

2007年5月23日

厚生労働大臣 柳 澤 伯 夫 殿
アストラゼネカ株式会社 御中

抗がん剤イレッサの承認取消を求める要望書

－承認条件として実施された第Ⅲ相試験の結果を受けて－

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>

要望の趣旨

アストラゼネカ株式会社は直ちにイレッサの販売を中止し、厚生労働省は直ちにイレッサの承認を取り消すよう求める。

なお、これまでにイレッサを服用し、イレッサによる利益が得られたと担当医が判断した患者については、例外的にイレッサの使用を認める措置がとられるべきである。

要望の理由

1. これまでの経緯

アストラゼネカ株式会社（以下、「アストラゼネカ社」という。）が輸入販売する肺がん用抗がん剤イレッサ（成分名ゲフィチニブ）は、第Ⅲ相臨床試験による延命効果の確認が行われないうちに、2002年7月、承認後に第Ⅲ相試験を行う旨の承認条件付きで承認された。

イレッサは、承認前から事実上行われていた「副作用の少ない画期的新薬」との広告宣伝活動の影響もあって、市販直後から大量に使用されたが、それとともに多数の死亡例を含む重篤な肺障害の副作用被害が多発したことは周知のとおりであり、昨年9月までに676例もの死亡例が報告されている。一方で、イレッサの延命効果については、これまでに海外で行われた4件の臨床試験（INTACT-I、INTACT-II、ISEL、SWOG）でいずれも否定され、その結果、EUにおいてはアストラゼネカ社が自らイレッサの承認申請を取り下げ、米国FDAは新規症例に対するイレッサの投与を原則として禁止するに至っている。にもかかわらず、厚労省及びアストラゼネカ社は、海外臨床試験と日本の臨床現場との使用方法の違いや、ISELにおけるサブセット解析で「東

洋人」に対する延命効果が「示唆」されたこと等を根拠に、日本におけるイレッサの承認及び販売を継続してきた。

しかるに、2007年2月1日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会・安全対策調査会において、イレッサの承認条件として実施された国内第Ⅲ相試験の結果が報告され、全生存期間におけるイレッサ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことができなかったことが報告された。すなわち、日本人を対象とした国内臨床試験においてもイレッサの延命効果が証明されなかったことが明らかとなったのであり、厚労省が日本での承認継続を認めてきた前記の根拠（海外臨床試験との使用方法の違いや「東洋人」における効果）が失われたのである。

2 イレッサに付された承認条件の趣旨

抗がん剤の有効性評価は、延命効果をもって行われなければならない。1991年に取りまとめられた「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」においても、臨床的有用性を評価する第Ⅲ相試験では「必ず、延命効果をプライマリーエンドポイントとする」と規定されているところである。

しかし、イレッサは、抗がん剤の特殊性から、腫瘍縮小効果を評価指標とした第Ⅱ相試験までの結果をもって、2002年7月に承認された。すなわち、イレッサは、本来抗がん剤の臨床的有用性を証明するために必要な延命効果が確認されないまま、その承認がなされたのである。

本来要求される臨床的有用性が確認されていない状態のまま、漫然とイレッサの使用を続けることは許されるものではない。そのため、厚労省は、イレッサの承認に際し、「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」を付した。この承認条件は、上記のような抗がん剤の臨床評価方法の考え方からすれば、延命効果をプライマリー・エンドポイントとする第Ⅲ相試験により、延命効果が確認されることを要求する趣旨と解される。

3 承認条件としての第Ⅲ相試験の結果

アストラゼネカ社は、上記承認条件を実施するものとして、イレッサと抗がん剤ドセタキセルの生存期間を比較する第Ⅲ相試験（以下、「本件第Ⅲ相試験」という。）を行った。その結果は、全生存期間におけるイレッサのドセタキセルに対する非劣性を示すことはできなかった、というものであった。つまり、イレッサの延命効果は証明されなかったのである。

したがって、上記承認条件の趣旨に従えば、イレッサは、承認条件として実施された第Ⅲ相試験により臨床的有用性が否定されたものとして、速やかにその承認が見直されるべきである。

