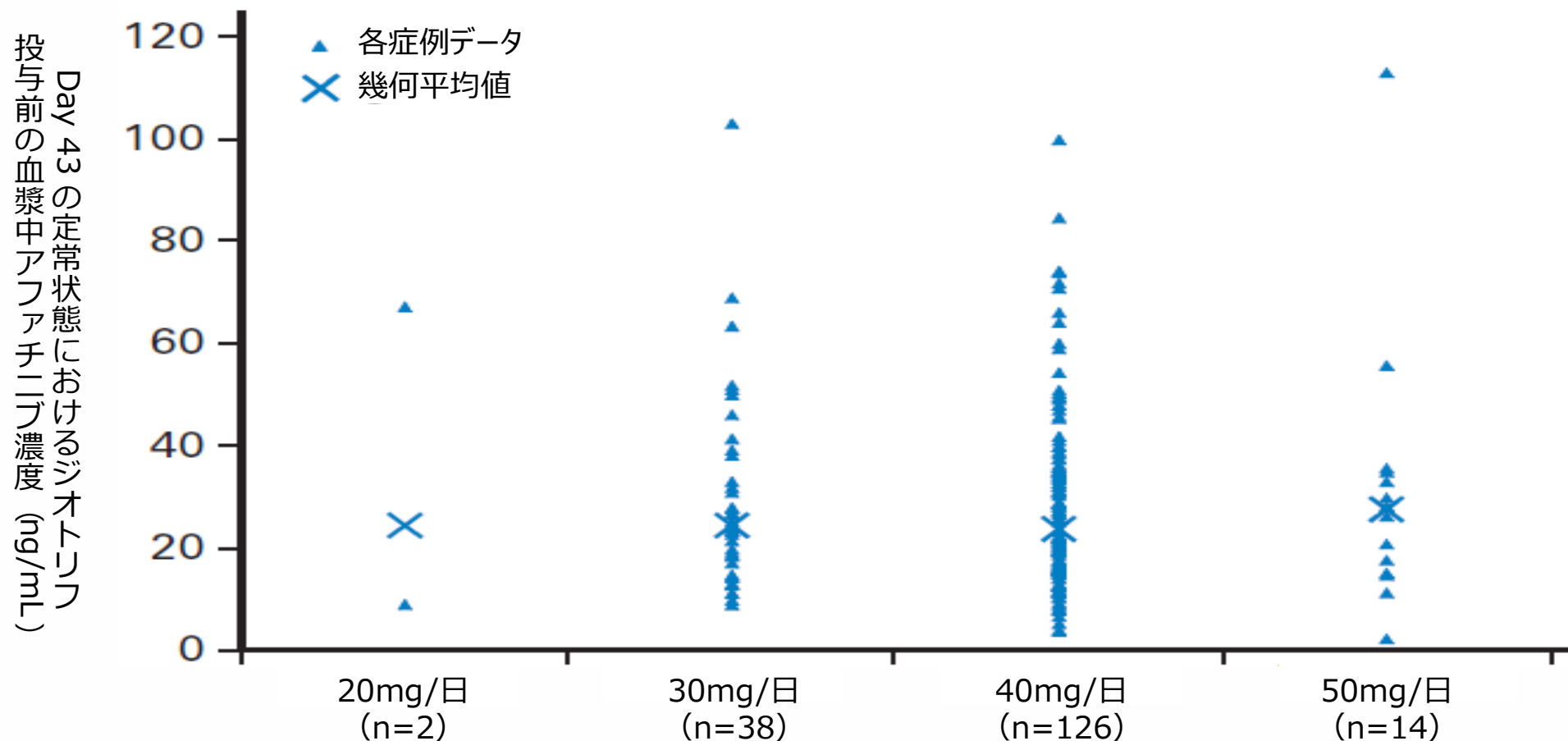
薬物動態 [副次評価項目]

ジオトリフ40mg投与時の血漿中アフアチニブ濃度



薬物動態 [副次評価項目]

ジオトリフ投与量毎の血漿中アフアチニブ濃度



安全性

副作用発現率は、ジオトリフ群99.6%（228/229例）、PEM+CDDP群95.5%（106/111例）でした。主な副作用（発現率50%以上）として、ジオトリフ群では下痢95.2%（218例）、発疹/ざ瘡+89.1%（204例）、口内炎+72.1%（165例）、爪の異常+61.1%（140例）が認められ、PEM+CDDP群では悪心65.8%（73例）、食欲減退53.2%（59例）が認められました。

重篤な有害事象として、ジオトリフ群では下痢15例、嘔吐11例、呼吸困難、疲労+、低カリウム血症 各4例、脱水、中枢神経系転移、肺炎、口内炎+ 各3例、急性呼吸窮迫症候群、急性胆嚢炎、錯乱状態、痙攣、死亡、食欲減退、深部静脈血栓症、疾患進行、悪性新生物、胸水、発熱、上気道感染、尿路感染 各2例が認められ、PEM+CDDP群では嘔吐、疲労+、胸水 各3例、呼吸困難、悪性新生物、貧血、悪心 各2例、低カリウム血症、脱水、肺炎、口内炎+、死亡、発熱 各1例が認められました。死亡に至った副作用として、ジオトリフ群では急性呼吸窮迫症候群、死亡、呼吸困難、敗血症 各1例が認められました。

投与中止に至った副作用として、ジオトリフ群では下痢3例、間質性肺疾患、爪の異常+ 各2例、急性呼吸窮迫症候群、血中ビリルビン増加、死亡、食欲減退、呼吸困難、带状疱疹、僧帽弁閉鎖不全症、悪性新生物、眼の障害+、オキユラーサーフェス疾患、急性膵炎 各1例が認められ、PEM+CDDP群では疲労+ 3例、ALT増加、心房細動、血中クレアチニン増加、鼻出血、心筋梗塞、悪心、好中球減少症、腎機能障害、統合失調症様障害、失神、血栓症、体重減少 各1例が認められました。

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)

安全性

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%) |

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）

安全性（つづき）

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 |
| 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）

安全性（つづき）

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 |
| 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

安全性①

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%) |

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)

安全性②

両群いずれかで発現率5%超の副作用

| | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|-------------------|------------|----------|----------|
| 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)

