

## イレッサの薬害問題について (2)

佐藤友美

### 4. イレッサ発売後の経過

本稿 (1) (「めざして」 vol. 37, 25-30) の第 2 節ではイレッサの登場から最近までの状況に簡単に触れましたが、もう少し詳しく、特に国内でのメーカーおよび厚生労働省の対応や海外での動きなどを中心に追ってみたいと思います。

表 2 は、イレッサが承認された 2002 年から現在まで、約 5 年間のイレッサ問題の経過を年表形式でまとめたものです。

### 5. イレッサの安全対策の問題点

まず一番の問題点は承認審査過程の甘さにあることは間違いないと思われます。本稿 (1) で述べた、国内および海外での有害事象死や重篤な有害事象の多さがなぜ見過ごされてしまったのか。唯一、国内での間質性肺炎の発症 3 例には着目されていたにもかかわらず、添付文書の重大な副作用に記載されるにとどまり、危険視されていたとはいいがたいものです。また、臨床試験では第 II 相試験までの結果しか明らかになっていなかったことももちろんですが、日本人と欧米人での有効性の違いに関する説明や EGFR 発現状況と有効性との相関など、薬の作用機序と関連する部分で明らかにされていないことが多々ありました。

表2 イレッサ承認後の国内外の動き

時期	事項
2002. 7	イレッサ承認。申請から承認までわずか半年足らずという異例の迅速審査。特定療養費制度を適用されて薬価未収載で発売，1錠=9,000円。
2002. 8	欧米での第Ⅲ相試験（INTACT-1, 2）の結果が厚労省に報告される。 ・既存の併用化学療法へのイレッサの上乗せ効果を期待したが，プラセボ群と有意差なしの結果。 薬価収載，1錠=7216.1円。
2002. 10	緊急安全性情報発出，急性肺障害・間質性肺炎にて13人が死亡。 添付文書の改訂，「警告」が新設され急性肺障害，間質性肺炎について記載。
2002. 12	12月13日までの肺障害の副作用による死亡者114人。 アストラゼネカ社主催で専門家会議開催，肺障害の副作用例について検討。 厚労省での第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催。 ・インフォームドコンセントの実施，投与後4週間の入院観察，癌化学療法に精通した医師および緊急時の対応可能な医療機関での投与，間質性肺炎等の既往のある患者への慎重投与，などを盛り込んだ添付文書の改訂。 ・肺障害のリスク因子等を明らかにするためのプロスペクティブ調査の実施をアストラゼネカに指示。
2003. 2	NPO 医薬ビジランスセンター等がイレッサ使用中止の要望書を提出。
2003. 5	第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催。 ・4月22日までの肺障害の副作用による死亡者246人。 ・2002.12に取り決めた安全対策を継続していくことを確認。 FDAがイレッサを承認。 ・標準治療無効例に限定して使用，単剤で使用する。
2003. 6	プロスペクティブ調査の登録開始（～2003.12，調査は2004.6まで）。
2003. 9	第Ⅲ相市販後臨床試験の登録開始（～2006.1，データ・カットオフは2006.10.31） ・1～2 レジメンの化学療法治療歴を有する進行／再発非小細胞肺癌患者を対象としたドセタキセルとの比較試験。
2004. 3	3月までの肺障害の副作用による死亡者444人。
2004. 4	EGFR 遺伝子における特定の突然変異がイレッサのレスポンスと関連するという論文が発表される。 ・その後この突然変異が日本人の女性で多いことが判明。
2004. 7	イレッサ訴訟始まる，京都の遺族が国とアストラゼネカに対し被害の賠償を求め大阪地裁へ提訴。
2004. 9	プロスペクティブ調査の結果に基づき添付文書を改訂。 ・急性肺障害・間質性肺炎の発症頻度は5.8%（うち38.9%が死亡），喫煙歴，全身状態不良，間質性肺炎の既往，化学療法歴有りがリスク因子と記載。
2004. 12	ISEL 試験の結果を受け，FDAがイレッサには延命効果がないとの声明を発表。 ・28か国共同の第Ⅲ相試験，1～2 レジメンの化学療法治療歴を有する進行／再発非小細胞肺癌患者を対象としたプラセボとの比較試験。 ・全生存期間においてイレッサとプラセボに有意差なし。 ・FDAはイレッサの回収も視野に入れて対応を検討すると発表。
2005. 1	アストラゼネカはヨーロッパでのイレッサの承認申請を取り下げ。 厚労省，第1回ゲフィチニブ検討会開催。

