

第38回医療研究全国集会(新潟大学)
第15分科会「薬と社会」 June 18, 2011

「イレッサ薬害訴訟」から、 がん医療のあり方を考える

新潟医療福祉大学大学院

片平洌彦

Kiyohiko Katahira, PhD

katahira@nuhw.ac.jp

「イレッサ薬害訴訟」とは

- 肺がん末期の患者に有効であるとして2002年7月5日に承認されたゲフィチニブ製剤イレッサ(アストラゼネカ=AZ社)の服用後に間質性肺炎等肺障害の副作用で死亡ないし重い障害を起こした遺族ないし患者が、2004年に大阪・東京両地裁で国と製薬会社に対し損害賠償を求めて起こした訴訟。
- 2011年1月に、東京・大阪両地裁が和解勧告を出したが、被告側が拒否。このため、2011年2～3月に、大阪地裁が製薬会社、東京地裁が国と製薬会社の責任を認める判決を出したが、被告側、さらには原告側も控訴し、現在両高裁で審理中。

イレッサ薬害事件略年表

- 2002年7月 国内外の臨床試験で間質性肺炎(死亡例を含む)の報告が出されていたが、日本で「承認条件」を付けて世界に先駆けて承認。販売開始後、死亡報告相次ぐ
- 同 10月 厚生労働省が緊急安全性情報
- 同 12月 厚生労働省が使用医師限定等の措置
- 2004年7～11月 大阪と東京で6遺族1本人が提訴
- * 2010年3月までに日本での副作用死が810人と報告
- 2011年3月に大阪地裁が企業の、東京地裁が国と企業の責任を指摘する判決を出したが、被告・原告共に控訴し、訴訟は大阪・東京高裁に移行。

間質性肺炎の病態像

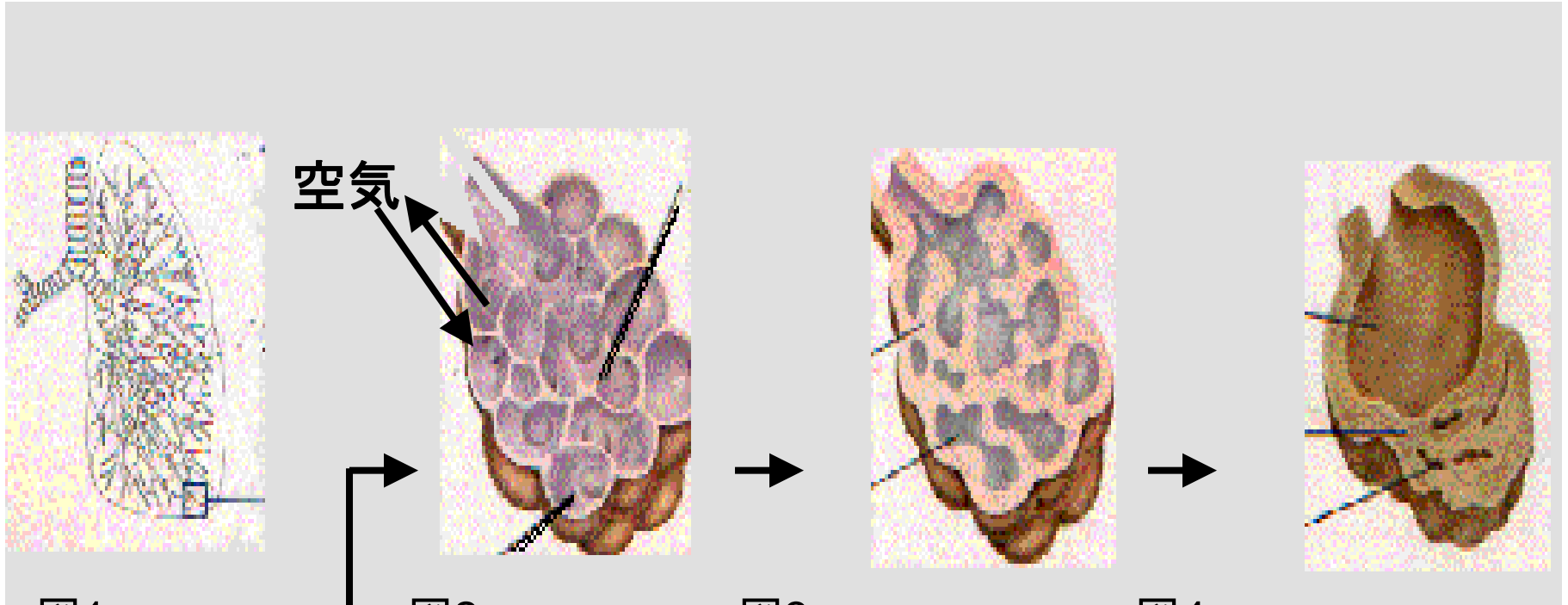


図1
肺の全体図

図2
正常な肺構造

図3
初期の間質性肺炎
(間質が固くなる)

