

日本社会薬学会 第31年会(鈴鹿医療科学大学)
一般演題P41番 2012年9月16日 12:30-13:15

副作用報告における担当医と企業の因果関係 判定の相違度(第4報)

ーイレッサ承認前の副作用報告21例の場合

○片平洌彦、榎宏朗(新潟医療福祉大学大学院)、
寺岡章雄(医薬情報センターあさひ)、
小池盛明(けやき薬局)、宮地典子((株)エイトライフ)
連絡先:片平メール katahirakiyohiko@gmail.com

目 的

新薬の致死的・重篤な副作用の早期把握と適切な対処は、副作用・薬害の防止上極めて重要な課題である。この課題考察の一環として、我々は有害事象との因果関係判定の、医師と企業の相違度を、イレッサ・タミフルを事例として比較検討してきた（「東洋大学HIRC21研究年報」2010・2011年掲載論文参照）。

イレッサについては、市販後の43例につき2009年度に検討し、相違度に有意差が見られた。今回は承認前の21例を対象に検討し、有意差がある場合、差が生じた理由を考察すること、その結果に基づき、今後の副作用報告制度のあり方につき提言することを目的とした。

なお、これらの副作用報告についての専門医の証言が訴訟において行われているので、その結論を事例紹介の際記した。

また、今回の比較結果から、東京・大阪両高裁判決におけるイレッサと有害事象との因果関係判定の問題点を考察において付言した。

方法(1)

イレッサ製造・販売元のアストラゼネカ社が厚生労働大臣に提出した「治験薬副作用・感染症症例報告書」(以下「症例報告書」)のうち、東京地裁がイレッサの副作用ないしその死亡例と認定した23例を対象とした。

「症例報告書」の中の「治験薬副作用・感染症症例票」(以下「症例票」)には、「担当医等の意見」(以下D)と「報告企業の意見」(以下K)の欄が設けられている。これらの欄には選択肢は設けられておらず、自由記載となっているので、この記載内容から、問題となる副作用との因果関係の判断を以下のように区分し集計した。

方法(2)

- (A)「肯定」＝「関連(性)あり(と判断)」、「薬物毒性で死亡」
- (B)「肯定的」＝「関連の可能性あり」「関連は否定できない」
- (C)「疑い」＝「関連の疑い」「関連は否定できないが、他の原因も考えられる」
- (D)「否定的」＝「本剤の関与は否定的」「関連(可能性)は完全に(は)否定できないが、他の原因が考えられる」「関連性否定できないが、本剤以外の原因に起因する可能性が大きい」「偶発症の可能性が高い」
- (E)「否定」＝「原疾患の増悪及び患者背景に起因して発現したと考えられ、イレッサとの関連は否定できる」「呼吸困難はウイルス性の間質性肺炎に伴う症状と考えられることから、本剤との関連性は考えにくい」

以上により行った区分結果をクロス集計し検定した。

集計結果(1)

「意見」欄に記載なしと「不明」の2例を除き、21例について区分した。

Dでは、21例中「肯定」10例、「肯定的」6例、「疑い」1例、「否定」4例であるが、このうち「否定」は、いずれも最初の報告では「肯定」であったのが、後に変更され、「否定」となっている。しかし、14番*を除き、変更の理由が記されていないのは不可解である。

* 14番については、診断名が「慢性間質性肺炎」となったと記載があり、そのための変更と思われる。横山彰仁(2002年)は「薬剤誘起性肺傷害」の一つに「慢性間質性肺炎(CIP)」を挙げており、このCIPがイレッサにより起きることがないか、今後検討が必要である。

集計結果(2)

Kでは、21例中「肯定」0例、「肯定的」1例、「疑い」5例、「否定的」12例、「否定」3例であった。

これらの結果から、クロス表を作成し、表1を得た。例数が少ないので、「肯定+肯定的」と「それ以外」、及び「否定的+否定」と「それ以外」に区分して4分表を作成すると、オッズ比の計算は分母が0になり不能であった(表2、3)。

