

平成23年11月15日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官 保坂隆典  
平成23年(ホ)第3630号損害賠償請求控訴事件 (原審・東京地方裁判所平成16  
年(ワ)第25016号, 平成18年(ワ)第2108号, 平成20年(ワ)第24700号)  
(口頭弁論終結日 平成23年10月25日)

判 決

さいたま市:

控訴人兼被控訴人(第1審原告)(以下「第1審原告」という。)

近 澤 昭 雄

相模原市

同

埼玉県

控訴人(第1審原告)(以下「第1審原告」という。)

里 見 博 子

新潟市

同

亡 承継人

上記4名訴訟代理人弁護士 別紙代理人目録1記載のとおり

東京都千代田区霞が関1丁目1番1号

控訴人兼被控訴人(第1審被告)(以下「第1審被告」という。)

国

代表者法務大臣

平 岡 秀 夫

指 定 代 理 人

別紙代理人目録2記載のとおり

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

同

アストラゼネカ株式会社

代表者代表取締役

加 藤 益 弘

訴訟代理人弁護士

別紙代理人目録3記載のとおり



6 訴訟費用は第1, 2審を通じて第1審被告らの負担とする。

7 仮執行宣言

(第1審被告国及び第1審被告アストラゼネカ株式会社)

1 原判決中第1審被告ら敗訴部分を取り消す。

2 第1審原告らの第1審被告らに対する各請求をいずれも棄却する。

3 訴訟費用は第1, 2審とも第1審原告らの負担とする。

## 第2 事案の概要

1 本件事案の概略

亡近澤三津子, 亡 及び亡 の3人(以下「本件患者ら」という。)は, いずれも非小細胞肺癌に罹患し, 各自の癌の進行段階は, 亡近澤三津子及び亡 が第IV期(7段階の区分中, 最も進行した段階), 亡

が第III期(第5段階のIII A期か, 第6段階のIII B期かは未特定)であり, その治療のため, 手術不能又は再発非小細胞肺癌の治療薬として第1審被告アストラゼネカ株式会社(以下「第1審被告会社」という。)が輸入・販売した「イレッサ錠250」(第1審被告会社の親会社である英国アストラゼネカ社が合成・開発した有効成分ゲフィチニブを1錠中に250mg含有し, 1日1錠を用量とする医薬品。以下「イレッサ」という。)の投与を受けた後に死亡した。

本件訴訟は, 本件患者らの親族である第1審原告らが第1審被告会社に対し, 欠陥のある製造物であるイレッサを輸入・販売し本件患者らを死亡させた製造物責任又は不法行為責任があると主張し, 慰謝料及び弁護士費用の損害賠償を請求するとともに, 第1審被告国に対し, 適切な規制権限を行使せず, 平成14年7月5日, 欠陥のある製造物であるイレッサの輸入承認(平成14年法律第96号による改正前の薬事法23条及び14条1項に規定する「輸入承認」。改正法が施行された平成17年4月以降は14条1項の「製造販売承認」に包含されることとなった(薬事法2条12項)。以下「輸入承認」という。)をし,

その後も適切な規制権限の行使を怠ったとして、国家賠償法1条1項に基づき、同額の損害賠償を請求するものである。

原審は、第1審被告会社がイレッサを輸入・販売するにつき製造物責任を生じさせる指示・警告上の欠陥があったとして、亡近澤三津子の父である第1審原告近澤昭雄及び亡 〃 の長女である第1審原告 〃 の第1審被告会社に対する損害賠償請求の一部（各880万円）を認容し、イレッサの輸入承認をした第1審被告国に対する国家賠償請求についても、規制権限の不行使が違法であったとして同額を認容したが、亡近澤三津子の姉である第1審原告里見博子の請求については、死亡による慰謝料請求権を取得する親族関係にないとしてこれを棄却し、また、亡 〃 の夫である原審原告 〃 の請求については、死亡とイレッサ投与との間に因果関係がないとしてこれを棄却したので、全当事者がそれぞれの敗訴部分を不服として控訴した。

なお、当審において原審原告 〃 が死亡し、同人の長男である第1審原告 〃 が同人を承継した。

2 争点及び当事者の主張は、次のとおり付加するほか、原判決の「事実及び理由」第2編第3章（I-69頁10行目冒頭からI-138頁23行目末尾まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。

（当事者の当審における追加的主張）

(1) 第1審原告ら

原判決はイレッサの有効性を認めているが、イレッサの延命効果は証明されていない。仮に原判決認定のとおりEGFR（後記第3の5(1)(16頁)参照）の遺伝子に変異がある患者に対してイレッサの有効性が認められるとしても、EGFR遺伝子変異が陰性である患者に対しては無効であることが明らかである。にもかかわらず、イレッサの適応は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされており、EGFR遺伝子変異の有無による患者の限定は全く行われていないのであるから、適応との関係で、イレッサの有効性は認めら

れないものというべきである。

原判決がイレッサの添付文書（以下「本件添付文書」という。）第1版の記載の不備につき指摘している点及びこの点につき第1審被告らの損害賠償義務を認めている点は妥当であるが、本件添付文書第3版によって違法状態が解消されたとする判断は妥当ではない。イレッサの適正な使用に不可欠な情報でありながら本件添付文書第3版に記載されていない事項があった上、副作用の少ない抗癌剤であるという広告宣伝の影響が未だに払拭されておらず、患者向け説明文書における致死の間質性肺炎の発症に関する注意喚起も不十分だったからである。

また、原判決が亡 〇の死亡はニューモシスチス肺炎（後記第3の3(2)(12頁)参照)によるものであると認定し、イレッサ投与との因果関係を否定したのは事実の誤認である。亡 〇はニューモシスチス肺炎を発症しておらず、発症しやすい特殊条件下にあったとも認められない。

損害認定については、亡 〇近澤三津子の姉である第1審原告里見博子について、死亡による慰謝料請求権を取得する親族関係にないと判断したのは不当であり、また、第1審原告近澤昭雄及び同 〇について認容した損害額も低きに失し不当である。

## (2) 第1審被告国

本件添付文書第1版には、イレッサの「重大な副作用」として「4) 間質性肺炎(頻度不明)：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」と記載されていたのであり、医師であれば、添付文書の「重大な副作用」欄に記載されている副作用が「患者の体質や発現時の状態等によっては死亡に陥るおそれのあるもの」であることは当然に知っている事柄であったといえる。このことを踏まえれば、イレッサが従来の抗癌剤と異なる作用機序を有する分子標的薬であって、従来の抗癌剤にほぼ必発であった血液毒性等の副

作用がほとんど見られなかったとしても、イレッサを使用する医師であれば、本件添付文書第1版の重大な副作用欄に記載された間質性肺炎が致命的なものとなり得ることは容易に認識できたものというべきである。

(3) 第1審被告会社

間質性肺炎が多数の医薬品により発症する副作用であることは、医師にとっては常識的な知見であり、かつ、その予後は、薬剤によって良好な場合もあれば不良な場合もあることが知られていた。しかも、特に抗癌剤による間質性肺炎については、比較的予後が不良になりやすいということも知られていた。これらはイレッサ承認当時の一般の医学文献にも記載されていたことである。また、間質性肺炎は、平成4年の厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤分類基準について」（後記第3の6(2)コ(32頁)参照)に掲げる分類基準において、軽微な副作用である「グレード1」や重篤な副作用でないが軽微ではない副作用である「グレード2」に属さず、重篤な副作用と考えられる「グレード3」、すなわち「死亡又は日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」に区分されているのであって、医師であればイレッサの副作用としての間質性肺炎について、死亡に陥るおそれがあると認識できたといえるのであり、したがって、本件添付文書第1版について指示・警告上の欠陥はなかったものというべきである。

第3 当裁判所の判断

- 1 基本的事実関係は、原判決の「事実及び理由」第3編第1章第1節から第3節まで（原判決Ⅱ-1頁2行目冒頭からⅡ-323頁1行目末尾まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。
- 2 肺癌の特徴及び肺癌患者の死亡とイレッサ投与との因果関係認定の困難性  
前記1認定の事実及び弁論の全趣旨を総合すると、肺癌の特徴及び肺癌患者の死亡とイレッサ投与との因果関係認定の困難性について、次のとおり認めることができる。

### (1) 肺癌の特徴

癌は、細胞の増殖制御機能が破綻することによって生じる悪性腫瘍であり、生育により周囲の臓器を破壊する、転移する、再発しやすい等の性質を有し、癌による死亡は我が国の死亡原因の第1位を占めている。癌の中でも、肺癌は、症状が出にくい上、骨や心臓に隠れていて早期発見が難しく、発見時には症状が進んでいて手術が不能であることが多く、また、進行が速く転移性も高いことから、死亡率が極めて高い。肺癌の年間死亡者数は、死亡原因第1位である癌の中で最も多く、平成10年に5万人を超え、平成17年には6万人を超え、その後も増加し続けている。

肺癌のうち、イレッサの適応疾患である非小細胞癌（腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌）は、肺癌の約80%を占め、発見された段階で既に手術不能であることが多い上、化学療法及び放射線療法の感受性が低いため抗癌剤や放射線治療が効かない場合が多く、化学療法適応の第ⅢB期の患者の5年生存率は3～18%であり、第Ⅳ期になると、5年生存率は1%程度（長期生存例はほとんど見ない）、1年生存率も30～50%となる。

肺癌患者の死亡原因は多様で、癌自体の有害作用による癌性リンパ管症その他の肺障害で死亡する場合のほか、肺癌による免疫力低下等の過程で真菌又はウイルスの活動性増大により肺障害が増悪して死亡する場合、抗癌剤その他の医薬品投与又は放射線治療の副作用としての間質性肺炎で死亡する場合、脳梗塞その他の転移先の臓器の機能不全で死亡する場合、肺塞栓症又は原因を特定できない急性肺障害で死亡する場合等がある。

### (2) 肺癌患者の死亡とイレッサ投与との因果関係認定の困難性

肺癌は、呼吸器官である肺を侵襲して生命維持のための基本機能である呼吸機能に重大な障害を与えるとともに、転移し、かつ、咳・食欲不振・疼痛・呼吸障害等による全身状態の悪化や免疫力の低下により他の致命的な疾病又は症状の誘因となるものであり、また、難治性で再発性が高く、投与され

る薬剤の種類も多いため、肺癌患者の死亡が肺癌の有害作用によるものか、その他の原因によるものかの判定には困難を伴うことが多い。一方、医薬品の副作用報告は、副作用情報をできる限り網羅的に収集する必要上、医薬品の投与中又は投与後に当該医薬品の副作用によるものと疑われる有害事象（疾病又は症状）が発現した場合に、当該有害事象と医薬品投与との因果関係を判定することなく迅速に行われるものである（薬事法77条の4の2、平成12年12月27日薬安第166号・医薬審第1810号厚生省医薬安全局安全対策課長及び審査管理課長通知別添3(2)③エ(乙H15)等参照）。したがって、副作用情報の対象となった「副作用症例」は、副作用により有害事象が生じた疑いのある症例であり、副作用報告の対象となった肺癌患者の死亡症例の中には、診断書その他の第1次資料等の検討の結果、死亡と医薬品投与との因果関係が否定される症例が相当な割合を占める可能性が生じる。

後記4認定のとおり(15頁)、第1審原告らがイレッサの副作用によって死亡したとする本件患者ら3名について、証拠に基づき検討した結果、うち1名についてはイレッサの投与と死亡との間に因果関係があるとはいえないと判断された(イレッサ起因性否定率33.33%)。また、後記6(2)ク認定のとおり(28,29頁)、第1審原告らがイレッサ投与の副作用により死亡した可能性が極めて高いとして掲げた「典型10症例」中の7死亡症例(国外臨床試験1症例及びEAP6症例)について、証拠に基づき検討した結果、2症例についてはイレッサの副作用により死亡したものではないと判断された(イレッサ起因性否定率28.57%)。さらに、後記6(4)オ及びカ認定のとおり(39,40頁)、担当医又は主治医がイレッサの副作用による間質性肺炎である疑いがあると判断した症例について、複数の画像診断専門医・臨床専門医により審査が行われた結果、イレッサ起因性が否定されたものが20.88%ないし15.71%に上った。後記6(4)カ認定のとおり(40頁)、肺癌による死亡者のうち、イレッサの有効成分であるゲフィチニブを投与していないにもか

