

平成16年(ワ)第25016号外 薬害イレッサ東日本損害賠償請求事件
原告 近 澤 昭 雄
被告 国 外

原告最終準備書面

(第1分冊)

2010(平成22)年7月20日

東京地方裁判所民事24部合議A係 御中

原告ら訴訟代理人

弁護士 白 川 博 清
外

はじめに	13
1 史上最悪の薬害	13
2 承認後2年半の突出した被害	13
3 イレッサだけの被害, 日本だけの突出した被害	14
4 繰り返される薬害と国・製薬企業の対応	15
5 がん患者の生命の重さを問う訴訟	18
第1章 医薬品の有用性評価総論	20
第1 はじめに	20
第2 有効性の評価…有効性は確実に	21
1 はじめに	21
2 「くすりとエビデンス」(西甲F 3 7 = 東G 6 5)	22
3 「効果と効率」(西甲F 1 7 = 東F 3 3)	22
4 光富証人の証言	22
5 「薬事・食品衛生審議会医薬品第2部会議事録」(乙B 6)	22
第3 安全性の評価…危険性は鋭敏に	23
1 はじめに	23
2 薬害事件における教訓としての国の認識	24
(1) 「昭和43年5月7日参議院労働委員会議事録」(西甲P 4 0 = 東L 6 4)	24
(2) 薬害ヤコブ病確認書(「薬害ヤコブ病の軌跡」西甲P 4 1 = 東L 6 1 p 4 3 以下)	25
3 薬害事件における教訓としての学者の認識	26
4 薬剤疫学の基本的な考え方	27
第4 医薬品の有用性評価…有効性は確実に, 危険性は鋭敏に	28
1 はじめに	28
2 スモン訴訟の福岡地裁判決(「判例時報910号」西甲P 6 1 = 東L 8 0)	29
3 「医療薬学I」(西甲F 3 8 = 東F 6 0)	29
4 本件における証人の証言	30
5 被告らの主張の破綻	31
第5 薬事法改正等の経過と医薬品評価の科学性	32
1 はじめに	32
2 サリドマイド事件を受けた動き	35
3 スモン事件による薬事法改正	39
4 ソリブジン, 薬害エイズ等を受けた薬事法改正とICHを受けた指針の策定	39

5	小括	46
6	特に被告らの主張について	46
	(1) はじめに	46
	(2) 個別症例による有効性主張について	47
	(3) 「プラトー」(頭打ち)論について	47
	(4) 「コンセンサス」論について	48
	(5) 西條証人の証言について	50
	(6) まとめ	52
第6	利益相反	52
1	はじめに	52
2	利益相反総論	53
	(1) 利益相反の意義	53
	(2) 利益相反が規制される理由	54
	(3) 海外における利益相反の規制	55
	(4) 日本独自の規制	57
3	被告ら申請の各証人の被告会社との利益相反関係	60
	(1) 福岡正博証人	61
	(2) 西條長宏証人	62
	(3) 工藤翔二証人	62
	(4) 光富徹哉証人	63
4	日本肺癌学会「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」作成委員の利益相反	64
	(1) ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成経過と位置づけ	64
	(2) ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会委員	65
	(3) 衆議院予算委員会質疑応答等	65
	(4) 小括	66
5	まとめ	67
第7	本件訴訟における各証人の証言の信用性	68
1	福島雅典証人の証言等の信用性	68
	(1) 証人の経歴等	68
	(2) 薬剤疫学及び抗がん剤の専門家であり証言の高い信用性が認められること	70
	(3) 利益相反関係の不存在	72
	(4) 結論	72
2	別府宏圀証人の証言等の信用性	73
	(1) 証人の経歴等	73

(2) 研究活動等の経歴からみて証言に高い信用性が認められること	75
(3) その他の観点	76
(4) 結論	77
3 濱六郎証人の証言等の信用性	78
(1) はじめに	78
(2) 濱証人の証言等に高い信用性が認められること	78
(3) 濱証人の証言等の信用性に対する被告らの主張等について	82
4 福岡正博証人の証言等の信用性の欠如	85
(1) 利益相反の観点からみた信用性の欠如	85
(2) 個別症例による有効性評価を行う福岡証人の誤り	87
(3) レッサを擁護するための非科学的証言	88
(4) イレッサの作用機序に関する誤った言説	88
5 西條長宏証人の証言等の信用性の欠如	89
(1) 利益相反の観点から見た信用性の欠如	89
(2) 危険性に関する証言の信用性欠如	95
6 工藤翔二証人の証言等の信用性の欠如	96
(1) 利益相反の観点からみた信用性の欠如	96
(2) 証人の証言内容からみた信用性の欠如	98
(3) まとめ	102
7 光富徹哉証人の証言等の信用性の欠如	103
(1) 利益相反の観点からみた証人の信用性	103
(2) 光富証人の証言内容からみた信用性	105
(3) まとめ	107
8 坪井正博証人の証言等の信用性の欠如	107
(1) 利益相反の観点からみた証言等の信用性の欠如	107
(2) その他の観点	110
9 平山佳伸証人の証言等の信用性の欠如	112
(1) 平山証人の経歴に由来する信用性の欠如	112
(2) 平山証人の医薬品の安全性に対する姿勢にみられる証言の信用性の欠如	113
(3) 平山証人の審査過程での姿勢に見られる信用性の欠如	114
(4) 平山証人の審査手続擁護の態度に見られる信用性の欠如	115
(5) 平山証人のイレッサ被害のとらえ方に見られる信用性の欠如	116
10 結論	116
第2章 イレッサの有用性評価	118
第1節 イレッサの市販前の有効性評価	118

第1 臨床試験の評価方法に関する原則（プロトコールの重要性，真のエンドポイント）	118
1 はじめに	118
2 プロトコールに照らした解析の重要性	119
3 医薬品承認においては「真のエンドポイント」による検証が要求され，抗がん剤の真のエンドポイントは延命効果である。	121
(1) 一般的な医薬品承認における，エンドポイントについての原則	121
(2) 抗がん剤についても真のエンドポイント（延命効果）が重視されてきたこと	125
4 まとめ	136
第2 奏効率による延命効果の予測の問題性	137
1 序論	137
2 奏効率が延命につながらない実例がイレッサ承認前に報告されていたこと	139
3 奏効率は，高い精度による延命予測を予定していない。	141
(1) 奏効率の判定基準（50%縮小，4週間継続）に内在する問題	141
(2) 延命予測精度の低い基準が採用された理由（スクリーニング目的）	142
(3) ソフトなエンドポイントであり，評価者の主観の影響を受けること	143
(4) 小括	144
4 相関のみでは，代替エンドポイントの「妥当性」確認には不十分であること	144
(1) 序論	144
(2) 相関のみでは代替指標としての「妥当性」は認められないこと	145
(3) 相関の確認のみでは不十分である理由～タイムバイアス，予後因子バイアスについて	146
(4) Buyse 論文による相関分析の批判	148
(5) 小括	150
5 被告らが示す研究報告（福岡，西條，ブラッジ，ララによる各文献）は信頼性が低く，延命効果を予測しうるとする根拠として極めて不十分であること	150
(1) 福岡論文・西丙E 3 4 の5=東丙G 6 0 の5について	151
(2) 西條論文（西乙H 3 8 =東乙F 1 1）について	152
(3) 「③ブラッジほか」による報告（西乙H 4 6 =東乙G 4 9）について	154

	(4) 「④プリモ・ララ, ジョン・クローリーほか」による原著論文 (西乙H 4 0 = 東乙G 3 3) について	156
6	Ⅱ相承認の制度設計と, 奏効率の位置づけ	157
	(1) 「臨床試験計画 (プロトコール) の作成と実施, 並びに結果の統計解析とその評価について」 (西甲D 3 4 = 東甲H 2 2) の記載	158
	(2) 新医薬品課審査官 (当時) による旧ガイドラインの解説	159
7	被告国の主張に対する反論	160
	(1) 被告国の主張の概要	160
	(2) 統計的原則 (西甲P 1 5 = 東甲H 3), 一般指針 (西乙D 2 7 = 東乙H 1 8) の指針に照らした奏効率の評価	161
	(3) 「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」 (西乙D 2 5 = 東乙H 2 8) は, 個別の薬効群についても大幅な修正は予定していない	164
	(4) 旧ガイドライン (西乙D 7 = 東乙H 7) も, 一般指針, 統計的原則に沿った運用が予定されていたこと。	164
8	小括	165
第3	I D E A L 1, 2 の奏効率から有効性を推測することの誤り	……166
1	序論	166
2	抗がん剤の奏効率の確認に用いられる一般的基準	167
	(1) 20%の奏効率を必要とする西條証言の内容	167
	(2) 旧ガイドラインにおける期待有効率20%の記載	168
	(3) 旧ガイドラインが, 期待有効率20%を示した趣旨	168
	(4) セカンドライン以降の治療薬としての評価	170
	(5) F D Aにおけるイレッサ承認が, 失敗であったと評価されていること (「イレッサの原則」)	171
	(6) 小括	171
3	I D E A L各試験におけるイレッサ奏効率の評価	172
	(1) I D E A L - 1, 2 において見られた奏効率の概観	172
	(2) I D E A L - 1 の各群全体としての評価	173
	(3) I D E A L - 2 の各群全体としての評価	173
	(4) プロトコールに照らした評価	173
	(5) 日本人群の結果について	176
	(6) まとめ	177
4	ドセタキセル試験との比較が有する問題点 (背景因子の問題)	177
	(1) 被告らの主張	177
	(2) プロトコールには反映されていない議論であること	178
	(3) 歴史的対照の問題性	179

(4)	PS-2患者の割合と奏効率への影響	179
(5)	西條証言も患者背景の問題を認めていること	181
5	他の既承認薬のセカンドライン患者に対する効果	181
6	小括	182
第4	IDEAL各群の生存期間中央値による有効性の推測について	…183
1	被告らの主張の概要	183
2	対照群のない試験における生存期間中央値の評価	183
3	生存期間中央値は副次的評価項目で過大評価してはならないこと	184
4	既存薬における生存期間中央値の報告の概要	185
5	審査報告書の生存期間中央値分析における比較対象	185
(1)	IDEAL-1の評価について	185
(2)	IDEAL-2の評価について	186
6	まとめ	186
第5	QOL等のエンドポイントを根拠とする有効性の主張について	…187
1	はじめに	187
2	旧ガイドライン注書(4)の記載	187
3	解説文献等の記載	188
4	別府証人の供述	190
5	まとめ	190
第6	個別症例による有効性評価について	……………192
1	はじめに	192
2	症例報告は医薬品の有効性のエビデンスたり得ないこと及びその理由	192
(1)	出版バイアス, 発表バイアスを回避できない	192
(2)	選択バイアスを回避できない	193
(3)	観察バイアスを回避できない	193
(4)	症例報告のエビデンスレベル	194
(5)	医薬品の有効性は臨床試験の結果によって評価すべきであること	195
3	光富徹哉証人について	197
(1)	光富証人の証言内容及び目的	197
(2)	光富証人の症例報告もやはりバイアスを回避し得ない	197
4	福岡正博証人について	199
5	坪井正博証人について	200
6	まとめ	201
第7	承認時点のイレッサの有効性評価についてのまとめ	……………201

第2節	イレッサ承認前の安全性評価	203
第1	急性肺障害・間質性肺炎について	203
1	抗ガン剤による薬剤性肺障害には死亡例・重篤例も多く見られていたこと	203
	(1) 工藤翔二証人の主尋問及び意見書	203
	(2) 薬剤の安全性評価に関する観察研究の重要性	204
	(3) イレッサ承認前の薬剤性肺障害についての研究	206
	(4) 抗ガン剤一般にあてはめられないとの意見について	209
2	イレッサ承認前の知見では、抗ガン剤による薬剤性肺障害のうち、臨床経過としてA I P型（病理学的にはD A D）をたどるものがとくに予後不良であることもわかっていたこと	209
	(1) 工藤証人の主尋問及び意見書	210
	(2) A I P / D A D についての承認時の知見	210
	(3) 小括	215
3	被告国の安全性についての考え方の根本的な誤り及び工藤証言の信用性	217
	(1) 被告国の主張	217
	(2) 被告国の主張は、医薬品の安全性についての考え方の根本的な誤りの上にたつものであること	218
	(3) イレッサ承認時におけるイレッサの危険性についての工藤証言の信用性	219
第2	ドラッグデザインに見るイレッサの毒性の予見性	220
1	はじめに	220
2	イレッサのドラッグデザインとE G F Rの機能	221
	(1) 「ヒト悪性腫瘍における上皮成長因子（E G F）関連ペプチドとそれらのレセプター」 David S Salomon ら, Oncology,1995, 西甲E 4 = 東甲F 4	221
	(2) 「上皮増殖因子が新生児ラットのモデルにおいて壊死性小腸結腸炎の進展を減じる」 Bohuslav Dvorak ら, American Journal of Physiology,2002,西甲E 6 = 東甲F 6	221
3	E G F R 阻害による肺障害の予見性	223
	(1) はじめに	223
	(2) 肺は傷つきやすい臓器	223
	(3) II型肺胞細胞の増殖・分化抑制と繊維化	224
	(4) II型肺胞細胞の機能抑制と急性肺障害	231
第3	非臨床試験に見るイレッサの毒性の予見性	243

1	はじめに	244
2	非臨床試験の意義, 目的	244
3	イレッサ非臨床試験で見られた多くの屠殺例の解釈	248
4	マクロファージ等の肺毒性所見	252
5	イヌ6ヶ月試験の肺炎症例等	254
6	ラット6ヶ月試験の肺胞浮腫等	258
7	まとめ	258
第4	東京女子医大永井教授らの実験について	259
第5	臨床試験, 副作用報告に見るイレッサの安全性の欠如	262
1	はじめに	262
2	イレッサ承認当時における新医薬品の安全性評価方法に関する知見	264
	(1) 被告国の主張とその誤り	264
	(2) イレッサ承認当時の新医薬品の安全性評価方法	265
3	臨床試験における有害事象の意味と重要性	267
	(1) 有害事象の意味	267
	(2) 治験担当医師の判断には限界があること	268
	(3) 有害事象か副作用かの最終的な判断	269
	(4) 個々の治験担当医師の判断が最終判断でないことはG C Pや医薬品承認制度自体が予定している	269
	(5) 有害事象の重要性	271
4	副作用報告におけるE A Pの重要性	274
	(1) E A Pによる副作用報告	274
	(2) 審査資料としての意味とその重要性	275
	(3) E A Pのデータは実地臨床で使用される場合に近い情報であること	276
	(4) G C Pに準拠していないことが副作用情報としての信頼性を低下させるものではないこと	277
	(5) 添付文書においてもE A Pの副作用報告が重要視されていること	279
	(6) まとめ	280
5	イレッサの臨床試験, 副作用報告に基づく安全性評価(致死的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用発生の予見可能性)	281
	(1) はじめに	281
	(2) 臨床試験に基づくイレッサの安全性評価	282
	(3) 副作用報告に基づくイレッサの安全性評価	310

(4) イレッサによる間質性肺炎の評価のまとめ	345
6 まとめ	348
第3節 イレッサ承認後の有効性評価	350
第1 第Ⅲ相試験に見るイレッサの有効性の欠如	350
1 はじめに	350
2 V1532試験について	350
3 INTACT試験について	357
4 ISEL試験について	359
(1) 試験結果について	359
(2) サブグループ解析について	360
5 SWOG0023試験について	364
6 INTEREST試験について	366
7 IPASS試験について	369
8 まとめ	372
第4節 イレッサの承認後の安全性評価	374
第1 イレッサは他の抗がん剤に比して高度の危険性を有する薬剤であること	374
1 概要	374
2 抗がん剤の副作用死亡率が2%に達するとの主張が誤りであること	375
3 他剤の推定死亡率との比較でもイレッサの高度の危険性が明らかであること	376
4 まとめ	385
第2 プロスペクティブ調査について	386
第3 コホート内ケースコントロールスタディについて	387
第4 まとめ	389
第5節 イレッサの有用性結論	389

本書面は、原告ら最終準備書面である。

第1分冊では、イレッサの有用性の評価について論じ、第2分冊では、被告らの法的責任、因果関係総論、損害論総論について論じる。第3分冊は個別被害者の各論となる。

なお、証拠等の引用については、大阪地裁（「西」と表示）と東京地裁（「東」と表示）の号証番号を並記している。これが同一の場合には、特に東西の区別なく引用している。

はじめに

1 史上最悪の薬害

2002年7月5日、世界で最初に日本で医薬品として承認されたイレッサは、その後8年間で、少なくとも810人（2010年3月末）の間質性肺炎等の副作用死を生じさせた。

ひとつの医薬品からこれほどの死者を出し続けているものはイレッサを置いて他に知らない。

薬害エイズ事件をも上回る死者数となっており、史上最悪の薬害被害となっているのである。

2 承認後2年半の突出した被害

特にイレッサによる間質性肺炎等の副作用死被害は、承認後の

2002年7月から12月までに180人

2003年1月から12月までに202人

2004年1月から12月までに175人

の合計557人

と集中している。このように、承認後半年足らずで180人、2年半で557人もの人が亡くなっていくという異常事態であり、この異常事態はその後も終息することなく続いていったのである。このような異常事態、異常な被害が何故起きたのか。6年近くに及んだ本件薬害イレッサ訴訟では、このことに対する答えをきちんと出さなければならない。

3 イレッサだけの被害、日本だけの突出した被害

2002年7月の日本でのイレッサ承認後、アメリカは2003年5月にイレッサを医薬品として承認した。しかし、その後アメリカでは2004年12月に報告されたISEL試験でイレッサの延命効果が確認できず、2005年5月にはSWOG0023試験においてイレッサはその有害作用によ

り他の抗がん剤に比べて延命どころか生命を縮める可能性が出てきたため、FDAは新規患者への投与を禁止した。

被告会社の親会社である英国アストラゼネカ社のお膝元のEUでは、2005年1月、ISEL試験の失敗を受けて、英国アストラゼネカ社自らが承認申請を取り下げた。その後7年間、日本での被害発生と継続を横目にEUではイレッサが医薬品として承認されることはなかった。2009年7月EUはイレッサを承認するに至ったが、それはIPASS試験を受けてその適応をEGFR遺伝子変異の陽性患者とする極めて限定されたものであった。

このような日本との対応の違いから、アメリカやEUではイレッサにより半年で180人ももの死者が出続れたり、2年半で600人にも迫る死者が出ることはなかったのである。

このような突出した被害はイレッサだけの被害、しかも日本だけの被害とあってよい。そして、このような被害が生じたのは、本準備書面でこれから述べるように被告会社と被告国が、その課された高度な医薬品の安全性確保の義務を怠ったからに他ならない。

4 繰り返される薬害と国・製薬企業の対応

(1) サリドマイド事件

サリドマイドは1958年に西ドイツで開発された睡眠薬で副作用が少なく効果の持続時間が長い薬として注目を浴び、日本では大日本製薬が製造販売を行っていた。

ところが1961年11月に西ドイツの小児科医レント博士がサリドマイドの副作用で障害児が生まれる可能性があるとして警告を発した。これを受けて西ドイツ、イギリス、スウェーデンなどの諸外国では即座に製造中止と製品の回収が行われた。しかし、日本では厚生省と企業がともに、障害児とサリドマイドとの因果関係が明らかでないとして販売中止の措置を直ちにとらず、諸外国から10ヶ月遅れてようやく製造販売を中止し被害を大きく拡大させたのであった。

このサリドマイド事件において、国や企業が、症例が不十分で因果関係が不明であると争った姿勢は、40年以上たったイレッサの承認にあたり、致死的な間質性肺炎の副作用に対し「症例の集積を待つて検討」としてその被害を発生拡大させ、訴訟になっても症例の集積を待つて検討していたのだからその間に発生した被害には何ら責任がないと居直る態度と変わりがないのである。

(2) 薬害スモン事件

スモンは、キノホルムを原因として発症する神経障害である。裁判所が

このキノホルム剤を製造販売した企業の責任を承認時の1956年1月から認めるにあたっては、アルゼンチンの医師グラビッツとバロスによる二例の両下肢の知覚・運動障害が認められた症例の報告が大きな重みをもった。

日本の医学会ではウイルス原因説も強くとなえられ、ウイルスか否かの論争は新潟大学の椿忠雄教授がキノホルムが原因との説を1956年に報告するまで続いた。このような経過がありながらも裁判所は、企業の責任を医学論争が決着する以前の製造承認時の昭和31年からグラヴィッツ・バロス報告などを元に認定してきたのである。

医学薬害的知見と企業や国の責任を考えるにあたって、国や製薬企業はスモン事件等から何を学んだのであろうか。30年間に何度も薬害が繰り返され、その都度、無益な争いが続いてきた。きちんと教訓を学ぶべきである。

(3) 薬害エイズ事件

薬害エイズ事件では、輸入血液製剤に混入したHIVによって、日本の血友病患者5000人の約4割が感染した。

そもそもウイルス感染の危険性が飛躍的に高まると指摘されていたプール血漿を使用する製法を採用しながら、十分なウイルス不活化策をとらないままに、製剤を承認した1970年代の対応に問題があったが、1980年代に入って、輸入元である米国でエイズが流行した後の対応も誤っていた。米国で血液製剤が危険であることを示す疫学データが集積されていたにもかかわらず、製薬企業は安全宣伝を行い、国は危険性を示すシグナルを軽視して、米国に2年以上も遅れて1985年に加熱製剤を承認するまで何らの有効な安全対策をとることなく、被害を拡大したのである。その過程の1983年には、厚生省に「エイズの実態把握のための研究班」が設置されたが、ミドリ十字社と経済的なつながりのあった血友病治療の権威、安部英医師を班長と仰いだこの研究班は、血液製剤の輸入を継続するという結論を出したのである。

1989年に提訴された薬害エイズ事件では、被告企業や国は、疫学データの集積では足りず、ウイルスが同定されなければ、安全対策がとれなくてもやむを得ないと主張して争ったが、疫学データの集積を無視したその主張の誤りは明らかであり、結局、被告国も企業も責任を認めて謝罪した。サリドマイド事件やスモン事件の教訓は、何もいかされなかった。

(4) 薬害ヤコブ病事件

薬害ヤコブ病事件は、1973年に医療用具として輸入承認されたヒト死体硬膜製品がCJD（ヤコブ病）の病原体に汚染されていたため、脳神

経外科手術で同製品を移植された患者のうち、後になってCJDを発症するという被害が特に日本で多発した事件である。

ドイツの製造会社は、ヒト組織製品のメーカーとして必要な安全対策を尽くすどころか、死体硬膜の密買や混合処理という杜撰な製造を行い、1987年に同製品移植後にCJDを発症した第1症例が報告された際には、滅菌処理法を変更しつつも旧処理法製品の回収を怠った。

厚生省は、ほとんど実質的審査をせずに医療用具として輸入を承認し、ヒト組織移植によるCJD感染の危険性を示す多くの知見も見過ごした。1987年の第1症例報告を受け、アメリカでは、正式に同製品を承認していなかったものの、直ちに輸入警告等の規制が行われた。しかし、日本では、その後も10年間にわたり何の規制も行われなかった。

1996年の提訴で始まった薬害ヤコブ病訴訟では、国や被告企業らは、症例の蓄積がなければ、1例の報告のみでは安全対策はとり得なかったなどと主張して責任を争った。しかし、裁判所は、被告らのこのような主張を認めず、その責任を明らかにした所見を出し、最終的に、被告国、被告企業らは被害者に対する責任を認めて謝罪し、確認書の調印のうえで和解が成立した。

(5) 京都大学名誉教授の福島雅典医師は、本件事件について、これまでに引き起こされてきた薬害のすべてが凝集されている、と指摘している。

また、別府宏圀医師は、承認前から繰り返り広げられた誇大な宣伝とけじめのない薬事行政が生み出した未来型の薬害といえとし、ここで薬害をくい止めなければ同じような被害が繰り返されることに警告を発している。

「薬害肝炎事件の検討及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が2010年4月にまとめた最終提言（西甲P178＝東甲L234）では「予防原則」が次のとおり明記された。

「副作用等の分析・評価の際には、先入観を持たず、命の尊さを心に刻み、最新の科学的知見に立脚して評価にあたる事が重要である。さらに、医学・薬学の進歩が知見の不確実性を伴うことから、患者が健康上の著しい不利益を被る危険性を予見した場合には、予防原則に立脚し、そのリスク発現に関する科学的仮説の検証を待つことなく、予想される最悪のケースを念頭において、直ちに、医薬品行政組織として責任のある迅速な意思決定に基づく安全対策の立案・実施に努める必要がある。特に、患者の健康上の不利益が非可逆的と予想される場合には、ここで挙げた迅速な対応は、組織として確実に行なわれなければならない。」

こうした予防原則は、これまでの薬害事件において幾度となく指摘され、その都度、被告国は確認をしてきたところである。この予防原則が守られていたなら、イレッサによる薬害事件が発生することはなかったのである。

改めて、これまでの薬害事件の経過と教訓に学び、この薬害イレッサ訴訟をもって薬害根絶が真に実現されるよう、被告らの責任が徹底的に問われなければならない。

5 がん患者の生命の重さを問う訴訟

本件事件の被害者は肺がん患者として、残された大切な生命を少しでも延ばし家族との生活を続けたい、生き続けたいと、抗がん剤治療に取り組んだ。

そこに登場したのがイレッサであった。がん細胞のみを狙い撃ちにする分子標的薬と言われ、国はわずか5ヶ月余の異例のスピードで承認したのである。

患者の前に置かれたのは、決して死をも覚悟しなければいけない危険な抗がん剤ではなかったはずであった。

しかし、現実は違った。2002年7月以降、イレッサの間質性肺炎等の副作用死は続発し、その数は承認後半年足らずで180人にも及び、2年半で少なくとも557人にもなる異常事態であった。

抗がん剤といえども、このような数の被害はイレッサだけ、日本だけである。

これだけの被害が誰の責任でもなく、亡くなった患者の不運であり自己責任だとして片づけられるなどあってはならない。

どうせがん患者だから死んでも仕方がない、抗がん剤で死ぬのは容認されている、などということは、決して許されない。

薬害イレッサ訴訟は、がん患者の生命の重さを問う訴訟である。

本最終準備書面は、この問いにこたえて、被告らの責任を明らかにするために、以下述べるものである。

第1章 医薬品の有用性評価総論

第1 はじめに

本件では、イレッサの有用性の評価如何が大きな争点の一つとなっており、これは、イレッサの設計上の欠陥による被告会社の製造物責任、あるいは、被告国のイレッサ承認時の違法性等の争点の前提となるものである。

そこで、本章では、医薬品の有用性評価の基本的な考え方について、総論として述べる。

医薬品の有用性は、「有効性」と「安全性」の総合的考慮に基づいて評価される。なお、医薬品は、こうした有用性に加えて「品質」が保たれていることも重要な要素であるが（血液製剤の汚染による薬害エイズ、脳硬膜の汚染による薬害ヤコブ病などは、本来、この品質の問題であったといえる。）、本件においては特に、有効性と安全性に焦点を当てることとする。

そして、有効性と安全性の評価にあたっては、濱証人が述べるように、有効性は科学的に証明されてはじめて有効性の存在が肯定されるのに対し（「有効性は確実に」）、安全性については疑いの段階においても鋭敏に反応して十全の対策が取られる必要がある（「危険性は鋭敏に」西甲E25＝東G31濱意見書p5）。

そして、このような基本的な有用性評価の視点に立脚した上で、医薬品の有用性が科学的に「検証」されるためには、適正にデザインされた臨床試験、それも比較臨床試験において、その有効性、有用性が「検証」されなければならない。また、こうした医薬品の有用性評価の際における重要な視点は、医薬品承認等の医薬品の適正評価、適正使用を確保するための場面における有用性評価と、承認により一旦有用性を確認された医薬品の実地医療での使用場面における評価を混同させてはならないことである。これらの点については、既に西原告準備書面15＝東原告準備書面29において詳論したところであり、ここでは詳細は繰り返さないが、イレッサの有用性評価にあたっては極めて重要な視点であることを強調しておきたい。

以下、敷衍して述べる。

第2 有効性の評価…有効性は確実に

1 はじめに

医薬品は、人体にとって異物であるということをその本質とする（西甲

F 1 5 = 東 L 9 1 メルクマニュアル第 1 6 版日本語版第 1 版 p 2 4 9 4, 西福島証人主尋問調書 = 東甲 L 9 5 p 5, 6)。したがって、医薬品を使用することによって、意図した効果だけでなく、直接目に見える形ではないにしても常に何らかの害作用が生体に生じる可能性がある。

有効性のない物質が市場に出回ることになれば、患者は、そうした物質を使用することによって、有効性のある他の医薬品による治療の機会を奪われたり、あるいは、異物である物質によって何らかの害作用のみを被る可能性が生じるなどの不利益を被ることになる。

このようなことから、医薬品の有効性は、その存在が科学的に証明されて初めて肯定され、科学的な証明のない段階においては、有効性は存在しない、すなわち無効であると評価されなければならないのである。

これは、医薬品の有効性評価の基本的な考え方、基本的なルールであり、当然、本件におけるイレッサの有効性評価にあたっては貫かれなければならない原則である。

こうした有効性評価の基本的な考え方は、以下のような文献的な知見においても指摘されているところである。

2 「くすりとエビデンス」(西甲 F 3 7 = 東 G 6 5)

本書は、東京大学大学院薬学系研究課医療経済学教授の津谷喜一郎氏らの編集にかかる文献であり、2000年1月に創刊された「EBMジャーナル」の第1巻第1号から「くすりとエビデンス」シリーズとして掲載されたものを加筆・修正してまとめたものである(iii頁)。

同書においては、「臨床的な効果が証明されてはじめて“くすり”になる」の項において、「科学的観点から薬理作用があることだけではくすりとはいえない。臨床的な意味で効果があることが証明されてはじめて“くすり”といえるのである。それが“くすり”の承認のルールである。」(p 3 2)と指摘されている。

3 「効果と効率」(西甲 F 1 7 = 東 F 3 3)

本書は、EBM (evidence based medicine : 証拠に基づいた医療) の先駆けとも言える英国の医学者・疫学者であるアーチ・コクラン氏の著述の日本語出版であるが、そこでは、「また、有効という証拠がない限り、それは常に無効だと思っておくべきなのである。」(p 1 1・8行目末尾)とされている。

4 光富証人の証言

以上のような医薬品の有効性評価の基本的な考え方について、被告側証人である光富証人も、「もちろんそうです。」として一般論としては全く同様の見解であると述べている（西光富反対尋問調書＝東乙L 2 4 p 2 1）。

5 「薬事・食品衛生審議会医薬品第2部会議事録」（乙B6）

イレッサの承認審査にあたっての「薬事・食品衛生審議会医薬品第2部会」において、審査センターの担当事務局も「いきなり本剤を既に標準療法が確立している初回治療の患者さんに単剤で投与して、万一期待されたような効果がない場合は、その患者さんに対しては良からぬこととなりますので」（p 3 2 下の事務局の説明）と述べており、これも、有効性の確認されていない投与方法によって効果がなかった場合には、患者に対して「良からぬこととなる」と説明しており、以上と同様の見解に基づくものと言える。

第3 安全性の評価…危険性は鋭敏に

1 はじめに

医薬品が生体にとって異物であることをその本質とする以上（西甲F 1 5＝東L 9 1メルクマニュアル第16版日本語版第1版p 2 4 9 4，西福島証人主尋問調書＝東甲L 9 5 p 5，6），医薬品の使用は常に何らかの害作用を及ぼす可能性を潜在的にもっていることが本質であると言える。したがって、科学的に証明されて初めて有効性が肯定できるのとは逆に、医薬品の安全性、危険性については、危険性の疑いがある段階で十全な対処がなされなければならない。

医薬品の危険性が科学的に証明されるためには、医薬品の使用過程で生じた有害事象が医薬品の使用に基づくものであることの証明がなされる必要がある。

しかし、そうした医薬品と有害事象との間の因果関係の科学的な証明のためには、当然、多くの時間がかかり、また、その過程で被害を発生させることになり、さらには、その間何らの対策も取られないとすれば、その危険な医薬品の市場における使用により被害が著しく拡大することになってしまう。

こうした事態がまさに「薬害」なのであり、わが国で繰り返されてきた「薬害」の基本的な構図である。

サリドマイド等の甚大な被害を発生させた薬害事件の教訓としても、医薬品の安全性確保のためには、医薬品と有害事象の間の因果関係の確定を

待つのではなく、危険性に疑いが生じた段階で十全な対処をする必要があることを肝に銘じなければならない。

こうした医薬品の安全性確保のための基本的な原則は、まさに過去の薬害事件の教訓であった。このことは、以下のような点に示されている。

2 薬害事件における教訓としての国の認識

(1) 「昭和43年5月7日参議院労働委員会議事録」(西甲P40＝東L64)

サリドマイド事件にあたって、当時の園田厚生大臣は、医薬品の安全性確保について、昭和43年5月7日の参議院労働委員会において以下のとおり答弁している。

「第一は、これを契機にして薬というものに対する厚生省の基本的状態をはっきりしたい。……それから二番目には、ドイツで昭和三六年にこういう奇形児が出るということが発表になったと同時に、おかしいと思ったら直ちに製造中止を命じて、そして販売中止を命じて、その上で実験をすべきであった。調べてみますると、そういう事実を知り、厚生省の方では大学に頼んで動物実験をやっておるようでございます。その間しばらく見送っておった。そして、製造中止を命じておる。次に、販売中止をやっておる。この二つの手抜かりがあった。こういう問題は、率直に、製薬会社と、それからこれを許可し販売させた厚生省、及びこういう事件が起こったあとの処置等についての厚生省の責任は私は痛感をしており、これに対する対処をしなければならぬと思います。

なお、また、今後の問題でこれは非常に大きな問題でございまして、サリドマイド事件だけではなくて、薬に対する考え方がそのような考え方であるならば、今後新薬がどんどん出てまいりますから、これ以上の問題がどんどん起きてくると思います。したがって、厚生省としては、許可する場合の慎重な態度、あるいは、理論的なあるいは依頼した学者の方の御意見が妥当であると言われてみても、何か事件があった場合には直ちに生命に関することでありますから、製造中止なり販売中止を命じてからその上で検討するというように考えなければ、薬というものが、一般の薬ではなくて人間の生命につながるものであるというもっと深い精神的な愛情をもって今後処置するというをここで深刻に厚生省並びに担当官は考えなければならぬ。……それで、まずこの際に第一に明確にしなければならないことは、い

ままでずいぶん調べてみましたが、正直言って、許可した場合、それからその後の措置について、あいまいな責任のがれのことばを言っておりますが、たとえ訴訟になっておりましたとおられませんとも、政府と製薬会社はその責任をとって今後の処置をそれぞれやるべきだ、この点をまず第一に明確にいたしておきたいと思います。」

これは、薬事行政の最高責任者である厚生大臣の公式見解である。ここでも、医薬品の安全性について僅かな疑いが生じた場合には、迅速に対応すべきことが指摘されており、まさにそれが薬害としてのサリドマイド事件の基本的な、そして重要な教訓であったのである。

(2) 薬害ヤコブ病確認書（「薬害ヤコブ病の軌跡」西甲P 4 1＝東L 6 1 p 4 3以下）

薬害ヤコブ病事件において被告国は、以下のとおり、医薬品の安全性に疑いが生じた時は、その科学的評価を待つことなく、迅速に必要な対応をすることを誓約している。

「万一、医薬品等の安全性、有効性、品質に疑いが生じた場合には、直ちに当該医薬品等について科学的視点に立った総合的な評価を行うとともに、それに止まらず、直ちに必要な危険防止の措置を採るなどして、本件のような悲惨な被害を再び繰り返すことがないよう最善、最大の努力を重ねることを固く確約する。」（p 4 4 第2誓約の2項9行目の末尾部分）

3 薬害事件における教訓としての学者の認識

(1) 我が国では、これまでサリドマイド事件、スモン事件、薬害エイズ事件、薬害ヤコブ病事件をはじめとする多くの悲惨な薬害事件に対して、薬害根絶のためにその原因を究明し、啓発してきた医学者は少なくなく、福岡スモン訴訟第1審判決でも引用されている元国立療養所東京病院長砂原茂一氏や臨床薬理学の専門家として永年薬害問題を研究してきた現東洋大学教授片平洌彦氏らがあげられる。

(2) 砂原氏は、その著書「薬その安全性（岩波新書・1976年11月22日、西甲P 3 8＝東L 6 3）において、医薬品の安全性確保についての基本的な考え方として、サリドマイド事件を受けて、以下のように指摘している。

「真実は何であるかということこそ問題のすべてであり、したがって、根拠のありそうに思われる問題提起に対して敏感に反応する姿勢が、

薬という重要な商品を生産しようとする会社，それを認可する行政当局にとって，もっとも必要なことなのである。」(p 11)

(3) また，片平氏も，その著書ノーモア薬害（桐書房1997年12月10日・西甲P39＝東L57）において，サリドマイド事件の教訓として，次のとおり，医薬品の安全性確保には，「疑わしきを罰す」を原則とすることを指摘する。

「薬害事件の場合，有害性が疑われた医薬品に対する措置は「疑わしきを罰す」を原則とし，迅速に使用中止・回収，その他適切な措置をとるべきです。何故なら，経済被害は後からでも補償が可能ですが，「生命・健康への被害はとりかえしがつかない」からです。」(p 38)

4 薬剤疫学の基本的な考え方

(1) こうしたわが国で繰り返されてきた悲惨な薬害事件の重要な教訓は，医薬品の適正評価，適正使用確保のための薬剤疫学においても基本的な原則として確認されている。

福島雅典証人は，京都大学医学部附属病院等において永年薬剤疫学の研究に携わってきており，薬剤疫学の第一人者ともいべき証人である（西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p 1以下）。

同証人は，以下のとおり，薬剤疫学における医薬品の安全性評価の基本原則について述べている。

(2) 「医薬品の適正使用と副作用防止の科学」（西甲F16＝東L92）の「薬物療法と因果関係」の項において，

「薬物療法をひとたび始めたら，つまりくすりを飲み始めたら，何が起こっても，極端に言えば電信柱にぶつかっても，くすりのせいではないかと考えるべきである。」(p 43)

と述べており，この点について証言では以下のとおりさらに敷衍して述べている（西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p 8）

「これは極めて重要なことでございまして，通常，臨床試験では，まだ人に対して初めて投与して間もないわけで，十分な経験がございませんから，因果関係について簡単に判断することができません。ですから，その有害事象が起きたときに，それは例えば電信柱にぶつかっても，あるいは転んでも，あるいは交通事故であっても，あるいは

自殺であってもということになるわけで、これには、過去に苦い経験と言いますか、非常に重要な事実がございます。かつて、インターフェロンが投与されましたときに自殺者が出た。そのときに、初めは、それは自殺だから、個人の事情によるものではないかということを経験も一般に考えたわけです。しかしながら、その後、そういう例が続いた時点で、これはおかしいということに医師は気づいて、やはりインターフェロンにより、うつ状態が発生して、それが自殺企図につながっているということに最終的に気づきました。ですから、最初の段階で、有害事象というふうに、すべて日常生活を障害するような事象が起きたときは有害事象と定義して、それは全部カウントします。で、ファイルしたうえで、それが本当に薬によるものかどうかを、あと解析する必要があります。ですから、その時点で即断して、それは関係ある、関係ないというふうにはしてはならないということでございます。」

第4 医薬品の有用性評価…有効性は確実に、危険性は鋭敏に

1 はじめに

以上のような医薬品の有効性、安全性評価についての基本的な考え方は、スモン訴訟の福岡地裁判決が明確に指摘するところであり、また、以下のとおりの文献的な知見によっても確認されている。

2 スモン訴訟の福岡地裁判決（「判例時報910号」西甲P61＝東L80）

「有用性の判断は、以上の諸事情を総合的に判断して、有効性と安全性との比較考量の上に行なわれることになる。但し、右の比較考量は、既に述べたところから明らかなように、有効性の認定に際しては厳格に、副作用の発現可能性の認定に際しては緩やかに判断された上でのバランス論でなくてはならない。」（p94最上段の5まとめ欄）

3 「医療薬学I」（西甲F38＝東F60）

本書は、編集当時東京大学大学院薬学系研究課薬効安全性学教室に所属し、その後、2004年時点で国立医薬品食品衛生研究所所長（西甲G2＝東G7表紙及び末尾）になっている長尾拓氏の編集にかかっている文献である。

「医薬品の評価」「非臨床試験成績の解釈」（p86）においては、非臨床試験における医薬品の有効性の解釈について、

「しかし、動物とヒトの感受性の差や体内動態の差を考慮すれば、これらはいくまで推定の域を出ず、ヒトでの有効性に直接的に置き換えて、薬剤間の効果の比較に使用することは十分な配慮を要する。」

として、有効性評価については、動物実験の結果をヒトに外挿するには十分な配慮を要するとする一方で、安全性については、

「安全性は毒性試験と一般薬理試験において検討される。基本的に薬効薬理とは逆に発現した毒性や生理作用はヒトでも発現する可能性が潜在的にあると解釈する。」

として、薬効薬理すなわち有効性評価とは逆に安全性評価にあたっては、非臨床試験において観察された危険性はヒトでも発現する可能性があるものとして評価しなければならないことを指摘している。

その上で、医薬品評価の誤りがちな現状として、以下のとおり指摘している。

「一般に非臨床試験の有効性は過大に、安全性は過小に評価される傾向にある。すなわち有効性については、動物に対して臨床投与量の10倍以上を投与したデータで効果があれば有効だと解釈し、安全性については動物に対して臨床投与量の10倍を投与して発現する有害反応を、ヒトに使う量の10倍ですから…と軽んじる。この解釈にいかにも問題があるかは既に解説したことから明白である。」(p 87・10行目以下)

4 本件における証人の証言

濱六郎証人は、こうした医薬品評価の基本原則について、「有効性は確実に、危険性は鋭敏に」と表現して以下のとおり指摘している（西甲E25＝東G31濱意見書p5）。

「ある物質を医薬品として一般臨床使用するためには、有効性が、比較臨床試験によって科学的に適切な手続きにしたがって実施され、確実に証明されている必要がある。有効という証拠がないかぎり、それは常に無効だと思っておくべきなのである[1-1]（アーチャー・コクラン、1971）。

他方、安全性については、僅かな危険性を示すシグナルを鋭敏にとらえ、試験物質や医薬品との関連を疑って対処しなければならない。

とくにヒトに初めて用いる臨床試験においては、「ヒトでは安全性のなお確認されていない物質を、試みにヒトに用いる」[1-2]（砂原茂一, 1979, KICADIS における基調講演より）のであるから、また、特に第I相, I/II相試験では全く安全性が確認されていない初めての試みであるので、万が一にも、危険性を示すシグナルを、科学的に確立した知見でないなどとして、安易に試験物質との関連が完全に否定できると判断してはならない。」

そして、同様の点について、以下のとおり証言している（西濱証人主尋問調書＝東甲L102p3）。

「有効性と、それから、害がないのだということは、たくさんの人を使って、統計学的あるいは疫学的あるいは大規模な臨床試験によって、それを使わないよりも差がないということをきちんと証明しない限りは、1例でこれは関係がないんだということを言うてはならない、しかし、毒性試験とかいろんな薬剤の性質からこれは起こるだろうなということも1例でもってでも、これは関係あるんだということは言うてもいいということです。この点は混同しないように注意しなければいけないと思います。」

他方、被告側証人である光富証人も、こうした有効性は確実に、危険性は鋭敏にという医薬品評価の基本原則について、一般論としては同様の見解であることを認めている（西光富反対尋問調書＝東乙L24p25）。

5 被告らの主張の破綻

以上のような医薬品の有用性評価の基本原則それ自体については、被告側証人である光富証人もまた何らの反論もできなかったように、被告らとしても肯定するところであろう。「有効性は確実に、安全性は敏感に」の原則は、医薬品評価の根本的な基本原則であり、こうした原則に則らず、とりわけ安全性を軽視した結果生じたのが、これまでの我が国の悲惨な薬害の歴史に他ならない。

ところが、本件訴訟において現実に被告らが展開している主張、あるいは被告側証人らの証言は、「有効性は確実に、危険性は鋭敏に」という有用性評価の基本原則をないがしろにするものと言わざるを得ず、また、冒頭に述べたとおり、承認場面における医薬品の有用性評価と一旦承認された後の実地医療における使用場面での評価とを意図的に混同させているものと言わざるを得ない。

こうした点について、後に章を改めてより具体的に指摘することとする。

また、この点についての被告国の反論は、「安全性に少しでも疑いがあればこれを過大視すべきであり、逆に有効性の評価については過度に慎重にしなければならないといった姿勢の下、有効性については、その時点での医学的、薬学的知見に基づけばその存在が認められる場合であっても、更に高度な証明がないと有効性はないと評価すべきであり、逆に、危険性については、その時点での医学的、薬学的知見に基づけば、疑いがあるといった程度にとどまっている場合であっても、その疑いさえあれば危険性が現実に存在するものと評価すべきであり、その上で有用性を判断すべきである、との趣旨であるとするならば、そのような医学的、薬学的知見は存在しない。」として、あたかも、原告らの主張が、「危険性を過大視し、有効性は過度に慎重に」する主張であるとの前提で縷々批判しているに過ぎない。

また、被告国は、原告らが具体的な知見の状況を立証していないなどとするが、一体、原告らの主張のどこを見るとこのような主張となるのが全く理解に苦しむと言わざるを得ない。

第5 薬事法改正等の経過と医薬品評価の科学性

1 はじめに

医薬品の有効性、有用性が科学的に存在することが確認されるためには、最終的には適正にデザインされた臨床試験、それも比較臨床試験において、患者の臨床的な利益（ベネフィット）を確認するための真の指標（エンドポイント）の存在が証明されなければならない。これは、サリドマイド事件を契機に1962年にアメリカで制定されたキーフォーバー・ハリス修正法により明確にされた医薬品評価の科学的原則である（西甲F 22＝東G 38 p 66）。

そして、医薬品の単なる生物学的な活性（抗ガン剤では腫瘍縮小効果や腫瘍マーカー値の低下など）ではなく、患者の臨床的な利益（抗ガン剤では延命効果など）の存在を科学的に証明するためには、対照群をもちいた比較試験を行うほかなく、その比較試験において科学的に「検証」するためには統計学的手法を用いる他ない。そして、統計学的な「検証」においては、統計学の誤用（例えば脱落例を故意にカウントしないなど：西甲F 28＝東L 79「医者が薬を疑うとき」p 72以下参照、あるいは「統計的多重性の問題」：西甲F 30＝東G 56「臨床試験のエンドポイント」

p 1 2 1 7 参照など)を防ぐ必要があり、そのためには比較臨床試験は適切な真のエンドポイントを用いて、適正にデザインされている必要があるのである。

この点については、別府宏圀証人が以下のように述べているとおりである(西甲E 3 9 = 東別府証人主尋問調書 p 5, 6)。

「かつては、この薬を飲んだら症状がよくなった、だから効いたんだという、まあいわゆる昔言われた三た論法というものがございまして、そういう単純なものでは、なかなか薬の評価はできない、なぜならば、病気の自然死というものがあって、独りでに治るものもあれば、あるいはそのほかのいろいろな要素が入って参ります。ですから本当に医薬品の評価をしようと思ったら、やはり2つの均質な、あるいは2つの同じ重みのある患者さんグループに、1つはある治験、実験、被験薬を与える、そしてもう一つは、その対照となる、場合によっては、それらはプラセボという、何の薬効もない、薬理作用のない薬を出す、そして比較するという、そういう慎重な検討が必要です。それに際しては、対象の患者さんの選び方とか、それから実際にその差が出たとき、どこでそれを差があると判断するかというようなことを、数学的な、つまり統計的、確率論的な方法で確認するということが大事で、そのようなきちんとした手続が決まっております、現在ではGCPと呼ばれる、要するに臨床試験の実施に関する基準というものがございまして、これはもう今や世界共通のもので運用されているというふうに理解しております。」

また、抗ガン剤のように致死的な疾患に対する治療薬の場合には、ともすると医薬品の毒性死を安易に許容するような議論がなされることがあり、事実、本件において被告らも同様の主張をしている。

しかしながら、致死的な疾患であるからといって、その治療薬による毒性死を初めから許容するような議論をすることは誤りであるのは言うまでもない。

この点について、別府証人は、意見書や法廷で以下の様に述べている。

「がんの多くは進行性で致死的であり、予後不良である。抗がん剤では骨髄抑制や脱毛、嘔気・嘔吐などの激しい副作用があるにも拘わらずなお「臨床的有用性」があると評価されるのは、病気自体の重大性に照らして、危険性を容認できると判断されるからであろう。

しかしこのような評価は死を前提とした安易な判断に結びつきやす

く、ともすれば危険対益のバランスの客観的・科学的な検証を疎かにするおそれがある。限られた命だからこそ、残された時間は貴重なのであり、副作用で患者の死を早めたり、苦痛に満ちた時間を患者に強いることがあってはならない。したがって、抗がん剤の「有用性」を判断するにあたっては、通常の薬よりも一層慎重で科学的に厳密な検討が要求される。抗がん剤の「有用性」を示すには、副作用の危険性に見合うだけの十分に確かな「有効性」を証明しなければならないのである。」（西甲 E 3 7 = 東 L 7 8 別府意見書 p 2）

「抗がん剤というのは、もともと、これは死に至る可能性の強い病であるということから、大変判断が難しい場面がございます。しかし、そういうことですね、どうせこの方は、危ない病気なんだからというような、要するに初めからその危険性、死を前提とした判断をしてはならないと思うんです。これはやはり、例えばその患者さんの余命が半年であるとすれば、その半年はまさに我々の半年よりもはるかに重い意味があるわけです。ですから、そういう意味では、そういう命を短縮することがあってはならないというふうに理解いたします。有用性という判断のときに、そこらをきちんと心にとどめて判断することが大事だろうと考えています。」（西甲 E 3 9 = 東別府証人主尋問調書 p 8）

以下では、主として日本における薬事法等の改正経過を概観することにより、以上のような医薬品評価の基本原則が形づくられてきたことを述べる。

2 サリドマイド事件を受けた動き

(1) サリドマイド事件は、世界を震撼させた薬害事件である。これを受けて、アメリカでは、1962年にキーフォーバー・ハリス修正法が成立し、これにより、①ヒトでの臨床試験を実施する前に、その臨床試験を正当化するに足る前臨床試験データの提出、②臨床試験の3段階の相を明確に定義、③新薬の承認のためには、薬効を示す十分な根拠（比較臨床試験によるエビデンスと解釈されている）を要求、④修正法成立以前に許可された薬剤について同様の基準での再評価などが規定されることとなった（西甲 F 2 3 = 東甲 F 3 8 p 8 8 以下）。

西甲 P 1 6 4 = 東甲 L 2 2 9 は、1962年キーフォーバー・ハリス修正法に基づき再評価対象とされた Lutrexin という医薬品の認可取消に関する訴訟の米国連邦最高裁判決である。同判決においては、修正法に

より、原則として既存医薬品もその有効性を示す「本質的証拠(substantial evidence)」を示す必要があり、その本質的証拠の内容について以下のとおり指摘している。

「本質的証拠」としての総体的な概略は、その法規の § 505(d)によって以下のことを含むように定義されている」

「臨床研究を含めた適切かつ十分な対照比較調査で構成された証拠を含む：科学的な訓練と経験によって資格のある専門家が、関係している薬の有効度の評価を行う」

「試験実施計画書」には：試験目的と適切な対象(被験者)を選択するための方法の説明・観察方法と統計的な偏りを最小限にするために講じられる手段の説明・対照(コントロール)を加えての認可された四種の内の一つの方法によって、治療や診断の結果の比較 判定の提供・適切な統計的な方式を含めた分析法の要約、が含まれている。Id., § 130.12(a)(5)(ii)(a)

「調査の結果に統計上の有意性を持たせるために、試験薬剤がその同一性、強度(濃度)、質、純度、そして投与方法に置いて標準化されていなければ、どんな調査も「新薬の承認にふさわしい」とは見なされないだろう。Id. § 130.12(a)(5)(ii)(b)」

「最終的に、その規制は、「比較対照群をおかない研究」や、または、「部分的な比較研究」は、有効性の承認に対する唯一の根拠としては、受け入れられないということを規定している。細心の注意をもって実施され、証拠文書で立証された研究は、確証をもって支持することができる。…… まれな一例の報告書や、無作為な事柄、また科学的な評価を可能にするような項目に欠けている報告書などは、考慮の対象とはならないであろう。” Id., § 130.12(a)(5)(ii)(c).」

「さらに、医者達が薬の効能を「信じて」いることを示す裏付けに乏しい証拠を除外したその法規の厳格で要求の厳しい基準は、立法上の歴史によって十分に正当化されてきた。1962年修正法の基礎をなす聴聞は、どんなに強く心に抱いていたとしても内科医の印象や信念はあてにならないという、きわめて明白な懸念を示している。」

(訳文 p 4～5)

これに見られるように、1962年修正法は、医薬品の有効性評価のためには、比較臨床試験のような十分な対照比較調査が必要であり、その際には、被験者選択、観察方法、統計的偏りを最小限にするための措

置等の適切な試験計画が必要であり、まれな一例報告や科学的評価不能なものは証拠として採用し得ないことが示されている。そして、「医者達が薬の効能を“信じて”いることを示す裏付けに乏しい証拠を除外した」のであり、単なる「専門家」と言われる人の「意見」は、何ら証拠とはならないことが鮮明にされている。

このような1962年修正法における医薬品評価は、後述の日本における1996年改正薬事法とこれに関連する指針、とりわけ1998年の臨床試験の一般指針（西甲F50＝東甲F81）、臨床試験のための統計的原則（西甲P15＝東甲H3）で示された内容と軌を一にするものであり、米国における修正法が我が国で実現するまで、実に30余年を要したことになる。

(2) イギリスにおいても、1964年に薬剤安全性委員会が設置され、自発モニタリングシステムなどの市販後監視だけでなく、前臨床試験や臨床試験をも検討対象とする安全性確保のための総合的規制のための組織として機能しはじめ、それが1968年に医薬品法制定により根拠づけられた。これらにより、イギリスでもアメリカと同様に、前臨床試験、臨床試験が定義され、既存医薬品の再評価もされるようになった（西甲F23＝東甲F38 p 88以下）。

(3) 我が国においては、1962年に薬務局長通知が発せられ、承認の際に要求される資料の範囲などが示され、1963年頃からは二重盲検を含む比較試験が要求されるようになった（西甲F23＝東甲F38 p 90、西甲F61＝東甲F101 逐条解説薬事法 p 62）。1963年には動物試験法が制定され、胎児への影響についての資料が要求されるようになった（西甲F61＝東甲F101 逐条解説薬事法 p 62）。1967年には医薬品製造承認等の基本方針が定められ、承認申請添付資料の明確化、医療用医薬品・一般用医薬品の区分、新開発医薬品の副作用報告（副作用モニター制度、企業からの副作用報告制度、国際医薬品モニター制度、薬局モニター制度）などが規定された（西甲F61＝東甲F101 逐条解説薬事法 p 63以下）。1971年には行政指導による再評価が実施されるようになり、1976年には日本で最初のGMPが策定されている（西甲F61＝東甲F101 逐条解説薬事法 p 65以下）。

このように、日本でもサリドマイド事件を受けて、主として行政指導により一定の対応が取られたが、その後のスモン事件などの薬害事件の

続発を防止することはできなかった。その要因はもとより一義的なものではないが、後述のとおり、比較試験一つとって見ても、主要評価項目や有害事象・副作用の捉え方など、欧米との隔たりが大きかったことなども一つの要因として指摘できる。そして、こうした日本における医薬品評価の脆弱性は、形式的な制度としても後述の1996年の薬事法改正、各種指針の策定まで引きずられてきたと言える。

3 スモン事件による薬事法改正

我が国では、サリドマイド後もコラルジル、筋拘縮症、クロロキンなど薬害事件が相次いできた（西甲F61＝東甲F101逐条解説薬事法p69以下）。なかでもスモン事件は、我が国における重大な薬害事件であり、これにより、1979年に薬事法が改正され、また、医薬品副作用基金制度が設けられた。

この薬事法改正により、まず、薬事法の目的として医薬品等の品質、有効性、安全性の確保が明示され、承認審査項目として副作用が明示された。これは、スモン事件判決にも見られるように、同改正前薬事法において安全性の確保が薬事法上の厚生大臣の義務であるか否かについて国が争ったことを受けたものである。そして、承認審査拒否事由が明示され、承認申請時の資料の添付を義務づけた。また、新医薬品についての再審査制度、既存医薬品についての再評価制度が法文化され、その他、製造・品質管理に関する基準、企業の副作用情報の収集・伝達・報告、治験計画の届出などが設けられ、添付文書の記載についての一定の規制、厚生大臣の緊急命令制度、承認取消制度なども規定された（西甲F61＝東甲F101逐条解説薬事法p87以下）。

4 ソリブジン、薬害エイズ等を受けた薬事法改正とICHを受けた指針の策定

(1) 1979年の薬事法改正後も、1983年に外国企業の製造承認について、1993年にオーファンドラッグなどについて、1994年に医療用具についてなどの改正がなされた後、ソリブジン事件、薬害エイズ事件を受けて、1996年に薬事法が改正された（西甲F61＝東甲F101逐条解説薬事法p141以下）。

1996年改正においては、治験の充実・強化（GCPの改正、企業の副作用報告等）、承認審査の充実（資料はGLP、GCP等にしがったものとする）、厚労大臣はGLP、GCP遵守につき調査を行うこととした）、市販後対策（GPMSの制定）などが打ち出された（西

甲F61＝東甲F101 逐条解説薬事法 p 147 以下)。

(2) 他方、1990年代から日米欧の三極間において、新薬開発のための臨床試験を地球規模で行うことを目的として、データの相互利用を図るために臨床試験の実施の基準を三極間で統一するための日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) と呼ばれる会合が開かれている。ICHにおいてICH-GCPと呼ばれる臨床試験のための基準が策定され、我が国において1997年に制定されたGCP「医薬品の臨床試験の実施の基準」(西丙D6＝東丙H6)は、このICH-GCPに準拠している(西甲F44＝東甲G96 p 16)。

日本における臨床試験には後述の問題があったが、ICHにより、少なくともそれまでの日本における医薬品開発の問題が、一定程度は是正されていくこととなった。

1991年の抗ガン剤ガイドライン(西乙D7＝東乙H7)、1992年の新医薬品の臨床評価に関する一般指針(西乙D25＝東乙H28)及び臨床試験の統計解析に関するガイドライン(西甲D19＝東甲H14)、1993年の毒性試験ガイドライン(西甲D1＝東甲H1)、1997年の改正GLP(西丙D1＝東丙H1)及び改正GCP(西丙D6＝東丙H6)、1998年の臨床試験の一般指針(西甲F50＝東甲F81)、臨床試験のための統計的原則(西甲P15＝東甲H3)などは、こうした1996年の薬事法改正やICHに基づくものである。

(3) 1996年の薬事法改正、各指針の策定により、それまでの我が国における医薬品開発、とりわけ臨床試験は大きな転換を迫られたと言える。

これら一連の改正は、「治験の実施及びそこから得られるデータの申請後の審査に客観性と透明性が保証されることを目的としていると考えられ」(西甲F44＝東甲G96 p 4)、審査業務を担当する厚生省薬務局審査課は、「1997年7月より薬事業務の質・量の変化に対応するため…分業化が実施され、必要な人材を配備する体制がとられるようになってきた。これによりミニFDA版といわれる審査体制が形成されつつあり、新薬のより客観的な評価が目指されるようになってきた。」(西甲F44＝東甲G96 p 4, 5)とされている。

そして、臨床試験における医薬品の有用性評価について、それまでの日本においては、有効性につき「全般改善度」、安全性につき「概括安全度」と呼ばれる評価指標が多く採用されてきていた。この評価手法は、

特定の薬剤が全体として対象とする患者群について有効性、安全性を吟味するのではなく、臨床試験を担当する医師が、個々の患者につき「全般改善度」「概括安全度」を評価した上で、その個々の患者に対する吟味の結果を総合するという手法であった（西甲F 4 4＝東甲G 9 6 p 6, 7）。

しかし、これはおよそ海外では通用しない評価指標であり、多くの問題点が指摘されてきていた。こうした手法では、個々の患者に対する評価は、臨床試験担当医師の主観でしかなく、不安定な評価結果しか得られず、客観的な評価に耐えられないことは明らかだったのである。

(4) 薬事法改正の議論やICHにおける議論を受けて、1994年に日本医学会が開催したシンポジウムにおいては、「全般改善度」などの評価手法について、以下のように指摘されている（西甲F 3 5＝東甲F 5 8）。

まず、それまでの日本における臨床試験が海外で評価されていないという点について、「わが国での臨床試験は海外ではあまり評価されないということがしばしば問題になる…しばしば指摘されているのは、有効性の評価法としてエンドポイントが明確でなく、定義の曖昧な全般改善度を用いていること、有用性という指標の問題、一治験担当医あたりの少ない患者数、治験全体としての少ない症例数などである。」「安全性の評価についても、副作用発生率として、わが国では欧米と異なって、医師が「薬剤と関連性ある、または関連が疑わしい」と判定した症例数のみを分子として計算し、欧米のように **advers event** 全体を分子として計算しないので、日本における副作用発生率は見かけ上一般に少ないのだという指摘もある。」（p 4 7）と指摘されている。

「全般改善度」については、「わが国の治験はエンドポイントが明瞭でなく、明確に定義されていない基準によって有効性を評価していると批判されている。」「最近の臨床医学はできるだけ客観的な、再現性のある成績に基づいて診断や治療をしようとする方向に進んでおり、またそのように努力されているように思う。…したがって新薬承認のための判断はできるだけ再現性・客観性のある科学的な基準に基づいて行われるべきではないかと考えている。」（p 4 8）、「われわれが薬の承認を得るための臨床試験に当たって知りたいのは薬自体の作用・効果であるが、現実には薬効として患者にあらわれた反応を担当医師の目を通して判定した結果によってしか知ることができず、したがってある程度は主観的で、常に必ずしも再現性が保証されるとは限らない結果になることも避

けられない事実であろう。」「治験によってわれわれが知りたいと思っていることはできるだけ純粋な薬自体の作用・効果である。…治験グループが代わり、その上有効性評価のためのエンドポイントを明確に定めないうと、全般改善度で表した“有効性”がプラセボにおいてもかなり変動していることを示している。」等として、「全般改善度」が有効性の評価指標として、客観性、再現性を保ち得ないものであることを指摘している。

その上で、安全性を含めた有用性の評価についても、「しかし、我が国では、症例ごとに各担当医が、有効性と安全性を総合して有用性を定め、最後にそれら各主治医の症例ごとの評価を総計、平均して有用度を算出し、その薬の有用性の評価としている。私は、わが国のこの方式は、表3のように多くの問題点を持っていると思っている。特に定義が曖昧なために再現性に乏しく、判断を主治医の主観に頼っているために、同一の有効性ないし改善度と同一の安全性に対する有用性の評価にバラツキが見られている。」「また、私には、投薬中に出現したいわゆる **advers event** が真の副作用、すなわち、**advers reaction** であるかどうかの判断は、特に治験の場合のように各医師が少人数についての **advers event** しか観察しない時には、多くの場合非常に困難であると思われるし、またたとえば頭痛が起こったとした場合、患者の訴え方やそれに対する医師の感じ方によって評価が変化し、それによって有用性が変化するという評価法によって得られる有用度は、他の医師や患者の参考にはあまりならないと思われる。」(p 51) として、それまでの日本における臨床試験の評価手法は、有効性、安全性共に、個別患者を観察する個別医師の主観に依存しており、客観性、再現性を保ち得ないものであったことが指摘されている。

(5) 以上のような日本の現状を前提として、1996年に薬事法が改正され、相前後して上記のような各種指針が策定されており、そこでは、以下のように指摘されている。

ア 新医薬品の臨床評価に関する一般指針（西乙D25＝東乙H28）
1992年

この指針においては、

「臨床試験はヒトを被験者とすることから倫理的な配慮のもとに、科学的に適正な方法で行われなければならない、被験者の立場からは、期待し得る利益に比し、危険にさらされる可能性を最小にするような

方法で行われなければならない。これまでの経験から、臨床試験を倫理的、科学的に行うための具体的方法としては、常に被験者の人権保護に配慮しつつ、一定の原則のもとに段階的に行い、各段階で得られた結果を客観的、科学的に十分評価しながら次の段階に進むという方法が最も優れていることが知られている。主として科学的な方法（論）の立場からは、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相という相を形成して段階的に進んでいくという考え方であり、本指針では主としてそのような科学的側面を中心に述べる。」（p 1）

として、臨床試験の科学性、客観性が強調されている。

そして、臨床試験の結果の解析については、

「臨床試験は客観的に、正確に、首尾一貫した方法で行われなければならない科学的評価に耐えうる有意義な試験にはならないが、客観性を保った一定の評価を行うためには統計学的手法以上に優れた方法は今日まだ知られていない。検証目的の試験においてエンドポイントを1つまたはできる限り少数にする理由の1つには、この統計学的手法の誤用による判断の誤りの増大を避けることにある。プライマリー・エンドポイントとしては、一般に、臨床的ないし生物学的に意義があり、客観的測定、観察及び評価が可能で、薬理学的にも説明ができる曖昧でないものとする必要がある。」（p 6 8 9 末尾部分以下）

として、臨床試験の客観性、科学性を改めて強調した上で、客観的な評価を行うためには、統計学的手法以上に優れた方法がないことを確認している。

イ 臨床試験の一般指針（西甲F 5 0＝東甲F 8 1） 1 9 9 8年

臨床試験の一般指針は、ICH・E 8に対応するものである（p 1, 1 7）。

ここでは、

「臨床試験は、その目的を達成するために、適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施され、解析されるべきである。」（p 2）

とされ、まず、臨床試験の科学性が強調されている。

また、試験のエンドポイントとしては、3.2.2.4項において、

「主観的なものであれ客観的なものであれ、エンドポイントの評価に用いられる方法は、バリデートされたものでなければならず、かつ正確性、精度、再現性、信頼性及び反応性（経時変化する感度）に係る適切な基準を満たすものでなければならない。」（p 14）

として、エンドポイントとしての妥当性が検証された科学的なものである必要性が強調されている。

そして、「全般改善度」等については、

「従来用いられた全般改善度や概括安全度等の総合評価については、それらが評価法としてバリデートされていない、あるいは、正確性、精度、再現性、反応性等の適切な基準を満たす評価法かどうか判らないとの批判があり、本指針では取り上げていない。」（p 21）

「従来、我が国においては個々の症例ごとに有効性と安全性の総合評価とを組み合わせた有用性判定が広い範囲の治験で行われてきたが、これは主治医の印象評価であることを免れず、このような評価を主たるエンドポイントとして用いることは推奨しない。」（p 22）

として、原則として、このようなエンドポイントを採用しないことを明言している。なお、これらに続く部分では、一定の場合には、総合評価もあり得るとしているが、その際も、「その総合評価方法がバリデートされ、適切な基準を満たすものであるならば」、「当該治験で用いる有用性評価法が、3.2.2.4 記載のごとくバリデートされかつ基準を満たす評価法であるならば」としていずれも厳しい要件が付されており、事実上、「全般改善度」等の総合評価法は採用され得ない指針となっている。

5 小括

以上のとおり、1996年の薬事法改正とこれに伴う各種指針の策定により、日本における医薬品評価は大きな転換点を迎えたと言って良く、ようやく科学的な医薬品評価の端緒につくものであった。

そして、科学的な医薬品評価においては、最終的には、医薬品の有効性の存在が「検証」され、安全性への疑いに対して十全な対処がなされる必要がある。こうした点については、西原告準備書面15＝東原告準備書面29において、より詳細に主張したところであり、詳細は同準備書面に譲る。この点を端的に示したものが上記にも指摘した「新医薬品の臨床評価

に関する一般指針について」(西乙D25=東乙H28) p689末尾部分以下の部分である。

したがって、イレッサの医薬品としての有用性評価も、こうした科学的な原則にしたがってなされなければならないことは明らかである。

6 特に被告らの主張について

(1) はじめに

このようにサリドマイド等の悲惨な薬害事件などを受けて、人類が永年の経験によって培ってきた医薬品評価の科学的原則に対して、これまでの被告らの主張、被告申請証人の供述などは、従前の「全般改善度」のように個別症例によって有用性を主張したり、あるいは、肺ガン化学療法が「プラトー」に達していたから新たな作用機序の医薬品が求められているとして、そのような場合にはあたかも科学的な原則が緩和されてもやむを得ないとでも言うかのごとき主張、または、被告らのいう「専門家」なるものの意見があたかも「コンセンサス」であるとして、そうした意見が科学的な原則に則っていなくても構わないとするかのような主張など、本来の科学的な医薬品評価の原則を逸脱していると言わざるを得ないものも多く見られる。

こうした被告らの主張の逸脱は、まさに従前の悪弊を引きずったものと言わざるを得ない。

(2) 個別症例による有効性主張について

個別症例によって医薬品の有効性を主張することがいかに科学的でないかについては後述するとおりであるが、こうした個別症例に基づく「印象」をもって有効性を主張するのは、従前の「全般改善度」によって有効性を評価する以上に非科学的なことである。これは、サリドマイド事件以降の我が国における医薬品評価においても、原則として比較臨床試験が必要とされてきた趣旨を根本から没却するものに他ならない。

(3) 「プラトー」(頭打ち)論について

肺ガンに対する化学療法が「プラトー」(頭打ち)になっているとして、新たな作用機序を持つ医薬品であれば、あたかも有効性、安全性の評価が緩やかであっても構わないかのような主張も、当然のことながら、医薬品評価の科学的原則を放擲するものでしかない。

新たな作用機序であるからといって、有効性や安全性が推定されるわけでもない。イレッサの場合も、それまでの殺細胞的な抗ガン剤とは異

なる分子標的治療薬であるからとあって、有効性や安全性が推定されるわけでもないのである。後にも述べるが、「分子標的治療薬」といっても、要するに、開発過程における候補物質のスクリーニングの際に、ガン細胞自体を対象に候補物質を選んでいくのか、EGFR等の標的分子を対象に候補物質を選んでいくのかの違いに過ぎず、そうして選択された候補物質が人体に対してどのような作用を及ぼすのかは、まさに前臨床試験、臨床試験によって確認されていく必要があるのである。候補物質のスクリーニングの際に標的を一定の分子に絞ったからとあって、当該物質が生体に害作用を及ぼさない保証などないのは当たり前の事柄である。

仮に肺ガン化学療法が頭打ちである、あるいは、新たな作用機序を持つ医薬品であるからとしても、医薬品開発の科学的原則を緩めるようなことが許されるはずもないことは余りに自明の理である。

(4) 「コンセンサス」論について

さらに被告らは、被告ら申請証人が「専門家」であり、同人らが述べるところが「コンセンサス」「医学・薬学的知見」であって、原告らの主張は、「科学論争としてはともかく」として、医学・薬学的知見に則っていないと主張するようである。

しかしながら、これまで述べてきたとおり、サリドマイド事件以来、人類が永年の経験によって培ってきた上記のような医薬品評価の科学的原則こそが、まさに医薬品評価のための医学・薬学的知見を構成するものであり、こうした科学的原則に反した被告ら申請証人の証言など、単なる「意見」に過ぎない。後述のとおり、被告ら申請証人は、いずれも被告会社との利益相反を多く抱えており、また、その証言自体、非科学的な証言も少なくないことを見ても、同人らの証言をもって「医学・薬学的知見」であるなどということがいかにおこがましいかは一目瞭然である。

科学的評価に耐えない医薬品であっても、医師は、あるいは製薬企業との利益相反等によって擁護しがちであり、あるいは善意で見ても総じて治療の選択肢が多い方が患者のためになる等として、市場に置くことを希望する傾向がある。これは、例えば、薬害C型肝炎の原因となったフィブリノゲンの使用が中止される際にも、産婦人科学会は最後まで使用中止に反対しており（大阪地裁平成18年6月21日薬害C型肝炎関西訴訟判決・判例時報1942号p23）、また、脳循環・代謝改善薬が1998年に再評価によって事実上の承認取消、適応削除となる際に

も、日本医師会はこれに反対を表明してきたことなどに端的に表れている（西甲P131～136＝東甲L164～169）。こうした医師の傾向は、上記のように説明できるが、我が国医学界にこうした傾向を持つ医師が少なからず存在していることは、医薬品評価の科学的原則が医学界に十分浸透しきっていない側面を浮き彫りにしている。その意味で、我が国は、1996年改正薬事法とこれに伴う各種指針の策定をもってしてもなお、従前の「全般改善度」等の「印象」による医薬品評価のような悪弊を引きずっていると云わざるを得ないのである。

そして、フィブリノゲンや脳循環・代謝改善薬が、一定期間市場に置かれ、「専門家」によって支持されてきたにもかかわらず、再評価等によって市場から撤退せざるを得なくなったことには、実地臨床において「専門家」が支持したとしても、その医薬品の有用性が確認されたわけでないことを端的に示している。

このように被告らの主張する「専門家」なるものの「コンセンサス」が「医学・薬学的知見」となることなどあり得ず、歴史的積み重ねによって確立された科学的評価こそが医学・薬学的知見であることは明らかである。

(5) 西條証人の証言について

ア 東京地裁において、西條証人は、「イレッサは統計的には有用性が証明されていない」（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p130）と認めざるを得なかった。

これは、イレッサについての臨床試験では、未だに延命効果を証明することができていないことを受けたものであって、「統計学的には」との前提があったとしても、それはまさにイレッサの有用性が証明されていないことそのものを認めた証言に他ならない。

上記のとおり、「臨床試験は客観的に、正確に、首尾一貫した方法で行われなければ科学的評価に耐えうる有意義な試験にはならないが、客観性を保った一定の評価を行うためには統計学的手法以上に優れた方法は今日まだ知られていない。」（「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」西乙D25＝東乙H28p689末尾部分以下）のであって、医薬品の有用性の証明のためには、まさに「統計学的に」その有効性を証明する必要があるのである。

イ これに対し、被告国は、この西條証言について、医薬品としての「使用価値」を否定したものではないなどとし、「使用価値」であるとか、「臨床的有用性」などという造語を使って、イレッサの有効性、有用

性を根拠付けようとする。

しかし、ここでの「使用価値」、「臨床的有用性」などは、従前の「全般改善度」以上に個々の医師等の「印象」に頼ったものに過ぎない。

これまで述べてきたとおり、医薬品の有用性は、最終的には、真の評価項目（エンドポイント）に基づいた比較臨床試験において統計学的に証明される必要がある。これは、「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」が上記の部分に続いて、「検証目的の試験においてエンドポイントを1つまたはできる限り少数にする理由の1つには、この統計学的手法の誤用による判断の誤りの増大を避けることにある。プライマリー・エンドポイントとしては、一般に、臨床的ないし生物学的に意義があり、客観的測定、観察及び評価が可能で、薬理的にも説明ができる曖昧でないものとする必要がある。」（西乙D 2 5＝東乙H 2 8 p 6 8 9 末尾部分以下）としているとおりである。

比較臨床試験において有効性・有用性を「統計学的に」証明できないのに、個別症例等に対する「印象」をもって、有効性・有用性が根拠付けられることなどあり得ない。この「臨床的有用性」なる概念は、従前の「全般改善度」による有効性評価よりもさらに非科学的な「印象」によるものでしかない。結局、比較臨床試験における結果を離れた「使用価値」「臨床的有用性」なる言葉は、極めて欺瞞的な言葉に他ならず、ICHをはじめ欧米ではおよそ許容され得ない概念に他ならない。

ウ また、被告国は、イレッサの有用性が統計学的に証明されていないとしても、それはイレッサの有用性が否定された事ではない、などと主張する。要するに、いくら比較臨床試験に失敗しても、イレッサの有用性は「否定」はされない、と述べているのと同義である。

この主張がおおよそ採用に耐えないのは、多くを語らずとも明らかである。既に何度も主張してきたとおり、医薬品の有効性は、その存在が証明されて初めて認められるのであり、証明されるまでは無効と考えなければならない（「効果と効率」西甲F 1 7＝東甲F 3 3 p 1 1・8 行目末尾他）。

被告国の主張は、医薬品評価の基本的原則に真っ向から反したものであり、考え方を「逆立ち」させているに他ならない。

エ 以上のような被告国の主張は、医薬品評価の基本的原則を放擲したものに他ならず、被告国がこのような態度で医薬品行政を担当していたとすれば、極めて欺瞞的であるのみならず、国民に対して重大な犯罪を行っているに等しいと言わなければならない。

