

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ことについては、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，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のような，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（投与量にかかわらない）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L 1 7 p 5 2～5 4）。

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H 4 6＝東丙G 7 2 p II）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F 3 9＝東甲G 6 6 p 1 0 2）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F 3 9＝東甲G 6 6 p 1 3 8）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 p 5 3）。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E A P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。」）。

(3) イレッサ承認前の薬剤性肺障害についての研究

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 p5～6）、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 p17）。

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 p27）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 p72～73）。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 344），「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 p 109）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 p 107）。さらに，平成14年4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ったという知見は、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、それを抗ガン剤一般にあてはめることはできず、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、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のである。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）とおおり、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、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きたこと

（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H 6「抗癌剤による肺傷害」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L 1 6 p 2 2）。

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）A I P / D A D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D A D（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L 1 7 p 5 9）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 A T S / E R Sのガイドライン

また、病理組織としてD A Dパターンをとる間質性肺炎は、I I P特発性間質性肺炎の臨床経過でいえば、急性間質性肺炎、A I P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L 1 7 p 6 0）、I I P特発性間質性肺炎については、既に2 0 0 2年にA T S（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L17p60）。

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G78p69）。

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G78p133）

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年に突如できたものではなく、1998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G78p43)。

さらに、ATSにおいては、間質性肺疾患に関して、1998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G78p136~145)。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うべき事項は示されていた」との記載がある。

イ 国内の文献

また、国内の文献でいえば、2000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F72p258)。

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(カッツェンシュタイン)の1998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L17p62)。

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L17p63)。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 p 63）。

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F75 p 61）。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H40 p 62～63）。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

る可能性が示唆される」「今後、A I P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F75 p63～64）。

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F71 p316）。

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/DAD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、当時の医学的知見に合致するものである。

（3）小括

これらの国内外の文献、及びA T Sのガイドラインの作成状況をみるに、イレッサ承認当時には、特発性間質性肺炎のうち、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DADをとるものについては予後が不良であるということは、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L17 p63～64）。よって、2002年6月以前、遅くとも1998年ころにはすでに、A I P/DADが予後不良であるというガイドラインの記載根拠となる知見は十分にあった。

3 まとめ

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、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いた。

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リン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C 1 = 東丙D 1 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L 102 p 5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E 4 = 東甲F 4

「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 p 15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E 6 = 東甲F 6

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）。

3 EGF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L102 p8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、致命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L17 p21, 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制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H36の1=東乙F14の1p26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H46=東甲F77)

「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、「EGFRの磷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E8＝東甲G6 訳文p1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H34の8＝東乙G44の3,4 訳文p6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

以上のとおり、本来、Ⅱ型肺胞細胞は線維芽細胞の増殖を抑制し、他方、線維芽細胞は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，以下のとおり，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L 1 0 2 p 6～8）。

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，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 1 3 8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巻1号、2004年1月」（西甲H31＝東甲G105）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A I P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、A L I / A R D Sがゼブシス等諸々、原因があっ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A I P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H32＝東甲G76）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 12・18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EGFR

Ⅱ型肺胞細胞のポンプ機能がEGFR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Na⁺-K⁺-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Na⁺-K⁺-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Na⁺-K⁺-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 1 7 p 3 5～3 7）。

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 1 6 p 1 1 「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 3 3＝東甲G 7 7）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が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 3 6 9）

「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 3 7 0・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 Chem* 262:2908-7913, 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.10No.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。

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P 7 1＝東甲L 1 0 6）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E 4＝東甲F 4 3 濱証人主尋問調書 p 6 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E 6 0＝東甲G 8 1）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。」（p 2 5 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は、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

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E 25＝東G 31 濱意見書 p 10，西濱証人主尋問調書＝東甲L 102 p 10）。

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E 25＝東G 31 濱意見書 p 10以下，西濱証人主尋問調書＝東甲L 102 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。この解釈にいかに問題があるかは既に解説したことから明白である。」（西甲F 38＝東F 60「医療薬学I」p 87・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一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P 38＝東L 63）。

