

2005年4月1日

kouganguideline@mhlw.go.jp

厚生労働省医薬食品局審査管理課 御中

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂」に関する意見

[ 氏名 ] 薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木 利廣  
[ 住所 ] 〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル4階  
[ TEL ] 03-3350-0607  
[ FAX ] 03-5363-7080

## 意 見

### A. はじめに

今回の改訂は「新薬を巡る状況に大きな変化が認められた」ことに対応するものであると「II. 背景」で述べられている。また「海外大規模試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内臨床現場において国際的標準薬が使用出来ないという状況も認められた」とも述べられている。これらの遅れに対する真摯な反省に基づく改訂であるならば、当然考慮されるべき以下の諸点について、省みられていないのは極めて重大な問題である。

また本パブリックコメントを作成するにあたって旧ガイドラインを参照しようとしたが、厚生労働省のホームページ上では検索しても発見できなかった。新旧対照表を明示して改訂の趣旨を明らかにすべきところ、一方的に改訂案のみを示す姿勢も改訂に対する真摯さを強く疑わせるものである。

### B. 「III.概要」について

#### 1. 「3)承認申請時の第III相試験成績の提出」

「延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。」「ただし、第II相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第III相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。」とした点について

改訂の主旨を損なうもので、全く不当であり、容認することができない。

そもそも海外からは、日本の薬剤審査機構は特異で、ランダム化比較試験を行うだけのインフラストラクチャーの整備がなされておらず、海外の試験成績を日本人に当てはめるための研究も低調であると批判されている<sup>1)</sup>。また日本の医療システムは

米国と大変異なり、抗腫瘍剤がプライマリケア医や内科医など腫瘍専門医以外で処方されているため有効性より安全性に重点が置かれている可能性があるとも批判されている 1)。この批判は妥当であり、日本で承認されている抗腫瘍剤の数は極めて多いが、海外諸国で有用性が認められて採用されたものは少なく、これらが必ずしも患者の利益につながっていないという事実について深く反省すべきである。

特に後半のただし書きについては、今回の改訂の意義を根底から覆すものであり、「ただし」以下の文章は削除すべきである。厳密な第 III 相試験をないがしろにして来たために、患者の利益を損なっている事実を深く見つめ反省すべきである。この点を早急に改めること無しには、今後日本の開発した薬剤が国際的に評価される可能性は皆無となるであろう。国際的なスタンダードに基づく開発こそが問われているのであり、通常の認可では第 III 相試験の結果を待って承認申請すべきである。

ただし、海外で既に臨床的有效性が確立されている薬剤を日本で承認する場合は例外である。このような場合には、改訂案にも書かれてある通り、国内で実施する臨床試験を最小限とし、効率よく、かつ迅速に薬剤の導入がはかれるようにすることは可能であろう。しかし、この場合も海外の第 III 相試験を前提としていることを強調しておきたい。当会議ではイレッサ（ゲフィチニブ）に関する要望書を既に提出しているが、第 III 相試験の結果を待たずに承認することの危険性は、イレッサの例からも明白である。

「夢の抗ガン剤」と宣伝されたイレッサが多くの死亡例を出したことから分かるように、「高い有効性を推測させる相当な理由が認められる」のは、あくまで開発企業の希望的主観とそれを支持する一部学者の考えである危険性が極めて高い。開発企業の利益を重視するのではなく、あくまでも患者の利益につながるよう科学的根拠（第 III 相試験）を重視すべきである。

今回の一連のゲフィチニブ検討会においても、結局、延命効果の証拠のないまま承認が継続されてしまった。日本人を対象としたイレッサの延命効果検証試験の結果が出るのは数年先になる見通しという。その間にも患者は危険に曝され続け、イレッサによる被害は続くことが予想される。一体イレッサによる被害を誰が償うと言うのであろうか？

再度強調するが、腫瘍縮小効果が寿命短縮効果をもたらしている可能性がある日本の抗腫瘍剤の許認可や癌化学療法 of 異常さを、謙虚に反省すべきである。上述の反省すべき諸点に基づき、当会議は延命効果をエンドポイントとしたランダム化比較試験（第 III 相試験）により抗腫瘍剤が評価される日が 1 日でも早く到来するよう切に望むものである。

