

審議結果報告書

平成 23 年 11 月 16 日  
 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イレッサ錠250  
 [一 般 名] ゲフィチニブ  
 [申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
 [申請年月日] 平成22年10月29日

[審 議 結 果]

平成 23 年 10 月 31 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、再審査期間はなしとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
 この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
14	上 23	示された <u>と申請者は説明しているものの</u>	示されたものの
	下 7	そのハザード比は試験期間を通じて <u>一定ではなかった。</u>	そのハザード比は試験期間を通じて <u>一定ではなく、無作為化6カ月間はTC群で良好であり、その後は本薬群で良好な結果であった。</u>
42	上 4	記載する。 <u>なお、申請者は、WJTOG3045 及び NEJ002 の 2 試験の信頼性について、試験実施計画書、公表論文等に基づき検討を行った結果、当該 2 試験は適切な計画の下で運営・実施されたものであり、両試験の信頼性は確保されている、と説明している。</u>	記載する。

46	上 11	<p>考えられる。なお、当該2試験の信頼性については、公表論文等から得られる限られた情報ではあるものの、その範囲において試験実施計画そのものについては明らかな問題は見当たらないこと、及び当該2試験はいずれも世界的に評価されている医学専門誌に peer review を受けた論文として掲載されていることも考慮すると、両試験の結果については一定の信頼性はあるものと考え、IPASS 試験のサブグループ解析結果と一貫した結果が得られているかどうかを判断することに支障はないものとする。</p>	考えられる。
47	下4	の検討を踏まえ	記載のとおり

## 審査報告書

平成 23 年 10 月 21 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]	イレッサ錠 250
[一 般 名]	ゲフィチニブ
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にゲフィチニブとして 250mg を含有するフィルムコート錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[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 10 月 21 日

[販 売 名] イレッサ錠 250

[一 般 名] ゲフィチニブ

[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 10 月 29 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺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。

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、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] *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌  
(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。  
(追加・変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 27 日

### I. 申請品目

[販売名]	イレッサ錠 250
[一般名]	ゲフィチニブ
[申請者名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にゲフィチニブとして 250mg を含有するフィルムコート錠
[申請時効能・効果]	<u>EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌</u> (下線部追加・変更)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。 (追加・変更なし)

### 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、本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は、初回承認時（2002 年 7 月 5 日付）の資料として既に提出済みであることから、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

ゲフィチニブ（以下、「本薬」）は、英国 AstraZeneca 社により見出された、上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ（以下、「EGFR-TK」）のリン酸化抑制を介して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抗悪性腫瘍剤である。

本薬は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果として、2002 年 7 月 5 日に承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

###### 1) 本邦における開発状況

本薬の初回承認時に承認条件の一つとして、「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。」が附されたことを踏まえ、国内では 2003 年 9 月から、化学療法既治療の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者を対象とした第Ⅲ相試験（V-15-32 試験 [D791AL00001 試験]）が開始された。また、海外では 2004 年 3 月から、当該国内試験と同様な試験デザインの第Ⅲ相試験（INTEREST 試験 [D791GC00001 試験]）が開始された。その後、2006 年 3 月から、化学療法未治療の NSCLC 患者を対象とした、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（IPASS 試験 [D791AC00007 試験]）が開始された。

今般、上記の国際共同第Ⅲ相試験を主な試験成績として、既承認効能・効果である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」に変更するための承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）がなされた。

###### 2) 海外における開発状況

米国及び EU においては、それぞれ以下の経緯で本薬の承認申請が行われた。なお、2011 年 9 月 27 日時点において、本薬は NSCLC に関する効能・効果にて海外 81 の国又は地域で

承認されている。

#### ①米国における承認状況等

米国では、本邦の初回承認申請時に提出された、化学療法既治療の NSCLC 患者を対象とした、日本を含む国際共同第Ⅱ相試験 (IDEAL I 試験 [D7913C00016 試験]) 及び海外第Ⅱ相試験 (IDEAL II 試験 [D7913C00039 試験]) 成績に基づき、2002 年 8 月に本薬の承認申請が行われた。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration、以下、「FDA」) は、「IRESSA is indicated as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies.」を効能・効果として、実施中又は実施予定の海外第Ⅲ相試験 (ISEL 試験 [D7913C00709 試験]、INTEREST 試験及び IBREEZE 試験\* [D7913C00710 試験]) の結果の報告を承認条件として、2003 年 5 月に本薬を迅速承認 (Accelerated approval) した。2004 年 12 月、米国における承認条件となった第Ⅲ相試験の一つである ISEL 試験において、主要評価項目の全生存期間 (Overall survival、以下、「OS」) について、プラセボに対する本薬の優越性が検証されなかったことが各国規制当局に報告された。2005 年 6 月、FDA は、当該報告に基づき、効能・効果を「IRESSA is indicated as monotherapy for the continued treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies who are benefiting or have benefited from IRESSA.」に変更するとともに、本薬使用中の患者に対して、継続使用を可能とするための薬剤供給プログラムを開始した。

\*: 化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照の二重盲検無作為化並行群間比較試験

その後、AstraZeneca 社は

2011 年 9 月 30 日に本薬の迅速承認を取り下げること決定した (<http://www.astrazeneca-us.com/about-astrazeneca-us/newsroom/all/12045633?itemId=12045633>)。

なお、現時点で本薬投与中の患者は、IND (Investigational New Drug) 下の供給プログラムに移行し、本薬が提供される予定である。

#### ②EU における承認状況等

EU では、2003 年 2 月に米国と同様の臨床データパッケージで本薬の承認申請がなされた。しかしながら、承認審査中に、OS について、プラセボ対照に対する本薬の優越性が、ISEL 試験で検証されなかったこと (「①米国における承認状況等」の項参照) から、2005 年 1 月に承認申請は取り下げられた。

その後、AstraZeneca 社は、INTEREST 試験において、主要評価項目である OS について、ドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) に対する本薬の非劣性が検証されたことを踏まえ、INTEREST 試験を主要な試験成績とする臨床データパッケージで、2008 年 5 月に新たに承認申請を行った。また、承認申請直後に得られた IPASS 試験の主要な結果を 2008 年 11 月に欧州医薬品庁 (European Medicines Agency) に提出した。

欧州医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use、以下、「CHMP」) は、2009 年 3 月に IPASS 試験を主要な試験成績として本薬の審査を継続することとし、また 2009 年 4 月には、本薬の適応を、化学療法歴の有無を問わず、EGFR 遺伝子変異陽性の

進行・再発 NSCLC とすることを決定した。その後、2009年6月に EU は、「IRESSA is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating mutations of EGFR-TK.」を効能・効果として、本薬を承認した。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 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Ⅲ相試験1試験、海外で実施された第Ⅲ相試験1試験、東アジアで実施された国際共同第Ⅲ相試験1試験の計3試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験2試験及び海外第Ⅲ相試験1試験が提出された(下表)。

有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	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	V-15-32 (D791AL00001)	Ⅲ	化学療法既治療の進行・再発NSCLC患者	490 ①245 ②245	①本薬群：250mgを1日1回経口投与 ②DTX群：60mg/m <sup>2</sup> を3週間間隔で静脈内投与	OS 安全性
	国際共同	IPASS (D791AC00007)	Ⅲ	化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者	1,217 ①609 ②608	①本薬群：250mgを1日1回経口投与 ②TC群：パクリタキセル200mg/m <sup>2</sup> 及びカルボプラチンAUC 5.0又は6.0mg・min/mLを3週間間隔で静脈内投与	PFS 安全性
	海外	INTEREST (D791GC00001)	Ⅲ	化学療法既治療の進行・再発NSCLC患者	1,466 ①733 ②733	①本薬群：250mgを1日1回経口投与 ②DTX群：75mg/m <sup>2</sup> を3週間間隔で静脈内投与	OS 安全性
参考	海外	INVITE (D791AC00001)	Ⅱ	化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者	196 ①97 ②99	①本薬群：250mgを1日1回経口投与 ②VNR群：30mg/m <sup>2</sup> を週1回、2週間静脈内投与後、1週間休薬を繰り返す	PFS 安全性
		INSTEP (D7913C00711)	Ⅱ	化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者	201 ①100 ②101	①本薬250mg、又は②プラセボを1日1回経口投与	PFS 安全性
		ISEL (D7913C00709)	Ⅲ	化学療法既治療の進行・再発NSCLC患者	1,692 ①1,129 ②563	①本薬群：250mgを1日1回経口投与 ②プラセボ群：プラセボを1日1回経口投与	OS 安全性

NSCLC：非小細胞肺癌、DTX：ドセタキセル水和物、TC：カルボプラチン及びパクリタキセル併用投与、VNR：ビノレルビン塩酸塩、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間

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、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

#### <評価資料>

##### (1) 国内臨床試験

##### 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : V-15-32試験 [D791AL00001試験] <2003年9月～2006年10月>)

1又は2レジメンの化学療法歴(少なくとも1レジメンは白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法)を有する進行(StageⅢB/Ⅳ)又は術後再発(以下、「進行・再発」)のNSCLC患者(目標症例数：484例)を対象に、本薬とDTXとの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内50施設で実施された。

用法・用量は、本薬は250mgを1日1回経口投与、DTXは3週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に60mg/m<sup>2</sup>を1時間以上かけて静脈内投与することとされた。本薬群及びDTX群ともに投与期間は、病勢進行、忍容できない有害事象の発現、患者の希望、又はその他の理由で投与中止となるまで、投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為割付けされた490例(本薬群245例、DTX群245例)のうち、治験実施施設外で試験実施計画に規定された検査を行ったことが判明したDTX群の1例を

除く、489例（本薬群245例、DTX群244例）がintention-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった6例を除外した483例（本薬群244例、DTX群239例）がEvaluable-for-safety（以下、「EFS」）集団として、安全性解析対象とされた。

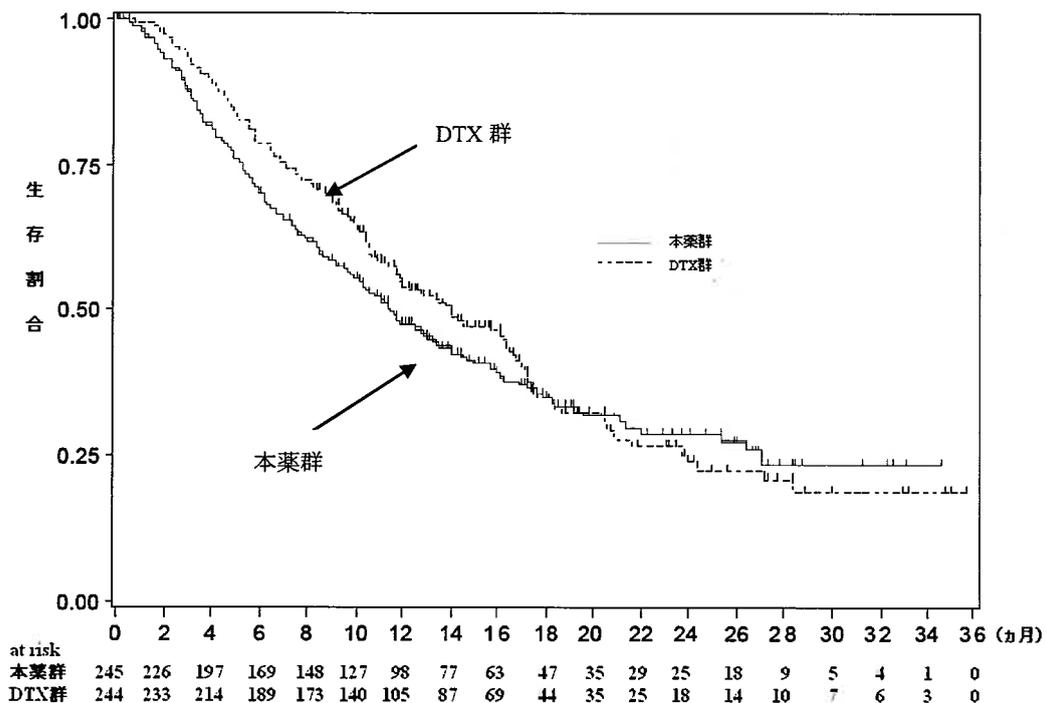
本試験の主要評価項目はOSとされた。本試験では、有効性の最終解析に必要なイベント数の50%（148例の死亡）が得られた時点で有効性評価を目的とする中間解析を実施することが規定されており、中間解析及び最終解析時の有意水準は、Lan-DeMetsの方法に基づくO'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数を用いて、それぞれ0.0062及び0.0476とされた。

有効性について、中間解析の結果、試験の早期中止基準を満たさなかったことから、独立データモニタリング委員会（IDMC）により、試験の継続が勧告された。ITT集団において各群のOSの最終解析結果は下表及び下図のとおりであり、本薬群のDTX群に対するハザード比の両側95.24%信頼区間（以下、「CI」）の上限値が、事前に設定された非劣性限界値1.25を上回ったため、本薬群のDTX群に対する非劣性は検証されなかった。

OSの最終評価結果（ITT集団、20●●年●●月●●日データカットオフ）

		本薬群	DTX群
例数		245	244
死亡数（%）		156（63.7）	150（61.5）
OS中央値 [95%CI]（ヵ月）		11.5 [9.8, 14.0]	14.0 [11.7, 16.5]
非調整解析 （主解析）	ハザード比* [95.24%CI] p値	1.12 [0.89, 1.40] 0.330	
調整解析† （副次的解析）	ハザード比* [95%CI] p値	1.01 [0.80, 1.27] 0.914	

\*：Cox 比例ハザードモデル、†：性別（男性・女性）、組織型（腺癌・その他）、PS（0-1・2）、喫煙歴（有・無）、前治療のレジメン数（1・2）、無作為割付け時の年齢（65歳未満・65歳以上）、診断から無作為割付けまでの期間（6ヵ月未満・6～12ヵ月・12ヵ月超）、及び前治療の最良効果（CR/PR・SD・PD/NE（Not evaluable）/不明）で調整



OSのKaplan-Meier曲線（ITT集団、20●●年●●月●●日データカットオフ）

安全性について、投与期間中及び追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の病勢進行以外の有害事象による死亡は、本薬群 4 例に認められた。死因は、間質性肺疾患（以下、「ILD」）3 例及び肺炎 1 例であり、このうち ILD 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 国際共同臨床試験

### 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : IPASS 試験 [D791AC00007 試験] <2006 年 3 月～2010 年 6 月>)

軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：1,212 例）を対象に、本薬と、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用レジメン（TC）との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、日本、中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾及びタイの 9 つの国・地域 87 施設で実施された。

用法・用量は、本薬は 250mg を 1 日 1 回経口投与、TC は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1 日目にパクリタキセル 200mg/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内投与後にカルボプラチン AUC 5.0 又は 6.0 を 15～60 分（本邦では 30～60 分）かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、本薬群では、病勢進行又はその他の治験中止基準に抵触するまで継続することとされ、TC 群では、最長 6 サイクルまでとされた。

本試験に登録され、無作為割付された 1,217 例（本薬群 609 例、TC 群 608 例）が ITT 集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 21 例を除外した 1,196 例（本薬群 607 例、TC 群 589 例）が EFS 集団として、安全性解析対象とされた。

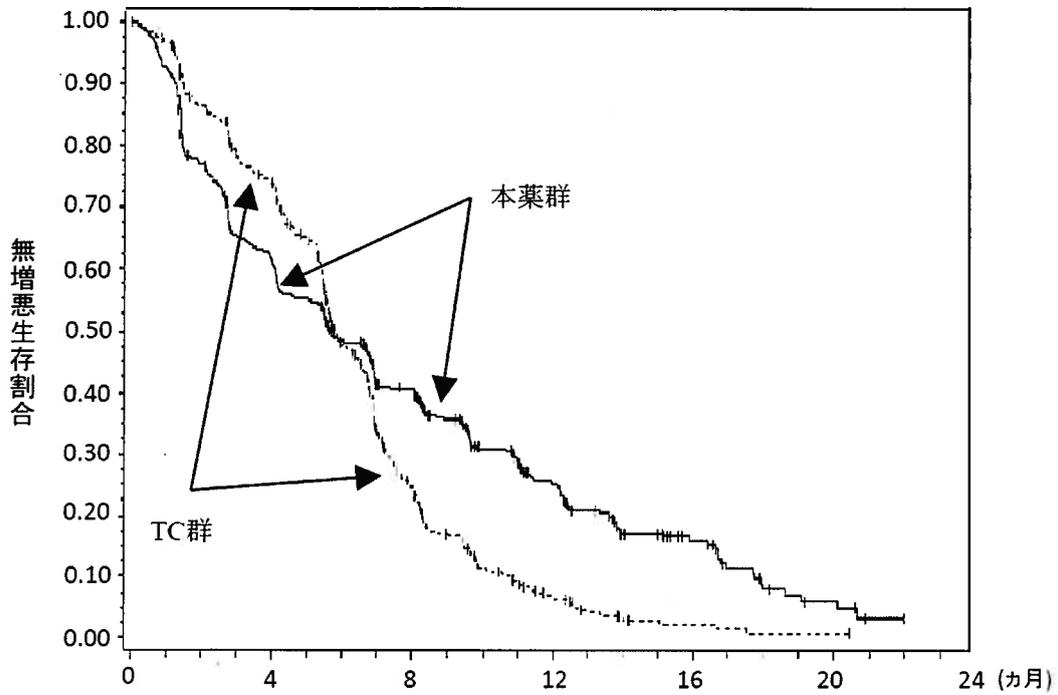
本試験の主要評価項目は PFS（Progression free survival、以下、「PFS」）（定義：無作為化から病勢進行又はすべての事由による死亡のうち、いずれか早い時点までの期間）とされた。本試験では、本薬群の TC 群に対する非劣性を検討し、非劣性が検証された場合には、閉手順を適用して TC 群に対する優越性について検討することとされた。

