

暫定および確定ケース

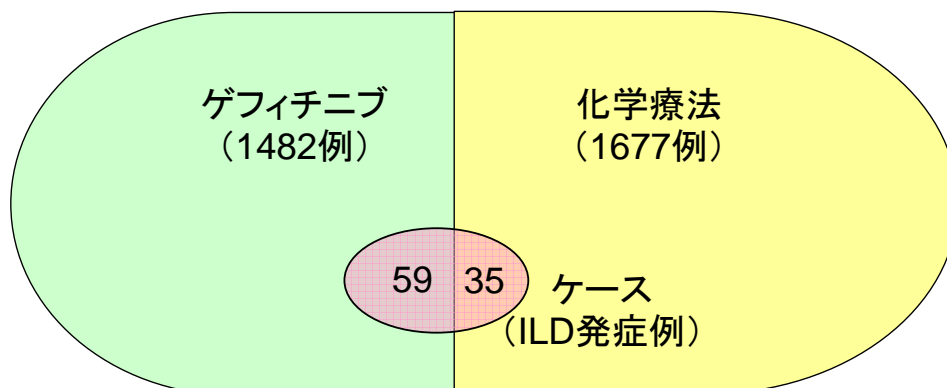
	暫定ケース	確定ケース (暫定ケース中 の%)
ゲフィチニブ	103	79 (76.7%)
化学療法	52	43 (82.7%)
合計	155	122 (78.7%)

① コホートの結果: ILD発症率

ILDの粗累積発症率(絶対リスク)

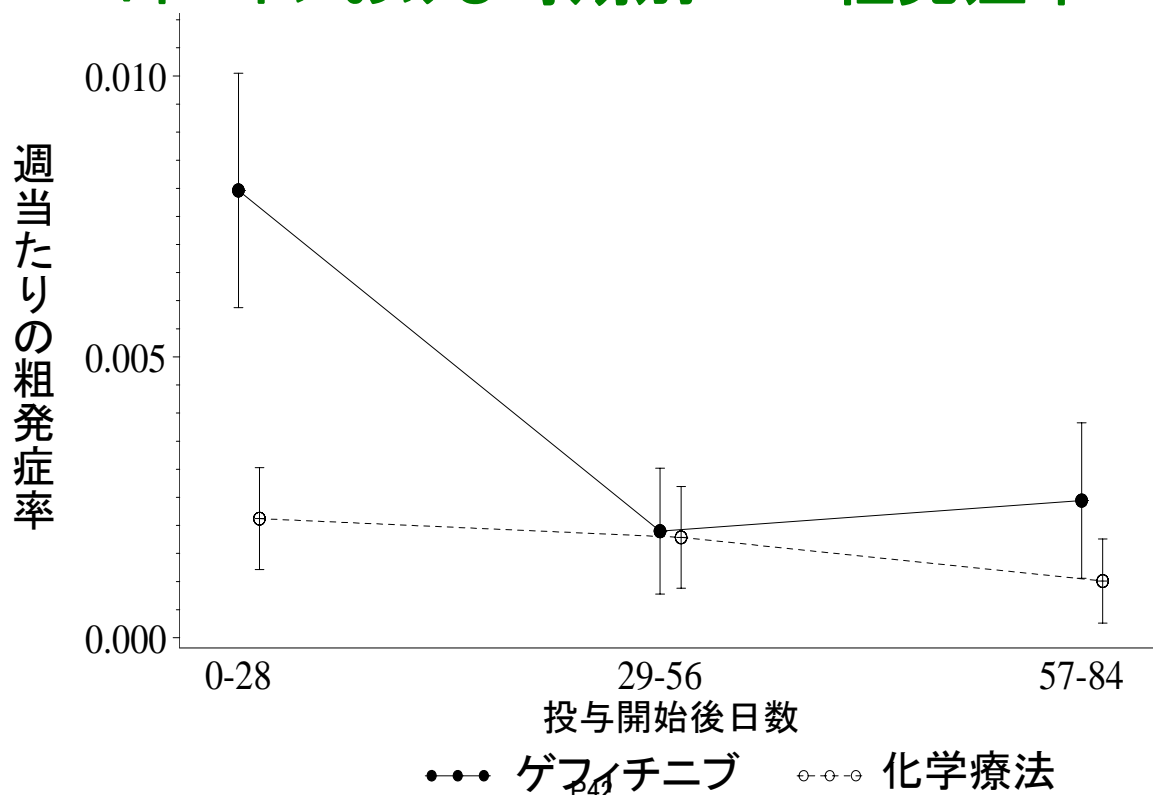
コホート解析対象(初回登録のみ使用)

