

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 タルセバ錠25mg、同錠100mg

〔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21年9月18日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は平成 27 年 10 月 18 日までとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 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。
2. 本剤の投与が、膵癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 23 年 5 月 13 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 25mg、同 100mg
[一 般 名]	エルロチニブ塩酸塩
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 21 年 9 月 18 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg 又は 109.29mg（エルロチニブとして 25mg 又は 100mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第五部

審査結果

平成23年5月13日

[販 売 名] タルセバ錠 25mg、同 100mg

[一 般 名] エルロチニブ塩酸塩

[申 請 者 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 9 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な膵癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、間質性肺疾患、皮膚障害、消化管障害（下痢）、出血、肝機能障害、眼障害等については、製造販売後調査において更なる検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量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

○ 治癒切除不能な膵癌

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合

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。

2. 治癒切除不能な膵癌の場合

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100mg 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。

(下線部追加)

[承認条件] 1. 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。
2. 本剤の投与が、膵癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 22 年 12 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タルセバ錠 25mg、同 100mg
[一 般 名]	エルロチニブ塩酸塩
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg 又は 109.29mg (エルロチニブとして 25mg 又は 100mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>○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</u> <u>○治癒切除不能な膵癌</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>1. 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合</u> 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。 <u>2. 治癒切除不能な膵癌の場合</u> <u>通常、成人にはエルロチニブとして 100mg 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。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は、新効能及び新用量に係る申請であるが、申請用量は既承認用量を超えないこと、及び併用されるゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）とは作用機序及び主要代謝酵素が異なることから、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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) 本薬の概要

エルロチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）は、米国 OSI Pharmaceuticals, Inc（以下、「OSI社」）と Pfizer社により共同で実施された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、以下、「EGFR」）（ErbB1又はHER1）チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」）の探索研究で見出された 4-anilinoquinazoline 骨格を有する化合物である。本薬は、EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより、EGFR のリン酸化を抑制し、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。

本薬を有効成分とするタルセバ錠 25mg、同 100mg 及び同 150mg は、「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」を効能・効果として、2007 年 10 月に承認されており、今般は 150mg 製剤を除く二品目の効能・効果及び用法・用量の承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）がなされた。

(2) 開発の経緯等

海外において、膵癌に対する本薬とGEMとの併用投与の臨床開発は、米国OSI社、米国Genentech社、及びスイスF. Hoffmann-La Roche社（以下、「Roche社」）により行われた。20年 月 から本薬とGEMとの併用投与の海外第Ⅰ相試験（以下、「OSI-774-155試験」）が実施され、2001年11月から膵癌患者を対象とした、本薬（100mg又は150mg）とGEMとの併用投与の海外第Ⅲ相試験（以下、「PA.3試験」）が実施された。

米国では、PA.3試験成績に基づき、OSI社により20年 月 に効能追加に関する一部変更承認申請が行われ、「TARCEVA in combination with gemcitabine is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer.」を効能・効果として、2005年11月に承認されている。

EUでは、PA.3試験成績に基づき、Roche社により、20年 月 に効能追加に関する一部変更承認申請が行われたが、20年 月、欧州医薬品委員会（以下、「CHMP」）から本薬の承認について否定的な見解を示された。

CHMPは同年 月、Roche社との議論を踏まえ、適応を「転移性患者」に限定することで、リスクとベネフィットのバランスの観点から本薬の有用性は期待できると判断し、「Tarceva in combination with gemcitabine is indicated for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer. When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account (see section 4.2 and 5.1). No survival advantage could be shown for patients with locally advanced disease.」（注：4.2: Posology and method of administration、5.1: Pharmacodynamic properties）を追加効能として、2007年1月に承認された。なお、2010年12月時点において、本薬は膵癌に関する効能・効果にて76の国又は地域で承認されている。

本邦では、米国での承認後の2006年12月から、本薬とGEMとの国内併用第Ⅱ相試験（以下、「JO20302試験」）、及びJO20302試験の継続投与試験（20年 月 ～20年 月、以下、「JO21097試験」）が実施された。

今般、国内JO20302/21097試験及び海外PA.3試験を主な試験成績として、「治癒切除不能な膵癌」を申請効能・効果とした本薬の一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

1) GEM 併用投与によるヒト膵癌由来 HPAC 細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 PHM-0191）

ヒト膵癌由来HPAC細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本薬とGEM併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後15日目（Day 1）から、本薬50又は75mg/kg、若しくは溶媒（captisol）が1日1回21日間連日経口投与、また、GEM 20mg/kg又は生理食塩水が週1回3週間静脈内投与され、Day 22における腫瘍体積及び腫瘍増殖抑制率（以下、「TGI」）が算出された（下表）。

本薬及び GEM 併用投与の腫瘍増殖抑制作用 (in vivo)

投与群		腫瘍体積 (mm ³)		TGI (%)
		Day 1	Day 22	
溶媒 (captisol)	生理食塩水	226±23	938±122	—
本薬 50mg/kg	生理食塩水	225±25	634±58 ^{*1}	42
本薬 75mg/kg	生理食塩水	223±25	554±112 ^{*1}	54
溶媒 (captisol)	GEM 20mg/kg	227±21	549±66 ^{*1}	55
本薬 50mg/kg	GEM 20mg/kg	224±25	371± 28 ^{*1,2,3}	79

平均値±標準偏差、n=8、*1: 溶媒対照群 (captisol及び生理食塩水) に対して $p \leq 0.05$ 、*2: 本薬50mg/kg 単独投与群に対して $p \leq 0.05$ 、*3: GEM 20mg/kg単独投与群に対して $p \leq 0.05$ (*1、*2及び*3ともに Wilcoxon検定)、TGI (%) = $[1 - (\text{Day 1からDay 22までの各投与群の腫瘍体積変化量平均値} / \text{Day 1からDay 22までの対照群の腫瘍体積変化量平均値})] \times 100$

溶媒対照群 (captisol及び生理食塩水) と比較して、本薬50及び75mg/kg投与群において有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、膵癌に対する本薬の有効性が示唆された、と申請者は説明している。

また、本薬又はGEM単独投与群と比較して、本薬50mg/kg及びGEM 20mg/kg併用投与群において、有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、本薬とGEMとの併用投与により、膵癌細胞に対する本薬の有効性が増強されることが示唆された、と申請者は説明している。

2) GEM 併用投与によるヒト膵癌由来 CFPac-1 細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 M20-158)

初回承認申請時において、ヒト膵癌由来CFPac-1細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、本薬 (100mg/kgを1日1回28日間経口投与) とGEM (400mg/kgを週1回2週間静脈内投与) 併用時の腫瘍増殖抑制作用が検討された試験成績が提出されている。当該試験では、CFPac-1細胞株に対して本薬の腫瘍増殖抑制作用は認められなかった (下表)。

本薬及び GEM 併用投与の腫瘍増殖抑制作用 (in vivo)

投与群		腫瘍体積 (mm ³)		TGI (%)
		Day 1	Day 41	
溶媒 (captisol)	生理食塩水	131±15	896±527	—
本薬 100mg/kg	—	150±33	889±212	—47
—	GEM 400mg/kg	147±22	247±55	62
本薬 100mg/kg	GEM 400mg/kg	135±17	194±85	71

平均値±標準偏差、n=7~8、TGI (%) = $[1 - (\text{Day 41の各投与群の腫瘍体積中央値} / \text{Day 41の対照群の腫瘍体積中央値})] \times 100$

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬は検討された一部の膵癌細胞株に対し増殖抑制作用を示すことから、膵癌に対して本薬の有効性が得られる可能性はあると考える。しかしながら、膵癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序及び本薬の薬効と関連する因子についての申請者の考察は、薬理学的な裏付けに乏しく、今後も引き続き検討することが望ましいと考える。

(1) 膵癌に対する本薬の有効性について

機構は、本薬は膵癌細胞株に対し増殖抑制作用を示す場合があるものの、下記1) から3) における検討の結果、①本薬によるEGFRシグナル伝達阻害と腫瘍増殖抑制作用には明らかな関連性が認められていないこと、及び②活性型KRAS変異を有する膵癌に対する本薬の作用機序は明らかでないことから、約90%の患者に活性型KRAS変異が認められる膵癌に対し、本薬のEGFRシグナル伝達阻害に基づく有効性が薬理学的に期待できると結論付けることは困難と考える。膵癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用の機序については、本薬の投与対

象を選択する上で有益な情報となることから、今後も申請者自らが積極的に検討し、新たな情報を得ていく必要があると考える。

1) EGFR と本薬の有効性との関係について

本薬はEGFR-TKIであり、EGFRのリン酸化を抑制し、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。一方、初回承認審査時において、非臨床及び臨床ともに非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）ではEGFR発現量と本薬の有効性との間に明らかな相関性は見出されておらず、本薬は、EGFRチロシンキナーゼ阻害以外の機序を介して腫瘍増殖抑制作用をもたらす可能性も考えられていた（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）。

機構は、膵癌におけるEGFRの状態（発現量、リン酸化状態及び変異）と本薬の腫瘍増殖抑制作用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。

以下の*in vitro*及び*in vivo*試験の検討結果からは、膵癌におけるEGFRの状態と本薬の腫瘍増殖抑制作用との間に、明らかな関連性は示唆されていないと考える。

<EGFRの発現量について>

ヒト膵癌由来細胞株（PANC-1、HPAF-II、AsPc-1、CAPAN-1、HPAC、MiaPaCa-2）を用いた*in vitro*での検討の結果、EGFRの発現量と本薬の細胞増殖抑制作用との間に明らかな関係は認められなかった（Am J Sur 2003; 186: 431-6）。また、膵癌患者由来癌細胞を移植したヌードマウスでは、EGFRの発現量と本薬の腫瘍増殖抑制作用との間に明らかな関係は認められなかった（Cancer Res 2008; 68: 2841-9）。

<EGFRのリン酸化状態について>

EGFRがリン酸化されているHPAC細胞を用いて、本薬によるEGFRのリン酸化状態の変化と腫瘍増殖抑制作用との関係を*in vitro*及び*in vivo*で検討した結果、EGFRのリン酸化が完全に阻害され、腫瘍増殖抑制作用が認められた（Oncol Lett 2010; 1: 231-5）。また、膵癌患者由来癌細胞を移植したヌードマウスでは、EGFRのリン酸化が認められた患者由来癌細胞において、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた（Cancer Res 2008; 68: 2841-9）。

一方、膵癌患者由来癌細胞を移植したヌードマウスを用いた他の公表論文では、本薬は癌細胞のEGFRリン酸化を阻害したが、癌細胞に対するアポトーシス誘導は認められなかった（Mol Cancer Ther 2002; 1: 777-83）。以上のことから、EGFRのリン酸化状態と本薬の腫瘍増殖抑制作用には明らかな関係は認められていない。

<EGFR変異について>

ヒト膵癌由来細胞株9株のEGFR遺伝子変異を検討した結果、6株で変異が認められたが、すべての変異がサイレント変異（2361G>A又は2454G>A）であった（Surgery 2007; 141: 464-9）。また、膵癌患者由来癌組織のEGFR遺伝子変異を検討した結果、2361A>Gのサイレント変異のみが31例中25例で認められた（Surgery 2007; 141: 464-9）。さらに、膵癌患者由来癌組織のEGFR遺伝子変異を検討した結果、66例中1例のみに、EGFRのチロシンキナーゼ部位にアミノ酸変異（C818Y）が認められたが、NSCLCで報告されているEGFR-TKIに対する感受性又は耐性変異とは異なり、当該変異の生理学的意義は不明である（Cancer 2007; 109: 1561-9）。

機構は、膵癌におけるEGFRの状態と、本薬の腫瘍増殖抑制作用との間に現時点では明らかな関連が認められていないことから、本薬がEGFRシグナル伝達経路を阻害することで、膵癌に対して有効性を示すと結論付ける薬理学的な裏付けは乏しいと考える。

2) KRAS と本薬の有効性との関係について

機構は、EGFRシグナル伝達経路において主要な役割を果たすKRASの活性型変異と本薬の腫瘍増殖抑制作用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。

膵癌患者及びヒト膵癌由来細胞株においては、活性型KRAS変異が約90%に認められることが報告されている (Cell 1988; 53: 549-54, Cancer Res 1989; 49: 4682-9, Mol Cancer Ther 2006; 5: 2051-9)。

KRASに活性型変異が認められる癌細胞は、EGFRのリン酸化を介さない恒常的なRAS-MAPK経路の活性化が生じることから、本薬によるEGFRリン酸化阻害がRAS-MAPK経路の活性化を抑制できない可能性が考えられる。しかしながら、本薬は、以下の検討の結果から、KRAS変異を有する膵癌細胞においても、RAS-MAPK以外のEGFR下流シグナル伝達経路であるPI3K-AKT又はSTAT経路を抑制することで、腫瘍増殖抑制作用を示す可能性があると考ええる。

- 下表のとおり、KRAS変異株に対しても、本薬は11株中7株で細胞増殖を抑制した (Mol Cancer Ther 2006; 5: 2051-9)。

本薬の細胞増殖抑制作用

ヒト膵癌由来細胞株	KRAS	阻害率 (%)
BxPC3	野生型	69
HPAC	変異型	53
CFPAC		51
Capan-1		50
HPAF-II		41
Hs766T		37
Capan-2		22
AsPC-1		22
SW1990		9
PANC1		9
MiaPaCa-2		8
A1165		2

- 3例の膵癌患者由来癌細胞 (KRAS野生型：1種、KRAS変異型：2種) を移植したヌードマウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制効果を検討した結果、KRAS野生型では腫瘍増殖抑制作用が認められた。2種のKRAS変異型のうち、1種では腫瘍増殖抑制が認められなかったものの、もう1種では腫瘍増殖抑制が認められた (Cancer Res 2008; 68: 2841-9)。

機構は、以下のように考える。

活性型KRAS変異を有する一部のヒト膵癌由来細胞株に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められることが報告されているものの、申請者が本薬はRAS-MAPK以外のEGFR下流シグナル伝達経路であるPI3K-AKT又はSTAT経路を抑制することで、腫瘍増殖抑制作用が得られると考察する根拠となる結果が示されていないことから、KRAS変異を有する膵癌細胞に対して本薬が腫瘍増殖抑制作用を示す機序は明らかでないと考える。

3) E-cadherin と本薬の有効性との関係について

本薬は、CFPac-1細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、腫瘍増殖抑制作用が認められなかった (「<提出された資料の概略> 2) GEM併用投与によるヒト膵癌由来CFPac-1細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用」の項参照) ことから、機構は、当該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。

上皮間葉移行 (Epithelial-mesenchymal transition、以下、「EMT」) に関する検討の結果、CFPac-1細胞株は間葉系細胞の性質を有することが報告されている (Cancer Res 2009; 69: 5820-8)。

E-cadherinの発現が正常な上皮系様癌細胞では、 β -cateninがE-cadherinに接着し、Wnt/ β -cateninシグナル経路が遮断されている。一方、E-cadherinが発現していない間葉系様癌細胞では、遊離した β -cateninを介してWnt/ β -cateninシグナル経路が活性化され、癌の増殖、浸潤及び転移に関与していることが報告されている（Cancer Res 2005; 65: 9455-62、Lung Cancer 2002; 36: 115-24）。

また、ヒトNSCLC由来細胞株を用いた*in vivo*での検討の結果、上皮系細胞の性質を有する細胞株は、本薬に対して感受性を示すものの、EMTの結果、E-cadherinの発現が減少した間葉系細胞の性質を有する細胞株（Calu-6、H460）は、本薬に対して非感受性であった（Cancer Res 2005; 65: 9455-62）。

以上より、CFPac-1細胞株においては、EMTの結果、E-cadherinの発現量減少により活性化したWnt/ β -cateninシグナル経路が、腫瘍の増殖に寄与しているため、本薬が腫瘍増殖作用を示さなかった可能性があると考ええる。

機構は、Wnt/ β -cateninシグナル経路の活性化により、本薬の腫瘍増殖抑制作用が低下することを考察する根拠となる結果が全く示されていないことから、本薬が間葉系細胞の性質を有するCFPac-1細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示さない機序は明らかでないと考える。

（2）耐性獲得機序について

NSCLCにおいて、EGFRのT790M変異が、本薬に対する耐性化獲得に寄与することが示されていた（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）。

機構は、肺癌における本薬に対する耐性獲得機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NSCLCでは、本薬の抵抗性予測因子/耐性因子として、EGFRのT790M変異及びc-MET遺伝子増幅が知られており、当該因子が本薬に対する耐性獲得に寄与していることが示唆されている。一方、肺癌では、本薬に対する耐性獲得機序に関する知見は報告されていない。

癌細胞は、薬剤により腫瘍増殖に関わる特定のシグナルが阻害されると、他の生存・増殖シグナルへの依存度を高めることで、耐性を獲得すると考えられる。本薬に対しても、肺癌細胞がEGFR以外のシグナルへの依存度を高めることで、耐性を獲得する可能性が考えられる（Oncology 2009; 77: 400-10、Biologics 2009; 3: 419-28）。

機構は、肺癌における本薬に対する耐性獲得機序については、不明であると考ええる。NSCLCとの異同を含め、申請者自らが積極的に検討し、新たな情報を得ていく必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、癌患者を対象として、GEM併用時の本薬のPK及び肝機能障害が本薬のPKに及ぼす影響が検討された。

（1）国内第Ⅱ相試験（JO20302試験<2006年12月～20■■年■■月>）

切除不能な局所進行又は転移性肺癌患者107例（PK解析対象：ステップ1は標準的薬物動態試験として実施された6例、ステップ2は本薬のトラフ濃度のみの測定が実施されたステップ1の6例を含めた103例）を対象に、本薬とGEM併用投与時の血漿中本薬濃度が検討された（下表）。用法・用量は、4週間を1サイクルとして、本薬は100mgを1日1回経口投与（ステップ1ではサイクル1の3日目以降）とし、GEMは1,000mg/m²を週1回3週間点滴静脈内投与した後、1週間休薬することとされた。

ステップ1の3日目（本薬投与1日目）及び8日目の本薬の $t_{1/2}$ 及びCL/Fは同程度であったが、 t_{max} は3日目に比べ8日目で延長した。また、8日目の AUC_t は25,952ng・h/mLであり、3日目の AUC_{inf} （47,679ng・h/mL）に比べ低値であった。本薬の主要代謝物である「OSI-420」の血漿中濃度は、血漿中本薬濃度の約1/10であり、本薬と同様に消失した。また、3日目及び8日目の $t_{1/2}$ から推定された累積係数は3.50であり、3日目と8日目の AUC 、 C_{max} 及び C_{min} の比（それぞれ2.01、1.66及び2.54）より高値であったが、当該理由は不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（ステップ 1）

測定対象	測定時点	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	Vd/F (L)
本薬	3日目	2.7±1.0	1,091±322	47,679±46,440	3.91±2.44	48.7±52.4	71.0±75.2	130±34.6
	8日目	8.0±8.2	1,760±457	101,532±89,294* ¹	3.97±0.77* ^{1,2}	54.9±62.6* ¹	82.1±93.4* ¹	317±397* ^{1,3}
OSI-420	3日目	2.7±1.0	93.1±44.1	1,852±760	—	22.2±15.8	33.1±22.7	—
	8日目	9.0±7.6	170±64.5	6,053±2,280* ⁴	—	32.8±25.5* ⁴	50.4±38.2* ⁴	—

平均値±標準偏差、n=6、—：算出せず、*¹：n=4（2例で消失相を算出するための十分な血漿中本薬濃度が得られなかった。）、*²：CL_{ss}/F、*³：Vd_{ss}/F、*⁴：n=3（3例で消失相を算出するための十分な血漿中本薬濃度が得られなかった。）

申請者は、初回承認申請時に提出した国内第 I 相試験（JO16564試験）における100mg投与群及び150mg投与群（23日目）における本薬及びOSI-420の C_{max} 及び AUC_t と、本試験（8日目）における本薬及びOSI-420の同PKパラメータを比較し、GEM併用が本薬のPKに及ぼす影響について、以下のように考察している。

本試験（ステップ1）及びJO16564試験における100mg投与群の本薬の C_{max} は、それぞれ1,760ng/mL及び1,023ng/mL、 AUC_t はそれぞれ25,952ng・h/mL及び14,623ng・h/mLであり、いずれのPKパラメータも本試験（ステップ1）で高値を示す傾向が認められた。また、JO16564試験の150mg投与群を100mg投与に換算した C_{max} 及び AUC_t は、それぞれ1,590ng/mL及び28,452ng・h/mLであり、本試験結果と同程度であった。100mg投与群の本薬の C_{max} 及び AUC_t に2試験間で差異が認められた要因は、本薬のPKパラメータの個体間変動が大きく、またJO16564試験の100mg投与群では150mg投与群に比べて C_{max} 及び AUC_t が低値を示した症例が多かったことであると考え（機構注：JO16564試験の100mg投与群で低値を示した原因は特定されていない）。OSI-420の C_{max} 及び AUC_t についても、本薬と同様の傾向が認められた。以上のことから、GEM併用が本薬及びOSI-420のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

また、GEMのPKについては、1日目（GEM単独投与時）及び8日目（本薬併用時）の血漿中GEM濃度のPKパラメータが同程度であったことから（下表）、GEMのPKは本薬併用の影響を受けない、と申請者は説明している。

GEM の PK パラメータ（サイクル 1）

測定時点	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	0.50±0.02	30,117±12,183	13,957±5,162	124±48.4	0.58±0.20
8日目	0.51±0.04	22,700±3,273	10,735±1,456	147±31.1	0.63±0.28

平均値±標準偏差、n=6

（2）海外第 I 相試験（OSI-774-155試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

切除不能な再発、局所進行又は転移性膵癌患者、若しくはGEMに奏効する可能性のある悪性腫瘍患者26例（100mg投与群12例、150mg投与群14例）を対象に、本薬とGEM併用投与時の血漿中本薬濃度が検討された（下表）。用法・用量は、本薬100又は150mgを1日1回経口投与（サイクル1の3日目以降）、GEMはサイクル1では8週間を1サイクルとして、1,000mg/m²を週1回7週間点滴静脈内投与後、1週休薬し、サイクル2以降では、4週間を1サ

