

2010年11月10日

厚生労働大臣 細川律夫 殿

抗癌剤イレッサの再審査に対する意見書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒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>

第1 意見の趣旨

イレッサは、承認条件とされた市販後臨床試験において延命効果の証明に失敗し、その他の第Ⅲ相試験においても、日本人に対する延命効果が確認されていないから、本来、新規患者に対する投与は禁止されるべきであるが、イレッサが広く臨床使用されている現状を考慮し、イレッサの再審査に際しては、最低限、以下の措置が採られるべきであると考えます。

- 1 EGF R 遺伝子変異陰性患者に対する使用を禁止すること。
- 2 今後の投与症例につき全例登録を義務づけるとともに、その使用成績を公開すること。
- 3 使用にあたっては、日本人における延命効果が確認されていないことを患者に説明することを義務づけること。

第2 意見の理由

1 再審査について

医薬品は、ヒトに対する臨床試験の結果に基づいて有効性・安全性が審査され、有効性・有用性があると認められたものが承認される。しかし、承認前に行われる臨床試験の症例数には自ずと限界がある。また、臨床試験においては、症例の適格性や併用薬などについても制限が加えられるのが一般的である。そのため、承認された医薬品が市販され、臨床現場において、多数かつ多様な患者に使用されるようになると、承認前の臨床試験では見られなかった副作用が現れるなど、承認時には明らかではなかった様々な事実が明らかとなることがある。そのため、わが国では、再審査制度を設けて、承認から一定期間後に、改めて医薬品の有効性・安全性を確認することとしている。

再審査においては、再審査を行う際に得られている知見に基づいて、当該医薬品が薬事法第14条の定める医薬品承認の要件を充たすものであるかを確認するものと定められている（薬事法第14条の4第3項）。薬事法第14条の定める医薬品承認の要件とは、以下の3項目に該当しないことである（同条第2項3号）。

- イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。
- ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。
- ハ イ又はロに掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

2 イレッサの再審査の重要性

イレッサは、手術不能または再発非小細胞肺癌を適応とする抗癌剤である。

2002年7月15日、世界初の承認をわが国で取得した。本年7月、承認から8年間の再審査期間が経過した。

イレッサの承認は、当時のガイドラインに従い、第Ⅲ相臨床試験までの結果に基づいて行われた。そのため、有効性については、第Ⅲ相試験における腫瘍縮小率によって判断され、本来抗癌剤の有効性の評価指標とされる延命効果が確認されないまま、承認されるに至っている。そこで、承認に際して、「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」との承認条件が付されている。

一般に、再審査が適切に行われるべきことは言うまでもないが、イレッサのように第Ⅲ相臨床試験までの結果によって承認された抗癌剤の場合、承認時点で得られている情報は、通常の医薬品に比べてもさらに少ないのであるから、特に再審査が重要な意味を持つ。

3 有効性

(1) 抗癌剤の臨床的な有効性は、延命効果をもって評価することが必須とされている（平成17年11月1日薬食審査発第1101001号「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」）。そして、延命効果について最も信頼性の高いエンドポイント（評価項目）は、全生存期間である。

しかし、前述のとおり、イレッサは、第Ⅲ相比較臨床試験による延命効果の検証が行われないまま使用されている。そこで、再審査にあたっては、承認後に発表された第Ⅲ相比較臨床試験の結果をもってイレッサの延命効果の有無を検討する必要がある。

(2) INTACT1

INTACT1は、化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者について、既存化学療法（シスプラチン＋ゲムシタビン）にイレッサを上乗せした場合の

延命効果を調べた試験である。

シスプラチン+ゲムシタビン+イレッサ群の生存期間中央値 9.9 か月に対し、シスプラチン+ゲムシタビン+プラセボ群の生存期間中央値は 10.9 か月であった。イレッサは、プラセボ（薬理効果のない偽薬）に対する優越性を示すことができず、むしろプラセボに劣る傾向があった。

(3) INTACT 2

INTACT 2 も、化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者について、既存化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）にイレッサを上乗せした場合の延命効果を調べた試験である。

カルボプラチン+パクリタキセル+イレッサ群の生存期間中央値 9.8 か月に対し、カルボプラチン+パクリタキセル+プラセボ群の生存期間中央値は 9.9 か月であり、この試験においてもイレッサはプラセボに対する優越性を示すことができなかった。