かわらずゲフィチニブによる間質性肺炎のCT所見を示した者が24.59%に上るといふ臨床研究もある。

このように、第1審原告らがイレッサの副作用による死亡症例であると主張する症例のうち33%ないし28%という高い割合でイレッサ起因性が否定されており、また、担当医又は主治医がイレッサの副作用による間質性肺炎の疑いがあると判断した症例のうち15%ないし20%について、複数の画像診断専門医・臨床専門医の審査によりイレッサ起因性が否定されており、さらに、ゲフィチニブ未投与で死亡した肺癌患者の24%について、ゲフィチニブ投与による間質性肺炎で死亡した者と同じCT所見が見られたとの臨床研究もあるのであり、イレッサの副作用報告における死亡症例の中には、肺癌患者の死亡原因特定の困難性及び副作用報告の特質から、イレッサの副作用により死亡したとはいえないものが相当な割合に上る可能性がある。したがって、イレッサの副作用報告における死亡症例の全部がイレッサの副作用による死亡者であると認めることはできず、その中の相当な割合についてイレッサ起因性が否定されることがあり得ることを考慮に入れて、イレッサの投与と肺癌患者の死亡との間の因果関係を認定するに際しては、証拠に基づいた慎重な検討が必要である。

### 3 本件患者らの病状及びイレッサ投与から死亡までの経過

甲個①2から5まで、甲個②1, 4, 甲個③1, 16, 19, 丙個①1, 4, 6, 7, 丙個②1から3まで、丙個③1, 3, 4及び弁論の全趣旨によれば、本件患者らの病状及びイレッサ投与から死亡までの経過は次のとおりである。

#### (1) 亡近澤三津子

亡近澤三津子（昭和45年11月16日生、第1審原告近澤昭雄はその父、第1審原告里見博子はその姉）は、平成13年2月ころから風邪をひいたような咳の症状があり、6月ころには咳が続くほか左胸痛が発現するようになり、9月10日、検査のため  
を受診し、

検査を要するがベッドの空きがないということで、を  
紹介され、9月13日同病院に入院し、検査の結果、9月20日、非小細胞  
肺癌（腺癌）であり、すでに7段階の区分中の最も進行した段階である第IV  
期に達していると診断された。しかし、本人には癌の告知がされないまま1  
0月6日に退院となり、以後三津子は通院により丸山ワクチン投与等の治療  
を受けていたが、肺癌により胸水も溜まり、より充実した病院ということで  
の紹介を受け、11月29日、同病院に入院した。同病院で  
の入院中、検査により多発性骨転移が認められ、癌性疼痛も生じたため、1  
2月14日、本人に対して肺癌の告知がされ、手術による癌切除が不能な段  
階であったため、12月19日から化学療法が開始された。

三津子は、12月19日からの化学療法によって症状が一定程度改善され  
たことから、平成14年2月11日に退院し、その後は通院で化学療法が続  
けられた。しかし、腫瘍の状態は「不変」であり、腫瘍に対する化学療法の  
効果が現れない一方、副作用として、吐き気、食欲低下、脱毛等が現れたた  
め、化学療法は、7月1日に抗癌剤が投与されたのを最後に打ち切られた。

その後の7月19日の診断で、癌が小脳、脳幹、大脳に多発的に転移して  
いることが認められ、8月1日の診断によれば、放射線の全脳照射しか対抗  
策がないものの、やっても意味があるかどうか分からないという状態であり、  
化学療法も効果が現れる見通しがないため再開されなかった。

このように治療が手詰まりの中、三津子の父である第1審原告近澤昭雄は  
インターネットで知ったイレッサについて担当医に服用の相談をし、通院治  
療中である平成14年8月15日、医師の指示によりイレッサの服用が開始  
された。その6日後である8月21日、三津子はに再度入院  
し、イレッサの服用に加え、癌の多発性脳転移に対する治療として、効果不  
明である放射線全脳照射を受け、多発性脳腫瘍による脳浮腫を抑制する目的  
で、ステロイド薬の投与も受けた。

イレッサの服用を始めて以降の三津子の自覚症状としては、取れなかった食事が取れるようになり、減った体重が回復したと感じられ、病院の観察でも、9月12日には自覚症状の改善が認められ、9月20日には肺と脳のレントゲン撮影の結果、肺癌の影が約3分の1に縮小していることが認められたことから、イレッサ服用後37日間を経過した9月21日にいったん退院し、自宅でイレッサの服用が継続され、イレッサ服用開始から49日間重い肺障害に陥ることなく、退院後最初の通院日である10月3日を迎えた。しかし、この日の10月3日の検査により、肺に気になる影があるとの説明を受け、同日からイレッサの投与が中止され、再度入院することとなったところ、入院の3日目くらいから呼吸が荒くなり、酸素吸入が手放せなくなり、入院の4、5日後には自力で起きることができず、呼吸も困難となり、10月14日にはさらに症状が増悪し、10月17日死亡した。死亡時の年齢は31歳であった。死亡後の解剖結果等により、死因は呼吸不全であり、ゲフィチニブとの関連性が十分にあり得るとされた。

(2) 亡

亡 (昭和22年8月22日生，第1審原告は の夫である原審原告 の承継人) は、平成14年6月、嘔れ声や呼吸困難の自覚症状があり、 を受診し、7月2日から8日まで入院して検査を受け、肺癌の疑いが強いとして の紹介を受け、7月10日に同病院を受診して検査を受けた結果、7月15日、非小細胞肺癌(腺癌)で、すでに最も進行した段階である第IV期に至っており、左副腎にも転移しているとの診断を受け、同日直ちに入院した。 の病状は、手術による癌切除が不能な段階であったため、入院後10月まで化学療法が行われたが、副作用として、吐き気、貧血、食欲不振、脱毛等の症状が発現し、化学療法は中止された。また、12月24日には左大脳脚などに癌の多発性脳転移が認められ、全脳照射の放射線療法が実施され、12月

26日からは脳浮腫の抑制のためステロイド剤の投与が行われた。この間入退院が繰り返されたが、平成15年1月28日、改めて入院した。

とその夫である亡〇〇は、入院当日である1月28日、治療方法としてイレッサの服用を希望した。この希望が出されたのは、平成14年10月15日にイレッサに関する緊急安全性情報（後記6(4)イ(37頁)）が発出されてから3か月余り経過した後のことであったため、担当医から兩名に対し「イレッサは癌細胞を狙い撃ちする抗癌剤で、20～30%の人に有効ですが、最近、重大な副作用として間質性肺炎が問題になっており、0.2～0.4%の方が肺炎で命を落としました」との緊急安全性情報等を踏まえた説明がされた。この説明を聞いた上で、〇〇はイレッサによる治療に同意し、平成15年1月29日から医師の指示によりイレッサの投与が開始された。

その後、2月3日に胸部X線診断において右下葉間質性陰影が明らかに増悪し、2月5日に呼吸困難、腰背部及び肩部痛等の症状が出て、6日には胸部CT検査の結果、両肺に広範な磨りガラス様陰影が認められたため、担当医はイレッサによる間質性肺炎を疑い、イレッサの投与を中止し、同日からステロイドパルス療法を実施した結果、一時は呼吸状態と間質性陰影の改善が見られた。しかし、ステロイドパルス療法が開始された後である2月7日の時点で、KL-6が1509 U/ml（基準値500 U/ml未満）、 $\beta$ -Dグルカンが114.5 pg/ml（基準値20 pg/ml以下）と、いずれも極めて高値であり、深在性真菌症診断マーカーである $\beta$ -Dグルカンが高値であった点で、間質性肺炎が示す臨床検査値とは整合しなかった。担当医は、当初イレッサによる間質性肺炎を疑ったが、急性肺障害が2月6日からのステロイドパルス療法で一時改善した後急に再増悪した事実から、ステロイドパルス療法によって急に活動性を増す性質を有する真菌によるニューモシスチス肺炎（真菌の一種であるニューモシスチス・イロベチ(Pneumocystis jiroveci)によって引き起こされる肺炎）である可能性が高いと判断し、2月7日、真菌の

存在を確認するため痰の病理検査（喀痰細菌検査）の実施を指示し、2月9日には、ニューモシチス肺炎に対する措置として抗菌薬バクトラミンの投与等を行った。しかし、もはや症状の増悪を止めることはできず、酸素を吸って炭酸ガスを吐くという呼吸の基本的動作が不全となり、錯乱状態も生じるに至り、は2月11日死亡した。死亡時の年齢は55歳であった。死亡の日の翌日である2月12日に、2月7日に採取した痰についての喀痰検査の結果が確定し、「真菌+」との結果が示され（丙②2-307頁）、真菌の存在が喀痰検査上も確認された。

の肺障害はステロイドパルス療法による高用量のステロイド剤の投与直後に急に増悪しており、また、KL-6と $\beta$ -Dグルカンが共に高値であったこと及び喀痰検査により真菌の存在が確認されたことから、はニューモシチス肺炎により死亡した蓋然性が最も高いと考えられる一方、 $\beta$ -Dグルカンが高値で、ステロイドパルス療法により肺障害が急に増悪している点は、間質性肺炎と整合しなかった。

(3) 亡

亡（昭和10年7月20日生、第1審原告はその長女）は、平成11年12月、で検査を受けたところ、胸部間質性陰影が認められ、また間質性肺炎（肺線維症）と胆石症も認められ、最寄りのへの紹介を受け、同月から同医院で間質性肺炎及び胆石症の投薬治療を受けていたが、平成14年1月ころから血痰や咳、胸痛等を訴えるようになり、の紹介により4月1日に改めて病院を受診し、4月15日に精査目的で入院した。その時点で、肺のリンパ節腫大や発熱、黒っぽい痰等、活動的と認められる症状があり、さらに胸部CT画像により肺癌の疑いが認められ、諸検査の結果、5月8日に第Ⅲ期の非小細胞肺癌（腺癌）であるとの確定診断を受けた。

は、確定診断の翌日である平成14年5月16日から化学療法を受けた

が、効果が生じず、5月20日になって、担当医から家族3人に対し、肺癌はすでに第Ⅲ期となっており、間質性肺炎（肺線維症）があり、胆石もあるとの説明がされ、さらに、肺癌に対する化学療法は現在効果が生じていないが、化学療法のほか、放射線療法や手術があり得ること、しかし、放射線療法は間質性肺炎を増悪させるおそれがあることから困難であり、また、間質性肺炎のため肺機能が悪く、残存肺機能の問題があつて手術も困難であること、化学療法の効果が良ければ5年生存率が20～30%、効果が悪ければ1年もつかどうかであり、1年生存率は50%くらいであるとの説明がされた。その後、6月18日に止血困難な大量の右鼻出血を起こし、気道閉塞と血圧低下により意識消失を来し、挿管を要するまでになった。化学療法は7月にも実施されたが、効果が認められず、その副作用により足等の疼痛、咳、発熱、食欲不振、めまい等の症状が生じたため中止され、その後の癌の進行に伴い、8月下旬には間質性肺炎もやや悪化し、息切れが見られて酸素投与が行われ、9月1日には胸の痛みも加わってきた。

このように手術及び放射線療法とも困難であり、化学療法も効果が生じないという手詰まり状態であつた平成14年9月2日、医師の管理下でイレッサの投与が行われることとなり、1日につき1錠が投与された。投与後、9月3日午前には、息苦しさがとれないものの痛みは和らいだが、夜になって大量の血痰があつた。9月4日には痰の出は収まったが、CT検査により両肺の間質性変化が顕著であることが認められた。その後9月8日ころまでは症状が安定していたが、9月9日から胸の痛みが再度生じ、イレッサ投与は続けられたが腫瘍縮小効果は見られず、9月17日ころまでに胸痛、食欲不振、血清LDH値上昇等の症状が認められ、癌の増悪が疑われた。

担当医は、10月8日、妻である 〇〇〇〇 に対し、抗腫瘍剤（イレッサ）の効果が見られたのは9月2日の投与後2週間くらいで、その後は再び腫瘍の活動が強くなっており、腫瘍の作るホルモンによる血中カルシウム濃

度の上昇により徐々に衰弱が進んでおり、治療が手詰まりのため、このまま進行すると1か月くらいで危険な状態になると思う旨を述べた。これに対し、妻は、延命治療はしないと夫婦で決めている旨を述べたので、担当医は、対症的に苦痛を取り除くことを主とした治療を行うこととした。なお、妻は、長女である第1審原告が単独で本件損害賠償請求権を相続したとして、本件訴訟に加わっていない。

