

審査報告書

平成 25 年 5 月 7 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、同錠 100mg、同錠 150mg
[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 24 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg、109.29mg 又は 163.93mg (エルロチニブとして 25mg、100mg 又は 150mg) 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 25 年 5 月 7 日

[販 売 名] ①タルセバ錠 25mg、②同錠 100mg、③同錠 150mg

[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 24 年 6 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌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、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]

①・②

○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

○*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

○治癒切除不能な膵癌

③

○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

○*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

(下線部追加)

[用法・用量]

①・②

1. 非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはエルロチニブとして 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、患者の状態により適宜減量する。

2. 治癒切除不能な膵癌の場合

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 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。

③

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、患者の状態により適宜減量する。

(下線部変更)

[承認条件]

①・②・③

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

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①タルセバ錠 25mg、②同錠 100mg、③同錠 150mg
[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 24 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にエルロチニブ塩酸塩 27.32mg、109.29mg 又は 163.93mg (エルロチニブとして 25mg、100mg 又は 150mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	①・② ○ <u>切除不能な再発・進行性非小細胞肺癌</u> ○ <u>治癒切除不能な膀胱癌</u> ③ ○ <u>切除不能な再発・進行性非小細胞肺癌</u>

(下線部変更)

[申請時用法・用量]	①・② 1. <u>切除不能な再発・進行性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。 2. <u>治癒切除不能な膀胱癌の場合</u> 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。 ③ 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。
------------	--

(下線部変更)

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。

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 Pharmaceutical 社と Pfizer 社により創製された上皮増殖因子受容体（Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」）チロシンキナーゼ阻害剤である。本薬は、EGFR チロシンキナーゼ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。

本薬の 25mg、100mg 及び 150mg 製剤は、「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、25mg 及び 100mg 製剤については、「治癒切除不能な膀胱癌」を効能・効果として 2011 年 7 月に追加承認されている。

なお、本薬と同様に EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を有するゲフィチニブの効能・効果は、「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」への変更が 2011 年 11 月に

承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、化学療法未治療（以下、「未治療」）の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験成績（J Clin Oncol 2006; 24: 369S, abstr7020）を踏まえ、スペインSpanish Lung Cancer Groupはフランス及びイタリアの研究者とともに、スイス F. Hoffmann-La Roche社（以下、「Roche社」）の協力を得て、■■■■年■月から未治療のEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象とした第Ⅲ相試験（以下、「ML20650試験」）を実施した。

EUでは、Roche社により、実施中であったML20650試験等を主な試験成績として2010年6月に効能追加に関する承認申請が行われ、2011年8月に「Tarceva is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations.」を効能・効果として承認を取得している。また、米国では、OSI Pharmaceutical社より本薬の開発権を取得したAstellas Pharma US社により、ML20650試験を主な試験成績として2012年11月に効能追加に関する承認申請が行われている。なお、2013年2月時点において、本薬は未治療のEGFR遺伝子変異陽性NSCLCに関する効能・効果にて66の国又は地域で承認されている。

本邦では、上記ML20650試験が開始されてから3年以上経過した■■■■年■月より、未治療のEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者を対象とした第Ⅱ相試験（以下、「JO22903試験」）が開始された。

今般、JO22903試験及びML20650試験を主な試験成績として、既承認効能・効果である「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「切除不能な再発・進行性非小細胞肺癌」に変更する承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 非臨床に関する資料

毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

エルロチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）の初回承認申請時には、進行性の悪性腫瘍の治療薬として開発中であること等を理由として、がん原性試験が実施されていなかった（「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）。その後、がん原性試験が実施されたことから、本承認申請において当該試験成績が提出された。

がん原性試験

1) マウス 104 週間強制経口投与がん原性試験

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0（溶媒対照）、10、30 及び 60mg/kg/日が 104 週間強制経口投与された。腫瘍性病変として、10mg/kg/日投与群でハーダー腺腺腫及び腺腫/癌（複合）の増加が認められたが、腫瘍発生数に用量依存性が認められなかったことから、当該所見と本薬投与との関連はないものと判断されている。その他の所見として、10mg/kg/日以上投与群で、脾臓重量の増加、用量依存的な顎下リンパ節におけるリンパ過形成の増加、骨髄検査で骨髄球系細胞の増加、及び赤血球系細胞の減少に起因した骨髄球系細胞/赤芽球系細胞比の増加が認められた。30mg/kg/日以上投与群で、皮膚病変（擦傷、脱毛及び被毛粗剛、上皮過形成、びらん、潰瘍並びに毛包の萎縮及び炎症）の増加、骨髄における過形成の増加、60mg/kg/日投与群で、血漿フィブリノーゲンの増加、脾臓における髄外造血の増加、盲腸における炎症、粘膜過形成、潰瘍及びびらん、並びに腸間膜リンパ節におけるリンパ過形成の増加が認められた。顎下リンパ節及び腸間膜リンパ節のリンパ過形成は、皮膚及び盲腸の上皮系組織における炎症性変化に起因する二次的な作用であると判断された。

以上より、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと判断された。なお、60mg/kg/日投与群における AUC_{0-last} (88,000ng・h/mL) は、臨床曝露量*の 3.5 倍であった。

*: 外国人固形癌患者に本薬 150mg1 日 1 回反復経口投与時(投与 24 日)の AUC_{0-24} (中央値)は 24,900ng・

h/mL であった。

2) ラット 104 週間強制経口投与がん原性試験

雌雄 SD ラットに、雄には本薬 0 (溶媒対照)、1、5 及び 10mg/kg/日、雌には本薬 0 (溶媒対照)、0.5、2、5mg/kg/日が 104 週間強制経口投与された。腫瘍性病変として、5mg/kg/日投与群 (雄) で副腎褐色細胞腫の増加 (22% (13/60 例)) が認められたが、腫瘍発生数に用量依存性はなく、自然発生性の発現頻度が 4~24%と報告されていること (Toxicol Path 2005; 33: 283-91)、及び本試験で使用したラットの供給元の背景データ (1.4~24.3%) の範囲内であることから、本薬投与との関連はないものと判断された。その他の所見として、5mg/kg/日以上投与群で、脱毛及び皮膚付属器の萎縮 (雌雄)、擦傷の増加 (雄)、被毛粗剛の増加及び慢性進行性腎症の増加 (雌)、10mg/kg/日投与群 (雄) で、白血球増加、血漿フィブリノーゲンの増加、網状赤血球数及び赤血球分布幅の増加、赤血球数等の減少及び腎臓の鉍質沈着の増加が認められた。また、10mg/kg/日投与群 (雄) 及び 5mg/kg/日投与群 (雌) で、腎乳頭壊死の増加、骨髓検査で骨髓球系及び赤血球系細胞の増加が認められた。

以上より、本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかったと判断された。なお、雄 10mg/kg/日及び雌 5mg/kg/日投与群における AUC_{0-24} (雄 42,400ng・h/mL、雌 22,500ng・h/mL) は、臨床曝露量*の 1.7 倍 (雄) 及び 0.9 倍 (雌) であった。

*: 外国人固形癌患者に本薬 150mg 1 日 1 回反復経口投与時 (投与 24 日) の AUC_{0-24} (中央値) は 24,900ng・h/mL であった。

<審査の概略>

申請者は、がん原性試験結果について、マウスではハーダー腺腺腫及び腺腫/癌 (複合) の増加、ラットでは雄で副腎褐色細胞腫の増加が認められたが、いずれの腫瘍発生数についても用量依存性は認められていないこと、及びラットの副腎褐色細胞腫については自然発生の発現頻度の範囲内であることから、本薬のがん原性を示唆する所見は認められていない旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) 分析法

EGFR 遺伝子変異の検査法

腫瘍組織における上皮増殖因子受容体 (Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」) 遺伝子変異の有無は、海外第Ⅲ相試験 (以下、「ML20650 試験」) では、スペイン Germans Trias I Pujol University Hospital において開発された方法 (J Thorac Oncol 2008; 3: 1224-35) を用いて検討された。また、国内第Ⅱ相試験 (以下、「JO22903 試験」) では、①治験実施医療機関において日常診療で用いられている検査法 (PNA-LNA PCR-Clamp 法、PCR-Invader 法、Cycleave 法、PCR-Direct Sequencing 法及び High-resolution melting analysis 法)、又は② Scorpion-ARMS 法 (社製) のいずれかを用いて検討された。

(2) 生物学的同等性

ML20650 試験では既承認の 社 (現 社) 処方製剤 (以下、「*A 社製剤」) 及び 社処方製剤 (以下、「*B 社製剤」) が使用され、JO22903 試験では *A 社製剤が使用された。なお、*A 社製剤と *B 社製剤との処方の差異は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発第 0229 第 10 号) に従うと「E 水準」に相当す

る。

海外第Ⅰ相試験 (5.3.1.2-1 : NP18716 試験<■■■年■月～■月>)

健康成人 55 例を対象に、エルロチニブ塩酸塩 (以下、「本薬」) 150mg (*B 社製剤 150mg 錠又は *A 社製剤 150mg 錠) を空腹時に単回経口投与し、両処方製剤の生物学的同等性 (以下、「BE」) を検討するクロスオーバー試験が実施された。その結果、本薬の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (*B 社製剤/ *A 社製剤) [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、それぞれ 0.99 [0.92, 1.07] 及び 1.03 [0.92, 1.16] であり、90%CI はいずれも治験実施計画書で事前に規定した BE の範囲内 (0.80～1.25) であったことから、両処方製剤の BE が示された。また、本薬の活性代謝物である OSI-420 の AUC_{0-t} 及び C_{max} (算術平均±標準偏差) は、*B 社製剤ではそれぞれ $785.13 \pm 303.88 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $52.74 \pm 22.38 \text{ ng/mL}$ 、*A 社製剤ではそれぞれ $774.33 \pm 258.06 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $50.42 \pm 20.59 \text{ ng/mL}$ であり、OSI-420 の曝露量も両処方製剤で類似していた、と申請者は説明している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

化学療法未治療 (以下、「未治療」) の EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者における本薬の薬物動態 (以下、「PK」) は、単独投与時について検討された。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : JO22903 試験<■■■年■月～実施中 [データカットオフ : 2011 年 9 月 1 日] >)

未治療の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者 103 例を対象に、本薬 150mg を 1 日 1 回連日経口投与したときの本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施され、本薬及び OSI-420 の血漿中トラフ濃度が検討された。投与 15、29 及び 57 日目における本薬の血漿中トラフ濃度 (算術平均±標準偏差) はそれぞれ $1,180 \pm 743$ 、 $1,170 \pm 693$ 及び $950 \pm 484 \text{ ng/mL}$ 、OSI-420 の血漿中トラフ濃度 (算術平均±標準偏差) はそれぞれ 159 ± 134 、 158 ± 145 及び $110 \pm 77.2 \text{ ng/mL}$ であった。投与 57 日目における本薬及び OSI-420 の血漿中トラフ濃度は、投与 15 及び 29 日目と比較して低値傾向を示したが、個々の症例の血漿中トラフ濃度推移に一定の傾向は認められず、これは本薬及び OSI-420 の血漿中トラフ濃度の個体間変動が大きかったことに起因すると考える、と申請者は説明している。

