

審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg

〔一 般 名〕 エルロチニブ塩酸塩

〔申 請 者〕 中外製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 4 月 14 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 7 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 19 年 7 月 18 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販 売 名] タルセバ錠 25mg¹⁾、同 100mg²⁾、同 150mg³⁾

[一 般 名] エルロチニブ塩酸塩

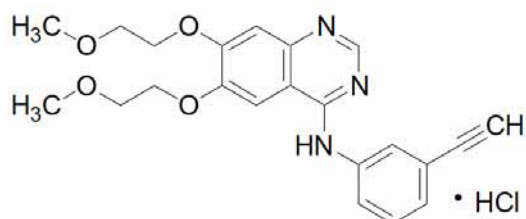
[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 14 日

[剤型・含量] 錠剤・1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg¹⁾、109.29mg²⁾、163.93mg³⁾（エルロチニブとして 25mg¹⁾、100mg²⁾、150mg³⁾）を含有する。

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：C₂₂H₂₃N₃O₄・HCl

分子量：429.90

化学名：*N*-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン一塩酸塩

[特記事項] 優先審査（平成18年5月31日薬食審査発第0531003号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成19年7月18日作成

[販 売 名] タルセバ錠 25mg¹⁾、同 100mg²⁾、同 150mg³⁾
[一 般 名] エルロチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 14 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg¹⁾、109.29mg²⁾、163.93mg³⁾（エルロチニブとして 25mg¹⁾、100mg²⁾、150mg³⁾）を含有する。

審査結果

提出された資料から、「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」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人にはエルロチニブとして150mg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、患者の症状により適宜減量する。

[承認条件]

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

製造販売後においては、間質性肺疾患様事象発現等の安全性情報を適切に収集・解析し、間質性肺疾患様事象の発現の危険因子を特定するために、必要な更なる検討を実施し、結果については公表すること。

審査報告 (1)

平成 19 年 5 月 30 日作成

I. 品目の概要

- [販 売 名] タルセバ錠 25mg¹⁾、同 100mg²⁾、同 150mg³⁾
[一 般 名] エルロチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 14 日
[剤型・含量] 錠剤・1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg¹⁾、109.29mg²⁾、163.93mg³⁾ (エルロチニブとして 25mg¹⁾、100mg²⁾、150mg³⁾) を含有する。
[申請時の効能・効果]
手術不能又は再発非小細胞肺癌
[申請時の用法・用量]
通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。
[特 記 事 項] 優先審査 (平成 18 年 5 月 31 日薬食審査発第 0531003 号)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR (ErbB1 又は HER-1)) は、細胞外リガンド結合領域、膜貫通領域及び細胞内チロシンキナーゼ領域から構成されている。細胞外リガンド結合領域に上皮増殖因子 (epidermal growth factor: EGF) やトランスフォーミング増殖因子- α 等のリガンドが結合すると、EGFR は EGFR 又は ErbB2 (HER-2) と二量体を形成し、各受容体分子上のチロシン残基が相互に自己リン酸化され、これに引き続いて下流の細胞内シグナル伝達系が活性化される。EGFR チロシンキナーゼの活性化は、細胞周期亢進、アポトーシス抑制、浸潤、転移、血管新生等の腫瘍増殖に関与すると考えられている。

エルロチニブ塩酸塩 (本薬) は、EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより EGFR の自己リン酸化を抑制し、下流の細胞内シグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。本薬と同様の作用機序を有する抗悪性腫瘍薬として、国内では申請効能と同様な非小細胞肺癌を適応としてゲフィチニブが承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 OSI Pharmaceutical Inc (以下 OSI 社) と Pfizer 社は EGFR チロシンキナーゼの阻害作用を有する化合物の探索研究を共同で行い、4-anilinoquinazoline 骨格を有する本薬を開発候補品目として選択した。OSI 社は 19 年より健康成人及び固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験を開始し、20 年から EGFR 陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした海外第 II 相試験を実施した。その後、20 年より NSCLC 患者を対象とした第 III 相試験が海外

において計 3 試験実施された。このうち、化学療法の治療歴のない NSCLC 患者を対象としてシスプラチン/塩酸ゲムシタビン (CDDP/GEM) 及びカルボプラチン/パクリタキセル (CBDCA/PTX) への本薬の上乗せ効果についてそれぞれ検討が行われた 2 試験 (BO16411 試験及び OSI2298g 試験) では、本薬をこれらの標準的な化学療法に上乗せすることによる全生存期間の延長は認められなかった。一方、1 レジメン以上の化学療法前治療歴を有する NSCLC 患者を対象とした本薬単独投与の臨床試験 (BR.21 試験) では、プラセボに対して本薬投与により全生存期間の延長が認められた。

OSI 社は上記の BR.21 試験成績に基づいて 2004 年 7 月に米国で本薬の NSCLC に関する効能・効果について承認申請を行い、「TARCEVA monotherapy is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. Results from two, multicenter, placebo-controlled, randomized, Phase 3 trials conducted in first-line patients with locally advanced or metastatic NSCLC showed no clinical benefit with the concurrent administration of TARCEVA with platinum-based chemotherapy [carboplatin and paclitaxel or gemcitabine and cisplatin] and its use is not recommended in that setting.」を効能・効果として 2004 年 11 月に承認されている。また、欧州では、F.Hoffmann-La Roche 社 (Roche 社) が 2004 年 8 月に承認申請を行い、本薬は「Tarceva is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account. No survival benefit or other clinically relevant effects of the treatment have been demonstrated in patients with EGFR-negative tumours.」の効能・効果として、2005 年 9 月に承認されている。なお、2007 年 3 月時点において、本薬は海外 83 の国・地域で承認されている。

国内においては、NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が実施中であった 20 年 月より固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 (JO16564 試験) が開始され、20 年 月からは白金含有製剤を含む化学療法前治療歴を有する NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (JO16565 試験) が実施された。当該試験は 20 年 月に最終観察が終了し、今般、これらの国内及び海外臨床試験成績に基づいて承認申請がなされた。なお、20 年 月から開始された NSCLC 患者を対象として国内で別途実施されていた第Ⅱ相試験 (JO18396 試験) の総括報告書は、承認申請後 (20 年 月) に提出された。

本薬は、「使用機会の提供と安全確保を図ること」を目的として厚生労働大臣が設置する「未承認薬使用問題検討会議」(第 5 回 2005 年 7 月開催) で取り上げられ、「本剤は、ゲフィチニブと同様に EGFR のチロシンキナーゼ阻害を作用機序とした薬剤であり、国内第Ⅰ相試験において間質性肺炎が認められていることから、急性肺障害・間質性肺炎などの安全性への注意が必要である。現在、国内において化学療法歴のある非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験が進行中であることから、当該試験の中で本剤が使用されることが適当であり、その状況を注視していく必要がある。」(2005 年 7 月 22 日付ワーキンググループ検討結果報告書) との検討結果が報告されている (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/dl/s0722-6c3.pdf> 2007 年 5 月現在)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

2.1 原薬

1) 製造方法

原薬であるエルロチニブ塩酸塩は、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として、4 工程からなる製造方法により製造される。製造場所は、[REDACTED] である。

第一工程：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を混合し、この溶液を加熱する。得られた溶液を [REDACTED] と混合し、[REDACTED] 水溶液で pH を調整して水層を分離後、[REDACTED] 水溶液及び [REDACTED] で有機層を洗浄する。有機層を減圧濃縮し、[REDACTED] から目的物を晶析する。生成物を遠心分離し、[REDACTED] で洗浄後、減圧乾燥して [REDACTED] を得る。

第二工程：[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を還流下で反応し、[REDACTED] 及び [REDACTED] を留去する。[REDACTED] を加えて水層を分離後、[REDACTED] 剤を用いて有機層をろ過する。ろ液を第 [REDACTED] 工程で得た [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] と混合し、[REDACTED] を加える。混合物を還流した後、[REDACTED] を加え冷却する。生成物を遠心分離し、[REDACTED] で洗浄して [REDACTED] を得る [REDACTED] は未乾燥のまま [REDACTED] に使用する。

第三工程：未乾燥の [REDACTED] に [REDACTED] を混合する。混合物を還流した後、冷却する。生成物を遠心分離し、[REDACTED] で洗浄後、乾燥する。

第四工程：得られたエルロチニブ塩酸塩は、ポリエチレン袋に詰めてドラムに保存する。

2) 重要工程及び重要中間体の管理

エルロチニブ塩酸塩の合成において、品質に影響を与えるパラメータは、第 [REDACTED] 工程で使用する [REDACTED] の残存量のみである。[REDACTED] は第 [REDACTED] 工程における [REDACTED] 除去後に残存した場合、[REDACTED] と反応して [REDACTED] を生成する。[REDACTED] は、[REDACTED] 工程において完全に除去することはできないため、第 [REDACTED] 工程中で管理が必要である。エルロチニブ塩酸塩に含まれる [REDACTED] 含量を [REDACTED] %以下とするために、[REDACTED] 生成後の [REDACTED] の残存量は [REDACTED] %以下に設定されている。

3) 製造工程の開発の経緯

商業生産可能な効率的かつ信頼性のある製造プロセスの確立を目的として、本薬の製造プロセスの開発を行い、これまで3種類の製造プロセス（プロセス A、B 及び C）が開発されてきた。今後は、プロセス C を用いて商業生産を実施する予定とされている。

4) 特性

(1) 一般特性

エルロチニブ塩酸塩の物理的・化学的特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、

分配係数、及び結晶多形について検討されている。

エルロチニブ塩酸塩は、白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末であり、水及びエタノールに極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。吸湿性はなく、融点は約 231～232℃、 $pK_a=5.64$ (0.1mol/L KNO_3 、21℃) であり、1-オクタノールと緩衝液の分配係数 (P) を検討した結果、分配係数は pH 5.0 付近以下の範囲では pH が低くなるに従い、徐々に水溶性が増す傾向がみられた。一方、pH 5.0 付近以上の範囲では脂溶性が高く、ほぼ一定であった。エルロチニブ塩酸塩は 3 種類の結晶多形を有するが、本製造プロセス (プロセス C) により A 形結晶を生成する。

(2) 構造決定

エルロチニブ塩酸塩の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸光スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR) 及び核磁気共鳴スペクトル (1H -NMR、 ^{13}C -NMR) により支持されている。

(3) 結晶多型

エルロチニブ塩酸塩の結晶多形は、A 形結晶、B 形結晶及び E 形結晶の 3 種類があり、いずれも無水結晶である。

■形結晶は、熱力学的に■形結晶及び■形結晶より安定であった。高温/多湿の条件下(■℃/■%RH-■カ月、■℃/■%RH-■カ月、及び■又は■℃/■、■、■%RH-■カ月)での保存では、結晶転移しないが、■形結晶は■形結晶と■形結晶に、■形結晶は■形結晶に転移する。また、■形結晶の■処理でも結晶転移は認められなかった。更に、■形結晶及び■形結晶は、■形結晶より僅かに溶解性が高かった。

■では、■形結晶と■形結晶及び■形結晶と■形結晶は非同等で区別可能であった。なお、■は、原薬中のエルロチニブ塩酸塩が■形結晶であり、■形結晶中に混在する■形結晶及び■形結晶は定量限界 (■%) 以下であることを保証する試験が確認試験として設定されている。

5) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法は、特性、試験方法 (分析方法) のバリデーション、安定性の成績、及び規格及び試験方法の妥当性に示す試験結果を考慮して、性状、確認試験 (IR、塩化物)、純度試験 (重金属、類縁物質、残留溶媒)、強熱残分、含量 (定量法) が設定されている。

(1) 純度試験 (類縁物質)

10 種類の構造既知及びその他の有機不純物について、開発スケールの■ロット、パイロットスケールの■ロット、及び実生産スケールの■ロットについて検討が行われた。その結果、個々の不純物含量は低く、■%を超えなかった。類縁物質 A[#] (合成工程の副反応生成物) は、パイロットスケール及び実生産スケールの製造ロットにおいて、■%以上の量を検出したが、安定性試験の結果より経時的に増加しないことが確認された。また、すべての不純物の総含量はパイロット及び実生産スケールの製造ロットで■%を超えることはなかった。

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

6) 原薬の安定性

原薬の長期保存試験及び加速試験は、実生産スケールで製造された3ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間を以下に示す。

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン袋に詰めてドラムに保存	1、3、6、9、12、18、24、36 カ月
	30℃	75%RH	—		9、12、18、24、36 カ月
	40℃	75%RH	—		1、3、6 カ月
加速試験	高温/高湿度	100℃	—	開封ガラスボトル	24 時間
		60℃	—	開封/密閉ガラスボトル	14 日
		60℃	80%RH	開封/密閉ガラスボトル	14 日
		50℃	75%RH	ポリエチレン袋に詰めてドラムに保存	1、2、3 カ月
		60℃	75%RH	ポリエチレン袋に詰めてドラムに保存	
	溶液/懸濁液における安定性	—	—	混液 (:)、mg/mL、pH1~3、pH5~13	時間還流後、pH を中和して、 で mL に希釈。
		—	—	混液 (:)、mg/mL	日間、℃、又は 雰囲気下で保存。
	光	—	キセノン・アークランプ	固形物/開放、混液 (:) mg/mL	>120 万 lx・hr >200W・h/m ²

長期保存試験及び加速試験において、含量が %～%の範囲で変化していないこと及び類縁物質である 類縁物質 A[#] は %未満であり、すべての類縁物質は %を超えないことから、保存期間中は良好な安定性を示した。また、性状は判定基準に適合していた。

苛酷試験（固形物における高温/高湿度安定性）において、含量はすべての試料において %～%の範囲内で変化しないことから、エルロチニブ塩酸塩の分解は認めなかった。以上の結果から、原薬は温度に対して安定であるとされている。苛酷試験（固形物における光安定性）において、光によるエルロチニブ塩酸塩の分解は認めず、原薬は光に対して安定であるとされている。

溶液/懸濁液における安定性は、pH ～ の間では分解物を認めなかった。pH では、総類縁物質量を %検出した。その際、加水分解物である類縁物質B[#] 及び 類縁物質C[#]を %～%、である 類縁物質D[#] を %検出した。pH のアルカリ処理では、加水分解物又はである 類縁物質E[#] は %を超えなかったが、総類縁物質量を %検出した。更に、エルロチニブ塩酸塩溶液を 日間、酸素雰囲気下に曝露したが、原薬は分解しなかった。以上の結果より、酸、アルカリ及び酸素に対する溶液/懸濁液中のエルロチニブ塩酸塩は良好な安定性を示すとされている。

以上の結果から、原薬をポリエチレン袋に詰めてドラムに入れて保存するとき、長期保存試験で 36 カ月安定であったことから、本品の有効期間は 36 カ月(室温保存)と設定された。

2.2 標準品

標準品の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR、¹H-NMR、塩化物）、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、含量（定量法）が設定されている。

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

2.3 製剤

1) 製剤及び処方

タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg は、原薬、賦形剤（乳糖、結晶セルロース）、崩壊剤（カルボキシメチルスターチナトリウム）、界面活性剤（ラウリル硫酸ナトリウム）、流動化剤/滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）、コーティング剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 400、酸化チタン）からなるフィルムコート錠である。なお、コーティング剤は、プレミックス添加剤として上記 4 成分で構成されている。

2) 製剤開発

海外臨床試験で用いられた 100mg 錠及び 150mg 錠は、臨床開発中に処方変更は行われておらず、錠剤を識別するための印刷インクの違いを除いて、市販製剤と違いはない。25mg 錠は、海外第Ⅲ相試験開始以前まではコーティングは施されていなかったが、海外第Ⅲ相試験（BR.21 試験、OSI2298g 試験、BO16411 試験及び PA.3 試験）からは盲検性確保の観点から 100mg 錠及び 150mg 錠と同じコーティング製剤に変更された。当該処方変更は溶出特性に重大な影響は与えないとされ、また変更後の 25mg 錠の処方、錠剤を識別するための印刷インクの違いを除いて、海外市販製剤と違いはない。

国内臨床試験では、海外第Ⅲ相試験（BR.21 試験、OSI2298g 試験、BO16411 試験及び PA.3 試験）に使用された製剤と同じ製剤が使用されている。国内で製造販売予定の製剤は海外市販製剤と同一処方である。

3) 製造方法

製剤は、以下の 7 工程からなる製造方法により製造される。第五工程までは、XXXXXXXXXX（米国）にて、第六工程は XXXXXXXXXX スイス）、第七工程は XXXXXXXXXX にて行う予定とされている。

第一工程：XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、及び XXXX XXXXXXXXXX を混合する。混合品に、XXXXXXXXXX を添加し混合した後、造粒する。

第二工程：顆粒を整粒する。

第三工程：整粒品に XXXXXXXXXX を添加して混合する。

第四工程：最終混合品を打錠する。

第五工程：素錠にコーティング液をスプレーする。

第六工程：フィルムコート錠に印刷する。

第七工程：フィルムコート錠を PTP 包装する。

4) 重要工程及び重要中間体の管理

重要工程として、XXXX 工程及び XXXXXXXXXX 工程が設定されており、工程管理によりコントロールされている。なお、重要中間体はない。

5) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性試験、溶出試験、含量（定量法）が設定されている。

6) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の主要な長期保存試験は、錠剤表面にロゴが印字されていない製剤バルク（機構注：製造販売用製剤はロゴを各錠剤表面に印刷するが、「印刷なし」錠剤はこの印刷工程を省略して包装したものである。）を Roche 社 Basel（スイス）にてポリ塩化ビニル（PVC）ブリスター包装したタルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg を用いた試験である。なお、製剤表面のロゴ印刷の有無の影響を評価するために、印刷を施したタルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg による 25°C/60%RH の長期保存試験が実施されている。

また、一次包装の材質の違いが安定性に与える影響を確認するために、印刷なしのタルセバ錠を中外製薬株式会社で PVC ブリスター包装（海外市販包装形態）及び PP ブリスター包装（国内製造販売包装形態）した包装品による加速試験による相対比較試験が実施されている。

安定性試験における保存方法、保存期間（中外製薬株式会社）

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PP（印刷なし）	3、6、9、12、18 カ月
相対比較試験	40°C	75%RH	—	PVC、PP（印刷なし）	1、3、6 カ月

安定性試験における保存方法、保存期間（Roche 社 Basel）

試験	温度	湿度	光	包装形態	保存期間
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PVC（印刷あり）	3、6、9、12、18、24 カ月
				PVC（印刷なし）	3、6、9、12、18、24、36 カ月
	30°C	75%RH	—	PVC（印刷あり）	6、12、24 カ月
				PVC（印刷なし）	6、12、24、36 カ月
加速試験	40°C	75%RH	—	PVC（印刷なし・あり）	1、3、6 カ月
光安定性試験	—	—	キセノン・アークランプ	PVC（印刷あり）	120 万 lx・hr 200W・h/m ²

(1) 安定性試験（国内試験）

長期保存試験において、6 カ月まで保存した試料について試験を行った結果、いずれの製剤においても、純度試験の各類縁物質は常に ■■■%以下で、すべての類縁物質の総計は ■■■%を超えていないことから、試験期間を通じて分解はなく、また性状、溶出試験及び含量の変化も認めなかった。

相対比較試験において、いずれの包装製剤においても純度試験の各類縁物質は常に ■■■%以下で、すべての類縁物質の総計は ■■■%を超えていないことから、試験期間を通じて分解はなく、また性状、溶出試験及び含量は変化していないことから、タルセバ錠の品質は安定であると判断されている。以上のことから、タルセバ錠の PP ブリスター包装及び PVC ブリスター包装の相対比較試験において、両包装間での安定性に差はないとされている。

(2) 安定性試験（海外試験）

長期保存試験（25°C/60%RH、30°C/75%RH）において、いずれの製剤においても、純度試験の各類縁物質は常に ■■■%以下、総類縁物質量は 25°C/60%RH の条件では ■■■%未満～■■■%の範囲を超えておらず、30°C/75%RH の条件では ■■■%未満～■■■%の範囲を超えていないことから、いずれの保存条件においても試験期間を通じて分解はなく、また各保存条件

において、性状、溶出試験及び含量についても変化は認められていない。現在、各保存条件において、印刷なしのタルセバ錠については 36 カ月まで保存した 3 ロット及び印刷ありのタルセバ錠については 24 カ月まで保存した 3 ロットの試験結果が得られている。

加速試験において、いずれの製剤においても、純度試験の各類縁物質は常に 0.1%以下、総類縁物質量は 0.1%未満～0.2%の範囲を超えていないことから、試験期間を通じて分解は起きなかった。また、性状、溶出試験及び含量は変化していない。

光安定性試験において、光により励起される含量の低下及び分解は生じなかった。また、性状及び溶出試験結果は、変化しなかった。

以上を踏まえて、申請者は、PP ブリスター包装は PVC ブリスター包装と同等の良好な安定性プロファイルを有すると判断し、製剤は室温で保存するとき、有効期間は 3 年と設定された。なお、長期保存試験については、60 カ月まで継続予定とされている。

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下の検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されるものと判断した。

1) 原薬の管理

機構は、原薬の規格及び試験方法のうち粒子径を設定しない理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

Roche 社では、実生産スケールで製造された原薬 3 ロット（予備検討の 3 ロットを含む）及びパイロットスケールで製造された原薬 3 ロット（すべて予備検討）の粒子径をレーザー回折法による粉体粒度測定法で検討を行っている（下表参照）。Roche 社は、当該試験成績より ICH Q6A ガイドラインに基づき、原薬の粒子径について規格及び試験方法を設定し、適切に管理を行っている。原薬は国内では取扱いはなく、海外製造元で適切に原薬の粒子径が管理されていれば、品質の安定した製剤が入手される。また、粒子径分布は一般的に工程内試験として GMP での管理が行われてきた評価項目である。以上のことから、国内での承認申請規格として原薬の粒子径を省略した。

パイロットスケール（3 ロット）と生産スケール（3 ロット）の原薬の粒度分布の範囲

粒度分布（累積篩下粒径）	パイロットスケールにおける 原薬の粒度分布	実生産スケールにおける 原薬の粒度分布
Dv ₁₀ (μm)	100	100
Dv ₅₀ (μm)	150	150
Dv ₉₀ (μm)	250	250

機構は、原薬の粒子径を国内での承認申請規格として設定する必要があると考え、設定の必要性について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

開発段階における原薬の粒度分布の範囲（下表参照）では、製剤の製造性に問題はなく、錠剤硬度、崩壊度、溶出速度等の品質にも影響は認められていない。現在の原薬の製造工程では、製剤の製造性や品質に影響が見られなかった範囲で、再現性のよい粒子径が得られている。以上の結果から、これまでの実績に基づいて原薬の粒子径の規格値を設定することとした。

粒度分布と製造性の関係

粒度分布（累積篩下粒径）	開発段階における原薬の粒度分布
Dv (μm)	~~~~~
Dv (μm)	~~~~~
Dv (μm)	~~~~~

機構は、上記の回答を了承した。

2) 製剤の製造方法

機構は、承認申請書に記載されている製剤のプロセスパラメータのうち、製造所で実際に設定されている数値と異なる数値が設定されている理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

第一工程の造粒機のスクリーンは、 mesh (mm) であり、申請書では SI 単位換算した mm を四捨五入して mm と記載した。造粒機のスクリーンの違いは最終混合品の に影響する可能性があるため、申請書の記載を mm から mm に変更する。併せて造粒機のスクリーンはタイプであることから、スクリーン径から目開きに記載を統一する。

第一工程の粉砕機のスクリーン径は round hole/ inches (mm) 及び第二工程の のスクリーンは mesh (mm) であり、申請書では SI 単位換算した各々 mm 及び mm を四捨五入して mm と記載した。第一工程の粉砕機は の凝集塊を取り除き、均質な混合末を得ることを目的としていること、第二工程は前工程から得られた顆粒の凝集物を除き、さらに第一工程の造粒機のスクリーンから漏れが生じた場合の安全策として使用していることから、ともに品質への影響はなく、 mm 及び mm を mm に四捨五入することは可能と判断した。

機構は、申請者は品質への影響はないとして、粉砕機及び のスクリーン径を四捨五入して承認申請書に記載しているが、四捨五入する必要性は不明であると考え。仕込量以外のプロセスパラメータは、承認申請時には、原則、製造所で設定されている値を記載する必要があると考え、製造所にて実際に設定されているパラメータへの記載の変更を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

スクリーン径及び目開きの値については、四捨五入せず、製造所にて設定されている値を記載し、SI 単位換算した値と併記する。なお、申請書の作成においては、製造所の製品標準書又はマスターバッチレコードや製造の標準操作手順書等に基づいた製造方法を記載することとし、製造現場で設定されているパラメータ値は、申請書に目標値／設定値として記載する場合も含め、製造所との合意のうえで申請書へ反映することを原則としている。海外既承認品目の輸入に際しては、当該外国製造所において、各国の薬事規制と言語に基づいて作成されたマスターバッチレコードや製造の標準操作手順書等を根拠として作成された日本の承認申請用の英文文書の提供を受けて申請書を作成している。製造所で設定されているパラメータ値は、マスターバッチレコードや製造の標準操作手順書等にて管理され、英文文書に反映、管理されることにより、国内の申請書との整合性を担保している。

外国製造所で製造される製品には、提携先との状況によって、これらの情報が十分開示されていない可能性もあるため、今後は正確なパラメータ値を申請書へ反映すべく、当該外国製造所のマスターバッチレコード又は製造の標準操作手順書等を確認する方向で、当該外国製造所と協議していく。

機構は、上記の機構の指摘を受けて申請書の記載変更をする旨の回答内容は了承するものの、SI 単位への換算後の有効数字の取扱いは海外製造所との協議・検討が不十分なまま合理的な理由もなく判断されて承認申請書が作成されており、審査の段階で指摘を受けて調査・検討を行っていると考えざるを得ず、このような申請者の対応は、承認審査への負担をかけ、承認審査期間にも影響を及ぼすこととなることは明白であり、この点については申請者として十分に認識する必要があると考える。

3) 製剤の管理

機構は、製剤の規格のうち微生物限度試験を設定しない理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

製剤に用いられる原薬及び添加物では微生物限度試験は実施されておらず、最終製剤が当該試験の対象となる。Roche 社では、ICH Q6A ガイドラインに従って各含量の製剤について、実生産スケールで製造された 3 ロットについて微生物限度試験を行った結果、常に限度値以下であり、本試験はスキップ試験として設定され、■年間に■ロットを試験することとされた。申請者は Roche 社の出荷承認を受けた製剤を輸入して国内で包装後出荷するため、本試験項目については、適切に管理された製剤のみが国内市場に出荷されることから、国内の承認申請規格においては微生物限度試験を省略した。

機構は、当該スキップ試験についても工程内管理試験として設定するように求め、申請者は当該試験を国内承認申請においても工程内管理試験として設定する旨を回答した。

4) 添加剤の管理

機構は、製剤の製造に用いるコーティング液は、プレミックス添加物より調製されることから、当該プレミックス添加物の個々の成分である添加物の規格に加えて、プレミックス添加物の規格も別途設定するように求めた。

申請者は、プレミックス添加物としての規格を新たに設定する旨を回答し、機構はこれを了承した。

5) 製剤の有効期間について

機構は、製剤の有効期間について、海外市販包装形態である PVC ブリスター包装製剤と国内製造販売予定の包装形態である PP ブリスター包装製剤の各々 6 カ月の加速試験結果を踏まえ、PP ブリスター包装製剤の有効期間を 3 年と設定していることに関して、18 カ月の長期保存試験結果までしか得られていない PP ブリスター包装製剤に対しても 3 年の有効期間を設定できると判断した妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PVC と PP のシート特性は、光透過性には差違はなく、防湿性は PVC よりも PP の方が優れ、防酸素性は PVC の方が PP よりも優れており、両材質の特性は異なっている。また、40℃及び 30℃/75%RH-3 カ月までの無包装状態での製剤の安定性試験において、変化は認められていないことから、包装材料は製剤の安定性に寄与していないと考えられた。海外では PVC 包装の長期保存試験で 36 カ月間安定であることが確認されており、包装材料を PP に変更しても PVC に劣らない安定性が得られると推定された。実際、国内において実施中の PP 包装での長期保存試験は 18 カ月保存試料まで試験を終了しており、PVC 包装品と同様、変化を認めず安定であることが確認されている。以上より、PP 包装品の有効期間を 3 年とすることは妥当であると考ええる。

機構は、PVC 包装品と PP 包装品での 6 カ月の加速試験結果（相対比較）を以て、PP 包装品の有効期間を 3 年と設定することは不適切であると考ええる。しかしながら、材質の特性に関する比較結果、無包装状態での製剤の安定性等を考慮し、国内製造販売製剤の有効期間を 3 年と設定することは可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

3.1 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験に関して 5 つの報告書、副次的薬理試験に関して 1 つの報告書、及び安全性薬理試験に関して 7 つの報告書がそれぞれ評価資料として提出された。なお、申請時に評価資料として提出された I■0176 試験/Cancer Res 57; 4838-4848, 1997 及び M■0223 試験/J Pharmacol Exp Ther 291; 739-748 について、海外の承認申請に提出された試験成績であるが、申請者は当該試験の原資料にアクセスすることはできないと説明している。

1) 効力を裏付ける試験

(1) EGFR チロシンキナーゼの阻害特性 (I■0176 試験/Cancer Res 57; 4838-4848, 1997)

本薬の EGFR チロシンキナーゼ活性への影響は、*in vitro* において、ヒト外陰部癌由来 A431 細胞から調製した全長型 EGFR のチロシンキナーゼを用いて poly glutamic acid tyrosine (PGT) をリン酸化基質として検討された。本薬は、EGF で惹起された全長型 EGFR チロシンキナーゼの活性亢進を濃度依存的に抑制した (IC_{50} 値 2nmol/L (0.79ng/mL))。本薬の EGFR チロシンキナーゼ阻害作用は反応液中の ATP 濃度の上昇により抑制されたことから、本薬のチロシンキナーゼ阻害作用は ATP 競合的であると考察されている。

(2) EGFR シグナル伝達に対する選択性 (I■0176 試験/Cancer Res 57; 4838-4848, 1997)

膜貫通型受容体チロシンキナーゼへの本薬の阻害活性の選択性の有無を検討する目的で、ヒト血小板又は *abl* 遺伝子を導入した細菌より各々精製した非受容体型チロシンキナーゼの *c-src* と *v-abl* 酵素及び上記の全長型 EGFR に対する本薬の阻害効果が比較検討された。その結果、*c-src* 及び *v-abl* 酵素に対する本薬の阻害活性強度は、全長型 EGFR チロシンキナーゼへの阻害に比べ 1/1,000 以下であった。

EGFR チロシンキナーゼへの本薬の阻害活性の選択性の有無を検討する目的で、ヒトインスリン受容体 (IR) β サブユニット、ヒト I 型インスリン様増殖因子受容体 (IGF-IR) β サブユニット及び組換え型ヒト EGFR の各細胞内チロシンキナーゼ領域に対する本薬の阻害効果が比較検討された。その結果、EGFR 細胞内チロシンキナーゼに対する本薬の IC_{50} 値は 1nmol/L (0.39ng/mL) であったが、IR β サブユニット及び IGF-IR β サブユニットのチロシンキナーゼの活性に対して、本薬 10 μ mol/L でも阻害作用は認められなかった。

EGFR シグナル伝達系を介した細胞増殖に対する抑制効果について、本薬の選択性の有無を検討する目的で、各増殖因子刺激によって惹起されるラット胚細胞の増殖を 5-プロモデオキシウリジンの細胞内取り込み量を指標として検討された。EGF、塩基性線維芽細胞増殖因子、I 型インスリン様増殖因子及び血小板由来増殖因子の増殖刺激因子が用いられ、その結果、EGF 刺激による細胞増殖の亢進に対して本薬は抑制作用を示した (DNA 合成阻害率から算出した IC_{50} 値は 70nmol/L) が、EGF 以外の増殖因子による細胞増殖の亢進に対して

は、本薬 1 μ mol/L 超まで増殖抑制作用は認められなかった。

EGFR チロシンキナーゼ阻害を介したアダプター蛋白のリン酸化阻害効果について、本薬の選択性の有無を検討する目的で、アダプター蛋白のリン酸化に関して抗リン酸化チロシン抗体を用いたウエスタンブロット法にて検討がなされた。その結果、EGFR を発現するヒト頭頸部癌由来 HN5 細胞において、EGF 刺激による EGFR のアダプター蛋白 SHC (src homology and collagen protein) のリン酸化は、本薬 1 μ mol/L (393ng/mL) の添加によって減少したが、インスリン刺激による IR のアダプター蛋白であるインスリン受容体基質 1 のリン酸化は、本薬 1 μ mol/L 添加での影響は認められなかった。

(3) EGFR 自己リン酸化に及ぼす影響 (I■0176 試験/Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、M■0223 試験/J Pharmacol Exp Ther 291; 739-748)

EGFR はリガンドとの結合により二量体を形成し、EGFR 細胞内領域のチロシン残基が自己リン酸化される。EGFR 自己リン酸化に対する本薬の阻害効果を EGFR 細胞内領域のチロシン残基のリン酸化量を指標に *in vitro* 及び *in vivo* にて検討がなされた。

in vitro :

EGFR を発現する HN5 細胞を本薬 20~1,000nmol/L の存在下で 1 時間培養し、培養後に添加した EGF による細胞内 EGFR 自己リン酸化チロシン量は抗チロシン抗体を用いたウエスタンブロット法により検討がなされた。その結果、EGF で惹起される EGFR の自己リン酸化を本薬は濃度依存的に阻害した (IC₅₀ 値 20nmol/L (7.9ng/mL))。また、EGF 誘発自己リン酸化に対する本薬の阻害作用は、培養液から薬剤除去後に培養を継続した細胞では回復が認められた。

in vivo :

HN5 細胞株移植マウスに本薬 2.9~92mg/kg を経口投与し、1 時間後に摘出した腫瘍組織内の EGFR 自己リン酸化チロシン量は ELISA 法により検討された。また、血漿及び腫瘍組織中の本薬濃度は HPLC 法にて分離定量された。その結果、腫瘍内の EGFR 自己リン酸化チロシン量は投与量依存的に抑制され、投与量と腫瘍中の EGFR 自己リン酸化阻害率から算出した ED₅₀ 値は 9.9mg/kg であった。この時の血漿中本薬濃度は 8 μ mol/L (3.1 μ g/mL) と推定された。本薬 92mg/kg の単回経口投与では、血漿及び腫瘍組織中の本薬濃度は投与 1 時間後に最高値 (各々 124.6 μ mol/L 及び 54.8 μ mol/kg) を示し、投与 24 時間後では各々 38 μ mol/L (14.9 μ g/mL) 及び 4.0 μ mol/kg であった。腫瘍組織中の EGFR 自己リン酸化阻害率 (機構注: EGFR 自己リン酸化チロシン量が 0 units/mg total protein まで減少した場合を阻害率 100%として算出) は、投与 12 時間まで 75~85%、投与 24 時間後でも 25~40% であった。

HN5 細胞株移植マウスに、移植 4 日後 (腫瘍径は 2~4mm) から本薬 1.6~100mg/kg を 1 日 1 回 20 日間連続経口投与し、本薬の腫瘍増殖抑制効果が検討された。薬剤未投与の対照に対して、本薬群では投与量依存的に腫瘍増殖の抑制が認められ、ED₅₀ 値は 7mg/kg であった。また、当該試験で得られた本薬反復投与による腫瘍増殖抑制率と単回投与 1 時間後の腫瘍組織中の EGFR 自己リン酸化阻害率には正の相関が認められた ($r^2=0.92$)。

(4) 腫瘍細胞の増殖に及ぼす影響 (I⁰¹⁷⁶ 試験/Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、M⁰²²³ 試験/J Pharmacol Exp Ther 291; 739-748、M20¹⁵⁸ 試験、M20³¹⁴ 試験)

in vitro :

EGFR を発現するヒト大腸癌由来 DiFi 細胞の増殖に対する本薬の抑制効果が検討された。DiFi 細胞の増殖を本薬は濃度依存的に抑制し、培養 8 日後の IC₅₀ 値は 100nmol/L であった。なお、培養 1 日後の生細胞率は本薬 1μmol/L で 98%、薬剤未処置では 97%であり、本薬の細胞増殖抑制の発現は緩徐であった。

in vivo :

EGFR を発現するヒト NSCLC 由来細胞 A549 株移植マウスに、腫瘍体積が約 200mm³ に達した時点より本薬を 3 週間反復経口投与し、下式より腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された (1 群 10 匹)。また、ゲムシタビン (GEM) を 3 日間隔で計 6 回腹腔内投与又はシスプラチン (CDDP) を 6 日間隔で計 3 回腹腔内投与し、本薬との併用効果についても検討された。結果は下表に示す。

$$T/C (\%) = \{1 - (\text{治療終了日の薬剤群腫瘍組織体積} - \text{治療開始日の薬剤群腫瘍組織体積}) / (\text{治療終了日の溶媒群平均腫瘍組織体積} - \text{治療開始日の溶媒群平均腫瘍組織体積})\} \times 100$$

NSCLC 由来細胞 A549 株移植マウスでの本薬の腫瘍縮小効果

投与量: mg/kg	T/C (%)	評価動物数	投与量: mg/kg	T/C (%)	評価動物数
対照	—	10	対照	—	10
本薬 100	13±5.8	10	本薬 100	7±1.0	10
本薬 25	52±9.5	10	本薬 25	75±5.8	10
GEM 120	25±8.4	9	CDDP 6	12±2.7	10
GEM 120+本薬 100	#1	0	CDDP 6+本薬 100	#2	0
GEM 30	58±6.9	10	CDDP 1.5	70±10.5	8
GEM 30+本薬 25	-3±3.7	10	CDDP 1.5+本薬 25	2±2.0	10

#1: 毒性発現のため、腫瘍増殖抑制は評価されていない (死亡動物 5 例、著しい体重減少 5 例)。#2: 毒性発現のため、腫瘍増殖抑制は評価されていない (死亡動物 1 例、著しい体重減少 9 例)。平均値±標準誤差

EGFR を発現するヒト NSCLC 由来細胞 H460 株又は Calu-6 株移植マウスに、移植 4 週間後より本薬を 2 週間反復又は間欠経口投与し、下式より腫瘍増殖抑制効果が検討された (1 群 8 匹)。また、GEM 又は CDDP との併用効果についても併せて検討された。

$$TGI (\%) = \{1 - (\text{薬剤群腫瘍組織体積}) / (\text{溶媒群平均腫瘍組織体積})\} \times 100$$

その結果 (下表参照)、H460 及び Calu-6 細胞株移植モデルでは、本薬 100 及び 150mg/kg、1 日 1 回 14 日間投与で腫瘍の増殖抑制は認められなかった (一部の検討においては抑制効果が見られた場合もある。)。

申請者は、*in vivo* 薬理試験において、本薬に対する感受性の違いが認められたヒト NSCLC 由来 A549 及び H460 細胞株について以下の考察を行っている。

両細胞株はともに野生型 EGFR を発現しており (Cancer Res 65; 9455-9462, 2005、Int J Cancer 118; 209-214, 2006)、1 細胞あたりの EGFR 発現量も同程度であると考えられる (Clin Cancer Res 8; 3250-3258, 2002、J Natl Cancer Inst Mongr 13; 117-123, 1992)。本薬に対する感受性が A549 より H460 で低い理由については、E-cadherin、γ-catenin、Brk、fibronectin 及び vimentin のうち H460 のみで細胞接着因子である E-cadherin の発現が認められないとの報告

を踏まえると (Cancer Res 65; 9455-9462, 2005)、H460 の増殖には EGFR 以外の増殖シグナルも寄与している可能性が考えられる。

また、申請者は①H460 細胞移植モデルにおいて、CDDP との併用により、腫瘍増殖抑制作用の増強がみられたが、著しい体重減少や死亡例が認められ、併用効果を正確に検証することはできなかった、②GEM との併用では、併用投与による腫瘍増殖抑制作用の増強は認められなかった、③本薬の投与スケジュールの違いにより、併用効果による腫瘍増殖抑制作用の増強に差はみられなかった、④反復投与スケジュールに比べて間欠投与で、体重減少等の毒性の発現が少なかった、と説明している。

NSCLC 由来細胞 H460 株移植マウスでの本薬の腫瘍縮小効果

投与量: mg/kg	TGI (%)	評価動物数	投与量: mg/kg	TGI (%)	評価動物数
対照	—	8	対照	—	8
本薬 150 (day 1~14)	n/a	—	本薬 150 (day 1~14)	33±6.3	7
CDDP 9 (day 1, 8, 22)	44.8±4.4	8	GEM 400 (day 5, 12)	44.4±5.0	8
CDDP 9+本薬 150 (day 1~29)	81.6±4.2	7	GEM 400+本薬 150 (day 1~14)	57.7±7.0	8
CDDP 9+本薬 150 (day 1~6, 8~20, 22~29)	74.6±5.1	7	GEM 400+本薬 150 (day 1~2, 6~9, 13~14)	39.6±6.1	7
CDDP 9+本薬 150 (day 1~5, 8~19, 22~29)	74.2±2.3	8			

n/a: day 15 の腫瘍体積増加率が溶媒投与群を上回っていたため、最終評価日の腫瘍体積測定を中止。毒性発現の個体は評価動物から除く。平均値±標準誤差

NSCLC 由来細胞 Calu-6 株移植マウスでの本薬の腫瘍縮小効果

投与量: mg/kg	TGI (%)	評価動物数	投与量: mg/kg	TGI (%)	評価動物数
対照	—	7	GEM 400+本薬 100 (day 1~2, 6~9, 13~14)	21.4±5.2	8
本薬 100mg/kg (day 1~14)	n/a	—	CDDP 9 (day 5, 12)	81.7±1.6	8
GEM 400 (day 5, 12)	37.6±10.9	8	CDDP 9+本薬 100 (day 1~14)	77.1±1.9	7
GEM 400+本薬 100 (day 1~14)	21.1±13.9	5	CDDP 9+本薬 100 (day 1~2, 6~9, 13~14)	80.5±1.1	8

n/a: day 15 の腫瘍体積増加率が溶媒投与群を上回っていたため、最終評価日の腫瘍体積測定を中止。毒性発現の個体は評価動物から除く。平均値±標準誤差

なお、EGFR を発現するヒト頭頸部癌由来細胞 HN5、外陰部癌由来細胞 A431、結腸癌由来細胞 CEO、膵臓癌由来細胞 CFPac-1 及び類表皮癌由来 KB 細胞を移植した担癌マウスについて、本薬の腫瘍増殖抑制の検討成績が併せて提出されているが、今回申請された適応癌腫とは異なる癌腫モデルのため試験成績の記載は省略する。

(5) 細胞周期に及ぼす影響等 (I⁰¹⁷⁶ 試験/Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、M20¹¹⁶ 試験)

細胞周期とこれに影響を及ぼす因子であるサイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質 p27^{KIP1} のタンパク誘導及び pRB の過リン酸化への影響を検討する目的で、本薬 1μmol/L 存在下で培養した DiFi 細胞又は HN5 細胞の細胞核 DNA 含量をフローサイトメトリーで測定するとともに、DiFi については抗 p27^{KIP1} 抗体及び抗 pRB 抗体を用いたウエスタンブロット法により p27^{KIP1} 及びリン酸化 pRB 含量が測定された。また、アポトーシス細胞は TUNEL 法、DNA ラダー像及び annexin V-FITC and PI 結合により検討された。HN5 細胞において、対照及び本薬処理における G1 期細胞の割合は各々24%及び 56%、また S 期細胞の割合は各々55%及び 24%であり、G1 期停止の誘導が示された。また、DiFi 細胞では、G1 期停止の

誘導とアポトーシス誘導が示唆され（下表参照）、本薬 50、250 及び 1,000nmol/L 存在下で培養した DiFi 細胞では、p27^{KIP1} タンパク量は濃度依存的に増加し、過リン酸化 pRB 量は濃度依存的に減少した。

	細胞周期分布 (% of cycling cells)			アポトーシス細胞の割合 (%)	
	G1	S	G2	TUNEL 法	annexin binding
対照	64	8	28	2.3	6
CDDP 8μg/mL	56	32	12	未測定	26
本薬 1μmol/L	77	5	18	17	21
本薬+IGF-I 20nmol/L	77	2	21	7.4	6

2 回測定の間中値

細胞周期に及ぼす本薬の影響について腫瘍細胞移植マウスを用いた *in vivo* での検討が行われた。ヒト NSCLC 由来細胞 H460 株又は A549 株、結腸癌由来細胞 SW48 株若しくは GEO 株又は類表皮癌由来細胞 KB 株を移植した各マウスに本薬 150mg/kg を単回経口投与し、0～96 時間後に摘出した組織切片（腫瘍組織及び腸管（対照組織））への 5-ブロモデオキシウリジン（BudU）取り込み量が免疫組織化学的に検討された。下記表に示すように本薬群の腫瘍組織への BudU の取り込み量は 4～48 時間後に最低値に達し、72 時間後までに投与前値に回復した。対照である腸管組織への取り込み量は 8～24 時間後で最低値に達し、48 時間後までに投与前値に回復した。BudU の取り込みは細胞周期の S 期に生じることが知られており、BudU の取り込み阻害が最低値から回復するまでの持続時間が、腸管組織に比べ腫瘍組織で長い傾向が認められていることから、腫瘍組織での S 期進行阻害の持続時間が正常組織より長く、本薬が癌細胞の細胞周期進行をより持続的に阻害することが推察されると申請者は考察している。

移植細胞株	組織	BudU labeling index 最低時間 (h)	BudU labeling index 回復時間 (h)
H460	腫瘍	12	48
	腸管	12	48
A549	腫瘍	48	72
	腸管	24	48
SW48	腫瘍	4	8
	腸管	8	48
CEO	腫瘍	24	48
	腸管	12	48
KB	腫瘍	12～48	72
	腸管	12	48

0、4、8、24、48 及び 72 時間後の labeling index の平均値推移より求めた時間

2) 副次的薬理試験 (I-0031 試験)

in vitro 試験系でリガンド結合に対する本薬の阻害効果について、神経伝達物質受容体、イオンチャネル、神経伝達物質取込み部位等に対する各リガンドの結合を指標に検討された。

末梢型ベンゾジアゼピン受容体、アデノシン A₁ 受容体及びμオピオイド受容体へのリガンド結合に対する本薬の IC₅₀ 値は各々 2.5μmol/L (984ng/mL)、6.8μmol/L (2,756ng/mL) 及び 7.0μmol/L (2,675ng/mL) であったが、検討した他の 64 種類については、いずれも IC₅₀ 値は 1μmol/L (393ng/mL) 超であり、申請者は EGFR 以外の受容体を介する本薬の薬理作用は非常に弱いと考察している。

3) 安全性薬理試験

(1) 一般症状・行動、中枢神経系 (R201124 試験 (GLP)、I10031 試験、I10007 試験)

ラット (1 群 10 匹) に本薬 50、225 及び 1,000mg/kg を単回経口投与し、投与 1 及び 24 時間後に一般状態が観察された。各群では死亡は認められなかったが、1,000mg/kg 群のラット 2 匹に赤色尿が認められた。また、投与 1 時間後の平均体温はコントロール群、本薬 50mg/kg 群、225mg/kg 群及び 1,000mg/kg 群で各々 36.71、36.36、36.09 及び 35.94℃であり、体温低下が認められた。自発運動、行動、一般症状については、本薬群で特記すべき所見は認められなかった。

また、非 GLP での試験として以下の成績が提出されている。

マウス (1 群 3 匹) に本薬 1、3.2、10、32、100、320 及び 1,000mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1 及び 2 時間後に Irwin 変法により一般症状が観察された。投与後 24 時間までの観察期間中に死亡はなく、320mg/kg までは一般症状の変化は認められなかった。1,000mg/kg では自発運動低下及び傾斜板からの落下 (協調運動能又は握力の低下) が認められた。

マウス (1 群 20 匹) に本薬 10、50 及び 100mg/kg を単回経口投与し、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響が検討され、本薬投与による痙攣への影響は認められなかった。

(2) 呼吸・循環器系 (D201142 試験 (GLP)、V201151 試験 (GLP)、R20108 試験 (GLP)、I10007 試験、V201140 試験、V201141 試験)

覚醒イヌ (6 匹) に本薬 10、20、50 及び 100mg/kg を 48 時間以上の間隔で漸増経口投与し、投与 24 時間後までの収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数及び心電図への影響がテレメトリー法により検討された。血圧、心拍数、心電図 (PR、PQ 及び QT 間隔及び QRS 幅) は本薬投与による変化は認められなかった。

ウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす本薬の影響が検討された。0.2 及び 1Hz 電気刺激による活動電位幅、最大脱分極速度、活動電位持続時間 (APD_{50%} 及び APD_{90%}) 及び静止膜電位は、検討した最高濃度範囲 3~10µmol/L まで変化は認められなかった。

ラット (1 群 6 匹) に本薬 50、225 又は 1,000mg/kg を単回経口投与し、投与 2、6 及び 24 時間後に呼吸数、1 分換気量、1 回換気量が検討され、各呼吸器パラメータへの影響は認められなかった。

また、非 GLP での試験として以下の成績が提出されている。

覚醒ラット (1 群 6 匹) に本薬 50mg/kg を単回経口投与し、投与 75 分後までの平均血圧、心拍数及び動脈血ガス (pH、PO₂ 及び PCO₂) が検討され、いずれのパラメータにも影響は認められなかった。

覚醒イヌ (5 匹) に本薬 50、100mg/kg を漸増経口投与し、投与 4 時間後まで心拍数、平均血圧、心拍出量、末梢血管抵抗、心電図 (PR、QT/QTc 間隔) に及ぼす影響が検討された。50mg/kg 投与 30 分後において、血圧は投与前値から 5mmHg 上昇し、PR 間隔は 5msec 低下し、いずれも溶媒投与 30 分後と有意差が認められたが、以後は溶媒投与と同様であった。50mg/kg 投与においては、他の項目では溶媒投与と違いはなく、100mg/kg 投与ではいずれの項目においても違いは認められなかった。

in vitro において、CHO 細胞又はヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞に発現させた hERG チャネルを介する K⁺電流に及ぼす影響がパッチクランプ法により検討された。CHO 細胞において、本薬 3~100µmol/L は hERG 電流を濃度依存的に抑制し、その IC₂₀ 値は 2.9µmol/L (1,141ng/mL) であったが、最高濃度においても 50%以上の阻害は認められなかった。HEK293 細胞において、本薬 0.1~100µmol/L は hERG 電流を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀

値及び IC₂₀ 値は各々約 7 μ mol/L (2,754ng/mL) 及び約 0.6 μ mol/L (236ng/mL) であった。

(3) その他 (I₀₀₀₇ 試験、I₀₀₃₁ 試験)

非 GLP での試験として、水・電解質代謝、消化管輸送能及び自律神経系・平滑筋に及ぼす影響が検討された。

ラット (1 群 12 匹) に本薬 5、10 及び 50mg/kg を単回経口投与し、尿量、尿浸透圧、尿中 Na⁺、K⁺ 及び Cl⁻ 排泄量に及ぼす影響が検討された。溶媒群に対して、尿量は 5 及び 50mg/kg 群で低下し、また尿中 K⁺ 排泄量は 5 及び 10mg/kg 群で低下した。他の検討項目は溶媒群と差は認められなかった。

