

イレッサ薬害訴訟における国の責任—初期の情報と対応について（第3報）

片平 洸彦

（国民医療研究所副所長／新潟医療福祉大学大学院特任教授／健和会臨床・社会薬学研究所所長）

1. はじめに

本稿の第1・2報では、イレッサの承認（2002年7月5日）までに、イレッサにより致死性の間質性肺炎が起きたという症例報告が医療機関からアストラゼネカ社（以下AZ社）に伝えられ、AZ社はその内容を厚生労働省に報告していたが、AZ社のみならず、国もイレッサの添付文書に「警告」欄を設け、危険性を警告・周知徹底させる等の安全確保対策をしていなかったことを主として報告した。周知のように、このことは2011年3月23日に東京地裁で出された判決でも指摘され、AZ社及び国に法的責任があることが認定された。

第3報では、イレッサの承認以降、2002年10月15日に厚生労働省により「緊急安全性情報」が出され、AZ社が添付文書を改訂して「警告」欄を設ける等の対策が行われるまで、及び同年12月25日に厚生労働省において「ゲフィチニブ安全性問題検討会」が開催され、安全対策が追加されるまでの期間において、イレッサの危険性についてどのような報告が出され、国はどのように対応したのかを、前2報と同様に、主に「医薬品副作用・感染症症例報告書」の記載に基づいて解明し、イレッサ薬害訴訟における国の責任を明らかにする。

2. 「緊急安全性情報」の発出

厚生労働省は10月15日に記者会見をして発表したが、その際配布された「報道発表資料」によると、その要点は、以下の通りである。

「・・・アストラゼネカ株式会社より、本年7月16日の販売開始以来22例（うち死亡11例）の間質性肺炎を含む肺障害が、また、医療機関から本年10月、同様の報告が4例（うち死亡2例）厚生労働省に報告された。これらの症例には投与開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例がみられている。このことから、今般、間質性肺炎について警告に記載するとともに、使用上の注意を改訂し、また『緊急安全性情報』を医療機関に配布して、本副作用について改めて医療関係者の注意を喚起するよう、アストラゼネカ株式会社に指示したところである。」

また、その「緊急安全性情報」によると、AZ社は以下のように記載している。

「本年7月16日の発売以来10月11日までに（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』欄に記載し、本副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等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。（以下略）」

以上の記載から、イレッサによる（因果関係を否定できない）間質性肺炎等の肺障害による死亡例は、7月16日から10月11日までに11人がAZ社に、また10月に2人が国に直接、医療機関から報告されたことがわかる。

3. 厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」開催とその結果に基づく安全対策の追加

イレッサによる間質性肺炎等肺障害の報告は、表 1 に示されているように、「緊急安全性情報」発出後も直ちには減少することなく、2002 年 10 月 110 人（うち死亡 51 人）、11 月 169 人（うち死亡 81 人）と、翌月にはかえって増加している。このため、厚生労働省は、肺がん専門医・学者等による「ゲフィチニブ安全性問題検討会」を設置し、12 月 25 日に第 1 回の会合を開いた。その結果、以下のような対策を取ることを決定した：①インフォームド・コンセントや情報提供の徹底②より適切な管理の下での使用の徹底③間質性肺炎、肺線維症、またはこれらの疾患の既往歴のある患者への使用を慎重投与に設定④「服用者向け情報提供資料」の作成等⑤企業による市販後安全対策の強化。これらのうち、②の内容は、以下の 2 点である。「・肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際して緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。・間質性肺炎が投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと」。

表 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例数及び死亡例数（厚生労働省による）
（2002 年 7 月～2003 年 9 月）

報告年月	報告例数	うち死亡例数
2002 年 07 月 (販売開始)	1	1
2002 年 8 月	5	3
2002 年 9 月	12	7
2002 年 10 月	110	51
2002 年 11 月	169	81
2002 年 12 月	90	37
2003 年 1 月	79	27
2003 年 2 月	52	17
2003 年 3 月	42	18
2003 年 4 月	50	22
2003 年 5 月	41	17
2003 年 6 月	31	13
2003 年 7 月	37	14
2003 年 8 月	26	10
2003 年 9 月	29	8