図4
進行した間質性肺炎
(腺維化して縮んだ肺)

京都大学呼吸器内科 長井苑子医師の解説による。

<http://homepage3.nifty.com/KO-GEN/Kyoto/kiso/Haien.htm> (2011.6.7.アクセス)

イレッサの有効性(1)

- 承認時の「効能・効果」は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌、肺腺癌等)」
- 承認時の「奏効率」(腫瘍の大きさが半分になる人の率)は、11.8(12/102)~18.4(19/103)%。
日本人に限ると、27.5(14/51)%。
- 2002年当時の癌新薬有効性評価は「奏効率」。
- 癌新薬は、例外的に臨床試験「第2相」で承認されている。

イレッサの有効性(2)

- 承認時の「承認条件」

「非小細胞肺癌(手術不能又は再発)に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」。

これを言い換えると、「これまでの試験の対象者数が少ないので、その数を増やし、イレッサ服用群と非服用(他の薬を服用)群とを無作為に割付けた比較試験を日本人を対象に行い、有効性と安全性を確認すること」を承認の条件とする、ということであるが、**延命効果は未だ立証されていない。**

イレッサの有効性(3)

- イレッサが末期の肺癌に「有効」とされるのは、癌細胞の成長に必要な「チロシンキナーゼ型受容体」の一つである「**上皮成長因子受容体(EGFR)**」を阻害し、癌細胞の増殖能を低下させるためと説明されている。
- 研究の結果、EGFRの遺伝子変異は、腺癌、非喫煙者、東洋人、女性に多いとされ、イレッサは、そうした場合には効果を示すとされる。しかし、その「効果」は、「**無増悪生存期間**」の延長であり、「**全生存期間**」の延長は未だ示されていない。

イレッサの有効性(4)

- 2002年承認時は、「奏効率」(11.8~18.4%、日本人は27.5%)により条件付きで「世界に先駆け」承認。
- 訴訟中の2005年11月に厚生労働省が、がんの新薬は原則、延命効果確認を必須とすることを通達。
- 2007年2月 「承認条件」であった国内臨床試験の結果、「ドセタキセルに優先してイレッサ投与を積極的に選択する根拠なし」と厚生労働省が結論。
- 計7つの臨床試験で、全て「延命効果なし」
- EGFR遺伝子変異陽性の人に限り、「無増悪生存期間」で評価すれば「有効」として、EUで承認。
- 米国では2005年6月から新規投与を原則禁止。AZ社は、2011年9月末で米国での申請取り下げを予定。

イレッサの安全性(1)

- イレッサは、AZ社からは、「既存の医薬品と比較して、有効性または安全性が医療上明らかに優れている」等の理由で「優先審査に該当する」(2002年1月)との申請が出されていた。しかし、1998年4月～2001年3月に実施された臨床試験では、国内3例(うち1人は間質性肺炎を起こし死亡と報告)、海外4例(うち3例はイレッサ投与後死亡)の間質性肺炎の副作用が報告されていた。

イレッサの安全性(2)

- 日本での承認(2002年7月5日)までに海外から報告された臨床試験以外の**拡大治験プログラム(EAP)**での副作用は196例あり、福島雅典証人意見書では、うち35例が肺に関する重篤な副作用で、うち**20例は死亡例**であったと指摘されている。
- 片平の調査でも、**肺障害関連の「副作用による死者」**は少なくとも15例報告されており、うち1例は日本から報告されていた。

イレッサの安全性(3):企業の対応

- 2002年7月にAZ社が患者向けに作成した説明文書では、肺障害については「重大な副作用」と記しながらも、「**肺の炎症によるかぜのような症状**」と小活字で記していた。
- 添付文書第1版(2002年7月)では、国の指摘を受けて、2枚目の「重大な副作用」の4番目(最後)に、「間質性肺炎」の副作用を、いわば通り一遍の表現で記載し、**その致死性については記さなかった**。8月改訂の第2版も同様。

イレッサの安全性(4)

添付文書(2002年7・8月)の記載

(1) 重大な副作用

- 1) 重度の下痢(1%未満)、脱水を伴う下痢(1~10%未満)：
重度の下痢又は脱水を伴う下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑(頻度不明^{※1)})：
中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害(1~10%未満)：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2カ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意」の項(1)参照)
- 4) 間質性肺炎(頻度不明^{※1)})：
間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

