

2010年11月10日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿  
(厚生労働省医薬食品局審査管理課気付)

薬害イレッサ東京訴訟弁護団  
団 長 白 川 博 清

薬害イレッサ大阪訴訟弁護団  
団 長 中 島 晃

## イレッサの再審査にあたっての意見書

イレッサ錠250（一般名：ゲフィチニブ）の再審査にあたって、以下のとおり意見を述べる。

### 第1 意見の趣旨

- 1 E G F R 遺伝子変異が陰性の患者をイレッサの適応から除外すること。
- 2 今後の投与症例につき全例登録調査を義務づけること。
- 3 E G F R 遺伝子変異陽性患者に対する、全生存期間を主要評価項目とした比較臨床試験を義務づけ、その結果に応じた科学的な対応を検討し、実施すること。

### 第2 意見の理由

#### 1 イレッサをめぐる経緯

イレッサは、2002年7月5日、承認申請から僅か5ヶ月余りで迅速承認されたものの、承認直後から多くの急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡者を出し、半年足らずの間に180人、1年で294人、2年半足らずで557人もの副作用死亡者を出した。

そして、現在においても、なお年間数十例の副作用死亡者が報告されており、その数は2010年3月末までに累計810例に達している。これほど短期間に多数の副作用死亡者を出した薬はイレッサをおいて他にない。

特に承認後に集中したイレッサによる副作用被害の要因は、承認前後から分子標的薬として副作用が少なく有効性が高いという過剰な期待が煽られる一方

で、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクが判明していたにもかかわらず、警告表示、全例登録調査等の慎重な使用などの十分な安全確保措置が取られなかったことにある。

イレッサによる副作用被害はまさに薬害であり、これを防止し得なかった教訓は、再審査にあたって十分に生かされなければならない。

## 2 イレッサの際だった危険性

イレッサの副作用による死亡の危険性は、他の抗がん剤による副作用死亡数との比較からも浮き彫りにされる。2004年度の抗がん剤の副作用死亡報告数を比較すると、副作用死亡の多い上位10品目の死亡報告数が概ね十数例程度で、最も多いテガフルでも50例であったのに対し、イレッサによる副作用死亡数は140例と群を抜いている。

2004年度はイレッサに対して一定の安全対策が施された後であるが、それでもなおこれだけの副作用死亡者を出していた。また、イレッサの適応が非小細胞肺癌に限られているのに対し、他の抗がん剤の適応がん種が複数にまたがっていることを考えると、副作用死亡率で比較した場合には、さらにイレッサの死亡率が高くなることは当然に予測される場所である。

なお、近時、EGFR遺伝子変異陽性患者にはイレッサの有効性が高いとの議論もなされているが、変異陽性患者を対象としたNEJ002試験においても、115例中3例が重度の間質性肺炎を発症し、1例が死亡している点には注意を要する。変異陽性患者における間質性肺炎リスクに関するデータは未だ十分ではなく、少なくとも全患者における従来が発症率と同程度の発症率があるとの前提で対処する必要がある。

## 3 イレッサは延命効果の証明がなされていないこと

イレッサ承認後、INTACT1, 2試験(2002年8月結果公表), ISEL試験(2004年12月結果公表), SWOG0023試験(2005年5月中間結果公表, 試験打ち切り)などの第Ⅲ相臨床試験結果が公表されたが、いずれの試験においても延命効果は証明されていない。このため英国アストラゼネカ社は、ISEL試験の結果を受けてEUへのイレッサ承認申請を一旦取り下げざるを得なくなり、また、米国FDAは2005年6月、新規患者へのイレッサ投与を禁止するに至っている。

わが国においては、2002年7月の承認にあたり、「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」との承認条件が付され、これを受けてV1532試験が実施された。しかし、2007年2月に公表された同試験の結果では、イレ

ッサの延命効果は証明されなかった。このように承認条件として行なわれたV1532試験において、イレッサが延命効果を示すことができなかつた以上、再審査において承認のあり方が見直される必要がある。

その後、INTEREST試験、IPASS試験、NEJ002試験などの臨床試験結果が公表され、これらの試験でイレッサの有効性が示されたとされている。しかし、INTEREST試験は欧米人を対象とした試験であり、日本人を対象にほぼ同様のデザインでなされたV1532試験では失敗していることから、INTEREST試験をもって日本人におけるイレッサの有効性を根拠づけることはできない。また、IPASS試験、NEJ002試験はいずれも無増悪生存期間（がんが増悪するまでの期間）を主要評価項目としたものであり、延命効果の標準的な評価指標である全生存期間（死亡するまでの期間）では有意な結果は示されていない。したがって、未だに日本人に対する延命効果を証明した試験は存しないと云わざるを得ない。

