

第54回日本社会医学会総会一般演題
2013年7月7日 首都大学東京(八王子)

イレッサ薬害訴訟最高裁判決の不当性 —科学的・統計学的見地から

- 片平 洌彦(新潟医療福祉大学／健和会臨床・社会薬学研究所)
- 榎 宏朗(新潟医療福祉大学大学院)
- 中島 晃(市民共同法律事務所)

【背景・目的 1】

「イレッサ薬害訴訟」には多くの論点があるが、最大の争点になったのは、承認前に間質性肺炎(ILD)による死亡の危険性を示すシグナルが動物実験及び国内外の臨床試験で出されていたのに、当初の添付文書でILDを、致命的副作用として「警告」欄を設けて記載せず、単に「重大な副作用」の一つとして記載したこととの是非であった。

1審の大阪・東京地裁では、この点についての被告らの指示・警告上の責任を認めた[1]が、東京・大阪高裁は、被告らの責任を全面的に否定した[2]。片平ら[3]、榎ら[4]は、2012年9月の日本社会薬学会第31年会で、この両高裁判決の問題点を指摘し、批判した。2013年3月には、イレッサ薬害問題の全体の理解・啓発を目的にした初の単行本も出版された。(次のスライド)

詳しくはこちらをお読みください

「イレッサ薬害 判決で真実は明かされたのか」

片平 洌彦 編

発行所 [株式会社 桐書房](#)

2013年3月31日 初版第1刷発行

A5判・216頁 定価 2,100円

● 執筆者

清水英喜(西日本訴訟原告)

片平洌彦(新潟医療福祉大学)

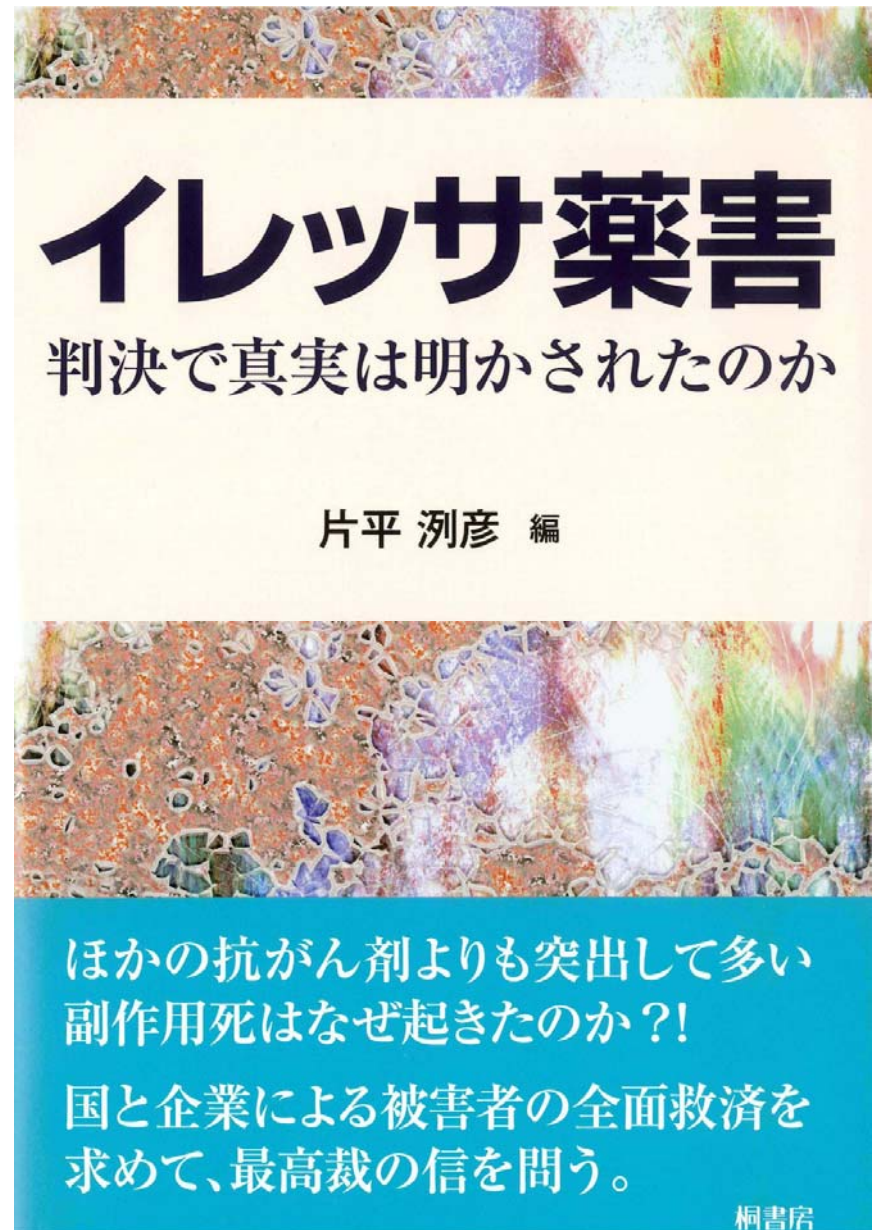
寺岡章雄(医薬情報センターあさひ)

