

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

外

被告 国

外

原告最終準備書面

(第1・第2分冊補充主張)

2010(平成22)年7月20日

東京地方裁判所民事第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

本件訴訟と同種の薬害イレッサ西日本損害賠償請求訴訟が大阪地裁に係属しているところ、被告国及び被告アストラゼネカ株式会社は、それぞれ最終準備書面（以下、「被告国西日本最終準備書面」、「被告会社西日本最終準備書面」という。）を提出した。

それら最終準備書面の内容は、基本的にこれまでの被告らの主張の繰り返しであって、原告最終準備書面第1分冊ないし第3分冊での主張によって、被告らの主張に理由がないことは明らかである。

ただ、新たな補充主張など幾つかの点に対して、この補充主張書面をもって必要な限りで反論を行う。

第1節 被告会社西日本最終準備書面に対する反論

第1 新たな試験結果（NEJ002試験）に関する主張に対して

（被告会社西日本最終準備書面 p 297 以下）

1 被告会社の主張

被告会社西日本最終準備書面では、イレッサの有効性に関して、他の研究グループ等が実施した第Ⅲ相試験結果として、①北東日本研究グループによるNEJ002試験、②西日本胸部腫瘍研究機構によるWJTOG0203試験、③アメリカの南西腫瘍研究グループによるSWOG0023試験結果について述べている。

そもそも、③の試験については、原告最終準備書面第1分冊で述べたとおり、イレッサに寿命短縮効果があることが統計学上証明された試験である（原告最終準備書面第1分冊 p 364 以下）。

また、②の試験も、主要評価項目であった全生存期間で有意差が認められなかった試験である。

以下では、①NEJ002試験に関する被告会社の主張に対して、原告の反論を述べる。

2 原告の反論

(1) NEJ002試験は、EGFR遺伝子変異があり、かつ化学療法を受けた経験のない（ファーストライン）非小細胞肺癌患者を対象として、イレッサとカルボプラチン+パクリタキセル併用療法を比較した第Ⅲ相試験である。

同試験では、主要評価項目とされた無増悪生存期間について、イレッサ群がカルボプラチン+パクリタキセル群を有意に上回ったとされる（東丙G104＝西丙E78）。

しかし、同試験は、サロゲートエンドポイントにすぎない無増悪生存期間を主要評価項目としている点、及びプライマリー・エンドポイントである全生存期間については有意差が検出されていない点で、IPASSについて述べたと同様の問題が存するのであり（第1分冊第2章第3節第1・7、369頁）、これをもってイレッサの有効性が証明されたということとはできないというべきである。

また、NEJ002試験は、対象患者をEGFR遺伝子変異がある患者に限定していることから、遺伝子変異の有無を問わず「手術不能または再発非小細胞肺癌」を対象とするわが国の適応については、同試験が有効性の根拠となり得ないことが明らかである。むしろ、同試験に最終解析結果に関する論文においては、IPASS試験の結果として、「野生型EGFRの患者には無効（ハザード比：2.85）であったという所見がサブグループ解析によってもたらされた」と明記されているところである（東丙G104の2＝西丙E78の2、11頁）。

さらに、同試験においては、イレッサ群115名という小規模の試験であったにもかかわらず、イレッサ群の6例に間質性肺炎を発症し、うち重度のものが3例で（カルボプラチン+パクリタキセル群は0）、1例は死亡した。イレッサによる間質性肺炎の危険性が周知された現在において、専門性の高い医療機関で十分な管理のもと行われている臨床試験の下でさえ副作用死を防ぎ得なかったことは、イレッサによる間質性肺炎の危険性の高さを示しているといえる。

(2) なお、被告会社は、NEJ002試験の結果を報じた新聞記事を、「N

E J 0 0 2 試験の結果に関する新聞報道であり、『従来の抗がん剤治療に比べて生存期間が約2倍延びることがわかった』などと報道されていること等を立証趣旨として証拠提出している（東丙K 1 ないし 5 = 西丙O 1 ないし 5）。

しかし、同試験では被告会社が立証趣旨において引用している「生存期間が約2倍延びる」というのは、無増悪生存期間と全生存期間を混同したものであり、明らかで、かつ甚だしい誤りである。被告が証拠提出した5紙のうち、3紙がこのような誤った表現を用いている（東丙K 1, 4 及び 5 = 西丙O 1, 4 及び 5）。

