

第39回日本保健医療社会学会  
2013年5月18・19日 東洋大学朝霞校舎

イレッサ承認前後における急性肺障害等  
の副作用報告と企業・国の対応  
第1報 承認前の副作用・死亡報告と  
国・企業の対応

○片平洌彦<sup>1,2</sup>、榎宏朗<sup>2</sup>、吉川健明<sup>1</sup>

健和会 臨床社会薬学研究所<sup>1</sup>

新潟医療福祉大学大学院<sup>2</sup>

# 問題の背景

- 抗がん剤イレッサは2002年7月5日に日本で「世界に先駆けて」承認・市販されたが、急性肺障害・間質性肺炎等の致死的な害作用報告が相次いで、同年10月15日に緊急安全性情報発出、12月25日に添付文書再改定等の安全対策が取られ、その後副作用及び死亡報告は激減した。
- この問題は2004年以降訴訟になり、国内外で多数の関連論文等が出されているが、表題のような問題設定は、訴訟の場では取り上げられているものの、研究者による保健医療社会学的な立場からの研究は殆ど行われていない。

# 目的

- ① イレッサの承認前にはどのような死亡を含む副作用報告が出されていたか
- ② そうした報告のうち、特に間質性肺炎等の急性肺障害の報告に対し、企業（アストラゼネカ社、以下A社）と国（厚生労働省）はどのように対応したか、その対応に問題はなかったか

について明らかにする。

# 方法

- 厚生労働省が開催（2002年12月25日、2003年5月2日）した「ゲフィチニブ安全性問題検討会」（以下「検討会」）で配布されウェブで公表された関連資料[1]、及びA社・医療機関から厚生労働省に提出された「治験薬副作用・感染症症例報告書」[2]（訴訟で被告側が提出）等を参照し、考察を加えた。
- 特に、厚生労働省作成の「承認までに報告された副作用報告一覧」[1]の196例中、死亡した22例についてクロス集計をして検討した。

# 結果(1)

## 「警告」を添付文書に記載せず

- [1]によると、2002年5月9日に出されたイレッサ承認審査報告書では、臨床試験で国内3例(うち「死亡」は1人)、海外4例(うち「死亡」は3人)の間質性肺炎の副作用が報告されていることが記載され、「国内外で死亡が認められている間質性肺炎」の記載があるが、国はA社に対し、添付文書の「重大な副作用」欄への記載を求めたにとどめ、「警告」欄は設けられなかった。

# 結果(2-1)

## 副作用報告への対応

- しかし、「承認までに報告された副作用症例報告一覧」[1]によれば、副作用報告は国内臨床試験では3人(うち「肺障害有り」は2人)、海外から196人(死亡例は56人で、うち「肺障害有り」は日本人1人を含む22人)であり、これら22人についての審査センター判断は「添付文書に反映」2人、「症例の集積を待って検討」17人、「ありそうにない」1人、「評価不能」2人)であった(以下の2つの表参照)。

# イレッサ承認前の死亡報告22例（肺障害あり）

## その1

No.	報告日	副作用名	国名	臨床試験／EAP	急激な転帰	報告医の因果関係判定	審査センターの判断
1	2000.12.06	呼吸困難	オランダ	臨床試験	Yes	関連有り	3. ありそうにない
2	2001.03.09	急性呼吸不全	ベルギー	臨床試験	Yes	関連有り	4. 評価不能
3	2001.05.25	肺塞栓, 虚脱等	オランダ	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
4	2001.04.03	肺出血	米国	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
5	2001.06.18	呼吸不全	カナダ	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
6	2001.06.20	肺塞栓症等	米国	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
7	2001.08.10	肺塞栓症	豪州	臨床試験	No	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
8	2001.11.16	肺塞栓症	カナダ	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
9	2001.06.20	肺出血	ドイツ	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
10	2001.04.30	肺塞栓	オランダ	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
11	2001.10.26	急性呼吸不全	フランス	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討