有効性について、ITT 集団において本薬群及び TC 群の PFS の最終解析結果は下表及び下図のとおりであった。本薬群の TC 群に対するハザード比の 95%CI の上限値は、事前に設定された非劣性限界値 1.2 を下回ったため、非劣性が検証された。また、閉手順に則り、優越性の検討を行った結果、ハザード比の 95%CI の上限値が 1.0 を下回ったため、優越性が示されたと申請者は説明している。

PFS の最終評価結果 (ITT 集団、2010 年 6 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	TC 群
例数	609	608
死亡又は増悪数 (%)	453 (74.4)	497 (81.7)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	5.7 [5.4, 6.8]	5.8 [5.6, 6.4]
ハザード比* [95%CI]	0.741 [0.651, 0.845]	
p 値	<0.0001	

\*：性別、WHO PS 及び喫煙歴を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより算出



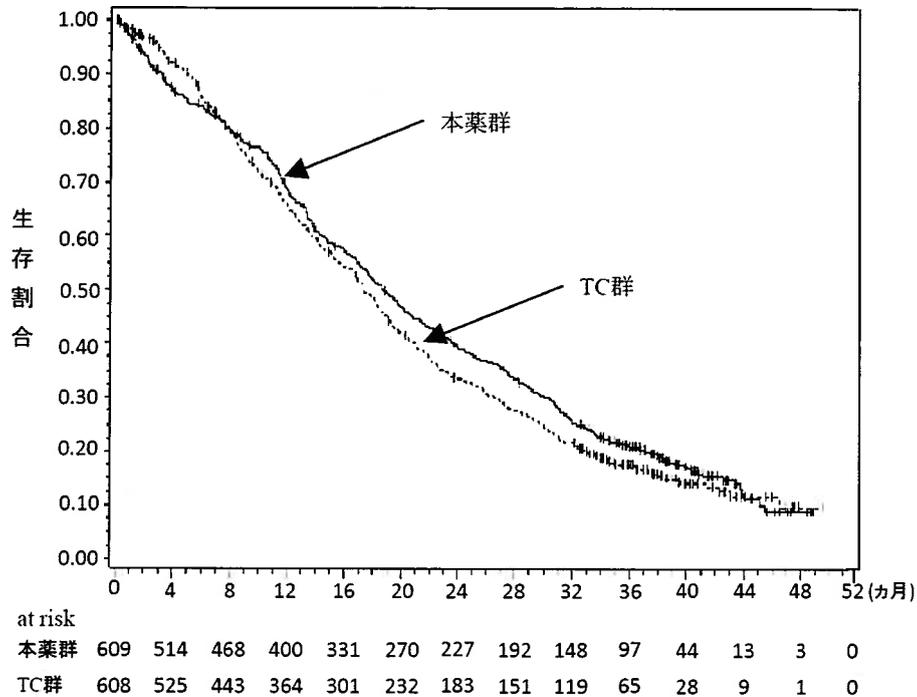
PFS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、20●●年●月●日データカットオフ)

また、副次評価項目の一つである OS の最終解析結果は下表及び下図のとおりであり、両群間で OS に統計学的な有意差は認められなかった。

OS の最終評価結果 (ITT 集団、20●●年●月●日データカットオフ)

	本薬群	TC 群
例数	609	608
死亡数 (%)	484 (79.5)	470 (77.3)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	18.8 [17.3, 20.4]	17.4 [16.2, 18.7]
ハザード比* [95%CI]	0.901 [0.793, 1.023]	
p 値	0.1087	

\*：性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2007年11月15日データカットオフ)

安全性について、2007年11月15日 (PFSのデータカットオフ日) までに、投与期間中及び追跡期間中 (治験薬最終投与28日後まで) の病勢進行以外の有害事象による死亡は、本薬群23例及びTC群16例に認められた (すべて海外症例)。本薬群の死因は、肺炎及びILD 3例、呼吸不全及び死因不明各2例、肺炎/脳出血/播種性血管内凝固、胃腸出血/直腸出血、肺炎/喘息、胃腸出血、急性心筋梗塞、イレウス、下気道感染、膿胸、脳梗塞、脳血管発作、虚血性脳卒中、呼吸困難及び肺出血各1例であり、TC群の死因は、肺炎及び呼吸困難2例、気胸/急性呼吸窮迫症候群、急性心筋梗塞/肺炎、心停止、心筋梗塞、胃腸出血、上部消化管出血、死因不明、肺感染、敗血症性ショック、喀血、肺出血及び塞栓症各1例であった。このうち、本薬群のILD 3例、呼吸困難1例、TC群の肺炎2例、敗血症性ショック1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、2007年11月15日 (OSのデータカットオフ日) までに、投与期間中及び追跡期間中 (治験薬最終投与28日後まで) の病勢進行以外の有害事象による死亡は、新たに本薬群4例に認められた (すべて海外症例)。死因は、敗血症/肝不全、心肺停止/胸水、敗血症及び脳ヘルニア各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

### (3) 海外臨床試験

#### 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : INTEREST 試験 [D791GC00001 試験] <2004年3月~2007年3月>)

1又は2レジメンの化学療法歴 (少なくとも1レジメンは白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法) を有する進行・再発のNSCLC患者 (目標症例数: 1,440例) を対象に、本薬とDTXとの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外24カ国149施設で実施された。

用法・用量は、本薬は250mgを1日1回経口投与、DTXは3週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目に75mg/m<sup>2</sup>を1時間以上かけて静脈内投与することとされた。本薬群及びDTX群ともに投与期間は、病勢進行、忍容できない有害事象の発現、又はその他の治

験中止基準に抵触するまで継続することとされたが、病勢進行が認められた場合であっても、治験担当医師が、臨床的に患者に利益が得られていると判断した場合には、投与継続可能とされた。

本試験に登録され、無作為割付された 1,466 例（本薬群 733 例、DTX 群 733 例）が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、本薬群 10 例（未投与 4 例、除外基準に抵触 6 例）及び DTX 群 23 例（未投与 18 例、除外基準に抵触 5 例）を除外した 1,433 例（本薬群 723 例、DTX 群 710 例）が per protocol (PP) 集団とされ、有効性解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 22 例を除外した 1,444 例（本薬群 729 例、DTX 群 715 例）が EFS 集団として、安全性解析対象とされた。

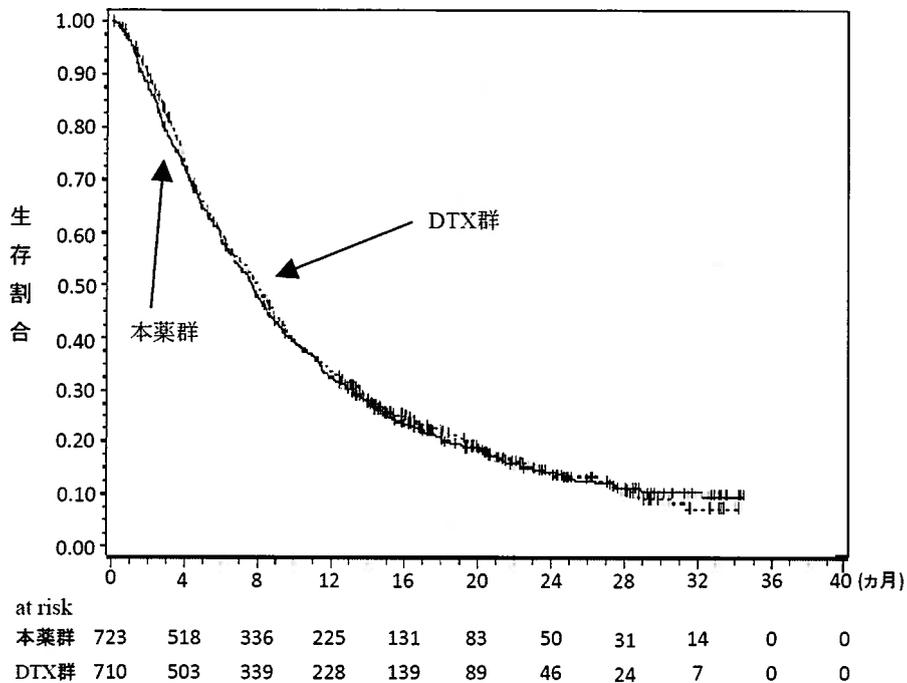
本試験の主要評価項目は OS とされ、PP 集団において、DTX 群に対する本薬群のハザード比を求め、非劣性を検討することとされ、非劣性が検証された場合は、閉手順を適用して、ITT 集団において、本薬群の DTX 群に対する優越性を検討することとされた。なお、両対象（PP 集団・ITT 集団）における解析の有意水準については、修正 Hochberg 法により調整された。また、ITT 集団のうち、EGFR 遺伝子増幅陽性の患者を対象として、本薬の DTX に対する優越性の検討を行うこととされた。

有効性について、各群の OS の最終解析結果は下表及び下図のとおりであり、有効性解析対象におけるハザード比の 96%CI の上限値は、Effect-retention 法 (Stat Med 2003; 22: 239-64) により設定した非劣性限界値 1.154 を下回ったため、DTX 群に対する本薬群の非劣性が検証された。続いて、閉手順に則り、ITT 集団を対象として優越性の検討を行った結果、ハザード比の 96%CI の上限値は 1.0 を上回り、優越性は示されなかった。また、ITT 集団の EGFR 遺伝子増幅陽性例においても、本薬群の DTX 群に対する OS の優越性は示されなかった。

OS の最終評価結果 (PP 集団又は ITT 集団、2017 年 12 月 15 日データカットオフ)

	PP 集団 (全症例)		ITT 集団 (全症例)		ITT 集団 (EGFR 遺伝子増幅陽性例)	
	本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群
例数	723	710	733	733	85	89
死亡数 (%)	593 (82.0)	576 (81.1)	601 (82.0)	588 (80.2)	72 (84.7)	71 (79.8)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	7.6 [6.9, 8.3]	8.0 [7.3, 8.6]	7.6 [6.9, 8.1]	7.8 [7.1, 8.5]	8.4 [7.7, 9.4]	7.5 [5.7, 9.6]
非調整解析*	ハザード比 <sup>‡</sup>	1.020	1.015	1.087		
	p 値	96%CI [0.905, 1.150] §	96%CI [0.901, 1.143] §	95%CI [0.782, 1.510]	0.7332	0.6199
調整解析 <sup>¶</sup>	ハザード比 <sup>‡</sup>	1.044	—	1.053		
	p 値	96%CI [0.925, 1.178] §	—	95%CI [0.753, 1.472]	0.4693	0.7634

\*PP 集団 (全症例) 及び ITT 集団 (EGFR 遺伝子増幅陽性例) では主解析、ITT 集団 (全症例) では副次的解析とされた、†: PP 集団 (全症例) 及び ITT 集団 (EGFR 遺伝子増幅陽性例) では副次的解析とされた、‡: Cox 比例ハザードモデル、§: 予め規定された Hochberg 法の手順に従い、全症例の解析では 96%CI を算出した、¶: 組織型 (腺癌・その他)、PS (0 及び 1・2)、白金系抗悪性腫瘍剤による前治療 (治療 3 カ月以内の進行・その他)、喫煙歴 (有・無)、パクリタキセルによる前治療 (治療 3 カ月以内の進行・その他・治療歴なし)、前治療のレジメン数 (1・2)、性別 (男性・女性)、及び人種 (アジア人・その他) で調整



OS の Kaplan-Meier 曲線 (PP 集団、2004年7月2日データカットオフ)

安全性について、投与期間中及び追跡期間中（治験薬最終投与30日後まで）の病勢進行以外の有害事象による死亡は、本薬群31例及びDTX群28例に認められた。本薬群の死因は、肺炎4例、肺塞栓症、呼吸困難及び咯血各3例、心停止、肺感染2例、細菌性肺炎/呼吸不全、ブドウ球菌性敗血症/血栓性静脈炎、胃腸炎/敗血症、下痢/腎不全、ILD、呼吸不全、急性心筋梗塞、腹膜炎、肝炎、悪液質、脳底動脈血栓症、虚血性脳卒中、気胸及び上大静脈閉塞各1例であり、DTX群の死因は、肺炎3例、肺感染、肺塞栓症及び死因不明各2例、発熱性好中球減少症/薬物毒性/呼吸不全、発熱性好中球減少症/敗血症性ショック、肺炎/呼吸停止、発熱性好中球減少症/肺炎、肺炎/敗血症性ショック、尿路感染/敗血症、発熱性好中球減少症、敗血症性ショック、呼吸不全、急性心筋梗塞、直腸出血、突然死、下気道感染、好中球減少性敗血症、尿路性敗血症、脱水、脳血管発作、痙攣及び胸水各1例であった。このうち、本薬群の肺炎2例、呼吸困難、下痢/腎不全、ILD及び肝炎各1例、DTX群の肺感染2例、肺炎、肺塞栓症、死因不明、発熱性好中球減少症/薬物毒性/呼吸不全、発熱性好中球減少症/敗血症性ショック、発熱性好中球減少症/肺炎、肺炎/敗血症性ショック、発熱性好中球減少症、敗血症性ショック、急性心筋梗塞、好中球減少性敗血症、脱水及び胸水各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.5 : INVITE 試験 [D791AC00001 試験] <2004年7月~2006年2月>)

高齢（70歳以上）の化学療法未治療の進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：192例）を対象に、本薬とビノレルビン塩酸塩（VNR）との有効性及び安全性を比較検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外10カ国41施設で実施された。

用法・用量は、本薬は250mgを1日1回経口投与、VNRは3週間を1サイクルとして、各サイクルの1及び8日目に30mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与することとされた。

本試験に登録された196例（本薬群97例、VNR群99例）のうち、190例（本薬群94例、VNR群96例）に1回以上治験薬が投与された。

安全性について、投与期間中及び追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の病勢進行以外の有害事象による死亡は、本薬群 8 例及び VNR 群 10 例に認められた。本薬群の死因は、肺炎 2 例、腹膜炎、死因不明、敗血症、慢性閉塞性肺疾患、咯血及び肺塞栓症各 1 例であり、VNR 群の死因は、急性心筋梗塞 2 例、肺炎/呼吸不全、心不全、細気管支炎、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、認知衰退、気胸及び肺塞栓症各 1 例であった。このうち、VNR 群の肺炎、好中球減少性敗血症及び敗血症性ショック各 1 例は、VNR との因果関係が否定されなかった。

## 2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.4 : INSTEP 試験 [D7913C00711 試験] <20●●年●月～20●●年●月>)

Performance status (以下、「PS」) が不良である化学療法未治療の進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 200 例) を対象に、緩和治療 (以下、「BSC」) と併用した際の、本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 5 カ国 37 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 250mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録された 201 例 (本薬群 100 例、プラセボ群 101 例) 全例に治験薬が投与された。

安全性について、投与期間中及び追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の病勢進行以外の有害事象による死亡は、本薬群 10 例、プラセボ群 3 例に認められた。本薬群の死因は、大腸穿孔/腸管膿瘍、急性心筋梗塞、心肺不全、心筋梗塞、腹膜炎、肺炎、脳幹梗塞、大脳障害、脳血管発作及び肝性脳症各 1 例、プラセボ群の死因は、心不全、死因不明及び胸水各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.6 : ISEL 試験 [D7913C00709 試験] <2003 年 7 月～2004 年 10 月>)

1 又は 2 レジメンの化学療法歴 (70 才未満の患者の場合は、少なくとも 1 レジメンは白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法) を有する進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 1,299 例) を対象に、BSC と併用した際の、本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、海外 28 カ国 210 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 250mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録され、無作為割付された 1,692 例 (本薬群 1,129 例、プラセボ群 563 例) が ITT 集団とされ、有効性解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例を除外した 1,688 例 (本薬群 1,126 例、DTX 群 562 例) が EFS 集団として、安全性解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目は OS とされ、ITT 集団において、本薬群のプラセボ群に対する OS の優越性は示されなかった (ハザード比 [95%CI] : 0.89 [0.77, 1.02]、 $p=0.0871$ 、20●●年●月●日データカットオフ)。

安全性について、投与期間中及び追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の病勢進行以外の有害事象による死亡は、本薬群 55 例、プラセボ群 22 例に認められた。本薬群の死因は、呼吸不全 8 例及び肺炎各 8 例、肺塞栓症 5 例、心筋梗塞 3 例、咯血、気道感染、敗血症、呼吸困難及び死因不明各 2 例、不整脈、心肺不全、無症候性心筋梗塞、急性胆嚢炎、急性気管支炎、胃腸炎、肺膿瘍、肺敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌感染、髄膜転移、脳虚血、頭蓋内出血、急性呼吸不全、呼吸停止、呼吸窮迫、肺炎/呼吸不全、呼吸不全/肺水腫、血小板減少症/咯血、肺塞栓症/心不全、肝硬変/急性心筋梗塞各 1 例であり、プラセボ群の死因は、気管支肺炎及び死因不明各 2 例、肺炎、心肺不全、心筋梗塞、心筋虚血、胃腸出血、肝毒性、悪液質、脱水、急性呼吸不全、異物誤嚥、咯血、肺膿瘍、肺塞栓症、血液量減少性ショック、肺炎/敗血症性ショック、肺炎/敗血症、大腿骨頸部骨折/心不全及び呼吸困難/死因不明各 1 例であった。このうち、本薬群の脳虚血、呼吸困難、肺敗血

症、頭蓋内出血及び肝硬変各 1 例、プラセボ群の肝毒性 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、今般の一変申請の対象となる *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、国際共同第Ⅲ相試験 (IPASS 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とし、日本人における本薬の有効性及び安全性については、国際共同第Ⅲ相試験 (IPASS 試験) 及び V-15-32 試験を中心に評価する方針とした。なお、V-15-32 試験及び INTEREST 試験に加え、*EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国内第Ⅲ相試験 (WJTOG3405 試験、NEJ002 試験) に関する公表論文 (Lancet Oncol 2010; 11: 121-8、N Engl J Med 2010; 362: 2380-8) についても、結果を確認することとした。

##### (2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、化学療法未治療で、*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対して、本薬の有効性が期待できるものと判断した。

