

薬としての本薬の有用性を検証する第Ⅱ相試験(試験No.0039( ))が実施された。一方、日本及び欧州においては、プラチナ系抗癌剤治療後の二次治療薬としての本薬の有用性を検証する方針となり、さらに他の海外臨床試験の結果を国内に外挿することも目的としたブリッジング試験として国際共同第Ⅱ相試験(試験No.0016( ))が実施された。同試験の結果、本薬(250mg)は、国内及び海外において、標準的治療法であるプラチナ系抗癌剤治療後のNSCLC患者に対し、それぞれ27.5%(14/51例)、9.6%(5/52例)の奏効率を示し、重篤な副作用も認められなかったことから、NSCLCに対して有用な薬剤であることが示されたため、今般の申請に至った。

審査センターは、現段階においては、本薬は進行NSCLCに対する二次治療薬としての臨床的有用性が示されたことにより、今回の申請がなされたものとして、申請者の回答を了承した。

#### 【適応とされるNSCLCの対象について】

審査センターは、今回提出された申請資料において検証されていることは、前述の通り本薬の進行NSCLCに対する二次治療薬としての有用性のみであることから、申請された効能・効果「非小細胞肺癌」を「化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌」のように適切な対象に限るべきではないかと申請者に尋ねた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

本薬の初回治療例に対する有用性の検証する試験No.0014及び試験No.0017(前出)は、既に 年 月に症例登録を終了し(登録症例数はそれぞれ1093例及び1037例)、一年中に生存情報が得られる予定であり、国内でも初回治療例に対する本薬を用いた併用化学療法の臨床試験として、ブリッジング試験、及び試験 が計画されている。また、 についても、国内において を対象とした が計画されている。

これまでの臨床試験結果から本薬の有用性が実際に検証された対象は、化学療法既治療のNSCLCのみであるが、これまで承認された抗悪性腫瘍薬における適応症は、一般には未治療、既治療の区別がない形であり、また術後補助療法への使用に関する制限も効能・効果ではなく、使用上の注意においてなされてきたことを考慮すると、効能・効果は対象患者集団よりむしろ対象疾患である「非小細胞肺癌」とし、検討中または検討予定の対象患者集団に対する使用の制限は使用上の注意として「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」のように制限を設けることで対処可能と考えられる。また、本薬は高い安全性を有することから、高齢者や全身状態が悪い患者など、従来の抗癌剤による化学療法には適さない患者に対しても有用であると考えられるが、効能・効果を「化学療法既治療例」に限定することにより、これらの患者が本薬による治療の機会を失うことになる。以上を考慮すると、本薬の効能・効果を「非小細胞肺癌」とすることに大きな問題はないと考えられる。

審査センターは、昨今においては科学的な根拠に基づいた医療(いわゆる Evidence Based Medicine)が国内においても広く普及しつつあり、効能・効果に示される薬剤の適応対象についても、その臨床的位置付けと科学的な臨床データを踏まえた判断が、今後はより重要になるものと考えている。本薬の有用性に関して現時点で検証されていることは、国内及び海外のプラチナ系抗癌剤の治療を受けた進行NSCLC患者に対して本薬が二次治療薬(もしくは三次治療薬)として用いられ、有効性と安全性の点からそれらの対象についての臨床的有用性が示されたということのみで

ある。

外科切除後の病態は、これまでの本薬の臨床試験で検証されている担癌状態とは明らかに異なるものであり、術後補助療法で想定される数年間にも及ぶ長期投与においては、角膜障害等の発生の懸念が払拭されず、申請者も長期投与での安全性を類推する目的でがん原性試験を今後実施予定としている。よって、術後補助療法における本薬の臨床的有用性は、本効能申請のための治験として現在計画中の臨床試験の結果を踏まえて慎重に判断されるべきであると審査センターは考えている。また、進行 NSCLC に対する初回治療については、平成 年 月に海外で大規模比較試験（試験 No.0014 及び試験 No.0017）の結果が明らかになる予定であり、国内でも 例規模のブリッジング試験 及び

