

# 薬害イレッサ訴訟



2010年8月25日

原告弁護団

## イレッサ



- 2002年7月5日承認  
アストラゼネカ社  
手術不能又は再発非小細胞肺癌  
分子標的薬(がんの増殖に作用するEGFRを標的)
- 「最速審査でイレッサの承認取得」  
申請から5か月

イレッサは、2002年7月5日、手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症とする抗がん剤として承認されました。

承認当時、医薬品の審査には1年近くかかるのが通例でしたが、アストラゼネカ社がプレスリリースに、

「最速審査でイレッサの承認取得」と記載しているとおり、申請からわずか5ヶ月の異例のスピード承認でした。

## 間質性肺炎等による副作用死

---

「副作用が少ない」と承認前から宣伝

2010年3月まで(8年間)に  
810人の間質性肺炎等による死亡

これほどの死者を出した薬はない

3

アストラゼネカ社は、承認前から、イレッサは、副作用が少ない抗がん剤であると宣伝しました。

しかし、承認から2010年3月までの8年間に間質性肺炎等の副作用によって810人が死亡しています。

これほどの死者を出した医薬品は、他にはありません。

## 間質性肺炎等による副作用死数

2002年	180人	※7月～12月
2003年	202人	
2004年	175人	※承認から2年半で557人
2005年	80人	
2006年	52人	
2007年	38人	
2008年	44人	
2009年	28人	(但し、1月から9月まで)

4

特に重要なことは、イレッサの間質性肺炎による副作用死が承認直後に集中しているということです。

2002年7月の承認から12月末までの半年間に180人、

8年間の副作用死810人のうち、7割に当たる557人が、承認から2年半に集中しているのです。

2009年の死亡に照らしても、承認直後の死亡者数の異常さを理解することができます

。

## 他の抗がん剤との報告死亡数比較 (2004年度)

①	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	50
②	パクリタキセル	43
③	ドセタキセル水和物	40
④	シスプラチン	28
⑤	メシル酸イマチニブ	26
⑥	リツキシマブ	26
⑦	塩酸イリノテカン	25
⑧	塩酸ゲムシタピン	19
⑨	リン酸フルダラビン	15
⑩	シクロホスファミド	13

**イレッサ**

**140**

5

抗がん剤には重篤な副作用がつきものであると言われることがあります。

そこで、医薬品機構のホームページで副作用報告数が公表されるようになった2004年について、副作用死が多い抗がん剤10剤を列挙してみました。

すると、最も副作用死が多いもので50人、10位は13人です。

これに対し、イレッサによる副作用死は140人ですから、その多さは際だっています。

承認から2年を経てこの数字ですから、承認直後のイレッサと他の抗がん剤の副作用死の差は一層大きかったはずで

す。しかも、列挙した医薬品の中には、複数のがんに対する適応を有し、使用患者数がイレッサより多いはずのものが含まれています。

## 肺がんのみでの副作用死数比較 (2004年度)

② パクリタキセル	16
③ ドセタキセル水和物	16
④ シスプラチン	4
⑧ 塩酸ゲムシタビン	9

**イレッサ**

**140**

6

そこで、先ほどの副作用死について、肺がんに適用されたものに絞ってみると、最も多くて16人です。

これに対し、肺がんのみを適応症とするイレッサの死亡者数は140人です。

イレッサの危険性は、異常という他はありません。

なお、アストラゼネカ社は、イレッサは、間質性肺炎の発症率については他の抗がん剤より高いが、他の抗がん剤でよくみられる骨髄抑制は少ないから、

副作用死全体で見れば、イレッサが特に多いわけではないと主張しています。

しかし、今ご覧いただいている数字は、間質性肺炎に限らない全体としての副作用死の数ですから、アストラゼネカ社の主張は誤っています。

## 本件訴訟の原告

---

副作用の少ない医薬品と信じ  
残された時間を少しでも長く大切に過ごすため  
イレッサを服用して間質性肺炎により死亡した  
患者の遺族

- ・2002年8月15日服用開始、10月17日死亡
- ・2002年9月 2日服用開始、10月10日死亡
- ・2003年1月29日服用開始、 2月11日死亡

7

本件訴訟の原告は、いずれも、このように、異常な数の副作用死を出していた時期に、イレッサを服用し、間質性肺炎を発症して死亡した方々の遺族です。

イレッサを副作用の少ない医薬品と信じ、残された時間を少しでも長く大切に過ごしたいと願ってイレッサを服用し、

間質性肺炎を発症し、呼吸ができない苦しみの中で、家族との会話もままならず、医師から宣告された余命を全うすることなく、亡っていきました。

西日本訴訟の生存原告である清水さんは、間質性肺炎の苦しさは筆舌に尽くしがたいと述べています。

イレッサの間質性肺炎の副作用は、患者本人はもとより、その家族に耐え難い苦痛を与えたのです。

遺族の中には、被告らの責任を問いたいと希望しながら、さまざまな事情から、訴訟に参加できなかった方もあります。

この訴訟の原告は、そうした方々の思いも受け止めて、訴訟を闘ってきたのです。

## 被告らの責任根拠

---

- 被告会社
  - ① 製造物責任（設計、指示警告）
  - ② 不法行為責任
- 被告国
  - 国家賠償法に基づく責任

8

原告らが主張する被告らの責任の法的根拠は、被告会社については、製造物責任法に基づく責任 不法行為責任であり、被告国に対しては、国家賠償法に基づく責任です。

## 本日の弁論の進行

---

- イレッサの危険性と被告会社の責任
- イレッサの危険性と被告国の責任
- イレッサの有効性と被告国・被告会社の責任
- 承認後の被告国・被告会社の責任

9

本件訴訟で争われた争点は、多岐にわたっています。  
しかし、本日は、あえて4点に絞って弁論を行います。



## イレッサの危険性と被告会社の責任

10

第1が、イレッサの危険性と被告会社の責任です。



---

## 承認前の副作用情報

11

まず、強調したいことは、承認前から、イレッサが致死的な間質性肺炎を引き起こすことを示す情報は集積されていたということです。

## イレッサの危険性のシグナル

- 標的分子EGFRは正常細胞にもある
- 動物実験でマウスの肺の線維化が増強
- 国内臨床試験・国外臨床試験・EAPで  
10人の間質性肺炎(4人死亡)

※ 他にも見過ごされた副作用症例

特に**典型例10人(5人死亡)**

←文書提出命令で提出受けた症例カードの分析

12

承認前に示されていたイレッサの危険性情報は、以下の4点にまとめることができます。

まず、第1に、分子標的薬として設計されたイレッサが、標的としてたEGFRという分子は、がんの増殖に作用するだけでなく、正常細胞にもあり、傷ついた細胞の修復にもかかわっていたということです。したがって、EGFRを攻撃すれば、副作用が生じることは予測できたことです。

第2に、動物実験でマウスの肺に間質性肺炎を予測させる肺の線維化がみられたということです。

第3に、国内外の臨床試験や、EAPという承認前の使用を認める英国制度(拡大臨床試験プログラム)において、国がイレッサの副作用であると認めた症例だけでも10人の間質性肺炎が発症し、このうち4人までもが死亡しているということです。

そして、西日本訴訟で裁判所の文書提出命令によって入手した副作用報告カードを分析したところ、本来はイレッサによる間質性肺炎と認めるべき症例が、数多く見落とされており、特に典型的症例10人についてみると、5人までもが死亡していました。

## 国内臨床試験

### 133人中3人の致死の間質性肺炎

- 3人ともステロイドパルス療法
  - 2人は「生命を脅かす」副作用として報告
  - 特に1人は人工呼吸管理，CTCグレード4、「未回復」
- 
- ※ アストラゼネカは当初イレッサとの因果関係否定
  - ※ 本件訴訟での争い方

13

以上に述べた承認前の副作用報告のうち、特に重要であるのは、国内臨床試験です。133人の日本人のうち3人の致死的な間質性肺炎の副作用が報告されていました。

分母が小さいとその集団のもっている本来のリスクは検出できません。ですから、たかだか133人の中で3人もの間質性肺炎が出たということは極めて深刻なことです。

しかも、3人とも、ステロイドパルス療法が行われ、3人中2人は主治医が「生命を脅かす」副作用として報告しています。

この生命を脅かすということは、その時点でその患者の生命が現に脅かされていたことを示す用語です。

特に1人は、人工呼吸管理にまで至っているのです。

これだけでも警告欄に記載する理由になりえるほどの情報です。

## 国外臨床試験・EAP(拡大臨床試験プログラム)

国が認めた7人の間質性肺炎で4人死亡

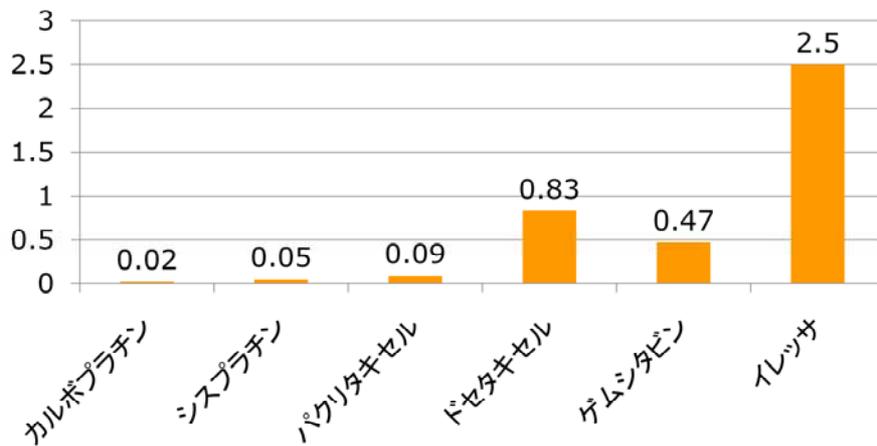
※ 日本人296人がEAP使用、2名発症(1名死亡)

14

海外臨床試験とEAPにおいて、国も認めた7人の間質性肺炎発症者のうち、4人が死亡している点も重要です。

EAPは、承認前に使用を認める拡大臨床試験プログラムで、英国のものでしたが、日本人も296人が使用し、そのうち2人が間質性肺炎を発症し、1人が死亡しています。

## 副作用死亡率



15

2005年にアストラゼネカ社が実施したプロスペクティブ調査によれば、イレッサの間質性肺炎の発症率は5.8%、死亡率は、2.5%です。

発症すればその半数弱が死亡するというこの結果は、承認前に示されていたと言えます。

ちなみに、各抗がん剤の肺がん患者からの死亡報告数と推定使用患者数を基礎に死亡率を算出すると、ご覧のとおり、1%を大幅に下回る結果となります。

被告らは、他の抗がん剤の死亡率は1~2%で、イレッサの副作用死亡率は幾分高い程度とする主張を繰り返していますが、この主張は、誤りです。

イレッサが突出していることは明らかなのです。



しかし、アストラゼネカ社は、あえて、イレッサは、副作用の少ない抗がん剤であるという  
宣伝広告を、承認前から行ったのです。

## 被告会社の宣伝広告の特徴

### 内容

- 有効性を強調
- 副作用が少ないことを強調
- 間質性肺炎に触れない

### 方法

- あらゆる関係者を対象に（医師・患者・マスコミ）
- あらゆる媒体を使い
- 学術情報の提供を装い（専門家を使う）
- 承認前から

17

被告会社の宣伝の特徴は、内容としては有効性を強調する一方で、副作用が少ないことを強調、そして、間質性肺炎に触れないという点にあります。

方法としては、あらゆる関係者を対象に、あらゆる媒体を使い、専門家による学術情報の提供を装って、承認前から行うという点に特徴がありました。

## 医師を対象とした宣伝



具体例をみていきます。

これは医師を対象とした宣伝です。

写真のうちの1人は、この訴訟で被告ら申請の証人になった西條医師です。

アストラゼネカ社の提供であることが小さく記載されており、対談の形式をとっていますが、これはどうみても広告です。

しかし、被告らはこれは学術情報の提供であって広告ではないと主張しています。

「Medical Tribune」 2001年11月22日対談記事  
国立がんセンター(当時)西條長宏医師

- 「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思います。」
- 「分子標的治療薬は毒性があまり強くないため、薬剤を投与する対象にならない患者さんにも投与されていて、そのような患者さんの死亡が報告されているのではないかと推測されます。ZD1839も副作用が少ないために、このような使い方がされてしまう可能性があることが危惧されます。」