そこで、2標本比率の差の検定を行ったところ、「肯定」の意見記載率は、Dが $10/21=47.6\%$ 、Kが $0/21=0.0\%$ で、有意な差が見られた($p<0.00112$)。また、「肯定+肯定的」の意見記載率も、Dが $16/21=76.2\%$ 、Kが $1/21=4.7\%$ で、有意な差が見られた($p<0.00002$)。

表1 副作用報告における担当医と企業の
因果関係判定の相違度 イレッサ21例の場合(1)

担当医等の意見	企業の意見					計
	A 肯定	B 肯定的	C 疑い	D 否定的	E 否定	
A 肯定	0	0	3	7	0	10
B 肯定的	0	1	1	4	0	6
C 疑い	0	0	1	0	0	1
D 否定的	0	0	0	0	0	0
E 否定	0	0	0	1	3	4
計	0	1	5	12	3	21

表1から、「肯定」意見率は、D:10/21=0.476,K:0/21=0.000 p<0.00112

「肯定」+「肯定的」の意見率は、D:16 /21=0.762,K:1/21=0.047 p<0.00002

表2 副作用報告における担当医と企業の
因果関係判定の相違度 イレッサ21例の場合(2)

担当医等の意見	企業の意見		計
	肯定 + 肯定的	それ以外	
肯定 + 肯定的	1	15	16
それ以外	0	5	5
計	1	20	21

「肯定」+「肯定的」と「それ以外」に区分した時のオッズ比は分母0で計算不能

表3 副作用報告における担当医と企業の
因果関係判定の相違度 イレッサ21例の場合(3)

担当医等の意見	企業の意見		計
	否定+否定的	それ以外	
否定+否定的	4	0	4
それ以外	11	6	17
計	15	6	21

「否定」+「否定的」と「それ以外」に区分した時のオッズ比も
分母0で計算不能

Dは「肯定」、Kは「否定的」の例(18番)

KEM、女性、62歳、医療機関米国。副作用名「呼吸不全、乳酸アシドーシス」。1997年11月、非小細胞肺癌と診断。2002年3月13日よりイレッサ250mg投与開始。「全身状態はよかった」。15日早朝、呼吸不全のためICUに搬入。直ちに人工呼吸器管理下に置かれた。両肺の肺浸潤が13日時点より拡大している。19日に死亡。

Dは、「急性呼吸不全は病勢進展ではなく、ZD1839（注：イレッサの治験薬コード名）と関連していると考えている」と記載。Kは、「投与中の発現であるため、ZD1839との関連を否定することはできないが」、併用薬、肺癌、腎機能低下等の影響をあげ、「本剤以外の原因に起因する可能性が大きい」と記載。

Dは「肯定」、Kは「否定的」の例(10番)

KBG,男性、63歳、医療機関米国。イレッサの拡大治験プログラム(EAP)登録例。

副作用名「肺浸潤NOS、呼吸不全」。1993年非小細胞肺癌と診断。2000年12月14日よりイレッサ250mg投与開始。19日後から息切れ増強、2001年1月2日より肺塞栓治療で入院。1月7日に肺塞栓は回復し退院したが、その後息切れが増強し、8日に再入院。両肺浸潤あり。治療薬は中断。1月16日、胸部X線で引き続き両肺浸潤が示唆された。1月27日、状態が悪化し死亡。

D(治験担当医)は、肺塞栓はイレッサとの関連無し、肺浸潤と呼吸不全はイレッサとの関連ありとし、「浸潤過程は進行性であり、検査の結果、腫瘍あるいは感染が原因とは考えられないことから、ZD1839の薬物毒性によって死亡に至った」と記載。Kは、「本剤投与後に肺浸潤が確認されており、本剤との因果関係を完全に否定することはできない」が、他の化学療法・術後感染症・病勢進行による全身状態悪化の関与も疑われる、と記載。

