

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。