(4) ISEL

ISEL は、局所進行あるいは転移した非小細胞肺癌に対する 2 次・3 次治療としてのイレッサの延命効果をプラセボと比較した試験である。

生存期間中央値はイレッサ群 5.6 か月、プラセボ群 5.1 か月で、有意差は認められなかった（ $p = 0.087$ ）。

ISEL 試験の結果が発表された後、英国アストラゼネカ社は、EU における承認申請を自ら取り下げた。

(5) SWOG 0023

SWOG 0023 は、未治療の患者に対して、シスプラチン+エトポシド+放射線の同時併用療法を実施し、ドセタキセルで地固め療法を実施した後にイレッサを投与した場合の延命効果をプラセボと比較した試験である。

イレッサ群がプラセボ群に明らかに劣ることが試験途中で判明したため、約半数を登録した時点で試験は中止された。生存期間中央値はイレッサ群 2

3 か月、プラセボ群 3.5 か月で、イレッサはプラセボに有意に劣る結果となった ($p = 0.013$)。

ISEL 及び SWOG 0023 の結果を受けて、米国 FDA は、イレッサの新規患者に対する投与を原則禁止とし、この措置は現在も継続されている。

(6) V1532

V1532 試験は、前記の承認条件を充たすため、国内で行われた試験である。1 レジメンまたは 2 レジメンの化学療法治療歴を有する進行 / 転移性 (B 期 / 期) 又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に、イレッサとドセタキセルの生存期間を比較した。イレッサの延命効果がドセタキセルに劣らないことを証明することを目的とした非劣性試験であったが、生存期間中央値はイレッサ群 11.5 か月、ドセタキセル群 14.0 か月で、イレッサはドセタキセルに対する非劣性を示すことができなかった。

(7) INTEREST

INTEREST 試験は、V1532 試験とほぼ同様のデザインによって欧米で行われた試験である。

INTEREST 試験では、生存期間中央値がイレッサ群 7.6 か月、ドセタキセル群 8.0 か月で、イレッサがドセタキセルに対する非劣性を証明したとされるが、ほぼ同様のデザインにより V1532 試験が国内で行われていることから、日本人に対するエビデンスとしては V1532 試験がより重要といえる。

(8) IPASS

IPASS 試験は、アジアにおいて、腺癌で、かつ喫煙歴のないまたは軽度の喫煙歴を有する進行非小細胞肺癌患者を対象に、ファーストライン治療としてのイレッサの有効性等をカルボプラチン + パクリタキセル併用化学療法と比較した試験である。

主要評価項目とされた無増悪生存期間の中央値が、イレッサ群 6.7 か月、対照群 5.6 か月で、イレッサ群が対照群に対する優越性を示したとされるが、全生存期間においては有意差は示さなかった。

また、サブグループ解析では、EGFR 遺伝子変異陽性群においては、イレッサの（死亡または病勢進行の）ハザード比 0.48 だったのに対し、EGFR 遺伝子変異陰性群においては、ハザード比 2.85、腫瘍縮小率は 1.1% であり、イレッサは EGFR 遺伝子変異陰性患者に対しては無効であることが示された。

(9) WJTOG3405

WJTOG3405 は、EGFR 遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない進行または術後再発の非小細胞肺癌患者を対象として、イレッサとシスプラチン+ドセタキセル併用化学療法を比較した試験である。

主要評価項目とされた無増悪生存期間の中央値が、イレッサ群 9.2 か月、対照群 6.3 か月で、イレッサ群が対照群に対する優越性を示したとされる。全生存期間については解析が終了していない。

(10) NEJ002

NEJ002 試験は、EGFR 遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない非小細胞肺癌患者を対象として、イレッサとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法を比較した試験である。

主要評価項目とされた無増悪生存期間の中央値が、イレッサ群 10.8 か月、対照群 5.4 か月で、イレッサ群が対照群を有意に上回ったとされるが、全生存期間についてはやはり有意差は示さなかった。

(11) 小括

現在の適応に対する有効性

以上に見たイレッサの第 Ⅲ 相臨床試験のうち、INTACT1, 2、ISEL、SWOG0023、V1532、及びINTERESTの6試験

は、EGFR 遺伝子変異による対象患者の絞り込みを行わず、また延命効果についての最も信頼性の高いエンドポイントである全生存期間を主要評価項目としている。したがって、わが国における適応である「手術不能または再発非小細胞肺癌」に係るイレッサの有効性は、これら 6 試験の結果をもって判断される。

