

平成16年(ワ)第25016号, 同18年(ワ)第2108号, 同20年(ワ)第24700号

和解勧告及び所見

平成23年1月7日

東京地方裁判所民事第24部

1 はじめに

本件訴訟は, 平成16年11月25日の第1次訴訟の提起以来, 5年9か月にわたる審理を経て, 平成22年8月25日, 口頭弁論を終結し, 既に判決言渡期日を本年3月23日午後3時と指定した。

しかしながら, 当裁判所は, 本件事案の内容にかんがみ, 本件紛争を早期に公平かつ全面的に解決するには, 和解によるのが望ましいものと考え, ここに和解勧告を行うものである。以下においては, その目的に必要な限度において, 本件についての所見を示すこととしたい。関係当事者が裁判所の意のあるところを十分理解されて, 速やかに和解による解決に向けて真摯かつ積極的な努力を尽くされることを切望するものである。

2 本件の概要

(1) 本件訴訟は, 非小細胞肺がんの抗がん剤治療においてイレッサの投与を受けその副作用である間質性肺炎を発症して死亡したとする患者の遺族らが提起した損害賠償請求事件である。

(2) イレッサは, 英国の医薬品メーカーであるアストラゼネカ社 (AstraZeneca PLC) が製造した抗がん剤であって, 同社の我が国における子会社である被告アストラゼネカ株式会社 (以下「被告会社」という。) に対し厚生労働大臣が平成14年7月5日に輸入承認をしたことにより, 我が国内において流通した。イレッサは,

非小細胞肺癌などのがん細胞に多く発現してその増殖に関与している上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼを阻害する分子標的薬（EGFR-TKI）として開発された。

(3) 非小細胞肺癌は、昭和56年以降我が国の死亡原因の第1位を占めるがんのうち、最も死亡者数の多い肺癌の80～85%を占める組織型である。非小細胞肺癌は、転移しやすく、また、初発症状が他の呼吸器疾患と見分けにくいことなどから、初診時の70%の患者が手術不能で、多くの患者が抗がん剤による化学療法を受けるほかにほとんど選択肢がないところ、化学療法も効きにくいいため、化学療法の適応となる患者の半数程度が1年以内に死亡するという難治がんである。

イレッサ承認前は、非小細胞肺癌の化学療法は、殺細胞性抗がん剤ないし細胞毒性薬と呼ばれる、がん細胞と正常細胞とを選択することなく細胞の増殖・分裂過程を阻害する抗がん剤が専ら使用されており、増殖の早い正常細胞である血液細胞等に対する毒性が強く、患者の全身状態を悪化させ、1～2%程度の副作用死亡が避けられないものであった。そして、分子標的薬であるイレッサは、がん細胞に特異的に多い分子（EGFR-TK）を標的とし、血液毒性等を起こさない新しい作用機序を有する抗がん剤であった。

(4) 薬剤性間質性肺炎は、薬剤を原因として発症し、肺の間質を主座として両肺にびまん性に炎症が広がる疾患であり、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難などの症状を起こし、時に致死的となり得る。現在は、イレッサが、薬剤性間質性肺炎のうち、特に急性に発症して増悪し予後不良となりやすいびまん性肺胞損傷（DAD）と呼ばれる組織型のものを発症しやすい薬剤であり、イレッサの副作用としての薬剤性間質性肺炎の発症率は4～5.8%、死亡率は2～2.3%程度であることが分かっている。ただし、イレッサが薬剤性間質性肺炎を引き起こす作用機序は、現在のところも不明である。

(5) イレッサは、承認後、EGFRの遺伝子に特定の変異のある患者に対して高い有効性を示すことが明らかになっている。イレッサは、現在、我が国の非小細胞肺癌患者の3割程度を占めるEGFR遺伝子変異陽性患者に対し、優先的に使用される抗がん剤の一つである。

3 被告らの責任

(1) 前提事実

ア イレッサ承認前、薬剤性間質性肺炎については、症例報告等をまとめた疫学的な2次研究を中心として、①殺細胞性抗がん剤などの細胞毒性による薬剤性間質性肺炎は、用量依存的で、慢性に経過し予後が悪く、②抗生剤や金製剤などによるアレルギー性の薬剤性間質性肺炎は、用量非依存的で、急性又は亜急性に発症するが、ステロイド剤の投与ないしステロイドパルス療法に反応し、早期に治療すれば一般的に予後は軽快し、③概して、細胞毒性によるもの以外は、早期に治療すれば一般に改善するという知見が存在していた。また、ごく少数の症例による、胸部X線画像等の原資料にさかのぼった1次研究としては、④一部の抗がん剤により、用量非依存的に、予後の悪いDAD型が発症することがある旨の報告もされていた。