19

対談の内容の一部を抜粋しました。日付をご確認ください。イレッサの承認は2002年7月、この記事はその前年の11月、承認前のものです。

被告が学術情報の提供だと主張するのは、広告となると、承認前広告を禁止した薬事法に違反するからです。

ZD1839とあるのは、イレッサの治験薬名です。しかし、読む人にはイレッサを指すことは分かります。

この中で、ご覧のように、「毒性も少ない薬剤」「毒性があまり強くない」「副作用が少ない」と繰り返し記載され、副作用が少ないことが強調されています。

## 「Medical Tribune」2001年10月25日対談

近畿大学医学部第4内科中川和彦他

「副作用では皮疹が非常に多く現れると言われていますが、その他、何か注意すべき副作用はみられますか。」

「その他の副作用としては、頻度はそれほど高くはないのですが、下痢と肝機能障害が挙げられます。ただし、投与をある程度中止すれば非常に速やかに改善しますので、臨床上あまり問題にはならないと思います。」

**※ 間質性肺炎には触れない**

これも、同じシリーズの承認前の記事です。皮疹の他に「何か注意すべき副作用はみられますか。」という質問に対し 下痢と肝機能障害だけが挙げられ、「投与をある程度中止すれば非常に速やかに改善するので、臨床上あまり問題にはならない」という回答がなされています。

注意すべき副作用と問われて、本来触れなければならないはずの致命的な間質性肺炎には、一切ふれていないのです。

## プレスリリース

---

「重要なことは、これらの結果が、肺癌治療でよく見られる重い副作用を患者に与えることなしに達成されたということです。ZD1839投与時の主な副作用は、発疹、乾燥皮膚あるいは掻痒のような軽度から中等度の皮膚反応や下痢です。重篤な副作用はまれで、通常は病勢の進行に関連していません。」

**※ 間質性肺炎には触れない**

21

そして、マスコミを対象としたプレスリリースでも、「肺癌治療でよく見られる重い副作用を患者に与えることはない」と述べているのです。

やはり、間質性肺炎には全く触れられていません。

## 承認前からの過熱報道

---

- 2001.11.2 「がん細胞を狙い撃つ」  
副作用では、発疹や下痢が出た例もあったが、従来と比べて、大幅に改善されている（朝日新聞）
- 2002.5.25 「肺がん新薬ゲフィチニブ異例のスピード承認へ」  
がんの増殖にかかわるレセプターに直接作用する薬で正常細胞に大きな影響がなく、副作用が少ないという（東京新聞）
- 2002. 6. 3 「がんよ、おごるなかれ」  
Astounded(仰天した)、Amazing(驚くべきこと)。先月、米臨床がん学会で発表された、がん新薬に対する専門家たちのコメントだ。(毎日新聞)

22

このような被告会社のプレスリリースは度々行われ、これを受けたマスコミは、がん細胞だけを狙いうちするから、副作用が少ないというロジックを分かりやすく述べる報道をしました。

## 承認前からの過熱報道

- 朝日、読売、毎日、産経の全国紙の他、地方紙、専門紙、経済誌等の過去記事を一括して検索できるサービスで検索
- 承認前(2002年7月5日前)にイレッサ(iressa・ゲフィチニブ・ZD1839)に関する記事は85件ヒット
- **間質性肺炎に触れたものはひとつもない**  
被告会社が情報提供をしないから

23

原告らは、主な新聞等の過去の記事を一括して検索できるサービスで、イレッサに関する検索をかけました。

すると、承認前の記事としては85件がヒットしましたが、間質性肺炎に触れたものはひとつもありませんでした。

アストラゼネカ社は、これはマスコミが勝手にしたことであって、自分達とは関係がないと主張しています。

しかし、このような報道になったのも、アストラゼネカ社がことさらに間質性肺炎の情報を提供しなかったからにほかなりません。

マスコミさえも利用する、それが被告アストラゼネカ社のマーケティング戦略の一貫なのです。

## アストラゼネカ社 2002年アニュアルレビュー

---

「アストラゼネカは2002年に日本で最も急成長した医薬品メーカーで、市場の成長をしのいで売り上げを21%伸ばしました。

日本での新製品の上市をサポートするため、当社はマーケティングおよび販売力を強化し、営業の規模は日本で第2位となりました。」

アストラゼネカ社は2002年のアニュアルレビューで、売り上げを21%ものばした、新製品の上市をサポートするため、マーケティングを強化し、営業規模は日本で2位だと誇らしげに述べていますが、この「新製品」がイレッサを指すことは明かであり、強化されたというマーケティングが、専門医を使った広告やプレスリリースであり、後に利益相反に関して述べる専門医への多額の寄付などであったわけです。

## 患者の思い

### 原告近澤昭雄さんの意見陳述書より

「平成14年7月の半ばインターネットでイレッサのことが書かれているサイトを見つけました。『夢のような新薬』『副作用が少なく自宅でも手軽に服用できる画期的な肺がん治療薬』などの文字が輝いて見えました。

…さまざまな雑誌や新聞記事にはたくさんの腫瘍専門の先生たちのコメントが数多く出ていましたが、いずれの記事もイレッサを賞賛し『奏効率はこれまでの抗がん剤の数倍も高い』などといったものばかりで不安情報は何処を探しても見当たりませんでした。こんなに素晴らしい抗がん剤が出てきたのならば何とかして飲ませてあげたいと願うのは当然のことです。」

25

本件訴訟の原告近澤昭雄さんは、使用当時の状況について、「夢のような新薬」という言葉が輝いてみえたと言っています。

## 被告証人も認める「夢の薬」幻想

工藤翔二証人

「ただ、問題は何かという、まず剤形が錠剤でした。1日1錠、家で飲める。そして『夢の薬』というような期待がありました。そのようなことから爆発的に使われたという問題がまず背景にあったと思うのです。」

(東甲G81)

26

被告ら申請の工藤証人もまた、当時のイレッサについて、「夢の薬」という期待から爆発的に使われた、と振り返っています。

アストラゼネカ社の承認前からの宣伝広告の結果、承認当時の医療現場は、イレッサは副作用の少ない画期的新薬であるという期待が高まり、

副作用に対する警戒感が非常に乏しい状態にあったことは明らかです。



---

## 添付文書他における指示警告

## 医療現場の状況を踏まえた 十分な注意喚起が必要

過大な広告宣伝



医師・患者が危険性を過小評価



誤った認識を払拭する十分な  
注意喚起が必要

28

それだけに、アストラゼネカ社は、医薬品の最も基本的な説明書である添付文書はもとより、患者向けの説明文書などあらゆる媒体を使って、医療現場のイレッサに対する誤った認識を払拭する十分な注意喚起をしなければならなかったのです。

## 製造物にかかるすべての事情

---

「当該製造物の特性, その通常予見される使用形態, その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物にかかる事情を考慮」

(製造物責任法2条)

当該製造物(医薬品)にかかる事情

= 医療現場の認識

29

このことは、製造物責任法2条から導かれることですが、不法行為法のもとでも同様です。

## 医療現場の認識の重要性

「昭和58年には、非A非B型肝炎の重篤性について専門家の間では前記のとおりの知見が得られていたところ、産科の臨床医の間ではこのことについての十分な認識が得られていなかったのであるから、製薬会社としては、医薬品の適正な使用をはかるために、肝炎感染のリスクの持つ意味内容についても指示・警告すべき義務があったというべきであり、この点においても指示・警告義務違反がある。」

薬害肝炎訴訟東京地裁判決(H19・3・23)

30

薬害肝炎東京地裁判決でも、現場の臨床医の認識が客観的知見と食い違っているときは、そのことを踏まえた十分な注意喚起が必要であるということが指摘されています。

## 初期の添付文書の問題点

内容

発症する間質性肺炎が  
致死的であること等が明記  
されていない

記載欄

警告欄に記載がない

31

しかし、イレッサの添付文書は、内容、記載欄両方に欠陥があり、到底、実効性のある注意喚起を促すものとはなっていなかったのです。

## 現在の警告欄の記載内容

- 「致命的」間質性肺炎の発症
  - 使用可能な医療従事者, 医療施設の限定
  - 間質性肺炎の初期症状, 早期診断に必要な検査
  - 一定期間の入院・これに準じる管理の必要
  - 特発性肺線維症等が死亡のリスクを高める
  - 有効性・安全性についての十分な説明と同意
  - 他の抗がん剤, 放射線療法との併用禁止
  - 臨床試験の除外基準に該当症例に対する投与禁止
- ※ これらは承認当時に記載可能

32

ご覧いただいているのは、現在の添付文書の警告欄の記載です。

これらの内容は、すべて承認前の情報に基づいて承認当初から警告欄に記載することが可能でした。

時間の関係でその一部を述べます。

# イレッサの添付文書比較

現在

初版



33

イレッサの添付文書です。  
左が現在の添付文書、右が初版です。  
赤い部分は警告欄です。  
初版には警告欄自体がないことが一目瞭然です。

## 何度も 致死的 死亡 と記載

### 【警告】

1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
2. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
4. 急性肺障害、間質性肺炎による致命的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
5. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

これは現在の添付文書の警告欄を拡大したのですが、黄色のマーカーがある部分に、致死的、死亡という単語があります。このように致死的、死亡ということが何度も記載されています

# 初版添付文書(裏)

**間質性肺炎(頻度不明):**  
**間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な措置を行うこと**

注1)  
第Ⅱ相国際共同試験及び米国第Ⅱ相試験(いずれも本剤250mg/日投与群)以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

The image shows the back of the initial Japanese package insert. It contains several sections of text, a table, and a graph. Two orange arrows point from the Japanese text on the left to specific sections in the package insert: one points to the 'Adverse Effects' section and the other points to the 'Precautions' section.

副作用	頻度	特徴
間質性肺炎	頻度不明	呼吸困難、発熱、咳嗽、胸部X線異常、肺動脈圧上昇、血中酸素飽和度低下、呼吸器生検異常
...	...	...

これに対し、初版の添付文書は、裏面の重大な副作用欄の4番目に、「**間質性肺炎(頻度不明):間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な措置を行うこと**」と記載されているだけです。

「致命的」であるということはどこにも記載されていませんし、具体的情報もありません。この記載から、誰が承認前に致命的な間質性肺炎が発症し問題となっていたことを知り、警戒して治療に当たることができるでしょうか。

記載内容及び記載欄ともに、到底十分な注意喚起となっているとはいえないことは、一目瞭然です。

## 医療機関限定のないイレッサは例外

非小細胞肺癌標準的化学療法でプラチナ製剤と併用

ドセタキセル  
パクリタキセル  
ビンレルビン  
ゲムシタビン  
イリノテカン

すべて医療機関限定あり

世界初承認のイレッサだけ  
医療機関限定をしない理由があるのか

36

また、承認当時のイレッサの添付文書には、**使用可能な医療従事者、医療施設の限定**もありません。

イレッサの承認当時から、非小細胞肺癌の標準的化学療法で、プラチナ製剤と併用される抗がん剤は、すべて添付文書に医療機関の限定が記載されていました。

世界初の承認であるイレッサだけ医療機関を限定しない理由などないはずですが、この点でも明かに不十分です。

## 被告らの主張1 「重大な副作用欄でたりる」

---

- 重大な副作用欄に該当する副作用はグレード3を記載する(平成6年製薬協1445)  
「患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は、日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥る可能性のあるもの」を含む
- 専門家は「致命的」と書かなくても分かる
- 専門家は添付文書を隅まで読んでいます

37

これに対し、被告らは、重大な副作用欄には、死亡の可能性のあるものを含むグレード3のものを記載することになっているから、重大な副作用欄に記載すれば足りるのだと主張しています。

この主張は、同時に、添付文書は、専門家が読むものであることの強調でもあります。専門家だから、添付文書は隅まで読んでいないはず、警告欄に「致命的」と書かなくても死亡する可能性があることは分かるはずという主張なのです。

## 原告らの反論—警告強化型改訂

---

「医療用医薬品の添付文書の記載要領」の全面改定による警告型強化

致命的なものは警告欄に記載したうえで、  
重大な副作用欄等でさらに詳述を

38

しかし、添付文書の記載要領は、グレード3の副作用の中で、致命的なものは警告欄に記載したうえで、重ねて重大な副作用欄等で詳述し、警告を強化することを求めているのです。

## 警告強化は何故行われたか

「ソリブジンの添付文書については、『使用上の注意』の相互作用の欄に『FU系抗ガン剤との併用を避けること』との記載はあったが、医療現場におけるとらえ方の違いにより、危険性の認識の程度に差が生じていたものと考えられる。このような現状を改善するために、『使用上の注意』を含めた添付文書全般について、記載、表現のあり方等について検討する。」(旧厚生省報告書)