渡邊知行(成蹊大学大学院)

関口正人(弁護士)

阿部哲二(弁護士)

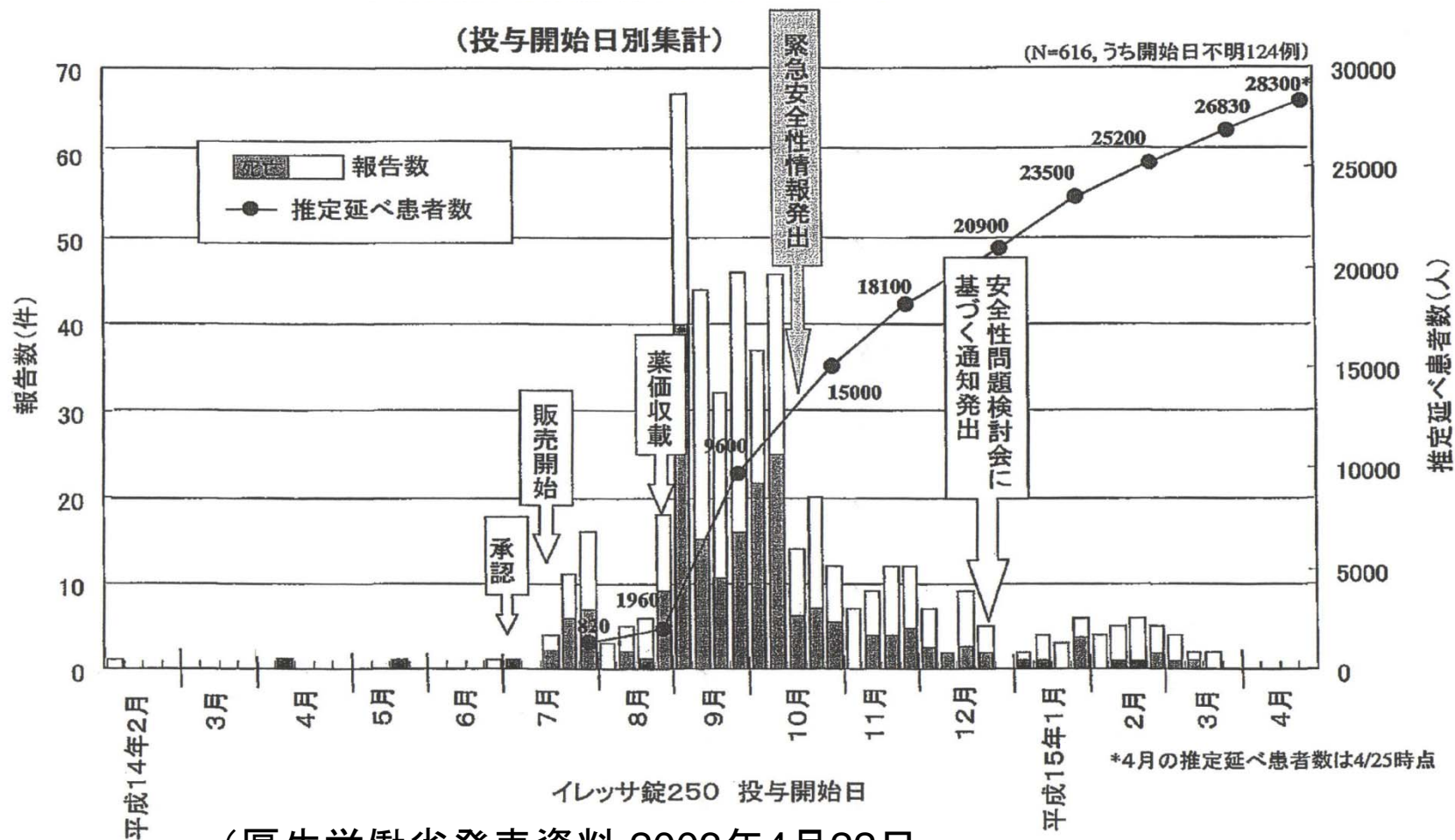
藤竿伊知郎(資料編集・薬剤師)



