

## イレッサの薬害問題について (3)

佐藤友美

1. はじめに
2. イレッサ問題のあらまし—「夢の新薬」から薬害へ
3. 承認審査時の安全性の検討における問題  
(以上, 「めざして」 37, 25-30 (2008) に掲載)
4. イレッサ発売後の経過
5. イレッサの安全対策の問題点  
(以上, 「めざして」 37, 65-69 (2008) に掲載)

### 6. イレッサの有効性について

前稿から時間が経ってしまいましたが、この間、イレッサの第Ⅲ相試験の結果が相次いで報告されています。

日本でイレッサが承認された当初、イレッサの延命効果を示すデータはなく、その有効性を疑問視する声も上がっていました。その後、イレッサの有効性を証明するための臨床試験はことごとく失敗に終わり、EU での承認申請の取り下げや FDA での承認取り消しに至っています。一方、日本では依然としてイレッサが販売され続け、副作用被害が拡大していきました。

本稿では、イレッサが副作用被害を拡大する一方で、その有効性の裏づけもきわめて不確かなものであったことを明らかにするため、これまでに行われた臨床試験の結果を整理してみたいと思います。

## 6.1 承認前の臨床試験

イレッサは世界に先がけて日本で承認、発売されましたが、日本での承認につながったおもな臨床試験として、後期第Ⅱ相試験 (IDEAL-1, 2 試験) が挙げられます。この試験の結果はイレッサの添付文書にも記載されていますが、その概要は以下のとおりです<sup>1)</sup>。

### ① IDEAL-1 試験

- ・日本と欧州、豪州、南アフリカ計 8 各国での国際共同試験。
- ・対象は 1~2 レジメン (少なくとも 1 レジメンは白金製剤を含む) の化学療法を受け、再発もしくは抵抗性を示した進行性非小細胞肺癌患者。
- ・日本人 102 例、日本人以外 106 例におけるイレッサ 250mg 投与または 500mg 投与の有効性と安全性を評価。

この試験において、イレッサ 250mg 投与による奏効率が 18.9% (日本人患者群で 27.5%、日本人以外の患者群で 9.6%) と示されました。一見、日本人の方が日本人以外よりも奏効率が高いように見えますが、背景因子を考慮した多変量解析では、両群に有意差は認められませんでした。日本人の患者群において、performance status の低い患者の割合が高く、腺がん患者の割合が高い、などの偏りがあったためです。

この試験においては、追跡期間や症例数などの関係で生存期間の中央値は得られておらず、代わりに添付文書には、病勢コントロール率 (CR+PR+SD) や病勢進行までの期間が示されています。

### ② IDEAL-2 試験

米国で行われた第Ⅱ相試験であり、IDEAL-1 と同様のデザインで行われています。

この試験においては、イレッサ 250mg 投与の奏効率は 102 例中 11.8% と示されました。

IDEAL-1, IDEAL-2 の 2 つの試験での奏効率は若干異なるものの、IDEAL-1 試験での日本人患者群での背景因子の偏りも考慮すると、2 つの試験をとおしたイレッサの奏効率は 10% 前後と推定されました。

本来、第Ⅲ相試験によって延命効果が証明されなければ、その抗がん剤は真に有用であるとはいえませんが、日本においては、抗がん剤の場合は、第Ⅲ相試験の成績を承認後に提出することが認められています (抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン)。イレッサは上記の後期第Ⅱ相試験までの結果をもとに、世界に先駆けての承認が行われました。そして、「非小細胞肺癌 (手術不能または再発) に対する本薬の有効性および安全性のさらなる明確化を目的とした十分なサンプルサイズをもつ無作為化比較試験を国内で実施すること」との承認要件が付加されました。

当時のガイドラインでも、「第Ⅲ相試験のプロトコールについては承認時に提出しなければならない」となっていました<sup>2)</sup>。ところが、アストラゼネカ社が国内での第Ⅲ相試験のプロトコールを提出したのはずっと後になってからのことです。

