

イレッサの薬害問題について (1)

佐藤友美

1 はじめに

イレッサの発売当時、筆者は病院薬剤師として勤務し、呼吸器病棟を担当していました。分子標的薬という新しい作用機序でしかも内服できる画期的な肺がん治療薬が発売になるという情報は発売前からメーカーより得ていました。発売後使用を経験することはありませんでしたが、間もなく安全性情報が出され、それを契機に大阪民医連の新薬検討委員会でこの薬を調べることになりました。その関係で 2003 年開催の新薬学者集団シンポジウムでイレッサの副作用問題について報告する機会をいただきました。

イレッサについてはすでに新聞・テレビ等のメディアで報道され、NPO 医薬ビジランスセンター、イレッサ薬害被害者の会、薬害オンブズパーソンなどの HP でも多くの記事が掲載されており、多くの方が周知のことであると思われませんが、ここにあらためてこれまでの経過を振り返り、今後この問題を考えていく上での参考にしていただければと思います。

2 イレッサ問題のあらまし—「夢の新薬」から薬害へ

2.1 夢の新薬としての登場

肺がん患者数は年々増加していますが、早期発見は難しく、発見時には 6~7 割以上が手術適応外の病期であると言われていています¹⁾。中でも肺がんのうちの約 8 割を占める非小細胞肺がんは、抗がん剤を用いた治療（化学療法）に反応しにくく、現在標準治療とされる、プラチナ系製剤（シスプラチン、カルボプラチン）と 1990 年代に開発された新薬（ビノレルビン、パ

クリタキセル, ドセタキセル, ゲムシタビン, イリノテカン) との2剤併用療法での奏効率は約30%, 生存期間中央値は約10か月といった成績です²⁾。また, 化学療法が無効または再発した場合に有効とされているのはドセタキセルやペメトレキセド(本邦未承認)単独療法のみで, この場合の奏効率は約10%, 生存期間中央値は約7か月とされています²⁾。さらには, これらの化学療法では重篤な副作用も高頻度で出現してくるため, 入院治療を必要とされる場合も多く, 患者のQOLにとってマイナスの面も多くあります。このような中, イレッサは「従来の抗がん剤が効かなかった肺がんにも高い効果を示し, 副作用も大幅に改善された」まさに「夢の抗がん剤」として発売の1年ほど前から新聞記事などで紹介されるようになりました^{3,4)}。

アストラゼネカ社は2002年1月25日にイレッサの輸入承認申請を行い, 同年5月24日の厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の専門部会にて, イレッサの承認に問題なしとの結論が出され, 7月5日に世界に先がけての承認となりました。申請からわずか4か月で承認の方針が決まるという, 異例のスピード審査でした。そして, 承認後すぐに, イレッサは特定療養費制度の適用を医薬品としては初めて受け, 薬価収載を待たずに1錠9,000円という価格で発売となりました。1日1錠, 1か月で27万円という高額な価格ですが, 薬価収載前に2,000人近くがこの薬を処方され服用しました⁵⁾。8月30日には1錠7,216.1円で薬価収載, 多くの患者と医療現場がこれを歓迎しました。

