

平成 18 年度第 2 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資料（抜粋）

平成 19 年 2 月 1 日

平成 18 年度第 2 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

日時：平成 19 年 2 月 1 日（木） 18：30～20：30

場所：厚生労働省 7 階専用 15 会議室

2. 議題

1. ゲフィチニブに関する試験結果等について
2. その他

注）当日配布した資料を追加して添付しています。

## 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      1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性（ⅢB期/  
Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブと  
ドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並  
行群間比較Ⅲ相市販後臨床試験 結果概要  
（アストラゼネカ社提出資料）
- 参考資料No. 1      ゲフィチニブ使用に関するガイドライン2005.7.25（改訂）  
日本肺癌学会      （省略）
- 参考資料No. 2      イレッサ錠250の添付文書      （省略）
- 参考資料No. 3      タキソテール注の添付文書      （省略）

## 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

中澤 憲一  
国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長

松本 和則（座長）  
国際医療福祉大学教授

### 【参考人】

國頭 英夫  
国立がんセンター中央病院総合病棟部 14A 病棟医長

倉田 雅子  
納得して医療を選ぶ会

栗山 喬之  
千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授

下方 薫  
名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座呼吸器内科学分野教授

竹内 正弘  
北里大学大学院薬学研究科臨床統計部門教授

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

堀内 龍也  
群馬大学大学院医学系研究科薬効動態制御学教授、附属病院薬剤部長

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）

## 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10月19日 安全対策部会安全対策調査会開催  
（コホート内ケースコントロールスタディの  
結果について）  
①従来どおりの安全対策を継続すること  
②試験結果について、医療関係者等に対し、  
適切に情報提供すること

平成19年 2月 1日 安全対策部会安全対策調査会開催  
第Ⅲ相市販後臨床試験の結果を検討

(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。

1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験

## 結果概要

アストラゼネカ株式会社

平成19年2月1日

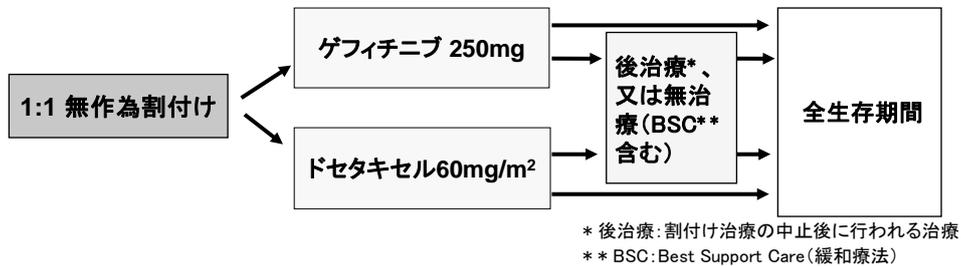
平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会  
医薬品等安全対策部会安全対策調査会

## 肺癌とその予後

- 肺癌は日本人における悪性腫瘍による死亡原因の第1位である。
- 進行肺癌の1次療法に最も多く処方されているレジメンは白金製剤をベースにした2剤併用療法である。
- 2次、3次療法適応患者における無治療時の生存期間中央値は4.6カ月である<sup>1)</sup>。
- 本第Ⅲ相試験(試験番号:V-15-32)はゲフィチニブの承認条件として実施された試験でドセタキセルとの直接比較試験である。

<sup>1)</sup> Shepherd et al 2000

## 試験デザイン



### 主要評価項目

- 全生存期間
  - 共変量を考慮しない比例ハザードモデルに基づいたハザード比の信頼区間の上限が1.25以下であれば非劣性が結論づけられる
  - 最終解析の目標死亡例: 296例

### 主な選択基準

- 進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者
- 1又は2レジメンの化学療法治療歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む)
- 年齢20歳以上
- 全身状態: WHO Performance Status (PS)が0~2

3

## 副次的評価項目

- 有効性
  - 無増悪生存期間(PFS)
  - 治療成功期間(TTF)
  - 奏効率(ORR)
  - 病勢コントロール率(DCR)
- 随伴症状及びQOL
  - 肺癌サブスケール(LCS)による随伴症状の変化
  - QOL: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)\*
- 安全性
  - 安全性及び忍容性

