

また、審査センターは、国際共同試験の日本人以外の 500mg 投与群における有効率は、審査報告(1)に示した申請時の 10.9% (6/55 例) から 9.1% (5/55 例) へ訂正されたものと判断した。

- ③ 症例番号 は、申請者の提出したシェーマによると、測定病変である左肺門部腫瘍の最大径が示された箇所ではなく腫瘍上縁部において計測がなされていることが確認された。ただし、審査センターは、腫瘍全体における効果を観察したうえで、本症例の効果判定結果に大きな違いは生じないものと判断した。

上記②のように、原資料の確認によって国際共同試験における有効率に違いが生じたものの、審査センターは、それらの違いは本薬の承認の可否に影響を与えるものではないと判断している。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、提出された申請内容について、申請時の用法・用量を変更することなく、申請時の効能・効果を以下のように改訂し、さらに下記の効能・効果に関連する使用上の注意及び承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適切であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本薬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。
- (2) 本薬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。

[承認条件] 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。

平成14年5月24日  
医薬局審査管理課

審査報告書(2)

[販売名] イレッサ錠 250  
[一般名] ゲフィチニブ  
[申請者] アストラゼネカ(株)  
[申請年月日] 平成14年1月25日(輸入承認申請)

[審査結果]

平成14年5月24日開催の医薬品第二部会における審議内容をふまえ、以下の承認条件(2)を付した上で、承認して差し支えないと判断し、薬事分科会で審議することが妥当と判断した

<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。

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書 (3)

平成 14 年 5 月 9 日衛研発第 2685 号にて審査結果を報告した時点において、継続中であった医薬品イレッサ錠 250 にかかる医薬品医療機器審査センターでの追加の審査結果を以下の通り報告する。

## 審査報告

平成 14 年 5 月 28 日

【販売名】 イレッサ錠 250  
【一般名】 ゲフィチニブ  
【申請者】 アストラゼネカ (株)  
【申請年月日】 平成 14 年 1 月 25 日 (輸入承認申請)

医薬品第二部会における審議後、申請者より検討中であった項目についての資料が提出され、審査センターにて、以下の審査が行われた。

### 1. 審査内容

#### (1) 無酸症

本剤は pH が 6.8 以上の溶液中ではほとんど溶出しないことが示されており、実際、ラニチジンとの併用による薬物動態への影響を検討した臨床試験において、胃内 pH の上昇に起因すると思われる  $C_{max}$  及び AUC の低下が確認されている。日本人高齢者においては無酸症が多いことが報告されており (Biol Pharm Bull 24(3) : 313-315, 2001)、これらの患者において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ことが考えられる。一方、食事の影響を検討したところ、食後投与では空腹時投与に比較して、 $C_{max}$  及び AUC の幾何最小二乗平均はそれぞれ 32% 及び 37% 増加しており、無酸症においても、食事により胆汁酸の分泌が促進され、吸収が増加する可能性が推察されることから、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に食後投与が望ましい旨、記載されることとなった。また、重要な基本的注意に「無酸症など著しい低胃酸状態が継続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。」と記載するとともに、添付文書の相互作用の項及び有効成分に関する理化学的知見の項で情報提供を行うこととした。

#### (2) 安定性

申請製剤である褐色製剤の安定性試験 (長期保存試験等) が 1 ロットでしか実施されていなかったこと等から、安定性を評価することが困難とする審査センターの指摘をふまえ、PTP 包装の褐色製剤と黄色製剤との相対比較試験が実施され、申請製剤の安定性が黄色製剤と同等以上であるかの確認が行われた。その結果、褐色製剤及び黄色製剤ともに、溶出率は 3 カ月保存後には著しく低下し (褐色製剤: %に低下、黄色製剤: %に低下)、試験開始時に約 10 分であった崩壊時間は 3 カ月保存後にはいずれも 30 分以上になった。また、水分の増加及び硬度の変化が認められたが、その他の試験項目に変化は認められず、両製剤における相対比較試験の結果は同程度であった。

しかし、相対比較試験における保存条件と既に実施された加速試験 (審査報告 (1) ハ項参照) における保存条件は同じであったにもかかわらず、褐色製剤の相対比較試験結果と加速試験結果とは異なっていた (褐色製剤の加速試験では、3 カ月後にほとんど変化は認められていない。なお、黄色製剤では類似した結果が得られている。) ことから、審査センターは、このような違いが生じ

た原因を十分検討するよう求めている。

一方、審査センターは、申請製剤は湿度に対して不安定であることが推測されることから、湿度の影響を受けないような対策を講じる必要性について照会していた。これに対し、申請者は、PTP包装の申請製剤の加速試験結果から湿度に対して若干不安定であると考えられること、及び申請製剤の安定性試験は1ロットでしか実施されていないこと等から、申請製剤の二次包装として、アルミピローを施すこととしたと回答した。それに伴い、アルミピローを施した PTP 包装の黄色製剤の長期保存試験（12 カ月）、中間的試験、加速試験（いずれも PTP 包装の黄色製剤の保存条件と同じ）及び保存における試験結果、並びにアルミピローを施した PTP 包装の褐色製剤とアルミピローを施した PTP 包装の黄色製剤との相対比較試験

