

衛研発第 2685 号
平成 14 年 5 月 9 日

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

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] イレッサ錠 250

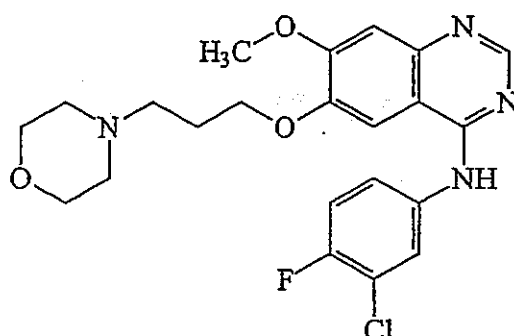
[一般名] ゲフィチニブ

[申請者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 1 月 25 日 (輸入承認申請)

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式: C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量: 446.90

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

日本名: *N*-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]キナゾリン-4-アミン

[特記事項] 優先審査

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 5 月 9 日作成

[販 売 名] イレッサ錠 250

[一 般 名] ゲフィチニブ

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 1 月 25 日

[審査結果] 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が示されていると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・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、下記の効能・効果、用法・用量のもとで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と判断した。

<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。

<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。

<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。

審査報告 (1)

平成 14 年 4 月 18 日

1. 申請品目

〔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)
〔剤型・含量〕	1 錠中ゲフィチニブとして 250mg を含有するフィルムコート剤
〔申請時効能・効果〕	非小細胞肺癌
〔申請時用法・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。
〔特記事項〕	優先審査

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

受容体型チロシンキナーゼファミリーのひとつである上皮成長因子受容体 (EGFR) の発現レベル及びその発現頻度は腫瘍細胞では正常細胞よりも高く、頭頸部癌、乳癌、肺癌、大腸癌、前立腺癌、腎癌、子宮癌、卵巣癌、及び膀胱癌など多くの固形癌で過剰発現していること、並びにこれらがしばしば予後と密接に関連することが知られている (Invest New Drugs 17: 259-269, 1999 等)。この EGFR へのリガンドの結合により活性化される増殖シグナルの伝達は腫瘍の不死化、血管新生、浸潤及び転移とも深く関わるということが知られており、EGFR を含むシグナル伝達に関わる分子は癌治療における新しい標的分子のひとつと考えられる。アストラゼネカ社は、1990 年より約 1500 種類にのぼる自社化合物について、ヒト癌 A431 株由来の EGFR 標品を用いてスクリーニングした結果、4-アニリノキノゾリンを含む数種類の母核が EGFR に対して作用することを見出し、その後の合成及びスクリーニングの末に、EGFR に阻害作用を持ち、腫瘍増殖抑制作用を有する化合物として開発したものがゲフィチニブ (以下 本薬) である。

本薬は、現時点でいずれの国においても承認されていないが、米国 FDA は 年 月に進行性非小細胞肺癌の治療における使用に対して、本薬を Fast Track Drug Development Program の適用対象として開発することを認め、白金製剤及びドセタキセルによる治療歴を有する進行性非小細胞肺癌患者を対象とした三次治療薬としての本薬単独療法の試験が実施され、近々米国での承認申請がなされる予定である。また、欧州では進行性非小細胞肺癌の初回治療例を対象としたシスプラチン・ゲムシタビン併用療法あるいはカルボプラチン・パクリタキセル併用療法との併用による生存期間を検討する臨床試験も進行中で、これら生存期間の試験成績に基づいて

年後半に欧米で申請がなされる予定である。さらに、肺癌以外の効能効果として、現在、本邦で を対象とした国際共同第 II 相臨床試験が進行しているほか、海外では を対象とした臨床試験が実施されている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるゲフィチニブ (*N*-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine) は、

合成される。その化学構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により支持されている。本薬は酢酸 (100) 又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフラン、pH 1.2 及び pH 3 緩衝液にやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくく、水、pH 7 及び pH 11 緩衝液にほとんど溶けない。また、本薬の分配係数を 1-オクタノールと各 pH 緩衝液 (pH 1.2、3、5.5、6.8、9) 間において測定したところ、pH 9 での分配係数 (1-オクタノール/緩衝液) は 14000 であったが、pH の低下により親水性が増加し、pH 1.2 での分配係数は 0.050 であった。

