

薬害イレッサが私たちに問いかけているもの
—承認審査の実態と医療現場での医薬品評価について—

協立医師協同組合 小池盛明 中村喜一郎
株式会社エイトライフ 八田加奈子 宮地 典子

第9回 全日本民医連学術・運動交流集会（2009年10月2日、群馬県前橋市）

発表者：宮地 典子（株式会社 エイトライフ）

薬害 イレッサとは ①

- 2002年7月5日 **世界に先駆けて日本で承認を受けた肺ガン治療薬**
- 一般名「ゲフィチニブ」内服薬 1錠 6,774円
製造・販売 アストラゼネカ社
- **特定療養費制度の薬での適応第1号(1錠9,000円)**
- 特定の分子(上皮成長因子受容体**EGFR**)をねらい打ちする(**分子標的治療薬**)として、「**副作用が少ない、夢の新薬**」として発売1年前からインターネット、ジャーナルなどで紹介
- **優先審査対象とされ、第Ⅱ相試験結果のみで、5ヶ月あまりで承認**

イレッサの特徴をまとめました。

この年の4月から導入された**特定療養費制度の薬での適応第1号**として、薬価収載前に1錠9,000円で使用開始されました。

優先審査対象とされ、本来臨床試験第Ⅲ相をもって審査すべきところ、**第Ⅱ相試験結果のみで、5ヶ月あまりのかつてない短期間の審査で承認**されました。

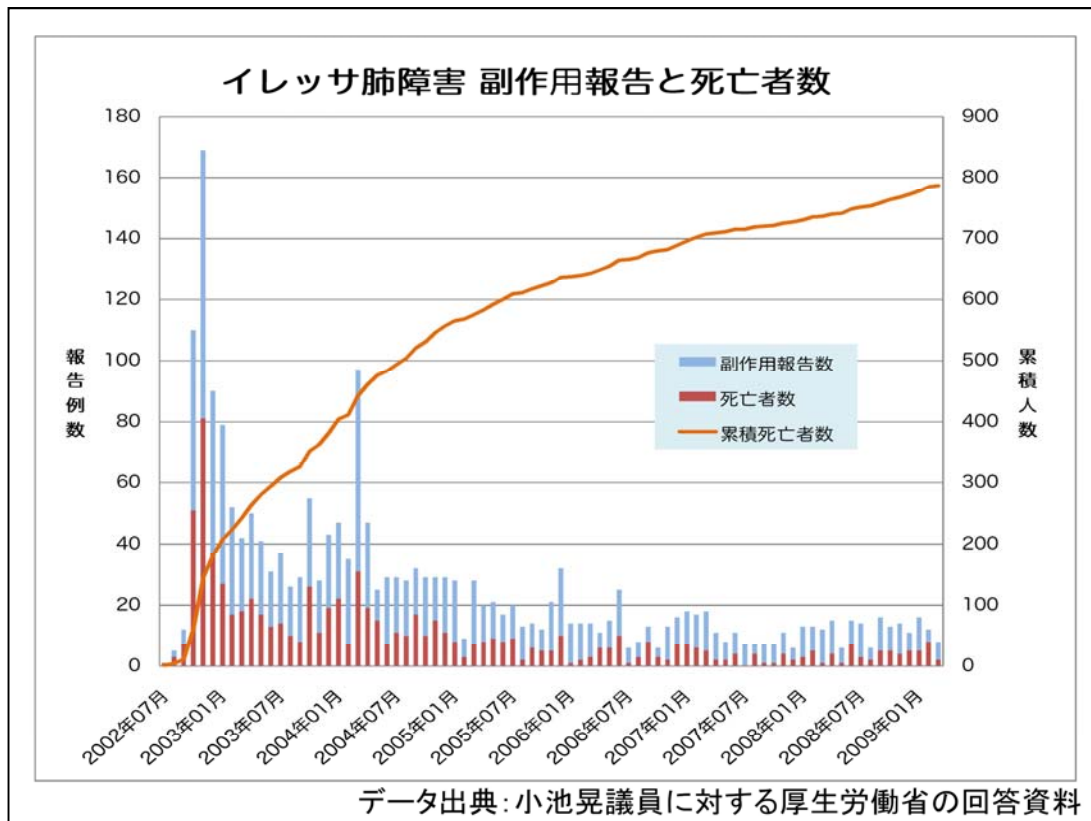
薬害イレッサとは ②

- 過大な宣伝→薬価承認後、2ヶ月で9,000人に使用
- 発売直後から副作用死亡報告相次ぐ 抗癌剤として未曾有の被害
- 薬価収載の1.5ヶ月後に「緊急安全性情報」発令
間質性肺炎等の患者26名、死亡者13名が公表され、その2ヶ月後には肺炎等358名、死亡者114名に達する
- 第Ⅲ相臨床試験の結果(2004年12月)、プラセボと比較して生存期間延長を証明できず、EUで申請取り下げ、FDAは新規使用を禁止
- 日本は、今なお死亡者が年間40名近く発生、2009年3月末787名に

発売前の過大な宣伝は、医師、患者双方の期待を醸成し、薬価承認後、2ヶ月間で9000人に使用されるという状況が生まれました。

副作用死が相次いで報告され、薬価収載1.5ヶ月後に「緊急安全性情報」発令、3.5ヶ月で死亡者114名に達しました。

その後実施された第Ⅲ相臨床試験では生存期間延長を証明できなかったにもかかわらず、日本はなんら規制せず、2009年3月末で死亡者787名に達しています。



厚労省が発表した肺障害による副作用報告数と死亡者数の推移を示します。