日本での承認申請が行われた頃、米国でも申請を行うために次項で述べる第Ⅲ相試験

(INTACT 試験) が進行中であり, アストラゼネカ社はこの試験で望ましい結果が出ることを見込んで, それと同様な試験を日本でも実施すればよいと考えていました。

ところが 2002 年 8 月に報告された INTACT 試験の結果では, イレッサはプラセボと比較して延命効果を示すことができませんでした。この結果は, イレッサの薬価収載前に厚生省に報告されましたが, イレッサの承認にはなんの修正も加えられることなく薬価収載となりました。

さらに前稿でも述べたように, IDEAL 試験で検討されたのはイレッサ単剤使用の場合に限られていたにもかかわらず, 承認時には単剤使用には限定されず, 市場においては (INTACT 試験で有用性が否定されたような併用療法にも) 使用方法が拡大された可能性も考えられます。

## 6.2 既存の化学療法への上乗せ効果についての国外第Ⅲ相試験 (INTACT-1, 2 試験)<sup>3,4)</sup>

- ・シスプラチン+ゲムシタビン (=INTACT-1) またはカルボプラチン+パクリタキセル (=INTACT-2) の 2 剤併用療法にイレッサを上乗せした場合の治療効果および安全性をみるためのプラセボを対照とした無作為化比較試験。
- ・INTACT-1 はヨーロッパを中心に, INTACT-2 は米国において実施され, それぞれ未治療の進行非小細胞肺癌患者 (合計約 2,100 人) を対象としたもの。
- ・イレッサ 250mg 投与または 500mg 投与またはプラセボ投与を患者 1/3 ずつに割り付け。

この試験における全生存期間は, 表 1 のとおりで, イレッサはプラセボと比較してなんら有用性を示すことができませんでした。

表 1 INTACT 試験における全生存期間 (中央値)

	イレッサ 250mg	イレッサ 500mg	プラセボ
INTACT-1	9.9 (月)	9.9	10.9
INTACT-2	9.8	8.7	9.9

アストラゼネカ社は前項の IDEAL 試験やこの INTACT 試験の結果をもとに, FDA にイレッサの承認申請を行いました。審査の結果, INTACT 試験 (既存の化学療法との併用療法) でのイレッサの有用性は否定されましたが, 第Ⅱ相試験 (IDEAL 試験) での有効性を考慮して, 標準治療無効例に対する単剤使用に限定して 2003 年 5 月に承認されました。

## 6.3 単剤での延命効果についての国外第Ⅲ相試験 (ISEL 試験)<sup>5)</sup>

イレッサの単剤使用での延命効果を評価した海外での第Ⅲ相試験 (ISEL 試験) は, FDA がイレッサを承認した際の承認条件として実施を要請したものです。その結果が 2004 年 12 月に報告されました。試験の概要は,

- ・1~2 レジメンの化学療法の前治療歴のある進行または再発非小細胞肺癌患者を対象としたプラセボ対照の無作為化比較試験。
- ・日本人以外の東洋人も含む 1,692 人の患者に対し, イレッサとプラセボを 2 対 1 の割合の患者に無作為に割り付け。

主要評価項目として、全生存期間を比較しています。

**表 2 ISEL 試験における全生存期間**

	イレッサ群	プラセボ群
全生存期間 (月)	5.6	5.1
ハザード比	0.89 (95%信頼区間 : 0.78—1.03, p=0.11)	

表 2 のとおり、イレッサとプラセボとの間に有意差は示されませんでした。イレッサが奏効するといわれている腺がんのみを対象としても、生存期間が 6.3 か月対 5.4 か月で、やはり有意差は示されませんでした。

