

平成 17 年 3 月 7 日(月)

厚生労働大臣  
尾辻 秀久 殿京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野教授  
京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療検証部教授  
(財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター臨床研究運営部長

福島 雅典

拝 啓

3 月 10 日に開催されます「第 2 回ゲフィチニブ検討会」における審議内容についての意見、および参考資料を下記のように提出致します。宜しくお取り計らい下さいますようお願い申し上げます。

敬 具

## —意見書—

## ゲフィチニブの使用における今後のあるべき方向

## 記

## 資料

- 1) 市販後薬剤の有害事象防止のための原則、福島雅典、2000.10.2
- 2) 京都大学薬剤疫学開講 5 周年シンポジウム プログラム
- 3) 京都大学薬剤疫学開講 5 周年シンポジウム 抄録集
- 4) 京都大学薬剤疫学開講 5 周年シンポジウム 福島雅典講義スライド
- 5) 薬剤疫学の任務とその目指すもの、貞池哲志、前田直子、多田春江、浜田知久馬、福島雅典、臨床評価 別刷、vol. 29, No.1, Nov.2001
- 6) ゲフィチニブ (イレッサ®) による有害事象の発現および効果に関するレトロスペクティブ調査 (JMTO LC03-02) 抄録、ポスター発表資料、中川正嗣、第 45 回日本肺癌学

会総会、2004年10月

- 7) 2003年9月28日開催シンポジウム「みんなで考えよう くすりのリスクとベネフィット」より福島雅典講義内容採録
- 8) エンドポイントの臨床的・統計的論点、小田英世、薬剤疫学、9 (Suppl) Nov 2004: S28-S29
- 9) イレッサと間質性肺炎、日経バイオビジネス 読者限定メール、2002.10.29
- 10) 抗ガン剤で死者124人 厚生労働省の失策再び、週刊東洋経済、p14-15、2003.1.18
- 11) *T Nishimura, H Tada, N Yokoyama, M Nakagawa, S Matsui, S Teramukai and M Fukushima.* Gefitinib-induced interstitial pneumonia (IP) in Japan.- Problems in the approval process, pharmacovigilance and regulatory decision-making -. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13: S120 (2004) (abstract#564).抄録
- 12) JCPC 顧問として責任を持って進行・再発肺癌の治療について以下の通り助言します、福島雅典、2003.2.10

以上

CC:

民主党 衆議院議員

小宮山 洋子 先生

平成 17 年 3 月 7 日(月)

厚生労働大臣  
尾辻 秀久 殿

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野教授  
京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療検証部教授  
(財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター臨床研究運営部長

福島 雅典

拝 啓

本意見書は、2005 年 1 月 20 日の「ゲフィチニブ検討会」に対する意見書として提出しましたものを改訂いたしました。下線を引いた箇所が改訂箇所になります。

3 月 10 日に開催されます「第 2 回ゲフィチニブ検討会」における審議内容についての意見を下記のように提出致します。宜しくお取り計らい下さいますようお願い申し上げます。

敬 具

## －意見書－

### イレッサの使用における今後のあるべき方向

世界に先駆けて本邦で承認されたイレッサの承認過程と承認後の規制当局の意思決定や企業の医薬品開発における問題点を明らかにし、今後のイレッサ使用のあるべき方向について、意見をまとめました。

## 【Gefitinib(IRESSA®)に関する世界の動向】

2004年12月、FDAは、市販後臨床試験（日本を除く世界28カ国で2003年7月から2004年8月までの間に治療抵抗性の非小細胞肺癌患者約1700名を対象に実施された、単独投与での生存期間をプラセボとの比較で検討するISEL試験）において延命効果が否定されたという結果が示された<sup>2</sup>とし、イレッサの市場からの回収も視野に入れた対策を検討する旨の声明をだした<sup>3</sup>。アストラゼネカ社はこれを受け、米国において積極的に販売促進を行わない方針を決めた。

また、2005年1月4日、アストラゼネカ社は欧州において承認申請を取り下げた<sup>4</sup>。

### －承認の過程と規制意思決定における問題点－

#### 1. 非臨床・臨床試験データの扱いに関する問題点

以下に記す承認前に報告された情報が適切に添付文書に反映させなかったため、承認後約1年半の間に添付文書の改訂を7回も行った<sup>5</sup>。

#### 2. 動物実験データの公開に関する問題点

東京女子医科大学の永井厚志教授らによる、プレオマイシン肺線維症モデルマウスを用いた実験で、イレッサを投与しないマウスに比べて、投与にしたマウスでは肺線維症が増悪した<sup>6</sup>。この結果は2001年10月までにアストラゼネカ社は報告を受け、2002年5月には詳しいデータも入手していた<sup>7</sup>。しかしながら、アストラゼネカ社は臨床試験での間質性肺炎死亡を知らず動物での肺毒性データを無視した。

