

特別報告

薬害イレッサ事件

薬害イレッサ弁護団
関口正人

1

イレッサとは

- 非小細胞肺癌に対する抗がん剤
- 新たな作用機序 (EGFR阻害)
「分子標的薬」
- 「副作用の少ない安全な抗がん剤」として大々的に宣伝

イレッサの承認

異例のスピード承認

2002.1.25 輸入承認申請

2002.7.5 承認 (世界初)

2004.4 医薬品医療機器総合機構への承認審査業務の移管

相承認

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(2005年改訂前)

第 相試験

第 相試験・・・腫瘍縮小効果 → 承認
(小規模)

第 相試験・・・延命効果 **承認後**
(大規模)

イレッサの承認条件

「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さら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」

副作用被害の発生

承認直後から重篤な間質性肺炎・急性肺障害の副作用が多発

2002.7.5 承認

7.15 最初の死亡例報告

10.15 **緊急安全性情報**

26例発症 13例死亡

「がん細胞だけを狙い撃つ」

副作用報告死亡例数

2002年 180人 (7月~12月)
 2003年 202人
 2004年 175人 ……累計557人
 2005年 80人
 2006年 51人
 ……

**2010年3月末までに
810人の死亡例報告**

7

分からない「母数」

2005年1月 アストラゼネカ、04年12月28日現在の累積使用患者数を約**86,800人**と報告



2005年3月 約**42,000人**に訂正

8

承認審査段階での副作用症例

概観 (間質性肺炎症例)

- 審査報告書作成までに報告されていた副作用症例
 - 国内臨床試験からの3例 **(国内3例)**
 - 海外扱いでの副作用報告4例 **(海外4例)**
- 見過ごされた副作用症例
 - 承認までに196例
 - うち典型的肺障害10例 **(典型10例)**
- 追加報告された副作用症例 **(追加3例)**

9

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, アレルギー性肺臓炎	死亡のおそれ	未回復
丙B3-164	62歳女性	呼吸不全, 乳腺アシドーシス	死亡	死亡
丙B3-172	73歳女性	肺浸潤NOS	死亡	死亡

↑
「間質性肺炎」と書いてないため見落とし

10

副作用症例から分かる危険性

- 死亡率の高さ
 - 海外4例+追加3例 : 死亡例4名 **57%**
 - 見過ごされた典型10例 : 死亡例5名 **50%**
 - 日本人EAP2例 : 死亡例1名 **50%**
- 日本人での危険な発症傾向
 - 臨床試験からの発症すべてが日本人 (3/3)
 - 国内3例+海外4例+追加3例 : 日本人5例 (5/10)
 - 日本人5例ともに重篤ないし致死例

市販後の相次ぐ副作用
につらなるシグナル

11

副作用報告の審査での取扱い

- 国内3例を中心に関連性が検討されたのみ
- 海外4例については報告の存在が触れられたのみ
- 多くの症例が見過ごされた



審議会(医薬品第二部会)では、
間質性肺炎の説明すらし

有害事象の十分な検討の懈怠

- 臨床試験の有害事象死亡: 34 / 677人(5.0%)
うち副作用死亡例とされたのは2人(0.3%)のみ
- イレッサの急性肺障害例多数の見落とし
(大阪: 演証人再尋問)



詳細データ開示されず
判断の妥当性の検証不能

有効性

14

イレッサの第 相試験

1. INTACT 1
2. INTACT 2
3. ISEL
4. SWOG0023
5. V1532(承認条件)
6. INTEREST
7. IPASS

15

承認後の海外第 相試験

- INTACT 1, 2
既存抗がん剤への上乗せ効果
プラセボとの比較で延命効果に有意差なし
- ISEL
単剤でプラセボと比較し延命効果に有意差なし
- SWOG0023
化学放射線療法+ドセタキセル化学療法後にゲ
フィチニブを維持療法として投与
プラセボ群と比較し生存期間が大幅に短縮

16

V1532

- セカンドライン又はサードラインの患者
- 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



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

延命効果の証明に失敗

17

第 相試験

- プラセボ対照比較試験での度重なる失敗
- SWOG0023で示された生存期間短縮効果
- 国内承認条件試験(V1532)での失敗
- 副作用被害の多発



西條証人

「イレッサの統計学的有用性は
証明されていない」

18

INTEREST

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

↓

イレッサがドセタキセルに対する非劣性を示す

- ↕
- ? 日本人を対象としたV1532で失敗している
 - ? ドセタキセルの用量がV1532より多い

19

IPASS

- 腺がん、かつ喫煙歴のない、または軽度の喫煙歴を有する患者
- イレッサとカルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法を比較
- 無増悪生存期間を主要評価項目とする

