

意見書（８）

2012年7月30日

医師 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902
TEL.06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

医薬ビジランス研究所 所長
特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター(NPOJIP) 理事長
大阪大学医学部 非常勤講師（公衆衛生学）

私は、イレッサ（一般名・ゲフィチニブ）の効果と安全性、その予見可能性について、これまで7度にわたり意見書を作成し、大阪で2度、東京で1度、証言した。

その立場から、2011年2月の大阪地裁判決、2012年5月25日の大阪高裁判決のイレッサそのものに関する有効性と安全性評価の、医学的間違いを、これまでの意見書での指摘も含めて総合して意見を述べる。

【1】裁判所の医学的判断の誤りと本意見書の位置づけ

大阪地裁、大阪高裁の判決について、医学的に間違いと考える点は、以下のようによ約できる。なお、東京地裁、同高裁の判決についても、同様の医学的な間違いを認めるので、特に改めては指摘しない。

- 1) EGFR 欠損マウスの肺傷害・障害：その所見は、胎児期、新生仔期のものであり、成人には適用されないため、イレッサの毒性に結び付けられない。
- 2) イヌに生じた肺傷害・障害：病理学者と第三者が否定するとおり、イヌにしばしばみられる所見であり、イレッサの毒性所見ではない。
- 3) 間質性肺炎の発症機序：イレッサによる間質性肺炎の発症機序は未解明であり、イレッサの作用機序から間質性肺炎の発症可能性は認識できない。
- 4) 延命効果と有効性：第Ⅱ相試験における高い奏効率から延命効果は予測可能。当時の水準では十分で、承認後第Ⅲ相試験で延命効果は否定されていないので、有効である。
- 5) 致死性副作用と有用性：致死性副作用は間質性肺炎だけで、血液毒性がほとんどみられず死亡率は他の抗がん剤と同程度。他の抗がん剤に耐えられない患者には選択肢となりうる。効果に比し有害な副作用があるとはいえ有用性がある。
- 6) 指示・警告の義務違反はないとの判断の根拠：間質性肺炎を添付文書に記載したことで十分とした根拠は、警告に必要な副作用といえる間質性肺炎は1例のみであり、他は「因果関係が否定できない」程度に過ぎなかったからである。

このうち、1)、3)、5)～6)については、これまでの意見書(1)～(5)で詳細に述べてきたとおりであるので、裁判所が見過ごしたポイントについて重点的に指摘するとともに、要点のみ記す。

4)のうち、遺伝子変異陽性例を対象にした第Ⅲ相試験の結果は、大阪地裁の結審の直前に発表されたものであり、代理人に提出した意見書が、裁判所には提出されなかったもので、改めて、**意見書（6）**として提出した。

また、2) イヌに生じた肺障害、に関しては、ア社の病理学者による「イレッサ反復投与毒性試験における肺所見の概要」（丙C第4号証の1および2：以下「概要」）、および、工藤翔二医師の意見書（2008年7月22日付）に対する反論を未提出であったので、これは、改めて**意見書（7）**として提出した。

本意見書では、以上の意見書で述べてきた指摘も含めて総合して意見を述べる。

【2】裁判所が無視した「科学的判断の原則」の重要性

裁判所の判断は、科学に立脚せず誤っている。医学的・科学的判断に必要な原則が、基本的に間違っているため、それが、個々の判断の間違いにつながっている。科学的判断をするための前提となる原則は、意見書（7）でも指摘したが、極めて重要なことであるので、繰り返しとなるが、ここでもその要点を述べておく。

（1）個々でなく、総合的にとらえなければならない

ある物質の、生体への影響に関する科学的判断は、あらゆる段階（分子、細胞、組織、臓器、生体、動物、人体、*in vitro* と *in vivo*、治験としての第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験、市販後大規模対照試験など）の医学的知見を総合して判断するものである。個々の結果を切り離して判断するものではない。

a)効果を追求したのと同程度の熱心さで毒性を推測しなければならない

医薬品の開発に際しては、動物（*in vitro* および *in vivo*）で観察された性質のうち、都合の良いことが人でも生じうると考えて、薬剤としての使用可能性を推察し、次の段階に進む。

