

イレッサ訴訟和解勧告に関する考え方

平成 23 年 1 月 28 日

まず初めに、イレッサの副作用によって、苦しみを受け、亡くなられた方々のご冥福を、心よりお祈り申し上げます。また、ご家族の皆様の悲しみ、苦しみに思いを致し、政府として為すべき事に全力を傾注することをお約束いたします。

今回の事案に学び、今取り組むべき最も必要なことは、医療・医薬品行政全体の向上です。とりわけ、がん治療のための新薬について、安全性を確保しつつできる限り早期の導入につなげていくことが大切であると考えます。本件については十分に法的検討を加えた上であるべき解決を図り、同時に、積極的に政策努力を進めてまいります。

そのためには、今ここで手つかずの論点を多く残したまま和解協議に入るよりも、判決で問題点を指摘していただき、これを整理・検討して、丁寧に制度のあり方を模索したい、と考えるに至りました。裁判所より設定された極めて短期間の協議で結論を急ぐか、時間をかけて本格的な検討を行うか。政府としては、全てのがん患者の皆様のために、後者を選択いたします。ぜひ、政府の本意をご理解下さい。

なお、今後の検討課題について申し上げる前に、今回の裁判所の和解勧告の所見については、国としては、次のように考えます。

イレッサ自体は、現在も必要な医薬品として承認され、使用されております。したがって今回の事案は、いわゆる「薬害」の問題というよりも、副作用の問題、とりわけ、副作用情報の患者への伝え方の問題であると考えます。

裁判所の所見で、国の責任が問われているのは、①治験外の症例を承認の際にどこまで考慮したかという点と、②副作用に関する薬の添付文書への記載が十分でなかったのではないかとという点の2点です。

まず、最初の点です。新薬の承認には治験が必要であり、これには、科学的に評価できるよう厳密なデータの収集が基礎となります。すなわち、比較のため条件の整った患者が治験の対象となります。したがって、同じ疾患を有する方でも、他の疾患を併発するなどの場合は、治験の対象から外れることとなります。こうした方の中には、一刻も早く新しい薬の利用を望まれ、治験外の臨床研究として新薬を承認前に使用することにより満足されるケースも多くあります。今回の所見の趣旨を推し進めれば、こうした治験外使用の症例から得られるデータをより厳格な審査の対象とすべきということになり、治験外使用がより限定的となるこ

とが想定されます。その結果、難治状態にあるがん患者等の、いわば最後のよりどころが限られることとなります。治験と治験外使用（臨床研究）の違いに十分な理解が得られていないために生じた指摘と考えます。

第2の点は、医療現場の常識に合っておりません。がん患者、特に末期のがん患者にとって間質性肺炎が場合によっては致死性のものであることは、医師にとって周知の事実です。副作用情報の4番目に記載してあったとしても同じことです。したがって、少なくとも違法性のレベルにおいて、添付文書中の副作用に関する記載について国に責任があったとは言えないと考えます。

このように、以上の2点ともに、国に違法性があったとの指摘は当たらないと考えます。しかし、冒頭で申し上げた通り、肝心なのは、その事だけではありません。

現実に、医師から致死性の副作用を引き起こす可能性があるなどの事前の説明を受けず、イレッサを投与され、副作用により亡くなられた患者やご遺族の無念さを、どう受け止めるべきか。ここにも十分配慮しなければなりません。

これについては、現場でのインフォームド・コンセントの問題と、副作用救済制度の対象をどう考えるかという問題の2つにより、解決の方向性を見出すべきと考えます。

最初の点は、個別に各医師が患者や家族にどう説明し、どう観察し、どう判断したかということです。この点はまずは現場の当事者間の問題ですが、国においても、インフォームド・コンセントの徹底、診療報酬上の取扱いの検討など、政策面での課題を負っていると考えます。

もう一つの点について、現行の仕組みでは、抗がん剤は、製薬企業が拠出して運営されている医薬品副作用被害救済制度の救済対象から除外されています。抗がん剤使用については、重い副作用を理解した上で使用せざるを得ないこと、副作用と死亡の因果関係の判定が難しいことといった理由により、これまで除外されてきたという経緯があります。しかし、これを適用対象とすべきという患者やご家族の心情・お気持ちは、理解できます。国としては、これを政策上の課題と受け止め、与党にも検討をお願いし、国民の合意を得るべく、十分検討を尽くし、結論