 初期の数ヶ月間の急上昇があり、緊急安全性情報発令後減少するものの、2004年12月のガイドライン発表までは年間100名以上、その後50名前後の死亡者数が続いています。

間質性肺炎等による死亡報告数

期間	死亡者数(人)	累計死亡者数(人)
～2002年12/13	114	
～2003年4/22	132	246
～2004年3/23	198	444
～2005年4/22	144	588
～2006年3月	55	643
～2007年3月	63	706
～2008年3月	28	734
～2009年3月	53	787

年間の死亡者数の数値を示しています。

2008年に28名まで減少しながら、再び53名に増えていますが、遺伝子変異陽性者での効果に注目され、再び使用者数が増えている背景が予想されます。

副作用死亡報告数の比較 (2004年度 抗がん剤 肺がん患者の報告に限定)

パクリタキセル	16
ドセタキセル水和物	16
シスプラチン	4
塩酸ゲムシタビン	9

イレッサ 140

このような死亡者数について、他の抗ガン剤による副作用死亡報告数と比較すると、その甚大さがわかります。

何がこれだけの被害をもたらしたか？

1. 5ヶ月あまりのスピード承認・・・世界初 ずさんな審査

- ・ 審査段階の有効性・安全性の問題を承認段階で軽視

2. 市販後の多数の副作用死の発生に対し迅速対応せず

3. 承認条件である臨床試験結果で延命効果を証明できなかったにもかかわらず、規制せず

- ・ 現場では、QOLの改善、腫瘍縮小などの結果が得られる症例があり、使用継続を容認。

4. 承認前から積極的な広告宣伝による過大な期待醸成

- ・ 企業、専門医、厚労省の三位一体 過去の薬害発生と同一構造
- ・ 安全問題検討会、ガイドライン作成に関わるメンバーの多くが、臨床試験に関与し、企業から多額の報酬や研究費を受けていた。

何がこれだけの被害をもたらしたのでしょうか。

ずさんな審査承認、副作用死への無策、延命効果が証明できないにもかかわらず規制しなかったこと、承認前からの広告宣伝に、過去の薬害発生と同一の、企業、専門医、厚労省の三位一体構造が考えられます。

スピード承認にみられる重要な問題点 ①

1. 適応(効能・効果)について承認時に拡大

申請:「非小細胞肺癌」

審査:「**化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌**」等適切な対象に限るべき。術後補助療法に関して、臨床試験結果を踏まえ慎重に判断すべき

