

平成20年度第2回 薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

日時:平成20年8月1日(金)

14:00~16:00

場所:全社協・灘尾ホール

議事次第:

1. ゲフィチニブに関する試験結果の追加解析等について
2. その他

配布資料一覧

- 資料 1 ゲフィチニブの承認から現在までの経緯
- 資料 2 ゲフィチニブに係る第Ⅲ相試験の結果及びゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見（平成19年2月1日安全対策調査会）
- 資料 3 1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性（ⅢB期/Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験（V-15-32）追加解析及びINTEREST試験 結果概要（アストラゼネカ社提出資料）
- 資料 4 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告件数等

《参考資料》

- 参考資料 1 1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性（ⅢB期/Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験 結果概要（平成19年2月1日 アストラゼネカ社提出資料）
- 参考資料 2 ゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験の結果に対する統計的考察（平成19年2月1日 竹内参考人作成資料）
- 参考資料 3 ゲフィチニブ使用に関するガイドライン2005.7.25（改訂）（日本肺癌学会）
- 参考資料 4 イレッサ錠250の添付文書
- 参考資料 5 タキソテール注の添付文書
- 参考資料 6 抗がん剤イレッサの承認取消を求める要望書（2007年5月23日薬害オンブズパーソン会議代表）等

ゲフィチニブの承認から現在までの経緯

- 平成14年 7月 5日 承認（間質性肺炎について添付文書で注意喚起）
- 10月15日 アストラゼネカ社（以下、「ア社」）に対し緊急安全性情報発出を指示
（間質性肺炎等26例（うち死亡13例））
- 12月25日 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催
- 12月26日 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会の検討結果に基づく対応通知を発出（①癌化学療法に精通した医師により使用すること、②投与開始後4週間の入院等を基本とすること。）
- 平成15年 5月 2日 第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催
（承認審査の過程について議論）
- 5月 5日 米国FDAがイレッサ錠を認可
- 平成16年 9月29日 ア社の「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」の報告書に基づき使用上の注意を改訂
- 12月17日 英国ア社（本社）が延命効果試験（ISEL試験）結果を公表（全体解析では延命効果なし。東洋人では延命効果を示唆）
- 平成17年 1月 4日 英国ア社がEMA（欧州医薬品審査庁）に対するイレッサの承認申請を取下げ
- 1月20日～3月24日
第1回～第4回ゲフィチニブ検討会開催
（①ISEL試験について、②EGFR遺伝子変異の臨床応用について、③ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について）

平成19年2月1日

薬事・食品衛生審議会

医薬品等安全対策部会

安全対策調査会

ゲフィチニブに係る第Ⅲ相試験の結果及び ゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見

本調査会において、企業から提出された「1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行／転移性（ⅢB期／Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験」（以下「第Ⅲ相試験」という。）の結果について検討を行った。

第Ⅲ相試験の結果及びゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見は、次のとおりである。

第1 第Ⅲ相試験の結果について

1 結果の信頼性について

第Ⅲ相試験については、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性は確保されていると考えられた。

なお、第Ⅲ相試験は、ゲフィチニブの承認条件として国内で実施された試験であることから、その結果の信頼性について確認を行う必要があると考えられた。

2 有効性について

(1) 第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間については、市販後臨床試験実施計画書に基づき、Cox回帰分析が行われた。

(2) 企業から、上記(1)の解析の結果、

①全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことはできなかった(ハザード比=1.12(95%信頼区間0.89~1.40))、

②全生存期間において両群間に統計的に有意な差があることは示されなかった、

③全生存期間に与える後治療^{注)}の影響を評価することは困難であった、等の報告があった。

注) 別添参照

(3) 上記(1)の解析は、全生存期間におけるドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の効果が時間の経過にかかわらず一定であることを前提としているが、第Ⅲ相試験においては、当該効果が時間依存的に変化するという結果が出ており、その前提が成り立っているとは言い難い結果であった。また、後治療として、ゲフィチニブ群については87例(36%)にドセタキセルの投与が、ドセタキセル群については130例(53%)にゲフィチニブの投与が行われていることが、結果の解釈を難しくしていると考えられた。

(4) (3)のことから、第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間について、ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の治療効果が時間依存的に変化する現象を捉えることを目的として、時点ごとの生存率を評価指標として治療効果を時点ごとに推測する解析を行った。その結果、投与初期における生存率については、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆され、また、投与24ヶ月時点前後における生存率については、その信頼区間が広いため、この時点前後においてゲフィチニブ群がドセタキセル群よりも優れているということは積極的には言い難いが、治療効果の点推定値の結果からはゲフィチニブ群がドセタキセル群よりも良かった。

上記の結果及び臨床家の意見を踏まえると、1又は2レジメンの化学療法歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。)を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はないと考えられた。

なお、上記の結果については、患者背景、後治療の影響などが考えられるが、今回の解析結果からは、その理由を明らかにすることができなかったことから、これらの影響などについて、更に詳細な解析を実施する必要があると考えられた。

3 安全性について

第Ⅲ相試験における急性肺障害・間質性肺炎の発現頻度及び死亡率を含むゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であると考えられた。

第2 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について

1 上記第1の3のとおり、ゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、安全性に関しては、引き続き、少なくとも投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うなど、添付文書に記載

されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、現在の安全対策を継続することが適当である。

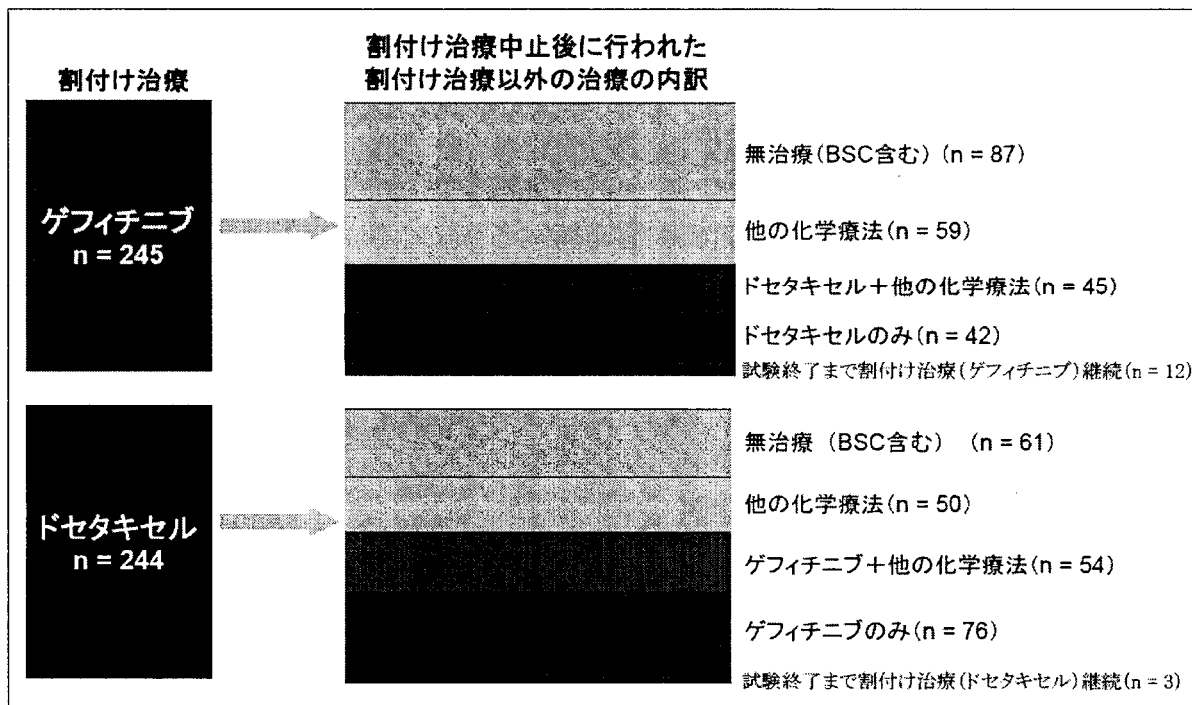
- 2 また、上記第1の2(4)の投与初期における生存率についてはドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆されたという第Ⅲ相試験の解析結果を踏まえると、厚生労働省は、下記3の詳細な解析の結果が報告されるまでの間、予防的な対応として、1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない旨について、第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう、企業に対し、医薬関係者に速やかに情報提供するよう指導することが適当である。
- 3 ゲフィチニブの臨床的有用性を評価するためには、上記第1の2(4)で示唆された結果を確認するとともに、患者背景、後治療の影響、未整理のデータなどについて更に詳細な解析を行い、その結果について検討する必要があると考えられることから、厚生労働省は、統計専門家に対し、第Ⅲ相試験の結果のうち有効性に係る詳細な解析を依頼し、その結果を当調査会に報告することが適当である。また、企業に対しても、同様に詳細な解析を行い、その結果を当調査会に報告するよう指導することが適当である。
- 4 上記3の詳細な解析を行う上で、第Ⅲ相試験に係る資料の信頼性が確保されていることが重要であることから、厚生労働省は、当該資料が、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」に従って収集され、かつ、作成されたものであることを速やかに確認することが適当である。
- 5 患者情報の把握、ゲフィチニブの有効性と関係するEGFR遺伝子変異の解明等については、平成17年3月24日に開催されたゲフィチニブ検討会における当面の対応についての意見を踏まえ、企業は、随時、医薬品等安全対策部会に対応状況の報告を行ってきているが、より一層の取組みを図ることが適当である。

第Ⅲ相試験における後治療について

第Ⅲ相試験のプロトコール上、増悪以外の理由により、割り付けられた薬剤（ゲフィチニブ又はドセタキセル）の投与を中止した症例では、投与中止後「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン」により増悪を確認するまでは後治療を開始しないとされている。

また、後治療として、割り付けられた薬剤の再投与又は割り付けられなかった方の薬剤を含む治療を実施しない（ただし、患者の希望がある場合は、その限りではない。）こととされている。

その他の後治療に関しては、制限しないこととされている。



《企業提出資料より抜粋（平成19年2月1日安全対策調査会）》

1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験(V-15-32)追加解析

及び

INTEREST試験

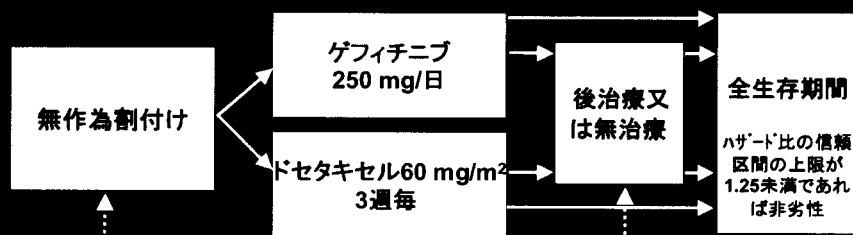
結果概要

アストラゼネカ株式会社

平成20年8月1日

平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会

V-15-32 試験デザイン



割付因子

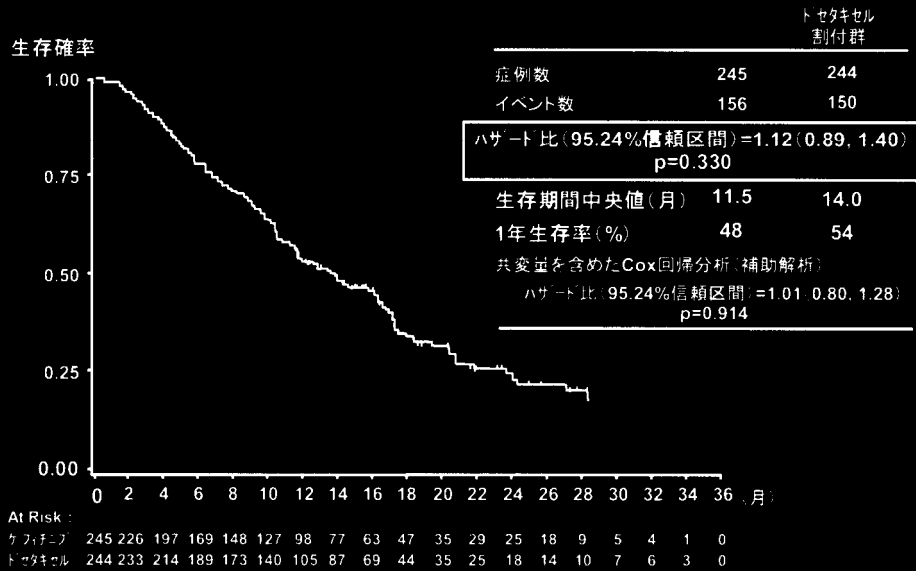
- 性別、Performance Status (PS) (0-1 vs 2)、組織型(腺癌 vs その他)、施設

患者の希望があった場合のみ、割付られた薬剤でない方の治療に切り替えてもよい

主な選択基準

- 進行/転移性: ⅢB期/Ⅳ期、又は術後再発の非小細胞肺癌患者
- 1又は2レジメンの化学療法治療歴: 少なくとも1レジメンは白金製剤を含む
- 年齢20歳以上
- 全身状態 PS 0~2

全生存期間 (ITT*)



*Intent-to-Treat: 無作為に割り付けられた全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

3

安全対策調査会 (平成19年2月1日開催) における検討結果に基づく指示

- 「第Ⅲ相試験について、患者背景、後治療の影響、未整理のデータ等について更に詳細な解析を行い、その結果を報告すること。」
- 本日の説明内容
 - 国内第Ⅲ相試験 (V-15-32) 追加解析
 - ◆ 患者背景
 - ◆ 後治療
 - ◆ EGFR関連バイオマーカー
 - INTEREST試験 (ゲフィチニブとドセタキセルの比較試験)
 - 現在実施中のIPASS試験について

4

追加解析

追加解析は、探索的、事後的、および
data driven的なものである

そのことを理解した上で結果を解釈する
必要がある

5

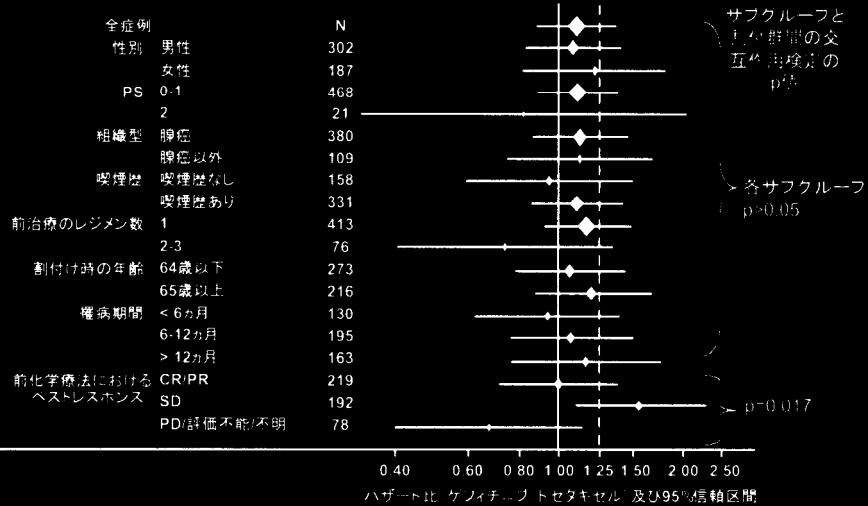
患者背景

各サブグループにおける
治療群間の比較

解析計画書で事前に計画された解析

全生存期間:各サブグループにおける 治療群間の比較

(ITT: ゲフィチニブ群245例、ドセタキセル群244例)

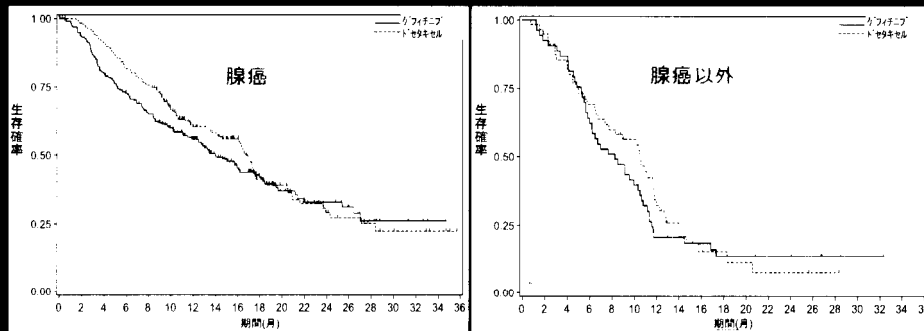


CR: 完全反応, PR: 部分反応, SD: 安定, PD: 減悪進行

ハザード比: ゲフィチニブ/ドセタキセル 及び95%信頼区間

割付け群が良好 ← → ドセタキセル割付け群が良好

両治療群ともに全生存期間が延長する サブグループ



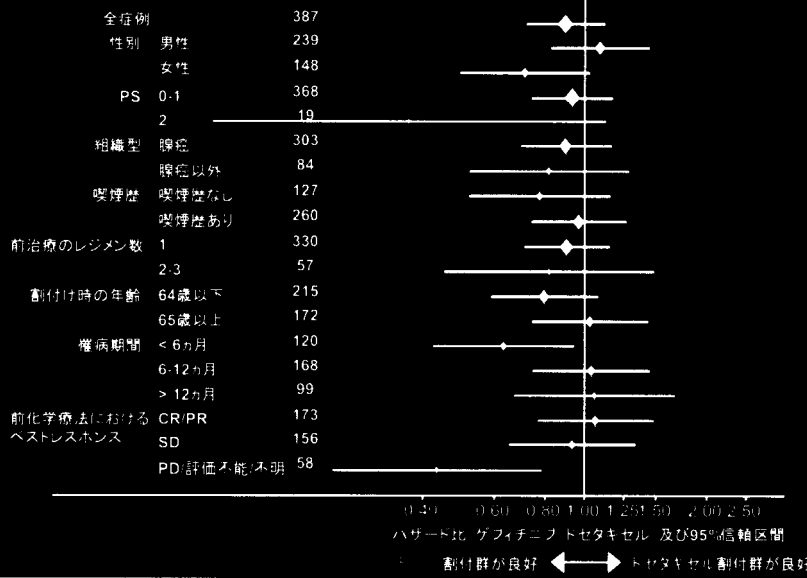
サブグループと
治療群間の
交互作用検定
p=0.725

	ゲフィチニブ	ドセタキセル
症例数	112	123
イベント数	11	16
ハザード比 (95%信頼区間)= 1.14 (0.87, 1.49) (p=0.42)		
1年生存率	14%	16%

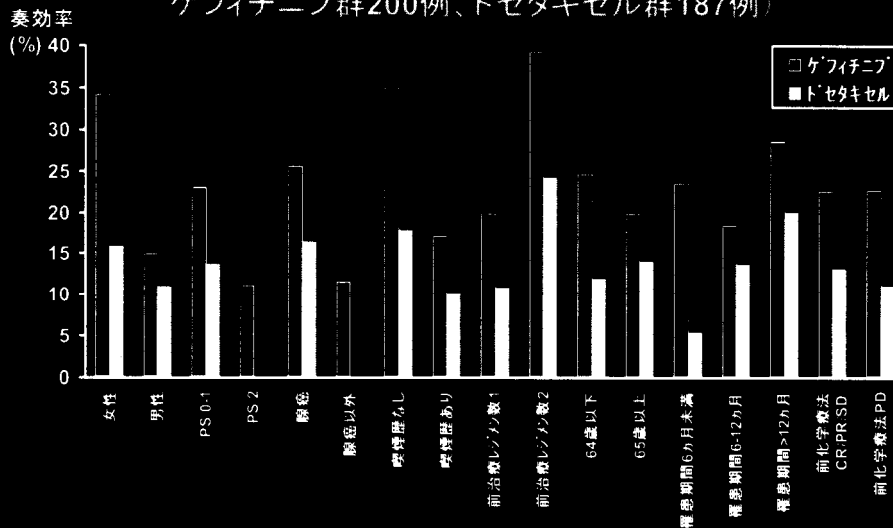
	ゲフィチニブ	ドセタキセル
症例数	54	56
イベント数	4	4
ハザード比 (95%信頼区間)= 1.14 (0.75, 1.73) (p=0.52)		
1年生存率	20%	19%

女性、喫煙歴なし、PS0-1、罹病期間6ヵ月以上のサブグループについては同様の傾向

無増悪生存期間:各サブグループにおける治療群間の比較 (抗腫瘍効果評価対象症例: ゲフィチニブ群200例、ドセタキセル群187例)



奏効率:各サブグループにおける治療群間の比較 (抗腫瘍効果評価対象症例: ゲフィチニブ群200例、ドセタキセル群187例)



まとめ：各サブグループにおける治療群間の比較

- 主要評価項目である全生存期間について、各サブグループにおいて治療群間を比較した場合、ドセタキセルと比較してゲフィチニブの効果がより高いサブグループは明らかにならなかった。
 - イレッサ割付群で生存期間が長かったサブグループでは、ドセタキセル割付群でも生存期間が長かった
- なお、副次的評価項目も含めてではあるが、いくつかのサブグループでは、ドセタキセルと比較してゲフィチニブが有効である傾向が示唆された。
 - 全生存期間 前治療のレジメン数が2～3、前化学療法におけるベストレスポンスがPD
 - 無増悪生存期間 女性、PS 2、罹病期間が6カ月未満、前化学療法におけるベストレスポンスがPD
 - 奏効率 PS 2、罹病期間が6カ月未満 等
- しかし、今回の結果から、これらのサブグループに関して最終的に結論付けることはできなかった。

11

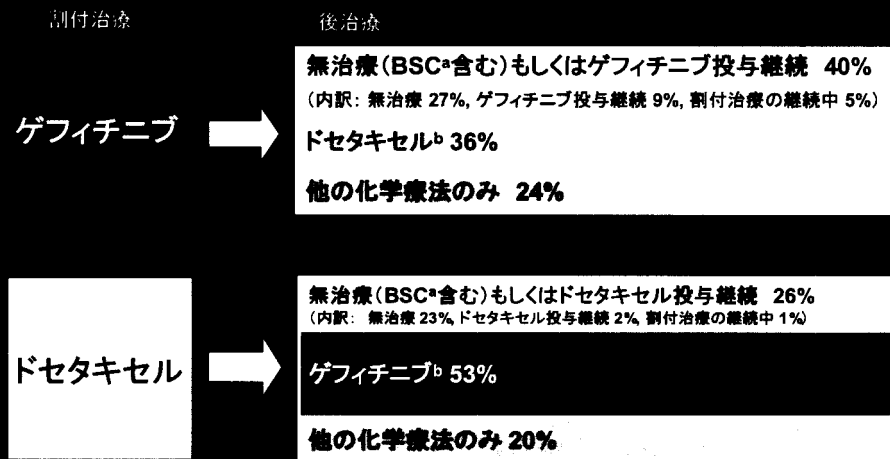
後治療の影響

割付け治療の中止後に行われる
抗がん剤治療

後治療の要約

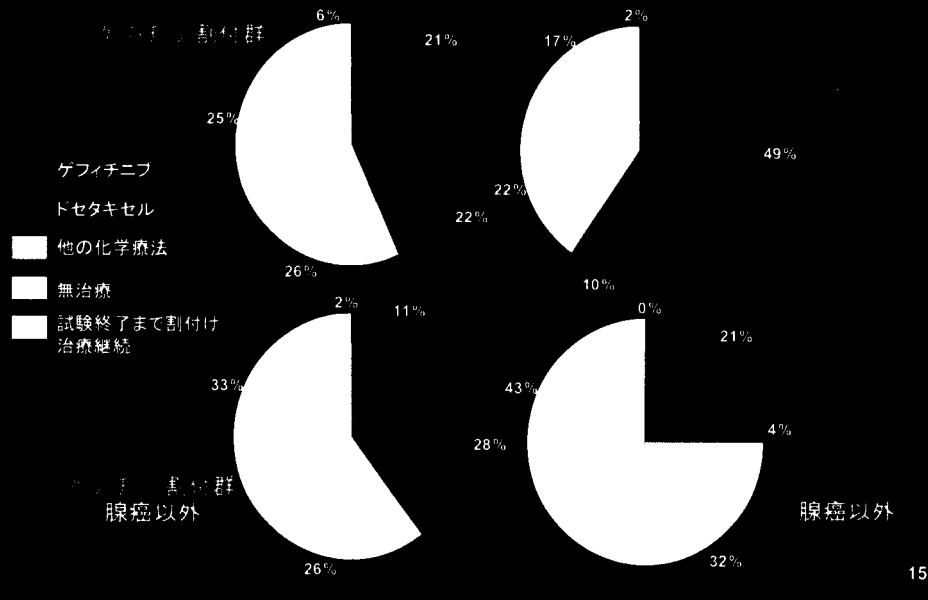
後治療の内訳

ドセタキセル割付群ではゲフィチニブによる後治療の割合が高い



^aBSC: Best Supportive Care, ^b他の化学療法も受けつづけた患者を指す

患者背景の違いによる後治療の種類の違い(組織型)



