

平成24年5月25日判決言渡 同日原本領収 裁判所書記官

平成23年(ネ)第1674号 損害賠償請求控訴事件 (原審・大阪地方裁判所平成16年(ワ)第7990号, 同平成17年(ワ)第2207号, 同第3935号, 同第7426号)

口頭弁論終結日 平成24年1月27日

判

決

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人兼被控訴人(1審原告)

控訴人(1審原告)

控訴人(1審原告)

上記10名訴訟代理人弁護士

別紙1 審原告ら訴訟代理人目録記載のとおり

同訴訟復代理人弁護士

別紙1 審原告ら訴訟復代理人目録記載のとおり

三重県

控訴人兼被控訴人(1審原告)

清 水 英 喜

同訴訟代理人弁護士

別紙1 審原告清水英喜訴訟代理人目録記載のとおり

大阪市北区大淀中1丁目1番88号

被控訴人兼控訴人(1審被告)

アストラゼネカ株式会社
(以下「1審被告会社」という。)

上記代表者代表取締役

加 藤 益 弘

上記訴訟代理人弁護士

別紙1 審被告会社訴訟代理人目録記載のとおり

東京都千代田区霞が関1丁目1番1号

被控訴人(1審被告)

国

(以下「1審被告国」という。)

上記代表者法務大臣

小 川 敏 夫

被控訴人国指定代理人

別紙1 審被告国指定代理人目録記載のとおり

主

文

- 1 1審原告らの控訴をいずれも棄却する。
- 2 1審被告会社の控訴に基づき、原判決中1審被告会社敗訴部分を取り消す。
- 3 上記取消に係る1審原告 , 同 , 同 , 同 , 同 , 同

_____, 同 _____, 同 _____, 同 _____ 及び同 _____ の1審被告
会社に対する請求をいずれも棄却する。

- 4 1審原告らと1審被告国との間における控訴費用は1審原告らの負担とし、1審原告 _____ 及び同 _____ と1審被告会社との間における控訴費用は同1審原告らの負担とし、1審原告 _____, 同 _____ 及び同 _____ と1審被告会社との間に生じた訴訟費用は、第1, 2審とも同1審原告らの負担とする。

事 実 及 び 理 由

注；以下，略称については，原則として原判決添付の別紙略語表の例による。

(以下余白)

目 次

第1章 当事者の求めた裁判	11
第1 1 審原告ら	11
第2 1 審被告ら	11
第2章 事案の骨子と訴訟の経過	12
第3章 前提事実	13
第4章 争点及び争点に対する当事者の主張	14
第1 イレッサの有用性について	14
1 イレッサの有効性について	14
(1) 医薬品の有効性の確認方法について	14
(2) イレッサの非小細胞肺癌に対する有効性について	15
2 イレッサの危険性について	16
(1 審原告らの主張)	
(1) ドラッグデザインにみるイレッサの毒性（原判決1 審原告らの主張(2)イ・原判決Ⅱ7 2 頁以下）について	16
(2) 非臨床試験等に見るイレッサの毒性（原判決1 審原告らの主張(2)ウ・原判決Ⅱ7 3 頁以下）について	17
(3) 臨床試験における有害事象死亡例等（原判決1 審原告らの主張(2)エ(イ)・原判決Ⅱ7 7 頁以下）について	17
(4) イレッサの国内臨床試験における間質性肺炎発症例の評価（原判決1 審原告らの主張(2)エ(ウ)・原判決Ⅱ7 9 頁以下）について	18
(5) 薬剤の安全性に関する観察研究（症例報告）の重要性（原判決1 審原告らの主張(2)オ(ア)・原判決Ⅱ8 0 頁以下）について	20
(6) 国内3 症例以外に1 審被告国が間質性肺炎発症例として認めた7 症例（原判決1 審原告らの主張(2)オ(イ)・原判決Ⅱ8 1 頁以下）について	20

