

平成18年10月19日

平成18年度第1回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会
議事次第

1. 日時及び場所

平成18年10月19日（木）13：30～15：30
霞が関東京會館「シルバースタールーム」

2. 議題

1. ゲフィチニブに関する研究報告結果等について
2. その他

出席者一覧

【委員】

池田 康夫
慶応義塾大学医学部長

土屋 文人
東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長

長谷川 隆一
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長

松本 和則（座長）
国際医療福祉大学教授

【参考人】

岩崎 学
成蹊大学理工学部情報科学科教授

倉田 雅子
納得して医療を選ぶ会

下方 薫
名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座機能調節内科学教授

土屋 了介
国立がんセンター中央病院院長

貫和 敏博
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授

堀江 孝至
（財）太田総合病院附属太田西ノ内病院院長

吉田 茂昭
国立がんセンター東病院院長

（五十音順）

配 布 資 料 一 覧

- 資料No. 1 ゲフィチニブの承認から現在までの経緯
- 資料No. 2 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ 結果報告書
- 資料No. 3 アストラゼネカ社提出資料 （資料No. 3－2のみ）
- 参考資料No. 1 ゲフィチニブ使用に関するガイドライン 日本肺癌学会 （省略）
- 参考資料No. 2 イレッサ等の添付文書 （省略）
- 参考資料No. 3 非小細胞肺がんの効能を有する主な抗がん剤の間質性肺炎等の発生頻度一覧 （省略）
- 参考資料No. 4 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告月別の報告件数及び死亡件数（平成18年9月30日現在）
- 参考資料No. 5 ゲフィチニブ検討会における検討結果に基づく対応について

ゲフィチニブの承認から現在までの経緯

- 平成14年 7月 5日 承認（間質性肺炎について添付文書で注意喚起）
- 10月15日 アストラゼネカ社（以下、ア社）に対し緊急安全性情報発出を指示
（間質性肺炎等26例（うち死亡13例））
- 12月25日 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催
- 12月26日 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会の検討結果に基づく対応通知を発出（①癌化学療法に精通した医師により使用すること、②投与開始後4週間の入院等を基本とすること。）
- 平成15年 5月 2日 第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催
（承認審査の過程について議論）
- 5月 5日 米国FDAがイレッサ錠を認可
- 平成16年 9月29日 ア社の「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」の報告書に基づき使用上の注意を改訂
- 12月17日 英国ア社（本社）が延命効果試験（ISEL試験）結果を公表（全体解析では延命効果なし。東洋人及び非喫煙者では延命効果を示唆）
- 平成17年 1月 4日 英国ア社がEMA（欧州医薬品審査庁）に対するイレッサの承認申請を取下げ
- 1月20日～3月24日
第1回～第4回ゲフィチニブ検討会開催
（①ISEL試験について、②EGFR遺伝子変異の臨床応用について、③ゲフィチニブ使用に関

する当面の対応について) ※別添を参照

3月25日 ア社に対しゲフィチニブ検討会に基づく指示
通知を発出(①ゲフィチニブ使用ガイドライ
ンを配布・周知すること、②患者数などの患
者情報の把握に一層努めること等)

6月17日 米国FDAがイレッサに関する措置を発表
(①イレッサの適用について「イレッサ治
療により、現在ベネフィットを受けている、
又は過去にベネフィットを受けていたと主
治医が認めた患者」に限定すること、②イ
レッサの市場からの回収について現在考え
ていないこと等)

平成18年 9月27日 ア社がイレッサコホート内ケースコントロー
ルスタディの結果を公表

(別添)

平成17年3月24日

ゲフィチニブ検討会

ゲフィチニブ I S E L 試験結果の評価と ゲフィチニブ使用に関する当面の対応についての意見

本検討会は、1月20日に「ゲフィチニブ I S E L 試験の初回解析結果に関する意見」をとりまとめた。その意見においては、本試験結果の日本におけるゲフィチニブの臨床的有用性に対する影響を判断するためには、詳細な解析結果を待つ必要があるとしていた。

その後、3月に、企業から詳細な解析結果が提出されたことから、本検討会において、I S E L 試験の詳細解析結果、E G F R 遺伝子変異に関する知見及び日本肺癌学会作成の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」について、3回にわたり検討し、次のような結論を得た。

1 I S E L 試験結果について

企業から提出された資料を評価した結果、I S E L 試験は、well-controlled trialであることを確認した。その上で、詳細な解析結果を検討し、I S E L 試験について次のとおり確認した。