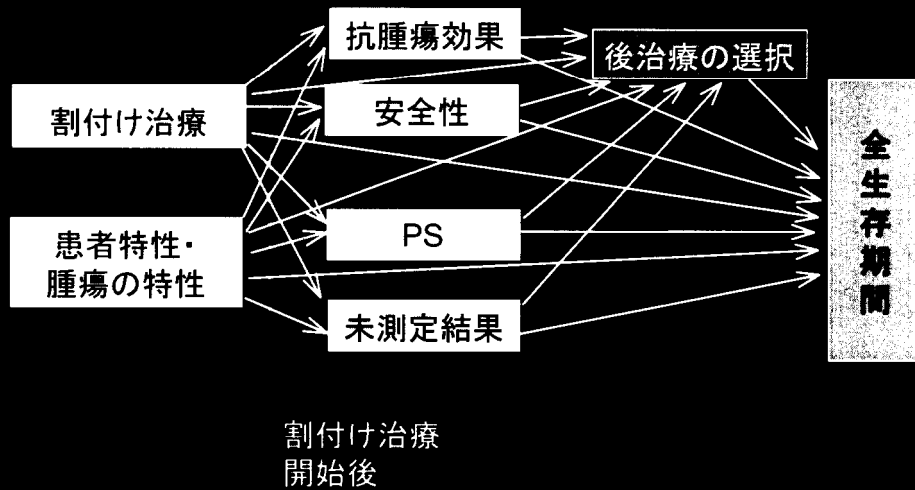
15

後治療の選択

- 無作為化されておらず、アンバランス
- 下記のものに依存する:
 - 割付け治療開始前に測定される変数
 - ◆ 割付け治療
 - ◆ 患者特性、腫瘍の特性
 - 割付け治療開始後に測定され、割付け治療の影響を受ける変数
 - ◆ 抗腫瘍効果
 - ◆ 安全性
 - ◆ PS
 - ◆ 他の未収集の結果

16

後治療の選択は割付け治療の結果の影響を受ける



17

無作為化からの全生存期間についての
割付治療および最初の後治療に関する
記述統計

記述統計の手法

割付治療 (G又はD)、最初の後治療 (G, D, O, N) の組み合わせにより定義される8つのサブグループについて、無作為化からの全生存期間のKaplan-Meierプロットを作成

割付治療→最初の後治療:

G→D, D→G,

G→N, D→N,

G→G, D→D,

G→O, D→O

割付治療を継続中の患者のデータは解析から除く

最初の後治療はランダム化されたものではなく、割付治療の終了後に医師又は患者によって選択されたものである。

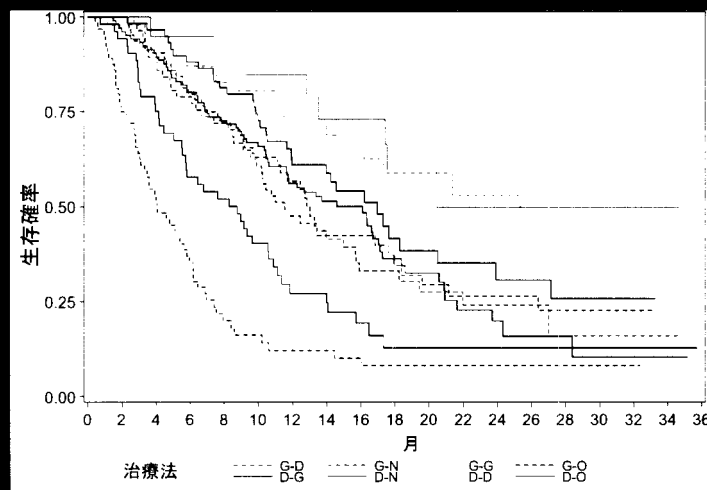
サブグループは割付治療の開始後に得られたデータに基づいて定義されたもの

測定および未観測の患者特性がサブグループ間で異なると考えられる

そのため、生存期間の差は治療法によるものかもしれないし、患者特性によるものかもしれない

19

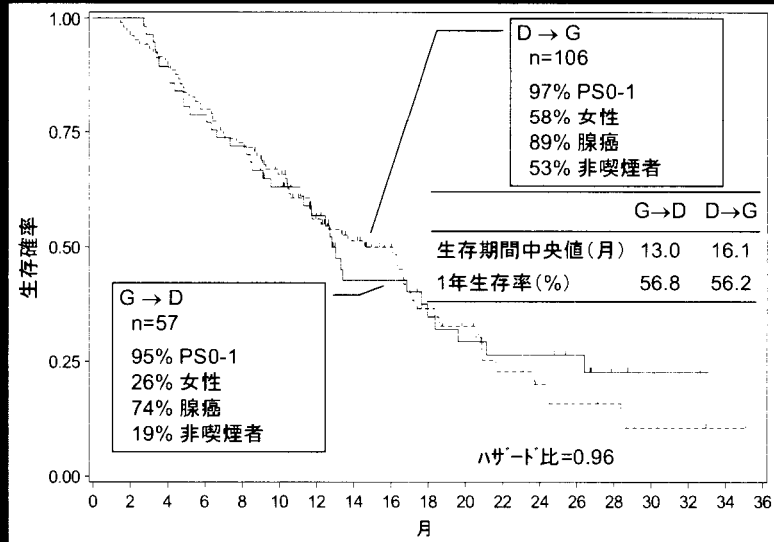
割付治療および最初の後治療別 全生存期間



生存期間の差は治療法によるものかもしれないし、患者特性によるものかもしれない

20

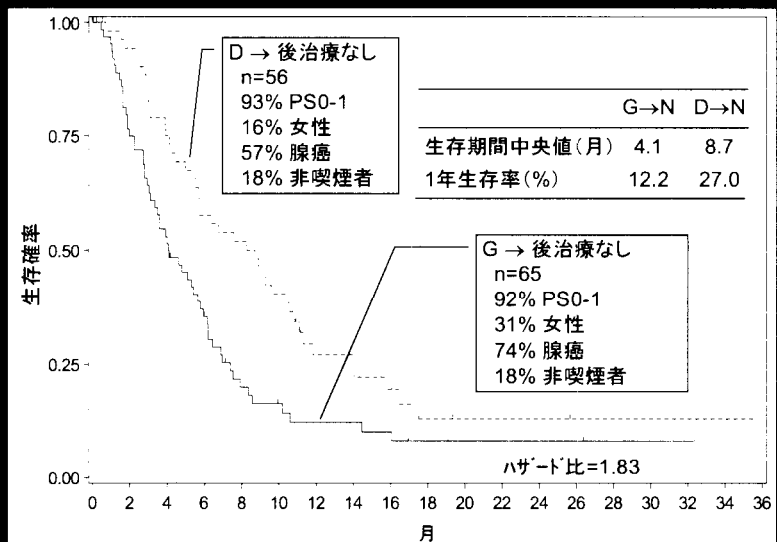
治療法のクロスオーバーがあった患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたカクテル解析であることを考慮すること

21

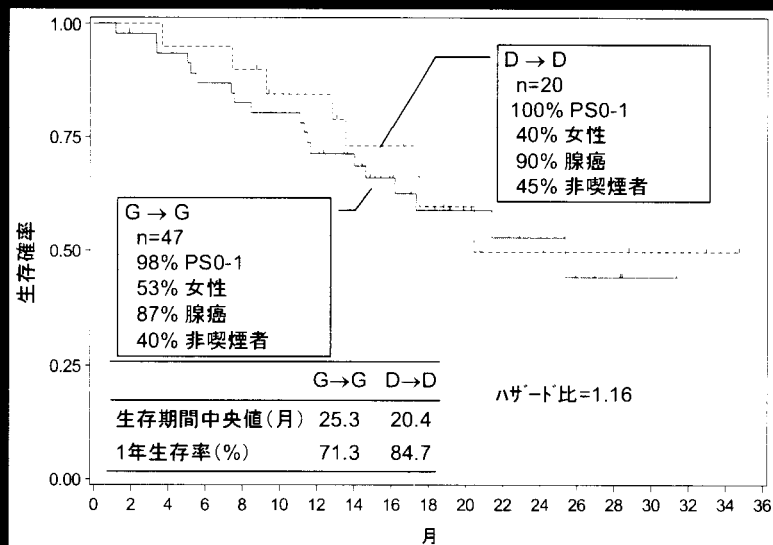
後治療なしの患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたカクテル解析であることを考慮すること

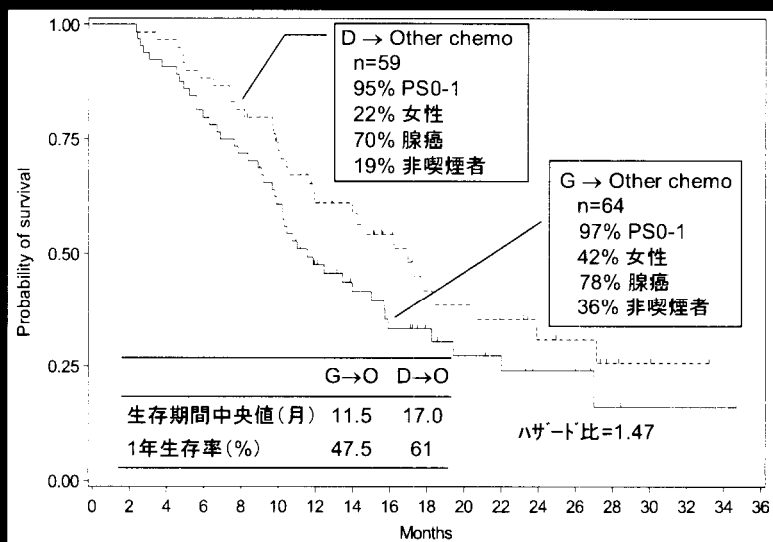
22

割付治療を継続した患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたワカールの解析である点を考慮すること

他の化学療法を用いた患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたワカールの解析である点を考慮すること

要約

割付治療および後治療別の全生存期間

サブグループ間の背景因子は大きく異なっていた。

「クロスオーバー」のあるサブグループの生存期間は割付治療群間で類似していた。

全サブグループの中で、後治療なしのサブグループが、特にゲフィチニブ割付群において、生存期間が最も短かった

しかし、この解析は割付治療中止後、即同一治療を受けた患者を除外している

後治療として割付治療を継続した患者での生存期間は長かった。

サブグループはランダム化されていないため、解釈は非常に困難

各サブグループごとに予後は異なると考えられる

生存期間の差が、治療法によるものか、患者特性によるものか、あるいは他の未測定の変因によるものかを識別することは不可能

25

後治療：全生存期間に与える影響を
評価する試み

全生存期間に対する後治療の影響を 評価するための探索的解析

- 後治療の選択は割付治療の影響を直接・間接的に受けたものであるため、それを適切に調整できる方法を用いる必要がある
- Yamaguchi and Ohashi (2004)は後治療の影響を調整するために structural nested failure time (SNFT) modelを用いることを提案した

27

SNFT model

幾つかの仮定が必要で、なおかつ、その仮定の妥当性の検証は困難

例) Model structure, no unmeasured confounders

全種類の後治療を同時にモデル化する際に技術的な限界があった

一度にたった1つの後治療の効果しかモデルに含めることができない

最初の後治療しかモデルに含めることができず、また、その効果が死亡まで持続すると仮定する

反対の治療法へクロス・オーバーした症例数が2群間でバランスしていたとした場合や、全ての後治療(ゲフィチニブ、ドセタキセル、その他)が2群間でバランスしていたとした場合の結果について評価できない

結果

両群において最初の後治療がゲフィチニブでなかった(すなわち、ドセタキセル、他の化学療法、あるいは後治療なし)というように調整したモデル解析

この調整を行うと、ゲフィチニブ群の生存期間はドセタキセル群よりも短い傾向が見られた

両群において最初の後治療がドセタキセルでなかった(すなわち、ゲフィチニブ、他の化学療法、あるいは後治療なし)というように調整したモデル解析

この調整を行うと、ゲフィチニブ群の生存期間はドセタキセル群よりも短い傾向が見られた

28

まとめ：後治療

- 後治療が全生存期間に影響を与えた可能性が考えられる。
- 後治療が全生存期間に与える影響の大きさを正確に評価することは非常に困難である。
 - 後治療の選択は無作為割付けされておらず、不均衡がある。
 - 割付け治療の効果と後治療の選択は交絡していることから、割付け治療の効果と後治療の効果とを分離することはできない。
 - 理論上、後治療が全生存期間に影響を及ぼすと考えられる。しかしながら、本試験はこのような仮説を検証できるようにデザインされていない。
 - 探索的にSNFTモデルを用いた解析を試みた結果、主要な解析結果の解釈に影響を与えるような新たな知見は得られなかった。SNFTモデルは多くの仮定を必要とする解析法であり、本試験のデータへの応用上の問題がある。
- 副次的評価項目である無増悪生存期間や奏効率は後治療にほとんど影響されていないと考えられ、ドセタキセルと同等もしくはゲフィチニブにおいて良好であった。

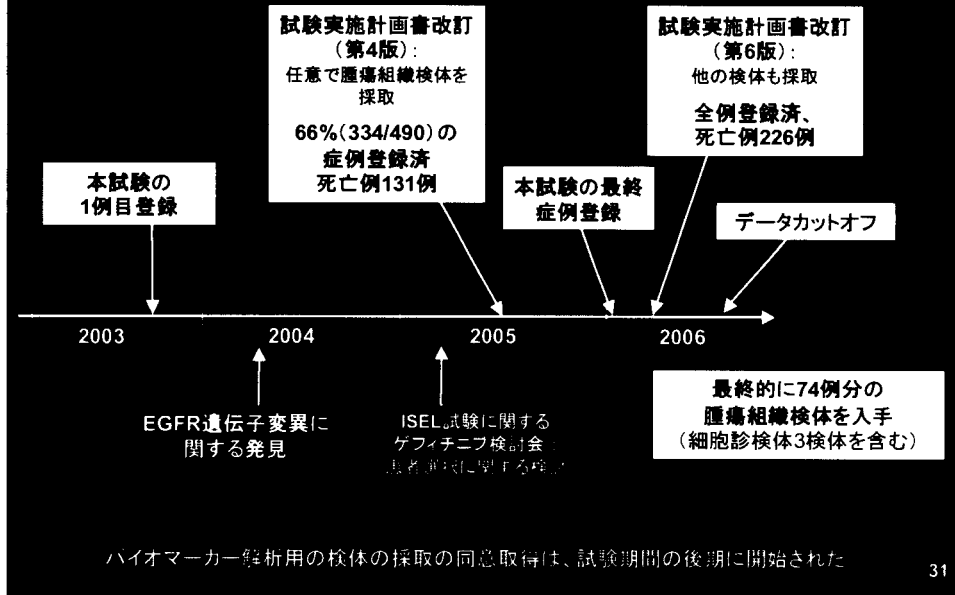
29

EGFR^a 関連バイオマーカーに関する サブグループ解析

EGFR遺伝子変異

^aEGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)

本試験の実施とEGFR遺伝子変異検討に関する経緯



31

検体を提供した患者及び全体での患者背景

N (%)	EGFR遺伝子変異評価可能例 (N=57)	全体 (N=489)
女性	29 (51%)	187 (38%)
喫煙歴なし	27 (47%)	158 (32%)
腺癌	46 (81%)	380 (78%)
PS 0	27 (47%)	178 (36%)
罹病期間 >12ヶ月	31 (54%)	163 (33%)
前化学療法におけるベストレスポンスCR/PR	26 (46%)	219 (45%)
全生存期間 ハザード比及び95%信頼区間	1.24 (0.45-3.42)	1.12 (0.89-1.40)
無増悪生存期間 ハザード比及び95%信頼区間	0.87 (0.42-1.80)	0.90 (0.72-1.12)
奏効率 ゲフィチニブ割付群	30.0% (6/20)	22.5% (45/200)
奏効率 トセタキセル割付群	25.0% (5/20)	12.8% (24/187)

試験全体の患者のうち11.7%からEGFR遺伝子変異の評価が可能な検体が得られた

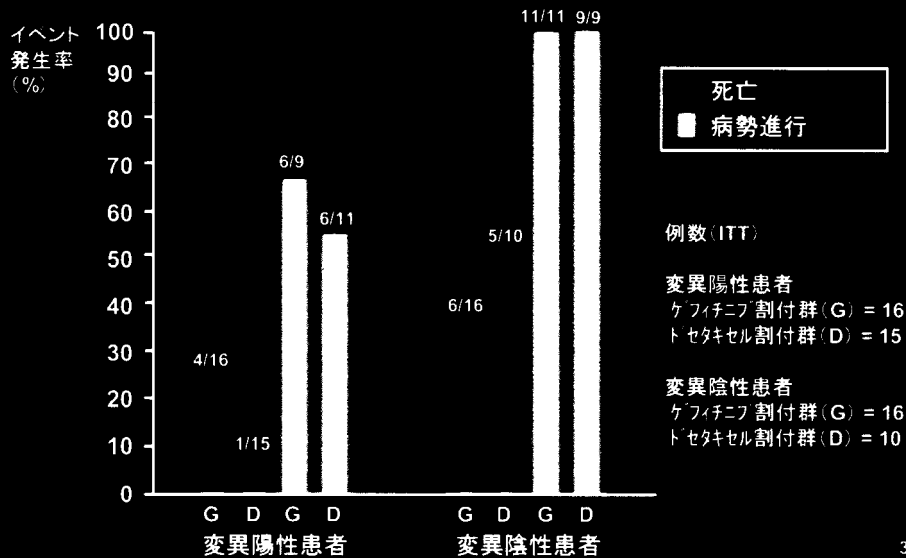
なお、全検体中での遺伝子変異陽性の割合は54.4% (31/57)であった

遺伝子配列測定により遺伝子変異を測定

EGFR遺伝子変異陽性患者の割合は、ゲフィチニブ割付群で30.0% (6/20)、トセタキセル割付群で25.0% (5/20)であった

32

EGFR遺伝子変異陽性患者及び陰性患者におけるイベント発生率



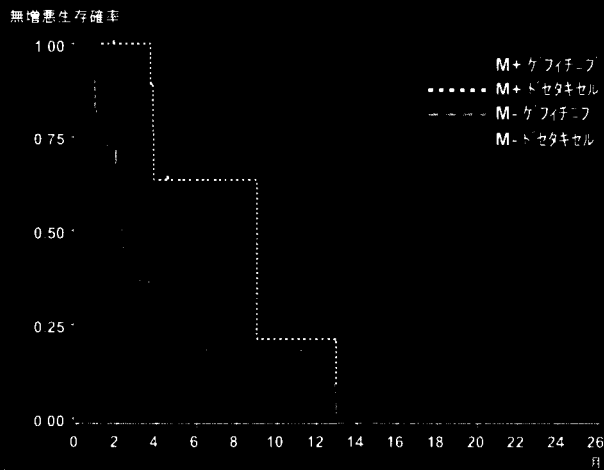
33

EGFR遺伝子変異に関する解析の問題点

- 死亡例が非常に少ないため、全生存期間に関して意味のある評価をすることは困難である。
 - EGFR遺伝子変異陽性患者 (M+) で 5例、陰性患者 (M-) で 11例
- 無増悪生存期間及び奏効率に関しても、例数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

34

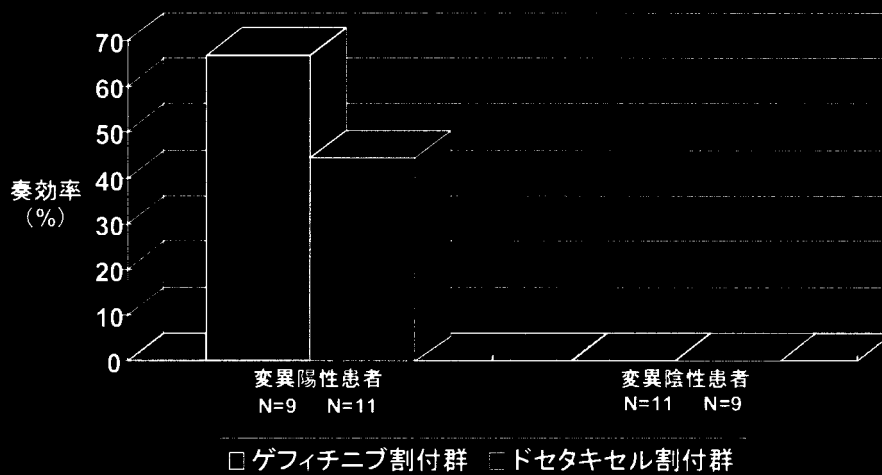
治療群及びEGFR遺伝子変異の有無別での 無増悪生存期間（抗腫瘍効果評価対象症例）



M+	vs トセタキセル
	ハサート比0.74
	95%信頼区間0.22-2.46
	N=20、イベント数=12
M-	vs
	ハサート比0.85
	95%信頼区間0.34-2.15
	N=20、イベント数=20
ゲフィチニブ	vs トセタキセル
	ハサート比0.33
	95%信頼区間0.11-0.97
	N=20、イベント数=17
トセタキセル M+	vs
	ハサート比0.15
	95%信頼区間0.04-0.57
	N=20、イベント数=15

35

治療群及びEGFR遺伝子変異の有無別での 奏効率（抗腫瘍効果評価対象症例）



36

まとめ： EGFR遺伝子変異に関する解析

- 本試験において、EGFR遺伝子変異の有無に関して可能な限り多くの情報を収集するために様々な取り組みを行った。
- 解析結果の解釈には注意が必要である。
 - データが非常に少ないため最終的な結論は得られない
 - バイオマーカーの評価が可能な検体が得られた患者は、本試験の患者全体を代表する患者層ではなかった
- 評価可能な検体が得られた患者では、ゲフィチニブ割付群、ドセタキセル割付群のいずれにおいても、EGFR遺伝子変異陽性の患者では陰性の患者に比べて効果が高いことが示唆された。
 - ゲフィチニブに関しては、これまでに報告されたゲフィチニブの臨床試験結果や日本肺癌学会のガイドラインの記載内容と一貫したものであった
 - 本試験ではドセタキセルに関して新たなデータが得られた。しかし、これらの知見を支持する過去の文献報告等が非常に少ないため、本試験結果をもって結論付けることは困難である。

37

V-15-32試験 まとめ(1)

- 本試験では、全生存期間におけるゲフィチニブ割付群のドセタキセル割付群に対する非劣性を示すという主要目的は達成されなかった。(ハザード比(95.24%信頼区間)=1.12(0.89, 1.40)p=0.330)
- 本試験でのゲフィチニブに関する結果は、これまでに日本やアジアにおいて報告されたゲフィチニブに関する様々な知見と一貫したものであると考えられる。
 - ゲフィチニブの生存期間中央値は11.5ヵ月 (IDEAL 1試験では13.8ヵ月 [Nishiwaki et al 2004]、ISEL試験のアジア人サブグループでは9.5ヵ月 [Chang et al 2006])
 - ゲフィチニブ割付群内においては、女性、非喫煙者、腺癌のサブグループでは、各々、男性、喫煙者、腺癌以外の組織型のサブグループよりも効果が高いことが示唆された

