

ゲフィチニブ ISEL 試験の初回解析結果に関する意見

平成 17 年 1 月 20 日

ゲフィチニブ検討会

1. 現在までに得られている解析結果においては、

- (1) 全症例を対象とした場合、本剤投与群とプラセボ投与群との比較で腫瘍縮小効果（奏効率）では統計学的に有意な差が認められたが、主要評価項目である生存期間について統計学的に有意な差は認められなかったこと
- (2) 東洋人を対象としたサブグループ解析及び非喫煙者を対象としたサブグループ解析において、本剤の投与が生存期間の延長に寄与することが示唆されたこと

が示されているが、現時点では、解析結果の頑健性が確認できていないこと、副作用発現状況を含めた安全性、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子の変異、その他の評価項目に関する解析が終了していない等、本試験結果の日本における本剤の臨床的有用性に対する影響を判断するためには、現在実施中の各評価項目の詳細な解析結果を待つ必要がある。

2. しかしながら、

- (1) サブグループ解析の結果から、日本人は含まれていないものの東洋人においては本剤の投与が生存期間の延長に寄与することが示唆されること
- (2) 非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子の変異が腫瘍の本剤に対する反応性に関わっているとの報告や当該遺伝子の変異の割合が米国に比し日本で高いとの報告があること

を考慮すると、現時点で本剤の使用を制限する等の措置を講じる必要性に乏しく、引き続き、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、本剤の適正使用を進めることが適当である。

3. 昨年 12 月から企業が行っている ISEL 試験の初回解析結果に関する医療機関等への情報提供については、今後も定期的実施するとともに、本剤の使用に際しては、患者に対して、東洋人かつ喫煙者のサブグループ解析において本剤による生存期間の延長が認められなかったこと等本試験結果の内容について十分に説明し、同意を得た上で投与することが重要である。

4. 本剤の日本人患者における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験の結果が必要であり、企業は早急な試験の完了に向けて努力するべきである。
5. 企業は、EGFR 遺伝子の変異と本剤の治療成績及び副作用の発現との関連についての研究を早急に進めるとともに、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供するべきである。

* 2005年2月改訂 (第10版)
* 2004年9月改訂

劇薬、指定医薬品、
要指示医薬品：注意—医師等の処方せん・
指示により使用すること

抗悪性腫瘍剤/
上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシキナーゼ阻害剤

イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠
IRESSA Tablets 250

参考資料 3

874291

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

貯法：室温保存
有効期間：2年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

【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行うこと。
- 特発性肺線維症、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、特発性肺線維症、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」および「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250 mg
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	
外形側面	
直径	約11 mm

販売名	イレッサ錠250
厚さ	約5.4 mm
重量	約0.5 g
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、特発性肺線維症、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、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。】
- 重要な基本的注意
 - 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、咳および発熱等の有無）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、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これら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。
 - 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）
 - 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。

- (7) 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・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、作用が减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、硫酸インジナビルエタノール付加物、塩酸ジルチアゼム、塩酸ペラパミル等 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時間以内に胃内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、作用が减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250 mg/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250 mg/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・間質性肺炎発症症例数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) 肝機能障害 (10%以上) : AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害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
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、角膜炎びらん ^{注2)}
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	
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3)} 、出血 ^{注3)}

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) 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

- 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、本剤とビノレルビンとの併用により、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、本剤とビノレルビンと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。
- 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。*
- 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査で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。イヌブルキンエ織維を用いた刺激伝達試験（*in vitro*系）において、本薬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、本薬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。
- 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。
- 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、創傷治癒を完全に妨げないという以下の報告もある²⁾。[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、本薬投与群（40及び80mg/kg/day）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、溶媒対照群及び本薬投与群において、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。]
- 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、本薬の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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- 日本人固形癌患者における本剤225 mg²⁾単回及び反復経口投与時の血中濃度³⁾
日本人固形癌患者（n=6）に本剤225 mgを単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、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225 mg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。

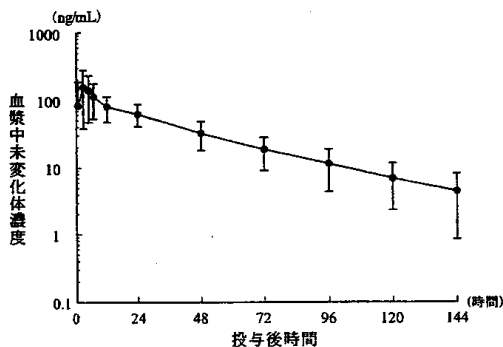


図 日本人固形癌患者における本剤225 mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

表 日本人固形癌患者における本剤225 mg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 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)