この試験の結果が発表されたのち、2005 年 6 月に FDA は新たな患者に対するイレッサの投与を原則禁止とする処置を下しました。イレッサを投与できるのは、これまでイレッサを投与されており、医師が患者の利益に役立っていると判断した場合のみとなり、新規の投与については、臨床試験への参加を前提としたものに限られることとなりました。ISEL 試験以外に、ステージⅢの患者に対し、シスプラチン+エトポシドの化学療法+放射線治療にドセタキセルを加えた治療を行ったのちの維持療法としてイレッサを投与した試験 (SWOG 試験) の中間解析においても、イレッサはプラセボ投与と比較して有意な生存期間の延長効果を示さず、途中で試験が中止となっています。これらの試験の結果を受けて下された判断です<sup>6)</sup>。2003 年 5 月に承認されて以来わずか 2 年で、米国におけるイレッサの承認は事実上取り消されました。

日本においてもこの試験の結果は問題となり、厚生労働省において検討会が開かれました<sup>7)</sup>。検討会において、全症例における生存期間に有意差が認められないという点が確認された一方で、アストラゼネカ社は東洋人を対象としたサブグループ解析においては、イレッサ群の生存期間が延長していることを主張し、これが受け入れられた形になりました。しかし、これに関しては、東洋人非喫煙者のイレッサ群とプラセボ群で患者背景に異なった点があるとの指摘があります。この点についてはなんら明確にされないまま、イレッサが東洋人の患者の生存期間の延長に寄与する可能性があるとの見解が発表され<sup>7)</sup>、次項で述べる国内での第Ⅲ相試験の結果を待つ形となりました。

#### 6.4 国内第Ⅲ相試験

イレッサの承認条件に基づいて、本来なら承認後ただちに行われるべきであった国内での第Ⅲ相市販後臨床試験が 2003 年 9 月からようやく始まり、その結果が 2007 年 2 月に公表されました。

この第Ⅲ相試験は、化学療法治療歴がある進行性非小細胞肺癌患者を対象に、全生存期間におけるイレッサのドセタキセルに対する非劣性を証明することを主要評価項目として実施されました。概要は以下のとおりです<sup>8)</sup>。

- ・対象は 1~2 レジメンの化学療法治療歴がある進行/転移性 (ⅢB 期/Ⅳ期) または術後再発の非小細胞肺癌患者。

- ・ 493 名の患者をおよそ半数ずつにイレッサ 250mg/日 投与群またはドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>・3 週間毎投与群に無作為に割り付けた非盲検試験。
- ・ 全生存期間を主要評価項目として、イレッサの非劣性を検証することが目的。

全生存期間はイレッサ群 11.5 か月対ドセタキセル群 14.0 か月、死亡ハザード比は 1.12 (95.24%信頼区間 : 0.89—1.40, p=0.330) であり、イレッサの非劣性は証明されませんでした。この結果は、自らが設定した基準でイレッサの有効性を証明することができなかった、すなわち承認要件をクリアーすることができなかったことを示すものです。

この結果を受けての対応が検討されたころには、肺障害の副作用による死亡者は約 700 人にのぼっており (2007 年 3 月末で 706 人)、さらに、前年に報告された症例・対照研究では、イレッサによる肺障害のリスクがドセタキセルの 3.2 倍にもものぼることが明らかとなっていました。

数多くの副作用被害を生み出したことに加え、第Ⅲ相試験で承認条件をクリアーすることができなかったことを考えれば、イレッサの承認を見直すことは当然のことのように思われましたが、厚生労働省の対応は基本的にはそれまでと変わらず、当面、ドセタキセルに優先してイレッサの投与を積極的に選択する根拠がない旨を周知させるということにとどまりました<sup>9)</sup>。

イレッサの継続使用にこだわる医師たちのなかでは、イレッサが奏効して生存期間が延長している患者が確かに存在する、というのがその大きな理由になっていると思われまます。しかし、EGFR の遺伝子変異も含め、イレッサが有効に働く患者の因子についてはこれまでの試験においてもなんら明らかになっていません。

新薬学者集団では、2008 年 7 月に「イレッサによる副作用被害に関するアピール」<sup>10)</sup>を発表しています。そのなかで、厚生労働省に対し、イレッサの販売の一時停止、イレッサの「医薬品としての使用価値」の抜本的な検証、副作用被害の発生と拡大を防止できなかった点についての検証、被害者遺族の要求への誠実な対応を要望しています。

