

【角膜への影響について】

審査センターは、非臨床試験において本薬の角膜に対する影響が示されたことから第Ⅰ相試験（試験 No.0005 及び試験 No.V-15-11）及び第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 No.0011 及び試験 No.0012）においてはコンタクトレンズ使用者等が除外されていたが、平成 12 年 10 月に開始された国際共同第Ⅱ相試験（試験 No.0016）以降はそれらの除外基準が削除されたことについて、眼に対する本薬の安全性に関する見解を申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本薬の非臨床試験（ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（二項参照））において、角膜に関する所見（角膜顆粒状変性、びまん性角膜半透明化、角膜萎縮等）が認められたことから、第Ⅰ相試験及び第Ⅰ/Ⅱ相試験では、眼に関する除外基準を数種類設定し、さらに治験期間中には頻回の眼科検査を実施した。2000 年 6 月には外部の眼科医 4 名によって構成されるアドバイザリーボード会議を Wilmington（米国）で開催し、800 件以上の細隙灯顕微鏡検査の結果を検討したところ、本薬により一貫して認められる毒性は認められず、眼科的所見及び眼に関する有害事象の多くは、正常な被験者でも認められる範囲内の変動を示していた。本薬の反復投与を行った第Ⅰ相試験（試験 No.0005 等の 5 試験）では計 270 例中 85 例（36.3%）の患者に、眼に関する有害事象を認め、頻度の高かった有害事象は結膜炎 14.4%（39/270 例）、眼球乾燥 7.4%（20/270 例）、弱視 5.2%（14/270 例）等であり、非臨床試験の結果から予想される所見（上記の角膜顆粒状変性等）は認められなかったことから、第Ⅱ相試験では眼科所見の評価頻度を少なくして実施した。第Ⅱ相試験（0016 試験及び 0039 試験）では計 425 例中 102 例（24.0%）の患者に、眼に関する有害事象が認められた（250mg 群 22.9%（47/205 例）、500mg 群 25.0%（50/220 例））。頻度の高かった有害事象は結膜炎 8.2%（35/425 例）、眼球乾燥 4.0%（17/425 例）、眼瞼炎 3.3%（14/425 例）等であり、第Ⅰ相試験で認められた有害事象と種類、発生頻度とも類似していると考えられた。有害事象のほとんどは NCI-CTC GradeⅠ又はⅡであり、102 例中 2 例（白内障及び角膜びらん）のみが GradeⅢであった。角膜びらん（500mg 群、症例番号 ）は、本薬投与開始後 13 日目の発症であるが、外傷性のもの（庭掃除中に木の葉で目を突いた）であり本薬との「関連性はない」とされている。

以上の結果から、臨床において角膜に関する副作用発現の可能性を否定することは出来ないものの、「使用上の注意（案）その他の副作用」の項に、「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」のように注意喚起していることで、臨床的に大きな問題を引き起こす可能性は低いと考えられる。

審査センターは、現時点までの臨床試験結果からは、申請者の主張するように、本薬に関連すると思われる重篤な角膜障害は認められていないと判断している。しかし、本薬の角膜に対する影響については、今後も長期投与試験の結果等を踏まえ慎重に検証していく必要があると考えている。

【間質性肺炎との関連性について】

審査センターは、試験 No.0016 及び試験 No.0026（試験 No.V-15-11 または試験 No.0016 に登録された患者を対象とした本薬の継続投与試験）に登録した国内症例のうち、それぞれ 2 例（症例番号 、症例番号 ）、及び 1 例（症例番号 ）に間質性肺炎が発症していることに関して、本薬との関連性についての見解を申請者に尋ねた（なお、2002 年 4 月時点で海外の 4 症例においても間質性肺炎が報告されている）。申請者は以下のように回答した。