- (1) 全症例を対象とした場合、ゲフィチニブ投与群とプラセボ投与群との比較で腫瘍縮小効果（奏効率）では統計学的に有意な差が認められたが、主要評価項目である生存期間について、プロトコールに記載された解析手法により解析した結果、統計学的に有意な差は認められなかった。
- (2) 東洋人を対象としたサブグループ解析において、ゲフィチニブの投与が生存期間の延長に寄与することが示唆された。このサブグループ解析の結果は、頑健性が認められた。

2 E G F R 遺伝子変異の臨床応用について

1月の検討会において指摘のあったE G F R 遺伝子変異とゲフィチニブの有効性に関する最近の知見について検討し、次のとおり確認した。

- (1) E G F R 遺伝子変異は、ゲフィチニブの有効性（腫瘍縮小効果）を予測する重要な因子であること。
- (2) E G F R 遺伝子変異検査については、
 - ①標準的な測定・評価方法が確立していないことや、E G F R 遺伝子変異検査

の結果に偽陰性がありうること、

② E G F R 遺伝子変異が確認されない症例においても、奏効する症例が少数ながら存在すること

から、現在の測定・評価方法において、E G F R 遺伝子変異が確認されていない場合でも、その結果がゲフィチニブの投与を行わないこととするだけの決定的な根拠とはなり得ないこと。

3 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について

本検討会は、上記 1、2 及び本年 3 月に改訂された日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」について、検討を行った。

その結果、1 月 20 日の本検討会の意見に述べたように、従来の安全対策を引き続き実施するとともに、国及び企業は、当面、次のとおり対応することが適当であると考えられる。

- (1) 国は、ゲフィチニブの適正使用を進めるため、以下のような方法により、本ガイドラインの医薬関係者及び患者に対する周知を図ること。
 - ① 企業に対し、ゲフィチニブを使用するに当たって、本ガイドラインを参考とする旨を添付文書に記載することを指示すること。
 - ② 企業に対し、企業の行う情報提供活動において医薬関係者に本ガイドラインを配布し、関係者に周知することを指導すること。
 - ③ 関係学会・団体等を通じて、医薬関係者に対して、本ガイドラインを周知するとともに、医薬品医療機器情報提供ホームページ等を通じて、患者に対しても本ガイドラインの情報提供を行うこと。
- (2) 企業は、患者情報の把握に一層努めるとともに、関係学会と協力するなどして、ゲフィチニブの有効性と関係する変異の解明、E G F R 遺伝子変異検査方法の確立等に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。
- (3) ゲフィチニブの日本人における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験の結果が必要であり、企業は早急な試験の完了に向けて努力すること。
- (4) 企業は、急性肺障害、間質性肺炎発症原因の解明や回避方法の策定に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。



製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験薬：	ゲフィチニブ
製造販売後臨床試験コード：	V-15-33
版番号：	Final Version 2.1
作成年月日：	2006-09-04

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ

結果報告書

副題：非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ コホート内ケースコントロールスタディ

この度、本試験の主要目的であるゲフィチニブ投与及び化学療法剤投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子についての情報が得られたため本報告書にまとめた。

臨床試験の要約

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ

目的

主要目的

- 進行/再発非小細胞肺癌（以下 NSCLC と略す）患者のゲフィチニブ投与例における急性肺障害・間質性肺炎（以下 ILD と略す）発症を化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し、治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症に対する危険因子を検討する。
- 治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD の発症率を推定する。

副次的目的

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、本薬投与時の薬物動態学的特性を評価し、ILD 発症との関連性を検討する。

探索的目的（現在解析中）

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD 発症例・非発症例における一塩基多型（以下 SNP と略す）の違いを特定し、ILD 発症リスクの定量化システムを構築する。そのために、化学療法剤投与例においても ILD 発症例・非発症例における SNP の違いを特定し、ゲフィチニブ投与例と比較する。
- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD を発症しやすくと考えられる蛋白発現パターンを同定する。

試験デザイン

事前に規定された進行/再発 NSCLC 患者のコホートにおける ILD 発症例（ケース）及びコホートより無作為抽出した ILD 非発症例（コントロール）を対象とした観察研究（コホート内ケースコントロールスタディ）

