

承認条件の実施状況等について

「承認条件」

- ① 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。

1. 市販後臨床試験（承認条件 ①）

1又は2レジメン以上の化学治療歴を有する進行又は転移性（ⅢB期又はⅣ期）又は再発性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群間比較第Ⅲ相試験

① 試験の概要

主要目的：ゲフィチニブ投与群とドセタキセル投与群とで全生存期間を比較する。

対象及び被験者数：1レジメン以上の化学治療歴を有する進行又は転移性（ⅢB期又はⅣ期）又は再発性非小細胞肺癌患者484例

予定組入れ期間：12ヶ月

予定最低追跡期間：12ヶ月（比較可能な死亡例数が一定数に達する期間）

② 今後の予定

平成15年8月開始予定

（参考）当初計画していた試験

化学療法の進行（Ⅲ期又はⅣ期）又は再発非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対するドセタキセルとシスプラチンとの併用療法に250mg/日 ZD1839（ゲフィチニブ）を併用したときの安全性及び有効性を検討する非盲検の第Ⅰ/Ⅱ相試験

① 実施状況

届出日：平成14年8月7日

治験中止届日：平成14年11月15日

なお、本試験に本試験に関わる参加予定施設への申し込み、契約はしていない。

2. 作用機序の解明（承認条件 ②）

1) 作用機序の解明（基礎研究、臨床試験等）

以下の研究を含め、アストラゼネカ社の委託研究等としてイレッサの作用機序の解明に関係した15の試験が開始され、他に5試験が計画中である。

- ① ゲフィチニブの抗腫瘍効果の検討（耐性獲得性非小細胞肺癌株及び自然耐性株を用いたシグナル伝達経路の比較研究）
- ② ゲフィチニブ感受性及び非感受性ヒト肺癌株を用いた感受性予測因子の検討
- ③ 化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象としたZD1839 (250mg/日)の有効性（抗腫瘍効果）、副作用及び薬物動態と関連する主要な生物学的因子を検討する非盲検多施設共同臨床試験
- ④ 臨床サンプルからのヒト非小細胞肺癌切除標本を用いてゲフィチニブに対する感受性を検討する
- ⑤ 少なくとも1レジメン以上の化学治療歴を有する進行又は再発非小細胞肺癌治療における急性肺障害・間質性肺炎の危険因子を検討するための国内、多施設共同、ネステット・ケース・コントロール試験（仮題）
- ⑥ プレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおけるゲフィチニブとステロイド投与による肺線維症の増悪抑制の検討
- ⑦ プレオマイシン処理による肺障害マウスモデルにおけるゲフィチニブとAG1478の影響の比較
- ⑧ プレオマイシン誘発肺繊維症動物におけるゲフィチニブと thioredoxin 投与による肺繊維症の増悪抑制の検討

3. 我が国で承認後に実施又は計画された他の臨床試験について

(1) 非小細胞肺癌の完全切除例に対する ZD1839 250mg/日の術後補助療法の検討 (生存期間を指標としたランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ多施設共同臨床試験)

① 治験の概要

目的：ZD1839の術後補助療法による延命効果の有無をプラセボとの比較により検証する。

対象及び被験者数：術後病理病期がⅠB、ⅡA、ⅡB、ⅢAのいずれかである非小細胞肺癌 (NSCLC) の完全切除患者670例 (各群335例)

② 実施状況

届出日：平成14年6月5日

平成14年10月23日 新規の患者の登録を中止

投薬された患者は38名。

アストラゼネカ社は治験の中止を決定し、現在中止の手続きを行っている。

③ 間質性肺炎の状況

ZD1839投与群で1例死亡し、プラセボ投与群では2例発症したが回復 (死亡した症例の主な臨床経過)

60代男性

左上葉切除術施行

2002年10月 投薬開始

その後、皮膚症状により休業し、翌日再開

12月 肝機能異常により休業

2003年1月 再開、小柴胡湯併用

その後、休業、咳、呼吸苦、発熱の自覚症状。

その後、細菌性肺炎等を併発し、2003年3月 死亡

(2) 化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象としたZD1839 (250mg/日)の有効性 (抗腫瘍効果)、副作用及び薬物動態と関連する主要な生物学的因子を検討する非盲検多施設共同臨床試験 (2. ③の再掲)

① 治験の概要

目的：ZD1839の抗腫瘍効果と相関性の高い主要生物学的因子の探索

対象患者及び患者数：化学療法歴を有し、再発若しくは難治性を示した進行性非小細胞肺癌患者約50例

② 実施状況

届出日；平成13年11月21日

平成14年10月23日 新規の患者の登録を中止

平成14年10月31日 投薬を中止

投薬された患者は53例。

③ 間質性肺炎の状況

間質性肺炎は3例発症し、2例死亡

(死亡した症例の主な臨床経過)

○ 50代男性

2002年5月 投薬開始

6月 X線肺炎像を認め、2日間抗生剤投与で改善せず、
本剤の投薬中止

7月 ステロイド療法にて軽快傾向。

8月 死亡(原疾患の悪化及び間質性肺炎の関与が疑われる)

○ 60代男性

2002年4月 投薬開始

8月 X線間質性変化を認め、投薬を中止。

9月 死亡(間質性肺炎の関与が考えられる)

(3) 塩酸イリノテカンをベースとする化学療法に抵抗性を示した進行結腸・直腸癌を対象としたZD1839と塩酸イリノテカン併用の臨床第I/II相試験

① 治験の概要

目的: 塩酸イリノテカンをベースとする化学療法に抵抗性を示した進行結腸・直腸癌患者に対して、ZD1839と塩酸イリノテカン併用による推奨用量を決定した後、推奨用量での抗腫瘍効果を検討する。