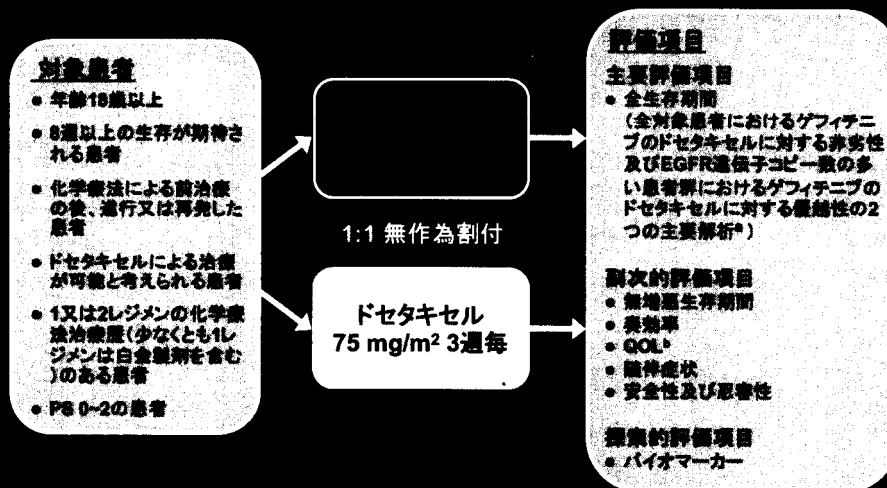
38

V-15-32試験 まとめ(2)

- 全生存期間の結果を解釈するために様々な解析を行った。
- しかしながら、当初予測した以上に多くの後治療が行われたことから、全生存期間の結果の解釈が複雑になっている。したがって、主要評価項目である全生存期間について確固たる結論を導くことは困難である。
- サブグループ解析(患者背景及びバイオマーカー)の結果、ドセタキセルに比べてゲフィチニブの効果が明らかに高いことが予測されるサブグループは特定されなかった。
 - しかしながら、患者数が少ないサブグループもあり、また、試験全体として主要目的を達していないことから、最終的に結論付けることはできない。

フラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴を有する
局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者(NSCLC)
におけるゲフィチニブとドセタキセルの多施設共同
非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相試験
(INTEREST試験)

INTEREST 試験デザイン



* 種々の多中点を比較
† QOL: Quality of Life (生活の質)

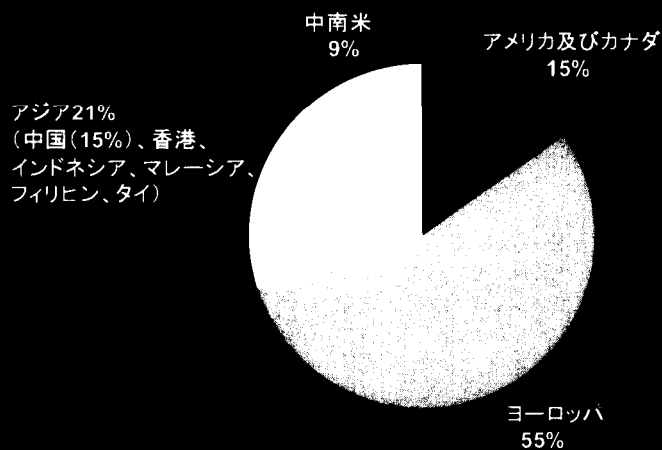
41

試験の実施状況

- 24カ国149施設が参加
- 無作為割付症例数: 1466例
- 登録期間: 2004年3月~2006年2月
- Per-Protocol (PP) 解析対象集団の1433例のうち、死亡例は1169例(81.6%)
- 平均投与期間
 - ゲフィチニブ割付群 4.4ヵ月
 - トセタキセル割付群 3.0ヵ月
- ドセタキセルの投与サイクル数の中央値(範囲): 4(1~24)
 - 82.2%は減量なして投与されていた

42

地域別の登録症例の割合 (N=1466)



※し、本資料中で「アジア人」という場合は、登録された地域にかかわらず、人種が東洋人である者を指す。

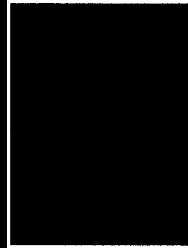
患者背景 (ITT)

	ゲフィチニブ割付群、% (N=733)	トセタキセル割付群、% (N=733)
年齢64歳以下	61	67
女性	36	33
PS 0, 1, 2*	30, 58, 12	25, 63, 12
喫煙歴なし†	20	20
前治療のレジメン数1‡	84	83
アジア人	21	23
腺癌§	54	55
罹病期間 <6ヵ月、6-12ヵ月、>12ヵ月	26, 38, 35	27, 37, 35
前化学療法: 白金製剤に抵抗性‖、白金製剤による治療歴あり、	54, 45	56, 42
前化学療法: ハクリタキセルに抵抗性‖、ハクリタキセルによる治療歴あり、ハクリタキセルによる治療歴なし、	9, 9, 81	8, 9, 82
前化学療法におけるベストレスポンス: CR/PR, SD, PD	27, 41, 26	31, 38, 25
局所進行非小細胞肺癌	14	13

* PSはECOGスコア、† 喫煙歴なしとは治療開始前6ヵ月以内に喫煙歴がなかったものを指す。

後治療の内訳 (ITT)

割付け治療



EGFRチロシキナーゼ阻害剤以外の後治療なし 54%
(無治療49%, ゲフィチニブ4%, エルロチニブ1%)

ドセタキセル[®] 31%

ドセタキセル以外の化学療法 15%

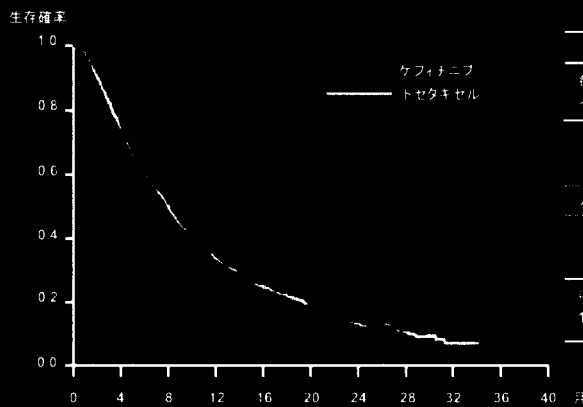


ドセタキセル以外の後治療なし 53%
(無治療52%, ドセタキセル1%)

EGFRチロシキナーゼ阻害剤以外の化学療法 10%

さらに他の化学療法やエルロチニブによる後治療も受けている患者を含む。ただし、放射線療法、手術、免疫療法、その他の治療は無く

全体における全生存期間 (PP)



全生存期間 (PP)	
症例数	723 (Gefitinib) / 710 (Docetaxel)
イベント数	593 (82.0%) / 576 (81.1%)
プロトコルで規定された主解析 共変量なしのCox回帰分析	
ハザード比 96% 信頼区間 = 1.020 (0.905, 1.150)	
全生存期間 (中位値) (95% CI)	
Geftinib	7.6 (6.7, 8.5)
Docetaxel	8.0 (7.1, 8.9)
1年生存率	32% / 34%

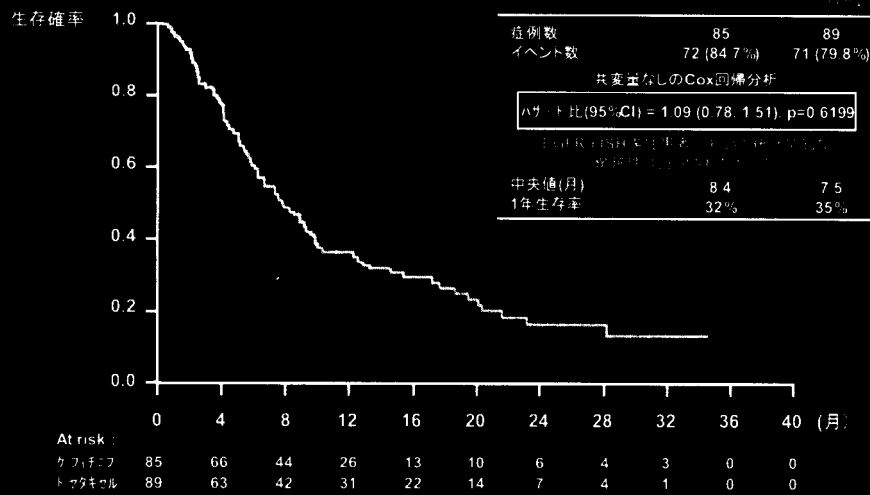
At risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
ゲフィチニブ	723	518	336	225	131	83	50	31	14	0	0
ドセタキセル	710	503	339	228	139	89	46	24	7	0	0

• 全生存期間 (PP) は、規定された生存率 (1年生存率) のハザード比 (HR) と、ドセタキセルと比較して、ゲフィチニブが有意に劣ることを示す結果を示唆する。 (HR = 1.020, 95% CI = 0.905, 1.150)

• この結果は、オーストラリアのランダム化比較試験 (GEMINI-2) の結果と一致する。 (HR = 1.020, 95% CI = 0.905, 1.150)

ゲフィチニブは、全生存期間 (PP) のハザード比 (HR) と、ドセタキセルと比較して、有意に劣ることを示唆する結果を示唆する。

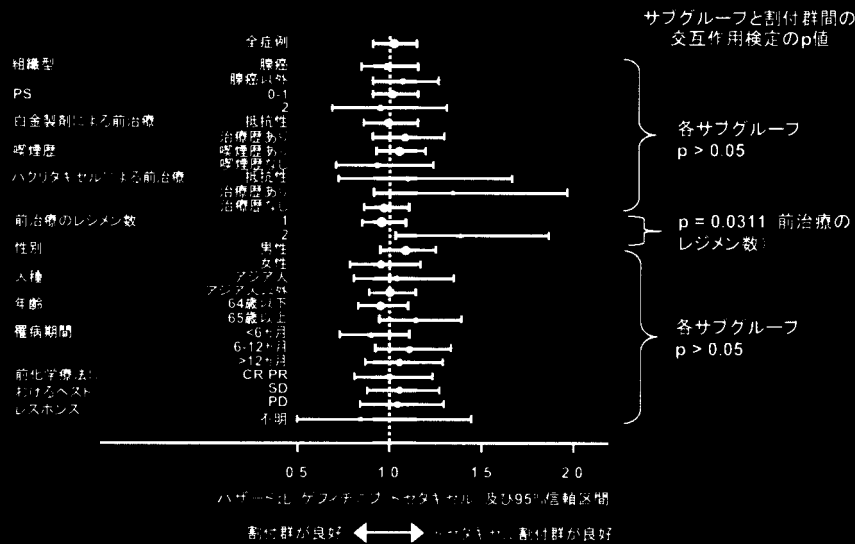
EGFR遺伝子コピー数が多い患者における 全生存期間 (ITT)



FISH, fluorescence in situ hybridization (蛍光in situハイブリダイゼーション). CI: 信頼区間

47

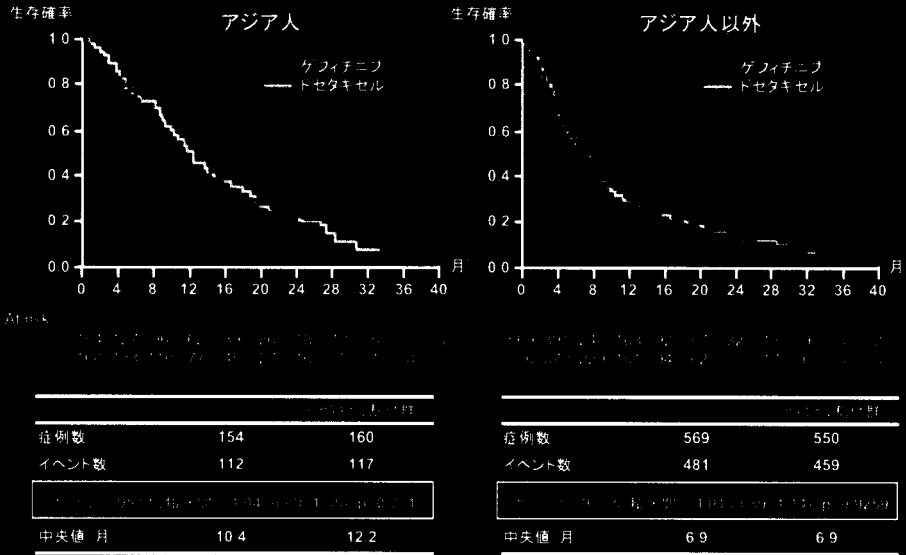
事前に規定していたサブグループにおける全生存期間 (PP: ゲフィチブ群723例, ドセタキセル群710例)



図を正確に読み取るには必ず資料を参照してください。

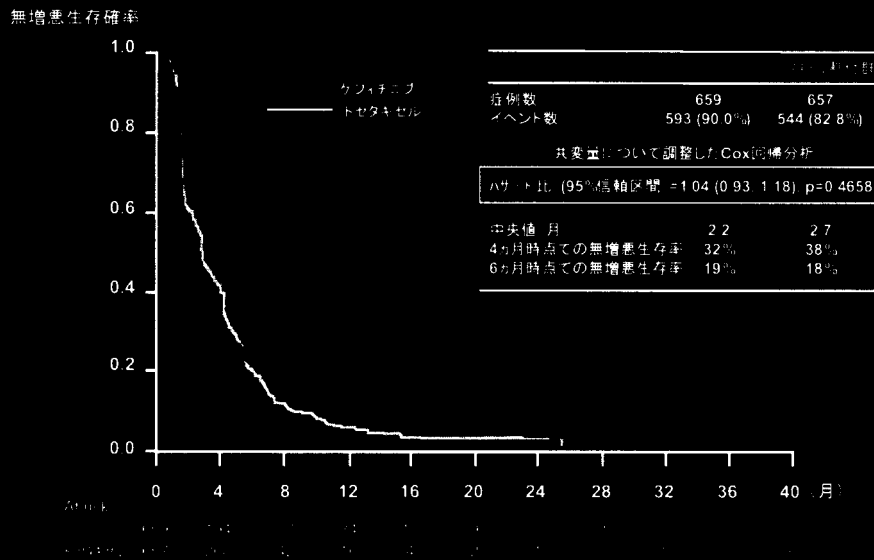
48

人種ごとの全生存期間



49

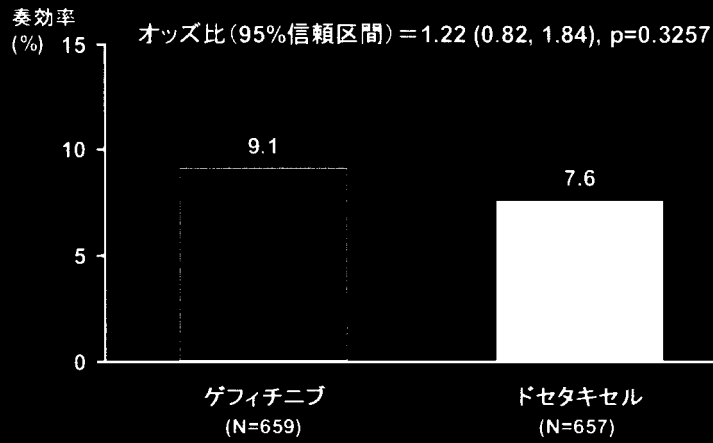
無増悪生存期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



50

抗腫瘍効果 (RECIST^a規準による)

(抗腫瘍効果評価対象症例)

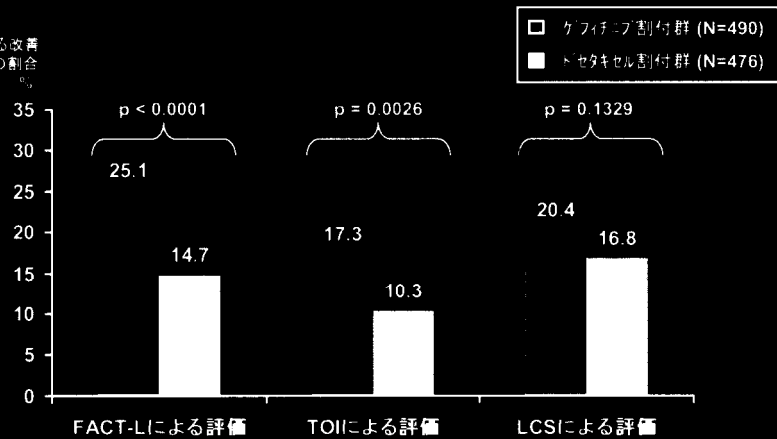


- ・抗腫瘍効果は、主治医による中央読影の判定結果から自動的に算出
- ・オッズ比が1を超えている場合、ゲフィチニブにおいて奏効する確率が高いことが示唆される
- ・オッズ比及びp値は、共変子について調整したロジスティック回帰分析による
- ・RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (実形がんの効果判定規準)

51

QOL及び随伴症状改善率 (QOL評価対象症例)

臨床的に意義のある改善
が認められた症例の割合
(%)



- ・p値は共変子について調整したロジスティック回帰分析による
- ・臨床的に意義のある改善とは、FACT-LI及びTOI (3項目中2項目以上) の改善、LCSによる評価で12ポイントの改善が認められている場合を意味している
- ・FACT-LI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung, TOI: Trial Outcome Index, LCS: リンパ管炎スコア

52

有害事象のまとめ

例数 (%)	有害事象		治療関連有害事象 (副作用) ^a	
	ドセタキセル 群 (N=715)	ケフィーフ 群 (N=729)	ドセタキセル 群 (N=715)	ケフィーフ 群 (N=729)
有害事象	687 (94.2)	668 (93.4)	527 (72.3)	588 (82.2)
重篤な有害事象	161 (22.1)	210 (29.4)	28 (3.8)	130 (18.2)
有害事象による死亡	31 (4.3)	28 (3.9)	6 (0.8)	15 (2.1)
有害事象による中止	59 (8.1)	102 (14.3)	30 (4.1)	78 (10.9)
CTC ^b グレード3又は4の有害事象	272 (37.3)	400 (55.9)	62 (8.5)	291 (40.7)

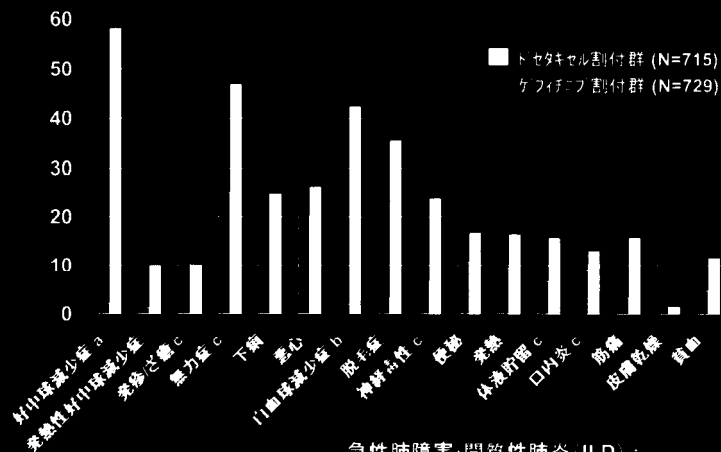
^a 非重篤な事象であることから致死には見られなかった

^b CTC: Common Toxicity Criteria (共通毒性基準)

53

主な有害事象

治療群間の発現頻度の差が3%を超える事象



急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) :
ドセタキセル群 1.1%

注: 発現頻度 (%) は、有害事象の発現した患者の数を全患者数で割った値を示す。また、発現頻度の差が3%を超える事象は、ドセタキセル群とケフィーフ群との間で比較した。また、発現頻度の差が3%を超える事象は、ドセタキセル群とケフィーフ群との間で比較した。また、発現頻度の差が3%を超える事象は、ドセタキセル群とケフィーフ群との間で比較した。

54

INTEREST試験の結論

- 全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性を示すという主要目的が達成された。

ハザード比はアジア人(1.04)とアジア人以外(1.01)で類似していた。

- 無増悪生存期間、奏効率、随伴症状改善率については、ゲフィチニブとドセタキセルとの間に差は認められなかった。
- ゲフィチニブの忍容性プロファイルはドセタキセルに比べて良好であった。
- ゲフィチニブの治療を受けた患者では、ドセタキセルに比べて臨床的に意義のあるQOLの改善がみられた患者の割合が高かった。

国内第Ⅲ相試験(V-15-32)及び INTEREST試験の比較

INTEREST試験とV-15-32試験 患者背景の比較 (ITT)

	INTEREST 全体 (n=1466)	INTEREST アジア人 (n=323)	INTEREST アジア人以外 (n=1143)	V-15-32 (n=489)
腺癌	57%	71%	52%	78%
PS 0, 1	88%	87%	89%	96%
喫煙歴なし	20%	51%	12%	32%
前治療のレジメン数 1	84%	73%	87%	84%
女性	35%	44%	32%	38%
64歳以下	64%	76%	61%	56%
前化学療法におけるベストレスポンスCR/PR	29%	19%	32%	45%
前化学療法におけるベストレスポンスPD/評価不能/不明	31%	29%	28%	18%
臨床病期 IV期	53%	52%	53%	63%

57

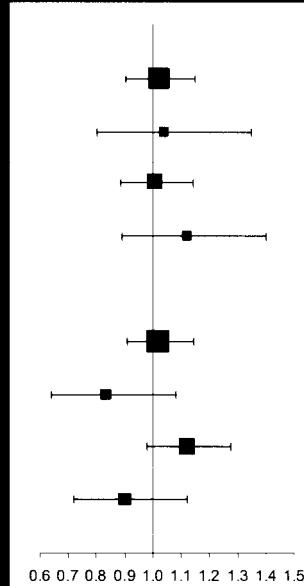
INTEREST試験とV-15-32試験 後治療の比較 (ITT)

	INTEREST (N=1466)	INTEREST アジア人 (N=323)	INTEREST アジア人以外 (N=1143)	V-15-32 (N=489)
ドセタキセル以外の後治療なし	54%	65%	53%	40%
	31%	25%	32%	36%
	15%	10%	15%	24%
ドセタキセル	53%	54%	53%	26%
	10%	10%	11%	20%

ドセタキセル以外の後治療なし: 10% (ドセタキセル以外の後治療なし) / 10% (ドセタキセル以外の後治療なし) / 11% (ドセタキセル以外の後治療なし) / 20% (ドセタキセル以外の後治療なし)

58

INTEREST試験とV-15-32試験：有効性の比較



カブリン フ トセアセル カブリン フ トセアセル

奏効率	
9.1%	7.6%
19.7%	8.7%
6.2%	7.3%
22.5%	12.8%

正方形の大きさはイベント数に比例

59

INTEREST試験とV-15-32試験 主な有効性及び安全性の結果の比較

	INTEREST N=1466 ITT	INTEREST アジア人 N=323 ITT	INTEREST アジア人以外 N=1143 ITT	V-15-32 N=489 ITT
全生存期間 ハザード比・信頼区間: p=0.73	1.02 (0.90-1.15)	1.04 (0.80-1.35) p=0.77	1.01 (0.89-1.14) p=0.93	1.12 (0.89-1.40) p=0.33
無増悪生存期間 ハザード比・信頼区間: p=0.47	1.04 (0.93-1.18)	0.83 (0.64-1.08) p=0.17	1.12 (0.98-1.28) p=0.10	0.90 (0.72-1.12) p=0.34
奏効率	vs 7.6% p=0.33	vs 8.7% p=0.008	vs 7.3% p=0.49	vs 12.8% p=0.009
FACT-L改善率	vs 15% p<0.0001	vs 17% p=0.0019	vs 14% p=0.0056	vs 14% p=0.023
TOI改善率	vs 10% p=0.0026	vs 12% p=0.0054	vs 10% p=0.08	vs 9% p=0.002
LCS改善率	vs 17% p=0.13	vs 16% p=0.25	vs 15% p=0.22	vs 20% p=0.56
CTCグレード3又は4の 有害事象発現頻度	vs 5%	vs 6.3%	vs 5.4%	vs 8.2%

※ 数字は有意差なしを示す

60

まとめ：ゲフィチニブとドセタキセルの 無作為化第Ⅲ相比較試験

- ゲフィチニブとドセタキセルとを比較する無作為化第Ⅲ相試験が2試験、合計約2000例を対象に実施され、一貫して以下のことが示された。
 - 全生存期間については、両群同じような傾向であった。国内臨床試験では、ゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性は証明されず、最も規模の大きな試験において、非劣性が証明された。
 - 無増悪生存期間について両群に差はみられなかった。
 - 奏効率については、両群で同様、もしくはゲフィチニブの方が高かった。
 - QOL改善を示した患者の割合はゲフィチニブの方が高かった。
 - 忍容性プロファイルはゲフィチニブにおいてより良好であった。

