

アストラゼネカ株式会社
平成 17 年 3 月 24 日
第 4 回ゲフィチニブ検討会

イレッサ錠における推定投与患者数

本文書には 2005 年 1 月 20 日のゲフィチニブ検討会で報告した 2002 年 8 月の上市から 2004 年末までの推定投与患者数(86,800 人)算出の基となった手法について記載した。

これらの手法に関しては、上市当初の緊急安全性情報等による影響を加味して患者のドロップアウト率について見直しを行ったが、その他の前提条件については変更を行っていない。一方、特に 2004 年以降は、弊社の専門家会議、添付文書改訂さらにはプロスペクティブ調査の結果等が浸透し、患者選択に変化が認められた。しかしながら、当時は、既にプロスペクティブ調査の結果が得られており、時間の経過と共に変動する推定投与患者数及び間質性肺炎の報告(死亡)例数よりも、当該調査から得られた発現率及び死亡率を医療現場に提供することが、治療決定においては重要であると考えられたことから、それ以上の算出方法の更新を実施しなかった。

今般、当該検討会での議論を受け、弊社は現時点における本剤の処方傾向に関する最大限の情報を元に、最も患者数の算出に影響が大きい患者のドロップアウト率を更新し投与患者数を求めた。このような推定はあくまで推定であり、真の値を得ることは出来ないが、更新した手法によると、推定患者数は当初の推定よりも低下することが示された。これは他の方法による推定でも同様であったことから、今後投与患者数が必要とされた場合には、弊社は更新した方法を推定に使用することとした。

患者数の算出方法について

2002 年 10 月の緊急安全性情報発出時から本年 1 月のゲフィチニブ検討会までに報告した推定投与患者数の算出方法は以下のとおりである。(別添資料 1)

1. 各月の販売金額①を薬価で除することにより販売錠数②を得る。
2. ②は基本的にその月に患者に投与された錠数と一致することから、②を実際に患者に投与されたと推測される錠剤数③とした。なお、上市当初等は、病院在庫の影響を考慮した。
3. 患者一人あたり、一ヶ月の投与日数を 30 日とし、③を 30 で除することにより、その月に服薬している患者数④を求める。(ここでは、一旦全ての患者が月初から月末まで服薬するとする)
4. 服薬を開始した患者は一定のドロップアウト率で減少すると仮定し、各月に服薬を開始した患者のうち、或る月に以前から継続して服薬している患者数の合計を④から減ずる

ことにより、その月の補正前の新規患者数⑤を求める。(求めた新規患者数は対応するドロップアウト率で減少する。)

5. 各月の⑤を累計することにより、累積患者数⑥を求めるが、その際に服薬開始月に新規患者に供給される錠数を 20 錠(下記「服薬開始月の新規患者一人あたりの錠数について」参照)として補正を行った。

なお、納入数と使用数が異なる月に関しては以下の通り考えた。まず、2002年は販売開始後、医療機関ではある程度の在庫を確保することから、販売錠数よりも実際に使用されたと思われる数は少なくなっている。また、その後は、通常の市場動向として、12月は年末年始のための在庫を増やすことから実際の使用錠数よりも販売錠数が多くなり、1月はその逆になる。4月もGW前に在庫を増やすことから同じことが起る。この点を踏まえ、各時期に使用された錠数を調整した。なお、2003年5月に関しては計算式に入力ミスがあり、5月の使用量が増える結果となった。しかしながら、その影響は全体から見ると小さく、判明時点で修正を行うと全体の数字が変わることから訂正を行わなかった。