イクルとして、1,000mg/m²を週1回3週間点滴静脈内投与後、1週休薬することとされた。サイクル1の3日目（本薬投与1日目、本薬単独投与時）では、本薬の消失相の血漿中濃度が十分には得られなかったことから、本薬のPKパラメータは算出されていない。サイクル1の8日目（GEM併用投与時）の本薬のPKパラメータは以下のとおりであった。

本薬の PK パラメータ（サイクル1の8日目）

測定対象	投与量 (mg/day)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng・h/mL)	CL _{ss} /F (L/h)
本薬	100	2.61±1.49	1,700±1,240	23,300±26,800* ¹	10.1±10.9* ¹
	150	2.53±2.15	1,990±701	28,900±16,000* ²	7.24±4.77* ²
OSI-420	100	4.00±2.29	125±95.0	2,320±2,710* ³	—
	150	3.04±2.25	217±177	3,630±3,700* ²	—

平均値±標準偏差、n=11（100mg 投与群：休薬1例、1例の検体は本薬の消失に関わる肝機能が低下した患者の検体であり、PK解析に影響を及ぼす可能性があるため、計2例が解析から除外された。また、150mg 投与群で誤って100mgを投与された1例が解析に追加された。150mg 群：GEM減量の1例、投与方法逸脱の2例が解析から除外された。）、—：算出せず、*¹：n=6（5例で消失相を算出するための十分な血漿中本薬濃度が得られなかった。）、*²：n=9（2例で消失相を算出するための十分な血漿中本薬濃度が得られなかった。）、*³：n=5（6例で消失相を算出するための十分な血漿中本薬濃度が得られなかった。）

申請者は、本薬並びにOSI-420のC_{max}及びAUC_τについて、本試験（GEM併用投与時）と、固形癌患者を対象に本薬100mg又は150mgを単独投与した海外第Ⅰ相試験（248-004試験）（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）を比較し、GEM併用が本薬のPKに及ぼす影響を以下のように考察している。

本試験の100mg投与群、及び248-004試験の150mg投与群を100mg投与あたりに換算したC_{max}はそれぞれ1,700ng/mL及び1,117ng/mL、AUC_τはそれぞれ23,300ng・h/mL及び17,851ng・h/mLであり、いずれのPKパラメータも本試験で高値を示す傾向が認められたが、本薬のPKの個体間変動の程度と比べると大きな差ではなかった。なお、248-004試験の100mg投与群については、2例又は3例のみの結果であるため、本試験との十分な比較検討は出来なかった。また、本試験と248-004試験における本薬のC_{max}及びAUC_τを比較した結果（二元配置分散分析）、いずれのパラメータについても、GEMによる有意な影響は認められなかった（C_{max}：p=0.825、AUC_τ：p=0.484）。OSI-420のC_{max}及びAUC_τは、2試験間で同程度の値であった。

一方、GEMのC_{max}及びAUC_{inf}は、サイクル1の1日目（GEM単独投与時）と8日目（本薬併用時）で同程度であり（下表）、GEMのPKに本薬併用による影響はない、と申請者は説明している。

GEM の PK パラメータ（サイクル1）

測定時点	本薬投与量	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
1 日目	100mg	7* ¹	13,600±10,000	6,900±3,660
	150mg	13* ²	14,800±8,890	7,540±3,730
8 日目	100mg	5* ³	15,000±5,760	8,390±3,110
	150mg	11* ⁴	14,300±7,200	7,330±3,510

平均値±標準偏差、*¹：6例で測定試料調整ミスのため薬物濃度測定不能、また、150mg投与群で誤って100mgを投与された1例が解析に追加された、*²：投与方法逸脱の1例が解析から除外された、*³：6例で測定試料調整ミスのため薬物濃度測定不能、休薬1例、採血をされなかった1例の計8例が解析から除外された、*⁴：投与方法逸脱の2例、GEMを減量した1例が解析から除外された

また、申請者は、上記のJO20302試験及びOSI-774-155試験におけるPKパラメータを比較し、JO20302試験における本薬及びOSI-420のC_{max}及びAUC_τは、いずれもOSI-774-155試験の範囲内であり、中央値も同程度であったことから、NSCLC患者と同様に、肺癌患者においてもPKパラメータに明らかな民族差はない、と説明している。

(3) 海外第Ⅰ相試験（OSI-774-104試験＜2011年11月～2013年1月＞）

肝機能の異なる固形癌患者36例（正常肝機能患者21例、中等度（Child-Pugh B）肝障害患者15例）を対象に、本薬150mgを単回経口投与し、本薬のPKに及ぼす肝機能障害の影響が検討された。正常肝機能患者に対する中等度肝機能障害患者の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕は、それぞれ74.0%〔57.3%, 95.6%〕及び92.2%〔69.1%, 123.2%〕であり、 C_{max} は正常肝機能患者に比して中等度肝障害患者で有意に低かった。また、正常肝機能患者と中等度肝機能障害患者の t_{max} は、それぞれ2時間及び6時間であり、中等度肝機能障害患者において t_{max} の遅延が認められた。さらに、本薬の主要代謝物であるOSI-420について同様に検討した C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比〔90% CI〕は、それぞれ77.7%〔59.4%, 101.7%〕及び118.5%〔87.1%, 161.2%〕で、本薬と同様に C_{max} は正常肝機能患者に比べて中等度肝障害患者で低値であり、 t_{max} が遅延した。経口投与時の理論上の C_{max} の算出式（ $C_{max} = F \times D/V \times (ka/ke)^{1/(1-ka/ke)} = F \times D/V \times e^{ke \times t_{max}}$ 、 F ：バイオアベイラビリティ、 D ：投与量、 V ：分布容積、 ke ：消失速度定数、 ka ：吸収速度定数）のうち、本試験の正常肝機能患者と中等度肝機能障害患者における $t_{1/2}$ はそれぞれ15.2時間及び18.0時間であり、消失速度定数は両患者間で同程度であった。 C_{max} の算出に關与する消失速度定数と吸収速度定数のうち、消失速度定数は同程度であることから、中等度肝機能障害患者における本薬及びOSI-420の C_{max} の低下は、吸収速度定数が低下したことによる t_{max} の遅延が原因と推察される。しかし、 AUC は両患者間で大きな差は認められていないことから、バイオアベイラビリティは変化していないと考えられる、と申請者は説明している。

なお、①本薬の約95%が $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（AAG）に結合すること、②肝機能障害患者では血漿中AAG濃度が正常肝機能患者に比べ25%高いことが報告されていること（Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 43-53）、及び③AAGは本薬のPKパラメータに影響を及ぼす要因であることから（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）、正常肝機能患者及び中等度肝機能障害患者の血漿中AAG濃度を比較した。その結果、当該血漿中AAG濃度は、それぞれ124mg/dL 及び125.5mg/dLであり、両患者間で差異は認められなかった。

以上より、肝機能障害患者に対する用量調節は必要ない、と申請者は説明している。

(4) 海外第Ⅲ相試験（PA.3試験＜2001年11月～2003年1月＞）

切除不能な局所進行性又は転移性膵癌患者を対象に、本薬若しくはプラセボとGEMとの併用投与（本薬群：282例（PK解析対象：204例）、プラセボ群：284例）がなされ、本薬のPKが検討された。用法・用量は、本薬は100mg又は150mgを1日1回経口投与され、GEMはOSI-774-155試験と同一の投与スケジュールの設定とされた。

本試験204例（408測定点）と、固形癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（A248-101試験、A248-1003試験、A248-1007試験及びOSI2288g試験）及びNSCLC患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（BR.21試験）の591例（2,576測定点）のデータを基に、非線形混合モデル（NONMEM）による母集団薬物動態（PPK）解析が行われた。本薬のPKは1-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬のCL/Fに及ぼす共変量（GEM併用、投与量及びCYP1A阻害剤併用）の影響は認められなかった。また、ベイズ推定法により算出したGEM併用時の膵癌患者のCL/F、 V_c/F 及び $t_{1/2}$ は、それぞれ4.31L/h、216L及び43時間であり、本薬単独投与時の他癌腫でのCL/F、 V_c/F 及び $t_{1/2}$ の推定値（それぞれのパラメータの範囲は、3.96～5.44L/h、221～242L及び32.4～51.8時間）と同程度であったことから、本薬のPKに癌腫による差異は認められない、と申請者は説明している。

(5) 申請者による考察

1) 本薬曝露量と有効性について

国内JO20302試験（PK解析対象103例）における本薬及びOSI-420のトラフ濃度と、腫瘍縮

小効果（本薬：p=0.5900、OSI-420：p=0.8198、Wilcoxon検定）、全生存期間（Overall survival、以下、「OS」）（本薬：p=0.3982、OSI-420：p=0.7254、Cox回帰分析）及び無増悪生存期間（Progression free survival、以下、「PFS」）（本薬：p=0.5171、OSI-420：p=0.6644、Cox回帰分析）との関連性は、いずれも認められなかった。なお、海外臨床試験においては、本薬の曝露量と有効性との関連性は検討していない。

2) 本薬曝露量と安全性について

国内JO20302試験（PK解析対象103例）において、本薬及びOSI-420のトラフ濃度と重要な有害事象（下痢、出血性事象、ILD、発疹、嘔吐及び肝機能障害）の発現率との関連性を、ロジスティック回帰分析により検討した。OSI-420のトラフ値と嘔吐の発現率との間に、有意な相関が認められたが（p=0.0045）、OSI-420は本薬濃度の1/10程度の血漿中濃度であること、及び初回承認申請時に提出された試験成績からは、当該相関性は認められていないことから、JO20302試験において偶発的に得られた結果である可能性があると考ええる。また、Grade 3以上の下痢と本薬及びOSI-420のトラフ濃度との間に関連性が認められたが（本薬：p=0.282、OSI-420：p=0.0346）、Grade 3以上の下痢の発現例は4/106例（PK解析対象：3例）と限られていることから、本解析結果からは明確な結論は導き出せないと考ええる。

<審査の概略>

(1) 本薬のPKにおける人種の影響

申請者は、以下に示す理由から、本薬のPKは、GEM併用時の肺癌患者においても明らかな民族差は認められない旨を説明している。

- 肺癌患者を対象としたJO20302試験における本薬並びにOSI-420の C_{max} 及び AUC_t と、同患者を対象としたOSI-774-155試験における同PKパラメータを比較した結果、日本人と外国人との間では明らかな民族差は認められなかったこと。
- 本薬単独投与では、既承認のNSCLC患者において日本人と外国人との間で明らかな民族差は認められなかったこと。
- PPK解析結果から、NSCLCを含む他の悪性腫瘍患者を対象とした本薬単独投与時と肺癌患者でのGEM併用時の本薬のPKが同様であること。

機構は、JO20302試験及びOSI-774-155試験における本薬の C_{max} 及び AUC_t の比較から、外国人に比べて日本人で高値を示す傾向が認められていると考ええる。しかし、既承認のNSCLC患者では、日本人より外国人で本薬単独投与時の C_{max} 及び AUC_t が高値となる場合が認められており（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）、本薬のPKパラメータの個体間変動が大きいことも踏まえると、現時点で得られている試験成績からは、本薬のPKに日本人と外国人との間で明らかな差異は見出されていないと考える。

(2) 薬物動態学的相互作用

1) 本薬のPKに及ぼすGEMの影響

申請者は、本薬単独投与された国内外の第I相試験での本薬のPKパラメータと、JO20302試験及びOSI-774-155試験におけるGEM併用時の本薬のPKパラメータの比較検討から、本薬のPKはGEM併用の影響を受けない、と説明している（「<提出された資料の概略>（1）国内第II相試験」及び「<提出された資料の概略>（2）海外第I相試験」の項参照）。

機構は、JO20302試験及びOSI-774-155試験との比較に用いられた国内外の第I相試験は、採血点等が異なり、また本薬のPKパラメータの個体間変動が大きいことも踏まえると、本薬のPKパラメータについて試験間での厳密な比較をすることは困難と考えるものの、本薬のPKにGEM併用による明らかな影響は認められていないと考える。

2) GEMのPKに及ぼす本薬の影響

機構は、JO20302試験及びOSI-774-155試験成績から、GEM単独投与時と本薬併用時のGEMのPKとの間に、明らかな差異は認められていないことから、本薬はGEMのPKに影響を及ぼさないと考える。

(3) 本薬のPKと安全性の関係

申請者は、国内JO20302試験において、代謝物OSI-420のトラフ値と嘔吐の発現率に相関が認められたことについて、偶発的に得られた結果である可能性があると考察し、Grade 3以上の下痢の発現率と本薬及びOSI-420のトラフ値との関連性については、結論できないと説明している（「＜提出された資料の概略＞（5）2）本薬曝露量と安全性について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

本薬投与後の嘔吐の発現機序は不明確であることから、OSI-420のトラフ濃度と嘔吐の発現率との関連性について、OSI-420濃度が本薬濃度と比べて低いこと及び初回承認申請時の資料では認められていないことのみを以って、今般の試験成績を偶発的な結果であると判断することは適切ではないと考える。また、Grade 3以上の下痢と本薬及びOSI-420のトラフ濃度との関連性については、初回承認申請時に提出されたOSI2298g試験及びBO16411試験においても、Grade 3以上の下痢と、本薬及びOSI-420のトラフ濃度との相関が認められており（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）、膀胱癌患者での使用時に、Grade 3以上の下痢が、本薬及びOSI-420濃度に依存して発現する可能性は否定できないと考える。現時点では、本薬及びOSI-420の曝露量と安全性については明確ではない点が残されているものの、これまでに得られている解析結果を医療現場に周知するとともに、今後、新たな知見が得られた際にも適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 肝機能障害患者における用量調節

機構は、OSI-774-104試験の結果から、正常肝機能患者と中等度肝機能障害患者との間で、AUCの明らかな差異が認められていないこと、及び認められたPKの差異が有する臨床的意義が明確ではないことを踏まえ、中等度肝機能障害患者に対して用量調節は必要ないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜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、国内で実施された第Ⅱ相試験2試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験の計4試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅲ相試験1試験が提出された。なお、国内第Ⅰ相試験（JO16564試験）及び海外第Ⅰ相試験（248-004試験）については、初回申請時に総括報告書が評価資料として提出されているため、今般の申請時には提出されていない。

臨床試験等の一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO20302	II	切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者	107	4週間を1サイクルとして、本薬100mgをステップ1ではサイクル1の3日目から、ステップ2ではサイクル1の1日目から、1日1回経口投与。また、4週間を1サイクルとして、GEM 1,000mg/m ² を1、8、15日目に点滴静脈内投与。	奏効率 安全性
		JO21097*	II	切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者	13	4週間を1サイクルとして、本薬100mgを1日1回経口投与する。また、4週間を1サイクルとして、GEM 1,000mg/m ² を1、8、15日目に点滴静脈内投与。	安全性
	海外	OSI-774-155	I	切除不能な再発、局所進行又は転移性膵癌患者、若しくはGEMに奏効する可能性のある悪性腫瘍患者	26	本薬100mg又は150mgをサイクル1の3日目から1日1回経口投与。GEMは1,000mg/m ² を、サイクル1は8週間を1サイクルとして、1、8、15、22、29、36、43日目、サイクル2以降は4週間を1サイクルとして、1、8、15日目に点滴静脈内投与。	安全性 薬物動態
		PA.3	III	切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者	569	本薬100mg、150mg又はプラセボを1日1回経口投与。GEMは 1,000mg/m ² を、サイクル1は8週間を1サイクルとして、1、8、15、22、29、36、43日目、サイクル2以降は4週間を1サイクルとして、1、8、15日目に点滴静脈内投与。	全生存期間 安全性
参考	海外	BO17706	III	転移性膵癌患者	607	本薬 100mg を 1 日 1 回 経 口 投 与。GEM は 1,000mg/m ² を、サイクル1は8週間を1サイクルとして、1、8、15、22、29、36、43日目、サイクル2以降は4週間を1サイクルとして、1、8、15日目に点滴静脈内投与。BVは5mg/kgを2週間隔で点滴静脈内投与。	全生存期間 安全性

GEM：ゲムシタビン塩酸塩、BV：ベパシズマブ（遺伝子組換え）、*：JO20302試験の参加者を対象とした継続投与試験

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、またPKに関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第II相試験（5.3.5.2-1：JO20302試験<2006年12月～2011年11月>）

切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者（目標症例数：6例（ステップ1）、94例（ステップ2）、計100例）を対象に、本薬とGEM併用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、国内12施設で実施された。

本試験では、国内において本薬とGEM併用投与の忍容性・安全性を確認する投与群（ステップ1）が設定された。ステップ1及びステップ2ともに、8サイクルの投与終了時点において、被験者が投与継続を希望し、治験責任医師又は治験分担医師が本薬の投与継続を必要と判断した場合には、継続投与試験（JO21097試験）に移行し、本薬及びGEMの継続投与を行うことが可能とされた（「(1) 2) 国内第II相試験」の項参照）。

用法・用量は、本薬については、4週間を1サイクルとして、ステップ1では1サイクル目の3日目から、ステップ2では1サイクル目の1日目から、100mgを1日1回経口投与することとされた。GEMは、4週間を1サイクルとして、1、8及び15日目に1,000mg/m²を点滴静脈内投与することとされた。投与期間は、最大8サイクルの投与を継続することが可能とされた。

本試験に登録された107例（6例（ステップ1）、101例（ステップ2））のうち、登録後にEastern Cooperative Oncology Groupによる全身状態の指標（以下、「ECOG PS」）が悪化し、本薬の投与開始前に治験中止された1例を除いた106例に本薬が投与され、最大の解析対象集団（Full

analysis set、以下、「FAS集団」）及び安全性の解析対象集団とされた。FAS集団のうち、有効性の評価項目の一つとされた最良総合効果及び奏効率（委員会評価、RECIST基準）については、委員会評価により標的病変を有することが確認されたステップ1及び2のうち64例が解析対象とされた。

ステップ1に登録された6例を対象に、サイクル1までの初期安全性が評価された結果、規定されたDLTの発現は1例（Grade 3の下痢）であり、ステップ2の登録が開始された。

有効性について、本試験では副次目的とされ、評価項目の一つとされた最良総合効果及び奏効率（委員会評価、RECIST基準）の評価結果は、下表のとおりであった。また、OS中央値〔95%CI（カ月）〕は、試験期間中のイベント数が3例であったために推定できなかったが、試験期間後の第2回生存転帰調査（20■年■月）を含めた場合は、9.36カ月〔8.31, 11.10〕であった。

最良総合効果及び奏効率（委員会評価、RECIST基準）

最良総合効果	CR	PR	SD	PD	評価不能	奏効率 [95%CI]
例数（%）（64例）	0（0%）	13（20.3%）	19（29.7%）	27（42.2%）	5（7.8）	20.3% [11.3, 32.2]

安全性について、投与期間中及び最終投与後28日以内（7日間の許容範囲を含む）の死亡は3例に認められた。死因は、胃腸出血1例、原疾患進行2例とされ、原疾患進行の2例については、本薬との因果関係は否定された。胃腸出血の1例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-3：JO21097試験＜20■年■月～20■年■月＞）

JO20302試験の8サイクルの投与終了時点において、患者が9サイクル目以降の投与継続を希望し、治験責任医師又は治験分担医師が本薬の投与継続を必要と判断した患者（目標症例数：最大100例）を対象に、JO20302試験終了後の継続投与時の本薬とGEM併用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、国内9施設で実施された。

用法・用量は、JO20302試験終了時と同一の用法・用量とされた。

本試験に登録された13例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中及び最終投与後28日以内（7日間の許容範囲を含む）の死亡は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ相試験（5.3.5.2-4：OSI-774-155試験＜20■年■月～20■年■月＞）

切除不能な再発、局所進行又は転移性膵癌患者、若しくはGEMに奏効する可能性のある悪性腫瘍患者（目標症例数：最大30例）を対象に、本薬とGEM併用投与時の安全性、忍容性、PK及び最大耐量（Maximal tolerated dose、以下、「MTD」）を検討することを目的とした非盲検用量漸増試験が、海外3施設で実施された。

本試験における対象患者については、当初、GEM投与歴のない患者（前化学療法レジメン数は規定なし）を対象に開始され、本薬100mgとGEM 1,000mg/m²の併用投与が9例に行われたが、DLTを発現した3例中2例が2レジメン以上の化学療法歴を有していたため、治験実施計画書が改訂（改訂書第3版）され、Karnofsky performance status（KPS）80%以上の化学療法歴が0又は1レジメンの患者に限定された。当初の計画の対象患者は治療群Ⅰ（コホート1：本薬100mgとGEM 1,000mg/m²の併用）とされ、治験実施計画書改訂後の対象患者は治療群Ⅱ（コホート2：本薬100mgとGEM 1,000mg/m²の併用、コホート3：本薬150mgとGEM 1,000mg/m²の併用、目標症例数：最大36例）とされた。また、治療群Ⅱでは、MTDと判断された用量に、最大18例の膵癌患者の登録が可能とされた。

用法・用量は、本薬については、100mg又は150mgをサイクル1の3日目から1日1回経口投与することとされた。GEMは、1,000mg/m²を、サイクル1は8週間を1サイクルとして、1、8、15、22、29、36、43日目、サイクル2以降は4週間を1サイクルとして、1、8、15日目に点滴静脈内投与することとされた。

本試験に登録された26例（コホート1：9例、コホート2：3例、コホート3：14例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

DLTは26例のうち3例（すべてトランスアミナーゼ増加）に発現したが、いずれもコホート1の症例であり、コホート2及び3は忍容可能と判断された。

安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は5例に認められた。死因は、急性呼吸窮迫症候群（以下、「ARDS」）1例、原疾患進行4例とされ、原疾患進行の4例については、本薬との因果関係は否定されたが、ARDSの1例（コホート3）については、本薬との因果関係は否定されなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：PA.3 試験＜2001年11月～2005年6月、データカットオフ：2004年1月、追跡調査のデータカットオフ：2004年1月＞）