【背景・目的 2】

上告審の最高裁は、2013年4月12日の判決（以下「判決」）[5]で、地裁段階で認められた「指示・警告上の責任」を認めず、ILDの承認前の副作用報告及び死亡報告（東京地裁は各々を23例、13例認定）では市販後の「早期に発症し急速に重症化する症例」の多発は予見できなかつたとして、被告側を免責した。しかし、「指示・警告」が不十分だったことは、次の図が如実に示している。

図1 厚生労働省に報告されているイレッサ錠使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎の副作用発現状態
(2003年4月22日現在)



(厚生労働省発表資料,2003年4月22日

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/dl/s0502-1d.pdf>)

【背景・目的 3】

- そもそも、①イレッサは「初の分子標的薬」として、発売当初は「副作用が少ない」ことが強調されていたこと②次に示すように、薬剤性ILDには種々の病型があること等から、「重大な副作用」欄に、単に「間質性肺炎があらわれることがある」旨記載しただけでは、医療現場への注意喚起として極めて不十分であったことは明らかであった。
- しかし、最高裁判決は、市販後の死亡例多発は「予見できなかった」として、「重大な副作用」欄への記載は不適切ではなかったとした。
- そこで、本報告では、この最高裁の「予見可能性なし」の判断が妥当で科学的であるか否かを検証した。

薬剤性ILDの病型は多彩(2002年当時)

- 1) (患者の体質や発現時の状態等によっては) 致死的である「グレード3」に分類
(厚生省、1992年)
- 2) 「直接的な細胞傷害を来たした場合は・・・予後は不良」
(高橋亨ほか、1997年)
- 3) 「(376例中) 全治、軽快例が9割。薬剤が直接死因に関係したものが9例」
(中川和子ほか、1998年)
- 4) 「全治・軽快例が9割である一方で、死亡率は5%」(工藤翔二ほか、2001年)
- 5) 「薬剤性肺炎は・・・薬剤投与により引き起こされる呼吸器疾患で、多彩な病型がある。間質性肺炎は、薬剤性肺炎のなかで最も多い。また、致命的な肺線維症へと進行することがあるため、早期発見・治療が必要」
(井村裕夫ほか、2002年1月)

以上の医学的記載からは、2002年当時、薬剤性ILDの病型は、予後が良好から不良まで「多彩である」ことが指摘されていたと言える。

【方法 1】

判決文の「理由」記載の「原審の適法に確定した事実関係の概要」中、以下の記載の科学性・妥当性を検討した：「以上の臨床試験及びEAP副作用情報における間質性肺炎発症例において、イレッサ投与後発症までの期間は2～148日、イレッサ投与との因果関係が否定されない死亡症例における発症から死亡までの期間は0～30日であり、全体として、早期に発症し急速に進行する間質性肺炎が副作用として存在することをうかがわせるものではなかった。」(判決文6頁)。

【方法 2】

大谷・大橋両判事の補足意見にも「イレッサには副作用として急速に重篤化する間質性肺炎が存在すること、このような副作用は本件輸入承認時点までに行われた臨床試験等からこれを予見し得たものといえないことは法廷意見の判示するとおり」（判決文19頁）とまとめられていることから、前記の認定が判決のキーポイントとなっていると言える。そこで、前記数字の出典を調べた結果、東京地裁判決[1]の認定（第Ⅲ分冊57～129頁）と概ね一致*していることが判明したので、その認定数字等を元に、判決文6頁記載の科学性・妥当性を「統計的推定」の算定により検証した。*発症までの日数の上限は167日

【結果1】発症迄の日数(1)標本データ

- 1) 東京地裁が承認前の副作用症例と認定した23例のイレッサ投与後発症までの日数は、(2, 10, 12, 12, 13, 15, 16, 20, 21, 26, 26, 40, 40, 48, 48, 51, 53, 53, 68, 82, 86, 148, 167)であり、範囲は2~167日だが、平均±標準偏差は 46.0 ± 42.2 日であった。これらの数字から、標本比率を算出し、母比率の推定を行った。

【結果1】発症迄の日数(2)

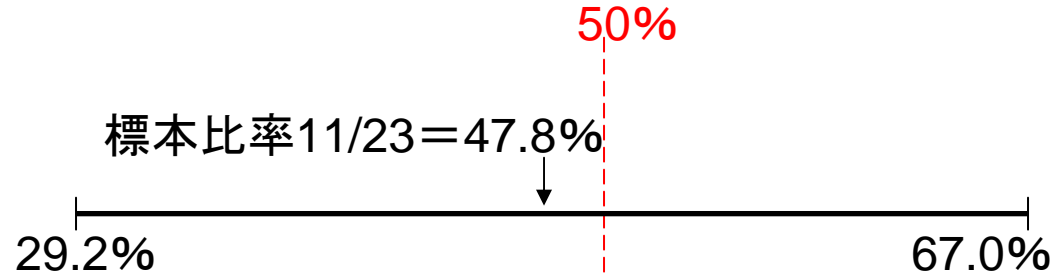
母比率の区間推定結果

- ① **4週以内発症**が11例(47.8%)。この標本比率から、母比率の95%信頼区間(95%CI)=29.2~67.0%で、**上限値は67%**。すなわち、発症する人では、4週以内の割合は、最大では67%と予測されることが、95%の信頼度で言えることになる。
- ② **3週以内**が9例(39.1%)。母比率の95%CI=22.2~59.2%で、**上限値は59.2%**
- ③ **2週以内**では5例(21.7%)。母比率の95%CI=9.7~41.9%で、**上限値は41.9%**

