

第4回 薬害イレッサ事件(2)

片平洌彦

東洋大学社会学部教授

・国と企業は、販売前に「重大な副作用」を知っていた

前回記したような、「夢の薬」イレッサによる間質性肺炎等の肺障害による被害が起きた『裏』には、どのようなことがあったのでしょうか？ 肺障害の副作用は、承認の時点までに報告されておらず、また予測も出来ず、やむを得なかったのでしょうか？ 答は、「報告されていた」「当然予測出来た」「従って、これは薬害であり、やむを得なかったとは言えない」です。そうしたことを指摘するマスコミの報道も種々されてきていますが、本稿では、以下、主として、イレッサの医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」）での「審査報告書」（2002年5月9日、国立医薬品食品衛生研究所長より、厚生労働省医薬局長宛。以下「報告書」）の臨床試験に関する記載等をもとに、事実関係と、それから言えることを記すこととします。

1) 間質性肺炎の副作用は、臨床試験で報告されていた

イレッサの臨床試験は、海外では1998年4月から2001年4月まで、第1相試験（少数の患者を対象に、薬の吸収・排泄等を調べる試験）及び第2相試験（一定数の患者を対象に、有効性・安全性を調べる試験）が、合計437人を対象に行なわれています。日本国内では1998年8月から2001年3月まで31人を対象に第1相試験が行なわれ、また2000年10月から2001年1月には、海外の対象者107人も含め合計209人を対象にした第2相の「国際共同試験」が行なわれています。これらの試験を通じて、間質性肺炎の副作用は報告されていなかったのでしょうか？

審査センターは、国内試験で合計3例の間質性肺炎が発症している（2002年4月時点で海外の4症例でも報告されている）ことに注目し、申請したアストラゼネカ社（以下AZ社）に尋ねたところ、同社は、「病勢の進行に伴うもので、イレッサが間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える」と答えたといえます。しかし、審査センターがこの3例の臨床経過を確認したところ、イレッサが関与している可能性は否定できないと判断し（「報告書」44頁）「国内外で死亡が認められている間質性肺炎については、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。」(「報告書」48頁)というのです。

以上の事実関係から、A Z社は、初めはイレッサと間質性肺炎の因果関係を否定していたが、審査センターの見解を受けて、初めて因果関係を認め、その注意喚起をすることにしたことがわかります。また、審査センターは、間質性肺炎が予後不良で致死的であ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、今後も市販後調査等を踏まえ慎重に検討していく必要がある。」(「報告書」44頁)として、イレッサの販売を承認する報告書を出しました。

なお、急性型の間質性肺炎の致死率が高く、予後が不良なことは、例えば、阿部達也と貫和敏博が「急性型は死亡率62%で、生存期間1～2か月」と紹介している(大野良之他総編集、難病の最新情報、南山堂、2000年、256-260頁)ことからわかります。

2) 企業は間質性肺炎の副作用を軽視し、その致死性については当初は添付文書等には記さなかった。

前記のことだけでも、A Z社が間質性肺炎の副作用を軽視していたことがわかりますが、そうしたことを示す事実を以下にいくつか示しましょう。

A Z社が肺がんの患者向けに2002年7月に作成した「イレッサ錠250についてのご説明」という文書では、副作用については、「ほとんどの副作用は、軽度か中等度で、重度の副作用が認められた割合は約8%」「主な副作用(20%以上の方に認められたもの)は、発疹、下痢、かゆみ、皮膚乾燥、にきび様の皮疹」などと記し、肺障害については、「重大な副作用」とは記しながらも、活字のポイントを落として、「肺の炎症によるかぜの様な症状(呼吸がしにくい)」とだけ記載していました。

そして、2002年7月作成の添付文書第1版では、2枚目の左に「重大な副作用」として、1)重度の下痢、脱水を伴う下痢、2)中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、3)肝機能障害、の後に4)として、「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、適切な処置を行なうこと」とだけ記載しました。この記載は、8月改訂の第2版でも不変のままでした。本稿第1回で紹介した10月15日の「緊急安全性情報」を受けて、10月改訂の第3版でやっと「本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。(以下略)」という「警告」が文書冒頭に記されま

した。また、【使用上の注意】の「重要な基本的注意」に「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ので、本剤の投与にあたっては、臨床症状(呼吸状態、咳および発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。(以下略)」と、やっと「致命的な経過をたどることがある」ことが記載されたのでした。

そして、厚生労働省の「ゲフィチニブ安全性問題検討会」が、(1)イレッサの使用を専門医に限定し、緊急時に対応できる病院等に限る、(2)イレッサ投与を受ける患者は原則4週間入院する、等の緊急対策を決めたのは、2002年12月25日に至ってのことでした。

