

平成16年(ワ)第25016号外 葉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

原告準備書面(30)・(第1分冊)

2009年(平成21年)1月30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

第1章 医薬品の有用性評価総論	10
第1 はじめに	10
第2 有効性の評価…有効性は確実に	11
1 はじめに	11
2 「くすりとエビデンス」	12
3 「効果と効率」	12
4 光富証人の証言	13
5 「薬事・食品衛生審議会医薬品第2部会議事録」(乙B6)	13
第3 安全性の評価…危険性は鋭敏に	13
1 はじめに	13
2 薬害事件における教訓としての国の認識	14
(1) 「昭和43年5月7日参議院労働委員会議事録」	14
(2) 薬害ヤコブ病確認書	16
3 薬害事件における教訓としての学者の認識	16
4 薬剤疫学の基本的な考え方	17
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	19
1 はじめに	19
2 スモン訴訟の福岡地裁判決	19
3 「医療薬学I」	19
4 本件における証人の証言	20
5 被告らの主張の破綻	21
第5 有用性の科学的な「検証」	22
第2章 イレッサの有用性評価	26
第1節 イレッサの市販前の有効性評価	26
第1 抗ガン剤の有効性評価の基本的な指標…真のエンドポイント	26
1 はじめに	26

2	抗ガン剤の臨床試験におけるエンドポイント	27
(1)	エンドポイントの種類	27
(2)	生存期間	28
(3)	腫瘍縮小効果	29
(4)	QOL, 症状改善等の患者の主観的なエンドポイント	30
(5)	無増悪生存期間	34
(6)	NCI-PDQの記載	35
3	まとめ	36
4	「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	37
(1)	はじめに	37
(2)	旧ガイドライン注書(4)の記載	38
(3)	解説文献等の記載	39
(4)	別府証人の供述	40
(5)	まとめ	41
第2	個別症例による有効性評価について	42
1	はじめに	42
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	43
(1)	出版バイアス, 発表バイアスを回避できない	43
(2)	選択バイアスを回避できない	43
(3)	観察バイアスを回避できない	44
(4)	症例報告のエビデンスレベル	45
(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	46
3	光富徹哉証人について	47
(1)	光富証人の証言内容及び目的	47
(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	48
4	福岡正博証人について	49

5	坪井正博証人について	50
6	まとめ	51
第3	奏効率による延命効果の予測の問題性	52
1	序論	52
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	54
3	奏効率の判定基準による問題性	56
(1)	奏効率の判定基準に内在する問題	56
(2)	延命の予測精度の低い基準が採用された理由	56
(3)	小括	57
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	57
(1)	序論	57
(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	58
(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	60
(4)	Buyse論文による相関分析の批判	63
(5)	小括	64
5	被告らが根拠とする研究からは相関の実証すら不十分であること	64
(1)	福岡論文・西丙E 3 4の5=東丙G 6 0の5について	65
(2)	西條論文（西乙H 3 8 =東乙F 1 1）について	66
6	Ⅱ相承認の制度設計と、奏効率の位置づけ	67
(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	68
(2)	新医薬品課審査官（当時）による旧ガイドラインの解説	69
7	小括	70

第4 IDEAL 1, 2の奏効率から有効性を推測することの誤り ———70

1 序論 70

2 抗がん剤の奏効率の確認に用いられる一般的基準 71

(1) 20%の奏効率を必要とする西條証言の内容 71

(2) 旧ガイドラインにおける期待有効率20%の記載 72

(3) 旧ガイドラインが、期待有効率20%を示した趣旨 73

(4) セカンドライン以降の治療薬としての評価 74

(5) 小括 75

3 IDEAL各試験におけるイレッサ奏効率の評価 75

(1) IDEAL-1, 2において見られた奏効率の概観 75

(2) IDEAL-1の各群全体としての評価 76

(3) IDEAL-2の各群全体としての評価 76

(4) プロトコールに照らした評価 77

(5) 日本人群の結果について 80

(6) まとめ 80

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） 81

(1) 被告らの主張 81

(2) プロトコールには反映されていない議論であること 81

(3) 歴史的対照の問題性 82

(4) PS-2患者の割合と奏効率への影響 82

(5) 西條証言も患者背景の問題を認めていること 84

5 他の既承認薬のセカンドライン患者に対する効果 84

6 小括 85

第5 IDEAL各群の生存期間中央値による有効性の推測について ———86

1 被告らの主張の概要 86

2 対照群のない試験における生存期間中央値の評価 86

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	87
4	既存薬における生存期間中央値の報告の概要	88
5	審査報告書の生存期間中央値分析における比較対象	88
	(1) IDEAL-1の評価について	88
	(2) IDEAL-2の評価について	89
6	まとめ	89
第6	承認時点のイレッサの有効性評価についてのまとめ	89
第2節	イレッサ承認前の安全性評価	90
第1	急性肺障害・間質性肺炎について	91
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	91
	(1) 工藤翔二証人の主尋問及び意見書	91
	(2) 薬剤の安全性評価に関する観察研究の重要性	92
	(3) イレッサ承認前の薬剤性肺障害についての研究	94
	(4) 抗ガン剤一般にあてはめられないとの意見について	96
2	イレッサ承認前の知見では, 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	97
	(1) 工藤証人の主尋問及び意見書	97
	(2) A I P/DADについての承認時の知見	97
	(3) 小括	101
3	まとめ	102
第2	ドラッグデザインに見るイレッサの毒性の予見性	102
1	はじめに	102
2	イレッサのドラッグデザインとE G F Rの機能	103
	(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 103

