

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

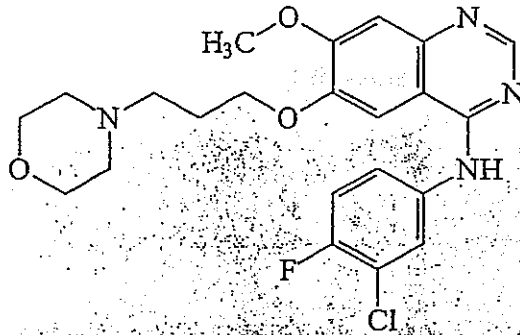
[一般名] ゲフィチニブ

[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ことで知られており、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-アニリノキナ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、pH 5.0 まではゲフィチニブの溶出は速やかであるが、pH 6.8 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

働いているところである。なお、¹⁾及び水分については実測値をふまへ規格値が改められ、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、²⁾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い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