なお、1月20日の検討会後に判明した計算の誤りについては、別添資料1に詳細を記載したが、修正後の計算によると推定患者数として約65000人との数値を得た。

ドロップアウト率について

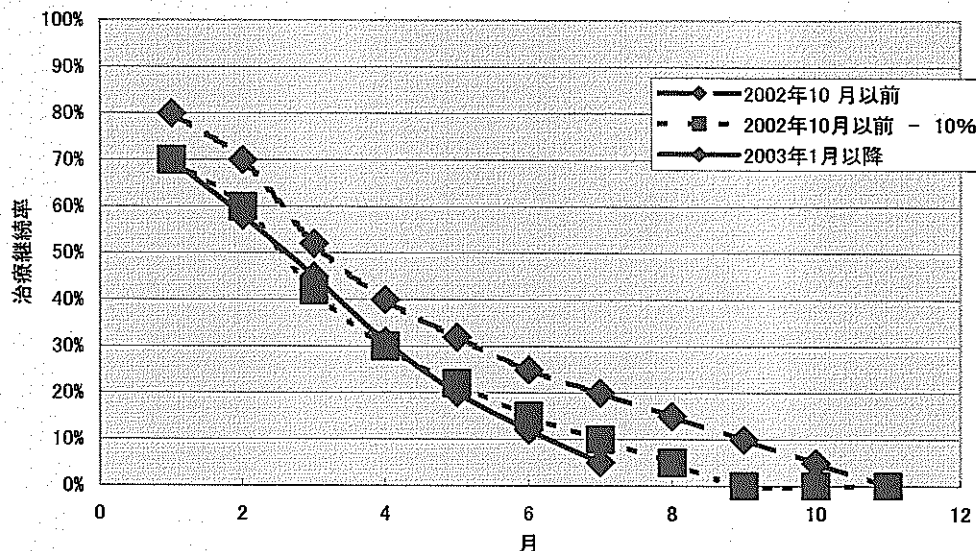
2002年10月以前のドロップアウト率(正しくは継続投与率)は、IDEAL1における無増悪期間(progression free survival:PFS、別添資料2)を参考に推定したが、本試験は奏効率を評価する試験であったためにPFSを十分に評価するための十分な患者の追跡期間をおいたデザインではなかった。よって、投与開始7ヶ月以降のドロップアウト率は本試験のデータから算出することは出来なかった。しかしながら、2002年10月当時は本剤上市(同年8月)後間もない時期であったことから、このドロップアウト率を推定患者数の算出に使用することに問題はないと考えられた。

2002年11月以降に関しては、緊急安全性情報発出の結果、投与中止の見極めが早くなると考えられたことから、数値として一律10%の低下があると推測した。さらに、病勢の安定が得られた後、悪化の傾向が認められた患者に関しては、服薬中止の判断に対する影響が大きいと考えられたことから、投与継続率の後半部分をさらに下方修正を行った。また、2002年10月以前の率については実際の臨床試験のデータをもとにしたものでありカーブに凹凸が有ったことから、2002年11月以降の率についてはスムーズな曲線となるように微調整を行った。なお、この時点ではこの手法を継続して使用することはないと考えられていたので、7ヶ月目以降は誤差範囲と見なし0%とした。(下図参照)

2003年1月以降に関しては、4週入院等の添付文書の改訂があったことから、さらに低下したと考えられたが、上記と同様、全体をさらに一律マイナス10%とすることは現実的で

はないと考えられたので、全体の低下率として 10%程度と推定し、継続投与率を求めた。さらに、上市後 7 ヶ月以降についてもドロップアウト率を使用して推定患者数を算出する必要があったが、上述のように本剤の日本人での投与期間は IDEL1 以外に報告されていなかったことから、得られたドロップアウト率の曲線を外挿することにより、投与開始 7 ヶ月以降のドロップアウト率を推定した。

治療継続率の推定



なお、2003年1月以降のドロップアウト率に関し 10%程度の低下率を推定した根拠としては、添付文書改訂前後での販売錠数の低下率を用いた。2002年12月及び2003年1月の販売錠数はそれぞれ 222 万錠、131 万錠であり、1月には前月比で 40%低下している。一方、上述の様に、年末には病院が在庫を増やす傾向があることから、通常1月はその影響で 20~30%程度の販売錠数の低下が認められる。このことから、添付文書改訂の影響を 10%程度と推定した。

