

薬と臨床試験・新抗がん剤の波

強い副作用 肺炎発症

昨年10月17日、埼玉県の病院。「パパごめんね」。さいたま市の近沢三津子さん(当時31歳)はベッド上で上半身を起こし、父親・昭雄さん(59)の肩にもたれてつぶやいた。

肺内の細い気管支末端にある肺胞の壁などに炎症が起きる「間質性肺炎」を発症したため、酸素マスクを装着、それでも息苦しく、苦痛の毎日。この日は、不思議と呼吸が楽になり、父娘で会話を交わした。が、その4時間後、眠るように息を引き取った。

【スピード承認】

肺がん治療の新薬・イレッサ(一般名ゲフィチニブ)の副作用である肺炎が、三津子さんの命を奪った。

宝石デザイナーを目指し、宝石店で働いていた前年の9月、左肺にがんが見つかった。骨転移があり、末期の状態だった。喫煙が原因かもしれない。

「半年もたないかも」。当初、医師から伝えられた昭雄さんは「甘えっ子の娘」に告知できなかったが、抗がん剤治療が始まることになり真実を告げた。

「実は肺がんなんだ」

「うん、知っていたよ。もっと生きたいよ」

父が思うより娘は強かった。入退院を繰り返しながら、既存の薬による治療を受けた。しかし、効果はなく、吐き気などの副作用だけが強く出た。

「娘を救いたい」。昭雄さんはわらをもつかむ気持ちで情報を収集。英国で開発され、世界に先駆け日本で初承認されたばかりの新薬イレッサを知った。

この薬は、「有効性や安全性が既存の薬と比較して明らかに優れている」ことを条件に、承認申請の順序を飛び越して優先審査された。その結果、通常1年以上かかるところが5か月余りという異例のスピードで承認された。



イレッサの副作用で亡くなった近沢三津子さん(埼玉県内の公園で、2001年4月撮影)

国内の臨床試験(治験)では、イレッサ服用者のうち、がんが5割以上縮小した割合は27.5%。従来の抗がん剤2、3種類による併用療法の効果に匹敵する。

三津子さんは昨年8月15日から毎日1錠、自宅で服用を始めた。1か月後、肺がん進行に伴う胸水(きょうすい)が激減。体調も良くなり、「職場復帰する」と笑顔が戻った。

しかし、10月3日の定期検査で暗転した。肺炎が見つかって入院。わずか2週間後に亡くなった。副作用を警告する緊急安全性情報が出た2日後のことだ。

【246人が亡くなる】

昭雄さんは「なぜ、治験やその審査過程で、肺炎の重大さに気づかなかったのか」と怒る。一方、娘への効果が実感できただけに、ほかの肺がん患者のことを思うと、「イレッサを葬り去れ」とは言えない。身が引き裂かれる思いだ。

重い肺炎の副作用被害はその後も広がり、246人(全服用者の0.87%、4月22日現在)が亡くなっている。患者にとって最良の薬のあり方を追った。

〔イレッサ〕手術不能または再発した非小細胞肺がん(全肺がんの8割)が対象。英国で開発され、アストラゼネカ(大阪市)が輸入販売する。米国でも先月承認されたが、標準的な2種類の抗がん剤が効かない患者に限って、単独投与することを勧告した。

(2003年6月24日)

<http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/renai/20030624sr11.htm>

薬と臨床試験・新抗がん剤の波紋

.....