さらに、これらの市販後に行われた臨床試験結果のメタ解析によれば、後治療の影響を受けない臨床試験初期に関しては、イレッサは対照群よりも死亡率が高いとの指摘もある。

一方で、IPASS試験では、EGFR遺伝子変異陰性群の腫瘍縮小割合は1.1%に過ぎず、イレッサはEGFR遺伝子変異陰性患者に対しては無効であることが示されている。

このように、少なくとも日本人に対するイレッサの延命効果を証明した臨床試験は存しない一方で、EGFR遺伝子変異陰性患者に対しては無効であることが示された、というのが現在の科学的状況である。

現在も米国では新規患者への投与が禁止された状況は継続しており、EUでは、わが国に遅れること7年、昨年になってようやく承認されたが、EGFR遺伝子変異のない患者への投与は認められていない。日米欧の3極において、日本のように広い適応でイレッサを承認している国はないのである。

#### 4 結論

冒頭にも述べたとおり、特に承認後に集中したイレッサによる副作用被害は薬害に他ならず、その教訓は十分に検討されなければならない。多くの被害者の死を無駄にしないためにも、再審査にあたっては科学的な知見、評価に立脚した対策が取られなければならない。

以上述べてきたとおり、イレッサの危険性は他の抗がん剤よりも高く、他方、抗がん剤の本来の有効性の指標である延命効果を証明した臨床試験が未だ存しない。したがって、少なくとも現在のような広い適応を容認するような科学的状況にないことは明らかであるが、他方、現にイレッサを使用している患者が

存することにも鑑みると、最低限以下のような措置を講ずべきである。

まず、EGFR遺伝子変異陰性の患者については無効であることが示されているのであるから、イレッサの適応からEGFR遺伝子変異陰性患者を除外すべきである。

また、EGFR遺伝子変異陽性患者についても、承認から8年経った今でも延命効果は確認されていない一方で、安全性に関するデータは未だ不十分であるから、今後の投与症例については全例登録調査を義務づけるべきである。

そして、EGFR遺伝子変異陽性患者に対するイレッサの有効性を確認するために、同患者に対する全生存期間を主要項目とした比較臨床試験を義務づけ、その結果に基づき、科学的な対応をさらに検討、実施すべきである。

以上

2010年11月10日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿

日本科学者会議  
保健医療福祉問題研究委員会  
委員長 牧野 忠康

連絡先

〒113-0034

東京都文京区湯島1-9-15 茶州ビル9階

電話 03-3812-1472 FAX 03-3813-2363

## イレッサの再審査に関する意見書

イレッサが輸入承認されてから8年を経過し、再審査を受けています。イレッサは、発売直後から間質性肺炎による多数の副作用被害を起こし、2010年3月末までに810名の方が命を落としました。

承認審査とその後の行政対応が問われています。私たちは、日本のがん患者が安心して治療を受けられるよう、イレッサの再審査にあたり下記のことを要望します。

1. 承認条件を満たしているか十分な検討を
2. 有効な適応制限をもうけること
3. 審査過程の情報を早期公開すること
4. 研究者の利益相反を記載すること

### 要望の理由説明

#### 1. 承認条件を満たしているか十分な検討を

イレッサは臨床第2相で承認され、「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」という承認条件がつけられました。

2003年から2006年に日本でおこなわれたV15-32試験では、生存期間に関して、対照とした標準治療薬ドセタキセルに対する非劣性を証明できていません。

その後、アストラゼネカ社が実施した臨床試験は、代理エンドポイント「無増悪生存期間」を比較する試験や、対象をEGFR（上皮成長因子受容体）遺伝子に変異がある患者に限定したものになっています。

抗がん剤において延命効果の評価が重要であることは、2005年11月1日に厚生労働省が出した「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で、原則として「患

者数が多い癌腫では、延命効果を中心に評価する第 3 相試験を必須」としていることから明らかです。

現在に至るまで、イレッサの延命効果を立証するデータは出されていません。承認条件を満たさないまま、明確な使用規制もなく使われていることは問題です。イレッサが生存期間を延ばす薬であるかを確認出来るまで、限定的な使用が必要です。

きちんとした審査を要望します。

## 2. 有効な適応制限をもうけること

イレッサは「手術不能又は再発非小細胞肺癌」という、制限の緩い適応で承認されました。イレッサと同じ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤作用をもつ肺癌治療薬タルセバは、「切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌」と第二次選択であることを明示した適応で、2007 年 10 月に承認されています。