対象及び被験者数: 塩酸イリノテカンをベースとする化学療法治療中に抵抗性を示した進行結腸・直腸癌患者26例

② 現在の実施状況

届出日: 平成14年6月28日

治験中止届日: 平成15年4月11日

なお、本治験への登録症例はない。

(4) 化学療法歴を有する転移又は再発の頭頸部癌患者に ZD1839 (ゲフィチニブ) 250mg/日又は 500mg/日を単独投与した時の有効性を検討するための二段階法による多施設共同無作為化第II相二重盲検試験

① 治験の概要

目的: 化学療法歴を有する転移又は再発の頭頸部癌患者にZD1839 250mg/日又は500mg/日を単独投与した時の有効性を検討する。

対象及び被験者数: 化学療法歴を有する転移又は再発の頭頸部癌患者120例 (stage1: 50例、stage2: 70例)

② 現在の実施状況

届出日: 平成14年9月11日

治験中止届日: 平成15年3月31日

なお、本治験への登録症例はない。

注) これらの臨床試験については、平成14年10月の緊急安全性情報を受けて、審査センターから、安全確保が図られるまで新規の患者の登録中止、投与中の患者に対する同意の再取得等を指示している。

(別添)

1 又は 2 レジメンの化学治療歴を有する進行又は転移性 (IIIB 期又は IV 期) 又は再発性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 相試験

1. 評価項目

主要評価項目

- 全生存期間

副次的評価項目

- 無増悪生存期間
- 治療成功期間
- 肺癌サブスケール
- QOL (FACT-L)
- RECIST に基づく客観的抗腫瘍効果判定、病勢コントロール率
- 有害事象の発現頻度及び重症度
- ポピュレーションファーマコキネティクス解析により推定されるゲフィチニブの曝露量

2. 試験デザイン

本試験は、多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第 III 相試験である。適格基準を満たした患者を以下の 2 群のうちのいずれか 1 群に無作為割付する。

- ゲフィチニブ 250 mg/日経口投与
- ドセタキセル 60 mg/m²/3 週毎静脈内投与

割付けられた治療は、病勢の悪化、忍容できない毒性所見、又はその他の理由による試験中止まで継続する。

- 対象患者及び患者数
1 又は 2 レジメンの化学治療歴を有する進行又は転移性 (IIIB 期又は IV 期) 又は再発の非小細胞肺癌患者 484 例
- 用法・用量、投与期間
ゲフィチニブ 250 mg を 1 日 1 回経口投与する。ゲフィチニブの投与は病勢の悪化、忍容できない毒性が認められるまで又はその他の理由で投与中止とされるまで継続する。
- 観察項目
患者背景、既往歴・既治療歴、併存疾患・併用薬及び治療、PS・体重・バイタルサイン・身長、呼吸器症状・湿性ラ音、PaO₂・SpO₂、血液学検査・血液生化学検査、妊娠検査、12 誘導心電図、腫瘍評価、胸部 CT(安全性)、胸部 X 線検査 (安全性)、薬物動態 (ゲフィチニブ群のみ)、FACT-L、LCS、患者日誌、有害事象、生存確認

3. 選択・除外基準、規制事項

選択基準

- 文書による同意が得られている。
 - 年齢 20 歳以上。
 - 組織学的又は細胞学的に非小細胞気管支原性癌であると確認されている。
 - 病期がⅢB 期又はⅣ期で根治的手術又は放射線療法が適応とならない、又は再発の NSCLC 患者。
 - 化学療法 1 又は 2 レジメンによる既治療歴を有する。
 - 3 カ月以上の生存が期待される。
 - Performance Status が 0~2 である。
 - RECIST の基準で測定可能病変を 1 つ以上有する。
- など。

除外基準

- 小細胞癌又は小細胞と非小細胞癌の混合型。
 - 投与前 4 週間以内に化学療法又は放射線療法を受けた（但し、胸部放射線は 8 週以内、代謝拮抗剤は 2 週以内、マイトマイシン C は 6 週以内）。
 - ドセタキセルを含むレジメン又はゲフィチニブを含む抗 EGFR 治療剤による治療歴を有する。
 - 重複癌を有する又は過去 5 年以内に悪性腫瘍を有すると診断された患者。
 - 以前に受けた抗癌療法により CTC グレード 2 を超える慢性毒性が消失していない。
 - 白血球数が 4000/ μ L 未満又は 12,000/ μ L を超える。
 - 好中球数が 2.0×10^9 /L 未満又は血小板数が 100×10^9 /L 未満。
 - 血清ビリルビンが施設の基準値上限の 1.25 倍を超える。
 - ALT (SGPT) 又は AST (SGOT) が施設の基準値上限の 2.5 倍を超える（肝転移なし）。但し、肝転移のある場合は 5 倍を超える。
 - 血清クレアチニンが 1.5 mg/dL を超える
 - 妊娠中又は授乳中の女性。
 - 治験薬投与前 2 週以内に強力な CYP3A4 誘導剤の投与を受けた。
 - 治験薬投与前 1 週以内に強力な CYP3A4 阻害剤の投与を受けた。
 - 著明な吸収不良症候群、消化管機能に影響のある疾患又は薬剤吸収を妨げる慢性的胃腸疾患。
 - 急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症の既往歴又は現病歴。
 - 呼吸機能が不十分である。PaO₂ < 70 torr
 - 感染症が疑われる発熱
- など。

規制事項

- 投与期間中及び最終投与後 1 カ月間は、妊娠の可能性のある女性及び性交渉を行える男性は、信頼できる避妊の手段をとること。
- ゲフィチニブによる投与開始後少なくとも 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の徴候・症状の観察を十分に行うこと。