

NSCLC、頭頸部癌、卵巣癌、ホルモン療法抵抗性前立腺癌、又は標準療法で治療不能な結腸直腸癌患者を対象に、本薬を28日間連日経口投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態学的検討等を行う目的の第I/II相試験（試験No.0011）が米国で実施された。1999年4月～2000年10月の期間に71例が登録され、69例に本薬が投与された（各用量における症例数と投与期間（日）の中央値及び範囲は以下のとおり；150mg群13例（35日、26-443）、225mg群13例（58日、1-506）、300mg群13例（56日、28-361）、400mg群13例（61日、7-404）、600mg群6例（120日、9-395）、800mg群6例（67日、38-221）、1000mg群5例（21日、7-226））。そのうちNSCLC患者は39例であった。

また、ほぼ同時期に、試験No.0011と同じ治験計画で、欧州でも第I/II相試験（試験No.0012）が実施され、1999年2月～2000年8月の期間に92例が登録、88例に本薬が投与された（各用量における症例数と投与期間（日）の中央値及び範囲は以下のとおり；150mg群6例（36日、12-458）、225mg群14例（72日、10-371）、300mg群14例（56日、29-252）、400mg群14例（57日、11-173）、600mg群14例（34日、7-266）、800mg群14例（29日、5-154）、1000mg群12例（31日、6-195））。そのうちNSCLC患者は22例であった（両試験における薬物動態はへ項参照）。

試験No.0011の安全性については、本薬投与をうけた69例中68例（98.6%）に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢65.2%（45/69例）、無力症49.3%（34/69例）、発疹46.4%（32/69例）、悪心39.1%（27/69例）、食欲不振33.3%（23/69例）、皮膚乾燥27.5%（19/69例）、嘔吐24.6%（17/69例）、咳嗽増加23.2%（16/69例）等が認められた。Grade3以上の有害事象は、225mg以下の用量の26例、300～400mgの用量の26例、及び600mg以上の用量の17例において、それぞれ46.2%（12/26例）、34.6%（9/26例）、52.9%（9/17例）に認められ、その中で、300mg群のGrade3の下痢（症例番号、NSCLC）、600mg群のGrade3の下痢（症例番号、前立腺癌）、800mg群のGrade3の角膜潰瘍及び発疹（症例番号、前立腺癌）、1000mg群のGrade3の脱水（症例番号、前立腺癌）が、本薬と関連性が疑われた重篤な有害事象として挙げられている。なお、69例中7例（600mg群の2例、800mg群の4例、1000mgの1例）の症例において、本薬に関連した有害事象のため1レベル下の用量への減量が行われたとされている。本治験における死亡例は11例で、その全例が本薬投与終了後30日以内の死亡であった。死因は全て原病の増悪によるものであり、本薬との因果関係は認められなかったとされている。

有効性（抗腫瘍効果判定はRECIST criteria（J Natl Cancer Inst 92：205-216, 2000）に従っている）については、PRがNSCLCの1例（症例番号、150mg群）に認められたとされている。

なお、本薬投与中（投与開始後28日目近く）に正常皮膚を生検し、EGFRの発現状況を本薬の効果の薬力学的マーカーとして分析した結果、150mgから1000mgまでの全ての用量においてEGFRの抑制が認められたが、明らかな用量相関性は認められなかったとされている。

試験No.0012の安全性については、本薬投与をうけた88例中87例（98.9%）に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢58.0%（51/88例）、発疹47.7%（42/88例）、悪心35.2%（31/88例）、嘔吐34.1%（30/88例）、無力症30.7%（27/88例）、さ瘡23.9%（21/88例）、皮膚乾燥22.7%（20/88例）、食欲不振、傾眠各21.6%（19/88例）、腹痛20.5%（18/88例）等が認められた。Grade3以上の有害事象は、225mg以下の用量の20例、300～400mgの用量の28例、及び600mg以上の用量の40例において、それぞれ45.0%（9/20例）、46.4%（13/28例）、