↓

イレッサ群がカルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法群に対して優越性を示す

20

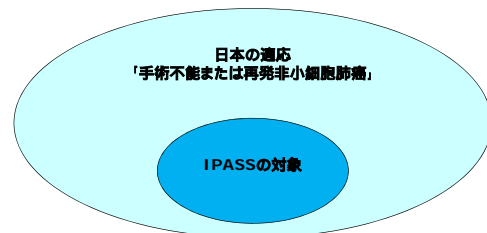
IPASS

- しかし、
- 無増悪生存期間は代用エンドポイント
 - 全生存期間の結果は未だ不明
 - 日本人症例数はV1532より少ない
 - 対象患者をイレッサの効果がより期待できる背景因子を有する患者(腺がん、喫煙歴なし)に限定
日本での適応全体をカバーしていない
 - EGFR遺伝子変異陰性群での腫瘍縮小率は1.1%

21

IPASS

IPASSの対象患者は日本の適応をカバーしていない



22

IPASS

- しかし、
- 無増悪生存期間は代用エンドポイント
 - 全生存期間の結果は未だ不明
 - 日本人症例数はV1532より少ない
 - 対象患者をイレッサの効果がより期待できる背景因子を有する患者(腺がん、喫煙歴なし)に限定
日本での適応全体をカバーしていない
 - EGFR遺伝子変異陰性群での腫瘍縮小率は1.1%

23

欧米の状況

- 2003.5.5 FDAイレッサ承認
- 2004.12.17 ISEL初回解析
FDA声明「回収するか、他に妥当な規制措置をとるかを決定する」
- 2005.1.4 アストラゼネカ
EUへの承認申請を自ら取り下げ
- 2005.5.14 SWOG0023中間解析
- 2005.6.17 FDA、新規患者への投与を原則禁止

24

欧米の状況

2009.7.1 IPASS、INTERESTに基づき
EUで販売承認

しかし

「成人のEGFR遺伝子変異陽性の局所進行または
転移を有する非小細胞肺がん」に限られる



EGFR遺伝子変異による患者の絞り込みを行わな
い適応(=日本の適応)では、承認を取得できない

25

日本の対応

- 2002.1.25 厚労省へ承認申請
- 2002.7.5 承認 **INTACTの結果待たず**
- 2002.8.19 INTACT結果報告
対応せず
- 2002.10.15 緊急安全性情報
- 2002.12.25 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会
- 2002.12.26 添付文書改訂 **警告欄記載**

26

日本の対応

- 2004.12.17 ISEL初回解析
- 2005.1~ ゲフィチニブ検討会開催
使用にあたり日本肺癌学会ガイドラ
インを参考にすべき旨を添付文書に
記載すること等を条件に、使用継続
認める …承認内容変更せず
- 2005.5.14 SWOG0023中間解析
- 2005.7.25 肺癌学会ガイドライン改定

27

日本の対応

- 2007.2.1 V1532初回解析発表
薬食審医薬品等安全対策部会
安全対策調査会 開催

28

V1532

- セカンドライン又はサードラインの患者
- 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**



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

延命効果の証明に失敗

29

日本の対応

- 2007.2.1 V1532初回解析発表
薬食審医薬品等安全対策部会
安全対策調査会 開催

「1又は2レジメンの化学療法歴を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、**ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない**と考えられた」

「副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、…**現在の安全対策を継続することが適当**である」

30

日本の対応

承認「条件」とは一体何なのか？

- いつまでにやらなければいけないのか？
承認から初回解析まで4年7か月
- 条件を充たさなかった場合の効果は？
延命効果証明に失敗するも
承認事項に変更なし

31

広告宣伝

32

アストラゼネカ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

33

医師を対象とした宣伝



「Medical Tribune」 2001年11月22日対談記事 国立がんセンター西條長宏医師

- 「延命効果が認められれば、ZD1839は**毒性も少ない薬剤**であるため、非小細胞癌の治療において、非常に有用な治療薬になるのではないかと考えています。」
- 「**分子標的治療薬は毒性があまり強くないため**、薬剤を投与する対象にならない患者さんにも投与されていて、そのような患者さんの死亡が報告されているのではないかと推測されます。ZD1839も**副作用が少ないために**、このような使い方がされてしまう可能性があることが危惧されます。」

