

厚生労働大臣 尾辻秀久様

イレッサの市販承認継続に関する嘆願書

イレッサの国外における臨床試験の結果を受けて市販承認の取り消しの可能性があるとの報道を知り、私は肺癌治療にイレッサを使用している患者・その家族として、イレッサの市販承認の継続をお願い致したくここに嘆願書を提出いたします。

理由として、

1) 今回再検討の理由となっている臨床試験では統計的に有意な延命効果が見出せなかったとのことですが、東洋人のみに対象を絞った 2 次的検討においては十分な延命効果が得られていると聞き及びます。

イレッサはその開発当初の試験から既に日本人において有効性が高いと見出されており、さらに昨年の基礎的研究ではイレッサが標的とする分子の高感受性のものが日本人において高頻度であることが見出されたとのこと。これらを勘案しますとイレッサは日本人を含む東洋人に発生した肺癌に対する効果が高いと期待できるのではないのでしょうか。

2 次的検討では統計的に不確かである、あるいは今回の検討には日本人が含まれていないため日本人に対する効果は疑問である、などの意見もあるようですが、上に書きましたような事実を考えますとそのようには思えません。

2) 再検討のもうひとつの大きな理由として副作用による死亡が問題であるとのこと。しかし、イレッサが副作用のない夢の薬であるという幻想を離れて、抗がん剤であるとの認識に立てば、死亡を含む各種の副作用は私どもの背負わねばならないリスクであると考えます。従来の抗がん剤においても死亡を含む副作用はかなりの頻度で見られ、決してイレッサの重大な副作用のみが高頻度であるとは聞いておりませんし、また経験上そうとは思えません。

3) 何よりも、肺癌の患者である私たち自身あるいは家族がイレッサによる客観的、主観的な効果を経験しております。私どもにとりましてイレッサは非常に重要で有用な薬なのです。

以上の理由によりまして、私はイレッサの市販承認継続をお願い申し上げる次第です。

2005 年 3 月 4 日

氏名(自署): _____

住所: _____

他の類似の嘆願書を含め合計 9 2 2 名分

2005年3月14日

厚生労働省医薬食品局
アストラゼネカ株式会社 殿

ISEL試験の適切な解析に必要なデータについて

ISEL試験の適切な解析に必須のデータとして、次回検討会までに、以下を提示されるよう求めます。なお、出来る限り全てを揃えていただきたいが、困難ならば、下記のうち少なくとも、各項目の1)～3)は第3回検討会までに必ず、また4)施設別についても、第4回までの数日前までには提出いただきたく存じます。

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

【1】東洋人データ

(1) 生存曲線の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

(2) 背景因子の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

(背景因子には、診断からランダム化までの期間を必ず含むこと)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)、
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

【2】非東洋人データ

(1) 生存曲線の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

(2) 背景因子の比較 (イレッサ群対プラシーボ群)

(背景因子には、診断からランダム化までの期間を必ず含むこと)

- 1) 喫煙の有無別かつ、反応の有無別
- 2) 国別 (喫煙+非喫煙合計)
- 3) 国別かつ喫煙の有無別
- 4) 施設別 (喫煙+非喫煙合計、喫煙の有無別)

(2005.03.14 号)

『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版 No51

イレッサ ISEL 試験

東洋人の非喫煙者データに操作の可能性濃厚

— 作為的割り付けによる大きな偏り=バイアスの可能性が大
「東洋人に効く」とみせるためには何でもありか—

医薬ビジランス研究所 浜 六郎

2005年3月10日開催された第2回ゲフィチニブ検討会で配布された資料から判明した重要な事実を報告する。配布資料は厚労省ホームページから入手可能である。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0310-3.html>

第2回検討会でも東洋人非喫煙者の背景因子は提示されず

3月10日の第2回ゲフィチニブ検討会が開催されたが、今回も、アストラゼネカ社は長々と非本質的なデータの提示に終始した。相変わらず、サブグループ解析を多用した。本来サブグループ解析の妥当性が示されたとしても結論できない。まして、サブグループ解析の妥当性を検証するために必須も両群の背景因子は提示しないまま、延々と説明を続けたのでは無意味である。