(6) まとめ

上記のとおり、薬事法改正の歴史は、基本的には繰り返された薬害の歴史であったと言って良く、我が国においてようやく手に入れることができた医薬品評価の科学性は、いわば人類の長年の経験によって積み重ねられてきた英知の結晶だったはずである。

こうした医薬品評価の科学性を簡単に放擲してしまう被告らの主張は、それ自体犯罪的であるとさえ言い得ると共に、そのような主張を平然と行う被告らの態度こそが薬害を生み出し続ける根本的な要因であると言わざるを得ない。その意味で、被告らが医薬品評価の科学性を否定する主張をすればするほど、本件における被告らの違法性が基礎づけられると言っても過言ではない。

第6 利益相反

1 はじめに

被告ら申請の証人のうち、元厚生労働省安全対策課長の平山佳伸証人を除くすべての証人が被告企業との利益相反関係を有していた。これらは、いずれも原告らの調査と法廷における尋問で明かになったことである。

被告らは、自ら利益相反関係について明かにしようとせず、利益相反を規制する意義についても、これをことさら軽視して誤った前提に立った尋問を行った。

このような被告の対応は、製薬企業と専門家との利益相反関係がもたらす弊害の深刻に鑑みて規制の必要性がますます強く認識されている国内外の水準から、著しく外れたものである。

本件事件において、被告企業と専門医との利益相反は、被告申請証人の証言の信用性の欠如を基礎づけることはもちろんであるが、それに止まらない。被告企業は、マーケティング戦略の一貫として、専門家との経済的な関係を深め、これを利用して、臨床試験結果の解釈を歪め、学術情報提供を装った広告宣伝を行い、市販後においては、ガイドラインの策定や本件訴訟における対応等、あらゆる場面で利益相反関係を有する専門家のサポートを受けている。このような企業と専門家が一体となって薬害の発生・拡大させた本件事件の本質を理解するうえでも重要なのである。

そこで、利益相反の意義と国内外の規制の状況を概観したうえで、訴

訟において明かになった被告申請の各証人の利益相反関係及び本件事件において考慮されるべき利益相反に関連する問題点を詳述する。

2 利益相反総論

(1) 利益相反の意義

利益相反とは、外部との経済的な利益関係等によって、研究等で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。

「がん臨床研究の利益相反に関する指針」は、「産学連携によるがん臨床研究には、学術的倫理的責任を果たすことによって得られる社会への還元（公的利益）だけでなく、産学連携に伴い取得する金銭・地位・利権など（私的利益）が発生する場合がある。これらの2つの利益が研究者個人の中に生じる状態を利益相反（Conflict of interest :COI）と呼ぶ」と定義している（西甲D23の1＝東甲L120の1，1頁）。

また、「臨床研究に関する倫理指針」のQ&Aは、「研究者等が研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を曲げてしまう（もしくは曲げたと判断される）ような状況を示す」と定義したうえで、「利益」の内容について以下のように述べている。「この利害の衝突は、金銭的な利害の衝突とそれ以外の利害の衝突に分類できる。金銭的な利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体（政府、財団、企業等）から、臨床研究に係る資金源の他に機器や消耗品等の提供を受けること、実施料を受け取ること、その株式を所有（未公開株やストックオプションを含む）すること、特許権を共有・譲渡されること、講演料や著述料の支払いを受けていること等である。それ以外の利害の衝突とは、研究者等が資金提供や研究依頼のあった者・団体との間に顧問等の非常勤を含む雇用関係があることや、親族や師弟関係等の個人的関係があることなど、研究者等の関連組織との関わりについての問題などが考えられる。」（西甲D24の1ないし3＝東甲L124「各種指針等における利益相反について」厚生労働省検討会配布資料）。

(2) 利益相反が規制される理由

利益相反が規制される必要があるのは、利益相反が科学の本来の使命である公正さを失わせる恐れがあるからである。

前記「がん臨床研究の利益相反に関する指針」は、この点について

「利益相反状態が深刻な場合は、研究の方法、データの解析、結果の解釈が歪められるおそれが生じる」と明快に述べている（西甲D23の1＝東甲L120の1，1頁）。

利益相反関係が医薬品の公正な評価を歪めたという他はない事件が生じていることは、著名な国際的医学雑誌であるニューイングランド医学雑誌（NEJM）の編集長を長年勤め、現在はハーバード医学校社会医学科上級講師となっているマーシャ・エンジェルの「ビッグ・ファーマ」（西甲P36＝東甲L67）の他、各証拠に示されている（西甲P92＝東甲L129「利益相反」）。

最近では、英国医学雑誌（BMJ誌）2008年6月21日号において、客員編集者が医学界のオピニオンリーダーとは何者なのかについて各方面にインタビューを行った結果を掲載した。その中で、米国の大手製薬企業で20年近いMRのキャリアを持つトップセールスマンは「オピニオンリーダーは、我々にとってはセールスマン。我々は彼らの講演の前後で（自社製品の）処方数の変化をチェックして彼らに投資した分の見返りを計算します」と述べ、英国製薬工業会の医学理事も、同誌のインタビューに対して、オピニオンリーダーが企業にとって重要な役目を果たしていることを認めている（西甲P162＝東甲L226 英国医学学会雑誌）。

（3） 海外における利益相反の規制

利益相反関係の管理の重要性については、米国では、既に1960年代から指摘されていたが、1980年代に産学連携を促進するバイ・ドール法が制定されて以後、利益相反の弊害と規制の必要性が一層自覚されるようになった（西甲P36＝東甲L67「ビッグ・ファーマ」131頁他）。

利益相反に関する規制と管理の経過の一部を紹介すると、以下のとおりである。

- ① 全米大学協会（AAU）が1993年に「金銭的利益相反に関する枠組み文書」を発行し、多くの大学がこれの文書に示された枠組みにのっとり利益相反ポリシーを整備した（西甲D33＝東甲L125，7頁「利益相反ワーキング・グループ報告書」科学技術・学術審議会・技術・研究基盤部会・産学官連携推進委員会・利益相反ワーキング・グループ）。
- ② 臨床研究に関する国際的な倫理基準である世界医師会の「ヘルシンキ宣言」においても、2000年のエジンバラ改訂で、利益相反

に関する規定が設けられ（西甲D29の2＝東甲L121の2「ヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂9）」、2004年の東京総会では利益相反に関する声明が採択された（西甲D31＝東甲L123「医師と企業の関係に関する世界医師会声明」）。

- ③ 米国食品医薬品庁（FDA）は、2000年に諮問委員会委員、コンサルタント、専門委員の利益相反の管理に関する方針と手続を定めた（西甲H66＝東G228）。
- ④ 以上のような流れの中で、医学雑誌に利益相反関係を明記することは、医学界においては、当然のこととされ、被告申請証人の多くが会員となり、役職にすらついている米国腫瘍学会（ASCO）でも、利益相反規定が設けられ、2002年にはさらにこれを改訂して充実させている（西甲P91＝東甲L128号証）
- ⑤ 2009年4月には、米国で最も影響力の大きい医学諮問団体である米国アカデミー研究所（IOM：2007年のFDA再生法は本研究所の報告に基づいて行われた）が利益相反をより厳しく規制するべきであるという提言を出した（西甲D39＝東甲G127NEJM）。
- ⑥ 2010年には、米国で、製薬企業から医師への金品提供を情報開示する義務を課す条項を盛り込んだ連邦法（「医療保険改革法」）が成立した。

規定では、製薬企業から医師に10ドル相当以上の金品提供が行われた場合、製薬企業は政府に報告し、政府がホームページ上で一般公開するという規定が盛り込まれている（公開は2013年から）。顧問料、謝礼、贈与品、接待、食事、旅費、教育研究費、寄付、ライセンス料などがほとんどすべての支払が態様となり、罰則もある（西甲P161＝東甲L225日刊薬業2010年3月26日）。

このような連邦法が成立したのも、製薬企業の医師に対する金品の供与が医師の処方行動に甚大な影響を及ぼし、患者の利益が損なわれているという危機感があったからであり、利益相反関係の規制は、益々強化される傾向にある。

なお、被告らは、利益相反が取り上げられるようになったのは、イレッサの承認後であるかのような尋問を行っているが、イレッサ承認前に規定された前記ヘルシンキ宣言はすべての臨床研究に携わる者の重要な指針である。また、被告ら申請証人がいみじくも法廷で言及しているように、抗がん剤の研究者にとっては海外の学会に出席し、海

外の医学雑誌に論文を投稿し、国際共同研究に参加することは特別なことではなく、一連の海外における利益相反に関する規制は、イレッサ承認前から、日本の研究者にも重要な意味をもっていたことは当然である。

(4) 日本独自の規制

日本では、1990年代後半に、産学連携を推進するための「大学等技術移転措置法」（1997年）、「産業活力再生特別措置法」（1999年）が制定され、利益相反に関する規定が整備された（西甲D32＝東甲L125，西甲D33＝東甲L126）。

- ① 2002年に前記の利益相反ワーキング・グループ報告書（2002年）がまとめられた他（西甲D32＝東甲L125），2006年には、臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドラインが策定された（西甲D33＝東甲L126）。
- ② 2007年、インフルエンザ治療薬タミフルをめぐる、タミフルと異常行動に関連する研究を含むインフルエンザに関する厚生労働省の研究班の主任研究員の大学の講座に、タミフルを販売する製薬企業から寄付が行われていた問題が社会的な関心を呼び、これを契機に、厚生労働省は利益相反問題に関する2つの検討会を設置した（西甲D24の1ないし3＝東甲L124の1ないし3）。

ひとつが、厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会、「厚生科学研究における利益相反に関する検討委員会」である。本委員会は、2008年3月に報告書をまとめ、これに基づき、「厚生労働科学研究における利益相反(conflict of interest: COI)の管理に関する指針」（平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定）が策定された。本指針は、各大学等で規定を策定し、利益相反委員会設置をして管理すること、補助金申請書前に各大学の委員会の審査を受けること等を求めている（「厚生労働科学研究における利益相反(conflict of interest: COI)の管理に関する指針（西甲D41＝東甲H27 平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定））。

これによって、各大学は、利益相反の管理に関する規定や委員会を設置しなければ、所属する研究者が国の資金による研究を行うことが事実できなくなった。

- ③ もうひとつは、「厚生科学審議会薬事食品審議会の審議参加と寄附金等に関する基準策定ワーキング・グループ」である（西甲D24の3＝東甲L124の3）。

同審議会は、それまで利益相反とは謳っていなかったが、審議対象となっている医薬品等の臨床試験に参加した医師等が審議に参加できないこと等を定めた「申し合わせ事項（西甲D25＝東甲H18）を有していたが、これを見直し、2008年3月に「審議参加に関する遵守事項」を定めた（西甲D40＝東甲H26）。

本規定では、ア）当該医薬品の臨床試験への関与者、当該企業の顧問、特許保有等は受領金額如何にかかわらず審議に参加できず、イ）個別企業からの受取額が年間500万を超える場合は審議に参加できず、ウ）50万を超え500万円以下の場合には、審議に参加できるが議決に参加できない、エ）申告過去3年分、オ）申告書のWeb上公開、カ）実態を把握して継続的に見直していくための委員会の設置などが定められている。

これらの規定は、米国とEUの規制を参考にしたものであるが、被告ら申請証人の利益相反関係のもつ意味を理解するうえで重要であるのは以下の点である。

第1に、利益相反関係を公開すればよいという考え方には立たず、一定の地位（立場）にある場合、もしくは受領金額等が一定のレベルに達した場合には、審議あるいは議決に参加ができないとされている。第2に、奨学寄付金も対象となる。第3に、NPO等を経由する形をとっていても、実態に即して、それが研究者本人の利益相反と同視できる場合には利益相反の規制をする。

このうち、第1の「地位」に該当するものとして、代表的なものは、当該医薬品の治験や企業もしくは企業が実質上のスポンサーといえる臨床試験に関与したということである。平たくいえば、医薬品の開発に関与した者は、公正な医薬品評価を行うことが定型的に困難な立場にあると判断して、企業から受領した金額の多寡にかかわらず、審議に参加すること自体が認められず、また、そのような地位になくとも、受領した金額が一定の金額に達した場合には、審議に参加することができないとされているのである。

このルールは、医薬品の承認手続きにかかわる厚生科学審議会のみならず、厚生労働省のすべての委員会、検討会に適用される。

本件は訴訟であって厚生労働省の審議会等ではないが、医薬品の評

価に関する客観的で公正な判断が求められるという点では、厚生労働省の審議会等と同等、あるいはそれ以上の位置づけにある。この点で、上記の判断基準は、各専門家証人の証言の信用性を判断するうえでも参考となる。

3 被告ら申請の各証人の被告会社との利益相反関係

被告ら申請の各証人の被告会社との利益相反関係については、別途詳述するとおりであるが、これを便宜上箇条書に整理すると、以下のとおりである。

特徴的であるのは、利益相反関係のない被告申請証人は、厚生労働省の安全対策課の元課長であった平山証人を除けば、一人もいないことである。

また、各承認と被告会社との経済的関係は、一般的な関係ではなく、イレッサの開発もしくはその副作用である間質性肺炎の研究など、本件薬剤に直接関連した事柄にかかわる経済的関係であるという点である。

前記のとおり、これらの証人の利益相反関係は、個別医薬品の有効性・安全性の評価にかかる前記厚生労働省薬事審議会の審議参加に関する利益相反基準「申し合わせ事項」に照らせば、深い利益相反関係があるものと評価され、審議そのものに加わることができないか、少なくとも議決には加わることができない立場にある者に該当する。

なお、平山佳伸証人は、被告会社との経済的な関係はない。しかし、同証人は、医薬品の審査を実質的に担当していた審査センターの審査第一部長としてイレッサの承認審査に関かかわり、同薬剤の審議をした薬事食品審議会にも出席している。これらの審議会では、審査報告書において「国内外で認められている間質性肺炎についても、本剤との関連性は否定できないことから、これらの有害事象については市販後調査等を踏まえ今後も慎重に検証を続ける必要がある」「国内外で死亡が認められている間質性肺炎」と特記した間質性肺炎について、審査センターから一言の説明もなく、堀内委員から「ところが、副作用についてはそれほど重篤な副作用が起こっていない、これ自体もよくからない」といった発言があったとき同様であり、結局、「間質性肺炎」言葉が一度も出ないまま審議会は終わってしまったのである（西乙B6＝東乙B6）。そして、イレッサの市販後は、同証人が、安全対策課長として、市販後安全対策を管理し、厚生労働省に設置したゲフィチニブ検討会に出席するなどしている。要するに、承認審査についての責任が問われる立場にある者が、

その後始末としての市販後安全対策を担当していると言えるのであって、同証人は、本件訴訟において審査や市販後安全対策の不備が指摘されれば自己の責任が問われるという立場にある。この点においては、利益相反関係がある各証人と同様に、公正な証言が期待できない証人といえる。

以下、各証人の利益相反関係の概要を列挙する。

(1) 福岡正博証人

- ① 開発段階からイレッサに関する研究会に出席（各種研究会の指導料は1回10万円）
- ② イレッサの治験に関与
第Ⅰ相試験について治験調整医師 委託研究費は1000万円を超える。
第Ⅱ相試験について治験調整医師 委託研究費は1000万円を超える。
- ③ W J T O G（西日本胸部腫瘍臨床研究機構，2007年からW J O G 西日本がん研究機構）に対し，被告会社から，証人が会長になる前から毎年約2000万円寄付
2000年12月（設立時）～2004年5月 理事
2004年5月～現在 会長（W J O Gでは理事長）

(2) 西條長宏証人

- ① イレッサ承認前から被告会社提供の雑誌や広告に関与
「Medical Tribune」の被告会社提供広告記事（2001.12）でイレッサについて対談
被告会社提供の雑誌「SIGNAL」（2002.1～2006.10）および「Signal Japan」編集委員
被告会社主催の講演会（西條氏は講演と司会）をまとめた冊子の監修委員
- ② 被告会社主催の講演会等に多数出席，講演料等受領
- ③ イレッサの臨床試験に関与
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
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

(3) 工藤翔二証人

- ① 工藤証人個人に対する被告会社からの報酬
 - 2002年 約40万円
 - 2003年 約170万円
 - 2004年 約100万円
 - 2005年 なし
 - 2006年 約30万円
 - 2007年 約20万円
- ② 所属の日本医科大学附属病院に対する被告会社からのイレッサに関する受託研究費
 - V15-33試験(55例) 約800万円
- ③ 日本医科大学附属病院第四内科講座に対する被告会社からの奨学寄付金
 - 2002年から2007年まで年間100万円

(4) 光富徹哉証人

- ① イレッサの臨床試験等に関与
 - 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イレッサの第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(V15-32試験) 臨床試験責任医師
 - V15-32試験では合わせて1000万円近くの研究費を受領
 - 2005年 イレッサの第Ⅲ相試験のプロトコール提案, 研究責任者

に

- ② W J T O G 設立当時からの理事

(5) 坪井正博証人

- ① 坪井証人個人に対する被告会社からの報酬
 - 2001年から2007年まで年数十万円
 - (イレッサが承認された2002年と2003年は各年100万円以上)
- ② 所属の東京医科大学病院外科第一講座に対し被告会社からの奨学寄付金
 - 2002年 500万円
 - 2003年 500万円
- ③ 東京医科大学病院に対する被告会社からのイレッサに関する受託研究費

V15-31試験については治験責任医師，その他は製造販売後臨床試験責任医師

V15-31試験（契約症例数12例）2002. 8～2003. 4 259万2000円

V15-32試験（契約症例数24例）2003. 9～2006. 10 529万9200円

V15-33試験（契約症例数76例）2003. 11～2006. 10 1198万3500円

IPASS試験（契約症例数8例）2006. 4～ 161万2800円

4 日本肺癌学会「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」作成委員の利益相反

(1) ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成経過と位置づけ

利益相反関係は，日本肺癌学会のゲフィチニブ使用に関するガイドライン（西甲E16＝東甲L6）の問題性を理解するうえでも重要である。

既に述べたように，イレッサの市販直後から間質性肺炎による副作用被害が多発する一方，INTACT，ISEL，SWOG2003など，国際的な大規模第Ⅲ相臨床試験において，被告企業は，イレッサの延命効果を証明できなかった。これらの結果を受けて，EUでは，2005年1月に被告会社が自ら承認申請を取下げ，米国では，2004年12月にFDA声明が出され，2005年5月に新規患者への投与が禁止された。

このような経過の中で，わが国においても，イレッサの承認を見直すことを迫られた。しかし，被告国は，結局，日本肺癌学会に使用継続を前提とした使用ガイドラインを急遽作成して，厚生労働省に設置した検討会に提出することを依頼し（同ガイドラインには厚労省の依頼によって急遽作成したものであることが明記されている），事実上本ガイドラインに従って使用することによって事態の収束を図り，結局，承認や承認内容を見直すことを回避した。

そして，被告らは，本件訴訟においても，本ガイドラインに言及して承認の正当性を主張している。

(2) ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会委員

しかし、このガイドライン作成委員もまた、そのほとんどが被告企業との利益相反関係を有していた。

日本肺癌学会のガイドライン作成委員は、西條長宏（委員長）、福岡正博、光富徹哉、工藤翔二、加藤治文、多田弘人、田村友秀、早川和重、山本信之、根来俊一の10名である。

このうち、西條、福岡、光富、工藤の各委員は、本件訴訟の証人であり、被告会社と深刻な利益相反関係を有していることは既に述べたとおりである。

多田・山本・根来各氏は、被告会社が協賛する「朝日肺癌フォーラム」に、福岡正博医師、光富徹哉医師とともに参加している。また、同人らに加えて加藤氏は、被告会社が毎年2000万円の寄附を行っていた西日本胸部臨床腫瘍研究機構（WJTOG）に参加している。

結局、早川氏を除いて利益相反関係を有していない者は一人もいないという委員会なのである。西條証人がその典型例であるが、要するに、イレッサの開発に関与し、承認前から有効性を過大に危険性を過小に伝える宣伝等に関与した医師らが、市販後はガイドラインを作成して事態の收拾に当たり、イレッサの使用継続に正当性を与えたというのが全体の構図なのである。公正さに問題があることは明かである。

（3） 衆議院予算委員会質疑応答等

なお、以上の利益相反関係については、被告国も被告会社も進んでこれを明かにしようとせず、情報公開請求手続の他、本件訴訟における当事者照会や尋問などを経なければならなかった。

そして、今なおすべての利益相反関係が明かにされているとは到底言えない。

すなわち、薬害防止のためのNGOである薬害オンブズパーソン会議が2005年3月、2006年3月にそれぞれ日本肺癌学会に対し公開質問書を送付したが、前記各委員の利益相反関係を明らかにする回答はなかった（西甲P92＝東甲L129号証）。

そして、国会においても、イレッサをめぐる利益相反関係が問題となり、2008年2月26日の衆議院予算委員会において平岡秀夫議員が、ゲフィチニブ使用に関するガイドラインの作成委員の中に、被告会社と経済的利害関係のある者がいるのではないかと質問したのに対し、舛添要一厚生労働大臣は、「少し状況を調べた上で、きちんと公表できるものはしたいと思います。」と回答した（西甲P151, 152＝東甲L135, 136）。

しかし、その後、調査に基づく公表がなかったため、2008年10月2日には、同議員が質問主意書を提出したところ、同年10月10日、答弁書により、「本年3月26日に、日本肺癌学会に対して、同学会のゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会の委員とアストラゼネカ株式会社との間の経済的関係に関して調査の上、回答するよう、文書により依頼したところであるが、これまでのところ、同学会からの回答は得られていない。厚生労働省としては、本年10月3日に、改めて文書により、同学会に対して回答するよう促したところである。」と回答されたが、今日に至るまでなお、具体的な回答はなされず、被告国は、これを放置している（西甲P127＝東甲L160，西甲P128＝東甲L161）。

(4) 小括

被告国は、利益相反の規制を求める検討会等を組織して、その管理の重要性を説き、厚生労働省の検討会の利益相反の管理基準を定め、全国の大学に対し、利益相反を管理する委員会の設置を求め、国会においても利益相反関係を調査する旨の答弁をしておきながら、本件訴訟では、被告会社とともに、利益相反を軽視し、自ら申請する証人の利益相反関係を自ら明らかにしない。この姿勢は、不当という他はない。

また、多数の間質性肺炎の被害と、大規模臨床試験（ISEL, SWOG）における延命効果の証明の相次ぐ失敗を受けてイレッサをどうするかということを、議論するために設置された厚生労働省の一連の検討会の結論の中核となり、臨床現場でのイレッサ使用の指針となった「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」には、利益相反関係の管理原則の重大な違反があることが明らかである。

なお、このような公正さを疑われるメンバーによって作成されたガイドラインについては、同学会においてさえ、2005年には、EBM (Evidence based medicine) の手法に基づく肺癌診療ガイドライン「2005年版」においては、「グレードC」すなわち、投与を勧めるだけの根拠が明確でない医薬品として位置づけられた。これは2007年の同学会においても変更はない（西甲F41＝東甲L132，西甲F42＝東甲L133）。

5 まとめ

製薬企業による過度のマーケティングによって生じる利益相反関係が、医薬品の公正な評価を歪めるという事態は世界的に進行し、これに対する危機感から、わが国のみならず、各国で現在さまざま改革が行われている。

そのような中であって、薬害イレッサ事件は、利益相反関係が、医薬品の開発、市販から、被害発生後の対応や訴訟に至るまで、全課程において不当な影響を与え、被害を発生、拡大させ、国が規制に失敗した事案といえる。

過去の薬害事件においても、企業と専門家の不健全な関係が薬害発生の温床となった例は少なくないが、薬害イレッサ事件は、企業のマーケティング戦略の一貫として、これが現代的なスタイルで巧みに行われたという点で、薬害の歴史の中でも特筆すべき事件である。

第7 本件訴訟における各証人の証言の信用性

1 福島雅典証人の証言等の信用性

(1) 証人の経歴等

福島雅典証人の経歴、役職等は次のとおりである（西福島証人主尋問調書末尾添付資料＝東甲L95）。

【学歴】

1973.3 名古屋大学医学部卒業

1974.4～1976.3

京都大学大学院医学研究科・生理系専攻（医科学第一講座）

1979.7 京都大学医学博士

【職歴】

1973.4～1974.3

名古屋第二赤十字病院医員

1976.4～1978.3

浜松医科大学文部教官助手（生化学第一講座）

1978.4～2000.3

愛知県がんセンター病院 内科診療科医長

1980.8～1980.11

Visiting Assistant Professor, Baylor College of Medicine,

Dept. of Pharmacology, Houston, TX, USA

1992.4～2000.3

京都大学講師，浜松医科大学講師（ともに非常勤）

2000.4～

京都大学大学院医学研究科，薬剂疫学教授

2001.12

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部教授
（薬剂疫学兼任）

2003.4～

（財）先端医療振興財団・臨床研究情報センター研究運営部長
（併任）

2003.10～

京都大学医学部附属病院外来化学療法部長（兼任）

2005.4～ 同上，臨床研究情報センター研究事業統括

2009年3月に京都大学を退官し，現在は（財）先端医療振興財団 臨床研究情報センター長を務める。

【所属学会】

1982～ Member of the American Association for Cancer Research
（アメリカがん研究協会）

1984～ Member of the American Society of Clinical Oncology
（アメリカ臨床腫瘍学会）

【委託委嘱】

1986.1～2001.12

日本癌学会，Japanese J Cancer Research 編集委員

1992.12～

Harwood Academic Publishers, NY, USA Cancer Research,
Therapy and Control, co-editor

2001.4～

日本癌治療学会

International Journal of Clinical Oncology 編集委員

【専門】

腫瘍内科学，臨床試験デザイン・管理・評価，薬剂疫学

【実践及び研究テーマ】

- 1 医師主導臨床試験・臨床試験の企画，管理，運営及び評価
- 2 進行癌患者の最適マネジメント（至適化学療法，緩和ケア，在宅ケア）

対象患者：乳癌，大腸癌，胃癌，肺癌，悪性リンパ腫，原発不明癌，ほか癌一般

- 3 標準治療の啓蒙，普及
- 4 医薬品開発から施薬までの臨床科学の基盤整備
- 5 先端医療に関わる生命倫理と医療哲学の考察と提言
- 6 薬剤疫学，副作用被害防止，規制の意思決定に関する実務的研究
- 7 医療過誤の分析とリスクマネジメント啓蒙普及
- 8 抗腫瘍性プロスタグランジンの臨床開発に関する研究
- 9 ミルガウス低周波交流磁界の水溶液，生体等に及ぼす物理化学的効果に関する研究

(2) 薬剤疫学及び抗がん剤の専門家であり証言の高い信用性が認められること

福島証人は，京都大学医学部附属病院等において永年薬剤疫学の研究に携わってきており，薬剤疫学の第一人者である(西福島証人主尋問調書＝東甲L95p1以下)。

薬剤疫学は，1980年代に米国で生まれた臨床科学であり，最近，特に医薬品開発の促進と相まって急速に発展している。薬剤疫学は，人間集団内におきる健康事象について，その便益とリスク有害事象をマクロ的に観察して，その分布，因果関係などを研究し，またその研究成果を薬剤の適正使用に応用するための学問である。言い換えれば，医薬品の開発から施薬に至る各過程において，より有効で安全な薬物療法，予防法実現に必要なアプローチを考案，実行する科学である(西甲F14＝東甲L90p30) 福島証人によれば，薬剤疫学とは「医薬品の適正使用を促進し，副作用被害の拡大を防止するためのサイエンス」である(西福島証人主尋問調書＝東甲L95p5)。

福島証人が証言当時教授を務めていた，京都大学薬剤疫学教室は，同証人が2000年4月に日本で初めて開講した正規の薬剤疫学の教室である(西甲E41＝東福島証人主尋問調書p1，西甲F14＝東甲L90p30)。また，福島証人は，メルクマニュアルの日本語版，NCI-PDQ，カレントメディカルの日本語版を出版(西福島証人主尋問調書＝東甲L95p1～p2)，「日本における医薬品の過剰使用」と題する論文を1989年12月のイギリス，ネイチャー誌に掲載(西甲F13＝東甲L89p13)，「薬剤疫学の任務とその目指すもの」と題する論文(西甲F14＝東甲L90p4)においてイリノテカンの問題等を指摘するなど薬害防止のための過去の問題を踏まえ提言を行ってきた。

殊にイレッサについて，福島証人は，副作用被害防止のサイエンスである薬剤疫学の立場から一貫した姿勢を貫き，平成17年1月の証人の

意見書（西甲E 2 2＝東甲L 9 3）、平成17年3月の証人の意見書（西甲E 1 5＝東甲L 2 3）、平成17年6月の証人の意見書（西甲E 2 3＝東甲L 2 9）の3通の意見書において、動物実験での服毒性データ公開の問題点、承認前の有害事象及び副作用情報により急性肺障害・間質性肺炎が発症する危険性があつたにもかかわらず添付文書において警告欄記載とされなかったこと、適応拡大の問題や全例調査が実施されなかった問題点などを指摘し、提言を行ってきた。

さらに、福島証人は、1978年4月から2000年3月にかけて、愛知がんセンター病院の内科診療科医長として、血液化学療法部に勤務した経験もあり、血液のがん以外もすべて抗がん剤に関するものは全てみていた。血液がんが必要とされる知識と呼吸器疾患系に関する知識とでは一応区別されるのかという反対尋問に対し、「がんの化学療法という点に関しては同じ。」（西甲E 4 2＝東福島反対尋問調書p 2）と明確に答えている。また、証言当時、抗がん剤の専門部である京大病院の外來化学療法部所属していた（同上p 3）。

このように、福島証人は実地医療として、がん化学療法に携わり、薬剤疫学の研究者として薬害防止をテーマにしてきており、抗がん剤の有用性判断について十分高度の専門知識を有する。特に、薬剤疫学の専門家として見たイレッサの有効性、危険性に関する証言は一貫しており、その証言の信用性は極めて高い。

（3）利益相反関係の不存在

また、国準備書面（12）では、福島証人を含め、原告ら申請の証人が専門家証人ではないため証言の信用性が低いと述べるが、被告側証人はいずれも、既に述べたように、利益相反の観点から問題があり、その証言の信用性に問題がある。

これに対し、福島証人は、被告企業との関係でも全く経済的な関係などが無い、利益相反性に問題が無い中立的な専門家証人である。

（4）結論

以上のとおり、福島証人の証言は、本件訴訟の争点に関する十分な専門性を持った専門家の中立的な意見として高い信用性が認められる。

2 別府宏圀証人の証言等の信用性

（1）証人の経歴等

ア 概要

別府宏圀証人の経歴，役職等について，その概要は次のとおりである（西甲E37＝東甲L78）。

【経歴】

- 1964.3 東京大学医学部医学科卒業
- 1965.4 東京大学医学部神経内科入局
- 1974.4 都立府中病院神経内科医長
- 1986.1 都立神経病院神経内科部長
- 1997.7 都立府中療育センター副院長
- 2000.8 都立北療育医療センター院長（～2003.6 定年退職）
- 2003.7 横浜総合健診センター・新横浜ソーワクリニク院長（現職）

【所属学会・資格等】

日本神経学会 評議員

日本臨床薬理学会 評議員

日本薬剤疫学会 評議員

なお，別府証人は，日本薬剤疫学会の第13回学術総会（2007年）の会長を務めている。

【厚生省研究班への参加（治療学・薬理学関連）】

- 1994～95 「医薬品の添付文書の見直し等に関する研究班（班長：清水直容）」の研究協力者
- 1996～97 「高齢者における薬剤管理指導業務マニュアル作成研究班（班長：上田慶二）」の分担研究者
- 1998～99 「オーファンドラッグ研究事業：難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究班（班長：津谷喜一郎）」の研究協力者
- 1999～2000 「医薬品等の副作用または医療用具の不具合情報の収集及び活用に関する研究班（班長：神沼二真）」の分担研究者

イ 証人の専門分野と研究活動について

別府証人は，1965年に東京大学医学部神経内科に入局し，それから40年以上にわたる神経内科医としての豊富な臨床経験を有する医師である。

更に，別府証人は，臨床薬理学及び薬剤疫学を専門分野とした研究活動を続けており，日本神経学会の他に，日本臨床薬理学会及び日本薬剤疫学会の評議員などをそれぞれ務めてきた。

臨床薬理学は，薬剤が人体にどのような形で働くかということ

研究する学問であり、薬剤疫学は、統計学等を基礎として人の集団を対象として医薬品投与の影響や反応を研究する学問である。いずれも医薬品の適切な評価に不可欠な学問分野である。

別府証人は、薬害スモン事件を契機として、1986年に医薬品治療研究会を創設し、製薬会社等からの広告宣伝費に頼らない医薬品情報誌である「正しい治療と薬の情報（略称：TIP）」誌を20年以上にわたって発行するなど、長らく医薬品の適切な評価とその情報提供を続けてきた。上記TIP誌は、製薬会社の影響から離れた中立的な医薬品情報誌の国際組織である「国際医薬品情報誌協会（ISDB）」に日本で最初に加盟している。

別府証人は、上記専門分野に関する多数の研究成果を論文等で公表しているほか、この分野における幾つもの厚生省の研究班にも参加している。特に、ソリブジン薬害事件を契機に設置された「医薬品の添付文書の見直し等に関する研究班」に研究協力者として参加し、添付文書の記載のあり方についての検討結果を報告書としてまとめている。

別府証人は、イレッサに関しても、早くから真のがん患者の利益という観点から専門的研究を行い、TIP誌などで提言を繰り返してきた（以上、西甲E37＝東甲L78、西甲E39＝東別府証人主尋問調書p1以下等）。

（2）研究活動等の経歴からみて証言に高い信用性が認められること

ア 医薬品評価に関する高度の専門性

本訴訟の主要な争点の一つは、イレッサの医薬品としての有効性、有用性評価である。例えば、医薬品の有効性について言えば、適切に計画された大規模比較臨床試験の結果によって判断されるものであることは科学的知見として確立しており、治療を行う医師の個別的な臨床経験などによって判断できるものではない。この理は抗がん剤においても変わることはなく、本訴訟の証人に求められているのは、かかる科学的知見に対する適切な理解と、それをふまえた科学的な医薬品評価をなしうる専門性である。

別府証人は、上述のとおり、臨床薬理学及び薬剤疫学を専門分野として長年にわたる研究活動を行ってきたのであって、抗がん剤を含む医薬品の科学的評価に関する高度の専門性を有する。上述のとおり、かかる研究活動の実績をふまえて、別府証人は、2007年に日本薬剤疫学会が開催した第13回学術総会の会長を務めた。

従って、かかる専門性を前提としてなされた別府証人の証言には高い信用性が認められる。

なお、被告らは、別府証人が呼吸器科あるいは非小細胞肺癌の治療などに関する専門家ではないなどと指摘する。しかし、上述した本訴訟の争点と証人に求められる専門性を全く理解していないものであって、被告らが指摘するようなことによって、別府承認の証言の信用性が減殺されることは全くない。

イ 医薬品の情報提供のあり方に関する高度の専門性

また、別府証人は、上述のとおり「医薬品の添付文書の見直し等に関する研究班」において、医薬品の添付文書による情報提供のあり方について詳細な検討を行っている（西甲F10＝東甲F29）。この研究班での検討の成果をふまえて、厚生省では、添付文書における使用上の注意の記載方法を全般的に見直し、記載要領を整備して通知するに至った（西乙D10＝東乙H10他）。

本件訴訟においては、イレッサの危険性に対する警告についての被告らの対応の問題性も争点となっている。この点に関しても、既に述べたように別府証人には十分な専門性が認められるのであって、その証言には高い信用性が認められる。

ウ イレッサに対する専門的研究活動

上述のとおり、別府証人は、早くからイレッサについても研究対象とし、専門家の観点から諸情報を詳細に検討して様々な提言を行ってきた。別府証人は、そのような専門的研究活動の成果をふまえて本訴訟で証言しているものであって、この点からもイレッサの評価に関する証言には高い信用性が認められる。

(3) その他の観点

ア ガラティーニ教授の意見内容との合致

本訴訟には、イタリア人のシルヴィオ・ガラティーニ教授の意見書が提出されている（西甲E38＝東甲L85）。同教授は、がん治療学を初めとして多数の業績を生み、多くの人材が輩出した世界有数の薬理学研究拠点であるマリオ・ネグリ薬理学研究所の所長を長らく務める他、がん治療の分野における著名な組織であるUICC抗腫瘍化学療法委員会の議長やヨーロッパがん研究・治療機構の議長、更には世界保健機構（WHO）の顧問なども歴任しており、抗がん剤の評価方法を含めてがん治療学を中心とした世界有数の業績を有する専門家である。

ガラティーニ教授は、その意見書において、①抗がん剤の有効性評価におけるプライマリーエンドポイントが生存期間の延長であること、②抗がん剤が、ある特定の腫瘍に対してその自然史を大幅に変えてしまうほどの顕著な効果がある場合を除けば、第3相試験を義務化する必要があること、③その点を含めた第2相試験結果による迅速承認の問題性について論じ、それらをふまえて、本件イレッサの承認の問題性を論じている。

別府証人の意見及び証言は、これらのガラティーニ教授の意見と合致した内容となっており、世界的ながん治療学の研究者の意見に裏付けられているものとして、この観点からも高い信用性が認められる。

イ 利益相反の不存在

既に述べたとおり、本件訴訟における各証人の証言の信用性を検討するに当たっては、利益相反の有無が決定的に重要である。

この点、別府証人は、医薬品評価にかかる研究活動を始めた当初から、製薬会社の影響により情報が歪められることのない医薬品評価活動を続けてきた者であって、もちろん、被告会社との関係で何らの利益相反も認められない。

このことから、様々な点において利益相反が認められる被告側証人と比較して、医学的、薬学的知見以外の経済的要因等に歪められていない専門家の評価意見として、別府証人の証言には高い信用性が認められる。

(4) 結論

以上のとおり、別府証人の証言は、本件訴訟の争点に関する十分な専門性を持った専門家の中立的な意見として高い信用性が認められる。

3 濱六郎証人の証言等の信用性

(1) はじめに

濱六郎証人は、本件訴訟において、原告ら申請の専門家証人として、西日本訴訟（大阪地裁）で2度、東日本訴訟（東京地裁）で1度、証人として採用されて証言を行ったほか、本件で争点となっているイレッサ承認の適否、イレッサの有用性、イレッサの臨床試験の評価等に関して、意見書3通を作成し、原告らは、これを意見書（1）（西甲E 2 5＝東甲G 3 1）、意見書（2）（西甲E 7 6＝東甲G 3 1）及び意見書（3）（西甲E 9 3＝東甲G 1 2 3）として証拠提出した。また、その他にも

濱証人は、イレッサ承認直後からイレッサの問題点について多くの意見書、論文等を執筆しており（西甲E25＝東甲G31 p77以下参照）、本件訴訟ではこれらの一部も証拠として提出されている。

このように濱六郎証人は、本件訴訟において、原告らの主張・立証に重要な役割を果たしているところ、濱証人の証言等に対しては、被告らからその信用性に疑問を呈する趣旨の主張も見られることから、以下では、濱六郎証人の証言等の信用性について述べる。

（2）濱証人の証言等に高い信用性が認められること

ア 濱証人の経歴、役職等

濱証人の経歴、役職等の概略は以下のとおりである（西甲E25＝東甲G31 p75以下参照）。

【経歴】

1969.3 大阪大学医学部卒業
1969.4 大阪大学医学部附属病院 医員
1973.7 大阪府衛生部 技術吏員
1977.1 阪南中央病院内科
2003.4 京都大学大学院医学研究科 非常勤講師（薬剤疫学）

【現職】

1997.4 ～ 医薬ビジランス研究所（元医薬ビジランスセンター）
所長
特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター 理事長
1980.4 ～ 大阪大学医学部 非常勤講師（公衆衛生学）
2002.4 ～ 大阪薬科大学 招聘教授（薬剤疫学）
1997.4 ～ 医療法人良友会西和歌山病院 非常勤医師（内科）

【所属学会・資格等】

日本臨床薬理学会 認定医
〃 研修指導医
日本内科学会 認定医
日本薬剤疫学研究会 幹事
日本薬剤疫学会 評議員，理事

イ 濱証人の専門家としての資質

（ア）医薬品評価に関しては日本有数の専門家であること

濱証人は、前記経歴、役職等からも分かるとおり、薬剤の害反応（副作用）などを中心とした医薬品の評価に関しては、日本では有数の専門家である。

すなわち、濱証人は、日本臨床薬理学会の専門医及び指導医の資格を有しており（これは全国で28番目に取得したものであるが、大学の医師や研究者ではない一般の勤務医としては異例の早さであった）、日本薬剤疫学研究会・日本薬剤疫学会の設立当初から約10年間理事を務め、更に大阪薬科大学では招聘教授として大学院で約10年間教鞭をとり、大阪大学医学部でも約20年間にわたり薬剤疫学の講師を務めた（西甲E93＝東甲G123 p5）。

その一方で、医薬ビジランス研究所・医薬ビジランスセンターを創設し、新医薬品の評価について、国や医薬品メーカーから独立した立場で、様々な提言、啓蒙活動を行い、多くの成果を挙げる等の実績も有している（西甲E93＝東甲G123 p10～13）。

更に、濱証人は、そのような医薬品評価に関する専門家としての資質と実績を評価され、世界的に権威のある医学雑誌を含む多くの医学雑誌から、イレッサのほか、タミフル、非ステロイド抗炎症剤、漢方薬に関する論文の査読を依頼されている。この「査読」とは、医学論文の内容が適切かどうかの審査を行うことをいい、医学雑誌の編集者が、世界中の数ある専門家の中から、過去の論文や雑誌への投稿内容を見て、その分野で最先端の研究実績を有し審査能力があると判断した人物の中から、関連する製薬企業からできる限り独立した立場で研究を行っている者を人選して依頼するものとされており、濱証人のように多くの医学雑誌から査読を依頼されるということは、世界的にも医薬品評価の専門家として認知されていることを意味するものである。濱証人が査読を依頼された医学雑誌は、疫学の分野の英文雑誌（Epidemiology）、薬理学の分野の雑誌（European Journal of Pharmacology）、薬剤疫学・薬剤安全性分野の英文雑誌（Pharmacoepidemiology and Drug Safety）、臨床感染症学の雑誌（Clinical Infectious Diseases）、薬剤経済学関連の雑誌（Expert review of Pharmacoeconomics and Outcome Research）、米国の総合医学雑誌（New England Journal of Medicine）とその分野も多岐にわたっており、特に、世界で1、2を争う総合医学雑誌NEJM（New England Journal of Medicine）からも2回の査読を依頼されている。また、最近では「Clinical Infectious Diseases」から優秀査読賞を受賞している（以上、西甲E93＝東甲G123 p5～9）。

以上のとおり、濱証人は、医薬品の評価の分野では日本有数の専門家であり、本件訴訟における専門家証人としての資質を十分に有しているものである。

(イ) がん治療の専門家でもあること

他方、濱証人は、内科臨床医として多くのがん治療にも携わり、化学療法知識、経験も豊富である。特に、白血病の治療では、治癒例も経験しており、これは化学療法及びその周辺の治療・管理に関する総合的な知識、技術がなければ不可能なことである（西濱証人第1回反対尋問調書＝東甲L108p30、西甲E93＝東甲G123p9～10）。

また、濱証人は、過去のがん治療経験だけでなく、最新の肺がん治療についての評価も行っており、最新の肺がん治療についての知識も十分に有している（西甲E93＝東甲G123p10）。

このように、濱証人は、内科臨床医として肺がんを含むがん治療の専門知識、経験についても十分に有しているものである。

(ウ) まとめ

以上述べたとおり、濱証人は、医薬品評価に関しては日本有数の専門家であり、がん治療についても十分な専門知識と経験を有していることから、本件訴訟における専門家証人としての資質を十分に備えているものである。

ウ 濱証人の本件訴訟における証人としての適格性

濱証人が、医薬品評価に関しては日本有数の専門家であることは前記のとおりであるが、加えて、濱証人は、本件訴訟で問題となっているイレッサの評価に関する専門家としては日本では第一人者であるといつてよい。

すなわち、濱証人は、イレッサ承認直後の早期の段階から、イレッサ承認の問題点について、意見書、論文等を多数執筆しており（西甲E25＝東甲G31p77以下参照）、また、前記のとおり、国際医学雑誌からイレッサ関連の論文の査読も2回依頼されている（西甲E93＝東甲G123p5）。

このように医学薬学の専門家の中でも、イレッサに関してこれだけの数と質の研究、執筆活動を行っている者は、濱証人以外にはいないと言っても過言ではない。

したがって、本件訴訟における専門家証人としては、濱証人こそが最もその適格性を備えている人物なのである。

エ 結論

以上述べたとおり、濱証人が本件訴訟における専門家証人としての資質、証人としての適格性を十分に備えており、その証言及び意見書の内容等には高い信用性が認められると言うべきである。

(3) 濱証人の証言等の信用性に対する被告らの主張等について

ア 被告らの主張等

以上のとおり、濱証人の証言等が十分に信用できるものであることは明らかであるが、被告ら若しくは被告側証人（福岡、工藤）から、濱証人の証言や意見書に対する反論や反対尋問の中で、①濱証人は肺がん治療や毒性の専門家ではない、②濱証人は肺がん等の主要な学会に所属していない、③濱証人の意見や分析方法は、専門家の常識やがん治療の実態と乖離しており非科学的である、等の主張や指摘がなされているので、以下この点について被告らの主張に根拠がないことを明らかにしておく。

なお、福岡、工藤らはその意見書において、濱証人の意見に対して種々反論している点については、濱証人の意見書（3）（西甲E 9 3＝東甲G 1 2 3）において詳細に再反論しているので、これを参照されたい。

イ 肺がん治療や毒性の専門家ではないとの主張について

確かに、濱医師は肺がん治療や毒性自体をその専門分野にしているわけではない。

しかしながら、濱証人は、大阪大学医学部を卒業後、内科医としての2年間の研修の後に2年間の病理学の研修をし、その後、前記のとおり日本臨床薬理学会の認定医、研修指導医の資格を得ている（西濱証人第1回主尋問調書＝東甲L 1 0 2 p 1～2）。また、濱証人は、前記のとおり、薬剤の害反応（副作用）にとどまらず医薬品の評価に関しては日本有数の専門家であり、世界的な権威のある医学雑誌からも専門家として認知されており、薬の毒性の分野に関しては、毒性の専門学者以上に専門家の域に達している（西濱証人第1回反対尋問調書＝東甲L 1 0 8 p 1 5）。

また、濱証人は、肺がんの専門医ではないが、肺がんの治療経験は有しているほか、前記のとおり、内科臨床医として肺がん以外のがん治療の経験は豊富であり、白血病については完全治癒例も経験しており、化学療法の知識・経験と治療技術は十分に備えている。

以上より、この点の被告らの指摘は、濱証人の専門家としての資質や証人としての適格性を何ら損なわせるものではない。

ウ 肺がん等の主要な学会に所属していないとの指摘について

被告らは、濱証人に対する反対尋問の中で、濱証人が肺がん等の主要な学会である日本呼吸器学会、日本肺癌学会、日本臨床腫瘍学会、

日本癌治療学会，ASCO，ESMO，IASLCの会員とはなっていない点を指摘している。

しかしながら，濱証人がこれらの学会に所属していないのは，濱証人がこれらの学会の分野のみを専門としているわけではないからに過ぎず，これらの学会に所属していないことをもって，本件における証人としての専門性・適格性に欠けることにはならないことは言うまでもない。

エ 濱証人の意見や分析方法は，専門家の常識やがん治療の実態と乖離しており非科学的であるとの指摘について

被告側証人である福岡，工藤らは，その意見書の中で，濱証人の意見や分析方法等について，「一般的なコンセンサスとは異なる」「非小細胞肺癌に関する臨床実態に反する」「科学的根拠のない独自の理論」などと批判している。

しかしながら，このような被告らの批判は，濱証人の証言等が被告らにとって都合の悪い意見であることから，これを偏った意見であるとか少数意見であるかのように印象づけようとしているに過ぎない。

濱証人の証言や意見書における評価や分析手法は，その内容を見れば分かるとおり，全て医学文献や治験データ，病理学・薬理学の知見等に基づいており，十分に科学的根拠を有するものである。

また，濱証人は，証明が十分でない事項については必ずしも断定的な表現を使っておらず，可能性の指摘や推論であることが分かる表現を用いており，その意味でも上記被告らの批判は当たらない。先に述べたとおり，そもそも，「およそ科学的と言えない」意見の持ち主に対して，世界的権威を有する医学雑誌をはじめ国際的医学雑誌が次々に査読を依頼することはあり得ないのであり，公平かつ中立な立場で科学的根拠に基づいて適切な意見を述べられるからこそ査読の依頼がなされるのである。むしろ，いわゆる専門家と呼ばれる者のほとんどが，製薬企業に依頼されて治験を担当しているため，公平かつ中立な立場で意見を述べられないというのが現状であろう。

結局，福岡，工藤の意見書では，濱証人の意見が治験担当医師の意見や最終的な治験結果等と異なっていることをもって，科学的でないとか医学的根拠がないと述べているに過ぎず，このような批判は，治験担当医の意見を盲信し，治験での結論こそ絶対であるとの誤った前提に立って濱証人を非難しているものに過ぎない。

濱証人が指摘しているとおり，新薬評価に関しては，個別分野の「専門家」と言われる医師の狭い知識に固執し，その範囲でのみ判断する

ことの方がむしろ危険であると言うべきである（西甲E93＝東甲G123 p14～15）。

オ 以上述べてきたとおり、濱証人の証言等の信用性に関する被告らの主張には、いずれも全く根拠がなく、このような被告らの主張によって濱証人の証言等の信用性が揺らぐものでないことは明らかである。

4 福岡正博証人の証言等の信用性の欠如

(1) 利益相反の観点からみた信用性の欠如

書証及び福岡証人の尋問の結果、被告会社から、福岡証人及び同人が理事長を務める西日本胸部腫瘍臨床研究機構（WJTOG）並びに同人の所属する近畿大学医学部附属病院に対して、少なくとも下記の資金提供が行われていたことが明らかとなった（西甲P73＝東L137，西甲P74＝東L140，西甲P80の5～7＝東L138の5～7，西甲O52＝東J22，西甲P82＝東L139，西甲N15～17＝東J13～15，西福岡反対尋問調書＝東丙G58 p3～18）。

- ① 「Journal of Clinical Oncology」2556頁「著者らの潜在的な利益相反についての公表」にアストラゼネカ社からの顧問料の受領の事実が記載。
- ② アストラゼネカからWJTOGへの寄付は、年間2000万円であり、福岡証人がWJTOGの会長に就任した平成16年5月以前（福岡証人は、少なくとも平成12年12月から平成16年5月までは理事）から同額の寄付がなされている（西福岡反対尋問調書＝東丙G58 p6）。

したがって、尋問時点で被告会社からWJTOGへの寄付額の累計は1億円を超えていた。
- ③ アストラゼネカの協賛によるWJTOGの肺癌フォーラムはアストラゼネカが主体になって開催資金を負担して行っている。
- ④ コロラドで開催されたアストラゼネカ社のイレッサに関する研究会に参加
国内での開発前のイレッサに関する研究会は数回あり、福岡証人のほかにWJTOGの他の理事も参加
上記イレッサの研究会の費用（参加者への謝礼、交通費を含む）はアストラゼネカが負担
- ⑤ 近畿大学附属病院による国内第I相試験、国際共同第II相試験（西福岡反対尋問調書＝東丙G58 p10～11）

研究費として1例100万円程度を受領

I相試験は10数例行っており、総額1000万円は超える。

II相試験も10例くらいは行っており、総額1000万円程度。

福岡証人は治験調整医師として、個人の立場で研究会の指導料として1回あたり10万円受領

⑥ コホート内ケースコントロールスタディ（同p12）

研究会の開かれる都度コンサルタント料を受領

⑦ 2002年7月発行のアストラゼネカ社のリーフレットの監修、
2002年7月20日アストラゼネカ主催シンポジウムへの参加並びに内容をまとめたパンフレットの監修、2002年9月12日付「Medical Tribune」へのIDEAL1, IDEAL2の結果の記載により謝礼を受領（同p17～18）

以上の通り、イレッサの開発の関与した福岡証人及び同人が理事乃至理事長を務めたWJTOG並びにイレッサの臨床試験を行った同人の所属する近畿大学附属病院に対し、被告会社より莫大な資金提供がなされていることは明らかである。こうした資金提供を受けてイレッサの開発に関与した福岡証人が、中立的な専門家の立場からイレッサの有効性等に関して証言することが要求されている本件訴訟において証人となることは、およそ適格性を欠いていると言わざるを得ない。したがって、イレッサの有効性について肯定的な評価を行っている同証人の証言部分は信用性を全く欠くと言わなければならない。

(2) 個別症例による有効性評価を行う福岡証人の誤り

福岡証人は「効果のある人は1週間ぐらいで効くと、従来の抗癌剤よりも速いということで、これも一つ、驚いたところであります」「投与して、比較的早期に、腫瘍が著しく消退するというような患者さんのことでありまして、症状もさっと取れていくというような方をスーパーレスポnder、そしてついには消えるというようなことを経験している、そういう人たちをスーパーレスポnderというように、我々呼んでおります」（西福岡証人主尋問調書＝東丙G57号証p46～47）などと証言する。

しかし、症例報告は、後に詳しく述べるとおり、出版バイアス、選択バイアス、観察バイアスなどのバイアスを回避できず、NCI-PDQのサイトにあるガン治療のエビデンスレベルで、最も低いレベルの「非連続のケース」に該当し、臨床経験はもっとも弱い形態の研究

デザインであるとされるのである。

福岡証人自身も、反対尋問においてイレッサの著効例はイレッサの有効性の根拠とはならず、「一つの情報」にすぎないもので、検証されていないことを認めざるを得なかった（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p47）

（3） イレッサを擁護するための非科学的証言

福岡証人は、平成16年11月23日に開催された朝日肺がんフォーラムで「また最近言われているイレッサによる分子標的薬治療も初めての治療法です。これはカナダで行われた試験で、エルロチニブというイレッサと同じ種類の薬を使った人と抗癌剤を含まない偽薬（プラセボ）の人とを比べて、分子標的薬は生存率を向上させるということが初めてわかりました。この結果から非小細胞肺癌の再発した患者さんには分子標的薬、イレッサは標準治療となりました」と発言した。（西甲P75＝東L141）

この発言に関し、反対尋問においてエルロチニブ（タルセバ）について延命効果が証明されたことをもって、イレッサも標準治療となるんだというのが証人お考えかとただしたところ、「ちょっと短絡していることがあるかと思いますが、同じ成分の薬剤の臨床試験を総合的に考えるという点では、僕はまちがっていない」（西福岡反対尋問調書＝東丙G58 p30～31）と言いきった。タルセバとイレッサが異なる化学物質であることを証人自身が認めながら（西福岡反対尋問調書＝東丙G58 p29）、「同じ成分の薬剤」「構造式は非常によく似ている」などという理由で、タルセバについて証明された延命効果がイレッサについても援用できるかのような非科学的な証言を行っており、専門性に疑問を抱かざるを得ない。

（4） イレッサの作用機序に関する誤った言説

福岡証人は、緊急安全性情報発出から1年以上経過した平成15年11月16日に開催された朝日肺がんフォーラム（WJTOG、朝日新聞社が主催、厚労省と大阪府医師会が後援、被告会社が協賛）において、福岡証人自身が作成したプレゼンテーションソフトを利用して、イレッサが「正常細胞には作用しない」と説明していた（西福岡反対尋問調書＝東丙G58 p17）。

しかし、イレッサが正常細胞には作用しないという考え方は明らかに誤っている。イレッサはEGFRを標的分子とする分子標的薬であるが、

標的を一定の分子に絞ったからといって、当該物質が生体に害作用を及ぼさない保証などないのは当たり前である。しかるに、肺癌患者の多数参加するフォーラムで上記のような誤った言説を流布するような福岡証人が、法廷でも科学的な根拠に基づいて証言しているとは到底考えられない。

(5) まとめ

以上のとおり、福岡証人は、被告会社と強い関係があると共に、自らが代表を務めるなどしたWJTOGを通じて被告会社から多額の寄付を受けるなど被告会社、イレッサとは強い利益相反関係にあることは明らかである。

その上、上記のとおり、タルセバで延命効果が認められるとイレッサでも同様の有効性を認めて良いと開き直るなど、およそ科学者とは考えられない考え方を持っていることも明らかとなった。

このように福岡証人は、被告会社との利益相反だけでなく、その科学的専門性の欠如からしても、およそ証人適格すら欠いていると言わざるを得ず、その証言には何らの信用性もないことは明らかである。

5 西條長宏証人の証言等の信用性の欠如

(1) 利益相反の観点から見た信用性の欠如

ア 利益相反の問題

前記のとおり、被告申請証人には、いずれも利益相反の問題が存在しているが、このことは西條証人にもそのままあてはまることである。

西條証人は、被告会社から、少なくとも西甲P96＝東甲L110別紙「贈与等報告書」のとおり、金銭の提供を受けていた（西甲P90及び甲P96＝東甲L109及び甲L110。なお、利益相反にかかる尋問は、原告ら申請にかかる主尋問として行われたものであるが、便宜上「反対尋問調書」と特定する。）。ただし、2002年3月31日以前の文書及び受領額が2万円以下の金額部分については、国立がんセンターが不開示としたため、この範囲での金銭提供の事実是不明である。

上記「贈与等報告書」記載の事実の他、「西條長宏証人とアストラゼネカ社との関係に関する年表」（西甲P89の1及び2＝東甲L116の1及び2）記載のとおり、西條証人と被告会社との間には密接な関係が見られ、被告会社から同証人には対談料・講演料などの名目で金銭提供が行われ、判明しているだけでその合計額は83万円に上る（西

乙E20＝東西條証人反対尋問調書 p 4)。

このように、西條証人に対して、被告会社より金銭提供がされている。その特徴としては、他の証人にも見られる次の内容である。

- ① 被告会社から西條証人への金銭提供がなされたと認められる事実が、イレッサが承認された2002年と翌2003年に集中していること。
- ② イレッサの承認申請がなされた2002年1月以降は、被告会社と関係が切れることなく、常に被告会社の依頼に基づく臨床試験に関与するか、雑誌の編集委員になっているか、講演をするか等、被告会社、特にイレッサと関係がある仕事をしていること（西乙E18＝東乙L10（西條証人意見書）、西乙E20＝東西條証人反対尋問調書 p 14）。

その具体的内容は次のとおりである。

i. Signal (USA) 編集委員

期間：2002年1月～2006年12月

「Signal」は被告会社がスポンサーとなり、EGFRチロシンキナーゼ阻害の役割を積極的に評価して、多くの研究者に周知徹底する目的で刊行された雑誌である（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書 p 6～7）。

ii. V15-31 試験 効果安全性評価委員

試験期間：2002年8月～2003年4月

なお、西條証人は「効果安全性評価委員というのは治験を実施する実態じゃなくて、裁判所と同じで、それがちゃんとやってるかどうかということを厳しく見るような委員会です。」と証言するが（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書 p 15）、西條証人はこれを務める間も、アストラゼネカの講演を引き受けたり、上記iを務めるなどしている。

iii. V15-32 試験 調整委員

試験期間：2003年9月～2006年10月

iv. IPASS 試験 調整委員

試験期間：2006年4月～（証言当時で試験進行中）

- ③ 前記のとおり、2002年3月31日以前の文書及び受領額が2万円以下の金額部分については、国立がんセンターが不開示としたため、この範囲での金銭提供の事実は不明であるが、上記2002年4月以降の被告会社から西條証人への金銭提供の事実からすると、西條証人が以下の臨床試験に効果安全性評価委員として関与してい

た2002年3月31日以前の時期も、被告会社から西條証人へ金銭提供がなされていたと推察される。

i. V15-11 試験

試験期間：1998年8月～2000年5月

ii. V15-21・IDEAL 1 試験

試験期間：2000年10月～2001年5月

iii. V35-21 試験

試験期間：2001年1月～2001年10月

イ イレッサに関する西條証人の従前の発言、その他被告会社との関係
(ア) 薬事法第68条は、承認を受けていない医薬品について、「その名称、製造方法、効能、効果又は性能に関する広告をしてはならない。」と規定する。

ところが西條証人は、2001年11月22日付「Medical Tribune」の被告会社が提供する記事の対談者として参加し、西條証人は、イレッサ（ZD1839）について、次のとおり、副作用が少なく有望な分子標的薬であると発言している（西甲N14＝東甲J12）。

- ・「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」
- ・「ZD1839も副作用が少ないために、このような使い方をされてしまう可能性があることが危惧されます。」
- ・「肺癌においてもZD1839をはじめとする有望な分子標的薬が開発されています」

(イ) また、西條証人は、2002年1月から2006年12月まで雑誌「Signal」の編集委員を務めた（西乙E18＝東乙L10）。同雑誌のスポンサーは、被告会社である。そして、同雑誌は、イレッサなどEGFRチロシンキナーゼ阻害の役割を積極的に評価して、多くの研究者に周知徹底する目的で刊行された雑誌である（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p6～7）。

(ウ) さらに、西條証人は、2002年7月20日、赤坂プリンスホテルで行われた被告会社主催のシンポジウムで講演と司会を務めた。そして、この内容をまとめた冊子（西甲N17＝東甲J15）を西日本裁判被告側証人福岡正博医師と共同で監修した。

同シンポジウムの内容は、イレッサが有効かつ安全な薬であるとして、イレッサを積極的に推奨する内容のものであった（西福岡反

対尋問調書＝東甲L118号証p17～18，西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p8～9）。

(エ) なお西條証人は、証言当時勤務していた国立がんセンターを退官し、現在近畿大学医学部内科学講座 腫瘍内科部門特任教授を務める。近畿大学医学部は同じく被告側の福岡正博証人が在籍していた。

ウ 主尋問で西條証人自身が認める医学薬学的知見に反する証言をしていたこと

(ア) 西條証人が論文で呈示する医学薬学的知見

西條証人は、その論文では、次のとおり、抗ガン剤の第Ⅲ相試験においては延命効果の確認が最も重要であることなど、正しい医学薬学的知見を呈示している。

- ・「第Ⅲ相試験においては、over all survival (OS) あるいは TTP を評価するため、これらに代わるサロゲート・マーカーは考えられず、survival benefit の有無を検討することがもっとも重要である。」(西甲H14＝東甲F52 p87右3行目)
- ・「臨床試験の早い段階でサロゲート・マーカーをもって有効性が示唆されても、最終的には第Ⅲ相試験で延命効果が証明されなければ臨床応用されないことはいうまでもない。」(西甲H14＝東甲F52 p88左8行目)
- ・「endpoint としてはもちろん第一に延命効果である。もし生存期間に差が出ない場合は、無病生存期間(disease free survival), QOL, cost benefit などが検討されることがある。」(西甲F32＝東G58 p24)
- ・「薬剤の承認後、薬の survival benefit の確認のため、independent な phase III study を二つ要求される。これで survival benefit がなければ承認取消となる。」(西甲H13＝東甲F51 p211)
- ・「QOLは延命効果で差を検出しがたい癌腫に対する第Ⅲ相研究での endpoint の1つとして検討されている。QOLの評価には多くの方法が存在しているが、一定の信頼性と妥当性はまだ確立されていない。第Ⅲ相研究の主要評価項目はあくまでも延命効果であり、それを無視したQOLの議論は本末転倒であると思われる。JCOGの研究においても、医療者側が客観的に判断しうるパラメータでないと、経過を追ってみても正確なデータを集めることは困難と示されている。」(西甲F32＝東G58 p27)

(イ) 被告会社との密接な関係などを前提とした主尋問での証言

前述のとおり、西條証人は、被告会社と親密な関係にありイレッサに関して利益相反の問題があった。その他にも、被告会社と密接な関係を有していた。また、イレッサの臨床試験で効果安全性評価委員を務めるなど有力な立場から、承認前に被告会社が提供する対談記事でイレッサに副作用が少なく有用性が認められるかのような発言を行ってきており、いまさらこれを撤回できない立場にあった。

そのため、主尋問においては、西條証人は、上述の西條証人自身の論文で示されている医学薬学的知見に明らかに反する、被告らに有利な証言を行ったものである。

しかし、西條証人自身の呈示する医学薬学的知見を示されて行われた反対尋問では、イレッサについて市販後第Ⅲ相試験において延命効果が示せなければ承認が取り消されるべきであることを認め(西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p113)、イレッサが統計学的には有用性を持っていないことを認めざるをえなかったのである(西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p130)。

エ 小括

被告会社との関係、自身の従来発言の経緯などから、主尋問においては、西條証人は被告らに有利な証言を行ったものであり、その証言に信用性は認められない。

そして、その西條証人をもってしてもイレッサに統計学的に有用性が認められないことを肯定せざるを得なかったものであり、もはやイレッサに有用性が認められないことは明らかである。

(2) 危険性に関する証言の信用性欠如

ア 西條証人の危険性に関する証言についても、次のとおり、信用性が認められない。

イ 西條証人はイレッサの治験の効果安全性評価委員を務めていた。しかし、後述する間質性肺炎発症を否定できない症例について死亡例があったことを見逃していた(西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p20～22, p42～45)。

ウ 西條証人は、「副作用・感染症名」の「生命を脅かす」の意味について、「事象が起こったときに、患者が死の危険にさらされていた」こと、及び、「その事象がもっと重症だったら死に至っていた」という仮定的な意味、の両方を意味する、と証言した(西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p25)。

しかし、正しくは、『生命を脅かす』とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない」（西丙D3＝東丙H3 p1933）。西條証人は、この点を正しく理解していなかった（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p25以下）。

エ 西條証人は、添付文書上、警告の記載をする場合は、治験段階で死亡例が経験されたとき、非常にシリアスな今までに経験のないような毒性が出現し、それが高頻度で出てきたときである、と証言した（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p52～53）。

しかし、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」平成9年4月25日 薬発第607号（西乙D10＝東乙H10）において、警告すべき場合として、「致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は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つて、特に注意を喚起する必要がある場合に記載すること」と定めている。よって、西條証人はこの点についても正しい理解がなく、独自の見解に基づき証言をしていたものである。

オ このように西條証人は、効果安全性評価委員などを務めたにもかかわらず、イレッサに副作用報告などの医学的知見を正しく理解しておらず、そもそも医薬品の副作用情報の評価方法及び副作用情報に対しいかなる対応が取られるかを把握していない。したがって、イレッサの危険性評価、医薬品の危険性情報への対応・処置について、証言する適格性を欠く。

6 工藤翔二証人の証言等の信用性の欠如

(1) 利益相反の観点からみた信用性の欠如

上述したとおり、被告申請証人には、いずれも利益相反の問題が存在しているが、このことは、工藤証人にもそのままあてはまることである。

工藤医師に対する尋問の結果、被告会社から、工藤証人及び同人が所属する日本医科大学に対して、少なくとも下記の資金提供が行われていたことが明らかになった（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p7～9）。

① 被告会社の組織した「イレッサの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家委員会」に専門家委員として参加し、日当などの報酬として1回当たり約10万円、2003年1年間の総額では、100万円を下

らない報酬が支払われている。

- ② 2004年に、被告会社が薬剤性肺障害に関する報告書（西甲H42＝東甲D10）をまとめているが、この報告書の監修、執筆にあたって、約10万円の報酬が支払われている。
- ③ 被告会社は、2004年8月に、イレッサの特別調査の結果について報告書（西丙C2＝東甲D1）をまとめているが、この特別調査にあたって判定委員会が組織され、工藤証人はこの委員会に判定委員長として参加し、これについても、上に述べたと同額の日当などの報酬が支払われている。
- ④ 以上のほかに、工藤証人が当時所属していた日本医科大学の研究室や講座などに、被告会社から年間約100万円の寄付がなされているが、この寄付は同証人が上述した特別調査に加わる前後5、6年位にわたってなされている。

ここで、重要なことは、被告会社から工藤証人が所属していた日本医科大学の研究室や講座に年間100万円程度の寄付が行われるようになったのは、同証人が上述した専門家委員会の委員となったり、特別調査の判定委員長になってからのことであるということである（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p119～120）。

このように被告会社から日当や監修料などの名目で、100万円を下らない報酬を受けとり、またその所属する大学などの研究機関に数百万円の寄付の提供を受けている医師が、中立的な専門家の立場から、イレッサの間質性肺炎当について客観的な評価を行うことが求められている本件訴訟の証人となるのは、明らかに適切ではないというべきであって、イレッサの安全性に関する評価や間質性肺炎について述べる工藤証人の証言は、著しく信用性に欠けるものといわなければならない。

(2) 証人の証言内容からみた信用性の欠如

ア イレッサによる間質性肺炎を知った時期につき事実と反する証言をしたこと

工藤証人は、意見書において、イレッサによる間質性肺炎を知った時期に関して「私自身も、このような分子標的薬が細胞傷害性の抗がん剤と同様に薬剤性肺障害を起こすとは予測しなかったし、市販後にイレッサが薬剤性肺障害を発症することに驚いた次第である。」（西丙E47＝東丙G71p12）と記述していた。そして、東京地裁での反対尋問においては、その具体的な時期について、平成14年10月15日の緊急安全性情報発出の1週間ほど前であると証言した（西乙

E 2 4 = 東工藤証人反対尋問調書 p 6 6)。

しかし、上記の時期以前から、工藤証人が当時主任教授を務めていた日本医科大学附属病院第四内科において、イレッサ投与により間質性肺炎を発症した患者が複数存在していた。その概要は下記のとおりである。

- ① 症例A (西甲E 7 4 = 東甲G 9 5 ・ アブストラクト7) の症例2)
57歳女性。平成14年7月29日よりイレッサの投与を開始し、投与7日後に呼吸困難出現、胸部X線上右肺野に浸潤影を認め、ステロイド薬、抗生剤を投与するも12日目に死亡した。
- ② 症例B (西甲E 7 1 = 東甲G 8 8 ・ アブストラクトP-557の症例1。なお、この症例に関しては反対尋問後に証言の趣旨を確認すべく質問書を送付して証人からの回答を得ている。西甲P 1 7 2 ~ 1 7 5 = 東甲L 2 0 7 ~ 2 1 0)
60歳男性。手術及び術後化学療法が施行され、平成13年10月に再発が確認され、同年10月30日からイレッサの投与が開始された。投与8日目に呼吸困難が出現し、胸部X線上両肺野に広範囲な浸潤影を認め、ステロイド薬など投与するも49日目に死亡した。

これら2つの症例については、その後の剖検により改めてイレッサによる間質性肺炎の発症例であることが確認されているが、上記症状経過から、当然にイレッサによる間質性肺炎発症例と考えるべき症例であり、実際にもそのように想定して対処されていたものである。

なお、工藤証人は原告ら代理人からの質問に対する回答(西甲P 1 7 3 = 東甲L 2 0 8)において、上記症例Bは承認後の再検討でイレッサによる間質性肺炎発症例であると初めて確認されたかのように主張する。しかし、本症例の経過及び本書で指摘する工藤証人の証言の信用性の問題をあわせ勘案すれば、発症当時にイレッサによる間質性肺炎発症例である可能性すら考えなかったということはおよそ事実とは認められないといわなければならない。また、この点をひとまず置くとしても、上記工藤証人の回答では、「イレッサ承認後、症例2(原告代理人注:上記症例A)の肺障害の病理組織型がDADであると診断されたことを受けて、平成14年9月ころから、主治医らにおいてこれまでのイレッサ投与例を収集し、病理医を交えて検討が行われました。」と記述されており、いずれにしても上記証言内容と明らかにこ

となったものとなっている。

以上のとおり、10月15日の緊急安全性情報発出の1週間まで、イレッサが間質性肺炎を引き起こすことが分からなかった旨の工藤証人の証言は事実に反することが明らかである。

イ 上記症例Bのイレッサ投与開始時期に関して、あえて事実に反する証言をしたこと

上記症例Bに関する報告（西甲E71＝東甲G88・P-557の症例1）では、「2001（平成13）年10月再発」に対してイレッサ投与を開始したとされており、当然ながら、再発が確認された上記時期からイレッサの投与が開始された症例と認められる。しかし、同証人は、東京地裁での反対尋問に対して、投与開始時期は承認販売開始後の平成14年7月頃であったかのような曖昧な証言に終始した（西乙E24＝東京地裁における工藤証人反対尋問調書p69～71）。

上記証言によれば、再発の確認からイレッサ投与の開始まで9ヶ月間も経過していたことになり、その証言内容は極めて不自然であった。そのため、尋問期日後に原告代理人が質問書を送付した結果、証人より、症例Bのイレッサ投与開始日は平成13年10月30日であり、証言を訂正する旨の回答を得た。また、症例Bについては、後に工藤証人らにより論文が発表されていたことも併せて判明した（以上、西甲P172～175＝東甲L207～210）。

このようなことを考えれば、工藤証人は、症例Bについて、再発から程なくイレッサの投与を開始したことは、反対尋問の時点で当然に認識していたはずである。少なくとも、市販前に英国アストラゼネカ社に登録してEAPでイレッサを使用した患者か、市販後に使用した患者かということまで間違えるということはあるはずである。こうしたことから、工藤証人は、イレッサの危険性を承認前には知らなかったという上記証言にあわせるために、あえて事実に反する証言をしたものというべきである。

ウ 承認前の国内使用患者数を知っていながら、それをあえて無視して安全性について証言したこと

工藤証人は、東京地裁での主尋問に対し、承認前のイレッサのEAP使用患者がトータルすると1万例を超えていたことに言及し、EAPの副作用報告数から頻度を出すことに関して、「余りEAPを本当に尊重してやった場合には、むしろ発生頻度は非常に低いという、過小

評価になっちゃう可能性があります、イレッサの場合。」と証言した（西E23＝東京地裁における工藤証人主尋問調書p36～37）。

この点、日本国内でみると、承認までにEAPで使用していた患者数は296人と極めて少数にとどまっていた（西甲O8，O58＝東甲K53，K55）。少数の使用患者から複数の副作用報告があったことは極めて重大な事態であって、この使用患者数を前提に頻度を出すとイレッサの危険性が過小評価になるなどということは全く成り立たない議論である。

ところが、反対尋問の結果、同証人は、このように国内での使用患者数が極めて少数にとどまることを認識したうえで、あえてその点には触れず、上記のような証言を行っていたことが判明した（西乙E24＝東京地裁における工藤証人反対尋問調書p92～95）。

このような証言は、イレッサに関する諸情報を適切に総合考慮し、専門家として中立的な立場から意見を述べるという姿勢にはほど遠く、都合の悪い事実をあえて無視して、被告らの主張に沿った証言をするという証人の証言態度の不当性は否定すべくもないといわなければならない。

エ 工藤証人は、イレッサの副作用である間質性肺炎による死亡の危険性を過少評価するという誤りを犯していること

工藤証人は、イレッサの承認当時のデータについて、国内治験133例中3例の間質性肺炎の副作用報告症例はあるが、死亡例はないとしている。しかし、拡大治験プログラム、すなわちEAP症例で、イレッサとの関連性が否定できない死亡例が2例存在しており、そのうち1例が国内発症例であることが判明している（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p83～88）。このように、イレッサ承認時のデータとして、間質性肺炎による副作用死亡例のあることが判明しているにもかかわらず、同証人は意見書（西乙E17＝東乙L1）や主尋問での証言のなかで、意図的にこれを否定し、あるいはEAP症例であることから、エビデンスレベルが低いとして、間質性肺炎による死亡の危険性を軽視しようとしている。

しかし、副作用などの安全性情報については、臨床試験での症例報告とEAPでの副作用症例とでその取扱いを異にする理由がないことは明らかであるから、EAP症例であることをもって、イレッサの安全性評価にあたって、これを軽視することは許されないとわなければならない（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p79～80）。

オ イレッサによる副作用死の危険性を意図的に過少評価していること
同証人は、イレッサについて、コホート内ケースコントロールスタ
ディの結果報告書（西甲C 4＝東甲D 7）をもとにして、イレッサ投
与例における治療関連死亡率を1.6%（西乙E 17＝東乙L 1, p
25）とし、これをもとにして証言を行っている。しかし、原告らの
反対尋問の結果、イレッサ投与例での治療関連死については、約2%
とするのが正しいと認めるに至った（工藤証人反対尋問調書＝東乙L
17 p 46～50）。