<p>2005. 3</p>	<p>日本肺癌学会が「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を発表。 第2, 3, 4回ゲフィチニブ検討会開催。ISEL 試験の結果を受けての対応を発表。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全患者では延命効果がないが東洋人（日本人は含まれず）のサブグループ解析で延命効果が示唆される。</li> <li>・EGFR 遺伝子変異がイレッサの有効性を予測する重要な因子であるが、測定方法等が未確立のためイレッサ投与にあたっての必須条件とはしない。</li> <li>・イレッサ使用にあたっては肺癌学会のガイドラインを参考に、ガイドラインを周知させる。</li> </ul>
<p>2005. 6</p>	<p>FDA はイレッサを新規患者に投与しないようにとの警告を発表。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新規患者への処方臨床試験に限る。</li> <li>・投与患者は全例を登録する。</li> </ul>
<p>2006. 3</p>	<p>3月末までの肺障害の副作用による死亡者 643 人。</p>
<p>2006. 9</p>	<p>アストラゼネカがイレッサの肺障害リスクをドセタキセルと比較したケース・コントロール試験の結果を報告。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・イレッサによる肺障害リスクはドセタキセルの 3.2 倍、投与開始 4 週以内では 3.8 倍。</li> </ul>
<p>2006. 10</p>	<p>第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・上記の試験の結果について検討、従来の安全対策の継続を確認。</li> </ul>
<p>2007. 2</p>	<p>国内でのドセタキセルを比較対照とした第Ⅲ相試験の結果が公表される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全生存期間においてイレッサ群はドセタキセル群に対する非劣性を示せず。</li> </ul> <p>第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催。第Ⅲ相試験の結果を受けての対応について検討、発表。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・セカンドライン以降の治療においてドセタキセルに優先してイレッサを積極的に投与する根拠はなし。</li> <li>・患者に十分な情報提供を行った上で従来の安全対策を行いながら使用を継続していく。</li> </ul>
<p>2007. 3</p>	<p>3月末までの肺障害の副作用による死亡者 706 人。</p>

このような薬を優先審査で簡単に承認し、なんら安全対策を施さなかったことは国やメーカーの重大な責任といえます。たとえば、同じく抗がん剤のティーエスワンや、抗リウマチ薬のレミケード注などでは、発売後は納入する医療機関を限定して全例登録を行い、副作用をモニターしながらデータを集積し、危険因子や対処法などをある程度明らかにした上で使用を拡大するというを実際に行っています。イレッサではそれが行われず、発売当初から全国の多くの医療機関で処方開始されていったことは、イレッサの投与患者数の推移を見ても明らかです。

さらには、イレッサの適応症を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」としたために、適応となる患者が広がりました。経口剤という簡便さと、副作用の少ない薬ということに加えて、この適応症により、従来の化学療法の未治療例や、本来なら化学療法の適応にならない高齢な患者や全身状態不良例なども投与の対象にされたと考えられます。また臨床試験で結果が明らかになっていたのは単剤使用の場合のみでしたが、他の抗がん剤や放射線治療との併用など、使用方法も拡大していったと思われます。後に FDA で承認されたときの適応は、標準化学療法の既

治療例に限定され、使用法も単剤に限られており、この点で大きく異なります。

このような状況のなかでイレッサの投与患者数はどんどん膨れ上がっていきました。

次に、発売 3 か月後に緊急安全性情報が発出 (2002. 10) された後の対応の経過をみても、疑問を感じる点が多く見られます。

まず同年 12 月に開かれた第 1 回ゲフィチニブ安全性検討会では、この時点ですでに死亡者数が 114 人にもなっているのにも関わらず、これを緊急事態と受け止め、迅速な対応を行うといった動きはみられません。