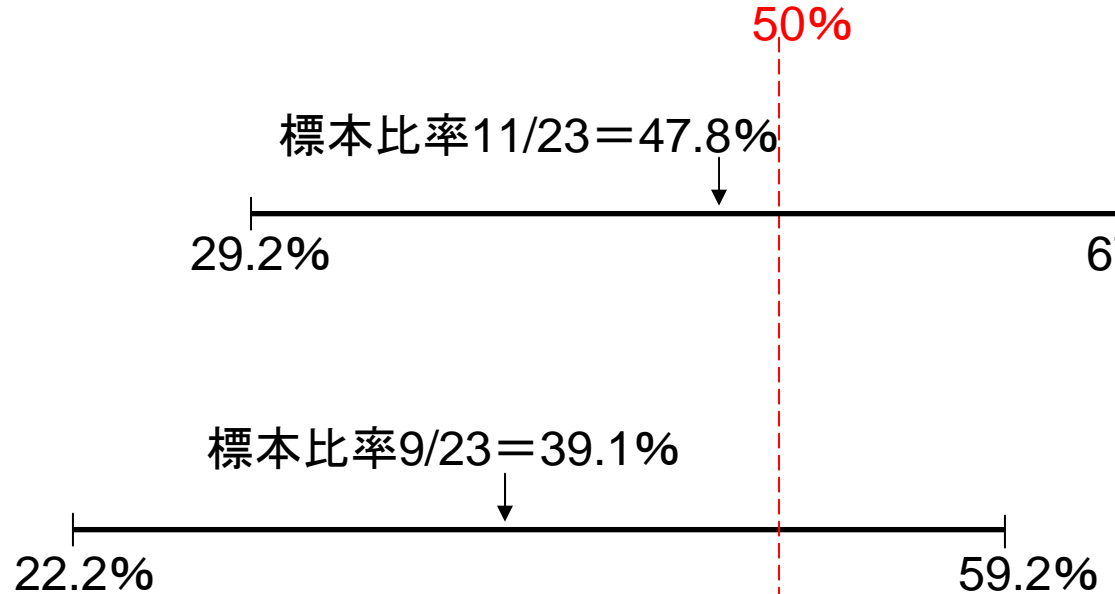
【結果1】発症迄の日数(3)

