

イレッサ薬害訴訟における国の責任—初期の情報と対応について（第1報）

片平 洸彦（国民医療研究所副所長／新潟医療福祉大学大学院特任教授／
健和会臨床・社会薬学研究所所長）

連絡先：k-katahira@totokyogikai.jp

1. はじめに（本稿の目的）

2004年に大阪・東京両地裁で起こされた「イレッサ薬害訴訟」は、6年を超す審理を経て、2011年1月7日に両地裁から、被告国・アストラゼネカ社（以下AZ社）の責任を指摘する所見（以下「所見」）が出され、それを前提にした和解勧告が出された。原告側は受諾したが、被告側は和解を拒否し、2月25日に大阪地裁で「被告企業の責任は認めだが、国の責任は認めず」という判決が出された。この判決については、筆者は、マスコミ各社（毎日大阪、共同通信、読売大阪、しんぶん赤旗）の求めがあり、『指示・警告上の欠陥を有する医薬品』を販売して被害を出したらその責任を問われることを指摘した判決として意義があるが、そこまで認めておきながら、安全性確保の手段を尽くさなかった国に責任がないというのは理解できない。有効性の判断も首肯できない。早期和解が難しい以上、3月の東京地裁判決で是正されることを期待する」という趣旨の「談話」を出した。（全文は、2月27日付け「しんぶん赤旗」に掲載されている。）この判決に対しては、国は大臣が「国の主張が認められた」と談話を出したが、AZ社と原告側は控訴の方針であると報道されている。

この判決内容については、後に機会があれば評価・批判の論文をまとめることとし、本稿では、1月7日に出された「和解勧告・所見」に対し、国の和解拒否の理由を記した「イレッサ訴訟和解勧告に関する考え方について」（2011年1月28日配布。<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000011b50-img/2r98520000011b6h.pdf>）の論点を紹介し、その記載が事実関係に即した内容になっているかを検証することとしたい。

2. 「副作用に関する薬の添付文書への記載が十分ではなかったのではないか」について

「和解勧告・所見」では、「承認当時、イレッサは、従前の抗がん剤と比べて副作用の程度が軽い新しいタイプ（分子標的薬）の抗がん剤と認識されており、患者は『重い副作用のない抗がん剤』と期待していた。このような状況の下で、緊急安全性情報が出された平成14年10月15日までにイレッサの投与を受けた事例については、イレッサに関する添付文書や説明文書に副作用に関する十分な記載がなされたとはいえない状況にあった」（大阪地裁）と指摘し、イレッサによる間質性肺炎（以下引用を除き、ILD）についての注意喚起に当たり、「重大な副作用」欄の4番目に「間質性肺炎があらわれることがある」旨を記載するとどまらず、「重大な副作用」欄の初めに記載した上、致命的なものとなりうることについて、同欄又はその他の欄において記載するように行政指導を行うことが適切であった（東京地裁）と指摘している。

これに対し、厚生労働省は、「医療現場の常識に合っていない。がん患者、特に末期のがん患者にとって間質性肺炎が場合によっては致死性のものであることは、医師にとって周知の事実。副作用情報の4番目に記載してあったとしても同じこと。」と反論している。和解所見も大阪判決も、企業と国の「副作用情報の伝え方」を問題にしているのので、この医師に責任を転嫁するような「反論」は問題のすり替えではないかと思われるが、そのことは「第2報」で論ずることとし、問題の理解に役立つよう、先ず、事実関係をみてみたい。

審査センターによるイレッサ審査報告書

(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200200028/67022700_21400AMY00188_110_1.pdf、2002年5月9日付。2011年2月18日閲覧)によれば、イレッサの臨床試験は、1998年4月～2001年3月の間に延べ677人を対象に行われている。この臨床試験において国内に3例、海外に4例、ILDが発症していることから、審査センターは、因果関係認定を否定するAZ社とのやりとりを行った結果、「国内外で死亡が認められている間質性肺炎について、本薬の添付文書において『重大な副作用』として注意喚起すべきであるとの見解を申請者に示したところ、添付文書に記載する旨の回答を得た」。審査センターは、ILDが予後不良で致命的になりうるという正しい認識を有しながら、その対策としては、添付文書の「重大な副作用」への記載指示にとどめ、「本薬と間質性肺炎との関連性については、今後も市販後調査を踏まえ慎重に検討していく必要がある」として、イレッサの販売を承認する報告書を出したのである。以下、2つの問題に分けて、その要点を記す。