また、タルセバには「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」という承認条件がつけました。

これは、イレッサでの間質性肺炎多発の教訓を受けて決まった規制です。しかし、イレッサには同様の規制をおこなっていません。

そのため、臨床試験で延命効果が証明されているタルセバが、使用医師の登録と全例調査、適応制限もあって使いにくいと判断され、臨床現場で敬遠される状況があります。有効性と安全性のバランスから見て、逆転した規制結果になっています。

アメリカは、承認後におこなわれた大規模臨床試験 (ISEL 試験) において、イレッサが延命効果を確認できなかったため、2005 年 6 月、新規使用を原則として禁止しました。一方、EU では 2 度目の承認申請を審査し、2009 年 7 月、EGFR 遺伝子変異がある患者に限ってイレッサ使用を承認しました。

薬事行政は、日米欧医薬品規制調和国際会議 ( International Conference on Harmonisation (ICH) ) で規制レベルをそろえてきました。日本でのイレッサの規制は、欧米の規制当局がとった処置と比較すると不合理さが目立ちます。

イレッサは一部で効くとされる患者がいる一方、急速に進行する間質性肺炎で死亡する患者が少なくありません。患者制限をしない使い方は危険です。現在までの臨床試験結果と EU・アメリカの規制当局の対応結果からみて、イレッサは厳格な制限のもとで使用される薬と考えます。

少なくとも、以下の規制を義務づける必要があります。

- 1) 有効性が示唆される EGFR 遺伝子変異がある患者に適応を制限する
- 2) イレッサを使用できる医師をがん化学療法の専門医に限定する
- 3) 使用した全症例について有効性・安全性の報告を義務づける

再審査結果に基づく適切な適応制限と厚生労働省による使用基準の作成を要望しま

す。

### 3. 審査過程の情報を早期公開すること

添付文書の改訂だけでは、イレッサの危険性をどのように回避すべきか臨床現場に伝わりません。簡単な審査結果だけでなく、企業が提出した資料の全容と審議内容を早い時期に公開するよう、要望します。

新医薬品再審査概要（SBR）は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のサイトに公開されているものは、最近3年間で22成分と少なく、その内容も貧弱です。

新薬承認時の判断が十分であったかが問われているイレッサについては、新医薬品審査報告書を出し直すぐらいの審議内容があるはずですが、公表されている新医薬品再審査結果は、最近でこそ1年程度で公開されていますが、時間がかかります。医療現場で適正使用が可能なように、迅速な対応が必要と考えます。

### 4. 研究者の利益相反を記載すること

イレッサの開発に役割を果たした専門医は、輸入・販売元のアストラゼネカ社から研究資金をもらっていたことが明らかになっています。日本肺癌学会が作成した「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」作成委員もアストラゼネカ社からの独立性が疑われています。

審査に用いる論文、試験報告の著者・監修者に関して、企業と利益相反の関係状況を明記した報告を出すよう要望します。

以上

細川律夫厚生労働大臣 殿  
医薬品医療機器総合機構 御中

抗がん剤イレッサの再審査にあたっての要望書

2010年11月10日

大阪府大阪市北区西天満4丁目11-22  
阪神神明ビル902号 梅田新道法律事務所  
薬害対策弁護士連絡会

代表委員	豊	田	誠
同	中	島	晃
同	鈴	木	利 廣
事務局長	西	念	京 祐

TEL06 (6316) 8824,FAX06 (6316) 8825

1、薬害対策弁護士連絡会（薬害弁連）について

薬害対策弁護士連絡会は、サリドマイド、スモン、薬害エイズ、薬害ヤコブ、薬害肝炎等の薬害事件に被害者側代理人としてかかわった弁護士が2005年に結成した全国組織の連絡会です。これまで、日本では幾つもの薬害事件が繰り返されてきました。その多くが大規模訴訟事件へと発展し、社会問題化しました。私達は、その度に、なぜ薬害が発生したのか、なぜ被害が拡大してしまったのか、深刻な被害が放置されたのはなぜなのか等の問題に直面し、真剣にこれを議論し、被害回復や再発防止のために力を尽くしてきました。大規模な薬害事件が起こる度に、そのような悲惨な被害を二度と繰り返さないためにと願い、再発防止のための制度改革が議論され・実現されてきたことはご存知の通りです。

我々は、こうした議論を重ねてきた経験を踏まえ、個別の事件への対応を超えて、相互に情報交流・意見交換を行うことで、発生した薬害事件の個別の被害救済を図ると共に、新たな薬害を二度と発生させないためにこのような組織を結成したのです。