全体数: 3159例



ゲフィチニブ: $(59/1482) = 4.0\%$ (3.0-5.1)
化学療法: $(35/1677) = 2.1\%$ (1.5-2.9)
全体: $(94/3159) = 3.0\%$ (2.4-3.6)

コホートにおける時期別ILD粗発症率

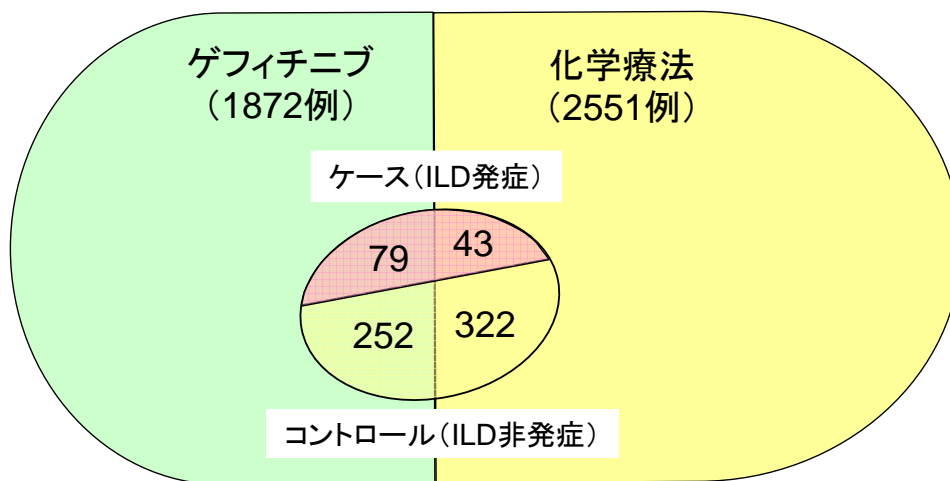


② ケースコントロールスタディの結果： ILD相対リスク

ILD発症の相対リスク(未調整)

コホート解析対象

全体数: 4423例



$$\text{粗オッズ比} = \frac{(79/252)}{(43/322)} = \mathbf{2.35}$$

ゲフィチニブ投与群 化学療法群 95%CI: (1.56 - 3.52)

ILD危険因子の調整オッズ比

ゲフィチニブ、化学療法に関わらず、以下がILD発症の危険因子と特定された。

要因	対比	調整オッズ比	p値
治療法	ゲフィチニブ vs 化学療法	3.23	<0.001
年齢	55歳以上 vs 54歳以下	1.92	0.089
WHO PS	1 vs 0	1.57	0.001
	2-3 vs 0	4.02	
喫煙歴	有 vs 無	4.43	<0.001
非小細胞肺癌の初回診断からILD発症までの期間	6ヶ月-1年未満 vs 6ヶ月未満	0.65	0.001
	1年以上 vs 6ヶ月未満	0.35	
心血管系の合併症	有 vs 無	2.44	0.088
既存の間質性肺炎の重症度	軽度 vs 無	4.80	<0.001
	中等度-高度 vs 無	5.55	
正常肺占有率	10-50% vs 60-100%	7.22	<0.001

ロジスティックモデル解析の要約

- 化学療法に対するゲフィチニブのオッズ比
 - ◆ 調整オッズ比: 3.23 (95%CI: 1.94 - 5.40)
 - ◆ 粗オッズ比: 2.35 (95%CI: 1.56 - 3.52)この差は交絡因子による影響
- ゲフィチニブ、化学療法に関わらずILD発症リスク増加に関与する危険因子が示された。
 - ◆ 例: WHO PS 2-3 vs PS 0 (オッズ比4.02)

ロジスティックモデル解析の要約

- 治療特異的な危険因子(効果修飾因子)は認められなかった。
- よって、患者背景に関係なく、化学療法薬を投与する場合に比べ、ゲフィチニブを投与することにより、ILD発症のリスクは3.2倍になる。