添付文書見直し研究班 「警告強化型」添付文書

39

そもそも被告らの主張は、ソリブジン事件を教訓を全く理解していません。

ソリブジン事件は、ソリブジンとFU抗がん剤との併用によって、死亡者を含む多くの被害を出した薬害事件です。

重要なことは、ソリブジンの添付文書には、『FU系抗ガン剤との併用を避けること』との記載はあったということです。

しかし、目立たず、具体性を欠く記載だったために、実効性のある注意喚起とならず、深刻な被害を発生させました。

そこで、旧厚生省は、添付文書全般について見直すため、研究班を組織し、現在の警告強化型の添付文書に改訂したのです。

## 警告強化型添付文書

- 使用上の注意欄から「警告欄」を切り分けて冒頭に
- 「警告欄」は、8ポイント以上の赤字と指定
- 重要なことは前に
- 具体的記載

医療現場の実情にあわせた  
実効性のある注意喚起

~~専門家だから分かるはず~~

40

この改訂の特徴は、忙しい医療現場の実情にあわせた実効性のある注意喚起とするために、「警告欄」を冒頭に出して赤字で目立たせ、具体的記載を求めたという点にあります。

目立たせるために必要な警告欄の文字のポイントまで決めたのです。

要するに、「医師だから分かるはず」という考え方を否定するところから始まった改訂なのです。

被告の主張は、この点を全く理解していません。

## 警告欄の記載要領

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」  
(薬発第607号)

- ① 致死的な副作用が発現する場合
- ② 極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合
- ③ 副作用が発現する結果  
極めて重大な事故につながる可能性があって、  
特に注意を喚起する必要がある場合

※イレッサが要件に該当することは明か

41

そして、イレッサが警告欄記載の要件を満たすことは明かです。

まして、アストラゼネカ社が承認前の宣伝により医療現場に植え付けた副作用の少ない抗がん剤という誤った認識を払拭するには、警告欄で「致死的」な間質性肺炎が発症することについて十分に警告することは必須のことでした。

## 被告らの主張2 「警告だらけ」論

---

- 「記載要領」は抗がん剤には適用されない
- 抗がん剤に副作用死はつきもの→  
記載要領どおり適用したら「警告だらけ」に

42

これに対し、被告らは、抗がん剤に副作用死はつきもので、添付文書の記載要領をそのまま抗がん剤に適用したら「警告だらけ」になってしまう等と主張しています。

## 原告らの反論—他剤との比較

非小細胞肺癌標準化学療法でプラチナ製剤と併用

ドセタキセル  
パクリタキセル  
ビノレルビン  
ゲムシタビン  
イリノテカン

すべて警告欄あり  
警告欄がないイレッサは例外

※抗がん剤副作用の典型である骨髄抑制でも警告

43

しかし、非小細胞肺癌の標準化学療法でプラチナ製剤と併用して使用する抗がん剤には、すべて初版から警告欄があります。

被告に言わせれば、まさに警告だらけなのです。しかし、それで何の不都合もありません。

むしろ 警告欄のないイレッサは例外で、警告欄のないイレッサの添付文書をみた医療関係者は、承認前の宣伝どおり、やはり安全な抗がん剤なのだと考えたはずです。

また、他の抗がん剤では、抗がん剤の副作用としてよく知られる骨髄抑制であっても警告欄に記載しているのです。

イレッサの添付文書の問題は明かです。

## 指示警告に関する 被告らの主張の根本的誤り

- 製薬企業の高度の注意義務を無視している
- 薬害事件の教訓を無視している
- アストラゼネカ社が宣伝によって、「副作用が少ない抗がん剤」という誤った認識を、医療関係者や患者に植え付けたことを無視している

44

被告らは、さらに、承認前に副作用死が出て、そのことが警告欄に記載されていない例を捜し出してきて、このような例もあるから原告らの主張は誤りだと主張しています。

しかし、これは、本来なすべきことが行われていない例をもって、自己の行為を正当化しようとするもので、到底認められるものではありません。

このような主張をする姿勢が薬害事件を引き起こすのです。

指示警告に関する被告らの主張、その基本的姿勢の根本的誤りを3点にまとめました。

第1に、製薬企業の高度の注意義務を理解していないということです。

例えば、アストラゼネカ社は、国内臨床試験の3例の間質性肺炎について、承認当初は、間質性肺炎の発症とイレッサとの因果関係を否定していました(ですから当初申請していたイレッサの添付文書案には間質性肺炎は記載されていません)。本件訴訟ではさすがにイレッサの副作用であることは認めていますが、人工呼吸管理までした症例について、死亡までの間に検査のために30分間これはずした点をもって回復例だと主張しています。海外臨床試験やEAPの症例の不当な軽視も同様です。そこに見られるのは、危険性のシグナルを鋭敏にキャッチして十分な注意喚起をするという姿勢ではなく、危険性のシグナルを小さくみせるための理由を捜すという姿勢です。これは、過去の多くの薬害訴訟の被告と全く共通する姿勢であり、薬害事件を起こす企業の典型的な争い方なのです。

本年4月に厚生労働省より公表された薬害肝炎検証再発防止委員会の最終提言では、予防原則が強調されていますが、被告らの訴訟における主張はこれに反します。

第2に、ソリブジン事件を初めとする多くの薬害事件の教訓をも無視し、特に添付文書が警告型に改訂された経過を無視しています。

第3に、アストラゼネカ社による宣伝によって、承認当時、医療現場には副作用が少ない抗がん剤という誤った認識が広がっていたという事実を全く無視しています。

死亡例がでても警告欄に記載していない他の抗がん剤もあるなどという主張はその典型的なものです。

仮にそのような医薬品があったとしても、イレッサについては、アストラゼネカ社が医療現場に植

## 間質性肺炎等による副作用死数

2002年	180人	※7月～12月
2003年	202人	
2004年	175人	※承認から2年半で557人
2005年	80人	
2006年	52人	
2007年	38人	
2008年	44人	
2009年	28人	(但し、1月から9月まで)

45

改めて、副作用死の変遷をご覧ください。なぜ、承認直後の半年で180人が死亡したのか。なぜ、承認から2年半に被害者が集中しているのか。

それはまさに、アストラゼネカ社の宣伝が、「夢の新薬」というイメージを医療現場植え付けたにもかかわらず、警告が不十分だったからです。

2009年の副作用死は28人ですが、累々たる屍を生んだ末に、ようやく、この数字があるということを忘れてはなりません。

今、医療現場で、医療関係者や患者が間質性肺炎に警戒してイレッサを使用しているとすれば、それは、原告の家族や多くの犠牲者が身を持ってイレッサの危険性を示したからであって、アストラゼネカ社や国が進んで責任を果たしたからではありません。

アストラゼネカ社は今の医療現場でイレッサが使われていることを強調しますが、今も、この薬を使っている患者がいるということは、誇大広告と不十分な警告のために、副作用の少ない抗がん剤であると信じて、イレッサを服用して被害にあった方々に対するアストラゼネカ社の責任を免責する理由にはならないのです。

がん患者の知る権利を踏みにじて生命を奪ったアストラゼネカ社が、被害者に償いをすべきであるのは当然です。

添付文書の警告欄や患者向説明書に致死の間質性肺炎が発症すると記載して注意喚起をすることは、アストラゼネカ社に一体どれだけの負担を強いることでしょうか。

アストラゼネカ社が、イレッサを売るためのマーケティングに費やした労力と費用の何分の一かを製薬企業の本来の使命である注意喚起を尽くすことに使っていれば、多くの副作用死は回避できたはずで

# アストラゼネカ社の不当な販売戦略

## □ ロゼック-ネクシウム問題

- ジェネリック薬の参入妨害, 欧州委員会は120億円の罰金を科す

## □ クレストール問題

- 「FDAは安全で有効である旨表明した」との虚偽広告, FDAは事実無根であると警告
- 科学的根拠に乏しい臨床試験結果を不当に利用

## □ ゾラデックス問題

- 医療保険による詐欺罪の疑いで有罪, 罰金420億円を支払う

## □ セロクエル問題

- 自社に都合の悪い臨床試験を適切に開示せず, 都合のよい研究結果のみ発表, 2万5000件以上の訴訟提起
- 承認が下りていない子どもや高齢者に販売促進, 連邦政府に対して488億円を支払う

46

ここに、欧米における、アストラゼネカ社の不当な販売戦略を示す事例を列挙しました。アストラゼネカ社は、利益追求のため、製薬企業としての責務からかけはなれた行為を繰り返し、既に1000億円以上の罰金等を政府当局に支払っています。

このような安全性を軽視するアストラゼネカ社の企業姿勢が、日本において、イレッサの被害を生んだと言わざるを得ません。



## アストラゼネカ社の責任は明白

47

アストラゼネカ社の責任は明白です。



## イレッサの危険性と被告国の責任

48

ここからは、イレッサの危険性と被告国の責任について、弁論をします。

先に述べた被告会社の実態をみると、薬害を防ぐべき国の安全性確保義務がいかに重要だったかということが分かります。

イレッサは、世界に先駆けて、5ヶ月あまりで異例のスピード承認がされましたが、その期間で、国は適切な審査を行ったのでしょうか。

この点、国は、法律にのっとった適正な手続、専門家の意見を何度も聞いて慎重な審査を行ったと主張しています。

しかし、この裁判で、そのような審査の実態では全くなく、杜撰な審査が行われたことが明らかになりました。

## 安全性に対する審査の問題性

- 作用機序、動物実験から肺毒性の検討不十分
- 治験（臨床試験）の有害事象の検討不十分
- 副作用症例報告に関する検討不十分
- 審議会で、間質性肺炎の副作用を説明せず
- 追加報告症例（日本人死亡を含む）の無視

イレッサの有効性、安全性に対する審査の過程をみると、そこには大きな問題がありました。

特に、安全性に関しては、作用機序や動物実験のデータを十分に検討しなかったことに始まり、副作用症例の検討が適切になされなかったこと、審議会で間質性肺炎について全く説明がされなかったことなど、様々な問題点が認められます。

# 安全性に対する審査の問題性 (本弁論のポイント)

## ① “間質性肺炎の副作用の可能性あり”で検討終了

- 副作用症例を適切に検討せず
- 副作用の危険性について検討せず
- 危険性への対処方法も検討せず  
→ 副作用に関する十分な検討を怠った

## ② 専門家の検討のための必要な情報提供を怠った

- 2回の審議会で説明せず

50

この弁論においては、安全性審査の問題について2つの視点から説明します。

第1に、実質的な審査を担当した審査センターが、イレッサに間質性肺炎の副作用があり得るとしただけで検討を終わりにしてしまったことです。

具体的には、副作用症例報告について適切に検討せず、さらには、間質性肺炎の副作用の危険性について、あるいはどのような対応が必要かということについて、検討を怠ったことです。

第2に、審査の過程で2回行われた審議会で、この間質性肺炎の副作用について一切説明せず、専門家の検討のために必要な情報提供をしなかったことです。

以下、これら2つの点について、具体的に指摘します。

審査過程(2002年)	副作用報告の状況				
1/25 承認申請	1	海外4例	死亡, 重篤	米国	臨床試験
	2	国内試験3例	死亡のおそれ	日本	臨床試験
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8	国内試験3例	死亡のおそれ	日本	臨床試験
	9				
	10				
5/9 審査報告書 5/24 審議会1 6/12 審議会2 7/5 輸入承認	11	海外4例	死亡	米国	EAP
	12				
	13	国内試験3例	入院を要する	日本	臨床試験
	14	海外4例	死亡	米国	臨床試験
	15	海外4例	死亡のおそれ	日本	EAP
	16				
	17				
	18	追加報告3例	死亡	日本	EAP
	19	追加報告3例	重篤	米国	EAP
	20	追加報告3例	死亡のおそれ	香港	EAP

まずは、第1の、副作用の検討状況についてです。

先に述べたように、イレッサの承認前に間質性肺炎発症例として10例があったことは、被告国も認めています。

このスライドは、承認審査の時期に沿って、国が認めている副作用10例を報告時期の順番で並べたものです。

具体的には、まず、国内臨床試験からの3例です。このスライドで赤で書いたものです。

次に、海外からの副作用報告約200件から審査センターが副作用名でピックアップしたとされている4例です。

イレッサについて、被告会社は副作用症例を把握するたびに審査センターに報告することになっていました。

ちなみに、当時、イレッサについては、臨床試験のほかに、イギリスのアストラゼネカ社が拡大治験プログラム、EAPという制度で、各国の患者にイレッサを供給しており、そのEAPからの副作用報告は全て海外からの副作用報告と取り扱われていました。この中には日本人患者もいました。

