

日本社会薬学会(東京大学)
ポスター演題 Sep. 4, 2011 (配布用資料)

イレッサ薬害事件における国・ 企業・関係医師・学会等の責任

○片平洌彦(健和会 臨床・社会薬学研究所／
新潟医療福祉大学大学院)
k-katahira@totokyogikai.jp

小池盛明(協立医師協同組合)

宮地典子((株)エイトライフ)

目的と方法

- [目的]「イレッサ訴訟」は、6年を超す審理を経て、2011年2月に大阪地裁で被告企業の、また同年3月には東京地裁で被告国と企業の法的責任が認定された。しかし、これらの判決に対して原・被告双方が控訴し、審理は高裁に移行している。本報告は、この事件の被害実態をふまえ、特に承認までに被告企業と国がどのような情報を有していたかを「治験薬副作用・感染症症例報告書」により検討し、本事件が「薬害」と言えるか否かを考察した。
- [方法]厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」での配布資料、訴訟における原・被告双方提出の証拠資料、地裁判決等の文献等を収集し、それらに基づき考察した。

イレッサ薬害事件略年表

- 2002年7月 国内外の治験報告で間質性肺炎(死亡例を含む)の報告が出されていたが、日本で「承認条件」を付けて世界に先駆けて承認。アストラゼネカ社(以下「AZ社」)の販売開始後、死亡報告相次ぐ
- 同 10月 厚生労働省が緊急安全性情報
- 同 12月 厚生労働省が使用医師限定等の措置
- 2004年7～11月 大阪と東京で6遺族1本人が提訴
- 2011年3月までに日本での副作用死が825人と報告
- * 2011年3月に大阪地裁が企業の、東京地裁が国と企業の責任を指摘する判決を出したが、被告・原告共に控訴し、訴訟は大阪・東京高裁に移行。

イレッサの有効性(1)

- 承認時の「効能・効果」は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌（肺扁平上皮癌、肺腺癌等）」
- 承認時の「奏効率」（腫瘍の大きさが半分になる人の率）は、11.8(12/102)~18.4(19/103)%。
日本人に限ると、27.5(14/51)%。
- 2002年当時の癌新薬有効性評価は「奏効率」。
- 癌新薬は、例外的に臨床試験「第2相」で承認されている。

イレッサの有効性(2)

- ・ 訴訟中の2005年11月に厚生労働省が、がんの新薬は原則、延命効果確認を必須とすることを通達。
- 2007年2月 「承認条件」であった国内臨床試験の結果、「ドセタキセルに優先してイレッサ投与を積極的に選択する根拠なし」と厚生労働省が結論。
- 計7つの臨床試験で、全て「延命効果なし」
- EGFR遺伝子変異陽性の人に限り、「無増悪生存期間」で評価すれば「有効」として、EUで承認。
- 米国では2005年6月から新規投与を原則禁止。AZ社は、2011年9月末で米国での申請取り下げを予定。

イレッサの安全性(1)

- イレッサは、AZ社からは、「既存の医薬品と比較して、有効性または安全性が医療上明らかに優れている」等の理由で「優先審査に該当する」(2002年1月)との申請が出されていた。しかし、1998年4月～2001年3月に実施された臨床試験では、国内3例(うち1人は間質性肺炎を起こし死亡と報告)、海外4例(うち3例はイレッサ投与後死亡)の間質性肺炎の副作用が報告されていた。

間質性肺炎の「国内初症例」(死亡)

(以下、治験薬副作用・感染症症例報告書)より抜粋)

- T. M. 男性、医療機関神奈川県。
 - 1999年5月に保健所検診で異常指摘、6月肺癌と診断され7月入院、外科切除。
 - 2000年3月骨転移、入院。12月6日からイレッサ投与開始。
[一日量は「不明」と症例票に記載(250mgまたは500mg)]
12月22日呼吸困難出現。23日間質性肺炎の所見。2001年1月29日死亡。享年64歳。剖検では、間質性肺炎像を認めたと記載。
 - 医師は「治験薬が原因である可能性が高い」、企業は「間質性肺炎については本薬との関連性が疑わしい」「因果関係が否定できない症例」と報告。
- (以上を、企業は2001年2月9日と4月5日に国に報告。)

米国で治験中に死亡した2例(1)

- S.L.C.女性、享年55歳。医療機関米国。
- 2000年9月 非小細胞肺癌と診断
- 2000年10月2日 イレッサの第3相比較試験に参加し、投与開始。[一日量は「不明」と症例票に記載(250mgまたは500mg)]
入院中、「病因不明の両側性肺間質浸潤及び成人呼吸窮迫症候群を発現」。10月30日死亡。
- 国への企業報告では、2000年11月20日付では、医師は肺間質浸潤等とイレッサとの「関連性あり」、しかし、2001年2月7日付では「関連性はない」と否定と記載。