2. 「4) 臨床開発計画を立案するために従うべき指針について 希少疾患用医薬品... 一層慎重な臨床開発計画を立案すべきである」について

表現が具体性に欠け、単なる努力目標に終わる危険性を大いに危惧する。この項目には臨床試験に参加する側からの視点として以下の諸点が盛り込まれることを強く要請する。

- (1) 患者がある臨床試験に参加すべきか否かを冷静に判断しようとするならば、それ以前の臨床試験（動物実験や第 I 相から可能なら第 III 相試験まで）の全てのデータが入手可能でなければならない。
- (2) もしそれらのデータが患者自身で解釈できない時は、第 3 者にそのデータを開示し意見を求める自由が保証されなければならない。
- (3) 臨床試験に携わろうとする者は、患者が自己決定を行うために必要なデータ（臨床試験実施計画書を含む）の収集作業に積極的に協力しなければならない。

以上の諸点は平成 17 年 4 月 1 日から施行される「臨床試験に関する倫理指針」2) に謳われているヘルシンキ宣言の倫理規範や、同指針「第 4 インフォームド・コンセント」の内容にも合致するものである。

#### C. 「IV. 第 III 相試験」について

##### 1. 「1. 目的」について

- 1) 「何らかの有用性（プライマリーエンドポイントが同等である場合は他の特徴を含めてよい）が示される必要がある。」について

- i) 「同等」という表現が極めてあいまいである。かつて日本の臨床試験では「有意の差がない」場合を「同等」とみなす誤りを犯してきたことを猛省し、V. 第 II 相試験 6. 統計解析で触れているように、信頼区間の算出を義務付けるべきである。

ICH では「同等」性試験について「実薬対照同等性試験では、上側及び下側両方の同等限界が必要であり、実薬対照非劣性試験では下側同等限界のみが必要である。同等限界の大きさの選択には、十分な臨床的根拠を示すべきである。」とされている 3)。このように同等性試験と非劣性試験では、要求されるデータの質が異なる。この点についても明確化するよう真摯な再考を促したい。

- ii) 「他の特徴」について具体的に例示すべきである。まず想定されるのは、毒性の少なさである。このようにエンドポイントとして国際的にも信頼されている指標を使って審査すべきである。

- 2) 「ただし、第 II 相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる・・・」について

前述の B の 1 と同様の理由で、この記述は容認できない。削除すべきである。

2. 「3.対象患者 薬物療法が適応となる症例を対象とし、原則として初回治療例とする。既治療例を対象とする場合には前治療に関する一定の基準を設けること。」について

初回治療例を対象とする臨床試験は、第一選択薬試験（first-line treatment）と呼ばれており 1)、全ての第 III 相試験が第一選択薬試験であるとは限らない。したがって「原則として初回治療例とする」という但し書きは全く不要である。因みに第一選択薬試験には標準治療群を対照とすることが倫理的に義務付けられている。それに対して第二選択薬試験では、標準治療無効例を対象とし、対照群の設定には個別の検討が必要である。

#### D. 既存の抗腫瘍剤に対する本ガイドラインの遡及効果について

非小細胞性肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌など罹患率の高い癌種に、現在、日本で広く使われている抗腫瘍剤については、患者の利益を考えるならば、早急に改訂ガイドラインの主眼である延命効果で再評価が行われるべきである。この点に関してガイドラインで言及することを強く要望する。

#### 参考文献

- 1) American Society of Clinical Oncology/FDA Lung Cancer Endpoints Workshop. April 15,2003. [http://www.fda.gov/cder/drug/cancer\\_endpoints/lungFinalSummary.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/cancer_endpoints/lungFinalSummary.htm)
- 2) 厚生労働省 臨床研究に関する倫理指針  
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長 「臨床試験のための統計的原則」について  
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e9/e9j.pdf>

以 上