Dは「肯定」、Kは「疑い」の例(20番)

T.F. 男、73歳。大阪府。「個人輸入で入手した薬を使用した症例」。副作用名「肺臓炎NOS」。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250mg投与開始。2002年4月6日下痢、26日嘔吐、27日発熱。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。24日「肺臓炎による呼吸不全」で死亡。剖検実施、結果未入手。

Dは「治験薬と関連性あり」、Kは「本剤が誘発した可能性は否定できない」が、「原疾患が影響した可能性も考えられる」と報告。西條長宏証人は「(肺臓炎と死亡との)関連を否定できない」と東京地裁で証言した。

Dは「肯定的」、Kは「否定的」の例(12番)

J.C.S.男性、60歳。医療機関米国。副作用名「間質性肺炎」。2001年4月に非小細胞肺癌と診断。2002年1月25日よりイレッサ250mg投与開始。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日付第1報では、Dは「ZD1839と関連していると考えられる」。しかし、4月3日付第2報では、「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」と若干訂正。Kは、第1報では「本剤以外の原因が考えられる」、第2報では「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。

東京地裁において、福島雅典医師は「イレッサによる間質性肺炎で死亡した」旨証言し、工藤翔二医師は、「イレッサと間質性肺炎との因果関係は否定できない」と証言。

Dは「肯定的」、Kは「疑い」の例(16番)

TH,男、70歳。INTACT1の症例。肺癌で2001年1月からイレッサ500mg開始。2月21日、急性両側性肺臓炎の疑い。2月28日、重症呼吸困難。イレッサを中止。3月13日「両側性肺臓炎による急性心肺停止」で死亡。

Dの意見は「肺臓炎、心肺停止等はイレッサと関連の可能性」(Kも「肺臓炎は本剤との関連は否定しきれない」と記載。このDの見解に、工藤翔二、西條長宏医師は「関連を否定できない」と東京地裁で証言。

しかし、Kは「本剤との関連性は否定しきれない」としながら、「本剤以外に原疾患及び併用薬も影響している」と記載している。

Dは当初「肯定」、後「否定」。Kは最初から「否定」の例(1番)

- S.L.C.女、55歳。INTACT2の症例。副作用名「報告対象なし」(前回、「失神、両側性肺間質浸潤、成人呼吸窮迫症候群」として報告)。2000年9月 非小細胞肺癌と診断。2000年10月2日 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)]。10月23日に「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」と記載。10月30日死亡。
- 国への企業報告では、2000年11月20日付では、Dは「両側性肺間質浸潤」「成人呼吸窮迫症候群」とイレッサとの「関連性あり」と記載。しかし、第2報の2001年2月7日付では「関連性はないと考える」と否定の記載。(しかし、その理由は無記載)。東京地裁では、工藤翔二医師は「イレッサによる間質性肺炎発症及びこれによる死亡の可能性を否定することはできない。」と証言。Kは、第1報、第2報共に、「偶発症の可能性が高いと考える」と記載。

考察・結論(1)

イレッサと間質性肺炎等肺障害との 因果関係について

イレッサと間質性肺炎等肺傷害との因果関係は既に明らかになっており、訴訟でも、被告企業・国は因果関係自体については認めている。

- * 2002年7月の承認時点で、厚生労働省の要請を受け、アストラゼネカ社は、添付文書の「重大な副作用」欄に「間質性肺炎があらわれることがある」と記載した。
- 2004年8月にアストラゼネカ社が報告した「イレッサR錠250プロスペクティブ調査(特別調査)に関する結果と考察」では、2003年6月～12月に登録された症例中、安全性評価対象3322例について検討され、急性肺障害・間質性肺炎(ILD)の発現率は5.81%、死亡例割合は2.3%とされた。
- 2006年9月27日にアストラゼネカ社がHPで公表した「薬剤疫学試験」(コホート内ケース・コントロール・スタディ)では、イレッサ治療又は化学療法を受けた3000人以上の進行性非小細胞肺癌(NSCLC)患者を12週間追跡調査した結果、イレッサ治療による急性肺障害・間質性肺炎(ILD)発症リスクは、化学療法患者に比し約3.2倍(95%CI=1.9～5.4)であった。

