

第39回日本保健医療社会学会
2013年5月18・19日 東洋大学朝霞校舎

イレッサ承認前後における急性肺障害等 の副作用報告と企業・国の対応

第2報 承認後初期の副作用による 死亡報告と国・企業の対応

○吉川健明¹、片平洌彦^{1,2}、榎宏朗²

健和会 臨床社会薬学研究所¹

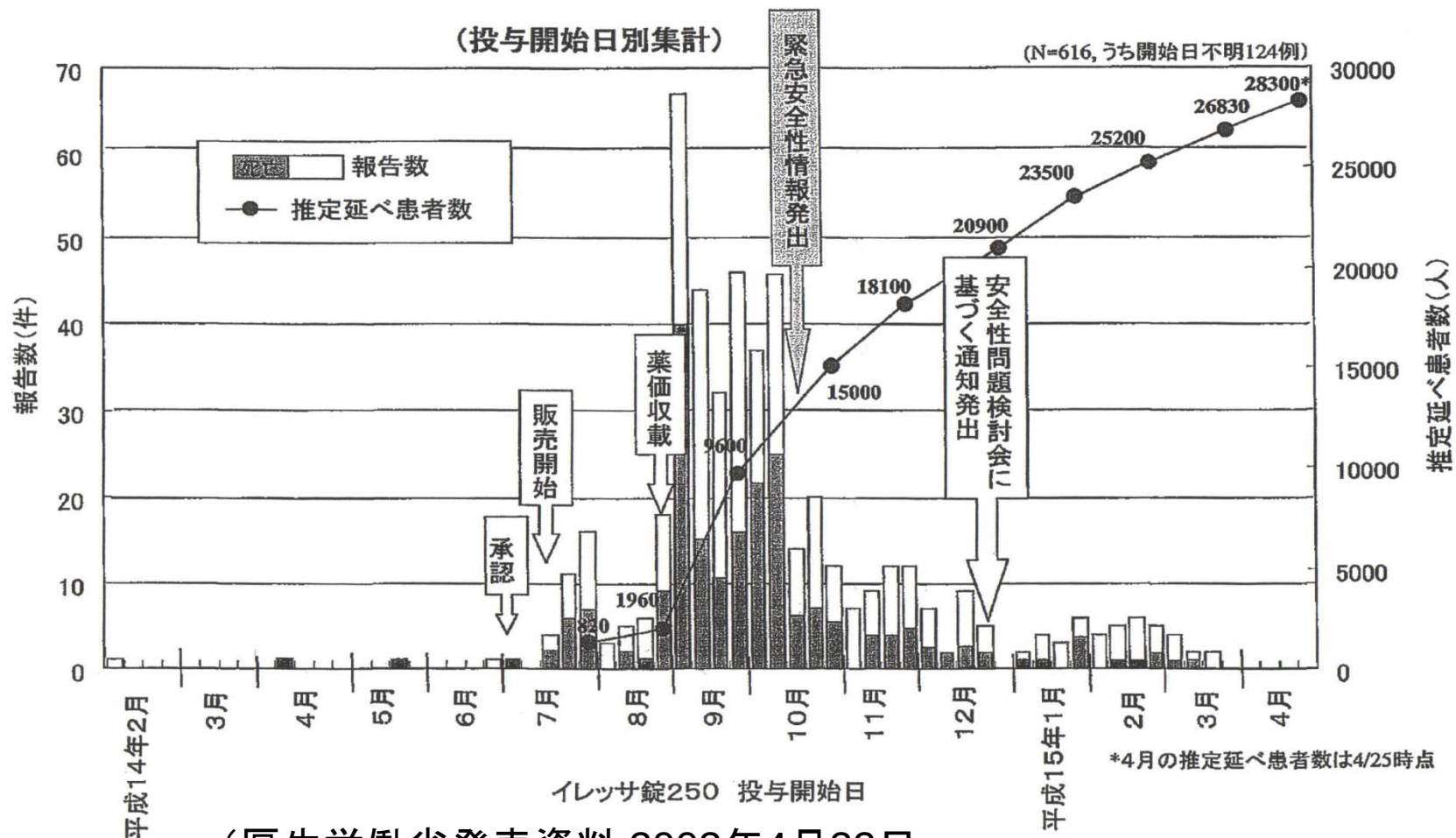
新潟医療福祉大学大学院²

【背景・目的】

第一報では、イレッサの治験段階で、肺障害等による死亡報告が22人あったのに、企業・国は、添付文書には「警告」欄を設けず、「重大な副作用」欄への記載にとどめたことの問題を指摘した。その後、10月15日に緊急安全性情報が出される迄に、27人が死亡したことが報告されている[1]。

