

2009年2月25日

厚生労働省医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室 御中

イレッサ薬害被害者の会

代表 近 澤 昭 雄

薬害イレッサ東京訴訟弁護団

団 長 白 川 博 清

薬害イレッサ大阪訴訟弁護団

団 長 中 島 晃

「薬害再発防止のための医薬品行政のあり方について」に対する意見

第1 はじめに

貴省において設置されている「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」において、昨年7月31日に「中間とりまとめ」が公表され、9月22日にこれに対するパブリックコメントが募集されました。そして、本年1月15日には、「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」が提出されて、本年度末にも提言をとりまとめる予定となっています。

同検討委員会は、基本的には薬害肝炎解決にあたっての基本合意書に基づき、同事件の検証をふまえて、今後の薬害再発防止の方策を検討するものですが、薬害肝炎以降も薬害イレッサ、タミフルの問題等、わが国における薬害は後を絶ちません。

特に、薬害イレッサ、タミフルは、それまでの薬害肝炎、薬害エイズ等と異なり、1990年代に一応整備された医薬品評価システムのもとにおいて、なお、発生した薬害であり、これらの薬害事件の検証をふまえないと、今後も同様の薬害が続いていくこととなります。

本書面では、特に薬害イレッサ発生の構図をふまえて、今後の薬害再発防止の

ために必要と考えられる方策について意見を述べます。

第2 薬害イレッサ発生の構図

1 薬害イレッサの基本的な問題性

イレッサは、2002年7月、当時の優先審査制度のもとにおいて、僅か5ヶ月余りという短期間の審査により、世界に先駆けてわが国で輸入承認されました。当時、イレッサは、それまでの抗ガン剤とは異なる分子標的薬として、副作用が少ない画期的な抗ガン剤であると大々的に喧伝されており、このような喧伝が医薬品審査過程にも影響を及ぼした可能性が否定できません。

ところが、承認直後から急性肺障害の副作用死が続発し、2002年10月15日、急遽、緊急安全性情報が発出され、以後、何度も添付文書が改訂されるなどしてきました。

イレッサの副作用による死亡者は、2008年3月で少なくとも734名にのぼっており、抗ガン剤といえども僅か6年足らずの間にこれだけの死者を出した医薬品は前代未聞です。

他方、市販後になされたイレッサの第Ⅲ相試験においては、未だに延命効果の確認がなされず、とりわけ承認条件とされた国内第Ⅲ相試験でもドセタキセルに対する非劣性を証明することができませんでした。

このように、イレッサについては、その安全対策が後手後手に回ってしまい、未だに多くの副作用被害者を出し続けている一方で、その有効性・有用性が全く証明されないまま市販が続けられているという極めて歪な状況となっている点が大きな問題点として指摘できます。

2 イレッサの承認審査における問題点

(1) それでは、このような問題性を抱えるイレッサが、世界に先駆けて承認されてしまったところに問題はなかったのでしょうか。

(2) 安全性審査の問題点

イレッサの副作用として、致死的な急性肺障害が発症してしまうことは、イレッサの元々のドラッグデザイン、非臨床試験の結果、そして、臨床試験

段階における副作用報告等から当然に予見できたものでした。

イレッサは、上皮成長因子受容体（EGFR）を標的分子として開発されていますが、EGFRは、正常細胞の至る所で発現し、正常細胞の増殖、再生、分化等に極めて重要な役割を果たしています。特に、肺においては、傷ついた肺の修復やサーファクタント（肺をふくらませる物質）の産生などにとって、EGFRは極めて重要な役割を果たしていることが分かっていました。したがって、イレッサによってEGFRを阻害すると、肺の正常な修復ができず、また、肺がふくらまずに虚脱してしまうという急性肺障害の状態となり得ることは、イレッサのドラッグデザインからも予期しなければならないことでした。

非臨床試験段階でも、イヌが肺炎症状を呈するなど肺障害を示唆する所見がみられ、そして、臨床試験段階においては、実際に重篤且つ致命的な急性肺障害が決して少なくない頻度で見られたのでした。

イレッサ承認当時の審査センターも、一応、イレッサによる急性肺障害を注意すべき副作用として把握し、審査報告書にも記載されていますが、そこで取られた安全対策は、単に添付文書の重大な副作用欄に、ごく僅かに「間質性肺炎が発症することがあること」との注意書きをさせたにとどめ、この急性肺障害が致命的で警戒を要することなどを警告させることはありませんでした。