試験 の計画が申請者より示されているが、現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。さらに申請者は、本薬が高齢者や状態の悪い患者に対する初回治療薬としても用いられることを想定した回答をしているが、それらの対象についても、単に安全性が高いというだけでは本薬を用いる根拠とはなり得ず、有効性を含めた有用性の検証は適切なデザインによる臨床試験によって示される必要があり、実際に海外では が計画中であることを申請者は回答の一部に示している。

以上を考慮すると、副作用が従来の抗癌剤と比べると軽微で、比較的安易に用いられることが懸念される経口剤である本薬が適正に使用されるためには、本薬の効能・効果は「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」とし、効能・効果に関する使用上の注意において「術後補助化学療法における有効性、安全性は確立していない」旨を示し、さらに進行 NSCLC に対する初回治療においても、現時点では「本剤の臨床的有用性は確立していない」旨を、添付文書中で注意喚起することが適当であると審査センターは考えている。本薬の効能・効果については専門協議での議論も踏まえて慎重に判断したい。

#### 【用法用量の妥当性について】

審査センターは、本薬の用量である 1 日 1 回 250mg の設定根拠について、申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

国内外における第 I 相試験及び第 I/II 相試験では、本薬 150～800mg の各用量において奏効例が認められ、用量反応性は示されなかった。安全性については、600mg を越える用量では NCI-CTC Grade3 の下痢、皮疹等の重篤な副作用が低用量群よりも高頻度に認められ、減量例も多く認められた。それらを踏まえ、第 II 相試験において 250mg と 500mg の用量で比較試験を実施した結果、有効性に関してはいずれの用量においてもほぼ同程度であることが確認され、安全性については 250mg の方がより安全であることが確認された。以上の結果から、本薬の用量は 250mg が妥当であると判断した。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

さらに審査センターは、国内外における第 I 相試験（試験 No.V-15-11、試験 No.0005）では、本薬は 14 日間連日投与と 14 日間休薬を繰り返す用法で投与されていたのに対し、第 I/II 相試験（試験 No.0011、試験 No.0012 以降）は、連日投与法が選択されていることの妥当性について、申請者の説明を求めた。

申請者は、①ヌードマウス移植系での試験結果から、本薬の腫瘍増殖抑制作用は可逆的であり、

休薬により腫瘍の再増殖が認められたこと、②臨床試験（試験 No.0005）において本薬を休薬した間に腫瘍が再度増殖した症例があること、③安全性については、間欠投与した試験 No.0005 及び試験 No.V-15-11 における各 64 例、31 例（50～700mg）と、連日投与された試験 No.0011 及び試験 No.0012 の各 69 例、88 例（150～1000mg）における副作用プロファイルに大きな相違が認められなかったことなどから、連日投与が妥当と判断したと回答した。

審査センターは、国内外の第 I 相試験において、本薬の休薬期間中に腫瘍が再増大したとされる症例（試験 No.0005 における症例、症例、症例、症例、症例、症例、症例）の臨床経過を詳細に検討した。上記症例では、第 2 治療期間終了直後（投与開始後 15 日目）と終了 14 日後（投与開始後 28 日目）の胸部 CT を比較すると後者で腫瘍の増大が認められるものの、間欠投与時に連日投与時よりも腫瘍の増悪が多くなるという仮定は、無作為化比較試験で両用法を比較しなければ検証できないことと思われる。ただし、本薬で推定されている作用機序と非臨床試験の結果から、本薬休薬時に腫瘍が増大する可能性は否定できないこと、及び連日投与法における第 I/II 相試験以降の本薬の臨床成績は、後述するように安全性と有効性の点から NSCLC の治療において有用と判断できることから、本薬の用法を連日投与とすることは妥当と判断した。

#### 【国内外での奏効率に差が認められた点について】

審査センターは、国際共同第 II 相試験（試験 No.0016）において、250mg 群での日本と海外での奏効率がそれぞれ 27.5%（14/51 例）、9.6%（5/52 例）と大きく異なっていることについて、その原因として何が考えられるか申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

国際共同第 II 相試験において、日本人と日本人以外では、奏効率に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.0023$ 、フィッシャーの直接確率法）。しかし、有効性（PR 以上の抗腫瘍効果）に寄与する患者背景因子についてロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、民族（日本人と日本人以外）の因子（オッズ比 1.64）よりも、PS（0、1 と 2）や組織型（腺癌とそれ以外）等の因子の方が大きく影響していることが示された（オッズ比はそれぞれ 6.26、3.45）。すなわち、国内の方が腺癌の症例が多く（国内 76.5%：海外 50.0%）、PS2 の症例が少ない（国内 8.8%：海外 16.7%）ことが、日本と海外での奏効率の違いに現れたことが考えられた。