FDA が行ったように、販売を一時停止したのちに、これまでイレッサが有効であった患者への投与や、イレッサが有効な患者群の探索のための投与については、厳重に管理された臨床試験の枠組みのなかで行うことも可能と考えられます。

しかし、厚生労働省はいまもイレッサの販売継続を擁護する立場を取り続けており、被害者遺族らが提訴した裁判においても自らの責任を否定し続けています。

一方、アストラゼネカ社はその後もイレッサの生き残りをかけて、各国で臨床試験を相次いで行い、結果を報告しています。これについては「正しい治療と薬の情報」誌 (2008: vol 23, no 10-11) によって詳しく解説されていますが、いずれの試験においてもイレッサの有効性が明確に示されているとはいいがたいようです。

## 7. 医療者としての対応はどうだったのか

夢の新薬のように謳われたイレッサですが、これまで述べてきたように、承認当初からその

有効性も安全性も、なんら確立されたものではありませんでした。にもかかわらず、イレッサは発売直後から無制限にさまざまな医療機関で患者に投与され、多くの副作用被害を生み出しました。その背景には、これまで指摘してきたようなメーカーの売らんかなの姿勢と、厚生労働省の拙速な承認審査があったことは明らかですが、医療者としてはどうだったのでしょうか。

イレッサの発売後数か月間で、メーカーが薬価算定の際に提出した使用予測の3年分にあたる量が使用されたといえます<sup>1)</sup>。そのなかには、肺がんの未治療例や、肺がん以外の患者に投与されたケースもあるといわれていました。実態についてははっきりとはわかりませんが、メーカーの宣伝を鵜呑みにして安易に投与を行ったケースも多いのでは、と考えられます。現場の医療者がメーカーからの情報を鵜呑みにせず、限られた情報を自分たちで吟味して、目の前の患者にとって真に有用な薬であるかどうかを判断することは容易ではありません。治療が難しい、治療をしなければ死に至るような疾患の患者を目の前にして、有望といわれる新薬を投与するのは当然のことに思われます。

また、発売後間もなく緊急安全性情報が出されたのちも、副作用被害は増加の一途をたどっており、各医療機関にどのように情報が伝えられていたのか、医療機関ではどのように情報を受け止めて対応を行ったのか、ということについても疑問が残ります。厚生労働省の検討会に参加した専門家や厚生労働省の担当官は、イレッサ投与による死亡は、がん治療に伴う治療関連死の範疇に入るもの、との見方を変えません。危険な薬であっても、選択肢としてあったほうが良いと、医療現場でも少なからずそういう受け止め方をしていたかもしれません。

イレッサの裁判では「がん患者の命の重さ」が問われています。裁判所がどういう判断をするのか。国やメーカーの主張が通るのか、抗がん剤としてのイレッサの欠陥性が認められて被害者が救済されるのか。見守っているだけではなく、この問題を現場の私たちも検証しなければならないと、今回の問題を整理して改めて感じました。

## 引用文献

- 1) アストラゼネカ株式会社：イレッサ錠 250 に関する資料 (2002).
- 2) 抗悪性腫瘍薬の評価方法に関するガイドライン (1991).
- 3) Giaccone G et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-784.
- 4) Herbst RS et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22:785-794.
- 5) 第2回ゲフィチニブ検討会 資料  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c1.pdf>
- 6) 正しい治療と薬の情報 Vol 20, No 6, 67-68 (2005).
- 7) ゲフィチニブ検討会における検討の結果について (2005.3.24)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0324-12.html>

- 8) 平成 18 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/d1/s0201-4b.pdf>

- 9) ゲフィチニブに係る第Ⅲ相試験の結果及びゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/02/h0201-4.html>

- 10) 新しい薬学をめざして 2008;37:139-141.

- 11) ファルマシア 2005;41:45-49.