



イレッサ薬害の真摯な検証のために (その3)

イレッサの有効性はまだ実証されていない

寺岡敦子

1 はじめに

イレッサ (ゲフィチニブ) 薬害の問題を考える時、薬剤師の立場でまず明らかにしたいことは、肺癌治療薬としてのゲフィチニブの有効性の有無についてである。米国では FDA が 2006 年に新規患者への使用禁止を決め、さらに今年 (2011 年) にはアストラゼネカ社が米国市場から撤退するという状況になっても、日本ではゲフィチニブが使われ続けようとしていることにどのような根拠があるのだろうかを確認したくなる。

本誌に掲載された佐藤の報告¹⁾では 2007 年までに発表されたゲフィチニブの臨床試験に対する評価を行っているが、それ以後の臨床試験も加えて再度の評価を試みた。

2 臨床試験の概要

表 1 はこれまでに発表された臨床試験を年代順に示したものである。

2002 年に日本が世界に先駆けてゲフィチニブの承認に踏み切ったのは、IDEAL-1 試験の結果に基づいている。これにより日本肺癌学会も 2003 年 10 月に「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を公表した。IDEAL-1 試験は後期第 II 相試験で、進行非小細胞肺癌患者にイレッサ 250mg を投与したとき、日本人患者群では 27.5%、日本人以外の患者群では 9.6%、全体では 18.9%の奏効率を示したというものである。佐藤の報告¹⁾では、この試験の背景因子を考慮した多変量解析でこれらの数値に有意差が認められなかったとしており、この時期に日本がゲフィチニブの承認を決めた根拠は曖昧である。承認にあたってゲフィチニブの製造元アストラゼネカ社には、発売後に承認条件試験としての有効性 (有用性) の実証試験を行うことが課せられた。

表1 イレッサの臨床試験

試験の種類	発表年	試験名	試験結果による対策
第Ⅱ相試験	2002	IDEAL 1	日本, 承認
	2002	IDEAL 2	米国, 単独投与を承認
	2008	INVITE	
第Ⅲ相試験	2002	INTACT 1	
	2002	INTACT 2	
	2004	ISEL (△)	米国, 対応策を採ると声明 アストラゼネカ社, 欧州で承認申請を取り下げ
	2005	SWOG0023	米国, 新規患者へ使用禁止
	2008	V-15-32 (*)	
	2008	INTEREST (○)	EC (欧州委員会), 限定承認
	2009	IPASS (△)	同上
	2009	NEJ002 (△)	
	2010	WJTOG3405	

△：無増悪生存期間に有意差を認めた ○：全生存期間に有意差を認めた

*：日本での承認条件試験

2003年に米国, 続いてオーストラリアでゲフィチニブが承認されたのも, IDEAL-1試験と同じデザインで行われた第Ⅱ相試験である IDEAL-2試験の結果が出てからである。患者の全生存期間が対照薬で4か月だったものが, ゲフィチニブで6か月になったという結果であった。しかし米国はその後の ISEL 試験および SWOG0023 試験の成績に基づいて, 2006年, 新規患者への使用を禁止するという方向転換を行った。この二つの試験のうち, ISEL 試験では全生存期間に有意差がなく, SWOG0023 試験では全生存期間が有意に劣り, その上ゲフィチニブ投与群に死亡者が多く出たため治験が中断されている。ISEL 試験の結果により, 欧州でもアストラゼネカ社が欧州医薬品局へのイレッサ承認申請を取り下げた。その後 欧州委員会 (EC) は, INTEREST, IPASS の両試験の結果から 2009年に, EGFR 遺伝子変異のある非小細胞肺癌に限定してゲフィチニブの販売を承認した。

上記日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」は, 適応症を詳細に制限していたが, その後本邦で行われた二つの前向き試験, NEJ002, WJTOG3405 の結果を受けて, 2010年10月に改訂された。EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者には, 初回治療からゲフィチニブを使ってよいと適応拡大されたのである。

このように各国のゲフィチニブへの対応の根拠になった各種の試験は, ゲフィチニブの有用性をどのように評価したのだろうか。

3 臨床試験の問題点

まず日本肺癌学会がガイドラインを決める根拠とした IDEAL-1試験については, 上述したように解析上の不備があったとする批判がある。その後 適応を拡大する根拠とした NEJ002,

WJTOG3405 試験についても、さらにそれ以外の試験についても、同様の問題があると指摘しているのが、NPO 法人医薬ビジランスセンターの浜六郎医師である²⁾。以下にその批判点を列記する。