# イレッサ承認前の死亡報告22例(肺障害あり)

## その2

No.	報告日	副作用名	国名	臨床試験/ EAP	急激な 転帰	報告医の因 果関係判定	審査センターの判断
12	2002.01.15	呼吸困難NOS	米国	EAP	No	情報不足	2. 症例の集積を待って検討
13	2002.01.29	肺塞栓症,呼吸困難増 悪等	英国	EAP	No	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
14	2002.03.12	肺浸潤,呼吸不全	米国	EAP	No	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
15	2002.04.02	呼吸困難NOS, 肺臓 炎NOS等	米国	臨床試験	No	関連有り	1. 添付文書に反映
16	2002.04.11	呼吸不全, 乳酸アシドー シス	米国	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
17	2002.04.17	点状出血	韓国	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
	2002.05.22	肺炎NOS				情報不足	4. 評価不能
18	2002.04.30	肺浸潤NOS	ブラジル	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
19	2002.05.21	呼吸困難NOS	米国	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
20	2002.05.27	肺臓炎NOS	日本	EAP	No	関連有り	1. 添付文書に反映
21	2002.06.07	肺塞栓症	スイス	EAP	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討
22	2002.06.11	肺炎NOS	米国	臨床試験	Yes	関連有り	2. 症例の集積を待って検討



## 結果(2-2)

### 22人中1人は日本人死亡例

- [1],[2]によれば、22人の死亡例の中に、1人の日本人症例(医療機関大阪府、「個人輸入で入手した薬を使用」)が含まれており、この症例について、医師は「治験薬と関連性あり」、A社も「本剤が誘発した可能性は否定できない」と記載している。この日本人症例の存在は、2003年の2回目の「検討会」で、「前回の訂正」として、初めて公表された(次の表)。

# 日本人死亡例TF氏(73歳、医療機関大阪府) に関する企業と国の対応

2002年 3月29日 イレッサ250mg投与開始

5月 1日 下痢、嘔吐、発熱のためイレッサ中止.

5月13日頃から労作時の呼吸困難出現

5月24日 肺臓炎による呼吸不全で死亡.

剖検したが、「結果未入手」(A社)

医師は「治験薬と関連性あり」と企業に報告.

5月27日 企業から厚生労働省へ副作用報告.

6月12日 **薬事・食品衛生審議会**で承認.

**事務局から口頭報告の副作用は、「発疹、下痢、そう痒症、皮膚乾燥等」**

2002年12月25日 ゲフィチニブ安全性問題検討会(第1回)

配布資料No.4「海外から報告された副作用症例報告一覧」に**非死亡例**で報告.

2003年 5月 2日 ゲフィチニブ安全性問題検討会(第2回)で「前回の訂正」として、

配布資料No.9「海外から報告された副作用症例報告一覧」に**死亡例**で報告.

理由は、「**死亡の欄に記載をし忘れていた**」(事務局説明)

# 考察(1-1)

## 8割近くの判断を保留のまま「承認」

- 以上の数字から、承認前に肺障害を起こし、その後死亡した22症例についての審査センターの判断は、2例のみについて「添付文書に反映」すなわち、「重大な副作用」欄を設けての記載に反映させただけで、「(因果関係が)ありそうにない」とした1例、「評価不能」とした2例以外の17例(77.3%)が、イレッサとの因果関係の判断を保留・先送りされ、結論を出さないままで、イレッサは「承認を可」とされたことが判明した。

# 厚労省、調査せず承認 2003年1月16日 毎日新聞(朝刊)

2003年(平成15年)1月16日 毎日新聞(朝刊)

肺癌薬イレッサ

2003.1.16  
毎日朝刊

## 海外の副作用報告200例

# 厚労省、調査せず承認

96人を報告した。死者、テオのエックス線写真  
は55人で、問題にまたな生アタを取り寄せ  
て審査した。しかし、海  
外からの副作用報告につ  
いては、社生アタや  
「ヒ」を求めておらず、  
大半は受け取った報告だ  
けで検討した。

同センターは、報告の  
大半について「病例集  
積を待つて検討せよ」と  
判断し、副作用かどうか判断を  
しては必要に思ひ、カル  
事案上欄上げ、薬監

告書に盛り込まなかつ  
た。本社も、医師向けの  
説明文書(添付文書)に  
記載しなかった。

同省審査管理課は「個  
々の症例を追究すれば、  
アタが集まるかもしれない  
が、時間がかかる。そ  
ごまへの必要はないと判  
断した」と説明している。