切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者（目標症例数：450例）を対象に、本薬とGEM併用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二重盲検無作為化比較試験が、海外176施設で実施された。

本試験では、試験デザインについて、治験実施計画書の修正及び改訂が計6回行われた。このうち、主な改訂内容は下表のとおりであった。

試験デザインに関する治験実施計画書の主な改訂点

	初回 投与量	全生存期間 の延長	検出力	必要な イベント数	登録 期間	観察 期間	目標 被験者数
治験実施計画書の作成時点 (2004年1月)	150mg	50%	90%	256	12 カ月	2 カ月	470 例
無作為化前 (2004年1月)	100mg	50%	90%	256	12 カ月	2 カ月	470 例
無作為化後 (2004年1月)	100mg 又は 150mg	33%	80%	381	8 カ月	2.8 カ月	800 例
無作為化後 (2004年1月)	100mg 又は 150mg	33%	80%	381	9 カ月	18 カ月	450 例

本薬とGEM併用投与時における本薬の推奨用量を確認する海外第Ⅰ相試験（OSI-774-155 試験）の進捗が遅延したため、PA.3試験の開始時点において開始用量に設定されていた本薬150mgとGEMとの併用投与の安全性情報は得られていなかった。このため、2004年1月、本薬の開始用量は100mgとし、試験開始初期は、本薬100mg/GEM群又はプラセボ/GEM群に無作為化し、本薬100mg/GEM群の安全性が確認された後に、本薬150mg/GEM群への登録を開始する計画に変更された。また、当初の開発計画では、National Cancer Institute Canada Clinical Trial Group（以下、「NCIC CTG」）はPA.3試験と並行して、GEMを対照として本薬とGEM併用投与の有効性を検討する無作為化第Ⅲ相試験を別途実施し、PA.3試験成績と併合解析する予定であったが、2004年1月、PA.3試験の症例数及び実施国を拡大して国際共同試験（日本は含まれない）として実施し、PA.3試験1試験を以て本薬の承認申請を行う開発計画に変更された。この際、NCIC CTG及びOSI社は膵癌領域の医学専門家と協議し、期待する本薬の効果の大きさについて、対照群と試験群のOS間の33%の上乗せ効果は臨床的に意義がある大きさであると判断された。当該変更は帰無仮説の変更ではあるものの、試験開始直後の変更（最初の被験者の割付日：2004年1月1日、治験実施計画書の改訂日：2004年1月1日）であり、試験成績に与える影響はないと判断され、修正された。さらに、2004年1月、追跡期間が18カ月に延長され、9カ月で450例集積する計画に変更された。

用法・用量は、本薬については、本薬100mg（100mgコホート）又は150mg（150mgコホート）を、疾患進行又は忍容不能な毒性の出現まで、1日1回経口投与することとされた。GEMは、1,000mg/m²を、サイクル1は8週間を1サイクルとして、1、8、15、22、29、36、43日目（1週間隔7週投与1週休薬）、サイクル2以降は4週間を1サイクルとして、1、8、15日目（1週間隔3週投与1週休薬）に、30分かけて点滴静脈内投与することとされた。

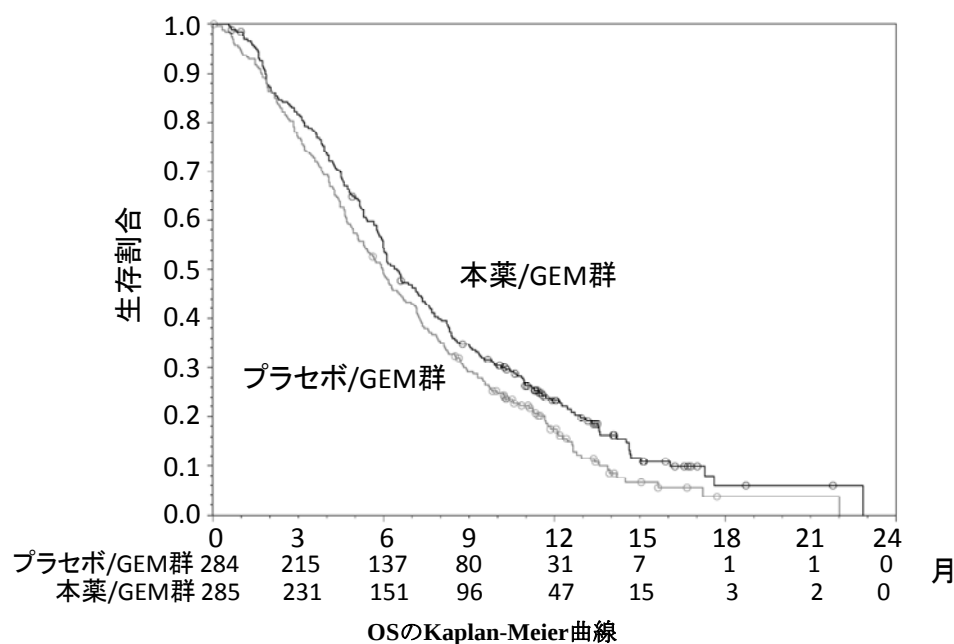
本試験に登録された本薬/GEM群285例（本薬100mg/GEM群261例、本薬150mg/GEM群24例）及びプラセボ/GEM群284例（100mg/GEM群260例、150mg/GEM群24例）、計569例全例がintent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった7例を除外した562例*（本薬/GEM群282例（本薬100mg/GEM群259例及び本薬150mg/GEM群23例）、プラセボ/GEM群280例（100mg/GEM群256例、150mg/GEM群24例））が安全性解析対象集団として評価された。

*：プラセボ/GEM群に割り付けられたにも係わらずサイクル1の後半以後に本薬100mgが投与された1例、及び本薬群に割り付けられたにも係わらずプラセボが投与された1例が認められたが、当該症例は、実際に投与された用量投与群で安全性が評価された。

本試験の主要評価項目はOSとされ、本薬/GEM群のプラセボ/GEM群に対する優越性が検証された。各群のOSの最終解析結果は下表のとおりである。

OSの最終評価結果（ITT集団、併合コホート、2004年1月15日データカットオフ）		
	本薬/GEM 群	プラセボ/GEM 群
ITT 解析対象例数	285	284
死亡例数（%）* ¹	237（83.2）	247（87.0）
OS 中央値（カ月）[95%信頼区間]	6.37 [5.95, 7.23]	5.91 [5.09, 6.67]
層別ハザード比* ² [95%信頼区間]	0.79 [0.66, 0.95]	
p 値* ³	0.011	

*¹：死亡日不明の1例を除く、*²：無作為化時のECOG PS（0/1又は2）及び疾患の進行度（局所進行又は遠隔転移）を層とした層別ハザード比、*³：無作為化時の、ECOG PS（0/1又は2）及び疾患の進行度（局所進行又は遠隔転移）を層とした層別Log-rank検定



安全性について、投与期間中及び最終投与後30日以内の死亡は157例に認められた。死因は、下表のとおりであった。なお、死亡日誤入力のためデータベース上は30日以内の死亡

とされず、総括報告書では死亡として集計されていないが、本薬群でさらに1例の死亡が認められた（死因：他の原発性悪性腫瘍）。

治験薬の投与期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡

	用量群	本薬/GEM 群		プラセボ/GEM 群	
		症例数	死亡例数 (%)	症例数	死亡例数 (%)
投与期間中及び最終投与後 30 日以内の死亡	100mg	259	80 (30.9)	256	69 (27.0)
	150mg	23	3 (13.0)	24	5 (20.8)
死因					
膵癌	100mg	259	66 (25.5)	256	60 (23.4)
	150mg	23	2 (8.7)	24	3 (12.5)
その他の要因	100mg	259	10 (3.9)	256	9 (3.5)
	150mg	23	0	24	2 (8.3)
膵癌及び副作用の合併	100mg	259	3* ¹ (1.2)	256	0
	150mg	23	0	24	0
副作用	100mg	259	2* ² (0.8)	256	0
	150mg	23	0	24	0
膵癌及び治験薬と関連のない合併症	100mg	259	0	256	0
	150mg	23	1 (4.3)	24	0

*1：好中球減少性敗血症、脳出血、肺臓炎各1例、*2：肺臓炎、敗血症各1例

<参考資料>

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.4-1：BO17706 試験＜2005 年 7 月～20 年 月＞）

転移性膵癌患者（目標症例数：各群300例、計600例）を対象に、本薬、GEM及びベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）の3剤併用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二重盲検無作為化比較試験が、海外92施設で実施された。

本試験に登録された転移性膵癌患者607例（ベバシズマブ/本薬/GEM群306例、プラセボ/本薬/GEM群301例）のうち、583例（ベバシズマブ/本薬/GEM群296例、プラセボ/本薬/GEM群287例）に本薬が投与され、投与期間中及び最終投与後28日以内の死亡はベバシズマブ/本薬/GEM群で26/296例（9%）、プラセボ/本薬/GEM群で16/287例（6%）に認められた。ベバシズマブ/本薬/GEM群の死因は、肺塞栓症3例、胃腸出血2例、ARDS、間質性肺疾患、肺出血、胃出血、吐血、腸管腫瘍、急性膵炎、腹膜炎、腹部膿瘍、肺炎、敗血症、脳血管発作、大脳動脈塞栓症、脳梗塞、突然死、心筋梗塞、出血、溶血性尿毒症症候群、黄疸、腫瘍出血、腎不全各1例であり、肺塞栓症3例、ARDS、間質性肺疾患、肺出血、胃腸出血、胃出血、吐血、腸管腫瘍、敗血症、脳血管発作、大脳動脈塞栓症、脳梗塞、突然死、心筋梗塞、腫瘍出血、腎不全各1例については、ベバシズマブ/本薬/GEMとの因果関係は否定されなかった。また、プラセボ/本薬/GEM群の死因は、敗血症性ショック3例、肺塞栓症、呼吸不全各2例、下痢、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、脳血管発作、全身健康状態低下、心不全、心血管不全、肝血腫、脱水、突然死（MedDRA PT：死亡）各1例であり、塞栓症2例、呼吸不全、下痢、脱水、心血管不全各1例については、プラセボ/本薬/GEMとの因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象に、本薬とGEMとの併用投与の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（PA.3試験）と判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国内第Ⅱ相試験（JO20302/JO21097試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、海外PA.3試験について、以下の検討を行った結果、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。なお、日本人における本薬とGEM併用投与時におけるベネフィットとリスクのバランスについては、「(4) 臨床的位置付けについて」の項に記載する。

1) PA.3試験の対照群の設定について

機構は、主な国内外の教科書及びガイドラインの記載から、切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対しては、GEM単独投与が標準的に用いられていた治療選択肢の一つであったことから、PA.3試験の対照として、GEM単独投与を設定したことは適切であったと判断した。

2) PA.3試験の有効性の評価項目及び試験成績について

機構は、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象としたPA.3試験において、主要評価項目をOSと設定したことは適切であると考ええる。

PA.3試験では、試験計画時に設定された目標イベント数は381件であり、381番目の死亡記録を受領後にデータカットオフを行ったにも関わらず、すべての症例報告書（Case report form、以下、「CRF」）を回収後の、最終解析時のイベント数は484件であった。申請者は、当該差異が生じた理由として、①患者が自宅で死亡したために予定した日に来院せず、患者にイベントが発生した日と、医療機関又は治験実施者であるNCIC CTGがイベントを把握した日との間にずれが生じたため、②イベントの収集は紙のCRFを基に行われ、医療機関でCRFが記載された日と、モニターが医療機関を訪問する日との間にずれが生じたため、等と考えられると説明している。

機構は、最終解析結果だけでなく、381件の死亡が認められた時点でのOSの解析結果も確認する必要があると判断した。その結果、申請者より提出された381件の死亡が認められた時点でのOSの解析結果（下表）は、最終解析結果を支持する結果であったことを確認した。

目標イベント数（381件）発生時点での解析結果（ITT集団、併合コホート）		
	本薬/GEM 群	プラセボ/GEM 群
ITT 解析対象例数	285	284
死亡例数（%）	183（64.2）	198（69.7）
OS 中央値（カ月）[95%信頼区間]	6.4 [5.9, 7.1]	5.9 [5.1, 6.7]
層別ハザード比* ¹ [95%信頼区間]	0.80 [0.65, 0.98]	
p 値* ²	0.0288	

*1：無作為化時のECOG PS（0/1又は2）及び疾患の進行度（局所進行又は遠隔転移）を層とした層別ハザード比、*2：無作為化時のECOG PS（0/1又は2）及び疾患の進行度（局所進行又は遠隔転移）を層とした層別Log-rank検定

3) 本薬の効果予測因子について

機構は、膵癌に対する本薬とGEM併用投与の効果予測因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PA.3試験において、KRAS変異、EGFR発現、EGFR遺伝子増幅について、効果予測因子としての検討が行われたが、検討された例数が限られているため、有用な結果は得られなかった（下表）。また、EGFR変異別の検討は、PA.3試験では実施されず、JO20302/JO21097試験では、検体が利用可能な47例すべてがEGFR野生型であったため、効果予測因子としての検討ができなかった。

PA.3試験における効果予測因子の検討結果 (KRAS変異、EGFR発現*¹、EGFR遺伝子増幅*²)

	本薬/GEM		プラセボ/GEM		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値* ³
	例数	OS 中央値 (カ月) [95%信頼区間]	例数	OS 中央値 (カ月) [95%信頼区間]		
KRAS 変異型	49	6.0 [5.2, 7.8]	43	7.4 [5.9, 1.7]	1.07 [0.7, 9.6]	0.78
KRAS 野生型	15	6.1 [5.2, 7.6]	10	4.5 [1.9, 11.2]	0.66 [0.3, 1.6]	0.34
EGFR 発現+	43	7 [5.29, 8.41]	31	5.32 [2.86, 9.56]	0.73 [0.44, 1.21]	0.22
EGFR 発現-	34	6.47[5.29, 11.47]	37	6.11 [4.34, 8.90]	0.77 [0.46, 1.27]	0.30
EGFR 遺伝子増幅+	27	5.3 [5.2, 7.6]	23	5.3 [3.1, 8.5]	0.9 [0.5, 1.7]	0.73
EGFR 遺伝子増幅-	32	8.4 [6.5, 11.5]	25	6.7 [4.3, 8.9]	0.6 [0.3, 1.1]	0.08

*1: 10%以上の腫瘍細胞が免疫組織化学染色 (IHC) 法で染色される場合、*2: 蛍光in situハイブリダイゼーション (FISH) 法で評価、*3: Log-rank検定

現時点において、肺癌に対する有力な本薬の効果予測因子は見出されていないことから、肺癌の二次治療例を対象として、PFSの改善を予測するためのバイオマーカー (EGFRリガンド量、EGFR発現、EGFR遺伝子増幅、HER2発現、HER3発現、KRAS変異、EGFRイントロン1遺伝子多型等) を探索することを目的とした海外第Ⅱ相試験 (BO21129試験、機構注: 本邦は参加していない) が2019年11月から実施中であり、2020年11月に終了予定である。なお、BO21129試験は、EUにおける承認後の義務 (Post approval commitment) であることから、2020年11月末までに当該試験成績をCHMPに提出する予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の効果予測因子については、現時点で明確なものはないと考える。本薬のリスクとベネフィットのバランスを向上させる上で有益な情報になると考えることから、BO21129試験成績については、試験終了後に遅滞なく、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬の効果予測因子については、今後も申請者自らが積極的に検討し、新たな情報を得ていく必要があると考える。

4) 日本人における有効性について

国内第Ⅱ相試験 (JO20302試験) について、外部対照かつGEMの1サイクル目の用法が異なるPA.3試験と比較することは困難であるものの、切除不能な局所進行又は転移性肺癌患者に対して、PA.3試験と遜色のないOS中央値を示していること (「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 1) 国内第Ⅱ相試験」及び「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照) から、PA.3試験の結果を踏まえ、日本人患者においても本薬の有効性への期待について矛盾はない、と機構は考える。

(3) 安全性について (有害事象については、「3. (iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下の検討を行った結果、肺癌患者に対する本薬とGEMとの併用投与時に認められた有害事象は、個々の薬剤に特有な事象であり、注意を要する新たな有害事象は認められていないと考える。ただし、本薬が単独投与されるNSCLCと比較してGEMと併用投与される肺癌において発現率が高い可能性のあるILD様事象の発現については、特に注意する必要があると判断した。

機構は、国内第Ⅱ相試験 (JO20302試験) で実施された安全対策に関する詳細な内容について、申請者が適切に情報提供し、当該安全対策に基づいて緊急時に対応可能な医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行われ、入院・外来治療を問わず、初期症状を含めた、重篤な有害事象の徴候に対する厳重な注意と十分な管理・対応等がとられることによって極めて周回の安全管理がなされるのであれば、本薬の使用は否定されるものではないと判断した。ただし、検討された日本

人での安全性情報は限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、適切かつ迅速に提供を行う必要があると考える。なお、日本人における本薬とGEM併用投与時のリスクとベネフィットとのバランスについては、「(4) 臨床的位置付けについて」の項に記載する。

1) 本薬とGEM併用投与時の安全性プロファイルについて

申請者は、膀胱癌を対象に実施されたPA.3試験及びJO20302/21097試験成績を基に、本薬の安全性について、以下のように説明している。

海外PA.3試験（以下、100mgコホート）において、皮膚障害*、下痢、感染症及び寄生虫症、並びに出血性事象の発現については、プラセボ/GEM群（それぞれ44%、36%、30%並びに7%）と比較して、本薬/GEM群で高かった（それぞれ75%、48%、39%並びに18%）が、当該事象の大半は軽度から中等度であった。出血性事象については、鼻出血等、軽度な事象が多かったが、胃腸出血等、重篤な事象も認められていることから、異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要があると考える。

*：PA.3試験では、ほとんどは発疹として集計され、発疹以外では色素沈着障害、紅斑性皮疹、ざ瘡様皮膚炎等が報告されたが、いずれも1%以下であった。一方、JO20302/JO21097試験では、本薬で認められる発疹、ざ瘡様皮膚炎等の事象を網羅的に検討するため、発疹、ざ瘡、剥脱性発疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、湿疹、皮膚炎及び膿疱性皮疹が「RASH」として集計された。

また、本薬/GEM併用投与の安全性の国内外差について、PA.3試験と比較して、国内JO20302/21097試験において発現率が10%以上高かった有害事象は、下表のとおりであった。ただし、投与中止に至る重篤な有害事象は少なかったこと、GEM単独投与から予測可能な有害事象が含まれていること、又は海外と異なる事象名で集計された可能性がある有害事象が含まれていることから、本邦における使用に際して、海外との発現率の違いが問題となる事象はないと考える。

PA.3試験（本薬/100mg 群）と比較して JO20302/21097試験において
10%以上発現率が高かった有害事象（例数、%）

	PA.3 試験* ¹ (N = 259)		JO20302/21097 試験* ² (N = 106)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害* ³	193 (75)	13 (5)	102 (96.2)	7 (6.6)
食欲不振	134 (52)	16 (6)	81 (76.4)	18 (17.0)
体重減少	101 (39)	5 (2)	68 (64.2)	4 (3.8)
癌疼痛	2 (<1)	1 (1<)	58 (54.7)	4 (3.8)
そう痒症	24 (9)	0	57 (53.8)	1 (0.9)
皮膚乾燥	24 (9)	0	50 (47.2)	0
便秘	80 (31)	12 (5)	45 (42.5)	1 (0.9)
口内炎	56 (22)	1 (1<)	39 (36.8)	0
脱毛症	37 (14)	0	27 (25.5)	0
味覚異常	16 (6)	0	25 (23.6)	0
爪囲炎	0	0	18 (17.0)	2 (1.9)
倦怠感	0	0	17 (16.0)	4 (3.8)
胆管炎	5 (2)	4 (2)	14 (13.2)	7 (6.6)
鼻咽頭炎	0	0	13 (12.3)	1 (0.9)
腹部膨満	1 (<1)	0	12 (11.3)	0

*1：MedDRA ver. 6.1 (NCI-CTC v2.0)、*2：MedDRA ver. 10.0 (NCI-CTC v3.0)、*3：PA.3試験では、ほとんどは発疹として集計され、発疹以外では色素沈着障害、紅斑性皮疹、ざ瘡様皮膚炎等が報告されたが、いずれも1%以下であった。一方、JO20302/JO21097試験では、本薬で認められる発疹、ざ瘡様皮膚炎等の事象を網羅的に検討するため、発疹、ざ瘡、剥脱性発疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、湿疹、皮膚炎及び膿疱性皮疹が「RASH」として集計された。

機構は、以下のように考える。

膀胱に対する本薬とGEMの併用投与の安全性プロファイルは、各薬剤における既知の事象の範囲内であることから、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師が、患者の状態を把握した上で適切に処置を行うことで忍容可能であると考ええる。

国内外の安全性プロファイルの比較については、異なる試験間の比較であることから限界があるものの、国内外で発現率に差異が認められた有害事象に関しては、資材等を用いて十分に注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

2) ILD様事象について

初回承認審査時において、本薬に特徴的な有害事象の一つとして、ILD様事象が認められている（「平成19年7月18日付審査報告書 タルセバ錠25mg、同100mg、同150mg」参照）。また、今般の一部変更承認申請の適応である膀胱に対して本薬と併用投与されるGEMは、添付文書において、間質性肺炎等の肺毒性について注意喚起がなされている。

申請者は、膀胱患者に対する本薬とGEM併用投与によるILD様事象に関して、①国内外における発現状況、②画像上及び臨床上的特徴、③発症機序及び発症予測因子、④製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