## 2、薬害肝炎事件検証再発防止委員会の提言から

### (1) 予防原則

平成22年4月28日に発表された、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会による「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」は、過去の薬害の教訓に基づき、薬害の再発防止を考えるとこの姿勢において、当連絡会の立場とも共通するものであり、当連絡会としてもこれを大変重視しています。

同提言においては、これまで薬事行政において「予防原則」が守られてこなかったことの問題性が強く指摘されました。

同提言は、予防原則について、「副作用等の分析・評価の際には、先入観を持たず、命の尊さを心に刻み、最新の科学的知見に立脚して評価にあたることが重要である。さらに、医学・薬学の進歩が知見の不確実性を伴うことから、患者が健康上の著しい不利益を被る危険性を予見した場合には、予防原則に立脚し、そのリスク発現に関する科学的仮説の検証を待つことなく、予想される最悪のケースを念頭において、直ちに、医薬品行政組織として責任のある迅速な意思決定に基づく安全対策の立案・実施に努めることが必要である。特に、患者の健康上の不利益が非可逆的と予想される場合には、ここで挙げた迅速な対応は、組織として確実に行われなければならない。」と述べています。些細な情報であっても、重篤な副作用被害に繋がる危険性のある情報であれば、鋭敏に、積極的に情報を収集し、しかるべき調査・検討や迅速な対応をする必要があるのです。

この予防原則の考え方は、福岡スモン訴訟判決にも影響を与えた元国立療養所東京病院長砂原茂一氏が1970年代当時から指摘していた「有効性は厳格に、危険性は鋭敏に（緩やかに）」という、医薬品承認にあたっての基本原則を30年余りを経て再び確認するものに他なりません。これこそが、医薬品承認（有用性評価）にあたっての基本原則なのです。

### (2) 承認条件について

最終提言では、この安全性・有効性評価こそが、薬害再発防止に極めて重要と位置づけています。そして、承認にあたり、承認条件を付す場合には、「内容、期間等を明確にし、調査等を企業に指示する場合、調査等の目的が正確に伝わり合理的な計画が策定されるよう、指示内容及びその根拠を公表し、企業の実施状

況についても公表すべきである。可及的速やかに承認条件に基づく調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格にする必要がある。また、提出された情報の評価やそれに基づく措置を迅速に行い、公表する必要がある。」とも指摘しています。

### 3、イレッサによる多数の副作用死発生について

イレッサは2002年7月に日本で、世界に先駆けて承認されました。ところが、承認後2002年12月までの僅か半年の間に180人も副作用死亡者を出しました。その後も、2003年中に202人、2004年には175人の副作用死亡者を出し、僅か2年半の間に557名もの未曾有の集中した副作用死を発生させたのです。

イレッサの再審査は、イレッサがこれほどまでの多くの患者の命を奪ったことに思いを致して取り組まねければなりません。承認当時、このような副作用死を引き起こす危険性を示す情報が無かったわけではありません。承認前にも副作用情報は存在していました。しかし、それが軽視され、無視された結果として未曾有の副作用死が発生したのです。承認審査にあたって、基本原則であるはずの危険性に関する情報を鋭敏に収集する姿勢が欠けていたと言わざるを得ません。

また、有効性についても、イレッサでは承認審査の際に厳格な姿勢がとられたとは言えません。迅速性を優先した当時のガイドラインに従い、イレッサの有効性は、第Ⅱ相臨床試験における腫瘍縮小率に基づき判断されました。このような、不十分な情報に基づく判断であったからこそ、承認条件として、「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さら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」という条件が付されたのです。しかし、この承認条件は、試験の内容・期間や充たすべき条件等が明確ではなく、現在に至るまで、この条件が充たされたとは言えないにもかかわらず、現実にはイレッサが承認された医薬品として販売され続けているのです。

「有効性は厳格に、危険性は鋭敏に（緩やかに）」との基本姿勢が守られないまま承認されたイレッサにより、数多くの命が失われました。これまでイレッサの副作用により亡くなられた肺癌患者の方々については、イレッサを承認し販

売し続けた企業と国の責任で救済がなされるべきです。

#### 4、イレッサの再審査にあたっての要望

承認から8年を経て、イレッサは、再審査の時期を迎えました。

上述のように、イレッサについては、承認時に迅速性を優先したあまり、有効性の判断や危険性に繋がる情報の精査が疎かにされました。それを補うべく付された承認条件についても未だクリアされていません。