ラット (1 群 6~13 匹) に本薬 0.5、1、5、10 及び 50mg/kg を単回経口投与し、⁵¹Cr 含有ミルクを用いて消化管輸送能が検討された。5mg/kg 以上の投与量で胃内容物排出能及び腸管内輸送能が低下し、いずれの指標においても用量依存性が認められた。本薬静脈内投与においても、消化管輸送能の低下が用量依存的に認められ、2.5mg/kg 以上より溶媒投与に対する低下が認められた。

in vitro において、モルモットの摘出大動脈のノルエピネフリン収縮、摘出右心房のヒスタミン誘発拍動数増加、摘出回腸のヒスタミン収縮、摘出回腸縦走筋の塩化カルシウム収縮、ラットの摘出子宮のオキシトシン収縮に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 (0.001~10 μ mol/L) は摘出モルモット大動脈の収縮を惹起することではなく、またノルエピネフリン収縮に対しても影響は認められなかった。摘出モルモット右心房では、溶媒で処理した心房に比べて 10 μ mol/L (3,934ng/mL) で基礎拍動数が 10%減少したが、0.001~30 μ mol/L ではヒスタミン誘発拍動数増加には影響は認められなかった。モルモット摘出回腸において、10 μ mol/L (3,934ng/mL) でヒスタミン誘発性収縮を 42%減少させた。一方、モルモット回腸縦走筋においては、100 μ mol/L (39,340ng/mL) で Ca²⁺誘発収縮力を溶媒処置より 34%減少させたものの、10 μ mol/L では Ca²⁺誘発収縮への影響は認められなかった。摘出子宮のオキシトシン収縮に本薬 0.001~10 μ mol/L の影響は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、EGFR を発現した NSCLC 由来細胞株移植マウスを用いた *in vivo* 試験の検討において、増殖抑制効果が認められない細胞株も存在したが、本薬の強い腫瘍増殖抑制が A549 株を用いた検討では認められており、EGFR を発現する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できるものと判断した。また、本薬の EGFR チロシンキナーゼへの選択性については、申請者が原資料を確認できない公表論文の成績も含まれているものの、種々のリガンドーシグナル伝達系への影響についての検討結果が示されており、承認申請時に提出された資料からは選択性を有すると考える。しかし、EGFR ファミリーである ErbB2 (HER2) を介した細胞増殖シグナルへの影響や ABL、Serine/Threonine Kinase 10 (STK10) 及び Ste20-Like Kinase (SLK) に対して比較的高い結合能も文献報告されており、これらを介した経路へ影響を与える可能性もあり、本薬の腫瘍増殖抑制機序については、今後も検討を継続する必要もあると考える。

現時点では、本薬の有効性を予見し得るバイオマーカーに関する情報は限られていると考える。本薬の有効性と EGFR 発現量との明らかな相関関係は見いだせていないことから、本薬が EGFR チロシンキナーゼ阻害以外の作用機序を介して腫瘍縮小をもたらす可能性も考えられる。類薬のゲフィチニブで示されてきた EGFR の変異等と薬効との関係については本薬についても詳細な検討も必要であり、非臨床からの薬効に係わる因子の探求は今後も

継続していく必要があると考える。

1) ゲフィチニブとの薬理学的比較検討

(1) 作用機序について

機構は、本薬の腫瘍増殖抑制作用の発現機序について、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を有するゲフィチニブとの違いについて説明を求め、申請者は公表論文を基に以下の旨を回答した。

本薬とゲフィチニブはともに 4-anilinoquinazoline 骨格を有し、EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を発揮すると考えられている (Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、同 62; 5749-5754, 2002)。本薬と類似した分子構造を有するラパチニブは、EGFR チロシンキナーゼ領域の ATP 結合部位に結合することが結晶構造解析の結果から示されており (Cancer Res 64; 6652-6659, 2004、J Biol Chem 277; 46265-46272, 2002)、4-anilinoquinazoline 構造が ATP 結合部位との相互作用に関わっていることが明らかになっている。ゲフィチニブの結晶解析結果は公表されていないものの、本薬やラパチニブと同様に 4-anilinoquinazoline 骨格を有すること、EGFR チロシンキナーゼ活性に対する阻害効果は ATP 競合的であることから (Cancer Res 62; 5749-5754, 2002、J Clin Oncol 23; 2556-2568, 2005)、ゲフィチニブも EGFR チロシンキナーゼの ATP 結合部位に結合し腫瘍増殖抑制作用を発揮すると考えられる。

本薬及びゲフィチニブの腫瘍増殖抑制機序として、①EGFR チロシンキナーゼ阻害による EGFR の自己リン酸化抑制 (Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、同 62; 5749-5754, 2002)、②EGFR の下流シグナルである MAPK 及び AKT 経路のシグナル伝達阻害 (Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、J Clin Oncol 23; 2556-2568, 2005、イレッサ錠 250 申請資料概要)、③MAPK 等のシグナル伝達を阻害することによる Cdk 阻害因子 p27^{KIP1} の発現誘導、アポトーシス誘導、増殖抑制 (Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、イレッサ錠 250 申請資料概要) が考えられる。公表文献では、ゲフィチニブと本薬の EGFR 結合阻害能はほぼ同等であり、チロシンキナーゼ阻害活性の強度に若干の違いがあるものの、本薬が示した薬理作用はゲフィチニブでも観察されており、作用機序に違いはみられていない。また、EGFR 以外の上皮増殖因子受容体ファミリーである ErbB2 (HER2) 及び ErbB4 (HER4) に対する本薬とゲフィチニブの結合親和性は同等であった。上皮増殖因子受容体ファミリー以外のキナーゼに対する結合活性の検討では (Nat Biotechnol 23; 329-336, 2005)、119 種類のプロテインキナーゼのうち本薬が 1 μ mol/L 以下の結合活性を示し、さらにゲフィチニブに比較して 10 倍以上活性が高いものとして、ABL、Serine/Threonine Kinase 10 (STK10) 及び Ste20-Like Kinase (SLK) が報告されている。

本薬とゲフィチニブの作用機序及び EGFR 以外のキナーゼ抑制作用の比較 (申請者提出資料を一部改変)

	本薬	ゲフィチニブ
EGFR 結合 (Kd) (同一条件)	1.4nmol/L ¹⁾	1.8nmol/L ¹⁾
EGFR 結合 (Ki) : ATP 競合阻害 (同一条件)	0.7nmol/L ²⁾	0.4nmol/L ²⁾
EGFR チロシンキナーゼ阻害 (IC ₅₀)	2nmol/L ³⁾ (A431 細胞由来の精製酵素)	33nmol/L ⁴⁾ (A431 細胞由来の膜画分)
EGFR 自己リン酸化阻害	IC ₅₀ : 20nmol/L ³⁾ (HN5 細胞)	IC ₁₀₀ : 800nmol/L ⁴⁾ (HT29、KB 細胞) IC ₁₀₀ : 160nmol/L ⁴⁾ (Du145、A549 細胞)
HER2 結合 (Ki) (同一条件)	1,000nmol/L ²⁾	870nmol/L ²⁾
HER4 結合 (Ki) (同一条件)	1,530nmol/L ²⁾	1,130nmol/L ²⁾
STK10 結合 (Kd) (同一条件)	83nmol/L ¹⁾	870nmol/L ¹⁾

SLK 結合 (Kd) (同一条件)	110nmol/L ¹⁾	1,100nmol/L ¹⁾
p27 ^{KIP1} の発現誘導	1μmol/L で発現誘導 ³⁾ (DiFi 細胞)	0.1~50μmol/L で濃度依存的な発現誘導 ⁴⁾ (KB 細胞)
DNA の断片化	1μmol/L で DNA 断片化 ³⁾ (DiFi 細胞)	0.1~1μmol/L で DNA 断片化 ⁴⁾ (GEO 細胞他)

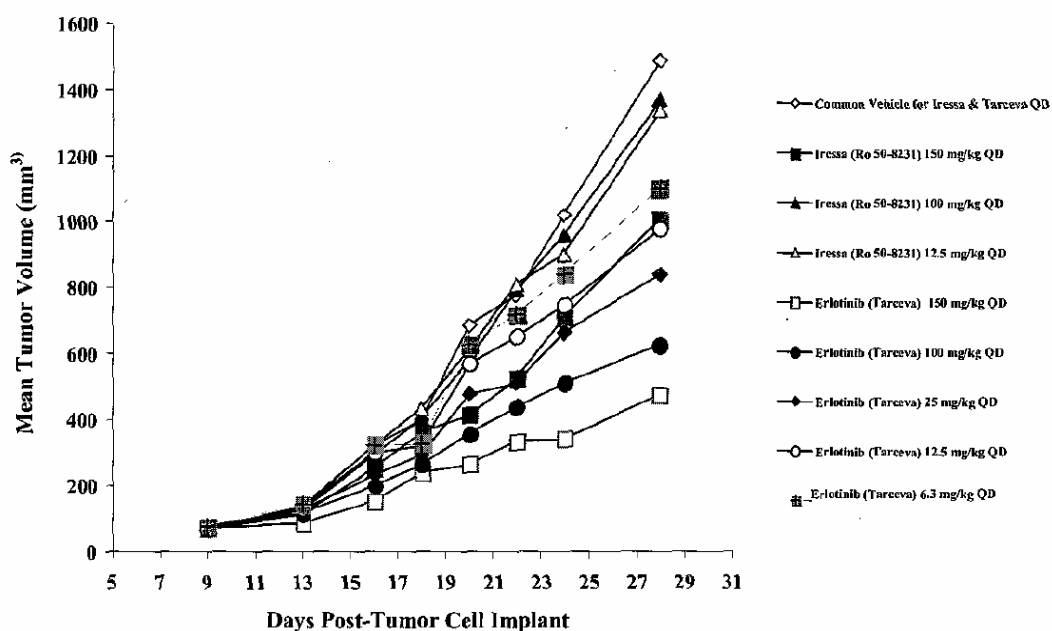
¹⁾ Nat Biotechnol 23; 329-336, 2005、²⁾ Cancer Res 64; 6652-6659, 2004、³⁾ Cancer Res 57; 4838-4848, 1997、

⁴⁾ イレッサ錠 250 申請資料概要

(2) 腫瘍増殖抑制活性について

機構は、本薬の腫瘍増殖抑制活性をゲフィチニブと比較するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

ヒト NSCLC 由来細胞 H460a 株移植モデルを用いて、ゲフィチニブ (12.5、100、150mg/kg/日、3 週間経口投与) と本薬 (6.3、12.5、25、100、150mg/kg/日、3 週間経口投与) の腫瘍増殖抑制作用を検討した (Roche 社 1010509 試験: 申請時未提出)。その結果、本薬は 6.3mg/kg 以上で用量依存的な腫瘍増殖抑制を示し、ゲフィチニブは 150mg/kg でのみ腫瘍増殖抑制作用を示した。150mg/kg での抑制率は、本薬及びゲフィチニブで各々 71% 及び 34% であった (下図参照)。また、ヒト NSCLC 由来細胞 A549 株移植モデルにおいても、本薬の腫瘍増殖抑制はゲフィチニブより低用量で認められることも報告されている (Anticancer Drugs 15; 503-512, 2004)。



◇: Vehicle, ■: ゲフィチニブ 150mg/kg, ▲: ゲフィチニブ 100mg/kg, △: ゲフィチニブ 12.5mg/kg, □: 本薬 150mg/kg, ●: 本薬 100mg/kg, ◆: 本薬 25mg/kg, ○: 本薬 12.5mg/kg, ▨: 本薬 6.3mg/kg

申請者は、本薬とゲフィチニブとで腫瘍増殖抑制強度が異なる要因は明確ではないが、本薬がゲフィチニブに比して STK10 及び SLK に対し 10 倍強く結合することが寄与している可能性や、STK10 及び SLK 阻害の影響に関する研究は殆ど着手されておらず、これら以外のキナーゼが両薬剤の腫瘍増殖抑制活性の違いに寄与している可能性もあると考察している。

機構は、本薬とゲフィチニブとの腫瘍増殖抑制の比較検討の回答では、使用細胞株の EGFR の発現量や変異に関する情報がないこと、ヒト NSCLC 由来細胞 H460 株では、本薬

の腫瘍抑制効果が確認できない結果が得られていることもあり、またゲフィチニブとの *in vivo* 腫瘍増殖抑制活性の比較に選択された細胞株以外の NSCLC 細胞株での本薬の腫瘍増殖抑制活性は不明であることから、現時点ではゲフィチニブとの腫瘍抑制効果の違いについて十分な考察・結論はできないと考える。ただし、*in vivo* 薬理試験における本薬とゲフィチニブの腫瘍増殖抑制強度の違いについて検討した細胞株における本薬の細胞増殖抑制活性はゲフィチニブに劣るものではないことを確認した。

2) 薬効に影響を及ぼす因子について

(1) EGFR 発現量について

機構は、本薬の腫瘍増殖抑制作用と腫瘍細胞の EGFR 発現量との関係について説明を求め、申請者は公表論文を基に以下の旨を回答した。

ヒト NSCLC 由来細胞 NCI-H322M 株、NCI-H522 株、Calu-3 株、QG56 株及び NCI-H441 株の移植マウスを用いて腫瘍増殖抑制作用と EGFR 発現量との関係について検討がなされ、本薬の腫瘍増殖抑制作用と EGFR 発現量との間に相関はみられていない (Anticancer Res 26; 3505-3512, 2006)。当該研究報告では、EGFR が殆ど発現していない Calu-3 株を移植したマウスにおいても本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められており、ErbB2 (HER2) 高発現の Calu-3 株では本薬の ErbB2 (HER2) チロシンキナーゼ阻害作用も腫瘍増殖抑制に寄与している可能性があると考えられる (3.1「ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーシグナルに及ぼす影響」の項参照)。ヒト NSCLC 由来細胞 H460 株、Calu-6 株、A549 株、H441 株及び H292 株の移植マウスについても同様の検討がなされ、本薬の腫瘍増殖抑制作用と EGFR 発現量との間に相関はみられていない (Cancer Res 65; 9455-9462, 2005)。また、*in vitro* においても、EGFR の発現量と本薬の感受性に有意な相関がないことが報告されている (Clin Cancer Res 11; 8686-8698, 2005)。加えて、本薬の臨床試験においては、EGFR 発現量と本薬に対する感受性には明らかな相関関係は示されておらず (J Clin Oncol 22; 3238-3247, 2004)、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を有する類薬でも EGFR 発現量と感受性には明らかな相関関係は認められていない (Oncologist 7; 31-39, 2002、同 10; 467-470, 2005、J Clin Oncol 22; 4772-4778, 2004)。

腫瘍細胞の生存・増殖に関与するシグナル伝達経路は複数あり、腫瘍細胞の由来組織・悪性の程度等によってシグナル伝達経路の重要性は様々であると考えられる。腫瘍細胞の増殖において、EGFR シグナル経路が亢進し、EGFR シグナルに高い依存性を示す腫瘍細胞は、本薬に対する感受性も高いと考えられる。一方、EGFR を発現している腫瘍細胞であっても EGFR 以外のシグナル経路によって生存・増殖できる場合、本薬に対する感受性は低くなると考えられる。本薬の非臨床試験及び本薬と類薬の臨床試験から得られた知見は、腫瘍の EGFR 発現量が EGFR シグナル経路の亢進と腫瘍増殖に対する依存性を必ずしも反映するものではないことを示唆していると考えられる。

機構は、腫瘍における EGFR 発現量と本薬の有効性の関係は明らかではなく、本薬の薬効発現に EGFR 以外の要因も関与している可能性が考えられる。しかし、EGFR 発現量が低下した場合には耐性を獲得する可能性があるとして申請者自ら考察していることを踏まえると (3.1「耐性について」の項参照)、腫瘍細胞における EGFR 発現の有無や発現量も本薬の薬効に影響を及ぼす一因子となり得ると考える。

(2) EGFR 遺伝子変異について

機構は、本薬に対する感受性と EGFR 遺伝子変異との関係について説明を求め、申請者

は以下のように回答した。

EGFR の 746～750 番目のアミノ酸が欠損している H1650 細胞は本薬に対する感受性が高く、L858R と T790M の両変異を有する H1975 細胞は本薬に対する感受性が低い (Clin Cancer Res 11; 8686-8698, 2005)。臨床においても、746～750 付近の領域が欠損している患者は本薬に対する感受性が高く (N Engl J Med 350; 2129-2139, 2004、Proc Natl Acad Sci USA 101; 13306-13311, 2004)、L858R と T790M の両変異を有する患者の中には本薬に対する感受性が低い症例があることが報告されている (PLoS Med 2; 225-235, 2005)。EGFR の遺伝子変異及びそのコピー数の増加がみられる HCC827 細胞は本薬及びゲフィチニブに対する感受性が高い (Cancer Res 65; 226-235, 2005)。

機構は、本薬の感受性に影響を及ぼす EGFR 遺伝子変異に関する情報は不十分であるが、変異の位置により感受性が変わり得る可能性もあることが報告されており、本薬の有効性の発現に係る遺伝子変異との関係について、申請者として詳細に検討していく必要もあると考える。

(3) 耐性について

機構は、本薬に対する耐性化獲得の機序について説明を求め、申請者は公表論文を基に以下のように回答した。

EGFR キナーゼドメインの 858 番目に変異 (L858R) がある肺癌患者や 747～753 領域に欠損又は変異のある肺癌患者は、本薬及びゲフィチニブに対する感受性が高いことが報告されている (Proc Natl Acad Sci USA 101; 13306-13311, 2004、N Engl J Med 350; 2129-2139, 2004、PLoS Med 2; 225-235, 2005)。このような EGFR に変異や欠損を有する患者の中には病態の進行につれて、L858R に加えて T790M の変異 (L858R + T790M)、747～749 領域が欠損しかつ 750 番目の変異 (del L747-E749; A750P) に加えて T790M の変異 (del L747-E749; A750P + T790M) 等が見出されており、これらの患者は本薬に対して耐性を示す。また、T790M の EGFR や del L747-E749; A750P; T790M 等の T790M 変異を有する EGFR を導入した細胞に対して本薬は EGFR のリン酸化を阻害しないことが報告されている (PLoS Med 2; 225-235, 2005)。以上の EGFR の遺伝子変異に関する情報から、T790M 変異は本薬の耐性化獲得に寄与していることが示唆される。しかしながら、臨床試験において、本薬及びゲフィチニブに対して耐性を獲得した患者 6 例の中で T790M に変異を有する患者は 3 例であったことから (PLoS Med 2; 225-235, 2005)、耐性化獲得の機序には T790M 変異以外の因子も寄与していることが示唆される。

また、臨床試験において耐性獲得の知見は得られていないものの、上記以外の機序として以下の 3 つの可能性が想定される。①ヒト NSCLC 由来細胞 PC-9 をゲフィチニブ存在下で培養を継続することにより、親株 PC-9 に比べて EGFR 蛋白の発現量が著しく低下したゲフィチニブ耐性株 PC-9/ZD2001 が作製されていること (Clin Cancer Res 11; 8872-8879, 2005)、また 42 種類のヒト NSCLC 由来細胞の mRNA 解析の結果、EGFR 発現量と本薬に対する感受性が関連する傾向があることが報告されており (Clin Cancer Res 11; 8686-8698, 2005)、臨床においても EGFR 発現量が低下した場合には、耐性を獲得する可能性がある。②EGFR シグナルの下流には MAPK 及び AKT 経路があり、K-RAS の変異等により MAPK 経路が亢進した場合や PTEN の欠損等により AKT 経路が亢進した場合、又は MAPK 及び AKT 両経路が亢進した場合には、本薬に対して耐性を獲得する可能性がある。③接着分子 E-cadherin の発現量は本薬感受性に関わっており、E-cadherin 発現量が低い細胞株は本薬に対する感受性が弱くなる傾向があり、臨床においても E-cadherin 発現量が低下した場合には、本薬に対

して耐性を獲得する可能性がある。

機構は、本薬に対する耐性獲得機序に関しては、幾つかの変異等が関係している可能性が示されており、臨床的なアプローチにより耐性獲得機序の解明及び克服について検討していく必要があると考える。また、現時点で得られている情報を整理し、新たな情報を含め継続的に医療現場にも提供していく必要があると考える。

3) ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーシグナルに及ぼす影響

承認申請時に提出された薬理試験では、本薬の EGFR シグナル伝達経路に対する選択性について以下の検討がなされている。

- ・ EGFR、インスリン受容体 (IR)、IGF-I 受容体及び非受容体型チロシンキナーゼに及ぼす影響
- ・ EGF、塩基性線維芽細胞増殖因子、IGF-I 及び血小板由来増殖因子による細胞増殖に及ぼす影響
- ・ EGFR と IR のアダプター蛋白のリン酸化に及ぼす影響
- ・ 67 種類の受容体等におけるリガンド結合に及ぼす影響

機構は、EGFR 以外の上皮増殖因子受容体ファミリーを介するシグナル伝達に及ぼす本薬の影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EGFR (HER1 又は ErbB1) 以外の上皮増殖因子受容体ファミリーである ErbB2 (HER2)、ErbB3 (HER3) 及び ErbB4 (HER4) は、ファミリー間でヘテロ二量体 (HER2/HER3、HER2/HER4) 又はホモ二量体 (HER2/HER2、HER3/HER3、HER4/HER4) を形成し (Semin Oncol 28; 67-79, 2001)、そのシグナルを MAPK や AKT 経路を介して核に伝達すると考えられている。

EGFR の細胞外及び膜貫通領域と HER2 のチロシンキナーゼ領域を含む細胞内領域を融合させたキメラ EGFR/HER2 受容体を発現させた細胞における EGFR リガンドによるチロシン残基のリン酸化は、本薬により濃度依存的に阻害され、その IC₅₀ 値は 230nmol/L であった (Cancer Res 67; 1228-1238, 2007)。したがって、EGFR チロシンキナーゼに対する阻害活性 (IC₅₀ 値は 20nmol/L : Cancer Res 57; 4838-4848, 1997) に比して軽度であるが、本薬は HER2 チロシンキナーゼを直接阻害する可能性が高いと考えられる。HER2 と HER3 受容体を発現させ、HER2/HER3 を形成している細胞において、HER3 リガンドにより惹起される細胞増殖並びに HER2/HER3、MAPK 及び AKT のリン酸化は本薬により濃度依存的に抑制されることが報告されており (Cancer Res 67; 1228-1238, 2007)、本薬は HER2 チロシンキナーゼを直接阻害することにより HER2/HER3 を介した細胞増殖を抑制すると考えられる。HER2/HER2 及び HER2/HER4 二量体のシグナル伝達に及ぼす影響は検討されていないが、本薬は HER2 チロシンキナーゼを阻害することから、これらの二量体を介したシグナル伝達を抑制する可能性がある。HER3 にはチロシンキナーゼ領域がないことから (Semin Oncol 28; 67-79, 2001)、HER3/HER3 二量体に対して本薬は影響を及ぼさないと考えられる。また、HER4 チロシンキナーゼ活性に対する本薬の IC₅₀ 値は 1,000nmol/L 以上と報告されており (Cancer Res 64; 6652-6659, 2004)、HER4 に対する影響は軽微であると推測されるが、HER4/HER4 二量体のシグナル伝達に対する本薬の影響の詳細は不明である。

機構は、本薬とゲフィチニブとの作用機序に関して申請者が引用した公表文献 (Cancer Res 64; 6652-6659, 2004) では、HER2 に対する本薬の Ki 値は 1,000nmol/L と報告されているものの、他の研究報告では本薬の EGFR 以外の上皮増殖因子受容体ファミリーのシグナ

ル伝達を阻害することも示唆されており、現時点では EGFR チロシンキナーゼ阻害以外の経路を介する機序も本薬の薬効の関与している可能性は否定できないと考える。したがって、本薬の腫瘍増殖抑制の機序については、今後も文献調査を含めて得られる情報を整理し、検討していく必要があると考える。

4) 安全性薬理について

(1) 心機能に及ぼす影響

機構は、*in vitro* において本薬の hERG 電流の阻害作用が認められていることを踏まえ、本薬の臨床使用における QT/QTc 間隔延長の可能性について見解を求め、申請者は以下の旨を回答した。

hERG チャンネル発現 HEK293 細胞の hERG 電流に対する本薬の IC₂₀ 値は約 0.6 μ mol/L (約 250ng/mL) であり、ヒトでの心毒性の可能性が示唆された。しかし、*in vivo* の安全性薬理試験等の非臨床試験では、臨床推奨用量を投与した時の血中濃度 (C_{max}) の数倍から十数倍の濃度において、心電図パラメータに影響は認められなかった。また、健康成人において心電図パラメータに対する本薬投与の影響は認められず、これまで実施された臨床試験においても、本薬投与との関連が明らかな QT 延長等の重篤な心毒性は発生していない。海外の市販後において、*torsade de pointes* 1 例が自発報告されているが、当該症例の詳細情報が不足しており、本薬との明らかな因果関係を示唆する所見は得られていない。これらのことから、本薬投与によりヒトで QT 延長等の心毒性が発現する可能性は低いものとする。

機構は、本薬は高濃度であるが hERG チャンネルに影響することから、本薬の臨床使用にあたっては不整脈等の心疾患の既往の有無を確認する必要があると考える。

(2) 腎機能に及ぼす影響

機構は、ラットの一般症状観察において認められた赤色尿の発現機序について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

安全性薬理試験で赤色尿が認められた投与量 1,000mg/kg は、単回経口投与毒性試験では死亡が認められている。赤色尿の発現機序として泌尿器系異常が想定されるが、単回経口投与毒性試験では剖検所見で泌尿器系に異常は認められていない。しかし、反復投与毒性試験では、潜血陽性や尿細管拡張、腎乳頭壊死が観察されている。EGF は腎臓に高濃度存在し、また EGFR は糸球体、尿細管、集合管等に発現しており、EGF は正常な腎機能の維持や障害時の修復に関与している可能性が報告されていることから (Semin Nephrol 13; 109-115, 1993)、安全性薬理試験で認められた赤色尿は、本薬の大量投与が尿細管拡張や腎乳頭に影響を及ぼした結果、出血が赤色尿として観察された可能性が考えられる。

機構は、臨床試験においては本薬投与により EGFR が発現する皮膚における毒性が認められており、皮膚以外の腎臓等の EGFR が発現している組織に対する本薬の毒性については、今後の臨床使用においても情報収集していく必要があると考える。

(3) 消化管輸送に及ぼす影響

機構は、本薬投与による消化管輸送能低下は 5mg/kg 単回経口投与より認められていることから、その発現機序と臨床使用における注意事項について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

モルモット摘出回腸を用いた *in vitro* 試験において、本薬 10 μ mol/L でヒスタミン誘導性収縮力を 42%減少させた。また、100 μ mol/L ではモルモット回腸縦走筋の Ca²⁺誘導性収縮力を

34%減少させた。ラットにおいて胃腸管輸送能抑制が認められた 5mg/kg 経口投与 110 分後の血漿中未変化体濃度は 2.0~3.4 μ mol/L (ラットにおける本薬の蛋白結合率 91.5%を考慮すると、遊離体濃度で 0.17~0.29 μ mol/L)であり、これらの血漿中未変化体濃度は上記の *in vitro* 試験での濃度と比較して低値であった。また、ヒスタミン受容体を含む 67 種類の受容体に対する *in vitro* 結合試験において、本薬は 1 μ mol/L の濃度でも有意な阻害作用を示していない。以上より、ラットにおける胃内容物排出能及び腸管内輸送能の抑制作用の一部にヒスタミン誘導性平滑筋収縮が関与している可能性は低いと考えられ、それ以外の機序の関与が推定されるものの、詳細な機序については不明である。

国内 JO16565 試験において 150mg 反復投与時の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は各々 1,885.7ng/mL 及び 29,598.5ng·h/mL であり、ラットで消化管輸送能低下がみられている 5mg/kg 経口投与時の血漿中濃度の C_{max} (629~1,233ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (9,124~17,066ng·h/mL) よりも高かった。したがって、ヒトにおいても消化管輸送能低下が発現する可能性は否定できないと考える。JO16565 試験において胃腸の有害事象としては、下痢 74.2%、悪心 32.3%、嘔吐、便秘各 17.7%等が認められているが、重篤な有害事象や投与中止に至った患者は報告されていない。したがって、胃腸障害の発生頻度は高いものの重篤な障害はみられないことから、適宜休薬・減量することで安全性は確保できると考えられる。

機構は、本薬投与による消化管輸送能低下についてラットに特異的な事象であると判断できる情報は不足しており、本薬の臨床使用においては消化器系の副作用の発現に留意する必要があると考える。

3.2 薬物動態試験に関する資料

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態 (PK) プロファイルはマウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、また、本薬の血漿タンパク結合率、薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する作用はヒト及び動物の生体試料を用いて検討された。

1) 吸収

(1) 単回投与

マウスに本薬 20 又は 100mg/kg を単回経口投与時、本薬の消化管からの吸収は速く [最高濃度到達時間 (t_{max}) : 0.5~1 時間]、本薬の AUC_{0-last} の範囲は 20mg/kg では 32,300~36,800ng·h/mL、100mg/kg では 188,000~278,000ng·h/mL であり、高用量では消失が遅延した。主代謝物 OSI-420 及び OSI-413 (OSI-413 は O-脱メチル化の位置のみ OSI-420 と異なる。以下、特に断りのない限り、両化合物を併せて OSI-420/413 として記載する。) の血漿中の PK プロファイルは本薬と類似し、OSI-420/413 の AUC_{0-last} は本薬の 15.8~33.7%であった。

ラットに本薬 (エルロチニブとして) 1、5 又は 10mg/kg を単回経口投与時、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、1mg/kg と 5mg/kg では用量比以上に上昇し、5mg/kg と 10mg/kg ではほぼ用量に比例して上昇した (下表参照)。5mg/kg 以上の用量でクリアランス (CL) の飽和が推定されたと申請者は考察している。また、本薬の AUC_{0-24h} は、雄に比べて雌で 1.4~1.9 倍高かった。5mg/kg 以上の用量において、本薬に対する OSI-420/413 の AUC 比は雄で約 25%、雌で約 12%であった。本薬のヒトでの主代謝酵素は CYP3A4 と推察され (3.2 「代謝」の項参照)、ラットにおいても CYP3A サブファミリーの関与が考えられるが、ラット CYP3A2 は雄特異的に発現していることから (Endocrinology 140; 1245-1254, 1999)、本薬曝露量の

性差に CYP3A2 発現の有無が関与した可能性があるとして申請者は説明している。

	投与量 (mg/kg)	C _{max} * (ng/mL)		AUC _{0-24h} ** (ng・h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
本薬	1	52~167	116~338	627 ± 111	888 ± 298#
	5	629~1,233	1,238~1,610	9,124 ± 3,375	17,066 ± 3,433
	10	1,668~2,378	2,237~3,302	25,699 ± 3730	41,811 ± 5,502
OSI-420/ 413	1	BLOQ~31	BLOQ~53	not determined	63 ± 81#
	5	154~215	123~185	2,386 ± 333	2,073 ± 350
	10	392~556	275~417	6,362 ± 839	5,301 ± 745

n=5、BLOQ: below the limit of determination of the assay (20ng/mL)、

*: Range of the highest individual concentrations、**: mean ± SD、#: n=4

ラットに本薬 20 又は 100mg/kg を単回経口投与時、血漿中本薬濃度の t_{max} はそれぞれ 2 時間又は 11 時間であり、20mg/kg では投与後 2~8 時間、100mg/kg では投与後 2~24 時間はほぼ一定濃度であった。AUC_{0-24h} は 20mg/kg では 24,600ng・h/mL、100mg/kg では 149,000ng・h/mL であり、100mg/kg 投与では消化管吸収の遅延又は消失における非線形性が示唆されたと申請者は説明している。OSI-420/413 の AUC_{0-24h} はいずれの用量でも本薬の約 27%であった。

イヌに本薬 0.5、2 又は 7mg/kg を単回静脈内投与あるいは 0.5、1、2、10 又は 50mg/kg を単回経口投与時の本薬の血漿中濃度推移が検討された。静脈内投与時の血漿中本薬濃度は二相性に消失した。C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、2mg/kg 以下では用量比以上に増加し、2mg/kg 以上では用量にほぼ比例して増加したことから、2mg/kg 付近で CL が飽和したと申請者は推定している。

イヌに本薬 15mg/kg を絶食時又は飽食時に単回経口投与時の t_{max} は絶食時と飽食時では各々 1.2 時間と 2.0 時間でほぼ同程度であったが、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は絶食時に比べて飽食時でそれぞれ約 5 倍及び約 3 倍高かった。

サルに本薬（エルロチニブとして）2mg/kg を単回静脈内投与あるいは 50mg を単回経口投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は 36%であった。本薬に対する OSI-420/413 の AUC_{0-inf} 比は約 50~60%であった。

(2) 反復投与

マウスに本薬 100mg/kg を 1 日 1 回、2 又は 3 週間反復経口投与時の本薬及び OSI-420/413 の血漿中濃度推移が検討された。本薬及び OSI-420/413 の PK パラメータは初回投与時と反復投与時で同様であり、蓄積性はないと申請者は説明している。本薬に対する OSI-420/413 の AUC 比の範囲は、初回投与時で 45~80%、最終投与時で 59~110%であった。

ラットに本薬（エルロチニブとして）1、5 又は 10mg/kg を 1 日 1 回、6 カ月間反復経口投与時の血漿中の本薬及び OSI-420/413 の AUC_{0-24h} は用量の増加に伴って上昇した。6 カ月間投与後も雌雄ともに蓄積性は認められなかった（下表参照）。

投与量 (mg/kg/日)	性	匹数	投与後 の日数	C _{max} * (ng/mL)		AUC _{0-24h} ** (ng・h/mL)	
				本薬	OSI-420/413	本薬	OSI-420/413
1	雄	5	1	52～167	BLOQ～31	627 ± 111	NC
		4	176	72～244	BLOQ～45	1,075 ± 414	NC
	雌	5	1	116～338	BLOQ～53	888 ± 298#	63 ± 81#
		5	176	181～428	BLOQ～32	1,903 ± 545	51 ± 56
5	雄	5	1	629～1,233	154～215	9,124 ± 3,375	2,386 ± 333
		4	176	687～1,967	216～381	12,375 ± 6,022	3,543 ± 1229
	雌	5	1	1,238～1,610	123～185	17,066 ± 3,433	2,073 ± 350
		5	176	1,517～2,289	178～234	22,043 ± 4,765	2,609 ± 313
10	雄	5	1	1,668～2,378	392～556	25,669 ± 3,730	6,362 ± 839
		5	176	1,687～2,154	358～487	21,174 ± 5,681	6,270 ± 772
	雌	5	1	2,237～3,302	275～417	41,811 ± 5,502	5,301 ± 745
		5	176	1,756～3,391	294～444	37,036 ± 7,974	5,899 ± 838

NC: not calculated (insufficient data)、BLOQ: below the limit of quantification (20 or 40 ng/mL)、

*: range of highest individual concentrations、**: mean ± SD、#: n=4

イヌに本薬（エルロチニブとして）2.5、5/7.5*、15 又は 50mg/kg を 1 日 1 回、12 カ月間反復経口投与時（*: 投与 50 日目より 7.5mg/kg 投与、50mg/kg は初回投与時のデータのみ）、本薬及び OSI-420/413 の AUC_{0-24h} は用量の増加に伴って上昇した。雌雄ともに、12 カ月間投与後に蓄積性は認められず、本薬の AUC には低下傾向が認められた。なお、申請者は AUC の低下理由は不明であると説明している。

サルに本薬（エルロチニブとして）12.5 又は 50mg/kg を 1 日 2 回、7 日間経口投与時、初回投与時と比べて、50mg/kg 投与では初回投与時と最終投与時の PK パラメータに変化はなかったが、12.5mg/kg 投与では投与回数に伴い AUC が低下した（1 日目：6,600±1,900ng・h/mL、3 日目：2,200±2,000ng・h/mL、7 日目：360±350ng・h/mL）。申請者は AUC の低下理由は不明であると説明している。

2) 分布

(1) 組織分布

正常又は腫瘍移植マウスに ¹⁴C 標識した本薬（11.4MBq/kg、エルロチニブ塩酸塩として 10mg/kg）を単回経口投与時の放射能の組織内分布が検討された。投与後、放射能は各組織に速やかに分布し、消化管以外の組織の t_{max} は 1 時間であった。放射能濃度は、消化管以外の殆どの組織（移植した腫瘍組織を含む）では血液中と同程度であったが、肝臓及び腎臓では血液中より高く、大脳及び小脳では血液中の約 1/7～1/6 であった。腫瘍組織中放射能の t_{1/2} は 3.1 時間であり、他の組織中の放射能の t_{1/2}（2.0～5.4 時間）と同様であった。また、腫瘍移植マウスでは、投与後 24 時間では検討した組織のうち肝臓、小腸、盲腸、結腸以外で、投与後 48 時間では検討したすべての組織で、放射能は定量限界（218.3Bq/g）未満となった。

白色及び有色ラットに ¹⁴C 標識した本薬（3.8MBq/kg、エルロチニブとして 5mg/kg）を単回経口投与時の放射能の組織内分布は両ラットで類似した。有色ラットのメラニン色素含有組織（ブドウ膜及び有色皮膚）に顕著な放射能が認められたが、投与後 72 時間では C_{max} の約 1/4 に低下した。当該組織への移行は可逆的であると申請者は推察している。

(2) 胎盤及び胎児移行性

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C 標識した本薬 (3.7MBq/kg、エルロチニブとして 5mg/kg) を単回経口投与時の放射能は母動物主要組織へ速やかに分布し、乳腺では血漿中の 2.5 倍以上高濃度であった。胎盤及び胎児血漿中の放射能濃度は、母動物の血漿中濃度と投与後 8 時間までは同程度であり、投与後 24 時間では 2~4 倍高かった。1 胎児あたり投与放射能の約 0.2% が認められた。胎児では、肝及び腎等の主要組織中の放射能濃度は胎児血漿中放射能濃度より低く、投与後 1 時間で $C_{\max}$ となった後、経時的に低下したが、消化管 (内容物を含む) の放射能濃度は経時的に上昇し、投与後 24 時間では胎児中放射能の大半を占めた。

(3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

ヒト、イヌ、ラット及びマウスの血漿に本薬 (エルロチニブ塩酸塩として 0.5 又は 1 $\mu\text{g/mL}$) を添加して求めた血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても 85.1% 以上 (ヒト: 91.6%) であった。OSI-420 の血漿タンパク結合率は、動物 (範囲 73.0~83.3%) に比べてヒト (90.9%) では若干高かった。

また、本薬とヒト血漿及びヒト血漿タンパク [ヒト血清アルブミン (HSA)、 α 1-酸性糖タンパク (AAG)、 γ -グロブリン、リポタンパク] との結合率が検討された結果、本薬の血漿タンパク結合率は約 95% であり、HSA 及び AAG への結合率が高かった。

ヒトに ^{14}C 標識した本薬 (3.7MBq、エルロチニブとして 100mg) を経口投与時の放射能の赤血球移行率は、投与後 2 時間 (43%) に比べて投与後 12 時間 (60%) でやや上昇したため、赤血球への親和性は本薬に比べて代謝物でやや高いと申請者は推定している。

3) 代謝

本薬の代謝経路として主に次の三経路が推定されている。①キナゾリン環側鎖の O-脱メチル化 (OSI-420、OSI-413、OSI-943) とそれらのカルボン酸への酸化 (M11)。②アセチレン側鎖の酸化と加水分解によるアリルカルボン酸 (OSI-493) の生成と、そのキナゾリン環側鎖の O-脱メチル化 (M2)。③フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化 (OSI-356) と、そのキナゾリン環側鎖の O-脱メチル化 (M17)。

また、OSI-356 の硫酸又はグルクロン酸抱合体、あるいは本薬、OSI-420 及び OSI-413 のグルクロン酸抱合体等も同定された。

(1) *in vitro*

ラット及びヒト肝ミクロソームに本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加した際、代謝物として OSI-356 が最も多く認められ、OSI-493 及び OSI-420 も検出された。

フェノバルビタールで酵素誘導したラットの肝ミクロソームと ^{14}C 標識した本薬 1 又は 100 $\mu\text{mol/L}$ を 2 時間インキュベートした結果、1 $\mu\text{mol/L}$ では本薬は消失し、OSI-493、OSI-356 の O-脱メチル化体 (M17) 及び OSI-493 の O-脱メチル化体 (M2) が多く生成した。一方、100 $\mu\text{mol/L}$ では本薬は 70% 程度残存し、OSI-420、OSI-413、OSI-356 及び OSI-493 は生成したものの、M17 及び M2 は検出されなかったことから、代謝物生成への CYP 酵素の関与と反応の飽和が示唆されたと申請者は説明している。

CYP1A 誘導剤の β -ナフトフラボンで酵素誘導したラットの肝ミクロソーム中では、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ の $t_{1/2}$ (5 分以内) は β -ナフトフラボン未投与のコントロールラット由来の肝ミクロソーム中 (60 分以上) と比べて短くなり、CYP1A1 及び CYP1A2 による本薬の代謝が推定

された。また、本薬の代謝速度は CYP1A2 選択的阻害剤の furafylline 20 μ mol/L の影響を殆ど受けないこと、CYP1A1 のみ発現するヒトリンパ芽球細胞での本薬の代謝速度は CYP1A2 のみ発現するヒトリンパ芽球細胞に比べて速いことから、本薬の代謝に CYP1A1 が寄与すると推定されている。ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A1 活性は低く、ヒトにおいては CYP1A1 活性を有する肝以外の組織での代謝も示唆されると申請者は説明している。

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C 標識した本薬を添加した際、代謝物 OSI-413、OSI-420、OSI-493、OSI-356 が検出された。当該代謝物は NADPH 存在下で生成し、非特異的 CYP 阻害薬の 1-aminobenzotriazole 5mmol/L 存在下では生成しなかった。また、当該代謝物はヒト遺伝子組換え型 CYP3A4/3A5 及び CYP1A1 においても認められ、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 では検出されなかった。CYP3A4 選択的阻害薬のケトコナゾール 10 μ mol/L による当該代謝物の生成阻害率は 80.4～95.0%であった。以上より、ヒトにおける本薬の主代謝酵素は CYP3A4 であること、また、CYP3A4 及び CYP1A1 は主に OSI-356 の生成に、CYP3A5 は主に OSI-420 の生成に寄与することが示唆されると申請者は説明している。

また、ヒト遺伝子組換え型 CYP を用いた別試験において、本薬は CYP1A2、CYP1B1 及び CYP2C8 の基質となることが確認された。

(2) *in vivo*

ラットに ^{14}C 標識した本薬（エルロチニブとして）5mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中の本薬濃度は総放射能濃度の 88%（雄）及び 78%（雌）であった（AUC_{0-24h} 換算値）。血漿中の主代謝物として、OSI-420/413 が雌雄平均で総放射能の 16%確認された。胆汁中では、OSI-493（胆汁中総放射能の平均 33%）、OSI-420 のグルクロン酸抱合体（同 12%）及び本薬（同 4.5%）等が確認された。

イヌに ^{14}C 標識した本薬（エルロチニブとして）5mg/kg を単回経口投与時の血漿中の本薬濃度は総放射能濃度の 67～74%であった（AUC_{0-24h} 換算値）。血漿中代謝物として、OSI-420/413 及びそのカルボン酸体(M11)が総計で血漿中総放射能の 22%検出され、OSI-356 は血漿中総放射能の 2%検出された。尿中代謝物は主に M11（尿中放射能の 43%、投与放射能の 1.1%）及び OSI-493（同 21%、0.5%）であり、糞中代謝物は主に M11（糞中放射能の 62%、投与放射能の 61%）であった。

4) 排泄

(1) 尿中及び糞中排泄

ラットに ^{14}C 標識した本薬 2.2mg/kg を単回静脈内投与又は 5.2mg/kg を単回経口投与時の放射能の尿中及び糞中排泄が検討された。静脈内投与後、放射能は投与後 24 時間までに約 77%、96 時間までに約 96%（尿中 6%、糞中 90%）が排泄された。また、経口投与後、放射能は投与後 24 時間までに約 80%、96 時間までに約 97%（尿中 4%、糞中 93%）が排泄された。

イヌに ^{14}C 標識した本薬（エルロチニブとして）5mg/kg を単回経口投与時の放射能は投与後 48 時間までに約 95%、投与後 144 時間までに約 100%（尿中 2.5%、糞中 98%）に排泄された。放射能の排泄は雌雄で同様であったと申請者は説明している。

(2) 胆汁中排泄

胆管カニュレーションを施したラットに、 ^{14}C 標識した本薬（エルロチニブとして）5mg/kg を単回経口投与時の放射能は投与後 48 時間までに約 79%（尿中 19%、胆汁中 60%）が排泄された。

(3) 乳汁中排泄

分娩後 13 日目のラットに、 ^{14}C 標識した本薬（エルロチニブとして）5mg/kg を単回経口投与時の乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に $C_{\max}$ に達した後、経時的に低下した。放射能濃度の AUC 比（乳汁中/血漿中）は約 14 であった。申請者は本薬の乳汁への高い移行性があると考察している。

以上、代謝及び排泄を検討した試験成績より、吸収された本薬の殆どが代謝物（主に OSI-493 及び M11）として速やかに排泄され、その主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが示唆され、また排泄物中の主代謝物 OSI-493 及び M11 は血漿中では少なかったため、当該代謝物は肝臓で生成後、速やかに胆汁中排泄されると申請者は推察している。

5) 薬物動態学的相互作用

(1) 酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬及び OSI-420 の CYP（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）に対する阻害作用が検討された結果、 IC_{50} 値が $50\mu\text{mol/L}$ 以下であった分子種は、本薬では CYP3A4（ $18\mu\text{mol/L}$ ）、OSI-420 では CYP3A4（ $23\mu\text{mol/L}$ ）及び CYP1A2（ $40\mu\text{mol/L}$ ）であった。これらの K_i 値は、本薬では $8\mu\text{mol/L}$ と比較的強い阻害活性を示したが、OSI-420 ではそれぞれ 24 及び $20\mu\text{mol/L}$ であり、阻害活性は比較的弱かった。

また、ヒト UGT アイソザイム及び肝ミクロソーム（ヒト、サル、ラット及びイヌ）を用いて、本薬及び OSI-420 のビリルビンのグルクロン酸抱合に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A1 及び各動物種の肝ミクロソームに対する阻害活性を示し（ IC_{50} 値： $0.5\sim 1.9\mu\text{mol/L}$ ）、OSI-420 の阻害活性は本薬に比べて弱かった（ IC_{50} 値： $6.8\sim 8.7\mu\text{mol/L}$ ）。以上より、ラット毒性試験で認められた血漿中総ビリルビン値の上昇（3.3「毒性試験に関する資料」の項参照）は、本薬によるビリルビンのグルクロン酸抱合阻害に起因すると申請者は推定している。

(2) 薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する誘導能の検討

ヒト腸由来細胞 LS-180 と本薬 1、10 又は $100\mu\text{mol/L}$ を 72 時間インキュベートし、CYP3A4 及び MDR-1 の mRNA 誘導能が検討され結果、本薬は CYP3A4 及び MDR-1 の mRNA を用量依存的に誘導し、その誘導能は陽性対照であるリファンピシンの約 $1/4\sim 1/2$ であった。

ヒト肝細胞と本薬 1、3.2 又は $10\mu\text{mol/L}$ を 48 時間インキュベートし、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、MDR-1 及び MRP2 の mRNA 誘導能が検討された結果、本薬は CYP3A4 の mRNA を用量依存的に誘導し、CYP3A4 酵素活性の誘導率はリファンピシンの約 $1/3$ であった。また、検討された他の分子の mRNA に対する誘導は弱いと認められなかった。

6) 非臨床薬物動態試験成績の申請者によるまとめ

本薬経口投与後の血漿中濃度推移については非線形性が認められたものの、動物における本薬の経口吸収性は良好であり、吸収された本薬の消失は比較的速く、蓄積性は殆どない。

本薬の代謝及び排泄に動物とヒトで類似性が認められ、肝臓が主な役割を担っていることが示唆された。また、ヒトにおいて本薬は主に CYP3A4 により代謝され、当該酵素の阻害薬又は誘導薬併用時には薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。更に、本薬の胎児及び乳汁への移行性が認められたため、妊婦及び授乳婦への注意喚起の必要性が示唆された。

＜機構における審査の概要＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する考察は概ね受け入れられると判断した。ただし、本薬の薬物動態に関する非臨床での更なる検討を行う意義は高いと考えられ、今後得られる新たな知見に基づいた適正使用の推進が強く望まれる。

1) 線形性について

機構は、ラット及びイヌを用いた単回投与試験において、低用量で本薬の AUC 及び C_{max} が用量比以上の増加を示した理由について考察するよう求め、申請者は、以下のように回答した。

非臨床試験成績から、本薬のクリアランスの殆どが肝代謝（主に CYP）によると推察されたが、この肝代謝が低用量で飽和し、本薬の曝露量が用量比以上に増加するとは考え難く、本薬の低用量における非線形性は肝代謝の飽和とは異なる機序である可能性が高い。

CYP は腸管にも比較的多く発現し、腸管には MDR-1 等の排泄型トランスポーターも発現している (Drug Metab Dispos 29; 347-352, 2001, Drug Metab Pharmacokinet 20; 452-477, 2005)。これらは経口投与した薬物の吸収率を下げ、全身曝露量の低下に関与すると考えられ、当該分子が飽和した場合、曝露量が用量比以上に増加する非線形性を示す可能性がある。本薬は MDR-1 (ヒト MDR-1、マウス Mdr-1) 及び BCRP (マウス Bcrp/Abcg2) の基質となることが確認され、本薬の管腔側への輸送能が示唆されている (Roche 社報告書)。腸管の排泄型トランスポーターとして、ラットでは MDR-1 及び BCRP が (Drug Metab Pharmacokinet 20; 100-106, 2005, Biochem Biophys Res Commun 326; 181-187, 2005)、イヌでは MDR-1 の存在が示唆されている (J Vet Pharmacol Ther 27; 257-264, 2004)。また、本薬の代謝に関与するラット及びイヌの CYP 分子種は同定されていないが、ラット腸管には CYP1A1、2B1、2C6、2C11、2D、3A1 等が発現し (Drug Metab Dispos 24; 322-328, 1996)、イヌ腸管には CYP3A が発現している (Drug Metab Dispos 24; 634-642, 1996) ことから、ラット及びイヌに本薬を経口投与した場合、用量増加に伴い吸収過程で腸管の CYP や排泄型トランスポーターが飽和し、腸管での代謝や排出クリアランスが低下すると考えられる。

以上、低用量で本薬の AUC 及び C_{max} が用量比以上の増加を示した理由は明確ではないが、腸管における CYP や排泄型トランスポーターの飽和による吸収の増加が想定される。ただし、本薬のクリアランスの殆どが肝代謝によると推察されることから、腸管における CYP やトランスポーターの飽和による本薬の全身クリアランスへの影響は限定的であり、2 又は 5mg/kg 以上の用量では曝露量の増加が用量に比例したと考える。

機構は、現時点では CYP やトランスポーターが本薬の薬物動態に及ぼす影響の程度は明確ではないものの、類薬であるゲフィチニブの薬物動態、安全性及び有効性と BCRP (ABCG2) 遺伝子多型との関連を示唆する知見も得られつつあることから (Cancer Biol Ther 6; 432-438, 2007)、ヒトにおける本薬の薬物動態の大きな個体間変動の要因について、

