

抗がん剤等による健康被害の 救済に関する検討会 —患者の立場から—

特定非営利活動法人

グループ・ネクサス

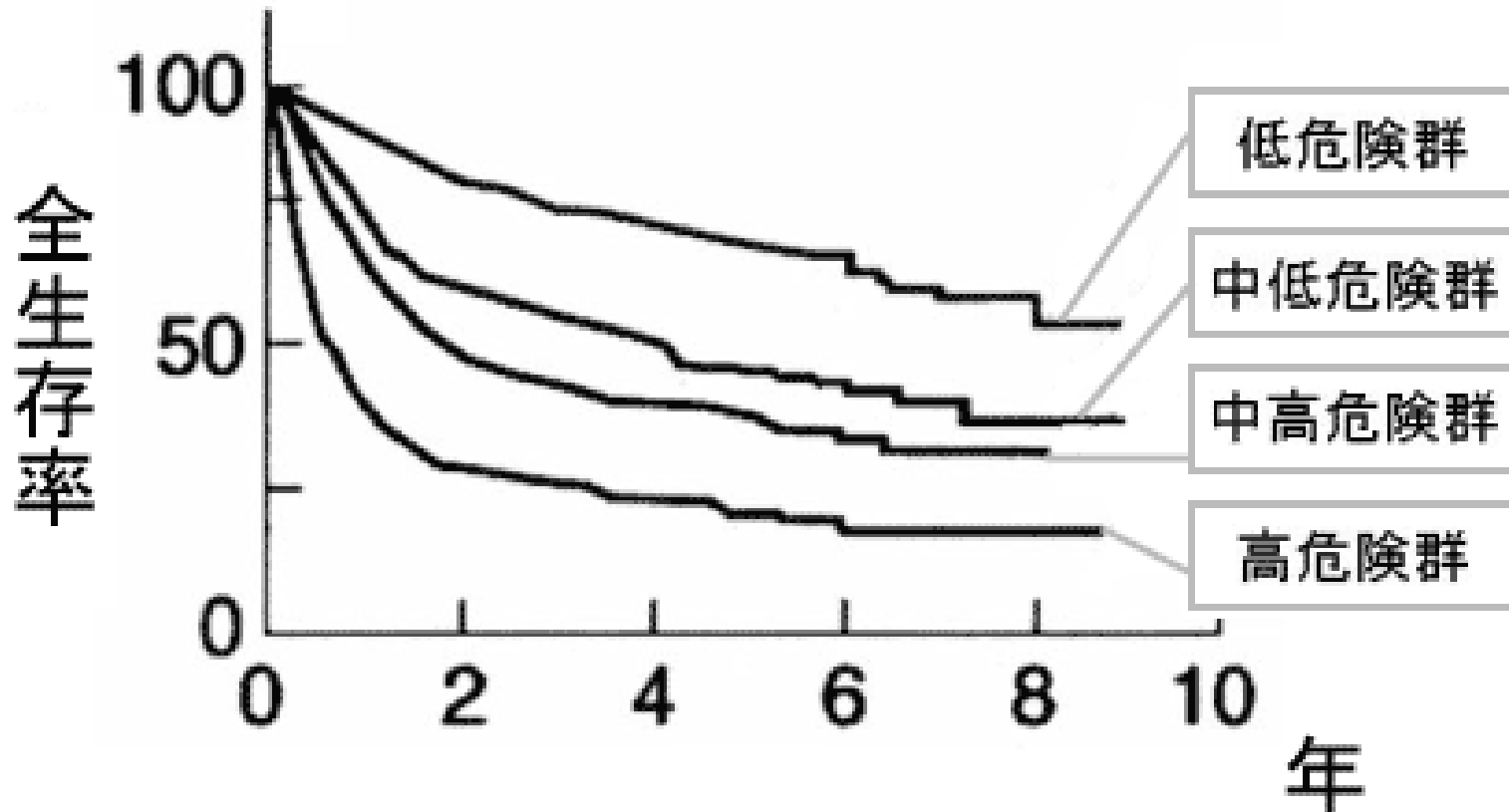
理事長 天野 慎介

リンパ腫とは

- リンパ系組織から発生する血液のがん
- 治療は化学療法と放射線療法が中心
- 抗がん剤のみで治癒が期待できるがん
(病理タイプによって病態・治療・予後が異なる)
- 造血幹細胞移植(骨髄移植を含む)などで強力な抗がん剤治療が行われる場合もある

