

## エルロチニブ塩酸塩の「使用上の注意」等の改訂について

| 一般名<br>販売名   | 一般名  | 販売名（承認取得者）                                   |
|--------------|--|--|
|              | エルロチニブ塩酸塩  | ①タルセバ錠 25 mg、②同錠 100 mg、③同錠 150 mg（中外製薬株式会社） |
| 効能・効果        | ①②③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<br>①②③EGFR 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<br>①②治癒切除不能な膵癌   |  |
| 改訂の概要        | 1. 非小細胞肺癌に関する、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の他の抗悪性腫瘍剤の併用について、有効性及び安全性は確立していない旨の記載を、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「臨床成績」及び「臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択する旨に変更する。<br>2. 「臨床成績」の項に化学療法歴のない上皮増殖因子受容体遺伝子（EGFR）変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤とラムシルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績を追記する。 |  |
| 改訂の理由及び調査の結果 | 化学療法歴のない上皮増殖因子受容体遺伝子（EGFR）変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤とラムシルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の有効性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。  |  |

## 【新旧対照表（タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg）】

下線は変更箇所

| 改訂前  | 改訂後   |
|--|---|
| <p>7. 用法及び用量に関連する注意<br/>(略)<br/>&lt;非小細胞肺癌&gt;<br/>7.3 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。 [15.1.2 参照]<br/>(略)</p>  | <p>7. 用法及び用量に関連する注意<br/>(略)<br/>&lt;非小細胞肺癌&gt;<br/>7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。 [15.1.2、17.1.3 参照]<br/>(略)</p>  |
| <p>17. 臨床成績<br/>17.1 有効性及び安全性に関する試験<br/>&lt;がん化学療法未治療の非小細胞肺癌&gt;<br/>17.1.1 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)<br/>17.1.2 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)<br/>&lt;がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌&gt;<br/>17.1.3 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)<br/>17.1.4 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)<br/>17.1.5 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)<br/>&lt;治療切除不能な膵癌&gt;<br/>17.1.6 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)<br/>17.1.7 海外第Ⅲ相試験</p> | <p>17. 臨床成績<br/>17.1 有効性及び安全性に関する試験<br/>&lt;がん化学療法未治療の非小細胞肺癌&gt;<br/>17.1.1 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)<br/>17.1.2 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)<br/><u>17.1.3 国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験 (RELAY 試験)</u><br/><u>化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異 (Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異) 陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 449 例 (日本人症例 211 例を含む) を対象に、ラムシルマブ + 本剤とプラセボ + 本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (第Ⅲ相パート) を実施した。ラムシルマブ 10 mg/kg 又はプラセボ (2 週間に 1 回) と本剤 150 mg (1 日 1 回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1 年無増悪生存率はラムシルマブ + 本剤投与群で 71.9% (95%信頼区間 65.1 ~ 77.6) 、プラセボ + 本剤投与群で 50.7% (95%信頼区間 43.7 ~</u></p> |

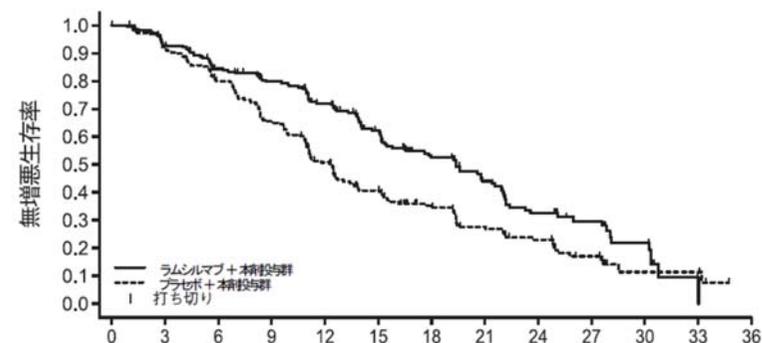
(略)

57.3) であった<sup>12)</sup>。

国際共同第 I b/III 相試験 (RELAY 試験) 成績

|                                 | ラムシルマブ<br>+ 本剤<br>投与群             | プラセボ<br>+ 本剤<br>投与群    |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| 症例数                             | 224                               | 225                    |
| イベント発現例数                        | 122                               | 158                    |
| 無増悪生存期間中<br>央値 (月)<br>(95%信頼区間) | 19.35<br>(15.38-21.55)            | 12.39<br>(10.97-13.50) |
| ハザード比<br>(95%信頼区間)              | 0.591 (0.461-0.760)<br>P < 0.0001 |                        |

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (RELAY 試験)



| リスク集団 (at risk数) | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| ラムシルマブ+<br>本剤投与群 | 224 | 196 | 170 | 154 | 133 | 103 | 69 | 49 | 32 | 20 | 10 | 1  | 0  |
| プラセボ+<br>本剤投与群   | 225 | 196 | 167 | 136 | 99  | 72  | 52 | 37 | 27 | 15 | 4  | 4  | 0  |

本剤とラムシルマブが併用投与された 221 例 (日本人症例 105 例を含む) において発現した主な有害事象は、感染症 (80.5%)

|  |   |
|--|---|
|  | <p><u>、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。[7.3 参照]</u></p> <p>&lt;がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌&gt;</p> <p>17.1.4 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.5 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.6 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)</p> <p>&lt;治癒切除不能な膵癌&gt;</p> <p>17.1.7 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.8 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)</p>  |
| <p>23. 主要文献<br/>(略)</p> <p>12) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3(12): 1439-45.</p> <p>13) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396) (2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3)</p> <p>14) 標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (BR.21) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1)</p> <p>15) Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102 (2) :425-31.</p> <p>16) 切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3) (2011年7月1日承認、CTD 2.5.4.1)</p> <p>17) Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57 (21) :4838-48.</p> <p>18) Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291 (2) :739-</p> | <p>23. 主要文献<br/>(略)</p> <p>12) <u>Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019; 20(12): 1655-69.</u></p> <p>13) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008; 3(12): 1439-45.</p> <p>14) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396) (2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3)</p> <p>15) 標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (BR.21) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1)</p> <p>16) Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102 (2) :425-31.</p> <p>17) 切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3) (2011年7月1日承認、CTD 2.5.4.1)</p> <p>18) Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57 (21) :4838-48.</p> |

48.

19) Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15 (5) :503-12.

20) Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1 (2) :231-5.

19) Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291 (2) :739-48.

20) Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15 (5) :503-12.

21) Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1 (2) :231-5.

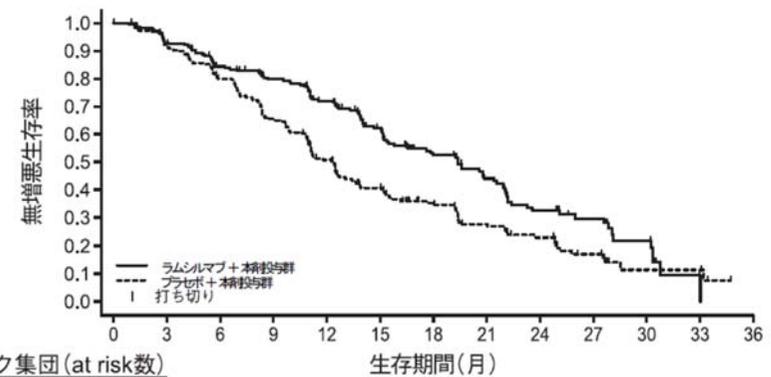
【新旧対照表（タルセバ錠 150 mg）】

下線は変更箇所

| 改訂前  | 改訂後  |      |  |        |      |
|--|--|------|--|--------|------|
| <p>7. 用法及び用量に関連する注意<br/>(略)</p> <p>7.3 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。 [15.1.2 参照]</p> <p>(略)</p>   | <p>7. 用法及び用量に関連する注意<br/>(略)</p> <p>7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。 [15.1.2、17.1.3 参照]</p>   |      |  |        |      |
| <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験<br/>&lt;がん化学療法未治療の非小細胞肺癌&gt;</p> <p>17.1.1 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)</p> <p>&lt;がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌&gt;</p> <p>17.1.3 国内第Ⅱ試験<br/>(略)</p> <p>17.1.4 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.5 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)</p> | <p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験<br/>&lt;がん化学療法未治療の非小細胞肺癌&gt;</p> <p>17.1.1 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.3 国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験 (RELAY 試験)<br/>化学療法歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子変異 (Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異) 陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者 449 例 (日本人症例 211 例を含む) を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (第Ⅲ相パート) を実施した。ラムシルマブ 10 mg/kg 又はプラセボ (2 週間に 1 回) と本剤 150 mg (1 日 1 回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1 年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で 71.9% (95%信頼区間 65.1～77.6)、プラセボ＋本剤投与群で 50.7% (95%信頼区間 43.7～57.3) であった<sup>12)</sup>。</p> <p style="text-align: center;">国際共同第Ⅰb/Ⅲ相試験 (RELAY 試験) 成績</p> <table border="1" style="width: 100%; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%; text-align: center;">ラムシルマブ</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">プラセボ</td> </tr> </table> |      |  | ラムシルマブ | プラセボ |
|  | ラムシルマブ   | プラセボ |  |        |      |

|                                 | ＋本剤<br>投与群                        | ＋本剤<br>投与群             |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| 症例数                             | 224                               | 225                    |
| イベント発現例数                        | 122                               | 158                    |
| 無増悪生存期間中<br>中央値（月）<br>（95%信頼区間） | 19.35<br>(15.38-21.55)            | 12.39<br>(10.97-13.50) |
| ハザード比<br>（95%信頼区間）              | 0.591 (0.461-0.760)<br>P < 0.0001 |                        |

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RELAY 試験）



| リスク集団 (at risk数) | 0   | 3   | 6   | 9   | 12  | 15  | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| ラムシルマブ＋<br>本剤投与群 | 224 | 196 | 170 | 154 | 133 | 103 | 69 | 49 | 32 | 20 | 10 | 1  | 0  |
| プラセボ＋<br>本剤投与群   | 225 | 196 | 167 | 136 | 99  | 72  | 52 | 37 | 27 | 15 | 4  | 4  | 0  |

本剤とラムシルマブが併用投与された 221 例（日本人症例 105 例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。〔7.3 参照〕

|  |  |
|--|--|
|  | <p>&lt;がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌&gt;</p> <p>17.1.4 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.5 国内第Ⅱ相試験<br/>(略)</p> <p>17.1.6 海外第Ⅲ相試験<br/>(略)</p>  |
| <p>23. 主要文献<br/>(略)</p> <p>12) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3 (12) :1439-45.</p> <p>13) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396) (2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3)</p> <p>14) 標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (BR.21) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1)</p> <p>15) Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57 (21) : 4838-48.</p> <p>16) Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291 (2) : 739-48.</p> <p>17) Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15 (5) : 503-12.</p> | <p>23. 主要文献<br/>(略)</p> <p>12) <u>Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019; 20(12): 1655-69.</u></p> <p>13) Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3 (12) :1439-45.</p> <p>14) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396) (2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3)</p> <p>15) 標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (BR.21) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1)</p> <p>16) Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57 (21) : 4838-48.</p> <p>17) Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291 (2) : 739-48.</p> <p>18) Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15 (5) : 503-12.</p> |