

## イレッサ和解提案についての見解

堀内 龍也

イレッサによる間質性肺炎被害訴訟に対する和解案が提案されています。副作用で亡くなられた方々には心から哀悼の意を表したいと思います。

これを期に分子標的薬等の新しい作用機序に基づく新薬の開発、承認、市販後の安全な使用および副作用情報の収集などについて考えてみたいと思います。

まず、承認審査の際の問題です。いずれの薬の場合も限られた少数の症例による治験の結果を基に申請され、審査されるわけですが、この段階で生理的にも遺伝的にもまた疾病の程度も多様である患者に使われた時の重篤な副作用を全て予測することは困難です。添付文書上の副作用の順番が議論されていますが、「重要な副作用」への記載順番で将来起こる可能性を全て予測できれば、こんな楽な話はありません。限られた症例からは未知の重篤な副作用が多発することを予測すること、ましてやその順番を明らかにすることは極めて難しいと言わざるを得ません。それを行政や承認審査の部会や審議会の責任にすることは妥当ではありません。イレッサの場合が正にそれに当たります。特に間質性肺炎や急性肺障害の出現頻度は日本人のほうが白人よりも数倍高いこと、喫煙歴のない女性に有効性が高いこと、EGFR の細胞内ドメインに遺伝子変異のある患者には有効性が高いことなどについては、市販後に明らかになってきたことです。だからこそ市販後の調査が大事なのです。

では市販後の調査はどのようにされるべきでしょうか。イレッサに関しては、承認時に全症例調査を承認条件に入れてあったら、被害を食い止められたのではないかという議論がおこなわれています。

平成 13 年 10 月からは、市販直後の対策を強化する目的で市販直後調査が導入されています。新医薬品が販売開始されると、治験段階に比べてその使用患者数が急激に増加するとともに、使用患者も治験時に比べて多様化するので、治験段階では判明していなかった重篤な副作用等が発現する可能性が高まります。市販直後調査では、こうした新医薬品の特性に応じ、特に市販直後 6 ヶ月間に注意深い使用を促し、重篤な副作用等が発生した場合の情報収集体制を通常よりも強化した制度です。

一方、従来から、副作用報告制度で副作用の発生を把握するとともに、数千例の症例を収集する使用成績調査が行われていました。使用成績調査は、日常診療において、医薬品を使用する患者の臨床データを収集し、副作用の種類別の発現状況並びに有効性及び安全性に関する情報等の把握のために行う調査です。全症例調査とは、使用成績調査の一つの方法であり、最近の分子標的薬の承認条件として「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定の症例に拘わるデータが集積されるまでの間は、全症例を

対象に使用成績調査を実施することにより、本薬剤使用者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性と有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること」などとされているように、治験時の少ない臨床データを補完するための安全性・有効性に関するデータを少しでも早く集積するために行うものです。

また、当時の状況を考えれば、市販直後調査は行われており、同様の分子標的薬であるグリベックなどの承認条件においても全例調査はなく、世界的な新薬承認の状況およびイレッサの承認審査段階で蓄積していた間質性肺炎の副作用情報から考えても、イレッサの承認の際に全症例調査を承認条件として課すことは通常考えられなかったと思います。

市販後の追跡調査で大事なことは、医療機関と製薬企業の MR・情報収集担当部門および行政の間で十分な連携をとって副作用をチェック・防止することです。特に医療機関は副作用の発生やその対策の実施などの現場であり、責任は重大ですので、そのための体制が重要です。医薬品についての十分な情報が医療機関や医師・薬剤師に伝達されること、また、企業の MR はどの患者に使用されているか薬剤部と連絡を密にして掌握して、生じた全ての副作用情報を迅速かつ正確に掌握して、PMDA に遅滞なく報告すること、行政は迅速かつ敏感に判断して対策をとること、企業は副作用情報を可及的速やかに様々な手段で医療機関（薬剤部の DI および医師）にフィードバックすること、それらの情報に基づき医療関係者が適切に対応すること、そして、これらがスムーズに実行できる環境が重要です。

重篤な副作用を防ぐためには医師、薬剤師の責任は極めて重いことを再認識することが重要です。特に病棟で医療安全のために活動することがますます求められる薬剤師の責任は重大です。薬害裁判をみても、医療関係者は殆どその責任を問われていませんが、かえって違和感を覚えます。

医薬品は異物ですから副作用は起こりえます。このことを前提に、如何に重篤な副作用を防止するか、イレッサの教訓を生かして、前向きに考えることが必要です。勿論、患者が十分な情報を得て、インフォームドコンセントが行われることが大事です。患者も分子標的薬などの新規性の高い医薬品の使用には、その恩恵だけを考えるのではなく、未知の副作用の発生などの一定のリスクがあることを認識すべきです。二度と医薬品による重篤な副作用が多数起こらないように関係者が手を携える必要があると思います。