

薬害イレッサが私たちに投げかけたもの

ー承認審査の実態と新薬評価

薬害イレッサ学習会 2011/6/25
株式会社エイトライフ 宮地 典子

1

薬害 イレッサとは ①

- ▶ 2002年7月5日 世界に先駆けて日本で承認を受けた肺ガン治療薬
- ▶ 一般名「ゲフィチニブ」内服薬 1錠 6,774円
製造・販売 アストラゼネカ社
- ▶ 特定療養費制度の薬での適応第1号(1錠9,000円)
- ▶ 特定の分子(上皮成長因子受容体EGFR)をねらい打ちするとして(分子標的治療薬)、発売1年前から「副作用が少ない、夢の新薬」とインターネット、雑誌、新聞等で紹介
- ▶ 優先審査対象とされ、第Ⅱ相試験結果のみで、5ヶ月あまりで承認

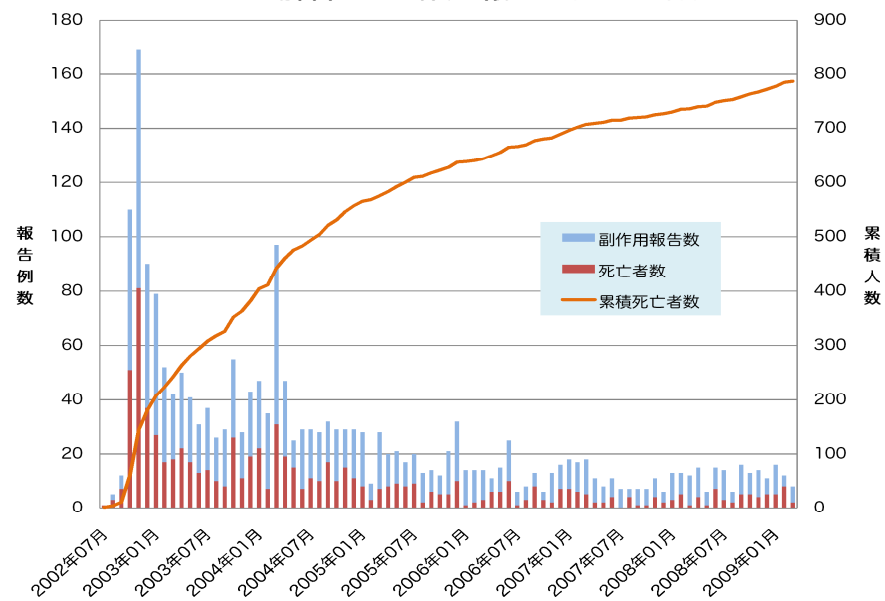
2

薬害イレッサとは ②

- ▶ 過大な宣伝→薬価承認後、2ヶ月で9,000人に使用
- ▶ 発売直後から副作用死亡報告相次ぐ 抗癌剤として未曾有の被害
- ▶ 薬価収載の1.5ヶ月後に「緊急安全性情報」発令
間質性肺炎等の患者26名、死亡者13名が公表され、その2ヶ月後には肺炎等358名、死亡者114名に達する
- ▶ 第Ⅲ相臨床試験(ISEL)の結果(2004年12月)、プラセボと比較して生存期間延長を証明できず、EUで申請取り下げ、FDAは新規使用を禁止
- ▶ 日本は、今なお死亡者が年間40名近く発生、2010年3月末819名に達する

3

イレッサ肺障害 副作用報告と死亡者数



データ出典: 小池晃議員に対する厚生労働省の回答資料

4

何がこれだけの被害をもたらしたか？

1. 5ヶ月あまりのスピード承認・・・世界初 ずさんな審査
 - ▶ 審査段階の有効性・安全性の問題を承認段階で軽視
2. 市販後の多数の副作用死の発生に対し迅速対応せず
3. 承認条件である臨床試験結果で延命効果を証明できなかったにもかかわらず、規制せず
 - ・ 現場では、QOLの改善、腫瘍縮小などの結果が得られる症例があり、使用継続を容認。
4. 承認前から積極的な広告宣伝による過大な期待醸成
 - ・ 企業、専門医、厚労省の三位一体 過去の薬害発生と同一構造
 - ▶ 安全問題検討会、ガイドライン作成に関わるメンバーの多くが、臨床試験に関与し、企業から多額の報酬や研究費を受けていた。