#### 1) IPASS試験における対照群の設定について

IPASS試験における対照群としては、TCレジメンが設定された。申請者は、当該設定理由について、以下のように説明している。

進行・再発NSCLCに対する一次治療において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む2剤併用化学療法が標準的な治療とされている。当該2剤併用化学療法としてTCレジメンを含む4つの白金系抗悪性腫瘍剤含有レジメンを比較検討した試験では、安全性プロファイルは異なるものの、いずれの検討レジメンもほぼ同程度の有効性を示すことが報告されている (J Clin Oncol 2001; 19: 3210-8、N Engl J Med 2002; 346: 92-8、Ann Oncol 2007; 18 :317-23)。

当該2剤併用化学療法として検討された一つであるTCレジメンは、他の2剤併用化学療法レジメンと比較して、有意な利点は認められていないものの毒性が低かったことから、以降実施される臨床試験における対照群としては、TCレジメンを選択することが、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) により報告されている (N Engl J Med 2002;346:92-8)。また、TCレジメンは、IPASS試験開始時点において、アジア地域を含め、世界的に最も一般的に使用されていた。

以上から、TCレジメンをIPASS試験の対照群に設定したことについては、適切であったと考える。なお、日常診療で使用されるTCレジメンの用法・用量は、アジア各国で同一ではなかったことから、IPASS試験の国際試験調整委員会と協議した上で、3週間を1サイクルとして、各サイクルの1日目にカルボプラチンAUC 5.0又は6.0mg・min/mLとパクリタキセル 200mg/m<sup>2</sup>を併用投与すること、と設定した。

機構は、IPASS試験の対照群としてTCレジメンを選択することは適切であり、その用法・用量についても、日本を含むアジア地域の日常診療においてNSCLCの一次治療で使用されていた用法・用量であることから、許容可能であると考えます。

#### 2) IPASS 試験における有効性の評価項目について

IPASS 試験における有効性の評価項目について、主要評価項目としては PFS、副次評価項目として OS 等が設定されていた。申請者は、当該設定理由について、以下のように説明している。

臨床症状の発現が高い割合で認められる進行・再発 NSCLC 患者では、再発部位によっては、脊髄圧迫、脳転移等により極めて重大な影響が認められることから、PFS の延長によ

て病勢進行を遅延させること自体が意味のある臨床的な効果であると考え。また、進行・再発 NSCLC に対して、二次治療として延命効果が示された薬剤が存在するが、無作為化の時点において二次治療を管理することは困難であることから、一次治療による潜在的な生存ベネフィットは二次治療によって分かり難くなる可能性がある。そのため、一次治療における真の薬効を評価する項目として OS は PFS より信頼性が低いと考える。加えて、CHMP により、PFS を主要評価項目として設定することが許容されている (European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London, 14 December 2005)。

以上から、IPASS 試験における主要評価項目として、PFS を設定した。ただし、CHMP の上記ガイドラインにおいて、PFS を主要評価項目に設定する場合には、副次評価項目として OS を設定することが推奨されていることから、IPASS 試験においても OS を副次的評価項目に設定し、一定数の死亡が報告されるまで追跡調査を行った。

機構は、IPASS試験の有効性の評価項目について、以下のように考える。

進行・再発NSCLCに対する一次治療における有効性の評価項目としてOSは、PFSと比較して信頼性が低いとまでは言えないと考える。一方、PFSは、その効果の大きさ等によっては、臨床的に一定の意義が認められる場合もあると考えることから、一次治療患者を対象としたIPASS試験では、主要評価項目と設定されたPFSに加えて副次評価項目に設定されたOSの結果も重視し、総合的に評価する必要があると判断した。

### 3) 有効性の評価結果について

#### ①IPASS試験における全患者集団に対する本薬の有効性について

IPASS試験において、主要評価項目に設定されたPFSについて、本薬群のTC群に対する優越性が示されたものの、副次評価項目のOSでは、統計学的に有意な差は認められなかった (「<提出された資料の概略> (2) 国際共同臨床試験」の項参照)。

機構は、IPASS試験の対象である、軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、組織型が腺癌である、アジア地域の化学療法未治療の進行・再発NSCLCに対する本薬の有効性について、以下のように考える。

IPASS試験において主要評価項目に設定されたPFSについて、統計学的に有意な差が示されているものの、そのハザード比は、試験期間を通じて一定ではなかったこと (「<提出された資料の概略> (2) 国際共同臨床試験」の項参照) から、IPASS試験で得られた本薬の有効性についての結果解釈は慎重に行う必要があると判断した (「(2) 3) ②EGFR遺伝子変異別の本薬の有効性について」の項参照)。

#### ②EGFR遺伝子変異別の本薬の有効性について

申請者は、IPASS試験のサブグループ解析結果、及び2つの国内第Ⅲ相試験 (WJTOG3405 試験、NEJ002試験) に関する公表論文 (Lancet Oncol 2010; 11: 121-8、N Engl J Med 2010; 362: 2380-8) を基に、本薬の有効性が期待される投与対象について、以下のように説明している。

IPASS試験の全患者集団について、本薬群のTC群に対するPFSの優越性が示されている。しかしながら、そのハザード比は試験期間を通じて一定ではなく、無作為化後6カ月間はTC群で良好であり、その後は本薬群で良好な結果であった。当該結果については、IPASS試験における事前に計画されたサブグループ解析の検討 (下表及び下図) において、EGFR遺伝子変異陽性患者では、TC群と比較して本薬群でPFSが長く、一方、EGFR遺伝子変異陰性患者では、TC群と比較して本薬群でPFSが短かった。さらに、治療とEGFR遺伝子変異の有無との交互作用を検討した結果、EGFR遺伝子変異の有無によって本薬の有効性が異なる可能性が示唆された ( $p < 0.0001$ )。また、OSについて、EGFR遺伝子変異陽性患者では、初期解

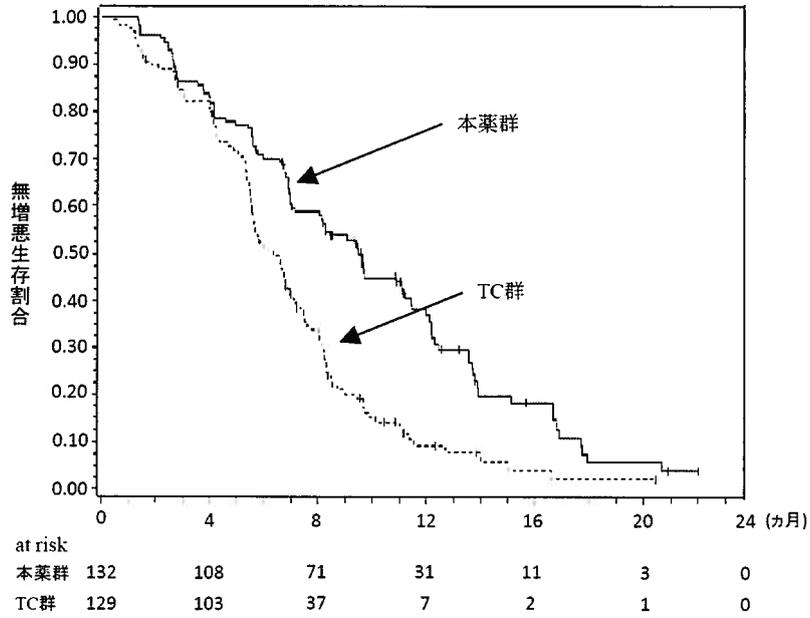
析（20●●年●●月●●日データカットオフ）時点においては、TC群と比較して本薬群で延長傾向が示唆されていたが、最終解析（20●●年●●月●●日データカットオフ）時点においては、両群で同様であった。一方、EGFR遺伝子変異陰性患者では、TC群と比較して本薬群で短縮傾向が示唆されている（下表及び下図）。なお、EGFR遺伝子検査に同意が得られなかった患者や提供された検体においてEGFR遺伝子検査結果が得られなかった患者等から構成されるEGFR遺伝子変異不明患者におけるPFS及びOSの結果は、全患者集団とほぼ同様であった。

EGFR遺伝子変異別のPFS及びOSの最終評価結果（IPASS試験、ITT集団）

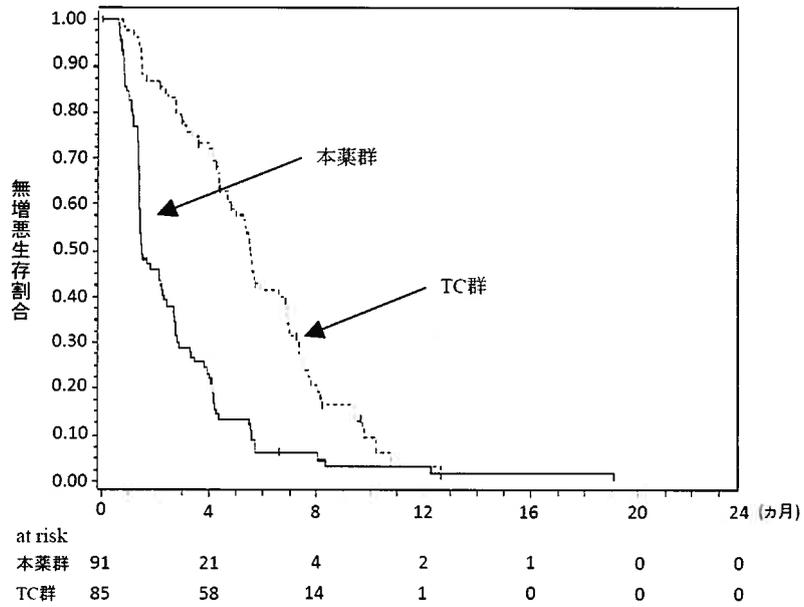
	EGFR 遺伝子変異陽性 (261 例)		EGFR 遺伝子変異陰性 (176 例)		EGFR 遺伝子変異不明 (780 例)	
	本薬群	TC 群	本薬群	TC 群	本薬群	TC 群
例数	132	129	91	85	386	394
死亡又は増悪数 (%)	97 (73.5)	111 (86.0)	88 (96.7)	70 (82.4)	268 (69.4)	316 (80.2)
PFS 中央値	9.5	6.3	1.5	5.5	6.6	5.8
[95%CI] (カ月)	[8.0, 11.2]	[5.6, 7.0]	[1.4, 2.3]	[4.7, 6.8]	[5.5, 6.9]	[5.6, 6.4]
ハザード比*	0.482		2.853		0.684	
[95%CI]	[0.362, 0.642]		[2.048, 3.975]		[0.579, 0.808]	
死亡数 (%)	104 (78.8)	95 (73.6)	82 (90.1)	74 (87.1)	298 (77.2)	301 (76.4)
OS 中央値	21.6	21.9	11.2	12.7	18.9	17.2
[95%CI] (カ月)	[19.7, 26.9]	[18.5, 27.1]	[7.3, 13.4]	[11.3, 16.7]	[17.3, 22.5]	[15.5, 18.6]
ハザード比†	1.002		1.181		0.818	
[95%CI]	[0.756, 1.328]		[0.857, 1.628]		[0.696, 0.962]	

\*: データカットオフ20●●年●●月●●日、性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出、†: データカットオフ20●●年●●月●●日、性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出

EGFR遺伝子変異陽性

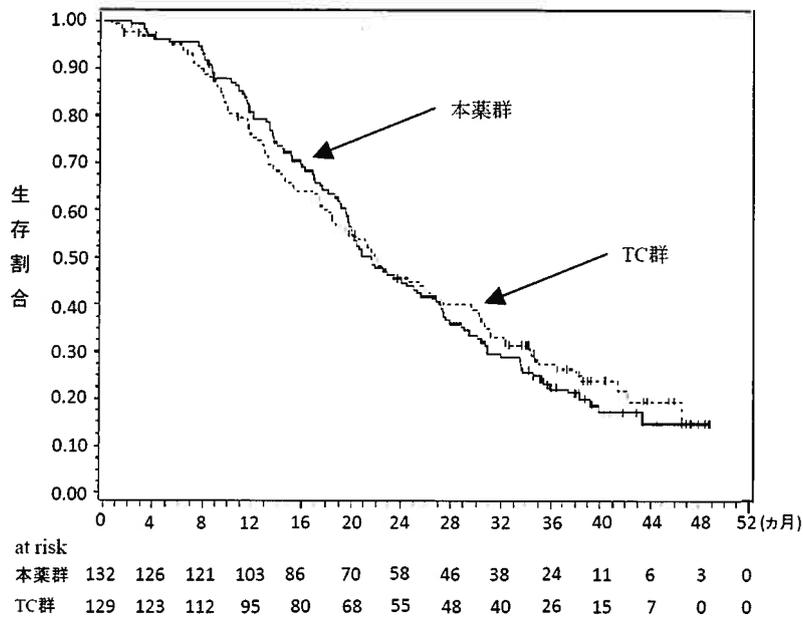


EGFR遺伝子変異陰性

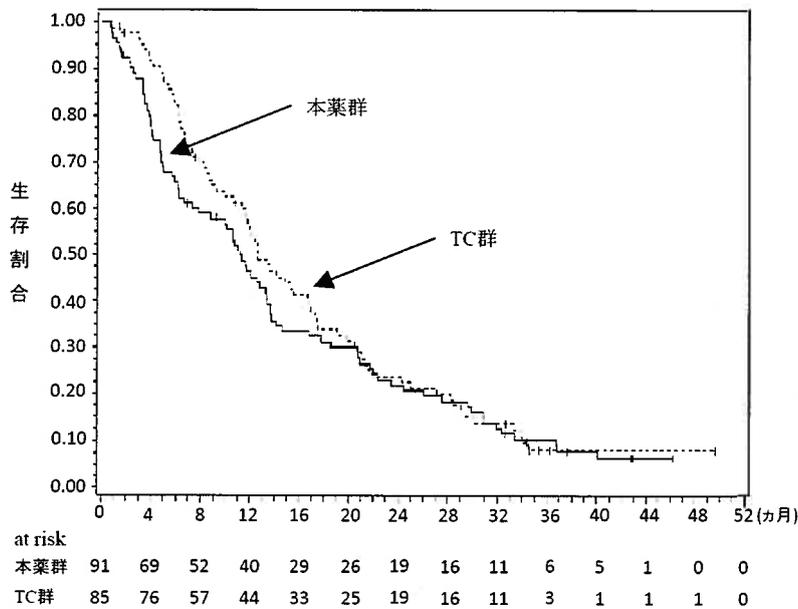


EGFR遺伝子変異別のPFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2017年12月31日データカットオフ)

EGFR遺伝子変異陽性



EGFR遺伝子変異陰性



EGFR遺伝子変異別のOSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2010年11月15日データカットオフ)

加えて、喫煙歴の有無及び組織型を問わずに実施された化学療法未治療かつEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発NSCLC患者を対象として、本薬投与と白金系抗悪性腫瘍剤を含む2剤化学療法との有効性及び安全性を比較した2つの国内第Ⅲ相試験 (WJTOG3405試験、NEJ002試験) において、喫煙歴等の臨床的背景因子に係わらず、IPASS試験におけるEGFR遺伝子変異陽性患者と同様な有効性の結果が得られたことが報告されている (Lancet Oncol 2010; 11: 121-8、N Engl J Med 2010; 362: 2380-8)。

以上より、IPASS試験において、サブグループ解析の結果ではあるものの、化学療法未治療かつEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対して本薬の有効性が示唆されていること、また、当該解析結果については、国内で実施された2報の公表論文において支持されていることから、化学療法未治療かつEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、本薬の有効性が期待される投与対象に関する上記の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

EGFR遺伝子変異別のPFSの結果についての上記の申請者の説明は、了承可能であり、EGFR遺伝子変異陽性の患者に対して、本薬の有効性がEGFR遺伝子変異陰性の患者より期待できるものと考ええる。

なお、機構は、IPASS試験のEGFR遺伝子変異陽性患者の結果から、本薬群においてTC群と比較して少なくともOSが短縮する傾向は認められていないと考える。

以上から、化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

#### 4) 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

IPASS 試験における日本人患者集団の PFS 及び OS の解析結果は、下表のとおりであり、全患者集団と同様な傾向が認められた。

	本薬群	TC 群
例数	114	119
死亡又は増悪数 (%)	78 (68.4)	98 (82.4)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	6.9 [4.4, 8.4]	6.8 [5.6, 7.0]
ハザード比* [95%CI]	0.693 [0.510, 0.942]	
死亡数 (%)	74 (64.9)	71 (59.7)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	31.0 [23.1, 34.7]	27.1 [21.9, 30.2]
ハザード比† [95%CI]	0.987 [0.711, 1.370]	

\*: データカットオフ2017年11月15日、性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出、†: データカットオフ2017年11月15日、性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出

また、EGFR 遺伝子変異別の PFS 及び OS の解析結果は、下表のとおりであり、検討可能な症例数が少なく、明確な結論を得ることは困難であるものの、PFS については、全患者集団と同様な傾向が認められた。OS については、EGFR 遺伝子変異陽性患者では TC 群で、EGFR 遺伝子変異陰性患者では本薬群で延長傾向が示唆され、全患者集団の EGFR 遺伝子変異別の結果とは異なる傾向が認められたものの、限られた症例数での結果であることを考慮すると、全患者集団とその傾向が大きく異なるとまでは言えないと考える。

EGFR遺伝子変異別のPFS及びOSの最終評価結果 (IPASS試験、日本人ITT集団)