- 反復経口投与におけるトランプ濃度
日本人固形癌患者（n=6）に本剤225 mg²⁾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（トランプ濃度）を以下に示す。反復投与によりAUC_{0-∞}は約2-5倍増加した。³⁾
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ンプ血漿中未変化体濃度は264±5.8 (平均±標準偏差) ng/mLであった。⁴⁾

表 日本人固形癌患者における本剤225 mg経口投与時のトランプ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。

- 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³⁾及び欧米人⁵⁾固形癌患者に本剤を50～700 mg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キ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。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。⁶⁾
- 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Cmaxがそれぞれ37%及び32%増加したが、臨床上市に問題となる変化ではなかった。⁷⁾

- 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1400 L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 α_1 -酸性糖蛋白へ結合する。^(in vitro)⁹⁾

- 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2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化できなかった。
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。 **

- 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500 mL/分であった。⁹⁾
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。⁹⁾
胆管カニューレを施したラットの試験から¹⁰⁾C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。¹⁰⁾

【臨床成績】

- 国内臨床試験³⁾
各種固形癌患者を対象に本剤50～700 mg/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。
- 国際共同臨床試験¹¹⁾
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250 mg/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²⁾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1)}	27.5% (14/51)	9.6% (5/52)	18.4% (19/103)
病勢コントロール率 ^{注2)}	70.6% (36/51)	38.5% (20/52)	54.4% (56/103)
症状改善率 ^{注3)}	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-未観測日数
 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¹²⁾

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250 mg/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1)}	11.8% (12/102)
病勢コントロール率 ^{注2)}	42.2% (43/102)
症状改善率 ^{注3)}	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: 0.054 μmol/L)¹³⁾。
 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。¹³⁾

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0.027 μmol/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。¹³⁾
 また、DNA断片化¹⁴⁾及び組織形態学的観察¹⁵⁾¹⁶⁾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。¹⁷⁾

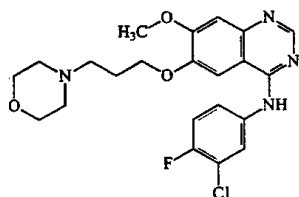
ゲフィチニブはこれらの作用に基づき悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

3. 代謝物¹⁸⁾

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、ビ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、pH 4-6の間で溶解度は大きく低下し、pH 6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 (下表) 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、pH 5.0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
pH 1.2	101	102	—
pH 3.0	90	96	—
pH 4.0	89	94	96
pH 5.0	87	96	96
pH 6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

【承認条件】

- 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。
- 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) Nakamura, Y., et al. : Exp. Eye Res., 72(5), 511, 2001
- 3) Nakagawa, K., et al. : Ann. Oncol., 14(6), 922, 2003
- 4) 社内資料
- 5) Ranson, M., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) Fukuoka, M., et al. : J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
- 12) Kris, M. G., et al. : JAMA, 290(16), 2149, 2003
- 13) Wakeling, A. E., et al. : Cancer Res., 62, 5749, 2002
- 14) Ciardiello, F., et al. : Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 15) Chan, K. C., et al. : Cancer Res., 62, 122, 2002
- 16) Albanell, J., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 17) Ciardiello, F., et al. : Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 18) 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

厚生労働大臣 尾辻秀久様

イレッサの販売許可継続に関する嘆願書

イレッサの国外における臨床試験の結果を受けて市販承認の取り消しの可能性があるとの報道を知り、私は肺癌医療に携わる医療従事者として、イレッサの市販承認の継続をお願い致したくここに嘆願書を提出いたします。

理由として、

1) 今回再検討の理由となっている臨床試験では統計的に有意な延命効果が見出せなかったとのことですが、東洋人のみに対象を絞った 2 次的検討においては十分な延命効果が得られていると聞き及びます。

イレッサはその開発当初の試験から既に日本人において有効性が高いと見出されており、さらに昨年の基礎的研究ではイレッサが標的とする分子の高感受性のものが日本人において高頻度であることが見出されたとのことです。これらを勘案しますとイレッサは日本人に発生した肺癌に対する効果が高いと期待できるのではないのでしょうか。

2) 再検討のもうひとつの大きな理由として副作用による死亡が問題であるとのことですが、しかし、イレッサが副作用のない夢の薬であるという幻想を離れて、抗がん剤であるとの認識に立てば、死亡を含む各種の副作用はイレッサに限られた特別な問題ではないと考えます。