同じリンパ腫でもタイプやリスク分類によって治療成績が異なる

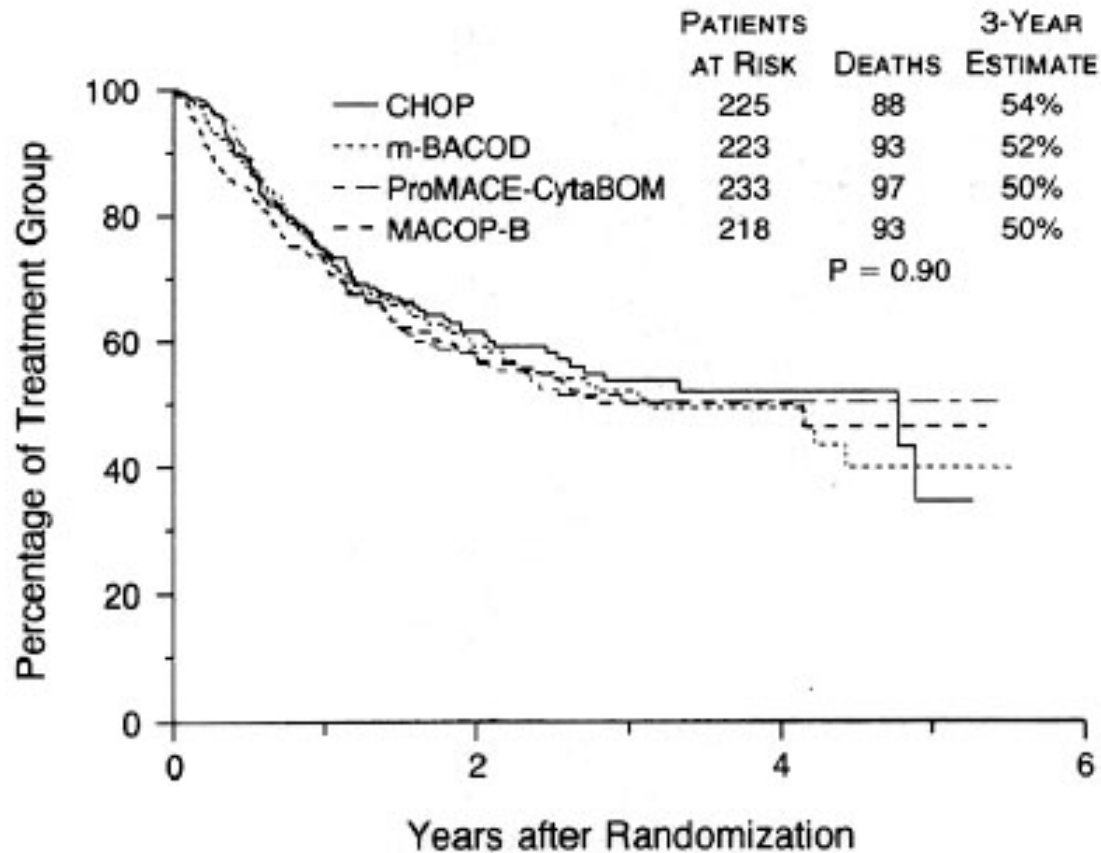
非ホジキンリンパ腫の生存曲線(国際予後指標によるリスク別)



N Engl J Med 329: 987-994, 1993 / 国立がん研究センターがん情報サービスより

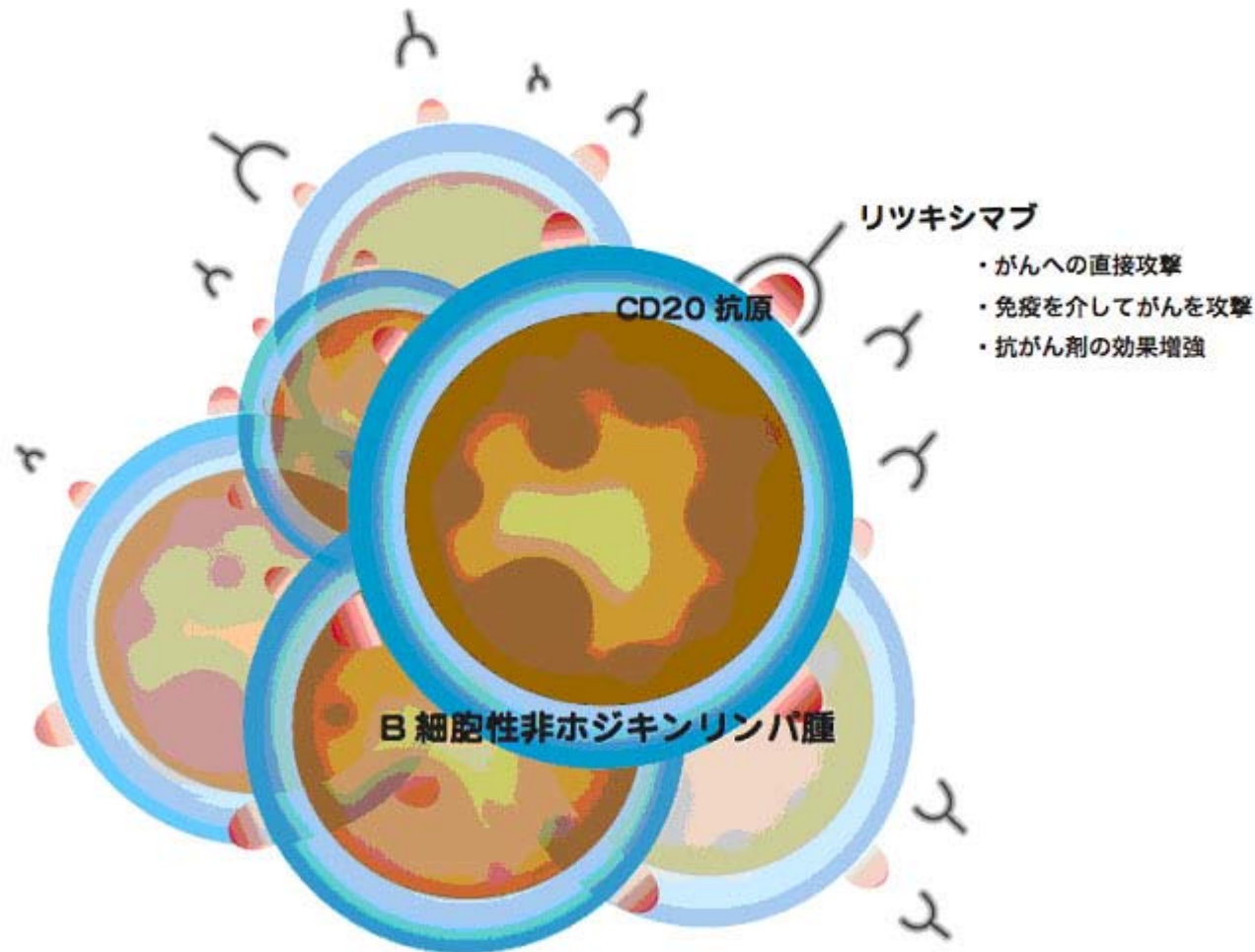
抗がん剤の種類が増えても治療成績は変わらず(1980~90年代)