諸外国に目を転じれば、アメリカFDAはイレッサの新規患者への投与を禁止したままであり、EUも、昨年7月によりやくイレッサを承認したものの、EGFR遺伝子変異の陰性患者への投与は認めず、同陽性患者に限定して承認したに過ぎません。にもかかわらず、日本では適応を限定することなく、広く承認されたままの状態が続いているのです。強い疑問を感じないではられません。

これまでの薬害事件の教訓に学ぶ立場から、イレッサの再審査は、承認後これまでの間に明らかになった知見を「有効性は厳格に、危険性は鋭敏に」の基本原則に則り的確に収集・分析することによりおこなわれなければなりません。

また、承認条件に基づく調査・試験が実施されていないままである現状に鑑み、再審査に際しても、審査後速やかに調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格に義務づけることが必要です。

そこで、薬害被害を救済し、薬害を根絶することを願って、最低限のものとして以下を要望します。

### < 要望事項 >

- 1 最低限、EGFR遺伝子変異が陰性の患者をイレッサの適応から除外することが必要です。
- 2 今後の投与症例につき全例登録調査を義務づけることが必要です。
- 3 EGFR遺伝子変異陽性患者に対する、全生存期間を主要評価項目とした比較臨床試験を義務づけ、その結果に応じた科学的な対応を検討し、実施することが必要です。

以 上

2010年11月10日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿

## 抗癌剤イレッサの再審査に対する意見書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木 利

〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

電話03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

### 第1 意見の趣旨

イレッサは、承認条件とされた市販後臨床試験において延命効果の証明に失敗し、その他の第Ⅲ相試験においても、日本人に対する延命効果が確認されていないから、本来、新規患者に対する投与は禁止されるべきであるが、イレッサが広く臨床使用されている現状を考慮し、イレッサの再審査に際しては、最低限、以下の措置が採られるべきであると考えます。

- 1 EGF R 遺伝子変異陰性患者に対する使用を禁止すること。
- 2 今後の投与症例につき全例登録を義務づけるとともに、その使用成績を公開すること。
- 3 使用にあたっては、日本人における延命効果が確認されていないことを患者に説明することを義務づけること。

### 第2 意見の理由

#### 1 再審査について

医薬品は、ヒトに対する臨床試験の結果に基づいて有効性・安全性が審査され、有効性・有用性があると認められたものが承認される。しかし、承認前に行われる臨床試験の症例数には自ずと限界がある。また、臨床試験においては、症例の適格性や併用薬などについても制限が加えられるのが一般的である。そのため、承認された医薬品が市販され、臨床現場において、多数かつ多様な患者に使用されるようになると、承認前の臨床試験では見られなかった副作用が現れるなど、承認時には明らかではなかった様々な事実が明らかとなることがある。そのため、わが国では、再審査制度を設けて、承認から一定期間後に、改めて医薬品の有効性・安全性を確認することとしている。

再審査においては、再審査を行う際に得られている知見に基づいて、当該医薬品が薬事法第14条の定める医薬品承認の要件を充たすものであるかを確認するものと定められている（薬事法第14条の4第3項）。薬事法第14条の定める医薬品承認の要件とは、以下の3項目に該当しないことである（同条第2項3号）。

- イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。
- ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。
- ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

#### 2 イレッサの再審査の重要性

イレッサは、手術不能または再発非小細胞肺癌を適応とする抗癌剤である。

2002年7月15日、世界初の承認をわが国で取得した。本年7月、承認から8年間の再審査期間が経過した。

イレッサの承認は、当時のガイドラインに従い、第Ⅱ相臨床試験までの結果に基づいて行われた。そのため、有効性については、第Ⅱ相試験における腫瘍縮小率によって判断され、本来抗癌剤の有効性の評価指標とされる延命効果が確認されないまま、承認されるに至っている。そこで、承認に際して、「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さら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」との承認条件が付されている。

一般に、再審査が適切に行われるべきことは言うまでもないが、イレッサのように第Ⅱ相臨床試験までの結果によって承認された抗癌剤の場合、承認時点で得られている情報は、通常の医薬品に比べてもさらに少ないのであるから、特に再審査が重要な意味を持つ。

### 3 有効性

(1) 抗癌剤の臨床的な有効性は、延命効果をもって評価することが必須とされている（平成17年11月1日薬食審査発第1101001号「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」）。そして、延命効果について最も信頼性の高いエンドポイント（評価項目）は、全生存期間である。