また、同試験においてイレッサ群に死亡例を含む間質性肺炎が発生していること、及び遺伝子変異陰性群には無効であることについて触れているのは、1紙しかない（東丙K 5 = 西丙O 5）。

これらのように患者に過度の期待を煽るような内容となっている記事については、訂正を求め、より正確な情報の周知に努めるのが、本来被告会社が行うべき措置であるはずである。にもかかわらず、被告会社は、これら新聞記事を、自らの主張を裏付ける書証として提出しているのである。これは、原告らが再三指摘してきた、患者の期待を煽る方向に偏りがちな新聞記事と、それをマーケティングに利用する被告会社、という構図を、改めて示したものと見える。

第2 抗がん剤の副作用死亡率が高率との主張に対して

(被告会社西日本最終準備書面 p 8 2 以下)

1 はじめに

原告は、最終準備書面第1分冊、第2章（イレッサの有用性評価）の第4節（イレッサ承認後の安全性評価）、第1, 2項において、他の抗がん剤の死亡率が1%を下回るものであり、イレッサに安全性が欠如していたことを整理して主張している（p 3 7 5 以下）。

この点に関し、被告会社西最終準備書面 p 8 4 以下では、非小細胞肺がんの抗がん剤の副作用死亡率が高率だったとして、その根拠として幾つかのデータが挙げられている。

しかし、そのようなデータに関する主張を検討しても、非小細胞肺がんの治療に用いられる他の抗がん剤の死亡率が2%にも達し、高率であるという被告会社の主張は、全くの誤りであって認められるものではない。

2 原告の反論

(1) 被告会社は、2005（平成17）年1月20日のゲフィチニブ検討会において、イレッサのプロスペクティブ調査での死亡率2.5%という結果は、がんセンターにおける肺癌化学療法の治療関連死亡率2.7%と同等であるということが述べられていることをもって、他剤の死亡率が高い根拠の一つとしている。

しかし、被告会社が根拠とするものは上記検討会における議事録の発言であるところ、これは、検討会の事務局が、検討会に欠席した吉田委員のコメントの概要を紹介した発言である。具体的な意見内容も不明でコメントの妥当性も検討できず、このような事務局の発言などは、抗がん剤の死亡率に関する何らの認定資料となるものではない。

また、本訴訟で西條長宏証人が認めているとおり、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月までの調査によって、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%以下であったことが判明している（西條証人反対尋問調書p92～94，甲L111）。このようなデータを考えても、上記事務局発言内容をもって、他剤の死亡率が高率であることなど全く認められない。

(2) また、被告会社は、京都大学医学部附属病院外来化学療法部での調査により、2005（平成17）年度に全患者818名中で「直接的な毒性死」がゼロであった（甲L94）とした福島雅典証人の証言に対して、この調査では「間接的な毒性死」がカウントされておらず、最も高頻度の副作用である血液毒性による死亡が除外されているため、このようなデータをもって抗がん剤の副作用死亡率について論じる福島証人の主張が失当であるとも述べている。

しかし、被告会社が引用する大阪地裁の反対尋問（甲L104 p8以下）

では、「直接的な毒性死」に対して「間接的な毒性死」があるはずだとの決めつけで尋問がなされたものであるところ、これに対して福島証人は、あくまで、抗がん剤の副作用として吐き気や食欲不振を生じ、その結果として栄養状態が悪くなり、感染症に罹患して死亡したような場合が「間接的な毒性死」にあたることを証言したに過ぎない。血液毒性を除外した調査を行ったことなど全く証言していない。実際、甲L94からも明らかのように、京大病院外来化学療法部の調査においては、「好中球／顆粒球減少」を初めとする血液毒性の有害事象の把握が行われており、追跡調査も行った結果として直接的な毒性死（グレード5）がゼロだったことが確認されたのである。

従って、上記調査で血液毒性による死亡例を除外していたかのような決めつけで行う被告会社の主張にも全く理由がない。

- (3) その他にも、被告会社はデータについて色々と言及するが、例えば、国立がんセンターでの副作用死亡率2.3%とのデータについては、1990年代の調査であり、本件イレッサ発売当初の時期よりは相当に以前である。この間、血液毒性など副作用への対処が進んだことから考えても、そのようなデータをもってイレッサの高度の危険性やその前提としての他剤の死亡率を判断することなど全くできることではない。