各症例の本薬の平均血漿中トラフ濃度 (各測定時点における血漿中トラフ濃度の平均値) と、無増悪生存期間 (以下、「PFS」) (Cox 回帰分析)、奏効率 (ロジスティック回帰分析) 及び有害事象 (下痢、消化管出血、出血性事象、間質性肺疾患 (以下、「ILD」) 様事象及び RASH) の発現 (Wilcoxon 検定) との関連を、減量例を含まない場合及び含む場合ごとに検討した結果、減量例を含まない場合において、トラフ濃度と Grade 2 以上の RASH の発現との間のみ統計学的に有意な関連 ($p=0.009$) が認められた。当該結果について、減量例を含む検討では統計学的に有意な関連は認められていないこと、及びこれまでに実施された複数の臨床試験において本薬の曝露量と発疹との関連の有無に関して一貫した結果は得られていないことから、本試験成績を以てトラフ濃度と Grade 2 以上の RASH の発現との間に関連があると結論付けることはできない、と申請者は説明している。また、OSI-420 の平均血漿中トラフ濃度と嘔吐 (注 : OSI-420 のトラフ濃度との関連が示唆されている (「平成 23 年 5 月 13 日付審査報告書 タルセバ錠 25mg、同 100mg」参照)) の発現 (Wilcoxon 検定) との関連を検討した結果、統計学的に有意な関連は認められなかった。

<審査の概略>

化学療法歴の有無による本薬の PK の差異について

申請者は、NSCLC 患者における化学療法歴の有無による本薬の PK の差異について、以下のように説明している。

未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした JO22903 試験と化学療法既治療（以下、「既治療」）の NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JO16565 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）における PK データを比較した結果、本薬 150mg を 1 日 1 回連日経口投与した際の定常状態における本薬の平均血漿中トラフ濃度（算術平均±標準偏差）は、JO22903 試験及び JO16565 試験でそれぞれ $1,160 \pm 638$ 及び $1,111 \pm 556 \text{ ng/mL}$ であり、両試験間で同様であった。一方、定常状態における OSI-420 の平均血漿中トラフ濃度（算術平均±標準偏差）は、JO22903 試験及び JO16565 試験でそれぞれ 154 ± 125 及び $99.5 \pm 74.5 \text{ ng/mL}$ であり、JO22903 試験において高値傾向を示した。この理由は明確ではないが、一因として、OSI-420 の平均血漿中トラフ濃度の個体間変動が大きかったことが考えられる。

機構は、既治療の NSCLC 患者と比較して、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者において血漿中 OSI-420 濃度が高値傾向を示したことが本薬の安全性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を踏まえると、血漿中 OSI-420 濃度の高値傾向に起因する安全性への顕著な影響は認められていないと考える。

- JO16565 試験における OSI-420 の平均血漿中トラフ濃度の最高値 (325 ng/mL) よりも平均血漿中トラフ濃度が高値を示した JO22903 試験の 8 例（平均血漿中トラフ濃度の範囲： $374 \sim 738 \text{ ng/mL}$ ）について、Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現を検討した。その結果、当該患者において、①OSI-420 の曝露量との関連が示唆されている有害事象（Grade 3 以上の下痢及び嘔吐）の発現は認められていないこと、及び②共通した有害事象の発現は認められていないことから、JO22903 試験では血漿中 OSI-420 濃度が高値傾向を示したことに起因する有害事象の発現は認められていないと考えること。
- JO22903 試験と JO16565 試験との間で、本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考えること。

機構は、申請者の回答を了承した。

（iii）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、国内第Ⅱ相試験、並びに海外第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験各1試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO22903	II	EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者	103	本薬 150mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性
	海外	NP18716	I	健康成人	56	本薬（*A 社製剤又は *B 社製剤）150mg を単回経口投与	PK
		ML20650 (EURTAC)	III	EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者	154* ①77 ②77	①CDDP 75mg/m ² (Day 1) + DTX 75mg/m ² (Day 1) 又は CDDP 75mg/m ² (Day 1) + GEM 1,250mg/m ² (Day 1 及び 8) を 3 週間間隔で静脈内投与 CDDP が適切でない患者に対しては、CBDCA AUC=6 (Day 1) + DTX 75mg/m ² (Day 1) 又は CBDCA AUC=5 (Day 1) + GEM 1,000mg/m ² (Day 1 及び 8) を 3 週間間隔で静脈内投与 ②本薬 150mg を 1 日 1 回連日経口投与	有効性 安全性

NSCLC：非小細胞肺癌、*A 社製剤：■■■■■社（現■■■■■社）処方製剤、*B 社製剤：■■■■■社処方製剤、PK：薬物動態、CDDP：シスプラチン、DTX：ドセタキセル水和物、GEM：ゲムシタビン塩酸塩、CBDCA：カルボプラチン、*：中間解析時。最終登録例数は 174 例（①88 例、②86 例）

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、「(iv) 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) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験 1 試験（海外第 I 相試験（5.3.1.2-1：NP18716 試験<■■■■年■■月～■■月>））が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

(2) 国内臨床試験

国内第 II 相試験（5.3.5.2-1：JO22903試験<■■■■年■■月～実施中 [データカットオフ：2011 年 9 月 1 日]>）

未治療の EGFR 遺伝子変異 (Exon19 の欠失変異又は Exon21 の L858R 変異) 陽性の進行 (Stage III B/IV) 又は再発 NSCLC 患者 (目標症例数：100 例) 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非盲検非対照試験が、国内 25 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 150mg を 1 日 1 回連日経口投与することとされ、中止基準に該当するまで継続投与可能とされた。

本試験に登録された 103 例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。このうち、治験期間中 23 日間に本薬の別の治験用に準備された治験薬（本治験用の治験薬とロットのみ異なる）が投与された 1 例を除く 102 例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）として、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた効果判定委員会判定に基づく PFS の中央値は、11.8 カ月（95%CI [9.7 カ月，推定不能]）であった。

安全性について、試験期間中（本薬投与中又は最終投与後 28 日以内）の死亡は 2 例に認められた。これらの死亡例の死因は、病勢進行及び肺臓炎による呼吸不全、並びに肺臓炎各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 海外臨床試験

海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：ML20650 [EURTAC] 試験）<■■■■年■■月～実施中 [データカットオフ：2010 年 8 月 2 日]>）

未治療のEGFR遺伝子変異陽性（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）の進行又は再発NSCLC患者（目標症例数：174例*）を対象に、本薬又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法（以下、それぞれ「本薬群」、「化学療法群」）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無作為化比較試験が、スペイン、フランス及びイタリアの42施設で実施された。

*：無作為化前に作成された治験実施計画書第2版（■■■■年■■月■■日）では、PFSの中央値を化学療法群4カ月、本薬群7カ月（ハザード比0.57）として、目標症例数は146例と設定された。試験途中において、EGFR遺伝子変異陽性患者に対する一次治療としての化学療法及び類薬の成績が公表されたことから、PFSの中央値を化学療法群6カ月、本薬群10カ月（ハザード比0.60）に変更し、目標症例数が173例に変更された（■■■■年■■月■■日）。なお、全生存期間（以下、「OS」）について十分な検出力は担保されていない。

用法・用量は、本薬群では、本薬150mgを1日1回連日経口投与することとされた。化学療法群では、シスプラチン（以下、「CDDP」）75mg/m²（Day 1）＋ドセタキセル水和物（以下、「DTX」）75mg/m²（Day 1）又はCDDP 75mg/m²＋ゲムシタビン塩酸塩（以下、「GEM」）1,250mg/m²（Day 1及び8）を3週間間隔で静脈内投与することとされ、CDDPの投与が適切でない患者に対しては、カルボプラチン（以下、「CBDCA」）（AUC=6）（Day 1）＋DTX 75mg/m²（Day 1）又はCBDCA（AUC=5）（Day 1）＋GEM 1,000mg/m²（Day 1及び8）を3週間間隔で静脈内投与することとされた。本薬群では、病勢進行又は忍容できない有害事象の発現まで本薬を投与することとされ、化学療法群では、病勢進行又は忍容できない有害事象の発現まで、若しくは最大4サイクルまで投与することとされた。

本試験に登録された154例（本薬群77例、化学療法群77例）のうち、無作為化前に試験治療が開始された化学療法群の1例を除く153例（本薬群77例、化学療法群76例）がFASとして、有効性解析対象とされた。また、登録例のうち、治験薬が投与されなかった4例（本薬群1例、化学療法群3例）及び安全性情報のフォローアップがなされなかった本薬群の1例を除く149例（本薬群75例、化学療法群74例）が安全性解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は主治医評価に基づくPFSと設定された。本試験では、1回の中間解析が計画され、有効性の最終解析に必要なイベント数（135件）の約65%（88件）のイベントが観察された時点で、有効性及び安全性の評価を目的とした中間解析が計画されていた。有効性の早期中止基準の設定には、Lan-DeMetsの方法に基づくPocock型のα消費関数が用いられた。

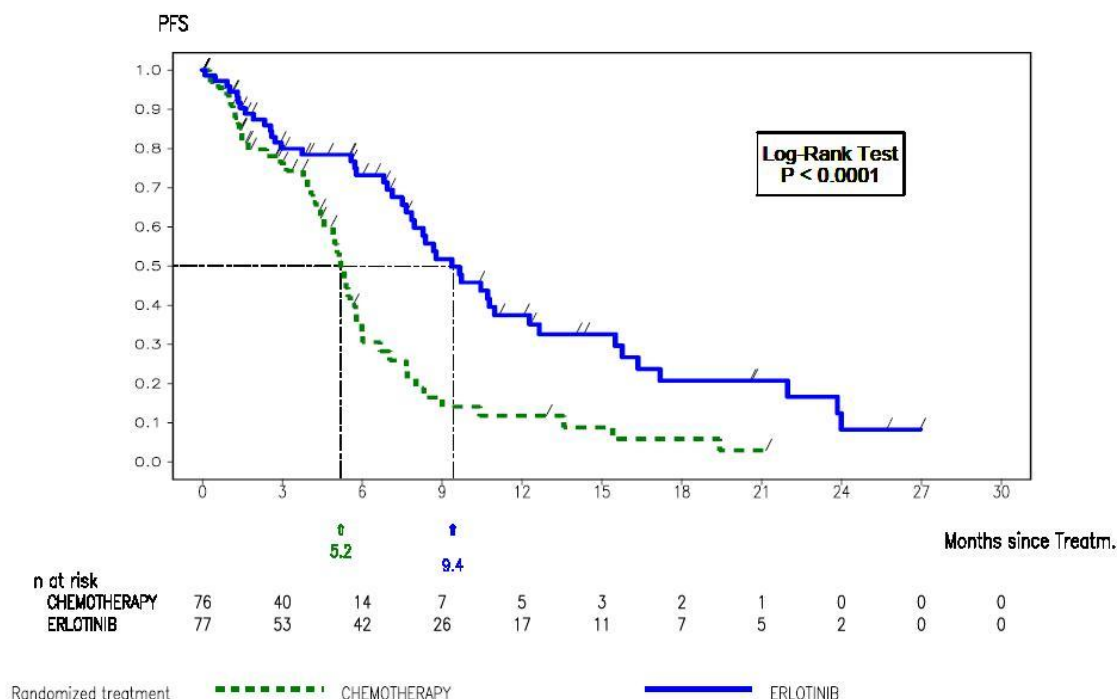
必要イベント数の約68%（92件）のイベントが観察された時点で中間解析が実施され（データカットオフ日：2010年8月2日）、独立データモニタリング委員会は、■■■■年■■月■■日に、本薬群において化学療法群を上回る臨床的有益性が認められたため、新規患者の登録を停止するとともに、試験データを完全に評価し、全試験結果を公表することを、本試験の実施計画を作成したSpanish Lung Cancer Group（以下、「SLCG」）及びF. Hoffmann-La Roche社（以下、「Roche社」）に勧告した。SLCG及びRoche社のデータレビュー委員会は、この勧告を受け入れ、Roche社はデータカットオフ日までの中間解析データについて安全性を含めて全て解析した。なお、SLCGの希望により、中間解析結果の治験責任医師への提供日である2011年1月26日にカットオフしたデータ（イベント数111件）を用いて追加解析も行われた。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定された主治医評価に基づくPFSの中間解析（以下、「主解析」）の結果は下表及び下図のとおりであり、化学療法群に対する本薬群の優越性が検証された。