イレッサのコホート内ケースコントロールスタディについては、証
人自身が臨床試験調整医師として関与しているのであるから、イレッ
サ投与例での治療関連死について、上述のとおり不正確な数値を前提
として証言を行っていることは、イレッサの副作用死の危険性を意図
的に過少評価しているものといわざるをえない。

(3) まとめ

このように、被告会社との利益相反、強い関係があり、また、イレッ
サの副作用である間質性肺炎の発症とそれによる死亡の危険性を過少評
価している工藤証人の証言は明らかに信用性を欠くものである。

7 光富徹哉証人の証言等の信用性の欠如

(1) 利益相反の観点からみた証人の信用性

さきに述べたとおり、被告申請証人には、いずれも利益相反の問題が
存在しているが、このことは、光富証人にもそのままあてはまること
である。

光富医師に対する尋問及びそれに先立つ調査の結果、被告会社から、
光富証人及び同人が所属する愛知県がんセンターに対して、少なくとも
下記の資金提供が行われていたことが明らかになった（西甲P 83の1
～5＝東甲L 173の1～5, 西甲P 84の1～2＝東甲L 174の1
～2, 西光富証人反対尋問調書＝東乙L 24 p 6～9）。

① 愛知県がんセンターに対して、臨床試験にかかる受託研究費として
合計2573万5,500円が支払われている。光富証人は、いずれ
の試験においても、研究実施責任医師ないし治験責任医師として関与
している。

i 術後補助療法の見直し（受託研究費 12,184,200円）

受託研究期間：2002年8月1日から2003年3月31日ま

で

ii 同上（受託研究費 2,381,400円）

受託研究期間：2003年4月1日から2004年3月31日

iii 特別調査（受託研究費 1,467,900円）

受託研究期間：2003年7月1日から2004年3月31日まで

で

iv 第Ⅲ相市販後臨床試験（V15-32試験，2症例）

（受託研究費 1,827,000円）

受託研究期間：2005年2月16日から同年3月31日まで

v 同上（同上，10症例）（受託研究費 7,875,000円）

受託研究期間：05年4月1日から2006年3月31日まで

② 証人は、2005年4月に、ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジーに「手術後に非小細胞肺癌を再発した患者のデフィチンブ治療による生存期間の延長を、上皮増殖因子受容体遺伝子の変異から予測する」との報告を掲載したが、その末尾に「起こりうる利害の衝突に関する著者の情報開示」として、被告会社から謝礼金を受け取っていることを認めている。ここにいう謝礼金には、上述した受託研究費が含まれないことから（西甲D22＝東甲L127，西光証人反対尋問調書＝東乙L24p127～128），証人が受託研究費の外に、被告会社から謝礼金を受領していることは明らかである。

③ 証人は、特定非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構（WJTOG）が2000年12月に設立されたときから理事に就任しているが、WJTOGの平成17年度事業報告書によれば、証人が「EGFR遺伝子変異を有する術後再発非小細胞肺癌に対するデフィチンブvsプラチナベース化学療法第三相試験」のプロトコールの提案者となっており（西甲P80の6），この試験の研究責任者を相当している（西光証人反対尋問調書＝東乙L24p15）。

福岡正博証人によれば、同証人がWJTOGの会長に就任した平成17年以降、被告会社とその子会社から年間約2000万円の寄付を受けており、これは会長就任前と変わっていないとされている（西福岡反対尋問調書＝東丙G58p5～6）。

このように、光証人及び同証人が所属する研究機関に対して、被告会社より莫大な資金が提供されていることが明らかであり、こうした多額の資金提供を受けている医師が、中立的な専門家の立場からイレッサの有効性等に関して証言をすることが要求されている本件訴訟で証人と

なることは、およそ適格性を欠いているといわざるをえず、イレッサの有効性について肯定的な評価を行っている同証人の証言には信用性は全くないといわなければならない。

(2) 光富証人の証言内容からみた信用性

ア 光富証人は、イレッサの安全性の評価に関して、イレッサによる間質性肺炎の発症とそれによる副作用死について、正確な認識を欠いたままに証言している。このことは、同証人作成の意見書のなかで、「幸いにも当診療科では、ゲフィチニブ投与患者に市販直後には間質性肺炎による死亡例はみられなかったが、全国で新薬を心待ちにしていた多数の患者に投与が開始されたこともあり、2002年の秋から冬にかけて全国的に間質性肺炎の発症とそれによる副作用死が多く報告された。少なくとも市販直後においては、ゲフィチニブは、しばしば劇的な効果をもたらし、骨髄抑制の副作用がなく、医師や患者の双方にとって負担の少ない薬との印象があったのは事実であろう。」(西乙E11＝東乙L13 p17)と述べていることに如実にしめされている。しかし、イレッサは、市販直後から、間質性肺炎による副作用死が相次いだところはすでに述べたとおりであるから、この点で、証人はイレッサによる間質性肺炎の発症とそれによる副作用死について正確な認識を欠いていることは明らかである。

イ しかも、光富証人は「ゲフィチニブは特定の生物学的背景（とくにEGFR変異をもつ患者）に有効であると考えられる。」(西乙E11＝東乙L13 p17)と述べているにもかかわらず、その一方でイレッサの投与をEGFR変異をもつ患者に限定せず、変異のない患者に投与することも認めるなど、矛盾した証言を平気で行っている。

そして最終的には、「臨床試験のエビデンスには乏しいとしても、私を含む多くの肺がんの臨床医の実感として、ゲフィチニブ導入以来、その奏効の可能性の高い腺がんの予後が改善しているというのが実感である。」と述べて(西乙E11＝東乙L13 p19)、イレッサの有効性を示す科学的根拠がないことを自認しつつ、「臨床医の実感」などというおよそ非科学的な根拠を持ち出して、イレッサの有効性を強弁するという態度に終始している。

したがって、こうした強弁をあえて行う光富証人の証言には、およそ信用性がないことは明らかである。

ウ さらに同証人は、イレッサの承認条件である日本でのドタキセルとの比較試験、いわゆるV15-32試験において、延命効果が証明できなかったのではないかとの原告ら代理人の質問に対して、「できたともできないともいえない」と意味不明の証言をし、また上記比較試験で、延命効果が証明できなかったイレッサについて、承認が取り消されるべきでないかとの質問に対しても、海外でのINTERESTの結果などを持ち出して、必ずしもそうはならないと述べるなど（西光富証人反対尋問調書＝東乙L24 p46～47）、あくまでもイレッサを擁護しようという不当な証言態度に終始している。

そこで原告ら代理人が、イレッサについて第Ⅲ相試験でどういう結果が出れば、承認取消になるかと質問したところ、証人は「日本でやった試験で、ベスト・サポーターティブ・ケアに負けるとか、そういうことがあったなら、全く意味がないということになるかもしれません。」と答え、ここでいう負けるという意味について、「統計解析した結果、有意にプラセボ群のベスト・サポーターティブ・ケア群のほうが生存期間が長いということが統計学的に証明されると、そういうことですか。」とたずねたところ、「ベスト・サポーターティブ・ケアに勝てない場合も、そちらに考慮されていいかもしれません。」（西光富証人反対尋問調書＝東乙L24 p104～105）と証言している。この点に関して、被告会社代理人が、この証言の趣旨について、「それはプラセボに対して、有意差をもって延命効果を証明できなかったということなんでしょうか。」とたずねたところ、同証人は、そうではないと断ってこれを否定し、「要するに、全く明らかに負けていれば、ベスト・サポーターティブ・ケアに対して有意に生存が短縮しているというようなことがあれば、もちろん、薬としての存在価値はないと思います・・・」と証言して、プラセボに対して、有意差をもって延命効果を証明できなくしてもよく、要するにプラセボと同等なら取り消す必要はないと結論づけている（西光富証人反対尋問調書＝東乙L p114）。

しかし、偽薬であるプラセボや無治療、緩和療法群と生存期間が同等ということであれば、被験薬に生存期間のベネフィットすなわち延命効果がないということにほかならず、それはもはやいかなる意味でも肺がんの治療薬とはいえないことは明らかである。それでもなおかつ取消す必要がないと強弁する光富証人の証言は、専門家として客観的公平な立場から意見を述べるという姿勢を完全に放棄したものといわなければならない。

(3) まとめ

以上のとおり、光富証人もまた、被告会社との間に強い利害関係、利益相反関係を持っていたのみならず、プラセボ・無治療群に対して「同等」であれば良いなどと極めて非科学的な証言を何らの疑いもなく行うなど、その専門性、見識は目を疑うばかりであって、およそその証言に信用性を認めることなどできないことは明らかである。

8 坪井正博証人の証言等の信用性の欠如

(1) 利益相反の観点からみた証言等の信用性の欠如

ア 坪井証人に対する尋問及びそれに先立つ調査の結果、被告会社から、坪井証人及び同人が所属する東京医科大学病院外科第一講座に対し、少なくとも下記の資金提供が行われていたことが明らかになった（西甲P 1 1 5～1 2 1＝東甲L 1 4 7～1 5 3，西丙E 4 9の1＝東坪井証人反対尋問調書p 1～1 2。なお、利益相反にかかる尋問は、反対尋問期日において原告ら申請にかかる主尋問として行われたものであるが、「反対尋問調書」として特定する。）。

① 坪井証人個人に対する講演料や技術指導料として、証言当時までに合計500万円以上が支払われていた（西丙E 4 9の1＝反対尋問調書p 6）。その内訳は下記のとおりである。

2001年から2007年まで、毎年数十万円

2002年及び2003年は、それぞれ年間100万円以上

② 東京医科大学病院外科第一講座に対する奨学寄付金として、下記の支払いがなされた。

2002年に500万円（研究テーマ：原発性肺癌における組織分化・細胞増殖・予後などに関連する蛋白をプロテオーム解析の手法を用い固定しその蛋白の診断・治療への応用）

2003年に500万円（研究テーマ：肺癌の診断・治療に関する研究）

③ 東京医科大学病院外科第一講座に対して、臨床試験にかかる受託研究費として合計2148万7500円が支払われた。坪井証人は、いずれの試験においても、施設の治験責任医師ないし製造販売後臨床試験責任医師として関与した。具体的な試験内容は下記のとおりである。

i V 1 5 - 3 1 試験（術後補助療法）

試験期間：2002年8月から2003年4月まで（中止）

ii V 1 5 - 3 2 試験

試験期間：2003年9月から2006年10月まで

iii V15-33試験（ケースコントロールスタディ）

試験期間：2003年11月から2006年10月まで

iv IPASS試験

試験期間：2006年4月から（証言当時で試験進行中）

イ このように、坪井証人及び同人の所属機関に対して、被告会社より莫大な資金が提供されているのである。そして、その特徴としては下記のような点が認められる。

① イレッサの承認申請の直前から資金提供が開始され、承認された2002年、2003年に提供額が大幅に増大していること。

② イレッサ承認直後の2年間に限って、年間500万円という多額の奨学寄付金が支払われたこと。研究テーマからみても、2年間に限って多額の寄付を行うことに合理的な理由が全く認められないこと。

③ 承認以前のイレッサの臨床試験には全く関与していなかったにもかかわらず、承認後になると、承認条件であったV15-32試験を含めてイレッサの重要な試験に関与するようになったこと。

このように、被告会社から多額の資金提供を受けている坪井証人は、中立的な専門家の立場からイレッサの有効性等について証言することが求められる本件訴訟の証人としての適格性を明らかに欠くものである。

ウ 更に、坪井証人は、上述のとおり、イレッサの承認後に幾つもの臨床試験に関与するようになった一方で、後述のとおり、イレッサ以外に抗がん剤を初めとする医薬品評価の研究実績はほとんど認められない。イレッサの有効性、有用性が否定されれば、自らの研究実績にも多大な影響を受けるという密接な利害関係が認められるのであって、そのような者がイレッサの有効性、有用性に関して中立的な視点から証言することは期待できない。この点においても、坪井証人は、本件訴訟の中立的立場の証人としての適格性を全く欠いているのである。

(2) その他の観点

ア 医薬品評価の研究実績がほとんどないこと

坪井証人の意見書（西丙E50の1＝東丙G51の1）ないし証言を総合してみても、坪井証人は、呼吸器の悪性腫瘍などの手術を中心とした外科医としての経験を有しているものの、抗がん剤を初めとする医薬品評価の研究や専門性はほとんど認められない。この点におい

て、医師としての専門性を有する他に、臨床薬理学や薬剤疫学など医薬品評価に関する研究実績を豊富に有する原告側証人らとは全く異なる。

この点に関して、坪井証人の意見書においては、主な研究内容としてわずか2件の論文が掲示されているのみである。しかも、そのうちイレッサの術後補助療法について行われた第3相試験に関する論文についてみると、これはイレッサの市販後に開始され、高い危険性が明らかとなって間もなく中止となった上記V15-31試験に過ぎない。

以上より、坪井証人は、そもそもイレッサの科学的な有効性や安全性等が争点となっている本件訴訟における専門家証人として証言するにふさわしい専門性を有している者とは言い難い。

イ 基本的な証言のスタンスの問題性

本件訴訟の争点は、イレッサの抗がん剤としての有効性等であるところ、有効性は第3相大規模比較臨床試験によって証明されなければならないが、個別奏効例なるものによって抗がん剤としての有効性を評価し得ないことは確立した医学的知見であり、この点は被告ら申請証人らも否定し得ないことであった。

ところが、坪井証人は、意見書においてイレッサの奏効例として3例を紹介し、主尋問においてもそれらの症例についての詳細な証言をした。

これに対し、原告代理人が、個別奏効例によってイレッサの薬剤としての有効性が証明されるものではないことを確認し、更に上記3例の中に、延命効果の証明に失敗したV1532試験に参加した患者が含まれていることについて質問をしたところ、上記3例の症例をもって医薬品の承認の根拠としての有効性にはならないということは認めたい（西丙E49の1＝反対尋問調書p56）、下記のような証言をした。

「有効例もありますよということを私が裁判長にお伝えする、患者さんの代弁者として一例を御紹介したということです。ですので、臨床試験の結果を私は今回議論するためにここに出て来たわけではありません。（中略）臨床試験そのものについて議論するのであれば、それはまた違う場で議論していただいたらいいんじゃないかと思います。」（反対尋問調書p62）

「ここに出てきたのは、死亡例がある一方で有効性のある患者さんもいらっしゃるということを、このお薬の評価として裁判長に分かっていただきたいということで御紹介しました。」（反対尋問調

書 p 63)

このように、坪井証人は、イレッサの科学的有効性、有用性についての専門的意見を述べるのではないというスタンスを明確にしている。個別症例によりイレッサの抗がん剤としての有効性を評価し得ないことを分かったうえで、あえて、自らを「患者さんの代弁者」などと表現して本証言を行ったものであった。

この点だけからも、坪井証人は、本件訴訟における専門家証人としての適格性を完全に欠くというべきである。

ウ 証言の非科学性

上記のようなスタンスからの必然として、坪井証人の証言は、確立した医学的、薬学的知見に反する極めて非科学的な内容であった。

特に、イレッサの日本人患者に対する延命効果が証明されていないことは、被告申請にかかる西條長宏証人ですら否定し得なかった客観的事実であるところ、坪井証人は「実臨床での実感」というものまでも含めてイレッサの延命効果を肯定する証言を行った。すなわち、主尋問においては、

「私たちは I S E L とか I D E A L とか、実臨床の中で、患者さんが実際に長期生存されているなどというのを実感しているので、それとトータルに合わせると、延命効果はあるだろうというのが私の考えです。」(西丙 E 48 の 1 = 東坪井主尋問調書 p 29)

と証言した。

これに対して、反対尋問において、イレッサの各 3 相試験の失敗について質問したところ、総合評価すべきという証言を繰り返した結果、

「いや、分子標的の同じような系統のお薬を総合評価にすればいいというのは、私の考えです。」(西丙 E 49 の 1 = 反対尋問調書 p 110)

として、もはやイレッサ以外の薬との総合評価でもいいなどという非科学的な私見を述べるに至った。

(3) 結論

以上のとおり、坪井証人は利益相反の点から中立的な証言をなし得ない者と認められるうえ、その経歴や証言内容をふまえれば、本件訴訟の専門家証人としての適格性は完全に欠如しており、その証言内容に信用性は全く認められない。

9 平山佳伸証人の証言等の信用性の欠如

(1) 平山証人の経歴に由来する信用性の欠如

平山証人は、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第一部長として、イレッサ承認審査を取り仕切った人物である。その後、平成15年8月には厚生労働省医薬品安全対策課長の職に就き、自らが承認して市場に置いたともいえるイレッサについて、市販後はその安全性を監視する職務を担当することになった。つまり、いわば有効で安全であるとして承認した人物が、市販後にその薬剤の有効性、安全性をチェックする立場に立つという極めてお手盛りな判断が入りやすい職務を担当していたことになる。

このような経歴のものが行った本法廷での証言は、イレッサの承認手続を擁護し、有効性、安全性に問題がないとの見解を示すことは容易に推測されるのであり、その証言の信用性は、著しく低いと言わざるを得ない。

なお、平山証人は証言当時大阪市立大学大学院の教授の職にあり、あたかも公正中立な学者証人との肩書きであった。しかし、証言の後、遅くとも平成21年10月には独立行政法人医薬品医療機器総合機構（もとの医療機器審査センター）の上席審議役の職に戻っており、医薬品承認の業務に従事している。

(2) 平山証人の医薬品の安全性に対する姿勢にみられる証言の信用性の欠如

医薬品の安全性については、危険性の疑いがある段階で十全な対処がなされなければならない。平山証人も一般論として副作用の発生可能性や発現するかもしれない頻度などについては広くとらえていくのが医薬品の承認審査にあたっての基本的な考え方であることを認めている（西・平山反対尋問調書＝東甲L198p79）。

ところが、平山証人は、審査センターでは副作用報告書に間質性肺炎という副作用名を付したものについてのみ議論をしたと証言する。すなわち、肺浸潤や呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群という記載があっても、間質性肺炎発症例としては取り扱わなかったと証言する（西・平山反対尋問調書＝東甲L198p64～65）。その理由として、副作用名だけで間質性肺炎の発症例として取り扱うか否かを区分する審査方法が「かなり効率よく審査ができる」（西・平山反対尋問調書＝東甲L198p65）ので、正しい方法であったと証言する。

しかし、肺浸潤は広い意味での肺疾患概念であり、呼吸困難とか急性呼吸窮迫症候群という傷病名が付されている場合には、詳しく臨床経過

を見ていけば、間質性肺炎の発症例であると判断できる症例もありえる。

平山証人が、法廷で証言したような考え方で審査を行っていたとすれば、医薬品の安全性審査についての基本姿勢をないがしろにした杜撰な審査方法がとられたとのそしりを免れないものである。また、仮に、肺浸潤や呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群などの副作用名を見落としていたことを法廷で隠蔽するためにこのような証言をしたとするならば、平山証人の信用性は根本的に疑わざるを得ない。

(3) 平山証人の審査過程での姿勢に見られる信用性の欠如

平山証人は、イレッサの安全性審査について、間質性肺炎に重大な関心を払っていたことを認めている（西・平山反対尋問調書＝東甲L198p97）。

しかるに、平成14年5月24日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第2部会では、事務局からの安全性についての説明では、「主な副作用は発疹、下痢、痒症、皮膚乾燥等でありましたが適切な処置を施すことで対応可能であると判断致しました」との報告がなされ、主に皮膚障害についての議論がなされたにすぎない。

この審議において、堀内委員が「EGFレセプターが発現しているいろいろな組織で、もっといろいろなことが起こっているはずではないか」と思います。ところが、副作用については重篤な副作用が起こっていない、これ自体もよくわからないと思います」と疑問を呈していたが、それでもなお事務局からは、間質性肺炎についての報告は一切なされず、結局「間質性肺炎」という言葉が一度も出ず、何ら話題に上ることなく、審議会は終わったしまった（西乙B6＝東乙B6p22～33）。

平成14年6月12日に開催された薬事・食品衛生審議会薬事部会でも、事務局から安全性に関し上記医薬品第2部会と同様の報告がなされ、上田委員から不整脈についての指摘があったほか、事務局から角膜に対する毒性について長期投与した場合の安全性が確認できていないことが報告されたに止まり、間質性肺炎についてはここでも一切議論の俎上に登らなかった（西乙B7＝東乙B7p1～8）。

平山証人はイレッサ承認審査の事務方の責任者であるが、以上の通り、意図的にイレッサの重篤な副作用である間質性肺炎について、審議会で議論されることを避けた言われてもやむを得ない態度に終始していたのである。

審査過程でこのような偏った姿勢で審査にあたっていた人物の証言は全く信用できない。

(4) 平山証人の審査手続擁護の態度に見られる信用性の欠如

平山証人は、市販後臨床試験の基本計画書（平成18年7月6日付被告会社再求釈明申立に対する回答書）にはドセタキセル及びシスプラチンとの併用療法における試験について、試験の方法、試験の対象患者、症例数、症例数の設定根拠については何ら記載がないことについて、「プロトコルの骨子については審査チームの方で確認しております」と証言した（西・平山反対尋問調書＝東甲L198p30）。さらに、審査センターが確認したというのはV1532試験のプロトコルではないのかとの質問に対しても、かたくなに通常の審査過程では、プロトコルなり骨子なりを提出させているので、上記の実施予定であったドセタキセル及びシスプラチンとの併用療法における試験についてもプロトコルの骨子を確認したと言い張った。

しかし、被告会社が上記試験のプロトコルの骨子についての書面を審査チームへ提出していないことは争いのない事実である。そのことを確認せずに証言に立ち、その場で少しでも承認審査擁護につながる観点からの証言を行おうとする姿勢の証人であり、その証言は信用性に欠ける。

(5) 平山証人のイレッサ被害のとらえ方に見られる信用性の欠如

平山証人は、テレビの報道番組の中で、記者から抗癌剤イレッサの副作用被害について教訓はあるかとの質問に対し、厚生労働省として学ぶべき教訓は何もないと答えている（西甲P113の1＝東甲L5）。平山の証言は、イレッサの副作用による死亡者が800人を超えるという大被害が発生したにもかかわらず、学ぶべき教訓は何もないという考え方の人物の証言であることを裁判所としても銘記されたい。

10 結論

以上のとおり、原告ら申請証人は、いずれも薬剤疫学等、医薬品評価、医薬品に対するレギュラトリー・サイエンス（規制の意思決定の科学）についての専門家であり、そうした永年の経験と実績を持つ証人である。また、イレッサについても、早くからその問題性を認識し、検討を加えてきた人物らである。

これに対し、被告ら申請証人は、肺ガン、呼吸器疾患の「専門家」であるとはいっても、いずれも被告会社との利益相反、強い関係を持っており、それ自体として証人としての適格性には大きな疑問を持つ者らである。の

みならず、その証言内容をも、およそ専門家としての資質を疑う証言が繰り返されていると言わざるを得ず、このような利益相反、専門性の欠如からして、その証言には信用性を認めることはできない。

本件で問題となっているのは、イレッサという医薬品の有効性、安全性の評価とそれに基づく規制の意思決定の当否なのであり、レギュラトリー・サイエンスの専門家である原告ら証人の証言こそが、イレッサについての規制の意思決定の欠如を最も正しく指摘していることは明らかである。

第2章 イレッサの有用性評価

第1節 イレッサの市販前の有効性評価

第1 臨床試験の評価方法に関する原則（プロトコールの重要性，真のエンドポイント）

1 はじめに

第1章で見たとおり，医薬品の有効性は科学的に証明された場合にのみ認められるのが原則であり，科学的な証明がなされない限り，当該医薬品は無効であると評価されなければならない。そして，科学的な証明は，適正にデザインされた臨床試験の結果によらなければならない。

各相における臨床試験の結果の解釈にあたっては様々なバイアスが混入する危険が高く，試験デザインに関する適切な理解がないと有効性を過大評価してしまうことにつながる。臨床試験の適正なデザインについては，長年にわたる試行錯誤と議論を経て確立した原則が数多く存在し，これらは一般指針（西乙D 2 7=東乙H 1 8），統計的原則（西甲P 1 5=東甲H 3）等に規定されている。例えば，「探索」と「検証」の区別（原告準備書面西 1 5 = 東 2 9 参照）は，こうした基本的知識の一つに属するものである。

この外，承認当時のイレッサの有効性の評価にあたって特に重視すべき点として，当該試験のプロトコールに照らした解析の重要性と，エンドポイントの選択に関する原則が挙げられる。以下，本項においては，この二点について詳説することとする。被告らは，イレッサの有効性を強調するためか，これらの基本原則を無視した非科学的な主張を展開しており，全く信用できないことをここに付言しておく。

2 プロトコールに照らした解析の重要性

（1）医薬品一般についての原則： 評価基準を事前に明示することの重要性

個別の臨床試験において，第一義的な評価基準として重視されるべきは，事前に，試験計画書（プロトコール）において設定されていた有効性の検定方法である。それ以外の事後的な統計解析や解釈などは，信用

性が低いものとして評価されなければならない。

一般指針（西乙D 2 7＝東乙H 1 8 p 1 4 頁）では、

反応変数は、試験開始前に規定され、観察及び定量化の方法を具体的に示すものでなければならない。…エンドポイントとその解析方法は、治験実施計画書（注： プロトコールと同義）に予め定めておかなければならない。

とされ、統計的原則（西甲P 1 5＝東甲H 3 p 2 3）では、「5.1 解析の事前明記」という項目がわざわざ設けられて、

臨床試験の計画立案の際、データの最終統計解析の主要な特徴は、治験実施計画書の統計の部に記述すべきである。

主要変数の主要な解析は、その裏付けとして行う主要変数又は副次変数の解析とは明確に区別すべきである。治験実施計画書…には、主要変数及び副次変数以外のデータをどのように要約し報告するかについての概要も記述すべきである。（p 2 8）

主要変数に重要な影響を及ぼすと予想される共変量と要因は、試験開始前に議論して確認しておくべきであり、…それらを解析でどう取り扱うかを考慮すべきである。（p 2 9）

とされる。例えば、イレッサ I D E A L I プロトコールにおける「奏効率の 9 5 % 信頼区間の下限が 5 % を上回っていた場合、真の奏効率は 5 % 以上であると結論づける。」（西丙C 1＝東丙D 1 p 4 6 2・表トー6 6）といった記載がこれにあたる。

このように各種指針が、くどいほどに、プロトコールに評価方法を事前に明記することを要求するのは、試験において芳しくない結果となってしまった場合に、臨床試験の報告者が後付けで医学的・薬学的にもっともらしい理由をつけて有効性を過大に報告することを防止するためである。臨床試験の結果については、製薬企業の莫大な経済的利害が影響を受けるものであるのはもちろんのこと、試験実施者の研究者としての名誉欲、もしくは患者を救いたい心情から、事後的に過大に評価してしまう過ちが繰り返されてきた。純粋な悪意に基づくもののみならず、報告者も意識せず肯定的に評価してしまう心理も指摘されてきたところである。そして、ひとたび報告が行われてしまうと、専門家であってもごまかしやバイアスを見抜くのは困難である。

このため、試験の評価基準については、試験実施に入る前の段階で、有効性の明確な判定基準とその設定根拠をプロトコールに明記して周知

のものとし、事後的な評価によるバイアスの混入を未然に防ごうとされてきた。こうした原則は、国際的に了解され、我が国の運用にもなっているところである。

(2) 抗がん剤についても上記原則が前提となっていること

また、この原則は、抗がん剤を念頭においた旧ガイドライン（西乙D 7＝東乙H 7）においても当然の前提とされている。例えば、対象疾患、症例の設定という試験前の段階で「目標とする期待有効率」を定め、「腫瘍の種類、対象となる患者の状況によって（20％とは）異なる…場合にはその設定根拠を明確にする」（7枚目）、「目標とする期待有効率は既治療薬との関連（交差耐性など）を考慮して慎重に定め」る（8枚目）とされている（西甲D 3 5＝東甲H 1 9 p 8 2の「A 3 0」、p 8 3の「A 3 5」も同旨。）。抗がん剤試験についても、バイアスの混入を排除すべき要請は一般の治療薬と全く変わるところはなく、この原則は厳格に遵守されるべきものである。

イレッサの有効性を肯定する被告らの主張や、被告側証人の証言は、こうした原則に明らかに反している。例えば、IDEAL各試験などでは、主たる解析で有効性の立証に失敗したとみるや、後付け的に、プロトコールにはなかった基準や比較対象を再設定することにより、イレッサの有効性を肯定的に捉えようと画策したり、その他の試験でもサブグループ解析の結果を強調したりする姿勢には、大きな問題があると言わざるを得ない。これらの点については、後述する。

3 医薬品承認においては「真のエンドポイント」による検証が要求され、抗がん剤の真のエンドポイントは延命効果である。

(1) 一般的な医薬品承認における、エンドポイントについての原則

ア 医薬品承認において要求される真のエンドポイントについて

わが国においては、第Ⅲ相試験において有効性が「検証」されて、はじめて医薬品承認が与えられる制度設計となっているところ、この有効性確認の対象としては真のエンドポイントを用いなければならない。これは、被告国も認める重要な準則であり、客観的・科学的見地から国際的にも採用されている準則である（被告国準備書面西10＝東12 p 1 2 3以下）。以下、若干の整理を行う。

エンドポイントとは、研究の目的ないしは指標と意味で用いられる用語である。抗がん剤の評価でいえば、生存期間、奏効率などの測定

尺度がこれにあたる。(被告書面における「評価項目」「(トゥルー、代替)エンドポイント」、ICH関連通達(西乙D27=東乙H18、西甲P15=東甲H3など)における、「(主要、副次)変数」「(主要、副次)評価項目」といった用語も、エンドポイントとほぼ同義である。)

そして、真のエンドポイントとは、患者がどのように感じ、機能し、生存しているかを直接測定する臨床的に意味のあるエンドポイント(西甲F30=東G56)であり、「患者の最終的な治療上の利益に直接関係する指標を評価する項目」(被告国準備書面西10=東12p125参照)と言い換えることもできる。ここにいう「臨床的」「臨床上の」もしくは「治療上の」(利益)という用語は、単なる「生物学的」な反応と対比される概念となる。医学文献等においては、こうした区別を混同しないように、意識的に表現が使い分けられているのが通常である。例えば、RECIST基準ガイドライン(西甲G7=東甲L47)の、「(奏効率により示される)「効果」は治療による利益を必ずしも意味するわけではなく、むしろ、試験薬剤がある程度の生物学的な抗腫瘍活性を有することを意味するものである。」といった記載などは、こうした区別を示す典型的な用例である(p5左段)。

この記載に見られるとおり、ある被験薬に生物学的反応(例:奏効率など)が確認されても、真のエンドポイントにおける利益(例:生存利益)が得られる確証はない。このため、医薬品承認における有効性の根拠としては、厳格に真のエンドポイントによる確認が要求されるのである。

この点については、以下のとおり、各種通達にも明らかにされている。

(統計的原則、西甲P15=東甲H3、4頁)

承認に関わる主張の裏付けとなる確固たる証拠としては、被験薬が臨床上の利益を持つことを、検証的試験の結果で示す必要がある。

(一般指針、西乙D27=東乙H18)

第三相は、通常、治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的とする試験を開始する段階である。…このような試験は、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している。

イ 代替エンドポイント

これに対し、代替エンドポイントとは、それ自体は「治療上の利益」ではない生物学的指標であるが、計測が困難な特定の「治療上の利益」を予測するために、真のエンドポイントの代替として用いられる測定値や兆候などをさす。「代用」エンドポイント、「サロゲート」エンドポイント、なども同義である。

測定の容易性から、第Ⅱ相までの探索・スクリーニング目的の試験に用いられることが一般である。しかし、「治療上の利益」予測の精度に難があることが多く、一般には、第Ⅲ相試験のプライマリー（主要）エンドポイントとして用いるべきでないとされる。

代替エンドポイントは、十分合理的に臨床上の結果を予測しうる場合に限って臨床試験に用いることができるとされる。具体的には、主観的なものであれ、客観的なものであれ、エンドポイントの評価に用いられる方法は、バリデートされたものでなければならず、かつ正確性、精度、再現性、信頼性及び反応性（経時変化に対する）にかかる適切な基準を満たすものでなければならない。（一般指針（西乙D 27＝東乙H 18 p 14））。

「バリデート」、「バリデーション」とは、「妥当性研究」や「正当性の裏付け」といった用語とも同義であるところ、代替エンドポイントの候補となる指標について、真のベネフィット予測の可否及びその精度を客観的に確認する統計的手法をさす。真のエンドポイントを推測させる代替指標として成立し、臨床試験に用いるためには、厳格な統計的要件を満たさねばならない。例えば山本精一郎氏も「サロゲートエンドポイントを用いるためには、それが上に挙げたような統計的な要件、臨床的な要件を満たしていることを証明してから用いる必要がある。これを妥当性研究と呼ぶ。」とする（西甲F 30＝東甲G 56 p 1212右段）。

代替指標の「妥当性」の確認に関しては、相関関係の確認のみで足りるとするものはない。各種文献において頻繁に引用されるPrentice（プレнтаイス）基準に関して、旧ガイドラインにも引用される生物統計学者Fleming（フレミング）は、

…（1）生物マーカーが、臨床エンドポイントと相関関係を有すること、（2）そのマーカーが、介入の臨床効能エンドポイントに対する最終的効果を十分に捉えられることである。条件（1）だけで代替エンドポイントの正当性を実証するのに十分だと勘違いしている者も多いが、条件（2）のほうが充足しにくく、ずっと実証が困難なのである。（西甲F 47＝東甲G 98

訳文 p 4.)

と整理している。(なお、この訳文においては、原文中の「バリデーションvalidation」の訳語として、「正当性の裏付け」との用語を用いている。)

ウ 「ハード」「ソフト」の観点からのエンドポイントの分類

なお、エンドポイントの分類として、「ハード」「ソフト」という種別もある。すなわち「測定されたエンドポイントが客観的で誤差のない場合をハードなエンドポイントと呼び、奏効率や無再発生存期間のように測定者や測定日によって結果が変化するようなものをソフトなエンドポイントと呼ぶ」とされている(西甲F30 p 1212, 1213)。例えば、抗がん剤における延命効果というエンドポイントは「ハードなエンドポイント」、腫瘍縮小効果やQOLは「ソフトなエンドポイント」に該当する(後述「3」「(2)」「ウ」及び「エ」の記載を参照。)

臨床試験においては、「どの段階でもできるだけ真のエンドポイントか効果の証明されたサロゲート・エンドポイントを用いること、できるだけハードで一般的なエンドポイントを用いるべきである。」とされている(西甲F30=東甲G56 p 1217)。これは、バイアスによって有効性が過大評価されてしまうことを未然に防ぐための原則といえる。

エ 被告の主張「可能性」論の不当性

なお、被告国は、奏効率があれば「延命の可能性」が期待できるので、抗がん剤に限っては、これを根拠に承認してよいなどとする。しかし、上述のとおり、「可能性」といった極めて不明確で主観的な概念をもって有効性の根拠としている点、生物学的活性にすぎない「奏効率」をもってあたかも真のエンドポイントと同視しうるかのように論じる点の二重の意味で、統計的原則、一般指針が厳格な有効性の確認を求める趣旨に反することは明らかである。

(2) 抗がん剤についても真のエンドポイント(延命効果)が重視されてきたこと

ア はじめに

抗ガン剤の有効性評価における真のエンドポイントは延命効果であり、全生存期間(overall survival)の延長である。

こうした点について、福島雅典証人は、以下のとおり述べている。

通常、抗癌剤の有効性と言った場合には、これは延命効果のあり、なしを指します。…最終的に腫瘍が小さくなくてもそれが延命につながるかどうかは別の問題です。…単純に血圧を下げました、ああ、有効ですと、この薬を飲みましようと言ってたら、どういう副作用が出るか分からないし、実際に延命につながるかどうか、つまり、脳卒中や心筋梗塞や、そういうイベントを抑えるかどうか分からない。これを真のエンドポイント、真の評価ポイントと言います。ですから、抗癌剤の評価は、必ず延命できるかどうかで評価しないとイケないんです。単に、その薬を飲んだら、あるいは注射したら、腫瘍が小さくなりましたと。じゃ、1か月経ったら元の木阿弥で、そのあとはリバウンドで、もっと大きくなってしまいましたでは、全く有効性があるとは言えないわけですから、ですから、真のエンドポイントである延命効果で見ない限りは、有効性については議論できないということです。(西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p29, 30)

厳密な比較臨床試験をしない限りは、有効性については議論できない。延命効果については議論できないということになります。」(同p30)

被告らは、上記「延命の可能性」論に加え、腫瘍縮小効果や延命効果、QOL、個別症例報告などの様々な指標をごちゃ混ぜにして「総合判断」することにより有用性を肯定できるかに主張する。被告側証人である福岡証人も同様の証言をした部分もあるが、こうした被告らの主張が破綻していることは明白である。

なお、イレッサ承認当時の「平成3年『抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について」(いわゆる旧ガイドライン、西乙D7＝東乙H7)についての検討は後に行うが、まず、何よりも抗ガン剤の有効性評価の真のエンドポイントは、本来、延命効果であることを強く認識する必要がある、そのことが旧ガイドラインの評価においても極めて重要な意義を持つのである。

以下、さらに具体的に検討する。

イ 生存期間

生存期間は、臨床試験登録日から死亡までの時間として定義される time-to-event の一つである（西甲 F 3 0 = 東 G 5 6 p 1 2 1 3, ここでの生存期間は、「全生存期間—overall survival—と同義である。）。

この生存期間は真のエンドポイントであり（西甲 F 3 0 = 東 G 5 6 p 1 2 1 2), また, 「研究者の解釈やマスク化していないことによるバイアスの影響を受けないハードなエンドポイントといえる。」とされている（西甲 F 3 0 = 東 G 5 6 p 1 2 1 3)。

このため, 「多くのがん第Ⅲ相臨床試験の真のエンドポイントは生存期間であり」とされ（西甲 F 3 0 = 東 G 5 6 p 1 2 1 2), また, 被告側証人である西條長宏証人ですら, 「endpoint としてはもちろん第一に延命効果である。もし生存期間に差が出ない場合は, 無病生存期間 (disease free survival), QOL, cost benefit などが検討されることがある。」（西甲 F 3 2 = 東 G 5 8 p 2 4) としている。

なお, 抗ガン剤の第Ⅲ相臨床試験における生存期間の検定は, プラセボもしくは無治療・緩和療法群 (BSC 群) に対する優越性試験 (イレッサにおける ISEL 試験) と, 既存の標準治療に対する非劣性試験 (イレッサにおけるドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験) があるところ, 非劣性試験においては, 非劣性限界, 非劣性の許容範囲の設定 (イレッサにおけるドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験においては, 非劣性限界としての 95% 信頼区間の上限値を 1.25 に設定するデザインをし, 実際の試験では 95% 信頼区間の上限が 1.4 と上限値を上回ったため, イレッサのドセタキセルに対する非劣性は証明されなかった (西甲 C 5 = 東 E 1 0 - 3)) などの試験デザインの妥当性が慎重に吟味される必要がある (西甲 F 3 0 = 東 G 5 6 p 1 2 1 3, 1 2 1 4)。

ウ 腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果は, 上述のとおり「治療による利益を必ずしも意味するわけではなく, むしろ, 試験薬剤がある程度の生物学的な抗腫瘍活性を有することを意味するもの」にすぎない (西甲 G 7 = 東甲 L 4 7 p 5 左段)。主として, 真のエンドポイントである生存についての代替エンドポイントとして位置づけられる。

代替エンドポイントとして優れているかどうかは疾患の種類に依存するとされる (西甲 F 3 0 = 東 G 5 6 p 1 2 1 5)。この点, 非小細胞肺癌における奏効率に関して, 代替性の妥当性検証 (バリデーション) を基礎づける科学的根拠が何ら存在しない点については後に詳説

する。非小細胞肺癌につき、奏効しても生存に結びつかないという理由の一つとして、ウェーバー文献（西甲H 6 6 = 東甲G 1 2 8）は、腫瘍増殖のスピードには多様性があるため、一部の腫瘍が一時的に縮小したとしても、最終的な転帰の改善に必ずしもつながらない点を指摘している（同訳文 p 7～8）。

また、「腫瘍縮小効果の複雑な側面として、評価可能病変の事前特定、評価のタイミング、画像による評価という方法論的な難しさが挙げられる。同じ奏効率でもCRとPRの割合が異なる場合、奏効期間が異なる場合、腫瘍が縮小した部位の違い、症状改善との関連、転移の程度と大きさをどう扱うかといった問題を含むソフトなエンドポイントである。」とされている（西甲F 3 0 = 東G 5 6 p 1 2 1 5）。

腫瘍縮小効果を数値として把握する指標として奏効率があり、これにはWHO基準、RECIST基準などが用いられている。これらの基準は、主として第Ⅱ相試験におけるスクリーニング目的、すなわち「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断」に用いることを念頭に策定されている（西甲G 7 = 東甲L 4 7 p 4 右段）。「単アーム試験で用いられることが多い…（が）ランダムなバラツキや選択バイアスは…小規模の無対照試験では圧倒的な影響を及ぼす可能性がある。」（同 p 5）とされる。このため、奏効率をエンドポイントとする試験は「抗腫瘍活性の初期評価においては効率的で経済的なステップ」ではあるものの、「偽陽性（false-positive）がもたらされる可能性が必然的に生じうるもので、過大評価してはならない。さらに、第Ⅱ相において奏効が確認された後の第Ⅲ相試験において『観察された奏効率』を単独の、または主要なエンドポイントとすべきではない。」と明記されていることから（同 p 6 右段）、延命効果という真のエンドポイントを到底、代替しえないことが当然の前提とされている。

エ QOL、症状改善等の患者の主観的なエンドポイント

a QOL、症状改善等は、患者に対するアンケートを主体として調査したものであるため、患者の主観的なものであり、非常にソフトなエンドポイントである（西甲F 3 0 = 東G 5 6 p 1 2 1 6、西丙E 4 9 の 1 = 東坪井証人反対尋問調書 p 7 9～8 1）。このため、「正しくそれを測定するためには、妥当性や再現性のある尺度を用いることが必要」である（西甲F 3 0 = 東G 5 6 p 1 2 1 6）

特に、QOL調査は、直接病状について聞く肺癌サブスケールの項目以外にも、「友人を身近に感じる」等の質問項目が多数取り入

れられており（西丙H 4 4＝東甲L 1 5 7），抗ガン剤の治療効果以外の要素に大きな影響を受けることが避けられないものとなっている（西丙E 4 9の1＝東坪井証人反対尋問調書p 7 9。8 0）。

こうしたことから，西條証人は，「QOLは延命効果で差を検出しがたい癌腫に対する第Ⅲ相研究でのendpointの1つとして検討されている。QOLの評価には多くの方法が存在しているが，一定の信頼性と妥当性はまだ確立されていない。第Ⅲ相研究の主要評価項目はあくまでも延命効果であり，それを無視したQOLの議論は本末転倒であると思われる。JCOGの研究においても，医療者側が客観的に判断しうるパラメータでないと，経過を追ってみても正確なデータを集めることは困難と示されている。」（西甲F 3 2＝東G 5 8 p 2 7）としており，この文献が出版された2004年10月時点においても，QOL評価における信頼性と妥当性は確立されていないことが示されている。

- b また，QOL評価にあたっては，「バイアスを防ぐためにはマスク化が非常に重要」である（西甲F 3 0＝東G 5 6 p 1 2 1 6）。

この点，イレッサのドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験では，イレッサが経口投与剤であるのに対し，ドセタキセルは点滴による静脈内投与であるため，マスク化，盲検化はできない比較試験であった（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G 5 8 p 2 1）。

このドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験では，イレッサ群がドセタキセル群に対して症状改善を見たとされているが（西甲C 5＝東E 1 0の3・1 8のスライド），一方で「肺癌サブスケールによる評価」では両群で差はなかったとされている（同スライド）。前述のとおり，QOLの調査項目は，肺癌サブスケールによる肺癌の随伴症状の改善を含む形で，それ以外にも「友人を身近に感じる」というような抗ガン剤の治療効果以外の要素が極めて影響を及ぼすような質問項目で構成されており（西丙H 4 4＝東甲L 1 5 7），肺癌サブスケールにおいて改善を示さず，QOL評価でイレッサ群に改善が見られたとしても，少なくともマスク化，盲検化されていない同比較試験においては，QOLの改善はイレッサの治療効果でない可能性を否定できないと言わざるを得ない（西丙E 4 9の1＝東坪井証人反対尋問調書p 8 4～8 6）。

- c さらに，「欠損値の処理も難しい。なぜなら，症状が悪くなるほ

ど欠損値が発生する傾向にあるため、欠損値を無視して解析すると真の状態よりも見かけ上良くなってしまふという誤った結果につながる可能性があるからである。」(西甲F30=東G56 p1216)とされる。

欠損、欠測とは、「進行肺癌などの予後不良な疾患においては、終末期に状態が悪くなりQOL調査表に答えられなくなる。」(西丙H45=東丙F56 p145)などのために、患者から回答を得られない状態を指す。

こうした欠損、欠測がある場合の解析については、種々の方法が提唱されているが、イレッサにおけるISEL試験のQOL評価においては、単に、測定が可能であった症例のみを取り出して評価されている(西福岡反対尋問調書=東丙G58 p22, 23)。

しかし、こうした完全測定例のみでの評価は、「完全測定例における解析には、大きく2つの問題が生じる。1つは、欠測データが1つでもある患者を解析対象から除くため、解析に用いる対象患者数が大きく減少してしまうこと、そして、もう1つは、誤った結果を示してしまう危険が高くなることである。欠測データをもつ患者の割合が少なくとも5%未満でない限り、この解析アプローチを推奨できない。」(西甲F31=東G57 p217)とされ、せいぜい5%の程度の欠測が許されるに過ぎない。そうでないと、患者背景等を調整してランダム割り付けした試験において、患者背景が調整されていない群間での比較がなされることになってしまうからである。

この点、イレッサにおけるISEL試験においては、イレッサ群1129例中271例が、プラセボ群563例中138例が欠測しており、明らかに5%を大きく上回る欠測があったにもかかわらず、なんらの調整もせずに評価されているに過ぎない(西福岡証人反対尋問調書=東丙G58 p22, 23, ISEL試験の報告論文である西丙E34の8=東丙G60の8においても、QOL評価にあたって何らかの統計的調整を行った旨の記載はなく、もし調整していれば当然記載されるはずであるところから見ても、ISEL試験のQOL評価は、単に完全測定例だけを取りだした評価に過ぎないことは明らかである)。

このようなQOL評価では、それ自体、信頼性に著しく欠けることは明らかである。

d このように、QOL、症状改善等の患者の主観的なエンドポイントは、それ自体、主観的なバイアスを排除することが著しく困難なエンドポイントであると言わざるを得ない。

このため被告側証人である西條証人も、「第Ⅲ相研究の主要評価項目はあくまでも延命効果であり、それを無視したQOLの議論は本末転倒であると思われる。」(西甲F 3 2 = 東G 5 8 p 2 7)とし、また、「QOLの評価はあくまでも個人的な主観によってなされるため、第3者の価値観による分析は困難である。」(西甲F 3 = 東F 1 5 p 2 1 0)、「癌の治療効果判定にQOLの評価を持ち込むことについて、わが国では大きなボタンの掛け違いがあるように思えてならない。まず、QOLという言葉があまりにも安易に用いられていることである。QOLの定義、QOLの測定の方法論と妥当性、成績の評価と患者への還元、いずれをとってもあいまいなまま導入され、言葉が独り歩きしている点を指摘できる。更に危険なのは、QOLという言葉を利用し生物学的治療剤や経口抗癌剤の優位性を強調する動きが見られることである。経口抗癌剤を例にとれば、正確に服用した場合は効果もみられるが、毒性も注射によるものと同程度以上にみられている。また経口エトキシドのように静脈注射より毒性が強く効果が劣ることが経験されている。」(西甲F 3 = 東F 1 5 p 2 1 7)とまで言い切っているのである。

そして、JCOGではQOL調査はあくまで第Ⅲ相比較試験においてのみ調査され、検証的なプライマリーエンドポイントには用いず、探索的なセカンダリーエンドポイント(副次的エンドポイント)と位置づけられているのみである(西甲P 1 2 5 = 東甲L 1 5 8・2枚目4 d))。

平成17年改訂の抗ガン剤の新ガイドライン(西甲D 5 = 東甲H 6)においても、同様にQOLは副次的な評価項目としての位置づけでしかない(西丙E 4 9 の 1 = 東坪井証人反対尋問調書 p 7 7)。

オ 無増悪生存期間

なお、全生存期間をエンドポイントとした臨床試験における、後治療の影響を排除するためなどに、無増悪生存期間がエンドポイントとされることもある。

無増悪生存期間とは、「増悪が観察された」時点か、「あらゆる原因による死亡」の早いほうまでの時間として定義される(西甲F 3 0 = 東G 5 6 p 1 2 1 4)。

この無増悪生存期間は、「生存期間のサロゲート・エンドポイント

として、無増悪生存期間が用いられることがある。」(西甲F 30 = 東G 56 p 1214)とされているとおり、生存期間という真のエンドポイントに対するサロゲート・エンドポイントに過ぎない。

このように無増悪生存期間は、腫瘍縮小の増悪をもエンドポイントとする点で、結局、腫瘍縮小効果とその継続期間を見ているに過ぎない結果ともなり得ることから、腫瘍縮小効果と同様の問題点を持ち、サロゲート・エンドポイントに過ぎないとされているのである。

しかし、無増悪生存期間をエンドポイントとする臨床試験においては、「マスク化していない試験では群間に偏りが生じる可能性がある。」、「すべての患者を定期的に評価することが必須である。つまり、増悪する可能性のある部位を全て評価し、ベースラインと追跡の段階ですべての部位を完全に確認すること、それぞれの追跡時に同じ評価方法を用いること、同じ評価スケジュールを用いること、などが必要となる。これらの評価方法・間隔が群間で異なると実際には群間で無増悪生存期間に差がない場合でも見かけ上差が観察されてしまうことがある。」、「試験実施上の問題として、増悪が判断した時期だけを調べるのではなく、無増悪であることを確認した日付も記録しておく必要がある。これがないと増悪が確認されていない対象者に対する打ち切り時期を決定できない。」、「つまり、観察方法によって結果が異なる可能性があり、生存期間よりもソフトなエンドポイントといえる。」

(西甲F 30 = 東G 56 p 1214)とされているように、増悪の評価等において、バイアスが生じる可能性が高いという問題点が指摘されているとおり、極めてソフトなエンドポイントに過ぎない点に注意しなければならない。

カ NCI-PDQの記載

アメリカのNCI (米国国立癌研究所) では、PDQ (Physician Data Query) として、癌に関する情報を発信している (西甲F 19 = 東甲F 35)。

その中で「癌治療研究に対する証拠レベル (成人)」として、エンドポイントの強さについても記述されており、「強さの降順に挙げる」として、まず、第1順位に「全死亡」、第2順位に「原因特異的死亡」、第3順位に「注意深く評価された生活の質」、そして、第4順位として「間接的な代替」つまりサロゲート・エンドポイントが挙げられ、その第4順位の中で、「無病生存」、「無増悪生存」、「腫瘍反応割合」の順に挙げられている。

そして、この間接的な代替については、「これらはすべて、研究者

の解釈による影響を受けやすい。さらに重要なことに、それらは生存または生活の質などの直接的な患者の利益に自動的に変換されるものではない。」とされている。

このように、抗ガン剤の有効性評価の指標として最も重視されるべきは、全生存期間であることは、国際的なスタンダードなのである。

(3) 小括

以上のとおり、抗がん剤の臨床試験のエンドポイントとしては、全生存期間－overall survival－が最も信頼に足る指標であり、統計的原則（西甲P 15＝東甲H 3）、一般指針（西乙D 27＝東乙H 18）の原則に従えば、この真のエンドポイントに基づく「検証」が確認されて初めて医薬品承認が許容される。

被告側証人である福岡証人も光富証人も、反対尋問において、全生存期間が最も重視されるべき指標であることを認めざるを得なかった（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G 58 p 27、西光富証人反対尋問調書＝東乙L 24 p 37、38）。

もとより、福島証人、濱証人に加え、別府証人も全て、抗ガン剤の有効性は延命効果で見なければならぬことを証言しており、また、シルビオ・ガラティーニ教授もまた、全く同様に指摘している。同教授は、世界有数の研究所であるマリオ・ネグリ薬理学研究所所長であり、ヨーロッパ医薬品評価局委員や世界保健機構（WHO）の顧問なども歴任しており、レジオンドヌール勲章を初めとした国際的な賞も受けている高名な研究者である（西甲E 38＝東甲L 85 ガラティーニ意見書経歴欄、西甲E 39＝東別府証人主尋問調書p 14、15）。

ガラティーニ教授もまた、抗ガン剤の有効性評価の指標として、以下のとおり指摘している。

抗がん剤の有効性評価におけるプライマリー・エンドポイントは、もちろん、生存期間の延長である。既に述べたように、固形がんの種類は雑多な内容であるため、治療への反応が、本来の予後によるものかを予測することは難しい。このような条件のもとでは、反応率、無増悪期間、無増悪生存率といったエンドポイントは、せいぜい抗癌活性の評価指標とみなされるに過ぎず、必ずしも臨床的有用性に関する正当な代用マーカーにはなり得ない。」（西甲E 38＝東甲L 85 p 2）

こうしたガラティーニ教授の意見を受けて、別府証人も以下のように供述している。

先ほど申し上げたように、やはりプライマリーエンドポイントとして一番重視すべきは、やはり延命効果でございます、それ以外のものは非常に変わりやすいということでございます。ですから、例えばQOLを、その延命効果と並列的に並べて、こっちが駄目だけれども、こっちはいいというような、先ほど申し上げた二の矢三の矢としての使い方をするものではないというふうに思っております。」(西甲E39＝東別府証人主尋問調書p16)。

4 まとめ

以上のとおり、臨床試験の評価にあたっては、まずもって、事前にプロトコールに明記された統計解析による検定が決定的な重要性を有する。例えば、プロトコールに明示された検定に失敗し、事後的に後付けの解析が行われているような場面においては、極めて慎重に評価を行う態度が求められる。当然、こうした後付けの解析結果は「探索」的な意味合いしか持たず、承認の根拠として過大評価することは許されない。

また、抗がん剤の臨床試験におけるエンドポイントは、「真の」そして「ハード」なエンドポイントである延命効果を重視すべきである。これに対し、「代替」エンドポイントにすぎない奏効率、極めて「ソフト」なエンドポイントなQOL等は二次的、副次的な指標としての位置づけしか有しない。後述するとおり、被告らは、こうした副次的な指標に依拠して、イレッサの有効性を肯定しようと躍起になっているようであるが、その内容や根拠はおよそ科学的とはいえないものであり、安易に信用してはならないものである。

第2 奏効率による延命効果の予測の問題性

1 序論

(1) 被告らは、承認時におけるイレッサの有効性の最大の根拠として、IDEAL-1の結果、特に日本人群における奏効率(正確には「反応率」)の存在が確認されたことを挙げている。

しかし、既に述べたように、奏効率は、延命効果のような真の臨床的ベネフィットを計測するものではなく、延命効果の代替エンドポイントに過ぎない。更に言えば、一定程度の奏効率が確認されたとして

も、これをもって薬剤の延命効果が直ちに推測できるというものでは全くなく、有効性の根拠として評価する際には、極めて慎重な態度が求められる。

被告側申請の西條証人は、自身が執筆者として名を連ねる論文において、「奏効率を根拠に加速承認を行うことが妥当であるかどうかについて検証されていない」と指摘し、「医薬品行政には、…リスクやハームを上回るだけのベネフィットがない新薬が出回ることを防ぐことが求められているわけだが、現在の日本の制度がそれにも合ったものであるとは言い難い。」として、奏効率に依拠した承認制度について批判的な見解を述べている（西甲H18＝東甲G55 p586）。イレッサ承認当時においても同様に、奏効率のみに依拠して安易に有効性を肯定することなどは許されない状況にあったものである。

(2) 本項においては、以下の観点から、奏効率による抗がん剤評価の問題性について整理し、奏効率の高さをもって直ちに延命効果が予測されると考えることが誤りであることを明らかにする。

- ① まず、高い奏効率を示しても延命効果に繋がらないという問題性はイレッサの承認、販売開始以前に明らかとなっており、このことは承認時のイレッサの評価にあたって大前提とされなければならないということである（後述「2」参照）。
- ② 次に、予測精度の低さは、「奏効率」の判定方法が第Ⅱ相試験段階におけるスクリーニングの目的に沿うように定義されていたことからそもそも予定されていたことについて述べる。この点からも、抗がん剤の第Ⅱ相試験結果について、第Ⅲ相試験へと進むスクリーニングの意義を超え、市販承認の前提として延命効果を予測しようとする際には慎重さが求められる（後述「3」参照）。
- ③ 被告側申請の証人らは、奏効率と生存期間中央値に統計学的な相関関係があることをもって、延命予測の論拠とする。しかし、そもそも、このような相関すらなければ奏効率は代替エンドポイントたり得ないのであって、相関があるからと言って、奏効率が延命効果を十分に予測させるかどうかを合理的に明らかにしたことはない（後述「4」参照）。
- ④ 前記③について更に敷衍すれば、被告らが根拠として挙げる福岡論文（西丙E34の5＝東丙G60の5）、西條論文（西乙H38の2＝東乙F11の2）を見てみると、そもそも、相関関係の存在についてすら、極めて不十分な確認にとどまっている。さらに、被告

国準備書面西10＝東12において根拠として加えられた各文献もまた、妥当性の確認としては不十分である。(後述「5」参照)

- ⑤ そして、奏効率が精度の低い延命予測しか提供できないことは、抗がん剤承認の全体の制度の枠組みにおいても、当然の前提とされている(後述「6」参照)。
- ⑥ その他、関連する被告国の主張の不当性について指摘を行う(後述「7」参照)

2 奏効率が延命につながらない実例がイレッサ承認前に報告されていたこと

(1) そもそも、第Ⅱ相試験において一定の奏効率が観測されていたのに、第Ⅲ相試験で延命効果の検証に失敗した例は枚挙にいとまがない。奏効率が延命につながらない点については、既にイレッサ承認以前の知見となっていた。

(2) この点に関しては、被告側証人である西條医師自ら、「従来の抗がん剤で、第Ⅱ相試験での奏効率の大小では第Ⅲ相試験での生存のベネフィットを予測できないことが指摘されてい」たことを認める(西乙H38の2＝東乙F11の2 p582 (西乙E20＝西條証人反対尋問調書 p65で確認))。福岡証人も、多くの臨床試験の報告では、奏効率は新抗がん剤群で高かったが、生存がないという結果が存しており、非小細胞肺癌に対する治療評価は奏効率では不適切で、生存率、QOLのような真のエンドポイントの改善が重要と断じている。(西甲H10＝東甲F56 (西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p36で確認))。この文献においては、表4(p86)、表5(p87)において、この当時報告されていた試験結果について、一般的に紹介されている。ここに挙げられた合計12の比較試験のうち、実に5つの試験において、より高い奏効率が見られた群において、生存期間中央値(被験群の半数が死亡するまでの期間を指す。「MST」との略称も用いられる。)が短くなるという「ねじれ現象」が見られている。下の表は、「ねじれ現象」を示した5試験を抜粋したものである。このうち、Giacconeの試験においては、18%もの差で高い奏効率を示した群において、延命とは正反対の結果となる生存期間中央値の短縮が見られた点で注目される。

表報告者	レジム	症例数	奏効率	奏効率の差	生存期間中央値

4	Gatzemeier	Cisplatin/Cisplatin+Paclitaxel	206/202	17/26	9 %	8.6/8.1m
5	Giaccone	CDDP+PCT/CDDP+VM16	166/166	47/29	18 %	9.4/9.7m
5	Belani	CBDC+PCT/CDDP+VP16	190/179	22/14	8 %	7.7/8.2m
5	Crino	CDDP+GEM/CDDP+MMC+IFO	154/152	40/28	12 %	35/38wk
5	Niho	CDDP+CPT/CDDP+VDS	100/103	29/22	7 %	45.4/49.6wk

この外にも、2000年の小細胞肺癌の研究において、既に、「第Ⅱ相試験で有望と思われた試験レジメンが、生存期間につながることはまれにしかないことが明らかとなった」ことが指摘されていた（西甲H27＝東甲F53，チェン論文。西乙E20＝西條証人反対尋問調書p65で確認。）。

また、西條証人も、この文献を引用して、「奏効率が生存のベネフィットを示唆する適切な代理エンドポイントであるかという点には議論の余地がある。」と述べているのである（西甲H18＝東甲G55 p582左段）。

なお、西條証人は、このチェン論文は小細胞肺癌を対照とするもので、非小細胞肺癌には当てはまらないかのように証言するが（西乙E20＝西條証人反対尋問調書p65以下）、自身の論文においてそのような限定を施していないことは明らかで（西甲H18＝東甲G55）、かかる反論は、自らの立場を場当たり的に変遷させた供述に過ぎない。

(3) このように、既に報告されていた実例から、奏効率が抗がん剤の有効性である延命効果を予測させる代替エンドポイントとして必ずしも妥当ではないということは、イレッサ承認以前において既に明らかになっていたことであった。

3 奏効率は、高い精度による延命予測を予定していない。

(1) 奏効率の判定基準（50%縮小，4週間継続）に内在する問題

一定の奏効率が確認されても，それが延命につながらないことは，そもそも奏効率の判定基準が策定されるにあたって当然に予定されていたものである。

I D E A L 試験で採用された腫瘍縮小効果判定基準は，修正WHO基準と呼ばれるものであって，部分反応（P R）に該当するには，計測腫瘍の50%以上縮小が4週間以上継続することとされていた（西丙C 1＝東丙D 1申請概要p 460，西乙E 18＝東乙L 10西條意見書p 10～11）。なお，現在はRECIST基準（西甲G 7＝東甲L 47）が広く用いられているところ，その実質においてWHO基準と大きく変わるものではない。

この基準は，延命効果を予測するための代替エンドポイントとしては，緩やかに過ぎるのであって，全く十分なものではない。この点については，RECIST基準のガイドライン本文においても（西甲G 7＝東甲L 47），基準の策定にあたった執筆者自ら「P Rの定義はもともと恣意的なものであり，腫瘍総量の「50%の減少」が個々の患者にとって本質的な意味があるわけではない。」と明記するほどである。

被告側申請の西條証人自身も，自らの論文で，「腫瘍の大きさを50%以上減少することは腫瘍細胞の最小殺傷のみを意味しており，全身腫瘍組織量において生物学的に意味のある減少を必ずしも示唆するものではないことである。加えて，相対的に短い反応期間（1ヶ月以上）は，生存期間を有意に延長するには不十分であると思われる。」と指摘している（西乙H 38＝東乙F 11訳文5）。

(2) 延命予測精度の低い基準が採用された理由（スクリーニング目的）

抗がん剤の第Ⅱ相試験において，このような緩やかな基準が採用されたのは，第Ⅱ相試験は，効果のない薬剤を早期にスクリーニングするという「探索」目的の試験として位置づけられるからである。第Ⅱ相を念頭に基準が採用された点については，R E C I S Tガイドラインも，「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断…まさにこの状況で用いるために本（R E C I S T）ガイドラインが作成された」（西甲G 7＝東甲L 47 p 4右段）としている。（この外，西原告第15準備書面p 14以下，西甲F 46＝東甲F 80訳p 2右段参照）。

この点，通常の承認過程においては，第Ⅱ相の後，市販承認される

前の段階において、第Ⅲ相における延命効果の「検証」が行われることが前提となる。このため、第Ⅱ相段階では、第Ⅲ相に進むか否かのスクリーニングができれば十分である。この予備的な段階で延命予測の精度を上げることにのみ捕らわれて過大な労力や時間を割いてしまつては、制度全体として非効率・不経済となつてしまう。そこで、第Ⅱ相で用いられる「奏効率」という指標についても、延命予測の精度をある程度犠牲にしても、より効率よく第Ⅲ相試験へのスクリーニングを行えるように設定すべきとされ、専門家の議論を踏まえて、上述のような基準が策定されたものである。

このように、現在、一般に用いられている「奏効率」という指標は、延命予測の精度を一定犠牲することは当初から予定して設定されたエンドポイントということができる。

(3) ソフトなエンドポイントであり、評価者の主観の影響を受けること

また、奏効率ないし腫瘍縮小効果については、「腫瘍縮小効果の複雑な側面として、評価可能病変の事前特定、評価のタイミング、画像による評価という方法論的な難しさが挙げられる。」(西甲F30＝東G56 p1215)。

具体例として、以下のような指摘もされている。

最近の分析法でさえ、地元の治験担当医師と独立した中央審査委員会が決定した奏効率は、試験によっては100%以上異なる場合があることが示されている(27)。40例のNSCLCのCT測定値を評価したある研究では、変化していない病巣を、誤って進行性疾患に分類した観察者内誤分類率は、一次元測定(RECIST)が9.5%、二次元測定(WHO)が20.5%であった。また、観察者間誤分類率はそれぞれ、29.8%と42.5%であった(28)。(西甲H66＝東甲G128 訳文 p8)

と報告されている。そして、このような「サイズ測定と効果分類に方法上の問題があることも、臨床試験で腫瘍縮小と患者生存期間のあいだに緊密な相関関係が見られない理由の1つと考えられる。」(西甲H66＝東甲G128 訳文 p8)

なお、この問題は、単に統計的な相関関係の問題にとどまらず、奏効率をエンドポイントとするⅠ～Ⅱ相試験の評価についても重大な示唆を与える。特に、新薬としての期待感が大きかったイレッサのような場合

には、最初の判定の段階で評価者の主観によって過大な奏効率が報告されてしまう危険が常に伴うといえる。従って、その評価にあたっては慎重な姿勢が要求され、いくつかの症例数の少ない試験で一定の奏効率を示したからといって、延命効果が期待できると安易に即断することは許されない。

(4) 小括

以上のような奏効率の性質からして、第Ⅱ相試験の奏効率の結果のみをもって真のベネフィットの証明を代替できたと誤信し、安易に有効性を肯定することは許されない。腫瘍縮小効果の判定に用いる基準そのものに内在する限界がある以上、ある試験で一定の奏効率が認められたとしても、その結果から延命効果を予測するには慎重な検討が必要なのである。

4 相関のみでは、代替エンドポイントの「妥当性」確認には不十分であること

(1) 序論

ところが、本訴訟において、被告らは、奏効率と生存期間中央値に単純な相関があることをもって、奏効率が、延命効果を予測するのに有益な代替エンドポイントであることの論拠とし、被告側申請にかかる西條・福岡各証人もまたそれに沿う証言をしている。

しかし、かかる主張及び証言は、以下の点において完全な誤りである。

① まず、被告らがいう相関のみの確認をもって、奏効率が延命効果の代替エンドポイントとして成立することには全くなならない。そのような統計学的相関すら認められなければ、もはや代替エンドポイントたりえないという意味では必要条件ではあっても、相関さえあれば十分に代替エンドポイントたりうるという十分条件ではないのである。被告らの主張は、あえてこの点を混同している。

② また、被告側証人らが指摘する統計学的相関の根拠とする論文には、相関の確認の限度においてさえも問題があり、そもそも、かかる相関があることの根拠自体に問題があるといえる。

本項においては、上記①の点について述べ、上記②については項を変えて後記5項において整理することとする。

(2) 相関のみでは代替指標としての「妥当性」は認められないこと

上述したとおり、相関関係は、「妥当性」の必要条件とはなるものの、相関のみでは十分条件たりえない点については、明らかに、各種専門文献に一致する一般的な知見となっていたものである。各種文献においても、「代替エンドポイントの検証にあたって、この相関関係は、必要条件ではあるが、十分条件ではない。」(西甲H60=東甲G106 訳文p1右段)とされ、RECIST基準の筆頭執筆者であるTherasse (テラッセ)氏による文献(西甲F46=東甲F80 訳文p5右段)を初めとして、繰り返し指摘が行われている。山本精一郎氏による文献でも、「単に相関があるだけでは、この(挿入: サロゲートエンドポイントを用いる必要)条件を満たさない。」と明記されている(西甲F30=東甲G56 p1212右段)。

他方、西條証人も、意見書において「実証(validate)」という、同じ言葉を用いているものの(西乙E18=東乙L10 p10)、その引用する文献(西乙H38の2=東乙F11の2)の内容を見ると、奏効率と生存期間中央値との間の単なる相関の検討以上のものを含むものではない。これは、代替エンドポイントの「妥当性」の確認という文脈においては、完全な誤用と評価しうるものである。(福岡証人も、相関のみを検討する西丙E34の5=東丙G60の5に依拠して、奏効率からの延命予測を行っている点で、同様の誤りを犯しているといえることができる。)

なお、西條証人が意見書において、

なお、近年は、…腫瘍縮小効果と延命効果とが必ずしも相関するとは限らないという考え方も見られる。…イレッサの承認当時においては、がんの専門医のコンセンサスは…腫瘍縮小効果と延命効果は相関するというものであり、…承認当時のかかるコンセンサスが合理的な根拠に基づいていたことを否定するのは、明らかに適切ではない。(西乙E18=東乙L10 p13)

と述べている箇所に関しては、反対尋問において、西條証人が根拠として挙げる自らの論文で確認したのは、奏効率と延命効果の相関などではなく、単に、奏効率と生存期間中央値の相関に過ぎないことを認めた(西乙E20=西條証人反対尋問調書p64)。この証言からも、西條証人において概念の整理が不十分なまま混同していることが垣間見える。

(3) 相関の確認のみでは不十分である理由～タイムバイアス、予後因子バイアスについて

ア はじめに

このように、奏効率と生存期間中央値の間に相関関係が存在したとしても、奏効率が必ずしも延命効果の代替とはならない、即ち、相関関係の存在のみで代替指標としての「妥当性」を有することにならないということは、既にイレッサ承認以前に確立した知見というべきであった。

その実質的な理由として、奏効率判定における予後因子バイアス、タイムバイアスというバイアスの影響が挙げられる。この点は、西條・福岡両証人も認めるとおりである（西乙E20＝西條証人反対尋問調書p62，西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58p34）。

イ 予後因子バイアス

ここで、予後因子バイアスとは、一般には、各患者の持つ予後因子（全身状態（PS）、喫煙歴、治療組入期間等）を予め均質に各被験群に振り分けること（無作為化）をしないで、群を単純比較すると、各群の予後因子の差異の影響により見かけ上の違いがもたらされてしまうことを指す。そして、奏効群と非奏効群を比較する場合などには、予後因子と密接に関連する結果から群の振り分けを行うことにより、各群の予後因子に偏りが生じてしまい、見かけ上の薬剤の効果があるかのように観察されてしまう。さらに、複数の試験結果を対象とした相関の確認についても、上にも引用したBuyseの文献にも説明されるように、

ある研究で、ほとんどの被験者の疾病が非常に進行して全身状態が不良であれば、低い奏効率と短い生存が観察されると予想される。反対に、ほとんどの被験者の限局期にあり全身状態が良好であった試験では、高い奏効率と長い生存が観察されると予想できる…（西甲H61＝東甲F90p3～4）

ため、生存と奏効の双方に作用する予後因子の影響により、薬剤の効果の有無に関係なく生存と奏効の相関関係が得られてしまうことになるが、これも予後因子バイアスの影響として整理することができる。

この点に関して、西條証人も、反対尋問において、ある特定の被

験者群における生存期間中央値は、薬剤の活性とは無関係に、状態のいい患者が集まれば長くなり、状態の悪い患者が集まれば短くなる可能性を認める。そして、予後的に良好な患者のみのデータ蓄積により、その薬剤活性とは無関係に長期の生存期間中央値となる場合がある、と明言している。(西乙H38の2=東乙F11の2(西乙E20=西條証人反対尋問調書p63において確認))。

ウ タイムバイアス

次に、タイムバイアスとは、「奏効者に関しては、“奏効 (response)” が観察されるまで生存していることが必要なので、治療による延命効果のあるなしに関係なく、非奏効者よりも生存時間は長くなるというバイアス」のことをさす(西甲F33=東甲F54 p16(西福岡証人反対尋問調書=東丙G58 p34))。この場合も、予後因子バイアスと同様、薬剤の効果に関係なく生存と奏効の相関関係が得られてしまう(なお、福岡証人は、多数の試験を対象とした解析についてはあたかもバイアスの影響を受けないかのように証言しているが(西福岡証人反対尋問調書=東丙G58 p35以下)、その根拠が明示されることなく、西條証人の見解とも相違している点で、信用性は皆無である。)

当然のことながら、このような相関をどれだけ精密に確認したところで、薬剤の効果から独立したものである可能性がある以上、奏効率の代替エンドポイントとしての「妥当性」の根拠にはならない。すなわち、ある薬剤投与群において一定の奏効率が得られても、論理的に、延命効果が予測されることにはならないのである。

(4) Buyse論文による相関分析の批判

ア 相関のみに依拠して代替エンドポイントを評価する手法の問題点

生物統計学者Buyseの論文(西甲H61=東甲F90)は、西條氏の分析(西乙H38の2=東乙F11の2)、福岡氏の分析(西丙E34の5=東丙G60の5)のような、奏効率と生存期間中央値の相関についての分析を正面から批判する内容となっている。

ここでは、

複数の試験がある場合、腫瘍縮小と生存の関係の評価方法として直観的に訴えやすい(が、重大な誤解を招きやすい)方法は、各研究の奏効率を、(例えば生存期間中央値といった)生存の要約データと対比させてプロットし、これらのポイントを通じ

て回帰線に適合させるやり方である。…回帰分析は、これらの疾病の中で行なわれた臨床試験で報告された奏効率と生存期間中央値に基づいて行われた。有意な回帰スロープは、生存の延長は奏効率の向上と相関していることを意味すると解釈された。

と福岡・西條各証人が行ったものと同種の解析の存在を概観したうえで、

このアプローチの背後にはいくつかの重大な統計学的問題がある。

と断じている（西甲H 6 1 = 東甲F 9 0 訳文 p 2）。その理由として、この後の記述において、上述した予後因子による問題の外、群としてのデータを用いた解析において、当該群を構成する個別患者における個体差が捨象されてしまう問題、といった点を指摘する。

イ Buyse論文の位置づけと、証人らの証言の信用性が低いこと

このBuyse論文（西甲H 6 1 = 東甲F 9 0）は、実は、西條証人の上記文献（西乙H 3 8 の 1 = 東乙F 1 1 の 1）を、同一の掲載誌上において評釈するGelmon氏の論説（西乙H 3 8 の 2 の p 1 の目次の左上参照）「主要評価項目の明確なポイント： 肺がんにおける第Ⅱ相臨床試験」において、「BuyseおよびPiedboisは、ある極めて重要な論文において、…このような調査の限界を注意深く概説した」ものとして引用されているものである（西甲H 6 2 = 東甲F 9 1 訳文 p 2 左段）。したがって、この分野の研究としては良く知られた内容であり、専門家証人である以上、西條・福岡両証人も、一般的な知見として、当然知っていなくてはならないものである。特に、Gelmon氏に自らの論述を論評されている西條証人においては、この文献を確認すべきは当然である。

にも関わらず、本件訴訟における両証人は、Buyse論文が問題提起する上記の観点を全く無視するものであり、その信用性は低いと言わざるを得ない。

(5) 小括

以上より、福岡、西條両証人が、奏効率による延命予測の根拠として、相関の存在のみを挙げている点については、この主張の当否の検討を待つまでもなく、主張自体において失当で、不完全なものであることに留意されるべきである。

- 5 被告らが示す研究報告（福岡，西條，ブラッジ，ララによる各文献）は信頼性が低く，延命効果を予測しうるとする根拠として極めて不十分であること

以上より，被告らが西條・福岡各証人に依拠して行う主張は，奏効率による延命予測の根拠としては相関の確認のみで足りるという前提に立つ点において，主張自体失当との評価を受けても仕方のないものである。

さらに，両証人が挙げる2つの文献の内容を精査してみると（西條証人の東甲F 1 1の2＝西乙H 3 8の2，福岡証人の西丙E 3 4の5＝東丙G 6 0の5），以下のとおり，単なる相関の確認の限度においてすら，実証ありとは言えないようなものであった。上述のとおり，相関は，「妥当性」確認の必要条件となるものであるが，被告らの論拠は，この限度においてさえも不十分なのである。