また、2剤併用療法試験での死亡率も、限定された患者数での一臨床試験結果であり、イレッサの単剤としての高度の危険性に対する反論となるようなデータではない。

- (4) その他、被告会社がデータとして挙げているものについては、既に、他剤の死亡率やその対比でのイレッサの高度の危険性に関して整理して主張した内容において反論済みである。

改めて指摘すれば、イレッサは、特に発売開始から何年にもわたって死亡報告数が他剤より突出して多い。副作用報告の全例公開が始まった2004（平成16）年における他剤の死亡率を推定計算しても、副作用死亡報告数が多いものでも1%を相当程度下回るのであり、他方、イレッサは、副作用多発問題を受けて一定の対応がなされていた時期のプロスペクティブ調査でも2.5%の死亡率が確認されたことを考えれば、イレッサに安全性が欠如していたことは明らかである。この点に対しては、被告会社は何らの反論も

なし得ていない。

第3 指示警告上の欠陥に関する主張に対して

1 はじめに

原告は、最終準備書面第2分冊、第3章（被告会社の責任）の第4節において、イレッサに指示警告上の欠陥が存在していたことを整理して主張している（p 28以下）。そのうち、第3項では、イレッサの添付文書について、警告欄での注意喚起が欠如していたこと（記載欄の問題）、内容としても記載されなければならない様々な内容が欠如していたこと（記載内容の問題）を整理して主張している（p 46以下）。

この点に関し、被告会社西日本最終準備書面では、原告への反論として様々な論述がなされている。これらのほとんどは、考慮に値しないものであるが、幾つかの点について、以下のとおり整理して反論を行う。

2 原告の反論1（「致命的」であることについての注意喚起）

(1) 被告会社の主張

原告は、イレッサの添付文書の記載内容に関する指示警告上の欠陥の一つとして、間質性肺炎の副作用について「致命的」であることの注意喚起の欠如を主張している（第2分冊 p 51以下）。

この点に関し、被告会社西日本最終準備書面では、かかる注意喚起は不要であったことが述べられ、原告の主張のうち、ゲフィチニブ安全性問題検討会における池田副座長の発言に関する主張が失当であるなどとも述べられている（p 559以下）。

(2) 原告の反論

ア そもそも、本件で問われているのは、承認前の致命的な間質性肺炎の発症と承認当時の医療現場のイレッサの副作用についての認識を踏まえたとき、基本的な注意喚起のための媒体である添付文書において、警告欄を設けず、2枚目の重大な副作用欄で、下痢や肝機能障害に劣後して4番目に記載し、発症する間質性肺炎が「致命的」であることを全く明記せず、「頻度不明」

等と記載しただけで、果たして、間質性肺炎の発症とこれによる死亡を回避するための注意喚起として十分であったのかという実質的な判断である。

被告会社は、添付文書は医師が読むものであるから、警告欄に記載することも、「致命的」であることも明記する必要がないと主張する。

しかし、このような主張は、添付文書の相互作用欄に併用禁止が記載されていながら被害の発生拡大を防げなかったソリブジン事件の教訓を踏まえて作成された「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班（班長：清水直容）報告書」（甲F 29）において、「添付文書の基本的性格についての確認」の項で、「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できることが重要であるとし、「医療現場を踏まえ、そこで必要とされる臨床的な情報を主体として記載する。」「使用上の注意の記載については具体的かつ詳細な記載を望む意見が多く」等と記載されていることを全く理解しない主張である。「致命的」であることを明記しなければ、「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できるような情報を提供したことにはならないのである。

イ このことは、ゲフィチニブ安全性問題検討会の議事録にも明白であり、第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会議事録（丙E 1の2 p 18）において、池田副座長が以下のように発言していることによっても裏付けられるものである。

「このイレッサ錠の説明という企業が10月に作った小冊子にも、死亡例があるということが書いてないんですよ。こういう重篤な副作用が報告されていますということは書いてあるんですけど、死亡に至る例があったという事実を書いてないというのは、企業としてもきちっとしたインフォームドコンセントという面では大事なのではないかな。情報提供という面では必要じゃないかと思うので、企業はどうしても軽目軽目に書くので、重大な副作用というところでカバーしてるんだということを恐らく意図しているんだと思うんですけども、やはり死亡例が出てるということを情報提供として書くのが必要だろうと思います。」