審査当時に積み重なっていた副作用報告について、審査センターは副作用名で4例をピックアップしたとされています。このスライドでは青で書いています。

そして審査報告書が作成された後に追加で副作用報告があった3例です。このスライドでは黒で書いています。

## 審査センターの対応

- 国内試験からの発症例(国内試験3例)
  - 審査報告書に記載(副作用の可能性あり)
- 海外副作用報告よりピックアップ(海外4例)  
(但し、日本人患者を含む)
  - 海外の4例の報告があることだけ、カッコ書きで審査報告書に記載
- 審査報告書作成後の報告症例(追加報告3例)
  - 追加の審査報告書にも一切記載なし

52

これら10例の間質性肺炎の副作用に関して、審査センターが行ったことは、このスライドのとおりです。

まず、国内試験からの3例については一定の検討をしたうえで、イレッサにより間質性肺炎が起こりうるとして、審査報告書に記載しました。

また、審査センターは、約200例の副作用報告から間質性肺炎4例をピックアップしたとされていますが、この4例については、海外の4例の報告があるということ、カッコ書きで審査報告書にふれたただけでした。検討内容などは全く記載されていません。

さらに、審査報告書作成後に副作用報告があった3例については、その後、追加で作成された審査報告書にも記載は全くありません。

このうち、審査センターが、副作用報告から4例をピックアップしたという点について、どのようなことが行われたのか、さらに説明します。

## 見過ごされた症例(見過ごし10例)

症例番号	患者	副作用名	重篤性	転帰
丙B3-54	51歳女性	呼吸不全	死亡	死亡
丙B3-63	55歳男性	呼吸不全	死亡のおそれ	未回復
丙B3-67	38歳女性	肺浸潤NOS	死亡のおそれ	不明
丙B3-79	68歳女性	呼吸不全	死亡のおそれ	回復
丙B3-115	68歳女性	呼吸困難NOS	死亡	死亡
丙B3-132	54歳男性	呼吸困難NOS, 肺出血	死亡のおそれ	未回復
丙B3-140	63歳男性	肺浸潤NOS, 呼吸不全	死亡	死亡
丙B3-152	39歳女性	肺浸潤NOS, アレルギー性胞隔炎	死亡のおそれ	未回復
丙B3-164	62歳女性	呼吸不全, 乳酸アシドーシス	死亡	死亡
丙B3-172	73歳女性	肺浸潤NOS	死亡	死亡

「間質性肺炎」と書いていないため見過ごし

53

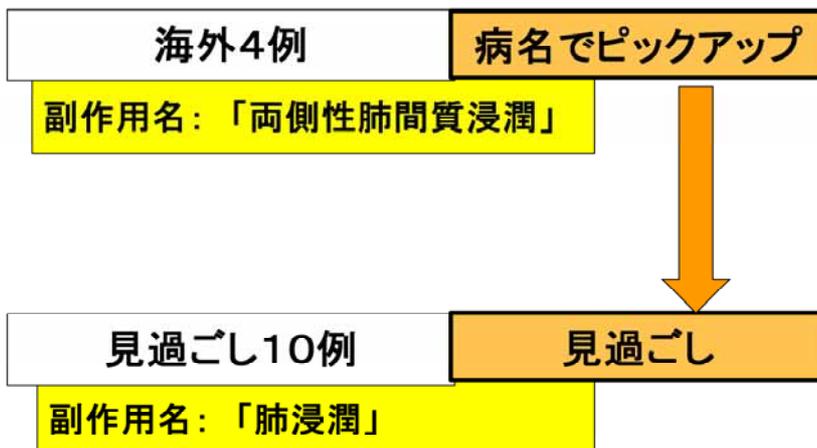
審査センターが副作用報告症例から間質性肺炎4例をピックアップしたというのは、報告された副作用名だけのチェックでした。そのため、イレッサによる間質性肺炎の発症例を多数見過ごしました。

原告申請の濱証人は、副作用報告を検討した結果、審査センターが見過ごした症例の中に、イレッサによる間質性肺炎と認めるべき多くの症例が含まれており、中でも典型的な副作用症例と考えるべきものが少なくとも10例あったことを指摘しています。

このスライドで示しているのが、その見過ごし10例です。これら全ての症例で、担当医は副作用とイレッサとの関連性を認めています。実に全体の半数である5例が死亡例でした。

この中で、報告副作用名が「肺浸潤」とされているものが4件あります。この点について、更に説明します。

## 見過ごされた症例



54

審査センターが副作用の病名でピックアップした4例のうちの1例は、このスライドにあるように「両側性肺間質浸潤」という副作用名でした。

他方、先ほど見過ごし10例について説明しましたが、その中には「肺浸潤」という副作用名の症例は4件ありました。非常によく似た副作用名です。

しかし、審査センターは、「肺浸潤」4例の症例報告は全て見過ごしました。

# 見過ごし10例の1例

治験薬副作用・感応症発生例											
治験番号	年月日	区別	副作用	発症日	発症時刻	発症場所	発症状況	経過	転帰	備考	
治験薬名 M. M. C. 正	73 歳	性別	氏名	年齢	性別	職業	不明	投与開始日	2002/04/03	投与終了日	2002/04/03
治験薬名 及 副作用名	副作用名	副作用名	副作用名	副作用名							
副作用名 及 副作用名 (アストラゼネカ)	副作用名	副作用名	副作用名	副作用名							
<p><b>薬剤との関連性が疑われる反応性間質性肺炎</b></p> <p><b>転帰「死」</b></p>											

審査センターが見過ごした「肺浸潤」という副作用名による報告症例について、ひとつ具体的に示します(丙B3の172の2。追加報告日平成14年5月16日)。

副作用報告では、2枚目に症例の経過がまとめられています。

この症例の経過を見ると、「薬剤との関連性が疑われる反応性間質性肺炎」とはっきりと報告されています。

副作用報告2枚目の経過を見れば、イレッサによる間質性肺炎発症例として検討すべき症例であることは明らかでした。

しかし、審査センターは、副作用報告を1枚めくって経過をみることにせず、このような症例を見過ごしてしまったのでした。

審査過程(2002年)	副作用報告の状況			
1/25 承認申請	1 海外4例	死亡, 重篤	米国	臨床試験
	2 国内試験3例	死亡のおそれ	日本	臨床試験
	3 見過ごし10例	死亡	カナダ	臨床試験
	4 見過ごし10例	死亡のおそれ	アルゼンチン	臨床試験
	5 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP
	6 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP
	7 見過ごし10例	死亡	米国	EAP
	8 国内試験3例	死亡のおそれ	日本	臨床試験
	9 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP
	10 見過ごし10例	死亡	米国	EAP
5/9 審査報告書 5/24 審議会1	11 海外4例	死亡	米国	EAP
	12 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP
	13 国内試験3例	入院を要する	日本	臨床試験
	14 海外4例	死亡	米国	臨床試験
	15 海外4例	死亡のおそれ	日本	EAP
	16 見過ごし10例	死亡	米国	EAP
	17 見過ごし10例	死亡	ブラジル	EAP
	18 追加報告3例	死亡	日本	EAP
	19 追加報告3例	重篤	米国	EAP
	20 追加報告3例	死亡のおそれ	香港	EAP
6/12 審議会2 7/5 輸入承認	 半数の症例を見過ごし			

審査センターが見過ごした10例の副作用報告も含めて、症例を時間順に並べた表がこのスライドです。

このように、承認前に少なくとも20例の副作用症例が報告されていたにもかかわらず、審査センターは、その半数の10例を見過ごしていたのでした。

そして、見過ごされた症例の多くは、過去に報告されたものではなく、まさに承認審査を行っていた当時に次々と報告されていたのであり、そのような症例が見落とされたのでした。

なお、被告らは、原告が主張するこれらの副作用報告症例には、臨床試験ではなく、拡大治験プログラム(EAP)で使用された患者からの報告が多いということを指摘しています。

EAPでの副作用報告症例は、治験での症例のように重視できず、あくまで参考情報に過ぎないというのが、被告らの主張です。

被告主張

EAP症例報告は参考情報にすぎない

被告主張は、適切な検討を怠ったことに対する、  
後付けの弁明にすぎない

- ① 見過ごしが正当化されるものではない
- ② EAP(拡大治験プログラム) =  
イレッサ単剤の安全性評価を目的として実施
- ③ 安全性審査資料として重要
- ④ 実地医療に近い情報
- ⑤ 被告:「EAPはGCPに準拠していない」  
→副作用情報の軽視に理由なし

57

しかし、このEAPがイレッサ単剤の安全性評価を目的として実施されたということは、被告会社の資料にはっきりと書かれています。

臨床試験以外のEAPの副作用情報が、安全性の審査資料としての重要性、実地医療に近い安全性情報としての重要性、これらについては、元審査センターの担当者福山氏や、FDAのパズドゥア氏なども肯定しているところです。

被告らは、EAPが、治験のルールを定めたGCPに準拠していないことを指摘します。しかし、そもそもGCPの定めは、被験者の保護、そして医薬品の有効性は適切に計画された臨床試験によるべきとの趣旨に基づくものであって、副作用情報は、GCP自体が、情報源を問わずに広く集めるべきことを予定しています。

そして何より、ここで指摘すべきは、「治験以外のEAPの副作用報告は参考情報に過ぎない」という理由で、症例の見過ごし、無視が正当化されるものではなくないということです。

副作用報告の適切な検討を怠ったことに対して、後付けで弁明しているに過ぎず、全く理由はありません。

## 副作用の危険性を検討せず

### □ 死亡率の高さ

- 国が認める10例 → 死亡例4名 40%
- 見過ごし10例 → 死亡例5名 50%
- 日本人EAP2例 → 死亡例1名 50%

### □ 日本人での危険な発症傾向

- 治験 (IDEAL) 登録患者からの発症すべてが日本人 (3/3)
- 国が認める10例 → 日本人は5例 (5/10)
- 日本人5例ともに重篤ないし致死例



市販後に相次ぐ副作用につながるシグナル

58

ここで、改めてイレッサの副作用症例報告から分かるイレッサの危険性について整理しておきます。  
まず、発症した間質性肺炎における死亡率の高さです。

国が間質性肺炎発症例と認める10症例のうち、死亡報告は4例、審査センターが見過ごした10例での死亡は5例でした。

また、2002年7月の承認直前期である4月、5月と、日本人のEAP使用患者からの副作用報告が相次ぎましたが、その2例のうち1例が死亡例でした。

いずれも、40%から50%という高い死亡率です。

被告らは、国内臨床試験からの3例は全て間質性肺炎が改善しているなどと主張しています。しかし、そのような判断が誤りであるうえに、今指摘したような死亡率の高さを考えれば、もはやイレッサによる間質性肺炎が致死的な極めて危険性の高い副作用であることは明らかだったというべきです。

また、副作用症例からは、日本人の危険な発症傾向も認められました。

イレッサの承認申請にあたって行われた第2相IDEAL1, 2試験では、国内外合計で400名を超える患者が登録されていました。

これらの患者から、後の継続試験を含めて3名の間質性肺炎発症者が確認されましたが、その全てが日本人でした。

国が承認前の間質性肺炎発症例と認める10例でも、そのうち日本人が半数の5例を占めていました。

その日本人の5例の全部が、ステロイドパルス療法が行われ、あるいはそれに反応せずに人工呼吸管理がなされたり、死亡したりするなど、重篤かつ致死的な症例でした。

このようなことから、イレッサによる間質性肺炎の副作用が日本人において極めて危険な発症傾向を示しているものとして注意すべきことは、明らかでした。

このような副作用報告は、イレッサの市販後に相次いだ副作用死亡につらなるシグナルだったのです。

しかし、このようなイレッサの間質性肺炎の危険性については、全く検討されませんでした。

## 危険性への対処方法も検討せず

- 致命的との点を添付文書に記載させず
  - 審査報告書では「国内外で死亡」と記載
- 警告欄での警告について検討せず
- 使用限定、全例調査も検討せず
  - 市販後の推定使用患者  
2005. 1 86, 800人  
2005. 3 42, 000人(半数以下に修正)

59

更に、イレッサの間質性肺炎の危険性に対して、どのように対処すべきかということについても、十分な検討がされた形跡はありません。

審査報告書では、イレッサによる間質性肺炎では国内外で死亡が認められているということが記載されていました。しかし、死亡例が出ている、致命的な症例があるという内容を添付文書に反映させることはありませんでした。

承認当時、非小細胞肺がんの標準治療としてプラチナ製剤と組み合わせて使われていた抗がん剤の全部の添付文書では、警告欄があり、使用できる医師や医療機関の限定が書かれていました。しかし、先に指摘したとおり、イレッサでは、そのような対応は全くなされませんでした。審査の過程で、そのような対応が必要かどうかを検討された形跡もないのです。

