

2005年3月23日

厚生労働大臣 尾辻 秀久 殿

NPO 法人医薬ビジランスセンター 理事長 浜 六郎
〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

ゲフィチニブ検討会の最終回に当たる第4回ゲフィチニブ検討会が2005年3月24日開催されます。第3回検討会に提出されたデータから、遺伝子変異が陽性であってもイレッサが延命効果を示さないことを強く示唆するデータが提出されており、ゲフィチニブ（イレッサ）の肺癌患者に対する延命は、もはや期待できないことが判明いたしております。

東洋人非喫煙者における、診断からランダム化までの期間の重大な偏りがあることもすでに判明し、この重大な偏りを補正した生存期間への影響を解析する作業がなされています。その結果が判明した段階でもあらためて意見を申し述べさせていただきますが、補正がなされれば、ゲフィチニブ（イレッサ）の延命効果は東洋人でも示されない可能性が極めて高いと考えます。そこで、このことを前提として、ゲフィチニブの使用に関して判断いただきたい事項を下記のようにまとめましたので、適切な判断をしていただきますようお願い申し上げます。

ゲフィチニブ（イレッサ）の使用に関し判断いただきたい事項

1. ゲフィチニブはEGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず延命効果がないと判断すること
2. 新規の非小細胞性肺癌患者へのゲフィチニブの一般使用を中止すること
3. EGFR 遺伝子変異以外の有望な生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験以外には、大規模臨床試験への使用も中止すること。したがって、現在進行中のドセタキセルを対照とした第III相試験は中止し、EGFR 遺伝子変異以外に生命予後を改善する可能性のある因子が発見された場合、改めて第II相、第III相の臨床試験計画を検討すること
4. 現在、一般臨床ならびに、臨床試験において使用中で、患者が継続を希望し、医師も適切と判断する場合には、無償でアストラゼネカ社からゲフィチニブが提供されるように配慮すること

要望の理由

1. ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず延命効果がないと判断すること

ゲフィチニブ検討会の第3回までの議論で、日本人や東洋人にはイレッサの延命効果が期待できるかもしれない、とする最大の根拠となっていたのが、一部の患者に見られる『上皮成長因子受容体(EGFR)』の癌細胞での遺伝子変異でした。特に第3回検討会においては、この問題に議論が集中し、イレッサ使用の唯一の決定的指標かどうかは別として、重要な効果予測の因子であるとされました。

委員の1人からの、遺伝子変異陽性者を対象とするランダム化比較試験が必要ではないか、との趣旨の意見に対して、光富参考人から「遺伝子変異のある人に対するイレッサの腫瘍縮小は明瞭であり、ランダム化比較試験は非倫理的」との趣旨の回答がなされたほどでした。

ところが、第3回ゲフィチニブ検討会において提出された資料を、NPO 法人医薬ビジランスセンターにおいて詳細に検討した結果、遺伝子変異が陽性であってもイレッサが延命効果を示さないことを強く示唆するデータが、すでに提出されていることが明らかとなりました。

このデータは、厚生労働省からの要請でアストラゼネカ社が回答していた資料5のなかにある、INTACT 対象者の遺伝子変異の有無別の生存期間のデータです。

アストラゼネカ社自身が、遺伝子変異のある患者のみを対象としてイレッサを使用したとしても、「イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされなかった。」と、明瞭に述べておられます。たとえば、アストラゼネカ社のこのデータについての解釈を示すものとして、以下のような文章がみられます。

「EGFR 遺伝子変異陽性及び陰性のいずれの場合も、イレッサ投与患者群とプラセボ群投与群間で生存期間に差は認められなかった。これは (INTACT の) 両試験対象患者全体に共通しており、イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされなかった。」「EGFR 遺伝子変異陽性患者および陰性患者のいずれにおいても、イレッサによる治療は、生存期間の延長をもたらすものではないことを示唆するものである。」「EGFR 遺伝子変異と生存期間の解析から、遺伝子変異のある患者では変異のない患者よりも長い生存期間が得られることを予測可能であるように見える。しかし、EGFR 遺伝子変異によるイレッサ治療のベネフィット予測はできなかった。」