(7)	承認直後の高い死亡率（原判決1審原告らの主張(3)・原判決II 8 3頁以下）について	21
(8)	1審被告会社の主張に対する反論	24
	(1審被告会社の主張)	
(1)	治験，参考試験，EAPのデータと承認用量について（原判決1審被告会社の主張(1)エ・原判決II 9 1頁以下に関し）	25
(2)	間質性肺炎等の副作用に関する治験，参考試験及びEAPの評価（原判決1審被告会社の主張(1)エ(ウ)・II 9 4頁以下）について	25
(3)	1審原告らの主張に対する反論	27
	(1審被告国の主張)	
(1)	EAP症例などの安全性情報の位置づけ（1審被告国の主張(1)ウ・II 1 0 3頁以下）について	29
(2)	治験における副作用症例からの評価（原判決1審被告国の主張(2)ウ(イ)a・原判決II 1 0 9頁）について	31
(3)	海外の副作用症例からの評価（原判決1審被告国の主張(2)ウ(イ)b・II 1 0 9頁以下）について	33
(4)	非臨床試験の結果に関する評価（原判決1審被告国の主張(2)ウ(ウ)・II 1 1 0頁以下）について	36
(5)	1審原告らの主張に対する反論	36
3	イレッサの有用性について	38
第2	1審被告会社の責任について	38
1	1審被告会社の製造物責任について	38
(1)	製造物責任の判断枠組みについて	38
(2)	設計上の欠陥（有用性の欠如）について	39
(3)	適応拡大による欠陥について	39
(4)	指示・警告上の欠陥について	39

(5) 広告宣伝上の欠陥について	49
(6) 販売上の指示に関する欠陥について	49
2 1 審被告会社の不法行為責任について	52
第3 1 審被告国の責任について	52
1 承認時の義務違反について	52
(1) 承認の違法について	52
(2) 安全確保義務懈怠による承認の違法と規制権限の不行使の違法について	52
2 承認後の安全性確保義務違反（規制権限の不行使）について	69
(1 審原告らの主張)	
(1) 平成14年10月15日段階における使用限定（新主張）	69
(2) 平成14年10月15日以降の警告の不備（新主張）	70
(1 審被告国の主張)	
(1) 平成14年10月15日段階における使用限定について	71
(2) 平成14年10月15日以降の警告の不備について	72
第4 個別の1 審原告らとの関係における因果関係、損害について	74
1 因果関係について	74
(1 審原告らの主張)	
(1) イレッサ投与と死亡との間の因果関係に関する1 審被告らの主張に対する反論	74
(2) 指示・警告の瑕疵とイレッサ投与との間の因果関係に関する1 審被告会社の主張に対する反論	75
(1 審被告会社の主張)	
(1) イレッサと死亡との間の因果関係（原判決1 審被告会社の主張(3)ア，イ・原判決Ⅱ230頁以下）について	76
(2) 指示・警告の瑕疵とイレッサ投与との間の因果関係について	78

(1 審被告国の主張)	
(1) イレッサ服用と死亡（亡_____について）との間の因果関係（原判決 1 審被告国の主張(2)ア・原判決Ⅱ 2 3 2 頁）について	79
(2) 規制権限不行使とイレッサ投与との間の因果関係について	80
2 損害について	81
第5章 当裁判所の判断	82
第1 イレッサ承認等に関する基本的事実関係の概観	82
1 イレッサの開発と分子標的治療薬	82
2 承認申請時までの経過	82
3 承認手続の状況経過	83
第2 イレッサの有効性にかかる事実関係等について	83
1 薬事法における医薬品の有効性について	83
2 医薬品の有効性の確認方法について	83
(1) 認定事実	83
(2) 薬事法における抗がん剤の有効性の確認方法について	84
(3) 臨床試験の評価方法に関する医学的、薬学的知見について	84
(4) 有効性の指標（評価項目）について	86
3 非小細胞肺がんに関する知見とその治療法の進展	87
4 各臨床試験結果の評価	88
(1) 承認前の治験成績の評価について	88
(2) 承認後の第Ⅲ相試験成績の評価について	90
5 E G F R 遺伝子変異と有効性	93
6 個別症例についての評価	93
第3 イレッサの安全性（危険性）にかかる事実関係等について	94
1 薬事法における医薬品の安全性について	94
2 イレッサ承認当時の従来の化学療法による副作用について	94