図によるまとめ

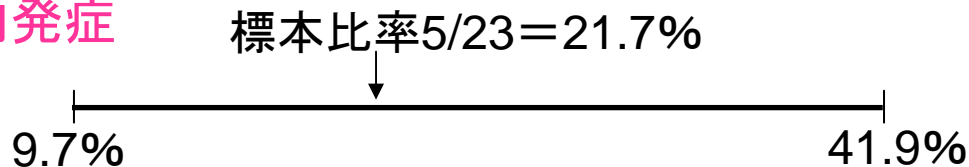
① 4週間以内発症



② 3週間以内発症



③ 2週間以内発症



【結果2】死亡迄の日数(1)標本データ

同様に、発症から死亡までの日数から、標本比率を算出し、母比率の推定を行った。

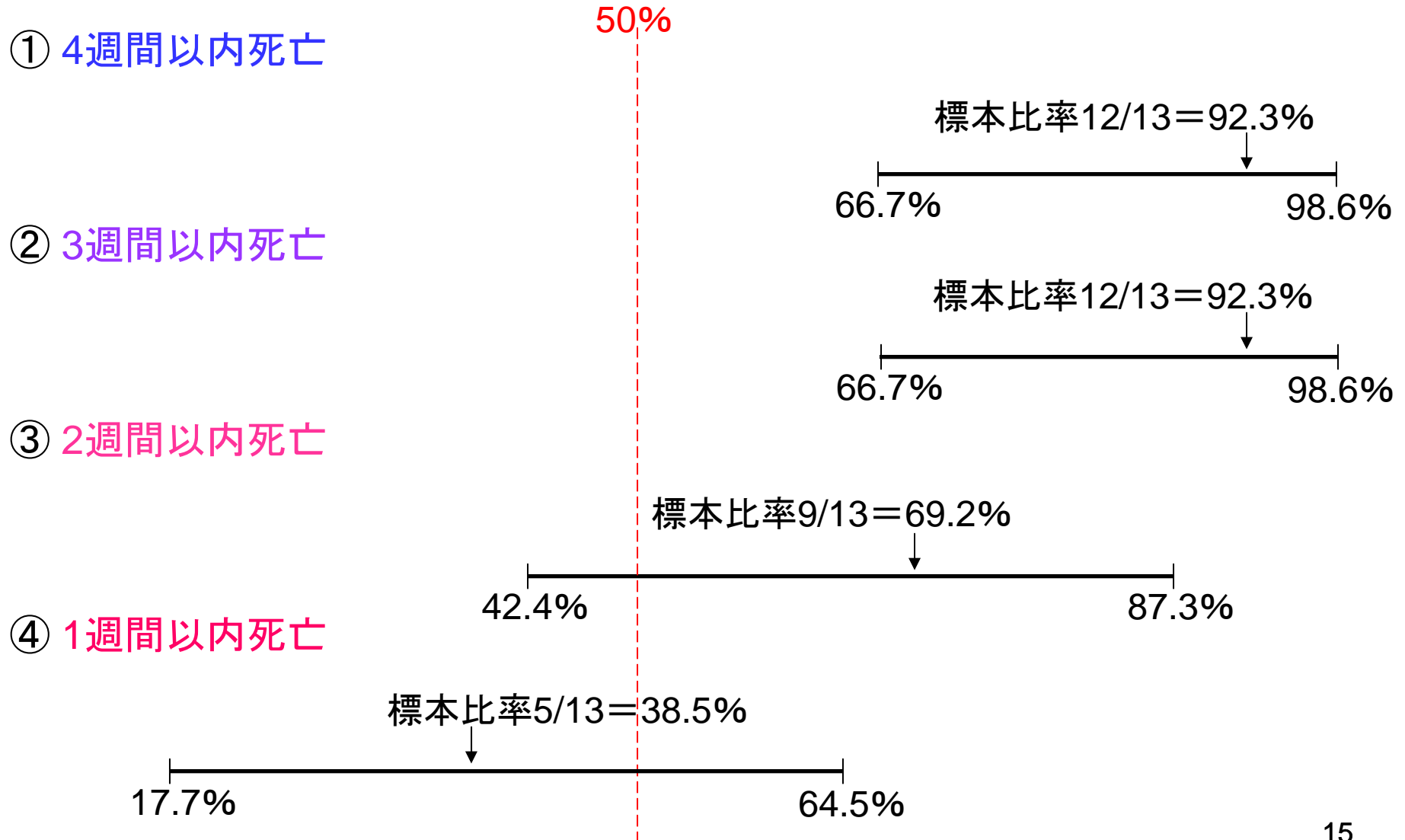
$n=13$ (0, 4, 5, 7, 7, 8, 9, 11, 11, 18, 20, 21, 30)で、範囲は0~30日、平均±標準偏差は 11.6 ± 8.4 日であった。

【結果2】死亡迄の日数(2)

母比率の区間推定結果

- ① **4週以内**が12例(92.3%)。この標本比率から、母比率の95%CI=66.7~98.6%となり、上限値は98.6%。最大では98.6%と予測されることが95%の信頼度で言えることになる。
- ② **3週以内**が12例(92.3%)。母比率の95%CI=66.7~98.6%で、上限値は98.6%
- ③ **2週以内**が9例(69.2%)。母比率の95%CI=42.4~87.3%で、上限値は87.3%
- ④ **1週以内**が5例(38.5%)。母比率の95%CI=17.7~64.5%で、上限値は64.5%
1週以内で死亡する人の場合、その割合は、最大64.5%であることが、95%の信頼度で言える。