ウ 被告会社は、西日本最終準備書面において、この池田副座長の発言について、これは患者向け説明文書のことであって添付文書の問題ではないから、

これを根拠にすることはできないと主張している。

しかし、議事録をみれば明らかなように、このやりとりは、この検討会の審議結果のまとめとして、添付文書の改訂を含む今後の対応を、事務局から読み上げ、これに行われた質疑応答の中の発言であり、添付文書に致命的であることを記載することは前提としたうえで、患者への説明文書においても、明記を求めたものと解すべきである。

また、直後に安全対策課長が池田副座長の発言を受けてコメントした後、堀内委員が「添付文書においてぜひきちんと入れていただきたい。」と念を押し、松本座長は「わかりました。」と引き取って終わっているものであり、この日の検討会が、医師が読む添付文書だから「致命的」であることの注意喚起は不要であるという立場でなかったことは明白である。

エ 付言すれば、製品の指示警告に欠陥があったかどうかの判断に当たっては、添付文書は最も基本的で重要な要素であるが、これに尽きるものではなく、製造業者が作成したすべての表示媒体が対象となることは、最終準備書面第2分冊でも整理して主張したとおりである（p 29以下）。患者向けの説明文書が、イレッサの指示警告上の欠陥の判断にあたっての重要な要素であることもまた、既に述べたとおりである。

3 原告の反論2（特発性肺線維症、間質肺炎等が死亡リスクを高めることについての注意喚起）

(1) はじめに

原告は、イレッサの添付文書の記載内容の問題の一つとして、特発性肺線維症、間質肺炎等が死亡リスクを高めることについての注意喚起が欠如していたことを主張している（第2分冊p 55以下）。

これに対し、被告会社西日本最終準備書面では、その根拠の一つとした丙B3-115の症例について、「イレッサ承認当時、臨床経過等に関する詳細な情報が得られておらず、特に既往歴は不明であり調査中であった」などと反論されている（p 573以下）。

(2) 原告の反論

しかし、同症例の報告内容からは、イレッサの投与により既存の間質性肺炎が増悪して死亡した可能性が否定できない症例であることは当然に認められる。先に述べたようなその他のエビデンスも併せて考慮すれば、イレッサの投与により既存の間質性肺炎、肺線維症が増悪するリスクがあることは当然に判断しなければならなかった。

また、同症例の副作用報告は、2002（平成14）年1月になされたものである。承認まで半年もの時間があったにもかかわらず、調査中であって詳細は不明であるという理由により評価を先送りすることは、それ自体、被告会社が自らに課せられた安全性確保義務を怠った対応と言わなければならないのであって、そのような理由で責任を免れることは到底認められない。

第4 副作用情報の収集、検討・評価、具体的措置の検討には一定の時間を要するとの主張に対して

1 はじめに

原告は、最終準備書面第2分冊第3章、第7節（被告会社の不法行為責任）の第5、2項においてイレッサ販売後の被告会社の過失責任を主張している。

この点に関して、被告会社は、市販後2002年8月29日（以下、年月のみの記載は、2002（平成14）年を指す。）時点で報告された副作用症例について医学的評価を可能にするだけの詳細情報は得られていなかったというものである。そして、かかる主張の前提として、被告会社及び被告会社の従業員は、副作用情報の収集、検討・評価、具体的措置の検討には一定の時間を要すると縷々主張ないし陳述する（西被告会社準備書面（15）＝東被告会社準備書面（4）p14～20、被告会社西日本最終準備書面p610以下、西丙P58＝東丙D12p2～3）。

この点も、すでに原告準備書面（37）第3、5において反論したが、最終準備書面に反論を補充する。

なお、イレッサ承認後の副作用報告の状況と各症例の評価については、既に東原告準備書面（33）添付の別表、原告準備書面（37）第2、5で明らかにしているため、これらを参照されたい。

