

再審査報告書

平成 31 年 1 月 30 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① タルセバ錠 25 mg ② タルセバ錠 100 mg ③ タルセバ錠 150 mg
有 効 成 分 名	エルロチニブ塩酸塩
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①② 1) 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 2) EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 3) 治癒切除不能な膵癌 ③ 1) 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 2) EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①② 1. 非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはエルロチニブとして 150 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 治癒切除不能な膵癌の場合 ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ③ 通常、成人にはエルロチニブとして 150 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
承 認 年 月 日	1) 平成 19 年 10 月 19 日 2) 平成 25 年 6 月 14 日 3) 平成 23 年 7 月 1 日
再 審 査 期 間	1) 8 年 2) 残余期間（平成 25 年 6 月 14 日から平成 27 年 10 月 18 日まで） 3) 残余期間（平成 23 年 7 月 1 日から平成 27 年 10 月 18 日まで）
承 認 条 件	〔治癒切除不能な膵癌承認時（平成 23 年 7 月 1 日）に付与〕 本剤の投与が、膵癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいず

れにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

また、治癒切除不能な膵癌承認時(平成 23 年 7 月 1 日)に付与された承認条件『本剤の投与が、膵癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。』については、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg（以下、「本剤」）において、今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量にて実施された主な活動は、医薬品リスク管理計画策定以前より実施されていた。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1～3 に示す特定使用成績調査、表 4～7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要（非小細胞肺癌全例調査）

特定使用成績調査 [非小細胞肺癌全例調査 (ML21590)]	
目的	本剤の使用実態下における間質性肺疾患(以下、「ILD」)の発現状況及びILD発現に影響を与えると考えられる要因の検討、ILD 以外の副作用発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因の検討、並びに安全性及び有効性についての検討を行う。
重点調査項目	ILD、皮膚障害、肝炎・肝不全・肝機能障害、下痢、眼障害（結膜・角膜障害）及び出血
調査方法	中央登録方式
対象患者	登録期間中に本剤を投与した全症例
実施期間	平成 19 年 12 月～平成 23 年 3 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始～最大 12 カ月間
実施施設数	1,026 施設
収集症例数	10,047 例
安全性解析対象症例数	9,907 例
有効性解析対象症例数	9,661 例
備考	調査票回収症例のうち、140 例（重複症例 127 例、本剤未投与 7 例及び有害事象の有無不明 6 例）が安全性解析対象から除外され、更に 246 例（適応外使用 1 例、治療ラインが二次化学療法以上ではない 245 例）が有効性解析対象から除外された。

表 2 特定使用成績調査の概要（膀胱癌全例調査）

特定使用成績調査 [膀胱癌全例調査 (TAR1101)]	
目的	本剤 25 mg、100 mg の使用実態下における ILD の発現状況及びILD 発現に影響を与えると考えられる要因の検討、ILD 以外の副作用発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因の検討、並びに安全性及び有効性についての検討を行う。
重点調査項目	ILD、皮膚障害、肝炎・肝不全・肝機能障害、下痢、出血、眼障害、血栓性微小血管症、心筋梗塞／虚血性心疾患及び脳血管障害
調査方法	中央登録方式
対象患者	登録期間中に膀胱癌に対して本剤を投与した全症例
実施期間	平成 23 年 7 月～平成 26 年 12 月
目標症例数	800 例
観察期間	本剤投与開始～最大 28 週後まで
実施施設数	197 施設
収集症例数	851 例
安全性解析対象症例数	846 例
有効性解析対象症例数	844 例
備考	

表 3 特定使用成績調査の概要（膵癌 特定医療機関以外における全例調査）

特定使用成績調査「膵癌 特定医療機関以外における全例調査（TAR1401）」	
目的	「厚生労働大臣指定のがん診療連携拠点病院又は特定機能病院」以外の施設における、本剤の使用実態下における ILD 及びその他の副作用の発現状況について検討を行う。
重点調査項目	ILD
調査方法	中央登録方式
対象患者	施設要件変更時点における「厚生労働大臣指定のがん診療連携拠点病院又は特定機能病院」以外の施設にて本剤を投与した膵癌患者全症例
実施期間	平成 26 年 5 月～平成 28 年 3 月
目標症例数	施設要件見直しから一定期間に本剤が使用された症例の安全性情報を収集することを目的としているため、具体的な目標症例数は設定していない。
観察期間	本剤投与開始～最大 28 週後まで
実施施設数	26 施設
収集症例数	28 例
安全性解析対象症例数	28 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