結果が提出され、これらの試験のいずれの測定項目においても経時的変化は認められず、二次包装としてアルミピローを施すことにより、湿度の影響を受けにくくなることが示された。アルミピローを施した PTP 包装の申請製剤（褐色製剤）の安定性試験（長期保存試験、加速試験）は実施中であり、新有効成分含有医薬品の安定性試験ガイドライン（平成6年4月21日、薬新薬30号）において必要とされている安定性試験成績は示されていないものの、以上の結果から、審査センターは、アルミピローを施した PTP 包装の申請製剤は室温で1年間は安定であると推測できると判断した。

(3) 臨床試験

審査報告(2)において申請者に対して回答を求めていた「肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する市販後特別調査」について、申請者は、「市販後調査実施計画の概要」を提出するとともに、市販後調査において、「腎機能障害・肝機能障害患者及び肺線維症を合併する患者における安全性の検討」として、各対象100例の使用実態における特別調査を実施し、本剤の有効性・安全性を検討する旨を回答し、審査センターはこれを了承した。

また、申請者は、市販後臨床試験について、今後、①を対象としたの臨床的意義を検討する十分な統計学的検出力を持った試験、②海外で行われているを対象としたの臨床的意義を検討する試験とのブリッジ試験及び③における本剤投与の臨床的意義を検証する試験をそれぞれ国内で実施すると回答し（については、治験で実施し、一変申請を行うとの回答が得られている）、審査センターはこれを了承した。

さらに、申請者は、PS不良（一般的にPS2以上）の患者を対象とした臨床試験として、海外では、①を対象とした、試験、②を対象とした、試験、及び③を対象とした、試験の実施を検討しており、日本では、を対象とした試験を計画していると回

答した。

審査センターは、未治療の PS 不良患者（高齢者を含む）に対する本剤の有効性及び安全性については、上記のような複数の試験結果をもとに、慎重に判断されるべきであると考えている。

## 2. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 担当者による協議の結果、「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

## 3. 審査報告書の追加及び訂正

審査報告書 (1) p.33~34 のプラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験 (試験 No.0039) について、生存期間中央値 (データカットオフ時は 年 月) が 250mg 群 6.5 ヶ月、500mg 群 5.9 ヶ月であるとの追加データが得られた。これらの成績は、従来標準的治療法が定まっていない上記の対象 (平均的な予後は 4 ヶ月程度と推測される) において、臨床的に有意義なものであると審査センターは判断している。

また、同じく p.34~36 のプラチナ系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験 (試験 No.0016) についても、生存期間中央値 (データカットオフ時は 年 月) が 250mg 群 7.6 ヶ月、500mg 群 7.9 ヶ月であるとの追加データが得られた。これらの成績は、現在プラチナ系抗癌剤治療後の標準的治療法とされているドセタキセルの二次療法時における臨床成績 (生存期間中央値 7.0 ヶ月、J Clin Oncol 18:2095-2103,2000) を踏まえると、本剤の臨床的有用性を示す結果の一つであると審査センターは判断している。

よって、以上の追加データに伴う審査結果の変更はない。

さらに、下記の記載について、審査報告書 (1) の訂正を行う。

- ・ p.4、1 行目、「12 カ月」を「18 カ月」と訂正する。
- ・ p.4、12 行目、「1 年間」を「18 カ月間」と訂正する。
- ・ p.43、14 行目、「(36.5%) (36.3%) の誤記 平成 14 年 6 月 28 日訂正」を「(31.5%)」と訂正する。

なお、この訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書(4)

【販売名】 イレッサ錠 250  
【一般名】 ゲフィチニブ  
【申請者】 アストラゼネカ(株)  
【申請年月日】 平成14年1月25日(輸入承認申請)

【審査結果】

平成14年6月12日開催の薬事分科会における審議内容をふまえ、効能・効果をより明確にするために、以下のように改訂した上で、承認して差し支えないと判断した。

【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>

- (1) 本薬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。
- (2) 本薬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。

さらに、下記の記載について、審査報告書の訂正を行う。

- ・ p.13、1行目、「Erb2B」を「ErbB2」と訂正する。
- ・ p.15、12行目、「EGF- $\alpha$ 」を「TGF- $\alpha$ 」と訂正する。
- ・ p.54、27行目、「p.4、1行目」を「p.7、1行目」と訂正する。
- ・ p.54、28行目、「p.4、12行目」を「p.7、12行目」と訂正する。

なお、この訂正による審査結果の変更はない。

100-100000-100000

100-100000-100000

100-100000-100000

100-100000-100000

100-100000-100000

100-100000-100000

100-100000-100000