

日本肺癌学会 御中
厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

**アストラゼネカ社と日本肺癌学会及びゲフィチニブ使用に関するガイドライン
作成委員会メンバーとの経済的關係等に関する要望書**

2006年11月28日

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣

〒160-0004 東京都新宿区新宿1-14-4

AMビル4階

TEL 03-3350-0607, FAX 03-5363-7080

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

要望の趣旨

- 1 日本肺癌学会に対して、貴学会及び「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」の高度な公共的性格に鑑みて、別紙の質問に対して改めて回答するよう求める。
- 2 厚生労働省に対して、「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」の作成委員及び日本肺癌学会とアストラゼネカ社との経済的關係について調査し、その結果を公表することを求める。
- 3 厚生労働省に対して、行政の関与の下で行われる医薬品の評価等について、医師と製薬企業との経済的關係により偏りが生じるリスクを回避するため、実効性のある規制ルールを定めるよう求める。

要望の理由

第1 医師と製薬企業との経済的關係の規制に関する世界の趨勢

1 経済的關係の規制の必要性

- (1) 医薬品の有効性・安全性の評価には専門的知見を有する医師の関与が不可欠であるが、医薬品を製造・販売する企業との経済的關係が医師の判断に偏り

(バイアス)をもたらす可能性があることが指摘されている。

- (2) 実際に、1999年、死亡事故があったアメリカのペンシルベニア大学での遺伝子治療試験では、肝障害が出現したら中止すべきなのに治験を継続し、しかも、肝障害の副作用の危険について治験対象者に告げなかった。そして、この治験の責任者である教授が開発企業の大株主だと判明し問題となった [N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1616-20.]

我が国でも、2004年6月、大阪大学医学部付属病院で遺伝子治療薬を人体に投与する臨床試験を実施した教授ら5人が、製薬企業から事前に未公開株を取得し、その企業が上場後に合計数億円に上る経済的利益を得て、しかも、教授等は大学の倫理委員会に対してこの事実を届けなかったことが問題となった [毎日新聞 2004年6月12日朝刊]

カルシウム拮抗剤の論文執筆者における利益相反関係を調査したアメリカの研究では、同剤製造企業と経済的関係を有していた研究者の割合は、カルシウム拮抗剤の安全性に関して否定的評価をした研究者では37%であったのに対し、肯定的に評価した研究者では96%にも上っていたことが報告されている [「カルシウム・チャンネル拮抗薬に関するディベートの利益相反」, ニューイングランド医学雑誌 (NEJM) 1998年1月8日.]

- (3) 医師と企業との経済的関係が、医薬品の評価に必ず偏りをもたらすとは限らないことはもちろんである。しかし、実例や実証的研究に照らせば、医師が意識するとしないとにかかわらず、企業との経済的関係が判断に偏りをもたらすリスクがあることは否定できない。医薬品は治療上必要なものである一方、ひとたび評価を誤れば、患者の生命・健康に甚大な被害をもたらすものであるが故に、万が一にもその評価に偏りが生じるようなことがあってはならない。そこで、偏りのリスクを回避するための規範を設定することが世界の趨勢である。

2 世界的趨勢である経済的関係の規制

(1) 経済的関係の公表

医師と企業との経済的関係がもたらす偏りを回避するための規範として、世界的に求められているのは、臨床研究の実施、研究の発表、公刊に際し、研究者と当該医薬品に関連する企業との経済的関係を開示ないし公表することである。

すなわち、臨床研究の倫理規範であるヘルシンキ宣言は、研究者に対して、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり等を倫理審査委員会に報告す

ること（13項）、研究成果の刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての経済的関係の明示を要求している（27項）。

また、2004年の世界医師会（WMA）総会において採択された「医師と企業の関係に関するWMA声明」でも、企業との提携等の関係について講義、論文、報告書等の関連全般での十分な公開をすべきとしている。

そして、欧米の医学雑誌では、執筆者の企業との経済的関係を情報公開することが強く要求されている〔米国医師会雑誌(JAMA)2006年8月23/30日合併号参照〕

(2) さらに厳格な規制の実施

最近では、単に経済的関係の開示ないし公表のみならず、経済的関係を有すること自体の規制や経済的関係を有する者の活動規制もなされている。

たとえば、アメリカの主要10大学では、臨床試験の際に全ての大学において研究者及びその家族等の経済的関係の公表が義務づけられている。また、大部分の大学においては意思決定ポストへの就任の際も企業との経済的関係の公表義務が課されているし、株、ストック・オプション、顧問料などの利得を禁止している大学もある〔N Engl J Med. 2000 Nov 30;343(22):1616-20.〕

