

平成16年(ワ)第25016号外 薬害イレッサ損害賠償請求事件

原告 近 澤 昭 雄 外

被告 国 外

## 意見陳述書

(イレッサの有効性欠如－ISEL)

2006(平成18)年7月19日

東京地方裁判所民事第24民事部 御中

原告ら訴訟代理人弁護士 水 口 真 寿 美

被告会社準備書面9のうち、イレッサの有効性に関する主張に対する原告らの反論(原告ら準備書面19)の要旨を述べます。

### 1 抗がん剤の有効性判断指標

(1) イレッサについては、4つの大規模な第 Ⅲ 相臨床試験、インタクト ・ 、ISEL、SWOG0023が実施されましたが、いずれの試験でも延命効果は認められていません。

にもかかわらず、被告会社は、イレッサに有効性があると主張し、その根拠として、抗がん剤の有効性評価は、延命効果、腫瘍縮小効果、症状改善効果、QOLなどを総合考慮して行うという「総合考慮論」を展開しています。被告会社のこの「 」付の「総合考慮論」の特徴は、延命効果と他の指標を価値的に並列的なものとしてとらえている点にあります。

しかし、腫瘍が縮小すれば、副作用で死んでもよいという患者はいません。延命効果に期待し、少しでも長く生きたいから副作用も我慢するのです。このことを考えただけでも延命効果と他の指標を並列的にとらえる被告会社の主張の誤りは明白です。抗がん剤の有効性のプライマリーエンドポイントは延命効果でなければなりません。延命効果と他の指標は患者の利益にとっても、指標

の質という点でも明らかな違いがあるのです。以上の点は、原告らが繰り返し主張してきたことですが、新たに追加した文献（甲F 14号証）によっても裏づけられています。

- (2) 被告会社は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関するガイドライン」について、旧ガイドライン（乙H7号証）も、新ガイドライン（甲H6号証）も被告会社の主張と軌を一にするものであると述べています。

しかし、新ガイドラインはもとより、旧ガイドラインにおいても、第 相試験について、「有効性(必ず、延命効果をプライマリーエンドポイントとする)」と明記されており（乙H7号証10丁）、被告会社の主張の誤りは明らかです。

- (3) 被告会社は、延命効果を有効性判断の指標とすると、わが国で承認されている抗がん剤はすべて有効性が失われるかのような誤解を与える主張をしていますが、そのようなことはありません。延命効果は海外の第 相試験で確認されています（甲F 18～25）。

## 2 ISELについて

- (1) 第 相試験で延命効果が証明できなかった以上は、抗がん剤としての有効性は認められない、このことを端的に示しているのが、イレッサに関する大規模な第 相試験 ISEL の結果を受けたEUと米国における対応です。EUでは承認申請が取り下げられ、FDAは臨床試験外での新規患者に対するイレッサの投与を禁じました。

これに対し、被告会社は、ISELでは、東洋人にイレッサの延命効果が「示唆」されていることを根拠に、イレッサに有効性がないという原告らの主張は失当と主張しています。

- (2) しかし、東洋人に関する解析はサブグループ解析にすぎません。しかも、被告会社は、当初からこのサブグループ解析が試験計画に含まれていたなどと主張していますが、公表資料から見る限り（甲C5）「東洋人」というサブグループは、2005年12月17日の初回解析結果公表のわずか8日前に解析に加えられたものという他はなく、後付の解析が疑われます。

いずれにしても、サブグループ解析は仮説にすぎず、医薬品の有効性を認めるための科学的根拠たり得ません。医薬品として有効であるというためには、当該グループを対象とする適切な第 相臨床試験計画を新たに設計して臨床試

験を実施し、延命効果を証明することが必要なのです。このことは科学の世界のいわば「常識」です。

(3) これは多くの文献が指摘するところです。本法廷では、その極一部を紹介し  
ます。

1 つめは、「米国 SWOG に学ぶ 癌臨床研究の実践－臨床試験医と統計家の  
の協調をめざして」(甲G19号証、185頁)です。本文献では次のように  
指摘されています。「何回もサブセット解析を行うと偽陽性率が高くなる、つ  
まり、そこで検出された差の多くは実際には存在しないものである。真の差を  
を見つけるには検出力が足りず、かつ擬陽性率が高いということは、ほとんどす  
べてのサブセット解析は誤っているということである。したがって、すべての  
サブセット解析の結果は、それを信じる前に、引き続いて行う試験によって必  
ず検証されなければならない。」