「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（p 115）。」

「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）。」

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-C7D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 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C1 = 東丙D1 申請資料概要 p 196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D1＝東甲H1「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25mg/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E25＝東G31濱意見書p21以下，西濱証人主尋問調書＝東甲L102p12～14，西丙C1＝東丙D1p213，322）。

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，さらには臨床試験を通じて，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，その死因に繋がりを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 2 5 = 東甲G 3 1 p 1 3 以下， p 2 0 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25mgから15mgに減量している（西丙C 1 = 東丙D 1 p 2 0 8， 2 1 2）。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 1 0 2 p 1 4 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無く，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 1 0 2 p 1 2）。

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L 1 0 2 p 2 0 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ちょっとおかしいんですけれども、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から、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ますので、その意味ではいいんですれ
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 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B5, 6＝東甲C3, 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E25＝東G31 濱意見書p17）。

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E25＝東G31 濱意見書p17, 西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p15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G3＝東甲G61 p104）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。

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) これに対し、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格であり、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っ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H 3 3 = 東甲G 7 7） p 3 6 8 図 1 7 - 1 9 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H 3 3 = 東甲G 7 7 p 3 7 1）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H 5 8 = 東甲G 9 4 訳文 p 2 ・ 1 3 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C 1 = 東丙D 1 p 2 1 2）、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E 1 7 = 東甲G 1 7）。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C 1 = 東丙D 1 p 2 1 2）、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E 1 7 = 東甲G 1 7）。

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E24濱意見書p19、西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p18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E25＝東G31濱意見書p20）。

(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GLP（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D1＝東丙H1）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C4）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）、明らかに跡づけ的なものという他ない。

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も述べるが、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H57＝東甲G93「メルクマニュアル」日本語版）。

さらに工藤証人は、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、初期には傷害が局所的であることを示している。」（西丙L2＝東丙D4 p20）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と結論づけることなどできないというべきである。

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E 2 5 = 東G 3 1 濱意見書 p 1 9 以下，西濱証人主尋問調書 = 東甲L 1 0 2 p 2 1 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C 4 = 東丙D 5）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E G F R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，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 p 1 9 = 東国第3準備書面 p 1 6）。

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、溶媒単体投与群に比較して、「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H 3 4の8＝東乙G 4 4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L 1 6 p 1 0 5），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。

「I P F等の既存がゲフィチニブ投与におけるI L D発症の危険因子の可能性が否定できない」（西丙L 2＝東丙D 4 専門家会議報告書 p 7・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 p 6・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 p 3・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 p 3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E32＝東甲L107）、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0.05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）で行ってきたところである。

その後の原告らの立証並びに証人尋問の結果によって、既に行ってきた原告らの上記主張が裏付けられるとともに、それ以外にも上記準備書面では主張していなかった事実等も明らかとなり、これらは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を十分に裏付けるものであった。

以下では、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特に注意すべき事項として、①臨床試験における有害事象の意味と重要性、②副作用報告におけるEAPの重要性について述べた上で、③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 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 p1932～1933）。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ばそうではない。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や濱六郎医師の意見書（西甲E25＝東G31）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反論している。

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こり得る場合に、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F35＝東甲F58 p51）、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（西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p54～55）。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G58 p64）。

（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L95 p8）、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（西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p27）。

（4）個々の治験担当医師の判断が最終判断でないことはGCP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，GCP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，GCP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 p 15）。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 p 16）。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H 3) 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D 3 = 東丙H 3 p 1 1）、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L 1 9 7 p 2 1, 2 2）、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のであり（西福島証人主尋問調書＝東甲L95 p11～12）、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（西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p27）。

3 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や濱証人の意見書（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の反論を行っている。

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の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 p20、西丙D3＝東丙H3 p1934～1935参照）。

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こと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で、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 p182～183）。

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 p26）、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 p29、西

工藤証人主尋問調書＝東乙L16 p 53～54，西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p 80）。

(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L95 p 17），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 p 46）。

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) 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

前記のとおり，被告会社は，E A PがG C P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G C P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。

G C P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，G C P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E 2 4＝東工藤証人反対尋問調書p 5 2～5 3）。

このようなG C P本来の趣旨からすれば，E A P等の個別症例報告について，その症例がG C P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，E A P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はほかならない。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は全く意味がないと言うべきである。

