

再審査報告書

平成 23 年 11 月 25 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イレッサ錠 250
有 効 成 分 名	ゲフィチニブ
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。
承 認 年 月 日	1. 平成 14 年 7 月 5 日 2. 平成 15 年 8 月 6 日「貯蔵方法及び有効期間」欄の変更 3. 平成 17 年 7 月 28 日「貯蔵方法及び有効期間」欄、「有効成分の規格及び試験方法」及び「製剤」の「規格及び試験方法」欄の変更 4. 平成 23 年 11 月 25 日「 <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に効能・効果を変更
再 審 査 期 間	8 年 ^{注)}
備 考	注) 平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

I. 再審査までの経緯について

イレッサ錠 250（以下、「本薬」）は 平成 14 年 1 月 25 日にアストラゼネカ株式会社（以下、「申請者」）により承認申請された。平成 14 年 7 月 5 日に下記の承認条件を付した上で、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果として承認された。

初回承認時の承認条件：

1. 手術不能又は再発非小細胞肺癌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。

再審査期間中、本薬は、平成 15 年 8 月 6 日に「貯蔵方法及び有効期間」欄、平成 17 年 7 月 28 日に「貯蔵方法及び有効期間」欄、「有効成分の規格及び試験方法」及び「製剤」の「規格及び試験方法」欄の承認事項一部変更承認がなされ、平成 22 年 9 月 30 日に再審査

申請がなされている。

また、本薬は、平成 22 年 10 月 29 日に国際共同第Ⅲ相試験（IPASS 試験）、国内第Ⅲ相試験（V-15-32 試験）及び海外第Ⅲ相試験（INTEREST 試験）を評価資料として、効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」に変更する承認事項一部変更承認申請がなされており、平成 23 年 11 月 25 日に効能・効果を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更する承認事項一部変更承認がなされている。

II. 再審査申請資料の概略と医薬品医療機器総合機構における再審査の概略

1. 製造販売後調査の概略

本薬の製造販売後調査として、特定使用成績調査（以下、「本調査」）が 1 調査実施された。

本調査は、初回承認当初は「腎機能障害患者、肝機能障害患者及び特発性肺線維症を合併する患者における安全性の検討」を目的に各対象 100 例ずつの特定使用成績調査が予定されていたが、厚生労働省からの指示（平成 14 年 12 月 26 日付医薬安発第 1226004 号医薬局安全対策課長通知）に基づき、日本人非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者における本薬投与による急性肺障害・間質性肺炎（以下、「ILD」）の発現危険因子、ハイリスク患者背景等を明らかにするための調査計画に変更された。本調査は、日本人手術不能又は再発 NSCLC 患者における本薬投与による ILD の発現危険因子及び患者背景、並びに ILD、皮膚障害、肝障害、消化器系障害等の発現率を明らかにすることを目的として、中央登録方式（調査予定症例数 3,000 例）により平成 15 年 6 月から平成 16 年 3 月までの間、観察期間を 8 週間として国内 698 施設で実施された。なお、上記通知により、「急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症又はこれらの疾患の既往歴のある患者」が新たに「慎重投与」の項に設定されたことから、申請者は当初予定していた特発性肺線維症合併患者における安全性の検討は、本調査の中で該当症例が得られた場合に行うこととした。

(1) 安全性

本調査には 3,354 例が登録され、調査票が収集された 3,350 例のうち、28 例（契約違反 8 例、登録違反 9 例、再来院なし 5 例、未投薬 5 例、及び再調査不能 1 例）を除く 3,322 例が安全性解析対象とされた。

本調査において、本薬との関連性が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 1,867 例 3,194 件認められ、副作用発現率は 56.2%（1,867 例/3,322 例）であった。重篤な副作用は 324 例 394 件認められ、重篤な副作用発現率は 9.8%（324 例/3,322 例）であった。本調査において認められた副作用 3,194 件のうち、発現率 10%以上の事象としては、発疹 17.1%（568 件）、肝機能異常 11.1%（369 件）、下痢 11.1%（367 件）が認められた。重篤な副作用 394 件のうち、発現率 0.3%以上の事象としては、間質性肺疾患 4.5%（148 件）、肺障害 1.1%（37 件）、肝機能異常 0.7%（24 件）、肺炎 0.6%（19 件）、下痢 0.4%（12 件）、肝障害 0.3%（10 件）が認められた。また、3,194 件の副作用の転帰のうち死亡は 3.1%（99 件）であり、死亡に至った副作用の内訳は、ILD 83 例、急性心筋梗塞、急性心筋梗塞/心不全、死亡/無力症、腎機能不全、イレウス、急性心不全、脳出血各 1 例であった。

安全性解析対象から除外された 28 例での副作用発現率は 50%（14 例）であり、そのうち重篤な副作用が 2 例（心房血栓症、イレウス各 1 例）認められた。

安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景要因（性別、年齢、入院・外

来区分、体重、BMI、本薬の使用理由、病期分類、組織型、PS、既往歴の有無、アレルギーの有無、腎機能障害合併の有無、肝機能障害合併の有無、肺の合併症及び癌性リンパ管症合併の有無、その他の合併症の有無、NSCLCに対する治療歴の有無、NSCLCに対する化学療法歴の有無、化学療法終了日から本薬投与開始までの日数、NSCLCに対する放射線療法歴の有無、放射線療法終了日から本薬投与開始までの日数、NSCLCに対する手術歴の有無、併用薬剤の有無、抗悪性腫瘍剤併用の有無、及び併用療法（放射線療法、ドレーナージ及び酸素吸入等）の有無）について、副作用発現率に及ぼす影響が検討された。その結果、外来（ $p=0.026$ ： χ^2 検定）、腺癌（ $p=0.042$ ： χ^2 検定）、PSが良好（ $p<0.001$ ： χ^2 検定、 $p<0.001$ ：Cochran-Armitage検定）、既往歴有り（ $p=0.001$ ： χ^2 検定）、アレルギー歴有り（ $p=0.005$ ： χ^2 検定）、癌性リンパ管症を合併していない（ $p=0.006$ ： χ^2 検定）、間質性肺疾患を合併している（ $p=0.001$ ： χ^2 検定）、肺関連以外のその他の合併症有り（ $p=0.010$ ： χ^2 検定）、化学療法終了日から本薬投与開始までの日数が「4週超」（ $p=0.006$ ： χ^2 検定、 $p=0.002$ ：Cochran-Armitage検定）、NSCLCに対する放射線療法歴無し（ $p=0.010$ ： χ^2 検定）、及び併用薬剤有り（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）に該当する患者でそれぞれ副作用発現率が統計学的に有意に高かった。

