

2003年4月4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)の承認取り消し, 販売中止,  
データの全面公開を求める要望書**

薬害オンブズパーソン会議  
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  
e-mail yakugai@t3.rim.or.jp  
<http://www.yakugai.gr.jp>

**要望の趣旨**

**1. 承認取り消しおよび販売中止**

厚生労働省は直ちにイレッサの承認を取り消し, アストラゼネカ社は直ちに販売を中止すべきである。

**2. データの全面公開および有効性・安全性の再検証**

**1) データの全面公開**

厚生労働省およびアストラゼネカ社は, イレッサ承認の根拠になった非臨床および臨床試験の全データを公開するとともに, 市販後における可能な限りの全使用症例データを収集・公開し, 第三者によって, イレッサの有効性・安全性およびその承認審査過程が検証できるようにすべきである。

**2) 有効性・安全性の再検証**

厚生労働省およびアストラゼネカ社は, 非臨床・臨床試験データおよび市販後使用症例データの詳細な分析により, 効果および副作用発現の関連要因の解明, 市販後に起きた多大な副作用被害の原因究明, そして有効性および安全性の再検証をすべきである。

**要望の理由**

**1 イレッサは承認すべきではなかった 非臨床・臨床試験データの問題点**

**1.1 動物実験データ隠蔽の可能性と不十分な肺毒性データ検討**

現在, 非臨床試験データは一部しか公開されておらず, アストラゼネカ社によれ

ば、データ非公開部分にはイレッサに起因する異常所見は認められなかったとのことである。しかし、これはあくまでも「本薬に起因する異常所見は認められなかった」であって、「呼吸器系の異常所見は認められなかった」ではない。すなわち、呼吸器系に何らかの異常所見を認めた可能性を含んだ表現である。肺相対重量および白血球数の用量依存性の増加などの成績から考慮すれば、肺に病理学的にも異常所見を認めた可能性は高いのである。また、2001年8月段階で明らかになっていた肺に関する毒性データ(東京女子医大 永井厚志教授らによるマウス実験データ)について、承認前における学会発表がアストラゼネカ社により妨害されていたこと、さらに審査当局へも報告されていなかったことが明らかになっている。これらのことから、アストラゼネカ社による動物実験での毒性データ隠蔽の可能性が示唆される。

また、永井氏らによる動物実験データについてアストラゼネカ社は2001年10月までに報告を受け、2002年5月には詳しいデータも入手していた。さらに臨床試験段階においては、イレッサによる間質性肺炎の危険性が治験担当医から指摘されていた。非臨床・臨床試験を通し、承認以前の段階ですでに肺毒性を危惧させるデータは十分に出ていたといえる。しかしながら、これらの動物実験での肺毒性データおよび臨床試験での肺障害情報について、アストラゼネカ社は重要視せず(あるいはデータを隠蔽し)また厚生労働省は十分に検討することもなく早期承認した。その結果として、市販後2003年2月末までで副作用死亡例177人という大きな副作用被害を招いたのである。

## 1.2 効果的使用方法は不明のまま承認

イレッサは肺癌に有効な“分子標的薬”として登場したが、必ずしも癌細胞の上皮細胞成長因子受容体(EGFR)だけに結合するわけではなく、真の意味での分子標的薬とはいえないものである。また、EGFR発現率が高い扁平上皮癌よりもむしろ腺癌に効果がみられるなど、いまだイレッサの作用機序には明白でない点が多い。また、臨床試験段階において、血中濃度と効果あるいは副作用発現との関連性は特定されていなかった。すなわちイレッサは、有効性が期待される適切な投与対象を特定する方法もはっきりせず、また確実な効果が得られる適切な用法・用量も確定されないまま承認されたのである。