審査センターは、PS の悪い症例が多い集団においては治療の遂行率も下がり、結果として有効性も低くなることは妥当と考えている（実際に、国内と海外での本薬投与期間は、それぞれ中央値で 90 日、56 日と海外の方が短い）。さらに審査センターは、海外症例の PS が前述のように悪い傾向にあった一因として、本薬の治療に登録する前の治療歴に国内外で違いはなかったか申請者に尋ねた結果、国内外での前治療期間の中央値はそれぞれ 8.5 週、18.0 週であり、海外症例の方が国内症例の倍以上の期間、前治療をうけていたことが示された。申請者は、前出のロジスティック回帰モデルを用いた解析結果から、前治療期間は有効性に影響を与える因子ではなかったと回答したが、審査センターは、長期間の前治療によってより疲弊した患者が海外では多く登録され、結果として奏効率の低下につながった可能性は否定できないと考えており、そのような患者背景の違いを踏まえることにより、海外での 250mg 群における 9.6%の奏効率は、必ずしも本薬の有効性を否定するものではないと判断した。加えて、国際共同第 II 相試験に登録された患者群よりもさらに病態の進んだ、「プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の症例」を対象とした海外第 II 相試験（試験 No.0039）における 250mg 群の奏効率 11.8%（12/102 例）も、本薬の臨床的有用性を支持する

ものであると審査センターは考えている。

ただし、今回の国際共同第Ⅱ相試験において日本と海外での患者背景が大きく異なっており、それらが有効性及び安全性（後述）の結果にも影響を及ぼしていることから、同試験を完全なブリッジング試験と位置付けることは難しく、今後に予定されている本薬の海外臨床試験の外挿に際しては、これから実施が予定されている新たなブリッジング試験（  
ブリッジング試験）等の結果も今後十分に吟味する必要があると審査センターは考えている。

#### 【EGFR 阻害以外の作用機序の可能性について】

審査センターは、国内第Ⅰ相試験や国際共同第Ⅱ相試験等において PR 以上の効果が認められた大多数が腺癌であり、EGFR 発現頻度が高いとされる扁平上皮癌では奏効例が少なかったこと（試験 No.0016 においては、奏効率は扁平上皮癌 7.0% に対し腺癌 26.0%）を踏まえ、本薬の抗腫瘍効果が EGFR 阻害以外の作用機序によるものである可能性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。

本薬の臨床試験の結果から、数値的には扁平上皮癌より腺癌において高い奏効率が示されているが、症状改善度等のパラメータの改善は NSCLC 全ての組織型で認められたと考えている。ただし、一般に扁平上皮癌は腺癌より EGFR 発現頻度が高いとされているものの、EGFR 発現のアッセイ方法には標準的なものがないのが現状である。申請者自身も EGFR の測定方法として免疫組織化学的なアッセイ方法を確立しているが、染色などにおける未解決な技術的問題により、染色スライドに対するスコアリングシステムは未だ開発できていない。また本薬の治験で腫瘍組織を採取して検討する際にも、試料の採取時期や採取部位が不均一であることが、臨床的效果と EGFR 発現状況との解釈を混乱させる事態が生じている。よって、現時点では EGFR 発現と臨床効果との関連性の評価は探索的に行われている段階である。本薬は EGFR 阻害作用に基づいて抗腫瘍活性を示していると考えるが、これが唯一の因子ではなく、ほかに解明されていない EGFR 阻害以外の作用機序の可能性を除外することはできない。

審査センターは、申請者が述べるように EGFR 測定結果そのものの信頼性が担保できない現状では、本薬が EGFR 阻害のみの作用機序により抗腫瘍効果を示していることの検証は困難であると判断している。本薬の作用機序については、現在本邦で行われている本薬の奏効例に特異的な遺伝子発現プロファイルを  
にて検証する臨床試験  
等の今後の研究により詳細な情報が得られるものと考えている。