これまで国内で 3 例認められた間質性肺炎は、それぞれ本薬投与後 17 日目、87 日目（85 日目よ

り休業中)、10日目(本症例は、本治験以前にも試験 No.0016 に登録し、本薬 500mg により 219 日間治療を受けている)に発症し、ステロイド療法により改善している。本薬による治療期間中に発症していることから、これらの間質性肺炎と本薬との関連の可能性を否定することはできないが、症例 〇〇の剖検結果からは、癌性リンパ管症や癌性胸膜炎など病勢の進行による所見が示されており、一方で症例 〇〇の剖検結果では間質性肺炎の所見は認められなかった(症例 〇〇の剖検は実施されていない)。現時点では、本薬が間質性肺炎を誘導するという直接的な証拠が得られていないことから、これらの間質性肺炎の報告は、病勢の進行に伴うもので、本薬が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える。

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た。症例 〇〇の剖検結果では、申請者が間質性肺炎の原因と主張する癌性リンパ管症の分布と関係なく、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おり、担当医も本薬による薬剤性の間質性肺炎と判断している。また、症例 〇〇の剖検結果では間質性肺炎の所見がないとされているが、本症例は臨床上間質性肺炎による症状が改善してから約 2 ヶ月後に死亡していることから、間質性肺炎発症時の所見を剖検結果から推測することは極めて困難と思われる。審査センターは、現時点までの検討からは、間質性肺炎の発症に本薬が関与している可能性は否定できないと判断しており、本薬と間質性肺炎との関連性については、今後も市販後調査等を踏まえ慎重に検討していく必要があると考えている。

【国内外での有害事象の発現状況の違いについて】

審査センターは、国際共同第Ⅱ相試験における有害事象の種類及び発現頻度が、日本と海外で異なっていることの原因について申請者の見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

国際共同第Ⅱ相試験においては、国内外での有害事象の発現頻度に以下のような違いが認められた；日本人に多い有害事象、発疹(日本人 72.5%：日本人以外 45.8%)、下痢(日本人 67.6%：日本人以外 48.6%)、そう痒症(日本人 53.9%：日本人以外 15.0%)、皮膚乾燥(日本人 38.2%：日本人以外 20.6%)、咽頭炎(日本人 34.3%：日本人以外 8.4%)、ALT 増加(日本人 33.3%：日本人以外 8.4%)、AST 増加(日本人 32.4%：日本人以外 6.5%)、食欲不振(日本人 29.4%：日本人以外 16.8%)、疼痛(日本人 26.5%：日本人以外 12.1%)、日本人以外に多い有害事象、無力症(日本人 16.7%：日本人以外 29.9%)。しかし、NCI-CTC Grade3 以上の副作用に限ると、下痢は日本人 3.9%、日本人以外 2.8%、ALT 増加は日本人 6.9%、日本人以外 0.9%、発疹は日本人 2.9%、日本人以外 4.6% となり、大きな差は認められなくなった。国内において軽度～中等度(NCI-CTC Grade2 以下)の有害事象が多かった一因には、日本と海外での治療形態の違い(入院治療中心と外来治療中心)が考えられた。すなわち、本薬による有害事象は治療開始初期に多く発現する傾向が認められているが(例えば、本試験における下痢、発疹の発現頻度はそれぞれ、第 1 治療期間(1 治療期間は 28 日間)で下痢は日本人 51.5%、日本人以外 39.4%、発疹は日本人 68.3%、日本人以外 39.4%に認められたのに対し、第 2 治療期間では下痢は日本人 32.5%、日本人以外 25.4%、発疹は日本人 10.0%、日本人以外 20.6%であった)、治療開始初期において入院治療が多かったと推測される国内では、海外と比べ有害事象に関してより多くの情報収集がなされていた可能性が考えられる。一方、国内で海外と比べ有害事象の発現頻度が高かったにも拘らず、本薬による治療期間、減量を要した症例の割合、重篤な有害事象の数などで判断される忍容性が日本人において良好であったことは、治験登録時の日本人の全身状態が良好であったと関連があると考えられる。これらの背景因子による影