血中濃度（単回投与/反復投与）

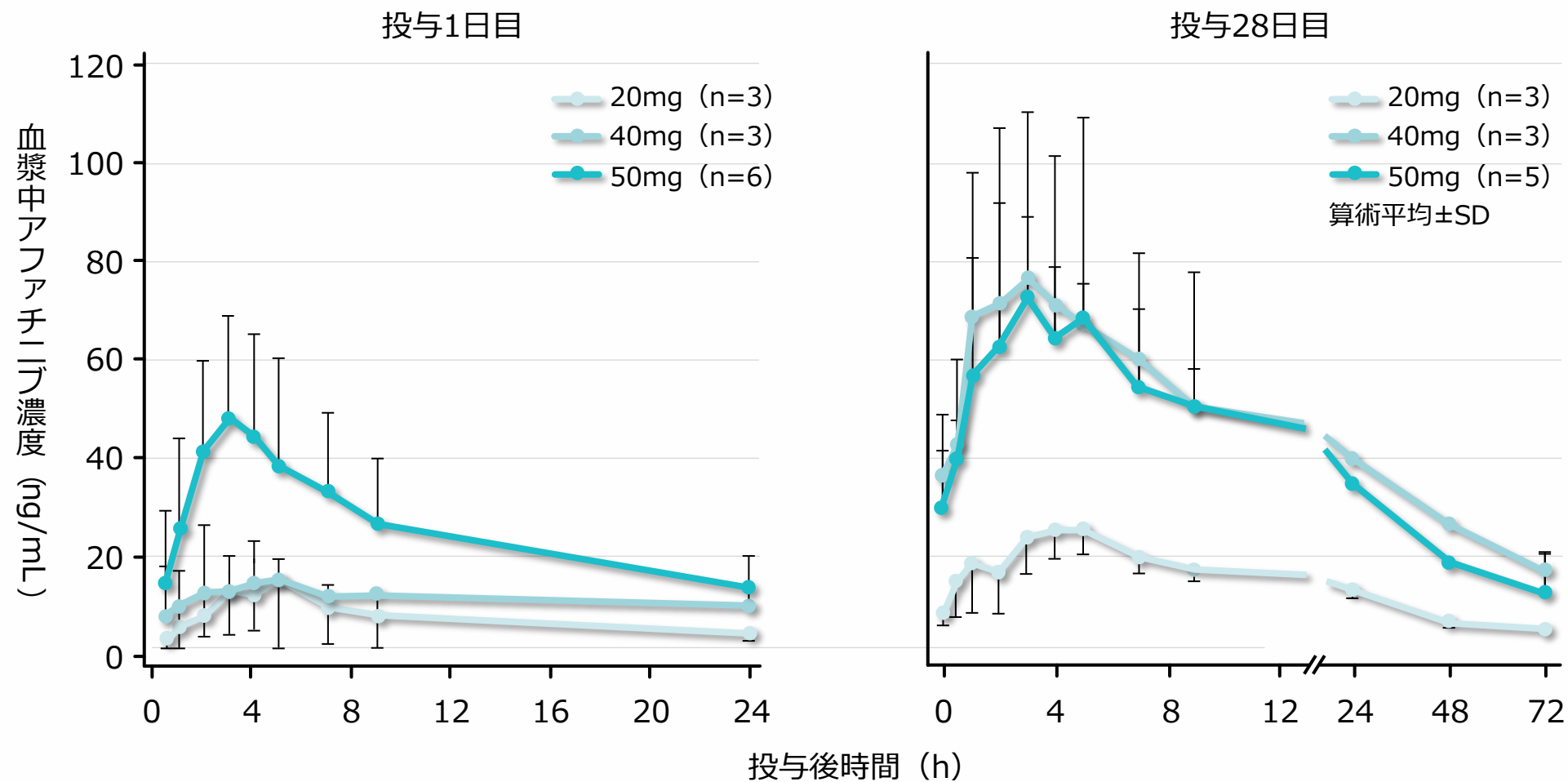
ジオトリフ経口投与後のアフチニブ薬物動態パラメータ

| 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 _{T,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

血中濃度（単回投与/反復投与）

ジオトリフ経口投与後の血漿中アフチニブ濃度推移



肝機能障害患者への投与（外国人データ）

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-∞} [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）

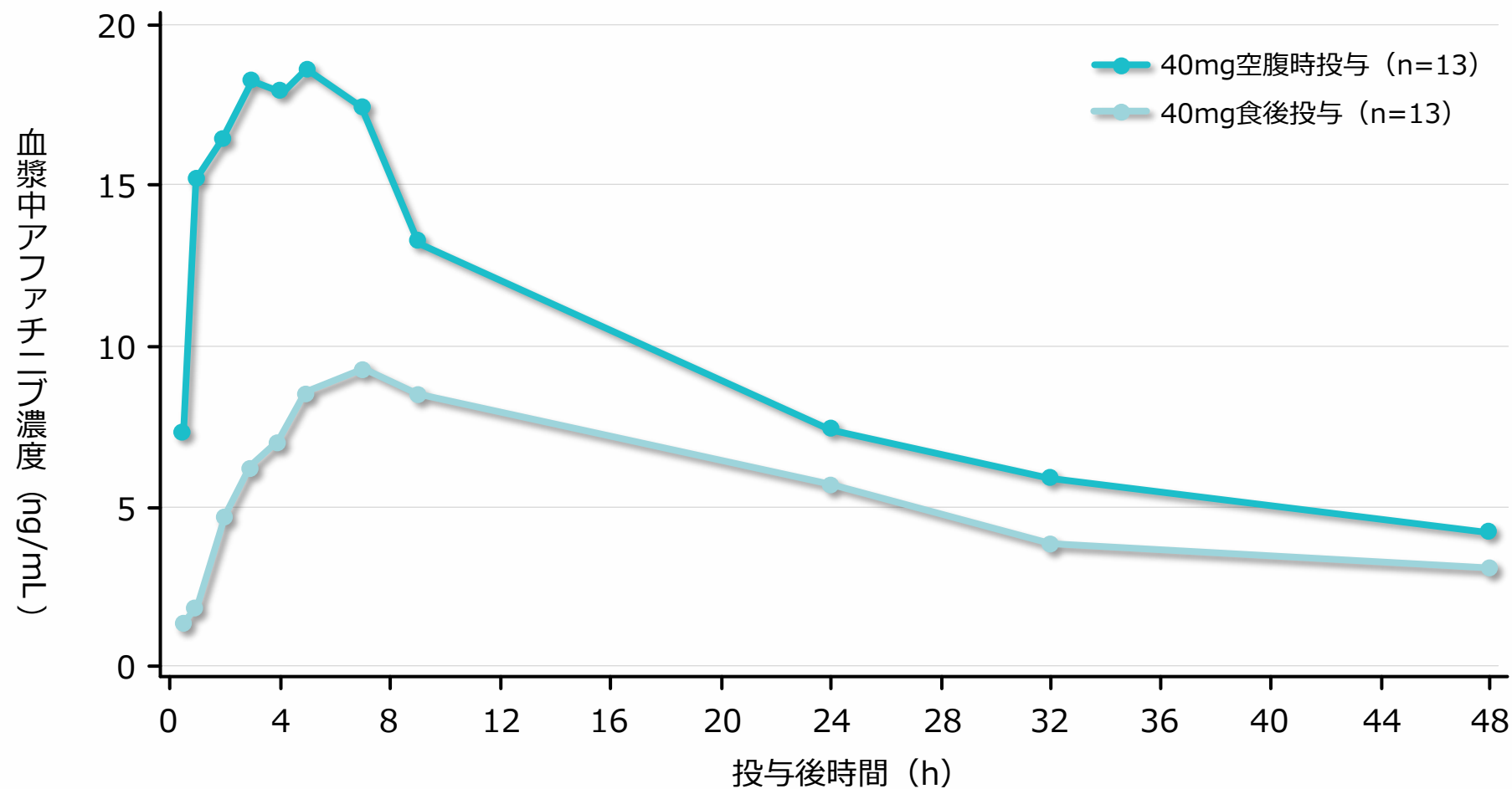
腎機能障害患者への投与

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（ $\text{eGFR} : 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を有する群では $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は22.2%（90% CI : 95.7、156.0）、 C_{max} は1.2%（90% CI : 72.9、140.3）の上昇が認められ、重度腎機能障害（ $\text{eGFR} : 15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を有する群では、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は50.0%（90% CI : 105.3、213.7）、 C_{max} は21.7%（90% CI : 90.8、163.2）の上昇が認められた（外国人データ）。

また、本剤単回投与を受けた癌患者927例（血漿中アフアチニブ濃度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 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下）は528例（2051時点）、中等度の腎機能障害患者（ 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）は161例（554時点）、重度の腎障害患者（ 30 mL/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 79 mL/min （中央値）の患者と比較して、 60 mL/min および 30 mL/min の患者では $\text{AUC}_{\text{T,ss}}$ はそれぞれ13%および42%の上昇、 90 mL/min および 120 mL/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。

食事の影響 (外国人データ)

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アチニブ濃度推移



食事の影響 (外国人データ)