4. 市販直後の13人の死亡は「やむを得なかった」か？

1) 初期の6死亡例の経過と、担当医等、報告企業の判断

本稿の問題意識は、「緊急安全性情報」が出されるまでに累計で13人となる患者の死亡は、真に「やむを得なかった」のかどうか、ということである。更に言えば、「世界に先駆けての承認」自体に重大な問題があったことは、既報の通りだが、それ以後も、13人も死者を出すことなく、上記のような安全性確保対策をもっと早期に取ることはできなかったのか、ということである。その検証のためには、これら13人の死亡報告について、AZ社及び国はどの時点で受け、「イレッサ服用との因果関係」をどのように認識していたか、ということの解明が必要となる。

そこで、この13人のうち、8月9日までに死亡した6人について、「医薬品副作用・感染症症例報告書」（AZ社から厚生労働省への報告）及び「医薬品安全性情報報告書」（医療機関から厚生労働省への報告）記載の情報をもとに、イレッサ服用の開始日と中止日、死亡日、AZ社が副作用情報を最初に入手した日、国がAZ社から死亡報告を受けた日、イレッサの服用と死亡との因果関係に関する医療機関とAZ社の判断、等の情報を、厚生労働省の死亡報告受理日順に表2にまとめてみた。

厚生労働省がこれら6人の肺障害による「死亡例の存在」の報告を受けたのは、8月6日～9月17日の間である。以下、報告受理日順に、その内容を記載する。

表2 イレッサ市販直後に死亡した6症例の概要（国への死亡報告順）

症例番号	1	2	3	4	5	6
氏名	MN	EO	TM	OK	UY	KH
性	男	女	男	男	女	男
年齢	67	57	58	66	68	59
イレッサ開始日(A)	7/23	7/27	7/26	7/18	7/22	5/25
発熱等症状出現日(B)	7/29	8/4	7/27	7/24	7/31	6/23
(B)－(A)	6日	8日	3時間	6日	9日	31日
イレッサ中止日	7/30	8/3	7/27	7/25	7/31	7/2
死亡日	8/3	8/9	8/9	7/30	8/9	8/7
因果関係Dr.判定*	○	○	△→X	△→X	○	○
因果関係AZ社判定*	×	「調査中」	×	×	×	○
AZ社副作用情報初入手日	8/5	8/5	7/30	7/30	8/1	7/5
AZ社の国への死亡報告日	8/6	8/9	8/27	8/28	9/2	9/17
同 追加報告日	9/2	8/20	9/11	9/11		

* イレッサと肺障害死亡との因果関係判定 ○＝肯定ないし肯定的 △＝疑い ×＝否定的ないし否定

(1) 8月6日 67歳男性、MNさん。医療機関所在地は熊本県。非小細胞肺癌のため、7月（日付無記載）からイレッサを投与したが、8日目に急性肺障害を発現し死亡したことが短く記されている。「担当医等の意見」

は、「本剤との関係は否定できない。」「報告企業等の意見」は、「『急性肺障害』は未知の死亡に至る事象であるため、FAXによる第1報を行う。副作用の詳細については、現在担当医に調査中である」。副作用名は「肺障害NOS（死亡に至る事象）」（報告副作用名：急性肺障害）。

この人については、9月2日に追加報告がされているが、その「症例票」には経過が詳しく記載されていて、イレッサは7月23日から投与され、29日に38度の発熱、30日に「胸部X線にて左全肺野に非区域性の淡いスリガラス影が出現。薬剤性間質性肺炎を疑い、イレッサ投与を中止。8月3日に死亡。副作用名は「間質性肺炎（死亡に至る事象）」（報告副作用名：急性肺障害（間質性肺炎）。「担当医等の意見」は、「イレッサ投与開始後7日目に出現しており、病理学的に原疾患に伴うもの（癌性リンパ管症）は否定されており、イレッサによる薬剤性間質性肺炎による急性肺障害を最も疑っている。」[しかし、「報告企業の意見」は、「投与1週間前よりすでに発熱があり、……すでに肺の間質に炎症があるものと考えられる。また、本剤投与後も状態は改善せず原疾患の悪化傾向が認められることから、本症例については原疾患悪化および、間質性肺炎の報告が認められている前治療の塩酸ゲムシタビンの影響が大きいものとする」と記載。]「処置と今後の対策」欄には、「間質性肺炎については国内で3件報告されているが、すでに添付文書に記載していることから、現時点では今後も同様の副作用情報に留意し検討を行っていくことで問題ないとする」と記載。