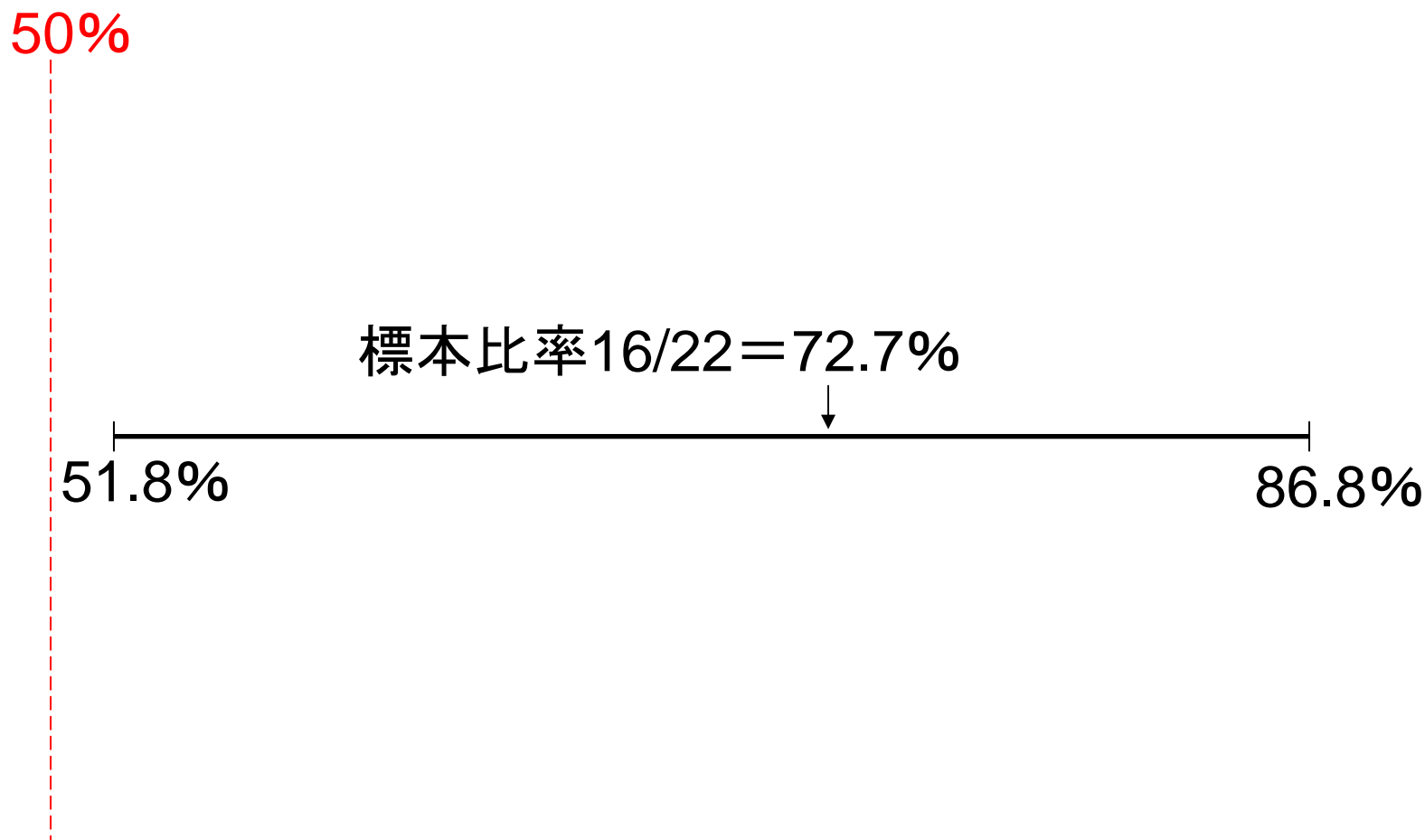
【結果2】死亡迄の日数(3) 図によるまとめ



【結果3】死亡例中「急激な転帰」は72.7% —厚生労働省文書から

- 3) 厚生労働省の文書「承認までに報告された副作用症例報告一覧」[6]における「審査センターの判断」では、死亡22例のうち、「急激な転帰」との記載があるのは16例で、72.7%。この標本比率から、母比率の95%CI=51.8～86.8%となり、上限値は86.8%。すなわち、母比率は最大では86.8%と予測されることが、95%の信頼度で言えることになる。

【結果3】死亡例中「急激な転帰」は72.7% 図によるまとめ



【考察 1】医師の問題？(1)

判決が「予見可能性」の有無を考慮していない高裁判決を、その点では是正したのは当然であり妥当だが、前記のように、判断の結論は高裁判決を肯定している。判決は、添付文書第1版の記載の適否についての検討で、A社が「イレッサには発現頻度及び重篤度において他の抗がん剤と同程度の間質性肺炎の副作用が存在するにとどまるものと認識」し、この認識に基づいて「重大な副作用」に記載したのであるとしてA社を擁護しており、後は肺がん治療を行った医師の問題であるかのような記述をしている(判決文11頁)。

【考察 1】医師の問題？(2)

「(肺がんの治療を行う)医師が、本件添付文書第1版の上記記載を閲読した場合には……
イレッサの適応を有する患者がイレッサ投与により間質性肺炎を発症した場合には致命的となり得ることを認識するのに困難はなかったことは明らかであって……(判決文11頁)」