3) 何よりも、私たちはイレッサによる客観的、主観的な効果が一部の患者さんに出現していることを実際に経験しております。私どもは、肺癌の患者さんにとってイレッサは非常に重要な選択肢となりうる有用な薬と考えております。

以上の理由によりまして、私はイレッサの市販承認の継続をお願い申し上げる次第です。

2005年 3 月 7 日

氏名：

住所：

追加として 217 名分 (合計 1,139 名分)

ゲフィチニブ検討会

委員長 松本 和則 殿
委員 各位

第4回ゲフィチニブ検討会への要望

ゲフィチニブ検討会の最終回に当たる2005年3月24日の第4回ゲフィチニブ検討会に際して、ご検討いただきたいことを下記にまとめましたので、ご留意いただきますよう、お願い申し上げます。

要望する検討事項

1. 第3回検討会で検討されなかった「INTACT対象者のEGFR遺伝子変異の有無にかかわらずゲフィチニブは生存期間を延長しなかった」ことを示すデータを再検討されること
2. その検討をふまえて、遺伝子変異を重要な根拠とした、日本肺癌学会委員会の「ゲフィチニブ使用ガイドライン」の妥当性について再検討すること

要望の理由

ゲフィチニブ検討会の第3回までの議論では、日本人や東洋人にはイレッサの延命効果が期待できるかもしれない、とする最大の根拠となっていたのが、一部の患者に見られる『上皮成長因子受容体(EGFR)』の癌細胞での遺伝子変異でした。特に第3回検討会においては、この問題に議論が集中し、イレッサ使用の唯一の決定的指標かどうかは別として、重要な効果予測の因子であるとされました。

委員の1人からの、遺伝子変異陽性者を対象とするランダム化比較試験が必要ではないか、との趣旨の意見に対して、光富参考人から「遺伝子変異のある人に対するイレッサの腫瘍縮小は明瞭であり、ランダム化比較試験は非倫理的」との趣旨の回答がなされたほどでした。

ところが、第3回ゲフィチニブ検討会において提出された資料を、NPO法人医薬ビジランスセンターにおいて詳細に検討した結果、すでに、遺伝子変異が陽性であってもイレッサが延命効果を示さないことを強く示唆するデータが提出されていることが明らかとなりました。

このデータは、厚生労働省からの要請でアストラゼネカ社が回答していた資料5のなかにある、INTACT対象者の遺伝子変異の有無別の生存期間のデータです。

アストラゼネカ社自身が、遺伝子変異のある患者のみを対象としてイレッサを使用したとしても、「イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされなかった。」と、明瞭に述べておられます。たとえば、アストラゼネカ社のこのデータについての解釈を示すものとして、以下のような文章がみられます。

「EGFR 遺伝子変異陽性及び陰性のいずれの場合も、イレッサ投与患者群とプラセボ群投与群間で生存期間に差は認められなかった。これは (INTACT の) 両試験対象患者全体に共通しており、イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされなかった。」「EGFR 遺伝子変異陽性患者および陰性患者のいずれにおいても、イレッサによる治療は、生存期間の延長をもたらすものではないことを示唆するものである。」「EGFR 遺伝子変異と生存期間の解析から、遺伝子変異のある患者では変異のない患者よりも長い生存期間が得られることを予測可能であるように見える。しかし、EGFR 遺伝子変異によるイレッサ治療のベネフィット予測はできなかった。」

INTACT は欧米人が対象で、しかも未治療進行癌に対する化学療法剤 2 剤へのイレッサの上乗せ効果をみたものですが、遺伝子変異陽性者でも延命効果が得られなかったことは、非常に重大なことであると考えます。

日本人における効果が期待できるのではないかと、この根拠として、この遺伝子変異陽性例が日本人では多い、ということが最大のものと考えられていたからです。欧米人を対象にした INTACT 研究ですが、対象者の中から遺伝子変異陽性者だけを抽出しても延命効果が得られなかったのですから、日本人の遺伝子変異が多くても、イレッサによる延命効果が期待できるとはいえないでしょう。

第 4 回検討会においては、前回全く審議することなく終わったこのデータを十分に議論され、遺伝子変異を重要な根拠とした、日本肺癌学会委員会の「ゲフィチニブ使用ガイドライン」の妥当性について再検討されるようお願いいたします。

2005 年 3 月 23 日

NPO 法人医薬ビジランスセンター

理事長 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪 2-3-1 502

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

なお、上記要望の参考資料として、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No55 を添付いたしますので、ご参照ください。