被告国第10準備書面においては，これら2文献に加えて，イレッサ承認後，何年も経過した後に発表された二つの文献（ララ論文（西乙H 4 0＝東乙G 3 3），ブラッジ論文（西乙H 4 6＝東乙G 4 9））が根拠として追加されたが，後述のとおり，やはり確固たる根拠となるものではない。むしろ，研究が進んだ今日の知見においては，奏効率をもって精度高く延命効果を予測しうる状況には至っていないことが，緻密な統計分析において確認されつつあるというべきである。当然，8年前のイレッサ承認当時において，奏効率を根拠とするⅡ相承認を広範に許容しうるような知見などはなく，許されるとしても，ずば抜けて高い奏効率を示したような極めて例外的な場面に限定して運用すべきであったものである。

以下，詳説する。

（1）福岡論文・西丙E 3 4の5＝東丙G 6 0の5について

まず，福岡証人が執筆者の一人となっている丙E 3 4の5＝東丙G 6 0の5について検討する。

この文献における統計解析の対象とされた各数値は，各文献中に報告された数値（要約データ）をそのまま用いたものである。各試験，各患者について，背景因子の調整，症例登録数による重み付けはされていない。例えば，表1，2（丙E 3 4の5の2，p 8～9）の症例数を見ても，

・わずか17症例の群（表1・下から17行目），

・288症例の群（表1・下から5行目），

・488 症例もの群（表2・下から4行目）

が、すべて対等な1つの群としてしか評価されていない点だけを見ても、果たしてまともな結論が導かれるものなのか、大きな疑問を抱かずにはいられない。

さらに、この解析については、

今回の調査には、多くの不均質な臨床第Ⅱ相試験が含まれている。これらの試験では、症例登録数に大きな差があり、また患者背景の多くは不均質で、試験前に受けた治療法の数にも大きな差がある。奏効の評価方法にも差がある。それによって誤った結論が導かれる可能性がある。

と、執筆者自身認めているものである（西丙E34の5＝東丙G60の5 p28）。

このような精度の低いデータを対象として、相関に関する統計解析を行ったところで、到底、相関関係の存否を検証したなどとはいえないことは明らかである（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p32参照）。

しかも、この研究において使用された比較臨床試験の結果を確認すると、何と、9つある比較試験のうち、5つにおいて、奏効率がより高い群のほうがMSTが短い「ねじれ現象」が起きている。従って、上述のBuize論文が提案するような、奏効率の差とMSTの差について解析を行って行けば、正の相関がないか、あったとしても弱い相関しか確認できないはずである。そもそも、統計的原則（西甲P15＝東甲H3）によれば、ある医薬品における臨床的変数と代替変数との関係は、同じ疾患の治療に用いる医薬品であっても、作用機序の異なる医薬品について当てはまるとは限らない、とされる。この解析においては、多種多様な薬剤、しかも、作用機序が全く異なるとされる殺細胞性とEGFR-TKIが混在した解析である。

従って、このようなずさんな相関の確認をしたところで、奏効率を延命予測に用いる積極的な論拠たりえないことは言うまでもない。

（2）西條論文（西乙H38＝東乙F11）について

次に、西條証人自身も執筆者であり、相関の論拠とするこの解析において、まず第1に着目すべきは、無作為化第Ⅱ相臨床試験では奏効率（訳文における「RR値」）が生存期間中央値値（生存期間中央値の値）と相関していないという事実である。これらの治験では、生存期間中央値は、奏効率（RR値）とは無関係に一定していることが示さ

れている（西乙H38の2＝東乙F11の2 p4左段）。この論文において、わざわざ、無作為化第Ⅱ相試験を、他の単アーム試験と区別して解析したのは、無作為化試験は各群間の各種背景因子の調整なども要することから、結果の信頼性がより高いと考えられたためである（p5左段参照）。にもかかわらず、相関が示されなかったということは、仮に他の信頼性の低い試験の解析において相関が示されていたとしても、これが疑わしいということを示唆するものである。

第2に、本件論文中に「ある特定のRR値（奏効率）で広範囲の生存期間中央値を示すことは今後の課題を含んでいる。」（p5左段）と明記されていることからわかるとおり、この解析において確認された相関の精度は極めて低いものである。これでは、ある一つの群でRR値の増加が見られたとしても、生存期間中央値の延長を合理的に予測することなどできない。例えば、この分布図（p4・図1）を見ればわかるとおり、奏効率が10%の群と、20%の群があったとしても、10%の群の生存期間中央値が9ヶ月ほどあり、20%の群の生存期間中央値が6ヶ月ほどしかなく、実際には奏効率の増加が余命の短縮をもたらすといった極端な事態が生じる可能性ですらも排斥できない。

当然のことであるが、「妥当性」の必要条件としての相関関係の確認にあたっては、単に弱い相関の存在があるだけでは足りない。ばらつきも少なく、また、奏効率の増加に伴って大きな生存期間中央値の増加が見込めること（相関直線の傾きの大ききで判定）が必須となる。したがって、ここに示されるような相関に過ぎなければ、「妥当性」の前提となるべき相関の証明としては、極めて不十分なものとなる。

西乙H38の2＝東甲F11の2の記述を見ても、「RR値と生存期間中央値間に有意な相関が認められた」（p4左段、p5左段）としながらも、「RR値（奏効率）と生存期間中央値間に乖離が見られる。」として、相関について否定的な評価を前提とした論述を行っている。さらに、この論文の「考察」においても同様に、相関に関する否定的な評価を前提に、その原因について詳細に論述する（p5左段以下）。具体的には、各試験における測定の不正確さ、選択バイアスの問題、上述した奏効率測定の限界、などといった点が指摘されているもので、これらの点からしても、この論文において確かめられたとされる相関を過大評価できないことは、同論文自体が自認しているものである。

以上のとおり、この論文においては奏効率と生存期間中央値との相関が確かめられたとされるものの、奏効率が延命効果に対する代替指

標としての「妥当性」を有することなど何ら認められず、そればかりか、相関についてすら過大評価できないものである。これらのことは、この論文自体が認めるものである。

(3) 「③ブラッジほか」による報告（西乙H 4 6＝東乙G 4 9）について

被告国は、西乙H 4 6＝東乙G 4 9の統計解析を挙げて、奏効率と生存の相関を示す論拠とする（被告国準備書面西10＝東12 p 171）。しかし、この報告は、イレッサ承認後において、単にASCO学会における報告要旨がインターネット上に発表されたものに過ぎない。第三者においてその解析手法の適切性や、背景因子、データ採取方法等を確認できないような情報であり、安易にこの内容を信用したり、拡大解釈をしたりすることのないよう、慎重な態度が求められる。

この点、転移性乳ガンについて、同一人物ブラッジにより行われた研究で、奏効率と生存に関連があると報告する原著論文がある（要約につき西甲H 7 0＝東甲G 1 3 3）。この要約の内容は、評価項目、解析結果の記載のみならず、文章の形式までほぼ一致していることから、西乙H 4 6＝東乙G 4 9と同じ統計解析を行っていたことが推認される。ところが、この原著論文において、ブラッジは、自らの報告結果が過大評価されないように、その限界を明示し注意喚起を行っていた。以下は、この論文の本文を解説した論評（西甲H 6 0＝東甲G 1 0 6）からの抜粋である。奏効率と生存との間に関連があるにしても、その関連の程度が弱いものであったため、

Bruzziらは、この研究結果は「奏効を臨床試験における主要エンドポイントとして使用すること」に反対のエビデンスを示している、そして、「新しい治療を試験する目的で、奏効を、生存の正当な代替とすることはできない。」と適切に結論づける。
(西甲H 6 0＝東甲G 1 0 6・訳文3枚目)

弱い相関であっても、高い精度が要求されない場面、例えば「施行中の治療を継続するかどうかを臨床医と患者／被験者が決定するための指標」（西甲G 7＝東甲L 4 7 p 4）として用いるのであれば意味があり、この限度ではBruzziによる研究の意義はある。しかし、本件で問題となる医薬品承認の場面においては、実地臨床での場面よりも遙かに高い予測精度が要求されるため（「医薬品承認」と「実地臨床」の違いについて、原告準備書面西15＝東29参照）、この程度の相関の確認では不十分ということになる。

RECIST ガイドライン（西甲G 7＝東甲L 4 7）が指摘するとおり、「腫瘍縮小効果という用語を使用する場合には、…（個別患者の治療方針決定の目的なのか、新薬を集団において評価する目的なのか）目的を意図的に区別する努力を払わない限り容易に混同が生じ」、「この違いが無視されると、**不適切な方法論**が用いられ、**誤った結論**が導かれる可能性がある。」（同 p 5）。西乙H 4 6＝東乙G 4 9の内容も、新薬評価に用いるには不十分な弱い相関である可能性が高い。結局のところ、厳格さが求められる新薬の評価という文脈において、奏効率による延命予測に積極的論拠を提供するものかについては不明というよりほかない。

この外、ブラッジは、代替エンドポイントの妥当性に関する分析は、「**明確に定義づけられた疾病、臨床効果、及び治療についてのみのもの**」との認識を示している（西甲H 6 0＝東甲G 1 0 6・訳文3枚目）。被告国は、カルボプラチンとシスプラチンの比較をしたにすぎない西乙H 4 6＝東乙G 4 9の結果をもって、イレッサも含めた全ての被験薬について妥当性があるかのように主張するが、かかる主張はブラッジの認識に照らして明らかに失当というべきである。

(4) 「④プリモ・ララ、ジョン・クローリーほか」による原著論文（西乙H 4 0＝東乙G 3 3）について

西乙H 4 0は、被告国が、抗腫瘍効果が延命効果につながることの論拠としてあげる論文である。しかし、次の文献と併せて検討すれば、西乙H 4 0の結果のみに依拠して、安易に結論を導くことが許されないことは明らかである。

ア バーチャード論文（西甲H 6 7＝東甲G 1 2 9）

この研究は、上記ララ文献と類似の解析手法を用いて、進行性非小細胞肺癌の患者を対照に、腫瘍サイズの初期変化がの生存期間と相関するかについて分析したものである。ところが、その分析結果はララとは正反対のものであった。「初期の腫瘍縮小効果と患者生存期間（ $P=.754$ ）の間には明確な関係は認められなかった。腫瘍サイズのなんらかの最初の縮小があった患者でも、初期に腫瘍進行が見られた患者と比べて生存期間に有意差はなかった（ $P=.580$ ）。」ことが確認された。

これを受けた結論として、「進行性NSCLC患者においては、腫瘍サイズの初期変化と生存期間のあいだに関係が存在することを示す証拠はない。」とされている。

イ ウェーバー論文（西甲H66＝東甲G128）

そして、ウェーバー論文（西甲H66＝東甲G128）は、ララ論文（西乙H40＝東乙G33）と、バーチャード論文（西甲H67＝東甲G129）の結果を並列的に紹介し、これらを総合した評価として、以下のように述べている。

これら2つの試験は、NSCLCのような急速に増殖する腫瘍においてさえ、腫瘍縮小効果と転帰間の相関関係が完璧からほど遠いことを示している。この結果は、Sekine et al. (25) が10年前に発表した所見と一致している。Sekineらの研究は、進行性NSCLC患者を対象とした50件以上の第2相試験のメタアナリシスであり、それによれば、奏効率と中央患者生存期間の間の相関係数はわずか0.5であった。（西甲H66＝東甲G128 訳文p7～8）

このように、今日における④のララらによる解析結果をもってしても、腫瘍縮小効果が延命予測に真に有益であるとは証明されていない状況が続いている。

6 II相承認の制度設計と、奏効率の位置づけ

抗がん剤開発、承認制度の枠組みについても、奏効率による延命予測に限界があることを当然の前提としており、安易に有効性を肯定することを未然に防ぐように考えられていたものである。仮に、西條、福岡両証人の述べるような「延命の蓋然性」が高い精度で認められるというのであれば、第II相承認制度を設計するにあたり、莫大な費用、時間、医療機関の負担を要する第III相試験を省略できる制度設計もあり得たはずである。しかし、実際にはそのように考えられたことは全くなかった。

(1) 「臨床試験計画（プロトコール）の作成と実施、並びに結果の統計解析とその評価について」（西甲D34＝東甲H22）の記載

旧ガイドラインが作成される2年前、厚生省がん研究助成金指定研究「固形癌の集学的治療との研究」班により、「臨床試験計画（プロトコール）の作成と実施、並びに結果の統計解析とその評価について」と題される論文（西甲D34＝東甲H22）がまとめられた。執筆者を見ると、西條証人や下山氏を初め、後に旧ガイドライン作成メンバーとなった者も数名含まれている。

この文書を見ると、との記載で、抗がん剤の臨床試験においても、第Ⅱ相試験が「探索」に位置づけられることを明確にしたうえで（p 2511右段）、

小規模な第Ⅱ相試験的な臨床試験で、既存の治療法よりずば抜けて良い治療効果を示すことが明らかになった場合は、中規模の第Ⅱ相試験は必ずしも必要ではない。むしろ、生存効果が得られるかどうかを目的にした第Ⅲ相試験的な無作為化比較試験に進む方がよい。

とする。この記載から、奏効率からすれば「ずば抜けて良い治療効果」で示した薬剤でさえもなお、第Ⅲ相試験の省略はできないことがわかる。

このように、抗がん剤承認においては、いかに高い奏効率が見られたとしてもそれだけで市販承認の根拠としては足りず、単に第Ⅲ相試験に進めてよいというだけ、という位置づけとされてきたことがわかる。したがって、イレッサのIDEAL試験程度の奏効率の存在をもって、有効性が確実視できたなどという被告らの主張は失当である。

(2) 新医薬品課審査官（当時）による旧ガイドラインの解説

当時の厚生省薬務局新医薬品課審査官である川原章氏は、平成3年3月の「新医薬品研究開発フォーラム」という、旧ガイドラインの内容の解説（西甲D35=東甲H19）において、

第Ⅲ相に関して特に申せば、これについては、かならず延命効果を見る、ということである。腫瘍は小さくなったけれども、本当に命が延びたのかどうかという問題である。…外国の論文等の中には、腫瘍は縮小したけれども、延命については疑問な結果が出たといった報告も見られている（p47）。

という腫瘍縮小効果による延命予測の限界を確認する。このため、旧ガイドラインによっても、原則的には

第Ⅲ相は申請の時点までにできていれば一番よろしい。（p48）

と述べる。このように、旧ガイドラインにおいても、他の医薬品と同様、最終的には、第Ⅲ相試験において真のエンドポイントである延命効果で検証したうえで、承認が行われるべきという原則が維持されていたことは明らかである。

そのうえで、例外的に、Ⅱ相承認が要求される例として、

腫瘍縮小効果が非常に高い薬、たとえば従来PRまで含めて20%程度までしかなかった癌腫に70%といったものが出てきたような場合に…そういった効果の高い薬もあるということで第Ⅱ相までで申請は認める。(p48)

と述べている。この記載から、「非常に」高い奏効率がなければⅡ相承認を与えない趣旨であることも十分に読み取れるものである。そうでなくとも、少なくとも既存の薬剤と同程度の奏効率しか示せていないような場面においてまで、あえてⅡ相承認を与えるようなことは許容しない趣旨であることが明らかである。

7 被告国の主張に対する反論

(1) 被告国の主張の概要

被告国は、まず、腫瘍縮小による延命予測が可能であったことは「専門家の間に広く知られていた」との理解を前提にする（被告国準備書面西10＝東12 p187）。そして、腫瘍縮小効果ないし奏効率について、「臨床的に適切で重要な治療上の利益に関する妥当で信頼の置ける指標」「延命の可能性自体が、延命に代替しうる重要な治療上の利益」として真の治療上の利益である生存利益とほぼ同一視してよいとする。さらに、被告国のその後の論述全体から判断すると、Ⅱ相承認制度を、ずば抜けた奏効率を示した場合などの極めて例外的な場面に限定して運用すべきとは考えず、一定の奏効率が認められれば、広く承認を認めてよいと考えているようである。

かかる結論を導くにあたり、被告は、一方では、同書面「2(2)ウ(イ)」の統計的原則、一般指針について述べた箇所を引用して（同書面125頁）、上記のような考え方が臨床試験の原則的な方法論にも合致するかなのような印象を作り出している。

他方で、被告国の書面には、抗がん剤に限っては、こうした原則が修正されるからこそ許容されるかなのような論述もあり、主張相互の矛盾があるようにも思われる。つまり、被告国は、「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」（西乙D25＝東乙H28）を根拠に、一般指針（西乙D27＝東乙H18）、統計的原則（西甲P15＝東甲H3）も、個別

の薬効群ごとのガイドラインがあれば大幅な修正をも許容しうるとし（上記被告国書面 p 1 2 8 以降）、抗がん剤については、旧ガイドライン（西乙 D 7 = 東乙 H 7）があるため、広く II 相承認を許容する根拠となると主張する。

しかしながら、いずれの前提に立つとしても、被告国の上記主張は、各種原則やガイドラインの理解を完全に誤っていると言わざるを得ない。以下、

①統計的原則（西甲 P 1 5 = 東甲 H 3）、一般指針（西乙 D 2 7 = 東乙 H 1 8）の理解

②「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」（西乙 D 2 5 = 東乙 H 2 8）の記載、

③旧ガイドライン（西乙 D 7 = 東乙 H 7）の理解、

の順に詳説する。

(2) 統計的原則（西甲 P 1 5 = 東甲 H 3）、一般指針（西乙 D 2 7 = 東乙 H 1 8）の指針に照らした奏効率の評価

被告国は、第 10 準備書面 1 2 5 頁において、一般指針から「代用エンドポイントは、適切な場合（代用エンドポイントを使うことにより十分合理的に臨床上的結果を予測しうる場合又は臨床上的結果を予測しうるがよく知られている場合）には、主要なエンドポイントとして用いることができる。」（1 4 頁）との記載を引用する。そして、奏効率による延命予測が可能である点について「専門家の間に広く知られていた」として、これを医薬品承認の有効性確認の確たる根拠として信頼性が認められることとする。

しかし、いかなる理由からか、被告国は、上記引用箇所直後の重要な記載をあえて引用していない。ここでは

主観的なものであれ、客観的なものであれ、エンドポイントの評価に用いられる方法は、バリデートされたものでなければならず、かつ正確性、精度、再現性、信頼性及び反応性（経時変化に対する）にかかる適切な基準を満たすものでなければならない。

と明記されているのである。この記載は、代替エンドポイントの採用にあたっては、被告国が述べるような「専門家によく知られている」

などという漠然とした主観的な根拠では足りず、統計分析に基づく明確な科学的根拠を要求するものである。厳格さが要求される理由は、一般指針（西乙D 2 7＝東乙H 1 8）によれば「(代替エンドポイント) 自体が臨床上のベネフィットを測るものではない」からであり（p 1 4）、統計的原則（西甲P 1 5＝東甲H 3）によれば、以下のような危険性があるからである。

…代替変数を提案し導入する際には、大きな問題が二つある。

一つめは、代替変数が関心のある臨床結果の真の予測因子ではないおそれがあることである。

例えば、代替変数はある特定の薬理作用と関連した試験治療の作用を測定しているだけで、肯定的であろうと否定的であろうと、試験治療の作用範囲と最終的な効果の範囲に関する完全な情報はもたらさないおそれがある。提案された代替変数においては非常に有効であることを示している試験治療が、結局は被験者にとって臨床上有害であると示された例は数多い。

二つめは、提案された代替変数が、有害作用に対して直接比較考量することのできる臨床的利益の定量的な指標とは必ずしもならないことである（西甲P 1 5＝東甲H 3 p 8）

そのうえで、統計的原則（西甲P 1 5＝東甲H 3）は、一応は合理的に臨床上の結果を予測しうるとして代替エンドポイントの使用が許された場合であっても、当該試験結果の評価の場面においては相当の慎重さを求めるものである。以下は、被告国も引用する統計的原則（西甲P 1 5＝東甲H 3）の記載である。

代替性の証拠の強さは、

(i) 代替変数（代理人注： 代替エンドポイントと同義）と
臨床的結果（代理人注： 真のエンドポイントにより計測される上述「治療上の利益」と同義）の
関連の生物学的合理性、

(ii) 代替変数が臨床的結果の予後を予測する上で有益であると疫学研究によって示されていること 及び

(iii) 試験治療の代替変数に対する効果が臨床的效果と対応しているという臨床試験の結果、

に依存している。

被告国は、この箇所の引用にあたって、本来の厳格な趣旨を全く理解せず、上記記載を根拠に「代替評価項目は、臨床的利益の信頼できる予測因子であると信じられている多くの領域において、一般に容認されたものとして用いられているとされる」などと結論づける。しかし、上記記載は、冒頭に論じた「バリデーション」「妥当性研究」といった厳格な統計的・科学的根拠なくして、代替エンドポイントを過度に信頼してはならないという趣旨のものである。被告のように「信じられている」といった漠然とした根拠で、広く代替エンドポイントの使用、評価が認められるように考えるのは明白な誤りである。

以上より、奏効率という代替エンドポイントを、信頼性が高い有効性の根拠として位置づけることが、あたかも統計的原則（西甲P 15＝東甲H 3）、一般指針（西乙D 27＝東乙H 18）の規定にも合致するかのような被告国の主張は、失当である。

- (3) 「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」（西乙D 25＝東乙H 28）は、個別の薬効群についても大幅な修正は予定していない

被告国は、抗がん剤に限って上記原則の修正が許容される根拠として「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」（西乙D 25＝東乙H 28）の1枚目・第3段落を挙げ、薬効群ごとに「適切かつ合理的な修正が予定されている」などと主張する。しかし、実際にこの部分の記載を見ると、「個々の薬物については各薬効群ごとの臨床評価方法に関するガイドラインを参考にすることが望ましい」と述べるのみであり、西乙D 25＝東乙H 28に規定された原則の大幅な修正までを許容するものではない。むしろ、医薬品の有効性・安全性確保の重要性に鑑み、各薬効群についての指針等についてもあくまで「参考にする」といった補充的な位置づけとすべきで、西乙D 25＝東乙H 28の趣旨に忠実に運用すべきは当然である。

また、上述のとおり、奏効率による延命効果予測の精度は低く、問題があった以上、抗がん剤に限って大幅な修正が許されるとする被告の主張に科学的根拠はない。かかる承認要件の緩和が「適切かつ合理的」などとは到底いえない。

- (4) 旧ガイドライン（西乙D 7＝東乙H 7）も、一般指針、統計的原則に沿った運用が予定されていたこと。

当然のことながら、旧ガイドラインも、乙D 25＝東乙H 28の原則を踏襲した一般指針（西乙D 27＝東乙H 18）、統計的原則（西甲P

15＝東甲H3)に沿う形で運用することを予定して作成されたものである。例えば、旧ガイドライン解説(西甲D35＝東甲H19)で、「**第Ⅲ相は申請の時点までにできていれば一番よろしい。**」,さらに、Ⅱ相承認が許容される場面として「**腫瘍縮小効果が非常に高い薬、たとえば従来PRまで含めて20%程度までしかなかった癌腫に70%といったものが出てきたような場合**」(p48)といった例示が行われているのも、まさに厳格な有効性の確認を要求する趣旨に沿うものと考えて良い。

そもそも、旧ガイドラインは、「臨床試験…の計画、実施、評価法などについて…妥当と思われる方法と一般的手順」(西乙D7＝東乙H7p1)といった手続的な事項について規定したものにすぎず、どの程度の有効性・安全性の確認をもってⅡ相承認が許容されるかについて言及するものではない。被告の主張するような広範なⅡ相承認を許容すべきといった論旨は、旧ガイドラインのどこを見ても見あたらないし、奏効率について、真のエンドポイントである延命効果に代替しうる程の、強固な妥当性、信頼性があるかのような記載も全くない。

むしろ、Ⅱ相承認が行われた場合でも第Ⅲ相試験が早期に行われるよう定め(11枚目)、しかも、こうした試験では「必ず」延命効果をプライマリーエンドポイントとする。これは、旧ガイドラインが、抗がん剤についても他の医薬品と同様、一般指針、統計的原則の趣旨に忠実に、真のエンドポイントによる検証を不可欠と考えていることを示すものである。

8 小括

以上、本項においては、高い奏効率が生存期間中央値の延長には繋がらない実例が、承認当時、既に数多く存在していたこと(前述「2」)、そもそも「奏効率」の判定方法は、第Ⅱ相段階におけるスクリーニング目的に沿うように定義されていて、延命予測の精度を最重視するような設定とはなっていないこと(前述「3」)、被告らの論拠は、科学的な根拠を欠くものであること(前述「4」「5」)、被告の主張に理由がないこと(前述「7」)について論述を行った。これらの点からも明らかなおと、イレッサの評価にあたり、有効性の根拠として奏効率を用いるときに、これを過大評価してはならないものである。

第3 IDEAL 1, 2の奏効率から有効性を推測することの誤り

1 序論

イレッサ承認にあたっては、IDEAL-1, 2各試験で確認された奏効率を根拠に有効性が肯定された。しかし、一般に抗がん剤の有効性を推定するためには、最低でも、20%の奏効率の確認は必要と考えられているところ（後述「2」）、IDEAL-1, 2各試験を全体として見れば、このような最低限度の奏効率ですら確認されていなかったものである（後述「3」）。

被告らはドセタキセル試験と比較することにより、イレッサ奏効率を肯定的に評価すべきと主張するが、このような評価手法には歴史的対照による問題があり、実際にも単純比較を許さないような背景因子の違いが明らかとなっていたから（後述「4」）、イレッサ有効性を根拠づけることはできない。

また、他の既承認薬によっても、イレッサ承認当時、既に、IDEAL-1, 2各試験に見られたものを上回る奏効率が確認されていたものであるから（後述「5」）、被告らの前提は、イレッサの有効性を過大に評価するもので失当である。

2 抗がん剤の奏効率の確認に用いられる一般的基準

(1) 20%の奏効率を必要とする西條証言の内容

主尋問で、西條証人は、セカンドラインの抗がん剤の奏効率について、「20%以上であれば」ようやく「ある程度効く抗癌剤というところに分類」に達すると述べる（西乙E19＝西條証人主尋問調書p15～16、西乙E20＝西條証人主尋問調書p68）。さらに、平成14年当時に抗がん剤として市場が求めていた薬剤を問われ、

先ほど、奏効率が30%と言いましたけれども、これは不十分ですから、これを50%くらいに持って行けるようなサイトトキシク（細胞毒性）ドラッグです。（西乙E19＝西條証人主尋問調書p16）

と述べている。ここから、まず、30%もの奏効率であっても不十分と断じており、さらにこの奏効率を20%も引き上げて50%に達することを目標としていることが読み取れる。したがって、西條証人も、20%という数値は効果の存在を予測しうる最低水準と認識していることが窺える。

この点に関しては、西條証人自身の論文で、統計解析におけるカットオフポイントを奏効率20%に設定した根拠の説明において、

20%以上の奏効率を有する薬剤が非小細胞肺癌に対して活性あり、と考えられているからである。(西乙H38の2＝東乙F11の2訳文p3左段)

と述べている。ここで、「活性」とは上述した「生物学的活性」と同義であり、抗腫瘍効果などのように、薬剤の作用が生物学的・外形的に確認しうるかどうかについての概念である。一般的には、生物学的活性すら見られない被験薬であれば、真のベネフィットは到底期待し得ないものと評価され、開発を中止すべきとされていた。

なお、西條証人は反対尋問になると、上記主尋問内容の確認の質問にも関わらず、この点を曖昧にした。その上で、IDEAL1結果である15.5%でも十分などとも反論もしている(西乙E20＝西條証人反対尋問調書p69)。しかし、これらの証言は、上記の証言や文献において自ら設定した前提を、都合良く場当たりの的に変遷させるもので、信用できない。

(2) 旧ガイドラインにおける期待有効率20%の記載

西條証人の上記評価は、旧ガイドライン(西乙D7＝東乙H7)における期待有効率20%の記載とも一貫する(西乙E19＝東西條主尋問調書p24でも確認)。

具体的には、旧ガイドラインにおいては、前期第Ⅱ相試験における期待有効率の設定に関して、一般的に20%以上を目標とすることとし、「この期待有効率以上の効果がなければ有用な抗悪性腫瘍薬としては認められないことになる。」との前提に立つ(西乙D7＝東乙H7・7枚目)。

旧ガイドライン作成班の一員でもある下山正徳氏による旧ガイドライン解説においても、「一般的に有効率は20%以上を目標にする。どのくらい効く薬を開発するかが念頭になれば、新薬の開発はできないので、その目標を設定しているわけである。期待する有効率を期待有効率といい、固形癌では一般的に20%以上が目標となる…。この期待有効率とそのrejection error(すなわちβエラー)を設定することにより期待有効率を示さない薬、すなわち無効な薬を早期に判別する。」とされるべきことが明記されている。(西甲D15＝東甲H10p126左段以下)

(3) 旧ガイドラインが、期待有効率20%を示した趣旨

もっとも、旧ガイドラインが、一般的には、期待有効率を20%に設定すべきとしたのは、20%の奏効率が确实視される薬剤には当然にⅡ相承認を与えて良いとする趣旨などと解すべきではない。

なぜなら、上述のとおり旧ガイドラインは、原則形態としては第Ⅲ相試験まで終えて承認を与えるべきことを想定していて、20%の奏効率は、この原則形態において、第Ⅲ相に進むための最低基準を示したものに過ぎない（この点については、第Ⅲ相終了後の承認を前提とした通常形態の治験の進め方を論述した厚生省作業班による文献（西甲D34=東甲H22）においても、同じ期待有効率が設定されていることからわかる。）。そして、単に第Ⅲ相に進めても良いかという場面においては、未だ市販の前段階にとどまるため、有効性の判定をやや緩和することも許容されるのに対し、第Ⅱ相承認を与える場面においては、市販により多数の一般患者に流通する以上、より厳格な基準を用いるべきだからである。

この点、第Ⅱ相のスクリーニング判定の際には、なるべく、有効なものを誤って振り落とすたくないという要請（ β エラーの最小化をより重視する。）があり、これに沿うように期待有効率も想定される。20%という奏効率は、確実に効果が期待できるようなものではなく、西條証人も「まあ効くと判定するようなパーセンテージ」（西乙E19=西條証人主尋問調書25）といった程度の、あいまいで低水準なものではあるが、第Ⅲ相への移行の判定という目的の限りにおいては、これで十分と考えられたものである。

他方、Ⅱ相承認に求められる水準を考えると、上述の川原氏の論述（西甲D35=東甲H19）を見る限り、かろうじて第Ⅲ相に進ませてやってもいいか、といった程度の被験薬全てにつき、医薬品承認を与える趣旨とは到底解されない。したがって、旧ガイドラインにおける期待有効率20%という設定は、単に開発中止とならないために最低限クリアすべき水準である、と理解すべきものである。

（4）セカンドライン以降の治療薬としての評価

この外、西條証人は、イレッサの低い奏効率でも許容すべき論拠として、非小細胞肺癌、特にセカンドライン以降の治療全般において、総じて、抗がん剤の効果が小さく奏効率も低かったことを挙げる（西乙E19=西條証人主尋問調書p25参照）。

しかし、この立論は、まずもって前提に誤りがある。この当時、他剤による非小細胞肺癌のセカンドライン患者を対象とした試験におけ

る奏効率の結果を見ると、イレッサ承認当時であっても、併用で、

33% (西甲H48=東甲F82),

40% (西甲H49=東甲F83),

単剤でも、

19% (西甲H50=東甲84),

21% (西甲H51=東甲F85),

34% (5.2%のCRを含む。甲H52=東甲F86)

などが報告されていた。

IDEAL1, 2の試験の計画にあたって、このような実態を反映してか、期待有効率を15~20%, 閾値有効率5%として被験者数が設定されている。IDEAL-2が期待有効率を若干低めの15%に取っていることを除けば、旧ガイドラインに示された一般的な基準を正にそのまま採用しているものである。したがって、試験計画時においては、非小細胞肺癌のセカンドライン治療についても、通常の一般的な固形癌に求められる有効率の基準に沿うべきことが想定されていたことがわかる。

また、そもそも他剤の奏効率が軒並み低かったとしても、II相承認のハードルを下げる論拠とはならない。なぜなら、奏効率は、真のベネフィットである延命効果を予測して初めて意味があるところ、他剤の奏効率が小さいからといって、論理的に、低い奏効率の被験薬によっても延命を期待できる確率が高まることにはならないからである。

(5) FDAにおけるイレッサ承認が、失敗であったと評価されていること (「イレッサの原則」)

被告国は、低い奏効率をもってしても市販承認が許容されていたことを窺わせる事情として、米国FDAも、同様の奏効率の試験結果をもって、イレッサを承認していることを挙げる (被告国準備書面西10p213=東12p214)。

しかし、米国においては、今日、この承認が、有効性を過大評価してしまったがゆえの誤りであったとの認識が一般的である。

具体的には、まず、米国FDAは、ISEL試験などの第III相試験の結果を受けて、新規患者への投与を禁止する措置を講じているが、これは実質的には当該承認の判断を撤回したものと評価されている。しかも、「イレッサの原則」といった用語も発案され、この失敗から得るべき反省、教訓などについて議論されてきた。イレッサに関しては、FDA審査(ODAC)において、被告会社が個別症例の結果を強調し情緒に訴

えるプレゼンテーションを行ったところ、評議委員がこれに不当な影響を受け、科学的知見に基づく審査が阻害されてしまったとの指摘もされている（西甲P 179＝東甲L 223）。

FDA自身もイレッサの失敗を踏まえて、その後のザルネストラの審査において、イレッサと同程度の奏効率では不十分として迅速承認を与えない決定を行っている（東甲K 69， 否決するにあたり「抗がん剤諮問委員会メンバーは、ザルネストラの新薬承認申請とイレッサの新薬承認申請の共通性に注目した。」との記載参照）。

(6) 小括

以上より、一般に、抗がん剤に求められる最低限の生物的活性として、約20%の奏効率が必要と考えられていたことがわかる。この点については、西條証人自身も認め、旧ガイドラインも同様の前提に立つものである。しかも、この水準は、第Ⅲ相試験に進むために最低限必要とされるものに過ぎず、市販承認に要求されるような、より確実な延命予測の水準には達しないものとして理解すべきものとなる。

このような理解を前提として、以下、イレッサのIDEAL試験において見られた奏効率について検討する。

3 IDEAL各試験におけるイレッサ奏効率の評価

(1) IDEAL-1, 2において見られた奏効率の概観

これらの試験で見られた奏効率をまとめたものが、下の表である（西丙C 1＝東丙D 1 p 470, 502）。IDEAL-1に関しては、申請資料概要に複数の表が掲載されているが、このうち、最も信頼性が高い数値は審査センター判定による表ト-73（西丙C 1＝東丙D 1 p 470）であり、下の表や、後の論述においても、これらの数字を前提とすることとする。

試験	用量	人種	奏効率	信頼区間
IDEAL-1	250mg	日本人	25.5%	14.3～39.6%
		日本人以外	5.8%	1.2～15.9%
		合計	15.5%	
	500mg	日本人	25.5%	14.3～39.6%
		日本人以外	9.3%	3.1～20.3%

		合計	16.3%	
IDEAL-2	250mg	日本人以外	11.8%	6.2～19.7%
	500mg		8.8%	4.3～15.5%

(2) IDEAL-1の各群全体としての評価

上述のとおり、一般に、抗がん剤に最低限求められる奏効率は20%とされているところ、イレッサのIDEAL-1, 2のうち、平均的に高い数値を示したIDEAL-1の奏効率でさえ、承認用量の250ミリ群で全体として見れば15.5%にとどまっていたものである。しかも、この15.5%という数値は日本人群の奏効率によって大幅に引き上げられていたものであるが、西條証人も認めるとおり、日本人群の奏効率は、単に背景因子の偏りを調整すれば、外国人群の低い数値並みとなっていた可能性もあるという（西乙E20＝西條証人反対尋問調書p71～72）。にもかかわらず、最低水準の20%もクリアできないというのであるから、この試験をもって、イレッサの奏効率を高いなどと評価できないことは明らかというべきである。

(3) IDEAL-2の各群全体としての評価

IDEAL-2についても、いずれの群においても奏効率は、わずか11.8%（250mg）、8.8%（500mg群）であり、一般に求められる20%奏効率の水準を大きく割り込む結果となっていた。したがって、この試験を前提としても、イレッサの奏効率を高いとは、到底評価しえないものであった。

(4) プロトコールに照らした評価

ア プロトコールの「解析方法」により有効性判定を行う必要性

以上、一般的な抗がん剤について設定される期待有効率20%を前提に、イレッサの奏効率の評価を行ってきた。もっとも、本来、イレッサの承認根拠となったIDEAL-1, 2の各試験の評価にあたり、まずもって、第一義的な評価基準として検討されるべきは、事前に、試験計画書（プロトコール）において設定されていた有効性の検定方法である（上述「第1」「2」「プロトコールに照らした解析の重要性」の項を参照）。

そこで、原告代理人らにおいて、改めてイレッサのIDEAL1, 2の試験結果を検討したところ、実際には、各試験のプロトコール

に照らして見れば、複数の群において有効性の検定に失敗し、イレッサの奏効率が高いなどとは、到底評価しえないものであった。

イ プロトコールの「解析方法」における有効性検定の方法

IDEAL各試験のプロトコールにおいては、以下のような方法で、有効性検定を行うことが、事前に明記されていた。

IDEAL1については、申請資料概要で、「奏効率の95%信頼区間の下限が5%を上回っていた場合、真の奏効率は5%以上であると結論づける。」(西丙C1=東丙D1 p462・表ト-66)と記載されている。

同様に、IDEAL2についても、申請資料概要において、奏効率「5%は他に有効な治療がない場合の実薬の許容される最小率として選択される。」ことを前提として、試験結果から得られた奏効率の信頼区間下限がその5%を下回るようであれば、有効性はないものと評価すべきとされていた(西丙C1=東丙D1 p498「解析方法」)。

ウ 旧ガイドラインにおける閾値有効率との関係

このように、IDEAL各試験において、一般に求められる期待有効率20%を大幅に下回る、5%奏効率を基準としているのは、旧ガイドラインにも記載された一般的な閾値有効率の水準をもって、無効な薬剤の判定を行おうとしたためと考えられる。

閾値有効率とは、有効率の判定にあたって帰無仮説として設定される奏効率の値であるところ、下山正徳氏による旧ガイドライン解説によれば、

近代的な方法では、期待有効率の他に、さらに無効な抗がん剤の判定に使う閾値有効率を適切に決める。この閾値有効率は5%以上とするのが通例である。

とされる(西甲D15=東甲H10 p126左段)。

この点、当然のことながら、あまりに奏効率が低い抗がん剤については、到底、延命効果など期待できないもので、有効性は否定される。そこで、第Ⅱ相試験の症例数の算出にあたっては、一定の奏効率、例えば5%という目安を設定し、これ以下であれば開発中止としてよい、という前提で行われる。ここでの目安となる奏効率(上述の5%)が、「閾値有効率」と呼ばれるものなのである。

これを更に説明すれば、次のとおりとなる。例えば、ある被験者

群で得られた抗がん剤の奏効率について、その信頼区間の下限が5%を割ってしまったとすれば、確率論として、真実の奏効率が5%以下である可能性、すなわち効果のない抗がん剤である可能性が一定程度以上に残ることとなる。統計学的に言えば、当該抗がん剤が無効な薬剤である可能性（帰無仮説）を排除（棄却）することをもって、当該抗がん剤の効果を証明しようとしたところ、その証明に失敗したということである。そのような証明ができない場合には、期待有効率以上の有効性を得る可能性はないとみなすことにする、という意味になる。この場合、市販など許されないのはもちろんのこと、その時点で開発を中止してよい、という結論になる。

なお、旧ガイドラインの閾値有効率の記述箇所において想定された場面は、より探索的な色合いの強い前期第Ⅱ相試験のものであり、その閾値は極めて緩やかな水準として設定されている。つまり、この水準は検定に失敗すれば開発中止と判定する、という意味での最低限度の基準なのであり、この検定に成功したとしても、延命効果の予測ができて市販承認が許容されるような帰結とはならないことについては十分に留意すべきである。

エ IDEAL各試験の結果

まず、IDEAL1を見ると、250mg海外群における奏効率の信頼区間の下限（1.2%）においても、500mg海外群の同下限（3.1%）ともに、この5%を下回ってしまっている（申請資料概要にも同様の否定的な評価の記載がある（西丙C1＝東丙D1 p487～488））。

IDEAL2についても、500mg群の奏効率の信頼区間下限（4.3%）がこの5%を下回ってしまっている。250mg群の信頼区間下限は6.2%であるが、これは、プロトコールで最低ラインとされた5%をこらうじてクリアしたという結果であった。

このように、IDEAL各試験においては、複数の群において、開発中止の結論を導くべきとされるような、低い水準における有効性の検定にすら失敗したという有様であった。後述のとおり、検定に成功した日本人群についても、背景因子の問題があった以上、全体としてイレッサの奏効率が高いなどと評価することは許されないものである。当然のことながら、延命効果が精度高く推認できるかのような結論を導くことはできない。

(5) 日本人群の結果について

この点、被告らは、IDEAL 1の日本人群の奏効率によりイレッサの効果を強調するような主張をしている。

しかしながら、IDEAL 1試験においては、日本人群と日本人以外群との背景因子に著しい違いがあった。特に、試験結果に大きく影響する患者の全身状態（PS）については、日本人群において、全身状態が不良の患者（PS 2）の割合が著しく少ないという偏りがあった。被告会社自身、IDEAL 1での国内外の結果の差について最大の原因がこのPSの偏りにあったことを説明していた。また、この患者群の背景因子の偏りを調整すれば、日本人群の結果も、外国人群の低い数値に近づいていた可能性もあることは、被告側申請にかかる西條証人ですら認めていたのである（西乙E 20＝西條証人反対尋問調書p 71～72）。

このようなことを考えれば、IDEAL 1試験のうち、日本人群の結果のみを取り出し、患者背景の著しい偏りを無視して高い有効性が期待できるなどとするのは全くの誤りである。

(6) まとめ

以上のとおり、IDEAL 1, 2試験ともに、通常、抗がん剤に最低限要求される奏効率20%の水準を達成することができず、また、プロトコールに予め明記された検定にすら失敗してしまった群も続出したのであった。ここで留意すべきは、プロトコールに規定された検定の水準は、これに失敗すれば開発中止としてもよいような、極めて緩やかな有効性の検定であったということである。イレッサに関しては複数の群で、この緩やかな検定にすら失敗したということであり、その有効性を過大評価することが許されないことは明らかである。

IDEAL試験結果については、イレッサには臨床的に意味がありうる程度の腫瘍縮小効果は認められなかったもので、当然の帰結として、延命効果など期待すらできないものと判断すべきものであった。

4 ドセタキセル試験との比較が有する問題点（背景因子の問題）

(1) 被告らの主張

申請資料概要（西丙C 1＝東丙D 1）において、被告会社は、約10%のIDEAL-1の海外奏効率も含め「いずれの民族群においても単独両方で臨床的に意味のある奏効率を得られ」とし（西丙C 1＝東丙D 1 p 509）、審査報告書（西乙B 4の1＝東乙B 4の1）で

も約11.8%のIDEAL-2の奏効率について同様の評価をしている。

このような評価の前提として、まず、セカンドライン非小細胞肺癌患者に対する延命効果を検証したShepherd（シェファード）氏によるドセタキセル試験があり、IDEALの各群の奏効率がこの試験のドセタキセル奏効率7.1%（西丙H22の2=東甲F20）を上回ったことが主要な根拠とされている（西丙C1=東丙D1 p509, 西乙E20=西條証人反対尋問調書p72）。

(2) プロトコールには反映されていない議論であること

しかし、そもそも、真にこのような評価を行うべきであったならば、上述のとおり、当初のプロトコール作成段階において目標症例数の算出にあたり、期待有効率、閾値有効率を低く設定すべきものであるし、これに応じた有効性検定の基準が事前に設定されるべきである。旧ガイドライン（西乙D7=東乙H7）においても、「腫瘍の種類、対照となる患者の状況によって異なる…場合は、その設定根拠を（プロトコールにおいて）明確にする。」（p7a①）、「目標とする期待有効率は既治療薬との関連（交差耐性など）を考慮して慎重に定め、精度高い第II相試験を行う。」とされていた。

従って、IDEAL各試験の症例数設定の際にも、当然、セカンドライン以降の試験であるという事情も十分に検討したうえで、それでも、延命予測のためには最低限、通常と同様の期待有効率（IDEAL1で20%、2で15%）と閾値有効率（IDEAL1, 2ともに5%）が必要と判断されたものである。そして、有効性の検定においても、5%の水準が採用された点については、上述のとおりである。これらの試験計画を見ると、イレッサの奏効率が低いとの試験結果が出てから、慌ててドセタキセル比較を持ち出した議論がなされるようになったという経緯が読み取れる。かかる事後的な解析に信用性が認められないのはいうまでもない。

(3) 歴史的対照の問題性

このような後付けのドセタキセル比較を持ち出した経緯に目をつぶったとしても、ドセタキセル試験との比較においてイレッサの有効性を基礎づける論法は、歴史的対照を用いる問題性、つまり過去の試験結果との単純比較は誤った結論を導く可能性があるという問題をはらんでいる（西甲G4=東甲L49 p211, 西乙D7=東乙H7・8枚

目（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G 5 8 p 3 7で確認）。

西條証人も執筆者として名を連ねる厚生省研究班による文献（西甲D 3 4）においては、端的に、「RCTを敬遠して、歴史的対照などの非無作為化臨床試験だけに依存すれば、臨床医学の科学性が崩れ去るのは自明である。」とまで述べられている。この点に関連して、福岡証人も、再主尋問において「ヒストリカルな比較」（歴史対照による比較と同義）については問題があり、最終的には、第Ⅲ相試験による確認が必要と認めた（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G 5 8 p 8 0－8 1）。

また、歴史的対照の問題とは別に、「第Ⅱ相試験で見られた奏効率が、第Ⅲ相の試験（同条件下）で報告された奏効率よりも系統的に高い」という結論は、全ての腫瘍タイプに一般化することができる。」との指摘があるところ（RECIST基準筆頭執筆者Theressa教授による指摘。西甲F 4 6＝東甲F 8 0 p 3左段。）、この観点からしても、第Ⅲ相試験である上記ドセタキセル試験と第Ⅱ相試験であるイレッサの試験を単純比較してはならないものである。

（4）PS－2患者の割合と奏効率への影響

この外、ドセタキセル試験との比較論は、以下のようなPS（パフォーマンス・ステータス）による患者背景の相違の問題点もある。

まず前提として確認しておくべき事項として、IDEAL－1の国内群と海外群の間で見られた約20%もの奏効率の違いについてさえも、統計解析（多変量解析）の結果、民族差などは考慮することなく、単に、各群の間のPS、腺がんなどの患者背景因子の違いのみで説明しうるものとされている（申請資料概要（西丙C 1＝東丙D 1 p 4 9 3－4 9 4）、審査報告書（西乙B 4の1＝東乙B 4の1 p 3 9））。このうち、全身状態が不良なPSが2の患者割合の違いを見ると、国内群は海外群の約2分の1（割合の差としては約8%）という違いがあった。

そこで、比較対象となったドセタキセル試験（西丙H 2 2の2＝東甲F 2 0）の患者の背景因子を検討してみると、IDEAL－1の日本人250ミリ群では、状態の悪いPS－2の患者割合がシェファード試験の僅か4分の1程度しかなく、患者背景に大きな違いがあることが判明した（西丙H 2 2の2＝東甲F 2 0 p 5の表1、西丙C 1＝東丙D 1 p 4 6 8の表ト－7 0）。西條証人も認めるとおり、このような患者背景の違いを無視して、単純に結果を比較して論じることは妥当ではない（西乙E 2 0＝西條証人反対尋問調書 p 7 2）。

そもそも、Shepherd試験については、原著論文中に、セカンドライン、すなわち

プラチナ製剤で治療した非小細胞肺癌患者を対象にドセタキセル単剤療法を検討した7つの第Ⅱ相試験が報告されている。これらの7試験では、…全体の奏効率は14～24%であった。(2頁)

我々が実施した試験の全体の奏効率7%は、どのドセタキセル第Ⅱ相試験で報告された値よりも小さいが、…。このいくらか残念な結果は、より進行した状態の悪い癌患者を選択したことが原因かもしれない。(12頁)

と記載があるとおおり、患者背景の偏りによって、通常期待しうるよりも低い奏効率となっていた可能性が明記されている。したがって、一般的な奏効率の比較対象として適切であったのか、疑問が残るものである。

さらに、IDEAL-1の海外群については、PS-2割合でいけば18.9%で、上記ドセタキセル試験のPS-2割合25.5%を下回り、これだけを見れば本来、より高い奏効率が期待できたはずであった。にもかかわらず、承認用量250mg群における奏効率は5.8%であって、ドセ試験の7.1%すらも下回る結果であった。(西丙C1=東丙D1 p468「表ト-70」)。

(5) 西條証言も患者背景の問題を認めていること

患者背景に関連して、IDEAL-1の日本人群の奏効率が高いとの評価について再確認すると、IDEAL-1の日本人以外の250ミリ群でのPS2は18.9% (10例)、日本人は5.9% (3例)と3倍以上の違いがある(西丙C1=東丙D1 p468)。したがって、西條証人も認めるとおり、海外群並みの比率でPSの悪い患者をグループに入れた場合には、日本人の群でも、IDEAL-1の海外群のような結果に近づく可能性がある(西乙E20=西條証人反対尋問調書 p71～72)。IDEAL-1の日本人群の奏効率は、偏った状態の良い患者群での結果といえ、イレッサが日本人に対しては高い腫瘍縮小効果があるなどと即断することはできないものであった。

5 他の既承認薬のセカンドライン患者に対する効果

このように、Shepherdによるドセタキセル試験(西丙H22の2=東甲

F20)との対比においても、イレッサの奏効率は必ずしも高い奏効率を示せていない。それでは、IDEAL-1試験の全体としての平均奏効率15.5%は、他の既存の承認薬との対比において、ずば抜けた奏効率を示すものであったといえるのであろうか。

他剤による非小細胞肺癌のセカンドライン患者を対象とした試験における奏効率の結果を見ると、イレッサ承認当時であっても、併用で、33%（西甲H48=東甲82）、40%（西甲H49=東甲83）、単剤でも、19%（西甲H50=東甲84）、21%（西甲H51=東甲85）、5.2%CRを含む34%（西甲H52=東甲86）などが報告されていた。したがって、日本人群の背景因子の偏りで膨らんだ15.5%の数値を前提としてもなお、イレッサIDEAL-1の奏効率は、既に患者の選択肢となっていた既承認の薬剤（もしくはその組み合わせ）以上の効果を示すものとは評価しえないものであるし、非常に効果が高いとか、ずば抜けているなどとは到底言い得ないような、お粗末なものであった。

以上より、イレッサについて、非小細胞肺癌のセカンドライン患者に限定したとしても、他の既承認薬を超えるような奏効率があったとは評価しえない。これは、イレッサを第Ⅱ相で承認したところで、奏効率で見ても、患者に対して既承認薬を超える利益をもたらすものではなかった。したがって、延命効果の検証はもちろんのこと、副作用の確認も不十分なまま、あえて承認を急ぐべき必要性があったとは評価できない。

6 小括

以上より、IDEAL-1, 2各試験で確認された奏効率は、全体として見れば、一般に、抗がん剤の開発継続に必要な最低基準とされる20%の奏効率（前述「2」）ですら下回るものであり（前述「3」）、また、ドセタキセルのShepherd試験との比較も背景因子の偏りにより適切な分析とはいえないもので（前述「4」）、イレッサ有効性を根拠づけることはできない。さらに、他の既承認薬との比較においてもイレッサの奏効率が殊更、優れているともいえない（後述「5」）。

ゆえに、奏効率を基準としても、イレッサの有効性は高いとはいえない状況にあったものである。

第4 IDEAL各群の生存期間中央値による有効性の推測について

1 被告らの主張の概要

被告らは、以下の I D E A L - 1 , 2 試験の生存期間中央値（生存期間中央値）が臨床的に有意義なものであると評価できるもので（西乙 B 4 の 3 = 東乙 B 4 の 3 p 5 4）, これがイレッサ承認の根拠の一つとなりうると主張する。

I D E A L - 1 2 5 0 m g 群 7 . 6 ヶ月

I D E A L - 1 5 0 0 m g 群 7 . 9 ヶ月

I D E A L - 2 2 5 0 m g 群 6 . 5 ヶ月

I D E A L - 2 5 0 0 m g 群 5 . 9 ヶ月

2 対照群のない試験における生存期間中央値の評価

しかし、このような対照群のない試験における生存期間中央値というものは、比較試験による延命効果の検証とは全く性質が違うものである点に注意すべきである。つまり、延命効果というものは、適切な患者割り付けによって患者背景因子を均等化したうえで、対照群との比較において、はじめて確認しうるものである。この対照群との比較、という性質は、「延命効果」というエンドポイントを論ずるにあたり、欠くことのできない要素なのである。

これに対し、適切な比較対照のない試験の被験者群における生存期間中央値というものは、その群の患者背景因子によって大きく変動しうるものであり、仮に、一見良好な数値が得られたとしても、これが、被験薬の効果によって得られたものか、単に患者群の背景因子の偏りによってもたらされたものなのかを見分けることは不可能である。したがって、ある試験における生存期間中央値を、別個の試験や、一般的な臨床成績などと対比したところで、有効性の根拠としては全く信頼性がないと言っても過言ではない。

よって、上記の I D E A L 各試験の生存期間中央値をもって、イレッサの有効性を根拠づけることはできない。

3 生存期間中央値は副次的評価項目で過大評価してはならないこと

申請資料概要の試験計画から、I D E A L 各試験において、主要評価項目はあくまで奏効率であり、生存期間は、他の複数の副次的評価項目のうちの一つでしかないことが明らかである（西丙 C 1 = 東丙 D 1 p 4 6 2 , p 4 9 8）。

したがって、平山証人も認めるとおり、承認当時、イレッサの有効性の主たる評価対象となるものはあくまで奏効率であり、生存期間中央値の数値は副次的なものとして捉えるべきものである。これは、I D E A

L各試験プロトコールにおいて、生存期間中央値は主要評価項目とされておらず、副次的な位置づけしか与えられていないことの当然の帰結である。

このように、複数の副次的評価項目がある場合に、そのうちの一つの指標で良好な結果を示したとしても、それは、偶然の要素が入り込みやすい外、単に「いいとこ取り」をしているだけの可能性を否定することができず、信頼できる有効性の根拠を示すものではない（西甲D34=東甲H22 p2511右段「エンドポイントが多くなれば、本来差がないものでも、…もっとも大きな治療差が認められたエンドポイントを事後的に選択することで、判断を誤ることになる。」との記載参照）。

I D E A L各試験の主要評価項目（プライマリーエンドポイント）は、あくまで奏効率なのであるから、その結果を最重視すべきは当然である。生存期間中央値を含め、他の指標の肯定的結果を過大評価してしまうことで、誤った結論に至る可能性がある点には注意が必要である。

4 既存薬における生存期間中央値の報告の概要

西甲H47～52=東甲F82～87は、イレッサのI D E A L試験と同種の、非小細胞肺癌のセカンドライン第II相試験である。これらの試験における各群の生存期間中央値を見ていくと、それぞれ9ヶ月（西甲H47=東甲87のArm A）、8ヶ月（西甲H47=東甲82のArm B）、8.5ヶ月（西甲H48=東甲82）、42週間（西甲H51=東甲85）、40週間（西甲H52=東甲86）と、いずれもI D E A L各試験の結果を上回る数値を示している（西甲H49, 50=東甲83, 84は、報告なし）。

5 審査報告書の生存期間中央値分析における比較対象

(1) I D E A L-1の評価について

なお、上述の「審査報告書(3)」(西乙B4の3=東乙B4の3 p54)のI D E A L-1の生存期間中央値の評価にあたり、比較対象として用いられている「J Clin Oncol 18:2095-2103, 2000」という研究は、実は、奏効率の比較対照ともなった上述のShepherdのドセタキセル試験である(西丙H22の2=東甲F20)。上の奏効率の確認で見たとおり、歴史対照の問題、患者の背景因子がI D E A L-1のものP Sが良好で単純な比較が許されない点については、奏効率の評価と同様である。特に、生存期間中央値については、患者背景因子によって、極めて大きな変動を見せるもので、異なる試験の間での比較

はほとんど意味を有しない。ましてや、Shepherd試験とIDEAL各試験の比較においては、予後に大きく関わるPSや腺がん割合といった患者背景因子に大きな違いがあることは、一見して明らかである。にも関わらず、これを無視して単純比較しようとする被告らの態度は、科学性の放棄とさえも評価しうるものである。

特に、生存期間中央値の評価との関連で着目すべきは、腺がん患者が、一般に長期生存期間中央値を示すことである。例えば、あるセカンドライン非小細胞肺癌試験（西甲H51=東甲F85）においては、腺がん、非腺がんの生存期間中央値はそれぞれ51週、22週と、倍以上の差を示している。そこで、Shepherd試験の腺がん患者の割合を検討すべきこととなるが、この重要な患者背景について、論文中には明記されておらず（西丙H22の2=東甲F20）、生存期間中央値比較をするための前提情報を欠いているというべきである。

以上より、IDEAL-1の結果から、安易にイレッサの延命効果の存在について推認することは慎むべきである。

(2) IDEAL-2の評価について

IDEAL-2の生存期間中央値評価にあたっては、「プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗がん剤治療後」すなわちサードライン患者群において、「平均的な予後は4ヶ月程度と推測される」という前提事実に依拠しているのであるが（西乙B4の3=東乙B4の3 p54）、その根拠はここに明示されておらず、全く不明確であり、そもそも歴史対照の評価にあたって不可欠となる背景因子や治療水準の推移等の影響について検討すらできない。したがって、IDEAL-2の生存期間中央値評価が「臨床的に有意義である」と断じるには、全くもって科学的根拠を有さないものである。

6 まとめ

以上より、IDEAL-1、2の生存期間中央値をもって、イレッサの有効性の根拠とするのは、完全な誤りである。

第5 QOL等のエンドポイントを根拠とする有効性の主張について

1 はじめに

福岡証人は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」

の「第Ⅲ相試験成績においては、生存率、生存期間をプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして、QOLなどを求め、これらに対し、何らかの有用性（プライマリーエンドポイントが同等である場合は他の特徴を含めてよい）が示される必要がある。」

（西乙D7＝東乙H7・11枚目）とされている部分について、主尋問において、「第Ⅲ相試験によって延命効果が証明されなかった場合、その抗ガン剤には有効性がないという趣旨か」という質問に対し、「何らかのほかの有用性が示されればそれでよいという理解ができる。」との証言をしており（西福岡証人主尋問調書＝東丙G57）、被告らも同様の主張をするようである。

しかしながら、このような解釈は、旧ガイドラインの第Ⅲ相試験の主要評価項目（プライマリーエンドポイント）の解釈を誤り、旧ガイドラインの要求した抗ガン剤の評価方法をねじ曲げるものでしかない。

2 旧ガイドライン注書（4）の記載

上記の旧ガイドラインの該当部分には、注書（4）が付されており、これによれば、「第Ⅲ相試験で目標としたプライマリーエンドポイントで同等性が証明された場合は、他の特性、例えばQOLの改善（患者の肉体的苦痛の軽減、精神的満足度等）などの有用性が示される必要がある。」（西乙D7＝東乙H7・15枚目）とされている。

すなわち、延命効果が統計学的に示されなかったとしても、QOL等の何らかの有用性が示されれば良いという趣旨ではあり得ず、あくまで、延命効果で同等性が示された場合において、さらに他の有用性が示される必要があるという趣旨であることは明らかである。

なお、ここでの同等性とは、標準治療薬に対する同等性もしくは非劣性の証明を指しており、プラセボ、無治療・緩和療法群との同等性などではないことは、敢えて説明するまでもないであろう。比較対照群をプラセボ、無治療・緩和療法群においた時は、当然、被験薬は、それら比較対照群に対して優越している必要がある。

この点、光富証人は、あたかもプラセボ、無治療・緩和療法群に対する「同等」であっても良いかに述べるが（西光富証人反対尋問調書＝東乙L24 p137）、偽薬であるプラセボや無治療・緩和療法群と生存期間が同等であるということは、被験薬に生存期間のベネフィットすなわち延命効果が無いということに他ならず、以下のような文献等の記載から見ても、旧ガイドラインがそのような趣旨で記載されていると到底考えられない。光富証人が本気でこのようなことを述べて

いるとすれば、それは科学者として失格であると言わざるを得ない。

3 解説文献等の記載

ア この旧ガイドライン作成班の班員である下山正徳氏は、旧ガイドラインの解説文献において、「延命効果をエンドポイントにして、安全性、有効性の他に、QOL (quality of life)などを加えて臨床的な有用性について評価する。しかし、QOLだけをエンドポイントにして、延命効果をエンドポイントにしないのは不可である。必ず延命効果があり、QOLもよいというのが最もよい。場合によっては、延命効果はそこそこ同等であるが、QOLが非常によくなるというのであれば、これもよい。だから、必ず延命効果をプライマリー・エンドポイントにした試験計画書を出す。」(西甲D15＝東甲H10 p129)としている。

すなわち、作成班の班員である下山氏自身が、あくまで延命効果が存在することを前提として、他の指標を考慮するという趣旨を鮮明にしているのである。

イ 被告側証人である西條証人も、「癌治療における国際化」(西甲H13＝東甲F51)において、「Bridging studyの臨床的考察について」の項、右欄下から6行目末尾以下「薬剤の承認後、薬のsurvival benefitの確認のため、independentなphaseⅢ studyを二つ要求される。これでsurvival benefitがなければ承認取消となる。」(p211頁)と述べて、旧ガイドラインの承認後の第Ⅲ相試験については、「survival benefit」つまり延命効果を確認するための「independentなphaseⅢ studyを二つ」つまり独立した2つの第3相試験が必要であり、これらで延命効果が確認されなければ承認取消となると明確に述べている。

同様に、西條証人は「癌の分子標的と腫瘍マーカーの開発」(西甲H14＝東甲F52)において、「第Ⅲ相試験においては、over all survival (OS)あるいはTTPを評価するため、これらに代わるサロゲート・マーカーは考えられず、survival benefitの有無を検討することがもっとも重要である。」(p87右3行目)、「臨床試験の早い段階でサロゲート・マーカーをもって有効性が示唆されても、最終的には第Ⅲ相試験で延命効果が証明されなければ臨床応用されないことはいうまでもない。」(p88左8行目)と述べて、抗ガン剤の第Ⅲ相試験においては延命効果の確認が最も重要で、延命効果が確認されない限り「臨床応用」されないと述べている。

西條証人は、イレッサについても市販後第Ⅲ相試験において延命効果が示せなければ承認が取り消されるべきであることを認め（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p113）、また、イレッサが統計学的には有用性を持っていないことを認めている（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p130）。

4 別府証人の供述

別府証人も、旧ガイドラインにおける延命効果とQOLの改善等との関係について、以下のように供述している。

例えば、延命が数箇月延びたといったします。しかし、それが非常に苦痛に満ちた内容であったとしたならば、それは非常にクオリティーオブライフ、生活の質としては非常に劣ることになります。で、そういうことがあってはならない、つまり数字の上だけの延命ではなくて、やはりその人にとって価値ある時間であってほしいということでありまして、QOLをここに加えた理由は、まさに、さらに詳しい、さらに厳しい条件をそこに加えているというふうに取り取るべきであると思います。いやしくもこれを、QOLというものを、例えば、延命効果はないけれども、QOLでこれだけ少しよくなったところがあったからというような、言ってみれば、その効果がうまく当たらなかったときの、二の矢、三の矢、というような形で使うべきものではないだろうと思います。（西甲E39＝東別府証人主尋問調書p10）。

5 まとめ

このように、旧ガイドラインの趣旨は、あくまで延命効果が統計学的に証明されることが大前提となっていたものである。決して、延命効果が統計学的に証明されなくても、他のQOL等の指標によって有用性を判断しても良いなどということではない。福岡証人も、反対尋問においては、この事実を認めざるを得なかった（福岡反対尋問調書p29）。

なお、福岡証人は、反対尋問に対して、「延命効果が同等でもいいですよね。」「延命効果が劣れば駄目ですよね。」等と述べている。これは、あるいは、イレッサにおけるドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験に

において、「イレッサがドセタキセルに劣っていることが証明されたわけではない」という、独特の議論を前提にした回答であるとも考えられる。

しかしながら、同国内第Ⅲ相試験においては、イレッサのドセタキセルに対する非劣性というプライマリーエンドポイントが証明されなかったのであり、イレッサがドセタキセルに対して同等であるとか、劣っていないなどとは言えない状況であることは明らかである。そして、非劣性試験の性質上、イレッサがドセタキセルに「劣っている」、ないしはドセタキセルがイレッサに「優越している」などということは、元々証明対象、対立仮説ではなく、そのようなデザインはされていないのであるから、同試験の結果をもって、「イレッサがドセタキセルに対して劣っていると証明されたわけではない」などという議論は、根本的に誤った極めて非科学的な議論に過ぎない。このような主張こそ、「有効性は確実に」「有効という証明がない限り無効と考えなければ」という医薬品の有効性評価の大原則を踏みにじるものである。

被告らの主張は、別府証人が述べるように、延命効果に対する副次的評価項目に過ぎないQOL等の指標を、まさに「二の矢、三の矢」として利用しようとするものであり、このような考え方は、旧ガイドラインの趣旨に明らかに反し、到底受け入れられるものではない。

そして、これまで述べてきたように、抗ガン剤の有効性は基本的に延命効果で評価されるべきものである以上、旧ガイドラインにおいて腫瘍縮小効果の確認により承認が許される構造となっておりとしても、延命効果の確認のないままでの承認である以上、その際の有効性、安全性の評価は、より厳格になされる必要がある。この点については、前述したとおりである。

第6 個別症例による有効性評価について

1 はじめに

被告らは、西被告会社準備書面（5）p 21以下＝東被告会社準備書面（5）p 20以下をはじめとして、イレッサの投与を受けた個々の患者についての症例報告の存在を列挙する。そして、被告側証人のうち、大阪地裁での西日本訴訟における光富徹哉証人、福岡正博証人、坪井正博証人もまた、いずれも、イレッサ投与例において著効例、スーパーレスポンダー例があったなどとしている。

しかしながら、このような個別症例は、医薬品の有効性のエビデンス（証拠）たり得ず、これをことさらに強調することは、むしろ医薬品の有効性評価を見誤ることとなる。

以下、詳述する。

2 症例報告は医薬品の有効性のエビデンスたり得ないこと及びその理由

症例報告は、下記のようなバイアス、すなわち、医薬品の有効性が正しく評価されず歪められてしまうという現象を回避することができず、医薬品の有効性のエビデンスはない。

(1) 出版バイアス、発表バイアスを回避できない

出版バイアスないし発表バイアスとは、結果がうまくいったものについては出版、発表し、そうでないものには、出版、発表しない傾向にあることをいう。

この点、症例報告という手法は、報告者の主観により、結果がうまくいった症例を報告し、うまくいかなかった症例は報告しない、ということが容易に可能である。すなわち、症例報告は、「出版バイアス」ないし「発表バイアス」の影響から逃れることはできない（西光富徹哉証人反対尋問調書＝東乙L24 p56～57）。

(2) 選択バイアスを回避できない

また、ある症例や患者群を選択するにあたって、選択する集団や症例が母集団を正しく代表していないときに、そこで用いられる薬剤や治療法の評価を誤ってしまう事を「選択バイアス」という。例えば、予後因子のよい患者、すなわちもともと諸条件から治りのよい患者を選んでしまい、薬剤や治療法に関係なく疾患が改善した場合に、薬剤や治療法によって改善したのだと誤ってしまうことがありうる。

この点、症例報告という手法は、集団のなかから個別の症例をまさに選択して取りあげるのであって、「選択バイアス」から逃れることはできない（西光富徹哉証人反対尋問調書＝東乙L24 p57～58）。また、同一症例においても、そのうちの一部の情報のみ切り取り、例えば結果や背景因子等を選択的に情報として除外するというのも行われがちであるが、これもまた「選択バイアス」によるものである。

(3) 観察バイアスを回避できない

また、ある症例の観察者が、薬剤や治療法とその結果の関係について予断を有している場合に生じるバイアスのことを「観察バイアス」と

いう。例えば、当該薬剤投与例に効果が出れば、それは当該薬剤なし治療法によるものである、と考えがちである、という予断が考えられる。

これについて、元国立療養所院長の砂原茂一氏は、その著書において

患者というものは、1人1人特別な条件をもっていて、2人として同じ患者というものは存在せず、1人の患者にある治療をほどこしたあとで病状が良くなることが観察されたとしても、同じ病気の他の患者に同じくすりを与えたとき同じような効果が期待できるとはかぎらないこと、さらに病気には自然治癒というものがあって、くすりをつかわず、手術をしなくとも、自然によくなることがある」「よくきくはずのくすりをつかったのだから、また、一生懸命治療したのだから、病気のよくなったのはそのくすりのおかげに違いないと、自分自身いきかせているにすぎません。(西甲G4＝東甲L49 p90～91)

と述べ、てるてる坊主や千人針の例を引いた後、

つまり、時間の前後関係を因果関係ととりちがえるのです。こういう考え方の誤りはいうまでもありませんが、治療の場合には、しろうとのみでなく医者もしばしばこのような誤った判断に導かれます。

と述べている。

すなわち、個別の症例を観察して、投与した医薬品に有効性があったと判断するのは、「飲んだ」「治った」「効いた」の「3た論法」として、医薬品の有効性を判断するにあたって、最も初歩的基本的な誤りなのである。

症例報告という手法は、観察者＝担当臨床医であり、当然、ある薬剤や治療法を使用したことを知っているのであり、「観察バイアス」に極めて影響を受けやすい(西光富徹哉証人反対尋問調書＝東乙L24 p59)。

(4) 症例報告のエビデンスレベル

NCI(米国国立癌研究所)－PDQのサイト(西甲F19＝東甲F35)には、ガン治療のエビデンスレベルについて、研究デザインの観点からその高低を順位づけた記載がある。これが、高い順から「1. ランダム化対照臨床試験」、「2. 非ランダム化対照臨床試験」、「3. ケースシリーズ」となっており、3の中でも、「i 集団ベースの連続シ

リーズ， ii 連続したケース（集団ベースでない）， iii 非連続のケース」とさらに細かく高低が定められている。

この基準に照らして考えると，被告側証人が主尋問で行った症例報告は，それぞれ学会や論文等で別々に発表されたもので，連続したケースではないから，エビデンスレベルとしては最も低い 3 iii の「非連続のケース」である。なお，同基準には，「臨床経験は最も弱い形態の研究デザインである」と記載されている。

さらにいえば，さきほどの N C I - P D Q の基準によれば，「研究または臨床経験はデザインの強さとエンドポイントの重要性の両方によって順位付けされる」とされている。被告側証人らは，単に症例報告をしたのみであって，集団ベースの腫瘍反応割合についてのデータを提供しているわけではないので，上記基準の D iii にもあてはまらない。

これら，被告側証人らが本法廷で行った症例報告は，イレッサの医薬品の有効性のエビデンスとしては「なし」というのが端的な結論である。

(5) 医薬品の有効性は臨床試験の結果によって評価すべきであること

このような症例報告等の観察研究が回避できない上記のようなバイアスを出来る限り除去し，医薬品の有効性を正しく評価するためになされるのが，比較臨床試験，とくにランダム化二重盲検比較臨床試験なのである（西甲 F 4 0 「E v i d e n c e と臨床試験」＝東甲 F 6 1）。

抗ガン剤の旧ガイドライン等を見れば明らかなおり，我が国において，抗ガン剤が，臨床試験を行わず，症例報告やその集積を根拠として承認されることはあり得ない。これは，症例報告では，医薬品の有効性が正しく評価されず歪められてしまうというバイアスを回避することができないからにほかならない。

この点について，工藤翔二証人は，東日本訴訟における主尋問において，医薬品の有効性評価のあり方として，

本当の全体としての有効性というのは，そういう患者さん全体をマスで取り扱って，統計的に処理して生存期間がどれぐらい伸びるかとか，そういうことで判断していくものです。（東工藤翔二証人主尋問調書＝西では未提出 p 1 1 2）

と証言する。これは，医薬品の承認の根拠となる有効性の評価は，統計的手法，つまり臨床試験によって行うべきであるとする趣旨である（東工藤翔二証人主尋問調書＝西では未提出 p 4 8 ～ 4 9 ， p 5 1 ～ 5 2）。すなわち，1つの症例報告の結果から，他の症例でどの程度類似の結果

が得られるかというのは、症例報告そのものからは分からない。そうすると、どれだけの症例でどれだけの効果が出るのかというのを見るためには、全症例を見なければならず、結局、臨床試験によらざるを得ない（東工藤翔二証人主尋問調書＝西では未提出 p 49）。全く正当な指摘である。

また、個別症例が医薬品の有効性評価の根拠となり得ないということは、東日本訴訟の西條長宏証人の文献（東甲 F 59＝西甲 F 58『癌診療と EBM Part 2』巻頭言）においても、下記のとおり、強調されているところである。

学会に出席して頻繁に目にする抄録のタイトルとして『当院における〇〇の治療成績』あるいは『当院における〇〇診療の現状』がある。これらのお大半は治療計画書（プロトコール）なしに、当然 IRB (Institutional Review Board) の審査もなく IC (Informed Consent) form もなく、clinical practice として行われたきわめて多岐にわたる診療（治療）による奏効率や、生存期間を retrospective にまとめたものが多い。これらは当然エビデンスレベルとしてはきわめて低いものであり、学問の進歩に寄与するものではない。また、これらの発表の最後に演者は必ず『今後さらに症例を重ねて検討したい』としめくくることが多いが、症例を重ねても何ら得ることがないことは自明である。

これもまた、正当な指摘である。

以下、これに対して、医薬品の有効性の根拠として本法廷で症例報告を紹介している光富徹哉証人、福岡正博証人、及び坪井正博証人の個別の証言内容を確認する。

3 光富徹哉証人について

(1) 光富証人の証言内容及び目的

光富証人は、その証言の相当部分を自ら医師として経験した症例報告の説明に費やしている。光富証人が、別症例報告をもって医薬品の有効性の根拠としようとする意図のもとに証言をしていることは、光富証人自らが「示唆に富む症例を紹介することにより、医療現場にたずさわらない方々にゲフィチニブによる肺がん薬物療法の実地臨床における実態と特徴を理解してもらうことに加え、ゲフィチニブに関する一専門家の医学的評価を提供するためである」（西乙 E 12＝東乙 L 14 p 1）と述べているとおりである。すなわち、光富証人は、イレ

ッサがよく効く（と思われる）個別症例を選択して報告し、イレッサの「医学的評価」の根拠としようとしているのである。

（２）光富証人の症例報告もやはりバイアスを回避し得ない

しかしながら、光富証人の症例報告も、やはり、上記述べたような各種のバイアスを回避し得ていない。

光富証人は、「症例報告をするに当たっては、診療行為中に見られた事象のすべてを取り上げる必要はなく、自ら提供しようとする医学的評価を形成する上で必要かつ十分と考える範囲で、その一部を取り出し、整理することになる。」（西乙E 1 2＝東乙L 1 4 p 2）と、「選択バイアス」があることについて自ら認めている。法廷において紹介した6症例のうち、症例1・4以外の4例について死亡したことすらも当初は触れず、投与後いつ亡くなったかなどは意図的に情報として除外している。また、他方で、光富証人は、イレッサの毒性については、ほとんど全くといっていいほど触れていない。わずかに、意見書において「一方で、副作用として間質性肺炎を発症した患者は、当診療科では100症例強中3症例を経験しており、そのうちの2症例は間質性肺炎によりお亡くなりになられた。」とあるのみで、その症例経過も、患者背景因子も全く分からないし、証言にあたってこれを確認検討したという形跡すら見受けられない。

光富証人自身も、自己の文献において、「専門誌に掲載される論文には、ポジティブデータが選択される傾向となる（出版バイアス）。また、研究者としては、ポジティブデータを発表したいために、ある場合は特殊な条件下のポジティブデータを売りとして発表しがちとなる」（西甲H 1 5＝東甲F 6 2）と述べているところであるが、上記のとおり、光富証人は、本法廷における証言においても、自ら「示唆に富む症例」をセレクトした、としており、出版バイアスの影響にあることを自ら認めている。光富証人自身も、「エビデンスレベルからいえば臨床試験にそれに比べて低いものであることは言われるまでもなく十分承知している」（西乙E 1 2＝東乙L 1 4 p 5）と述べているところである。