1) ILDの発現状況について

医師より報告された呼吸器系障害のうち、申請者がILDと評価した副作用は215例に認められ（報告事象名：気管支肺炎1件、肺炎19件、細菌性肺炎1件、急性呼吸不全2件、胞隔炎1件、呼吸困難1件、低酸素症2件、間質性肺疾患148件、肺障害37件、肺臓炎2件、肺胞出血1件、呼吸不全1件、胸部X線異常1件、放射線性肺臓炎3件）、ILD発現率は6.5%（215例/3,322例）、発現症例中の死亡症例の割合は38.6%（83例/215例）であった。ILDの発現時期について解析したところ、ILD発生率¹は4週以内で1.0～1.3/100人週、6週以降では0.2～0.7/100人週であった。ILDと本薬との関係を検討する目的で、血中薬物濃度測定に関する同意が得られた症例758例を対象に、定常状態における本薬のトラフ濃度が測定され、血中本薬濃度別のILD発現状況、及びILD発現の有無別の血中本薬濃度分布が検討された。その結果、本薬のトラフ濃度別の安全性評価対象症例の割合²とILD発現症例の割合³の分布は同様であった。また、ILD発現例と非発現例における本薬のトラフ濃度（平均値±標準偏差）に明らかな差異は認められなかった（ILDなし711例：362.1±201.3ng/mL、ILDあり47例：367.9±217.4ng/mL）。

ILDを発現した215例のうち申請者が画像情報を入力した140例を対象として、放射線診断専門家、臨床腫瘍学専門家及び呼吸器内科専門家より構成される「市販後調査におけるILD判定委員会」（以下、「判定委員会」）で評価を行った結果、ILDではないと判定された22例を除いたILD発現率は5.8%（193例/3,322例）であり、発現症例中の死亡症例の割合は38.9%（75例/193例）であった。

ILDの発現に寄与する因子を検討するため、患者背景因子（性別、年齢、BMI、本薬の使用理由、組織型、PS、既往歴の有無、肝機能障害合併の有無、腎機能障害合併の有無、肺障害（間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫）合併の有無、治療歴（化学療法、放射線療法、及び手術歴）の有無、喫煙歴の有無）を説明変数として、すべての説明変数デー

¹ 各観察期間でILDが発現した症例数を、その観察期間の観察人日〔全症例の観察期間（日数）の合計〕で割った値

² 全安全性評価対象症例に対する各トラフ濃度における安全性評価対象症例の割合

³ 全ILD発現症例に対する各トラフ濃度におけるILD発現症例の割合

タを有する2,554例（ILD発現例⁴101例を含む）を対象にCox比例ハザードモデルによる多変量解析が実施された。なお、特発性肺線維症合併例は間質性肺疾患合併例に含めて解析が行われた。その結果、喫煙歴有無、PS、間質性肺疾患の合併の有無、及び化学療法歴の有無がILDの発現因子として選択され（ $p<0.05$ ）、喫煙歴有り、PS2以上、間質性肺疾患の合併有り、及び化学療法歴有りに該当する患者でそれぞれILD発現率が高くなることが示唆された。

ILDの予後（転帰死亡）に影響を与える因子を検討するため、説明変数データを有するILD発現症例101例（死亡例33例）を対象に、上記の患者背景因子を説明変数として、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析が実施された。その結果、性別及びPSが死亡に至るILDの予後不良因子として選択され（ $p<0.05$ ）、PS2以上及び男性でILDによる死亡率が高くなることが示唆された。しかしながら、当該解析対象例数が少ないため、ILDの予後（転帰死亡）に影響を与える因子について明確な結論を導くには至らなかった。

(2) 有効性

安全性評価対象症例のうち、再審査対象効能外使用18例及び有効性未評価60例の計78例を除外した3,244例が有効性評価対象症例とされた。腫瘍縮小効果については、肺癌取扱い規約改訂第5版（平成11年10月）の「原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準」（以下、「効果判定基準」）に基づき主治医判定された。判定不能症例（病巣測定不能、検査未実施等）1,342例、及び効果判定基準に基づき癌性胸水に対して局所治療が行われた症例65例を除いた1,837例の総合効果の奏効率は7.8%（144例/1,837例）であり、部位別効果判定による肺病変での奏効率は11.2%（205例/1,836例）であった。また、4週間以上の効果持続期間を考慮せずに1時点の評価における最大効果について検討したところ、肺病変の奏効率は24.1%（555例/2,303例）であった。

有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景要因（性別、年齢、入院・外来、体重、BMI、本薬の使用理由、病期分類、組織型、PS、NSCLCに対する治療歴の有無、NSCLCに対する化学療法歴の有無、化学療法終了から投与開始日までの日数、喫煙歴の有無、抗悪性腫瘍剤併用の有無、腎機能障害合併の有無、肝機能障害合併の有無）での肺病変の奏効率が比較検討された。その結果、女性（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、低体重（ $p<0.001$ ： χ^2 検定、 $p<0.001$ ：Cochran-Armitage検定）、肥満（BMI25以上）（ $p=0.048$ ： χ^2 検定）、病期分類IV期（ $p=0.016$ ： χ^2 検定）、腺癌（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、PSが良好（ $p=0.002$ ： χ^2 検定、 $p=0.011$ ：Cochran-Armitage検定）、既治療歴無し（ $p=0.045$ ： χ^2 検定）、化学療法歴無し（ $p=0.003$ ： χ^2 検定）、喫煙歴無し（ $p<0.001$ ： χ^2 検定）、腎機能障害の合併無し（ $p=0.021$ ： χ^2 検定）に該当する患者でそれぞれ肺病変の奏効率が統計学的に有意に高かった。

(3) 特別な背景を有する患者

1) 小児

本調査において、小児（15歳以下）への投与例はなかった。

2) 高齢者

安全性評価対象3,322例のうち、65歳以上の高齢者は1,960例であった。各年齢層の副作用

⁴ 判定委員会がILDと評価した症例

発現率は65歳未満56.7% (772例/1,362例)、65歳以上75歳未満56.8% (651例/1,146例)、75歳以上54.5% (444例/814例)であり、加齢に伴う副作用発現率の増加傾向は認められなかった ($p=0.548$: χ^2 検定、 $p=0.377$: Cochran-Armitage検定)。また、高齢者の副作用発現状況 (副作用の種類、副作用発現率、患者背景要因別の副作用発現率) は、症例全体及び65歳未満の患者と同様であった。

有効性解析対象3,244例のうち、65歳以上の高齢者は1,469例であり、効果判定で「判定不能」とされた133例を除いた1,336例が完全例とされた。完全例における奏効率は、65歳以上の高齢者では23.1% (309例/1,336例)であり、症例全体及び65歳未満の患者における奏効率に差異は認められなかった。

3) 妊産婦

本調査において、妊産婦への投与例はなかった。

4) 腎機能障害を有する患者

安全性評価対象3,322例のうち、腎機能障害合併例は182例であった。腎機能障害合併の有無別の副作用発現率は合併例62.1% (113例/182例)、非合併例55.8% (1,750例/3,136例)であり、腎機能障害合併例で副作用発現率が高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。また、腎機能障害合併例の副作用発現状況 (副作用の種類、副作用発現率、患者背景要因別の副作用発現率) は症例全体及び非合併例と同様であった。