<ILD 様事象に関する申請者の説明>

①国内外におけるILD様事象の発現状況について

申請者は、膀胱を対象にした国内外の臨床試験におけるILD様事象の発現状況について、以下のように説明している。

PA.3試験における呼吸器、胸郭及び縦隔障害の発現は、100mgコホートでは、本薬/GEM群118/259例（46%）、プラセボ/GEM群101/256例（39%）であった。また、PA.3試験におけるILD様事象*の発現は、100mgコホートでは、本薬/GEM群で9/259例（3.5%）、プラセボ/GEM群で1/256例（0.4%）、併合コホートでは、本薬/GEM群で10/282例（3.5%）、プラセボ/GEM群で1/280例（0.4%）であった。100mgコホートにおける重篤なILD様事象の発現は、本薬/GEM群で6/259例（2.3%）、プラセボ/GEM群で1/256例（0.4%）、内訳は、肺臓炎5例（本薬/GEM群4例及びプラセボ/GEM群1例）、肺浸潤1例（本薬/GEM群）、ARDS 1例（本薬/GEM群）であった。重篤なILD様事象を発現した本薬/GEM群の6例のうち2例が死亡、3例は回復、1例は軽快した。なお、150mgコホートの本薬/GEM群の1例について、重篤な肺臓炎が報告されている。

OSI-774-155試験においては、本薬及びGEMと関連のある肺の合併症により、5サイクル目の投与期間中に1例が死亡した。鑑別診断の結果、ARDS、両側性肺炎、又は輸血関連急性肺障害と診断され、治験責任医師により、ARDSとして最終的に報告された。

*：PA.3試験では、ILD様事象を網羅するため、MedDRA（ver. 6.1）からILD様事象を示す以下の24個のPTを選択し、安全性の解析が行われた：間質性肺疾患、間質性肺炎、肺浸潤、悪性肺浸潤、肺障害、肺臓炎、化学性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、フューム吸入による肺臓炎、トキシプラズマ性肺炎、間質性肺気腫症候群、放射線による肺損傷、放射線性肺臓炎、アレルギー性胞隔炎、線維化性胞隔炎、胞隔炎、放射線肺炎、肺線維症、放射線肺線維症、ARDS、原因不明の器質化性肺炎、閉塞性細気管支炎、肺毒性、胸部X線NOS異常

日本人膀胱患者を対象としたJO20302/21097試験においては、ILD様事象[#]は9/106例（8.5%）9件に発現し、いずれも重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係は否定されなかった（下表）。

[#]：提出された資料では、本薬の特徴的な有害事象の一つであるILD様事象について、JO20302/21097試験の効果安全性評価委員会により、本薬投与による薬剤性のILDと判定された事象については「ILD」と表記され、ILDを疑う肺疾患を広く含めた事象については「ILD様事象」と表記された。また、JO20302/21097試験で薬剤性と判定された「ILD」と区別するため、MedDRA（ver.10.0）PTとしての間質性肺炎については、略語を用いずに記載された。

JO20302/21097試験で発現したILD症例

性別	発現時年齢	喫煙歴	報告事象名	発現までの日数	最高時のGrade	転帰	治験薬との因果関係 (主治医評価)	ステロイド治療
男	62	過去あり	リンパ球性 間質性肺炎	82	1	軽快	多分あり	なし
男	42	あり	間質性肺炎	50	3	回復	多分あり	あり
男	60	過去あり	器質化肺炎	183	2	軽快	可能性あり	なし
女	62	過去あり	間質性肺炎	113	2	回復	多分あり	あり
女	74	過去あり	間質性肺炎	111	3	軽快	多分あり	あり
男	60	あり	間質性肺炎	25	1	回復	多分あり	あり
男	77	過去あり	間質性肺炎	7	1	回復	可能性あり	なし
男	55	過去あり	間質性肺炎	187	1	回復	わずかにあり	なし
女	60	あり	間質性肺炎	76	2	回復	多分あり	あり

JO20302/21097試験におけるILD様事象の発現率は、外国人膵癌患者を対象としたPA.3試験、NSCLC患者を対象とした国内外の臨床試験（BR.21試験等）及び本薬のNSCLCの国内の特定使用成績調査（全例調査）（2019年12月1日時点）におけるILD様事象の発現率（4.2%、379/8,986例）と比較して高かった（下表）。なお、2019年12月時点において、癌腫や併用レジメンの有無を問わず、すべての臨床試験において本薬が投与された約32,000例でのILD様事象の発現率は約1.1%であり、海外の製造販売後調査等での発現率は約0.6%と報告されている。

国内外の臨床試験における癌腫別のILD様事象発現率

群			海外試験		国内試験	
			試験	発現率	試験	発現率
膵癌	本薬/GEM	PA.3		3.5% (10/282 例)	JO20302	8.5% (9/106 例)
	プラセボ/GEM			0.4% (1/280 例)	—	—
非小細胞肺癌	本薬	BR.21		2.7% (13/485 例)	[3 試験*]	4.9% (6/123 例)
	プラセボ			1.2% (3/242 例)	—	—

*：JO16564 試験、JO16565 試験及びJO18396 試験の合計

機構は、ILD様事象の発現率について、日本人と外国人、及び癌腫別（膵癌とNSCLC）で差異が認められた原因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とGEMとの併用投与によるILD様事象の発現が懸念されていたことから、JO20302/21097試験は、安全性評価を主要評価項目として実施した。その際、胸部画像検査については、NSCLCに対する臨床試験成績から、本薬の投与早期に発現したILD様事象に関しては重症化する患者もあることが知られていたことを踏まえ、NSCLCの臨床試験計画と同様な頻度で胸部X線検査及び胸部CT検査を実施することとした。一方、PA.3試験については、抗腫瘍効果の評価のために腹部CT検査等を設定していたが、胸部CT検査については安全性の評価として必須検査ではなかった。以上より、JO20302/21097試験においては、PA.3試験と比較して頻回に問診、胸部X線検査及び胸部CT検査が実施される等、ILD様事象に関する問題認識が高かったことが、ILD様事象の発現率が高かった原因の一つである可能性があると考えられる。

また、癌腫別でILD様事象の発現率に差異が認められた原因については、NSCLCでは本薬単独投与であるのに対し、膵癌では、本薬と同様に、特徴的な有害事象の一つとしてILD様事象が報告されているGEMとの併用であることが一因であると考えられる。

②ILD様事象の画像上及び臨床上的特徴について

申請者は、膵癌患者での本薬におけるILD様事象の i) 画像上的特徴、及び ii) 臨床上的特徴について、以下のように説明している。

i) 画像上の特徴

JO20302/21097試験において発現したILD様事象の画像上の特徴は、下表のとおりであった。なお、PA.3試験については、主治医による重篤有害事象報告からの引用であり、効果安全性評価委員会による評価は実施されていない。

JO20302/21097試験でのILD様事象の画像上の特徴として、NSCLCに対する国内臨床試験及びGEM単独投与でも報告されている画像パターンであり、ステロイド剤が一般的に使用され、奏効例が多いことが知られている過敏性肺炎の画像パターンが多かった。ただし、過敏性肺炎から予後不良であるびまん性肺胞障害の画像パターンに変化した患者も認められたことから、ILD様事象発症後においては、必要に応じて胸部画像検査による検討等を実施することが重要と考える。

JO20302/21097試験において発現したILD様事象の画像上の特徴（効果安全性評価委員会による評価）

症例	有害事象名	ILDパターンの評価
1	間質性肺炎	HP/HR、淡いすりガラス陰影
2	間質性肺炎	HP/HR→DAD
3	器質性肺炎	COP
4	間質性肺炎	HP/HR、淡いすりガラス陰影
5	間質性肺炎	HP/HR
6	間質性肺炎	HP/HR、淡いすりガラス陰影
7	間質性肺炎	判定不能（HP/HR 疑い）*
8	間質性肺炎	HP
9	間質性肺炎	HP/HR、淡いすりガラス陰影

HP/HR：Hypersensitivity Pneumonia/HR（過敏性肺炎）、DAD：Diffuse Alveolar Damage（びまん性肺胞障害）、COP：Cryptogenic Organizing Pneumonia（特発性器質性肺炎）、*：軽度の肺炎を否定できないが、薬剤性の過敏性肺炎の画像パターンも否定できない。

PA.3試験において発現したILD様事象の画像上の特徴（主治医による評価）

症例	MedDRA PT	胸部画像所見
1	ARDS	重篤ではなかったため、詳細不明
2	肺浸潤	重篤ではなかったため、詳細不明
3	肺浸潤	CTで、主に両肺の末梢部に境界不明瞭な陰影が認められ、過敏性肺臓炎が示唆された。経過観察のCTで、両肺にびまん性に散在する軽度の肺臓炎様所見は概ね消失したが、同部位胸膜下に網状結節様の異常陰影が残り、網状結節性間質性良性疾患、腫瘍の間質への播種又はリンパ管性播種が示唆された。
4	肺臓炎	X線で、右肺中葉浸潤及び左肺基底部の無気肺あり。その後、X線で両側性の間質影増悪と全体のびまん性パターンあり。
5	肺臓炎	発現時、X線でびまん性肺胞浸潤が、CTで急性肺水腫が認められた。翌日の画像診断で、両肺内のびまん性すりガラス様陰影あり。画像の印象はおそらく急性肺水腫。
6	ARDS	X線で、左側肺炎が確認された。
7	肺臓炎	CTで、肺全体に低分化型の境界不明瞭な結節状陰影が複数認められ、主に胸膜下に分布。上葉によりびまん性の consolidation 部位あり。薬物性肺毒性と合致。
8	ARDS	重篤ではなかったため、詳細不明
9	肺臓炎	治験開始前のX線で、既存の胸水又は浸潤疑い。CTで、左下葉に軽度浸潤あり。発現日、右肺全体のびまん性浸潤（右がより悪化）。両側性肺臓炎と診断。その後も肺基底部に両側性浸潤。
10	肺臓炎/肺浸潤	発現時、X線で左肺上葉に肺炎の徴候。4日後、CTで両側の肺臓炎所見、気腔の異常あり。

ii) 臨床上の特徴（発現時期、臨床症状等）

JO20302/21097試験及びPA.3試験において発現したILD様事象の臨床上の特徴は、下表の

とおりであった。

ILD様事象の臨床上的特徴として、JO20302/21097試験とPA.3試験を比較した結果、JO20302/21097試験では、ILD様事象の発現率が高かったものの、Grade 3以上の発現率は低かった。ILD様事象の重症度については、両試験間で差異が認められた。ILD様事象の発現時期については、一定の傾向は認められなかった。JO20302/21097試験における試験の目的は、PA.3試験とは異なり、安全性の評価を主目的として、国内NSCLCの試験計画・結果を参考にしてILD様事象の評価に注視していたことから、早期ILD様事象の発見と適切な処置により、全例回復・軽快したと考える。(下表)。

国内外の臨床試験で発現したILD様事象の臨床上的特徴

		JO20302/JO21097試験 (106例)	PA.3試験 (282例)
		例数 (%)	例数 (%)
ILD様事象の発現例		9 (8.5)	10 (3.5)
最高時 Grade	Grade 1	4 (3.8)	1 (0.4)
	Grade 2	3 (2.8)	0 (0)
	Grade 3	2 (1.9)	5 (1.8)
	Grade 4/5	0 (0)	4 (1.4)
発現までの日数	≤4週	2 (1.9)	0 (0)
	4週 < - ≤8週	1 (0.9)	6 (2.1)
	8週 < - ≤12週	2 (1.9)	2 (0.7)
	12週 < - ≤16週	1 (0.9)	0 (0)
	16週 < - ≤20週	1 (0.9)	1 (0.4)
	20週 <	2 (1.9)	1 (0.4)
	範囲 (日)	7-187	48-222
発現時の症状*1	なし	2 (1.9)	—
	発熱	3 (2.8)	—
	咳嗽	3 (2.8)	—
	呼吸器症状	2 (1.9)	—
ILD様事象による中止	本薬	6 (5.7)	8 (2.8)
ステロイド投与の有無		5 (4.7)	6 (2.1)
転帰*2	回復/軽快	9/9例 (100)	5/10例 (50.0)
	未回復	0/9例 (0)	2/10例 (20.0)
	死亡	0/9例 (0)	3/10例 (30.0)

*1: 重複あり、*2: 経過(転帰)はILD様事象発現例を母数とした割合

③ILD様事象の発症機序及び発症予測因子について

申請者は、本薬投与によるILD様事象の発症機序及び発症予測因子について、以下のよう
に説明している。

本薬投与によるILD様事象の発症機序については、非臨床試験では本薬の毒性試験、並び
に2種の肺障害モデル(ブレオマイシン誘発肺傷害ラットモデル(2011年12月提出第1回安全
性定期報告)、及び肺特異的にTGF- α を発現させたトランスジェニックマウスモデル(Am J
Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008; 294: L1217-25))で検討されているが、肺障害の悪化又は
発症は認められていない。したがって、現時点において、本薬投与により、臨床で認めら
れるILD様事象の発症機序については不明である。

本薬投与によるILD様事象の発症予測因子については、国内外の臨床試験の結果からは、
ILD様事象の発症を明確に予測できる因子は特定できなかった。現在、NSCLCに対する本薬
の全例調査を実施中であり、その中間解析(第3回、2009年1月16日)の結果から、喫煙歴
(有)、PS(2以上)、合併/既往歴(ILD、肺気腫又はCOPD、肺感染症)、NSCLCの初回診
断日から投与開始までの期間(360日未満)、合併症/肝障害(有)及び原疾患に対する薬物
療法レジメン数が、ILD様事象の発症予測因子となる可能性が示唆されている。なお、

JO20302/21097試験でILD様事象を発症した9例全例で喫煙歴があり、ILD様事象発症の予測因子として喫煙歴が示唆されており、喫煙歴は、本薬の類薬であるゲフィチニブにおいてもILD発症の有意な発症予測因子として挙げられている。

④ILD様事象に対する製造販売後の安全対策について

申請者は、ILD様事象に対する製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

PA.3試験の併合コホートにおいて、ILD様事象を発現した10例中3例が死亡したのに対し、JO20302/21097試験においては、ILD様事象の発現率が高かったものの、その多く（7例）は、ILD様事象の最高時の重症度はGrade 2以下であり、全例が軽快又は回復し、死亡は認められなかった。当該理由として、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）及び胸部CT検査によりILD様事象が早期発見され、適切な処置が迅速に行われたことが考えられる。肺癌では、NSCLCとは異なり、一般的に原疾患による息切れ、呼吸困難、咳嗽等の呼吸器症状や癌性リンパ管症等の肺病変が少なく、症状による早期発見が比較的容易であることから、ILD様事象の発現率の増加が必ずしも死亡リスクの増加と結びつくものではなく、製造販売後に下記の安全対策を適切に実施することにより、ILD様事象によるリスクを最小化することは可能と考える。

肺癌に対する製造販売後の安全対策としては、現在実施中のNSCLCに対する製造販売後の安全対策を基本として、更に放射線診断医又は呼吸器専門医の協力が得られることを納入施設の要件として追加することを予定している。また、以下に示す安全対策についても確実に実施することで、国内臨床試験と同程度に厳重な安全対策となっており、ILD様事象に対する安全管理は十分可能であると考ええる。

- ILD様事象の合併又は既往歴を有する患者は投与対象外。
- 全身状態不良（ECOG PS3及び4）の患者は投与対象外。JO20302/21097試験ではECOG PS0又は1のみが組み入れられたこと。
- ILD様事象の発症するリスクの高い喫煙歴を有する患者、肺気腫又はCOPDの合併・既往歴を有する患者への注意喚起。
- 同意取得の徹底。
- 本薬投与前の胸部CT検査の実施。
- 本薬投与後の定期的な胸部CT検査の実施。
- 本薬投与前の経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）等の測定の実施。
- GEM投与等での来院時における、問診によるILD様事象の症状確認の徹底。
- 患者への注意喚起及び情報提供の徹底。

機構は、ILD様事象に関する申請者の説明について、以下のように考える。

①について：国内外のILD様事象の発現率の違いについては、申請者はJO20302/21097試験とPA.3試験の画像検査スケジュールの設定の差異が原因と考察しているが、両試験ともに治験という厳重な観察・管理下で実施された結果であり、胸部CT検査設定の必須性の有無が国内外での当該発現率の差異を積極的に裏付ける申請者の説明はなく、したがって、ILD様事象の発現率に人種差が存在する可能性はあると考える。また、NSCLC患者を対象とした本薬の国内臨床試験及び製造販売後調査では、ILD様事象を発現した症例のうち、一定の割合の患者が死亡に至っていることを踏まえると、本薬のILD様事象についての厳重な観察を含めた患者管理は癌腫を問わず極めて重要と考える。肺癌患者を対象に国内で実施された試験では、頻回に行った胸部CT検査等の管理により、ILD様事象の早期発見につながり、適切な対応が行われたことにより、死亡に至ることなく回復等の転帰になった可能性があると考ええる。以上より、本薬の肺癌に対する使用では、ILD様事象の知られているGEMと併用投与されることを踏まえ、少なくともJO20302/21097試験で設定された厳重な安全管理が

行われる必要があると考える。

また、ILD様事象の発現率の癌腫別の差異については、膀胱癌で特別に高い原因は不明であるが、GEMとの併用投与に起因する可能性はあると考える。当該差異については、添付文書等により、医療現場に適切に情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

②について：ILD様事象の発現時期、並びに画像上及び臨床上的特徴については、一定の傾向は認められていないことから、本薬の投与期間中は継続的にILD様事象の発現に注意する必要があると考える。

③について：本薬のILD様事象の発症機序及び発症予測因子については、現時点では明らかにされていないと考える。本薬の適正使用や安全管理の観点から、今後、製造販売後においても、引き続きILD様事象の発症機序及び発症予測因子について情報収集・検討を行うことは重要と考える。

④について：申請者は、製造販売後において、日本人膀胱癌患者に対する本薬とGEM併用投与によるILD様事象の検討を目的とした製造販売後臨床試験を実施する旨を説明しており（「＜審査の概略＞（7）2）ILD様事象に影響を与える要因の検討について」の項参照）、当該研究結果については、結果が得られ次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

3) 皮膚障害について

申請者は、PA.3試験（本薬100mg/GEM群）及びJO20302/21097試験における皮膚障害の発現率は、それぞれ75%（193/259例）及び96.2%（102/106例）であり、日本人で高かった旨を説明している。

機構は、皮膚障害の発現状況について、日本人と外国人で差異が認められた原因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PA.3試験とJO20302/21097試験で皮膚障害の集計方法は異なるものの、JO20302/21097試験では、本薬投与により発現する発疹の形態的特徴を含めて「RASH」として集計し、PA.3試験と比較していることから、集計方法の違いが、皮膚障害の発現率の差異の原因ではないと考える。

本薬はメラニンとの親和性を有し、有色人種では本薬は皮膚に集積することから、人種によるメラニン色素量の違いが皮膚障害の発現率の差の原因である可能性を検討した。その結果、PA.3試験における人種別の皮膚障害の発現率は、アジア人85%、白人68%であり、アジア人で高く、PA.3試験におけるアジア人での発現率とJO20302/21097試験における皮膚障害の発現率が同程度であった。

以上より、白人と比較して、日本人を含む有色人種において、本薬投与による皮膚障害の発現率が高くなる可能性は否定できないと考える。ただし、JO20302/21097試験において皮膚障害の発現率は高かったものの、大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3以上及び重篤な皮膚障害の発現率はPA.3試験と同程度であったことから、減量、休薬又は対症療法を行うことで、管理可能と考える。

機構は、本薬投与による皮膚障害の発現率が、日本人で高い傾向が認められていること、及び異常が認められた場合の対処法については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、当該皮膚障害に関しては、患者のQOLを著しく悪化させる場合もあると考えられ、発現機序を含め、人種差については不明であり、申請者は積極的に原因究明の検討をすべきであると考ええる。

4) 癌腫別の安全性プロファイルについて

機構は、NSCLCと膵癌を比較し、ILD様事象及び皮膚障害以外の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NSCLCを対象とした国内臨床試験（JO16565試験及びJO18396試験、計108例）成績と比較し、膵癌を対象とした国内JO20302/21097試験において、発現率が10%以上高かった有害事象（臨床検査を除く）は、脱毛症（膵癌：25.5%、NSCLC：8.3%、以下同順）、悪心（57.5%、31.5%）、便秘（42.5%、16.7%）、嘔吐（34.9%、14.8%）、腹部膨満（11.3%、0.9%）、疲労（56.6%、37.0%）、食欲不振（76.4%、38.0%）、癌疼痛（54.7%、4.6%）、味覚異常（23.6%、6.5%）、胆管炎（13.2%、0.9%）、貧血（10.4%、0%）であった。一方、膵癌と比較し、NSCLCを対象とした試験において、発現率が10%以上高かった有害事象は、そう痒症（53.8%、69.4%）、皮膚乾燥（47.2%、71.3%）、下痢（54.7%、72.2%）、爪囲炎（17.0%、29.6%）、咳嗽（9.4%、22.2%）、呼吸困難（0.9%、14.8%）であった。

膵癌で発現率が高かった有害事象のうち、便秘、腹部膨満、疲労、癌疼痛、胆管炎については、原疾患に起因するもの、悪心、嘔吐、食欲不振、貧血については、原疾患及びGEMとの併用により発現率が高かったことが推察された。また、臨床検査では主に骨髄毒性が多く認められたが、当該理由として、GEMとの併用により発現率が高かったことが考えられた。一方、NSCLCで発現率が高かった有害事象のうち、そう痒症、皮膚乾燥、下痢、爪囲炎については、NSCLCで発現率が高かった理由として、本薬の用量の差異が考えられた。咳嗽、呼吸困難については、肺癌の原疾患由来及びILD様事象に伴う症状によるものと推察された。

以上より、癌腫別で認められた安全性プロファイルの差異は、原疾患、GEMとの併用投与又は本薬の用量の違いに起因する事象のみであった。

機構は、癌腫別で認められた安全性プロファイルの差異について、申請者の説明を了承した。また、NSCLCに対する本薬の初回承認時において、本薬に特徴的な有害事象であると判断された消化管障害（下痢）、出血、肝機能障害及び眼障害については、NSCLCの場合と同様に、膵癌においても注意が必要であると考えた。