アストラゼネカ社はまとめて、ISELの結果は日本人に認められている有効性と安全性をサポートするものである、とまで言い切ったが、これは言語道断である。

検討会委員からは、統計学的問題点、安全性データなど、第1回検討会のときよりも、実質的議論が加えられたという印象はあったが、今一つ踏み込んだ指摘がなかった。

ただ、今回のまとめでは、「東洋人かつ非喫煙者で生存率改善が示唆された」「ただし、結論には達していない」との含みがあることが座長から明言された。

ア社が主張する「延命効果」は東洋人の非喫煙者のみ

アストラゼネカ社は、第2回ゲフィチニブ検討会でも、「東洋人だけ」には「延命効果が示唆された」と主張し続けた。多変量解析の結果でも差が有意であったという。

ところが、速報 No48でも指摘したように「東洋人全体」を「喫煙者」と「喫煙歴のない人(非喫煙者)」とに分けると、喫煙者ではまったく延命効果がなく、むしろプラセボ群のほうがわずかに長いほどであった(表: 喫煙者、プラセボ群 6.3 か月に対して、イレッサ群 5.7 か月)。結局、イレッサ群で延命効果がありそうなのは、東洋人でタバコを吸わない人だけであった。

「東洋人で非喫煙者」のデータは矛盾

「東洋人」のプラセボ群の「喫煙者」と「非喫煙者」の生存期間中央値を比較すると、非喫煙者の寿命の方が、喫煙者より短かった(非喫煙者<4.5 か月>対喫煙者<6.3 か月>)。通常、非

東洋人のように、喫煙者の方が寿命が短いものである。したがって、これはこれまでも指摘したとおり奇異な現象である。このことから、イレッサ群とプラセボ群へのランダム割付はされず、重大な偏りがあるにちがいない、との疑問を増幅させるものであった。

表：喫煙者と非喫煙者別生存期間（中央値）：ISEL 試験結果より

（原資料は、資料No2-1、p17の上段スライド：資料1）

対 象	喫煙歴なし (374人)		喫煙者 (1318人)		全 体	
	イレッサ群	プラセボ群	イレッサ群	プラセボ群	イレッサ群	プラセボ群
東洋人 ※a (342人)	97人 (※b)	44人 〈4.5か月〉	138人 5.7か月	63人 〈6.3か月〉	9.5か月	5.5か月
非東洋人 (1350人)	153人 7.3か月	81人 7.1か月	741人 4.8か月	375人 4.8か月	5.2か月	5.1か月
全 体 (1692人)	8.9か月	6.1か月	5.0か月	5.0か月		

※a：フィリピン、タイ、台湾、シンガポール、マレーシア、欧米各国在住の東洋人

※b：イレッサ群の「喫煙歴なし」に数値がないのは、集計時点で97人の半数まだ死亡していないため、中央値が決められないため。

もともと寿命の長い人をイレッサ群に多く入れた疑いあり

2005年3月10日の第2回ゲフィチニブ検討会では、診断から無作為化までの期間も含めてスライドで東洋人全体の患者背景を示した（資料No2-1、p11の上段スライド：資料2）。

このスライドから読み取れる最も重要な因子は、もともとの病気の進行が遅いか早いかを反映するデータともいえる「診断から無作為化までの期間」である。無作為化、すなわち、イレッサ群にするか、プラセボ群にするかの「割り付け(割り振り)」の時である。いわば試験開始までの期間である。これが1年以上経っている人は、すでに1年間生存しているわけで、もともと、がんの進行が遅い人、つまり、もともと長生きできることが見込める人である。

見ると、6か月未満がプラセボ群32%に対してイレッサ群25%と少ない。6-12か月は差がないので、イレッサ群には1年以上経過している人が多いようだ（プラセボ群30%に対して、イレッサ群35%）。有意とはいえない差であったが。それでも、疑問を抱くには十分な%の差である。とくに、6か月未満と6-12か月は示し、1年以上の%を示さないというのも疑問を大きくさせるに十分である。

臨床医が理解不能と感じる奇異な結果

次に奇異なデータは、アストラゼネカ社がイレッサ効果の人種差の原因として示した図である（配布資料No2-1のp19上段左のグラフ：図1）。アストラゼネカ社は、非喫煙者を、「奏功しなかった人」つまり、「がんが縮小しなかった人」どうしてイレッサ群とプラセボ群とを比較したグラフを示した（図1-左）。イレッサ群ではイレッサを使用しても腫瘍が縮小しなかった人と、プラセボ群の大部分を比較したことになる。すると、イレッサ群の方が、生存期間が長かったという、おかしな結果になった。イレッサを使ってもがんは小さくならなかった患者が、プラセボ群よりも生存期間が長かった。非東洋人では差はなく（図1-右）、どちら