有効性解析対象3,244例のうち、腎機能障害合併例は136例であり、効果判定で「判定不能」とされた13例を除いた123例における奏効率は、腎機能障害合併例では15.4% (19例/123例)、非合併例では24.6% (535例/2,177例)であり、腎機能障害合併例では非合併例に比べ、奏効率は統計学的に有意に低かった ($p=0.021$: χ^2 検定)。

5) 肝機能障害を有する患者

安全性評価対象3,322例のうち、肝機能障害合併例は408例であった。肝機能障害合併の有無別の副作用発現率は合併例56.4% (230例/408例)、非合併例56.3% (1,631例/2,899例)であり、統計学的な有意差は認められなかった。また、肝機能障害合併例の副作用発現状況 (副作用の種類、副作用発現率、患者背景要因別の副作用発現率) は症例全体及び非合併例と同様であった。

有効性解析対象3,244例のうち、肝機能障害合併例は287例であり、効果判定で「判定不能」とされた31例を除いた256例における奏効率は、肝機能障害合併例では21.9% (56例/256例)であり、症例全体及び非合併例における奏効率に差異は認められなかった。

6) 特発性肺線維症を有する患者

安全性評価対象3,322例のうち、特発性肺線維症合併例は30例であった。副作用発現率は、特発性肺線維症合併の有無別の副作用発現率は合併例83.3% (25例/30例)、非合併例56.0% (1,842例/3,292例)であり、ILDを除いた主な副作用は合併例及び非合併例ともに発疹、下痢等でいずれも同様の副作用発現傾向であった。ILDは合併例26.7% (8例/30例)、非合併例6.3% (207例/3,292例)であり、特発性肺線維症合併患者は非合併患者に比べ、ILDの発現率は統計学的に有意に高かった ($P<0.001$: Fisher exact検定)。

(4) 相互作用について

本薬に関する相互作用について、現行の添付文書の「相互作用」の項の注意喚起の内容に基づき、以下の検討を行った。

本薬の代謝が阻害され、血中濃度が上昇することで本薬による副作用の発現率及び重症度が高くなる可能性のあるCYP3A4阻害作用を有する薬剤、並びに本薬との併用にてINR上昇や出血が現れたとの報告があるワルファリンについて、これらの薬剤の併用例では副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった(CYP3A4阻害作用を有する薬剤併用例：60.3% (138例/229例)、非併用例：55.9% (1,729例/3,092例)、ワルファリン併用例：47.1% (24例/51例)、非併用例：56.4% (1,843例/3,270例))。なお、ワルファリン併用51例中、副作用が発現した24例のうち血液凝固時間延長及び脳出血が各1例みられた。

本薬の代謝が促進され、血中濃度が低下することにより本薬の作用を減弱させる可能性のあるCYP3A4誘導作用を有する薬剤、及び本薬との併用にて低胃酸状態が持続することにより本薬の吸収が低下し、本薬の作用を減弱させる可能性のあるプロトンポンプ阻害剤について、いずれも併用例で奏効率が低下する傾向は認められなかった(CYP3A4誘導作用を有する薬剤併用例：19.1% (9例/47例)、非併用例：24.2% (546例/2,255例)、プロトンポンプ阻害剤併用例：23.5% (173例/735例)、非併用例：24.4% (382例/1,567例))。なお、(1) 安全性の項で記載したとおり、併用薬剤の有無別では、他の薬剤を併用している患者は非併用患者に比べて副作用発現率は高かった($p < 0.001$ ： χ^2 検定) ことについて、申請者は、併用薬剤の内訳は整腸剤、その他の消化器官用薬、鎮痛・消炎剤、アレルギー用薬等であり、副作用の予防又は併用薬の投与を要する病状にあったことが影響した可能性が考えられ、相互作用を示唆するものではないと考察している。

申請者は、本調査結果に基づく安全対策について、以下のとおり、説明している。

本調査の多変量解析の結果、ILDの発現に影響を与える因子(発現因子)及び予後(転帰死亡)に影響を与える因子(予後不良因子)として、PS2以上の「全身状態の悪い患者」が新たに抽出されたことから、平成16年9月29日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき、添付文書の「警告」及び「慎重投与」の項に「全身状態の悪い患者」を追記した。また、平成16年9月及び平成17年2月に①本調査結果の概要、②ILDの発現因子及び予後不良因子、③ILD発現率及び死亡率を添付文書に追記する自主改訂を行い、本試験結果を医療機関等に情報提供した。また、承認審査時に検討を指示された「腎機能障害、肝機能障害及び特発性肺線維症を合併する患者における安全性」について検討した結果、本調査では特発性肺線維症を合併する患者はILD発現率が高かったが、本調査実施前より、特発性肺線維症を合併する患者を「慎重投与」に記載しており、当該注意喚起に加えて対応する必要はないと考えた。腎機能障害及び肝機能障害を合併する患者については、本調査では特段の傾向は認められなかったことから、対応は不要と考える。再審査申請にあたり、本調査から得られた情報について検討を行った結果、本薬の安全性プロファイルは最新の添付文書で既に注意喚起していると考えことから、本調査結果をもって、現時点で新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)は、以上の申請者の説明は了承可能と考える。

2. 製造販売後臨床試験の概略

製造販売後臨床試験として、計 5 試験が実施された。このうち承認申請時に実施中であった国際共同継続投与試験（1839IL/0026 試験）及び国内試験（V-15-25 試験）は承認後に治験から製造販売後臨床試験に変更し、試験が継続されたものである。また、承認条件に基づき実施された国内第Ⅲ相試験（V-15-32 試験）、平成 14 年 12 月 26 日付医薬安発第 1226004 号医薬局安全対策課長通知に基づき実施されたコホート内ケースコントロール試験（V-15-33 試験）、及び国際共同第Ⅲ相試験（IPASS 試験）が提出された。各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

（1）継続投与試験（1839IL/0026 試験＜平成 11 年 12 月～平成 14 年 12 月＞）

過去に本薬の臨床試験 9 試験のいずれかに参加した患者を対象に、本薬の単独投与による長期の安全性及び臨床効果を評価することを主要目的とした非盲検非比較試験が、米国、欧州及び日本の計 30 施設で実施された。

本試験に登録された 77 例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。77 例のうち、26 例が日本人であった。また、77 例の癌腫は、NSCLC 61 例、大腸癌 8 例、頭頸部癌 2 例、乳癌、カルチノイド、胃癌、中皮腫、卵巣癌、及び膵臓癌各 1 例であった。

用法・用量は、試験開始当初は、治験中に投与されていた用量と同一用量を投与することとされていたが、平成 12 年 8 月 23 日に実施計画書が改訂され、治験での投与量が 300mg/日以下の患者は 250mg/日、300mg/日を超える患者は 500mg/日を投与することとされ、治療効果が得られる限り同用量の投与を継続することとされた。