第二報では、7月16日の販売開始後、より早期に安全対策が取れなかったのかを検証するため、販売直後の死亡報告例について検討した。

図1 厚生労働省に報告されているイレッサ錠使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎の副作用発現状態
(2003年4月22日現在)



(厚生労働省発表資料, 2003年4月22日

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/dl/s0502-1d.pdf>)

【方 法】

厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(2002年12月25日開催)において配布され、ウェブ上に公開された資料のうち、No.11中の「医薬品副作用・感染症症例票」[2](これらは訴訟で被告側も提出)を閲覧し、死亡24例の死亡日を調べた結果、8月9日迄に6人が死亡(うち3人が8月9日に死亡)していたことが判明した。そこで、これらの症例分析を行い、イレッサの致死적副作用をいつの時点で認識することが可能であったかについて検討した。

【結果及び症例分析】

分析の結果、下記のことが明らかになった。

2002年8月9日迄に死亡した6人(表1)のうち、2・4番以外の4人は、死亡までの経過及び担当医の意見から医学的に考察すると、イレッサを原因とした急性肺障害の疑いが強い。

これら4人は、男3人・女1人、年齢58~68歳、イレッサ投与から発症までは3時間~31日、発症から死亡までは5~45日であった。

表1 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	MT	OK	UY	NH
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
発症までの日数(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(C)	8/3	8/9	8/9	7/30	8/9	8/7
発症から死亡までの日数(C-B)	5日	5日	13日	6日	9日	45日
因果関係Dr.判定 *	○	○	△→X	△→X	○	○
因果関係A社判定 *	×	「調査中」	×	×	×	○
A社副作用情報初入手日	8/5	8/5	7/30	7/30	8/1	7/5
A社の国への死亡報告日	8/6	8/9	8/27	8/28	9/2	9/17

結果1-1; MN氏 臨床経過

- 1998年肺腺癌と診断、1999年右下葉切除。
- 2002年4月8日～7月1日、ゲムシタビン＋タキソテールを4クール施行。7月18日、38度°C台の発熱。CRP＝9.72、PaO₂＝80(N/C、1.5ℓ)。
- 7月23日解熱し、CRP＝7.23。同日イレッサ開始。7月25日、両下肢と背部に円盤状の皮疹出現。CRP＝9.5、PaO₂＝72(N/C:1.5ℓ)。クリンダマイシン静注併用。
- その後胸部X線にて左中下肺野に硬化像出現。
- 7月30日夕方より酸素化悪化、胸部X線上左全肺野に淡いスリガラス影出現。薬剤性間質性肺炎を疑いメチルプレドニゾロン開始。イレッサ中止。
- その後呼吸状態悪化し、8月3日死亡。

結果1-2; MN氏 担当医の意見

- 7月29日より急激な酸素化悪化、急性肺障害(間質性肺炎)が出現。現在のところ原因として①イレッサ、②その他の薬剤性間質性肺炎、③多発性筋炎に伴う間質性肺炎を考えている。
- ③に関しては、CPKなどの筋原性酵素の上昇はみられず、筋痛などの症状もなく臨床的に考えにくい。
- ②としては、抗生剤の可能性も否定できない。
- ①については、相互作用のある薬剤はイレッサ投与5日前より中止している。肺障害はイレッサ投与開始7日目に出現しており、病理学的に原疾患に伴う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。」

症例分析1: MN氏

- イレッサ投与開始以前の抗がん剤による間質性肺炎の可能性は否定できないが、イレッサ投与2日目にイレッサの副作用特有の皮疹が出現し、7日目に PaO_2 の低下と熱発、画像上間質性肺炎特有の所見が胸部X線上およびCTでみられている。したがって、**死亡の第一の原因はイレッサによる急性肺障害とみるべきである。**