5) その他

申請者は、PA.3試験の結果、本薬/GEM群において認められた事象のうち、血栓性微小血管症、心筋梗塞/虚血及び脳血管障害については、以下に示す理由から、米国添付文書の警告欄に記載されている旨を説明している。

- 脳血管障害について、本薬/GEM群（6例（2.3%））のみで発現が認められ、うち1例は、出血性で、致命的であったこと。
- 心筋梗塞/虚血について、プラセボ/GEM群3例（1.2%）と比較して、本薬/GEM群6例（2.3%）で発現が高く、本薬/GEM群の6例のうち1例が心筋梗塞により死亡したこと。
- 血小板減少症を伴う微小血管症性溶血性貧血（血栓性微小血管症）について、本薬/GEM群（2例（0.8%））のみで発現が認められたこと。

申請者は、当該3事象は、国内臨床試験（JO20302/21097試験）では発現が認められておらず、また、CDSに記載されていないことも踏まえ、国内の添付文書において直ちに注意喚起を行う必要はないと説明している。

機構は、血栓性微小血管症、心筋梗塞/虚血及び脳血管障害について、現時点においては添付文書の警告欄において注意喚起する必要性はないものの、製造販売後において情報を収集し、新たな安全性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（「＜審査の概略＞（7）1）全例調査について」の項参照）。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の各種診療ガイドライン及び教科書における、切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する本薬を用いた治療の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Pancreatic Adenocarcinoma (v.2.2010) (以下、「NCCNガイドライン」)において、本薬とGEMの併用投与については、PA.3試験結果より、GEM単独投与と比較して生存期間の延長が統計学的に示された唯一の組合せであり、PSが良好な切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する治療選択肢の一つとして記載されている (category 2A*)。
* : There is uniform NCCN consensus, based on lower level evidence including clinical experience, that the recommendation is appropriate.
- 米国NCI-PDQ[®] (2010年8月13日版)において、PA.3試験成績とともに、IV期の膵癌 (転移性膵癌)に対する治療選択肢の一つとして、本薬とGEMの併用投与が記載されている。
- 欧州臨床腫瘍学会の膵癌診療ガイドライン (ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v55-8))において、本薬とGEMの併用投与は、IV期の膵癌 (転移性膵癌) に対して取り得る選択肢の一つではあるが、得られる生存の延長がわずかであること (2週間未満)、また、経済的負担が大きいことから、当該併用投与による治療の意義に疑問がもたれている旨が記載されている。
- 本邦の膵癌診療ガイドラインである「科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2009年版」 (金原出版株式会社、2009年) (以下、「膵癌診療ガイドライン」)において、本薬とGEMの併用投与について、GEM単独投与と比較して、生存期間を有意に延長したことが報告されたが、その差はわずかであったこと、また、当該併用投与での有害事象発生頻度が高率であったことから、当該併用投与を切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する標準的治療と位置付けるには、現時点では十分なコンセンサスは得られていない旨が記載されている。

<教科書>

- 国内外の臨床腫瘍医が参考にする臨床腫瘍学の国際的な教科書であるCancer Principles & Practice of Oncology 8th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2008, PA, USA)において、PA.3試験成績が記載され、当該試験は、GEMとの併用投与により、統計学的に有意なOSの延長を示した最初の試験であること、また、標準治療に分子標的薬を併用して延命効果を示した最初の試験であることから、重要な試験である旨が記載されている。さらに、本薬による延命効果はわずかであり、臨床的な意義が小さいと考えられるものの、PSの良好な転移性膵癌に対して、本薬とGEMの併用投与が治療選択肢の一つとして記載されている。
- 国際的な内科学の教科書であるCecil Medicine 23rd edition (Saunders Elsevier 2008, USA)において、GEM単独投与が標準的治療であること、及び本薬とGEMの併用投与により、わずかな生存期間の延長が示されたことが記載されている。
- 国際的な内科学の教科書であるHarrison's Internal Medicine 17th edition (McGraw Hill 2008, USA)において、本薬とGEMの併用投与について、切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する治療選択肢の一つである旨が記載されている。

機構は、切除不能な局所進行又は転移性の日本人膵癌患者における、①本薬とGEM併用投与のリスク・ベネフィットバランス、及び②本薬とGEM併用投与の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項におけるPA.3試験の検討結果より、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対して、統計学的に有意な生命予後の

延長が認められ、外国人患者では本薬とGEM併用投与の臨床的有用性は認められると考える。

一方、「(3) 安全性について」の項におけるJO20302/JO21097試験の検討結果より、日本人膵癌患者において、副作用による死亡率が海外に比較して本邦で高いとする情報はないものの、本薬とGEMの併用投与により皮膚障害（JO20302/JO21097試験：93.4%、PA.3試験：69%）及びILD様事象（JO20302/JO21097試験：8.5%、PA.3試験：3.5%）の高い発現率が認められており、NSCLCに対する国内臨床試験及び製造販売後調査では、ILD様事象を発現した症例のうち一定の割合の患者が死亡に至っていることも踏まえると、当該患者における本薬投与に伴うリスクは、外国人より日本人で高い可能性があると考えられる。したがって、日本人膵癌患者における本薬とGEM併用投与の安全性は、民族差が認められることが懸念されることから、PA.3試験から得られるリスク・ベネフィットバランスの関係を日常診療下での日本人患者においてあてはめることは問題点が残ると考える。

しかしながら、機構は、①本薬の使用に際して、患者又はその家族に対して、膵癌に対する国内外の臨床試験から得られた本薬の有効性及び危険性についての十分な説明、及び患者又はその家族が当該説明を十分に理解した上で本薬が投与されることの文書確認が行われ、かつ②国内で実施されたJO20302/JO21097試験と同様、緊急時に対応可能な医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択等の厳重な安全管理対策（投与開始前及び1サイクルごとの胸部CT検査の実施、間質性肺疾患の既往のある患者は投与対象外、ECOG PS 0又は1の患者を選択する等）の下で本薬とGEMの併用投与が行われ、さらに③呼吸器関連の自覚症状に対する患者教育を含めてILD様事象等の有害事象の早期発見のための対応及び適切な処置、ILD様事象以外の重篤な有害事象の徴候に対する厳重な注意と十分な管理・対応がとられる場合には、PA.3試験で示されたベネフィットは製造販売後の日本人患者におけるリスクを上回ることが期待されることから、日本人膵癌患者においても、本薬とGEM併用投与に一定の臨床的意義は認められると考える。

以上より、製造販売後においても、上記の①から③の内容が確実に実施されるのであれば、本薬とGEM併用投与は、日本人膵癌患者に対して治療選択肢として位置付けることは可能と判断した。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「治癒切除不能な膵癌」とされ、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、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確立していない旨が設定されていた。

機構は、以下に示す検討、並びに「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、製造販売後の厳重な安全管理対策が確実に実施されるのであれば、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対する本薬の有用性は示されたと考えることから、本薬の効能・効果を、申請どおり「治癒切除不能な膵癌」と設定することは可能と判断した。ただし、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 膵癌に本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 膵癌に対する本薬の術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していないこと。

1) 遠隔転移の有無別の本薬の有効性について

切除不能な進行膵癌は、遠隔転移はないが局所進行による切除不能例と遠隔転移による切除不能例に分けられ、前者の「局所進行による切除不能」の定義は、腹腔動脈や上腸間膜動脈など主要動脈浸潤あるいは門脈が閉塞するほどの高度門脈浸潤とすることで、ほぼ国際的にもコンセンサスが得られている（NCCNガイドライン）。

機構は、EUにおける本薬の効能・効果において、切除不能な局所進行例が含まれず、転移性例に限定されていることから、膵癌における遠隔転移の有無別（遠隔転移を有する膵癌と遠隔転移を有さない局所進行性の膵癌別）の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PA.3試験における遠隔転移の有無別の探索的な解析結果は、下表のとおりであった。プラセボ/GEM群に対する本薬/GEM群のOSのハザード比の点推定値は、それぞれの部分集団で1を下回っていることから、主解析で示された本薬の膵癌に対する延命効果は、遠隔転移の有無に係わらず期待できると考える。

遠隔転移の有無別のOSの探索的な解析結果（ITT集団、併合コホート）						
遠隔 転移	本薬/GEM群		プラセボ/GEM群		ハザード比*1 [95%信頼区間]	p値*2
	例数	OS中央値、カ月 [95%信頼区間]	例数	OS中央値、カ月 [95%信頼区間]		
無	85	8.51 [7.13, 10.51]	82	7.34 [6.54, 9.99]	0.89 [0.63, 1.25]	0.496
有	200	5.95 [5.16, 6.37]	202	5.09 [4.47, 5.98]	0.79 [0.64, 0.98]	0.028

*1：ハザード比、*2：Log-rank 検定

機構は、以下のように考える。

PA.3試験では、切除不能な進行膵癌患者が対象となっており、遠隔転移の有無に係わらず、PA.3試験の全体の成績において、本薬の有効性が検証されていること（「＜審査の概略＞（2）有効性について」の項参照）から、効能・効果から切除不能な局所進行膵癌を取って除外する必要はないと考える。しかしながら、PA.3試験における遠隔転移の有無別の探索的な部分集団解析結果では、転移性症例と比較して局所進行症例において本薬のベネフィットはより小さい可能性があることについては、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供が必要があると考ええる。

2) 術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性について

提出された資料では、術後補助化学療法としての本薬の有効性及び安全性についての情報はない。

機構は、術後補助化学療法として本薬の有効性及び安全性についての情報は得られていないことの明確化、及び本薬の使用され得る投与対象の適切な選択のため、効能・効果を「治癒切除不能」に限定することに加え、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「本薬の術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない」旨を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはエルロチニブとして100mg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。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する本薬の用法・用量として、GEMとの併用投与であることを明確にするため、「ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mg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。」旨を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の旨を記載し、情報提供することが適切であると判断した。

- ・ 膵癌に本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこ

と。

- ・ 膀胱癌に対する本薬単独投与の有効性は確立していないこと。
- ・ 膀胱癌に使用する場合、本薬の減量・休薬・中止の基準として、国内JO20302/20197試験で設定された内容を遵守すること。

なお、PA.3試験で検討された本薬150mg、1日1回投与とGEMとの併用については、申請用量に含まれていないため、本項での検討は行っていない。

1) 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、PA.3試験における本薬の用法・用量及び用量調節の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（248-004試験）において、本薬の3週間投与1週間休薬の投与方法により、200mg/日で忍容不能な下痢が認められたことから、本薬単独投与の至適用量は、150mg/日連日投与とされた。

PA.3試験においては、248-004試験等の結果を踏まえ、試験計画当初（20●●年●●月）の本薬の初回投与量は150mg/日と設定されていたが、①100mg/日以上

の投与量で目標血漿中濃度である500ng/mLに到達可能と考えられていたこと、②OSI-774-155試験の進捗が遅れたため、治験実施計画書のRevision 2の作成時点（20●●年●●月●●日）において、GEM併用投与時の本薬の初回投与量を150mg/日と設定するために十分な安全性情報が得られていなかったことから、本薬の初回投与量は100mg/日に変更した。しかしながら、治験実施計画書のAmendment 1の作成時点（20●●年●●月●●日）において、20●●年●●月●●日までに得られた海外第Ⅰ相試験2試験（OSI-774-154試験及びOSI-774-155試験）の安全性データから、本薬150mg/日とGEM 1,000mg/m²の併用投与は忍容可能であることが示唆されたため、本薬の初回投与量として100mg/日とともに、150mg/日を含める計画に変更した。

その結果、150mgコホートの本薬群で、本薬の休薬（連続7日超）を要した割合（74%）は、100mgコホートの本薬群で休薬を要した割合（30%）より高く、また、本薬の減量を要した割合も、150mgコホートの本薬群（48%）で高かった（100mgコホートの本薬群：13%）こと等から、本薬150mg/日をGEMと併用した場合の忍容性は、本薬100mg/日併用時と比較して、良好ではないと判断した。また、主要評価項目であるOSに関して、本薬150mg/日とGEMとの併用投与については、検討した症例数が少ないため、評価できなかったが、本薬100mg/日とGEMとの併用投与により、GEM単独投与と比較して統計学的に有意なOSの延長を示した。

以上より、GEMと併用投与する本薬の用量としては、150mg/日より100mg/日が適切であると判断した。

なお、製造販売後における本薬の減量、休薬及び投与再開の基準としては、JO20302/JO21097試験における設定が推奨されることから、当該設定の内容については、資材により情報提供する。

機構は、以下のように考える。

PA.3試験の経緯から、PA.3試験における本薬の用法・用量の設定根拠は明確ではないと考えるものの、GEMとの併用投与時における本薬の用法・用量として、100mgを1日1回投与する旨を設定することは可能であると判断した。

また、本薬の減量、休薬及び投与再開の基準については、膀胱癌に対するGEMとの併用では、JO20302/21097試験で設定された厳重な安全管理の下で行われる必要があると考えること（「＜審査の概略＞（3）安全性について」の項参照）から、JO20302/20197試験と同一の内容を設定する必要があると判断した。

2) 併用するGEMの用法について

PA.3試験で設定された1サイクル目のGEMの用法（1サイクル目の用法が、1週間隔7週投与1週休薬）は、JO20302/20197試験で設定された、本邦における承認用法（1サイクル目の用法が、1週間隔3週投与1週休薬）とは異なっている。

申請者は、1サイクル目のGEMの用法の差異が、本薬とGEM併用投与による有効性及び安全性に対して及ぼす影響について、以下のように説明している。

JO20302/21097試験で得られたOS中央値 [95% CI (カ月)] (9.23カ月 [8.31, 10.78]) 及び1年生存率 (33%) は、PA.3試験で得られたOS中央値 [95% CI (カ月)] (6.37カ月 [5.95, 7.23]) 及び1年生存率 (23.8%) と比較して劣るものではなかったこと等から、PA.3試験で得られた生存に関する本薬のベネフィットは、本邦におけるGEMの承認用法においても期待できると考える。また、JO20302/21097試験及びPA.3試験における安全性プロファイルを比較し、GEMの用法の違いに起因すると考えられる安全性上の懸念は認められていないと考える。

以上より、PA.3試験で設定されたGEMの用法とは異なる、本邦における承認用法をGEMの1サイクル目の用法に設定した場合に、当該用法が本薬とGEM併用投与時の有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考えることから、GEMの用法としては、国内の承認用法を推奨することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

①JO20302試験において、外部対照であるPA.3試験と直接比較することは困難であるものの、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対して、PA.3試験と遜色のないOS中央値を示していること（「＜審査の概略＞（2）4）日本人における有効性について」の項参照）、及び②1サイクル目の1週間隔7週投与1週休薬が、3週投与1週休薬よりも有効性に関して優れていることを示すデータは存在しないこと（「平成13年2月23日付審査報告書 ジェムザール注」参照）から、本薬併用時のGEMの用法として、JO20302/21097試験で検討された本邦の既承認用法を選択することを否定する情報は見出されていないと考える。ただし、国内外のGEMの用法の差異が、有効性及び安全性に与える影響は明らかではないことから、PA.3試験で設定されたGEMの第1サイクルの用法（7週間連続投与1週間休薬）は、本邦における承認用法（3週間連続投与1週間休薬）とは異なっていることを、添付文書等において、適切に情報提供する必要があると考える。

3) 本薬単独投与、及びGEM以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬の単独投与、及びGEM以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与が行われる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦における膵癌に対する初回化学療法は、一般的にはGEM又はテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒（以下、「S-1」）の単独投与、若しくはGEMとS-1との併用投与が考えられる。膵癌に対する治療選択肢は限られていることから、GEM又はS-1の治療を行った患者に対して、本薬単独投与による二次治療が行われる可能性は否定できないと考える。また、初回治療で本薬とS-1との併用投与が行われる可能性、及び術後補助化学療法を含む初回治療においてGEM単独投与が行われた患者に対して、本薬とS-1との併用投与による二次治療が行われる可能性は否定できないと考える。

しかしながら、切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する本薬の単独投与、並びにGEM以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性については、現時点では明らかでなく、推奨されないと考えることから、資材等を用いて適正使用の周知徹底に努める。

機構は、以下のように考える。

本薬はGEMとの併用投与による臨床試験成績が得られているのみであることから、用法・用量において、GEMとの併用投与である旨を明確にする必要があると考える。また、膵癌に対する本薬単独投与の有効性及び安全性が確立していない旨を添付文書及び資材で

情報提供、注意喚起し、適正使用を徹底することが予定されていることを踏まえ、申請者の回答を了承した。

4) 化学放射線療法との併用について

膵癌診療ガイドライン及びNCCNガイドライン等において、切除不能な局所進行膵癌に対して、フルオロウラシル（5-FU）併用化学放射線療法は有効な治療法であり、治療選択肢の一つとして推奨されている。

機構は、本薬が化学放射線療法と併用投与される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点において、切除不能な局所進行膵癌に対して本薬と放射線療法との併用による忍容性及び安全性の検討段階であり、有効性についてのエビデンスとなるような臨床成績は示されていない。したがって、現時点においては、本薬と放射線療法との併用に関しては推奨されないと考えることから、資材を用いて、医療機関に情報提供及び注意喚起を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後において、本薬の使用が推奨される患者集団を明確にし、本薬によるILD様事象等のリスクを最小化することは重要であると考えことから、全例調査方式での製造販売後調査（全例調査）を実施し、膵癌に対する本薬の使用実態下におけるILD様事象の発現状況や発現に影響を与える因子に関する検討、及び他の安全性情報の収集を迅速に行う必要があると考える。また、申請者が提案している、本薬非使用例を含む膵癌患者を対象に、ILD様事象発現の相対的リスクやILD様事象の発現に影響を与える要因の検討を行うことを目的とした製造販売後調査については、速やかに実施する必要があると考える。なお、全例調査で得られる安全性情報については、定期的な集計・解析の実施により確認を行い、医療機関に速やかに情報提供を行うとともに、必要に応じて、更なる安全対策の実施や調査計画の変更を行う必要があると考える。

1) 全例調査について

申請者は、全例調査の計画について、以下のように説明している。

膵癌患者に対する製造販売後の本薬の使用実態下において、①ILD様事象の発現状況の把握及びILD様事象発現に影響を与える要因の検討、②ILD様事象以外の副作用発現状況の把握及び安全性に影響を与える要因の検討等を目的として、膵癌の適応で本薬を使用した全症例を対象とする調査（全例調査）の実施を計画している。

重点調査項目は、膵癌に対する国内外の臨床試験及び海外における製造販売後の使用において、高頻度又は死亡例を含む重症例が報告されている、ILD様事象、皮膚障害、肝炎・肝不全・肝機能障害、下痢、出血を設定する予定である。なお、NSCLCの製造販売後調査ではこれらの事象に加えて、眼障害を重点調査項目と設定したが、NSCLCを対象とした臨床試験と比較して、膵癌患者では発現率が低いことから、膵癌を対象とする全例調査では重点調査項目と設定しない予定である。

目標解析対象症例数は、800例と設定する予定である。解析対象症例数を800例とすることで、800例中50例にILD様事象が発現した場合、例えば、検討する因子の症例構成が50%であれば、ハザード比2.0の因子を有意水準5%で抽出可能であることから、ILD様事象に関する検討・考察が実施可能であると考えている。なお、800例の登録には調査予定施設数の■■■～■■■施設では■■カ月を要する見込みである。

観察期間は、JO20302/21097試験において本薬の投与期間の中央値が102.5日であったこと、及びILD様事象の発現時期の最大値が本薬投与開始から187日目であることから、7サイクルと設定した。なお、調査票は、ILD様事象の発現時期を考慮して、2サイクル、7サイクルの

分冊とする予定である。

最終解析は、製造販売開始から■カ月後となる見込みであるため、本薬による安全性上の問題点の有無を製造販売後早期に確認することを目的として製造販売開始から■カ月及び■カ月経過時点において、本薬による副作用発現状況について中間解析を実施する予定である。また、本薬によるILD様事象の発現状況を可能な限り早期に把握することを目的として、製造販売後6カ月間は少なくとも1カ月に1回の頻度で、その後はILD様事象の発現状況を鑑みて適切な頻度で、登録票やILD様事象の発現症例の情報に基づき中間集計を実施する予定である。

機構は、以下のよう考える。

申請者が予定する全例調査計画については、概ね了承可能と考える。しかしながら、JO20302/21097試験の各サイクルにおけるILD様事象の発現時期を考慮して、より迅速に情報収集が可能となるよう、調査票の分冊数を増やす等の工夫を検討すべきと考える。また、肺癌患者を対象とした臨床試験における眼障害の発現率は、NSCLCに対する場合と比較して低いものの、現時点では初回承認申請時の全例調査が実施中であることを踏まえると、当該事象についても確実に情報収集が可能となる調査計画に変更する必要があると考える。加えて、心筋梗塞、脳血管障害及び血栓性微小血管症についても、確実に情報収集が可能な設定とする必要があると考える（「＜審査の概略＞（3）5 その他」の項参照）。

2) ILD様事象の発現に影響を与える要因の検討について

申請者は、製造販売後には、上記1)の全例調査と並行して、①肺癌患者での、本薬非投与群に対する本薬投与群のILD様事象発現の相対的リスク、及び②肺癌患者におけるILD様事象発現に影響を与える要因を検討すること目的として、ネステッド・ケース・コントロール研究を実施する旨を説明していたが、現時点では、計画をコホート研究に変更すること、及びその詳細については現在検討中であると説明している。

機構は、申請者が予定するコホート研究の詳細について、現在確認中である。

(8) 製造販売後の安全監視対策について

申請者は、製造販売後の安全対策について、以下のよう説明している。

初回承認時から実施している様々な安全対策〔1) 流通管理、2) 医療機関及び医師要件の設定、3) 薬局における安全対策、4) 事前登録、5) 情報提供、6) 適正使用検討委員会の設置等〕を、肺癌に対する承認取得以降も継続して実施する予定である（詳細は以下のとおり）。なお、当該安全対策の変更の可否については、肺癌患者を対象とした全例調査の終了時に、適正使用検討委員会において検討する予定である。