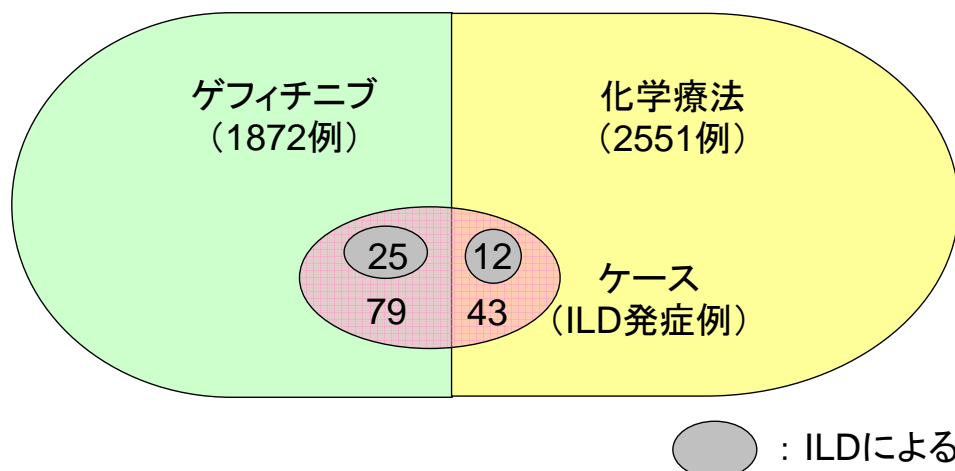
治療開始後28日以内のデータを用いた 解析の要約

- 治療開始後最初の4週間のデータのみを用いて、モデルを再構築
- オッズ比 (95%信頼区間)
 - ◆ 0 ~ 4週: 3.80 (1.88-7.66)
 - ◆ 5 ~ 12週: 2.51 (1.08-5.80)
 - ◆ 全期間: 3.23 (1.94-5.40)
- 化学療法に対するゲフィチニブのILDのリスクの増加は主に治療開始後4週間に起きている

ILDによる死亡率

コホート解析対象

全体数: 4423例



ゲフィチニブ: $25/79 = 31.6\%$

化学療法: $12/43 = 27.9\%$

調整オッズ比: 1.05 (95%CI: 0.35-3.16)

重篤な有害事象

	ゲフィチニブ投与例 (のべ例数: 1886)	
重篤な有害事象	198	10.5%
重篤な有害事象による投与中止	122	6.5%
死亡に至る重篤な有害事象	38	2.0%
治療関連死	30	1.6%
重篤な副作用	142	7.5%