対象

本試験に参加した 51 の医療機関において 1 レジメン以上の化学療法歴を有し、ゲフィチニブあるいは化学療法を受ける予定の進行/再発 NSCLC 患者

治療及び観察期間

主治医と患者の判断で、患者に適した治療が自由に選択でき、観察期間は治療開始より最長 12 週間、または中止基準（患者の意思、死亡、暫定ケースと判断された場合、新たな治療の開始、その他）に合致するまでとした。追跡期間中または終了後、新たな抗癌剤による治療レジメンが始まった場合、再登録となる。コホート登録期間中に ILD を発症した場合は、コホートから無作為にコントロールが選ばれ、ILD 発症例及び ILD 非発症例として詳細なデータを収集した。

統計解析手法

データ解析には、集計表及びロジスティックモデル解析などを用いた。探索的な手法により ILD の危険因子の探索及びモデル構築を行った。独立した疫学諮問委員会が適宜試験デザイン及び解析の品質評価を行った。ケースコントロールのデータからロジスティックモデル解析によりオッズ比と 95%信頼区間を算出した。ILD の粗発症率および粗累積発症率の計算にはコホートのデータを用いた。ILD による死亡率の計算にはケースのデータを用いた。

結論

本試験は 2003 年 11 月から 2006 年 2 月に実施され、4473 件の登録で終了した。この間 155 件の ILD が主治医から報告され、独立判定委員会（以下 CRB と略す）で確定された ILD 発症件数が 122 件であった。コホートの目標数は 6000 件であったが、本試験の主要目的である ILD 発症の相対リスク推定に必要な ILD 発症件数が 120 件以上を集積できたため終了した。

主要評価項目

本試験より、進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症のリスクが化学療法に比べゲフィチニブで高いことが示された。投薬開始後 12 週間以内のゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整した上で（調整オッズ比）、化学療法の約 3.23 倍（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。

化学療法と比較してゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、とくに治療開始後 4 週間以内で高かった。治療開始後 28 日以内における調整オッズ比は 3.80（95%信頼区間：1.90-7.60）で、治療開始 29 日以降の 8 週間の調整オッズ比は 2.51（95%信頼区間：1.08-5.80）であった。

ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず以下の因子が ILD 発症の危険因子と特定された。

- 喫煙歴有、既存の間質性肺炎、NSCLC の初回診断から ILD 発症までの期間が 6 ヶ月以内であること、WHO Performance Status（以下 PS と略す）不良（2 以上）、正常肺占有率（CT 画像による）が低いこと（50%以下）、年齢（55 歳以上）、心血管系の合併症を有していること

コホートに初回登録された全症例での ILD 粗累積発症率は 2.98%（94/3159 例）であった。ゲフィチニブ投与例では 3.98%（59/1482 例）、化学療法剤投与例では 2.09%（35/1677 例）であった（ただし治療法間の背景因子の偏りを考慮していない）。

付随結果

本試験に登録した患者のプロファイルから、ゲフィチニブによる治療は、女性、非喫煙者、腺癌、既存の間質性肺炎を有しない、CT 画像で認められる他の肺疾患（肺気腫など）を有しない患者に対してより多く行われていた。実地臨床では既に ILD 発症リスクの低い患者に選択的にゲフィチニブによる治療が行われていることが示唆された。

ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず、ILD 発症のリスク増加に関与する重要な危険因子が示された（例：PS 0 と比較した PS 2-3 [オッズ比：4.02]）。

治療特有の ILD 発症リスクは見つからなかった。

ILD 発症例のうち、ILD による死亡例はゲフィチニブ投与例で 25/79 例（31.6%）、化学療法剤投与例で 12/43 例（27.9%）であった。

おわりに

本試験の結果より、進行/再発 NSCLC 治療における ILD 発症に関するリスクについての重要な情報が得られた。

治療開始前に種々の ILD の危険因子を有する患者には、十分な注意が必要であり、個々の患者でのベネフィットとリスクを考慮して治療の選択をすべきである。

目次	頁
1. 緒言	5
2. 目的	5
2.1. 主要目的	5
2.2. 副次的目的	5
2.3. 探索的目的（現在解析中）	5
3. 試験計画	6
3.1. 全般的なデザイン	6
3.2. 対象	7
3.3. ケースコントロールスタディにおけるケース及びコントロールの同定	8
3.4. コホート及びケースコントロールの収集データ	8
4. 統計解析手法	8
4.1. ILD リスクの定量	9
4.2. オッズ比	9
4.3. 危険因子、交絡因子、効果修飾因子の定義	9
5. 結果	9
5.1. 試験期間	9
5.2. 被験者の内訳	9
5.3. コホートの結果	12
5.4. ケースコントロールスタディの結果	14
5.5. ILD の予後	21
5.6. 母集団薬物動態解析結果の要約	22
5.7. 重篤な有害事象の要約	22
6. 結論	22
6.1. 主要評価項目	22
6.2. 付随結果	23
6.3. おわりに	23
7. 引用文献	23
8. 試験実施組織	24

