

2002年12月24日

厚生労働大臣 坂口力 殿
アストラゼネカ株式会社 御 中

イレッサ（ゲフィチニブ）の承認審査内容に関する公開質問書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-2 伊藤ビル 3 階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

<http://www.yakugai.gr.jp>

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

当会議は、薬害防止を目的に1997年6月に発足した市民団体です。イレッサの承認に関する公開情報及び市販後の副作用発生状況等から、その承認審査内容と過程が適切であったのか、疑問を抱いております。当会議は本日情報公開請求を行うと同時に、本公開質問書に対するご回答、「イレッサ110番」による実態調査結果等をふまえて、イレッサについての見解をまとめたいと考えております。

以下の項目について、2週間後の2003年1月8日までに書面にてご回答をいただきたくお願い申し上げます。

第1 公開質問事項

1 申請資料概要「イレッサ錠250に関する資料」及び審査報告書の内容について

(1) 死亡例のとり方について

- (a) 呼吸困難2例、呼吸窮迫症候群、肺炎計4例（申請資料概要“ト．臨床試験1.6.単独療法試験 試験1839IL/0039”）は、イレッサの副作用による死亡の可能性が否定できないと判断すべきだったのではありませんか。
- (b) “死亡に至る有害事象”をすべてイレッサとの関連が完全には否定できないものと解釈して、死亡例数を把握することが妥当だったのではありませんか。

(2) 肺に関する毒性データについて

申請資料概要に肺に関する毒性データの記載がありませんが、それは毒性試験での肺に関するデータは得られていないからなののでしょうか、あるいは肺に対する影響は全くみられないというデータがあるのでしょうか。

(3) 薬物動態における個体間及び個体内変動について

本剤は薬物動態において個体間、個体内変動が大きいのですが、製剤の溶出挙動及び薬物動態等、高い血漿中濃度を示す個体での安全性確保のための方策については、どのようなデータをもとに検討、審査したのでしょうか。

2 市販後臨床試験について

イレッサ錠 250 の承認条件として「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更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」が規定されていますが、現在、市販後臨床試験は、どのようなプロトコルに基づき、どこでどのように実施されているのでしょうか。

第 2 公開質問の理由

1 申請資料概要「イレッサ錠 250 に関する資料」及び審査報告書の内容について

(1) 死亡例のとり方について

申請資料概要“ト・臨床試験 1.6.単独療法試験 試験 1839IL/0039”では、“1.6.2.13.死亡”の項目において、「有害事象による死亡例は 11 例（5.3%）」そして、「さらに 500 mg 群の 4 例に有害事象の症例報告書に死亡に至る有害事象として報告されなかったが、直接または間接的な死因となる有害事象を認めた（集計に含まれていない）。重篤な有害事象はいずれも呼吸器系の事象（呼吸困難 2 例、呼吸窮迫症候群、肺炎）で、いずれも副作用とは判断されなかった。」と記載されています。

しかし、“3.3.安全性のまとめ”の“3.3.3.死亡例”にあります「表ト-145 有害事象による死亡例」によれば、有害事象による死亡例の死因の約半数は、肺炎や呼吸不全・呼吸困難、呼吸窮迫症候群、肺塞栓などの呼吸器系障害です。また、もとの肺癌による死亡例数はさらに多く、症例全体の約 20%を占めていますので、呼吸器系症状に関連した死亡は、イレッサとの関連が否定できない可能性があると考えられます。

以上の点から当会議は、つぎの疑問をもっております。

(a) 上記の、副作用とは判断されなかった 4 例は、イレッサの副作用による死亡の可能性が否定できないと判断するべきではなかったか。

(b) “死亡に至る有害事象”はすべて、イレッサとの関連が完全には否定でき

ないものと解釈して、死亡例数を把握することが妥当ではないか。
これらの点に関して、どのように判断されますでしょうか。

(2) 肺に関する毒性データについて

申請資料概要“二．毒性”の項では、単回投与毒性・反復投与毒性のいずれにおいても「表二-9 イヌを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験」に肺の臓器重量がある以外、肺に関する所見が全く記載されていません。肺がん治療薬について、動物実験での肺に関する毒性データがないということは考えられません。仮に毒性試験段階ではデータを得ていなかったとしても、臨床第相、第相試験で呼吸器系の有害事象が発生した段階で、改めて動物実験での肺に対する毒性データを取り直すべきであったと考えます。