表 4 製造販売後臨床試験の概要（非小細胞肺癌継続投与試験）

進行・転移性又は再発性非小細胞肺癌に対する本剤の継続投与試験（JO18682）	
目的	進行・転移性又は再発性非小細胞肺癌を対象とした第 II 相試験の奏効例（完全奏効（以下、「CR」）例、部分奏効（以下、「PR」）例）又は安定（以下、「SD」）例に本剤の継続投与を行い、安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同のオープン試験
対象患者	進行・転移性又は再発性非小細胞肺癌を対象とした第 II 相試験（JO16565、JO18396）の奏効例又は SD 例
実施期間	31 カ月（平成 17 年 8 月 25 日～平成 20 年 1 月 29 日）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤 150 mg を 1 日 1 回、朝食前に反復経口投与する
観察期間	本剤投与開始前 14 日以内から本剤最終投与後 4 週間まで
予定症例数	治験時目標症例数：54 例、治験時登録症例数：22 例 （製造販売後臨床試験へ移行した症例数：3 例）
評価項目	安全性（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン） 有効性（無増悪期間、奏効期間、全生存期間（以下、「OS」））
投与症例数	22 例
安全性解析対象症例数	22 例
有効性解析対象症例数	22 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験の概要（ILD 発現予測因子検討試験）

非小細胞肺癌を対象とした本剤投与例の ILD 発現予測因子検討試験（JO21661）	
目的	ILD 様事象発症に関連する蛋白質マーカーの同定及びその他背景因子も含めた本剤投与後の ILD 様事象発現の予測性の検討。
試験デザイン	探索的試験
対象患者	特定使用成績調査の登録予定患者、又は登録患者のうち、本剤未投与の患者。
実施期間	21 カ月（平成 20 年 4 月 17 日～平成 22 年 1 月 14 日）

用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	添付文書の用法・用量の項に従い使用
観察期間	同意取得日から本剤の投与が終了するまで。なお、投与が継続している場合は投与開始後 120 日目まで
予定症例数	仮登録予定症例数：500 例 解析予定症例数：ケース 15 例以上
評価項目	ILD 様事象発現症例に特異的な血中蛋白質マーカーの同定
投与症例数	仮登録：645 例（安全性解析対象例 636 例、既存肺評価対象例 627 例） 本登録：82 例（ケース 18 例、コントロール 64 例）
安全性解析対象症例数	636 例
備考	本試験の安全性情報は特定使用成績調査〔非小細胞肺癌全例調査（ML21590）〕として収集している。

表 6 製造販売後臨床試験の概要（EGFR 変異を有する非小細胞肺癌患者の第 II 相試験）

EGFR 遺伝子変異を有する進行性、転移性又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象とした一次療法としての本剤の第 II 相試験（JO22903）	
目的	EGFR 遺伝子変異を有する進行性、転移性又は術後再発の非小細胞肺癌患者での一次療法としての本剤の有効性（無増悪生存期間（以下、「PFS」））及び安全性等を確認する。
試験デザイン	中央登録方式による多施設共同試験
対象患者	組織検体又は細胞検体で EGFR 遺伝子変異（Exon19 の欠失変異又は Exon21 の L858R 変異）が確認され、組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌と確認されている患者。
実施期間	平成 22 年 4 月～平成 25 年 7 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	添付文書の用法・用量の項に従い使用
観察期間	同意取得日から本剤最終投与後 28 日目又は後観察終了日のうち、遅い時点まで
予定症例数	100 例
評価項目	有効性（PFS）、安全性、EGFR 遺伝子変異
投与症例数	103 例（製造販売後臨床試験の期間に本剤を投与した症例は 7 例）
安全性解析対象症例数	103 例
有効性解析対象症例数	102 例
備考	

表 7 製造販売後臨床試験の概要（非盲検無作為化比較試験）

EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者に対する一次療法としての本剤及びペバシズマブ併用療法と本剤単剤療法を比較する非盲検無作為化比較第 II 相試験（JO25567）	
目的	本剤及びペバシズマブ併用療法（以下、「AT 群」）と本剤単剤療法（以下、「T 群」）の PFS を比較する。
試験デザイン	中央登録方式による非盲検無作為化比較第 II 相臨床試験
対象患者	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌で、Exon19 の欠失変異又は Exon21 の L858R 変異が認められ、根治的放射線治療が不可能で化学療法が未実施の患者。
実施期間	平成 23 年 1 月～平成 25 年 8 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	T 群：本剤 150 mg を 1 日 1 回経口投与する。 AT 群：1 サイクル 21 日間とし、本剤 150 mg を 1 日 1 回経口投与、ペバシズマブ 15 mg/kg を第 1 日目に静脈内投与する。
観察期間	同意取得日から最終観察日（本剤最終投与後 28 日目、投与中止時検査終了時又は後観察終了時のうち最も遅い時点）まで
予定症例数	150 例（AT 群 75 例、T 群 75 例）
評価項目	PFS
投与症例数	152 例（AT 群 75 例、T 群 77 例）（製造販売後臨床試験の期間に本剤を投与した症例は 33 例）

安全性解析対象症例数	152 例 (AT 群 75 例、T 群 77 例)
有効性解析対象症例数	152 例 (AT 群 75 例、T 群 77 例)
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量にて実施された主な活動は、医薬品リスク管理計画策定以前より実施されていた。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査〔非小細胞肺癌全例調査 (ML21590)〕

安全性解析対象症例 9,907 例における副作用発現割合は 79.1% (7,835/9,907 例)、発現件数は 17,446 件であった。副作用発現割合 1%以上の副作用を表 8 に示した。なお、安全性解析対象除外症例 140 例において、副作用は認められなかった。