4 福岡正博証人について

福岡正博証人は、「第I相試験の対象になるような非常に進行した非小細胞肺癌患者について、イレッサが著効を示したことは、正に驚くべき経験であった」（西丙E 3 3＝西丙G 5 9 p 9）と述べ、また、主尋問においても、スーパーレスポnderという言い方をして、イレッサの有効

性の根拠の一つとして、こうした患者さんが存在していることを挙げている（西福岡正博証人主尋問調書＝東丙G 5 7 p 3 5）。

しかしながら、このスーパーレスポonderという趣旨不明のことばを用いて、個々の著効例が医薬品の有効性の根拠となるという考え方自体、医薬品の評価をゆがめるものである。すなわち、既に上記2（3）で述べたとおり、個々の症例のみをみて、スーパーレスポonderがある、これをもってイレッサが効いていると判断することは、医師の観察バイアスに歪められた判断でしかないのである。

なお、未承認薬であるが、癌患者について著効例の症例報告がいまも後を絶たないものとしては、丸山ワクチンが有名である（西甲P 7 9＝甲L 1 4 3）。福岡証人は、丸山ワクチンについての著効例の存在をもってその有効性を評価することができないとした上で、イレッサの著効例なるものについては、「丸山ワクチンと一緒にしてもらっては困る」などと述べながらも、自らもまたイレッサについて全く同じことを述べていることにはたと気づいたのか、イレッサの著効例は、イレッサにとって有効性の根拠とはならず、「一つの情報」（西福岡正博証人反対尋問調書＝東丙G 5 7 p 4 7～4 8）に過ぎず、検証されていない、ということを確認ざるを得なかった。

このように、福岡証人のいうスーパーレスポonderなるものは、イレッサの有効性の根拠となり得ない。そればかりか、仰々しい言葉でもって、イレッサの医薬品評価を見誤らせる有害な「情報」として悪用され得るものといわざるを得ない。

5 坪井正博証人について

そして、坪井正博証人も、また、東日本訴訟における証人尋問において、実臨床での症例を取り上げて、イレッサの有効性評価を行おうとしている。

例えば、坪井証人は、イレッサについてのV-1 5-3 2試験の中の1症例を取り上げ、「延命効果があるであろうと強く推察しています」とする。

しかしながら、坪井証人は、反対尋問においては、主尋問で取り上げた経験症例3例は、いずれも学会や論文などで公表したものですらなく（西丙4 9の1＝東坪井正博証人反対尋問調書p 5 5）、臨床医の目から見て個々の患者にとってベネフィットがあったと思われる症例を紹介したものにすぎず、この3症例をもって、「医薬品の承認の根拠としての有効性」の根拠とはならないことを自認している（西丙4 9の1＝東

坪井正博証人反対尋問調書 p 5 6)。

また、同時に、坪井証人は、V-15-32試験において取りあげた1症例では確かに効いているようにみえても、全体の結果として、延命効果（非劣性）は証明されていないということは、他方では短期で死亡されてしまう症例があるためであると考えられるからであることを認め（西丙49の1＝東坪井正博証人反対尋問調書 p 5 7～5 8）ている。

このように、結局のところ、坪井証人は、医薬品の有効性評価にあたっては、臨床試験の対象患者総体において延命効果があるかどうかが重要なのであり、その一部の個別症例を取り上げてイレッサの有効性評価を行うのは適切ではなかったことを認めざるを得なかった。

他方で、坪井証人は、V-15-32試験での間質性肺炎発症例3例の経過については何ら答えなかった（西丙49の1＝東坪井正博証人反対尋問調書 p 5 8）だけでなく、イレッサ投与群の中から、短期間で死亡された症例や、重篤な副作用が発生した症例を取り上げて、「イレッサは延命効果どころか余命短縮効果がある」と結論づけることは妥当ではない。それは仮説である旨述べた上で、原告代理人の「1例だけ取り上げて、治療効果があるというのも仮説なんじゃないですか。」という質問には事実上答えず、ごまかす（西丙49の1＝東坪井正博証人反対尋問調書 p 5 9）など、イレッサについては、なりふりかまわず、公平性を欠く証言態度で本件訴訟に臨んでいることが明らかである。

6 まとめ

以上述べたとおり、個別症例の存在を医薬品の有効性の根拠としようとする被告会社の主張、及び光富証人、福岡証人、坪井証人の各証言は、いずれも症例報告である以上バイアスを免れ得ないものであり、失敗に終わっている。エビデンスのないものをいくら集積してもエビデンスにはならない。医薬品の有効性は、上記第1で述べたとおり、比較臨床試験の結果によってはじめて証明されるものであり、臨床試験結果が出ているにもかかわらず、個別症例をもって医薬品の有効性を論じようとすること自体、医薬品の適正な有効性評価を妨げるものでしかない。

なお、これら被告側証人のなした症例報告は、いずれもイレッサ承認後のものであり、イレッサの承認時までに審査資料とされていたものではないことについても念のため付言しておく。

第7 承認時点のイレッサの有効性評価についてのまとめ

これまで述べてきたように、そもそも、抗がん剤の第Ⅱ相試験での奏効率をもって延命効果を推測すること自体に大きな問題性があることは、イレッサ承認時点では明らかとなっていた。

そして、イレッサについて I D E A L 試験結果を具体的に見ても、その奏効率を積極評価することには様々な点において問題があった。

更に、対照群を置かない I D E A L 試験での生存期間中央値などをもって、イレッサの効果を評価する根拠とすることは全く認められないことであった。

このような点を総合して考えれば、承認時点において、イレッサについて相当の腫瘍縮小効果があると評価すること自体に大きな問題があった。この点、I D E A L 1 試験の日本人群には、外国人群や別のドセタキセル試験の患者群と比較しても、際だって全身状態の良好な患者に偏っていたという患者背景の偏りなどもふまえて試験結果を考えれば、むしろ、イレッサが日本人の非小細胞肺癌患者の治療において有効性、すなわち延命効果を有しない薬剤である可能性を念頭に置くべきような状況にあった。

第2節 イレッサ承認前の安全性評価

以下では、イレッサが承認された平成20年7月5日以前におけるイレッサの安全性の評価について述べる。第1章において述べたとおり、医薬品の安全性は、「危険性は鋭敏に」の予防原則のもとに評価されなければならないところ、イレッサが致死的な急性肺障害・間質性肺炎を惹起するという点については、既に承認前の段階において明らかであった。

以下、薬剤性肺障害についての当時の知見、イレッサのドラッグデザイン及び作用機序、非臨床試験の結果、永井教授らによる動物実験の結果、臨床試験の結果を踏まえて、イレッサの安全性の欠如を明らかにする。

第1 急性肺障害・間質性肺炎について

1 抗ガン剤による薬剤性肺障害には死亡例・重篤例も多く見られていたこと

(1) 工藤翔二証人の主尋問及び意見書

工藤証人は、大阪地裁の西日本訴訟における主尋問及び同証人の意見書において、イレッサ承認前の段階、すなわち平成14年7月当時は、急性肺障害・間質性肺炎についての知見は未熟であった（西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p1～8, p14～21, 西乙E17＝東乙L18 p6～7）とし、その理由として、間質性肺炎の頻度や患者数が少なく、研究といえば症例報告しかなかった（西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p14～21, 乙E17＝東乙L18 p7～8）ことを挙げている。

そして、工藤証人は、大阪地裁における証人尋問において、①これらの研究のエビデンスレベルは「低い」（西工藤翔二証人主尋問調書 p20）として知見として重要視できないとし、かつ、②この当時の薬剤性肺障害の予後についての知見として、「圧倒的にはやっぱりステロイドをやればよくなる」（西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p27）と述べ、さらに、中川の報告（西乙H34の4＝東乙F13の4）を挙げて「薬剤性肺障害はほとんど治るといような、そういうメッセージですね」（西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p27）とまとめている。

しかしながら、下記に述べるとおり、反対尋問においては、工藤証人の意見は維持されなかった。

(2) 薬剤の安全性評価に関する観察研究の重要性

まず、これらイレッサ承認前に行われていた、急性肺障害・間質性肺炎についての症例報告等の研究は、例えば光富証人、坪井証人らが強調するようなイレッサの有効性についての症例報告等とは異なり、薬剤の毒性についてのエビデンスとしては非常に貴重なものであった。

薬剤の「有効性」について、一般に、症例報告などの観察研究のエビデンスレベルが介入研究に劣るとされている理由のひとつは、起こった事象と薬剤との因果関係が完全には確定できないからである。すなわち、有効性は「慎重に」検証されなければならない、いわゆる「3た論法」、「飲んだ、治った、効いた」とはいえない。そのため、医薬品の有効性を検証するためには、薬剤の暴露／非暴露に研究者自身が介入する研究、すなわち無作為化盲検化比較臨床試験に代表されるような介入試験を行わなければならないのである。この点については、既に、本章第1節第2において述べたとおりである。

他方、薬剤の安全性は「鋭敏に」評価されなければならない。薬剤の毒性すなわち副作用は、その定義上も、「病気の予防、診断もしくは治療、または生理機能を変える目的で投与された（投与量にかかわらず）医薬品に対する反応のうち、有害で意図しないもの」であり、その「医薬品に対する反応」とは、「有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを言う。」とされている（西丙D3＝東丙H3）のであり、因果関係が確立されないイベントであっても、副作用として十分に注意しなければならないのである。

さらに、薬剤の毒性については、その性質上、倫理的に介入研究を行うことは困難とされており、研究としては症例報告等しか行うことができない（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17p51～52）。

このように、「因果関係が否定できない」有害事象が副作用とされ、かつ、薬剤の副作用について介入研究を行うことが困難である以上、薬剤の安全性に関しては、症例報告等の観察研究を、貴重なものとして重視しなければならないということは当然である。このことについて、反対尋問において工藤証人も認めざるを得なかった（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17p52～54）。

実際に、「薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン」の「はじめに」という欄（西丙H46＝東丙G72pII）においても、「扱う対象の性質上、無作為試験を組むこと自体が不可能であり、レベル4あるいはレベル5の内容がほとんどである。」とされているが、これは、すなわち、同ガイドラインが、主として症例報告等の観察研究に基づい

て作成されていることに他ならない。

また、医薬品情報の収集や評価のしかたについて書かれた教科書「医薬品情報学」にも、有効性についてのエビデンスとしては介入研究がエビデンスレベルは高いとされているが、安全性については介入研究が困難な場合が多く、観察研究がエビデンスとしては高く評価される。」（西甲F39＝東甲G66 p102）とされており、「まれな病気や副作用などは、症例報告や観察研究が診断と治療に関する唯一の情報源となる」（西甲F39＝東甲G66 p138）とされているところであり、患者や頻度の少ない副作用である急性肺障害・間質性肺炎という毒性をみるにあたっては、症例報告等の観察研究が極めて重要であることが繰り返し指摘されている。

臨床試験においても、医薬品の安全性評価の場面においては、症例報告は、安全性の評価には用いることが予定されている（東工藤翔二証人主尋問調書 p53）。すなわち、安全性の面については、臨床試験は、（参加適格に厳しい制限があったり、併用薬も制限されるといった）限られた条件の下で行われることや、比較的少ない症例数で行われることなどから、副作用を十分に把握するには限界があり、安全性については、市販後の副作用報告（症例報告の一種）が義務付けられ、承認申請段階でも、例えば先行して承認された外国での市販後の副作用症例やEAP症例のように、治験外で発生した副作用も報告が義務付けられている（例えば、西丙D3＝東丙H3「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて 1934 頁一番下の段落「3. 緊急報告のための基準1 報告すべきもの (1) 重篤で予測できない副作用は全て緊急報告の対象となる。」 1935 頁第二段落「治験依頼者または企業は、重篤で予測できない副作用の報告を受けた場合、それが緊急報告の必要条件に当てはまる内容の場合は、情報源が何であれ該当する規制当局に迅速に報告しなければならない。」）。

このように、医薬品の安全性、副作用の危険性を評価するにあたっては、その有効性を評価する場面とは異なり、症例報告等の観察研究が重視されるということになる。

（3）イレッサ承認前の薬剤性肺障害についての研究

そうしたところ、イレッサ承認前の薬剤性肺障害についての研究はいかなる状況であったか。工藤証人によれば、イレッサ承認前の段階においては、急性肺障害・間質性肺炎の分野では、「厚生省特定疾患びまん性肺疾患研究班」に代表的な研究者が集っており（西工藤翔二証人主尋

問調書＝東乙L16 p 5～6), 薬剤性肺障害の研究の第一人者は, 近藤有好, 中川和子であったという(西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p 17)。

このうち, 中川の報告については, 工藤証人は, 主尋問においては中川の論文を「薬剤性肺障害はほとんど治るといような, そういうメッセージですね」と評価して, 自らの「圧倒的にはやっぱりステロイドをやればよくなる」(西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p 27)という意見を支持するものとして挙げておきながら, 反対尋問においては, 中川の報告をエビデンスが弱いとしている(西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L16 p 72～73)。無論, 工藤証人に指摘されるまでもなく, 中川の報告は, 例えば, 論文中に3つ列挙されている研究のうちどの研究について報告したものかすら不明であり, さらにいえば, 患者の母集団が何人か, そのうち抗ガン剤を用いた者は何人か, なども全く分からないのであって, 少なくとも, 抗ガン剤による薬剤性肺障害の予後が良好であるとの結論を導出することは到底出来ない。

また, 他方, 近藤のいくつかの研究については, 工藤証人は, 「当時としては非常に重要な臨床研究であった」(西工藤翔二証人主尋問調書 p 26)として評価している。このうち, 昭和47年に発表された「薬剤による肺障害」(西甲H43＝東甲G80)と題する近藤らの論文は, ブレオマイシンを使用した「新潟大学医学部, 歯学部, 脳研, 長岡赤十字病院, 水原郷病院, 西新潟病院において昭和46年12月末日までに使用した282例」についてのケースシリーズであるが, 同論文の「BLM-pneumoniaの転帰」という項には, BLM肺傷害の胸部X線所見について「全肺野びまん性に出現して増悪するもの, 並びに肺感染症合併例に死亡例が多く見られた」「全肺野びまん性に出現するものは概して急速に悪化して呼吸困難に, あるいは心不全に至るので充分注意する必要がある」(同 p 409)との記載があり, 全肺野びまん性に出現する病型については予後不良であるという病理学的な分析も行っている。さらに, 昭和55年に発表された「薬物による肺炎」(西乙H34の1＝東乙F13の1)においては, 少なくとも10種類以上の抗がん剤ないし免疫抑制剤投与例を含む306例もの症例レビューを行っている。このように, 近藤の研究は, いずれも, とりわけ抗ガン剤による薬剤性肺障害に死亡例ないし重篤例が多数あることを示している。

また, 各種解説書も近藤の研究等に基づき, 平成8年に改訂第1版が出された「がん化学療法の副作用対策」には, 「抗がん剤投与に起因する肺毒性も致命的な転帰をたどりうる」(西丙H11＝東丙F4 p 34

4)、「抗がん剤による肺毒性はそのほとんどが間質性肺炎の型をとる。・・・間質性肺炎から肺線維症へ移行すると考えられており予後不良である。」「同じような障害を、頻度の差はあるものの、すべての抗がん剤で起こしうる」(同p109)との記載がある。また、平成11年に第1刷が出版された「ステロイド薬の選び方と使い方」においては、「a.薬剤による間質性肺炎」という項目に、「抗悪性腫瘍薬によるものの予後は不良で、50%以上の死亡率が報告されているが、・・・」「抗悪性腫瘍薬によるものは治療が困難である。」との記載がある(西丙H33=東丙F24 p107)。さらに、平成14年4月に第1版が発行された「呼吸器腫瘍学ハンドブック」には、「間質性肺炎を認めたなら、薬剤の中止が対応の第一段階である。中止により病勢の進行を抑えられることもあるが、中止にもかかわらず進行することも多い。・・・抗癌剤による肺の障害は頻度が高いとはいえないが、ひとたび発生すると致命的になることも多く、抗癌剤使用時のみでなく、その後も引き続いて注意深く経過観察する必要がある。」(西丙H32=東丙F23 p146)との記載があるなど、抗ガン剤による薬剤性肺障害の予後が不良であることが示されている。

このように、とりわけ抗ガン剤による薬剤性肺障害については、予後不良の経過をたどるものもあつたという知見は、イレッサ承認前の段階には既に存在していたものである。

(4) 抗ガン剤一般にあてはめられないとの意見について

この点について、工藤証人は、ブレオマイシン、メトトレキサート、小柴胡湯等の少数の薬剤についてはある程度は傾向が分かっていたものの、それを抗がん剤一般にあてはめることはできず、抗がん剤ごとに、多数例の集積をみなければ、その特徴はわからないなどと述べる(西乙E17=東乙L18 p12, 西工藤翔二証人主尋問調書=東乙L16 p33, 乙H32 p2)。

しかしながら、上記近藤らの報告によれば、ブレオマイシンやメトトレキサート(抗がん剤としても用いられていた)のみならず、ブスルファンや、ゲムシタビンやイリノテカンなど、他の抗がん剤においてもやはり同様に急性肺障害・間質性肺炎による死亡例重篤例が出ていたということが明らかである。

ほかならぬ工藤証人自身も、平成14年4月に発表した「抗癌剤の副作用対策」において、抗がん剤による肺毒性について注意すべきである旨述べているところである。すなわち、「抗がん剤による肺障害は、1

度発症すると治療が中断され、時には死に至ることもあり、また、GEM, CPT-11など多くの新薬にも肺毒性の報告があるため、現在でも臨床上重要な問題とされている。「ほとんどの抗がん剤が急性・亜急性の肺傷害を呈する可能性がある」と述べている（西甲H35＝東甲F71 p315）。

このとおり、少なくとも、抗ガン剤のごく一部についてしか急性肺障害・間質性肺炎が起きず、抗ガン剤の開発や販売においてさほど留意する必要はないという状況ではなかった。

2 イレッサ承認前の知見では、抗ガン剤による薬剤性肺障害のうち、臨床経過としてAIP型（病理学的にはDAD）をたどるものがとくに予後不良であることもわかっていたこと

(1) 工藤証人の主尋問及び意見書

工藤証人は、薬剤性肺障害について病理型と予後の関連について述べた西甲H6「抗がん剤による肺傷害」について、症例数が少なく、単なる問題提起に過ぎず、そのために原著論文化を差し控えたと述べる（西工藤翔二証人主尋問調書＝東乙L16 p22）。

しかし、工藤証人の上記論文は、薬剤性肺障害のうち、臨床経過としてAIP型（病理学的にはDAD）をたどるものがとくに予後不良であるとの当時の知見に合致し、これを支持するものであり、問題提起という位置づけにとどまるものではなかった。

(2) AIP/DADについての承認時の知見

工藤証人は、薬剤性間質性肺炎は、病理組織像がDAD（びまん性肺胞傷害）パターンをとるものは予後が不良であると述べている（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17 p59）が、イレッサ承認時もまた、同様の知見が存在していたのである。

ア ATS/ERSのガイドライン

また、病理組織としてDADパターンをとる間質性肺炎は、IIP特発性間質性肺炎の臨床経過でいえば、急性間質性肺炎、AIPといわれているところ（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17 p60）、IIP特発性間質性肺炎については、既に2002年にATS（米国胸部学会）/ERS（欧州呼吸器学会）による国際分類がなされ、また診断方針のガイドラインも整備されている（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17 p60）。

西甲H36＝東甲G78「間質性肺疾患診療ガイドライン」は、そ

の「日本語版への序」(p vii～viii)を見ればわかるとおり、そのATS／ERS等が主導して作成された3つのガイドライン、すなわち1999年に公表されたサルコイドーシスのガイドライン、2000年2月に公表されたIPF特発性肺線維症のガイドライン、そして、2002年6月に公表されたIIP特発性間質性肺炎のガイドラインを日本語訳したものであるところ、2002年6月のIIPのガイドライン、日本語では「特発性間質性肺炎の診断指針」には、AIPの「臨床経過」として、「死亡率は高い(50%以上。多くは発症から1～2か月で死亡する)」と記載されている(西甲H36＝東甲G78 p69)。

なお、この、ATSのガイドラインの作成経緯は、

「8. IIPの国際分類(2002)」の項、「IPF以外のIIPに含まれる疾患群の位置づけを明確にすることを目的として、1998年5月から、ATS、ERSの合同作業として、わが国からの研究者も加わって、IIP国際分類委員会が発足」(西甲H36＝東甲G78 p133)

とされているように、IIPの診療ガイドラインや国際分類も、2002年(平成14年)に突如できたものではなく、1998年(平成10年)5月から国際分類委員会が4年をかけてそれまでの知見の整理をしてきたものである。

IIPのガイドラインの「要約」においても、「3. 文書作成の根拠」の項に、,「MedLineで検索(1966年～1998年12月の期間)された英語で書かれた論文・・・」とされており、ガイドライン作成の根拠となった文献は、1998年までに出そろっていた知見が中心となっていた(西甲H36＝東甲G78 p43)。

さらに、ATSにおいては、間質性肺疾患に関して、1998年(平成10)年に国際分類委員会が発足する以前より、1990年代から、米国だけでもシンポジウムが数多く行われていた(西甲H36＝東甲G78 p136～145)。とくに、同p136には、「96年のATS学会において「IIP：現状と治療」と題した卒後教育コースが開催され、この時点においてIIPガイドラインの骨格ともいべき事項は示されていた」との記載がある。

これに対して、被告国は、あたかも、2002年(平成14年)にIIPガイドラインが確立されたばかりであり、それまで間質性肺炎に関する議論状況が混乱していたかのような主張をする(被告国第18準備書面p102)が、既に1990年代半ばから後半には、後に述べるKatzensteinの文献をはじめ、このガイドラインの作成根拠と

なった論文は公表，整理されているという状況であったのであり，被告国の主張は当たらない。

イ 国内の文献

さらに，国内の文献でいえば，2000年（平成12年）8月に第1版が出した西甲H37「難病の最新情報」においては，この表によれば，特発性間質性肺炎の中の一つの病型である急性間質性肺炎（AIP）については，死亡率は62%，生存期間は1～2か月とされている（西甲H37＝東甲F72 p258）。

なお，この西甲H37の記載がそのよりどころとしているのは，末尾の文献（8），間質性肺炎の病理組織分類の第一人者である Katzenstein（カッエンシュタイン）の1998年（平成10年）の文献（西甲H38 Katzenstein"Idiopathic Pulmonary Fibrosis"p1303）によれば，AIPで，死亡率は62パーセントとなっている（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17 p62）。なお，Katzenstein は，すでに1986年（昭和61年）に，AIP/DAD型の死亡率が50%以上であるとの整理をしている（甲H32 p27）。

さらに，西甲H39＝東甲F74「特発性間質性肺炎（IIP）の急性増悪について」は，前掲近藤らの研究報告で，厚生省の「1993年度びまん性肺疾患調査研究」報告書に掲載されているものである（工藤証人は，西日本訴訟における主尋問で，間質性肺炎については，この厚生省のびまん性肺疾患調査研究班の班長が日本を代表する研究者である，としていたが，研究班の報告もまた当時の研究としては一番レベルが高かったとしている。西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17 p63）。この研究報告においては，IIPの急性増悪例4例が紹介されている。うち3例はステロイド剤のパルス療法が無効で死亡，最終的には全例死亡しており，病理像としては，「DADの像がみられた」とされ，これらの所見は「急性増悪の特徴的所見」とされている（西工藤翔二証人反対尋問調書＝東乙L17 p63）。

そして，ATS/ERSガイドラインの分類も，平成14年9月に刊行（なお，この文献は，刊行時期からして，イレッサ承認当時に既にあつた知見をもとにして作成されたものであることは明らかである）された「間質性肺炎－びまん性肺疾患」（西甲H32）において，長井苑子らによっていち早く整理され紹介されている（西甲H32 p22）ところである。

これに対して，被告国は，イレッサ承認当時，日本国内に間質性肺炎をめぐってはよりいっそう議論が混乱していたとの主張をしている

(被告国第18準備書面p104)が、上記みたように、日本国内においても、既に1990年代半ばころから、欧米の研究が詳細に紹介され、かつ、その病型分類に沿った独自の研究報告もなされていたのであり、被告国の主張はあたらない。

ウ 工藤証人らの研究

また、工藤証人らによる1998年の研究(西甲H6=東甲F47, 西甲H40=東甲F75)も、抗癌剤による薬剤性間質性肺炎のうち、病理像としてDAD, 臨床経過としてAIPの経過をたどるものは致死的であるとの知見と整合し、またそれを支持するものである。西甲H40=東甲F75「抗がん剤による肺障害と特発性間質性肺炎の急性増悪」は、厚生省の「1998年度びまん性肺疾患調査研究」, すなわち、工藤証人の表現を借りれば当時国内では「一番高い」レベルの研究として報告されたものあり、西甲H6=東甲F47の発表を論文化したものである。

この報告のサマリー部分には、「AIPパターンは5例に認められ、急激な経過をとり短期間に呼吸不全に陥った。ステロイド薬に対する反応性は不良で全例呼吸不全により死亡した」、「抗がん剤による肺傷害は急性経過が主体であり、IIP合併は致死的な肺傷害を発症する危険因子と推測された」「臨床経過は急激で発症後約1週間で呼吸不全に陥った。ステロイド薬に対する反応は不良で2例では一時的な改善が認められたが、最終的に全例呼吸不全により死亡したこの中には、3例のIPあるいはIIP合併例が含まれていた」と記述されている(西甲H40=東甲F75p61)。具体的な「結果」として、AIPパターンの肺傷害は、「最終的に全例呼吸不全により死亡した」「case1では剖検によりびまん性肺胞障害(DAD)が確認された」(西甲H40p62~63)。また、「従来より抗癌剤、放射線療法によりIIPが急性増悪することが報告されている」「肺癌治療における抗がん剤による肺傷害は、その主体が急性型に変化する可能性が示唆される」「今後、AIPパターンの病像をとりうる抗がん剤の使用にあたっては充分留意する」と記述されている(西甲H40=東甲F75p63~64)。

また、証人工藤の別の文献には、「急性型のうち、病理学的にDADを示すものはステロイド薬に対する反応が悪く、予後は不良とされている。」との記載がある(西甲H35=東甲F71p316)。

このように、工藤らの研究は、抗癌剤による副作用としての肺障害についても、特発性間質性肺炎の病型分類にしたがって考えることを

当然の前提として、このうち、A I P / D A D型をたどるものは予後不良であることを示したものであり、これは当時の医学的知見に合致するものである。

さらに、イレッサ承認前の知見ということができるその他の文献についてみても、薬剤性肺障害について、「いずれもそのほとんどは臨床的に間質性肺炎の型をとる」(西甲H 2 9 p 1 2 6)としたものがある。また、薬剤性肺障害について、「間質性肺炎分類のB O O P, H P, E Pの場合、薬剤中止のみあるいはステロイドに反応することが多いが、C I P, D A Dパターンの場合、肺障害は慢性進行性であり、繊維化をきたし死亡につながることもまれではない」「D A Dパターンを起こしやすい抗癌剤に関しては、特に注意が必要で、肺傷害発症の危険因子について認識する必要がある。」としたものもあり(甲H 3 2 p 1 8 6)、いずれも、特発性間質性肺炎の病型分類を当然の前提として論じているところである。

これに対して、被告国は、薬剤性肺障害については一般的な分類基準が存在していなかった旨主張するが(被告国第18準備書面p 1 2 0)、特発性間質性肺炎と薬剤性間質性肺炎は、発症原因が不明であるかそれとも薬剤に起因するものなのかという違いがあるのみであり、病型や臨床病態を異にするものではないこと、及び、上記のとおり、工藤証人自身をはじめとした研究者たも、薬剤性肺障害について論ずるにあたっては何らの留保もなく特発性間質性肺炎における病理／病態の分類基準を用いていること等から、当時から、薬剤性肺障害についても特発性間質性肺炎における分類基準に照らしてその予後などが検討されていたということは明らかであり、被告国の主張は全くあたらない。

(3) 小括

上記のとおり、A T S / E R Sガイドラインが整理されていたこと、及びその骨格は既に1990年代半ばには確立されており、基礎となる文献については国内にも紹介されていたという状況をみるに、イレッサ承認当時には、間質性肺炎発症例には予後不良例があること、及び、とりわけA I PあるいはI I Pの急性増悪症例、すなわち病理像としてD A Dをとるものについては予後不良となるということは、医学的知見として存在していた(西工藤翔二証人反対尋問調書=東乙L 1 7 p 6 3 ~ 6 4)。

そして、薬剤を原因とする薬剤性間質性肺炎についてもまた、特発性

間質性肺炎と同様の臨床経過分類／病型分類によってその予後などが判断されていたということも、上記みたとおり明らかである。

さらに、工藤証人をはじめとした多くの研究者が、薬剤性間質性肺炎のなかでもとりわけ抗ガン剤による薬剤性間質性肺炎について特に着目しており、いずれも、抗ガン剤による薬剤性間質性肺炎は、臨床経過として急性のA I Pパターンをたどり、病理学的にはDAD型のパターンをとりやすく、その予後はとくに不良であるため注意を払わなければならないとしていた。

したがって、イレッサの承認時には、既に、薬剤性間質性肺炎について、予後が不良となりうる疾患であり、かつ、そのなかでもとりわけA I P／DADパターンをたどるものについて予後が不良であるということ、及び抗ガン剤による薬剤性間質性肺炎については致命的になりやすいため特に注意をはらわなければならないということが、医学的知見として存在していたものである。

このような抗ガン剤による薬剤性間質性肺障害の危険性については、工藤証人自身も、東京地裁東日本訴訟における証人尋問において、イレッサ承認前の薬剤性肺障害について明確な証言をしているところである。すなわち、工藤証人は、原告代理人の「特に抗癌剤による肺傷害には、予後不良な経過をたどるものがあるということについては、イレッサ承認以前に一般的な知見になっていたということを確認していますが、そのとおりでよろしいですか。」との問いに対して、「そうですね。抗癌剤については危険であるということは、これはかなり分かっていたというか、そういう主張をしてみましたね。」と、知見の存在について明確に認めているのである（西乙E 2 4 = 東工藤翔二証人反対尋問調書 p 9 7～9 8）。

3 被告国の安全性についての考え方の根本的な誤り及び工藤証言の信用性

(1) 被告国の主張

以上見てきたとおり、イレッサ承認時の段階において、抗ガン剤による薬剤性肺障害は基本的に予後が不良な重大な副作用であり、とりわけ、急性の経過、A I P／DAD型をたどるものは予後がとくに不良であって、抗ガン剤の開発や販売に際しては極めて重大な注意を払うべき副作用であるとの知見が存在しており、このことは、上記述べたとおり、被告側の証人である工藤証人自身がもっとも理解しているところである。

しかしながら、このような知見の存在を前にしても、被告国は、上記述べたとおり、あたかもこれにできる限り目をつむり、あるいは、その

知見の意味をできる限り減殺しようとするかのような誤った主張を行その最たるものが、被告国の、薬剤ごとに症例の集積がなくては其の危険性が見極められない、との主張（被告国第18準備書面p170～174）である。被告国は、抗ガン剤による薬剤性間質性肺炎については予後が不良となりうる場合があることを認めざるを得なかったが、その上で、個々の薬剤について症例の集積を待たなければ結局のところその危険性はよくわからない、ひょっとすると危険でないかもしれない、というところに逃げ込むというものである。その一例として、被告国は、病理学的にDADパターンをとる薬剤性間質性肺炎の予後についても、「もとより悪い可能性はあるが、薬剤や症例によっては悪くない可能性もあると考えられていた」（被告国第18準備書面p172）としている。このように、予後が悪い可能性、危険である可能性がある場合に、目をつむって、予後が悪くない可能性、安全である可能性に賭ける、というのが、被告国の医薬品の安全性を考える際の一貫した態度である。

(2) 被告国の主張は、医薬品の安全性についての考え方の根本的な誤りの上にたつものであること

しかしながら、このような医薬品の安全性についての被告国の考え方は、我が国の薬事法及び薬事制度が求めている「危険性は鋭敏に」との考え方とは全く逆の考え方であるということは、既に本件訴訟の中でも再三明らかにしてきたとおりである。

イレッサの臨床試験においては、既に述べたとおり、急性の臨床経過をたどる急性肺障害・間質性肺炎の発症が連続し、ほとんどいずれも致命的ないしは重篤な結果に至っている。そうしたところ、急性の臨床経過をたどる間質性肺炎は、AIP/DAD型ただひとつなのである（甲H32p26、表6「特発性間質性肺炎（IIP）の臨床画像病理学的分類」の「発症様式」欄、甲H37p259表70等）。このことからすれば、イレッサにより、AIP/DAD型に分類される急性肺障害がその後も発症するであろうことは当然予測すべきである。上記の医学的知見に照らせば、急性肺障害・間質性肺炎は、イレッサの承認審査や販売に際してとくに留意すべき副作用であったことは明らかである。そして、後述するとおり、この知見がイレッサの添付文書などに十分反映されず、医療現場で実際にイレッサを投与する医療関係者への注意喚起が十分に行われなかったのである。

しかしながら、もし被告国の主張にしたがうとするならば、イレッサについていかに予後不良な症例が多数報告されていようとも、あるいは、抗ガン剤による急性肺障害・間質性肺炎の危険性がいかに知見として存

在していようとも、イレッサによる肺障害について「悪くない可能性もある」と予測すべきであり、指をくわえて目をつむってじっとしているべきである、ということになるのである。

そして、実際にも、被告国は、まさに「症例の集積を待って検討」という姿勢をとり続け、イレッサの販売後も「悪くない可能性」に賭け続け、承認直後の爆発的な副作用死亡例の発生、その後の被害拡大という事態を引き起こしてしまったのである。

(3) イレッサ承認時におけるイレッサの危険性についての工藤証言の信用性

工藤証人は、上記2のとおり、イレッサ承認時において、抗癌剤による肺障害の危険性は分かっていたということについてはしぶしぶながら認めている。しかしながら、ことイレッサの危険性については、イレッサ承認前にはあまりよく分かっていなかったなどと言葉を濁している。しかしながら、その工藤証人自身、承認前に、イレッサによる間質性肺炎の危険性について自ら経験していながら、証人尋問においてはそのことについて事実と反する証言をして、意図的にその事実を隠そうとしているのであって、その証言は信用することができない。この点は、既に工藤証人の証言の信用性について述べた箇所において詳細に述べたとおりであるが、以下でも簡単に触れておく。

工藤証人は、意見書において、イレッサによる間質性肺炎を知った時期に関して「私自身も、このような分子標的薬が細胞傷害性の抗がん剤と同様に薬剤性肺障害を起こすとは予測しなかったし、市販後にイレッサが薬剤性肺障害を発症することに驚いた次第である。」（西丙E 4 7＝東丙G 7 1 p 1 2）と記述し、発症することを知ったのは平成14年10月15日の緊急安全性情報発出の1週間ほど前であると証言した（西乙E 2 4＝東工藤翔二証人反対尋問調書 p 6 6）。

しかしながら、工藤証人は、実際には、それより以前に、しかも1例は承認前に、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症を少なくとも2例経験していたのであり、10月15日の緊急安全性情報発出の1週間まで、イレッサが間質性肺炎を引き起こすことが分からなかった旨の工藤証人の証言は事実と反することが明らかである。

工藤証人は、抗癌剤による急性肺障害・間質性肺炎の危険性について認めておきながら、自らの経験について事実と反する証言をしてまで、ことさらにイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の危険性については承認当時はよくわからなかった、と被告国の主張に沿った証言をしている。このような工藤証人のかたくなな態度は、工藤証人自らの臨床経験

に照らしても極めて不自然であり，科学者として客観的な視点から証言したものであるとは到底考えがたい。

第2 ドラッグデザインに見るイレッサの毒性の予見性

1 はじめに

本件ではイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の毒性被害が問題となっているところ，後述のとおり，イレッサによって致死的な急性肺障害・間質性肺炎が相当な頻度で発症することは，少なくとも臨床試験等の段階で十分に判明していた。しかしながら，イレッサは日本での承認が世界最初であったにもかかわらず，こうした急性肺障害・間質性肺炎という致死的な毒性が発症することについて，承認時点で十分な注意が払われたとは言い難い状況にあり，そのようなイレッサの毒性の軽視が本件のような多大な被害を生ぜしめている。

イレッサによって致死的な急性肺障害・間質性肺炎が発症することは，既にイレッサのドラッグデザインそのものからも当然に予期されたものであり，その意味で，イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎は，まさにイレッサの主作用であるEGFR阻害に必然的に付随する副作用であって，予測不能な副作用ではなかった。

そうである以上，非臨床試験，臨床試験等の開発段階において，より注意深くイレッサの肺毒性が検討されなければならなかったものであり，そのような当たり前の注意が払われていれば，承認時点において肺毒性が軽視されることもあり得ず，本件のような被害を惹起させることもなかったのである。

以下，イレッサのドラッグデザイン自体から肺毒性が予見されたことについて詳述する。

2 イレッサのドラッグデザインとEGFRの機能

イレッサは，ガン細胞の上皮細胞成長因子受容体（EGFR）に作用してチロシンキナーゼの磷酸化を阻害することによってガン細胞の増殖を抑制することをコンセプトとしてデザインされている（西丙C1＝東丙D1他）。

しかし，EGFRは，ガン細胞に過剰発現するとされていたものの，必ずしもガン細胞のみに特異的に存在するのではなく，正常細胞にも存在して，正常細胞の再生，分化等に極めて重要な役割を果たしていることは，イレッサ承認当時においても十分に判明していた知見である（西濱証人主

尋問調書＝東甲L102 p5以下)。

したがって、こうしたEGFRを阻害することによって、正常細胞にも何らかの悪影響を及ぼしかねないことは当初から十分に予見された事柄であった。

こうしたことは、以下のような知見に示されている。

(1) 「ヒト悪性腫瘍における上皮成長因子 (EGF) 関連ペプチドとそれらのレセプター」 David S Salomon ら, *Oncology*,1995, 西甲E4＝東甲F4

「EGFRはまた正常肺と肺がんの両方に発現している。特に、EGFRの陽性染色が気管支上皮の刷子縁 (ブラシ縁) に沿って見つかった」 (訳文 p15の下から4行目)

少なくとも1995年時点において、EGFRは、正常肺にも存在していたことが判明している。

(2) 「上皮増殖因子が新生児ラットのモデルにおいて壊死性小腸結腸炎の進展を減じる」 Bohuslav Dvorak ら, *American Journal of Physiology*,2002,西甲E6＝東甲F6

この論文では、壊死性腸炎を誘発させたラットを、EGF欠乏ミルクでの飼育群、これにEGFを加えた飼育群、母乳での飼育群の3群に分けて観察したところ、EGF欠乏ミルク群は出血が多く、腸管の異常も多かったのに対し、EGFを加えた群は、壊死性腸炎の発現を50%程度抑えたこと、あるいは、EGF欠乏ミルク群がEGFを加えた群よりもEGFRの発現が多かったことなどが示されている。

こうした知見からは、EGF、EGFRは、傷害された組織の修復に重要な役割を果たし、生命の維持に重要な役割を担っていることが示されている (西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p8)。

被告国は、イレッサによる間質性肺炎発症の機序につき、従来の殺細胞的な抗ガン剤とは異なり、分子標的薬であることから、正常細胞には作用することが少ないと期待されていたとする。

しかしながら、分子標的薬といっても、それはあくまで医薬品の開発過程において、何を標的にして医薬品候補物質を選択してゆくかの開発過程の違いに過ぎない。すなわち、従来の殺細胞的な抗ガン剤においては、一定のガン細胞に作用し得る物質を探して選択していたのに対し、イレッサでは、標的とされるEGFRに作用し得る物質を探して選択していたに過

ぎない。そのようにして絞られていった候補物質が、生体に対してどのような作用を及ぼすのかは、まさにその後の前臨床試験、臨床試験によって探索、検証されていかなければならない性質のものなのである。候補物質を選択する際に、ガン細胞自体ではなく、EGFRを標的にしていたからといって、そうして選択された候補物質がどのような毒性を持っているかが論理的に導かれる訳でないのは余りに当たり前であり、そうであるからこそ、その後の前臨床試験からの吟味が必要となっていくのである。

したがって、分子標的薬というのは医薬品開発過程の違いに過ぎず、それがあたかも論理必然的に副作用が少ないなどということになるはずもなく、そうした認識自体が誤りであるのは明白である。

この意味で、分子標的薬として副作用が少ないなどという喧伝は、本来の毒性を覆い隠すと共に、論理的にも誤っているという二重の意味で犯罪的であると言えるのである。

3 EGFR阻害による肺障害の予見性

(1) はじめに

このように、EGFRは正常細胞にも存在して、その分化、再生等に重要な役割を果たしていることからすれば、EGFR阻害薬を開発するにあたっては、それ自体として、生体に対する悪影響の可能性を慎重に吟味しなければならなかった（西濱証人主尋問調書＝東甲L102p8以下）。

そして、それにとどまらず、EGFRを阻害することによって、致死的な肺障害を発生させる可能性があることの予見可能性も、イレッサ承認時点において十分に存していたのである。

(2) 肺は傷つきやすい臓器

肺は人体の中でも広く大気に接し、また、全身の血流が肺を巡ることなどから、他臓器に比較しても傷つきやすい臓器である（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p21, 22）。

この点については、被告側証人である工藤証人がその意見書で以下のとおり述べている。

「肺は、人体の中で最も広く大気に接する臓器となっており、絶えず微生物、粉塵・刺激性ガスなど外的要因の直接作用に晒されている。また、肺は、他の臓器と異なって血流が心臓に直列に配されているため、全身の血流が肺を巡ることによって、膠原病などの全身性疾患や

薬剤副作用など本来全身的な影響が肺に疾患を引き起こす。また、このような吸気中・血液中の外的及び内的要因に対する、肺の有する防御機能の過剰な反応が様々な免疫学的機序による多彩な疾患を形成することもある。こうした肺の疾患のうち、外的要因及び内的要因によって肺に起こる炎症を肺炎という。」（西乙E 1 7 工藤意見書（国）＝東乙L 1 5 p 3）

（3） II型肺胞細胞の増殖・分化抑制と繊維化

ア 間質性肺炎と肺胞腔内の繊維化

肺胞が傷ついた場合、II型肺胞細胞が増殖してI型肺胞細胞に置き換わることによって、肺胞の修復が行われる。この点について被告側証人である工藤証人は、その意見書で「肺胞では、I型肺胞上皮細胞が傷害を受けると、この過程を経てII型肺胞上皮細胞がI型肺胞上皮細胞に分化して修復される。」（西乙E 1 7 工藤意見書（国）＝東乙L 1 5 p 3）と述べている。

そして、間質性肺炎については、その繊維化の機序として、「そのため、間質性肺炎では、I型肺胞上皮細胞が損傷する一方で、II型肺胞上皮細胞は修復を目的として増殖しI型肺胞上皮細胞に分化するが、慢性に経過すると炎症は器質化し、繊維芽細胞や膠原繊維が過剰に産生されることによって繊維化を起こす。」（西乙E 1 7 工藤意見書（国）＝東乙L 1 5 p 3）と述べている。

つまり、間質性肺炎の基本的な病態としては、工藤証人の説明によれば、肺胞腔内の繊維化、肺胞構造の改変（リモデリング）であるということになる（西工藤証人主尋問調書＝東乙L 1 6 p 8～14）。

イ II型肺胞細胞と繊維芽細胞

間質性肺炎の基本的な病態である肺胞腔内の繊維化については、II型肺胞細胞と繊維芽細胞との間での「陣取り」が行われ、繊維芽細胞がII型肺胞細胞の増殖に勝った場合に、肺胞腔内の繊維化が生じるとされている。この点については、工藤証人も引用している福田氏の文献において以下の通り説明されている。

「断裂基底膜周囲の繊維芽細胞は活性化され、本来接着していた細胞外基質からは遊離して、基底膜断裂部より肺胞腔内へ侵入し、増殖する。肺胞腔内に残存する再生性II型上皮と、腔内繊維化巣は

陣取りを行う（図 2 - c）。上皮傷害の程度が軽く、再生もよい場合（図 2 - d 白矢印部）には腔内繊維化は形成されず、再生性Ⅱ型上皮により被われ、正常細胞への再構築がなされるが、腔内繊維化が勝った部位（図 2 - d 青矢印部）では、繊維芽細胞の筋繊維芽細胞化とともに、盛んな細胞外基質の産生、沈着が起こる（図 2 - e）。わずかに残存したⅡ型上皮の再生により不完全な小肺胞構造が作られるが、周囲は完全な繊維化に陥り、本来の肺胞構造は改築される。」（西乙 H 3 6 の 1 = 東乙 F 1 4 の 1 p 2 6 右欄）

そして、こうしたⅡ型肺胞細胞と繊維芽細胞の「陣取り」については、生体の本来の反応としては、繊維芽細胞はⅡ型肺胞細胞の増殖を促進する一方で、Ⅱ型肺胞細胞は繊維芽細胞の増殖を抑制することが、以下の知見のとおり知られており、生体はより正常な修復を行う方向に反応していることが示されている。

「ラットⅡ型肺胞細胞は、肺線維芽細胞の増殖を阻害する(in vitro 実験で)」Tianli Pan, Robert J. Mason, Jay Y. Westcott, and John M. Shannon, 2001（西甲 H 4 6 = 東甲 F 7 7）

「線維芽細胞は、試験管内実験でも、肺の発達段階でも、Ⅱ型肺胞細胞の分化と増殖を促進する。」（訳文冒頭のアブストラクト）、「われわれは以下のように結論する。この同時培養システムにおいて、Ⅱ型肺胞細胞は線維芽細胞の増殖を抑制した。」（訳文末尾部分）

このように、Ⅱ型肺胞細胞による正常な修復がなされるならば、肺胞腔内の繊維化が生じることはなく、間質性肺炎へと進展することが避けられると考えられる。

このことは、後述の東京女子医大永井教授らの実験論文でも、「E G F R のリン酸化の阻害が再生上皮の分芽増殖を抑制することによりブレオマイシンにより誘発された肺線維症を増強することを示唆している。」（西甲 E 8 = 東甲 G 6 訳文 p 1 下から 3 行目）と同様の認識が示されている。

また、この永井教授らの実験とは異なった結論を導き出したとする石井教授らの論文においても、「上皮の損傷および修復の遅延が、繊維発生に重要な役割を果たすのではないかと示唆されている。」（西乙 H 3 4 の 8 = 東乙 G 4 4 の 3, 4 訳文 p 6 上から 5 行目）と、この点については同様の認識が示されている。

ウ II型肺胞細胞の増殖・分化にEGFRが関与

以上のおり，本来，II型肺胞細胞は繊維芽細胞の増殖を抑制し，他方，繊維芽細胞はII型肺胞細胞の増殖を促進する中で，傷ついた肺胞の修復が行われていくのであるから，II型肺胞細胞の増殖，再生機能が損なわれた場合には，こうした正常な修復過程が阻害されてしまうこととなる。

そして，以下の知見に示されるとおり，II型肺胞細胞の増殖，分化にはEGFRが関与しているのであり，イレッサはそのEGFRを阻害する以上，傷ついた肺胞のII型肺胞細胞による正常な修復を阻害することにより，繊維芽細胞の増殖，肺胞腔内の繊維化へと進展させてしまうことは十分に予見されたことである。

- a 「EGF 投与により，胎児アカゲザルの肺での肺胞 II 型細胞の分化が加速」Plopper CG ら *Am J Physiol.* 1992 Mar;262(3 Pt 1):L313-21 (西甲 E 5 4 = 東甲 F 6 5)

この論文は，アカゲザルの胎児にEGFを投与した時のII型肺胞細胞の変化を観察したものであり，以下のおり，EGF，EGFRがII型肺胞細胞の分化を促進し，また，SP-A（サーファクタント，これについては後述）の合成も活性化することが確認されている。

「妊娠第三トリメスター（妊娠後期）に外来性にEGFを投与すると，霊長類胎児での肺胞 II 型細胞の構造的機能的細胞分化を促進すると結論づける。これらの成熟変化は，肺の総合的な成長やガス交換領域の形態形成に有意な変化をもたらさずに生じる。」（訳文 P 1 最初の段落の下から 4 行目以下）

「霊長類の妊娠後期にEGFを投与すると，肺胞 II 型上皮細胞の細胞分化を加速させる。」（訳文 p 6 「考察」の項 1 行目）

「肺胞 II 型細胞の分化をEGFがどのような機序で変化させるにせよ，われわれの研究からは，妊娠の最終トリメスター期の胎児にEGFを投与すると，肺胞 II 型細胞の細胞分化を加速させるだけでなく，SP-Aの合成も賦活化することが明確である。」（訳文 p 9 の本文末尾下から 3 行目）

- b 「ラット肺における上皮成長因子」Raaberg L ら *Histochemistry.* 1991;95(5):471-5. (西甲 E 5 5 = 東甲 F 6 6)

この論文は、ラットの胎児、新生児ラット、成体ラットの肺におけるEGFの存在について研究したものであるが、「出生の2日前から、その後の生存中を通じて、Ⅱ型肺胞上皮内にEGF免疫反応性が存在していることを報告する。」(訳文p1の冒頭部分の第2段落)とされ、成体ラットのⅡ型肺胞上皮内にもEGF、EGFRが存在していることが示されている。

- c 「上皮成長因子受容体を欠いたマウスにおける上皮の未発達と多臓器の欠陥について」 Paivi J Miettinen ら, Nature,1995, (西甲E3 = 東甲F3)

この論文では、遺伝子操作によってEGFRを持たないマウスを作り出した結果、EGFRを持つマウスに比較して、様々な点で生理学的な発達不全・機能障害が見られ、生後8日間しか生存できなかったことが記載されている。

そして、「呼吸困難が生じたのは、こうした肺胞が広範囲にわたって破壊されていたことに原因がある」(訳文p4・3行目以下)とされ、また、「これらのマウスの肺は比較対照となる正常なマウスのそれに比べ、劇的に異なっていた。これらのマウスの肺は胸膜の表面のそばにあるつぶれた肺胞に填塞され、あるいは胸膜のそばに膨張した終末気管支が存在した。つぶれた肺胞の中のわずかだけが、肺胞の界面活性物質であるSP-CあるいはSP-Aの着色が認められた。」(訳文p3下から4行目以下)とされているように、肺の機能障害が直接の死因となっており、肺胞の界面活性物質(サーファクタント)であるSP-CあるいはSP-Aがわずかしか検出されずに、肺胞がつぶれてしまったことが示されている。

すなわち、EGFRを阻害することによって、肺胞が破壊されて虚脱し、また、肺胞をふくらませておくためのサーファクタント産生が阻害され、肺胞がつぶれて機能障害を起こして死に至ったことが示されている(西濱証人主尋問調書=東甲L102 p6~8)。

以上のとおり、Ⅱ型肺胞細胞の増殖、分化、あるいは、Ⅱ型肺胞細胞によるサーファクタント産生にはEGFRが関与することが示されており、イレッサがこのEGFRを阻害することとなれば、傷ついた肺胞の修復過程において、Ⅱ型肺胞細胞の増殖、分化が阻害され、結果として繊維芽細胞の増殖が勝って、肺胞腔内の繊維化、間質性肺炎へと進展してしまう可能性のあることは、イレッサ承認当時、既に知

られた知見だったのである。

なお、工藤証人は、その主尋問において、上記 c の Paivi J Miettinen (ミエチネン) らの Nature の論文 (西甲 E 3 = 東甲 F 3) について、胎生期の問題を指摘したものに過ぎず、成体にはあてはまらないなどと述べていた。しかしながら、上記 b の Reaberg (リーベルグ) らの文献 (西甲 E 5 5 = 東甲 F 6 6) では成体ラットの II 型肺胞細胞にも EGF R が存在していることが示されており、また、胎生期の肺の分化機序と同様の肺の修復機序が成体においても観察されることは、以下の文献で指摘されているのであって、上記 a の Plopper (プロッパ) ら (西甲 E 5 4 = 東甲 F 6 5) や上記 c の Miettinen ら (西甲 E 3 = 東甲 F 3) の実験結果を、単に胎生期のものであり成体にはあてはまらないなどと切り捨てて解釈することなど到底許されなかったことは明らかである。

d 人体組織学 1996 (西甲 H 4 4 = 東甲 F 7 6)

同文献は、1996年に第2版が出版された組織学のごく基本的な文献であるが、p 138以下で胎生期の肺の分化機序が記載され、「ヒトの扁平肺胞細胞 (I 型細胞) と大肺胞細胞 (II 型細胞) が内胚葉由来の未分化な立法上皮から分化することは以上のごとく明らかである。小動物の発生では、さらに大肺胞細胞 (II 型細胞) から扁平肺胞細胞 (I 型細胞) への分化が観察され、実験的条件においても確認されているので、ヒトの場合も同様な分化が起こっている可能性が大である。」(p 140左欄の第2段落部分) とされて、未分化の立法上皮から I, II 型肺胞細胞が分化し、また、II 型肺胞細胞が I 型肺胞細胞に置き換わって肺が形成されていくとされている。

他方、p 142の4) では、「実験的肺障害後の再生と分化」、a) 「大肺胞細胞 (II 型細胞) から扁平肺胞細胞 (I 型細胞) への分化」の項で、傷ついた肺の修復過程において、II 型肺胞細胞が I 型肺胞細胞に分化して修復されることが記載されている。そして、p 143の b) 「大肺胞細胞 (II 型細胞) の起源」では、「肺胞の障害が局所的に高度の時は呼吸細気管支細胞から肺胞上皮が再生される。」(6行目以下) とされ、また、「障害を受けた肺胞へ続く呼吸気管支の無線毛立法上皮細胞の造成が、投与3日目に始まる。」(10行目以下)、 「9日目には分化が始まり、12日目には2種類の肺胞上皮細胞に分化し、肺胞が再生される。このように一時期肺胞に腺様構造が形成され、胎児肺の腺様期の構造に類似するため、肺胞の胎児化とも

いわれる」(下から7行目以下)とされており、成体の肺胞の修復過程でも、胎生期と同様の機序によって修復が図られていることが示されているのである。

結局、工藤証人が Miettinen らの実験結果を胎生期のものに過ぎないとして切り捨てる発想は、第1章に指摘した「危険性は鋭敏に」の原則に背を向けるものに他ならないというべきであり、こうした安全性軽視の姿勢そのものが本件の薬害を引き起こしたと言っても決して過言ではない。

エ まとめ

以上のとおり、Ⅱ型肺胞細胞の増殖、分化を阻害することによって肺胞腔内の繊維化が促され、間質性肺炎へと進展する可能性があるところ、Ⅱ型肺胞細胞の増殖、再生にはEGFRが深く関与しているため、イレッサがEGFRを阻害することによって、間質性肺炎へと進展してしまう可能性があることは、イレッサのドラッグデザインそのものからも十分に予見可能なことであった。

この点については、被告側証人である工藤証人も、傷ついた肺の修復過程においては、EGFRを阻害することによって異常な修復(リモデリング)してしまう可能性があったことを認めざるを得なかったのである(西工藤証人反対尋問調書=東乙L17p21~30)。

(4) Ⅱ型肺胞細胞の機能抑制と急性肺障害

ア 急性肺障害の発症機序

以上は、肺胞腔内の繊維化の観点から見た場合の間質性肺炎の発症機序として、イレッサによるEGFR阻害が間質性肺炎へと進展させてしまう可能性があったことを検討したものであるが、間質性肺炎の中でもより重篤な急性間質性肺炎(AIP/DAD)の発症機序においても、同様にEGFRを阻害することによって、急性間質性肺炎を発症させてしまうことを予見することが十分に可能であった。

急性間質性肺炎(AIP/DAD)と成人呼吸窮迫症候群(ARDS)は、急性間質性肺炎が原因不明なものとして分類され、成人呼吸窮迫症候群が原因の判明したものとして分類されているが、両者の基本的な病態は同一であるとされる。この点は、工藤証人も証言しているとおりであり(西工藤証人反対尋問調書=東乙L17p34)、また、「ALI/ARDS(急性肺障害/急性呼吸促迫症候群)とDAD(び

まん性肺胞障害)：病態と治療」日胸：63 卷 1 号，2004 年 1 月」(西甲 H 3 1 = 東甲 G 1 0 5) においても，「DAD は ARDS の代表的な病理所見として知られ，敗血症とか肺感染症など様々な原因で生じますが，臨床的にも病理学でも種々病因を検索しても原因不明な間質性肺炎がある。それを AIP と命名したのです。」(p 3 右 8 行目)，「いまお話しいただいたように，ALI / ARDS がゼプシス等諸々，原因があつて起こってくる病態名称として使われますが，病態は基本的に同じだけれど，原因がはっきりわからないものを AIP と呼んでいるということですね。」(p 4 左) とされているとおりである。

この急性間質性肺炎，成人呼吸窮迫症候群の基本的な病態は，II 型肺胞細胞のポンプ作用(肺胞腔内に浸潤してきた浸潤液等の吸収，除去機能)が阻害されたり，あるいは，サーファクタントの機能が阻害されることによって，肺胞が虚脱等する状態である。

この点については，「間質性肺炎一びまん性肺疾患」(西甲 H 3 2 = 東甲 G 7 6) において，「ARDS (急性呼吸窮迫症候群) の病態」として，以下のとおり記載されている。

「II 型肺胞上皮細胞には肺胞腔内の水分を吸収・除去する働きがあるが，細胞損傷に伴ってその機能が障害される。肺胞腔内に漏出したタンパク質を豊富に含んだ水分は肺サーファクタントの機能を障害して肺胞虚脱を助長する。これにより，肺コンプライアンスの低下とガス交換障害が招来され，低酸素血症が生ずる。」(p 1 2・1 8 行目以下)

したがって，II 型肺胞細胞のポンプ機能が阻害されたり，サーファクタントの機能が阻害されることによって，急性間質性肺炎と同様の病態に進展する可能性があることになる。

イ II 型肺胞細胞のポンプ機能と EGF R

II 型肺胞細胞のポンプ機能が EGF R に関連していることは，以下の知見により明らかである。

「上皮成長因子がラットの肺の液体クリアランスを増加させる」
Epidermal growth factor increases lung liquid clearance in rat lungs the American Physiological Society 85:1004-1010, 1998 (西甲 E 5 6 = 東甲 F 6 7)

同論文では，「上皮成長因子(EGF)は上皮細胞の増殖を賦活化し，

肺胞上皮細胞モノレイヤーでの Na^+ 流量や $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の機能を高めることが報告されている。肺胞 II 型細胞 (AT2) での $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ レベルの上昇は、増殖性肺損傷のモデルで能動的 Na^+ イオンの輸送やラットの肺胞上皮を通じた肺水腫のクリアランスの増加が伴うとされてきた。そこで、エアロゾル化した EGF をラットの肺に投与すると、能動的 Na^+ イオンの輸送と肺の液体クリアランスを増加させるかどうか調べた。」(訳文 p 1 冒頭部分) とされ、EGF と II 型肺胞細胞でのポンプ機能の関連を調べたことが示されており、結論として、「以上の結果は、EGF エアロゾルを *in vivo* 投与することで、ラットの肺胞上皮の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性をアップレギュレートさせ、肺の液体クリアランスを増加させるという仮説を支持するものである。」(p 1 第 1 段落の下から 3 行目以下) とされ、EGF の投与により II 型肺胞細胞のポンプ機能が上昇することが示されている。

したがって、EGFR を阻害することによって、II 型肺胞細胞のポンプ機能が阻害されることは十分に予見されることであった。

工藤証人も、イレッサによって EGFR が阻害されることによって、II 型肺胞細胞のポンプ機能が阻害され、急性間質性肺炎と同様の病態を助長してしまう理論的可能性は否定できないことを認めている(西工藤証人反対尋問調書=東乙 L 17 p 35~37)。

ウ サーファクタントの機能と EGFR

(ア) サーファクタント(肺表面活性物質)は、II 型肺胞細胞から産生され(西工藤証人主尋問調書=東乙 L 16 p 11「表面活性物質を作るとか」、肺胞表面を覆って肺胞の表面張力を低下させて肺胞をふくらませるために極めて重要な物質である。この点については、組織学の基本的な文献である「ジュンケイラ組織学」(西甲 H 33=東甲 G 77)において、以下のとおり記載されているとおりである。

「組織切片では、II 型肺胞上皮細胞に特徴的な、顆粒状または泡沫状の細胞質がみられる。この顆粒は…明確な層板小体として見出される。…(右欄 2 行目) また層板小体は絶え間なく形成され、細胞の頂上部表面で放出されることも示されている。層板小体は、肺胞表面上に広がって肺胞表面を被覆する物質のもとになっている。この物質は肺胞表面の張力を低下させる肺表面活性物

質 pulmonary surfactant である。…（下から10行目）肺表面活性物質は、肺の有機的な営みにいくつかの際だった特徴をもっているが、もっとも大切なことは肺胞細胞の表面張力を低下させることである。表面張力を低下させることにより、より少ない吸気で肺胞を膨らませ、呼吸運動の仕事を軽減させることができる。もし表面活性物質がなければ、肺胞は息を吐く時につぶれてしまうだろう。」（p 369）

「新生児の呼吸窮迫症候群は、生命を脅かす肺疾患で、肺表面活性物質の欠如によって起こる。…（p 370・2行目）未熟な肺は、肺表面活性物質の量も組織も不十分である。…（8行目）呼吸窮迫症候群では、肺胞はつぶれ、呼吸細気管支と肺胞管は拡張し、浮腫を生じる大量の間質液を含んでいる。」（p 369～370）

したがって、サーファクタントが不足することによって、肺胞がつぶれる、すなわち虚脱した状態となるのであり、新生児の呼吸窮迫症候群は、まさに、こうしたサーファクタント産生不良によって引き起こされる肺胞虚脱であることが分かっているのである。

また、「表面活性物質の層は安定しているものではなく、常につくりかえられている。」（p 370右欄の下の段落部分）とされ、サーファクタントは、常に作り替えられているものであることも示されている。

(イ) 次に、サーファクタントの機能として、肺で生じた炎症を防御する機能があることが知られていた。

「肺サーファクタントプロテイン A が *in vivo* での LPS 誘導性サイトカインならびに一酸化窒素の産生を阻害する」 Borron P ら, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278;L840-L847,2000（西甲 E 57＝東甲 F 68）では、サーファクタントを欠損させたマウスを用いて、リポ多糖（炎症性サイトカイン分泌を促進する作用を持ち炎症を誘導する。）による肺の炎症の機序についての実験の結果が記載されているが、ここでは、「われわれの得たデータおよび他の研究者の得たデータは、SP-A が免疫細胞に直接作用して、LPS により誘導される炎症を抑えることを示唆している。以上の結果は、内因性あるいは外因性の SP-A が、肺の LPS により誘導されるサイトカインならびに一酸化窒素の産生を *in vivo* で阻害することを示すものである。」

（訳文 p 1 冒頭第 1 段落下から 5 行目以下）、SP-A すなわちサー

ファクタントプロテインAがLPS（リポ多糖）により誘導された炎症を抑制することが示されたとししている。

(ウ) このように、Ⅱ型肺胞細胞により産生されるサーファクタントは、肺胞をふくらませて虚脱させないために極めて重要な役割を果たしていると共に、炎症防御機能をも有している物質である。

そして、こうしたⅡ型肺胞細胞により産生されるサーファクタントは、EGFRに関連していることが、以下のとおり、イレッサ承認当時、既に知られた知見となっていたのである。

すなわち、「胎児の肺での Mr = 35,000 の肺サーファクタントプロテインの合成に対する上皮成長因子と腫瘍増殖因子-βの異なる効果」Whitsett JA.J Biol Chem262;2908-7913,1987（西甲E 5 7＝東甲F 6 9）は、ヒト胎児の肺組織を用いて、EGF刺激によってサーファクタント産生が促されるか否かを調べた実験であるが、「上皮成長因子（EGF）による刺激効果は、早くも2日の時点で検出され、5日後まで続いた。EGFに対する応答は用量依存的であり（0.01-10 ng/ml），³⁵S]メチオニンの免疫沈降 SAP-35 への取り込み量の増加が伴っていた。」（訳文 p 1 の5行目以下）とされ、EGFの用量依存的にサーファクタント産生が増加したことが示されており、結論として、「EGFに応答して生じる SAP-35 合成の増加は高度に選択的なものである。」（訳文 p 6 下から14行目以下）とされ、サーファクタント産生がEGF，EGFRに強く関連していることが示されたとしているのである。

また、上記のとおり、Plopper らの実験においてはEGF投与によってサーファクタント産生が活性化することが示されており（西甲E 5 4＝東甲F 6 5），逆に、Miettinen らの実験においてはEGFR欠損マウスにおいて、サーファクタント産生が僅かで肺が虚脱した状態となっていることが示されていたのである（西甲E 3＝東甲F 3）。

このように、Ⅱ型肺胞細胞から産生され、「常に作り替えられている」サーファクタントは、EGFRに高度に関連していることは明らかであり、イレッサがEGFRを阻害することによって、サーファクタント産生が阻害され、肺虚脱を招いたり、炎症を防御できなくなってしまう、急性間質性肺炎と同様の病態を招いてしまう可能性があることが、イレッサ承認当時の知見においても明らかだったのである。

工藤証人も、少なくとも可能性として、イレッサがサーファクタ

ント産生を阻害してしまうことを否定できなかった（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p41）。

(エ) なお、サーファクタントの炎症防御機能については、イレッサ検討会の委員でもある東北大学の貫和氏が同様の機序を考えていたことが「EGFRチロシンキナーゼ阻害薬はⅡ型肺胞上皮機能を低下させる」分子呼吸器病 Vol.10 No.3, 2006 井上彰他（貫和敏博）（西甲E59＝東甲G74）で示されており、「呼吸器感染症をはじめとするさまざまな肺での炎症において、Ⅱ型肺胞上皮細胞から産生される肺サーファクタント蛋白（とくにSP-A）は、防御因子としてその修復に大きく関与しているとされ、SP-Aノックアウトマウスではリポ多糖（LPS）による肺での炎症が増悪することや、急性呼吸急迫症候群（ARDS）や放射線肺臓炎などの患者においては、血清SP-Aの増加を認めることなどが既に報告されている（6～9）」（p57左第2段落）、「もとより胎生期の肺組織ではEGF刺激によりⅡ型肺胞上皮細胞からのSP-A産制が促されることが知られていることから(12)、今回、われわれは、EGFRを抑制するゲフィチニブがⅡ型肺胞上皮細胞からの肺サーファクタント蛋白産生を減少させることにより、炎症に対する肺での防御能力が低下しILDへ進展するとの仮説をたて、それを検証する目的で本研究を行った。」（p57右2行目）とされている。

(オ) さらに、Bryan Corrinらは、Pathology of The Lungにおいて、「肺胞の損傷と修復」（西甲H55＝東甲G91）で、「急性呼吸窮迫症候群と乳児呼吸促迫症候群の双方とも病理的变化が類似していることから、臨床的特徴および放射線学的特徴も相互に非常に似ている。」とし、また、「双方とも共通した事象サイクルが始まるため（図4.1）、原因の如何にはかかわりなく最終結果は同じになるとして図4.1を示している。図4.1では、「上皮と内皮損傷→サーファクタント欠乏→虚脱と浮腫→剪断力」の4項目が円を描いたサイクルとして描かれており、成人の急性呼吸窮迫症候群が「上皮と内皮損傷」から始まるのに対し、新生児呼吸窮迫症候群が「サーファクタント欠乏」から始まるという違いはあるものの、いずれもサイクルとして「上皮、内皮損傷」や「サーファクタント欠乏」を引き起こす要因と結果になっていることを示している。したがって、イレッサによってサーファクタント産生が阻害された場合には、それが引き金、原因となって「上皮と内皮の損傷」にも連なり得ることが示されているのであって、イレッサによる肺傷害は、単に傷つい

た肺の修復阻害だけでなく、サーファクタント欠乏が肺虚脱等の肺傷害を引き起こす可能性があることが示されているのである。

4 被告らの反論について

(1) 被告国は、イレッサによる間質性肺炎の発症機序について、濱証人意見書の模式図に対して、「Ⅱ型肺胞細胞減少」との記載を捉えて、間質性肺炎の場合にはⅡ型肺胞細胞は増殖し減少することはないとして批判する。

しかしながら、以上に見てきたとおり、Ⅱ型肺胞細胞の増殖、分化、あるいはⅡ型肺胞細胞によるサーファクタント産生にはEGFRが関与することが示されていた。

したがって、イレッサがこのEGFRを阻害することとなれば、傷ついた肺胞の修復過程において、Ⅱ型肺胞細胞の増殖、分化が阻害され、結果として繊維芽細胞の増殖が勝って、肺胞腔内の繊維化、間質性肺炎へと進展してしまう可能性のあることは、イレッサ承認当時、既に知られた知見だったのであり、肺胞細胞が傷ついた状態でイレッサによりEGFRが阻害されれば、間質性肺炎へと発展してしまうことは、イレッサ承認当時においても十分に予測し得た事柄であった。

(2) 被告国は、さらに、Bryan Corrinらの「肺胞の損傷と修復」(西甲H55＝東甲G91)について、新生児呼吸窮迫症候群は一時的にサーファクタント欠乏が生じるのに対し、薬剤性の肺障害が一時的に肺胞細胞傷害が生じる場所に違いがあり、イレッサ自体によって肺胞細胞傷害が生じると知見がないことから、イレッサによる間質性肺炎発症の機序には当てはまらないとする。

しかしながら、上記のとおり、イレッサによってEGFRを阻害することによりサーファクタント産生を阻害することは、既にイレッサ承認時には知られた知見だったのであるから、新生児呼吸窮迫症候群と同様に、イレッサにより一次的にサーファクタント産生が阻害されて、Bryan Corrinらが示す呼吸窮迫症候群のサイクルに入ってしまうこともまた当然に予見し得た事柄であった。

要するに被告国の主張は、薬剤性肺障害は、肺胞細胞傷害が先行しなければならぬという根拠のない独断を前提としたものに過ぎず、全く科学性も論理性も欠いているという他ない。

(3) さらに、被告国は、イレッサ自体に細胞傷害性がないと「イレッ

サによる間質性肺炎発症の危険性」はなく、原告の主張を論点のすり替えであるなどとする。

しかしながら、これも上記のとおり、工藤証人自身が前提とするように、肺は傷つきやすい臓器なのであって、様々な要因により傷つくことがあり得るのである。そして、イレッサ投与がなかった場合には、本来の修復機序によって回復し得た場合でも、イレッサによりEGFRが阻害されることでその修復機序が正常に作用せず、間質性肺炎へと進展してしまうとすれば、それはまさにイレッサによる間質性肺炎というべきであることは明白である。論点をすり替えようとしているのは被告国に他ならない。

また、被告国は、事前に化学療法を受けた者の大多数が間質性肺炎を発症していないとして、化学療法によって肺が傷つくという想定自体が誤りであるなどとするが、殺細胞性の化学療法においては血流に入った化学療法剤が必ず肺を通過することから、肺に傷害が生じても何らの不思議もなく、実際、プロスペクティブ調査（西堀C1＝東甲D1）では、化学療法歴が間質性肺炎発症の危険因子となる可能性が示唆されているのであり、十分根拠のある想定であることは明らかである。

(4) 被告国は、Mietinen（ミエチネン）論文（西甲E3＝東甲F3）について、胎生期のものに過ぎず成人には当てはまらないとするが、既に述べたとおり、Reaberg（リーベルグ）らの文献（西甲E55＝東甲F66）では成体ラットのⅡ型肺胞細胞にもEGFRが存在していることが示されており、また、胎生期の肺の分化機序と同様の肺の修復機序が成体においても観察されることは、人体組織学 1996（西甲H44＝東甲F76）で指摘されているのであって、単に胎生期のものであり成体にはあてはまらないなどと切り捨てて解釈することなど到底許されなかったことは明らかである。

(5) 西條意見書（西丙E77＝東丙G103）では、同氏らの行った実験（西甲E94の2＝東甲G124の2）を引用した濱証人の意見書（3）（西甲E93＝東甲G123）に対して縷々反論している。これに対する反論は濱証人の意見書（4）（西甲E99＝東甲G130）のとおりであるが、特に、EGFR阻害によるサーファクタント欠乏と肺虚脱の関係についてのみ、念のためここで確認しておく。

西條意見書（西丙E77＝東丙G103）では、同氏らの実験では、SP-AからSP-Dまであるサーファクタントの内、肺表面活性に関

連するSP-BとSP-Cは阻害されなかった。したがって、イレッサによってサーファクタントを阻害したとしても、それは炎症防御に関連するSP-A等に限られており、イレッサは、サーファクタントによる炎症防止機能を阻害はしても、肺の表面活性は阻害しないとしている。

しかしながら、まず、西條氏らの行った実験では、*in vitro* 実験（試験管的実験）において、reverse PCR法で調べただけで組織科学的手法ではSP-B、SP-Cを調べていない。また、*in vivo*（動物実験）では、そもそもSP-B、SP-Cを調べていない。同論文では、「われわれは本研究において、EGFR-TKI ゲフィチニブがII型肺胞細胞へのSP-A発現を阻害し、これによって病原体への感染しやすさを増すという仮説を立てた」（訳文p3（本文）冒頭末尾）としているように、イレッサがSP-Aを阻害するか否かを目的として行われた実験なのであり、SP-B、SP-Cについては十分な調査がなされなかったものと考えられる。

他方、Mietinen 論文（西甲E3＝東甲F3）では、EGFR欠乏マウスでは、SP-C産生が阻害されていたことが示されており、サーファクタントによる肺表面活性にとってEGFRが重要な役割を担っていることが示されていた。

そして、サーファクタントは、その大部分を構成する脂質部分とAないしDのタンパク質部分から成り立っているところ、サーファクタントによる肺表面活性は、タンパク部分ではなく、主として脂質部分によっている。他方、急性間質性肺炎（ALI）等においては、その脂質部分であるジパルミチルホスファチジルコリン（DPPC）の含有量が低下していることが判明している。そして、EGFは、そうしたDPPC等の2飽和脂肪酸型PCの生成に関与していることもまた、イレッサ承認以前には知られていた。したがって、EGFRを阻害すると同様にDPPCが減少するなどして、イレッサによってサーファクタントによる肺表面活性が失われ、肺虚脱へと進展してしまう可能性があったことは、イレッサ承認以前の知見としても分かっていた事柄であったのである（濱意見書（4）西甲E99＝東甲G130）。

5 まとめ

以上のとおりであり、イレッサの開発コンセプトであるEGFR阻害というドラッグデザインにおいては、そもそもEGFRはガンに特異的に発現しているものではなく正常細胞にも存在し、かつ、上皮細胞の再生、増殖に極めて重要な役割を果たしていることは、イレッサ承認当時において、

既に知られた知見であった。

それだけでなく、EGFRは、肺胞上皮の正常な修復のために欠くことのできないⅡ型肺胞細胞の再生、増殖に強く関連しており、これを阻害することによって繊維芽細胞の増殖を促し肺胞腔内の繊維化、間質性肺炎へと進展してしまう可能性のあったことや、同様に、EGFRは、Ⅱ型肺胞細胞のポンプ機能やサーファクタント産生にも強く関連しており、これを阻害することによって、急性間質性肺炎（AIP/DAD）と同様の病態を招いてしまう可能性があったことは、イレッサ承認当時においては、既に知られた知見だったのである。

濱証人は、原告ら代理人が作成した模式図（西甲P71＝東甲L106）に基づいて、イレッサにおける肺傷害の発症機序を説明している（西甲E4＝東甲F43濱証人主尋問調書p6以下）。この濱証人の同模式図における説明は、まさに以上のような知見に裏付けられたものに他ならない。

このように見ると、本件で問題となっている急性肺障害・間質性肺炎は、イレッサのドラッグデザイン自体に内在し、それに由来する副作用、毒性だったのであり、医薬品としての主作用に必然的に付随する副作用、毒性であって、そもそも予測不可能な副作用、毒性ではなかったことは明らかである。

こうしたことから、神戸大学医学部附属病院教授・薬剤部長の奥村勝彦氏は、「みんなで考えようくすりのリスクとベネフィット」ーくすりの適正使用協議会・第13回日本医療薬学会年会共済シンポジウムーのディスカッション（西甲E60＝東甲G81）において、「イレッサはEGF（上皮成長因子）レセプターをターゲットとします。EGFは癌細胞に多いが、体中、全部にあるわけですから、そんなにターゲティングできるわけがないと思います。私どもの大学の大学院の人たちにはスタートから間違っていると講義していました。それで私のところではあまり使っていません。」（p25左欄最終行以下）と述べている。