正常細胞にも影響

床の間に置かれた時計の針は11時40分を指したままだ。中部地方に住むAさん(58)が、妻(55)を失った時間だ。「阿修羅(あしゅら)の形相で肺炎に苦しむ妻の姿が忘れられない。効果があるか、副作用が出るか、まるで丁半ばくちのようだ」と涙を流す。肺がんの新薬・イレッサ(一般名ゲフィチニブ)が、Aさんの時を止めてしまった。

【「狙い撃つ」はずが】

妻の肺がんが見つかったのは昨年6月のこと。副腎などに転移しており、複数の抗がん剤による治療を受けた。しかし、今年1月、脳への転移も見付き、手の施しようがなくなった。

そこで、承認間もないイレッサを「最後の切り札」と服用開始した。しかし、6日後、イレッサの副作用の重い肺炎「間質性肺炎」を発症した。すぐに薬の服用を中止し、ステロイドの大量投与を受けた。いったんは回復したものの、再び悪化。鎮静剤の効果なく、16時間も苦しみ続けて亡くなった。

Aさんは「イレッサを使わなかったなら、穏やかな最期を迎えさせてやれたのではないかと悔しがる。

イレッサの登場は、大きな注目を集めた。有効性ばかりでなく、「重い副作用が少ない」との評判からだった。

この薬は、がん細胞の表面に多く存在して増殖に関係する「上皮成長因子受容体(EGFR)」と呼ばれる分子の働きを止めるとされる「分子標的薬」だ。従って、「正常細胞への攻撃は少ない」と、薬の輸入販売会社のアストラゼネカ(大阪市)は説明してきた。

【“兆候”見落とす?】



肺がん新薬・イレッサの問題で開かれた輸入販売会社主催の専門家報告会(今年2月6日、東京都内のホテルで)

しかし、EGFRは、がん細胞だけでなく、正常細胞にも存在する。

審査過程でも問題となり、公表された報告書によるとアストラゼネカは「イレッサ服用で、傷害を受けた肺の回復の遅れが予想されるが、そのような副作用は臨床試験(治験)で認められなかった」と説明した。

だが、承認前、東京女子医大の研究グループは、肺に傷をつけたマウスにイレッサを投与したところ、症状が悪化することを突き止めていた。

イレッサのような抗がん剤は、通常、3段階行う治験を2段階終わった時点で承認申請できる。治療の緊急性が高いがん患者へ迅速に薬を届けるためだ。一方で使用経験者が少ないので、重大な副作用が見落とされる危険性がある。

「正しい治療と薬の情報」誌編集長で東京都立北療育センター前院長の別府宏園さんは「製薬会社や国が、動物実験の結果など副作用の“兆候”にもっと敏感だったなら、被害を最小に食い止めることができた」と指摘している。

[分子標的薬] がん細胞の増殖、転移などに関係する分子レベルの要因をピンポイントに制御する薬。「副作用が少ない新世代の薬」と期待を集めている。イレッサのほか、乳がん治療薬のハーセプチン、慢性骨髄性白血病治療薬のグリベック(ともに商品名)がある。

(2003年6月25日)

薬と臨床試験・新抗がん剤の波紋

.....

「飲み薬」ゆえの危険

抗がん剤治療は、医師の指示を受け、病院内において点滴で行われるのが一般的だ。患者は入院、または通院しなくてはならず、負担が大きい。

これに対し肺がん新薬のイレッサ（一般名ゲフィチニブ）は錠剤の飲み薬。自宅で手軽に服用できる。反面、医師がそばにいないため、体調急変時に対応が遅れる危険性がある。

九死に一生を得たのは三重県の会社員、清水英喜さん（47）だ。



病状を記したメモを見つめる
清水英喜さん夫妻

【自宅で体調急変】

2年前の9月、右肺にがんが見つかり、近くの病院で切除手術を受けた。完治したと思われたが、翌年7月の検査で、左右の肺の間にあるリンパ節などに転移がんが発見された。手術では取りきれない状態だ。