を得たいと考えます。

残念ながら今回は、裁判所の所見が示された後の検討期間が極めて短く、この間に、医療に関する専門家や現場の方々、あるいは国民に広く一定のご理解を得つつ、原告と、被告である国及びアストラゼネカ社との間で合意に至ることは、困難であると言わざるを得ませんでした。2月25日には大阪地裁の判決をいただくこととなります。

政府としては、医療・医薬品行政のさらなる向上を目指し、がん難民といった問題が指摘されることのない社会をつくるべく、また、様々な立場でがんと闘う患者の方々の立場に立って施策を実施すべく、全力を挙げて取り組む所存です。

参 考 資 料

【照会先】

医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室
室 長 横幕 章人(内線2716)
(直通番号)03(3595)2400

医薬食品局審査管理課
課 長 成田 昌稔(内線2733)
(直通番号)03(3595)2431

医薬食品局安全対策課安全使用推進室
室 長 佐藤 大作(内線2755)
(直通番号)03(3595)2435

一般の薬と抗がん剤の比較

	一般の薬	抗がん剤
有効性	<p>病気が治癒することを期待するもの。全般的に有効性は高い。</p> <p><有効率> (例) * 高血圧薬A 80.7%(高血圧症) * 高脂血症薬B 72.5%(高コレステロール血症) ・投与期間中、血圧又はコレステロール値の一定の低下又は正常値を示した患者の割合</p>	<p>主として延命効果を期待するもの。全般的に治療に対する有効性は低く、治癒する患者は限られる。</p> <p><腫瘍縮小効果> (例) * 抗がん剤A 21.3%(肺がん)、17.1%(胃がん)等 * 抗がん剤B 23.6%(肺がん)、17.5%(胆道がん)等 ・腫瘍が50%以上縮小した状態が4週間以上持続した患者の割合</p>
安全性	<p>全般的に副作用は少なく、重大な副作用はまれ。</p> <p><副作用発現率> (例) * 高血圧薬A 0.1~5%未満(めまい、ほてり)等 0.1%未満(血小板減少)等 ← 重大な副作用 * 高脂血症薬B 0.1~5%(胃不快感)等 0.1%未満(肝機能障害)等 ← 重大な副作用</p>	<p>重大な副作用は多いが、死に至る疾病であり、他に治療法がないので使用される。</p> <p><副作用発現率> (例) * 抗がん剤A 93.9%(脱毛) 65.3%(白血球減少)等 ← 重大な副作用 * 抗がん剤B 62.9%(倦怠感) 72.6%(白血球減少)等 ← 重大な副作用</p>

(注)有効性・安全性のデータは、治験又は臨床試験等に基づく。

イレッサとは

- 成分名 : ゲフィチニブ
- 会社名 : アストラゼネカ株式会社 (本社英国)
- 効能効果 : 手術不能又は再発非小細胞肺がん
- 用法用量 : 通常、成人に250mgを1日1回、経口投与
- 規格単位 : 250mg1錠
- 承認時期 : 平成14年7月5日 (承認申請:平成14年1月25日)
- 主な副作用 : 間質性肺炎*

(平成22年9月30日現在、副作用報告例数2,179例うち死亡819例)

