

平成17年1月20日

## ゲフィチニブ検討会

### 議 事 次 第

- 1 現在までの安全対策の状況
- 2 ISEL試験結果について
- 3 その他

平成17年1月20日

配布資料一覧

(資料)

- 資料No. 1 ゲフィチニブの申請から現在までの経緯
  - 資料No. 2 厚生労働省、医薬品医療機器総合機構に報告されているゲフィチニブ使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用報告状況（平成16年12月28日現在）
  - 資料No. 3 承認条件の実施状況等について
  - 資料No. 4 イレッサの安全使用のための情報提供等の実施状況（平成17年1月7日現在）
  - 資料No. 5 イレッサ錠250プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察
  - 資料No. 6 アストラゼネカ社が作成したISEL試験結果に関する医療機関向け情報提供資料
  - 資料No. 7 アストラゼネカ社が作成したISEL試験結果を踏まえた患者同意文書
  - 資料No. 8 アストラゼネカ社のISEL試験結果に関するプレスリリース
  - 資料No. 9 イレッサ錠250の添付文書
  - 資料No. 10 2004年5月以降明らかになった諸報告
  - 資料No. 11 国立がんセンターのゲフィチニブ投与状況
- その他 委員名簿

## ゲフィチニブの申請から現在までの経緯

平成13年 7月30日 米国FDAへ承認申請

平成14年 1月25日 厚生労働省へ承認申請

5月24日 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会

6月12日 薬事・食品衛生審議会薬事分科会

7月 5日 承認

7月16日 販売開始

8月30日 薬価収載

10月15日 アストラゼネカ社へ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))

10月26日 アストラゼネカ社が10月23日時点の症例数を公表  
(同125例(うち死亡例39例))

12月 4日 11月25日時点での症例数を公表  
(同291例(うち死亡例81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13日時点での症例数を公表  
(同358例(うち死亡例114例))