非臨床試験における更なる検討も重要であり、本薬の適正使用に貢献する検討結果や公表論文等の情報の収集及び提供が必要と考える。

2) 組織分布について

機構は、本薬とその代謝物はメラニン含有組織に比較的多く分布することから、長期投与した際の蓄積性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットにおいて、1日1回経口投与時のメラニン含有組織（ブドウ膜及び有色皮膚）中の放射能濃度の蓄積性を1コンパートメントモデルにより推定した結果、ブドウ膜では1週間でほぼ定常状態（トラフ濃度は単回投与時の2.5倍）に達し、有色皮膚では3週間でほぼ定常状態（同5.8倍）に達すると予測された。有色ラットに本薬を単回経口投与したとき、ブドウ膜及び有色皮膚の放射能濃度は他の組織に比べて高く、その見かけの $t_{1/2}$ （それぞれ37時間及び82時間）は血漿中放射能の $t_{1/2}$ （3.0時間）に比べて長いこと、及び有色皮膚においては毒性試験の投与間隔（24時間）の2倍より長かったことから、平成8年7月2日薬審第442号「反復投与組織分布試験ガイダンス」によると、反復投与時の組織内分布の検討を考慮すべきであった。しかし、他の主要組織の放射能分布は白色系ラットと同程度であり消失は速やかであること、及び有色動物であるイヌの12カ月经口投与毒性試験でもメラニン含有組織に特異的な毒性はないと考えられたことから、有色ラットに反復投与した際の組織分布を検討する必要はないと判断した。

なお、薬物の眼組織中メラニンへの親和性は、当該組織に対する毒性を予見するものではないとの報告があり（Regul Toxicol Pharmacol 28; 124-132, 1998）、また国内外の臨床試験における皮膚に関する有害事象の発現頻度は、欧米人（BR.21 試験、rash：75.5%）に比べて日本人（JO16565 試験、発疹：98.4%）でやや高いものの、Grade 3以上の事象の発現頻度は欧米人（8.9%）に比べて日本人（3.2%）で高くはなかった。眼に関する有害事象は、角膜の異常が欧米人と日本人でともに認められているが（BO16411 試験、JO16565 試験、JO16564 試験）、海外定期的安全性最新報告（PSUR）20■年■月■日、PSUR 20■年■月■日及び国内外の臨床試験におけるブドウ膜炎の発現頻度は推計 50,000 症例以上のうち 3 例（東洋人と確認された症例なし）であり、発現頻度は極めて低いと考えられる。

機構は、本薬がメラニン含有組織に高濃度分布し、当該組織において毒性を発現する可能性やその毒性が白人に比べて日本人で長期間に及ぶ可能性は完全には否定できないと考えるものの、国内外の臨床試験成績等から、欧米人に比べて日本人で当該組織に対する毒性が明らかに異なる可能性は低いと考え、回答を概ね了承した。

3.3 毒性試験に関する資料

<提出された試験成績の概要>

毒性試験はエルロチニブ塩酸塩を用いて実施されているが、単回・反復及び生殖発生毒性試験の投与量はエルロチニブ相当量として記載する。

1) 単回投与毒性

単回投与毒性はマウスの経口（0、500、1000、2000mg/kg、雌雄）及び静脈内投与（0、15、25、50、75mg/kg、雄）、ラットの経口（0、500、1000、2000mg/kg、雌雄）及び静脈内投与（0、15、25、35、50mg/kg、雄）、並びにイヌの経口（0、100、200mg/kg、雌雄）及び静脈内投与（0、7、15mg/kg、雌雄）で検討されており、概略の致死量はマウスでは経口投

与で雄 2000mg/kg 以上、雌 2000mg/kg、静脈内投与で雄 75mg/kg、ラットでは経口投与で雄 2000mg/kg、雌 1000mg/kg、静脈内投与で雄 50mg/kg、イヌでは経口投与で雌雄とも 200mg/kg 以上、静脈内投与で雌雄とも 15mg/kg 以上と判断されている。マウス及びラットの静脈内投与では、痙攣等を生じ、投与直後の死亡が認められている。一方、経口投与では自発運動減少、呼吸不整、消瘦等を生じ、投与後 1～9 日で死亡が認められている。イヌでは自発運動減少、嘔吐、失調性歩行、瞳孔拡張等が認められ、血清及び尿中のビリルビンの増加、赤血球数や APTT の増加、リンパ球数の減少等も認められているが、いずれも病理組織学的な変化は認められていない。

2) 反復投与毒性

反復投与毒性は、ラット及びイヌを用いて検討されている。

ラットでは 1 及び 6 カ月の経口投与試験（投与量 0、1、5、10mg/kg/日）が実施されており、いずれも死亡動物は認められていない。1 カ月投与試験では、摂餌量の減少、体重増加量抑制、総ビリルビンの増加、ALT の増加等がみられ、6 カ月投与試験では、更に、卵巣の萎縮、尿細管拡張を伴う腎臓の乳頭壊死、副腎の類洞拡張、多巣性の肝細胞壊死、皮膚の毛包変性／炎症等が認められている。薬物曝露量は雄動物よりも雌動物で高く、ラットにおける本薬の代謝酵素である CYP3A2 の性差を反映しているものと推察されており、毒性所見についても雄動物より雌動物で若干強く発現する傾向が認められている。無毒性量は 1 カ月投与試験で 5mg/kg/日、6 カ月投与試験で 1mg/kg/日と判断されている。

イヌでは 1 カ月（投与量 0、5、15、50mg/kg/日）及び 12 カ月の経口投与試験（投与量 0、2.5、5/7.5*、15、50mg/kg/日*：投与 50 日目以降より 7.5mg/kg/日に変更）が実施されている。1 カ月投与試験では死亡動物は認められなかったが、6 カ月投与試験では 50mg/kg 群で投与 2 週目に毒性発現のため投与を中止し、半数の動物は直ちに安楽死させ、残りの半数は 12 週間の休薬後に剖検が実施された。1 カ月投与試験では、赤血球系パラメータの減少、腎臓の近位尿細管の再生性変化等が認められている。12 カ月投与試験では、15mg/kg 群より、体重増加量の抑制や皮膚の発赤、脱毛等の頻度の増加が認められ、投与中止後に安楽死が行われた 50mg/kg 群では、異常便（下痢等）、体重減少、赤血球系パラメータ値の減少、総ビリルビン・ALP の増加、角膜の萎縮及び潰瘍、腎臓の乳頭壊死、食道の炎症及び腺拡張を含む胃腸管の変化等が認められている。これらの所見のうち、角膜の変化、体重減少、血液学的及び血液生化学的变化については休薬により、回復性が認められている。無毒性量は 1 カ月投与試験で 15mg/kg/日、12 カ月投与試験で 5/7.5*mg/kg/日と判断されている。1 カ月投与試験に比べ、12 カ月投与試験で毒性が強く認められた原因としては、投与薬液の調製法の違いによる曝露量の差が影響したものと考えられている。

反復投与毒性試験で認められた角膜、皮膚、肝臓、腎臓、卵巣、消化管における毒性変化は本薬の薬理作用に起因するものと考えられており、これらの毒性が認められた用量での曝露量は予定臨床投与量条件下のヒトの曝露量とほぼ同程度又はそれ以下であり、毒性試験で認められた毒性所見が臨床でも発現する可能性があるものと考えられる。特に現状の臨床試験では認められておらず、ヒトでの検出が困難と考えられる卵巣の萎縮所見や腎臓の乳頭壊死所見等には注意が必要なものと考えられる。

なお、本薬の臨床使用において重篤な間質性肺疾患が認められているが、毒性試験においてはこれに直接的に関連すると考えられる肺の病変は認められていない。

3) 遺伝毒性

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験が実施されており、いずれの試験においても陰性結果が得られている。

4) がん原性

がん原性試験は、本薬の遺伝毒性は検出されていないこと、長期の反復投与毒性試験において腫瘍の誘発性を示唆する所見が認められていないこと、また進行性の悪性腫瘍の治療薬として開発中であることを理由として実施されていない。

5) 生殖発生毒性

生殖発生毒性はラット及びウサギを用いて検討されている。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は、雄親動物のみに投与を行う雄性生殖能試験と雌親動物のみに投与を行う雌性生殖能試験（投与量 0、2、5、10mg/kg/日）が実施されており、雌雄親動物ともに 10mg/kg 群で摂餌量の減少と体重増加抑制が認められている。雄性生殖能試験では、生殖能に影響は認められていない。一方、雌性生殖能試験では、5mg/kg/日以上で吸収胚数の増加と生存胎児数の減少、10mg/kg 群で黄体数及び着床数の減少がみられた。無毒性量は、雌雄親動物の一般毒性 5mg/kg/日、雄親動物の生殖能 10mg/kg/日、雌親動物の生殖能 5mg/kg/日、初期胚発生 2mg/kg/日と判断されている。

ラット胚・胎児発生に関する試験（投与量 0、2、5、10mg/kg/日）では、母動物において 5mg/kg/日以上で摂餌量の減少と体重増加抑制が認められているが、母動物の生殖能に影響は認められていない。胎児は 10mg/kg 群で体重の減少が認められているが、催奇形性は認められていない。無毒性量は、母動物の一般毒性 2mg/kg/日、生殖能 10mg/kg/日、胚・胎児 5mg/kg/日と判断されている。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（投与量 0、10、25、50mg/kg/日）では、母動物において 25mg/kg/日以上で摂餌量の減少と体重減少が認められ、50mg/kg 群では約半数の動物が瀕死や流産により安楽死させられている。50mg/kg 群では、生存した母動物においても着床数の減少や後期吸収胚数の増加が認められている。胎児では、25mg/kg 群の雄動物と 50mg/kg 群の雌雄動物で体重減少が認められ、50mg/kg 群では化骨遅延も認められているが、催奇形性は認められていない。無毒性量は、母動物の一般毒性 10mg/kg/日、生殖能 25mg/kg/日、胚・胎児 10mg/kg/日と判断されている。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（投与量 0、3、6、12mg/kg/日）では、母動物において 12mg/kg 群で摂餌量の減少と体重増加抑制が認められているが、母動物の生殖能に影響は認められていない。F₁ 出生児では 12mg/kg/日群で授乳期間中の体重増加抑制が認められたが、F₂ 出生児については問題となる所見は認められていない。無毒性量は母動物の一般毒性 6mg/kg/日、母動物の生殖能 12mg/kg/日、F₁ 出生児 6mg/kg/日、F₂ 出生児 12mg/kg/日と判断されている。

6) その他の毒性

局所刺激性について、本薬の原体取扱者に対する安全性を確保する目的で、ウサギを用いて皮膚刺激性試験と眼粘膜刺激性試験が単回投与で検討され、皮膚及び眼粘膜ともにごく軽度の刺激性が認められている。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization Test)では、本薬が軽度の皮膚感作性を有することが示されている。

光毒性については、マウス線維芽細胞由来細胞 3T3 を用いた *in vitro* 系及びヘアレスラットを用いた *in vivo* 系で検討され、*in vivo* 系において本薬 5mg/kg/日の 7 日間投与で弱い光毒性が生じることが示されている。

本薬の不純物として、安全性の確認が必要な閾値を超えるものとして類縁物質 A[#] が存在するが、ラット 6 カ月経口投与試験及びイヌ 12 カ月経口投与試験の無毒性量に含まれる類縁物質 A[#] の量はヒトの 1 日最大摂取量とほぼ同程度又はこれを上回るものであることが示されている。また、類縁物質 A[#] の遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験においていずれも陰性の結果が得られている。

<機構における審査の概略>

機構は、ラット 6 カ月経口投与試験の「泡沫細胞」の所見や、ラット 1 カ月静脈内投与試験の炎症関連所見（肺肺炎、血管周囲炎、肺胞出血等）が本薬投与群で若干多く観察されることから、これらの原因について考察するとともに、本薬が肺障害性を示さないと申請者が結論した理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

泡沫細胞や炎症関連所見が本薬群で若干多く観察されている。これらの所見の発現要因については明らかではないが、これらの所見に明らかな用量相関関係は認められず、対照群においても観察される範囲の変化であったこと等より、懸濁液の経口投与等の手技的理由による呼吸器系の軽度な傷害に起因して引き起こされた可能性が考えられ、本薬による肺障害性を明らかに示すものではないと結論した。

機構は、泡沫細胞や炎症関連所見について明らかな用量関係はないと考えるものの、ラット 6 カ月経口投与試験の最高投与量である 10mg/kg 群の泡沫細胞の出現頻度や程度は対照群に比べて増加しており、ラット 1 カ月静脈内投与試験の肺肺炎、血管周囲炎、肺胞出血等の所見についても中間用量が検出されていなかったためにこれらの変化と本薬投与との関連については否定できないものと考え、再度申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ラットで認められた肺の所見は殆どが minimal（軽微）なものであり、明らかな用量相関性もなく、対照群でも認められる範囲のものであることから、本薬による明らかな肺障害性はないものと考えている。一方、類薬のゲフィチニブはブレオマイシン誘発性肺障害を増悪させることが報告されており、EGF による肺胞上皮細胞の再生・修復作用を阻害することにより、既存の肺障害を悪化させることが示唆されている。したがって、自然発生性又は投与手技によるごく軽度の呼吸器系障害があった場合に、その修復過程を本薬が阻害する可能性を否定することはできないと考える。このような EGFR 阻害を介した肺障害誘発作用の有無については、ブレオマイシンによる肺傷害モデルを用いた試験を実施中である。

機構は、申請者の回答内容の一部は受け入れられるものの、本薬投与による肺への直接的な障害作用についても可能性を否定できないものと判断した。よって、本薬投与によって肺への直接的又は EGFR チロシンキナーゼ阻害を介した間接的な肺障害性が生じる可能性は否定できないものと考え、本薬の臨床使用においては十分な注意が必要なものと考えている。なお、実施中の試験結果については 20 年 月頃最終報告書が完成予定とされており、試験結果については速やかに公表・報告するよう申請者に指示を行った。

機構は、本薬と作用機序の類似するゲフィチニブでは、がん原性が示唆されていることから（イレッサ錠 250 添付文書参照）、本薬のがん原性を有する可能性について見解を求め、

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

申請者は以下のように回答した。

本薬の非臨床試験結果からはがん原性を示唆する所見は認められていないが、ゲフィチニブでがん原性が示唆されていることから、本薬のがん原性を否定することはできないと考える。なお、今後の臨床開発において本薬の術後補助療法が検討される可能性もあるため、海外でラット及びマウスの2年間がん原性試験を実施中である。

機構は、回答内容を了承し、実施中のがん原性試験成績が得られ次第、速やかに公表するよう申請者に指示を行った。

次に機構は、反復投与毒性試験において、いずれの試験においても休薬期間が設定されていないことから、試験計画の妥当性及び毒性所見の回復性の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の開発を行っていたPfizer社からRoche社が開発を引き継いだ際に、反復投与毒性試験において回復性が検討されていないことは把握していた。しかし、認められた毒性所見はいずれも回復性があると予測されたものであったことから、新たな試験は実施せずに開発を進めた。現在までに得られているデータ及びゲフィチニブの情報から、本薬投与によって生じた毒性変化はいずれも回復性のあるものであることを科学的かつ合理的に説明可能と考えている。臨床において認められた副作用についても、基本的に回復性のものであると判断している。

機構は、回答内容を了承し、考察内容については適切にCTD第二部に記載するよう申請者に指示した。当該指示を受け、申請者は了解するとともに、回復性についての内容をCTDに適切な追記を行った。

機構は、生殖発生毒性試験において胎児毒性が認められており、ラットの長期反復投与（6カ月投与試験）において卵巣の萎縮等の所見も認められていることに加え、本薬の特性上、経口摂取が可能で、かつ外来治療が可能な女性患者に投与される可能性も高いことから、妊娠可能な女性に対して避妊を勧奨する必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬によるヒトの生殖・発生への影響は不明であるが、非臨床試験成績からは妊娠可能な女性への投与にあたっては、適切な方法での避妊を推奨すべきと考える。添付文書の使用上の注意の項に「また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。」と追記する。

機構は、回答内容を了承した。

次に機構は、本薬がメラニンに対する結合性を有することから、皮膚や眼に対する毒性が有色人種で白人より高頻度又は重篤に発現する可能性が否定できないこと、またヘアレスラットを用いた光毒性試験において、弱い光毒性が認められていることから、メラニンを有する有色人種での注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

皮膚の副作用（rash）については、有色人種である日本人における発現率98.4%（JO16565試験）が欧米人における発現率75.5%（BR.21試験）を上回っているが、Grade 3以上の皮膚症状の発現率は日本人と欧米人で同程度である。また、海外において、光毒性に関連する報告は0.1%未満であり、現時点で人種との明確な関連性は認められていない。メラニン色素の多い眼の副作用としてブドウ膜炎（脈絡膜炎、虹彩炎、毛様体炎）の発生頻度は0.1%未満であり、人種との明らかな関連性は認められていない。これらの結果より、国内での使用において重篤な皮膚や眼の副作用や光毒性が生じる可能性は低いと考えるが、皮膚及び眼毒性については特定使用成績調査において、引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、光毒性については現状での情報が不足しているものの、その毒性強度は低いと考え、回答内容を了承した。

以上、機構は、本薬における安全域は存在しないと判断したものの、適応疾患が致死的なものであることから、適用は差し支えないものと判断した。本薬の臨床適用にあたっては、非臨床毒性試験から予測される角膜、皮膚、肺、肝臓、腎臓、卵巣、消化管毒性について、十分な注意が必要と考える。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験番号 OSI2716g、公表論文なし、実施期間 20■年■月～■月、評価資料）

健康成人を対象（目標症例数 62 例）に、含量違い製剤の薬物動態の検討等を目的としたクロスオーバー試験が、米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、A 群（目標症例数 42 例）には本薬 25mg 錠×6 錠又は 150mg×1 錠を単回経口投与し、2 週間休薬後にもう一方の製剤を投与することとされ、B 群 20 例には本薬 150mg 錠を単回投与又は本薬 25mg を単回静脈内投与（30 分間点滴静注）し、2 週間休薬後にもう一方の投与経路より投与することとされた。

薬物動態の評価が可能であった A 群 37 例において、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比（25mg 錠×6 錠/150mg 錠×1 錠）は各々 0.95 及び 1.00 であった。なお、女性は男性に比べて、いずれの製剤でも $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ が有意に高く、 C_{max} は 25mg 錠のみ女性が有意に高かった。

薬物動態の評価が可能であった B 群 18 例において、血漿中濃度をノンコンパートメント解析した結果、本薬 150mg 経口投与のバイオアベイラビリティ（BA）は平均 106%（95% 信頼区間（CI）[99%, 114%]）であった。これについて申請者は、本薬の BA は食事の影響を受けることを踏まえると（本試験成績と下記の NP16584 試験成績から食後投与時の BA を推定すると 222%となる。）、空腹時投与の本試験では BA を過大評価している可能性があると考えしている。本薬 150mg 経口投与と 25mg 静脈内投与後の終末相半減期（ $t_{1/2}$ ）はそれぞれ 21 と 13 時間であり、25mg 静脈内投与時の消失速度が高いことを考慮して、非線形の消失過程を含むコンパートメントモデルにより解析した結果、BA の推定平均は 59%（95% CI[55%, 63%]）であった。

なお、100mg 錠と 150mg 錠については、製剤の処方成分及び配合比が同一であること、*in vitro* の溶出特性が同等であると推定されていること、及びヒトにおける PK が用量比例性の関係を維持していたことから、両製剤の BA はほぼ同じであると申請者は考察している。

2) 健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号 NP16584、公表論文なし、実施期間 20■年■月～■月、評価資料）

健康成人男性を対象（目標症例数 21 例）に、本薬単回投与の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が、フランス 1 施設で実施された。

用法・用量は本薬 150mg を空腹時又は高脂肪・高カロリー食後経口投与とされ、7 日間の休薬後にもう一方の投与条件で投与することとされた。

薬物動態の評価が可能であった 18 例において、空腹時投与に比べて食後投与における吸収遅延時間（ t_{lag} ）は約 0.5 時間であり、食後投与では $AUC_{0-\infty}$ は 109%、 C_{max} は 64%上昇したが、 t_{max} は変化しなかった（食後投与：2.89 時間、空腹時投与：2.78 時間）。食事により本薬の曝露量上昇が示唆されたことから、食事を摂らずに本薬を投与することが推奨されたと申請者は説明している。

3) 健康成人を対象とした薬物動態試験(試験番号 NP16787、ECCO 12, 2003, abstract、実施期間 20 年 月 月、評価資料)

健康成人男性を対象(目標症例数 36 例)に、本薬の反復投与における食事の影響を検討することを目的とした並行群間比較試験が、フランス 1 施設で実施された。

用法・用量は本薬 100mg を空腹時又は食後 7 日間反復経口投与することとされ、8 日目はもう一方の投与条件で投与することとされた。

本試験では、呼吸困難(機構注:当該事象は自然に消失し、治験責任医師はパニック発作と判断している)及び Grade 4 の CPK 上昇各 1 例の発現により試験が早期中止され、反復投与時の PK に対する食事の影響は評価されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬の PK における個体間変動の要因について、原薬の物理的・化学的性質及び製剤設計の観点から考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の PK における個体間変動は、製剤よりも原薬の物理化学的要因の影響が大きいと考えられる。本薬の pKa は 5.64 (0.1mol/L KNO₃、21°C) であり、酸性側で水溶性が高くなる。また、難水溶性／高膜透過性を示す薬物でもある。したがって、本薬の吸収においては、溶解過程が律速となっている(Pharm Res 12; 413-420, 1995)。また、高脂肪・高カロリー食により本薬の BA が上昇するが(NP16584 試験、NP16787 試験)、その原因は高脂肪・高カロリー食の摂取により、消化管において本薬を溶解し得る溶媒量(消化管内に残存する物質)及び胆汁分泌量が増大し、本薬の溶解性が亢進するによるものと考えられる。

以上より、本薬の吸収は、溶解速度、消化管内 pH、溶媒量、胆汁分泌量等の影響を受けると考えられ、個体間差は大きいと推察される特性を有することが(林正弘、谷川原祐介編、生物薬剤学、南江堂、2001)、本薬曝露量の個体間差を大きくする一因になると考えられる。

機構は、本薬曝露量の個体間変動に影響する要因の一つとして、消化管内 pH が挙げられることから、消化管内 pH を上昇させる薬剤を使用する患者への投与について注意喚起の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とプロトンポンプ阻害剤(PPI)であるオメプラゾールとの薬物相互作用を検討する BP20046 試験が実施され、本薬及び代謝物 OSI-420 の曝露量はオメプラゾールとの併用により有意に減少することが示された(4.2「臨床薬理に関する資料」の項参照)。これは、オメプラゾールによる胃内 pH の上昇が本薬の溶解度を低下させたことによる可能性が高い。しかし、申請投与量においては、生理的な胃内 pH 上昇による溶解度の低下は大きな個体間変動の一因として考慮されており、PPI による胃内 pH 上昇に起因する曝露量の減少も個体間変動の範囲内に含まれる変化である可能性が高いと考える。

以上より、オメプラゾールによる本薬及び OSI-420 の曝露量の低下が有効性に及ぼす影響は小さいと考えられるが、オメプラゾール等の PPI は胃内 pH を上昇させることから、薬物相互作用の存在について添付文書において以下の内容を注意喚起する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 46%低下した。	持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。

機構は、PPI 併用例に限らず、H₂ 受容体拮抗剤や無酸症等により低胃酸状態が持続する患者に対して、同様の注意喚起の必要性がないか申請者の見解を求め、申請者は以下のように

回答した。

H₂ 受容体拮抗剤や無酸症により低胃酸状態にある患者を対象とした臨床試験は実施していない。H₂ 受容体拮抗剤は PPI と比較して胃内 pH 上昇作用が弱いことが報告されているが（日消誌 91; 2166-2173, 1994）、H₂ 受容体拮抗剤による曝露量低下の程度は明確に推定できないと考える。また、国内 JO16565 試験では、H₂ 受容体拮抗剤又は PPI の併用例も含まれており、曝露量に大きな個体間変動が認められている。JO16565 試験を含めた国内外の臨床試験では曝露量と有効性との関連性は認められておらず、本薬の設定用量においては、併用薬剤や病態により溶解度が低下した結果、曝露量が低下した場合も本薬の有効性が十分確保できると判断した。以上より、H₂ 受容体拮抗剤や無酸症により低胃酸状態にある患者に対する注意喚起は必要ないと考えている。なお、低胃酸状態にある患者を対象に本薬の PK を検討する臨床試験の実施予定はないが、H₂ 受容体拮抗剤併用時の PK を検討する臨床試験は Roche 社において検討予定がある。

機構は、申請者は本薬の曝露量と有効性との関連性は認められていない旨を回答しているが、曝露量と有効性との関連性は十分に検討できていないと機構は認識している（4.2「曝露量と有効性及び安全性との関係について」の項参照）。また、Roche 社が実施予定の H₂ 受容体拮抗剤併用時の PK データが得られ次第、その試験成績を速やかに情報提供する必要があると考える。

機構は、本薬の生物薬剤学的知見から、H₂ 受容体拮抗剤や無酸症により低胃酸状態にある患者及び無酸症が多いと考えられる高齢者に対しては、PPI 併用例と同様の注意喚起が必要であると考ええる。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

ヒトにおける本薬の薬物動態は、健康成人及び癌患者を対象として、単剤投与時及び他の抗悪性腫瘍剤、CYP3A4 阻害剤又は CYP3A4 誘導剤との併用投与時の検討が実施された。

1) 健康成人を対象とした海外臨床試験

(1) 健康成人を対象とした海外第 I 相用量漸増単回投与試験（試験番号 248-001、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料）

健康成人男性を対象（目標症例数 1 投与量レベル 4 例、）に、本薬の溶液/懸濁液/錠剤の単回経口投与時（用量漸増）の安全性、薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検用量漸増試験が、オランダ 1 施設で実施された。本薬の用量は、1 回 1、3、10、30、100、300、1,000mg の 7 用量段階とされ、51 例（本薬群 34 例、プラセボ群 17 例）が解析対象とされた。

本薬 1～1,000mg 含有溶液又は懸濁液を単回経口投与した際の血漿中本薬濃度は、 t_{max} （0.5～4 時間）後に一相性に低下し、 C_{max} 及び AUC は 3～30mg までは用量比を上回って上昇し、100～1,000mg では線形であったとされている。また、主要代謝物 OSI-420 の血漿中濃度推移は本薬と同様であり、その AUC は本薬の 10%未満であった。

(2) 健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号 248-006、公表論文なし、実施期間 19■■年■■月～■■月、評価資料）

健康成人男性を対象（目標症例数 4 例）に、本薬の代謝及び排泄経路を検討することを目

的とした非盲検非対照試験が、米国 1 施設で実施された。

用法・用量は本薬 100mg（比放射能 37kBq/mg）を含む懸濁液を単回経口投与することとされた。

本薬投与後、血漿中放射能濃度は投与後 1.4 時間以内に C_{max} に達した。また、投与後 2 時間では、血漿中の放射能の 83%は未変化体であった。投与放射能の $83 \pm 6.8\%$ は糞中排泄され、 $8.1 \pm 2.8\%$ が尿中から回収された。尿中及び糞中の放射能の 90%以上が代謝物として同定され、その構造に基づき、三つの主要代謝経路（①側鎖の O-脱メチル化後、カルボン酸への酸化、②アセチレン基の酸化後、アリルカルボン酸への加水分解、③フェニルアセチレン基の芳香族水酸化、及びそのグルクロン酸抱合又は硫酸抱合）が特定された。

(3) ケトコナゾールとの併用における薬物動態試験（試験番号 NP16612、公表論文なし、実施期間 20 年 月～ 月、評価資料）

健康成人男性を対象（目標症例数 24～30 例）に、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール併用時の本薬の薬物動態を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が、フランス 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 25 又は 100mg を 14 日間隔で計 2 回投与することとされ、ケトコナゾール 200mg は 1 日 2 回、5 日間連続投与することとされた。

ケトコナゾール併用時における本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、本薬単独投与時のそれぞれ 1.64 倍及び 1.67 倍となった。

(4) リファンピシンとの併用における薬物動態試験（試験番号 NP16638、公表論文なし、実施期間 20 年 月～ 月、評価資料）

健康成人男性を対象（目標症例数 24 例）に、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン併用時における本薬の薬物動態を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 14 日間隔で計 2 回投与することとされ、リファンピシン 600mg は day 8 から反復経口投与することとされた。

リファンピシン投与後の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、本薬単独投与時のそれぞれ 0.34 倍及び 0.71 倍であった。リファンピシン前投与により、本薬の平均 CL/F は 11.34L/h から 33.31L/h へ上昇し、平均 $t_{1/2}$ は 8.6 時間から 6.1 時間へ低下した。本試験成績から、本薬の PK に CYP3A4 活性が重要な影響を及ぼし、CYP3A4 誘導により本薬の CL が上昇する可能性が示唆されたと説明されている。

(5) 喫煙による薬物動態試験（試験番号 OSI-774-103、Proc Am Assoc Cancer Res 2005; 46: 1451 {abstract 6165}、実施期間 20 年 月、参考資料）

健康成人男性を対象（目標症例数 32 例）に、本薬の 150 又は 300mg 単回投与後の喫煙者と非喫煙者の薬物動態パラメータを比較することを目的とした非盲検薬物動態試験が、米国 1 施設で実施された。

非喫煙者 16 例における本薬の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 及び C_{24h} の平均値は 18726ng・h/mL、1056ng/mL、288ng/mL であり、喫煙者（6718ng・h/mL、689ng/mL、34.8ng/mL）より低かった。本薬の代謝には、喫煙により誘導される CYP1A1 及び CYP1A2 が関与することから、喫煙者と非喫煙者における PK パラメータの差異は当該酵素の誘導による可能性が考えられると説明されている。

(6) QTc 検討試験（試験番号 NP16793、公表論文なし、実施期間 20 年 月～ 月、参考資料）

健康成人を対象（目標症例数 6 例）に、本薬の単回投与及び反復投与における QTc 間隔（Fridericia の補正）に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が、英国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与することとされた。

本薬 150mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したが、中等度の発疹等により忍容性は低く、試験は途中中止された。本試験において本薬が投与された全 6 例では、本薬投与後に QTcF 間隔が延長する傾向は認められなかったとされている。

2) 癌患者を対象とした単剤投与試験

(1) 国内第 I 相用量漸増試験（試験番号 JO16564、10th World Lung Cancer abstract、実施期間 2002 年 4 月～2003 年 4 月、評価資料）

進行性固形癌患者を対象（目標症例数 9～24 例）に、本薬の単回及び反復投与時の安全性、薬物動態、有効性を検討することを目的とした非盲検用量漸増投与試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、用量段階を 3 群（50、100、150mg/日）と設定され、第 1 サイクルにおいて、単回投与後の薬物動態を検討し、1 日休薬後、21 日間反復投与を行う（7 日間休薬）こととされた。第 2 サイクル以降は、休薬を設けず反復投与が行われ（便宜的に 28 日を 1 サイクルとされた）、中止基準に該当する場合を除いて 2 サイクル以上が投与された。

試験には 15 例（50mg 群 3 例、100mg 群及び 150mg 群各 6 例）が登録され、全例に本薬が投与された。

初回投与時の血漿中本薬濃度は、2 例を除き投与後 1～8 時間で C_{max} に達した後（機構注：当該 2 例の t_{max} は 24 時間である。申請者は、当該 2 例の患者背景を確認したものの、 t_{max} の遅延理由は不明であるとしている。）、5～40 時間の $t_{1/2}$ で消失し、線形モデルをあてはめた結果、 C_{max} 及び AUC は用量に比例して上昇した。反復投与後のトラフ濃度から、100mg 及び 150mg では概ね反復投与開始 4 日後までに定常状態となることが示唆されたが、50mg では定常状態には至らなかった。OSI-420 の線形性及び累積係数は本薬と同じ傾向を示した。

		AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	R _{AUC}
50mg	day 1 (n=3)	3,266 (54)	194 (44)	14.8 (71)	5.0 (72)	4.885
	day 23 (n=3)	15,844 (50)	820 (42)	23.6 (67)	4.3 (114)	
100mg	day 1 (n=6)	7,705 (46)	571 (47)	18.0 (62)	6.0 (150)	2.005
	day 23 (n=5)	14,623 (48)	1,023 (31)	15.6 (56)	3.0 (67)	
150mg	day 1 (n=6)	12,845 (29)	958 (48)	25.9 (36)	6.0 (149)	3.705
	day 23 (n=6)	42,679 (48)	2384 (39)	27.2 (33)	1.8 (22)	

平均値（変動係数：CV%）

(2) 国内第 II 相試験（試験番号 JO16565、公表論文なし、実施期間 20 年 月～20 年 月、評価資料）

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する進行・再発性の NSCLC を対象に（目標症例数 60 例）、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、朝食前に反復経口投与することとされた。

薬物動態は 7 例において検討された結果、反復投与による PK の変動はなく、 C_{max} 及び

AUC の蓄積係数は $t_{1/2}$ から予想されたものと同程度であるとされている（下表参照）。

		$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	CL/F (mL/h)	R _{ac} - $C_{\max}$	R _{ac} - AUC	R _{ac}
day 1 (n=7)	Mean	2.7	1,171.1	19.5	15,853.9	5,486.8	—	—	—
	SD	1.7	245.6	7.8	3382.2	2,095.2	—	—	—
	CV%	62.6	21.0	39.9	21.3	38.2	—	—	—
day 24 (n=6)	Mean	1.3	1,885.7	19.3	29,598.5	3,787.1	1.745	1.968	1.746
	SD	0.5	695.7	7.5	9,599.5	3,334.7	0.790	0.650	0.489
	CV%	40.7	36.9	38.6	32.4	88.1	45.3	33.0	28.0

R_{ac}-C_{max} : C_{max} の累積係数、R_{ac}-AUC : AUC の累積係数、R_{ac} : $t_{1/2}$ から算出した累積係数、- : not calculated

減量又は休薬しなかった症例において、本薬投与 14 日以降のトラフ濃度はほぼ一定であり、定常状態における平均トラフ濃度は本薬及び OSI-420 でそれぞれ 1,111.1ng/mL 及び 99.5ng/mL であった。また、海外 BR.21 試験で得られた本薬のトラフ濃度の中央値は 1,344ng/mL であり、国内試験と BR.21 試験の本薬曝露量はほぼ同じであると申請者は考察している。

(3) 海外第 I 相用量漸増試験（試験番号 248-004、J Clin Oncol 2001; 19: 3267-3279、実施期間 1997 年 12 月～2000 年 10 月〔データカットオフ日：2000 年 10 月 9 日〕、評価資料）

進行性固形癌患者を対象（目標症例数 最大 78 例）に、本薬の安全性、薬物動態を検討することを目的とした非盲検用量漸増反復投与試験が、米国 2 施設で実施された。

用法・用量は、用量段階として 3 群が設定され（1 群：本薬 25、50、100mg、3 日間/週、3 週間を 4 週ごと〔4 週間を 1 サイクルとする〕、2 群：本薬 50、100、150、200mg、1 及び 4-24 日〔1 週休薬〕、3 群：本薬 150mg〔2 群で決定した最大耐容量（以下、MTD）〕、1 日 1 回、反復経口投与することとされた。

本薬 50～200mg が投与されたコホートにおいて、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC₀₋₂₄ は第 1 日及び第 24 日ともに用量に比例し、第 1 日の $t_{1/2}$ は用量の増加に伴い延長したと申請者は説明している（下表参照、機構注：本薬 100mg の第 1 日では $C_{\max}$ 及び AUC₀₋₂₄ では用量に比例していない。）。投与間隔と AUC の累積係数（中央値 1.70、範囲 0.426～4.64）から算出した $t_{1/2}$ (18.7 時間) は、観察された $t_{1/2}$ (22.8 時間) とほぼ同じであった。血漿中本薬濃度の $t_{\max}$ 、第 1 日の単位投与量あたりの $C_{\max}$ 及び AUC₀₋₂₄ の CV 値はそれぞれ 84.4%、44.3%及び 56.5%であった。

		50mg	100mg	150mg	200mg
n (day 1 / day 24)		3 / 3	3 / 3	3 / 3	7 / 5
day 1	$C_{\max}$ (ng/mL)	400	428	1,242	1597
	AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	4,986	4,091	19,323	25,443
	Terminal $t_{1/2}$ (h)	15.3	18.7	22.5	33.3
day 23	$C_{\max}$ (ng/mL)	555	1,163	1,873	2,735
	AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	7,767	18,966	31,254	46,254

中央値

(4) 気道・消化管癌患者を対象とした海外第 II 相試験（試験番号 DMS-D0003、Clin Cancer Res 2004; 10: 7547-7554、実施期間 2001 年 6 月～2002 年 6 月、参考資料）

気道・消化管癌患者を対象（目標症例数 7 例）に、本薬の EGFR チロシンキナーゼ活性に対する作用を評価する目的の非盲検非対照試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、7～9 日間反復経口投与することとされた。

試験に登録された 4 例に 7～9 日間反復経口投与した際、第 1 日の血漿中本薬濃度の $C_{\max}$ 、

$t_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の中央値はそれぞれ 1,723ng/mL (範囲 912~2,349ng/mL)、2.0 時間 (範囲 2~4 時間) 及び 25,593ng•h/mL (範囲 13,394~38,123ng•h/mL) であり、第 8 日の AUC_{0-24} 中央値は第 1 日の 1.62 倍 (範囲 1.12~1.90 倍) であった。定常状態における腫瘍組織中本薬濃度 (144~2083ng/g) は血漿中本薬濃度の $C_{\max}$ の約 5~160% であり、腫瘍組織中 OSI-420/413 濃度は血漿中 OSI-420/413 濃度の $C_{\max}$ の 88~130% であった。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与試験

(1) 悪性腫瘍患者を対象とした CDDP/GEM 併用海外第 I 相試験 (試験番号 OSI-774-154、Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22; 229 (Abst 916)、実施期間 2000 年 11 月~2001 年 6 月、参考資料)

未治療又は最小の前治療を有する進行性悪性腫瘍患者を対象 (目標症例数 30 例) に、本薬 100 又は 150mg と CDDP/GEM との併用時の安全性及び薬物動態を検討する目的とした非盲検非対照用量漸増試験が海外 1 施設で実施された。

CDDP/GEM 併用下において、本薬 100 又は 150mg を反復経口投与した際の第 8 日の本薬の $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 及びトラフ濃度について、本薬を単独投与した海外 248-004 試験成績との間に有意差は認められなかった。

(2) NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (試験番号 BO16411 (TALENT)、Proc Am Soc Clin Oncol 2004; Abst 7010、実施期間 2001 年 11 月~2003 年 6 月、評価資料)

未治療の進行性・転移性 (病期 III B/IV) の NSCLC 患者を対象 (目標症例数 1,116 例) に、CDDP/GEM 併用時の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検試験が、海外 27 カ国 164 施設で実施された。

用法・用量は CDDP 80mg/m² (day 1) 及び GEM 1250mg/m² (day 1 及び 8) とともに各サイクル 1 日目から本薬 100/150mg とプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与することとされ、1 サイクル 3 週間で、最大 6 サイクル実施することとされた。本薬と GEM/CDDP 併用時の各薬剤の PK が 24 例で検討された結果、下記の OSI-774-154 試験と同様に、本薬、CDDP 及び GEM に薬物動態学的相互作用が認められなかったと申請者は説明している。

(3) NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (試験番号 OSI2298g (TRIBUTE)、J Clin Oncol 2005; 23: 1-8、Proc Am Soc Clin Oncol 2004; Abst 7011、実施期間 2001 年 7 月~2003 年 7 月 [データカットオフ日: 2003 年 7 月 11 日])

未治療の進行性・転移性 (病期 III B/IV) の NSCLC 患者を対象 (目標症例数 1,050 例) に、CBDCA/PTX 併用時の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験が、海外 174 施設で実施された。

用法・用量は CBDCA AUC: 6mg/min/mL 及び PTX 200mg/m² とともに各サイクル 1 日目から本薬 150mg とプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与することとされた。

試験に登録された患者のうち薬物動態は 10 例 (本薬の PK 解析対象は 9 例) で検討された。本薬 150mg 経口投与において、本薬及び OSI-420/413 の $C_{\max}$ (平均値±標準偏差) はそれぞれ 1,703.6 ± 519.3 及び 130.9 ± 49.4ng/mL、 $AUC_{0-\tau}$ (同) はそれぞれ 29,997 ± 9,713 及び 3,020 ± 1,293ng•h/mL であった。本薬と PTX の代謝酵素 (CYP3A4) は共通するが、本薬は CBDCA 及び PTX の PK に大きな影響を及ぼさないことが示唆されたと申請者は説明している。

4) 海外臨床試験成績による母集団薬物動態解析

(1) 他の抗悪性腫瘍薬併用を含む母集団薬物動態解析 (参考資料)

固形癌患者に本薬を単独投与した海外第Ⅱ相試験 (248-101 試験、248-1003 試験、248-1007 試験、OSI2288g 試験) 及び NSCLC 患者に本薬と他の抗悪性腫瘍薬を併用投与した海外第Ⅲ相試験 (OSI2298g 試験、BO16411 試験) から得られた血漿中薬物濃度を基に、PPK 解析が実施された。本薬の PK は一次吸収過程を含む 1 コンパートメントモデルで解析され、CL/F 及び Vc/F の共変量が検討された結果、総ビリルビン値及び AAG 濃度が CL/F の個体間変動に最も寄与していた。総ビリルビン値又は AAG 濃度が 95% 点の患者 (それぞれ 1.1mg/mL 又は 2.3g/L) における本薬の CL/F は、全被験者の中央値に比べてそれぞれ 27.7% 又は 15.9% 低かった。しかし、本薬の CL/F の個体間変動は大きいため (基本モデルの CV 値は約 50%)、総ビリルビン値及び AAG 濃度が本薬の CL/F に及ぼす臨床的影響は小さいとされている。

本薬は酸化代謝後にグルクロン酸抱合されることから、ビリルビンが UGT1A1 を介して本薬の代謝に影響を及ぼすとは考えにくく、ビリルビンと本薬の CL/F に関係する機序は明らかではない (機構注: 非臨床試験の項では、本薬のグルクロン酸抱合体も同定された旨が示されている。本薬のグルクロン酸抱合体よりも代謝物のグルクロン酸抱合体が多いことから、ビリルビンが本薬のグルクロン酸抱合に及ぼす影響は大きくないと申請者は考察していると思われる。)。また、AAG 濃度が高い場合に本薬の CL/F が減少したことは、AAG 濃度の上昇に伴い本薬の遊離型濃度が減少することに起因すると考えられているが、本薬の遊離型濃度の AUC に変化はないと予測された。

CYP450 の阻害剤又は誘導剤併用時に本薬の CL/F は変化せず、ケトコナゾール又はリファンピシン併用試験成績 (「CYP3A4 との薬物動態学的相互作用の検討」の項参照) と相違した点について、申請者は、本解析データでは、特異的阻害剤又は誘導剤の種類、検体採取時期、他の併用薬の有無に関する詳細な記録がなかったことが影響した可能性があるとしている。

また、体格が CL/F に影響を及ぼさないことから、用量を 1 日 150mg とすることの妥当性が裏付けられたと申請者は説明している。

(2) 本薬単独投与における母集団薬物動態解析 (参考資料)

NSCLC 患者に本薬を単独投与した海外第Ⅲ相試験 (BR.21 試験) 及び上記の PPK 解析に用いた四つの海外第Ⅱ相試験の血漿中薬物濃度を基に、上記 PPK 解析で用いたモデルを適用し、PPK 解析が実施された。その結果、本薬の PK に影響を及ぼす共変量として、上記 PPK 解析で得られた知見の他、喫煙による CL/F の上昇が示された。喫煙の PK に及ぼす影響の程度については、①本薬及び代謝物 M11b にはビリルビン UGT 阻害活性が僅かながら認められること、②本薬が AAG と結合すること、③喫煙が CYP1A2 を誘導し、本薬が CYP1A2 により代謝される可能性があることより、総ビリルビン、AAG 濃度及び喫煙は本薬の CL/F に影響を及ぼす最も重要な共変量と考えられたが、CL/F の個体間変動の大きさ (約 50%) に比べて当該共変量の影響は小さいと考えられ、臨床的に問題はないと申請者は考察している。

5) 本薬曝露量－有効性／安全性解析 (試験番号: OSI2298g 試験、BO16411 試験、BR.21 試験、JO16565 試験)

(1) 海外第Ⅲ相試験における解析結果

NSCLC 患者を対象とした三つの海外臨床試験において、本薬曝露量と安全性との関係が

検討された。OSI2298g 試験、BO16411 試験については、曝露量と有害事象発現率との関係はロジスティック回帰分析により、また、曝露量と有害事象発現時期との関係は Cox 回帰モデルにより検討された。

OSI2298g 試験では、本薬又は OSI-420/413 の曝露量の増加に伴い Grade 3 以上の発疹及び下痢の発現率が上昇し、第 1 日にける本薬の曝露量が高い症例ほど Grade 3 の発疹及び下痢の早期発現リスクが高かった。また、Grade 3 の有害事象は、第 1 日の本薬曝露量 (AUC、 C_{24h}) 及び平均投与量よりも、投与期間中 (有害事象発現まで) の平均曝露量との相関性が高かった。

BO16411 試験では、本薬及び OSI-420/413 の曝露量と Grade 3 以上の発疹との間に有意な相関性は認められなかった ($p \geq 0.0528$)。OSI-420/413 の曝露量 (AUC_{0-24} 、 C_{24h}) は Grade 3 以上の下痢発現の予測において有意であったが (それぞれ $p=0.0160$ 、 $p=0.0336$)、本薬又は本薬と OSI-420/413 の総曝露量指標は Grade 3 以上の下痢発現と強い相関はなかった ($p \geq 0.1974$)。また、本薬及び OSI-420/413 の曝露量と発疹又は下痢 (全 Grade) の発現時期について解析された結果、本薬及び OSI-420/413 の第 1 日の C_{24h} は有意又は有意傾向を示し ($0.0069 \leq p \leq 0.0568$)、第 1 日の C_{24h} が高い場合、当該事象発現までの時間は短かった。

BR.21 試験では、本薬曝露量が高いほど発疹及び下痢の重症度が高い傾向があったが、有意差は認められなかった。なお、本薬曝露量と有効性との関係は、トラフ濃度が 3 検体以上得られた患者を対象に解析 (Cox 比例ハザードモデル) したため、全身状態、投与期間、生存期間等について、当該試験の症例全体を反映しておらず、解析結果を試験全体の症例には外挿困難であった。

以上より、本薬曝露量の増加と Grade 3 の発疹及び下痢の発現率について、OSI2298g 試験では相関性が認められたが、他の二試験では有意とはならなかった理由として、申請者は、Grade 3 以上の当該事象の発現率が 10%未満と低かったことを挙げている。また、臨床検査項目 (AST、ALT、好中球、血小板、総ビリルビン、ALP、クレアチニン) の変動と本薬及び OSI-420/413 の曝露量との相関が解析されたが、いずれの試験においても、両者に一定の関係は認められなかったと申請者は説明している。

(2) 国内第Ⅱ相試験における解析結果

国内 JO16565 試験において、本薬曝露量と有効性及び安全性との関係が検討された。本薬曝露量と有効性の関係が解析された結果、本薬のトラフ濃度の中央値は、非奏効例では 1,154ng/mL 及び非病勢コントロール例では 1,470ng/mL であり、奏効例 754ng/mL 及び病勢コントロール例 770ng/mL に比べて有意に高かった (それぞれ $p=0.039$ 及び $p<0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。しかし、これらは想定される薬物濃度と有効性との関係とは逆の関係にあること、及び海外 BR.21 試験において同様の結果は得られていないことから、本解析結果から曝露量と有効性との関連性について結論することはできないと申請者は説明している (機構注：承認申請後に、個体間変動が大きいことも本薬曝露量と有効性との関連性について明確に結論できない一因であると申請者は説明している)。一方、曝露量と安全性との関係については、OSI-420/413 のトラフ濃度と Grade 3 以上の副作用に有意な相関が認められたが、ロジスティック回帰分析では関連性は認められなかった。投与中の総ビリルビン及びクレアチニンの平均値と曝露量との間にも有意な関連性は認められなかった。

6) ヒトにおける薬物動態に関する申請者の考察

民族差について、国内 JO16564 試験 (日本人 15 例) と海外 248-004 試験 (白人 49 例、ヒ

スパニッシュ 3 例、東洋人 2 例、黒人 1 例) の PK データを比較したところ、両試験における本薬及び OSI-420/413 の AUC_{0-24} は、50mg 投与時では若干異なるものの、100mg 及び 150mg 投与時では単回及び反復投与後ともに日本人と外国人の AUC_{0-24} 値のばらつきは同じ傾向を示し、両者の範囲は大部分が重なっていたことから、本薬から OSI-420/413 への代謝及び OSI-420/413 の消失は民族間で変化しないと考えられた。また、PPK 解析において、CL/F に対して人種 (白人、非白人) は有意な影響因子とは認められなかった。

性差について、本薬の BA が検討された海外 OSI2716g 試験 (男性 19 例、女性 23 例) において、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 及び C_{max} は男性に比べて女性で有意に高かったが、国内 JO16565 試験のトラフ濃度の評価可能例 (男性 38 例、女性 17 例) において、本薬及び OSI-420/413 のトラフ濃度に性差は認められなかった。PPK 解析の最終モデルにおける CL/F の性差 (男性 4.70L/h、女性 4.29L/h) は、その個体間変動 (CV% 40.5%) と比べて小さく、性別が CL/F 及ぼす影響は臨床的に殆ど意味がない。

年齢について、海外 BR.21 試験における OSI-420/413 のトラフ濃度は、65 才未満に比べて 65 才以上で高値を示したが、OSI-420/413 濃度は本薬の濃度の 1/10 以下と低いこと及び本薬と OSI-420/413 の総濃度は 17% の増加であったことから、有効性及び安全性に影響する可能性はない。また、国内 JO16565 試験においては、本薬及び OSI-420/413 のトラフ濃度に年齢による有意差はみられず、PPK 解析からも、年齢は本薬の PK に殆ど影響しない。

<機構における審査の概略>

1) PK の民族差について

機構は、ヒトにおける本薬の薬物動態に関する申請者の考察では、PPK 解析において人種 (白人、非白人) は CL/F の有意な影響因子とは認められなかったとしているが、「非白人」に含まれる東洋人等の各民族サブグループと白人との民族差の有無は検討されていないことから、本解析結果から PK の民族差の有無を結論することは困難と考える。本薬の薬物動態の個体間変動は民族に関わらず大きいこともあり、現時点では、日本人と欧米人の PK に明らかな民族差は見出されていないが、日本人における PK データは限られていることから、製造販売後に日本人における PK データが得られた場合には、速やかに情報提供する必要があると考える。

2) 曝露量と有効性及び安全性との関係について

提出された資料において、曝露量と有効性との関係について明確な結論は得られておらず、曝露量と安全性との関係については、一部の試験において本薬曝露量と Grade 3 の発疹及び下痢の発現率との相関が示唆されているものの、複数の試験で一定の結果は得られていない。したがって、機構は、本薬曝露量と有効性及び安全性 (発疹、下痢) との関係について結論し得る十分な知見は得られてないと理解している。

機構は、本薬投与後に間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease: ILD) を発現した症例について、本薬曝露量と ILD の発現リスクについて考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内 JO16564 試験において間質性肺炎が発現した 1 例 (症例番号 A[#]、100mg 群) の、当該事象発現日 (8 日目) 直近の測定時点 (4 日目) における本薬及び OSI-420/413 のトラフ濃度はそれぞれ 459.0 及び 49.6ng/mL であり、同用量が投与された他の 5 例の平均値 (それぞれ 242.5 ± 165.5 ng/mL 及び 15.2 ± 12.9 ng/mL) と比べて高値を示した。しかし、ILD 様事