響を考慮した場合、日本人と日本人以外との間の安全性プロファイルは大きく異なるものではないと考えられる。

審査センターは、国内外での医療環境の違い（外来治療中心と入院治療中心）が、国内において軽微な有害事象が多く認められた原因であるとの申請者の主張は、（有り得ることではあるが）あくまで推測にすぎないと判断している。また、日本人において有害事象が多かったにも拘らず忍容性が良好だった理由として、登録時の全身状態が日本人で良好であったためとの見解は妥当とも思えるが、それをもって国内外での安全性のプロファイルが大きく異なるものではないとする申請者の主張は全く筋違いであり、そのように患者の身体状況に関する背景因子が異なる群間で安全性を比較検討することは困難であると判断するのが妥当と考えている。すなわち、有効性の検討時と同様に、安全性の点でも、本試験をブリッジング試験と位置付けることは難しく、今後実施が予定されている新たなブリッジング試験において、医療環境の違いを考慮に入れたうえで、国内外での安全性プロファイルの類似性について、再度十分に検討する必要があると審査センターは考えている。本薬の国内臨床試験における安全性プロファイル（有害事象の種類、頻度及び重篤度）を慎重に検討した結果、それらは難治性疾患である化学療法既治療の NSCLC に対する本薬の臨床的有用性を損ねるものではないと判断した。

3. 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

後日報告

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、申請された用法・用量での本薬の安全性は担保されていると判断した。さらに効能・効果について、臨床的に有用であると判断された以下の対象に変更し、下記の承認条件を付した上で本薬を承認することは可能と判断した。

【効能・効果】 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）

【承認条件】 非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）に対する本薬併用療法時の臨床的有用性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内において適切な対照群との無作為化比較試験を実施すること。

審査報告 (2)

平成 14 年 5 月 9 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

2. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関して

審査センターは、①原薬の溶解性が pH 5.0 以上で低下すること、②溶出試験において pH5.0 までは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胃内 pH の上昇によって有意にゲフィチニブの AUC 及び Cmax は減少することから、日本人 (特に、高齢者) に多い無酸症の患者において本薬が有効性を示すか説明を求めた。これに対し、申請者は、「日本人において、無酸症の頻度が 40-60% 程度であることが報告されており、また、高齢者においてその頻度が高いことも報告されている。この場合、試験 1839IL/0016 に参加した患者の約半数は無酸症であると想定されるが、血中濃度と有効性に相関関係がみられていないことを考慮すると、無酸症によっても本薬の吸収が著明に低下しなかったか、あるいは無酸症の有無に関わらず同様の有効性を確保するに十分な血中濃度が得られていたかのいずれかと推察されること等より (審査センターはこれらが論理にかなった説明であるとは考えていない)、低胃酸状態が本薬の有効性に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。」と回答したが、審査センターは十分な情報がないことから今後検討するよう求めているところである。

原薬の含量規格について、 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たところ、申請者は に対する換算を削除し、脱水物に対する含量規格としたことから、審査センターはこれを了承した。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、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勧めたところ、IR に加え、紫外可視吸収スペクトルによる確認試験が規格及び試験方法に設定され、審査センターはこれを了承した。

標準品については、実測値から本標準品は % 程度の純度が保証されていることとなり、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た。これに対し、申請者は、純度による補正は実施することとし、(純度を規定していることから) は設定する意義はないと考え、標準品の規

格及び試験方法から、 を削除することとし、審査センターはこれを了承した。

2) 毒性に関して

審査センターは、本薬の角膜への影響に対する添付文書上の注意喚起について、非臨床試験で得られた眼科所見の情報を盛り込むと共に、本薬の投与によりラット角膜損傷の回復が遅延することを示唆している報告 (Exp Eye Res. 72(5): 511-517, 2001) があることから、この内容も考慮すべきではないかと申請者に質した。申請者より、使用上の注意のその他の注意の項に「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、ラット角膜損傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある。[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。]」と記載するとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

以上、審査センターは本薬の角膜に対する影響については、十分な注意を払う必要があるものと考えている。また、本薬のがん原性の有無、メラニン結合能に関連した有色人種と白色人種の副作用の差に対する考察及び非臨床試験で検出が困難な副作用の発生机序の解明については、検討結果を待ちたい。その他については毒性学的に大きな問題はないものと考えている。