	EGFR 遺伝子変異陽性 (56 例)		EGFR 遺伝子変異陰性 (35 例)		EGFR 遺伝子変異不明 (142 例)	
	本薬群	TC 群	本薬群	TC 群	本薬群	TC 群
例数	23	33	21	14	70	72
死亡又は増悪数 (%)	15 (65.2)	25 (75.8)	20 (95.2)	13 (92.9)	43 (61.4)	60 (83.3)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	9.6 [8.1, 13.9]	8.3 [6.8, 10.1]	2.2 [1.1, 4.2]	3.5 [1.4, 6.6]	7.0 [4.3, 15.9]	6.8 [5.5, 6.9]
ハザード比* [95%CI]	0.697 [0.360, 1.350]		1.446 [0.665, 3.146]		0.518 [0.342, 0.784]	
死亡数 (%)	15 (65.2)	15 (45.5)	17 (81.0)	13 (92.9)	42 (60.0)	43 (59.7)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	32.0 [21.8, 35.4]	42.3 [30.2, NC]	17.8 [10.7, 26.1]	7.7 [6.1, 21.4]	34.3 [28.2, 38.9]	25.8 [19.1, 29.4]
ハザード比† [95%CI]	1.773 [0.841, 3.737]		0.526 [0.229, 1.204]		0.754 [0.490, 1.161]	

\*: データカットオフ2012年11月15日、性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出、†: データカットオフ2012年11月15日、性別、WHO PS及び喫煙歴を共変量としたCox比例ハザードモデルにより算出、NC: Not Calculated

機構は、申請者の説明する IPASS 試験のサブグループ解析の結果については、評価は参考に留まると考えるものの、日本人患者においても IPASS 試験で示された本薬の有効性について、全患者集団での結果と矛盾はないと考える。

### (3) 安全性について (有害事象については、「(ii) 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IPASS試験における本薬の安全性についての検討の結果、化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者に対する本薬投与時に認められた有害事象は、化学療法既治療の進行・再発NSCLC患者で報告されている既知の有害事象であり、臨床的に問題となる、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。また、EGFR遺伝子変異の有無により、有効性については差異が認められているものの（「(2) 3) ②EGFR遺伝子変異別の本薬の有効性について」の項参照）、安全性については明かな差異は認められていないと考える。

機構は、今般の一変申請内容の承認取得後においても、既承認の効能・効果における本薬の使用時と同様に、がん化学療法に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、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の、本薬の現行添付文書に記載された適正使用及び安全対策が行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

#### <IPASS 試験における本薬の安全性について>

申請者は、IPASS試験の結果を基に、化学療法未治療のNSCLC患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

##### ①全患者集団の安全性

本薬群の全患者集団で10%以上発現し、かつTC群と比較して5%以上発現率が高かった有害事象は、下痢、皮膚反応（発疹・ざ瘡、皮膚乾燥、そう痒症）、口内炎、爪囲炎及びALT増加であった（下表）。

本薬投与により、化学療法未治療の進行・再発NSCLC患者において認められた安全性プロファイルは、化学療法既治療の進行・再発NSCLC患者を対象としたV-15-32試験及びINTEREST試験を含む、過去に実施された臨床試験、並びに製造販売後調査の対象となった計1,000例を超える患者で認められた安全性プロファイルと一貫性が認められた。

いずれかの群で発現率が10%以上又は発現率の差が5%を超える有害事象 (IPASS試験、全患者EFS集団)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)	
	本薬群 (607例)	TC群 (589例)
発現例数	580 (95.6)	578 (98.1)
血液及びリンパ系障害		
貧血	43 (7.1)	150 (25.5)
好中球減少症	15 (2.5)	223 (37.9)
白血球減少症	13 (2.1)	146 (24.8)
血小板減少症	8 (1.3)	71 (12.1)
胃腸障害		
下痢	283 (46.6)	128 (21.7)
悪心	101 (16.6)	261 (44.3)
口内炎	81 (13.3)	42 (7.1)
嘔吐	78 (12.9)	196 (33.3)
便秘	73 (12.0)	173 (29.4)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	87 (14.3)	219 (37.2)
発熱	54 (8.9)	61 (10.4)
感染症及び寄生虫症		
爪囲炎	82 (13.5)	0
臨床検査		
ALT増加	64 (10.5)	31 (5.3)
AST増加	53 (8.7)	19 (3.2)
白血球数減少	5 (0.8)	52 (8.8)
好中球数減少	0	40 (6.8)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	117 (19.3)	235 (39.9)
筋骨格及び結合組織障害		
筋痛	47 (7.7)	186 (31.6)
関節痛	39 (6.4)	113 (19.2)
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	23 (3.8)	141 (23.9)
感覚鈍麻	21 (3.5)	154 (26.1)
末梢性ニューロパチー	9 (1.5)	97 (16.5)
精神障害		
不眠症	88 (14.5)	108 (18.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	57 (9.4)	62 (10.5)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	313 (51.6)	120 (20.4)
皮膚乾燥	145 (23.9)	17 (2.9)
そう痒症	107 (17.6)	71 (12.1)
脱毛症	67 (11.0)	344 (58.4)
ざ瘡	66 (10.9)	4 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	35 (5.8)	2 (0.3)

②日本人集団の安全性

本薬群の全患者集団と比較して、日本人患者集団において、有害事象の発現率が高い傾向が認められ、特に「胃腸障害」及び「皮膚及び皮下組織障害」に分類される有害事象で発現率が高かった（下表）。ただし、その多くは、Grade 1又は2であったことから、化学療法未治療の日本人患者においても、本薬は忍容可能と考える。

いずれかの群で発現率が10%以上又は発現率の差が5%を超える有害事象 (IPASS試験、日本人EFS集団)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)	
	本薬群 (114例)	TC群 (118例)
発現例数	114 (100)	118 (100)
血液及びリンパ系障害		
貧血	5 (4.4)	17 (14.4)
白血球減少症	3 (2.6)	23 (19.5)
好中球減少症	5 (4.4)	54 (45.8)
血小板減少症	1 (0.9)	13 (11.0)
眼障害		
結膜炎	7 (6.1)	0
胃腸障害		
便秘	31 (27.2)	70 (59.3)
下痢	66 (57.9)	36 (30.5)
胃炎	15 (13.2)	4 (3.4)
悪心	33 (28.9)	76 (64.4)
口内炎	39 (34.2)	19 (16.1)
嘔吐	23 (20.2)	40 (33.9)
口唇炎	10 (8.8)	2 (1.7)
消化不良	7 (6.1)	1 (0.8)
全身障害及び投与局所様態		
発熱	12 (10.5)	8 (6.8)
疲労	18 (15.8)	68 (57.6)
倦怠感	1 (0.9)	10 (8.5)
肝胆道系障害		
肝機能異常	32 (28.1)	8 (6.8)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	29 (25.4)	7 (5.9)
爪囲炎	33 (28.9)	0
膀胱炎	10 (8.8)	4 (3.4)
臨床検査		
血小板数減少	0	6 (5.1)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	36 (31.6)	80 (67.8)
筋骨格及び結合組織障害		
関節痛	16 (14.0)	53 (44.9)
筋肉痛	21 (18.4)	48 (40.7)
神経系障害		
味覚異常	11 (9.6)	18 (15.3)
頭痛	13 (11.4)	8 (6.8)
感覚鈍麻	9 (7.9)	33 (28.0)
末梢性ニューロパチー	3 (2.6)	20 (16.9)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (7.9)	43 (36.4)
精神障害		
不眠症	24 (21.1)	29 (24.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	13 (11.4)	2 (1.7)
皮膚及び皮下組織障害		
ざ瘡	12 (10.5)	1 (0.8)
脱毛症	26 (22.8)	100 (84.7)
皮膚乾燥	43 (37.7)	6 (5.1)
そう痒症	13 (11.4)	10 (8.5)
発疹	91 (79.8)	41 (34.7)
血管障害		

器官別大分類 有害事象	例数 (%)	
	本薬群 (114例)	TC群 (118例)
潮紅	2 (1.8)	12 (10.2)
ほてり	0	12 (10.2)

### ③EGFR遺伝子変異別の安全性

本薬のEGFR遺伝子変異別の安全性プロファイルを確認した結果、EGFR遺伝子変異陽性患者、EGFR遺伝子変異陰性患者、及びEGFR遺伝子変異不明患者、すべてにおいて、本薬群の全患者集団における安全性プロファイルと概ね同様であり、本薬の既知の安全性プロファイルに一致するものであった（下表）。

EGFR遺伝子変異陽性患者において、本薬群では全患者集団と比較して発現率が高い有害事象も認められたが、TC群のEGFR遺伝子変異陽性患者でも同様に、全患者集団と比較して発現率が高い事象が認められていることから、これらの発現率の違いは全患者集団と比較して患者数が少なかったために生じた差と考えられる。また、発疹等、本薬に特有の一部の有害事象は、本薬群で全患者集団よりも発現率が高かったが、これは、本薬群では、EGFR遺伝子変異陽性患者の投与期間が、全患者集団と比較して長期間であったことも原因と考える（それぞれ中央値で8.3カ月、5.6カ月）。

EGFR遺伝子変異陰性患者において、本薬群では、全患者集団と比較して、眼乾燥、下痢、そう痒症等、本薬に特有の一部の有害事象の発現率が低かったものの、その多くは、依然としてTC群よりも発現率が高かった。当該結果は、EGFR遺伝子変異陰性患者の投与期間が、全患者集団と比較して短かったことが原因と考える（それぞれ中央値で1.6カ月、5.6カ月）。また、本薬群では、EGFR遺伝子変異陰性患者において、原疾患に伴う症状としてしばしば認められる有害事象（食欲不振、疲労等）の発現率が、全患者集団と比較して高かったが、EGFR遺伝子変異陰性患者の臨床的有効性が相対的に低いことを考慮すると、原疾患の増悪（病勢進行）が原因と考える。

#### いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象（IPASS試験、EGFR遺伝子変異陽性患者集団）

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (132例)		TC群 (129例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	131 (99.2)	49 (37.1)	129 (100.0)	81 (62.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	10 (7.6)	2 (1.5)	36 (27.9)	13 (10.1)
白血球減少症	3 (2.3)	2 (1.5)	32 (24.8)	20 (15.5)
好中球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	55 (42.6)	43 (33.3)
血小板減少症	1 (0.8)	0	17 (13.2)	3 (2.3)
胃腸障害				
便秘	23 (17.4)	0	44 (34.1)	1 (0.8)
下痢	68 (51.5)	8 (6.1)	32 (24.8)	1 (0.8)
悪心	25 (18.9)	0	57 (44.2)	2 (1.6)
口内炎	18 (13.6)	0	16 (12.4)	1 (0.8)
嘔吐	13 (9.8)	0	43 (33.3)	4 (3.1)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	20 (15.2)	0	53 (41.1)	3 (2.3)
発熱	16 (12.1)	1 (0.8)	13 (10.1)	1 (0.8)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	32 (24.2)	1 (0.8)	0	0
臨床検査				
ALT 増加	18 (13.6)	9 (6.8)	7 (5.4)	1 (0.8)
AST 増加	17 (12.9)	5 (3.8)	4 (3.1)	1 (0.8)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	20 (15.2)	1 (0.8)	54 (41.9)	2 (1.6)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (132 例)		TC 群 (129 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
関節痛	10 (7.6)	0	28 (21.7)	3 (2.3)
筋痛	17 (12.9)	0	54 (41.9)	3 (2.3)
<b>神経系障害</b>				
浮動性めまい	16 (12.1)	0	9 (7.0)	0
頭痛	13 (9.8)	0	14 (10.9)	0
感覚鈍麻	5 (3.8)	0	40 (31.0)	2 (1.6)
末梢性ニューロパチー	0	0	19 (14.7)	2 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (8.3)	0	39 (30.2)	5 (3.9)
<b>精神障害</b>				
不眠症	28 (21.2)	0	30 (23.3)	0
<b>呼吸器、胸部及び縦隔障害</b>				
咳嗽	15 (11.4)	1 (0.8)	12 (9.3)	0
呼吸困難	11 (8.3)	2 (1.5)	19 (14.7)	4 (3.1)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
ざ瘡	23 (17.4)	0	1 (0.8)	0
脱毛症	22 (16.7)	0	88 (68.2)	0
皮膚乾燥	50 (37.9)	0	7 (5.4)	0
そう痒症	35 (26.5)	1 (0.8)	18 (14.0)	0
発疹	79 (59.8)	3 (2.3)	39 (30.2)	0

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象 (IPASS試験、EGFR遺伝子変異陰性患者集団)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (91 例)		TC 群 (85 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	91 (100.0)	30 (33.0)	84 (98.8)	52 (61.2)
<b>血液及びリンパ系障害</b>				
貧血	6 (6.6)	0	22 (25.9)	5 (5.9)
白血球減少症	1 (1.1)	1 (1.1)	17 (20.0)	8 (9.4)
好中球減少症	2 (2.2)	2 (2.2)	30 (35.3)	23 (27.1)
<b>胃腸障害</b>				
便秘	10 (11.0)	0	22 (25.9)	0
下痢	38 (41.8)	2 (2.2)	24 (28.2)	2 (2.4)
悪心	23 (25.3)	1 (1.1)	36 (42.4)	0
口内炎	19 (20.9)	0	4 (4.7)	0
嘔吐	19 (20.9)	1 (1.1)	25 (29.4)	1 (1.2)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>				
疲労	19 (20.9)	1 (1.1)	32 (37.6)	4 (4.7)
<b>代謝及び栄養障害</b>				
食欲不振	27 (29.7)	1 (1.1)	29 (34.1)	2 (2.4)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
関節痛	11 (12.1)	0	17 (20.0)	0
筋痛	10 (11.0)	0	39 (45.9)	3 (3.5)
<b>神経系障害</b>				
感覚鈍麻	5 (5.5)	0	18 (21.2)	0
末梢性ニューロパチー	2 (2.2)	0	17 (20.0)	1 (1.2)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	18 (21.2)	0

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (91 例)		TC 群 (85 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
<b>精神障害</b>				
不眠症	14 (15.4)	0	15 (17.6)	0
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>				
呼吸困難	13 (14.3)	4 (4.4)	10 (11.8)	3 (3.5)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
ざ瘡	12 (13.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0
脱毛症	9 (9.9)	0	54 (63.5)	0
皮膚乾燥	11 (12.1)	0	6 (7.1)	0
発疹	49 (53.8)	1 (1.1)	17 (20.0)	0

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象 (IPASS試験、EGFR遺伝子変異不明患者集団)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (384 例)		TC 群 (375 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	358 (93.2)	113 (29.4)	365 (97.3)	235 (62.7)
<b>血液及びリンパ系障害</b>				
貧血	27 (7.0)	4 (1.0)	92 (24.5)	21 (5.6)
白血球減少症	9 (2.3)	0	97 (25.9)	44 (11.7)
好中球減少症	11 (2.9)	5 (1.3)	138 (36.8)	118 (31.5)
血小板減少症	4 (1.0)	0	46 (12.3)	10 (2.7)
<b>胃腸障害</b>				
便秘	40 (10.4)	0	107 (28.5)	0
下痢	177 (46.1)	13 (3.4)	72 (19.2)	5 (1.3)
悪心	53 (13.8)	1 (0.3)	168 (44.8)	7 (1.9)
口内炎	44 (11.5)	0	22 (5.9)	0
嘔吐	46 (12.0)	0	128 (34.1)	11 (2.9)
<b>全身障害及び投与局所様態</b>				
疲労	48 (12.5)	1 (0.3)	134 (35.7)	3 (0.8)
発熱	31 (8.1)	0	41 (10.9)	2 (0.5)
<b>肝胆道系障害</b>				
肝機能異常	39 (10.2)	13 (3.4)	15 (4.0)	2 (0.5)
<b>感染症及び寄生虫症</b>				
鼻咽頭炎	40 (10.4)	0	16 (4.3)	0
爪囲炎	45 (11.7)	1 (0.3)	0	0
<b>臨床検査</b>				
ALT 増加	44 (11.5)	13 (3.4)	17 (4.5)	2 (0.5)
<b>代謝及び栄養障害</b>				
食欲不振	70 (18.2)	6 (1.6)	152 (40.5)	11 (2.9)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
関節痛	18 (4.7)	1 (0.3)	68 (18.1)	3 (0.8)
筋痛	20 (5.2)	3 (0.8)	93 (24.8)	4 (1.1)
<b>神経系障害</b>				
感覚鈍麻	11 (2.9)	0	96 (25.6)	5 (1.3)
末梢性ニューロパチー	7 (1.8)	0	61 (16.3)	8 (2.1)
末梢性感覚ニューロパチー	12 (3.1)	1 (0.3)	84 (22.4)	3 (0.8)
<b>精神障害</b>				
不眠症	46 (12.0)	0	63 (16.8)	0
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>				
咳嗽	36 (9.4)	0	42 (11.2)	1 (0.3)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (384 例)		TC 群 (375 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	36 (9.4)	0	202 (53.9)	0
皮膚乾燥	84 (21.9)	0	4 (1.1)	0
そう痒症	64 (16.7)	3 (0.8)	46 (12.3)	1 (0.3)
発疹	185 (48.2)	13 (3.4)	64 (17.1)	5 (1.3)

#### ④ILD

本薬投与によるILDについては、化学療法未治療患者（IPASS試験）においても発現しており、一定のリスクは認められているものの、化学療法既治療患者（V-15-32試験、INTEREST試験及びプロスペクティブ調査）の場合と比較して、化学療法未治療患者において新たに注意を要するILDの臨床的特徴（発現率、発現時期及び転帰）は認められていない（下表）。

臨床試験等におけるILDの発現率、発現時期及び転帰

	IPASS 試験		V-15-32 試験	INTEREST 試験	プロスペクティブ調査	AstraZeneca 社データベース (2010年7月5日データカットオフ)	
	日本人 (114 例)	外国人 (493 例)	日本人 (244 例)	外国人 (729 例)	日本人 (3,322 例)	日本人 (90,306 例)	外国人 (258,377 例)
ILD 発現例数 (%)	2 (1.8)	14 (2.8)	14 (5.7)	10 (1.4)	215 (6.5)	2,159 (2.4)	574 (0.2)
発現までの期間 (日数) の中央値 (範囲)	50 (14, 85)	43 (15-205)	31 (8-143)	42 (4-339)	22 (2-150)	NA	NA
発現までの期間 (日数) の平均値 (標準偏差)	50 (50)	66 (55)	50 (42)	76 (99)	29 (24)	NA	NA
ILD 発現例における死 亡例数 (%)	0	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (10.0)	83 (38.6)	767 (35.5)	184 (32.1)