空腹時および食後にジオトリフ40mgを単回投与後の薬物動態パラメータ

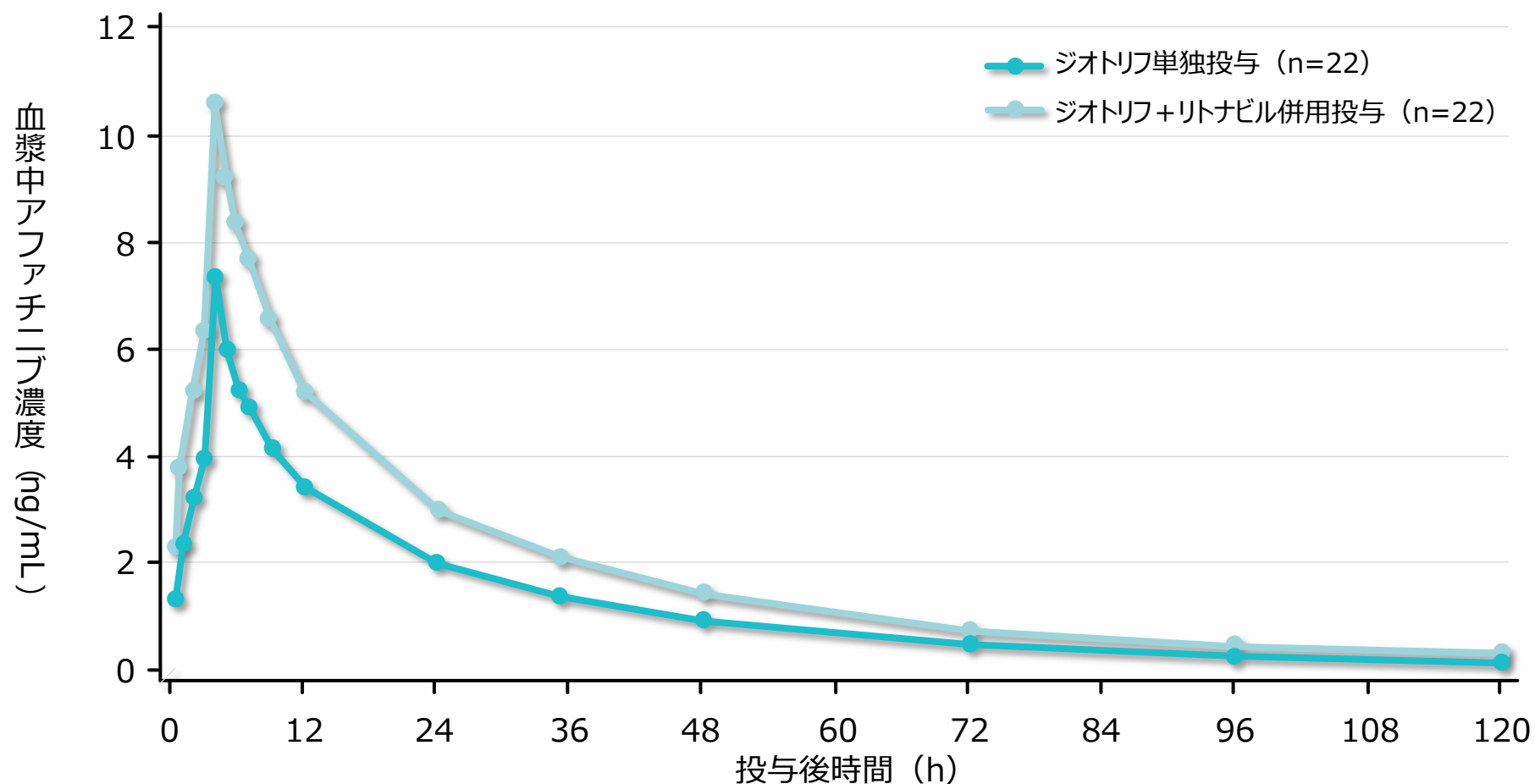
| 幾何平均値 (% gCV) ^{a)} | 40mg空腹時投与 N=13 | 40mg食後投与 N=13 |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| AUC _{0-∞} [ng・h/mL] | 676 (62.3) | 414 (62.8) |
| C _{max} [ng/mL] | 24.9 (50.5) | 12.2 (82.6) |
| t _{max} ^{b)} [h] | 3.02 (1.00-6.93) | 6.90 (3.13-8.08) |

a) gCVは幾何変動係数を表す、b) 中央値 (最小値-最大値)

リトナビル併用時の影響 (外国人データ)

1) ジオトリフ投与1時間前のリトナビル投与

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アチニブ濃度推移



リトナビル併用時の影響 (外国人データ)

1) ジオトリフ投与1時間前のリトナビル投与

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

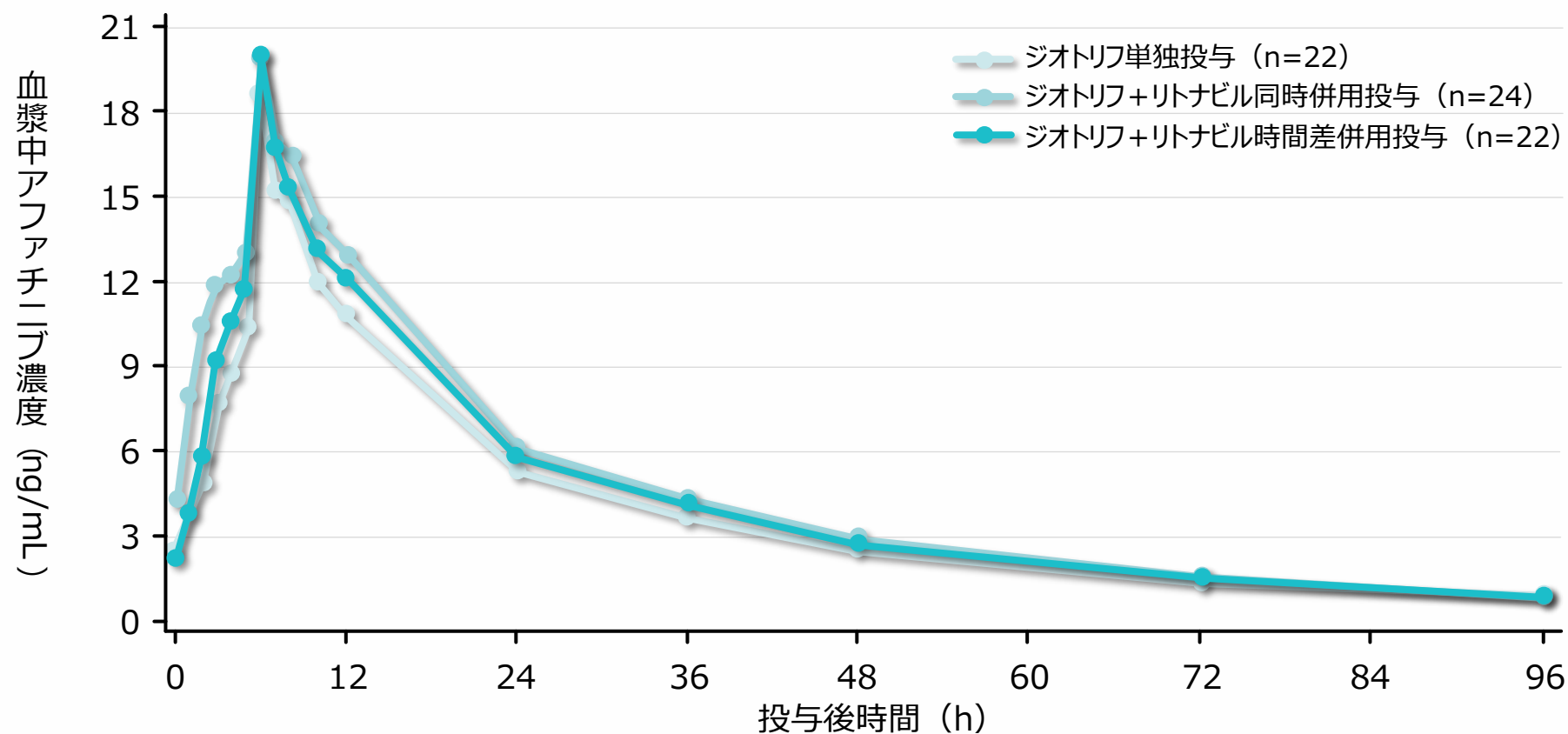
| 幾何平均値 (% gCV) ^{a)} | ジオトリフ単独投与 N=22 | ジオトリフ+リトナビル併用投与 N=22 |
|------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| AUC _{0-∞} [ng・h/mL] | 165 (37.9) | 243 (26.0) |
| C _{max} [ng/mL] | 7.71 (47.4) | 10.7 (30.0) |
| t _{max} ^{b)} [h] | 4.00 (0.500-5.00) | 4.00 (3.98-5.00) |
| 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)