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

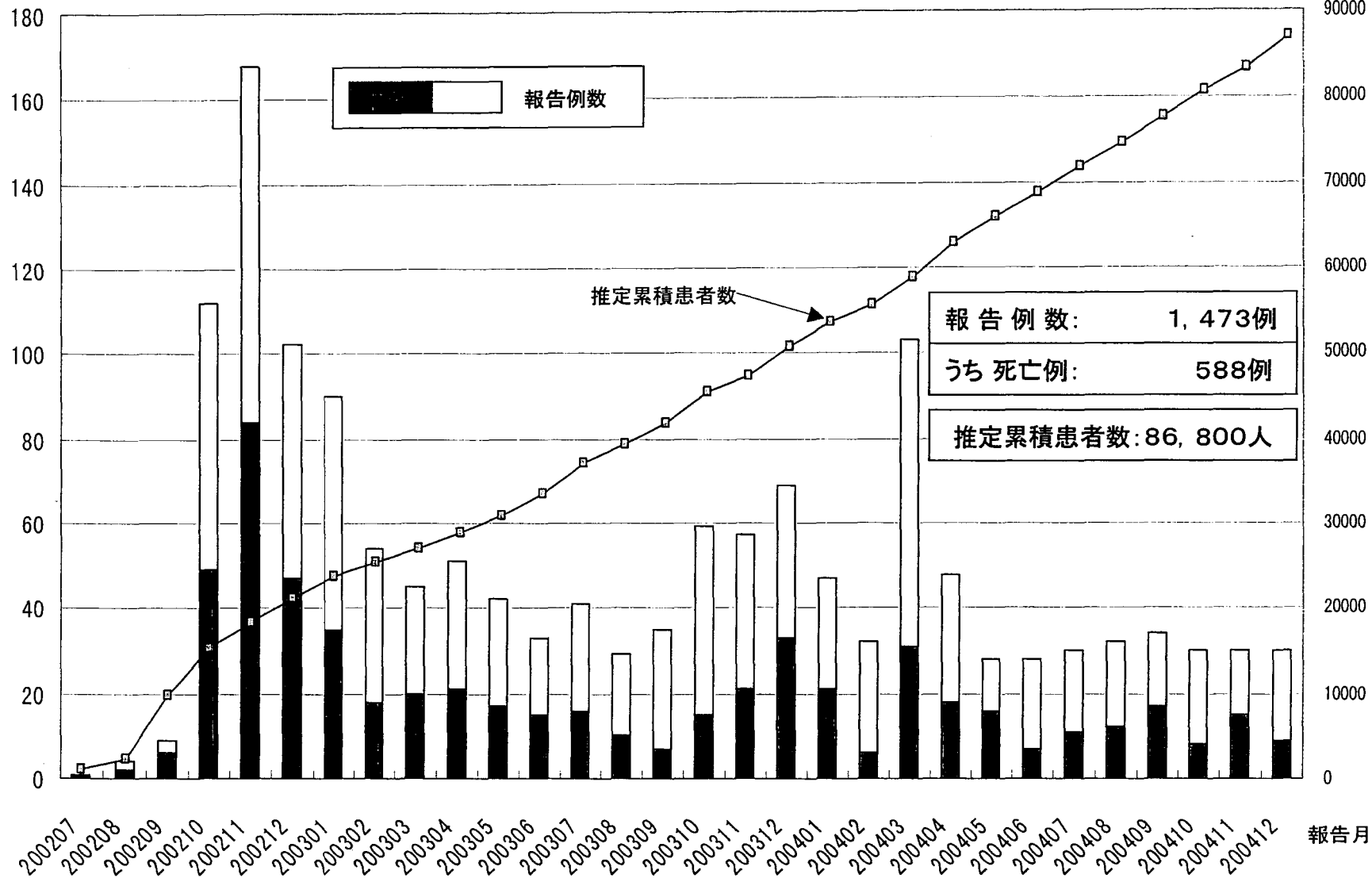
- 平成15年 4月28日 ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議最終報告に基づき使用上の注意を改訂
- 5月 2日 第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催  
平成15年4月22日時点での症例数を公表  
(同616例(うち死亡例246例))
- 5月 5日 米国FDAがイレッサ錠を認可
- 平成16年 3月24日 平成16年3月23日時点での症例数を公表  
(同1151例(うち死亡例444例))
- 7月 9日 プロスペクティブ調査報告書提出(初回)
- 9月29日 プロスペクティブ調査報告書に基づき使用上の注意を改訂
- 12月17日 アストラゼネカ英国本社が延命効果試験結果を公表
- 12月20日 アストラゼネカ社が延命効果試験結果を公表
- 平成17年 1月 4日 アストラゼネカ社が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

厚生労働省、医薬品医療機器総合機構に報告されているゲフィチニブ使用との関連が  
疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用発現状況(報告日による集計)

(平成16年12月28日現在)

報告例数

人



報告月数

## 承認条件の実施状況等について

## 「承認条件」

- ① 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。
- ② 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること、また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

## 1. 市販後臨床試験（承認条件 ①）

1又は2レジメン以上の化学治療歴を有する進行又は転移性（ⅢB期又はⅣ期）又は再発性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群間比較第Ⅲ相試験

## ① 試験の概要

主要目的：ゲフィチニブ投与群とドセタキセル投与群とで全生存期間を比較する。

対象及び被験者数：1レジメン以上の化学治療歴を有する進行又は転移性（ⅢB期又はⅣ期）又は再発性非小細胞肺癌患者484例

予定組入れ期間：12ヶ月

予定最低追跡期間：12ヶ月（比較可能な死亡例数が一定数に達する期間）

## ② 進捗状況

平成15年9月開始。平成19年3月終了予定。

平成16年12月28日時点で234例（ゲフィチニブ：117例、ドセタキセル：117例）

## （参考）当初計画していた試験

化学療法の進行（Ⅲ期又はⅣ期）又は再発非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対するドセタキセルとシスプラチンとの併用療法に250mg/日 ZD1839（ゲフィチニブ）を併用したときの安全性及び有効性を検討する非盲検の第Ⅰ/Ⅱ相試験