機構は、IPASS 試験における本薬の安全性について、以下のように考える。

IPASS 試験で認められた有害事象は、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者で報告されている既知のものであり、臨床的に問題となる、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。また、EGFR 遺伝子変異の有無により、有効性については差異が認められているものの（「(2) 3) ②EGFR 遺伝子変異別の本薬の有効性について」の項参照）、安全性については特段の差異は認められていないと考える。ただし、検討された日本人症例数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、本薬投与により、日本人において有害事象の発現率が高い傾向にあること、特に「胃腸障害」及び「皮膚及び皮下組織障害」に分類される有害事象の発現率が高かったことについては、資材等を用いて、申請者が適切に情報提供する必要があると考える。

本薬投与によるILDについては、国内外の臨床試験において、日本人でILDの発現率が高いことが示唆されているが、今般の承認申請で提出された臨床試験におけるILDの臨床的特徴（発現率、発現時期、及び転帰）は、既承認効能の場合と比較して差異は認められないと考える。したがって、EGFR 遺伝子変異症例を効能・効果に含む現行の添付文書に記載された適正使用及び安全対策を、今後も引き続き行うことが適切であると考え。

#### (4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の主要な各種診療ガイドラインにおける、進行・再発NSCLCに対する本薬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。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果、並びに下記の各種診療ガイドラインにおける記載内容を踏まえ、本薬は進行・再発NSCLCに対して、EGFR遺伝子変異陽性の患者における治療の選択肢の一つとして位置付けられると判

断した。

<診療ガイドライン>

- ◆ 本邦の肺癌診療ガイドラインである「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2010年版 日本肺癌学会編」（以下、「国内診療ガイドライン」）（当該ガイドラインにおいて、「EGFR 遺伝子変異陽性」の定義は、「EGFR-TKI に対して高い感受性を示す EGFR 遺伝子変異であり、EGFR-TKI に対して耐性となる T790M などの遺伝子変異ではない。EGFR-TKI に対して高感受性を示す EGFR 遺伝子変異の内容については、日本肺癌学会の肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の解説を参照すること。」と記載されている。）：

[一次治療]

- IPASS 試験のサブグループ解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性患者において、TC 投与と比較して、本薬投与により OS は同等ながら PFS が有意に延長し、QOL (Quality of life) が改善した。サブグループ解析の結果ではあるが、これまでに実施された第II相試験と同様な結果のため、信頼性は高く、EGFR 遺伝子変異陽性患者に対しては、本薬又は殺細胞性抗悪性腫瘍剤が治療選択肢となる。
- EGFR 遺伝子変異陰性患者に対しては、本薬は推奨されず、殺細胞性抗悪性腫瘍剤が第一選択として推奨される。
- IPASS 試験のサブグループ解析の結果、EGFR 遺伝子変異不明患者において、TC 投与と比較して、本薬投与により PFS が有意に延長したが、全患者集団における結果と同様に、PFS の Kaplan-Meier 曲線が交差した。したがって、本薬群が TC 群に対して優れていると判断することはできないことから、EGFR 遺伝子変異不明患者に対しては、EGFR 遺伝子変異陰性患者と同様に、本薬は推奨されず、殺細胞性悪性腫瘍剤が第一選択として推奨される。

ただし、IPASS 試験と同様な背景因子（腺癌、非/軽喫煙者）を有する場合には、6 カ月以降の PFS について、本薬群が TC 群よりも優れていることも事実であり、本薬を治療選択肢の一つとして考えることは妥当であるが、当該背景因子を有する場合においても約 40%で EGFR 遺伝子変異陰性であったことに留意し、可能な限り EGFR 遺伝子変異の検索を行うよう努力する必要がある。

[二次治療以降\*]

- 以下の理由から、本薬は一次治療で使用される標準的な化学療法剤と交差耐性がないことも考慮し、一次治療において EGFR-TKI 未使用の EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する二次治療での本薬の使用は妥当である。しかし、本薬によるILD のリスクが報告され、PS 不良は、本薬投与によるILD 発症のリスク因子として知られていることを踏まえ、ILD の発症リスクや予後を含め、慎重に患者を選択する必要がある。
  - 標準的な二次治療薬である DTX と比較して、本薬の非劣性が検証された報告があること。
  - 一次治療において EGFR-TKI 未使用の EGFR 遺伝子変異陽性患者に対して、レトロスペクティブ又はサブグループ解析の結果ではあるものの、二次治療以降での本薬の有効性が高いことが示されていること。
- EGFR 遺伝子変異不明の患者に対しては、ISEL 試験のサブグループ解析の結果、及び IPASS 試験の結果を考慮し、腺癌及び非/軽喫煙者の背景因子を有する場合には、本薬は、治療選択肢の一つとなり得る。

\*: EGFR 遺伝子変異陰性患者については、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法を使用した患者への DTX 投与、非扁平上皮癌患者へのペメトレキセドナトリウム水和物投与の推奨に続き、エルロチニブ塩酸塩の投与が推奨されている。一方、本薬については、ILD のリスクが報告され、そのリスク因子の検討及び発症後の予後不良因子について検討され、報

告されている旨のみが記載されており、当該患者に対する本薬の投与については言及されていない。

- ◆ 米国National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer (v.1.2012) :
  - 本薬を使用可能な国又は地域では、本薬は、一次治療においては、組織型が非扁平上皮癌である *EGFR* 遺伝子変異陽性患者に対して投与が推奨され、また、二次治療以降においては、*EGFR* 遺伝子変異陽性患者 (PS 3-4) に対して治療選択肢の一つである。
  - NSCLC 患者において最も一般的に認められるエクソン 19 の部分欠損 (以下、「E19del」、NSCLC 患者の約 45%) 及びエクソン 21 の点突然変異 (L858R、NSCLC 患者の約 40%) は、TK ドメインの活性化、及び本薬に対する感受性と関連がある。当該感受性因子は、NSCLC の予後因子であるか否かについては明らかになっていないが、本薬の効果予測因子であることが十分に明らかになっている。なお、当該感受性変異は、白人の NSCLC 患者の 10%、アジア人の NSCLC 患者の 50%で認められる。
  - 本薬に対する、その他の感受性変異として、エクソン 18 及びエクソン 21 の点突然変異 (それぞれ、G719X 及び L861Q) 等が知られている。
  - 二次的な *EGFR* 遺伝子変異であるエクソン 20 の T790M 点突然変異 (以下、「T790M」) は、本薬に対する最も一般的な耐性獲得機序であり、本薬投与後に病勢進行した患者の約 50%に、当該変異が認められると報告されている。
  
- ◆ 米国National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2011年4月13日版) :
  - IPASS 試験の結果、過去に軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、組織型が腺癌である、化学療法未治療の、東アジアの進行・再発 NSCLC 患者に対して、TC 投与と比較して、本薬投与が優れていることが示されている。
  - IPASS 試験のサブグループ解析の結果、*EGFR*-TKI に感受性を示す E19del 又はエクソン 21 の点突然変異 (L858R) を有している患者では、TC 投与と比較して、本薬投与で PFS が有意に延長したこと、一方、*EGFR* 遺伝子変異を有していない患者では、本薬投与群と比較して、TC 投与で PFS が有意に延長していたこと、等が示されたことから、*EGFR* 遺伝子変異陽性であることは、本薬の強い効果予測因子である。
  - *EGFR* 遺伝子変異陰性患者における本薬の効果は、化学療法よりも劣る可能性がある。
  
- ◆ 米国臨床腫瘍学会の転移性NSCLC診療ガイドライン (ASCO Clinical Practice Guideline ([www.asco.org/guidelines/nsclc](http://www.asco.org/guidelines/nsclc)、J Clin Oncol 2009; 27: 6251-66) ) :
  - 活性型*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対して、本薬は、PFSを有意に延長すること、安全性プロファイルが良好なこと、及びQOLを改善することから、一次治療として推奨される。一方、*EGFR*遺伝子変異陰性及び不明患者に対しては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法が優先される。ただし、*EGFR*遺伝子変異の情報を基に治療法を選択した場合に延命効果を示したデータは、現時点までに得られていない。
  - 二次治療以降においては、一次治療の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で病勢進行した進行・再発NSCLC患者に対して、本薬の投与は許容される。
  
- ◆ 欧州臨床腫瘍学会の転移性NSCLC診療ガイドライン (ESMO Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v116-9) ) :
  - 本薬は、エクソン 19 及び 21 に活性型 *EGFR* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者に対

する一次治療における治療選択肢の一つである。現時点では、NSCLC 患者の一次治療における本薬の分子マーカーとして、活性型 *EGFR* 遺伝子変異以外のものを使用すべきではない。

- 活性型 *EGFR* 遺伝子変異を有する PS 3 の NSCLC 患者に対する一次治療としては、BSC が行われるべきであるが、本薬による治療が正当化される場合もある。
- 二次治療以降においては、本薬は、PS 0-2 の NSCLC 患者において、疾患に伴う症状及び生存を改善する。

#### (5) 効能・効果について

本薬の既承認効能・効果は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」と注意喚起されている。

申請者は、今般の一部変更承認申請の目的について、①化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を含め、*EGFR* 遺伝子変異の有無が本薬の効果予測因子の一つであることが明確になったこと、及び②IPASS 試験において、化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者に対して本薬の有効性及び安全性が示されたことから、効能・効果を「*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」に変更し、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を削除することであると説明している。

また、申請者は、原則として本薬は、*EGFR* 遺伝子変異陽性患者に使用すべきであるが、化学療法既治療の患者で、検体が入手できない等の理由により、*EGFR* 遺伝子変異が測定できない場合においても、患者の背景因子を基にリスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、本薬投与の選択を可能にする必要があると考えることから、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定する旨を説明している。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(4) 臨床的位置付けについて」、及び以下に示す検討の結果、「進行・再発非小細胞肺癌」は既承認の効能・効果である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」と同一であることも踏まえ、本薬の効能・効果を「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意に現在記載されている「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」旨を削除することが適切であると判断した。ただし、IPASS 試験の主要な選択・除外基準（組織型、喫煙歴等）等の骨子を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、以下の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項に新たに記載し、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>

- 「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。
- 本薬を投与する場合には、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に投与すること。

#### 1) *EGFR* 遺伝子変異の有無による本薬の投与について

「(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、化学療法未治療患者においては、*EGFR* 遺伝子変異陽性患者で本薬の臨床的有用性が示唆された。

機構は、既承認効能・効果では、*EGFR* 遺伝子変異状況の設定はなされていなかったものの、今般の申請効能・効果では、*EGFR* 遺伝子変異陽性患者に限定されたことを踏まえ、化学療法既治療患者における本薬のリスク・ベネフィットバランスについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相試験 (V-15-32 試験

及び INTEREST 試験)において、本薬と DTX との有効性及び安全性が検討された。

有効性については、主要評価項目に設定された OS について、V-15-32 試験において、DTX に対する本薬の非劣性は検証されなかったものの、INTEREST 試験においては、DTX に対する本薬の非劣性が検証された。V-15-32 試験において非劣性が検証されなかった要因として、症例数の設定根拠が脆弱であったこと及び後治療を受けた患者の割合に群間で差異があったこと（本薬群では 59.6%、DTX 群では 73.8%の患者がクロスオーバーされた）が、OS の評価に影響を及ぼした可能性が考えられるが、副次評価項目である PFS、奏効率及び QOL については、両試験において一貫した結果が認められたことから、本薬は、DTX と同等の有効性を有することが示されていると考える。

安全性については、V-15-32 試験及び INTEREST 試験において認められた本薬の安全性プロファイルは、EGFR-TKI の薬理作用と関連した、既知の内容であり、対照群の DTX と比較して良好であった。また、主な重篤な有害事象の一つである ILD については、EGFR 遺伝子変異の有無、又は化学療法歴の有無によるリスクの差異を示唆する知見は得られていないと考える。

一方で、V-15-32 試験及び INTEREST 試験の EGFR 遺伝子変異別のサブグループ解析の結果、EGFR 遺伝子変異陽性患者において本薬の最も高いベネフィットを得る可能性が示唆された（下表）。

以上から、IPASS 試験の結果により、EGFR 遺伝子変異の有無が本薬の効果予測因子の一つであることが明確になったことも踏まえ、今般の一変申請において、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者については、効能・効果を EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定することが適切であると考ええる。

EGFR遺伝子変異別のPFSの結果（V-15-32試験及びINTEREST試験）

		EGFR 遺伝子変異陽性		EGFR 遺伝子変異陰性		EGFR 遺伝子変異不明	
		本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群
例数		9	11	11	9	180	167
V-15-32 試験	死亡又は増悪数 (%)	6 (66.7)	6 (54.5)	11 (100)	9 (100)	163 (90.6)	143 (85.6)
	PFS 中央値 (カ月)	7.5	9.0	2.4	2.9	2.0	1.9
	ハザード比* [95%CI]	NC		0.85 [0.34, 2.15]		0.89 [0.71, 1.12]	
例数		19	19	106	123	534	515
INTEREST 試験	死亡又は増悪数 (%)	18 (94.7)	17 (89.5)	96 (90.6)	107 (87.0)	479 (89.7)	420 (81.6)
	PFS 中央値 (カ月)	7.0	4.1	1.7	2.6	2.1	2.7
	ハザード比† [95%CI]	0.16 [0.05, 0.49]		1.24 [0.94, 1.64]		1.05 [0.92, 1.20]	

\*: Cox比例ハザードモデル、†: 組織型（腺癌・その他）、PS（0及び1・2）、白金製剤による前治療（治療3カ月以内の進行・その他）、喫煙歴（有・無）、パクリタキセルによる前治療（治療3カ月以内の進行・その他・治療歴なし）、前治療のレジメン数（1・2）、性別（男性・女性）、及び人種（アジア人・その他）を共変量としたCox比例ハザードモデル、NC: 20イベント未満のため、算出しなかった。

EGFR遺伝子変異別の奏効率の結果（V-15-32試験及びINTEREST試験）

		EGFR 遺伝子変異陽性		EGFR 遺伝子変異陰性		EGFR 遺伝子変異不明	
		本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群	本薬群	DTX 群
V-15-32 試験	評価例数	9	11	11	9	180	167
	奏効率、%	66.7	45.5	0	0	21.7	11.4
	オッズ比* [95%CI]	2.19 [0.39, 12.33]		NC		2.13 [1.18, 3.83]	
INTEREST 試験	評価例数	19	19	106	123	534	515
	奏効率、%	42.1	21.1	6.6	9.8	8.4	6.6
	オッズ比† [95%CI]	25.22 [1.23, 515.53]		0.63 [0.23, 1.74]		1.35 [0.84, 2.18]	

\*: ロジスティック回帰モデル、†: 組織型（腺癌・その他）、PS（0及び1・2）、白金製剤による前治療（治療3か月以内の進行・その他）、喫煙歴（有・無）、パクリタキセルによる前治療（治療3か月以内の進行・その他・治療歴なし）、前治療のレジメン数（1・2）、性別（男性・女性）、及び人種（アジア人・その他）を共変量としたロジスティック回帰モデル、NC: いずれかの投与群で奏効が認められなかったため、算出しなかった。

機構は、申請者の回答を踏まえ、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者における本薬の投与について、臨床及び非臨床の情報を基に、以下のように考える。

臨床情報から、化学療法既治療患者を対象とした海外 INTEREST 試験において、DTX に対する本薬の非劣性が検証されたものの、国内 V-15-32 試験においては、当該非劣性は検証されなかった。当該結果を踏まえると、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者における本薬の臨床的有用性については、ILD 等の重篤な有害事象に対する本薬の安全対策が確実に実施される場合には否定されるものではないが、日本人で DTX に優先して本薬の投与を積極的に選択する根拠は脆弱であると考え。また、申請者の説明する V-15-32 試験及び INTEREST 試験の EGFR 遺伝子変異別のサブグループ解析の結果については、患者数が極めて少なく、評価は参考に留まると考える。

一方、非臨床情報から、本薬を含む EGFR-TKI と、EGFR-TK ドメイン領域の遺伝子変異との関連については、2004 年の報告（Science 2004; 304: 1497-500、N Engl J Med 2004; 350: 2129-39）以降、多くの研究結果が報告され、腫瘍生物学的及び薬理学的な観点から、以下の知見が支持されている（Nature Review Cancer 2007; 7: 169-81、Cancer Res 2008; 68: 3077-80 等）。

- EGFR 遺伝子変異により EGFR が構成的に活性化された癌細胞は、EGFR シグナルに対する依存度が高くなること（Oncogene addiction）。また、このような変異型 EGFR に特有なシグナル伝達自体が、EGFR 遺伝子が有する癌遺伝子としての本体であること。
- Oncogene addiction を起こした癌細胞では、EGFR シグナルが生存のために必須となっているため、EGFR-TKI に対して感受性が高くなっていること。

機構は、上記の腫瘍生物学的及び薬理学的な知見、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」の項における化学療法未治療患者に関する臨床的な検討結果も併せると、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者においても、IPASS 試験のサブグループ解析結果と同様に EGFR 遺伝子変異陽性患者で、本薬の臨床的有用性がより期待されると考え、化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者を含め、効能・効果を EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定することが適切であるとする上記の申請者の回答を妥当と判断した。

## 2) 背景因子（組織型、喫煙歴等）について

化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性が検討された IPASS 試験において、以下に示す理由から、対象患者は、過去に軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、組織型が腺癌であるアジア人患者に限定されていた。

- ISEL 試験（化学療法既治療の進行 NSCLC 患者における本薬とプラセボとを比較する海外第Ⅲ相試験）のサブグループ解析の結果等から、非喫煙者及びアジア人種において、本薬の効果が特に期待されたこと。また、喫煙量の増加に伴い、本薬から得られる効果が小さくなることが示されたこと。
- 2つの第Ⅱ相試験（IDEAL I 及び IDEAL II）の結果等から、本薬単独投与の奏効率が、腺癌患者で高かったこと。

