

東京高裁判決を基本的に追認した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

○片平洸彦（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】抗がん剤イレッサによる被害者が2004年にアストラゼネカ社（A社）及び国を被告として起こした訴訟は、東京地裁では間質性肺炎の致死性を警告として添付文書に記載しなかった被告らの責任を認めた[1]が、東京高裁は、添付文書作成時に当該有害事象と医薬品投与との間に「因果関係がある」とまで言える症例は存在しなかったとして、被告らの責任を否定した[2]。片平は、この判断は従来の薬害訴訟でなされた「予見可能性」の有無の判断を考慮していない等の問題を指摘し、批判した[3]。

上告審の最高裁は、2013年4月12日に下した判決（以下「判決」）[4]で、この「予見可能性」に関しては、「予見しうる副作用の危険性が上記処方者等に十分明らかにされているといえるか否かという観点から判断すべきもの」として、この点については東京高裁判決の考え方を是正したが、事実関係の認定は基本的に追認し、原告側全面敗訴の判決を確定させた。本報告は、この「事実関係の認定」について、科学的・統計学的見地から検証することにより、判決の科学性・妥当性を検証することを目的とした。

【方法】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6頁）。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。

【結果】

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だが、平均値は45.96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。
① 4週以内が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、母比率は、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%
2) 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、範囲は前記の通りだが、平均値は11.6で、
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。

②3 週以内が 12 例 (92.3 %)。母比率の 95%CI=66.7~98.6%で、上限は 98.6%

③2 週以内が 9 例 (69.2 %)。母比率の 95%CI=42.4~87.3%で、上限は 87.3%

④1 週以内が 5 例 (38.5%)。母比率の 95%CI=17.7~64.5%で、上限は 64.5%

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」[5]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。

【考察】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 11 頁)。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「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、公正で科学的な判断と言えるであろうか。

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 の上限値はいずれも 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 の下限値は 6.55 日であった。承認前の標本数は少数であっても、これらの予測数値からは、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、以上のような統計学的検討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(2013 年 5 月 28 日閲覧)】

1.イレッサ訴訟東京地裁判決

<http://iressabengodan.com/data/%E6%9D%B1%E4%BA%AC%E5%88%A4%E6%B1%BA%E7%AC%AC%EF%BC%93%E5%88%86%E5%86%8A%28%E3%83%9E%E3%82%B9%E3%82%AD%E3%83%B3%E3%82%B0%29%5B1%5D.pdf>

2.イレッサ訴訟東京高裁判決

<http://iressabengodan.com/data/%E8%96%AC%E5%AE%B3%E3%82%A4%E3%83%AC%E3%83%83%E3%82%B5%E6%9D%B1%E6%97%A5%E6%9C%AC%E8%A8%B4%E8%A8%9F%E3%80%80%E6%9D%B1%E4%BA%AC%E9%AB%98%E8%A3%81%E5%88%A4%E6%B1%BA.pdf>

3.片平冽彦「日本の科学者」47 (10) 52-57、2012.

4.イレッサ訴訟最高裁判決

<http://iressabengodan.com/data/%E6%9D%B1%E3%83%BB%E4%B8%8A%E5%91%8A%E5%AF%A9%E5%88%A4%E6%B1%BA.pdf>

5.厚生労働省「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。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/0502-1.html>

Mail Address katahira@nuhw.ac.jp