2.2 副作用被害の続出

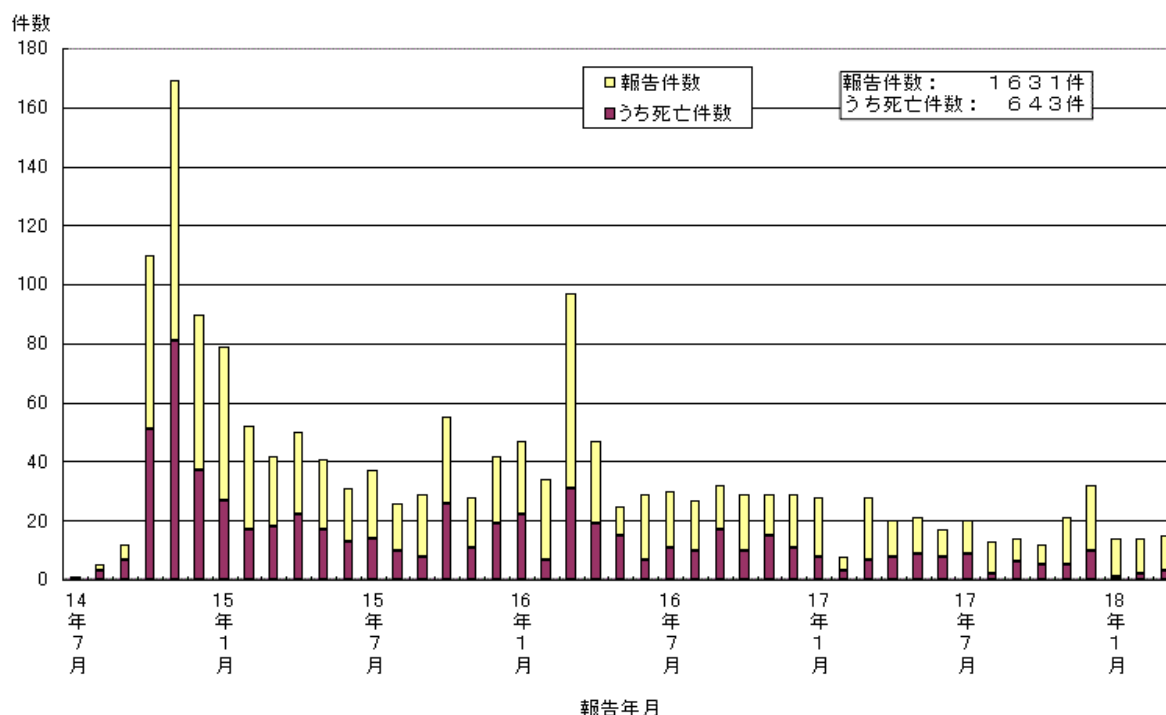


図1 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告件数および死亡件数

出典：厚生労働省報道発表資料 (2006年4月26日付)

ところが、発売からわずか3か月後の2002年10月15日、イレッサに関する緊急安全性情報が発出されました。イレッサを服用した患者の26人に間質性肺炎等の肺障害が発現し、うち13人が死亡したというものでした。その後もイレッサの副作用による死亡者数は増え続け、同年10月26日39人、12月4日81人、翌2003年1月末173人、4月末246人と、とどまることはありませんでした(図1)。

この問題に関して厚生労働省の安全性問題検討会などが開かれ、安全対策等について検討されましたが、公正な議論に基づいて有効な対策がとられたとは言い難く、2007年3月末時点での死亡者数は706人にもものぼっています。その間、アストラゼネカ社が申請前から動物実験での肺障害のデータを把握していたにもかかわらず報告していなかったことや、臨床試験での副作用を隠蔽した疑い、承認審査での副作用の過小評価などの問題が浮かび上がり、市販後のメーカーによる副作用報告の遅れや情報開示がなされないことなど、さまざまなことが問題となりました。

さらにそれだけでなく、イレッサの延命効果を証明するための海外での第Ⅲ相試験では相次いで有効性を立証できず、さらには国内での第Ⅲ相試験でも延命効果がないということが明らかになりました。それにもかかわらず、いまだにイレッサは承認を取り消されることなく、肺がん治療薬として販売され続けています。

NPO 医薬ビジランスセンター、薬害オンブズパーソンはイレッサの使用中止を求め、副作用被害者らは新たな薬害として裁判を提起し、たたかっています。

本稿では、イレッサをめぐるさまざまな問題のうちから、(1) 承認審査時の安全性の検討における問題、(2) 市販後の安全対策の問題、(3) イレッサの有効性の問題、(4) 医療者側の問題などを取り上げて整理したいと思います。

3 承認審査時の安全性の検討における問題

4か月という異例のスピード審査の中でどのようなデータをもとにどのような審議がなされたのか、については医薬品医療機器統合機構のHP上に公開されている審査報告書⁶⁾および申請資料概要⁷⁾からある程度の情報を得ることができます。当時、新薬検討委員会でもこの資料をもとに、問題になっていた肺障害に着目して検討しました。以下のデータはすべて申請資料概要からの引用です。

①動物実験では肺障害を示すデータなし

動物を用いた毒性試験では、角膜、皮膚、腎臓、肝臓、消化管、卵巣、心臓に対する毒性についての記述はありますが、呼吸器系に対する毒性についての記述はまったく見られませんでした。

しかし、市販後明らかになったこととして、東京女子医大のグループによるブレオマイシン肺線維症ラットを用いた実験の結果(イレッサはブレオマイシン肺線維症を増悪させる)をメーカーが知っていたのに隠していたこと、また、毒性試験で肺毒性を示すデータがあったの

にもかかわらず報告されていなかった⁸⁾ことなどがあります。

②米・英での第 I 相試験

一般的に EGFR (上皮成長因子受容体) の過剰発現が認められる悪性腫瘍患者 64 例に対しイレッサが投与された試験において、12 例が死亡しました。このうち 10 例は病勢進行によるもので、2 例は有害事象 (1 例は舌癌の患者で急性呼吸窮迫症候群により投与中止後死亡、1 例は本薬最終投与後 30 日以内に肺炎で死亡) によるものでしたが、イレッサ投与との関連性はなしとされました。死亡例以外にも、呼吸器系の有害事象として G (グレード) 3, 4 の呼吸困難、胸水、無呼吸などが認められていましたが、副作用とされたものはゼロでした。

③日本国内の第 I 相試験

31 例にイレッサが投与され、最終投薬 30 日以内も含め死亡例はゼロでした。呼吸器系の有害事象として、G3 の呼吸困難、低酸素症が各 1 例ありましたが、いずれもイレッサの副作用とはされていませんでした。