進行期中悪性度非ホジキンリンパ腫に対する
第1・第2・第3世代の多剤併用化学療法は無作為化比較試験の結果



N Engl J Med 1993 328:1002-1006 / 国立がん研究センターがん情報サービスより

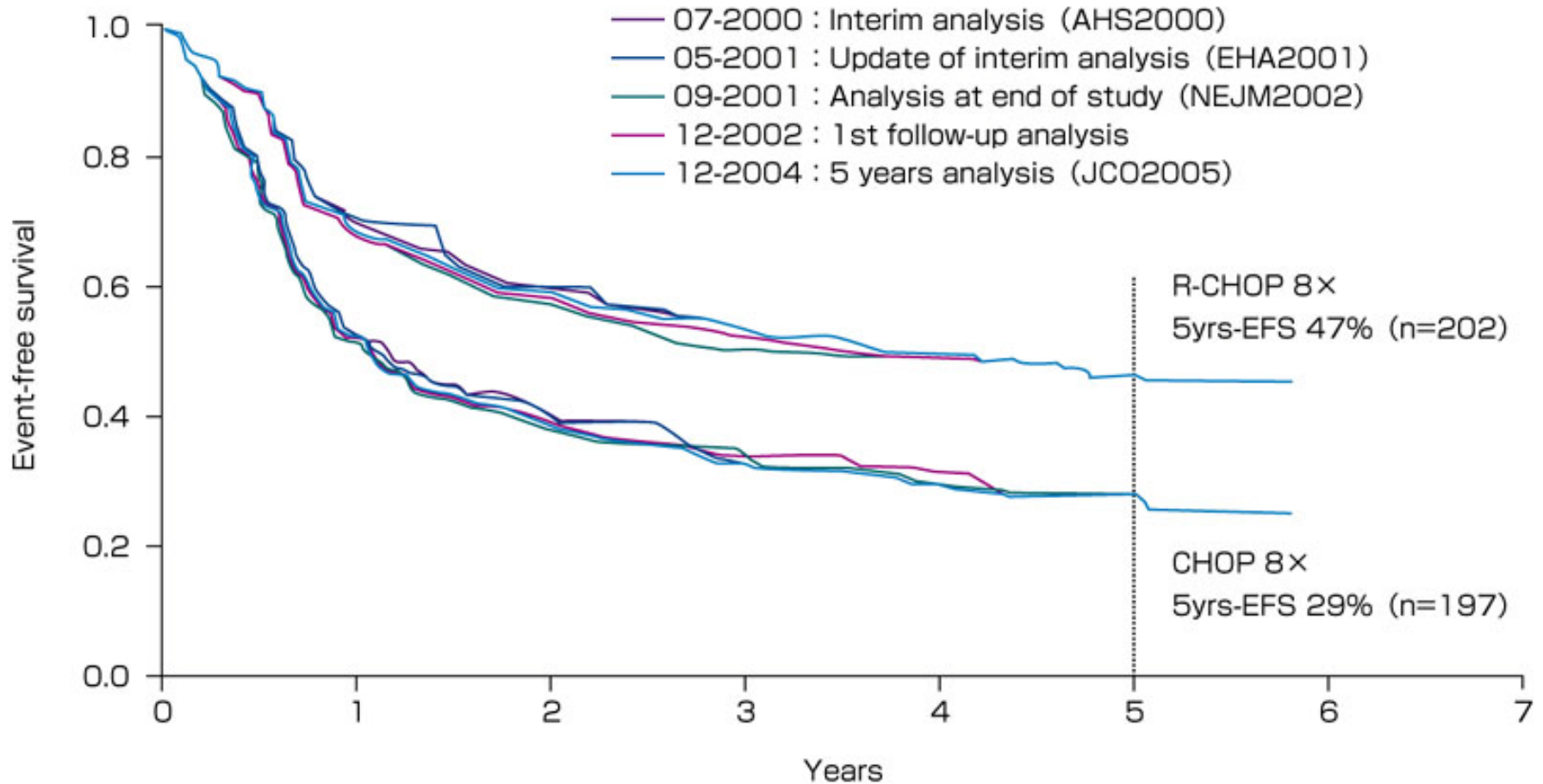
抗体療法薬の登場(リツキシマブ／米国承認1997年)



国立がん研究センターがん情報サービスより

抗体療法薬(リツキシマブ)による治療成績のブレイクスルー

進行期DLBCL R-CHOP療法 vs CHOP療法 (60~80歳)