PFSの中間解析結果（FAS、主治医評価、2010年8月2日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	77	76
死亡又は増悪数（%）	45（58.4）	47（61.8）
中央値 [95%CI]（カ月）	9.4 [7.9, 12.3]	5.2 [4.4, 5.8]
ハザード比*1 [95%CI]	0.42 [0.27, 0.64]	
p 値（両側*2）*3	<0.0001	

*1：治療群のみを因子としたCox比例ハザードモデル、*2：両側有意水準0.037、*3：log-rank検定



PFSのKaplan-Meier曲線（FAS、主治医評価、2010年8月2日データカットオフ）

安全性について、中間解析時点までの、試験期間中（本薬投与中又は最終投与後28日以内）の死亡は、本薬群10/75例（13.3%）、化学療法群5/74例（6.8%）に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本薬群3例、化学療法群1例）を除く症例の死因は、本薬群では、肺炎2例、死亡、胃腸出血、肝毒性、敗血症及び上気道感染各1例、化学療法群では、脳血管発作、多臓器不全、心筋梗塞及び肺塞栓症各1例であった。このうち、本薬群の肝毒性1例、化学療法群の脳血管発作及び心筋梗塞各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、今般の承認申請における本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（ML20650 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た。なお、当該試験は非盲検試験であることから、有効性評価においては、主要評価項目である主治医評価に基づく PFS の結果だけではなく、中央判定機関（以下、「IRC」）評価及び感度解析の結果も併せて慎重に評価すべきと判断した。

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（JO22903 試

験)を基に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、ML20650 試験における対照群として、複数 (4 レジメン) の白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法 (CDDP+DTX、CDDP+GEM、CBDCA+DTX 及び CBDCA+GEM レジメン) を設定したこと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。

ML20650 試験は、■■■■ 年に SLCG により医師主導研究として計画された。

試験計画時点において、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象に、併用化学療法の各レジメンの有効性を直接比較した前向きな試験結果は存在していなかった。当時の米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.2.2006) では、*EGFR* 遺伝子変異に関する記載はなく、進行又は再発 NSCLC 患者に対する一次治療としては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法若しくは、ベバシズマブ (遺伝子組換え) の適応となる場合はベバシズマブ (遺伝子組換え) と白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法が推奨されていた。また、欧州臨床腫瘍学会が作成した診療ガイドライン (以下、「ESMO ガイドライン」) (ESMO Clinical Recommendation (Ann Oncol 2007; 18 (Suppl 2): ii30-1)) では *EGFR* 遺伝子変異に関する記載はなく、進行又は再発 NSCLC 患者に対する一次治療としては全身状態が良好な患者において白金系抗悪性腫瘍剤とビンOREルビン塩酸塩、GEM 又はタキサン系悪性腫瘍剤との二剤併用化学療法が推奨されていた。試験計画時点に欧州の日常診療下で汎用されていた白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法は、DTX 又は GEM と CDDP 又は CBDCA の二剤併用化学療法であったことから、ML20650 試験の対照群として当該 4 レジメンを設定した。ML20650 試験において、CBDCA は CDDP の使用が禁忌とされた患者に限定して使用されたが、各レジメンの決定時期及び DTX 又は GEM の選択に関する規定はなく、治験担当医師の判断によって決定された。*EGFR* 遺伝子変異を問わず NSCLC 患者を対象に実施された第Ⅲ相試験の結果では、ML20650 試験の対照群として設定された各レジメンの PFS 等の中央値は試験間で若干異なるものの、95%CI を考慮すると大きな差異は認められていないと考える (下表)。

ML20650 試験の対照群とされた各レジメン別の有効性

レジメン	例数	PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	公表論文
CDDP+DTX	289	3.7 [2.9, 4.2] *1	N Engl J Med 2002; 346: 92-8
	408	5.0 [4.8, 5.7] *1	J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24
CDDP+GEM	288	4.2 [3.7, 4.8] *1	N Engl J Med 2002; 346: 92-8
	205	5.3 [4.4, 6.3] *2	J Clin Oncol 2002; 20: 4285-91
	146	4.0 [記載なし] *2	Ann Oncol 2007; 18: 317-23
	863	5.1 [4.6, 5.5]	J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51
	87	5.9 [4.3, 6.7] *2	Lung Cancer 2003; 41: 321-31
	152	5.1 [4.5, 5.7]	J Clin Oncol 2003; 21: 3909-17
CBDCA+DTX	406	4.6 [4.4, 5.3] *1	J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24
CBDCA+GEM	89	4.75 [4.0, 5.6] *2	Lung Cancer 2003; 41: 321-31

*1 : Time to progression、*2 : Time to progressive disease

以上より、ML20650 試験の対照群として上記の 4 レジメンを設定したことは適切であったと考える。

次に、機構は、対照群の治療期間を「最大 4 サイクル」と設定した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。

ML20650 試験が計画された時点における米国臨床腫瘍学会の NSCLC 診療ガイドライン (J Clin Oncol 2004; 22: 330-53) では、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法に至適な投与期間は 4~6 サイクルとされていた。一方、進行又は再発 NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法を 4 サイクルまで、又は病勢進行 (PD) まで治療を継続する 2 群に割り付ける臨床試験の結果、4 サイクルを超えた継続投与のベネフィット (生存、奏効率及び Quality of life) は認められなかった旨が報告されていたこと (J Clin Oncol 2002; 20: 1335-43) から、対照群の治療期間を「最大 4 サイクル」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

ML20650 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。機構は、当該設定理由及びそ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。

ML20650 試験の対象である未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者では、二次又はそれ以降の治療として本薬の使用が可能であるため、対照群の多くの患者で二次治療以降に本薬が使用されると想定されたことから、OS で評価することは困難であると考えた。また、EU の抗悪性腫瘍薬に関する薬効評価ガイドライン (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) では、第Ⅲ相試験の主要評価項目について、次治療以降のエビデンスが確立されておらず、当該試験での病勢進行後の予後が短い場合等においては、OS が適切な主要評価項目である一方、後治療の OS に与える影響が、当該試験における被験薬の OS の適切な評価において大きな妨げとなり得る場合において PFS は許容できる旨が記載されており、本試験の場合は PFS が許容される条件を満たすと考えた。

以上より、本試験の主要評価項目を PFS と設定したことは適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

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 NSCLC 患者に対する本薬の延命効果が示されており (「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)、化学療法群の後治療として本薬が使用される可能性を懸念したことは理解できるものの、このことが未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する本薬の OS の評価において大きな妨げになる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ことから、主要評価項目として設定された PFS に加え、副次評価項目に設定された ML20650 試験の対象患者においてより重要な指標である OS の結果についても確認し、総合的に評価する必要があると判断した。

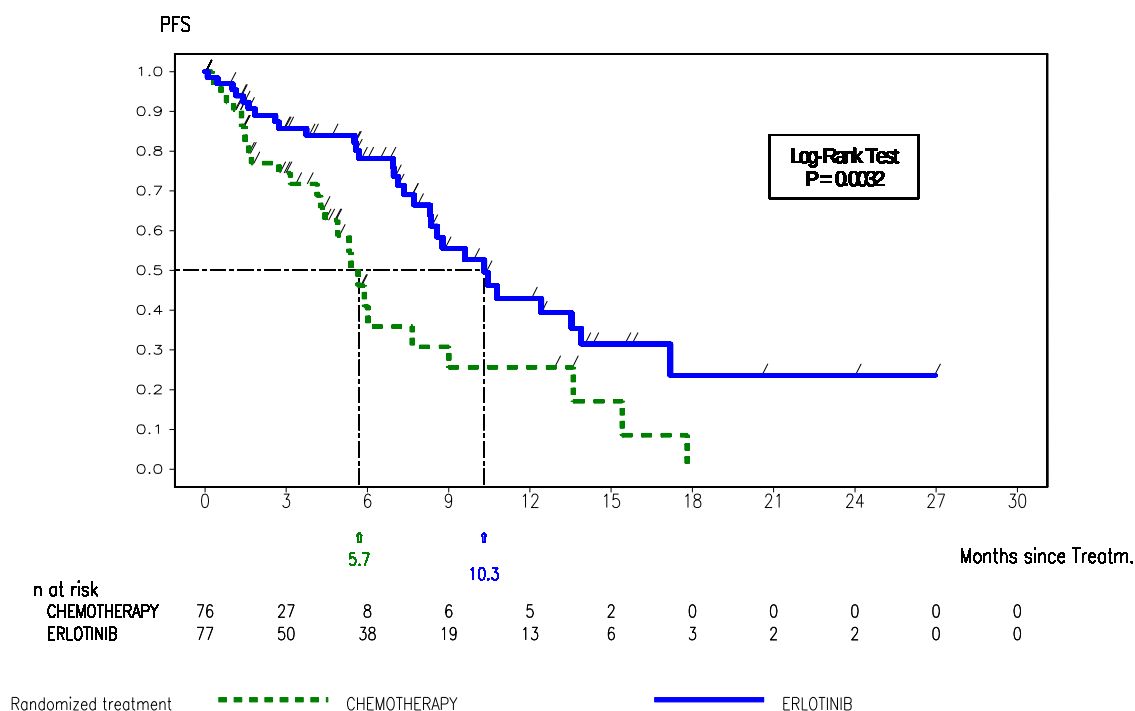
3) 有効性の評価結果について

ML20650 試験において、主要評価項目とされた主治医評価に基づく PFS について、本薬群の化学療法群に対する優越性が示された (「＜提出された資料の概略＞ (3) 海外臨床試験」の項参照)。また、IRC 評価に基づく PFS の中間解析結果は、下表及び下図のとおりであった。

PFSの中間解析結果（FAS、IRC評価、2010年8月2日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	77	76
死亡又は増悪数（%）	30（39.0）	27（35.5）
中央値 [95%CI]（カ月）	10.3 [8.3, 13.9]	5.7 [4.4, 7.7]
ハザード比*1 [95%CI]	0.46 [0.27, 0.78]	
p 値（両側）*2	0.0032	

*1：治療群のみを因子としたCox比例ハザードモデル、*2：log-rank検定



PFSのKaplan-Meier曲線（FAS、IRC評価、2010年8月2日データカットオフ）

主治医評価に基づく PFS における潜在的なバイアスを評価するために、FAS を対象（本薬群 77 例、化学療法群 76 例）として、IRC 評価との評価の一致、不一致が検討され、本薬群で 19 例（24.7%）、化学療法群で 26 例（34.2%）に評価の不一致が認められた。