## ① 実施状況

届出日：平成14年8月7日

治験中止届日：平成14年11月15日

なお、本試験に関わる参加予定施設への申し込み、契約はしていない。

## 2. 作用機序の解明（承認条件 ②）

### 作用機序の解明（基礎研究、臨床試験等）

以下の研究を含め、アストラゼネカ社の委託研究等としてイレッサの作用機序の解明に関係した24の試験が実施されている。

- ① ゲフィチニブの抗腫瘍効果の検討（耐性獲得性非小細胞肺癌株及び自然耐性株を用いたシグナル伝達経路の比較研究）
- ② ゲフィチニブ感受性及び非感受性ヒト肺癌株を用いた感受性予測因子の検討
- ③ 化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象としたZD1839 (250mg/日)の有効性（抗腫瘍効果）、副作用及び薬物動態と関連する主要な生物学的因子を検討する非盲検多施設共同臨床試験
- ④ 臨床サンプルからのヒト非小細胞肺癌切除標本を用いたゲフィチニブに対する感受性の検討
- ⑤ 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
- ⑥ ゲフィチニブによる間質性肺炎リスクの後ろ向き研究（非小細胞肺癌患者における一塩基遺伝子多型（SNPs）解析によるゲフィチニブの間質性肺炎発現リスクの検討）（上記⑤の患者を対象）
- ⑦ ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおけるゲフィチニブとステロイド投与による肺線維症の増悪抑制の検討
- ⑧ ブレオマイシン処理による肺障害マウスモデルにおけるゲフィチニブとAG1478の影響の比較
- ⑨ ブレオマイシン誘発肺繊維症動物におけるゲフィチニブと thioredoxin 投与による肺繊維症の増悪抑制の検討

### 3. 我が国で承認後に実施又は計画された他の臨床試験について

(1) 非小細胞肺癌の完全切除例に対する ZD1839 250mg/日の術後補助療法の検討（生存期間を指標としたランダム化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ多施設共同臨床試験）

#### ① 試験の概要

目的：ZD1839の術後補助療法による延命効果の有無をプラセボとの比較により検証する。

対象及び被験者数：術後病理病期がⅠB、ⅡA、ⅡB、ⅢAのいずれかである非小細胞肺癌（NSCLC）の完全切除患者670例（各群335例）

#### ② 実施状況

届出日：平成14年6月5日

平成14年10月23日 新規の患者の登録を中止

投薬された患者は38名。

治験中止届出日：平成15年5月30日

#### ③ 間質性肺炎の状況

ZD1839投与群で1例死亡し、プラセボ投与群では2例発症したが回復（死亡した症例の主な臨床経過）

60代男性

左上葉切除術施行

2002年10月 投薬開始

その後、皮膚症状により休薬し、翌日再開

12月 肝機能異常により休薬

2003年1月 再開、小柴胡湯併用\*

その後、休薬、咳、呼吸苦、発熱の自覚症状。

その後、細菌性肺炎等を併発し、2003年3月 死亡

(2) 化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象としたZD1839(250mg/日)の有効性（抗腫瘍効果）、副作用及び薬物動態と関連する主要な生物学的因子を検討する非盲検多施設共同臨床試験（2. ③の再掲）