承認:「**手術不能又は再発非小細胞肺癌**」とし、使用上の注意にて

(1)化学療法未治療例における有効性および安全性は確立していない。

(2)術後補助療法における有効性および安全性は確立していない。

これらの原因の内、特に審査の実態に焦点を当て、イレッサの承認審査報告書の審査内容を分析しました。

第1は、承認された適応の問題です。

企業は、「非小細胞肺癌」を適応症として申請しました。

しかし、実際の臨床試験は、抗癌剤使用後の二次ないし三次治療でしか行われていません。

審査では、臨床試験を実施した対象にしぼるべきことを指摘しましたが、

承認結果は企業側の回答をそのまま認め、化学療法未治療例や術後補助療法に関しては、「有効性、安全性は確立していない」と「使用上の注意」に表記することで良しとしてしまいました。

適応拡大による被害



「副作用とみられる死亡例のうち... 3分の1はイレッサが、最初に使った抗がん剤だった。」

その結果、現場では、未治療例への使用や併用療法等、科学的根拠を欠く使用による被害拡大につながりました。

適応を拡大して認めたことの重大性と同時に、私たちは、「有効性、安全性は確立していない」というおきまりの文言が、いかに重要な内容を含む注意書きであるかを認識しなければなりません。

スピード承認にみられる重要な問題点 ②

2. 用法用量の妥当性について

申請: 1日1回250mgを経口投与

審査: 間欠投与(14日間連日・14日間休薬)としない理由
は?

無作為化比較試験による連続投与との比較検証が必要

承認: 1日1回250mgを経口投与

次に、用法用量に関する指摘事項です。

第Ⅰ相試験は、14日間ごとの間欠投与が行われましたが、第Ⅱ相試験は連続投与で実施されました。

審査では間欠投与としない理由を問い、連続投与との無作為化比較試験による検証が必要であることを指摘していますが、結果的には連続投与で良しとしてしまいました。

スピード承認にみられる重要な問題点 ③

3. 国内外での奏功率の差について

審査: 国際共同第2相試験で日本と海外での患者背景が大きく異なる
新たなブリッジング試験の結果も十分吟味する必要がある。

結論: 本薬の有効性を支持するものであると考える。

4. 正常臓器に対する影響について

審査: 正常細胞でのEGFRを阻害した場合の有害事象を考察せよ

企業: 皮膚, 消化器系, 眼, 生殖器系, 呼吸器系, 泌尿器系に局在するが、これら臓器における副作用は重大ではない

結論: 添付文書上での具体的記載方法について検討を要する

5. 角膜への影響について

審査: 角膜への影響について長期投与試験の結果を踏まえ検証する必要がある。

企業: 使用上の注意で注意喚起することで大きな問題を引き起こすことはない。

結論: 市販後調査等を踏まえ今後も慎重に検証を続ける必要がある

次には、臨床試験の科学的根幹にかかわる患者背景に関する指摘です。

ブリッジング試験の奏功率は日本と海外で差が大きく、患者背景が大きく異なることが原因だと、この試験を完全なブリッジング試験として位置付けることは困難と指摘しました。本来なら、さらなるブリッジング試験結果を待つべきところを、審査結果は本薬の有効性を支持すると結論づけてしまいました。

次に、正常臓器への影響に関する指摘で、肺傷害をはじめとする重大な副作用に関する部分です。

審査では、正常細胞のEGFRを阻害した場合の有害事象についての考察を求め、

企業は、皮膚, 消化器系, 眼, 呼吸器系等の組織にEGFRが局在するが、これら臓器における副作用は重大ではないと回答しました。

審査結果は、臨床試験ではこれら臓器の有害事象出現率が高く、死亡率も18%にのぼるにもかかわらず、添付文書上の記載の問題として結論付けてしまいました。

正常細胞のEGFRの存在とその阻害作用がもたらす副作用の重大性に関して、現場ではほとんど認識されていなかったのではないのでしょうか。

5. 特に角膜のEGFR阻害作用がもたらす影響については、長期試験結果での検証が必要であると指摘していますが、結論は市販後調査に委ねるとして処理されてしまいました。

