

2006年3月30日

日本肺癌学会 御中
会長 和田 洋 巳 殿

「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」についての再公開質問書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木 利 廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

電話03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

当会議の「『ゲフィチニブ使用に関するガイドライン』についての公開質問書」(以下、「公開質問書」といいます)に対し、ご回答(平成17年11月10日付「『ゲフィチニブ使用に関するガイドライン』についての公開質問状に対する回答書」)を頂き、誠にありがとうございます。

しかしながら、ご回答には、公開質問書「質問の理由」ないし「質問の意図」に指摘いたしました本ガイドラインの疑問点に対する貴学会のご見解は示されておらず、本ガイドラインの内容にはなお疑問が残されております。また、ご回答を受けて、新たな疑問も生じております。

そこで、当会議は、貴学会に対し、下記のとおり再度の公開質問を行います。

ご多忙中恐縮ですが、4月末日を目処に書面にてご回答いただきますようお願い申し上げます。なお、ご回答は当会議のホームページ等で公開させていただく所存です。

以下、公開質問書における質問と質問の理由を枠内に再掲し、これに対する貴学会のご回答を示した上で、関連する再質問をいたします。

質問1 「適応」第4項において、「日本人」を「ゲフィチニブ投与により利益(延命、症状改善、腫瘍縮小効果)が得られる可能性の高い患者群」に含めた根拠を明らかにして下さい。

<質問の理由>

ガイドラインの「適応」第4項においては、「ゲフィチニブ投与により利益(延命、症状改善、腫瘍縮小効果)が得られる可能性の高い患者群が明らかにされてきた」とした上で、その患者群として、「腺癌、女性、非喫煙者、日本人(東洋人)、EGFRの遺伝子変異を示す症例」が挙げられています。

しかし、少なくともこのうちの「日本人」については、他国人に比べゲフィチニブ投与により利益が得られる可能性が高いことを示すエビデンスは明らかとなっております。

この点、「日本人（東洋人）」との表記から、ISELにおける東洋人のサブセット解析で、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆されたとの結果を根拠としているようにも思われます。

しかし、サブセット解析には検証的意味はなく、その結果は仮説生成としての意味を持つにとどまり、薬の効果を示すエビデンスとはなり得ません。特に、ISEL試験のサブセット解析については、背景因子についてのデータが公表されていないため、その信頼性は乏しいと言うほかありません。（注）米国では、本年6月18日、イレッサの添付文書改訂により、東洋人であるか否かを問わず、新規症例に対するイレッサの投与が原則として禁止されましたが、これは、東洋人に対する有効性を認める説に何ら科学的根拠がないことを示すものといえます。

さらに、ISEL試験には日本の施設は参加しておらず、上記サブセット解析における「東洋人」には日本人は含まれていません。イレッサが「東洋人」において特に利益をもたらす機序も明らかでないのに、「東洋人」の結果を日本人にあてはめることは何ら根拠がないと考えます。

（注）ISEL試験対象者の背景因子データの一部は公表されていますが、その分析からは、比較する2群間に偏りが認められ、サブセット解析結果の妥当性には疑問が持たれています。さらに、サブセット解析対象の「東洋人」（「oriental」）という人種の特定方法など、背景因子データの基本的情報については、いまだ公表されていません。

< ご回答 >

I D E A L 1（本ガイドライン引用文献1、16）のデータによります。

再質問1

- (1) 上記の通り、東洋人のサブセット解析でゲフィチニブ群の生存期間が改善することが示唆されたとされているのはISEL試験ですが、ISEL試験は「ゲフィチニブ投与により利益（延命、症状改善、腫瘍縮小効果）が得られる可能性の高い患者群」に「日本人（東洋人）」追加した根拠とはなっていないということでしょうか。
- (2) I D E A L 1では、むしろ、腫瘍縮小効果は日本人と非日本人との間では差がないという点が示されています。また、I D E A L 1では、「東洋人」に関するデータは示されていません。にもかかわらず、I D E A L 1を根拠に、ガイドライン「適応」第4項において、「日本人（東洋人）」を「ゲフィチニブ投与により利益（延命、症状改善、腫瘍縮小効果）が得られる可能性の高い患者群」に含めた理由について、ガイドライン引用文献1、16の該当箇所を示して具体的にご説明下さい。