5

スピード承認にみられる重要な問題点 審査報告書より-1

1. 適応(効能・効果)について承認時に拡大

申請:「非小細胞肺癌」

審査:「**化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌**」等適切な対象に限るべき。術後補助療法に関して、臨床試験結果を踏まえ慎重に判断すべき

承認:「**手術不能又は再発非小細胞肺癌**」とし、使用上の注意にて

- (1) 化学療法未治療例における有効性および安全性は確立していない。
- (2) 術後補助療法における有効性および安全性は確立していない。

6

適応拡大による被害



「副作用とみられる死亡例のうち... 3分の1はイレッサが、最初に使った抗がん剤だった。」

7

スピード承認にみられる重要な問題点 -2

2. 国内外での奏功率の差について

審査: 国際共同第2相試験で日本と海外での患者背景が大きく異なる
新たなブリッジング試験の結果も十分吟味する必要がある。

結論: **本薬の有効性を支持するものであると考える。**

3. 正常臓器に対する影響について

審査: **正常細胞でのEGFRを阻害した場合の有害事象を考察せよ**

企業: 皮膚, 消化器系, 眼, 生殖器系, 呼吸器系, 泌尿器系に局在するが、これら臓器における副作用は重大ではない

結論: **添付文書上での具体的記載方法について検討を要する**

4. 角膜への影響について

審査: **角膜への影響について長期投与試験の結果を踏まえ検証する必要がある。**

企業: 使用上の注意で注意喚起することで大きな問題を引き起こすことはない。

結論: **市販後調査等を踏まえ今後も慎重に検証を続ける必要がある**

8

国内外での奏効率の差に関する審議①

薬事第二部会(2002/5/24)での審議会記録より

事務局:奏効率は27.5%、と日本人において高い有効性が示されております(欧米人奏効率は9.6%)

- ▶ この国内外での奏効率の差に関しましては、海外症例での前治療期間の中央値が日本人症例での前治療期間の倍以上であり、本剤投与開始時におけるPerformance Status(PS)に差があったためではないかと考えております。

9

国内外での奏効率の差に関する審議②

薬事第二部会(2002/5/24)での審議会記録より

Q:欧米と日本での臨床試験における奏効率に差がありますが、それは対象の非小細胞肺癌のEGFレセプターの発現の差で何か説明がつくのでしょうか?

- ▶ 現存する臨床データを基にEGFレセプターの発現量と奏効率を明確に相関づけるということができないところでございます。
- ▶ 困ったことにEGFレセプターの発現レベルと奏効率の間に全く相関性が見られないという結果になっております。
- ▶ EGFレセプターの測定の問題なのか、本当に相関性がないのかという問題がまだ明らかではないのですが、
- ▶ 現在の時点ではこのEGFレセプターの発現レベルと奏効率の差というものは明らかになっておりません。

10

正常臓器に対する影響について①

薬事第二部会(2002/5/24)での審議会記録より

- ▶ こういような標的薬というのがどんどん出てくるのだと思いますが、スペシフィシティが保証されないいろいろな生体内のレギュレーションを調節するところがやられる可能性があると思います。
- ▶ スペシフィシティというのは大変重要な点だと思いますので、今後こういうものが出てきた場合には是非十分にチェックしていただきたいと思います。
- ▶ それと作用機序は、やはりEGFレセプターを介したとは考えないわけですか。アポトーシスを起こすという作用機序はありますよね。

11

正常臓器に対する影響について②

薬事第二部会(2002/5/24)での審議会記録より

- ▶ 違う治療法がない場合にこれが有効に働くというケースがある、それ自体は大変結構なことだと思うのですが、作用機序から考えるとやはりよく分らないと私は思います。
- ▶ 特にこれが実際に市販された場合に、250ページにあるような模式図がこういう作用機序で働くのではないかと、MRを介しての宣伝がされるのではないかと思いますけれども、例えば実際に動物実験でここに書いてあるような
- ▶ c-fosが90%抑制されるという話が出ていますが、もしそうだとすればEGFレセプターが発現しているいろいろな組織でもっといろいろなことが起こっているはずではないかと思えます。