今ひとつは、オックスフォードグループによる「討論：臨床試験におけるサ  
ブグループ分析」、副題は「見るのは楽しいが、信じてはいけない！」(甲F1  
6号証)です。この論文では、「否定的な結果が得られた国際的な大規模多施  
設試験を40のサブグループ(国籍、年齢、性別、血圧、疾患の重症度、治療な  
ど)に分ければ、(P<0.05で)2つのサブグループにおいて肯定的な結果が出  
ると予想される。」と指摘しています。そして、ISIS-2という臨床試験において、  
全患者を占星術の星座によって12のサブグループに分けた結果、双子座と天秤  
座のグループは、アスピリンの副作用について全体の解析結果と統計的に有意  
に異なる結果となったというランセットの論文(甲F17号証)を紹介し、次  
のように指摘しています。「もちろんこの結果が示された時、ほとんどの医師  
(全員ではないが)はこれを一笑に付した。しかし、これほどまでにばかげて  
いない他のサブグループ分析が示された場合、特に何らかの持論によってその  
結果が正当化されれば、占星術による実例など忘れてその結果を信じてしまう  
可能性が高い。」

(4) サブグループ解析は、医薬品の有効性の根拠たりえない、このことはゲフィ  
チニブ検討会唯一の統計専門家竹内正弘委員も指摘するところです。被告会社  
は、竹内委員が被告会社の主張を支持しているかのように主張していますが、  
そうでないことは、議事録を見れば一目瞭然です。

竹内委員は次のように述べています。「やはり、こういう探索的な解析は研

究ベースではよろしいかと思えますけれども、実際に効いているかどうかという検証の場合には絶対に避けるべきだと思います。やはり、このようなサブグループの解析で出てきた結果に対しては、検証のための臨床試験が必要であると考えております。」「ここで注意事項ですが、やはりサブグループ解析を行っておりますので、検証するためには新たな臨床試験が必要であるという注意事項が必要だと思います。以上です。」と述べて発言を締めくくっているのです。

「示唆」はどこまでも「示唆」、仮説にすぎないことを意味する言葉なのです。イレッサの有効性をISELのサブグループ解析を根拠に基礎づけることはできないことは明白です。

(5)にもかかわらず、ゲフィチニブ検討会は、日本肺癌学会のガイドラインに従うことを条件にイレッサの継続使用を認めるという結論で幕を閉じました。厚生労働省が設置した検討会が判断を誤ることは過去の薬害事件の例にもありますが、矛盾を生んだ原因の一端として次の点を指摘しておきます。

第1に、ゲフィチニブ検討会に厚生労働省から出席し発言した平山佳伸安全対策課長も、黒川達夫審議官も、イレッサの承認過程に関与しているという点です(乙B7号証)。イレッサの承認をよしとした担当者が、市販後にイレッサをどうするべきかを議論する際に公正な役割を果たすことは期待できません。

第2に、実質上検討会の結論の中核を形成した日本肺癌学会のガイドラインは、厚生労働省が検討会のスケジュールに間に合わせるよう、急遽肺癌学会に依頼して作成されたものだということです(丙E5号証の12)。筋書どおりなのです。

第3に、このガイドライン作成委員会医師と被告会社との経済的な関係については何ら明らかにされていません(「日本肺癌学会への再公開質問書」薬害オンブズパーソン会議、甲L66号証)。

ガイドライン作成委員会の委員長である西條長宏医師は、承認前の2001年11月22日付Medical Tribune(甲J12号証16頁)に掲載された被告会社提供の特別企画の対談記事で、「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」、「ZD1839は副作用が少ない」等と述べています(ZD1839はイレッサの治験薬名)。全国薬害被害者団

体連絡協議会と原告らは、この記事について薬事法で禁じられた虚偽広告に該当するとして、被告会社を大阪地方検察庁に刑事告発し受理されています（甲L27号証）。

厚生労働省と製薬企業、一部専門家との不透明な関係が薬害の温床となることは、繰り返された薬害の歴史が教えるところです。

(6) 以上のとおり、ISELのサブグループ解析を根拠にイレッサの有効性を基礎づけようとする被告会社の主張はことごとく破綻していると言わざるを得ません。被告会社は、サブグループ解析や個別症例などをもとに有効性を主張する非科学的な対応を止め、本当にイレッサが効くグループがあるというのであれば、そのグループを絞り込んで実施した臨床試験で延命効果を証明すべきです。

しかし、この訴訟で問われているのは、人種、遺伝子変異、性別等を限定せずに承認されたイレッサの有効性の問題です。医薬品は物質と情報が一体となって初めて成り立つ商品であり、適応を離れて有効性を判断できません。したがって、今後の適応の絞込みは本件訴訟で問われているイレッサという商品の欠陥性を修復することはありません。すべての非小細胞肺癌患者を対象として承認されたイレッサについて、その適応を前提として行った第Ⅲ相試験で延命効果が証明できなかったということ、イレッサの設計上の欠陥を論じるにはこれをもって十分である、この点を確認して陳述を終わります。

以上