3	イレッサ承認当時における間質性肺炎自体の予後の重篤性に関する知見	95
4	イレッサによる間質性肺炎発症可能性及び重篤性	96
	(1) イレッサの作用機序と薬剤性間質性肺炎発症可能性について	96
	(2) 非臨床試験結果についての評価	97
	(3) 治験の有害事象及び副作用に関する結果等の評価	99
	(4) 承認時までの副作用報告の評価	100
	ア 各副作用報告の位置づけ	100
	イ 国内臨床試験の副作用症例（国内3症例）について	101
	ウ EAPの副作用報告について	106
	エ 海外の臨床試験（INTACT各試験）の副作用報告について	108
	オ その他の1審原告らが主張する副作用報告について（別紙31について）	110
	カ 国内臨床試験以外の副作用報告（前記ウないしオ）についての評価	139
	(5) 承認後の各調査等の評価	142
第4	イレッサの添付文書と市販後安全対策に関する事実関係	143
	1 添付文書における使用上の注意、警告	143
	2 医薬品についての広告の規制と1審被告会社が関与した情報提供等	146
	3 承認時の薬剤性間質性肺炎に関する知見	147
	4 承認後の再審査制度と情報収集制度	147
	5 承認後の副作用に関する情報収集及び情報提供	147
	6 イレッサの販売開始後の投与数及び副作用報告数等	149
第5	被告会社の製造物責任について	150
	1 製造物責任の判断枠組みについて	150
	(1) 医薬品の欠陥の主張立証責任	150
	(2) 欠陥該当性の判断の基礎事情	150
	2 設計上の欠陥の有無について	151

(1)	判断枠組み	151
(2)	イレッサの有効性の欠如について	152
(3)	イレッサの有用性の欠如について	153
(4)	適応拡大による有効性・有用性の欠如について	155
ア	放射線療法と併用療法への適応拡大	155
イ	ファーストライン治療への適応拡大	155
(5)	小括	156
3	指示・警告上の欠陥の有無について	157
(1)	問題点の要約	157
(2)	判断枠組み	158
(3)	第1版添付文書における指示・警告上の欠陥について	160
ア	間質性肺炎が致死的事であることについての注意喚起	160
イ	初期症状，早期診断に必要な検査・対処方法についての注意喚起	178
ウ	特発性肺線維症，間質性肺炎等の既往症が死亡の危険を高めることについて の注意喚起	179
エ	有効性・安全性についての十分な説明と同意を求めることについての注 意喚起	179
オ	医療機関等の限定や一定期間の入院による使用等の限定	180
カ	他の抗癌剤，放射線療法との併用禁止についての注意喚起及び第Ⅱ相試 験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止についての注意喚起	180
キ	ファーストラインへの適応拡大について	181
(4)	第3版添付文書における指示・警告上の欠陥について	181
(5)	指示・警告上の欠陥の存続について	182
4	広告・宣伝上の欠陥について	183
5	販売上の指示に関する欠陥について	183
(1)	全例調査を条件としなかったことについて	183

(2) 添付文書に使用限定をつけなかったことについて	184
第6 被告会社の不法行為責任について	185
1 イレッサを販売したことによる過失責任について	185
(1) 有用性の主張立証責任について	185
(2) イレッサの有用性	185
2 安全性確保措置を怠ったことによる過失責任について	185
3 イレッサ販売後の過失責任について	186
第7 1 審被告国の責任について	186
1 イレッサ承認の違法について	186
2 安全確保義務懈怠による承認の違法と規制権限不行使の違法について	187
3 承認後の安全性確保義務違反について	188
4 小括	188
第8 結論	188

第1章 当事者の求めた裁判

第1 1審原告ら

1 原判決を次のとおり変更する。

2 1審被告らは、連帯して、1審原告 に対し1650万円、同 人に対し550万円、同 に対し550万円、同 に対し550万円及びこれらに対する平成14年10月2日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

3 1審被告らは、連帯して、1審原告 に対し1650万円、同 に対し550万円、同 に対し550万円、同 に対し550万円及びこれらに対する平成14年12月20日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

4 1審被告らは、連帯して、1審原告 に対し1650万円、同 に対し1650万円及びこれらに対する平成14年11月9日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

5 1審被告らは、1審原告 に対し、連帯して、550万円及びこれに対する平成14年11月16日から支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

6 訴訟費用は、第1、2審とも1審被告らの負担とする。

7 仮執行宣言

第2 1審被告ら

1 1審被告会社

(1) 主文1ないし3項同旨

(2) 訴訟費用は第1、2審とも1審原告らの負担とする。

2 1審被告国

(1) 主文1項同旨

- (2) 控訴費用のうち、1審原告らと1審被告国との間に生じたものは、1審原告らの負担とする。
- (3) 仮に仮執行宣言を付する場合には、
- ア 担保を条件とする仮執行免脱宣言
 - イ その執行開始時期を、判決が1審被告国に送達された後14日が経過した時とすること