1. 緒言

ゲフィチニブは本邦において 2002 年 7 月 5 日、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応症として承認され、新しい作用機序を持つ分子標的治療薬として発売された。その後、急性肺障害・間質性肺炎（以下 ILD と略す）の報告が相次ぎ、緊急安全性情報が発出（2002 年 10 月 15 日）された。

アストラゼネカ社はこの事態を深刻に受け止め、本剤使用における更なる安全確保及び ILD の早期発見及び診断・治療に有用な情報を得ることを目的として、2002 年 12 月に臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家、放射線診断専門家、病理診断専門家を委員とした専門家会議を組織した。

専門家会議のゲフィチニブによる ILD 発症のレトロスペクティブな検討においては、詳細情報を入手し得た 152 例を対象とした^{1,2}。この専門家会議の結果は、中間報告書及び最終報告書として作成された（2003 年 1 月 31 日及び 2003 年 3 月 2 日）。その後、約 3000 例規模のプロスペクティブな特別調査も行い、その結果を 2004 年に報告した³。アストラゼネカ社はそれらを厚生労働省に報告するとともに、ゲフィチニブを処方する機会のある医師に広く情報提供した。

これらレトロスペクティブ又はプロスペクティブな検討により得られた知見を基に危険因子等の仮説を検証すると共に、治療を受ける（ゲフィチニブのみならず）非小細胞肺癌（以下 NSCLC と略す）患者において、相対リスクを推定するため、プロスペクティブな多施設大規模試験を実施した。

2. 目的

2.1. 主要目的

- 進行/再発 NSCLC 患者におけるゲフィチニブ投与例における ILD 発症を他の化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し、治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症に対する危険因子を検討する。
- 治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD の発症率を推定する。

2.2. 副次的目的

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、本剤投与時の薬物動態学的特性を評価し、ILD 発症との関連性を検討する。

2.3. 探索的目的（現在解析中）

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD 発症例・非発症例における一塩基多型（以下 SNP と略す）の違いを特定し、ILD 発症リスクの定量化システムを構築する。そのために、化学療法剤投与例においても ILD 発症例・非発症例における SNP の違いを特定し、ゲフィチニブ投与例と比較する。
- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD を発症しやすくすると考えられる蛋白発現パターンを同定する。

3. 試験計画

3.1. 全般的なデザイン

本コホート内ケースコントロールスタディは、疫学的手法を用いて実施される観察研究で、経時的な追跡調査の対象となる限定されたコホート内で実施したケースコントロールスタディである（図 1）。当該患者は最も適切であると判断された治療を受けた。

コホートには、本試験実施の 51 施設において、コホートへの参加の同意が得られた 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者が登録された。各患者のコホートへの参加期間は治療開始より最長 12 週間で、新たな治療が開始された場合は、コホートへ再登録した。

コホートで ILD を発症し、同意が得られた患者（暫定ケース）をケースコントロールスタディに登録した（図 2）。ケース 1 例に対し、4 例の対照例（コントロール）を当該ケースの ILD 発症日時点において登録されているコホートの ILD 非発症例の中から無作為抽出により選択した（図 2）。ケース及びコントロールからは ILD の危険因子を疑う詳細なデータを収集した。独立判定委員会（以下 CRB と略す）は、治療法、施設名等についてブラインドした情報を元に、全ての ILD 発症例に対して ILD 判定を行った。また、既存肺についての画像評価も行った。