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

象の発現が認められなかった 150mg 群の同時点の平均トラフ濃度（それぞれ $565.7 \pm 203.6\text{ng/mL}$ 及び $35.8 \pm 16.7\text{ng/mL}$ ）と比べて、間質性肺炎発現例の OSI-420/413 濃度は若干高値を示したが、本薬濃度は低かった。

また、国内 JO16565 試験における本薬及び OSI-420/413 のトラフ濃度（14 日目、28 日目、56 日目）について、ILD 様事象が発現した 4 例〔症例番号 B[#]（発現日 52 日目）、同 D[#]（85 日）、同 C[#]（103 日）、同 F[#]（13 日）〕の当該事象発現直近時点のデータと、当該事象非発現例の対照データを比較した結果、当該事象発現例の本薬及び OSI-420/413 のトラフ濃度は非発現例の濃度範囲内であり、著しく高値を示した症例はなかった。なお、放射線性肺臓炎が悪化した症例〔症例番号 F[#]（発現日 13 日目）、150mg 投与〕の本薬及び OSI-420/413 のトラフ濃度（それぞれ 1,870 及び 243ng/mL）は、同用量群の平均値（それぞれ $1,163 \pm 588\text{ng/mL}$ 及び $103 \pm 74.4\text{ng/mL}$ ）より高値を示したものの、本薬投与前から認められた放射線性肺臓炎の悪化に伴う血中 AAG 濃度の上昇が、本薬の CL/F を低下させた可能性が考えられ、本薬及び OSI-420/413 曝露量と放射線性肺臓炎の悪化との因果関係は明らかではないと考える。

以上、これまでの結果では、ILD 様事象発現例における本薬及び OSI-420/413 の濃度に一定の傾向は示されておらず、本薬及び OSI-420/413 の高曝露と ILD 様事象発現リスクとの関連性は見出せないと考えられた。

機構は、現時点では、血漿中の本薬及び OSI-420/413 の曝露量と ILD 様事象との間に明らかな関係は見出されていないと考える。しかし、解析対象である ILD 様事象発現例の少なさや、本薬曝露量の個体間変動の大きさにより、本薬曝露量と ILD 様事象との関係が的確に捉えられていない可能性もあると考える。本薬曝露量と皮疹及び下痢の発現との関係を示唆する解析結果も得られていることから、当該副作用の発現時に減量する意義はあると考える。本薬使用時に安全性が適切に確保できるよう、本薬の PK に影響する因子（併用薬を含む）及び用量調節方法の裏付けとなる更なる知見に関して、製造販売後に情報を収集及び評価し、医療現場に対して迅速かつ適切に情報提供していく必要があると考える。

3) 薬物動態学的相互作用について

機構は、米国での承認審査中に実施中であったミダゾラム併用試験、米国承認後に開始されたリファンピシン併用試験及び CYP 以外の代謝経路を検討する試験等について、進捗状況及び試験概要を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

(1) ミダゾラムとの併用における薬物動態及び CYP3A4 活性（試験番号 NP17536、公表論文なし、実施期間 20 年 月～20 年 月）

治癒不能、局所進行性又は転移性の上皮癌、非上皮性悪性腫瘍又は中皮腫患者（目標症例数 28 例）を対象に、ミダゾラムとの併用時の薬物動態及び CYP3A4 に及ぼす影響が検討された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、day 8～day 14 まで 7 日間経口投与することとされた。ミダゾラム 7.5mg は day 1、8、14 及び 21 に 1 日 1 回経口投与、 ^{14}CN -メチル]エリスロマイシン 111kBq は day 1、8、14 及び 21 に 1 日 1 回静脈内投与することとされた。

27 例について薬物動態が検討された結果、ミダゾラムの $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ は 1 日目と比べて 14 日目で 24%低下（90% CI [−33%, −15%]）した。ミダゾラムの $t_{1/2}$ 及びミダゾラムとその代

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

謝物の濃度比は本薬併用の有無にかかわらず変化しなかったことから、ミダゾラム曝露量の低下は吸収又は BA の低下によると考えられたが、その機序は不明である。本試験結果からはミダゾラムの代謝に及ぼす本薬の影響は明らかとならなかった。また、エリスロマイシン呼吸排泄の結果より、14 日目の CYP3A4 活性は 1 日目と比べて 11%上昇した (90% CI [1%, 21%])。以上より、本薬により CYP3A4 の基質であるミダゾラム及びエリスロマイシンの代謝は阻害されなかった。

(2) リファンピシンとの併用における薬物動態試験 (試験番号 OSI-774-105、公表論文なし、実施期間 20 年 月 月)

健康成人男性を対象 (目標症例数 18 例) に、CYP3A4 誘導するリファンピシン併用時の本薬の薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 回投与し、翌日からはリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 7 日間投与、day 8 より本薬 450mg 及びリファンピシン 600mg を投与し、その後リファンピシンのみを 600mg を 1 日 1 回 3 日間投与することとされた。

13 例について薬物動態が検討された結果、リファンピシン併用時 (15 日目) の本薬曝露量は単独投与時 (1 日目) に比べて低く、リファンピシン併用時の OSI-420/413 曝露量は単独投与時に比べて高かった (下表参照)。したがって、本薬投与時には、CYP3A4 を誘導しない併用薬を選択する必要があると考えられる。

	未変化体		代謝物 (OSI-420/413)	
本薬 (mg)	150	450	150	450
リファンピシン	—	+	—	+
C _{max} (µg/mL)	1.36 (0.619~2.07)	1.38 (0.831~2.46)	0.0699 (0.0302~0.116)	0.266 (0.147~0.524)
t _{max} (h)	2 (1~6)	4 (1~6)	2 (1~6)	4 (2~6)
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	29.1 (21.6~40.0)	17.3 (12.5~21.8)	1.41 (1.08~1.98)	3.00 (2.17~4.47)
t _{1/2} (h)	13.5 (7.75~16.3)	7.23 (4.70~19.3)	14.9 (10.5~17.4)	6.73 (4.46~16.4)

中央値 (最小値~最大値)

(3) CYP 関連酵素以外の代謝経路について

CYP 以外の代謝経路を検討する試験は実施せず、米国審査当局にはシミュレーション結果を回答として提出した。米国食品医薬品局に承認審査資料として提出した *in vitro* の CYP 代謝試験成績の調査等により、既に実施した試験で本薬の代謝クリアランスを十分説明可能であり、CYP 以外の代謝経路の存在を示す結果は得られなかった旨が記載されている。また、による計算から、*in vivo* の結果は既知の CYP 経路を基に予測する事が可能であること、及び CYP 以外の経路で代謝物の生成が示唆されていないことから、本薬の代謝に CYP 以外の経路が関与する可能性は極めて低いと考えられる。

(4) CPFEX との併用における薬物動態試験 (試験番号 BP20045、公表論文なし、実施期間 20 年 月 月)

健康成人を対象 (目標症例数 24 例) に、本薬の CPFEX 併用時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100mg を 1 回経口投与し、2 週間休薬後に同用量 1 回を投与することとされた。CPFEX 750mg は本薬の 2 回目投与の前々日より 1 日 2 回 6 日間反復投与するこ

ととされた。

24 例について薬物動態が検討された結果、本薬の $t_{\max}$ （中央値）は、CPFX の有無にかかわらず投与後 3～3.5 時間であった。血漿中本薬濃度は CPFX 併用時で高く（下表参照）、CYP1A2 及び CYP3A4 阻害作用を有する CPFX の併用により、本薬及び OSI-420/413 の曝露量が増加することが示されたことから、添付文書において注意喚起する。

		本薬単独	本薬/CPFX	幾何平均値の比 [90% CI]
未変化体	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	9,398	13,057	1.39 [1.24, 1.56]
	$C_{\max}$ (ng/mL)	495.7	582.3	1.17 [0.98, 1.40]
代謝物 (OSI-420/413)	$AUC_{0-\text{last}}$ (ng・h/mL)	396.0	640.6	1.62 [1.40, 1.87]
	$C_{\max}$ (ng/mL)	28.14	41.60	1.48 [1.20, 1.82]

幾何平均値

(5) オメプラゾールとの併用における薬物動態試験（試験番号 BP20046、公表論文なし、実施期間：20 年 月～月）

非喫煙の健康成人を対象（目標症例数 24 例）に、本薬のオメプラゾール併用時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 回経口投与し、2 週間休薬後に同用量 1 回を投与することとされた。オメプラゾール 40mg は本薬の 2 回目投与の 4 日前より 1 日 1 回 7 日間反復投与することとされた。

24 例について薬物動態が検討された結果、本薬及び OSI-420/413 の曝露量はオメプラゾールとの併用で有意に減少することが示されたことから（下表参照）、添付文書により注意喚起を行うこととする（4.1「生物薬剤学に関する資料」の項参照）。

		本薬単独	本薬/オメプラゾール	幾何平均値の比 [90% CI]
未変化体	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	13,522	7,269	0.54 [0.49, 0.59]
	$C_{\max}$ (ng/mL)	731.2	285.3	0.39 [0.32, 0.48]
代謝物 (OSI-420/413)	$AUC_{0-\text{last}}$ (ng・h/mL)	609.4	258.4	0.42 [0.37, 0.48]
	$C_{\max}$ (ng/mL)	40.26	12.67	0.31 [0.24, 0.41]

幾何平均値

機構は、回答を概ね了承した。本薬曝露量と有効性及び安全性との関係は十分には明確ではないと考えるが、個体間変動が大きい本薬の曝露量は、本薬の代謝に影響する薬剤の併用により、さらに大きくばらつく（高低する）可能性があることから、他の薬剤との薬物動態学的相互作用については、今後更なる検討や情報収集の結果、併用薬剤を選択する上で重要な PK に関する知見が得られた場合には、速やかに情報提供及び注意喚起を行う必要があると考える。

4.3 臨床的有效性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内及び海外で実施された臨床試験成績（国内 3 試験、海外 11 試験）が提出され、参考資料として海外臨床試験成績（18 試験）が提出された。また、承認申請後において、海外で実施された薬物相互作用に関する試験成績（4 試験）及び承認申請時に実施中であった NSCLC 患者を対象とした国内第 II 相試験成績（JO18396 試験、2006 年 10 月提出）が提出された。

国内臨床試験

試験名	相	対象疾患（例数）	本薬の用法・用量	主な評価項目	資料区分
JO16564	I	固形癌（15 例）	50、100、150mg 単回、1 日間休薬後 1 日 1 回 21 日間反復、1 週間休薬後の第 2 サイクルからは反復投与	安全性	評価
JO17134		上記の継続試験（3 例）	50、100、150mg、1 日 1 回反復	安全性	評価
JO16565	II	NSCLC 白金製剤既治療例（62 例）	150mg、1 日 1 回反復	奏効割合	評価
JO18396	II	NSCLC 二次治療以降（46 例）	150mg、1 日 1 回反復	奏効割合	参考

海外臨床試験

試験名	相	対象疾患（例数）	用法・用量	主な評価項目	資料区分
248-006	I	健康成人（4 例）	¹⁴ C 標識体 100mg 懸濁液、単回	PK	評価
NP16584		健康成人（21 例）	150mg、1 日 1 回単回	PK	評価
NP16787		健康成人（22 例）	100mg、1 日 1 回反復	PK	評価
NP16638		健康成人（24 例）	150mg 単回投与 A.リファンピシン併用 B.併用なし	相互作用	評価
NP16612		健康成人（30 例）	本薬 15 又は 100mg、 ケトコナゾール併用有無	相互作用	評価
OSI2716g		健康成人（62 例）	A：25 mg 錠 × 6 vs 150mg 錠 × 1 B：本薬 25mg（iv）vs 150 mg 錠（po）	生物学的 同等性等	評価
248-004		進行固形癌患者（56 例）	3 日投与 4 日休薬又は 21 日投与 7 日休薬	安全性	評価
A248-1007	II	EGFR 陽性 NSCLC 二次治療以降（57 例）	150mg、1 日 1 回反復投与	奏効割合	評価
BR.21	III	NSCLC 二次治療以降（本薬群 485 例、プラセボ群 242 例）	150mg、1 日 1 回反復	全生存期間	評価
BO16411（TALENT）		NSCLC 一次治療（本薬群 580 例、プラセボ群 579 例）	GEM 1250mg/m ² + CDDP 80mg/m ² ±本薬 150mg1 日 1 回反復	全生存期間	評価
OSI2298g（TRIBUTE）		NSCLC 一次治療（本薬群 526 例、プラセボ群 533 例）	TXL 200mg/m ² + CBDCA: AUC 6mg・mg/mL ± 本薬 150mg1 日 1 回反復	全生存期間	評価
PA.3	III	膵臓癌（本薬群 282、プラセボ群 280 例）	100 又は 150mg、1 日 1 回反復+ GEM 1000mg/m ²	全生存期間	参考
OSI-774-DM S-D0003	II	気道・消化管癌（4 例）	150mg、1 日 1 回 7～9 日間	臨床薬理	参考
OSI2288g	II	乳癌（68 例）	150mg、1 日 1 回反復	奏効割合	参考
A248-101	II	EGFR 陽性卵巣癌（34 例）	150mg、1 日 1 回反復	奏効割合	参考
A248-1003	II	頭頸部癌（115 例）	150mg、1 日 1 回反復	奏効割合	参考
A-248-1006	II	固形癌（9 例）	150mg、1 日 1 回反復	臨床薬理	参考
OSI-774-151	I	固形癌（26 例）	本薬 100～150mg、1 日 1 回反復、DTX 60 又は 75mg/m ² （3 週間毎）	安全性	参考
OSI-774-152	I	固形癌（21 例）	本薬 75～150mg、反復、カペシタビン 2000mg/m ² 1～14 日（1 週休薬）	安全性	参考
OSI-774-153	I	固形癌（20 例）	本薬 100～150mg 反復、PTX 225 mg/m ² （3 週間毎） CBDCA AUC: 6 mg・min/mL	安全性	参考
OSI-774-154	I	固形癌（25 例）	本薬 100 又は 150mg 反復、GEM 1000、1250 mg/m ² 第 1 及び第 8 日目（6 日間休薬）、CDDP 60～100 mg/m ² （3 週間毎）	安全性	参考
BO16450	I	乳癌（24 例）	本薬 100mg 反復、カペシタビン 1650～2000mg/m ² 1～14 日（1 週休薬）、DTX 60～75mg/m ² （3 週間毎）	安全性	参考

OSI2520g	I	結腸・直腸癌（6例）	本薬 100 又は 150mg 反復、イリノテカン 150、180mg/m ² 、LV 200mg/m ² 、bolus 5-FU 320、400mg/m ² 、infusion 5-FU 480、600mg/m ² 、ペバシズマブ 5mg/kg	安全性	参考
248-005	I	固形癌（28例）	本薬 25～100mg 週、3 週投与後 1 週間休薬、50～200mg day 1、day 4～24 投与後 1 週間休薬、150mg 反復	安全性	参考
248-001	I	健康成人（本薬 34 例、プラセボ 17 例）	1～1,000mg 懸濁液単回	PK	参考
248-002	I	健康成人（本薬 6 例、プラセボ 2 例）	200mg、1 日 1、2 又は 3 回投与（計 30 回）	PK	参考
NP17154	I	健康成人（50 例）	150mg 単回	生物学的同等性	参考
OSI-774-103	I	健康成人（32 例）	150 又は 300mg 単回	PK	参考
NP16793	I	健康成人（6 例）	150mg 反復	心電図	参考
NP17536	I	固形癌（36 例）	本薬 150mg 反復/ミダゾラム	相互作用	参考
OSI-774-105	I	健康成人（18 例）	本薬 150mg 単回±リファンピシン	相互作用	参考
BP20045	I	健康成人（24 例）	本薬 100mg 単回±CPFX	相互作用	参考
BP20046	I	健康成人（24 例）	本薬 100mg 単回±オメプラゾール	相互作用	参考

提出された各試験成績の概略を以下に示す。なお、死亡以外の主な有害事象及び薬物動態に関する成績は、各々4.4「臨床試験において認められた有害事象等」及び4.1「生物薬剤学に関する資料」又は4.2「臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内で実施された臨床試験

(1) 第 I 相用量漸増試験（試験番号 JO16564、10th World Lung Cancer abstract、Clin Cancer Pharmacol 2007; 25: 1960-1966、実施期間 2002 年 4 月～2003 年 4 月、評価資料）

固形癌患者を対象（目標症例数 9～24 例）に、本薬の単回及び反復投与時の安全性、薬物動態及び有効性等を検討することを目的とした非盲検用量漸増投与試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、用量段階を 3 群（50、100、150mg/日）と設定され、第 1 サイクルにおいて、単回投与後の薬物動態を検討し、1 日休薬後、1 日 1 回 21 日間反復投与を行い、その後 7 日間休薬することとされた。第 2 サイクル以降は、休薬を設けず反復投与が行われ（便宜的に 28 日を 1 サイクルとされた）、中止基準に該当する場合を除いて 2 サイクル以上が投与された。

試験に登録された 15 例（50mg 群 3 例、100mg 群、150mg 群各 6 例）全例に本薬が投与された。

15 例の腫瘍縮小効果は、PR 4 例（100mg 群、150mg 群各 2 例）、SD 3 例（100mg 群 2 例、150mg 群 1 例）、PD 4 例及び NE 4 例であった。

治験期間中の死亡は 2 例に認められた。1 例（50mg 群）は原疾患の悪化により本薬投与開始後 46 日目に死亡し、本薬との因果関係は「なし」と判断された。1 例（100mg 群）は、68 歳男性の NSCLC 患者で、治験薬の投与開始 7 日目に間質性肺炎が発現し、治験が中止された。当該症例はステロイドパルス療法等を施行されたが、治験薬投与中止 26 日後に死亡し、本薬との関連については「否定できない」とされた。

(2) 第 I 相継続投与試験（試験番号 JO17134、公表論文なし、実施期間 20 年 月～20 年 月、評価資料）

JO16564 試験における SD 以上の症例（最大症例数 15 例）を対象に、JO16564 試験終了後も本薬の継続投与を行い、安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、国内 1 施設

で実施された。

試験には3例（100mg 群1例、150mg 群2例）が登録され、100mg 群では56日間、また150mg 群では各々336及び112日間投与されたが、休薬又は減量した症例は認められなかった。本試験において、治験期間中の死亡は認められなかった。

(3) NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 JO16565、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月、評価資料）

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する「進行、転移性又は再発性の NSCLC 患者」を対象に（目標症例数 60 例）、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与し、中止基準に該当するまで反復投与することとされた。

試験に登録された 62 例全例に本薬が投与され、62 例が安全性解析対象とされた。放射線が照射された部位のみを標的病変として評価した 1 例、効果判定委員会にて測定可能病変なしと判定された 1 例を除く 60 例が Full Analysis Set（以下、FAS）及び有効性解析対象とされた。

主要評価項目である奏効（CR+PR）割合は 28.3%（17/60 例、95%CI [17.5, 41.4%]）であり、奏効期間の中央値は 268 日（95%CI [188.6, 313.2 日]）であった。病勢コントロール（CR+PR+SD）割合は 50.0%（30/60 例、95%CI [36.8, 63.2%]）、また無増悪期間の中央値は 11.0 週（95%CI [7.86, 23.71 週]、イベント数：47）であった。承認申請資料作成時点までの生存期間の中央値（Median Survival Time: MST）は 17.94 カ月（95% CI [11.14 カ月, 推定不能]、イベント数：24）であった。

治験期間中（最終投与後 35 日まで）に 7 例が死亡した。6 例は原疾患による死亡とされ、本薬との因果関係は否定された。本薬との因果関係が否定されなかった 1 例の事象は、播種性血管内凝固・脳梗塞の 1 例であった。また、最終投与日から 36 日以降の死亡のうち本薬との因果関係が否定されなかった症例は 1 例であった。本症例は、ILD 様事象が治験薬投与開始から 103 日目（最終投与日から 20 日目）に発現し、145 日目に同事象により死亡した。なお、上記の症例を含めて本薬との因果関係が否定できない ILD 様事象（肺臓炎 1 例、放射性肺臓炎の悪化 1 例を含む）が 6.5%（4/62 例）に認められた。

(4) NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 JO18396、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月、参考資料）

1 レジメン以上の化学療法治療歴を有する「進行性、転移性又は術後再発 NSCLC 患者」を対象に（目標症例数 45 例）、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与し、中止基準に該当するまで反復投与することとされた。

試験に登録された 46 例全例に本薬が投与され、46 例が、FAS、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

主要評価項目である奏効（CR+PR）割合は 28.3%（13/46 例、95%CI [16.0, 43.5%]）、奏効期間の中央値は 113 日（95% CI [87.7, 141.9 日]）であった。病勢コントロール（CR+PR+SD）割合は 47.8%（22/46 例、95%CI [32.9, 63.1%]）、また無増悪期間の中央値は 10.71 週（95%CI [8.00 週, 推定不能]、イベント数：25）であった。2006 年 10 月時点における MST は 11.70

カ月（95% CI [8.77 カ月, 推定不能]、イベント数：18）であった。

治験期間内（最終投与 31 日以内）に 1 例が死亡した。当該症例の死因は原疾患の悪化による呼吸困難とされ、本薬との関連性は否定された。また、最終投与日から 32 日以降に本薬との関連性が否定できない間質性肺炎による死亡が認められた。当該症例は 60 歳男性で投与開始 8 日目に間質性肺炎を発現し本薬の投与が中止されたが、本薬投与開始から 73 日目に死亡した。

2) 海外で実施された臨床試験

4.1「生物薬剤学に関する資料」及び 4.2「臨床薬理に関する資料」に記載した薬物動態の検討を主な目的とした海外臨床試験について、本項では試験内容の概略は省略する。

- (1) 健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号 248-006、公表論文なし、実施期間 19 年 月 月～ 月 月、評価資料）
- (2) 健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号 NP16584、公表論文なし、実施期間 20 年 月 月～ 月 月、評価資料）
- (3) 健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号 NP16787、ECCO 12, 2003, abstract552、実施期間 20 年 月 月～ 月 月、評価資料）
- (4) リファンピシンの併用における薬物動態試験（試験番号 NP16638、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 月～ 月 月、評価資料）
- (5) ケトコナゾールとの併用における薬物動態試験（試験番号 NP16612、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 月～ 月 月、評価資料）
- (6) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験番号 OSI2716g、公表論文なし、実施期間 20 年 月 月～ 月 月、評価資料）

- (7) 海外第 I 相用量漸増試験（試験番号 248-004、J Clin Oncol 2001; 19: 3267-3279、実施期間 1997 年 12 月～2000 年 10 月〔データカットオフ日：2000 年 10 月 9 日〕、評価資料）

進行性固形癌患者を対象（最大 78 例）に、本薬の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検用量漸増反復投与試験が、海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、用量段階として 3 群が設定され（第 1 群は本薬 25、50 又は 100mg を週 3 回経口投与後 1 週間休薬、第 2 群は本薬 50、100、150 又は 200mg を 3 週間反復経口投与後 1 週間休薬、第 3 群は本薬 150mg〔第 2 群で決定した最大耐容量（MTD）〕を反復経口投与することとされた。

56 例中 44 例が有効性の評価可能症例とされた。最良総合効果は、PR 以上 0 例、SD 14 例、PD 30 例であった。

11 例が治験中又は投与終了 30 日以内に死亡したが、11 例全例で本薬との因果関係は否定された。

- (8) NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（試験番号 A248-1007、J Clin Oncol 2004; 22: 3238-3247、実施期間 2000 年 1 月～2001 年 2 月〔データカットオフ日：2003 年 1 月 27 日〕）

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する EGFR 陽性の「進行又は再発転移性（病期 III B/IV）NSCLC 患者」（目標症例数 37 例）を対象に、本薬単独投与時の有効性及び安全性を

検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5施設で実施された。

用法・用量は本薬 150mg を 1 日 1 回、最短 8 週間、最長 52 週間経口投与することとされた。また、150mg 投与を少なくとも 4 週間継続し、その間に本薬に関連する有害事象が発現しなかった場合は用量を 200mg/日に増量することとされた。

試験に登録された 57 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。なお、症例数が予定以上に増えたことに関して、申請者は早期進行又は奏効評価不能を理由とする患者の代替補充が実施計画書において許容されていたことによると説明している。

主要評価項目である奏効 (CR+PR) 割合は 12.3% (7/57 例、95%CI [5.1, 23.7%]、CR 2 例、PR 5 例) であった。

試験期間中又は投与終了 30 日以内の死亡は 20/57 例 (35.1%) に認められたが、全例で本薬との因果関係が否定された。

(9) NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験番号 BR.21、N Engl J Med 2005; 353:

123-132、実施期間 2001 年 11 月～2003 年 1 月 [データカットオフ日：2004 年 1 月 30 日]、評価資料)

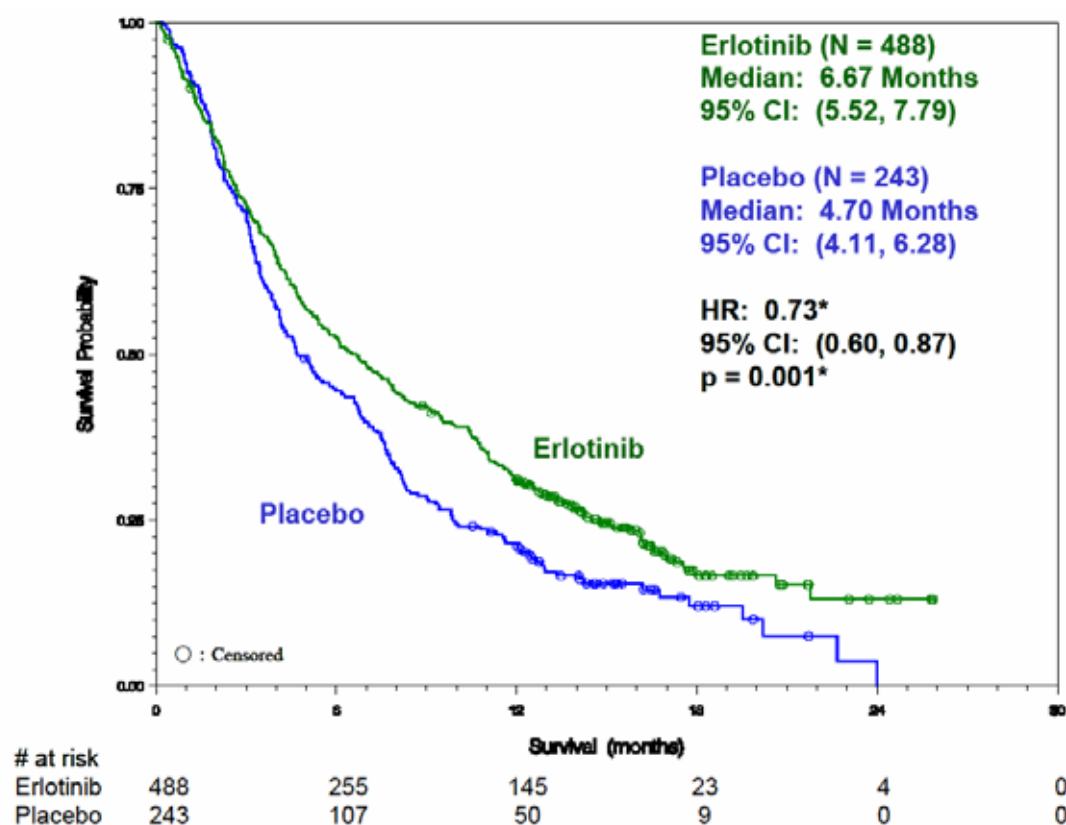
標準的な化学療法の治療歴を有する「進行性/転移性 (病期ⅢB/Ⅳ) の NSCLC 患者」を対象 (目標症例数 700 例) に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験が、海外 17 カ国 86 施設で実施された。

用法・用量は本薬 150mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験の計画立案時、プラセボ群の MST を 4 カ月、本薬群の延命効果 (生存期間の改善) を 50% (本薬群の MST : 6 カ月、ハザード比 <HR> = 0.67) として、目標症例数は 330 例と計画された。20 年 月 日より無作為割付けが開始された後、ゲフィチニブの第Ⅲ相試験 (INTACT 試験) の結果が 2002 年 8 月 19 日に公表され、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果が再考された結果、本試験では Performance Status (PS) 3 を含めた全身状態が不良の患者が INTACT 試験より多く組み入れられることが想定されていたため、33% (約 1.3 カ月) の延命効果が得られた場合でも臨床的意義があると治験依頼者は判断し、治験責任医師及び科学コンサルタントの確認を得て、20 年 月 日に検出する生存期間の改善が 50% から 33% (本薬群の MST : 5.3 カ月、HR = 0.75)、目標症例数が 330 例から 700 例に変更された。

731 例 (本薬群 488 例、プラセボ群 243 例) がランダム化され、同数が ITT (intent to treat) 集団及び有効性解析対象、治験薬が 1 回以上投与された患者 727 例 (本薬群 485 例、プラセボ群 242 例) が安全性解析対象とされた。なお、582 例の死亡例が認められた後に解析を実施することとされ、データカット時点では 587 例の死亡が認められていた。

主要評価項目である全生存期間 (Overall Survival: OS) について、本薬群及びプラセボ群の MST は各々 6.67 及び 4.70 カ月であり、本薬群はプラセボ群に対して有意な延長が認められた [HR 0.73 (95%CI [0.60, 0.87])、p = 0.001、層別 log-rank 検定 <施設を除くランダム化時の割付因子 [PS (0・1 及び 2・3)、前治療に対する最良総合評価 (CR 又は PR・SD・PD)、前治療レジメン数 (1・2)、白金製剤使用 (有・無)] 及び EGFR 発現状態 (陽性・陰性・不明) について調整>]。



全生存期間曲線（申請者作成）

HR 及び p 値は施設を除いたランダム化時の割付因子（PS、前治療の最良総合評価、前治療のレジメン数、白金製剤歴の有無）及び EGFR 蛋白発現状況により調整。p 値は層別 log-rank 検定。

後治療が施行された患者の割合は本薬群 33%及びプラセボ群 42%であったことから、この後治療が生存期間に寄与した可能性について探索的解析が行われ、当該後治療が開始された時点で打ち切った場合でも、生存曲線は本薬群の方が良好であった（MST は本薬群及びプラセボ群で各々7.75 及び 4.96 カ月、 $p=0.029$ 、log-rank 検定）。

本薬群及びプラセボ群の 12 カ月間の推定生存率は、各々31.2%及び 21.5%であった。

試験中又は最終投与から 30 日以内の死亡は本薬群 155/485 例（32%）、プラセボ群 71/242 例（29%）であった。これらの死亡例における原疾患を除く死因（件数）を以下に示す。

死因	有害事象	本薬群 (485 例)	プラセボ群 (242 例)
other condition/circumstance	心臓-虚血/梗塞（心筋梗塞）	1	
	便秘	1	
	呼吸困難（息切れ）	3	1
	吐血	1	
	好中球減少を伴わない感染	2	
	好中球減少を伴わない感染（肺炎）	1	
	メレナ/消化管出血	1	
	その他（突然死）	3	
	肺臓炎/肺浸潤	1	
	肺血栓症	1	
	血栓症/塞栓症	2	
	未記載	3	3

other condition/circumstance	肺血栓塞栓症		1
	血栓症/塞栓症（肺血栓塞栓症）		1
	中枢神経系脳血管虚血		1
	突然死		1
combination of NSCLC and protocol treatment complication	アシドーシス（代謝性又は呼吸性）	1	
	癌死	1	
	中枢神経系の出血	1	
	中枢神経系の出血（脳血管発作疑い）	1	
	低酸素血症	1	
	低酸素血症（貧血 無酸素症）	1	
	メレナ/消化管出血	1	
	肺臓炎/肺浸潤	1	
combination of NSCLC and non-protocol treatment complication	未記載	2	
toxicity from protocol treatment	呼吸困難（息切れ）		1
	Grade 3 又は 4 の血小板減少を伴う出血	1	
	メレナ/消化管出血	1	
	肺臓炎/肺浸潤		1
	血栓症/塞栓症	1	
	血栓症/塞栓症（深部静脈血栓症）	1	
non-protocol treatment complication	呼吸困難（息切れ）		1
総計（件数）		34	11

死亡例における死亡に至った有害事象の発現件数を集計しており、複数事象発現した症例あり

また、治験期間中、6 例に ILD 様の重篤な有害事象が認められ（本薬群 4 例、プラセボ群 2 例）、この内、肺臓炎（pneumonitis）の 3 例（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）では治験薬との因果関係は否定できないとされ、本薬群 1 例では病理所見から薬剤性の ILD と診断された（本薬を 8 日間投与し、投与中止 8 日後に死亡した）。

(10) NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験番号 BO16411（TALENT）、J Clin Oncol 2007; 25: 1545-1552、実施期間 2001 年 11 月～2003 年 6 月〔データカットオフ日：2003 年 6 月 30 日〕 評価資料）

未治療の「進行性（病期ⅢB/Ⅳ）NSCLC 患者」を対象（目標症例数 1,116 例）に、CDDP/GEM との併用時の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検試験が、海外 27 カ国 164 施設で実施された。

用法・用量は CDDP 80mg/m²（day 1）及び GEM 1,250mg/m²（day 1 及び 8）とともに各サイクル 1 日目から本薬 100/150mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、1 サイクル 3 週間で、CDDP/GEM の投与は最大 6 サイクル実施することとされた。

1,172 例がランダム化され（本薬併用群 586 例、化学療法単独群 586 例）、ITT 集団及び有効性解析対象とされた。また、1,159 例（本薬併用群 580 例、化学療法単独群 579 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象とされた。

主要評価項目である OS について、本薬併用群及び化学療法単独群における MST は、各々 301 日（95%CI [274, 315 日]）及び 309 日（95%CI [282, 343 日]）であり、化学療法単独群に対して本薬併用群の延長は認められなかった（HR 1.06、p=0.4883、log-rank 検定）。

試験期間中の死亡は、本薬併用群 343/580 例（59%）、化学療法単独群 337/579 例（58%）に認められた。死因は、原疾患が各 277/280 例（48%）、268/579 例（46%）、有害事象が 64/580 例（11%）、68/579 例（12%）であった。ただし、有害事象の転帰の集計では、有害事象による死亡例は本薬併用群で 91/580 例（16%）、化学療法単独群 88/579 例（15%）であり、こ

のうち、治験薬との因果関係が否定されないとされた有害事象は、本薬併用群 19 例、化学療法単独群 9 例であった。死亡に至った有害事象（件数）を以下に示す。

基本語 有害事象	本薬群 (580 例) 件数 (%)	プラセボ群 (579 例) 件数 (%)	基本語 有害事象	本薬群 (580 例) 件数 (%)	プラセボ群 (579 例) 件数 (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例	91 (16)	88 (15)	不全片麻痺	2 (<1)	0 (0)
有害事象 (件数)	92	89	脳浮腫	1 (<1)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (4)	24 (4)	脳出血	0 (0)	1 (<1)
肺塞栓症	8 (1)	5 (<1)	昏睡	0 (0)	1 (<1)
呼吸不全	5 (<1)	6 (1)	脳ニューロパシー NOS	0 (0)	1 (<1)
呼吸困難	4 (<1)	5 (<1)	意識消失	1 (<1)	0 (0)
咯血	3 (<1)	3 (<1)	脊髄圧迫 NOS	0 (0)	1 (<1)
肺出血	3 (<1)	1 (<1)	てんかん重積状態	0 (0)	1 (<1)
肺浮腫 NOS	0 (0)	2 (<1)	くも膜下出血 NOS	1 (<1)	0 (0)
気管支瘻	0 (0)	1 (<1)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6 (1)	7 (1)
低酸素症	1 (<1)	0 (0)	肺癌、病期不明 (他臓器からの転移を除く) *	5 (<1)	3 (<1)
肺障害 NOS	0 (0)	1 (<1)	中枢神経系転移*	1 (<1)	2 (<1)
気道出血 NOS	1 (<1)	0 (0)	肝転移*	0 (0)	1 (<1)
心臓障害	18 (3)	14 (2)	新生物 NOS*	0 (0)	1 (<1)
心肺不全	9 (2)	5 (<1)	血液およびリンパ系障害	5 (<1)	2 (<1)
心肺停止	1 (<1)	3 (<1)	発熱性好中球減少症	2 (<1)	0 (0)
急性心不全	2 (<1)	1 (<1)	出血傾向	1 (<1)	0 (0)
心筋梗塞	2 (<1)	1 (<1)	播種性血管内凝固	0 (0)	1 (<1)
急性心筋梗塞	1 (<1)	1 (<1)	好中球減少症	1 (<1)	0 (0)
心血管疾患 NOS	1 (<1)	1 (<1)	汎血球減少症	1 (<1)	0 (0)
心不全 NOS	1 (<1)	0 (0)	血小板減少症	0 (0)	1 (<1)
心タンポナーデ	0 (0)	1 (<1)	胃腸障害	2 (<1)	2 (<1)
心膜炎	0 (0)	1 (<1)	下痢 NOS	2 (<1)	0 (0)
心室細動	1 (<1)	0 (0)	十二指腸潰瘍	0 (0)	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	13 (2)	15 (3)	吐血	0 (0)	1 (<1)
疾患進行 NOS*	10 (2)	7 (1)	メレナ	0 (0)	1 (<1)
全身健康状態低下	2 (<1)	3 (<1)	腎および尿路障害	4 (<1)	0 (0)
活動状態低下	1 (<1)	2 (<1)	急性腎不全	2 (<1)	0 (0)
無力症	0 (0)	1 (<1)	腎不全 NOS	2 (<1)	0 (0)
意味不明な障害 NOS	0 (0)	1 (<1)	血管障害	2 (<1)	2 (<1)
心疾患による浮腫	0 (0)	1 (<1)	動脈瘤破裂	0 (0)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	9 (2)	10 (2)	血栓性静脈炎	0 (0)	1 (<1)
肺炎 NOS	4 (<1)	4 (<1)	血栓症	1 (<1)	0 (0)
気管支肺炎 NOS	2 (<1)	2 (<1)	血管破裂	1 (<1)	0 (0)
ウイルス性肝炎 NOS	0 (0)	1 (<1)	肝胆道系障害	0 (0)	2 (<1)
好中球減少性敗血症	1 (<1)	0 (0)	高ビリルビン血症	0 (0)	1 (<1)
壊死性肺炎	1 (<1)	0 (0)	黄疸 NOS	0 (0)	1 (<1)
原発性異型肺炎	1 (<1)	0 (0)	代謝および栄養障害	0 (0)	2 (<1)
気道感染 NOS	0 (0)	1 (<1)	悪液質	0 (0)	1 (<1)
敗血症 NOS	0 (0)	1 (<1)	低カリウム血症	0 (0)	1 (<1)
敗血症性ショック	0 (0)	1 (<1)	精神障害	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	7 (1)	7 (1)	自殺既遂	1 (<1)	1 (<1)
脳血管発作	2 (<1)	2 (<1)			

MedDRA ver.6.0 にて集計

死亡例における死亡に至った有害事象の発現件数を集計しており、複数事象発現した症例あり

*：症例報告書にて有害事象として記載されている

(11) NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験番号 OSI2298g (TRIBUTE)、J Clin Oncol 2005; 23: 1-8、実施期間 2001 年 7 月～2003 年 7 月〔データカットオフ日：2003 年 7 月 11 日〕、評価資料）

未治療の「進行性（病期ⅢB/Ⅳ）NSCLC」を対象（目標症例数 1,050 例）に、CBDCA/PTX との併用時の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験が、海外 174 施設で実施された。

用法・用量は CBDCA 6mg・min/mL 及び PTX 200mg/m² とともに各サイクル 1 日目から本薬 150mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。

1,079 例（本薬併用群 539 例、化学療法単独群 540 例）がランダム化され、ITT 集団、有効性解析対象とされ、治験薬が投与された 1059 例（本薬併用群 526 例、化学療法群 533 例）が、安全性解析対象とされた。

主要評価項目である OS について、本薬併用群及び化学療法群の MST は各々 324 日（95%CI [288, 381 日]）及び 319 日（95%CI [285, 344 日]）であり、化学療法群に対して本薬併用群の延長は認められなかった（HR 0.995、p=0.9517、log-rank 検定）。副次評価項目である無増悪期間について、本薬併用群及び化学療法群の無増悪期間の中央値は 166 日（95%CI [141, 181 日]）及び 156 日（95%CI [139, 178 日]）であった。

データカットオフ日（2003 年 6 月 11 日）までの試験期間中の死亡例は本薬併用群 322/526 例（61.2%）、化学療法群 340/533 例（63.8%）であった。主な死因は、両群ともに原疾患（本薬併用群 275/526 例＜85.4%＞、化学療法群 318/533 例＜93.5%＞）で、有害事象による死亡は 48 例（本薬併用群 33/526 例＜10.2%＞、化学療法群 15/533 例＜4.4%＞）であった（有害事象による死亡における、有害事象と治験薬との因果関係の有無に関する情報は不明であった）。死亡に至った事象について、本薬併用群と化学療法群で不均衡が認められた主な原因は、①原疾患の進行（重篤な有害事象は当初独立した事象として報告されたが、最終的には肺癌の進行と関連することが明らかとなった）、②肺関連の有害事象による死亡数（主に肺炎 NOS）が多かったことが挙げられ、これら事象については、重篤な有害事象全体での発現率に大きな差はなかった。また、試験開始 4 カ月以内又は化学療法投与終了から 30 日以内に多くみられ、化学療法との関連が考えられたと説明している。死亡に至った有害事象（件数）を以下に示す。

基本語 有害事象	本薬群 (526 例) 件数 (%)	プラセボ群 (533 例) 件数 (%)	基本語 有害事象	本薬群 (526 例) 件数 (%)	プラセボ群 (533 例) 件数 (%)
有害事象 (件数)	53 (10)	27 (5)	気管支の新生物*	1 (<1)	0 (0)
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	0 (0)	悪性胸水*	1 (<1)	0 (0)
血小板減少症	2 (<1)	0 (0)	髄膜癌*	1 (<1)	0 (0)
心臓障害	9 (2)	9 (2)	骨転移*	1 (<1)	0 (0)
急性心筋梗塞	3 (<1)	1 (<1)	肺転移*	1 (<1)	0 (0)
心肺停止	1 (<1)	2 (<1)	転移性肺非小細胞癌*	1 (<1)	0 (0)
心筋梗塞	1 (<1)	2 (<1)	神経系障害	3 (<1)	2 (<1)
不整脈 NOS	2 (<1)	0 (0)	脳血管発作	1 (<1)	1 (<1)
心停止	1 (<1)	1 (<1)	脳梗塞	1 (<1)	0 (0)
うっ血性心不全	0 (0)	1 (<1)	出血性卒中	1 (<1)	0 (0)
心タンポナーデ	1 (<1)	0 (0)	失神	0 (0)	1 (<1)
電気収縮解離	0 (0)	1 (<1)	精神障害	1 (<1)	0 (0)
心嚢液貯留	0 (0)	1 (<1)	精神状態変化	1 (<1)	0 (0)
胃腸障害	4 (<1)	1 (<1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (2)	10 (2)
下痢 NOS	1 (<1)	0 (0)	肺塞栓症	4 (<1)	1 (<1)
穿孔性胃潰瘍	0 (0)	1 (<1)	胸水	1 (<1)	3 (<1)

胃腸出血 NOS	1 (<1)	0 (0)	呼吸困難	1 (<1)	2 (<1)
腸管虚血	1 (<1)	0 (0)	呼吸窮迫	2 (<1)	0 (0)
腸管穿孔 NOS	1 (<1)	0 (0)	急性呼吸窮迫症候群	1 (<1)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	2 (<1)	1 (<1)	吸引	0 (0)	1 (<1)
無力症	2 (<1)	1 (<1)	慢性閉塞性気道疾患	0 (0)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	11 (2)	5 (<1)	慢性閉塞性気道疾患増悪	1 (<1)	0 (0)
肺炎 NOS	9 (2)	3 (<1)	原因不明の器質性肺炎	1 (<1)	0 (0)
菌血症	0 (0)	1 (<1)	咯血	0 (0)	1 (<1)
好中球減少性敗血症	1 (<1)	0 (0)	気胸 NOS	1 (<1)	0 (0)
敗血症 NOS	0 (0)	1 (<1)	呼吸不全	0 (0)	1 (<1)
敗血症性ショック	1 (<1)	0 (0)	血管障害	2 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	2 (<1)	0 (0)	大動脈瘤破裂	1 (<1)	0 (0)
脱水	2 (<1)	0 (0)	深部静脈血栓症	0 (0)	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	8 (2)	0 (0)	上大静脈閉塞	1 (<1)	0 (0)
肺非小細胞癌 NOS*	2 (<1)	0 (0)			

MedDRA ver.6.0 にて集計

死亡例における死亡に至った有害事象の発現件数を集計しており、複数事象発現した症例あり

*: 症例報告書にて有害事象として記載されている

参考資料として提出された海外試験については、膵臓癌を対象とした PA.3 試験及び未公表の試験を除き、試験の種類、試験番号、公表論文、実施期間のみ記載する。

(12) 膵臓癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験番号 PA.3、Proc Am Soc Clin Oncol 2005; Abst 10376、J Clin Oncol 2007; 25: 1960-1966、実施期間 2001 年 11 月～2003 年 1 月〔データカットオフ 2004 年 1 月 15 日〕、参考資料）

局所進行性、切除不能又は転移性膵臓癌患者を対象（目標症例数 450 例）に、GEM/本薬又は GEM/プラセボの有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験が海外 18 カ国 176 施設で実施された。本薬の用法・用量は、本薬 100mg（カナダのみ 150mg）又はプラセボを 1 日 1 回、反復経口投与することとされた。

試験中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬群 83/282 例（29%）、プラセボ群 74/280 例（26%）に認められた。これらの死亡例における膵癌を除く死因（件数）を以下に示す。このうち、治験薬による毒性と判断された症例は本薬群 2/280 例（2%）であり、プラセボ群には認められなかった。

死因	有害事象	本薬群 (282 例)	プラセボ群 (280 例)
other condition/circumstance	左室機能	1	1
	心臓-虚血/梗塞	1	1
	心血管系（不整脈）-全身-（不明死）		1
	十二指腸潰瘍	1	
	感染（臨床的又は微生物学的）		1
	好中球減少を伴わない感染	2	2
	メレナ/消化管出血	1	
	その他（自動車事故）		1
	腎不全	1	
	血栓症/塞栓症		1
	未記載	2	3
combination of pancreatic cancer and protocol treatment complication	癌死	2	
	中枢神経系の出血	1	
	感染（臨床的又は微生物学的）	2	
	未記載	1	

toxicity from protocol treatment	好中球減少を伴わない感染 肺臓炎/肺浸潤	1 1	
総計（件数）		15	11

死亡例における死亡に至った有害事象の発現件数を集計しており、複数事象発現した症例あり

(13) 気道・消化管癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 DMS-D0003、Clin Cancer Res 2004; 10: 7547-7554、実施期間 2001 年 6 月～2002 年 6 月、参考資料）

(14) 乳癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 OSI2288g、公表論文なし、実施期間: 20 年 月～20 年 月、参考資料）

難治性の局所進行又は転移性の乳癌患者を対象（目標症例数 200 例）に、本薬単独投与時の有効性及び安全性を検討する目的の非盲検非対照試験が海外 16 施設で実施された。用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回、反復経口投与することとされた。

本薬が 1 回以上投与された 68 例中、データカットオフ日（20 年 月 日）までに報告された死亡は 34 例であり、いずれも原疾患によるものとされた。

(15) 卵巣癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 A248-101、Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 785-792、実施期間 1999 年 4 月～2000 年 3 月〔データカットオフ 2002 年 9 月 24 日〕、参考資料）

(16) 頭頸部扁平上皮細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 A248-1003、J Clin Oncol 2004; 22: 77-85、実施期間 1999 年 9 月～2000 年 9 月〔データカットオフ 2002 年 4 月 3 日〕、参考資料）

(17) 固形癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験番号 A-248-1006、Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 75b、実施期間 20 年 月～20 年 月〔データカットオフ 20 年 月 日〕、参考資料）

(18) 悪性腫瘍患者を対象とした DTX 併用第Ⅰ相試験（試験番号 OSI-774-151、Eur J Cancer 2002; 38: S53、実施期間 2001 年 4 月～2002 年 8 月〔データカットオフ 2003 年 5 月 5 日〕、参考資料）

(19) 悪性腫瘍患者を対象としたカペシタビン併用第Ⅰ相試験（試験番号 OSI-774-152、Proc Am Soc Clin Oncol 22: 225 (Abst 900)、実施期間 20 年 月～20 年 月〔データカットオフ 20 年 月 日〕、参考資料）

(20) 悪性腫瘍患者を対象とした PTX/CBDCA 併用第Ⅰ相試験（試験番号 OSI-774-153、Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 22: 209 (Abst 837)、実施期間 20 年 月～20 年 月〔データカットオフ 20 年 月 日〕、参考資料）

(21) 悪性腫瘍患者を対象とした GEM/CDDP 併用第Ⅰ相試験（試験番号 OSI-774-154、Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 229 (Abst 916)、実施期間 20 年 月～20 年 月〔データカットオフ 20 年 月 日〕、参考資料）

(22) 乳癌患者を対象としたカペシタビン/DTX 併用第 I 相試験 (試験番号 BO16450、Proc Am Soc Clin Oncol 2003 Abst 180)、実施期間 20 年 月～20 年 月、参考資料)

(23) 結腸・直腸癌患者を対象とした本薬/5-FU/LV/イリノテカン±ベバシズマブ併用海外第 I 相試験 (試験番号 OSI2520g、公表論文なし、実施期間 20 年 月～20 年 月、参考資料)

前治療歴のない進行性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル (5-FU)、ホリナートカルシウム (LV)、塩酸イリノテカンと本薬の併用及び 5-FU/LV/イリノテカン/本薬とベバシズマブ (遺伝子組換え) の併用の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的とした試験が、海外 2 施設で実施された。

第 1 コホート (本薬 100mg/イリノテカン 150mg/m²/LV 200mg/m²/5-FU bolus 320mg/m² 及び infusion 480mg/m²) に組み入れた 6 例のうち 2 例で最初の 6 週間の治療コース中に投与量制限毒性 (嘔吐 Grade 3、下痢 Grade 3) が発現し、本薬と IFL 療法との組合せは結腸・直腸癌患者において忍容性があるとは考えられないとの結論がなされた。

(24) 固形癌患者を対象とした第 I 相用量漸増反復投与試験 (試験番号 248-005、Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 338a abstract1499、実施期間 19 年 月～20 年 月 [データカットオフ日: 20 年 月 日]、参考資料)

(25) 健康成人を対象とした第 I 相用量漸増単回投与試験 (試験番号 248-001、公表論文なし、実施期間: 19 年 月～ 月、参考資料)

4.2 「臨床薬理に関する資料」の項参照。

(26) 健康成人を対象とした第 I 相用量漸増反復投与試験 (試験番号 248-002、公表論文なし、実施期間 19 年 月～19 年 月、参考資料)

健康成人男性を対象に、本薬の反復経口投与時の安全性、薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検試験が、オランダ 1 施設で実施された。

本薬 200mg を 1 日 2 回投与された健康成人 6 例全例において、紅斑性発疹又は毛包性発疹が発現し、試験を中止した。投与中止後も発疹は増悪し、投与開始後 14 日目前後でピークとなり、投与中止後約 4 カ月から最長 1 年までに消失した。その他、下痢 6 例、咽頭炎 5 例、頭痛 5 例、感覚異常 5 例、脱毛症、AST/ALT 上昇各 4 例、高ビリルビン血症 1 例が認められた。