申請時には、原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR、NIR (近赤外吸収スペクトル))、純度試験、水分、強熱残分、粒度分布及び定量法 (HPLC 法) が設定されていた。

製剤は、原薬、からなる核錠にコーティングを施した褐色の即放性錠剤であり、包装形態として PTP 包装 (材質: ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔) が選択されている。臨床試験は褐色製剤を用いて実施され、申請者は、この褐色製剤の処方をもとに、コーティング層のみが異なる黄色製剤への処方変更を試みたが、褐色製剤と黄色製剤との生物学的同等性が示されなかったことから、褐色製剤が申請製剤とされた。なお、製剤の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (UV)、含量均一性試験、溶出試験及び定量法 (HPLC 法) が設定されている。

医薬品医療機器審査センター (以下 審査センター) は、①原薬であるゲフィチニブ (250mg) の各種 pH 緩衝液 (250mL) における溶解性が pH 5.0 以上で低下すること、②各種 pH 緩衝液における錠剤の溶出試験結果から、pH5.0 まではゲフィチニブの溶出は速やかであるが、pH6.8 になるとほとんど溶出しなくなること、③欧米人固形癌患者を対象として胃内 pH の上昇 (胃内 pH > 5) による影響を検討した試験で、AUC 及び C_{\max} とともに、バイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと判断するための基準として事前に規定した 90%信頼区間 (AUC で 0.8~1.25、 C_{\max} で 0.7~1.43) の下限未満となり、胃内 pH の上昇によって有意にゲフィチニブの AUC 及び C_{\max} は減少することが示されたこと (へ項参照) から、日本人 (特に、高齢者) に多い無酸症の患者では、消化管内において本薬からゲフィチニブが溶出せず、本薬が有効性を示すかどうか懸念され、この点について申請者に説明を求めるとともに、使用上の注意などに記載し注意喚起する必要はないか照会しているところである。

原薬の含量規格について、審査センターは、は不純物と見なすべきであり、に対する含量規格とすることは不適切であることから、これを改めるよう求めているところである。また、原薬の確認試験として「IR 又は NIR のいずれかの方法を実施する」とされているが、NIR による方法は IR に比べて特異性の点で必ずしも十分とは思われないこと、及び本原薬は特異的な紫外可視吸収スペクトルを示すことから、このような選択方式を改め、NIR に代えて紫外可視吸収スペクトルによる確認試験を設定することを

勸めているところである。なお、及び水分については実測値をふまえ規格値が改められ、粒度分布についてはかさ密度を規定することの必要性等について適切な説明がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

製剤については、含量均一性試験、溶出試験及び定量法の試験方法について説明を求めたところ、申請者より適切な回答がなされたことから、これらを了承した。

審査センターは、標準品の実測値から、の総計は %程度で、本標準品について %程度の純度が保証されていることになり、このレベルの純度の標準品を用いる場合には、我が国においては、これを 100%と見なすこととして、必ずしも純度による補正を要求していないことから、必要に応じて標準品の規格から純度の項目を除く等の措置をとるよう求めているところである。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験 (25°C/60%/ファイバードラム中ポリエチレン製袋 (閉栓) /18 カ月)、加速試験 (40°C/75%RH/ファイバードラム中ポリエチレン製袋 (閉栓) /6 カ月) 及び苛酷試験 (温度: 湿度:

光:

) が実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験 (温度、湿度) において、水分のわずかな変動が認められたが、経時的変化の傾向は認められず、その他の試験項目においても経時的変化は認められなかった。また、光に対して安定であった。以上より、原薬はポリエチレン製袋に入れファイバードラム中に入れたものを室温で保存するとき 18 カ月間は安定であるとされた。なお、長期保存試験は継続中である

申請製剤 (褐色製剤) については、長期保存試験 (25°C/60%/PTP 包装 (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔) /30 カ月)、加速試験 (40°C/75%RH/PTP 包装/6 カ月) 及び苛酷試験 (温度: 湿度: 光:

) が実施された

(ただし、これらはそれぞれ 1 ロットのみしか実施されていない)。長期保存試験の結果、経時的変化は認められず安定であったが、加速試験では、6 カ月後に溶出率の低下が認められ、1 個が規定する値からはずれている (ただし、安定性試験実施当時に適用した判断基準 (30 分間、80%以上) には適合)。苛酷試験の結果から、温度によって水分の低下が認められたが、光に対しては安定であった。湿度に対しては、1 カ月間では安定であった。(ただし、審査センターは、加速試験 (6 カ月後) で溶出率が低下したこと、及び黄色製剤 (下記参照) で 1 カ月では変化が認められなかったが 3 カ月で溶出率の著しい低下が認められたことから、1 カ月で湿度に対して安定と判断することは困難と考える。) さらに、なりゆき室温/なりゆき湿度で PTP 包装した製剤 (5 ロット) を 3~14 カ月間保存した結果が示され、いずれの測定項目においても経時的変化は認められていない。以上より、申請者は、PTP 包装 (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔) の製剤の有効期間を暫定的に 1 年としている。なお、長期保存試験は継続中であり

さらに、コーティング層のみが褐色製剤と異なる黄色製剤については、長期保存試験 (25°C

/60%/PTP 包装 (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔) /12 カ月)、中間的試験 (30°C/60%RH/PTP 包装/12 カ月)、加速試験 (40°C/75%RH/PTP 包装/6 カ月) 及び苛酷試験 (温度:

湿度:

光:

) が実施された。長期

保存試験の結果、水分が 3 カ月後に増加し、崩壊時間にばらつきがみられたが、その他の項目において経時的変化は認められなかった。加速試験では、経時的な水分の増加、溶出率の著しい低下 (試験開始時: %、3 カ月後: %、6 カ月後: %) 及び崩壊時間の遅れ (試験開始時: 分、3 カ月後: 3 ロット中 1 ロットが 分、6 カ月後: 分) が認められた。苛酷試験の結果、温度及び光に対しては安定であったが、湿度に対しては 1 カ月後に水分の増加が認められ、3 カ月後に溶出率の著しい低下 (試験開始時: %、3 カ月後: %) 及び崩壊時間の遅れ (試験開始時: 分、3 カ月後: 分) が認められた。以上より、申請者は、PTP 包装 (ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔) の黄色製剤を室温で保存するとき 1 年間は安定であるとした。

審査センターは、申請製剤である褐色製剤の長期安定性試験、加速試験及び苛酷試験が 1 ロットでしか実施されておらず、なりゆき室温/なりゆき湿度での試験において、経時的な安定性が検討されていない (1 ロットにおける保存期間は 1 期間のみ) 上、12 カ月以上保存したロットは 1 ロットしかないこと等から、提出された安定性試験の資料からは、褐色製剤の安定性を評価することは困難であると考え。なお、黄色製剤との相対比較試験が実施中であることから、申請製剤 (褐色製剤) の有効期間の妥当性については相対比較試験結果が提出された後 (平成 年 月 未予定)、判断したい。

また、審査センターは、苛酷試験において、湿度の影響により、黄色製剤では 3 カ月後に溶出率が著しく低下し、申請製剤でも 1 カ月後に溶出率が低下する傾向が認められること、加速試験においても、黄色製剤では 3 カ月後に溶出率が著しく低下し、申請製剤でも 6 カ月後に溶出率が低下する傾向が認められ、湿度に対して不安定であることが推測されることから、湿度に対する苛酷試験について 3 カ月以降の結果があれば示し、湿度の影響をどのように考えているか説明を求めているところである。併せて、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も、照会しているところである。現時点で、申請者は、湿度に対する 3 カ月以降の苛酷試験についても、平成 年 月中旬報告を目標に実施していると回答している。また、気候区域 (Drugs Made in Germany 28 : 196-202, 1985, Drugs Made in Germany 29 : 39-47, 1986) の Zone IV (熱帯地方; マニラ等) 用にアルミピローを施した PTP 包装の製剤が開発中とのことである。