1) 流通管理

本薬に関する十分かつ適切な情報提供を確実に実施するために、初回承認時より本薬の納入前に本薬の情報提供が行われ、納入可能な医療機関・調剤薬局として登録された施設に対して本薬が納入される管理を行っており、肺癌に対する承認取得後も当該管理を継続する予定である。

2) 医療機関及び医師要件の設定

本薬の適正使用を確保するために、要件を満たす医療機関・医師による本薬の使用を推進する予定である。本薬が未納入の医療機関に対しては、本薬の納入前に医療機関・医師要件を満たすことを確認し、要件を満たした医療機関・医師に対して適正使用情報を提供した上で、納入（使用）可能な医療機関・医師として登録する予定である。なお、本薬が既に納入されている医療機関に対しては、肺癌に対する承認取得後、速やかに医師要件を

満たすことを確認し、同一の手順で使用可能医師を登録する予定である。

3) 薬局に対する安全対策

本薬は経口製剤であり、要件を満たさない医療機関・医師からの処方に対しても、薬局（医療機関の薬剤部及び調剤薬局）において調剤可能であることから、初回承認時より、薬局に対して、①患者に対する服薬指導及び②未登録医師からの処方に関する情報提供を依頼している。申請者が、未登録医師からの処方情報を薬局から入手した場合は、処方医師に速やかに連絡をとり、上記の手順に従って安全対策を行っている。肺癌に対する承認取得後も、当該安全対策を継続予定である。なお、登録医師からの処方は、調剤時に患者が「治療確認シート」を携帯していることで確認可能であるが、適応疾患によって登録医療機関・医師が異なるため、「治療確認シート」は肺癌患者用とNSCLC患者用を分けて作成する予定である（機構注：「治療確認シート」を携帯していない患者に対しても調剤は行われる）。

4) 事前登録

本薬の使用予定患者については、本薬投与前に全例調査に登録し、ILD様事象の合併又は既往歴を有する患者等の本薬を投与すべきでない患者の場合は、投与回避の依頼を行う。

5) 情報提供

副作用の発現状況及び全例調査の進捗状況については、申請者のウェブサイトにおいても最新情報を提供する予定である。ウェブサイトの更新頻度は、肺癌に対する承認取得後6カ月間は週1回、それ以降は1カ月に1回を予定している。

6) 外部の医学専門家で構成する適正使用検討委員会の設置

肺癌に対する承認取得後に収集した安全性情報を評価し、本薬の適正使用に関する助言を得ることを目的として、外部の医学専門家（がん化学療法、呼吸器、放射線診断、病理、生物統計等）で構成する適正使用検討委員会を設置する。本委員会は、承認取得3カ月後、6カ月後、以降は6カ月ごとに開催し、また、緊急時には要時開催する予定である。

機構は、申請者の予定する、上記の製造販売後の安全対策について概ね了承可能と考える。ただし、申請者が予定する安全対策を徹底するためには、特に、承認取得直後の既納入施設への迅速な対応が可能となるような社内体制を構築する必要があると考える。

また、製造販売後の管理方法（特に、適応別の「治療確認シート」を用いた管理方法）や情報提供の頻度等の適切性については、実施可能性を含め、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験（JO20302/21097 試験）

有害事象は106例全例に認められ、本薬/GEMとの因果関係が否定できない有害事象は105/106例（99.1%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率10%以上の有害事象（例数、%）

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	(N = 106)	
	全 Grade	Grade3 以上
Total patients with any AE	106 (100)	92 (87)
臨床検査	106 (100)	80 (75)

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	(N = 106)	
	全 Grade	Grade3 以上
白血球数減少	85 (80)	31 (29)
血小板数減少	77 (73)	9 (8)
ヘモグロビン減少	76 (72)	15 (14)
ヘマトクリット減少	73 (69)	8 (8)
好中球数減少	73 (69)	37 (35)
赤血球数減少	72 (68)	8 (8)
ALT 増加	70 (66)	14 (13)
AST 増加	68 (64)	10 (9)
体重減少	68 (64)	4 (4)
血中アルブミン減少	52 (49)	4 (4)
リンパ球数減少	48 (45)	16 (15)
γ-GTP 増加	47 (44)	19 (18)
血中アルカリホスファターゼ増加	44 (42)	5 (5)
C-反応性蛋白増加	42 (40)	1 (1)
血中乳酸脱水素酵素増加	38 (36)	2 (2)
総蛋白減少	29 (27)	0
血中ビリルビン増加	26 (25)	6 (6)
血小板数増加	24 (23)	0
血中アミラーゼ増加	24 (23)	16 (15)
白血球数増加	21 (20)	0
尿中蛋白陽性	20 (19)	0
尿中血陽性	19 (18)	0
血中ブドウ糖増加	17 (16)	2 (2)
好中球数増加	17 (16)	0
単球数減少	17 (16)	0
血中尿素増加	16 (15)	0
血中カリウム増加	11 (10)	2 (2)
血中クレアチニン増加	11 (10)	0
胃腸障害	102 (96)	23 (22)
悪心	61 (58)	9 (8)
下痢	58 (55)	4 (4)
便秘	45 (42)	1 (1)
口内炎	39 (37)	0
嘔吐	37 (35)	4 (4)
腹部膨満	12 (11)	0
皮膚および皮下組織障害	102 (96)	7 (7)
発疹	78 (74)	3 (3)
そう痒症	57 (54)	1 (1)
皮膚乾燥	50 (47)	0
脱毛症	27 (25)	0
ざ瘡様皮膚炎	25 (24)	3 (3)
剥脱性発疹	11 (10)	0
全身障害および投与局所様態	89 (84)	12 (11)
疲労	60 (57)	4 (4)
発熱	40 (38)	1 (1)
倦怠感	17 (16)	4 (4)
代謝および栄養障害	84 (79)	21 (20)
食欲不振	81 (76)	18 (17)
良性、悪性および詳細不明の新生物	59 (56)	5 (5)
癌疼痛	58 (55)	4 (4)
感染症および寄生虫症	43 (41)	13 (12)
爪囲炎	18 (17)	2 (2)
鼻咽頭炎	13 (12)	1 (1)
神経系障害	40 (38)	3 (3)
味覚異常	25 (24)	0
肝胆道系障害	33 (31)	21 (20)
胆管炎	14 (13)	7 (7)
精神障害	30 (28)	2 (2)

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	(N = 106)	
	全 Grade	Grade3 以上
不眠症	22 (21)	0
血液およびリンパ系障害	16 (15)	13 (12)
貧血	11 (10)	9 (8)

(MedDRA v10.0)

重篤な有害事象は59/106例（55.7%）に認められた。発現率2%以上の重篤な有害事象は、胆汁うっ滞性黄疸10例（9.4%）、胆管炎及び間質性肺疾患各8例（7.5%）、十二指腸狭窄5例（4.7%）、嘔吐、発熱及び食欲不振各4例（3.8%）、肝機能異常、急性胆管炎及び胆管狭窄各3例（2.8%）であった。このうち間質性肺疾患8例（7.5%）、食欲不振4例（3.8%）、嘔吐、発熱及び肝機能異常各2例（1.9%）は、本薬/GEMとの因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は30/106例（28.3%）に認められ、2例以上に認められた事象は間質性肺疾患5例（4.7%）、食欲不振3例（2.8%）、ALT増加及びγ-GTP増加各2例（1.9%）であった。これらは食欲不振の1例を除き本薬/GEMとの因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (OSI-774-155試験)

有害事象は26例全例に認められ、本薬と関連のある有害事象は25/26例（96%）に認められた。いずれかのコホートで20%以上発現した有害事象は下表のとおりである。

いずれかのコホートで20%以上発現した有害事象（例数、%）

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	コホート 1 (100 mg) (N=9)		コホート 2 (100 mg) (N=3)		コホート 3 (150 mg) (N=14)		全コホート (N=26)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	9 (100)	9 (100)	3 (100)	3 (100)	14 (100)	14 (100)	26 (100)	26 (100)
全身障害および投与局所様態	9 (100)	2 (22)	3 (100)	1 (33)	14 (100)	9 (64)	26 (100)	12 (46)
疲労	5 (56)	1 (11)	2 (67)	1 (33)	14 (100)	6 (43)	21 (81)	8 (31)
末梢性浮腫	3 (33)	0	3 (100)	0	7 (50)	0	13 (50)	0
発熱	3 (33)	1 (11)	3 (100)	0	5 (36)	0	11 (42)	1 (4)
疼痛 NOS	3 (33)	1 (11)	2 (67)	1 (33)	3 (21)	1 (7)	8 (31)	3 (12)
脱力	1 (11)	0	1 (33)	0	5 (36)	4 (29)	7 (27)	4 (15)
注入部位灼熱感	0	0	1 (33)	0	3 (21)	0	4 (15)	0
粘膜の炎症 NOS	2 (22)	0	0	0	2 (14)	0	4 (15)	0
浮腫 NOS	1 (11)	0	0	0	3 (21)	1 (7)	4 (15)	1 (4)
悪寒	2 (22)	0	0	0	2 (14)	0	4 (15)	0
注射部位疼痛	1 (11)	0	1 (33)	0	0	0	2 (8)	0
活動状態低下	1 (11)	1 (11)	1 (33)	0	0	0	2 (8)	1 (4)
胸部圧迫感	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
転倒	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
注射部位不快感	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
胃腸障害	9 (100)	0	3 (100)	2 (67)	13 (93)	5 (36)	25 (96)	7 (27)
下痢 NOS	4 (44)	0	2 (67)	1 (33)	10 (71)	3 (21)	16 (62)	4 (15)
嘔気	6 (67)	0	2 (67)	0	8 (57)	2 (14)	16 (62)	2 (8)
嘔吐 NOS	3 (33)	0	1 (33)	0	7 (50)	1 (7)	11 (42)	1 (4)
便秘	2 (22)	0	3 (100)	1 (33)	5 (36)	0	10 (38)	1 (4)
腹痛 NOS	2 (22)	0	1 (33)	0	5 (36)	0	8 (31)	0
上腹部痛	1 (11)	0	1 (33)	0	3 (21)	1 (7)	5 (19)	1 (4)
腹部圧痛	1 (11)	0	1 (33)	0	2 (14)	0	4 (15)	0
消化不良	2 (22)	0	0	0	2 (14)	0	4 (15)	0
口内炎	0	0	0	0	4 (29)	0	4 (15)	0
腹部膨満	1 (11)	0	1 (33)	0	1 (7)	0	3 (12)	0
鼓腸	0	0	0	0	3 (21)	0	3 (12)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3 (21)	0	3 (12)	0
口内乾燥	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
舌痛	0	0	2 (67)	0	0	0	2 (8)	0
腹水	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
口唇症	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	コホート 1 (100 mg)		コホート 2 (100 mg)		コホート 3 (150 mg)		全コホート	
	(N=9)		(N=3)		(N=14)		(N=26)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚および皮下組織障害	8 (89)	0	3 (100)	0	13 (93)	0	24 (92)	0
皮疹 NOS	5 (56)	0	3 (100)	0	10 (71)	0	18 (69)	0
皮膚乾燥	4 (44)	0	2 (67)	0	8 (57)	0	14 (54)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (11)	0	0	0	5 (36)	0	6 (23)	0
斑状皮疹	2 (22)	0	1 (33)	0	2 (14)	0	5 (19)	0
紅斑性皮疹	2 (22)	0	2 (67)	0	0	0	4 (15)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (22)	0	1 (33)	0	0	0	3 (12)	0
脱毛症	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
挫傷	2 (22)	0	0	0	0	0	2 (8)	0
貧毛症	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
爪の障害 NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
寝汗	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
爪囲炎	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
色素沈着障害 NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
皮疹	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
多汗	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
血液およびリンパ系障害	7 (78)	4 (44)	3 (100)	2 (67)	12 (86)	7 (50)	22 (85)	13 (50)
貧血 NOS	5 (56)	0	2 (67)	1 (33)	9 (64)	1 (7)	16 (62)	2 (8)
好中球減少症	7 (78)	4 (44)	1 (33)	1 (33)	6 (43)	6 (43)	14 (54)	11 (42)
白血球減少症 NOS	1 (11)	0	0	0	5 (36)	2 (14)	6 (23)	2 (8)
血小板減少症	2 (22)	0	0	0	2 (14)	1 (7)	4 (15)	1 (4)
リンパ節症	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
代謝および栄養障害	7 (78)	1 (11)	2 (67)	0	12 (86)	6 (43)	21 (81)	7 (27)
食欲不振	1 (11)	0	2 (67)	0	6 (43)	0	9 (35)	0
脱水	1 (11)	0	1 (33)	0	5 (36)	2 (14)	7 (27)	2 (8)
低アルブミン血症	2 (22)	0	0	0	3 (21)	1 (7)	5 (19)	1 (4)
低ナトリウム血症	3 (33)	0	0	0	2 (14)	0	5 (19)	0
食欲減退 NOS	1 (11)	0	0	0	3 (21)	0	4 (15)	0
低マグネシウム血症	1 (11)	0	0	0	3 (21)	0	4 (15)	0
悪液質	1 (11)	0	1 (33)	0	0	0	2 (8)	0
臨床検査	4 (44)	3 (33)	1 (33)	0	13 (93)	4 (29)	18 (69)	7 (27)
ALT 増加	4 (44)	2 (22)	0	0	8 (57)	1 (7)	12 (46)	3 (12)
AST 増加	4 (44)	2 (22)	0	0	7 (50)	1 (7)	11 (42)	3 (12)
血中アルカリホスファターゼ NOS 増加	2 (22)	0	0	0	4 (29)	1 (7)	6 (23)	1 (4)
体重減少	0	0	1 (33)	0	4 (29)	0	5 (19)	0
γ-GTP 増加	0	0	0	0	4 (29)	2 (14)	4 (15)	2 (8)
血中クレアチニン増加	1 (11)	0	1 (33)	0	0	0	2 (8)	0
心雑音 NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (56)	1 (11)	3 (100)	0	9 (64)	4 (29)	17 (65)	5 (19)
呼吸困難 NOS	1 (11)	1 (11)	1 (33)	0	5 (36)	3 (21)	7 (27)	4 (15)
咳嗽	3 (33)	1 (11)	0	0	3 (21)	1 (7)	6 (23)	2 (8)
労作性呼吸困難	1 (11)	0	1 (33)	0	1 (7)	0	3 (12)	0
咽頭炎	1 (11)	0	1 (33)	0	1 (7)	0	3 (12)	0
鼻出血	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
鼻炎 NOS	0	0	2 (67)	0	0	0	2 (8)	0
低酸素症	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
肺捻髪音	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
感染症および寄生虫症	3 (33)	1 (11)	3 (100)	1 (33)	9 (64)	2 (14)	15 (58)	4 (15)
尿路感染 NOS	0	0	0	0	5 (36)	0	5 (19)	0
気管支炎 NOS	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
鼻咽頭炎	1 (11)	0	1 (33)	0	0	0	2 (8)	0
創傷感染	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (4)	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22)	0	3 (100)	0	10 (71)	1 (7)	15 (58)	1 (4)
背部痛	0	0	1 (33)	0	6 (43)	0	7 (27)	0
関節痛	1 (11)	0	0	0	4 (29)	1 (7)	5 (19)	1 (4)

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	コホート 1 (100 mg)		コホート 2 (100 mg)		コホート 3 (150 mg)		全コホート	
	(N=9)		(N=3)		(N=14)		(N=26)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋痛	0	0	1 (33)	0	4 (29)	1 (7)	5 (19)	1 (4)
胸壁痛	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
筋痙攣	0	0	2 (67)	0	0	0	2 (8)	0
筋障害 NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
精神障害	3 (33)	0	2 (67)	0	10 (71)	2 (14)	15 (58)	2 (8)
不安	1 (11)	0	1 (33)	0	4 (29)	1 (7)	6 (23)	1 (4)
うつ病	1 (11)	0	0	0	5 (36)	2 (14)	6 (23)	2 (8)
不眠症	1 (11)	0	0	0	5 (36)	0	6 (23)	0
激越	0	0	0	0	3 (21)	0	3 (12)	0
錯乱	0	0	0	0	3 (21)	0	3 (12)	0
易刺激性	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
腎および尿路障害	3 (33)	0	1 (33)	0	10 (71)	3 (21)	14 (54)	3 (12)
血尿	2 (22)	0	0	0	3 (21)	0	5 (19)	0
夜間頻尿	2 (22)	0	1 (33)	0	2 (14)	0	5 (19)	0
頻尿	0	0	1 (33)	0	2 (14)	0	3 (12)	0
排尿障害	0	0	1 (33)	0	1 (7)	0	2 (8)	0
排尿躊躇	2 (22)	0	0	0	0	0	2 (8)	0
神経系障害	2 (22)	0	2 (67)	0	7 (50)	2 (14)	11 (42)	2 (8)
振戦	0	0	0	0	4 (29)	0	4 (15)	0
平衡障害 NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
協調運動異常 NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
不全片麻痺	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
感覚減退	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
腓骨神経麻痺	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
傾眠	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
血管障害	3 (33)	0	0	0	7 (50)	5 (36)	10 (38)	5 (19)
低血圧 NOS	2 (22)	0	0	0	3 (21)	1 (7)	5 (19)	1 (4)
深部静脈血栓症 NOS	0	0	0	0	3 (21)	3 (21)	3 (12)	3 (12)
眼障害	1 (11)	0	1 (33)	0	7 (50)	1 (7)	9 (35)	1 (4)
眼乾燥 NOS	0	0	0	0	4 (29)	0	4 (15)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (22)	0	2 (67)	0	4 (29)	1 (7)	8 (31)	1 (4)
水疱	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
瘢痕ヘルニア NOS	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
肝胆道系障害	1 (11)	0	0	0	5 (36)	1 (7)	6 (23)	1 (4)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	3 (21)	1 (7)	3 (12)	1 (4)
心臓障害	1 (11)	0	0	0	4 (29)	1 (7)	5 (19)	1 (4)
うつ血性心不全	0	0	0	0	3 (21)	1 (7)	3 (12)	1 (4)
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）	0	0	2 (67)	2 (67)	0	0	2 (8)	2 (8)
悪性黒色腫	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (4)	1 (4)
脳転移	0	0	1 (33)	1 (33)	0	0	1 (4)	1 (4)
内分泌障害	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0
男性型多毛症	0	0	1 (33)	0	0	0	1 (4)	0

(MedDRA v5.0)

重篤な有害事象は15/26例（58%）に認められ、コホート1では2/9例（22%）、コホート2では3/3例（100%）、コホート3では10/14例（71%）であった。2例以上で認められた重篤な有害事象は、脱水3/26例（12%）、疼痛、呼吸困難、深部静脈血栓症、低血圧各2/26例（8%）であった。このうち本薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、脱水及び低血圧各1/26例（4%）で、コホート3の同一症例に対して発現したものであった。

本薬の投与中止に至った有害事象は4/26例（15%）に認められ、コホート1で2/9例（22%）、コホート3で2/14例（14%）であった。内訳はALT及びAST増加1例（コホート1）、咳嗽及び呼吸困難1例（コホート1）、悪心及び嘔吐1例（コホート3）、胃腸出血1例（コホート3）で

あった。咳嗽及び呼吸困難の1例（コホート1）を除いた3例で本薬との関連ありと判断された。

（3）海外第Ⅲ相試験（PA.3試験）

1) 100 mg コホート

有害事象は本薬/GEM群で256/259例（99%）に、プラセボ/GEM群で248/256例（97%）に認められ、本薬又はプラセボと関連のある有害事象は本薬/GEM群で231/259例（89%）に、プラセボ/GEM群で193/256例（75%）に認められた。本薬/GEM群で10%以上発現した有害事象は下表のとおりである。

本薬/GEM 群で10%以上発現した有害事象（100mg コホート）（例数、%）

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	本薬/GEM (N=259)		プラセボ/GEM (N=256)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	256 (99)	180 (69)	248 (97)	163 (64)
胃腸障害	229 (88)	72 (28)	226 (88)	64 (25)
悪心	155 (60)	17 (7)	148 (58)	18 (7)
下痢	125 (48)	15 (6)	91 (36)	5 (2)
腹痛	118 (46)	25 (10)	115 (45)	32 (12)
嘔吐	110 (42)	19 (7)	104 (41)	13 (5)
便秘	80 (31)	12 (5)	86 (34)	15 (6)
口内炎	56 (22)	1 (<1)	31 (12)	0
消化不良	43 (17)	2 (<1)	34 (13)	1 (<1)
鼓腸	33 (13)	0	22 (9)	2 (<1)
全身障害および投与局所状態	226 (87)	56 (22)	211 (82)	49 (19)
疲労	188 (73)	40 (15)	178 (70)	40 (16)
浮腫	95 (37)	10 (4)	93 (36)	5 (2)
発熱	93 (36)	7 (3)	78 (30)	9 (4)
悪寒	31 (12)	0	22 (9)	0
皮膚および皮下組織障害	193 (75)	13 (5)	113 (44)	3 (1)
発疹	180 (69)	12 (5)	76 (30)	3 (1)
脱毛症	37 (14)	0	29 (11)	0
代謝および栄養障害	151 (58)	33 (13)	148 (58)	39 (15)
食欲不振	134 (52)	16 (6)	132 (52)	15 (6)
臨床検査	125 (48)	21 (8)	98 (38)	18 (7)
体重減少	101 (39)	5 (2)	74 (29)	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	118 (46)	27 (10)	101 (39)	18 (7)
呼吸困難	62 (24)	15 (6)	60 (23)	12 (5)
咳嗽	42 (16)	0	29 (11)	0
筋骨格系および結合組織障害	112 (43)	18 (7)	106 (41)	11 (4)
骨痛	65 (25)	11 (4)	60 (23)	5 (2)
筋痛	54 (21)	3 (1)	50 (20)	2 (<1)
感染症および寄生虫症	102 (39)	40 (15)	77 (30)	29 (11)
感染	80 (31)	10 (4)	62 (24)	17 (7)
神経系障害	100 (39)	19 (7)	74 (29)	6 (2)
浮動性めまい	39 (15)	1 (<1)	34 (13)	1 (<1)
頭痛	39 (15)	2 (<1)	26 (10)	0
ニューロパシー	34 (13)	4 (2)	25 (10)	1 (<1)
精神障害	92 (36)	13 (5)	84 (33)	10 (4)
うつ病	50 (19)	5 (2)	37 (14)	2 (<1)
不眠症	38 (15)	2 (<1)	41 (16)	2 (<1)
不安	34 (13)	3 (1)	29 (11)	2 (<1)