(2) 8月9日 57歳女性EOさん、医療機関所在地は東京都。肺腺癌のため、7月27日より「家族及び本人の強い希望により」イレッサ投与開始。8月4日呼吸困難発現。「レントゲン上、両側網状影を認め、画像上は、癌性リンパ管症、肺炎、間質性肺炎が考えられた。」9日、「カンジダ性肺炎」のため死亡。副作用名は、「間質性肺炎、肺炎NOS、呼吸困難NOS、癌性リンパ管症（生命を脅かす事象）、カンジダ性肺炎（死に至る事象）」。「担当医等の意見」は、「イレッサとの関連が疑われる」。「報告企業の意見」は、「『カンジダ性肺炎』は未知の死亡に至る事象であるため、FAXによる第1報報告を行う。副作用の詳細については、現在担当医に調査中である」。

この人については、8月20日に追加報告がされているが、記載は第1報と同様である。

(3) 8月27日 58歳男性TMさん、医療機関所在地は兵庫県。進行非小細胞肺癌のため、7月12日にジェムザール1回のみ投与。7月26日からイレッサ投与開始。その3時間後、間質性肺炎と診断される。8月9日死亡。副作用名は、「間質性肺炎（死亡に至る事象）」。「担当医等の意見」は、「ジェムザール（時期的に2週間後に発現しているため）によると思われるが、本剤との関連は否定できない」。「報告企業の意見」は、「『間質性肺炎』は既知/死亡に至る事象であるため、30日報告に該当すると判断した」。

9月11日の追加報告では、以下のように、日付が上記と異なっている。7月10日、ジェムザール投与。7月27日、イレッサ開始。28日、23:30、胸部Xpで左下肺野網状影。8月7日死亡。「担当医等の意見」は、「イレッサ内服の18日前にジェムザールを投与しており、間質性肺炎の可能性としてはジェムザールの副作用を強く疑う。しかし、イレッサの添付文書にも間質性肺炎の報告がある事から完全否定はできない。胸部Xpはイレッサ内服（計2錠）後に急性増悪している」。「報告企業の意見」は、「本症例は、……間質における炎症の可能性が考えられるが、本剤投与前より肺炎と考えられる症状に伴う発熱に対する治療が行われていることから、間質性肺炎の報告が認められている前治療剤ジェムザールの影響が大きいものとする」。「処置と今後の対策」欄には、「間質性肺炎については、すでに添付文書に記載していることから、現時点では今後も同様の副作用情報に

留意し検討を行っていくことで問題ないと考え」と、上記（１）と同様に記載。

（４）８月２８日 66歳男性OKさん、医療機関所在地は東京都。非小細胞肺癌のため、7月18日からイレッサ投与開始。23日までは異常なし。24日、間質性肺炎とみられる所見。イレッサを中止。30日、ステロイドなどで治療するも回復することなく死亡。副作用名は「間質性肺炎（死に至る事象）」。「担当医等の意見」は、「患者は腹水など溜まっており、状態は良好ではなかったが、本剤との因果関係は否定できない。」「報告企業の意見」は、「『間質性肺炎』は既知の死亡例であるので、30日報告に該当すると判断した。なお、副作用の詳細について、現在担当医に確認中である」。

9月11日の追加報告では、「担当医等の意見」には長文の記載があるが、結論としては、「（間質性肺炎か癌性リンパ管症か）いずれかを断定するのは困難であるが、ソルメドロールのステロイドパルス療法に全く反応しないこと、イレッサ投与前の癌の状態も化学療法がほとんど効果なく進展していること等を考え合わせれば、癌性リンパ管症と考える方が、妥当性があるかもしれない。」「報告企業の意見」も、やや長めの考察をして、「・・・以上より、本症例は原疾患である非小細胞癌の増悪に肺炎を併発したものと考えられ、本剤との関連性は否定的と考える」。