第2章 事案の骨子と訴訟の経過

- 1 本件は、1審被告会社が輸入・販売し、厚生労働大臣がその輸入・販売を承認した非小細胞肺癌治療薬イレッサ（一般名ゲフィチニブ）を服用した本件患者らが、その副作用である間質性肺炎等を発症し、そのうち亡[]、亡[]及び亡[]が死亡したとして、本件患者の1人である1審原告[]及び死亡した上記患者らの相続人であるその余の1審原告らが、イレッサについては、(1)医薬品としての有効性がない、(2)副作用として致命的な急性肺障害や間質性肺炎が高頻度で発症する危険性が高く、医薬品としての有用性を欠いている、(3)適応対象が広すぎる、(4)致命的な副作用である間質性肺炎についての1審被告会社による指示・警告が不十分であった、また、1審被告会社は、(5)副作用が軽微であるとの虚偽の広告宣伝をした、(6)市販後に全症例を対象とする調査をしなかった、(7)承認後にも副作用報告があったにもかかわらず、それに対応した安全性確保措置を執らなかつた、そして、これらに対する厚生労働大臣の規制権限の行使も不十分であったと主張して、1審被告会社に対しては、製造物責任法3条又は不法行為に基づき、1審被告国に対しては、国賠法1条1項に基づき、損害賠償を求めた事案である。
- 2 原審は、1審原告らの1審被告国に対する請求をいずれも棄却し、1審原告[]及び同[]を除く1審原告らの1審被告会社に対する請求を一部認容し、同[]及び同[]の1審被告会社に対する請求をすべて棄却

したので、1審原告ら及び1審被告会社がそれぞれ控訴した。

第3章 前提事実

前提事実は、以下のとおり補正するほかは、原判決第3章のとおりであるから別紙を含めて引用するが、このうち、別紙1, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 16ないし19, 21, 22(枝番号1ないし4), 24, 25, 27(枝番号1ないし5), 28, 33, 35, 38(枝番号1)については本判決添付のものに差し替える。

原判決I11頁4行目の「同月7日」を「同年10月7日」、14頁2行目の「肺がん患」を「肺がん患者」、同15頁10行目から11行目にかけての「肺がんの頻度は、時期によって異なり」を「組織型別の肺がんの頻度は、報告年度によって異なるが、」、同頁17行目から18行目にかけての「血行性移転」を「血行性転移」、同23頁13行目の「変更されていない」を「変更されたとの証拠は提出されていない。」、同頁17行目の「乙E1737」を「乙E17, 乙H37」、同24頁6行目末尾から7行目にかけての「型肺胞上皮細胞」を「I型肺胞上皮細胞」と改め、同頁18行目の末尾に「間質性肺炎については、肺臓炎という呼称がよく用いられてきたが、最近では、間質性肺炎も、肺炎と呼ばれるようになってきた。また、両者が混在する病変が見られることもあり、混合型肺炎あるいは中間型肺炎と呼ばれている。」を付加し、同28頁19行目の「なお、」から22行目までを削除し、同31頁4行目から5行目にかけての「同条項後段」を「薬事法14条3項後段」、同頁22行目の「第二」を「審査第二」、同32頁20行目の「いずれの要件に該当する」を「いずれの要件にも該当する」、同33頁5行目から6行目にかけての「厚生労働省組令」を「厚生労働省組織令」、7行目の「厚生省組織例」を「厚生省組織令」、同34頁9行目末尾の「審査」を「調査」、10行目から11行目の「適合性審査」を「適合性調査」、12行目の「第2項ないし4項」を「第2項及び4項」と改め、同頁16行目の「審査課長」の次に「, 安全課長」を

付加し、同35頁6行目の「遺伝子治療用医薬品当」を「遺伝子治療用医薬品等」、同頁8行目の「文化会長」を「分科会長」、38頁5行目の「これによりは」を「これによる」と改め、同40頁23行目の「第430号」及び24行目の「第68号」の次に「厚生省」を付加し、同41頁4行目の「枝番号3」を「枝番号1」、同頁19行目の「枝番号のあるものは枝番号を含む」を「枝番号1, 2」と改め、同43頁5行目から8行目と同44頁4行目冒頭の「所定」を削除し、5行目の「第2項後段」を「第3項」と改め、同頁11行目の「4項」の次に「後段」を付加する。

