

第3節 イレッサ承認後の有効性評価

第1 第Ⅲ相試験に見るイレッサの有効性の欠如

1 はじめに

これまで検討してきたとおり、イレッサは市販前においても、本来の抗ガン剤の有効性の指標である延命効果は全く確認されずに、腫瘍縮小効果のみによって有効性が判断されたが、その腫瘍縮小効果においてさえ、決してそれまでの抗ガン剤を越えるものではなく、むしろ、劣っているものでしかなかった。他方、致死的な急性肺傷害・間質性肺炎という毒性を有するものであったことが、ドラッグデザイン、非臨床試験の結果からも予見しえ、また、臨床試験段階における副作用情報からは確定的に認識しえたのであって、旧ガイドラインにおける腫瘍縮小効果を前提とした承認制度においても、イレッサは、その有効性、安全性のバランスを欠き、有用性を認め得ないものであったことは明らかである。

そして、イレッサの市販後に至っては、承認条件を充たすために行われたV

1532試験をはじめ、各種第Ⅲ相試験において延命効果を示すことができず、イレッサに有効性がないことがさらに明確になった。

したがって、もはや、イレッサの薬剤としての命脈は尽きており、市場に置かれることは許されないものである。

2 V1532試験について

(1) 試験の概要

V1532試験は、2003年9月から2006年1月に登録され、1レジメンまたは2レジメンの化学療法治療歴を有する進行／転移性（ⅢB期／Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ投与群とドセタキセル投与群を無作為割り付けして、それぞれの生存期間を比較した、市販後第Ⅲ相比較臨床試験である。

この試験は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」というイレッサの承認条件を充たすために行われた試験であった（西甲A1＝東甲A2 p4）。

この試験の目的は、イレッサがドセタキセルに比べて生存期間の点で劣っていないこと（非劣性）を証明することにあつたが、イレッサの非劣性を証明することができなかった。

既に述べたとおり、抗ガン剤の第Ⅲ相試験においては延命効果の確認が最も重要であり、本来、独立した2つの第Ⅲ相試験で延命効果が確認されなければ承認取消となる（西甲H13＝東甲F51 p211, 西甲H14＝東甲F52 p87～88, 西乙E20＝東西係証人反対尋問調書 p113）。

イレッサについては、本来2つの第Ⅲ相試験が要求されるにもかかわらず、V1532試験1つしか行っていない点をおくとしても、そのただ1つの試験においてすら延命効果を示し得なかったのであるから、当然に承認が取り

消されなければならない。

しかも、V1532試験はイレッサの承認条件とされた試験であり、その試験で延命効果を示すことができなかつたのである。先述したとおり、抗がん剤における真のエンドポイントが延命効果であることのみならず、添付文書において承認条件であると記載されているという重みからしても、承認条件をみたまず、延命効果を示すことができないイレッサについては、当然に承認取消となるべきものである。

(2) 被告側証人である福岡証人は、V1532試験の結果について、「この試験において・・・非劣性を証明することはできませんでした。しかしながら、ドセタキセルとの優越性の検定におきまして、差はないということをございました。」と述べて、あたかもイレッサとドセタキセルの延命効果に差がなかったかのように印象づけようとしている（西福岡主尋問調書＝東丙G57p34）。

しかし、このような証言は、科学的根拠に基づかないことは明白である。すなわち、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」（西甲D19＝東甲H14）では、「ここで、“有意差のないこと”をもって直ちに同等であるとするのは明らかに間違いであり、有意差のないことは統計的に“同等”を保証するものではない。」と記載されている。また、「**Japanese Journal of Clinical Oncology**投稿に際しての統計解析結果のレポートに関するガイドライン」（西甲F33＝東甲F54p8）においては、「医学論文でもっともよく見られる統計学的な基本概念についての誤解は“統計学的有意性（有意差）”についてであるが、それは「統計学的有意差がない」ことを「差がない」つまり同等であると勘違いしていることである。」「『差がないこと』を積極的に示したい場合は『同等性の検定』と呼ばれる手法を用いる必要がある」と記載されている。これは、福岡証人も認めざるを得ないところであ

