

厚生労働大臣 坂口 力 様

2003年2月28日

**イレッサ（ゲフィチニブ）の使用中止に関する要望書**

NPO法人医薬ビジランスセンター

理事長 浜 六郎

医薬品・治療研究会

代表 別府 宏圀

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻  
健康解析学講座 薬剤疫学分野

教授 福島 雅典

**要望事項**

1. イレッサ（ゲフィチニブ）の販売及び使用を中止させること
2. 市場に出ているイレッサを回収させること
3. イレッサの臨床試験（市販後臨床試験を含む）も中止させること

**要望理由のまとめ**

1. イレッサは安全性にきわめて重大な問題があり、現時点の資料から、危険の方が利益よりも大きいと推測される。
2. 現存する肺癌治療より優れる点がある可能性は極めて少ないと考えられる。
3. 承認までの安全性に関する重要な情報が開示されず、むしろ秘匿されていると考えられる。
4. この問題の重大性に鑑み、イレッサの審査過程が第三者にも検証可能となるよう、本要望書とは別に、重点的項目について公開質問書を提出したが、回答を待つ間にも、多数の被害者が生まれることが憂慮される。

イレッサ錠（ゲフィチニブ；アストラゼネカ社）による肺傷害を主とする重篤な害反応による死亡例の多発について、私たちは重視し、種々の場で取り上げてきました。

しかし、厚生労働省の対策は遅々として進まない中、被害の数は増加の一途をたどっており、有害性に関する新たな事実が次々に明らかになってきています。承認前に判明していた有害性を示す動物実験結果を審査当局に提出しなかっただけでなく、研究者による研究結果の発表が妨害されていたことや、医師により最も重篤なランク（グレード4）として報告されていたイレッサによる副作用報告の重症度ランクが、厚労省の記録では低くなっているなど、途中で操作が加えられたことが明らかになってきました。

また、日本の臨床試験における有害事象の頻度、有害事象による死亡、副作用による死亡の頻度が、外国での臨床試験における頻度と比較してあまりにも低いこと

にこれまで注目していたところ、市販後の副作用死亡率はすでに臨床試験時の4倍もの高頻度となってきました。

ソリブジン事件やピモベンダンなど、これまでの臨床試験において有害事象の重症度や試験物質との関連を軽く分類するのが、日本の臨床試験の一般的な方法でした。この傾向は、最近のピオグリタゾン（アクトス）の臨床試験でも同様でした。

上記と同様のことが、日本におけるイレッサの臨床試験においても繰り返されているとすれば、外国に比較して低い有害事象死亡率、副作用死亡率は、すべての生データが開示され、再検討されるまでは信頼できないと考えます。

この点は、当初から指摘してきましたが、今まさしく、このことが証明されつつあるといえます。

この問題の重大性に鑑み、イレッサの審査過程が第三者にも検証可能となるよう、本要望書とは別に、重点的項目について公開質問書を提出しましたが、回答を待つ間にも、多数の被害者が生まれることが憂慮されます。

一日も早く、イレッサ（ゲフィチニブ）の販売および使用を（臨床試験による使用も含め）中止されますよう、要望いたします。

#### 連絡先：

NPO法人医薬ビジランスセンター

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1, 502

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

厚生労働大臣 坂口 力 様

2003年2月28日

## イレッサ（ゲフィチニブ）に関する公開質問書

NPO法人医薬ビジランスセンター

理事長 浜 六郎

医薬品・治療研究会

代表 別府 宏圀

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻  
健康解析学講座 薬剤疫学分野

教授 福島 雅典

### はじめに

イレッサ錠（ゲフィチニブ；アストラゼネカ社）による肺傷害を主とする重篤な害反応による死亡例の多発について、私たちは重視し、種々の場に取り上げてきました。

しかし、厚生労働省の対策は遅々として進まない中、被害の数は増加の一途をたどっており、有害性に関する新たな事実が次々に明らかになってきています。承認前に判明していた有害性を示す動物実験結果を審査当局に提出しなかっただけでなく、研究者による研究結果の発表が妨害されていたことや、医師により最も重篤なランク（グレード4）として報告されていたイレッサによる副作用報告の重症度ランクが、厚労省の記録では低くなっているなど、途中で操作が加えられたことが明らかになってきました。