2 原告の反論 1～副作用情報の収集について

(1) 被告会社の従業員は、収集する情報が多岐にわたり、情報収集に時間を要する（丙D12p2～3）と陳述している。

(2) この点、被告会社の従業員が陳述書に列挙する情報すべてを入手できなければ症例を評価できない等ということは全くない。

また、被告会社の従業員が言う「多岐にわたる情報」とは、結局、診療記録一式ということにすぎず、すべて診療の過程で作成されるものである。初回の副作用報告が行われた後、追加情報の提供を求めるにあたって収集に時間を要することを説明する理由にはならない。なお、ここでいう診療記録一式とは医師が記載する診療録（カルテ）に限定されるものでないことは言うまでもない。

(3) また、医師が多忙であることを理由に挙げるが、医薬品副作用等報告制度は、製薬会社が負う高度の安全性確保義務を担保するためのものである。まして、イレッサの場合、承認条件として市販直後調査の対象とされていた。すなわち、製造業者等は、当該医薬品を使用する医療機関に対し、原則として、納入前に①当該新医薬品が市販直後調査の対象であり、その期間中であること、②当該新医薬品を慎重に使用するとともに、関係が疑われる重篤な副作用等が発現した場合には速やかに当該企業に報告されたいことについて説明及び協力依頼をMRにより行わなければならない。このような報告制度の趣旨に照らせば、医師の多忙を理由にかかる製薬会社の義務を免れることができないことはいうまでもない。

(4) さらに、8月3日に患者が死亡し、8月5日に被告会社、8月6日に被告国に初回死亡報告がされた症例（乙D2の2の1，甲D14の2，12～14枚目）では、患者死亡の最初の報告がなされた4日後である8月9日には、被告会社は医療機関から、副作用症例を評価するに足る臨床経過に基づく追加情報を入手していたものであり、数日内で副作用に関する情報を入手することは可能である。

(5) また、被告会社は剖検報告書が作成されるまでに時間を要することも、情報収集に時間を要する根拠としている。

この点については、原告準備書面（37）第2，6(2)エにおいて主張し

たとおり、平成14年12月25日開催のゲフィチニブ安全性問題検討会で報告された「ゲフィチニブの間質性肺炎・急性肺障害に関する副作用症例(主な症例：46例)」の症例(丙E1の14)のうち、剖検がなされないまま、イレッサと急性肺障害・間質性肺炎、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎と死亡との因果関係が肯定された症例が多数存在する(丙E1の14①, ②, ③, ④, ⑦, ⑧, ⑨, ⑩, ⑪, ⑭, ⑮, ⑲, (24), (26), (25), (27), (31), (38), (28), (39), (46))。むしろ、剖検を行わなければ因果関係を肯定できない症例の方が限定されており、そのような症例は、急性肺障害・間質性肺炎ではない疾患(癌性リンパ管症など)を起こして死亡した可能性があつて、かつ、これを臨床症状・画像検査などから否定されない症例に限られる。

したがって、イレッサ承認後に報告された症例についてみれば、剖検をしなければ、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎と死亡との因果関係を肯定できない症例は限られており、報告のあつた多くの副作用症例を評価するにあたって、剖検報告書は必要ではない。すなわち、剖検報告書の作成までに一定の時間を要することは、必要な情報の収集に時間を要する根拠とはならない。

(6) 以上から明らかとなつて、情報収集に一定の時間を要するとの主張は失当である。

3 原告の反論2～副作用情報の検討・評価、具体的措置の検討について

副作用情報の検討・評価に一定の時間を要するという点についても、結局は臨床経過において現れた症状・画像所見を含む各種所見を検討、評価するものであり、特殊な事例を除き、これに多くの時間を要すると認める理由はない。

また、具体的措置の検討にも一定の時間を要する点については、市販後重篤な副作用が現れれば、速やかに安全性確保のために具体的措置を講じなければならないのは自明のことである。単に具体的措置の検討に一定の時間を要するのはやむを得ないというだけでは、何ら被告らの責任を否定する理由とはならない。

4 原告の反論のまとめ

したがって、副作用情報の収集、検討・評価、具体的措置の検討に一定の時間を要するとの被告会社の主張・被告会社の従業員の陳述は、それ自体失当であるか、被告らの責任を否定する理由とはならない。

第2節 被告国西日本最終準備書面に対する反論

第1 非小細胞肺がんの二次治療の奏効率に対して

(被告国西日本最終準備書面 p 108 以下)