リトナビル併用時の影響 (外国人データ)

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

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アチニブ濃度推移



リトナビル併用時の影響 (外国人データ)

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

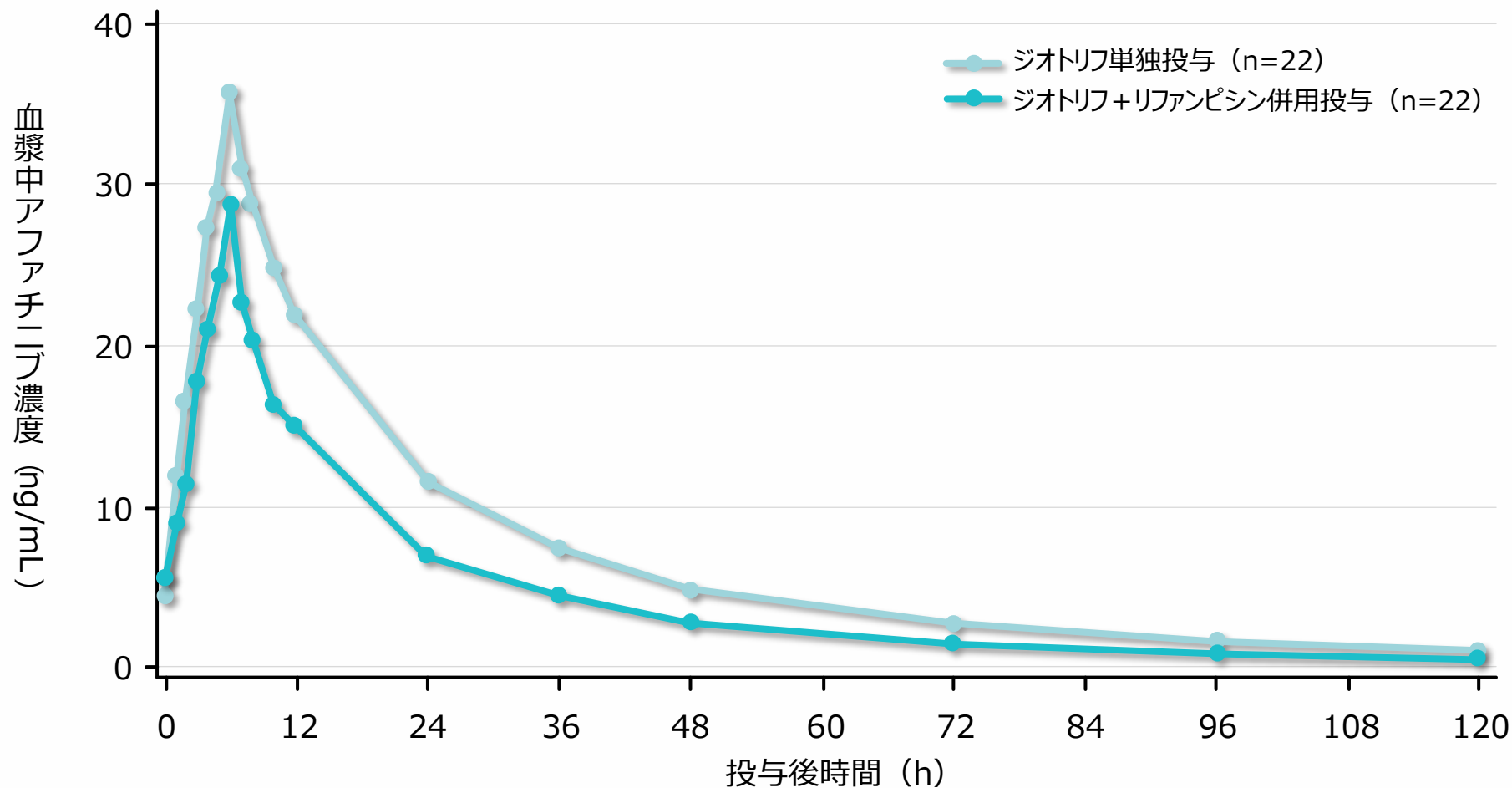
ジオトリフ40mg単独投与、リトナビル200mgとの同時併用または時間差併用（ジオトリフ投与6時間後）
投与時の薬物動態パラメータ

| 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-∞} [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）

リファンピシン併用時の影響 (外国人データ)

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チニブ濃度推移



リファンピシン併用時の影響（外国人データ）

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-∞} [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

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*）^{1,2)}

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－脳関門通過性（ラット）³⁾

雄アルビノラットに¹⁴C標識アフチニブを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－胎盤関門通過性（ラット）⁴⁾

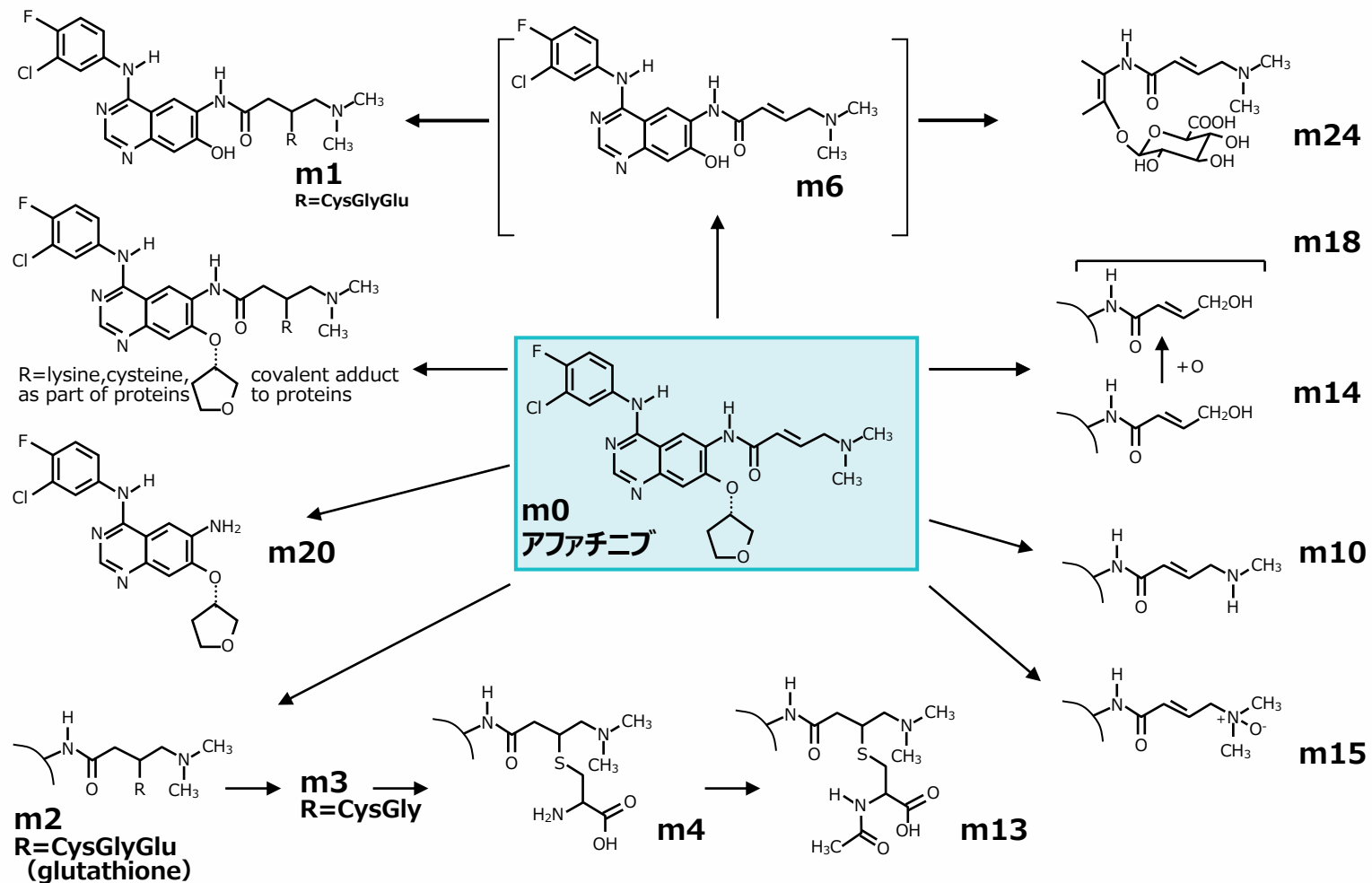
妊娠ラットに¹⁴C標識アフチニブを経口投与したところ、妊娠期間とは無関係に、胎盤中の濃度は血中濃度より約2倍高値でした。¹⁴C標識アフチニブの最高血中濃度時点で胎児の肝臓中に非常に低濃度で¹⁴C標識アフチニブの存在が認められた以外、胚および胎児に問題となるような放射能濃度は観察されませんでした。