また、日本の臨床試験における有害事象の頻度、有害事象による死亡、副作用による死亡の頻度が、外国での臨床試験における頻度と比較してあまりにも低いことにこれまで注目していたところ、市販後の副作用死亡率はすでに臨床試験時の4倍もの高頻度となってきました。

ソリブジン事件やピモベンダンなど、これまでの臨床試験において有害事象の重症度や試験物質との関連を軽く分類するのが、日本の臨床試験の一般的な方法でした。この傾向は、最近のピオグリタゾン（アクトス）の臨床試験でも同様でした。

上記と同様のことが、日本におけるイレッサの臨床試験においても繰り返されているとすれば、外国に比較して低い有害事象死亡率、副作用死亡率は、すべての生データが開示され、再検討されるまでは信頼できないと考えます。

この点は、当初から指摘してきましたが、今まさしく、このことが証明されつつあるといえます。

そこで、この問題の重大性に鑑み、イレッサの審査過程が第三者にも検証可能となるよう、以下の点につき重点的に質問するとともに、該当情報が一日も早く徹底的に開示されることを望みます。

なお、回答は2003年3月18日までに書面でお願い申し上げます。

## 情報開示されるべき項目

### 【1】動物実験

- (1) 反復毒性試験  
ラット、イヌ、それぞれの、予備試験、1カ月、6カ月試験の実施日、実施施設名もふくめ、報告書原本のすべて
- (2) 東京女子医大（永井厚志教授）によるブレオマイシンとの併用による肺傷害増強に関する実験結果
- (3) アストラゼネカ社が実施しているはずの上記東京女子医大による実験の追試結果
- (4) 臨床例で間質性肺炎を観察した後に実施したと考えられる肺毒性に関する動物実験結果

### 【2】第I相、第II相臨床試験

- (1) すべての有害事象による死亡例（死亡に至る有害事象）および、有害事象によるイレッサ中止例の個別の経過
- (2) 日本の臨床試験においてはすべての死亡例、有害事象によるイレッサ中止例の個別の経過
- (3) とくに、第I相臨床試験（1839IL/0005）における2人の「死亡に至る有害事象例」（呼吸窮迫症候群と肺炎）の詳細な経過
- (4) No39臨床試験における、p507表ト-113の欄外に記載された、集計に含まれていないとされる500mg群の4例の死亡例の詳細な経過
- (5) 日本における臨床試験（V1511）については、全死亡例および表ト28（p426）中、重篤であることが疑われるメレナ（5人）、血尿（5人）、呼吸困難（1人）、低酸素症（1人）の症例の詳細な経過報告

### 【3】第III相臨床試験（INTACT-1、INTACT-2）

第III相臨床試験（INTACT-1、INTACT-2）における、有害事象や副作用、それぞれによる死亡の頻度を、プラシーボ群、イレッサ250mg群、500mg群に分けて集計した結果

### 【4】イレッサ使用患者数、販売量データ

- (1) 期間別（※）イレッサ使用実患者数（推定）
- (2) 期間別（※）イレッサ販売数量（推定）  
（※時期の分類は表1参照）

## 質問の理由

### 【1】動物実験

#### (1) 反復毒性試験

ラット、イヌ、それぞれの、予備試験、1カ月、6カ月試験の実施日、実施施設名もふくめ、報告書原本のすべて

#### (2) 東京女子医大（永井厚志教授）によるブレオマイシンとの併用による肺傷害増強に関する実験結果

#### (3) アストラゼネカ社が実施しているはずの上記東京女子医大による実験の追試結果

#### (4) 臨床例で間質性肺炎を観察した後に実施したと考えられる肺毒性に関する動物実験結果

上記(1)の毒性試験においてアストラゼネカ社は、「剖検およ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なかった。」「ラット1カ月及び6カ月、イヌ1カ月間投与毒性試験においても呼吸器系に本薬に起因する異常所見は認められなかった。」と表現している。

「呼吸器系の異常所見は認められなかった。」でなく、「本薬に起因する異常所見は認められなかった。」と、呼吸器系に何らかの異常所見を認めた可能性を含んだ表現である。

これだけ多数の種々の用量で毒性試験をし、いくつかの肺毒性を示唆する所見が反復毒性試験にあり、臨床試験での重篤な有害事象の約半数、市販後では90%以上が肺の異常であるにもかかわらず、毒性試験で肺の異常所見（イレッサと関連ある異常所見）が全くなかったということは考えられないことである。