1 はじめに

原告は、最終準備書面第1分冊、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）の第3において、イレッサにかかる第Ⅱ相 IDEAL 1, 2 試験の奏効率から有効性を推測することが誤りであることについて、整理して主張している（p 166 以下）。

この点に関し、被告国西日本最終準備書面では、非小細胞肺がんの二次治療の奏効率に関する原告の主張が失当であるとして、大阪地裁での平山佳伸証人に対する反対尋問での証言を引用するなどして新たな補充主張を行っている（p 108 以下）。

2 原告の反論

(1) 被告国が引用する反対尋問の部分をふまえて原告が既に主張している内容は、イレッサの審査報告書で、セカンドライン標準治療とされるドセタキセルの試験結果（シェファード試験）と比較して、イレッサの IDEAL 1 試験における奏効率が高いものと評価されていることに対して、概要、下記の観点から、そのような評価は正しいものではないということである（その他にも歴史的対照の問題等を主張している）。

- ① イレッサの IDEAL 1 試験の日本人サブグループでは、試験結果に影響を与える PS（パフォーマンス・ステータス。患者の全身状態の指標）が不良である PS 2 の患者割合が少ないという患者背景の偏りがあり、これが結果に影響を及ぼしたこと
 - ② 非小細胞肺がんに対するセカンドライン治療の臨床試験で、イレッサの IDEAL 1, 2, あるいは、IDEAL 1 の日本人サブグループの奏効率をも超える奏効率が確認された試験結果が、少なくとも5つ存在しており（西甲 H 48～52＝東甲 F 82～86）、この点をふまえずにイレッサの奏効率を高いものと評価することは誤りであること
- 被告国の補充主張においては、上記の5つの試験結果を具体的に掲げ、P

S 2 の患者の割合が様々であったことや、これら 5 つの試験結果に関する評価が定まっていなかったことから、5 つの試験結果論文に基づく原告の主張が失当であると主張されている。

しかし、被告国の補充主張は、そもそも原告の主張に対する当を得た反論では全くない。

- (2) 上記 5 つの試験は、いずれも、イレッサの承認以前に行われた非小細胞肺癌に対するセカンドライン治療の臨床試験である。それぞれ併用療法(甲 F 8 2, 8 3), ゲムシタビン (甲 F 8 4), ドセタキセル (甲 F 8 5), パクリタキセル (甲 F 8 6) の II 相試験であり、これらの試験では 1 9 ないし 4 0 % の奏効率が見られており、甲 F 8 6 の試験では、5. 8 % の CR (完全奏効) も見られていたのであった。

原告が上記 5 つの試験結果をもって主張しているのは、I D E A L 1 試験での奏効率 (審査センター判定で 1 5. 5 %, 丙 D 1 p 4 7 0) 及び日本人サブグループの奏効率 (審査センター判定で 2 5. 5 %) を超える奏効率が確認されている試験が幾つも存在していたのであり、これらの試験結果を考えれば、I D E A L 1 の日本人サブグループの奏効率であっても、決して優れて高い結果ということとはできず、まして、I D E A L 1 全体の結果を高い結果として評価することは過大評価だったということである。

これに対し、被告国は、上述のとおり、上記 5 つの試験での P S 2 の患者割合が様々であること、これらの試験結果の評価が定まっていないことを述べる。

しかし、仮に被告国の主張を前提に考えても、上記原告の主張は何ら否定できるものではなく (被告国の主張は、原告の主張の上記①の観点と②の観点を混同しているものと考えられる)、被告国のかかる主張は、原告の主張への反論として意味がない。

- (3) ア なお、被告国の主張が、P S 不良患者割合の多さが試験結果に悪影響を与えるということまでも否定する趣旨であるとすれば、それは何ら根拠のない主張であって、全く認められない。

患者の P S が不良であることは抗がん剤の効果に悪影響を及ぼすこと、臨床試験においても P S 不良の患者が多く含まれている場合には試験結果

に悪影響を及ぼすことは、イレッサ承認当時の医学的、薬学的知見でも当然に肯定されるべきことである。既に述べているが、幾つかの点を改めて指摘しておく。

西條長宏証人は、IDEAL 1の日本人群におけるPS 2の患者割合が、シェファード試験のPS 2患者割合よりも極めて少なかったことに関して、この患者背景の違いを無視して単純に結果を比較することは妥当ではないことを肯定している（反対尋問調書p 72）。また、西條証人は、IDEAL 1の日本人群が、同試験の海外群との比較でもPS 2の患者割合が極めて少なかったことに関して、海外群並みにPS不良の患者を日本人群に入れた場合、奏効率の結果もまた、海外群並みに低い結果に近づく可能性があることも肯定している（反対尋問調書p 71）。

