

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、

②EGFR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、EGFR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、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。
- (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。