ゲフィチニブ検討会
委員長 松本 和則 殿
委員 各位

第4回ゲフィチニブ検討会への要望（2）

ゲフィチニブ検討会の最終回に当たる2005年3月24日の第4回ゲフィチニブ検討会に際して、ご検討いただきたいことを先にお送りいたしましたが、厚生労働大臣あての要望を別紙にまとめ、お送りいたしましたので、あわせてご検討いただきますよう、お願い申し上げます。

2005年3月23日

NPO 法人医薬ビジランスセンター
理事長 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

なお、先の要望書および、厚生労働大臣あて要望書は、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版No55（2005.03.23改訂版）にも掲載しておりますので、ご覧いただけましたら幸甚です。

<http://npojip.org/sokuho/050322.html>

2005年3月23日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

NPO 法人医薬ビジランスセンター 理事長 浜 六郎
〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

ゲフィチニブ検討会の最終回に当たる第4回ゲフィチニブ検討会が2005年3月24日開催されます。第3回検討会に提出されたデータから、遺伝子変異が陽性であってもイレッサが延命効果を示さないことを強く示唆するデータが提出されており、ゲフィチニブ（イレッサ）の肺癌患者に対する延命は、もはや期待できないことが判明いたしております。

東洋人非喫煙者における、診断からランダム化までの期間の重大な偏りがあることもすでに判明し、この重大な偏りを補正した生存期間への影響を解析する作業がなされています。その結果が判明した段階でもあらためて意見を申し述べさせていただけますが、補正がなされれば、ゲフィチニブ（イレッサ）の延命効果は東洋人でも示されない可能性が極めて高いと考えます。そこで、このことを前提として、ゲフィチニブの使用に関して判断いただきたい事項を下記のようにまとめましたので、適切な判断をしていただきますようお願い申し上げます。

ゲフィチニブ（イレッサ）の使用に関し判断いただきたい事項

1. ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず延命効果がないと判断すること
2. 新規の非小細胞性肺癌患者へのゲフィチニブの一般使用を中止すること
3. EGFR 遺伝子変異以外の有望な生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験以外には、大規模臨床試験への使用も中止すること。したがって、現在進行中のドセタキセルを対照とした第 III 相試験は中止し、EGFR 遺伝子変異以外に生命予後を改善する可能性のある因子が発見された場合、改めて第 II 相、第 III 相の臨床試験計画を検討すること
4. 現在、一般臨床ならびに、臨床試験において使用中で、患者が継続を希望し、医師も適切と判断する場合には、無償でアストラゼネカ社からゲフィチニブが提供されるように配慮すること

要望の理由

1. ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず延命効果がないと判断すること

ゲフィチニブ検討会の第3回までの議論で、日本人や東洋人にはイレッサの延命効果が期待できるかもしれない、とする最大の根拠となっていたのが、一部の患者に見られる『上皮成長因子受容体 (EGFR)』の癌細胞での遺伝子変異でした。特に第3回検討会においては、この問題に議論が集中し、イレッサ使用の唯一の決定的指標かどうかは別として、重要な効果予測の因子であるとされました。

委員の1人からの、遺伝子変異陽性者を対象とするランダム化比較試験が必要ではないか、との趣旨の意見に対して、光富参考人から「遺伝子変異のある人に対するイレッサの腫瘍縮小は明瞭であり、ランダム化比較試験は非倫理的」との趣旨の回答がなされたほどでした。

ところが、第3回ゲフィチニブ検討会において提出された資料を、NPO 法人医薬ビジランスセンターにおいて詳細に検討した結果、遺伝子変異が陽性であってもイレッサが延命効果を示さないことを強く示唆するデータが、すでに提出されていることが明らかとなりました。

このデータは、厚生労働省からの要請でアストラゼネカ社が回答していた資料5のなかにある、INTACT 対象者の遺伝子変異の有無別の生存期間のデータです。

アストラゼネカ社自身が、遺伝子変異のある患者のみを対象としてイレッサを使用したとしても、「イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされなかった。」と、明瞭に述べておられます。たとえば、アストラゼネカ社のこのデータについての解釈を示すものとして、以下のような文章がみられます。