(MedDRA v6.1)

重篤な有害事象は本薬/GEM群で131/259例（51%）に、プラセボ/GEM群で99/256例（39%）に認められた。本薬/GEM群で2%以上認められた重篤な有害事象は、発熱21例（8%）、敗血症11例（4%）、肺炎10例（4%）、嘔吐9例（3%）、胃腸出血及び疲労各8例（3%）、深部静脈血栓症7例（3%）、蜂巣炎、肺塞栓症及び血栓症各6例（2%）であった。このうち発熱及び

嘔吐各6例（2%）、疲労5例（2%）、深部静脈血栓症2例（0.8%）、敗血症、肺炎、蜂巣炎、胃腸出血及び肺塞栓症各1例（0.4%）は、本薬との関連ありと判断された。プラセボ/GEM群で2%以上認められた重篤な有害事象は、発熱18例（7%）、脱水及び感染各13例（5%）、嘔吐11例（4%）、悪心10例（4%）、便秘8例（3%）、肺炎、胃腸出血及び疲労各7例（3%）、血中ビリルビン増加6例（2%）であった。このうち悪心7例（3%）嘔吐5例（2%）、発熱及び肺炎各3例（1%）、脱水2例（0.8%）、感染、便秘及び疲労各1例（0.4%）は、プラセボとの関連ありと判断された。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は本薬/GEM群で37/259例（14%）、プラセボ/GEM群で23/256例（9%）に認められた。本薬/GEM群で2例以上に認められた事象は疲労及びALT増加各4例（2%）、下痢、胃腸出血、発疹、浮腫、肺浸潤、AST増加、血小板数減少各3例（1%）、悪心、嘔吐、肺臓炎、肺炎及び好中球数減少各2例（0.8%）であった。このうちALT増加4例（2%）、疲労、発疹、肺浸潤、AST増加及び血小板数減少各3例（1%）、下痢、悪心、嘔吐、浮腫、肺臓炎及び好中球数減少各2例（0.8%）、胃腸出血1例（0.4%）は、本薬又はGEMとの関連ありと判断された。プラセボ/GEM群で2例以上に認められた事象は悪心4例（2%）、嘔吐及び疲労各3例（1%）、心室障害2例（0.8%）であった。このうち悪心4例（2%）、嘔吐及び疲労各3例（1%）、心室障害1例（0.4%）は、プラセボ又はGEMとの関連ありと判断された。

2) 150 mg コホート

有害事象は、47例（本薬/GEM群23例、プラセボ/GEM群24例）全例に認められ、本薬又はプラセボと関連のある有害事象は本薬/GEM群で22/23例（96%）に、プラセボ/GEM群で23/24例（96%）に認められた。本薬/GEM群で10%以上発現した有害事象は下表のとおりである。

本薬/GEM 群で10%以上発現した有害事象（150mg コホート）（例数、%）

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	本薬/GEM(N=23)		プラセボ/GEM(N=24)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	23 (100)	19 (83)	24 (100)	18 (75)
胃腸障害	22 (96)	7 (30)	21 (88)	7 (29)
下痢	19 (83)	2 (9)	11 (46)	1 (4)
悪心	16 (70)	2 (9)	14 (58)	1 (4)
腹痛	9 (39)	4 (17)	9 (38)	2 (8)
口内炎	9 (39)	0	8 (33)	0
便秘	8 (35)	2 (9)	11 (46)	2 (8)
嘔吐	8 (35)	2 (9)	13 (54)	2 (8)
口内乾燥	6 (26)	0	4 (17)	0
消化不良	4 (17)	0	4 (17)	0
鼓腸	3 (13)	0	2 (8)	0
全身障害および投与局所様態	21 (91)	9 (39)	21 (88)	7 (29)
疲労	19 (83)	7 (30)	19 (79)	5 (21)
浮腫	10 (43)	2 (9)	10 (42)	1 (4)
発熱	9 (39)	0	11 (46)	0
インフルエンザ様疾患	4 (17)	0	0	0
悪寒	4 (17)	0	3 (12)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (91)	4 (17)	11 (46)	1 (4)
発疹	20 (87)	4 (17)	3 (12)	0
皮膚乾燥	9 (39)	0	3 (12)	0
脱毛症	4 (17)	0	1 (4)	0
多汗症	3 (13)	0	2 (8)	0
代謝および栄養障害	16 (70)	2 (9)	16 (67)	5 (21)
食欲不振	14 (61)	2 (9)	12 (50)	3 (12)
筋骨格系および結合組織障害	15 (65)	5 (22)	12 (50)	4 (17)
骨痛	9 (39)	3 (13)	10 (42)	3 (12)
筋痛	9 (39)	2 (9)	3 (12)	1 (4)
感染症および寄生虫症	13 (57)	4 (17)	11 (46)	10 (42)

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	本薬/GEM(N=23)		プラセボ/GEM(N=24)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染	12 (52)	3 (13)	8 (33)	5 (21)
臨床検査	13 (57)	5 (22)	11 (46)	1 (4)
体重減少	12 (52)	2 (9)	10 (42)	0
血中ビリルビン増加	3 (13)	2 (9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (57)	5 (22)	13 (54)	6 (25)
呼吸困難	8 (35)	4 (17)	11 (46)	5 (21)
鼻出血	6 (26)	0	1 (4)	0
咳嗽	4 (17)	0	3 (12)	0
アレルギー性鼻炎	3 (13)	0	1 (4)	0
神経系障害	11 (48)	2 (9)	13 (54)	2 (8)
頭痛	6 (26)	0	8 (33)	1 (4)
ニューロパシー	4 (17)	0	5 (21)	0
浮動性めまい	3 (13)	0	4 (17)	0
眼障害	9 (39)	0	6 (25)	0
乾性角結膜炎	5 (22)	0	3 (12)	0
精神障害	9 (39)	3 (13)	12 (50)	2 (8)
不安	5 (22)	1 (4)	3 (12)	1 (4)
不眠症	5 (22)	1 (4)	6 (25)	0
腎および尿路障害	6 (26)	1 (4)	3 (12)	1 (4)
頻尿	3 (13)	0	1 (4)	0

重篤な有害事象は本薬/GEM群で11/23例（48%）に、プラセボ/GEM群で12/24例（50%）に認められた。本薬/GEM群で2%以上認められた重篤な有害事象は、血中ビリルビン増加3例（13%）、感染2例（9%）、肺炎、便秘、胃潰瘍、食欲不振、高血糖、低カリウム血症、脳虚血、意識レベルの低下、呼吸困難、肺臓炎、肺塞栓症、疲労、胆管炎及び腎結石症各1例（4%）であった。このうち感染、肺炎、呼吸困難、肺臓炎及び肺塞栓症各1例（4%）は、本薬との関連ありと判断された。プラセボ/GEM群で2%以上認められた重篤な有害事象は、敗血症、脱水及び疲労各3例（13%）、感染、腹痛、嘔吐、食欲不振、呼吸困難、心房細動、心室障害及び骨痛各2例（8%）、菌血症、蜂巣炎、創傷感染、ヘモグロビン異常、便秘、腹水、胃腸出血、イレウス、悪心、意識レベルの低下、肺塞栓症、浮腫、発熱、突然死、胆管炎、幻覚、低血圧及び血栓塞栓症各1例（4%）であった。このうち敗血症2例（8%）、呼吸困難、肺塞栓症、心室障害、浮腫、突然死、食欲不振、脱水、意識レベルの低下、幻覚及び血栓塞栓症各1例（4%）は、プラセボとの関連ありと判断された。

本薬又はプラセボの投与中止に至った有害事象は本薬/GEM群で4/23例（17%）、プラセボ/GEM群で3/24例（13%）に認められた。本薬/GEM群では呼吸困難、発疹、胃潰瘍及び低カリウム血症が各1例（4%）認められ、このうち呼吸困難及び発疹各1例（4%）は、本薬又はGEMとの関連ありと判断された。プラセボ/GEM群では心室障害、疲労、感染及び敗血症が各1例（4%）認められ、いずれもプラセボ又はGEMとの関連ありと判断された。

（4）海外第Ⅲ相試験（BO17706試験）

プラセボ/本薬/GEM群では有害事象は281/287例（98%）に認められ、本薬、GEM又はプラセボと因果関係の否定できない有害事象は270/287例（94%）に認められた。ベバシズマブ/本薬/GEM群では有害事象は292/296例（99%）に認められ、本薬、GEM又はベバシズマブと因果関係の否定できない有害事象は288/296例（97%）に認められた。いずれかの群で10%以上発現した有害事象は下表のとおりである。

いずれかの群で発現率10%以上の有害事象（例数、%）

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	プラセボ/本薬/GEM (N=287)		ベバシズマブ/本薬/GEM (N=296)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	281 (98)	202 (70)	292 (99)	220 (74)
胃腸障害	260 (91)	64 (22)	257 (87)	73 (25)
下痢	146 (51)	16 (6)	144 (49)	11 (4)

MedDRA System Organ Class Total Preferred Term	プラセボ/本薬/GEM (N=287)		ベバシズマブ/本薬/GEM (N=296)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	147 (51)	10 (3)	136 (46)	12 (4)
嘔吐	120 (42)	9 (3)	110 (37)	14 (5)
便秘	65 (23)	2 (<1)	79 (27)	3 (1)
腹痛	42 (15)	4 (1)	47 (16)	8 (3)
上腹部痛	31 (11)	5 (2)	33 (11)	4 (1)
口内炎	20 (7)	0	32 (11)	2 (<1)
全身障害および投与局所様態	222 (77)	53 (18)	218 (74)	44 (15)
発熱	105 (37)	6 (2)	101 (34)	8 (3)
疲労	99 (34)	19 (7)	98 (33)	16 (5)
末梢性浮腫	50 (17)	4 (1)	50 (17)	2 (<1)
無力症	44 (15)	14 (5)	42 (14)	14 (5)
粘膜の炎症	29 (10)	2 (<1)	25 (8)	0
皮膚および皮下組織障害	192 (67)	15 (5)	231 (78)	33 (11)
発疹	127 (44)	9 (3)	145 (49)	23 (8)
脱毛症	43 (15)	0	40 (14)	3 (1)
皮膚乾燥	22 (8)	0	37 (13)	0
ざ瘡	17 (6)	0	30 (10)	4 (1)
血液およびリンパ系障害	176 (61)	89 (31)	185 (63)	95 (32)
貧血	95 (33)	26 (9)	79 (27)	20 (7)
血小板減少症	76 (26)	18 (6)	90 (30)	24 (8)
好中球減少症	75 (26)	50 (17)	86 (29)	62 (21)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	98 (34)	28 (10)	140 (47)	26 (9)
鼻出血	31 (11)	0	87 (29)	2 (<1)
呼吸困難	27 (9)	10 (3)	35 (12)	9 (3)
代謝および栄養障害	104 (36)	27 (9)	101 (34)	26 (9)
食欲不振	69 (24)	6 (2)	63 (21)	7 (2)
神経系障害	83 (29)	12 (4)	115 (39)	12 (4)
味覚異常	26 (9)	0	35 (12)	0
頭痛	23 (8)	0	38 (13)	1 (<1)
血管障害	78 (27)	23 (8)	102 (34)	22 (7)
高血圧	26 (9)	3 (1)	57 (19)	10 (3)
精神障害	61 (21)	4 (1)	70 (24)	1 (<1)
不眠症	25 (9)	0	35 (12)	0

(MedDRA v10.0)

重篤な有害事象はプラセボ/本薬/GEM群で117/287例 (41%) に、ベバシズマブ/本薬/GEM群で127/296例 (43%) に認められた。プラセボ/本薬/GEM群で発現率2%以上の重篤な有害事象は、肺塞栓症12例 (4%)、発熱11例 (4%) であり、このうち肺塞栓症7例 (2%)、発熱3例 (1%) は、本薬、GEM又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。ベバシズマブ/本薬/GEM群で発現率2%以上の重篤な有害事象は、発熱15例 (5%)、肺塞栓症、敗血症、嘔吐及び肺炎各8例 (3%) であり、このうち嘔吐6例 (2%)、肺塞栓症5例 (2%)、敗血症及び肺炎各4例 (1%)、発熱2例 (0.7%) は、本薬、GEM又はベバシズマブとの因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ/本薬/GEM群で51/287例 (18%) に、ベバシズマブ/本薬/GEM群で48/296例 (16%) に認められた。プラセボ/本薬/GEM群で2例以上に認められた事象は肺塞栓症、呼吸困難、脳血管発作、肝機能検査異常各3例 (1%)、胃腸出血、嘔吐、小腸出血、肺臓炎、無力症、疲労各2例 (0.7%) であった。このうち呼吸困難、肺臓炎、無力症、疲労、肝機能検査異常各2例 (0.7%)、胃腸出血、嘔吐、肺塞栓症、脳血管発作各1例 (0.3%) は、本薬、GEM又はプラセボとの因果関係が否定されなかった。ベバシズマブ/本薬/GEM群で2例以上に認められた事象は発疹7例 (2%)、胃腸出血、嘔吐、下痢、上部消化管出血及び間質性肺疾患各2例 (0.7%) であった。このうち発疹7例 (2%)、嘔吐、下痢、上部消化管出血及び間質性肺疾患各2例 (0.7%)、胃腸出血1例 (0.3%) は、本薬、GEM又はベバシズマブとの因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.2-1、5.3.5.2-3）に対してGCP実地調査が実施された。提出された承認申請資料に基づいて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

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な膵癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であり、治癒切除不能な膵癌における新たな治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 11 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タルセバ錠 25mg、同 100mg
〔一 般 名〕	エルロチニブ塩酸塩
〔申 請 者 名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 9 月 18 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬の臨床的意義について

機構は、提出された海外第Ⅲ相試験（以下、「PA.3 試験」）の結果を踏まえ、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対する本薬とゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）併用投与の有効性は示されているものの、日本人膵癌患者における本薬と GEM 併用投与の安全性には、民族差があることが懸念されることから、PA.3 試験から得られるリスク・ベネフィットバランスを、日常診療下での日本人患者にあてはめることには問題点が残ると判断した（審査報告 (1)「Ⅱ.3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。

しかしながら、以下に示す①から③の条件をすべて満たすことで安全性が確保される場合には、PA.3 試験で示されたベネフィットは、製造販売後の日本人患者におけるリスクを上回ることが期待され、日本人膵癌患者において、本薬と GEM 併用投与に一定の臨床的意義は認められると判断した（審査報告 (1)「Ⅱ.3. (ii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項参照）。

<日本人膵癌患者に本薬と GEM を併用投与するための条件>

- ① 本薬の使用に際して、患者又はその家族に対して、本薬の有効性及び危険性について十分な説明及び文書確認を行うこと。
- ② 国内第Ⅱ相試験（以下、「JO20302/JO21097 試験」）と同様に、緊急時に対応可能な医療施設において、がん化学療法について十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択等（投与開始前及び 1 サイクルごとの胸部 CT 検査の実施、間質性肺疾患（以下、「ILD」）様事象の既往のある患者の除外、ECOG PS 不良患者の除外等）の厳重な安全監視対策下で、本薬と GEM の併用投与が行われること。
- ③ 呼吸器関連の自覚症状に対する患者教育を含めて、ILD 様事象等の有害事象の早期発見のための対応及び適切な処置、ILD 様事象以外の重篤な有害事象の徴候に対する厳重な注意と十分な管理・対応がとられること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、本薬の 1) 有効性、2) 安全性、及び 3) 臨床的有用性について、以下の意見が出された。

1) 専門委員から出された有効性に関する意見

- ・ EU において、本薬は、膵癌のうち、転移性膵癌のみに対して承認され、切除不能な局所進行膵癌に対しては、生存ベネフィットが認められていない旨が添付文書に記載されており、切除不能な局所進行膵癌を含む PA.3 試験の対象患者すべてに本薬と GEM との併用投与が標準治療として受け入れられている状況ではないと考える。

- 以下に示す理由から、膵癌に対して、現時点までに得られているデータを以て本薬を承認することが、国内の医療現場において必須であるとは考えられず、本薬の臨床的意義は高くないと考える。

＜理由＞

- FOLFIRINOX レジメン（オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩、ロイコボリンカルシウム及びフルオロウラシル併用投与）等、他に有効性が期待できる治療成績が報告されていること。
- 切除不能な局所進行又は転移性膵癌を対象として現在実施中の他剤の第Ⅲ相試験においても、GEM 単剤投与が対照群に設定されており、本薬と GEM 併用投与は治療選択肢の一つに過ぎないこと。

2) 専門委員から出された安全性に関する意見

- 上記①から③の項目をすべて満たすことは、国内の日常診療では非現実的であり、困難と考える。実際に実施可能な安全監視対策でなければ、安全性は担保できないと考えるのが通常である。また、実際に実施可能な安全監視対策であったとしても、提示されている安全監視対策が国内の医療機関で確実に実施されるという担保がないこと、及びその実施が安全性の確保に繋がるというデータもないことから、提示された臨床試験成績を以て、本薬と GEM 併用投与に一定の臨床的意義が期待されると判断することはできないと考える。
- 製造販売後において、本薬の投与対象である患者に対して、JO20302/JO21097 試験と同様に、1 サイクルごとの胸部 CT 検査を必須とすることについて、以下のように考える。
 - 臨床現場において、大きな負担にはならないと考える。
 - 提示されている製造販売後の安全監視対策に加えて、聴診等の理学的所見を取る等、本薬使用時の診療上の具体的な留意点について医師に情報提供することも、本薬による ILD 様事象を早期発見し、リスクを軽減するために重要である。
 - 「ILD 様事象の早期発見と適切な処置」のための高分解能胸部 CT 検査の必要性については、今後、臨床現場において検討されていくことが望ましい。
 - 国内の日常診療では実施困難であり、また、過剰な検査であると考え。適切な問診、聴診及び定期的な胸部単純 X 線検査を行い、ILD 様事象を疑う症状又は所見があった場合に、速やかに胸部 CT 検査を行うことの方が適切である。

3) 専門委員から出された臨床的有用性に関する意見

- PA.3 試験において、統計学的に有意な延命効果が認められているものの、その効果の大きさはわずかであったこと、及び致命的になる可能性のある ILD 様事象等の有害事象が認められていることを踏まえ、以下のように考える。
 - 本薬の臨床的意義は乏しいと考える。また、わずかな延命効果について、一つの第Ⅲ相試験の結果のみで担保することには問題があると考え。
 - 本薬と GEM 併用投与時の ILD 様事象に対する懸念が極めて大きく、安全性に問題が認められていることから、PA.3 試験の結果を、そのまま日本人にあてはめることは不可能と考える。
 - 本薬使用により得られるメリットとデメリット（約 0.5 カ月の全生存期間（以下、「OS」）中央値の延長、高い ILD 様事象発現率、及び薬剤費）について、患者向け情報提供資料に明記し、製造販売後において、患者に正確に情報提供する必要があると考える。
 - PA.3 試験成績を用いた本薬の評価には限界があることから、製造販売後において、申請者は本薬の有効性を可及的速やかに再検討するべきであると考え。
 - JO20302/JO21097 試験のような極めて厳重な安全監視下ではなく、膵癌患者に対して日常診療で実施可能な安全監視対策下での、本薬と GEM 併用投与による有害事

象の発現状況を推定可能となるような新たな国内臨床試験を少なくとも本薬の承認前に実施した上で、本薬の臨床的意義及び承認の可否を判断すべきである。

- PA.3 試験で示されたベネフィットが、製造販売後の日本人患者におけるリスクを上回ることを担保する高いエビデンスは存在せず、提示された安全監視対策が満たされた場合に本薬の臨床的有用性が期待されとする根拠は明確ではないと思われる。したがって、本薬の承認前に、日本人膵癌患者を対象とした第Ⅲ相試験を新たに実施して本薬の有用性を検証し、当該試験成績も踏まえ、本薬の承認の可否を判断すべきと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対する本薬と GEM 併用投与の有効性については、PA.3 試験において統計学的に検証されているものの、示された延命効果の大きさ及び日本人における安全性も考慮した臨床的意義に対する評価は、がん化学療法の専門家の間でも異なっており、膵癌に対する本薬の臨床的な意義については、一致した見解は形成されていないと考える。

複数の専門委員から、本薬の承認前に更なる国内臨床試験（第Ⅲ相試験）を実施し、日本人膵癌患者における本薬の臨床的意義を確認することが適切である旨の意見が出されている。一方、複数の専門委員から、予後が極めて不良であり、治療選択肢の限定されている膵癌患者に対して、PA.3 試験で示された延命効果の大きさはわずかであるものの、膵癌領域において延命効果が認められたこと自体に臨床的な意義があり、本邦における ILD 発現率の高さについて考慮し、現時点で本薬に特徴的なリスクの大きさが日本人で高い可能性があることについての情報を医療関係や患者に周知した上で本薬の使用の可否が判断される場合には、実地医療において本薬の臨床的意義が期待される旨の意見も出されている。機構は、膵癌に対する治療薬が極めて限られている状況等を踏まえ、後者の意見をより重視すべきと判断した。

また、複数の専門委員から、日常診療下においては、上記①～③の条件が確実に実施されない可能性がある旨が指摘されている。しかしながら、機構は、「(5) 製造販売後の安全監視対策について」の項に記載した検討結果を踏まえ、関連学会と連携して、安全監視対策を確実に実施し、かつ適正使用の遵守状況等を客観的に把握し、申請者自らが適切に評価・改善する具体的な体制を構築することで、日常診療でも安全監視対策が確実に実施されていることを確認・担保していくことは可能と考える。