イ 医薬品添付文書に「重大な副作用」として記載すべき副作用は、発現した場合、時に致死的となることが予測されるものであるが、イレッサ承認当時、医薬品添付文書の記載要領については、使用上の注意の「相互作用」欄の記載が多くの医療関係者に見落とされたソリブジン事件等を契機として、内容からみて重要と考えられる事項については前の方に配列すること、結果の重大性やその予見を含め正しく評価することができること、具体的に記載することなどの指摘がされていた。

ウ イレッサの承認前の安全性に係る情報としては、医薬品の効能、効果及び安全

性を評価するために一定の基準で選択された患者に対し、GCP（Good Clinical Practice）省令などの信頼性の基準に従って実施され、治療内容に係る資料等の信頼性が確保されている①治験（承認審査の評価対象とされる臨床試験）及び②参考試験（治験以外の臨床試験）からの副作用報告と、そのような信頼性の基準の適用がなく、適切な治療法がなくなった様々な患者に対して使用される③治験外使用からの副作用報告とがあり、治験外使用からの副作用報告は、記載内容の信用性が相対的に低いため、治験及び参考試験からの副作用報告に比べて、データとしての質が低いものであった。

イレッサの承認前の臨床試験では、治験を含む国内臨床試験で、133例の患者に対し、承認用量の倍量である500mg投与例から3例の重篤な間質性肺炎の発症例が出ていたが、いずれもステロイドパルス療法を受けた後、改善が見られていた。

また、治験外使用における副作用報告では、国内296例の患者に対し、承認用量である250mg投与例から2例の重篤な間質性肺炎の発症例が出ており、うち1例は間質性肺炎の副作用死亡例であった。

治験外使用は、海外の症例も併せると1万例以上に上るものと見られたところ、このうち、間質性肺炎との確定診断がされていないものも含めると、上記国内の2例を含め、10例前後の重篤な間質性肺炎の副作用症例があり、うち半数程度が死亡例であった。

エ 被告会社は、当初、承認申請に当たって、間質性肺炎は肺がんの病勢進行等によって説明できるものと考え、イレッサの医薬品添付文書案にも副作用欄に間質性肺炎を記載していなかった。しかし、厚生労働省内の国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」という。）は、国内臨床試験3例のほか、上記治験外使用のうち5例（うち国内2例）について間質性肺炎発症例と認め、被告会社に対し、医薬品添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」欄

に間質性肺炎の記載をするよう求めた。そのため、被告会社は、イレッサの第1版医薬品添付文書の「重大な副作用」欄の、①重度の下痢等、②中毒性表皮壊死融解症・多形紅斑、③肝機能障害に続く4番目に、「頻度不明」として、「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。」との記載をした。また、審査センターは、イレッサの適正使用を図るため、被告会社に対し、被告会社の担当者がイレッサを納入した医療機関に対して定期的にイレッサの慎重な使用を促す市販直後調査を実施するよう指示し、被告会社もこれに応じた。

オ イレッサは、非小細胞肺がんの新しい作用機序を有する抗がん剤であって、承認前の臨床試験において、化学療法既治療の日本人患者に対して、比較的高い腫瘍縮小効果を示した。また、イレッサは、臨床試験において、血液毒性等がなく、発疹、下痢、掻痒等の副作用が見られたものの、概して可逆的であった。イレッサは、これらの臨床試験の成績等から、平成14年7月5日、第Ⅱ相までの臨床試験における腫瘍縮小効果を中心に評価して有用性を肯定することができるものと判断され、効能・効果を「手術不能又は再発非小細胞肺がん」として承認された。

カ イレッサに関して一般の医師に広がっていた承認前の医学的、薬学的知見としては、被告会社により上記の臨床試験の成績が発表されていたほか、注意すべき副作用としては下痢や肝機能障害が挙げられるが、投与をある程度中止すれば非常に速やかに改善するため、臨床上余り問題にならないなどとする専門家の見解が医学文献に掲載されるなどしていた。また、イレッサが副作用の少ない経口薬であるために、安易に使用される可能性があることが危惧される旨を述べる専門家もあった。

イレッサに関する承認前の報道状況としては、副作用は、下痢、皮疹などの比較的軽度なものが多く、従来の抗がん剤に見られた重い副作用がほとんどないなどというものであった。