都合がよいことが起きることを想定するのと同程度の熱心さで、不都合なことに関しても合理的に想定できる限りのことを想定し、それが実際に起きるかどうかを考える必要がある。

b)*in vitro*、*in vivo*、毒性試験は、人での効果と害を予測するためのもの

害の予測には薬剤の作用点（イレッサの場合は EGFR）の生理的機能につ

いての理解で、そのため最終的にヒトにおける機能の理解が必要だが、生きたヒトで直接実験は不可能である。だから、EGFR 欠損マウスの観察をはじめ、さまざまな動物を使った *in vitro* や *in vivo*、毒性実験が実施される。したがって、動物で得られた結果から予測されることを最大限生かして害を予測しなければならない。

c)EGFR の生理的役割は、i)正常組織の成長、ii)成長を終えた正常組織が正常状態をたもつため、iii)組織が損傷した際の修復であるが、

老化組織は未熟組織に似て機能が低く、EGFR 阻害の影響を受け、機能低下しやすい。

d)人の肺虚脱は、EGFR の性質や EGFR 欠損マウスの肺虚脱から合理的に推察可能な害であり、

e)EGFR が存在するあらゆる臓器に毒性が現れるほど全身に強い毒性が現れて、肺だけには何も起きないと考えることは、極めて不合理である

(2) 実験における対照の重要性

a)背景が同じ対照に比し、ある事象(所見)の増加が統計学的有意なら、関連ありと考えるのが科学的な考え方である

b)ヒストリカルコントロールよりも、同時対照がはるかに価値が高い

(3) 動物実験の最大の目的は、標的臓器と毒性の性質の特定であり、このことはア社も明瞭に記載している。最も重要な毒性は死亡であり、死亡に至る標的毒性臓器にどのような病変が現れるかを知ることが、毒性試験の最大の目的である。

(4) 動物に生じた病変はヒトにも起こりうるとして対処が必要である

(5) 毒性所見・医学的所見には、結論を客観的に示す周辺情報が必要である

(6) 毒性が明瞭に出る用量から、出ない用量への減量は許されない

【3】「科学的判断の原則」から判断した重大な害を回避するために必要なこととその判断

(1) EGFR 阻害から抗腫瘍効果を追求したのと同程度の熱心さがあれば、EGFR 欠損マウスの肺障害からイレッサの毒性は推測が容易

a) 判決の考え方

判決は、「EGFR欠損マウスの呼吸障害は胎生期から新生児期の障害であり、成人の急性呼吸窮迫とは発症機序が異なるので、イレッサがEGFR阻害による肺障害の証拠にはならず（地裁）、仮に原告が言うように同じであったとしても、その可能性を全否定することができないという程度のものであって、その発症機序は、現在においても未解明であるから、イレッサの作用機序から間質性肺炎の発症を予測することができたなどとは到底いえない（高裁）」という。

b) 受容体機能低下で起きることを知るために受容体欠損マウスを用いる

しかし、種々の受容体の欠損マウスは、その受容体機能低下のモデル動物であり、その動物に何が生じるかを知ることで、受容体抑制により起きることを予測する手段となっている。そうでなければ、受容体欠損動物を作る目的などはない。

従って、EGFR欠損マウスモデルは、成人でEGFRが抑制された場合に体に生じる害を予測するためのモデルとなる。

c) EGFR欠損マウスと作用機序が異なる「急性呼吸窮迫」は既知のもの

イレッサによる肺傷害・障害は、EGFR欠損状態により近い

判決では、「成人の急性呼吸窮迫とは作用機序が異なる」ことを、EGFR欠損マウスがイレッサの害を予測する手段とならない理由としているが、これは間違いである。裁判所が、EGFR欠損マウスとは作用機序が異なるとしている「成人の急性呼吸窮迫」とは、既知の「急性呼吸窮迫症候群」のことであり、EGFR欠損マウスの呼吸障害や、イレッサによる急性肺傷害・障害とは発症機序が異なるのは当然である。むしろ、イレッサはEGFRを阻害するため、EGFR欠損マウスがよいモデルとなり、より確実な予測手段となる。

d) 有効性を追求するのと同じ熱心さで害を推測すれば当然予測できた

一方、肺癌をはじめ悪性腫瘍にはEGFRが高発現しているため、このEGFRを抑制すれば腫瘍の縮小につながり、抗腫瘍効果を発揮するのではないかということは、確実と言えなかったけれども、薬剤開発の際の発想として成り立つものであった。そのようにしてイレッサは開発されてきたのである。

イレッサにより確実に延命につながるという医学的確認は、いまだに得られていないにも関わらず、単なる一時的腫瘍縮小効果や、無増悪生存期間の延長など代理エンドポイントのみで、イレッサの使用が続けられている。