イレッサが世界初の承認であって、不明な点も多く、高い危険性も分かっていたにもかかわらず、使用患者の全例登録調査も行われませんでした。

その結果、イレッサでは、市販後に何人の患者が使用しているかということが全く分かりませんでした。2005年1月の検討会で、アストラゼネカは、推定患者数を8万6800人と報告しましたが、わずか2ヶ月後に半数以下の4万2000人と訂正されました。全例調査が行われていれば、このような杜撰な数字で安全対策を議論するという事態にならなかったことも指摘しておきます。

## 安全性に対する審査の問題性 (本弁論のポイント)

### ① “間質性肺炎の副作用の可能性あり”で検討終了

- 副作用症例を適切に検討せず
- 副作用の危険性について検討せず
- 危険性への対処方法も検討せず
  - 副作用に関する十分な検討を怠った

### ② 専門家の検討のための必要な情報提供を怠った

- 2回の審議会では説明せず

60

次に、先のスライドで示した2番目のポイント、「専門家の検討のために必要な情報提供を怠った」という点です。

## 専門家への情報提供を怠った

- 2回の薬事食品衛生審議会で間質性肺炎の副作用について一切説明せず
  - 堀内龍也委員(部会長代理)  
「これをこのままやると、大変問題が起こるのではないか」  
→なおも、事務局は無視
- 追加報告3例(日本人死亡報告を含む)について追加審査報告も、審議会での説明もせず無視

61

イレッサ承認審査において2回行われた審議会で、事務局として出席していた審査センターは、イレッサによる間質性肺炎の副作用について、一切の説明をしませんでした。

最初に行われた部会では、重篤な副作用があまり出ていないとして委員が疑問を呈し、このままやると大変問題が起こるのではないかと指摘しました。しかし、このような発言に対しても、審査センターは何も説明をしませんでした。

また、この1回目の審議会の頃には、日本人の死亡例を含む3例の副作用が相次いで報告されました。

しかし、これについては、その後に提出された追加の審査報告書でも一切の記載はなく、また、2回目の審議会でも何も説明もなく、無視されました。

被告国は、2回にわたる審議会で、専門家の意見を十分に聞いてイレッサを承認したから、誤りはないと主張しています。

しかし、このような実態を考えれば、国の主張に全く理由がないことは明らかです。

国は、スケジュール通りの承認を考えて、危険性に関する情報をあえて明らかにしなかったとしか理解できません。

審査過程(2002年)	副作用報告の状況				
1/25 承認申請	1 海外4例	死亡, 重篤	米国	臨床試験	
	2 国内試験3例	死亡のおそれ	日本	臨床試験	
	3 見過ごし10例	死亡	カナダ	臨床試験	
	4 見過ごし10例	死亡のおそれ	アルゼンチン	臨床試験	
	5 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP	
	6 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP	
	7 見過ごし10例	死亡	米国	EAP	
	8 国内試験3例	死亡のおそれ	日本	臨床試験	
	9 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP	
	10 見過ごし10例	死亡	米国	EAP	
	11 海外4例	死亡	米国	EAP	
	12 見過ごし10例	死亡のおそれ	米国	EAP	
	13 国内試験3例	入院を要する	日本	臨床試験	
	14 海外4例	死亡	米国	臨床試験	
	15 海外4例	死亡のおそれ	日本	EAP	
	16 見過ごし10例	死亡	米国	EAP	
	17 見過ごし10例	死亡	ブラジル	EAP	
	5/9 審査報告書	18 追加報告3例	死亡	日本	EAP
	5/24 審議会1	19 追加報告3例	重篤	米国	EAP
	6/12 審議会2	20 追加報告3例	死亡のおそれ	香港	EAP
7/5 輸入承認	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> <b>結局、国内試験3例以外はまともに検討せず</b> </div>				

以上述べてきたことをもう一度整理します。

承認前の副作用報告20例のうち、国が一定の検討を行ったと言えるのは、この表で赤く塗った国内試験の3例だけです。

青で塗った海外4例は、そのような報告があることを審査報告書に括弧書きでふれているだけで、具体的な検討をしたことは全く認められません。

そして、それら以外の13件の報告については、見過ごし、あるいは無視したのです。

結局、この20例の副作用のうち、国内試験の3症例以外の17例は、まともに検討も報告もされなかったのです。

国は、この裁判で、承認当時、イレッサの間質性肺炎が他剤を超えると考える根拠はなかったと主張しています。

もちろん、原告は、そのような主張が誤りであることを具体的に主張立証してきました。

しかし、見過ごし、無視などによって、ほとんどの副作用報告についてまともに検討していなかったのですから、そもそもそのような主張の前提自体が誤りであることは明らかです。

国は、既に大阪地裁で最終弁論を行っていますが、このような症例の見落としや無視に関して、一切言及することはありませんでした。



## 薬害イレッサに対する 被告国の責任は明らか

63

このように、イレッサの危険性に対する審査だけから考えても、被告国が安全性確保義務を尽くして適切な審査を行ったとは全く言えません。

薬害イレッサの被害者に対して、被告国が責任を負うべきことは明らかです。



## イレッサの有効性と 被告国・被告会社の責任

## 有効性の位置づけ

### □ 承認時の知見における有効性

- ① 被告国の国賠責任(承認の違法)
- ② 被告会社の不法行為責任(承認時過失)

### □ 現在の知見における有効性

被告会社の製造物責任(欠陥責任)

65

まず、本件訴訟における有効性の議論の位置づけを確認しておきます。

医薬品に関する知見は研究によって進展していきますので、有効性についても、いつの時点の情報で判断するかによって、評価が異なります。

イレッサを承認したことや、販売したことに対する被告国の国家賠償責任や、被告会社の一般不法行為責任は、過失責任であるため、そのような判断をした当時の情報に基づいて、その判断が妥当であったかが問題となります。したがって、ここでは、承認時の知見に基づく有効性が問題となります。

これに対して、本件では、被告会社に対して、製造物責任法に基づく賠償責任を求めています。製造物責任は、欠陥のある製品によって生じた被害に対して、メーカーが無過失責任を負うものとされており、製品の客観的性質として欠陥があったのかどうか、が問題となります。そのため、製造物責任では、最新の情報、すなわち現在の知見に基づく有効性が問題となります。

本日は、時間も限られておりますので、後者の現在の知見に基づく有効性に絞ってご説明させていただきます。

## 有効性の位置づけ

製造物責任法における「欠陥」

||

当該製造物が**通常有すべき安全性を欠いていること**



**副作用の危険性を上回る有効性(有用性)がないこと**



投与された医薬品に有効性・有用性がなかった場合、  
製薬企業は製造物責任を負う

66

有効性と欠陥の関係について、もう少し詳しくご説明しておきます。

製造物責任法上、「欠陥」とは、その製造物が通常有すべき安全性を欠いていること、と定義されています。

医薬品の場合、副作用の危険性は避けられませんが、それを上回る有効性がある場合には許容されます。

したがって、医薬品において、通常有すべき安全性を欠く場合とは、副作用の危険性を上回る有効性がない場合、が該当すると考えられます。

# イレッサの有効性審査

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(2005年改訂前)

第Ⅰ相試験

第Ⅱ相試験・・・腫瘍縮小効果 → 承認  
(小規模)

第Ⅲ相試験・・・延命効果 (承認後)  
(大規模)

さて、そこでイレッサの有効性ですが、抗がん剤の有効性は、延命効果の有無によって判断されます。

しかし、イレッサは、承認の段階では延命効果が確認されないまま承認されました。

医薬品の臨床試験は、Ⅰ相、Ⅱ相、Ⅲ相という3段階の臨床試験を承認前に行うのが原則。

抗がん剤の場合、第Ⅰ相試験では腫瘍縮小効果(がんを小さくする効果)を見て、それで結果がよければ第Ⅱ相試験に進み、がんが小さくなるだけでなく、生存期間を延長する効果があるのかどうかを確認した上で承認するのが原則です。

しかし、イレッサ承認当時のガイドラインは、第Ⅰ相試験までの結果で承認し、第Ⅱ相試験を承認後に行うことを認めており、イレッサも第Ⅰ相試験までの結果に基づいて承認されました。

## イレッサの承認条件

---

「非小細胞肺癌（手術不能又は再発）に対する本薬の有効性及び安全性のさらなる明確化を目的とした**十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること**」

そのため、イレッサの承認には条件が付けられました。「十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」、つまり承認後に第Ⅲ相試験を行わなければならないという承認条件が付けられた。

したがって、イレッサの有効性を判断するためには、承認後に行われた第Ⅲ相臨床試験の結果を検討する必要があります。

## イレッサの第Ⅲ相試験

---

1. INTACT 1
2. INTACT 2
3. ISEL
4. SWOG0023
5. **V1532**(承認条件)
6. INTEREST
7. IPASS
8. NEJ002

69

これは、承認後に結果が発表された主な第Ⅲ相試験です。

## 承認後の海外第III相試験

- INTACT 1, 2  
既存抗がん剤への上乗せ効果  
→プラセボとの比較で**延命効果に有意差なし**
- ISEL  
単剤でプラセボと比較し**延命効果に有意差なし**
- SWOG0023  
化学放射線療法+ドセタキセル化学療法後にゲ  
フィチニブを維持療法として投与  
→プラセボ群と比較し**生存期間が大幅に短縮**

70

まず、海外での試験結果が次々と報告された。

いずれも比較対照はプラセボ、つまり薬理効果のない偽薬でしたが、プラセボに勝る延命効果は確認できませんでした。

さらには、一番下のSWOGという試験では、プラセボよりも生存期間が大幅に短縮してしまいました。

## V1532

- セカンドライン又はサードラインの患者
- イレッサとドセタキセルの生存期間を比較
- **承認条件として行われた国内試験**



**全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセル  
に対する非劣性を証明できず**



**延命効果の証明に失敗**

71

これらの海外試験の結果が出た後、国内で行われたV1532という試験の結果が発表された。

これは、先ほどの承認条件を充たすために行われた試験でした。

この試験は、既に延命効果が認められているドセタキセルという抗がん剤との比較で、ドセタキセルに対する非劣性、つまりドセタキセルに劣らない効果があることを証明することによって、イレッサに効果があることを証明する、という方法をとりましたが、試験の結果、ドセタキセルに対する非劣性を証明することができず、イレッサは延命効果の証明に失敗しました。

イレッサは承認条件をクリアすることができなかったわけです。

## INTEREST

- セカンドライン又はサードラインの患者
- イレッサとドセタキセルの生存期間を比較
- 海外試験



イレッサがドセタキセルに対する非劣性を示す



日本人を対象としたV1532で失敗している

→日本人での有効性の根拠とはなり得ない

72

その後、V1532試験とほぼ同様の方法で海外で行われたINTEREST試験の結果が発表され、ここでは、イレッサがドセタキセルに対する非劣性を示したとされました。

しかし、日本人を対象としたV1532試験で延命効果の証明に失敗しているのですから、INTEREST試験から日本人における有効性ありと判断することはできません。

つまり、ここまでの試験で、日本人に対する延命効果を証明できた試験はないこととなります。

## 「著効例」による有効性立証

- 個別症例を見ているだけでは、有効性の有無はわからない
- 都合の良い症例だけを取り上げることの不当性

73

このような第 相試験の結果がある一方で、被告らは、イレッサが顕著な効果を示す症例が存在することを有効性の根拠として挙げています。

しかし、ある薬を投与した後に症状が改善したとしても、それが本当にその薬の効果なのかどうかは、その薬を使わなかった場合と比べてみなければわかりません。だからこそ、医薬品の承認申請の際には、有効性の根拠資料として比較臨床試験の結果が要求されているのであり、それは抗がん剤でも変わりません。

また、著効例による立証は、多数の症例の中から都合の良い症例だけを取り上げて利用する、きわめて恣意的な方法です。

考えてみてください。ある薬の承認申請をするときに、製薬会社が、比較臨床試験は失敗しましたが中には効いている人もいます、とって著効例のデータを提出したとして、承認が認められるでしょうか。認められるわけがありません。

## 「著効例」による有効性立証

「一部の人に効く」だけで  
医薬品の承認は正当化されるのか？



統計学的手法による有効性判定の必要性

著効例に頼るのは、統計学的に有効性が  
証明できないことの裏返し！

74

また、仮に一部の人には効果があるということを認めたとして、「一部の人に効く」というだけで、効かない人も含めた不特定多数の患者に対する使用を認めることになる、医薬品の承認が正当化されるのでしょうか。

一方で医薬品は副作用のリスクが避けられませんから、ごくわずかな人に効くというだけでは、承認することはできないでしょう。

特に抗がん剤の場合には、重い副作用で生存期間が短縮する場合もある中で、どの程度効く人が何割いたら有効と認めよう、というような基準を定めることは不可能です。結局、臨床試験を行い、統計学的手法によって延命効果が認められる場合に有効性を認める、という方法が最も客観的であり、また最も多くの人利益に合う方法なのです。

