



2006年3月24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
アストロモビル株式会社
代表取締役社長 加藤 益弘



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、7月に改訂されたガイドラインについては、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。

2005年9月末時点で集計した7～9月の間の新規処方患者数は合計約1,900人、9月末時点での継続投与患者数は約6,100人であった。(2005年9月末時点での全納入施設は1,748施設、うち1,739施設で新規処方患者数が、1,744施設で継続投与患者数が把握できた。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0.44%)

また、2005年12月末時点で集計した10～12月の間の新規処方患者数は合計約2,000人、12月末時点での継続投与患者数は約6,500人であった。(2005年12月末時点での全納入施設は1,740施設、うち1,728施設で新規処方患者数が、1,731施設で継続投与患者数が把

握できた。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1.83%)

2005年の新規処方患者数と3月、6月、9月、12月末時点の継続投与患者数それぞれを以下の表にまとめた。

	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月
新規患者	1,627	2,062	1,923	1,993
継続患者	6,719	6,395	6,068	6,507

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。

(1) 既に結果が得られた試験

a. ISEL試験

欧米では、ISEL試験において、460例から得られた腫瘍組織サンプルを用いて、EGFRタンパク発現、EGFR 遺伝子変異、EGFR遺伝子コピー数、p-Aktタンパク発現、K-Ras遺伝子変異、B-Raf遺伝子変異に関するデータの解析が行われており、その結果は2005年11月15日に米国で開催されたAACR-NCI-EORTC国際会議において発表された。この発表された当該結果をふまえて、本邦においても医薬関係者等に対して情報提供を行った。

(2) 実施中の試験

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。

(3) 実施予定の試験

a. 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：試験デザインの概略を別紙に記載）を開始する予定（日本においては2006年4月又は5月から登録開始予定）であり、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月より疫学的手法（コホート内ケースコントロール試験[CCS]として）により試験を実施中である。

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。また、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。

なお、2005年11月末日で、コホートへの被験者の登録を終了しており（ILD発症疑い例155例）、2006年2月末日で被験者の追跡を終了している。今後は順次データの回収を行い、主要目的及び副次的目的に関する詳細な解析を実施し、2006年中頃には結果が得られる予定である。探索的目的に関する解析は、その後順次実施予定である。

以上

別紙 IPASSの概略

本試験は、アジア人進行性（ステージIIIB又はIV）非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法との有効性、安全性及び忍容性を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間第III相試験である。

- 主要目的：ゲフィチニブ群とカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法群を無増悪生存期間について比較する。
- 副次的目的：全生存期間、奏効率、安全性及び忍容性プロファイル、生活の質（QOL）、症状の改善について比較する
- 探索的目的：治療効果の差を示すバイオマーカーの有無を確認する

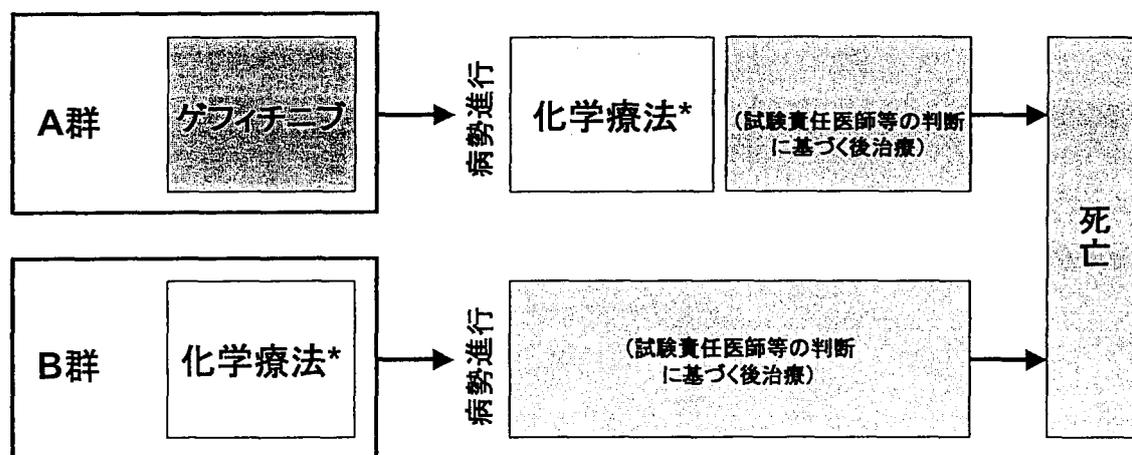
被験者は、ゲフィチニブ群（A群）あるいはカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法群（B群）のいずれかに1：1の割合で無作為割付される。

本試験は、ISEL試験をはじめとするこれまでの知見からゲフィチニブ投与によってより利益を受ける可能性が高いと考えられる、非喫煙者又は過去に軽度の喫煙歴のある、組織診又は細胞診で確認された進行性の（手術又は放射線療法で根治不能なIIIB期又はIV期）肺腺癌患者のみを対象として試験を実施する予定である。

全体で、20カ月の組入れ期間中に計1212例（1群606例）を組み入れる予定で、日本で約200例の登録を見込んでいる。

試験参加国は、日本、中国、香港、インドネシア、韓国、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾、タイの計10カ国である。

試験デザインの概略を下図に示した。



*カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法