また、イレッサの申請資料概要において、被告会社自身が、IDEAL 1の日本人群と海外群とで奏効率に大きな違いが出た最も大きな要因は、患者のPSの点であったという解析をしていた（丙D1 p 491）。

更に、平山証人自身の陳述書（乙L 25 p 16）においても、「審査センターは、PSの悪い症例が多い集団では治療の遂行率も下がり、結果として有効性も低くなることは妥当」と指摘されている。

イ この点に関して、被告国は、平山証人に対する反対尋問のごく一部の証言のみをとりだして、あたかも、平山証人が、臨床試験におけるPS不良という患者背景の偏りが結果に悪影響を及ぼすということ自体を否定したかのように主張している。しかし、そのような主張も全くの誤りである。

反対尋問において、平山証人は、そもそも「通常、PSの違いが奏効率の違いにつながるというのは、よく見られる現象です。」と証言しているのであって、このPSと奏効率の関連自体は当然の前提としているのである（反対尋問調書p 16）。

その後の反対尋問においては、試験結果の比較はPSではなくライン（ファーストライン、セカンドライン等）に注目するなど述べたものの、その理由として「大体ラインが分かれば、大体PSの連動することが多いですから。」（反対尋問調書p 18）、「（PSを）無視するわけではないんですけど、原因の一つであることはたしかですけども、だから、PS状態が

悪ければ、奏効率が悪くなる可能性があるということはたしかですけれども、ただ、どのくらいの影響率があるかというのは、それは全く検証されたものはありません。したがって、そのPSの悪い患者さんが日本人で少なかったから、奏効率が高かったというのは、それは余りにも短絡的な意見だと思います。」と述べている（反対尋問調書p22）。

結局のところ、平山証人も、PS不良患者の割合の多さが奏効率を下げることは当然の前提としたうえで、その影響率は検証されておらず、PS不良患者の割合のみで奏効率の結果を説明することはできないという旨を述べているに過ぎないのである。

ウ このように、IDEAL1日本人群でPS不良の患者割合が、同試験の海外群、あるいはセカンドライン標準療法とされるドセタキセルの試験（シェファード試験）と比較しても非常に少なかったところ、これは日本人群での奏効率の結果に影響を及ぼしたのであり、単純に日本人群で腫瘍縮小効果が高い、既存の他剤よりも腫瘍縮小効果が高いと評価することは全くの誤りなのである。このことは、被告申請証人であっても認めていることであって、今回の被告国の補充主張をふまえても、何ら否定できることではない。

(4) 以上のとおり、被告国の補充主張は、原告の主張に対する反論として当を得たものではなく、全く認められない。

第2 抗がん剤の死亡率に対して

(被告国西日本最終準備書面p187以下)

1 はじめに

原告は、最終準備書面第1分冊、第2章（イレッサの有用性評価）の第4節（イレッサ承認後の安全性評価）、第1、2項において、他の抗がん剤の死亡率が1%を下回るものであり、イレッサに安全性が欠如していたことを整理して主張している（p375以下）。

これに関して、被告国西日本最終準備書面では、かかる主張が失当であると新たな補充主張がなされている。

2 原告の反論

(1) 抗がん剤の死亡率の点は、被告会社も西日本最終準備書面で主張しているところ、これに対する原告の反論は、本書における被告会社西日本最終準備書面に対する反論の第2で述べたており、この反論は、基本的に被告国の主張に対しても該当する。非小細胞肺がんの抗がん剤の死亡率が2%にも達するなどということは全くの誤りである。

(2) なお、被告国は、イレッサの緊急安全性情報の配布時における死亡率を推計すると、推定使用患者7000人以上に対して、死亡例が11例であったから、死亡率は約0.15%ということになるなどとも主張している。

