

イレッサ錠250 (ゲフィチニブ) 承認審査の概略について

1. 有効性

(1) プラチナ系抗がん剤治療後の非小細胞肺癌に対する第Ⅱ相試験 (国際共同試験: 審査報告書 p 34~36)

- ① 対象患者: プラチナ系抗がん剤による治療歴のある非小細胞肺癌患者
- ② 投与群: 250mg群 (イレッサ錠250mg/日)
500mg群 (イレッサ錠500mg/日)

③ 結果

1) 奏効率

	250mg/日	500mg/日
日本人	27.5% (14/51)	27.5% (14/51)
日本人以外	9.6% (5/52)	10.9% (6/55)
合計	18.4% (19/103)	18.9% (20/106)

2) 生存期間中央値 (審査報告書 p 54)

250mg群: 7.6ヶ月、500mg群: 7.9ヶ月

(参考)

ドセタキセルの二次治療時の臨床成績: 7.0ヶ月

(2) プラチナ系抗がん剤及びタキサン系抗がん剤治療後の非小細胞肺癌に対する米国第Ⅱ相試験 (審査報告書 p 33)

- ① 対象患者: プラチナ系抗がん剤及びタキサン系抗がん剤治療歴のある非小細胞肺癌患者
- ② 投与群: 250mg群 (イレッサ錠250mg/日)
500mg群 (イレッサ錠500mg/日)

③ 結果

1) 奏効率

250mg群: 11.8% (12/102)、500mg群: 8.8% (10/114)

2) 生存率 (審査報告書 p 54)

250mg群: 6.5ヶ月、500mg群: 5.9ヶ月

(参考)

プラチナ系抗がん剤及びタキサン系抗がん剤治療歴のある非小細胞肺癌患者の平均的な予後は約4ヶ月程度とされる。

2. 安全性

(1) 国際共同試験で見られた発現頻度の高い有害事象（審査報告書 p 34～36）

国際共同試験（本剤 250mg/日投与群）において、日本人副作用評価症例 51 例中 50 例（98%）に、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た。

主な副作用は、発疹、下痢、そう痒症、皮膚乾燥等

(2) 間質性肺炎について（審査報告書 p 43, 44, 48）

- 国内臨床試験で 3 例、海外からの報告で 4 例報告された。
- 国内の症例は、本剤投与開始後 17 日目、87 日目、10 日目（前治療として本剤 219 日間投与を受けていた）に発症し、いずれもステロイド療法で改善していた。
- 審査センターは、国内で間質性肺炎が報告された 3 症例の臨床経過を確認し、間質性浮腫やリンパ球浸潤といった間質性肺炎の所見が示されている症例も見られたことから、本剤との因果関係が否定できないと判断し、添付文書の重大な副作用の項に記載するよう企業に指示し、注意喚起を行うこととした。

<重大な副作用の項>

4) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎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、投与を中止し、適切な処置をすること。

(3) 非臨床試験の無毒性量とヒト臨床用量の関係

品目	非臨床試験における無毒性量（最低量）	臨床用量（体重 50kg で換算）
ゲリベックアプセル 100mg 慢性骨髄性白血病	3mg/kg/日 (イヌ 3 ヶ月連続投与)	16mg/kg/日
パラプラチン注射液 50mg 非小細胞肺癌等	2mg/kg/日 (イヌ 6 ヶ月間欠投与)	12mg/kg/日
イレッサ錠 250 非小細胞肺癌	1mg/kg/日 (ラット、イヌ 6 ヶ月連続投与)	5mg/kg/日

注) パラプラチン注射液については、体重 50kg、身長 160cm の人の体表面積が 1.5m²であることから換算した。

(4) 承認時まで海外から報告された副作用等について (資料 No. 4)

報告時期	死亡数	報告数
申請前 (1月25日以前)	36	121
申請後～承認まで (7月5日)	19	75
合計	55	196

注1) 報告対象は、薬剤の使用によるものと疑われる副作用等であり、薬剤投与との因果関係が完全には否定できないものが全て報告されるため、因果関係のはっきりしないものも含まれている。

注2) 海外ではイレッサ錠については未承認であるが、アストラゼネカ社は治験以外で1万5,243 (本年7月まで) の患者が登録されたとしており、上記の数字はそれらの患者についての報告も含まれている。

注3) 臨床試験には、第I相試験 (固形癌)、第I/II相試験 (固形癌)、第II相試験 (非小細胞肺癌対象の国際共同試験及び米国試験)、INTACT 1・2 (非小細胞肺癌を対象とした他の抗がん剤との併用試験)、他効能対象第II相試験 (大腸癌、前立腺癌、悪性中皮腫、乳癌、胃癌) が含まれる。
(約2,5千例)

3. 国際共同試験における国内外で奏効率の差について (審査報告書 p 39)

- 試験に組み入れられた国内外の患者の全身状態の差によるものと考えられる。

国際共同試験に組み入れられた国内外の患者の全身状態の比較

	PS 2の割合	前治療期間中央値
国内	8.8%	8.5週
海外	16.7%	18週

注) PS (Performance Status) 2: 歩行や身の回りのことはできるが、しばしば介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起床している。

4. 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て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。