機構は、化学療法未治療患者のうち、IPASS 試験において対象とされなかった腺癌以外の組織型、喫煙歴等を有する患者に対して、本薬の投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

*EGFR* 遺伝子変異陽性の腫瘍では、民族・人種、組織型、喫煙歴等の個々の患者の背景因子よりも、変異型 *EGFR* タンパクを発現していること自体が、より強くその腫瘍の生物学的特性を規定していることが報告されている（Nature Review Cancer 2007; 7: 169-81、Cancer Res 2008; 68: 3077-80）。すなわち、*EGFR* 遺伝子変異陽性腫瘍組織中の癌細胞は、変異型 *EGFR* タンパクを介したシグナル伝達に高度に依存した Oncogene addiction の状態にあり、アポトーシスが抑制され、不死化状態になっている。したがって、不死化に必要なシグナル伝達を抑制し、アポトーシスを誘導することで腫瘍抑制効果を発揮する本薬の作用機序を考慮すると、本薬の有効性は、個々の患者の背景因子によって左右されるものではないと考えられ、また、実際に、本薬の有効性が、個々の患者の背景因子に依存することを示唆する科学的根拠は得られていない。

また、臨床的には、化学療法未治療かつ *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象とした 2つの国内第Ⅲ相試験（WJTOG3405 試験、NEJ002 試験）では、あらゆる組織型の患者及び喫煙歴を有する患者が組み入れられ、組織型や喫煙歴に係わらず、本薬の有効性が示されている（Lancet Oncol 2010; 11: 121-8、N Engl J Med 2010; 362: 2380-8）。

以上より、組織型や喫煙歴に係わらず、化学療法未治療かつ *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対して本薬を使用することは、妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

申請者の上記の説明について一定の理解は可能であり、*EGFR* 遺伝子変異の有無が本薬の極めて重要な効果予測因子であることが示唆されていることから、効能・効果において、敢えて組織型や喫煙歴を限定しなければならない積極的な理由は、現時点で見当たらないと考える。しかしながら、本薬の投与対象の詳細（背景因子）について、IPASS 試験の主要な選択・除外基準（組織型、喫煙歴等）等の骨子を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、「『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。」の旨を、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載し、情報提供する必要はあると判断した。

### 3) *EGFR* 遺伝子変異の種類（T790M 等）について

*EGFR* 遺伝子変異の有無が、本薬の効果予測因子であることが示唆された IPASS 試験において、*EGFR* 遺伝子変異の検査法として、Scorpion ARMS（Amplification Refractory Mutation System）法が用いられた。当該検査では、EGF-TKI の耐性変異として知られているエクソン 20 の T790M に関しても、*EGFR* 遺伝子変異として検出されること、及び国内診療ガイドラインでは、T790M は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の定義に含まれていないことから、機構は、当該変異を有する患者に対する本薬投与の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NEJ002 試験では、活性型 *EGFR* 遺伝子変異のみが「*EGFR* 遺伝子変異陽性」とされ、T790M を有する患者は除外されていた。一方、IPASS 試験では、T790M 変異を含め、29種類の遺伝子変異が「*EGFR* 遺伝子変異陽性」と規定され、T790M を有する患者は試験に含まれていた。

また、WJTOG3405試験では、活性型EGFR遺伝子変異（E19del及びエクソン21のL858R点突然変異）のみが「EGFR遺伝子変異陽性」とされ、T790Mは「EGFR遺伝子変異陽性」に含まれなかったものの、活性型EGFR遺伝子変異に加えてT790Mを有する患者は試験に組み入れられていた。

しかしながら、T790Mにより、本薬に対する耐性を生じることが報告されているものの、上記試験の結果を含め、得られている臨床データは限られていることから、T790Mを有する患者に対する本薬投与の適切性について、結論付けることは困難と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与対象となるEGFR遺伝子変異の種類（T790M等）については、現時点では結論が得られておらず、今後も新たな知見が得られ、更新されていくものとする。したがって、EGFR遺伝子変異の種類の情報により本薬投与の可否を検討する際には、最新の知見を基に判断すべきであると考えことから、現在、EGFR遺伝子変異の体外診断薬が承認審査中であるとの申請者の説明も踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「本薬を投与する場合には、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に投与すること。」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。

#### 4) EGFR 遺伝子変異不明患者に対する本薬の投与について

申請者は、本承認申請により、効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」と設定することから、原則として本薬は、EGFR 遺伝子変異陽性患者に使用すべきであるが、化学療法既治療の患者で、検体が入手できない等の理由により、EGFR 遺伝子変異が測定できない場合においても、患者の背景因子を基にリスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、本薬投与の選択を可能にする必要があると考え、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

EGFR 遺伝子変異不明患者については、EGFR 遺伝子変異検査を可能な限り実施し、本薬投与の適否を判断する必要があると考える。しかしながら、医学的な理由等でEGFR 遺伝子変異検査を実施できない患者も存在しており、これらの不明患者に対する本薬投与の可否については、喫煙歴の有無、組織型等の背景因子に関する最新の知見を基に、個々の患者のリスクとベネフィットが医師によって慎重に判断されると考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「本薬を投与する場合には、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に投与すること。」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。

#### (6) 用法・用量について

本薬の用法・用量は、既承認用法・用量と同一であり、一変申請はなされていない。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、及び「(5) 効能・効果について」の検討の結果、申請効能・効果として設定された「EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」に対して、既承認と同一の用法・用量での、本薬の有効性及び安全性が示されていることから、今般の一変申請において、用法・用量の設定を変更する必要はないと判断した。

#### (7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明している。

本薬は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果として承認され、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全

性は確立していない。」と注意喚起されている。今般の一変申請は、IPASS 試験により示された知見を重視し、効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」に変更し、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を削除するものである。したがって、化学療法未治療かつ EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC における本薬の安全性プロファイルについて、評価資料として提出した IPASS 試験成績、並びに参考資料とした NEJ002 試験及び WJTOG3405 試験の公表論文を基に検討した。

その結果、EGFR 遺伝子変異陽性患者における本薬の安全性プロファイルは、全患者集団における安全性プロファイルとほぼ同一であった。また、化学療法未治療患者における本薬の安全性プロファイルは、現行の添付文書に記載された、化学療法既治療患者における安全性プロファイルと一貫していた。

以上から、現在実施中の医薬品安全性監視活動を継続することも踏まえると、今般の一変申請の承認取得後に、新たな製造販売後調査等を製造販売後直ちに実施する必要性はないと判断した。

機構は、「(3) 安全性について」の項における検討の結果を踏まえ、申請者の説明を了承した。ただし、通常的安全監視活動において、安全性に関する新たな知見が得られた場合には、必要に応じて製造販売後調査等の実施を検討する必要があると考える。

#### (ii) 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「(i) 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Ⅲ相試験 (V-15-32 試験 [D791AL00001 試験])

有害事象は、本薬群で 242/244 例 (99.2%)、DTX 群で 236/239 例 (98.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 233/244 例 (95.5%) 及び 233/239 例 (97.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (244 例)		DTX 群 (239 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	242 (99.2)	99 (40.6)	236 (98.7)	195 (81.6)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	24 (9.8)	20 (8.2)	190 (79.5)	176 (73.6)
白血球減少症	18 (7.4)	15 (6.1)	136 (56.9)	94 (39.3)
胃腸障害				
下痢	126 (51.6)	5 (2.0)	67 (28.0)	2 (0.8)
便秘	69 (28.3)	14 (5.7)	74 (31.0)	6 (2.5)
悪心	61 (25.0)	5 (2.0)	92 (38.5)	9 (3.8)
口内炎	55 (22.5)	0	42 (17.6)	0
嘔吐	41 (16.8)	4 (1.6)	41 (17.2)	3 (1.3)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	36 (14.8)	1 (0.4)	107 (44.8)	6 (2.5)
発熱	24 (9.8)	1 (0.4)	51 (21.3)	1 (0.4)
肝胆道系障害				
肝機能異常	49 (20.1)	25 (10.2)	9 (3.8)	2 (0.8)
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	50 (20.5)	0	32 (13.4)	0
爪囲炎	33 (13.5)	1 (0.4)	2 (0.8)	0

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (244 例)		DTX 群 (239 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝及び栄養障害				
食欲不振	68 (27.9)	10 (4.1)	119 (49.8)	17 (7.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋痛	8 (3.3)	0	25 (10.5)	0
神経系障害				
頭痛	12 (4.9)	1 (0.4)	25 (10.5)	0
味覚異常	7 (2.9)	0	37 (15.5)	0
精神障害				
不眠症	32 (13.1)	0	20 (8.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	164 (67.2)	1 (0.4)	61 (25.5)	1 (0.4)
皮膚乾燥	90 (36.9)	0	13 (5.4)	0
そう痒症	42 (17.2)	0	15 (6.3)	0
脱毛症	19 (7.8)	0	142 (59.4)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 39/244 例 (16.0%)、DTX 群で 34/239 例 (14.2%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本薬群では、ILD 10 例、肝機能異常及び肺炎各 3 例、DTX 群では、ILD 7 例、発熱性好中球減少症 5 例、食欲不振 4 例、好中球減少症、発熱、肺炎及び脱水各 3 例、白血球減少症、洞性頻脈、悪心及び浮腫各 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 30/244 例 (12.3%)、DTX 群で 42/239 例 (17.6%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本薬群では、ILD 9 例、肝機能異常 7 例、爪囲炎及び気胸各 2 例、DTX 群では、ILD 6 例、白血球減少症及び好中球減少症各 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、疲労、浮腫、肺炎及び胸水各 3 例、悪心、ニューロパチー及び呼吸困難各 2 例であり、本薬群の気胸 1 例を除いて、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 国際共同第Ⅲ相試験 (IPASS 試験 [D791AC00007 試験] <2008 年 4 月 14 日データカットオフ>)

有害事象は、本薬群で 580/607 例 (95.6%)、TC 群で 578/589 例 (98.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 538/607 例 (88.6%) 及び 569/589 例 (96.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

### 有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (607 例)		TC 群 (589 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	580 (95.6)	192 (31.6)	578 (98.1)	368 (62.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	43 (7.1)	6 (1.0)	150 (25.5)	39 (6.6)
好中球減少症	15 (2.5)	9 (1.5)	223 (37.9)	184 (31.2)
白血球減少症	13 (2.1)	3 (0.5)	146 (24.8)	72 (12.2)
血小板減少症	8 (1.3)	1 (0.2)	71 (12.1)	15 (2.5)
胃腸障害				
下痢	283 (46.6)	23 (3.8)	128 (21.7)	8 (1.4)
悪心	101 (16.6)	2 (0.3)	261 (44.3)	9 (1.5)
口内炎	81 (13.3)	0	42 (7.1)	1 (0.2)
嘔吐	78 (12.9)	1 (0.2)	196 (33.3)	16 (2.7)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (607 例)		TC 群 (589 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
便秘	73 (12.0)	0	173 (29.4)	1 (0.2)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	87 (14.3)	2 (0.3)	219 (37.2)	10 (1.7)
発熱	54 (8.9)	0	61 (10.4)	0
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	82 (13.5)	2 (0.3)	0	0
臨床検査				
ALT 増加	64 (10.5)	23 (3.8)	31 (5.3)	4 (0.7)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	117 (19.3)	8 (1.3)	235 (39.9)	15 (2.5)
筋骨格及び結合組織障害				
筋痛	47 (7.7)	3 (0.5)	186 (31.6)	10 (1.7)
関節痛	39 (6.4)	1 (0.2)	113 (19.2)	6 (1.0)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	23 (3.8)	1 (0.2)	141 (23.9)	8 (1.4)
感覚鈍麻	21 (3.5)	0	154 (26.1)	7 (1.2)
末梢性ニューロパチー	9 (1.5)	0	97 (16.5)	11 (1.9)
精神障害				
不眠症	88 (14.5)	0	108 (18.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	57 (9.4)	1 (0.2)	62 (10.5)	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	313 (51.6)	17 (2.8)	120 (20.4)	5 (0.8)
皮膚乾燥	145 (23.9)	0	17 (2.9)	0
そう痒症	107 (17.6)	4 (0.7)	71 (12.1)	1 (0.2)
脱毛症	67 (11.0)	0	344 (58.4)	0
ざ瘡	66 (10.9)	1 (0.2)	4 (0.7)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 79/607 例 (13.0%)、TC 群で 80/589 例 (13.6%) に認められた。3 例以上に認められた事象は、本薬群では、呼吸困難 7 例、肺炎 4 例、ILD、下痢、発熱及び肝機能異常各 4 例、胸痛、食欲不振及び肺塞栓症各 3 例、TC 群では、好中球減少症 10 例、発熱性好中球減少症 7 例、肺炎及び嘔吐各 6 例、呼吸困難及び貧血各 5 例、発熱及び薬物過敏症各 3 例であった。このうち、本薬群の ILD 及び肝機能異常各 4 例、TC 群の好中球減少症 10 例、発熱性好中球減少症 7 例、嘔吐 6 例、貧血 5 例、肺炎 4 例、薬物過敏症 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 25/607 例 (4.1%)、TC 群で 68/589 例 (11.5%) に認められた。3 例以上に認められた事象は、本薬群では、肝機能異常 9 例、AST 増加 6 例、ALT 増加 5 例、ILD 4 例、TC 群では、好中球減少症 18 例、薬物過敏症 9 例、感覚鈍麻 8 例、末梢性ニューロパチー 6 例、血小板減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 5 例、アレルギー性皮膚炎 3 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第Ⅲ相試験 (INTEREST 試験 [D791GC00001 試験])

有害事象は、本薬群で 687/729 例 (94.2%)、DTX 群で 668/715 例 (93.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 527/729 例 (72.3%) 及び 588/715 例 (82.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (729 例)		DTX 群 (715 例)	
	全Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	687 (94.2)	272 (37.3)	668 (93.4)	400 (55.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	34 (4.7)	11 (1.5)	84 (11.7)	15 (2.1)
発熱性好中球減少症	9 (1.2)	7 (1.0)	72 (10.1)	70 (9.8)
好中球減少症	8 (1.1)	6 (0.8)	126 (17.6)	112 (15.7)
胃腸障害				
下痢	255 (35.0)	18 (2.5)	177 (24.8)	22 (3.1)
悪心	148 (20.3)	3 (0.4)	187 (26.2)	9 (1.3)
嘔吐	109 (15.0)	4 (0.5)	123 (17.2)	8 (1.1)
便秘	79 (10.8)	6 (0.8)	121 (16.9)	13 (1.8)
口内炎	55 (7.5)	0	81 (11.3)	3 (0.4)
全身障害				
疲労	117 (16.0)	19 (2.6)	234 (32.7)	45 (6.3)
無力症	70 (9.6)	15 (2.1)	108 (15.1)	19 (2.7)
発熱	69 (9.5)	2 (0.3)	118 (16.5)	4 (0.6)
末梢性浮腫	45 (6.2)	0	95 (13.3)	5 (0.7)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	129 (17.7)	10 (1.4)	125 (17.5)	5 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	24 (3.3)	1 (0.1)	113 (15.8)	4 (0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	120 (16.5)	45 (6.2)	117 (16.4)	55 (7.7)
咳嗽	108 (14.8)	6 (0.8)	102 (14.3)	5 (0.7)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	207 (28.4)	12 (1.6)	56 (7.8)	2 (0.3)
皮膚乾燥	111 (15.2)	0	10 (1.4)	0
ざ瘡	97 (13.3)	1 (0.1)	7 (1.0)	0
脱毛症	23 (3.2)	0	254 (35.5)	3 (0.4)

重篤な有害事象は、本薬群で 141/729 例 (19.3%)、DTX 群で 194/715 例 (27.1%) に認められた。4 例以上に認められた事象は、本薬群では、肺炎 14 例、下痢 10 例、発熱性好中球減少症 8 例、呼吸困難 7 例、便秘及び深部静脈血栓症各 5 例、肺感染、上大静脈閉塞、発熱及び胸水各 4 例、DTX 群では、発熱性好中球減少症 50 例、好中球減少症及び呼吸困難各 17 例、肺炎 15 例、発熱 11 例、嘔吐 9 例、貧血及び疲労各 5 例、肺塞栓症、脱水、顆粒球減少症、白血球減少症、便秘及び気管支炎各 4 例であった。このうち、本薬群の下痢 6 例、DTX 群の発熱性好中球減少症 50 例、好中球減少症 17 例、肺炎及び発熱各 8 例、嘔吐 6 例、顆粒球減少症及び白血球減少症各 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 41/729 例 (5.6%)、DTX 群で 82/715 例 (11.5%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本薬群では、発疹 6 例、呼吸困難 5 例、ILD 3 例、下痢、上大静脈閉塞及び無力症各 2 例、DTX 群では、疲労 11 例、末梢性ニューロパチー及び無力症各 5 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び末梢性感覚ニューロパチー各 4 例、末梢性浮腫、薬物過敏症、爪の障害及び嘔吐各 3 例、貧血、下痢、感覚鈍麻、錯感覚、多発ニューロパチー、狭心症及び背部痛各 2 例であった。このうち、本薬群の発疹 6 例、呼吸困難 4 例、ILD 2 例、下痢 1 例、DTX 群の疲労 9 例、末梢性ニューロパチー 5 例、無力症、発熱性好中球減少症、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー各 4 例、末梢性浮腫、薬物過敏症及び爪の障害各 3 例、嘔吐、貧血、下痢、感覚鈍麻、錯感覚及び多発ニューロパチー各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (INVITE 試験 [D791AC00001 試験])