スピード承認にみられる重要な問題点 ④

6. 間質性肺炎との関連性について

審査：国内3例、海外4例の間質性肺炎の発症について
…関連性を否定できない。

企業：本薬との関連の可能性を否定はできないが、現時点では直接的な証拠が得られていないことから、これらの報告は病勢の進行に伴うもので、本薬が誘導する可能性は低い

結論：本剤との関連性を否定できない。国内外で死亡が認められている間質性肺炎については、今後も市販後調査等を踏まえて慎重に検討していく必要がある。添付文書において「重大な副作用」として注意喚起すべきである。

さて、最も注目される間質性肺炎に関する議論です。

審査側は、間質性肺炎の発症例に注目し、関連性を否定できないとして追求しました。

企業側は、「本薬との関連性を否定はできないが、直接的な証拠が得られていないことから、これらの報告は病勢の進行に伴うもので、本薬が誘導する可能性は低い」と答えています。

間質性肺炎による死亡例について関連性を否定できないとしながら、それ以上の追求をせず、市販後調査に委ね、添付文書記載を「重大な副作用」としての注意喚起にとどめてしまいました。

厚労省が見過ごした重篤な肺障害副作用に関する報告例

症例番号	患者	副作用名	重篤性	転帰
丙B3-54	51歳女性	呼吸不全	死亡	死亡
丙B3-63	55歳男性	呼吸不全	死亡のおそれ	未回復
丙B3-67	38歳女性	肺浸潤NOS	死亡のおそれ	不明
丙B3-79	68歳女性	呼吸不全	死亡のおそれ	回復
丙B3-115	68歳女性	呼吸困難NOS	死亡	死亡
丙B3-132	54歳男性	呼吸困難NOS, 肺出血	死亡のおそれ	未回復
丙B3-140	63歳男性	肺浸潤NOS, 呼吸不全	死亡	死亡
丙B3-152	39歳女性	肺浸潤NOS, アレルギー性胞隔炎	死亡のおそれ	未回復
丙B3-164	62歳女性	呼吸不全, 乳酸アシドーシス	死亡	死亡
丙B3-172	73歳女性	肺浸潤NOS	死亡	死亡

イレッサ訴訟原告準備書面より

さらに、厚労省が安全性を軽視して、承認を急いだことを示す内容として、審査中に企業から報告されたこのような10例の重篤な副作用事例が無視されたことも明らかになっています。

スピード承認にみられる重要な問題点 ⑤

7. 国内外での有害事象の発現状況の違い・安全性について

審査:国際共同第Ⅱ相試験における有害事象の種類・頻度の違いについて患者の背景因子が異なる群間で安全性を比較検討することは困難である。
安全性においても**新たなブリッジング試験において再度十分検討する必要がある。**

企業:医療環境の違い, 全身状態が良好であったため

結論:癌原性、人種差の副作用差、検出困難な副作用の発生機序の解明等について検討結果を待つ。その他については**毒性学的に大きな問題はない。**
安全性を慎重に検討した結果、**難治性疾患である化学療法既治療の非小細胞性肺癌に対する臨床的有用性を損ねるものではない。**
国内症例における**使用経験が150例程度と少数であることから…肝機能障害者および腎機能障害者に対する市販後特別調査案の提出を求めている**

有害事象の違いについても、患者の背景因子が異なる試験で比較検討することは困難とし、新たな試験による検討が必要であることや、国内症例における使用経験が150例と少数であることを問題にしながら、臨床的有用性を損ねるものではないと結論付け、市販後調査にゆだねる結果に至っています。

以上のような分析から、審査段階で、さらなる試験結果を待つことの必要性や有害事象に関する問題点を指摘しながら、承認を急ぎ、問題点は市販後にゆだねるとした実態が浮かび上がりました。

安全対策の遅れ

- 緊急安全性情報発令 2002/10/15
添付文書改訂…警告欄記載 以後、現在まで18版改訂
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**。臨床症状の観察。定期的に胸部X線検査を行うこと。本剤の副作用について患者に説明する
適応に関する規制や警告なし
- ゲフィチニブ安全性問題検討会 2002/12/25 2003/5/2
- ゲフィチニブ検討会 2005/1/20 2005/3
- 日本肺癌学会ガイドライン 2005/3/15 2005/7/25
厳密な適応・投与中の注意・急性肺障害等への対応等を明記
(作成委員の多くが臨床試験に関わり、企業からの報酬・研究費を受領していた)

