

2003年1月14日

東京都新宿区四谷1丁目2番地伊藤ビル3階
葉害オンブズパースン会議
代表 鈴木利廣 殿

大阪市北区大淀中1-1-88 梅田スカイビルタワーイースト
アストラゼネカ株式会社

総務部長
深見秀雄

公開質問書に関して（回答）

拝復 弊社の抗悪性腫瘍剤/上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤「ゲフィチニブ（販売名：イレッサ錠）」に係る弊社宛て2002年12月24日付公開質問書を拝読いたしました。
貴会議のご質問に対する弊社の見解を下記のとおりご回答申し上げます。

敬具

記

1. 申請資料概要「イレッサ錠250に関する資料」及び審査報告書の内容について
 - (1) 死亡例のとり方について
 - (a) 呼吸困難2例,呼吸窮迫症候群,肺炎計4例(申請資料概要“ト.臨床試験1.6.単独療法試験 試験1839IL/0039”)は,イレッサの副作用による死亡の可能性が否定できないと判断すべきだったではありませんか。
 - (b) “死亡に至る有害事象”をすべてイレッサとの関連が完全には否定できないものと解釈して,死亡例数を把握することが妥当だったではありませんか。

臨床試験中に認められた好ましくない事象は、ご高承のとおり、薬剤との因果関係の有無に拘らず、その全てを「有害事象」といい、有害事象のうち、薬剤との因果関係が否定できないものを「副作用」と呼びます。（厚生省薬務局審査課長通知[薬審第227号]ご参照）

ご指摘の4例に認められた呼吸器系症状の有害事象につきましては、個々の被験者の患者背景、病状経過などの諸要因も考慮し、それぞれの治験医師が治験薬との因果関係を「関連なし」と判断したものであり、副作用ではないと考えられております。もっとも、これらの4例も臨床試験中に認められた好ましくない事象に該当することから、有害事象として取り扱っております。

臨床試験では副作用だけではなく全ての有害事象を勘案して安全性が評価され

ますので、本薬との因果関係の有無に拘らず、ご指摘の4例を含む全ての死亡例が報告され、安全性評価の際の考慮要素とされております。

(2) 肺に関する毒性データについて

申請資料概要に肺に関する毒性データの記載がありませんが、それは毒性試験での肺に関するデータは得られていないからなのでしょうか、あるいは肺に対する影響は全く見られないというデータがあるのでしょうか。

薬剤の開発時に実施する毒性試験においては、一般的に実施する試験（一般毒性試験等）が決められており、基本的な試験方法も「毒性試験法ガイドライン」によって決まっています。

本薬においても、この「毒性試験法ガイドライン」に準拠する方法で毒性試験が実施され、単回投与毒性試験では、肺を含む主要臓器の剖検と異常臓器の病理組織検査が、そして、反復投与毒性試験では肺を含む主要臓器の剖検及び病理組織検査が、そして、反復投与毒性試験では肺を含む主要臓器の剖検及び病理組織検査が実施されています。その結果、本薬のラット単回経口投与毒性試験では技術的に投薬可能と考えられる最高用量（2000mg/kg）において気管粘膜萎縮及び壊死がみられました。一方、イヌ6ヵ月毒性試験では肺相対重量増加がみとめられました。一方、イヌ6ヵ月毒性試験では肺相対重量増加がみとめられましたが剖検及び病理組織検査では本薬に起因する呼吸器系における異常所見は認められませんでした。また、ラット1ヶ月及び6ヶ月ならびにイヌ1ヶ月間投与毒性試験においても呼吸器系を含めた病理検査を行いました。本薬に起因する異常所見は認められませんでした。

承認申請においては、これらの毒性試験方法、結果、考察を含む試験報告書を申請資料概要とともに提出します。一般に申請資料概要においては、薬剤投与によって引き起こされた毒性変化を記述し、ヒトに対する安全性を考察しますが、異常のみられなかった検査項目を全て列挙して記述してはおりません。申請資料概要書は、専門家を対象にしたものであり、こういったことは十分理解した上で審査されているものと考えます。