61

結論

- 国内第Ⅲ相試験(V-15-32)では、全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。(ハザード比(95.24%信頼区間)=1.12(0.89, 1.40), p=0.330)
- V-15-32試験結果をより詳細に解釈するために様々な試みを行ったが、確固たる結論は得られなかった。
- さらに大規模な試験(INTEREST試験)が、アジア人を含む患者を対象に実施された。INTEREST試験では、V-15-32試験よりも厳しい非劣性限界が設定されていたが、全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性が示された。(ハザード比(96%信頼区間)=1.020(0.905, 1.150))
- V-15-32及びINTERESTの両試験において、無増悪生存期間や随伴症状改善率に差はみられないこと、奏効率は同様もしくはゲフィチニブの方が高いこと、QOL改善や忍容性プロファイルはゲフィチニブの方が優れていることが一貫して示唆された。

62

アストラゼネカ社の見解

- V-15-32試験及びINTEREST試験の結果、さらにこれまでの多くの臨床経験から、ゲフィチニブは化学療法歴のある非小細胞肺癌の治療の有効な選択肢の一つであると考えられる。

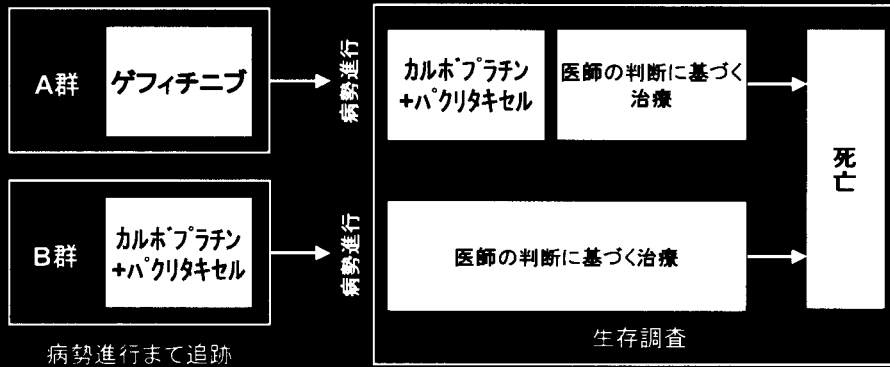
ただし、治療を選択する場合には、個々の患者において期待される利益と副作用とを十分に考慮することが必要である。

現在実施中の臨床試験：IPASS試験

IPASS 試験デザイン(1)

アジア人進行性(IIIB期又はIV期)非小細胞肺癌患者を対象に一次療法としてのゲフィチニブ250mgとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法の有効性、安全性及び忍容性を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間第III相試験

(A群又はB群に無作為割付け: 1:1の割合、非盲検、並行群間比較)



65

IPASS試験デザイン(2)

- 日本 232例、中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾、タイから合計1217例のアジア人患者を組み入れ
- 主要評価項目は無増悪生存期間。ハサート比の95%信頼区間の上限が1.20未満であれば非劣性
 - 一次療法における臨床試験では多くの後治療の使用が予想されることから、主要評価項目を全生存期間としなかった
- 副次的評価項目は全生存期間、奏効率、QOL、安全性。生存調査は、他の評価項目に関する主要な解析が終了した後も継続する
- 対象患者は臨床的な患者背景に基づいて選択。腺癌患者で、非喫煙者又は過去に軽度の喫煙歴のある患者。10 pack-year以下の喫煙があった患者で、本試験のDay1の15年以上前から現在まで継続して禁煙している
- EGFR遺伝子変異、EGFR FISH^{*}、EGFR蛋白発現の解析用に任意で肺癌組織検体を採取。55%程度の患者から検体が得られると予測。2008年2月29日現在、日本人患者において同意を取得し組織検体が採取できている患者の割合は58%。135/232
- 後治療。ゲフィチニブ割付け群の患者は病勢進行後、後治療としてカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法を受ける。カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法割付け群の患者の大部分は、後治療としてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けることが予想される

* FISH: Fluorescent In Situ Hybridization (蛍光in situハイブリダイゼーション)

66

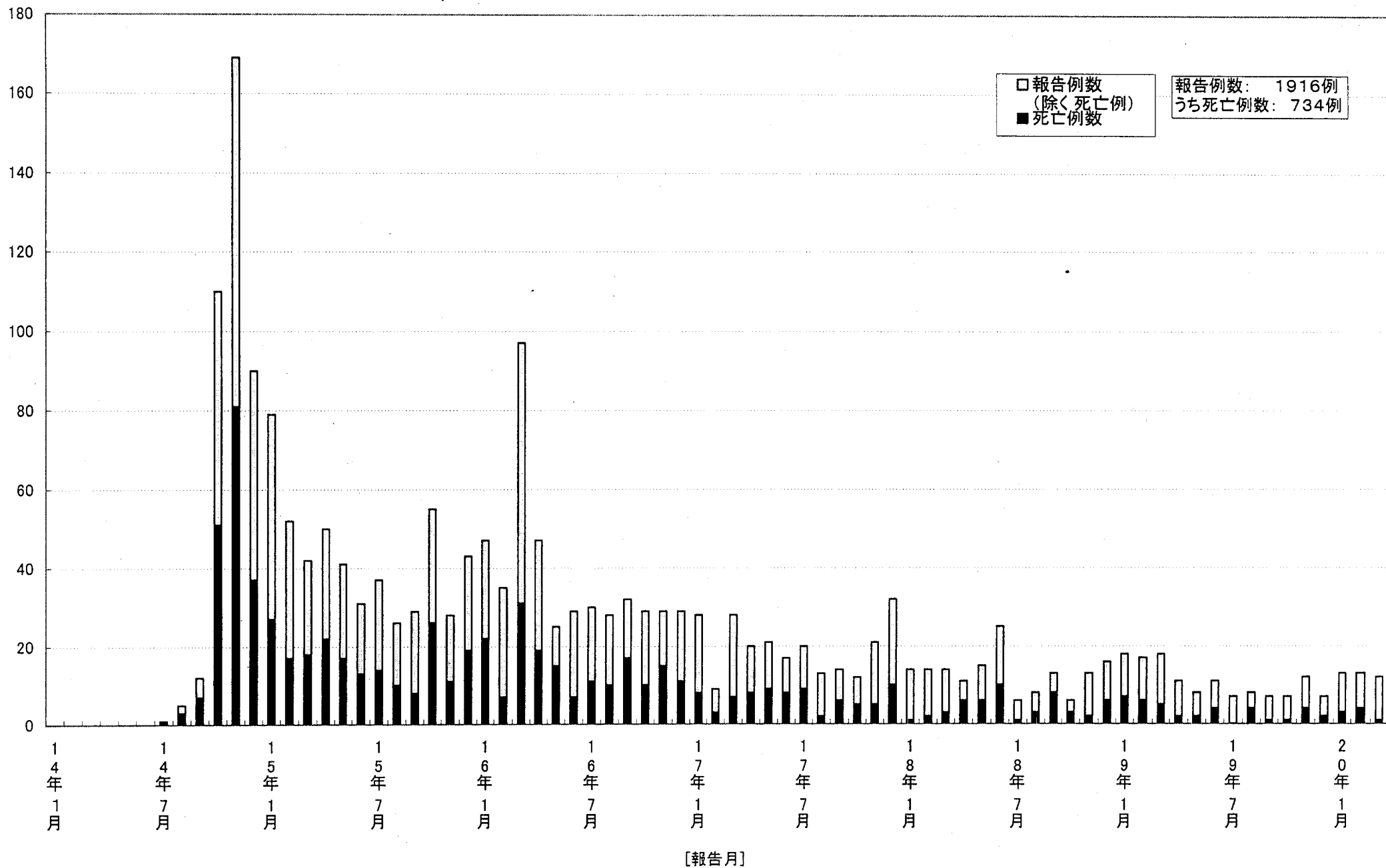
試験の進捗と予定

時期	予定	備考
2007年 10月12日	症例登録完了	1217例登録
2008年 第三四半期	主要な解析結果	主要評価項目(無増悪生存期間; 944例の増悪例が認められた時点)、 副次的評価項目(全生存期間*については予備データのみ)
2009年 第三四半期	追加解析結果	全生存期間*(944例の死亡例が認められた時点)

* 全生存期間は後治療による影響を大きく受け、解釈が困難になる可能性があることから、無増悪生存期間が最も適切な主要評価項目である

[件数]

ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の
報告例数及び死亡例数(平成20年3月31日現在)(報告月別集計)



ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告例数及び死亡例数

報告年月	報告例数	平成20年3月31日現在
		うち死亡例数
平成14年01月		
平成14年02月		
平成14年03月		
平成14年04月		
平成14年05月		
平成14年06月		
平成14年07月 (販売開始)	1	1
平成14年08月	5	3
平成14年09月	12	7
平成14年10月	110	51
平成14年11月	169	81
平成14年12月	90	37
平成15年01月	79	27
平成15年02月	52	17
平成15年03月	42	18
平成15年04月	50	22
平成15年05月	41	17
平成15年06月	31	13
平成15年07月	37	14
平成15年08月	26	10
平成15年09月	29	8
平成15年10月	55	26
平成15年11月	28	11
平成15年12月	43	19
平成16年01月	47	22
平成16年02月	35	7
平成16年03月	97	31
平成16年04月	47	19
平成16年05月	25	15
平成16年06月	29	7
平成16年07月	30	11
平成16年08月	28	10
平成16年09月	32	17
平成16年10月	29	10
平成16年11月	29	15
平成16年12月	29	11
平成17年01月	28	8
平成17年02月	9	3
平成17年03月	28	7
平成17年04月	20	8
平成17年05月	21	9
平成17年06月	17	8
平成17年07月	20	9
平成17年08月	13	2
平成17年09月	14	6
平成17年10月	12	5
平成17年11月	21	5
平成17年12月	32	10
平成18年01月	14	1
平成18年02月	14	2
平成18年03月	14	3
平成18年04月	11	6
平成18年05月	15	6
平成18年06月	25	10
平成18年07月	6	1
平成18年08月	8	3
平成18年09月	13	8
平成18年10月	6	3
平成18年11月	13	2
平成18年12月	16	6
平成19年01月	18	7
平成19年02月	17	6
平成19年03月	18	5
平成19年04月	11	2
平成19年05月	8	2
平成19年06月	11	4
平成19年07月	7	
平成19年08月	8	4
平成19年09月	7	1
平成19年10月	7	1
平成19年11月	12	4
平成19年12月	7	2
平成20年01月	13	3
平成20年02月	13	4
平成20年03月	12	1
総数	1916	734

ゲフィチニブに係る新規処方患者数及び継続投与患者数等

表1 2007年3月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年1-3月の新規処方患者数	1,952	1075	833	44
施設数 ^{*3}	1,755	358	1052	345
2007年3月末の継続投与患者数	6,575	3485	2900	190
施設数 ^{*3}	1,756	358	1053	345

表2 2007年6月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年4-6月の新規処方患者数	2,189	1194	941	54
施設数 ^{*3}	1,763	360	1049	354
2007年6月末の継続投与患者数	6,810	3706	2866	238
施設数 ^{*3}	1,763	360	1049	354

表3 2007年9月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年7-9月の新規処方患者数	2,041	1114	871	56
施設数 ^{*3}	1,787	360	1064	363
2007年9月末の継続投与患者数	6,562	3580	2774	208
施設数 ^{*3}	1,788	361	1064	363

表4 2007年12月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年10-12月の新規処方患者数	2,329	1220	1037	72
施設数 ^{*3}	1,769	363	1062	344
2007年12月末の継続投与患者数	7,095	3838	3008	249
施設数 ^{*3}	1,771	364	1063	344

表5 2008年3月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2008年1-3月の新規処方患者数	2,019	1080	891	48
施設数 ^{*3}	1,753	356	1059	338
2008年3月末の継続投与患者数	6,415	3538	2673	204
施設数 ^{*3}	1,754	357	1059	338

*1： 国立・国立病院機構・公立等のがんセンター、特定機能病院、がん診療連携拠点病院（2007年7月現在）

*2： 日本肺癌学会員又は日本癌治療学会員（2007年7月現在）

*3： 調査患者数の把握できた施設数。全納入施設数は、2007年1-3月：1,761、2007年4-6月：1,767、2007年7-9月：1,793、2007年10-12月：1,775、2008年1-3月：1,760。

1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験

結果概要

アストラゼネカ株式会社

平成19年2月1日

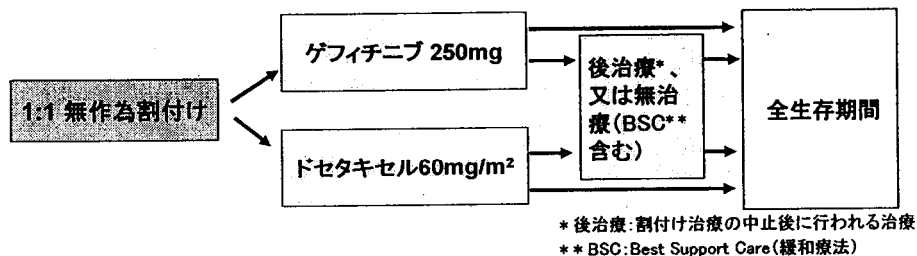
平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会

肺癌とその予後

- 肺癌は日本人における悪性腫瘍による死亡原因の第1位である。
- 進行肺癌の1次療法に最も多く処方されているレジメンは白金製剤をベースにした2剤併用療法である。
- 2次、3次療法適応患者における無治療時の生存期間中央値は4.6カ月である¹⁾。
- 本第Ⅲ相試験(試験番号:V-15-32)はゲフィチニブの承認条件として実施された試験でドセタキセルとの直接比較試験である。

¹⁾ Shepherd et al 2000

試験デザイン



主要評価項目

- 全生存期間
 - 共変量を考慮しない比例ハザードモデルに基づいたハザード比の信頼区間の上限が1.25以下であれば非劣性が結論づけられる
 - 最終解析の目標死亡例: 296例

主な選択基準

- 進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者
- 1又は2レジメンの化学療法治療歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む)
- 年齢20歳以上
- 全身状態: WHO Performance Status (PS)が0~2

3

副次的評価項目

- 有効性
 - 無増悪生存期間(PFS)
 - 治療成功期間(TTF)
 - 奏効率(ORR)
 - 病勢コントロール率(DCR)
- 随伴症状及びQOL
 - 肺癌サブスケール(LCS)による随伴症状の変化
 - QOL: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)*
- 安全性
 - 安全性及び忍容性

* 肺癌治療の機能的評価

4

臨床試験の実施状況

- 実施施設: 全国計50施設
- 無作為割付症例数: 490例
- 登録期間: 2003年9月～2006年1月
- 全生存期間のデータカットオフ日: 2006年10月31日
- データカットオフ日までの死亡: 306例(全症例の63%)
- 追跡期間(割付日～死亡又は最終生存確認日)の中央値: 21ヵ月

5

患者背景 (ITT*)

	ゲフィチニブ割付群 (n=245)	ドセタキセル割付群 (n=244)
年齢 64歳以下	56%	55%
65歳以上	44%	45%
性別 女性	38%	38%
男性	62%	62%
WHO PS 0	35%	38%
1	61%	58%
2	4%	4%
喫煙歴なし	29%	36%
喫煙歴あり		
試験開始前のみ	65%	55%
試験開始時に喫煙あり (毎日ではない)	<1%	0%
試験開始時に喫煙あり(毎日)	6%	9%

*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

6

前治療 (ITT*)

	ゲフィチニブ割付群 (n=245)	ドセタキセル割付群 (n=244)
前治療のレジメン数 1	87%	82%
2	13%	17%
放射線療法	32%	39%
前化学療法でのベストレスポンス		
完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)	46%	43%
安定(SD)	37%	41%
病勢進行(PD)、評価不能又は不明	17%	15%

*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

7

腫瘍の背景 (ITT*)

	ゲフィチニブ 割付群 (n=245)	ドセタキセル 割付群 (n=244)
扁平上皮癌	15%	17%
腺癌	78%	77%
その他	6%	7%
罹病期間 6ヵ月未満	29%	25%
6~12ヵ月	40%	39%
12ヵ月超	31%	36%
臨床病期 IIIB	19%	20%
臨床病期 IV	65%	61%
再発	16%	18%
開始時の標的病変あり	82%	77%

*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

8

投与状況 (安全性評価対象例)

	ゲフィチニブ 割付群 (n=244)	ドセタキセル 割付群 (n=239)
投与期間(最終投薬日-初回投薬日) の中央値(日)	58.5	63.0 *
休薬又は延期がみられた症例(%)	26%	52% **
50mg/m ² への減量がみられた症例(%)	—	10%
平均投薬遵守率(%) ***	97%	96%
投与サイクル数の中央値(範囲)	—	3 (1-12)

*ドセタキセルの投与期間=「最終投薬日」-「初回投薬日」+20日
 **ドセタキセル割付群で21日を超えて次回投与が行われた患者
 *** 投薬遵守率=(「投与期間」-「総休薬期間」)/「投与期間」×100

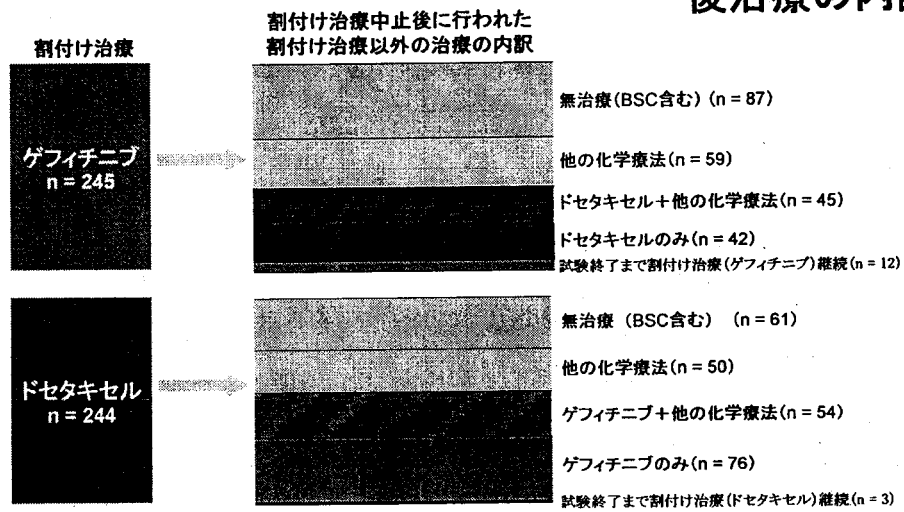
9

後治療

- ゲフィチニブ群に割付けられた症例：
 - 36%の症例に後治療としてドセタキセルが投与された
 - 40%の症例は無治療(BSC含む)又はゲフィチニブの投与が継続されていた
- ドセタキセル群に割付けられた症例：
 - 53%の症例に後治療としてゲフィチニブが投与された
 - 26%の症例は無治療(BSC含む)又はドセタキセルの投与が継続されていた

10

後治療の内訳

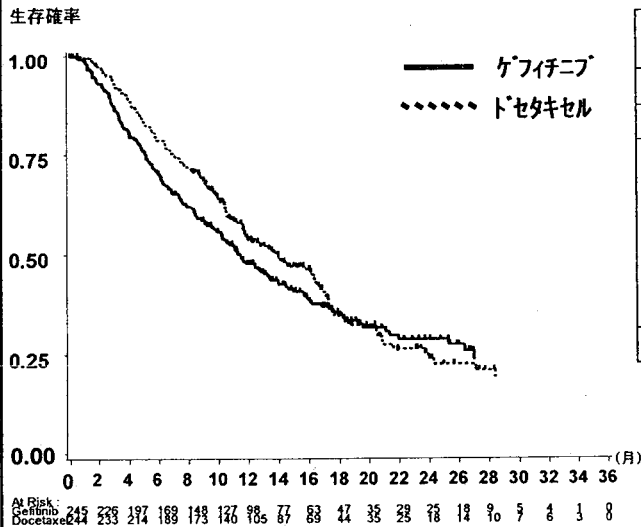


11

有効性の結果 - 主要評価項目及び副次的評価項目 -

12

主要評価項目－ 全生存期間 (ITT*)

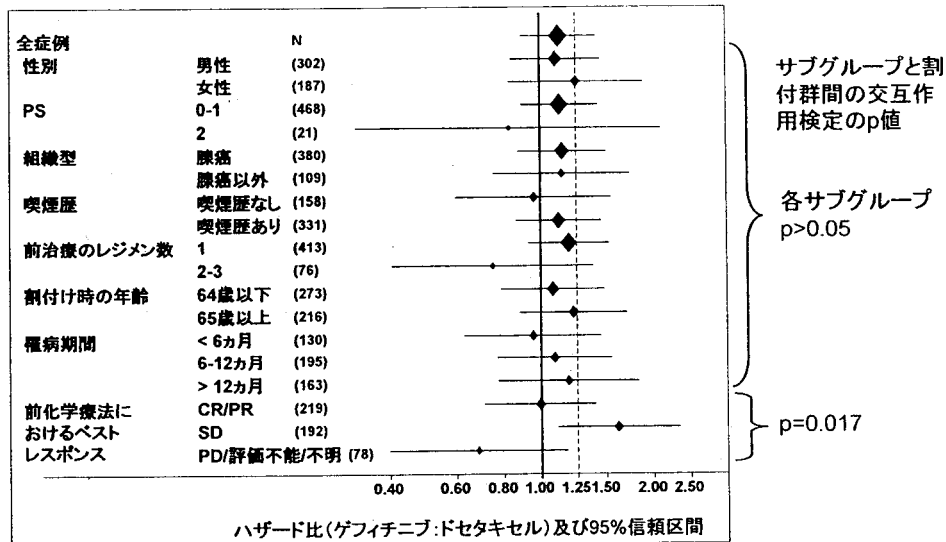


	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	245	244
イベント数	156	150
プロトコールで規定された主解析: 共変量を考慮しないCox回帰分析 ハザード比(95.24%信頼区間) = 1.12(0.89, 1.40)、p=0.330 統計学的に非劣性は証明 されなかった		
1年生存率	48%	54%

*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

13

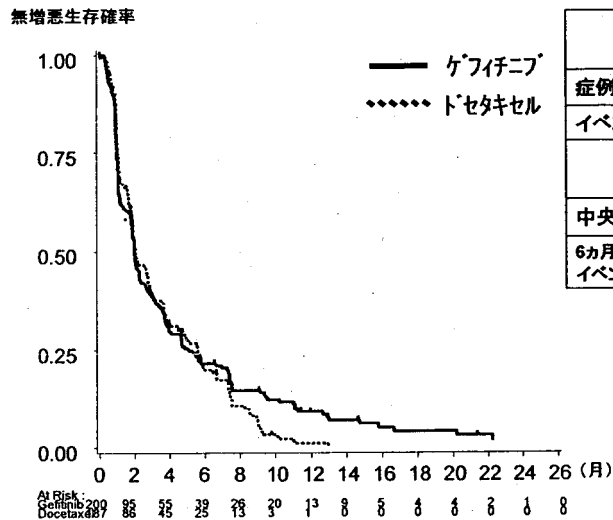
全生存期間:サブグループ解析の結果



ドセタキセル割付群に対してゲフィチニブ割付群が統計的に有意に優れていたサブグループはなかった

14

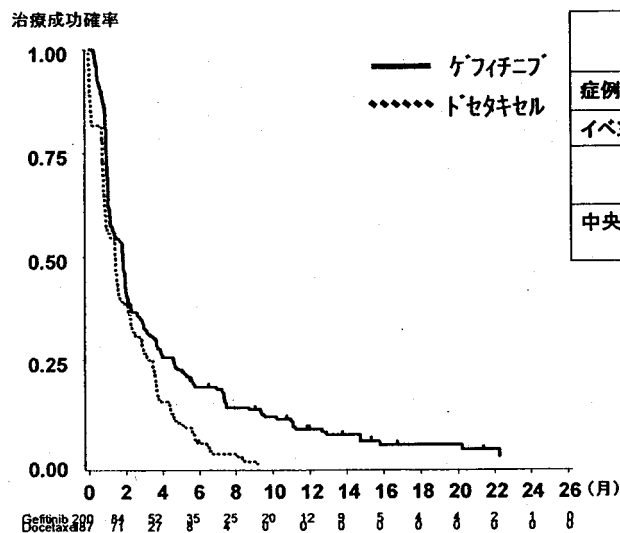
副次的評価項目(有効性) — 無増悪生存期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	200	187
イベント数	180	158
ハザード比(95%信頼区間) = 0.90(0.72, 1.12)、p=0.335		
中央値(月)	2.0	2.0
6か月時点の イベント発生率	22%	20%

