

2005年6月16日

厚生労働大臣 尾 辻 秀 久 殿
大臣官房医薬担当審議官 黒川 達 夫 殿
医薬食品局安全対策課長 平山 佳 伸 殿
ゲフィチニブ検討会委員
池 田 康 夫 殿
北 澤 京 子 殿
栗 山 喬 之 殿
下 方 薫 殿
竹 内 正 弘 殿
土 屋 了 介 殿
貫 和 敏 博 殿
堀 内 龍 也 殿
堀 江 孝 至 殿
松 本 和 則 殿
吉 田 茂 昭 殿

ゲフィチニブ検討会に関する意見書

薬害オンブズパーソン会議

代 表 鈴 木 利 廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

電話03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

はじめに

当会議は、2005年1月20日から3月24日まで4回にわたって開催された「ゲフィチニブ検討会」については、1．委員および事務局担当者の人選、2．厚生労働省担当者による議事への介入、3．検討方法と内容、および4．情報開示のあり方について、それぞれ重大な問題点が存在し、適正な議論がなされたとは言い難いと考えております。市販後約3年の間に、報告されただけでも、間質性肺炎等の副作用症例1,555人、うち死亡例607人という多大なる副作用被害をもたらしたイレッサ（ゲフィチニブ）問題を検討する会議が、多くの問題点を抱えたまま開催され、適正な議論が行われなかったことは、日本の薬害の歴史における重大な汚点であり、将来に禍根を残したと言っても過言ではありません。そのような検討会を開催した厚生労働省、および委員として出席した各位におかれましては、問題の重大性を十分認識していただきたく、以下のとおり各項目ごとの問題点を記載

した、本意見書をお送りするものです。

ゲフィチニブ検討会の問題点

1. 委員および事務局担当者の人選について

1.1 委員の人選方法の不透明性

今回の検討会委員がどのような基準に基づいて選ばれたのか、全く明らかにされていません。厚生労働省は各委員の人選理由を公開すべきです。

1.2 委員と企業との利害関係の不透明性

検討会において公正な判断がなされるかどうかという点に関しては、委員と企業との利害関係は重要な事項です。各委員と企業との利害関係に関連した情報が公開されるべきです。なお、委員のひとりである貫和敏博氏は、アストラゼネカ社が2002年12月に組織した「ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」のメンバーのひとりでした。仮に、このような関係性が検討会における議論に直接的影響を及ぼす可能性があるか否かは不明であるとしても、少なくとも、各委員における当該製薬企業との関連性に関する情報（たとえばアストラゼネカ社と委員との経済的関係など）が公開される必要があります。

医学論文投稿の場合には、研究者は当該研究において、利害関係にある組織や企業との関係を明らかにすることが求められるというアカデミック・ルールにより、研究方法や結果に影響するバイアスの所在の有無を明らかにし、その研究の公正さ、妥当性を保証することが求められています。これは、研究結果が社会に与えるインパクトを考慮すれば、研究者が社会に対して果たすべき当然の説明責任のひとつです。今回のゲフィチニブ検討会の結果が日本の医療に及ぼす影響の大きさは、一研究論文の比ではありません。その意味からも、厚生労働省および委員各位は、自らの立場と当該企業との利害関係を公開し、社会に対する説明責任を果たさなければなりません。

1.3 委員および事務局担当者とイレッサとの関係について

企業との利害関係のみならず、今回の検討会委員および事務局担当者の中には、イレッサの承認過程に重要な役割を果たした人が含まれています。

たとえば、座長を務めた松本和則委員は、イレッサの承認審査が行われた2002年6月12日の薬事・食品衛生審議会薬事分科会の委員かつ座長として参加していました。本検討会に事務方として参加し発言もあった平山佳伸安全対策課長は、イレッサ承認当時、新薬審査に携わる審査第一部長として、また、黒川達夫審議官は安全対策課長として、前記分科会に出席していました。

