

2007年2月16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

大阪府大阪市北区大淀中 1-1-88  
アストラゼネカ株式会社  
代表取締役社長 加藤 益弘

ゲフィチニブ検討会及び安全対策調査会における検討結果に基づく対応について

2005年3月25日付け薬食審査発第0325012号・薬食安発第0325007号及び2007年2月2日付け薬食審査発第0202010号・薬食安発第0202002号に従い、弊社の進捗状況について、ご報告致します。

## 記

### 第1 ゲフィチニブ検討会における検討結果に基づく対応

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を配布し、関係者への周知を行った。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全1,395施設に対して配布し、関係者への周知を行った。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を配布し、関係者への周知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。当該調査結果については、各時期の患者数の比較ができるよう、2005年3月末時点での集計以来、3ヵ月毎に集計し報告している。2006年10月18日付け「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」において、2006年6月末時点で集計した患者数の調査結果を報告しており、今回、以下のとおり、2006年9月末時点及び12月末時点で集計した調査結果を報

告する。

2006年9月末時点で集計した7～9月の間の新規処方患者数及び9月末時点での継続投与患者数を下表1の各上段に示した。また、医療機関の種別（がん専門病院<sup>\*1</sup>、がん専門病院以外で学会会員<sup>\*2</sup>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9月末時点での全納入施設は1,814施設、うち1,804施設で新規処方患者数が、1,809施設で継続投与患者数が把握できた（下表1の各下段）。なお、新規処方患者数が把握できなかった施設での売上比率は全体の0.5%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1 2006年9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	2,289	915	1,321	53
施設数	1,804	206	1,247	351
継続投与患者数	6,820	2,718	3,877	225
施設数	1,809	208	1,248	353

また、2006年12月末時点で集計した10～12月の間の新規処方患者数及び12月末時点での継続投与患者数を下表2の各上段に示した。また、医療機関の種別（がん専門病院<sup>\*1</sup>、がん専門病院以外で学会会員<sup>\*2</sup>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12月末時点での全納入施設は1,774施設、うち1,768施設で新規処方患者数<sup>\*3</sup>又は継続投与患者数が把握できた（下表2の各下段）。なお、新規処方患者数が把握できなかった施設での売上比率は全体の0.3%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

\*3：10月の新規処方患者数のみ確認できた1施設含む

表2 2006年12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	2,474	950	1,466	58
施設数	1,768	207	1,212	349
継続投与患者数	7,123	2,875	4,010	238
施設数	1,768	207	1,212	349

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。

現在、アストラゼネカでは、EGFR遺伝子変異等のバイオマーカーに関する解析項目を含む臨床試験として、下記の試験を実施している。

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、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。現時点では登録症例1446例のうち約3～4割の被験者からの検体回収を目標としている。

なお、本試験の主要目的である生存期間等の結果は当初2007年前半に得られる見込みであったが、生存期間の解析に係る死亡イベント数の集積が当初の見込みより遅いことを鑑み、現時点では2007年後半に得られる見込みである。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）

国内第Ⅲ相試験において、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製造販売後臨床試験計画書に探索的項目として追加し、検体の回収を行った。現在、これらのバイオマーカーに関するデータの解析を鋭意実施しているところであり、次回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告する予定である。なお、検体は、ドセタキセル群で50検体以上、ゲフィチニブ群で50検体以上回収できている。

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2007年2月15日現在145例の被験者が登録されている（ゲフィチニブ群：69例、併用化学療法群：76例）。当該試験において、上記の国内第Ⅲ相試験と同様に、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検討を行う予定である。なお、現時点では国内登録症例の約9割の被験者からの検体回収を目標としている。

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

当該第Ⅲ相試験（試験V-15-32）には、2003年9月～2006年1月の間に490例の被験者が登録された。当初の計画通り296例の死亡を確認した後、2006年10月31日を追跡期間の終了日（データカットオフ日）とし、その後、追跡期間終了日までの被験者のデータの収集・解析を行った。当該解析結果は、2007年2月1日に開催された平成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において報告した。

現在、患者背景、後治療の影響、未整理のデータ等に関する詳細な解析を実施しており、次回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告する予定である。

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、併せて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し、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を行った。本試験の結果は2006年10月20日時点で、処方継続先医療施設全1346施設に対し配布を行い、情報提供を行った。さらに、2006年12月26日に本試験結果について弊社ホームページ上に掲載し、医薬関係者及び患者に対して情報提供している。

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。

## 第2 安全対策調査会における検討結果に基づく対応

1. 1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない旨について、「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」（以下「第Ⅲ相試験」という。）の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう、医薬関係者に速やかに情報提供すること。また、その実施状況を報告すること。

2007年2月16日時点で処方継続先医療施設全1372施設に対し、当該試験結果に関して情報提供を行った。また、弊社ホームページ上においても本試験結果について掲載し、医薬関係者及び患者に対する情報提供を近日中に行う予定である。

2. 第Ⅲ相試験について、患者背景、後治療の影響、未整理のデータ等について更に詳細な解析を行い、その結果を報告すること。

現在、第Ⅲ相試験について、患者背景、後治療の影響、未整理のデータ等に関する詳細な解析を鋭意実施している。当該解析結果は、次回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において報告する予定である。

3. 患者情報の把握、ゲフィチニブの有効性と関係するEGFR遺伝子変異の解明等について、平成17年3月24日に開催されたゲフィチニブ検討会における当面の対応についての意見を踏まえ、より一層の取組を図ること。

第1の3. のとおり。

以上