実際には1月月初の販売予測を2003年1月の販売錠数の代わりに使用したが、低下率の推定は妥当なものであったと考えている。

服薬開始月の新規患者一人あたりの錠数について

本品は上市時には規定どおり 2 週間に一回処方されていたが、現在においても服薬開始時には慎重な対応が必要なことから、2 週間処方が主流となっている。この点を考慮すると、服薬開始月に新規患者に供給される錠数は、月の前半に開始した患者で 2 週間処方 2 回分 (28 錠)、月の後半に開始した患者の場合、2 週間処方 1 回分 (14 錠) となる。即ち平均では新規患者一人あたり 20 錠が供給されることとなる。

更新後の推定投与患者数について

昨年未まで使用した算出方法に関しては、緊急安全性情報、4週間入院の規定等、上市直後の様々な要因により患者選択或いは治療の意思決定が変動したことを詳細に反映した方法として作成する必要があった。一方、特に2004年以降は、弊社の専門家会議、添付文書改訂さらにはプロスペクティブ調査の結果等が浸透し、患者の選択に一定の安定した傾向が認められるようになったことから、今後はある一定の条件下での投与患者の推定が可能であると考えた。なお、この方法では、上述の詳細な変動要因を加味していないので、上市直後に遡っての推定は困難である。以下に、現時点における本剤の処方傾向に関する最大限の情報を元に更新した算出方法による推定投与患者数を示す。

- 現在では、上市後かなりの期間が経過し、安定した患者の選択傾向が認められることから、算出方法をできるだけ単純化することが可能であると考え、患者選択の変化に対応するドロップアウト率の調整以外には、以前の算出方法で行った詳細な調整を行う必要はないと考えた。

IDEAL1では腺癌患者が75%を占めていたが、2003年及び2004年に弊社で行った調査では本剤の全処方における腺癌患者が占める割合はそれぞれ、79%及び94%であった。これらの変動は患者一人あたりの平均服薬期間に大きく影響することから、2004年以前と以降に適用するドロップアウト率を分けて推定するべきであると考えられた。よって、IDEAL1で得られた、それぞれの患者群に於けるPFS曲線(別添資料3)を用いて、これらの期間に適用するドロップアウト率を推定し、患者数の推定を行った結果、本剤上市から2004年末までの推定投与患者数として約42000人を得た。

本手法により得られた推定患者数の妥当性を検討するために、別途、以下の方法により患者数を算出した。

- 現在、本邦では進行・再発非小細胞肺癌患者数は年間約5.5万人であると考えられている。社内調査によるとその約40%が本剤を服薬すると推定されていることから、推定投与患者数は年間2.2万人となり、本剤上市後、同様の割合で使用されたとすると昨年未時点で約5.5万人が本剤を服薬したと推定される。

上記の推定に関しては、本剤の販売錠数が2003年と比較して2004年は増加していることから、2003年の処方率は2004年の40%よりも低かったと考えられる。即ち、実際の患者数は本手法により推定した投与患者数である5.5万人よりも少ないと考えられ、上記の新たな算出方法による推定値を支持するものであると考えられる。

また、弊社では本年1月及び2月にMRによる治療開始患者数の調査を行った。その結果、

これらの月に少なくともそれぞれ 490 人および 458 人が本剤による治療を開始した事が判明したが、これらの値は 2004 年 11 月及び 12 月の新規患者数、1005 人並びに 876 人と比較して非常に大きな減少が認められた。これは ISEL の結果によるものと考えられたことから、ISEL の影響が出る前の 2004 年 11 月及び 12 月の MR 入手分の新規患者数を、更新した算出方法で求めたこれらの月の新規患者数（それぞれ、1500 人並びに 3200 人）と比較した。その結果 MR 入手分の数値が上記の更新後の手法により得られた数値よりも少なくなるってることが認められた。MR 報告による数値は新規患者を 100% 捕捉したものではないと考えられるが、弊社の MR は安全性モニタリングのために頻繁に医療機関を訪問していることから、これらの数値と更新後の方法により求めた患者数の差を単にモニタリングの漏れによるものとするには、大き過ぎる齟齬であると推察される。このように MR 調査と比較した場合、大きな差が認められたことから、更新後の手法においても患者数を過大評価している可能性は否定できない。