\*肺癌治療の機能的評価

4

## 臨床試験の実施状況

- 実施施設: 全国計50施設
- 無作為割付症例数: 490例
- 登録期間: 2003年9月～2006年1月
- 全生存期間のデータカットオフ日: 2006年10月31日
- データカットオフ日までの死亡: 306例(全症例の63%)
- 追跡期間(割付日～死亡又は最終生存確認日)の中央値: 21ヵ月

5

## 患者背景 (ITT\*)

	ゲフィチニブ割付群 (n=245)	ドセタキセル割付群 (n=244)
年齢 64歳以下	56%	55%
65歳以上	44%	45%
性別 女性	38%	38%
男性	62%	62%
WHO PS 0	35%	38%
1	61%	58%
2	4%	4%
喫煙歴なし	29%	36%
喫煙歴あり		
試験開始前のみ	65%	55%
試験開始時に喫煙あり (毎日ではない)	<1%	0%
試験開始時に喫煙あり(毎日)	6%	9%

\*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

6

## 前治療 (ITT\*)

	ゲフィチニブ割付群 (n=245)	ドセタキセル割付群 (n=244)
前治療のレジメン数		
1	87%	82%
2	13%	17%
放射線療法	32%	39%
前化学療法でのベストレスポンス		
完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)	46%	43%
安定(SD)	37%	41%
病勢進行(PD)、評価不能又は不明	17%	15%

\*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

7

## 腫瘍の背景 (ITT\*)

	ゲフィチニブ 割付群 (n=245)	ドセタキセル 割付群 (n=244)
扁平上皮癌	15%	17%
腺癌	78%	77%
その他	6%	7%
罹病期間		
6ヵ月未満	29%	25%
6~12ヵ月	40%	39%
12ヵ月超	31%	36%
臨床病期 IIIB	19%	20%
臨床病期 IV	65%	61%
再発	16%	18%
開始時の標的病変あり	82%	77%

\*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

8

## 投与状況 (安全性評価対象例)

	ゲフィチニブ 割付群 (n=244)	ドセタキセル 割付群 (n=239)
投与期間(最終投薬日－初回投薬日) の中央値(日)	58.5	63.0 *
休薬又は延期がみられた症例(%)	26%	52% **
50mg/m <sup>2</sup> への減量がみられた症例(%)	－	10%
平均投薬遵守率(%) ***	97%	96%
投与サイクル数の中央値(範囲)	－	3 (1-12)