しかし、前述のとおり、イレッサは、第Ⅲ相比較臨床試験による延命効果の検証が行われないうまま使用されている。そこで、再審査にあたっては、承認後に発表された第Ⅲ相比較臨床試験の結果をもってイレッサの延命効果の有無を検討する必要がある。

#### (2) INTACT 1

INTACT 1は、化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者について、既存化学療法（シスプラチン+ゲムシタビン）にイレッサを上乗せした場合の

延命効果を調べた試験である。

シスプラチン+ゲムシタビン+イレッサ群の生存期間中央値9.9か月に対し、シスプラチン+ゲムシタビン+プラセボ群の生存期間中央値は10.9か月であった。イレッサは、プラセボ（薬理効果のない偽薬）に対する優越性を示すことができず、むしろプラセボに劣る傾向があった。

#### (3) INTACT 2

INTACT 2も、化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者について、既存化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）にイレッサを上乗せした場合の延命効果を調べた試験である。

カルボプラチン+パクリタキセル+イレッサ群の生存期間中央値9.8か月に対し、カルボプラチン+パクリタキセル+プラセボ群の生存期間中央値は9.9か月であり、この試験においてもイレッサはプラセボに対する優越性を示すことができなかった。

#### (4) ISEL

ISELは、局所進行あるいは転移した非小細胞肺癌に対する2次・3次治療としてのイレッサの延命効果をプラセボと比較した試験である。

生存期間中央値はイレッサ群5.6か月、プラセボ群5.1か月で、有意差は認められなかった（ $p=0.087$ ）。

ISEL試験の結果が発表された後、英国アストラゼネカ社は、EUにおける承認申請を自ら取り下げた。

#### (5) SWOG 0023

SWOG 0023は、未治療の患者に対して、シスプラチン+エトポシド+放射線の同時併用療法を実施し、ドセタキセルで地固め療法を実施した後にイレッサを投与した場合の延命効果をプラセボと比較した試験である。

イレッサ群がプラセボ群に明らかに劣ることが試験途中で判明したため、約半数を登録した時点で試験は中止された。生存期間中央値はイレッサ群2

3か月、プラセボ群35か月で、イレッサはプラセボに有意に劣る結果となった ( $p=0.013$ )。

ISEL及びSWOG0023の結果を受けて、米国FDAは、イレッサの新規患者に対する投与を原則禁止とし、この措置は現在も継続されている。

(6) V1532

V1532試験は、前記の承認条件を充たすため、国内で行われた試験である。1レジメンまたは2レジメンの化学療法治療歴を有する進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に、イレッサとドセタキセルの生存期間を比較した。イレッサの延命効果がドセタキセルに劣らないことを証明することを目的とした非劣性試験であったが、生存期間中央値はイレッサ群11.5か月、ドセタキセル群14.0か月で、イレッサはドセタキセルに対する非劣性を示すことができなかった。

(7) INTEREST

INTEREST試験は、V1532試験とほぼ同様のデザインによって欧米で行われた試験である。

INTEREST試験では、生存期間中央値がイレッサ群7.6か月、ドセタキセル群8.0か月で、イレッサがドセタキセルに対する非劣性を証明したとされるが、ほぼ同様のデザインによりV1532試験が国内で行われていることから、日本人に対するエビデンスとしてはV1532試験がより重要といえる。

(8) IPASS

IPASS試験は、アジアにおいて、腺癌で、かつ喫煙歴のないまたは軽度の喫煙歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象に、ファーストライン治療としてのイレッサの有効性等をカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法と比較した試験である。

主要評価項目とされた無増悪生存期間の中央値が、イレッサ群6.7か月、対照群5.6か月で、イレッサ群が対照群に対する優越性を示したとされるが、全生存期間においては有意差は示さなかった。

また、サブグループ解析では、EGFR遺伝子変異陽性群においては、イレッサの(死亡または病勢進行の)ハザード比0.48だったのに対し、EGFR遺伝子変異陰性群においては、ハザード比2.85、腫瘍縮小率は1.1%であり、イレッサはEGFR遺伝子変異陰性患者に対しては無効であることが示された。

(9) WJTOG3405

WJTOG3405は、EGFR遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない進行または術後再発の非小細胞肺癌患者を対象として、イレッサとシスプラチン+ドセタキセル併用化学療法を比較した試験である。

主要評価項目とされた無増悪生存期間の中央値が、イレッサ群9.2か月、対照群6.3か月で、イレッサ群が対照群に対する優越性を示したとされる。全生存期間については解析が終了していない。

(10) NEJ002

NEJ002試験は、EGFR遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない非小細胞肺癌患者を対象として、イレッサとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法を比較した試験である。