#### 3. 有害事象および副作用に関する見解の甘さ

- 1) 日本における市販前臨床試験で133例中7例(5.3%)の肺炎または間質性肺炎が報告され、そのうち1例(0.75%)が死亡していたにも関わらず、急性肺障害・間質性肺炎を添付文書に「警告」という形で記載しなかった<sup>5 8</sup>。
- 2) 市販前に海外から報告された副作用症例一覧の中に、35例(そのうち20例が死亡)の肺に関する重篤な副作用情報があったにも関わらず、急性肺障害・間質性肺炎を添付文書に「警告」という形で記載しなかった<sup>5 9</sup>。
- 3) 2)のほとんどの症例が「イレッサと関連あり」と報告されたにも関わらず、その大半を「症例の集積を待って検討」と軽視し、急性肺障害・間質性肺炎を添付文書に「警告」という形で記載しなかった<sup>5 9</sup>。
- 4) 市販前の臨床試験で計90例の肺に関する重篤な有害事象が報告されたが、そのうち7例だけがイレッサによる副作用と報告された。有害事象と副作用を区別することで急性肺障害・間質性肺炎という副作用のシグナルを過小評価した<sup>8</sup>。

#### 4. 臨床試験結果の外挿において注意すべき点と適応拡大の問題

日本での適応は、手術不能又は再発非小細胞性肺癌<sup>5</sup>であり、一方、米国での適応はプラチナベースとドセタキセルによる化学療法の両方に反応しない非小細胞肺癌<sup>10</sup>と限定されている。米国では市販前の臨床試験の適格規準<sup>11 12</sup>に準じて、適応が決定されているが、日本では市販前臨床試験の外部妥当性の厳密な評価がされないまま、適応が拡大されていた。適応が拡大されたことにより、臨床試験において安全性が検証されていない多くの集団に対して、イレッサは広範に使用され、市販後使用症例は瞬く間に増加し、副作用の被害が拡大した。

#### 5. 市販後調査のあり方と副作用被害の重大性

市販後、多くの重篤な急性肺障害・間質性肺炎の症例が報告されたにも関わらず、市販後調査が迅速かつ科学的に妥当な方法で行われなかったため、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎とそのリスク因子についての正確な情報を得られなかった<sup>13 14</sup>。

日本には市販後全例登録という世界に誇る方法があり、1999年にイレッサと同様に迅速審査で承認された抗癌剤のTS-1の市販後調査で実施された。その結果、副作用のリスク因子が解明され、また承認前の臨床試験で発現した有害事象の頻度の再現性が確認されるなど、全例登録には絶大なる効果があることがわかった。しかしながら、なぜかイレッサの市販後調査では実施されなかった<sup>15</sup>。

#### 6. 副作用報告を軽視した

初めての副作用被害報告が報道される時点で、専門家による指摘を真摯に受け止めて適切な措置を迅速に講じなかった<sup>16 17</sup>。

#### 7. データの不十分な解釈とリスク因子の未解明

専門家委員会で検討した結果、急性肺障害・間質性肺炎のリスク因子は「男性」、「喫煙歴」、「扁平上皮癌」などで、有力なリスク因子は見つからなかった<sup>14</sup>。これは専門家委員会が科学的に正しい調査を行う能力がなかったからである。

—今後あるべき方向—

- 1 2004年4月、EGFR 遺伝子における特定の突然変異がイレッサのレスポンスと関連することが、論文で発表され<sup>18 19</sup>、この突然変異が日本人の女性で頻度が高いことがその後の研究で明らかになった。イレッサは分子標的薬として承認されたが、標的となる分子が同定されたのは、2004年に発表された論文によってである。例えば、分子標的薬のハーセプチンにおいては、HER2(+)となる患者は全体の10%であり、そのうち20-30%しか反応しない。イレッサにおいてもEGFR 遺伝子の突然変異のある患者に使用を絞らなければならないが、現段階ではレスポンスと関連のあるEGFRの突然変異は完全には解明されていない。EGFR 遺伝子の突然変異の簡易診断キットの開発は急務であり、研究者を集結し予算を確保し迅速に開発促進に努めなければならない。
- 2 ISEL 試験のサブセット解析の結果、東洋人でイレッサ群がプラセボ群に比べ生存期間が延長したということについて、そのまま有効性の根拠とみなしてはならない。サブセット解析の結果は仮説でしかなく、その仮説を検証するために新たな臨床試験を実施しなければならない。  
現在までに明らかになっている急性肺障害・間質性肺炎のリスク因子は、男性、PS(2-4)、腺癌以外、喫煙者<sup>14 20 21</sup>、であるが、最近、京都大学の中川らの研究によって、アルブミン低値とイレッサ投与時の放射線同時照射が急性肺障害・間質性肺炎のリスク因子であることが明らかになった<sup>22 23</sup>。また、イレッサが良く反応するのは、女性、腺癌、非喫煙者を満たす対象である<sup>22 23</sup>。したがって、急性肺障害・間質性肺炎のリスクが少なく、かつ反応割合が高い集団、つまり、日本人女性、PS(0、1)、腺癌、非喫煙者、アルブミン高値、放射線同時照射なしの条件を満たす集団でランダム化比較試験を早急に着手するべきである。
- 3 イレッサにより恩恵を受ける患者がいるのは確かである。しかし、一方では、急性肺障害・間質性肺炎の副作用は5.8%の頻度で発現し、その約半分2.5%の患者が亡くなるのも事実である<sup>20</sup>。急性肺障害・間質性肺炎のリスク因子はある程度分かっているのだから、イレッサの使用を認める場合は、上記に提案する臨床試験の適格規準を満たす対象で、かつ使用を希望する患者に対象を絞るべきである。
- 4 新たなリスク因子と予後予測因子を同定するために、周到なプロトコルを作成したうえで、イレッサを投与する患者をプロスペクティブに全例登録し調査を行う必要がある。