* 間質性肺炎とは、肺の肺胞と肺胞の間の壁(間質)に炎症が起きることにより、肺における酸素の取り込みが障害される疾患で、呼吸困難や呼吸不全等を生じる。

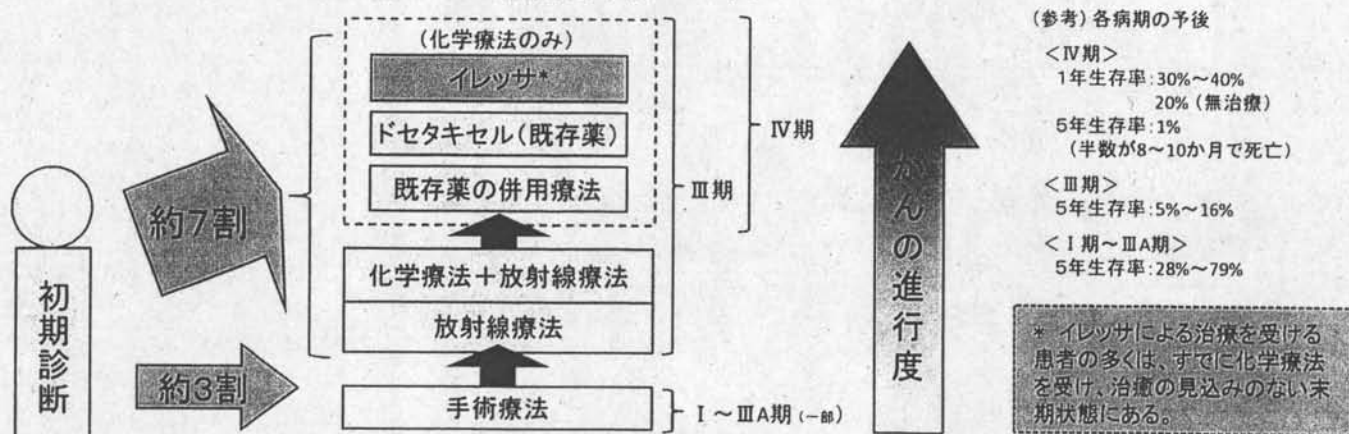
- 新規投与患者 : 年間約9,000人 (アストラゼネカ社資料より)

- ・ 従来の抗がん剤と異なり、がん細胞に特異的な標的分子に作用することで効果を示す、新しいタイプの医薬品(分子標的薬)。
- ・ 世界69か国/地域で承認(2010年5月末現在)。

イレッサは末期肺がんの薬

- 日本人のがん死は年34.4万人。その中で、肺がんは死因第1位。
 - ・ 肺がんによる年間死亡者数約6万6千人(がん死・肺がん死数:平成21年)
- とりわけ、非小細胞肺がんは、肺がんの80~85%を占める上、特に治癒困難。
 - ・ 症状が出にくいいため早期発見が困難で、転移が早いことから、多くはかなり進行して発見され、また、抗がん剤が効きにくいといった状況にある。
- 多くの場合、治療は化学療法に限られ、延命とQOLの改善が目的。
- 既存抗がん剤による治療成績は頭打ち。

<非小細胞肺がんの治療方針(イメージ)>



イレッサ訴訟とは

○ イレッサにより、間質性肺炎を発症し又はそれにより死亡したとして、患者本人又は患者遺族から、国及び販売元アストラゼネカ社を相手取って、提起されている損害賠償請求訴訟。

<概要>

	大阪地裁	東京地裁
訴訟提起	平成16年7月15日～ (計4件)	平成16年11月25日～ (計3件)
結 審	平成22年7月30日	平成22年8月25日
和解勧告	平成23年1月7日	
判 決	平成23年2月25日	平成23年3月23日
請 求 額	1億450万円	7,700万円
(総額)	(1億8,150万円)	

イレッサ訴訟の主な争点

争点	原告の主張	国の主張
承認の 違法性	<ul style="list-style-type: none"> 有効性がない、又は低い。 <ul style="list-style-type: none"> * 腫瘍縮小効果は低く、延命効果も証明されていない。 効果に比べて副作用が重篤。 <ul style="list-style-type: none"> * 致死的な間質性肺炎が高頻度で発生する。 	<ul style="list-style-type: none"> 十分な審査に基づき、高い腫瘍縮小効果を持つと評価。 間質性肺炎を含む副作用を踏まえても、それを上回る有効性があると認められた。
安全対策の 違法性	<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺炎について、承認時に「警告」による注意喚起等を行うべき。 承認後、より早い時点で「警告」等の注意喚起をすべき。 	<p>承認時・承認後とも、各時点の知見に基づき、速やかな安全対策がとられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 承認時から「重大な副作用」として添付文書上で注意喚起。 承認後は、新たに得られた情報を基に速やかに緊急安全性情報発出等を指導。

<平成14年>

1月25日 承認申請

イレッサ承認前後の経緯

<治験での有効性に関する情報>

・高い腫瘍縮小効果 ⇨ 延命効果を予想 (腫瘍が縮小した患者の割合: イレッサ27.5%、ドセタキセル(標準的治療薬)5.5~10.8%)