1) Fuchs H. : 社内資料 非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合） [承認時評価資料]
2) Engelmann P. : 社内資料 非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合） [承認時評価資料]
3) Rudolf B. : 社内資料 薬物動態の検討（組織分布試験） [承認時評価資料]
4) Hassler S. : 社内資料 薬物動態の検討（胎盤通過試験） [承認時評価資料]

5) 乳汁への移行性（ラット）

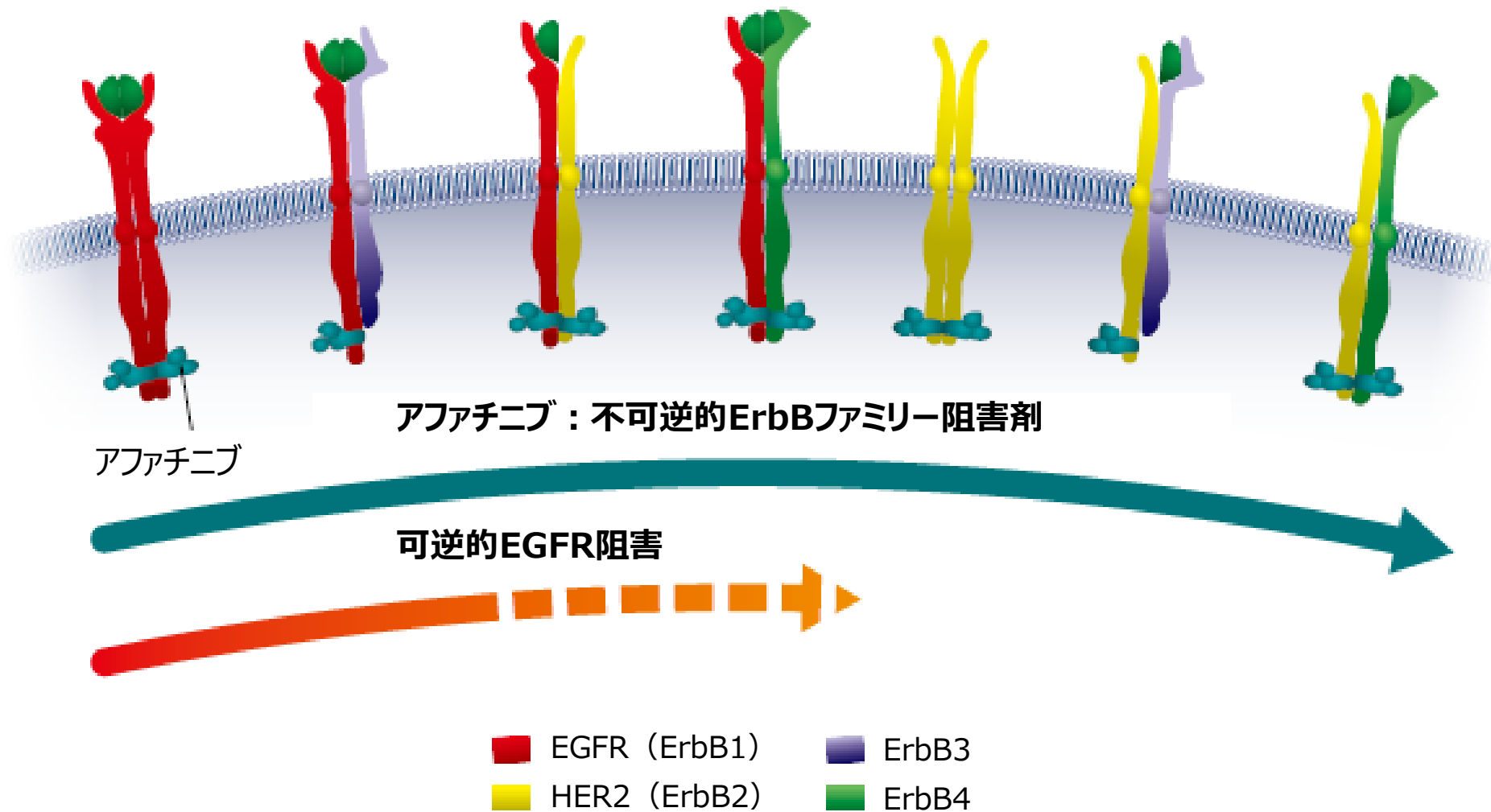
雌Wistarラットの授乳11日目に ^{14}C 標識アフチニブを単回経口投与したところ、投与後1時間および6時間の乳汁中の平均アフチニブ濃度は、血漿中濃度よりそれぞれ約80倍、150倍高かったことから、乳汁中への迅速かつ明瞭な移行が示されました。乳汁中の放射能の AUC_{0-24} は血漿中より100倍以上高く、24時間以内に乳汁中に分泌された総放射能の推定量は、授乳ラットへの投与量の約2.4～5.0%でした。

ヒトでのアフチニブの代謝経路の概要



排泄 (外国人データ)