表 8 特定使用成績調査 (ML21590) における主な副作用

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	1,053	10.6
結膜炎	114	1.2
毛包炎	105	1.1
爪囲炎	654	6.6
代謝および栄養障害	687	6.9
食欲減退	632	6.4
神経系障害	199	2.0
味覚異常	114	1.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	673	6.8
間質性肺疾患	430	4.3
胃腸障害	2,979	30.1
下痢	2,120	21.4
悪心	290	2.9
口内炎	797	8.0
嘔吐	164	1.7
肝胆道系障害	660	6.7
肝機能異常	461	4.7
肝障害	114	1.2
皮膚および皮下組織障害	6,516	65.8
ざ瘡	245	2.5
皮膚炎	146	1.5
ざ瘡様皮膚炎	802	8.1
皮膚乾燥	625	6.3
湿疹	261	2.6
そう痒症	330	3.3
紅斑	135	1.4
発疹	4,281	43.2
脂漏性皮膚炎	279	2.8
乾皮症	114	1.2
一般・全身障害および投与部位の状態	454	4.6

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
倦怠感	204	2.1
発熱	178	1.8
臨床検査	542	5.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	106	1.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加	112	1.1
血中ビリルビン増加	194	2.0

MedDRA/J version (18.0)

重点調査項目とされた、「ILD」、「皮膚障害」、「肝炎・肝不全・肝機能障害」、「下痢」、「眼障害（結膜・角膜障害）」、「出血」の発現状況は以下のとおりだった。

ILD 様事象（担当医報告）の副作用発現割合は 5.0%（492/9,907 例）であり、このうち安全性検討委員会にて「ILD でない」と判定された症例 63 例を除いた 429 例（4.3%）を「ILD」とした。ILD の発現時期としては、投与開始から 4 週以内の割合は 58.0%（249/429 例）、4 週を超えて 8 週以内の割合は 19.3%（83/429 例）、8 週を超えて 12 週以内の割合は 9.1%（39/429 例）及び 12 週を超えた割合は 12.8%（55/429 例）であった。転帰については、ILD 発現症例のうち、50%以上の症例で回復若しくは軽快〔53.4%（229/429 例）〕であったが、死亡例も 35.7%（153/429 例）において認められた。当該死亡割合については、本剤の国内臨床試験における ILD の死亡割合 50.0%（3/6 例）と大きな違いはないものと考えられた。ILD 発現に影響を与える要因を検討するために、性別、年齢、BMI、組織型、非小細胞肺癌の初回診断日から投与開始までの期間、合併又は既往歴（肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患、ILD、肺感染症）、合併（肝障害、腎障害、心血管系）、アレルギー歴、喫煙歴、全身状態（以下、「PS」）、放射線療法（胸部）、投与前 LDH、原疾患に対する薬物療法レジメン数、治療歴（ゲムシタビン、ゲフィチニブ）を説明変数とし、全説明変数データを有する 7,824 例を対象として Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った結果、喫煙歴有、PS 2-4、ILD の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が ILD 発現・増悪の危険因子として選択され、当該内容については、添付文書の「使用上の注意」のその他の注意において注意喚起を行った。また、ILD が発現した患者集団における予後不良因子（死亡を起こしやすい因子）を検討するために、ILD 安全性検討委員会にて画像評価結果を含めて ILD と判定された 310 例を解析対象としたロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。その結果、PS（2-4）、正常肺占有率の低値及び蜂巣肺の併存が ILD 発現例における予後不良因子として選択された。当該内容については、添付文書の「使用上の注意」のその他の注意において注意喚起を行う予定である。

「皮膚障害」(SOC「皮膚および皮下組織障害」及び爪囲炎)の副作用発現割合は 67.4%(6673/9,907 例)であった。死亡例が 1 例みられたが、この例では中毒疹による皮膚感染症発現から敗血症（敗血症性ショック）が発現し、最終的に多臓器不全に移行し死亡した症例であった。また、爪囲炎等の爪の障害による歩行困難等を伴い回復、軽快までの期間が長いなどの Grade 3 以上の症例が集積され、注意喚起が必要と考えたことから、本調査の結果を踏まえ、添付文書の「使用上の注意」の重大な副作用の項に「重度の皮膚障害」を追記した。

「肝炎・肝不全・肝機能障害」（「肝炎・肝不全・肝機能障害」等の副作用）に該当する副作用発現割合は 9.9%（976/9,907 例）であった。SOC（肝胆道系障害）の副作用が国内臨床試験（JO16565 試験及び JO18396 試験）で 0.9%（1/108 例）、本調査で 6.7%（660/9,907 例）、「肝機能に関連する

臨床検査値異常」として、ALT 増加及び AST 増加が、国内臨床試験ではそれぞれ 24.1% (26/108 例) 及び 16.7% (18/108 例)、本調査ではそれぞれ 1.1% (106/9,907 例) 及び 1.1% (112/9,907 例) であった。本調査においては、「肝炎・肝不全・肝機能障害」として重点調査項目を設定しており国内臨床試験にて高頻度で認められている ALT 増加及び AST 増加が「臨床検査値異常」ではなく、肝機能異常等として記載された可能性が考えられた。全体としては国内臨床試験と比べて本調査にて肝機能障害の発現割合が上回る傾向は認められないと考える。