4 調査会の意見

ところが、上記第Ⅲ相試験の結果報告を受けた薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会・安全対策調査会は、事実上イレッサの従来通りの使用をほぼ認める下記の

ような意見を決定したに止まり、これを受けた厚労省も、未だ何らの対策を講じていない。

＜調査会の意見の概要＞

- 1) 1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能また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。なお、上記の結果については、患者背景、後治療の影響などが考えられるが、今回の解析結果からは、その理由を明らかにすることができなかったことから、これらの影響などについて、更に詳細な解析を実施する必要があると考えられた。
- 2) 急性肺障害・間質性肺炎の発現頻度及び死亡率を含むゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であると考えられた。
- 3) 当面の対応としては、
 - ① 現在の安全対策を継続することが適当である。
 - ② 詳細な解析結果が報告されるまでの間、予防的な対応として、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旨について、患者に十分な説明が行われるよう、企業に対し、医療関係者に速やかに情報提供するよう指導することが適当である。
 - ③ イレッサの臨床的有用性を評価するため、厚労省は、統計専門家に対し、患者背景、後治療の影響などについての詳細な解析を依頼し、また企業に対しても、同様に詳細な解析を行い、その結果を報告するよう指導することが適当である。
 - ④ 略
 - ⑤ ゲフィチニブの有効性と関係するEGFR遺伝子変異の解明等については、企業はより一層の取り組みを図ることが適当である。

5 調査会の意見の問題点

- (1) 調査会は、「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」とする。しかし、本件第Ⅲ相試験の意味は、『イレッサの延命効果が証明できなかった』という点にあるのであり、ドセタキセルとの優先順位の問題とする調査会の意見は、明らかなすりかえである。

前述のとおり、本件第Ⅲ相試験は、『有効性の明確化を目的とする臨床試験の実施』、という承認条件を充たすために行われたものである。したがって、本件第Ⅲ相試験がイレッサの有効性＝延命効果の証明を目的とするものであることは明らかであり、ドセタキセルとの比較が行われたのは、イレッサの延命効果を証明するための手段として『ドセタキセルに劣らない延命効果を有すること』を証明する、という方法が選択されたためであるにすぎない。

その延命効果が証明されなかった以上、『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』がないのではなく、もはや『ゲフィチニブ（イレッサ）の投与そのものの根拠』が失われたのである。

- (2) また、調査会は、「イレッサの臨床的有用性を評価するため」として、更なる「詳

細な解析」の必要性を強調する。

しかし、本件第Ⅲ相試験の主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）である全生存期間において、イレッサの効果が証明されなかったという明確な解析結果が出ている以上、たとえ「詳細な解析」を行ったとしても、主要評価項目における結論が覆るということはあり得ない。すなわち、いかなる「詳細な解析」をもってしても、本件第Ⅲ相試験によってイレッサの臨床的有効性・有用性を証明することは不可能なのであり、「詳細な解析」の必要性を理由に結論を先延ばしにする調査会の姿勢はきわめて不当である。

6 イレッサ承認取消の必要性

医薬品は、その有効性が科学的に証明されない限り、有効性はないものとして扱われなければならない。「有効性はあるが、それが証明されていないだけだ」という詭弁は許されない。

イレッサは、承認条件とされた本件第Ⅲ相試験において、その有効性を証明できなかった。一方で、イレッサは、前述のとおり2002年7月の承認から昨年9月までの4年余で676人の間質性肺炎等による副作用死を出すなど、高い危険性を有することが明らかとなっている。

高い危険性を有することが明らかな医薬品を、その有効性が証明されないまま承認を継続することは、決して許されてはならない。

したがって、イレッサについては、速やかにその承認を取り消し、今後の新規症例に対する臨床使用は、通常の未承認薬と同様に管理された臨床試験に限定されるべきである。

もっとも、既にイレッサを服用しており、今後も服用を希望する患者に対する倫理的配慮から、これまでにイレッサを服用し、イレッサによる利益が得られたと担当医が判断した患者については、例外的にイレッサの使用を認める措置がとられるべきであろう。

