

2005年1月18日

ゲフィチニブ検討会委員 殿  
厚生労働省医薬食品局安全対策課御中

NPO 法人医薬ビジランスセンター (NPOJIP) 代表 浜 六郎  
医薬品・治療研究会 (TIP) 代表 別府 宏園

要望書：イレッサ（ゲフィチニブ）問題検討に際して考慮いただきたいこと、ならびに、緊急要望事項について

### 【1】考慮いただきたい点（まとめ）

1. ヒト用量レベル（常用量の0.5～1.8倍）で同程度に動物が死亡。イレッサに起因する腎乳頭壊死などがあり、間質性肺炎を思わせる所見もあったが、病理所見が開示されない
2. 第I/II相～II相試験の有害事象死6%（3～13%）は、市販後の副作用死亡率約3%（1～11%）と同レベルで、その多くが肺病変で副作用死であった
3. 2つのINTACT（合計で2000人余りが対象）の結果は、すでに「ゲフィチニブに上乘せ延命効果なし」だけでなく、どちらかといえば寿命短縮の傾向すらあった
4. 今回明らかになったISEL試験（1700人が対象）の結果でも「ゲフィチニブに延命効果はなし」であった
5. 東洋人の喫煙歴なし群の背景因子に大きな偏り（バイアス）があり得る
  - a)日本人を除く東洋人での延命効果の可能性は疑問
  - b)東洋人の「喫煙歴なし群」の背景因子には大きな偏りがあると考えられるべき
  - c)中間解析といえども比較群どうしの背景因子は提示しなければならない
6. IDEAL-1から延命効果の判定は不可能である
  - a)IDEAL-1はプラシーボ対照試験ではない
  - b)IDEAL-1の有害事象死亡率、副作用死亡率は低すぎるなど不自然。副作用死亡例の脱落の可能性など疑問が多い
  - c)IDEAL-1の多変量解析結果では反応率に民族間の差はない
7. 現時点では生存期間延長は日本人でも期待できないと考えるべき  
結論として、今回提示されたISEL試験の結果を踏まえたとしても（東洋人か否か、喫煙歴の有無などによる後層別解析を含む）、現時点までに明らかにされた上記2つのINTACTを含むプラセボ対照試験、IDEAL-1、2、動物実験結果およびその他の臨床試験における有害事象の出現頻度等を総合的に考慮した場合、日本人においてもイレッサによる生存期間の延長は期待できないとほぼ結論することができる
8. イレッサの市場からの回収も視野に入れた対応策を検討中とのFDAの声明、欧州では承認されそうにないとの見通しから承認申請を取り下げたとの扱いは、いずれも当然の措置であると考えられる。

## 【2】緊急要望事項

NPO 法人医薬ビジランスセンター(NPOJIP)と医薬品・治療研究会(TIP)は、薬害オンブズパーソン会議とともに、2003年に、イレッサの承認取り消し、販売中止、データの全面公開を求める要望書を提出するとともに、イレッサ情報公開請求訴訟を提起してきたところです。

ISEL 試験の部分的公表および FDA の声明、欧州での対応なども検討し、改めて、イレッサの承認取り消しと販売中止、承認申請データの全面的公開を求めます。ISEL 試験の結果だけでなく、承認の根拠となった毒性試験や臨床試験データを含めて詳細な再検討が必要と考えます。

もとより、現在イレッサを使用中の患者さんに対しては、ベスト・サポーターティブ・ケア (BSC:最善の支持療法) ができているかどうかを見直し、代替薬への移行を含めた十分な医療上の配慮がなされるべきと考えます。

なお、ISEL 試験の結果を適切かつ批判的に検討するために必要な情報は、以下の「【3】考慮いただきたい点 (その詳細と理由)」において触れますが、末尾に別紙としてまとめておきましたので、ご参照ください。

## 【3】考慮いただきたい点 (その詳細と理由)

(特別断りがないかぎり、根拠の大部分はイレッサ錠の新薬承認情報集です)

1. ヒト用量レベル (常用量の 0.5~1.8 倍) で同程度に動物が死亡。イレッサに起因する腎乳頭壊死などがあり、間質性肺炎を思わせる所見もあったが、病理所見が開示されない

### a)動物でもヒトと同程度の死亡率

AUC が、血中濃度の滞留時間をも考慮したもっとも包括的な薬物動態学的パラメータです (ICH<sup>11</sup>)。この AUC による換算で求めたイヌ 10%死亡用量は、ヒト用量に換算して 125mg~300mg でした。またラット 7%死亡用量はヒトに換算して 450mg でした (イヌ、ラットとも 6 か月毒性試験)。ヒト常用量~やや多い量でほぼ 7%~10%の動物が死亡することを示しています。これはヒトにもその用量で数%~10%が死亡し得ることを示唆します。