EGFR 欠損が抗腫瘍効果につながるのではないかというイレッサの良い面を追求してきた熱心さと同じ程度の熱心さで、害についても追及してきていたならば、EGFR 欠損マウスの呼吸障害から、イレッサが急性呼吸障害を起こして死亡させることは、極めて容易に予想できた、すなわち「想定内」であった。そのような想定内の害が無視されてきたからこそ、事故に至ったのである。

e)最強の EGFR 欠損・阻害でサーファクタント欠乏⇒肺虚脱死

今一度 EGFR 欠損マウスの肺虚脱について振り返っておく。EGFR 欠損マウスがサーファクタント欠乏により肺虚脱を生じ、呼吸困難・呼吸不全により 8 日以内にすべて死亡したことが判明している。EGFR は肺胞Ⅱ型細胞のサーファクタント産生を促進させるため、EGFR 阻害剤がサーファクタント産生を阻害し、その欠乏を招く結果、肺虚脱を招いたものである。このことは、新生児でも成人でも同様であることは医学の常識である。

f)医学的根拠をことごとく無視した科学欠如の判決

私は、被告国および企業の延べ 6 回におよぶ反対尋問にも的確にこたえ、工藤医師、福岡医師らの問題指摘に対してことごとく反論したが、それに対する再反論は何もない（福岡医師らの第二意見書にも反論したが、再反論はなかった）。

ところが、裁判所は、ことごとく論破されたそれら被告側意見、被告側証人の意見書のみを採用するだけでなく、被告や、被告側証人の証言や意見書で述べていないようなことを持ち出して、筆者の証言や意見を、何の根拠も示すことなく、退けている。

科学欠如の判断、非科学的判断、というよりは、企業と国を敗訴させないための論理を作っただけ、といえよう。

g) EGFR 欠損マウス肺障害をイレッサ毒性と無関係とした判決を撤回すべき

裁判所は、EGFR 欠損マウスの肺障害をイレッサの毒性に結び付けることは不可能との判断を撤回すべきである。

(2) イヌに生じた肺傷害・障害はイレッサの毒性による肺虚脱

a)判決の考え方

判決は、「イヌを10日目に屠殺し、翌日から使用用量を減少させたが、当該イヌの肺が虚脱したことを示す記載は全くなく、病変により生じた肺葉の容積の減少や血流阻害による肺の淡色化は、時間経過を経て器質化した肺炎の一般的所見であり（イヌによく見られる）慢性肺炎との所見と整合する(地裁)」また、「試験前にイヌが慢性肺炎を発症している(罹患しているもの意味、「発症」なら症状がある)、呼吸状態等に変化がない場合には、除外は困難である(地裁)」 「イレッサの反復毒性試験の病理検査は、アストラゼネカ社の3名の獣医病理学者により行われ(地裁)、すべて標準報告手順書に従って報告書が作成され、ピアレビュー(毒性病理専門家による再評価)が行われた結果、肺の所見は認められなかった(高裁)、また、医薬品機構による適合性調査の結果に対して、審査センターは、承認審査資料に基づいて審査を行うことに支障はないと判断した(地裁)」などと述べ、毒性所見であることを否定している。

b) 無症状の慢性肺炎で、前葉が4分の1に縮小することはありえず、イレッサのEGFR阻害作用により肺虚脱死したと結論づけられる

この点に関しては、意見書（7）に詳述した。結論部分を中心に述べると以下のとおりである。

① 慢性肺炎は、主に慢性化膿巣で肉様組織

慢性気管支肺炎の病変は、線維形成を伴う慢性化膿巣であり、慢性膿瘍形成の場合など、大葉性肺炎の吸収が不良で肉芽組織による器質化が著しい場合には、肉様の線維組織ができる（肉様変化：carnification）。

② 劇症大葉性肺炎の肺葉が無症状で4分の1に縮小することはありえない

「ある程度の癒痕」はありえても、肺葉が4分の1に縮小するような癒痕収縮は考えられない。それほど著しい大葉性肺炎を起こしたならば死亡する可能性の方が大きい。死亡に至らない場合でも、劇症型大葉性肺炎が、何の症状もなく、知らない間に肺葉が元の4分の1になることはありえない。丙G第11号証で引用され、詳細な動物病理学の教科書にもそれを想定できる記述はない。