主要評価項目とされた無増悪生存期間の中央値が、イレッサ群10.8か月、対照群5.4か月で、イレッサ群が対照群を有意に上回ったとされるが、全生存期間についてはやはり有意差は示さなかった。

(11) 小括

① 現在の適応に対する有効性

以上に見たイレッサの第Ⅲ相臨床試験のうち、INTACT1、2、ISEL、SWOG0023、V1532、及びINTERESTの6試験

は、EGFR遺伝子変異による対象患者の絞り込みを行わず、また延命効果についての最も信頼性の高いエンドポイントである全生存期間を主要評価項目としている。したがって、わが国における適応である「手術不能または再発非小細胞肺癌」に係るイレッサの有効性は、これら6試験の結果をもって判断される。

しかるに、上記6試験のうち5試験が、延命効果の証明に失敗している。特に、日本人を対象とし、わが国の承認条件を充たすために行われたV1532試験において延命効果の証明に失敗したことは、きわめて重要である。「承認条件」の本来の意味からすれば、V1532試験により承認条件を充たすことができなかったことの一事をもって、イレッサは承認の根拠を失ったと言わなければならない。INTERESTにおいてはドセタキセルに対する非劣性を証明したとされるが、ほぼ同一のデザインにより国内で行われたV1532による結論を覆すものとは到底なり得ない。したがって、現在のわが国の適応である「手術不能または再発非小細胞肺癌」に係るイレッサの延命効果は、現時点において認められないといえる。

#### ② EGFR遺伝子変異陽性患者に対する有効性

一方、IPASSのサブグループ解析においてEGFR遺伝子変異陽性患者に対する有効性が示唆され、対象をEGFR遺伝子変異陽性患者に限定したWJTOG3405及びNEJ002においては、無増悪生存期間について既存化学療法群に対する優越性を証明したとされている。

しかし、これら3試験はいずれも代替エンドポイントである無増悪生存期間を主要評価項目としたものであり、副次的評価項目とされた全生存期間については有意差が検出されていない。また、INTACT1及び2のEGFR遺伝子変異陽性患者群を対象としたサブグループ解析では、イレッサは全生存期間についてプラセボに対する優越性を示していないし、最

近発表されたIPASSの最終解析結果でも、全生存期間についてはイレッサと対照群との間に有意差はなく、EGFR遺伝子変異陽性患者群でも同様に有意差は認められなかった。これらを考慮すれば、EGFR遺伝子変異陽性患者に対する延命効果も、なお証明されたとは言い難い。

#### ③ EGFR遺伝子変異陰性患者に対する有効性

これに対し、IPASS試験のサブグループ解析では、EGFR遺伝子変異陰性群の腫瘍縮小率が1.1%となっており、遺伝子変異陰性群では延命効果がないことが明らかとなったといえる。

### 4 安全性

#### (1) 報告死亡例数

イレッサは、その承認直後から重篤な間質性肺炎・急性肺障害の副作用報告が相次ぎ、承認から約3か月後の2002年10月15日までに報告死亡例が13例に及び、同日緊急安全性情報が発出された。承認初期の報告死亡例数は、2002年(7月以降)が180人、2003年が202人ときわめて多数に及んだ。その後間質性肺炎の危険性が周知されたことや度重なる安全対策の改定により減少しているものの、報告死亡例数はなお年間数十例の高水準が続いており、2010年3月末までに累計810例に達している。

#### (2) プロスペクティブ調査

プロスペクティブ調査は、イレッサの副作用発現頻度及び危険因子(発症危険因子、予後因子)をできるだけ速やかに明らかにする目的で、2003年6月から2003年12月の間に登録された3322例について行なわれた調査である。

その結果、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症率は5.81%(193例/3,322例)、そのうち死亡率は2.5%(83例/3,3

22例)で、急性肺障害・間質性肺炎からの死亡転帰は38.6%(85例/220例)となり、高い発症率と致死率を示した。

(3) ケースコントロールスタディ

コホート内ケースコントロールスタディは、①非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎の発症を化学療法投与例と比較することによって相対リスクを推定すること、及び②治療中の非小細胞肺癌患者における急性肺障害・間質性肺炎の発症率を推定すること、を目的に、2003年11月から2006年2月にかけて行なわれた試験である。

その結果、非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスクは、化学療法投与例に対し3.23倍であることが示された。