#### ① 試験の概要

目的：ZD1839の抗腫瘍効果と相関性の高い主要生物学的因子の探索。

対象患者及び患者数：化学療法歴を有し、再発若しくは難治性を示した進行性非小細胞肺癌患者約50例

#### ② 実施状況

届出日；平成13年11月21日

平成14年10月23日 新規の患者の登録を中止

平成14年10月31日 投薬を中止

投薬された患者は53例。

#### ③ 間質性肺炎の状況

間質性肺炎は3例発症し、2例死亡

（死亡した症例の主な臨床経過）



- 50代男性
  - 2002年5月 投薬開始
  - 6月 X線上肺炎像を認め、2日間抗生剤投与で改善せず、本剤の投薬中止
  - 7月 ステロイド療法にて軽快傾向。
  - 8月 死亡（原疾患の悪化及び間質性肺炎の関与が疑われる）
- 60代男性
  - 2002年4月 投薬開始
  - 8月 X線上間質性変化を認め、投薬を中止。
  - 9月 死亡（間質性肺炎の関与が考えられる）

(3) 塩酸イリノテカンをベースとする化学療法に抵抗性を示した進行結腸・直腸癌を対象としたZD1839と塩酸イリノテカン併用の臨床第I/II相試験

① 試験の概要

目的：塩酸イリノテカンをベースとする化学療法に抵抗性を示した進行結腸・直腸癌患者に対して、ZD1839と塩酸イリノテカン併用による推奨用量を決定した後、推奨用量での抗腫瘍効果を検討する。

対象及び被験者数：塩酸イリノテカンをベースとする化学療法治療中に抵抗性を示した進行結腸・直腸癌患者26例

② 現在の実施状況

届出日：平成14年6月28日

治験中止届日：平成15年4月11日

なお、本試験への登録症例はない。

(4) 化学療法歴を有する転移又は再発の頭頸部癌患者に ZD1839（ゲフィチニブ）250mg/日又は 500mg/日を単独投与した時の有効性を検討するための二段階法による多施設共同無作為化第II相二重盲検試験

① 試験の概要

目的：化学療法歴を有する転移又は再発の頭頸部癌患者にZD1839 250mg/日又は500mg/日を単独投与した時の有効性を検討する。

対象及び被験者数：化学療法歴を有する転移又は再発の頭頸部癌患者120例（stage1:50例、stage2:70例）

② 現在の実施状況

届出日：平成14年9月11日

治験中止届日：平成15年3月31日

なお、本試験への登録症例はない。

注) これらの臨床試験については、平成14年10月の緊急安全性情報を受けて、審査センターから、安全確保が図られるまで新規の患者の登録中止、投与中の患者に対する同意の再取得等を指示した。