安全対策の遅れに関しては、まず、緊急安全性情報を発令しながら、適応に関する規制や警告はありませんでした。

その後、死亡例の急速な上昇に対応してゲフィチニブ安全性問題検討会を開催。2004年には、延命効果が証明されない中、厚労省はガイドラインの作成を肺癌学会に要請し、4回の検討会が開催されましたが、承認を見直す等の根本的対応はされませんでした。そのメンバーの多くが臨床試験にかかわり、企業から多額の報酬を受けたていたことも明らかになっています。

間質性肺炎・肺障害報告に関する企業判定

副作用報告における担当医と企業の因果関係判定の相違
(2002年9/2～11/18に企業から厚労省に報告された44例)

		企業の判定			
		あり	疑い	なし	合計
担当医の判定	因果関係				
	あり	1人 (9%)	10人 (91%)	0	11人 (25%)
	疑い	0	25人 (76%)	8人 (24%)	33人 (75%)
	なし	0	0	0	0
合計		1人 (2%)	35人 (80%)	8人 (18%)	44人 (100%)

日本薬学会第129年会(2009.3.27)発表

演者らは、市販直後に報告された間質性肺炎・肺障害報告例について、担当医の判定と企業判定の相違を調査しました。

担当医が因果関係有りとして報告した11人について、企業が因果関係ありと認めたものは1人だけでした。また医師が疑いとした33人のうち、8人を因果関係なしと判定していました。

担当医が副作用として報告した事例に対して因果関係を認めようとしない企業の姿勢が明らかになりました。

第Ⅲ相臨験結果

	INTACT1	INTACT2	ISEL	SWOG 0023	国内第 Ⅲ相	INTERE ST	IPASS
対象薬	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	ドセタキセル	ドセタキセル	カルボプラチン/パクリタキセル
時期	2000/5 ～ 2001/3	2000/5 ～ 2001/4	2003/7 ～ 2004/8	2005/5 14中止	2003/9 ～ 2006/1	2004/3 ～ 2006/2	～ 2007/10 /12
規模	1093名	1037名	1692名	263例	490例	1466例	1217例
併用/ 単剤	併用	併用	単剤	単剤	単剤	単剤	単剤
治療歴	ファースト	ファースト	セカンド サード	サード	セカンド サード	セカンド サード	ファースト
結果	生存期間延長せず	生存期間延長せず	生存期間延長せず	改善可能性なく中止	非劣性証明できず	非劣性を証明	優越性を示す

本来抗癌剤の有効性を明らかにするためには、第Ⅲ相臨床試験による延命効果の証明が必要です。

これまでに実施されたイレッサに関する第Ⅲ相臨床試験結果を示します。

INTACTの結果の公表は日本での承認の1ヶ月後であり、公表前に承認に持ち込もうとした意図が伺われます。

ISELの結果を受け、EUではアストラゼネカ社自ら申請を取り下げました。また、FDAはSWOG試験後、新規使用を禁止しました。

日本は、承認条件であった国内第Ⅲ相試験結果でも非劣性を証明できなかったにもかかわらず、何ら承認を見直すことはしませんでした。

IPASSの結果から、遺伝子変異陽性例での有効率が高かったとしていますが、無増悪生存期間という代替指標でしか評価されていません。

これだけの臨床試験にかかわらず、延命効果は未だ証明されるに至っていません。

V1532試験(承認条件 国内第三相臨床試験)

【承認条件】1. 手術不能又は再発性非小細胞性肺癌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

- セカンドライン又はサードラインの患者(490人)
- イレッサとドセタキセルの生存期間を比較



2007年2月

全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する**非劣性を証明できず**

厚労省は、承認時の問題点を検証する為に、承認条件として市販後の臨床試験を義務づけました。承認条件は添付文書の最後に明記されており、臨床現場で新薬を使用する上では、承認段階の問題点を推測する重要なチェック事項の一つと考えます。