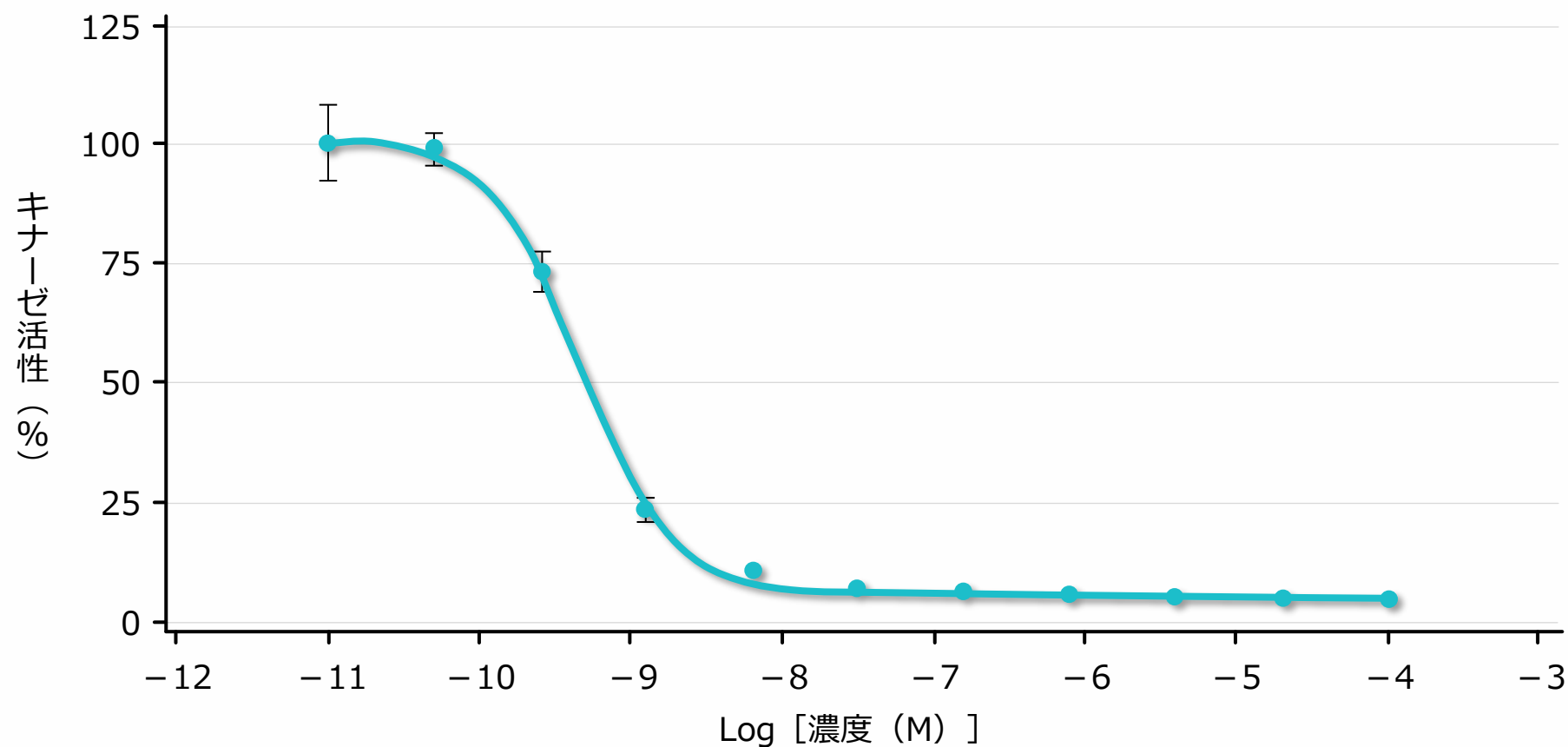
健康成人男性8例に ^{14}C 標識アフチニブ2.25MBq（アフチニブとして15mg）を単回経口投与したところ、投与後312時間までに総放射能の89.5%が回収され、糞便中に85.4%が排泄されました。投与後216時間までの尿中排泄率は4.3%であり、血漿中アフチニブのみかけの終末相半減期（ $t_{1/2}$ ）の幾何平均値は33.9時間、みかけの全身クリアランス（CL/F）は1530mL/minでした。



各種キナーゼに対する阻害作用および選択性 (*in vitro*)

1) 酵素アッセイ

EGFRキナーゼアッセイにおけるアファチニブの阻害作用



各種キナーゼに対する阻害作用および選択性 (in vitro)

1) 酵素アッセイ

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：ペ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

EGFRおよびHER2に対する阻害作用 (in vitro)

1) 受容体リン酸化アッセイ

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
EGFR TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤

EGFRおよびHER2に対する阻害作用 (*in vitro*)

2) 細胞増殖アッセイ

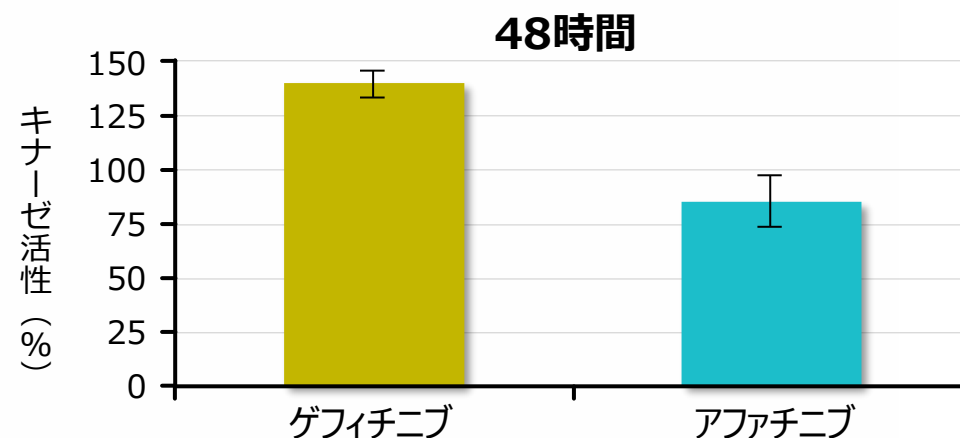
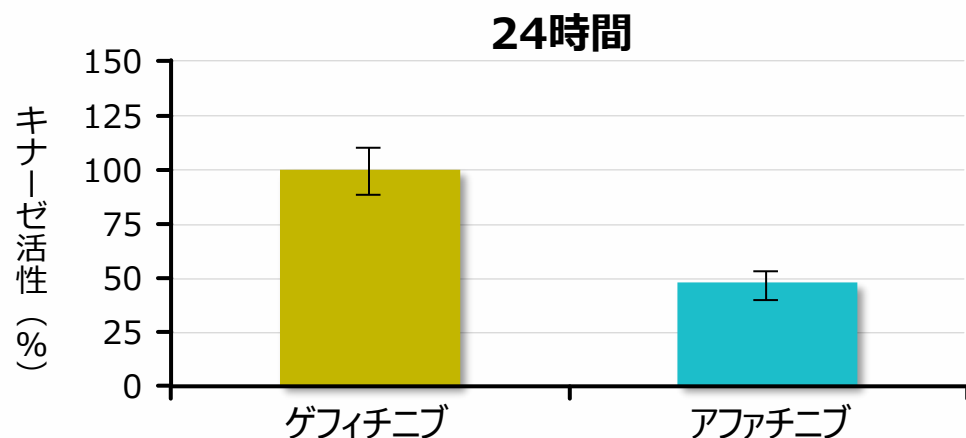
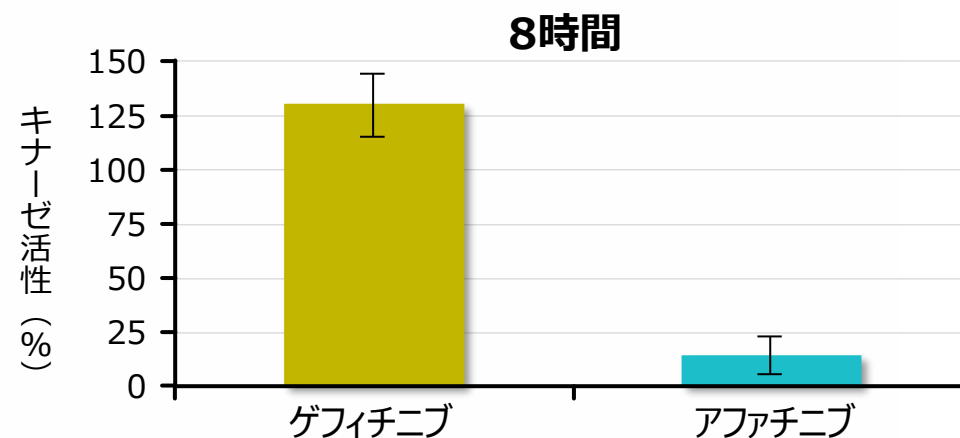
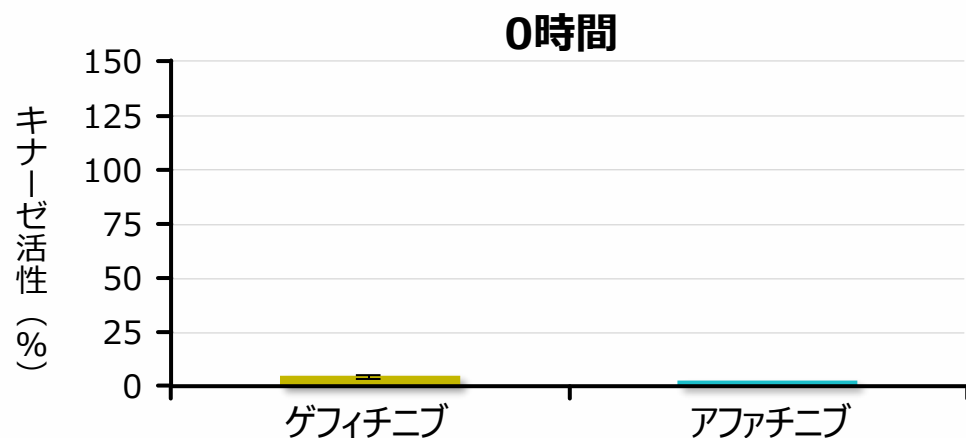
増殖アッセイにおけるアファチニブおよび他のEGFR TKIの阻害作用