イレッサ投与から37日目の平成14年10月9日、既存の間質性肺炎が増悪して呼吸困難が増大し、ステロイドパルス療法が行われた。しかし、癌による高カルシウム血症が進行し、10月10日夕方から間質性肺炎が急性増悪して呼吸困難となり、同日死亡した。死亡時の年齢は67歳であった。死亡診断書上は、死因は肺癌と記載されたが、担当医の判断によれば、イレッサの投与が間質性肺炎の急性増悪の要因であった可能性は高いとされた。

#### 4 イレッサ投与と本件患者らの死亡との因果関係

亡近澤三津子及び亡については、前記3(1)及び(3)認定の事実(9～11, 13～15頁)に基づいて判断すれば、イレッサ投与と死亡との間の因果関係を肯認するのが相当であり、この認定を覆すに足りる証拠はない。

しかし、亡にはKL-6及びβ-Dグルカンが共に高値であるというニューモシスチス肺炎と整合する臨床検査値がある一方、この臨床検査値は間質性肺炎とは整合せず、さらに、病理検査(喀痰検査)により真菌の存在が確認されたこと及び同人の症状の経過を総合すれば、同人はニューモシスチス肺炎により死亡した蓋然性が最も高い一方、間質性肺炎で死亡したものと認めることはできず、同人の死亡とイレッサ投与との間に因果関係があるということとはできないものというべきである(前記3(2)(11～13頁))。亡の死亡原因はゲフィチニブによる急性肺障害(間質性肺炎)であるとする甲個②2及び5の見解は、前記3(2)認定の事実を照らし採用することができない。

したがって、亡がイレッサの投与により死亡したことを前提とする

第1審原告の請求は、その余の争点について判断するまでもなく理由がない。

## 5 イレッサについての設計上の欠陥の有無

### (1) イレッサの有効性と設計上の欠陥の有無

第1審原告らは、イレッサには有効性が認められず、製造における設計上の欠陥があり、当該製造物が通常有する安全性を欠いていると主張する。しかし、後記6(2)ア認定のとおり(21頁)、イレッサは、癌細胞増殖に関連するEGFR(Epidermal Growth Factor Receptor, 上皮成長因子受容体)のシグナル伝達経路を選択的に遮断することによって、癌性腫瘍に対する抗腫瘍効果(腫瘍縮小効果)を発揮する分子標的薬であり、従来の細胞傷害性(殺細胞性)の抗癌剤とは異なる作用機序(作用上のメカニズム)を有するものであるため、従来の抗癌剤にほぼ必ず生じる血液毒性、消化器毒性、脱毛等の副作用がほとんど見られないという特徴があり、手術不能又は再発非小細胞肺癌の治療につき有効性があるものと認められる。

第1審原告らは、イレッサの延命効果は証明されていないから有効性は認められないと主張するが、イレッサが臨床上非小細胞肺癌に対して腫瘍縮小効果を発揮することは上記のとおりであり、非小細胞肺癌の化学療法における有効性すなわち腫瘍縮小と肺癌患者の延命可能性との間に有意な相関があることは、原判決Ⅲ-23頁2行目冒頭からⅢ-25頁9行目末尾までに記載のとおりであるから、第1審原告らの上記主張は理由がない。

### (2) イレッサの有効性と副作用の関係

#### ア イレッサの有効性の特徴

イレッサは、非小細胞肺癌の中でも重篤度の高い手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応とし、癌細胞増殖に関連するEGFRのシグナル伝達経路を遮断することによって抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬であり、従来の細胞傷害性抗癌剤にほぼ必ず生じる血液毒性、消化器毒性、脱毛等の副作

用がほとんど見られないという特徴があるが、この場合のシグナル伝達経路の遮断は選択的である。この点について、平成16年以降の臨床研究により、EGFR遺伝子に変異がある場合にはシグナル伝達経路を遮断する率が高く、EGFR遺伝子に変異がない場合にはシグナル伝達経路の遮断が働かない率が高くなることが判明してきた。臨床研究の結果によれば、日本人を含む東洋人、腺癌、非喫煙者、女性の肺癌患者に対して高い率の腫瘍縮小効果が認められることが判明しており、これはEGFR遺伝子変異の分布とほぼ合致し、その結果、イレッサは、上記の日本人に対して高い有効性を有するものといえる（後記6(2)ア(21,22頁)）。

臨床上選択的にイレッサに生じる抗腫瘍効果が、EGFR遺伝子に変異がある場合に高い率で生じることは、輸入承認申請当時ないし輸入承認当時は認識されていなかったものであり、しかも、EGFR遺伝子変異がない場合にはシグナル伝達経路の遮断がまったく働かないというわけではなく、日本人については、EGFR遺伝子変異が陰性の場合にも14%程度効果があるという臨床研究の結果もあり、腫瘍退縮の作用機序については必ずしも十分に解明されているとはいえない（後記6(2)ア(21,22頁)）。

#### イ イレッサの副作用

日本人については、副作用としての間質性肺炎の発症頻度が高いことが認められる。これは日本人特有の現象であって、日本人以外の東洋人には見られない点で、EGFR遺伝子変異に基づくものではなく、日本人の遺伝学的特性に関係していると考えられているが、イレッサの効能・効果の機序が解明されていないのと同様に、間質性肺炎の副作用発生の機序も、現在研究途上にある（後記6(2)ア(22頁)）。

医薬品投与の副作用としての間質性肺炎は、発症率にバラつきがあるが、イレッサのみならず、従来の抗癌剤、抗リウマチ薬その他の特定の疾病又は症状に著効のある医薬品の投与によって生じる一般的な副作用であり

(後記6(3)ア③④(33,34頁))、その場合に、発症原因、全身状態等によって発現の割合は異なるが、一般に死亡の危険が伴うものである(前記2(1)(7頁),後記6(3)ア(33,34頁))。イレッサの副作用としての間質性肺炎の発症率は、臨床研究上の最も高い数値で5.81%、最も低いもので0.31%、死亡率は最も高い数値で2.26%、最も低いもので0.16%であり、臨床研究ごとにバラつきがある(後記6(4)キ(41頁))が、イレッサの副作用が生じる危険因子が何であるかについては、その特定のための研究が進められており、現時点では、日本人、突発性肺線維症・間質性肺炎有り、男性、喫煙歴有り、全身状態P S 2以上等が間質性肺炎発症の危険因子として特定されている(後記6(4)エ～カ(38～40頁))。

#### ウ 副作用の存在と有用性及び設計上の欠陥との関係

特定の疾病又は症状に著効のある医薬品には副作用が生じるのが通例であるが、副作用の存在にもかかわらずその医薬品に有用性を認めるかどうかは、当該疾病又は症状の生命・身体に対する有害性の程度及びこれに対する医薬品の有効性の程度と副作用の内容及び程度の相関関係で決まるものである。肺癌は、生命維持のための基本機能である呼吸機能に重大な障害を与えるもので、年間死亡者数が6万人を超える治療困難な疾病であり、中でも非小細胞肺癌は抗癌剤や放射線治療が効きにくく治療が特に困難であること(前記2(1)(7頁))、イレッサは、その中でも重篤度の高い手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応とするものであり、日本人の非小細胞肺癌患者に対する腫瘍縮小効果が高く、血液毒性、消化器毒性、脱毛等の副作用がほとんど見られないものであること(前記ア)、間質性肺炎は、発症率にバラつきはあるが、従来の抗癌剤や抗リウマチ薬の投与でも発症する一般的な副作用であり、イレッサによる間質性肺炎の発症については危険因子特定のための研究が進んでいること(前記イ)の諸事実を総合すると、イレッサの投与による間質性肺炎の発症頻度が日本人に高いという副

作用（前記イ）の存在のゆえに、イレッサの有用性が否定されることはなく、したがって、その副作用の存在のゆえにイレッサに設計上の欠陥があるということとはできないものというべきである。

これとは異なり、当該疾患により直ちに死亡することが通常は予想されない疾患の治療のために医薬品が投与され、その副作用により患者が死亡する場合、すなわち、例えば、帯状疱疹治療のための医薬品ソリブジンを特定の方法で投与することにより副作用が増強し、帯状疱疹患者が死に至ることがあるような場合には、治療効果に対して過大な副作用が生じており、副作用の内容及び程度が有効性を明らかに凌駕するから、相応の規制措置がない限り、当該医薬品の有用性は肯定されない。イレッサによる間質性肺炎の副作用は、適応である手術不能・再発非小細胞肺癌の生命・身体に対する有害性の程度、医薬品の有効性の程度並びに副作用の内容及び程度のいずれにおいてもこれとは異なり、同一に論じることはできない。

### (3) 作用機序との関係

イレッサが手術不能・再発非小細胞肺癌に対して有効性を有することについての機序は、現在も研究途上であり、十分に解明されているといえないことは、前記(2)ア認定のとおり(17頁)である。第1審原告らは、作用機序が不明な医薬品の有効性を肯定することはできない旨主張するが、作用機序は不明であるが有効性のある医薬品を治療に用いることは、臨床の現場においてはまれなことではなく(証人西條長宏、証人坪井正博)、違法視されるべきことではない。治療の対象が治療困難な疾病に及ぶにつれて、効能・効果は確認されているが機序は解明されていない新医薬品(後記7(1)イ(41,42頁))が増大することになるが、その場合にも、効能・効果と機序の研究を深めつつ、疾病の内容及び薬種の実情に応じて配慮しながら臨床においてこれらを使用し、医療の質の向上を図っているのが臨床医療の実情である。

### (4) 適応との関係

第1審原告らは、イレッサの適応が「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされているのに、EGFR遺伝子に変異がある場合にのみ有効で、EGFR遺伝子変異が陰性である者に対しては無効なのであるから、当該表示された適応との関係で、イレッサの有効性は認められないと主張する。しかし、医薬品の効能・効果欄に記載された対象疾患の一部に対して当該医薬品の有効性がない場合に、当該医薬品の有効性自体が否定されるものではない。第1審原告らの主張によれば、例えば仮に、効能・効果欄に記載された対象疾患に効き目のある医薬品に対し、耐性を有する細菌やウイルスが発現し、又は耐性を有する生体が発現した場合には、当該医薬品の効能・効果欄にこれらを除外する記載をしない限り、その医薬品の有効性が全面的に否定されることになろうが、それは不合理である。適応の対象からEGFR遺伝子変異陰性の者を除外しない限りイレッサの有効性が否定されるとする第1審原告らの主張は理由がない。

第1審原告らの適応限定に関する上記主張は、イレッサがEGFR遺伝子変異陰性の者には効果がないことを前提とするものであるが、日本人については、腫瘍縮小効果が生じる割合は14%程度にとどまるが、EGFR遺伝子変異が陰性であっても有効性が認められるのであり（後記6(2)ア(21, 22頁)）、第1審原告らの上記主張は、この点からも理由がない。

## 6 指示・警告上の欠陥の有無を判断するための基礎的事実の認定

### (1) 第1審原告らの主張

第1審原告らは、第1審被告会社がイレッサを輸入・販売するに当たり、本件添付文書において、致死的な間質性肺炎の副作用が起こること等を警告すべきであるのにこれを行っていないから、第1審被告会社が輸入・販売したイレッサには、第1審被告会社に製造物責任を生じさせる指示・警告上の欠陥がある旨主張する。そこで、まず、指示・警告上の欠陥の有無を判断するための基礎的事実について、以下に認定する。

(2) イレッサの輸入承認申請から輸入承認までの事実経過

イレッサの臨床試験に係る事実については、原判決の「事実及び理由」第3編第2章第2節第2款第1から第5まで（Ⅲ-37頁18行目冒頭からⅢ-133頁15行目末尾まで）に記載のとおりであるから、これを引用する。この事実には、前記1認定の基礎的事実関係（6頁）、下記認定事実中に括弧書きで掲記した証拠及び弁論の全趣旨を総合すると、イレッサの輸入承認申請から輸入承認までの事実経過は、次のとおりであると認められる。

ア 第1審被告会社は、平成14年1月25日、イレッサにつき、効能・効果の対象を非小細胞肺癌として輸入承認の申請を行った。イレッサは、癌細胞増殖に関連するEGFR（前記5(1)(16頁))のシグナル伝達経路を遮断することによって抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬であり、従来の細胞傷害性の抗癌剤とは異なる作用機序を有するものであるため、従来の抗癌剤にほぼ必ず生じる血液毒性、消化器毒性、脱毛等の副作用がほとんど見られないという特徴がある。