④米国での第 I / II 相試験

69 例にイレッサが投与され、9 例が有害事象で死亡しました。呼吸器関連では急性呼吸窮迫症候群で 9 日目に 1 例、呼吸不全で 44 日目に 1 例、呼吸不全で 43 日目に 1 例、肺炎で 47 日目に 1 例、吸引性肺炎で 26 日目に 1 例と、いずれも死亡例がありました。しかし、いずれもイレッサ投与との関連はなしとされています。

⑤欧州での第 I / II 相試験

88 例にイレッサが投与され、3 例が有害事象で死亡しました。うち 2 例は病勢進行により、1 例は肺血栓性塞栓症による突然死で、イレッサ投与との関連は否定されています。呼吸器系の重篤な有害事象として、咳嗽、呼吸困難、呼吸窮迫症候群がありますが、これらも副作用とはされていません。

⑥国際共同第 II 相試験

第 II 相からは非小細胞肺癌患者のみを対象とし、この試験では日本人 102 例と欧州・豪州・南アフリカからの 107 例にイレッサが投与されています。有害事象による死亡が 5 例あり、癌死ではないとされている肺炎 2 例のうちの 1 例はイレッサ投与との因果関係ありとされています。

またこの試験では、死亡例以外に肺炎 1 例、低酸素症 1 例、呼吸困難 1 例、間質性肺炎 1 例が重篤な副作用とされています。

⑦欧米での第 II 相試験

216 例にイレッサが投与され、49 例の死亡例がありました。うち 11 例が有害事象による死

亡とされ、そのうちの肺出血による死亡例 1 例は副作用死とされています。また、11 例以外の死亡例の中に、医師から有害事象報告として上がっていない呼吸困難 2 例、呼吸窮迫症候群 1 例、肺炎 1 例の死亡例があったとの記述があります。

以上の臨床試験における、有害事象による死亡例の集計は 677 例中 31 例となっています。そのうちイレッサ投与と関連があるとされたのはわずか 2 例です。また、重篤な有害事象は表 1 のとおり集計されていますが、このうち副作用とされたものはごく一部でした。

表 1 6つのイレッサ臨床試験における呼吸器系の重篤な有害事象数と重篤な副作用数

有害事象	重篤な有害事象数	重篤な副作用数
無呼吸	8	0
咳嗽増加	4	0
呼吸困難	34	1
肺炎	22	2
呼吸窮迫症候群	6	0
間質性肺炎	1	1

これらの事実が日本の承認審査においてどのように扱われたかという点、以下のとおりです。承認審査報告書を見ると、まず EGFR を阻害した場合に起こりうる有害事象についての考察の記述があり、その中には「ヒトにおいて、EGFR は皮膚、消化器系、眼、生殖器系、呼吸器系、泌尿器系に局在することが報告されており、これら臓器における恒常性維持、増殖等に関与していると考えられている」と書かれており、さらに「ヒト呼吸器系においては、気管支上皮の基底細胞層及び肺胞上皮に EGFR の局在が確認されており、上皮の増殖促進作用などを介した気道傷害修復作用などに関与している」と記述されています。しかし、その後には「臨床試験において気道傷害修復遅延に関連したと考えられる副作用は認められなかった」と結論づけられています。上記の呼吸系の重篤な有害事象の数は、イレッサの代表的な副作用とされる消化器障害（おもに下痢）と皮膚障害（ざ瘡、発疹）での重篤な有害事象数よりもはるかに多いにもかかわらず、問題とされませんでした。

唯一、間質性肺炎については、国内の臨床試験で 3 例に発現したことで審査過程でも問題となりました。メーカーはイレッサとの関連を否定したかったようですが、審査センターでは関連性を疑っており、市販後調査での検討課題とすること、添付文書の「重大な副作用」に記載することとされました。

しかし、総合的にはイレッサの「安全性は担保されていると判断」され、販売に際して、例えば「専門医のいる医療施設に限定する」などの制約をなんら加えられることもなく認可され、現在に至るまでに膨大な数の副作用被害を引き起こすこととなりました。

(さとう・ともみ (有)保健共同企画ふくい)

[次号へ続く]

引用文献

- 1) がんサポート情報センター http://www.gsic.jp/cancer/cc_20/hc/index.html
- 2) PDQ[®]日本語版 <http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/index.html>
- 3) 読売新聞 2001年8月9日記事.
- 4) 朝日新聞 2001年11月2日記事.
- 5) 黒川達夫：新開発医薬品の安全性と分子標的治療薬. 医薬ジャーナル 2003年6月号.
- 6) 国立医薬品食品衛生研究所長：審査報告書（イレッサ錠 250）（2002年5月9日，衛研発第 2685 号）.
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020706/67022700_21400AMY00188_110_1.pdf
- 7) アストラゼネカ株式会社：イレッサ錠 250 に関する資料（2002）.
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020706/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>
- 8) 正しい治療と薬の情報 Vol 20, No 5, 62—64 (2005).