③ イレッサではわずか10日でも起こりうる

一方、EGFR阻害によりサーファクタントの産生が阻害され、肺胞を膨らますことができなくなれば、わずか10日間でも肺が虚脱し、前葉が4分の1に収縮し、しかも蒼白化した状態に十分になりうる。

④ 全身臓器が障害されて肺だけ障害されない例外はありえない

しかも肺以外の臓器には、腸や腎臓をはじめ、きわめて多種多様の臓器に障害が生じているのであり、肺だけが例外的に障害されないことを想定することはきわめて困難である。

以上を総合すれば、無症状の慢性肺炎で、前葉が4分の1に縮小することはありえず、イレッサのEGFR阻害作用により肺虚脱死したと結論づけられる。

c) 肺虚脱死を「慢性肺炎」と誤解釈したのは意図的である

6か月毒性試験のイヌの肺傷害は、以上のように（意見書（7）で詳述したように）、明瞭にイレッサの死亡につながる毒性による肺虚脱の結果である。これほど明瞭である所見を「慢性肺炎」と誤解釈したのは、だからこそあえて誤解釈したものであり、意図的であると考えざるを得ない。

これほど医学的に明瞭な所見を、「慢性肺炎」と偽るのは、病理医・ピアレビュア（と言っても企業内部である）による科学的不正である。

その不正を企業ぐるみで隠し、肺傷害の所見、統計学的に有意な肺胞マクロファージの所見を申請資料概要にも記載しなかった。

また、審査センターも、その不正について適切な対応をしなかったからこそ、イレッサが承認されてしまったのである（審査センターが気づいていなかったのか、気づいていたけれども、あえて指摘せず、見逃したのかは不明である）。

さらに、肺胞マクロファージの増加も対照群と有意の差があることが、意味のある所見の証拠であるが、裁判所は全く理解していない。たとえば、「ラット6か月試験の高用量群（25 mg/kg）の約1.5倍（40mg/kg）をラットに1か月間投与しても、肺胞マクロファージの発生頻度は0%であったので、イレッサ高用量群で発生していたものではない」との趣旨をのべている（地裁IV-70）。全く意味のない比較をしており、科学的思考ができていないことを示す、典型的かつ初歩的な間違いである。

裁判所は、10日目に屠殺されたイヌの肺病変と、統計学的に有意な肺胞マクロファージの増加を無視した判断を、撤回しなければならない。

(3) 間質性肺炎の発症機序

a) 裁判所の考え方

イレッサによる間質性肺炎の発症機序は未解明であり、イレッサの作用機序から間質性肺炎の発症可能性は認識できない。

b) 何をもって解明されたというのか

イレッサが EGFR チロジinkinase 阻害剤であり、作用機序の全過程は未解明であるものの、抗腫瘍効果を発揮するとして、肺癌の治療に用いられる可能性が追求され、承認にまで至り、寿命延長の証明のないまま、10年間にわたりすでに用いられてきた。それどころか、抗腫瘍効果についても全過程が解明されておらず、むしろ寿命短縮の可能性が大きいことをそのままにして、使い続けているのである。