以上の様に、正確な推計は非常に困難であるが、上述の様に患者数は約 40000-55000 人の範囲にあるものと考えられる。弊社としては、今後の患者数の推定に関しては、更新後の手法を用いることが妥当であると判断しており、IDEAL1 に基づくドロップアウト率を用いた場合の 2004 年末時点における推定投与患者数を 42000 人と推定した。今後、実地医療でのドロップアウト率を早急に求め、本手法の妥当性を検証する予定である。

(別添資料1)

推定投与患者数の算出方法
修正前

	Month1	Month2	Month3	Month4	以降...
①販売実績(百万)	1①	2①	3①	4①	
②販売錠数(千)	1①÷薬価	2①÷薬価	3①÷薬価	4①÷薬価	
③実際に患者さんに投与されたと推測される錠剤数(院内ストックを考慮)	1②に病院在庫の影響を考慮して調整	2②に病院在庫の影響を考慮して調整	3②に病院在庫の影響を考慮して調整	4②に病院在庫の影響を考慮して調整	
④投与患者数(どの患者も30日間投与された場合)	1③÷30	2③÷30	3③÷30	4③÷30	
⑤投与開始患者数	1④	2④-2(A)	3④-(3(A)+3(B))	4④-(4(A)+4(B)+4(C))	
継続投与患者数	(A)	1⑤	1⑤×ドロップアウト率	2(A)×ドロップアウト率	3(A)×ドロップアウト率
	(B)		↓	2⑤×ドロップアウト率	3(B)×ドロップアウト率
	(C)		↓	↓	3⑤×ドロップアウト率
	(D)		↓	↓	↓
	(E)		↓	↓	↓
⑥累積投与患者数(全ての患者で30日投与された場合)	1⑤	1⑥+2⑤	2⑥+3⑤	3⑥+4⑤	
⑦累積投与患者数(短期脱落も考慮)	1⑤×30/15	1⑦+2⑤×30/15	2⑦+3⑤×30/20	3⑦+4⑤×30/20	→総投与患者数
投与開始患者の投与日数	15日	15日	20日	20日	