（5）EAPによる副作用報告の重要性

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等から、EAPにおける副作用情報が十分に信頼に値するものであることも明らかである。

したがって、EAPがGCPに準拠していないことをもってEAPにおける副作用情報を軽視してよいかのような被告らの主張は明らかに失当とすべきである。

4 イレッサの臨床試験、副作用報告に基づく安全性評価（致命的な急性肺障害・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臨床試験における有害事象の意味と重要性、②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、及び副作用報告等に関する準備書面において、個々の副作用症例の検討を含め既に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) 従前の主張とその後の立証

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、主に臨床試験等に関する準備書面において主張してきた。

ここでは主に、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、等を主張していた。

この時点では、原告らは、イレッサの臨床試験における個別の有害事象例について詳しい検討まで行っていなかったが、その後、被告会社から承認申請資料概要の別冊（以下、「別冊」という）が提出され、個々の有害事象例についての臨床経過の一部が明らかとなった。

そこで、原告らは、濱証人に、これらイレッサの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、その結果を意見書（西甲E 2 5＝東G 3 1）として提出するとともに、濱証人に対する証人尋問で更にこの点を明らかにした（西濱証人主尋問調書＝東甲L 1 0 2 p 2 5～6 3）。

この結果、以下に述べるとおり、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った。

(イ) 濱意見書（西甲E 2 5＝東G 3 1）の内容

a 臨床試験における有害事象死亡例

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、同意見書 p 2 6～p 4 9に記載されているので詳細は省略するが、各臨床試験における有害事象死亡例（3 4例）の概要は下記のとおりである（同意見書 p 4 9～5 1）。

第 I 相 (1839IL/0005)

①300mg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）

②400mg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)

①150mg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）

②150mg群：重度食欲低下で死亡（23日食欲低下，錯乱，幻覚，28日中止，43日死亡）

- ③225mg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）
- ④225mg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）
- ⑤225mg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）
- ⑥225mg群：肺炎と無呼吸で死亡（27日剥奪性皮膚炎で29日中止，16日後肺炎・無呼吸，2日後死亡）
- ⑦300mg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）
- ⑧400mg群：急性呼吸窮迫症候群で死亡（7日咯血・呼吸困難で中止2日後死亡）
- ⑨400mg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）

第Ⅰ/Ⅱ相(1839IL/0012)

- ① 800mg群：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 300mg群：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 225mg群：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）

第Ⅱ相(1839IL/0016日本人を含む)

- ① 500mg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 250mg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 250mg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 250mg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）

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・DIC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，DICなどで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（副作用に分類された例：3日目咯血，
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）

有害事象死亡例の集計に含まれなかった500mg群の重篤な有害事象死亡（詳細
不明）

⑫ 500mg群：肺炎で死亡

⑬ 500mg群：急性呼吸窮迫症候群で死亡

⑭ 500mg群：呼吸困難で死亡

⑮ 500mg群：呼吸困難で死亡

以上の有害事象死亡例について，濱意見書は，そのほとんどがイ
レッサとの関連を否定できない有害事象死すなわち副作用死亡例と分
類すべきであったとしている（同意見書p 26～49）。

b 有害事象死亡例についての考察

これら有害事象死亡例について，濱意見書では，臨床試験の結果に
ついての考察（同意見書p 51以下）の中で，次のとおり述べている。

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（同意見書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（同意見書 p 5 1～5 2）。

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、本人がもともと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（同意見書 p 5 2～5 3）。

c 新規医薬品承認にあたっての安全性評価の姿勢

そして、濱意見書は、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、次のとおり述べている。

すなわち、臨床試験を取りまとめる医師（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（同意見書 p 52）。

d なお、イレッサの各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が以下のとおりである。

	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) %

この点について、濱意見書では、イレッサの臨床試験においては、

有害事象死亡例以外にも病勢進行死とされた症例が多数あり，これらについてもイレッサとの関連について検証が必要であったとして，次のとおり述べている（同意見書 p 53）。

すなわち，これら死亡例の多くは病勢進行による死亡とされているが，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。