「下痢」の副作用発現割合は 21.5 % (2,133/9,907 例) であり、Grade 3 以上は 1.3% (128/9,907 例) であった。国内臨床試験における「下痢」の副作用発現割合は 71.3% (77/108 例)、Grade 3 以上は 2.8% (3/108 例) であり、臨床試験と比較して本調査において Grade 3 以上の割合が上回る傾向は認められなかった。

「眼障害」に該当する副作用発現割合は 3.3% (331/9,907 例) であり、Grade 3 以上は 0.2% (17/9,907 例) であった。国内臨床試験における「眼障害」の副作用発現割合は 40.7% (44/108 例)、Grade 3 以上は 0.9% (1/108 例) であり、臨床試験と比較して本調査において Grade 3 以上の割合が上回る傾向は認められなかった。なお、調査において認められた主な副作用 (10 例以上) は、結膜炎 1.2% (114/9,907 例)、眼乾燥 0.4% (43/9,907 例)、角膜炎 0.4% (39/9,907 例)、眼瞼炎 0.3% (28/9,907 例)、眼球乾燥症及び眼そう痒症が各 0.2% (16/9,907 例)、眼脂 0.1% (13/9,907 例) であった。

「出血」に該当すると考えられる副作用発現割合は、1.6% (158/9,907 例) であり、Grade 3 以上は 0.4% (44/9,907 例) であった。このうち「消化管出血」と考えられる副作用は 0.4% (39/9,907 例) で、5 例以上でみられたものは、メレナ 0.1% (10/9,907 例)、出血性胃潰瘍 0.1% (9/9,907 例)、胃腸出血 0.1% (8/9,907 例) であった。国内臨床試験における「出血」の Grade 3 以上の副作用発現割合は 0.9% (1/108 例) であり、臨床試験と比較して本調査において、Grade 3 以上の割合が上回る傾向は認められなかった。また、国内臨床試験ではワルファリン併用例がなかったため、本調査において使用実態下のワルファリン併用例の本剤の INR へ及ぼす影響を検討した。安全性解析対象症例 9,907 例におけるワルファリン併用例は 290 例で、このうち投与前後において INR が存在する 156 例の INR の中央値は投与前 1.74 に対して、投与 4 週時点で 1.93、投与 8 週時点で 1.72、投与 12 週時点で 1.94、投与 16 週時点で 1.69、投与 20 週時点で 1.82、投与 24 週時点で 1.63 であった。現行の添付文書の相互作用の項にて注意喚起済みであり、引き続きワルファリンの併用症例について注意喚起を行っていく。

4.2 特定使用成績調査〔膀胱癌全例調査 (TAR1101)〕

安全性解析対象症例 846 例における副作用発現割合は 83.2% (704/846 例)、発現件数は 2,393 件であった。副作用発現割合 5 %以上の副作用を表 9 に示した。

Grade 3 以上の副作用発現割合は 28.4% (240/846 例)、発現件数は 398 件であった。Grade 3 以上の副作用 (副作用発現割合 1%以上) は、好中球数減少 7.0 % (59/846 例)、白血球数減少 3.2% (27/846 例)、血小板数減少 2.8% (24/846 例)、貧血 2.6% (22/846 例)、食欲減退 2.4% (20/846 例)、発疹 2.2% (19/846 例)、ILD 2.1% (18/846 例)、肝機能異常 1.8% (15/846 例)、下痢 1.7% (14/846 例)、ざ瘡様皮膚炎 1.2% (10/846 例) であり、「使用上の注意」から予測できない副作用はなかった。

表 9 特定使用成績調査 (TAR1101) における主な副作用

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	121	14.3
爪囲炎	90	10.6
血液およびリンパ系障害	76	9.0
貧血	67	7.9
代謝および栄養障害	146	17.3
食欲減退	127	15.0
神経系障害	68	8.0
味覚異常	54	6.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	94	11.1
間質性肺疾患	50	5.9
胃腸障害	304	35.9
下痢	147	17.4
悪心	75	8.9
口内炎	94	11.1
肝胆道系障害	72	8.5
肝機能異常	43	5.1
皮膚および皮下組織障害	578	68.3
ざ瘡	52	6.1
ざ瘡様皮膚炎	177	20.9
皮膚乾燥	46	5.4
発疹	300	35.5
一般・全身障害および投与部位の状態	136	16.1
疲労	58	6.9
発熱	46	5.4
臨床検査	182	21.5
好中球数減少	81	9.6
血小板数減少	94	11.1
白血球数減少	83	9.8

MedDRA/J version (18.0)

重点調査項目は、「ILD」、「皮膚障害」、「肝炎・肝不全・肝機能障害」、「下痢」、「眼障害」、「出血」、「血栓性微小血管症」、「心筋梗塞／虚血性心疾患」及び「脳血管障害」とした。