1) 安全性

安全性解析対象症例 77 例の投与期間⁵の中央値は 153 日（範囲：2～966 日）であった。有害事象は 76 例に認められ、有害事象発現率は 98.7%（76 例/77 例）であった。副作用は 67 例に認められ、副作用発現率は 87.0%であった。発現率 10%以上の有害事象としては、発疹 58.4%（45 例）、下痢 46.8%（36 例）、咽頭炎 32.5%（25 例）、食欲不振 27.3%（21 例）、無力症及び爪の障害各 26.0%（20 例）、皮膚乾燥 23.4%（18 例）、咳嗽増加、悪心及び嘔吐各 22.1%（17 例）、疼痛 20.8%（16 例）、そう痒症 18.2%（14 例）、ざ瘡、背部痛、便秘及び呼吸困難各 15.6%（12 例）、傾眠 14.3%（11 例）、腹痛、脱毛症、胸痛及び末梢性浮腫各 13.0%（10 例）、事故による外傷、不安、感染及び鼻炎各 11.7%（9 例）、結膜炎、発熱及び体重減少各 10.4%（8 例）が認められた。死亡以外の重篤な有害事象としては 18.2%（14 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象としては無力症、肺塞栓症及び呼吸困難各 2 例が認められた。また、死亡以外の重篤な有害事象のうち、下痢 1 例については本薬との因果関係が否定されなかった。投与期間中又は投与終了 30 日後までの病勢進行以外の有害事象による死亡は 4 例（敗血症/腎不全、肺塞栓症、心房粗動、及び脳血管発作各 1 例）に認められ、このうち、敗血症については本薬との因果関係が否定されなかった。

また、日本人 26 例における発現率 10%以上の有害事象としては、下痢 53.8%（14 例）、そう痒症及び発疹各 46.2%（12 例）、爪の障害 38.5%（10 例）、皮膚乾燥及び咽頭炎各 34.6%（9 例）、疼痛 26.9%（7 例）、食欲不振、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加及び嘔吐各 19.2%（5 例）、事故による外傷、背部痛、ビリルビン血症、胸痛、便秘、血尿、鼻炎及び脂漏各

⁵ 本試験登録前の本薬の投与期間も含めて算出

15.4% (4例)、腹痛、口唇炎、咳嗽増加、浮動性めまい、発熱、悪心、口内炎及び体重減少各 11.5% (3例) が認められた。有害事象による死亡は 1 例 (心房粗動) に認められた。

なお、本試験に登録された日本人のうち、担当医に ILD と診断された症例が 1 例報告されたが、その後得られた剖検の結果、ILD の所見は認められなかったことから、担当医は原疾患の進行によるものと診断しており、本試験の総括報告書において同症例は ILD 発現例と取り扱われていない。しかしながら、本薬の承認審査当時、国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター (以下、「審査センター」) は、同症例が臨床上 ILD による症状改善から約 2 カ月後に死亡していることから、ILD 発症時の所見を剖検結果から推測することは極めて困難であり、ILD の発症に本薬が関与している可能性は否定できないと判断している (平成 14 年 5 月 9 日付衛研発第 2685 号イレッサ錠 250 審査報告書)。

また、申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、本試験に登録された患者での投与期間は先行していた臨床試験よりも長い (投与期間の中央値: 153 日、範囲: 2~966 日)、主な有害事象は下痢及び皮膚関連の有害事象であり、既知の安全性プロファイルから予想可能であったことから、本試験結果から新たな安全性の問題は特定されず、長期投与に係る新たな対応の必要はないものと考察している。

2) 有効性

有効性解析対象症例 77 例のうち、平成 14 年 12 月 31 日データカットオフ時点における生存例は 37 例であった。また、病勢の進行を認めなかった症例は 16 例であった。

(2) 国内試験 (V-15-25 試験<平成 14 年 1 月~平成 14 年 10 月>)

化学療法既治療の進行 NSCLC 患者を対象に、cDNA マイクロアレイを用いて奏効例に特異的な遺伝子発現プロファイルを評価し、本薬 (250mg/日) の腫瘍縮小効果と相関性の高い主な生物学的因子を探索することを主要目的とした、非盲検非対照多施設共同臨床試験が国内 2 施設で実施された。

本試験には 53 例が登録され、登録全例の投与開始 4 カ月後 (4 治療期間: 各治療期間は 28 日) までのデータが安全性及び有効性の解析対象とされた。また、21 例が cDNA マイクロアレイの解析対象、42 例が一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism、以下、「SNP」) の解析対象とされた。

1) 安全性

有害事象は安全性解析対象である 53 例で発現し、副作用は 47 例で認められ、副作用発現率は 88.7% (47 例/53 例) であった。10%以上発現した有害事象としては、下痢 NOS 54.7% (29 例)、脂漏性皮膚炎 39.6% (21 例)、皮膚乾燥 32.1% (17 例)、食欲不振 30.2% (16 例)、発疹 NOS 28.3% (15 例)、嘔吐 NOS、疲労、発熱、鼻咽頭炎及び爪囲炎各 15.1% (8 例)、悪心 13.2% (7 例) が認められた。死亡以外の重篤な有害事象としては 8 例 (帯状疱疹、ILD、脂漏性皮膚炎/ILD、大腿骨骨折、肺炎 NOS、血小板減少症、食欲不振/気管支炎/呼吸困難、及び十二指腸潰瘍/気胸 NOS 各 1 例) が認められた。また、投与期間中又は投与終了 30 日後までの病勢進行以外の有害事象による死亡は 2 例 (ILD、自殺既遂各 1 例) であった。このうち、ILD については本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 有効性

腫瘍縮小効果は「The South West Oncology Group (SWOG) の修正Union Internationale Contre le Cancer/World Health Organization (UICC/WHO) 奏効度判定基準」⁶を用いて判定された。有効性解析対象 53 例中 15 例 (PR 14 例、PRNM⁷1 例) に奏効が認められた。

3) 本薬の有効性、副作用及び薬物動態と関連する生物学的因子の検討

cDNA マイクロアレイの解析対象 21 例のうち、解析後のバリデーション用の保存検体 4 例を除く、PR7 例及び PD 10 例からレーザーマイクロダイセクション法で採取した癌細胞を用いて、cDNA マイクロアレイ (約 23,000 種類) により、本薬投与による奏効例に特異的な遺伝子発現プロファイルを検討した結果、奏効例と非奏効例との間で発現量が異なる遺伝子が 132 種類同定された (奏効例で発現量が高かった遺伝子 46 種類、及び低かった遺伝子 86 種類、 $p<0.01$: 並べ替え検定)。

EGFR タンパクの発現が評価可能であった 28 例 (奏効 7 例、非奏効 21 例) に関して、本薬の腫瘍縮小効果と EGFR タンパクの発現量との関係について検討した結果、両者の間に相関は認められなかった。

インベーター法を用いた 298 遺伝子の SNP (2,727 種) 解析により、①本薬投与による副作用 (皮膚乾燥、下痢、下痢を含む消化器症状) 発現例に特異的な SNP、②血漿中本薬トラフ濃度と関連する SNP について検討した結果、①下痢及び消化器症状については、それぞれ SLC22A4 遺伝子上の SNP 4 種類及び 13 種類との相関が認められ ($p\leq 0.01$)、また、②血漿中本薬トラフ濃度については、SLC22A7 遺伝子上の SNP 2 種類との相関が認められた ($p<0.001$)。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (V-15-32 試験<平成 15 年 9 月～平成 18 年 10 月>)