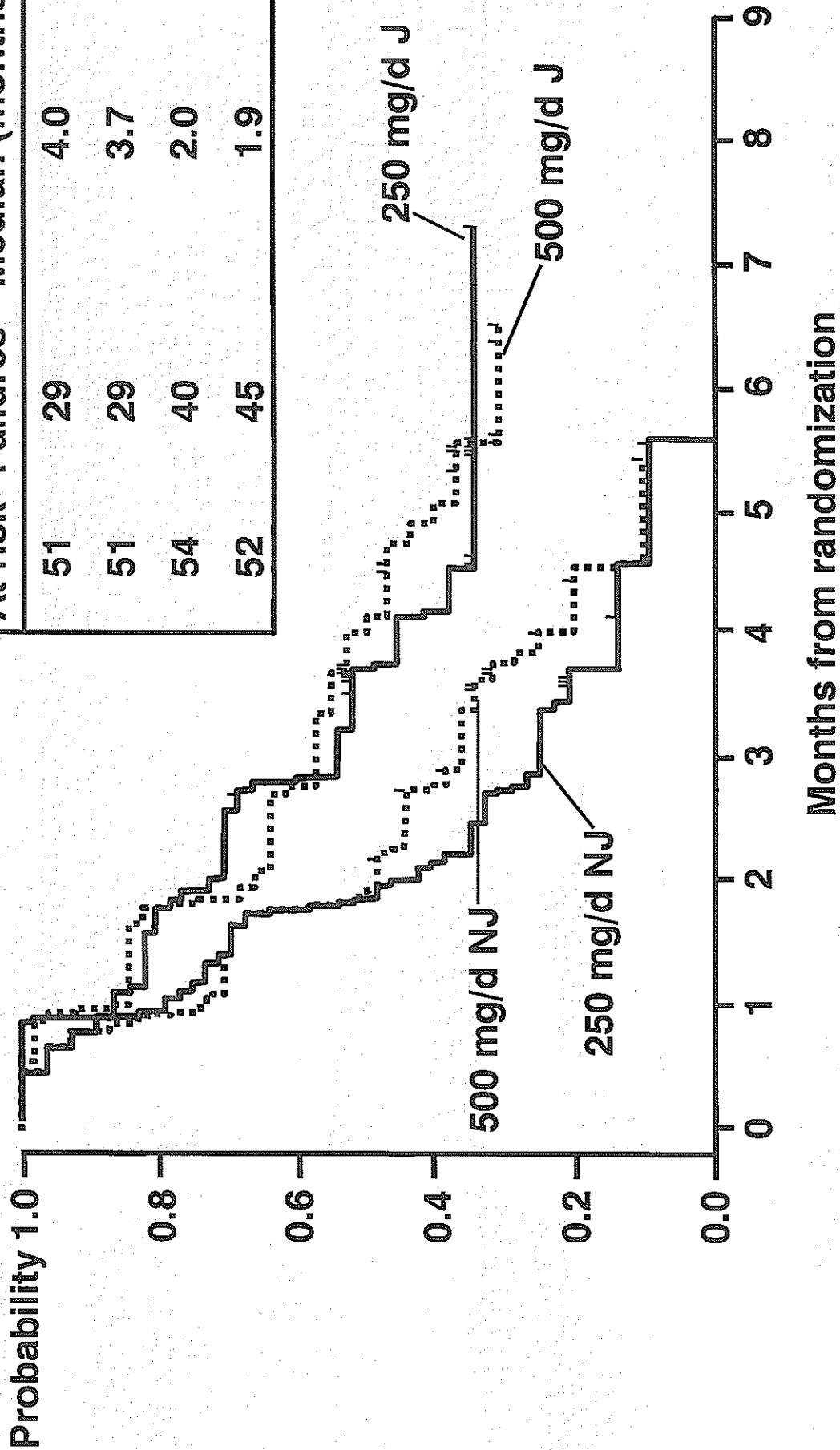
修正後

	Month1	Month2	Month3	Month4	以降...
①販売実績(百万)	1①	2①	3①	4①	
②販売錠数(千)	1①÷薬価	2①÷薬価	3①÷薬価	4①÷薬価	
③実際に患者さんに投与されたと推測される錠剤数(院内ストックを考慮)	1②に病院在庫の影響を考慮して調整	2②に病院在庫の影響を考慮して調整	3②に病院在庫の影響を考慮して調整	4②に病院在庫の影響を考慮して調整	
④投与患者数(どの患者も30日間投与された場合)	1③÷30	2③÷30	3③÷30	4③÷30	
⑤投与開始患者数	1④×30/15	(2④-2(A))×30/15	(3④-(3(A)+3(B)))×30/20	(4④-(4(A)+4(B)+4(C)))×30/20	
継続投与患者数	(A)	1⑤	1⑤×ドロップアウト率	2(A)×ドロップアウト率	3(A)×ドロップアウト率
	(B)		↓	2⑤×ドロップアウト率	3(B)×ドロップアウト率
	(C)		↓	↓	3⑤×ドロップアウト率
	(D)		↓	↓	↓
	(E)		↓	↓	↓
⑥累積投与患者数	1⑤	1⑥+2⑤	2⑥+3⑤	3⑥+4⑤	→総投与患者数
投与開始患者の投与日数	15日	15日	20日	20日	