二. 毒性に関する資料

単回投与毒性は、マウス及びラットを用いて静脈内投与 (マウス、ラットとも 20mg/kg、雌雄) 及び経口投与 (マウス、ラットとも 2000mg/kg、雌雄) で検討されており、概略の致死量はマウス及びラットの静脈内投与試験では 20mg/kg を超え、マウスの経口投与試験では 2000mg/kg を超えると判断されている。ラット経口投与試験においては一般状態の悪化により、雌動物に切迫屠殺例が認められ、概略の致死量は雌で 2000mg/kg、雄で 2000mg/kg を超えると判断されている。イヌでは漸増経口投与毒性試験 (25~1000mg/kg、雌雄) が実施されており、概略の致死量は 1000mg/kg を超えると判断されている。

反復投与毒性試験は、ラットとイヌにおいてそれぞれ1及び6カ月間経口投与試験が実施されている。ラット1カ月投与試験(2、10、40mg/kg/日、回復期間29日)においては、摂餌量の減少及び体重増加抑制、皮膚の炎症に伴うと考えられる総白血球数増加及びリンパ節過形成、また、EGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因すると推察される眼(角膜上皮萎縮)、腎臓(腎乳頭壊死等)、卵巣(黄体数減少)及び皮膚(脱毛、痂皮形成、毛包炎等)における所見が認められており、一般に雄より雌動物の方が重度であった。雌動物における体重増加抑制及び皮膚障害を除いて回復又は回復傾向が認められており、無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。ラット6カ月投与試験(1、5、25/15*mg/kg/日、回復期間12週、なお、*印は「試験58日より15mg/kg/日に減量」を意味する)においては、1カ月投与試験の所見に加え、AST及びALT上昇を伴う肝細胞壊死が5mg/kg/日以上投与群で認められ、無毒性量は1mg/kg/日と判断されている。イヌ1カ月投与試験(2、10、40mg/kg/日、回復期間4週)においては、40mg/kg/日投与群で一般状態悪化に伴う切迫屠殺例も観察された。主な所見としては摂餌量及び体重の減少、嘔吐ならびに下痢が観察され、組織学的検査においてはEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因すると推察される眼(角膜上皮萎縮、角膜潰瘍)、皮膚(微小膿瘍)及び腎臓(腎乳頭壊死)の所見が観察されている。これらの所見には回復性が認められている。また、40mg/kg/日投与群ではP-R間隔の延長を伴う房室伝導障害も観察されており、無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。イヌ6カ月投与試験(1、5、25/15*mg/kg/日、回復期間12週、なお、*印は「試験11日より15mg/kg/日に減量」を意味する)においては、5mg/kg/日以上投与群で一般状態悪化に伴う切迫屠殺例が観察されている。所見は1カ月投与試験と同様のものが観察されたが、高用量群において認められた角膜の混濁は回復試験終了時においても正常に回復せず、無毒性量は1mg/kg/日と判断されている。これらの試験で得られた無毒性量(1mg/kg/日)はヒトの臨床投与量(250mg/日、体重を50kgと仮定すると5mg/kg/日)と比較した場合、投与量ベースで1/5、曝露量ベースでは約1/10となり、安全域は得られていない。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討されている。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(2、10、20mg/kg/日)においては、20mg/kg/日投与群の雌雄親動物で一般状態の悪化が認められ、20mg/kg/日投与群の雌親動物では黄体数、着床数及び生存胎児数の減少も認められている。雄親動物の生殖能には影響は認められず、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性及び雌親動物の生殖能ならびに胎児に対して10mg/kg/日、雄親動物の生殖能に対して20mg/kg/日と判断されている。ラット器官形成期投与試験(1、5、30mg/kg/日)においては、30mg/kg/日投与群で母動物の体重増加抑制が認められたものの、母動物の生殖能及び胎児には異常は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性に対して5mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して30mg/kg/日と判断されている。ウサギ器官形成期投与試験(5、20、75mg/kg/日)においては、20mg/kg/日以上投与群で母動物の一般状態の悪化が認められ、75mg/kg/日投与群では19例中15例の母動物が切迫屠殺されたが、母動物の生殖パラメータには異常は認められていない。胎児では20mg/kg/日以上投与群において体重の低値が認められており、無毒性量は母動物の一般毒性及び胎児に対して5mg/kg/日、母動物の生殖能に対して20mg/kg/日(75mg/kg/日投与群の生存動物が少なく、毒性の評価不能と考えたため)と判断されている。ラット器官形成期、周産期及び授乳期投与試験(1、5、20mg/kg/日)においては、5mg/kg/日以上投与群で母動物の一般状態の悪化が認められ、20mg/kg/日投与群では出生児の早期死亡が多数認められたため、分娩後に投薬を中止し、母動物及び胎児は全例切迫屠殺されている。5mg/kg/日投与群においても同様の所見が認められてい