この場合にシグナル伝達経路の遮断が選択的であることは判明していたが、その機序については研究が継続されていたところ、輸入承認後である平成16年5月ころ、EGFR遺伝子変異がイレッサの効果予測因子であるとする研究結果が発表され、その後の臨床研究によりEGFR遺伝子変異が効果予測因子として重要であることが確認され、EGFR遺伝子に変異がある場合にEGFRのシグナル伝達経路を遮断する率が高く、EGFR遺伝子に変異がない場合にはシグナル伝達経路の遮断が働かない可能性が高くなることが判明してきた。しかし、腫瘍退縮の作用機序については今なお研究途上であって、EGFR遺伝子変異が陰性の者に対して抗腫瘍効果が生じる場合もあることが临床上確認されており、日本人についての臨床研究では、EGFR遺伝子変異が陰性の場合にも14%程度の者に対して腫瘍縮小効果があるという研究結果がある（証人坪井正博(平20.3.21

分)40頁，証人工藤翔二(第2回)47頁)。

EGFR遺伝子変異は日本人を含む東洋人の腺癌患者で，非喫煙者，女性において高頻度で発現するものであるため，イレッサは，日本人を含む東洋人，腺癌，非喫煙者，女性の肺癌患者に対して高い有効性を有する(証人坪井正博(平20.3.21分)40頁)が，その一方，イレッサには間質性肺炎が現れ，それが致死的となることがあり得るといふ副作用があり，しかも東洋人全般ではなく，日本人にのみ間質性肺炎の発症頻度が高いといふ特徴を持っている(後記(4)エ(38,39頁))。副作用としての間質性肺炎の発症は，日本人固有の遺伝子に起因すると考えられているが，その機序については現在も研究中である(証人工藤翔二(第1回)59頁)。臨床研究の結果，現在ではその危険因子の特定が進んでおり(後記(4)エ～カ(38～40頁))，発症の機序の研究も進んでいる(丙L131)。

临床上イレッサ投与による間質性肺炎発症頻度が特に日本人に高いといふことは，輸入承認申請当時は認識されておらず，また，臨床試験における間質性肺炎の発現状況は後記エ及びオ認定のとおり(24～26頁)であったため，第1審被告会社の輸入承認申請当時の添付文書案においては，「重大な副作用」として，「重度の下痢」及び「中毒性表皮壊死症・多形紅斑」が掲げられたものの，「間質性肺炎」は掲げられていなかった。

イ 第1審被告会社は，輸入承認申請に際し，日本で実施された第I相のV1511試験，国際共同臨床試験である第II相の0016試験(IDEAL1)，外国臨床試験である第II相の0039試験(IDEAL2)，外国第I相の0005試験，外国第I/II相の0011試験及び0012試験を評価対象臨床試験(治験)として申請した。

第1審被告会社は，上記評価対象臨床試験のほか，第I相の臨床試験として0001試験，0010試験，0030試験，0033試験，0034試験，0035試験，0036試験，0038試験及び0051試験，

第Ⅱ相の臨床試験として0018試験，0026試験（0016試験（IDEAL1）等の継続投与試験），第Ⅲ相の臨床試験として0014試験（INTACT1）及び0017試験（INTACT2）を実施し，その結果（ただし，試験継続中である0014試験（INTACT1），0017試験（INTACT2）及び0018試験については途中経過）を参考資料として提出した。

第Ⅰ相ないし第Ⅲ相の臨床試験の区分については，平成3年厚生省薬務局新医薬品課長通知（後記8（43頁））別添の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」によれば，次のとおりとされている。

第Ⅰ相試験は，薬剤の毒性作用の種類・程度と，これらの可逆性，用量－反応関係，時間－反応関係を評価し，最大許容量を推定すること等を目的とする。この場合に，抗腫瘍効果の有無を観察することが必要である。第Ⅱ相試験は，第Ⅰ相試験で安全性が確認された用法・用量に従って，当該治験薬の抗腫瘍効果を中心とした有効性と安全性を客観的に評価することを目的とする。前期第Ⅱ相試験では，効果が期待される癌腫の探索と安全性の程度の検討を，後期第Ⅱ相試験ではその癌腫について，用法・用量の選択決定と有効性や安全性の程度を確定する。第Ⅲ相試験は，基本的には確認的試験であるが，より優れた標準治療法をさらに確立するために行われる臨床試験であり，原則として可能な限り無作為化比較試験により，有効性と安全性の面から臨床効果を評価することを目的として計画される。

ウ 医薬品医療機器審査センター（国立医薬品食品衛生研究所内に設置され，厚生労働大臣が行うべき医薬品の承認審査の業務を担う組織。平成17年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に移管）は，輸入承認申請に対する審査の準備作業として，平成14年3月までに順次，第1審被告会社に対し，今後どのような臨床試験を実施する予定であるかを明らかにし，かつ，臨床試験において間質性肺炎を来した国内3症例及びその他の臨床試験も含めての臨床試験における死亡症例につき詳細を示してイレッサとの

関連性について考察すること等の指示をした。これに対して、第1審被告会社は、平成14年3月末ころまでに順次次のような報告をした。

欧米において、第Ⅲ相の臨床試験である0014試験(INTACT1)及び0017試験(INTACT2)が進行中であり、すでに症例登録を終え、平成14年中に生存情報が得られる予定である。評価対象臨床試験である0016試験(IDEAL1)及び評価対象外の参考臨床試験である0026試験(0016試験等の継続投与試験)における国内の症例のうち、それぞれ2例及び1例に間質性肺炎の発症が認められたが、いずれもステロイドパルス療法等により改善しており、国内症例中に死亡例はない。その他の臨床試験における間質性肺炎発症例及び死亡例については、いずれもイレッサとの関連の可能性を除外することはできないものの、間質性肺炎の原因となり得る他の薬剤や抗生物質が併用されていたり、イレッサ中止後に緩解と悪化を繰り返した症状経過があるものもあって、病因の特定は困難であり、剖検結果から間質性肺炎の所見が認められなかったものもある。

エ 国内症例についての臨床試験における間質性肺炎発症の事実関係は、次のとおりである(原判決Ⅲ-40~59頁)。

国内症例については、評価対象臨床試験である0016試験(IDEAL1)に2例及び評価対象外の参考臨床試験である0026試験(0016試験の継続投与試験)に1例の合計3症例について、イレッサとの因果関係を否定することができない間質性肺炎の発症例があり、それ以外には、国内臨床試験にはイレッサに起因する間質性肺炎が発症した例はない。上記3症例とも、ステロイドパルス療法が功を奏して回復し、死亡例はない。

オ 国外症例についての臨床試験における間質性肺炎発症の事実関係は、次のとおりである(原判決Ⅲ-59~82頁)。

国外臨床試験のうち、評価対象臨床試験においては、イレッサとの因果関係を否定することができない間質性肺炎の発症例はない。評価対象外の

参考臨床試験においては、0014試験（INTACT1）に1例、0017試験（INTACT2）に2例、0018試験に2例の合計5例につき間質性肺炎を発症した症例がある。0017試験の1例（「典型10症例」の1つ（後記ク（28,29頁））は治療により回復したが、残余の4例は死亡例である。これら5症例については、原審において、間質性肺炎の発症とイレッサ投与との「因果関係を否定することができない」と認定され、イレッサ投与と死亡との因果関係についても、4死亡症例とも「因果関係を否定することができない」と認定され、いずれも「副作用症例」とであるとされた。

ところで、弁論の全趣旨によれば、薬事行政上、生命・身体の保護の観点から、副作用症例と認定する際の有害事象と医薬品投与との因果関係の判定については、「因果関係を否定することができない」か否かが判断基準とされているものと認められる。この扱いは、「疑わしい場合は副作用報告の対象とする」扱い（前記2(2)(8頁)）と同様に、「因果関係がある可能性ないし疑いがある」症例を幅広く「副作用症例」として扱い、医薬品の投与中又は投与後に有害事象が発現した症例をできる限り広く薬事行政に生かしていくための行政上の運用指針として合理性が認められる。

しかし、民事損害賠償法の中には、製造物責任法においても、不法行為法においても、因果関係について、上記のような判断基準は存しない。医薬品の添付文書における副作用の記載に製造物責任法上の欠陥又は不法行為法上の違法性があったといえるかどうかについて判断する場合には、添付文書の作成時において、当該有害事象と医薬品投与との間に「因果関係がある」といえる事実関係があったのか、あるいは「因果関係がある可能性ないし疑いがある」にとどまっていたのかを具体的事実に基づいて認定した上で、これに基づいて、添付文書における副作用の記載に欠陥等があったといえるかどうかを判断する必要がある。原審がした「副作用症例」とであるとの認定は、有害事象とイレッサ投与との間の「因果関係を否定す

ることはできない」との判断，すなわち，「因果関係がある可能性ないし疑いがある」との判断を示したものとどまり，「因果関係がある」とまで認定したものではない。

この観点から上記4死亡症例について見てみると，いずれの症例についても，肺癌患者の死亡原因特定の困難性（前記2(2)(7～9頁))を反映して，次に述べるとおり，死亡とイレッサ投与との間に，因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在しており，「因果関係がある可能性ないし疑いがある」との判断が示されたにとどまり，「因果関係がある」とまで認定することができる症例は存在しない。

①0014試験（INTACT1）の死亡症例（丙B3-156）は，間質性肺炎の原因薬剤となり得る3剤併用化学療法症例であり，細胞傷害型及び分子標的型の2種類の性質の異なる抗癌剤が投与されているため，この症例から間質性肺炎が分子標的薬のイレッサによって発症したのかどうかを判定することはそもそも不能である。加えて，好中球の減少があり，感染症により死亡した可能性もあり，イレッサとの関連性を否定することはできないものの，因果関係があるとまでは認定することができない。

②0017試験（INTACT2）の死亡症例（丙B5-8）も，①と同じ3剤併用化学療法症例であり，また，失神・両側性肺間質浸潤・成人呼吸窮迫症候群等の症状が出て癌が相当進行しており，担当医は死亡原因につき，いったん抗癌剤との関連性を肯定し，追加報告でこれを否定しているのであり，死亡とイレッサ投与との因果関係の存在を認定し得る状況にはない。

③0018試験の1番目の死亡症例（丙B3-190）は，進行乳癌患者であり，治験薬投与開始前から肝・肺・骨転移を来しており，死亡時には両肺葉，胸膜，心膜，肝，皮膚，皮下組織，骨，骨髄に広範囲な癌転移があり，また，再発乳癌の急速な進行もあり，癌の進行による癌性リンパ管症で死亡した可能性がかなり高い。

④0018試験の2番目の死亡例（丙B5-29）は、癌の進行による癌性リンパ管症及びウイルス性間質性肺炎発症の可能性がある。

⑤上記①ないし④の症例は、いずれも日本人以外の患者を対象とするものであり、輸入承認後の臨床研究によれば、イレッサによる間質性肺炎は日本人以外の外国人には低い率でしか発症しないことが判明している。

カ 臨床試験に参加できる患者数には限りがあり、また、臨床試験の条件を満たさない患者もいる一方、イレッサの投与を希望する患者や医師も多かったことから、英国アストラゼネカ社では、世界各国（日本を含む。）の希望する医師に対し、英国における規律に基づき、直接イレッサの供給を行っていた。このイレッサの拡大供給プログラムは、EAP（Expanded Access Program）と称され、このプログラムに基づくイレッサの投与によって有害事象（Adverse Event）（薬物投与によるあらゆる疾病及び症状をいい、当該薬物との因果関係の有無は問わない広い概念である。前記2(2)（8頁）参照）が生じた場合には、症例情報が担当医作成の症例票を送付する方法により英国アストラゼネカ社に報告され、同社のデータベースに蓄積される態勢がとられていた（以下、EAPに基づき英国アストラゼネカ社に報告された有害事象の症例情報を「EAP副作用情報」という。）。EAPの対象となった患者は、標準治療で効果がなかった患者、他の全身性抗癌剤治療が受けられない患者及び通常のイレッサの治療に参加できなかった患者であり、その登録患者数は、イレッサの輸入承認時までに約1万5000人に上っており、そのうち日本の施設で治療が実施された登録患者数は296人であった。

EAP副作用情報は、担当医作成の症例票が英国アストラゼネカ社に送付されるのみで、モニタリング等が行われないため、報告内容と診療録等の第1次資料との照合や、医師間の相互点検による誤りの訂正・整合性の確認等がなされないという問題点がある。

キ 上記約1万5000人のEAP登録患者のうち、原審においてイレッサ投与による副作用としての間質性肺炎の発症を否定することができない「副作用症例」と認定されたのは15症例であり、うち11症例が死亡症例である。そのうち2死亡症例(丙B3-67, B5-51)については、間質性肺炎発症と死亡との間に因果関係がないと判断されており(原判決Ⅲ-92～94, 123～127頁)、副作用症例と認定されたEAP死亡症例は9症例である。