日経メディカルオンライン／第6回日本臨床腫瘍学会学術集会・鈴宮淳司先生発表資料より

自身の治療経過とリツキシマブの国内承認の歴史

1997年

米国にて承認

2000年

リンパ腫 (CD20陽性のB細胞性びまん性大細胞型) を発症 (27歳)
初回治療: リツキシマブは **国内未承認薬**

4年

2001年

「CD20陽性の低悪性度又は濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」を対象に 国内承認

2002年

リンパ腫 (CD20陽性のB細胞性びまん性大細胞型) 再発 (29歳)
再発治療: リツキシマブは **国内適応外薬**

6年

2003年

「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫」を対象に 国内適応拡大

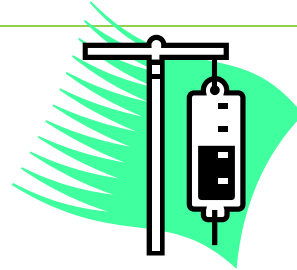
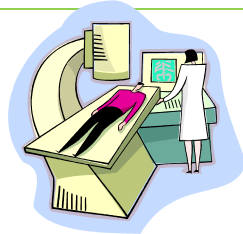
2004年

リンパ腫 (CD20陽性のB細胞性びまん性大細胞型) 再々発 (31歳)
再々発治療: リツキシマブは **国内承認薬**

2011年

今なお、多くの抗がん剤における未承認・適応外のドラッグ・ラグが存在する

自身の再発時の治療経過

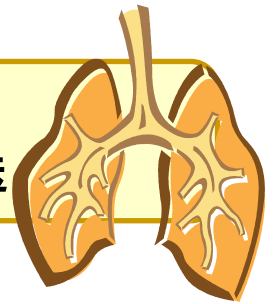


治療前に
間質性肺炎の
リスク説明あり



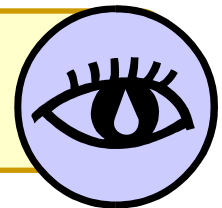
- ①リンパ腫治療として
胸部に放射線治療＋リツキシマブ投与（国内適応外）

リンパ腫治療の副作用で
間質性肺炎を発症し、急性増悪・呼吸困難となり救急搬送



- ②間質性肺炎治療として
ステロイドパルス療法（ステロイド剤の大量投与）

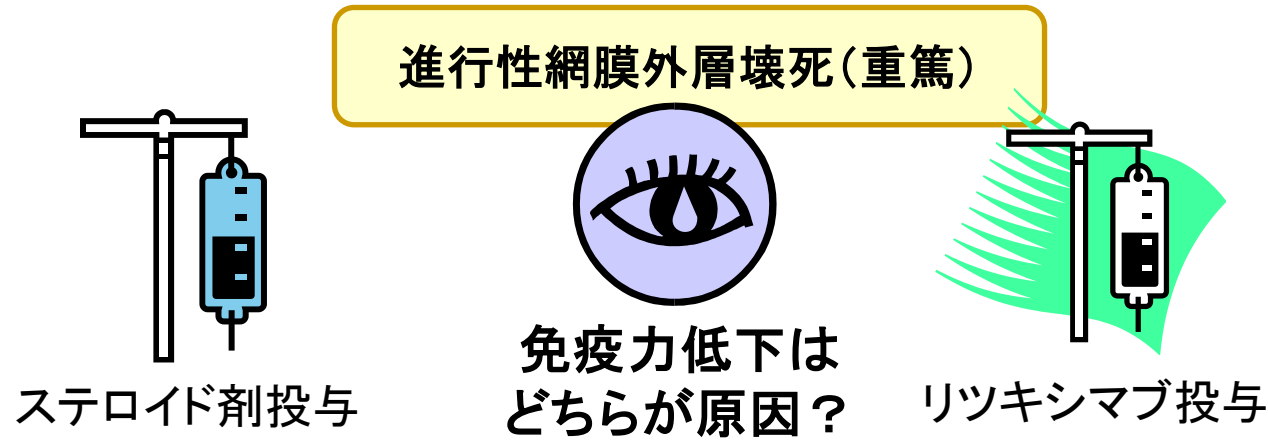
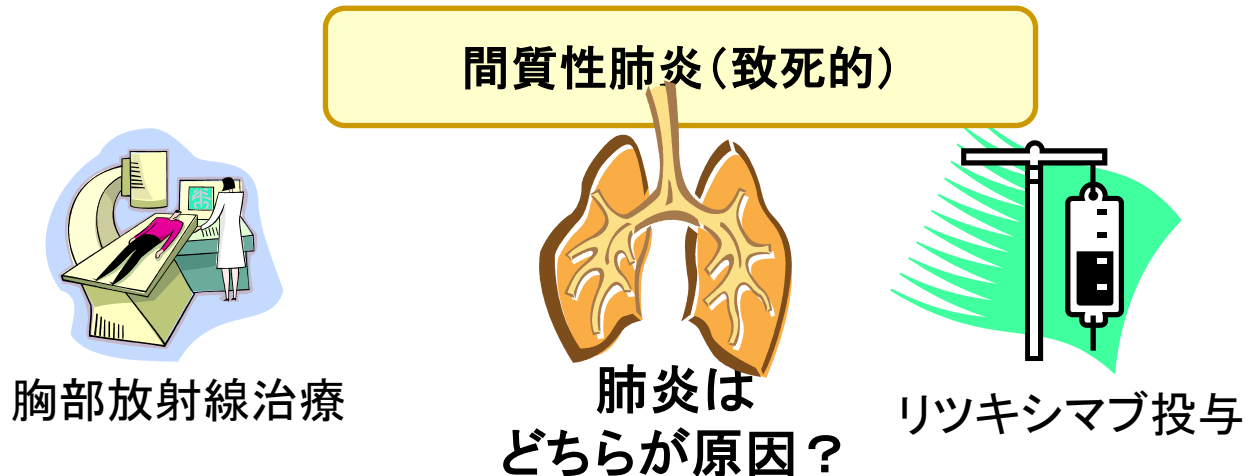
間質性肺炎治療の副作用で免疫力が低下し
左目に進行性網膜外層壊死を発症し、左目の視力を失う