15

副次的評価項目(有効性) — 治療成功期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	200	187
イベント数	187	182
ハザード比(95%信頼区間) = 0.63(0.51, 0.77)、p<0.001		
中央値(月)	1.8	1.4

16

副次的評価項目(有効性)－抗腫瘍効果(RECISTガイドラインに基づく主治医判定による)
(抗腫瘍効果評価対象症例)

	ゲフィチニブ 割付例 (N=200)	ドセタキセル 割付例 (N=187)	両群の差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
奏効率 (CR+PR)	22.5%	12.8%	9.7% (2.0 – 17.0)	2.14 (1.21-3.78)	0.009
病勢コントロール率 (CR+PR +SD12週)	34.0%	33.2%	0.8% (-8.5 – 10.2)	1.08 (0.69-1.68)	0.735

17

副次的評価項目(随伴症状及びQOL)

- 肺癌サブスケールで評価された随伴症状に対する効果にゲフィチニブ割付群とドセタキセル割付群との間で差は認められなかった。
- ゲフィチニブ割付群ではドセタキセル割付群に比べて、TOI*及びFACT-Lでの評価によるQOLの改善がみられた症例数の割合が高かった。

	ゲフィチニブ 割付群 (N=185)	ドセタキセル 割付群 (N=173)	両群の差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
TOIによる 改善率	20.5%	8.7%	11.9% (4.6 – 19.1)	2.72 (1.44-5.16)	0.002
FACT-L による 改善率	23.4%	13.9%	9.5% (1.4 – 17.4)	1.89 (1.09-3.28)	0.023

*Trial Outcome Index: FACT-L質問票のうち身体症状、活動状況及びその他の心配な点のスコアを総合したもの

18

有効性のまとめ

- 試験実施計画書で事前に決められた全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性を示すという主要目的は達成されなかった
 - ▶ ハザード比=1.12、95.24%信頼区間 0.89~1.40
この信頼区間は試験実施計画書で事前に決められていた非劣性であると結論づけるための信頼区間の上限値1.25を超えていた。
- 全生存期間において両群間に統計的に有意な差があることは示されなかった($p=0.330$)
- 全生存期間に与える割付け治療中止後の治療(後治療)の影響を評価することは困難である。

19

安全性の結果

20

副次的評価項目(安全性)－ 有害事象のまとめ

(安全性評価対象症例)

例数(%)	有害事象		治療関連有害事象 (副作用)	
	ゲフィチニブ 割付群 (N=244)	ドセタキセル 割付群 (N=239)	ゲフィチニブ 割付群 (N=244)	ドセタキセル 割付群 (N=239)
有害事象	242 (99.2)	236 (98.7)	233 (95.5)	233 (97.5)
重篤な有害事象	42 (17.2)	34 (14.2)	30 (12.3)	31 (13.0)
重篤な有害事象による死亡	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
有害事象による中止	33 (13.5)	42 (17.6)	32 (13.1)	39 (16.3)
CTC *グレード 3又は4の 有害事象	99 (40.6)	195 (81.6)	59 (24.2)	190 (79.5)

*CTC: Common Toxicity Criteria (共通毒性基準)

21

副次的評価項目(安全性)－ 主な有害事象(1)

(安全性評価対象症例)

事象名	ゲフィチニブ 割付群 (N=244)			ドセタキセル 割付群 (N=239)		
	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)
下痢	126 (51.6)	5(2.0)	4(1.6)	67(28.0)	2(0.8)	1(0.4)
悪心	61 (25.0)	5(2.0)	3(1.2)	92(38.5)	9(3.8)	7(2.9)
便秘	69 (28.3)	14(5.7)	1(0.4)	74(31.0)	6(2.5)	4(1.7)
口内炎	55(22.5)	0(0)	0(0)	42(17.6)	0(0)	0(0)
嘔吐	41(16.8)	4(1.6)	0(0)	41(17.2)	3(1.3)	3(1.3)
疲労	36(14.8)	1(0.4)	1(0.4)	107(44.8)	6(2.5)	6(2.5)
発熱	24(9.8)	1(0.4)	0(0)	51(21.3)	1(0.4)	0(0)
浮腫	11(4.5)	0(0)	0(0)	30(12.6)	2(0.8)	2(0.8)
肝機能異常*	59(24.2)	27(11.1)	26(10.7)	13(5.4)	2(0.8)	2(0.8)
食欲不振	68(27.9)	10(4.1)	5(2.0)	119(49.8)	17(7.1)	15(6.3)

*肝機能異常、ALT上昇、AST上昇及び肝障害として報告された有害事象

22

副次的評価項目(安全性)－ 主な有害事象(2)
(安全性評価対象症例)

事象名	ケフィニブ割付群(N=244)			ドセタキセル割付群(N=239)		
	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)
鼻咽頭炎	50(20.5)	0(0)	0(0)	32(13.4)	0(0)	0(0)
爪囲炎	33(13.5)	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)	0(0)	0(0)
関節痛	15(6.1)	0(0)	0(0)	22(9.2)	0(0)	0(0)
筋痛	8(3.3)	0(0)	0(0)	25(10.5)	0(0)	0(0)
背部痛	11(4.5)	0(0)	0(0)	20(8.4)	0(0)	0(0)
味覚異常	7(2.9)	0(0)	0(0)	37(15.5)	0(0)	0(0)
頭痛	12(4.9)	1(0.4)	1(0.4)	25(10.5)	0(0)	0(0)
感覚減退	9(3.7)	0(0)	0(0)	16(6.7)	0(0)	0(0)
不眠症	32(13.1)	0(0)	0(0)	20(8.4)	0(0)	0(0)
鼻出血	15(6.1)	0(0)	0(0)	11(4.6)	0(0)	0(0)
発疹/ざ瘡*	186(76.2)	1(0.4)	1(0.4)	73(30.5)	1(0.4)	1(0.4)
脱毛症	19(7.8)	0(0)	0(0)	142(59.4)	0(0)	0(0)
皮膚乾燥	90(36.9)	0(0)	0(0)	13(5.4)	0(0)	0(0)
そう痒症	42(17.2)	0(0)	0(0)	15(6.3)	0(0)	0(0)

*MedDRAの高位語である「発疹および皮疹」、「ざ瘡」、基本語である「膿疱性皮疹」、「皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「全身性剥脱性皮膚炎」を含む 23

副次的評価項目(安全性)－ 血液毒性
(安全性評価対象症例)

事象名	ケフィニブ割付群 (N=244)			ドセタキセル割付群 (N=239)		
	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)
血液およびリンパ系障害	38(15.6)	30(12.3)	3(1.2)	198(82.8)	182(76.2)	182(76.2)
好中球減少症	24(9.8)	20(8.2)	0(0)	190(79.5)	176(73.6)	175(73.2)
白血球減少症	18(7.4)	15(6.1)	0(0)	136(56.9)	94(39.3)	94(39.3)
貧血	9(3.7)	7(2.9)	3(1.2)	16(6.7)	3(1.3)	2(0.8)
血小板減少症	4(1.6)	1(0.4)	0(0)	2(0.8)	0(0)	0(0)
発熱性好中球減少症	4(1.6)	2(0.8)	0(0)	17(7.1)	17(7.1)	17(7.1)

副次的評価項目(安全性)－急性肺障害・間質性肺炎(ILD)
として分類された事象
(安全性評価対象症例)

症例数(%)	ゲフィチニブ割付群 (N=244)	ドセタキセル割付群 (N=239)
有害事象	14 (5.7%)*	7 (2.9%)*
グレード1	3 (1.2%)	0
グレード2	3 (1.2%)	0
グレード3	7 (2.9%)	6 (2.5%)
グレード4	1 (0.4%)	1 (0.4%)
死亡例	3 (1.2%)	0
治療関連有害事象 (副作用)	14 (5.7%)	7 (2.9%)
重篤な有害事象	14 (5.7%)	7 (2.9%)

*ゲフィチニブ群で1例、ドセタキセル群で3例、ILDと確定する十分な根拠がなかったため確定
ケースには含まれていない。

25

安全性のまとめ

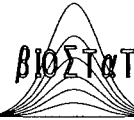
- ゲフィチニブの安全性プロファイルは最新の添付文書の記載
内容とほぼ同様であった。
- ゲフィチニブ群でILDによる3例の治療関連死が報告された。
ドセタキセル群では治療関連死は報告されなかった。
- 本試験におけるゲフィチニブのILDの発現頻度及び死亡率は、
最新の添付文書に記載しているもの(発現頻度5.8%、死亡率
2.3%)と同程度であった。
- ドセタキセル群では、好中球減少症(79.5%)及び発熱性好中
球減少症(7.1%)がみられたが、治療関連死は報告されな
かった。

26

ゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験の結果に対する統計的考察

北里大学薬学部 臨床統計部門

● 竹内正弘



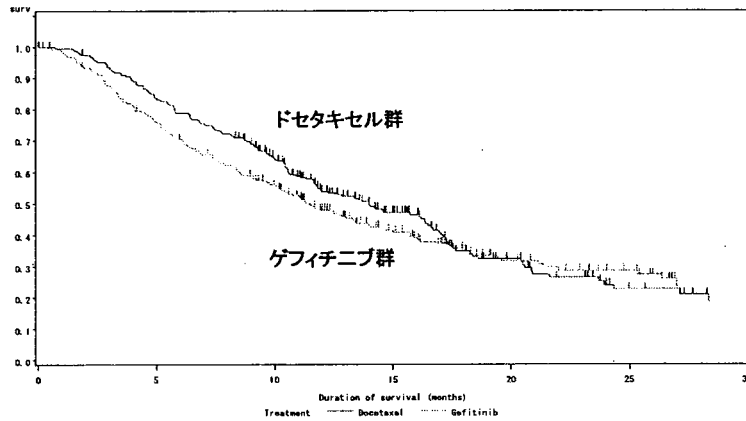
スポンサーの解析結果に対する見解

- 比較群間のバランスはとれており、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性が確保されていると考えられる。
- Cox回帰モデルは比較群間のハザード比(瞬間的な死亡比率)が時間の経過に関わらず一定であることを前提としている。本試験においては、上記の前提が成り立っているとは考え難い結果が得られていることから、今回の主たる解析結果*から治療効果(ゲフィチニブの非劣性)を評価することは難しいと考える。

* 時間によらず一定と仮定したハザード比の推測

生存時間曲線

生存時間曲線: 時間による生存率の経過



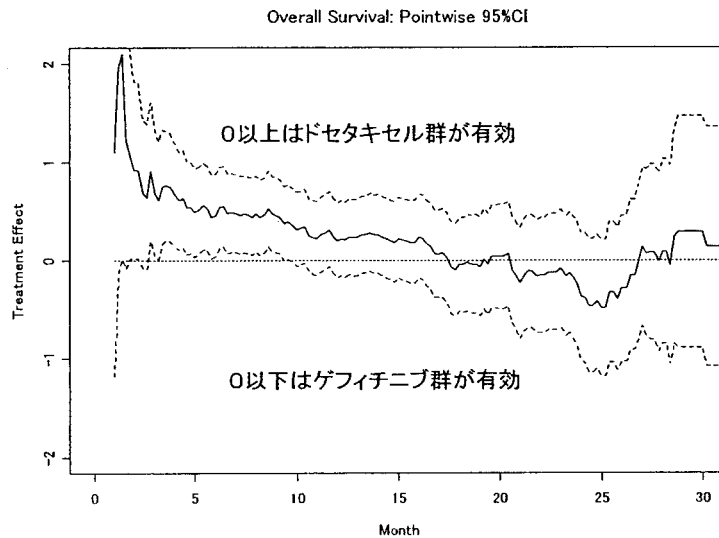
Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

北里大学での追加解析

- ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の治療効果が時間依存的に変化する現象を捉えることを目的として、時点毎の生存率を評価指標として、治療効果を時点毎に推測した。
- 結果は次ページ

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

時点別の治療効果



Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

追加解析結果の解釈

- 今回の研究集団における、ドセタキセルに対するゲフィチニブの治療効果は以下の通り。
- 早期(1年未満)の時点における生存率について、治療効果の95%信頼区間(Pointwise)から、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆された。
- 24ヵ月時点前後では、治療効果の点推定値の結果からはゲフィチニブ群が良かった。しかしながら、その信頼区間は広く、これらの時点でゲフィチニブ群がドセタキセル群より優れているということは積極的には言い難い結果である。

Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

まとめ

- 具体的にどのような人がどの治療でより恩恵を受けるかということは、予測因子および予後因子の探索など、詳細な解析（現在実施中）が必要となるが、それらはいずれもad hocな探索的解析であり、そこから得られた新たな仮説については別途検証すべきである。
- 予測因子および予後因子を特定できたとしても、治療効果が時点毎に異なる結果の場合、治療法の選択はリスク・ベネフィットバランス（早期の生存率を重視するのか、2年後の生存率をより重視するのか）に基づく判断によって決定されることとなろう。
- 少なくとも、現時点では、今回の試験対象集団では平均的な意味で、早期生存率についてはドセタキセル群が優れていることが示唆された。24ヶ月前後ではゲフィチニブ群の生存率はよかったが、しかしながら、積極的には言い難いと判断する。

ゲフィチニブ使用に関するガイドライン

2005. 3. 15

2005. 7. 25

(改訂)

日本肺癌学会

第46回日本肺癌学会会長 藤澤武彦

「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」

委員長 西條長宏

委員

加藤治文、工藤翔二、多田弘人、田村友秀、
早川和重、福岡正博、光富徹哉、山本信之、根来俊一

ゲフィチニブ（イレッサ®）は、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用により抗腫瘍活性を発揮するとされている抗悪性腫瘍剤である。我が国も参加した第Ⅱ相国際共同治験（略称IDEAL-1、文献1）で、プラチナ製剤を含む前化学療法無効ないし再発進行非小細胞肺癌に対して、日本人では27.5%の奏効率が認められ、2002年7月5日世界に先駆けて手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症として厚生労働省（以下厚労省）から承認された。その後、2003年5月5日に米国食品医薬品局（FDA）は、標準的化学療法に不応となった進行非小細胞肺癌に対しゲフィチニブを単独投与で使用することを承認した。現在36の国と地域で承認されている。

我が国では市販後本剤投与が原因と思われる重篤な間質性肺炎/急性肺障害が次々と報告され社会的問題となってきた。2004年12月28日現在、厚労省、医薬品医療機器総合機構（以下機構）に報告されている「ゲフィチニブ使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用発現状況」によると、1473例が報告され、うち588人が死亡したとのことである。以下にその経過を記す。

2002年10月15日に厚労省の指示により、本剤による間質性肺炎/急性肺障害についての「緊急安全性情報」が発出された。2002年12月25日に厚労省は「第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会」を開催し、翌26日に「検討結果に基づく対応通知」が発出された。同検討会は2003年5月2日にも開催された。アストラゼネカ社（以下ア社）は「ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」を組織し、本剤との関連が疑われる急性肺障害・間質性肺炎発症例を解析し、2003年3月26日付で結果を報告した（文献2）。

ア社は2004年8月に「イレッサ®錠250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察」を報告した（文献3）。それによると、2003年6月から同12月に登録された症例中、安全性評価対象 3322例について検討が行われ、「市販後調査における急性肺障害・間質性肺炎判定委員会」による評価結果は、「急性肺障害・間質性肺炎の発現率は5.81%（193例/3322例）」、「死亡例の割合は2.3%（75例/3322例）」とされた。急性肺障害・間質性肺炎の発現因子に関する多変量解析結果は、PS>2、有喫煙歴、間質性肺炎合併例、有化学療法歴が有意な因子とされた。急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子（転帰死亡）に関する多変量解析結果は、男性、PS>2 が有意な因子とされた。

日本肺癌学会はゲフィチニブの適正使用に関する見解をまとめることを目的として「ゲフィチニブの適正使用検討委員会」を設け、主として安全性の面から臨床試験及び実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドラインをまとめ、『「ゲフィチニブ」に関する声明』を本学会雑誌「肺癌」（第43巻第6号、2003年10月号）で公表した（文献4）。

2004年春米国から EGFR の遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子であることを示唆する報告がなされ注目を集めた（文献5、6）。しかも、EGFR の遺伝子変異を有する症例の背景因子が、臨床的にすでに明らかにされてきていた奏効予測因子、すなわ

ち非喫煙者、腺癌、女性、日本人（東洋人）とも相関する（文献7）ことが示され、本剤の感受性に深く関わりがあるのではないかと考えられている。

2004年12月17日ア社（本社、英国）は、1692例を対象とした生存期間を主要評価項目とする臨床試験（略称 ISEL、日本の施設はこの研究には参加していない）の初回解析結果を公表した。その後、2005年春の第96回米国癌研究会議（AACR）で最新データが報告（文献8）された。それによると、ゲフィチニブによる生存期間延長に関する全症例を対象とした解析では、層調整ログランク検定でハザード比 0.89、 $p=0.087$ 、（補助的に行われた Cox 回帰分析では $p=0.030$ ）、生存期間中央値（MST）はゲフィチニブ群で5.6ヶ月、プラセボ群で5.1ヶ月、1年生存率は前者で27%、後者で21%で、以上から推計学的有意差を認めなかったと報告された。腺癌症例を対象とした解析でもプラセボに比較し生存期間を有意に延長しなかった。ただし、342例の東洋人のサブセット解析では、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆された（MST は前者で9.5ヶ月、後者で5.5ヶ月）。また、375例の非喫煙者を対象としたサブセット解析でも、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆された（MST は前者で8.9ヶ月、後者で6.1ヶ月）。

この結果に対して、FDA は市場からのイレッサ回収の可能性をも含めた妥当な規制措置を決める予定との声明を出した。そして、FDA は2005年3月4日に「Oncologic Drugs Advisory Committee」（略称 ODAC）と称する公聴会において ISEL 試験結果を討議した。一方、ア社は欧州医薬品審査庁（EMA）への承認申請を取り下げると発表した。

わが国では、厚労省が2005年1月20日、同年3月10日、同月17日及び同月24日の4回にわたり「ゲフィチニブ検討会」を開催した。同会での検討結果を「ゲフィチニブ ISEL 試験の評価とゲフィチニブ使用に関する当面の対応についての意見」として公表（文献9）した。この文書は、「1 ISEL 試験結果について」、「2 EGFR 遺伝子変異の臨床応用について」および「3 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について」の3項目からなる。詳細は原文（文献9）を参照されたい。「3 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について」の第1項で、「国は、……、本ガイドラインの医薬関係者及び患者に対する周知を図ること。」をもとめ、「企業に対し、……、本ガイドラインを参考とする旨を添付文書に記載すること……」をもとめた。なお、この文書中の「本ガイドライン」とは、後述する日本肺癌学会作成の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（2005年3月15日版）（文献10）のことである。この勧告を受けて本剤の添付文書が改訂（2005年3月改訂第11版）された。

このような背景の中で、2005年2月に厚労省医薬食品局安全対策課から日本肺癌学会に対して、最近の知見を踏まえて実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドラインの改訂が依頼された。これを受けて日本肺癌学会は2005年2月17日「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」（以下作成委員会と略す）を組織した。作成委員会は、2003年10月に本学会が公表した『「ゲフィチニブ」に関する声明』をもとにその後の知見を踏まえて、ゲフィチニブから利益を得られる可能性の高い集団を明らかにし、

本剤の実地医療におけるベネフィット/リスク比を高める観点から「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を作成し2005年3月15日付けで公表した(文献10)。

2005年5月に行われた第41回米国臨床腫瘍学会(ASCO)において、手術不能局所進行非小細胞肺癌(病期Ⅲ)に対する化学放射線療法とそれに引き続く3サイクルのドセタキセルによる地固め化学療法後にゲフィチニブを維持療法として投与することの意義を問う無作為化第Ⅲ相試験で、ゲフィチニブ投与により生存期間の向上が示されなかっただけでなく、むしろ同試験ではゲフィチニブの生存に対する否定的な影響を除外し得ないと報告された(文献11)。これを受けて、当学会も本ガイドラインを修正した。

なお、本ガイドラインは刻々変化するゲフィチニブに関する世界情勢により、今後も適時改訂されることに留意されたい。

実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン

●適応

1. 本剤添付文書の「効能・効果」に記載されている適応症である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を厳守すること。
2. 本剤添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されているように、「1. 化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない、2. 術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」ため、これらの症例に対しては実地医療としては本剤を使用すべきではない。

〈注釈〉第1項に関しては、本邦で少なくとも3つの臨床第Ⅱ相試験が公表（文献12-14）されており、その奏効率は約30%で、生存期間中央値（MST）が明らかにされている2試験では、11ヶ月と10ヶ月であった。一方、1試験では10%の急性肺障害による死亡が報告された。以上から、添付文書の「化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない」という記載を覆すにいたる医学的根拠には現時点では乏しいといえる。

3. 実地医療においては化学放射線療法後に本剤を維持療法として投与すべきでない。
〈注釈〉手術不能局所進行非小細胞肺癌（病期Ⅲ）に対する化学放射線療法とそれに引き続く3サイクルのドセタキセルによる地固め化学療法後にゲフィチニブを維持療法として投与することの意義を問う無作為化第Ⅲ試験で、ゲフィチニブの生存に対する否定的な影響を除外し得ないと報告された（文献11）ために設定した。以上から、この研究結果を覆す医学的根拠が示されるまでは、化学放射線療法後に本剤を維持療法として投与すべきでないとした。
4. ゲフィチニブ投与により利益（延命、症状改善、腫瘍縮小効果）が得られる可能性の高い患者群が明らかにされてきた。すなわち、腺癌、女性、非喫煙者、日本人（東洋人）、EGFR の遺伝子変異を示す症例である。今後本剤投与にあたっては、本剤から利益を得られやすいこれら患者群に投与することが推奨される。

〈注釈1〉本剤の本邦における第Ⅰ相試験（文献15）段階で、各種悪性腫瘍31例中PR 5例は全例非小細胞肺癌で、組織型は全例腺癌で、4例が女性であったことが報告されていた。IDEAL-1 の日本人サブセット解析（文献16）では、女性対男性の MST は414日対309日、腺癌対非腺癌の MST は406日対275日で統計学的有意差は明示されていないが、生存曲線はいずれも両群間で大きな開きがみられた。実地医療においても同様の結果（文献17-19）が示された。これらのことが根拠としてあげられる。

〈注釈2〉 EGFR の遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子であることを示唆する米国からの初期の報告（文献5、6、20）から、ゲフィチニブ投与条件とし

て EGFR の遺伝子変異例に限定するという考え方を主張する学者もいる。しかし、① EGFR の遺伝子変異をみる標準的な測定・評価方法が確立されておらず、方法・手技により検出率が異なる可能性があること、また切除不能肺癌においては正常細胞の混入の少ない検体を得ることが困難なことがしばしばあること、②測定に数週間要する場合があること、③解析可能な研究施設が限定されておりルーチン化は現時点では困難なこと、④ EGFR-TK ドメインをコードするエクソン以外に、遺伝子変異が存在する可能性もあること、⑤またゲフィチニブの感受性を高める EGFR 遺伝子変異の他に抵抗性をもたらす遺伝子変異も発見されたこと（文献21、22）、⑥ EGFR 遺伝子以外にも感受性に関与している遺伝子の存在の可能性があること、⑦最近 EGFR 遺伝子変異よりもむしろ遺伝子増幅の方がゲフィチニブの感受性予測により有用であることを示唆する報告もあること（文献23）、⑧確かに EGFR の遺伝子変異と本剤の臨床的効果との相関性は高く、EGFR の遺伝子変異が重要なゲフィチニブの感受性予測因子であることは間違いない。しかし、遺伝子変異と感受性とが完全には一致しないことが本邦の研究（文献24-28）で示されている。このことから、本剤投与例全例に予め EGFR 遺伝子変異の有無を測定し、本剤投与の適応を決定するほどの確実性・現実性は現時点ではないと判断するのが妥当である。

5. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線治療との同時併用における有効性と安全性は証明されていないので、実地医療としては本剤を単剤で投与すること。
＜注釈＞未治療進行非小細胞肺癌を対象とした標準的化学療法にゲフィチニブを追加することの意義を問う2つの第Ⅲ相試験（INTACT、文献29、30、日本の施設はこの研究に参加していない）で本剤の追加効果が示されなかった。ビノレルビンとの併用で重篤な骨髄抑制が出現したことが報告された（文献31、32）。
6. ゲフィチニブ投与症例の選択基準として、本邦も参加した本剤の国際共同第Ⅱ相試験（文献1）の症例選択・除外基準（付1）を参考とすること。その他本邦で安全に実施された医師主導の臨床試験の症例選択・除外基準も参考とすること。これら以外の症例への投与は安全性の検討が行われていないことから、現時点では臨床試験以外では原則的に投与すべきではない。
7. 本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターとされている PS2 以上の全身状態不良例、喫煙歴を有する者、間質性肺炎（特発性肺線維症、放射線肺炎、薬剤性肺炎など）合併症例、男性、低酸素血症を有する者、塵肺、扁平上皮癌などに対する本剤投与は、当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること。
＜注釈＞急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターおよび発症後の予後不良因子については、文献2、3、17 に詳しく記載されており参照すること。
8. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際し

ては緊急時に十分に措置ができる医療機関で行うこと。なお、間質性肺炎の専門医の助言を適宜得られる環境下での使用が望ましい。

9. 患者に本剤投与の目的、投与方法、予想される効果（ISEL 試験結果も含む）と副作用（重篤な間質性肺炎/急性肺障害の発生と死亡例がみられていること含む）、代替治療法の有無と当該治療法の利害得失などを十分に説明した後に、患者の自由意思による同意を文書で得ておくこと。
10. 以上の条件を全て満たした場合に、本剤の投与を行うべきである。

●投与中の注意点

1. 急性肺障害・間質性肺炎の症状は、発熱、乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難等であり、これら症状の全てに注意すること。間質性肺炎の診断には注意深い聴診が重要である。また、経皮的酸素飽和度（SpO₂）の測定、胸部X線写真の撮影を適宜行うこと。
＜注釈＞文献2に詳しく記載してある。
2. 患者に予め上記自覚症状の意味を説明し、もしそれらを自覚した場合は、直ちに担当医師（医療機関）を受診するよう指導しておくこと。
＜注釈＞これら自覚症状に最も早く気づくのはいうまでもなく患者本人であるから、急性肺障害・間質性肺炎の早期発見のためには、患者と医師をはじめ医療関係者との共同作業が重要であることを再確認する必要がある。
3. 医療機関側は、上記自覚症状を訴えた患者が常時受診可能な体制を整備しておくこと。
4. 本剤添付文書「警告」欄の第2項に「・・・また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと」とされており、投与にあたってはこの「警告」を遵守すること。
＜注釈＞文献3を参照。なお、本剤投与開始1～2週間以内の急性肺障害・間質性肺炎の発症は死亡率が高いとの報告（文献17）もあることから、特に投与開始後2週間は入院による厳重な観察を行うことを強く推奨する。
5. 上記自覚症状を認めた場合、直ちに胸部単純X線写真撮影、胸部CT（可及的にHRCT）、動脈血ガス分析（特にAaDO₂開大に注意）、DLco測定等を行い、急性肺障害・間質性肺炎発症の有無を鑑別すること。鑑別には投与前との比較が重要であり、投与前にもこれら検査を行っておくことが望ましい。
6. 本剤の治療効果は投与後早期に認められることが多いので、開始後1ヶ月以上経過しても肺癌に伴う自覚症状の改善がみられないか、画像上の腫瘍縮小効果が全く認められない場合、本剤の投与継続については、再度当該患者の全身状態、患

者希望、急性肺障害・間質性肺炎のリスクファクターの有無等を総合的に判断して慎重に決定すること。

●急性肺障害・間質性肺炎出現時の対応

1. 急性肺障害・間質性肺炎出現時は、直ちに本剤の投与を中止する。
2. ステロイドホルモンの投与が、一部の急性肺障害・間質性肺炎に効果があるとの報告が散見される。ステロイドホルモンの投与が禁忌でなければ、メチルプレドニゾロン500～1000 mg を3日間投与するパルス療法を考慮すること。なお、ステロイド剤の継続投与で効果がみられた症例では、その漸減は慎重に行うこと。
3. 免疫抑制剤の効果は不明確である。

付) ゲフィチニブの効果因子やILDの発症因子などの新知見により本ガイドラインはその都度改訂される。

付1 (参考)

「1～2レジメンの化学療法歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む)を有する進行非小細胞肺癌を対象としたZD1839(IRESSATM) 250mg/日及び500mg/日の有効性を検討する無作為化二重盲検並行群間第Ⅱ相多施設共同臨床試験」における症例選択基準及び除外基準

選択基準

1. 局所進行(もしくは転移性)で手術または放射線療法で治癒可能でないⅢ期、または、Ⅳ期のNSCLC患者。組織学的又は細胞学的にNSCLCと確認されている患者。
2. 1～2レジメンによる化学療法(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む)を受け再発もしくは抵抗性を示した患者。
3. 病巣周辺が明瞭な二方向測定可能病変が1つ以上ある患者。あるいは、病巣周辺が明瞭でないが、X線で評価可能な病変が1つ以上ある患者。
4. WHO Performance Status (PS) が0～2の患者。
5. 12週以上の生存が予測される患者。
6. 18歳以上の患者。
7. 治験に参加することについて文書で同意が得られている患者。

除外基準

1. 過去に3レジメン以上の化学療法を受けた患者。
2. 治療1日目の前21日以内に抗癌剤の全身投与の最終投与を受けた患者。

3. 以前に抗癌療法を受けてから CTC グレード2を超える慢性毒性が消失していない患者（脱毛症を除く）。
4. 治療1日目の前14日以内に放射線療法が施行された患者。
5. 以前の腫瘍手術又はその他の大手術からの回復が不十分である患者。
6. 上大静脈症候群を合併する患者。
7. 新たに脳内転移が診断された患者。なお、以前に脳内転移と診断され、治療された患者については、治療1日目の2ヵ月前以上、臨床的及び放射線学的に状態が安定している場合は、組み入れ可とする。
8. 脊髄圧迫を伴う神経学的症状の徴候を有する患者。
9. 治験責任医師等の判断により、重度又はコントロールされていない全身疾患があり、その結果 PS が2を超えている患者。
10. 当該治験に参加することが望ましくないと考えられる著しい臨床症状又は臨床検査値の異常を有する患者。
11. 好中球が $1500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板が $7万5千/\text{mm}^3$ 未満の患者。
12. 血清ビリルビンが基準値上限の1.25倍を超える患者。
13. 肝転移が認められない場合、ALT 又は AST が基準値上限の2.5倍を超える患者。あるいは、肝転移がある場合、基準値上限の5倍を超える患者。
14. 血清クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超える患者。
15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は B 型肝炎を、血液や他の体液から感染させる危険性があると治験責任医師等が判断した患者。
16. 妊娠中又は授乳中の患者。

文献

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246
2. ゲフィチニブ（イレッサR 錠250）の急性肺障害・間質性肺炎（ILD）に関する専門家会議最終報告、アストラゼネカ、2003
3. イレッサR 錠250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察、アストラゼネカ、2004
4. 日本肺癌学会ゲフィチニブの適正使用検討委員会. 「ゲフィチニブ」に関する声明. *肺癌* 2003 ; 43 : 780-784
5. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139
7. Pao W, Zakowski M, Cordon-Cardo C, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients sensitive to gefitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 623s (abstract)
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Results of a phase III placebo-controlled study (ISEL) of gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2005; 46: (abstract #LB-6)
9. ゲフィチニブ検討会. ゲフィチニブISEL試験結果の評価とゲフィチニブ使用に関する当面の対応についての意見. 厚生労働省ホームページ
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0324-12.html>>
10. 日本肺癌学会ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会. ゲフィチニブ使用に関するガイドライン. 日本肺癌学会ホームページ
<<http://www.haigan.gr.jp/gefiti-gaid.pdf>>
11. Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, et al. Low incidence of pneumonitis on SWOG0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/ placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstract #7058)
12. Niho S, Kubota K, Goto K, et al. First-line single agent of gefitinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II

- study. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 631s (abstract)
13. Kasahara K, Kimura H, Yoshimoto A, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy for chemotherapy-naïve patients with non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2005 (abstract #7074)
 14. Suzuki R, Hasegawa Y, Baba K, et al. A phase II study of first-line single agent of gefitinib in patients (pts) with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2005 (abstract #7082)
 15. Negoro S, Nakagawa K, Fukuoka M, et al. Final results of a phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 ('Iressa') in Japanese patients with various solid tumors. Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 324a (abstract)
 16. 西脇裕、矢野聖二、田村友秀、他. 非小細胞肺癌患者に対するgefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析. 癌と化学療法 2004; 31: 567-573
 17. Seto T, Yamamoto N. Interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group epidemiological survey. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 629 (abstract)
 18. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. Lung Cancer 2004; 45: 93-104
 19. Kaneda H, Tamura k, Kurata T, et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2004; 46: 247-254
 20. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGFR receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. PNAS 2004; 101: 13306-13311
 21. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2005; 352: 786-792
 22. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Medicine 2005;2: 0001-0011
 23. Cappuzzo F, Hirsch F, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 643-655
 24. 小山信之、神靖人、吉澤正文、他. 非小細胞肺癌症例におけるgefitinib のEGFR 変異の検討. 肺癌 2004; 44: 355 (抄録)

25. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-8923
26. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in the patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-2520
27. 高部和彦、梅本由起子、石川昌英、他. PCR-SSCP 法による epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異のスクリーニングの検討. *肺癌* 2004; 44:356 (抄録)
28. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 11167-1173
29. Giaccone G, Herbst R, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-784
30. Herbst R, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-794
31. Scagliotti GV, Novello S, Rossi A, et al. Gefitinib ('Iressa') combined with gemcitabine or vinorelbine as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 633 (abstract)
32. Yosimura M, Imamura F, Ueno K, et al: Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. *Lung Cancer* 2004; 45: 121-123

**2006年10月改訂(第17版、薬食安指示等に基づく改訂)
*2006年10月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/
上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠
IRESSA® Tablets 250

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

承認番号	21400AMY00188
薬価収載	2002年8月
販売開始	2002年7月
国際誕生	2002年7月

【警告】

- 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
- 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分にに行い、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、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分にを行うこと。
- 特異性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特異性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)



妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)


【組成・性状】

1. 組成

販売名	イレッサ錠250
成分・含量(1錠中)	ゲフィチニブ250mg
添加物	乳糖、セルロース、クロスCMC-Na、ポビドン、 ラウリル硫酸Na、ステアリン酸Mg、 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 マクロゴール300、酸化チタン、三二酸化鉄

2. 性状

販売名	イレッサ錠250
剤形	褐色のフィルムコート錠
外形 表面	
外形 裏面	

販売名	イレッサ錠250
外形 側面	
直径	約11mm
厚さ	約5.4mm
重量	約0.5g
識別コード	IRESSA 250

【効能・効果】

手術不能又は再発非小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。(「重要な基本的注意」の項参照)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 急性肺障害、特異性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪し、致死的な症例が報告されている。]
 - 全身状態の悪い患者[全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。]
 - 肝機能障害のある患者[本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている(「副作用」の項参照)。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤を投与する際は、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」等の最新の情報を参考に行うこと。
 - 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
 - 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状(息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、これが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
 - AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
 - 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休業あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

- (6) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)
- (7) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- (8) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。「その他の注意」の項参照)

3. 相互作用

*in vitro*試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4)で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

一方、本薬は*in vitro*試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある(本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールのAUCは平均で35%増加した)。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョンズ・ワート)含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤のAUCが単独投与時の約17%に減少した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)、 リトナビル、 硫酸イソジナビルエタノール付加物、 塩酸ジルチアゼム、 塩酸ペラバミル等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約80%増加した。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H ₂ -受容体拮抗剤 塩酸ラニチジン等	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約6~7時間にわたり胃内pHを5以上で維持したところ、本剤のAUCが約50%減少した。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。

4. 副作用

第II相国際共同臨床試験(本剤250mg/日投与群)において、日本人副作用評価対象例51例中50例(98.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹32例(62.7%)、下痢25例(49.0%)、そう痒症25例(49.0%)、皮膚乾燥17例(33.3%)等であった。

また、本試験における外国人副作用評価対象例52例中38例(73.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹16例(30.8%)、下痢16例(30.8%)、皮膚乾燥11例(21.2%)、ざ瘡9例(17.3%)等であった。

米国の第II相臨床試験において、本剤250mg/日を投与した副作用評価対象例102例中74例(72.5%)に副作用がみられた。主な副作用は、下痢49例(48.0%)、発疹44例(43.1%)、ざ瘡25例(24.5%)、皮膚乾燥13例(12.7%)等であった。(承認時)

特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾において、安全性評価

対象症例3,322例中1,867例(56.2%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例(17.1%)、肝機能異常369例(11.1%)、下痢367例(11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は193例(5.8%)等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。(2004年8月報告時)

(1) 重大な副作用

- 1) 急性肺障害、間質性肺炎(1~10%未満):急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。
- 2) 重度の下痢(1%未満):重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 3) 脱水(1%未満):下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 4) 中毒性表皮壊死融解症(1%未満)、多形紅斑(1%未満):中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

****5) 肝炎(1%未満)、肝機能障害(10%以上)、黄疸(1%未満):**肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2か月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。「重要な基本的注意」の項参照)

- 6) 血尿(1%未満)、出血性膀胱炎(1%未満):血尿、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 7) 急性膵炎(1%未満):急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
全身			無力症、疲労、倦怠感
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん ^{注2)} 、眼乾燥 ^{注3)}
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥 ^{注3)}
血液			白血球減少、血小板減少
肝臓	肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)		
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹
その他			鼻出血、INR上昇 ^{注4)} 、出血 ^{注4)} 、クレアチニン上昇、発熱

注1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3) 他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。「相互作用」の項参照)

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
- (1) 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こと。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。動物実験で胎児重量の減少(ウサギ)、生存出生児数の減少(ラット)及び出生児の早期死亡(ラット)が認められている。]
 - (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]
 - (3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること。
7. 小児等への投与
- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
8. 適用上の注意
- 薬剤交付時：
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
9. その他の注意
- (1) 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビニルルビンの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビニルルビンの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。
 - (2) 国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子(転帰死亡)として報告されている。
 - * (3) 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」²⁾において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比(調整オッズ比)で3.23(95%信頼区間:1.94-5.40)であった。
 - (4) 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検III相比較臨床試験において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヵ月 vs 5.1ヵ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヵ月 vs 5.4ヵ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった³⁾。
 - (5) 非臨床の一般薬理試験において、本剤が心電図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌブルキンエ線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro*系)において、本剤は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro*試験において、本剤は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個体別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。
 - (6) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。
 - (7) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告

もある⁴⁾。[溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本剤投与群(40及び80mg/kg/日)では、創傷誘発後108または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本剤投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。]

- (8) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本剤のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。
- (9) 2年間がん原性試験において、ラットの高用量(10mg/kg/日)投与群で有意な肝細胞腺腫(雌雄)と腸間膜リンパ節血管肉腫(雌)の発生増加が認められた。また、マウスの高用量(90mg/kg/日、125mg/kg/日を22週目から減量)投与群(雌)で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 日本人固形癌患者における本剤225mg^{註1)}単回及び反復経口投与時の血中濃度⁵⁾
日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mgを単回経口投与したとき、本剤の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動(3～12時間)がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。
本剤225mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである。

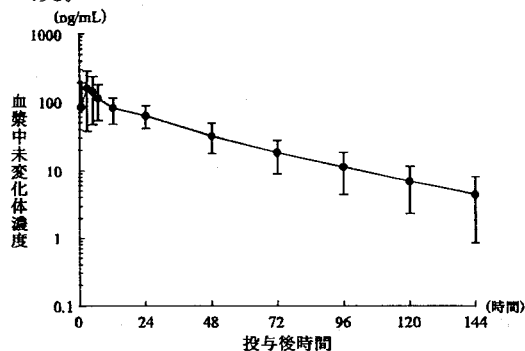


図 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差, n=6, 片対数表示)

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差, n=6)

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{註2)} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回	188±120	4.0(3.0～12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0(3.0～7.0)	16660±10630	41.3±9.9

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

注2) 中央値(範囲)

(2) 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg^{註1)}を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7～10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)を以下に示す。反復投与によりAUC_{0-∞}は約2～5倍増加した⁵⁾。また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均値±標準誤差)ng/mLであった⁶⁾。

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時のトラフ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差, n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

(3) 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第I相臨床試験において日本人⁹⁾及び欧米人⁷⁾固形癌患者に本剤を50~700mgの用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験におけるポピュレーションファーマコネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった⁶⁾。

(4) バイオアベイラビリティ

欧米人固形癌患者(n=17)における絶対バイオアベイラビリティは59%であった⁸⁾。

(5) 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤を食後投与したときAUC及びC_{max}がそれぞれ37%及び32%増加したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった⁹⁾。

** (6) 肝機能障害の影響(外国人データ)

Child-Pugh分類による軽度、中等度及び重度の肝硬変による肝機能障害患者(非担癌患者)に、本剤250mgを単回経口投与したとき、中等度及び重度の肝機能障害患者では未変化体のAUCの平均は健康被験者の3.1倍を示した¹⁰⁾。

2. 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は1400Lであった⁸⁾。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約90%であった。また、血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白へ結合する¹¹⁾。(in vitro)

**3. 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブのO-脱メチル体、O,N-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他5種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物はO-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。O,N-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体からO-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中にO-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験においてO-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下でO-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

4. 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは約500mL/分であった⁸⁾。

欧米人健康志願者(n=6)において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の4%未満であった¹²⁾。

胆管カニューレを施したラットの試験から¹⁴C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された¹³⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁵⁾

各種固形癌患者を対象に本剤50~700mg/日の用量で国内第I相臨床試験が行われ、適格例31例のうち5例にPR(非小細胞肺癌)、7例にNC(非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌)が認められた。

2. 国際共同臨床試験¹⁴⁾

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者(化学療法による既治療例)を対象とした第II相国際共同臨床試験が実施されている。2001年5月時点までの集計(本剤250mg/日投与群)において、奏効率は18.4%(19/103)であり、そのうち、日本人における奏効率は27.5%(14/51)、外国人における奏効率は9.6%(5/52)であった。治療期間^{注1)}は日本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。

表 第II相国際共同臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率 ^{注2)}	27.5%(14/51)	9.6%(5/52)	18.4%(19/103)
病勢コントロール率 ^{注3)}	70.6%(36/51)	38.5%(20/52)	54.4%(56/103)
症状改善率 ^{注4)}	48.5%(16/33)	32.4%(11/34)	40.3%(27/67)
病勢進行までの期間;中央値(95%信頼区間;下限~上限)	114日(86日~128日)	57日(55日~66日)	83日(61日~86日)

注1) 治療期間-未服薬日数

注2) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)

注4) 肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス [LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

3. 外国臨床試験¹⁵⁾

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者(2回以上の化学療法による既治療例)を対象とした第II相臨床試験の結果、2001年8月時点までの集計において、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間^{注1)}は平均72.6日であった。

表 外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率 ^{注2)}	11.8%(12/102)
病勢コントロール率 ^{注3)}	42.2%(43/102)
症状改善率 ^{注4)}	43.1%(44/102)
病勢進行までの期間;中央値(95%信頼区間;下限~上限)	59日(56日~86日)

注1) 投与開始日~最終投与日までの期間-無治療期間

注2) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)

注4) 肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス [LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

in vitro系において、ゲフィチニブは口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した(IC₅₀:0.054μmol/L)¹⁶⁾。

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、ゲフィチニブは12.5~200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁶⁾。

2. 作用機序

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼを選択的に阻害し(EGFRチロシンキナーゼに対するIC₅₀は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下)、腫瘍細胞の増殖能を低下させる¹⁶⁾。

また、DNA断片化¹⁷⁾及び組織形態学的観察^{18),19)}に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子(VEGF)の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている²⁰⁾。

ゲフィチニブはこれらの作用に基づき悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

3. 代謝物²¹⁾

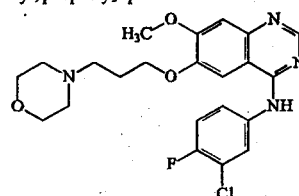
ヒトの主代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ゲフィチニブ(Gefitinib)(JAN)

化学名 : N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

構造式 :



分子式 : C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量 : 446.90

融点 : 約195°C

分配係数 : 14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

性状 : 白色の粉末である。酢酸(100)、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ヒリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4~6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。
製剤(イレッサ錠250)の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。

表 イレッサ錠250の溶出率(%)

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	—
pH3.0	90	96	—
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

【承認条件】

1. 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
2. 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

【包装】

イレッサ錠250: [PTP]14錠

【主要文献】

- 1) 吉田茂: 医薬ジャーナル, 41(2), 772, 2005
- * 2) 社内資料
- * 3) Thatcher, N., et al.: Lancet, 366, 1527, 2005
- 4) Nakamura, Y., et al.: Exp. Eye Res., 72(5), 511, 2001
- 5) Nakagawa, K., et al.: Ann. Oncol., 14(6), 922, 2003
- 6) 社内資料
- 7) Ranson, M., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- **10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) Fukuoka, M., et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
- 15) Kris, M. G., et al.: JAMA, 290(16), 2149, 2003
- 16) Wakeling, A. E., et al.: Cancer Res., 62, 5749, 2002
- 17) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 18) Chan, K. C., et al.: Cancer Res., 62, 122, 2002
- 19) Albanell, J., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 20) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 21) 社内資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
WEB SITE: <http://www.iressa.com>

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002

AstraZeneca 

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

PI5507

IRE
AS6XU

**2008年5月改訂(第16版)
*2006年10月改訂

日本標準商品分類番号

87424

承認番号	Z0800AMY10113
薬価収載	1997年6月
販売開始	1997年6月
国際誕生	1994年11月
*再審査結果	2008年2月
効能追加	2005年8月

0508-04713 D0160713

sanofi aventis

貯法: 遮光して室温保存(〔取扱い上の注意〕の項参照)

使用期限: 外箱に表示

毒薬、指定医薬品、処方せん医薬品: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

タキソイド系抗悪性腫瘍剤

タキソテル®注

TAXOTERE®

ドセタキセル水和物注射剤

【警告】

本剤の用量規制因子(Dose Limiting Factor, DLF)は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制(主に好中球減少)、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められている。したがって、本剤を含むがん化学療法は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。

- (1)重篤な骨髄抑制のある患者
- (2)感染症を合併している患者
- (3)発熱を有し感染症の疑われる患者

治療の開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

本剤の使用にあたっては添付文書を熟読のこと。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者〔重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕
2. 感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
3. 発熱を有し感染症の疑われる患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕
4. 本剤又はポリソルベート80含有製剤[※]に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者〔本剤はポリソルベート80を含有する。〕
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

タキソテル注バイアル^{*1}

販売名	タキソテル注		
	成分	1バイアル中の分量	
		2mL	0.5mL
有効成分	ドセタキセル水和物(ドセタキセルとして)	85.35mg(80mg)	21.34mg(20mg)
添加物	ポリソルベート80	適量	適量
性状	黄色～黄褐色澄明の粘稠性の液		
pH ^{*2}	3.0～4.0		
浸透圧比 ^{*3}	約1(生理食塩液に対する比)		

添付溶解液(13%エタノール溶液)^{*1}

成分	1バイアル中の分量	
	6mL	1.5mL
95%エタノール	764.4mg	191.1mg
性状	無色澄明の液	

- ※1: 本剤は調製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。
※2: 本品の10w/w%水溶液について測定したとき
※3: 添付溶解液で溶解後、生理食塩液250又は500mLに混和したとき

【効能又は効果】【用法及び用量】

効能又は効果	用法及び用量
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、症状により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は70mg/m ² とする。
卵巣癌 食道癌 子宮体癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m ² (体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、症状により適宜減ずること。

本剤の投与時には、原則として、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに250又は500mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和し、1時間以上かけて点滴静注する。

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1)本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm³未満であれば、投与を延期すること。
- (2)70mg/m²(体表面積)の用量では、60mg/m²投与時に比べ骨髄抑制が強くあらわれるので注意すること。〔「4. 副作用」の項 臨床検査値異常参照〕

(注射液の調製法^{*4})

