

# 薬害イレッサ事件とは

---

イレッサ: 非小細胞肺癌用抗がん剤(アストラゼネカ社)

- 2002.7 承認
  - 世界初の承認
  - 5ヶ月あまりのスピード審査
  - 事前宣伝→「夢の新薬」
- 発売直後から副作用死亡報告相次ぐ
  - 間質性肺炎～呼吸困難による「生き地獄」
  - 2009.9末現在で死亡報告799人(他剤で例なし)
- 2002.10 緊急安全性情報(死亡13人に達した時点)
- 添付文書改訂の繰り返し(現在19版)

# 相次いだ副作用死亡被害

---

- 承認からわずか7年足らずの間に、**799人**もの副作用死亡報告(2009.9末現在)
  
- 特に、市販直後の前例のない被害状況
  - 2002年(7~12月)      **180人**
  - 2003年                      **202人**
  - 2004年                      **175人(累計557人)**

\* 肺がんの標準治療薬：死亡報告は年10人前後

# 訴訟で明らかになったこと

---

## 1 イレッサ薬害の要因

- 有効性と安全性に対するずさんな審査
- 承認時の安全対策を怠った
- 広い適応で承認した
- 市販後の規制の遅れ

## 2 現在の知見で、イレッサには日本人への有用性が認められないこと

- 有効性: 7年経過しても確認できない
- 危険性: 高度の危険性がある

# 1. イレッサ薬害の要因



- ① 杜撰な審査
- ② 承認時の安全対策の懈怠
- ③ 安易な適応の拡大
- ④ 市販後の規制の遅れ

# 要因① 杜撰な審査

---

- 世界初の承認なのに、審査わずか5ヶ月



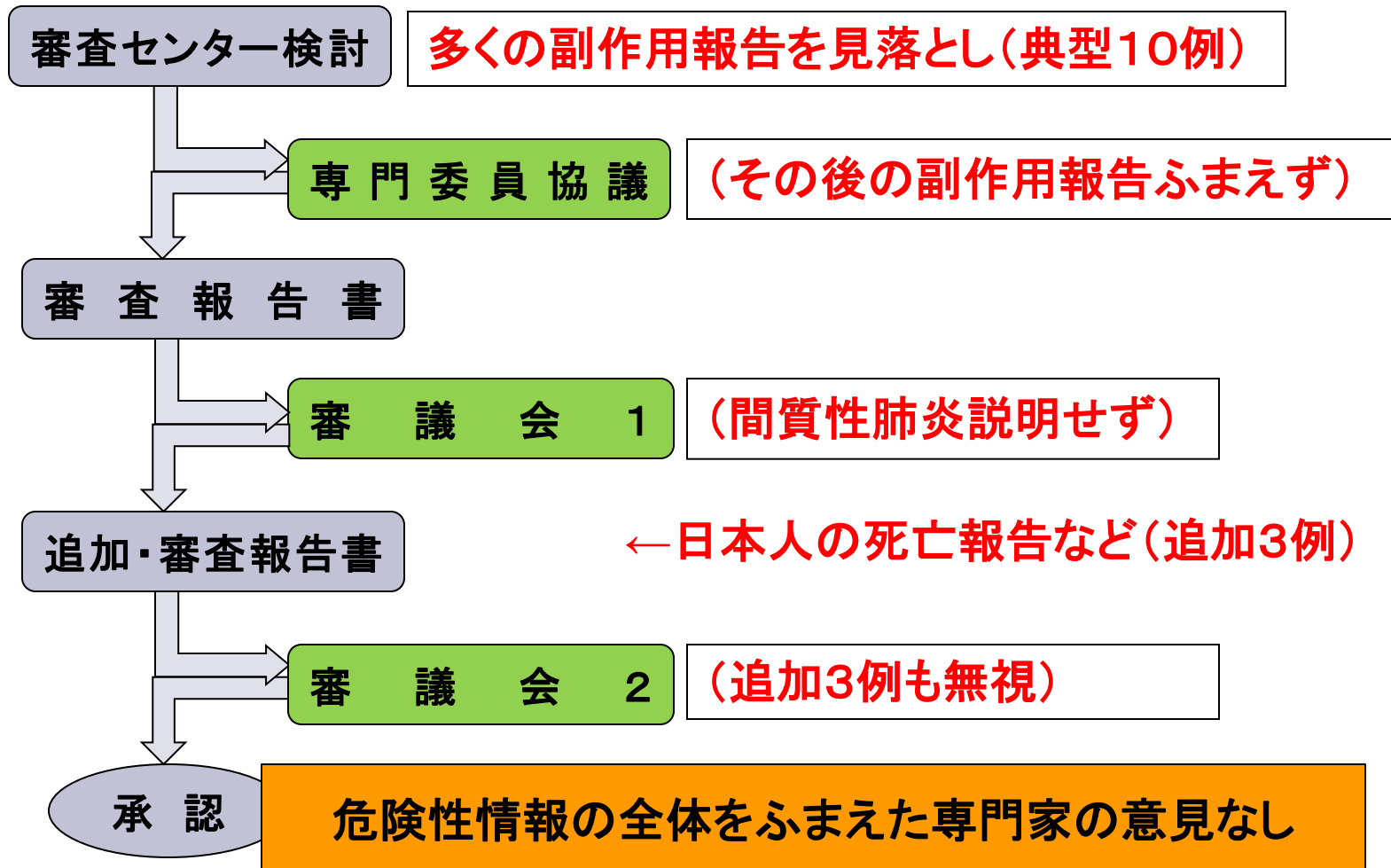
(副作用を認めない被告会社の姿勢)