間質性肺炎(頻度不明)：
間質性肺炎があらわれる
ことがあるので、観察を
十分に行い、異常が認め
られた場合には、投薬を
中止し、適切な処置を行
うこと

改訂後の添付文書 (2002年10月改訂)の記載

【警告】

本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）**

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

イレッサ緊急安全性情報 (2002.10.15)

http://homepage3.nifty.com/i250-higainokai/iressa-news/iressa_drletter.pdf

重要

平成14年10月
No.02-05

緊急安全性情報

イレッサ®錠 250 (ゲフィチニブ) による 急性肺障害、間質性肺炎について

本年7月16日の発売以降10月11日まで(推定使用患者数およそ7000人以上)に本剤との関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例(うち本剤との関連性を否定できない死亡例が11例)報告されています。これらの症例の中には服薬開始後早期(7日未満:5例、7日~14日:7例)に症状が発現し、急速に進行する症例がみられました。間質性肺炎につきましては、治験段階でも本剤との因果関係を否定できない症例が報告されていることから、既に「使用上の注意」重大な副作用の項に記載し、本剤作用について注意を喚起しておりましたが、この度あらためて警告欄に記載し注意喚起を行うことと致しました。本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。また、本剤によると思われる急性肺障害、間質性肺炎の発現が疑われた場合には、弊社医療情報担当者にご連絡ください。

1. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状(息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

警告欄を新設し、使用上の注意を内面の通り改訂いたしましたので併せてご連絡致します。

お問い合わせ先: アストラゼネカ株式会社
メディカルインフォメーションセンター
(電話: 06-6453-7449)

「警告」及び「使用上の注意」

「警告」及び「使用上の注意」を下記の通り改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後の急性肺障害、間質性肺炎の症例報告に基づくものです。

[下線部: 改訂箇所]

【警告】

本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。(「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照)

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状(息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
- (3) AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1~2カ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
- (4) 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。
- (5) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。(「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)
- (6) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意を要するよう指導すること。
- (7) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。(「その他の注意」の項(1)参照)

イレッサの安全性(5): 国の対応

- 2002年5月9日付審査センターの審査報告書には、間質性肺炎の副作用は国内3例を記しているだけで、海外4例は「報告されている」とだけ、その他の海外例は数字すら記されず。
- 同5月24日、「医薬品第2部会」では、間質性肺炎の副作用につき無報告。部会長代理の「大変問題が起こる」発言も等閑視。
- 同6月12日、「薬事分科会」でも無報告。間質性肺炎の「か」の字も無く、「承認」決定。

イレッサ薬害事件の責任論(片平)

- 被告国・製薬会社は、「取りうる限りの対応をしていた」「適時・適切に情報を伝えていた」として、東京判決に対し控訴。
- しかし、被告側の危険性情報伝達の不備・不足は、判決指摘の通り、弁解の余地はない。以上のように、**企業も国も、危険性情報を軽視・無視してイレッサの「有用性」を評価した事実がある。**(「臨床・社会薬学研究所」のHP掲載の片平論文等参照)

まとめ

- 以上の経過から言えることは、イレッサは、企業と国が「致死性の間質性肺炎の副作用が起きることがある」ことを臨床試験とEAPの段階で知っていたにもかかわらず、そうした情報を軽視・無視した形で、審査→承認→輸入を行い、危険性情報を医療機関・患者に十分伝えることをせずに、「世界に先駆けて」販売したのである。
- 厚生労働省は「副作用の問題」としているが、こうした事実が示しているのは、単なる「副作用問題」ではなく、まさに「医薬品の危険性を軽視・無視する形でその医薬品が承認・販売され使用されることによって起こされる重大な健康被害」である「薬害」の問題であるということである。

イレッサ訴訟が提起するがん医療のあり方について(1)

- 原告団・弁護団が2010年8月25日に公表した「薬害イレッサ全面解決要求書」の〈全面解決要求事項〉に盛られた6項目のうち、訴訟・イレッサ関連以外の「がん医療」に関わる事項の一つは、
 - *「がん対策基本法」(2007年4月施行)に「がん患者の権利」を明記し、これに基づくがん医療体制を整備するにあたり、薬害イレッサ事件の教訓を生かすこと。

イレッサ訴訟が提起するがん医療のあり方について(2)

- もう一つは、
 - * 国は、抗がん剤による副作用死を対象とする副作用被害救済制度を創設すること。

この救済制度は薬害スモン事件の時に作られた。抗がん剤は、通常強い副作用を有するので、対象医薬品から除外されていたが、「がんで死ぬのは当然」ではなくなった現在、「副作用死」は対象に含めるべきとの意見。

イレッサ訴訟が提起する癌医療のあり方について(3) 抗癌剤で癌は治るか

- 中川恵一(東大病院放射線科)「がんの練習帳」(新潮新書、2011年)によれば、中川准教授は、「がんの治療法のなかで、科学的に効果が確認されているのは、手術・放射線治療・化学療法のみ」であり、「さらに、白血病など一部の癌を除き、化学療法では完治できないため、完治させられるのは、手術か放射線治療しかありません。」(43頁。下線片平)と指摘している。