#### 【正常臓器に対する本薬の影響について】

EGFR は癌細胞のみならず正常細胞でも発現していることが知られていることから、審査センターは申請者に対し、本薬がそれらの EGFR を阻害した場合に起こりうる有害事象について考察するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

ヒトにおいて、EGFR は皮膚、消化器系、眼、生殖器系、呼吸器系、泌尿器系に局在することが報告されており、これら臓器における恒常性維持、増殖等に関与していると考えられている。これまでの本薬の臨床試験で認められている有害事象の情報と合わせて、以下に器官ごとに考察する。

毛根を含めたヒト皮膚組織において、EGFR はケラチノサイトの増殖促進作用、細胞遊走刺激作用、創傷治癒促進作用等を示すことが知られており（J Invest Dermatol 78:482-487, 1982, J Invest

Dermatol 82:165-169, 1984, J Invest Dermatol 94:164S-170S, 1990)。(骨格筋における EGFR 発現の報告はない)、それらが阻害された場合に起こりうる事象として、皮膚炎や体毛の脆弱化等が予想された。実際の臨床試験においては、発疹、皮膚乾燥、そう痒症、さ瘡等が認められており、本薬の EGFR 阻害と何らかの関連があるものと考えられた。しかし、そのほとんどは軽度の症状であり、休薬のみで回復した。

ヒトの消化器系では、口腔、胃、小腸、大腸、肝臓及び膵臓において EGFR の発現が報告されており、細胞増殖刺激作用を介した消化管粘膜上皮の機能維持や肝障害時の組織再生等に関与していることが示唆されている (Arch Oral Biol 38:823-826, 1993, Gastroenterol 98:961-967, 1990, Gut 39:262-266, 1996, Early Human Devel 65:1-9, 2001, Hepatol 9:126-138, 1989, Teratog Carcinog Mutagen 15:231-250, 1995)。それらが阻害されることで起こりうる事象として、消化管の全般的な機能低下による食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、肝機能異常等が予想され、実際の臨床試験においても、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口内炎、ALT 増加、AST 増加等の有害事象が認められた。なかでも下痢は発現頻度が最も高く (試験 No.0016 では 57.9% (121/209 例))、多くは軽症であり休薬のみで回復したが、NCI-CTC Grade3 のもの (同じく試験 No.0016 で 4.8% (10/209 例)) では、整腸剤や止痢剤が必要とされる場合もあった。下痢に対しては、「使用上の注意 (案) 重要な基本的注意」として「投与継続が困難と思われる下痢の副作用があらわれた場合には休薬するなど適切な処置を行うこと」を示し、注意喚起することとしている。

眼に関しては、ヒトの角膜、角膜輪部及び結膜において免疫染色により EGFR の存在が確認されており、角膜の創傷治癒促進及び機能維持に寄与していることが考えられている (Cornea 20:81-85, 2001, Exp Eye Res 72:511-517, 2001, Exp Biol Med 226:653-664, 2001)。それらが阻害された場合に起こりうる事象として角膜萎縮等が考えられ、実際にラット及びイヌ 1 カ月投与毒性試験における角膜上皮の萎縮、イヌ 6 カ月投与毒性試験における角膜半透明化等が認められている (本薬の角膜への影響については次項参照)。

ヒトの生殖器系においては、男性では精巣及び前立腺に EGFR の存在が確認され、精子形成、前立腺の増殖や恒常性維持に関与しているとされ、女性では卵巣、子宮、外陰部における EGFR 発現がみられ、卵巣上皮細胞の増殖刺激作用、卵胞形成促進作用、子宮内膜の増殖作用等の機能に関与していることが報告されている (J Clin Endocrinol Metab 58:589-594, 1984, J Biol Chem 275:18297-18301, 2000, Prostate 14:123-132, 1989, World J Urol 13:290-296, 1995, Am J Obstet Gynecol 164:745-750, 1991, J Cancer Res Clin Oncol 115:259-263, 1989, Int J Gynecol Pathol 9:263-271, 1990, Obstet Gynecol 76:381-387, 1990)。それらが阻害された場合には、男性では精子形成能の低下や前立腺機能の低下、女性では排卵抑制などの卵巣機能低下、子宮機能低下など起こる可能性が考えられる。しかし、これまでの臨床試験においては、生殖器系に関連した副作用は認められていない。一方、EGF は胎生期の発生や分化等にも深く関わっており、臨床用量 (250mg) を妊婦に投与した場合には、胎児に影響を及ぼす可能性が考えられる。臨床試験では妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性が除外されているが、市販後の女性への投与に関しても、添付文書において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」「本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導する」等の注意喚起を行う予定である。