INTACT は欧米人が対象で、しかも未治療進行癌に対する化学療法剤2剤へのイレッサの上乗せ効果をみたものですが、遺伝子変異陽性者でも延命効果が得られなかったことは、非常に重大なことであると考えます。

日本人における効果が期待できるのではないかと、この根拠として、この遺伝子変異陽性例が日本人では多い、ということが最大のものと考えられていたからで

す。欧米人を対象にした INTACT 研究ですが、対象者の中から遺伝子変異陽性者だけを抽出しても延命効果が得られなかったのですから、日本人の遺伝子変異が多くても、イレッサによる延命効果が期待できるとはいえないでしょう。

第 4 回検討会においては、前回全く審議することなく終わったこのデータの検討を、NPO 法人医薬ビジランスセンターから依頼したしましたが、アストラゼネカ社自身が述べているように、EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず、イレッサ投与により生存期間の延長はもたらされない、ことは明らかです。

当然、遺伝子変異を重要な根拠とした、日本肺癌学会委員会の「ゲフィチニブ使用ガイドライン」の妥当性は見直されてしかるべきですし、非小細胞性肺癌治療においてイレッサを使用する意味はないものと考えます。

2. ゲフィチニブは新規の非小細胞性肺癌患者への一般使用を中止すること

現在最も有望とされる EGFR 遺伝子変異のある患者にも延命効果が否定された以上、一般患者でのゲフィチニブ(イレッサ)の使用により、患者の延命をはかることは不可能であるといえます。したがって、一般使用は非倫理的であり、有害でさえあるといえます。一部の患者には延命効果があるかもしれませんが、それと同等の人には寿命短縮が確実であるからです。また、寿命延長の可能性と短縮の可能性のどちらが大きいのかを、使用前から予測する手段として最も有望であった、EGFR 遺伝子変異が無意味であることが判明した現在、それに変わりうる手段は全く存在しないのですから、新たにその可能性のある因子が発見されるまでは、新規の非小細胞性肺癌患者への一般使用を中止することが妥当と考えます。

3. EGFR 遺伝子変異以外の有望な生命予後改善因子が発見するための探索的臨床試験以外には、大規模臨床試験への使用も中止すること。したがって、現在進行中のドセタキセルを対照とした第 III 相試験は中止し、EGFR 遺伝子変異以外に生命予後を改善する可能性のある因子が発見された場合、改めて第 II 相、第 III 相の臨床試験計画を検討すること

これまで、最も有望とされていた EGFR 遺伝子変異陽性者を対象としてもイレッサが生存期間を延長しなかったことは、イレッサ使用によって生命予後を改善できる可能性のある患者を事前に予測する因子がないことを意味します。

したがって、もし、イレッサを今後も使用するとするなら、EGFR 遺伝子変異以外の有望な生命予後改善予測因子を発見することが第一に求められることです。したがって、生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験のみをまず実施すること、それ以外の第 II 相、第 III 相など、中・大規模臨床試験は実施すべきではありませんし、現在日本で進行中のドセタキセルを対照とした第 III 相臨床試験も非倫理的であり、中止すべきと考えます。

4. 現在、一般臨床ならびに、臨床試験において使用中で、患者が継続を希望し、医師も適切と判断する場合には、無償でアストラゼネカ社からゲフィチニブが提供されるように配慮すること

ただ、現在使用中の患者さんの中には、一般臨床と臨床試験での使用にかかわらず、よく効いていると、感じておられる方もいると聞きます。実際にはもともとの予後の良さだけの影響も大いにありますが、少なくとも害がなく使用できている可能性はあろうかと思われれます。そのような方でも今後は重大な害の発生がありうることは否定できないことについて十分な情報を提供したうえで、なお、患者自らが希望し、医師も妥当と判断するならば、そのような方に限っては、アストラゼネカ社から無償でゲフィチニブ（イレッサ）が提供されるように配慮されることが望ましいと考えます。

以上、要望いたします。

NPO 法人医薬ビジランスセンター 理事長 浜 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

なお、上記要望の参考資料として、『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No55 を添付いたしますので、ご参照ください。