しかも、アストラゼネカ社は2001年8月には、イレッサの肺毒性の動物実験データを把握していた。この動物実験データは東京女子医大（永井厚志教授）において実施されたものである。6週齢ICRマウスに経気管的にブレオマイシン(5mg/kg)を注入し、その1時間前及びブレオマイシン注入後週5日、3週間にわたり経口的にイレッサ(200mg/kg)または対照基液のみを投与した。3週目に検討したところ、イレッサ投与群は対照群に比し、肺線維化の程度が高度で、肺コラーゲン量も有意に増加していた。ブレオマイシン投与後に肺胞上皮細胞におけるEGF受容体のリン酸化と細胞増殖が認められたが、イレッサ投与群では抑制された。この報告は、考察で、「EGF受容体の活性化は、ブレオマイシン肺線維症における肺胞上皮の修復に重要な役割を果たしていることが示唆され、イレッサ投与はブレオマイシン肺線維症を増悪させうる。肺線維症を合併する肺癌患者に対するEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤の投与は慎重に行うべきであると考えられた。」としている。

さらに、この結果は2001年8月アストラゼネカ社に伝えられ、さらに実験が重ねられ、02年5月までに「イレッサが傷ついた肺の回復を妨げる」との結論がアストラゼネカ社に連絡され、アストラゼネカ社の許可を受け02年6月に研究会で発表された、とされている。ところが、報道によれば、2001年10月、2002年5月に開催予定のアメリカ胸部学会に発表しようとしたところ、アストラゼネカ社に拒

絶され国際学会への発表を断念した。イレッサ提供の際の契約に「実験結果は承諾なしに第三者へ提供しない」という条項があったために拒絶されたものである。

上記の経過からすれば、イレッサの肺毒性に関してアストラゼネカ社は、承認前に十分認識を持つに至ったと考えられる。その過程を明かにするために、これらの情報、資料は不可欠である。

また、厚労省にとっても、アストラゼネカ社がイレッサの重大な肺傷害性を認識するに至ったと考えられるこれらの実験結果データは、入手しておくべき重要な情報である。したがって、入手していないとすれば、早急にそれらの情報をアストラゼネカ社から入手すべきであると考ええる。

## 【2】第Ⅰ相、第Ⅱ相臨床試験

- (1) すべての有害事象による死亡例（死亡に至る有害事象）および、有害事象によるイレッサ中止例の個別の経過
- (2) 日本の臨床試験においてはすべての死亡例、有害事象によるイレッサ中止例の個別の経過
- (3) とくに、第Ⅰ相臨床試験（1839IL/0005）における2人の「死亡に至る有害事象例」（呼吸窮迫症候群と肺炎）の詳細な経過
- (4) No39 臨床試験における、p507 表ト-113 の欄外に記載された、集計に含まれていないとされる500mg 群の4例の死亡例の詳細な経過
- (5) 日本における臨床試験（V1511）については、全死亡例および表ト28（p426）中、重篤であることが疑われるメレナ（5人）、血尿（5人）、呼吸困難（1人）、低酸素症（1人）の症例の詳細な経過報告

臨床試験時の4倍超の副作用死亡率は臨床試験での診断の甘さを示している。副作用死亡率は、単独使用での臨床試験における副作用死亡率0.3%をはるかに超え、すでに1.3%と、臨床試験時の4倍以上にもものぼっていることが、厚労省からのデータによってすでに判明した。市販後は合併症を有する患者に処方されることが多いとはいっても、一般には十分な観察がなされる臨床試験の方が副作用報告率は高いものである。

ところがイレッサの場合は逆に、市販後の方が高くなり、しかも時間を経るにしたがって、死亡率が増加している。副作用死亡率が臨床試験の4倍にも増えたことは、臨床試験における「副作用」の判断がかなり甘かったことを物語っている。