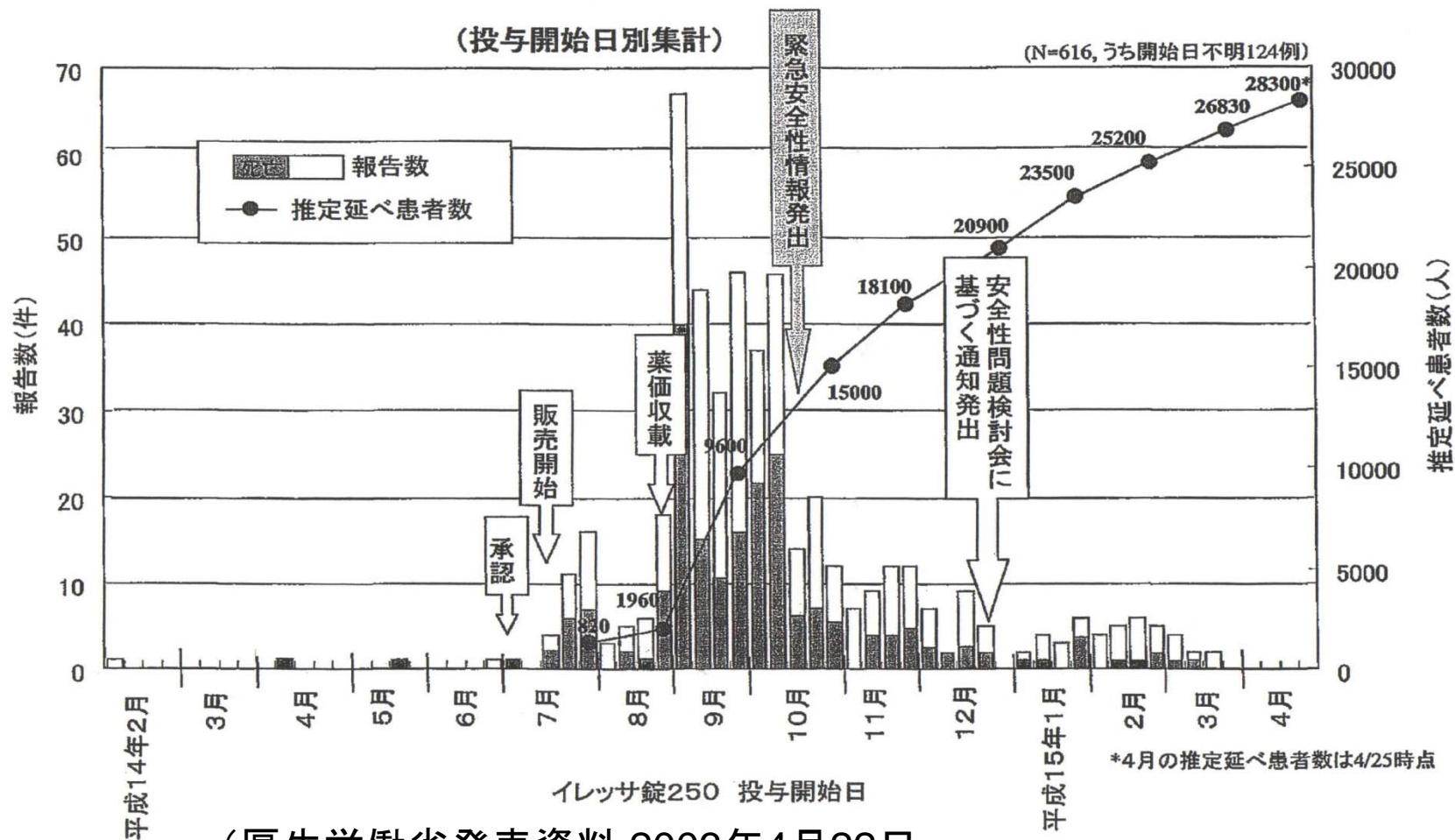
【考察 1】医師の問題？(3)

しかし、前臨床及び臨床試験等のデータが集積するA社及び国に「(急速に重篤化する間質性肺炎の)予見可能性」がないとしながら、医師には「イレッサ投与により間質性肺炎を発症した場合には致命的となり得ることを認識するのに困難はなかったことは明らか」であると断言するのは、果たして公正で科学的な判断と言えるであろうか。

【考察 1】医師の問題？(4)

- そもそも、前記のように、医師の問題であるかのようにとらえるのは、2002年10月15日（緊急安全性情報発出）と、同12月25日（原則入院で治療等の安全性対策実施）の2度にわたる安全対策実施の結果、5枚目のスライドのように、被害者が大幅に減少した事実を説明できない。

図1 厚生労働省に報告されているイレッサ錠使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎の副作用発現状態
(2003年4月22日現在)



(厚生労働省発表資料,2003年4月22日

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/dl/s0502-1d.pdf>)

【考察 2】 予見可能性の存在(1)