追加の動物試験を実施するかどうかの判断は、これらの一般的な毒性試験の結果から何らかの異常が示唆されたかどうかによって決まりますが、上述のように呼吸器系における異常所見は認められませんでしたので肺が毒性学的に重要な標的臓器とは考えられなかったため、肺の精査のための追加毒性試験の必要性はないと判断し実施しませんでした。

上述のように承認申請時には申請資料概要と共に毒性試験の試験報告書を提出し、専門家によって審査され特段の指摘も受けていないことから、申請資料概要に記載した結果および考察は妥当なものであったと考えております。

以上のように、毒性試験成績からは、臨床でみられている間質性肺炎等の肺の異常所見は確認できませんでした。

しかしながら、弊社は、臨床でみられておりますこれらの副作用については、

臨床的、非臨床的に検討を継続して行っている所存です。

(3)薬物動態における個体間及び個体内変動について

本剤は薬物動態において個体間、個体内変動が大きいのですが、製剤の溶出挙動及び薬物動態等、高い血漿中濃度を示す個体での安全性確保のための方策については、どのようなデータをもとに検討、審査したのでしょうか。

1. 本薬の体内動態の変動因子について

ゲフィチニブの体内動態には大きな個体間変動が認められ、また個体内変動も観察されています。本薬の物理化学的特性及び薬物動態学的特性から判断し、本薬の体内動態に変動を生じさせ得る因子としては、以下のようなものが挙げられます。

1)吸収における変動

一般に、薬物が腸管から吸収されるには腸管内で溶解する必要があります。溶出試験の結果から、ゲフィチニブはpH依存的な溶解性を示し、酸性条件下の方が溶解性は高いことが確認されています。したがって、胃（腸管）内のpHが本薬の腸管からの吸収性に影響を及ぼす可能性が考えられたため、それを検証する目的で欧米人健康男性志願者を対象とした相互作用試験を実施しました。

本試験では、ラニチジン（H₂ブロッカー）及び炭酸水素ナトリウムを投与することで強制的に胃内pHを高く維持させた被験者の胃内pHをモニターしたところ、ほとんどの被験者で6～7時間にわたり胃内pHが5以上であったことを確認しました。当該条件下でゲフィチニブを経口投与すると、無処置に比べ、本薬のAUCは約1/2に減少しました。これらの結果から、胃内pHを長時間にわたり高く維持するような薬剤（H₂ブロッカーあるいはプロトンポンプインヒビター）の併用は本薬の体内動態に変動を生じさせる可能性が考えられます。また、胃酸分泌の個体差が変動要因となっている可能性が考えられます。

2)代謝における変動

ゲフィチニブの代謝には主にCYP3A4が関与します。CYP3A4は肝臓、小腸等の臓器に発現しており、またその発現レベルには大きな個体間変動があることが知られています。したがって、CYP3A4の発現レベルの個体差が本薬の代謝（全身クリアランス）及び吸収過程の初回通過効果に変動を生じさせる可能性が考えられます。本薬の代謝部位は同定されていないものの、肝臓での代謝が本薬のクリアランスに寄与するものと推察されることから、肝機能の個体差が本薬の体内動態に影響を及ぼす可能性が考えられます。

3)消失における変動

ゲフィチニブの血漿蛋白結合率は高く（約90%）、アルブミン及び1・酸性糖蛋白（以下、1・AGP）と結合します。炎症あるいは癌患者では、1・AGP濃度が亢進していることが知られています。一般に、蛋白非結合型の薬物が代謝

あるいは排泄を受けることから、血漿蛋白結合率に個体差がある場合、本薬の消失に変動が生じるものと考えられます。

弊社は本薬の体内動態における主要な変動要因を究明すべく、種々の臨床検査において検討を行いました。以下に結果を示します。

a) 欧米人健康志望者を対象とした試験1839IL/0033

本試験では、CYP3A4の発現レベルと本薬の体内動態との関係性を評価しました。

CYP3A4のプローブ基質であるミダゾラムを本薬投与の3日前に投与し、ゲフィチニブ及びミダゾラムの曝露量（AUC及びC_{max}）を測定し、その関連性を評価した。その結果、ミダゾラムの曝露量とゲフィチニブ250mg投与時の曝露量には明確な関連性は認められませんでした。