放射線治療後、体力が低下していたので、「副作用が少ない」とされたイレッサが選ばれた。

主治医から「新薬なので、どんな副作用が出るか分からない。週に1回は検査をしましょう」と言われ、清水さん自身も、体調を克明にメモした。

服用4週間後に37度の熱が出て、薬の服用を中止した。しかし、その後も40度近い熱が出ては引く毎日が続く。病院に行ってエックス線写真を取っても、原因が分からない。

中止から5日目。また、高熱が出て、病院に行くと、今度は両肺とも重い肺炎「間質性肺炎」が進行していることが分かった。

この日は日曜日だったが、偶然、出勤していた主治医の診察が受けられた。すぐにステロイドの大量投与を受け、一時、心停止する危機もあったが助かり、2か月後に退院した。

清水さんは「もし、肺炎で倒れた日に、主治医がいなかったら、私は死んでいたでしょう」と振り返る。

【専門医以外も処方】

承認9か月でのイレッサ服用者は2万8300人。抗がん剤としては異例の多さだ。副作用の重い肺炎発症者のうち死亡が4割にも達する。救命率が異常に低く、清水さんのような幸運なケースばかりではない。

肺がんが専門でない診療所で処方されたり、薬の説明が不十分だったりして被害が拡大した可能性がある。

このような現状を前に厚生労働省は昨年12月、製薬会社に対し 肺がん治療に十分な経験を持つ医師が使用する 致命的な症例があることを患者に十分説明し、同意を得る 服用開始から4週間までに肺炎を発症し、致命傷になることが多いので、4週間は入院 などの徹底を求めた。

この措置が講じられて以降、副作用被害の報告件数は減少している。それだけに対応が遅れた国、製薬会社の責任は重い。

〔イレッサ使用状況調査〕 同意取得は「文書同意」が37%、「口頭同意」が48%、「同意取得方法を検討中」が13%。投与初期の入院については「4週間入院」が52%、「4週間未満入院」が20%、「医師の判断でばらばら」が24%。(今年4月、1300余施設調査。薬の販売元のアストラゼネカ調べ)

(2003年6月26日)

<http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/renai/20030626sr11.htm>

薬と臨床試験・新抗がん剤の波紋

.....

厳格な市販後調査を

「イレッサの承認は拙速だった。もっと厳しく審査されたら、副作用の重大さが分かったかもしれない」「間質性肺炎」の副作用で昨秋、死亡した近沢三津子さん(当時31歳)の主治医だった埼玉県の呼吸器内科医Aさん(48)は、胸中を語る。



イレッサ被害者らの手紙に目を通す近沢三津子さんの父親・昭雄さん(さいたま市の自宅で)

一錠で肺炎発症

三津子さんは1か月間入院してイレッサを服用。退院2週間後の定期検査で肺炎が見つかるまで薬を飲み続けた。「この薬でがんを治す」との思いが強く、検査の前日、熱っぽかったが薬を服用してしまった。

三津子さんが亡くなる1か月前、この病院では50歳代の男性がイレッサ服用翌日、つまり一錠飲んだだけで肺炎を発症し死亡している。病理解剖しなかったため、副作用が原因とは断定できない。

しかし、承認直後の添付文書には間質性肺炎の危険性は明記されており、この男性の死亡をきっかけに病院側は、肺炎への注意を徹底すべきだった。

2人の死を教訓に病院は、独自にイレッサ使用法を決めた。投与開始から4週間は入院し、週に1回、胸のエックス線撮影と、血液中の酸素濃度検査。退院後2〜4週は、通院で同様の検査を続ける。国が求めた内容より厳しい。

薬の販売元のアストラゼネカ(大阪市)も副作用被害を食い止めるために厳格な「市販後調査」をすべきだった。薬の承認前に行われた臨床試験は、少ない患者数や病状を対象にした情報に過ぎない。そこで薬の市販後、多くの患者に対する使用実態の調査が大切だ。

対応の好例は、乳がん新治療薬のハーセプチンだ。

販売元は「国内の使用経験が浅く、予想できない副作用が出る危険性もある」と判断。薬を納品する病院に「乳がん専門医が処方」「集中治療室があるなど緊急対応がとれる」「心不全の副作用が懸念されるため循環器科医が常勤する」などの条件をつけた。しかも市販後半年間は全患者を調査し、安全使用を徹底した。