| 腫瘍細胞株 | IC ₅₀ [nM] | |
|--------|-----------------------|---------------|
| | 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

薬剤洗浄後におけるEGFR阻害作用の持続 (in vitro)

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)

変異型EGFRに対する阻害作用 (*in vitro*)

1) 酵素アッセイ

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

| EGFR変異 | IC ₅₀ [nM] | | |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | 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

変異型EGFRに対する阻害作用 (in vitro)

2) 受容体リン酸化アッセイ

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)

変異型EGFRに対する阻害作用 (in vitro)

3) 細胞増殖アッセイ

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

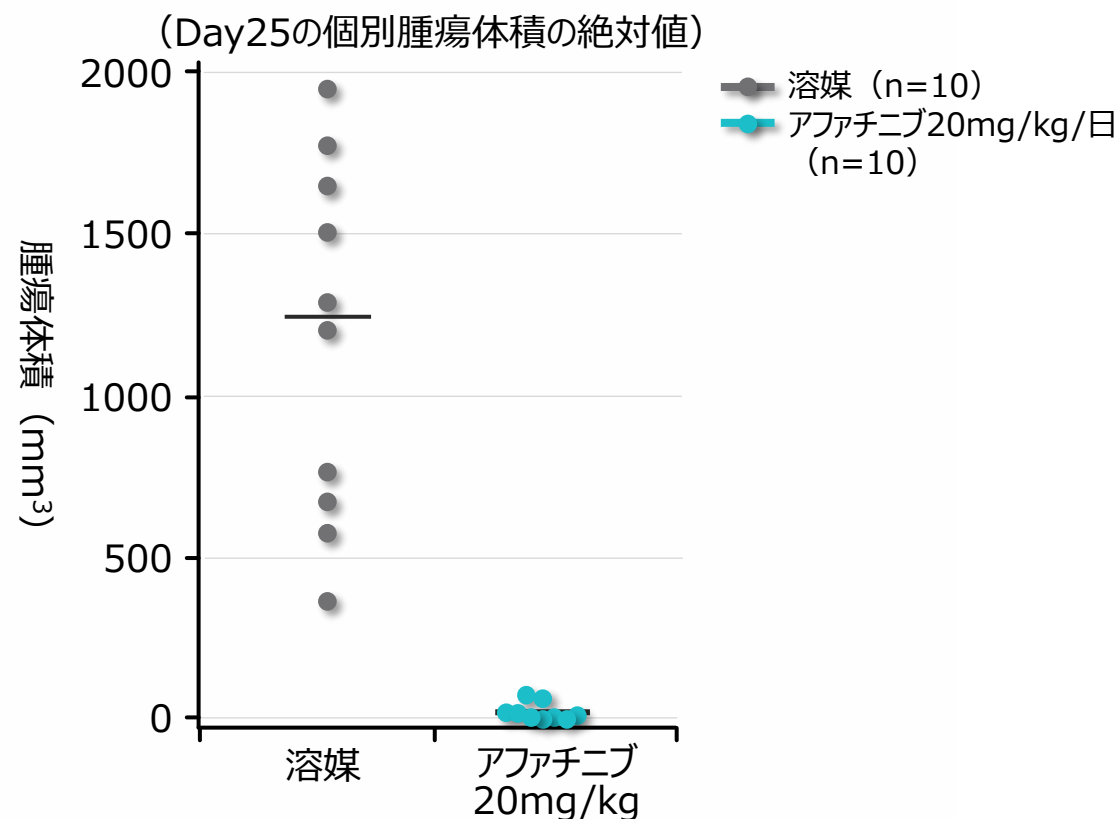
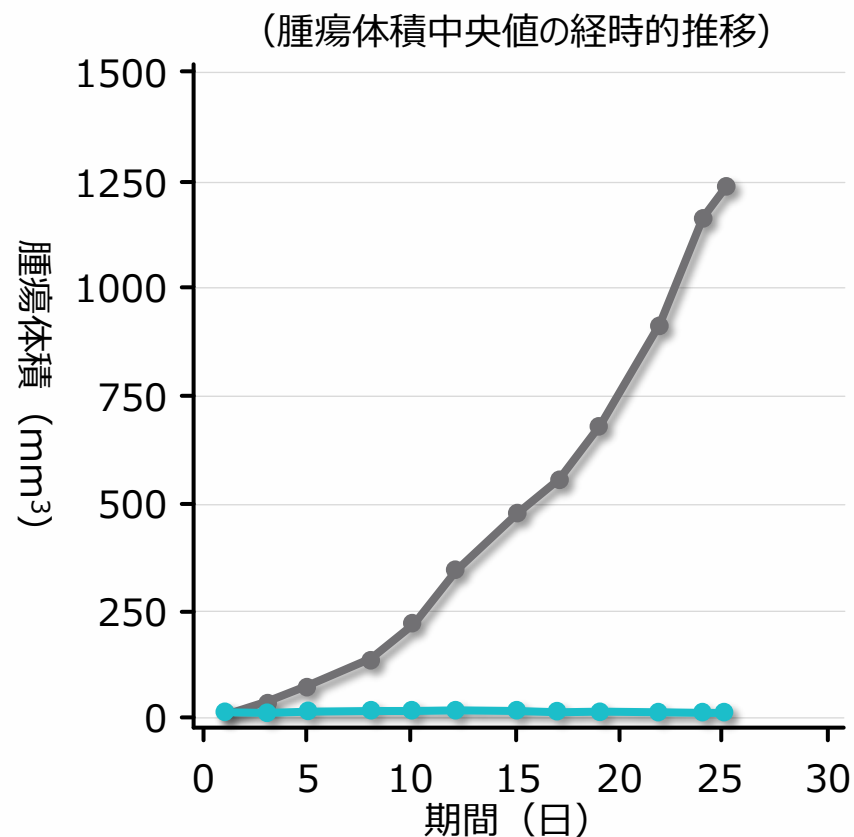
| | IC ₅₀ [nM] | | |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 腫瘍細胞株 | NCI-H1666 | NCI-H3255 | NCI-H1975 |
| EGFR変異 | EGFR ^{WT} | EGFR ^{L858R} | EGFR ^{L858R/T790M} |
| アファチニブ | 60、37 | 0.7、0.08 | 99、116 |
| エルロチニブ | 110、344 | 40、31 | > 4000、> 4000 |
| ゲフィチニブ | 157、232 | 4.7、1.2 | > 4000、> 4000 |