ヒト呼吸器系においては、気管支上皮の基底細胞層及び肺胞上皮に EGFR の局在が確認されており、上皮の増殖促進作用などを介した気道傷害修復作用などに関与していることが考えられる

(Mod Pathol 7: 480-486, 1994, Pediatr Res 38: 851-856, 1995, Am J Respir Cell Mol Biol 20: 914-923, 1999)。それらの阻害により、気道傷害修復遅延などの事象が生じることが予想されるが、臨床試験において気道傷害修復遅延に関連したと考えられる副作用は認められなかった（本薬との関連性が否定できない間質性肺炎については別項参照）。

ヒト泌尿器系では、腎臓及び膀胱に EGFR の存在が認められ、尿細管、集合管及び尿路の上皮細胞増殖刺激作用等を介して腎臓及び膀胱の機能維持に関与していることが考えられる (Int J Cancer 43: 1029-1033, 1989, Nippon Rinsho 50: 2931-2936, 1992, J Urol 138: 1329-1335, 1987)。それらの阻害により、尿細管、集合管、糸球体等の機能低下による腎機能の全般的低下が生じ得ると考えられたが、これまでの臨床試験においては、泌尿器系に関連する有害事象では血尿が主なものであり（試験 No.0016 では 8.6% (18/209 例)、それらのほとんどは NCI-CTC Grade 1 の軽症であった）。

上記以外のヒトの中枢神経系（脳）、循環器系（心臓）、免疫系（リンパ節、脾臓）等においては、EGFR の発現は稀と考えられており、臨床試験においても本薬に関連すると考えられる有害事象は認められていない。心臓に関しては、非臨床試験（イヌの一般薬理試験）において、本薬は遅延整流性カリウム電流 ( $I_{Kr}$ ) を用量依存的に阻害することが認められたが、これまでの全臨床試験（今回提出されていない化学療法との併用試験等も含む）における 7000 例以上の症例の中で、QTc 延長作用の報告は 1 例のみ（試験 No.0014 における症例（化学療法併用例））であり、臨床用量において QTc 延長作用を発現する可能性は極めて低いと考えられた。ただし、本薬の QTc 延長の可能性についてはさらに注意深く検討する必要があると考えており、本薬単独投与を終了した症例から得た心電図所見について心臓専門医による検討を実施し、今後追加報告を平成 14 年 6 月末に提出する予定である。なお、国際共同第 II 相試験では、250mg 群の症例（症例番号 0259/0007（海外症例））に NCI-CTC Grade 3 の脚ブロックが認められたが、 $I_{Kr}$  阻害と脚ブロックとの関連性については明らかでないことや、本症例の患者背景（60才、体重 112kg、身長 182cm）から心疾患のリスクファクターを伴っていた可能性も考えられ、本薬との関連性は低いと考えられている。

審査センターは、以上の申請者の回答を了承した。

さらに、審査センターは、EGF は胎生期の神経の増殖・分化及び血管新生への関与も報告されていることから、胎児に対する本薬の影響について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

ラットにおいて、本薬及び代謝物は胎盤及び乳汁へ移行し、脳や脊髄へも低いながら分布することが確認されており（本項参照）、臨床用量において、胎生期及び授乳期の神経の発生や分化への本薬の影響は否定できないと考えられる。本薬はまた、EGFR TK 阻害作用に比べると弱いものの、血管新生に関与することが知られている VEGFR-TK (KDR 及び Flt-1) 及び FGFR-TK に対する阻害作用も有しており、胎生期の発生や分化及び血管形成 (Nature 367: 62-66, 1995, Nature 376: 66-70, 1995) などへの影響の可能性が考えられる。このため、妊婦、産婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与するよう添付文書の使用上の注意に記載する予定である。

審査センターは、以上の申請者の回答を了承したが、添付文書上での具体的な記載方法についてはさらに検討を要すると考えている。