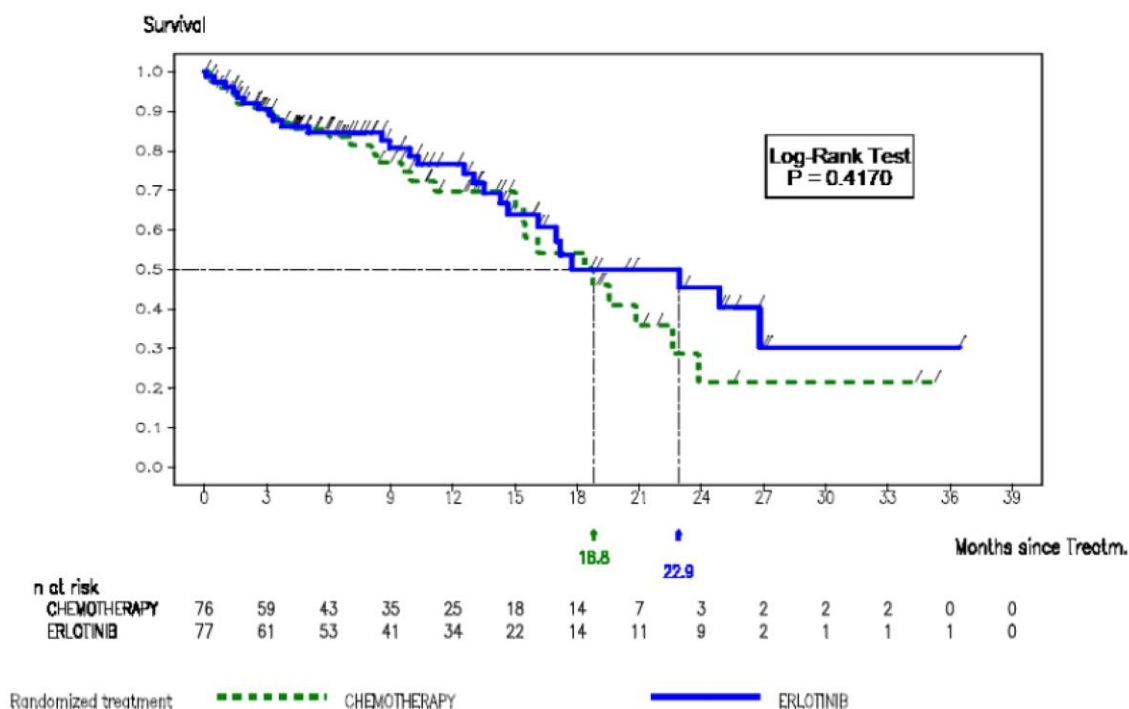
PFS の定義について、主治医評価又は IRC 評価のいずれか早い方のイベント又は打ち切りが発生するまでの時間とした場合、ハザード比 [95%CI] は 0.45 [0.30, 0.69] であり、主解析と同様、本薬群の有効性が認められた。また、群間における腫瘍評価日の差異等が有効性の結果に与える影響を検討するために実施した感度分析においても、主解析と同様の結果であった。

さらに、副次評価項目とされた OS の中間解析結果は、下表及び下図のとおりであった。なお、データカットオフ日（2010 年 8 月 2 日）までに、本薬群で 28 例（36.4%）、化学療法群で 51 例（67.1%）に次治療が実施されており、化学療法群では 50 例が EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療を少なくとも 1 回は受けていた（本薬 49 例、ゲフィチニブ 1 例）。

OSの中間解析結果（FAS、2010年8月2日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	77	76
死亡数 (%)	27 (35.1)	27 (35.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	22.9 [16.1, 推定不能]	18.8 [15.4, 22.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.80 [0.47, 1.37]	
p 値 (両側) *2	0.4170	

*1：治療群のみを因子としたCox比例ハザードモデル、*2：log-rank検定



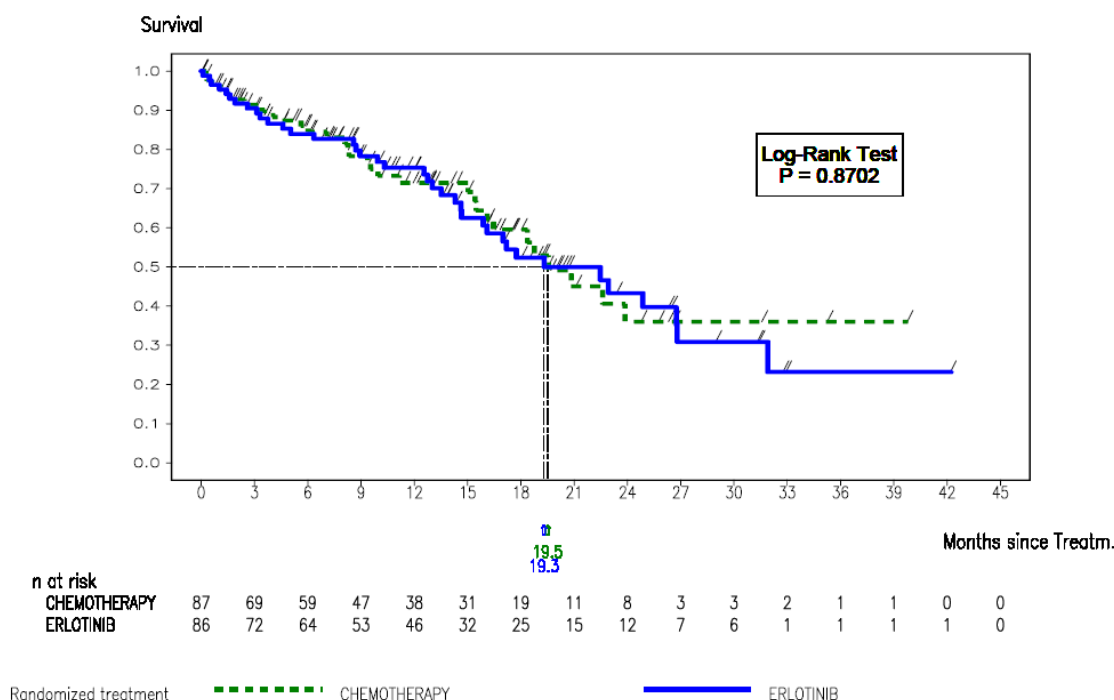
OSのKaplan-Meier曲線（FAS、2010年8月2日データカットオフ）

加えて、2011年1月26日をデータカットオフ日（PFSのイベント数：111）として実施された、PFS及びOSの追加解析結果は下表及び下図のとおりであった。

PFS（主治医評価）及びOSの追加解析結果（FAS、2011年1月26日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	86	87
死亡又は増悪数 (%)	52 (60.5)	59 (67.8)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	9.7 [8.4, 12.6]	5.2 [4.5, 6.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.37 [0.25, 0.54]	
死亡数 (%)	38 (44.2)	31 (35.6)
OS 中央値 [95%CI] (カ月)	19.3 [15.9, 26.8]	19.5 [16.1, 推定不能]
ハザード比*1 [95%CI]	1.04 [0.65, 1.68]	

*1：治療群のみを因子としたCox比例ハザードモデル



OSのKaplan-Meier曲線（FAS、2011年1月26日データカットオフ）

機構は、以下のように考える。

ML20650 試験の予定された中間解析において、主要評価項目である主治医評価に基づくPFSについて標準化学療法である対照群に対する本薬群の優越性が示されており、IRC 評価及び感度分析においても同様の結果が得られていた。また、PFS の効果の大きさについては過大評価となっている可能性があるものの、追加解析の PFS においても主解析と同様の結果が得られていること等も踏まえると、本試験において一定の臨床的意義を有する結果が得られていると判断した。加えて、OS については、当該試験が OS の評価を主な目的として計画、実施されたものではなかったものの、本薬投与により対照群と比較して OS が明らかに悪化する傾向は認められていないと考える。以上より、当該試験の対象患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

4) 日本人患者における有効性について

JO22903 試験において主要評価項目とされた PFS の 95%信頼下限（9.7 カ月、＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国内臨床試験」の項参照）は、申請者が外部対照として事前に設定した PFS 中央値（7 カ月）を上回った。副次評価項目とされた OS 中央値 [95%CI]（カ月）は、第 3 回生存転帰調査時点（データカットオフ日：■■■■ 年 ■ 月 ■ 日）では 22.8 [22.3, 推定不能]）であり、奏効率 [95%CI]（%）は、78.4 [69.2, 86.0] であった。なお、ML20650 試験における奏効率 [95%CI]（%）は、本薬群 54.5 [42.8, 65.9]、化学療法群 10.5 [4.7, 19.7] であった。

機構は、非対照の JO22903 試験において、主要評価項目として PFS を設定し、外部対照との比較により日本人における本薬の有効性を確認可能と判断した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。

JO22903 試験開始時まで、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する化学療法の PFS 中央値が複数報告（①NEJ002 試験：5.4 カ月（N Engl J Med 2010; 362: 2380-8）、②IPASS 試験：6.3 カ月（「平成 23 年 10 月 21 日付審査報告書 イレッサ錠 250」参照）、③TRIBUTE 試験：6.6 カ月*（J Clin Oncol 2005; 23: 5900-9））されており、これら

の試験の PFS 中央値はほぼ一定の結果であった。したがって、これらの PFS 中央値を外部対照として本薬の日本人における有効性のある程度推定できると考えた。

* : Time to progression

機構は、以下のように考える。

日本人の未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象とした JO22903 試験は、非対照試験であり、外部対照である ML20650 試験及び本薬以外の薬剤における臨床試験との PFS の比較については限界があると考ええる。しかしながら、JO22903 試験において、本薬投与により、ML20650 試験と類似した PFS 中央値を示しており（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）国内臨床試験」及び「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（3）海外臨床試験」の項参照）、また、奏効率及び OS の結果、並びに未治療 NSCLC 患者を対象とした本薬以外の薬剤における臨床試験の結果も踏まえると、日本人においても、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 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、以下に示す検討の結果、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する本薬投与時に認められた有害事象は、既承認である既治療の NSCLC 患者で報告されている既知の事象であり、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。

機構は、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。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、ML20650 試験において認められた本薬群及び化学療法群の安全性情報、並びに既承認の既治療の進行又は再発 NSCLC に対する臨床試験（以下、「BR.21 試験」）における安全性情報に基づき、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

ML20650 試験及び BR.21 試験における本薬群における、安全性の概要及び主に発現した有害事象は下表のとおりであった。

安全性の概要（ML20650 試験及び BR.21 試験）

	例数 (%)		
	ML20650 試験		BR.21 試験
	本薬群 75 例	化学療法群 74 例	本薬群 485 例
全有害事象	72 (96.0)	73 (98.6)	481 (99.2)
重篤な有害事象	20 (26.7)	19 (25.7)	166 (34.2)
投与中止に至った有害事象	10 (13.3)	13 (17.6)	25 (5.2)
休薬又は用量変更に至った有害事象	20 (26.7)	39 (52.7)	147 (30.3) *

* : 休薬に至った有害事象

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象（ML20650 試験及び BR.21 試験）

基本語 (MedDRA)	例数 (%)					
	ML20650 試験*1				BR.21 試験*2	
	本薬群 75 例		化学療法群 74 例		本薬群 485 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数	72 (96.0)	31 (41.3)	73 (98.6)	49 (66.2)	481 (99.2)	302 (62.3)
RASH*3	60 (80.0)	7 (9.3)	2 (2.7)	0	366 (75.5)	43 (8.9)
発疹	37 (49.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	0	363 (74.8)	42 (8.7)
ざ瘡	9 (12.0)	0	0	0	9 (1.9)	0
そう痒症	8 (10.7)	0	1 (1.4)	0	61 (12.6)	2 (0.4)
皮膚乾燥	13 (17.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	0	60 (12.4)	0
脱毛症	11 (14.7)	0	13 (17.6)	2 (2.7)	26 (5.4)	0
下痢	43 (57.3)	3 (4.0)	14 (18.9)	1 (1.4)	261 (53.8)	29 (6.0)
悪心	17 (22.7)	1 (1.3)	30 (40.5)	4 (5.4)	158 (32.6)	14 (2.9)
嘔吐	10 (13.3)	0	16 (21.6)	3 (4.1)	113 (23.3)	11 (2.3)
口内炎	8 (10.7)	0	7 (9.5)	0	83 (17.1)	4 (0.8)
便秘	6 (8.0)	0	16 (21.6)	0	68 (14.0)	7 (1.4)
腹痛	5 (6.7)	0	2 (2.7)	0	52 (10.7)	11 (2.3)
粘膜の炎症	13 (17.3)	1 (1.3)	4 (5.4)	0	11 (2.3)	0
発熱	8 (10.7)	0	10 (13.5)	0	38 (7.8)	(<1%) *4
無力症	40 (53.3)	5 (6.7)	51 (68.9)	13 (17.6)	0	0
疲労	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	250 (51.5)	86 (17.7)
胸痛	13 (17.3)	1 (1.3)	10 (13.5)	0	83 (17.1)	21 (4.3)
呼吸困難	31 (41.3)	6 (8.0)	19 (25.7)	2 (2.7)	198 (40.8)	134 (27.6)
咳嗽	34 (45.3)	1 (1.3)	26 (35.1)	0	159 (32.8)	18 (3.7)
咯血	2 (2.7)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	72 (14.8)	7 (1.4)
食欲減退*5	21 (28.0)	0	25 (33.8)	0	250 (51.5)	43 (8.9)
頭痛	5 (6.7)	0	5 (6.8)	0	85 (17.5)	6 (1.2)
ニューロパシー	0	0	0	0	49 (10.1)	15 (3.1)
骨痛	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.4)	0	51 (10.5)	16 (3.3)
感染	3 (4.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	116 (23.9)	20 (4.1)
爪囲炎	12 (16.0)	0	0	0	11 (2.3)	0
結膜炎	9 (12.0)	0	0	0	57 (11.8)	3 (0.6)
乾性角結膜炎	0	0	0	0	56 (11.5)	0
好中球減少症	0	0	27 (36.5)	16 (21.6)	0	0
白血球減少症	2 (2.7)	0	10 (13.5)	4 (5.4)	0	0
血小板減少症	1 (1.3)	0	9 (12.2)	9 (12.2)	0	0
貧血	8 (10.7)	1 (1.3)	34 (45.9)	3 (4.1)	0	0
背部痛	12 (16.0)	0	4 (5.4)	0	33 (6.8)	*6
耳鳴	1 (1.3)	0	8 (10.8)	0	1 (0.2)	0

