

弁護団報告


薬害イレッサ訴訟について

薬害イレッサ弁護団
津田二郎

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
 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

↑
「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なし

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 | 主要結果公表時期 | 2002 |
| 3. ISEL | | 2005 |
| 4. SWOG0023 | | 2008 |
| 5. V1532(承認条件) | | 2008 |
| 6. INTEREST | | 2008 |
| 7. IPASS | | 2009 |
| 8. NEJ0002 | | 2010 |

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

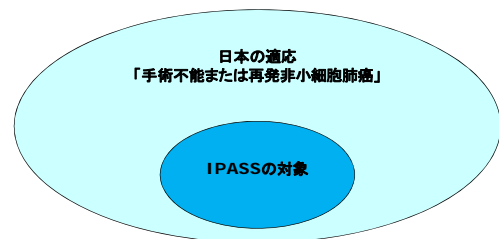
IPASS

- 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癌」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

患者様へ
 同意文書（ZD1839）の同意書
 本剤（ZD1839）は、肺癌治療薬として承認された薬剤です。承認された薬剤は、副作用の発生率や重さ、治療効果の観点から、他の薬剤と比較して、安全で効果的であると認められています。承認された薬剤は、副作用の発生率や重さ、治療効果の観点から、他の薬剤と比較して、安全で効果的であると認められています。承認された薬剤は、副作用の発生率や重さ、治療効果の観点から、他の薬剤と比較して、安全で効果的であると認められています。

副作用の種類	発生率	重さ	治療効果
発疹	約10%	軽度から中等度	通常は病勢の進行に関連していません。
乾燥皮膚	約5%	軽度から中等度	通常は病勢の進行に関連していません。
下痢	約5%	軽度から中等度	通常は病勢の進行に関連していません。
間質性肺炎	約1%	軽度から中等度	通常は病勢の進行に関連していません。

副作用の種類：発疹、乾燥皮膚、下痢、間質性肺炎
 発生率：約10%、約5%、約5%、約1%
 重さ：軽度から中等度、軽度から中等度、軽度から中等度、軽度から中等度
 治療効果：通常は病勢の進行に関連していません、通常は病勢の進行に関連していません、通常は病勢の進行に関連していません、通常は病勢の進行に関連していません。

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しに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せん。」

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がん治療薬』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』などといったものば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ば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

↓現在



↓初版

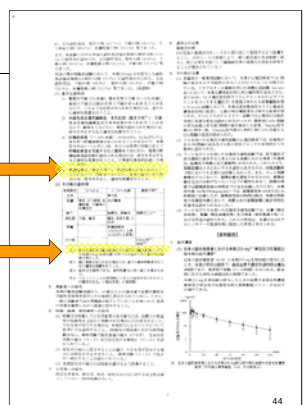


43

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。



44

初期の添付文書の問題点

内容

記載欄

発症する間質性肺炎が**致死的**であることについての注意喚起が一切ない

警告欄に記載がない

45

【警告】

- 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。
- 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あるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。
- 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、**変容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、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 急性肺障害、間質性肺炎による**致命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。(「慎重投与」の項参照)
- 本剤は、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。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

現在の警告欄の記載内容

- 「致死的」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

47

利益相反

48

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)

2002.7 イレッサ承認

イレッサ臨床試験に関与

- 1998.8~2000.5
- 2000.10~2001.5
- 2001.1~2001.10
- 2002.8~2003.4
- 2003.9~2006.10
- 2006.4~

被告会社提供雑誌 SIGNAL 編集委員

被告会社の講演等

2002.8~2003.4

2003.9~2006.10

2002.1~2006.10

2001.11~2006.12

06.4~

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

西日本がん研究機構
 West Japan Oncology Group

西日本がん研究機構一がんの標準的治療をめとして
 NPO WJOGはがんの標準的治療の確立とがん予防に取り組み専ら専門医
 医師を中心としたNPO法人です。

ご注意
 当ホームページで紹介する情報は、多くの専門家の長年の研究と非常に
 大勢の患者さん、ご家族の協力により得られた成果をもとに提供して
 いますが、疾患(病状)には個人差があります。
 当ホームページで紹介された内容がすべての方に当てはまるわけでは
 ありません。予めご了承ください。

ジュネーブ宣言、ヘルシンキ宣言
 私達は、ジュネーブ宣言、ヘルシンキ宣言を尊重します。
 ・世界医師会ジュネーブ宣言は「医師の自衛的義務を、
 患者の権利と利益が優先されるべき旨の保証を、
 ヘルシンキ宣言はこれを対象とする医学研究の倫理的原則を
 定めたものです。
 日本医師会のご厚意とご了解のもとで掲載しています。
 ・世界医師会ジュネーブ宣言
 ・医の倫理の国際原則
 ・ヘルシンキ宣言
 原本は、日本医師会ホームページの世界医師会の項をご覧ください。

お知らせ
 ハンドブック よわかるがん
 WJOGはがんが多くの患者さんに与える苦痛を軽減すべく、世界

52

「Ebiwa」は、患者は個人情報を提供して、
 自分自身の病状について正確かつ
 信頼性のある情報を得ることができます。

「Ebiwa」は、患者は個人情報を提供して、
 自分自身の病状について正確かつ
 信頼性のある情報を得ることができます。

「Ebiwa」は、患者は個人情報を提供して、
 自分自身の病状について正確かつ
 信頼性のある情報を得ることができます。

53

11月17日は「がん撲滅デー」です。
 「がん撲滅デー」について
 ご紹介します。

がんと向き合うために
 「がん」に関する基礎知識を
 わかりやすくまとめています。

がん患者さん
がん
 -希望と夢
<http://www.iressa.jp>

第4回 がん患者大集会

54

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

①	西條 長宏	証人		治験関与
②	福岡 正博	証人	WJTOG	治験関与
③	根来 俊一		WJTOG	治験関与
④	工藤 翔二	証人		治験関与
⑤	田村 友秀			治験関与
⑥	多田 弘人		WJTOG	治験関与
⑦	光富 徹哉	証人	WJTOG	治験関与
⑧	加藤 治文		WJTOG	
⑨	山本 信之		WJTOG	
⑩	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