本調査では、ILD の発現割合は 6.1% (52/846 例) で、Grade 別発現割合は、Grade 1 が 19 例 (2.2%)、Grade 2 が 13 例 (1.5%)、Grade 3 が 17 例 (2.0%)、Grade 4 が 1 例 (0.1%)、死亡例が 2 例 (0.2%) であった。国内臨床試験 (JO20302／JO21097 試験) における ILD の発現割合は 8.5% (9/106 例) であり、Grade 3 が 2 例 (1.9%)、Grade 4 以上は認められなかった。ILD 発現までの期間の中央値は 70.5 日であり、国内臨床試験 (JO20302／JO21097 試験) における発現までの期間 (82 日) と比べて大きな差はみられなかった。転帰は、回復 23 例、軽快 22 例、未回復 3 例、後遺症 1 例、死亡 2 例、不明 1 例であり、国内臨床試験では ILD の死亡例は認められていないが、本調査では死亡例が認められたことから、ILD 発現後は薬剤の中止等適切な処置が必要と考える。ILD 発現に影響を与える要因を検討するため、性別、年齢、肺疾患の合併又は既往、喫煙歴、PS、原疾患に対する薬物療法レジメン数、転移臓器数を説明変数とし、全説明変数データを有する 832 例を対象として Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。その結果、肺疾患の合併又は既往、転移臓器数 (3 個以上) が ILD 発現・増悪の危険因子として選択され、当該内容について、添付文書改訂の「使用上の注意」のその他の注意において注意喚起を行った。

「皮膚障害」(SOC「皮膚および皮下組織障害」及び爪囲炎)に該当する副作用発現割合は 69.6% (589/846 例)であった。主な皮膚障害の Grade 別発現割合は、発疹が全 Grade 63.4% (536/846 例)、Grade 3 以上 4.0% (34/846 例) (以下、同順)、皮膚乾燥が 6.0% (51/846 例) 及び 0.1% (1/846 例)、そう痒症が 3.0% (25/846 例) 及び 0 例、爪囲炎が 10.6% (90/846 例) 及び 0.8% (7/846 例) であった。国内臨床試験においては、発疹が全 Grade 93.4% (99/106 例)、Grade 3 以上 5.7% (6/106 例) (以下、同順)、皮膚乾燥が 46.2% (49/106 例) 及び 0 例、そう痒症が 53.8% (57/106 例) 及び 0.9% (1/106 例)、爪囲炎が 17.0% (18/106 例) 及び 1.9% (2/106 例) であり、臨床試験と比較して本調査において Grade 3 以上も含めて発現割合が上回る傾向は認められなかった。また、発現時期についても、国内臨床試験と本調査とで大きな傾向の差は認められなかった。

肝炎・肝不全・肝機能障害(「肝炎・肝不全・肝機能障害」等の副作用に、肝機能検査値に関する臨床検査値異常〔ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、血中ビリルビン増加、LDH 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加〕を加えた事象)に該当する副作用発現割合は 12.6% (107/846 例)、Grade 3 以上で 3.9% (33/846 例) であり、死亡例はなかった。国内臨床試験における発現割合は 74.5% (79/106 例)、Grade 3 以上で 18.9% (20/106 例) であり、国内臨床試験と比べ発現割合に増加は認められず、Grade3 以上の割合が高くなる傾向は認められなかった。

下痢(下痢及び軟便)の副作用発現割合は 17.5% (148/846 例)、Grade 3 以上が 1.7% (14/846 例) であり、死亡例はなかった。国内臨床試験における副作用発現割合は 49.1% (52/106 例)、Grade 3 以上が 1.9% (2/106 例) であり、本調査において臨床試験と比べ発現割合の増加は認められず、Grade3 以上の割合が高くなる傾向は認められなかった。

眼障害に該当する副作用発現割合は 1.8% (15/846 例) であり、Grade 3 以上は認められなかった。国内臨床試験における副作用発現割合は 13.2% (14/106 例) であり、Grade 3 以上は認められなかった。本調査において臨床試験と比べて発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

出血の副作用発現割合は 5.0% (42/846 例)、Grade 3 以上が 1.8% (15/846 例) であり、死亡例が 4 例認められた。内訳は、鼻出血 1.3% (11/846 例)、胃腸出血及び血尿が各 0.9% (8/846 例)、胃出血 0.4% (3/846 例)、播種性血管内凝固、脳出血、結膜出血、網膜出血、喀血、肺出血、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、歯肉出血、上部消化管出血、腹腔内出血及び皮下出血が各 0.1% (1/846 例) であった。出血については 85.7% (36/42 例) の症例で回復あるいは軽快しており、発現から転帰までの期間の中央値は、13.5 日であった。

血栓性微小血管症及び心筋梗塞／虚血性心疾患の発現は認められなかった。

脳血管障害の副作用発現割合は 0.6% (5/846 例)、Grade 3 以上が 0.4% (3/846 例) であり、死亡例が 2 例(脳梗塞及び脳出血各 1 例)認められた。60.0% (3/5 例) の症例で回復あるいは軽快しており、発現から転帰までの期間の中央値は 13.0 日であった。