*1 : MedDRA ver.13.1 (CTCAE v3.0) 、*2 : MedDRA ver. 6.1 (CTCAE v2.0)

*3 : 発疹について網羅的に評価するために、発疹と関係のある事象を網羅する用語として「RASH」を定義

RASH に含まれる MedDRA 基本語

ML20650 試験：ざ瘡、膿疱性ざ瘡、電撃性ざ瘡、膿疱性ざ瘡、急性汎発性発疹性膿疱症、蝶形皮疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、感染性皮膚炎、薬疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹、湿疹、感染性湿疹、小水疱性湿疹、紅斑、多形紅斑、眼瞼紅斑、剥脱性発疹、眼瞼毛包炎、毛包炎、せつ、全身紅斑、皮膚粘膜発疹、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、丘疹落屑性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、猩紅熱様発疹、小水疱性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚剥脱、皮膚毒性、皮膚潰瘍、中毒性皮疹、血管炎性皮疹

BR.21 試験：ざ瘡、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、放射線性皮膚炎、湿疹、紅斑、眼瞼紅斑、発疹 (Exanthem)、毛包炎、光線過敏性反応、発疹 (Rash)、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、鱗屑性皮疹、小水疱性皮疹、酒さ、脂漏、脂漏性皮膚炎、皮膚落屑、皮膚障害、皮膚刺激、皮膚反応、皮膚毒性

*4 : 患者数不明のため、%のみ表示、*5 : BR.21 試験では食欲不振として集計されたが、申請者により食欲減退と同一事象と判断された、*6 : Grade 3 (1%)、Grade 4 (<1%)

ML20650 試験において、本薬群で化学療法群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、RASH、発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、下痢、粘膜の炎症、呼吸困難、咳嗽、爪囲炎、結膜炎及び背部痛であり、本薬群で化学療法群に比べて 10%以上多く発現した Grade 3 以上の事象はなかったが、本薬群で特徴的な下痢、RASH 及び発疹の発現率は化学療法群より高い傾向がみられた。本薬群で、2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象はなく、休薬又は用量変更に至った有害事象のうち、本薬群で 2 例以上に発現した事象は、RASH (本薬群: 8/75 例 (10.7%)、化学療法群: 0/74 例、以下、同順)、発疹 (6/75 例 (8.0%)、0/74 例)、下痢 (5/75 例 (6.7%)、1/74 例 (1.4%))、粘膜の炎症 (2/75 例 (2.7%)、0/74 例) であった。RASH 及び発疹はいずれも休薬、減量又は外用剤等の対症治療により、下痢は本薬の休薬又は止瀉薬・整腸剤による治療により管理可能な事象であり、忍容可能と考える。

また、ML20650 試験の本薬群において、既治療の NSCLC 患者を対象とした BR.21 試験の本薬群よりも発現率が 10%以上高かった有害事象*は、ざ瘡、粘膜の炎症、咳嗽、爪囲炎及び貧血であった。このうち Grade 3 以上の事象は、粘膜の炎症、咳嗽及び貧血各 1/75 例 (1.3%) のみで多くが Grade 1 又は Grade 2 であり、新たに見られた有害事象や予測できない有害事象は認められなかった。また、ML20650 試験の本薬群で BR.21 試験の本薬群に比べて 3%以上多く発現した Grade 3 以上の有害事象*はなかった。

*: 無力症の発現率に差異があったが、ML20650 試験で集計された「無力症」と BR.21 試験で集計された「疲労」は同一事象と考えられたため、発現率に差異はない、と申請者は説明している。

以上より、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対して本薬を投与した時に認められた有害事象は、既治療の NSCLC 患者に対する本薬の安全性プロファイルと同様であり、忍容不能な新たな事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する本薬の安全性プロファイルは、既治療の NSCLC 患者における既知の事象の範囲内であり、今般の効能追加により、新たに注意喚起すべき事象はないと判断した。

2) 国内外の安全性の差異について

申請者は、本薬の安全性の国内外の差異について、以下のように説明している。

JO22903 試験で 10%以上発現した有害事象、並びに当該事象の ML20650 試験の本薬群及び既治療の進行又は再発 NSCLC 患者を対象とした国内第 II 相試験 (JO16565 試験及び JO18396 試験の併合) における発現状況は下表のとおりであった。JO22903 試験で 10%以上発現した有害事象のほとんどの事象において、ML20650 試験の本薬群と比較して 10%以上発現率が高く、ML20650 試験の本薬群との発現率の差異が 10%未満の有害事象は、食欲減退、悪心、便秘、不眠症及び結膜炎のみであった。また、JO22903 試験において、ML20650 試験の本薬群に比べ 3%以上発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は、RASH、発疹、皮膚乾燥、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、高血圧 (Grade 3 以上の高血圧の発現率: JO22903 試験: 6/103 例 (5.8%)、ML20650 試験の本薬群: 0/75 例) であった。

ML20650 試験及び国内第Ⅱ相試験（併合）における JO22903 試験で 10%以上発現した有害事象の発現状況

基本語 (MedDRA)	例数 (%)					
	JO22903 試験*1 (103 例)		ML20650 試験本薬群*2 (75 例)		JO16565 試験、JO18396 試験 の併合成績*3 (108 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
RASH	102 (99.0)	17 (16.5)	60 (80.0)	7 (9.3)	106 (98.1)	5 (4.6)
発疹	85 (82.5)	14 (13.6)	37 (49.3)	4 (5.3)	106 (98.1)	5 (4.6)
下痢	83 (80.6)	1 (1.0)	43 (57.3)	3 (4.0)	78 (72.2)	3 (2.8)
皮膚乾燥	79 (76.7)	5 (4.9)	13 (17.3)	1 (1.3)	77 (71.3)	0
爪囲炎	68 (66.0)	1 (1.0)	12 (16.0)	0	32 (29.6)	1 (0.9)
そう痒症	66 (64.1)	3 (2.9)	8 (10.7)	0	75 (69.4)	0
口内炎	65 (63.1)	1 (1.0)	8 (10.7)	0	45 (41.7)	2 (1.9)
食欲減退	36 (35.0)	3 (2.9)	21 (28.0)	0	11 (10.2)	1 (0.9)
ALT 増加	34 (33.0)	8 (7.8)	4 (5.3)	2 (2.7)	34 (31.5)	6 (5.6)
鼻咽頭炎	34 (33.0)	0	5 (6.7)	0	14 (13.0)	0
脱毛症	28 (27.2)	0	11 (14.7)	0	9 (8.3)	0
AST*4 増加	27 (26.2)	3 (2.9)	1 (1.3)	0	22 (20.4)	3 (2.8)
血中ビリルビン増加	26 (25.2)	0	1 (1.3)	0	28 (25.9)	0
悪心	20 (19.4)	1 (1.0)	17 (22.7)	1 (1.3)	34 (31.5)	4 (3.7)
味覚異常	20 (19.4)	0	1 (1.3)	0	7 (6.5)	0
体重減少	19 (18.4)	1 (1.0)	4 (5.3)	0	25 (23.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	18 (17.5)	3 (2.9)	3 (4.0)	0	-	*5
便秘	17 (16.5)	0	6 (8.0)	0	18 (16.7)	4 (3.7)
疲労	17 (16.5)	0	1 (1.3)	0	40 (37.0)	2 (1.9)
不眠症	14 (13.6)	0	3 (4.0)	0	20 (18.5)	0
結膜炎	13 (12.6)	0	9 (12.0)	0	10 (9.3)	0
口唇炎	12 (11.7)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	13 (12.0)	0

*1 : MedDRA ver.13.0 (CTCAE v4.0) 、*2 : MedDRA ver. 13.1 (CTCAE v3.0) 、*3 : MedDRA ver. 7.1 (CTC v2.0) 、*4 : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、*5 : ざ瘡様皮膚炎は MedDRA v8.1 から基本語として追加された。

ML20650 試験の本薬群と比較して、JO22903 試験で 10%以上発現率が高かった有害事象のうち、既治療の NSCLC 患者の国内併合成績と比べても、JO22903 試験の方が 10%以上発現率の高かった事象は、爪囲炎、口内炎、鼻咽頭炎、脱毛症及び味覚異常であった。これらの事象は発現率が未治療 NSCLC 患者で高いものの、既治療 NSCLC 患者で既知の有害事象であり、Grade 3 以上の発現は爪囲炎及び口内炎各 1/103 例 (1.0%) のみであったこと、当該事象による投与中止はなかったことから、本薬の忍容性に影響を与えるものではないと考える。

また、JO22903 試験において、本薬の投与中止に至った有害事象は 8/103 例 (7.8%) に認められ、このうち 2 例以上に発現した事象は、間質性肺疾患 3/103 例 (2.9%) のみであった。また、休薬に至った有害事象*は 62/103 例 (60.2%) に認められ、このうち 2 例以上に発現した事象は、発疹 18/103 例 (17.5%)、ALT 増加及び食欲減退各 8/103 例 (7.8%)、爪囲炎 5/103 例 (4.9%)、ざ瘡様皮膚炎及び下痢各 4/103 例 (3.9%)、そう痒症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、口内炎及び肺臓炎各 3/103 例 (2.9%)、好中球数減少、肺感染、間質性肺疾患、肝機能異常、倦怠感及び高血圧各 2/103 例 (1.9%) であった。ML20650 試験の本薬群において投与中止に至った有害事象は 10/75 例 (13.3%)、休薬又は用量変更に至った有害事象は 20/75 例 (26.7%) であり、JO22903 試験において休薬に至った有害事象の発現率は高かったものの、投与中止に至った有害事象は同程度であった。また、これらの事象は既治療の日本人 NSCLC 患者において既知の事象であり、新たに注意を要する事象は認められなかった。

* : JO22903 試験では休薬後に減量することとなっていたことから、JO22903 試験の休薬に至った有害事象は休薬又は減量に至った有害事象と同意である、と申請者は説明している。

以上より、一部の有害事象の発現率に国内外差が認められるものの、既治療の日本人 NSCLC 患者における安全性情報を踏まえると、新たに注意喚起が必要な事象は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外で発現率に差異がある有害事象も認められたものの、日本人の未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者において発現した有害事象は既知の事象の範囲内であり、忍容可能と考える。

3) 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）。

申請者は、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する本薬投与後の ILD 様事象に関して、以下のように説明している。

本薬による ILD について網羅的に評価するために、ILD と関係のある事象を網羅する用語として「ILD 様事象^{*}」を定義し、ILD 様事象の集計に用いた。