有害事象は、本薬群で 78/94 例 (83.0%)、VNR 群で 86/96 例 (89.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 54/94 例 (57.4%) 及び 72/96 例 (75.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの群で発現率 10%以上)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (94 例)		VNR 群 (96 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	78 (83.0)	39 (41.5)	86 (89.6)	53 (55.2)
血液及びリンパ系障害				
貧血	3 (3.2)	0	11 (11.5)	1 (1.0)
好中球減少症	0	0	23 (24.0)	19 (19.8)
白血球減少症	0	0	10 (10.4)	7 (7.3)
胃腸障害				
下痢	24 (25.5)	4 (4.3)	13 (13.5)	4 (4.2)
悪心	15 (16.0)	0	22 (22.9)	3 (3.1)
嘔吐	10 (10.6)	0	12 (12.5)	2 (2.1)
便秘	9 (9.6)	0	29 (30.2)	2 (2.1)
全身障害及び投与局所様態				
発熱	10 (10.6)	1 (1.1)	7 (7.3)	1 (1.0)
疲労	6 (6.4)	0	26 (27.1)	7 (7.3)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	12 (12.8)	2 (2.1)	20 (20.8)	2 (2.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	7 (7.4)	1 (1.1)	10 (10.4)	4 (4.2)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	23 (24.5)	2 (2.1)	3 (3.1)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 25/94 例 (26.6%)、VNR 群で 27/96 例 (28.1%) に認められた。2 例以上認められた事象は、本薬群では、胸水 3 例、肺炎、下痢及び尿路感染各 2 例、VNR 群では、発熱性好中球減少症 5 例、肺塞栓症及び好中球減少症各 3 例、白血球減少症、便秘、亜イレウス、嘔吐、発熱、下気道感染、脱水及び高窒素血症各 2 例であった。このうち、本薬群の下痢 1 例、VNR 群の発熱性好中球減少症 5 例、好中球減少症、白血球減少症、便秘、亜イレウス、嘔吐及び発熱 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 6/94 例 (6.4%)、VNR 群で 14/96 例 (14.6%) に認められた。本薬群では、下痢、レッチング、肝機能異常、食欲不振、ILD、紅斑、そう痒症及び発疹各 1 例、VNR 群では、疲労 3 例、肺炎、白血球減少症、好中球減少症、心房細動、心筋梗塞、便秘、悪心、亜イレウス、嘔吐、無力症、疼痛、真菌血症、尿路感染、食欲不振、高窒素血症、呼吸不全及び静脈炎各 1 例が認められ、本薬群のレッチング、VNR 群の心房細動、心筋梗塞、無力症、疼痛、尿路感染及び高窒素血症を除いて、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (INSTEP 試験 [D7913C00711 試験])

有害事象は、本薬群で 93/100 例 (93.0%)、プラセボ群で 94/101 例 (93.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 63/100 例 (63.0%) 及び 36/101 例 (35.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (100 例)		プラセボ群 (101 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	93 (93.0)	41 (41.0)	94 (93.1)	46 (45.5)
胃腸障害				
下痢	51 (51.0)	3 (3.0)	20 (19.8)	3 (3.0)
悪心	30 (30.0)	0	33 (32.7)	4 (4.0)
嘔吐	21 (21.0)	0	14 (13.9)	0
便秘	17 (17.0)	1 (1.0)	19 (18.8)	1 (1.0)
腹痛	11 (11.0)	1 (1.0)	9 (8.9)	2 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	34 (34.0)	0	10 (9.9)	0
皮膚乾燥	19 (19.0)	0	1 (1.0)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	20 (20.0)	2 (2.0)	17 (16.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	19 (19.0)	11 (11.0)	13 (12.9)	6 (5.9)
咳嗽	6 (6.0)	0	11 (10.9)	1 (1.0)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	15 (15.0)	6 (6.0)	22 (21.8)	8 (7.9)
末梢性浮腫	13 (13.0)	1 (1.0)	13 (12.9)	2 (2.0)
精神障害				
不眠症	11 (11.0)	0	4 (4.0)	0
感染症及び寄生虫症				
下気道感染	11 (11.0)	0	8 (7.9)	4 (4.0)

重篤な有害事象は、本薬群で 20/100 例 (20.0%)、プラセボ群で 22/101 例 (21.8%) に認められた。2 例以上認められた事象は、本薬群では、下痢、セルフケア障害 2 例、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難及び鼻出血が各 2 例、プラセボ群では、肺炎 3 例、悪心 2 例であった。このうち、本薬群の下痢 2 例、プラセボ群の悪心 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 6/100 例 (6.0%)、プラセボ群で 6/101 例 (5.9%) に認められた。本薬群では、下痢 3 例、結膜炎、口腔内潰瘍形成、口内炎、嘔吐及び皮膚乾燥各 1 例、プラセボ群では、下痢 2 例、悪心、嘔吐、肺炎、脳出血、咳嗽及び肺塞栓症各 1 例が認められ、プラセボ群の悪心、肺炎、脳出血、咳嗽及び肺塞栓症を除いて、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第Ⅲ相試験 (ISEL 試験 [D7913C00709 試験])

有害事象は、本薬群で 927/1,126 例 (82.3%)、プラセボ群で 397/562 例 (70.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 658/1,126 例 (58.4%) 及び 161/562 例 (28.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの群で発現率 10%以上）

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (1,126 例)		プラセボ群 (562 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数	927 (82.3)	341 (30.3)	397 (70.6)	151 (26.9)
胃腸障害				
下痢	309 (27.4)	31 (2.8)	52 (9.3)	5 (0.9)
悪心	190 (16.9)	9 (0.8)	90 (16.0)	2 (0.4)

器官別大分類 有害事象	例数 (%)			
	本薬群 (1,126 例)		プラセボ群 (562 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
嘔吐	152 (13.5)	13 (1.2)	56 (10.0)	2 (0.4)
便秘	108 (9.6)	13 (1.2)	71 (12.6)	10 (1.8)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	172 (15.3)	25 (2.2)	69 (12.3)	11 (2.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	295 (26.2)	12 (1.1)	40 (7.1)	0
皮膚乾燥	128 (11.4)	0	20 (3.6)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 180/1,126 例 (16.0%)、プラセボ群で 83/562 例 (14.8%) に認められた。発現率が 0.5%以上の事象は、本薬群では、肺炎 24 例 (2.1%)、脱水 13 例 (1.2%)、呼吸困難 12 例 (1.1%)、胸水 11 例 (1.0%)、貧血 10 例 (0.9%)、下痢 9 例 (0.8%)、発熱 7 例 (0.6%)、悪心及び嘔吐各 6 例 (0.5%)、プラセボ群では、肺炎 12 例 (2.1%)、下気道感染及び胸水各 6 例 (1.1%)、脱水 5 例 (0.9%)、呼吸困難及び肺塞栓症各 4 例 (0.7%)、気道感染、痙攣及び胸膜痛各 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の下痢 6 例、悪心 4 例、呼吸困難及び嘔吐各 1 例、プラセボ群の脱水 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 42/1,126 例 (3.7%)、プラセボ群で 8/562 例 (1.4%) に認められた。発現率が 0.2%以上の事象は、本薬群では、悪心及び嘔吐各 6 例 (0.5%)、下痢 5 例 (0.4%)、肺臓炎、呼吸困難及び発疹各 2 例 (0.2%)、プラセボ群では、貧血、心嚢液貯留、下痢、胃腸管閉塞、急性気管支炎、脾感染、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、失調及び呼吸困難各 1 例 (0.2%) であった。このうち、本薬群の悪心 6 例、下痢及び嘔吐各 5 例、肺臓炎及び発疹各 2 例、プラセボ群の下痢及び脾感染各 1 例は、治験薬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を実施し、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 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、試験実施計画書からの逸脱 (除外基準に抵触する被験者の組入れ及び CT 測定方法に係る規定の不遵守)、試験分担医師の指名手続きが未完了の医師による関連業務 (同意取得等) の実施、及び試験審査委員会における標準業務手順書の不遵守 (説明文書の改訂に係る審査の迅速審査による実施) が認められた。また、試験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、直ちに試験責任医師及び実施医療機関の長に通知していない事例及び上記の試験実施計画書からの逸脱の一部に関しモニタリングで適切に把握していなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、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。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺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。

本薬は上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼに対するリン酸化阻害剤であり、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果等については専門協議において更に議論したい。

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 10 月 21 日

### I. 申請品目

[販売名] イレッサ錠250  
[一般名] ゲフィチニブ  
[申請者名] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成22年10月29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) 有効性について

提出された評価資料のうち、今般の承認事項一部変更承認申請（以下、「一変申請」）の対象に含まれている、化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異陽性の進行（Stage III B/IV）又は術後再発（以下、「進行・再発」）の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な国際共同第 III 相試験（IPASS 試験）では、主要評価項目として、無増悪生存期間（Progression free survival、以下、「PFS」）が設定されていた。

機構は、IPASS 試験における PFS の結果に加えて副次評価項目に設定された全生存期間（Overall survival、以下、「OS」）の結果も含め、総合的に有効性を評価する必要があると判断した。

その結果、機構は、審査報告 (1) における「(2) 3) 有効性の評価結果について」の項で記載のとおり、化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬の有効性は期待できるものと判断した。

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、以下の意見が出された。

- 進行・再発 NSCLC を対象とした第 III 相試験については、PFS 延長の臨床的意義を検証することが可能となる評価項目も設定した試験を計画するよりも、OS を主要評価項目として設定することの方が合理的であり、IPASS 試験についても、本来、OS を設定することが適切であったと考える。
- IPASS 試験は、EGFR 遺伝子変異の情報を基に患者選択が行われておらず、組織型、喫煙歴等の臨床情報を基に患者選択が行われた試験であり、IPASS 試験における EGFR 遺伝子変異別の結果は、サブグループ解析結果（EGFR 遺伝子変異が解析されたのは 437 例（全症例の 35.7%））に留まるものである。したがって、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬の有効性については、当該患者対象として本薬の有効性及び安全性をプロスペクティブに検討した研究者主導の国内第 III 相試験である WJTOG3405 試験（Lancet Oncol 2010; 11: 121-8）及び NEJ002 試験（N Engl J Med 2010; 362: 2380-8）が重要である。審査報告 (1) で機構は、研究者主導の当該二試験成績が IPASS 試験の EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者を対象としたサブグループ解析の結果を支持するものであることを確認しているものの、当該 2 試験の試験成績の詳細は審査報告 (1) には記載されておらず、本薬の有効性評価にあたっては、参考資料として提出されている当該 2 試験の結果も審査報告に明記すると

ともに、その結果も十分精査した上で、IPASS 試験結果と併せ、総合的に評価することが適切である。

参考資料として提出された研究者主導で実施された 2 つの国内第Ⅲ相試験の概略を以下に記載する。

### 国内第Ⅲ相試験

#### 1) WJTOG3405 試験<2006年3月～2009年6月> (Lancet Oncol 2010; 11: 121-8)

化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異（エクソン 19 の部分欠損又はエクソン 21 の点突然変異 (L858R) 陽性の進行・再発 NSCLC 患者（目標症例数：200 例）を対象に、本薬と、シスプラチン及びドセタキセル水和物（以下、「DTX」）の併用レジメン（DP）との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験が、国内 36 施設で実施された。

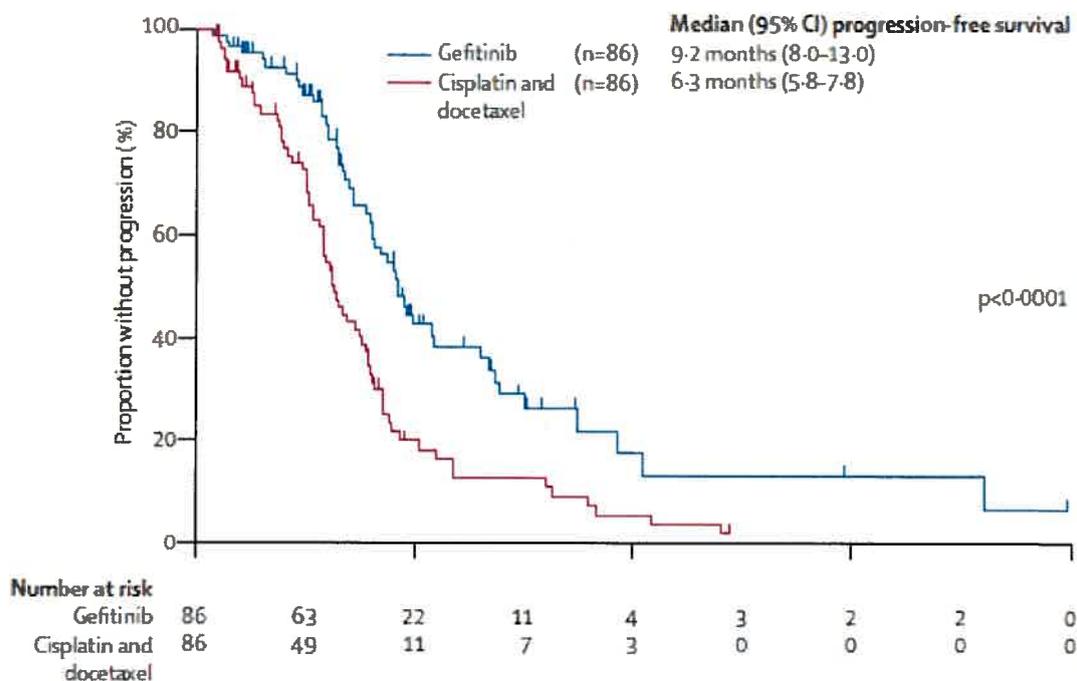
用法・用量は、本薬は 250mg を 1 日 1 回経口投与、DP は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1 日目に DTX 60mg/m<sup>2</sup> を 1 時間かけて静脈内投与後にシスプラチン 80mg/m<sup>2</sup> を 90 分かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、本薬群では、病勢進行又はその他の治験中止基準に抵触するまで継続することとされ、DP 群では、最長 6 サイクルまでとされた。

本試験に登録され、無作為割付された 177 例（本薬群：88 例、DP 群：89 例）のうち、本薬群の 2 例（割付け後に重複癌が見つかったために治験薬が投与されなかった患者、エクソン 18 の変異を有する患者各 1 例）及び DP 群の 3 例（割付け後に重複癌が見つかったために治験薬が投与されなかった患者、DTX に過敏症を発現した患者、同意取得が不十分だった患者各 1 例）を除外した 172 例が（intention-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は PFS とされた。本試験の実施中に IPASS 試験及び NEJ002 試験（中間解析）の結果が公表され、EGFR 遺伝子変異陽性患者において、TC に対する本薬の PFS のハザード比はそれぞれ 0.48 及び 0.36 であり、また、当時、本試験において PFS のハザード比 0.48 を検出するために必要なイベント数が十分に得られていたことから、本試験は終了された（2009 年 6 月データカットオフ）。

有効性について、ITT 集団において本薬群及び DP 群の PFS の解析結果は下表及び下図のとおりであり、DP 群に対する本薬群の優越性が検証された。

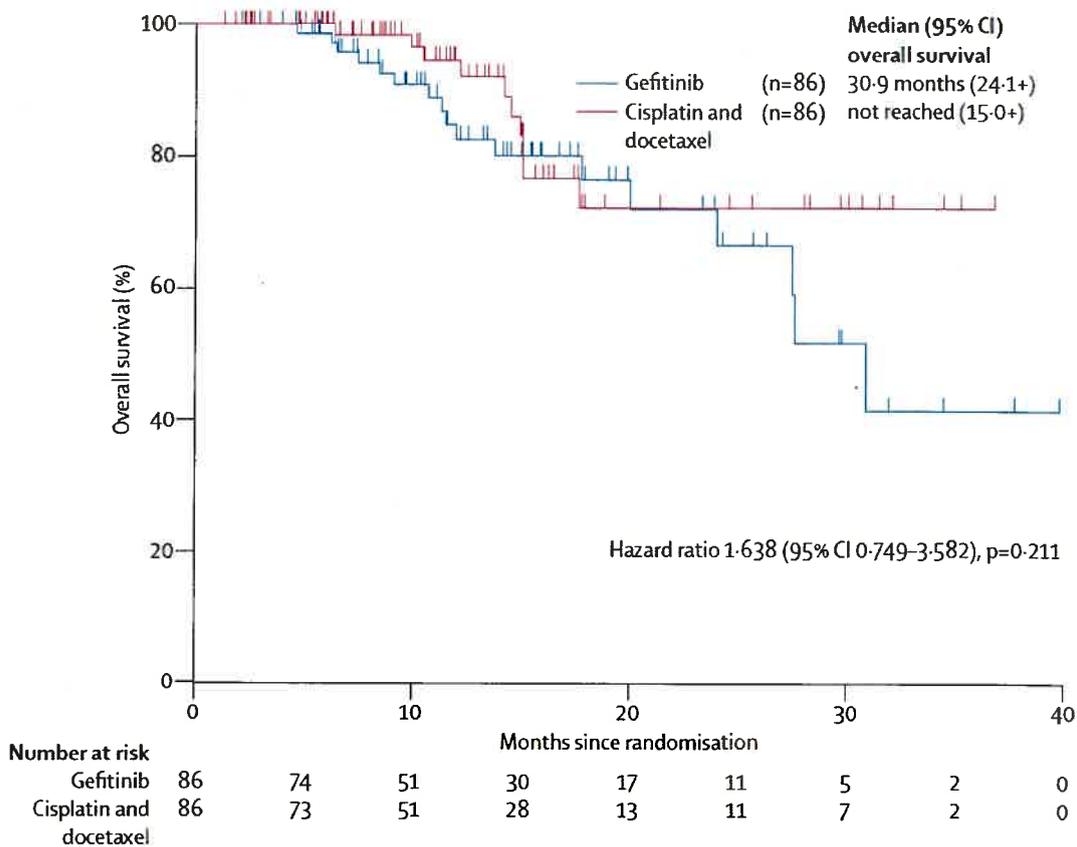
	本薬群	DP 群
症例数	86	86
PFS 中央値 (カ月)	9.2	6.3
ハザード比 [95%信頼区間]	0.489 [0.336, 0.710]	
p 値 (log-rank 検定)		<0.0001



また、副次評価項目の一つであるOSの解析結果は下表及び下図のとおりであり、両群間でOSに統計学的に有意差は認められなかった。

OSの結果 (ITT 集団、2009年6月データカットオフ)		
	本薬群	DP 群
症例数	86	86
OS 中央値 (カ月)	30.9	NR
ハザード比 [95%信頼区間]	1.638 [0.749, 3.582]	
p 値 (log-rank 検定)	0.211	