4.3 特定使用成績調査〔膀胱癌 特定医療機関以外における全例調査 (TAR1401)〕

安全性解析対象症例 28 例における副作用発現割合は 64.3% (18/28 例)、発現件数は 54 件であった。副作用発現割合 5%以上の副作用を表 10 に示した。

表 10 特定使用成績調査 (TAR1401) における主な副作用

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	3	10.7

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
爪囲炎	2	7.1
血液およびリンパ系障害	2	7.1
貧血	2	7.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	10.7
間質性肺疾患	2	7.1
胃腸障害	6	21.4
下痢	5	17.9
口内炎	2	7.1
肝胆道系障害	2	7.1
肝機能異常	2	7.1
皮膚および皮下組織障害	10	35.7
ざ瘡様皮膚炎	2	7.1
発疹	5	17.9
一般・全身障害および投与部位の状態	4	14.3
倦怠感	3	10.7
臨床検査	5	17.9
血小板数減少	2	7.1

MedDRA/J version (18.0)

安全性解析対象症例 28 例における ILD 様事象の副作用発現割合は 7.1% (2/28 例)、Grade 別の発現状況は Grade 1 及び 3 が各 1 例 (3.6%) であり、いずれの症例も転帰は軽快であった。国内臨床試験 (JO20302/JO21097 試験) における発現割合は 8.5% (9/106 例)、Grade 3 以上 1.9% (2/106 例) であり、臨床試験と比較して本調査の発現割合が上回ることはなく、Grade 3 以上の発現割合についても本調査の発現割合が臨床試験を大きく上回る傾向は認められなかった。また、腭癌を対象とした特定使用成績調査 (「4.2 特定使用成績調査 [腭癌全例調査 (TAR1101)]」参照) における ILD の発現状況とも大きく異なる傾向は認められなかった。

4.4 製造販売後臨床試験 (JO21661)

本試験において、ILD 様事象発症の予測因子は特定できなかった。

4.5 製造販売後臨床試験 (JO18682)

安全性解析対象例 3 例における副作用発現割合は 100% (3/3 例) で、発現件数は 4 件であった。発現した副作用は、角膜炎、点状角膜炎、視力低下、口内炎が各 1 件で、器官別大分類別では「眼障害」が 66.7% (2/3 例)、「胃腸障害」が 33.3% (1/3 例) であった。

4.6 製造販売後臨床試験 (JO22903)

安全性解析対象例 7 例における副作用発現割合は 14.3% (1/7 例) であった。発現した副作用は下痢 1 件であった。

4.7 製造販売後臨床試験 (JO25567)

安全性解析対象例 33 例における副作用発現割合は 69.7% (23/33 例)、発現件数は 50 件であった。副作用発現割合 5 %以上の副作用を表 11 に示した。

表 11 製造販売後臨床試験（JO25567 試験）における主な副作用

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
感染症および寄生虫症	7	21.2%
爪囲炎	6	18.2%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	6.1%
鼻出血	2	6.1%
胃腸障害	8	24.2%
下痢	5	15.2%
嘔吐	2	6.1%
皮膚および皮下組織障害	11	33.3%
皮膚乾燥	3	9.1%
爪の障害	2	6.1%
そう痒症	5	15.2%
臨床検査	5	15.2%
AST増加	2	6.1%
血中ビリルビン増加	2	6.1%

MedDRA/J version (18.0)

4.8 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は 10,657 例 26,409 件であった。このうち重篤な副作用は、2,102 例 2,925 件で、情報源別の内訳は、特定使用成績調査 1,442 例 1,957 件、自発報告 660 例 968 件であった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 1,085 例 1,375 件であり、総数で 10 例以上発現した副作用は表 12 のとおりであった。いずれも情報が不十分であること、本剤投与との因果関係を強く示唆する情報は得られていないこと、既に注意喚起済みの副作用にて注意可と判断すること等の理由から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,085	1,375	356	449	765	926
血液およびリンパ系障害	42	42	31	31	11	11
播種性血管内凝固	18	18	17	17	1	1
精神障害	36	38	7	8	29	30
譫妄	10	10	4	4	6	6
神経系障害	100	102	47	49	53	53
脳梗塞	20	21	20	21	0	0
感覚鈍麻	22	22	0	0	22	22
眼障害	104	112	6	8	98	104
角膜障害	11	11	1	1	10	10
血管障害	42	44	9	9	33	35
潮紅	14	16	0	0	14	16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	205	223	111	123	95	100
肺障害	18	18	18	18	0	0
鼻乾燥	11	11	0	0	11	11
鼻の炎症	10	10	0	0	10	10
胸水	18	19	12	13	6	6
気胸	22	23	13	13	9	10
肺塞栓症	22	23	21	22	1	1

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
呼吸不全	12	12	12	12	0	0
胃腸障害	175	194	32	38	143	156
胃食道逆流性疾患	19	19	2	2	17	17
歯肉出血	10	10	0	0	10	10
肝胆道系障害	38	43	19	23	20	20
胆管炎	12	12	5	5	7	7
黄疸	15	15	5	5	10	10
皮膚および皮下組織障害	93	104	7	7	86	97
過角化	11	11	0	0	11	11
筋骨格系および結合組織障害	49	59	8	11	44	48
背部痛	11	13	1	1	11	12
四肢痛	11	12	0	0	11	12
一般・全身障害および投与部位の状態	109	117	33	36	76	81
死亡	12	12	12	12	0	0
臨床検査	73	78	15	16	59	62
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	11	2	2	8	9
臨床検査異常	12	12	0	0	12	12