その結果として、一部の人には効くが承認は得られない、ということになったとしても、それは、不特定多数に対する使用を国が公に認める、という承認制度の性質上、避けられないことなのです。

このように、著効例が有効性の根拠とならないことなどは、原告らが指摘するまでもなく、被告らも当然承知していることです。にもかかわらず、被告らが著効例に頼らざるを得ないのは、統計学的な有効性が証明できないからに他なりません。

## 対象患者を限定した第Ⅲ相試験

### □ IPASS

腺がん、かつ喫煙歴のない、または軽度の喫煙歴を有する患者

### □ NEJ002

EGFR遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない患者

75

さて、話を第Ⅲ相臨床試験に戻します。

イレッサについては、これまでの臨床試験の方法では延命効果を証明することは不可能とあきらめたかのように、最近では、対象患者をイレッサの効果が特に期待できる患者に絞った臨床試験が行われるようになりました。

まずアジア人を対象にIPASSという試験が行われました。この対象は、腺がんで、かつ喫煙歴のない、または軽度の喫煙歴を有する患者とされています。腺がん、非喫煙者というのは、いずれもそれまでの研究でイレッサの効果が得られやすいのではないかと見られていた患者です。

そして、つい最近、今年6月に発表されたNEJ002という試験では、対象患者がEGFR遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない患者に対象が絞られています。EGFR遺伝子変異というのも、承認後の研究で、イレッサの効果を予測する因子になりうるのではないかとされていたものです。

## IPASS、NEJ002の問題点

- いずれも、無増悪生存期間において既存化学療法に対する優越性を示す



- 主要評価項目が無増悪生存期間
- 全生存期間では有意差示さず
- 後治療の影響
- 対象患者の限定→日本の広い適応に対する有効性の根拠とはなり得ない

76

IPASSとNEJ002では、いずれも無増悪生存期間において既存化学療法に対する優越性を示したとされています。

しかし、IPASSとNEJ002はいずれも主要評価項目が無増悪生存期間です。無増悪生存期間というのは、がんが大きくなるまでの期間です。がんが増悪しなくても死亡した場合には増悪した場合と同様に扱う、というルールになっているため、「無増悪かつ生存している期間」ということでこのようなネーミングがなされていますが、生存期間とは直接の関係はありません。したがって、無増悪生存期間だけでは、本当に延命効果があるのかわかりません。

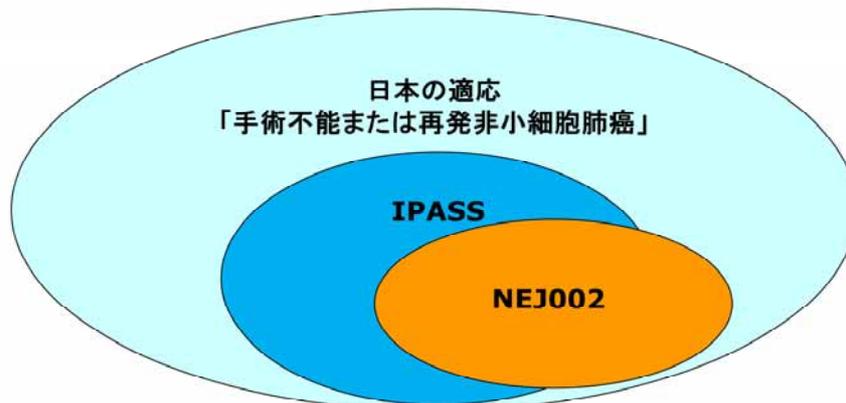
延命効果を確認する本来の指標は全生存期間ですが、IPASS、NEJ002とも全生存期間では有意差が示されていません。

また、いずれの試験でも、イレッサ群の患者がイレッサ治療終了後に化学療法を受け、化学療法群の患者が化学療法終了後にイレッサの投与を受ける、といった後治療が行われており、これらの後治療の影響もさらに検討する必要があります。したがって、これらの試験結果には慎重な評価が必要です。

そして、現在の日本の状況に照らして重要なのは、IPASS、NEJ002では対象患者の限定が行われているため、日本での広い適応に対する有効性の根拠とはなり得ないということです。

## IPASS、NEJ002の問題点

対象患者が日本の適応をカバーしていない



77

図で見えます。

「手術不能または再発非小細胞肺癌」という日本の適応患者全体から見ると、IPASSの対象患者は一部に過ぎませんし、NEJ002の対象患者はそれよりもさらに少なくなります。

この小さな円の中で使った場合には有効だったとしても、大きな円まで対象患者を広げた場合に有効かどうかはわかりません。

これまでに行われた大きな円での臨床試験で失敗が繰り返されたことは、既に述べたとおりです。

したがって、IPASS、NEJ002試験は日本の適応における有効性を証明したものとは言えません。

## IPASS、NEJ002の問題点

### □ IPASSサブグループ解析

EGFR遺伝子変異陰性群での腫瘍縮小率

1.1%



「野生型EGFRの患者には無効(ハザード比:2.85)であったという所見がサブグループ解析によってもたらされた」

(NEJ002論文、丙G104の2)

78

さらに、何よりも重要なのは、EGFR遺伝子変異陰性の患者に対する効果が明らかになったことです。

IPASS試験で、EGFR遺伝子変異陰性患者群の腫瘍縮小率を調べたところ、なんと1.1%でした。つまり、腫瘍が縮小した患者はほとんどいなかったということです。

この結果については、NEJ002についての臨床試験論文でも、野生型EGFRの患者、つまり変異がない患者には無効であった、と述べられています。

日本人の肺癌患者で、EGFR遺伝子変異が陽性なのは約3割とも言われています。

今まで日本で適応とされてきた患者の約7割は、イレッサが無効な患者だったということが明らかとなったのです。

## 第Ⅲ相試験

- プラセボ対照比較試験での度重なる失敗
- SWOG0023で示された生存期間短縮効果
- 国内承認条件試験(V1532)での失敗
- 高い副作用リスク



西條証人

「統計学的有用性は証明されていない」



欠陥は明らか

79

以上見てきたような第Ⅲ相臨床試験の結果を受けて、V1532試験が発表された時点で証言した西條証人は、被告側証人でありながら、イレッサの統計学的有用性は証明されていないと証言せざるを得ませんでした。

その後発表されたINTEREST、IPASS、NEJ002といった試験も、日本での現在の適応についての有効性を証明したのではなく、イレッサの統計学的有用性は証明されていないという結論を覆すものではありません。

イレッサに、製造物責任法にいう「欠陥」があることは、明らかです。

# 利益相反



80

最後は利益相反問題です。

東日本訴訟被告側証人

西條長宏(国立がんセンター東病院副院長)

➤ 臨床試験

- V15-11試験 1998.8～2000.5 効果安全性評価委員
- V15-21試験 2000.10～2001.5 効果安全性評価委員
- V35-21試験 2001.1～2001.10 効果安全性評価委員
- V15-31試験 2002.8～2003.4 効果安全性評価委員
- V15-32試験 2003.9～2006.10 製造販売後臨床試験調整委員
- IPASS試験 2006.4～ 製造販売後臨床試験調整委員

➤ 個人

- アストラゼネカ社提供記事に対談者として参加
- アストラゼネカ社提供の雑誌(「SIGNAL」)編集委員
- アストラゼネカ社主催の講演会等に多数出席、講演料等受領

81

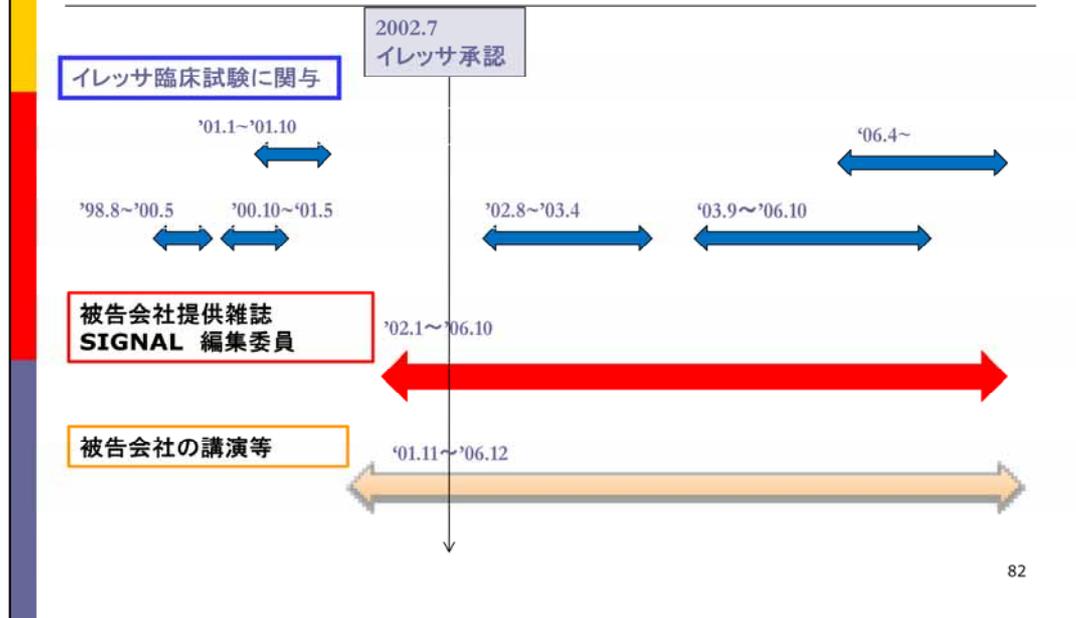
訴訟では、被告側が申請した証人について、被告アストラゼネカ社との経済的関係を明らかにするよう求めました。

いずれの証人もアストラゼネカ社との経済的関係を持っていました。

これは、西條長宏証人のアストラゼネカ社との関係です。

多くのイレッサの臨床試験に関与し、アストラゼネカの医学専門誌を通じた事実上の広告活動に協力、講演料等も受領しています。

東日本訴訟被告側証人  
西條長宏(国立がんセンター東病院副院長)



これは、西條証人と被告会社との関係を表に整理したものです。西條証人と被告会社の関係はほとんど切れるときがありません。

## 坪井正博(東京医科大学 医学部医学科准教授)

### ➤ 臨床試験

V15-31試験 2002.8~2003.4(中止) 治験責任医師

V15-32試験 2003.9~2006.10 製造販売後臨床試験責任医師

V15-33試験 2003.11~2006.10 製造販売後臨床試験責任医師

IPASS試験 2006.4~ 製造販売後臨床試験責任医師

### ➤ 個人

2001年から2007年まで年数十万円を受領

2002年と2003年は毎年100万円を超える

### ➤ 東京医科大学病院外科第一講座に奨学寄付金

2002年 500万円

2003年 500万円

83

次が坪井証人

注目されるのは、イレッサ承認の年から寄付が増えているということです。

奨学寄付金はタミフルで問題となり、タミフルでは研究班長が交代しました。

## 西日本訴訟被告側証人

福岡正博(近畿大学医学部教授)

### ➤ 開発段階から

- イレッサに関する研究会に出席(指導料は1回10万円)

### ➤ 臨床試験

- 第Ⅰ相試験 治験調整医師(委託研究費1000万円超)
- 第Ⅱ相試験 治験調整医師(委託研究費1000万円超)

### ➤ NPO法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG)への寄付

(00年12月～理事、04年5月～会長)

- **毎年2000万円くらいの寄付**

84

次に、西日本訴訟の証人の福岡正博氏です。

ここで注目して頂きたいのは、NPOへの寄付です。

福岡氏は、西日本胸部腫瘍臨床研究機構というNPOを中心となって設立し、2004年からは会長を務めていました。

このNPOに対するアストラゼネカ社からの寄付について、福岡氏は、正確な額は明らかにしませんでした。毎年2000万円くらいの寄付があったと証言しました。

このNPOは、アストラゼネカ社によるイレッサの広告宣伝活動に深く関わっています。

## 光富徹哉(愛知がんセンター中央病院副院長)

---

### ➤ 臨床試験

- 2002年～2003年 市販後使用成績調査 責任医師
- 2003年 アジュバンドとしての第Ⅲ相試験 臨床試験責任医師
- 2003年 プロスペクティブ調査 責任医師
- 2005年 承認条件試験(V1532) 臨床試験責任医師
- 2005年 第Ⅲ相試験のプロトコール提案, 研究責任者

### ➤ NPO法人WJTOG設立当時の理事

- WJTOGへ被告会社から寄付(年間2000万)