「c-fos」:あるvirusのもつ癌遺伝子が正常細胞にも存在し、転写制御に働くことが明らかにされ、c-fosと名づけられた。

12

正常臓器に対する影響について③

薬事第二部会(2002/5/24)での審議会記録より

- ▶ ところが、副作用についてはそれほど重篤な副作用が起こっていない、これ自体もよく分からないと私は思います。
- ▶ 今後この作用機序についてもきちんと検討すると。
- ▶ 私自身は今の段階で十分作用機序が説明できているとは思わないのですが、その辺についてはいかがでしょうか。
- ▶ これをこのままやると、大変問題が起こるのではないかと思います。

13

スピード承認にみられる重要な問題点 -3

5. 間質性肺炎との関連性について

審査: 国内3例、海外4例の間質性肺炎の発症について
…関連性を否定できない。

企業: 本薬との関連の可能性を否定はできないが、現時点では直接的な証拠が得られていないことから、これらの報告は病勢の進行に伴うもので、本薬が誘導する可能性は低い

結論: 本剤との関連性を否定できない。国内外で死亡が認められている間質性肺炎については、今後も市販後調査等を踏まえて慎重に検討していく必要がある。添付文書において「重大な副作用」として注意喚起すべきである。

14

厚労省が見過ごした重篤な肺障害副作用に関する報告例

症例番号	患者	副作用名	重篤性	転帰
丙B3-54	51歳女性	呼吸不全	死亡	死亡
丙B3-63	55歳男性	呼吸不全	死亡のおそれ	未回復
丙B3-67	38歳女性	肺浸潤NOS	死亡のおそれ	不明
丙B3-79	68歳女性	呼吸不全	死亡のおそれ	回復
丙B3-115	68歳女性	呼吸困難NOS	死亡	死亡
丙B3-132	54歳男性	呼吸困難NOS, 肺出血	死亡のおそれ	未回復
丙B3-140	63歳男性	肺浸潤NOS, 呼吸不全	死亡	死亡
丙B3-152	39歳女性	肺浸潤NOS, アレルギー性胞隔炎	死亡のおそれ	未回復
丙B3-164	62歳女性	呼吸不全, 乳酸アシドーシス	死亡	死亡
丙B3-172	73歳女性	肺浸潤NOS	死亡	死亡

イレッサ訴訟原告準備書面より

15

スピード承認にみられる重要な問題点 -4

6. 国内外での有害事象の発現状況の違い・安全性について

審査: 国際共同第Ⅱ相試験における有害事象の種類・頻度の違いについて患者の背景因子が異なる群間で安全性を比較検討することは困難である。

安全性においても新たなブリッジング試験において再度十分検討する必要がある。

企業: 医療環境の違い、全身状態が良好であったため

結論: 癌原性、人種差の副作用差、検出困難な副作用の発生機序の解明等について検討結果を待つ。その他については毒性学的に大きな問題はない。

安全性を慎重に検討した結果、難治性疾患である化学療法既治療の非小細胞性肺癌に対する臨床的有用性を損ねるものではない。

国内症例における使用経験が150例程度と少数であることから…肝機能障害者および腎機能障害者に対する市販後特別調査の提出を求めている

16

安全対策の遅れ

- ▶ 緊急安全性情報発令 2002/10/15
添付文書改訂…警告欄記載 以後、現在まで18版改訂
急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、**致命的な経過をたどることがある**。臨床症状の観察。定期的に胸部X線検査を行うこと。本剤の副作用について患者に説明する
適応に関する規制や警告なし
- ▶ ゲフィチニブ安全性問題検討会 2002/12/25 2003/5/2
- ▶ ゲフィチニブ検討会 2005/1/20 2005/3
- ▶ 日本肺癌学会ガイドライン 2005/3/15 2005/7/25
厳密な適応・投与中の注意・急性肺障害等への対応等を明記
(作成委員の多くが臨床試験に関わり、企業からの報酬・研究費を受領していた)

17

間質性肺炎・肺障害報告に関する企業判定

		企 業 の 判 定			
担当医の判定	因果関係	あ り	疑 い	な し	合 計
	あ り	1人 (9%)	10人 (91%)	0	11人 (25%)
	疑 い	0	25人 (76%)	8人 (24%)	33人 (75%)
	な し	0	0	0	0
	合 計	1人 (2%)	35人 (80%)	8人 (18%)	44人 (100%)