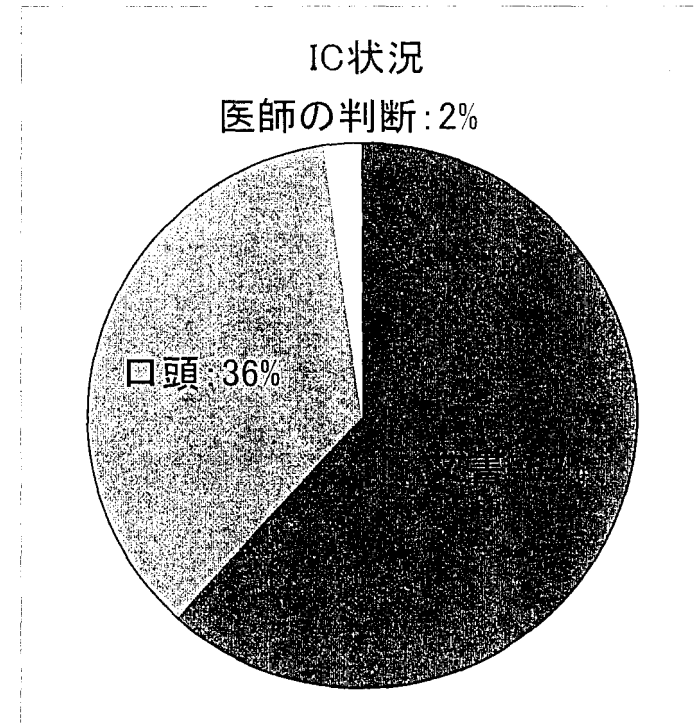
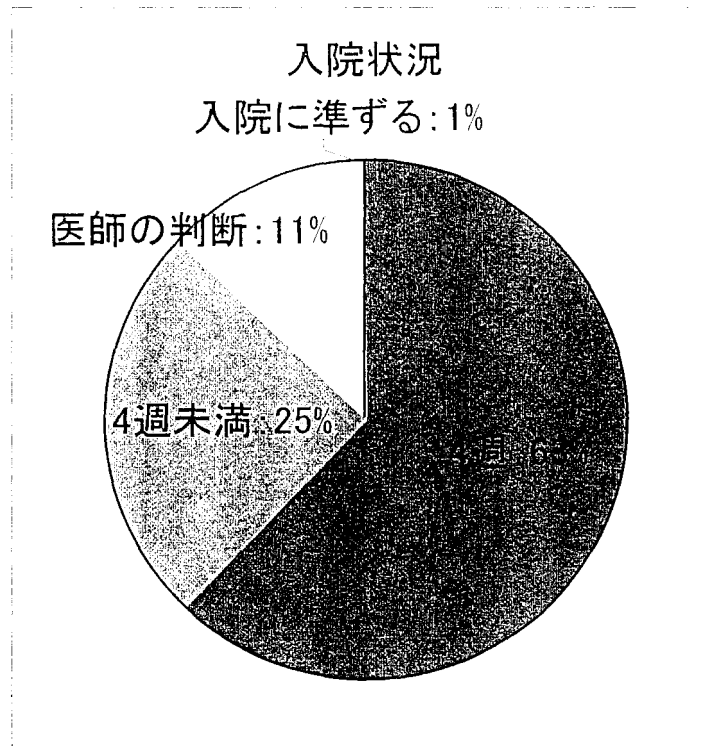
## イレッサの安全使用のための情報提供等の実施状況

2005/1/7 現在

提供開始年月	資材	
2002	7/16	添付文書（第1版） イレッサ <sup>®</sup> 錠 250 についてのご説明（同意文書案 Word 版） イレッサ <sup>®</sup> 錠 250 についてのご説明（インフォームド・コンセント資材） Dr 用処方時のチェックシート（使用上の注意チェック資材） イレッサ <sup>®</sup> を服用される患者さんにご家族へ（患者用小冊子） イレッサ <sup>®</sup> 副作用リーフレット（副作用情報）
	8/30	添付文書（第2版）、使用上の注意改訂のお知らせ ● 薬価基準収載、相互作用（自主改訂） ・イレッサ <sup>®</sup> を服用される患者さんにご家族へ（患者用小冊子）改訂 グレープフルーツジュースとの相互作用を追記 ・イレッサ <sup>®</sup> 副作用リーフレット（副作用情報）：DI 変更
	10/15	緊急安全性情報 添付文書（第3版） ● 警告、重要な基本的注意、重大な副作用の追記 医師向け資材：添付文書改訂に準じて改訂（急性肺障害・間質性肺炎に関する項の記載の変更） 患者向け資材：重大な副作用として急性肺障害・間質性肺炎を目立つよう表記（具体的な初期症状等記載）
	12/6	第1回ゲフィチニブ（イレッサ錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎（ILD）に関する 専門家会議結果資料
	12/10	ILD 社内検討結果資料
	12/26	ILD 社内検討結果第2報
2003	12/26	添付文書（第4版）、使用上の注意改訂のお知らせ ● 警告、慎重投与（医薬安指示） 医師向け資材：投与時の4週入院等について、急性肺障害・間質性肺炎・肺線維症等の既往について追記 患者向け資材：投与時の4週入院等について、急性肺障害・間質性肺炎が投与初期に発現し致死的な経過をたどる例があること、頻度等を追記
	1/以降	イレッサ <sup>®</sup> 患者用指導箋（薬袋用） イレッサ <sup>®</sup> 適正使用シート（イレッサ <sup>®</sup> の有するエビデンス）
	2/3	ILD 専門家会議結果（中間報告）
	2/17	イレッサ <sup>®</sup> 錠 250 適正使用のお願い（単独使用について）
	3/6	市販直後調査結果（7/16-1/15）
	3/19	添付文書（第5版）、使用上の注意改訂のお知らせ ● 重大な副作用（医薬安指示）、その他の副作用（自主改訂） 医師向け資材：血尿・出血性膀胱炎・脱毛を追記 患者向け資材：血尿・出血性膀胱炎・脱毛を追記、急性肺障害・間質性肺炎に関して市販直後調査での死亡数を追記、急性肺障害・間質性肺炎の具体的な経過例を追記
	4/1	ILD 専門家会議最終結果報告
	4/28	添付文書（第6版）、使用上の注意改訂のお知らせ ● 警告、慎重投与（医薬安指示）、その他の副作用（自主改訂） 全資材：急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併が危険因子であること、脱水・急性膀胱炎・過敏症を追記 ・イレッサ <sup>®</sup> 副作用リーフレット（副作用情報）：重大な副作用の症例概要（画像情報含む）を掲載
	5	イレッサ <sup>®</sup> 錠 250 についてのご説明（同意文書案複写式）