原審が上記9死亡症例を「副作用症例」と認定した際の判断基準は、イレッサ投与と死亡との間の「関連性を否定することができない」、「因果関係を完全に否定することができない」又は「可能性を否定するものではない」であり、各症例の内容を見てみると、いずれの症例についても、因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在する。

すなわち、上記9死亡症例(原判決Ⅲ83～123頁)中唯一の日本人死亡症例(丙B3-182)について見ると、発熱と呼吸困難が連動しておらず、後に確認されたイレッサによる間質性肺炎の特徴と一致せず、また、イレッサ投与中止から2週間経って初めて肺に陰影が生じていることから、イレッサとの因果関係に疑問がある。さらに、嘔吐の翌日発熱が発現しており、感染症から敗血症を発症して死亡した可能性もある。上記日本人症例と並んで、国が副作用症例であると認めている1死亡症例(丙B5-50)についても、右肺門腫瘍及び縦隔リンパ節腫大の症状があつて癌の進行が顕著であり、担当医の死亡診断書においては、直接の死因は転移性非小細胞肺癌であるとされている。残る7死亡症例は、国が副作用症例として認識していないEAP症例であり、これらについても、次のク(28, 29頁)において述べるとおり、因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在する。

ク 第1審原告らは、イレッサ承認前に国が副作用症例として認識していない症例のうち、イレッサによる間質性肺炎発症の可能性が極めて高いとする国外の評価対象外臨床試験症例2例及びEAP症例8例の合計10症例

を「典型10症例」として掲げており、そのうち死亡症例は7例（臨床試験症例1例及びEAP症例6例）である。

これら7死亡症例について原審において証拠に基づく検討がされ、臨床試験1死亡症例（丙B3-54）についてはイレッサ投与により死亡したものではないと判断された（原判決Ⅲ-65~67頁）。また、EAP6死亡症例のうちの1死亡症例（丙B3-67）についても、イレッサ投与により死亡したものではないと判断された（原判決Ⅲ-92~94頁）。したがって、「典型10症例」中の7死亡症例のうち2症例については、イレッサ投与の副作用により死亡したものではないと判断されたことになり、イレッサ投与と死亡との間の因果関係の否定率は28.57% (2/7) となる。

「典型10症例」のEAP6死亡症例のうち、上記1症例を除く5症例は、原審において「副作用症例」と認められたが、その際の「副作用症例」であるかどうかの判断基準は、「関連性を否定することができない」（原判決Ⅲ-98,110頁）、「因果関係を完全に否定することができない」（原判決Ⅲ-102頁）、「可能性を否定するものではない」（原判決Ⅲ-108頁）及び「関連性は否定することができない」（原判決Ⅲ-112頁）とされており、これらいずれの症例についても、因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在する（丙B3-115,140,152,164,172）（原判決Ⅲ-96~112頁）。

原審は、さらに「典型10症例」以外のEAP2死亡症例（国が副作用症例と認めないもの）（丙B3-141, B5-38）についても副作用死亡症例と認めているが、その場合の判断基準も、「発症が疑われる間質性肺炎と死亡との関連性は否定することができない」（原判決Ⅲ-115頁）、「本症例は、不明確ではあるものの、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認められる」（原判決Ⅲ-121頁）とされており、いずれについても因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在する。

したがって、以上のいずれのEAP副作用死亡症例についても、イレッ

サ投与と死亡との間の因果関係が「ない」とまではいえないものの、「ある」と認めることはできないものである（前記オ(25, 26頁)参照）。

ケ イレッサの承認審査に当たっていた医療品医療機器審査センターは、平成14年4月18日、第1審被告会社からの臨床試験の結果報告及びEAP副作用情報並びにその他の情報を踏まえ、専門協議を経る前の段階での審査の結果を大要次のとおり報告した。

イレッサの効能・効果を「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」に絞り込み、効能・効果に関する使用上の注意として「術後補助化学療法における有効性・安全性は確立していない」旨を添付文書中で注意喚起することが適当である。国内で間質性肺炎が報告された3症例の臨床経過からは、間質性肺炎の発症にイレッサが関与している可能性を否定することはできないので、イレッサと間質性肺炎との関連性については、今後も市販後調査等を踏まえて慎重に検討していきたい。

その後専門協議による審査及び厚生労働大臣の諮問機関である薬事・食品衛生審議会の答申を経て、平成14年7月5日、イレッサについて、効能・効果が「手術不能又は再発非小細胞肺癌」と改められ、手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした無作為化比較試験を国内で実施するとともに、市販直後調査（後記サ(32頁)）を実施することとの条件が付された上、薬事法23条及び14条1項の規定（平成14年法律第96号による改正前の規定）により厚生労働大臣から輸入承認がされた（乙B11）。また、厚生労働大臣は、同日、告示改正によりイレッサを薬事法49条の要指示医薬品（平成14年法律第96号により、平成17年4月以降「処方せん医薬品」と呼称変更。以下「要指示薬」という。）に指定し、医師の処方せん又は指示によって使用することを義務づけるとともに、同じく同日、薬事法施行規則別表第3に改正を加え、イレッサを薬事法44条2項の劇薬（劇性の強い医薬品）

に指定し、その販売・授与につき記録すること等を義務づけた。

コ 輸入承認時である平成14年7月5日に作成された本件添付文書第1版（甲A2，丙A1の1）においては、「効能・効果」として「手術不能又は再発非小細胞肺癌」と記載されるとともに、「効能・効果に関連する使用上の注意」として「1 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。」と記載された。これらの「効能・効果」等の絞り込みは、イレッサが1日1錠の服用を用法とする経口薬であることから、安易な使用を抑制し、より適正な使用が図られるべきであるとの輸入承認審査における指摘に基づいて行われたものである。

また、「重大な副作用」として、「1）重度の下痢（1%未満）、脱水を伴う下痢（1～10%未満）」「2）中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑（頻度不明）」「3）肝機能障害（1～10%未満）」と記載され、これに続けて、「4）間質性肺炎（頻度不明）：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。」と記載された。加えて、同日第1審被告会社によって作成されたイレッサの医師向けの処方時チェックシートには、イレッサ使用上の注意点として、「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、適切な処置を行ってください。」と記載され、重大な副作用として、間質性肺炎が摘示され、「先生方へ：イレッサを処方するときに、上表を用いて問診を行ってください。」と記載され、「確認項目」の一つに「現在、呼吸がしにくい、またはかぜの様な症状がつづいている、などの症状はありませんか？」と記載された（丙D9）。これらは、イレッサとの関連を否定できない間質性肺炎が発現することがあることが輸入承認の審査の過程で指摘された結果、添付文書に記載され、医師向けの処方時チェックシートにも

記載されたものである。

平成4年6月29日に発出された厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第80号，各都道府県衛生主管部(局)長あて）（丙H16）に定める副作用分類基準によれば，本件添付文書第1版の「重大な副作用」欄の1番目に掲げられた「重度の下痢」及び「脱水症状を伴う下痢」は，最も重篤な「グレード3」の「患者の体質や発現時の状態等によっては，死亡又は日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」に区分される。2番目に掲げられた「中毒性表皮壊死融解症」も「グレード3」に区分されており，その前駆症状となり得る「多形紅斑」も含めて「グレード3」の副作用といえる。3番目に掲げられた「肝機能障害」も，本件添付文書記載の「重度の肝機能検査値変動が認められた場合」には「グレード3」の副作用であり，4番目に掲げられた「間質性肺炎」も「グレード3」の副作用である。

イレッサの評価対象臨床試験における副作用症例を見ると，イレッサとの因果関係が否定できない重篤な有害事象（NCI-CTCグレード3以上）として，下痢10例，肝機能障害7例及び間質性肺炎3例が報告されており，これらいずれの副作用症例についても死亡症例は存しない（乙B4の1）。  
サ イレッサについて行われることとなった市販直後調査（前記ケ(30頁)）とは，平成12年に発出された厚生省医療安全局長通達「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて」（平成12年12月27日医薬発第1324号，各都道府県知事あて）（乙H16）により，新医薬品の副作用情報を可能な限り網羅的に把握し，必要な安全対策を講じる目的で，従来の市販後調査に加えて新設された調査であり，製造業者又は輸入業者が定期的に使用医師や医療機関に対し，当該医薬品が新医薬品であり慎重に使用されたい旨及び重篤な副作用等が発現した場合には速やかに報告するよう求める

旨を繰り返し依頼して注意喚起し、製造業者又は輸入業者に報告があった場合には速やかに厚生労働省に報告することを義務づけるものである(乙H15,57,丙A2)。ここにいう副作用報告も、医薬品の副作用によるものと疑われる有害事象が生じた場合に、当該有害事象と医薬品投与の因果関係を判定することなく迅速に行われるものである(前記2(2)(8頁))。

(3) 輸入承認時における薬剤性間質性肺炎についての医師の認識状況

ア ①平成8年6月発行の医学図書「理解し易い、学生のための呼吸器病学」(原耕平名誉教授ほか著)(乙F8)によれば、「肺の間質を病変の主座とする肺疾患の総称が間質性肺疾患である。現在130もの多数の疾患が含まれるが、非常にまれな疾患も多く、病因が判明しているものは約1/3にすぎない。治療としてステロイド剤が有効な症例もあるが、ほとんどの症例は奏功せず、予後は一般的に不良で、呼吸および循環不全に陥る傾向が強く、死に至りやすい。」とされている。

②平成9年5月発行の医学雑誌「診断と治療」(85巻5号)中の高橋亨医師ほか執筆の「薬剤性間質性肺炎」(丙F16)によれば、「抗癌剤や免疫抑制剤による直接的な細胞傷害を来した場合は、投与中止後も徐々に病変が進行していく可能性があり、半数以上はステロイド薬が無効であるため、予後は不良である。」とされている。

③平成10年12月発行の医学図書「臨床医」中の中川和子助教授ほか2名執筆の「薬物による間質性肺炎」(乙F13の4)によれば、「医・薬学雑誌の症例報告では、間質性肺炎の症例報告が平成2年以降急速に増加し、薬剤性疾患のうち376例(診断の明らかなもののうち37%)を占めた。」「全治、軽快例が9割を占めた。治療の主体はステロイド療法であり、ステロイド治療群で完治例の割合が高い傾向がみられ、早期のステロイド治療の有効性が示唆された。一方、薬剤が直接死因に関係したものが9例あり、死亡率は4.7%と推計された。」とされている。

④平成13年4月発行の医学図書「呼吸器疾患最新治療2001-2003」(工藤翔二ほか編)(丙F21)によれば、「薬剤誘起性肺炎(間質性肺炎, 肺線維症等)の原因薬剤は時代とともに変化し, 1980年以前の原因薬剤は61種類で抗癌薬・免疫抑制薬が80%以上を占めたが, 1980年代に抗生物質が増加し, 1990年以後はリウマチ治療薬, 漢方薬, インターフェロン・・・など新しい治療法の導入に伴う副作用が発生し, 原因薬剤も215種類に増加している。」「全治・軽快例が9割である一方で, 死亡率は5%に上り, 既存の肺病変+抗リウマチ薬もしくは抗癌薬(特に胸腔内投与)がその危険因子と考えられた。」とされている。

⑤平成14年1月発行の医学図書「わかりやすい内科学(第2版)」(井村裕夫編集主幹)(丙F18)によれば、「薬剤性肺炎とはどういう病気か: 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も最も多い。また, 致命的な肺線維症へと進行することがあるため, 早期に発見し, 治療する必要がある。」とされている。

イ 平成4年に発出された厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(前記(2)コ(32頁))によれば, 間質性肺炎は, 重篤な副作用と考えられる「グレード3」, すなわち, 「患者の体質や発現時の状態等によっては, 死亡又は日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」に区分されている。

ウ 以上のとおり, 薬剤性間質性肺炎は, 抗癌剤, 抗リウマチ薬その他の特定の疾病ないし症状に著効のある医薬品の投与により生じる一般的な副作用であり, その場合に, 割合は異なるが, 一般に死亡の危険が伴うものであり, このことは医学図書や医学雑誌にも解説されている(前記ア)。さらに, 平成4年には, 薬剤の副作用としての間質性肺炎を「グレード3」, すなわち, 患者の体質や発現時の状態等によっては「死亡又は日常生活に