また、EMA(欧州医薬品庁)は、意見を求める専門家と諮問する委員会メンバーについて、「利益相反」の程度を「リスク・レベル」として評価・分類し、そのレベルによってどれだけEMAの活動全般に関与できるかを決定するシステムを導入している。審査対象の医薬品またはそれと競合する会社と一定額以上の経済的関係がある場合、それらの製品の主要な研究者である場合、特許を所持している場合は原則として関連する事項に関与してはならないことになっている〔スクリップ誌 2006年8月11日号〕

(3) 経済的関係の規制が必要とされる理由

企業と論文等の作成者との経済的関係を明らかにすれば、第三者は当該論文等の客観的妥当性をより注意深く吟味することとなり、不正や偏りの発見に寄与するし、作成者の側も、そのような厳しい批判的検討に堪えるため、論文等の客観性の確保に努めることとなるから、これによって、経済的関係による偏りが現実化するのを防止できる。経済的関係の公表が求められるのは、そのためである。

しかし、経済的関係の公表は、経済的関係がもたらす偏りの防止策としては間接的なものであり、その効果には限界がある。そこで、医薬品の審査のように高い公共性を有する場合など、偏りを防ぐ必要性が特に高い場合については、

経済的関係を有する者の関与そのものを規制ないし否定し、偏りの防止を徹底しようとするのが、EMEA の上記規制などの考え方といえる。

第2 「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」の作成委員の立場に関する考察

1 ガイドライン作成の経過・その性格

2005年3月、日本肺癌学会は、厚生労働省からの要請に基づいて、「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(以下、「本件ガイドライン」という。)を作成した。これは、ゲフィチニブ(商品名「イレッサ」)が2002年7月に承認・販売直後から間質性肺炎などの急性肺障害による副作用死が多発している事態を受けて、2003年に作成された「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を改訂したものである。「ゲフィチニブ検討会」での検討の結果、本件ガイドラインを参考にする旨を添付文書に記載することを条件にイレッサの使用が継続された。

このように厚生労働省が特定企業が製造する特定の、しかも1社の医薬品の使用に関するガイドライン作成を学会に依頼することは極めて異例のことであり、本件ガイドラインを参考にすることを添付文書に記載することが使用継続の条件となっていることからしても、本件ガイドラインは医薬品の安全性確保のための高い公共性を有する。

2 ガイドライン作成委員とアストラゼネカ社との関係

(1) 多くのガイドライン作成委員がイレッサの治験に関与していること

本件ガイドラインの作成委員会委員は、西條長宏医師(委員長)、福岡正博医師、根来俊一医師、工藤翔二医師、田村友秀医師、多田弘人医師、光富徹哉医師、加藤治文医師、山本信之医師、早川和重医師の10人である。

そして、当会議が調査したところによると、上記ガイドライン作成委員のうち西條長宏医師、福岡正博医師、根来俊一医師、工藤翔二医師、田村友秀医師らはイレッサの治験を行った医師である。なお、多田弘人医師、光富徹哉医師らが所属する医療機関でもイレッサの治験が行われている。

ガイドライン作成委員10人のうち少なくとも5人の委員が、治験に関与している。

(2) アストラゼネカ社との経済的関係を窺わせる事実

多くの本件ガイドライン作成委員が、以下に述べるように、アストラゼネカ社が経済的に支援する企画に関与している。

アストラゼネカ社の提供記事への関与

雑誌等に掲載されたイレッサに関連する提供記事（学術情報の紹介の形式を取りつつも、製薬会社がスポンサーとなって、製品の販売促進の機能を果たす事実上の広告記事）に登場していた。

たとえば、2001年11月22日付 Medical Tribune 16頁では、アストラゼネカ社提供の特別企画として、ガイドライン作成委員である西條長宏医師の対談記事が掲載されている（対談記事では、イレッサの治験薬ZD1839について、間質性肺炎のリスクに関する言及がない一方で、「・・・延命効果が認められれば、ZD1839は毒性も少ない薬剤であるため、非小細胞癌ガンの治療において、非常に有用な治療薬になるのではないかと考えています。」と述べられている）。

アストラゼネカ社主催の専門家会議への関与

イレッサの緊急安全性情報が出されて2ヶ月後の2002年12月に開催されたアストラゼネカ社主催の専門家会議には、ガイドライン作成委員である西條長宏医師や工藤翔二医師が参加しており、工藤医師は座長を務めていた。

その他

アストラゼネカ社が協賛する「朝日肺癌フォーラム」には、ガイドライン作成委員である福岡正博医師、多田弘人医師、光富徹哉医師、山本信之医師、根来俊一医師が参加していた。