考察・結論(2)

イレッサ動物実験における肺毒性について

- * イレッサと肺障害の関係を考察するためには、ヒトの臨床データだけでなく、動物実験による毒性データも含め、総合的に考えることが必要である。
- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)によるイレッサの承認審査報告書(2002年7月)には、肺に関するデータが一切記載されていない。(スライド18、19)
- 2003年4月、薬害オンブズパーソン会議、医薬品・治療研究会、医薬ビジランスセンターの3団体が厚生労働省に対し、イレッサ承認申請資料の動物実験や臨床試験情報開示を求めたが、知的財産保護の名目で拒否。8月に3団体は提訴。
- 2005年3月、アストラゼネカ社はHPに動物実験データを公開。その中には、肺病変の所見が記されていた。(スライド20)

「イレッサ錠250」に関する承認申請資料「薬理作用に
起因した所見」の記述について(2002年7月)
(医薬品医療機器情報提供HP「新薬の承認に関する資料」より)

- 「薬理作用に起因した所見」には、**角膜、皮膚、腎臓、肝臓、消化器、卵巣、心臓**に関して、**毒性試験結果**に関するデータと考察が記載されている。
- これら所見に関して、「**これらの変化は、EGFが深く関与すると考えられる組織・臓器において、本薬の薬理作用であるEGFRチロシンキナーゼ阻害に起因したものと推測されるが、不明な点もまだ多い。**」と結論付けている。
- しかし、**肺**に関するデータは一切掲載されていない。

「イレッサ錠250」に関する承認申請資料 「毒性」に関する記述より
 反復投与毒性・・・「イヌを用いた6か月間経口投与量毒性試験」結果より

表二-9 イヌを用いた6か月間経口投与量毒性試験(続き)

投与量(g/kg/day)		0		1		5		25/15 ¹⁾		
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	
病理 組織 学的 検査	腎臓：限局性一過性腎乳頭壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	
	卵巣：卵胞嚢(両側性肥大一部黄体化)	0		0		1		1		
	肝臓：小葉中心性幹細胞色素沈着 ²⁾	4	4	4	4	4	4	4	4	
	眼：角膜輪部炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	3	2	
		角膜上皮委縮	0	0	0	0	2	0	4	3
	眼瞼：微小膿瘍	0	0	1	0	0	0	1	3	
		皮脂腺炎	1	0	2	2	4	4	4	4
		毛包炎	2	2	1	4	4	0	1	1
	皮膚：小肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		多巣性複合炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
		毛幹減少	0	0	0	0	0	0	2	3
		毛包炎	0	0	1	0	0	1	0	1
毛幹変性		0	0	0	0	0	0	2	3	

1)11日目より15mg/kg/dayに減量

2)重度別データを合計した

2005年3月1日、アストラゼネカ社ホームページに毒性試験結果が公表された。
 イヌ6か月経口投与毒性試験結果では、肺に関する所見が記述されており、病理組織学的所見をまとめた表には、肝臓の所見の次に、肺に関するデータが掲載されていた。

「表K1 研究NoTPD/877 病理組織学的所見」データより肺に関するデータの抜粋

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	1	5	15	0	1	5	15
動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
病理組織学的所見	肺: 限局性肺胞炎	0	1	0	1	1	0	0	0
	肺胞マクロファージ	0	0	0	1	0	0	0	2
	慢性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0
	肺胞中隔化生	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺胞出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	癒着	0	0	0	0	0	1	0	0
所見合計数		0	1	1	3	2	1	1	3