報道によれば、グレード4（致命的例）の間質性肺炎例と医師が報告した例が、厚労省の集計時の分類では、グレード3（致命的ではない例）に分類されていた。イレッサの第Ⅰ相から第Ⅲ相まで、合計2807人の臨床試験中、死亡に至る有害事象は170人（6.1%）であった。このうち、日本からの報告では、死亡に至る有害事象は、133人中1人（0.8%）であり、市販後の副作用死亡率（1.3%）よりも低いほどである。諸外国の臨床試験の頻度とは著しく異なる。

この数字は、日本における有害事象の医師の捉え方自体にも問題はありうるが、

アストラゼネカ社によって、報告段階でさらに軽い方に分類され、審査当局に報告されている可能性がある。

したがって、上記のデータ（原資料）は、毒性試験による肺傷害のデータとともに、臨床試験における有害事象の再評価に極めて重要な資料であり、さらに血中濃度と死亡、有害事象、副作用発現との関連の分析にも重要な資料となる。

### 【3】第 III 相臨床試験（INTACT-1, INTACT-2）

第 III 相臨床試験（INTACT-1, INTACT-2）における、有害事象や副作用、それぞれによる死亡の頻度を、プラシーボ群、イレッサ 250 mg 群、500 mg 群に分けて集計した結果

公開された新薬承認情報集（申請資料概要）には、第 III 相臨床試験（INTACT-1, INTACT-2）の死亡に至る有害事象例や副作用例は、プラシーボ群とイレッサ 250mg 群、イレッサ 500mg 群を合わせた頻度しか出されていない。対象者合計 2130 人中死亡に至る有害事象は 136 人（6.4%）であった。イレッサ群はプラシーボ群に比較して有害事象死亡率は高いと予想されるから、イレッサ群の有害事象死亡率はさらに高くなることが考えられる。

INTACT-1 も、INTACT-2 も、細胞傷害性のある化学療法剤（抗がん剤）にイレッサを上乗せするか否かで生存期間の違いを検討したものである。ちょうど、ブレオマイシンで傷害しておいて、イレッサがどう影響するかをみたマウスの実験の方法と同様の影響を、ヒトで見たものとも考えることもできる。

しかも、イレッサは 2 用量であり、プラシーボ群との比較がされている。したがって、有害事象におけるイレッサの影響の検討にはもっとも参考となる臨床試験である。死亡に至る有害事象、重篤な有害事象がじっさいに有害反応（副作用）と分類すべきではなかったのかを検討するために不可欠である。

この臨床試験結果は未だ公表されていないが、厚労省がこのデータを入手しているなら早急に分析して、公表すべきである。また、未入手であれば、早急に入手すべきである。

このデータ公表の必要性の優先順位は極めて高い。

### 【4】イレッサ使用患者数、販売量データ

(1) 期間別（※）イレッサ使用実患者数（推定）

(2) 期間別（※）イレッサ販売数量（推定）

（※時期の分類は表 1 参照）

イレッサによる死亡率の推移を薬剤疫学的手法で検討する際の基本的データとして、使用患者数と、販売数量が必須である。

国は国民の安全をはかるため、医薬品の安全性に関する検討をするに際して、科学的に正しい方法で死亡率の分析をする必要がある。厚労省では、緊急情報を出し、

12 月末に対策を公表した後に症例死亡率が減少したことが、これらの対策が有効であったことを示しているとしているが、これは手前勝手な解釈である。実際には症例死亡率も経過とともに増加しているからである（表 1 参照）。

表 1 副作用発症時期別に集計した副作用症例死亡率（註 a）の  
対策後経過期間による違い（副作用発現日により対策前後で比較）

	A) 2002. 12. 5	B) 2003. 2. 6	C) 2 カ月後
	厚労省説明 (%)	公表時説明 (%)	
1. 情報発出前（10/15 日まで）	41.3	→ 48.5	→ ?
2. 情報発出後（10/16～11/25（23））	14.7	→ 35.7	→ ?
3. 情報発出後（10/15 頃～12/25（23））		31	
4. 12 月末対策後（12/26 以降）		20	→ ?