しかし、上記推定使用患者数は、後になって半分以下への修正を余儀なくされたような数字であって、全く根拠とならないものである。実際、緊急安全性情報の配布に止まらず、一定の安全対策が重ねられた段階で行われたプロスペクティブ調査でもイレッサの死亡率は2.5%だったのである。

被告国は、本訴訟で抗がん剤の危険性を強調しているが、そうであれば抗がん剤の使用患者実数を適切に把握して安全対策を行うべきところ、そのようなことが全くなされていないことから、原告は、できる限り控えめな推計によって他剤の死亡率を試算したのであり、その結果、いずれの抗がん剤も死亡率が1%を大きく下回ることが明らかとなったのである。

被告国は、単に原告の計算方法について論難するのみであって、副作用報告の全例公開が始まった2004（平成16）年度においても、イレッサの死亡報告数のみが他の抗がん剤よりも突出して多かったという事態にすら目をつぶるものであり、その反論は全く認められない。

第3 警告欄に関する主張に対して

(被告国西日本最終準備書面 p 334 以下)

1 はじめに

原告は、最終準備書面第2分冊第4章、第4節において、イレッサの承認以外の点における被告国の安全性確保義務懈怠の違法について整理して主張している（p 230 以下）。そこでは、非小細胞肺がんの標準的治療としてプラチナ製剤と組み合わせて用いられる5剤やイレッサの承認直前期に非小細胞肺が

んを適応として承認されたアムルピシン（カルセド）の各添付文書との比較でも、警告欄すらなかったイレッサの添付文書は、その安全性を誤信させるものであって、添付文書に関する規制権限不行使を考えても違法であることも主張した。

この点に関し、被告国は、新たな補充主張として、①カルセドのような殺細胞性抗がん剤は、間質性肺炎の発症が作用機序と明確に関連づけられるから、1例の死亡例があれば、一般的、類型的に死亡例が発生する蓋然性は高いこと、②カルセドは、国内Ⅱ相試験で間質性肺炎の死亡例が認められていたことを指摘し、これらの点においてイレッサと違うという反論を行っている。

2 原告の反論

(1) しかし、既に述べたように、間質性肺炎の知見を踏まえて、イレッサの作用機序、非臨床試験結果、臨床試験結果、副作用症例報告などを総合して考えれば、承認前の時点において、イレッサに致死的な間質性肺炎の副作用が発生することは明らかに認められることであった。被告国は、具体的に当該の医薬品ごとに、添付文書の記載要領に照らして、記載欄と記載内容が決められることを主張するが、まさに、イレッサについてかかる具体的な検討を行えば、イレッサによる間質性肺炎の副作用は、添付文書の警告欄により十分な注意喚起がなされなければならなかったのであった。

上記①の点について、従来の抗がん剤が「殺細胞性抗がん剤」であり、「分子標的薬」と言われていたイレッサは「殺細胞性抗がん剤」ではなかったなどという点をもって、前者での間質性肺炎の死亡例は、「一般的、類型的に死亡例が発生する蓋然性が高い」ことを判断させるものの、イレッサの場合にはそのような判断ができなかったなどと主張することには、既に述べたイレッサの危険性を示す情報を考えても全く理由はない。

また、上記②の点について、被告国の主張は、国内臨床試験患者から認められた間質性肺炎の副作用について、その重篤性に関する評価を誤ったものであり、かつ、情報の質などを理由として、日本人のEAP使用患者などからの死亡例を無視するような主張である。副作用報告の評価などについては既に整理して主張したとおりであり、かかる被告国の主張は到底認められる

ものではない。

(2) カルセド以外の抗がん剤の点についても、既に主張したとおりである。

原告が、他剤の添付文書について主張したのは、抗がん剤であっても、死亡例が発症すれば、それが例えばよく知られた細胞毒性であろうとも警告欄に記載するというのが基本的な運用となっているということである。これは、被告らが、「警告だらけ」になるという理由を持ち出して、添付文書の記載要領は抗がん剤には適用されないと主張していたところ、それが誤りであることを明らかにするものである。

そのような他剤の添付文書との比較で、警告欄そのものがないイレッサの添付文書は特殊であること、事前の被告会社の宣伝広告とあいまって、「副作用の少ない」抗がん剤であるという誤った認識を医療現場に与えることとなったということを改めて指摘しておく。

以 上