前述のとおり、イレッサ承認当時は、分子標的薬として副作用の少ない画期的な抗ガン剤との宣伝が繰り返されており、それは専門医の言葉を借りるような形でなされた極めて巧妙なものでした。したがって、当時の医療現場においては、イレッサは重篤な副作用のない抗ガン剤であるものとして迎えられており、上記のように単に間質性肺炎が発症することがあるとだけの添付文書の僅かな記載では、イレッサが重篤な副作用を起こすことについての医療現場に対する注意喚起としては、極めて不十分であったと言わざるを得ません。このことは、後手に回ったとはいえ、その後の添付文書上の警告等の一応の安全対策によって、イレッサ承認直後の急性肺障害の副作用数、死亡数が、その後大きく減少した事実を示されています。

(3) 有効性審査の問題点

他方、イレッサは、抗ガン剤の本来の有効性の指標である延命効果を第Ⅲ相試験によって確認しないまま、第Ⅱ相試験による腫瘍縮小効果だけで承認されています。これは、当時の抗ガン剤承認のためのガイドライン（平成3年ガイドライン）にしたがったものではありません。

しかし、腫瘍縮小効果は、抗ガン剤の薬剤活性を一応確認することはできますが、抗ガン剤の本来の有効性の指標である延命効果の有無を確認したり、推測することはできません。腫瘍が一定縮小したとしても患者の延命につながるか否かを保証することにはならないのです。これは、これまでの多くの臨床試験で実証されていることです。

本来、医薬品は、第Ⅲ相試験においてその本来の有効性を「検証」（科学的に有効性があることを確認すること）した上で承認されるのが原則です。そのため、第Ⅱ相試験は、あくまで第Ⅲ相試験に進むか否かを検討するために、「有効性があるかもしれない被験物質をふるい落とさずできるだけ多く拾う。」ことを目的（「検証」でなく「探索」を目的）としてデザインされており、これは、平成3年ガイドラインにおいても同様でした。つまり、こうした「探索」を目的とした第Ⅱ相試験だけでは、本来、抗ガン剤の有効性を検証できていないということになります。

したがって、平成3年のガイドラインによって、第Ⅱ相試験の腫瘍縮小効果の確認だけで抗ガン剤に承認を与えたとしても、そこで確認されている有効性は、このように非常に弱いものでしかないということを前提としなければならず、一方で高い安全性が見込まれるなど、極めて慎重な判断が必要でした。

しかるに、イレッサにおいては、上記のとおり、その安全性には極めて大きな問題を抱えており、第Ⅱ相試験段階で承認したことが適切であったか否かには大きな問題があります。

そして、イレッサは、わが国での承認直後の2002年8月にINTACTと呼ばれる第Ⅲ相試験の結果が公表されており、そこでは延命効果が確認できませんでした。イレッサ承認時点でも、このネガティブな結果は判明していたと考えられ、少なくとも、この結果を見た上で承認の可否を判断する

ことは十分に可能でした。

また、平成3年のガイドラインでは、延命効果確認のための第Ⅲ相試験自体は市販後で許されているとしても、承認までに、その試験計画書を提出しなければならないこととされていきました（これは市販後に適切な試験が確実になされることを担保する趣旨です。）。しかし、イレッサでは、承認以前に、この試験計画書の提出はなされませんでした。

さらに、イレッサの承認根拠となった第Ⅱ相試験は、患者の適格基準を他の抗ガン剤療法を行った後の患者等に限定しており、その他の患者については有効性の確認はなされていません。したがって、少なくともイレッサ販売当初は、そうした範囲に適応を限定するのが医薬品承認の基本的原則であったといえます。実際、審査センターも、当初は、そうした患者適格基準の範囲に適応を限定すべきとしてアストラゼネカ社に照会しており、同社からの回答も不十分であると指摘しながら、不可解にも、さしたる理由もなく適応を限定しませんでした。

3 薬害イレッサ発生の構図のまとめ

以上のとおり、イレッサの承認審査においては、その安全性確認、安全対策が不十分であり後手に回ったこと、有効性についても科学的原則を逸脱した不十分なものでしかなかったことが指摘できます。