註 a：副作用例数に対する副作用死亡数の比率（%）

緊急情報が出される前の副作用症例死亡率は緊急情報が出た後 1 カ月目の集計では 41.7% が、3 カ月後には 48.5% となり、緊急情報が出た後約 1 カ月間の症例死亡率は、14.7% であったのが 35.7% となった。経過とともに、死亡例が増加していることが明らか。したがって、12 月末の対策後 1 カ月間の症例死亡率が 20% であったことは、何ら対策の有効性を証明するものではない。この 20% が、3～4 カ月後には 30～40% にも上昇する可能性が十分に残されているからである。

誤りの原因は、1) 副作用発現日で集計すると、集計時期の近くでは生存例が多く報告され、2) 対策後は死亡例の報告手控えがありうる点である。

イレッサの副作用死亡に対する影響の大きさの推移を検討するために最もよい指標は、イレッサ使用者数（または使用錠数）に対する副作用死亡者の比率を時期別に見ることである（もちろんこの場合も死亡者は後から増加してくるので、安定した数字は数カ月後でなければ明らかにはならないことに注意する必要がある）。

その計算に必要なデータとして、時期別の使用者数と使用錠数（販売錠数）を医薬ビジランス研究所からアストラゼネカ社に問い合わせていたが、推定処方錠数（売上錠数）は公表していない旨、2 月 18 日に回答があった。

厚労省は必要な数字をアストラゼネカ社に求め、正確な死亡率を計算すべきである

## 【5】おわりに

2003 年 1 月 24 日毎日新聞は、厚労省審査管理課がイレッサの承認過程を検証しないことを決めたことを報じました。「年末の検討会で、審査過程で使用した資料や報告書を示して説明した。問題があれば指摘があるはずだがなかった」ためであるとされました。

この検討会では、安全な使用方法のみが検討され、審査過程は全く検討もされま



せんでした。しかし、NPO法人医薬ビジランスセンター、医薬品・治療研究会、薬害オンブズパーソン会議などが審査過程を問題にしています。

本質問で指摘した情報・資料を明らかにし、十分に検討してこそ、イレッサの有効性と安全性のバランス、および審査過程を検証することになるはずです。

国としての速やか、かつ真摯な回答を期待します。

### 【参考文献，参考資料】

- 1) 浜六郎，参議院厚生労働委員会における参考人としての発言（2002.12.2）
- 2) 医薬品・治療研究会，TIP 17:134-138，2002
- 3) NPO法人医薬ビジランスセンター，『薬のチェックは命のチェック』No 9，2003.1
- 4) 医薬ビジランス研究所/ NPO法人医薬ビジランスセンター，『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版「イレッサ情報」
  - No 1 2002.12.17号 がんより怖いイレッサ
  - No 2 2002.12.20号 イレッサ関連死亡は厚労省発表の約10倍あるはず
  - No 3 2002.12.28号 1週以内に発症すれば死亡率8割
  - No 4 2003.01.06号 個人差30～100倍は代謝能力の違いが大きく関与
  - No 5 2003.01.10号 承認前使用は，情報完全開示を前提とすべき
  - No 6 2003.01.27号 イレッサのターゲットは体のすべての細胞
  - No 7 2003.02.09号 毒性試験で危険明らか：毒性死がヒト用量～3倍量で
  - No 8 2003.02.15号 イレッサの副作用死亡率は増加している
  - No 9 2003.02.21号 症例死亡率15%→36%に増（緊急情報後1カ月）
- 5) 医薬ビジランス研究所，医薬品・治療研究会，薬害オンブズパーソン会議委託研究報告書「イレッサの有効性と安全性に関する文献的調査研究」2003年1月31日 <http://www.yakugai.gr.jp/doc/030131.pdf>
- 6) 浜六郎 ゲフィチニブ（イレッサ）承認の問題点(1) 審査過程の徹底的見直しが必要。TIP, 18: 5-10, 2003
- 7) 浜六郎 ゲフィチニブ（イレッサ）承認の問題点(2) 承認前に判明していた肺毒性；承認前根拠データの徹底開示を。TIP, 18: 5-10, 2003
- 8) 薬害オンブズパーソン会議の2002年12月23日付け公開質問書に対するアストラゼネカ社の回答（2003年1月14日付け）
- 9) 医薬ビジランス研究所/医薬品・治療研究会の質問に対する，アストラゼネカ社の回答（2003年1月31日付け）

### 連絡先：

NPO法人医薬ビジランスセンター

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1, 502

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347