## 1.3 臨床試験における有効性・安全性データの問題点

### 1.3.1 反応率10%、重篤な有害事象発現率36%

国内臨床試験での反応率は23.5%[24/102; 第II相 IDEAL 1 (No16 試験) データ, 審査センター判定], 重篤な有害事象発現率8.8% (9/102; IDEAL 1), 有害事象死亡率0.8% (1/133; 第II相までの合計)であった。一方、欧米における臨床試験データによると、反応率10.4%(11/106; IDEAL 1), 重篤な有害事象発現率36.4%(39/107; IDEAL 1), 有害事象死亡率6.1% (33/544; 第II相までの合計)との結果が示され

ている。このように海外例に比較して国内症例では反応率が高く、有害事象・副作用発現が少なかったことが承認の根拠の一つとされた。しかし、この国内症例での反応率の高さは、主にイレッサ使用前の抗癌剤使用期間の短いことなどによると考えられている。また海外例の臨床試験データ（No16, No39 試験）についても、プラシーボ対照群をもたないことや測定可能病変の問題などから、FDA では根拠として乏しいと考えている。

有害性についてはつぎの 1.3.2 に示すように、治験データでの有害事象例および副作用例の発生頻度をみると、有害事象例・副作用例の検討のあまさがうかがわれ、国内症例での値は実際の値よりもかなり低く見積もられた値であった可能性が高い。

なお、2003 年 2 月 25 日の新聞報道によると、治験医による有害事象報告の重症度（グレード 4）が厚生労働省への報告ではグレード 3 と低くなっている症例があったことが明らかとなり、アストラゼネカ社が報告を操作した可能性もでてきている。

### 1.3.2 有害事象例および副作用例判定のあまさ

#### 1.3.2.1 有害事象例判定のあまさ

第 II 相臨床試験 IDEAL 1 での重篤な有害事象発現率を海外と日本で比較すると、海外 36.4%（39/107）に対し日本は 8.8%（9/102）と極端に低い。つまり日本では重篤な有害事象とすべきものが重篤な有害事象に入れられなかった例（たとえば原病の肺癌による死亡とされた例など）があるために、重篤な有害事象発現率が実際よりも低くなっている可能性が考えられる。

#### 1.3.2.2 副作用例判定のあまさ

第 II 相までの海外症例・日本症例をあわせて、有害事象による死亡率全体とそのうちの副作用死亡率とを比較すると、有害事象死亡率 5%（34/677）に対し副作用死亡率 0.3%（2/677）と約 17 分の 1 である。本来、当該薬剤使用後に起こった有害事象は当該薬剤との関連が完全には否定しきれない例、すなわち副作用の可能性があるという前提で慎重に判断すべきである。しかし、治験医の判断で特別な根拠もなく「関連が否定できる」として副作用の可能性を排除した場合、本来、副作用である例が副作用例から除外され、副作用発現率や副作用死亡率は実際よりも低く見積もられることになる。イレッサの場合にはそのような、臨床試験段階での副作用判定のあまさがあったことが示唆される。

また、副作用発現率というのは、一般には十分な観察がなされる臨床試験での率のほうが市販後の率よりも高いものである。しかしイレッサの場合、臨床試験段階よりも市販後のほうが高くなっている。たとえば第 II 相までの臨床試験段階での副作用死亡率 0.3%（2/677）に対し、市販後から 2002 年 10 月 26 日までの死亡率は 1.3%（128/10000）、2003 年 1 月 31 日までの死亡率は 0.8%（183/23500）と市販

後のほうが 3～4 倍の値である。このことからイレッサ臨床試験での副作用例判定のあまさが推測される。

## 2 承認後さらに明らかになった有効性・安全性の問題点

### 2.1 抗癌剤としての有効性の確立について

現在の日本における承認システムでは、抗癌剤は第 II 相までの結果に基づいて承認される。しかし薬としての有効性は、本来、無作為化比較試験で QOL または生存率の改善を証明することにより確立されるべきものである。イレッサは市販後に「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」が承認条件として規定されている。

