



2005年11月2日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

大阪府大阪市北区大淀中 1-1-88
アストロパル株式会社
代表取締役社長 加藤 益弘



ゲフィチニブ検討会における検討結果に基づく対応について

2005年3月25日付薬食審査発第0325012号及び薬食安発第0325007号に従い、弊社の進捗状況について、ご報告致します。

記

1. 情報提供活動において医薬関係者に日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を配布し、関係者に周知すること。

本年4月末時点でイレッサの処方継続先医療施設全1,421施設に対して当該ガイドラインの配布、案内を完了した。また、7月に改訂されたガイドラインについては、8月末時点で処方継続先医療施設1,395施設に対し、配布、案内を完了した。それ以降新規に納入される施設については、製品情報と併にガイドラインの配布、案内を引き続き行っている。

2. 使用患者数(新規・継続の別)などの患者情報の把握に一層努めること。

実際にイレッサを服薬している患者数を把握する目的で、弊社MRにより、各医療機関における毎月の新規処方患者数と継続使用患者数の調査を行っている。本年4月～6月の間にイレッサが納入された納入施設1,387施設（前述のガイドライン配布、案内は過去1年間にイレッサが納入された施設で、継続使用されている施設を対象に行ったため、本項での施設数とは一致しない）のうち、調査が可能であった1,366施設においては、本年6月末時点で集計した1～6月の新規処方患者数は合計約3,700人、6月末時点での継続投与患者数は約6,400人であった。当該調査は今後とも継続して行い、定期的に結果を報告する予定である（9月末時点での集計結果は11月下旬に報告予定）。

なお、一部の施設あるいは研究グループの協力によって、当該施設等における上市後の

イレッサの平均投与期間データが得られた。しかしながら、各々の施設等によって平均投与期間に大きなばらつきがみられた（3.8ヵ月～10.2ヵ月）。

3. 関係学会と協力するなどして、ゲフィチニブの有効性と関係する変異の解明、EGFR 遺伝子変異検査方法の確立等に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。

欧米においてはEGFR 遺伝子変異 (Mutation) 及びその他のバイオマーカーとイレッサ服用による治療効果との関連の情報は、ISEL試験、欧米のドセタキセルとの比較試験である試験721でも得られる予定である。ISEL試験では、460例から得られた腫瘍組織サンプルを用いて、EGFRタンパク発現、EGFR 遺伝子変異、EGFR遺伝子コピー数、p-Aktタンパク発現、K-Ras遺伝子変異、B-Raf遺伝子変異に関するデータの解析が行われており、その結果は本年11月14～18日に米国で開催予定のAACR-NCI-EORTC国際会議において発表される予定である。また、発表された当該結果をふまえて、本邦においても医薬関係者等に対して情報提供を行う予定である。

また、本邦における第Ⅲ相試験においても、実施計画書を改訂し、EGFR 遺伝子変異の状態 (Positive or Negative)、EGFR発現 (Expression) などのバイオマーカーの状態を調査している。

さらに、これらの情報をもとに、日本単独またはアジア各国との共同試験の中の日本人サブグループでバイオマーカーのプロスペクティブな検討をする試験を現在計画中であり、医師とその試験の実施可能性について相談しているところである。そのうち、アジア各国との共同試験は、ISEL試験の結果を受けて日本人を含む東洋人での本剤の有効性を検討する大規模な臨床試験として、多施設、多国間共同で実施する可能性をアジア各国のアストラゼネカ社及び医師と協議中である。

4. ゲフィチニブの日本人における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験の結果が必要であり、早急な試験の完了に向けて努力すること

試験の終了を少しでも早める為に、モニター(CRA)を増員し、参加施設を17施設増やした。10月20日時点で、登録目標症例数484例に対して420例（ゲフィチニブ209例、ドセタキセル211例）の登録を完了している。最終症例の登録は、2006年3月中と予定しており、その後、1年間の追跡を行い、2007年上期には結果が得られる予定である。

5. 急性肺障害・間質性肺炎発生原因の解明や回避方法の策定にむけて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。

ILDのリスクファクターを同定するために2003年11月より疫学的手法（コホート内ケースコントロール試験[CCS]として）により試験を実施中である。

本試験では、主要目的であるリスクファクターの同定と共に、副次的目的として、ILDと薬物血漿中濃度との関係を検討する予定である。また、探索的目的として、ILDに関連するSNPを同定し、ILDのリスクをスコア化し、スコアリングシステムとして構築する予定である。現在、CCSのサンプルを使用し、さらに精度高く間質性肺炎リスクを推定できるSNPを同定中であり、その後、スコアリングシステムの精度を向上させるための検討を行う予定である。更に、最新のプロテオミクス解析技術を用いて、ILDに関わる微小タンパクの同定を行っている。