キ イレッサは、平成14年7月16日から販売開始され、同年8月30日には薬価収載された。しかし、販売開始後、イレッサによる間質性肺炎の副作用報告が相次ぎ、厚生労働大臣は、同年10月15日、被告会社に対し、緊急安全性情報を発出するとともに医薬品添付文書に「警告」欄を設けて間質性肺炎の記載をするよう指示し、被告会社は、同日、間質性肺炎につき、推定使用患者数は7000人以上のところ同月11日までの間質性肺炎を含む肺障害の副作用症例数は22例（うち死亡例は11例）であり、早期に症状が発現して急速に進行する症例が見られた旨の緊急安全性情報を発出するとともに、医薬品添付文書に「警告」欄を設けて「急性肺障害、間質性肺炎」の記載をし、「重要な基本的注意」欄に「急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがある」との記載をし、また、「急性肺障害、間質性肺炎」の記載を「重大な副作用」欄の1番目に移した。

イレッサ承認後に厚生労働省に寄せられた、イレッサによる間質性肺炎を含む肺障害の副作用報告は、同日時点で26例（うち死亡13例）に達しており、その後も増加し、平成14年末までに180例の副作用死亡例が報告された。

(2) 被告会社の責任

ア 医薬品の製造・輸入販売業者は、医薬品の安全性につき第1次的責任を負っており、安全な医薬品を消費者に供給すべき義務がある。そして、抗がん剤のように、一定の重篤な副作用の発現や死亡が避けられない医薬品であっても、重篤な副作用の発現や死亡をできる限り防止するため、随時、その時点の最高水準の知見に基づく必要な指示・警告をすべき義務がある。

イ イレッサは、前記のとおり、有用性が肯定されて承認されたものであるが、発症例は承認用量の倍量ではあるものの、国内臨床試験133例中3例にイレッサの

副作用として重篤な薬剤性間質性肺炎の発症が認められており、また、国内の治験外使用からの副作用報告を見ると、承認用量で296例中2例の重篤な薬剤性間質性肺炎の発症例が認められ、うち1例は死亡例であり、その間質性肺炎の副作用の発現率の95%信頼区間は、0.082~2.419%であった。これらの国内の副作用報告に照らすと、国内臨床試験で見られた程度には、承認用量でも間質性肺炎が発症する可能性を否定することはできず、また、発症例はいずれも重篤で死亡例もあったのであるから、間質性肺炎が発症した場合に致死的なものとなり得ることを予見することができたものと認められる。

そして、治験外使用からの副作用報告においても、上記国内の2例を含め、10例前後の重篤な間質性肺炎の副作用症例があり、うち半数程度が死亡例であった。もっとも、治験外使用からの副作用報告を、海外の症例も含めた全体で見ると、間質性肺炎の発症頻度はせいぜい0.1%程度と低く、発症した症例数も少なく、しかも、発症例の中には「間質性肺炎」との確定診断がされなかったものもあった。また、そもそも、治験外使用における副作用報告は信用性が高くないから、これらの治験外使用からの副作用報告は、必ずしも、イレッサによる間質性肺炎一般についての傾向を読み取るのに十分なエビデンス(科学的証拠)であったとはいえない。しかしながら、被告会社が、医薬品の安全性情報についてはより慎重に対応するという態度でこれらの治験外使用からの副作用報告を検討したとすれば、イレッサによる間質性肺炎が細胞毒性薬以外による薬剤性間質性肺炎としては予後が悪い可能性のあることを読み取ることができなかったとはいえない。

ウ 医薬品添付文書に「重大な副作用」として記載すべき副作用は、発現した場合、時に致死的事となることが予測されるものであるが、イレッサについては、第1版医薬品添付文書において、「重大な副作用」欄の下痢、肝機能障害などの後に間質性肺炎があらわれる旨が記載されたところ、承認前から、注意すべき副作用としては下痢、肝機能障害が挙げられるが、臨床上余り問題にならないなどとする専門家の

見解が示されていた。

そして、患者が接することができた報道は、イレッサの副作用は、下痢、皮疹などの比較的軽度なものが多く、従来の抗がん剤に見られた重い副作用がほとんどないなどというものであった。

さらに、イレッサが副作用の少ない経口薬であるために、安易に使用される可能性があることも危惧されていた。

エ 被告会社は、イレッサの医薬品添付文書の「重大な副作用」欄において、間質性肺炎があらわれることがある旨を記載したことにより、一応、承認用量においても、時に致死性的となり得る間質性肺炎の副作用が発現することがあることを指示・警告したものということができ、そのような指示・警告は、承認前に得られたエビデンスから十分に読み取ることができる情報を記載したものということができる。