1 又は 2 レジメンの化学療法歴 (少なくとも 1 レジメンは白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法) を有する進行 (StageⅢB/Ⅳ) 又は術後再発 (以下、「進行・再発」) の NSCLC 患者 (目標症例数: 484 例) を対象に、本薬とドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、国内 50 施設で実施された。用法・用量は、本薬は 250mg を 1 日 1 回経口投与、DTX は 3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの 1 日目に $60\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 時間以上かけて静脈内投与することとされた。本薬群及び DTX 群ともに投与期間は、病勢進行、忍容できない有害事象の発現、患者の希望、又はその他の理由で投与中止となるまで、投与を継続することとされた。本試験に登録され、無作為割付けされた 490 例 (本薬群 245 例、DTX 群 245 例) のうち、製造販売後臨床試験実施施設 (以下、「試験実施施設」) 以外の施設で試験実施計画に規定された検査が行われたことが判明した 1 例を除く 489 例 (本薬群 245 例、DTX 群 244 例) が intention-to-treat (以下、「ITT」) 集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、製造販売後臨床試験薬 (以下、「試験薬」) が投与されなかった 6 例を除外した 483 例 (本薬群 244 例、DTX 群 239 例) が Evaluable- for-safety (以下、「EFS」) 集団として、安全性解析対象とされた。

本試験による安全性及び有効性に関する考察については、平成 23 年 10 月 21 日付イレッサ錠 250 審査報告書を参照されたい。

なお、申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、本試験における投与期間の中央

⁶ Invest New Drugs 1992 ; 10 : 239-53

⁷ Partial Response in Non-measurable Disease

値は 58.5 日（範囲：4～742 日）であり、その安全性プロファイルは現行の添付文書に記載されているものと同様であることから、本試験の結果から長期投与時における遅発性副作用の発現等の新たな安全性の問題は特定されず、長期投与に係る新たな対応の必要はないと考察している。

(4) コホート内ケースコントロール試験 (V-15-33 試験<平成 15 年 11 月～平成 18 年 2 月>)

1 レジメン以上の化学療法歴を有し、本薬又は他の化学療法を施行予定の進行・再発 NSCLC 患者をコホートと定義し、当該コホートにおけるILD発現例をケース、ILD発現時点にコホートより無作為抽出したILD非発現例をコントロールとして、進行・再発NSCLC患者におけるILD発現について、①相対リスクの推定、②危険因子の検討、③進行・再発NSCLC患者におけるILDの発症率の推定を主要目的としたコホート内ケースコントロール試験が国内51施設で実施された。なお、本試験では、本薬又は化学療法剤の投与開始から12週間が追跡調査期間とされた。

4,473件（本薬投与1,901件、非投与2,572件）がコホートとして登録され、このうち、50件（未投与24件、登録不適格12件、実施計画書逸脱14件）を除外した4,423件（本薬投与1,872件 [うち、初回登録1,482件]、本薬非投与2,551件 [うち、初回登録1,677件]）がper protocolコホート解析セットとされた。主治医からILDが155件報告され、そのうち、独立判定委員会で確定された122件を解析対象とされたため、ケースコントロール解析セットは696件（本薬投与群331件 [ケース79件、コントロール252件]、本薬非投与群365件 [ケース43件、コントロール322件]）とされた。

コホートに初回登録された全症例における 12 週間追跡後の累積 ILD 粗発症率は 2.98% [95%CI : 2.41, 3.63]（本薬投与 3.98% [95%CI : 3.04, 5.11]、非投与 2.09% [95%CI : 1.46, 2.89]）であった。本薬投与の非投与に対する粗オッズ比は 2.35 [95%CI : 1.56, 3.52] で、調整オッズ比は 3.23 [95%CI : 1.94, 5.40] であった。また、本試験では、本薬投与の有無にかかわらず、喫煙歴有、既存の間質性肺炎、NSCLC の初回診断から ILD 発症までの期間が 6 カ月以内であること、年齢（55 歳以上）、PS 不良（PS2 以上）、CT 画像による正常肺占有率が低いこと（50%以下）、心血管系の合併症を有していることが ILD 発現の危険因子と特定された。

解析対象336例（ケース51例、非ケース285例）より得られた計1,891ポイントの血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。なお、ケース51例のうち、27例でILD発現時に採血が行われた。Final modelを用いて推定した各被験者における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}、C_{max}及びC_{min}）とILD発現との関連性を検討した結果、ケースと非ケースにおける本薬の曝露量に明らかな差異は認められなかったが、ILD発現時に採血された症例におけるILD発現時の本薬の曝露量の中央値は、非ケースと比較して高値であった。

(5) 国際共同第Ⅲ相試験 (IPASS 試験<平成 18 年 3 月～平成 22 年 6 月>)

軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：1,212 例）を対象に、本薬と、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用レジメン（TC）との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、日本、中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾及びタイの 9 つの国・地域 87 施設で実施された。用法・用量は、本薬は 250mg を 1 日 1 回経口投与、TC は、3 週間を 1 サイクルとして、各サイク

ルの1日目にパクリタキセル200mg/m²を3時間かけて静脈内投与後にカルボプラチンAUC 5.0又は6.0を15～60分(本邦では30～60分)かけて静脈内投与することとされた。投与期間は、本薬群では、病勢進行又はその他の試験中止基準に抵触するまで継続することとされ、TC群では、最長6サイクルまでとされた。本試験に登録され、無作為割付された1,217例(本薬群609例、TC群608例)がITT集団として、有効性解析対象とされた。また、ITT集団のうち、試験薬が投与されなかった21例を除外した1,196例(本薬群607例、TC群589例)がEFS集団として、安全性解析対象とされた。

本試験による安全性及び有効性に関する考察については、平成23年10月21日付イレッサ錠250審査報告書を参照されたい。

申請者は、再審査期間中に実施した製造販売後臨床試験で確認された本薬の安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと一致するものであり、安全性に関する新たな懸念は認められないと考察している。