^{*}：ILD 様事象に含まれる MedDRA 基本語

急性間質性肺臓炎、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎、肺胞蛋白症、胞隔炎、アレルギー性胞隔炎、線維化性胞隔炎、壊死性胞隔炎、抗合成酵素症候群、細気管支炎、移植肺の合併症、びまん性肺胞障害、好酸球増加・筋痛症候群、好酸球肺炎、急性好酸球肺炎、慢性好酸球肺炎、グッドパスチャー症候群、特発性肺炎症候群、特発性肺線維症、間質性肺疾患、ランゲルハンス細胞組織球症、肺浸潤、肺移植拒絶反応、ループス肺臓炎、リンパ管平滑筋腫症、壊死性細気管支炎、閉塞性細気管支炎、器質化肺炎、肺臓炎、化学性肺炎、結節性多発動脈炎、進行性塊状線維症、肺胞出血、肺好酸球増多症、肺線維症、肺肉芽腫、肺血鉄症、肺壊死、放射線による肺損傷、肺腎症候群、肺サルコイドーシス、肺毒性、肺血管炎、放射線胞隔炎、放射線肺線維症、放射線性肺臓炎、リウマチ肺、サルコイドーシス、全身性硬化症肺、トキシックオイル症候群、輸血関連急性肺障害、ウェゲナー肉芽腫症

ML20650 試験の本薬群では、中間解析時点（データカットオフ日：2010 年 8 月 2 日）での報告はなかったが、追加解析時点（データカットオフ日：2011 年 1 月 26 日）において、Grade 3 の肺臓炎 1/75 例（1.3%）が報告された。本症例は、本薬投与開始から 25 日後に肺臓炎のため入院し、主治医により本薬との因果関係は多分ありと判断され、本薬は中止された。その後、後治療として CBDCA とペメトレキセドの併用レジメンが、本薬中止の約 3 週間後より行われたが、後治療開始約 12 週後に肺障害（肺疾患）により死亡した。

JO22903 試験では、6/103 例（5.8%）に ILD 様事象が発現した（下表）。Grade 5（症例番号 2、6）の 2 例はいずれも病勢進行後の死亡であった。症例番号 5 は、主治医により本薬との因果関係は否定できないと判断されたが、効果安全性評価委員会において、病変が限局しており、CT 画像で認められた変化は腫瘍に関連した二次的反応の可能性が高いことから、ILD ではないと判定された。また、JO22903 試験では、スクリーニング時の CT 画像で ILD 様事象の所見が認められる場合は登録不可としていたが、効果安全性評価委員会により症例番号 2 では軽度の ILD を本薬開始前に有していたことが指摘された。

JO22903 試験において ILD 様事象を発現した症例

症例 番号	報告事象名	性別	発現時 年齢	喫煙歴	投与開始か ら発現日ま での日数	重症度 (Grade)	ステロイド 治療	転帰	因果関係	効果安全 性委員会 最終判定
1	間質性肺炎	男	68	過去 あり	86	2	あり (静注、経口)	軽快	多分 あり	ILD である
2	肺臓炎	女	70	過去 あり	43	5	あり (静注)	死亡	多分 あり	ILD である
3	間質性肺炎	男	76	なし	58	2	あり (経口)	回復	多分 あり	ILD である
4	肺臓炎	女	50	なし	43	1	なし	軽快	多分 あり	ILD である
5	間質性肺炎	女	74	過去 あり	168	1	なし	軽快	多分 あり	ILD ではない
6	肺臓炎	男	67	あり	290	5	あり (静注)	死亡	可能性 あり	ILD である

ILD 様事象の発現率は、ML20650 試験の本薬群と比較して JO22903 試験で高かったが、既治療の進行又は再発 NSCLC 患者を対象に実施された国内外の臨床試験でも、国内での発現率は海外よりも高く、JO22903 試験での発現率は、国内の既治療の進行又は再発 NSCLC 患者に対する臨床試験と同様であった（下表）。死亡率は、JO22903 試験では 2/103 例（1.9%）であり、既治療の進行又は再発 NSCLC 患者を対象とした試験での 3/123 例（2.4%）を上回るものではなかった。また、本薬の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査 3,488 例の解析結果（J Thorac Oncol 2012; 7: 1296-303）の ILD 発現率 158/3,488 例（4.5%）及び死亡率 55/3,488 例（1.6%）とも同様であった。なお、本薬と同様に EGFR チロシンキナーゼ阻害作用を有するゲフィチニブにおいて、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象として国内で実施された 2 つの医師主導試験（NEJ002 試験（N Engl J Med 2010; 362: 2380-8）及び WJTOG3405 試験（Lancet Oncol 2010; 11: 121-8））では、ILD の発現率はそれぞれ 5.3% 及び 2.3%と報告されている。

臨床試験における ILD 様事象発現率

試験名	海外臨床試験			国内臨床試験		
	試験名	投与群	発現率	試験名	発現率	
未治療の EGFR 遺伝子 変異陽性 NSCLC	ML20650 試験	本薬*	1.3% (1/75 例)	JO22903 試験	5.8% (6/103 例)	
		化学療法	1.4% (1/74 例)			
既治療 NSCLC	BR.21 試験	本薬	2.7% (13/485 例)	JO16564 試験	4.9% (6/123 例)	
		プラセボ	1.2% (3/242 例)	JO16565 試験 JO18396 試験		

*：追加解析時に ILD 様事象である肺臓炎に更新された 1 例

注：ILD 様事象による死亡例：ML20650 試験の本薬群 1 例、JO22903 試験 2 例

BR.21 試験の本薬群 2 例、JO16564 試験、JO16565 試験、JO18396 試験 各 1 例（計 3 例）

また、JO22903 試験は未治療 NSCLC 患者を対象としており、既治療 NSCLC 患者を対象としたこれまでの国内臨床試験より投与期間が長いことから、観察期間を考慮した ILD 様事象の発現件数（100 人 1 週間あたりの発現件数）を比較した。その結果、JO22903 試験における観察期間を考慮した ILD 様事象の発現件数（100 人 1 週間あたりの発現件数）は 0.137 件であり、既治療例を対象とした国内臨床試験（JO16564 試験、JO16565 試験、JO18396 試験、JO17134 試験（JO16564 試験の継続試験）及び JO18682 試験（JO16565 試験及び JO18396 試験の継続試験））での発現件数（0.161 件）を超えるものではなかった。

以上より、JO22903 試験では ML20650 試験に比べ、ILD 様事象の発現率が高かったものの、これまで既治療 NSCLC 患者で得られた本薬に関する情報、類薬であるゲフィチニブの国内での ILD 発現率を考慮すると、NSCLC 患者の違いによる ILD 様事象の発現率の変化はないと考える。しかし、ILD は重篤な有害事象になり得る事象であることから、これまでと同様、製造販売後の安全対策を十分に行うことが重要であると考え。

機構は、本薬による ILD 様事象の発現予測因子に関する最新の知見について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

JO22903 試験において、本薬投与による ILD 様事象の発現予測因子について、ILD 様事象発現例 6 例と非発現例 97 例を比較したところ、発現例では、男性、65 歳以上、70 歳以上、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (以下、「PS」) 1 及び喫煙者/喫煙歴ありの比率が高かった。しかし、ILD 様事象の発現例が 6 例であることから、ILD 様事象の発現を明確に予測できる因子は特定できなかった。ILD 様事象の発現予測因子として、NSCLC 患者に対する本薬の特定使用成績調査の最終解析の結果（安全性解析対象症例 9,909 例）からは、喫煙歴（有）、PS（2 以上）、ILD の合併又は既往歴（有）、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）の合併又は既往歴（有）、肺感染症の合併又は既往歴（有）、ゲフィチニブ治療歴（有）、原疾患に対する薬物療法レジメン数、NSCLC の初回診断日から投与開始までの期間（360 日未満）が、有意な変数として選択され、特に臨床注意を要するとの判断の定義を調整ハザード比 1.5 以上又は 1/1.5 未満とした場合、喫煙歴（有）、ILD の合併又は既往歴（有）、肺気腫又は COPD の合併又は既往歴（有）、肺感染症の合併又は既往歴（有）、NSCLC の初回診断日から投与開始までの期間（360 日未満）の因子が抽出された。当該結果は、調査開始初期に登録された 3,488 例での中間解析結果（J Thorac Oncol 2012; 7: 1296-303）、類薬であるゲフィチニブのプロスペクティブ調査（医薬ジャーナル 2005; 41: 772-89）、コホート内ケースコントロール研究（医薬品・医療用具等安全性情報 No.206 平成 16 年 10 月）の結果とほぼ同様であった。これらのうち、現行添付文書のその他の注意の項に記載されている間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として注意喚起のなかった因子は、肺気腫又は COPD の合併又は既往歴及び NSCLC の初回診断日から投与開始までの期間（360 日未満）であった。肺気腫又は COPD の合併又は既往歴については新たに注意喚起が必要であると考え、現行添付文書に追記することを検討中である。一方、NSCLC の初回診断日から投与開始までの期間（360 日未満）については、その期間短縮が ILD 様事象発現リスクとなる臨床的な根拠が不明であり、他の ILD 様事象の発現予測因子との交互作用の検討を行っても発現リスクを増加させることはなかったことより、現時点では注意喚起の必要はないと考える。

その他、NSCLC 患者を対象に本薬による ILD 発現予測因子を検討した製造販売後臨床試験及び文献から新たな知見は見いだせなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による ILD 様事象について、国内外の臨床試験結果からは日本人での発現率が外国人より高いことが示唆されているものの、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者における発現率は、既承認である既治療の進行又は再発の NSCLC 患者と比較して差異は認められないと考える。ILD 様事象の発現時期については、既治療の進行又は再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査 3,488 例において（J Thorac Oncol 2012; 7: 1296-303）、投与開始後 4 週以内での発現が 55%、発現時期の中央値は 23 日（範囲：1～339 日）ではあるものの、発現時期に幅があり、JO22903 試験においても投与開始 9 カ月以上経過した時点で発現した例も認められている。以上のことから、現在と同様に、投与前に適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中も継続的に ILD 様事象の発現に注意する等、引き続き、本薬投与時には ILD 様事象の発現に十分な対応がなされるよう、適切な注意喚起が必要と考える。なお、NSCLC に対する本薬の特定使用成績調査の最終解

析結果から、ILD 様事象の発症予測因子として新たに抽出された因子の添付文書への記載の要否については、今後、調査結果報告書の詳細を確認した上で検討したいと考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国際的な教科書及び国内外の主要な各種診療ガイドラインにおける、未治療の *EGFR* 遺伝子陽性の進行又は再発 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。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) :
NSCLC の advanced disease の項において、*EGFR* 遺伝子変異を有する患者においては、一次治療として化学療法の代替として本薬を含む *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤の使用が示唆される旨が記載されている。

<診療ガイドライン>

- 肺癌診療ガイドライン 2012 年版 日本肺癌学会編（以下、「国内肺癌診療ガイドライン」） :
EGFR 遺伝子変異陽性の非扁平 NSCLC の Stage IV の一次治療として、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤単剤又は一次治療で推奨される細胞傷害性抗悪性腫瘍剤が選択肢となる旨が記載されている。本薬単独投与の効果については、*EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象にした第Ⅲ相試験（ML20650 試験及び OPTIMAL 試験（Lancet Oncol 2011; 12: 735-42））から、ともに白金系抗悪性腫瘍剤併用療法に対する PFS の有意な延長が報告された結果が引用されている。なお、本薬について、国内添付文書では「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない」と記載されている旨が追記されている。
- NCCN ガイドライン（v.2.2013） :
米国においては、薬剤提供プログラム以外ではゲフィチニブが使用できないため、本薬が使用されている旨が記載されており、類薬であるゲフィチニブの有効性を検証した IPASS 試験（N Engl J Med 2009; 361: 947-57、J Clin Oncol 2011; 29: 2866-74）の結果に基づいて、扁平上皮癌を除く *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、PS に基づく患者の全身状態に関わりなく本薬が推奨される旨の記載がされている。また、中国で実施された *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象にした第Ⅲ相試験である OPTIMAL 試験（Lancet Oncol 2011; 12: 735-42）の結果についても記載されている。
- ESMO ガイドライン（ESMO Clinical Practice Guidelines（Ann Oncol 2012; 23: vii56-64）） :
ML20650 試験や IPASS 試験（N Engl J Med 2009; 361: 947-57）の結果が引用され、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の Stage IV の一次治療として、本薬又はゲフィチニブの投与が行われるべきであり、PS 3 又は 4 の患者に対しても、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤による治療を考慮する旨が記載されている。