c) 肺傷害の発症機序としての EGFR 阻害は効果と抗腫瘍効果の発症機序としての EGFR 阻害と同レベル

完全には解明されていないものの、EGFR のチロジinkinase 阻害が抗腫瘍効果（腫瘍縮小効果）の作用機序であることは、今日だれも否定しないであろう。

それと同レベルで、急性肺傷害や肺虚脱、血栓塞栓症、胸水・心嚢液貯留などについても、EGFR 阻害が関係していることは、だれにでも推測可能である。

だが、それら害をイレッサの害として認めたくない者にとっては、未解明であり、機序不明としておきたいという願望が働くであろう。

しかし、単に、認めたくないというレベルの問題、つまり科学以外の要素が関係した問題であり、未解明ということではない。

裁判所には、この点をきちんと見分けていただくように願いたい。

(4) 腫瘍縮小効果と延命効果：有効性について

a) 裁判所の考え方

イレッサの第Ⅱ相試験において高い奏効率が得られていたことから、延命効果は予測可能であった。当時の水準では（承認に第Ⅱ相試験のみで）十分であった。

承認後第Ⅲ相試験で延命効果は否定されていないので、有効である。

b)基本を外した判断

裁判所のこの考え方は、薬剤の有効性と安全性の考え方の基本中の基本を外した、おどろくべき論理である。

まず、「承認後第Ⅲ相試験で延命効果」が証明されて初めて薬剤として有効といえるのであり、「延命効果が否定されていないので有効」というのは論理の逆転でしかない。

また、腫瘍縮小効果があっても延命しない例は多数ある。

現にイレッサは、米国では代理エンドポイント（腫瘍縮小効果）で一旦仮承認されたあと、「承認後第Ⅲ相試験で延命効果が証明されなかった」ために、2005年に新規患者への使用が中止となり、最近完全に使用中止となった。代理エンドポイント（腫瘍縮小効果）による承認自体問題ではあったが、それを仮に認めたとした場合には、米国の判断が適切な判断である。

延命効果を見たランダム化比較試験が10件も実施されてなおかつ「第Ⅲ相試験で延命効果が証明されなかった」というのは、「延命効果が否定された」ということを明瞭に意味している。

裁判所の論理でいけば、今後効果証明ができないランダム化比較試験を何件実施すれば、「延命効果が否定された」というのであろうか。

c)実際には、初期の割り付けが保たれている期間では寿命が縮小

意見書（3）および意見書（6）で詳述したが、イレッサの市販後ランダム化比較試験では、試験の途中で、治療法の交替が頻繁に起きている。すなわち、イレッサ群の患者が対照群療法に切り替えられ、対照群の患者の療法としてイレッサが用いられていたのである。しかも、それが試験対象者の半数以上、中には9割を超えることもある。

このように療法が交替すると、イレッサ群と対照群との正確な比較は全く不可能である。試験開始数か月間で、療法の交替がない時期のみで死亡率の比較をしなければ、ランダム化比較試験としての意味がない。

そのようにして比較すると、10件のランダム化比較試験のメタ解析では、イレッサ群の死亡が、対照群の死亡の1.45倍となった（意見書（6）p13）。オッズ比は1.45（95%信頼区間：1.29-1.64、 $P<0.0001$ ）であった。

これは、EGFR 遺伝子変異陽性患者を対象としたイレッサのランダム化比較試験2件（WJTOG3405 試験およびNJE002 試験）も例外ではない。むしろ、これらのメタ解析の結果、死亡の危険（オッズ比）は、EGFR 遺伝子変異にこだわらない場合よりも高かったほどである。死亡のオッズ比は、2.50（95% 信頼区

間 = 1.07-5.89、 $p=0.0351$)と有意であった。

d)裁判所はイレッサの延命効果は無効と判定しなければならない

裁判所は、「腫瘍縮小効果があっても延命しない例は多数ある」ことを認め、また、「延命効果が否定されていないので有効」は誤りであることを認め、「承認後第Ⅲ相試験で延命効果」が証明されて初めて薬剤として有効といえるとの考えに立ち、イレッサの延命効果は無効と判定しなければならない。

さらに、イレッサのランダム化比較試験の初期には、死亡率が対照群に比較して有意に高いとの指摘を重視し、アストラゼネカ社と国に情報開示を命令し、正しい分析を実施することを命ずべきである。

(5) 致死性の害と有用性

a)裁判所の考え方

裁判所は、イレッサによる致死性の害と有用性に関して、「致死性副作用は間質性肺炎だけで、血液毒性がほとんどみられず、死亡率は他の抗がん剤と同程度である」「他の抗がん剤に耐えられない患者には選択肢となりうる」「効果に比し有害な副作用があるとはいえ有用性がある」との趣旨を述べている。

b)試験開始初期ではイレッサ群死亡の3分の2がイレッサの毒性死と推定

しかしながら、意見書(6)で詳述したように、イレッサの延命効果をみたランダム化比較試験10件を詳しく分析すると、イレッサ群の早期死亡者中、約3分の1(38%)がイレッサによる死亡と推計された。

このうち、日本で実施された3件のランダム化比較試験(ドセタキセルを対照とした非劣性試験V-15-32、EGFR遺伝子変異陽性例のみを対象としたWTOG3405試験とNJE002試験)に限ると、イレッサ群の早期死亡者中、ほぼ3分の2がイレッサによる死亡と推計された。

推計方法は、試験初期におけるイレッサ群と対照群の死亡数の差を求め、これを超過死亡数(ゲフィチニブによる死亡とみなすことができる数)とし、この超過死亡数の、その時点でのゲフィチニブ群における死亡数に対する割合(超過死亡割合)を求めた。

c)個々の因果関係の判定とランダム化比較試験の解析結果は一致

このような分析をする前に、私は、個々の症例を見て有害事象死亡の大部分は、単に「因果関係が否定できない」というのにとどまらず、積極的にイレッサに関連のある害反応である、と判定してきた(意見書(1)～意見書(2))。

