

平成23年（ネ）第3630号

控訴人兼被控訴人（一審原告） 近澤 昭雄 外

控訴人兼被控訴人（一審被告） 国 外

意見陳述書

（第1版添付文書に関する一審被告らの責任）

2011年10月25日

東京高等裁判所 第10民事部 御中

控訴人兼被控訴人（一審原告） 訴訟代理人

弁護士 小池 純 一

1 添付文書では、十分な注意喚起の記載が要求されていたこと

(1) 1993年のソリブジン事件

イレッサ承認の9年前、1993年に、帯状疱疹の新薬ソリブジンによる死亡被害、いわゆるソリブジン事件が起きました。

ソリブジンは、企業の積極的な販売活動により、最初の1か月で1万もの医療機関に対して、61万錠を売り上げたとされています。

他方で、ソリブジンは、承認以前のデータから、FU系と呼ばれる特定の抗がん剤と併用すると危険であることが分かっており、添付文書の相互作用欄に併用を避けることと記載されていました。しかし、その記載は医療現場では見落とされてしまいました。FU系抗がん剤との併用により、発売1か月で15人の死亡者が出たために、ソリブジンは販売停止、回収という経過を辿りました。

厚生省は、ソリブジン事件を重く見て全国的な調査を行い、その結果を報告書で総括しました。報告書では、医療関係者が添付文書の「使用上の注意」に関心を払わない問題に対応すべく、添付文書の記載や表現のあり方について検討するというとりまとめが行われました。

(2) 研究班報告書

そして、当時の厚生省は、添付文書の見直しについて研究班を設置しました。この班員には、東京地裁で原告申請証人として証言した別府宏圀医師も含まれていました。研究班は、添付文書について全面的な検討を行った結果、「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できることが必要として、全般的に添付文書の記載を改訂すべきという報告書をまとめました。

(3) 添付文書の記載要領の改定

そして、厚生省も、このような研究班の報告をふまえて、添付文書の記載要領を改定しました。

これにより、添付文書に書いてあればいいという考え方は排除され、重要なことは前に出す、警告を初めとして医療機関に伝えるべき注意喚起は具体的に記載するという考え方が明確にされました。

薬害イレッサ事件は、このようなソリブジン事件の教訓が生かされていれば防げた事件だったのです。

2 イレッサ承認までに致死的な間質性肺炎の危険性が分かっていたこと

(1) 原判決が認めた副作用症例一覧表（資料1）

イレッサによる間質性肺炎の副作用が大変危険であるということは、承認の時点で十分に判断できることでした。このことは、承認までの副作用報告症例を概観するだけでも明らかです。

資料1は、東京地裁判決が認めた承認前の副作用症例を報告順に並べた一覧表です。承認申請以前から、承認の直前まで、切れ目なく副作用報告がなされていたこと、更に、死亡例が次々と報告されていたことが分かります。日本人についても、国内試験から3例の報告がありました。その後も、日本人のEAP使用患者からは、承認審査がなされていた2002年4月、5月と、死亡を含む連続的な副作用報告がありました。ちなみに、日本人のEAP使用患者は、わずか296人でした。

これらの副作用報告だけからも、イレッサの間質性肺炎が致死的で、危険な副作用であることは明らかであって、日本人に対する危険な発症傾向も十分に注意しなければなりません。

(2) EAPに関する一審被告らの主張の誤り

この点、国やアストラゼネカは、EAPというのは、治験のように厳密なGCPルールに従っていないので情報の質が低いと主張しています。

しかし、一審原告がこれまで立証したとおり、治験以外の副作用情報も、安全性に関する重要な資料とされており、GCPのルールに従っていないから情報の質が低いとして軽視することは全くの誤りです。国やアストラゼネカの主張は、国が企業に副作用報告を義務づけている意味を全く理解しないものというべきです。また、イギリスのアストラゼネカ社自身が、イレッサの安全性評価を目的としてEAPを行っていたのですから、その点からも、副作用報告を

軽視することに理由はありません。

(3) 審査センターの評価、被告らの認識

審査センターも、間質性肺炎の危険性について一定の問題意識は持っており、審査報告書にも記載していました。一覧表で色塗りしている合計7例については、何らかの形で審査報告書に記載されていました。

しかし、この一覧表を見れば分かるように、多くの症例については色が塗られていません。備考欄では「見落とし」と記載されている症例が多くあります。審査センターは、審査にあたって、これらの副作用報告について副作用の名前だけで検索したために、間質性肺炎の副作用と認めるべき多くの症例を見落としてしまったのでした。東京地裁判決が認めた23例のうち、実に半数以上の13例が見落とされてしまったのでした。

3 イレッサの第1版添付文書の記載は、分かっていた危険性とは乖離した内容だったこと

(1) イレッサの第1版添付文書（資料2）

いずれにしても、東京地裁判決が判断したとおり、イレッサによる致死的な間質性肺炎の副作用が起こることは、承認時において、国もアストラゼネカも十分に認識していました。