50.0% (20/40 例) に認められ、その中で、225mg 群の Grade3 の悪心 (症例番号、前立腺癌)、600mg 群の Grade3 の下痢 (症例番号、卵巣癌)、800mg 群の Grade4 の無力症 (症例番号、結腸直腸癌)、Grade3 の悪心 (症例番号、結腸直腸癌)、1000mg 群の Grade3 の下痢 (症例番号、結腸直腸癌)、Grade3 の脱水 (症例番号、卵巣癌)、Grade3 の無力症 (症例番号、前立腺癌)、Grade3 の低カリウム血症 (症例番号) が、本薬との関連性が疑われた重篤な有害事象として挙げられている。なお、88 例中 9 例 (300mg 群の 1 例、400mg 群の 1 例、600mg 群の 1 例、800mg 群の 2 例、1000mg の 4 例) の症例において、本薬に関連した有害事象のため減量が行われたとされている。本治験における死亡例は 16 例で、うち 2 例は本薬投与期間中、14 例が本薬投与終了後 30 日以内の死亡であった。死因は全て原病の増悪によるものであり、本薬との因果関係は認められなかったとされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定は RECIST criteria に従っている) については、PR 以上の抗腫瘍効果を認めた症例はなかったとされている。

なお、本薬投与中 (投与開始後 28 日目近く) に正常皮膚を生検し、EGFR の発現状況を本薬の効果の薬力学的マーカーとして分析した結果、150mg から 1000mg までの全ての用量において EGFR の抑制が認められたが、明らかな用量相関性は認められなかったとされている。

### (3) プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験 (試験 No.0039 ( )、公表論文なし)

プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、本薬 250mg 及び 500mg の有効性 (腫瘍縮小率、全生存期間等) 及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化第 II 相比較試験が実施された (なお、無作為化にあたっては実施国及び Performance Status (PS) を割付因子とする最小化法により割付けが行われた)。2000 年 11 月～2001 年 4 月の期間に 221 例が登録され、216 例に本薬が投与された (250mg 群 102 例、500mg 群 114 例)。なお、試験実施計画書により、本薬は病状の進行が認められるまで継続投与するように規定されている。最終症例登録から 4 ヶ月後のデータカットオフ時点 ( 年 月 日) において、250mg 群の 18 例、500mg 群の 21 例中が本薬投与を継続しており、両群における投与期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 56 日 (2-213)、53 日 (2-232) であった。

安全性については、250mg 群の 99.0% (101/102 例)、500mg 群の 98.2% (112/114 例) に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 (250mg 群 56.9% (58/102 例)、500mg 群 74.6% (85/114 例))、発疹 (250mg 群 48.0% (49/102 例)、500mg 群 55.3% (63/114 例))、無力症 (250mg 群 28.4% (29/102 例)、500mg 群 36.0% (41/114 例))、ざ瘡 (250mg 群 25.5% (26/102 例)、500mg 群 33.3% (38/114 例))、悪心 (250mg 群 26.5% (27/102 例)、500mg 群 27.2% (31/114 例))、呼吸困難 (250mg 群 28.4% (29/102 例)、500mg 群 22.8% (26/114 例))、食欲不振 (250mg 群 23.5% (24/102 例)、500mg 群 27.2% (31/114 例))、皮膚乾燥 (250mg 群 16.7% (17/102 例)、500mg 群 26.3% (30/114 例))、咳嗽増加 (250mg 群 21.6% (22/102 例)、500mg 群 20.2% (23/114 例)) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、250mg の 40.2% (41/102 例)、500mg の 46.5% (53/114 例) に認められ、頻度が高いものは呼吸困難 (250mg 群 12.7% (13/102 例)、500mg 群 13.2% (15/114 例))、無力症 (250mg 群 7.8% (8/102 例)、500mg 群 8.8% (10/114 例))、肺炎 (250mg 群 5.9% (6/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例))、胸水 (250mg 群 2.9% (3/102 例)、500mg 群 4.4% (5/114 例))、脱水 (250mg 群 2.0% (2/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例))、