特に，がん患者を対象としたはじめてのI相試験（0005試験）やI／II相試験（0012試験）など早期の試験で病勢進行死の割合が高い。0005試験では64人中12人の死亡例中10人（死亡例の83%）が病勢進行死とされた。0012試験でも，88人中16人の死亡例中13人（死亡例の81%）が病勢進行死とされた。I／II相試験でも，臨床試験のなかで，0011試験以外，すべて病勢進行死の割合が高いが，その割合の低い0011試験（18%）がむしろ本当の姿であると考えられる。日本の臨床試験では，有害事象死が133人中1人とされているが，それ自体疑問であり，副作用死亡例を除外していないかどうか検証が必要である。

（ウ）まとめ

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。

濱意見書の上記cに述べられていることも、表現の濃淡はあるが、これと同じ趣旨である。

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と言うべきである。

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症例は極めて重篤な症例であったこと

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（40mg/日），ネオフィリン（500mg/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 呼吸困難が急速に増悪。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200mg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B12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 6 2 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。

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B12の3, 乙B12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 p1933)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 p1933 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、福島証人は、乙B12の4の症例についても、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おり(西甲E41=東福島証人主尋問調書 p10)、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 p53，西甲P103＝東丙G51の1 p16，西甲E41＝東福島証人主尋問調書 p5～7，西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p73～74）。

特に，1例目（乙B12の3）については，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に該当する極めて重篤な症例であり（西甲D7＝東甲L200 p24，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 p77～78，西甲H41＝東G79 p14）。そして，このような臨床経過や剖検の結果を踏まえると，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 p8～9，西甲E40＝東別府反対尋問調書 p68～69）。

（ウ）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，CTCグレード4，AIP（DAD）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（INTACT）やEAP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EAPにおける症例であり、残り3例は第Ⅲ相臨床試験（INTACT）における症例であった。

これら7症例の概要は以下のとおりである。

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。

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。

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。

④ 乙B13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 55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。

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。

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。

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

上記のとおり，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）。

そして，この7例のうち少なくとも2例（乙B13の2，乙B14の1）は，担当医によって副作用死亡例として報告され，被告側証人も認めているとおり，イレッサの間質性肺炎による副作用死亡例であった（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58p69～70，西乙E20＝東西條反対尋問調書p40～41）。

また，追加報告でイレッサとの関連が否定された症例（乙B13の4）

についても、前記のとおり、被告国はイレッサと間質性肺炎との関連は否定できないとして副作用症例として認めており、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＝東L 1 9 8 p 6 1）。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ことは明らかである。

更に、追加報告で死亡との関連が否定された症例（乙B 1 3の3）についても、当初担当医が、「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、その後の追加報告には「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・根拠がないと言うべきであるから、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（西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書p 1 4～1 5）。

以上の結果、上記7例のうち、副作用死亡例は4例となる。

なお、上記7例のうち2例（乙B 1 3の1、乙B 1 4の1）は、EAPの国内症例（それぞれ埼玉県と大阪府）であり、うち1例（乙B 1 4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、濱証人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、濱証人は、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、濱証人が、その意見書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E25＝東G31 p53～62）。以下、濱意見書における上記10症例についての考察部分を抜粋する。

① 丙B3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：N C I C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（gradeⅣ

）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ヵ月後であり、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」と考える「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B3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

かったので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、血栓症もあったので関連は否定できる。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、元気であ

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もある。**

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
との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B3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

イ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 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，いかに重篤かつ致命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 p3参照）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p90～92）。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L95p15～16），イレッサの安全性審査がいかに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，極めて重篤かつ致命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

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）と明確かつ高頻度であることが判明していたのであり，日本人のEAP患者でも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），このような間質性肺炎の発症頻度は十分に注意すべきものであった。

なお，上記間質性肺炎の発症頻度に関するデータが十分に注意すべき数値であったことは，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G1

01p113～114)。

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L198p81）。

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）では上限値が6.45%、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）では上限値が1.86%となり、この数値はそれぞれ、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%という数値と近似する。したがって、上記承認前の発症頻度に関するデータは、そのような市販後の発症頻度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L198p84～85）。

5 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り、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するものであった。

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。