しかしながら、イレッサによる間質性肺炎は、医薬品添付文書の「重大な副作用」欄の4番目に記載されることにより、臨床上余り問題にならないとされていた下痢や肝機能障害よりも重要でないものと読まれる可能性があった上、イレッサは、分子標的薬として、安全性が従来の抗がん剤よりも高いという情報が医学的、薬学的知見としても、一般の報道としても存在し、患者もこのような情報を入手することができる状況であった。このような状況であったからといって、イレッサによる間質性肺炎が致死的なものでないことが合理的に予測されるということとはできないが、医薬品の安全性情報についてはより慎重に対応するという態度で臨むとすれば、また、前記の医薬品添付文書の記載要領についての指摘等も併せ考えると、被告会社は、個別患者の使用に係る安全性を確保するため、イレッサによる間質性肺炎についての注意喚起に当たり、「重大な副作用」欄の4番目に、間質性肺炎があらわれることがある旨を記載するというにとどまらず、「重大な副作用」欄の初めにこれを記載した上、致死的なものとなり得ることについて、同欄又はその他の欄において記載をすることが適切であったものというべきである。

オ 以上によれば、被告会社は、緊急安全性情報が発出された平成14年10月15日までにイレッサを投与され、その副作用として間質性肺炎を発症した患者らの救済を図るべき責任がある。

(3) 被告国の責任

ア 厚生労働大臣は、医薬品の承認のほかに、承認条件の設定（薬事法79条）、緊急命令（同法69条の2）、医薬品の製造等の承認の取消し（同法74条の2第1項）などの当時の薬事法の明文の規定による権限のほか、行政指導などによる医薬品の安全性の確保に関する規制権限を有し、このような規制権限を適切に行使して医薬品の安全性を確保する一般的な義務を有するものである。このような規制権限の行使は、その時点の医学的、薬学的知見の下における厚生労働大臣の専門的かつ裁量的な判断によるものであるが、その不行使は、一定の場合においては国家賠償法上違法と評価され得るものである（最高裁平成元年(オ)第1260号同7年6月23日第二小法廷判決・民集49巻6号1600頁参照）。

イ 審査センターは、承認審査の過程において、イレッサによる間質性肺炎について国内臨床試験の3例を重視し、治験外使用からも国内2例（うち死亡1例）を含む5例の間質性肺炎の発症例を認め、被告会社に「重大な副作用」欄への記載と市販直後調査の実施を指示するなど、個別患者がイレッサを使用するに当たって適正に使用されるよう一定の措置を採ったものである。

しかしながら、治験外使用からの副作用報告には、間質性肺炎の副作用症例は上記5例の外にも複数例存在したのであり、そのうち半数程度が死亡例であった。治験外使用からの副作用報告は一般に信用性が高くなく、また、治験外使用を海外も含めた全体で見ると、間質性肺炎の発症頻度は低く、副作用症例の中には「間質性肺炎」との確定診断がされなかったものもあり、発症した症例数も少なかったもの

であるが、医薬品の安全性情報についてはより慎重に対応するという態度でこれらの治験外使用からの副作用報告を検討したとすれば、審査センターも、イレッサによる間質性肺炎が細胞毒性薬以外による薬剤性間質性肺炎としては予後が悪い可能性のあることを読み取ることができなかったとはいえない。

ウ 厚生労働大臣は、イレッサの医薬品添付文書の「重大な副作用」欄において、間質性肺炎があらわれることがある旨を記載させたことにより、一応、承認用量においても、時に致死的となり得る間質性肺炎の副作用が発現することがあることを指示・警告させたものということができ、そのような指示・警告は、承認前に得られたエビデンスから十分に読み取ることができる情報を記載したものということができる。また、審査センターは、イレッサの適正使用を図るため、被告会社に対し、被告会社の担当者がイレッサを納入した医療機関に対して定期的にイレッサの慎重な使用を促す市販直後調査を実施するよう指示するなどの適正使用のための措置を採っており、このような措置には、一定の合理性があったものということができる。

しかしながら、イレッサによる間質性肺炎は、医薬品添付文書の「重大な副作用」欄の４番目に記載されることにより、臨床上余り問題にならないとされていた下痢や肝機能障害よりも重要でないものと読まれる可能性があった上、イレッサは、分子標的薬として、安全性が従来の抗がん剤よりも高いという情報が医学的、薬学的知見としても、一般の報道としても存在し、患者もこのような情報を入手することができる状況であった。したがって、厚生労働大臣は、医薬品の安全性情報についてはより慎重に対応するという態度で臨むとすれば、また、前記の医薬品添付文書の記載要領についての指摘等も併せ考えると、個別患者の使用に係る安全性を確保するため、イレッサによる間質性肺炎についての注意喚起に当たり、「重大な副作用」欄の４番目に、間質性肺炎があらわれることがある旨を記載するというにとどまらず、「重大な副作用」欄の初めにこれを記載した上、致死的なものとなり得ることについて、同欄又はその他の欄において記載をするよう行政指導を行うことが