したがって、イレッサのドラッグデザインがこのようなものである以上、少なくとも、非臨床試験や臨床試験においては、イレッサのEGFR阻害による毒性、とりわけ致死的になりやすい肺毒性については、慎重な配慮をもって検討されなければならなかったというべきであり、そのようなごく当たり前の慎重な検討が加えられていれば、後述のとおり、臨床試験段階等における肺についての有害事象を軽視するようなことはあり得なかったことは明白である。

第3 非臨床試験に見るイレッサの毒性の予見性

1 はじめに

前項で検討したとおり、イレッサは、その開発コンセプトであるEGFR阻害というドラッグデザイン自体から見ても、正常細胞にも作用して、種々の毒性を発現させたり、とりわけ致命的な肺障害を生ずるかもしれないという可能性のある医薬品であった。すなわち、イレッサは、その本来予定する主作用に必然的に不随する副作用として、種々の毒性、とりわけ肺障害を生ずる可能性を内在していたのである。

したがって、非臨床試験における種々の毒性状況を検討するにあたって、こうしたイレッサの本来的な毒性、とりわけ肺毒性について十分に慎重な吟味がなされなければならなかった。

しかるに、以下にのべるとおり、被告会社における非臨床試験は、イレッサの毒性を殊更に軽視し、あるいは隠蔽しようとしたのではないかとさえ疑われるようなものでしかなく、被告国もまた、イレッサのドラッグデザインから当然に予期される毒性、とりわけ肺毒性についての非臨床試験における十分な吟味を怠ったと言わざるを得ないのである。

2 非臨床試験の意義、目的

(1) 非臨床試験（前臨床試験）は、文字通りヒトへの使用前に動物によって医薬品の毒性等を確認するための試験であり、期待する効果発現量と毒性量、無毒性量を確認して、臨床試験段階への移行の可否の判定をし、最初にヒトに使用する場合の安全量を決定し、さらに、臨床試験段階で特に注意すべき毒性を把握するなどの目的を持っている（西甲E25＝東G31濱意見書p9以下、西濱証人主尋問調書＝東甲L102p9以下）。

特に、非臨床試験では、ヒトへの臨床用量よりも高用量が用いられる場合が多いが、これは、ヒトに使用した場合に少ない頻度で発現するかもしれない毒性をも把握するために行われるものである。したがって、そうした高用量で観察された毒性についても、当然、ヒトで発現する可能性を十分念頭において検討されなければならないのは当然である（西甲E25＝東G31濱意見書p10、西濱証人主尋問調書＝東甲L102p10）。

また、ヒトの臨床試験あるいは市販後の使用数は莫大な数に上るが、一般に非臨床試験における被験動物数はせいぜい十数頭から数十頭に過ぎないことからすれば、非臨床試験において発現した毒性が頻度と

しては低かったとしても決して軽視してはならない（西甲E25＝東G31 濱意見書 p 10 以下，西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p 10 以下）

これは，第1章で指摘した長尾氏らの指摘において，「一般に非臨床試験の有効性は過大に，安全性は過小に評価される傾向にある。すなわち有効性については，動物に対して臨床投与量の10倍以上を投与したデータで効果があれば有効だと解釈し，安全性については動物に対して臨床投与量の10倍を投与して発現する有害反応を，ヒトに使う量の10倍ですから…と軽んじる。この解釈にいかにも問題があるかは既に解説したことから明白である。」（西甲F38＝東F60「医療薬学I」p87・10行目以下）とされているところと全く同様の指摘である。

こうした点について，前述の砂原茂一氏は，医薬品の非臨床試験－動物実験における安全性の考え方につき以下のとおり指摘する（西甲P38＝東L63）。

「しかし，動物実験にはヒトにおける臨床試験からは引き出すことのできない貴重な情報を引き出すことができるという利点もあるのである。ヒトには到底与えることのできない大量の薬を与えて，そのような極限状況ではじめてとらえることのできる，いわば潜在的な毒性を発見することができる。そのような副作用は普通にはヒトには起こらないかもしれない。しかしきわめて稀には特殊な条件の下で，あるいはその薬に特に敏感な人には同じようなことが起こらないとはいえないから，動物実験からの情報に基づいて警戒心を強めることが望ましいということになる。また動物の場合は実験条件の設定が自由だから，ある薬のいろいろな量を，いろいろな期間与え続けて適当な時期にその動物を殺し，臓器を取り出し薬の影響をくわしく研究することもできる。したがってヒトの試験では到底得られないような貴重な情報を前臨床試験が与えてくれるはずである（p115）。」

「そのうえ人間の場合とはちがって動物実験は条件の設定が自由であり，何回でも繰り返すことができるし，偶然的な機会に依存するしかない臨床観察では，しばしば見逃しやすい事実を速やかにとらえることのできる鋭い切れ味をもっている。サリドマイドにしても市販前に妊娠中の動物に対する安全性試験－催奇形性試験が行われていればあのような歴史的な悲劇が回避されたにちがいないし，キノホルムの場合もスモンとの因果関係が気づかれた後に行われた程度の動物実験

がもっと早い時期に行われていれば、因果関係が少なくとももう少し早くとらえられたにちがいない。四頭筋拘縮症にしても筋肉注射の局所筋肉への影響を個々の注射薬について動物実験で確かめておくことが新薬許可の申請のさい要求されていたとしたら、あのような事件が頻発しなかったであろう。したがって前臨床試験—動物実験の必要性、重要性をどれほど強調してもなお足りないであろう（p 120）。」

(2) また、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現在の医薬品医療機器総合機構）の藤森観之助氏は、「市販前の安全性について—非臨床試験のデータをどう生かすか—」（臨床評価29巻1号p 7以下：2001年）において、医薬品の安全性確保についての非臨床試験の意義を以下のとおり指摘する（西甲G6＝東F89）。

「すべての段階の臨床試験あるいは臨床段階において、事前に有害事象の発現を最小にする、あるいは対応する方策を予測する手段を取ることが重要である。臨床試験で現れる有害事象に関しては1. 重篤度、2. 有害事象の理由、3. 用量／血中濃度相関、4. 可逆性（回復性）、6. 類薬有害事象との類似性、7. 用法による回避について事前に検討する必要がある（6, 7はママ：代理人注）。本来、非臨床試験はそのために最大限利用できるように計画されているのであり、その結果に関しては、臨床試験とも密接に関連させ、事前に、あるいは事後であっても評価を行うべきである（p 12右側）。」

「開発過程における非臨床試験は臨床試験を補完するものである。…従って、非臨床試験の意義は臨床試験に入る前にヒトでの有効性〔臨床薬理〕および安全性を予測することと共に、臨床試験結果の評価を理論的に補完することにある。非臨床試験のすべてのデータは臨床での有効性と安全性の評価に利用するためにあり、薬剤学的試験データ、非臨床毒性試験データ、非臨床薬理試験）ICH-CTDによる分類では効力を裏付ける薬力学的試験、副次的薬力学的試験、安全性薬理試験および薬力学的相互作用）データおよび非臨床薬物動態試験のすべてのデータが臨床データの臨床薬理効果の評価に総合的に利用される（p 13左側）。」

このように、非臨床試験は、単にヒトへの投与段階となる臨床試験段階に進むことの可否、あるいは臨床試験における用量を定めるだけでなく、当該医薬品の安全性確保のために、臨床試験結果とも合わせて、

総合的に考慮されなければならないという、これもまた当然の事理が指摘されている。

(3) 被告国は、非臨床試験では種差があり直ちにヒトに外挿できないため、非臨床試験の結果をもって直ちにヒトでの安全性を直接的に評価できないとする。

しかしながら、「直ちに」「直接」評価するか否かはおくとしても、少なくとも、上記または以下に述べるとおり、「どれだけ譲っても、臨床試験の段階においては、イレッサの毒性、とりわけ致命的となりうる肺毒性について、極めて慎重な吟味がなされる必要があったことは明白」というべきであり、そうでなければ非臨床試験を行う意味などないことになってしまう。

また、被告国は、「臨床試験で間質性肺炎の発症可能性が否定できないという知見が得られた場合に、さらに、非臨床試験の結果にまでさかのぼっても、さらに新たな知見が得られる可能性は乏しい。」などとする。

しかしながら、これも上記のとおり、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（現在の医薬品医療機器総合機構）の藤森観之助氏が、「本来、非臨床試験はそのために最大限利用できるように計画されているのであり、その結果に関しては、臨床試験とも密接に関連させ、事前に、あるいは事後であっても評価を行うべきである」（(西甲G 6 = 東F 8 9 p 1 2 右側) としているとおり、臨床試験で見られた副作用については、「事後」つまり臨床試験後において、非臨床試験でも同様の状況が観察されていないかどうかを確認するなどして、当該副作用についての警戒を強める必要があることは明らかである。

3 イレッサ非臨床試験で見られた多くの屠殺例の解釈

(1) イレッサの非臨床試験においては、以下のような屠殺例が生じている（西丙C 1 = 東丙D 1 申請資料概要 p 1 9 6 以下）。

単回投与試験でラット雌 5 匹中 4 匹

イヌ 1 ヶ月試験で 1 頭

ラット 6 ヶ月試験で 4 頭

イヌ 6 ヶ月試験で 2 頭

非臨床試験において被験動物が屠殺処分されるのは、「死にかかった場合、徒に死を待つより屠殺処分を行う方が多くの知見が得られる」ため（西甲D 1 = 東甲H 1 「医薬品毒性試験法ガイドライン（H1.9.11 薬

審 24 号, H5.8.10 新薬審第 88 号)」) であり, これらの屠殺処分された被験動物は, いずれも「死にかかった」と判断されたものに他ならない。

これだけの数の被験動物を屠殺処分しなければならなかったということ自体, イレッサの毒性の強さを物語るものである。

イレッサの非臨床試験, 特にイヌ 6 ヶ月継続投与試験において用いられた最高用量である 25 mg/kg/day は, AUC (時間血中濃度曲線下面積, 被験物質の総曝露量の算定において示される単位) で比較すれば, ヒト臨床用量のわずか 1.8 倍に過ぎない (西甲 E 25 = 東 G 31 濱意見書 p 21 以下, 西濱証人主尋問調書 = 東甲 L 102 p 12 ~ 14, 西丙 C 1 = 東丙 D 1 p 213, 322)。

このような用量で, これだけの被験動物を屠殺処分しなければならなかったことはイレッサの毒性を強く物語るものであり, 非臨床試験, さらに臨床試験を通じて, 少なくとも市販前にはイレッサの毒性の慎重な吟味が必要だったことは明らかである。

(2) また, それにとどまらず重大な問題は, イレッサの非臨床試験において, これだけの被験動物を屠殺処分したにもかかわらず, その死因に繋がりうる病変が不明なまま放置されていたことである。

これらの屠殺処分された被験動物の死因に繋がる病変が不明であることは, 濱証人の意見書 (西甲 E 25 = 東甲 G 31 p 13 以下, p 20 以下) で詳述されており, 詳細は同意見書の記載に譲るが, 本来, 非臨床試験の最大の目的が被験物質の毒性の把握にある以上, 屠殺処分した被験動物からは, 被験物質の毒性が明らかになるような所見が得られないと何の意味もない。

特に, イヌ 6 ヶ月試験やラット 6 ヶ月試験では, 途中で最高用量群の用量を 25 mg から 15 mg に減量している (西丙 C 1 = 東丙 D 1 p 208, 212)。こうした減量自体, 通常ではあり得ない事態であるにもかかわらず, 試験実施者は, 試験を継続するために敢えて減量しているのであって, これは, 最高用量群においては毒性が強くと判断したからに他ならない (西濱証人主尋問調書 = 東甲 L 102 p 14 以下)。

それにもかかわらず, 屠殺された被験動物の死因に繋がる所見が判然としないというのは奇妙としか言いようがなく, これは, 屠殺処分が早すぎたため死因に繋がる所見が把握できなかったものと考えざるを得ない (西濱証人主尋問調書 = 東甲 L 102 p 12)。

非臨床試験の目的が被験物質の毒性の把握にあり, 被験動物数が決し

て多くないことからすれば、屠殺処分に至る動物から得られる情報は極めて貴重であるはずであるが、屠殺が早すぎて情報を得られなかったということになれば、欠陥のある非臨床試験であったと言わざるを得ないのである（西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p20以下）。

さらに言えば、これだけの被験動物を屠殺処分したにもかかわらず、屠殺が早すぎて死因に繋がる所見を把握できなかったケースが決して少なくないことからすれば、さらに穿ってみれば、敢えて、イレッサの毒性を隠蔽すべく屠殺処分を早めたのではないかとまで疑われるところである。

こうした点について、特にラット6ヶ月試験において、高用量群のラットが8週目に屠殺され、用量が減量されているにもかかわらず、当該屠殺ラットの死因が不明とされている点などを受けて、濱証人は以下のように証言している（西甲E43＝東濱証人主尋問調書 p23以下）。

「これはもうほんとに信じ難いことなんですけれども、イヌの場合には、かろうじて10日目に屠殺した症例のイヌの解剖所見として、死因につながる病変が、慢性肺炎というのはいちちょっとおかしいんですけども、肺虚脱というふうな格好で、一応、肺虚脱というふうなことがうかがえるような所見が記載されておるわけですけども、ラット8週目と11週目という、比較的早期に死亡したあるいは屠殺せざるを得なかった、そういう症例について、死因が全く記載されていないということは非常に不可解なことです。といいますのは、毒性試験というのは、死亡した症例が生じた場合には、その死亡につながる病変がどこに現れるのか、どういう毒性を生じて動物が死ぬのかということを知ることが一番大事なことであります。それは当然ヒトでどういう毒性で、ヒトが死亡するようなことが現れる場合には、どこが障害されて死亡するのかということを知るために、極めて重要なことでありますから、その所見が、8週目で屠殺した例、それから11週で屠殺した例について、全く記載がないと。死因が分からないということはあり得ないことであります。こういう実験は、実験として非常に価値が低いのではないかと。またもちろん、EGFR阻害によって起きた病変が現れたということはいかがえますので、その意味ではいいんですけども、安全性を極めて低く見積もるような、そういう形の報告書になっているというふうに考えます。」

(3) このように、イレッサの非臨床試験においては、屠殺処分された

被験動物が決して少なくなく、それ自体イレッサの毒性の強さを物語っているのであり、また、そうした屠殺処分から十分な毒性情報が得られていないことは、イレッサの非臨床試験の不十分性を端的に示しているというべきである。

(4) 被告国は、屠殺例について、屠殺は必要な知見を得るために行われるものであることから、屠殺例の発生が毒性の強さを示すものではないとする。しかしながら、上記のとおり、非臨床試験において被験動物が屠殺処分されるのは、「死にかかった場合、徒に死を待つより屠殺処分を行う方が多くの知見が得られる」ため（西甲D 1＝東甲H 1「医薬品毒性試験法ガイドライン(H1.9.11 薬審 24 号, H5.8.10 新薬審第 88 号)」)なのであり、屠殺例は、あくまで「死にかかった場合」なのであって、それはイレッサの毒性を示しているに他ならない。

4 マクロファージ等の肺毒性所見

(1) これまでの準備書面でも指摘したが、イレッサの非臨床試験では、イレッサ群の被験動物に肺胞マクロファージ浸潤が観察されている。

特に、ラット6ヶ月試験ではイレッサ高用量群40頭中10頭に認められ対照群には1頭も観察されず、イヌ6ヶ月試験ではイレッサ高用量群8頭中3頭に認められ、同様に対照群では1頭も観察されていない（西甲B 5, 6＝東甲C 3, 4）。とりわけラット6ヶ月試験における出現率は、統計的に見ても明らかに有意な差を示している（西甲E 2 5＝東G 3 1 濱意見書 p 1 7）。

ドラッグデザインの項で述べたとおり、イレッサはEGFRを阻害することでII型肺胞細胞の機能を阻害し、肺胞虚脱を招く可能性があったのであり、そのことによりマクロファージが増加することは十分に考えられることである（西甲E 2 5＝東G 3 1 濱意見書 p 1 7, 西濱証人主尋問調書＝東甲L 1 0 2 p 1 5以下）。少なくとも、マクロファージは、「旺盛な貪食能を有し、大食細胞とも呼ばれる。炎症局所で壊死組織や病原体などを貪食し処理する働きがある」（西甲G 3＝東甲G 6 1 p 1 0 4）とされるものであり、マクロファージが認められたことは、肺に炎症が起きたことを示唆するものである。

被告国は肺胞マクロファージの増加について、マクロファージの機能が外部からの異物の貪食にあるから、これが増加していてもイレッサの毒性とは関連がないなどとするが、いずれから見ても、このように肺虚脱や炎症性変化など何らかの異常所見を示すマクロファージの増加が対

照群では1頭も観察されていないにもかかわらず、イレッサ群にのみ観察されたことは、イレッサの肺毒性を示唆するものとして検討される必要があったことは明らかである。

(2) また、被告らは、これらのマクロファージの発現は、自然発生的に観察されるものと変わらないなどとする(西丙C4=東丙G74工藤意見書)。しかしながら、上記のとおり、肺胞マクロファージの増加はイレッサ投与群のみにみられ、溶媒対照群にはただの1例も見られておらず、しかも、ラット6ヶ月試験ではイレッサ群の発現率が有意差をもって観察されたという状況なのであって、こうした結果を目の前にしてもなお、「自然発生的」などとしてかたづける発想は、まさに「危険性は鋭敏に」の基本的な原則を無視するものでしかない(西濱証人主尋問調書=東甲L102p16)。

そもそもこれまでの準備書面でも指摘したとおり、毒性試験における被験動物は、被告会社も詳細に主張するGLPに基づき厳格に管理されていたはずであり、そうであるからこそ、溶媒対照群には自然発生的な肺の炎症性変化が見られなかったと評価するのが最も素直且つ合理的な評価であることは疑いを入れる余地がない。イレッサ投与群のみの管理が杜撰であったはずもなく(もしそうであれば、毒性試験としては不適合であり、承認審査資料としては使用に耐えないものに他ならない)、溶媒対照群にみられなかった所見がイレッサ投与群のみに見られ、それも高用量群に特徴的に認められる以上、こうした所見について、安易にイレッサとの関連を否定する評価こそ、医薬品の安全性確保についての原則を踏みにじているという他ない。なお、被告会社が前提とする自然発生的なイヌのマクロファージ等の報告は、被告会社が提出した証拠上からは必ずしも十分に明らかではないが、そこで報告されている動物群の飼育・管理が、GLPに則ったほどの厳格な管理がなされていたとの根拠はない(西丙G11~13=東丙F39~41)。そして、ビーグル犬における泡沫細胞浸潤は、せいぜい21例中1例、42例中2例程度の頻度であるのに比べれば(丙G12=東丙F40)、イレッサの反復投与試験にみられた高用量群のマクロファージ所見の比率は格段に高い。

以上のとおり、少なくともイレッサにおける肺胞マクロファージの所見については、これをイレッサとの関連を簡単に否定し切ることができるようなものであり得ないことは余りに明らかだったというべきである。

なお、濱証人がイレッサの肺虚脱に伴って間質に存在した肺胞マクロファージが肺胞に出てきたと説明する機序について、工藤証人は、肺胞マクロファージは間質には存在しないかに述べていたが、「ジュンケイラ組織学」（西甲H33＝東甲G77）p368図17-19においては、明確に「肺胞中隔内のマクロファージ」との記載があり、また、「肺胞のマクロファージは、肺胞中隔中に見い出されるが、しばしば肺胞表面にも見られる。」（西甲H33＝東甲G77 p371）とされており、マクロファージは、間質中に存するのが原則的な位置であるとされているのである。

さらに、工藤証人は、現在でもイレッサによる間質性肺炎によって肺胞マクロファージが増加するという所見はないなどと述べていたが、日本におけるイレッサによる間質性肺炎発症例の症例報告によれば、「肺胞腔へのマクロファージの集積」が認められているのであって、この点の工藤証人の認識も正確とは言い難い（西甲H58＝東甲G94 訳文 p2・13行目以下）。

5 イヌ6ヶ月試験の肺炎症例等

(1) イヌ6ヶ月試験では、高用量群のメス1頭が体重減少、摂餌減少により10日目に切迫屠殺され、この屠殺を契機として、高用量群の用量が25mgから15mgに減少されており（西丙C1＝東丙D1 p212）、実験者は、この屠殺例の一般状態の悪化等がイレッサの毒性であり、且つ、試験継続のためには減量しなければならないと考えたことが示されている。

そして、同屠殺例は、ケースカードによれば、肉眼所見では左肺上葉が小さく蒼白化しており、剖検所見では「慢性肺炎」が見られたとされている（西甲E17＝東甲G17）。申請資料概要では、この屠殺例については腎乳頭壊死が見られたとの記載がされているのみであるが（西丙C1＝東丙D1 p212）、ケースカードによれば、この腎乳頭壊死は軽微（minimal）とされており死因に繋がる所見とは考えられない（西甲E17＝東甲G17）。

したがって、この屠殺例の死因に繋がりうる病変は、「慢性肺炎」とされた肺病変だったことは明らかである（西甲E25＝東G31 濱意見書 p18以下、西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p17以下）。

そして、本来健康であるはずの被験動物が僅か10日で「慢性」の肺炎となるとは考え難く、また、前項で詳論したとおり、イレッサのEGFR阻害作用によって、肺サーファクタント産生が阻害されて肺虚脱に

至る可能性があることなどを前提にすれば、この「慢性肺炎」とされた病変は、急性の肺障害、肺虚脱だった可能性を否定しきれないというべきである（西甲E 2 4 濱意見書 p 1 9, 西濱証人主尋問調書＝東甲L 1 0 2 p 1 8 以下）。

したがって、このイヌ6ヶ月試験での屠殺例は、まさに、ヒトにおける急性肺障害の毒性を示していたものであり、どれだけ譲っても、臨床試験段階において、ヒトの肺毒性について慎重な吟味が必要だったというべきである。

また、同じくイヌ6ヶ月試験では、高用量群のオス1頭に、限局性の肺胞中隔化生が認められている。化生は、正常の組織から、正常には存在しない組織に置き換わることであり、肺胞中隔（間質）の肺胞細胞が減少ないしは消失し、間質優位ないしは、間質のみに置き換わったことを意味する。

「interstitial proliferation：肺間質増殖」に相当し、間質性肺炎に近い所見である（西甲E 2 5＝東G 3 1 濱意見書 p 2 0）。

(2) これに対し、被告らは、この「慢性肺炎」の所見は、実験以前から存在した肺炎が慢性化したものであり、特にイレッサとの関連を検討する必要はないなどとする。

しかしながら、薬事法14条3項等に基づき非臨床試験の適正確保を定めたG L P（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令・西丙D 1＝東丙H 1）によれば、「動物を用いた試験を行う試験施設は、動物を適切に飼育し、又は管理するため、飼育施設、飼料、補給品等を保管する動物用品供給施設その他必要な施設設備を有しなければならない」（9条2項）、「試験に従事する者は、前項の観察又は試験中に試験の実施に影響を及ぼすような疾病又は状況が見られる動物を、他の動物から隔離するとともに、試験に使用してはならない。」（12条2項）、「試験に従事する者は、飼育施設、動物用品等を衛生的に管理しなければならない。」（12条5項）とされている。

このように、医薬品の承認申請目的の非臨床試験はG L Pによって厳格に管理された被験動物を使用するのであって、実験以前から慢性の肺炎を呈していたとは考え難い。工藤証人は、慢性肺炎は肺胞性肺炎が器質化したものであり、炎症が器質化した時点では外見所見から判断しにくいなどと述べているが、そうであれば、かつては肺胞性肺炎を呈していたことになり、その時点では発熱等の一般状態の悪化が外部からも判別可能な状態となっていたはずであって、そのような病歴のある被験動物を使用するなどということはG L Pに違反した非臨床試験であったと

いう他ない。

そして、同被験動物のケースカード等の資料を見ても、どこにも肺胞性肺炎の原因菌等が検出されたという記載はない。

したがって、イレッサのドラッグデザインから肺毒性が生じることが予見されていた以上、どれだけ譲っても、この肺障害の症例は、イレッサとの関連がある肺毒性が示された症例として評価されなければならなかったというべきである。

また、被告らは、同被験動物の一般状態の悪化は、小腸病変に関連していたとするが（西丙C 4＝東丙D 5、西丙E 5 4＝東丙G 7 4 工藤意見書、西乙E 2 3＝東工藤証人主尋問調書）、申請資料概要（西丙C 1＝東丙D 1）には、同被験動物の剖検結果としては、腎乳頭壊死しか記載されておらず、小腸病変についての言及は全くない。上記のとおり、同被験動物は一般状態の悪化のために早期屠殺され、この屠殺を原因として高用量群の用量減量がなされているのであって、同被験動物の一般状態悪化を招いた病変は、特に注意されて観察されたはずである。にもかかわらず、申請資料概要には、小腸病変には全く言及されていないのであって、非臨床試験当時において、この小腸病変が一般状態悪化の原因として検討されていたとは考え難い。被告会社から提出された概要書（西丙C 4）は、本件訴訟が提訴された後に作成されたものであって（2006年1月作成）、明らかに跡づけるものという他ない。

工藤証人は、間質性病変であれば肺全体にびまん性に発症するはずであると述べるが、イレッサによってサーファクタント産生が阻害されて肺虚脱（無気肺と同義）になるとすれば、そうした肺虚脱が肺の一部に生ずること当然にあり得ることである（西甲H 5 7＝東甲G 9 3「メルクマニュアル」日本語版）。

さらに工藤証人、被告国は、肺胞中隔化生について、イレッサによる間質性肺炎であれば、びまん性に肺全体に障害が生じるはずであるとするが、専門家会議報告書によれば、「同一症例で部位によって、時間の経過したDADとより新鮮なDADが混在した。画像所見も含め、初期には傷害が局在的であることを示している。」（西丙L 2＝東丙D 4 p 20）とされているのであって、局所的な化生について、それが局所的であることをもってイレッサによる障害でない結論づけることなどできないというべきである。

さらに、この点について被告国は、上記の専門家会議報告書は、イレッサ承認時における知見ではないなどとするが、DADが肺全体に生じない限り間質性肺炎であると認められないなどとする考え方自体が、危

険性は鋭敏にの原則に反するものである。

6 ラット6ヶ月試験の肺胞浮腫等

(1) ラット6ヶ月試験においては、高用量群オス1頭が24週目に切迫屠殺されており、肺組織所見として、中等度の肺胞浮腫と肺胞内細胞浸潤の多発、気管支には異物性肉芽腫(症)および膿瘍形成の所見が見られており(西甲B9=東甲C8)、特にケースカードでは、肺組織所見の肺胞浮腫と気管支の所見は死因に繋がるものとしてアスタリスク(*)が付されている。

これらの所見もイレッサの毒性による呼吸器症状として把握される必要があったというべきである(西甲E25=東G31濱意見書p19以下、西濱証人主尋問調書=東甲L102p21以下)。

(2) これに対し、被告らは、これらの所見は誤投与によるものであるとする。

しかしながら、ケースカード等の資料のどこにも、これらの所見が誤投与であるとする記載はなく、上記のとおり、本件提訴後に提出された概要書(西丙C4=東丙D5)に至って、はじめて誤投与なる記載がされたに過ぎない。

7 まとめ

以上の通り、イレッサの非臨床試験を検討するにあたっては、イレッサのEGFR阻害というドラッグデザインから予測される毒性、特に致命的となりうる肺毒性について、十分慎重な吟味が加えられる必要があったところ、現実には、肺胞マクロファージの有意な増加、イヌ6ヶ月試験で肺毒性所見、ラット6ヶ月試験での呼吸器毒性などの所見が得られており、また、多くの屠殺処分をせざるを得ず、そして、6ヶ月試験では高用量群の用量を減量せざるを得ない状況になるなどイレッサの強い毒性が観察されていた。

被告国も、原告らが指摘するマクロファージ等の所見について、いずれも肺の炎症性変化を示唆する所見であること自体を認めている(西国第3準備書面p19=東国第3準備書面p16)。

他方、これらの非臨床試験においては、多くの屠殺処分をしながら、その毒性所見を十分に把握できていないという欠陥があったのである。こうしたことからすれば、本来であれば、さらによくデザインした毒性試験を再試行すべきであり、そうすれば、さらにイレッサのより詳細な毒性プロ

ファイルを得ることができたはずであるが、そうした再試験をすることもなかった。

したがって、どれだけ譲っても、臨床試験の段階においては、イレッサの毒性、とりわけ致命的となりうる肺毒性について、極めて慎重な吟味がなされる必要があったことは明白である。

第4 東京女子医大永井教授らの実験について

- 1 イレッサ承認以前において、東京女子医大永井教授らによって、イレッサがマウスの肺線維症を増強させるという実験結果が得られており、被告会社もこの情報を入手していたことは、これまでも訴状、準備書面等において詳述してきた。

永井教授らの実験は、ブレオマイシンにより肺線維症を発症させたマウスにイレッサを投与し、溶媒単体投与群と比較してその経過を観察したものであり、その結果、イレッサ投与群は、溶媒単体投与群と比較して、「より激しい繊維化を示」したというものであった（西甲E 8＝東甲G 6 訳文 p 6）。

前々項で検討したように、肺の異常な修復（リモデリング）は、Ⅱ型肺胞細胞と繊維芽細胞との陣取りにⅡ型肺胞細胞が破れて繊維芽細胞が勝った場合に生じるところ（西乙H 3 6 の1＝東乙F 1 4 の1）、Ⅱ型肺胞細胞の再生、増殖にはEGFRが関与していることから（西甲E 3＝東甲F 3、西甲E 5 4＝東甲F 6 5、西甲E 5 5＝東甲F 6 6）、イレッサがⅡ型肺胞細胞の再生、増殖を抑制する結果、繊維化がより進展するという永井実験の結果は、論理的に見ても一貫した結論であった。したがって、この実験結果は、イレッサのEGFR阻害作用によって、傷ついた肺の修復過程で間質性肺炎へと進展してしまう可能性のあることを実証する結果となった極めて重要な実験であった。

しかるに、被告会社は、この実験結果を2001年10月には入手していながら、永井教授らの学会における発表を阻止し、イレッサの承認まで、この実験結果を明らかにさせなかったのである（被告会社答弁書等）。

- 2 被告会社は、永井教授らの実験結果に対して、答弁書、準備書面などで縷々反論を試みているが、これに対する再反論は、これまでの原告準備書面のとおりである。特に、永井実験では実験動物が少ないとする点については、少ない動物数であっても統計学的に明らかな有意差が認められていたことからすれば、逆に、永井実験の結論の強固性が証明されたというべ

きである。また、永井実験の用量が高用量であったとする点については、高用量で反応を見ることこそ動物実験においてしかできないものであり、高用量であるから信頼に値しないなどという立論は、まさに「危険性は鋭敏に」の原則を踏みにじるものに他ならない。

そして、被告会社は、イレッサ承認後になって、石井教授らの実験（西乙H34の8＝東乙G44の3，4）を持ち出して、永井教授らの実験結果を否定しようとする躍起になっているが、実験デザインとして見ても、永井教授らの実験は21日間観察しているのに対して、何故か石井教授らは13日間しか見ておらず、永井教授らの実験の再現実験とは言い難い。前述のとおり、肺の繊維化過程では、II型肺胞細胞と繊維芽細胞が「陣取り」を行うのであり、観察期間の差は結論に大きな影響を及ぼすとも考えられるのである。

そして、イレッサ市販後の状況を見れば、工藤証人が関与し、科学的に画期的な調査であつとされる専門家会議調査、プロスペクティブ調査、コホート内ケースコントロールスタディなどにおいて（西工藤証人主尋問調書＝東乙L16p105）、以下のとおり、既存の間質性肺炎等が予後悪化因子として指摘されている。

「IPF等の既存がゲフィチニブ投与におけるILD発症の危険因子の可能性が否定できない」（西丙L2＝東丙D4専門家会議報告書p7・9項）

「特発性肺線維症等の既存あり」（3～5行目）が有意差をもってILDの予後を悪化させる可能性のある因子として示唆された（西丙L2＝東丙D4専門家会議報告書p6・2項）

「本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例」（2行目）で、ILDの発現率が高くなることが示唆された（丙C2＝東D2プロスペクティブ調査p3・3）

「既存の間質性肺炎」がILD発症の危険因子とされた（甲C4＝東甲D7コホート内ケースコントロールスタディ報告書p3の主要評価項目の8行目以下）

このように、いずれにおいても永井実験が示すのと同様に、イレッサはII型肺胞細胞の増殖、分化を阻害する結果、繊維芽細胞の増殖を促進してしまうという結論に親和性のある結果が出ている。こうした市販後の少なくとも我が国における調査結果は、石井教授の結論を支持するものではあり得ず、永井教授の実験結果を支持するものとなっているのである。

また、被告らは、青柴医師が再現実験に失敗したなどともするが（西丙 E 3 2 = 東甲 L 1 0 7）、同実験は、従前の永井教授の実験を前提として、イレッサ投与群にさらにステロイドを投与した時に線維症が改善するか否かを見たものである。結果として、各群の間に明確な有意差（p 値 0. 0 5 未満）が観察され得なかったというに過ぎず、対照群に比較してイレッサ投与群は線維症スコアが上であり、依然としてイレッサが線維症を増悪する傾向にある結果となっているのである（最終ページ）。

そもそも石井教授らの実験や青柴医師らの再現実験なるものは、イレッサ市販後になって報告されたものに過ぎず、本件では、イレッサ承認当時もしくは直後における被告らの責任を問題としているのである。その当時の知見としては、永井教授らの知見があったのみであり、且つ、その結論は上記の通り、結果的にも市販後の状況と一致している。

したがって、「危険性は鋭敏に」の原則からすれば、イレッサ承認当時に出されていた永井教授らの実験結果を極めて重視し、少なくともイレッサは重篤な肺障害を発症させる可能性が高いものとして、非臨床試験や臨床試験の結果を厳密に検討しなければならなかったことは余りに明らかである。

第 5 臨床試験、副作用報告に見るイレッサの安全性の欠如

1 はじめに

原告らは、イレッサの安全性に関する主張のうち、イレッサの臨床試験及び副作用報告の評価に関する主張については、西原告第 2 準備書面、第 3 = 東原告準備書面（2）、第 4（臨床試験等から明らかな安全性の欠如）（以下、「臨床試験等に関する準備書面」という。）、及び西原告第 5 準備書面、第 2 = 東原告準備書面（9）、第 2（国内外臨床試験及び臨床試験外使用における急性肺障害・間質性肺炎の副作用症例）（以下、「副作用報告等に関する準備書面」という。）、西原告第 1 7 準備書面（第 1 分冊）、第 2 章、第 2 節、第 5 = 東原告準備書面（3 0）、第 2 章、第 2 節、第 5（臨床試験、副作用報告に見るイレッサの安全性の欠如）（以下、「総論準備書面」という。）において、詳細に行ってきたところである。

その後、裁判所の文書提出命令により被告会社からイレッサ承認前における治験総括報告書が提出され（西甲 B 1 2 ~ 2 1 = 東甲 B 2 ~ 1 1）、イレッサの治験における有害事象例について更に詳細なデータが明らかとなり、原告らは、それらのデータに基づいて、濱六郎医師の意見書（2）

(西甲E76＝東甲G108)及び同意見書(3)(西甲E93＝東甲G123)を証拠として提出し、濱医師に対する証人尋問を行った。これらの立証によって、既に原告らが行ってきた上記主張が更に裏付けられ、イレッサの安全性欠如とこれに対する被告会社及び被告国の予見可能性は十分に明らかとなった。

以下では、総論準備書面の主張をベースとして、これに総論準備書面提出後の上記原告らの立証と被告らの反論に対する再反論を書き加えて主張することとする。

本項の構成としては、まず、イレッサの臨床試験及び副作用報告を評価する前提として、①イレッサ承認当時における新医薬品の安全性評価方法に関する知見について述べた被告国の主張に反論した上で、イレッサの安全性評価の中で特に注意すべき事項として、②臨床試験における有害事象の意味と重要性、③副作用報告におけるEAPの重要性について論じ、これらを前提として、④イレッサの臨床試験、副作用報告に基づく安全性評価、すなわちイレッサの臨床試験及び副作用報告から致命的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用が発生することは十分に予見可能であり、イレッサの安全性が欠如していたことについて、あらためて整理して主張する。

2 イレッサ承認当時における新医薬品の安全性評価方法に関する知見

(1) 被告国の主張とその誤り

被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面、第4(平成14年7月当時における新医薬品の安全性の評価方法に関する知見)において、イレッサ承認当時における安全性の評価方法に関する知見について、医薬品の有用性判断が、適応症に罹患した患者全体との関係で一般的、類型的なものであることを根拠に、安全性評価についても一般的、類型的な安全性評価を行うという方法論が当時の安全性評価方法に関する知見であったとし(同準備書面p186, 188)、具体的には、治験という「段階的試験によって段階的に忍容性及び安全性を確認するという方法論」がとられ(同準備書面p189以下)、これは「背景因子をそろえた標準的な患者集団を対象に、信頼性ある医療機関の専門医が、因果関係を問わない有害事象を、統一的な基準を用いて把握し、全体像を要約するという方法論」であり(同準備書面p195以下)、そのような「種々の方法論を確保するためのGCPという方法論」がとられていたとし(同準備書面p205以下)、結論として、このような「治験で得られた安全性情報は、他の情報源によるものに比してはるか

に高い信頼性が認められるため、これが安全性評価の中心に位置付けられ」(同準備書面 p 209 以下)、EAP などの治験外の安全性情報は、「必要に応じて治験の副作用情報を補完するための『参考情報』にとどまる」という趣旨の主張を展開している(同準備書面 p 210～217)。

しかしながら、被告国の上記主張は、イレッサ承認当時の安全性評価方法に関する知見として、全く誤ったものと言わなければならない。

確かに、安全性評価方法の 1 つとして、被告国が主張するような治験という安全性評価システムが存在することは、原告らとしても否定しない。しかしながら、治験を通じて医薬品の安全性が確認されるということは、いわば医薬品の承認のための必要条件であって、十分条件ではない。したがって、治験における安全性情報と他の安全性情報との間に優劣を付けて、治験以外の安全性情報を軽視してよいかのように主張する被告国の主張は、医薬品承認にあたっての安全性評価における必要条件と十分条件を混同し、当時の安全性評価方法に関する知見を歪曲するものにほかならない。

(2) イレッサ承認当時の新医薬品の安全性評価方法

既に述べてきたように、我が国においては、過去に幾度となく繰り返されてきた悲惨な薬害事件の教訓や医薬品評価システムの進歩・発展によって、「有効性は確実に、危険性は鋭敏に」という医薬品の有用性評価における基本原則が確立されてきた。そして、この基本原則は、当時の薬事行政の責任者である厚生大臣や多くの薬学専門家、薬害事件における判例等によっても繰り返し確認されてきた。

このような医薬品有用性評価の基本原則からは、治験における「確実な」証明が要求される有効性とは異なり、安全性については、たとえ危険性が疑いの段階であっても「鋭敏に」反応し、十全な対策を講じる必要があるのであり、したがって、医薬品の安全性評価においては、被告国が主張するような安全性評価システムの一つとしての治験によって安全性が確認されることは当然のこととして、それだけでなく、治験以外からの情報を含めたあらゆる安全性情報を総合して、当該医薬品の安全性が確認されなければならないのである。

この点、被告国は、治験では、選択基準や除外基準によって背景因子をそろえた標準的な患者集団を対象に行われるため、背景因子による影響を減らし、薬剤そのものによる作用が観察しやすくなるとし、これに対し、EAP では、治験に参加できないような患者が多く投与を受けており、疾病状況や身体状況を含めて様々な背景因子を抱えた患者集団が

対象であるため、医薬品のヒトにもたらす作用を正確に観察することが困難な場合がある等として、治験外の安全性情報が治験における安全性情報よりも質が劣るということを根拠付けようとしている（同準備書面 p 213）。

しかしながら、後述するとおり、EAPを含む治験外の安全性情報は、少人数でかつ均質な患者群しか対象としていない治験よりも、むしろ多人数からの、かつ市販後におけるような非均質な患者群からの安全性情報を得られるという意味で、治験と同等又はそれ以上に貴重な情報として重視すべき情報なのであり、そのことは、被告国が承認当時の安全性評価の方法論の根拠として主張するGCP自体が、治験での安全性情報には限界があるため治験外の安全性情報の収集を義務付けていることから明らかである。

したがって、治験における安全性情報と治験以外からの安全性情報は、相互に優劣を付けられるというのではなく、それぞれ別の意味で医薬品の安全性評価にとって必要不可欠かつ重要な情報なのであり、これに優劣を付けようとする被告国の主張は全く無意味であり、ましてや治験外の情報を軽視してよいかのように主張する被告国の姿勢は、前記医薬品評価の基本原則に反し、根本的に誤っていると言わざるを得ない。

以上述べたとおり、イレッサ承認当時の新医薬品の安全性評価の方法論としては、治験において得られた安全性情報と、治験では得ることができない治験外からの安全性情報の双方について、それぞれを重要な情報として総合的に考慮して安全性評価を行うという方法論が、当時の安全性評価方法に関する知見としては正しいものであり、被告国の主張は失当である。

3 臨床試験における有害事象の意味と重要性

(1) 有害事象の意味

イレッサの臨床試験の結果を評価するにあたっては、臨床試験における有害事象の意味とその重要性を正しく理解する必要がある。

有害事象とは、「医薬品が投与された患者または被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと」とされ、このうち当該医薬品との因果関係が否定できないものを副作用と言う（西丙D3＝東丙H3 p 1932～1933）。したがって、副作用と区別される場合の有害事象の意味としては、医薬品との因果関係が否定できるものという意味になる。

しかし、有害事象の本来の意味がそうであったとしても、臨床試験等で報告された有害事象が全て医薬品との因果関係が否定できるかと言えどもそうではない。なぜなら、治験担当医師が有害事象として報告したものであっても、その中には本来副作用とされるべきものが含まれている可能性があるからである。

原告らは、既に臨床試験等に関する準備書面、総論準備書面や濱六郎医師の意見書（１）～（３）（西甲E25＝東G31，西甲E76＝東甲G108，西甲E93＝東甲G123）等において、イレッサの臨床試験の結果、有害事象として報告された症例の中に、本来副作用とされるべき症例が数多く含まれていることを指摘した。

これに対して、被告らは、臨床試験における有害事象報告は、GCPに基づいて治験担当医師が治験薬との因果関係がないとして報告したものであり、その報告は信頼できる等と主張している。

しかしながら、上記のとおり、治験担当医師からの有害事象報告は、それだけで医薬品との因果関係が否定できることを結論付ける意味を持つものではなく、治験担当医師の判断に重きを置く被告らの主張は失当である。

すなわち、以下に述べるとおり、個々の治験担当医師の判断には限界があり、有害事象か副作用かの判断は、個々の治験担当医師が判断できるものではなく、治験全体の結果やその他の情報も総合して最終的な判断がなされるべきものであり、GCPや医薬品承認制度自体もそのことを予定しているからである。

（２）治験担当医師の判断には限界があること

この点まず、個々の治験担当医師は、各医師が扱う症例数が少なく、数少ない症例だけを見て因果関係の有無を判断するのは困難であるという限界がある。

特に頻度の低い有害事象の場合、個々の治験担当医師がその有害事象に遭遇する確率は極めて低く、ほとんどの治験担当医師がそのような頻度の低い有害事象には全く遭遇しないか遭遇したとしても１例程度に過ぎないことになる。そうすると、治験担当医師がいくら経験豊富であったとしても、特に未承認の新薬のように未知の副作用が起り得る場合に、そのような頻度の低い未知の有害事象について治験薬との因果関係を判断することはほとんど不可能に近いと言ってよい。

この点については、帝京大の内藤教授が「臨床試験のクオリティ」という表題の講演の中で、「投薬中に出現したいわゆる adverse event が真

の副作用，すなわち adverse reaction であるかどうかの判断は，特に治験のように各医師が少人数についての adverse event しか観察しない時には，多くの場合非常に困難であると思われる…」と述べており（西甲 F 3 5 = 東甲 F 5 8 p 5 1），また濱証人も，個々の治験担当医は扱う症例も少なく，頻度の少ない有害事象に遭遇する確率も低いので，1 例 1 例をだけを見て関連性の有無は判断できない旨証言している（西濱証人第 1 回主尋問調書 = 東甲 L 1 0 2 p 5 4 ~ 5 5）。更に，被告側証人である福岡証人も，治験担当医師や治験責任医師がいくら経験豊富であっても，担当している患者だけを見て有害事象と治験薬との関連について判断するには限界があることを認めている（西福岡証人反対尋問調書 = 東丙 G 5 8 p 6 4）。

（3）有害事象か副作用かの最終的な判断

このように，治験担当医師の判断に限界がある以上，治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できる有害事象として報告されたものであっても，それだけで治験薬との因果関係を否定してはならず，最終的に臨床試験の全ての結果やその他に得られた副作用情報等も総合して因果関係の有無が判断されなければならない。

この点について，福島証人は，有害事象について因果関係を簡単に判断してはならず，全部カウントしてそれが本当に薬によるものかどうかをあと解析する必要がある，その時点で即断して関係あるなしを判断してはならない旨証言しており（西福島証人主尋問調書 = 東甲 L 9 5 p 8），また，濱証人も，有害事象は，個々の医者が治験薬によるものかどうかの可能性を完全に否定することはできないのであり，臨床試験全体が終わって全体として見てもう一度検討した上で関連性を検討する必要がある旨を証言している（西濱証人第 1 回主尋問調書 = 東甲 L 1 0 2 p 2 7）。

（4）個々の治験担当医師の判断が最終判断でないことは G C P や医薬品承認制度自体が予定している

このように，個々の治験担当医師の判断が最終判断ではなく，最終的にあらゆる情報を総合して因果関係の判断がなされるべきことは，以下に述べるとおり，G C P や医薬品承認制度自体が予定していることでもある。

すなわち，厚生省（当時）は，G C P において作成が義務づけられている治験総括報告書について，その構成と内容に関するガイドライン（西

乙D5＝東乙H5)を定めているが、その「12. 安全性の評価」という項目中には、「…最後に、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象を明確にすること。これは、通常、薬剤との関連が明確であるかどうかにかかわらず、有害事象のために試験完了前に脱落又は死亡した患者を十分に調べることにより検討される。」と記載されている(西乙D＝東乙H5 p15)。これは、治験担当医師が薬剤との関連を否定している有害事象であっても、有害事象のために試験から脱落又は死亡した事例は十分に調べた上で最終的に薬剤との因果関係が判断されるべきことを意味している。

また、同ガイドラインの「12. 2. 2 有害事象の表示」の項目には、「…この表では、有害事象を薬剤の使用と少なくとも関連があるかもしれないと考えられる事象と、関連なしと考えられる事象に分類してもよいし、他の適当な因果関係分類(例えば、関連なし、関連があるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり)を用いてもよい。」
「このような因果関係の評価を用いた場合でも、関連性の有無の評価に関係なく、併発症と考えられる事象も含む全ての有害事象を表に含めること。当該治験又は安全性に関するデータベース全体をさらに分析することは、有害事象が薬剤に起因するか否かを明らかにすることの助けになることもある。」と記載されている(同p16)。これは正に、個々の治験担当医師の判断が最終判断ではなく、治験全体または安全性に関する全てのデータを分析する中で、最終的に有害事象と薬剤との関連性の有無が判断されなければならないということが示されているのである。

更に、厚生省(当時)が発出した「治験中に得られる安全情報の取扱いについて」(平成7年3月20日厚生省薬務局審査課長通知)(西丙D3＝東丙H3)のQ&Aには、「治験依頼者が単独で因果関係の評価ができると考えてもよろしいのか、また、因果関係の評価に際しての治験担当医師と治験総括医師、治験依頼者の関わりについて説明願いたい。」との質問に対して、「発現した事象と治験薬との因果関係は、基本的には実際に治験を実施している治験担当医師によって評価がなされるべきである。しかし、治験担当医師により因果関係が否定された事象でも、治験依頼者が先行する治験や実施中の治験の他施設での情報等を考慮した際に因果関係が疑われる等の状況にある場合には、当該治験担当医師や治験総括医師等とも相談の上で因果関係の再評価を行っていただきたい。」との回答がなされており(西丙D3＝東丙H3 p11)、ここでも因果関係の判断は、個々の治験担当医師の判断が最終判断ではなく、治験全体や他の情報を持つ治験依頼者において適切に再評価されるべきこ

とが予定されていることが示されている。

そして、イレッサの承認審査を担当した平山証人も、安全性審査における審査の手順として、まず、発生頻度の高い有害事象そのあと重篤なものを見ていき、それが終わった後に副作用を見ていくということ、有害事象については薬剤との関連を問わず見ていくということを述べており（西平山証人主尋問調書＝東甲L197p21, 22）、この点にも、有害事象と医薬品との因果関係については、治験担当医師や医薬品メーカーの判断が最終判断ではなく、承認審査段階でも更に因果関係の検討が行われるべきとの認識が示されている。

このように、有害事象と医薬品との因果関係の判断は、個々の治験担当医師の判断から、治験全体を統括しより多くの情報を持つ治験依頼者による判断、更に審査当局による判断へと段階的に行われることが予定されており、決して個々の治験担当医師の判断を鵜呑みにしてはならないのである。

（5）有害事象の重要性

以上より、たとえ治験担当医師により有害事象（治験薬との関連なし）として報告されたものであっても、それだけで治験薬との因果関係を否定することはできず、治験依頼者である医薬品メーカ及び審査当局は、あらためて全ての有害事象及び副作用情報等を総合して当該有害事象と薬剤との関連性の有無を慎重に判断しなければならず、その結果、薬剤との因果関係を完全に否定することができないと判断される場合には、全て副作用として取り扱わなければならないのである。

その意味で、有害事象は「副作用のシグナル」として十分に検討されなければならない、これを過小評価することは許されないものであり（西福島証人主尋問調書＝東甲L95p11～12）、特に有害事象死亡例は副作用死亡例と同じように重視されなければならないのである（西濱証人第1回主尋問調書＝東甲L102p27）。

（6）被告国の主張について

以上の点について、被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面、第4、4（原告らの主張に対する反論）の中で、「有害事象の本来の意味は因果関係を問わず包括的にすべての有害事象を取り上げる、というところにあるのであって、個別に『因果関係が否定できる有害事象』があるからといって、これを類型的に『副作用ではない』と評価するような考え方は採られていない。」「治験で副作用という評価

を受けなかった個別の有害事象も、重篤な有害事象に関する個別的な検討や、補完的、補充的な参考情報を含めた全体としての整合性の中での検討において、必要に応じて因果関係が再検討されることもあるし、仮に治験の段階で個別的に因果関係が否定された有害事象であっても、承認後に症例が集積されて、類型的には副作用として評価されることもあり得る。」と述べており（同準備書面 p 218）、このような被告国の主張は、有害事象の因果関係の判断については、治験担当医師の判断のみならず治験結果における因果関係の判断も最終的な判断ではなく、あらゆる情報を総合的に検討した上で因果関係の評価が見直されることもあり得るという点で、原告らの主張と共通するものであり、正しい主張である。

しかしながら、他方で、治験における判断以外の情報を「補完的、補充的な参考情報」というように位置付けている点や、因果関係の判断が必要に応じて見直されるものであることを認めつつも、「それも飽くまで必要に応じてのことである」とし、「原疾患の症状としてよく見られる有害事象については、高度な知識経験を有する治験担当医師の判断の信頼性は高」いなどとして、「このような有害事象の因果関係の判断をすべて疑わなければならないとすれば、極めて非効率的なことにもなりかねない」などとしている点は誤りである。

既に述べたとおり、治験外から得られる情報は「補完的、補充的な参考情報」というよりも、治験では得られない「極めて重要な情報」と位置付けられるべきであるし、原告らも治験担当医師による因果関係の判断を全て疑ってかかるべきと述べているわけではない。

原告らが主張しているのは、とりわけ本件イレッサにおける急性肺障害・間質性肺炎といったような極めて重篤かつ致死的な副作用が発現することが明らかとなっている以上、急性肺障害・間質性肺炎の発症を疑わせるような重篤な有害事象については、その因果関係について極めて慎重かつ十分に検討されなければならないと述べているのであって、それは新規医薬品の承認にあたって十分な医薬品の安全確保に努めなければならない被告国の当然の責務である。

したがって、このような重篤かつ致死的な副作用の評価にあたり個別の有害事象についての因果関係の再検討を「非効率的である」などとして怠ることを正当化するが如き被告国の主張は、国民に安全な医薬品が提供されることを保証すべき国の責任を放棄するに等しく、また自らの安全性審査が杜撰であったことを自白するものにほかならない。

4 副作用報告におけるEAPの重要性

(1) EAPによる副作用報告

イレッサは、承認前、臨床試験以外にEAP (Expanded Access Program 拡大アクセスプログラム) において使用され、それらEAPにおける副作用症例も数多く報告されている。

EAPは、米国において、重篤又は致死性疾患の患者で、臨床試験に不適格かつ他に治療の選択肢を有しない者に対して未承認薬の使用を認める制度であり、米国食品医薬品局 (FDA) と医療機関内の倫理審査委員会 (IRB) による承認、監視の下で実施される (西甲J7=東甲I6)。

イレッサにおけるEAPは、英国アストラゼネカ社が、通常のイレッサの治験に参加できない患者を対象にイレッサ単剤の安全性評価を目的として実施したものである (乙B13の3の1等参照)。

原告らは、副作用報告等に関する準備書面、総論準備書面や濱証人の意見書 (1) (西甲E25=東G31) 等において、これらEAPを含むイレッサの副作用報告の中に、数多くの急性肺障害・間質性肺炎の発症例が含まれており、その中には副作用死亡例も相当数存在していたことを指摘し、これら副作用報告を見れば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が発生することは容易に予見可能であったことを主張した。

これに対して、被告会社は、EAPはGCPに準拠して行われておらずその副作用報告は信用性に乏しい等と主張し、被告国は、治験外の情報であるEAPによる副作用情報はあくまで「参考情報」とどまる等といった主張を行っている。

しかしながら、以下に述べるとおり、イレッサにおけるEAPの副作用報告は、EAPがGCPに準拠して行われていないとか「参考情報」であるといった理由で軽視することは許されず、イレッサの安全性を評価する上で極めて重要な資料 (情報) として重視されなければならないものである。

(2) 審査資料としての意味とその重要性

EAPにおける副作用報告を含むあらゆる副作用情報 (重篤で予測できない副作用) は、全て治験関係者及び規制当局への緊急報告の対象とされている (薬事法80条の2第6項, 同施行規則第66条の7, GCP省令20条2項, 西乙D14=東乙H14, 西丙D7=東丙H7 p 2

0, 西丙D3=東丙H3 p 1934~1935参照)。

このように、臨床試験における副作用だけでなくあらゆる副作用情報について報告義務が課せられている理由は、安全性情報という危機管理的な側面のほかに、治験実施機関、治験依頼者、審査当局の各段階において、より広い情報源に基づいて治験薬の安全性評価を行うためである。

したがって、EAPにおける副作用報告についても、イレッサによる副作用の有無の判断やイレッサの安全性評価を行う上で極めて重要な資料として位置付けられなければならない。

この点について、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターの福山圭一氏は、平成11年1月29日第1回新薬審査部門定期説明会における講演で、「有害事象は審査資料としても貴重な情報です。安全性情報という危機管理的な側面以外に、もう一つの側面として審査資料としての側面が当然あると思います。有害事象の報告というのは、治験薬の使用例で、しかも有害事象という問題のあった例がリアルタイムに私どもに報告が出てきます。審査センターで行っている審査というのは書面審査ですが、いわゆる審査資料は十分な時間をかけて企業の方で検討されて、きちんと整理されたものとしてでてくるわけです。そういう資料にもとづいて審査するというのを基本にしているわけですが、そういう審査資料を補完する観点からもリアルタイムに有害事象情報が入ってくるというのは非常に重要な資料になりうるのではないかとということ、審査資料的な価値も大きいのではないかと考えられるということです。」と述べ、治験外の副作用情報の審査資料としての価値の重要性について述べている(西乙F2=東乙F1 p 182~183)。

また、イレッサの承認審査を担当した平山証人も、EAPなど治験外の症例データを確認する意味について、「より広くいろんな症例に当たって、どういう副作用が起こったのかというのを拾い上げるということも必要になってきます。その意味で、申請資料以外の部分で、見るべき副作用があれば、それを適宜取り出すということは非常に重要ですし、それから今回の治験の申請資料の中で見られたものが、ほかのところでも発生しているということになりますと、より確実性が高くなるというふうに判断できるということです。」と証言し(西平山証人主尋問調書=東甲L197 p 26)、前記福山氏同様、EAPを含む治験外の副作用情報の審査資料としての重要性を認めている。更に、被告側証人である光富証人や工藤証人も、EAPの副作用情報の重要性を認めている(西光富証人反対尋問調書=東乙L24 p 29, 西工藤証人主尋問調書=東

乙L16p53～54，西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p80)。

(3) EAPのデータは実地臨床で使用される場合に近い情報であること

更に，EAPによる副作用報告は，EAPが厳格な適格基準を定めた臨床試験とは異なり，実地臨床に近い条件で使用されることから，むしろ臨床試験における副作用報告以上に貴重な情報となり得るものである。

すなわち，医薬品は一旦承認されれば，多くの場合臨床試験における適格基準を満たさない患者にも広く使用される。臨床試験では，医薬品の有用性を判断するため，比較的状态の良い患者が選定されるが，市販後はむしろ状態の悪い患者等にも広く使用されるため，臨床試験では見られなかったような副作用が発生する危険性がある。したがって，むしろ市販後の条件に近い形で使用されるEAPにおける副作用情報は，そのような市販後の副作用を予測する上では臨床試験における副作用情報以上に貴重な情報となり得るのである。

この点につき，福島証人は，ある意味では理想的な条件設定の下で行われるアイデアルワールドである臨床試験と，それ以外の患者にも投与されるリアルワールドである実地臨床とでは非常に違っており，その意味で，EAPで得られたデータは，むしろ実地臨床で使うときに非常に役立つデータであり，臨床試験と同等あるいはそれ以上に重んじなければならぬと証言しており（西福島証人主尋問調書＝東甲L95p17），別府証人も同様の趣旨を述べている（西甲E39＝東別府主尋問調書p46）。

また，FDAの担当官であるパズドゥア氏も，2004年のASCOにおいて，「EAPは，患者に対し未承認薬を提供し，かつ，より大きくより非均質な群におけるさらなる安全性の情報を獲得する効果的なメカニズムである。」と述べている（西甲J7＝東I6）。

(4) GCPに準拠していないことが副作用情報としての信頼性を低下させるものではないこと

前記のとおり，被告会社は，EAPがGCPに準拠して実施されていないことから信頼性に乏しい等と主張しているが，被告会社の主張は，そもそも何故GCPに準拠していないことが信頼性を低下させるのか，その関連性や具体的根拠が全く明らかでない。したがって，このような被告の主張は，それだけで既に全く理由がないと言うべきである。

GCPは，医薬品の承認申請等の資料とするための臨床試験の実施の

基準について定めたものであるが、これは被験者保護の趣旨に加え、医薬品の有効性は、科学的・統計学的手法によって判定される必要があり、そのための資料は、厳格な基準に基づき適切に計画された臨床試験によって収集される必要があるとの趣旨に基づくものである。他方、医薬品の安全性については、厳格な参加制限があり比較的症例数も少なく限られた条件の下で行われる臨床試験のみから収集できる安全性情報には限界があることから、GCP自身においても、臨床試験に限らず全ての副作用情報が治験関係者に通知されることが義務づけられているとおり、あらゆる副作用情報が情報源を問わず収集されることが予定されているのである。この点については、被告側証人である工藤証人も、同様の趣旨を認めている（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p52～53）。

このようなGCP本来の趣旨からすれば、EAP等の個別症例報告について、その症例がGCPに準拠して実施されているか否かは、専ら被験者保護や有効性評価において必要とされているものであり、安全性情報としての「質（信頼性）」に影響するものではないと言うべきである。

むしろ、EAPは、そもそもイレッサの安全性評価を目的として実施されているのであるから、これに基づく副作用情報は当然信頼すべき情報として取り扱われなければならない。

更に、EAPは、米国FDAや各医療機関内の倫理審査委員会（IRB）の監視の下、登録制をとり、一定の適格基準や除外基準が設けられ、一定水準以上の医療機関・医師の下において使用されるなど安全性評価に資する内容の情報が提供されるべき条件の下で実施されており、そうした点に鑑みると仮に被告らの立論を前提としても、EAPに基づく副作用情報は十分に信頼できるものと言うべきである。

実際、被告ら自身も、EAPの副作用報告について、その報告書の記載内容に基づいてイレッサによる間質性肺炎の副作用発症例であると認め、これを審査報告書や添付文書に反映させているのであり、これはEAPの副作用報告の内容が信頼に値するものとして評価していたからにほかならない。また、後述するとおり、本裁判において、被告らが間質性肺炎発症例と認めた以外の症例についても、副作用・感染症症例報告書の記載内容に基づいて、明らかに間質性肺炎の副作用発症例であることが複数の専門家証人により認められた症例も存在するのであり、この点からもイレッサのEAPにおける副作用報告は、副作用情報として十分に信頼に値することが実証されていると言うべきである。

以上より、EAPの副作用報告については、GCP本来の趣旨やその具体的な副作用報告の内容を無視して、その症例がGCPに準拠してい

たか否かという形式的な点のみを問題にすることには全く意味がないと言ふべきである。

(5) 添付文書においてもEAPの副作用報告が重要視されていること

EAPの副作用報告が重要視されていることは、医薬品の添付文書の記載要領やイレッサの添付文書における記載からも裏付けられる。

すなわち、添付文書の記載要領について定めた薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（西乙D10＝東乙H10）によれば、「重大な副作用」の記載要領について、「海外でのみ知られている重大な副作用については、原則として、国内の副作用に準じて記載すること」「類薬で知られている重大な副作用については、必要に応じ本項に記載すること」とされている。このように海外でのみ知られている副作用や類薬の副作用についても添付文書に記載すべきこととしているのは、副作用情報については広く情報を収集し注意喚起をすることが重要であるという考え方に基づくものであり、EAPの副作用報告も例外ではない（西甲E41＝東福島証人主尋問調書p41，西甲E39＝別府証人主尋問調書p59）。

その証拠に、イレッサの初版添付文書の「重大な副作用」欄に記載された「中毒性表皮壊死融解症・多型紅斑」については、治験で確認された副作用ではなく、「拡大治験プログラムで1例ずつ報告されたこと」によって記載されたものである（西丙C1＝東丙D1申請資料概要p567以下の「使用上の注意（案）及びその設定根拠」の項のうちp570及びp571）。具体的には、丙B3の68及び丙Bの151の症例で、いずれも米国でのEAPにおける副作用報告である。

このように治験では全く見られず、EAPにおいてわずか1件ずつしか報告がなかった副作用を添付文書の「重大な副作用」欄に記載しているのは、治験以外の副作用情報も治験と同様に重視しなければならないと考えられているからにほかならず、EAPにおける副作用報告を軽視してよいかのような被告らの主張は失当である。

更に、米国で承認されたイレッサの添付文書においては、EAP症例について、具体的に数値を示して添付文書に記載しており（西甲J6＝東甲L86）、この点からもEAPにおける副作用情報の重要性が裏付けられる。

(6) まとめ

以上述べたとおり、EAPにおける副作用情報は、イレッサの安全性

評価における審査資料として極めて重要な価値を有しており、市販後の副作用を予測する上では、臨床試験における副作用情報と同等ないしそれ以上に重視しなければならない情報である。そして、GCP本来の趣旨やEAPがイレッサの安全性評価を目的として実施されたプログラムであること、添付文書の記載等からも、EAPにおける副作用情報が十分に信頼に値するものであり、安全性評価において重視すべきものであることは明らかである。

(7) 被告国の主張について

以上の点について、被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面、第4、4、(2)(EAPの位置づけと評価について)の中で、原告らの主張に対して縷々反論を試みている。

しかしながら、上記準備書面における被告国の主張は、前記のとおり、本来安全性評価においてはどちらも重視しなければならないはずの治験と治験外の安全性情報との間に優劣を付け、EAPを「参考情報」に過ぎないとする安全性評価における誤った方法論に基づいて、原告らの主張に反論しているに過ぎず、被告国の主張はその前提を欠いており失当である。

しかも、結局のところ、被告国は、上記(2)～(5)で述べた原告らの指摘に対して、有効な反論ができず、EAPの重要性を否定できないことから、これら原告らの指摘は被告国の「参考情報」であるという主張と矛盾するものではないといった反論に終始せざるを得なくなっている。

このような被告国の主張は、今回のイレッサの承認にあたって、本来は重視すべきであったEAPの副作用報告を軽視ないし見逃したため、必要な措置をとらなかったという自らの落ち度を正当化するため、EAPの副作用情報の信頼性・重要性を不当に低く位置付けようとするものにほかならない。言い換えるならば、このような被告国の主張は、今回のイレッサ承認にあたって、EAPの副作用情報を軽視ないし無視したことを自認したに等しい主張と言うべきものである。

5 イレッサの臨床試験、副作用報告に基づく安全性評価（致死的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用発生の予見可能性）

(1) はじめに

ここまで、①イレッサ承認当時における新医薬品の安全性評価方法に

関する知見，②臨床試験における有害事象の意味と重要性，③副作用報告におけるEAPの重要性について述べてきたが，これを前提に，イレッサの臨床試験及び副作用報告に基づくイレッサの安全性評価について，以下で論ずることとする。

この点に関しては，既に，臨床試験等に関する準備書面，副作用報告等に関する準備書面，及び総論準備書面において，個々の副作用症例の検討を含め詳しく主張してきたところであるが，その後の証拠調べの結果明らかとなった事実等もあり，本項では，あらためて整理してこの点に間する主張を行うこととする。

以下では，便宜上，①臨床試験に基づくイレッサの安全性評価と②副作用報告に基づくイレッサの安全性評価とに分けて論ずることとし，前者においては，主にイレッサの臨床試験における有害事象死亡例の評価及び国内臨床試験における3例の間質性肺炎発症例の評価について論じ，後者においては，国内3症例以外のEAPを含む主に海外からの副作用報告における間質性肺炎発症例の評価について論じることとする。

(2) 臨床試験に基づくイレッサの安全性評価

ア 臨床試験における有害事象死亡例の評価

(ア) 臨床試験における有害事象例に関する従前の主張とその後の立証

a 従前の主張

イレッサの臨床試験における有害事象例の評価に関しては，従前，臨床試験等に関する準備書面及び総論準備書面において主張してきた。

これら従前の準備書面における主張を要約すると，まず，臨床試験等に関する準備書面においては，①イレッサの臨床試験において「病勢進行による」中止例，死亡例の割合が不自然に高く，この中には実際にはイレッサの影響による中止例，死亡例が含まれている可能性があり，被告らはこれら中止例，死亡例を子細に検討すべきであったこと，②イレッサの臨床試験の有害事象例の中には，呼吸器系の有害事象が数多く出現しているが，これらの有害事象はイレッサの毒性によるものと考えても何ら矛盾はなく，特に有害事象による中止例のほとんどがイレッサとの「関連なし」とされているのは不自然であり，これら呼吸器系の有害事象例の中にはイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症例が含まれていた可能性が極めて高いこと，③イレッサの臨床試験における

副作用死亡例は2例とされているが、実際には呼吸器系の有害事象死亡例のうち相当数がイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎による死亡例である可能性が高いこと、等を指摘した。

その後、被告会社から提出された承認申請資料概要の別冊（以下、「別冊」という。）により、イレッサの承認申請資料とされた臨床試験における個々の有害事象例の臨床経過の一部が明らかとなったことから、濱六郎医師に、これら臨床試験における有害事象例（特に有害事象死亡例）について、別冊で明らかとなった臨床経過等を踏まえて、イレッサとの関連についての考察を依頼した。

その結果、イレッサの臨床試験における有害事象死亡例のほとんどが、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡例として分類すべきものであることが明らかとなり、その結果を、濱医師の意見書（1）（西甲E 2 5＝東G 3 1）として提出し、濱医師に対する証人尋問でもこの点を明らかにした（西濱証人第1回主尋問調書＝東甲L 1 0 2 p 2 5～6 3）。そして、これらの立証を踏まえた原告らの主張を総論準備書面において主張した。

b その後の立証

更に、その後、裁判所の文書提出命令により、被告会社からイレッサ承認前における治験総括報告書が提出され（西甲B 1 2～2 1＝東甲B 2～1 1）、イレッサの臨床試験における個々の有害事象例や病勢進行死とされた症例についての更に詳細なデータが明らかとなった。

そこで、原告らは、それらのデータに基づいて、イレッサの臨床試験における有害事象例や病勢進行死とされた症例とイレッサとの関連性について、濱医師に再度の考察を依頼し、その結果を濱医師の意見書（2）（西甲E 7 6＝東甲G 1 0 8）及び意見書（3）（西甲E 9 3＝東甲G 1 2 3）として提出し、濱医師に対する2回目の証人尋問を行った（西濱証人第2回主尋問調書＝東甲L 2 2 2 p 1～4 3）。

これらの立証によって、主に以下の4点が明らかとなり、原告らの従前の主張が更に裏付けられ、イレッサの安全性欠如とこれに対する被告会社及び被告国の予見可能性がより明らかとなった。

- ① 従前も主張していた臨床試験における有害事象死とイレッサとの関連が更に明らかとなった
- ② イレッサの承認申請資料とされた臨床試験において急性肺障

害・間質性肺炎による副作用死亡例が存在したことが裏付けられた

③ 第Ⅱ相臨床試験（1839IL/0039）における直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた死亡例4例についても、その症例経過が明らかとなり、イレッサとの関連が明らかとなった

④ 病勢進行死とされた症例の中にもイレッサによる副作用死とすべき症例が存在した

以下では、この点に関する総論準備書面における原告らの主張で引用した濱意見書（1）（西甲E 2 5＝東G 3 1）をベースとして、これにその後提出した濱意見書（2）（西甲E 7 6＝東甲G 1 0 8）、濱意見書（3）（西甲E 9 3＝東甲G 1 2 3）や濱医師に対する2回目の証人尋問の結果等を必要な範囲で追加、補充するかたちで、原告らの主張をあらためて整理して主張することとする。

（イ）臨床試験における有害事象死亡例等の検討結果

a 臨床試験における有害事象死亡例等

濱意見書では、主にイレッサの臨床試験における有害事象死亡例や病勢進行死とされた症例について、その臨床経過等に基づいてイレッサによる副作用と分類すべきか否かについて考察されている。その内容の詳細は、意見書（1）p 2 6～p 4 9、意見書（2）p 1 2～8 2、意見書（3）p 1 8～7 9に記載されているので詳細は省略するが、イレッサの承認申請資料となった臨床試験における有害事象死亡例等の概要は下記のとおりである（意見書（1）p 4 9～5 1、意見書（2）p 8 2～8 5。なお、下記症例のうち、追加検討例として記載されている症例は、意見書（2）において追加で検討された病勢進行死とされた症例である）。

第Ⅰ相（1839IL/0005）

① 300 mg群：急性呼吸窮迫症候群で死亡（消化器症状などあり2サイクル42日で中止。他に発熱、呼吸困難の後、67日死亡）

② 400 mg群：肺炎で死亡（呼吸器症状・感染症が悪化。70日で中止。90日死亡）

第Ⅰ/Ⅱ相（1839IL/0011）

① 150 mg群：鼻出血などで死亡（24日鼻出血、30日中止、35日口から出血死）

② 150mg 群：重度食欲低下で死亡（23日食欲低下、錯乱、

幻覚, 28 日止, 43 日死亡)

- ③ 225 mg群 : 無呼吸により死亡 (22 日嘔吐, 24 日中止, 26 日無呼吸で死亡)
- ④ 225 mg群 : 肺炎・呼吸不全で死亡 (皮膚・呼吸器症状, 関節, 神経の一連の症状あり, 143 日で中止, 肺炎発症 10 日後の 172 日目死亡)
- ⑤ 225 mg群 : 肺血栓塞栓症・呼吸困難・心不全で死亡 (2 サイクルで終了 13 日目)
- ⑥ 225 mg群 : 肺炎と無呼吸で死亡 (27 日剥脱性皮膚炎で 29 日中止, 16 日後肺炎・無呼吸, 2 日後死亡)
- ⑦ 300 mg群 : 喉の出血で死亡 (皮膚・消化器症状後 56 日で終了, 68 日喉出血死)
- ⑧ 400 mg群 : 急性呼吸窮迫症候群で死亡 (7 日喀血・呼吸困難で中止 2 日後死亡)
- ⑨ 400 mg群 : 無呼吸・呼吸不全で死亡 (皮膚, 呼吸器, 口内など一連の症状の後, 37 日無呼吸, 44 日死亡)

(追加検討例)

- ⑩ 300mg 群 : 67 F 咳, 発疹, 下痢, 22 日呼吸困難, 30 日中止。78 日死亡。死亡まで経過不明。
- ⑪ 300mg 群 : 43 F 下痢, めまい, 発熱。下痢+倦怠増強。53 日脱水, 55 日止, 57 日死亡。
- ⑫ 800mg 群 : 51 M 発疹, 下痢, 眼, 皮膚症状。97 日止。110 日 ARDS, 肺炎, 128 日死亡。

第 I / II 相 (1839IL/0012)

- ① 800 mg群 : 52 F 急性腹症で死亡 (皮膚, 眼, 口, 声, 消化器症状, 41 日腹痛・心停止で急死)
- ② 300 mg群 : 52 F 急性呼吸窮迫症候群で死亡 (皮膚, 知覚, 尿路, 消化器症状の後 32 日呼吸窮迫症候群となり中止, 22 日目死亡)
- ③ 225 mg群 : 66 M 肺血栓性塞栓症で死亡 (2 日下痢, 19 日肺血栓塞栓症で死亡)

(追加検討例)

- ④ 400mg 群 : 61 M 21 日で中止。22 日呼吸困難。呼吸困難出現 7 日後死亡。
- ⑤ 600mg 群 : 63 M 7 日呼吸困難, 10 日で中止。その 6 日

後死亡。照射歴あり。

- ⑥ 800mg 群：71 F 8日で中止。10日呼吸困難，12日低酸素血症，中止18日後死亡。
- ⑦ 225mg 群：38 F 6日無力症，16日貧血，その後経過不明のまま23日死亡まで使用。
- ⑧ 800mg 群：58 F 4日無力症，10日昏迷持続。他の状況不明のまま21日で中止。その5日後に死亡。
- ⑨ 150mg 群：48 M 8日呼吸困難，12日中止。13日咳増悪，15日不眠，頻脈の他は状況不明のまま，中止25日後死亡。
- ⑩ 400mg 群：65 F 10日下痢，23日呼吸困難，30日皮膚発疹など，42日呼吸困難のため中止。その後の状況は不明のまま，中止19日後死亡。

第Ⅱ相（1839IL/0016日本人を含む）

- ① 500 mg群：肺炎で死亡（副作用に分類された例：消化器，性器，神経，皮膚症状などの後，59日肺炎で中止，即日死亡）
- ② 250 mg群：肺炎・無呼吸で死亡（関節，血糖，皮膚，呼吸器症状の後64日肺炎4日後死亡）
- ③ 250mg 群：重篤な無力症で死亡（6日無力症，16日より中止，中止日に死亡）
- ④ 250 mg群：喀血で死亡（咽頭炎，感染症などに続いて68日目喀血，即日死亡）
- ⑤ 250 mg群：肺炎で死亡（下痢，発疹などの後，14日肺炎，19日中止，30日死亡）

（追加検討例）

- ⑥ 500mg 群：64 M 日本人，神奈川県の例，17日間使用，間質性肺炎のために人工換気装置がつけられ，未回復のまま心臓炎も合併して中止38日後死亡。
- ⑦ 500mg 群：76 M 日本人，発疹，無力症の後，84日で中止したが87日肺臓炎（間質性肺炎），低酸素血症，メチルプレドニゾン使用も，中止日から39日後死亡。
- ⑧ 250mg 群：65 M 8日呼吸困難，徐々に増強し肺炎と診断治療も進行し，G4呼吸困難で42日中止。パルス療法をしたが中止6日後に死亡。