(1) 治験対象の背景因子について

治験計画を立てる時に、片寄らない被験者と対照群を選ぶことは疫学の基本である³⁾。海外で 1,692 名を対象として行われた第Ⅲ相試験である ISEL 試験では、東洋人のプラセボ群の非喫煙者の寿命が喫煙者より短いことから、被験者の背景因子に偏りがあることが判明した。上述の IDEAL-1 試験の不具合と同じ問題であった。治験のプロトコールを立てる際の基本事項が守られていないのであるから、被験者の割り付けに作為があったと憶測されても仕方がないであろう。従って ISEL 試験でゲフィチニブ群の無増悪生存期間が有意に改善されるという結果が出たり、IDEAL-1 試験で日本人のゲフィチニブへの反応性が良いとされた結果の根拠は検証し直されなければならない。

(2) 臨床試験評価基準について

抗がん剤の場合、臨床試験の結果を評価する基準（エンドポイント）は、無増悪生存期間ではなく、全生存期間とするべきである。その理由の一つは、がん症状が増悪したかどうかの判断に客観性を保つことが難しく、遮蔽されていない場合はそれがなおさらのこととなる。死亡ならば主観の入り込む余地のない事実だと言える。欧州委員会が限定承認する根拠とした IPASS 試験では、EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者の無増悪生存期間がゲフィチニブで有意に改善されたという結果であった。しかし、全生存期間については有意差を証明することができなかった。ほかに、ISEL, NEJ002, WJTOG3405 の各試験についても同じ指摘がされていて、NEJ002 試験では無増悪生存期間が改善したと報告されたものが、メディアにより全生存期間が改善したごとく報道されるという混同がみられた。

(3) 治験における後療法について

ゲフィチニブ発売後の承認条件試験として実施されたのが V-15-32 試験であるが、承認されてから試験結果が出されるまでに 8 年もかかっている。この試験でドセタキセルに対するゲフィチニブの非劣性が証明できなかったことに加えて、試験中の後療法の影響が適正に評価されていないという重要な指摘がある。

後療法というのは、抗がん剤の治験における割付療法実施中に増悪が認められれば、倫理的にも他剤に切り替えざるを得ないのだが、その変更後の治療のことを指す。従って、後療法に有用性が検証されていない試験薬物を使うことは非倫理的である上に、この試験で有用性を確かめようとしている治験薬を後療法に使うことは益々不合理である。それにもかかわらず、V-15-32, IPASS, INTEREST などいくつかの試験の後療法に、治験対象であるゲフィチニブなどの EGFR 阻害剤が使われた。このような後療法をも含めた試験で最終的に結果を評価すれば、その影響で評価が曖昧になることは素人でもわかる理屈である。後療法の影響の出ない前半の時期に絞って試験結果を解析し直すと、いずれの試験でもゲフィチニブによる全生存期間の改

善はみられないとされた。これらの試験の当初の報告の中で全生存期間の改善がみられたとしたのは唯一 INTEREST 試験だけであるが、それですら試験の最初の 3 か月だけに絞って解析し直すと全生存期間が有意に劣るという結果であった。

V-15-32 試験の報告を受けた安全対策調査会 (2007 年) でも、この試験結果への後療法の影響が問題となり、解析し直すよう指示されたが、その後 試験実施者による対応はされていない。

(4) カプラン・マイヤー曲線の意味

浜医師による試験結果の解析手法に、 Kaplan-Meier 曲線がよく利用される。これは経時的に追跡データをグラフ化したもので、ランダム化比較試験を評価するためのポイントの一つとされる。試験報告の論文に掲載された Kaplan-Meier 曲線の生データの開示を浜医師は論文の著者にしばしば要求したが、それが聞き入れられない時はグラフから生データを読み取り再解析に使うという極めて煩雑な作業を行った。この手法で、(3)項で述べた後療法の影響が現れない一定の時点での評価のし直しをした結果が、ゲフィチニブの有効性は EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず、その根拠が確認されていないというものである。

(5) 非劣性試験における標準薬剤の適切性

基本的な問題として、V-15-32 や INTEREST などの非劣性試験においてゲフィチニブと比べられたドセタキセルが、標準薬剤として適切であったかどうかも問われている。ドセタキセルを最良の支持療法と比べた臨床試験は 1 つしかなく、その内容はドセタキセル投与群 104 名、対照群 100 名で少ない上に、疫学的に不備のあるデータしか示されていない。FDA の統計学者は、小規模試験 1 つだけではその薬剤の対照群としての信頼性に欠けるとしている。

4 散見される臨床報告

非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの有効性に関する他の臨床報告のいくつかを以下に列記し、抄録などに基づいてその要点だけを紹介する。

①2005 年に愛知がんセンターは、ゲフィチニブが女性、非喫煙者及び EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌患者に対して奏効率が高いとした ($P < 0.0001$)。対象患者は 59 名で、そのうち EGFR 変異陽性患者は 33 名であり、ゲフィチニブ奏効率の判定は腫瘍の委縮または増大、それに CEA (serum carcinoembryonic antigen) の検査結果により行った⁴⁾。