3)厚生労働省は、イレッサの安全性/有効性が見極めが極めて不十分なまま、製造承認を行なった。そして、イレッサが他の薬よりも延命効果があるとのデータは、現在に至るも出されていない。

それでは、厚生労働省はどのような審査を行なったのでしょうか？

AZ社が輸入承認申請をしたのは、前回記したように2002年1月25日でしたが、販売が承認されたのは7月5日で、世界に先駆けてのスピード承認でした。厚生労働省は、イレッサの審査を十分行なったのでしょうか。

審査センターが審査結果を出したのは、5月9日でした。その文書(「報告書」3頁)には、「非小細胞肺癌(手術不能又は再発例)の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が示されていると判断した。」と記されています。しかし、最後に記された<承認条件>には、以下のことが記されているのです:「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。」これを言い換えますと、「これまでの試験の対象者数が少ないので、その数を増やし、イレッサ服用群と非服用(他の薬を服用)群とを無作為に割付けた比較試験を日本人を対象に行い、有効性と安全性を確立すること」を、承認の条件とする、ということです。つまり、この時点では、イレッサの有効性・安全性は未確立だが、「仮免許」で承認する、ということでした。

そして、6月12日15時から開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会では、「重篤な不整脈の発生」への注意などがされただけで、間質性肺炎等の副作用に関する質疑もなく、前記の承認条件等を確認して、短時間の「審議」で承認されたのでした。
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/txt/s0612-2.txt>)

それでは、市販後、イレッサの有効性は科学的に確認されたのでしょうか？ とりわけ、「承認条件」であった国内での「無作為化比較試験」で、有効性は確認されたのでしょうか？ この場

合の「有効性」を、「がん縮小効果」など一時的な指標ではなく、「生存期間の延長」つまり「延命効果」という最も重要な指標で見て、既存の抗がん剤よりも有意に（注：統計学的に差があること）延命効果があることが立証されたのでしょうか？ 答は「NO!」です。

イレッサが延命効果を有するか否かの臨床試験（第3相）は、2000年5月以降2007年3月までに海外及び国内で5件行われてきましたが、その全てで、延命効果は証明できませんでした。例えば、2000年5月から2001年4月までの間、世界25カ国の患者1093名を登録して行われ、INTACT1と命名された試験では、生存期間の中央値は、イレッサ500mg群9.92か月、同250mg群9.86か月に対し、プラセボ群は11.07か月で、有意差はありませんでした（ゲフィチニブ安全性問題検討会資料No.8-3、2003年5月2日）。また、2003年7月から2004年8月まで、世界28カ国の患者1692人を対象に行われたISELという試験では、生存期間の中央値はイレッサ群が5.6か月、プラセボ群が5.1か月で、やはり有意差はありませんでした。（ゲフィチニブ検討会資料No.6、2005年1月20日。<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0120-4f.pdf>）

そして、「承認条件」であった国内第3相試験は、全国50の医療施設において、2003年9月から2006年1月まで、490人の患者をほぼ半分ずつイレッサ投与群とドセタキセル（既存の肺癌治療薬）投与群に割り当てて登録する形で行われましたが、1年生存率はドセタキセル群54%に対しイレッサ群は48%、全生存期間の中央値は、ドセタキセル群14か月に対し、イレッサ群は11.5か月と、いずれもイレッサ群の方が数値が少ない（但し、「生存期間に有意差はない」と発表）という結果でした。この試験結果は、「非劣性試験」、すなわちイレッサ群の生存期間がドセタキセル群のそれよりも劣らないことを示すのを目標に行われましたが、この目標は達成できませんでした。この結果を受けて、厚生労働省の安全対策調査会は、「一般的に、ドセタキセルに優先してイレッサの投与を積極的に選択する根拠はない」という見解を示しましたが、「現在の安全対策を継続する」などとして、イレッサの使用継続を容認しました（平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料No.2-2、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/dl/s0216-7f.pdf>。

同議事録 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/txt/s0201-3.txt>）

「承認条件」が満たされなかった以上、イレッサの承認は見直されるべきであり、イレッサの（少なくとも一般的な）使用継続は理解しがたいと言わざるを得ません。

その後、AZ社は、治療歴を有する進行性非小細胞肺癌患者1466人を対象にしたINTERESTと命名した第3相試験（非劣性試験）を行い、ドセタキセルに対し非劣性が示された、つまり、「ドセタキセルと同程度の有効性が示された」（2007年9月6日付けプレスリリース

http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/2007/07_09_06.html)として、「欧州医薬品審査庁に対しイレッサの販売承認申請を行った」と発表しています(2008年5月9日付けプレスリリース http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/2008/08_05_09.html)。INTERESTの詳細は明らかではありませんが、「非劣性試験」ですから、ドセタキセルよりも延命効果が認められたというわけではありません。そして、この試験は日本人を対象にしたものではありませんから、「承認条件」は、依然として満たされていない、ということになります。