- ⑨ 500mg 群：66 M 初日使用で中止。15 日肺水腫，呼吸困難，心房細動が持続。肺水腫等発現 6 日後に死亡。

第Ⅱ相 (1839IL/0039)

- ① 500mg 群：呼吸困難で死亡（消化器，皮膚，尿路症状の後 100 日呼吸困難，101 日中止，106 日死亡）
- ② 500mg 群：急性呼吸窮迫症候群で死亡（呼吸器，消化器，無力症，皮膚，発熱の後 12 日急性呼吸窮迫症候群，15 日まで使用，当日死亡）
- ③ 250mg 群：電撃的急性肺傷害で死亡（2 日目発熱，無呼吸，2 日目で中止，5 日目死亡）
- ④ 250mg 群：肺炎・無呼吸・低血圧で死亡（消化器，全身症状に引き続き 66 日肺炎，その後無呼吸，71 日で中止，90 日死亡）
- ⑤ 250mg 群：肺炎と敗血症で死亡（消化器，呼吸器，皮膚，全身症状の後 30 日肺炎・敗血症。32 日死亡）
- ⑥ 250mg 群：心筋梗塞で死亡（下痢増強，皮膚症状，呼吸器症状などあり，111 日中止，その後うつ発症，136 日心筋梗塞で即日死亡。併用薬関係ありか）
- ⑦ 250mg 群：心筋梗塞・D I C で死亡（皮膚，消化器，呼吸器症状などあり，血痰の後，63 日心筋梗塞発症し中止，低酸素血症，不整脈，D I C など 70 日死亡）
- ⑧ 500mg 群：急性呼吸窮迫症候群・うっ血性心不全（肺水腫？）で死亡（初日より消化器症状，呼吸困難が増強，13 日死亡）
- ⑨ 500mg 群：肺出血で死亡（3 日目喀血，消化器症状あり，11 日死亡，死亡まで使用）
- ⑩ 250mg 群：電撃的呼吸不全で 4 日目に死亡（開始翌日低酸素血症，4 日目死亡）
- ⑪ 250mg 群：呼吸困難，脳血管障害で死亡（皮膚，中枢・末梢神経，眼，筋肉症状，頻脈，嘔声，グレード 3 呼吸困難など一連の症状の後，79 日脳血管障害 86 日まで使用，90 日死亡）

(追加検討例)

- ⑫ 500mg 群：42 M 下痢，発疹の後，39 日肺炎，45 日呼吸窮迫症候群，50 日死亡。
- ⑬ 500mg 群：60 M 下痢，55 日中止，56 日無力症，呼吸困難，吸引性肺炎，4 日後死亡。
- ⑭ 500mg 群：73 M 1 日末梢性浮腫，3 日呼吸困難，12 日まで続行され死亡。
- ⑮ 500mg 群：60 M 20 日咳，発疹，31 日中止，32 日呼吸困難，失調，浮腫，42 日死亡。
- ⑯ 500mg 群：60 F 5 日肺炎，頭痛と無力症あり，6 日中止，7 日呼吸困難，死亡。
- ⑰ 500mg 群：12 日呼吸困難，胸水/心のう液増加，29 日呼吸困難で中止。4 日後死亡。

b 有害事象死亡例等についての考察

- (a) 有害事象死亡例のほとんどがイレッサとの関連が否定できない副作用死亡例と考えられること

上記臨床試験における有害事象死亡例について，濱意見書（1）では，臨床試験の結果についての考察（意見書（1）p 51 以下）の中で，次のとおり述べられている。

まず，これらの有害事象死亡例とされた多くの症例を観察した結果，次のような有害事象死の発症パターンが認められる。すなわち，皮膚，消化器，口・目などの粘膜，呼吸器，肝臓，代謝臓器，尿路生殖器粘膜，心，血管内皮の障害など，種々の臓器の傷害に伴う症状が多彩に出現し，重篤例は多くの場合，急性呼吸傷害が重篤化して死亡することが多い（意見書（1）p 51）。

また，イレッサの作用機序，とくに6か月の反復毒性試験の結果，相前後して皮膚，粘膜，血管，臓器の多彩な症状が出現していることから考えて，死亡につながる有害事象としての急性肺傷害や出血など呼吸器系の有害事象死とイレッサとの関連は濃厚な例が多いと見る必要がある（意見書（1）p 51～52）。

更に，一般的に考えてこれほど多くの有害事象死（各臨床試験において数%～十数%）をイレッサと無関係と考えることはできず，有害事象死として考えられる他の原因（併用薬剤の影響による死亡，癌以外の合併症として本人がもともと有していた心臓病や腎臓病，脳卒中などの合併症による死亡，本人がも

とももっていなかった新たな病気，例えばインフルエンザからの肺炎等に罹患しての死亡）が，数%～十数%の死亡例をもたらすことは原因となることは想定し難いことから，各臨床試験に現れた呼吸器系の有害事象死亡例を含む，多くの有害事象死亡例については，イレッサとの因果関係が否定できない（というよりむしろ相当な関係がありうる）有害反応（副作用）と評価すべきであった（意見書（1） p 52～53）。

そして，意見書（1）では，イレッサのような新規物質の安全性評価を行うにあたって，臨床試験をとりまとめる医薬品メーカー及び承認審査を行う審査当局の心構えとして，次のとおり述べられている。

すなわち，臨床試験をとりまとめる医師（医薬品メーカー），承認申請概要審査に当たる医師（審査当局）は，単に承認申請概要の記載をみるだけでなく，承認申請概要の記載からイレッサとの関連が否定された有害事象死亡例を1例1例点検する必要がある。「有害事象」は本来，試験物質との関連が完全には否定しきれない例としてとらえるべきである。臨床試験では，未知の害が現れうるのであるから，一見関連がなさそうに見えても，全く無関係とは言えず，だからこそ有害事象として扱い，最終的には厳密にはプラシーボ対象を設けた臨床試験で，出現頻度の差を見て関連性の有無を検討するのである。治験担当医師による個々の有害事象例を，関連が否定できない（副作用）か，完全に否定できる有害事象に分類する方式そのものが，未知の安全性（危険性）の評価をするための臨床試験，特にその初期のI相やI/II相試験では不適切である。「有害事象」と試験物との関連を頭から否定するという考え方そのものが根本的に誤っている。イレッサの臨床試験においても，まず，これらの有害事象例をイレッサとの関連が否定できない有害反応（副作用）としてとらえ，次いで動物実験における肺病変と十分に対比して類似していることを問題とし，EGFR阻害作用から推察しうる病変として十分にありうる病変であると考察しなければならなかった（意見書（1） p 52）。

更に，濱意見書（2）では，文書提出命令による開示資料により，各有害事象死亡例について，イレッサの投与開始日と終了日の詳細，既往症，現症，化学療法歴，放射線使用歴，他の使用薬剤の使用日，使用目的，有害事象名における担当医記載

用語と集計用語 (COSTART 用語) 等が明らかとなったことから、これらのデータに基づいて再度検討した結果が詳細に記載されており、結論として、各有害事象例について更に積極的にイレッサの関与を指示する結果が得られたとしている (意見書 (2) p 3, 85)。また、この点については、濱医師に対する 2 回目の証人尋問でも同趣旨のことが述べられている (西濱証人第 2 回主尋問調書=東甲 L 2 2 2 p 7)。

以上のとおり、これら濱医師による検討結果によれば、イレッサの臨床試験における有害事象死亡例は、そのほとんどがイレッサとの関連性が否定できない副作用死亡例であったと考えられる。

(b) イレッサの臨床試験において急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡例が存在したこと

次に、重要な点として、上記有害事象死亡例のうち、第 II 相臨床試験 (1839IL/0016) で「肺炎」による副作用死とされた症例が、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡例であることが文書提出命令による開示資料によって、ほぼ確実に裏付けられた点を指摘することができる。

この症例は、濱意見書 (2) の 16 -①の症例であり (意見書 (2) p 48~49)、文書提出命令の開示資料では西甲 B 1 6 の 2 = 東甲 B 6 の 2 の C 3 0 ~ 3 3、副作用報告書では丙 B 3 の 1 0 の症例である。

この症例については、イレッサ承認申請資料概要では「肺炎」による副作用死亡例とされていたが (西丙 C 1 = 東丙 D 1 p 4 7 8 表ト-8 4)、原告らは、従前臨床試験等に関する準備書面の中で、この症例について「イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症を否定できない」症例として主張していたものである (同準備書面 p 1 6)。

この症例について、濱医師は、文書提出命令による開示資料によって、死因とされた急性呼吸不全に対してステロイドパルス療法が行われていることが明らかとなり、治験担当医師も急性呼吸不全とイレッサとの因果関係を認めていること等から、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡例であり、その中でも間質性肺炎の最重症型 (DAD) であった可能性が高いと述べている (意見書 (2) p 4 9, 西濱証人第 2 回主尋問調書=東甲 L 2 2 2 p 9 ~ 1 5, 西濱証人第 2 回反対

尋問＝東甲L 2 2 4 p 1 6～2 0, 7 9～8 2)。

したがって、この症例がイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用死亡例であることは明らかであったと言ふべきであるが、この症例については、治験担当医師もイレッサとの関連を認めているという意味で他の有害事象死亡例にも増して重要な意味を持つ。

すなわち、これまで被告らは、イレッサの承認審査の対象となった臨床試験における間質性肺炎発症例は、いずれも死亡例ではなく、E A Pでは副作用死亡例はあったがE A Pは臨床試験に比べて信用性に劣るので、添付文書において警告としなかったことは適切であったという趣旨の主張をしていたが（E A Pを軽視するこのような被告らの主張自体失当であることは既に述べたとおりである）、上記症例がイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用死亡例であることが判明したことによって、いずれにせよ上記被告らの主張に根拠がないことが明らかとなったのである。

(c) 第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0039)における直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた死亡例4例について

次に、第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0039)において、「死亡に至る有害事象として報告されなかったが、直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた」4つの症例(西丙C 1＝東丙D 1 p 5 0 7)については、濱意見書(1)では、症例のデータがなく未検討であったところ、文書提出命令による開示資料によって、その症例経過等のデータが明らかとされた(濱意見書(2)の39-⑫, 39-⑭, 39-⑯, 39-⑰の症例, 西丙B 2 0＝東丙B 2 0 p 1 0 6参照)。

そこで、濱意見書(2)では、これらのデータに基づいて、あらためて上記4症例について有害事象とイレッサとの関連が検討された。そして、濱医師は、これらの4つの症例についても、いずれもイレッサとの関連が否定できない副作用死亡例であったと結論付けている(意見書(2) p 3, 6 7～6 9, 7 1～7 3, 西濱証人第2回主尋問調書＝東甲L 2 2 2 p 7～8, 2 0～2 4, 3 5～3 9)。

(d) 病勢進行死とされた症例の中にもイレッサによる副作用死とすべき症例が存在したこと

最後に、イレッサの臨床試験において病勢進行死とされた症

例についての検討結果について述べる。

以下の表は、イレッサの承認審査の資料となった6つの臨床試験における死亡例の割合と、そのうち有害事象死と病勢進行死との割合を示したものである。

行死)	死亡例（有害事象死／病勢進行死）		
第 I 相(1839IL/0005)	12 (2/10)	／64例	18.8 (3.1 /15.6) %
第 I 相(V1511)	0 (0/0)	／31例	0.0 (0.0 /0.0) %
第 I / II 相(1839IL/0011)	11 (9/2)	／69例	15.9 (13.0/2.9) %
第 I / II 相(1839IL/0012)	16 (3/13)	／88例	18.1 (3.4 /14.8) %
第 II 相(1839IL/0016)	35 (5/30)	／209例	16.7 (2.4 /14.4) %
第 II 相(1839IL/0039)	49 (15/34)	／216例	22.7 (5.1 /15.7) %
	計 123 (34/89)	／677例	18.2 (5.0 /13.1) %

このように、イレッサの臨床試験において、死亡例の割合は18.2%であり、そのうち、5%が有害事象死とされ、残り13%余が病勢進行死とされている。

このように死亡例の多くが病勢進行による死亡とされている点について、濱意見書（1）では、臨床試験においては、各臨床試験毎に、その評価に必要な観察期間中の生存が見込まれる患者を選定したはずであり（I相あるいはI/II相試験では12週間：84日は生存が見込めることとされた）、にもかかわらずイレッサ使用中および中止30日以内の死亡例が20%近くあり、これらの死亡例の中に、病勢進行ではなく、イレッサが関与した副作用死亡例がなかったかどうか、検証が必要であると述べられていた（意見書（1）p53）。

その後、文書提出命令による開示資料によって、病勢進行死とされた症例のデータも明らかとなったことから、それら病勢

進行死とされた症例の一部（前記 a の追加検討例。時間の関係で全ての症例を検討することはできなかった。）について、濱意見書（2）において、死亡とイレッサとの関連について検討された。

その結果、濱医師は、これら病勢進行死とされた症例の多くはイレッサとの関連が濃厚な副作用死亡例であり、イレッサが関連した急性肺傷害・障害が死因の中心的病態であったと指摘している（意見書（2） p 3～4, 85, 西濱証人第2回主尋問調書＝東甲L222 p 8, 24～35）。

（ウ）まとめ

以上述べてきたとおり、イレッサの臨床試験における有害事象死亡例のほとんどは、イレッサとの関連が否定できない副作用死亡例と分類すべき症例であり、病勢進行死とされた症例の中にもイレッサとの関連が濃厚な副作用死亡例が多く存在していた。そして、いずれもその死因の中心的病態は、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎であった。特に、第Ⅱ相臨床試験（1839IL/0016）で「肺炎」による副作用死とされた症例が明らかにイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用死亡例であることが判明した。

既に述べたとおり、イレッサの臨床試験を検討するにあたっては、イレッサのEGFR阻害というドラッグデザインから予測される肺毒性、及び、イレッサの非臨床試験で得られた毒性所見を前提に、慎重かつ厳密に吟味されなければならない。

また、前記のとおり、臨床試験における有害事象については、治験担当医師の判断は最終判断ではなく、たとえ治験担当医師が治験薬との因果関係を否定したものであっても、治験依頼者たる医薬品メーカー及び審査当局は、治験全体の結果やその他の情報を総合して有害事象と治験薬との関連を判断しなければならない。したがって、治験担当医師の判断を鵜呑みにして有害事象として報告された症例について、最初から治験薬との因果関係を否定するという考え方は誤りである。

そうすると、上記濱意見書で述べられているとおり、治験全体を観察して、全ての有害事象死亡例を1例1例検討し、更にイレッサの作用機序や非臨床試験の結果を合わせて判断すれば、イレッサの臨床試験における有害事象死亡例のほとんどについてはイレッサとの関連が否定できない副作用死亡例と分類すべきであったのであり、医薬品メーカーたる被告会社及び審査当局である被告国は、そのよ

うに判断すべきであった。

この点については、福島証人も、その意見書及び証言の中で、臨床試験における肺に関する有害事象死のデータは、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用の発生を予測させる十分に注意すべきデータであったにもかかわらず、被告らはこのような「副作用のシグナル」を過小評価したと述べている（西甲E23＝東L29 p4, 西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p11～13）。

以上より、イレッサの臨床試験において現れた有害事象死亡例は、そのほとんどが副作用に分類されるべきであったものであり、少なくとも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の発生を予測させるに十分なデータであったことは明らかとすべきである。

イ イレッサの国内臨床試験における間質性肺炎発症例の評価

(ア) 国内臨床試験における間質性肺炎発症例と発症頻度

イレッサの臨床試験において、国内臨床試験で3例の間質性肺炎の副作用発症例が現れた（乙B12の3～5）。

既に述べたとおり、抗がん剤における間質性肺炎の副作用は、一旦発症するとステロイド剤投与による治療が効を奏さなければ多くの場合死に至る極めて重大な副作用である。

国内臨床試験における間質性肺炎副作用の発症率は、少なくとも2.3%（133例中3例）と明確かつ高頻度であり、この頻度は十分に注意すべき数字であった（西甲E23＝東L29 p4, 西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p13）。

(イ) 国内3症例の概要

上記国内3症例の概要は以下のとおりである。

① 乙B12の3の症例

被験者等略名 T. M. 男 64歳

医療機関所在地 神奈川県

副作用・感染症名 間質性肺炎，呼吸困難（生命を脅かす，入院期間の延長を要する，医学的措置を要する事象）

イレッサ投与期間 開始 2000/12/06 終了 2000/12/22

主な治療経過等 2000/12/06 治験薬投与開始。

2000/12/22 呼吸困難出現。

カルベニン（1g/日），プレドニン（40

mg/日), ネオフィリン (500 mg/日) の投与を行った。

胸部 CT にて PD と共に両肺下葉の間質影を認めた。

PD の判定にて試験中止。

2000/12/23 呼吸困難が急速に憎悪。胸部 X 線写真にて間質性肺炎の所見あり。

プレドニンに代えてソルメドロール 1g/日 (25 日まで続行)。

カルベニンに加えてミノマイシン 200 mg の投与を行った。

2000/12/24 午前 3 時より挿管・人工呼吸管理開始。

2001/01/29 死亡

担当医のコメント 臨床経過と気管支肺胞洗浄の結果より、薬剤性の急性間質性肺炎が疑われる。DLST 検査による確診は得られなかったが、薬剤投与時期と有害事象発生との関係より、治験薬が原因薬剤である可能性が高い。

呼吸困難については臨床的に改善を認めたものの、薬剤性として矛盾のない間質性肺炎が組織学的には死亡時も残存していたと考えられる。

② 乙 B 1 2 の 4 の症例

被験者等略名 M. I. 男 年齢不明

医療機関所在地 神奈川県

副作用・感染症名 間質性肺炎, 低酸素症 (入院を要する事象)

イレッサ投与期間 開始 2000/12/12 終了 2001/03/05

主な治療経過等 2000/12/12 治験薬投与開始。

2001/03/06 食欲不振, 全身倦怠感が強くなったとのことで治験薬 2 週間休薬を希望される。

2001/03/08 胸部 CT 上, 右肺下葉に間質性肺炎を確認。

2001/03/09 間質性肺炎治療のため入院。

間質性肺炎に対し, ソルメドロール 1g/

回， 3日間を開始。

治験中止。

2001/04/13 死亡

担当医のコメント 休薬直後に確認できた間質性肺炎であるが，
治験薬との関連はあると思われる。

低酸素血症については，治験薬との関連性は多
分あり。

③ 乙B 1 2の5の症例

被験者等略名 Y. M. 女 62歳

医療機関所在地 徳島県

副作用・感染症名 間質性肺炎（生命を脅かす事象）

イレッサ投与期間 開始 2000/10/16 終了 2001/10/25

主な治療経過等 2000/10/16 ZD1839投薬開始。

2001/10/25 呼吸困難感出現。

間質性肺炎のため入院。

間質性肺炎は治験薬を中止しても改善
せず。

2001/10/26 メチルプレドニゾロンパルス療法
1g/日（～10/28）。

2001/11/07 治験より脱落。

2001/01/29 死亡

担当医のコメント 偶発症の可能性も考えられるが，患者は既に
死亡されており，本剤との関連性は否定できな
い。

(ウ) 国内3症例の評価

a 国内3症例はいずれも極めて重篤な症例であったこと

上記国内3症例は，被告らにおいていずれも死亡との関連は否
定されているが，それ自体極めて重篤な症例であったことに加え，
後述するとおり，少なくとも国内1症例目については，イレッサ
投与が死亡に与えた影響を完全に否定することができないと評価
すべき症例であった。

すなわち，国内臨床試験における間質性肺炎発症例3例のうち
2例（乙B 1 2の3，乙B 1 2の5）が「生命を脅かす」副作用
として報告されており，これは当時の厚生省薬務局審査課長通知

「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」（西丙D3＝東丙H3 p 1933）において「死亡」を除くと最も重篤な段階にあたるという分類がなされている。そして、この「生命を脅かす」という意味は、「その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない」（西丙D3＝東丙H3 p 1933 欄外）とされており、これはイレッサによる間質性肺炎によって、現に「患者が死の危険にさらされていた」ことを意味するのである。

また、乙B12の4の症例についても、福島証人は、イレッサにより間質性肺炎が発症し、ほぼ1ヶ月後に死亡している等の経過やその不明点を踏まえて、イレッサと死亡との関連性を完全に否定すべきでない旨を証言していること（西甲E41＝東福島証人主尋問調書 p 10）、濱証人も意見書（2）（西甲E76＝東甲G108） p 57以下において「わずかな癌性胸膜炎があるところにゲフィチニブによる影響で胸水が異常に増加し、ゲフィチニブによる全身諸臓器の細胞機能が悪化して全身衰弱を来たしたと考えるべきであり死亡についてもゲフィチニブとの『関連あり』とすべきである。少なくとも、癌の病勢進行に関する証拠は、どの資料からも得られなかった。したがって、本例の死因に関して、ゲフィチニブの影響を考えざるをえない。」と述べていることからすれば、間質性肺炎と死亡との関連性については十分な検討が必要な症例であった。

更に、上記3例は、その臨床経過から分かるとおり、いずれも間質性肺炎に対するステロイドパルス療法が行われるほど重篤な症例であった（西丙H46＝東丙G72 p 53、西甲P103＝東丙G51の1 p 16、西甲E41＝東福島証人主尋問調書 p 5～7、西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p 73～74）。

以上より、上記3例はいずれも極めて重篤な症例であったとすべきであるが、上記3例の中でも、特に国内1例目の症例については、イレッサの高度の危険性を明確に示す致命的な症例であったことから、項を変えて更に論じる。

b 国内1例目は致命的な症例であったこと

(a) 死亡との関連が否定できないこと

国内1例目（乙B12の3）については、被告ら証人も含めた多くの専門家証人が以下のように証言しているとおり、同症

例の間質性肺炎が致死的なものであったことは明らかである。

- ・西條証人

「パルスが反応しないで、人工呼吸管理までやらなきゃいけないというのは、かなり重篤というか、ひどい状態ですか」との質問に対し「そうですね。レベル3から4というように判断します。」(西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p23)。

- ・工藤証人

「いずれにしても、重篤例」(西工藤反対尋問調書＝東乙L17p75)。

「この症例の間質性肺炎については、AIP(DAD)型であったということになりますね」という質問に対し「ええ、その可能性は高いとおもいますね」(西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p77～p78, 西甲H41＝東甲G79p14)。

- ・別府証人

「イレッサによる間質性肺炎を疑うべき症例であるかどうか、その点はいかがでしょうか」という問いに「これは疑うべきケースだと思います。かなりの可能性として、強く疑うものだと思います。」「むしろ間質性肺炎が、非常にこの死亡にも影響を与えたというふうに思います。」(西甲E40＝東別府証人反対尋問調書p68～p69)

- ・福島証人

「イレッサと死亡との関連性についてはどういうふうにお考えになりますでしょうか」という問いに、「イレッサによって間質性肺炎、しかもほうっておけば死ぬような状態で、(中略)それはイレッサが間質性肺炎を引き起こしたがために、すべてそのチェーンのごとく、順次経時的に起こってきたことから、イレッサとの関係を否定してしまうことはできません。」(西甲E41＝東福島証人主尋問調書p8～9)

このように、国内臨床試験において現れた間質性肺炎の1例目(乙12の3)は、ステロイドパルス療法が奏功せず、人工呼吸器管理まで行われたCTCグレード4に該当する致死症的症例であり(西甲D7＝東甲L200p24, 西甲E41＝東福島証人主尋問調書p7～8)、剖検の結果、間質性肺炎が組織学的には死亡時まで残存していた転帰「未回復」の症例であり、間質性肺炎の中でも極めて予後が悪いAIP(DAD)型であった可能性が高いことが判明していた(西工藤証人反対尋問調

書＝東乙L17 p 77～78，西甲H41＝東G79 p 14)。

そして、このような臨床経過や剖検の結果を踏まえると、上記別府証人や福島証人が証言しているとおおり、イレッサ投与が死亡に与えた影響を完全に否定することができない症例であった(西甲E41＝東福島主尋問調書 p 8～9，西甲E40＝東別府反対尋問調書 p 68～69)。

(b) 回復例とは言えないこと

① 以上に対し、被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面 p 235以下において、工藤証人の評価として、「平成12年12月22日ころから、イレッサとの因果関係が否定できない間質性肺炎が発症し、これは同月23日からのステロイドパルス療法を要する重篤なものであったものであり、同月24日から人工呼吸管理を開始しておりNCI-CTCのグレード4(補助換気を要する)に当たる」としつつも、「間質性肺炎は、ステロイドパルス療法が奏功して、同月28日には胸部X線写真上改善が見られ、平成13年1月11日には、胸部CTでも間質影の改善が確認されたものである。また、同日には、約30分の人工呼吸管理を取り外しており、同日時点で自発呼吸のみでも呼吸が改善しており、臨床的に安全域に入ったものと言える。」「また、本症例においては、ガス分析結果からも、酸素化能力が改善していたことが客観的に認められる。」などと主張している。

② しかしながら、以下に述べるとおり、本症例では呼吸状態が改善したとは到底言えず、被告国の主張は失当である。

すなわち、本症例の血液ガス分析結果(丙B1の1の1, 6枚目)を詳細に見ると、患者は12月24日～1月9日までの間、80%という高濃度の人工呼吸管理を継続しても、 PO_2/FiO_2 (酸素化能＝oxygen index)は、

12月24日 109 (87.2/0.8)

12月28日 116 (93.1/0.8)

1月4日 103 (82.6/0.8)

1月9日 126 (100.9/0.8)

という数値であり、酸素化能200以下の状態が続いており、呼吸不全の代表である成人型呼吸窮迫症候群(ARDS)であったことが分かる(西甲H65＝東甲F100 p 171)。症例カードを見ても、1月11日、検査時に30分の離脱が可能

であっただけであり、1月12日時点で、「人工呼吸管理から離脱可能なレベルまでに快復」といえる状態ではなかったことは明らかである。

- ③ なお、1月12日、酸素化能が271（81.3/0.3）と200以上になっているが、これは呼吸状態の改善を意味しない。なぜなら、PaCO₂が57mmHgと1月9日の45.5mmHgに比べて、顕著な悪化を示しているからである。

さらに、1月19日、酸素化能が317.25（126.9/0.4）と上昇したように見えるが、この1月19日のデータのみから自体も改善とはいえない。なぜなら、以下に述べるとおり、A-aDO₂（肺胞気・動脈血酸素分圧較差）の値は、1月17日よりも悪化しているからである。

すなわち、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面p237以下で述べられているとおり、A-aDO₂（肺胞気・動脈血酸素分圧較差）も患者の酸素化能を示す指標であり、本症例における同値は、

$(760 - 47) \times FiO_2 - PaCO_2 \div 0.8 - PaO_2$
という数式により求められる。そして、この数値が高くなると、患者の酸素化能力が低下したことを意味する。

本症例のA-aDO₂の推移は、丙B1の1の1の6枚目の臨床検査値データ（ガス分析結果）に載っている各データを上記数式に当てはめて求められるが、前記被告国準備書面p237では、平成13年1月12日までの数値しか示されていない（被告国は自らの都合の良い時点までの数値しか示していない）。そこで、原告らが、1月15日以降のA-aDO₂の数値を算出したところ、以下のとおりとなった。

1月15日 61.5
1月17日 78
1月19日 105.2
1月22日 126.3
1月25日 147

このように、1月15日以降、A-aDO₂の数値は上昇に転じており、1月19日のA-aDO₂は、1月17日の78から105.2と上昇しており、患者の酸素化能力は明らかに低下しているのである。しかも、前日まで濃度30%であった酸素が40%と高濃度になっている。呼吸状態が改善あるいは

不変であるなら酸素濃度の増加は不要である。1月19日に、人工換気の酸素をより高濃度にしたのは、それ以前よりも呼吸状態が悪化したからにはほかならない。

なお、上記の点に加え、間欠的強制換気（IMV, intermittent mandatory ventilation）の数値の変化等を見れば、1月19日に呼吸状態が改善したものでないことは一層明らかである（丙B1の1の1・6枚目「IMV（L）」の欄）。

すなわち、12月24日時点で、間欠的強制換気（IMV）は1分間8回であり、1月12日から5回に減じたものの、呼吸状態が悪化したので、1月15日、17日と10回に増やしたが、それでも呼吸状態が悪化したため、1月19日に、間欠的強制換気（IMV）を1分間16回、1回換気量0.4リットルにし、FiO₂も0.4に上げているのである。

このように以前と同じ条件の下では呼吸状態が悪化したからこそ、酸素濃度や間欠的強制換気（IMV）を増加せざるを得なくなったと言える。呼吸状態の悪化がなく、むしろ改善しているのであれば、これほど大幅に人工換気を増加させる必要はないはずである。

- ④ そして、このように大幅に人工換気量を増加させた条件でも、酸素化能は、1月22日には250（99.7/0.4）、1月25日には202（80.7/0.4）と下降し、その4日後には患者は死亡した（26日以降、死亡までのデータは示されていない）。

酸素化能300以下であれば急性肺障害であるから（西甲H65＝東甲F100 p171）、1月19日を除けば、本患者の酸素化能は急性肺障害のレベルであったことになる。

更に、PO₂の数値も、1月22日の99.7から1月25日に80.7と急速に悪化している。PO₂＝80.7の数値は、人工呼吸管理開始から最低値であり、その後のデータはないが、4日後には死亡している。

- ⑤ 以上のように、本症例の場合、症例経過及び血液ガス分析結果全体から考察すれば、12月24日から死亡時まで一度も人工呼吸管理から解除されていない重篤な症例であったことは明らかである。

この点については、濱意見書（2）（西甲E76＝東甲G108）p55でも、以下のように述べられている。

「メチルプレドニゾロンによるパルス療法を実施したが翌日にはショック状態となり挿管し、F i O₂を0.8としてかろうじて酸素濃度を保つことができほどの重篤なグレード4であり、回復するどころか、途中で気管切開をし、死亡まで基本的には人工換気装置につながれたままであった（途中で30分間だけ外されたが、これは回復したからではない）。」
以上より、本症例が回復例と言えないことは明らかである。

(c) A I P (DAD) であった可能性が極めて高いこと

次に、被告国は、本症例について、パルス療法が奏功しており、また、硝子膜形成は発症から1週間からないし10日くらいまでに見られるフレッシュな病理学的所見であるにもかかわらず、イレッサの投与を中止した12月22日から1月以上経過した剖検時に見られたことからすると、イレッサによる間質性肺炎によるものではなく、敗血症やD I C（平成13年1月22日に疑われている）などのイレッサとは別の原因によるものではないかなどと指摘する。

しかしながら、まず第1に、本症例でパルス療法が奏功したとの主張は誤りであり、本症例はパルス療法が奏功しなかったために人工呼吸管理が実施された症例である。

この点については、既に述べたとおり、被告側証人である西條証人や工藤証人も、本症例がパルス反応が十分でなかったために人工呼吸管理が実施されたものであることを明確に認めている（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p23，西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17p73以下）。

そして、本症例の剖検所見（丙B1の1の2の症例経過欄）において、「硝子膜形成、間質浮腫とリンパ球浸潤が見られ、間質性肺炎像がリンパ管症の分布と関係なく認められた」と明記されており、「特発性間質性肺炎診断と診療の手引き」（西甲H41＝東甲G79p14）において、「特発性間質性肺炎の各病理組織パターンの特徴」として、「硝子膜形成」「あり（浸潤期）」というのは、A I P (DAD) のみであること、工藤証人自身も、「この症例の間質性肺炎については、A I P / DAD型であったということになりますね。」との質問に対し、「ええ。その可能性は高いと思いますね。」（西工藤反対尋問調書＝東乙L17p77～p78）と明確に答えていたこと、その後工藤証人が硝子膜形成が別の原因の可能性があると指摘している点につ

いては具体的な根拠がなく、あくまで可能性の指摘に過ぎないことからすれば、本症例がA I P（D A D）型であった可能性は依然として高いと言うべきである。

(エ) まとめ

以上より、国内臨床試験における間質性肺炎発症例3例についての検討結果から、まず、その副作用発症率（少なくとも2.3%）は明確であり、かつ高頻度であり、いずれも極めて重篤な症例で、特に1例目（乙B12の3）については、C T Cグレード4、A I P（D A D）型、転帰「未回復」で、死亡との関連を完全に否定することはできないと評価すべき症例であった。

したがって、これら国内臨床試験における間質性肺炎発症例は、それだけでイレッサによる間質性肺炎が極めて重篤で致死的な副作用であることを予見させるに十分であったと言うべきであるが、少なくとも、前述した臨床試験における多数の呼吸器系の有害事象死亡例や後述する海外からの間質性肺炎による副作用死亡例の存在を合わせて考えれば、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致死的なものであることは容易に予見可能であったと言うべきである。

(3) 副作用報告に基づくイレッサの安全性評価

ア 国内3症例以外に被告国が間質性肺炎発症例として認めた7症例

イレッサの承認前に、上記国内臨床試験における3例の間質性肺炎発症例以外に、被告会社から、第Ⅲ相臨床試験（I N T A C T）やE A Pにおける間質性肺炎の副作用発症例が数多く被告国に対して報告されている。

このうち、被告国が間質性肺炎発症例として認めたものは7例であり、被告国が審査報告書（1）に「2002年4月時点で海外の4症例においても、間質性肺炎が報告されている」と記載した4例（乙B13の1～4）と、被告国が「審査報告書（1）の作成から承認までに報告された間質性肺炎として評価することが適当と判断される3例」として本件訴訟における準備書面で認めた3例（乙B14の1～3）である。

なお、上記7例のうち4例（乙B13の1、乙B13の3、乙B14の1、乙B14の3）はE A Pにおける症例であり、残り3例は第Ⅲ相臨床試験（I N T A C T）における症例であった。

これらの7症例の中には、被告会社による追加報告によって副作用報告が取り下げられた症例（乙B13の3，乙B13の4）も含まれているが、被告国自身が、準備書面の中で被告会社による副作用報告の取り下げには理由がなくいずれも副作用症例として取り扱うのが適当であると認めているとおり（西被告国第4準備書面p11＝東被告国準備書面（4）p19），全てイレッサとの関連が否定できない副作用症例である（西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p58）。

ところで、被告国は、上記のとおり、これら7症例について承認当時全てイレッサとの関連性が否定できない間質性肺炎の副作用発症例であると認識していたことを認めていたにもかかわらず、その後、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面p250以下において、これらの症例の中には間質性肺炎を起こし得る他の抗がん剤が併用されているため、イレッサによる副作用であるか疑義がある症例も含まれている等と主張するに至っている。しかしながら、このような被告国の主張は、審査当時の自らの認識を覆す不当な主張である上、そもそも、そのような審査当時の自ら認識とは異なる症例評価を前提に本件訴訟におけるイレッサによる間質性肺炎の予見可能性の有無等を云々することは全く無意味と言うべきである。

本件では、これら7症例について正しくイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることを前提に承認時におけるイレッサの安全性評価（極めて重篤かつ致死的な間質性肺炎の予見可能性の有無）を行う必要があることは言うまでもない。

以下では、これら7症例の概要及びその評価について整理しておく。

① 乙B13の1の症例

被験者等略名 M. K. I. 女 55歳
医療機関所在地 埼玉県
副作用・感染症名 急性呼吸不全，間質性肺炎（生命を脅かす／入院を要する／機能障害に至る／医学的に重要な事象）
イレッサ投与期間 開始 2002/02/16 終了 2002/02/28
主な治療経過等 2002/02/28 急性呼吸不全及び胸部 CT にて両側びまん性間質性陰影が認められた。
その後症状は軽快
担当医のコメント ZD1839 の投与後，腺癌の陰影は顕著に軽快したが，他の間質性浸潤影が認められた。

【評価】

イレッサによる間質性肺炎発症例であることに争いはない。

② 乙B13の2の症例

被験者等略名 T. H. 男 70歳
医療機関所在地 米国
副作用・感染症名 呼吸NOS, 気胸NOS, 皮下気腫 (生命を脅かす/障害に陥る/入院を要する/医学的に重要な事象)
心肺停止 (死に至る/障害に陥る/入院を要する/医学的に重要な事象)
肺臓炎NOS (死に至る/生命を脅かす/障害に陥る/入院を要する/医学的に重要な事象)
イレッサ投与期間 開始 2001/01/26 終了 2001/02/27
主な治療経過等 2001/01/26 ZD1839の投与を開始した。
2001/02/21 CT スキャンにより急性両側性肺臓炎が疑われ, 感染あるいは薬剤起因性によるものと考えられた。
2001/02/27 ZD1839を中止し, 重傷の呼吸困難のため試験から脱落した。
2001/03/13 死亡
担当医のコメント 呼吸困難, 急性心肺停止, 両側性肺臓炎, 気胸及び皮下気腫は ZD1839と関連している可能性があると考えている。

【評価】

被告国は, 西被告国第18準備書面=東被告国第16準備書面 p 254~255において, ゲムシタビンによる間質性肺炎である可能性を指摘しているが, 単なる可能性の指摘にとどまり, イレッサとの関連が否定できない副作用死亡例であることについては, 原・被告側の各証人がいずれも認めている (西乙E20=東西係証人反対尋問調書 p 40, 西工藤反対尋問調書=東乙L17 p 86, 西福岡証人反対尋問調書=東丙G53 p 69, 西甲E41=東福島証人主尋問調書 p 17, 西甲E40=東別府証人反対尋問調書 p 69)。

したがって, この症例はイレッサによる副作用死亡例である。

③ 乙B13の3の症例 (太字は追加報告時の記載)

被験者等略名 J. C. S. 男 60歳

医療機関所在地 米国
副作用・感染症名 間質性肺炎（入院を要する／死に至る事象）

報告対象なし

イレッサ投与期間 開始 2002/01/25 終了 2002/02/09

主な治療経過等 2002/01/25 ZD1839 の投与を開始した。

2002/02/09 安静時に呼吸困難が発現し，CTCgrade
3の間質性肺炎のため入院した。

ZD1839 の投与は一時的に中止した。

2002/02/20 患者は間質性肺炎による呼吸不全で死
亡した。

**死亡診断書には，直接の死因は転移性非
小細胞肺癌であると記載されていた。剖
検は実施されていない。**

担当医のコメント ZD1839 と関連していると考えられる。

**間質性肺炎は ZD1839 と関連しているが，病勢進
展とも関連しているかもしれないと考えている。**

【評価】

イレッサと間質性肺炎との関連が否定できないこと，すなわちイ
レッサによる間質性肺炎の副作用発症例であることに争いはない。

被告国は西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面 p 2
57において，担当医は最終的にがん死と判断したものと認められ
るとの工藤証人の証言を引用して，死亡との因果関係は認められ
ないとしているが，当初担当医は，「患者は間質性肺炎による呼吸不全
で死亡した」と明確に副作用死亡例として報告していたにもかかわらず，
その後の追加報告では「死亡診断書には，直接の死因は転移
性非小細胞肺癌であると記載されていた。」とあるのみであり，剖検
も実施されておらず，追加報告による死亡原因の変更には何らの理
由・根拠がないと言わざるを得ない。したがって，間質性肺炎と死
亡との因果関係が認められないとする上記工藤証人の証言には根拠
がなく，この症例についても，依然として死亡との関連が否定でき
ない副作用死亡例として取り扱うべきである。

福島証人も，この症例について，「極めて明白なイレッサによる間
質性肺炎を起こして」「ソルメドロール，ステロイド療法を行ったに
もかわらず，呼吸不全で死亡してしまった」「(イレッサ投与して)
たかだか5，6日で，そういう重大な副作用による肺障害が起きて
いるということですね。そして，結局それからほぼ1ヶ月もたたず

に、亡くなっている。これは明白にイレッサによる副作用で亡くなったと。間質性肺炎による副作用で亡くなったということだと理解します。」と述べ、イレッサによる明白な副作用死亡例である旨証言している（西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 1 4～p 1 7）。

したがって、この症例もイレッサによる副作用死亡例である。

④ 乙B 1 3 の 4 の症例（**太字は追加報告時の記載**）

被験者等略名 S. L. C. 女 5 5 歳
医療機関所在地 米国
副作用・感染症名 失神，両側性肺間質浸潤，成人呼吸窮迫症候群
報告対象なし

イレッサ投与期間 開始 2000/10/02 終了 不明
主な治療経過等 2000/10/23 入院中，原因不明の両側性肺間質浸潤および成人呼吸窮迫症候群を発現。

2000/10/30 死亡

担当医のコメント 「失神」「両側性肺間質浸潤」「成人呼吸窮迫症候群」については，化学療法（カルボプラチン）および治験薬（ZD1839，パクリタキセル）との関連性あり。

本事象と化学療法（カルボプラチン，パクリタキセル）および治験薬（ZD1839 又はプラセボ）との関連性はないと考える。

【評価】

被告国は，西被告国第 1 8 準備書面＝東被告国第 1 6 準備書面 p 2 5 7～2 5 8 において，工藤証人の証言を引用して，間質性肺炎の発症原因がイレッサによるものか他の併用薬剤によるものか分からないと述べているが，単なる可能性の指摘にとどまっており，イレッサとの関連が否定できない副作用死亡例であること自体は，原告・被告側の各証人がいずれも認めている（西乙E 2 3＝東工藤主尋問調書 p 3 8，西乙E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 1 3～1 4）。

なお，本症例は，追加報告で副作用が取り下げられた症例であるが，上記のとおり，イレッサと間質性肺炎との関連性が否定できず，患者は間質性肺炎による呼吸不全によって死亡している以上，当然イレッサと死亡との関連も否定することはできない（西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 1 2～1 4）。この点については，承認審査を担当した平山証人も副作用死亡例として把握していたことを認め

る旨の証言をしている（西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p61）。

したがって、この症例もイレッサによる副作用死亡例である。

⑤ 乙B14の1の事例

被験者等略名 T. F. 男 73歳
医療機関所在地 大阪府
副作用・感染症名 肺臓炎NOS（死亡／生命を脅かす／入院を要する／機能障害に至る／医学的重要な事象）
下痢NOS，嘔吐NOS，発熱（重篤でない事象）
イレッサ投与期間 開始 2002/03/29 終了 2002/05/01
主な治療経過等 2002/05/01 38℃台の発熱が続くため、治験薬の投与中止。
2002/05/13 頃労作時の呼吸困難が出現
2002/05/16 胸部X線の結果、両肺びまん性陰影を認め入院。
2002/05/24 肺臓炎による呼吸不全のため死亡。
担当医のコメント 本症例は、治験薬との関連性があると考える。

【評価】

被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面p258～262において、イレッサ投与中止から2週間後に間質性肺炎が発症していることから、イレッサと間質性肺炎との因果関係に疑問を呈してはいるものの、イレッサとの関連が否定できない副作用死亡例であること自体は、原・被告側の各証人がいずれも認めている（西乙E20＝東西係証人反対尋問調書p41，西工藤反対尋問調書＝東乙L17p88，西福岡証人反対尋問調書＝東丙G53p70，西甲E41＝東福島証人主尋問調書p22～23，西甲E40＝東別府証人反対尋問調書p70）。

したがって、この症例もイレッサによる副作用死亡例である。

⑥ 乙B14の2の症例

被験者等略名 R. W. 男 74歳
医療機関所在地 米国
副作用・感染症名 肺炎NOS，肺臓炎NOS（入院を要する事象）
イレッサ投与期間 開始 不明 終了 不明

主な治療経過等 2002/04/17 息切れ，胸痛，咳嗽を訴え肺臓炎のため入院。CT スキャンにより，閉塞性肺炎の症状を示す新たな肺浸潤が認められたが，肺塞栓の可能性は否定された。
2002/04/22 患者は容態が安定し退院したが，肺炎及び肺臓炎は未回復であった。

担当医のコメント 閉塞性肺炎及び肺臓炎は ZD1839 と関連性がある。

【評価】

イレッサによる間質性肺炎発症例であることに争いはない。

⑦ 乙B14の3の症例

被験者等略名 W. H. 性別不明 76歳
医療機関所在地 香港
副作用・感染症名 胞隔炎NOS（生命を脅かす，障害，入院に至る事象）

イレッサ投与期間 開始 2001/12/08 終了 2002/02/17
再開 2002/03/05 終了 不明

主な治療経過等 2001/12/08 ZD1839 を投与開始。
2002/02/08 ZD1839 投与開始から9週間後，重度の呼吸困難を発症。
2002/02/11 入院。
X線及び胸部 CT スキャンを実施した結果，気質性肺炎を伴う閉塞性気管支肺炎と一致する所見を示した。
2002/02/17 本事象のため，ZD1839 投与を一時的に中断。
2002/05/05 両側びまん性胞隔炎を発症。重篤な（入院を要し，生命を脅かす）事象と考えられた。
年月日不明 本事象のため，ZD1839 投与を中止。
2002/05/14 プレドニゾロンによる治療を行い，10日後症状は回復。

担当医のコメント 両側びまん性胞隔炎：ZD1839 との関連あり

【評価】

イレッサによる間質性肺炎発症例であることに争いはない。

上記のとおり、これら7症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用発症例であることは明らかであり、このうち4例（乙B13の2，乙B13の3，乙B13の4，乙B14の1）は、副作用死亡例であった。

また、上記7例のうち2例（乙B13の1，乙B14の1）は、EAPの国内（日本人）症例（それぞれ埼玉県と大阪府）であり、うち1例（乙B14の1）が死亡例であった。

イ 上記ア以外の間質性肺炎発症例

（ア）被告国が把握しなかった間質性肺炎発症例

被告国がイレッサの承認前に把握した間質性肺炎の副作用発症例は、前記国内3症例と上記アの7症例の合計10症例のみであった。

しかし、イレッサの承認前に被告会社から被告国に報告された副作用報告の中には、上記10症例以外にも明らかに間質性肺炎の副作用発症例であると認められる症例が多数存在していた。

これらの症例については、濱医師の協力を得て副作用報告等に関する準備書面に添付した「急性肺障害・間質性肺炎を発症したと考えられる副作用症例」の一覧表にまとめており（この一覧表の39例には被告国が把握した間質性肺炎の発症例も9例含まれているため、被告国が把握しなかったものとしては30例ということになる）、このうち間質性肺炎を発症した可能性が極めて高いと考えられる症例（丙B3の54，63，67，79，115，131，132，140，141，150，152，164，172，丙B4の6，10，丙B5の21，29，38，52）については、同準備書面において、個別に臨床経過やその評価等について詳しい検討を行っている。なお、この中には、後に被告会社によって副作用が取り下げられた症例も含まれているが、濱医師は、取り下げの経緯が不明であったり、その理由が不可解であり、取り下げには理由がなく、いずれも副作用症例として取り扱うべきであったとしている（西甲E25＝東G31 p62，西濱証人第1回主尋問調書＝東甲L102 p63～66）。

また、上記30例の中でも典型的にイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例であると考えられる10症例（丙B3の54，63，67，79，115，132，140，152，164，172）については、濱医師が、その意見書（1）においても詳しい考

察を行っており、これらはいずれも明らかにイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症例であるとしている（西甲E 25＝東G 31 p 53～62）。以下、濱意見書（1）における上記10症例についての考察部分を抜粋する。

① 丙B 3の54の症例

性別：女 年齢：51歳 情報源：カナダ

疾患名：結腸直腸癌，肺転移がある例。軽度の労作時呼吸困難があったが，酸素飽和度は室内空気で98%と全く正常であった。

副作用名：呼吸不全

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：NCICが実施した第I相試験，1日量750mg

臨床経過：もともとゲフィチニブ投与開始11日目（もしくは12日目）に労作時の呼吸困難が悪化し，12日目に下痢がはじまり，17日後にgrade 4の呼吸困難のため入院。ゲフィチニブ投与を中止したが，呼吸困難が悪化し，入院3日後に呼吸停止，肺転移等により死亡したとされている。

死亡日：2001年5月28日，6月4日入手

担当医評価：可能性あり（関与を否定できない）

企業の意見：否定はできないが，エントリー前から肺に多数の転移巣があり，病勢進行による可能性が高いと考えられる。

考察結果：下痢はしていなかったが，ゲフィチニブ投与後に出現。酸素飽和度は室内空気で98%と全く正常であったのが，わずか11日程度で呼吸困難が増悪し，20日で死亡することは病勢進行では説明がつかない。病勢進行が事実なら，そのことが，ゲフィチニブの副作用と考えるべきであるが，そう考えるより，ゲフィチニブによる急性肺傷害と考えるべきである。

また，医師がゲフィチニブに起因している可能性があると考えて報告しているのに，メーカーが「病勢進行による可能性が高いと考える」とのコメントをすることは，問題である。

② 丙B3の63の症例

性別：男 年齢：55歳 情報源：アルゼンチン

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸不全

重篤性・転帰：死亡のおそれ・未回復

治験等：第Ⅲ相試験（INTACT）

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約5か月半後に呼吸困難（grade IV）が発現し、その後増悪したため入院。入院4日目の胸部CTスキャンにより、両肺葉の間質に浸潤が認められた。入院後ゲフィチニブの投与は中止され、抗生物質及びメチルプレドニゾロン投与が行われた。患者は呼吸不全と診断された。入院8日目患者の容態は退院できる程度に改善し、その3日後に行われたCTスキャンでは浸潤はほとんど完全に消失した。患者は、この事象のため試験から脱落した。

担当医評価：呼吸不全と化学療法との関係は否定でき、ゲフィチニブと関係があると判断している。

企業の意見：間質性肺炎に起因した肺浸潤による呼吸不全の可能性も考えられる。ゲフィチニブ開始後に発現し、中止後、加療により改善していることから、本剤との関連は否定できないが原疾患、併用薬との関与も無視できないと考える。

考察結果：38℃の発熱とその後グレード4の呼吸困難があり、CTで両肺葉の間質に浸潤が認められたので、間質性肺炎である。

カルボプラチンとパクリタキセルは1回使用しただけでその約50日後に発症しているから、担当医の評価のとおり、その関係は否定できる。また、ゲフィチニブ中止後に改善し、中止後12日にはほとんど完全に消失したので、原疾患の関与も否定できる。

企業が、根拠も示さず「原疾患、併用薬との関与も無視できないと考える」と述べるのは問題である。

③ 丙B3の67の症例

性別：女 年齢：38歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌，骨，脳，肝転移あり

副作用名：肺浸潤NOS

重篤性・転帰：死亡のおそれ・不明

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約1か月半後に転移巣の病勢進展による腰仙部痛が悪化したため入院した，入院中，呼吸困難状態及び低酸素状態に陥った。患者は静注のステロイド剤で治療された。入院翌日の胸部X線写真では右肺全体の微細な結節が認められ，左上葉上尖に楔形の混濁斑，心臓後方の混濁斑が認められた。入院3日目の胸部X線写真により，肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められ，ゲフィチニブ投与は中止された。その8日後患者は死亡した。

担当医評価：肺間質及び肺胞の両側性びまん性浸潤はゲフィチニブと関連性があると考えている。

企業の意見：本剤投与後に発現した事象であるため，本剤との因果関係を完全に否定することはできない。登録時および投与開始時には肺への転移は認められなかったものの，入院翌日の胸部X線写真で結節が認められており，これは転移によると考えられている。したがって，ゲフィチニブの関与よりも原疾患の進展または転移に起因するところが大きいと考えられる。

考察結果：入院翌日の胸部X線写真では右肺全体の微細な結節が認められ，そのとき，その部分は転移巣と考えられたが，その2日後（入院3日後）には，両側性に肺間質及び肺胞のびまん性浸潤が認められ，その病変が，担当医によりゲフィチニブ関連性があると考えられた。

入院翌日の胸部X線写真で認められた結節は微細なものであり，左上葉上尖には，転移巣とは考えられない楔形の混濁斑もすでに認められ，その2日後には左右とも肺間質及び肺胞のびまん性浸潤となった。まさしく間質性肺炎が左右の肺全体に広がったことを示している。

右肺全体の結節が肺癌の転移であれば，微細な結節のまま，それぞれが増大するはずで，2日後に右肺にも肺間質及び肺胞のびまん性浸潤という病変とはならない。

したがって、これら病変は、肺癌の肺転移の増大ではないし、死亡の原因も肺癌ではない。ゲフィチニブによる左右の肺全体の間質性肺炎により死亡した。

④ 丙B3の79の症例

性別：女 年齢：68歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸不全

重篤性・転帰：死亡のおそれ・回復

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約2か月半後、肺炎及び発熱のため入院。X線撮影により、右中葉に新たな浸潤、左葉の中央の浸潤の拡大が認められた。入院5日目に急性呼吸窮迫が発現し人工呼吸器を装着され抗生物質が投与された。呼吸窮迫のため、治験から脱落した。左下葉の気管支肺洗浄液からは悪性所見はなく有機体も検出されなかった。左下葉生検の結果、わずかな良性の肺組織及び反応性上皮組織を伴う気管支の組織片が認められ、間質組織には軽度の慢性活動性炎症性浸潤が認められた。入院から約3ヶ月後、患者は回復し退院した。

担当医評価：発熱および肺炎と肺炎とゲフィチニブとの関連性は否定できる。肺炎に合併した急性呼吸窮迫とゲフィチニブとは関連の可能性があると考えている。病勢進展の所見はみられず、肺炎は十分に治療されていたと考えられるので、呼吸窮迫は、肺炎または病勢進展のみが原因で発現したとは考えていない。

企業の意見：投与後の発現であるので関連を完全に否定することはできないが、2ヵ月後であり、肺炎に伴って発症しているため、本剤の関与は否定的であり、他の因子が大きく影響していると考えられる。

考察結果：発熱は回復したと記載された翌日には急性呼吸窮迫が出現している。また肺炎の所見が回復したとは記載されていないので、右中葉の新たな浸潤あるいは左肺中央の浸潤の拡大から急性呼吸窮迫へは連続していると推察する。発熱が一見回復したように見えたのは、

発熱反応を起こすための細胞の活性もゲフィチニブの EGFR 阻害により抑制されたためかもしれないので、発熱および肺炎そのものが急性肺傷害・急性呼吸窮迫症候群の始まりであった可能性が高い。

担当医が述べた「急性呼吸窮迫とゲフィチニブとは関連の可能性はある」ということは少なくとも言える。

企業の「2 ヶ月後であり、肺炎に伴って発症している」ということは否定の根拠にはならない。また、企業が、「大きく影響していると考え」「他の因子」について、企業はそれが何であるとは具体的には何も示しておらず、またそれがどうして原因といえるかの根拠も示していない。そうした具体的原因も根拠も示さずに、他の因子を原因として持ち出すのは問題である。

⑤ 丙B3の115の症例

性別：女 年齢：68歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸困難NOS

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始 13 日後に間質性肺炎の増悪による呼吸困難の増悪のため入院した。静注の抗生物質及びコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与を行った。しばらくの間、軽快していたが、ステロイド剤の経口投与に変更すると、重症の呼吸困難が再発した。ゲフィチニブは約 1 か月用いられ、入院から約 3 週間後（中止して4日後）に死亡した。

死亡日：2001年12月13日 情報入手日：2002年1月7日

担当医評価：不明（未入手）

企業の意見：間質性肺炎を併発し、その増悪に起因した（死亡）と考えられるが患者の背景が不明で、現在までの情報から、本剤との関連を完全に否定することはできない。

考察結果：ゲフィチニブ投与開始わずか 13 日後の間質性肺炎と、その増悪による呼吸困難である。ゲフィチニブの投与が続けられたことから、担当医は当初、ゲフィチ

ニブによる間質性肺炎の可能性を考えなかったのであろう。また、メチルプレドニゾロン投与で一時軽快したので、さらにゲフィチニブの投与が続けられ、重症の呼吸困難が再発したもので、その時点でゲフィチニブを中止したのであろう。したがって、間質性肺炎がゲフィチニブによることを担当医は認めたくない事情があろう。

企業の意見の趣旨は、よく分からない面があるが、間質性肺炎を併発し、その増悪に起因した（死亡）とゲフィチニブとの関連を否定することはできないとの趣旨ととれる。

⑥ 丙B 3の132の症例

性別：男 年齢：54歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸困難NOS, 肺出血

重篤性・転帰：死亡のおそれ・未回復

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約4か月後に重度の呼吸困難および肺出血のため、入院。右葉に浸潤が確認された。気管支鏡検査で肺出血が認められ、挿管された。入院時、治験治療は中止。

最終確認日：2002年2月7日以降、2月22日入手

担当医評価：呼吸困難および肺出血は持続しており、ゲフィチニブによると考えられる。

企業の意見：否定はできないが、患者は進行度の高い肺癌患者であり、本剤による影響よりも原疾患の悪化による可能性が高いと考えられる。

考察結果：担当医が「ゲフィチニブによると考えられる。」とほとんど断定しているのは、おそらく、もともとの肺癌は縮小していたのであろう。企業は、その点を調査し肺癌そのものの進行を形態学的に確認しない限り、「病勢進行」を主張してはならない。

担当医が「ゲフィチニブによると考えられる」と明瞭に述べているのに、「原疾患の悪化による可能性が高いと考える」と、何の根拠もなく主張することは、い

かに企業が危険性の情報を低く見ようとしたか、如実に示している。

⑦ 丙B3の140の症例

性別：男 年齢：63歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

有害事象名：肺塞栓症

副作用名：肺浸潤NOS，呼吸不全

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始19日後，息切れ増強を訴えた。

CTスキャンにて，右上葉の肺塞栓の所見が示唆された。肺塞栓（grade 4）治療のため入院。入院5日後，肺塞栓は回復し退院。退院翌日，息切れが増強し始め，再び入院。両肺浸潤（grade 4）あり。治験薬は中断。CTスキャンでは肺塞栓の所見認められず。両肺浸潤の増悪が認められ，肺泡浸潤は右上葉で著明に悪化しており，肺底部で示唆された硬化は左の方が悪化していた。再入院後8日目，胸部X線所見では，引き続き肺浸潤が示唆された。再入院後19日目，状態が悪化し，呼吸不全のため死亡。

最終確認日：2001年1月27日，3月5日入手

担当医評価：肺塞栓症は無関係，検査結果では腫瘍や感染が原因とは考えられないから，薬物毒性で死亡に至ったと考えている（放射線科医は，新生物などが原因である可能性も考えている）。

企業の意見：完全に否定することはできない。しかし，他の可能性がいろいろ考えられる（詳細は省略）。

考察結果：担当医が「薬物毒性で死亡に至ったと考えている」との判断は尊重すべき。放射線科医の意見は，新生物などが原因である可能性も考えられるということであるが，ゲフィチニブの可能性を否定しているわけではない。この点，極めて誤解されやすい記載である。担当医が「薬物毒性で死亡に至ったと考えている」と明瞭に述べているのに，それをさも否定的であるかのように記載するのは，いかに企業が危険性の情報を低

く見ようとしたかを，如実に示している。

なお，肺血栓塞栓についても，ゲフィチニブが血管内皮の再生を阻害することから，血栓を生じやすくなると考えられ，しかも，肺毒性（浸潤）の出現とほとんど同じ時期に出現していることから，大いに関連がありうると考える。この点は担当医の考察不足であろうし，メーカーからの情報不足に基づくものであるかも知れない。

⑧ 丙B3の152の症例

性別：女 年齢：39歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：肺浸潤NOS，アレルギー性胞隔炎

重篤性・転帰：死亡のおそれ・未回復

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始15日後，左肺に肺浸潤が発現。

プレドニゾンを使用すると軽快し中止すると再発し，回復と再発を繰り返した。経過中，首と左上肢の腫脹が増悪し，投与開始から約2か月後に入院。検査により肺塞栓は否定され上大静脈の狭窄を認め，上大静脈炎症候群と確診された。翌日3回目の肺浸潤（両側性）が発現した。その翌日，呼吸性代償不全，息切れの増悪を伴う低酸素症を発現。肺浸潤の再発との関連性が明らかに疑われるため，ゲフィチニブの投与は中止された。

メチルプレドニゾンが使用され，その2日後，胸部レントゲンにて肺浸潤の軽快が認められた。ステロイド剤を投与している間は肺浸潤は軽快していた。その5日後，右腕頭静脈閉塞のためステント術が実施された。

その翌日にゲフィチニブが再開されたところ，翌日からステント部位の血栓と上大静脈炎症候群の悪化を認め，右腕頭静脈の血管形成術，上大静脈にステント，t-PA（血栓溶解剤）静注などを実施。その2週間後，4回目の肺浸潤のため再入院し，ゲフィチニブは中止された。2日後の気管支鏡検査にて肺炎／肺臓炎と診

断された。翌日の胸部レントゲンにて両肺葉に斑状の肺臓炎及び肺胞性浸潤が認められた。その3日後（入院1週間目）、患者は死亡した。

担当医評価：検査で細菌はすべて陰性、好酸球がほとんど認められなかったためゲフィチニブと関連があるかもしてない。肺浸潤の再発と過敏性肺臓炎はゲフィチニブと関連している。

企業の意見：肺浸潤については、投与期間中の再発であり完全に否定することはできないが、進行肺癌で肺炎を合併しているため、本剤より患者背景の影響が強いと考える。大静脈症候群は肺癌で起しやすく、担癌患者では凝固系の亢進が認められるし、血栓症もあったため関連は否定できる。過敏性肺炎は投与後の発現であり本剤との関連は否定できないが、プールで化学物質に接しており、その影響も無視できない。

考察結果：進行肺癌だが室内プールを利用するほどであり、元気があったと考えられる。プールの塩素による灼熱感や咳は他のヒトも発現していたと記載されているが、ゲフィチニブが使用されていればその影響は強く出る。

肺浸潤はゲフィチニブ使用15日後に発症し、ステロイド剤を使用し、ゲフィチニブを中止している間は軽快していたが、再開後2週間後には重篤な呼吸不全のため入院。100%酸素吸入でもコントロールできず入院翌日に挿管された。

このように、死亡にいたる原因となった肺浸潤は中止で改善し、再投与で再現している。

さらに、治療中に病勢が進展していたとの明白な証拠はなく、むしろ治療が奏功していたと記載されているので、進行肺癌であったこと、上大静脈症候群についても、癌そのものによる影響より、ゲフィチニブの血管内皮傷害性による血栓症と肺炎/肺臓炎に伴う影響が強かったと考えられる。

いずれにしても、ゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎が確実な例であった。

企業は、このようにプールに行くほど元気であったと考えられ、肺癌が縮小して癌の影響が軽減した例で、

使用中止で改善し、投与再開で再発重症化したという、関連が明瞭な例も、「進行肺癌」という患者背景の影響が強いと主張している。この解釈は極めて問題である。

⑨ 丙B3の164の症例

性別：女 年齢：62歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸不全，乳酸アシドーシス

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始2日後，患者は高度に進展した乳酸アシドーシスをきたし，呼吸不全のためICUに搬入された。胸部X線により，両肺の浸潤がゲフィチニブ投与開始時点より拡大しているのが認められた。患者は，呼吸不全のため治験から脱落した。その4日後，患者は呼吸不全のため死亡した。

最終確認日：2002年3月13日，3月28日入手

担当医評価：急性呼吸不全は病勢進行ではなくゲフィチニブと関連していると考えている。

企業の意見：完全に否定することはできないが，フルラゼパムとアルプラゾラムを併用しており，これらの薬剤が呼吸不全を起こした可能性も考えられる。両肺に転移のある肺癌であり，ゲフィチニブ投与2日後であるので，本字以外の原因に起因する可能性が大きい。腎機能が低下していたことが発生を助長したと考えられ，患者状態に起因するものとする。

考察結果：担当医が「急性呼吸不全は病勢進行ではなくゲフィチニブと関連していると考えている。」としているのを否定するには，それなりのしっかりした根拠が必要であるが，この例についても企業は，併用薬，病勢進行，2日目であること，腎障害など，考えうる他の原因を持ち出して否定しようと試みている。しかし，併用薬剤を持ち出すなら，いつから服用を始めたのかの情報が必要だが，併用薬が開始された日も不明である。室内空気で酸素飽和度が99%あった人の肺癌が1日や2日で人工換気装置を必要とするほど進行はしえない。

第 I / II 相臨床試験 (1839IL/0011) の 225mg 群の 1 例は、1 日目に 2 回服用後に無呼吸で中止し、26 日目に吸引性肺炎で死亡した例であるが、この例と似た経過の可能性はある。

日本の市販後の調査でも、1 週間以内に発症した 8 例中 7 例と大部分が死亡しているので、こうした急激な発症も、ゲフィチニブによる可能性がありうる。

企業は、4 つもの可能性をあげるが、それぞれ濃厚な可能性があると根拠が示されていない。それらを示して、いかにもゲフィチニブが否定的であるかのように記載するのは、企業が危険性の情報を低く見ようとしたことの現われである。

⑩ 丙 B 3 の 172 の症例

性別：女 年齢：73 歳 情報源：ブラジル

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：肺浸潤 N O S

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始から 53 日後、胸部 X 線にて、びまん性間質性肺浸潤の所見を認め、入院。患者は 2 週間前より呼吸困難の悪化、及び乾咳（軽度～重度）を訴えていた。低酸素血症も発症し、入院中増悪。入院 1 週間前に行った肺生検の結果、薬剤との関連性が疑われる反応性間質性肺炎と報告された。翌日、高用量ステロイド療法を開始。突然、急性呼吸停止を発症し、集中治療室へ搬送された。その 10 日後、乏尿、低酸素血症を発症し、死亡。死因は間質性肺浸潤。

最終確認日：2002 年 4 月 12 日、4 月 15 日入手

担当医評価：関連性あり。（肺生検の結果、ゲフィチニブとの関連が疑われる反応性間質性肺炎と報告された）

企業の意見：間質性肺炎が疑われる症例。他に肺毒性が報告されている放射線療法、ゲムシタビンを行っているので、これらの関与も疑われるが。本剤の関与も否定できない。

考察結果：担当医が「肺生検の結果、ゲフィチニブとの関連が

疑われる反応性間質性肺炎」と報告している。放射線療法、ゲムシタビンの関与は、その時期を特定したうえで主張すべきであるが、放射線療法の時期は不明である。また、放射線療法をした場合に、間質性肺傷害が生じるなら、むしろ、ゲムシタビンを使用したときに、放射線を照射した部位に生じるはず（recall 現象として）だが、そのときは生じていない。この例についても企業は、他の2つの療法を持ち出して、ゲフィチニブの関与を薄めようと試みている。この例も、企業が危険性の情報を低く見ようとしたことを示している。

以上の10症例はイレッサによる間質性肺炎・急性肺障害を発症した典型的な症例であるが、これらの症例の中には、副作用名自体は必ずしも「間質性肺炎」として報告されてはいないものの、その臨床経過等の中に「間質性肺炎」ないしこれと同義の疾患名（「間質性肺浸潤」「肺臓炎」等）が記載されており、その記載だけでも容易に間質性肺炎発症例であると判別できるものも複数存在しており（丙B3の67, 115, 152, 172等）、これらの症例については、被告側証人もイレッサによる間質性肺炎の副作用発症例であることを認めている（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p69～70, 西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p84～92, 西平山証人反対尋問調書＝東甲L198 p67～70）。

(イ) 被告国の杜撰な審査によってこれら多くの間質性肺炎発症例が見落とされたこと

これら被告国が把握しなかった間質性肺炎発症例について、イレッサの承認審査を担当した平山証人は、間質性肺炎発症例であるか否かは報告された副作用名のみで判断したことを認めている（西平山証人主尋問調書＝東甲L197 p27）。

この点につき、平山証人は、副作用名に「間質性肺炎」の記載のないものは、別の可能性も考えられるので、そのようなものを含めると適切な判断ができなくなるとの趣旨を述べている（西平山証人主尋問調書＝東甲L197 p27）。また、その方が審査が効率的であるとも述べている（西平山証人反対尋問調書＝東甲L198 p65）

しかしながら、このような平山証人の証言は、医薬品の安全性評価に関する原則に真っ向から反するものであり、被告国がイレッサ

の承認審査に関していかに杜撰な審査しかしていなかったかを如実に示すものである。

すなわち、既に何度も述べてきた医薬品評価における「有効性は確実に、安全性は鋭敏に」という原則からすれば、医薬品の安全性審査に関しては、確実な副作用に関しては勿論のこと、むしろ確実でないもの（可能性のあるもの）も含めて慎重な審査が行われなければならない。

特に、抗がん剤における間質性肺炎という極めて重大な副作用については、慎重な審査が行われるべきであることは言うまでもなく、イレッサにおいても間質性肺炎発症例があったことが判明していた以上、全ての副作用について、間質性肺炎発症の可能性及びその重篤度等について、細心の注意を払って慎重かつ詳細な調査、検討が行われるべきであった。

前記平山証人の証言は、審査の効率性を重視して、間質性肺炎とは別の可能性が考えられる症例については、間質性肺炎の副作用とは認めないとして切り捨てるものであり、明らかに上記のような医薬品の安全性審査に関する考え方に反するものである（なお、平山証人自身もそのような考え方は個人的な見解であり、審査センター全体の考え方でないことを認めている。西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p63）。

したがって、本来であれば、間質性肺炎発症例と疑われる症例については、更に被告会社に臨床経過や検査結果等の資料を提出させて詳しい検討がなされるべきであるが、上記のとおり、本件で間質性肺炎発症例として判明している症例は、そのような詳しい調査までしなくとも、被告会社から提出された副作用・感染症症例報告書の記載のみから、間質性肺炎発症例であると判断できるものであった。

したがって、前記平山証人の証言は、間質性肺炎か否かを副作用名のみをもって判断したというよりも、報告された副作用症例について、その内容（臨床経過等）を全く見ていなかったことを自白するものにほかならないのであり、このようなイレッサの承認審査がいかに杜撰なものであったかは、火を見るより明らかである。

(ウ) 被告国の主張とそれに対する反論

a 間質性肺炎発症例が見落とされた点について

(a) 被告国の主張

上記のとおり、原告らが、被告国による間質性肺炎発症例の

見落としを指摘した点について、被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面、第5、6、(2)、イ（他の副作用症例や有害事象例の中にイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎である可能性が高いか、その可能性が否定できない症例が多々含まれているとの主張について）の中で、以下の主張を行っている。

すなわち、被告国は、「抗がん剤の安全性評価に当たっては、情報の信頼性が制度的に担保されている治験において発現した有害事象、副作用情報を中心に置き、治験外から報告された副作用情報を参考資料として、全体としての整合性の中で、問題となる副作用が総合的に勘案されて検討されている」から、「中心となる治験での副作用情報に、従来の抗がん剤での治験で現れた副作用情報と比べて格段、異なる発症頻度や重篤性が認められるようなことがなく、治験以外の症例から報告された副作用情報が治験と整合し、これらを総合的に勘案しても承認に関しての判断が異ならない、といえる場合には、治験以外の症例から報告された副作用情報を更に詳細に検討したり、承認せずに副作用症例を集積したりする必要があるものではない。その場合は、治験以外の症例から報告された副作用情報は参考情報ととらえた上で、市販後の症例の集積を待って、市販後安全対策に詳細な検討が委ねられるということで必要かつ十分と考えるのが、平成14年7月当時も現在も変わらぬ医学的、薬学的知見である。」と述べている（同準備書面p300～301）。

更に、被告国は、「安全性評価にあたって中心となるべき治験での副作用報告と治験以外での副作用報告とを総合的に検討する中で、特別な異常事態もない場合に、その副作用名以外の診断名で報告された有害事象、副作用報告や、呼吸不全など症状名や状態名で報告された有害事象、副作用報告について、原疾患に起因する症状と考えることができるにもかかわらず、それらが当該医薬品による当該副作用名に関する情報でないかと疑って逐一詳細に分析するというような方法は、平成14年7月当時も現在も、医学的、薬学的知見に反するものであり、そのような方法は採られていない。」とし、「臨床試験や治療に当たる医師は、有害事象や副作用として報告する際、できるだけ疾病名や原因について解明した上で報告しようとするといえるから、医師が、当該副作用名だと診断しなかったり、症状名や状

態名でしか診断しなかった場合には、それ以上に当該副作用名による診断ができなかったと考えるべきである」と述べる（同準備書面 p 301）。

その上で、「イレッサに関する副作用情報のうち間質性肺炎の副作用症例からは、イレッサの承認用量で発症する可能性のある間質性肺炎が、従来の抗がん剤による間質性肺炎と同様に症例によっては致命的となる可能性のあることは否定できないが、それが従来の抗がん剤とは異なるもの（より高い発症頻度あるいはより重篤なもの）とは認められなかったのであり、その他特別な異常事態は認められなかったのであるから、それ以上、呼吸器に関する有害事象であるとしてイレッサによる間質性肺炎であることを疑って、それらの有害事象、副作用情報を子細に検討する必要があるとはいえない。」としている（同準備書面 p 302）。

(b) 被告国の主張は明らかに誤りであり自らの杜撰な審査を自白するものであること

以上の被告国の主張は、以下に述べるとおり、明らかに誤りであり、イレッサの承認審査における自らの杜撰な審査を自白するものにほかならない。

まず、第1に、上記被告国の主張は、新医薬品の安全性評価において、治験における副作用情報を中心にとらえ、治験外の副作用情報を「参考情報」として優劣を付けるといった評価方法が承認当時及び現在の医学的、薬学的知見であるという立場を前提としているが、そもそも、そのような被告国の主張の前提が根本的に誤っている。

すなわち、既に詳しく述べたとおり、イレッサ承認当時の新医薬品の安全性評価の方法論としては、治験において得られた安全性情報と、治験では得ることができない治験外からの安全性情報の双方について、それぞれを重要な情報として総合的に考慮して安全性評価を行うという方法論が、当時の安全性評価方法に関する知見としては正しいものであり、被告国の主張は失当というほかない。

次に、被告国は、上記のとおり誤った安全性評価の方法論を前提として、治験で現れた副作用情報が従来の抗がん剤における副作用と格段異なることことがなければ、治験外の副作用情報を子細に検討する必要がない等と主張するが、そのような被

告国の主張は、医薬品の安全性評価において、治験外も含めあらゆる副作用情報を収集しようとした薬事法やGCPの趣旨に明らかに反し、「有効性は確実に、危険性は鋭敏に」という医薬品評価の根本原則にも反するものである。特に、本件で問題となっている副作用は、間質性肺炎という重篤かつ致命的な副作用であり、このような重大な副作用については、治験での副作用情報だけでなく、治験外の副作用報告についても子細に検討して評価しなければならないことは言うまでもない。

更に、被告国は、臨床試験や治療にあたる医師が、症状名や状態名でしか診断しなかった場合、それ以上に当該副作用名による診断ができなかったと考えるべきである等と主張しているが、このような主張は、全く言語道断であり、自ら安全性審査を放棄したに等しい主張である。

前述したとおり、実際に、本件で症状名、状態名で副作用報告がなされた症例の中には、臨床経過の中に「間質性肺炎」ないしそれと同義の疾患名（「間質性肺浸潤」「肺臓炎」等）が記載されており、その記載だけでも容易に間質性肺炎発症例であると判別できるものが相当数存在しており、被告側証人も副作用報告の記載だけで間質性肺炎発症例であると認めざるを得なかった症例も存在するのである。したがって、その点だけをとっても、「当該副作用名による診断ができなかったと考えるべき」との上記被告国の主張が誤りであることは明白である。

また、被告国は、イレッサで見られた間質性肺炎が従来のがん剤とは異なるものとは認められなかったもので、それ以上に有害事象や副作用情報を子細に検討する必要があったとはいえないとも主張しているが、イレッサで見られた間質性肺炎は、被告国が把握していた10例だけを見ても、極めて重篤かつ致命的であり、少なくとも間質性肺炎を初版の添付文書の警告欄に記載していた従来他の抗がん剤（例えばイリノテカン、ゲムシタビン、アムルピシン等）と同等ないしそれ以上に重篤であることは明らかであるから、イレッサの間質性肺炎の副作用について、添付文書の警告欄にも記載せずに他の副作用情報や有害事象を検討する必要がなかったとする被告国の主張は明らかに失当である。

以上より、有害事象例や副作用報告例を子細に検討する必要がなかったとして、間質性肺炎発症例の見落としを正当化しよ

うとする被告国の主張は、全く言語道断であり、自らの杜撰な審査を自白するに等しい主張と言うべきである。

b 原告が指摘した副作用症例について

次に、被告国は、西被告国第18準備書面＝東被告国第16準備書面の中で、仮に他の副作用情報を子細に検討していたとしても、有用性の判断を左右するような知見は得られなかったとして、副作用報告等に関する準備書面添付一覧表「間質性肺炎・急性肺障害を発症したと考えられる副作用症例」の39症例のうち、5例（丙B3の6、丙B3の10、丙B3の54、丙B3の140、丙B3の190）のみを個別に取り上げて検討を加え、死亡とイレッサとの関連は認められないなどと主張している（同準備書面p311～318。なお、丙B3の10については、被告国は、間質性肺炎発症例であることのみを争う趣旨のようであるが、この点については既にイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例であることについて述べているので、ここでは繰り返さない。）。