- 多くの副作用症例の見過ごし
- 審議会で間質性肺炎を説明せず
- 審査中の日本人連続副作用(死亡)報告を無視

# 見過ごされた副作用(典型10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

# 被告国の主張の誤り： 「専門家の意見を反映した承認審査」



## 要因② 承認時の安全対策の懈怠

---

- 添付文書での十分な警告表示なし
  - 被告会社の積極的な事前宣伝広告
  - 現場の期待と致命的間質性肺炎への警戒低下
  - これに対して、極めて不十分な添付文書
  
- \* 全例登録調査、使用医師・医療機関の限定などの安全対策もなし



# 被告会社の宣伝広告の特徴

## 内容

- 有効性を強調
- 副作用が少ないことを強調
- 間質性肺炎に触れない

## 方法

- あらゆる関係者を対象に  
(医師・患者・マスコミ)
- あらゆる媒体を使い
- 学術情報の提供を装い  
(専門家を使う)
- 承認前から

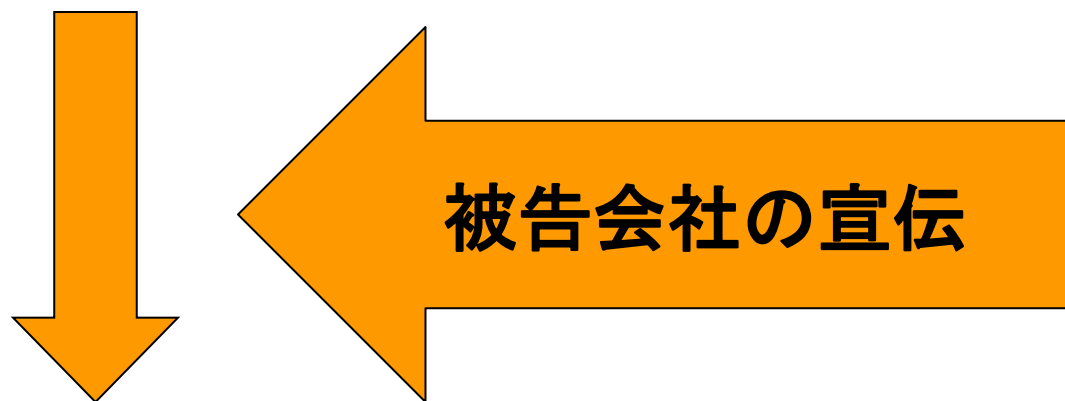


# イレッサへの期待と副作用の認識

---

## □ 「分子標的薬」:

がん細胞に特異的に作用、副作用が少ない



現場：致命的な間質性肺炎への警戒欠如  
「夢の薬」

# 極めて不十分な初版添付文書

## 初版

IRB-150  
●2007年12月改訂(第14版)  
●2007年7月改訂

【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

【服用禁忌】(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)の回避等

【組成・性状】

1. 組成	イレッサ錠250
成分(含有量)	イレッサ錠250
賦形剤	乳糖、七水硫酸銅、クエン酸水素塩、ポビドン、メチルセルロース、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

製剤名	イレッサ錠250
剤形	黄色のフィルムコート錠
外径	約11mm
長さ	約5.5mm
重量	約5.5g
識別コード	IRSSA 250

【効能・効果】

【用法・用量】

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には投与しないこと)  
肝臓機能障害のある患者(本剤投与中に肝臓機能検査の上昇が認められている)の回避等、また、代謝及び排泄機能の低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性があること。

2. 重要な注意の事項  
(1) AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝臓機能検査の上昇が認められることがあるので、本剤投与中は1〜2ヶ月に1回、あるいは患者の症状に応じて肝臓機能検査を実施することが必要。また、血中の赤血球数及び血小板数が減少した場合には投与の中止を考慮すること。

3. 副作用  
副作用発現頻度が高い(4.4mg/kg/日投与)において、日本人患者に対する副作用発現割合(4.4mg/kg)に副作用が認めら

## 現在

IRB-150  
●2007年12月改訂(第14版)  
●2007年7月改訂

【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

【服用禁忌】(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)の回避等

【組成・性状】

1. 組成	イレッサ錠250
成分(含有量)	イレッサ錠250
賦形剤	乳糖、七水硫酸銅、クエン酸水素塩、ポビドン、メチルセルロース、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