機構は、製造販売後臨床試験結果について、以下のとおり考える。

本薬の安全性について、以上の申請者の説明は了承可能であり、製造販売後臨床試験の結果、臨床上注意を要する新たな有害事象は現時点で認められないと考える。また、本薬の有効性について、申請者は本薬の効能・効果を変更する承認事項一部変更承認申請を行い、当該一部変更承認に係る機構の審査の結果(「平成23年10月21日付イレッサ錠250審査報告書」参照)等を踏まえ、厚生労働省は平成23年11月25日に当該効能・効果で承認事項の一部変更を承認した。このような状況等を踏まえると、機構は、製造販売後臨床試験結果に基づき、現時点で新たに講ずべき安全性及び有効性に関する特段の措置は見あたらないと考える。なお、申請者は、これまで実施した製造販売後臨床試験成績について、今後も情報提供する必要があると考える。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中(平成14年7月5日～平成22年7月4日)に厚生労働省又は機構に報告された副作用は3,224例3,888件(外国症例を除く)であり、このうち重篤な副作用は3,002例3,563件であった。未知・重篤な副作用は613例748件であり、このうち10件以上集積がある副作用は肺炎56件、気胸19件、腎機能障害、呼吸困難、急性呼吸不全及び呼吸不全各16件、低酸素症14件、播種性血管内凝固、脳梗塞及び胸水各11件、貧血、喀血及びイレウス各10件であった。死亡に至った未知の副作用は148例185件であり、このうち3件以上集積がある副作用は肺炎23件、呼吸不全14件、急性呼吸不全13件、播種性血管内凝固7件、急性呼吸窮迫症候群、低酸素症及び血小板数減少各5件、呼吸困難、肝障害、肝不全及び死亡各4件、敗血症、急性心筋梗塞、心不全、循環虚脱、呼吸障害、喀血、急性膵炎、腎不全及び白血球数減少各3件であった。既知・重篤な副作用は2,579例2,815件であり、既知の副作用であるILD⁸は2,026例2,034件(うち、死亡760例760件)報告された。

また、再審査期間終了以降、平成23年6月30日までに機構に報告された副作用は202

⁸ ICH 国際医薬用語集 (MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities) の基本語 (PT : Preferred Terms) である「間質性肺疾患、肺障害、肺臓炎、肺線維症、特発性肺線維症及び胞隔炎」を集計した。

例 229 件（外国症例を除く）であり、いずれも重篤であった。未知・重篤な副作用は 38 例 46 件であり、2 件以上認められた副作用は、肺胞出血 3 件、肺炎、認知症、プリンツメタル狭心症、気胸及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病各 2 件であった。死亡に至った未知の副作用は 9 例 10 件（肺炎、多発性骨髄腫、再生不良性貧血、意識消失、上大静脈症候群、気胸、肺胞出血、中毒性表皮壊死融解症、肝不全及び腎不全各 1 件）であった。既知・重篤な副作用は 169 例 183 件であり、既知の副作用である ILD は 104 例 104 件（うち、死亡 21 例 21 件）報告された。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 23 年 6 月 30 日までに感染症報告は報告されていない。

申請者は、副作用報告について、以下のとおり説明している。

再審査申請時に未知であった事象のうち、「消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、肝不全」については、本薬との関連性が否定できないことから注意喚起が必要と判断され、平成 22 年 9 月 28 日付薬食安発 0928 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている。その他の未知の事象については、いずれも他の要因（原疾患、合併症、併用薬剤等の影響）が考えられる事象、詳細情報が不明で評価困難な事象であったこと等から、現時点で新たな対応は不要と考える。既知・重篤な副作用のうち、ILD については、再審査期間中に継続的に安全対策を実施している。その他の事象については、いずれも発現傾向の変化は認められておらず、現行の添付文書の注意喚起等に加え、新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能であり、新たに講ずべき安全性に関する特段の措置は見あたらないと考える。

4. 相互作用

申請者は、再審査期間中に副作用・感染症報告、研究報告で相互作用に関する報告はなく、また特定使用成績調査結果からも、相互作用について新たに注意喚起が必要な情報は得られていないと説明している（「1.製造販売後調査の概略」の項参照）。

再審査期間終了以降、平成 23 年 6 月 30 日までに相互作用に関する報告として、副作用報告 2 例（ワルファリン併用時の INR 上昇 1 例、チアマゾール併用時の甲状腺機能低下症 1 例）を入手したが、申請者は相互作用について新たな対応が必要な情報は得られていないと説明している。

5. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された研究報告は 13 件（追加報告含め計 22 件）であった。安全性に関する報告は 12 件であり、その内訳は以下のとおりであった。

ILD に関する報告が 6 件（①ブレオマイシン肺線維症モデルマウスにおける本薬の肺障害の検討結果 1 件、②平成 14 年 12 月 26 日付医薬安発第 1226004 号に基づき申請者が組織した専門家委員会、又は研究グループ等による本薬投与時の ILD 発現例の臨床的特徴に関する検討結果 4 件、③コホート内ケースコントロール試験結果 1 件）報告された。また、臨床試験で得られた心電図所見に基づく QT 延長作用に関する検討結果が 1 件、非臨床におけ

る光毒性に関する検討結果が1件、がん原性試験結果が2件、眼瞼形成への影響に関する報告が1件、肝機能障害患者における体内動態に関する報告が1件報告された。

また、有効性に関する報告として、化学療法既治療の進行NSCLC患者を対象とした、シスプラチンとゲムシタビンの併用投与に本薬を上乗せした場合の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（INTACT1試験）、及び化学療法未治療の進行NSCLC患者を対象とした、カルボプラチンとパクリタキセルの併用投与に本薬を上乗せした場合の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験（INTACT2試験）において、化学療法に本薬を上乗せした群は、本薬非投与群と比較して、OSの延長が認められなかった旨が1件報告された。申請者は、当該報告を受けて、当初、国内第Ⅲ相試験として実施を予定していたシスプラチンとDTXとの併用での試験計画について、DTXと本薬単独の比較試験に変更したと説明している。

また、再審査期間終了以降、平成23年6月30日までに新たに報告された研究報告はなかった。

申請者は、安全性に関する研究報告について、以下のとおり説明している。

ILDに関する報告については、これまで随時注意喚起等を実施している（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。がん原性試験結果及び肝機能障害患者の体内動態については、当該報告等を踏まえ添付文書に反映し、医療機関等に情報提供している。また、本薬投与時の光毒性及びQT延長並びに眼瞼形成への影響については、現時点で本薬との関連性は明確ではなく、当該報告に基づく添付文書等の改訂は不要と考えている。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能と考える。また、申請者は今後とも本薬の研究報告を収集し、得られた情報に基づき適切な措置を講じるとともに、医療機関等への情報提供を行うべきものとする。

6. 重大な措置、海外からの情報

(1) 重大な措置

再審査期間中に国内で実施された主な措置は以下のとおりである。

本薬投与によるILDについては、初回承認審査時に国内3例、海外4例が報告されており（平成14年5月9日付衛研発第2685号イレッサ錠250審査報告書）、添付文書の重大な副作用の項に「間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載されていた。しかしながら、販売開始から約3カ月後に、ILDに関する報告が申請者から22例（うち、死亡11例）、医療機関から4例（うち、死亡2例）が厚生労働省に報告され、これらの症例には投与開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例がみられたことから、厚生労働省は申請者に対して、警告欄を含む添付文書の改訂及び「緊急安全性情報」の作成と医療機関等への配布を指示している（平成14年10月15日付医薬安発第1015002号厚生労働省医薬局安全対策課長通知）。その後も、厚生労働省で開催されたゲフィチニブ安全性問題検討会（平成14年12月～平成15年5月）、ゲフィチニブ検討会（平成17年1月～3月）、及び薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成18年10月）において、申請者が実施したILDに関する副作用報告の分析（「5. 研究報告」の項参照）、特定使用成績調査（「1. 製造販売後調査の概略」の項参照）及びコホート内ケースコントロール