- ③進行性網膜外層壊死の治療として
眼の手術や治療薬（多剤併用）投与、ステロイド剤を徐々に減量

退院・経過観察

副作用の因果関係は特定できるのか？



がん患者は様々な治療をしている場合があり、因果関係の特定が困難
特に終末期はがんの進行で、病状や全身状態が悪化していく場合もある

抗がん剤の副作用の例

※2010年9月改訂 (第15版)
 ※2009年7月改訂

抗悪性腫瘍剤 抗CD20モノクローナル抗体

リツキシマブ注10mg/mL
RITUXAN Injection
 リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

日本標準品分類番号
 874291
 承認番号 21300AMY00273
 薬価記載 2011年8月
 販売開始 2011年9月
 効能追加 2008年1月



● 規制区分: 生物由来製品
 処方せん医薬品(Ⅲ)
 貯法: 凍結を避け
 冷蔵(2-8℃)に保存
 使用期限: 瓶ラベル及び外箱に
 表示の使用期限内に
 使用すること

- 【警告】
1. 本剤は、緊急時に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみを行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
 2. 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれる infusion reaction のうちアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心動悸、心室細動、心原性ショック等)により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にあつてゐる。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)のモニタリングやその他症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。(1)血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000 μ L以上)など腫瘍量の多い患者(2)脾腫を伴う患者(3)心機能、肺機能障害を有する患者
 3. 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高A-P血症等の腫瘍溶解症候群(tumor lysis syndrome)があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある(「重大な副作用」の項参照)。
 4. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡が報告されている(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。
 5. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている(「重大な副作用」の項参照)。
 6. ゼファリン イットリウム(Ⅳ) 静注用セット及びゼファリン インジウム(Ⅲ) 静注用セットの前投薬として本剤を用いる場合には、ゼファリン イットリウム(Ⅳ) 静注用セット及びゼファリン インジウム(Ⅲ) 静注用セットの添付文書についても読取すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分はマウス抗体由来製剤に対する重篤な過敏反応又はアナフィラキシー反応の既往歴のある患者

●【組成・性状】

瓶	成分・含量(1瓶中)	リツキシマブ注10mg/mL
有効成分	リツキシマブ(遺伝子組換え) ¹⁾	10mg
		50mg
添加物	ポリソルベート80 塩化ナトリウム ヒドロキシ酢酸ナトリウム 無水クエン酸 pH調整剤	7mg 50mg 14mg 7mg
		35mg 400mg 350mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5 ± 0.5	

注) 本剤は、チャイニーズハムスター卵細胞を用いて製造される。マウスセルバンク構築時にはウシの血清由来成分(ウシ胎児血清及びフェブリン)を使用している。また、製造工程において、有効成分としてウシの乳由来成分(D-ガラクトース)を使用している。

●【効能・効果】

CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
 ○インジウム(Ⅲ) イブゾマブ、チルクセタン(遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム(Ⅳ) イブゾマブ、チルクセタン(遺伝子組換え) 注射液との併投与
 ※CD: cluster of differentiation

●【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤投与の適応となる疾患の診断は、病理診断に十分な経験をもつ医師又は施設により行うこと。
2. CD20抗体は、免疫細胞染色法はフローサイトメトリ法等により検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみ投与すること。

●【用法・用量】

1. <CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いる場合>
 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1日量375mg/m²を1週間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。
 <インジウム(Ⅲ) イブゾマブ、チルクセタン(遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム(Ⅳ) イブゾマブ、チルクセタン(遺伝子組換え) 注射液との併投与に用いる場合>
 通常成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として250mg/m²を1回、点滴静注する。
2. 本剤は用生理食塩水又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調製し使用する。

●【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤投与時に顕発せられる infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛等)を軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
2. 初回投与時は、最初の時間は25mg/時の速度で点滴静注を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後注入速度を100mg/時以上上げて1時間点滴静注し、さらにその後は200mg/時まで速度を上げることができる。なお2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始できる。
3. 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守ること。これらの症状は注入速度を上げた直後から30分以内に発現しやすいので、十分観察すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるか中止は中絶する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、25mg/時の注入速度で投与を開始する。