うですね。だから研究としては、結論が出ないという研究になります。」と証言した（光富反対尋問調書＝東乙L24 p42）。

これは、V1532試験で非劣性の証明に成功すれば有効性の根拠となるが、失敗しても有効性は否定されないという、被告会社にとってはきわめて都合のよい考え方である。しかし、このような考え方に立てば、市販後第Ⅲ相試験でどのような結果が出ようともイレッサの有効性は否定されないことになってしまうのであり、市販後第Ⅲ相試験で延命効果が確認されなければ承認取消となるという確立した考え方（西甲H13＝東甲F51 p211，西甲H14＝東甲F52 p87～88，西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p113）と明らかに矛盾する。

以上からすれば、光富証人の証言態度も、有効性評価についての科学的原則を無視したきわめて偏ったものというほかない。

これらの証言からいえることは、光富証人は、ドセタキセルに対して非劣性が証明されればそれはイレッサの有効性が証明されたことを意味し、逆に無治療に対して勝つかどうかを見ない限り、イレッサの有効性を否定することはできないという旨の考え方を有しているということである。

しかし、このような考え方はまさに「いいとこ取り」というべきご都合主義的な考え方である。このような光富の考え方は、「有効という証拠がない限り、それは常に無効だと思っておくべきである。」（西甲F17＝東甲F33）という“有効性は確実に”との原則を踏みにじるものである。

(4) また、光富証人は、主尋問において、同試験において非劣性が示されなかった理由について、投薬のクロスオーバーが多かった旨証言した。

しかし、Cox回帰モデルによるV1532試験の解析結果について、西甲C6＝東甲E10-7：5枚目のスライドでは、0以上はドセタキセル群が有効で、0以下はゲフィチニブ群が有効との解析がなされているところ、

治療効果の95%信頼区間の下限が、10か月程度までは0を上回っている。

つまり、この分析結果からは、10ヶ月程度まではドセタキセル群が有効であることが示されている。

また、有意差はないが、イレッサ群の治療効果がよくなる傾向を示してくるのは、20か月以降であり、したがって、後治療（イレッサ群においてはイレッサ以外の治療）が進むにつれてイレッサ群の成績がよくなるのであった。

したがって、後治療の影響（クロスオーバー）がイレッサに不利に働いたとは言えない。このことは、光富証人も反対尋問において認めざるを得なかった（光富反対尋問調書＝東乙L24 p52）。

なお、V1532試験における後治療の影響については、その後発表された追加解析結果（西甲C9＝東甲D11）において、

- ① ドセタキセル群で後治療としてイレッサが用いられたグループと、イレッサ群で後治療としてドセタキセルが用いられたグループを比較した結果、両群ほぼ同様の傾向で推移しているが、後半（22か月以降）では、イレッサからドセタキセルに切り替えられた群の方が優れる傾向にあること（スライド21）
- ② 後治療が行われなかった患者の全生存期間のサブグループ解析で、一貫してドセタキセルの方が優れる傾向が認められ、生存期間中央値でゲフィチニブ群4.1か月に対しドセタキセル群8.7か月、1年生存率でゲフィチニブ群が12.2%に対しドセタキセル群が27.0%と、いずれもドセタキセル群が大きく上回っていること（スライド22）
- ③ 後治療として他の化学療法（ドセタキセル及びイレッサ以外）が行われたサブグループの解析結果でも、一貫してドセタキセル群の方が優れる傾向が認められ、生存期間中央値は11.5か月対17か月、1年生存率は47.5%対61%で、いずれもドセタキセル群が上回っていること（ス

ライド24)

などが示され、『後治療の影響によってドセタキセルに有利な結果が出た』などとは言えないことがより明確となっている（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p42）。

(6) まとめ

同試験において、延命効果が示されなかった以上、イレッサには有用性がないことは明らかである（西甲D35＝東甲H19p85）。よって、承認条件として行われた試験において有効性及び有用性が証明できなかったのであるから、この一事をもってしても、イレッサは承認取消しとなるべきものである。

東日本訴訟で被告側の証人となった西條長宏証人は、「癌治療における国際化」という論文（西甲H13＝東甲F51）において「薬剤の承認後、薬の survival benefit の確認のため、independentなphaseIII studyを二つ要求される。これでsurvival benefitがなければ承認取消しとなる」と述べている。さらには、西條証人は、「臨床試験の早い段階でサロゲート・マーカーをもって有効性が示唆されても、最終的には第III相試験で延命効果が証明されなければ臨床応用されないことは言うまでもない。」（西甲H14＝東甲F52）とさえ述べている。