<治験で見られた副作用(間質性肺炎)>

・治験症例677例(うち国内症例133例)中、国内治験のみから3例の間質性肺炎が発生。いずれも治療により回復・改善。

<治験外の副作用症例>

・治験外の副作用症例についても、すべて検討した結果、治験から予測された重篤性を超えるものではないと判断。

※ 国内外1万例以上の治験外使用において、間質性肺炎発症は7例、うち死亡3例。これら死亡例は、いずれも肺がん自体による死亡例や因果関係の判断が困難な事例。

※ 原告が、「間質性肺炎と診断されておらず国が見落とした」と主張する10例についても、すべて検討を行っている。

⇨ 既存抗がん剤による間質性肺炎の重篤性や発症頻度を超えるものではなく、「重大な副作用」による注意喚起相当。

7月5日 承認

添付文書: 「重大な副作用」欄による注意喚起

※「重大な副作用」に記載されれば、「致死的な副作用となり得る」ことが示される。

※特に、医師であれば間質性肺炎が「死に至る場合もある」疾病であることを知らないとは考えられない。

7月16日 販売開始

<市販後の副作用報告>

・肺障害に関する企業報告22例(うち死亡11例)、医療機関報告4例(同2例)が集積

(推定約7000人使用。仮に死亡率を計算すると約0.19%。)

・投与後早期に症状が発現し、発症すると比較的急速に進行して重篤化して死亡に至るものがある。

・ただし、多くは、真に間質性肺炎かどうか疑わしいものや、情報が不足し評価不能なもの。

10月15日 添付文書「警告」欄及び緊急安全性情報による注意喚起

H14.8.15

原告服用期間(計7人)

(うち5人) (うち2人)

H15.2.6

所見の内容と問題点

1. 承認時点における危険性評価の誤り

【所見】 治験外の副作用報告を慎重に検討していれば、また、イレッサに未解明な点があった点なども考慮すれば、イレッサの間質性肺炎は従来の抗がん剤より危険なものと判断すべきであった。

【国の考え方】



治験外の副作用報告は全て検討を行ったが、添付文書で注意喚起させた「重大な副作用」の範囲を超えるものではなかった。

○国の対応の過小評価、科学的合理性の欠如

・ 一般的に信頼性に劣る治験外症例を過度に重視すると、科学的合理性のある承認・安全対策を行うことが不可能。

○臨床研究(治験外使用)に参加できる患者が限定されるおそれ。

○新規抗がん剤の開発は大幅に遅滞。医療現場の新薬に対するニーズに逆行しかねない。

・ 未解明な点は市販後の安全対策に委ねる国際的な取扱いから逸脱し、科学的合理性のない対応を強いる。

※企業が日本市場を回避するおそれ。

2. 違法性判断の誤り

【所見】 国の安全対策が「適切」ないし「一定の合理性を有する」ことは認めるが、国の責任は否定できない。

- ① 添付文書に間質性肺炎が致死的となることを記載させるべきであった
- ② 間質性肺炎を「重大な副作用」欄の4番目ではなく、1番目に記載させるべきであった

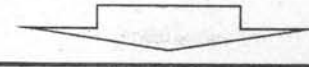
【国の考え方】



(最高裁判例)
規制権限の不行使は許容される限度を逸脱して著しく不合理な場合に限り違法。

<①について> 「重大な副作用」欄は、致死的な副作用となり得ることを示す。また、間質性肺炎が致死的となり得ることは医師であれば知らないとは考えられない。

<②について> 「重大な副作用」欄に記載されている副作用は、いずれも致死的となり得る。優劣は付けられず、記載の順序は問題とならない。



○最高裁判例の趣旨に反し、規制権限の不行使の違法が主張される多くの事案に重大な影響

3. その他

○ 2月25日の期限までに広範な論点(*)を解決し、協議を調えることは現実的に不可能。

※原告には、賠償、謝罪のほか抗がん剤副作用死救済制度の創設等幅広い要望がある。また、死亡との因果関係が認められない者(3名)、訴外患者への対応、会社との責任関係など手つかずの論点が多く残されている。