当該月に投与開始された患者数を算出するには、錠剤数から算出した投与患者数(④)を、さらに投与日数で調整する必要があったため、計算式を修正した。

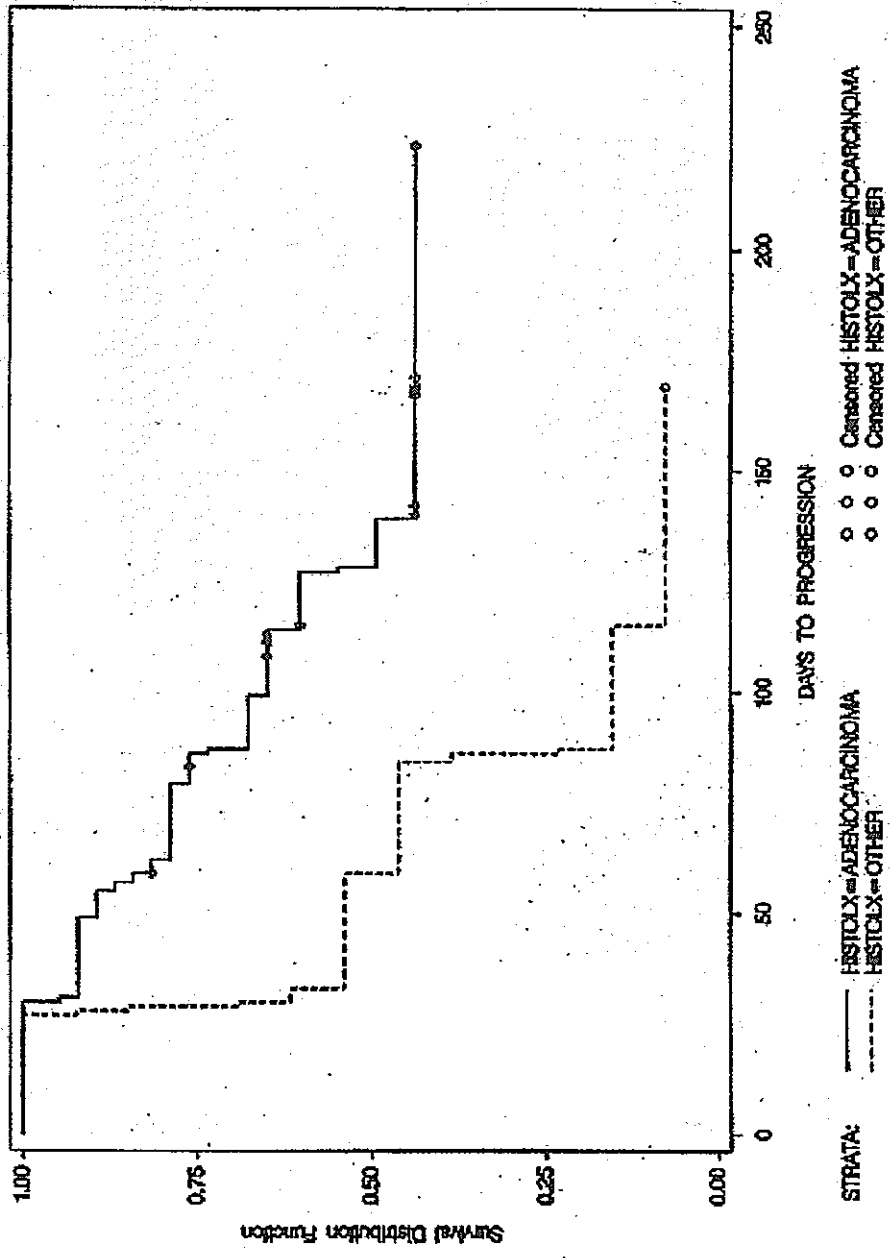
Progression-free survival by strata

At risk	Failures	Median (months)
51	29	4.0
51	29	3.7
54	40	2.0
52	45	1.9



(別添資料 2)

.IL0016 Kaplan Meier Plots (Time to Progression:Japanese 250mg)



(別添資料 3)