しかしながら、まず第1に、被告国が個別に取り上げた上記5例の中には、濱意見書（1）で取り上げた典型的にイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例であると考えられる前記10症例のうち、8例（丙B3の63、丙B3の67、丙B3の79、丙B3の115、丙B3の132、丙B3の152、丙B3の164、丙B3の172）については含まれていない。結局、被告国は、これら8例については、イレッサによる間質性肺炎発症例であることについて、個別具体的な反論は全くできなかったということになる。このように被告国が多くの間質性肺炎発症例を見落としていたことは、もはや否定し得べくもない事実なのである。

また、被告国は、上記5例のうち、丙B3の10の症例を除く4例について、イレッサと死亡との関連性を否定しようとしているが、このうち、丙B3の54及び丙B3の140については、前記濱意見書（1）で取り上げた典型的なイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例と考えられる10症例について検討したとおり、いずれもイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡例であることが明らかな症例である。また、これら4例は、いずれも治験担当医師がイレッサと死亡との関連が否定できないとして副作用死亡例として報告している症例であるから、被告国がこれらの症例についてイレッサと死亡との関連性を否定しようとしても、それは独自の見解であるか若しくは単に別の死

因の可能性を指摘するにとどまるものであり、これら4例についてイレッサによる副作用死亡例であることを否定することはできないと言ふべきである。

以上より、この点の被告国の反論も失当である。

ウ 副作用報告で見られたイレッサによる間質性肺炎の評価

(ア) 上記ア、イで述べたイレッサによる間質性肺炎の副作用は、副作用報告等に関する準備書面で述べたとおり、そのほとんどが「死亡」又は「死亡のおそれ」があるものとして報告された症例であり、イレッサによる間質性肺炎の副作用が、いかに重篤かつ致死的なものであったかは明らかである。

副作用報告等に関する準備書面添付一覧表「間質性肺炎・急性肺障害を発症したと考えられる副作用症例」の39症例のうち、国内臨床試験の2例（No.1及び2）を除く37症例について、以下の各項目毎に死亡症例数、死亡例の割合を示すと以下のとおりである。

	死亡例／症例数	死亡例の割合
全37症例	24／37	64.9%
被告国が認めた7症例	4／7	57.1%
上記7症例のうちの日本人症例	1／2	50.0%
上記一覧表の◎の症例	16／26	61.5%
濱意見書で取り上げた10症例	5／10	50.0%

被告らは、臨床試験で見られた国内3症例がいずれも回復例であったとして、イレッサによる間質性肺炎がさほど重大なものではなかったかのように主張するが、既に述べたとおり、国内3症例についても一つ間違えば十分に死に至る可能性が認められる重篤な症例であり、うち1例はイレッサ投与と死亡との関連を完全には否定できない症例であったことに加え、上記副作用報告において相当数の間質性肺炎発症例が見られ、そのうち相当高い割合（50～60%）で死亡例が存在するなどイレッサによる間質性肺炎が極めて重篤かつ致死的な副作用であることは明らかであった。

このように、被告らは、イレッサによる間質性肺炎を評価するにあたっては、国内臨床試験の結果だけでなく、上記副作用報告に見られた間質性肺炎発症例についても合わせて判断する必要があったのであり、これらイレッサによる間質性肺炎の副作用を全体として

見れば、イレッサによる間質性肺炎が極めて重篤かつ致死的な副作用であったことは容易に判明していたと言ふべきである。

(イ) また、被告らは、EAPの副作用報告を考慮するとなれば、EAPの登録患者数（被告会社によると平成14年7月までで1万5243例、西丙K1の4＝東丙E1の4 p 3参照）から考えられる間質性肺炎の発症頻度は低い数字となり、むしろイレッサの間質性肺炎について過小評価することになりかねない旨主張するようである。

しかしながら、EAPの副作用報告数は、その登録患者数に比較して明らかに報告率が少ない（臨床試験における副作用報告率と比較すると7分の1程度に過ぎない）のであり、EAPにおいては、そもそも本来副作用として報告されるべきであるのに報告されていない症例（暗数）が相当多数あることが推定される（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書 p 90～92）。したがって、そのようなEAPにおける副作用報告については、形式的に報告された副作用症例数をもって発症頻度が低いとの議論をすることは全く適切でない。

そして、日本人のEAP症例に限ってみれば、使用患者数296例（西甲O8＝東甲K53，西甲O58＝東甲K55）に対して、2例の間質性肺炎発症例（乙B13の1，乙B14の1）が報告されており、うち1例が死亡例（乙B4の1）である。そうすると、それ自体の頻度としても、0.67%の間質性肺炎発症率と0.33%の死亡率ということになり、決して無視できない頻度となる。これに上記のとおり相当の暗数が存在することを考慮すれば、EAPにおける間質性肺炎発症例は、その発症頻度においても十分に注意すべきものであったと言ふべきである。

(ウ) 以上のとおり、本件では、イレッサ承認前に、多数の間質性肺炎の副作用症例が報告されていた。その中には数多くの副作用死亡例も含まれており、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致死なものであることは明らかであった。

にもかかわらず、被告国が把握した間質性肺炎発症例は、前記アの7症例のみであり、その他の副作用症例は、すべて「症例の集積を待って検討」として、イレッサの安全性評価にあたって考慮しなかったのである。

このような被告国の対応について、福島証人は、「言語同断」であり、「こんなことは、今までの薬害の歴史の中では本当にあったのか」というほど「信じ難い」ことであり、「医師として許し難い」ことであると非常に厳しい表現で明確に証言しており（西福島証人主尋問

調書＝東甲L95 p15～16), イレッサの安全性審査がいかにか杜撰なものであったかはもはや明白である。

(4) イレッサによる間質性肺炎の評価のまとめ

ア 極めて重篤かつ致死的である

イレッサの臨床試験で認められた間質性肺炎の副作用発症例である国内3症例は、それ自体極めて重篤かつ致死的な症例であったことに加え、それ以外にも承認前に多数の間質性肺炎の副作用発症例（その中で被告国が把握した症例は7例のみ）が報告されており、その中には間質性肺炎による副作用死亡例も多数かつ相当高い割合（50～60%の割合）で存在していた。

このように、臨床試験及び副作用報告で見られたイレッサによる間質性肺炎は、極めて重篤かつ致死的なものであることは明らかであった。

イ 発症頻度も高頻度（十分に注意すべき頻度）である

(ア) 国内臨床試験における発症頻度

イレッサによる間質性肺炎の日本人における発症頻度は、少なくとも国内臨床試験において2.3%（3/133）と明確に判明していた。

そして、この2.3%という頻度は、西甲F53＝東甲G101（副作用情報の活用と再評価）p111において、「0.3%の副作用（これはそれほど珍しい副作用ではない）」と述べられていることから分かる通り、一般の医薬品の副作用の発症頻度としても高頻度というべきものである上、福島証人が、「それは恐ろしい数字と、一言で言えば、そういうふうには言わざるを得ないですね。つまり、臨床試験で133人のうち3例の間質性肺炎が起きるとするのは、非常に重大な事実でございます。」（西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p13）と証言している通り、間質性肺炎という極めて重篤な副作用の発症頻度としては、「恐ろしい数字」と評価されるべきものであった。

また、後述する通り、この2.3%という頻度は、わずか133名という母集団での割合であることを考慮すると、真の副作用発生率は更に高頻度となる可能性があり、その意味でも極めて重大視すべき数値であった。

(イ) 日本人EAP患者における発症頻度

更に、日本人のEAP患者における頻度についても、前記のとお

り、発症率0.67% (2/296), うち死亡率0.33% (1/296) とのデータが出ており (しかも, 前述のとおり, EAPの副作用報告率は臨床試験の副作用報告率の7分の1程度に過ぎず, 相当の暗数が存在することが推定されるから, EAPにおける発症頻度の数値は実際よりも相当低いものと見なければならぬ), これについても十分注意すべきデータであった。

(ウ) 上記発症頻度についての統計学的考察

上記間質性肺炎の発症頻度に関するデータが極めて高頻度かつ十分に注意すべき頻度であったことは, 以下に述べるとおり, 統計学的な考察からも裏付けられる。

すなわち, ある副作用の発症頻度を判定する場合において, 母数となるべき症例数が少ないときには, そこで得られた副作用の発生率は, (神のみぞ知る) 真実の発生率と乖離する幅が大きくなる。すなわち, 同じ1%の発生率でも, 100例中1例の場合と10万例中1000例の場合とでは, 自ずと1%という数値の信頼性が異なるのである。例えば, 症例数が500例の場合では, 500例中5例(1%)の発生率における95%信頼区間(95%の確率で信頼できる発生率の幅)は, 0.325~2.32%と相当な幅があることに注意する必要がある(西甲F53=東甲G101 p113~114)。

このように, ある副作用について, 比較的少ない症例数における発症頻度を評価する場合には, その真実の発症頻度には相当の幅があり, 実際には, その幅の上限値が真実の発症頻度である可能性もあることを念頭において, 安全性審査を行うことが求められるのである(西平山証人反対尋問調書=東甲L198 p81)。

そこで, イレッサにおける間質性肺炎の副作用について, 上記データに基づいて95%信頼区間の上限を計算すると, 国内臨床試験における間質性肺炎発症率(3/133)は上限値が6.45%となる(西甲P105=東甲L196)。また, 同様に死亡率の点を日本のEAP患者における間質性肺炎による副作用死亡率(1/296)で計算すると, 上限値は1.86%となる(西甲P105=東甲L196)。そして, これらの数値は, それぞれ, 市販後のプロスペクティブ調査における間質性肺炎発症率5.8%, 副作用死亡率死亡率2.5%という数値とも近似している。

このように, 上記承認前の発症頻度に関するデータは, 市販後のイレッサによる間質性肺炎の発症率, 死亡率をも十分に予見しうる

データであったと言っているのである（西甲P105＝東甲L196，
西平山証人反対尋問調書＝東甲L198 p84～85）。

6 まとめ

以上述べてきたように、イレッサの臨床試験を検討するにあたっては、まず、イレッサのEGFR阻害というドラッグデザインから予測される肺毒性、イレッサの非臨床試験で得られた毒性所見を前提に慎重かつ厳密に吟味されなければならない。

また、有害事象と治験薬との因果関係については、治験担当医師の判断を鵜呑みにせず、治験全体の結果や他の副作用情報を総合して判断する必要がある。副作用については、臨床試験における副作用報告のみならずEAPなど他の副作用情報も重視して安全性評価を行わなければならない。

これらを前提として、イレッサの安全性を評価すれば、第1に、イレッサの臨床試験において現れた有害事象死亡例は、そのほとんどが副作用に分類されるべきものであり、少なくともこれら有害事象死亡例のデータは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の発生を予測させるに十分なデータであった。

そして、イレッサの国内臨床試験やEAPを含む副作用報告で認められた間質性肺炎の副作用発症例は、いずれも極めて重篤かつ致死的なものであり、その発症率及び死亡率も高頻度（十分に注意すべき頻度）で、これらのデータは市販後のプロスペクティブ調査等に基づく発症率、死亡率をも十分に予見しうるものであった。

以上より、イレッサは、極めて重篤かつ致死的な間質性肺炎の副作用を高頻度で発症させるものとして、その安全性が欠如していたことはイレッサ承認前の段階で既に明らかになっていたと言ふべきである。

第3節 イレッサ承認後の有効性評価

第1 第Ⅲ相試験に見るイレッサの有効性の欠如

1 はじめに

これまで検討してきたとおり、イレッサは市販前においても、本来の抗ガン剤の有効性の指標である延命効果は全く確認されずに、腫瘍縮小効果のみによって有効性が判断されたが、その腫瘍縮小効果においてさえ、決してそれまでの抗ガン剤を越えるものではなく、むしろ、劣っているものでしかなかった。他方、致死的な急性肺傷害・間質性肺炎という毒性を有するものであったことが、ドラッグデザイン、非臨床試験の結果からも予見しえ、また、臨床試験段階における副作用情報からは確定的に認識しえたのであって、旧ガイドラインにおける腫瘍縮小効果を前提とした承認制度においても、イレッサは、その有効性、安全性のバランスを欠き、有用性を認め得ないものであったことは明らかである。

そして、イレッサの市販後に至っては、承認条件を充たすために行われたV1532試験をはじめ、各種第Ⅲ相試験において延命効果を示すことができず、イレッサに有効性がないことがさらに明確になった。

したがって、もはや、イレッサの薬剤としての命脈は尽きており、市場に置かれることは許されないものである。

2 V1532試験について

(1) 試験の概要

V1532試験は、2003年9月から2006年1月に登録され、1レジメンまたは2レジメンの化学療法治療歴を有する進行／転移性(ⅢB期／Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ投与群とドセタキセル投与群を無作為割り付けして、それぞれの生存期間を比較した、市販後第Ⅲ相比較臨床試験である。

この試験は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更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」というイレッサの承認条件を充たすために行われた試験であった(西甲A1＝東甲A2 p4)。

この試験の目的は、イレッサがドセタキセルに比べて生存期間の点で劣っていないこと(非劣性)を証明することにあつたが、イレッサの非劣性を証明することができなかった。

既に述べたとおり、抗ガン剤の第Ⅲ相試験においては延命効果の確認

が最も重要であり、本来、独立した2つの第Ⅲ相試験で延命効果が確認されなければ承認取消となる（西甲H13＝東甲F51 p211，西甲H14＝東甲F52 p87～88，西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p113）。

イレッサについては、本来2つの第Ⅲ相試験が要求されるにもかかわらず、V1532試験1つしか行っていない点をおくとしても、そのただ1つの試験においてすら延命効果を示し得なかったのであるから、当然に承認が取り消されなければならない。

しかも、V1532試験はイレッサの承認条件とされた試験であり、その試験で延命効果を示すことができなかつたのである。先述したとおり、抗がん剤における真のエンドポイントが延命効果であることのみならず、添付文書において承認条件であると記載されているという重みからしても、承認条件をみださず、延命効果を示すことができないイレッサについては、当然に承認取消となるべきものである。

(2) 被告側証人である福岡証人は、V1532試験の結果について、「この試験において・・・非劣性を証明することはできませんでした。しかしながら、ドセタキセルとの優越性の検定におきまして、差はないということでした。」と述べて、あたかもイレッサとドセタキセルの延命効果に差がなかったかのように印象づけようとしている（西福岡証人主尋問調書＝東丙G57 p34）。

しかし、このような証言は、科学的根拠に基づかないことは明白である。すなわち、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」（西甲D19＝東甲H14）では、「ここで、“有意差のないこと”をもって直ちに同等であるとするのは明らかに間違いであり、有意差のないことは統計的に“同等”を保証するものではない。」と記載されている。また、「Japanese Journal of Clinical Oncology 投稿に際しての統計解析結果のレポートに関するガイドライン」（西甲F33＝東甲F54 p8）においては、「医学論文でもっともよく見られる統計学的な基本概念についての誤解は“統計学的有意性（有意差）”についてであるが、それは「統計学的有意差がない」ことを「差がない」つまり同等であると勘違いしていることである。」「『差がないこと』を積極的に示したい場合は『同等性の検定』と呼ばれる手法を用いる必要がある」と記載されている。これは、福岡証人も認めざるを得ないところであった（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p43）。

すなわち、福岡証人は、「有意差がない＝同等」と考えることが誤り

であることを熟知しながら、あえて上記のような証言を行い、裁判所の判断を誤らせようとしていたのである。これは、福岡証人が、イレッサを擁護するためであれば科学的妥当性すら無視するという姿勢で証言していたことを示すものである。

(3) さらに、被告側証人である光富証人は、「非劣性が証明されないということは、劣っていないことが証明されなかったということですが、逆に劣っていることが証明されたというわけでもありません。」

「あの試験の結果からいえることは何もないわけです。」と証言する（西光富証人主尋問調書＝東乙L23 p76）。

しかし、かかる証言も、科学的妥当性を欠くものであることは明白である。

たしかに、V1532試験によって、イレッサがドセタキセルに劣ることが証明されたわけではない。しかし、すでに繰り返し述べているように、医薬品はその有効性が科学的に証明されない限り、無効として扱われなければならない（西甲F17＝東甲F33）。つまり、V1532試験において延命効果の証明に失敗したことによって、イレッサは無効として扱われなければならないことが明確に示されたのであって、「あの試験の結果からいえることは何もない」というのは全くの詭弁である。

なお、同証人は、「仮に、この試験において、ドセタキセルに対する非劣性が証明されたとしたら、イレッサは医薬品としての有効性も証明されたというふうにおっしゃるんじゃないですか。」との質問に対して、

「それはもちろん、その場合は証明されたと思います。」と証言し（西光富証人反対尋問調書＝東乙L24 p43）、他方、「劣性が証明されない限り、この試験からは何もいえないと、こういうことになるわけですか。」との質問に対して「そうですね。だから研究としては、結論が出ないという研究になります。」と証言した（西光富証人反対尋問調書＝東乙L24 p42）。

これは、V1532試験で非劣性の証明に成功すれば有効性の根拠となるが、失敗しても有効性は否定されないという、被告会社にとってはきわめて都合のよい考え方である。しかし、このような考え方に立てば、市販後第Ⅲ相試験でどのような結果が出ようともイレッサの有効性は否定されないことになってしまうのであり、市販後第Ⅲ相試験で延命効果が確認されなければ承認取消となるという確立した考え方（西甲H13＝東甲F51 p211、西甲H14＝東甲F52 p87～88、西乙E20＝東西條証人反対尋問調書 p113）と明らかに矛盾する。

以上からすれば、光富証人の証言態度も、有効性評価についての科学的原則を無視したきわめて偏ったものというほかない。

これらの証言からいえることは、光富証人は、ドセタキセルに対して非劣性が証明されればそれはイレッサの有効性が証明されたことを意味し、逆に無治療に対して勝つかどうかを見ない限り、イレッサの有効性を否定することはできないという旨の考え方を有しているということである。

しかし、このような考え方はまさに「いいとこ取り」というべきご都合主義的な考え方である。このような光富の考え方は、「有効という証拠がない限り、それは常に無効だと思っておくべきである。」（西甲F 17＝東甲F 33）という“有効性は確実に”との原則を踏みにじるものである。

(4) また、光富証人は、主尋問において、同試験において非劣性が示されなかった理由について、投薬のクロスオーバーが多かった旨証言した。

しかし、C o x 回帰モデルによるV 1 5 3 2 試験の解析結果について、西甲C 6＝東甲E 1 0－7：5枚目のスライドでは、0以上はドセタキセル群が有効で、0以下はゲフィチニブ群が有効との解析がなされているところ、治療効果の95%信頼区間の下限が、10か月程度までは0を上回っている。

つまり、この分析結果からは、10か月程度まではドセタキセル群が有効であることが示されている。

また、有意差はないが、イレッサ群の治療効果がよくなる傾向を示してくるのは、20か月以降であり、したがって、後治療（イレッサ群においてはイレッサ以外の治療）が進むにつれてイレッサ群の成績がよくなるのであった。

したがって、後治療の影響（クロスオーバー）がイレッサに不利に働いたとは言えない。このことは、光富証人も反対尋問において認めざるを得なかった（西光富証人反対尋問調書＝東乙L 24 p 52）。

なお、V 1 5 3 2 試験における後治療の影響については、その後発表された追加解析結果（西甲C 9＝東甲D 1 1）において、

① ドセタキセル群で後治療としてイレッサが用いられたグループと、イレッサ群で後治療としてドセタキセルが用いられたグループを比較した結果、両群ほぼ同様の傾向で推移しているが、後半（22か月以降）では、イレッサからドセタキセルに切り替えられた群の方が優れ

る傾向にあること（スライド21）

- ② 後治療が行われなかった患者の全生存期間のサブグループ解析で、一貫してドセタキセルの方が優れる傾向が認められ、生存期間中央値でゲフィチニブ群4.1か月に対しドセタキセル群8.7か月、1年生存率でゲフィチニブ群が12.2%に対しドセタキセル群が27.0%と、いずれもドセタキセル群が大きく上回っていること（スライド22）
- ③ 後治療として他の化学療法（ドセタキセル及びイレッサ以外）が行われたサブグループの解析結果でも、一貫してドセタキセル群の方が優れる傾向が認められ、生存期間中央値は11.5か月対17か月、1年生存率は47.5%対61%で、いずれもドセタキセル群が上回っていること（スライド24）

などが示され、『後治療の影響によってドセタキセルに有利な結果が出た』などとは言えないことがより明確となっている（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p42）。

- (5) ア 東日本訴訟で被告側の証人となった西條長宏証人は、「癌治療における国際化」という論文（西甲H13＝東甲F51）において「薬剤の承認後、薬の survival benefit の確認のため、independent な phase III study を二つ要求される。これで survival benefit がなければ承認取消しとなる」と述べている。さらには、西條証人は、「臨床試験の早い段階でサロゲート・マーカーをもって有効性が示唆されても、最終的には第Ⅲ相試験で延命効果が証明されなければ臨床応用されないことは言うまでもない。」（西甲H14＝東甲F52）とさえ述べている。

その上、西條証人は、「イレッサの場合も、この第Ⅲ相試験によって延命効果を示すことが必要であって、それができなければ承認が取り消されるべきだということになりますね。」との質問に対して「そうですね。」と証言している（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p113）。

そして、被告側の証人である西條証人でさえ、イレッサの有用性は「統計学的には証明されていない」とまで証言せざるを得なかったのである（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p129～130）。

- イ 更に、西條証人は、V1532試験の結果を受けて「V-15-32試験の結果より分子標的治療薬と殺細胞性抗悪性腫瘍薬の

効果の差を考察する」という論文も発表している（西甲E 6 2＝東甲G 6 2）。

西條証人は、この論文で、標的分子にかかる患者選択をしない全体の患者群で見た場合、分子標的薬の効果は殺細胞性抗がん剤に劣る可能性があることを論じたうえで、V 1 5 3 2 試験の失敗について、

「このような背景をもとにV 1 5 3 2 試験の結果をふり返ると、全体としてみた場合に、多数の患者に多少なりとも効果を示すドセタキセル水和物の抗腫瘍効果は、特定の少数集団にのみ大きな効果を示すと思われるゲフィチニブよりも上回ると示唆され、特に標的をもたない患者に対する抗腫瘍効果の差は著しいと考えられる。」

と論じ、

「今後のゲフィチニブの臨床試験では患者選択は必須と思われる。」と結論付けている。

現在、日本におけるイレッサの適応は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であり、患者選択による適応限定はなされていない。西條証人の論述を前提とすれば、もはやイレッサには日本人の適応患者全体に対する有効性はないと結論付けるべきということとなる。

ウ なお、坪井証人もまた、その反対尋問において、上記西條論文の論述内容を全く否定し得ず、イレッサの臨床試験のデザインとしても適応を絞り込んでその効果を確認する方向に行っていることを認めた（以上、西丙E 4 9 の 1＝東坪井証人反対尋問調書 p 9 7～1 0 5）。

(6) まとめ

V 1 5 3 2 試験において、延命効果が示されなかった以上、イレッサには有用性がないことは明らかである（西甲D 3 5＝東甲H 1 9 p 8 5）。よって、承認条件として行われた試験において有効性及び有用性が証明できなかったのであるから、この一事をもってしても、イレッサは承認取消しとなるべきものである。

3 INTACT試験について

(1) 試験の概要

INTACT 1は、イレッサの延命効果を検証するため、化学療法歴

のない進行非小細胞肺癌（NSCLC）の患者1093名を、既存化学療法剤であるシスプラチン、ゲムシタビンとイレッサ併用群と、シスプラチン、ゲムシタビンとプラセボ併用群に分けて行った第Ⅲ相の無作為二重盲検化比較試験である。

INTACT2は、INTACT1と同デザインの試験であり、化学療法歴のない進行非小細胞肺癌の患者1037名を、既存化学療法剤であるカルボプラチン、パクリタキセルとイレッサ併用群と、カルボプラチン、パクリタキセルとプラセボ併用群に分け比較したものである。

(2) INTACT試験は、イレッサの大規模第Ⅲ相臨床試験で、世界で初めて結果が公表された試験であり、イレッサの承認直後である2002年8月にその結果が公表された。

この試験において、イレッサは延命効果を証明できず、生存期間中央値、一年生存率、病勢進行までの中央値のいずれを取っても、イレッサ投与群は、プラセボ投与群に比して生存期間を延長する効果がなかったことが判明したのである。

のみならず、イレッサ投与群は、プラセボ投与群と比較して寿命短縮の傾向さえ見られたのである（西濱証人主尋問調書＝東甲L102p67～68、西甲E25＝東甲G31p63頁表5-1）。

西甲E25＝東甲G31p64図5-1は、公表論文などからINTACT試験での有害事象等をグラフにしたものがあるが、このグラフから、イレッサ群はプラセボ群に対して有害事象死亡率が高く、また、有害事象によるイレッサ中止の割合は、有意な用量依存関係が認められることが分かる。これは、プラセボ群に比較してイレッサ群の方が寿命を縮める傾向にあることを裏付ける結果であり、イレッサの安全性には問題があることが示されたと言える。

このように、INTACT試験においては、イレッサの延命効果は証明されず、かえって危険性に問題があることが示されたと言い得る結果が判明したのである。

なお、被告側証人らはINTACT試験はイレッサの上乗せ効果を見た試験であるから、これで有効性が否定されたからといって、イレッサ単剤での有効性が否定されるものではないとの証言をしている。

しかし、イレッサそのものの延命効果がないことが、上乗せによって延命効果が示されなかった原因である可能性は否定できない。そして、既存抗がん剤との相互作用によってイレッサ群の延命効果に影響が生じたという根拠は明らかとなっていないこと、及び上記のとおりイレッサ

群に寿命短縮傾向があったことを考えると、INTACT試験は、たとえ上乘せ試験であることを考慮しても、イレッサそのものの延命効果に重大な疑問を生じさせるものであったといえる。のみならず、その後に行われたイレッサ単剤での第Ⅲ相試験でイレッサが延命効果の証明に失敗を重ねていることを考え合わせれば、INTACT試験は、イレッサそのものの延命効果を否定する重要な資料の一つというべきである。

4 ISEL試験について

(1) 試験結果について

ISEL試験は、局所進行あるいは転移した非小細胞肺癌に対する2次・3次治療としてのゲフィチニブ（イレッサ）の生存に対する効力について評価することを目的として1692もの症例で行なわれた大規模な第Ⅲ相臨床試験であった。ISEL試験はプラセボ対照の試験であり、症例数も相当数に上ることから、イレッサの有効性について、信頼性の高い臨床試験である。

そして、ISEL試験において、イレッサは、延命効果を示すことができなかった。ISEL試験のように症例数がかかなり多い試験においては、統計学的な検出力が高まり（西光富証人主尋問調書＝東乙L23p78）、有意差が検出されやすい上、対照がプラセボであったにもかかわらず、なおイレッサは延命効果を示すことはできなかったのである。

このように、イレッサは、もともと信頼性が高く、しかも、有意差が出やすい試験において、統計学的に延命効果を示すことができなかったということを確認しなければならない。

(2) サブグループ解析について

ア 被告会社は、ISEL試験においては、東洋人のサブグループ解析において統計的に有意な生存期間の延長がみられるなどとして、その有効性が否定されるものではないと主張する。

しかし、このような主張に科学的合理性はない。ISEL試験のサブグループ解析は、日本人におけるイレッサの有効性を証明するものではなく、その結果を前提としても、やはりイレッサは無効なものとされなければならない。

イ まず、ISEL試験を受けた「東洋人」の中には、日本人は1人も入っていない。日本人がその対象に入っておらず、後述するようにブリッジング試験も行なわれていないイレッサにおいては、日本人の含まれない『東洋人』のサブグループ解析について統計的に有意な生

存期間の延長が見られたとしても、それは、イレッサの有効性評価について何ら積極的意味を有するものではない。

ウ そして、そもそも「サブグループ解析」なるものは、仮説としての意義しか持ち得ず、上述したとおり厳密な有効性を要求する薬剤の有効性の証拠には到底なり得ない。このことは、多くの文献で指摘されているところである。

すなわち、「学会・論文発表のための統計学」（西甲P14＝東甲F9p100）では、「ICHの統計のガイドラインでは、サブグループ解析については層別した効果の測定、あるいは交互作用解析に重点を置き、サブグループごとの検定結果は、参考程度に考えるべきであるとされています。」と記載されている。

『臨床試験のための統計的原則』について」（西甲P15＝東甲H3p29）でも、「部分集団的解析・・・は探索的であるため、探索的であることを明確に確認しておくべきである。」「探索的解析である場合、これらの解析結果は慎重に解釈すべきである。試験治療の有効性（若しくは有効性のないこと）、又は安全性に関する結論は、どのようなものであっても、探索的な部分集団的解析のみに基づいては受け入れ難い。」とされている。

「Japanese Journal of Clinical Oncology 投稿に際しての統計解析結果のレポートに関するガイドライン」（西甲F33＝東甲F54p9以下）においても、「予め設定された仮説と解析計画に従って行われた解析のみが“確定的データ解析”とみなされるが、そのみが結論的な結果を与えることができる。」「多くの研究者はこれら2つの主要なタイプの解析（または研究）の違いを誤解または混同している。検定で同じように“有意”な（ $P < 0.05$ ）結果が得られても、それが解析（データ収集）の前に立てられた主要な仮説の検定の場合と、事後的に（ad hoc に）行われたサブグループ解析における副次的な仮説の検定の場合とは全く違った意味合いを持つ。データ解析の中で得られたサブグループに対する解析の結果は、他の別の研究で確認（confirm）されるまでは常に注意して扱われなければならない。」「結論が出た』かのように扱ってはならない。」と記載されている。

これらのことは、被告側証人である福岡証人も認めざるを得なかったことであり、また、西條証人も、イレッサについて東洋人に対する延命効果が証明されたわけではない旨認めている（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p117）。

エ なお、被告会社は、東洋人というグループを含む人種によるサブグ

グループ解析が、試験実施計画の当初から予定されていたと主張する。

しかし、たとえ当初から予定されていたとしても、上記のとおりサブグループ解析の結果によって有効性を証明することはできないし、そもそも、以下のとおり、東洋人というサブグループ解析は当初から計画されたものではなく明らかに後付の解析であった。

西C1＝東甲C5 p1～p6は、「試験計画書」の統計解析部分 (Statistical Analysis Section of Protocol) であり、p3冒頭に「プロトコル作成日に関する資料」と記載され、同頁では、2003年4月23日に被告会社の臨床試験チームリーダーの Marianne Curdno (マリアンヌ・カードナー) が、同p4及びp5では、4月29日に Nick Thatcher (ニコラス・サッチャー、治験責任医師である) が試験計画を確認したことが示されている。

この試験計画では、解析のファクターについて以下のように記載されている (同p1)。「比較治療群について、以下のファクターを考慮に入れた長期的統計解析を行った。すなわち、性別 (男 vs 女)、喫煙 (喫煙歴なし vs 喫煙者または喫煙歴あり)、前化学療法 of 失敗理由 (化学療法に抵抗性を示したかそうでないか)、化学療法の回数 (1回 vs 2回)、Performance Status (0,1vs2,3) である」。

つまり、ここでは「人種」は記載されていない。

ところが、この試験計画書はその後改定され、2004年12月9日には、統計解析計画書の補遺が作成された (「サブグループ解析の計画日に関する資料 (統計解析計画書)」西甲C1＝東甲C5 p6)。このp7では統計解析書の補遺が作成されたことを受けて、統計解析用ソフト「SAS」がE-mailで送付されたことが示されており、p8は最終改定された統計解析用ソフト「SAS」の中身である。

これをみると、解析対象のサブグループ8として、「Oriental」、すなわち「東洋人」が加えられており、東洋人は、2004年12月9日にサブグループとして追加されたものと推測できる (2004年12月9日以前に「東洋人」をサブグループに加えていたと主張するのであれば、被告会社はその根拠となる試験実施計画書を提出すべきである)。

ちなみにISEL試験において、最初の患者が登録されたのは、2003年7月15日、最後の患者登録は2004年8月2日、最終データ入力は2004年10月29日であって、いずれも2004年12月以前である。

そして、ISELの延命効果なしとの初回解析結果が公表されたの

は、2004年12月17日である（FDAは同日、この結果を受けた声明を公表している。西甲J3＝東甲I1）。

要するに、東洋人がサブグループとして加えられたのは、最終データ入力から約2月後、初回解析結果公表のわずか8日前なのである。

すなわち、全体としての延命効果の証明に失敗したことを知った被告会社が、少しでもよい材料を求めて様々なサブグループによる解析を行った結果、「Oriental」でたまたま有意差が検出されたこと分かったことから、急遽発表前に補遺を追加したことが明らかであり、まさに探索的な後付解析であることを示すものといえる。

オ さらに、このサブグループ解析においては、各試験群の背景因子に重要な差異があることが指摘される。

すなわち、まず、一般に、非喫煙者は喫煙者に比較して生存期間が長くなるのが通常であるところ、ISEL試験サブグループにおいて、東洋人非喫煙者と喫煙者とのプラセボ群同士で生存期間中央値を比較すると、プラセボ群の東洋人非喫煙者の生存期間中央値は4.5か月であるのに対し、同じく喫煙者のそれは6.3か月と非喫煙者の方が喫煙者よりも著しく短くなっている（西丙K4の5＝東丙E4の5 p 17上のスライド、西丙K3の9＝東丙E3の9・2枚目のTable 1、西濱証人主尋問調書＝東L102 p 69, 70）。

また、「診断からランダム化までの期間」という予後に強く関係する背景因子が、プラセボ群よりもゲフィチニブ群の方が長かったのである。診断からランダム化までの期間が長いということは、自然の経過が長いということの意味している可能性があり、長期に生存する傾向がある。したがって、ゲフィチニブ群に生存期間延長に有利となる偏りが存在したといえる（西丙K4の6＝東丙E4の6別添資料12-2「東洋人及び非喫煙者の患者背景に関する資料」、西甲E25＝東甲G31 p 66、西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p 70, 71）。

以上のように、重要な背景因子の偏りを調整しないデータでは、東洋人に対する効力の可能性について語ることは許されるべきではない。

カ 以上のとおりであり、いかなる観点から見ても、東洋人のサブグループ解析を根拠にイレッサの有効性を論じることなど全く非科学的であることは明白である。

5 SWOG0023試験について

(1) SWOG0023試験は、未治療の患者に対して、シスプラチン

及びエトポシド並びに放射線の同時併用療法を実施し、ドセタキセルで地固め療法を実施した後、ゲフィチニブもしくは、プラセボを使用し、寿命延長効果を確認するために行なわれたプラセボ対照ランダム化第Ⅲ相臨床試験であり、2001年7月に登録が開始された試験である。

同試験においても、イレッサは、統計学的に延命効果を示すことができなかつたのみならず、統計学的にもイレッサ群が有意差 ($p = 0.013$) をもって短命であったという試験結果だったのである。

すなわち、同試験においては、ゲフィチニブ群 (118人) の生存期間中央値は、23か月であるのに対し、プラセボ群 (125人) の生存期間中央値は35か月であり、ゲフィチニブ群はプラセボ群よりも12か月も短命だった (西甲E49＝東甲G51)。

つまり、イレッサは、標準薬との比較ではなく、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に生存期間中央値が12か月間も短くなったということであり、イレッサには、延命効果があるどころか、寿命短縮効果があるということが統計学上証明されたのである。これは、イレッサの害作用の強さを明確に示す結果ということができる。被告側の西條証人でさえ、少なくとも放射線化学療法対照症例については、イレッサの生存に対する否定的な影響を示したものである可能性が十分にある旨証言している (西乙E20＝東西條証人反対尋問調書 p 120)。

(2) しかるに、被告会社は、同試験は途中で中止されており、実験結果は出ていないなどと主張する。

しかし、同試験は、上述したように、ゲフィチニブ群の生存期間中央値が、プラセボ群の生存期間中央値よりも劣るということが明確になったからこそ、試験が早期に中断されたものである。

そして、アメリカでは、このSWOG0023試験の結果と上記ISEL試験の結果とを受けて新規患者へのゲフィチニブの投与を禁止する措置を講じたのである (西甲E49＝東甲G51, 西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p 71以下)。

その後、2007年に発表された追加解析結果 (西甲E49＝東甲G51) でも、上記のとおりイレッサ群118人、プラセボ群125人という相当規模での解析が行われ、イレッサ群が著しく生存期間を短縮させたというきわめて明確な結果が出ているのであって、試験は途中で中止されており実験結果は出ていない、などという主張は苦し紛れの言い訳というほかない。

(3) また、被告らは、同試験での投与方法は我が国の医療現場で広く行なわれている標準的なイレッサの投与方法ではないという反論をする。

しかし、SWOG 0023 試験で示された明確な害作用が、非放射線化学療法併用例では現れるおそれがないという科学的根拠は示されていない。そうである以上、非併用例でも害作用が現れる危険性があることを考慮して安全性を評価する必要があることは当然である。

また、放射線化学療法後にイレッサを投与するような症例は決して少なくない。西被害者稲垣丈夫も、放射線化学療法後に必ずしも癌が増殖したわけでもないのに、イレッサが投与されている。

上記のとおり、アメリカにおいてはSWOG 0023 試験のデザインのようなイレッサの投与方法だけを禁止したのではなく、新規患者への投与自体を禁止したのであり、このことはイレッサそれ自体の有用性を否定したからに他ならない。

被告らの主張は、1つの臨床試験で失敗した場合には、当該試験デザインによる投与が否定されるだけであり、他の投与方法の有効性は「否定されていない。」という論理であるが（前述のV 1 5 3 2 試験についての光富証人の供述も同様）、こうした考え方は、「有効性は確実に」「危険性は鋭敏に」の原則を無視して根本的に誤っていることは何度も述べてきたとおりである。

6 INTEREST 試験について

(1) INTEREST 試験は、上述のV 1 5 3 2 試験と類似のデザインの試験であり、欧米で行なわれた試験である。

(2) 被告会社は、INTEREST 試験において、ドセタキセルに対する非劣性が証明されたとしてイレッサの有効性の根拠として主張するようである。

しかし、承認条件は、「国内で」臨床試験を実施することを要求している（西甲A 1＝東甲A 2）。INTEREST 試験は欧米で実施されたものであり、被験者に日本人は含まれていない。日本国内で日本人を対象に行なわれ、しかも承認条件とされたV 1 5 3 2 試験において、延命効果を証明できなかった以上、INTEREST 試験がイレッサの有効性を根拠づける根拠となるはずもない。

被告側証人である光富証人でさえ、INTEREST 試験の結果を考慮しても、なお臨床試験のエビデンスには乏しいという評価をせざるを

得ないということを認めている（西光富証人反対尋問調書＝東乙L 2 4 p 3 9）。

そして、西條証人も、INTEREST試験の結果が出た後でも、イレッサについては、「グレードC」（行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない）という評価に変わりはない旨供述している（西乙E 2 0＝東西條証人反対尋問調書 p 1 2 8～1 2 9，西甲F 4 2＝東甲L 1 3 3）。

(3) なお、同試験で対照群に用いられたドセタキセルは75 mg/m²である。これはV 1 5 3 2試験で用いられたドセタキセルよりも25%多い量であったために、毒性も多いと予想される。

また、割付療法使用期間の中央値をみると、イレッサ群は2.4か月、ドセタキセル群は2.8か月であった。したがって、プライマリーエンドポイントである全生存に対する各薬剤の直接的な影響は、せいぜい3か月までのデータに現れていることになる。そこで、3か月までの1か月ごとの累積死亡率を検討すると、特に最初の1か月間の死亡率は、ドセタキセル群の約1.8%に対して、イレッサ群は約3.7%と約2倍にも上り、有意に高かった。3か月目においても、ドセタキセル群の累積死亡率は16.8%であったのに対し、イレッサ群は21.2%と有意に高かった。死亡者数の差も34人に達した。

「INTEREST試験において、ドセタキセルに対する非劣性が証明された」というのは、後療法の影響による見かけの効果である。後療法の影響の比較的少ない初期の3か月で比較すると全生存も無増悪生存も有意にイレッサで劣っていると推定されるのである（西甲E 9 3＝東甲G 1 2 3，西甲E 9 4の4 3＝東甲G 1 2 4の4 3）。

したがって、同試験は、イレッサの有効性を示す根拠とはならない。

(4) この点、被告らは上述したような臨床試験のうち最初の3～4か月を限って全生存を比較する方法は、サブグループ解析の問題点を指摘している原告の主張と矛盾する旨批判する。

しかし、臨床試験のうち最初の3～4か月を限って全生存を比較する方法は、サブグループ解析とは基本的に異なっている。サブグループ解析の結果を探索目的でしか使用できないのは、後付けで種々のグループについての解析を許すと、統計的な多重性（種々の解析を繰り返すことで、偶然に良い結果が出てしまうこと。）により、信頼できる結果が得られないことや、サブグループでは、被験薬群と対照群とで背景因子が統一されないことが多いことなどによっている。

他方、後療法を許し、試験物質と標準薬とのクロスを許すと、後療法による影響で当初の割付と大きく異なり、使用薬剤が逆転してしまう危険がある。

したがって、そもそも、生存への影響を試験しようとしている物質（ゲフィチニブ）と比較対照とした薬剤が、後でクロスするようなことは本来、試験デザインとしては許されないのである。倫理上の観点からこれを許さざるを得ないとしても、本来の試験目的との関係からすれば、比較する同士をクロスさせるのは、結果を不明にしてしまう。

よって、後療法によるクロスオーバーのない期間で比較する方が、試験物質の対照標準薬剤に対する効果を見ることができると考えられる。

このように、背景因子の問題や統計学上の多重性の問題などとの関連で見た時は、こうした後療法のない時期での全生存の解析は、探索目的以外では使用し得ないいわゆる「サブグループ解析」とはまったく異質であり、むしろ後療法としてクロスした時期を含めた解析よりも、薬剤の効果を見ることができるといえる。

7 IPASS試験について

(1) IPASS試験は、臨床背景因子により選択されたアジアの進行非小細胞肺癌患者を対象に、ファーストライン治療としてのイレッサの有効性等をカルボプラチン／パクリタキセル併用化学療法と比較した試験で、主要評価項目は無増悪生存期間であった。

(2) 同試験において、イレッサはカルボプラチン／パクリタキセル併用化学療法に対して、無増悪生存期間において優越性を証明したとされる。

しかし、同試験の主要評価項目である無増悪生存期間は、既に述べたとおり、全生存期間の代替指標、サロゲートエンドポイントに過ぎず、それ自体、有効性の指標としての位置づけは相当に低いものでしかない。そして、同試験においては、対象患者が1200例を越えており（西甲C11＝東甲D12）、全生存期間についての統計学的な解析も十分可能で、これを主要評価項目とすることが可能であったと考えられるにもかかわらず、敢えて、全生存期間を副次的な評価項目とするデザインがされている。このようなデザインを敢えて採用したのは、穿ってみれば全生存期間ではイレッサの優越性を証明できないと考えたからではないかとも推測されるところである。

そして、事実、中間解析の結果では、サロゲートエンドポイントに過

ぎない無増悪生存期間では非劣性を示したとされながらも、真のエンドポイントである全生存期間では、解析途中であるとはいえ、両群で「同様の傾向」、つまり、ほとんど差が見られないとされているのである（西甲C11＝東甲D12）。

したがって、こうしたサロゲートエンドポイントに過ぎない無増悪生存期間の結果をもって、イレッサに有効性が認められたなどと主張することは決して許されないことである。

(3) そして、同試験について最も重要なエンドポイントである全生存について、この度検討したところ、以下のような結果になった。

各群の割付療法を用いた期間については、イレッサ群の割付療法使用期間の中央値は5.6か月（0.1～22.8か月、平均6.4か月）であり、他方、カルボプラチン／パクリタキセル併用群のそれは4.1か月（0.7～5.8か月、平均3.4か月）であった。すなわち、4か月以降は、カルボプラチン／パクリタキセル併用群の約半数がカルボプラチン／パクリタキセル併用療法を終了し、他の療法に切り替えた可能性がある（死亡例は、当然ながら後療法なしである）。また、イレッサ群でも開始後6か経過には、半数以上がイレッサの使用を終了していた。したがって、各薬剤の直接的な影響はせいぜい4か月までのデータに現われていることになる。

総死亡の累積オッズ比は、4か月まではほぼ2前後であり、5か月目までは有意であるが、5か月を超えると1に近くなり有意でなくなる。4か月目における累積死亡者数は、カルボプラチン／パクリタキセル併用群が49人、イレッサ群が82人と推定された。すなわち、カルボプラチン／パクリタキセル併用群に比してイレッサ群で死亡が33人多いことを示している。この超過死亡33人は、少なくともイレッサによる死亡といえる。カルボプラチン／パクリタキセル併用群でも化学療法死が当然ながら生じているので、イレッサによる死亡は33人よりも多いはずである。

1か月毎に見てみると、イレッサ群の死亡オッズ比は、1か月までが約2.0（有意）、2か月目が約1.6、3か月目が約3.1（有意）である。4か月目、5か月目では、総死亡はイレッサ群とカルボプラチン／パクリタキセル併用群とで有意の差はなく、ほぼ同じであり、5か月を超えると、イレッサ群の死亡が、カルボプラチン／パクリタキセル併用群に比較して有意に少なくなった（オッズ比0.29）。

この結果、4か月目まで（0～4か月未満）のオッズ比と6か月め（5

か月超，6か月未満）のオッズ比を計算し，それぞれを比較すると，6か月目のオッズ比に対して4か月目までのオッズ比は，総死亡では6.2倍であった。すなわち，4か月目までと6か月目では，ハザード比が6倍も異なる。全生存では，全期間のハザード比が一定であることを条件として成り立っているCOXの比例ハザードモデルによるハザード比の計算は成立しないということを示している。このことは無増悪生存についても同様である（西甲E93＝東甲G123，西甲E94の43＝東甲G124の43）。

以上のことから，IPASS試験は，イレッサの有効性の根拠とはなり得ないものであることが明確になったのである。

(4) また，同試験の対象患者のうち，日本人は約20%・233例に過ぎず，これは，V1532試験の半分以下である。日本人以外のアジア人が80%を占める試験では，承認条件（「国内で実施」）を満たすことにならないのは当然である。

そして，同試験での患者適格基準は，化学療法未治療であることに加えて，癌腫は腺癌で且つ非喫煙者に絞られているのであって，イレッサの適応である「手術不能または再発の非小細胞肺癌」からすれば，相当に患者範囲が狭くなっている。

したがって，同試験は，どれだけ譲っても日本におけるイレッサの有効性の根拠とはならないのである。

この点，工藤証人も日本人に対する有効性が証明されたかという質問に対しては「日本人に対して言えるかですか・・・これはだから，アジア人に対して言えるということになりますね」と言葉を濁した（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p46）。

また，工藤証人は，IPASS試験においてはイレッサの延命効果が示されるかどうかは，遺伝子変異に依存すると述べているが（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p46～47），背景因子によって対象患者に大幅に絞りを加えている（「進行非小細胞肺癌患者で，組織型が腺がん，かつ喫煙歴のない，または軽度の喫煙歴（10 Pack-Year以下で少なくとも15年以上禁煙している）を有する患者」を対象としている）という点や，対象がファーストラインであることも考えると，IPASS試験は，日本におけるイレッサの適応，つまり，「手術不能または再発非小細胞肺癌」の全体をカバーするデザインとはなっていない（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p48）。

以上より，IPASS試験は，日本人に対するイレッサの有効性の根

抛とはなり得ないものである。

8 まとめ

以上のとおり、イレッサは、承認条件であるV1532試験で延命効果を証明することができず、現時点において統計学的に有用性はない（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p130）のであるから、その承認は取り消されるのが当然である。

このように、市販前においてもイレッサの有用性は否定されるべきであったが、市販後の大規模臨床試験の結果は、いずれもイレッサの有効性を証明できたとは言えないものであって、イレッサには有用性が認められないことが明らかとなったのである。

第4節 イレッサの承認後の安全性評価

前述したとおり、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致死的なものであることは明らかであり、イレッサの安全性が欠如していたことはイレッサ承認前の段階で既に明らかになっていたと言ふべきである。そして、イレッサは、承認後わずか8年足らずの2010（平成22）年3月末までに810人と、これまでに類を見ないほど多数の副作用死亡者数となっており、特に承認から2年半の2004（平成16）年末までに557人もの副作用死亡者数を出している。このようなことが、イレッサには安全性が欠如していたということを何より雄弁に物語っている。

以下では、他の抗がん剤の推定死亡率を算出したうえで、イレッサについて市販後に調査されたプロスペクティブ調査、コホート内ケースコントロールスタディ等の結果を考察すれば、イレッサの安全性の欠如が具体的に実証されたと言ふべきことについて述べる。

第1 イレッサは他の抗がん剤に比して高度の危険性を有する薬剤であること

1 概要

これまで被告らは、抗がん剤に常に副作用死の危険が内在していることを強調し、イレッサが他の抗がん剤に比して格別高度の危険性を有する薬剤ではないかのような主張を繰り返してきた。被告会社の西準備書面（15）＝東準備書面（4）でも、「一般に（非小細胞肺がんの抗がん剤の副作用死亡率を）1%ないし2%」であると言及し、また、抗がん剤ごとの平成18年度以降の年間副作用死亡報告数に言及し、イレッサが他の抗がん剤と比較して高い危険性を有することを否定する趣旨の主張をしている。

しかし、本件訴訟の各被害者がイレッサを服用したのはいずれも発売初期の頃であり、全く時期が異なる平成18年以降の抗がん剤副作用死亡報告数の比較、しかも、当時、非小細胞肺がん治療に使用されていなかった抗がん剤（タルセバ）までも比較対象として持ち出している点は、被告会社の作為的な心証形成を意図するものとしか言えず容認できない。

一般に抗がん剤の副作用死亡が2%にも達するというような主張には根拠がなく、そのような抽象論をもってイレッサの高度の危険性を否定するような主張は到底認められない。

また、副作用報告の全例公開が始められたのが平成16年度からであ

り、当該年度の抗がん剤副作用死亡報告数を前提として、非小細胞肺がんの標準的治療に使用される他の抗がん剤の死亡率を推計すれば、いずれも1%を大きく下回る。プロスペクティブ調査で2.5%もの副作用死亡率に達していたイレッサは、他の抗がん剤に比して高度の危険性を有し、その安全性が欠如していたことは明らかである。

以下、この2点につき反論を詳述する。

2 抗がん剤の副作用死亡率が2%に達するとの主張が誤りであること

被告会社は、上記主張の根拠として、福岡証人の意見書（西丙E33＝東丙G59）において「イレッサ以外の非小細胞肺癌に使用される抗がん剤でも、副作用死亡率は2%前後あり」（p12）と指摘される部分などを挙げる。

しかし、福岡証人がその意見書で引用しているデータ（西丙E34の10＝東丙G60の10）は、1990年代の国立がんセンターにおけるデータであり、現在の標準的治療と異なっているほか、放射線療法との併用も前提としており、しかも多くが臨床試験段階のものである。そのため、現在の抗がん剤の死亡率の根拠となるものではない。実際、福岡証人はその反対尋問において、現在の実地臨床における肺がん患者の抗がん剤による副作用死亡率は、「大体1%前後」と証言し、意見書の2%前後という数値を覆している（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p48～49）ことから、2%という数字が全く根拠のないものであることは明白である。同様に、光富証人も、化学療法単独での副作用死亡率が1%程度であることを証言している（西光富証人主尋問調書＝東乙L23 p55）。国立がんセンター中央病院内科の堀田医師らも、文献で抗がん剤の副作用死亡率について「1%程度」と言及している（西甲H29＝東甲F50）。

更に進んで、下記のような証言等をふまえれば、一般に抗がん剤の副作用死亡率は1%未満であると考えべきである。

- ・ 福島証人：京都大学医学部附属病院外来化学療法部では平成17年の全患者818名のうち、抗がん剤による直接的な毒性死はゼロであった（西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p23～24）。
- ・ 西條証人：国立がんセンター中央病院における平成19年4月から10月までの肺がんで化学療法の治療を受けた患者（入院・外来）合計1155名中、治療関連死は1名でその死亡率は0.1%以下であった（西丙E20＝東西條証人反対尋問調書 p92～94、西甲P95＝東甲L111）

・坪井証人：東京医科大学での同証人の担当患者のカルテでは、患者に対して、抗がん剤による副作用死亡率がいずれも「1%未満」と説明されている（西丙E 5 0の2の1＝東丙G 5 1の2の1 p 1 9 1）。

このように、一般に抗がん剤で2%もの副作用死亡が発生しているとする被告会社の主張が事実と合致するものとは全く認められないのである。

3 他剤の推定死亡率との比較でもイレッサの高度の危険性が明らかであること

(1) 概要

被告会社西準備書面（15）＝東準備書面（4）では、近年に限定した抗がん剤ごとの年間副作用死亡報告数にも言及する。しかし、イレッサは、死亡報告数だけを見ても、発売開始から相当期間にわたって他剤とは桁違いの死亡報告数となっていたのであり、死亡率を算出すればイレッサの高度の危険性は更に明確となる。

平成16年度以降、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「医薬品機構」という）では副作用報告症例の全例公表を行っている。よって、イレッサ発売開始に最も近接する平成16年度の公表情報に基づき、非小細胞肺がんの標準的治療に使用される抗がん剤について、肺がん患者からの副作用死亡例の数をピックアップした（推定死亡率の分子）。

次に、年間に非小細胞肺がん標準的治療の抗がん剤を使用した患者数は、少なくとも非小細胞肺がんの年間死亡者数の50%を下回ることはないと考えられることから、その方法により各抗がん剤の推定使用患者数を算定した（推定死亡率の分母）。

これらの数字を基にした計算により、非小細胞肺がんの標準的治療で使用される抗がん剤の死亡率を算定した。このようにして算定された死亡率は、どの抗がん剤も1%を大きく下回るものであり、イレッサの副作用死亡状況と比較すれば、イレッサの高度の危険性がより明白となる。

以下、これらの点を整理して述べる。

(2) 他剤の年間副作用死亡数

ア 医薬品機構への副作用報告制度

製薬企業は、副作用によるものと疑われる症例等を知ったときは、薬事法第77条の4の2第1項の規定により厚生労働省に対して報告する

ことが義務づけられているが、平成15年7月の薬事法改正により同法第77条の4の5第3項の規定に基づき、平成16年4月からは医薬品機構に対して報告することが義務づけられた。

医薬品機構は、上記副作用症例報告につき、そのホームページにおいて、平成16年4月以降の医薬品機構が受理した報告の全てをラインリスト（新掲載様式）として公表している（なお、平成16年度以前の報告は、旧掲載様式として公表しているが、平成16年度以降の新掲載様式とは異なる形式で公表されており、公表された旧掲載様式が受理した報告の全てを公表したものであるかどうかは、ホームページ上明らかでないため、平成16年度の報告で比較する）。

この医薬品機構が公表する副作用報告症例は、法律に基づき報告されているものである。

イ 副作用報告症例の死亡例の数の比較

上記医薬品機構のホームページで公表されている副作用報告症例のうち、報告が法律で義務づけられ、新掲載様式に移行した平成16年度における、イレッサを除く抗がん剤で副作用報告に係る死亡例が多い上位10品目を列挙すると以下のとおりである（西甲P141＝東甲L183）（以下、一般的名称、当該死亡例の数の順に記載）。

- 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（西甲P145＝東甲L186）
- ③ ドセタキセル水和物 40（西甲P146＝東甲L187）
- ④ シスプラチン 28（西甲P100＝東甲L117）
- 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 塩酸ゲムシタビン 19（西甲P147＝東甲L188）
- ⑨ リン酸フルダラビン 15
- ⑩ シクロホスファミド 13

これに対し、イレッサの平成16年度における副作用報告に係る死亡例数は「140」であった（西甲P155＝東甲L203）。すなわち、次順位の副作用報告に係る死亡例数が多い抗がん剤と比しても、イレッサの副作用報告に係る死亡例は3倍近い数字となっている。

ウ 肺がんという癌腫に限定した場合の副作用死亡例の数

イレッサは、肺がんのみを対象として投与される抗がん剤である。これに対し、上記列挙された抗がん剤は、肺がんのほか、胃がん等他の癌腫においても投与される抗がん剤である。肺がんと他の癌腫では、その

疾患部位・機序等が異なる以上、抗がん剤の副作用を把握するにあたり、同列に扱って比較することは相当ではなく、抗がん剤の副作用を把握するにあたっては、肺がん患者に絞った比較をする必要がある。この点、本件訴訟に証人として出廷した医師工藤翔二も、法廷において、肺がんだけで比較するのが合理的であるとの証言をしている（西乙E24＝東工藤証人主尋問調書p29，13行以下）。

そこで、上記上位10品目に列挙される抗がん剤のうち、肺がんにも投与される抗がん剤である②パクリタキセル、③ドセタキセル水和物、④シスプラチン、⑧塩酸ゲムシタビンの上記死亡例につき、医薬品機構のホームページに掲載される症例一覧（パクリタキセルにつき西甲P145＝東甲L186，シスプラチンにつき西甲P100＝東甲L117，ドセタキセル水和物につき西甲P146＝東甲L187，塩酸ゲムシタビンにつき西甲P147＝東甲L188）から、「原疾患等」の欄に、「肺非小細胞癌」、「肺小細胞癌」、「肺腺癌」、「肺扁平上皮癌」、「肺の悪性新生物」とされているもののみを列挙すると以下のとおりとなる。

- 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

なお、上記上位10品目に列挙されていないカルボプラチンについては、平成16年度の副作用死亡報告数は9人であり、そのうち上記同様の方法により肺がん患者からの死亡報告をピックアップすると4人であった（西甲P148＝東甲L189）。

これに対し、イレッサの平成16年度における副作用報告に係る死亡例数「140」は、全て医薬品機構のホームページに掲載される症例一覧（西甲P155＝東甲L203）の「原疾患等」の欄に「肺非小細胞癌」、「肺腺癌」、「肺扁平上皮癌」、「肺の悪性新生物」とされるものである。

すなわち、副作用死亡例発生頻度を合理的に比較するための分子にあたる死亡例の数において、イレッサは他の抗がん剤との間に10倍あるいはそれ以上の差がある。

なお、被告会社は、非小細胞肺がん抗がん剤の副作用である間質性肺炎に限定した他剤とイレッサの比較を行っている（西準備書面(15)＝東準備書面(4)）。しかし、イレッサについては、既に信頼性の高い大規模な疫学調査であるコホート内ケースコントロールスタディの結果（西甲C4＝東甲D7）が公表されている。その結果によれば、イレッ

サは、他の抗ガン剤に比べて、急性肺障害・間質性肺炎の発現率が3.23倍ないし3.8倍と極めて高いことが明らかとなっており、その危険性が高いことは明白である。

(3) 副作用死亡率についての検討

ア 概要

以上のイレッサの圧倒的な副作用死亡者の数につき、イレッサの使用患者数が多いことを理由に挙げる主張もある（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書・p39・6行以下、但し根拠はない）。

これに対し、一般に非小細胞肺癌の標準的治療といわれる抗がん剤の死亡率は、後述でまとめるとおり、推計ではあるも既述平成16年を基準にした場合、如何様に計算をしても1%未満となる。しかも、この数字は、以下で説明するとおり、母数を推計するにあたり最低限を見積もって算定しており、実際はさらに低い死亡率になると推察する。そのため、上記イレッサのプロスペクティブ調査と比較をすると、イレッサが他の抗がん剤に比して、極めて高度の危険性を有する薬であったことは明らかである。

* なお、平成16年を基準にしたのは、既述のとおり、同年度より医薬品機構への副作用症例報告が法律により義務づけられたことにより、分子部分（副作用死亡報告例数）の正確性を担保できると考えられたからである。単純に、副作用死亡者数を見れば、これよりも前の平成14年、平成15年の副作用死亡率の差は、本書面の検討よりも、より大きくなることは明白であることを付言しておく。

イ 年間使用患者数の推定

(ア) 標準的治療方法について

肺癌患者で最初に抗がん剤治療を受ける場合（ファーストライン治療）の標準的治療方法は、

- ・シスプラチン＋イリノテカン
- ・シスプラチン＋ドセタキセル水和物
- ・シスプラチン＋ビノレルビン
- ・シスプラチン＋塩酸ゲムシタビン
- ・カルボプラチン＋パクリタキセル

といったプラチナ製剤と新規抗がん剤の2剤併用療法となっている（西乙E18＝東乙L10・7ページ）。

以下、上記平成16年度の副作用死亡者数に基づき、イレッサ以外の

この標準的治療方法に用いられる抗がん剤の副作用死亡率を推計し、その内容を論ずる。

(イ) 標準的治療を受ける年間患者数の推定

厚生労働省の発表する人口動態統計によると、平成16年の肺がん死亡者数は5万9922人（男4万3921人、女1万6001人）である。

* 実際には、特定年の「肺がん患者数」は「肺がん死亡者数」を大きく超えるものであり、かつ、肺がんは化学療法の適応となる者が相当割合を占めているから、年間の「肺がん患者数」を基礎として化学療法を受ける者を想定するほうが、「肺がん死亡者数」を基礎として同様の想定を行うよりも患者数が多くなる。しかし、本推計の目的は、イレッサの高度の危険性を立証することにある。他の抗がん剤使用者数の母数を低く設定して推計される副作用死亡率は、「少なくともこの死亡率よりも高率の死亡率が存在する」との最低限の立証には有用であるため、「肺がん死亡者数」を基礎として推計を行った。

* 上記医薬品機構のデータにおける抗がん剤の副作用死亡者の数は、平成16年「度」を基準としており厳密な比較ではない。但し、肺がん死亡者数は年々増加しているも（平成14年5万6405人、平成15年5万6720人、平成17年6万2058人）、推計に影響を与える程度的大幅な母数の増加はないため、立証趣旨との関係で比較の信用性を減退させるものではない。

このうち、上記標準的治療方法は非小細胞肺がんの治療方法である。非小細胞肺がんが肺がん全体に占める割合は、西條証人の意見書によると「85%以上」（西乙E18＝東乙L10・3ページ）とのことであり、上記肺がん死亡者数の85%、つまり5万0933人が非小細胞肺がん患者数と推計する。

* 85%の設定は、推計ではあるものの、「他の抗がん剤の死亡率はイレッサに比して著しく低い」という原告の立証趣旨との関係では、最低限を画すものとなる（実際の母数はこれ以上となる）。

次に、非小細胞肺がん患者のうち、「標準」とされる治療方法を受けた患者数は、少なくとも上記によって算出された非小細胞肺がん患者数の50%を下回らないことは確実と想定しうることから、上記5万0933人の50%（2万5466人）を、非小細胞肺がんにおいて標準的

治療を受けた推定使用患者数とする。

* 非小細胞肺がんの治療は、ステージⅠB、Ⅱ期で手術及び術後補助化学療法、ステージⅢ期で化学療法のみ又は化学療法及び放射線療法、ステージⅣ期で化学療法となっており、進行度（病期）にかかわらず化学療法が対象となっている。そして、化学療法の適用から外れるPS 3ないし4の全身状態になって初めて医師の治療を受けるという症例はそれほど多くないことが推定される。とすると、「標準」とされる治療方法を選択する非小細胞肺がん患者は、少なくとも半数はいると思われることを根拠とする（イレッサの添付文書上でも「化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない」と明記されており、上記標準的治療の先行を前提としている）。

以上を前提に、次に各抗がん剤の使用患者数を推定する。

(ウ) 各剤の年間使用患者推定数の算定

a カルボプラチン

本訴訟に証人として出廷した西條氏は、この標準的治療において必ず使用されるプラチナ製剤（シスプラチン及びカルボプラチン）のうち、カルボプラチンの使用が7割くらいであることを証言する（西條反対尋問 p 97）。そこで、カルボプラチンの推定使用患者数は、 $5万9922人（肺がん死亡患者数） \times 0.85（非小細胞肺がん患者割合） \times 0.5（標準的治療選択症例） \times 0.7$
 $= 1万7826人$

と算定できる。

b シスプラチン

標準的治療方法は、カルボプラチンかシスプラチンのいずれかのプラチナ製剤が使用される。そのため、非小細胞肺がん患者における標準的治療方法を選択した推定患者数からカルボプラチンの推定使用患者数を控除して計算するに、シスプラチンの推定使用患者数は、 $5万9922人（肺がん死亡患者数） \times 0.85（非小細胞肺がん患者割合） \times 0.5（標準的治療選択症例） \times (1 - 0.7)$
 $= 7640人$

と算定できる。

c パクリタキセル

非小細胞肺がんの標準的治療方法において、パクリタキセルはカルボプラチンとセットで使用される。そのため、パクリタキセルの推定使用患者数は、カルボプラチンと同じ1万7826人と算定できる。

d ドセタキセル

非小細胞肺がんの標準的治療方法において、シスプラチンとセツトで使用される抗がん剤は既述のとおり4種類である。そのため、シスプラチン推定使用患者数のうち、均等に4種類の抗がん剤が使用されたものと推定し、シスプラチン推定使用患者数を均等に4で除して、ドセタキセルの推定使用患者数は1910人と算定できる。

* ドセタキセルについては、セカンドラインの標準的治療方法としても使用されているが、ここではファーストライン使用のみを前提に推定する。そのため、実際のドセタキセルの推定使用患者数は上記1910人を大きく上回る。上記推定使用患者数から導かれる推定死亡率は最低限を画するものといえる。

e ゲムシタビン

ドセタキセルと同じくシスプラチン推定使用患者数を均等に4で除して、推定使用患者数を1910人と算定できる。

(エ)各抗がん剤の推定死亡率の算定

以上、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前提に死亡率を算出すると、下記のとおり、いずれも1%を大幅に下回る結果となるのである。

カルボプラチン	: 0.02% (4人/17,826人)
シスプラチン	: 0.05% (4人/7,640人)
パクリタキセル	: 0.09% (16人/17,826人)
ドセタキセル	: 0.83% (16人/1,910人)
ゲムシタビン	: 0.47% (9人/1,910人)

なお、ドセタキセルについては、上記のとおりセカンドラインで使用されることを考慮していないから、実際の使用患者数はより多く、死亡率は上記の数字を大幅に下回るものであることを付言する。

4 まとめ

以上のとおり、イレッサの高度の危険性を否定する被告会社の主張のうち、まず抗がん剤の死亡率が2%にも達するかなのような主張は、それ自体全く根拠がなく誤りである。

また、上記のとおり非小細胞肺がんの標準的治療に用いられる他剤の副作用死亡報告数を基に推定年間死亡率を計算すれば、いずれの薬剤も1%を大幅に下回るものである。

これに対し、イレッサの副作用死亡率については、被告会社によるプロスペクティブ調査が行われており（調査期間は平成15年6月から1

2月), イレッサ服用による安全性評価対象症例中の死亡例の割合は2.5% (83例/3322例) と報告されていた(西丙C2=東甲D1)。しかも, 上記死亡者の推移によれば, 検討した他の抗がん剤の死亡率は最低限を画して推計してきたものであるのに対し, イレッサは, 平成14年は約半年間(承認後の7月16日から12月31日まで)で180人, 平成15年は202人と死亡しており, 平成16年は175人と減少傾向にあったことから, プロスペクティブ調査期間(平成15年6月から12月)以前の承認直後では, この差はもっと大きかった。

イレッサにより発生した副作用死亡例が他の抗がん剤と比しても圧倒的に多いという事実に加え, このように副作用死亡率との関係においても, 圧倒的に死亡の危険性が高いという事実は, 承認当時からイレッサが極めて高度の副作用死の危険性を有していたことの証左である。

第2 プロスペクティブ調査について

1 調査の概要

プロスペクティブ調査とは, ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子(発生危険因子, 予後因子)をできるだけ速やかに明らかにする目的で, 平成15年6月から平成15年12月の間に登録された3322例について副作用発現頻度及び危険因子の検討が行なわれた調査である。

2 イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用について, 大規模かつ詳細な個別症例の検討が行われたプロスペクティブ調査の結果(西丙C2=東甲D1)の信頼性は高い。

そして, このプロスペクティブ調査の結果によれば, イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症率は5.81%(193例/3,322例), そのうち死亡率は2.5%(83例/3,322例), 急性肺障害・間質性肺炎からの死亡転帰は38.6%(85例/220例)とされており(丙C2 p2, 14), イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症率は極めて高い発症率を有しており, また致死率も極めて高いという特徴を有するのである。特定の副作用について, これだけの高い発症率・致死率を示す薬剤は, 他に例を見ないといっても過言ではない。

なお, イレッサの危険性情報は市販後に多くの被害者を生み出しつつ蓄積されてきており, プロスペクティブ調査が行われた平成15年下半期当時には, それなりの情報が把握されていた。したがって, イレッサが市販

におかれた直後では、当然、プロスペクティブ調査において把握された発症率、死亡率を上回っていたであろうことは想像に難くない。この点については、被告側の坪井証人も同様の可能性があることを認めている（西丙E 49の1＝東坪井反対尋問調書p 26～28）。

なお、プロスペクティブ調査の結果が公表される以前である専門家会議報告においては、これより遙かに少ない数字が上げられていたが、これは母数の患者数が単なる推計で到底信頼に値しないものであり、また、分子の発症患者数も副作用報告数を前提にしているに過ぎず、報告されない暗数があったことを否定できない程度のものに過ぎなかった（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L 17 p 43～46）。

第3 コホート内ケースコントロールスタディについて

1 試験の概要

コホート内ケースコントロールスタディは、第1に、非小細胞肺ガン患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎（ILD）の発症を、化学療法投与例と比較することによって、相対リスクを推定すること、第2に、治療中の非小細胞肺ガン患者における急性肺障害・間質性肺炎の発症率を推定することを目的に行なわれた試験で、1レジメン以上の化学療法歴を有し、イレッサあるいは化学療法を受ける予定の進行または再発の非小細胞肺ガン患者を対象とした。そして、事前に規定された進行または再発の非小細胞肺ガン患者のコホートにおける急性肺障害・間質性肺炎発症例、及びコホートより無作為抽出した急性肺障害・間質性肺炎非発症例（コントロール）を対象としたコホート内ケースコントロールスタディの方法で行われた。本試験は、2003年11月から2006年2月に実施され、4473件を登録して終了した。これは、本来、6000件のコホート群を集積する予定であったところ、本試験の主要目的である急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスク推定に必要な急性肺障害・間質性肺炎発症件数が120件を超えたため終了したものである。

2 本試験結果によれば、非小細胞肺ガン患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスクは、化学療法投与例に対し、3.23倍という結果であった（西甲C 4＝東甲D 7 p 20）。

とりわけ、投薬開始後28日以内で比較した場合、非小細胞肺ガン患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスクは、化学療法投与例に対し、3.80倍と極めて高くなることが判明した（9

5%信頼区間1.90～7.60)。

このように、イレッサ投与による急性肺障害・間質性肺炎の発症は、化学療法に比べ、統計的有意差が存在することが明らかとなった。そして、イレッサは、他の化学療法に比較して、格段に急性肺障害の危険性が高い薬剤であることが科学的に確認された。

3 なお、被告会社は、コホート内ケースコントロールスタディにおけるイレッサによる治療関連死亡率が1.6%であるという趣旨の発言を法廷内で繰り返し、また、被告会社が発行に関与した雑誌等でも繰り返している。

しかし、イレッサ投与による死亡率を見るのであれば、複数回コホート登録された患者数であるのべ症例数ではなく、コホート解析対象の初回登録数、つまり患者の絶対数である1482例を分母として見る必要があり、その場合は約2% (0.02024) が治療関連死亡率となる (西工藤反対尋問調書=東乙L17p46～49, 西甲C4=東甲D7)。

よって、コホート内ケースコントロールスタディにおいてイレッサによる治療関連死亡率は1.6%ではなく2%が正確である。

第4 まとめ

以上のとおり、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致命的なもので、イレッサの安全性が欠如していたことは、イレッサ承認前の段階で既に明らかになっており、その安全性の欠如が、承認後、わずか6年足らず間に、734人というこれまでに類を見ないほど多数の副作用死亡者数を出したという結果として表れたのである。

そして、イレッサの安全性の欠如は、これまでのべてきたとおり、市販後において、他剤との比較やプロスペクティブ調査、ケースコントロールスタディの結果によっても、より明確に実証されたのである。

第5節 イレッサの有用性結論

イレッサの有用性が欠如していることについて、承認・市販前の時点における知見と市販後の知見について検討を加えてきた。

イレッサの市販前においては、本来の抗ガン剤の有効性の指標である延命効果は全く確認されないまま、旧ガイドラインに基づくものとして腫瘍縮小効果のみによって有効性の有無が判断された。しかしながら、イレッサのIDEA

L試験等に基づく腫瘍縮小効果は、決してそれまでの抗ガン剤を越えるものではなく、むしろ、劣っているものでしかなかったと言っても過言ではない。

他方、イレッサが致死的な急性肺傷害・間質性肺炎という毒性を有するものであったことは、イレッサのドラッグデザイン、非臨床試験の結果からも予見されたものであり、臨床試験段階における副作用情報からは確定的に認識しえたものであった。しかも、致死的な急性肺傷害・間質性肺炎が市販後のような極めて高頻度で発症することも、イレッサの承認時における情報から十分判明していたのである。

したがって、旧ガイドラインにおける腫瘍縮小効果を前提とした承認制度においても、イレッサは、IDEAL試験の結果からの有効性の見込みと危険性とを比較しても、全くそのバランスが欠如しており、有用性を認め得ないものであったことは明らかである。それは、イレッサが肺ガンという致死的な疾患のための治療薬として開発されたからといって変わることはない。肺ガンという致死的な疾患だからといって、その命を縮めるような物質が医薬品として承認されてはならないのである。

そして、市販後においては、イレッサは、INTACT 1, 2, ISEL, SWOG 0023 試験と立て続けに延命効果を証明することができず、そして、旧ガイドラインを前提として我が国の承認条件となったドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験(V1532試験)においても、延命効果を証明できなかった。

被告側証人である光富証人も、イレッサは臨床試験のエビデンスに乏しいと述べざるを得ず(西光富証人反対尋問調書=東乙L12p39)、同様に、被告側証人である西條証人に至っては、イレッサは統計学的には有用性が証明されていないことを認めざるを得なかったのである(西乙E20=東西條証人反対尋問調書p130)。その後、INTEREST試験やIPASS試験の結果などが報告されているが、既に述べたとおり、これらの試験をもってしてもイレッサの日本人に対する有効性を証明し得たとは到底言い得ない。EUでの承認も、EGFR遺伝子変異(欧米人の10%程度にしか見られない。)に限定した承認であり、我が国では今なおそうした適応限定をしないまま市販され続けていることと比較すると極めて対照的である。

これまで述べてきたとおり、抗ガン剤の有効性は延命効果によって「検証」されなければならない、その検証にあたっては、「客観性を保った一定の評価を行うためには統計学的手法以上に優れた方法は今日まだ知られていない。」「(新医薬品の臨床評価に関する一般指針について)(西乙D25=東乙H28)のである。これは臨床試験の指針として発出された厚生労働省の通知であり、被告国の公式見解である。被告側証人である西條証人が、「イレッサは統計的には有用性が証明されていない」(西乙E20=東西條証人反対尋問調書p13

0)と述べざるを得なかったことは、単に統計学的な問題に留まるのではなく、医薬品の有用性評価として、イレッサは有用性が検証されていない、すなわちイレッサは有用性を欠いていることを認めたことに他ならないのである。

そして、市販後、イレッサの急性肺障害・間質性肺炎の毒性が極めて高頻度に発症し、多くの被害者を生み出してきたが、それがイレッサ自体の毒性によるものであることがコホート内ケースコントロールスタディの結果等によって科学的に確認されるなど、イレッサが、他の抗ガン剤と比較しても極めて毒性の強い物であることが白日の下に曝されていった。

このようなイレッサが、少なくとも「手術不能又は再発非小細胞肺癌」という適応との関係においては、有効性と安全性のバランスを欠き有用性を持たない医薬品であることは、既に科学的にも決着の付いた議論である。

2010（平成22）年3月時点において少なくとも810名もの尊い命を奪ったイレッサは、もはや我が国において、このまま市場に置くことが許されないことは明白である。

以 上