そして、市販後において、イレッサの危険性が現実化した後においても、安全対策が後手に回ったのみならず、市販後第Ⅲ相試験において延命効果を証明できなかったにもかかわらず、漫然と市販が継続され（このような事態は、平成3年のガイドラインでも予定されていません。）、未だに副作用被害者を出し続けているという異常事態となっています。こうした市販後の状況は、第Ⅲ相試験の失敗に基づき、欧州においてはアストラゼネカが承認申請を取り下げざるを得なくなり、米国FDAもイレッサの新規患者への投与を禁止した対応と比較すると、その異常性がより際立ってしまいます。

イレッサに対する規制当局たる厚生労働省の対応が、承認審査から現在に至るまで、このような杜撰且つ異常なものとなってしまった原因については、さらにより深い検討がなされる必要がありますが、より根本的な要因として、医

薬品評価、承認における基本的な科学的原則を大きく逸脱した審査、対応がなされたこと、また、製薬企業のマーケティング戦略に対し無力であったことを指摘しないわけにはいきません。

特に、薬害イレッサが薬害肝炎と異なるのは、1990年代に一応の医薬品評価に対する体制が敷かれた後に生じた薬害であるという点です。すわなち、わが国における医薬品評価体制は、一応の科学的原則に則った形を整えながら、なお、薬害イレッサの発生を抑止できなかったのであり、この点の十分な検討、反省にたたないと、今後、何度でも同様の薬害の発生は不可避です。

今回の検証会議で提示された「委員会の提言とりまとめに向けた議論のための資料」においては、薬害肝炎の当時における不十分性を指摘しながら、それはあくまで現在の水準から見た場合の問題性として把握されているように見えます。しかし、現在の水準においても薬害イレッサなどの薬害を発生させてしまったことを肝に銘じないと、薬害の再発防止は到底覚束ないのです。

第3 薬害イレッサの構図を前提とした薬害再発防止のために

以上のとおり、薬害イレッサは、一応の医薬品評価体制が敷かれた後においてもなお、防止することのできなかつた薬害として位置づけられなければなりません。そして、その根本的な原因の一つは、医薬品評価の科学的な基本的原則の逸脱にあります。

医薬品評価は、その有効性を科学的に「検証」し、安全性の欠如（危険性）については、その疑いの段階において十全な対処がなされなければなりません。こうしたごく基本的な原則が守られなかつた結果、イレッサの急性肺障害という危険性を過小評価することにつながり、また、イレッサの有効性についても「検証」されていないという基本的原則を前提とした対応がなされなかつたのです。

また、薬害イレッサに見られる薬害発生の大いなる構図としては、もう一つ、製薬企業のマーケティング戦略に対し、規制当局である厚生労働省が余りに無力であったことを指摘せざるを得ません。

上記のとおり、イレッサは、分子標的薬として副作用の少ない画期的抗ガン剤であるとして大々的に喧伝されており、そうした喧伝に審査センターが影響されなかつたと言い切れるのでしょうか。また、現在でも、科学的原則に立脚しない

まま、根拠なく、イレッサが有用であるという宣伝が繰り返されていますが、そのような宣伝に、規制当局としての厚生労働省が影響されていないと言い切れるのでしょうか。

薬害を防止して、薬害から国民の生命、健康を守ることができる最後の砦は、規制当局としての厚生労働省なのです。

世界的にも権威ある医学雑誌 The New England Journal of Medicine (NEJM) の前編集長、ハーバード医学校社会医学科上級講師であり、医療政策・医療倫理の世界的な権威であるマーシャ・エンジェル医師は、その著書「ビッグ・ファーマ」（篠原出版新社：栗原千絵子，斉尾武郎共監訳，2005年11月10日訳本出版）の中で、製薬企業がFDAを「FDAは人の命を救う可能性のある薬が世に出るのを抑える門番として機能している」と批判しているのに対して以下のように反論しています。