試験（「2. 製造販売後臨床試験の概略」の項参照）の結果等に基づき、本薬投与によるILDリスクを最小化するための方策が検討され、これまで累次にわたり添付文書改訂等の安全対策が講じられている。

また、本薬の有効性に関しては、平成16年12月に、海外第Ⅲ相臨床試験（ISEL試験）でOSの延長が示されなかったとの結果が得られたことを踏まえ、ISEL試験結果について、厚生労働省で開催されたゲフィチニブ検討会（平成17年1月～3月）で、また、その後得られた国内第Ⅲ相試験（V-15-32試験）（「2. 製造販売後臨床試験の概略」の項参照）の結果については、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（平成19年2月、平成20年8月）で検討がなされており、検討結果^{9,10,11}を踏まえた厚生労働省からの指示に基づき、申請者は添付文書の「その他の注意」の項に平成17年3月にISEL試験成績、平成20年8月にV-15-32試験成績をそれぞれ追加するとともに、医療機関等への情報提供等を実施している（平成17年3月25日付薬食審査発第0325012号、薬食安発第0325007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知、平成20年8月8日付薬食案発第0808001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。

（2）外国措置

本薬は、平成23年11月10日時点で、NSCLCに関する効能・効果にて、海外79の国又は地域で承認されている。再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された外国措置報告は24件（追加報告含め合計39件）であった。

安全性に関する報告は8件あり、その内訳は以下のとおりであった。

安全性上の理由による外国臨床試験の中止が4件（①NSCLCを対象とした臨床試験における本薬とビノレルビン併用時の発熱性好中球減少等の発現、②神経膠腫を対象とした臨床試験における中枢神経出血の発現、③乳癌を対象とした臨床試験における本薬とDTX併用時の肝機能障害の発現、④慢性閉塞性肺疾患を対象とした臨床試験における肺炎等の発現）報告された。また、本薬投与中の急性前骨髄球性白血病に関する公表文献に基づくフランスにおける承認前販売の新規患者登録の一時中断が1件、頭頸部癌を対象とした臨床試験においてOSの延長が認められず、腫瘍出血の発現率が高かったことから当該試験成績を用いて海外承認申請を行わない旨の報告が1件、本邦における本薬のILDに対する対応を受けた各国の対応が2件報告された。

申請者は、安全性に関する外国措置報告について、以下のとおり、説明している。

NSCLCを対象とした臨床試験における本薬とビノレルビン併用時の発熱性好中球減少等の発現については、当該報告を受け、平成15年12月に添付文書の「その他の注意」に追記するとともに、医療機関等に情報提供を行っている。その他の報告については、本薬との関連性が明確ではないこと、本邦の承認効能・効果以外での使用であること等を踏まえ、当該報告をもって、本邦での対応は不要と考えている。

有効性に関する報告は11件あり、その内訳は以下のとおりであった。

化学療法既治療の進行NSCLC患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（ISEL試験）において、主要評価項目であるOSの延長が認められなかったことを受けた各国の対応として、

⁹ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0324-12.html>

¹⁰ <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/02/h0201-4.html>

¹¹ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-5.html>

米国、カナダ、オーストラリア及びスイスでの適応症の制限、並びに欧州における承認申請の取下げに関する情報が 8 件報告された。なお、欧州においては、その後得られた海外第Ⅲ相試験 (INTEREST 試験) 成績に基づき再度販売承認申請が行われた旨が追加報告された。また、米国国立がん研究所が実施した、手術不能な局所進行 NSCLC 患者を対象として、本薬の維持療法としての有用性を検討したプラセボを対照とする無作為化比較試験 (SWOG0023 試験) の中間解析において OS の延長が認められなかったことによる SWOG0023 試験の中止、及び SWOG0023 試験の中止を受け、カナダで実施中の本薬の術後補助療法としての有用性を検討した海外第Ⅲ相試験 (BR19 試験) の中止に関する報告が 2 件報告された。加えて、ISEL 試験及び SWOG0023 試験を踏まえて、本薬の臨床試験へのアイルランドでの患者登録は中止された旨が 1 件報告された。

その他の報告としては、本薬のオーストラリア、米国、シンガポール、アルゼンチン及び台湾における承認に関する報告が 5 件報告された。

申請者は、有効性に関する外国措置報告について、以下のとおり、説明している。

ISEL 試験成績に基づく外国措置報告については、本邦では、厚生労働省で開催されたゲフィチニブ検討会 (平成 17 年 1 月～3 月) において、ISEL 試験成績を検討した結果を踏まえて、平成 17 年 3 月に添付文書の「その他の注意」の項に ISEL 試験における OS の結果を追加し、医療機関等に情報提供を行っている (「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照)。

SWOG0023 試験成績に基づく外国措置報告については、SWOG0023 試験での本薬の投与方法 (手術不能な StageⅢ期の局所進行 NSCLC を対象とし、シスプラチン/エトポシド/放射線同時併用療法後に DTX の強化療法を行い病勢が進行しなかった症例に対する維持療法) は本邦での実地医療では用いられていない方法と考えるが、当該試験結果については、医療機関等に情報提供を行った。

なお、再審査期間終了以降、平成 23 年 6 月 30 日までに新たに外国措置報告 2 件及び追加報告 2 件が報告された。報告された主な内容としては、安全性に関する報告として、欧州規制当局から、本薬投与時の角膜炎及び潰瘍性角膜炎に関する注意喚起を添付文書に追記することを検討するよう要請されたことが報告された。本件について、申請者は、本薬との関連性が明確な国内症例はないものの、因果関係が否定できない外国症例が数例あること等を踏まえ、平成 23 年 11 月に現行の添付文書の注意喚起に加えて、「その他の副作用」の項に「角膜炎」を追記し、注意喚起を行ったと説明している。

また、海外の承認状況の変更に関して、オーストラリアにおいて本薬の適応症が *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に変更されたこと、及び米国において迅速承認の取下げを行う決定をしたことが報告された。

7. 承認条件

本薬は、承認時に 2 つの承認条件が付されている (「I. 再審査申請までの経緯について」の項参照)。本薬の承認条件の実施状況について、申請者はそれぞれ以下のとおり説明している。

(1) 承認条件 1 の実施状況

承認条件 1 として、「手術不能又は再発非小細胞肺癌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」が付されたことを受け、申請者は V-15-32 試験を実施した（「2. 製造販売後臨床試験の概略（3）国内第Ⅲ相試験」の項参照）。

（2）承認条件 2 の実施状況

承認条件 2 として、「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」が付されたことを受け、申請者は再審査申請時に機構に以下の検討結果を報告した。

1) 本薬の作用機序、及び本薬の薬理作用と臨床での有効性との関連性について

申請者は、以下の公表文献及び申請者が実施した臨床試験成績を基に、本薬の作用機序、及び本薬の薬理作用と臨床での有効性との関連性について検討を行い、以下のように説明した。