割り付けが作為的になされた可能性大きい 予後直結因子での無調整は意図的そのもの

この背景因子の違いから、対象者の割り付けが、無作為にはなされておらず、作為が働いたと考えて、まず間違いないだろう。その根拠の第一は、作為的に割り付けたのでなければ、この有意差に気付けば、その要因で調整したはずであるが、そうしていないからである。多変量解析の際にこの因子を取り入れて調整すればまず間違いなく有意差はなくなるはずだが、そうしていない。これほどエンドポイントの「生存期間」に直接的に関係する背景因子に差があるにもかかわらず、肝腎の因子を調整から外したこと、そのものが意図的でなくて何であろうか。

「東洋人に効果が示唆される」は詐欺にも等しい

このように最も重大な偏りをそのままにしたデータで「東洋人に効果が示唆される」というのは、詐欺にも等しい。そうとでもしなければ、延命効果を証明できないことが分かっていたからこそ、こうした不正にも等しいことをせざるをえなかったのであろう。

動物実験といい、臨床試験といい、データ操作、データ隠し、などをはじめ、不正をしなければ有効性も安全性も示すことができないイレッサは、現状ではもはや薬としての価値がないことは明らかである。

イレッサはやはり、東洋人にも効かない！！ もちろん日本人にも効かない！！

大きな偏りの存在が判明した結果、イレッサは、東洋人にも効かないことが証明されたも同然である。縮小率に人種差はないことが証明されているので、もちろん日本人への延命効果も全く期待できない。したがって、生存期間が延長する人を事前に選別できる可能性のある方法（ある種の遺伝子変異が候補として挙げられている）で選別した人だけを対象に、厳密なランダム化比較試験を実施し、延命効果が証明されない限り、一般の使用は中止すべきである。

さらに詳細な検証のためには、 国別、施設別の背景因子データが開示されなければならない

今回明らかになった背景因子の重大な偏りは、作為的割付の結果である可能性が濃厚である。これが真実かどうかを検証するためには、国別、施設別の背景因子データが参考になる。背景の偏りが、ある国、ある施設に集中していれば、作為の可能性がさらに濃厚になるからである。したがって、国別、施設別の背景因子データが開示されなければならない。

参考文献・資料

- 1)第2回ゲフィチニブ検討会（2005年3月10日）配布資料：
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0310-3.html>
- 2)表の原表：資料1：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-1、p17の上段スライド
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c2.pdf>
- 3) 資料2：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-1、p11の上段スライド
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c1.pdf>
- 4)図1：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-1、p19の上段スライド、左図
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3c2.pdf>
- 5)資料3：第2回ゲフィチニブ検討会配布資料 No2-2、p40の表（資料3）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3d4.pdf>

2005年3月15日

厚生労働省医薬食品局
アストラゼネカ株式会社 殿

ISEL試験の適切な解析に必要なデータについて(2)

2005年3月14日、次回検討会までに、提示されるよう、ISEL試験の適切な解析に必須のデータを求めましたが、さらに検討した結果、下記資料についても追加していただきたくお願い申し上げます。

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

記

【1】サブグループ解析の妥当性に関する資料とされている、資料No2-2中の、p25～32において、「診断からランダム化までの期間」に関するデータがまったく掲載されておりません。

「診断からランダム化までの期間」について、p26～p31のそれぞれの表中の種々の因子に相当するデータをお教えてください。

【2】サブグループ解析の頑健性に関する資料として提示されているp36～38のグラフ中、それぞれ、3つの方法で解析がなされていますが、線はゲフィチニブが2本、プラセボ群が4本あり、どれがゲフィチニブ群でどれがプラセボ群か不明です。

それぞれの解析方法と、ゲフィチニブ群、プラセボ群の区別が分かるように、明示してください。

【3】IDEAL-1の対象患者と、ISELの対象患者について、「診断からランダム化までの期間」の分布をお示し下さい。

- 1) なお、その際、IDEAL-1については日本人と、非日本人別、日本人・非日本人別、喫煙の有無別にお示し下さい。また、
- 2) ISELについても、東洋人、非東洋人別、東洋人・非東洋人別、喫煙の有無別にお示し下さい。
- 3) 「診断からランダム化までの期間」の分布については、6か月未満、6-12か月、12か月が基本ですが、12か月超の患者につき、12か月超～18か月、18か月超～24か月、24か月超についてもお示し下さい。