適切であったものというべきである。

この点において、厚生労働大臣の規制権限の不行使につき、被告国の責任を全面的に否定することはできないものといわなければならない。

エ 以上によれば、被告国は、緊急安全性情報が発出された平成14年10月15日までにイレッサを投与され、その副作用として間質性肺炎を発症した患者らの救済を図るべき責任がある。

4 結び

(1) 当裁判所の本件和解における所見は、以上のとおりであり、被告らは、緊急安全性情報が発出された平成14年10月15日までにイレッサを投与され、その副作用として間質性肺炎を発症した患者らの救済を図るべき責任があるものというべきである。

本件訴訟の原告らについていえば、被告らは、平成14年8月15日にイレッサの使用を開始し同年10月3日にイレッサの副作用として間質性肺炎の発症が認められ同月17日に死亡した近澤三津子に係る救済と、同年9月2日にイレッサの使用を開始し同年10月9日にイレッサの副作用として間質性肺炎の増悪が認められ同月10日に死亡した小形滋に係る救済を図るべきである。

これらの患者らは、いずれも進行した非小細胞肺がんの患者であり、イレッサ投与の前に実施された化学療法は余り効かなくなっていたものの、最後の命綱として、副作用が少ないと言われたイレッサを使用したところ、その副作用である間質性肺炎により、起坐呼吸などの苦しい症状に陥って死亡したものであり、これにより患者本人及びその遺族である原告らが、深刻な損害を被ったものであることは、当裁判所において、十分にこれを認識し、理解するところである。

なお、浦澤幸子については、イレッサによる間質性肺炎を発症して死亡した疑いが否定できないものであるが、同人がイレッサの使用を開始したのは、平成14年

10月15日より後の平成15年1月29日である。したがって、被告らが本件訴訟の原告に対する個別的解決として、原告浦澤茂に対する和解を検討することは格別、被告らに、上記の意味での救済責任があるものということとはできない。

(2) ところで、本件訴訟外においても、イレッサによる間質性肺炎について上記緊急安全性情報が発出される前にイレッサの投与を受け、その副作用として間質性肺炎を発症し、死亡した患者が少なくないことにかんがみると、原告らが、これらの患者についても早期に公平かつ全面的な救済という観点を踏まえた上で和解に臨むことも、当裁判所としては、十分にこれを認識し、理解しているところである。

(3) 被告らは、当時の医学的、薬学的知見や、イレッサについて承認前に行われた臨床試験や治験外使用における副作用報告に一定の限界があったにせよ、イレッサの副作用である間質性肺炎が患者らに与えてきた深刻な損害の実情を虚心に受け止め、イレッサによる間質性肺炎について上記緊急安全性情報が発出される前にイレッサの投与を受け、その副作用として間質性肺炎を発症し、死亡した患者らの救済を図るべき地位にあるものとして、真摯にかつ積極的に本件和解に臨み、上記の患者らを早期に公平かつ全面的に救済するとともに、本件のような医薬品による深刻な損害を二度と発生させないように努力を重ねることを、当裁判所としては、強く望む次第である。

(4) 当裁判所は、和解協議の促進に資するために、別紙和解の枠組みによる原告らの救済を実現することを提案する。

別紙和解の枠組みについては、統一的解決を図る見地から、同種訴訟が係属する大阪地方裁判所第12民事部と協議したことを付言する。

なお、原告らが平成22年11月26日に提出した和解勧告を求める上申書において、本件訴訟と上記第12民事部に係属する同種訴訟とを含めた全面的な解決を

求めていること、上記第12民事部が本年2月25日を判決言渡期日としていること等にかんがみ、同日までに和解の協議が調わない場合には、当裁判所も、指定期日に判決を言い渡す予定である。

以上

(別紙) 和解の枠組み

- (1) 被告らは、平成14年10月15日までにイレッサの投与を受けた結果、イレッサの副作用として重篤な間質性肺炎を発症した患者又はイレッサの副作用として重篤な間質性肺炎を発症し、若しくは増悪させ、イレッサの治療関連死として死亡した患者の家族である原告らに対して、和解金を支払う。
- (2) 被告らは、平成14年10月15日以降にイレッサの投与を受けた結果、イレッサの副作用として重篤な間質性肺炎を発症した患者又はイレッサの副作用として重篤な間質性肺炎を発症し、イレッサの治療関連死として死亡した患者の家族である原告に対しては、本件訴訟上の紛争の解決を図る見地から、同原告と誠実に協議する。