	6	急性肺障害・間質性肺炎についての情報提供（画像情報など）
	8/6	添付文書（第7版） ● 有効期間の延長
	9	イレッサ®によるILDについてのWJTOG（西日本胸部腫瘍臨床研究機構）発表内容 [WCLC（世界肺癌学会）速報]
	9	市販直後調査/副作用モニタリング結果
	10/6	特別調査状況報告（第1回）
	12/3	特別調査状況報告（第2回）
	12/8	添付文書（第8版）、使用上の注意改訂のお知らせ ● その他の注意（自主改訂）：「その他の注意」に「ピノレルビン併用時の好中球減少等に関する情報」を追記
2004	1	第44回日本肺癌学会総会ハイライトより適正使用に関する発表内容 イレッサ®によるILDについてWJTOG発表内容 イレッサ®をより安全にご使用いただくために イレッサ®治療のリスクとベネフィット 癌患者における薬剤性肺障害
	2/6	特別調査状況報告（第3回）
	4	薬剤性肺障害（早期診断と治療に向けて）
	4/12	特別調査状況報告（第4回）
	4/12	副作用情報一覧（承認後～2004/1/4に厚生労働省へ報告した副作用集計結果）
	8/9	特別調査結果
	9/29	添付文書（第9版）、使用上の注意改訂のお知らせ ● 警告、慎重投与（事務連絡）、副作用、その他の副作用（自主改訂） 全資材：「全身状態の悪い患者」について、「副作用」の項に特別調査の結果を追記、 「副作用」の頻度変更、「その他の副作用」の項に「鼻出血」を追記、「その他の注意」の項に急性肺障害・間質性肺炎の発現因子、予後不良因子について追記
	9/30	副作用情報一覧（承認後～2004/7/4に厚生労働省へ報告した副作用集計結果）
	12/18	ISEL試験結果 ・イレッサ®錠250についてのご説明（同意文書案 Word版）：ISEL試験結果について追記 ・服薬中の患者さん向けISEL説明同意文書案（Word版）作成

# 投与初期の入院、同意取得の状況



**4週入院:** 病院の統一見解として原則4週入院を行なうこととした施設

**4週未満入院:** 病院の統一見解として原則入院としたが、4週間は入院できていない施設

**医師の判断:** 病院の統一見解はなく、医師の判断によって入院日数や入院有無がばらばらの施設

**入院に準ずる管理:** 入院しないが、準ずる管理でフォローしている施設

**文書同意:** 必ず文書にて同意取得

**口頭同意:** 必ず口頭にて同意取得

**医師の判断:** 病院の統一見解はなく、医師ごとに同意の方法が異なり、且つ、同一医師においても患者によって同意取得の方法が異なる

N=1,285 : 施設数 2004.10現在の処方継続先