MedDRA/J version (18.0)

非小細胞肺癌の効能・効果における承認時に付与された承認条件『本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。』については、既に承認条件に係る評価がなされた結果、平成 25 年 9 月 2 日付けで満たされたものと判断されているが、当該承認条件の終了前後における ILD の発現状況の変化の有無について、検討した。平成 21 年 10 月 17 日（全例調査登録終了翌日）より平成 27 年 12 月 2 日までの出荷数量及び報告された非小細胞肺癌に対する ILD 件数に基づき ILD 報告件数/出荷数量比を本剤承認取得より四半期ごとに検討した結果、本剤の非小細胞肺癌に関する承認条件解除以降、ILD 報告件数/出荷数量比が上昇する傾向はみられなかった。

4.9 承認条件について

治癒切除不能な膵癌承認時（平成 23 年 7 月 1 日）に付与された承認条件『本剤の投与が、膵癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。』について、下記のとおり対応が行われた。

1) 活動内容について

承認条件に基づき、本剤納入施設要件の設定、医師要件の設定、医師向けの e-learning の実施、治療確認シートの運用、初回納入制限等を実施している。現在設定されている施設要件及び医師要件は以下のとおりである。

(1) 施設要件

- 医師要件を満たす医師が診療に従事していること。
- 治療初期は入院又はそれに準ずる管理下（24 時間患者が連絡を取れ、適切な対応を指示できる体制）で ILD 等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うことが可能であること。
- 自医療機関にて、ILD に対するステロイド治療等の適切な処置が常時可能であること。

- d) 24 時間患者からの連絡を受け、自医療機関にて状況に応じて入院治療するなど緊急対応が可能であること。
- e) 自医療機関にて、以下の検査が実施可能であること。加えて、胸部画像検査については、1、2 に示す頻度で実施可能であること。

胸部 CT 検査、胸部 X 線検査、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

1. 本剤投与前の胸部 CT 検査
2. 本剤投与開始後、1 サイクルごとの胸部 CT 検査*及び胸部 X 線検査*

* 自医療機関に加えて、提携医療機関で実施可能な場合も含む。

- f) 自医療機関にて、胸部画像検査結果等の評価にあたり放射線診断医又は呼吸器科医の協力を得ることが常時可能であること。
- g) 本剤の安全対策へ協力すること。
医療機関の薬剤部において未登録医師からの処方を確認した場合は、中外製薬医薬情報担当者 (MR) へ処方医師情報を提供する。

(2) 医師要件

- a) 以下のいずれかの学会に所属していること。
日本腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会
- b) 肺癌化学療法に十分な経験を有すること。
- c) 以下の①～⑦に該当する場合は、本剤の使用を避けること。
 - ① 治癒切除不能な肺癌以外への使用や術後補助化学療法等の適応外使用
 - ② タルセバとゲムシタビンの2剤併用以外の使用
 - ③ 本剤投与前の胸部CT検査が実施できない場合
 - ④ 本剤投与後において、「タルセバ肺癌 標準検査・観察スケジュール (適正使用ガイド参照)」に従って胸部CT検査やその他の検査を実施できない場合
 - ⑤ 本剤成分に対する過敏症の既往歴のある患者
 - ⑥ 間質性肺疾患の合併又は既往歴を有する患者
 - ⑦ PS 2-4 の患者
- d) 患者への情報提供と同意取得を行なうこと。
患者に対して、本剤の安全性情報 (特にILDに関する情報)、適正使用情報 (ILD早期発見のために重要な初期症状等) について十分な情報を提供し、本剤による治療への同意を取得する。
本剤処方時に、患者に対して治療確認シート (肺癌用) を提供し、ILDの初期症状の確認と薬局で薬剤処方箋提出時に提示することを指導する。
- e) 中外製薬医薬情報担当者の定期訪問が可能 (e-mail による確認を含む) である。

2) 活動の実施状況について

平成 30 年 8 月までに、調剤薬局からの治療確認シートの未所持患者の来局連絡等により把握している、治療確認シート未所持患者数は 20 例で、内 5 例については処方された施設・医師について要件を満たしていることを確認した。残り 15 例については施設・医師の要件を満たしていないことが判明し、うち 13 例については本剤が使用され、残りの 2 例は要件合致施設へ転院となっ

た。いずれの患者についても、処方医等との面談を行い、肺癌化学療法に十分な経験を有する医師が診療にあたること、本剤投与中は胸部画像検査等の検査・観察が実施できるよう施設連携を含めて適切な診療体制を確保すること、投与患者の慎重な選定や患者への情報提供・同意取得が行われていること等を確認のうえ、今後本剤を使用しないことを依頼した。平成 28 年 8 月以降、施設・医師要件非合致施設からの処方報告されていない。なお、平成 30 年 8 月までに本剤が処方された、要件合致施設数は 600 施設、要件非合致施設数は 8 施設であり、要件合致医師数は 2,935 名、要件非合致医師数 5 名であった。

