

塩酸イリノテカンによる 副作用

塩酸イリノテカンは、わが国が開発した従来にない新しい作用を持つ抗がん剤であり、他の薬剤が無効な症例にも効果が期待できる薬剤として、国際的にも高く評価されている。その反面、骨髄機能抑制や激しい下痢の副作用が高い頻度で起こるため、使用に当たっては厳重な適正使用が必要な薬剤である。

期待された有効性と懸念された重篤な副作用

塩酸イリノテカンによる重篤な副作用問題は、医薬品としての問題というよりは、このように薬理作用が強い抗がん剤の開発や、審査、開発段階の情報の医療関係者への提供のあり方、医薬品の適正使用徹底のあり方、そして、市販後に得られた副作用情報の医療関係者へのフィードバックのあり方等を見直させた貴重な副作用事例である。

更には、その副作用の発生を遺伝子解析により予知するための研究も行われた。その結果、わが国の研究者による研究成果が、ファーマコゲノミクス (PGx) を実用的に医薬品の安全性向上に利用する第一号として、FDA により認められたという意味でも注目すべき薬剤である。

国際的にはその有用性が高く評価されているにもかかわらず、わが国では承認当初の重篤な副作用問題のため、「危険な医薬品」との印象が医療関係者にあり、医薬品のライフサイクルマネジメントがいかに大切であることを示す例である。塩酸イリノテカンを含め、抗がん剤には、例え適正に使用されたとしても重篤な副作用が避けられないものが多く、リスクとベネフィットのバランス判断が特に重要であり、医療関係者を含めた、国民一般への

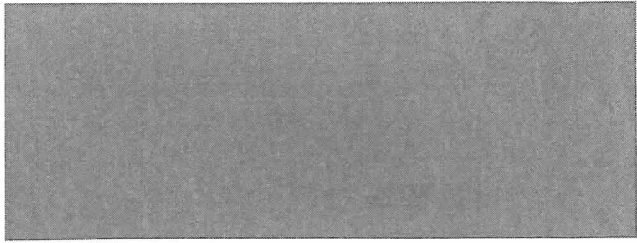
啓発が必要と思われる。

塩酸イリノテカンは1993年12月、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌を効能とする抗がん剤として中央薬事審議会を通過し、そのことが記者発表された。わが国で開発された医薬品であること、従来の抗がん剤とは作用メカニズムが異なることにより、既存の抗がん剤では治療が困難であった癌に対する効果が期待されたことから高い関心を呼んだ。

しかしながら、記者発表後、治験中に477人中20人が下痢や血液障害の副作用で死亡していたにもかかわらず、予定された添付文書(案)の警告や使用上の注意の記載があいまいであり、承認後医療関係者にその危険性が十分に徹底されないのではないか、適正使用が確保できないのではないかとマスコミ報道で指摘され、大きな問題となった。

当初予定されていた添付文書(案)では、「警告」として、「重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがある」と記載されていたが、治験中の死亡例等については記載されていなかった。

新聞報道を受け、厚生省は添付文書(案)の改訂を行ったうえで翌年1月承認した。承認時の添付文書では「警告」欄の記載等を強化して、適正使用への注意喚起をより明確にした。すなわち、①臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められていること、②重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあること、③化学療法に十分な経験を持つ医師の元で使用することを徹底すること、④髄機能抑制のある患者等8項目に該当する患者は使用禁忌であることが明記された。



適切で、十分な副作用情報提供の必要性を再認識

実は、塩酸イリノテカン[®]は、厚生省がFDAのSBA (Summary Basis of Approval)を参考にして、行政側が新薬について公正な情報を医療関係者に提供する手段として始めた「新医薬品承認審査概要 (SBA)」の第一号である。企業が新薬について作成し、医療機関に配布する、いわゆるインタビューフォームに代わるものとして、バイアスのかからない情報を医療関係者に提供しようというのがねらいであった。

SBAは厚生省によってその後いくつか作成されたが、企業に対する強制力はなく、インタビューフォームに取って代わることはできなかった。行政側として作成に大変な労力が必要なこと、1997年の審査センターの設立により、承認審査報告書が充実した内容で公表されるようになったこと、承認審査報告書や企業が作成した承認申請資料概要(企業秘密を除く)が医薬品機構(現PMDA)のホームページで公開されるようになったこと等から廃止された。

1997年5月、愛知県がんセンターの福島雅典医師から医薬品機構に対し、塩酸イリノテカンの死亡例の詳細情報提供の要請があった。それに対して厚生省は、医薬品の適正で安全な使用の確保の観点や、製薬企業には医師、薬剤師等への必要な情報を提供する努力義務が薬事法により課せられていることから、関係企業に対し福島雅典医師への十分な情報提供を指示した。企業からは情報提供が行われた。同年7月には、発売後3年間で投与された約5,000人の患者のうち、副作用が原因とみられる死

者が約40人に上っていたことが、福島雅典医師の厚生大臣への副作用情報の開示請求で判明したことが大きく報道された。

その後、2000年には塩酸イリノテカン副作用問題を教訓として、厚生省は医薬品機構の医薬品情報提供ホームページにより、添付文書改訂の根拠となった主要な副作用症例詳細情報の提供を開始した。

すなわち、それ以前は、厚生省から出される情報は、「これこれの重篤な副作用が出たから使用上の注意にこれこれの副作用を追加する」という情報しか開示されていなかった。これだけの情報では、いったいどんな状態の患者に、どのような薬の使い方をしたら、どんな経過をたどって副作用が出たのか、それに対してどんな治療をしたらどんな経過をたどったのかが分からないという医療現場の医師の声に応えて、それを公表することとしたわけである。

厚生省には医療機関や製薬企業からたくさんの副作用情報が報告されるが、従来は、一部の副作用症例を除いては、症例の詳細は公表されなかった。これは、報告した医療機関との関係もあり、症例の詳細を見ると、患者名や医療機関名が記載されていなくても患者が特定できる可能性があるからである。

現在は、医療機関からは、症例の公表を前提として副作用情報は収集されている。これによって、承認前から承認後までの塩酸イリノテカンの副作用情報の取り扱いの教訓が、新たな改善への問題提起につながった。

(土井 脩 日本公定書協会理事)