アストラゼネカも市販後調査自体を実施中だが、処方できる医療機関を絞らなかつた。それが副作用被害を広げた可能性が高い。

高い有効性

その一方、国立がんセンターでのイレッサの奏功率(がんが5割以上縮小した割合)は27%と、やはり有効性は高い。「この薬がないと肺がん治療に支障が出る」(Aさん)ほど組み込まれている。

東京都立北療育センター前院長の別府宏圀(ひろくに)さんは「抗がん剤治療に精通した腫瘍(しゅよう)内科医が日本にはほとんどいない。人材を育成しないと同様な被害は今後も繰り返される」と警告する。

[市販後の臨床試験]市販後調査とは別に、病状などの条件をそろえた多くの患者を対象に、より厳格に有効性や安全性を検証する試験。イレッサは、がん縮小効果が認められたが、延命効果は明らかでないため、今年8月から従来の抗がん剤と生存期間の比較試験をする。

(2003年6月27日)

<http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/renai/20030627sr11.htm>

薬と臨床試験・新抗がん剤の波紋

.....

サリドマイド 安全か

過去に悲惨な薬害を起こしながら、今は患者から命を託されている薬がある。血液のがん・多発性骨髄腫(こつずいしゅ)の治療に使われている未承認薬のサリドマイドだ。

【60年代以降未承認】

この睡眠薬は、妊婦が服用して胎児の手足に重い障害を出し、1960年代に販売が中止され、薬の承認が取り消された。しかし、90年代に入って、抗がん効果が注目された。

骨髄腫の男性Aさん(55)が服用を始めたのは2年前。抗がん剤治療は効果がなく、主治医にサリドマイドを勧められた。

国内で未承認でも、医師が海外から個人輸入する形で使用できる。Aさんは英国から輸入した薬を服用。病気進行の指標である尿中の異常たんぱくも激減し、体調も良く、「9歳の長男のためにも1年でも長く元気でいたい」と話す。

反面、安全管理を脅かす事実が今年2月、明らかになった。横浜市の病院で処方されたサリドマイドを患者の死亡後、家族らが睡眠薬として服用した。残った薬は廃棄するか、返却するとの同意書が取られていたが、守られなかったのだ。

しかも、個人輸入の場合、薬事法の規制がなく、医師に副作用の報告義務がない。アメリカではサリドマイドを処方する医師と薬剤師は米食品医薬品局に登録 患者は服用せず残った薬を返却する など厳格に規定しているのに比べると“野放し状態”にある。

また、日本人に効果的な服用量や副作用を調べる臨床試験(治験)が行われておらず、その予定もない。

そこで国は、製薬企業でなく医師・医療機関が主体となって行う治験制度を、今夏からスタートさせる。その結果、薬の承認が得られるならば、患者にとっても大きな前進だ。

骨髄腫のような難病だけでなく、子どもの薬も使用患者が少なく、不採算などを理由に企業が治験をやりたいがらない。そんな現状に風穴を開ける狙いだ。



サリドマイドを考えるシンポジウムで講演する骨髄腫患者(今年1月、東京都内で)

【治験費用など課題】

サリドマイドについては、医師で作る日本骨髄腫研究会が既に、ステロイドとの併用療法についての多施設臨床研究に着手した。

患者に対する文書同意 病院内の倫理委員会の承認など、治験の実施に関する省令に準拠。今年中に100人の患者を登録、研究を行う。製薬企業の求めがあれば、データを提出する。

一方、1つの薬で数億円もかかる治験費用をどうやって賄うことができるのか 副作用被害に対する補償方法が明確でない などの課題もある。

安全性の確保と、患者への迅速な薬の提供。国と製薬会社は、難しい両立を迫られている。
(坂上 博)

【サリドマイド】 がん細胞へ栄養を送る血管の新生を抑え、“兵糧攻め”にする働きがあると言われるが、作用は明らかではない。厚生労働省によると、2001年度の個人輸入は15万錠を超え、肺や胃がんにも使われている。

(2003年6月28日 読売新聞)

<http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/renai/20030628sr11.htm>