支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」に区分した厚生省薬務局安全課長通知が発せられていたこと(前記イ)からすると、癌治療について専門的な知識経験を有する医師(以下「癌専門医」という。)又は肺癌に係る抗癌剤治療を行う医師(以下「肺癌に係る抗癌剤治療医」という。)には、輸入承認当時、薬剤の副作用により間質性肺炎が発症した場合には死亡することがあり得るということが知られていたものと認められる。したがって、癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医においては、抗癌剤等の医薬品の投与により間質性肺炎が発症した場合、それが致死的となり得ることを認識していたものといえることができる。

エ ところで、イレッサは肺癌に係る分子標的薬であり、従来の細胞傷害性抗癌剤とは作用機序を異にし、従来の細胞傷害性抗癌剤にほぼ必ず生じる血液毒性、消化器毒性、脱毛等の副作用がほとんど見られないものであるため、抗癌剤の副作用に苦しむ癌患者の実情を熟知する癌専門医・医療研究者としては、従来の抗癌剤に生じる副作用がほとんど見られない分子標的薬について、今後の可能性を秘めた医薬品として期待感があつたものといえる。このような状況の中で、分子標的薬の今後の可能性について論じた医学雑誌等の記事の中には、「副作用は臨床的には殆ど認められないことが予想される」(甲F103)、「癌細胞で変異した分子を標的とした副作用の少ない治療薬が考案され臨床応用されつつある」(甲F107)、「投与量規定因子は下痢、肝機能障害であり、最も頻発する副作用は脂漏性皮疹であった。ほとんどの症例で血液毒性は認められず、従来の抗癌剤と全く異なった副作用プロファイルを示した」(甲F108, 109)などの記述がある。これらの記事はいずれも、イレッサの臨床試験段階での試験結果、外国における分子標的薬の使用実績、イレッサの輸入承認の1年前である平成13年に輸入承認がされた乳癌に係る分子標的薬トラスツブマブ(商品名ハーセプチン)の我が国での使用実績等に基づき、イレッサ

の輸入承認前に発表されたものであり、当時の認識としては誤りとはいえないものの、イレッサの輸入承認後に肺癌患者に発生した間質性肺炎の副作用症例に基づいて考察すると、従来の抗癌剤に生じる血液毒性等の副作用がほとんど生じないという記述に重きが置かれすぎていて、間質性肺炎発症の副作用について無防備な記述となっているものといえる。

しかし、平成14年のイレッサの輸入承認以前には、我が国において肺癌治療に分子標的薬が使用された実績はほとんどなく、EAPとしてのイレッサの国内患者への使用例があったのみであり(前記6(2)カ(27頁))、しかも、本件添付文書においては、第1版以来、適応が「手術不能・再発非小細胞肺癌」に絞り込まれた上、「重大な副作用」として間質性肺炎があることが記載されている(前記(2)コ(31頁))。したがって、イレッサの輸入承認前に上記のような期待感を表明する医学雑誌記事等が一定数あったとしても、薬剤性間質性肺炎は抗癌剤投与等により生じる一般的な副作用であり、しかも、本件添付文書中に、適応及び副作用に関し上記の記載がされていたことからすれば、イレッサの服用を指示した癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医においては、イレッサについても重大な副作用として間質性肺炎が発現する可能性があり、その場合に致命的なものとなる可能性があることは認識し得たものというべきである。添付文書上の上記記載にもかかわらず、上記の医学雑誌等の記事の影響で、添付文書を読んでイレッサ投与を指示した医師が、イレッサについて何の副作用もない医薬品であるという認識を持ったと認めるのは困難である。

第1審原告ら提出に係る報告書(甲L285)によれば、平成14年9月当時日本大学医学部付属病院呼吸器外科に勤務していた医師は、「もちろん添付文書を確認していますが、イレッサの場合は、添付文書に赤枠の警告欄はなく、副作用が少ないという前評判どおりだったという記憶です。」と述べている。しかし、この医師は癌専門医であると認められるに

もかかわらず、上記報告書において、添付文書に「赤枠の警告欄」がないことを述べるのみであり、添付文書上、適応が手術不能・再発非小細胞肺癌に限定され、添付文書に「重大な副作用」として4つの疾病又は症状が記載されていることに関し、癌専門医としてどう認識していたかを全く述べておらず、また、添付文書の記載につき「副作用が少ないという前評判どおりだった」と認識した具体的根拠についても、赤枠の警告欄がないこと以外には何ら指摘していないのであり、この報告書が上記認定を揺るがすものとは到底認め難い。

(4) 輸入承認後に判明した間質性肺炎の症例とこれに対する対処

前記1 認定の基本的事実関係（6頁）に下記認定事実中に括弧書きで掲記した証拠及び弁論の全趣旨を総合すると、イレッサの輸入承認後の間質性肺炎の症例とこれに対する第1 審被告会社等の対処の状況について、次のとおり認めることができる。

ア イレッサの輸入承認後、イレッサによる肺障害に係る副作用報告が、平成14年7月30日に初めて第1 審被告会社にもたらされ、その後、10月10日までに30例（うち死亡例15例）が集積され、順次厚生労働省に報告された。このほか、10月10日までに厚生労働省が直接情報を取得したものが4例（うち死亡例3例）あり、10月10日までの報告総数は34例（うち死亡例18例）となった。このうち間質性肺炎の発症例は30例（うち死亡例17例）であった。この副作用報告は、副作用によるものと疑われる有害事象の報告であり、その中にはイレッサ投与との因果関係の存在が否定されるものもあり得るものであった（前記2(2)(8～9頁))。

イ 第1 審被告会社は、厚生労働省から指導を受け、平成14年10月15日、緊急安全性情報（甲A1）を発出した。その中には、7月16日の発売以降、推定使用患者数7000人以上の中で、10月11日までにイレッサとの関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が22例（0.31

%)あり、そのうち死亡例は11例(0.16%)であること、服薬開始後早期(7日未満が5例、7~14日が7例)に症状が発現し、急速に進行する症例がみられたこと、添付文書に新たに警告欄を設け、間質性肺炎のことを記載して注意喚起を行うことにしたこと等が記載された。上記緊急安全性情報は医療機関等に伝達された。

第1審被告会社は、これに併せて、10月15日、次のような本件添付文書第3版(甲A4、丙A1の3)を作成した。すなわち、第3版の文書冒頭に「警告」欄を設け、「本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること」と記載し、「使用上の注意」欄の「重要な基本的注意」欄の冒頭に急性肺障害・間質性肺炎の説明を加え、かつ、「致命的な経過をたどることがある」旨を記載し、さらに「重大な副作用」欄においても、1番目に「急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがある」旨を記載した。

ウ 平成14年12月25日、厚生労働省はゲフィチニブ安全問題検討会を開催し、第1審被告会社はこれを受けて、同日、本件添付文書第4版(甲A5、丙A1の4)を作成した。第4版においては、文書冒頭の「警告」欄の第3版の記載に加えて、「急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと」との記載がされた。

エ 第1審被告会社は、平成14年秋ころから専門家を集めて専門家会議を開いて検討を行い、平成15年3月26日、専門家会議の検討結果の最終報告が行われた。この報告では、イレッサによる間質性肺炎の発症率は約1.9%であり、死亡率は約0.6%であること、日本人、扁平上皮癌、

既存の特発性肺線維症等有り，喫煙歴有り，男性，PS 2以上（PSとは‘Performance Status’のことであり，0から9までの10段階に区分して全身状態を表す指標で，0及び1は良好，2以上は非良好である。）の6項目が予後危険因子である可能性があり，日本人の発症頻度は欧米人に比べ約6倍の高頻度であること（ただし，更に高いとする臨床研究結果もある。また，日本人以外の東洋人には上記特異性が見られない（原判決II-201頁7～22行目）），危険因子のうち特に特発性肺線維症等の既存は，発症の危険因子であることが否定できない上，死亡につながる重要な危険因子と考えられたこと等が示された。これを受けて，平成15年4月に作成された本件添付文書第6版（甲A7，丙A1の6）には，警告欄中に「突発性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎の合併は，本剤投与中に発現した急性肺障害，間質性肺炎発症後の転帰において，死亡につながる重要な危険因子である」との記載が追加された。この報告書は医療機関等に配付された。

オ 西日本胸部腫瘍臨床研究機構は，平成14年8月31日から同年12月31日までの期間にイレッサの投与を受けた患者1976例を対象に調査したが，その調査結果（丙G20）によれば，イレッサによる間質性肺炎の発症率は3～4%であり，死亡率は1～2%であるとされ，突発性間質性肺炎・肺線維症有り，男性，喫煙者の3つが発症危険因子として挙げられた。

担当医の審査によりイレッサによる間質性肺炎が発症した可能性が疑われる症例が91例あったが，3名以上の画像診断専門医（画像診断に特化して専門知識及び技能を修得し画像診断に熟達している医師）で構成された医師団の審査によると，そのうち間質性肺炎であることがほぼ確実と診断されたのは64例（70.33%）であり，8例（8.79%）の判定不能例を除いた，残る19例（20.88%）について，間質性肺炎ではないとしてイレ

ッサ起因性が否定された。

カ 第1審被告会社は、平成15年6月から同年12月までに登録された3354例のうち安全評価対象症例3322例について実施した調査（プロスペクティブ調査）について、平成16年8月に結果を発表した（丙D2）。この調査によれば、イレッサによる間質性肺炎の発症率は5.81%（193/3322）、死亡率は2.26%（75/3322）であること、投与時における間質性肺炎疾患の合併、化学療法歴有り、喫煙歴有り、全身状態PS2以上が間質性肺炎の発症危険因子であること、男性、全身状態PS2以上が死亡危険因子であることなどが示された。

上記の調査において、主治医がイレッサによる間質性肺炎であると判定したものは215例であったが、診療録、X線画像、CT画像等入手できた140例について、画像及び臨床の複数の専門医で構成される判定委員会により総合的に評価した結果、113例についてはイレッサ起因性が否定できないとされ、5例について資料不十分により評価不能とされたが、全体の15.71%に当たる22例（22/140）につきイレッサ起因性が否定された。イレッサによる間質性肺炎の発症率を算出するに際しては、第1次資料がない75例及び評価不能の5例を便宜イレッサ起因の発症例に含めて集計した結果（113+75+5=193）、上記の5.81%（193/3322）の数値が得られたものである。

なお、山口大学医学部付属病院等の医師7人の共同研究の結果によれば、肺癌患者について、ゲフィチニブ（イレッサの有効成分）による間質性肺炎と同じCT所見がゲフィチニブ未使用患者についても生じることがあるとされている。すなわち、平成14年4月から平成16年3月までの間に死亡した肺癌患者153例のうち、ゲフィチニブ未使用でCT画像が存在する61例の症例について調査したところ、15例（24.59%）について、ゲフィチニブによる間質性肺炎と同じCT所見が見られた（丙G43）。

この点からも、イレッサ投与後に間質性肺炎が発症したとされる肺癌患者について、イレッサと間質性肺炎の因果関係の有無を認定するには困難を伴うものといえる。

キ 上記の各臨床研究結果によれば、イレッサについての間質性肺炎の発症率は、5.81%(カ)、3~4%(オ)、1.9%(エ)又は0.31%(イ)となっており、死亡率は、2.26%(カ)、1~2%(オ)、0.6%(エ)又は0.16%(イ)となっている。

## 7 指示・警告上の欠陥の有無の判断の前提となるイレッサの特質

### (1) イレッサの医薬品としての特徴

#### ア 要指示薬であり劇薬であること

医薬品については、薬事法で各種の規制がされており、その効能・効果等によりいくつかの区分がある。一つの区分は、一般用医薬品と特別の医薬品である。一般用医薬品とは、医薬品のうち、効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって、需要者の選択により使用されることが目的とされているものをいう（薬事法25条1項1号）。これに対して、特別の医薬品がある。その一つの類型は要指示薬であり（薬事法49条）、もう一つの類型は毒薬又は劇薬である（薬事法44条1項、2項）。イレッサは、薬事法49条の要指示薬の指定を受けた医薬品であり、かつ、薬事法44条2項の劇薬の指定を受けたものであり（前記6(2)ケ（30,31頁））、医師の処方せん又は指示がある場合に限りて交付を受けることができ、かつ、劇薬として厳格な管理がされる医薬品である。

#### イ 新医薬品であること

医薬品には、既存薬と新医薬品（新薬）がある。既存薬は、効能・効果と副作用が使用によって検証されているのが一般的である。これに対して新医薬品は、既存薬と有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が明らかに異なる医薬品であって、厚生労働大臣によって製造（輸入）が承認さ