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、並びに上記の各種診療ガイドラインにおける記載内容を踏まえ、国内では本薬は *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC に対する一次治療の選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

(5) 効能・効果について

本薬の NSCLC における既承認効能・効果は「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」であり、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、切除不能な再発又は進行性の NSCLC に対する一次化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨が注意喚起されている。

申請者は、今般の承認申請では、既承認効能・効果を「切除不能な再発・進行性非小細胞肺癌」と変更し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、切除不能な再発・進行性 NSCLC の一次化学療法では、*EGFR* 遺伝子変異の検査を実施すること、及び切除不能な再発・進行 NSCLC のうち、*EGFR* 遺伝子変異陽性以外の患者に一次化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定している。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の NSCLC に関する効能・効果について、既承認効能・効果である「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」に加えて、「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」を追加することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現行の「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。」を削除し、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 術後補助化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合：臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等、「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。

1) NSCLC における本薬の投与推奨対象及び効能・効果について

機構は、NSCLC における既承認効能・効果を含めた本薬の推奨投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

未治療の進行又は再発 NSCLC 患者のうち、*EGFR* 遺伝子変異陽性の患者に対しては、① ML20650 試験において、標準化学療法に対する本薬の優越性が示されていること、② JO22903 試験において日本人患者における有効性及び安全性が確認されたこと、③ NCCN ガイドライン (v.3.2012) や国内肺癌診療ガイドラインで当該患者に対する一次治療として本薬が推奨されていることから、当該患者に対して本薬の投与が推奨されると考える。

一方、未治療の進行又は再発 NSCLC 患者のうち、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び不明の患者に対しては、これまでの臨床試験において、本薬の有効性及び安全性は十分に確認されておらず、NCCN ガイドライン (v.3.2012) では、当該患者への本薬の投与は推奨されていない。なお、国内肺癌診療ガイドラインでは、*EGFR* 遺伝子変異陰性の場合には、本薬の投与は推奨されていないものの、*EGFR* 遺伝子変異不明の場合には、背景因子によっては *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤の単独投与を考慮してもよいと記載されている（推奨グレード C1: 科学的根拠は十分ではないが、行うことを考慮してもよい）。以上から、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陰性及び不明の進行又は再発 NSCLC 患者に対しては、本薬の投与は推奨されないと考える。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法施行後から開始する逐次（維持）療法としての本薬の使用について、海外第Ⅲ相試験 (BO18192 試験、Lancet Oncol 2010; 11: 521-9) の結果に基づいて、欧米では当該治療が承認されており、国内外の診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.3.2012) 及び国内肺癌診療ガイドライン) においても記載されている。しかしながら、日本人においては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法後の逐次（維持）療法として本薬の有効性及び安全性は未検討であることから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されない。

さらに、既承認である既治療の進行又は再発 NSCLC 患者に対しては、*EGFR* 遺伝子変異の有無を問わず有効性及び安全性が検証されており、国内外の診療ガイドラインでも本薬の投与が推奨されている。

以上より、本薬の投与が推奨されるのは、既承認の二次治療以降の NSCLC 患者に加えて、*EGFR* 遺伝子変異陽性の未治療の進行又は再発の NSCLC 患者である。ただし、同一癌腫における効能・効果の記載が複雑化することは医療現場にとって好ましくないと考えたため、申請効能・効果としては、「切除不能な再発・進行性非小細胞肺癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、「切除不能な再発・進行性非小細胞肺癌のうち、*EGFR* 遺伝子変異陽性以外の患者に一次化学療法として本薬を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない」と注意喚起することで推奨投与対象を明確化することとした。また、*EGFR* 遺伝子変異不明の場合は、*EGFR* 遺伝子変異検査の実施が推奨されることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項にて *EGFR* 遺伝子変異検査の必要性についても注意喚起を行い、本薬の投与が推奨されない患者については、資材等を用いて適切に注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

「(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」における検討の結果、本薬投与が推奨される NSCLC 患者は、既承認効能・効果において推奨される患者に加え、未治療の進行又は再発の NSCLC 患者のうち、*EGFR* 遺伝子変異陽性患者であると考え。一方、未治療の進行又は再発の NSCLC 患者のうち、*EGFR* 遺伝子変異陰性例及び不明例に対する本薬の有効性及び安全性を検討した試験成績は提出されておらず、かつ白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法後の逐次（維持）療法については、国内試験が実施されていないことから、これらについて日本人患者におけるベネフィット/リスクは不明と考える。加えて、本薬及びゲフィチニブは、それぞれ「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」及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果として既に臨床使用されている状況、及び本薬が肺癌領域の化学療法に対する知識・経験を有する医師により使用される薬剤であること等も踏まえると、「同一癌種における効能・効果の記載が複雑化することは医療現場にとって好ましくないと」の申請者の説明根拠は脆弱であると考え。したがって、今般の承認事項一部変更承認においては、本薬の効能・効果は既承認効能・効果に、「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」を追加することが適切であると判断した。

また、本薬の NSCLC 患者に対する術後補助化学療法における有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は提出されていないことから、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おける術後補助化学療法に関する注意喚起については、*EGFR* 遺伝子変異陽性を含む NSCLC 患者に対する術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない旨を引き続き注意喚起する必要があると考える。

2) *EGFR* 遺伝子変異の種類について

機構は、ML20650試験及びJO22903試験の対象とされた*EGFR*遺伝子変異はExon 19の欠失変異又はExon 21のL858R点突然変異のみであったことから、当該変異以外の*EGFR*遺伝子変異を有する患者に対する本薬の有効性、及び当該内容に関する注意喚起や情報提供の方策について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

Exon 19欠失変異又はExon 21のL858R点突然変異以外の*EGFR*遺伝子変異を有する患者において、本薬投与により奏効が認められた患者も報告されている（J Thorac Oncol 2011; 6: 1895-901、Eur J Cancer 2011; 47: S20-1）。一方、評価資料として提出したML20650試験及びJO22903試験からは、Exon 19欠失変異又はExon 21のL858R点突然変異以外の*EGFR*遺伝子変異のみを有する患者での本薬の有効性及び安全性は不明である。したがって、添付文書の

臨床成績の項において、臨床試験の対象となったEGFR遺伝子変異の種類を明記することとする。しかしながら、今後、EGFR遺伝子変異ごと、又は複数のEGFR遺伝子変異を有する場合の本薬の有効性及び安全性に関する知見が蓄積されていく可能性があると考えことから、本薬の効能・効果においてはEGFR遺伝子変異の種類を限定しないことが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本薬の臨床試験の対象となったEGFR遺伝子変異等の患者背景について十分理解した上で本薬の適応患者を選択する必要があ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おいて、以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等、「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。

(6) 用法・用量について

今般の承認申請における申請用法・用量は、既承認用法・用量と同一に設定されている。

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、以下のように考える。

未治療のEGFR遺伝子変異陽性の進行又は再発NSCLC患者に対して、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、今般の承認申請において、用法・用量の設定を変更する必要はないと判断した。ただし、既承認用法・用量に設定されている「患者の症状により適宜減量する」との表現について、通常、減量は患者の症状のみでなく、患者背景、臨床症状、臨床検査値、副作用発現状況等、患者の状態を総合的に判断して行われることから、腫瘍における用法・用量も含め、「患者の状態により適宜減量する」と記載整備することがより適切と判断した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の要否について、以下のように説明している。

下記の理由から、未治療のEGFR遺伝子変異陽性の進行又は再発NSCLC患者を対象として新たに特定された安全性検討事項はないと考え、現時点では、当該患者を対象として、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは予定していない。

- 未治療のEGFR遺伝子変異陽性の進行又は再発NSCLC患者を対象としたML20650試験の本薬群及びJO22903試験で認められた有害事象は既承認効能・効果で既知の事象であったこと。
- ML20650試験の本薬群とJO22903試験における有害事象の発現率を比較した結果、外国人と比較して日本人で発現率が高い有害事象が認められたものの、投与中止に至った有害事象の発現率は大きく異ならず、休薬・減量によりコントロール可能であったことから、新たに特定された安全性検討事項はないと考えること。

ただし、既承認の既治療NSCLC患者を対象としている現行の追加のリスク最小化活動である流通管理（「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）や情報提供用資材の配布については、本適応においても継続する予定である。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、本適応の承認後直ちに未治療のEGFR遺伝子変異陽性の進行又は再発NSCLC患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集していくことが適切であると考え。

- ML20650 試験及び JO22903 試験で認められた主な有害事象は、既承認の進行又は再発 NSCLC 患者で既知の事象であったこと。
- 外国人と比較して日本人で発現率が高い有害事象が認められるものの、既承認の既治療 NSCLC 患者を対象とした試験成績との比較からは、日本人の未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者においても忍容可能であると考えること（「(3) 安全性について」の項参照）。
- 本薬の初回承認時には、本薬を投与された全症例を対象とした製造販売後調査が実施され、本邦の日常診療での使用実態下における本薬の日本人での安全性情報は一定程度が蓄積されており、適切な注意喚起等を行うことにより管理可能であることが確認されていること。

また、追加のリスク最小化活動について現行の活動に加えて新たな活動を直ちに実施する必要性は乏しく、申請者が予定するとおり、既承認の既治療 NSCLC 患者において実施している流通管理等の活動を継続することが適切と考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 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（JO22903試験）

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。このうち、発現率10%以上の事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ^{*1})	発現率 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬投与群、103 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	103 (100)	49 (47.6)
発疹	85 (82.5)	14 (13.6)
下痢	83 (80.6)	1 (1.0)
皮膚乾燥	79 (76.7)	5 (4.9)
爪囲炎	68 (66.0)	1 (1.0)
そう痒症	66 (64.1)	3 (2.9)
口内炎	65 (63.1)	1 (1.0)
食欲減退	36 (35.0)	3 (2.9)
ALT 増加	34 (33.0)	8 (7.8)
鼻咽頭炎	34 (33.0)	0
脱毛症	28 (27.2)	0
AST 増加	27 (26.2)	3 (2.9)
血中ビリルビン増加	26 (25.2)	0
味覚異常	20 (19.4)	0
悪心	20 (19.4)	1 (1.0)
体重減少	19 (18.4)	1 (1.0)
ざ瘡様皮膚炎	18 (17.5)	3 (2.9)
便秘	17 (16.5)	0
疲労	17 (16.5)	0
不眠症	14 (13.6)	0
結膜炎	13 (12.6)	0
口唇炎	12 (11.7)	1 (1.0)

*1 : MedDRA ver.13.0 (CTCAE v4.0)

重篤な有害事象は21/103例（20.4%）に認められ、この内訳は、間質性肺疾患及び肺臓炎

各3例（2.9%）、食欲減退2例（1.9%）、呼吸困難、低酸素症、肺塞栓症、胃腸炎、尿路感染、肺感染、肺結核、下痢、上部消化管出血、上腕骨骨折、脊椎圧迫骨折、白内障、網膜剥離、肝機能異常、失神、倦怠感、アナフィラキシー反応及び髄膜転移各1例（1.0%）であった。重篤な有害事象のうち、間質性肺疾患及び肺臓炎各3例、食欲減退2例、低酸素症、肺塞栓症、胃腸炎、尿路感染、肺感染、肺結核、下痢、上部消化管出血、肝機能異常、網膜剥離及び倦怠感各1例は、本薬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8/103例（7.8%）に認められ、この内訳は、間質性肺疾患3例（2.9%）、肺臓炎、肝機能異常、肝障害、ざ瘡様皮膚炎及びALT増加各1例（1.0%）であった。いずれの事象も本剤との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅰ相試験（NP18716 試験）