(27) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (試験番号 NP17154、公表論文なし、実施期間 20 年 月～ 月、参考資料)

健康成人を対象 (目標症例数 50 例) に、製造会社の異なる製剤の薬物動態を検討することを目的としたクロスオーバー試験が、フランス 1 施設で実施された。用法・用量は、社製又は Roche 社製の本薬 150mg 錠を単回経口投与し、2 週間休薬後に他方の製剤に変えて実施された。

以下の試験内容の詳細は、すべて 4.2 「臨床薬理に関する資料」の項参照。

(28) 喫煙による薬物動態試験 (試験番号 OSI-774-103、Proc Am Assoc Cancer Res 2005; 46: 1451 {abstract 6165}、実施期間 20 年 月、参考資料)

- (29) QTc 検討試験（試験番号 NP16793、公表論文なし、実施期間 20■年■月～■月、参考資料）
- (30) リファンピシンとの併用における薬物動態試験（試験番号 OSI-774-105、公表論文なし、実施期間 20■年■月～■月）
- (31) ミダゾラムとの併用における薬物動態及び CYP3A4 活性（試験番号 NP17536 試験、公表論文なし、実施期間 20■年■月～20■年■月）
- (32) シプロフロキサシンとの併用における薬物動態試験（試験番号 BP20045、公表論文なし、実施期間 20■年■月～■月）
- (33) オメプラゾールとの併用における薬物動態試験（試験番号 BP20046、公表論文なし、実施期間 20■年■月～■月）

<機構における審査の概略>

1) 本薬の審査方針について

機構は、提出された資料を確認した結果、本薬の有効性を示す最も重要な試験成績は、プラセボ対照群と比較して有意な OS の延長を認めた海外の BR.21 試験であると判断し、本薬の有効性については BR.21 試験を中心に評価する方針とした。また、国内で実施された第 I 相試験（JO16564 試験）、第 II 相試験（JO16565 試験）及び申請後に総括報告書が提出された国内第 II 相試験（JO18396 試験）については、現在までに国内で確認されている本薬の NSCLC に対する有効性に関する情報を整理し、検討を行う方針とした。

また、機構は、BR.21 試験以外の NSCLC 患者を対象とした二つの海外第 III 相試験（BO16411 試験及び OSI2298g 試験）の結果から、一次治療として標準的な化学療法に本薬を併用した場合には、OS の延長が認められないとの結果が得られていると判断した。

安全性については、国内で実施された試験（JO16564 試験、JO17134 試験、JO16565 試験及び JO18396 試験）を中心に評価する方針としたが、評価資料として提出された海外臨床試験成績に加えて参考資料として提出された膵臓癌患者を対象とした PA.3 試験等の、今般の申請効能とは異なる疾患を対象とした臨床試験についても評価することとした。

なお、<機構における審査の概略>の項においては、「進行・再発 NSCLC 患者」は、根治的な手術及び放射線照射の適応がなく、全身化学療法（術前及び術後補助化学療法を除く）の対象となる患者（病期 IIIA 及び IIIB の一部の患者、病期 IV の患者、手術・放射線照射・化学療法後に再発した患者等）と定義する。

2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、海外第 III 相試験（BR.21 試験）成績より、1 レジメン以上の標準的な化学療法の治療歴を有する進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬の有効性が示されたと判断した。また、国内第 II 相試験（JO1656 試験及び JO18396 試験）は、BR.21 試験で認められた本薬の有効性を補完するものと考えた。

(1) 未治療例における有効性について

機構は、全身化学療法による治療歴のない（未治療の）進行・再発 NSCLC 患者を対象として実施された BO16411 試験及び OSI2298g 試験において、CDDP/GEM 併用時及び CBDCA/PTX 併用時のプラセボ対照に対する本薬の OS の延長はいずれも認められなかったことから、機構は未治療の病期 IIIB/IV の NSCLC 患者における本薬の有効性は認められないと判断した。

各試験における全生存期間

試験	投与群	MST	HR [95%CI]	log-rank 検定 p 値
OSI2298g 試験	本薬群	324 日	0.995 [0.86, 1.16]	0.9517
	プラセボ群	319 日		
BO16411 試験	本薬群	301 日	1.06 [0.90, 1.23]	0.4863
	プラセボ群	309 日		

(2) 二次治療以降例における有効性について

① 生存期間について

標準化学療法が無効であった進行・再発 NSCLC 患者を対象に実施されたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験である海外第Ⅲ相試験 (BR.21 試験) において、主要評価項目である OS について、本薬群及びプラセボ群の MST は、各々 6.67 カ月 (95%CI [5.52, 7.79 カ月]) 及び 4.70 カ月 (95%CI [4.11, 6.28 カ月]) であり、本薬群ではプラセボ群に対して有意な延長が認められた (HR 0.73、 $p=0.001$ 、層別 log-rank 検定)。

機構は、本試験成績より、標準化学療法が無効であった進行・再発 NSCLC 患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

国内第Ⅱ相試験 (JO16565 試験) における MST は 17.94 カ月であり、BR.21 試験成績と比べて明らかに高い数値であった。対象患者の背景について、腺癌患者の占める割合は、BR.21 試験では、本薬群 50% (246/488 例)、プラセボ群 49% (119/243 例)、一方 JO16565 試験では 93.3% (56/60 例) であり、国内 JO16565 試験では腺癌患者が高い割合で登録されていた。

機構は、国内 JO16565 試験において患者のセレクションバイアスがあった可能性があると考え、この理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内における肺癌の疫学に関する最近の報告では、NSCLC の組織型としては腺癌が約 60%を占め、女性では約 70%が腺癌である (肺癌 2000; 40: 609-614、Jpn J Cancer Res 1999; 90: 129-135、Jpn J Clin Oncol 2006; 36: 280-284) との記載があり、JO16565 試験では腺癌が実際の国内 NSCLC 患者集団よりも多く組み入れられている。この理由として、JO16565 試験の症例登録時には、ゲフィチニブにおいて、腺癌が他の組織型よりも腫瘍縮小効果が得られやすい可能性が示唆されていたことが、JO16565 試験の症例登録に影響を及ぼし、腺癌が多く組み入れられたものとする。

機構は、BR.21 試験における本薬群のサブグループ解析において、腺癌、扁平上皮癌及び他の組織型における MST は、各々 7.75 カ月 (95% CI [5.42, 10.48 カ月])、5.57 カ月 (95% CI [4.67, 7.00 カ月]) 及び 6.97 カ月 (95% CI [5.16, 8.64 カ月]) であり、腺癌における MST が高い数値を示したことから、国内 JO16565 試験における MST が BR.21 試験の本薬における成績より高い数値を示した理由として、検討された患者の 9 割以上が腺癌であったことが要因の一つと考える (また、申請後に提出された国内 JO18396 試験では 46 例中 40 例 (87.0%) が腺癌であり、MST は算出不能 (2006 年 10 月 3 日時点) であった。)。なお、本薬の生存期間と患者背景因子の関係については、4.3 「有効性に影響を及ぼす因子の検討について」の項に記載した。

② 生存期間のサブグループ解析について

全生存期間に対するサブグループ解析結果について、確認した結果を下表に示す。白金製剤の前治療歴なし、EGFR 蛋白陰性、喫煙歴不明及び組織型 (その他) のサブグループにおいて、プラセボに対する HR が 1.0 を上回ったが、その他のサブグループにおける HR は、

1.0 未満であった。

サブグループ解析結果

		本薬群		プラセボ群		HR [95% CI]
		例数	MST (カ月) [95% CI]	例数	MST (カ月) [95% CI]	
ECOG PS	0, 1	320	8.25 [7.13, 10.61]	166	6.80 [5.29, 7.79]	0.73 [0.59, 0.90]
	2, 3	168	3.58 [2.66, 4.67]	77	3.19 [2.00, 3.84]	0.77 [0.58, 1.02]
Best response to prior therapy	CR or PR	196	7.89 [6.11, 10.51]	96	5.93 [4.34, 7.49]	0.67 [0.51, 0.88]
	SD	191	7.52 [5.78, 9.53]	96	5.42 [3.84, 8.05]	0.83 [0.63, 1.09]
	PD	101	3.38 [2.37, 4.34]	51	3.29 [2.60, 4.63]	0.85 [0.60, 1.22]
No of prior regimens	1	243	6.28 [5.36, 8.18]	121	5.45 [4.01, 7.62]	0.76 [0.60, 0.98]
	2 以上	245	6.80 [4.96, 8.02]	122	4.62 [3.65, 5.88]	0.75 [0.60, 0.96]
Exposure to prior Pt	Yes	454	6.67 [5.42, 7.79]	224	4.63 [3.88, 5.78]	0.72 [0.61, 0.86]
	No	34	6.70 [3.94, 10.81]	19	7.69 [4.34, 16.76]	1.41 [0.74, 2.68]
Exposure to prior taxane	Yes	177	7.20 [5.09, 9.43]	90	4.67 [3.55, 7.06]	0.74 [0.56, 0.99]
	No	311	6.11 [5.22, 7.79]	153	4.96 [4.01, 6.70]	0.78 [0.63, 0.97]
EGFR status	Positive	78	10.71 [7.92, 12.85]	49	3.84 [3.12, 6.80]	0.65 [0.43, 0.97]
	Negative	74	5.16 [3.91, 8.28]	37	7.49 [3.09, 12.02]	1.01 [0.65, 1.57]
	Unknown	336	6.05 [4.93, 7.20]	157	5.09 [4.14, 6.60]	0.76 [0.61, 0.93]
Smoking status	Never smoked	104	12.25 [10.61, 16.13]	42	5.62 [3.55, 8.05]	0.42 [0.28, 0.64]
	Current or Ex-smoker	358	5.52 [4.67, 6.51]	187	4.63 [3.88, 6.18]	0.87 [0.71, 1.05]
	Unknown	26	4.63 [2.66, 10.71]	14	5.96 [3.25, 10.78]	1.09 [0.54, 2.21]
Gender	Male	315	5.72 [4.83, 7.00]	160	4.45 [3.65, 5.88]	0.76 [0.62, 0.94]
	Female	173	8.44 [6.47, 10.71]	83	6.18 [4.11, 8.31]	0.80 [0.59, 1.07]
Age	<65	299	6.11 [4.96, 7.89]	153	5.09 [4.11, 6.80]	0.75 [0.61, 0.93]
	≥65	189	7.00 [5.42, 8.97]	90	4.35 [3.52, 6.70]	0.79 [0.60, 1.04]
Histology	Adenocarcinoma	246	7.75 [5.42, 10.48]	119	5.36 [4.11, 7.79]	0.71 [0.56, 0.92]
	Squamous	144	5.57 [4.67, 7.00]	78	3.58 [3.15, 4.34]	0.67 [0.50, 0.90]
	Other	98	6.97 [5.16, 8.64]	46	7.29 [5.09, 8.71]	1.04 [0.70, 1.54]
Weight loss in previous 6months	<5%	320	8.28 [7.23, 10.48]	166	6.18 [4.53, 7.52]	0.77 [0.62, 0.95]
	5-10%	96	4.01 [3.19, 6.11]	36	3.61 [3.02, 5.55]	0.63 [0.42, 0.95]
	>10%	52	2.64 [2.17, 3.75]	29	2.07 [1.84, 3.84]	0.70 [0.43, 1.12]

	Unknown	20	8.28 [3.91, 16.36]	12	10.73 [6.74, 12.85]	0.74 [0.32, 1.71]
Time from initial diagnosis to randomiza- tion	<6months	63	3.45 [1.87, 7.82]	34	3.10 [2.40, 4.11]	0.68 [0.43, 1.06]
	6-12months	157	5.22 [4.34, 6.74]	85	4.67 [3.58, 6.60]	0.87 [0.65, 1.16]
	>12months	268	8.33 [7.00, 10.48]	124	6.65 [4.27, 7.62]	0.75 [0.59, 0.95]

また、ゲフィチニブにおいては、東洋人で腫瘍縮小効果が高いことが報告されている (J Clin Oncol 2006, 24: 2158-2163) ことから、機構は BR.21 試験の結果を用いて、東洋人 (本薬群 13% (63/488 例)、プラセボ群 12% (28/243 例)) と東洋人以外 (不明を含む) とで本薬の有効性を比較する必要があると考え、申請者に説明を求めた。

申請者が提示した解析結果を以下に示す。

	本薬群		プラセボ群		HR [95% CI]
	例数	MST (カ月)	例数	MST (カ月)	
東洋人	63	13.60	28	8.44	0.61 [0.36, 1.02]
東洋人以外	425	5.95	215	4.57	0.79 [0.66, 0.95]

機構は、プラセボに対する HR が 1.0 を上回ったサブグループが、喫煙歴及び組織型におけるそれぞれ「不明」及び「その他」の特性であることから、具体的な患者集団での情報と解釈できないため、本薬の有効性を否定する傾向のある対象を特定することは困難であり、本薬を使用する患者を喫煙歴及び組織型で制限することについては議論できないと判断した。また、白金製剤の前治療歴なしの患者については HR が 1.0 を上回っていたが、白金製剤の前治療歴なしの患者は極めて少数 (本薬群 34/488 例<7.0%>、プラセボ群 19/243 例<7.8%>) であること、HR の 95%CI が広いことから、本サブグループ解析結果をもって、白金製剤の前治療歴のない患者に対する本薬の使用を制限する根拠とはならないと判断した。

③ 腫瘍縮小効果について

BR.21 試験における腫瘍縮小は、RECIST を用いて主治医により判定された (早期進行患者を除く)。奏効割合 (CR+PR の占める割合) は、本薬群及びプラセボ群で各々 8.9% (CR 4 例、PR 34 例) 及び 0.9% (CR 1 例、PR 1 例) であった。白金製剤を含む化学療法が無効であった EGFR 陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験 (A248-1007 試験) での奏効割合は、治験依頼者が RECIST を用いて、又は医師が WHO 分類を用いて判定した結果のいずれも 12.3% (7/57 例) であった。

国内 JO16565 試験及び申請後に提出された JO18396 試験では、腫瘍縮小に関する検討は RECIST を用いて第三者の効果判定委員会により判定され、奏効割合は JO16565 試験で 28.3% (95% CI [17.5, 41.4%], 17/60 例)、JO18396 試験では 28.3% (95% CI [16.0, 43.5%], 13/46 例) であった。

生存期間に関する結果と同様に、BR.21 試験と比較して、国内試験の方が高い奏効割合が示された理由は、対象患者背景の違いが要因の一つである可能性があると考えられる。なお、本薬の腫瘍縮小と患者背景因子の関係については、4.3 「有効性に影響を及ぼす因子の検討について」の項に記載した。

④ QOL について

QOL が評価された臨床試験における、QOL の評価基準は、国内 JO16565 試験では FACT-L、

海外臨床試験（A248-1007 試験、BR.21 試験）では EORTC QLQ（C-30、LC-13）が利用されていた。

機構は、肺癌における QOL の評価指標は、LCSS（the Lung Cancer Symptom Scale）、EORTC-QLQ-Q30（the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire）、FACT-L（the Functional Assessment of Cancer Therapy lung cancer subscale）の 3 つが適切であるとされている（*In Outcomes Assessment in Cancer*. 2003, Cambridge: Cambridge University Press）ことから、申請者が用いた QOL の評価指標は受け入れられると判断した。

国内 JO16565 試験及び海外 BR.21 試験での QOL の評価結果は以下のとおりであった。

JO16565 試験では、投与前スコアが 24 以下（満点は 28）の症例を解析対象とし、投与前と比してスコアが 2 以上増加した状態が 4 週以上持続した場合に「症状改善」と定義された。その結果、24/57 例（42.1%（95% CI [29.1, 55.9%]））で「症状改善」が認められた。

海外 BR.21 試験での QOL 解析の主要エンドポイントは、咳嗽、呼吸困難及び疼痛の各 QOL 症状の無増悪期間とされ、所定の症状を規定する項目のスコアが投与前よりも 10（スケールは 1～100）以上変化した場合に、「悪化」と定義された。各々の無増悪期間は、本薬群で有意に延長が認められた（下表）。

項目	無増悪時間中央値（週）		p 値 (log-rank 検定、 Hochberg 補正)	HR [95% CI]
	本薬群	プラセボ群		
咳嗽	28.14	15.71	0.041	0.75 [0.56, 1.00]
呼吸困難	20.43	12.14	0.031	0.72 [0.56, 0.93]
疼痛	12.14	8.14	0.040	0.77 [0.61, 0.97]

機構は、咳嗽、呼吸困難は肺癌患者の主な臨床症状の一つであり、また、癌が胸膜や胸壁に浸潤する場合には疼痛の原因となる（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed）ことから、対照群が設定されたランダム化比較試験において当該項目で試験群間に差が認められたことは臨床的に意義がある可能性が示唆されていると考えるが、①申請者の説明によると BR.21 試験の一部の試験実施国で質問事項の翻訳が不十分であったために QOL が評価不能であったこと、②サイクル数の増すごとに QOL 評価可能患者数は減少しており、原疾患の増悪や死亡による脱落の影響が考慮されていないことから、本薬による QOL 改善効果は BR.21 試験成績からは明確ではないと考える。

なお、機構は個々の症例毎の QOL スコアの経時推移も確認する必要があると考え、現在申請者に照会中である。

（3）有効性に影響を与える因子について

類薬ゲフィチニブにおいては、有効性に影響を与える因子に関して報告されている（J Clin Oncol 2005; 23: 6829-6837, J Clin Oncol 2005; 23: 2513-2520, Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24: 18s abstract 7073, J Clin Oncol 2005; 23: 2493-2501, J Natl Cancer Inst 2005; 97: 643-655, J Clin Oncol 2005; 23: 5007-5018, J Clin Oncol 2006; 24: 2158-2163 等）。当該報告によると、①EGFR 遺伝子変異の有無及び EGFR 遺伝子コピー数が腫瘍縮小効果及び生存期間に影響を与えること、②患者背景因子としては、性別（女性）・組織型（腺癌）・喫煙歴（非喫煙）が腫瘍縮小効果に影響を与え、また、喫煙歴（非喫煙）・組織型（腺癌）・PS（良好）・人種（東洋人）が生存期間に影響を与えること、が報告されている（注：括弧内は有効性が高いとされている）。

る層である)。

機構は、本薬の有効性に影響を与える因子について以下の検討を行った。

①EGFR に関連する因子の検討について

BR.21 試験では、EGFR 蛋白発現の状態（陽性、陰性、不明）が無作為割付時の割付因子と設定されていた。EGFR 蛋白発現の状態と生存期間の関係は以下の結果であった。

EGFR 発現と生存期間 (BR.21 試験)

EGFR 蛋白 発現の有無	本薬群		プラセボ群		HR [95% CI]
	例数	MST [95% CI] (カ月)	例数	MST [95% CI] (カ月)	
あり	78	10.71 [7.92, 12.85]	49	3.84 [3.12, 6.80]	0.65 [0.43, 0.97]
なし	74	5.16 [3.91, 8.28]	37	7.49 [3.09, 12.02]	1.01 [0.65, 1.57]
不明	336	6.05 [4.93, 7.20]	157	5.09 [4.14, 6.60]	0.76 [0.61, 0.93]

機構は、EGFR 蛋白発現の状態と生存期間との関係について見解を求め、申請者は以下の旨を説明した。

EGFR 蛋白発現陽性患者は本薬により OS 延長が得られていると考える。一方、EGFR 蛋白発現陰性患者では本薬群の MST はプラセボ群よりも短く HR は 1.01 であった。しかし、EGFR 陰性例での 95% CI の下限値 (0.65) は EGFR 蛋白発現陽性の患者での HR と同様の値である。また、生存期間に影響を及ぼす因子を探索するために多変量解析を実施した結果、EGFR 蛋白陽性は生存期間と関連していなかった(機構注：申請者の提示した多変量解析の結果は〈②生存期間に影響を及ぼす因子の解析結果(単変量解析・多変量解析)について〉の項参照)。したがって、EGFR 蛋白発現陰性患者での本薬のベネフィットを除外するものではないと考える。

また、申請者は、BR.21 試験の解析後に腫瘍組織が収集された 104 例のデータを加えて実施された追加解析結果では、EGFR 蛋白発現陽性例での HR は 0.68 (95%CI [0.49, 0.94])、EGFR 蛋白発現陰性例での HR は 0.93 (95% CI [0.63, 1.36]) であったと説明している。

機構は、EGFR 蛋白発現の有無と生存期間の関係は、割付け後に腫瘍組織が収集された EGFR 蛋白発現の有無に基づく追加解析結果を用いて評価を行うのではなく、事前に検討された上記表の結果を用いて評価を行う必要があると考えた。機構は、いずれの解析においても EGFR 陰性での OS 延長は認められなかったものの、当該試験では「EGFR 不明」の患者が最も多くの割合を占めていること及び探索的なサブグループ解析であることから、現時点において腫瘍組織の EGFR 蛋白の発現と生存期間との関係について確定的な情報は得られていないと判断した。

次に機構は、ゲフィチニブにおいて、有効性と EGFR 遺伝子のコピー数及び EGFR 遺伝子変異との関係が議論されていることから、探索的ではあるものの、BR.21 試験での生存期間や腫瘍縮小効果(奏効割合)と EGFR に関連する因子との関係について説明を求めたところ、申請者は公表論文(N Engl J Med, 2005; 353, 133-144)を引用し、以下の旨を回答した。

BR.21 試験では、EGFR 遺伝子のコピー数は 221 例で FISH 法にて検討され、125 例で評価可能であった(本薬群 77 例、プラセボ群 48 例)。125 例のうち 45% (本薬群 32 例、プラセボ群 24 例)で FISH 陽性(ポリソミーの増加又は遺伝子増幅)であった。また、EGFR 遺伝子変異は、exon18~21 の領域の変異の有無が検討され、177 例中 40 例から 45 の遺伝子変異が認められた。本薬の延命効果と EGFR 蛋白発現又は EGFR 遺伝子増幅には関連が示唆されるが、EGFR 遺伝子変異の有無については、明らかな関連性は見出されていない(ハ

ザード比は野生型群 0.73 (95% CI [0.49, 1.10])、変異群 0.77 (95% CI [0.40, 1.50])。

EGFR 蛋白発現、EGFR 遺伝子コピー数、変異と生存期間 (BR.21 試験)
(N Engl J Med, 2005; 353, 133-144 より)

		例数	HR*
EGFR 蛋白発現 (免疫組織化学染色)	なし	184	0.93
	あり**	141	0.68
EGFR 遺伝子のコピー数 (FISH 法)	増幅なし	69	0.85
	増幅あり	56	0.44
EGFR 遺伝子変異	なし	137	0.73
	あり	40	0.77

*：対照群をプラセボ群として算出

**：腫瘍細胞の 10%以上が染色された場合を陽性例と定義

また、申請者は、BR.21 試験での EGFR に関連する因子と、奏効割合の関係について以下の結果を提示し、EGFR 蛋白発現陽性、遺伝子増幅あり、遺伝子変異ありの場合に奏効割合が高い可能性があるものの、現時点では科学的な根拠が不十分であり EGFR に関連する因子と奏効割合の関係については明確ではないと回答した。

EGFR 蛋白発現、遺伝子コピー数、変異と奏効 (BR.21 試験)
(N Engl J Med, 2005; 353, 133-144 より)

		評価可能例数*	奏効例数 (%)
EGFR 蛋白発現 (免疫組織化学染色)	なし	80	3 (4)
	あり**	106	12 (11)
EGFR 遺伝子のコピー数 (FISH 法)	増幅あり	25	5 (20)
	増幅なし	41	1 (2)
EGFR 遺伝子変異	なし	81	6 (7)
	あり	19	3 (16)

*：奏効割合が評価可能である症例

**：腫瘍細胞の 10%以上が染色された場合を陽性例と定義

また、機構は、国内試験での EGFR に関連する因子と奏効割合の関係の情報について申請者に説明を求めた結果、JO16565 試験では、EGFR 蛋白発現は 11 例で検討され 6 例で陽性、EGFR 遺伝子変異は 7 例で検討され 5 例で変異あり、また HER2 蛋白発現は 11 例で検討され 4 例で陽性であった (下表)。

EGFR タンパク発現及び EGFR 遺伝子変異と奏効割合 (JO16565 試験)

		奏効	非奏効	計
EGFR 蛋白	陽性	2	4	6
	陰性	1	4	5
	合計	3	8	11
EGFR 遺伝子変異	あり	3	2	5
	なし	0	2	2
	計	3	4	7

以上より、機構は、探索的な検討であるが、EGFR 蛋白発現、EGFR 遺伝子変異及び EGFR 遺伝子コピー数と本薬の有効性との関連性については、興味深い結果が示されており、本薬の有効性と関連する EGFR 関連の因子については引き続き、検討すべき課題であると考ええる。特に、機構は、本薬は EGFR チロシンキナーゼを標的として開発された薬剤であることを踏まえると、本薬の有効性と EGFR 蛋白発現の関連、及び、EGFR 検査で「陰性」と判定された NSCLC 患者に対する有効性については、その検査法も含め、引き続き、検討すべき

課題であると考える。

②生存期間に影響を及ぼす因子の解析結果（単変量解析・多変量解析）について

申請者は、BR.21 試験成績を用いて、探索的に生存期間に影響を及ぼす因子を単変量解析及び多変量解析により検討した結果、腺癌、喫煙歴なし、東洋人が生存期間に影響を及ぼす因子であると説明している（下表参照、機構注：EGFR 蛋白発現については、BR.21 試験の解析後に腫瘍組織が収集された 104 例のデータを加えたデータを使用している。割付け時に腫瘍組織が収集された EGFR 蛋白発現の有無に基づくデータを使用した再解析結果については現在照会中である。）。

生存期間に影響を及ぼす患者背景因子の解析結果（N Engl J Med, 2005; 353, 123-132 より）

因子		例数	単変量解析		多変量解析	
			HR [95% CI]*	p 値	HR [95% CI]**	p 値***
治療薬	本薬	488	0.7 [0.6, 0.9]	<0.001	0.7 [0.6, 0.9]	0.002
	プラセボ	243				
年齢	60 歳未満	332	0.8 [0.6, 1.0]	0.04	NI	
	60 歳以上	399	0.8 [0.6, 1.0]	0.02		
性別	男性	475	0.8 [0.6, 0.9]	0.01	NI	
	女性	256	0.8 [0.6, 1.1]	0.13		
組織型	腺癌	365	0.7 [0.6, 0.9]	0.008	0.8 [0.6, 0.9]	0.004
	非腺癌	366	0.8 [0.6, 1.0]	0.07		
PS	0 又は 1	486	0.7 [0.6, 0.9]	0.003	NA	
	2	182	0.8 [0.5, 1.1]	0.11		
	3	63	0.8 [0.4, 1.3]	0.33		
先行化学療法の治療効果	CR 又は PR	292	0.7 [0.5, 0.9]	0.004	NA	
	SD	287	0.8 [0.6, 1.1]	0.18		
	PD	152	0.9 [0.6, 1.2]	0.34		
先行化学療法数	1	369	0.8 [0.6, 1.1]	0.03	NA	
	2 又は 3	362	0.8 [0.6, 1.1]	0.02		
白金製剤を含む先行化学療法の有無	あり	672	0.7 [0.6, 0.9]	<0.001	NA	
	なし	59	1.7 [0.7, 2.7]	0.30		
EGFR 蛋白発現	陽性	184	0.7 [0.5, 0.9]	0.02	NA	
	陰性	141	0.9 [0.6, 1.4]	0.70		
	不明	406	0.8 [0.6, 1.0]	0.03		
喫煙歴	あり/過去にあり	545	0.9 [0.7, 1.0]	0.14	対照群 0.8 [0.6, 1.0] 1.0 [0.7, 1.5]	0.048 0.89
	なし	146	0.4 [0.3, 0.6]	<0.001		
	不明	40	1.1 [0.5, 2.6]	0.80		
人種	東洋人	91	0.6 [0.4, 1.0]	0.06	0.7 [0.5, 0.9]	0.01
	東洋人以外（不明を含む）	640	0.8 [0.7, 0.9]	0.01		

NI: not included in the final model （最終モデルに含めない）

NA: not applicable as a stratification factor （層別因子として不適当）

*：単変量解析の HR は治療群を共変量に含めた Cox model から算出

**：それぞれの共変量のハザード比は Cox 回帰分析の最終モデルから算出

***：p 値は、「喫煙歴なし」と、「喫煙歴あり」及び「不明」との比較のために算出

また、申請者は JO16565 試験の結果を用いて以下のように説明している。

喫煙歴のサブグループ別の奏効割合は「あり」が 12.2% (5/41 例)、「なし」が 63.2% (12/19 例)であり、喫煙歴のない症例で有意に奏効割合が高かった ($p=0.0002$, χ^2 検定)。しかし、喫煙歴のない 19 例のうち 16 例が女性、喫煙歴ありの 41 例のうち 40 例が男性であり、性別と喫煙歴の部分集団が重複していた。性別については、女性の奏効割合は 58.8% (10/17 例)、

男性の奏効割合は 16.3% (7/43 例) ($p=0.0029$, χ^2 検定) であり、MST は各々 22.01 カ月 (95%CI [12.29, 29.93 カ月]) 及び 11.40 カ月 (95% CI [8.31, 19.38 カ月]) であり、女性で長い傾向が認められた。組織型については、本試験の 56/60 例 (93.3%) が腺癌であり組織型毎の奏効割合に関する検討は不可能であった。また、OS について喫煙歴と PS を共変量に組み入れて、FAS 集団にて Cox 回帰分析を行なったところ、喫煙歴 (HR 2.868、95% CI [1.035, 7.946])、PS (HR 4.950、95% CI [1.445, 16.95]) とともに影響を与える因子であった。非喫煙が本薬の腫瘍縮小効果 (奏効割合) の予測因子であり、非喫煙及び PS 良好が生存期間に影響を及ぼす因子と考えられる。

以上の BR.21 試験及び JO16565 試験の結果に基づく考察から、申請者は、本薬又はゲフィチニブでは、腺癌、非喫煙、PS 良好が腫瘍縮小効果 (奏効割合) や生存期間に関する予測因子である可能性が示唆されるものの、有効性が期待される予測因子を組み合わせる患者集団を選択することには限界があると説明している。

機構は、探索的な単変量解析及び多変量解析結果から、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子が、ゲフィチニブと同様の傾向であることは、極めて興味深い知見であると考ええる。また、本薬の有効性と関連する EGFR 関連因子のみならず、影響を与える因子について、さらなる情報の蓄積の必要があると考える。

(4) 前治療歴と有効性について

BR.21 試験で、本薬を二次治療として使用した場合 (前治療レジメン数 1) と、三次治療以降 (前治療レジメン数 2 以上) のサブグループにおける MST は下表のとおりであった。また、JO16565 試験で前治療レジメン数が 1 の患者は 26 例、2 以上が 34 例であり、奏効割合はそれぞれ 26.9% (7/26 例)、29.4% (10/34 例) であった。JO18396 試験では前治療レジメン数 1 及び 2 以上は共に 23 例であり、奏効割合はそれぞれ 26.1% (6/23 例) 及び 30.4% (7/23 例) であった。

前治療レジメン数と生存期間 (BR.21 試験)

患者群	前治療 レジメン数	本薬群		プラセボ群		HR [95% CI]
		例数	MST [95%CI] (カ月)	例数	MST [95%CI] (カ月)	
試験全体	1	143	6.28 [5.36, 8.18]	121	5.45 [4.01, 7.62]	0.76 [0.60, 0.98]
	2 以上	245	6.80 [4.96, 8.02]	122	4.62 [3.65, 5.88]	0.75 [0.60, 0.96]
東洋人	1	36	12.58 [8.38, —]	20	8.16 [4.63, 12.45]	0.58 [0.29, 1.17]
	2 以上	27	14.19 [7.89, 16.13]	12	9.07 [3.42, 12.02]	0.61 [0.28, 1.34]
非東洋人	1	207	5.78 [4.76, 7.03]	105	4.63 [3.45, 7.49]	0.80 [0.61, 1.04]
	2 以上	218	6.08 [4.67, 7.75]	110	4.47 [3.55, 5.55]	0.77 [0.60, 0.98]

申請者は、以上の結果から本薬を二次治療として使用した場合も、三次治療以降として使用した場合も、本薬の有効性は認められると説明している。

機構は、本薬の有効性は、上記の結果から、二次治療及び三次治療以降のいずれも本薬群がプラセボ群に劣る傾向はなく、1 以上の前治療のレジメン数の範囲で本薬の有効性を否定する結果は得られていないと考える。

(5) 発疹発現と有効性の関係について

申請者は、海外第Ⅱ相試験（A248-1007 試験）において、発疹の発現と生存期間の関係について探索的に解析した結果、発疹が発現しなかった患者の MST が 1.5 カ月であったのに対し、Grade 1 及び Grade2/3 の発疹を発現した症例では、それぞれ 8.5 カ月、19.6 カ月であったことから、BR.21 試験成績で同様の探索的な解析を実施した。その結果、申請者は、本薬群及びプラセボ群ともに、発疹を発現した患者の MST が長い結果であったが、両群の背景因子が様々な交絡する可能性があることから、発疹発現の有無と OS に関する結論を導くことは困難であるとしている。

発疹発現と生存期間（BR.21 試験）

	本薬群		プラセボ群	
発疹発現	あり	なし	あり	なし
例数	363	122	40	202
MST [95%CI] (カ月)	9.49 [7.95, 10.91]	2.22 [1.71, 2.76]	8.18 [6.60, 11.07]	4.24 [3.65, 5.22]
log-rank 検定、p 値	<0.001		0.020	

機構は、申請者の説明を受け入れることは可能と考え、現時点で発疹発現と OS との関係は不明と考える。

3) 安全性について

機構は、臨床試験結果から、本薬に特徴的な有害事象は、間質性肺疾患（Interstitial Lung Disease: ILD）様事象、皮疹、消化管障害（下痢）、出血、肝機能障害及び眼障害（角膜炎）と判断し、本薬の使用時にはこれらに十分に注意する必要があると考える。

特に ILD 様事象については、国内臨床試験（JO16564 試験、JO16565 試験、JO18396 試験）において 4.9%（6/123 例）の頻度で認められ、ILD 様事象を発現した 6 例全例について本薬との因果関係は否定されていない。一方、海外での ILD 様事象の発現は、BR.21 試験では本薬群で 2.7%（13/485 例）であり、このうち因果関係が否定できないとされた症例は 2 例であった。機構は、本薬の国内使用症例数は限られており、情報が限定的ではあるものの、本薬との因果関係が否定できない ILD 様事象の発現頻度は、海外と比較して国内で高い可能性が示唆されているものと考ええる。

(1) ILD 様事象について

①ILD 様事象の発現状況について

国内臨床試験（JO16564 試験、JO16565 試験及び JO18396 試験）での ILD 様事象の発現症例は以下の 6 例であり、発現頻度は 4.9%（6/123 例）であった。いずれも本薬との因果関係は否定できないとされている。また、国内の最新の ILD 様事象の発現状況について確認した結果、JO18396 試験から 15 例、JO16565 試験から 7 例が継続投与試験（JO18682 試験）に移行したが 2007 年 4 月 26 日時点で新たな ILD 様事象の発現は報告されていなかった。

国内臨床試験における ILD 様事象症例

試験	症例 番号	年 齢	性 別	喫煙歴 (ブリンクマン指数)	ILD 様事象 発現日	ILD 診断日	ILD タイプ 分類*	転帰
JO16564	A [#]	68	男	不明×不明 (1,850) ¹⁾	day 7 (呼吸困難)	day 8	HP	day 26 死亡
JO16565	C [#]	67	男	なし又は殆どなし	day 103	day 84	COP	day 145 死亡
	B [#]	75	男	40 本/日×16 年 (640)	day 52	day 52	EP	回復

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

JO16565	D [#]	39	女	なし又は殆どなし	day 85	day 86	COP	回復
	F [#]	69	男	20 本/日×50 年 (1,000)	day 13	day 13	放射性肺臓炎	回復
JO18396	E [#]	60	男	80 本/日×38 年 (3,040)	day 8	day 8	COP	day 73 死亡

*：EP；Eosinophilic Pneumonia（好酸球性肺炎）、HP；Hypersensitivity Pneumonia（過敏性肺臓炎）、COP；Cryptogenic Organizing Pneumonia（特発性器質化肺炎）

¹⁾ 重篤な有害事象に関する報告書からの情報

機構は、NSCLC に対する海外第Ⅲ相試験（BR.21 試験、BO16411 試験、OSI2298g 試験）及び膀胱癌を対象とした第Ⅲ相試験（PA.3 試験：本薬/GEM 群 282 例、GEM 群 280 例）での ILD 様事象の発現状況を確認した結果、申請者は以下の旨を回答した。

4 試験のうち本薬を含む試験群での発現頻度は 1.8%（34/1,873 例）であり、このうち ILD 様事象の発現率で最も高いものは PA.3 試験の 3.5%（10/282 例）であった。また、海外で実施された NSCLC 以外の癌腫患者が含まれる第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験の計 6 試験（OSI-774-153、OSI-774-155、A248-101、A248-1003、A248-1007 及び OSI2520g 試験）での ILD 様事象発現率は、2.3%（6/268 例）であった。なお、第Ⅰ相又は第Ⅱ相試験の試験毎の頻度については、115 例に投与された A248-1003 試験（当該試験での ILD 様事象は 1 例）を除き、例数が少ないために発現頻度を評価することは困難であった。

また、海外の製造販売後等の情報について申請者に確認した結果、申請者が把握している 20 年 月 日時点までの本薬の推定使用例数は、研究者主導の試験を含めた国内外の臨床試験において 17,542 例（進行中の試験を含む）、製造販売後を含めた場合には 84,384 例（進行中の試験を含む）であった。2006 年 6 月 5 日時点における重篤な有害事象のうち海外臨床試験（治験外提供プログラムを含む）において認められた ILD 様事象は 105 例（本薬と因果関係が否定できない症例は 70 例。転帰が死亡であった症例は 37 例）、製造販売後の重篤な有害事象として報告された ILD 様事象は 55 例（本薬と因果関係が否定できない症例は 50 例、また転帰が死亡であったのは 11 例）に認められた。

機構は、本薬の国内使用症例数は限られており情報が限定的ではあるものの、国内における本薬使用時の ILD 様事象の発現頻度は海外よりも高い可能性があり、日本人に本薬を使用する際には、ILD 様事象リスクは高いことを十分に認識する必要があると考える。

②ILD 様事象発現の危険因子について

機構は、ILD 様事象の発現例数が海外では少なく、本薬投与後の ILD 様事象発現の危険因子について統計解析により適切な結論を導くことは現時点では困難であるものの、類薬のゲフィチニブで報告されている ILD 様事象発現の危険因子について調査し、本薬と当該因子の関係を①国内試験（JO16564 試験、JO16565 試験）の 77 例時点でのデータ、及び②海外第Ⅲ相試験（NSCLC を対象とした BR.21 試験、BO16411 試験、OSI2298g 試験及び膀胱癌患者を対象とした PA.3 試験）結果を用いて、考察するよう求めた。

申請者は、ゲフィチニブについて現在公表されている危険因子として、性別（男性）、PS（2 以上）、喫煙歴（あり）、肺疾患（間質性肺疾患・肺線維症合併あり）、化学療法歴（あり、なし、いずれの報告もあり）、放射線照射歴（あり）、血清アルブミン（低値）が報告（医薬品・医療用具等安全性情報 No.206 平成 16 年 10 月、J Clin Oncol 2006; 24: 2549-2556、Lung Cancer 2004; 45: 93-104、Cancer J 2005; 11: 417-424、Poster presented at ASCO 2005<abstract# 7190>）されていると回答し、これらを含む患者背景因子と ILD 様事象発現の有無の関係について以下のように説明した。

本薬に関する国内外のデータに基づいた解析結果からは、ILD 様事象の発現頻度が危険因子の解析を行うだけの十分な例数ではないことから、ILD 様事象の危険因子は見いだされなかった。しかし、国内での ILD 様事象発現例の 2 例で本薬投与前に、それぞれ間質性肺炎、放射線肺臓炎を合併していたことから、ゲフィチニブでも報告されているように投与前の肺疾患は危険因子である可能性がある。また国内試験からは 65 歳以上、海外試験からは PS 不良が危険因子である可能性があるが現時点では明確でない。

海外での重篤な ILD 様症状発現の有無別患者背景 (ITT 解析対象)
(BR.21 試験、BO16411 試験、OSI2298g 試験及び膀胱癌患者を対象とした PA.3 試験)

背景因子		全例 (1,898 例)		ILD 発現例 (14 例)		ILD 非発現例 (1,884 例)	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
性別	男性	1,233	65.0	9	64.3	1,224	65.0
	女性	665	35.0	5	35.7	660	35.0
年齢	65 歳未満	1,125	59.3	8	57.1	1,117	59.3
	65 歳以上	773	40.7	6	42.9	767	40.7
人種	白人	1,615	85.1	10	71.4	1,605	85.2
	黒人	66	3.5	3	21.4	63	3.3
	東洋人	125	6.6	1	7.1	124	6.6
	その他	92	4.8	0	0	92	4.9
ECOG PS	0	149	7.9	0	0	149	7.9
	1	401	21.1	5	35.7	396	21.0
	≥2	222	11.7	6	42.9	216	11.5
	不明*	1,126	59.3	3	21.4	1,123	59.6
癌腫	非小細胞肺癌	1,613	85.0	7	50.0	1,606	85.2
	膀胱癌	285	15.0	7	50.0	278	14.8
喫煙歴	Current or EX	825	43.5	5	35.7	820	43.5
	Never	176	9.3	0	0	176	9.3
	不明	897	47.3	9	64.3	888	47.1
組織型	腺癌	246	13.0	1	7.1	245	13.0
	扁平上皮癌	144	7.6	2	14.3	142	7.5
	大細胞癌	41	2.2	1	7.1	40	2.1
	その他	57	3.0	0	0	57	3.0
	不明**	1,410	74.3	10	71.4	1,400	74.3
投与量	150mg/day	1,637	86.2	8	57.1	1,629	86.5
	100mg/day	261	13.8	6	42.9	255	13.5
併用薬	単独投与	488	25.7	4	28.6	484	25.7
	CDDP/GEM 併用	586	30.9	1	7.1	585	31.1
	CBDCA/PTX 併用	539	28.4	2	14.3	537	28.5
	GEM 併用	285	15.0	7	50.0	278	14.8

*:BO16411 試験、OSI2298g 試験では ILD 様事象発現例の PS 不明のため、両試験の全例不明として集計。

**:BO16411 試験、OSI2298g 試験及び PA.3 試験では、ILD 様事象発現例の組織型が不明であるため、BO16411 試験、OSI2298g 試験及び PA.3 試験の全例を不明として集計。

国内での ILD 様事象発現の有無別患者背景
(JO16564 試験、JO16565 試験、JO18396 試験：123 例)

背景因子		ILD 発現例 (6 例)		ILD 非発現例 (117 例)	
		例数	%	例数	%
性別	女性	1	16.7	40	34.2
	男性	5	83.3	77	65.8
年齢 (歳)	例数	6		117	
	平均	62.7		58.3	
	標準偏差	12.9		9.5	

	中央値 四分位範囲 最小-最大	67.5 60.0 - 69.0 38 - 74		59.0 52.0 - 65.0 28 - 74	
年齢（歳）	30 歳未満	0	0.0	1	0.9
	30 歳以上 40 歳未満	1	16.7	3	2.6
	40 歳以上 50 歳未満	0	0.0	12	10.3
	50 歳以上 60 歳未満	0	0.0	43	36.8
	60 歳以上 70 歳未満	4	66.7	42	35.9
	70 歳以上	1	16.7	16	13.7
	65 歳未満	2	33.3	86	73.5
	65 歳以上	4	66.7	31	26.5
	55 歳未満	1	16.7	37	31.6
	55 歳以上	5	83.3	80	68.4
PS	0	1	16.7	46	39.3
	1	5	83.3	70	59.8
	2	0	0.0	1	0.9
喫煙歴	現在有	0	0.0	5	4.3
	過去に有	4	66.7	69	59.0
	無あるいは殆ど無	2	33.3	43	36.8
組織型	腺癌	4	66.7	104	88.9
	大細胞癌	0	0.0	1	0.9
	扁平上皮癌	1	16.7	7	6.0
	その他	1	16.7	5	4.3
投与前の肺疾患 （肺癌を除く）	無	4	66.7	93	79.5
	有	2	33.3	24	20.5
放射線照射歴	無	4	66.7	74	63.2
	有	2	33.3	43	36.8
放射線照射歴 （胸部のみ）	無	4	66.7	94	80.3
	有	2	33.3	23	19.7
血清アルブミン	例数	6		117	
	平均	3.617		3.986	
	標準偏差	0.160		0.380	
	中央値	3.600		4.000	
	四分位範囲	3.500～3.800		3.800～4.200	
	最小～最大	3.40～3.80		2.80～4.70	
	正常範囲内	3	50.0	83	70.9
	正常値未満	3	50.0	34	29.1

機構は、①海外試験において、重篤な ILD 発現例では非発現例と比較して PS 2 以上の患者が多い可能性があること、②国内試験では ILD 様事象発現例は非発現例と比較して高齢者（65 歳以上）が多い可能性があること、③国内試験では ILD 様事象発現症例においては本薬投与前の CT 画像に特発性肺線維症及び間質性肺炎の所見が確認されていることから、これらについては本薬の ILD 様事象発現の危険因子として臨床的に注目すべき事項であると考え。

本薬に関して得られている国内外のデータに基づいた解析結果からは、現在までに本薬投与後の ILD 様事象発現の予測因子は明確ではないが、本薬の適正使用のためには ILD 様事象の予測因子を解明することが望ましく、製造販売後において ILD 発現予測因子の検討（患者背景因子の解析と薬理遺伝学的検討）を実施することが必要であると考え。

③ILD 様事象の発現時期について

ILD 様事象の発現時期について、国内 6 例の ILD 様事象のうち 3 例では、本薬投与開始

早期（day 8 が 2 例、day 13 が 1 例）に ILD 様事象を発現していた。

機構は、ゲフィチニブの添付文書において、「本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。」と注意喚起されており、本薬の現時点での日本人での情報は極めて限られているものの 3/6 例で ILD 様事象発現までの期間が短い症例が認められることから、投薬開始初期に十分に観察を行い ILD 様事象に対して注意する必要があると考える。機構は、現時点で実施し得る安全対策の一つとして、治療開始初期は患者を入院環境下で慎重に観察していくことは意義があると判断している。

（2）国内と海外における安全性について

BR.21 試験では、本薬群及びプラセボ群とも有害事象は高頻度に発現し（本薬群 99.2%（481/485 例）、プラセボ群 96.2%（233/242 例））、また Grade 3 以上の有害事象も両群ともに高頻度であった（本薬群 62.3%＜302/485 例＞、プラセボ群 58.3%＜141/242 例＞）。

国内臨床試験（JO16564 試験、JO16565 試験、JO18396 試験）では全例に有害事象が認められ、Grade 3 以上の有害事象は、JO16564 試験では 40.0%（6/15 例）、JO16565 試験では 51.6%（32/62 例）、JO18396 試験では 41.3%（19/46 例）に認められている。

機構は、探索的に BR.21 試験と JO16565 試験、及び BR.21 試験と JO18396 試験のいずれかで 10%以上に発現の認められた有害事象及び国内臨床試験のみで認められた有害事象の内容を整理するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床検査値異常に関する有害事象は国内外の臨床試験間で差が認められる。この原因としては、海外試験は国内試験に比して臨床検査の規定項目が少なく、検査回数（BR.21 試験は 4 週毎）も国内試験と比較し少ないこと、海外試験では国内試験と異なり、臨床検査値を有害事象として必ずしも取り扱わないことから、国内試験における内容や頻度の差異があったものと考えられ、国内臨床試験で特有の有害事象はない。

また、有害事象により投与中止に至った例については、海外 BR.21 試験において本薬群 5%（25/485 例）、プラセボ群 2%（4/242 例）であったが、国内 JO16565 試験及び JO18396 試験では各々 17.7%（11/62 例）及び 8.7%（4/46 例）であった。BR.21 試験では、有害事象による中止例の 25 例のうち、発疹（7 例）と下痢（7 例）が主なものであったが、JO16565 試験では ALT 増加等の肝胆道系障害（臨床検査異常を含む）、呼吸困難、ILD 様事象等の呼吸器障害が主なもので、発疹による中止は 1 例のみであり、下痢を含む消化管障害による中止例は認められなかった。また、JO18396 試験でも消化管障害による中止例は認められなかった。

次に機構は、海外臨床試験においては東洋人とそれ以外の人種とで安全性に差異がある可能性について検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

東洋人が一定数含まれた BR.21 試験（本薬群：東洋人（CRF の RACE の項に Oriental と記載してある症例）62 例、非東洋人（Oriental と記載していない症例）423 例、プラセボ群：東洋人 28 例、非東洋人 214 例）では、有害事象発現率は東洋人 100%、非東洋人 99.1%、副作用発現率は各々順に 87.1%、84.4%、重篤な有害事象発現率は各々 33.9%、34.0%、重篤な副作用発現率は各々 9.7%、8.3%であった。いずれも明かな頻度の差は認められなかったと結論した。

機構は、現時点では海外と国内の臨床試験では安全性のプロファイルに大きな差異は見出されていないと判断しているが、国内外の臨床試験における臨床検査値異常の情報収集方法の差異があるものの、①前述のILD様事象以外にも、発疹、下痢、肝機能検査値異常については、発現率が海外より高い頻度にあること、②国内での本薬の有害事象による中止理由には海外と異なり肝機能検査値異常が認められること、の二点については注目する必要があると考える。機構は、本薬を使用した日本人の治験症例数は少数（承認申請時77例）であることから、製造販売後には海外で認められていない有害事象の発現が発現する懸念もあり、本薬の使用にあたっては、厳重な管理下において極めて慎重な使用を要するものとする。

なお、有害事象による減量・休薬についての検討は4.3「用法・用量について」の項に記載した。

(3) ILD様事象以外の特徴的な有害事象について

本薬に特徴的な有害事象として、ILD様症状以外に皮疹、消化管障害（下痢）、出血、肝機能障害及び眼障害（角膜炎）が認められており、本薬の使用にあたっては当該事象にも十分に注意する必要があると考える。

① 発疹、皮膚障害について

健康成人を対象とした海外248-002試験においては、本薬投与の6例全例に発疹が発現し、投与中止後にも発疹は増悪し、消失までに投与中止後約4カ月から最長1年まで要した。

機構は、発疹は本薬の特徴的な有害事象の一つであると考え、各臨床試験での発疹発現に関する情報を整理するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

BR.21試験において、発疹が最も発現頻度の高い有害事象であった（本薬群75%＜363/485例＞）、プラセボ群（17%＜40/242例＞）。また、プラセボ群では全例Grade2以下であったが、本薬群では9%（42/485例）がGrade3以上であった。本薬群で発疹発現までの中央値は8日（範囲1～113日）であった。本薬群で発疹のために投与中止となった症例は1%（7/485例）、減量例は10%（48/485例）であった。

JO16565試験及びJO18396試験においては、各々発疹は98%（61/62例）及び98%（45/46例）で、このうちGrade3以上は2例及び3例に発現した。発疹発現までの中央値は6.0日（範囲1～22日）及び6.0日（範囲2～23日）であった。また、発疹のために投与中止となった症例は、いずれも1.6%及び2.2%（いずれも1例）、減量例は15%（9/62例）及び9%（4/46例）、休薬例は24%（15/62例）、13%（6/46例）であった。

