

第4節 イレッサの承認後の安全性評価

前述したとおり、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致命的なものであることは明らかであり、イレッサの安全性が欠如していたことはイレッサ承認前の段階で既に明らかになっていたと言ふべきである。そして、承認後、わずか6年足らずの平成20年3月現在において、734人というこれまでに類を見ないほど多数の副作用死亡者数を出したということが、イレッサには安全性が欠如していたということを何より雄弁に物語っている。

以下では、こうしたイレッサの市販後の被害状況に加え、市販後に調査されたプロスペクティブ調査、コホート内ケースコントロールスタディ等の結果から見て、イレッサの安全性の欠如が実証されたことについて検討する。

第1 イレッサは他の抗がん剤に比して高度の危険性を有する薬剤であること

1 イレッサによる副作用死亡者

イレッサは、平成14年7月に承認後、平成20年3月末までの約5年半強の期間に734人の副作用死亡者を生み出した。特に承認直後の平成14年7月から同年末までに180人、翌平成15年中に202人、平成16年中に175人もの多くの副作用死亡者を生み出したことは紛れもない事実である（西甲P141＝東甲L183）。

これに対し、被告らは、抗がん剤に常に副作用死の危険が内在していることを強調し、イレッサが他の抗がん剤に比して高度の危険性を有する薬剤でないかのような主張を繰り返してきた。

しかし、以下に述べるとおり、イレッサは、承認後、他の抗がん剤に比してはるかに多くの副作用死と疑われる症例が報告されており、その結果に鑑みれば、イレッサは他の抗がん剤に比して極めて高度の副作用死の危険性を有する薬剤であることは明らかである。

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

製薬企業は、副作用によるものと疑われる症例等を知ったときは、薬事法第77条の4の2第1項の規定により厚生労働省に対して報告することが義務づけられているが、平成15年7月の薬事法改正により同法第77条の4の5第3項の規定に基づき、平成16年4月からは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）に対して報告することが義務づけられた。

総合機構は、上記副作用症例報告につき、そのホームページにおいて、平成16年4月以降の総合機構が受理した報告の全てをラインリスト（新掲載様式）として公表している（なお、平成16年度以前の報告は、旧掲載様式として公表しているが、平成16年度以降の新掲載様式とは異なる形式で公表されており、公表された旧掲載様式が受理した報告の全てを公表したものであるかどうか

かは、ホームページ上明らかでない)。

この総合機構が公表する副作用報告症例は、法律に基づき報告されているものであり、副作用の実態を把握するにあたり、信頼性の高いデータといえるものである。

3 副作用報告症例の死亡例の数の比較

そこで、上記総合機構のホームページで公表されている副作用報告症例のうち、報告が法律で義務づけられ、新掲載様式に移行した平成16年度における、イレッサを除く抗がん剤で副作用報告に係る死亡例が多い上位10品目を列挙すると以下のとおりである(西甲P141=東甲L183)(以下、一般的名称、当該死亡例の数の順に記載)。

- ① テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム 50
- ② パクリタキセル 43 (西甲P145=東甲L186)
- ③ ドセタキセル水和物 40 (西甲P146=東甲L187)
- ④ シスプラチン 28 (西甲P100=東甲L117)
- ⑤ メシル酸イマチニブ 26
- ⑥ リツキシマブ 26
- ⑦ 塩酸イリノテカン 25
- ⑧ 塩酸ゲムシタビン 19 (西甲P147=東甲L188)
- ⑨ リン酸フルダラビン 15
- ⑩ シクロホスファミド 13

これに対し、イレッサの平成16年度における副作用報告に係る死亡例数は「140」であった(西甲P141=東甲L183別表1, 西甲P149=東甲L193, 西甲P155=東甲L203)。すなわち、次順位の副作用報告

に係る死亡例数が多い抗がん剤と比しても、イレッサの副作用報告に係る死亡例は3倍近い数字となっており、イレッサという薬剤に内在する危険性が高度なものであることは明らかである。

4 肺癌という癌腫に限定した場合の副作用死亡例の数

そもそもイレッサは、肺癌のみを対象として投与される抗がん剤である。これに対し、上記列挙された抗がん剤は、肺癌のほか、胃癌等他の癌腫においても投与される抗がん剤である。肺癌と他の癌腫では、その疾患部位・機序等が異なる以上、抗がん剤の副作用を把握するにあたり、同列に扱って比較することに合理性はなく（本件訴訟に証人として出廷した医師工藤翔二氏も、法廷において、肺癌だけで比較するのが合理的であるとの証言をしている、西乙E 23＝東工藤証人主尋問調書 p 29・13行以下）、抗がん剤の副作用を把握するにあっても、肺癌患者に絞った比較をする必要がある。