質問2 「適応」第4項において、ゲフィチニブ投与により得られる可能性のある「利益」の内容として、本年3月の改訂で「延命」を追加した根拠を明らかにして下さい。

<質問の理由>

貴学会は、イレッサ使用による副作用被害の多発を受け、2003年10月に『「ゲフィチニブ」に関する声明』を発表し、その中で、「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(旧ガイドライン)を明らかにしています。旧ガイドラインでは、「本剤投与により利益(症状改善、腫瘍縮小効果)が得られる可能性の高い患者背景は…」と記載され、ゲフィチニブ投与により得られる可能性のある「利益」は症状改善及び腫瘍縮小効果とされています。ところが、前問の理由において述べたとおり、本ガイドラインでは、「利益」の内容は「延命、症状改善、腫瘍縮小効果」とされ、延命が新たに追加されています。

旧ガイドラインの作成後、イレッサの単独投与で延命効果がないという明確なエビデンス(ISEL)が示されたことをきっかけとして作成された本ガイドラインにおいて、「利益」の内容に「延命」が追加されたのは驚くほかありません。

上記のとおり、ISELにおけるサブセット解析は、信頼性が乏しく、延命効果のエビデンスとはいえないものです。現在、イレッサの延命効果について明確になっているのは、大規模な臨床試験において、標準治療との併用の場合(INTACT1, 2)も、単独使用の場合(ISEL)も、延命効果は認められなかったということだけですにもかかわらず、本ガイドラインにおいて、イレッサ投与によって延命効果が得られるかのような記載に改められたことは、きわめて不当であると考えます。

<ご回答>

平成17年3月までに発表された生存期間に関する論文等のデータによっております。

再質問2

当会議では、ガイドラインの根拠とするに足るイレッサの延命効果に関するデータは、本ガイドライン作成当時、INTACTとISEL(ただし、サブセット解析がエビデンスとなり得ないことは前記の通りです)のみであったと考えています。しかし、INTACTにおいても、ISELにおいても、イレッサの延命効果が否定されていることは上記の通りです。

したがって、ご回答に述べられている「平成17年3月までに発表された生存期間に関する論文等のデータ」がいかなるデータを指すものであるのか、判断できかねます。

「論文等のデータ」を特定し、それがゲフィチニブ投与により得られる可能性のある「利益」の内容に「延命」を追加する根拠となりうる理由を具体的にご説明下さい。

質問3 「適応」第4項における、「本剤投与にあたっては、本剤から利益を得られやすいこれら患者群に投与することが推奨される」とはいかなる意味であるのか、

明らかにして下さい。

< 質問の理由 >

「適応」第4項では、「腺癌、女性、非喫煙者、日本人（東洋人）、EGFRの遺伝子変異を示す症例」を「ゲフィチニブ投与により利益（延命、症状改善、腫瘍縮小効果）が得られる可能性の高い患者群」とした上で、「本剤投与にあたっては、本剤から利益を得られやすいこれら患者群に投与することが推奨される」と述べています。

しかし、この条項はきわめて曖昧で、その意味するところは明らかではありません。

第1に、「推奨」とは、文字通り、このような患者群には「積極的に投与すべきである」とする趣旨なのでしょうか。

第2に、列挙されている「腺癌、女性、非喫煙者、日本人（東洋人）、EGFRの遺伝子変異を示す症例」という要素は、これらが一つでもあれば「推奨」の対象となるのでしょうか。

仮に、「推奨」が積極的投与を意味し、列挙されている要素が一つでもあれば「推奨」の対象となるのであれば、本ガイドラインは、およそ症例選択基準に該当する日本人患者に対してはイレッサを積極的に投与すべき、とする趣旨を示すものとなりますが、それが貴学会の意図される場所なののでしょうか。