「医薬品や医療機器の安全性・有効性を判断するのは、フリー・マーケットだと主張する人なんてどこにいるのだろうか？読者の皆さんが肺炎にかかったとしたら、製薬会社の売り口上を鵜呑みにして、医師が抗生物質を処方するのを許せるだろうか？医師は魔術師でもあるまいし、FDAのような政府機関が公正に科学的データを審査するのでなければ、薬が効くかどうかを知るすべはない。以前に患者にその薬を使った時に効いたから、別の患者に効くはずだと単純に考えるのは、明らかに信頼性に乏しく、危険なことである。確かに、医師がたゆみなく医学雑誌や教科書で勉強を続け、自ら薬の効果や安全性を評価するのが理想的だろう。しかし、現実には、大多数の医師にはそうする時間はない。また、FDAが製薬会社に臨床試験をするよう圧力をかけなくなれば、医学雑誌に載る論文の中でも有用なものは激減するだろう。

画期的新薬を発見し、市場に出すのは長く困難な道のりであり、近道はないのである。新薬の安全性や有効性を判断するのは、株主の持つ株の値段を気にしななければならない製薬会社ではなく、公衆衛生の責任がある公正な規制当局、FDAでなければならない。あるいは1906年にもどって、「買い手の危険負担」を合い言葉にして、何でもかんでも特効薬として売りさばいてもよいということにするしかないだろう。今、製薬業界が売りさばっている薬の大半はゾロ新薬な

のだから、患者が待っているのだから次の新薬を早く世に出せるようにすべきだ
という理屈は、筋が通らないのである。」（同書 p 50, 51）

薬害の再発防止のためには、厚生労働省が規制当局として、医薬品評価の基本的、科学的原則に則り、毅然として製薬企業のマーケティング戦略に対峙する必要があります。

このことを深く実感させることとなったのが薬害イレッサ事件なのであり、同事件が2002年という近年に発生し、これを抑止できなかった事実を重く受け止めないと、さらに今後も薬害は続くことになります。

検討会において、こうした点もふまえた真摯な議論がなされることを要望します。

以 上

2009年2月25日

厚生労働大臣 舛添 要一 殿
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 御中

NPO 法人 医薬ビジランスセンター（薬のチェック）
代表 浜 六郎

意見書

薬害の再発防止、医薬品行政のあり方に関し、以下のとおり意見を述べます。貴検討委員会の最終報告書に反映されるようお取り計らい下さい。

目次

はじめに

1. 現在進行中の薬害の検証の必要性
2. 典型的な害反応否定の例
3. 薬害の定義
4. 因果関係が認められた薬害例
5. 現在も国が因果関係を認めていない薬害
6. 害を過小評価するためのその他の手法
7. 効力を過大評価するための方法
8. 薬害を生む構造
9. 解決の柱は監視組織と害反応重視の研究の育成

はじめに

日本において、「薬害」がいまだに続いている。薬害が発症しうる原因がなお続いているからである。

現在、薬害の検証とその再発防止策が「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」（薬害検証会議）において検討されつつあるが、最近10年あまりの間に、医薬品の評価方法、承認のシステム、情報開示のあり方などは、それまで以上に大きく変化してきている。現在も多数の薬害が進行中である。

ところが、それらに関しては、検証がほとんどなされていない。このままでは、今後も薬害はなくならないだけでなく、拡大すると考える。

私は、医療の現場で内科医として勤務しながら、薬剤による害を少なくするにはほど

うすればよいかを長年考え、1997年に勤務医を辞し、医薬品の批判的評価を専門にしてきた。1997年以降、さらに多数の薬剤について詳細に批判的吟味を実施してきた者として、この間判明したことを踏まえながら、薬害防止のために必要なことがら、そのためにさらに点検すべきことを以下に述べる（私のこれまで行ってきたことの概略は文末を参照されたい）。

1. 現在進行中の薬害の検証の必要性

- これまでの薬害（すでに因果関係が認められ、裁判で和解等が成立した薬害）のほか、現在進行中の薬害、因果関係があるのに公的に認知されていない薬害が多数ある。
- タミフルによる突然死、異常行動、コレステロール低下剤による神経障害、イレッサ、非ステロイド抗炎症剤による脳症、熱性けいれんの多発、降圧剤などである。
- 日常的に発生している害反応の判定が極めて恣意的に歪められ関連が否定されて、被害認定がなされない。
- これらがなぜ、因果関係が認められないのか、なぜ救済されないのかについて、十分に考察し、その原因を突き止め、こうした事態を無くすることができなければ、今後の薬害を防止することはできない。