以上より、PA.3 試験において延命効果が示されていることを重視し、予後が極めて不良であり、治療選択肢の限られる日本人膵癌患者に対して、申請者が中心となり、以下に示す内容が確実に実施されることを前提に、本薬と GEM 併用投与は治療選択肢としての臨床的意義は認められると判断した。

- ・ 上記①から③の条件が確実に実施される安全監視対策の体制を不断的努力により構築すること（「(5) 製造販売後の安全監視対策について」の項参照）。
- ・ 当該安全監視対策下における使用全例を対象とする製造販売後調査において本薬投与による ILD 様事象発現等を含む安全性情報を確認し、当該調査から得られた情報を基に、承認継続の適切性や安全監視対策の内容等について再検討すること（「(4) 1) 全例調査について」の項参照）。

(2) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) における「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項での検討を踏まえ、本邦においては、製造販売後の厳重な安全監視対策が確実に実施されるのであれば、PA.3試験及び国内臨床試験で対象とされた切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者に対して、本薬の臨床的有用性が期待できると考え

ることから、本薬の効能・効果は、申請どおり「治癒切除不能な膵癌」と設定することは可能と判断した。また、国内臨床試験に組み入れられた患者の背景情報については、全身状態（ECOG PS）が0又は1のみであったこと、及びILD様事象の合併又は既往歴のない患者が対象とされたこと等を添付文書の「臨床成績」の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を記載し、資材も含めて注意喚起することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 膵癌に本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 膵癌に対する本薬の術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していないこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 仮に本薬が承認された場合、一次治療で使用されたGEMに反応が認められた症例に対する二次以降の治療として、本薬とGEMの併用投与が行われる可能性が考えられることから、二次以降の治療として、本薬とGEMの併用投与が行われないように注意喚起する必要がある。
- 添付文書の「臨床成績」の項に、国内臨床試験に組み入れられた患者（ECOG PS及びILD様事象の合併又は既往歴）の情報を記載するのみでなく、安全性を担保するために、より積極的な注意喚起の方策を検討すべきである。
- PA.3試験に組み入れられた患者のうち切除不能な局所進行膵癌患者を対象とした探索的な部分集団解析において、OSのハザード比の95%信頼区間（以下、「CI」）の上限は1を超えていることから、切除不能な局所進行膵癌患者では本薬の延命効果が期待できない可能性があることについて、臨床現場に正確に情報提供されるべきである。また、当該患者に対する本薬の有効性については、今後、臨床試験において結論が出されることを期待する。
- 切除不能な局所進行膵癌に対する治療法として、化学療法単独と化学放射線療法は、それぞれを支持する無作為化比較試験が報告されており、どちらかのみが推奨されている状況ではない。したがって、切除不能な局所進行膵癌に対する本薬の有用性は、転移性膵癌に対する本薬の有用性と比較して相対的に低くなる。
- 添付文書の「警告」の項には、膵癌を対象にしたGEM併用投与による国内JO20302/JO21097試験において、非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）を対象とした本薬単独投与による国内臨床試験や製造販売後調査結果と比較し、ILD様事象の発現率が高かったことが記載されている。加えて、PA.3試験結果のみに基づき、日本人膵癌患者における本薬のリスク・ベネフィットバランスの評価を行うことは不適切であることから、外国人を対象として実施されたPA.3試験と比較した場合にILD様事象の発現率がより高いこと（JO20302/JO21097試験：8.5%、PA.3試験：3.5%）についても、「警告」の項に記載することが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下に示す内容については、添付文書や情報提供用資材を用いて、医療現場に正確に周知するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 二次以降の治療として、本薬とGEMとの併用投与は推奨されないこと。
- ECOG PSが2以上の患者に対する本薬とGEMとの併用投与は推奨されないこと。
- ILD様事象の合併又は既往歴のある患者に対する本薬とGEMとの併用投与は推奨されないこと。

- ・ 切除不能な局所進行膵癌に対して、化学放射線療法と、本薬と GEM 併用投与のどちらが推奨されるかについて、現時点までに情報は得られていないこと。

また、機構は、切除不能な局所進行膵癌に対して推奨される治療について、公表文献を含め、新たな情報が得られた場合には、速やかに情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

以上から、機構は、以下のように効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意及び警告を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

治癒切除不能な膵癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>（追加・変更箇所のみ）

- ・ 膵癌に対する本薬の術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 治癒切除不能な膵癌に対して本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。

<警告>（追加・変更箇所（下線部）のみ）

- ・ 本薬は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本薬及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本薬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、膵癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- ・ 膵癌を対象とした本薬とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5％）は、海外第Ⅲ相試験（3.5％）や、非小細胞肺癌を対象とした本薬単独療法の国内臨床試験（4.9％）及び特定使用成績調査（全例調査）（4.5％）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、「臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本薬の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。
 - 1) 本薬投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 本薬投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

(3) 用法・用量について

機構は、治癒切除不能な膵癌に対する本薬の用法・用量として、「ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」旨を設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、以下の旨を添付文書に記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 膵癌に本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
- ・ 膵癌に対する本薬単独投与の有効性は確立していないこと。
- ・ 膵癌に使用する場合、本薬の減量・休薬・中止の基準として、国内 JO20302/JO21097

試験で設定された内容を遵守すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 仮に本薬が承認された場合には、本薬とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒（以下、「S-1」）との併用投与、本薬、GEM及びS-1の3剤併用投与が行われる可能性が考えられることから、当該併用投与で使用されないように注意喚起する必要がある。
- 「本薬の有効性は、GEMとの併用においてのみ示されていることから、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されない」旨を用法・用量に関連する使用上の注意に明記し、適正使用を徹底する必要がある。
- 切除不能な局所進行膵癌に対しては、化学放射線療法も標準的に施行されることから、本薬と放射線療法との併用は推奨されない旨を添付文書に記載し、注意喚起すべきである。
- 添付文書において、本薬と併用するGEMについて、PA.3試験で設定された1サイクル目の用法は、1週間隔7週投与1週休薬であり、本邦における承認用法（1週間隔3週投与1週休薬）とは異なっていることについて、適切に情報提供する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書の「臨床成績」の項にはPA.3試験と国内JO20302/JO21097試験とで異なる設定とされたGEMの用法・用量を記載し、情報提供した上で、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mg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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（追加・変更箇所のみ）

- 治癒切除不能な膵癌では、本薬をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本薬を化学放射線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。
- 治癒切除不能な膵癌に対して本薬を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
- 治癒切除不能な膵癌に対して本薬を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097 試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

膀胱癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
間質性肺疾患	Grade は問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2 週間以上継続する場合はGrade 1 以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	3	Grade 1 以下になるまで休薬	50mg で再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	3	Grade 1 以下になるまで休薬	50mg で再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	3	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
AST又はALT	3	Grade 2 以下になるまで休薬	50mg で再開
上記以外の非血液毒性	2	4 週間以上継続した場合はGrade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
	3	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
全ての非血液毒性 ^{b)}	4	投与の中止	—

血液毒性

副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
Grade 4 の血液毒性	Grade 2 以下になるまで休薬	同一用量で再開

GradeはCTCAE v3.0 により評価

本薬減量後の増量を行わない。

50mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

a) いずれの場合も 3 週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。

b) 重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合は除く。

(4) 製造販売後の検討事項について

1) 全例調査について

申請者は、製造販売後において、膀胱癌患者に対する本薬の使用全例を対象に、目標症例数 800 例、観察期間 7 サイクルとする製造販売後調査の実施を予定している。当該調査では、重点調査項目として、膀胱癌患者に対する国内外の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、高頻度又は死亡例を含む重症例が報告されている、ILD 様事象、皮膚障害、肝炎・肝不全・肝機能障害、下痢、出血を設定することを計画している（審査報告 (I) 「Ⅱ.3. (ii) <審査の概略> (7) 1) 全例調査について」の項参照）。

機構は、提出された製造販売後の調査計画案について検討した結果、以下のように判断した。

- 本薬の使用が推奨される患者集団をより適切化するためには、本薬によるILD様事象等のリスクを最小化するための情報を早期に収集することは重要と考える。したがって、

早期に情報収集が可能な全例調査方式での製造販売後調査を実施し、膵癌患者に対する本薬の使用実態下におけるILD様事象の発現状況や発現に影響を与える因子に関する検討、及び他の安全性情報の収集を迅速に行う必要がある。

- 申請者が挙げる重点調査項目に加え、眼障害、心筋梗塞、脳血管障害及び血栓性微小血管症についても、重点調査項目に設定すること等により、確実に情報収集が可能な調査計画に変更する必要がある。
- より迅速に情報収集が可能となるよう、調査票の分冊数を増やす等の工夫を検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 製造販売後に実施する厳重な安全監視対策下における安全性を確認する製造販売後調査を実施し、一定期間後に得られた結果に基づき、本薬の承認継続の適切性、及び更なる安全監視対策の工夫の必要性を検討すべきである。
- 製造販売後調査から得られる安全性の結果に基づき、本薬の承認継続の適切性を検討・評価する際の判断基準を事前に設定し、客観的な判断が可能となる調査計画にすることが望ましいと考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

製造販売後調査において、安全監視対策下におけるILD様事象等の副作用発現状況を基に、①本薬の承認継続の適切性及び②がん診療連携拠点病院等の施設要件を含む安全監視対策の内容（「(5) 製造販売後の安全監視対策について」の項参照）について、膵癌に対する本薬の承認後早期に、申請者が中心となって再検討する必要性は極めて高く、製造販売後の最優先課題であると考え。ただし、本薬の承認継続の適切性を検討・評価する際の判断基準を事前に設定することについては、現時点において、申請者が具体的な判断基準を一律に設定することは困難であると考えことから、中間解析結果が得られた時点における国内外の安全性情報及び国内における膵癌の治療体系等を踏まえて判断することが適切と考える。

以上を踏まえ、機構は、上記の製造販売後の最優先課題に留意した上で、中間解析の設定を含め、予定する全例調査計画について再考するよう求め、申請者は以下のように回答した。

全例調査におけるILD様事象等の副作用発現状況を①国内JO20302/JO21097試験、②NSCLCを対象とした製造販売後調査と比較し、新たな安全監視対策の要否及び施設要件・医師要件の変更の見直しを検討するため、300例、観察期間28週間のデータにて中間解析を実施する。

なお、患者登録は、承認後約■カ月で300例、承認後約■カ月後に800例となる見込みであり、中間解析結果は承認後約■カ月、最終解析結果は承認後約■カ月後に得られる予定である。

機構は、全例調査計画について、申請者の回答を了承した。ただし、申請者が製造販売後の安全監視対策の実施状況、使用患者数の推移、安全性情報を随時確認し、全例調査計画の変更が必要と判断する場合には、確実かつ速やかに実施する必要があると考える。

2) 他の製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)において、申請者が全例調査と並行して実施予定であったコホート研究(審査報告(1)「II.3.(ii)＜審査の概略＞(7)2)ILD様事象の発現に影響を与える要因の検討について」の項参照)については、本薬のリスクとベネフィットのバランス

が最大となる患者集団を明確にするための方策の一つとして実施の意義はあると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持されたが、専門委員からは以下の意見も出された。

- ・ 製造販売後の最優先課題である安全監視対策下における本薬の安全性が確認された後に、得られた情報を踏まえて研究計画を検討すべきである。
- ・ 本薬の無増悪生存期間（PFS）改善を予測するための効果予測因子の探索を目的として実施中の海外第Ⅱ相試験（BO21129 試験）成績について、公表されることが重要であり、また、当該試験と同様な試験を、今後も積極的に実施していく必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

膵癌に対する本薬と GEM 併用投与のリスクとベネフィットのバランスが、最も高い患者集団を明確にするための方策の一つとして、全例調査の中間解析結果により承認継続が可能と判断された後に（「(4) 1) 全例調査について」の項参照）、BO21129 試験成績、公表論文等から得られる情報についても活用した上で、更なる臨床試験等の実施の要否及び計画の詳細を決定すべきと考える。なお、得られる情報内容によっては、対象患者や施設の拡大等には至らず、更なる安全対策の工夫も必要となると考える。

機構は、当該内容等を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、BO21129 試験成績を含め、本薬の患者選択を行う上で有益な情報が新たに得られた場合には、遅滞なく適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

（5）製造販売後の安全監視対策について

機構は、申請者が初回承認時から実施している様々な安全監視対策〔1）流通管理、2）医療機関及び医師要件の設定、3）薬局における安全対策、4）事前登録、5）申請者のウェブサイト（膵癌に対する承認取得後6カ月間は週1回、それ以降は2週に1回の頻度で更新する*）等による情報提供、6）適正使用検討委員会の設置等〕（審査報告（1）「Ⅱ.3.（ii）＜審査の概略＞（8）製造販売後の安全監視対策について」の項参照）を、膵癌に対する効能・効果の承認取得以降も継続して実施し、加えて、＜日本人膵癌患者に本薬とGEMを併用投与するための条件＞（「（1）本薬の臨床的意義について」の項参照）が確実に実施される必要があると判断した。

*：審査報告（1）作成時においては、「承認取得後6カ月間は2週に1回、それ以降は1カ月に1回の頻度で更新する。」と申請者から説明されていたが、後に変更された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、製造販売後の日常診療下では様々な状況が想定されるため、当該安全監視対策が実施されない可能性がある旨の意見が出された（「（1）本薬の臨床的意義について」の項参照）。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、製造販売後に当該安全監視対策が確実に実施されることを担保するための具体的な方策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。

製造販売後は、申請者が関連学会と協力して安全監視対策を確実に実施することに加え、一定の安全性情報が蓄積するまでは、施設要件の一つとして、「がん診療連携拠点病院（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院及び国立がん研究センター）及び特定機能病院」を、新たに追加する。がん診療連携拠点病院は、適正ながん医療を推進するための機能や体制が充実しており、専門的な知識や技能を持つ医療従事者が配置されていること、及び特定機能病院は、高度な医療が提供可能であることから、当該施設では、JO20302/JO21097試験と同様の極めて慎重な安全監視対策を、確実に実施可能と考える。な

お、腭癌に対する本薬の承認後、一定の投与経験及び安全性情報が蓄積するまでの間に本薬が使用される施設数は、2011年4月時点のがん診療連携拠点病院388施設に、がん診療連携拠点病院以外の特定機能病院8施設を加えた396施設のうち、他の施設要件も満たす約■施設と予測している。

また、医師が腭癌に対して本薬を使用するための条件の一つとして、「本薬の有効性及び安全性、製造販売後の安全監視対策に関するE-learningを修了したこと」を、新たに追加することで、本薬の有効性及び安全性、製造販売後の安全監視対策を十分に理解した医師に使用されることを担保する予定である。

さらに、安全監視対策が確実に実施されていることを申請者が客観的に把握するために以下の内容を実施する。

- ・ 流通管理について、随時、卸業者から納入依頼のあった医療機関・調剤薬局が連絡される手順としているが、申請者も納入実績を直接確認し、未登録医療機関・調剤薬局に納入されていないかを確認する。
- ・ 本薬の適正使用の遵守の内容を含む施設要件及び医師要件について、書面にて確認し、署名を取得することに加えて、申請者においても、各要件の適否を判定するシステムを導入する。
- ・ 全例調査の登録票にて、適正な患者選択がなされているかを登録時に確認する。不適正な患者選択と考えられる場合は、申請者は医師に対して本薬でなく他の治療方法の考慮を依頼する。依頼してもなお、本薬が使用される場合は、使用医師に、使用理由と患者への説明・同意について書面にて確認し、署名を取得する。
- ・ 調剤薬局、医師に対する情報提供について、日時、施設名・医師名、内容（資材の種類等）をシステム上で管理する。

加えて、原則2週ごとに、社内にて安全対策推進会議を実施し、安全監視対策の実施状況、適正使用状況及び安全性情報の確認結果に基づき、安全監視対策の改善の要否について検討する予定である。

以上より、申請者は、①関連学会と協力して安全監視対策を確実に実施すること、②安全監視対策を客観的に把握するための方策を講じること、及び③腭癌患者に本薬を使用可能な施設が、一定の基準を満たす施設に限定されることから、安全監視対策が、実地医療で確実に実施されることを担保することは可能と考える。

機構は、製造販売後に当該安全監視対策が確実に実施されることを担保するための具体的な方策について、申請者の回答を了承した。ただし、安全監視対策の内容については、全例調査から得られた情報を基に再検討し、必要に応じて改善していくべきであると考ええる。

(6) その他

1) 本薬の有効性及び作用機序について

専門協議において、専門委員より、提出された資料からは、腭癌に対する本薬の作用機序が十分に明らかにされておらず、また、腭癌における EGFR の状態と本薬の腫瘍増殖抑制作用との間に、明らかな関連性は示唆されていないことから、分子標的薬剤としての特徴は明確でない旨の意見が出された。

機構は、腭癌に対する本薬の有効性については、作用機序を含め、科学的に十分な裏付けが得られていないことから（審査報告（1）「Ⅱ.2.<審査の概略>（1）腭癌に対する本薬の有効性について」の項参照）、本薬の有効性が期待される対象集団を明らかにすることを目的とした検討を、少なくとも非臨床試験の点からも積極的に実施し、新たな情報が得られた場合には、遅滞なく適切に情報提供する必要があると考える。

2) 本薬の開発について

専門協議において、専門委員より、以下の意見が出された。

PA.3 試験の結果に関して、効果予測因子の探索の一環として発疹発現の有無別の OS の比較が行われている。この結果によると、本薬投与により発疹を発現しなかった部分集団では、プラセボ/GEM 群と比較して本薬/GEM 群で予後が悪い状況にある (OS 中央値: プラセボ/GEM 群 5.91 カ月 (95%CI [4.70, 6.70]、n=180)、本薬/GEM 群 4.99 カ月 (95%CI [3.65, 6.57]、n=79))。当該差異について、申請者は統計学的な評価はしておらず、また、当該差異に関する考察も提示していない。同様な傾向が、本薬の NSCLC に対する試験でも認められており (OS 中央値: プラセボ群 4.2 カ月、本薬群 2.2 カ月、 $p<0.0001$; 「平成 19 年 7 月 18 日付審査報告書 タルセバ錠 25mg、同 100mg、同 150mg」 (p114) 及び米国食品医薬品局 (FDA) の審査員らの論文 (Clin Cancer Res 2005; 11: 6414-21) 参照)、本薬は、一部の集団においては負の効果がある可能性を示唆するものとも考えられる。

発疹発現の有無による部分集団は、本薬投与後に観察される情報によって構成される部分集団であり、発疹の発現と他の予後因子が交絡している等のために比較可能性が損なわれている可能性もあることから、明確な結論を導くことが困難であるのは事実である。しかしながら、本薬の開発者として育薬を積極的に推進していくべき立場にあるだけでなく本薬については特に安全対策に万全を期すとの主張をしている申請者が、①先行する NSCLC に関する承認申請時からある問題に対する解析・分析も行わないままに申請資料を作成していること、及び②先行する承認申請時には想定されうる交絡因子を調整しても本薬が劣る傾向を否定できない状況にありながらその原因や (申請者が主張するところの) 交絡因子を探索する検討計画が組まれていないことは問題であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

申請者は、今後の薬剤の開発においては、得られた非臨床及び臨床試験成績等を基に、様々な観点から積極的に分析及び検討を行った上で申請資料を作成するとともに、製造販売後に実施する調査・臨床試験の計画に反映していくことの重要性を十分に認識する必要があると考える。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
6	下 8	<u>A>G</u>	<u>G>A</u>
18	上 11 (表中)	<u>10 (3.9)</u>	<u>9 (3.5)</u>
20	上 5 (表中)	[5.9, <u>1.7</u>]	[5.9, <u>9.6</u>]
		[0.7, <u>9.6</u>]	[0.7, <u>1.7</u>]
27	上 13	<u>製造販売後臨床試験</u>	<u>コホート研究</u>
36	上 19	<u>週 1 回</u>	<u>2 週に 1 回</u>

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成 27 年 10 月 18 日 (残余期間) までとすることが適当であると判断する。

〔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

○ 治癒切除不能な腭癌

(下線部追加)

- [用法・用量] 1. 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合
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。
2. 治癒切除不能な腭癌の場合
ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100mg 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。

(下線部追加)

- [承認条件] 1. 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。
2. 本剤の投与が、腭癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告] (下線部追加)

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。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、腭癌の治療法等について十分に説明し、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。
3. 腭癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）は、海外第Ⅲ相試験（3.5%）や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（4.9%）及び特定使用成績調査（全例調査）（4.5%）と比べて高いこと等から、腭癌に使用する場合には、「臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。
 - 1) 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 本剤投与開始後は、胸部 CT 検査及び胸部 X 線検査をそれぞれ定期的の実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 切除不能な再発・進行性の非小細胞性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. 非小細胞性肺癌及び膵癌に対する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. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

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. 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 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
3. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、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。
4. 治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線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。
5. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
6. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (JO20302/JO21097 試験) の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
間質性肺疾患	<u>Gradeは問わない</u>	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	<u>2</u>	2週間以上継続する場合はGrade 1 以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	<u>3</u>	Grade 1 以下になるまで休薬	50mg で再開
下痢	<u>2</u>	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	<u>3</u>	Grade 1 以下になるまで休薬	50mg で再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	<u>2</u>	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。
	<u>3</u>	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
AST又はALT	<u>3</u>	Grade 2 以下になるまで休薬	50mg で再開
上記以外の非血液毒性	<u>2</u>	4週間以上継続した場合はGrade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
	<u>3</u>	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開
全ての非血液毒性 ^{b)}	<u>4</u>	投与の中止	—

血液毒性

副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
Grade 4 の血液毒性	Grade 2 以下になるまで休薬	同一用量で再開

GradeはCTCAE v3.0 により評価

本剤減量後の増量を行わない。

50 mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

a) いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。

b) 重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。