イレッサの承認前に実施された第Ⅰ相試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験、第Ⅱ相試験の対象者は合計 677 人であり、イレッサの使用終了 30 日以内の死亡例は 123 人、そのうち 89 人が病勢進行死とされ、有害事象死は 34 人（123 人中 28%）であった。病勢進行死とされた人の中にも、イレッサの害による死亡と考えられる例が多数あったことを、意見書（2）で詳述した。

ランダム化比較試験の検討結果で超過死亡割合が 38%に達したことは、有害事象死ともされなかった中にもイレッサの害による死亡があったことを強く示唆する。

（6）指示・警告の義務違反はないとの判断は、全く根拠がない

a) 判決の考え方

高裁の判決が、間質性肺炎を添付文書に記載したことで十分とした根拠は、警告に必要な副作用といえる間質性肺炎は 1 例のみであり、他は「因果関係が否定できない」程度に過ぎなかったから、というものである。

b) 機序、EGFR 欠損マウス、毒性試験、臨床試験、ランダム化比較試験などあらゆる結果が因果関係を強く示している

上記裁判所の考え方は、有効性の根拠はあいまいでも根拠ありとし、害に関する根拠には、どのように強い因果関係を示す事実があっても、認めないという、医薬品の許認可の姿勢としては史上最悪の判決である。

c) EGFR 阻害剤であるとの機序と EGFR 欠損マウスの肺傷害・障害からすべて推察できた

先に述べたとおり、イレッサが EGFR 阻害作用を有することから抗腫瘍効果を追求したのと同程度の熱心さで検討していれば、EGFR 欠損マウスの肺障害からイレッサが最も強く作用すれば、サーファクタントの欠乏から肺虚脱が生じて死亡することをはじめ、ほとんどの毒性は推測が容易であり、臨床的に急性の肺虚脱や急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎が生じれば、因果関係ありと判定することは容易であった。

d) イヌに生じた肺傷害・障害はイレッサによる肺虚脱、臨床電撃例もイレッサによる肺虚脱と判定できた

「慢性肺炎」と誤診断したイヌの肺虚脱死をきちんと診断しておれば、人に生じた電撃的急性肺傷害・障害（呼吸窮迫症候群など）も因果関係が明瞭なイレッサの害反応であると認識で来ていた。

これらは、高裁がいうような「因果関係が否定できない」程度に過ぎないものではなく、因果関係が確実なものと判定することができたものばかりである。

e) ランダム化比較試験の結果がなくとも、因果関係は確実であったが、ランダム化比較試験の結果は因果関係の強さを、さらに強く裏付けている

前項（5）致死性の害と有用性 で述べたように、ランダム化比較試験の結果を詳細に分析する前から、有害事象死亡の大部分がイレッサによると考えられる（因果関係のある）害反応死亡であり、さらには病勢進行死とされた中にもイレッサの害反応死亡があったことを、私は詳細な検討から、強く疑っていた。

これらのことは、ランダム化比較試験の初期の死亡を分析した結果、試験開始初期（数か月以内）の死亡例の 38%がイレッサによる死亡と考えられたことで、裏付けされたといえる。

【4】まとめ

以上総合して、承認前の第Ⅱ相臨床試験までにおける、副作用死亡はもちろん、有害事象死の大部分、さらには病勢進行死とされた中にもイレッサの毒性による死亡があったと考えられ、イレッサの作用機序（EGFR 阻害作用）、EGFR 欠損マウスでの呼吸傷害・障害の知見、毒性試験の知見、Ⅱ相までの臨床試験、市販後のランダム化比較試験など、あらゆる結果が因果関係を強く示し、十分に予測可能であり、承認前の試験で観察された有害事象死の大部分が因果関係を合理的に説明できるものであった。

すなわち、これらは高裁がいうような「因果関係が否定できない」程度に過ぎないものではなく、因果関係が確実なものと判定することができたものばかりであった。

また、市販前にすでに試験が終了していた2つのランダム化比較試験（INTACT-1 および2）で延命効果は指定され、むしろ寿命短縮の傾向さえ認められたのであるから、承認そのものが不適切であった。