85

光富証人もWJTOGの理事ですから、この点では福岡医師と同じです。

## 工藤翔二 (元日本医科大学付属病院第4内科主任教授)

---

### ➤ 臨床試験

V15-33試験 2003.11～2006.10 製造販売後臨床試験調整医師

### ➤ 被告会社の専門家会議(2002年12月)に参加

### ➤ 寄附金等

➤ 個人報酬 2002～2007年 合計360万円

➤ 日本医科大学付属病院第4内科講座

2002～2007毎年100万円奨学寄付金

86

最後は工藤証人、この証人もイレッサ承認の年から奨学寄付金を受領するなどしています。

## 利益相反

- 企業との経済的関係が医薬品の評価を歪めるおそれ
- がん臨床研究の利益相反に関する指針  
「利益相反状態が深刻な場合は、研究の方法、データの解釈、結果の解釈が歪められるおそれが生じる」
- イレッサ承認前から
  - ヘルシンキ宣言(2000年エジンバラ改訂)

87

企業との経済的な関係が医薬品評価を歪めることは、古くから指摘されてきましたが、近年では、これを利益相反関係として、様々な場面で規律がなされています。利益相反の回避については2000年に改訂されたヘルシンキ宣言にも記載されている。

## 平成20年3月24日薬事・食品衛生審議会薬事分科会申し合わせ「審議参加に関する遵守事項」

- 治験責任医師、治験担当者、治験調整委員会委員等として申請資料の作成に密接に関与した者

→審議・議決不参加

- 過去3年間の「寄附金・契約金等」の受取額

年度あたり500万円を越える年度あり→審議・議決不参加

年度あたり 50万円を越える年度あり→議決不参加



利益相反関係にある者の医薬品評価からの排除

88

そして、わが国の薬事・食品衛生審議会薬事分科会の申し合わせでは、審査の対象となっている医薬品の治験責任医師、治験担当者、治験調整委員会委員等として申請資料の作成に密接に関与した者は、審議・議決に参加できず、議場から退室しなければならないとされています。

また、寄附金・契約金等、これには講演料などの他に、奨学寄付金や委託研究の契約金などが広く含まれますが、審議の対象となる医薬品の製造企業からの受取額が過去3年間に年度あたり500万円を越える年度がある場合は審議・議決参加できず、50万円を越える年度がある場合には議決に参加できないものとされています。

つまり、一定の利益相反関係がある者については、薬事・食品衛生審議会における公的な医薬品評価に参加することを許さないというルールが定められているのです。

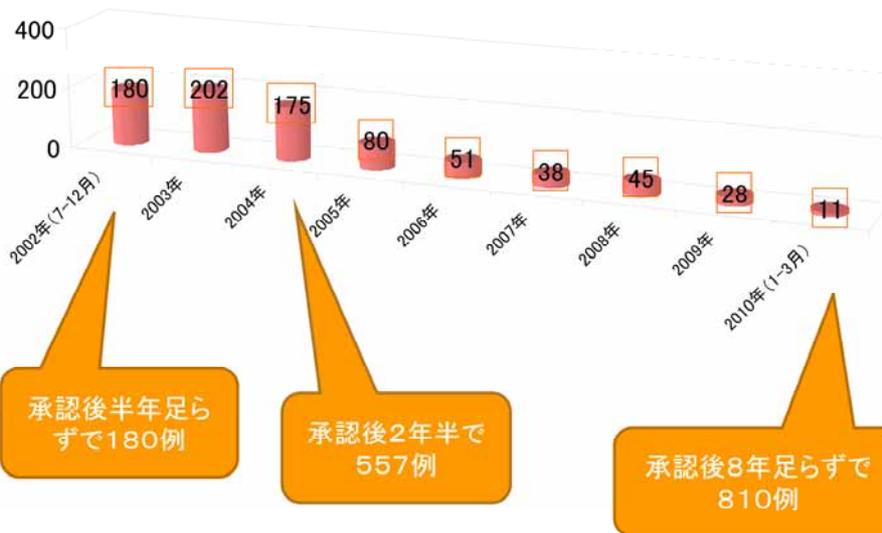


## 承認後の被告会社と国の責任

89

次に、イレッサ承認後の被告らの責任について、原告らの主張の概要を述べます。

## イレッサ承認後の 間質性肺炎による副作用死亡報告数



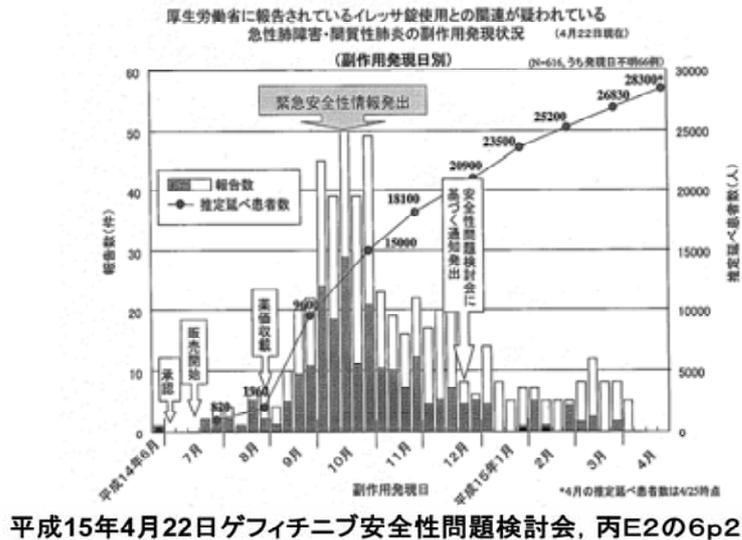
90

まず、イレッサ承認後の責任を論じる前提として、「イレッサ承認後の間質性肺炎による副作用死亡報告数」についてあらためて見ておきたいと思います。

イレッサは、承認直後の、2002年7月から12月の、わずか半年の間に180名もの副作用死亡者を出しました。

さらに、2003年には年間202名、2004年には175名もの死亡者を出し、承認後2年半の間に557名もの副作用死亡者を出すという、他に類を見ない被害を生みました。

## 副作用発現状況



91

これは、厚生労働省に報告されているイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用報告数とその死亡例数を、平成14年6月から15年4月まで副作用発現日別で集計したものをグラフにしたものです。

このグラフを見ると、承認直後から副作用報告数及び死亡者数が急増し、10月15日に緊急安全性情報が発出された後、副作用報告数及び死亡者数が減少していることが分かります。

## 副作用死亡例数・死亡率

厚生労働省に報告されているイレッサ錠使用との関連が疑われている  
急性肺障害・間質性肺炎の副作用発現状況(平成15年4月22日現在)  
副作用発現日にて集計

	H14 10/15以前*	H14 10/16～12/26**	H14 12/27以降	発現日不明	合計
報告例数	183例	261例	106例	66例	616例
うち死亡例 (報告例数に対する割合)	95例 (51.9%)	107例 (41.0%)	29例 (27.4%)	15例	246例

\*平成14年10月15日：緊急安全性情報発出

\*\*平成14年12月26日：ゲフィチニブ安全性問題検討会に基づく通知発出

平成15年4月22日ゲフィチニブ安全性問題検討会, 丙E2の6p1

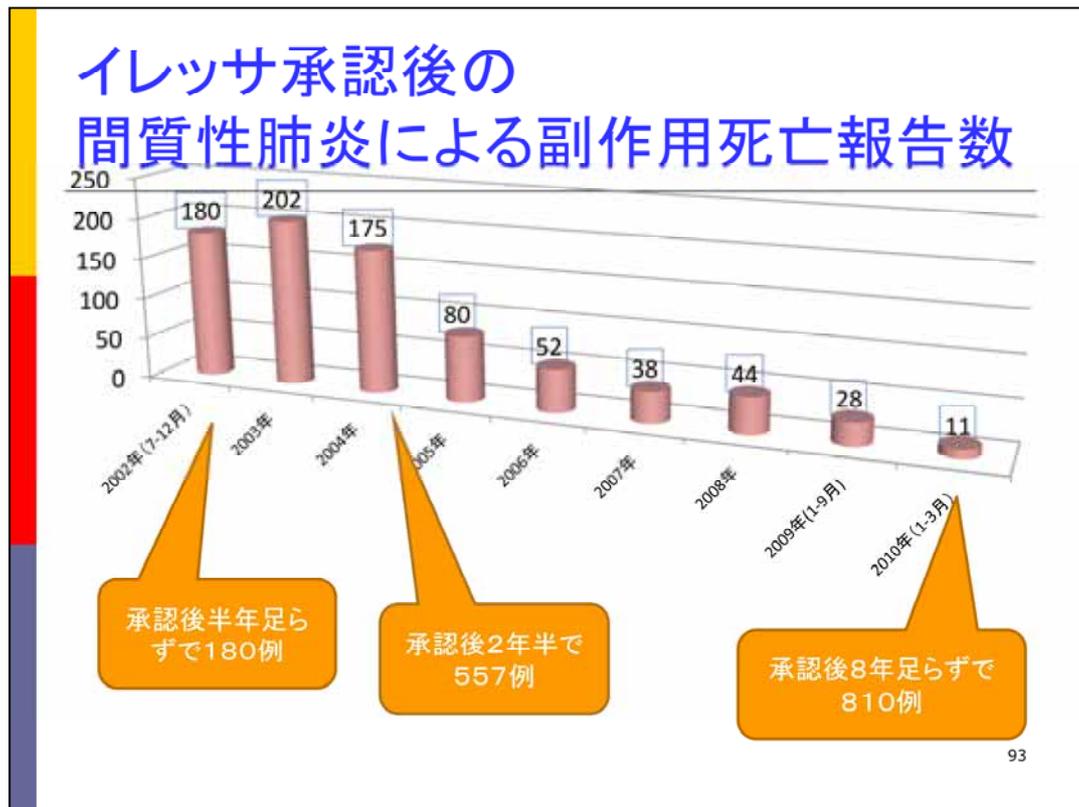
92

これは、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の市販後の副作用報告数と死亡例数を集計したものです。

これにみられるように、10月15日の緊急安全性情報発出の前後で副作用死亡例数及び死亡率が減少していることが分かります。

したがって、承認時点においてはもとより、承認後においても、より早期に安全対策をすることで被害を防止できたことは明らかです。

しかし、イレッサの場合、緊急安全性情報を発出していればそれで足りたかというところではありません。



承認後の間質性肺炎による副作用死亡報告数を、再度ご覧下さい。

緊急安全性情報が発出された後、2003年、2004年にも、イレッサは多数の副作用死亡者を出し、承認から2年半で死亡者は557名にも上りました。緊急安全性情報を発出するだけでは、不十分であったことは明白です。

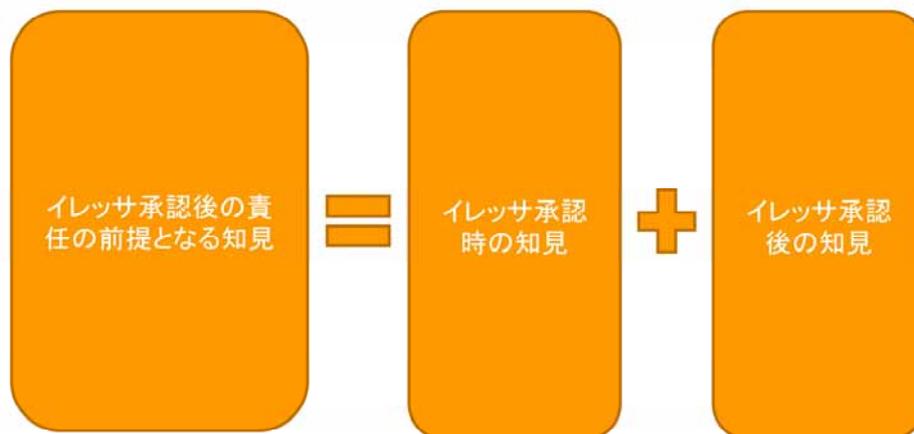
すでに明らかにしたとおり、アストラゼネカ社の徹底したメディア戦略の効果として、承認前から承認後までイレッサが安全であると誤信させる莫大な量の情報が市場の隅々まで行き渡り、「イレッサの安全神話」が作り上げられていました。

緊急安全性情報発出後も、浦澤幸子さんの例に見られるように、現場ではイレッサの危険性に触れられず、有効性を強調して、イレッサを使用するということが行われていました。

イレッサにつき、安全性を確保するためには、緊急安全性情報を発出するだけでは足りず、市場の隅々まで行き渡った、イレッサが安全であるとの誤った情報を払拭し、正確な危険性情報を周知徹底させる必要があったことは言うまでもありません。