3) 活動の継続要否について

肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）の最終解析の結果、国内臨床試験の結果と比較しても安全性プロファイルに大きな相違は認められなかった。また、平成 26 年 5 月 26 日付けで、施設要件の見直しが行われており、当該見直し前後における ILD 等の副作用の発現状況の変化を確認する目的で実施された肺癌を対象とした特定使用成績調査（がん診療連携拠点病院、特定機能病院以外の施設における全例調査）の結果、ILD 等の副作用発現状況について国内臨床試験の結果等と比較して大きな差異は認められなかった。以上より、適正な使用及び安全性の確認ができたことから、適正使用が十分に浸透し、安全管理に関する十分な実績が蓄積したと考える。したがって、今後は、添付文書に記載された内容を遵守するよう適切に注意喚起した上であれば、施設・医師等の要件の納入前確認を行わなくとも、患者のリスク管理は可能であると考え、承認条件に基づき実施している本活動については終了可能と判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査〔非小細胞肺癌全例調査（ML21590）〕

有効性解析対象症例（主治医評価）4,466 例における有効率は 30.0%（1,294/4,466 例）で、「不変」と報告された症例は 1,770 例（39.6%）、「悪化」と報告された症例は 1,402 例（31.4%）であった。

5.2 特定使用成績調査〔肺癌全例調査（TAR1101）〕

有効性解析対象症例（主治医判定）789 例における有効率は 13.6%（107/789 例）で、「不変」と報告された症例は 419 例（53.1%）、「悪化」と報告された症例は 263 例（33.3%）であった。

5.3 製造販売後臨床試験

治験から切り替えて実施された製造販売後臨床試験の 3 試験（JO18682、JO22903、JO25567）は、再審査期間内に実施された症例数は少なく、実施期間も短いため、本試験の製造販売後臨床試験部分のみを切り離して評価を行うことは困難である。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施してい

ない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 24 件、研究報告は 6 件であった。主な措置報告及び研究報告は表 13 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 主な措置及び研究報告の概要

措置報告	再審査期間中に総合機構に報告した措置報告 24 報はすべて安全性に関する措置報告であった。措置報告に関連して改訂した添付文書は以下のとおりである。それ以外の措置報告の内容については、すでに国内添付文書に記載し注意喚起を行っているか、又は本剤との明確な関連性は認められていないことから、特段の対応は不要と判断した。 ① 重大な副作用に「皮膚粘膜眼症候群」、「中毒性表皮壊死症」、「多形紅斑」、「消化管穿孔」、「角膜穿孔」、「角膜潰瘍」を追加記載（平成 21 年 6 月） ② その他の副作用に「ぶどう膜炎」を追加記載（平成 27 年 7 月）
研究報告	再審査期間中に総合機構に報告した研究報告 6 報のうち、安全性に関する研究報告は 3 報であった。得られた情報は、本剤のベネフィットリスク評価への影響はないと考えられたことから、添付文書改訂等の特段の対応は不要と判断した。 ① 切除不能膀胱癌に対するゲムシタビンとの併用における国内臨床試験（JO20302 試験）において、重篤な ILD 様事象が投与例 106 例中 8 例に報告されており、うち 7 例が治験薬との因果関係は否定できないと評価された。切除不能膀胱癌を対象とした海外の臨床試験での重篤な ILD 様事象発現率は 2.5%であり、発生率に差があることが示唆されたが、JO20302 試験の患者登録は終了しており、また、ILD 様事象が報告された 7 例はいずれも軽快又は回復したことが確認されている。 ② イギリス規制当局のファーマコビジランス査察で次の点が指摘された。1) 市販後の有害事象を示唆する情報が適切に収集されておらず、安全性データベースに登録されていなかった、2) 市販後の自発報告の社内レビューの重篤性の評価において、重篤と考えるべき事象が非重篤とされていた、3) 安全性データベースにフラグが適切に入力されていない症例があったことより、安全性情報の集積評価時に一部の症例が評価対象に含まなかった可能性があること。 なお、これらのデータベースの新規入力、修正を行い再評価した結果として、本剤の安全性プロファイルに変更はないと結論づけられている。 ③ 本剤単剤療法とベバシズマブとの併用療法を比較する非盲検・無作為化・比較試験の結果で、併用療法の Grade 3 以上の有害事象（特に高血圧、蛋白尿）の発現頻度が高かった。本剤のベネフィットリスクバランスに変更はない。 他の 3 報は有効性に関する研究報告であり、EGFR、K-ras 等の遺伝子変異を分析したもの、バイオマーカーと本剤の有効性との関連を分析したもの、バイオマーカーの探索を目的としたものであった。
備考	

7. 機構の評価

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

また、治癒切除不能な膀胱癌承認時（平成 23 年 7 月 1 日）に付与された承認条件『本剤の投与が、膀胱癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。』については、適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上