3) 吸収、分布、代謝、排泄に関して

審査センターは、本薬とメトプロロールの併用試験結果より、すべての CYP2D6 によって代謝される薬物との相互作用を否定することまではできないと考えており、適切な情報提供が必要と判断した。これに関して、専門委員からも、本剤の CYP2D6 に対する阻害作用は定性的には明確であり、メトプロロールとの併用試験においても、個体によってはメトプロロールの AUC を 2 倍以上に変動させていることから、本薬は CYP2D6 を阻害することを添付文書の相互作用の項に明記すべきとの意見が出された。審査センターは、申請者に添付文書での情報提供について再検討するよう求めたところ、CYP2D6 の阻害に関する情報を相互作用の項に盛り込んだ添付文書案が回答として提出された。

また、本薬の薬物動態に及ぼす血漿中 α_1 -AGP 濃度の影響に関する解析で、申請者が、より多くの患者から得られた PPK 解析で得られた成績が信頼性の高いデータであると考え、明確な関連性は認められないと判断したことに対し、専門委員より、単にデータ数のみからこのような主張を行うことは不適切であるとの指摘がなされた。これに関し、申請者に見解を求めたところ、申請者もこれを認め、血漿中 α_1 -AGP 濃度が本薬の体内動態に及ぼす影響については継続して検討する旨の回答がなされた。

審査センターは以上の回答を妥当と判断した。

4) 臨床試験に関して

(1) 本薬の効能・効果について

1) 本薬の申請資料において有効性及び安全性が認められた対象疾患は、プラチナ系抗癌剤によ

る治療後の進行期（手術不能な病態）の非小細胞肺癌のみであること、2）進行期非小細胞肺癌に対する初回治療における本薬の有効性及び安全性については、平成14年8月に海外で実施されている2つ大規模比較試験（試験No.0014及び試験No.0017）の結果が明らかになる予定であること、3）外科切除後の病態は前述のような担癌状態とは明らかに異なるものであり、術後補助療法で想定される数年間にも及ぶ長期投与においては、角膜その他に対する安全性が確立していないことなどから、本薬の効能・効果は申請時の「非小細胞肺癌」ではなく、「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」とし、さらに「効能・効果に関連する使用上の注意」として、「（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。」旨を記載することが適当とした審査センターの判断は、専門委員により支持された。

（2）本薬の安全性について

本薬の臨床試験においては、角膜に対する重篤な有害事象は認められていないものの、その長期的な安全性について不明であること、また、国内外で認められている間質性肺炎についても、本剤との関連性を否定できないことから、これらの有害事象については市販後調査等を踏まえ今後も慎重に検証を続ける必要があるとの審査センターの判断は、専門委員より支持された。さらに審査センターは、国内外で死亡が認められている間質性肺炎については、本薬の添付文書において、「重大な副作用」として注意喚起すべきであるとの見解を申請者に示したところ、添付文書に記載する旨の回答を得た。

（3）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の必要性について

本薬の国内症例における使用経験が、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験合わせても150例程度と少数であることから、肝機能障害患者や腎機能障害患者における本薬の安全性を検証するための市販後特別調査が必要であるとの意見が、専門委員より出された。審査センターは、上記症例に対する本薬の市販後特別調査案の提出を申請者に求めているところである。

（4）有効性に関する原資料の確認

審査センターは、申請者に国際共同試験（試験No.0016（））の効果判定に用いたフィルム⁽¹⁾の提出を求め、独自に検討を行った。さらに、評価資料中での抗腫瘍効果がPRとなっている複数の症例（症例番号

）について、効果判定の妥当性をより詳細に検討するため、腫瘍の経時的な計測値や、必要な場合には特定の測定病変に対する測定方向のシェーマ等の提出を求めた。以下に、主な症例についての審査センターの判断を示す。

- ① 症例番号 は、測定病変である右肺門部腫瘍の辺縁が不明瞭であり、計測値の妥当性が懸念されたが、申請者の提出したシェーマを確認し、効果判定結果に大きな違いは生じないものと判断した。
- ② 症例番号 は、測定病変である縦隔リンパ節について、審査センターが計測した値と申請者の提出した計測値が大きく異なっていたため、同病変の治療効果について再検討を求めた。申請者は、担当医師に再度病変の計測を依頼したところ、当初の計測値と大きく異なる結果が得られ、本症例の抗腫瘍効果はPRからSDへ変更されたと回答した。これを踏

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エーマによると、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。