その上、西條証人は、「イレッサの場合も、この第III相試験によって延命効果を示すことが必要であって、それができなければ承認が取り消されるべきだということになりますね。」との質問に対して「そうですね。」と証言している（西乙E20＝東西條反対尋問調書p113）。

そして、被告側の証人である西條証人でさえ、イレッサの有用性は「統計学的には証明されていない」とまで証言せざるを得なかったのである（西乙E20＝東西條反対尋問調書p129～130）。

3 INTACT試験について

(1) 試験の概要

INTACT 1は、イレッサの延命効果を検証するため、化学療法歴のない進行非小細胞肺癌（NSCLC）の患者1093名を、既存化学療法剤であるシスプラチン，ゲムシタビンとイレッサ併用群と，シスプラチン，ゲムシタビンとプラセボ併用群に分けて行った第Ⅲ相の無作為二重盲検化比較試験である。

INTACT 2は，INTACT 1と同デザインの試験であり，化学療法歴のない進行非小細胞肺癌の患者1037名を，既存化学療法剤であるカルボプラチン，パクリタキセルとイレッサ併用群と，カルボプラチン，パクリタキセルとプラセボ併用群に分け比較したものである。

(2) INTACT試験は，イレッサの大規模第Ⅲ相臨床試験で，世界で初めて結果が公表された試験であり，イレッサの承認直後である2002年8月にその結果が公表された。

この試験において，イレッサは延命効果を証明できず，生存期間中央値，一年生存率，病勢進行までの中央値のいずれを取っても，イレッサ投与群は，プラセボ投与群に比して生存期間を延長する効果がなかったことが判明したのである。

のみならず，イレッサ投与群は，プラセボ投与群と比較して寿命短縮の傾向さえ見られたのである（西濱主尋問調書＝東甲L102 p67～68，西甲E25＝東甲G31 p63頁表5-1）。

西甲E25＝東甲G31 p64図5-1は，公表論文などからINTACT試験での有害事象等をグラフにしたものがあるが，このグラフから，イレッサ群はプラセボ群に対して有害事象死亡率が高く，また，有害事象によるイ

レッサ中止の割合は、有意な用量依存関係が認められることが分かる。これは、プラセボ群に比較してイレッサ群の方が寿命を縮める傾向にあることを裏付ける結果であり、イレッサの安全性には問題があることが示されたと言える。

このように、INTACT試験においては、イレッサの延命効果は証明されず、かえって危険性に問題があることが示されたと言い得る結果が判明したのである。

なお、被告側証人らはINTACT試験はイレッサの上乗せ効果を見た試験であるから、これで有効性が否定されたからといって、イレッサ単剤での有効性が否定されるものではないとの証言をしている。

しかし、イレッサそのものの延命効果がないことが、上乗せによって延命効果が示されなかった原因である可能性は否定できない。そして、既存抗がん剤との相互作用によってイレッサ群の延命効果に影響が生じたという根拠は明らかとなっていないこと、及び上記のとおりイレッサ群に寿命短縮傾向があったことを考えると、INTACT試験は、たとえ上乗せ試験であることを考慮しても、イレッサそのものの延命効果に重大な疑問を生じさせるものであったといえる。のみならず、その後に行われたイレッサ単剤での第Ⅲ相試験でイレッサが延命効果の証明に失敗を重ねていることを考え合わせれば、INTACT試験は、イレッサそのものの延命効果を否定する重要な資料の一つというべきである。

4 ISEL試験について

(1) 試験結果について

ISEL試験は、局所進行あるいは転移した非小細胞肺癌に対する2次・3次治療としてのゲフィチニブ（イレッサ）の生存に対する効力について評価することを目的として1692もの症例で行なわれた大規模な第Ⅲ相

臨床試験であった。I S E L 試験はプラセボ対照の試験であり、症例数も相当数に上ることから、イレッサの有効性について、信頼性の高い臨床試験である。

そして、I S E L 試験において、イレッサは、延命効果を示すことができなかった。I S E L 試験のように症例数がかかなり多い試験においては、統計学的な検出力が高まり（西光富主尋問調書＝東乙L 2 3 p 7 8）、有意差が検出されやすい上、対照がプラセボであったにもかかわらず、なおイレッサは延命効果を示すことはできなかったのである。

