

## 薬害オンブズパースン会議の公開質問書に対する 厚生労働省医薬局審査管理課の回答

2003年1月21日、16時5分～17時15分 厚労省内で会見

出席者 薬害オンブズパースン会議：鈴木、水口、谷、八重、浜、岩田

厚生労働省：審査管理課課長補佐 山田、宇津

### 1. 申請資料概要と審査報告書の内容について

#### 質問事項：

##### (1) 死亡例のとり方について

(a) 4例はイレッサの副作用の可能性が否定できない例と判断すべきだったのでは？

#### 厚労省回答：

4例の死亡例は有害事象として扱っている。表の注釈に書いているとおりである。隠しているのなら問題だが、きちんと書いてあるので問題ない。表内の集計に加えなかったのは、主治医の意見を尊重したからである。

また審査においては、主治医の判断のみに依存せず有害事象ベースでの検討を行っており、呼吸困難や呼吸窮迫症候群など、重篤な有害事象としては集計に含め、頻度を算出しているので、数字としても問題ない。

イレッサによる死亡の可能性が否定できない例であれば「副作用」に入れるべきものだが、症例データをチェックしたうえで、それに相当するものとは考えなかった。現在でもその解釈でよいと考えている。

#### 質問事項：

(b) “死亡に至る有害事象”はすべてイレッサとの関連が完全には否定できないと考えるべきであったのでは？

#### 厚労省回答：

「死亡に至る有害事象」のうち、イレッサの影響（因果関係）が否定できないものが「副作用による死亡例」である。だから「死亡に至る有害事象」のすべてを、「副作用による死亡例」とすることは適切ではない。副作用かどうかは基本的には治験医の判断による。

「死亡例」であって「死亡に至る有害事象」でないものは、「肺がんによる死亡として一点の曇りもないもの」であり、「死亡に至る有害事象」はそれ以外のものである。「死亡に至る有害事象」の中で、副作用の可能性（因果関係）が否定できない例は「副作用」に入れており、「副作用による死亡」以外の「有害事象による死亡例」は、副作用の可能性が否定できたものである。

したがって、「副作用による死亡」ではない「有害事象による死亡例」というのは、肺がんの関与も否定はできないにしても、肺がん以外で、しかもイレッサによる影響以外の原因が関与して死亡したものということになる。

#### 質問事項：

##### (2) 肺に対する毒性データについて

単回投与毒性・反復投与毒性のいずれにおいても、肺の臓器重量がある以外、

## 肺に関する所見が全く記載されていない点について

### 厚労省回答：

毒性試験は、G L P および「毒性試験法ガイドライン」に則って実施しているので、肺についても必ず見ている。見たうえで所見がなかったものであり、異常が認められなかったデータは、申請資料概要にはすべてを載せる必要はなく、記載されていないのである。審査部門としては異常のなかったデータも含めてすべて把握しており、そのうえで安全性を判断したものである。

### 質問事項：

#### (3) 薬物動態における個体間、個体内変動について

### 厚労省回答：

- 1) 胃液の pH による溶出挙動の違い (pH が高いと溶出し難い) について  
これは添付文書に記載されている。
- 2) 血中タンパク濃度とイレッサの体内動態については、薬物相互作用の視点からは、タンパク結合率が 100% に近く、かつ分布容積が小さい場合以外は問題とならない。イレッサでは分布容積が大きいことが判明している。
- 3) イレッサが薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され相互作用を起こす点については、関係する薬剤を添付文書に記載している。
- 4) 血中濃度の変動が大きいとしても、副作用 (による死亡) が用量の増加に応じて増加したわけではないので、問題はないと考えている。

## 2. 市販後臨床試験について

### 質問事項：

市販後臨床試験は、どのようなプロトコールに基づき、どこで実施されているのか

### 厚労省回答：

アストラゼネカ社は、延命効果をみた INTACT でよい結果が出た場合には、その結果を参考にして、同様のプロトコールの市販後臨床試験を実施する予定であったが、しかし INTACT の結果はよくなかったので、あらためて別の市販後臨床試験計画を組むことが必要となったと聞いている。計画はすぐにできるわけではなく、試験計画ができるまでには時間がかかる。試験計画についてはすべて厚労省が把握しているわけではないので、メーカーに聞いてほしい。

INTACT は未治療例に対する化学療法剤併用であり、日本でのイレッサの承認は既治療例に対する単剤使用であり、対象となる患者層が異なる。平成 3 年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、癌の種類やステージなど必ずしも同一のプロトコールによるものである必要はないとされており、また、全ての効能、患者層での試験を実施するように求めているわけでもない。更に、全ての薬が一次治療薬としての有効性があるわけではない。

以上