7 承認条件の厳格な運用の必要性

医薬産業政策研究所主任研究員・笹林ほかの「承認条件としての市販後臨床研究—2000～2005年承認取得品目に関する調査—」（医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo. 33 <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article33.html>）によれば、承認条件として市販後調査・臨床試験の実施を課される新薬数が増加傾向にあり、直近3年間に承認された新有効成分含有医薬品に限ると50%の品目に承認条件が付されている一方、承認条件のある品目では承認条件のない品目と比較して、臨床開発期間が短く、世界初上市から日本上市までの期間差が短い傾向がみられたとされる。そして、笹林らは、条件付き承認は、運用の仕方次第では開発期間を短縮させ、新薬の承認時期を早める効果を有する可能性がある、としている。

臨床試験の限界を考えると、承認条件として市販後調査や臨床試験を付すことにより、新薬の有効性・安全性の監視を強めることが望ましい場合もありうるかもしれない。

しかし、新薬の早期承認の大義名分のもと、本来承認前の段階でなされるべき十分な有効性・安全性の吟味を市販後へ後回しにする形で承認条件が多用されているとすれば、由々しき事態である。まして、承認条件とされた市販後調査や臨床試験の結果が厳密に評価されず、適切な対応がとられないこととなれば、有効性・安全性の確かでない医薬品を生みだし、薬害を発生させる構造的要因となりかねない。

イレッサは、まさに、早期承認の必要性から、本来承認前に必要とされる第Ⅲ相試験を承認条件として市販後に行うこととされた試験である。承認条件として実施された本件第Ⅲ相試験の結果は厳しく吟味され、速やかに適切な対応がとられなければならない。

8 結語

以上の理由から、当会議は、要望の趣旨記載の措置の速やかな実施を強く求めるものである。

以 上

イレッサによる副作用被害に関するアピール

2008年7月12日

新薬学研究者技術者集団

肺がん用抗がん剤イレッサ（アストラゼネカ社）は、2002年7月に世界に先駆けて承認された。申請からわずか4か月で承認の方針が決まるという異例の迅速審査であった。

しかし、承認前から「副作用の少ない夢の新薬」などと宣伝されてきたにもかかわらず、イレッサの発売直後から間質性肺炎などの副作用による死亡者が相次いで発生した。その数は、発売後3か月間で13人、2002年12月中旬（注1）までに114人、2005年3月（注2）までに607人、2008年3月までには734人と増え続け、あたかも“市販後人体実験”とも言うべき様相を呈した。しかも、この数自体、副作用死亡者の全数が把握されたものではなく、その実数は2,000人を上回るとも推定されている（注3）。

このような事態を招いた根本的な原因はイレッサの拙速な承認審査にある。

イレッサは、承認後に延命効果を確認するための第Ⅲ相試験を行うという条件付きで、第Ⅱ相試験までの結果に基づいて承認された。しかし、イレッサの承認後に海外から報告された一連の第Ⅲ相試験（INTACT-I、INTACT-II、ISEL、SWOG）では、いずれもその延命効果を証明することができなかった（注4）。さらに、承認条件に従って行われた国内での第Ⅲ相試験（2007年2月発表）でも延命効果が証明できなかった。

一方、イレッサの安全性に関しては、動物実験で得られていた肺毒性の所見が隠蔽ないし無視された。国内外の第Ⅰ～Ⅱ相試験では呼吸器系の重篤な有害事象が多数観察されたにもかかわらず、そのほとんどをイレッサの副作用とは認めず、国内の試験で発症が確認された間質性肺炎（3例）についても添付文書の「重大な副作用」欄に記載することとどめ、「警告」欄へ記載するなど、副作用予防のための相応な措置を怠った。

このような事実の経過にもかかわらず、厚生労働省は「第Ⅱ相試験までの資料により、…高い有効性を確認し、リスクを上回る有用性があるとして承認したものであり、…適切に対応していた」（注5）、「必要な安全対策を講じてきている」（注6）などとする一方、「間質性肺炎等による死亡例が600例以上となっていることの原因は明らかではない」（注6）などときわめて無責任な態度に終始してきた。