図 1 コホート内ケースコントロールスタディにおける各患者群

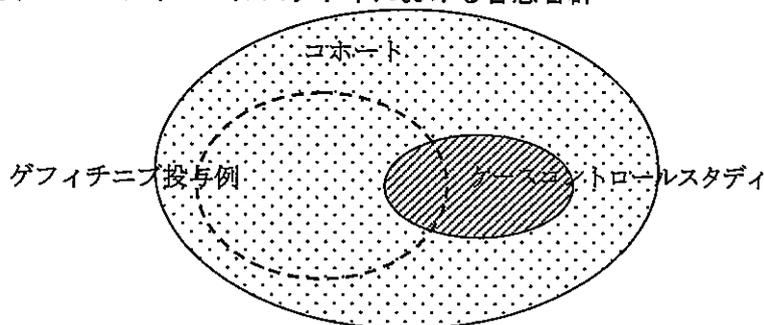
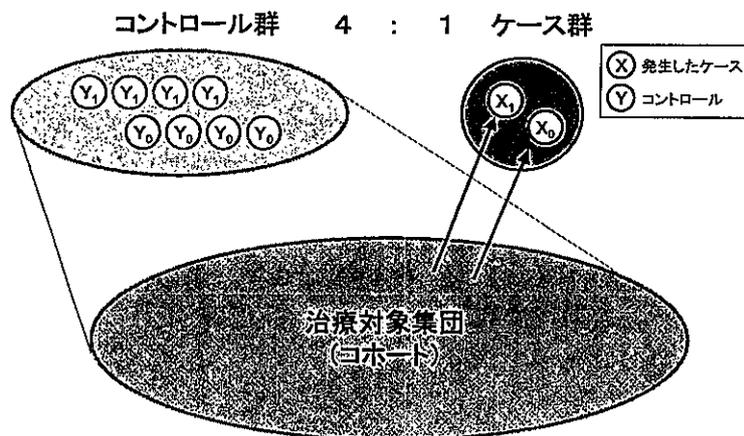
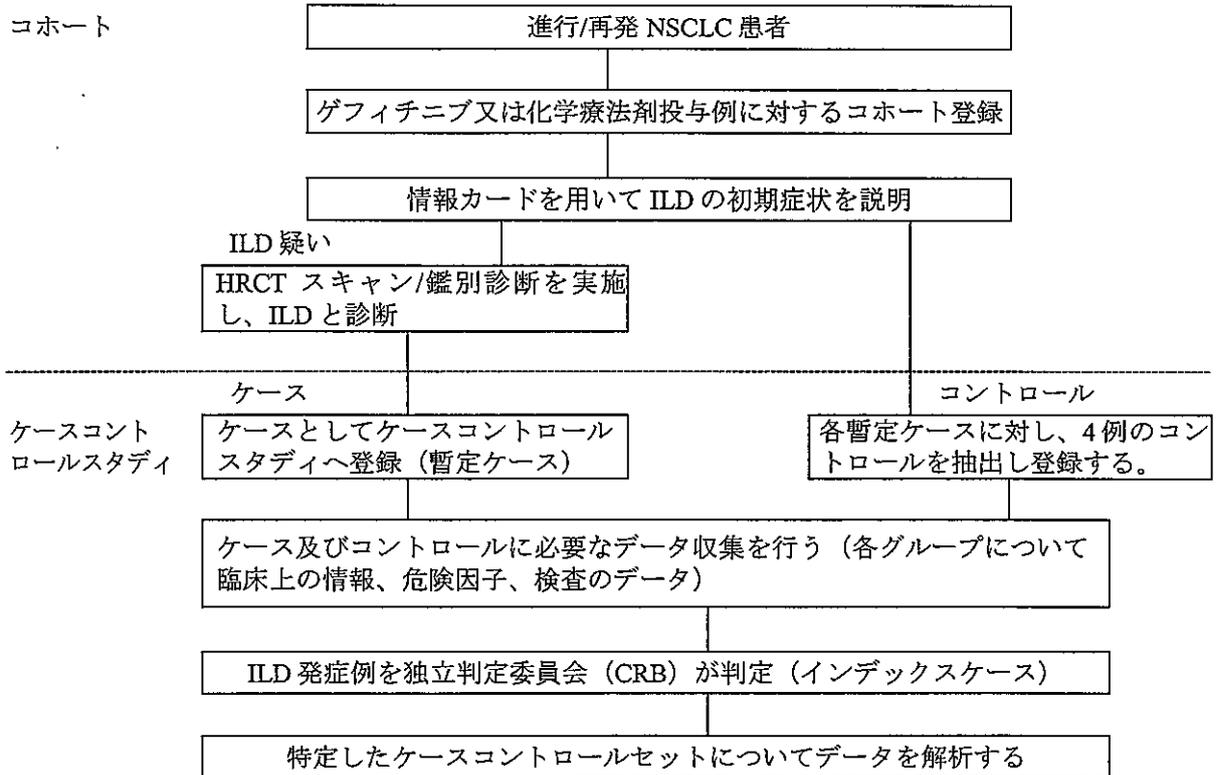