このようにイレッサの承認に直接関わった者は、今回の検討会委員および担当者からは

はずされるべきであり、当然、自ら辞退すべきだったはずで。これでは、試験の答案を書いた本人が自ら採点をしているようなものです。1981年にクレスチン等の審査において当該医薬品の研究開発者が、それを審査する中央薬事審議会（現、薬事・食品衛生審議会）委員でもあったことが判明し、このことが国会で問題とされたことにより、その後、当該医薬品の研究開発に関与した者が審議会委員になることは禁止されました。今回は、厚生労働省担当者も該当することになりますが、当時問題となって禁止されたことを繰り返しているに等しいと言えます。

そもそもこのゲフィチニブ検討会が設置されたのは、2004年12月に、アストラゼネカ社によりISEL(IRESA Survival Evaluation in Lung Cancer)試験結果が発表され、イレッサには化学療法歴のある症例においても延命効果が認められなかった（2002年発表のINTACT試験では初回治療例において延命効果が認められなかった）ことが明らかとなったことがきっかけでした。このことは、「ゲフィチニブ検討会の検討結果について」の「(1)はじめに」にも以下のとおり明記されています。

「ISEL試験について、初回解析を実施した結果、（中略）主要評価項目である生存期間に関し、全症例を対象とした解析では統計学的に有意な延命効果に至らなかったことが報告されたことから日本における本剤の臨床的有用性に対する影響を検討するためゲフィチニブ検討会を開催した（後略）」

すなわちこの検討会は、イレッサの承認そのものの妥当性を検討する場であったはずで。そこに承認審査に関与した者が参加すべきでないことは、裁判制度における「前審関与の禁止」と同じく、自明の理です。このような当然のことが守られていない場において、少なくとも600人を越える人の命が奪われた医薬品に関する重要な問題が議論されたという事実を看過することはできません。

厚生労働省は、どのような合理的理由をもって今回の委員および担当事務方を選任したのか、前述のとおり、その人選の根拠を国民に向けて明らかにしなければなりません。

2．イレッサ承認に関与した厚生労働省担当者による議事への介入・誘導について

第3回検討会では、アストラゼネカ社による推定方法の間違いがあったとして、イレッサ投与推定累積患者数が86,800人から42,000人に修正されるという前代未聞の事実が明らかとなりました。これを受けて堀内委員からは、当該企業が使用患者数の把握すら行っていないことに対する厳しい批判がなされました。有効性・安全性評価のための基本となる使用患者情報把握の必要性が訴えられ、全例調査を強く求める意見が出ましたが、平山安全対策課長と黒川審議官がそれぞれ全例調査の必要はないとの発言をし、議事に決定的影響を与えました。これは厚生労働省担当者による議事への介入であり誘導です。そして、前述のとおりイレッサの承認に携わった厚生労働省担当者が検討会に出席し、しかもこのような発言をしたことは、厚生労働省が、検討会での委員による公正な議論を妨げたことに他なりません。

3．検討方法と内容について

3.1 検討方法について

1.3でも指摘したとおり、今回の検討会は、イレッサには延命効果が認められなかったというISEL試験結果を受けて、それでも日本人で使用する妥当性はあるのか等、日本におけるイレッサの扱いを検討するために開催されたものでした。すなわちISEL試験結果をどのように解析し、解釈するかが重要な検討課題のひとつでした。

このような臨床試験結果の評価には、臨床試験デザインの妥当性の判断や、試験結果に対する統計解析手法の使い方とその解釈が大きく影響するため、生物統計家の存在は非常に重要です。しかし、今回の検討会委員の中で生物統計家は竹内委員のみであり、最も重要な再解析と判断が、唯一人の生物統計家に委ねられました。

しかも竹内委員の報告として検討会で示されたのは解析結果と結論のみであり、竹内委員による解析の妥当性を検証できるデータは全く提示されませんでした。したがって竹内委員の再解析により、東洋人に対する有効性への示唆が確認されたと主張されても、その妥当性には大きな疑問があります。

ISEL試験結果の評価については、第1回検討会において、アストラゼネカ社による解析結果に対して委員から疑問が呈されたことがきっかけとなり、再解析が必要と判断されたのですから、問題の重大さから鑑みても、複数の生物統計家による詳細なデータ解析が行われるべきでした。