本ガイドライン作成当時、イレッサについては、ISELの結果が明らかになったことを受けて、米国FDAは代替薬への変更を勧める声明を発表して回収を含めた規制措置を検討し、EUにおいてはアストラゼネカ社自身が承認申請を取り下げました。

このように、欧米では、医薬品としての承認そのものに重大な疑問が示されていた中で、日本においても、使用を限定すべきとする意見が少なくありませんでしたが、厚生労働省は、本ガイドラインによりイレッサの適正使用を確保することを条件に、使用継続を決定しました。

このように、本ガイドラインの目的がイレッサの適正使用をはかることにあることに鑑みれば、本項は、対象となる患者群をより明確に絞り込んだ上で、そのような患者群に「投与を限定する」とすることが必要であると考えます。これに対し、本項は、「推奨」の文言を用いた上、対象となる患者群が「女性」「非喫煙者」「日本人」といったきわめて広いものとなっているために、むしろイレッサの安易な投与にお墨付きを与えかねない内容となっています。

よって、本項は早急に改訂されるべきであると考えますが、少なくとも、上記のような解釈によるイレッサの安易な使用拡大を防ぐため、速やかに本項の正確な趣旨を明らかにされるよう求めます。

< ご回答 >

文字どおりの意味であり、このような患者群に積極的に投与すべきであるという趣旨ではありません。

再質問3

- (1) 広辞苑（第五版）によれば、「推奨」とは、「良いものであるとして、人にすすめること。ほめてひきたてること」とされています。したがって、「これら患者群に投与することが推奨される」という記載は、貴学会がこれら患者群にイレッサを投与することをすすめている趣旨と理解するのが自然であると考えられます。「推奨」が積極的に投与すべきであるという趣旨ではないとすれば、いかなる趣旨であるのか、具体的にご説明下さい。
- (2) 積極的に投与すべきであるという趣旨ではないとすると、「推奨」という文言は誤解を招く恐れが強く不適切と考えますが、この点に関する貴会のご見解を理由とともに明らかにしてください。
- (3) 本ガイドラインを文字どおりに読むと、列挙されている「腺癌、女性、非喫煙者、日本人（東洋人）、EGFR の遺伝子変異を示す症例」という要素は、これらが一つでもあれば「推奨」の対象となるとも解されますが、そのような趣旨と理解してよろしいでしょうか。異なるとすれば、その趣旨を具体的にご説明下さい。

質問4 「適応」第7項において、急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターを有する患者に対する投与を「当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること」とされていますが、リスクファクターを有する患者に対する投与についてのみこのような条件を付すことの意義と理由を明らかにして下さい。

<質問の意図>

「適応」第7項においては、急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターとして「PS2以上の全身状態不良例、喫煙歴を有する者、間質性肺炎（特発性肺線維症、放射線肺炎、薬剤性肺炎など）合併症例、男性、低酸素症を有する者、塵肺、扁平上皮癌など」を挙げ、これらを有する患者に対する投与について、「当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること」としています。この規定は、一見、イレッサの投与を制限しているもののように見えます。

しかし、『得られる利益が危険性を上回る場合にのみ投与する』というのは、薬剤の投与一般に共通する条件ですので、「適応」第7項は当然のことを述べているに過ぎません。貴学会も、リスクファクターを有しない患者に対しては、得られる利益より危険性が上回る場合でも投与してよい、とのお考えではないものと思います。

そうであれば、リスクファクターを有する患者に対する投与について「当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること」との条件を付すのは無意味であり、かえって、リスクファクターを有しない患者について、「利益／危険性」比の十分な検討を欠いた安易な投与を誘発するおそれがあり、不適当であると考えます。