35

「Medical Tribune」2001年10月25日対談 近畿大学医学部第4内科中川和彦他

「副作用では**皮疹**が非常に多く現れると言われていますが、**その他、何か注意すべき副作用はみられますか。**」

「その他の副作用としては、頻度はそれほど高くはないのですが、**下痢と肝機能障害**が挙げられます。ただし、投与をある程度中止すれば非常に速やかに改善しますので、臨床上あまり問題にはならないと思います。」

間質性肺炎には全く触れていない

患者を対象にした同意文書

これらの症状は、イレッサの服用を中止したり、他のお薬などで治療すれば回復しました。

肺の炎症によるかぜのような症状: 間質性肺炎(呼吸がしにくい)が報告されています

この同意書(イレッサ)の目的

この同意書は、患者がイレッサを服用する前に、イレッサの副作用(副作用)に関する情報を提供し、患者がイレッサの服用に同意するかどうかを判断するためのものです。

イレッサは、がんの治療薬です。がんの治療薬は、がんの増殖を抑えたり、がんの細胞を壊したりする働きがあります。イレッサは、がんの増殖を抑える働きがあります。

イレッサを服用すると、副作用が生じる可能性があります。副作用とは、薬の作用とは異なる、体に起こるさまざまな症状のことです。イレッサの副作用には、発疹、乾燥皮膚、かゆみ、下痢、嘔吐、食欲不振、疲労感、頭痛、めまい、目眩、視力低下、聴覚障害、味覚障害、嗅覚障害、声帯炎、喉痛、呼吸器感染症、間質性肺炎、肺動脈圧上昇、心臓病、腎臓病、肝臓病、骨髄抑制、貧血、血小板減少症、出血傾向、血栓症、アレルギー反応、免疫低下、感染症、がんの進行、がんの再発、がんの転移、がんの死、その他の副作用があります。

副作用の発生率は、服用する薬の種類や量、患者の体質や年齢、他の薬との併用状況などによって異なります。副作用の発生率は、服用する薬の種類や量、患者の体質や年齢、他の薬との併用状況などによって異なります。

副作用の種類	副作用の発生率	副作用の症状	副作用の対処法
発疹	約10%	皮膚のかゆみや赤み	抗アレルギー薬の投与
乾燥皮膚	約10%	皮膚の乾燥やかゆみ	保湿剤の塗布
かゆみ	約10%	全身のかゆみ	抗アレルギー薬の投与
下痢	約10%	排便回数が増える	下痢止め薬の投与
嘔吐	約10%	吐き気や嘔吐	嘔吐止め薬の投与
食欲不振	約10%	食慾が落ちる	食欲増進薬の投与
疲労感	約10%	体が疲れる	休息をとる
頭痛	約10%	頭の痛み	鎮痛剤の投与
めまい	約10%	めまいやふらつき	安静にする
目眩	約10%	目眩や視力低下	安静にする
視力低下	約10%	視力が落ちる	眼科医の診察を受ける
聴覚障害	約10%	聴力が落ちる	耳鼻科医の診察を受ける
味覚障害	約10%	味がわからない	味覚障害の改善薬の投与
嗅覚障害	約10%	臭いがわからない	嗅覚障害の改善薬の投与
声帯炎	約10%	声がかすむ	声帯炎の改善薬の投与
喉痛	約10%	喉の痛み	鎮痛剤の投与
呼吸器感染症	約10%	咳や痰	抗生剤の投与
肺動脈圧上昇	約10%	呼吸困難	呼吸器科の診察を受ける
心臓病	約10%	胸痛や息切れ	心臓科の診察を受ける
腎臓病	約10%	尿量の変化	腎臓科の診察を受ける
肝臓病	約10%	黄疸や腹痛	肝臓科の診察を受ける
骨髄抑制	約10%	血球数の低下	骨髄抑制の改善薬の投与
貧血	約10%	貧血による症状	鉄剤の投与
血小板減少症	約10%	出血傾向	血小板増進薬の投与
出血傾向	約10%	出血	止血剤の投与
血栓症	約10%	血栓	血栓溶解剤の投与
アレルギー反応	約10%	アレルギー症状	アレルギー薬の投与
免疫低下	約10%	感染症	免疫増進薬の投与
感染症	約10%	感染症	抗生剤の投与
がんの進行	約10%	がんの増殖	がん治療薬の投与
がんの再発	約10%	がんの再発	がん治療薬の投与
がんの転移	約10%	がんの転移	がん治療薬の投与
がんの死	約10%	がんによる死	がん治療薬の投与
その他の副作用	約10%	その他の副作用	医師の指示に従う