そして、その「予見可能性」であるが、今回の母比率の95%CIの数値算定結果からは、発症までの期間の「2週以内」を除き、母比率の95%CIの上限值はいずれも50%を超えていた。特に、**発症から死亡までの日数(標本平均値=11.6日)**は、1週以内でも最大**64.5%**と予測でき、母平均値の95%CIの下限值は**6.6日(1週以内!)**であった。

【考察 2】予見可能性の存在(2)

発症後8日目死亡の日本人症例[1]

- T.F. 男、73歳。大阪府。「個人輸入で入手した薬を使用した症例」。2002年5月27日付で企業が国に報告。
- 2001年4月11日非小細胞肺癌(腺癌)と診断
- 2002年3月29日、イレッサ250mg投与開始。(33日後に中止)
- 2002年4月6日下痢、26日嘔吐、27日発熱。
- 2002年5月1日、イレッサ中止。13日頃から労作時の呼吸困難が出現。16日に両肺びまん性陰影を認め入院。8日後の5月24日「肺臓炎による呼吸不全」で死亡。剖検実施、結果未入手。
- 医師は「治験薬と関連性あり」、企業は「本剤が誘発した可能性は否定できない」が、原疾患が影響した可能性も考えられる」と報告。

【考察 2】予見可能性の存在(2)

発症後8日目死亡の日本人症例[2]

- T.F.症例について、被告側申請の工藤、西條両医師は、「イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができない」、また、西條医師は「間質性肺炎(肺臓炎)と死亡との関連性を否定することができない」と証言した(東京地裁判決Ⅲ—88頁)。
- この日本人症例は、2002年5月27日にA社から厚生労働省に報告されているが、同省は、6月12日の審議会に報告せず。解剖したのに、その結果が未報告というのも不可解である。そして、本死亡例の存在が公表されたのは、2003年5月2日であった。

【考察 2】予見可能性の存在(4)

承認前の標本数は少数であっても、以上の予測数値からは、承認後に「**早期に発症し急速に進行する間質性肺炎が副作用として存在することをうかがわせるものではなかった**」とは到底言えないと考えざるを得ない。

今後、薬害問題等で『薬害の防止』や『予見可能性』を検討する際は、**必要でかつ可能な場合は、以上のような統計学的検討をも考慮して判断を下すことを検討すべき**であろう。

【結 論】

以上から、判決が、承認前の間質性肺炎発症報告例のデータを根拠として「全体として、早期に発症し急速に進行する間質性肺炎が副作用として存在することをうかがわせるものではなかった。」とまとめるのは、科学性・妥当性を欠くと結論できる。

【文献・URL】

* イレッサ訴訟判決（東京地裁[1]、東京・大阪高裁[2]、最高裁[5]）は、いずれも「薬害イレッサ弁護団」のHPからアクセス可能。但し、東京地裁判決は「責任論」の「第3分冊」のみ。

文献[3][4]は、社会薬学31(2)64-67, 2012.

文献[6]は、厚生労働省「(第2回)ゲフィチニブ安全性問題検討会」配布資料No.9、2003年5月2日。

文献[7]は、同検討会2002年12月25日配布資料No.11

[6][7]は、「薬害イレッサ書庫」の「行政の対応」ー「厚生労働省の対応」で検索できます。

【参考1】承認前後日数に有意差なし(1)

- 市販後の副作用症例については、厚生労働省が「主な症例46例」(うち死亡24例)について公表している[7]ので、このデータにより、承認前後の発症及び死亡迄の日数の平均値に有意差があるか検討した。
- **発症迄の日数**は、承認前23例は 45.96 ± 42.22 , 市販後46例は 28.24 ± 29.42 。 $p \doteq 0.08$ でn.s.
- **死亡迄の日数**は、承認前13例は 11.62 ± 8.35 , 市販後24例は 11.88 ± 10.94 。 $p \doteq 0.94$ でn.s.

【参考1】承認前後日数に有意差なし(2)

- 前記の結果は、統計学的には、標本は承認前後で異なる母集団から抽出されたとは言えないこと、すなわち、異質な標本ではないということが言える。
- このデータは、今回、承認前の23例データにより予測した市販後の副作用が、特に死亡について、承認前と同様に短期間に起きる可能性があることを結果的に裏付けていると考えられる。

【参考2】民事訴訟における「再審」

- 刑事訴訟だけでなく、民事訴訟でも「再審」の訴えが出来る場合がある。民事訴訟法第338条は、「証拠文書その他の物件が偽造・変造された」り、「証人等の虚偽の陳述が判決の証拠となった」り、「判決に影響を及ぼすべき重要な事項について判断の遺脱（注：結論に影響する事項で理由中に判断を示さなかった場合）があった」場合等10項目に該当する場合は、再審事由を知った日から30日以内なら訴えられる。但し、判決確定から5年が時効である。