有害事象は、XXXXXXXXXX社（現 XXXXXXXXXX社）で処方された本薬 150mg 製剤（以下、「*A 社製剤」）で 14/56 例（25%）、XXXXXXXXXX社で処方された本薬 150mg 製剤（以下、「*B 社製剤」）で 16/55 例（29%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象は、*A 社製剤 12/56 例（21%）、*B 社製剤 12/55 例（22%）であった。

なお、発現率 10%以上の事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った事象は認められなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験（ML20650 試験）

有害事象は、本薬群 72/75 例（96.0%）及び化学療法群 73/74 例（98.6%）に認められ、このうち本薬又は化学療法との因果関係が否定できない事象は、それぞれ 69/75 例（92.0%）及び 70/74 例（94.6%）であった。いずれかの群で発現率 10%以上の事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

基本語 (MedDRA ^{*1})	例数 (%)			
	本薬群、75 例		化学療法群、74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	72 (96.0)	31 (41.3)	73 (98.6)	49 (66.2)
無力症	40 (53.3)	5 (6.7)	51 (68.9)	13 (17.6)
咳嗽	34 (45.3)	1 (1.3)	26 (35.1)	0
下痢	43 (57.3)	3 (4.0)	14 (18.9)	1 (1.4)
呼吸困難	31 (41.3)	6 (8.0)	19 (25.7)	2 (2.7)
悪心	17 (22.7)	1 (1.3)	30 (40.5)	4 (5.4)
食欲減退	21 (28.0)	0	25 (33.8)	0
貧血	8 (10.7)	1 (1.3)	34 (45.9)	3 (4.1)
発疹	37 (49.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	0
好中球減少症	0	0	27 (36.5)	16 (21.6)
嘔吐	10 (13.3)	0	16 (21.6)	3 (4.1)
脱毛症	11 (14.7)	0	13 (17.6)	2 (2.7)
胸痛	13 (17.3)	1 (1.3)	10 (13.5)	0
便秘	6 (8.0)	0	16 (21.6)	0
発熱	8 (10.7)	0	10 (13.5)	0
粘膜の炎症	13 (17.3)	1 (1.3)	4 (5.4)	0
背部痛	12 (16.0)	0	4 (5.4)	0
口内炎	8 (10.7)	0	7 (9.5)	0
皮膚乾燥	13 (17.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	0
爪囲炎	12 (16.0)	0	0	0
白血球減少症	2 (2.7)	0	10 (13.5)	4 (5.4)
血小板減少症	1 (1.3)	0	9 (12.2)	9 (12.2)
ざ瘡	9 (12.0)	0	0	0

基本語 (MedDRA ^{*1})	例数 (%)			
	本薬群、75 例		化学療法群、74 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
そう痒症	8 (10.7)	0	1 (1.4)	0
結膜炎	9 (12.0)	0	0	0
耳鳴	1 (1.3)	0	8 (10.8)	0

*1 : MedDRA ver.13.1 (CTCAE v3.0)

重篤な有害事象は、本剤群20/75例 (26.7%)、化学療法群19/74例 (25.7%) に認められた。各群で認められた重篤な有害事象は、本薬群では、肺炎、肺塞栓症、呼吸困難及び心タンポナーデ各2例 (2.7%)、気道感染、上気道感染、膿胸、敗血症、皮下組織腫瘍、胸水、肺障害、貧血、胃腸出血、下痢、胸痛、死亡、心膜炎、脳血管発作、多発ニューロパチー、深部静脈血栓症、肝毒性、高ビリルビン血症、腎不全及び大腿骨頸部骨折各1例 (1.3%)、化学療法群では、気道感染、血小板減少症及び発熱性好中球減少症各3例 (4.1%)、呼吸不全及び脳血管発作各2例 (2.7%)、医療機器関連感染、感染、肺塞栓症、肺臓炎、喀血、貧血、S状結腸炎、胃食道逆流性疾患、胃腸毒性、倦怠感、多臓器不全、心不全、深部静脈血栓症、血栓症、急性腎不全、形成不全、薬物過敏症及び血小板数減少各1例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の高ビリルビン血症、下痢、気道感染、肺障害、肝毒性各1例、化学療法群の血小板減少症及び発熱性好中球減少症各3例、脳血管発作2例、貧血、S状結腸炎、胃腸毒性、気道感染、感染、肺塞栓症、倦怠感、心不全、急性腎不全、形成不全、薬物過敏症及び血小板数減少各1例は、本薬又は化学療法との因果関係が否定されなかった。

本薬又は化学療法の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 10/75 例 (13.3%)、化学療法群で 13/74 例 (17.6%) に認められた。投与中止に至った事象の内訳は、本薬群では、胃腸出血、上気道感染、多発ニューロパチー、肺炎、脳血管発作、粘膜の炎症、発疹、下痢、肺障害及び肝毒性各 1 例 (1.3%)、化学療法群では、好中球減少症 3 例 (4.1%)、無力症及び血小板数減少各 2 例 (2.7%)、血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、多臓器不全、S 状結腸炎、医療機器関連感染、脳血管発作、急性腎不全及び形成不全各 1 例 (1.4%) であった。このうち、本薬群の粘膜の炎症、発疹、下痢、肺障害及び肝毒性各 1 例、化学療法群の好中球減少症 3 例、無力症及び血小板数減少各 2 例、血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、S 状結腸炎、脳血管発作、急性腎不全及び形成不全各 1 例は、本薬又は化学療法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た。その結果、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) 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、治験実施計画書からの逸脱 (休薬に係る規定の不遵守) 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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行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* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行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 25 年 4 月 26 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 タルセバ錠25mg、同錠100mg、同錠150mg
〔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24年6月26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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

申請者は、化学療法未治療（以下、「未治療」）の上皮増殖因子受容体（Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」）遺伝子変異陽性の進行又は再発非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者に対するエルロチニブ塩酸塩（以下、「本薬」）の有効性について、以下のように説明している。

化学療法既治療（以下、「既治療」）の進行又は再発 NSCLC 患者において、本薬による延命効果が示されていたことから、未治療患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「ML20650 試験」）の対照（白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法）群では二次治療以降に本薬を投与することが可能とされていた。そのため、本薬投与により対照群の予後が長くなり、本薬群と対照群の OS の群間差が小さくなることが想定され、必要症例数、試験期間等の観点から、OS を主要評価項目と設定することは困難であると判断し、ML20650 試験の主要評価項目として無増悪生存期間（以下、「PFS」）を設定した。その結果、PFS について対照群に対する本薬群の優越性が示されたことから、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。なお、ML20650 試験では実際に対照群の 49/76 例（64.5%）において、本薬が後治療として投与された。

機構は、審査報告 (1) の「(1) 審査方針について」及び「(2) 有効性について」の項における検討の結果、ML20650 試験における PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が示され、一定の臨床的意義を有する結果が得られていると判断した。また、対照群と比較して本薬群の OS が明らかに悪化する傾向は認められていないことも踏まえると、ML20650 試験の対象である未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると判断した。

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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」の項における検討の結果、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対する本薬投与時に認められた有害事象は、既治療の NSCLC 患者で報告されている既知の事象であり、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判断した。また、既治療の NSCLC 患者の場合と同様に、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、未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行又は再発 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。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」、「(4) 臨床的位置付け」及び「(5) 効能・効果について」の項における検討の結果、以下のように判断した。

- 本薬は、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC に対する治療選択肢の一つとして位置付けられる。
- 効能・効果は、既承認効能・効果である「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」に加えて、「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」を追加することが適切である。
- 効能・効果に関連する使用上の注意の項においては、現行添付文書の「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。」を削除し、下記の旨を注意喚起することが適切である。
 - 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。
 - *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の NSCLC の場合：臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等、「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。

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。

以上より、機構は、NSCLC に関する効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように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>

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

*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- *EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「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) 用法・用量について

今般の承認申請における申請用法・用量は、既承認用法・用量と同一に設定されていた。

機構は、審査報告 (1) の「(6) 用法・用量について」の項における検討の結果、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者に対して、NSCLC に関する既承認用法・用量と同一の用法・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、今般の承認申請において用法・用量の設定を変更する必要はないと判断した。ただし、既承認用法・用量に設定されている「患者の症状により適宜減量する」との表現については、肺癌における用法・用量も含め「患者の状態により適宜減量する」と記載整備することがより適切と判断した。

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。

以上より、機構は、既承認用法・用量に設定されている「患者の症状により適宜減量する」との表現について、「患者の状態により適宜減量する」と変更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) 製造販売後の検討事項について

申請者は、未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象として新たに特定された安全性検討事項はないことから、現時点では、当該患者を対象として、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは予定していない。

機構は、審査報告 (1) の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本適応の承認後直ちに未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行又は再発 NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集していくことが適切であると判断した。また、追加のリスク最小化活動についても、現行の活動に加えて新たな活動を直ちに実施する必要性は乏しく、申請者の説明のとおり、既承認の既治療 NSCLC 患者において実施している流通管理等の活動を継続することが適切と判断した。

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。

(6) 医薬品リスク管理計画 (RMP) について

機構は、審査報告 (1) の「(3) 安全性について」及び「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討結果、既承認効能・効果における現行添付文書の注意喚起の内容、製造販売後の安全性情報の内容等から、本薬の現時点での医薬品リスク管理計画の概要について検討し、安全性検討事項、及び本承認申請に関連する追加の活動については、以下のように判断した。

- 安全性検討事項のうち、『重要な特定されたリスク』として、「間質性肺疾患」、「皮膚障害」、「肝障害」、「消化管穿孔・消化管潰瘍・消化管出血」、「下痢」、「眼障害」及び「急性腎不全」、並びに『重要な潜在的リスク』として「血栓性微小血管症」が挙げられる。
- 追加のリスク最小化活動として、既承認の既治療 NSCLC 患者において実施中の下記の内容を継続して実施することが妥当である。
 - 本薬納入時の施設要件・医師要件の設定、治療確認シートの使用等による流通管理。
 - 投与患者の慎重な選定が可能となる措置（投与前チェックシートの使用等）。
 - 医師、薬剤師、看護師等を対象として、本薬の適正使用に関する医療関係者用資材を用いた情報提供。
 - 本薬の投与が予定された患者を対象として、本薬に関する注意事項や副作用情報に関する患者用資材を用いた情報提供。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記の内容を踏まえ、医薬品リスク管理計画について検討するよう申請者に指示し、申請者は、上記内容で策定する旨を回答した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、機構は、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と判断する。

①タルセバ錠 25mg、同錠 100mg

〔効能・効果〕（下線部追加）

- 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
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
- 治療切除不能な腭癌

〔用法・用量〕（下線部追加、取消線部削除）

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、患者の症状状態により適宜減量する。
2. 治療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、患者の症状状態により適宜減量する。

〔承認条件〕

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

〔警告〕（下線部追加、取消線部削除）

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（4.95.3%）及び二次治療以降の特定使用成績調査（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] (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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

- ~~1. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。~~
21. 非小細胞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。
2. EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
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] (取消線部削除)

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	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

本剤減量後の増量は行わない。

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を除く。

②タルセバ錠 150mg

〔効能・効果〕（下線部追加）

○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

○EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

〔用法・用量〕（下線部追加、取消線部削除）

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、患者の症状状態により適宜減量する。

〔承認条件〕

本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販

売にあたって必要な措置を講じること。

[警告] (追加・変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺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。

[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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. ~~切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。~~
21. 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。
2. EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (追加・変更なし)

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. 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。