さらに重要な問題点は、竹内委員が解析に用いたデータと解析方法の詳細は、第三者のみならず竹内委員以外の他の検討会委員にも提示されなかったということです。これでは他の委員は、竹内委員の解析結果と結論を見て追認したにすぎません。これはすなわち、他の委員はISEL試験結果を検討したことにはならず、竹内委員ひとりの検討結果を他の委員が追認することで、検討会全体の結論としたということです。

前述の「ゲフィチニブ検討会の検討結果について」では、「(3)-1)ISEL試験結果について」の項目に「企業から提出された資料を評価した結果、ISEL試験は、well-controlled trialであることを確認した。その上で、詳細な解析結果を検討し、ISEL試験について次のとおり確認した。」とあります。しかし今述べたように、今回出された検討会の結論は、本質的には、検討会での検討結果とは呼べないものです。にもかかわらず、検討会による結論として公表されていることの重大性を、委員各位は十分に認識すべきです。

3.2 検討内容について

また、主としてISEL試験結果が扱われたのは4回の検討会のうち第2回検討会までであり、第3回では日本肺癌学会による「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(一連のゲフィチニブ検討会が始まった後に、日本肺癌学会が厚生労働省からの依頼を受け、2005年2月17日に作成委員会が組織され、同月19日までのわずか2日間に急遽作成されたものである)の内容検討が主要議題の一つとされました。これは、イレッサの使用継続を前提とした議論であり、本来の目的であったISEL試験結果の検討と議論は不十分なまま、イレッサの使用継続ありきを前提とした議事進行がなされたといえます。このような議事進行を計画した厚生労働省の姿勢は厳しく問われなければなりません。

検討会に提出された資料をもとに、重大な背景因子の有意差の存在、EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらずゲフィチニブが延命効果を示さなかったことを示すデータがあったこと、急性肺障害を認めた動物実験が存在したことなど重要な事項が、医薬品監視の専門家から、検討会開催の度に提出されました。しかし、これらの重要な指摘に対しては何らの検討も加えられず、回答がなされることもなく、その意見を聴取することすらなされませんでした。

ゲフィチニブの有効性と安全性、および審査過程の妥当性を検討することが、ゲフィチニブ検討会の本来の役割だったはずですが、その検討課題に大きく関係する事柄について、実質的には何ら検討されなかったということは、この検討会が本来の役割を全く果たし得ていなかったことを示しています。

4．情報開示のあり方について

第1回検討会では、パワーポイント・スライドを用いてのアストラゼネカ社による ISEL 試験結果説明に多くの時間が費やされました。しかし、そのスライド原稿のコピーは、傍聴者には配布されず、検討会終了時には委員からも回収されました。厚生労働省担当者に対し、当会議からの傍聴参加者がスライド原稿の配布を求めましたが、論文公表前であることを理由にアストラゼネカ社から了解が得られないとして、(最終的には公表されたものの)要求は拒否されました。また、検討会の最後に委員の間で確認された検討結果まとめの文書も、後日厚生労働省ホームページにて公開するとし、傍聴者には同時には配布されませんでした。これら一連の対応は、厚生労働省の企業利益優先、患者軽視の姿勢を如実に物語るものといえます。

その副作用により、少なくとも 600 人を超える人々、推定では 1,000~2,000 人の命が奪われるという薬害を引き起こしたイレッサの問題を検討しているときに、企業の知的財産保護を理由に情報公開が妨げられ、それを、患者の命を守るべき厚生労働省が容認するということは、異常な事態というほかありません。

まとめ

今回のゲフィチニブ検討会は、検討会の体裁をとりながら、実質は、その本来の目的を達成するための科学的検証がなされる場ではありませんでした。委員の人選と企業との関連に関する情報の不透明性の問題、厚生労働省担当者の人選のあり方と担当者による議事への介入・誘導の問題、本来的問題解決を意図的にそらしたかのような検討方法と内容の問題、さらに、基本的情報開示の姿勢が守られていないこと等、今回のゲフィチニブ検討会には多くの問題点が存在しました。

当会議は、今回の検討会の結論は見直されるべきであり、また、今後の検討会の持ち方においては、再考が求められるものと考えます。