\* ドセタキセルの投与期間＝「最終投薬日」－「初回投薬日」＋20日

\*\* ドセタキセル割付群で21日を超えて次回投与が行われた患者

\*\*\* 投薬遵守率＝(「投与期間」－「総休薬期間」)／「投与期間」×100

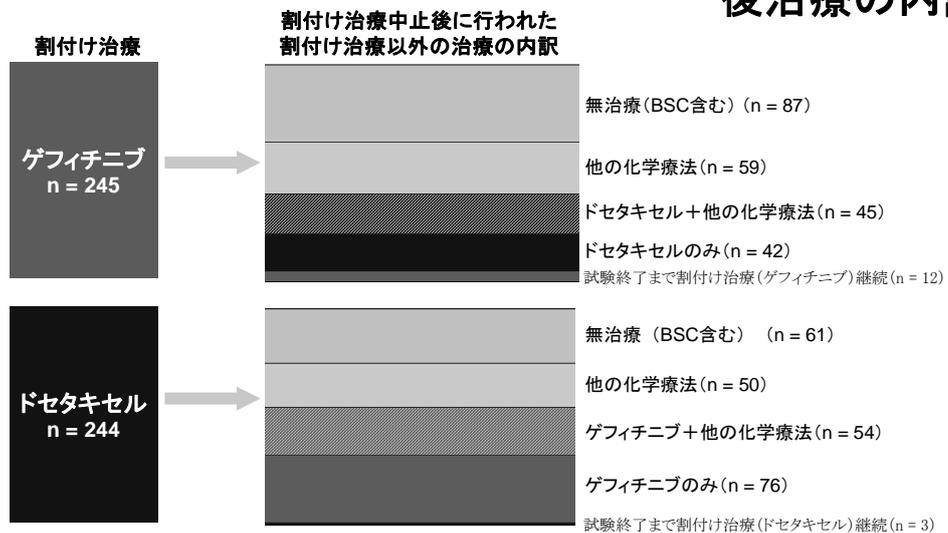
9

## 後治療

- ゲフィチニブ群に割付けられた症例：
  - 36%の症例に後治療としてドセタキセルが投与された
  - 40%の症例は無治療(BSC含む)又はゲフィチニブの投与が継続されていた
- ドセタキセル群に割付けられた症例：
  - 53%の症例に後治療としてゲフィチニブが投与された
  - 26%の症例は無治療(BSC含む)又はドセタキセルの投与が継続されていた