(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 103

3 E G F R阻害による肺障害の予見性 104

(1) はじめに 104

(2) 肺は傷つきやすい臓器 104

(3) II型肺胞細胞の増殖・分化抑制と繊維化 105

(4) II型肺胞細胞の機能抑制と急性肺障害 112

5 まとめ 120

第3 非臨床試験に見るイレッサの毒性の予見性 —————121

1 はじめに 121

2 非臨床試験の意義, 目的 122

3 イレッサ非臨床試験で見られた多くの屠殺例の解釈 125

4 マクロファージ等の肺毒性所見 128

5 イヌ6ヶ月試験の肺炎症例等 131

6 ラット6ヶ月試験の肺胞浮腫等 134

7 まとめ 135

第4 東京女子医大永井教授らの実験について —————135

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 —————138

1 はじめに 138

2 臨床試験における有害事象の意味と重要性 139

(1) 有害事象の意味 139

(2) 治験担当医師の判断には限界があること 140

(3) 有害事象か副作用かの最終的な判断 141

(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 142

(5) 有害事象の重要性	144
3 副作用報告におけるEAPの重要性	145
(1) EAPによる副作用報告	145
(2) 審査資料としての意味とその重要性	146
(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	147
(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	148
(5) EAPによる副作用報告の重要性	150
4 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)	150
(1) はじめに	151
(2) 臨床試験に基づくイレッサの安全性評価	151
(3) 副作用報告に基づくイレッサの安全性評価	165
(4) イレッサによる間質性肺炎の評価のまとめ	191
5 まとめ	193
第3節 イレッサ承認後の有効性評価	194
第1 第Ⅲ相試験に見るイレッサの有効性の欠如	194
1 はじめに	194
2 V1532試験について	195
3 INTACT試験について	201
4 ISEL試験について	202
(1) 試験結果について	202
(2) サブグループ解析について	203
5 SWOG0023試験について	207
6 INTEREST試験について	210
7 IPASS試験について	210

8	まとめ	213
第4節	イレッサの承認後の安全性評価	213
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	213
1	イレッサによる副作用死亡者	214
2	独立行政法人医薬品医療機器総合機構への副作用症例報告	214
3	副作用報告症例の死亡例の数の比較	215
4	肺癌という癌腫に限定した場合の副作用死亡例の数	216
5	抗がん剤の使用者について	217
6	まとめ	218
第2	プロスペクティブ調査について	219
第3	コホート内ケースコントロールスタディについて	220
第4	まとめ	222
第5節	イレッサの有用性結論	222

本書面では、これまでの証拠調べの結果等を踏まえて、被告らの責任総論について述べるものである。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、被告らの法的責任について論じる。

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。

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F15＝東L91メルクマニュアル第16版日本語版第1版p2494，西福島証人主尋問調書＝東甲L95p5，6）。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となってしまう。

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こと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ぬことは、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を言っておりますが、たとえ訴訟になっておりましたとしても、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えるべき証人である（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とございまして、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る。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してはならないということとございます。」

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 P 61＝東 L 80）

「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立って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。」（p 94 最上段の 5 まとめ欄）

3 「医療薬学 I」（西甲 F 38＝東 F 60）

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 G 2＝東 G 7 表紙及び末尾）になっている長尾拓氏の編集にかかるとの文献である。

「医薬品の評価」「非臨床試験成績の解釈」（p 86）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，これらはあ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が現状として、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L102 p3）。

「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、毒性試験とかいろいろな薬剤の性質からこれは起こるだろうなということを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L24 p25）。

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。

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。

第5 有用性の科学的な「検証」

- 1 医薬品の有効性、有用性が科学的に存在することが確認、「検証」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F22＝東G38 p66）。

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F28＝東L79「医者が薬を疑うとき」p72以下参照、あるいは「統計的多重性の問題」：西甲F30＝東G56「臨床試験のエンドポイント」p1217参照など）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E39＝東別府証人主尋問調書p5, 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。」

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が、端的に示したものとして、「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）の以下の部分を指摘しておく。

「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。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 689 末尾部分以下）

- 2 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で確かな「有効性」を証明しなければならないのである。」（西甲E37＝東L78別府意見書p2）

「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E39＝東別府証人主尋問調書p8）