このように、イレッサは、もっとも信頼性が高く、しかも、有意差が出やすい試験において、統計学的に延命効果を示すことができなかったということを確認しなければならない。

（２） サブグループ解析について

ア 被告会社は、I S E L 試験においては、東洋人のサブグループ解析において統計的に有意な生存期間の延長がみられるなどとして、その有効性が否定されるものではないと主張する。

しかし、このような主張に科学的合理性はない。I S E L 試験のサブグループ解析は、日本人におけるイレッサの有効性を証明するものではなく、その結果を前提としても、やはりイレッサは無効なものとされなければならない。

イ まず、I S E L 試験を受けた「東洋人」の中には、日本人は1人も入っていない。日本人がその対象に入っておらず、後述するようにブリッジング試験も行なわれていないイレッサにおいては、日本人の含まれない『東洋人』のサブグループ解析について統計的に有意な生存期間の延長が見られたとしても、それは、イレッサの有効性評価について何ら積極的意味を有するものではない。

ウ そして、そもそも「サブグループ解析」なるものは、仮説としての意義しか持ち得ず、上述したとおり厳密な有効性を要求する薬剤の有効性の証拠には到底なり得ない。このことは、多くの文献で指摘されているところである。

すなわち、「学会・論文発表のための統計学」（西甲 P 1 4 = 東甲 F 9 p 1 0 0）では、「ICHの統計のガイドラインでは、サブグループ解析については層別した効果の測定、あるいは交互作用解析に重点を置き、サブグループごとの検定結果は、参考程度に考えるべきであるとされています。」と記載されている。

「『臨床試験のための統計的原則』について」（西甲 P 1 5 = 東甲 H 3 p 2 9）でも、「部分集団的解析・・・は探索的であるため、探索的であることを明確に確認しておくべきである。」「探索的解析である場合、これらの解析結果は慎重に解釈すべきである。試験治療の有効性（若しくは有効性のないこと）、又は安全性に関する結論は、どのようなものであっても、探索的な部分集団的解析のみに基づいては受け入れ難い。」とされている。

「Japanese Journal of Clinical Oncology投稿に際しての統計解析結果のレポートに関するガイドライン」（西甲 F 3 3 = 東甲 F 5 4 p 9 以下）においても、「予め設定された仮説と解析計画に従って行われた解析のみが“確定的データ解析”とみなされるが、そのみが結論的な結果を与えることができる。」「多くの研究者はこれら2つの主要なタイプの解析（または研究）の違いを誤解または混同している。検定で同じように“有意”な（ $P < 0.05$ ）結果が得られても、それが解析（データ収集）の前に立てられた主要な仮説の検定の場合と、事後的に（ad hocに）行われたサブグループ解析における副次的な仮説の検定の場合とは全く違った意味合いを持つ。データ解析の中で得られたサブグループに対する解析の結果は、他の別の

研究で確認 (confirm) されるまでは常に注意して扱われなければならない、『結論が出た』かのように扱ってはならない。」と記載されている。

これらのことは、被告側証人である福岡証人も認めざるを得なかったことであり、また、西條証人も、イレッサについて東洋人に対する延命効果が証明されたわけではない旨認めている (西乙 E 20 = 東西條反対尋問調書 p 117)。

エ なお、被告会社は、東洋人というグループを含む人種によるサブグループ解析が、試験実施計画の当初から予定されていたと主張する。

しかし、たとえ当初から予定されていたとしても、上記のとおりサブグループ解析の結果によって有効性を証明することはできないし、そもそも、以下のとおり、東洋人というサブグループ解析は当初から計画されたものではなく明らかに後付の解析であった。

西 C 1 = 東甲 C 5 p 1 ~ p 6 は、「試験計画書」の統計解析部分 (Statistical Analysis Section of Protocol) であり、p 3 冒頭に「プロトコール作成日に関する資料」と記載され、同頁では、2003年4月23日に被告会社の臨床試験チームリーダーのMarianne Curdno(マリアンヌ・カードナー)が、同 p 4 及び p 5 では、4月29日にNick Thatcher(ニコラス・サッチャー、治験責任医師である)が試験計画を確認したことが示されている。