そこで、上記上位10品目に列挙される抗がん剤のうち、肺癌にも投与される抗がん剤である②パクリタキセル、③ドセタキセル水和物、④シスプラチン、⑧塩酸ゲムシタビンの上記死亡例につき、総合機構のホームページに掲載される症例一覧（パクリタキセルにつき西甲P 145＝東甲L 186、シスプラチンにつき西甲P 100＝東甲L 117、ドセタキセル水和物につき西甲P 146＝東甲L 187、塩酸ゲムシタビンにつき西甲P 147＝東甲L 188）から、「原疾患等」の欄に、「肺非小細胞癌」、「肺小細胞癌」、「肺腺癌」、「肺扁平上皮癌」、「肺の悪性新生物」とされているもののみを列挙すると以下のとおりとなる。

② パクリタキセル 16

③ ドセタキセル水和物 16

④ シスプラチン 4

⑧ 塩酸ゲムシタビン 9

これに対し、イレッサの平成16年度における副作用報告に係る死亡例数「140」は、全て総合機構のホームページに掲載される症例一覧の「原疾患等」の欄に「肺非小細胞癌」、「肺腺癌」、「肺扁平上皮癌」、「肺の悪性新生物」とされるものである（西甲P155＝東甲L203）。

すなわち、副作用死亡例発生頻度を合理的に比較するための分子にあたる死亡例の数において、イレッサは他の抗がん剤との間に10倍近い差があり、イレッサに内在する危険性がよりいっそう高度なものであることは明らかである。

5 抗がん剤の使用者について

以上のイレッサの圧倒的な副作用死亡者の数につき、イレッサの使用患者数が多いことを理由に挙げる主張もある（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p39・6行以下、但し根拠はない）。

しかし、イレッサは現在に至っても、標準的治療薬として認められている薬剤ではなく、肺癌患者で最初に抗がん剤治療を受ける場合（ファーストライン治療）の標準的治療方法は、

- a シスプラチン＋イリノテカン
- b シスプラチン＋ドセタキセル水和物
- c シスプラチン＋ビノレルビン
- d シスプラチン＋塩酸ゲムシタビン
- e カルボプラチン＋パクリタキセル

といったプラチナ製剤と新規抗がん剤の2剤併用療法となっている（西乙E18＝東乙L10p7）。

すなわち、非小細胞肺癌患者は、抗がん剤治療を試みる場合、まずシスプラチンやカルボプラチンといったプラチナ製剤とゲムシタビンやドセタキセルと

いった新規抗がん剤を併用して使用して、その後にイレッサの投与を受けているのである（イレッサの添付文書上でも「化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない」と明記されており、上記標準的治療の先行を前提としている）。

つまり、イレッサを使用する肺癌患者は、通常、前提としてシスプラチンもしくはカルボプラチンといったプラチナ製剤の投与を受け、同時に標準的治療に列挙される新規抗がん剤を先行して使用している患者なのである。とすると、イレッサを使用する患者のほとんどは、通常プラチナ製剤及び新規抗がん剤を先に投与されているのであり、10倍程度の乖離を生み出すほどイレッサの使用患者のみ圧倒的に多いという実態は存在しえない。

そもそも、平成16年度以外においても、本項の冒頭で述べたとおり、イレッサによる急性肺障害等副作用報告に係る死亡例の数は、徐々に減少しているとはいえ、年次（1月1日から12月31日までの間）別で、平成14年は約半年間（承認後の7月16日から12月31日まで）で180人、平成15年は202人、平成16年は175人と、むしろ承認直後の平成14年、平成15年は、平成16年度よりもより多い副作用死亡者が存在していたのであり（東甲L183）、上記肺癌患者のみを比較した10倍程度の差は、もっと大きかったものであることが容易に推測できる。

もはや母数の違い、などの理由付けでは説明できない大きな格差が明らかになっているのである。

6 まとめ

以上は、承認後に発生した実態である。

イレッサにより発生した副作用死亡例が他の抗がん剤と比しても圧倒的に多いという事実は、承認当時からイレッサが極めて高度の副作用死の危険性を有していたことの証左であり、もはや抗がん剤一般に内在する副作用死では説明

できないレベルのものである。

第2 プロスペクティブ調査について

1 調査の概要

プロスペクティブ調査とは、ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子（発
生危険因子， 予後因子）をできるだけ速やかに明らかにする目的で，平成15
年6月から平成15年12月の間に登録された3322例について副作用発現
頻度及び危険因子の検討が行なわれた調査である。