以上のように、イレッサによる薬害には、これまで日本において薬害を引き起こした

あらゆる要因が全て集約されていると言っても過言ではない。

イレッサは世界に先駆けて日本で承認され、かつ世界のどの国よりも最後まで使用され続けるという異常な事態である。今やイレッサは日本独特のローカルドラッグの体を成している。

情報を全て公開し議論を行い、このような悲惨な薬害が二度と起こらないようにすべきである。

参考文献・注

- 1 T Nishimura, H Tada, N Yokoyama, M Nakagawa, S Matsui, S Teramukai and M Fukushima. Gefitinib-induced interstitial pneumonia (IP) in Japan.- Problems in the approval process, pharmacovigilance and regulatory decision-making -. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13: S120 (2004) (abstract#564).
- 2 アストラゼネカ社 HP [http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/04\\_12\\_20a.html](http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/04_12_20a.html)
- 3 FDA HP, <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01145.html>
- 4 ロイター通信  
[http://story.news.yahoo.com/news?tmpl=story&cid=568&e=14&u=/nm/health\\_astrazeneca\\_iressa\\_d](http://story.news.yahoo.com/news?tmpl=story&cid=568&e=14&u=/nm/health_astrazeneca_iressa_d)  
c
- 5 イレッサ錠 250、添付文書
- 6 ブレオマイシン線維症モデルマウスに対する EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (ZD1839)の影響、鈴木裕子、青柴和徹、永井厚志、第43回日本肺がん学会総会抄録 (11月22日ワークショップ)
- 7 毎日新聞記事、 2003.2.7
- 8 イレッサ錠 250 に関する資料、アストラゼネカ社
- 9 海外から報告された副作用症例報告一覧(~2002.07.05)、厚生労働省
- 10 FDA HP <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/021399lbl.pdf>
- 11 Masahiro Fukuoka, et.al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 12, 2003: pp 2237-2246
- 12 R. B. Natale, et.al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 in IDEAL 2, *proc ASCO 2002*; 21:1167
- 13 市販直後調査実施報告 イレッサ錠 250、アストラゼネカ社
- 14 ゲフィチニブ(イレッサ錠<sup>®</sup>)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議最終報告、アストラゼネカ社、2003年3月26日
- 15 Approches for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology: -A Case of TS-1 (Anticancer Drug)-, 4<sup>th</sup> ANNUAL WORKSHOP IN JAPAN FOR GLOBAL PHARMACOVIGILANCE PHARMACOVIGILANCE PLANNING, Nov. 19-20, 2004.
- 16 抗ガン剤で死者 124 人 厚生労働省の失策再び、週刊東洋経済、p14-15、2003.1.18
- 17 イレッサと間質性肺炎、日経バイオビジネス 読者限定メール、2002.10.29
- 18 Thomas J. Lynch, M. D., et.al. Activating Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib, *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39
- 19 J. Guillermo Paez, et.al. EGFR Mutation in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to



Gefitinib Therapy.

<http://www.sciencexpress.org/29April2004/Page1/10.1126/science.1099314>

- 20 イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察、アストラゼネカ社、2004年8月
- 21 ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の調査研究中間報告、西日本胸部腫瘍臨床研究機構、平成15年7月18日
- 22 ゲフィチニブ（イレッサ<sup>®</sup>）による有害事象の発現および効果に関するレトロスペクティブ調査（JMTO LC03-02）、中川正嗣、肺癌：第44巻、5号、P11-6、2004
- 23 M. Nakagawa, et.al. Hypoalbumia as a risk factor of interstitial lung disease (ILD) during gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) : A JMTO study, ASCO 2005, submitted.

## ○資料の訂正

資料 No. 2-1 の p. 23 「有害事象の要約（東洋人）」について、検討会中、アストラゼネカ株式会社より以下のように数値が訂正されました。

### Placebo 群の欄

有害事象発症例数	71% (397) → 86% (92)
	(誤) (正)
ILD 様事象発症例数	0.89% (5) → 4% (4)
	(誤) (正)
重篤な有害事象発症例数	17% (98) → 22% (24)
	(誤) (正)
有害事象による中止例数	2% (13) → 2% (2)
	(誤) (正)
有害事象による死亡例数	4% (22) → 6% (6)
	(誤) (正)
副作用による死亡例数	0.2% (1) → 0% (0)
	(誤) (正)