れたものであり、臨床試験等で試験的に用いられた実績があるが、臨床での使用実績が少ないため、一定期間後に再審査が行われるものとされている（薬事法14条の4）。イレッサは新医薬品であり、輸入承認のあった日後6年を経過した日から起算して3か月以内に再審査を受ける必要があり（薬事法14条の4第1項1号）、また、輸入承認がされた際に、市販直後調査実施の条件が付されている（前記6(2)ケ(30頁)）。

ウ 効能・効果の対象疾患が手術不能又は再発非小細胞肺癌であること

本件添付文書によれば、イレッサの効能・効果の対象疾患は、手術不能又は再発非小細胞肺癌とされている。前記2(1)認定のとおり(7頁)、この疾患の治療は特に困難度が高く、手術不能に加え、従来の抗癌剤や放射線治療の効き目がないことが多い。本件患者らも、前記3認定のとおり(9～15頁)、イレッサの処方を受けた時点において、手術不能であり、従来の抗癌剤や放射線治療が困難な肺癌患者であったと認められる。

(2) イレッサの処方を受ける者とイレッサを処方する医師

イレッサは要指示薬であり、劇薬であり、新医薬品であり、肺癌の中の「手術不能又は再発非小細胞肺癌」のみを効能・効果の対象疾患とし（前記(1)ア～ウ）、本件添付文書中に「本剤の化学療法未治療例及び術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」とされている医薬品であって（前記6(2)コ(31頁)）、イレッサの処方を受ける者は、肺癌患者の中でも手術不能又は再発非小細胞肺癌に罹患した特に治療が困難な者であるといえる。また、イレッサのこの特質を考えると、本件添付文書第1版ないし第3版に基づいてイレッサを処方する医師は、癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であるものといえる。

なお、前記3認定の事実(9～15頁)及び乙個①1、乙個②1、乙個③2の1によれば、本件患者らの治療に当たった担当医は、いずれも癌治療の態勢の整った総合病院における癌専門医であったと認められる。

(3) 前記(1)及び(2)の特質に基づく本件添付文書の説明の対象者

前記(1)及び(2)認定のとおり、イレッサは、手術不能又は再発非小細胞肺癌に罹患した患者を対象とする要指示薬であり、劇薬であり、新医薬品であり、イレッサを投与する医師は癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であることからすると、本件添付文書第1版ないし第3版の説明の対象者は、癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であるものと認められる。

8 イレッサの臨床試験についての不相当性の有無

イレッサの適応である非小細胞肺癌は、前記2(1)認定のとおり(7頁)、極めて治療が困難で死亡率も高く、治療法の進展が強く望まれていたものである。

抗癌剤については、平成3年に発出された厚生省薬務局新医薬品課長通知「『抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について」(平成3年2月4日薬新薬第9号、各都道府県衛生主管部(局)長あて)(乙H7)があり、この通知に係るガイドラインによれば、医薬品の製造販売・輸入販売の承認申請のための評価対象臨床試験のうち、第Ⅲ相の臨床試験の成績は、承認時までにはその試験の計画書を提出するとの条件付きで、承認後に提出することも認めるものとされていた。これは、抗癌剤による治療の迅速進展と安全性の調和を図るために、当時の厚生省に設置された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン作成に関する研究班」の研究の結果設けられた有権的ガイドラインである。イレッサの臨床試験(前記6(2)イ(22,23頁))は、このガイドラインに適合したものである。

上記の臨床試験の在り方について、第1審原告らは、第Ⅲ相試験を経ずに医薬品としての有効性を検証するには、申請に係る医薬品に関して、第Ⅲ相試験による有効性の証明まで相当長期間がかかると具体的に見込まれる場合であることが必要である等と主張するが、その主張に理由がないことは、原判決Ⅲ-19頁7行目冒頭からⅢ-27頁20行目末尾までに記載のとおりである。

なお、上記ガイドラインは、平成17年11月1日改定され、平成18年4

月1日から製造販売承認を申請する抗癌剤については、非小細胞肺癌等の患者数が多い癌種を対象とする場合には、原則として、承認前に第Ⅲ相試験を実施することとされた（甲H6）。これは生命尊重のための一つの政策選択であるが、手術不能で抗癌剤や放射線治療の効果もないことが多く、毎年6万人を超える死亡者を出している肺癌治療の実情からすれば、安全性に配慮しつつ有効性のある新医薬品を迅速に承認することも、生命尊重のための一つの政策課題であり、従来のガイドラインに基づく医薬品の有効性及び安全性の検証の相当性が、上記のガイドラインの変更によって左右されるものではない。

以上のとおりであるから、イレッサの承認申請に係る臨床試験の範囲及び内容が不相当であったものということとはできない。

#### 9 指示・警告上の欠陥の有無についての判断

- (1) 本件添付文書第1版に警告欄がないこと及び間質性肺炎の副作用により致死的事態が生じ得るとの記載がないことが指示・警告上の欠陥といえるか  
ア 前記6ないし8認定の事実によれば、次のとおり認められる。

①イレッサは要指示薬であり、手術不能又は再発非小細胞肺癌を対象疾患とするものであって、イレッサの投与の判断をする医師は癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であり、本件添付文書の説明の対象者も癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であると認められる（前記7(1)～(3)(41～43頁)）。②そして、薬剤性間質性肺炎は従来の抗癌剤や抗リウマチ薬等の投与で生じる一般的な副作用であり、癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医は薬剤性間質性肺炎の副作用により死亡することがあり得ることを承知していたと考えられる（前記6(3)ウ・エ(34～37頁)）。③このような状況の中で、本件添付文書第1版には、適応を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」に限定する記載がされ、「関連する使用上の注意」として「本剤の化学療法未治療例及び術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」との付記がされ、「重大な副作用」として「4）間質性肺炎」と記

載されている（前記6(2)コ(31頁)）。

一方、④イレッサの臨床試験における国内症例については、評価対象臨床試験及び評価対象外臨床試験を通じて、間質性肺炎の発症例は3例にとどまり、それらのいずれにも死亡者は出ていない（前記6(2)エ(24頁)）。

⑤臨床試験における国外症例については、評価対象臨床試験では、イレッサに起因する間質性肺炎の発症例はない。評価対象外の参考臨床試験においては、5例の間質性肺炎の発症例があり、うち4例がイレッサ投与との因果関係を否定することができない死亡症例であったが、これら4死亡症例は、間質性肺炎発症の可能性のある3剤併用化学療法が行われたため間質性肺炎がイレッサにより発症したかどうか不明な症例や、癌の進行が著しく癌性リンパ管症など癌自体の有害作用で死亡したことが疑われる症例など、いずれもイレッサ投与と死亡との因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が生じていた症例であり、イレッサ投与と死亡との間に因果関係があるとまでは認められないものであった（前記6(2)オ(24～27頁)）。

⑥これら国内④及び国外⑤のいずれの臨床試験についても、その範囲及び内容が不相当であったとは認められない（前記8(43,44頁)）。

⑦EAP副作用情報においては、イレッサ投与との因果関係を否定することができない死亡症例が9例あったが、いずれも因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が生じていたものであり、因果関係があるとまでは認められないものであった（前記6(2)カ～ク(27～30頁)）。

⑧添付文書における副作用の記載内容に欠陥があるかどうかを判断する場合に、臨床試験等における有害事象の発生と医薬品の投与との間に「因果関係がある」のか、因果関係があるとまではいえず「因果関係がある可能性ないし疑いがある」にとどまるのかを具体的事実に基づいて認定して考察すべきことは、前記6(2)オ(25,26頁)に記載のとおりである。

⑨臨床試験において、間質性肺炎及びこれによる死亡とイレッサ投与と

の関連性を否定することができない症例が存在することから、市販開始後に、引き続きイレッサの有効性及び安全性を確認するため、第1審被告会社において、無作為化比較試験及び前記6(2)サ記載の内容の市販直後調査(32,33頁)を実施することとされた(前記6(2)ケ(30頁))。

以上①ないし⑨の諸事実に照らせば、「重大な副作用」欄に「間質性肺炎」の記載をするに際し、「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」との説明を加えながら、致死的事態が生じ得る旨を記載しなかった本件添付文書第1版(前記6(2)コ(31頁))について、それが合理性を欠くものと認めることはできないものというべきであり、したがって、その記載に指示・警告上の欠陥があったものということとはできない。

イ イレッサについて行われた臨床試験においては、前記ア⑤記載のとおり、イレッサ投与との因果関係を否定することができない死亡症例が国外臨床試験にあるものの、因果関係があるとまで認められるものはない。

ところで、イレッサ市販後の臨床例の集積により判明した事実によれば、イレッサ投与の副作用としての間質性肺炎の発症は、日本人に対してのみ高い率で生じるものである(前記6(4)エ(39頁))。したがって、仮に臨床試験において日本人の症例の割合の増加を図っておいたとすれば、対象患者の全身状態等によっては、臨床試験中にイレッサ投与による副作用としての間質性肺炎による死亡症例が発現した可能性はあるといえる(前記5(2)イ(18頁)の副作用発症因子参照)。しかし、副作用の発症率が日本人にのみ高いという臨床結果はイレッサ市販後に判明したことであり、従来の抗癌剤の中に重大な副作用の発症率が日本人にのみ高いものがあるとの知見はなく、我が国の臨床試験の基準に照らしてイレッサの臨床試験に違法・不当な点があったわけではないから、イレッサの臨床試験について、日本人の症例の割合が少ないという欠陥があったものということとはできない。

ウ 平成14年10月15日改訂の本件添付文書第3版には、文書冒頭に「警告」欄が設けられ、間質性肺炎が現れることがある旨が記載されている(前記6(4)イ(38頁))。本件添付文書第3版に上記警告欄が設けられたのは、輸入承認後に販売がされる中で、イレッサ投与による間質性肺炎が発症し、多数の致死性症例も生じたことを踏まえて添付文書の改訂が行われた結果であり(前記6(4)ア,イ(37,38頁))、間質性肺炎発症の副作用について特に注意を喚起するものであって相当な措置であるといえる。

本件添付文書第1版の記載はこれとは異なり、文書冒頭に警告欄が設けられていない。しかし、間質性肺炎は従来の抗癌剤等による一般的な副作用であり、イレッサを処方するのは癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であり、当該医師は、薬剤性間質性肺炎により致死性事態が生じ得ることを認識していたものといえる。仮にその医師に、「分子標的薬には従来の抗癌剤に生じる副作用が生じない」という医学雑誌記事等に基づく予備知識(前記6(3)エ(35頁))があったとしても、本件添付文書第1版は、イレッサの適応を「手術不能・再発非小細胞肺癌」に限定し、「重大な副作用」欄に間質性肺炎を含む4つの疾病又は症状を掲げていたのであり、添付文書を一読すれば、イレッサには4つの重大な副作用があり、適応も非小細胞肺癌一般ではなく、手術不能・再発非小細胞肺癌に限定されていることを読み取ることができ、それを読む者が癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であるならば、それが副作用を全く生じない医薬品とはいえないものであることを容易に理解し得たと考えられる。これらの医師が、仮に本件添付文書第1版の記載からその趣旨を読み取ることができなかつたとすれば、その者は添付文書の記載を重視していなかったものというほかない(前記6(3)エの甲L285号証に係る説示(36,37頁)参照)。

イレッサについての臨床試験等の結果が前記ア④ないし⑦記載のとおりであったにもかかわらず、肺癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医を対象

とした本件添付文書第1版の記載の違法性の判断において、「間質性肺炎の副作用について文書冒頭に警告欄を設けないのは違法である」、「警告欄について赤枠囲いをしないのは違法である」等として、添付文書の内容如何ではなく、目に訴える表示方法を違法性の判断基準として取り上げるとすれば、それは司法が癌専門医及び肺癌に係る抗癌剤治療医の読解力、理解力、判断力を著しく低く見ていることを意味するのであり、真摯に医療に取り組むこれら医師の尊厳を害し、相当とはいえない。警告欄のない本件添付文書第1版に指示・警告上の欠陥があったということはできない。