結果2-1: MT氏 臨床経過

- 肺腺癌診断以降2002年3月治療目的で入院。7月10日ジェムザール投与(当日終了)。小腸部分切除後7月27日イレッサ投与開始。7月28日酸素化悪化、WBC↑、CRP↑、胸部X線両下肺野網状影。ステロイド投与、イレッサ中止。その後全身状態悪化、8月7日死亡。

結果2-2: MT氏 担当医の意見

- 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(イレッサ)との関連は否定できない。(8月27日報告)
- 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。(9月11日報告)。

症例分析2: MT氏

- ジェムザールの投与は一日のみで、直後の小腸切除術の後、酸素投与なしで内科に戻れている。
- 一方イレッサ投与翌日に間質性肺炎が発現しており、経過からみて、イレッサによる急性肺障害の発現とみるのが妥当と思われる。
(ジェムザールの影響を無視することはできないが、イレッサの影響のほうが大きいとみる)

結果3-1: UY氏 臨床経過

* 2001年9月肺腺癌と診断、10月から翌年1月にかけて化学療法行うも著効せず。6月神経障害をきたし入院。7月22日イレッサ投与開始、7月29日胸部X線上で肺腺癌の著大な改善を認める。7月31日呼吸困難、湿性ラ音あり、胸部X線・CT上斑状すりガラス影を認める。酸素吸入、ステロイドパルス療法開始。KL-6=472。

* 8月1日イレッサ投与中止。その後呼吸状態、全身状態悪化し、腎不全、心不全症状をきたし、8月9日死亡。

結果3-2:UY氏 担当医の意見

「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。平成14年3月以降、抗癌剤投与なし。全経過中放射線治療歴なし。DLSTでイレッサは陰性であったが、DLSTの陽性率は高くない。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。ただしterminalの患者であり、こうしたファクターも加味されたのかもしれない。」

症例分析3: UY氏

イレッサ投与後、1週間で、肺腺癌の著明な退縮をみとめたが、10日目に呼吸苦、胸部レ線上すりガラス状陰影を認め、典型的な薬剤性間質性肺炎の疑いが大きい。今回KL-6は、著名な上昇を呈していないが、「KL-6の値と重症度は相関しない(今日の診断指針より)」

したがって、A社の主張するような感染性の疑いは否定できないが、臨床経過から見てイレッサを原因とする薬剤性肺障害がおこりそれが引き金となり多臓器不全をおこし、死亡したとみるのが妥当であろう。

結果4-1: NH氏 臨床経過

2002年2月、化学療法施行後も進行、stageⅣの腺癌と診断。5月25日、外来にてイレッサ投与開始。6月25日から発熱、29日に40度になり胸部X線で肺炎像を認め入院。酸素療法、抗生剤で改善せず、7月2日イレッサ投与中止。ステロイドパルス療法施行。

KL-6; 3450→5150→4890。

8月3日頃から間質性肺炎悪化、8月7日死亡。

結果4-2: NH氏 担当医の意見

「入院時の現症として、咳嗽、膿性痰は全く認めず、胸部X線所見は間質陰影であった。

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。」

症例分析4: NH氏

外来通院中にイレッサ投与を始め、約1か月で間質性肺炎となり、入院後39日で死亡となった症例である。

担当医、A社双方とも、因果関係を否定しておらず、イレッサを原因とする肺障害である。

【結果及び考察 2】

これらの死亡例のうち、A社が初めて医療機関から副作用報告を受けたのは7月5日（NH、イレッサ承認の日）で、A社は7月18日に国に対し1回目副作用報告を出している。

NHの死亡は8月7日だったが、A社が国に死亡報告をしたのは1ヵ月以上経過した9月17日であった。この事例では、国が7月18日に報告を受けた時点で、その後の経過を追跡調査させ、逐次報告させていれば、死亡の8月7日の直後に、イレッサによる急性肺障害の致死性を把握できたことになる。