2 イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用について，大規模かつ詳細 な個別症例の検討が行われたプロスペクティブ調査の結果（西丙C2＝東甲D 1）の信頼性は高い。

そして，このプロスペクティブ調査の結果によれば，イレッサによる急性肺
障害・間質性肺炎の発症率は5.81%（193例／3,322例），そのう
ち死亡率は2.5%（83例／3,322例），急性肺障害・間質性肺炎から
の死亡転帰は38.6%（85例／220例）とされており（丙C2 p 2, 1
4），イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の発症率は極めて高い発症率を
有しており，また致死率も極めて高いという特徴を有するのである。特定の副
作用について，これだけの高い発症率・致死率を示す薬剤は，他に例を見ない
といっても過言ではない。

なお，イレッサの危険性情報は市販後に多くの被害者を生み出しつつ蓄積さ
れてきており，プロスペクティブ調査が行われた平成15年下半期当時には，
それなりの情報が把握されていた。したがって，イレッサが市販におかれた直
後では，当然，プロスペクティブ調査において把握された発症率，死亡率を上

回っていたであろうことは想像に難くない。この点については、被告側の坪井証人も同様の可能性があることを認めている（西丙E 49の1＝東坪井反対尋問調書p 26～28）。

なお、プロスペクティブ調査の結果が公表される以前である専門家会議報告においては、これより遙かに少ない数字が上げられていたが、これは母数の患者数が単なる推計で到底信頼に値しないものであり、また、分子の発症患者数も副作用報告数を前提にしているに過ぎず、報告されない暗数があったことを否定できない程度のものに過ぎなかった（西工藤証人反対尋問調書＝東乙L 17 p 43～46）。

第3 コホート内ケースコントロールスタディについて

1 試験の概要

コホート内ケースコントロールスタディは、第1に、非小細胞肺ガン患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎（ILD）の発症を、化学療法投与例と比較することによって、相対リスクを推定すること、第2に、治療中の非小細胞肺ガン患者における急性肺障害・間質性肺炎の発症率を推定することを目的に行なわれた試験で、1レジメン以上の化学療法歴を有し、イレッサあるいは化学療法を受ける予定の進行または再発の非小細胞肺ガン患者を対象とした。そして、事前に規定された進行または再発の非小細胞肺ガン患者のコホートにおける急性肺障害・間質性肺炎発症例、及びコホートより無作為抽出した急性肺障害・間質性肺炎非発症例（コントロール）を対象としたコホート内ケースコントロールスタディの方法で行われた。本試験は、2003年11月から2006年2月に実施され、4473件を登録して終了した。これは、本来、6000件のコホート群を集積する予定であったところ、本試験の主要

目的である急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスク推定に必要な急性肺障害・間質性肺炎発症件数が120件を超えたため終了したものである。

- 2 本試験結果によれば、非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスクは、化学療法投与例に対し、3.23倍という結果であった（西甲C4＝東甲D7 p20）。

とりわけ、投薬開始後28日以内で比較した場合、非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における急性肺障害・間質性肺炎発症の相対リスクは、化学療法投与例に対し、3.80倍と極めて高くなることが判明した（95%信頼区間1.90～7.60）。

このように、イレッサ投与による急性肺障害・間質性肺炎の発症は、化学療法に比べ、統計的有意差が存在することが明らかとなった。そして、イレッサは、他の化学療法に比較して、格段に急性肺障害の危険性が高い薬剤であることが科学的に確認された。

- 3 なお、被告会社は、コホート内ケースコントロールスタディにおけるイレッサによる治療関連死亡率が1.6%であるという趣旨の発言を法廷内で繰り返し、また、被告会社が発行に関与した雑誌等でも繰り返している。

しかし、イレッサ投与による死亡率を見るのであれば、複数回コホート登録された患者数であるのべ症例数ではなく、コホート解析対象の初回登録数、つまり患者の絶対数である1482例を分母として見る必要があり、その場合は約2%（0.02024）が治療関連死亡率となる（西工藤反対尋問調書＝東乙L17 p46～49、西甲C4＝東甲D7）。

よって、コホート内ケースコントロールスタディにおいてイレッサによる治療関連死亡率は1.6%ではなく2%が正確である。

第4 まとめ

以上のとおり、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致死的なで、イレッサの安全性が欠如していたことは、イレッサ承認前の段階で既に明らかになっており、その安全性の欠如が、承認後、わずか6年足らず間に、734人というこれまでに類を見ないほど多数の副作用死亡者数を出したという結果として表れたのである。

そして、イレッサの安全性の欠如は、これまでのべてきたとおり、市販後において、他剤との比較やプロスペクティブ調査、ケースコントロールスタディの結果によっても、より明確に実証されたのである。