②2010 年にも愛知がんセンターは、EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌患者に対してゲフィチニブは化学療法よりも奏効率が高いとした (初期療法 $P = 0.0323$, 二次療法 $P = 0.0048$)。化学療法に関しては、EGFR 変異陽性患者も陰性患者も差異はないとのこと ($P = 0.7198$)。対象患者は 100 名で、そのうち EGFR 変異陽性患者は 48 名であった。しかし EGFR 変異陰性患者へのゲフィチニブ投与は僅か 3 名だけであり、結論ではより大規模な試験で確認する必要があるとしている⁵⁾。

③2005年に市立甲府病院から、14名のEGFR変異陽性の非小細胞肺癌患者にゲフィチニブを使用し奏効率85.7%と報告された。しかし対照群を立てた比較はされておらず、疫学的解析もされていない⁶⁾。

④2009年に国立九州がんセンターから、非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブの二次療法の効果は、一次療法としての化学療法の影響を受けるという報告が出された ($P < 0.001$)。対象患者は131名。これは、上記3の(3)項、すなわち後療法の問題と同様の内容を意味する⁷⁾。

⑤2008年に英国 Royal Marsden 病院からの報告で、二次療法及び三次療法としてのゲフィチニブ、エロチニブ、およびドセタキセルの3者には、非小細胞肺癌患者の全生存期間における有意差がないという結果が発表された。抄録には対象人数の記載はない⁸⁾。

⑥2010年台湾の Chang Gung 大学医学部からの報告では、97名の非小細胞肺癌患者に対する追跡調査により、アジア人患者に対してゲフィチニブ初期投与が有効であると推定され、それを確認するためにランダム化比較試験で検証する必要があるとしている⁹⁾。

⑦2010年、国立台湾大学病院の報告では、ゲフィチニブは非小細胞肺癌患者への二次療法として有効であり、その有効性は初期治療の化学療法の如何にかかわらず、EGFR変異陽性患者でより良好であったとした。対象患者は102名で、そのうち50名が遺伝子検査を受けEGFR変異陽性者が28名、陰性が22名であった¹⁰⁾。

5 まとめ

以上のことから、非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの有用性は、EGFR遺伝子変異陽性例に対してもまだ疫学的手法により確認された報告はない。個別の使用経験として上記のような報告はみられるが、正しい疫学的手法で確認されたとは言えない。

臨床試験の疫学手法上の問題は、インフルエンザ治療薬タミフルでも起こっている。2006年から2007年にかけてタミフルと異常行動との因果関係を調査した2つの厚労省研究班（横田班および廣田班）が、タミフル服用群と未服用群とに異常行動出現率の差がないと報告したが、その後他の複数の研究者たちからデータ解析上の誤りを指摘され、横田班はそれを認め、廣田班は中間報告に間違いがあったことを厚労省が認めたという事件はまだ記憶に新しい¹¹⁾。権威を持つ医師といえども、疫学を熟知しているとは言えないことがわかる。

日本肺癌学会なども、このように疫学上の問題が多いゲフィチニブの試験報告を鵜呑みにしたのだろうか？ それにしては、承認条件試験V-15-32でゲフィチニブの非劣性が証明できなかったにもかかわらず、承認を取り消さない態度も不可解である。がん患者のためとも言われるが、間質性肺炎で地獄の苦しみに耐えつつ亡くなった患者のことも考えられているのだろうか。

文献

- 1) 佐藤友美 「イレッサの薬害問題について (3)」 新しい薬学をめざして 38 (2), 23 (2009).
- 2) 浜六郎 「正しい治療と薬の情報」 Vol. 17~25, 医薬品治療研究会 (2002~2010).
- 3) 山口直比古 「EBM 的医学論文の読み方」 大阪保険医雑誌 No. 532, 29 (2011).
- 4) Mitsudomi T et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol.* 23(11), 2513 (2005).
- 5) Yoshida K et al. Clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients screened for epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 136(4), 527 (2010).
- 6) 山家理司ら 「EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの使用経験」 山梨肺癌研究会会誌 23, 2 (2010).
- 7) Wataya H et al. Prognostic factors in previously treated non-small cell lung cancer patients with and without a positive response to the subsequent treatment with gefitinib. *Lung Cancer* 64(3), 341 (2009).
- 8) Popat S et al. Erlotinib, docetaxel, and gefitinib in sequential cohorts with relapsed non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 59(2), 227 (2008).
- 9) Yang CT et al. Gefitinib as first-line therapy for advanced or metastatic non-small cell lung cancer patients in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 26(1), 1 (2010).
- 10) Wu JY et al. Influence of first-line chemotherapy and EGFR mutations on second-line gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 67(3), 348 (2010).
- 11) 片平洌彦編 「タミフル薬害」 桐書房 (2009).