この試験計画では、解析のファクターについて以下のように記載されている (同 p 1)。「比較治療群について、以下のファクターを考慮に入れた長期的統計解析を行った。すなわち、性別 (男vs女)、喫煙 (喫煙歴なしvs喫煙者または喫煙歴あり)、前化学療法 of 失敗理由 (化学療法に抵抗性を示したかそうでないか)、化学療法の回数 (1回vs 2回)、Performance Status (0,1vs2,3) である」。

つまり、ここでは「人種」は記載されていない。

ところが、この試験計画書はその後改定され、2004年12月9日に

は、統計解析計画書の補遺が作成された（「サブグループ解析の計画日に関する資料（統計解析計画書）」西甲C1＝東甲C5 p6）。このp7では統計解析書の補遺が作成されたことを受けて、統計解析用ソフト「SAS」がE-mailで送付されたことが示されており、p8は最終改定された統計解析用ソフト「SAS」の中身である。

これをみると、解析対象のサブグループ8として、「Oriental」、すなわち「東洋人」が加えられており、東洋人は、2004年12月9日にサブグループとして追加されたものと推測できる（2004年12月9日以前に「東洋人」をサブグループに加えていたと主張するのであれば、被告会社はその根拠となる試験実施計画書を提出すべきである）。

ちなみにISEL試験において、最初の患者が登録されたのは、2003年7月15日、最後の患者登録は2004年8月2日、最終データ入力 は2004年10月29日であって、いずれも2004年12月以前である。

そして、ISELの延命効果なしとの初回解析結果が公表されたのは、2004年12月17日である（FDAは同日、この結果を受けた声明を公表している。西甲J3＝東甲I1）。

要するに、東洋人がサブグループとして加えられたのは、最終データ入力から約2月後、初回解析結果公表のわずか8日前なのである。

すなわち、全体としての延命効果の証明に失敗したことを知った被告会社が、少しでもよい材料を求めて様々なサブグループによる解析を行った結果、「Oriental」でたまたま有意差が検出されたこと分かったことから、急遽発表前に補遺を追加したことが明らかであり、まさに探索的な後付解析であることを示すものといえる。

オ さらに、このサブグループ解析においては、各試験群の背景因子に重要

な差異があることが指摘される。

すなわち、まず、一般に、非喫煙者は喫煙者に比較して生存期間が長くなるのが通常であるところ、ISEL試験サブグループにおいて、東洋人非喫煙者と喫煙者とのプラセボ群同士で生存期間中央値を比較すると、プラセボ群の東洋人非喫煙者の生存期間中央値は4.5か月であるのに対し、同じく喫煙者のそれは6.3か月と非喫煙者の方が喫煙者よりも著しく短くなっている（西丙K4の5＝東丙E4の5 p 17上のスライド、西丙K3の9＝東丙E3の9・2枚目のTable 1、西濱証人主尋問調書＝東L102 p 69, 70）。

また、「診断からランダム化までの期間」という予後に強く関係する背景因子が、プラセボ群よりもゲフィチニブ群の方が長かったのである。診断からランダム化までの期間が長いということは、自然の経過が長いということの意味している可能性があり、長期に生存する傾向がある。したがって、ゲフィチニブ群に生存期間延長に有利となる偏りが存在したといえる（西丙K4の6＝東丙E4の6別添資料12-2「東洋人及び非喫煙者の患者背景に関する資料」、西甲E25＝東甲G31 p 66、西濱証人主尋問調書＝東甲L102 p 70, 71）。

以上のように、重要な背景因子の偏りを調整しないデータでは、東洋人に対する効力の可能性について語ることは許されるべきではない。

カ 以上のとおりであり、いかなる観点から見ても、東洋人のサブグループ解析を根拠にイレッサの有効性を論じることなど全く非科学的であることは明白である。

5 SWOG0023試験について

- (1) SWOG0023試験は、未治療の患者に対して、シスプラチン及びエトポシド並びに放射線の同時併用療法を実施し、ドセタキセルで地固め療

法を実施した後、ゲフィチニブもしくは、プラセボを使用し、寿命延長効果を確認するために行なわれたプラセボ対照ランダム化第Ⅲ相臨床試験であり、2001年7月に登録が開始された試験である。