### b)ほぼヒト用量でイレッサに起因する腎乳頭壊死など臓器傷害

ヒト用量換算 300mg を使用したイヌには房室伝導障害や角膜炎症細胞浸潤、腎乳頭壊死などが認められていますし、アストラゼネカ社自身、これらの所見をいずれもイレッサに起因すると推定しています。

### c)間質性肺炎を思わせる所見があるが、病理所見が開示されない

イヌの慢性毒性試験では、発熱と白血球増加、肺相対重量の増加が認められています。これらの所見を総合すればイレッサに起因する肺炎 (間質性肺炎) が生じた疑いが濃厚です。ところがその病理所見は新薬承認情報集には記載されていませんし、その病理所

見をアストラゼネカ社に求めたところ、「本剤に起因する異常所見は認められなかった」との回答であり、異常所見自体は存在していたことを認める表現をしています。その異常所見を明らかにして、改めて検討する必要性があると考えます。

そこで、私たちは厚生労働省にこの所見の開示を求めています。現在のところ開示されていません。

## 2. 第 I 相、I/II 相、II 相試験の有害事象死約 6% (3~13%) は、市販後の副作用死亡率約 3% (1~11%) と同レベルで、その多くが肺病変で副作用死であった

### a) 有害事象死 11 例中全例の関連が全否定された第 I 相

試験の一つでは有害事象死 2 例があり、第 I/II 相試験の一つでは 9 例の有害事象死がありながら、全例「副作用ではない」とされました。

「副作用でない」ということは、イレッサと「関連が全くない」「可能性も全くない」と考えられたことを示しています。

そもそも臨床試験の第 I 相~I/II 相において、「関連が全くない」などと「全否定」することなど不可能なことです。それをしているのです。

そして、動物実験結果からすれば、以下に示すように急性呼吸窮迫症候群など「関連が否定できない」というより、むしろ積極的に「関連あり」と考えるべき害反応が「関連なし」とされたのです。この点を改めて認識していただきたいと思います。

### b) 11 例中 8 例は間質性肺炎など呼吸器疾患関連の副作用死

第 I/II 相試験の一つでは有害事象死 2 例の病変は急性呼吸窮迫症候群と肺炎、もう一つの臨床試験の病変は、急性呼吸窮迫症候群 1 例、肺炎 2 例、呼吸不全 2 例、喉からの出血など大部分が呼吸器合併症による死亡でした。急性呼吸窮迫症候群は間質性肺炎が急激に出現するものです。

これらイレッサの作用そのものに関連した害反応が臨床試験の初期の段階で捕らえられていなかったことが、イレッサの評価を初期段階で誤らせた重要な一因であると考えます。

### c) 合計 6% 程度の有害事象死は市販後副作用死亡率と同レベル

一方、市販後のイレッサによる副作用死の頻度を 2003 年 5 月の厚生労働省「ゲフィチニブ検討会」で配られた資料<sup>2-a)</sup>および Lancet 誌に公表された東北大学の例<sup>2-b)</sup>から推測すると 3.2% (12/381) となります<sup>3)</sup>。

臨床試験を合計すると、副作用死の頻度はわずか 0.3% (2/677) でしたが、有害事象死の頻度は 5.0% (33/544) (日本を除けば 6.1%) でしたから、臨床試験における有害事象死の多くが副作用死亡であったと考えられます。

イレッサの初期臨床試験における副作用死亡の評価とともに、承認の直接的根拠となった臨床試験でも、イレッサの作用そのものに関連した害反応が臨床試験の初期の段階で捕らえられていなかったことが、イレッサの承認時点の評価を誤らせた重要な一因であろうと考えます。そうした目でもう一度試験結果の再検討が必要と考えます。

d) 承認前の臨床試験において関連が否定された有害事象死例の記録も開示拒否

なお、承認前の臨床試験の安全性評価を見直す必要があるため、私たちは「関連が全否定」された有害事象死例の記録についても開示するよう厚生労働省に求めています。現在までのところ開示されていません

### 3. 2つのINTACT（合計で2000人余りが対象）の結果は、すでに「ゲフィチニブに上乗せ延命効果なし」だけでなく、どちらかといえば寿命短縮の傾向すらあった

a) INTACTの結果は、「ゲフィチニブに上乗せ延命効果なし」

2つのINTACT試験はプラチナ製剤をベースとしてイレッサの上乗せ効果をみる第III相ランダム化比較試験ですが、いずれの試験でも生存期間を延長させていません<sup>4)</sup>。

b) どちらかといえば寿命短縮の傾向

それだけでなく、シスプラチン+ゲムシタビンとの併用効果をみたINTACT-1ではイレッサ上乗せ群の生存期間がむしろ短い傾向すらありました（プラシーボ群10.9か月対イレッサ群9.9か月）。また、有害事象死亡率も多い傾向があり、プラシーボ群3.7%対イレッサ群6.6%でした。この有害事象死の頻度の差( $p=0.07$ )は、1例でもイレッサ群に有害事象死が多ければ $p<0.05$ となるほどです<sup>3)</sup>。

c) 他にも臨床試験を実施しているようだが、公表されていない

この他にも化学療法への上乗せ効果を確認するための臨床試験が実施されているようです（一時インターネット上で公表されましたが<sup>5)</sup>、現在みることができません）。論文の形では公表されていないことから、少なくとも延命効果を認めた臨床試験ではなかったものと考えられます。