「藤岡秀和、高木昭午、  
福島雅典、京都大教授  
(薬剤疫学)の話、承認

前にこれら多数の報告  
があるのなら、徹底的  
に調べよ、きつた。副  
作用を報告して医師のほ  
ぼすべてがイレッサと因  
果関係があったとしたの  
に、添付文書がわから  
ないのは問題、審査  
のあり方を根本的に見直  
す必要がある。危険性情  
報を報告しなかったら  
「ヒ」を求めた。阿部末  
関の薬監、本社幹部  
物質任法(リ)法(違反  
に問われておらず。

抗がん剤「イレッサ」  
(一般名「エタニニ」)  
の副作用問題で、厚生労働省は承認前に海外から副作用報告が約700例(うち死者96人)を受けていたが、十分なデータを集めぬままイレッサを承認していたことが分かった。同省は副作用報告の評価が難しくかつたと説明してきたが、実際には患者のカルテのチェックなど詳しい調査をしていなかった。

同省は昨年7月、国内外での臨床試験結果などを基に、世界で初めてイレッサを承認した。

一方、イレッサは承認前に、使用を希望した各国の患者も海外で行われた別の臨床試験の患者計約1万9000人に使用された。販売元のアストラゼネカ社(本社・大阪市)は、重要な副作用が

## 考察(1-2)

### 死亡例調査は困難で不必要？

- この毎日新聞記事では、厚生労働省担当課は、「(調査には)時間がかかる。そこまでの必要はないと判断した」と説明している。
- しかし、196例全例ならともかく、死亡報告は僅か22例であり、調査は可能で、かつ必要であったと言える。
- まして、1人の「日本人死亡症例」は、医療機関が大阪府であり、調査は容易であった。剖検をしたが、A社は「結果未入手」と報告。

# 考察(1-3)

## 「3例ルール」を無視

- 「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の「最終提言」(2010年4月)25頁には、以下の記載がある:
- 「未知の重篤な事例の報告があった際の対応として、1例目が発生すれば注目し、2例目が発生すれば要注意、3例目が発生すれば注意喚起を行うという『3例ルール』という考え方は当時(注:1987年)存在していた」
- 17例もの報告先送りは、まさにこの『3例ルール』の完全な無視であったと言える。もっとも、国側は、「重大な副作用」欄で注意喚起させた、というかもしれない。しかし……………→Next

## 考察(2)

### 「警告」欄を設け記載せず

- 致死的な副作用がある場合等は、「警告」欄を設けて警告することは、1997年4月25日の下記厚生省通知で規定されていたが、イレッサではこの規定が遵守されなかった(国も自らの通知遵守を求めず)。

「致死の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つて、特に注意を喚起する必要がある場合」には「警告」を設け記すこと(薬発第606号、607号)



# 考察(3)

## 日本人死亡症例の扱い

- 22例の大部分は「海外症例」であるが、中に1人日本人が含まれていて、イレッサと肺臓炎との関係判断は前記の通りであるにもかかわらず、検討会配布資料では、1回目は「症例の集積を待って検討」、2回目(「前回の訂正」)では「添付文書に反映」と記載されていた。
- この症例の国への報告は2002年5月27日付だったが、半月後の6月12日の審議の場では、事務局からは全く報告がされなかった。他の間質性肺炎等肺障害の報告も全て同様に、口頭では無報告であった。



# 結論

- 以上から、イレッサ承認前には22例の肺障害を起こした死亡例を含む199例の副作用報告が出されていたが、企業・国は添付文書の「重大な副作用」欄への記載にとどめ、「警告」には記載しなかった。
- 2013年4月2日と12日、最高裁は民事訴訟の上告審で原告側の上告を棄却し、A社・国の法的責任を否定する決定を下した。その妥当性の評価は7月の第54回社会医学学会にて片平らが行うが、今回の研究結果からは、上記の事実から、東京地裁の判決が適切であったと考えられる。

詳しくはこちらをお読みください

# 「イレッサ薬害 判決で真実は明かされたのか」

片平 洌彦 編

発行所 [株式会社 桐書房](#)

2013年3月31日 初版第1刷発行

A5判・216頁 定価 2,100円

## ● 執筆者

清水英喜(西日本訴訟原告)

片平洌彦(新潟医療福祉大学)

寺岡章雄(医薬情報センターあさひ)

渡邊知行(成蹊大学大学院)

関口正人(弁護士)

阿部哲二(弁護士)

藤竿伊知郎(資料編集・薬剤師)