毒性試験での肺に関するデータは得られていないのでしょうか、あるいは肺に対する影響は全く見られないというデータがあるのでしょうか。

(3) 薬物動態における個体間及び個体内変動について

(a) 個体間変動について

臨床効果に影響を及ぼすと考えられる薬物動態の個体間変動については、申請資料概要“へ．吸収，分布，代謝，排泄”の“3.2.固形癌患者における薬物動態”の中で、臨床試験0011，0012において反復経口投与時の定常状態におけるトラフ血漿中ゲフィチニブ濃度（ $C_{ss\ min}$ ）には3～10倍という大きな個体間変動がみられたことが示されています。また、臨床試験V-15-11，0005のデータ解析の結果として、平均血漿中ゲフィチニブ濃度について、単回投与で10倍程度だった個体間変動が、反復投与により14日後（336hr）にはほぼ30倍になることも示されています。

これらの点に関しては、審査報告書でも触れられ、主に以下の3点について検討されています。

(ア)胃内pH上昇による溶出性，吸収性の低下について

(イ)薬物代謝酵素活性の違いによる代謝・排泄（クリアランス）の変動について

(ウ)血漿タンパクとの結合性の違いによる生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）の変動について

(ア)については、審査報告書の中でpH6.8でほとんど溶出されなくなることで等がとりあげられ、高齢者に多い無酸症の患者で有効性を示すかどうか懸念されると触れられていますが、対策としては使用上の注意での注意喚起が検討されているのみです。また、申請資料概要“へ．吸収，分布，代謝，排泄”の“5.2.第相褐色製剤及び第相褐色製剤の溶出挙動の類似性の確認”には各種溶出試験データの表がありますが、すべて空欄となっており、溶出挙動が明らかにされていません。

(イ)については、審査報告書の中で肝機能障害による薬物動態への影響、薬物相互作用の可能性について検討していますが、添付文書の使用上の注意に「肝障害のある患者」を記載して注意喚起が必要としているのみです。

(ウ)については、審査報告書においては、「血漿中 1-AGP 濃度とイレッサの体内動態との間に明確な関連性は認められない」として、臨床上問題となる可能性は低いとの判断が示されています。

(b) 個体内変動について

個体内変動については、審査報告書の中で、「上記(ア)、(イ)の可能性はあるがデータがないので明確な要因を明らかにできない」との申請者からの回答を了承する旨が記載され、十分な検討がなされていません。

(c) 安全性確保のための検討について

抗癌剤のような毒性が懸念される薬での薬物動態において個体間、個体内変動が大きいことは重要な問題です。そして、薬物動態での個体間、個体内変動が大きいことが臨床効果に影響を及ぼしていることは、第 Ⅰ 相、第 Ⅱ 相臨床試験において用量反応性が認められなかったことから推測されます。

臨床使用例においては、抗腫瘍効果を示す例がある一方で、急激な毒性発現により死亡に至った例もあること等から、治験における死亡に至った有害事象は高い血中濃度の結果もたらされた毒性による可能性があり、承認審査においては製剤の溶出挙動及び薬物動態等に関して十分な検討が行われるべきであったと考えます。そして、高い血漿中濃度を示す個体での安全性に関し、経口剤の剤型が適切かの検討、あるいはそうした個体を投与対象から除く方策を考えるなど、安全性確保のための慎重な検討が必要であったと考えます。

以上(a)(b)(c)の点に関して、どのようなデータをもとに検討、審査したのでしょうか。

2 市販後臨床試験について

イレッサ錠 250 については、その承認条件として「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更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」が規定されています。

しかし、市販後臨床試験に関する情報は、どのようなプロトコルに基づき、どこでどのように実施されているのかすら、私達が知る限りでは公開されていません。市販後臨床試験のプロトコルは公開されないのでしょうか。また、被験者へのインフォームド・コンセントはどのような文面で、どのようになされているのでしょうか。

以 上