米国で治験中に死亡した2例(2)

- J.C.S.男性、享年60歳。医療機関米国。
- 2001年4月に非小細胞肺癌と診断
- 2002年1月25日 イレッサのEAPに参加し投与開始。
[一日量は250 mg]
- 2002年2月9日 安静時に呼吸困難出現、「間質性肺炎のため入院」。イレッサは一時的に中止。2月20日、「間質性肺炎による呼吸不全で死亡」。
- 国への企業報告では、2002年3月13日付では、医師は「ZD1839と関連していると考えられる」、しかし、2002年4月3日付では、「間質性肺炎はZD1839と関連しているが、病勢進展と関連しているかもしれないと考えている」と訂正。企業は、3月には「本剤以外の原因が考えられる」、4月には「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」と記載。

イレッサの安全性(2)

- 日本での承認(2002年7月5日)までに海外から報告された臨床試験及び**拡大治験プログラム(EAP)**での副作用は196例あり、福島雅典証人意見書では、うち35例が肺に関する重篤な副作用で、うち**20例は死亡例**であったと指摘されている。
- 片平の調査でも、**肺障害関連の「副作用による死者」**は少なくとも**15例報告**されており、うち2例は日本から報告されていた。

海外報告扱いのEAP症例(1)

- M.K.I.、女性、医療機関埼玉県。報告時55歳。「個人輸入で入手した薬を使用した日本症例」と記載。
- 2001年1月10日 非小細胞肺癌と診断。
- 2002年2月16日 イレッサ投与を開始。
[一日量は250 mg]
- 2002年2月28日 急性呼吸不全、「両側びまん性間質性陰影」。イレッサを中止し、ステロイド治療。その後、症状は軽快。
- 医師は「間質性浸潤影が認められた」、企業は「本薬との関連は否定できない」と記載。
(2002年4月3日付で企業が国に報告)

海外報告扱いのEAP症例(2)

- T.F. 男性、医療機関大阪府。「**個人輸入で入手した薬を使用した症例**」。2002年5月27日付で企業が国に報告。
- 2001年4月11日非小細胞肺癌(腺癌)と診断
- 2002年3月29日、イレッサ投与開始。
[一日量は250 mg]
- 2002年4月6日下痢、26日嘔吐、27日発熱。
- 2002年5月1日、イレッサ中止。13日頃から労作時の呼吸困難が出現。ステロイド治療等が行われたが、5月24日「**肺臓炎による呼吸不全**」で死亡。左肺の剖検実施、結果未入手。
- **医師は「治験薬と関連性あり」、企業は「原疾患が影響した可能性」も記載したが、「因果関係は否定できない」として報告。**

小括：AZ社の報告の非科学性

- AZ社は、前記の「控訴」に際する「プレスリリース」で、「承認当時には、承認用量（一日250mg）における治験で間質性肺炎の発症例は一例もなかった」旨記しているが、以上から、少なくとも2例あることが指摘できる。
- また、J.C.S.に関する追加報告では、「間質性肺炎が致死性ではない」という誤った記載をしている。そして、この米国治験2例の因果関係訂正の理由は明らかにされていない。

イレッサの安全性(3):企業の対応

- 2002年7月にAZ社が患者向けに作成した説明文書では、肺障害については「重大な副作用」と記しながらも、「肺の炎症によるかぜのような症状」と小活字で記していた。
- 添付文書第1版(2002年7月)では、国の指摘を受けて、2枚目の「重大な副作用」の4番目(最後)に、「間質性肺炎」の副作用を、いわば通り一遍の表現で記載し、その致死性については記さなかった。8月改訂の第2版も同様。

イレッサの安全性(4): 国の対応

- 2002年5月9日付審査センターの審査報告書には、間質性肺炎の副作用は国内3例を記しているだけで、海外4例は「報告されている」とだけ、その他の海外例は数字すら記されず。
- 同5月24日、「医薬品第2部会」では、間質性肺炎の副作用につき無報告。部会長代理の「大変問題が起こる」発言も等閑視。
- 同6月12日、「薬事分科会」でも無報告。間質性肺炎の「か」の字も無く、「承認」決定。

安全対策の遅れ

- 緊急安全性情報発令 2002/10/15
添付文書改訂…警告欄記載 以後、現在まで18版改訂
急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、**致命的な経過をたどることがある**。臨床症状の観察。定期的に胸部X線検査を行うこと。本剤の副作用について患者に説明する
適応に関する規制や警告なし
- ゲフィチニブ安全性問題検討会 2002/12/25 2003/5/2
- ゲフィチニブ検討会 2005/1/20 2005/3
- 日本肺癌学会ガイドライン 2005/3/15 2005/7/25
厳密な適応・投与中の注意・急性肺障害等への対応等を明記
(作成委員の多くが臨床試験に関わり、企業からの報酬・研究費を受領していた)