同試験においても、イレッサは、統計学的に延命効果を示すことができなかつたのみならず、統計学的にもイレッサ群が有意差（ $p = 0.013$ ）をもって短命であったという試験結果だったのである。

すなわち、同試験においては、ゲフィチニブ群（118人）の生存期間中央値は、23か月であるのに対し、プラセボ群（125人）の生存期間中央値は35か月であり、ゲフィチニブ群はプラセボ群よりも12か月も短命だった（西甲E49＝東甲G51）。

つまり、イレッサは、標準薬との比較ではなく、プラセボ群と比較して、統計学的に有意に生存期間中央値が12か月間も短くなったということであり、イレッサには、延命効果があるどころか、寿命短縮効果があるということが統計学上証明されたのである。これは、イレッサの害作用の強さを明確に示す結果ということが出来る。被告側の西條証人でさえ、少なくとも放射線化学療法対照症例については、イレッサの生存に対する否定的な影響を示したものである可能性が十分にある旨証言している（西乙E20＝東西條反対尋問調書p120）。

(2) しかるに、被告会社は、同試験は途中で中止されており、実験結果は出ていないなどと主張する。

しかし、同試験は、上述したように、ゲフィチニブ群の生存期間中央値が、プラセボ群の生存期間中央値よりも劣るということが明確になったからこそ、試験が早期に中断されたものである。

そして、アメリカでは、このSWOG0023試験の結果と上記ISEL試験の結果とを受けて新規患者へのゲフィチニブの投与を禁止する措置を講

じたのである（西甲E 4 9＝東甲G 5 1，西濱主尋問調書＝東甲L 1 0 2 p 7 1以下）。

その後，2007年に発表された追加解析結果（西甲E 4 9＝東甲G 5 1）でも，上記のとおりイレッサ群118人，プラセボ群125人という相当規模での解析が行われ，イレッサ群が著しく生存期間を短縮させたというきわめて明確な結果が出ているのであって，試験は途中で中止されており実験結果は出ていない，などという主張は苦し紛れの言い訳というほかない。

(3) また，被告らは，同試験での投与方法は我が国の医療現場で広く行なわれている標準的なイレッサの投与方法ではないという反論をする。

しかし，SWOG 0 0 2 3試験で示された明確な害作用が，非放射線化学療法併用例では現れるおそれがないという科学的根拠は示されていない。そうである以上，非併用例でも害作用が現れる危険性があることを考慮して安全性を評価する必要があることは当然である。

また，放射線化学療法後にイレッサを投与するような症例は決して少なくない。西被害者稲垣丈夫も，放射線化学療法後に必ずしも癌が増殖したわけでもないのに，イレッサが投与されている。

上記のとおり，アメリカにおいてはSWOG 0 0 2 3試験のデザインのようなイレッサの投与方法だけを禁止したのではなく，新規患者への投与自体を禁止したのであり，このことはイレッサそれ自体の有用性を否定したからに他ならない。

被告らの主張は，1つの臨床試験で失敗した場合には，当該試験デザインによる投与が否定されるだけであり，他の投与方法の有効性は「否定されていない。」という論理であるが（前述のV 1 5 3 2試験についての光富証人の供述も同様），こうした考え方は，「有効性は確実に」「危険性は鋭敏に」の原則を無視して根本的に誤っていることは何度も述べてきたとおりである。

6 INTEREST試験について

(1) INTEREST試験は、上述のV1532試験と類似のデザインの試験であり、欧米で行なわれた試験である。

(2) 被告会社は、INTEREST試験において、ドセタキセルに対する非劣性が証明されたとしてイレッサの有効性の根拠として主張するようである。

しかし、承認条件は、「国内で」臨床試験を実施することを要求している（西甲A1＝東甲A2）。INTEREST試験は欧米で実施されたものであり、被験者に日本人は含まれていない。日本国内で日本人を対象に行なわれ、しかも承認条件とされたV1532試験において、延命効果を証明できなかった以上、INTEREST試験がイレッサの有効性を根拠づける根拠となるはずもない。

被告側証人である光富証人でさえ、INTEREST試験の結果を考慮しても、なお臨床試験のエビデンスには乏しいという評価をせざるを得ないということを認めている（光富反対尋問調書＝東乙L24 p39）。