2. 典型的な害反応否定の例

(1) 一般の「安全性情報」「副作用情報」に見る「因果関係否定例」

以下に、厚生労働省が発する一般的な「安全性情報」ないしは「副作用情報」のうち、「害反応が否定された」典型的な「死亡例」の一つを紹介する（医薬品・医療機器等安全性情報 No. 227 平成 18 年（2006 年）8 月号に掲載された実例である）。

—大腸検査用下剤による腸閉塞・穿孔：ピコスルファート(ラキソベロン液など)—

- 直近約3年間（H15.4～H.18.2）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数は、腸閉塞、腸管穿孔：6例（うち死亡0例）であった。
- 関係企業推計年間使用者数：約500万人：うち大腸検査前処置での使用70万人（H17年度）
- 販売開始：昭和55年（大腸検査前処置の効能追加：平成4年3月）

症例1：

投与7日前排便時新鮮下血し、受診。排便を確認の上、大腸ファイバースコープ前処置として本剤処方。自宅で本剤（75mg/10mL）を服用。夜間から気分不良、嘔吐。翌日午前、呼吸困難。救急搬送。腹部膨満。午後、レントゲンで腸閉塞診断。胃管と下部内視鏡下に経肛門的イレウス管挿入。夕方、意識低下、血圧低下、人工呼吸、昇圧剤使用。翌日早朝、心肺蘇生術施行。正午頃、死亡。

症例1をまとめると、「服用後間もなく嘔吐（腸閉塞症状）が始まり、呼吸困難（重症化）後数時間以内にイレウスと診断され、診断後数時間以内に意識低下・血圧低下、人工呼吸がなされ、その12時間以内に心肺停止し、その数時間後に死亡した」。すな

わち、イレウス発症から重症化、ショック、心肺停止、その後死亡、と、症状発症から死亡まで一連のものである。したがって、症例1は腸閉塞が重篤化して死亡した例である。

ところが、医薬品・医療機器等安全性情報では「死亡は0」とされている。

その理由はどのようなものであろうか。検証が必要である。

医薬品・医療機器等安全性情報では、理由として、(注)に次のように記されている。

症例 No. 1 については、本剤と腸閉塞との因果関係は否定できないが、
本剤と死亡との因果関係は、認められないものと評価されている。

この記載では、どこで、だれが、どのような論理で因果関係を否定したのか明らかでない。全く不明の論理で、「死亡との因果関係」だけが否定されている。

(2) 現在進行中の薬害にみる典型的「因果関係否定例」

a) タミフル市販後害反応

タミフルの害反応では、主治医が「因果関係あり」ないしは「因果関係は否定できない」と考えて報告した死亡例の95% (74例中70例)が、上述の仕組みと同様に、因果関係が否定されたままである。

たとえば、死亡しなかった異常行動は「因果関係が否定できない」として添付文書改訂の資料として用いられたが、一方、「異常行動後に死亡した」場合は、すべて因果関係が否定されたままである。

どこで、だれが、どのような論理で否定したのか、やはり明らかにされていない。

b) イレッサ承認前の臨床試験

さらに、現在進行中の薬害として、「ゲフィチニブ (商品名: イレッサ) の承認の根拠となった臨床試験をみてみよう。

ゲフィチニブ使用終了30日以内の死亡例は合計123人報告された。これらも本来不都合な事象であるから有害事象死であるが、そのうち89人は病勢進行による死亡であり有害事象死にも分類されず、34人だけが有害事象死とされた。

これら有害事象死とされた34人について、裁判の過程で提出された資料や、最近ようやく開示されたケースカードを詳細に検討すると、電撃的な肺虚脱の例(注)なども含めてその大部分がイレッサと関連のある「害反応死」であった。ところが、有害事象死亡中2人(5.9%)を除いて32人(94.1%)についても、病勢が進行して死亡したとして「因果関係なし」とされ、有害事象死の因果関係が「完全否定」されたのである(イレッサに関する、2007年2月27日付け浜六郎の意見書、および現在作成中の意見書(2)より)。

注: 250mgが使用された69歳男性は、服用開始翌日から発熱し、肺炎と診断されたが、すでにその日からグレード4の無呼吸となったために、その日でイレッサは中止され、抗生物質やステロイド剤が使用されたが、6日目に死亡した。服用翌日に肺癌の病勢が進行して6日目に死亡するといふのは不自然であるが無呼吸や死亡とイレッサとの関連が否定された。