10

## 後治療の内訳

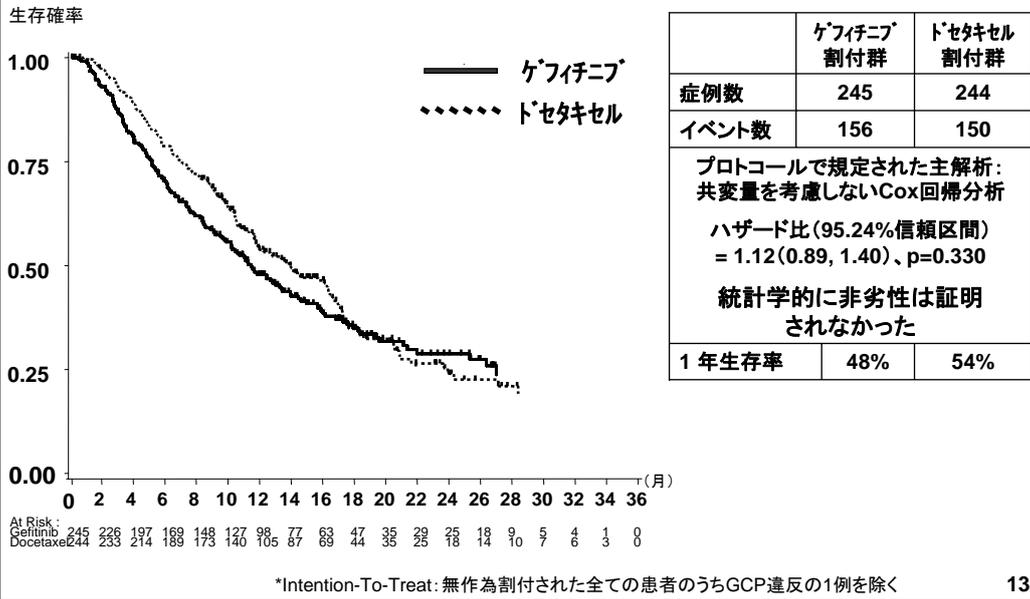


11

## 有効性の結果 - 主要評価項目及び副次的評価項目 -

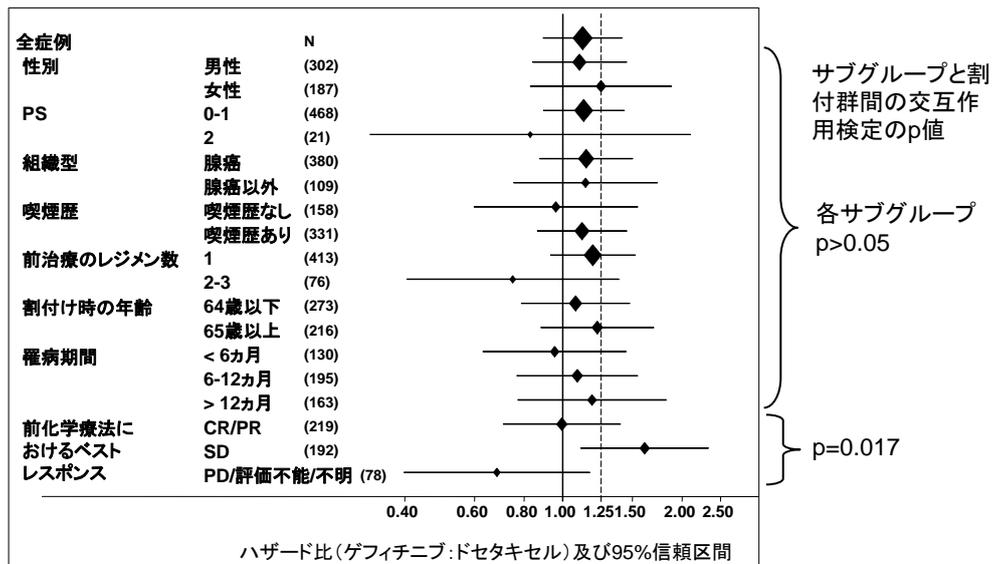
12

## 主要評価項目－ 全生存期間 (ITT\*)



13

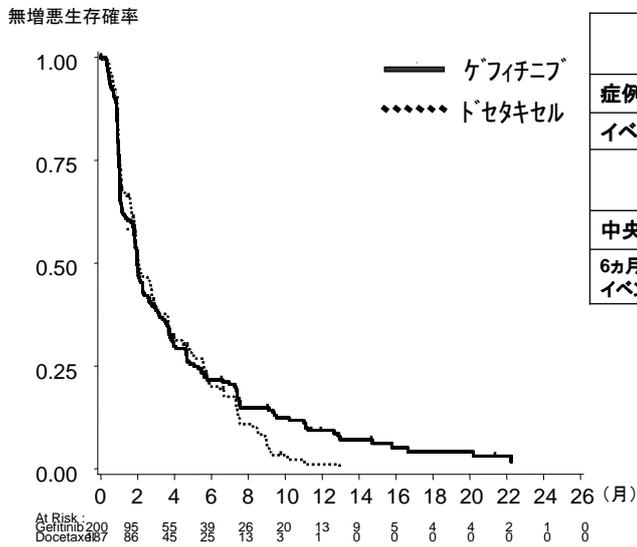
## 全生存期間: サブグループ解析の結果



ドセタキセル割付群に対してゲフィチニブ割付群が統計的に有意に優れていたサブグループはなかった

14

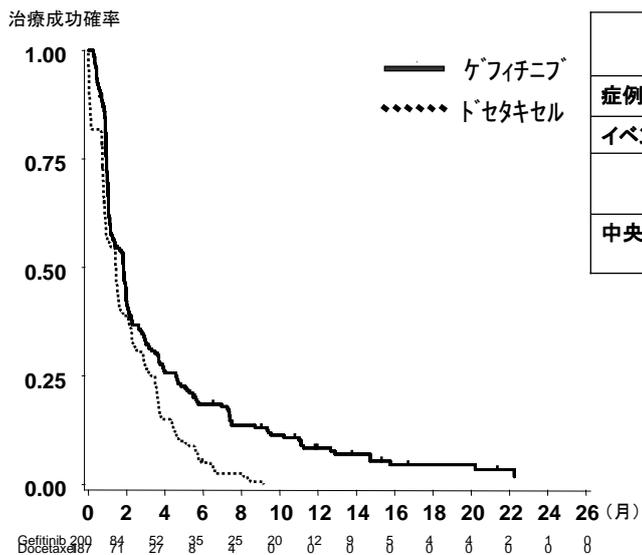
## 副次的評価項目(有効性)－ 無増悪生存期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	200	187
イベント数	180	158
ハザード比(95%信頼区間) = 0.90(0.72, 1.12)、p=0.335		
中央値(月)	2.0	2.0
6か月時点の イベント発生率	22%	20%

15

## 副次的評価項目(有効性)－ 治療成功期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	200	187
イベント数	187	182
ハザード比(95%信頼区間) = 0.63(0.51, 0.77)、p<0.001		
中央値(月)	1.8	1.4

16