副作用の発生率は、服用する薬の種類や量、患者の体質や年齢、他の薬との併用状況などによって異なります。

副作用の発生率は、服用する薬の種類や量、患者の体質や年齢、他の薬との併用状況などによって異なります。

副作用の発生率は、服用する薬の種類や量、患者の体質や年齢、他の薬との併用状況などによって異なります。

副作用の発生率は、服用する薬の種類や量、患者の体質や年齢、他の薬との併用状況などによって異なります。

プレスリリース

「重要なことは、これらの結果が、肺癌治療でよく見られる**重い副作用**を患者に与えることなく達成されたということです。ZD1839投与時の主な副作用は、**発疹、乾燥皮膚あるいは掻痒のような軽度から中等度の皮膚反応や下痢**です。**重篤な副作用はまれで、通常は病勢の進行に関連しています。**」

間質性肺炎に触れない

承認前からの過熱報道

- 2001.11.2 「がん細胞を狙い撃つ」
副作用では、**発疹や下痢**が出た例もあったが、従来と比べて、大幅に改善されている (朝日新聞)
- 2002.5.25 「肺がん新薬**ゲフィチニブ**異例のスピード承認へ」
がんの増殖にかかわる**レセプター**に直接作用する薬で正常細胞に大きな影響がなく、**副作用が少ない**という (東京新聞)
- 2002.6.3 「がんよ、おごるなかれ」
Astounded(仰天した)、Amazing(驚くべきこと)。先月、米臨床がん学会で発表された、**がん新薬**に対する専門家たちのコメントだ。(毎日新聞)

承認前からの過熱報道

- 朝日、読売、毎日、産経の全国紙の他、地方紙、専門紙、経済誌等の過去記事を一括して検索できるサービスで検索
- 承認前(2002年7月5日前)にイレッサ(iressa・ゲフィチニブ・ZD1839)に関する記事は85件ヒット
- しかし、**間質性肺炎に触れたものはひとつもない**
被告会社が間質性肺炎の情報を提供しないから

患者の思い

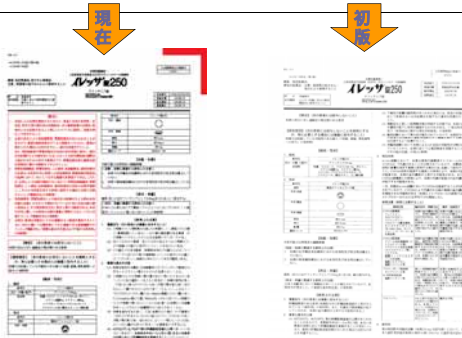
原告近澤昭雄さんの意見陳述書より

「平成14年7月の半ばインターネットでイレッサのことが書かれているサイトを見つけました。『夢のような新薬』『副作用が少なく自宅でも手軽に服用できる画期的な肺ガン治療薬』などの文字が輝いて見えました。

…さまざまな雑誌や新聞記事にはたくさんの腫瘍専門の先生たちのコメントが数多く出ていましたが、いずれの記事もイレッサを賞賛し『奏効率はこれまでの抗がん剤の数倍も高い』などといったものはかりで不安情報は何処を探しても見当たりませんでした。**こんなに素晴らしい抗がん剤が出てきたのなら何とかして飲ませてあげたい**と願うのは当然のことです。」

指示・警告

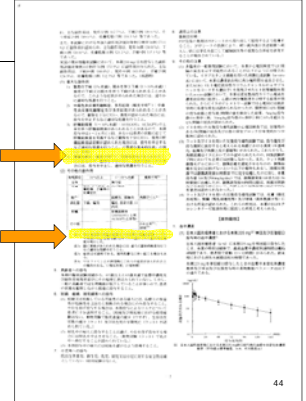
イレッサの添付文書比較



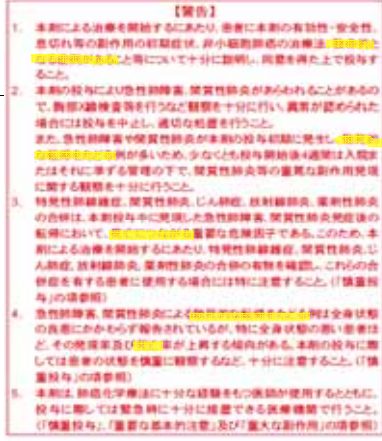
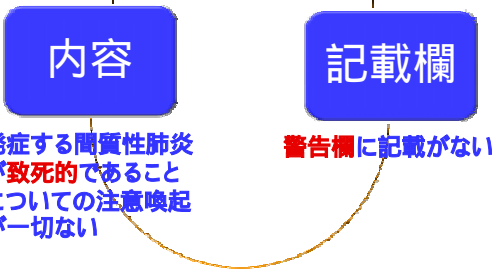
初版添付文書(裏)