そして、西條証人も、INTEREST試験の結果が出た後でも、イレッサについては、「グレードC」（行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない）という評価に変わりはない旨供述している（西乙E20＝東西條反対尋問調書p128～129，西甲F42＝東甲L133）。

7 IPASS試験について

(1) IPASS試験は、臨床背景因子により選択されたアジアの進行非小細胞肺癌患者を対象に、ファーストライン治療としてのイレッサの有効性等をカルボプラチン／パクリタキセル併用化学療法と比較した試験で、主要

評価項目は無増悪生存期間であった。

(2) 同試験において、イレッサはカルボプラチン／パクリタキセル併用化学療法に対して、無増悪生存期間において優越性を証明したとされる。

しかし、同試験の主要評価項目である無増悪生存期間は、既に述べたとおり、全生存期間の代替指標、サロゲートエンドポイントに過ぎず、それ自体、有効性の指標としての位置づけは相当に低いものでしかない。そして、同試験においては、対象患者が1200例を越えており（西甲C11＝東甲D12）、全生存期間についての統計学的な解析も十分可能で、これを主要評価項目とすることが可能であったと考えられるにもかかわらず、敢えて、全生存期間を副次的な評価項目とするデザインがされている。このようなデザインを敢えて採用したのは、穿ってみれば全生存期間ではイレッサの優越性を証明できないと考えたからではないかとも推測される場所である。

そして、事実、中間解析の結果では、サロゲートエンドポイントに過ぎない無増悪生存期間では非劣性を示したとされながらも、真のエンドポイントである全生存期間では、解析途中であるとはいえ、両群で「同様の傾向」、つまり、ほとんど差が見られないとされているのである（西甲C11＝東甲D12）。

したがって、こうしたサロゲートエンドポイントに過ぎない無増悪生存期間の結果をもって、イレッサに有用性が認められたなどと主張することは決して許されないことである。

(3) また、同試験の対象患者のうち、日本人は約20%・233例に過ぎず、これは、V1532試験の半分以下である。日本人以外のアジア人が80%を占める試験では、承認条件（「国内で実施」）を満たすことにならないのは当然である。

そして、同試験での患者適格基準は、化学療法未治療であることに加えて、癌腫は腺癌で且つ非喫煙者に絞られているのであって、イレッサの適応である「手術不能または再発の非小細胞肺癌」からすれば、相当に患者範囲が狭くなっている。

したがって、同試験は、どれだけ譲っても日本におけるイレッサの有効性の根拠とはならないのである。

この点、工藤証人も日本人に対する有効性が証明されたかという質問に対しては「日本人に対して言えるかですか・・・これはだから、アジア人に対して言えるということになりますね」と言葉を濁した（西乙E 2 4＝東工藤証人反対尋問調書 p 4 6）。

また、工藤証人は、I P A S S 試験においてはイレッサの延命効果が示されるかどうかは、遺伝子変異に依存すると述べているが（西乙E 2 4＝東工藤証人反対尋問調書 p 4 6～4 7）、背景因子によって対象患者に大幅に絞りを加えている（「進行非小細胞肺癌患者で、組織型が腺がん、かつ喫煙歴のない、または軽度の喫煙歴（10 Pack-Year以下で少なくとも15年以上禁煙している）を有する患者」を対象としている）という点や、対象がファーストラインであることも考えると、I P A S S 試験は、日本におけるイレッサの適応、つまり、「手術不能または再発非小細胞肺癌」の全体をカバーするデザインとはなっていない（西乙E 2 4＝東工藤証人反対尋問調書 p 4 8）。

以上より、I P A S S 試験は、イレッサの有効性の根拠とはなり得ないものである。

8 まとめ

以上のとおり、イレッサは、承認条件であるV 1 5 3 2 試験で延命効果を証明することができず、現時点において統計学的に有用性はない（西乙E 2 0＝東西條証人反対尋問調書 p 1 3 0）のであるから、その承認は取り消されるの

が当然である。

このように、市販前においてもイレッサの有用性は否定されるべきであったが、市販後の大規模臨床試験の結果は、いずれもイレッサの有効性を証明できたとは言えないものであって、イレッサには有効性が認められないことが明らかとなったのである。