NR : Not reached



OSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2009年6月データカットオフ)

## 2) NEJ002 試験<2006年3月~2009年5月> (N Engl J Med 2010; 362: 2380-8)

化学療法未治療で、EGFR 遺伝子変異 (エクソン 19 の部分欠損、又はエクソン 21 の点突然変異 (L858R、L861Q、G719C 若しくは G719S)) 陽性の進行・再発 NSCLC 患者 (目標症例数:320 例) を対象に、本薬と、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用レジメン (TC) との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化第Ⅲ相試験が、国内 43 施設で実施された。

用法・用量は、本薬は 250mg を 1 日 1 回経口投与、TC は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1 日目にパクリタキセル 200mg/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて静脈内投与後にカルボプラチン AUC 6.0 を 1 時間かけて静脈内投与後に静脈内投与することとされた。投与期間は、本薬群では、病勢進行又はその他の治験中止基準に抵触するまで継続することとされ、TC 群では、病勢進行とならない限り、3 サイクル以上継続することとされた。

本試験に登録され、無作為割付された 230 例 (本薬群: 115 例、TC 群: 115 例) のうち、本薬群の 1 例 (不適格患者) 及び TC 群の 5 例 (同意撤回した患者 2 例、不適格患者、重度の感染症による非投与患者、パクリタキセルに重度のアレルギー反応を発現した患者各 1 例) を除外した 224 例が有効性解析対象とされた。

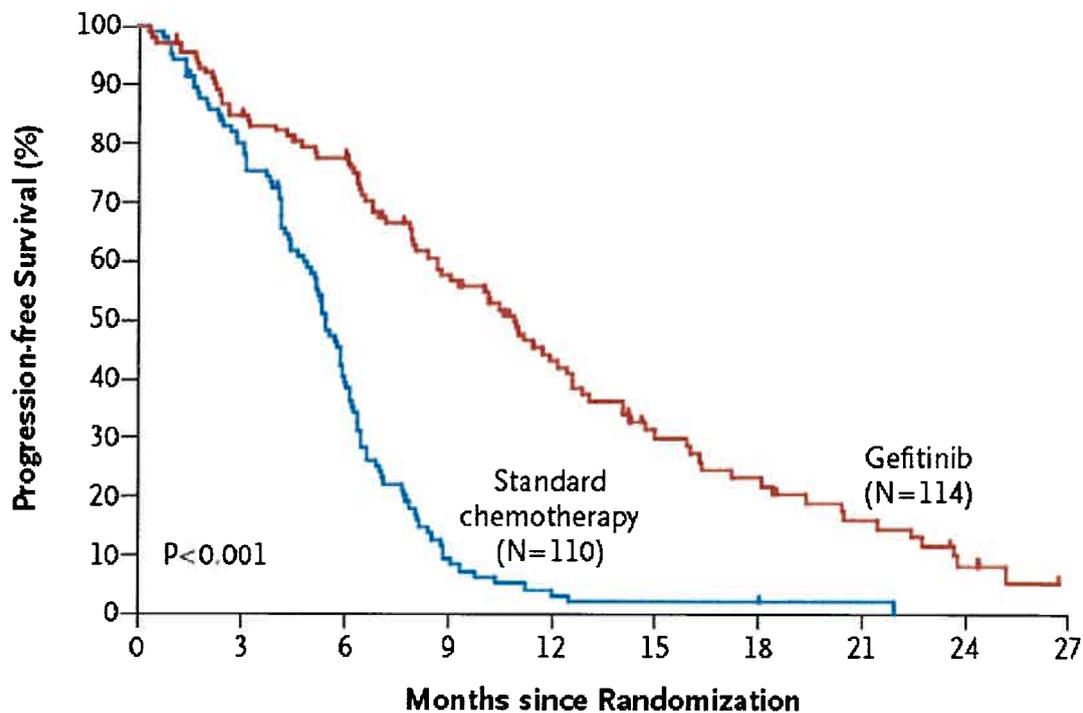
本試験の主要評価項目は PFS とされた。本試験では、200 例目の患者登録から 4 カ月後に中間解析を実施することが計画され、中間解析の有意水準 (両側) は、Lan-DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いて調整され、0.003 とされた。

有効性について、2009 年 5 月をデータカットオフ日として中間解析が実施された結果、本薬群及び TC 群の PFS 中央値はそれぞれ 10.4 カ月及び 5.5 カ月であり、TC 群に対する本

薬群の優越性が検証されたこと（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.36 [0.25, 0.51]、p 値 (log-rank) : <0.001) から、独立データモニタリング委員会は本試験の中止を勧告した。また、2009年12月をデータカットオフ日とした最終解析の結果は下表及び下図のとおりであった。

PFSの結果 (ITT 集団、2009年12月データカットオフ)

	本薬群	TC 群
症例数	114	110
PFS 中央値 (カ月)	10.8	5.4
ハザード比 [95%信頼区間]	0.30 [0.22, 0.41]	
p 値 (log-rank)	<0.001	

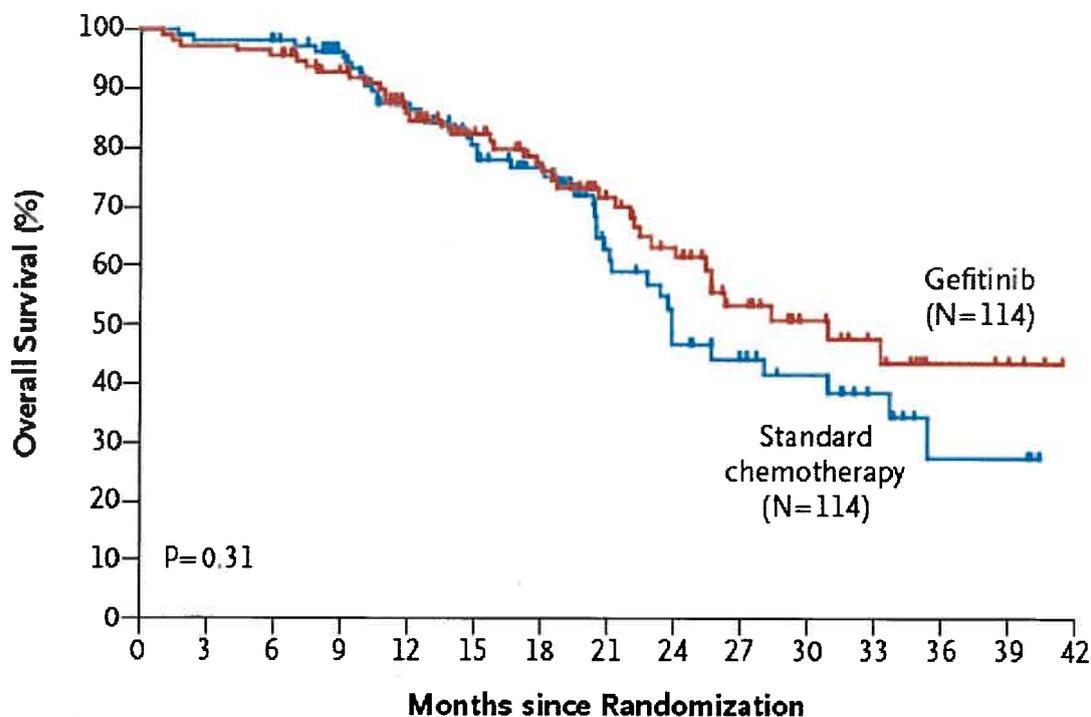


PFSのKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2009年12月データカットオフ)

また、副次評価項目の一つであるOSの解析結果は下表及び下図のとおりであり、両群間でOSに統計学的に有意差は認められなかった。

OSの結果 (ITT 集団、2009年12月データカットオフ)

	本薬群	TC 群
症例数	114	110
OS 中央値 (カ月)	30.5	23.6
ハザード比 [95%信頼区間]	0.798 [0.517, 1.232]	
p 値 (log-rank)	0.31	



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2009 年 12 月データカットオフ)

機構は、専門協議での議論、並びに WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験の有効性の結果を踏まえ、化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者を対象とした各試験の評価、及び本薬の有効性評価について、以下のように考える。

IPASS 試験について、機構は PFS の結果に加え、副次評価項目に設定された OS の結果も含め、本薬の有効性を総合的に評価している。

参考資料として提出された WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験の結果において、化学療法未治療で、*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者を対象に、主要評価項目と設定された PFS について、いずれの試験においても対照群（化学療法群）と比較して、本薬群での PFS 延長効果がプロスペクティブに検証されている。これらの試験成績は、IPASS 試験における、*EGFR* 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者のサブグループ解析の結果と同様と考えられる。

以上の検討を踏まえ、機構は、IPASS 試験、WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験における *EGFR* 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者に対する本薬の PFS の結果は一貫して統計学的に有意であり、かつその延長効果が認められていると考える。また、*EGFR* 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者における OS の結果については、IPASS 試験における *EGFR* 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC の本薬群では、*EGFR* 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC の TC 群との比較において少なくとも OS が短縮する傾向は認められておらず、さらに、WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験で副次評価項目として設定された OS についても、PFS 解析時点及び追加解析時点ともに IPASS 試験と同様に対照群と統計学的な有意差は認められないものの、OS が短縮する傾向は認められていない。

以上より、機構は、審査報告 (1) における化学療法未治療で *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できるとの機構の判断は、WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験結果を踏まえ総合的に判断しても変わらないことを確認した。

## (2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に認められる有害事象は、化学療法歴及びEGFR遺伝子変異の有無によって異ならず既知の事象であり、一変申請の対象であるEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発NSCLC患者において臨床的に問題となる、注意を要する新たな有害事象は認められていないと判断した。

機構は、今般の一変申請内容の承認取得後においても、これまでと同様、がん化学療法に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、有害事象の慎重な観察や管理、投与中止等の処置が、本薬の現行添付文書に記載された適正使用情報及び安全確保措置に従って適切に行われることを前提とした場合には、EGFR遺伝子変異陽性の進行・再発NSCLC患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

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

- 現時点では、本薬投与後の間質性肺疾患（以下、「ILD」）による死亡数は製造販売開始初期より減少したものの、依然としてILDは認められている。したがって、今般の一変申請内容の承認取得後も、本薬の現行添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載されている「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」以外の適正使用及び安全対策に関する事項を引き続き遵守する必要がある。また、ILDの発現機序及び予防法、並びにILDが発現した場合のより適切な治療法については、今後も申請者自らが情報収集・検討を継続していく必要がある。
- 今般の一変申請内容では、EGFR遺伝子変異陽性患者に対して本薬の有用性が示唆されているが、安全性については、EGFR遺伝子変異の有無による差異は認められていない。医療現場において、EGFR遺伝子変異陽性患者であればILDを発現しないといった誤解がされないよう、適切な情報提供の実施に注意する必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

ILD発現を始めとした本薬の安全性については、引き続き注意喚起が必要であることも考慮し、本薬の現行添付文書に記載された適正使用情報及び安全確保措置に関して、今般の一変申請の承認取得に伴う添付文書改訂の機会に医療現場への周知徹底を再度実施する必要があると考える。また、EGFR遺伝子変異の有無による安全性の差異は認められておらず、EGFR遺伝子変異陽性の進行・再発NSCLC患者であっても、ILD等の重篤な副作用が発現する可能性があることについては、医薬関係者や患者又はその家族に誤解を与えることのないように、資材等を用いて分かりやすく適切に注意喚起する必要があると考える。

なお、ILDの発現機序及び予防法、並びにILDが発現した場合のより適切な治療法については、今後も申請者自らが積極的に検討及び研究報告等を含めた情報収集を継続して行い、新たな臨床上有益な知見が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## (3) 効能・効果について

本薬の既承認効能・効果は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。」と注意喚起されている。

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」の項に記載のとおり、本薬の効能・効果については、既承認効能・効果である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更した上で、上記の効能・効果に関連する使用上の注意を削除することが適切であると判断した。ただし、IPASS試験の主要な選択・除外基準(組

織型、喫煙歴等)等を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、以下の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項に新たに記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 「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。

また、EGFR-TKIに対して耐性を示す T790M 等、本薬投与が推奨される EGFR 遺伝子変異の種類とその取り扱いについては、今後も本薬感受性又は耐性の EGFR 遺伝子変異に関する知見が新たに見出される可能性があること等から、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が EGFR 遺伝子変異の種類的情報を踏まえ、臨床試験成績や本薬に対する耐性変異等の最新の知見を基に、「EGFR 遺伝子変異」を有する個々の患者のリスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、患者ごとに本薬投与の適否を判断される必要があると考える。

さらに、本薬の使用にあたっては可能な限りその検査を実施して本薬の使用の可否を判断すべきものとするが、医学的な理由等により EGFR 遺伝子変異検査の実施が困難な場合等、EGFR 遺伝子変異の有無が不明な患者については、その一部には EGFR 遺伝子変異陽性患者が含まれている可能性があること等を踏まえると、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師が EGFR 遺伝子変異以外の情報を含めて、最新の知見を基に、個々の患者の背景やリスク・ベネフィットバランスを考慮した上で、患者ごとに個々に本薬投与の適否を判断される必要があると考える。

これらの点については、特定非営利活動法人日本肺癌学会による「肺癌診療ガイドライン」等で指摘がなされていることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項には以下の内容を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬を投与する場合には、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に投与すること。

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。

- 本薬投与後の ILD による死亡数は製造販売開始初期より減少したものの、依然として ILD による死亡例は認められていることから、本薬のベネフィット (PFS 延長等) とリスク (ILD による死亡の発現状況等) について適切に情報提供し、医師及び患者がこれらの情報を十分に理解した上で本薬の使用を判断する必要がある。
- 二次治療以降の EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者での試験成績は極めて限定されているものの、化学療法既治療の患者に対する効能・効果上の取扱いについては、化学療法未治療患者に対する有効性の検討結果、並びに腫瘍生物学的及び薬理学的な検討結果を併せて判断することは可能と考える。今後、申請者は、同領域における更なる知見の集積に努めるとともに、得られた情報については適時適切に医療現場へ情報提供すべきである。
- ①本薬の投与が推奨される EGFR 遺伝子変異の種類に関する知見、②本薬投与に際しては可能な限り EGFR 遺伝子変異検査を実施すべきこと、及び③医学的な理由等により EGFR 遺伝子変異検査が困難な場合等の、EGFR 遺伝子変異の有無が不明な患者の取扱い、等については、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に、患者ごとに本薬投与の適否を判断する必要があるとの機構の判断は妥当であり、これらの情報については、医療現場に分かりやすく情報提供及び注意喚起すべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本薬の使用にあたっては、本薬のベネフィットとリスクについて医療関係者が熟知し、かつ、これらの情報を患者が十分理解していることを確認した上で投与の可否を判断する

必要があると考えることから、今般の一変申請の承認取得に伴い、その有効性及び安全性に関する適切な情報提供用資材を作成し、医療現場に提供するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、EGFR 遺伝子変異の腫瘍生物学的及び薬理学的な研究報告等を含めて、二次治療以降の EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者に関する知見を研究報告等から集積し、これを医療現場へ適切に情報提供するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果> (下線部追加)

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意> (下線部追加)

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。検体が入手できない等の理由により EGFR 遺伝子変異検査ができない場合等を含めて、本薬を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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。

#### (4) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下に示す理由から、今般の一変申請の承認取得後に、新たな製造販売後調査等を製造販売後直ちに実施する必要性はないと判断した旨を説明している。

- EGFR 遺伝子変異陽性進行・再発 NSCLC 患者における本薬の安全性プロファイルは、全進行・再発 NSCLC 患者集団における安全性プロファイルとほぼ同一であったこと。
- 化学療法未治療の進行・再発 NSCLC 患者における本薬の安全性プロファイルは、現行添付文書に記載されている化学療法既治療の進行・再発 NSCLC 患者における安全性プロファイルと一貫していたこと。
- 現在実施中の医薬品安全性監視活動を継続すること。

機構は、審査報告(1)「(3)安全性について」の項における検討の結果を踏まえ製造販売後直ちに使用成績調査を実施する必要性は低いと判断した。ただし、通常的安全監視活動において、安全性に関する新たな知見が得られた場合には、必要に応じて製造販売後調査等の実施を検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (5) その他

専門協議において、専門委員より、EGFR 遺伝子変異の検査法の違いにより「偽陰性」又は「偽陽性」と判定される患者数を可能な限り少なくするために、継続的かつ大規模な調査等の実施を検討する必要性について指摘がなされた。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与対象を選択するために利用される EGFR 遺伝子変異の検査法については、今後の検査法や体外診断薬の開発等を踏まえ、その時点における最新の科学的知見に基づき適切に選択していく必要があると考える。申請者自らが大規模な調査等を実施することは

必須ではないものの、申請者は今後も EGFR 遺伝子変異の検査法等について積極的に情報収集し、新たな知見が得られた場合には、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、EGFR 遺伝子変異の検査法について、IPASS 試験では Scorpion ARMS 法が用いられたこと、NEJ002 試験では PNA LNA PCR-Clamp 法が用いられたこと、一方、WJTOG3405 試験では特定の検査法に限定されなかったことについては、資材等により、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、申請者に対しこれら情報提供を適切に行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 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
14	下 16	そのハザード比は、試験期間を通じて一定ではなかったことから、	そのハザード比は、試験期間を通じて一定ではなく、ハザード比を計算する際の仮定である比例ハザード性が満たされていなかったことから、ハザード比を用いて行われる非劣性試験の結果の解釈が適切に行えない可能性があるため、
34	19	ILD 10 例	ILD 11 例

### 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、効能・効果を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部追加)

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

[用法・用量] (追加・変更なし)

通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。

[警告] (追加・変更なし)

1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
2. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特

発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。

4. 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。
5. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。

[禁忌] (追加・変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[原則禁忌] (追加・変更なし)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加・変更)

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。検体が入手できない等の理由により EGFR 遺伝子変異検査ができない場合等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (追加・変更なし)

日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。