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 医師 | 治験関与 | | 訴訟証人 |
| ② 福岡 正博 医師 | 治験関与 | WJTOGに参加 | 訴訟証人 |
| ③ 根来 俊一 医師 | 治験関与 | WJTOGに参加 | |
| ④ 工藤 翔二 医師 | 治験関与 | | 訴訟証人 |
| ⑤ 田村 友秀 医師 | 治験関与 | | |
| ⑥ 多田 弘人 医師 | 治験関与 | WJTOGに参加 | |
| ⑦ 光富 徹哉 医師 | 治験関与 | WJTOGに参加 | 訴訟証人 |
| ⑧ 加藤 治文 医師 | | WJTOGに参加 | |
| ⑨ 山本 信之 医師 | | WJTOGに参加 | |
| ⑩ 早川和重 医師 | | | |

関口 正人作成スライド(2010年6月)
を一部改変

「下書き問題」の厚生労働省調査報告書概要

イレッサ訴訟問題検証チーム調査報告書（概要）

経緯

平成23年 1月7日	東京・大阪地裁から和解勧告
1月下旬～	複数の学会等が、和解勧告について見解を公表
2月24日	衆議院予算委員会で、大臣が事実関係を調査したい旨答弁
3月3日	事実関係を調査するため、検証チームを設置(大臣指示)

検証チームメンバー

主査	小林正夫厚生労働大臣政務官	副主査	柳志郎弁護士
副主査	足立信也参議院議員(前厚生労働大臣政務官)	事務局	厚生労働省大臣官房

調査の概要

- 3月3日から5月24日までの間に、計15回の会合を開催。
- 厚生労働省関係者13名、学会関係者7名から、のべ41回のヒアリングを実施。

事実関係

	A学会	B学会	C学会	D学会	E学会	F学会
要請	○	○	●	●	△	●
見解の公表	○	○	△・×	×	×	○

※「要請」欄の凡例:「○」→要請のみ(声明文案の提供なし)、「●」→声明文案を提供して要請、「△」→接触したが要請なし
 ※「見解の公表」欄の凡例:「○」→学会の見解を公表、「△」→個人としての見解を公表、「×」→学会の見解を公表せず

結論

- 厚生労働省の職員が、複数の学会・個人に対して、関連資料や自ら作成した声明文案を提供するなどして、受諾に慎重な見解の表明を要請した、という事実はあった。
- 学会等に見解の公表を求めることは、国民に対し、多様な意見が存在することを示し、かつ、厚生労働省の従前の施策に対する信頼感を高めようとするもので、通常の職務の執行の範囲内であると考えられる。また、働きかけた結果、公表された見解自体に不当な影響力を及ぼしたとは認められない。
- しかし、本来、学会で独自に作成すべき声明文案まで提供するの、過剰なサービスであったと言わざるを得ない。また、声明文案の提供は、各学会が独立して行うべき内部意思決定過程に介入したことになるのではないかと考えられる。
- よって、一部の学会や個人に対し、自ら作成した声明文案を提供して見解の表明を要請したことについては、公務員としては行き過ぎた行為であったといわざるを得ない。

「下書き問題」について

- 事実経過概要(厚生労働省検証チーム報告書等から作成)
 - 2011年1月21日 厚生労働省大臣官房審議官等は、日本医学会高久会長と面談し、「**同学会名義の声明案**」を示して見解公表を要請。
 - 1月23日 高久会長は、「医療ガバナンス学会」のメルマガに、個人名で見解公表。
 - 1月24日 日本医学会HPに高久会長名の「見解」掲載。日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会(田村和夫理事長)、国立がん研究センター(嘉山孝正理事長)もHPに見解掲載。この日、アストラゼネカ社は和解拒否。
 - 1月28日 国が和解拒否を表明。
 - 2月1日 日本血液学会がHPに「見解」公表。
- 問題点
 - 公的立場の国の働きかけ。下書き提供。各学会等の自主性・主体性。見解公表までの意思決定過程等、全真相は未解明。**

結論

- 以上の経過から、**企業と国は**イレッサで「致死性の間質性肺炎の副作用が起きることがある」ことを**臨床試験とEAPの段階で知っていたにもかかわらず、そうした情報を軽視・無視した形で、審査・承認を行い、危険性情報を医療機関・患者に十分伝えることをせずに、「世界に先駆けて」製造販売した**のである。
- 厚生労働省は「副作用の問題」としているが、こうした事実が示しているのは、**単なる「副作用問題」ではなく、まさに「医薬品の危険性を軽視・無視する形でその医薬品が承認・販売され使用されることによって起こされる重大な健康被害」である「薬害」の問題である**ということである。