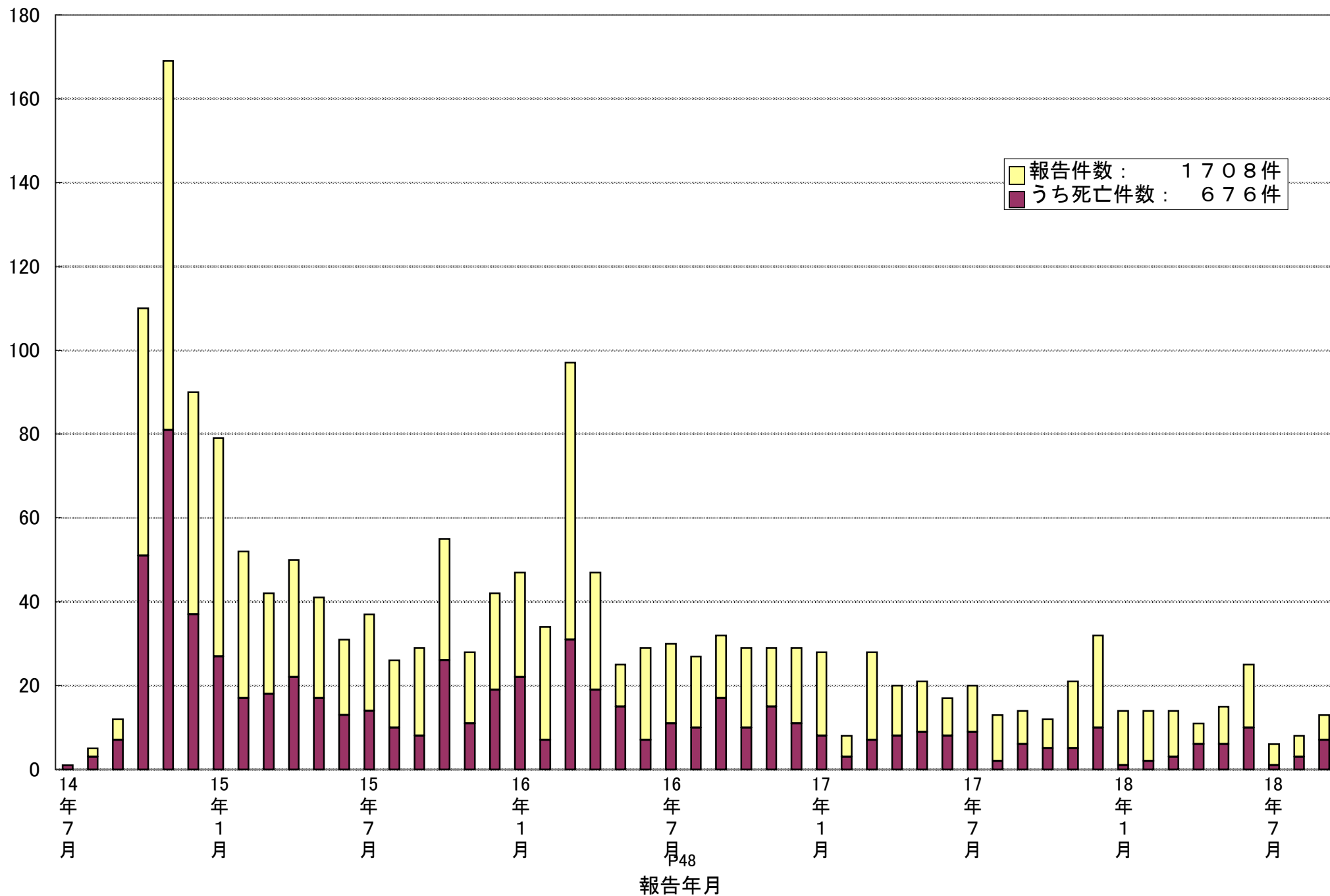
3. まとめ

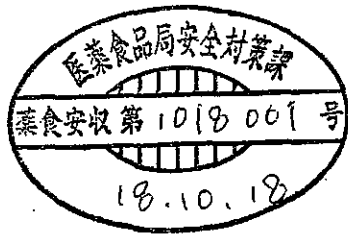
まとめ

- ILD粗累積発症率: 3.0%
 - ◆ ゲフィチニブ 4.0% vs. 化学療法 2.1%
- 治療法間の調整オッズ比: 3.23
- 投与開始後最初の4週間の調整オッズ比: 3.80
- 治療特異的な危険因子は見つからなかった
- ILDによる死亡率は類似
 - ◆ ゲフィチニブ 31.6% vs. 化学療法 27.9%
- ゲフィチニブ投与による治療関連死: 1.6%

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)

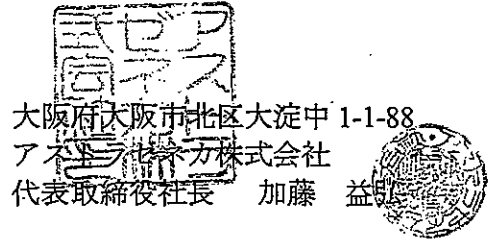
件数





2006年10月18日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿



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

2005年3月25日付薬食審査発第0325012号及び薬食安発第0325007号に従い、弊社の進捗状況について、ご報告致します。

記

1. 情報提供活動において医薬関係者に日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を配布し、関係者に周知すること。

2005年4月末時点でイレッサの処方継続先医療施設全1,421施設に対して当該ガイドラインの配布、案内を完了した。また、同年7月に改訂されたガイドラインについては、同年8月末時点で処方継続先医療施設1,395施設に対し、配布、案内を完了した。それ以降新規に納入される施設については、製品情報と共にガイドラインの配布、案内を引き続き行っている。