しかるに、上記 6 試験のうち 5 試験が、延命効果の証明に失敗している。特に、日本人を対象とし、わが国の承認条件を充たすために行われた V 1 5 3 2 試験において延命効果の証明に失敗したことは、きわめて重要である。「承認条件」の本来の意味からすれば、V 1 5 3 2 試験により承認条件を充たすことができなかったことの一事をもって、イレッサは承認の根拠を失ったと言わなければならない。INTEREST においてはドセタキセルに対する非劣性を証明したとされるが、ほぼ同一のデザインにより国内で行われた V 1 5 3 2 による結論を覆すものとは到底なり得ない。したがって、現在のわが国の適応である「手術不能または再発非小細胞肺癌」に係るイレッサの延命効果は、現時点において認められないといえる。

EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する有効性

一方、IPASS のサブグループ解析において EGFR 遺伝子変異陽性患者に対する有効性が示唆され、対象を EGFR 遺伝子変異陽性患者に限定した W J T O G 3 4 0 5 及び N E J 0 0 2 においては、無増悪生存期間について既存化学療法群に対する優越性を証明したとされている。

しかし、これら 3 試験はいずれも代替エンドポイントである無増悪生存期間を主要評価項目としたものであり、副次的評価項目とされた全生存期間については有意差が検出されていない。また、INTACT 1 及び 2 の EGFR 遺伝子変異陽性患者群を対象としたサブグループ解析では、イレッサは全生存期間についてプラセボに対する優越性を示していないし、最

近発表された I P A S S の最終解析結果でも、全生存期間についてはイレッサと対照群との間に有意差はなく、E G F R 遺伝子変異陽性患者群でも同様に有意差は認められなかった。これらを考慮すれば、E G F R 遺伝子変異陽性患者に対する延命効果も、なお証明されたとは言い難い。

E G F R 遺伝子変異陰性患者に対する有効性

これに対し、I P A S S 試験のサブグループ解析では、E G F R 遺伝子変異陰性群の腫瘍縮小率が 1 . 1 % となっており、遺伝子変異陰性群では延命効果がないことが明らかとなった。いえる。

4 安全性

(1) 報告死亡例数

イレッサは、その承認直後から重篤な間質性肺炎・急性肺障害の副作用報告が相次ぎ、承認から約 3 か月後の 2 0 0 2 年 1 0 月 1 5 日までに報告死亡例が 1 3 例に及び、同日緊急安全性情報が発出された。承認初期の報告死亡例数は、2 0 0 2 年（7 月以降）が 1 8 0 人、2 0 0 3 年が 2 0 2 人ときわめて多数に及んだ。その後間質性肺炎の危険性が周知されたことや度重なる安全対策の改定により減少しているものの、報告死亡例数はなお年間数十例の高水準が続いており、2 0 1 0 年 3 月末までに累計 8 1 0 例に達している。

(2) プロスペクティブ調査

プロスペクティブ調査は、イレッサの副作用発現頻度及び危険因子（発生危険因子，予後因子）をできるだけ速やかに明らかにする目的で、2 0 0 3 年 6 月から 2 0 0 3 年 1 2 月の間に登録された 3 3 2 2 例について行なわれた調査である。

その結果、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症率は 5 . 8 1 %（1 9 3 例 / 3 , 3 2 2 例）、そのうち死亡率は 2 . 5 %（8 3 例 / 3 , 3

22例)で、急性肺障害・間質性肺炎からの死亡転帰は38.6%(85例/220例)となり、高い発症率と致死率を示した。

(3) ケースコントロールスタディ

コホート内ケースコントロールスタディは、非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎の発症を化学療法投与例と比較することによって相対リスクを推定すること、及び治療中の非小細胞肺癌患者における急性肺障害・間質性肺炎の発症率を推定すること、を目的に、2003年11月から2006年2月にかけて行なわれた試験である。

その結果、非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスクは、化学療法投与例に対し3.23倍であることが示された。

(4) 国内第 相試験での発生状況

NEJ002試験におけるNCI-CTCグレード3以上の毒性の発現率はイレッサ群41.2%に対し、化学療法群は71.7%で、化学療法群の方が有意に高かったが、イレッサ群では重度の間質性肺炎が133例中3例発生し、うち1例が死亡した。化学療法群には重度の間質性肺炎例はなく、また死亡例も0であった。