日本薬学会第129年会(2009.3.27)発表

18

間質性肺炎に関する審査でのA社の対応 -審査報告書より

- ▶ 審査センターは、臨床試験の国内症例中3例に間質性肺炎が発症し、担当医もGによると判断していたので、Gとの関連についての見解をA社に尋ねた。
(海外でも4例が報告されていた。)
- ▶ A社は「病勢の進行に伴うもの」と回答したが、審査センターは3例の臨床経過を確認し、間質性肺炎の発症へのG関与は否定できないと判断した。そこで、Gの添付文書への記載を企業に求めたところ、記載する旨の回答があった。

(医薬品医療機器審査センター審査報告書 2002/5/9)

日本薬学会第129年会(2009.3.27)発表

19

イレッサと間質性肺炎の因果関係に関するA社の見解

- ▶ 添付文書の記載:2002年7月作成の第1版では、「重大な副作用」の最後に「間質性肺炎(ILD)があらわれることがあるので…」と記載。
- ▶ ところが、係争中の訴訟においては、A社は「G投与群がプラセボ群と比較して間質性肺炎の発生頻度が高いとの結果は得られておらず、Gが間質性肺炎を惹起させることを示すデータはない。関連性は未だ不明のまま」と主張している

(2005年7月6日付東京地裁宛準備書面(2))

日本薬学会第129年会(2009.3.27)発表

20

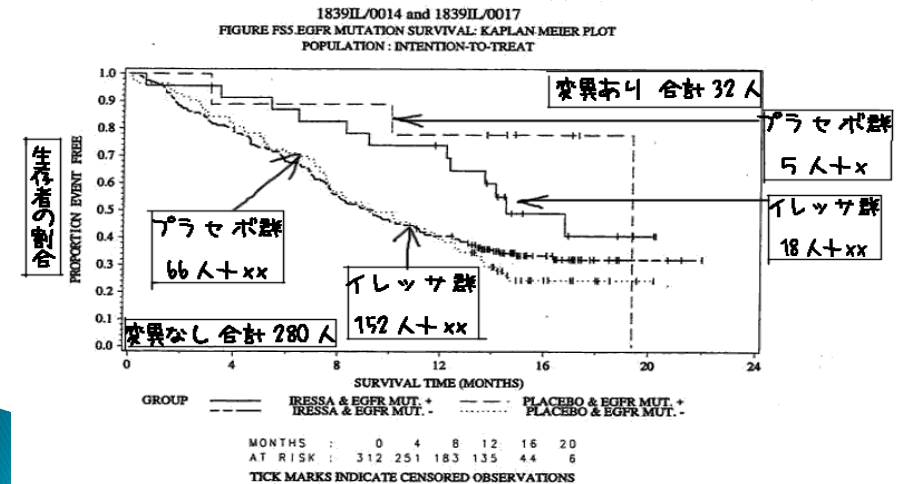
第Ⅲ相臨床試験結果

	INTACT1	INTACT2	ISEL	SWOG0023	国内第Ⅲ相	INTEREST	IPASS
対象薬	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	ドセタキセル	ドセタキセル	カルボプラチン/パクリタキセル
時期	2000/5～2001/3	2000/5～2001/4	2003/7～2004/8	2005/514中止	2003/9～2006/1	2004/3～2006/2	～2007/10/12
規模	1093名	1037名	1692名	263例	490例	1466例	1217例
併用/単剤	併用	併用	単剤	単剤	単剤	単剤	単剤
治療歴	ファースト	ファースト	セカンド サード	サード	セカンド サード	セカンド サード	ファースト
結果	生存期間延長せず	生存期間延長せず	生存期間延長せず	改善可能性なく中止	非劣性証明できず	非劣性を証明	生存期間差なし

21

EGFR遺伝子変異でイレッサの「延命効果予知は不能」 アストラゼネカ社自身が明言(薬のチェックは命のチェックHPより)

図 5 INTACT 1 及び 2 試験において EGFR 遺伝子変異が測定された患者での生存期間



22

EGFR遺伝子変異でイレッサの「延命効果予知は不能」 アストラゼネカ社自身が明言(薬のチェックは命のチェックHPより)

- ▶ 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

23

V1532試験(承認条件 国内第三相臨床試験)

【承認条件】1. 手術不能又は再発性非小細胞性肺癌に対する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

- ▶ セカンドライン又はサードラインの患者(490人)
- ▶ イレッサとドセタキセルの生存期間を比較

2007年2月

全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性を証明できず

24

IPASS試験の最終結果(第35回欧州臨床腫瘍学会)①

IPASS(IRESSA Pan-Asian Study)試験:

- ▶ 化学療法治療歴なし、非喫煙～軽度の喫煙経験者で、腺癌ステージ3B/4期のアジア人非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブを投与する群(609人)とカルボプラチンとパクリタキセルを併用投与する群(608人、C/P群)を比較した第Ⅲ相大規模臨床試験

25

IPASS試験の最終結果(第35回欧州臨床腫瘍学会)②

- ▶ 全体で954人(78%)が死亡した。**全生存期間(OS)** 中央値はゲフィチニブ群が18.8カ月、C/P群が17.4カ月で、ハザード比0.90(95%信頼区間 0.79-1.02)、 $p=0.109$ で、**有意な違いは見られなかった**。
この結果はサブグループでも同じで、**EGFR変異陽性の患者**では、ゲフィチニブ群のOS中央値は21.6カ月、C/P群は21.9カ月(ハザード比1.00、95%信頼区間 0.76-1.33、 $p=0.990$)で**有意な差がなかった**。
EGFR変異陰性ではそれぞれ11.2カ月、12.7カ月だった(ハザード比1.18、95%信頼区間 0.86-1.63、 $p=0.309$)。

日経メディカルオンライン2010/10/14

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/gakkai/sp/esmo2010/2010/516967.html>

26

薬事第二部会(2002/5/24) 審議会記録より

ある委員の発言

- ▶ これはEGFレセプターのチロシンキナーゼの阻害剤の承認だけではなくて、実はこの歴史は大変古いのですが、
- ▶ 1986年に**我が国が一番最初に見つけたインヒビター**なのです。
- ▶ **開発したのは外国だったというのは私としては残念ですが、我が国はこれを最初に承認する資格は十分にあるのではないかと誇りに思っておりますし、これについて1月の申請からこの時期に審査までこぎ着けた審査センターの方々の努力に私は大いに敬意を表したいと思います。**

27

薬事第二部会(2002/5/24)での審議会記録より

- ▶ それから一番最近の知見では、EGFレセプターの過剰発現だけではなくて、この薬が一番効果を示すのはErbB2、EGFレセプターのファミリーですが、これが高発現しているとヘテロダイマーを造る。そういうものに対しては、非常に効果が高い。ですから、そういうものに対しても**もしかしたらこの薬が強い効果を出しているかもしれない**ということです。で、**まだまだ研究段階ではあると思うのですが、例えばErbB2の高発現がある癌に特に効いているのかどうかとか、そういうような研究も必要ではないかと。是非メーカーの方にはそういう指導をさせていただいて、これは世界に先駆けて認可してもよろしいのではないかと私は思います。**

28

- ▶ 抄録より
- ▶ Gefitinibは、EGFRのチロシンkinasesを特異的に阻害して癌細胞の増殖を抑えるが(宮地補足)一中略一多くのkinasesの作用機構は類似しているため、特異性を峻別することが難しい。別の言い方をすると、kinasesは生体内の様々な臓器で作用して、正常細胞の機能にも重要であるので、生体調節系に大きな影響を与えて、場合によると重篤な副作用を起こす可能性がある。
- ▶ 「市販後の安全管理は極めて重要である。市販後調査や臨床試験を科学的・倫理的に十分検討して成果を挙げるためには、薬剤師の関与が必須である。」

29

＜イレッサ問題の教訓＞

- ◇分子標的薬の作用機構解明の難しさ(①参照)
- ◇生体の情報伝達系に遺伝子変異が多い
- ◇遺伝子変異を考慮した治療の個別化の重要性
- ◇人種差が大きく、適切なBridging Studyが必要
- ◇市販後の重要性
- ◇副作用情報の蓄積と報告、現場へのフィードバックが重要
- ◇MR体制の強化
- ◇分子標的薬共通の問題として、教訓の共有化が必要

30

承認審査の実態と 市販後に明らかになった有害性から学ぶこと

1. さらに市場が拡大する分子標的薬、遺伝子変異、個別医療等に関する正確な理解が必要である
2. ますます迅速化され、責任を現場に転化する承認審査のあり方を正す
3. 承認された新薬は仮免許であり、患者さんに使用するためには、有効性、安全性に関して、審査情報に基づいて客観的に評価することが必要
4. 決して患者さんの犠牲を前提した「育薬」であってはならない
5. 薬害イレッサの教訓を医師を始め他職種と共有し、新薬に対する基本的姿勢を確認する。

31