【結果及び考察 3】

国が最初にA社から死亡例の報告を受けたのは8月6日(MN)であった。国は、イレッサの審査報告書(2002年4月18日付)[3]において、「本薬と間質性肺炎との関連性については、今後も市販後調査等を踏まえ慎重に検討していく必要がある」と記して注意喚起していたのだから、そうした問題意識を持ち続けて対処していれば、**8月6日の死亡例報告があった時点で、他に死亡例がないかの調査を強化し、それによって、8月9日迄の計5死亡例の報告把握も早期に出来て、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。**

【結果及び考察 4】

- 以下の2枚は片平が保存していた新聞記事で、A社の内部資料に、「8月2日には『添付文書改訂を行わなければ緊急安全性情報発出の可能性あり』と記している。」「同12日の会議内容の記録では『間質性肺炎の副作用報告が頻発』『アクションを取るべき』と態勢整備を促した。」との記載ありと紹介されている。
- この報道は、以上の我々の症例検討結果を補強するものと考えられる。

朝日新聞

©朝日新聞社 2003年

 〒104-8011 東京都
 発行所 中央区築地5丁目3番2号
 朝日新聞東京本社
 電話 03-3545-0131

警告2カ月前 副作用認識

抗がん剤イレッサ

文書改訂 米審査控え先送り

抗がん剤「イレッサ」に副作用死が多発した問題で、輸入・販売元のアストラゼネカ社(大阪市)が、米食品医薬品局(FDA)の諮問委員会の審査が終了するまで、医師に使用上の注意を喚起する添付文書改訂の意向を英国本社に伝えていなかったことが、内部資料や関係者証言でわかった。関係者は「米国での承認審査に影響を与えることを恐れたためだった」と証言。ア社は「本社に連絡をしなかったのは不適切だった」としている。(39面に関係記事)

内部資料は「イレッサ 間質性肺炎 社内での検討経緯」と題し、承認後の社内会議の記録やメールのやりとりをまとめたもの。これによると、ア社がイレッサの副作用である間質性肺炎などの異

変に気づいたのは発売から半月後の昨年8月上旬だった。8月2日には「添付文書改訂を行わなければならない緊急安全性情報(副作用を防ぐため製薬会社が医療機関などに出す情報) 発出の可能性あり」と記している。同12

キーワード

イレッサ問題 イレッサは02年7月、世界で初めて日本で承認され、現在も承認は日本だけ。「副作用が少ない」との前評判から、発売直後から多くの患者に使われ、副作用による死亡が相次いだ。主な副作用は、肺胞壁などの組織に炎症が起きる間質性肺炎や急性肺障害。2月末までに厚労省に177人の死亡が報告された。使用患者は日本だけで推定約2万5千人。

添付文書改訂の方針と、そのための英国本社との

交渉が決まった。18日に社内改訂作業部会で間質性肺炎を「重要な基本的注意」の項目に格上げする案を作成したが、改訂に必要な英国本社との交渉は先延ばしされた。関係者によると当時、FDAの抗がん剤諮問委員会(ODAC)が24日に開かれることがわかっていて、薬の承認に重要な役割を果たす機関で、委員会の答申を受けてFDAが承認する流れ。ア社は27日に安全性委員会を設け、本社に添付文書改訂の意向を示しており、この間、棚上げされたことになる。

当時の会議録をまとめた社内メールには13日時点で「現在US(米国)で審査中であることを考えると本社は素直に(添付文書改訂に)同意しないかもしれませんが。そちらの交渉も並行して進めていた方がいい」と提案されている。

日の会議内容の記録では「間質性肺炎の副作用報告が頻発」「アクションを取るべき」と態勢整備を促した。厚生労働省の指示で添付文書を改訂した2カ月前のことだ。

ア社が副作用頻発の危険性を認識したのは9月11日の社内会議とみられていたが、これより1カ月早かった。

9月11日の会議では、

担当幹部はこのメール

に対し「24日のUSでの審査までは本社にはアクションを起こさない方がよい」との議論の末、安全性委員会の結果をもってHQA(英国本社)へ打診する、という結果であったと理解している」と返信している。