5 まとめ

(1) 現在の適応の継続は許されない

前述のとおり、現在のわが国の適応である「手術不能または再発非小細胞肺癌」に係るイレッサの延命効果は、現時点において認められない。すなわち、イレッサは、薬事法第14条第2項3号イにいう「申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき」に該当する。したがって、「手術不能または再発非小細胞肺癌」の適応を継続して認めることは、許されない。

(2) これまでの国の対応の問題点

このような判断は、本来、承認条件として行われたV1532試験の結果報告後速やかになされるべきであった。

イレッサに「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」との承認条件が付されたのは、承認段階では第Ⅲ相臨床試験による延命効果の確認がなされていなかったためであり、承認条件として行われたV1532試験の目的は、イレッサの延命効果の有無を確認することにあつたはずである。その延命効果の証明に失敗したイレッサは、承認条件を充たすことができなかつたことになる。したがって、厚労省としては、V1532試験の結果が明らかとなった時点でイレッサの新規患者に対する投与を禁止すべきだったのであり、アストラゼネカ社がイレッサの販売継続を望むのであれば、あらためて臨床試験を行って有効性の認められる適応の範囲を明らかにし、有効性の証明された適応について新たに承認を行うのがあるべき姿である。

にもかかわらず、厚労省は、V1532の試験結果を、「1又は2レジメンの化学療法歴を有する手術不能又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」として、ドセタキセルとイレッサの優先関係の問題にすり替え、イレッサの承認に何ら見直しを加えなかつた。その結果、何ら有効性がなく、副作用の危険性にのみさらされるEGFR遺伝子変異陰性患者に対する投与が継続されてしまったのであり、このような厚労省の対応は厳しく非難されなければならない。

(3) 再審査によりとるべき措置

V1532試験の結果発表後、近年行われているEGFR遺伝子変異陽性患者に対する第Ⅲ相試験においても、真のエンドポイントである全生存期

間による延命効果は証明されていない。したがって、現時点においても、イレッサは新規患者に対する投与を禁止するのが筋であろう。しかし一方で、イレッサは、その延命効果について否定的な臨床試験結果が次々と明らかになったにもかかわらず、適切な規制措置が採られないまま推移したことによって、現在臨床現場において広く使用されている状況にある。再審査にあたっては、上記のような実情が考慮されることも考えられるが、その場合であっても、延命効果のないことが明らかなEGFR遺伝子変異陰性患者に対する投与は到底許されるべきではない。よって、少なくとも、EGFR遺伝子変異陰性患者に対するイレッサの使用は禁止すべきである。

また、EGFR遺伝子変異陽性患者に適応を限定して一般臨床に用いられた場合のイレッサの安全性は未知数である。イレッサの副作用死亡例報告数は、近年減少傾向にあるもののなお抗癌剤の中でトップクラスの多さであることや、NEJ002試験において、専門性の高い医療機関で十分な管理の下に行われているにもかかわらず、115例中3例に重度の間質性肺炎を発症しうち1例が死亡していることなどからすれば、適応の限定を新たな承認に準ずるものと考え、以降の投与症例について全例登録を義務づけて、安全性情報の収集に万全を期すとともに、その使用成績を公開すべきである。

さらに、イレッサが、日本人に対する臨床試験において延命効果を確認されていないことは、患者の意思決定にとって重要な情報であるから、投与にあたっては事前にこれを説明し、患者の理解と納得を得た上で使用することを徹底すべきである。

(4) 最後に

イレッサは、申請から約5か月という前例をみない短期間で承認されながら、承認後半年の間に180人、2010年3月末までに810人という副作用死亡例を発生させた。その承認審査は拙速との評価を免れず、その後副作用の危険性が明らかとなり、また延命効果を否定する臨床試験結果が次々

と現れた際の対応もきわめて不十分であった。そのことは、米国では2005年6月に新規患者への投与を禁止し、EUでは2009年7月にEGFR遺伝子変異陽性患者に限定した承認を与えるまで承認を与えず、いずれも日本のような大規模な副作用被害の発生をみていないことから明らかである。

「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の最終提言にも見られるように、イレッサでの失敗は、日本の薬事行政に多くの教訓をもたらした。厚生労働省は、これを真摯に受け止めて、再審査にあたっては、イレッサの有効性及び安全性を厳しく審査し、適切な措置を講ずるべきである。