（５）９月２日 68歳女性UYさん、医療機関所在地は東京都。肺腺癌のため7月22日イレッサ投与開始。29日に胸部レントゲンにて肺腺癌の著名な改善を認めたが、31日に呼吸困難出現。胸部レントゲン、胸部CTで斑状すりガラス影を認めた。8月1日イレッサ投与中止。8月9日死亡。副作用名は、「間質性肺炎（死に至る事象）」等。「担当医等の意見」には「イレッサ内服後約1週間で発症。原因薬剤として、最も疑わしいと考える。・・・経過より、イレッサによる薬剤性肺炎の発症、それを契機に多臓器不全となり死亡したと考察する。」と記載。「報告企業の意見」では、「白血球数及びCRPが著しく高値であること及びKL-6の上昇が認められていないことより、薬剤性の間質性肺炎よりも何らかの感染に起因する肺炎を発現した症例と考えられる。」

なお、本症例は、生存中の8月2日付で医師から厚生労働省へ直接「医薬品安全性情報報告書」により報告されている。この報告書の「報告者意見欄」には、「イレッサ錠開始後、肺癌の縮小を認めたが、下痢と呼吸困難が出現した経過から、イレッサ錠による薬剤性肺炎の可能性が高いと考えられる」と記載されている。

（６）９月１７日 59歳男性KHさん、医療機関所在地は大阪府。「市販後臨床試験からの59歳男性に関する報告」として、以下の記載がある。原発性肺癌のため、5月25日からイレッサ開始。6月23日から発熱。6月29日、胸部X線上両側の肺炎像を認めたため入院。7月2日イレッサ中止。7月26日「肺炎像は軽快傾向」。8月3日頃「間質性肺炎再び悪化」。8月7日死亡。「死因：原疾患の悪化及び間質性肺炎の関与が疑われる。」副作用名は「間質性肺炎（死亡、入院に至る事象）」。「担当医等の意見」は、「当初は原疾患との関与を疑っていたが、発症後、胸部X線での増悪がかなり急速に悪化しており、本剤と間質性肺炎の因果関係は否定できないと判断。」「報告企業の意見」でも、「本患者では癌性リンパ管症や癌性心膜炎を含む心タンポナーデ所見も認められておらず、間質性肺炎マーカー（KL-6）が上昇していることにより、間質性肺炎の可能性は否定できず、本剤の関与も否定できない。」と記載。「処置と今後の対策」欄には、「間質性肺炎については、すでに添付文書に記載していることから、現時点では今後も同様の副作用情報に留意し検討を行っていくことで問題ないと考え」と記載されており、累積報告件数としては、間質性肺炎の「国内1例目、海外なし」と記載されている。

なお、本症例については、生存中の7月18日時点での報告では、7月3日までの経過が記されているが、「医

師コメント」として、上記と同様、「当初は原疾患との関与を疑っていたが、発症後、胸部X線での増悪がかなり急速に悪化しており、本剤と間質性肺炎の因果関係は否定できないと判断」と記されている。

2) 考察・結論

以上の事実経過から、以下のことが言えよう。

- ① 筆者の第1・2報に記したように、イレッサの承認前の臨床試験・治験（EAP例）により、国は「イレッサには致死性の間質性肺炎等の肺障害の副作用がある」ことを明確に認識していたのだから、市販開始の2日後である7月18日にKHさん（事例6）の副作用報告が出された時点で、その経過を追跡調査することを企業に命じ、逐次報告させていけば、KHさんが死亡した時点で、早期にその事実を把握することが出来たことになる。そして、その結果、死亡を防ぐためのあらゆる対策を至急検討し、実施に移すことができたはずである。KHさんは、当初外来通院でイレッサ服用を開始し、発熱が出てから6日後に間質性肺炎とみられる所見が出たため入院したが、イレッサの中止はその3日後であった。イレッサの添付文書に「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」との「重要な基本的注意」が添付文書に記載されたのは10月15日の「緊急安全性情報」発出後、また、「投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと」の方策が打ち出されたのは、12月25日以後のことであった。
- ② イレッサの市販後死亡例の報告を厚生労働省が最初に受けたのは8月6日（事例1）である。この報告は極めて記載が少なかったが、死亡例であるので、重視して、詳細な調査を企業に早期に行わせ、報告させるべきであった。
- ③ 以上のような問題意識を持ってこの問題に対処していれば、8月9日の3例の死亡例も早期に把握でき、その時点で「緊急安全性情報」の発出や、使用病院・医師の制限、原則入院治療等の対策を立てて実施できたはずである。これが、本稿の結論である。