このような状況のなか、2004年、イレッサの副作用で死亡した患者の遺族は副作用被害の救済を求めてアストラゼネカ社と国を提訴した。

以上のような経緯をふまえてイレッサによる副作用被害に関して次のとおり要望する。

1. 薬事法は「厚生労働大臣は、医薬品が効能効果に比して、著しく有害な作用を有するこ

とにより、医薬品として使用価値がなくなつたと認めるとき、その承認を取り消さなければならない」旨を規定している（74条の2）。上述のとおり、イレッサはこの規定に該当する可能性が極めて高い。したがって厚生労働省は、薬事法の規定（69条の3）に基づいてイレッサの販売を直ちに一時停止したのち、イレッサの「医薬品としての使用価値」について抜本的な検証を行うこと。

その存在意義に大きな疑念が残る“医薬品”が、漫然と放置される事態は、この国の薬事制度への信頼を著しく損なうものである。

2. 厚生労働省は、イレッサによる副作用被害の発生と拡大を防止することができなかった原因について真摯に検証し、今後の薬事行政への教訓とすべき点を明らかにすること。

検証の対象とする事項には、承認審査に直接かかわる問題のほか、少なくとも次の事項を含める必要がある。

①副作用被害の実態は正確に把握できているのか。

②適応症を、既存の化学療法による未治療例を除くなど、より限定的なものとすることによって副作用被害の拡大を防ぐことができたのではないか。

③承認条件として市販後全例調査を義務づけることによって投与の実態と副作用被害の発生状況を早期かつ的確に把握することができたのではないか。

④緊急安全性情報が発出（2002年10月）されたのちに決定された副作用対策の実施状況は点検されていたのか。

⑤事実上の承認前広告など、アストラゼネカ社による不適切な宣伝広告活動が副作用被害の拡大を招いたのではないか。

⑥日本肺癌学会「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（注7）の作成委員にアストラゼネカ社と利害関係のある者が多数含まれていたことにより、このガイドラインの公正さが損なわれたのではないか。

3. 厚生労働省は、イレッサによる副作用被害者の遺族が被害の救済を求めていることに対して、「重篤な疾病等の治療のためにはその使用が避けられず、かつ、代替する治療方法もない場合には、承認を受けている当該医薬品を使用することに伴い発生する副作用は受認せざるを得ない」としている（注5）。しかし、イレッサによる副作用被害は、すでに明らかになっている範囲でも、厚生労働省が援用するような一般論に解消しうる規模をはるかに超えるものである。

アストラゼネカ社と厚生労働省は被害者遺族の要求に誠実に応えるべきである。

注1：厚生労働省が第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会を開催した時期。

注2：厚生労働省がゲフィチニブ検討会の結論に基づいてイレッサの継続使用を認めた時期。

注3：小池 晃参議院議員質問主意書（2005年2月8日）・同答弁書*による。

*参議院＜質問主意書情報

http://www.sangiin.go.jp/japanese/frameset/fset_c03_01.htm

162回（常会），提出番号2。

注4：これらの試験結果を受けて，EUではアストラゼネカ社がイレッサの承認申請を取り下げ（2005年1月），米国ではFDAが新たな患者への使用を禁止している（2005年6月）。

注5：平岡秀夫衆議院議員質問主意書（2008年3月12日）・同答弁書**による。

**衆議院＜質問答弁

http://www.shugiin.go.jp/index.nsf/html/index_shitsumon.htm

169回，質問番号166。

注6：桜井 充参議院議員質問主意書（2006年4月27日）・同答弁書***による。

***参議院＜質問主意書情報

http://www.sangiin.go.jp/japanese/frameset/fset_c03_01.htm

164回（常会），提出番号51。

注7：2005年3月，厚生労働省がイレッサの継続使用を認めた際，本「ガイドライン」を医療関係者・患者に周知することなどが条件とされた。