

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

- i) 市販後の副作用死亡率 3.2% (12/381)<sup>3)</sup> であるにも関わらず、IDEAL-1 では日本人の副作用死は 0、有害事象死も 1 例のみ (102 例中 1%) であり著しく低く報告されています (副作用死は市販後と IDEAL-1 では  $p=0.057$ )。したがって、IDEAL-1 において厳密に追跡され適切に死亡例が収集されたのか疑問です。
- ii) 臨床試験では通常、登録されてもある程度の登録条件違反例や登録後の服用違反例、服用拒否例などが生じるものですが、IDEAL-1 では登録例全例が解析対象となり、追跡不能や同意撤回などによる脱落例は 3 例のみでした。この種の抗癌剤の臨床試験としては不自然と思われれます。
- iii) ソリブジン事件では、試験期間中に死亡した例が臨床試験に登録すらされなかったことになっていました<sup>7)</sup>。また、イリノテカンの臨床試験などで明らかになりましたが、「早期死亡」などの形で、害反応死亡例が臨床試験の解析から除外され、実際より安全であるかのように見られていました<sup>8)</sup>。こうした害反応死亡例が除外されていたとするならば、生存期間中央値は当然延長するでしょう。
- iv) IDEAL-1 では、文献上<sup>9)</sup>は、「シスプラチンを含むレジメンの化学療法の治療歴がある患者」が対象とされ、新薬承認情報集では「再発もしくは治療抵抗性を示した進行非小細胞肺癌患者」とされています。したがって、「化学療法を 1 クールして反応しなかった患者」が対象になりえます。
- v) 初回治療例では、生存期間中間値が 12.8 か月との報告<sup>9)</sup>がありますし、前化学療法に反応しなかった患者を対象とした臨床試験の結果としては、生存期間中間値が 10.0 か月との報告もあります<sup>10)</sup>。したがって、IDEAL-1 の日本人の試験結果が特別よいわけではありません。上記操作などが加えられれば、この程度の寿命延長は示しうると考えられます。

c) IDEAL-1 の多変量解析結果では反応率に民族間の差はなし

IDEAL-1 の反応率について、多変量解析結果は、反応率は、日本人か日本人以外では差は認められませんでした (オッズ比 1.64 ; 95%信頼区間 : 0.71-3.93 : 新薬承認情報集 p491)。IDEAL-1 の報告中では喫煙は多変量解析のパラメータにはなっていないので、先述したように、喫煙歴の有無もパラメータの一つとして解析した場合には、差が出る可能性よりも、さらに差が小さくなる可能性のほうが大きいと考えられます。

## 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ます。

## 8. FDA や欧州での取り扱いは妥当

FDA は、2004 年 12 月 17 日、ISEL 試験でイレッサに延命効果がないことが示され

たとの結果を受け、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する旨の声明を出しました。

声明では、現在イレッサを使用中の患者はすみやかに医師に相談すること、代替薬としてタキソテールやタルセバ（日本未承認）が利用できることも述べています。

また、欧州では承認申請中のイレッサを EMEA（European Medicine Agency: 欧州医薬品局）が承認する見込みがないとして、アストラゼネカ社は承認申請を取り下げたと報道されています。

これら、FDA および EMEA のイレッサに対する取り扱いは、当然の措置であると考えます。

#### 【4】緊急要望（再掲）

**日本で承認取り消し、販売中止、承認根拠データを全面開示、再点検を**

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・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。

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

## ISEL 試験を適切に検討するために必要な情報

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、「【3】考慮いただきたい点（その詳細と理由）」においても触れましたが、ここに再度まとめておきます。

### 1. ISEL 試験について

- 1) 登録例数、脱落例数、脱落の理由などを、後層別解析の比較群毎に示すこと
- 2) 主アウトカムである生存期間に関係しうる背景因子を比較群毎に示すこと  
主アウトカムである生存期間に関係しうる背景因子として、性、年齢、ステージ (IIIA、IIIB、IV)、PS(performance status)、合併症 (肝、腎、心、肺など)、肥満度、組織型 (腺癌か否か)、前治療化学療法のレジメン数、レジメンの種類と強度 (用量および回数/期間)、放射線治療の種類と強度、喫煙の有無などについて、比較群毎に示す必要がある。  
これは、東洋人と非東洋人、喫煙歴の有無別に示した場合にはそれ毎の各背景因子を示す必要がある。
- 3) 上記背景因子別に主アウトカムである生存期間を示すこと
- 4) 東洋人の肺癌患者を対象にした過去の (他の薬剤を用いた) ランダム化比較試験における喫煙歴の有無による生存期間の成績
- 5) 東洋人および日本人の肺癌患者における喫煙歴のある人の比率に関する調査結果

### 2. IDEAL 試験について

- 1) 喫煙歴の有無別を考慮した多変量解析による日本人と非日本人の反応率の比較
- 2) 同上で多変量解析による日本人と非日本人の生存期間の比較
- 3) 喫煙の有無による日本人の生存期間の比較 (用量別)
- 4) 解析対象とされた 102 例以外に、試験解析から脱落した例がなかったかどうか、102 例中追跡不能や同意撤回などによる 3 例の脱落例以外にも脱落がなかったかどうかの検証