嘔吐 (250mg 群 2.9% (3/102 例)、500mg 群 3.5% (4/114 例))、下痢 (250mg 群 1.0% (1/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例)) 等であった。その中で、250mg 群の Grade4 の血小板減少、及び Grade3 の直腸障害、鼻出血 (症例番号 )、Grade4 の無力症 (症例番号 )、Grade3 の無力症 (症例番号 )、Grade3 の陰嚢浮腫及び末梢浮腫 (症例番号 )、500mg 群の Grade4 の脱水 (症例番号 )、Grade4 の肺出血 (症例番号 )、Grade4 の ALT 増加及び Grade3 の AST 増加 (症例番号 )、Grade3 の脱水 (症例番号 )、Grade3 の脱水、悪心、嘔吐 (症例番号 ) が、本薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として挙げられている。なお、有害事象によって治療の中断を必要とした割合は、250mg 群と 500mg 群において、それぞれ 14.7% (15/102 例)、22.8% (26/114 例) であり、投与量の減量 (250mg 群は 1 回 100mg へ、500mg 群は 1 回 250mg へ) を必要とした割合は、同じく 1.0% (1/102 例)、8.8% (10/114 例) であったとされている。本治験における死亡 (本薬投与期間中もしくは投与終了後 30 日以内の死亡) は 250mg 群で 22 例 (21.6%)、500mg 群で 27 例 (23.7%) に認められた。そのうち 250mg 群の 21 例、500mg の 26 例は、死因は原病の増悪によるものであったとされている。残りの 250mg の 1 例 (50才、男性、症例番号 ) と 500mg 群の 1 例 (50才、男性、症例番号 ) は、いずれも心筋梗塞に起因する死亡であり、本薬との因果関係はなかったとされている。また、500mg の 1 例 (70才、男性、症例番号 ) は、本薬投与開始後 3 日目に肺出血を発症し、11 日目に死亡した。本症例の死亡に関しては、原病の増悪と共に本薬も「関連性がある」とされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定は UICC/WHO criteria に従っている) については、250mg 群で PR12 例、500mg 群で PR10 例を認め、奏効率 (Complete response (CR) + PR の割合) はそれぞれ 11.8% (12/102 例) (95%信頼区間 (CI) : 6.2-19.7)、8.8% (10/114 例) (95%CI : 4.3-15.5) に認められたとされている。

### 1-3. 国際共同試験

(1) プラチナ系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験 (試験 No.0016 ( )、公表論文は、AACR-NCI-EORTC International Conference 12 : abstr 630A, 2001)

プラチナ系抗癌剤による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、本薬 250mg 及び 500mg の有効性 (腫瘍縮小率、無増悪生存期間 (TTP) 等) 及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化第 II 相比較試験が実施された。なお、本試験は、日本人と日本人以外との有効性及び安全性の比較検討も目的とされており、国内及び国外でそれぞれ 100 例の症例登録と無作為割付けが予定された。2000 年 10 月~2001 年 1 月の期間に国内の 19 施設から 102 例、海外の 24 施設から 108 例が登録され、国内の全例 (250mg 群 51 例、500mg 群 51 例) 及び海外の 107 例 (250mg 群 52 例、500mg 群 55 例) に本薬が投与された。なお、最終症例登録から 4 ヶ月後のデータカットオフ時点 ( 年 月 日) において、国内の 37 例 (250mg 群 21 例、500mg 群 16 例) 及び海外の 16 例 (250mg 群 5 例、500mg 群 11 例) が本薬投与を継続しており、投与期間の中央値 (範囲) は、国内の両群でそれぞれ 102 日 (19-227)、85 日 (13-219)、海外の両群でそれぞれ 56 日 (1-112)、55 日 (1-162)) であった。

安全性については、国内の全例 (250mg 群 51 例、500mg 群 51 例)、海外の 250mg 群 52 例中 50 例、500mg 55 例全例に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象として、国内では発疹 (250mg 群 64.7% (33/51 例)、500mg 群 80.4% (41/51 例))、下痢 (250mg 群 60.8% (31/51