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、表に示すように過量充填されているので、必ず下記調製法①に従い注射液の調製を行うこと。ただし、添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者に投与する場合は、調製法②の方法によること。

注) 主なポリソルベート80含有製剤についてはインタビューフォームをご参照ください。





バイアル	実充填量	
	80mg 製剤	20mg 製剤
タキソテール注 (ドセタキセルとして)	2.36mL (94.4mg)	0.61mL (24.4mg)
添付溶解液 (95%エタノール)	7.33mL (933.8mg)	1.98mL (252.3mg)

調製法①

- (1) タキソテール注バイアルに、添付溶解液全量 (80mg バイアル; 約 7 mL、20mg バイアル; 約 1.8 mL) を加えて澄明で均一になるまでゆっくりと泡立てないように転倒混和する (約 45 秒間)。溶液が均一であることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。この溶液 (プレミックス液) は 1 mL 中に 10mg のドセタキセルを含有する。
- (2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は 5% ブドウ糖液に混和する。

調製法②

- (1) タキソテール注の 80mg バイアルには 7 mL、20mg バイアルには 1.8 mL の生理食塩液又は 5% ブドウ糖液を加え、液が澄明で均一になるまで激しく振り混ぜる。ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置 (約 10 分間) し、溶液が均一であることを確認する。均一でない場合は均一になるまで混和を繰り返す。この溶液 (プレミックス液) は 1 mL 中に 10mg のドセタキセルを含有する。
 - (2) プレミックス液から必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は 5% ブドウ糖液に混和する。
- ※ 4: 詳しい調製法については、6 頁の調製方法をご参照ください。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。]
- (2) 間質性肺炎又は肺線維症のある患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- (3) 肝障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。] 「10. その他の注意」の項(2)及び【薬物動態】の項参照
- (4) 腎障害のある患者 [腎障害を増悪させるおそれがある。]
- (5) 浮腫のある患者 [浮腫を増悪させるおそれがある。]
- (6) 妊娠する可能性のある患者 [「2. 重要な基本的注意」の項(5)参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。
 - 1) 投与後は頻回に臨床検査 (血液検査等) を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP 上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
- (2) 脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。

- * (3) 本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第 2 回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後 1 時間は頻回にバイタルサイン (血圧、脈拍数等) のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状 (呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等) が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。[「4. 副作用」の項(1)及び「10. その他の注意」の項(1)参照]
- (4) 心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。(ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれる

ことがある。)

- (5) 動物実験 (ラット) では、胚・胎児毒性 (胚吸収・胎児死亡、発育遅延等) が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。
 - 1) 投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。
 - 2) 妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。
 - 3) 本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。
- (6) 動物実験 (マウス、ラット、イヌ) において精巣毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序不明
	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	共に骨髄抑制作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、 クラリスロマイシン、 シクロスポリン、 ミダゾラム	副作用が強くあらわれることが考えられる。	これらの薬剤が P450-CYP3A4 を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。

4. 副作用

副作用発現状況の概要

〈承認時及び効能追加時〉

単独投与による臨床試験において、治療関連の疑われた症例が全投与症例 1,029 例中 14 例 (1.4%) に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが 8 例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが 1 例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが 1 例、感染症後に DIC から多臓器不全に移行し死亡したものが 1 例、腎不全によるもの、DIC の疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各 1 例であった。

副作用

副作用は、前・後期第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例947例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60mg/m²と70mg/m²の用量による大きな差異は認められなかった。

主たる副作用発現率

評価基準	固形がん判定基準※5				NCI-CTC※6	
	60mg/m ² *7		70mg/m ² *8		70mg/m ² *9	
副作用	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4	全体	Grade3-4
脱毛	77.5% (585)	16.7% (126)	71.8% (79)	23.6% (26)	93.9% (77)	—※10
食欲不振	59.9% (452)	10.9% (82)	50.9% (56)	9.1% (10)	72.0% (59)	18.3% (15)
全身倦怠感	53.8% (406)	8.7% (66)	53.6% (59)	10.0% (11)	81.7% (67)	11.0% (9)
悪心	47.8% (361)	6.9% (52)	48.2% (53)	9.1% (10)	51.2% (42)	4.9% (4)
嘔吐					25.6% (21)	3.7% (3)
発熱	46.0% (347)	0.9% (7)	45.5% (50)	0.0% (0)	28.0% (23)	0.0% (0)
下痢	22.8% (172)	2.9% (22)	20.9% (23)	0.0% (0)	48.8% (40)	7.3% (6)

※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による
 ※6：「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2」による
 ※7：755例
 ※8：卵巣癌110例
 ※9：82例（食道癌 49例＋子宮体癌 33例）
 ※10：NCI-CTCではGrade3-4の評価基準がない

臨床検査値異常

前・後期第Ⅱ相臨床試験において、次の様な臨床検査値異常が認められた。70mg/m²の用量では、60mg/m²投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。

主たる臨床検査値異常発現率

検査項目	60mg/m ²	70mg/m ²
白血球減少	全体	97.2% (733/754)
	2,000/mm ³ 未満	65.3% (492/754)
	1,000/mm ³ 未満	14.7% (111/754)
好中球減少	全体	95.2% (711/747)
	1,000/mm ³ 未満	84.6% (632/747)
	500/mm ³ 未満	60.6% (453/747)
ヘモグロビン減少	全体	50.9% (384/754)
	8.0g/dL未満	7.7% (58/754)
血小板減少	全体	11.7% (88/753)
	50×10 ³ /μL未満	3.2% (24/753)
AST(GOT)上昇	全体	20.1% (151/752)
	50IU以上	0.4% (3/752)
ALT(GPT)上昇	全体	20.2% (152/753)
	50IU以上	0.3% (2/753)
BUN上昇	全体	4.1% (31/754)
	61mg/dL以上	0.7% (5/754)

好中球数の推移（中央値）

用量	好中球数のNadir※11	Nadirまでの期間	Nadirから2,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間
60mg/m ²	527.5/mm ³	9日	8日※12
70mg/m ²	412.0/mm ³	8日	6日※13

※11：コース内最低値
 ※12：全1544コース中587コース（38.0%）でG-CSFを使用
 ※13：全439コース中281コース（64.0%）でG-CSFを使用

使用成績調査

使用成績調査における安全性評価症例3,281例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は3,093例（94.3%）に認められた。主な副作用は、食欲不振58.2%（1,908例）、脱毛56.7%（1,859例）、全身倦怠感49.6%（1,629例）、

悪心48.5%（1,592例）、嘔吐48.4%（1,587例）等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少80.3%（2,634例）、好中球減少73.8%（2,423例）、ヘモグロビン減少46.5%（1,525例）等であった。（再審査終了時）

※※「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時及び効能追加時までの前・後期第Ⅱ相臨床試験947例及び使用成績調査3,281例の集計に基づく。

(1)重大な副作用

- 1) 骨髄抑制(頻度上記)…汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）、ヘモグロビン減少、血小板減少等があらわれるので、血液検査を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休業等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。
- ※※2) ショック症状(0.2%)・アナフィラキシー様反応(0.2%)…呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 黄疸、肝不全、肝機能障害(頻度不明)…黄疸、肝不全、AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-Pの著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※4) 急性腎不全(0.1%未満)…急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※5) 間質性肺炎(0.5%)、肺線維症(0.1%未満)…間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。[「10.その他の注意」の項(5)参照] また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状（放射線肺臓炎）があらわれることがある。[「3.相互作用」の項参照] 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※6) 心不全(0.1%未満)…心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※7) 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.2%)…播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 腸管穿孔(0.1%未満)、胃腸出血(0.4%)、虚血性大腸炎(頻度不明)、大腸炎(0.1%未満)…腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※9) イレウス(0.2%)…イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※10) 急性呼吸促迫症候群(0.1%未満)…急性呼吸促迫症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 急性膵炎(頻度不明)…急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ※※12) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)…皮膚粘膜眼症候群(Stevens-

Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮膚疹があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

***13)心タンポナーデ(頻度不明)、肺水腫(0.1%未満)、浮腫・体液貯留(0.7%^(注))…心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。[「10.その他の注意」の項(1)参照]

***14)心筋梗塞(0.1%未満)、静脈血栓塞栓症(頻度不明)…心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。

15)感染症(1.4%^(注))…敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。

***16)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)…抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

17)その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。

注)臨床試験で認められたGrade 3以上の副作用から頻度を算出した。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと。

	50%以上又は *頻度不明	5~50%未満	5%未満
** 消化器	食欲不振	悪心・嘔吐 ^(注) 、 下痢、口内炎	便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、 食道炎、しゃっくり
** 過敏症			アレルギー、発赤、そう痒感、潮紅
** 皮膚	脱毛、*皮膚 エリテマトー デス		皮疹、色素沈着、爪疾患 (爪剥離、変形、変色、 爪下出血、爪下血腫、爪 下膿瘍等)、皮膚剥離、 手足症候群
** 精神・ 神経系		しびれ感	頭痛、意識喪失、見当識 障害、めまい、昏迷、難 聴、耳鳴、味覚異常、羞 明、視力異常、不眠、傾 眠、視覚障害、(閃光、光 のちらつき、暗点)
神経・ 筋症状			筋肉痛、関節痛、筋力低 下・脱力感 ^(注) 、背部痛、 痙攣
** 肝臓		AST(GOT)・ ALT(GPT)・ Al-P・LDH 上昇	γ-GTP上昇、総ビリル ビン上昇
** 腎臓			蛋白尿、K・Na・Cl・Ca の異常、BUN上昇、ク レアチニン上昇、尿糖、 血尿、乏尿、頻尿
循環器			血圧低下、血圧上昇、不 整脈、動悸、頻脈
** 呼吸器			呼吸困難、咽頭炎、咳嗽、 血痰
** その他	全身倦怠感 *涙道閉塞	発熱、浮腫、 総蛋白・アル ブミン異常	A/G比、CK(CPK)異常、 静脈炎、疼痛、胸痛、全 身痛、熱感、腰痛、鼻出 血、ほてり、脱水、流涙、 結膜炎

注)臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した。

5. 高齢者への投与

副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。

9. 適用上の注意

(1)調製時

1)溶解液に溶解後は速やかに輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。

2)他剤との混注を行わないこと。

3)本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

(2)投与時

1)必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

2)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

10. その他の注意

* (1)外国における前投与:

本剤の1回最大投与量を100mg/m²としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン(16mg/日、8mg1日2回)等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ましいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症(アナフィラキシーショック)による死亡例が報告されている。

また、浮腫に関しては以下のような報告がある。

・本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量(中央値)として818.9mg/m²以上、受けない患者では489.7mg/m²以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。

・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg以上の体重増加を伴う全身性のもことになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。

(2)外国での肝機能異常患者への投与:

外国において、本剤100mg/m²を3週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値(正常域上限の2.5倍以上)を伴うトランスアミナーゼ高値(正常域上限の1.5倍以上)患者、又は血中ビリルビン高値(正常域上限以上)患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増悪・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade





4 の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。

* (3)本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血球、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。

(4)変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞 (CHO-K1) を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。

(5)国内での非小細胞肺癌に対する35mg/m²の週1回投与方法 (1日1回35mg/m²、1、8、15日目投与、4週毎に繰り返し) による第Ⅱ相臨床試験において、間質性肺炎が48例中6例に認められた。(承認外用法・用量)

【薬物動態】

注)本剤の承認された1回用量は60又は70mg/m²(体表面積)である。

1. 血漿中濃度¹⁾

(1)単回投与

各種固形癌患者24例にドセタキセル10~90mg/m²を60分以上かけて単回点滴静脈内投与したとき、血漿中濃度は点滴終了後漸減した。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び AUC_{0-∞} は投与量依存的に増加した。NONMEM 解析による population pharmacokinetic parameters を用い、60 mg/m²、60分点滴静脈内投与時をシミュレーションして求めた薬物動態パラメータは以下のようであった。α1-酸性糖蛋白 (AAG) と肝機能障害がドセタキセルのクリアランス (CL) の主要な変動因子と考えられ、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が60IU/L 以上の患者ではクリアランスが21%減少した。

対象	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (min)	t _{1/2γ} (hr)	CL (L/hr/m ²)
母集団	2.0	2.9	6.3	46.4	18.8	20.4
肝機能障害時 ²⁾	2.3	3.7	7.1	47.8	20.2	16.2

注) AST (GOT) 又は ALT (GPT) が60IU/L 以上

(2)反復投与

各種固形癌患者6例にドセタキセル20、50及び70mg/m²を3又は4週間隔で2コースから最大4コースまで反復点滴静脈内投与したとき、初回投与時と最終回投与時の血漿中濃度の推移に差はみられず、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

2. 分布²⁾

(参考) 担癌マウスにドセタキセルを単回静脈内投与したとき、肝等の広範な臓器・組織に速やかな分布が認められた。腫瘍組織における消失半減期 (t_{1/2β}) は20hr 以上で他の臓器・組織に比べ長かった。

3. 代謝²⁻⁴⁾

ドセタキセルは肝のモノオキシゲナーゼにより酸化を受けて代謝され、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、この代謝には P450-CYP3A4 が関与しているものと考えられた。なお、主要代謝物の抗腫瘍効果はほとんど認められなかった。

4. 排泄

各種固形癌患者19例にドセタキセル10~90mg/m²を60~160分間かけて単回点滴静脈内投与したときの尿中排泄率を検討した結果、未変化体の48時間までの尿中排泄率はいずれも5%以下であった。

外国で¹⁴C-ドセタキセル100mg/m²を60分間単回点滴静脈内投与した各種固形癌患者における薬物動態を検討した。投与後168時間までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ6.0% (n=3) 及び74.1% (n=2) で、主排泄経路は糞中排泄であった。

5. 血漿蛋白結合率⁵⁾

外国で100mg/m²を60分間単回点滴静脈内投与した各種固形癌患者3例において、ドセタキセルの血漿蛋白結合率を検討したところ、点滴終了8時間までの測定において90%以上であった。

【臨床成績】

乳癌、非小細胞肺癌、胃癌及び頭頸部癌について本剤の単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験が60mg/m²の用量で実施され、増減量 (50~70mg/m²) の行われた症例 (乳癌21例、非小細胞肺癌32例、胃癌13例、頭頸部癌10例) を含む奏効率は、乳癌48.2% (67/139)^{6,7)}、非小細胞肺癌21.3% (32/150)^{8,9)}、胃癌17.1% (22/129)^{10,11)}、頭頸部癌20.6% (13/63)¹²⁾であった。卵巣癌、食道癌、子宮体癌における本剤の単独投与による後期第Ⅱ相試験は70mg/m²の用量で行われ、奏効率は、卵巣癌23.8% (15/63)¹³⁾、食道癌20.4% (10/49)¹⁴⁾、子宮体癌31.3% (10/32)¹⁵⁾であった。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{2,16-22)}

In vivo において、ドセタキセルはマウスの MA16/C 乳癌、MA13/C 乳癌、MA44 乳癌、Lewis 肺癌、C38 結腸腺癌、C51 結腸腺癌、P03 膵管腺癌、B16 黒色腫及び L1210 白血病、P388 白血病に対して退縮を含む抗腫瘍作用を

示した。また、ヒト乳癌株である MC-8-JCK (充実腺管癌)、MC-2-JCK (充実腺管癌)、H-31 (乳頭腺管癌)、及びヒト非小細胞肺癌株である Lu-99 (大細胞癌)、Lu-61 (中分化扁平上皮癌)、LC-11-JCK (乳頭型腺癌) に対し、細胞増殖抑制効果にとどまらず、腫瘍縮小効果を示した。この他にヒト胃癌細胞株 (MKN-28、MKN-45、KKLS)、ヒト卵巣癌株 (OVCAR-3)、ヒト食道癌株 (H-190、H-204)、ヒト子宮体癌株 (AN3CA) 等にも抗腫瘍効果が認められている。

In vitro において、ドセタキセルはドキソルビシン耐性 P388 白血病細胞では部分交叉耐性を示したが、カンプトテシン耐性株及び白金製剤耐性株に対する交叉耐性は認められなかった。

2. 作用機序²⁴⁾

ドセタキセルはチューブリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制する。また、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成する。以上の作用により細胞の有糸分裂を停止させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

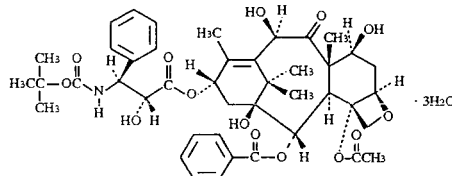
一般名：ドセタキセル水和物 (Docetaxel Hydrate)

化学名：(-)-(1S,2S,3R,4S,5R,7S,8S,10R,13S)-4-Acetoxy-2-benzoyloxy-5,20-epoxy-1,7,10-trihydroxy-9-oxotax-11-ene-13-yl (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phenylpropionate trihydrate

分子式：C₄₃H₅₃NO₁₄ · 3H₂O

分子量：861.93

構造式：



性状：本品は白色の粉末である。

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 及びジクロロメタンにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

貯法：遮光して室温保存 (包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。)

【包装】

80mg (2 mL) × 1 バイアル (添付溶解液付)

20mg (0.5 mL) × 1 バイアル (添付溶解液付)

【主要文献】

- 1) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 21(12), 1997, 1994 [TXT0459]
- 2) Bissery, M.C., et al.: Anti-Cancer Drugs, 6(3), 339, 1995 [TXT0501]
- 3) Shou, M., et al.: Pharmacogenetics, 8, 391, 1998 [TXT0917]
- 4) Sparreboom, A., et al.: Drug Metab. Dispos., 24(6), 655, 1996 [TXT0627]
- 5) de Valeriola, D., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 34, 373, 1993 [TXT1390]
- 6) 田口鐵男 他：癌と化学療法, 21(15), 2625, 1994 [TXT0464]
- 7) Adachi, I., et al.: British Journal of Cancer, 73, 210, 1996 [TXT0609]
- 8) 工藤翔二 他：癌と化学療法, 21(15), 2617, 1994 [TXT0466]
- 9) 大塚泰亮 他：癌と化学療法, 22(1), 59, 1995 [TXT0543]
- 10) 社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 (A) [TXT1990]
- 11) 社内資料：進行・再発胃癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 (B) [TXT1991]
- 12) 社内資料：進行・再発頭頸部癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 [TXT1994]
- 13) 社内資料：卵巣癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験 [TXT1993]
- 14) Muro, K., et al.: Annals of Oncology, 15, 955, 2004 [TXT3791]
- 15) Katsumata, N., et al.: British Journal of Cancer, 93, 999, 2005 [TXT4602]
- 16) Bissery, M.C., et al.: Cancer Research, 51(18), 4845, 1991 [TXT0380]
- 17) Bissery, M.C., et al.: Proceedings of the American Association for Cancer Research, 35, 327, 1994 [TXT1393]
- 18) Riou, J.F., et al.: Biochemical and Biophysical Research Communications, 187(1), 164, 1992 [TXT0383]
- 19) Tanaka, M., et al.: European Journal of Cancer, 32A(2), 226, 1996 [TXT0632]
- 20) Dykes, D.J., et al.: Investigational New Drugs, 13, 1, 1995 [TXT0541]
- 21) Kelland, L.R., et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 30(6), 444, 1992 [TXT0384]
- 22) 赤藤修司 他：癌と化学療法, 33(3), 337, 2006 [TXT4912]
- 23) 赤藤修司 他：癌と化学療法, 32(10), 1437, 2005 [TXT4600]
- 24) Ringel, I., et al.: Journal of the National Cancer Institute, 83(4), 288, 1991 [TXT0381]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

タキソテール[®]注 調製方法

本剤はドセタキセル水和物注射剤で、最高用量は70mg/m²です。

調製法① 添付溶解液を使用する場合

本剤の添付溶解液にはエタノールが含まれているので、アルコールに過敏な患者には使用しないこと。投与前に必ず問診等を実施してアルコール過敏の有無を確認し、アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、右記の方法（調製法②）で調製すること。

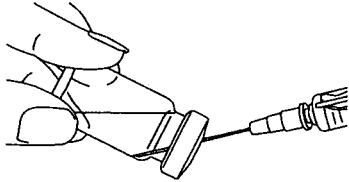
- 1 タキソテール注と添付溶解液（20mg 製剤と80mg 製剤）
タキソテール注バイアル及び添付溶解液を用意する。

2 調製用のシリンジとニードル

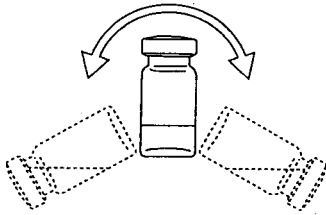
添付溶解液を全量抜き取るには、80mg 製剤には10mL シリンジと18G~22G ニードルが、20mg 製剤には2.5mL~5 mL シリンジと21G~23G ニードルが推奨される。

3 添付溶解液の抜き取り

添付溶解液は、必ず全量（80mg バイアル；約7 mL、20mg バイアル；約1.8mL）を抜き取り、タキソテール注バイアルに注入する。抜き取る時は、バイアルを倒立させ斜めにし、バイアルの肩に溜めた溶解液を抜き取るようにする。



- 4 プレミックス液（タキソテール注と添付溶解液の混合液）の調製
添付溶解液を注入した後、直ちにタキソテール注バイアルを澄明で均一になるまで、ゆっくりと泡立てないように転倒混和する（約45秒間）。



5 プレミックス液の内容確認

タキソテール注バイアルの混和が終わったら、溶液が澄明で均一に混和していることを確認後、ある程度泡が消えるまで数分間放置する。均一でない場合は、均一になるまで混和を繰り返す。このプレミックス液は、1 mL 中に10mg のドセタキセルを含有する。

6 必要量の抜き取り

タキソテール注の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mg のときには、プレミックス液を7 mL 抜き取る。

7 点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製法② 添付溶解液を使用しない場合

アルコールに過敏な患者へ投与する場合は、下記の方法により調製すること。

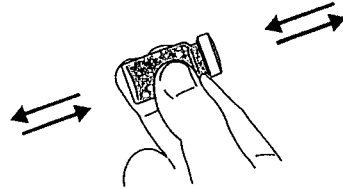
- 1 タキソテール注（20mg 製剤と80mg 製剤）と調製用輸液

タキソテール注バイアルと調製用の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用意する。

2 生理食塩液又はブドウ糖液の注入

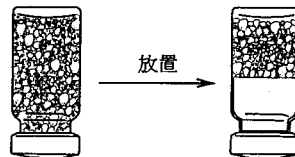
本剤は過量充填されているため、80mg バイアルには7 mL、20mg バイアルには1.8mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて溶解する。

- 3 プレミックス液（タキソテール注と調製用輸液の混合液）の調製
タキソテール注バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖液を注入したら、直ちに激しく振り混ぜる。



4 プレミックス液の内容確認

タキソテール注バイアルの混和が終わったら、ある程度泡が消えるまでバイアルを倒立させて放置（約10分間）し、溶液が澄明で均一に混和していることを確認する。均一でない場合（例えば、ゼリー様の塊が浮遊している場合など）、均一になるまで混和を繰り返す。このプレミックス液は、1 mL 中に10mg のドセタキセルを含有する。



5 必要量の抜き取り

タキソテール注の投与量に合わせ、必要量を注射筒で抜き取る。例えば、必要量が70mg のときには、プレミックス液を7 mL 抜き取る。

6 点滴用ボトルへの注入

抜き取ったプレミックス液を250又は500mL の生理食塩液又は5%ブドウ糖液に混和する。（調製後は速やかに使用すること）

調製時の注意事項：

- 1) プレミックス液調製後は速やかに輸液（生理食塩液又は5%ブドウ糖液）に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。
- 2) 他剤との混注を行わないこと。
- 3) 本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。

点滴投与時の留意事項：

エアークラップをゴム栓に刺すとボトル内に気泡が発生することがあるので、エアークラップはボトル上部に刺すこと。

製造販売：

サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2007年5月23日

厚生労働大臣 柳 澤 伯 夫 殿
アストラゼネカ株式会社 御中

抗がん剤イレッサの承認取消を求める要望書

－承認条件として実施された第Ⅲ相試験の結果を受けて－

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利

〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4F

電話03 (3350) 0607 FAX03 (5363) 7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