貴学会が、どのようなお考えの下にこのような条件を付すこととされたのか、明

らかにして下さい。

< ご回答 >

リスクのある患者群に対するゲフィチニブの投与を制限するためのものです。

再質問 4

- (1) 本ガイドラインは、リスクファクターを有しない患者に対しては、得られる利益より危険性が上回る場合でも投与してよいという立場に立つのですか。
- (2) リスクファクターを有しない患者についても、投与が『得られる利益が危険性を上回る場合』に限定されるのだとすると、「当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること」という記載では、ゲフィチニブの投与を限定する方法として無意味ないし不十分であると考えますが、この点に関する貴学会のご見解を理由とともに明らかにしてください。

質問 5 「適応」第 9 項において患者に説明すべきとされている「予想される効果と副作用」について、標準的と考えられる内容を示して下さい。

< 質問の意図 >

本ガイドライン「適応」第 9 項は、患者に十分な説明をすべき事項として、「予想される効果（ISEL 試験結果も含む）と副作用（重篤な間質性肺炎 / 急性肺障害の発生と死亡がみられていることを含む）」を挙げています。

イレッサ投与にあたり予想される効果と副作用の十分な説明がなされるべきことは当然ですが、重要なのはその内容です。特に、ISEL 試験結果をもって日本人についての延命効果が明らかとされたかのように解釈している本ガイドラインの下では、「大規模な比較臨床試験で日本人での延命効果が明らかとなっている」といった誤った説明がなされるおそれもなしとしません。

貴学会がお考えになる「予想される効果と副作用」の患者に対する標準的な説明の内容を、できるだけ具体的に示して下さい。

< ご回答 >

本ガイドラインとゲフィチニブの添付文書をご参照下さい。

再質問 5

上記の通り、本ガイドラインの内容からは、「大規模な比較臨床試験で日本人での延命効果が明らかとなっている」といった説明がなされるおそれもなしとしません。そこで、このような説明が適切かどうかについての貴学会のご見解を明らかにしてください。

質問 6 ガイドライン作成委員のイレッサの研究開発過程及び第 Ⅲ 相試験への関与の

有無及び内容を明らかにして下さい。

質問7 ガイドライン作成委員とアストラゼネカ社との経済的関係の有無及び内容を明らかにして下さい。

質問8 「ガイドライン作成委員会」の委員の選任にあたり、イレッサの研究開発過程及び第 相試験への関与や、アストラゼネカ社との経済的関係を考慮されたかどうかについて、明らかにして下さい。

< 質問の理由 >

ガイドラインは、これまでに明らかとなったイレッサに関する諸研究の結果からイレッサの有効性と安全性を厳密に検討し、場合によっては、その使用の制限等、アストラゼネカ社の不利益となる判断を下すことが求められるのですから、その作成を担当する委員には、アストラゼネカ社からの中立性が強く求められます。

しかし、ガイドライン作成委員の多くは、雑誌等に掲載されたイレッサに関連する提供記事(学術情報の紹介の形式を取りつつも、製薬会社がスポンサーとなって、自社の製品の販売促進を目的として作成される事実上の広告記事)に登場するなど、アストラゼネカ社との密接な関係が窺われます。これらの委員は、イレッサの臨床試験に参加する等、その開発過程に深く関与していることが予想されますし、また、アストラゼネカ社から研究費等の援助を受けていることも推測されます。もしそうであるとすれば、アストラゼネカ社に不利益な判断でも躊躇なく行うことが要求される本ガイドラインの作成委員としては、不適格であると考えます。ガイドライン作成委員は、これらのアストラゼネカ社との関係の有無を公表すべきです。

この点、臨床研究の倫理規範であるヘルシンキ宣言は、

- ・研究者は資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり等を倫理審査委員会に報告しなければならないこと(13 項)

- ・研究成果の刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならないこと(27 項)

などを規定していますし、昨年開催された世界医師会(WMA)総会において採択された「医師と企業の関係に関するWMA 声明」でも、

- ・企業との提携およびその他の関係は、講義、論文、報告書などの関連するすべての状況において十分に公開されるべきである

と規定されています。このように、研究者と企業との経済的関係の規制、公表は、人の命、健康を保持する上で重要なものと考えられ、これを推進することが世界的な趨勢となっています。しかも、本ガイドラインのような学会のガイドラインは、個別の研究論文等と比較してはるかに影響力が大きいのですから、企業との経済的関係の規制、公表の必要性もきわめて高いといえます。