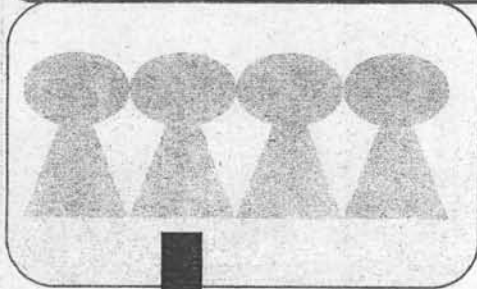
和解勧告の問題点

国が治験外の副作用症例についてもより厳格に審査し、治験外症例やイレッサに未解明な点があったことを重視すべきであった。注意喚起が不十分であったとの所見。

治験

承認審査のため、科学的に審査で評価できるような厳密なデータを収集

状態が比較的よい均質で平均的な患者集団。



悪化



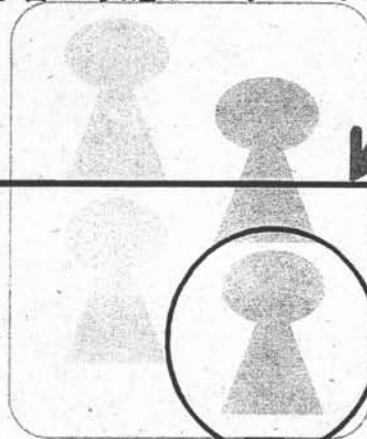
間質性肺炎などの重篤副作用

副作用が一層重篤化する状態の悪い患者が含まれる。

臨床研究 (治験外使用)

医療現場では、治験に入れないが、治療を受けたい患者がたくさんいる。

患者の状態にバリエーション



悪化



治験外の症例も治験と同様に厳格に審査すべき

所見を推し進めれば

① 臨床研究から、状態のよくない患者が排除される恐れ

・臨床研究に治験と同様の厳密さを求められるため、治験と同様の患者集団に使用。

② 薬の承認の対象から、状態のよくない患者が排除される恐れ

・効果があっても、状態の悪い患者で発生した副作用を理由に、一律に使用を制限する審査となる。

その結果

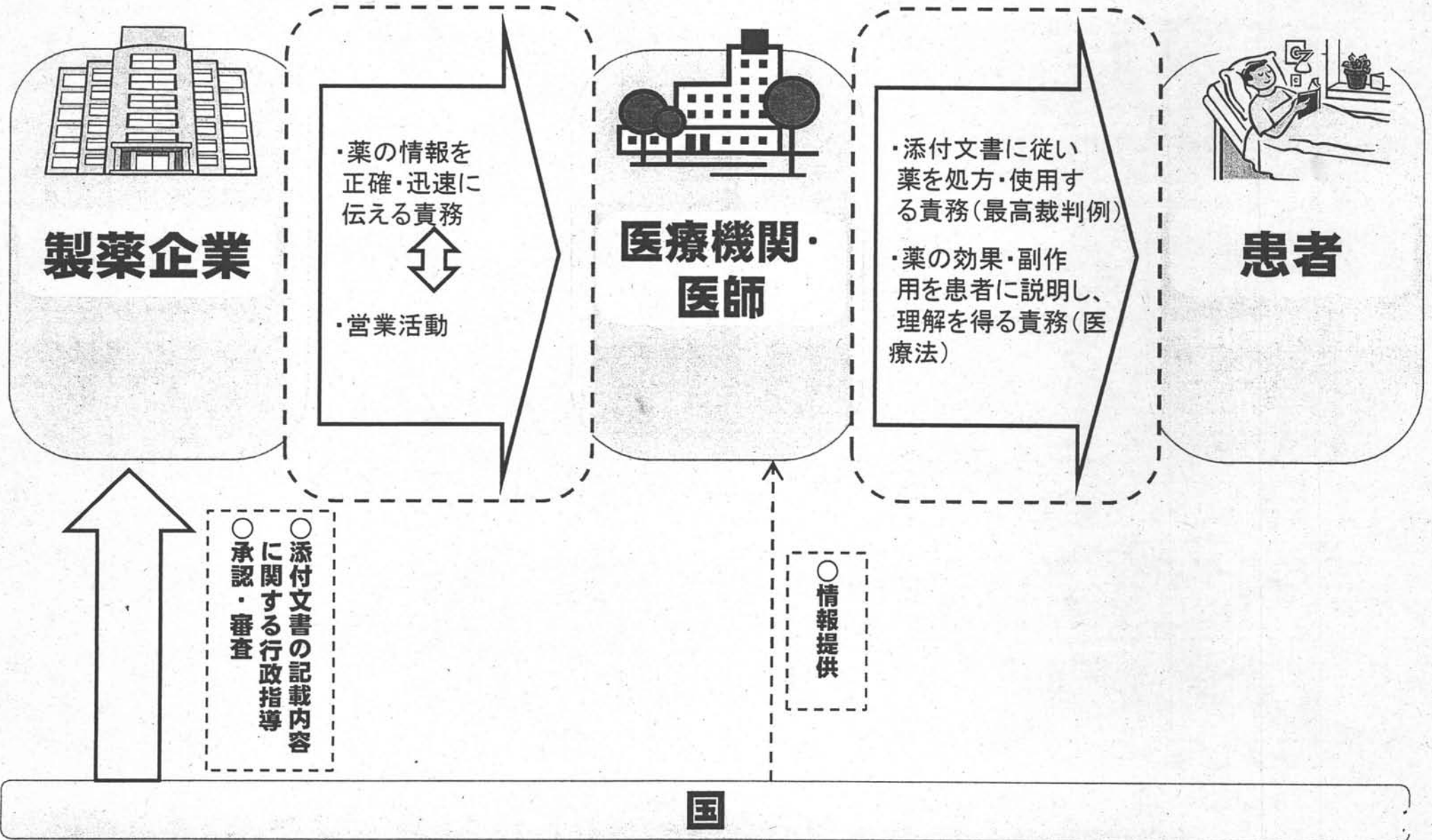
いろいろな病気の状態のがん患者にとって、最後に切実に望む抗がん剤の治療の選択肢が奪われるおそれ