ガイドライン作成委員の多く（福岡正博医師、加藤治文医師、多田弘人医師、光富徹哉医師、山本信之医師、根来俊一医師）は、西日本胸部臨床腫瘍研究機構（WJTOG）に参加している。福岡正博医師は、平成16年5月からWJTOGの会長である。WJTOGは、アストラゼネカ社提供の市民講座を主催することをはじめ、イレッサの普及に関して一定の役割を果たしている。

3 ガイドライン作成委員に対する経済的関係等の規制の必要性

本件ガイドラインの作成については、個別の研究論文等に求められるよりもはるかに強く経済的関係の規制が求められる。

なぜなら、本件ガイドラインは、添付文書においてこれを参考にすることが求められているため、一般の臨床医のイレッサ処方に強い影響を及ぼし、患者の生命・健康に大きく関わる高い公共性を有するからである。本件ガイドラインは、イレッサの我が国における使用範囲を事実上画する意味を有しており、

その作成は医薬品の承認審査に準ずる重要な意味を持つといえるのであって、前述のとおり、EMA が審査対象の医薬品またはそれと競合する会社と一定額以上の経済的関係がある場合は原則として関連する事項に参与してはならないとしていることが参考とされるべきである。

本件ガイドラインについては、前記のとおり、多くのガイドライン作成委員がアストラゼネカ社と経済的関係を有している可能性が推測される。この経済的関係の故にこれらの委員の判断が偏ったと断定することはできないが、本件ガイドラインの高度の公共性に鑑みれば、少なくとも、ガイドライン作成委員とアストラゼネカ社との経済的関係を明らかにすべきであり、万が一強い経済的関係を有する者があった場合には、ガイドライン作成過程から排除されるべきであったといえる。

4 日本肺癌学会に対する公開質問と同学会の対応

当会議は、2005年8月9日、日本肺癌学会に対して「『ゲフィチニブ使用に関するガイドライン』についての公開質問書」を提出し、ガイドライン作成委員とアストラゼネカ社との経済的関係の有無及び内容等について質問をした。

しかし、同年11月10日付の同学会の回答書は、「本ガイドラインは、日本肺癌学会として作成しており、ガイドライン作成委員の個別関係を開示する必要はないと考えます。」と回答した。

そこで、当会議は、2006年3月30日に、同学会に対して、「『ゲフィチニブ使用に関するガイドライン』についての再公開質問書」を提出し、同学会とアストラゼネカ社との経済的関係等について質問した。しかし、本日に至るまで同学会からの回答は一切なく沈黙したままである。

これらのやりとりは、当会議のホームページを参考にされたい。

(<http://www.yakugai.gr.jp/inve/fileview.php?id=58#kanren>)

今日に至るまで、ガイドライン作成委員・日本肺癌学会とアストラゼネカ社との経済的関係を明らかにしようとしなないことは、国民の命、健康に携わる医師の集団である学会の姿勢として大変遺憾であるし、却って、ガイドライン作成委員とアストラゼネカ社との、判断に偏りをもたらす経済的関係の存在を疑われてもやむを得ないと言うべきである。

日本肺癌学会が、同学会及び本件ガイドライン作成委員と、アストラゼネカ社との経済的関係を明らかにすることは、同学会の社会的な責任である。改めて当会議の質問書に回答することを求める。

5 厚生労働省に求められる対応

本件ガイドラインは、イレッサが2002年7月の承認・販売直後から間質性肺炎などの急性肺障害による副作用死が多発している事態を受けて、厚生労働省から日本肺癌学会に要請して作成されたものである。このように、国民の命と健康を守るべき厚生労働省がその行政施策の一環として依頼したものであり、しかも厚生労働省が本件ガイドラインを参考にすべきことを添付文書に記載することを条件にイレッサの承認を継続したことからすれば、厚生労働省にもまた、その作成過程の公平性・中立性を確保すべき責務があるというべきである。したがって、日本肺癌学会が自ら企業との経済的関係を明らかにしない現状においては、厚生労働省の責任において作成委員及び日本肺癌学会とアストラゼネカ社との経済的関係の有無について調査を行い、その内容を公表すべきである。

また、本件のように、本来であれば、ガイドライン作成委員とアストラゼネカ社との経済的関係がチェックされるべきであったのに、それがなされず、事後的な公表すら拒否されるに至るといった事態の再発を防止するとともに、行政の関与の下で行われる医薬品の評価等について、医師と製薬企業との経済的関係により偏りが生じるリスクを回避するため、実効性のある規制ルールを定めるよう求める。

第3 結論

よって、当会議は、「要望の趣旨」記載のことを直ちに実行されることを求める。

以上