製剤名	イレッサ錠250
剤形	黄色のフィルムコート錠
外径	約11mm
長さ	約5.5mm
重量	約5.5g
識別コード	IRSSA 250

【効能・効果】

【用法・用量】

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には投与しないこと)  
肝臓機能障害のある患者(本剤投与中に肝臓機能検査の上昇が認められている)の回避等、また、代謝及び排泄機能の低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性があること。

2. 重要な注意の事項  
(1) 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。  
(2) 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認められる場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与前に発生し、致死的な転帰となる例が多いため、少なくも投与前に4週間以上入院した患者に投与する場合は、急性肺障害等の重要な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。  
(3) 本剤の投与による急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症、肺動脈性肺高血圧、肺動脈性肺動脈狭窄、肺動脈性肺動脈狭窄の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎症候の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症、肺動脈性肺高血圧、肺動脈性肺動脈狭窄の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に投与する場合には特に注意すること。(併投与中の投与参照)  
(4) 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(併投与中の投与参照)  
(5) 本剤は、肺底化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては医師が十分に注意できる医療機関で行うこと。(併投与中)「重要な基本的注意」に留意すること。

【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

【服用禁忌】(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)の回避等

【組成・性状】

1. 組成	イレッサ錠250
成分(含有量)	イレッサ錠250
賦形剤	乳糖、七水硫酸銅、クエン酸水素塩、ポビドン、メチルセルロース、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

製剤名	イレッサ錠250
剤形	黄色のフィルムコート錠
外径	約11mm
長さ	約5.5mm
重量	約5.5g
識別コード	IRSSA 250

【効能・効果】

【用法・用量】


【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には投与しないこと)  
肝臓機能障害のある患者(本剤投与中に肝臓機能検査の上昇が認められている)の回避等、また、代謝及び排泄機能の低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性があること。

2. 重要な注意の事項  
(1) 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。  
(2) 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認められる場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与前に発生し、致死的な転帰となる例が多いため、少なくも投与前に4週間以上入院した患者に投与する場合は、急性肺障害等の重要な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。  
(3) 本剤の投与による急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症、肺動脈性肺高血圧、肺動脈性肺動脈狭窄の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎症候の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症、肺動脈性肺高血圧、肺動脈性肺動脈狭窄の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に投与する場合には特に注意すること。(併投与中の投与参照)  
(4) 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(併投与中の投与参照)  
(5) 本剤は、肺底化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては医師が十分に注意できる医療機関で行うこと。(併投与中)「重要な基本的注意」に留意すること。

## 警告欄

## 2. 現在の知見における イレッサの有用性



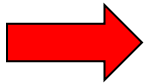

(①有効性)

# 抗がん剤の有効性について

---

- 第Ⅲ相試験での延命効果の証明が必要

(他の医薬品と違いⅡ相承認が許容されるが)

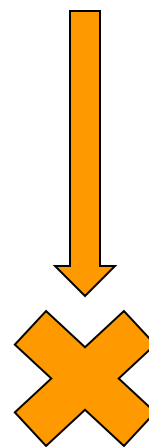
腫瘍縮小率 →   延命効果

- QOL改善・症状改善など副次的指標では、危険性とのバランスが肯定できない

# イレッサの第Ⅲ相試験

---

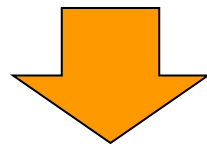
1. INTACT 1・2 (海外)
2. ISEL (海外)
3. SWOG0023 (海外)
4. V1532 (承認条件 国内)
5. INTEREST (海外)  
→ 同じデザインのV1532試験で失敗
6. IPASS (アジア)  
→ 絞った患者範囲・全生存についての統計解析未了



# V1532試験(国内 承認条件)

---

- 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
- 承認条件として行われた国内試験




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**



# 1. 現在の知見における イレッサの有用性



(②安全性)

# 大規模調査の結果

---

## □ プロスペクティブ調査

- 間質性肺炎等の発症率・・・5.81%
- そのうち死亡率・・・**2.5%**
- 間質性肺炎等からの死亡転帰・・・38.6%

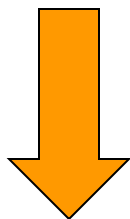
## □ ケースコントロールスタディ

- 間質性肺炎等発症のリスクは、化学療法投与例に対し、**3.23倍**
- とくに投薬開始後28日以内は、3.80倍

# EUでの動き

---

- 2005.1 ア社、承認申請を取り下げ  
(第3相ISEL試験の失敗)
- 2009.7 再承認申請に対して当局承認  
(INTEREST試験、IPASS試験結果に基づく)  
→遺伝子変異のある患者に絞り込んだ承認



- 日本人の適応患者への有効性なし  
(適応患者全体をカバーする試験計画なし)  
(遺伝子変異ない患者には効果ないことが明確に)

# まとめ(訴訟で明らかになったこと)

---

## 1 被害多発は国と企業の責任

- ずさんな審査
- 安易に適応を拡大
- 承認時の安全対策懈怠
- 市販後の規制の遅れ

## 2 日本人の適応患者に対する有用性なし

- 承認7年後の現在でも日本人への有効性証明できず
- 高い危険性が明確に

→再審査期限は2010年7月