個々値 (n=2)

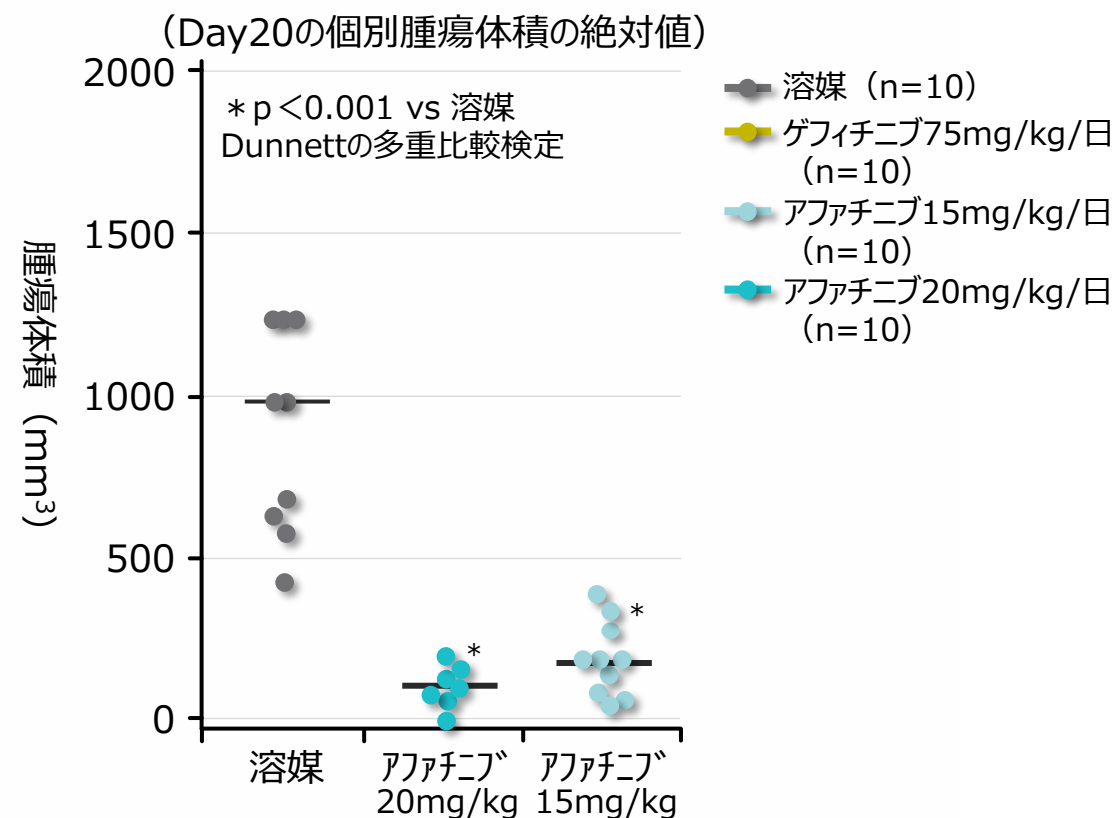
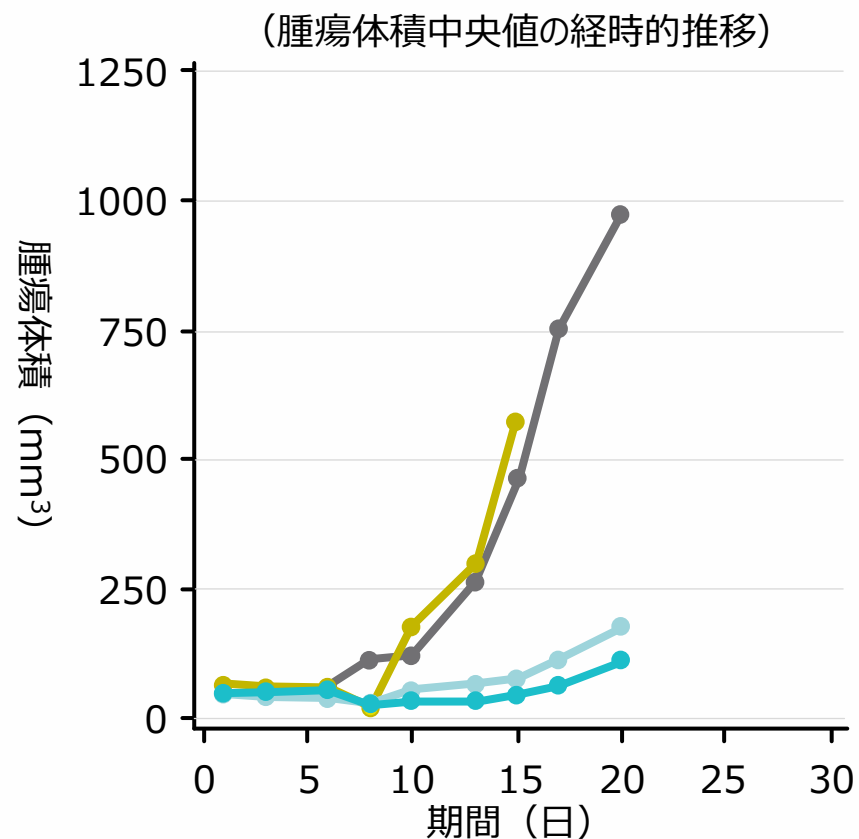
担癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)

1) ヒト外陰部扁平上皮癌細胞株 (A431)

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



担癌モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)

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)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

中枢神経系に及ぼす作用

| 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 (CrI:CD (SD) IGSBR) および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。 |

*1 ヒドロキシエチルセルロース

心血管、呼吸系および心電図に及ぼす作用

| 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 |
|---|---|-------------------------------------|---|----------------|---|
| 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 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。 |

*1 ヒドロキシエチルセルロース

電気生理学的パラメータ/腎および肝機能に及ぼす作用

| 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 | <i>in vitro</i> | 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 (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 : 血清中および尿中酵素活性増加 (ALT、AST、LDH) 。 |

*1 ヒドロキシエチルセルロース、*2 該当せず

胃腸管系に及ぼす作用

| 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 |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------|---|
| 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

単回投与/反復投与毒性試験

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 |

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/ゲッチング | 経口/52週間 + 6週間回復 | 0、0.5、1.5、5 | 0.5 |

* 溶媒として脱イオン水を使用

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/ Han Wistar | 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 |

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。

その他の特殊毒性 (つづき)

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:KB (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は結論されました。

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）

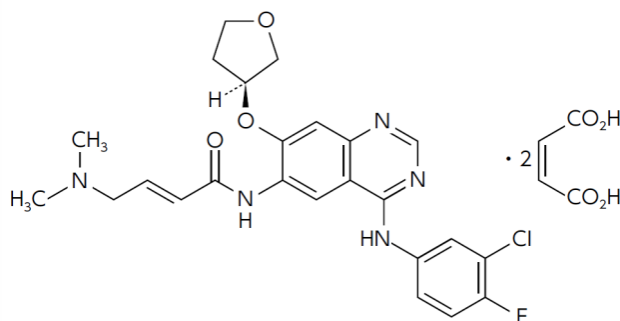
化学名： (2E) -N- [4- (3-Chloro-4-fluoroanilino) -7- { [(3S) -oxolan-3-yl] oxy}quinazolin-6-yl] -4- (dimethylamino) but-2-enamide dimaleate

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解やすく、メタノールにやや溶解にくく、エタノール（95）に溶解にくい。

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 | 変化なし |
| 加速試験 | | 40℃、75%R.H. | 6ヵ月 | 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 |

取扱い上の注意/包装

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

| | |
|------------|----------------------------|
| 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） |