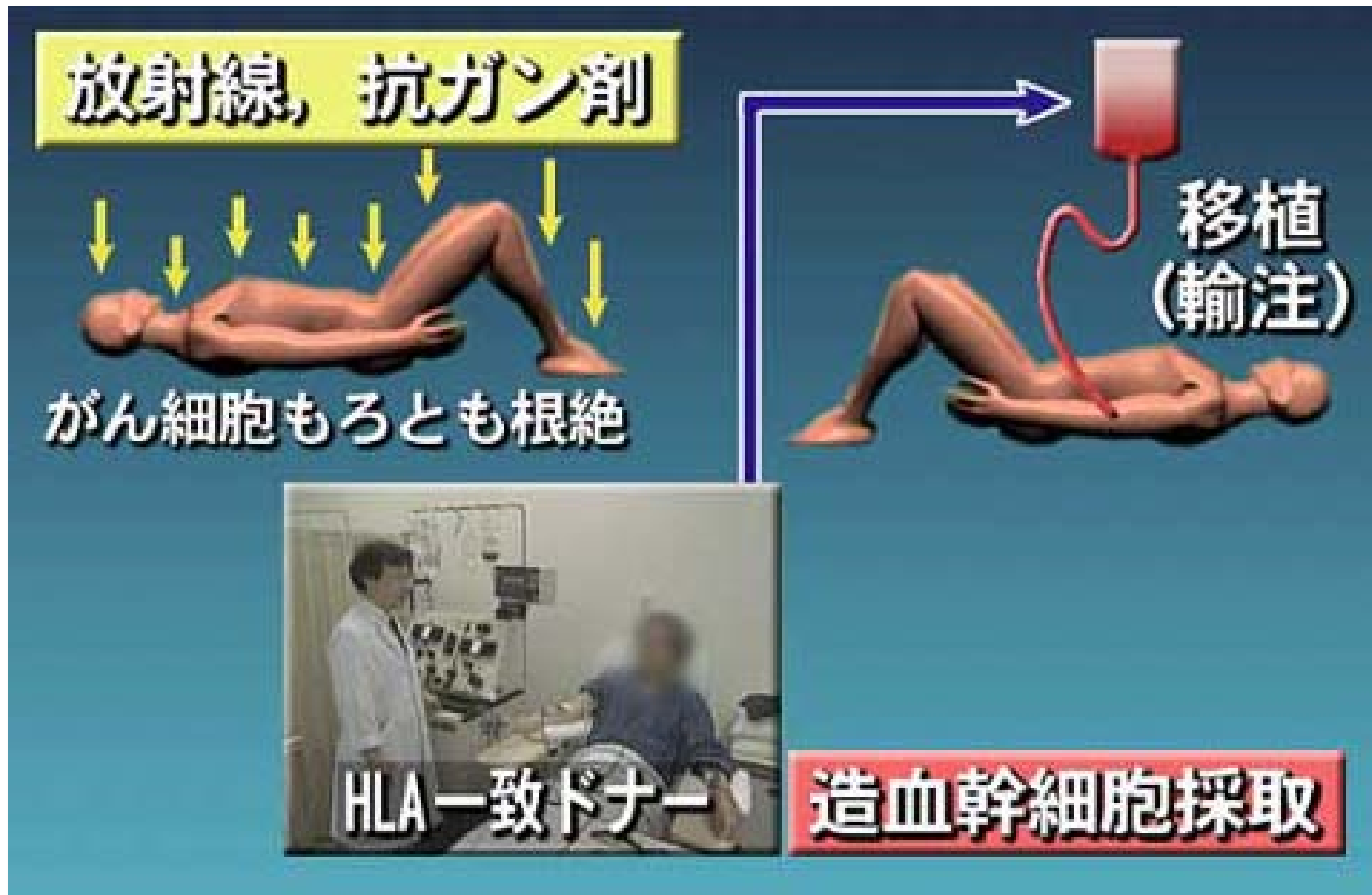
注) 注意一医師等の処方せんにより使用する

(1)

添付文書記載の「重大な副作用」

1. アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害
 低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等
2. 腫瘍崩壊症候群
3. B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪
4. 肝機能障害、黄疸
5. 皮膚粘膜症状
 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等
6. 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少
7. 感染症
8. 進行性多巣性白質脳症(PML)
9. 間質性肺炎
10. 心障害
11. 腎障害
12. 消化管穿孔
13. 血圧下降
14. 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状

造血幹細胞移植(骨髄移植など)