b) 日本人固形癌患者を対象とした試験V-15-11

本試験では、血漿中 I-AGP濃度と本薬の体内動態との関係性を評価しました。

血漿中 I-AGP濃度が高い患者では、本薬の曝露量（AUC及びC_{max}）が僅かに高値を示す傾向がみられ、本薬の蛋白結合の程度が増加することで、クリアランスが僅かに減少する可能性が示唆されました。

c) 日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同試験1839IL/0016

本試験では、ポピュレーションファーマコキネティクス解析を実施し、患者背景因子が本薬の体内動態に及ぼす影響を検討しました。共変量として、人種、年齢、性別、身長、体重、BMI、肝機能、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン濃度、血清 I-AGP濃度及び総蛋白濃度をモデルに組み込みました。人種、年齢、性別、身長、血清アルブミン濃度、血清 I-AGP濃度及び総蛋白濃度の組み込みでは本薬の定常状態時のトラフ血漿中濃度（以下C_{ss min}）に有意な関連性は認められませんでした。肝機能と本薬の体内動態については有意な関連性は確認できませんでした。また、上記b)項で述べた I-AGPと本薬の体内動態との僅かな関連性は当該ポピュレーションファーマコキネティクス解析では確認できませんでした。一方、体重（BMI）及びクレアチニンクリアランスの減少により、予測C_{ss min}における個体間変動の6%程度説明できるに過ぎませんでした。また、CYP阻害剤あるいは制酸剤とC_{ss min}との関連性は認められませんでした。

以上のように、本薬の体内動態に変動を生じさせ得る種々の要因は考えられるものの、患者背景因子と体内動態との間に明確かつ一貫した関連性はみられず、主要な動態要因を見出すことはできませんでした。

従いまして、種々の要因が複合的に関与し、本薬の体内動態に個体間、個体内変動が生じたものと考えます。

2. 本薬の体内動態と有害事象との関係について

20%以上の頻度で認められた有害事象（下痢、ざ瘡 + 発疹、そう痒症、吐気 + 嘔吐、AST-GOTの変化、ALT（GPT）の変化）と予測C_{ss min}との関連性を検討しました。

その結果、予測C_{ss min}が高い患者ほど、ざ瘡、そう痒症、下痢の発現頻度が高いことが示されましたが、本試験では、その他の死亡に至るような重篤な有害事象については発現頻度が小さく、予測C_{ss min}との関連性を評価できるだけのデータが得られませんでした。

そこで、国内外で実施した第 相試験（試験1839IL/0005及び試験V-15-11）、外国で実施した第 / 相試験（試験1839IL/0011及び試験1839IL/0012）、国際共同試験（試験1839IL/0016）ならびに米国で実施した第 相試験（1839IL/0039）に登録された全患者を対象に検討を行いました。

しかしながら、これら6試験成績をまとめても、死亡に至るような重篤な有害事象の発生頻度は非常に小さいため、十分に結論付けるには至らないものの、死亡例で見られた有害事象（肺炎を含む）発生頻度に明確な用量比例性はみられませんでした。

3.結論

以上の結論として、死亡に至るような有害事象と本薬の曝露量との関連性を示すデータは得られておらず、患者における安全性を確保する目的で血漿中薬物濃度をモニターする必要があるとは判断していません。

2.市販後臨床試験について

イレッサ錠250の承認条件として「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」が規定されていますが、現在、市販後臨床試験は、どのようなプロトコルに基づき、どこでどのように実施されているのでしょうか。

申請資料概要“ト.3.4.第 相試験実施計画にありますとおり、外国で実施しました本薬と他の抗癌剤との併用療法試験と同様の試験を、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である第 相臨床試験として国内で実施する予定でありました。しかし、フランスで開催された欧州臨床腫瘍学会で発表されましたとおり、本薬と他の抗癌剤との併用療法試験の結果、本薬を他の抗癌剤と併用しても延命効果を示さなかったため、現在、国内で実施する第 相試験計画を再検討しているところです。弊社としましては、当局と相談の上、早急に開始したいと考えております。

以 上