【4】「診断からランダム化までの期間」別（3 期間に分けて）の生存期間に関するグラフを、

- 1) 東洋人、非東洋人別、
- 2) 喫煙の有無別、
- 3) 東洋人・非東洋人別、喫煙の有無別

にお示しください。したがって、

A)

- 1) 「診断からランダム化までの期間」6 か月未満
- 2) 「診断からランダム化までの期間」6～12 か月
- 3) 「診断からランダム化までの期間」12 か月超

B)

- 1) 「診断からランダム化までの期間」6 か月未満
 - (1) 東洋人
 - (2) 非東洋人
 - (3) 喫煙者
 - (4) 非喫煙者
 - (5) 東洋人喫煙者
 - (6) 東洋人非喫煙者
 - (7) 非東洋人喫煙者
 - (8) 非東洋人非喫煙者
- 2) 「診断からランダム化までの期間」6～12 か月
 - (1) 東洋人
 - (2) 非東洋人
 - (3) 喫煙者
 - (4) 非喫煙者
 - (5) 東洋人喫煙者
 - (6) 東洋人非喫煙者
 - (7) 非東洋人喫煙者
 - (8) 非東洋人非喫煙者
- 3) 「診断からランダム化までの期間」12 か月超
 - (1) 東洋人
 - (2) 非東洋人
 - (3) 喫煙者
 - (4) 非喫煙者
 - (5) 東洋人喫煙者
 - (6) 東洋人非喫煙者
 - (7) 非東洋人喫煙者
 - (8) 非東洋人非喫煙者

という分け方での、データとなると考えます。細かい分類では、数も少なくなり、バラツキが大きくなる、有意性の検定は不可能となりますが、数字が少なくともあくまで参考データですので、お示しいただければ幸いです。

まことにご面倒ですが、以上よろしくご検討ください。

2005年3月15日

厚生労働省医薬食品局
アストラゼネカ株式会社 殿

ISEL試験の適切な解析に必要なデータについて（3）

IDEAL-1の「診断からランダム化までの期間」に関する資料について

2005年3月14日および3月15日午前中、次回検討会までに提示されるよう、ISEL試験の適切な解析に必須のデータを求めましたが、さらに検討した結果、IDEAL-1の「診断からランダム化までの期間」に関係し、より詳細な資料が必要と判断いたしました。

上記資料が必要と判断した根拠は、2005年3月10日第2回検討会において配布された資料2-2中、p58, table 2、および同資料p48, Table 2のデータの解釈に必要と考えるからです。

すなわち、p58のtable 2においては、診断からランダム化までの期間は、腫瘍縮小効果には関連がない($p=0.7689$)とされています。一方、同資料p48 Table 2においても、日本人と白人で腫瘍縮小効果については人種差がない($p=0.253$)とされていますが、生存期間は、日本人が有意に長い(ハザード比1.82: $p=0.007$)とされています。

ここでも、腫瘍縮小効果と、生存期間についての解離が認められます。この解離の理由として考えられることは、やはり、診断からランダム化までの期間です。日本人では診断からランダム化までの期間が長く、したがって、より経過の長い人(おそらく検診などで早期発見され、進行が遅い人)がより多く含まれている可能性を考えておく必要があるのではないのでしょうか。

つきましては、IDEAL-1の日本人と非日本人のデータに関する下記資料についても、追加していただきたくお願い申し上げます。

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

記

【1】 診断からランダム化までの期間の分布

- 1) IDEAL-1の日本人・非日本人別(先の要望(2)で依頼済み)
- 2) IDEAL-1の日本人・非日本人別、喫煙有無別(先の要望(2)で依頼済み)

【2】 単変量解析における、生存期間に影響する各因子のp値。すなわち、資料2-2、p58のtable 2の腫瘍縮小効果(tumour response)を生存期間(survival time)に置き換えたデータを含む表

【3】 生存期間(survival time)はおそらく $p<0.05$ となると考えられるので、その場合は、生存期間と、喫煙についても調整の要因にとりいれた、生存期間に関する日本人と非日本人との人種差の解析結果と、生存曲線のグラフ

まことにご面倒ですが、以上よろしくご検討くださるようお願い申し上げます。