「EGFR 遺伝子変異陽性及び陰性のいずれの場合も、イレッサ投与患者群とプラセボ群投与群間で生存期間に差は認められなかった。これは (INTACT の) 両試験対象患者全体に共通しており、イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされなかった。」「EGFR 遺伝子変異陽性患者および陰性患者のいずれにおいても、イレッサによる治療は、生存期間の延長をもたらすものではないことを示唆するものである。」「EGFR 遺伝子変異と生存期間の解析から、遺伝子変異のある患者では変異のない患者よりも長い生存期間が得られることを予測可能であるように見える。しかし、EGFR 遺伝子変異によるイレッサ治療のベネフィット予測はできなかった。」

INTACT は欧米人が対象で、しかも未治療進行癌に対する化学療法剤 2 剤へのイレッサの上乗せ効果をみたものですが、遺伝子変異陽性者でも延命効果が得られなかったことは、非常に重大なことであると考えます。

日本人における効果が期待できるのではないかと、この根拠として、この遺伝子変異陽性例が日本人では多い、ということが最大のものと考えられていたからです。欧米人を対象にした INTACT 研究ですが、対象者の中から遺伝子変異陽性者だけを

抽出しても延命効果が得られなかったのですから、日本人の遺伝子変異が多くても、イレッサによる延命効果が期待できるとはいえないでしょう。

第4回検討会においては、前回全く審議することなく終わったこのデータの検討を、NPO 法人医薬ビジランスセンターから依頼しましたが、アストラゼネカ社自身が述べているように、EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず、イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされない、ことは明らかです。

当然、遺伝子変異を重要な根拠とした、日本肺癌学会委員会の「ゲフィチニブ使用ガイドライン」の妥当性は見直されてしかるべきですし、非小細胞性肺癌治療においてイレッサを使用する意味はないものと考えます。

2. ゲフィチニブは新規の非小細胞性肺癌患者への一般使用を中止すること

現在最も有望とされる EGFR 遺伝子変異のある患者にも延命効果が否定された以上、一般患者でのゲフィチニブ(イレッサ)の使用により、患者の延命をはかることは不可能であるといえます。したがって、一般使用は非倫理的であり、有害でさえあるといえます。一部の患者には延命効果があるかもしれませんが、それと同等の人には寿命短縮が確実であるからです。また、寿命延長の可能性と短縮の可能性のどちらが大きいのかを、使用前から予測する手段として最も有望であった、EGFR 遺伝子変異が無意味であることが判明した現在、それに変わりうる手段は全く存在しないのですから、新たにその可能性のある因子が発見されるまでは、新規の非小細胞性肺癌患者への一般使用を中止することが妥当と考えます。

3. EGFR 遺伝子変異以外の有望な生命予後改善因子が発見するための探索的臨床試験以外には、大規模臨床試験への使用も中止すること。したがって、現在進行中のドセタキセルを対照とした第 III 相試験は中止し、EGFR 遺伝子変異以外に生命予後を改善する可能性のある因子が発見された場合、改めて第 II 相、第 III 相の臨床試験計画を検討すること

これまで、最も有望とされていた EGFR 遺伝子変異陽性者を対象としてもイレッサが生存期間を延長しなかったことは、イレッサ使用によって生命予後を改善できる可能性のある患者を事前に予測する因子がないことを意味します。

したがって、もし、イレッサを今後も使用するとするなら、EGFR 遺伝子変異以外の有望な生命予後改善予測因子を発見することが第一に求められることです。したがって、生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験のみをまず実施すること、それ以外の第 II 相、第 III 相など、中・大規模臨床試験は実施すべきではありませんし、現在日本で進行中のドセタキセルを対照とした第 III 相臨床試験も非倫理的であり、中止すべきと考えます。

4. 現在、一般臨床ならびに、臨床試験において使用中で、患者が継続を希望し、医師も適切と判断する場合には、無償でアストラゼネカ社からゲフィチニブが提供されるように配慮すること

ただ、現在使用中の患者さんの中には、一般臨床と臨床試験での使用にかかわらず、よく効いていると、感じておられる方もいると聞きます。実際にはもともとの予後の良さだけの影響も大いにありますが、少なくとも害がなく使用できている可能性はあろうかと思われまます。そのような方でも今後は重大な害の発生がありうることは否定できないことについて十分な情報を提供したうえで、なお、患者自らが希望し、医師も妥当と判断するならば、そのような方に限っては、アストラゼネカ社から無償でゲフィチニブ（イレッサ）が提供されるように配慮されることが望ましいと考えます。

以上、要望いたします。

NPO 法人医薬ビジランスセンター 理事長 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

なお、上記要望の参考資料として、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No55 を添付いたしますので、ご参照ください。