国立がん研究センターがん情報サービスより

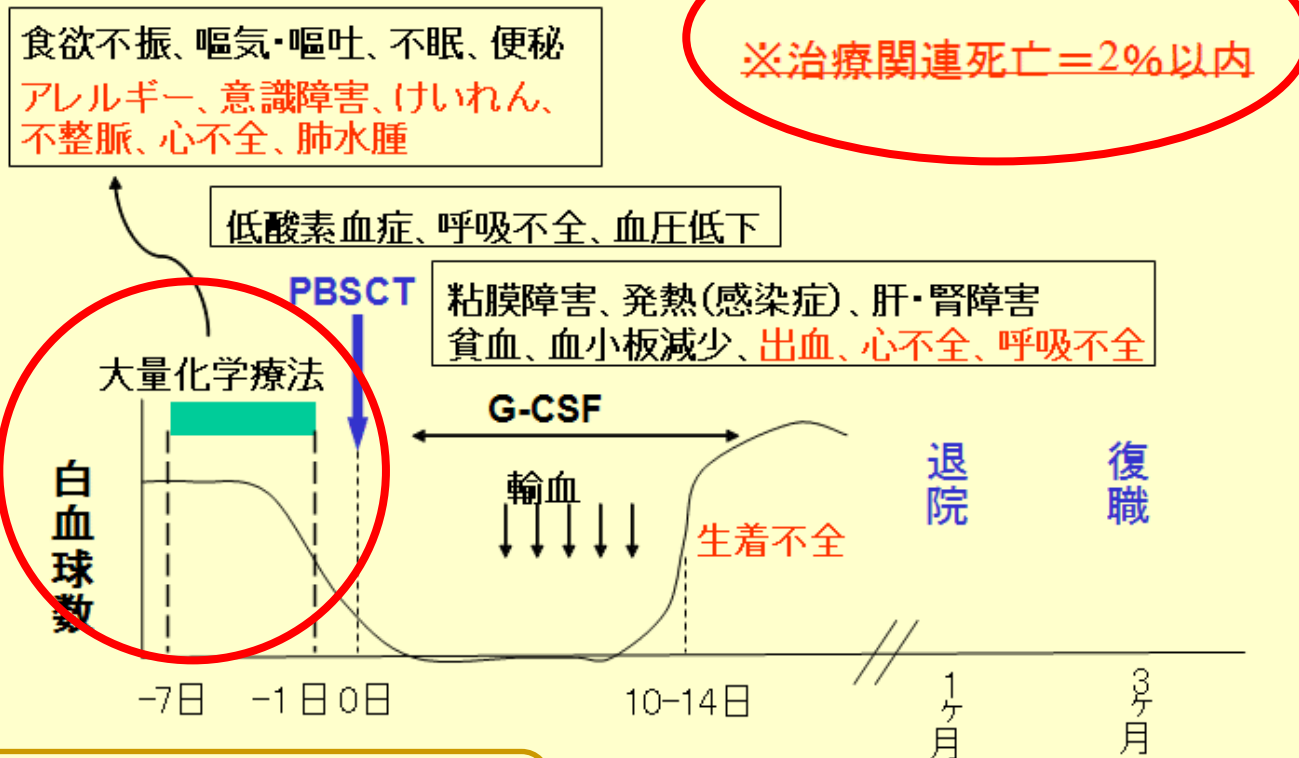
移植病棟の無菌室の例



国立がん研究センターがん情報サービスより

造血幹細胞移植の副作用(自家移植の場合)

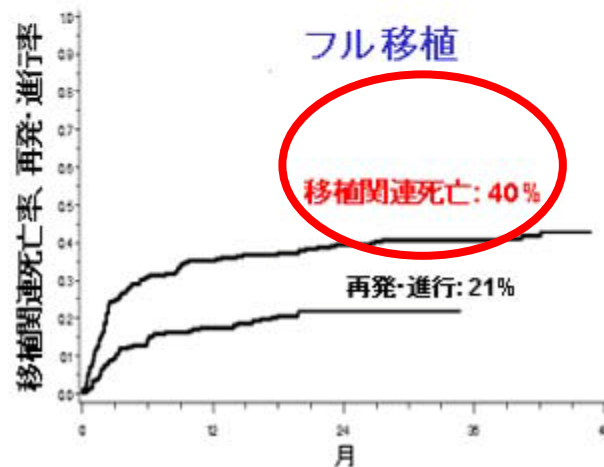
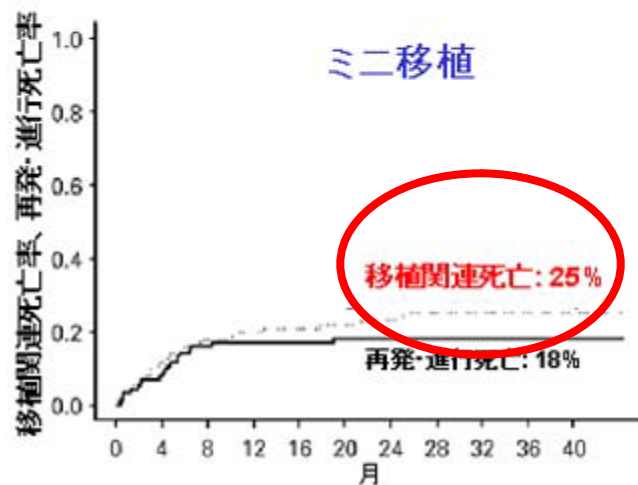
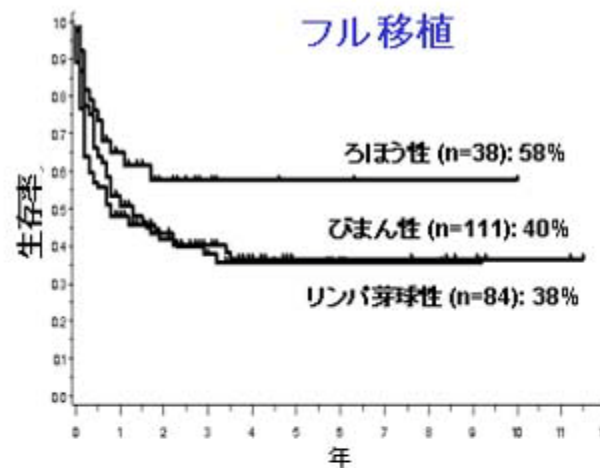
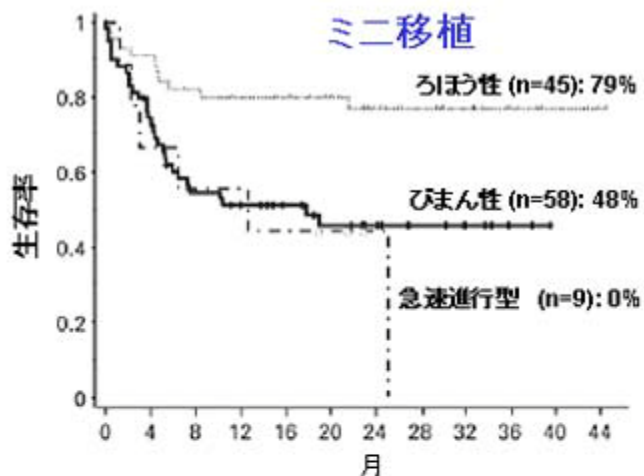
自家末梢血幹細胞移植の副作用