### 4. 今回明らかになったISEL試験（1700人が対象）の結果でも「ゲフィチニブに延命効果はなし」であった

全例を対象とした解析では生存期間を短縮しませんでした。

データが比較的安定していて信頼できると思われる非東洋人のデータでは、喫煙歴のない群も、喫煙歴のある群も同様に全く延命効果が認められませんでした。喫煙歴なし群では、イレッサ群7.3か月対プラシーボ群7.1か月でしたし、喫煙者群では、イレッサ群5.0か月対プラシーボ群5.0か月でした。

また、この後層別解析結果では、喫煙歴のない人は、喫煙者にくらべて、イレッサ使用の有無にかかわらず寿命が長いと考えられるデータが示されています。

### 5. 東洋人の喫煙歴なし群の背景因子に大きな偏り（バイアス）があり得る

a) 日本人を除く東洋人での延命効果の可能性は疑問

今回の検討会ではISEL試験の後層別解析による、東洋人（日本人を除く）での延命効果の可能性が議論の中心になると考えられます。しかし、この後層別解析で可能性が示さ

れたのは、東洋人のうち「喫煙歴なし」群のみであることに注意が必要ですし、それについても、以下の理由で疑問と考えます。

**b) 東洋人の「喫煙歴なし群」の背景因子には大きな偏りがあると考えべき**

東洋人の喫煙歴なし群の背景因子に大きな偏り（バイアス）があり得ることは、東洋人の生存期間を喫煙歴群と喫煙歴なし群で比較すれば一見してわかります。

i) プラシーボ群の生存期間中間値は、非東洋人では喫煙歴なし群 7.1 か月の方が、あり群 4.8 か月より長いのに、東洋人では、これが逆転して、「喫煙歴なし群」（4.5 か月）の方が、「あり群」（6.3 か月）より短いからです。

ii) 別にも述べているように（まとめおよび本文 6-c）、IDEAL-1 の多変量解析結果では、反応率に非東洋人と東洋人（日本人）との間に民族間の差は認められなかったとされています（オッズ比 1.64；95%信頼区間：0.71-3.93；新薬承認情報集 p491）。

iii) IDEAL-1 では喫煙歴は多変量解析のためのパラメータとはなっていませんし、生存期間や反応率の違いは報告されていません。

iv) 日本人肺癌患者における喫煙率が欧米人より低いことは事実ですし、喫煙歴がないことは予後良好の因子であることが分かっていますから、喫煙歴も多変量解析のパラメータとして調整すれば、民族間の差はより少なくなる方に向かうはずです。

v) ISEL の後層別解析で示された東洋人における喫煙歴なし群が全体の約 40% というのが事実であるとするなら、東洋人も日本人と同様（あるいはそれ以上に）、肺癌患者における喫煙率は低いと思われます。IDEAL-1 における日本人とそれ以外とで民族間差がなかったことを考慮すれば、ISEL においても、PS（performance status）、前治療の種類と強度、放射線治療（種類、強度）その他の前治療の有無、組織型、性別なども調整すれば、基本的に東洋人と非東洋人とで、民族間に差はなく、生存期間についても差を期待することはそもそも困難と思われます。

**c) 中間解析といえども比較群どうしの背景因子は提示しなければならない**

以上のように、ISEL 試験では、後層別解析において、対照群における生存期間中間値という基本的な情報に不自然な結果が認められますので、東洋人の喫煙歴なし群には、大きなバイアスの存在することが予想されます。

それが事実かどうかは、登録例数、脱落例数、脱落の理由、背景因子などの提示によって、明らかになると思われませんが、もしも、データ操作が加えられていた場合には、本当の背景因子は知り得ないでしょう。

**6. IDEAL-1 から延命効果の判定は不可能である**

**a) IDEAL-1 はプラシーボ対照試験ではない**

アストラゼネカ社は、イレッサの第 II 相臨床試験(IDEAL-1)の日本人結果は強固であるとしています。文献的<sup>9)</sup>には、生存期間中間値は 250mg 群、500mg 群合計で 361 日(11.9 か月、250mg 群 13.6 か月、500mg 群 11.0 か月)であったと報告されています。

しかしながら、IDEAL 1 はプラセボを対照とした比較試験ではありませんし、代理エンドポイントの腫瘍縮小効果を主エンドポイントとしています。したがって、生存期間を主エンドポイントとしたプラシーボ対照試験ではない IDEAL-1 の結果から、そもそも、延命効果の判定は不可能です。