そして、「薬害事件」という観点から重要なことは、今後、仮に「承認条件」が満たされるようなデータが出たとしても、そのことをもって、国とAZ社が責任を免れることは有り得ない、ということです。なぜなら、前記のように、致死的な間質性肺炎という「重大な副作用」の発生可能性を発売前に知っていた国とAZ社は、そうした危険性を十分警告し、可能な限りの安全性確保対策をすることをしなかったという事実があり、その結果生じた被害には、償いをすべき責任があると考えられるからです。

・被害者の闘いと国・企業の対応

それでは、このイレッサ薬害事件では、被害者はどのように闘い、国・企業はどのように対応してきたのでしょうか？

イレッサの発売開始から約2年後の2004年7月15日、京都の元会社員男性(死亡当時69歳)の遺族4人が、国とAZ社に対し、慰謝料など3300万円を求める訴訟を大阪地裁に起こしました(西日本訴訟)。訴状によると、男性は肺がんのため京都府内の病院に2002年4月から4か月入院し、別の抗がん剤と放射線治療が効果をあげ、帰宅出来た。9月初めに府内の別の病院で医師に勧められてイレッサを1週間服用したところ、間もなく呼吸困難に陥り、10月2日に間質性肺炎で亡くなった。医師からは副作用の説明はなかったという。この提訴に対し、被告国とAZ社は、いずれも「訴状を見ていないので、コメントできない」としているが、AZ社は、2004年7月5日、遺族団体宛の書面で、「国が厳正に審査、承認しており、会社に法的責任はない」と反論している。(以上、朝日新聞、2004年7月16日)。審査・承認の経過の一部は前記の通りであり、「厳正に審査、承認した」などと果たして言えるのでしょうか？

2004年11月25日には、本稿第1回で記した三津子さん(死亡当時31歳)の遺族である近澤昭雄さんらが、国とAZ社に対し、計3850万円の損害賠償を求め、東京地裁に提訴しました(東日本訴訟)。訴状(「イレッサ薬害被害者の会」HP参照)によると、三津さんは、2001年10月に肺腺がんと診断され、2002年8月15日から10月2日までイレッサを服用しましたが、10

月3日に外来を受診したところ、緊急入院の措置が取られました。そして、10月5日には酸素マスクを付けられ、10月17日に急性肺障害のため、亡くなられたのでした。近澤さんは、翌2005年2月16日に東京地裁宛に出した意見陳述書の中で、「娘は『ごめんね、パパ』の最後の言葉を残して31歳の若さで旅立って行った。娘が亡くなって直後にAZ社に副作用のことを電話で尋ねたが、『イレッサの副作用報告は入っておりません』といった答えだった。」と記しています。本稿第1回で記したように、「緊急安全性情報」が出されたのは、2002年10月15日のことです。これが事実とすれば、AZ社の副作用情報に対する鈍感さに驚きあきれるしかありません。

東西のイレッサ薬害訴訟は、2005年7月に西日本で4人目の原告が提訴し、全国で5人目となりました。この訴訟の意義・目的について、東日本訴訟の弁護団は、以下の5点をあげています。(1)欠陥商品イレッサの責任を問う。(2)がん患者の生命の重さを問う。(3)人体実験の責任を問う。(4)医薬品の宣伝広告・販売のあり方を問う。(5)抗がん剤の承認のあり方、販売のあり方、そして被害救済のあり方を問う。(6)世界的な標準治療薬の早期承認とイレッサの徹底した情報公開と臨床試験を。

この民事訴訟は、西日本訴訟は2008年4月22日までに21回、東日本訴訟は2008年6月10日までに20回の公判が重ねられています。また、民事訴訟とは別に、AZ社が行なったイレッサの宣伝広告は、薬事法が禁止する「誇大広告」、「承認前医薬品広告」に該当するとして、原告代理人の弁護士から、2005年6月にAZ社及び同社代表取締役に対する刑事告発が行なわれました。

法廷で学者証人に立った別府宏園医師は、「イレッサの被害は、承認前から繰り広げられた誇大な宣伝とけじめのない薬事行政が生み出した未来型の薬害」と述べています（薬害イレッサ訴訟原告団・弁護団発行のパンフレットより）。そうした「未来型の薬害」が続発しないよう、薬害イレッサ事件の責任を明らかにし、被害者への償いと薬害根絶をはかることが切に求められています。