要望の趣旨

アストラゼネカ株式会社は直ちにイレッサの販売を中止し、厚生労働省は直ちにイレッサの承認を取り消すよう求める。

なお、これまでにイレッサを服用し、イレッサによる利益が得られたと担当医が判断した患者については、例外的にイレッサの使用を認める措置がとられるべきである。

要望の理由

1 これまでの経緯

アストラゼネカ株式会社（以下、「アストラゼネカ社」という。）が輸入販売する肺がん用抗がん剤イレッサ（成分名ゲフィチニブ）は、第Ⅲ相臨床試験による延命効果の確認が行われないうちに、2002年7月、承認後に第Ⅲ相試験を行う旨の承認条件付きで承認された。

イレッサは、承認前から事実上行われていた「副作用の少ない画期的新薬」との広告宣伝活動の影響もあって、市販直後から大量に使用されたが、それとともに多数の死亡例を含む重篤な肺障害の副作用被害が多発したことは周知のとおりであり、昨年9月までに676例もの死亡例が報告されている。一方で、イレッサの延命効果については、これまでに海外で行われた4件の臨床試験（INTACT-I、INTACT-II、ISEL、SWOG）でいずれも否定され、その結果、EUにおいてはアストラゼネカ社が自らイレッサの承認申請を取り下げ、米国FDAは新規症例に対するイレッサの投与を原則として禁止するに至っている。にもかかわらず、厚労省及びアストラゼネカ社は、海外臨床試験と日本の臨床現場との使用方法の違いや、ISELにおけるサブセット解析で「東

洋人」に対する延命効果が「示唆」されたこと等を根拠に、日本におけるイレッサの承認及び販売を継続してきた。

しかるに、2007年2月1日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会・安全対策調査会において、イレッサの承認条件として実施された国内第Ⅲ相試験の結果が報告され、全生存期間におけるイレッサ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことができなかったことが報告された。すなわち、日本人を対象とした国内臨床試験においてもイレッサの延命効果が証明されなかったことが明らかとなったのであり、厚労省が日本での承認継続を認めてきた前記の根拠（海外臨床試験との使用方法の違いや「東洋人」における効果）が失われたのである。

2 イレッサに付された承認条件の趣旨

抗がん剤の有効性評価は、延命効果をもって行われなければならない。1991年に取りまとめられた「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」においても、臨床的有用性を評価する第Ⅲ相試験では「必ず、延命効果をプライマリーエンドポイントとする」と規定されているところである。

しかし、イレッサは、抗がん剤の特殊性から、腫瘍縮小効果を評価指標とした第Ⅱ相試験までの結果をもって、2002年7月に承認された。すなわち、イレッサは、本来抗がん剤の臨床的有用性を証明するために必要な延命効果が確認されないまま、その承認がなされたのである。

本来要求される臨床的有用性が確認されていない状態のまま、漫然とイレッサの使用を続けることは許されるものではない。そのため、厚労省は、イレッサの承認に際し、「非小細胞肺癌（手術不能又は再発）に対する本薬の有効性及び安全性のさらなる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」との「承認条件」を付した。この承認条件は、上記のような抗がん剤の臨床評価方法の考え方からすれば、延命効果をプライマリー・エンドポイントとする第Ⅲ相試験により、延命効果が確認されることを要求する趣旨と解される。

3 承認条件としての第Ⅲ相試験の結果

アストラゼネカ社は、上記承認条件を実施するものとして、イレッサと抗がん剤ドセタキセルの生存期間を比較する第Ⅲ相試験（以下、「本件第Ⅲ相試験」という。）を行った。その結果は、全生存期間におけるイレッサのドセタキセルに対する非劣性を示すことはできなかった、というものであった。つまり、イレッサの延命効果は証明されなかったのである。

したがって、上記承認条件の趣旨に従えば、イレッサは、承認条件として実施された第Ⅲ相試験により臨床的有用性が否定されたものとして、速やかにその承認が見直されるべきである。

4 調査会の意見

ところが、上記第Ⅲ相試験の結果報告を受けた薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会・安全対策調査会は、事実上イレッサの従来通りの使用をほぼ認める下記の

ような意見を決定したに止まり、これを受けた厚労省も、未だ何らの対策を講じていない。

＜調査会の意見の概要＞

- 1) 1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能または再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はないと考えられた。なお、上記の結果については、患者背景、後治療の影響などが考えられるが、今回の解析結果からは、その理由を明らかにすることができなかったことから、これらの影響などについて、更に詳細な解析を実施する必要があると考えられた。
- 2) 急性肺障害・間質性肺炎の発現頻度及び死亡率を含むゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であると考えられた。
- 3) 当面の対応としては、
 - ① 現在の安全対策を継続することが適当である。
 - ② 詳細な解析結果が報告されるまでの間、予防的な対応として、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない旨について、患者に十分な説明が行われるよう、企業に対し、医療関係者に速やかに情報提供するよう指導することが適当である。
 - ③ イレッサの臨床的有用性を評価するため、厚労省は、統計専門家に対し、患者背景、後治療の影響などについての詳細な解析を依頼し、また企業に対しても、同様に詳細な解析を行い、その結果を報告するよう指導することが適当である。
 - ④ 略
 - ⑤ ゲフィチニブの有効性と関係するEGFR遺伝子変異の解明等については、企業はより一層の取り組みを図ることが適当である。

5 調査会の意見の問題点

- (1) 調査会は、「一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はないと考えられた」とする。しかし、本件第Ⅲ相試験の意味は、『イレッサの延命効果が証明できなかった』という点にあるのであり、ドセタキセルとの優先順位の問題とする調査会の意見は、明らかなすりかえである。

前述のとおり、本件第Ⅲ相試験は、『有効性の明確化を目的とする臨床試験の実施』、という承認条件を充たすために行われたものである。したがって、本件第Ⅲ相試験がイレッサの有効性＝延命効果の証明を目的とするものであることは明らかであり、ドセタキセルとの比較が行われたのは、イレッサの延命効果を証明するための手段として『ドセタキセルに劣らない延命効果を有すること』を証明する、という方法が選択されたためであるにすぎない。

その延命効果が証明されなかった以上、『ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠』がないのではなく、もはや『ゲフィチニブ（イレッサ）の投与そのものの根拠』が失われたのである。

- (2) また、調査会は、「イレッサの臨床的有用性を評価するため」として、更なる「詳

細な解析」の必要性を強調する。

しかし、本件第Ⅲ相試験の主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）である全生存期間において、イレッサの効果が証明されなかったという明確な解析結果が出ている以上、たとえ「詳細な解析」を行ったとしても、主要評価項目における結論が覆るということはあり得ない。すなわち、いかなる「詳細な解析」をもってしても、本件第Ⅲ相試験によってイレッサの臨床的有効性・有用性を証明することは不可能なのであり、「詳細な解析」の必要性を理由に結論を先延ばしにする調査会の姿勢はきわめて不当である。

6 イレッサ承認取消の必要性

医薬品は、その有効性が科学的に証明されない限り、有効性はないものとして扱われなければならない。「有効性はあるが、それが証明されていないだけだ」という詭弁は許されない。

イレッサは、承認条件とされた本件第Ⅲ相試験において、その有効性を証明できなかった。一方で、イレッサは、前述のとおり2002年7月の承認から昨年9月までの4年余で676人の間質性肺炎等による副作用死を出すなど、高い危険性を有することが明らかとなっている。

高い危険性を有することが明らかな医薬品を、その有効性が証明されないまま承認を継続することは、決して許されてはならない。

したがって、イレッサについては、速やかにその承認を取り消し、今後の新規症例に対する臨床使用は、通常の未承認薬と同様に管理された臨床試験に限定されるべきである。

もっとも、既にイレッサを服用しており、今後も服用を希望する患者に対する倫理的配慮から、これまでにイレッサを服用し、イレッサによる利益が得られたと担当医が判断した患者については、例外的にイレッサの使用を認める措置がとられるべきであろう。

7 承認条件の厳格な運用の必要性

医薬産業政策研究所主任研究員・笹林ほかの「承認条件としての市販後臨床研究—2000～2005年承認取得品目に関する調査—」（医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo.33 <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article33.html>）によれば、承認条件として市販後調査・臨床試験の実施を課される新薬数が増加傾向にあり、直近3年間に承認された新有効成分含有医薬品に限ると50%の品目に承認条件が付されている一方、承認条件のある品目では承認条件のない品目と比較して、臨床開発期間が短く、世界初上市から日本上市までの期間差が短い傾向がみられたとされる。そして、笹林らは、条件付き承認は、運用の仕方次第では開発期間を短縮させ、新薬の承認時期を早める効果を有する可能性がある、としている。

臨床試験の限界を考えると、承認条件として市販後調査や臨床試験を付すことにより、新薬の有効性・安全性の監視を強めることが望ましい場合もありうるかもしれない。

しかし、新薬の早期承認の大義名分のもと、本来承認前の段階でなされるべき十分な有効性・安全性の吟味を市販後へ後回しにする形で承認条件が多用されているとすれば、由々しき事態である。まして、承認条件とされた市販後調査や臨床試験の結果が厳密に評価されず、適切な対応がとられないこととなれば、有効性・安全性の確かでない医薬品を生みだし、薬害を発生させる構造的要因となりかねない。

イレッサは、まさに、早期承認の必要性から、本来承認前に必要とされる第Ⅲ相試験を承認条件として市販後に行うこととされた試験である。承認条件として実施された本件第Ⅲ相試験の結果は厳しく吟味され、速やかに適切な対応がとられなければならない。

8 結語

以上の理由から、当会議は、要望の趣旨記載の措置の速やかな実施を強く求めるものである。

以 上

イレッサによる副作用被害に関するアピール

2008年7月12日

新薬学研究者技術者集団

肺がん用抗がん剤イレッサ（アストラゼネカ社）は、2002年7月に世界に先駆けて承認された。申請からわずか4か月で承認の方針が決まるという異例の迅速審査であった。

しかし、承認前から「副作用の少ない夢の新薬」などと宣伝されてきたにもかかわらず、イレッサの発売直後から間質性肺炎などの副作用による死亡者が相次いで発生した。その数は、発売後3か月間で13人、2002年12月中旬（注1）までに114人、2005年3月（注2）までに607人、2008年3月までには734人と増え続け、あたかも“市販後人体実験”とも言うべき様相を呈した。しかも、この数自体、副作用死亡者の全数が把握されたものではなく、その実数は2,000人を上回るとも推定されている（注3）。

このような事態を招いた根本的な原因はイレッサの拙速な承認審査にある。

イレッサは、承認後に延命効果を確認するための第Ⅲ相試験を行うという条件付きで、第Ⅱ相試験までの結果に基づいて承認された。しかし、イレッサの承認後に海外から報告された一連の第Ⅲ相試験（INTACT-I、INTACT-II、ISEL、SWOG）では、いずれもその延命効果を証明することができなかった（注4）。さらに、承認条件に従って行われた国内での第Ⅲ相試験（2007年2月発表）でも延命効果が証明できなかった。

一方、イレッサの安全性に関しては、動物実験で得られていた肺毒性の所見が隠蔽ないし無視された。国内外の第Ⅰ～Ⅱ相試験では呼吸器系の重篤な有害事象が多数観察されたにもかかわらず、そのほとんどをイレッサの副作用とは認めず、国内の試験で発症が確認された間質性肺炎（3例）についても添付文書の「重大な副作用」欄に記載するにとどめ、「警告」欄へ記載するなど、副作用予防のための相応な措置を怠った。

このような事実の経過にもかかわらず、厚生労働省は「第Ⅱ相試験までの資料により、…高い有効性を確認し、リスクを上回る有用性があるとして承認したものであり、…適切に対応していた」（注5）、「必要な安全対策を講じてきている」（注6）などとする一方、「間質性肺炎等による死亡例が600例以上となっていることの原因は明らかではない」（注6）などときわめて無責任な態度に終始してきた。

このような状況のなか、2004年、イレッサの副作用で死亡した患者の遺族は副作用被害の救済を求めてアストラゼネカ社と国を提訴した。

以上のような経緯をふまえてイレッサによる副作用被害に関して次のとおり要望する。

1. 薬事法は「厚生労働大臣は、医薬品が効能効果に比して、著しく有害な作用を有するこ

とにより、医薬品として使用価値がなくなると認めるとき、その承認を取り消さなければならない」旨を規定している（74条の2）。上述のとおり、イレッサはこの規定に該当する可能性が極めて高い。したがって厚生労働省は、薬事法の規定（69条の3）に基づいてイレッサの販売を直ちに一時停止したのち、イレッサの「医薬品としての使用価値」について抜本的な検証を行うこと。

その存在意義に大きな疑念が残る“医薬品”が、漫然と放置される事態は、この国の薬事制度への信頼を著しく損なうものである。

2. 厚生労働省は、イレッサによる副作用被害の発生と拡大を防止することができなかった原因について真摯に検証し、今後の薬事行政への教訓とすべき点を明らかにすること。

検証の対象とする事項には、承認審査に直接かかわる問題のほかに、少なくとも次の事項を含める必要がある。

①副作用被害の実態は正確に把握できているのか。

②適応症を、既存の化学療法による未治療例を除くなど、より限定的なものとすることによって副作用被害の拡大を防ぐことができたのではないか。

③承認条件として市販後全例調査を義務づけることによって投与の実態と副作用被害の発生状況を早期かつ的確に把握することができたのではないか。

④緊急安全性情報が発出（2002年10月）されたのちに決定された副作用対策の実施状況は点検されていたのか。

⑤事実上の承認前広告など、アストラゼネカ社による不適切な宣伝広告活動が副作用被害の拡大を招いたのではないか。

⑥日本肺癌学会「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（注7）の作成委員にアストラゼネカ社と利害関係のある者が多数含まれていたことにより、このガイドラインの公正さが損なわれたのではないか。

3. 厚生労働省は、イレッサによる副作用被害者の遺族が被害の救済を求めていることに対して、「重篤な疾病等の治療のためにはその使用が避けられず、かつ、代替する治療方法もない場合には、承認を受けている当該医薬品を使用することに伴い発生する副作用は受認せざるを得ない」としている（注5）。しかし、イレッサによる副作用被害は、すでに明らかになっている範囲でも、厚生労働省が援用するような一般論に解消しうる規模をはるかに超えるものである。

アストラゼネカ社と厚生労働省は被害者遺族の要求に誠実に応えるべきである。

注1：厚生労働省が第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会を開催した時期。

注2：厚生労働省がゲフィチニブ検討会の結論に基づいてイレッサの継続使用を認めた時期。

注3：小池 晃参議院議員質問主意書（2005年2月8日）・同答弁書*による。

*参議院<質問主意書情報

http://www.sangiin.go.jp/japanese/frameset/fset_c03_01.htm

162回（常会），提出番号2。

注4：これらの試験結果を受けて，EUではアストラゼネカ社がイレッサの承認申請を取り下げ（2005年1月），米国ではFDAが新たな患者への使用を禁止している（2005年6月）。

注5：平岡秀夫衆議院議員質問主意書（2008年3月12日）・同答弁書**による。

**衆議院<質問答弁

http://www.shugiin.go.jp/index.nsf/html/index_shitsumon.htm

169回，質問番号166。

注6：桜井 充参議院議員質問主意書（2006年4月27日）・同答弁書***による。

***参議院<質問主意書情報

http://www.sangiin.go.jp/japanese/frameset/fset_c03_01.htm

164回（常会），提出番号51。

注7：2005年3月，厚生労働省がイレッサの継続使用を認めた際，本「ガイドライン」を医療関係者・患者に周知することなどが条件とされた。

(抜 粋)

AstraZeneca PLC

Second Quarter and First Half Results 2008

- Solid performance with sustained progress on the key priorities.

-First half sales increased by 3 percent at constant exchange rates (CER). Core EPS increased by 3 percent at CER to \$2.53.

-Second quarter sales increased by 2 percent at CER. Core EPS down 4 percent at CER to \$1.25 on higher net interest expense.

-Second quarter sales in Emerging Markets increased by 20 percent at CER and exceeded \$1 billion for the first time in a quarter.

-Core EPS target for the full year increased by \$0.15 to reflect good operational and financial performance and further currency benefits realised in the year to date*. Revised target range for Core EPS is \$4.60 to \$4.90.

- Continued progress on strengthening and balancing the pipeline.

-Two new Phase III progressions increase late stage development pipeline to twelve projects now in Phase III/registration.

-Second major regulatory filing in 2008 accomplished. ONGLYZA™ (saxagliptin) submitted for regulatory approval in US and European Union for the treatment of type 2 diabetes.

- Summary Judgement ruling in US upholds valid intellectual property for Seroquel.

- The Board has recommended a first interim dividend of \$0.55.

Financial Summary

Group	2 nd Quarter	2 nd Quarter	Actual	CER	Half Year	Half Year	Actual	CER
	2008	2007	%	%	2008	2007	%	%
	\$m	\$m			\$m	\$m		
Sales	7,956	7,273	+9	+2	15,633	14,239	+10	+3
Reported								
Operating Profit	2,473	1,973	+25	+12	4,730	4,143	+14	+3
Profit before Tax	2,279	1,991	+14	+1	4,422	4,258	+4	-7
Earnings per Share	\$1.11	\$0.95	+17	+4	\$2.14**	\$1.97	+9	-3
Core***								
Operating Profit	2,737	2,409	+14	+3	5,502	4,683	+17	+7
Profit before Tax	2,543	2,427	+5	-6	5,194	4,798	+8	-2
Earnings per Share	\$1.25	\$1.17	+7	-4	\$2.53	\$2.24	+13	+3

* For the second half of 2008 guidance is based on original assumptions for currency: fourth quarter 2007 average rates.

** Included in Reported EPS for Half Year 2008 is a \$0.12 charge taken in Q1 08 for impairment of intangible assets related to Ethyol.

*** Core financial measures are supplemental non-IFRS measures which management believe useful to understanding the Company's performance; it is upon these measures that financial guidance for 2008 is based. See pages 8 and 9 for a reconciliation of Core to Reported financial measures.

David Brennan, Chief Executive Officer, said: "During the first half of 2008 AstraZeneca has made good progress on three fronts: performance, pipeline and patents. The business is on track to achieve our increased financial target for the year and we continue to strengthen the pipeline. In addition, we have mitigated the biggest near-term financial risks with the Nexium patent settlement and the successful Summary Judgement Motion for Seroquel."

London, 31 July 2008

Continued progress has been made in advancing important life cycle management programmes across the portfolio:

- The US submission for *Seroquel XR* for use in generalised anxiety disorder was made during the second quarter. The EU filing is on track for submission in the fourth quarter 2008.
- Supplemental NDAs (sNDA) were submitted in the US for *Symbicort* use in COPD and for paediatric asthma in April and June 2008, respectively.
- In May 2008, an sNDA was submitted to the US FDA for *Nexium I.V.* for injection, seeking approval for use in patients with peptic ulcer bleeding following therapeutic endoscopy. This was followed by a Marketing Authorisation Application (MAA) submission in the European Union in June, with Sweden as Reference Member State.
- In May 2008, an MAA was submitted to the European Medicines Agency seeking approval for *Iressa* as a treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients who have been pre-treated with platinum-containing chemotherapy.

- The Phase III *Iressa* Pan-Asian Study (IPASS) exceeded its primary objective and demonstrated superior progression-free survival for *Iressa* compared to intravenous carboplatin/paclitaxel chemotherapy. In addition, *Iressa* demonstrated a more favourable tolerability profile. IPASS was an open-label, randomised parallel-group study which enrolled 1,217 clinically selected Asian patients with advanced NSCLC who had not received prior chemotherapy, whose tumours had adenocarcinoma histology and who had either never smoked, or were long-term ex-smokers. The study data are still being analysed and more detailed study results will be presented at a forthcoming medical congress.

An updated R&D pipeline table has been issued in conjunction with the publication of this press release. A copy of this table is available on the Company's website, www.astrazeneca.com, under information for investors.

Enhancing Productivity

In the second quarter a further \$131 million in restructuring and synergy costs associated with the Company wide programme to reshape the cost base were charged to the accounts. This brings the cumulative charges since the inception of the programme to \$1,214 million.

The Company remains on track to deliver two-thirds of the total programme benefits of \$1.4 billion per annum by the end of this year, with the full savings to be realised by 2010.

Future Prospects

The Company has increased its target range for Core earnings per share for the full year by \$0.15. Approximately half of the increase reflects the operational and financial performance of the business in the first half and the outlook for the remainder of the year; the balance reflects additional currency benefits realised in the second quarter relative to the currency assumptions upon which the targets were based (i.e. fourth quarter 2007 average exchange rates).

For the remainder of 2008, guidance is based on original assumptions for currency, being fourth quarter 2007 average exchange rates. The new target range is between \$4.60 to \$4.90 per share.

This revised target takes no account of the likelihood that average exchange rates for the remainder of 2008 may differ from the fourth quarter 2007 average rates upon which our guidance is based. The Company's estimate of the sales and earnings sensitivity to movements of our major currencies versus the US dollar was provided in conjunction with the full year 2007 results announcement, and remains available on the AstraZeneca website.

It is not anticipated that the nature of the principal risks and uncertainties that affect the business, and which are set out on pages 193 - 199 of the Annual Report and Form 20-F Information 2007, will change in respect of the second six months of the financial year.

(案)

平成20年8月1日

薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会
安全対策調査会

ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及び
ゲフィチニブの使用等に関する意見

- 平成19年2月1日、本調査会において、企業から提出された「1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行／転移性（ⅢB期／Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験」（以下「国内第Ⅲ相試験」という。）の結果について検討を行った。
- 検討の結果、ゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、安全性に関しては、引き続き、少なくとも投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うなど、添付文書に記載されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、現在の安全対策を継続することが適当であるとされた。
- 有効性に関しては、ゲフィチニブの臨床的有用性を評価するためには、投与初期における生存率については、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆されたこと等の結果を確認するとともに、患者背景、後治療の影響、未整理のデータなどについて更に詳細な解析を行い、その結果について検討する必要があるとされた。
- 本日、本調査会において、企業から提出された国内第Ⅲ相試験に係る上記の詳細な解析の結果等について検討を行った。また、企業から提出された「プラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブとドセタキセルの多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相試験」（以下「INTEREST試験」という。）の結果についても、併せて検討を行った。
- 国内第Ⅲ相試験及び INTEREST 試験の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見は、次のとおりである。

第1 国内第Ⅲ相試験及び INTEREST 試験の結果について

1 国内第Ⅲ相試験について

- 全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことはできなかった（ハザード比=1.12（95.24%信頼区間 0.89~1.40））。後治療が全生存期間に何らかの影響を与えた可能性が考えられるが、その影響を正確に評価することは困難と考えられた。
- 主要評価項目である全生存期間について、各サブグループにおいて治療群間を比較した場合、ドセタキセルと比較してゲフィチニブの効果がより高いサブグループは明らかにならなかった。また、EGFR遺伝子変異については、死亡例が非常に少ないため、全生存期間に関して評価を行うことは困難であった。
- 以上の結果等を踏まえると、平成19年2月1日の安全対策調査会における検討結果（1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない）を変更する必要はないと考えられた。

2 INTEREST 試験について

- INTEREST 試験は、アジア地域を含む24カ国（注1）が参加して行われた試験（注2）である。

注1) 日本は不参加。アジア地域（中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン及びタイ）の登録症例の割合は21%

注2) INTEREST 試験の無作為割付症例数：1,466例、第Ⅲ相試験の無作為割付症例数：490例

- 全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性が示された（ハザード比=1.020（96%信頼区間 0.905~1.150））。なお、ハザード比は、アジア人（1.04）とアジア人以外（1.01）で類似していた。

第2 ゲフィチニブの使用等について

- 国内第Ⅲ相試験及び INTEREST 試験の結果などを踏まえると、少なくとも投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うなど、現在の安全対策が継続されることにより、本剤は手術不能又は再発非小細胞肺癌の治療において臨床的に有用なものである。

- 上記第1の1の国内第Ⅲ相試験の結果などを踏まえると、平成19年2月1日の安全対策調査会の検討結果のとおり、引き続き、1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先して本剤の投与を積極的に選択する根拠はない旨について、国内第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう企業に対し、医薬関係者に情報提供するよう指導することが適当である。

なお、上記の情報提供のため、国内第Ⅲ相試験の結果（概要）については、添付文書の「その他の注意」欄に記載することが適当である。

- 厚生労働省は、引き続き、国内外における本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要な対応を行うことが適当である。