検討会では、資料として、日本での承認までに海外から報告されていた副作用死亡例 55 人を含む副作用症例の一覧表や、市販後に国内で死亡した 114 人を含む副作用症例の一覧表なども配られており、素人考えでは、これだけの死亡例を見ただけでイレッサの使用を即刻とりやめにすべきでは、などと思ってしまうのですが、会議に参加した専門家や厚労省の担当者の受け止め方はそうではなかったようです。イレッサ投与による死亡は、がん治療にはつきものの治療関連死の範疇に入るとの見方で、発売後 満を持したかのように一気に使用が広がったことによる現象であり、それをコントロールするための対策を加えることが必要との姿勢にとどまっています。承認が時期尚早であったこと、承認時に副作用に関する警告を発しなかったこと、あるいは危険性を見逃したこと、などへの反省はなく、したがって、その時点で使用を一時中止にするとか、せめて全例登録をその時点からでも行うとかいった考えはありませんでした。

検討会での討議を経て、イレッサの副作用発現をコントロールするために立てられた対策は次のとおりです。

- ①患者へのインフォームドコンセントの徹底とメーカーによる医療機関への情報提供の徹底。
- ②投与開始後 4 週間の入院観察、肺がん治療に十分な経験を持つ医師による投与、緊急時に十分措置できる医療機関での投与。
- ③間質性肺炎等の既往のある患者への慎重投与。
- ④患者向け情報提供資料の作成。
- ⑤メーカーによる、副作用の原因究明のためのプロスペクティブ調査の実施。

これらのなかで、①のインフォームドコンセントは、投与の選択に際して患者の自己責任を求めるものであるといえます。②については、これを徹底するためには全例登録などの対策が必要と思われ、文言を加えるだけでは不十分です。⑤については、メーカー主導で前向きな大規模調査をするということですが、その段階でまた多数の死亡者が出るのが予測されますが、それもやむなしといったことでしょうか。

検討会のなかでは、欧米で行われた INTACT-1, INTACT-2 の臨床試験の結果も報告されました。この試験は従来の標準化学療法とイレッサの併用による効果を検討したのですが、イレッサの上乗せ効果はまったく見られていません。しかし、この結果を見た専門家のなかから、イレッサの有効性を疑問視する声は上がりませんでした。

危険な副作用があるとわかっているにもかかわらず、また、外国の臨床試験でメーカーの意図したような結果が出ていなかったとしても、専門家たちがイレッサの使用継続を希望し続けた背景としては、イレッサが一部の患者にはよく効いている、という実感を得ていたからということが会議の発言からよくわかります。しかし、そのための安全対策をなぜ徹底しようとしなかったのか、という点ではおおいに疑問が残ります。初動の誤りというのか、このときに打ち出された姿勢はこの後もずっと継続されていきます。

(さとう・ともみ (有)保健共同企画ふくい)

[続く]

## 参考資料

- ▶ ゲフィチニブ安全性問題検討会議事録 (2002. 12. 15)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/txt/s1225-6.txt>
- ▶ 第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会議事録 (2003. 5. 2)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/txt/s0502-1.txt>
- ▶ 第1回ゲフィチニブ検討会議事録 (2005. 1. 20)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/txt/s0120-4.txt>
- ▶ 第2回ゲフィチニブ検討会議事録 (2005. 3. 10)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/txt/s0310-2.txt>
- ▶ 第3回ゲフィチニブ検討会議事録 (2005. 3. 17)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/txt/s0317-4.txt>
- ▶ 第4回ゲフィチニブ検討会議事録 (2005. 3. 24)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/txt/s0324-6.txt>
- ▶ 平成18年度第1回医薬品等安全対策部会安全対策調査会議事録  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/txt/s1019-2.txt> (2006. 10. 19)
- ▶ 平成18年度第2回医薬品等安全対策部会安全対策調査会議事録 (2007. 2. 1)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/txt/s0201-3.txt>
- ▶ ゲフィチニブに係る第Ⅲ相試験の結果及びゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見 (2007. 2. 1)  
[http://homepage3.nifty.com/i250-higainokai/2007-02-01iressa\\_singikai/2007-02-01taiou-kenkai\\_2-9.pdf](http://homepage3.nifty.com/i250-higainokai/2007-02-01iressa_singikai/2007-02-01taiou-kenkai_2-9.pdf)
- ▶ イレッサ薬害被害者の会 HP  
<http://homepage3.nifty.com/i250-higainokai/>
- ▶ 福島雅典：意見書—ゲフィチニブ使用の今後のあるべき方向 (2005. 3. 7)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3i.pdf>