2. 使用患者数（新規・継続の別）などの患者情報の把握に一層努めること。

イレッサを服薬している患者数を把握する目的で、弊社MRにより、各医療機関における毎月の新規処方患者数と継続使用患者数の調査を行っている。

2006年6月末時点で集計した4～6月の間の新規処方患者数及び6月末時点での継続投与患者数を下表各上段に示した。また、医療機関の種別（がん専門病院¹、がん専門病院以外で学会会員²が所属している医療機関、がん専門病院以外で学会会員が所属していない医療機関）の各患者数の内訳も併せて示した。

2006年6月末時点での全納入施設は1,762施設、うち1,754施設で新規処方患者数又は継続

投与患者数が把握できた（下表各下段）。なお、新規処方患者数が確認できなかった施設での売上比率は全体の0.4%であった。

*1：国立・公立がんセンター、特定機能病院、地域がん診療拠点病院

*2：日本肺癌学会員又は日本癌治療学会員

表 2006年6月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院	がん専門病院以外・ 学会会員所属	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
新規処方患者数	2,450	958	1,424	68
施設数	1,754	204	1,203	347
継続投与患者数	6,832	2,707	3,873	252
施設数	1,754	205	1,202	347

3. 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、EGFR 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。

a. INTEREST試験

現在外国で実施中のドセタキセルとの比較試験である試験721（INTEREST試験）からも、EGFR遺伝子変異の状態、EGFRタンパク発現、EGFR遺伝子コピー数などのバイオマーカーに関するデータが得られる予定である。

なお、本試験の主要目的である生存期間等の結果は2007年前半に得られる予定であり、探索的目的であるバイオマーカーに関する解析はその後順次実施される予定である。

b. 国内第Ⅲ相試験（試験V-15-32）

日本において実施中の第Ⅲ相試験においても、EGFR遺伝子変異の状態、EGFRタンパク発現、EGFR遺伝子コピー数などのバイオマーカーの状態を調査するために検体を回収しているところである。これらのバイオマーカーに関するデータの解析も結果が得られ次第報告する予定である。なお、ISEL試験の際の検体の回収率を考慮し、現時点では登録症例の2割以上の被験者（98例程度）からの検体回収を目標としている。

c. IPASS（日本・アジア共同試験）

ISEL試験の結果を受けて日本を含むアジア各国での本剤の有効性・安全性を検討する大規模な国際共同臨床試験（IPASS）を開始した（日本においては2006年4月に1例目の被験者が登録された）。当該試験においても上記の国内第Ⅲ相試験と同様に、バイオマーカーに関する検討を行う探索的項目を設定している。

4. 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（国内第Ⅲ相試験（試験V-15-32））の結果が必要であり、早急な試験の完了に向けて努力すること

2006年1月29日に490例目の症例の登録をもって、本試験への被験者の登録を終了した（ゲフィチニブ245例、ドセタキセル245例）。当初予定では2006年3月末日であったが、約2カ月予定より早く登録を完了した。今後は、被験者の有効性・安全性や生存状況などに関する追跡を行っていく予定であり、当初の計画通り296例の死亡を確認した後、追跡期間の終了日（データカットオフ日）を決定し、その後、追跡期間終了日までの被験者のデータを収集・解析を行う予定である。

5. 急性肺障害・間質性肺炎発生原因の解明や回避方法の策定にむけて努力し、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。

ILDのリスクファクターを同定するために、2003年11月から2006年2月にかけて疫学的手法（コホート内ケースコントロールスタディ〔CCS〕として）により試験を実施した。

本試験では、主要目的であるリスクファクターの同定と共に、副次的目的として、ILDと薬物血漿中濃度との関係を検討している。

本試験の結果は、2006年9月6日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構へ報告し、9月16日から医薬関係者へお知らせするとともに、9月27日に報道発表を行った。また、添付文書の改訂を行い（2006年10月改訂）同結果について記載するとともに、10月10日から医薬関係者に対して添付文書改訂のお知らせの配布、案内を開始し、10月17日現在、処方継続先医療施設1354施設中1270施設に対し実施済みである。

また、本試験では、探索的目的として、CCSのサンプルを使用し、さらに精度高く間質性肺炎リスクを推定できるSNPを同定中であり、その後、スコアリングシステムの精度を向上させるための検討を行う予定である。更に、最新のプロテオミクス解析技術を用いて、ILDに関わる微小タンパクの同定を行っている。これらの探索的目的に関する解析は、今後順次実施予定である。

以上