

2010年11月10日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿  
(厚生労働省医薬食品局審査管理課気付)

薬害イレッサ東日本訴訟弁護団  
団 長 白 川 博 清

薬害イレッサ西日本訴訟弁護団  
団 長 中 島 晃

## イレッサの再審査にあたっての意見書

イレッサ錠250(一般名:ゲフィチニブ)の再審査にあたって、以下のとおり意見を述べる。

### 第1 意見の趣旨

- 1 EGF R 遺伝子変異が陰性の患者をイレッサの適応から除外すること。
- 2 今後の投与症例につき全例登録調査を義務づけること。
- 3 EGF R 遺伝子変異陽性患者に対する、全生存期間を主要評価項目とした比較臨床試験を義務づけ、その結果に応じた科学的な対応を検討し、実施すること。

### 第2 意見の理由

#### 1 イレッサをめぐる経緯

イレッサは、2002年7月5日、承認申請から僅か5ヶ月余りで迅速承認されたものの、承認直後から多くの急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡者を出し、半年足らずの間に180人、1年で294人、2年半足らずで557人もの副作用死亡者を出した。

そして、現在においても、なお年間数十例の副作用死亡者が報告されており、その数は2010年3月末までに累計810例に達している。これほど短期間に多数の副作用死亡者を出した薬はイレッサをおいて他にない。

特に承認後に集中したイレッサによる副作用被害の要因は、承認前後から分子標的薬として副作用が少なく有効性が高いという過剰な期待が煽られる一方

で、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクが判明していたにもかかわらず、警告表示、全例登録調査等の慎重な使用などの十分な安全確保措置が取られなかったことにある。

イレッサによる副作用被害はまさに薬害であり、これを防止し得なかった教訓は、再審査にあたって十分に生かされなければならない。

## 2 イレッサの際だった危険性

イレッサの副作用による死亡の危険性は、他の抗がん剤による副作用死亡数との比較からも浮き彫りにされる。2004年度の抗がん剤の副作用死亡報告数を比較すると、副作用死亡の多い上位10品目の死亡報告数が概ね十数例程度で、最も多いテガフルでも50例であったのに対し、イレッサによる副作用死亡数は140例と群を抜いている。

2004年度はイレッサに対して一定の安全対策が施された後であるが、それでもなおこれだけの副作用死亡者を出していた。また、イレッサの適応が非小細胞肺癌に限られているのに対し、他の抗がん剤の適応がん種が複数にまたがっていることを考えると、副作用死亡率で比較した場合には、さらにイレッサの死亡率が高くなることは当然に予測されることである。

なお、近時、EGFR遺伝子変異陽性患者にはイレッサの有効性が高いとの議論もなされているが、変異陽性患者を対象としたNEJ002試験においても、115例中3例が重度の間質性肺炎を発症し、1例が死亡している点には注意を要する。変異陽性患者における間質性肺炎リスクに関するデータは未だ十分ではなく、少なくとも全患者における従来の発症率と同程度の発症率があるとの前提で対処する必要がある。

## 3 イレッサは延命効果の証明がなされていないこと

イレッサ承認後、INTACT1,2試験(2002年8月結果公表)、ISEL試験(2004年12月結果公表)、SWOG0023試験(2005年5月中間結果公表、試験打ち切り)などの第Ⅲ相臨床試験結果が公表されたが、いずれの試験においても延命効果は証明されていない。このため英国アストラゼネカ社は、ISEL試験の結果を受けてEUへのイレッサ承認申請を一旦取り下げざるを得なくなり、また、米国FDAは2005年6月、新規患者へのイレッサ投与を禁止するに至っている。

わが国においては、2002年7月の承認にあたり、「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」との承認条件が付され、これを受けてV1532試験が実施された。しかし、2007年2月に公表された同試験の結果では、イレ

ッサの延命効果は証明されなかった。このように承認条件として行なわれたV1532試験において、イレッサが延命効果を示すことができなかった以上、再審査において承認のあり方が見直される必要がある。

その後、INTEREST試験、IPASS試験、NEJ002試験などの臨床試験結果が公表され、これらの試験でイレッサの有効性が示されたとされている。しかし、INTEREST試験は欧米人を対象とした試験であり、日本人を対象にほぼ同様のデザインでなされたV1532試験では失敗していることから、INTEREST試験をもって日本人におけるイレッサの有効性を根拠づけることはできない。また、IPASS試験、NEJ002試験はいずれも無増悪生存期間（がんが増悪するまでの期間）を主要評価項目としたものであり、延命効果の標準的な評価指標である全生存期間（死亡するまでの期間）では有意な結果は示されていない。したがって、未だに日本人に対する延命効果を証明した試験は存しないと言わざるを得ない。

さらに、これらの市販後に行われた臨床試験結果のメタ解析によれば、後治療の影響を受けない臨床試験初期に関しては、イレッサは対照群よりも死亡率が高いとの指摘もある。

一方で、IPASS試験では、EGFR遺伝子変異陰性群の腫瘍縮小割合は1.1%に過ぎず、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ている。

このように、少なくとも日本人に対するイレッサの延命効果を証明した臨床試験は存しない一方で、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、というのが現在の科学的状況である。

現在も米国では新規患者への投与が禁止された状況は継続しており、EUでは、わが国に遅れること7年、昨年になってようやく承認されたが、EGFR遺伝子変異のない患者への投与は認められていない。日米欧の3極において、日本のように広い適応でイレッサを承認している国はないのである。

#### 4 結論

冒頭にも述べたとおり、特に承認後に集中したイレッサによる副作用被害は薬害に他ならず、その教訓は十分に検討されなければならない。多くの被害者の死を無駄にしないためにも、再審査にあたっては科学的な知見、評価に立脚した対策が取られなければならない。

以上述べてきたとおり、イレッサの危険性は他の抗がん剤よりも高く、他方、抗がん剤の本来の有効性の指標である延命効果を証明した臨床試験が未だ存しない。したがって、少なくとも現在のような広い適応を容認するような科学的状況にないことは明らかであるが、他方、現にイレッサを使用している患者が

存することにも鑑みると、最低限以下のような措置を講ずべきである。

まず、EGFR遺伝子変異陰性の患者については無効であることが示されているのであるから、イレッサの適応からEGFR遺伝子変異陰性を除外すべきである。

また、EGFR遺伝子変異陽性患者についても、承認から8年経った今でも延命効果は確認されていない一方で、安全性に関するデータは未だ不十分であるから、今後の投与症例については全例登録調査を義務づけるべきである。

そして、EGFR遺伝子変異陽性患者に対するイレッサの有効性を確認するために、同患者に対する全生存期間を主要項目とした比較臨床試験を義務づけ、その結果に基づき、科学的な対応をさらに検討、実施すべきである。

以上