さて、各々約 1000 例を対象とした INTACT -1, -2 という 2 つの無作為化比較試験では、既存の標準化学療法剤にイレッサを追加した場合、生存期間延長効果は認められず、むしろ統計学的有意差はないもののイレッサ追加群のほうが、生存期間が短縮する傾向が認められている。この INTACT は初回治療例での化学療法剤へのイレッサ追加効果をみたものであり、再発または手術不能患者での単剤使用効果をみた治験とは条件が異なる場合の結果である。しかし、INTACT は無作為化比較試験であること、約 1000 例対象という大規模試験であること等から、イレッサの肺癌に対する有効性の検証において、現段階では最も確実な根拠として参考にすべきものである。アストラゼネカ社および厚生労働省も、(INTACT の結果が出るまでは) その結果を「国内で実施すべき市販後臨床試験の参考にする予定であった」ことを認めている。しかし、プラセボに比べて生存期間延長効果が認められないという INTACT の結果が出た後には、「INTACT は初回治療例に対する既存化学療法剤へのイレッサ追加効果をみたものであり、治験での投与方法および対象患者層とは異なる条件での結果である。したがってイレッサ単独での効果が否定されたわけではなく、現在の承認内容には何ら影響を及ぼさない」との主張を展開した。これらは明らかに矛盾した主張である。結果がどうであれ、INTACT の結果をイレッサの有効性(無効性)の根拠として参考にし、イレッサ承認の可否を再検討すべきである。

日経バイオビジネス 2003 年 3 月号に掲載された研究開発部長談によると、アストラゼネカ社は今後、イレッサによる生存率延長効果をみるための市販後臨床試験を行うとしている。しかし現適応での使用対象よりもより軽症例(初回治療例)で、かつ標準化学療法剤に追加した場合に有効性が示されなかった INTACT の結果から判断すると、現適応としての再発または手術不能という、より重症例に単剤で使用した場合に効果がでる可能性は低いと予想される。

なお市販後における効果については、一部に著効例がみられるとの報告がなされているものの、それらの例が本当にイレッサの「効果」によるものなのか、またその「効果」は持続的で治癒に結びついているのか、あるいは、その後「有害な反応」が現れなかったかどうかは不明である。全使用者のうち何人の患者が本当にイレッ

サの恩恵を受けているのかに関する，アストラゼネカ社または厚生労働省からの公式データは明らかになっていない。

## 2.2 効果的使用方法は市販後も未解明

血中濃度と効果あるいは副作用発現との関連性は市販後においても解明されていない。また遺伝子解析による有効性予測もいまだ研究段階にあり，有望なマーカーが見つかるかどうかは全く未知数の状態である。市販後使用症例の中には，副作用は軽度で著効を示したとされる症例がある一方で，効果なく重篤な副作用で短期間のうちに死亡した症例も少なくない。患者によって効果や副作用に大きな差があるのはなぜなのか。その機序については，市販後 8 ヶ月が経過し約 25000 人が使用した現在でも全くわかっていない。

## 2.3 安全な使用方法も保証されないまま，市販後使用症例は増加し続けている

血中濃度と副作用発現との関連性は特定されていないうえに，副作用の約 70%をしめる間質性肺炎・急性肺傷害を発症した場合の確実な救命方法も確立していない。2002 年 12 月 28 日に行われた「イレッサによる急性肺傷害の臨床病理検討会」結果にもとづく病理からの提言の中でも，根拠は何もないまま「ステロイドパルス療法などの積極的な治療が早期に行われれば奏功する可能性がある」としているのみである。つまり急性肺傷害のような致死副副作用を発症した場合の確実な救命方法は確立していないのが現状である。イレッサは重篤な副作用の危険性回避の方策も不十分な状態のまま，多くの患者に投与され続けている。