なお、当初設定していたCCSの目標症例数（ILD発症疑い例約140例）は、2005年中に到達の見込みである（10月24日現在でILD発症疑い例は135例）。その後、主要目的及び副次的目的に関する詳細な解析を実施し、2006年上期には結果が得られる予定である。探索的目的に関する解析は、その後順次実施予定である。

以上

平成17年11月2日

微粒子原料を配合した化粧品の安全性等について

1. 背景等

近年、ファンデーションや日焼け止め製品の機能向上を目的に、ナノ原料配合化粧品と呼ばれている、酸化チタン、酸化亜鉛等を微粒子化したものを原料として用いた化粧品（以下「配合化粧品」という。）が製造販売されている。

酸化チタン、酸化亜鉛等については、これまでも長年、化粧品原料として使用されており、これらを使用した化粧品の安全性について懸念を示す科学的根拠は見あたらない。また、酸化チタン及び酸化亜鉛については経皮吸収は認められないとの研究報告があるが、これらを化粧品原料として使用した場合の安全性について、日本化粧品工業連合会（以下「粧工連」という。）としては平成16年度より調査等を行っている（平成16年度は、新エネルギー・産業技術総合開発機構の研究費により実施。調査結果については、同機構のHP（<http://www.nedo.go.jp/>）に掲載されている。平成17年度においては、粧工連傘下会員の協力により実施。）。

2. 平成16年度の粧工連の調査研究により得られている知見

(1) 配合化粧品の実態

使用実態を把握するため、化粧品製造業者（粧工連傘下会員741社）を対象にアンケート調査を行った（回収率：64.5%）。

その結果は、次のとおり、

- ① 配合化粧品を製造販売している企業は、122社であり、酸化チタン(115社)、酸化亜鉛(72社)、シリカ系(26社)、酸化鉄(8社)であった。
- ② 酸化チタンの形状は、球状(46社)、紡錘状、針状、不定形の順であった。球状の粒径は、50nm未満のもの使用比率が8割であった。

(2) 配合化粧品の安全性に関する文献調査

調査の結果、安全性に関する文献が計28報あった。うち、臨床試験を行っているものが5報あり、いずれの文献においても、安全性についての懸念が示されているものはなかった。

- ① 配合原料の皮膚浸透性試験について言及している文献があり、その試験はヒトやブタなどの皮膚を用いて行われており、角層表面に留まっているか、角層最外層領域など角層の限定的な部位に浸透しているのみであって、角層深部、表皮層、真皮への浸透は認められないとされている。

- ② 酸化チタン及び酸化亜鉛そのものについては、経皮吸収は認められないとの研究報告がある。他方、その分散状態及び皮膚上における存在状態については、文献から明らかにすることはできなかった。

従って、配合化粧品の経皮吸収について厳密に評価するためには、製品中又は皮膚に塗布した状態での分散状態を把握した上で、経皮吸収性について試験することが必要であると考えられた。

(3) 配合原料の存在状態の測定法に関する検討

測定法に関する専門家によると、製品中又は皮膚に塗布した状態での存在状態の測定法について、100nm以下の計測に一般的に用いられる方法（光子相関法、レーザー回折・散乱法及び超音波減衰法）では、製品中の存在状態を直接的に測定することは困難であり、その測定法を検討する必要がある。

3. 粧工連による今後実施予定の調査研究

平成17年度以降、以下の調査研究を実施し、年度毎に調査研究の結果をとりまとめることとしている。

(1) 配合化粧品の粒径測定法について

顕微鏡法、光子相関法、レーザー回折・散乱法及び超音波減衰法の計4法を組み合わせる方法等について、化粧品中及び皮膚表面上の存在状態の測定法として調査研究をすすめる。

(2) 配合化粧品の経皮吸収性について

上記(1)の測定法を用い、その存在状態を確認しつつ、配合化粧品を皮膚に塗布した場合の経皮吸収性に関する試験方法につき調査研究をすすめる。

(3) 配合化粧品の安全性評価システムについて

安全性評価システムとして、製品中あるいは皮膚表面上での分散状態を確認する粒径測定法を組み入れた経皮吸収試験を検討する。

以 上