また、申請者は、発疹について国内外ともに投与開始2週間以内の早期に発現する傾向があると考察している。

機構は、本薬投与による発疹は、国内外ともに高頻度に発現し、また発現時期は本薬投与開始から比較的早期に発現していると考え、本薬投与開始初期には発疹の発現に十分に注意喚起するとともに、臨床試験で用いられた発疹発現時の本薬の減量・休薬・中止基準について情報提供する必要があると考える。また、製造販売後において、国内での発疹（を含む皮膚及び皮下組織障害）の発現状況については調査を実施する必要があると考える。

また、機構は、発疹発現時に本薬の減量・休薬・中止以外に実施する対処療法について、臨床試験において行われた内容及び申請者の推奨する対処療法について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験では発疹を発現した症例の約9割に対症療法が施行され、外用剤としてステ

ロイド軟膏及び外用抗菌剤が発疹発現例の各々52.9%及び 50.4%に使用された。本薬による発疹、皮膚乾燥、そう痒症等の皮膚障害に対する治療方法として、臨床試験により評価されたものはないが、EGFR 阻害剤の皮膚障害に対するマネジメントについて論文報告されている（Eur J Cancer 2007; 43: 845-851、J Am Acad Dermatol 2006; 55: 657-670）。これらの公表文献においては、国内試験と同様、発疹のマネジメントとして主に外用又は内服抗菌剤、経口抗ヒスタミン剤、非ステロイド系消炎・鎮痛剤、ステロイド剤を推奨し、水や石鹼に対して過度の曝露は避けることが記載されている。しかしながら、皮膚障害への治療に対して反応が悪い場合や、重度の皮膚障害が発現した場合は、皮膚科医の診療も必要であると考ええる。

機構は、本薬による皮膚障害に対する対処療法として治療法は確立されていないものの、国内臨床試験で用いられた治療法について迅速かつ適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

② 消化管障害（下痢）について

海外第Ⅰ相試験（248-004 試験）で、200mg/日反復投与において DLT として忍容不能な下痢が認められている。海外第Ⅱ相試験（A248-1007 試験）では、副作用として下痢が 56%（32/57 例）に発現し、下痢の初回発現までの中央値は 14 日（範囲 1～420 日）であった。

BR.21 試験の本薬群では下痢が発疹に次いで発現頻度の高い有害事象であり、プラセボ群よりも高頻度に発現した（本薬群 54%＜261/485 例＞、プラセボ群 18%＜44/242 例＞）。また、Grade 3 以上の下痢は本薬群 6%（29/485 例）、プラセボ群 0.8%（2/242 例）と本薬群で高い頻度であった。下痢発現までの中央値は本薬群で 12 日（範囲 1～420 日）、プラセボ群で 19 日（範囲 1～202 日）であった。また、BR.21 試験の本薬群のうち下痢による中止例は、下痢が発現した症例の中で 5/261 例（2%）であった。

JO16564 試験では、DLT として下痢は認められなかったが、本薬との因果関係が否定できない下痢が 11/15 例（73.3%）に発現した。本薬の投与開始から下痢発現までの中央値は 30 日（範囲 2～165 日）であった。また、JO16565 試験及び JO18396 試験では下痢が各々 74%（46/62 例）及び 70%（32/46 例）に発現し、このうち Grade 3 以上の下痢の発現例数は各々 3 例（4.8%）及び 0 例であった。下痢発現までの中央値は JO16565 試験及び JO18396 試験では各々 7 日（範囲 1～140 日）及び 6 日（範囲 1～30 日）であった。

機構は、消化管障害のうち特に発現頻度の高い下痢について、①Grade 3 以上の発現頻度は国内外で大きな差異がないと考えられること、②国内で中止に至った例は認められないことから、慎重な観察と、適切に本薬を休薬・減量することにより国内においても対処可能と判断した。一方、下痢の発現頻度が国内試験（JO16565 試験 74%及び JO18396 試験 70%）では、海外 BR.21 試験の本薬群 54%よりも高い割合となっていることから、製造販売後の使用実態下においては、国内と海外で下痢の発現頻度が異なる可能性があり、留意が必要と考える。

また、海外での製造販売後の副作用報告において、本薬過量投与による下痢及び脱水の結果、血液量減少性ショック症に至った症例（A3[#]）が報告されている（4.3「過量投与について」の項参照）ため、本薬投与中は下痢の発現に十分な注意を払う必要があるものと考ええる。

③ 出血について

BR.21 試験では、本薬群の 24%（117/485 例）及びプラセボ群の 17%（42/242 例）に出血

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

が報告された。出血部位（出血の状態）としては、「咯血」が最も多く発現したが、本薬群とプラセボ群はほぼ同じ発現頻度（本薬群 15%、プラセボ群 14%）であり、重篤な咯血は両群ともに 2%に発現した。頻度の高い出血部位は鼻で、本薬群に多く認められた（本薬群 7%、プラセボ群 1%未満）。胃腸出血は本薬群 2%、プラセボ群 1%未満に認められた。また、BR.21 試験においては、ワルファリン併用者（本薬群 27 例、プラセボ群 15 例）のうち、INR を測定された患者において、本薬群で 48%（11/23 例）、プラセボ群 31%（4/13 例）で出血のリスク増加と考えられる International Normalized Ratio（INR）の 4 以上への変化が認められた。

JO16565 試験においては、62 例中、尿潜血陽性 9 例（14.5%）、鼻出血 7 例（11.3%）咯血 6 例（9.7%）、口腔内出血、歯肉出血、直腸出血、血便、便潜血陽性、紫斑各 1 例（1.6%）が認められた。これらはいずれも Grade 2 以下であったが、口腔内出血は DIC によるものであり、当該症例は本薬との因果関係が否定できない DIC・脳梗塞により死亡している。JO18396 試験においては、46 例中、鼻出血 5 例（10.9%）、血尿、膣出血、皮下出血各 1 例（各 2.2%）が認められ、これらはいずれも Grade 2 以下であった。JO16565 試験及び JO18396 試験においては、ワルファリン併用時にプロトロンビン時間を測定するように規定されていたが、ワルファリン併用例の登録はなく、INR データは収集されなかった。

申請者は、本薬とワルファリンには相互作用が示唆されるとし（機構注：相互作用の機序については照会中である）、また、ワルファリンや非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）と本薬との併用により INR 上昇や消化管出血への関連性が報告されているため、併用している患者は、プロトロンビン時間や INR の変化を定期的に検査することが必要であると考察している。

機構は、現時点において国内臨床試験では Grade 3 以上の出血は認められていないものの、米国添付文書の使用上の注意の項においても INR 上昇と出血のリスクについての注意喚起がなされており、国内においても同様に出血の副作用について十分注意する必要があると考える。また、国内においては製造販売後の調査において出血に関する有害事象の発現状況、抗凝固療法併用患者での INR 推移の情報を収集する必要があると考える。

④ 肝障害及び肝機能検査値異常について

機構は、本薬は肝代謝され胆汁中に排泄されるため、肝障害を有する患者では本薬を慎重に投与する必要があると考える。

また、本薬が UDP glucuronosyltransferase を阻害することにより、ビリルビンのグルクロン酸抱合及び排泄が抑制された結果、ビリルビンの血中濃度増加が引き起こされる可能性があり、健康成人 6 例を対象とした海外 248-002 試験では、本薬 200mg の 1 日 2 回経口投与時に、1 例で基準値上限 2.4 倍のビリルビン上昇、4 例で ALT 又は AST の基準値上限の 1.5 ～2.8 倍の増加が認められている。

機構は、20■年■月から海外で実施中の肝障害患者での本薬の安全性に関する試験についての進捗状況を確認したが、20■年■月■日時点で継続中であり、検討結果が得られていないと申請者は説明している。

機構は、BR.21 試験、JO16565 試験、JO18396 試験での肝障害及び肝機能検査値異常に関する有害事象の発現頻度を示すよう申請者に求め、下表が提出された。

	BR.21 試験*		JO16565 試験	JO18396 試験
	本薬群 (485 例) 例数 (%)	プラセボ群 (242 例) 例数 (%)	(62 例) 例数 (%)	(46 例) 例数 (%)
肝胆道系有害事象	3 (<1%)	6 (2%)	2 (3.2%)	0 (0%)
Grade3 以上の肝胆道系有害事象	1 (<1%)	4 (2%)	2 (3.2%)	0 (0%)
AST 増加			19 (30.6%)	18 (39.1%)
Grade3 以上の AST 増加			0 (0%)	3 (6.5%)
ALT 増加	108 (22%, 27%) [†]	37 (15%, 18%) [†]	23 (37.1%)	17 (37.0%)
Grade3 以上の ALT 増加	0 (0%, 0%) [†]	1 (<1%, <1%) ^{†‡}	2 (3.2%)	4 (8.7%)
ビリルビン増加	95 (20%, 24%) [†]	10 (4%, 5%) [†]	24 (38.7%)	27 (58.7%)
Grade3 以上のビリルビン増加	1 (<1%, <1%) [†]	0 (0%, 0%) [†]	1 (1.6%)	0 (0%)
γ-GTP 増加			15 (24.2%)	11 (23.9%)
Grade3 以上の γ-GTP 増加			0 (0%)	2 (4.3%) [‡]
ALP 増加			15 (24.2%)	16 (34.8%)
Grade3 以上の ALP 増加			2 (3.2%)	1 (2.2%)
上記により減量を要した症例	2 (<1%)	0 (0%)	2 (3.2%)	3 (6.5%)
上記により休薬を要した症例	2 (<1%)	0 (0%)	5 (8.1%)	6 (13.0%)
上記により中止を要した症例	1 (<1%)	0 (0%)	2 (3.2%)	2 (4.3%)

* BR.21 試験においては、上記以外に臨床検査値の有害事象として、本薬群では肝酵素増加 (Grade1) 1 件 (<1%)、AST 上昇 (Grade1) 1 件 (<1%)、ALT 増加 (Grade1) 1 件 (<1%)、γ-GTP 異常 (Grade3) 1 件 (<1%) 及び ALP 増加 (Grade1、Grade2 各 1 件) 2 件 (<1%) が、プラセボ群では AST 上昇 (Grade2) 1 件 (<1%) が、それぞれ報告されている

† 発現頻度が 2 つ表示されている場合は、(全例を分母とした場合、投与前又は最高時の Grade が不明であった症例を除いた例数を分母にした場合) の順で表示した

‡ 投与前及び最高時のいずれも Grade3 であった

「国内外の臨床試験における安全性の比較について」の項に記載したとおり、申請者は肝機能検査値異常については国内外で規定された検査の内容が異なる等の理由によって国内では海外よりも肝機能検査値異常が多く認められていると考察している。

機構は、国内においては肝機能検査値異常により投与中止に至る症例が認められており、特に JO18396 試験の症例番号 B3[#] では極めて強い肝機能検査値異常が認められたことに留意する必要があると考える。症例番号 B3[#] (54 歳、女性) では、本薬投与 38 日目に急激に肝機能悪化所見 (AST : 1,410 IU/L (Grade 4)、ALT : 2,539 IU/L (Grade 4)、LDH : 936 IU/L、γ-GTP : 100 IU/L (Grade 1)、総ビリルビン : 1.4mg/dL (Grade 1)) が認められた。当該症例は肝機能障害発現前より発疹 (Grade 3) が認められていたため、薬剤性の肝障害が疑われ、本薬の投与が中止された。なお、当該症例には本薬中止後よりゲフィチニブが投与されたが、重度の肝機能障害は出現しなかった。

機構は、国内臨床試験と海外第Ⅲ相試験では試験計画書に規定されている臨床検査の実施頻度は異なるものの、AST、ALT 等の肝機能検査値異常は海外臨床試験より国内臨床試験で明らかに高い発現頻度であることから、本薬投与後には適切な間隔で肝機能を検査し、慎重な観察を行う必要があると考える。

⑤ 眼障害 (角膜炎) について

EGF はヒト涙液中に存在し (Hand Exp Pharmacol 1990; 95: 69-171)、角膜上皮細胞の増殖刺激作用を有している (Acta Ophthalmologica 1992; 70 suppl 202: 60-66) ことから、機構は本薬の薬理作用による角膜及び結膜での副作用に注意する必要があると考える。

臨床試験での眼障害の発現頻度は、BR.21 試験の本薬群では 27% (131/485 例)、プラセボ群では 9% (21/242 例)、このうち Grade 3 以上の事象は本薬群の 1.0% (5/485 例)、プラセ

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

ボ群の 0.4% (1/242 例) であった。

JO16564 試験では、角膜びらんが 5/15 例 (100mg 群 3/6 例、150mg 群 2/6 例) に認められ、加えて 100mg 群ではアレルギー性結膜炎、角膜炎、眼そう痒症が各 1/6 例、150mg 群では角膜炎、眼乾燥及び結膜炎が各 1/6 例に認められた。これらはいずれも Grade 1 であった。JO16565 試験では、眼障害が 31/62 例 (50.0%) 46 件に認められ、内訳は Grade 1 が 41.9%、Grade 2 が 6.5%、Grade 3 が 1.6% であった。このうち角膜障害は、点状角膜炎 7 例 (11.3% : Grade 1: 9.7%、Grade 3: 1.6%)、角膜びらん 5 例 (8.1% : すべて Grade 1)、角膜炎 1 例 (1.6% : Grade 2)、眼乾燥 9 例 (14.5%、Grade 1 12.9%、Grade 2 1.6%) であった。点状角膜炎の 1 例は本薬との因果関係が否定できないと判定され、投与中止に至っている (中止後、点状角膜炎は回復した)。

なお、JO16565 試験では、眼科的検査 (視力検査及び細隙灯顕微鏡検査) が投与開始時、サイクル 2 終了時及び治験終了/中止時に実施 (治験期間中を通じて臨床的に必要な場合には規定日以外にも実施) するよう規定されており、角膜関連の主な有害事象 (点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん) は、角膜びらんの 1 例を除き、眼科検査での診断又は発現後の眼科検査にて詳細が確認された事象であった。

JO18396 試験においては、眼障害が 16/46 例 (34.8%) 22 件に認められ、重症度別では Grade 1 が 26.1%、Grade 2 が 8.7%、Grade 3 以上は 0% であった。角膜障害としては、点状角膜炎が 3/46 例 (6.5%)、角膜炎が 2/46 例 (4.3%) に認められた。また、結膜炎が 7/46 例 (15.2%)、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、眼乾燥、眼充血、眼精疲労、眼瞼炎、瞼裂斑が各 1/46 例 (各 2.2%) に認められたが、本薬の投与中止を必要とした事象はなかった。当該試験においても JO16565 試験と同様、眼科的検査が規定されていた。

また、海外の製造販売後のデータでは、推定使用例数 66,842 例中 2 例において重篤な有害事象として角膜炎、潰瘍性角膜炎が報告されている。また、BO16411 試験では 1 例に角膜移植を必要とする角膜炎が認められている。

以上を踏まえ、機構は、本薬使用患者における日常診療での定期的な眼科学的検査の必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

JO16565 試験での、角膜に関連した主な有害事象における初回発現までの中央値は、点状角膜炎 (7 例) で 58 日 (範囲 12~524 日)、角膜びらん (5 例) では 124 日 (範囲 58~397 日) であったが、いずれも範囲のばらつきが大きく、発現時期に一定の傾向が認められないことが示唆されており、事象発現の時期をスクリーニング時の検査を含めた定期的な眼科検査から予測することは困難である。したがって、自他覚症状や異常所見の有無を通常診察の中で十分に観察し、何らかの異常がみられた場合には直ちに眼科学的検査を実施の上で適切な処置を行うことが重要である。

更に、機構は、コンタクトレンズ使用と角膜障害との関連について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第 I 相試験 (JO16564 試験) ではコンタクトレンズの使用が禁止条件とされた。しかしながら、当該条件にも関わらず角膜びらんが 5 例 (33.3%)、角膜炎が 2 例 (13.3%) に認められた (いずれも Grade 1)。一方、コンタクトレンズの使用を許容して実施された海外臨床試験においては、試験方法の変更等を要するような問題となる眼関連の有害事象は認められず、コンタクトレンズ使用と眼障害との間にも関連性は見出せなかったことから、国内第 II 相試験 (JO16565 試験) においては、コンタクトレンズについて特に制限を設けずに実施した。その結果、31 例 (50.0%) 46 件に眼障害がみられ、また重症度別では Grade 1 が 41.9%、

Grade 2 が 6.5%、Grade 3 が 1.6%にみられ、角膜障害は点状角膜炎 7 例（11.3%）、角膜びらん 5 例（8.1%）、角膜炎 1 例（1.6%）であった。これらの事象の発現頻度は JO16564 試験を上回るものではなく、Grade 3 の眼障害の発現頻度も先行試験と比べ増加は認められなかった（機構注：本試験におけるコンタクトレンズ使用と眼障害の発現の関係については照会中）。

機構は、申請者の回答を了承したが、本薬による眼障害の発現については医療機関及び患者に情報提供し、発現早期に対処できるように注意喚起を行う必要があると考える。また、機構は、本薬使用時のコンタクトレンズの使用に関して、現時点では禁忌とする必要はないと判断するものの、製造販売後の調査においてはコンタクトレンズの使用の有無についても調査し、仮にコンタクトレンズ使用が角膜障害のリスクとなる場合には申請者は直ちに適切な対応をとる必要があると考える。

（4）その他

① 長期投与の安全性について

BR.21 試験において、本薬群の奏効期間の中央値は 34.3 週（範囲 9.7～57.6 週以上）、JO16565 試験では 39.7 週（95%CI [29.0, 60.3 週]）であることから、本薬は比較的長期間投与される可能性がある。国内第 I 相試験（JO16564 試験）の継続投与試験（JO17134 試験）として現在 3 例の投与経験があり、投与期間はそれぞれ 305 日、360 日、527 日であった。また、継続投与期間中に新たに発現した副作用は眼瞼炎及び鼻出血（いずれも Grade 2 以下）であった。機構は、本薬の長期投与に伴う蓄積毒性（長期投与に伴い新たに出現する毒性）に関する注意喚起について、海外添付文書中で特に記載はなく、また国内試験からも特段の問題は検出されていないものの、国内継続投与試験に組み入れられた症例数は少数のため、本薬の長期投与の安全性については製造販売後に調査していく必要があると考える。

また、本薬と類似した薬理作用を有するゲフィチニブではがん原性が示唆されており（イレッサ錠 250 添付文書参照）、申請者はラット及びマウスでのがん原性試験を現在実施中である。機構は、当該がん原性試験成績が得られ次第、結果を速やかに公表する必要があるとあり、また公表文献を含め、本薬の長期投与に伴い出現する毒性については、今後も情報収集し適切に情報提供していく必要があると考える。

② 過量投与について

本薬を最高 1,600mg/日の用量で癌患者に週 1 回投与した 248-005 試験では、MTD に到達しなかったが、健康成人を対象に 200mg を 1 日 2 回投与した 248-002 試験で、組み入れられた 6 例全例で広範囲にわたる紅斑性皮疹や毛包性発疹が発現し、うち 4 例は、発疹が中毒性膿疱性皮疹に進行したため入院が必要となり、試験が中止されている。

また、海外での製造販売後の副作用症例報告で、本薬過量投与による下痢及び脱水の結果、血液量減少性ショックに至った症例（ A3[#] ）が報告されている。当該症例は、転移性膵癌患者を対象とした、GEM と本薬の併用療法に、ベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用した場合の有効性及び安全性を評価する多施設共同ランダム化二重盲検試験（BO17706 試験）に登録された 60 歳男性で、誤って本薬 100mg を 1 日 2 回内服した結果、day 3 に下痢が発現し、day 4 本薬を中止した。Day 6 に入院し、血液量減少性ショック及び急性腎不全が確認された。治験責任医師により、ショックは本薬過量投与による下痢及び脱水の結果、発現したものと判断された。なお、当該患者は対症療法によりショックは消失し、血清クレアチニン値は day 14 には 0.9mg/dL に改善した。

機構は、過量投与時には、重篤な皮膚毒性、消化管毒性が発現することが示されており、

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

本薬が経口剤であり自宅で患者が内服することを考慮した場合、製造販売後には患者及び家族・介護者に対して用法・用量に関する注意を十分促す資材等を作成し、過量投与を防止することが必要と考える。

③ 心臓障害について

非臨床 *in vitro* 試験で本薬の hERG 電流の阻害作用が認められている（「3.1 薬理試験に関する資料の項」参照）。また、申請者は本薬の HER2 及び HER4 チロシンキナーゼに対する阻害活性は EGFR チロシンキナーゼに対する阻害活性に比べて弱いものの、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と同様の機序により本薬投与時に心毒性が発現する可能性は完全には否定できないと説明している。

ヒトでの検討については、健康成人を対象として、本薬の単回及び反復連日投与が QTc 間隔に及ぼす検討することを目的として、非対照試験部分として6例への7日間連日投与後、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験部分を実施することが計画されていた（NP16793 試験）。しかし、非対照試験部分において全例に発疹が発現したため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験部分への移行は中止された。6例での QT/QTc 間隔に関するデータからは、QTc 間隔の延長は認められなかった。また、健康成人を対象とした計 7 試験、計 152 例での心電図データをまとめて申請者が実施したメタアナリシスでも本薬は QTc 間隔（Fridericia 又は Bazett による補正）を延長するという結果は得られなかった。

BR.21 試験では本薬群の 3.3%（16/485 例）、プラセボ群の 4.1%（10/242 例）で、A248-1007 試験では 17.5%（10/57 例）で心臓障害が発現した。この内、副作用は、BR.21 試験では本薬群 0.2%（1/485 例、Grade3 心房細動）、プラセボ群 1.2%（3/242 例）、A248-1007 試験では 7.0%（4/57 例）に発現した。

JO16565 試験の 62 例では、5 例 7 件の心臓障害が報告された。Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の狭心症 1 件であったが、後治療で実施されたバクリタキセルによる過敏反応とされ、本薬との因果関係は否定された。JO18396 試験では 2 例 2 件の心臓障害（いずれも Grade 1 の動悸）であり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

機構は、現時点までに得られているデータからは、NSCLC 患者における本薬の単独使用において不整脈や心機能障害等の発現は少なくとも主な問題点とはならないと判断するが、米国添付文書において、膵臓癌患者に本薬と GEM を併用した場合の心筋梗塞発現については警告として注意喚起されていることを踏まえると、公表文献を含め、今後も情報収集を行い、本薬による心臓障害に関する情報が得られた場合には適切に情報提供する必要があると考える。また、臨床現場に対しては、製造販売後の情報提供用資材等を用いて膵臓癌において当該注意喚起が海外でなされ、本薬の潜在的なリスクと考えられていることを情報提供する必要があると考える。

4) 臨床的位置付けについて

(1) 一次治療について

機構は、全身化学療法による治療歴のない進行（病期ⅢB/Ⅳ）NSCLC 患者を対象として実施された二つの海外第Ⅲ相試験（OSI2298g 試験及び BO16411 試験）において、CBDCA/PTX 及び CDDP/GEM に対する本薬の上乗せによる延命効果は認められておらず、現時点では NSCLC の一次治療における本薬の有効性は否定的であり、一次治療の臨床的位置付けはないものとする。

(2) 二次治療以降について

米国及び欧州での効能・効果は「少なくとも1レジメンの化学療法に無効となった局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者」とされている。

機構は、進行・再発 NSCLC の二次治療及び三次治療での国内外における本薬の臨床的位置付けについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 作成の最新のがん診療ガイドラインは、国内外の臨床腫瘍医が診療の参考としているガイドラインの一つであるが、最新版 (clinical practice guideline version 1. 2007 版) においては、二次治療として、PS 0～2 の症例に対してはドセタキセル水和物 (以下、ドセタキセルと略す)、ペメトレキセドナトリウム水和物 (以下、ペメトレキセドと略す) とともに、本薬が挙げられている。また、三次治療については、PS 0～2 の症例は本薬の使用が記載されている。なお、二次及び三次治療において、PS 3 以上の症例では best supportive care が記載されているものの PS 3 の場合には本薬の投与を考慮してもよいとの記載がある。一方、ゲフィチニブに関する記載は認められなかった。したがって、海外では本薬は二次治療薬の選択肢の一つとして、また唯一の三次治療薬として臨床的位置けがあると考ええる。

国内においては、日本肺癌学会編集の「EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2005 年版」では2つのランダム化比較試験 (J Clin Oncol 2000; 18: 2354-2362, J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103) を基に、前化学療法で白金製剤単独又はそれを含む併用化学療法に無効又は再発した患者 (機構注: 併用化学療法施行後に増悪した患者) に対し、ドセタキセルの投与を推奨している。また、当該ガイドラインでは、本薬及びペメトレキセドに関する海外臨床試験の結果が記載されている。ゲフィチニブについては、「EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与を薦めるだけの根拠がない」(グレード C: 行うよう勧められるだけの根拠が明確でない) との記載があり、リスク・ベネフィットを勘案して使用することが重要であるとの記載がある。したがって、国内では本薬は二次治療の標準的治療の一つであり、三次治療においても推奨される抗悪性腫瘍薬であると考ええる。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように考える。

BR.21 試験の結果では、二次治療と三次治療以降の症例について、並びにタキサン系薬剤の使用歴の有無についてサブグループ解析したところ、いずれのサブグループにおいても、本薬はプラセボ群に比して生存期間の延長が期待できる結果であった(下表)。したがって、機構は BR.21 試験の結果から、二次治療及び三次治療以降のいずれにおいても本薬の有効性は期待できると判断し、申請者の回答を了承した。

前治療レジメン数と生存期間 (BR.21 試験)

前治療 レジメン数	本薬群		プラセボ群		HR [95% CI]
	例数	MST [95% CI] (カ月)	例数	MST [95% CI] (カ月)	
1	243	6.28 [5.36, 8.18]	121	5.45 [4.01, 7.62]	0.76 [0.60, 0.98]
2 以上	245	6.80 [4.96, 8.02]	122	4.62 [3.65, 5.88]	0.75 [0.60, 0.96]

タキサン系薬剤使用歴と生存期間 (BR.21 試験)

タキサン系 薬剤使用歴	本薬群		プラセボ群		HR [95% CI]
	例数	MST [95% CI] (カ月)	例数	MST [95% CI] (カ月)	
あり	177	7.20 [5.09, 9.43]	90	4.67 [3.55, 7.06]	0.74 [0.56, 0.99]
なし	311	6.11 [5.22, 7.79]	153	4.96 [4.01, 6.70]	0.78 [0.63, 0.97]

機構は、進行・再発 NSCLC の二次治療については、国内外ともにドセタキセルが標準的な治療として確立していると考え（ペメトレキセドについては NSCLC の適応は本邦未承認）。本薬の臨床的位置付けについては、海外において実施中の白金含有レジメン施行後に増悪した二次治療例を対象として、本薬群とペメトレキセド又はドセタキセル群での OS の比較を行う臨床試験（BO18602 試験）の成績を踏まえて判断する必要がある、現時点では明確ではないと考える。

また、進行・再発 NSCLC の三次治療以降での標準的な治療法は確立していないため、本薬は三次治療の選択肢の一つであると考え。

(3) EGFR に関連する因子について

本薬の適応としてカナダでは「EGFR が陽性又は不明」の患者に使用が限定され、欧州では「EGFR 陰性の腫瘍には効果は期待できない」旨の内容が効能・効果に記載されている。一方、米国の効能・効果には EGFR 発現に関する記載はない。

機構は、適応症における各国の EGFR 発現に関する記載についての差異が生じた原因について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

BR.21 試験の探索的解析の結果（機構注：BR.21 試験の解析後に腫瘍組織が収集された 104 例のデータを加えて実施された追加解析の結果）、EGFR 陽性、陰性及び不明（未検査を含む）の患者の生存期間における HR は各 0.68 (95% CI [0.49, 0.94])、0.93 (95% CI [0.63, 1.36]) 及び 0.77 (95% CI [0.61, 0.98]) であり、多変量解析では EGFR の発現状況と治療成績に有意な関連は見出されなかった。これらの結果に基づき、各規制当局の対応が異なった。

また、分子生物学的予測因子の検討に用いられている IHC 法・PCR 法・FISH 法等は EGFR に関する測定法としてバリデーションがとれていないことから、EGFR の発現の有無によって投与対象を考慮することは、本薬により生存期間の延長という利益を享受する可能性のある患者までも除外する可能性を示唆していること、BR.21 試験の結果より、EGFR 陽性又は不明のサブグループにおいて生存期間の延長は示されているため、分子生物学的予測因子により、本薬の投与対象を考慮する科学的根拠はない。

機構は以下のように考える。

本薬については、4.3「有効性について」の項で記載したとおり、BR.21 試験を含め提出された臨床試験では EGFR に関する検討は前向きに実施されたものではなく、また検討症例数も少ないため（無作為割付時には EGFR 陽性 78 例、陰性 74 例）、現段階において EGFR の発現の有無、遺伝子増幅の有無、遺伝子変異の有無により投与対象を制限するまでの科学的根拠は得られていないと判断している。

しかし、本薬の薬効発現機序から推測して、EGFR と有効性の関係は重要な検討課題であり、製造販売後においては、引き続き情報を収集する必要があると考える。なお、現在、海外において、①白金製剤を含有するレジメンを 4 サイクル施行後増悪が認められていない NSCLC 患者を本薬群とプラセボ群にランダム化し、副次的に EGFR 蛋白陽性例での無増悪生存期間を比較する臨床試験（BO18192 試験）、②白金製剤を含有するレジメン施行後に増悪した二次治療例を本薬群とペメトレキセド又はドセタキセル群にランダム化し、副次的に EGFR 陽性と陰性での OS 等の比較を行う臨床試験（BO18602 試験）が実施されている。これらの、海外で既に開始されている検討内容を踏まえた上で、国内で新たに製造販売後に検討すべき事項について議論する必要があると考える。なお、詳細は 4.3「製造販売後の調査・試験、及び安全監視対策について」の項に記載する。

(4) PS 不良例について

NCCN ガイドライン (clinical practice guideline version 1. 2007 版) においては、BR.21 試験の結果をもとに、NSCLC の三次治療として、PS 3 の症例に対して本薬が推奨されている。

BR.21 試験では、本薬は、NSCLC に対する有効な二次治療の一つであるドセタキセルで見られる骨髄抑制や神経毒性が認められていないことから、PS 3 の患者も登録可能とされていた。当該試験のサブグループ解析では PS 3 の症例においては、OS 及び無増悪生存期間は下表のとおりで、申請者は、PS 3 の患者に対する本薬の使用については少数例での検討であり、本薬群において長期に生存した症例や病勢の悪化までの期間が延長した症例も認められたため、PS 3 の症例に対する本薬の投与を特に制限する必要はないと説明している。

ECOG PS 3 と生存期間 (BR.21 試験)

	本薬群 [95% CI] (42 例)	プラセボ群 [95%CI] (21 例)	HR [95%CI]
MST	1.91 カ月 [1.31, 3.58]	3.12 カ月 [1.48, 3.65]	0.76 [0.44, 1.32]
無増悪生存期間 中央値	6.86 週 [5.43, 8.29]	6.71 週 [5.14, 8.14]	0.67 [0.38, 1.16]

次に、機構は、安全性の観点から PS 3 での本薬の使用について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

①有害事象発現は BR.21 試験の全例での集計と同様の傾向であったこと (下表参照)、②試験終了 30 日以内の死亡例の割合は、本薬群で高かった (本薬群 69%、プラセボ群 48%) もの、治療関連死はいずれの群でも認められなかったこと、③死亡理由は、本薬群の 20/21 例 (95.2%) が原疾患によるものであったことより、PS 3 の症例においても本薬の投与は忍容できる。

PS 3 の症例における安全性の概略 (BR.21 試験)

	本薬群 (42 例)		プラセボ群 (21 例)	
	例数	%	例数	%
Patients with at least one AE	41	98	19	90
Patients with at least one treatment-related AE	26	62	5	24
AEs Regardless of Causality by worst severity				
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	6	14	1	5
Grade 3	17	40	13	62
Grade 4	18	43	5	24
Treatment -Related AEs by worst severity				
Grade 1	11	26	0	0
Grade 2	11	26	3	14
Grade 3	3	7	2	10
Grade 4	1	2	0	0
Patients with at least one SAE	21	50	6	29
Patients with at least one treatment-related SAE	3	7	0	0
Patients who discontinued study due to AEs	4	10	0	0
Patients who died on treatment or within 30 days	29	69	10	48
Patients who died due to a treatment-related AE	0	0	0	0

機構は、サブグループ解析の結果から PS 不良例においては本薬の有効性が明確でなくプラセボと比して MST が短い傾向を示しており、PS 3 の患者については本薬のベネフィットが得られない可能性があると考え。機構は、PS 3 の検討例数が限られているため、当該サブグループ解析結果は、PS 3 の患者での本薬の使用を制限するまでの根拠とはならないと考えるものの、PS 3 の患者の全身状態を想定すると、本薬の使用について安全性の観点

から十分注意し慎重に使用する必要があると考えられるため、PS 3 の患者での本薬の使用について注意喚起する必要があると考える。

5) 効能・効果について

申請時の効能・効果は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」として設定されていた。

機構は、4.3「有効性について」及び「臨床的位置付け」の項における検討結果を踏まえ、本薬の適用となる NSCLC 患者は、BR.21 試験の対象患者すなわち全身化学療法（術前・術後補助化学療法を除く）の対象である進行・再発患者のうち 1 レジメン以上の標準的な化学療法施行後に増悪した PS 0～2 又は 3 の患者（EGFR 発現状況に関わらず）であると判断した。

機構は、進行・再発の NSCLC 患者に対する一次療法は白金製剤を含む化学療法が標準的であると考え、腎機能障害や白金アレルギー等で白金製剤を使用できない患者、高齢者、PS 不良例等では、白金製剤を含む化学療法が実施されない場合もあると考える。本薬の有効性を示す最も重要な臨床試験である BR.21 試験では白金製剤の前治療歴を有しない患者も組み入れられていた（本薬群 34/488 例（7.0%）、プラセボ群 19/243 例（7.8%））。機構は、本薬の前治療の内容については BR.21 試験結果から制限することはできないと判断しており（4.3「有効性について」参照）、本薬の対象患者を国内臨床試験（JO16565 試験）のように、白金製剤の前治療歴を有する患者のみに制限する必要はないと考える。

一方、全身化学療法の治療歴のない進行・再発 NSCLC 患者、所謂、一次治療例を対象に実施された二つの海外第Ⅲ相試験（OSI2298g 試験及び BO16411 試験）では、白金製剤を含む標準化学療法に対して本薬の上乗せ効果が検討されたが延命効果は認められていない。このことから、一次治療での本薬の併用投与は推奨されるものではないと考える。また、術後補助化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は未検討である。

機構は、以上の内容を明確にするため、本薬の効能・効果を「がん化学療法施行後に増悪した、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定し、効能・効果に関する使用上の注意の項において、①術後補助化学療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していないこと、②切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する標準的な一次化学療法に本薬を併用した場合の有効性は認められないこと、の内容を注意喚起し、臨床成績の項において国内第Ⅱ相試験及び BR.21 試験で検討された対象集団について情報提供する必要があると考える。

6) 用法・用量について

機構は、以下に示す検討の結果、用法・用量を「通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが可能であると判断した。また用法・用量に関連する使用上の注意の項で、減量する場合には、1 日用量を 50mg ずつ減量する旨を注意喚起することが適切であると考え。

(1) 有害事象による減量・中止・休薬について

今回申請された用法・用量は「通常、成人にはエルロチニブとして 150mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。」である。機構は、本薬の有効性が示された海外 BR.21 試験の 1 日用量（150mg）を、国内での本薬の用量として設定することが可能であると判断した。一方、本薬投与中に発現した有害事象により適切に減量や休薬を行う必要があり、更に以下の検討を行った。

今回は 25mg 錠、100mg 錠、150mg 錠が申請されており、JO16565 試験、BR.21 試験、A248-1007 試験での減量時の用量は以下のとおりであった。

JO16565	・初回減量は 100mg/日、2 回目減量は 50mg/日とし、2 回まで行うことができる。 ・減量を行った場合、再増量は行わない。 ・重症度の異なる副作用が同時期に発現した場合、休薬減量規定は重症度の高いものを適用する。
BR.21	・初回減量は 100mg/日とし、毒性が継続する場合は 50mg/日にする。
A248-1007	・減量レベル－3 (25mg)¹⁾、－2 (50mg)、－1 (100mg)、0 (150mg 開始時)、+1 (200mg 増量時) ・減量を行った場合、再増量は行わない。 ・増量の際は、150mg を 4 週間投与した後に、200mg へする。

¹⁾ 担当医と 〇〇 社の臨床モニター間で協議し、同意後に投与する。

機構は、本薬の有効性が示された BR.21 試験、及び国内で実施された JO16565 試験の減量方法、すなわち 1 日用量を 50mg ずつ減量する方法を選択することが適切であり、用法・用量において当該内容を記載することが必要と考える。なお、米国及び欧州添付文書においては、「用量を減量する場合には 50mg ずつ減量すること」と記載されている。

また、有害事象による減量基準・休薬基準・中止基準についての、臨床試験間での差異は以下のとおりであった。なお、JO16565 試験及び A248-1007 試験では減量後の増量を認めていない。

副作用 Grade	JO16565 試験	BR.21 試験	A248-1007 試験
—	・ 2 週間を越える休薬を要する副作用：投与を中止する。	・ 休薬が 21 日間を超えた場合、試験を中止する。	—
—	・ 間質性肺障害(肺線維症、肺臓炎等)：投与を中止する。	・ 間質性肺炎が疑われる場合、診断されるまで休薬する。確定診断がなされ、治験薬との因果関係が否定されない場合、投与を中止する。	—
—	—	・ Grade 2 以上の副作用：臨床的に重要な副作用が長期にわたり継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、1 用量減量して投与を再開する。	・ 眼毒性：投与中止（何れの Grade）。ただし、再投与規定に合致した場合、1 用量減量して投与を継続する。 ・ 日常生活に支障をきたす、又は主観的に忍容しがたいグレードの副作用すべて：1 用量減量する。 ・ 既に減量を行ったが Grade3 未満、1 グレード以上の改善が 2 週間以内に認められない場合、更に 1 用量減量する。 ・ 副作用が発現したが、投与継続が被験者の最良の選択であると治験担当医師及び治験依頼者が判断した場合、最低 25mg/日まで減量することができる。

—	—	—	・増量：少なくとも連続して4週間以上150mg/日を服薬し、直近4週間以内に副作用が認められない場合、最大200mg/日まで1用量増量することができる。ただし、副作用による減量があった場合、再増量をするとはできない。
1	・上記以外の副作用：同一用量で投与を継続する	・変更なし	—
2	・上記以外の副作用：Grade1以下に回復するまで休薬することができる。休薬後は、同一用量で投与を再開する。	・角膜炎：症状が2週間以上継続する場合、Grade1以下に回復するまで休薬し、1用量減量して投与を再開する。 ・下痢：変更なし ¹⁾ ・皮疹：変更なし ¹⁾	—
3	・皮疹（忍容不能なGrade2の皮疹についても適用する）：Grade2以下に回復するまで休薬する。休薬後は1用量減量して、投与を再開する。	・皮疹：Grade1以下に回復するまで休薬し、1用量減量して投与を再開する。	・Grade3以上の有害事象（適切な支持療法でコントロール不能）：1用量減量して投与する。
	・下痢：Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後は1用量減量して、投与を再開する。	・下痢（ロペラミドにより適切に処置されたにもかかわらずGrade3）：Grade1以下に回復するまで休薬し、1用量減量して投与を再開する。	—
	・上記以外の副作用：Grade1以下に回復するまで休薬する。Grade1以下に回復した後、同一用量で投与を再開する。ただし、発現した副作用の種類によって、治験責任医師又は治験分担医師の判断で1用量減量して投与再開することができる。（同一用量で投与を再開した後、再度Grade2以上の副作用が発現した場合にはGrade1以下に回復するまで休薬する。Grade1以下に回復した後、1用量減量して投与を再開する。）	・角膜炎：Grade1以下に回復するまで休薬し、1用量減量して投与を再開する	—
	—	—	・Grade3以上で、最適切な支持療法で対処できなかった有害事象：100mg/日に減量
4	・種類は問わない：投与を中止する。	—	—

¹⁾ 既にGrade2の皮疹又は下痢により休薬したが、Grade2の症状が再燃した場合、又は患者が忍容不能である場合、Grade1以下に回復するまで休薬し、1用量減量して投与を再開する。

国内JO16565試験では有害事象による休薬は48.4% (30/62例)、減量は22.6% (14/62例)、中止は17.7% (11/62例)の患者で行われているが、海外BR.21試験の本薬群では有害事象による休薬は30.3% (147/485例)、減量は8.7% (42/485例)、中止は5.2% (25/485例)であった。

機構は、国内試験の方が海外試験より高い割合で有害事象による減量・休薬・中止がなさ

れていた理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

①減量・休薬の主な原因は発疹の発現率の違いによること、②BR.21 試験では Grade 3 の発疹の場合休薬とされていたが、国内では Grade 2 の発疹でも休薬可能であったこと、③発疹の重症度の判断は難しく、国内外で重症度の判定に差異がある可能性は否定できないこと、④国内試験では、発疹及び下痢以外の有害事象においても Grade 3 の場合には Grade 1 以下に回復するまで休薬と規定され、かつ、再開用量は治験責任医師又は分担医師の判断で 1 用量減量が可能であったことが理由として考えられる。なお、初回休薬に至るまでの中央値（JO16565 試験 32.5 日＜範囲 4～203 日＞、BR.21 試験 28 日＜範囲 3～198 日＞）、最初の減量に至るまでの中央値（JO16565 試験 39.0 日＜範囲 14～210 日＞、BR.21 試験 42 日＜範囲 14～253 日＞）、2 回目の減量に至るまでの中央値（JO16565 試験 148.5 日＜範囲 110～187 日＞、BR.21 試験 114 日＜範囲 30～216 日＞）、投与中止に至るまでの中央値（JO16565 試験 62.0 日＜範囲 11～244 日＞、BR.21 試験 27 日＜範囲 8～317 日＞）であった。2 回目の減量や投与中止に至るまでの期間は日本人のほうが外国人と比較して長かったものの日本人は少数例の検討であるため大きく異なるとはいえないと考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、日本人での検討症例数が少ないことから、大きく異なるとはいえないとする考察は慎重さを欠いていると考える。日本人における減量・休薬・中止を必要とする有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報を収集する必要があるものとする。また、機構は、主な臨床試験（JO16565 試験、BR.21 試験）で実施されていた本薬の減量・休薬・中止基準についても、添付文書、情報提供用資材等を用いて詳細に情報提供する必要があると考える。

(2) 1 日最低投与量について

機構は、JO16565 試験及び BR.21 試験において、有害事象により 1 日 50mg まで減量された各々 2 例及び 20 例（うち本薬群 19 例）での有効性に関するデータについて詳細を説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

BR.21 試験で、1 日 1 回 50mg に減量後から 50mg/日投与を継続した期間の中央値は 87 日（範囲 2～459 日）であった。また、最良総合効果が SD 以上の 16 例（下表）のみでは 50mg への減量後に 100 日以上投与が継続された症例が 9 例で、このうち 3 例（CR 1 例、SD 2 例）は 1 年以上投与が継続されていた。したがって、50mg への減量例においては、当該用量での投与期間が長期であり、50mg に減量を行った後も十分に病勢がコントロールされたことが示されている。

本薬投与中に 50mg に減量した症例における投与状況及び有効性

		BR.21 試験本薬群（488 例）	JO16565 試験(60 例)
50mg への減量例（%）		19 例（3.9%）	2 例（3.3%）
最良総合効果	CR	2	0
	PR	4	2
	SD	10	0
	PD	2	0
	評価不能	1	0
50mg 減量までの日数		中央値 87 日（範囲 30～218 日）	110 日、187 日
50mg 減量後の投与日数（25mg での投与日数は含めず、休薬期間含む）		中央値 87 日（範囲 2～459 日）	206+日、204 日
無増悪生存期間		中央値 36.29 週（範囲 4.14～64.86 週）	44.57+週、39.71 週

機構は、回答を了承し、有害事象により 1 日 50mg まで減量した場合でも有効性が見られないことはない判断した。

(3) 他の抗悪性腫瘍薬又は放射線照射との併用について

NSCLC 患者への一次治療に関する 2 つの多施設共同ランダム化プラセボ対照試験の結果から、本薬を白金製剤を含む標準的な併用化学療法（CBDCA/PTX、CDDP/GEM）と併用しても臨床的ベネフィットは得られないことが示されている（下表参照）。

NSCLC 一次治療における化学療法併用海外第Ⅲ相試験主要評価項目（生存期間）の成績

	OSI2298g 試験 (CBDCA/PTX 併用)		BO16411 試験 (CDDP/GEM 併用)	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
症例数（例）	540	539	586	586
MST [95%CI]	319 日[285, 344]	324 日[288, 381]	309 日[282, 343]	301 日[274, 315]
HR [95%CI]	0.995 [0.86, 1.16]		1.06 [0.90, 1.23]	
p 値（log-rank）	0.9517		0.4863	

また、二次治療以後における本薬と化学療法との併用の試験成績は今回の承認申請においては提出されていない。したがって、機構は、現時点では本薬と他の化学療法レジメン（抗悪性腫瘍薬）との併用の有効性は確立されておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍薬との併用投与は臨床試験以外では行なうべきではないと考える。

また、機構は、治癒切除不能な NSCLC 患者において、放射線と抗悪性腫瘍薬の併用が行われることがあることから、本薬と放射線照射を併用した場合の有効性及び安全性に関わるデータの有無について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

非臨床では本薬又はゲフィチニブと放射線療法の併用により腫瘍縮小効果の増強効果を示唆するデータも報告されているが（Cancer Res 2005; 65: 3328-3335、Clin Cancer Res 2006; 12: 2264-2271、同 2002; 8: 3250-3258）、臨床での使用については第Ⅰ相試験の結果が報告されている。（J Clin Oncol 2005; 23: 16S(suppl); 7113）また、当該試験において ILD 様事象が認められているが、少数例での報告であり、十分な安全性情報が得られていない。製造販売後には本薬と放射線照射の併用が行われた症例での安全性について考察する予定である。

機構は、現時点では、放射線照射と本薬単独の併用は有効性及び安全性の情報は殆どなく推奨できないと考えるが、本薬の臨床的位置付けを考慮した場合、積極的に放射線照射と併用による治療が行われる場合は少ないと考え、特段注意喚起を行うまでの必要はないと判断した。

7) 製造販売後の調査・試験、及び安全監視対策について

機構は以下に示す検討の結果、製造販売後においては安全性に関わる情報、特に ILD 様事象の国内での発現状況について、本薬投与症例を全例登録して調査することが必須であると判断した。また、当該調査においては、一定の症例登録又は調査期間で中間集計・解析を実施し、その結果、使用実態下において ILD 様事象の発現頻度が国内臨床試験と比べて高いと推測される場合には、ILD 様事象発現の危険因子を検討するための更なる検討（本薬投与及び非投与での ILD 様事象発現の相対的リスク及び危険因子を検討するコホート内ケースコントロール研究等）を速やかに計画し、実施する必要があると考える。

有効性に関わる検討については、機構は BR.21 試験の結果から、本薬の有効性は示されていると考えるが、NSCLC の二次治療以降でのドセタキセル、ゲフィチニブ等の他の抗悪性腫瘍薬との位置付けが現段階では不明である。また、EGFR の発現に関する患者背景因子と本薬の有効性の関係については検討段階であり、現在実行中の臨床試験もあるが、積極的な検討が望まれると考える。

(1) 製造販売後の調査・試験について

申請者は、製造販売後の実施する調査・試験について以下のように説明している。

海外 BR.21 試験によって本薬の延命効果が証明されているため、延命効果等を中心とした臨床的有用性を検討する第Ⅲ相試験については計画していない。現在、海外において以下の臨床試験が実施中である。

- ・ 病期ⅢB 期/Ⅳ期の NSCLC 患者を対象に標準化学療法 4 コース終了時奏効例に本薬を投与し、全患者及び EGFR 陽性患者における無増悪生存期間を検討するプラセボ対照第Ⅲ相試験 (BO18192 試験 (SATURN 試験)、目標症例数 1,700 例 (スクリーニング)、854 例 (ランダム化)、最終観察日 2008 年 4 月予定)
- ・ BO18192 試験 (SATURN 試験) における標準的化学療法施行中に腫瘍の増悪がみられた NSCLC を対象とした、二次治療としての本薬と、ドセタキセル又はペメトレキセドとの実薬対照第Ⅲ相試験 (BO18602 試験 (TITAN 試験) 目標症例数 1,700 例 (スクリーニング)、648 例 (ランダム化)、最終観察日 2009 年 4 月予定)
- ・ 効果予測因子に関する探索的な検討を目的とした第Ⅱ相試験 (BO18279 試験 (MERIT 試験)、目標症例数 250 例、最終観察日は 2007 年 7 月予定)。

また、国内においては、XXXXXXXXXX 効果予測候補遺伝子について、日本人患者における有効性との関連を解析する製造販売後臨床試験を実施する。なお、当該国内試験内容の詳細は BO18279 試験の結果を基に決定する。

機構は、以下のように考える。

国内において新たな有効性の検討を目的とした臨床試験を承認後に開始することについては、本薬の有効性に影響を与える可能性のある EGFR 遺伝子変異は東洋人において高い頻度で認められること (Int J Cancer 2006; 118: 257-262) から、香港、台湾が参加している BO18279 試験結果を確認のうえ、有効性に関する分子生物学的予測因子について更なる検討が必要な場合には、国内又は東アジア地域において速やかに臨床試験を実施することが必要であると機構は考える。

その他、製造販売後に実施すべき有効性に関する臨床試験の有無については、専門協議で議論したい。

次に機構は、ILD の発現の予測因子について、製造販売後における更なる情報の収集及び検討を行う必要性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

JO18396 試験を含む国内臨床試験における本薬投与症例 123 例で発現した ILD は 6 例 (4.9%) であるが、個々の症例の検討からは ILD の発現を予測しうる臨床的背景因子の特定には至っていない。したがって、ILD 様有害事象を含めた発現頻度の少ない有害事象及び未知の副作用を確認することを目的に、製造販売直後から一定期間の間に本薬を使用した全症例を対象として、目標症例 3,000 例の特定使用成績調査を実施し、当該調査において報告された ILD 様有害事象発現例及び非発現例について、本薬投与前に採取していた血液を用い ILD 発現に関連する蛋白質マーカーを検討する研究を行う。

機構は、国内での製造販売後の検討は、安全性、特に ILD 様事象の発現に注目して調査を行う必要があり、また、ILD 様事象以外にも肝機能障害、皮疹、下痢、眼障害、出血については重点的に調査を行いその発現頻度を明確にしていく必要があることから、3,000 例規模の全例調査を実施することは適切であると判断した。

また、機構は、3,000 例調査が終了した時点から解析を開始するのではなく、製造販売後

の早期に解析を行い、ILD 様事象の危険因子を解析するためのケースコントロール研究の実施の必要性を考慮する等の適切な対応を取る必要があると考える。また、3,000 例の最終解析を行い、国内において新たな調査や追加調査の必要はないと判断されるまでは、本薬の使用状況を正確に把握できるように全例登録を継続する必要があると考える。