(2) 「重大な副作用」の記載順序と指示・警告上の欠陥の有無

添付文書の「重大な副作用」欄には、一般に死亡又は日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるものが記載されるものである。本件添付文書第1版の「重大な副作用」欄には、①重度の下痢、脱水を伴う下痢、②中毒性表皮壊死融解症・多形紅斑、③肝機能障害に続けて、④「間質性肺炎」が掲げられているが、これらの疾病又は症状は、平成4年の厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」の中で、いずれも最も重篤な副作用である「グレード3」、すなわち、「死亡又は日常生活に支障を来す程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」に区分されており(前記6(2)コ(32頁))、また、肺癌患者は全身状態等が悪化している場合が多く、これらいずれの副作用についても死亡又は重篤な機能不全に陥るおそれがあったものといえる(前記2(2)(7,8頁))。一方、イレッサについての評価対象臨床試験における副作用症例を見ると、イレッサとの因果関係が否定できない重篤な有害事象(NCI-CTCグレード3以上)として、下痢10例、肝機能障害7例及び間質性肺炎3例が報告されており、間質性肺炎が最も多い副作用ではなく、これらいずれの副作用症例についても、評価対象臨床試験において死亡例は生じていない(前記6(2)コ(32頁))。また、評価対象外臨床試験等における死亡症例においては、いずれについても間質

性肺炎発症後の死亡とイレッサ投与との間の因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在していた(前記6(2)オ～ク(25～30頁))。

以上のとおり、「重大な副作用」欄中の1番目から3番目までに掲げられた副作用も、4番目の間質性肺炎と同様に、いずれも重篤な副作用に区分され、当該患者の全身状態等によっては、そのいずれもが死亡又は重篤な機能不全に陥るおそれのあるものであり、また、評価対象臨床試験において間質性肺炎が高い割合で発現していたとはいえない状況にあったものである。しかも、本件添付文書の説明の対象者が癌専門医及び肺癌に係る抗癌剤治療医であり、また、イレッサについての評価対象外臨床試験等の結果における死亡症例についてイレッサ投与との因果関係の認定を揺るがす症状又は現象が存在していたことに照らせば、間質性肺炎を本件添付文書第1版の「重大な副作用」欄の4番目に掲げ、1番目に掲げなかったことをもって、指示・警告上の欠陥があったものということとはできないものというべきである。

(3) 患者本人等による読解と指示・警告上の欠陥の有無

本件添付文書第1版中に重大な副作用として「間質性肺炎」とのみ記載された場合、癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医とは異なり、患者本人やその家族が自らこれを読んだ場合には、当該記載が致命的なものであるかどうかを承知し得ないことが少なくないといえる。しかし、イレッサは要指示薬であり、手術不能又は再発非小細胞肺癌を対象疾患とするものであって、本件添付文書第1版に基づきイレッサの効能・効果と副作用について検討し、これを投与するかどうかを決定するのは、癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医であり、患者本人やその家族に対しては、上記医師から必要に応じて説明がされることを前提としていたものである。したがって、患者本人やその家族が読んだ場合にも、重大な副作用である間質性肺炎が致命的なものであるとわかるように記載しない限り指示及び警告上の欠陥があるとする第1審原告らの主張を認めることはできない。

イレッサの副作用としての間質性肺炎について、これを医学上の専門知識のない者が自ら読んで理解できるように添付文書中に記載するには、間質性肺炎が致死性であるかどうかばかりでなく、間質性肺炎の定義、間質性肺炎の症状と診断方法及び治療方法、その他間質性肺炎全般について平易に説明をすることを要するのであって、これを要求することは、要指示薬及び劇薬の指定がされている医薬品の添付文書の趣旨、目的の範囲を超える。

(4) 入院中投与、使用医師・医療機関の限定及び全例登録調査をすべき旨の記載をしなかったことについての指示・警告上の欠陥の有無

第1審原告らは、本件添付文書第1版ないし第3版において、イレッサの投与を入院中に行うべき旨を記載しておらず、これは指示・警告上の欠陥に当たると主張する。しかし、市販後に判明した副作用も含めて、イレッサについて生じる間質性肺炎の内容及び程度を考慮しても、内服薬であるイレッサの投与に際しての入院の要否及び当否を、当該副作用の関係のみで決定すべきものと認めることはできないから、イレッサの投与に際し入院中投与を義務づけるべきであるとの第1審原告らの主張は理由がない。

本件添付文書第4版においては、「急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと」との記載が従来の記載に追加されている（前記6(4)ウ(38頁)）。しかし、亡近澤三津子及び亡〇〇〇は、両名とも、イレッサ投与開始後49日間ないし36日間経過した後に初めて重篤な肺障害を発症しており（前記3(1)(3)(9～11, 13～15頁)）、上記注意事項がカバーする範囲に収まらない症状の経過をたどって、しかも入院して治療を受けつつ死亡したものであり、上記記載がないことと両名の間質性肺炎による死亡との間に因果関係があるものということとはできない。

本件患者らの担当医が癌専門医であり、その入院先が癌治療態勢の整った

総合病院であること（前記7(2)(42頁))からすると、使用医師及び使用医療機関の限定の主張は、本件においてはおよそ理由がない。また、全例登録調査の主張も、市販直後調査に代えてこれを実施することと本件患者らの死亡との間に因果関係があることを認めるに足りる証拠はないから、理由がない。

(5) 指示・警告上の欠陥に関する第1審原告らのその他の主張について

第1審原告らは、本件添付文書の重大な副作用欄の間質性肺炎の摘示部分に「頻度不明」と記載したことが指示・警告上の欠陥であると主張する。しかし、前記6(2)エないしく認定の臨床試験等の結果(24～30頁)並びに(4)イ及びエ～カ認定の輸入承認後の臨床研究の結果(37～40頁)によれば、間質性肺炎の発症の頻度について、本件添付文書第1版から第8版までに「頻度不明」と表示したことや、第9版に頻度として「1～10%未満」と表示したことが相当性の範囲を逸脱したものであったとは認められないのであり、それが指示・警告上の欠陥となるとはいえない。

第1審原告らは、添付文書に早期診断と迅速な治療を可能とする初期症状を記載して患者指導を含めた注意喚起をすべきであったと主張するが、薬剤性間質性肺炎は抗癌剤等の投与によって生じる一般的な副作用であり、また、本件添付文書の説明は癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医を対象とするものであるから、この主張も理由がない。

本件添付文書の記載に指示・警告上の欠陥があるとの主張を基礎付けるものとして主張する第1審原告らのその他の主張も、本件添付文書の説明は癌専門医又は肺癌に係る抗癌剤治療医を対象とするものであることや、本件添付文書作成までに判明していた臨床試験の結果及び医学上の知見等を考慮したものとはいえず、いずれも採用することができない。

(6) 指示・警告上の欠陥の有無に関する結論

以上の認定事実を総合すると、輸入承認時に作成された本件添付文書第1版について、これに指示・警告上の欠陥があったものと認めることはできず、

その後の版である第3版についても、当該版の記載内容及び作成までの経緯からすれば、これに指示・警告上の欠陥があったものと認めることはできないものというべきであり、このほかに、本件添付文書第1版又はその後の版の記載等に指示・警告上の欠陥があったことを認めるに足りる証拠はない。

#### 10 販売指示上の欠陥の有無

第1審原告らは、イレッサの販売においてイレッサの投与を入院中に行うべき旨、使用医師及び医療機関を限定すべき旨並びに全例登録調査をすべき旨を指示していないのは、販売指示上の欠陥である旨主張する。しかし、前記9(4)認定のとおり(50, 51頁)、イレッサの投与を入院中に行うべき旨、使用医師及び医療機関を限定すべき旨並びに全例登録調査をすべき旨を指示していないことをもってイレッサに指示・警告上の欠陥があるものということとはできないのであり、したがって、販売において上記のような指示をしていないことが欠陥であるということもできないから、上記主張は理由がない。

#### 11 広告宣伝上の欠陥の有無

第1審原告らは、第1審被告会社がイレッサは画期的な分子標的薬であるとして効果と安全性を強調する広告宣伝をイレッサの販売開始以前から繰り返したことは、薬事法66条から68条において禁止される虚偽広告、誇大広告又は事前広告に該当するものであり、仮に該当しなくとも、製薬会社として正確な情報提供を行わず、患者に期待を抱かせてその薬を服用させるものとして、「明示の保証」類似の広告宣伝上の欠陥に当たると主張する。しかし、イレッサの広告宣伝が薬事法の禁止する虚偽広告、誇大広告又は事前広告に該当することを認めるに足りる証拠はなく、また、上記主張は、イレッサに有効性がなく、本件添付文書に指示・警告上の欠陥があるとの主張を前提とするものであるところ、その前提事実が認められないのであるから、理由がない。

#### 12 不法行為責任の有無

##### (1) 適応限定義務について

第1審原告らは、イレッサはEGFR遺伝子変異陰性の者には効果がないのに、適応においてそのような限定をしていないから、適応限定義務違反の不法行為が成立すると主張する。しかし、前記5(4)認定のとおり(19,20頁)、イレッサの効能・効果の対象疾患の表示について第1審原告ら主張のような適応限定義務があると解することはできない。しかも、日本人については、腫瘍縮小効果が生じる割合は14%程度にとどまるが、EGFR遺伝子変異が陰性であっても有効性が認められるのであり(前記6(2)ア(21,22頁))、第1審原告らの上記主張は、この点からも理由がない。

(2) 指示・警告上の義務について

前記6ないし9認定のとおり(20~52頁)、輸入承認時においても輸入承認後においても、第1審被告会社によるイレッサの輸入・販売について指示・警告上の欠陥があったものということとはできないから、この欠陥が存在することを前提として、第1審被告会社について指示・警告上の義務違反による不法行為が成立するものとする第1審原告らの主張は理由がない。

(3) 販売指示上の義務等について

第1審原告らは、イレッサの販売においてイレッサの投与を入院中に行うべき旨等の指示をしていないのは、販売指示上の義務違反である旨主張するが、上記主張に理由がないことは、前記9(4)及び10認定のとおりである(50~52頁)。

第1審被告会社に不法行為責任があるとする第1審原告らのその他の主張も、前記5ないし11認定の事実(16~52頁)に照らし、いずれも理由がない。

1.3 第1審被告国の責任の有無について

第1審原告らの第1審被告国に対する損害賠償請求は、第1審被告会社には欠陥のある製造物であるイレッサを輸入・販売した製造物責任又は不法行為責任があるとの主張を前提とし、第1審被告国は適切な規制権限を行使しないで輸入承認をし、その後も適切に規制権限を行使しなかったために第1審原告ら

が損害を被ったのであるから、第1審被告国は第1審原告らに対し、国家賠償法1条1項に基づき損害賠償責任を負うとするものであるが、第1審原告らが第1審被告会社に対して主張する上記前提事実が認められないことは、前記5ないし12認定のとおり(16～53頁)であるから、第1審被告国の輸入承認及びその後の規制権限不行使が違法であるかどうかについて論じるまでもなく、第1審原告らの第1審被告国に対する損害賠償請求は理由がない。

#### 1.4 結論

以上の認定判断によれば、第1審原告らの各請求は、いずれも理由がないから棄却すべきであり、原判決中第1審原告近澤昭雄及び第1審原告の請求の一部を認容した部分は不当であって、取消しを免れない。

よって、第1審被告らの控訴に基づき、原判決主文第1項及び第2項を取り消し、第1審原告近澤昭雄及び第1審原告の第1審被告らに対する各請求をいずれも棄却し、第1審原告らの各控訴は理由がないからこれらをいずれも棄却することとして、主文のとおり判決する。

東京高等裁判所第10民事部

裁判長裁判官 園 尾 隆 司

裁判官 今 泉 秀 和

裁判官 吉 田 尚 弘



住玉青藤尾藤加森神坂東寺平須長國北功	田村木澤藤原古野谷本島栗井瀬分村刀	浩一眞廣東尊有誠幸道康信妙聰正	史匡平美喜子温香人団生子勲雄明子子彦	三武大河黒富吉近佐村西佐平山中長古鈴角	重田原澤増田藤武松念野井西島野賀木田	利信壽誠四雄公直昭京隆美康真克多	典裕貴司季大人子夫祐久満明之郎重真紀
--------------------	-------------------	-----------------	--------------------	---------------------	--------------------	------------------	--------------------

以上

代理人目録 2

第1審被告国指定代理人

鈴木	和孝	黒川	裕正
高崎	純	篠原	太一
宇波	なほ美	神原	勝志
下田	一博	廣瀬	俊明
松倉	裕二	矢野	健太郎
野村	由美子	阿部	雅信
関	述之	高橋	未明
大岸	紋世子	森脇	聡巳
鶏田	京雅大	鳥宮	陽一
		山本	俊男

以上

代理人目録 3

第1審被告アストラゼネカ株式会社訴訟代理人弁護士

塚	本	宏	明	池	田	裕	彦
重	富	貴	光	山	田	真	吾
小	森	悠	吾	高	田	真	司
黒	田	佑	輝	佐	賀	義	史

以上