ZENECA ZD1839 : SIX MONTH ORAL TOXICITY STUDY IN DOGS. STUDY NUMBER TPD/877. 「表K1病理組織学的所見」の肺に関するデータを整理し表にした。
 (赤字は宮地記入) * <http://med.astrazeneca.co.jp/product/ire/sp.asp>

浜ら「動物実験結果から肺毒性予測可能」

- 浜六郎らは、一部を前記した動物実験結果から、要旨以下のように指摘している。「ラット、イヌで認められた死因につながる肺病変(ラットの肺胞浮腫と肺胞内細胞浸潤等、イヌの急性無気肺)や、高用量群に高率に認められた肺胞内マクロファージ浸潤の所見が新薬承認情報集に記載されず、臨床試験担当者に知らされなかったことが、臨床試験における考察に重大な影響があった。」

(浜六郎ほか、薬剤疫学、11(Suppl)Oct.2006:S70-71)

* 動物実験データも因果関係判定に必要であり、今後、そうしたデータの治験担当医への提供を徹底させる必要がある。

考察・結論(3)

医師と企業の判定の相違について

今回の結果もこれまでと基本的に同様であった。即ち、医師に比較して、企業の方が、因果関係の判定を全体として否定的な方向で行っていることが判明した。担当医等の判定が常に正しいとは限らないが、当該患者に直接接し情報を得て判断しているのが治験の担当医であり、そうした担当医等の判断を企業は**正当な根拠なく変更すべきではない**。アストラゼネカ社が記載した「変更理由」は原病の病勢悪化・併用薬の影響等であるが、それらの関与が**一般論でなく、症例に即して関与が認められるかどうかを検討し、関与の根拠を記すべき**であろう。

また、12番の「間質性肺炎が『死に至る事象』でないことが判明した」という一般論的な記載は、この報告の2002年4月時点では明らかに誤りである。[間質性肺炎の致死性は、厚生省「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(1992年発出)をはじめ、1996～2001年発行の4種の医学図書・雑誌にも明記されている。]

*** 今後の因果関係の公的な判断の際は、企業報告に過度に依存することなく、企業の意見は特に批判的に検討すべきではないか。**

考察・結論(4)

医師の、初回報告以後の意見「変更」について

- 今回の事例検討の結果、4症例について、企業を通じて厚生労働省に報告された担当医の報告が、当初は因果関係「肯定」であったのが、後に変更され、「否定」とされていた。

うち1例(1番)については、「企業の意見」欄には「偶発症の可能性が高い」と、科学的とは言い難い記載が見られたが、被告側の工藤証人は、1番について、「イレッサによる間質性肺炎発症及びこれによる死亡の可能性を否定することはできない。」と証言している。

これら4症例中3症例では、医師の意見変更の理由は記載されていなかった。意見の記載を変更する場合は、その理由を明記すべきである。

考察・結論(5)

高裁判決における「因果関係の認定」について

高裁判決では、今回検討した21例も含め、治験での副作用報告につき、東京高裁は全例で「因果関係があるとまでは言えない」と判断し、大阪高裁は「副作用死亡例として扱うべきは11例」だが、「死亡との因果関係が比較的明確と言えるのは1例」(前記18番)とした。本訴訟の本部分における個別症例の因果関係認定の目的は、イレッサによる副作用・死亡のリスクを回避・低減させる上で、被告側が取った措置が適切であったかどうかを判断することであるから、個別症例について、厳密に「因果関係がある」とまで言えるかどうかを問題にする必要はないのであり、「因果関係があることが否定できないか否か」をこそ問題とすべきではないか。

また、大阪高裁は、「因果関係の濃淡(強弱)」を区別(考慮)すべきとしているが、今回の検討結果からは、「濃淡(強弱)」は、主として企業によって人為的に作り出されている(全体的に、弱められている)面があると言えよう。裁判所は、そうした点を考慮に入れて公正かつ科学的に判断すべきである。