この結果は、市販後5年を経てようやく発表されました。しかも、比較試験で延命効果無しという結果にかかわらず、承認の見直しの判断は下されませんでした。

イレッサ経過と被害実態				
年月日	日本国内の動き	海外の動き	治験	副作用被害
2001.7.30		FDAへ承認申請		
2002.1.25	承認申請			
2002.7.5	承認(世界初)			
2002.7.16	販売開始			
2002.8.19			INTACT報告(延命効果なし)	
2002.8.30	薬価収載			
2002.10.15	緊急安全性情報			間質性肺炎等26例 うち死亡13例
2002.12.13				間質性肺炎等358例 うち死亡114例
2002.12.25	第1回ケフィニフ安全性問題検討会			
2002.12.26	添付文書改訂(4W入院・警告等)			
2003.2.11		EUへ承認申請		
2003.4.22				間質性肺炎等616例 うち死亡246例
2003.5.2	第2回ケフィニフ安全性問題検討会			
2003.5.5		FDAイレッサ承認		
2004.3.23				間質性肺炎等1151例 うち死亡444例
2004.7.9	プロスベクティブ調査報告(間質性肺炎5.8% 死亡率2.3%)			
2004.12.17		FDA声明(回収するか他の規制措置をとる)	ISEL初回解析	
2004.12.28				間質性肺炎等1473例 うち死亡583例
2005.1.4		EUへの申請取り下げ		
2005.1.20	第1回ケフィニフ検討会			
2005.3	第2~4回ケフィニフ検討会		ISEL最終解析	
2005.3.15	日本肺癌学会 がイトライン			
2005.4.22				間質性肺炎等1555例 うち死亡588例
2005.5.14			SWOG中間解析	
2005.7.25	がイトライン改訂	FDA新規患者 原則禁止		
2006.3				間質性肺炎等1631例 うち死亡643例
2007.2.1	国内臨床試験で延命効果なし			
2007.3				間質性肺炎等1797例 うち死亡706例

臨床試験からこれまでの経過を海外の動きと対比させた一覧表です。

過去の薬害と同様、副作用に関する日本の無策さと被害の甚大さがあきらかではないでしょうか。

日本の薬害の歴史

事件名	日本での承認	危険性予知・警告	日本での措置時期	被害者数
サリドマイド	1958年1月	1961年11月18日	1962年9月13日 (回収終了は1年後)	309人 (900人?)
スモン (キノホルム)	1929年	1935年	1970年9月	11,127人
薬害エイズ (第Ⅷ因子)	1978年(承認)	1982年7月(CDC)	1985年7月	1,438人 (血友病)
ソリブジン	1993年9月3日	1989年7月	1993年11月	17人死亡
薬害ヤコブ	1973年7月	1978年12月 1987年6月(米国)	1997年3月	135人
薬害C型肝炎 (フィブリノーゲン)	1964年	1963年(内藤論文)	1998年(適応限定)	10,594人
薬害イレッサ	2002年7月	2001年(治験で認知)	2002年12月(制限) 現在使用継続	787人死亡

片平湧彦: "薬害の歴史" からみた薬害防止策の基本とその具体策 (第一報) " 社会医学研究より引用一部補記

日本で繰り返された薬害の歴史で共通することは、承認を前後して危険性の予知が可能であったにもかかわらず、対処した時期の遅れ、そのことによる被害者の多さです。

イレッサは未だ規制されておらず、被害者数はさらに増え続けることが予想されます。

承認審査の実態と 市販後に明らかになった有害性から学ぶこと

1. 国と製薬企業の責任を明確にする
2. イレッサの承認を見直す
3. 抗癌剤による副作用死の救済制度創設
4. 責任を現場に転化する審査承認のあり方を正す
5. 新薬に関して、患者の立場に立って厳密に評価し直す作業が不可欠
6. 薬害イレッサによる被害の深刻な実態を知る。被害者の声を聞く活動、被害者支援の活動強化

以上から、承認審査と市販後を通じて明らかになったことをまとめました。

特に、臨床試験での問題点を市販後に委ね、責任を現場に転化する審査承認のあり方の問題

そして、新薬に関して、添付文書の裏側を見抜き、審査報告書の内容を吟味し、評価し直す作業が不可欠であることを強調したいと思います。