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、投与を中止し適切な措置を行うこと

注1)
 第 相国際共同試験及び米国第相試験(いずれも本剤250mg/日投与群)以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。



初期の添付文書の問題点



現在の警告欄の記載内容

- 「致死的事」間質性肺炎の発症
- 間質性肺炎の初期症状, 早期診断に必要な検査
- 使用可能な医療従事者, 医療施設の限定
- 一定期間の入院・これに準じる管理の必要
- 特発性肺線維症等が死亡のリスクを高める
- 有効性・安全性についての十分な説明と同意
- 他の抗がん剤, 放射線療法との併用禁止
- 臨床試験の除外基準に該当症例に対する投与禁止

利益相反

東日本訴訟被告側証人
西條長宏 (国立がんセンター東病院副院長)

➤ 臨床試験

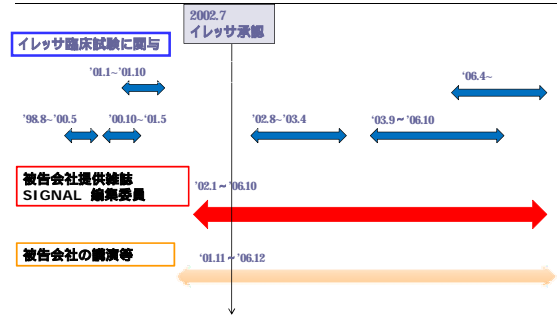
- V15-11試験 1998.8~2000.5 効果安全性評価委員
- V15-21試験 2000.10~2001.5 効果安全性評価委員
- V35-21試験 2001.1~2001.10 効果安全性評価委員
- V15-31試験 2002.8~2003.4 効果安全性評価委員
- V15-32試験 2003.9~2006.10 製造販売後臨床試験調整委員
- IPASS試験 2006.4~ 製造販売後臨床試験調整委員

➤ 個人

- アストラゼネカ社提供記事に対談者として参加
- アストラゼネカ社提供の雑誌('SIGNAL')編集委員
- アストラゼネカ社主催の講演会等に多数出席、講演料等受領

49

東日本訴訟被告側証人
西條長宏 (国立がんセンター東病院副院長)



50

西日本訴訟被告側証人
福岡正博 (近畿大学医学部教授)

➤ 開発段階から

- イレッサに関する研究会に出席 (指導料は1回10万円)

➤ 臨床試験

- 第 相試験 治験調整医師 (委託研究費1000万円超)
- 第 相試験 治験調整医師 (委託研究費1000万円超)

➤ NPO法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (WJTOG) への寄付

- (00年12月~理事、04年5月~会長)
- 毎年2000万円くらいの寄付

51



52



53



54

55

56

57

日本の対応

2004.12.17 ISEL初回解析
 2005.1 ~ ゲフィチニブ検討会開催
 使用にあたり日本肺癌学会ガイドラインを参考にすべき旨を添付文書に記載すること等を条件に、使用継続認める …承認内容変更せず

2005.5.14 SWOG0023中間解析
 2005.7.25 肺癌学会ガイドライン改定

60

ガイドライン作成委員の利益相反

日本肺癌学会「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」作成委員

西條 長宏	証人		治験関与
福岡 正博	証人	WJTOG	治験関与
根来 俊一		WJTOG	治験関与
工藤 翔二	証人		治験関与
田村 友秀			治験関与
多田 弘人		WJTOG	治験関与
光富 徹哉	証人	WJTOG	治験関与
加藤 治文		WJTOG	
山本 信之		WJTOG	
早川 和重			

61

薬害イレッサ訴訟

> 西日本訴訟

- > 2004年7月15日提訴(大阪地裁)
- > 原告…3遺族、被害者本人1
- > **2010年7月30日結審**

> 東日本訴訟

- > 2004年11月25日提訴(東京地裁)
- > 原告…3遺族
- > **2010年8月25日結審**

62

全面解決要求事項

1. 国とアストラゼネカ社は薬害イレッサ事件に対する責任を認め被害者遺族に**謝罪**すること。
2. 国とアストラゼネカ社は、薬害イレッサ事件の被害者遺族に対する**償い**をすること。
3. 本年7月からの再審査にあたり、イレッサの**承認内容を見直す**こと。
4. 医薬品副作用被害救済制度を拡充するなどして、**抗がん剤による副作用死を救済する制度**を創設すること。
5. 薬害イレッサ事件を**検証**し薬害の**再発防止**に取り組むこと。

63