よって、質問6 ないし8の事項について、明らかにするよう求めます。

< ご回答 >

本ガイドラインは、日本肺癌学会として作成しており、ガイドライン作成委員会の個別の関係を開示する必要はないと考えております。

再質問 6

- (1) それでは、貴学会とアストラゼネカ社との経済的関係についてご質問します。

本ガイドライン作成当時の貴学会の理事者（会長、副会長及び理事）全員について、イレッサの研究開発過程及び第 Ⅲ 相試験への関与の有無及び内容、並びにアストラゼネカ社との経済的関係の有無及び内容を明らかにして下さい。

平成 17 年 7 月 23 日開催の「第 20 回日本肺癌学会ワークショップ」プログラムによりますと、「特別講演」は、「本ワークショップとアストラゼネカ株式会社の共催」とされています。また、「セッション VI：新規分子標的治療薬」の発表者の一人として、アストラゼネカ株式会社研究開発本部の Haiyi Jiang 氏が出演されています。この「第 20 回日本肺癌学会ワークショップ」における、アストラゼネカ社の協力及び関与の内容（資金提供、資料の提供、人員の派遣等）について明らかにしてください。

同様に、本ガイドライン作成以前の、2003 年開催の第 18 回日本肺癌学会ワークショップ「新規抗癌剤の評価」、及び 2004 年開催の第 19 回日本肺癌学会ワークショップ「肺癌治療～あなたならどうする？～」におけるアストラゼネカ社の協力・関与の有無及び内容についても明らかにしてください。

- (2) ガイドライン作成委員会は貴学会として組織されたものでありますので、その選任方法については、学会としてのご回答を頂けるものと考えます。

「ガイドライン作成委員会」の委員は、いかなる基準によって、どのような手続きにより選任されたのですか。

委員の選任にあたり、イレッサの研究開発過程及び第 Ⅲ 相試験への関与の有無は考慮されましたか。

委員の選任にあたり、アストラゼネカ社との経済的関係の有無は考慮されましたか。

質問 9 今後のガイドラインの改訂にあたり、一部の作成委員に全てを委ねるのではなく、総会などの場において、広く学会員等による討議を行う予定はありますか。

< 質問の理由 >

本ガイドラインは、本年 7 月 25 日に若干の改訂がなされ、さらに「刻々変化するゲフィチニブに関する世界情勢により、今後も適時改訂されることに留意されたい」とされています。

本書でも指摘しましたとおり、イレッサの適正使用を確保する上で本ガイドラインの内容には重大な疑問があること、さらに現在、欧米ではイレッサの医薬品としての一般的な承認は否定されたといえる状況にあること等を考慮すると、日本におけるイレッサ使用継続の前提条件とされるものとしては、本ガイドラインはきわめて不適切であると考えます。

よって、本ガイドラインは早急に抜本的な改訂がなされるべきですが、今後の改

訂作業が、これまでの改訂と同様、一部のガイドライン作成委員のみによってなされるとすれば、非常に問題があります。質問 6 ないし 8 で指摘した作成委員の適格性の問題はひとまずおくとしても、本ガイドラインの重要性に鑑みれば、特定少数の委員のみによって改訂作業が行われること自体、不適切です。今後の改訂にあたっては、広く学会員の意見交換を行うことはもちろん、学会外部からの意見もふまえ、ガイドラインの内容を吟味・検討することが不可欠であると考えます。

< ご回答 >

ガイドライン作成は日本肺癌学会として行い、討議も日本肺癌学会として行っております。

再質問 7

- (1) 本ガイドライン発表前に、いつ、いかなる場で、日本肺癌学会としての討議がなされたのですか。
- (2) 上記討議の議事録のうち、本ガイドラインに関する部分を公表してください。

以 上