(1) 国は、ILDの危険性情報をどの程度知っていて、どの程度『重大な副作用』と認識していたか？

報告書記載の国内3例のうち、2001年2月9日及び4月5日付でAZ社から報告された「国内初症例」の男性A氏(1月29日に64歳で死亡していた)については、同社が厚生労働大臣宛に出した「治験薬副作用・感染症症例報告書」から、以下のことが読み取れる：①報告した医師は、「治験薬が原因薬剤である可能性が高い」と報告。②AZ社は、2月9日付では「間質性肺炎、呼吸困難」の副作用事例で、『「間質性肺炎」は未知の生命を脅かす事象であるため、7日報告に該当すると判断』と記載していた(片平註：「予測できない」副作用で、「死亡または死亡のおそれ」がある場合は、その情報を得た日から7日以内に厚生労働省に報告しなければならない。「予測できないが『死亡・死亡のおそれ』に準じて重篤』な場合や、『死亡・死亡のおそれ』があっても「予測できる」場合は15日以内。)③死亡の原因については、AZ社は4月5日付では「原疾患悪化による循環不全と考える」と記していた。しかし、同日付の「症状及び処置等の経過」欄には、「剖検所見」として、「顕微鏡下で・・・間質性肺炎像が・・・認められた。」と記されていた。これらを読めれば、「致命的なILDの副作用が発生した可能性は否定できない」と判断できよう。

しかし、審査センターが得ていたイレッサ投与後の死亡例情報は、この1例に止まらない。前記「海外に4症例」のうち、3例がそうした死亡例である。(以下、「治験薬副作用・感染症症例報告書」より)。それらの3例は、いずれも米国でのイレッサ治験中に死亡し

た人たちで、55歳の女性B氏（副作用名＝当初「失神、両側性肺間質浸潤、成人呼吸窮迫症候群」、報告＝2000年11月20日付；追加報告の副作用名＝「報告対象なし」、2001年2月8日受付）、60歳の男性C氏（副作用名＝当初「間質性肺炎」、2002年3月14日受付；追加報告の副作用名＝「報告対象なし」、2002年4月4日受付）、70歳の男性D氏（副作用名＝呼吸困難NOS、心肺停止、肺臓炎NOS、気胸NOS、皮下気腫、2002年4月2日受付）である。

これらの人たちについてのイレッサ投与と死亡との関係については、D氏については医師は「関連している可能性あり」、企業も「関連性は否定しきれない」としており、B氏とC氏についても、医師は当初は関連性を認めていた。ところが、B氏については、「担当医等の意見」欄は、当初は「両側性肺間質浸潤」等について、治験薬（イレッサ）との「関連性あり」としていたのに、何故か追加報告では「関連性はないと考える」と全く逆に変更された記載になっていて、「報告企業の意見」では、「本事象は偶発症の可能性が高いと考える」などと記されていた。また、C氏については、最初の報告の「経過」欄には「患者は間質性肺炎による呼吸不全で死亡した」と記載されていたのに、追加報告では「死亡診断書には、直接の死因は転移性非小細胞肺癌であると記載されていた。剖検は実施されていない。」と記され、「報告企業の意見」欄には、「追加情報により、間質性肺炎が『死に至る事象』でないことが判明したため、報告対象外とした。」と記されていた。以上のように極めて不可解な点があるが、審査センターはこれらも含めて「海外の副作用症例」と認識していたのである。

さらに、「海外での副作用症例」は、これら4名程度ではなく、イレッサの日本での承認（2002年7月5日）までに海外から報告された副作用症例は、196例あり、うち死亡数は55例（後に56例に訂正）であったことが、2002年12月25日の「ゲフィチニブ安全性問題検討会」（配布資料No.1, No.4）で明らかにされた。福島雅典証人意見書（2005年3月7日付）では、これら196例のうち、35例が肺に関する重篤な副作用であり、うち20例は死亡例であったと指摘されている。

このようにみえてくると、審査センターは、イレッサ投与により、致命的な間質性肺炎という「重大な副作用」が起きうるという認識を有していたのは明らかであり、その未然防止をはかるため、国は承認に際して適切な対策を早期に漏れなく取る必要があったと言えよう。

（2）国は、企業等から得た安全性情報を審査報告書に漏れなく記し、審議会に資料を配布するなどして適切に伝え、かつ被害を防止するために必要で可能な限りの措置を取っていた（安全性確保の手段を尽くした）か？

このことについては、現在までに、以下の事実が明らかになっている。

- ① 審査センターの報告書では、「間質性肺炎との関連性について」という記載欄を設けているが、国内3症例について考察しているだけで、「海外の副作用4症例」については、単に「報告されている」と記したのみであり、その概要は記載していない。また、その他の海外副作用症例報告はこの欄には数字の紹介すら記載されていない。