インフォームドコンセントにより医療現場でリスクを理解して使用されることが期待されるが、一律にリスクを審査に押しつけるような対応では審査は萎縮する。

医薬品に係る関係者の役割等（医療用医薬品）

【①薬の安全性に係る第一次的責任】

【②専門職としての裁量】



添付文書に係る医師の注意義務(最高裁判例)

○ 添付文書の記載に従うべき医師の注意義務

(最高裁平成8年1月23日第三小法廷判決)

- 添付文書は、医薬品の適正使用のために製薬企業に作成が義務付けられ、医師の注意義務の標準となるもの。
- 医師には原則として添付文書の記載に従うべき注意義務が課せられている。

「医薬品の添付文書(能書)の記載事項は、当該医薬品の危険性(副作用等)につき最も高度な情報を有している製造業者又は輸入販売業者が、投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものであるから、医師が医薬品を使用するに当たって右文書に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定されるものというべきである。」

○ 添付文書の記載に関する医師の情報収集義務

(最高裁平成14年11月8日第二小法廷判決)

- 本判決は、上記平成8年最高裁判決を踏襲し、添付文書の記載が医師の注意義務の基準となることを確認。
- 医薬品を用いる医師に、添付文書に記載された副作用については、必要に応じて文献を参照するなどの情報収集義務があることを明らかにした。
- 同判決によれば、医師は、「使用上の注意」の「副作用」欄に記載された「まれに」起こる副作用であっても、その最新の添付文書を確認し、必要に応じて文献を参照するなどの情報収集義務があるとされている。

クロロキン訴訟判決における法的判断

<厚生省の対応>

※ クロロキン訴訟…クロロキン製剤(慢性腎炎、てんかん等の治療薬(昭和30年輸入開始))を服用した結果、重篤な網膜症(視野狭窄、失明等)に罹患したとして、国、製薬会社及び医療機関に対し提起された損害賠償請求訴訟。

- 製薬会社を指導し、クロロキン製剤の添付文書等に以下を記載させた(昭和44年、昭和47年)。
 - ・ クロロキン製剤の連用により、網膜障害等の眼障害が生じる場合があり、投与患者を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること
 - ・ 既に眼障害のある患者には投与しないこと
 - ・ クロロキン網膜症早期発見のための定期的な視力検査実施事項
- その他、クロロキン製剤を劇薬及び要指示医薬品に指定した(昭和42年)。

<最高裁判所の判決(平成7年6月)>

- 添付文書の記載については、厚生大臣が製薬会社に対して行政指導を行う権限を有し、当該権限の不行使があった場合に、国家賠償法上の違法の問題が生じる。
具体的には、医薬品に関するその時点における医学的、薬学的知見の下において、薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質等に照らし、右権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるときは、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において違法となる。
- クロロキン製剤の使用上の注意や視力検査実施事項の設定及びこれらの添付文書への記載等の措置は、結果的にはクロロキン網膜症の発生を完全に防止することはできず、現在明らかになっているクロロキン製剤及びクロロキン網膜症に関する知見から見ると、その措置は内容及び時期において必ずしも十分なものとは言い難い。
- しかし、
 - ① 医薬品の安全性の確保及び副作用による被害の防止は、当該医薬品を製造、販売する者が第一次的な義務を負うこと
 - ② 医師の適切な配慮により副作用による被害の防止が図られることを考慮すると、当時の医学的、薬学的知見の下では、前記の措置はその目的及び手段において一応の合理性を有するものと評価。
- したがって、前記措置以外の措置を採らなかったことが、薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質等に照らし、その許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くとまでは認められず、国家賠償法上違法ということとはできない。