しかし、イレッサの第1版添付文書での間質性肺炎の記載は、極めて不十分であり、認識していた危険性を医療現場に的確に伝えるような内容では全くありませんでした。

イレッサの第1版添付文書では、間質性肺炎について、重大な副作用欄の4番目に次のように書かれていました。

「間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

致命的となりうる、死亡例が報告されているなどといったことは一切書かれていませんでした。間質性肺炎より上に書かれていた他の3つの副作用については、重要な基本的注意など他の欄にも記載がありました。しかし、間質性肺炎については、それでもありませんでした。

分かっていた副作用の危険性と、添付文書で書かれている内容には、極めて大きなギャップがあったのでした。

(2) 添付文書の記載に関する一審被告らの主張の誤り

この点、国やアストラゼネカは、重大な副作用欄には、場合によっては致死

的となる副作用，副作用分類でグレード3にあたる副作用が書かれることとされていた，従って，現場の医師は，致命的となる可能性を読み取るべきだったと主張しています。

しかし，グレード3というのはそもそも非常に幅の広い副作用をカバーするものと定義されていました。

イレッサの承認当時，薬による間質性肺炎には，致命的となるもの，そうではないものなど様々なタイプがあるとされていました。そのような間質性肺炎は，全部が当時グレード3に分類されていました。つまり，間質性肺炎の副作用が認められる限り，常に，単なる副作用欄ではなく重大な副作用欄に書かれることとなっていたわけです。ですから，重大な副作用欄に間質性肺炎が書いてあるというだけでは，重篤なタイプの間質性肺炎なのか，そうではないのかということは，全く判断できないのです。それでは，医療現場に対して的確な注意喚起をしたことには全くなりません。

国やアストラゼネカの主張は，ソリブジン事件の教訓，それに基づく添付文書改革の趣旨を無視し，なすべきことをせずに責任を医療現場に押しつけるものです。そのような主張は完全な誤りというべきです。

(3) 他剤（プロカルバジン）の添付文書との比較（資料3）

重大な副作用欄に書くだけでは適切な注意喚起にならないということは，他の添付文書と比較しても明らかです。例えば，四半世紀前に承認されていたプロカルバジンという抗がん剤があります。プロカルバジンには間質性肺炎の副作用があります。イレッサ承認以前に，薬による間質性肺炎についてまとめた研究論文では，プロカルバジンの間質性肺炎について次のようなタイプのものと分類されていました。

「発症はアレルギー性機序によると考えられ，薬剤の中止又はステロイド剤の投与で改善する。」

つまり重篤なタイプとは分類されていなかったのです。そのようなプロカルバジンの添付文書では，イレッサの第1版添付文書と同様，重大な副作用欄だけに間質性肺炎が記載されています。そして，その記載内容は，次のとおりです。

「間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状が発現した場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。」

イレッサの第1版添付文書での記載は，これとほとんど同一です。つまり，イレッサの第1版添付文書の記載は，致命的な間質性肺炎が起こるということが全く判断できないものだったのです。

4 一審被告らの責任が明らかであること（資料4）

(1) 以上のとおり、ソリブジン事件の教訓を生かし、その後の添付文書改革に沿った適切な対応がされていれば、イレッサの第1版添付文書のような記載にとどまることはありませんでした。

まして、当時、イレッサのような分子標的薬は、副作用が少ないということが専門家の多くの文献で語られていました。イレッサの審議会でも、そのような委員の発言がありました。分かっていた危険性を十分に注意喚起すべきだった理由がここにもありました。

この点、国は、医師のイメージや世間の評判で医薬品の審査をするのではないと主張しています。しかし、専門家の意見や審議会の議論を無視した審査が許されないことは言うまでもありません。国の主張には全く理由がないのです。

(2) イレッサについては、発売当初2年半の使用患者実数が全く明らかにされませんでした。2年半の推定患者数として8万6800人という数字がアストラゼネカから報告されたことがありましたが、すぐに4万2000人と半分以下に修正されました。このような根拠のない数字で危険性が語られ、対策が議論されていたというのが、イレッサをめぐる初期の状況でした。

資料4は、イレッサの毎年の販売額、2005年度以降の新規使用患者数という、いずれも公表されている数字を基にしてイレッサの初期の死亡率を推計したものです。初年度は、6000人程度の使用患者で死亡率は4%にまで達していたと考えられます。抗がん剤といえども全く前例のない被害であり、イレッサだけ、日本だけで起きた甚大な被害です。

これに対し、アストラゼネカは、計算に誤りがあると主張しています。しかし、アストラゼネカの主張は、以前に公表した推定患者数の計算と同じ方法によるものであって、実態から全く外れた数字を蒸し返しているに過ぎません。その主張をふまえても、特に初期のイレッサが極めて危険性が高かったことは全く否定できないのです。そして、国とアストラゼネカが添付文書で適切な注意喚起をしなかったことが、このような甚大な被害につながったのです。

国とアストラゼネカは、分かっていた間質性肺炎の副作用について、イレッサの第1版添付文書によってきちんと医療現場に注意喚起せず、そして、多くの被害者を生み出しました。その責任は明らかというべきです。

以 上