また、申請者が実施すると述べた ILD 様事象発現に関する蛋白質マーカーについて検討する研究については、機構は、将来的に安全性、特に肺障害に関係する因子を探索することは重要であり、製造販売後臨床試験として実施するべきと考える。

(2) 安全監視対策について

本薬の製造販売後に使用されると想定している施設数及び患者数につき説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

「ゲフィチニブ検討会における検討結果に基づく対応について」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/s0706-2.html>)では、2006 年 3 月末時点でゲフィチニブが納入されている全施設数は 1,736 施設、2006 年 1～3 月の間の新規投与患者は約 2,100 人とアストラゼネカ株式会社から報告されている。これら報告内容を参考にした場合、本薬と類薬の薬効及び効能効果（予定）等から、本薬が使用される施設数は最大約 1,700 施設、新規処方は年間約 8,400 人に達する可能性があるとして推測している。

また、施設選定にあたっては下記の公開情報を基に、がん化学療法に十分な経験を有する医師が所属する施設、呼吸器疾患の専門性が高いと判断される施設、類薬における処方の中心となっている施設等を総合的に勘案し、ILD 様事象への対応体制及び添付文書（案）の警告に記載している「緊急時に十分な対応が可能な施設及びがん化学療法に十分な経験をもつ医師のもとで、使用上の注意等を遵守の上投与すること」に適合する施設約 600 施設を特定使用成績調査の契約を依頼していく施設として想定している。

- ・ がん診療連携拠点病院（179 施設、2006 年 8 月 24 日現在）、日本臨床腫瘍学会認定施設（240 施設）、各種専門学会、造血幹細胞移植実施施設等を参考に、がん化学療法に十分な経験をもつ医師が所属する施設として、全国約 1000 施設を想定。
- ・ 呼吸器疾患の専門性が高いと想定される施設：日本呼吸器外科学会認定施設・関連施設（517 施設）。日本呼吸器学会認定施設（617 施設）及び日本呼吸器学会認定医在籍施設
- ・ 「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）」症例登録に協力した 615 施設（平成 16 年 8 月付 アストラゼネカ株式会社公開資料）

機構は、製造販売後において、特に肺障害を中心とした安全性については重点的な情報収集と安全対策の実施が必要であり、迅速に情報を公開し、本薬を使用する医療機関へ情報が提供されるよう工夫する必要があると考え、その具体的方策について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

①本薬投与開始後 1、6、12 カ月の 3 回に分けて調査票（CRF）を随時回収し、評価していく予定である、②重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに有害事象情報を入手する、③EDC（electronic data capture）を導入し、CRF を迅速に回収する、④収集した安全性情報は、社外専門医からなる適正使用検討委員会にて評価し、安全対策について助言を求め、評価結果を迅速に医療機関に情報提供していく、⑤副作用収集状況、ILD 様事象の発現症例、死亡症例等に関する情報提供について、医薬情報担当者による情報伝達以外にも、迅速な安全性情報提供手段の一つとして医療従事者向けのホームページを利用した医療機関への情報提供を行なうこと、を検討している。

また、本薬が経口薬であることから、本薬の納入医療機関は全例調査に協力を得られる施設に限定することに加えて、全例調査に登録した患者には「患者確認シート」を提供する。「患者確認シート」を持参していない患者が薬局（院内薬局、調剤薬局）に本薬の処方箋を提出した場合には、処方医師情報を申請者に提供するように薬局に協力を依頼し、薬局から処方医師情報を入手した場合には、申請者が当該医師に対して全例調査への協力を依頼するシステムとする（機構注：「患者確認シート」を持参していない患者に対しても調剤は行われる。）。

機構は、上記の計画について概ね了承するが、製造販売後の流通管理方法（特に「患者確認シート」を用いた管理方法）については、実施可能性を含め、現時点の計画の妥当性について、専門協議で議論を行いたいと考える。

4.4 臨床試験において認められた有害事象等

各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象等の概略を以下に示す。

1) 国内第Ⅰ相用量漸増試験（試験番号 JO16564、評価資料）

サイクル1において Grade 3 以上の有害事象は、間質性肺炎、麻痺性イレウス、気管支肺炎、高血圧、胸水、呼吸困難、不整脈、不眠症、悪性新生物進行、リンパ球数減少及び γ -GTP 増加が計 6 例に認められた。このうち 100mg 群で認められた間質性肺炎を除き、いずれも本薬との関連が「なし」とされている。間質性肺炎（Grade 5）は、68 歳男性の NSCLC 患者で、治験薬投与開始後 8 日目（7 日間投与）に間質性肺炎が発現し、治験が中止された。ステロイドパルス療法等を施行されたが、治験薬投与中止 26 日後に死亡し、本薬との関連は「否定できない」とされた。10 例以上に発現した副作用は、皮疹（13 例、86.7%）、下痢 NOS（11 例、73.3%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（11 例、73.3%）であった。臨床検査値異常変動（投与開始前と比較して 2 段階以上の変動を示した項目）は、リンパ球数、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP 及び血糖（高値）であった。休薬に至った有害事象は、Grade 1 の鼻咽頭炎によりサイクル 2 の投与開始が延期された 1 例に認められた。角膜炎が 2 例及び角膜びらんが 5 例に認められたが、いずれも Grade 1 であった。

2) 国内第Ⅰ相継続投与試験（試験番号 JO17134、評価資料）

登録された 3 例全例に 42 件の有害事象、30 件の副作用が発現したが、休薬・減量例はなかった。Grade 3 以上の有害事象として視力低下（Grade 3）が 1 例に認められたが、本薬との因果関係は否定された。前試験（JO16564 試験）で発現しなかったが本治験で初めて認められた副作用は、眼瞼炎（Grade 2）及び鼻出血（Grade 1）で、これらは同一症例に発現した。

3) NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験番号 JO16565、評価資料）

安全性解析対象とされた 67 例において、有害事象は 62 例全例 961 件に発現し、このうち主な事象は、発疹 61 例（98.4%）、皮膚乾燥 50 例（80.6%）、下痢 46 例（74.2%）、そう痒症 45 例（72.6%）、C-反応性蛋白増加 27 例（43.5%）、口内炎 24 例（38.7%）、食欲不振 23 例（37.1%）、疲労 23 例（37.1%）、悪心 20 例（32.3%）、発熱 19 例（30.6%）、爪囲炎 18 例（29.0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 17 例（27.4%）、血中ビリルビン増加 16 例（25.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 32 例 88 件（51.6%）に認められ、発現率 3%以上の事象は便秘、リンパ球数減少、好中球数減少各 4 例（各 6.5%）、

ILD 様事象、悪心、下痢、食欲不振、C-反応性蛋白増加、白血球数減少各 3 例（各 4.8%）、倦怠感、肺炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ブドウ糖増加、白血球数増加、肺の悪性新生物、意識レベルの低下、痙攣、呼吸困難、発疹各 2 例（各 3.2%）であった。Grade 5（死亡）の有害事象は、6 例 7 件（9.7%）で認められ、その内訳は肺の悪性新生物 2 例、播種性血管内凝固・脳梗塞、悪性心膜炎、呼吸不全及び間質性肺疾患各 1 例であった。

有害事象により投与中止となった症例は 11 例（17.7%）であり、このうち副作用による中止は 10 例（16.1%）であった。中止に至った事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加等の肝胆道系障害（臨床検査異常を含む）、呼吸困難、ILD 様事象等の呼吸器障害が主なものであった。また、発疹は減量又は休薬の理由となった事象の中で最も頻度が高く、個々の症例において休薬又は減量が複数回に及ぶ症例も数例にみられた。発疹以外では、下痢による休薬例が多かった。

ILD 様事象（肺臓炎 1 例、放射線性肺臓炎の悪化 1 例を含む）が 4 例に認められ（6.5%）、薬剤性肺障害を専門とする放射線科医を検討委員とする専門委員会が実施され、画像診断を中心とした評価が行われた結果、4 例中 3 例においては、本薬との因果関係が強く示唆される薬剤起因性の ILD 様事象であると評価され、また、放射線性肺臓炎の悪化の 1 例においては、前治療である放射線治療後に発現した放射線性肺臓炎の自然経過として悪化を来した可能性が高いものとされた。

4) NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験番号 JO18396、参考資料）

安全性解析対象とされた 46 例において、有害事象は 46 例全例 615 件に発現し、このうち主な事象は、発疹 45 例（97.8%）、下痢 32 例（69.6%）、そう痒症 30 例（65.2%）、皮膚乾燥 27 例（58.7%）、口内炎 21 例（45.7%）、食欲不振 18 例（39.1%）、C-反応性蛋白増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各 17 例（37.0%）、発熱 15 例（32.6%）、悪心、爪囲炎、白血球数増加各 14 例（30.4%）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加各 12 例（各 26.1%）、好中球数増加、体重減少各 11 例（各 23.9%）、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、咳嗽各 10 例（各 21.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象は 19 例 41 件（41.3%）に認められ、食欲不振、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、呼吸困難各 4 例（各 8.7%）、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少各 3 例（各 6.5%）、疲労、リンパ球数減少、発熱性好中球減少症各 2 例（各 4.3%）、口内炎、悪心、無力症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、ヘモグロビン減少、白血球数減少、関節痛、浮動性めまい、咳嗽、気胸、間質性肺疾患、全身そう痒症、高血圧各 1 例（各 2.2%）であった。Grade 5（死亡）の有害事象は、2 例 2 件（4.3%）で認められ、その内訳は呼吸困難及び間質性肺疾患各 1 例であった。

有害事象により投与中止となった症例は 4 例（8.7%）であり、このうち副作用による中止は 3 例（6.5%）であった。中止に至った事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加等の肝胆道系障害（臨床検査異常を含む）、ILD、発熱、発疹、全身そう痒症であり、発熱を除いて本薬との因果関係は否定されなかった。

最終投与日から 32 日以降に本薬との関連性が否定できない間質性肺炎による死亡が認められている。当該症例は 60 歳男性で投与開始 8 日目に発現し、本薬の投与が中止されたが、その後投与開始から 73 日目に死亡した。薬剤性肺障害を専門とする放射線科医を検討委員とする専門委員会が実施され、画像診断を中心とした評価が行われた結果、「ILD の可能性

がある」と判断され、本薬との関係は「否定できない」とされた。本症例ではILD自体はステロイドによく反応していたが、ステロイド治療が長期となったことによる副次的な感染症を合併し、死亡した可能性も高いと同委員会では判定された。

5) 健康成人を対象とした薬物動態試験(試験番号 248-006、評価資料)

本薬が投与された4例のうち有害事象は1例で認められた(軽度の難聴及び耳痛が投与約1時間後に発現、1時間未満の持続)。臨床検査値異常は2例に認められ、いずれも一過性の高ビリルビン血症であった。1例は1日目に軽度(正常値上限の1.5倍未満)の上昇(1.3 mg/dL)がみられ、3日目に正常値に回復した。もう1例は、1日目に中等度(正常値上限の1.5倍以上)の上昇が現れ、6日目までに正常値に回復した。

6) 健康成人を対象とした薬物動態試験(試験番号 NP16584、評価資料)

2例以上にみられた有害事象は、頭痛(6例)及び鼓腸(2例)であった。臨床検査値異常を理由に2例が治験を中止した。投与6日後に肝酵素値が上昇し、本薬投与14~21日後にALTとASTが最高でGrade 3、 γ -GTPが最高でGrade 2の異常を示した症例は、治験責任医師により薬剤投与に関連する肝炎と判定され、治験を中止した。また投与前に血尿が初めて検出された症例は、この悪化を理由に試験を中止した。なお、当該症例では他の観察項目はすべて正常であり、血尿の原因は特定されなかった。

7) 健康成人を対象とした薬物動態試験(試験番号 NP16787、評価資料)

本試験は、実施計画書に規定された中止基準である重篤な有害事象及び重大な臨床検査値異常(Grade 4)がそれぞれ1例ずつ発現し、早期打ち切りとなった。組み入れた被験者22例のうち4例は有害事象(発疹3例、呼吸困難1例)を理由に脱落し、更に1例が臨床検査値異常を理由に脱落した。Grade 2以下の皮膚反応は9/22例に発現し、このうち高頻度にみられたものは膿疱性(ざ瘡様)発疹であり、殆ど4日目に発現した。発疹は殆どが28日以内に消失したが、4例では治療を行ったにもかかわらず150~342日にわたって持続した。また、胃腸障害(主に軟便、腹痛)も認められた。

8) リファンピシンとの併用における薬物動態試験(試験番号 NP16638、評価資料)

本薬が投与された健康成人24例のうち高頻度にみられた有害事象は、皮膚及び皮下組織障害(本薬2回投与/リファンピシン1回投与群4/12例、本薬2回投与群5/12例)、神経系障害(同5/12例、3/12例)、胃腸障害(同6/12例、1/12例)であった。重度と判定された有害事象は、本薬投与15日後に発現した失神1例、及び本薬投与8日後に発現したインフルエンザ様疾患1例であり、各々本薬との関連性はなし、及び関連性は薄いと判定されている。重篤な有害事象は報告されず、投与中止に至る有害事象も認められなかった。

9) ケトコナゾールとの併用における薬物動態試験(試験番号 NP16612、評価資料)

本薬が投与された健康成人30例のうち本薬25mg 2回投与/ケトコナゾール群では2/6例に有害事象が報告され、また25mg 2回投与/ケトコナゾール群では頭痛が最も高頻度に報告された事象(8例)であり、発疹及び鼻出血は各々4例であった。大部分の事象は軽度であり、治験責任医師による因果関係の判定では、本薬投与との因果関係はなし又は薄いとされている。重篤な有害事象は報告されず、有害事象を理由に脱落した症例はなかった。

10) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験番号 OSI2716g、評価資料）

本薬が投与された健康成人 62 例のうち、本薬投与に関連して脱落に至った有害事象は発疹 NOS 1 例であった。この事象は男性の 150mg 錠 1 錠を初回投与後に発現し、投与中止後に回復する可逆性のものであった。

11) 海外第 I 相用量漸増試験（試験番号 248-004、評価資料）

56 例中 51 例(91.1%)に軽度又は中等度の有害事象が 1 件以上発現し、56 例中 29 例(51.8%)の被験者に重度の事象が 1 件以上発現した。因果関係にかかわらず高頻度に報告された有害事象は、発疹、下痢、無力症、悪心であった。92.9% (52/56 例) に少なくとも 1 サイクル実施され、カットオフ時には 1 例を除いて試験は中止されていた。中止理由の 89.3% (50/56 例) が病勢の進行であり、1 例（症例番号 s4[#]）が有害事象（中等度の不安及び無力感）により、1 例（症例番号 T4[#]）が重度の副作用（発疹）の発現後の同意撤回により中止された。

200mg が投与された 3 例に DLT の下痢が認められた。症例を追加登録して 1 段階下の用量である 150mg の投与が実施され、150mg が投与された 32 例中 3 例（9.4%）に DLT 基準を満たす事象（粘膜炎、下痢、発疹各 1 例）が発現した。

56 例全例に 1 件以上の副作用が発現した。また、27 例（48.2%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現し、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 2 例に認められた（1 例は悪心・嘔吐・脱水、1 例は下痢・脱水・起立性低血圧）。

12) NSCLC 患者を対象とした海外第 II 相試験（試験番号 A248-1007、評価資料）

本薬が 1 回以上投与された安全性解析対象 57 例全例において、1 件以上の有害事象が認められた。このうち Grade 3 以上の事象は 36/57 例（63.2%）に認められ、発現例 3 例（発現率 5%）以上の Grade 3 又は 4 の事象は、呼吸困難（Grade 3、12%；Grade 4、5%）、肺炎（Grade 3、7%）、疼痛（Grade 3、7%）、脱力（Grade 3、7%）、不安（Grade 3、7%）、嚥下障害（Grade 3、5%）、疲労（Grade 3、5%）、食欲減退（Grade 3、5%）、背部痛（Grade 3、5%）、肺塞栓（Grade 4、7%）であった。

Grade 2 以下の副作用は 38 例（67%）に発現し、このうち 20%以上の症例に発現した副作用は、発疹（67%）、下痢 NOS（56%）、皮膚乾燥（35%）、掻痒 NOS（35%）、倦怠感（28%）、悪心（25%）、食欲減退 NOS（23%）、呼吸困難（21%）、不安感（21%）であった。Grade 3 又は 4 の副作用は 17 例に認められ、このうち発現例 2 例（発現率 4%）以上の事象は嚥下障害、そう痒症、疲労、呼吸困難、食欲減退及び不安であった。なお、副作用として間質性肺炎又は Grade 4 の事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は 5/57 例（8.8%）、中止に至った副作用は 3/57 例（5.3%）（症例番号 C3[#] は発疹 Grade 1、症例番号 D3[#] は悪心、嘔吐 Grade 2、症例番号 E3[#] は発疹、掻痒、座瘡 Grade 1）であった。

13) NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験（試験番号 BR.21、評価資料）

安全性解析対象とされた本薬又はプラセボが 1 回以上投与された患者 727 例（本薬群 485 例、プラセボ群 242 例）のうち、有害事象は本薬群 481/485 例（99.2%）、プラセボ群 233/242 例（95.9%）に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は本薬群 302/485 例（62.3%）、プラセボ群 141/242 例（58.3%）に認められた。減量・休薬は本薬群及びプラセボ群の各々 94/485 例（19.4%）{4/242 例（1.7%）}、300/485 例（61.9%）{120/242 例（49.6%）} に認められ、本薬群の減量及び 14 日以上休薬の理由として最も多かったのは、ともに発疹 {順に 48 例

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

(9.9%)、15 例 (3.1%)} であった。

本薬群で 50%以上の頻度で発現した有害事象は、発疹 (363/485 例、75%)、下痢 (261/485 例、54%)、倦怠感 (250/485 例、52%) であった。また、対照群よりも 30%以上多く発現した有害事象は発疹及び下痢であった。

本薬群に 10%以上の頻度で発現した有害事象一覧

事象名 (MedDRA)	本薬群 (485 例) 例数 (%)		プラセボ群 (242 例) 例数 (%)	
	全有害事象	Grade3 以上	全有害事象	Grade3 以上
全有害事象	481 (99)	302 (62)	233 (96)	141 (58)
皮膚及び皮下組織障害	379 (78)	45 (9)	58 (24)	1 (<1)
発疹	363 (75)	42 (9)	40 (17)	0 (0)
掻痒	61 (13)	2 (<1)	12 (5)	0 (0)
皮膚乾燥	60 (12)	0 (0)	9 (4)	0 (0)
消化管障害	358 (74)	77 (16)	121 (50)	14 (6)
下痢	261 (54)	29 (6)	44 (18)	2 (<1)
悪心	158 (33)	14 (3)	59 (24)	4 (2)
嘔吐	113 (23)	11 (2)	47 (19)	4 (2)
口内炎	83 (17)	4 (<1)	8 (3)	0 (0)
便秘	68 (14)	7 (1)	35 (14)	2 (<1)
腹痛	52 (11)	11 (2)	17 (7)	4 (2)
全身及び局所障害	322 (66)	106 (22)	154 (64)	64 (26)
倦怠感	250 (52)	86 (18)	108 (45)	49 (20)
胸痛	83 (17)	21 (4)	53 (22)	15 (6)
呼吸器、胸郭及び胸膜障害	319 (66)	148 (31)	149 (62)	69 (29)
呼吸困難	198 (41)	134 (28)	84 (35)	63 (26)
咳嗽	159 (33)	18 (4)	70 (29)	6 (2)
咯血	72 (15)	7 (1)	33 (14)	4 (2)
代謝及び栄養障害	265 (55)	61 (13)	100 (41)	20 (8)
食欲不振	250 (52)	43 (9)	93 (38)	12 (5)
神経系障害	175 (36)	42 (9)	78 (32)	24 (10)
頭痛	85 (18)	6 (1)	38 (16)	6 (2)
神経障害	49 (10)	15 (3)	23 (10)	5 (2)
筋骨格系及び結合組織障害	166 (34)	32 (7)	91 (38)	28 (12)
骨痛	51 (11)	16 (3)	29 (12)	15 (6)
感染及び炎症	157 (32)	43 (9)	49 (20)	13 (5)
感染	116 (24)	20 (4)	37 (15)	5 (2)
眼障害	131 (27)	5 (1)	21 (9)	1 (<1)
結膜炎	57 (12)	3 (<1)	5 (2)	1 (<1)
乾性角結膜炎	56 (12)	0 (0)	8 (3)	0 (0)

副作用は順に 411/485 例 (84.7%)、123/242 例 (50.8%) に認められ、Grade 3 以上の副作用は 114/485 例 (23.5%)、14/121 例 (11.6%) に認められた。本薬群で 30%以上の頻度で発現した有害事象は、発疹 (354/485 例、73%)、下痢 (225/485 例、46%) であった。

本薬群に 5%以上の頻度で発現した副作用一覧

事象名 (MedDRA)	本薬群 (485 例) 例数 (%)		プラセボ群 (242 例) 例数 (%)	
	全副作用	Grade 3 以上	全副作用	Grade 3 以上
全副作用	411 (85)	114 (24)	123 (51)	14 (6)
皮膚及び皮下組織障害	365 (75)	43 (9)	47 (19)	0 (0)
発疹	354 (73)	41 (8)	36 (15)	0 (0)
掻痒	55 (11)	1 (<1)	10 (4)	0 (0)
皮膚乾燥	54 (11)	0 (0)	8 (3)	0 (0)
消化管障害	285 (59)	43 (9)	63 (26)	4 (2)
下痢	225 (46)	25 (5)	33 (14)	1 (<1)
悪心	104 (21)	10 (2)	28 (12)	1 (<1)
口内炎	68 (14)	4 (<1)	5 (2)	0 (0)

嘔吐	66 (14)	8 (2)	18 (7)	2 (<1)
眼障害	108 (22)	4 (<1)	14 (6)	0 (0)
結膜炎	51 (11)	3 (<1)	4 (2)	0 (0)
乾性角結膜炎	49 (10)	0 (0)	8 (3)	0 (0)
代謝及び栄養障害	99 (20)	16 (3)	33 (14)	4 (2)
食欲不振	90 (19)	9 (2)	31 (13)	2 (<1)
全身及び局所障害	93 (19)	15 (3)	24 (10)	2 (<1)
倦怠感	78 (16)	14 (3)	18 (7)	2 (<1)
神経系障害	44 (9)	8 (2)	10 (4)	1 (<1)
頭痛	15 (5)	2 (<1)	7 (3)	1 (<1)

治験期間中 6 例（本薬群 4 例、プラセボ群 2 例）に ILD 様の重篤な有害事象が認められた。肺浸潤陰影 (lung infiltration) 発現の 3 例はいずれも本薬との因果関係は否定されたが、肺臓炎 (pneumonitis) の 3 例（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）はいずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本薬を 8 日間投与し、投与中止 8 日後に死亡した症例及びプラセボ群で治験開始 55 日目に死亡した症例は、ともに病理所見から薬剤性の ILD と診断された。

14) NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験番号 OSI2298g (TRIBUTE)、評価資料)

登録例 1,079 例（本薬併用群 539 例、化学療法単独群 540 例）すべてに本薬又はプラセボが投与され、安全性解析対象とされた。フルセットの安全性データが収集された一部の症例において、有害事象は本薬併用群 164/209 例 (99.5%) 及び化学療法群 207/208 例 (99.5%) に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は各 164/209 例 (78.4%) 及び 157/208 例 (45.5%) に認められた。胃腸障害が最も高頻度に報告された有害事象であり、本薬群 (75%) において発現率が高かった（プラセボ群 69%）。本薬群では下痢の発現率が顕著に高値を示した（本薬群 40%、プラセボ群 17%）。群間の不均衡が最も顕著に認められたのは皮膚障害の発現率（それぞれ 70% 及び 34%）であり、主に本薬投与との関連性が知られる発疹によるものであった（本薬 66%、プラセボ群 19%）。本薬群での発現率が高かったそれ以外の器官別大分類は、代謝及び栄養障害（各々 38% 及び 33%：主に食欲不振及び脱水）、臨床検査（各々 28% 及び 21%：主に体重減少）、腎及び尿路障害（各々 13% 及び 7%：主に腎不全）、眼障害（各々 9% 及び 5%：主に結膜炎）であった。

重篤な有害事象は、本薬併用群 251/526 例 (47.7%)、化学療法群 230/533 例 (43.2%) に認められた。本薬併用群で 5% 超の重篤な有害事象は下痢 NOS（本薬併用群 27/526 例 <5.1% >、化学療法群 9/533 例 <1.7% >）及び肺炎 NOS（本薬併用群 29/526 例 <5.5% >、化学療法群 26/533 例 <4.9% >）であった。

15) NSCLC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験番号 BO16411 (TALENT)、評価資料)

1,159 例（本薬併用群 580 例、化学療法単独群 579 例）に本薬又はプラセボが投与され、安全性解析対象とされた。

有害事象は本薬併用群 568/580 例 (98%)、化学療法群 559/579 例 (97%) に認められた。副作用は各々 523/580 例 (90.2%) 3,275 件、473/579 例 (81.7%) 2,551 件に認められた。胃腸障害が最も高頻度に報告された有害事象であり、本薬併用群 (75%) において発現率が高かった（化学療法群 69%）。本薬併用群では下痢の発現率が顕著に高値を示した（化学療法群 17%）。群間の不均衡が最も顕著に認められたのは皮膚障害の発現率（本薬併用群 70%、化学療法群 34%）であり、内訳は主に本薬投与との関連性が知られる発疹によるものであ

った（本薬併用群 66%、化学療法群 19%）。本薬併用群での発現率が高かったそれ以外の器官別大分類は、代謝及び栄養障害（本薬併用群 38%、化学療法群 33%：主に食欲不振及び脱水）、臨床検査（28%及び 21%：主に体重減少）、腎及び尿路障害（13%及び 7%：主に腎不全）、眼障害（9%及び 5%：主に結膜炎）であった。Grade 3 以上の事象の発現率は本薬併用群 77%、化学療法群 72%であり、本薬併用群の発現率が高かった。

死亡は、本薬併用群 343/580 例（59%）、化学療法単独群 337/579 例（58%）に認められた。死因は、疾患の進行が各 277/280 例（48%）、268/579 例（46%）、有害事象が 64/580 例（11%）、68/579 例（12%）であった。

16) 脾臓癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験番号 PA.3、参考資料）

本薬/プラセボ又は GEM が 1 回以上投与された 562 例（本薬 100mg コホート：本薬群 259 例、プラセボ群 256 例、本薬 150mg コホート：本薬群 23 例、プラセボ群 24 例）が安全性解析対象とされた。有害事象の発現率は、両群間で同程度であった（本薬 100mg コホート：本薬群 99%、プラセボ群 97%、本薬 150mg コホート：本薬群及びプラセボ群とも 100%）。重度の事象（Grade 3 以上）の発現率は、100mg コホートの本薬群で 70%、プラセボ群で 64%、また 150mg コホートの本薬群では 83%、プラセボ群で 75%であった。高頻度にみられた有害事象は、発疹（100mg コホート：本薬群 69%、プラセボ群 30%、150mg コホート：本薬群 87%、プラセボ群 13%）及び下痢（100mg コホート：本薬群 48%、プラセボ群 36%、150mg コホート：本薬群 83%、プラセボ群 46%）であり、本薬 150mg 群は本薬 100mg 群に比較して発現頻度は高かった。

100mg コホートの本薬群でプラセボ群より発現頻度に 5%超の差があった事象は、下痢、口内炎、発疹、皮膚乾燥、発熱、体重減少、鼻出血及び感染症であった。因果関係を考慮すると、頻度差の高かった発疹、皮膚乾燥、下痢、口内炎は本薬に起因する事象と考えられた。150mg コホートの本薬群でプラセボ群よりも（この群は被験者数が少ないため）発現頻度の違いが 10%超の事象は、発疹、皮膚乾燥、脱毛、下痢、悪心、インフルエンザ様症状、食欲不振、筋痛、感染症、ビリルビン上昇、鼻出血であった。因果関係を考慮すると、頻度差の高かった発疹、皮膚乾燥、下痢、悪心、インフルエンザ様症状、鼻出血、筋痛、そして疲労もまた本薬に起因する事象と考えられた。

100mg コホートの本薬 100 群では 16%、プラセボ群では 10%、150mg コホートの本薬群では 3 例（13%）、プラセボ群では 4 例（17%）に因果関係が否定できない重篤な有害事象がみられた。主な重篤な有害事象は、器官分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」であった。

治療に関連する死亡は本薬 100mg 群で 2 例報告された。加えて他に 3 例が PD と治療に関連する合併症にて死亡した。肺炎が 2 例、好中球性及び非好中球性敗血症が各 1 例（これらは GEM に関連し、本薬との関連は否定されている）、中枢神経系の出血が 1 例であった。以上、治療に関連する合併症による死亡率は本薬群が 2%、プラセボ群は 0%であった。試験実施計画書に規定した有害事象による投与中止は、本薬 100mg 群が 10%、プラセボ群が 5%であった。また、試験実施計画書に規定した有害事象による投与中止は、全本薬群が 9%、プラセボ群では 13%であった。

本試験において、8 例（本薬群 7 例（2.5%）、プラセボ群が 1 例（0.4%））が ILD 様の重篤な有害事象として報告された。本薬群では 3 例は治験中に死亡し（2 例は本薬と関連が否定できない）、4 例は回復した。

ワルファリン等の抗凝固薬が投与されている症例では INR がモニタリングされ、併用者

では範囲外の INR 値が認められた。100mg コホートの本薬群及びプラセボ群におけるワルファリン併用者のそれぞれ 5%の症例は治験期間中の INR 値に、出血のリスク増加に関連する値 (INR 4 以上) への投与前からの変化が認められた。本薬 100mg コホートの本薬群 11 例 (4%)、プラセボ群 7 例 (3%) は INR が 6 を超えた。また、150mg コホートの本薬群及びプラセボ群におけるワルファリン併用者では、治験期間中それぞれ 13%の被験者に INR 値が 4 以上の値が認められた。本薬群の 2 例、プラセボ群の 1 例は 6 を超える変化であったが、Grade 3 又は Grade 4 の臨床的な出血はみられなかった。

出血は本薬 100mg コホートでは本薬群 18% (うち Grade 3 以上は 6%)、プラセボ群 7% (うち Grade 3 以上は 4%)、本薬 150mg コホートでは本薬群 35% (Grade 3 以上はなし)、プラセボ群 13% (うち Grade 3 以上は 1 例) で報告された。眼乾燥、角膜炎、結膜炎等の眼科障害は、本薬 100mg コホートでは本薬群とプラセボ群で各々 10%、本薬 150mg コホートでは本薬群とプラセボ群で各々 39%及び 25%が発現した。重症度は軽度又は中等度であり、重篤な眼科障害は発現しなかった。本薬 150mg コホートでは本薬群はプラセボ群に比較して Grade 3 の肝機能検査値の変化が多くみられ、また本薬 100mg 群よりも多くみられた。

17) 気道・消化管癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験番号 DMS-D0003、参考資料)

本薬が投与された 4 例全例に、1 件以上の有害事象が認められ、このうち頻度の高かった事象は、発疹、下痢、呼吸音減弱、疲労各 3 件、便秘 2 件であった。Grade 3 の低カリウム血症を除いて、有害事象は Grade 2 以下であった。本薬に関連した有害事象は発疹 2 件、ざ瘡様皮膚炎、舌水疱形成、下痢各 1 件であり、重症度はすべて Grade 1 であった。死亡又は他の重篤な有害事象、有害事象のための投与中止は報告されなかった。

18) 乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験番号 OSI2288g、参考資料)

本試験では 200 例の登録が計画されたが、69 例の登録に留まった。主な有害事象は、下痢、発疹、悪心、頭痛、嘔吐、無力症であった。新たな安全性の問題は確認されなかった。

19) 卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験番号 A248-101、参考資料)

本薬を 1 回以上投与された 34 例全例に有害事象が認められた。このうち発現頻度の高かった事象は、発疹 71%、悪心 59%、下痢 59%、疲労 47%、頭痛 41%、嘔吐 32%、呼吸困難 32%であった。有害事象の重症度は、Grade 2 以下の事象が認められた症例は 12 例、Grade 3 及び 4 の事象が 1 件以上認められた症例は各 11 例であった。重篤な有害事象を発現した症例は 18 例 (53%) であり、このうち 2 例以上で報告された事象は、嘔吐 (15%、Grade 3 ; 9%、Grade 4 ; 3%)、悪心 (12%、Grade 3 ; 9%)、脱水 (12%、すべて Grade 3)、小腸閉塞 (12%、Grade 3 ; 6%、Grade 4 ; 3%、Grade 不明 ; 3%)、腹痛 (6%、Grade 3 及び 4 ; 各 3%)、下痢 (6%、すべて Grade 3)、敗血症 (6%、Grade 3 及び 4 ; 各 3%)、肺炎 (6%、すべて Grade 3)、胸水 (6%、Grade 3 及び 4 ; 各 3%) であった。重篤な有害事象のうち 1 例 (3%) では、本薬との因果関係ありと判定された。当該症例は投与前に Grade 2 の好中球減少症を発現しており、第 2 週に Grade 4 の好中球減少症を発現した。治験中に観察された臨床検査値、バイタルサイン、身体検査における変化は、臨床的に問題はないと考えられた。

血液検査及び生化学検査値異常が散発的にみられたが、それらは本薬投与によるものよりも基礎疾患又は合併症によるものが多かった。肝機能異常は、投与前に肝機能検査値が上昇していた症例であっても、大部分が Grade 2 以下であった。1 例は Grade 4 の肝機能検査値

異常を発現したが、休薬すると消失した。また、1例では Grade 3 の肝機能検査値上昇がみられたが、投与中止で消失した。

6例が本薬の投与中、又は最終投与時から 30 日以内に死亡したが、6例はすべて病勢の進行によるものであった。

20) 頭頸部扁平上皮細胞癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験番号 A248-1003、参考資料）

本薬を 1 回以上投与した 115 例のうち 114 例 (99%) で、1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の重症度が最大で Grade 2 以下は 34 例 (30%)、Grade 3 の事象が 1 件以上発現した症例は 50 例 (43%)、Grade 4 の事象が 1 件以上発現した症例は 30 例 (26%) であった。発現頻度の高かった副作用 (20%以上) は、発疹 62%、下痢 32%、皮膚乾燥 29%、そう痒症 20% であった。Grade 3 の副作用は、発疹 (8 例、7%)、そう痒症及び下痢 (各 4 例、各 3%)、紅斑及び口内炎 (各 3 例、各 3%)、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、疲労及び疼痛 (各 2 例、各 2%)、剥脱性皮膚炎、皮膚炎、末梢性浮腫、頭痛、末梢性ニューロパシー、浮動性めまい、咀嚼障害、ALT 上昇、高ビリルビン血症、体重減少、便培養陽性、脱水、貧血、瘰癧 (各 1 例、各 1%)、Grade 4 の副作用は、嚥下障害 (2 例、2%)、発疹、壊死及び呼吸困難 (各 1 例、各 1%) であった。重症度にかかわらず最初の発疹及び下痢の発現までの期間の中央値は、各々 8 日間 (範囲 2~73 日間) 及び 12 日間 (範囲 1~174 日間) であった。

散発的に血液学的異常及び生化学的異常が認められたが、これらは本薬に起因するより、基礎疾患又は合併症に起因するものが多かった。肝機能異常は、投与前に肝機能検査値が上昇していた症例であっても、大部分は比較的軽度 (Grade 2 以下) であった。

データカットオフ日時点 (2002 年 4 月 3 日) で、7 例 (6%) が有害事象を理由に治験を中止した。投与中止に至った有害事象は、Grade 3 出血、Grade 3 蜂巣炎、Grade 3 発疹、Grade 4 頸動脈破裂、Grade 2 下痢・Grade 3 脱水・死亡につながる病勢進行、Grade 2 舌痛・Grade 3 疼痛、Grade 3 末梢動脈虚血各 1 例であった。本薬に関連した有害事象として 3 例において、Grade 3 発疹、Grade 2 舌痛・Grade 3 疼痛、Grade 2 下痢・Grade 3 脱水が報告された。

27 例 (23%) が、本薬の投与中又は投与終了から 30 日以内に死亡した。死因は、病勢進行 (25/27 例、93%)、PD による呼吸窮迫、特発性心筋症及び心室細動 (各 1 例、双方とも本薬と関連なし) のいずれかであった。投与終了後の経過観察期間中に 81 例 (70%) が死亡した。主な死因は病勢進行であり、カットオフ日の時点での生存は 7 例 (6%) であった。

21) 固形癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験番号 A248-1006、参考資料）

本薬が投与された 9 例全例において、1 件以上の有害事象を発現した。3 例以上でみられた事象は、発疹 7 例、下痢 6 例、疲労、皮膚乾燥各 5 例、悪心 4 例、嘔吐、呼吸困難、上気道感染、背部痛各 3 例であった。2 例以上でみられた副作用は、発疹 7 例、下痢 6 例、皮膚乾燥 5 例、悪心 4 例、疲労 3 例、軟便、ざ瘡、そう痒症各 2 例であった。Grade 3 の副作用として、腹痛、腹部膨満感、軟便、下痢、発疹、子宮内膜炎、Grade 4 として疲労が認められた。

Grade 3 の血液生化学異常は、低ナトリウム血症、AST 増加、血中尿素窒素上昇、高カリウム血症、高ビリルビン血症であった。

投与中止は 2 例に認められ、1 例は病勢進行のため治験中に死亡した。他の 1 例は 4 件の重篤な有害事象を発現し、このうち膣出血及び子宮内膜炎は本薬に関連すると考えられ、減圧脊椎椎弓切除及び脊椎の軟骨芽細胞性骨肉腫は本薬投与に関連なしと判定され、投与中止

に至った。

22) 悪性腫瘍患者を対象とした DTX 併用海外第 I 相試験 (試験番号 OSI-774-151、参考資料)

本薬を 1 回以上投与された 26 例全例に有害事象が発現した。このうち臨床上問題となる臨床検査結果は、好中球減少症 77%、白血球減少症 69%、貧血 46%であり、11 例 (46%) が発熱性好中球減少症を発現した。発現頻度の高かった非血液系の事象は、下痢 81%、疲労 77%、発疹 65%、悪心 58%、嘔吐、脱毛症各 42%、腹痛、粘膜の炎症、食欲不振各 35%、便秘、頭痛、不眠症各 31%であった。本薬又はドセタキセルに関連する血液毒性の発現率は、好中球減少症 77%、白血球減少症 69%、発熱性好中球減少症 42%、本薬に関連した貧血 38%、ドセタキセルに関連した貧血 35%、非血液系の副作用のうち高頻度にみられた事象は、下痢 62%、発疹 50%、疲労 42%、粘膜の炎症 35%、悪心 31%であった。

本薬の最終投与から 30 日以内に 3 例 (12%) が疾患の進行により死亡した。これらの死亡例に加えて、13 例 (50%) に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。このうち本薬に関連した重篤な有害事象は 10 例 (38%) に認められ、低血圧、脱水、血小板減少症 (症例 No. F3[#])、好中球減少症 (症例 No. G3[#])、メレナを伴う下痢、貧血、高ビリルビン血症 (症例 No. I3[#])、下痢、悪心、嘔吐、好中球減少性敗血症、発熱 (症例 No. K3[#])、発熱性好中球減少症 (症例 No. F3[#]、H3[#]、L3[#]、M3[#]、P3[#]、Q3[#] で各 1 件の事象、症例 No. I3[#]、J3[#] で各 2 件の事象) であった。治験開始から 7 日後、1 例が Grade 4 の発熱性好中球減少症を認めたため治験を中止した。

23) 悪性腫瘍患者を対象としたカペシタビン併用海外第 I 相試験 (試験番号 OSI-774-152、参考資料)

本薬を 1 回以上投与された 21 例全例に有害事象が発現した。発現頻度の高かった事象 (発現率が 30%以上) は、下痢 67%、食欲不振 57%、疲労 52%、粘膜の炎症 43%、悪心 43%、ざ瘡様皮膚炎 43%、皮膚乾燥 33%、発疹 33%であった。最大の重症度である Grade 3 及び 4 の事象の発現頻度が高かったのは、コホート 3 の被験者であった。21 例全例に副作用が認められ、本薬に関連した事象で高頻度にみられたものは、下痢 52%、ざ瘡様皮膚炎 43%、悪心 43%、食欲不振、疲労、皮膚乾燥、発疹各 33%であった。

重篤な有害事象は 8 例 16 件に認められ、このうち 2 例は本薬の最終投与から 30 日以内に死亡した。死因は、不明 1 例、病勢進行に関連すると思われる呼吸不全 1 例であった。また、更に病勢進行による死亡が 1 例報告された。これらの死亡例に加えて、本薬に関連のある重篤な有害事象は、プロトンポンプ阻害剤時間延長及び精神状態異常 (症例 No. W1[#])、脱水及び腸管虚血 (症例 No. Y1[#])、下痢 (症例 No. B2[#]、X3[#])、直腸出血 (症例 No. X3[#]) であった。計 8 例 (38%) が、有害事象のため本薬の投与を中止した。

臨床検査値異常は、Grade 2 及び Grade 3 の ALT 上昇は各々 3 例及び 1 例、Grade 2 及び 3 の AST 上昇は各々 3 例及び 2 例に認められた。また、9 例が Grade 2 以上の高ビリルビン血症を発現し、このうち Grade 3 及び 4 は各々 3 例及び 1 例であった。PT/国際標準比 (INR) について、6 例 (29%) が併用療法としてヘパリン及び/又はワルファリンによる抗凝固療法を受けた。3 例は PT 延長又は INR 上昇を発現した。

24) 悪性腫瘍患者を対象とした CBDCA/PTX 併用海外第 I 相試験 (試験番号 OSI-774-153、参考資料)

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

本薬を1回以上投与された20例全例に有害事象が認められ、発現率が高かった事象は、発疹 95%、脱毛 85%、下痢、悪心各 70%、疲労 60%、便秘 50%、倦怠感、末梢神経障害、筋痛各 45%、皮膚乾燥、関節痛各 40%、粘膜の炎症、浮動性めまい、ニューロパシー、紅斑、咳嗽、不安、体重減少各 35%であった。臨床的に問題となる臨床検査値は、Grade 3 以上の好中球減少症 90%、白血球減少症 45%、血小板減少症 30%、発熱性好中球減少症 15%であった。本薬の副作用は全例において1件以上発現し、発生頻度の高かったものは、発疹 90%、下痢 60%、悪心 45%、皮膚乾燥 40%、疲労、ニューロパシー各 35%であった。本薬と関連する血液系の副作用は好中球減少症 45%、血小板減少症 30%、発熱性好中球減少症 10%であった。

本薬の最終投与後30日以内に4例(20%)が死亡し、死因の内訳は不明1例、病勢進行又は基礎疾患である悪性腫瘍に関連3例であった。上記の死亡以外に、10例(50%)において1件以上の重篤な有害事象が発現し、本薬に関連のある重篤な有害事象は4例(20%)で報告された。内訳は下痢、消化管出血(症例 No. M2[#])、筋痛(2件)、ニューロパシー、異常感覚(症例 No. O2[#])、感染症(症例 No. J2[#])、発熱性好中球減少症(症例 No. O2[#]、U2[#])であった。上記の事象は、下痢1件以外は PTX/CBDCA と関連があると判断された。4例が有害事象のために治験を中止した。

治験中に観察された Grade 3 及び Grade 4 の貧血の発現率はともに5%であった(各1例)。臨床検査値異常として報告された Grade 3 以上の白血球減少症と好中球減少症の発現率はそれぞれ 55%、95%であった。血小板減少症は Grade 2 及び Grade 3 は各々15% (3例) 及び 20% (4例) であった。2例において、ALT/AST 上昇が発現し、散発、可逆性であったが Grade 3 まで達した。4例においては、組入れ時のビリルビン値は正常であったが、可逆的な Grade 2 の高ビリルビン血症が発現した。Grade 3 の低カリウム血症及び低リン酸血症が各1例に認められ、本薬及び CBDCA/PTX との因果関係があるかもしれないと判定された。

25) 悪性腫瘍患者を対象とした CDDP/GEM 併用海外第 I 相試験(試験番号 OSI-774-154、参考資料)

本薬が1回以上投与された25例全例において、1件以上の有害事象が発現した。発現率が高い事象は、疲労、悪心各 88%、食欲不振 76%、嘔吐 56%、発疹 NOS 52%、貧血 48%、好中球減少症 48%であった。17例(68%)において血液毒性以外の Grade 3 の事象として筋肉緊張、脊髄圧迫、疲労、悪心、嘔吐、腹痛、脱水症、腰腹痛が報告され、また6例(24%)では血液毒性以外の Grade 4 の事象として呼吸不全、肺炎、腸管閉塞が報告された。24例で本薬と関連する副作用が1件以上発現し、発現率の高い副作用は、悪心、疲労各 84%、嘔吐 52%、発疹 NOS 48%、ざ瘡様皮膚炎 44%、下痢 NOS 36%であった。6例(24%)において、本薬と関連する Grade 3 以上の血液毒性が報告された。本薬と関連する発熱性好中球減少症の報告はなかった。

治験中に1例(4%)が死亡し、その死因は呼吸不全、急性腎不全、Grade 4 の好中球減少症に続発する肺炎に伴う敗血症性ショックであった。これらの事象は、すべて CDDP/GEM との因果関係はあるかもしれない、又は確実であると考えられたが、本薬との因果関係は薄いと判定された。15例(60%)で、重篤な有害事象が発現し、このうち2例(8%)以上で報告された事象は、脱水症3例、腹痛、血中クレアチニン上昇各2例であった。本薬と関連する重篤な有害事象は5例(20%)で発現し、Grade 2 及び Grade 3 は各々2例及び3例であった。2例は有害事象のために治験を中止した。

血液学的検査において、貧血 Grade 3 以上は6例、血小板減少症 Grade 3 及び Grade 4 は

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた

各々6例及び2例、白血球減少症 Grade 3 及び Grade 4 は各々9例及び2例、好中球減少症 Grade 3 及び Grade 4 は各々7例及び4例に認められた。高ビリルビン血症 Grade 2 及びクレアチニン上昇 Grade 2 は各々5例及び3例に認められた。

ワルファリンを併用投与していた1症例では、Grade 3 のプロトロンビン時間延長と INR 上昇が認められ、ワルファリンを併用投与していた別の症例では、INR 上昇と PT 延長 (25.2 秒) が認められた。別の症例で認められた PT 延長及び Grade 3 の低カリウム血症は、本薬との因果関係は薄い化学療法との因果関係はあるかもしれないか、又はおそらくあるとされ、Grade 3 以上の低マグネシウム血症 1 例及び Grade 3 の低ナトリウム血症 1 例は、本薬との因果関係は薄い化学療法との因果関係はおそらくあると判定された。

26) 乳癌患者を対象としたカペシタビン/DTX 併用海外第 I 相試験 (試験番号 BO16450、参考資料)

本薬が投与された 24 例全例において、1 件以上の有害事象が認められ、そのうち発現率の高かった事象は、消化器系症状 (下痢、悪心、嘔吐等) と皮膚/皮下障害 (発疹) であった。本薬 100mg/カペシタビン 825mg/m²、1 日 2 回、DTX 75mg/m² を 3 週間毎投与では、6 例中 4 例において DLT (Grade 2 の発疹、発熱性好中球減少症、2 件の下痢) が認められた。本薬の血漿中濃度と下痢及び発疹との間に相関はないと考えられ、ALT 及びビリルビン値の上昇とも直接的な相関はなかった。

27) 結腸・直腸癌患者を対象とした本薬/5FU/LV/CPT-11±ベバシズマブ併用海外第 I 相試験 (試験番号 OSI2520g、参考資料)

第 1 コホート (本薬 100mg/イリノテカン 150mg/m²/ロイコボリン 200mg/m²/5-FU bolus 320mg/m² 及び infusion 480mg/m²) に組み入れた 6 例に、最初の 6 週間の治療コース中に 2 件の投与量制限毒性 (嘔吐 Grade 3、下痢 Grade 3) が発現し、本薬と IFL 療法との組合せは結腸・直腸癌患者において忍容性があるとは考えられないとの結論がなされた。

28) 固形癌患者を対象とした海外第 I 相用量漸増反復投与試験 (試験番号 248-005、参考資料)

本薬が 1 回以上投与された 28 例全例に軽度又は中等度の有害事象が 1 件以上発現し、14 例 (50%) に重度の事象が 1 件以上発現した。高頻度に報告された事象は下痢、悪心各 60.7%、発疹 50%、背部痛 42.9% であり、本薬に関連する事象として高頻度に報告された事象は下痢 60.7%、発疹 46.4%、悪心 42.9% であった。重度の副作用は 1,200mg 以上を投与した症例にのみ認められた。

有害事象を理由に 3 例で投与を一時中止したが、回復後に投与を再開した。1,600mg の 1 例に DLT の定義を満たす重度のそう痒症及び発疹が発現したが、治験中止理由は病勢進行と報告された。24 例 (85.7%) が病勢進行を理由に治験を中止した。1 例が鼻出血、鼻炎、剥脱性皮膚炎の本薬に関連する有害事象を理由に中止した。2 例 (7.1%) が最終投与から 30 日以内に死亡したが、いずれの死亡も本薬に関連するとは判定されなかった。

5 例 (17.9%) において病勢進行が重篤な有害事象として報告された。他に 3 例 (10.7%) で重篤な有害事象が発現したが、いずれも本薬に関連するとは判定されなかった。Grade 3 以上の血液学的異常は認められなかった。Grade 2 の ALT 上昇及び Grade 3 の高ビリルビン血症が各 1 例で認められたが、本薬との明らかな関連性は確認されなかったとされている。

29) 健康成人を対象とした海外第 I 相用量漸増単回投与試験(試験番号 248-001、参考資料)

300mg 以下を投与した症例において、有害事象として腹痛、無力症、頭痛、下痢、口内乾燥、浮動性めまい、鼻炎、ざ瘡、結膜炎が認められ、最高用量(1,000mg)を投与した症例においても、軽度の頭痛、軽度の唾液分泌亢進、軽度の紅斑性発疹が発現した。300mg 以下で認められた事象はすべて軽度であったが、中等度以上の事象は 1,000mg を投与した 4 例のうち中等度の頭痛及び中等度の嘔吐 1 例、重度の頭痛 1 例に認められた。これらの被験者に対して治療が行われ、事象は発現から約 9 時間以内に消失した。

好酸球数上昇が 2 例(1 及び 10mg)に認められたが、過敏症は伴っていなかった。軽度のクレアチニンクリアランス低下が 3 例に認められた。また、尿中 NAG のわずかな上昇が 5 例に、わずかな低下が 1 例に認められた。他に、いずれの用量においてもバイタルサイン、血液学検査値、肝機能検査値、腎機能検査値に臨床的重大な変化は認められなかった。また、重篤な有害事象は発現しなかった。

30) 健康成人を対象とした海外第 I 相用量漸増反復投与試験(試験番号 248-002、参考資料)