- ② 審査センター報告書を審査する「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会」（2002年5月24日開催）に対し、前記のような間質性肺炎の副作用症例についての報告がされなかった。議事録によれば、事務局からのイレッサ承認可否についての提案では、「主な副作用は発疹、下痢、掻痒症、皮膚乾燥等」で、「適切な処置を施すことで対応可能」と説明しており、「間質性肺炎」の「か」の字も無い。

なお、審議の中で、堀内部会長代理（議事録では□□委員となっている）が、「副作用についてはそれほど重篤な副作用が起こっていない、これ自体もよくわからないと私は思います。・・・これをそのままやると、大変問題が起こるのではないかと思います。」と発言しているが、これに対しては、「作用機序と臨床効果とは必ずしも一致していない」とか、「これは上皮成長因子ですから、皮膚に障害が出る、副作用が出るというのはもう予想したとおり。従来の抗癌剤にあるような骨髄抑制というのは出ていない。副作用もそれほど心配することはないのではないか」等の、堀内発言をセカンド（支持）しない発言が出されている。（セカンドしないどころか、「これは世界に先駆けて認可してもよろしいのではないか」「これを開発した企業にも敬意を表したい」等の逆の意見も出されている。）

そして、安全性についてなおも□□委員から「ここに上がっている臨床試験の安全性の評価については、重篤なものはそれほどないとは言いながら、やはりグレード3、グレード4の多彩な症状が出ているということで、・・・個人的にはかなりピンポイントして指導しなければいけないようなものではないかなという気もするのですが・・・このものが使われるということになると、実際になるべく安全に使われるということがどうしても必要ではないかと思います・・・その辺の御議論をもう少し頂けたらと思いますけれども。」と問題提起がされているが、これについても、「服用は食前か、食後か」「他の薬との併用か、単剤使用か」「視力障害は？」等の「御議論」にとどまってしまったのである。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/05/txt/s0524-2.txt>（2011年2月21日閲覧）

- ③ イレッサの承認を最終的に確認する「薬事・食品衛生審議会薬事分科会」（2002年6月12日開催）においても、同様に、間質性肺炎の副作用報告については事務局からは説明がされず、質疑においても全く触れることなく、提案が了承された。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/txt/s0612-2.txt>（2011年2月21日閲覧）

結局、イレッサは、「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更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。」（筆者註：第3相比較対照試験を行うこと）「本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。」を「承認条件」として、2002年7月5日に厚生労働省により輸入を承認され、16日より販売が開始された。

7月に作成され配布されたイレッサの添付文書「第1版」には、国の指示に従って、4

つの「重大な副作用」の最後に「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、適切な処置を行うこと。」といういわば通り一遍の記載を、2頁（第二面）の中ほどに記していた。この文書を読む者は、1頁（第一面）冒頭の「過敏症の既往歴のある患者への禁忌」「妊婦等への原則禁忌」が「最重要警告」と理解することになる。

添付文書については、ソリブジン事件の後に、厚生科学研究で「医薬品添付文書の見直し等に関する研究」（主任研究者：清水直容）が行われ、1996年3月に報告書が出されているが、その中には、「使用前に必読すべき臨床上重要な記載は、・・・原則として全て第一面に記載する」として、その中に「重大な副作用」も例示し、「重大な副作用に関しては初期症状を必ず簡明に記載する」等の提案がされている（Clin.Eval.24:97-115,1996）。この提案を受けて、当時の厚生省は、医療用医薬品添付文書の記載要領に関する通達（平成9年4月25日薬発第606号、607号）を出し、その中で、「内容からみて重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること。」「致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があって、特に注意を喚起する必要がある場合」には「警告」を記すよう求めている。また、「重大な副作用」に記載する場合は、「その症状が認められた時点で投与を中止する等の措置をとることにより症状の進展を防止できることが判明している場合には、その初期症状を（ ）書きすること」と指示されている。

前記イレッサの添付文書は、こうした指示を遵守せず、厚生労働省もそれを黙認していた。こうした内容の添付文書は8月改訂の第2版でも同様であり、10月15日の「緊急安全性情報」を受けて、10月改訂の第3版でようやく冒頭に「警告」欄が設けられ、「致命的な経過をたどることがある」ことが「使用上の注意」欄に記されたのである。

このようにみえてくると、添付文書の問題一つをとっても、イレッサについての国の指導・対応は「安全性確保の手段を尽くした」とは到底言えないことは明々白々である。

（本稿は、「月刊国民医療」2011年3月号掲載の同題の論文をもとに、加筆・修正を行ったものである。厚生労働省の「反論」についてのコメントも含め、追って「第2報」を追加の予定。2011年2月28日記す。）