るが、その程度は軽度とされている。出生児においては20mg/kg/日投与群で生存出生児数の低値が、5mg/kg/日投与群で分娩後の体重低値が認められたが、その後の発達に影響は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖毒性ならびに出生児に対していずれも1mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラットを用いた小核試験が実施されている。染色体異常試験において代謝活性化系存在下の高用量で染色体異常細胞数の有意な増加が示されたが、追加試験では再現性は認められず、細胞毒性に起因する偶発的な所見であったと考察されている。

本薬には遺伝毒性はなく、がん原性を示唆する所見もないことから、現在までにがん原性試験は実施されていない。しかしながら本薬はその特徴から、将来的に術後補助化学療法に用いられる可能性を有しており、その場合、長期間の服薬が行われることが予測されることから、ガイドラインに準じて本薬のがん原性の有無を明らかにするため、がん原性試験の実施が検討されている。

抗原性試験はモルモットASA試験及びマウス/ラットPCA試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

依存性試験は本薬の中樞神経系作用が認められていないことから、実施されていない。

本薬の不純物として安全性の確認が必要な閾値を超える不純物Aについて、既存の毒性試験成績及び追加実施した遺伝毒性試験の結果から安全性の確認が実施されており、規格値の範囲内における安全性は確保されているものと判断されている。

審査センターは、非臨床試験から得られた無毒性量(1mg/kg/日)が、臨床使用時の投与量(5mg/kg/日、体重を50kgとして換算)を大きく下回ることから、本薬の臨床投与時の安全性について申請者に質した。申請者より、結果的に本薬の予想臨床投与量は非臨床試験における無毒性量を上回る用量となったが、ヒトへの初回投与時には十分に低い用量(1mg/body、単回)から投与を開始しており、被験者の安全性を十分に検討しながら増量をした結果、600mg/bodyまでは良好な忍容性が認められた。本薬の対象患者は致死的ながん患者であること、多くの副作用は対症療法により対処可能であること、予想臨床投与量は臨床試験において忍容性の良好であった600mg/bodyの半分以下の250mg/bodyであること等から、臨床投与時に安全性上問題となる可能性は少ないものと考えたとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承し、回答内容について申請資料中に記載を行わせた。

審査センターは、非臨床試験で観察された角膜への影響については重要な問題であると判断しており、コンタクトレンズ使用者等に対し、更なる注意喚起を図る必要があるのではないかとこの点を申請者に質した。申請者より、コンタクトレンズ使用者を除外基準としていた第I相の反復投与試験(1839IL/0005、1839IL/0011、1839IL/0012、1839IL/0038及びV-15-11)と、コンタクトレンズ使用者を除外基準としなかった第II相試験(1839IL/0016及び1839IL/0039)の間における眼の有害事象の内容及び発現頻度には差が見られず、臨床的にも問題となるものはなかった。また、使用上の注意のその他の副作用の項目において、「眼に症状が現れた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。」との注意喚起を行っており、特に新たな注意喚起を行う必要はないものと考えたとの回答を得た。審査センターは、現状の添付文書(案)中の記載内容では、どのような眼科学的変化が危惧されるのかが明らかでないと考えられるため、更に非臨床試験で得られた眼科所見の情報を盛り込むことを申請者に対して求めているところであ