### 3. その他、これまでに NPO 法人医薬ビジランスセンターおよび医薬品・治療研究会が求めている情報のすべて (臨床試験および毒性試験結果など)

主なものを列挙すると、以下のとおりです。

- 1) 動物の毒性試験結果、とくに 6 か月毒性試験 (ラットおよびイヌ) の病理学的所見
- 2) 第 I 相、II 相、III 相試験の詳細、特にそれら試験における有害事象死亡例の症例カード

### 4. なお、日本における第 III 相試験について一言触れておきます

日本において肺癌患者を対象としたイレッサの第 III 相試験が実施されているようです。その詳細は不明ですが、聞くところによるとドセタキセルを対照とした非遮蔽比較試験であるようです。その詳細を明らかにしていただきたいと思います。

なお、非遮蔽試験で、ドセタキセルが対照である場合は、少なくとも以下の問題があり得ると考えます。

- 1) 非遮蔽試験での評価が困難であるのは周知の事実です。ダブルダミー法を用いるべきであったと考えます。
- 2) 現在すでに、stage IIIB および IV の進行非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤とドセタキセルの組み合わせがシスプラチン単独<sup>11)</sup>、あるいは、ビノレルビン追加<sup>12)</sup>、あるいはビンデシン追加<sup>13)</sup>に対して生存期間延長効果が示され、ドセタキセルはプラチナ製剤と組み合わせて第一選択薬剤となりつつあります。
- 3) したがって、ドセタキセル単独使用を第二選択薬剤の標準治療として対照とすること自体、非倫理的である可能性が高く問題でないかと考えます。

### 参考文献

- 1) (a) ICH ガイドラインと関連情報 (安全性 : safety)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/sindex.html>  
(b) 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンスについて  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/slc/slc.html> (日本語)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/slc/slcstep4.pdf> (英語)  
(c) 「医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺」について  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/slc/slcr.pdf> (日本語)  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/slc/slcrstp4.pdf> (英語)
- 2) (a) 厚生労働省 (厚労省) 医薬局安全対策課、ゲフィチニブ安全性問題検討会配布資料 No4. 2003.5.2  
(b) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):137-9.
- 3) (a) NPOJIP 『薬のチェックは命のチェック』 インターネット速報 No15 (2003.05.05 号)  
<http://www.npojip.org/iressa/iressa13.html>  
(b) 浜六郎、TIP 「正しい治療と薬の情報」、18 : 54-58, 2003
- 4) (a) [http://www.medsessions.com/ESMO2002/frames.htm?unreal=1&session\\_id=&course\\_dir=ESMO2002](http://www.medsessions.com/ESMO2002/frames.htm?unreal=1&session_id=&course_dir=ESMO2002)  
(この site で、“intact”を search 欄に入力すると INTACT-1 と-2 の“slide”の表示ができる)  
(b) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):777-84.  
(c) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):785-94.
- 5) <http://www.iressa.com/japan/professional/product/0127VNB.pdf> (INTACT 以外のゲフィチニブの上乗せ効果をみる臨床試験についての報告)
- 6) 西脇裕ら、非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析、癌と化学療法、2004 ; 31(4) ; 567-573

- 7) (a) 医薬品・治療研究会、ソリブジン(ユースビル)薬害が教えるもの、TIP「正しい治療と薬の情報」、8:111-114, 1993  
(b) 医薬品・治療研究会、臨床試験における安全性(有害性)評価の問題点、TIP「正しい治療と薬の情報」、9(7/8):61-66, 1994  
(c) 医薬品・治療研究会、臨床試験における安全性(有害性)評価の問題点(2)、TIP「正しい治療と薬の情報」、9(9):81-84, 1994
- 8) (a) 浜六郎、臨床使用すべきでない塩酸イリノテカン、11(1):1-9, 1996  
(b) 浜六郎、イリノテカンの反復投与による蓄積毒性の増強、11(2):1-18, 1996
- 9) Masutani M, Tsujino I, Fujie T, Yamaguchi M, Miyagi K, Yano T, Takahashi N, Koya Y, Horie T. Moderate dose-intensive chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: randomized trial, can it improve survival of patients with good performance status? *Oncol Rep.* 1999 Sep-Oct; 6(5):1045-50.
- 10) Tagigawa N, Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Shibayama T, Takata I, Miyamoto H, Eguchi K, Harada M. Combination of nedaplatin and vindesine for treatment of relapsed or refractory non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46(4):272-8.
- 11) Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinos V, Tsaroucha E, Toubis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N, Alegakis A. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 1;22(13):2602-9.
- 12) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 01.
- 13) Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, Sugiura T, Kawahara M, Yokoyama A, Yokota S, Yoneda S, Matsui K, Kudo S, Shibuya M, Isobe T, Segawa Y, Nishiwaki Y, Ohashi Y, Niitani H: Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):254-61.