例)、500mg群74.5% (38/51例)、そう痒 (250mg群51.0% (26/51例)、500mg群56.9% (29/51例))、皮膚乾燥 (250mg群35.3% (18/51例)、500mg群41.2% (21/51例))、ALT増加 (250mg群29.4% (15/51例)、500mg群37.3% (19/51例))、AST増加 (250mg群29.4% (15/51例)、500mg群35.3% (18/51例))、咽頭炎 (250mg群27.5% (14/51例)、500mg群41.2% (21/51例))、悪心 (250mg群23.5% (12/51例)、500mg群35.3% (18/51例))、食欲不振 (250mg群21.6% (11/51例)、500mg群37.3% (19/51例))等が認められた。また海外では下痢 (250mg群36.5% (19/52例)、500mg群60.0% (33/55例))、無力症 (250mg群34.6% (18/52例)、500mg群25.5% (14/55例))、発疹 (250mg群30.8% (16/52例)、500mg群60.0% (33/55例))、呼吸困難 (250mg群26.9% (14/52例)、500mg群21.8% (12/55例))、悪心 (250mg群25.0% (13/52例)、500mg群34.5% (19/55例))、皮膚乾燥 (250mg群23.1% (12/52例)、500mg群18.2% (10/55例))、嘔吐 (250mg群21.2% (11/52例)、500mg群32.7% (18/55例))等が認められた。Grade3以上の有害事象は、国内250mg群の17.6% (9/51例)、500mg群の37.3% (19/51例)、海外250mg群の46.2% (24/52例)、500mg群の63.6% (35/55例)に認められ、頻度が高かったものは、国内ではALT増加 (250mg群3.9% (2/51例)、500mg群9.8% (5/51例))、下痢 (250mg群2.0% (1/51例)、500mg群11.8% (6/51例))、肺炎 (250mg群5.9% (3/51例)、500mg群2.0% (1/51例))、便秘 (250mg群2.0% (1/51例)、500mg群5.9% (3/51例))、無力症 (250mg群2.0% (1/51例)、500mg群3.9% (2/51例))等であり、海外では呼吸困難 (250mg群15.4% (8/52例)、500mg群14.5% (8/55例))、貧血 (250mg群7.7% (4/52例)、500mg群9.1% (5/55例))、無力症 (250mg群5.8% (3/52例)、500mg群7.3% (4/55例))、疼痛 (250mg群1.9% (1/52例)、500mg群9.1% (5/55例))、胸痛 (250mg群3.8% (2/52例)、500mg群5.5% (3/55例))、発疹 (250mg群9.6% (5/52例)、500mg群9.1% (5/55例))、骨痛 (250mg群1.9% (1/52例)、500mg群5.5% (3/55例))等であった。その中で、250mg群のGrade3の脚ブロック (症例番号 (海外症例))、Grade3の脱水 (症例番号 (海外症例))、500mg群のGrade4の深部静脈血栓症 (症例番号 (国内症例))、Grade4の貧血、ショック、及びGrade3の消化管出血、下血 (症例番号 (海外症例))、Grade4の肺炎 (症例番号 (海外症例))、Grade3の呼吸困難及び間質性肺炎 (症例番号 (国内症例))、Grade3の貧血及び低蛋白血症 (症例番号 (国内症例))、Grade3の肺炎及び低酸素血症 (症例番号 (国内症例))、Grade3の無力症 (症例番号 (海外症例))、Grade3のざ瘡 (症例番号 (海外症例))、Grade3の下痢 (症例番号 (海外症例))、Grade3の下痢 (症例番号 (海外症例))が、本薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として挙げられている。なお、有害事象によって治療の中断を必要とした割合は、250mg群と500mg群において、国内でそれぞれ19.6% (10/51例)、33.3% (17/51例)、海外でそれぞれ11.5% (6/52例)、23.6% (13/55例)であった。投与量の減量 (250mg群は1回100mgへ、500mg群は1回250mgへ)を必要とした割合は、250mg群では国内でも海外でも該当例はなく、500mgでは国内で7.8% (4/51例)、海外では12.7% (7/55例)であったとされている。本治療における死亡 (本薬投与期間中もしくは投与終了後30日以内の死亡)は、国内3例、海外32例で、国内の2例と海外の28例の死因は原病の増悪によるものとされている。国内の残りの1例 (7口才、男性、250mg群、症例番号 (国内症例))は、投与開始後19日目に肺炎のため治療を中止、投与中止後11日目に死亡しており、本薬との「関連性はない」とされている。海外の残り4例のうち3例 (いずれも250mg群)の死亡は、それぞれ全身状態の悪化、致命的な喀血、及び肺炎が原因とされ、本薬との「関連性はない」とされている。残りの1例 (6口才、女性、500mg群、症例番号 (海外症例))は、投与開始後19日目に肺炎のため治療を中止、投与中止後11日目に死亡しており、本薬との「関連性はない」とされている。