政策的対応について

政策課題	国の対応
1. がん医療体制を整備すべき	<p>【がん医療の充実】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○患者と医師との信頼関係を基礎としたがん医療が確保される体制を構築。
2. 薬害の再発防止に取り組むべき	<p>【薬事法改正等による医薬品安全対策の強化】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○C型肝炎に関する薬害肝炎検証検討委員会が取りまとめた提言（医薬品に係る安全対策等全般について記載）に基づき、制度改正等を実施。 ○平成24年通常国会に、薬事法改正案を提出。
3. 抗がん剤副作用死を対象とする副作用被害救済制度を創設すべき	<p>【抗がん剤副作用死救済制度に関する検討】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○様々な論点があり、国民の合意を得る必要があることから、十分に検討を行う。併せて、与党でも検討。 ○検討の結果、合意の可能性があれば、薬事法改正の際に併せて措置することを検討。
4. イレッサ再審査に当たり、適応をEGFR遺伝子変異陽性患者に限定する等の対応を行うべき	<p>【イレッサに係る適正な再審査】</p> <ul style="list-style-type: none"> ○イレッサの適用範囲については、承認後に得られた科学的知見を精査し、審議会の意見も聴いた上で、適切に審査する（再審査制度を活用）。

関係者の状況

○ 和解勧告を受け入れるべきではないとの意見

関係者	概要
日本骨髄腫患者の会 (H23.1.21プレスリリース)	○ 骨髄腫の治療薬として再承認されたサリドマイドのようなハイリスクな薬を国は承認できなくなるのではないかと、患者のことを考えているか懸念。
日本医学会・高久会長 (H23.1.23見解公表(メルマガ) H23.1.25 日本医学会HPに掲載)	○ イレッサは現在でも評価が高い。恩恵を受けた患者が数多くいる。過去の薬害とは様相が異なる。抗がん剤治療は患者の期待も高い。 ○ 添付文書に記載があつてなお瑕疵があると言われては、現場は途方に暮れる。現在、未来の患者さんに禍根を残しかねない勧告を強く懸念。
日本肺癌学会 (H23.1.24 HPに公表)	○ 副作用被害の社会全体での補償を行うべき。
国立がん研究センター 嘉山理事長 (H23.1.24記者会見) 同席: 卵巣がん体験者の会「スマイリー」 悪性リンパ腫患者会「ネクサス」	○ 今回の和解勧告は、新薬に関するすべての情報が明らかになるまで承認が得られず、新薬を待ち望む患者が使用できなくなることを示唆。 ○ 医療の不確実性にまで責任を問うことになると、ドラッグラグが問題である我が国の薬事行政の更なる萎縮、製薬会社の開発意欲の喪失等につながる。
日本臨床腫瘍学会 (H23.1.24 HPに公表)	○ 間質性肺炎を重大な副作用として添付文書に記載させ、市販後も、3ヶ月後に緊急安全性情報を出すなど、安全性確保に十分注意した。
日本病院薬剤師会 堀内龍也会長 (H23.1.25 HPに公表)	○ イレッサによる副作用での不幸な結果の責任を問うという判断により、医療における不可避の副作用を認めなければ、すべての医療は困難。 ○ 抗がん剤の副作用被害救済制度を作るよう国民的な議論をすべき。
日本臨床腫瘍学会 (H23.1.24 HPに公表)	○ 今回の和解勧告は、新薬に関するすべての情報が明らかになるまで承認が得られず、新薬を待ち望む患者が使用できなくなることを示唆。
日本病院薬剤師会 堀内龍也会長 (H23.1.25 HPに公表)	○ いずれの薬の場合も限られた少数の症例による治験の結果を基に申請され、審査されるわけであるが、この段階で生理的にも遺伝的にもまた疾病の程度も多様である患者に使われた時の重篤な副作用を全て予測することは困難。 ○ 世界的な新薬承認の状況およびイレッサの承認審査段階で蓄積していた間質性肺炎の副作用情報から考えても、イレッサの承認の際に全症例調査を承認条件として課すことは通常考えられなかった。