

## イレッサ事件

### 副作用の少ない分子標的抗がん剤として承認

イレッサ（一般名：ゲフィチニブ）は2002年7月、副作用の少ない、画期的な作用メカニズムによる分子標的薬として、治療薬の少ない非小細胞肺癌の薬であるために優先審査となり、世界に先駆けわが国で承認された。承認前から、副作用の少ない分子標的抗がん剤としてマスコミでも報道され、自宅で手軽に服用でき、有効率も延命率も従来の抗がん剤と比較してはるかに高いとの評判が先行していた。審査段階において厚労省は、その後問題となった間質性肺炎の副作用の指摘をし、その旨を添付文書に記載させていた。承認された効能は「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」である。

通常、新薬承認から薬価収載までは3か月くらいはかかり、その間健康保険は適用されない。しかし、イレッサについては既に医師の個人輸入等により外国から持ち込まれていたことや、早く使いたいとの患者さんの声に応えて、薬価収載前から特定療養費扱いで使用できる薬剤の第一号となった。

使用が拡大するにつれて、急性肺障害、間質性肺炎による重篤な副作用報告が厚労省に関係企業から多数報告されるようになった。結局、発売後約3か月間に7,000名に使用され、関連を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例報告され、うち関連性を否定できない死亡例が11例報告されるに至り、厚労省は関係企業に緊急安全性情報の発出及び添付文書の改訂等を指示した。

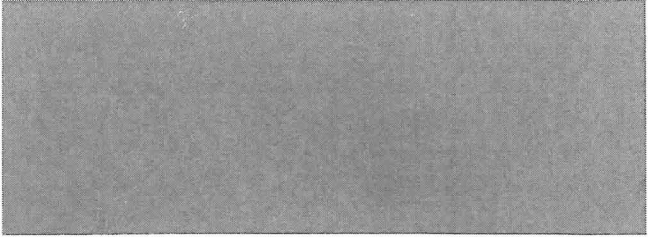
しかしながら、緊急安全性情報を出した10月以降も、その使用の増加に伴い、間質性肺炎等の重篤な副作用報告の増加が止まらなかったため、厚生労働省は12月に

専門家による「ゲフィチニブ安全性検討会」を開催して、その検討結果に基づき更なる添付文書改訂を指示した。その内容は、警告欄の記載内容の追加で、①副作用についての患者への説明と同意を得ること、②急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命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、③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、投与に際しては、緊急時に十分に措置できる医療機関で行うことである。その結果、ようやく適正使用が徹底し、通常の状態で推移している。

### 不十分だった医療現場への情報伝達

イレッサ事件の教訓は何であろうか。まず、審査段階については、優先審査で欧米に先駆けて承認したことをもって審査がずさんだったのではないかとの批判もあるが、それは的確な評価ではない。重要なことは審査の内容であり、欧米に先駆けて画期的な新薬をわが国が承認していくことは、今後とも患者さんの利益を考えても、また医薬品規制におけるわが国の国際的役割を考えても、極めて重要なことである。

現在の基準で、過去の批判をすることは避けるべきものであろう。先に述べたとおり、今回大きな問題となった重篤な間質性肺炎については、審査段階で指摘し、その事実を添付文書にも追加記載させている。原因は、そのことが市販に際して、医療現場に十分徹底されなかったことではないかと考えられる。開発・審査段階の情報が、市販後の安全対策に十分活かされなかったことは非



常に残念なことである。

更に、薬事法で規定のある医療機関限定や、専門の医師限定、承認後の一定期間の全例調査等の承認条件が付されていたならば、医療機関はより限定され、慎重に新薬を取り扱ったものと思われる。

### 過去の教訓を活かした迅速な対応が必要

今後の問題としては、イレッサのような新しい作用メカニズムの分子標的医薬品等の評価をいかに行うべきなのか、欧米未承認で世界的に使用経験の乏しい医薬品をいかに評価し、また限定された症例の医薬品をいかに評価し、市販後の安全性の確保につなげるべきなのか、副作用が少ないとのマスコミ先行型の不適正使用のおそれの高い医薬品をいかに管理すべきなのか、開発・審査段階での情報や評価をいかに添付文書に反映し、市販後の安全対策に活かすか等、今後多くの教訓を残している。

イレッサ事件は、開発・審査段階から市販後の安全対策段階への移行・連携についても教訓を残している。行政機関内部だけの問題ではなく、企業内でも、申請から承認を取得するまでの業務を担当する部門と、承認後、医療機関に対する情報提供や営業等を担当する部門との連携が重要である。

ソリブジン事件の際も、開発や承認申請を担当する部門と営業を担当する部門との連携に問題があったと思われるが、今後ますます厳重な適正使用管理が必要な、ある意味で、切れ味は良いが、使い方も難しい、重篤な副

作用の可能性も大きい、万一重篤な副作用が発生した時には迅速かつ的確な救命措置が必須、というような薬がどんどん増えてきており、ソリブジンやイレッサの教訓を風化させてはならない。

いうまでもなく、製造販売業者から有害事象報告を受けた行政機関内の原因分析と拡大防止に向けた迅速な対応が必要なことはいうまでもない。イレッサ事件の場合、早期から有害事象報告がなされていたにもかかわらず、原因分析と迅速な対応がなされていたかについては疑問が残る。

専門家を招集して方針を決めてもらい、専門家に判断リスクをおわせることは一見合理的のように見えるが、迅速な対応という点では難点がある。専門家の意見を聞かなければ何もできないのではなく、ある程度のことは行政機関内で判断できるレベルの専門性を有していることが安全行政担当者には期待される。当然、専門家に責任を負わせるわけにはいかないので、その場合は行政側がリスクを取る覚悟が必要であるが、安全対策ではそのような迅速さも要求される。

ソリブジン事件から10年余り後に起きたにもかかわらず、ソリブジン事件の時の迅速な対応に比べてあまりにも対応が遅すぎたのではないかと批判がマスコミ関係者から出たのも当然といえる。

ソリブジン事件を教訓として導入された市販直後調査制度が活かされず、被害が繰り返された残念な例である。

(土井 脩 日本公定書協会理事長)