(4) 国内第Ⅲ相試験での発生状況

NEJ002試験におけるNCI-CTCグレード3以上の毒性の発現率はイレッサ群41.2%に対し、化学療法群は71.7%で、化学療法群の方が有意に高かったが、イレッサ群では重度の間質性肺炎が133例中3例発生し、うち1例が死亡した。化学療法群には重度の間質性肺炎例はなく、また死亡例も0であった。

5 まとめ

(1) 現在の適応の継続は許されない

前述のとおり、現在のわが国の適応である「手術不能または再発非小細胞肺癌」に係るイレッサの延命効果は、現時点において認められない。すなわち、イレッサは、薬事法第14条第2項3号イにいう「申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき」に該当する。したがって、「手術不能または再発非小細胞肺癌」の適応を継続して認めることは、許されない。

(2) これまでの国の対応の問題点

このような判断は、本来、承認条件として行われたV1532試験の結果報告後速やかになされるべきであった。

イレッサに「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さら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」との承認条件が付されたのは、承認段階では第Ⅲ相臨床試験による延命効果の確認がなされていなかったためであり、承認条件として行われたV1532試験の目的は、イレッサの延命効果の有無を確認することにあつたはずである。その延命効果の証明に失敗したイレッサは、承認条件を充たすことができなかったことになる。したがって、厚労省としては、V1532試験の結果が明らかとなった時点でイレッサの新規患者に対する投与を禁止すべきだったのであり、アストラゼネカ社がイレッサの販売継続を望むのであれば、あらためて臨床試験を行って有効性の認められる適応の範囲を明らかにし、有効性の証明された適応について新たに承認を行うのがあるべき姿である。

にもかかわらず、厚労省は、V1532の試験結果を、「1又は2レジメンの化学療法歴を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はないと考えられた」として、ドセタキセルとイレッサの優先関係の問題にすり替え、イレッサの承認に何ら見直しを加えなかった。その結果、何ら有効性がなく、副作用の危険性にのみさらされるEGFR遺伝子変異陰性患者に対する投与が継続されてしまったのであり、このような厚労省の対応は厳しく非難されなければならない。

(3) 再審査によりとるべき措置

V1532試験の結果発表後、近年行われているEGFR遺伝子変異陽性患者に対する第Ⅲ相試験においても、真のエンドポイントである全生存期



間による延命効果は証明されていない。したがって、現時点においても、イレッサは新規患者に対する投与を禁止するのが筋であろう。しかし一方で、イレッサは、その延命効果について否定的な臨床試験結果が次々と明らかになったにもかかわらず、適切な規制措置が採られないまま推移したことによって、現在臨床現場において広く使用されている状況にある。再審査にあたっては、上記のような実情が考慮されることも考えられるが、その場合であっても、延命効果のないことが明らかなEGFR遺伝子変異陰性患者に対する投与は到底許されるべきではない。よって、少なくとも、EGFR遺伝子変異陰性患者に対するイレッサの使用は禁止すべきである。

また、EGFR遺伝子変異陽性患者に適応を限定して一般臨床に用いられた場合のイレッサの安全性は未知数である。イレッサの副作用死亡報告数は、近年減少傾向にあるものなお抗癌剤の中でトップクラスの多さであることや、NEJ002試験において、専門性の高い医療機関で十分な管理の下に行われているにもかかわらず、115例中3例に重度の間質性肺炎を発症しうち1例が死亡していることなどからすれば、適応の限定を新たな承認に準ずるものと考え、以降の投与症例について全例登録を義務づけて、安全性情報の収集に万全を期すとともに、その使用成績を公開すべきである。

さらに、イレッサが、日本人に対する臨床試験において延命効果を確認されていないことは、患者の意思決定にとって重要な情報であるから、投与にあたっては事前にこれを説明し、患者の理解と納得を得た上で使用することを徹底すべきである。

#### (4) 最後に

イレッサは、申請から約5か月という前例をみない短期間で承認されながら、承認後半年の間に180人、2010年3月末までに810人という副作用死亡例を発生させた。その承認審査は拙速との評価を免れず、その後副作用の危険性が明らかとなり、また延命効果を否定する臨床試験結果が次々

と現れた際の対応もきわめて不十分であった。そのことは、米国では2005年6月に新規患者への投与を禁止し、EUでは2009年7月にEGFR遺伝子変異陽性患者に限定した承認を与えるまで承認を与えず、いずれも日本のような大規模な副作用被害の発生をみていないことから明らかである。

「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言にも見られるように、イレッサでの失敗は、日本の薬事行政に多くの教訓をもたらした。厚生労働省は、これを真摯に受け止めて、再審査にあたっては、イレッサの有効性及び安全性を厳しく審査し、適切な措置を講ずるべきである。