以下では、被告らのイレッサ承認後の責任について説明します。

## 承認後の責任の前提となる知見



94

まず、イレッサ承認後の責任の前提となる知見について述べます。

「イレッサ承認時の知見」が前提となって、これに「イレッサ承認後の知見」が加わったものが、イレッサ承認後の責任の前提となる知見ということになります。

## イレッサ承認後に 安全対策を講じるべき必要性

イレッサ承認時にイレッサによる副作用の危険性が判明していなかった場合

<

イレッサ承認時にイレッサによる副作用の危険性が相当程度判明していた(予見できていた)場合

イレッサ承認後の副作用症例の報告数が僅かな段階であっても、イレッサ承認時に判明していた(予見されていた)危険性が現実のものとなったのであるから、直ちに適切な安全対策を講じる必要がある

95

したがって、「イレッサ承認時にイレッサによる副作用の危険性が判明していなかった場合」に比べて、

「イレッサ承認時にイレッサによる副作用の危険性が相当程度判明していた(予見できていた)場合」には、安全対策を講じるべき必要性は高くなります。

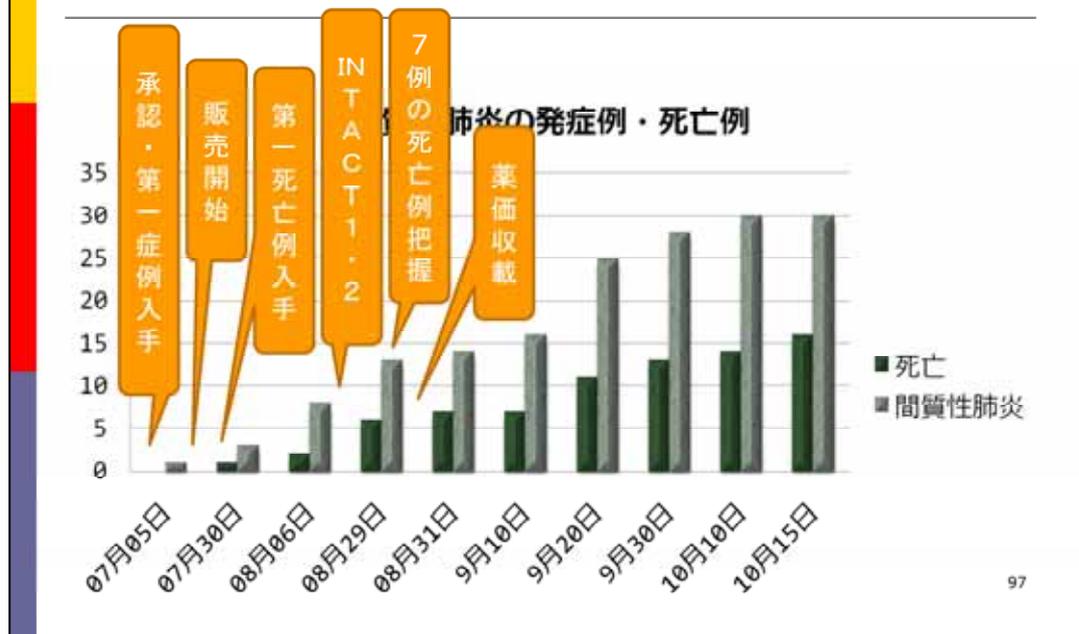
その結果、「イレッサ承認後の副作用症例が僅かな段階であっても、直ちに適切な安全対策を講じる必要がある」のです。

## イレッサ承認時の知見のまとめ

- ① 有効性(延命効果)は証明されておらず, 安全性についてより厳格な評価が必要であった
  - ② 安全性において, 既にイレッサによる重篤かつ致死的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用が明らかとなっており, 副作用症例も相当程度集積され, イレッサの危険性(安全性の欠如)は明らかとなっていた
- ↓
- 承認後にイレッサによる致死的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用報告がされた場合には, それが報告数としては僅かであっても, 極めて迅速かつ機敏に安全対策を講じる必要があった(そうしていれば爆発的な副作用被害の拡大は防ぐことができた)

イレッサについてみると, 既に述べたような承認時の知見を前提にすれば, 承認後, 極めて迅速かつ機敏に安全対策を講じる必要があったことは明らかです。

## 次々続く間質性肺炎の毒性報告



これは、アストラゼネカ社がイレッサ承認後、間質性肺炎・急性肺障害についての情報を次々と入手していた事実をグラフにまとめたものです。

右の薄い色の棒が間質性肺炎等の情報の累積入手数で、左の濃い色の棒が死亡情報の累積入手数です。

まず、2002年7月5日ですが、この日はイレッサが輸入承認された日です。この日、アストラゼネカ社は間質性肺炎による副作用報告を1件受けました。しかし、アストラゼネカ社は何ら具体的な措置を講じませんでした。

7月16日には、イレッサの販売が開始されました。

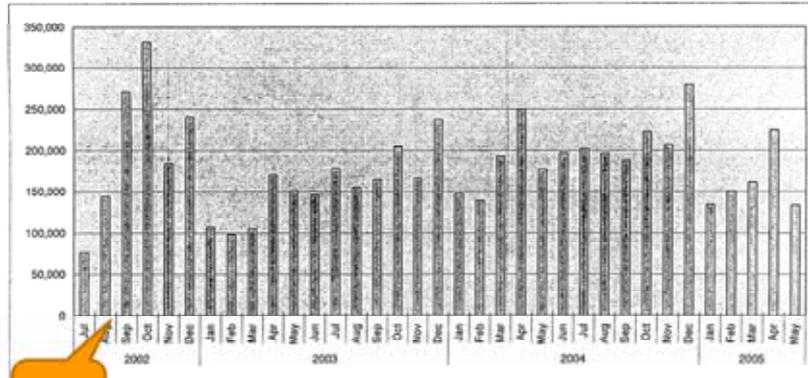
販売開始から半月後の7月30日、アストラゼネカ社は間質性肺炎による死亡例の報告を受けました。この時点でも、アストラゼネカ社は何ら具体的な措置を講じませんでした。

8月19日には、はじめての第 相試験であるINTACT 1-2の結果が公表され、延命効果のないことが判明しました。しかし、アストラゼネカ社は何ら具体的な措置を講じませんでした。

さらに、8月29日までは、合計7例の間質性肺炎による死亡例を把握していました。それでも、アストラゼネカ社は何ら具体的な措置を講じませんでした。

そうして、8月30日には薬価収載がなされました。

## 薬価収載によるイレッサの出荷量の増大



薬価収載

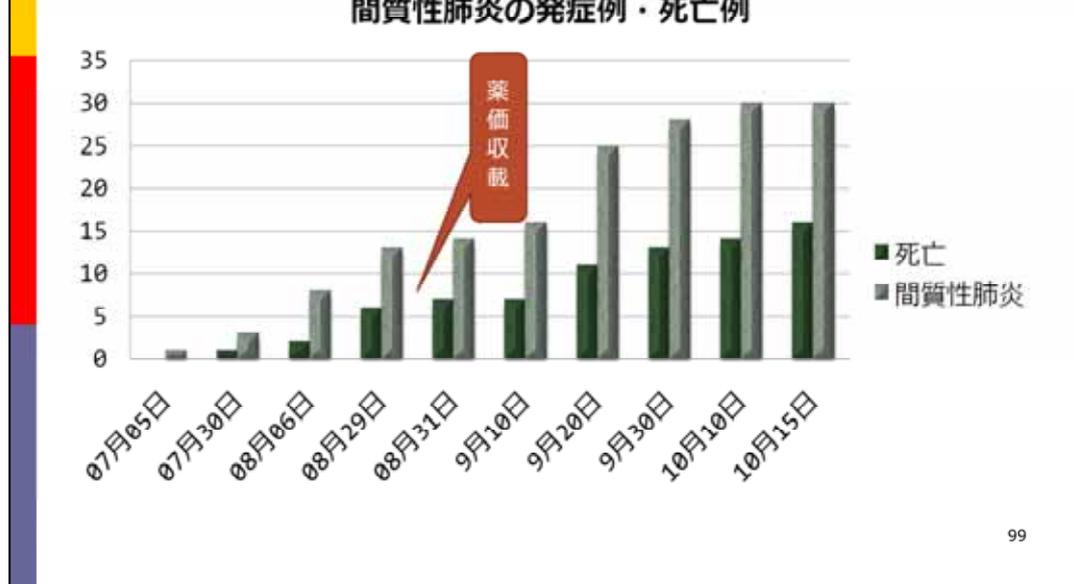
2002年9月に出荷量倍増  
副作用死の被害も拡大

98

一般に医薬品は薬価収載により保険適用されると販売量が著しく拡大します。

イレッサの場合も例外ではなく、薬価収載がなされた8月30日以降、爆発的に売上を伸ばしていることがこの表からご理解いただけると思います。とくに9月は極端に売り上げが伸びています。

## 次々続く間質性肺炎の毒性報告



先ほどご覧いただいた、アストラゼネカ社への毒性報告の累積数を示したグラフを再度ご覧下さい。

爆発的に売上を伸ばした8月30日以降、副作用被害も格段に増えています。

しかし、やはりアストラゼネカ社は何ら具体的な措置を講じなかったのです。

## まとめ ー被告会社の責任ー

- 2002年7月5日
  - イレッサの輸入承認
  - 間質性肺炎による副作用報告を入手
- 2002年7月30日
  - イレッサの間質性肺炎による死亡例報告
- 2002年8月29日
  - 計7例のイレッサの間質性肺炎による死亡例を把握



にもかかわらず、被告会社は、何ら安全性確保のための措置をとらず、8月30日に薬価収載し、間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害を拡大させた。

このように、アストラゼネカ社は、続々と間質性肺炎による副作用報告を受けていました。

にもかかわらず、何ら安全性確保のための措置をとらず、8月30日には薬価収載をし、間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害を拡大させたのです。

以上から、アストラゼネカ社の安全性確保義務違反は明白です。

## 承認後の被告国の責任

---

### □ 2002/8/6

- 3例の発症(うち死亡1例)を把握
- 市販後わずか半月しか経過していない時点における死亡報告
  - → この時点で被告会社に問い合わせれば、合計で8例の発症(うち死亡2例)を把握可能であった

### □ 2002/8/16

- 6例の発症(うち死亡2例)を把握

101

次に、承認後の被告国の責任について述べます。

まず、被告国は、2002年8月6日時点において、3例の急性肺障害・間質性肺炎の発症を把握していました。その中には、死亡例が1例ありました。

市販後わずか半月しか経過していない時点において死亡報告があがってきたことは、極めて重大な事実として捉えなければなりません。

さらに、この時点でアストラゼネカ社に問い合わせをすれば、合計で8例の発症(うち死亡例2例)を把握することが可能でした。

2002年8月16日には、被告国は、2例目の死亡報告を把握しました。

## 連日の副作用死亡報告

---

- 2002/8/27
  - 7例の発症(うち死亡3例)を把握
  
- 2002/8/28
  - 8例の発症(うち死亡4例)を把握
  
- 2002/8/29
  - 9例の発症(うち死亡5例)を把握

102

さらに、  
2002年8月27日、  
同年8月28日、  
同年8月29日  
と連日の副作用死亡報告を受けるという異例の事態でした。

## 「症例の集積」

- 国は、承認までに判明していた急性肺障害・間質性肺炎の多くについて「症例の集積を待って検討」としていた
  - 「個々の症例で判断を下すというのはなかなか難しい場合がございます、症例数の集積を待って検討していくということになっている のが多いということでございます。」  
(平成14年12月5日ゲフィチニブ安全性問題検討会議事録, 厚労省医薬局安全対策課の発言, 丙E1の2p3)

103

国は、承認までに判明していた急性肺障害・間質性肺炎の多くについて「症例の集積を待って検討」としていました。

これは、平成14年12月5日ゲフィチニブ安全性問題検討会における厚労省医薬局安全対策課の発言です。

## まとめ ー被告国の責任ー

---

- 承認時における症例の「集積」も十分であった
- 承認後も極めて短期間に多くの症例が「集積」していった



- 承認後、早期の段階で安全対策を講じることは十分に可能であり、かつ、とらなければならなかった

104

これまで述べてきたように、承認時における症例の「集積」も十分でした。

また、承認後も極めて短期間に多くの症例が「集積」していきました。

したがって、被告国が、承認後、早期の段階で安全対策を講じることは十分に可能であり、かつ、講じなければならなかったことは明らかです。

にもかかわらず、承認後の安全対策を怠り、被害を拡大させた被告国の責任は、極めて重大です。



## 承認後の 被告会社と国の責任も明らか

105

以上のとおり、承認後の安全性確保の懈怠についても、アストラゼネカ社と国の責任は明らかです。