本薬 200mg を 1 日 2 回投与された健康成人 6 例全例において、紅斑性発疹又は毛包性発疹が発現し、試験を中止した。投与中止後も発疹は増悪の経過をたどり、投与開始後 14 日目前後でピークとなり、投与中止後約 4 カ月から最長 1 年までに消失した。重度の発疹を発現した 2 例では、完全消失に至るまでの追跡は行われなかった。1 例の皮膚生検では、スイート症候群又は薬剤誘発性の中毒性膿疱性発疹の診断を伴う急性表在性毛包炎であるとされた。皮膚症状に伴い、脱毛症及び咽頭炎が各々 4 及び 5 例に認められた。6 例全例で軽度の下痢が報告された。更に 5 例で軽度及び中等度の頭痛、感覚異常が報告され、これらの大部分が本薬との因果関係がありと判定された。6 例全例で白血球数及び好中球数の一過性の上昇が報告されたが、投与中止から約 1 週間後に回復した。投与期間中、1 例に顕著な高ビリルビン血症(正常値上限の 2.4 倍)が認められた。4/6 例において、投与期間中又は投与中止後に AST/ALT の中等度の上昇(正常値上限の 1.5~2.8 倍)が認められ、このうち 1 例では、投与中止から約 3 週間後に、ALT 値の顕著な上昇(正常値上限の 7.1 倍)及び AST 値の中等度の上昇が認められた。いずれの被験者においても、クレアチニンクリアランス、尿中 NAG、尿中 B2M 値に临床上重大な変化は認められなかった。肝機能又は腎機能、ECG、バイタルサイン、体温、眼科検査では、他に临床上重大な変化は認められなかった。

31) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験(試験番号 NP17154、参考資料)

本薬が投与された健康成人 50 例のうち最もよくみられた有害事象は頭痛であった。臨床検査値とバイタルサインのいずれも臨床的に問題のある異常は認められず、有害事象による脱落はなかった。3 例で異常な ECG 測定値が得られたが、このうち 1 例は因果関係が否定されなかったが、関連は薄いとされている。

32) 喫煙による薬物動態試験(試験番号 OSI-774-103、参考資料)

本薬が投与された 32 例において、有害事象は 150mg 投与時に 10 例(非喫煙者 3 例、喫煙者 7 例)、300mg 投与時に 11 例(非喫煙者 3 例、喫煙者 8 例)に認められた。大部分の有害事象は本薬との関連性が考えられる軽度のものであった。治験中に 3 例以上に認められた有害事象は頭痛、軟便、悪心及び倦怠感であった。Grade が 2 以上の臨床検査値異常は、1 例にビリルビンが投与前から治験中に Grade 0 から Grade 2 への変動が認められたことであった。重篤な有害事象として胃腸炎 1 件が報告されたが、本薬とは関連性のないとされて

いる。治験中及び最終投与後 30 日までに死亡は観察されなかった。治験中に臨床検査値（上記のビリルビン変動を除く）、バイタルサイン及び体重の変動は臨床的に有意なものとは考えられなかった。

33) QTc 検討試験（試験番号 NP16793、参考資料）

本薬が投与された健康成人 6 例全例に顔面/上半身ざ瘡様発疹が発現したが（軽度 4 例、中等度 2 例）、全例は予定の 7 日間連日投与を完了した。発疹は約 4 日間の投与後に発現したが、投与終了後もかなりの期間持続し、1 例では 100 日以上持続した。4 例が発疹に対する治療を受けた。3 例に胃腸障害が発現し、この内 1 例は下痢のためロペラミドの投与を要した。2 例に軽度の眼障害（眼乾燥）が発現した。臨床検査値に問題となるほどの異常はなく、バイタルサインへの影響は認められなかった。本薬 150mg 投与の QTc 間隔（Fridericia の補正）に対する影響は明らかでなく、1 日目及び 7 日目の値は投与前値に比べて僅かな短縮を示した。治験中に報告された QTc 間隔はすべて正常であり、30msec 以上の QTc 間隔延長を認めた症例はなかった。すべての ECG は、T 波及び U 波とも正常と判定された。

34) ミダゾラムとの併用における薬物動態及び CYP3A4 活性（試験番号 NP17536 試験、参考資料）

36 例のうち 35 例で 1 件以上の有害事象が発現した。最も高頻度で発現した有害事象は皮膚及び皮下組織障害（22 例、殆どが発疹）と胃腸障害（21 例、殆どが下痢と悪心）であった。主な有害事象は軽度及び中等度（Grade 2 以下）であった。10 例の被験者が有害事象のために試験から脱落し、そのうち 4 件が治験薬に関連した有害事象（有害反応、眠気、発疹、食欲不振）であった。重篤な有害事象は少なく、治験薬に関連すると考えられたものはなかった。臨床検査値及びバイタルサインについて特記する事項は認められなかった。

35) リファンピシンとの併用における薬物動態試験（試験番号 OSI-774-105、参考資料）

18 例のうち 12 例から有害事象が報告された。このうち 7 例は着色尿（すべてリファンピシン投与中）のみの報告であった。皮膚乾燥、紅斑、倦怠感、頭痛及び見当識障害は各 2 例であった。2 例において振戦、嘔吐及び霧視を含む中等度の有害事象が発現したが、重篤な有害事象としてはなかった。試験期間中の臨床検査値、バイタルサイン及び体重は臨床的に意義のある変化は認められなかった。

試験中止は計 5 例あり、中止理由は顔面紅斑、見当識障害、消化不良を含む有害事象 3 例、服薬不十分のため（来院せず）1 例、同意撤回及び試験からの脱落の要求 1 例であった。

36) シプロフロキサシンとの併用における薬物動態試験（試験番号 BP20045、参考資料）

有害事象は第 1 期（本薬 100mg 単回経口投与）では 28 例中 18 例 25 件、第 2 期（本薬 100mg 単回経口投与、CPFX 750mg を 1 日 2 回、6 日間投与）では 24 例中 11 例 16 件が発現した。このうち中等度の有害事象は計 4 件（第 1 期、第 2 期各 2 件）であり、内訳は嘔吐 2 件（第 1 期、第 2 期各 1 件）、そう痒症（第 1 期）、頭痛（第 2 期）各 1 件であった。治験薬（本薬又は CPFX）との関連性が多分ありとされた有害事象が計 4 件（第 1 期 1 件、第 2 期 3 件）が発現し、内訳は第 1 期に発現したそう痒症（中等度）と第 2 期に発現した下痢（軽度）、悪心（軽度）、嘔吐（中等度）であった。臨床検査値異常は、7 例 16 件（第 1 期 5 件、第 2 期 11 件）に認められた。最も高頻度で発現した事象は CPK 上昇と血尿であった（各 5 件）。バイタルサインでは、収縮期血圧の上昇、脈拍数の低下が散見されたが、臨床的に

重要なものではなかった。その他に臨床的に問題となる異常は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。

37) オメプラゾールとの併用における薬物動態試験（試験番号 BP20046、参考資料）

24 例のうち有害事象は第 1 期（本薬 150mg 単回経口投与）では 12 例 17 件、第 2 期（本薬 150mg 単回経口投与、オメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 7 日間投与）では 12 例 16 件が認められた。治験薬との関連性について可能性ありと判断された事象の内訳は、第 1 期に発現した下痢、腹痛各 2 件、腹部不快感、皮膚反応及び紅斑各 1 件、第 2 期に発現した下痢 2 件、腹部不快感、皮膚乾燥、頭痛、筋痙縮及び眼乾燥各 1 件であり、このうち筋痙縮（中等度）を除くすべての有害事象が軽度であった。臨床的に問題となる臨床検査値、心電図検査、バイタルサインは認められなかった。死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止は認められなかった。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、得られた被験薬に関する情報が治験薬概要書の改訂に先立ち治験責任医師等に報告されていない、一部の実施医療機関に対するモニタリング報告書の GCP 第 22 条第 2 項第 6 号及び第 7 号に規定される事項の未記載（治験依頼者）、一部の実施医療機関において休薬規定に関する治験実施計画書からの逸脱、治験の継続に係る治験審査委員会の意見を聴いていない事例等が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する本薬の有効性について
一次治療の場合と、二次治療以降の場合
- ・ EGFR 蛋白発現陰性患者に対する本薬の使用制限の判断について
- ・ 本薬の安全性について（特に ILD 様事象について）
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項及び安全監視対策について

審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 18 日作成

I. 品目の概要

[販 売 名] タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg
[一 般 名] エルロチニブ塩酸塩
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 14 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

（1）本薬の有効性について

機構は、提出された臨床試験成績において、本薬の非小細胞性肺癌（以下、NSCLC）に対する有効性を判断する上で最も重要な試験成績は、三つの海外第Ⅲ相試験（BR.21 試験、BO16411 試験及び OSI2298g 試験）であると考え、これらの試験結果を踏まえ、進行・再発の NSCLC 患者での本薬の有効性について、①一次治療例で標準的ながん化学療法に本薬を上乗せすることの有効性は認められなかった（BO16411 試験、OSI2298g 試験）、②標準的ながん化学療法が無効の進行・再発 NSCLC 患者（二次治療以降）における本薬単独投与の有効性は認められる（BR.21 試験）と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

（2）EGFR 蛋白発現陰性患者の取扱いについて

BR.21 試験では、腫瘍組織の免疫染色による EGFR 蛋白発現の状態は主要評価項目の解析時の層化調整因子と設定されており、EGFR 陰性例のサブグループ解析の結果では、プラセボに対するハザード比（HR）が 1.0 を上回る結果となった。しかし、BR.21 試験では EGFR 蛋白発現が「不明」の患者が本薬群で 336/488 例（68.9%）、プラセボ群で 157/243 例（64.6%）と大多数を占めており、機構は、免疫染色による EGFR 蛋白発現の有無と本薬の有効性の関係は BR.21 試験成績からは結論できないこと、また、EGFR 蛋白発現に関するサブグループ解析は探索的な解析であることから、EGFR 蛋白発現陰性例での本薬の有効性は認められないとする明確な根拠は現時点示されていないと判断し、EGFR 蛋白発現陰性例での本薬の使用を制限する必要はないと判断した。

専門協議において、EGFR 蛋白発現陰性例での使用を制限する必要はないとした機構の判断は専門委員より支持された。また、BR.21 試験での EGFR 蛋白発現状況と有効性に関するサブグループ解析結果を適切に情報提供する必要があるとの意見、EGFR（蛋白発現、遺伝子変異）と本薬の有効性に関する更なる情報収集を進める必要性とともに、現時点においては EGFR に関連する検査（蛋白発現、遺伝子変異等）が不必要に実施されないよう配慮す

ることが必要であるとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、①BR.21 試験成績での EGFR 蛋白発現状況に関するサブグループ解析結果、②当該試験において EGFR の蛋白発現や遺伝子変異の有無と本薬の有効性との関係は不明であるため、検査を実施する場合にはこの点を考慮する必要がある旨を、添付文書等において情報提供するよう指示し、申請者はこれを了承した。

2. 効能・効果について

機構は、提出された資料から本薬は、NSCLC 患者に対して適切な一次化学療法施行後に増悪した状況において使用されるものであると考えており、効能・効果を「がん化学療法施行後に増悪した、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とすることが妥当と判断した。

専門協議において、この機構の判断について専門委員より支持された。専門委員から、NSCLC では一次化学療法に標準的には白金含有抗悪性腫瘍剤が含まれるため効能・効果に明示することも考えられるとの意見、また、本薬の一次化学療法での使用が推奨されないことをより明確に効能・効果の中で示される必要があるとの意見、臨床現場での適正使用が確実になされるためにも効能・効果で適用対象を明確とすることが望ましいとの意見が出された。

機構は、腎機能障害等により白金含有抗悪性腫瘍剤が一次治療において用いられない場合があり、白金含有抗悪性腫瘍剤を含まない一次治療症例が BR.21 試験で組み入れられていることを考慮した場合、適切な前治療歴として白金含有抗悪性腫瘍剤を含む療法に限ることは問題があると判断した。また、本薬の一次化学療法での使用が推奨されないことについてより明確に効能・効果で示すため、「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」とし、本薬を術後補助化学療法として使用した場合及び切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として使用した場合の有効性は確立していない旨を、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において明確に注意喚起することが妥当であると判断した。

<効能・効果>

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

<効能・効果に関する使用上の注意>

1. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

3. 間質性肺疾患（ILD）様事象について

海外第Ⅲ相試験（BR.21 試験、TALENT 試験、TRIBUTE 試験及び PA.3 試験）及びすべての国内臨床試験（JO16564 試験、JO17134 試験、JO16565 試験、JO18396 試験及び JO18682 試験（2007 年 7 月 10 日時点））において、ILD を発症した全症例の本薬投与開始から発症までの期間は以下のとおりであった。

国内臨床試験・海外第Ⅲ相臨床試験における ILD 様事象発症時期の分布

		安全性評価対象例	day 1～28	day 29～56	day 57～84	day85 以降
国内臨床試験	本薬	123	3	1	0	2
BR.21	本薬	485†	2	1	2	7
	プラセボ	242	1	0	1	1

TALENT	本薬	580	0	0	0	5
	プラセボ	579	1	1	0	5
TRIBUTE* Intensive Safety Population (AE)	本薬	209	0	1	0	1
	プラセボ	208	0	0	1	3
TRIBUTE* Safety Population (SAE)	本薬	526	2	1	0	2
	プラセボ	533	0	0	1	0
PA.3	本薬	282	0	6	2	2
	プラセボ	280	0	1	0	0

* TRIBUTE 試験では Intensive Safety Population については Grade 評価を含めた全有害事象について症例報告書に記載されたが、他の症例については重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のみ収集されている。

† 発現日不明の 1 例を除く。

機構は、本薬において ILD 様事象の発現率は海外と比較して国内で高い傾向にあった（国内 4.9% [6/123 例]、海外（BR.21 試験の本薬群） 2.7% [13/485 例]）ことから、ILD 様事象は国内で特に注意すべき安全性上の問題点と考えた。また、機構は、ILD 様事象の発現予測因子は現時点では明確ではないため、取り得る安全対策の一つとして、患者を入院環境下で慎重に観察する必要があると判断した。ただし、本薬投与開始後から ILD 様事象の発症までの期間に一定の傾向はみられておらず、機構は入院期間に関しては現時点で設定理由となる情報はなく、医師の判断に応じて決定されることが適切と判断し、添付文書においては「治療開始初期は患者を入院環境下とすること」を注意喚起することが妥当と判断した。

専門協議において、ILD 様事象は国内では特に注意すべきであるとの機構の意見は専門委員より支持された。専門委員より、入院管理については、入院環境とすることで ILD 様事象の発現を抑制できるというエビデンスはないという意見、ILD 様事象の発現の早期把握のために入院環境下において十分観察することが妥当であるとの意見、入院環境下で患者を管理する目的が ILD 様事象の早期発見・早期治療であるなら、労作時呼吸困難が ILD 様事象の鋭敏な指標であるため、入院という対応ではなく患者に ILD 様事象の自覚症状を十分に教育することが本質的であるとの意見、必ずしも入院が必要なのではなく必要時に直ちに入院できる環境が整えられていることが重要であるとの意見が出された。

機構は、国内臨床試験の情報から ILD 様事象の発現率が高い可能性を重んじ、添付文書の警告の項で、①本薬は肺癌治療に精通した医師のみが使用するべきであること、②患者又は家族に本薬の有効性及び危険性について十分説明すること（患者に対しての説明に際しては、労作時呼吸困難等の ILD 様事象発現時の自覚症状についての教育を含む）、③治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、ILD 様事象等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うことを注意喚起することを申請者に指示した。

また、医療従事者向けに本薬の使用にあたっての安全性に関する留意事項を中心とした資料を作成して十分な情報提供を行うこと、及び患者教育用資料では、副作用、特に ILD 様事象の初期症状（動いた時の息切れ等）を理解し、異常が認められた場合には直ちに医師に連絡すること等を含めた添付文書以外の資料の作成についても申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

なお、機構は現在国内で膵臓癌を対象とした治験が実施されていることから、膵臓癌患者を対象とした治験も含め国内で報告された ILD 様事象発現症例について最新のデータを示すよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

第 I 相臨床試験（JO16564試験及びJO17134試験）及びNSCLCを対象とした第 II 相臨床試験

験（JO16565試験及びJO18396 試験）の4試験でのILD様事象の発現状況は、4.9%（6/123症例）であった。また、JO16565試験及びJO18396試験からの継続投与試験であるJO18682試験では2007年7月10日時点でILD様事象は認められていない。膀胱癌患者を対象とした本薬/塩酸ゲムシタビン併用投与の第Ⅱ相試験（JO20302試験）及びJO20302試験の継続投与試験（JO21097試験）では、2007年7月10日時点において、JO20302試験の登録例73例（1例未投与）のうち2例でILD様事象の発現が報告されている。なお、JO21097試験に移行して本薬の投与が行われている症例はない。

試験	症例番号	年齢	性別	報告された有害事象名	ILD様事象発現日	本薬の投与期間（日）	転帰	本薬の因果関係（主治医判定）
JO20302	Y3 [#]	77	男	肺線維症	day 7	7	未回復	おそらく関連あり
	Z3 [#]	60	男	間質性肺炎疑	day 25	24	回復	多分関連あり

*重篤な有害事象報告書に基づいており、固定されたデータに基づく記載ではない。

4. 用法・用量について

本薬の申請時用法は、「1日1回、空腹時に経口投与する」と設定されているが、米国及び欧州の承認用法では「食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回」と記載されており、表現が異なっていた。専門協議において、専門委員より、海外の承認申請で承認根拠として提出された主要な試験成績は本申請資料と同一であるため、欧米における承認用法と異なる内容を設定する根拠が明確ではないとの意見が出された。

機構は、用法・用量を「通常、成人にはエルロチニブとして150mg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、患者の症状により適宜減量する。」と設定するよう指示し、申請者はこれを了承した。

5. 製造販売後の検討事項及び安全監視対策について

1) 製造販売後の検討事項について

(1) 安全性の観点から

申請者は、製造販売後には全例調査を実施し、特にILD様事象に注目した調査を行うことに加えて、全例調査に登録した一定数の患者の血液サンプルを本薬投与前に採取し、ILD様事象発現に関連するマーカー（KL-6、LDH、SP-A、SP-D等）を検討すると説明した。

機構は、ILD様事象発現の項目を含めた調査及び血液サンプルを用いての検討を行う意義は高く、これらの検討を実施する必要があると判断し、この機構の判断は専門委員から支持された。機構は、ILD様事象発現率等の安全性について、適切な症例登録又は調査期間で調査の中間集計・解析を実施し、ILD様事象の発現頻度が国内臨床試験成績と比べて高いと推測される場合には、ILD様事象発現の危険因子を検討するための更なる検討（本薬投与及び非投与でのILD様事象発現の相対的リスク及び危険因子を検討するコホート内ケースコントロール研究等）を計画し、実施する必要があると判断した。この機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、申請者に対して全例調査及び血液サンプルを用いてのILDの危険因子を探索する検討を、製造販売後直ちに開始するよう指示し、申請者はこれを了承した。

また、機構は、ILD様事象発現の危険因子を検討するための更なる検討として、コホート研究等について見解を求め、申請者は以下の内容を回答した。

製造販売後には本薬投与例にゲフィチニブからの切り替え症例が多く含まれる可能性がある」と想定しており、製造販売後直ちに本薬非投与例と比較するコホート研究を実施した場

合にはバイアスが含まれると考える。ただし、全例調査の中間解析の結果、ILD の発現傾向が治験成績と著しく異なると判断された場合、本薬投与後の ILD 発現率が著しく高い場合（例えばゲフィチニブのプロスペクティブ調査における投与 8 週内 ILD 発現率 6.5% に対する 95% 信頼区間上限である 7.4% 以上の場合）、又はゲフィチニブ投与例における ILD とは質的に明らかに異なるものであることが示唆された場合には、コホート研究等の実施を考慮する。中間解析の実施時期は、全例調査での登録症例数が 1000 例に達し、当該症例の 1 カ月目調査票回収が完了した時点、その後は全登録症例の 1 カ月調査票、6 カ月調査票が回収されたそれぞれの時点とするが、中間解析の前の段階でも ILD をはじめとした副作用発現状況について定期的に情報提供を行っていく。

機構は、回答を概ね了承したが、製造販売直後での本薬の使用状況（急激な使用患者の増加等）によっては、予定した中間解析を待つことなく、コホート研究の必要性の判断を行う必要もあると考える。そのためには、中間解析の前段階でも製造販売後の副作用発現状況については申請者のホームページ等の媒体を用いて重篤な副作用について最新情報を提供して透明性を高めていくとともに、当該情報に基づいて時期を逸することなくコホート研究の開始の可否についての検討を行う必要もあると考える。したがって、機構は、本薬非投与例の集積方法等、コホート研究を実施するにあたって事前に想定される課題と対応策については、予め検討しておくことが必要であると考え、申請者に対して具体的な行動計画を準備しておくよう指示した。また、現時点では申請者は製造販売後には最大で年間約 8400 人の使用患者数を予測しているが、申請者の予測を上回るような使用例も想定し、機会を逸することなく速やかに新たな検討、コホート研究等を実施できる準備を行うよう指示した。

(2) 製造販売後臨床試験について

機構は、NSCLC における二次治療での本薬の臨床的位置付けについては、国内の標準的な二次治療であるドセタキセル水和物との関係が不明であるが、海外で実施中の BO18602 試験（二次治療での本薬とドセタキセル水和物又はペメトレキセドナトリウム水和物との比較試験）の結果を待って明確になると判断した。

また、機構は、EGFR の発現に関する患者背景因子と本薬の有効性の関係については現時点で明確ではないと判断している。申請者は、本薬の効果予測因子に関する探索的な検討（海外第Ⅱ相試験（BO18279 試験））が実施中（最終登録患者の最終観察日 2007 年 7 月 25 日予定）であり、2007 年末に完成予定の試験報告書を Roche 社より入手次第、中外製薬株式会社臨床開発部が試験結果の解釈・評価を実施し、効果予測因子に関する国内での製造販売後臨床試験実施の可否を判断すると説明した。機構はこの申請者の方針は受け入れられるものと判断し、遅滞なく進めるよう指示した。

以上より、機構は二次治療以降の NSCLC 患者を対象として本薬の有効性や臨床的位置付けの検討を目的とした新たな臨床試験を直ちに実施する必要はないと判断した。

専門協議において、この機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 安全監視対策について

申請者は、審査報告（1）に示した安全監視対策を提示している。専門協議において、本薬の流通管理や全例調査の実施に協力を得ている医師から処方されたことを明確とするための患者確認シートの使用による安全監視対策を取る必要があるとの機構の判断は専門委員より支持された。加えて、専門委員より、国内臨床試験成績からは本薬の ILD 様事象の精密な発現率は明確ではないことを考慮し、製造販売開始後の当面の間は、院内処方に限

定する方策やがん拠点病院等の施設のみに納入限定をする方策、患者登録があった時点で必要量を医療機関に納入する方策等、極めて厳格に流通管理を行うこともやむを得ないのではないかとの意見も出された。

機構は、上記の流通制限の実施について申請者に見解を求めた。

申請者は、現在の医療システムでは経口製剤の納入を、特定の医療機関に限定することは運用上の問題があるため、院外処方を製造販売後に禁止することは現実的には困難である旨を説明し、機構は回答を了承した。機構は、申請者の提案する流通管理方法の問題点として、患者確認シートを持たない患者又は家族が院外の調剤薬局に本薬の処方箋を持参した場合、すなわち全例調査の契約を行っていない医師により本薬が処方された場合には、薬剤師が処方箋を発行した医師とその医療機関を申請者に確実に連絡する体制及び患者確認シートを持たない患者への処方状況を申請者が速やかに把握する体制が必要であり、得られる情報から安全対策上必要な対策（流通制限を含む）を適切に行う必要があると考え、当該内容について申請者へ指示した。

6. その他

1) 発疹と生存期間の関連性について

発疹発現と全生存期間の関係について、申請者は、背景因子が様々に交絡する可能性があり、発疹発現の有無と全生存期間に関する結論を導くことは困難としているが、専門委員から、発疹なしのサブグループにおいて、本薬群がプラセボ群より劣っていること（本薬群 MST：2.22 カ月<122 例>、プラセボ群 MST：4.24 カ月<202 例>）についての考察が必要との指摘があった。

申請者に追加解析を求めたところその結果の概略は以下の通りであった。

発疹なしの集団におけるプラセボ群と本剤投与群の比較を、交絡要因として可能性が考えられた EGFR の状態で層別した上で行った結果でも、投与群間の差は残り、EGFR の状態のみではこの差は説明できなかった（下表）。

発疹なしの集団における EGFR 変異と全生存期間中央値

EGFR 変異		本薬群 MST	プラセボ群 MST
あらゆる EGFR 遺伝子変異	変異あり	3.01 カ月（6 例）	3.32 カ月（15 例）
	変異なし	2.04 カ月（18 例）	3.52 カ月（43 例）
Exon19 欠損型変異及び Exon21 の点突然変異（L858R）	変異あり	4.96 カ月（3 例）	3.32 カ月（11 例）
	変異なし	1.87 カ月（21 例）	3.52 カ月（47 例）

さらに、EGFR 発現の程度が生命予後に影響を与える閾値と、EGFR 発現の程度が本薬投与群における発疹発現に影響を与える閾値との差違によって交絡が生じている可能性がなか EGFR 蛋白発現について追加解析を求めたが、明確な傾向は見いだされなかった。

機構は、現時点で原因を特定することはできていないが、本薬群又はプラセボ群における発疹の発現要因は異なると考えられ、発疹なしのサブグループにおいては本薬投与群で PS 不良例が多く含まれており、このような要因の偏りによって交絡が引き起こされている可能性も否定できないと考える。

発疹なしのサブグループにおける患者背景（PS）

PS	本薬群	プラセボ群
0, 1	60 例（49%）	137 例（68%）
2, 3	62 例（51%）	65 例（32%）

サブグループにおける症例数、イベント数が限定されていることもあり、現時点でより詳

細な検討が困難であることはやむを得ないと考えるが、申請者は、予後の差が交絡によるものとするのであれば交絡要因の探索を今後も継続するべきであり、その発疹発現の機序についても継続して検討するべきと考える。

2) ゲフィチニブからの切替えに関する安全性について

機構は、臨床試験又は海外の市販後においてゲフィチニブから本薬に切り替えた症例の有無と当該症例での安全性データを説明し、ゲフィチニブから本薬へ切り替える上での安全上の注意点について考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験及び海外製造販売後での使用経験から、ゲフィチニブによる前治療が本薬の安全性プロファイルへ重大な影響を及ぼす可能性は認められなかった。しかしながら、文献及び F.Hoffmann-La Roche 社グローバル安全性データベースによって得られた情報は限られているため、ゲフィチニブから本薬に切り替える上での注意点について結論付けることはできなかった。ゲフィチニブからの切替えの有無及びゲフィチニブ投与時の副作用の発現状況に係らず、本薬投与にあたっては、ILD等を含む有害事象について十分な観察を行い、早期診断及び適切な治療・処置を行っていくことが重要であるとする。

機構は、ゲフィチニブから本薬に切り替えた症例における安全性情報については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

3) 申請資料の不備等について

本薬は、厚生労働大臣が設置する「未承認薬使用問題検討会議」(第5回 2005年7月開催)で取り上げられ、優先審査品目として迅速に承認審査が進められた。しかしながら、申請者から提出されている直近の他の承認申請資料と同様(審査報告書 アバスチン点滴静注用 100mg/4mL、同 400mg/16mL 参照)、申請時に提出された資料中に数百の誤記、図表の間違い等があったこと、並びに海外製造業者から十分な情報が提供されないままに申請書が作成されたものと考えられる内容、及び誤った解析結果による回答があったことに加え、原資料の保管状況を申請者が把握できない部分が含まれていたこと等が審査途中で明確となり、申請後の申請資料や照会の回答内容の改訂が繰り返された。機構は申請資料の膨大な変更が行われたことは、申請資料の品質管理・品質保証が不徹底なままに申請され、また回答作成がなされていると考えざるを得ない。今回の審査に際しては、当該改訂の繰り返しにより確認等多大な時間及び労力を費やさざるを得ず、効率的な審査の実施が遂行できなかった状況であった。今後、申請者は申請資料にかかる品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実現するべきと考える。

III. 総合評価

本薬は EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤であり、切除不能な再発・進行性の NSCLC 患者においては、一次治療例で標準的ながん化学療法と本薬を併用した場合の有効性は認められなかったものの、二次治療以降での使用においては本薬単独で臨床的有用性を発揮するという特徴を有している。

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間を8年とすることが適当であり、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人にはエルロチニブとして150mg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、患者の症状により適宜減量する。

[承認条件]

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[指示事項]

製造販売後においては、間質性肺疾患様事象発現等の安全性情報を適切に収集・解析し、間質性肺疾患様事象の発現の危険因子を特定するために、必要な更なる検討を実施し、結果については公表すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、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）、非小細胞肺癌の治療法等について十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。
2. 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。
3. 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加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2時間後の間の服用は避けること。

IV. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）作成時点で申請者に確認中又は照会中であった内容に対して、以下の回答が提出された。

1) QOL について（審査報告（1）p67）

機構は、BR.21 試験の各症例における QOL スコアの経時推移について確認した結果、一部の試験実施国で QOL 評価が不能であったこと及びサイクル数の増加に伴って QOL 評価例数が減少すること（審査報告書（1）参照）から、咳嗽、呼吸困難及び疼痛を指標とした QOL 症状の無増悪期間が、プラセボ群に対して本薬群で延長したことは、臨床的に意義がある可能性が示唆されていると考えるが、本薬による QOL 改善効果は BR.21 試験成績において明確でないと判断した。

2) 生存期間に影響を及ぼす因子の解析結果について（審査報告（1）p70）

生存期間に影響を及ぼす因子の解析結果（単変量・多変量解析）について、当該解析結果の統計パッケージの出力の提示を求めたところ、申請者より以下の内容が提出された。

当該解析結果は、公表文献（N Eng J Med 2005; 353: 123-132）に掲載された結果を引用したもので、当該資料を提出することは不可能である。また、申請者が実施に再解析を実施した結果（下表参照）、文献に掲載された結果と一部不整合が認められるが、解析結果に大きな違いはない。なお、申請者は、当該解析の説明変数として主要評価項目の解析の層化調整因子はモデルに含めず検討した結果である。

生存期間に影響を及ぼす患者背景因子の解析結果

因子		例数	単変量解析		多変量解析	
			HR (95% CI) *	p 値	HR [95% CI] **	p 値***
治療薬	本薬	488	0.7 [0.6, 0.9]	<u>0.001</u>	0.7 [0.6, 0.9]	0.002
	プラセボ	243				
年齢	60 歳未満	332	0.8 [0.6, 1.0]	0.04	NI	
	60 歳以上	399	0.8 [0.6, 1.0]	0.02		
性別	男性	475	0.8 [0.6, 0.9]	0.01	NI	
	女性	256	0.8 [0.6, 1.1]	0.13		
組織型	腺癌	365	0.7 [0.6, 0.9]	0.008	0.8 [0.6, 0.9]	0.004
	非腺癌	366	0.8 [0.6, 1.0]	0.07		
PS	0 又は 1	486	0.7 [0.6, 0.9]	0.003	NA	
	2	182	0.8 [0.5, 1.1]	0.11		
	3	63	0.8 [0.4, 1.3]	0.33		
先行化学療法の治療効果	CR 又は PR	292	0.7 [0.5, 0.9]	0.004	NA	
	SD	287	0.8 [0.6, 1.1]	0.18		
	PD	152	0.9 [0.6, 1.2]	<u>0.39</u>		
先行化学療法数	1	<u>364</u>	0.8 [0.6, <u>1.0</u>]	0.03	NA	
	2 又は 3	<u>367</u>	0.8 [0.6, <u>1.0</u>]	0.02		
白金製剤を含む先行化学療法の有無	あり	<u>678</u>	0.7 [0.6, 0.9]	<0.001	NA	
	なし	<u>53</u>	<u>1.4</u> [0.7, 2.7]	0.30		
EGFR 蛋白発現	陽性	184	0.7 [0.5, 0.9]	0.02	NA	

	陰性	141	0.9 [0.6, 1.4]	0.70		
	不明	406	0.8 [0.6, 1.0]	0.03		
喫煙歴	あり/過去にあり	545	0.9 [0.7, <u>1.1</u>]	0.14	対照群 0.8 [0.6, 1.0]	0.048
	なし	146	0.4 [0.3, 0.6]	<0.001		
	不明	40	1.1 [0.5, <u>2.2</u>]	0.80		
人種	東洋人	91	0.6 [0.4, 1.0]	0.06	0.7 [0.5, 0.9]	0.01
	東洋人以外（不明を含む）	640	0.8 [0.7, 0.9]	0.01		

NI: not included in the final model （最終モデルに含めない）

NA: not applicable as a stratification factor （層別因子として不適当）

*：単変量解析の HR は治療群を共変量に含めた Cox model から算出

**：それぞれの共変量の HR は Cox 回帰分析の最終モデルから算出

***：p 値は、「喫煙歴なし」と、「喫煙歴あり」及び「不明」との比較のために算出

下線部の数値が修正箇所

機構は、公表論文と申請者の解析結果に大きな違いはないとする説明は了承するものの、評価資料として提出している臨床試験成績について、申請者が当該解析結果を確認することなく公表文献の内容を回答として提出することは問題であったと考える。

また、割付け時の EGFR 蛋白発現状況に基づくデータを使用し、全生存期間に影響を与える因子についての考察を求め、申請者は、多変量 Cox 回帰を実施し、以下のように回答した。

全生存期間の多変量 Cox 回帰

因子	単変量解析	多変量解析	
	p 値	p 値	HR [95%CI]
<u>最終モデルに含まれる因子</u>			
治療薬 本薬：プラセボ	0.002	<0.001	0.73 [0.61, 0.87]
PS 2, 3 : 0, 1	<0.001	<0.001	1.67 [1.40, 2.01]
先行化学療法の治療効果 SD : CR or PR PD : CR or PR	0.069 <0.001	0.709 0.016	0.96 [0.80, 1.16] 1.34 [1.06, 1.70]
白金製剤を含む先行化学療法の有無 あり：なし	0.407	0.026	1.44 [1.04, 1.98]
喫煙歴 あり/過去にあり：なし 不明：なし	<0.001 0.557	<0.001 0.184	1.55 [1.23, 1.94] 1.31 [0.88, 1.96]
組織型 扁平上皮癌：腺癌 その他：腺癌	<0.001 0.476	0.051 0.934	1.21 [1.00, 1.48] 0.99 [0.79, 1.24]
過去 6 カ月間の体重減少 5-10% : <5% >10% : <5% 不明 : <5%	<0.001 <0.001 0.173	<0.001 <0.001 0.747	1.62 [1.31, 2.01] 2.21 [1.70, 2.87] 1.07 [0.71, 1.61]
初発診断時からランダム化までの期間 6-12 カ月 : <6 カ月 >12 カ月 : <6 カ月	0.024 <0.001	0.789 0.079	1.04 [0.79, 1.36] 0.79 [0.60, 1.03]
<u>最終モデルに含まれない因子</u>			
先行化学療法数 2 又は 3 : 1	0.497	0.144	
タキサン系薬剤を含む先行化学療法の有無	0.828	0.250	

あり：なし			
地域 カナダ・米国以外：カナダ・米国	0.810	0.364	
EGFR 蛋白発現 陰性：陽性 不明：陽性 EGFR × 治療群（交互作用）	0.749 0.128 0.065	0.520 0.809 0.212	
性別 男性：女性	0.043	0.740	
年齢 ≥65 歳：<65 歳	0.706	0.929	

全生存期間の多変量 Cox 回帰（人種を含む）

因子	単変量解析	多変量解析	
	p 値	p 値	HR [95%CI]
<u>最終モデルに含まれる因子</u>			
治療薬 本薬：プラセボ	0.002	<0.001	0.73 [0.62, 0.87]
人種 アジア人：非アジア人	<0.001	0.041	1.33 [1.01, 1.74]
PS 2, 3：0, 1	<0.001	<0.001	1.66 [1.38, 1.99]
先行化学療法の治療効果 SD：CR or PR PD：CR or PR	0.069 <0.001	0.619 0.019	0.95 [0.79, 1.15] 1.33 [1.05, 1.69]
白金製剤を含む先行化学療法の有無 あり：なし	0.407	0.035	1.41 [1.02, 1.94]
喫煙歴 あり/過去にあり：なし 不明：なし	<0.001 0.557	0.001 0.277	1.49 [1.19, 1.87] 1.25 [0.84, 1.87]
組織型 扁平上皮癌：腺癌 その他：腺癌	<0.001 0.476	0.048 0.957	1.22 [1.00, 1.48] 1.01 [0.80, 1.26]
過去 6 カ月間の体重減少 5-10%：<5% >10%：<5% 不明：<5%	<0.001 <0.001 0.173	<0.001 <0.001 0.567	1.58 [1.28, 1.96] 2.17 [1.67, 2.82] 1.13 [0.75, 1.70]
初発診断時からランダム化までの期間 6-12 カ月：<6 カ月 >12 カ月：<6 カ月	0.024 <0.001	0.740 0.083	1.05 [0.80, 1.38] 0.79 [0.60, 1.03]
<u>最終モデルに含まれない因子</u>			
先行化学療法数 2 又は 3：1	0.497	0.174	
タキサン系薬剤を含む先行化学療法の有無 あり：なし	0.828	0.196	
地域 カナダ・米国以外：カナダ・米国	0.810	0.568	
EGFR 蛋白発現 陰性：陽性 不明：陽性 EGFR × 治療群（交互作用）	0.749 0.128 0.065	0.678 0.585 0.202	
性別 男性：女性	0.043	0.654	
年齢 ≥65 歳：<65 歳	0.706	0.935	

HR は各行に示した二つの水準のうち右側の水準に対して算出

主要評価項目の解析の層化調整因子をモデルに含めない解析で全生存期間に影響を与えることが示唆された喫煙歴及び組織型は、主要評価項目の解析の層化調整因子をモデルに含めた解析においても予後因子であることが示唆された。また、検討されたモデルによらず、喫煙歴なし又は腺癌はそれぞれ他の水準と比べて死亡リスクが減少するという結果は変わらなかったが、人種が全生存期間に影響を与える因子であるかの明確な結論は得られなかったと考察している。

本解析結果による、審査報告（1）で記載した機構の見解への変更はない。

3) 出血について（審査報告（1）p79）

本薬とワルファリンとの相互作用が示唆されると判断した理由について、作用機序の観点から、申請者は以下の内容を回答した。

本薬とワルファリンとの相互作用の機序として、両剤の高いタンパク結合性及び CYP450 活性の変化に基づいていると推察した。しかしながら、タンパク結合性に関しては、*in vitro* 試験の結果、本薬 0、1.5 及び 8.0µg/mL におけるワルファリン（7.4µg/mL）のタンパク結合率はそれぞれ 98.3、98.3 及び 98.5%であったことから、本薬がワルファリンのタンパク結合に及ぼす影響はないと考えられる。また、CYP450 活性については、ラセミ体であるワルファリンの薬効本体である（S）体の主要代謝酵素 CYP2C9 に対して、本薬は阻害作用を有さないか、有しても殆ど影響しない（審査報告（1）「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照）。一方、薬効が（S）体の 1/5 である（R）体の主要代謝酵素 CYP1A2 及び 3A4 に対して、本薬は CYP3A4 を、代謝物 OSI-420 は CYP1A2 及び 3A4 を阻害する可能性があることから（「3.2 薬物動態試験に関する資料」の項参照）、本薬が（R）体の代謝に影響を及ぼす可能性はあると考えられる。ただし、INR が増加した被験者の（R）体の血中濃度を測定していないことから、本薬が（R）体の薬物動態に影響を及ぼし、INR が増加したと断定することはできない。以上より、本薬とワルファリンとの相互作用の機序は現時点で明らかではない。

機構は、本薬とワルファリンとの相互作用の機序については、文献調査を含め、今後も情報収集していく必要があると考える。

4) 眼障害について（審査報告（1）p82）

コンタクトレンズの使用に特に制限を設けなかった国内第Ⅱ相試験（JO16565 試験）における、コンタクトレンズの使用と本薬による眼障害との関係について、申請者は以下のよう説明している。

角膜障害（点状角膜炎、角膜びらん、角膜炎）の発現頻度は、コンタクトレンズの使用条件の違いにも関わらず JO16564 試験の発現状況を上回るものではなかった。しかし、コンタクトレンズ使用時に想定される物理的刺激や表層創傷と本薬投与との関連性については、なおも明確な見解は得られていないのが現状である。コンタクトレンズの使用による主要な眼障害は角膜障害であるが、国内第Ⅱ相試験（JO16565 試験、JO18396 試験）における本薬投与前の眼科的検査にて角膜に関連する異常所見を認めた 13 例（JO16565 試験：8 例、JO18396 試験：5 例）の経過からは、本薬投与によって角膜障害悪化のリスクが高くなる傾向は示唆されなかった。本薬使用中に何らかの眼の異常が現れた場合には直ちに眼科的検査を行うとともに、必要に応じて適切な処置を行うことが重要である。

機構は、本回答により審査報告（1）で記載した機構の見解への変更はなく、コンタクト

レンズの使用を禁忌とする必要はないと判断しているが、本薬による角膜障害は非臨床毒性試験から予想される毒性であり、臨床試験においても有害事象として認められていることから、資材等も用いて、眼の異常の自覚症状に留意する必要があることを注意喚起するよう申請者に指示した。

V. 審査報告 (1) の改訂

ページ	行	改訂前	改訂後
9	表中	加速試験 保存期間 1、3、6 カ月	加速試験 保存期間 3、6 カ月
17	下 4	6.8 μ mol/L (2,756ng/mL)	6.8 μ mol/L (2,675ng/mL)
17	下 3	7.0 μ mol/L (2,675ng/mL)	7.0 μ mol/L (2,754ng/mL)
21	9	本薬の腫瘍増殖抑制はゲフィチニブより低用量	本薬の腫瘍増殖抑制は、ゲフィチニブの報告（イレッサ錠 250 申請資料概要）より低用量
41	下 4	喫煙者（6718ng・h/mL、689ng/mL、34.8ng/mL）より低かった	喫煙者（6718ng・h/mL、689ng/mL、34.8ng/mL）の方が低かった
52	表中	248-005 本薬 25～100mg 週、3 週投与後 1 週間休薬、50～200mg day 1、day 4～24 投与後 1 週間休薬、150mg 反復	248-005 本薬 100～1600mg/週、1、8、15 日目（4 週後）
		208-002 200mg、1 日 1、2 又は 3 回投与（計 30 回）	208-002 200mg 1 日 1 回 1 日目、18 日目 200mg 1 日 2 回 4～17 日目（計 30 回）
		OSI-774-105 本薬 150mg 単回±リファンピシン	OSI-774-105 本薬 150mg 1 日目、本薬 450mg 15 日目、リファンピシン 600mg 8～18 日目
		BP20046 本薬 100mg 単回±オメプラゾール	BP20046 本薬 150mg 1 日目 15 日目、オメプラゾール 40mg 11～17 日目
57	下 5	（HR 1.06、p=0.4883、log-rank 検定）	（HR 1.06、p=0.4863、log-rank 検定）
57	下 3	277/280 例（48%）	277/580 例（48%）
58	表中	肺浮腫 NOS	肺水腫 NOS
59	17	データカットオフ日（2003 年 6 月 11 日）	データカットオフ日（2003 年 7 月 11 日）
60	下 2	治験薬による毒性と判断された症例は本薬群 2/280 例（2%）	治験薬によると判断された症例は本薬群 2/282 例（2%）
61	8	データカットオフ日（20 年 月 日）	データ固定日（20 年 月 日）
61	表中	総計（件数）、本薬群 15、プラセボ群 11	総計（件数）、本薬群 17、プラセボ群 11
68	4	無作為割付時の割付因子	主要評価項目の解析時の層化調整因子
71	9	本薬又はゲフィチニブでは	本薬では
71	表中	試験全体 前治療レジメン数 1 症例数 本薬群 143 東洋人 前治療レジメン数 1 症例数 本薬群 20	試験全体 前治療レジメン数 1 症例数 本薬群 243 東洋人 前治療レジメン数 1 症例数 本薬群 16
73	8	2.3%（6/268 例）	2.3%（6/258 例）
73	下 5	血清アルブミン（低値）が報告	血清アルブミン（低値）、初回診断 ILD 発現までの期間（6 カ月以内）、正常肺占有率（50%）、年齢（55 歳以上）心血管の合併症が報告
74	3	発現例の 2 例で本薬投与前に、それぞれ間質性肺炎、放射線肺臓炎を合併していたことから	発現例において、投与前の CT 画像にて特発性肺線維症及び間質性肺炎の所見が確認されていることから
76	1	早期（day 8 が 2 例、day 13 が 1 例）	早期（day 7、day 8、day 13 が各 1 例）
78	23	中央値は 30 日（範囲 2～165 日）	中央値は 15 日（範囲 2～78 日）

80	下 12	当該症例は肝機能障害発現前より発疹（Grade 3）が認められていたため、薬剤性の肝障害が疑われ、本薬の投与が中止された	当該症例は薬剤性の肝障害が疑われ、投与が中止された
85	下 13	EGFR 陽性 78 例、陰性 74 例	EGFR 陽性 127 例、陰性 111 例
85	下 5	副次的に EGFR 蛋白陽性例	主要評価項目の一つとして EGFR 蛋白陽性例
94	18	治験薬投与開始後 8 日目（7 日間投与）に間質性肺炎が発現し、	治験薬投与開始 7 日目に間質性肺炎が発現し、
94	下 6	67 例	62 例
95	22	C-反応性蛋白増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各 17 例（37.0%）	C-反応性蛋白増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、疲労各 17 例（37.0%）
96	下 4	25mg 2 回投与/ケトコナゾール群	100mg 2 回投与/ケトコナゾール群及びケトコナゾール非投与群
97	下 5	233/242 例（95.9%）	233/242 例（96.2%）
98	下 2	14/121 例（11.6%）	14/242 例（8.6%）
98	下 1	有害事象	副作用
99	2	肺浸潤顕影（lung infiltration）発現の 3 例はいずれも本薬	肺浸潤（lung infiltration）発現の 3 例（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）はいずれも治験薬
99	4	本薬を 8 日間投与し、投与中止 8 日後に死亡した症例及びプラセボ群で治験開始 55 日目に死亡した症例は、ともに病理所見から薬剤性の ILD と診断された。	本薬を 8 日間投与し、投与中止 8 日後に死亡した症例は病理所見から薬剤性の ILD と診断された。
99	9	すべてに本薬又はプラセボが投与され	のうち 526 例に本薬、533 例にプラセボが投与され
99	11	本薬併用群 164/209 例（99.5%）	本薬併用群 208/209 例（99.5%）
99	12	Grade 3 以上の事象は各 164/209 例（78.4%）及び 157/208 例（45.5%）	Grade 3 以上の事象は各 164/209 例（78.5%）及び 157/208 例（75.5%）
99	13	本薬群（75%）において発現率が高かった（プラセボ群 69%）	本薬群（90.0%）において発現率が高かった（プラセボ群 82.2%）
99	14	本薬群では下痢の発現率が顕著に高値を示した（本薬群 40%、プラセボ群 17%）。群間の不均衡が最も顕著に認められたのは皮膚障害の発現率（それぞれ 70%及び 34%）であり、主に本薬投与との関連性が知られる発疹によるものであった（本薬 66%、プラセボ群 19%）。本薬群での発現率が高かったそれ以外の器官別大分類は、代謝及び栄養障害（各々 38%及び 33%：主に食欲不振及び脱水）、臨床検査（各々 28%及び 21%：主に体重減少）、腎及び尿路障害（各々 13%及び 7%：主に腎不全）、眼障害（各々 9%及び 5%：主に結膜炎）であった。	高頻度に見られた事象は下痢（本薬併用群 3.8%、化学療法群 1.1%）及び発疹（ざ瘡様皮膚炎）（本薬併用群 0.8%、化学療法群 0%）であった。薬剤投与に関連する脱水の発現率は本薬併用群 0.6%、化学療法群 0%であった。投与変更又は中止に至った有害事象は、下痢（本薬併用群 14.3%、化学療法群 3.0%）及び発疹（本薬併用群 22.4%、化学療法併用群 1.5%）であった。本薬併用群では、化学療法群に比べて薬剤投与に関連する重篤な有害事象の発現率が高かった（本薬併用群 8.6%、化学療法群 2.4%）。
99	下 3	（化学療法群 17%）	（本薬併用群 40%、化学療法群 17%）
99	表中	頭痛 15（5）	頭痛 25（5）
100	7	277/280 例（48%）	277/580 例（48%）
100	下 10	肺炎が 2 例	肺臓炎が 2 例
103	22	21 例全例	21 例中 20 例
105	6	別の症例で認められた PT 延長及び Grade 3 の低カリウム血症	別の症例で認められた PT 延長 1 例及び Grade 3 の低カリウム血症 3 例
105	8	低マグネシウム血症 1 例	低マグネシウム血症 3 例
105	14	本薬 100mg/カペシタビン 825mg/m ² 、1 日 2 回、DTX 75mg/m ² を	本薬 100mg/日、カペシタビン 1000mg/m ² 1 日 2 回を 14 日間、DTX 75mg/m ² を

105	21	6 例に、最初の 6 週間の治療コース中に 2 件の投与量制限毒性（嘔吐 Grade 3、下痢 Grade 3）が発現し、	6 例のうち 2 例で最初の 6 週間の治療コース中に投与量制限毒性（嘔吐 Grade 3、下痢 Grade 3）が発現し、
-----	----	---	--

p22 表
(改訂前)

国内臨床試験における ILD 様事象症例

試験	症例番号	年齢	性別	喫煙歴 (ブリンクマン指数)	ILD 様事象 発現日	ILD 診断日	ILD タイプ 分類*	転帰
JO16564	A [#]	68	男	不明×不明 (1,850) ¹⁾	day 7 (呼吸困難)	day 8	HP	day 26 死亡
JO16565	C [#]	67	男	なし又は殆どなし	day 103	day 84	COP	day 145 死亡
	B [#]	75	男	40 本/日×16 年 (640)	day 52	day 52	EP	回復
JO16565	D [#]	39	女	なし又は殆どなし	day 85	day 86	COP	回復
	F [#]	69	男	20 本/日×50 年 (1,000)	day 13	day 13	放射性肺臓炎	回復
JO18396	E [#]	60	男	80 本/日×38 年 (3,040)	day 8	day 8	COP	day 73 死亡

*：EP；Eosinophilic Pneumonia（好酸球性肺炎）、HP；Hypersensitivity Pneumonia（過敏性肺臓炎）、COP；Cryptogenic Organizing Pneumonia（特発性器質化肺炎）

¹⁾ 重篤な有害事象に関する報告書からの情報

(改訂後)

国内臨床試験における ILD 様事象症例

試験	症例番号	年齢	性別	喫煙歴 (ブリンクマン指数)	ILD 様事象 発現日	投与期間 (日)	ILD タイプ 分類*	転帰
JO16564	A [#]	68	男	不明×不明 (1,850) ¹⁾	day 7	8	HP	day 34 死亡
JO16565	C [#]	67	男	なし又は殆どなし	day 103	84	COP	day 145 死亡
	B [#]	75	男	40 本/日×16 年 (640)	day 52	52	EP	回復
JO16565	D [#]	39	女	なし又は殆どなし	day 85	86	COP	回復
	F [#]	69	男	20 本/日×50 年 (1,000)	day 13	13	放射性肺臓炎	回復
JO18396	E [#]	60	男	80 本/日×38 年 (3,040)	day 8	8	COP	day 73 死亡

*：EP；Eosinophilic Pneumonia（好酸球性肺炎）、HP；Hypersensitivity Pneumonia（過敏性肺臓炎）、COP；Cryptogenic Organizing Pneumonia（特発性器質化肺炎）

¹⁾ 重篤な有害事象に関する報告書からの情報

なお、本改訂後も審査報告（1）に記載した機構の判断に変更はない。

[#]新薬承認情報提供時に置き換えた