このような安全性確保が不十分な状況の中において，2003 年 3 月 7 日の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会では，さらにイレッサ使用による危険性を危惧させる報告がなされている。アストラゼネカ社調査によれば，イレッサ投与時に口頭または文書でのインフォームド・コンセントを実施している施設は 71%（口頭 44%，文書 27%），投与開始後の 4 週間入院を守っている施設はわずか 42%とのことである。厚生労働省における 2002 年 12 月 25 日の「ゲフィチニブ安全性問題検討会」で情報提供の徹底と安全対策の強化が決定された後も，情報提供も安全対策も不十分なまま，イレッサが投与され続けている実態が明らかになっている。

## 2.4 厚生労働省およびアストラゼネカ社の不適切・不十分な対応

非臨床・臨床試験データから肺障害の危険性は十分に示唆されており，2002 年 7 月承認後も，使用症例の増加とともに肺障害による副作用死亡例も増加し続けてきた。にもかかわらず，アストラゼネカ社が肺毒性に関する動物実験の追試を開始したのは，すでに多くの間質性肺炎・急性肺傷害による副作用死が発生した後の 2003 年に入ってからのことである。

2003 年 1 月 25 日号 THE LANCET によると，アストラゼネカ英国本社は，イレッサと間質性肺炎の因果関係はまだ未確定であると主張しているうえに，FDA がイ

レッサ承認可否の決定を 2003 年 5 月まで延期したことは、結果的に患者へ悪影響を及ぼすとの批判すらしている。このようなアストラゼネカ社の姿勢からは、市販後における多大な副作用被害への真摯な反省にもとづいた安全対策は期待されず、むしろこのまま市販を続ければ副作用被害のさらなる拡大が危惧される。

また、厚生労働省での「ゲフィチニブ安全性問題検討会」においては承認根拠データや審査過程の見直しは一切なされなかった。厚生労働省の姿勢からは、不十分な審査による早期承認で市販後の多大な副作用被害をもたらしたことへの反省も、また、現在も副作用被害が続いていることへの危機感も認められない。

## 2.5 副作用被害の重大性と過去データの分析に基づく有効性・安全性再検証の必要性

2003 年 1 月 31 日現在、イレッサによる市販後副作用被害は 644 人（うち死亡例 183 人）に登り、そのうち間質性肺炎・急性肺傷害等の症例は 473 人（うち死亡例 173 人）となっている。すなわち副作用の約 7 割が副作用の中でも重篤なものである間質性肺炎・急性肺傷害等である。市販後の使用者全体でのイレッサによる間質性肺炎・急性肺傷害等の副作用発現率は約 2%（473/23500）であり、この値は他の肺癌用抗癌剤の値（ドセタキセル 0.1%:国内臨床試験データ，ゲムシタピン 1.5%:国内臨床試験データ，塩酸イリノテカン 0.9%:市販後全例調査データ）と比較してみても、かなり高い値である。また、イレッサのこの市販後副作用発現率は塩酸イリノテカンのような全例調査データによるものではないため、実数はさらに高い可能性があることを考慮しておかなければならない。

イレッサによる市販後副作用被害の重大性と、不十分な安全対策のままでの使用継続による、さらなる副作用被害拡大の危険性から判断して、現段階でまずなすべきことは、有効性検証や安全性検討のためのプロスペクティブな臨床試験・研究ではなく、副作用発症に関連した因子を特定し、副作用被害の原因を明らかにするための、レトロスペクティブ研究とデータ再検証である。

### 主要参考資料:

- 1) 医薬ビジランス研究所,医薬品・治療研究会. 薬害オンブズパーソン会議委託研究報告書「イレッサの有効性と安全性に関する文献的調査研究」, 2003.1.31.
- 2) 医薬品・治療研究会,ゲフィチニブ(イレッサ)の早期承認とその副作用から何を学ぶか,TIP 誌 17(12): 134-138,2002.
- 3) 浜六郎,ゲフィチニブ(イレッサ)承認の問題点(1),TIP 誌 18(1): 5-10,2003.
- 4) 浜六郎,ゲフィチニブ(イレッサ)承認の問題点(2),TIP 誌 18(2): 13-18,2003.