本薬の薬効及び本薬に対する耐性は、EGFR 遺伝子変異の有無と関係していることから、本薬の標的分子は EGFR チロシンキナーゼであると考えられる。また、本薬は、変異型 EGFR の自己リン酸化を阻害することによってその下流のシグナル伝達を抑制し、アポトーシス誘導の抑制を解除することで、腫瘍増殖抑制効果に寄与していると考えられる。

【公表文献及び臨床試験成績】

- 変異型EGFRでは、野生型EGFRと比較して、EGF刺激によるEGFRの自己リン酸化反応が強力に持続されることから、変異型EGFRを発現する癌細胞は、アポトーシスが抑制され、不死化状態にある。本薬は、変異型EGFRの自己リン酸化を強く阻害し、変異型EGFRを発現する癌細胞にアポトーシスを誘導する^{12,13}。
- 本薬に対する獲得耐性の主な原因として、エクソン 20 のT790M点突然変異の存在が示唆された^{14,15}。
- 申請者が実施した IPASS 試験において、治療効果に関連するバイオマーカーを探索的に検討した結果、EGFR 遺伝子変異の有無により、本薬に対する治療反応性が異なる可能性が示唆された。
- 複数の臨床研究において、EGFR遺伝子変異陰性患者と比較して、本薬投与により、EGFR遺伝子変異陽性患者で、①本薬の奏効率が高いこと^{12,16,17,18,19,20,21,22,23}、及び②OSが有意に延長することが示唆された^{19,21,24}。
- EGFR遺伝子変異陽性の進行・再発NSCLC患者を対象とした 2 つの研究者主導の国

¹² N Engl J Med 2004 ; 350 : 2129-39

¹³ Science 2004 ; 305 : 1163-7

¹⁴ N Engl J Med 2005 ; 352 : 786-92

¹⁵ PLoS Med 2005 ; 2 : 225-35

¹⁶ Science 2004 ; 304 : 1497-1500

¹⁷ Clin Cancer Res 2004 ; 10 : 8195-8203

¹⁸ Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 5878-85

¹⁹ J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2493-2501

²⁰ Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 1167-73

²¹ J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2513-20

²² Anticancer Res 2006 ; 26 : 4519-26

²³ 肺癌 2004 ; 44 : 642

²⁴ J Clin Oncol 2005 ; 23 : 6829-37

内第Ⅲ相試験（WJTOG3405 試験、NEJ002 試験）において、対照群と比較して、本薬群において有意なPFSの延長が検証された^{25,26}。

2) 本薬の薬理作用と臨床での安全性との関連性について

本薬の製造販売直後より、重篤な副作用としてILDの発現が多数報告されたことから、申請者は、以下の公表文献、委受託研究、及び申請者が実施した臨床試験成績を基に、本薬によるILD発現の機序について検討を行い、以下のように説明した。

本薬により発現するILDは、何らかの原因で肺に炎症が起っている状態に本薬の投与が重なることで炎症反応が増悪され、発現する可能性があると考えられる。しかしながら、現時点では、本薬によって発現する全てのILDの発現機序を説明することは困難であることから、本薬によるILD発現の機序について、非臨床及び臨床の観点から更なる検討が必要と考える。

【公表文献及び臨床試験成績】

- ブレオマイシン、ナフタレン、若しくは放射線による肺障害モデル、又はリポポリサッカライドによる炎症モデルを用いて、本薬が肺障害や炎症に与える影響が検討されたものの、一貫した結果が得られなかった^{27,28,29,30,31,32}。なお、いずれの検討においても、本薬単独投与では、肺障害の発現は認められなかった。
- コホート内ケースコントロール試験（V-15-33 試験）において、ILD発現の予測因子の同定及び機序の解明を目的として、本薬によりILDを発現した患者と発現しなかった患者の血漿タンパクをLC-MS/MSにより探索的に検討した結果、ILD発現例では、急性期炎症反応に関連するタンパク（17種）が血漿中で高発現していることが示唆された³³。

機構は、以上の申請者の説明を受け、いずれの承認条件についても対応されたと判断した。

機構は、提出された再審査申請資料について、以下のとおり考える。

機構は、本薬投与時のILDについて、提出された再審査申請資料から、既に検討された情報に加えてILDに関する新たな知見を報告する公表文献等は見あたらないことから、現時点においてILDに関して講じるべき追加的な安全対策はないと考える。

また、申請者は、承認条件2に基づきILDの発現機序を検討した結果、以下のとおり説明している。

本薬によるILDの発現機序の1つとして、本薬が既存の肺の炎症状態を増悪することでILDを発現する可能性が示唆されたが、現時点では、本薬によって発現する全てのILDの発

²⁵ Lancet Oncol 2010 ; 11 : 121-8

²⁶ N Engl J Med 2010 ; 362 : 2380-8

²⁷ Cancer Res 2003 ; 63 : 5054-9

²⁸ Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 1 : 550-6

²⁹ Proc Jap Cancer Assoc 2005 ; 64 : 278

³⁰ J Nippon Med Sch,2008 ; 75 : 96-105

³¹ Cancer Sci 2008 ; 99 : 1679-84

³² Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183 : 743-751

³³ PLOS One 2011 ; 6 : e22062

現機序を説明することは困難であることから、本薬によるILDの発現機序について、非臨床及び臨床の観点から更なる検討が必要と考える（「7. 承認条件」の項参照）。

機構は、提出された再審査申請資料からは本薬投与によって発現するILDの発現機序について説明することは困難であると考えます。また、肺の炎症症状を有する患者への本薬投与に関する注意喚起としては、添付文書の慎重投与の項に「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、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪し、致命的となる症例が報告されている。〕」と既に記載されていること等から、申請者の説明は妥当であり、本情報を踏まえ、現時点で添付文書改訂等の新たな措置を講じる必要はないと考えます。なお、申請者が説明しているとおり、本薬によるILD発現機序については、引き続き非臨床及び臨床の観点から更なる検討を行うべきと考えます。

以上より、機構は、本薬投与時に認められるILDについて、現時点で新たな措置を講じる必要はないものと判断した。

また、本薬投与時に発現したILD以外の事象について、再審査申請資料として提出された特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験に共通して認められた主な有害事象は発疹等の皮膚障害、下痢等の消化器障害、肝機能障害であった（「1. 製造販売後調査の概略」及び「2. 製造販売後臨床試験の概略」の項参照）。当該事象は、初回承認時に申請資料として提出された臨床試験においても、主な有害事象として認められており、機構は、本薬投与時に認められるILD以外の安全性プロファイルについて、初回承認時と比較しても、大きな相違は認められないと考える。

以上より、機構は、現在までに得られた情報に基づき、添付文書改訂等の必要な措置は講じられており、現時点で新たに措置を講じる必要はないと判断した。したがって、今後も引き続き、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師による慎重な患者選択が行われ、本薬の副作用の観察や管理等が、添付文書の記載に基づき適切に実施されるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

III. 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。