図 2 コホートからのケース及びコントロールの抽出



本試験実施のフローチャートを図3に示す。

図3 試験実施のフロー



3.2. 対象

3.2.1. コホート

以下の基準を満たした患者をコホートに登録した。

選択基準

1. 1レジメン以上の化学療法歴を有する進行/再発 NSCLC 患者
 抗癌剤の術前補助療法、術後補助療法及び胸腔内投与は1レジメンとして数えない。
2. 化学療法（ゲフィチニブも含まれる）を開始する患者
3. コホート調査に関して文書による同意が得られた患者

3.2.2. ケースコントロールスタディ

以下の選択除外基準を満たした患者をケースコントロールスタディに登録した。

選択基準

1. コホートに登録した患者から、主治医が判定したILD発症例（暫定ケース）あるいは個々の暫定ケースに対して無作為に抽出されたILD非発症例（コントロール）
2. ケースコントロールスタディへの参加について文書による同意が得られた患者

除外基準

1. 情報を得る事が困難な患者（他企業の開発治験に参加している患者など）

3.3. ケースコントロールスタディにおけるケース及びコントロールの同定

3.3.1. ケースの同定

ILD の正確な診断を行うために種々の観察/測定を行った。まず、ケースの検出感度を上げるために全てのコホート登録患者に対してILDに関する情報（何らかの症状を認めた場合、直ぐに主治医に相談することなど）が記載された情報カードを提供した。また、ILD と他の疾患を区別するためにILD 診断ガイドランスとして診断アルゴリズムを使用した。この診断アルゴリズムは主治医が進行/再発 NSCLC 患者における他の疾患を除外しILD 診断の一貫性を保つために、試験開始前に臨床専門家と共同でデザインしたものである。さらに、最終判断に一貫性を持たせるために、腫瘍専門家、画像専門家、呼吸器専門家からなる CRB において、事前に検討した判断基準に基づいて、臨床情報及び画像情報を元に暫定ケースを評価した。

3.3.2. コントロールの選択

暫定ケース1例につきコントロール4例を、その暫定ケースのILD発症日にコホートに含まれるILD非発症例の中から無作為に選択した。

3.4. コホート及びケースコントロールの収集データ

3.4.1. コホート

コホートのデータは、生年月日、性別、治療開始予定日、ゲフィチニブ治療又は化学療法、組織型、及びWHO Performance Status（以下PSと略す）のみ収集した。

3.4.2. ケースコントロール

暫定ケース及びコントロールからはコホートのデータに加えて、臨床的、人口統計学的なデータを収集した。収集したデータは以下のとおり。

確定初期診断日、臨床病期、転移の有無、ILD関連の事象、ILD発症日、喫煙歴、前NSCLC治療、既往歴、合併症、併用薬、既存肺の状態を確認できるCT画像、ILD発症例のILDの転帰など。

既存肺の評価は投与前のHRCT又はCT画像でCRBが行った。評価した項目は以下のとおり。

間質性肺炎の有無（重症度、サブタイプ、蜂巣肺の有無など）、薬剤性肺障害の有無（重症度を含む）、肺気腫の有無（重症度を含む）、放射性肺炎の有無（重症度を含む）、癌性リンパ管症の有無（重症度を含む）、陳旧性肺結核痕の有無、CT画像で肺野全体を評価し、正常肺占有率やMotionless lesion（呼吸性移動制限領域）占有率など。

正常肺占有率（%）は、画像診断で、線維化、気腫性嚢胞、陳旧性肺結核の治癒痕や癌の転移巣、癌性リンパ管症等の異常所見がない正常な肺野の比率とした。Motionless lesion占有率（%）は、画像診断で、手術や、陳旧性肺結核による癒着、あるいは癌の浸潤により、呼吸性移動が制限された肺野の比率とした。

4. 統計解析手法

データ解析には、集計表及びロジスティックモデル解析などを用いた。探索的な手法によりILDの危険因子の探索及びモデル構築を行った。独立した疫学諮問委員会が適宜試験デザイン及び解析の評価を行った。ILD発症のオッズ比の推定値及び95%信頼区間は、ケースとコントロールのデータを用いてロジスティックモデル解析により求めた。ILD粗発症率、ILD粗累積発症率の計算はコホートのデータで行った。ILDによる死亡率の計算にはケースのデータを用いた。