患者は治療の利益とリスクを説明され、
自分の判断において移植治療を受ける

国立がん研究センターがん情報サービスより(上図)

リンパ腫に対する同種移植後の生存率と治療関連死

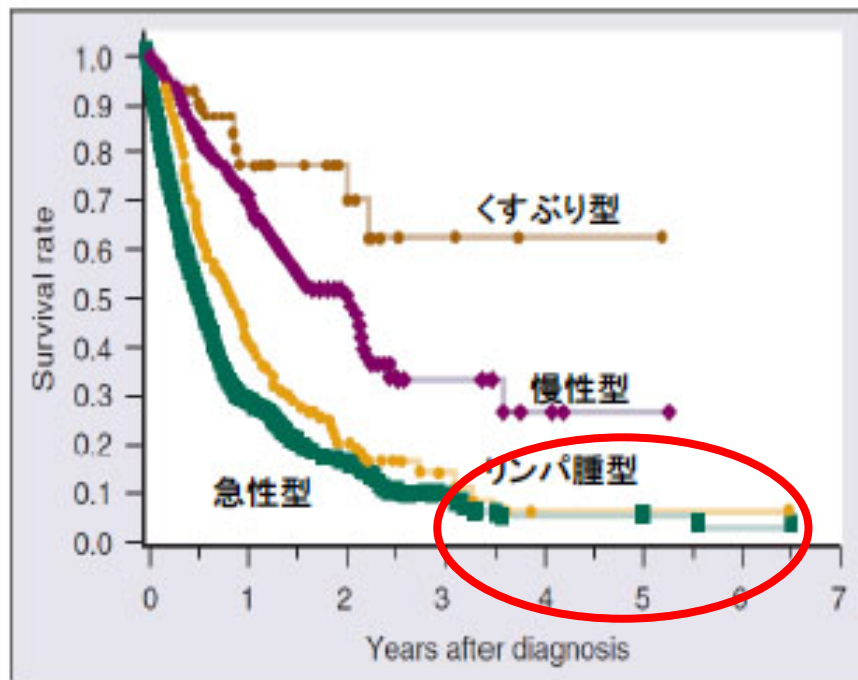


Kim ほか Blood. 108(1):382, 2006 Kusumiほか Bone Marrow Transplant. 36(3):205, 2005 / 国立がん研究センターがん情報サービスより

難治性血液がんの例(成人T細胞白血病リンパ腫:ATL)

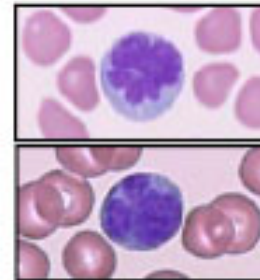
成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の臨床特徴

ATL患者は非常に予後不良である

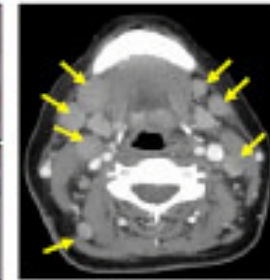


Tobinai et al, *Abeloff's Clinical Oncology* (ed 4) 2008:2425

ATL細胞は全身臓器に浸潤する。



末梢血中のATL細胞 (花冠状細胞)



リンパ節浸潤



皮膚浸潤



胃浸潤病変

内閣府「HILV-1特命チーム」第4回会合資料(上田竜三教授提出)より

治療の利益とリスクを知った上で、がん治療を選択すること

治療の利益

がんの治癒

がんの進行を
抑えること

生活の質を保って
生きること

がんに伴う
苦痛を取り除くこと



治療のリスク

治療を原因として
亡くなること

治療を原因とした
重篤な健康被害

治療に伴う
様々な副作用

治療に伴う
社会生活上の支障

- 抗がん剤治療は、利益とリスクを知った上で、患者が納得して判断すること
- 患者が求めるのは、病気や症状に立ち向かう薬と治療と、その使い方の情報

まとめ(がん治療の現状)

- 多剤併用療法を含む抗がん剤治療、抗がん剤以外の薬剤、放射線、手術などの集学的治療が行われている
- 抗がん剤には重篤なものを含む様々な副作用があり、抗がん剤以外の治療でも副作用や健康被害が十分に生じうる
- 医療上の必要性の高い国内未承認薬や適応外薬があり、ドラッグ・ラグの解消に向けた取り組みが必要である
- 患者の病態や年齢など、治療上の必要性に伴う適応外投与が多く行われている(特に小児がんは大半が適応外)

まとめ(検討していただきたいこと)

- 抗がん剤による健康被害と、抗がん剤以外の薬剤、放射線、手術などの健康被害とを、どのように判断するのか
- がん治療において大きなウェイトを占める適応外薬による治療が、制度上の「不適正使用」とされるリスクはないのか
- 制度が出来ることでドラッグ・ラグが拡大し、多くの患者が有効な治療薬にアクセス出来なくなることはないのか
- 「被害が生じてからの救済」よりも、「有効な治療薬に多くの患者が安全かつ迅速にアクセスできること」が必要ではないか