患者よりも米の承認

アストラゼネカ社 注意喚起促す声黙殺

昨年8月「副作用死」6例 すでに緊急会議

メールなどアストラ社の内部資料は、昨年7月5日にイレッサが国内で承認された約1カ月後、8月2日の動きから始まる。副作用報告が出始めた時期だ。

「9月中旬に添付文書の改訂を行わなければ緊急安全性情報発出の可能性あり」

その後、死亡例が相次ぐ。8月12日に「管理者及び安全性情報担当者のプロダクツ会議」が招集された時点で、副作用死の疑われる症例は6例だった。この会議で、間質性肺炎の症例に関する調査が決まった。

同20日には加藤益弘副社長が会議を招集。安全性情報部のメンバーによるイレッサと副作用の因果関係を特定するための詳細調査が決まった。ところが、8月末を

9月 英本社への報告 同「審査後」と決定

内部資料には、9月13日に安全性情報部のメンバーから、添付文書改訂の担当幹部にあたるメールがある。

「その日の（英）本社との交渉も並行して進めていきたいのですが、担当者同士のやりとりですぐ、簡単に拒否されてしまいうるようです。加藤さん（副社長）から本社を説得してごま

イレッサ 対策遅れ

のか。内部資料を読み進めると、細心の注意が必要な抗がん剤の安全対策が後手に回った経緯が浮き彫りになる。

（一面参照）

ける副作用に懸念が迫っていることを懸念する安全性情報部の幹部の発案で緊急招集された。

この会議で、添付文書改訂の選択肢が示され、「改訂の必要性、または改訂案について検討する」との方針が決まった。並行して英国の本社と改訂のための交渉を進めることが確認された。

「英）本社との交渉を急押しする内容だ。」

ところが、9月18日の添付文書改訂作業部会では、改訂の必要性については全員一致で合意したものの、9月24日の米食品医薬品局（FDA）の抗がん剤諮問委員会（ODAC）までは英）本社に連絡しないことで合意していた。

9月27日の安全性委員

会後、ようやく、「日本法人は添付文書の改訂を検討することを決めました。至急、ご検討下さい」とメールを送った。その翌日、英）本社はアストラ社の決定に異議を唱える回答を送ってきた。

「社内の手続き上、S ERM（英）の本社で安全性情報を検討する会議）において検討し、承認されなければ厚労省に添付文書の改訂を提案すべきではないと考えております」

アストラは慌てた。交渉は進行中と考えていた安全性情報部の担当者が、交渉担当者に聞いた。9月13日の段階でH Q 英）本社との交渉開始をお願いしてしました。交渉の経緯について教えていただけますか」

「18日の作業部会では、9月24日のUS（米）国での審査まではH Q にアクションを起こさなければよいとの議論のH Q 英）本社の安全委員会の結果をもってH Q へ打診するという結果であったと理解しています」

10月 国から呼び出し やっと善処合意

10月4日、厚労省安全対策課から「来週早々（8日）にも出願された」と連絡が入った。ア

社は直ちに本社に「至急、（添付）文書改訂の是非を」検討していただきたい」とメールした。

10月7日に本社とアストラの間でテレビ会議が開かれ、「添付文書改訂の対応は検討中」と回答することになった。

翌8日のヒアリングでは、厚労省側も改訂は指導しなかった。だが10日に再びアストラの担当者呼び出し、緊急安全性情報の配布と添付文書の改訂を指導した。この日の夜、再びビデオ会議を開き、ようやく添付文書の改訂を合意した。改訂を検討し始めてから、2カ月以上がたった。た。

【結 論】

イレッサの市販後、急性肺障害等の致死的副作用に対する対策は、

- 1) 10月15日の「緊急安全性情報」の発出と添付文書の改訂、
- 2) 12月25日の使用病院・医師の制限等の対策

と、2度にわたり行われた[1]が、今回の症例検討の結果から、そうした安全対策は、遅くとも8月の段階で立案・実施することが出来たと考えられる。

文献・URL

1. 片平洌彦編「イレッサ薬害 判決で真実は明かされたのか」桐書房、41頁、2013.
2. 厚生労働省ゲフィチニブ安全性問題検討会
(2002年12月25日)資料No.11
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/s1225-10.html>(2013年5月10日アクセス)
3. イレッサ審査報告書44頁、2002年5月9日。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/dl/s1225-10c7.pdf>(2013年5月10日アクセス)