) は、本薬投与開始後 59 日目に肺炎のため本薬投与が中止され、その 2 日後に呼吸不全のため死亡しているが、本薬との「関連性がある」とされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定は UICC/WHO criteria に従っている) については、国内では 250mg 群で PR14 例、500mg 群で CR1 例、PR13 例を認め、奏効率は両群とも 27.5% (14/51 例) (95%CI: 15.9-41.7) であった。海外では 250mg で PR5 例、500mg 群で PR6 例を認め、奏効率はそれぞれ 9.6% (5/52 例) (95%CI: 3.2-21.0) 10.9% (6/55 例) (95%CI: 4.1-22.2) に認められたとされている。

## 2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

### 【本薬の臨床的位置付け及び開発の経緯について】

肺癌は、現在世界的に最も死亡率の高い悪性腫瘍の一つであり、我が国においても、死亡原因第一位の悪性腫瘍となっている (がんの統計 2001 年版, 財団法人がん研究振興財団, 東京, 2001)。肺癌の中でも約 80% を占める NSCLC では、診断時に既に手術不可能な状態に進行している場合が多く、それらの 5 年生存率は約 1% と極めて予後不良である。進行 NSCLC に対する治療は、患者の PS が良好 (一般に PS0 又は 1) であればシスプラチン (CDDP) を主とするプラチナ系抗癌剤を用いた化学療法により、患者の予後が改善されることが国際的に認められており、特に近年は、イリノテカン (平成 6 年 1 月 19 日承認)、ドセタキセル (平成 8 年 10 月 9 日承認)、パクリタキセル (TXL) (平成 11 年 2 月 10 日承認)、ビノレルビン (平成 11 年 3 月 12 日承認)、ゲムシタピン (GEM) (平成 11 年 3 月 12 日承認) 等の新しい抗癌剤をプラチナ系抗癌剤と併用することが有用とされている (臨床腫瘍学第 2 版: p941-972, 癌と化学療法社, 東京, 1999、

NCI PDQ: [http://www.cancer.gov/cancer\\_information/cancer\\_type/lung/](http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/lung/); Jpn J Clin Oncol 31: 299-304, 2001)。しかし、その治療効果は、それ以前の化学療法 (CDDP+ビンデシン等) と比べわずか 2 ヶ月程度の延命が得られるにすぎず、さらに有用な薬剤及び治療法の開発が望まれている。

審査センターは、上記のような現状を踏まえ、NSCLC の治療における本薬の臨床的位置付けと開発の経緯について申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬は、EGFR のチロシンキナーゼを阻害することにより腫瘍細胞の増殖を抑制するという、従来の抗癌剤とは異なる作用機序を持った、いわゆる分子標的治療薬である。EGFR は、肺癌、頭頸部癌、乳癌等の固形腫瘍において過剰に発現していることが知られており、予後との関連性も報告されている。海外及び国内での第 I 相試験 (試験 No.0005 ( )、試験 No.V-15-11 ( ) ) 及び海外での第 I/II 相試験 (試験 No.0011 ( )、試験 No.0012 ( ) ) は、EGFR の過剰発現が知られている上記固形癌の患者を対象として実施され、それぞれの試験で 4 例、5 例、1 例の PR が認められた (試験 No.0012 では PR 症例なし) が、いずれの症例も NSCLC の患者であった。本薬は作用機序が従来の抗癌剤と異なるため、それらとの併用における相乗効果が当初から期待され、大規模比較試験 (CDDP+GEM に本薬併用の有無で比較 (試験 No.0014) 及びカルボプラチン+TXL に本薬併用の有無で比較 (試験 No.0017)) が現在も行われているところであるが、前述の第 I 相試験、及び第 I/II 相試験の成績から、単剤でも NSCLC に対する有用性が期待されたことから、単剤での開発計画も新たに検討された。その結果、米国においては、現在の NSCLC に対する標準的二次治療薬であるドセタキセル治療後の三次治療