第4章 争点及び争点に対する当事者の主張

第1 イレッサの有用性について

1 イレッサの有効性について

(1) 医薬品の有効性の確認方法について

以下のとおり当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ1頁5行目から18頁10行目に記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、原判決Ⅱ3頁8行目の「過ぎない」を「すぎない」と改める。

(1 審原告らの主張)

ア 原判決は、腫瘍縮小効果と生存期間中央値との間に有意な相関が認められたことを根拠として、腫瘍縮小効果は生存期間を予測する上で信頼性のある代替評価項目であったと判断したが、相関関係は、代替エンドポイントの必要条件ではあっても十分条件ではなく、腫瘍縮小効果が延命効果にとってバリデートされた妥当性を有するほどの証拠の強さを持つといえない以上、相関関係を有するというのみで代替評価項目といえるものではない。

また、いうところの相関関係についての判断も、さしたる根拠もなく、これに否定的な見解を無視したものであり、妥当ではない。

イ 原判決は、抗がん剤は、期待有効率として20%が目標とされるとの前提に立ち、奏効率20%をもって有効な抗悪性腫瘍薬と認められると位置づけているが、期待有効率は、飽くまで探索、スクリーニング目的である第Ⅱ相試験において、有効性を欠く薬剤を早期にふるい落とすための最低限の基準を示したものにすぎず、期待有効率以上の効果が認められれば、即ち有効性が認められるかのように判断するのは間違いである。

(2) イレッサの非小細胞肺癌に対する有効性について

以下のとおり補正し、当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ18頁12行目から69頁10行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の補正)

原判決Ⅱ27頁18行目の「行なわれていない」を「行われていない」、同30頁12行目の「行なわれ」を「行われ」、同頁17行目の「毒性もが」を「毒性も」、同37頁6行目の「IDEAL1」を「IDEAL2」、同44頁15行目の「異なりる」を「異なる」、同50頁3行目の「併用療法群」を「化学療法群」と各改める。

(1審原告らの主張)

ア イレッサの治験成績とドセタキセルに関する臨床試験の成績を比較することの問題点(原判決1審原告らの主張ア(ア) c・原判決Ⅱ20頁以下について)

ドセタキセルは腫瘍縮小を介在しない治療経路を有しており、奏功する患者割合が小さいのに延命がもたらされる薬物であり、奏効率の数値では延命効果を予測し得ない典型例として位置づけられている(丙E34[枝番号5の1, 2][8頁])。

そして、奏効率は、真のベネフィットである延命効果を予測させて初めて意味があるのに、ドセタキセルの奏効率は延命効果を予測し得ないものであるから、イレッサがドセタキセルと同程度の奏効率というのでは、む

しろ延命効果は期待できないと予測すべきであった。

イ V1532試験における奏効率（原判決1審原告らの主張ア(ア)・原判決II18頁以下について）

原判決は、V1532試験での日本人奏効率22.5%がIDEAL1試験日本人群の結果と整合することをもって本件承認の妥当性が事後的に裏付けられたとするが、V1532試験は第Ⅲ相において主要エンドポイントとされた延命効果の検証に失敗した試験であり、正にイレッサ単剤で22%程度の奏効率を達成したところで到底延命効果が得られないことを明らかにし、また、延命効果から独立して一定の奏効率が確認されてしまう現象を実証した知見というべきであり、原判決の不当性は明らかである。

2 イレッサの危険性について

以下のとおり補正し、当審における主張を付加するほかは、原判決II70頁3行目から118頁3行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

（原判決の付加・補正）

原判決II73頁20行目の「把握する」の次に「こと」を付加し、同76頁23行目の「過ぎない」を「すぎない」、同77頁18行目の「とくに」を「特に」、同84頁5行目及び22行目の「行なわれた」を「行われた」と改める。

（1審原告らの主張）

(1) ドラッグデザインにみるイレッサの毒性（原判決1審原告らの主張(2)イ・原判決II72頁以下）について）

ア 原判決は、イレッサによる肺障害発生の予測可能性を否定しているが、肺はもともと傷つきやすい組織であり、傷ついた肺は、本来であればEGFRの作用、II型肺胞細胞の機能により、II型肺胞細胞がI型肺胞細胞に置換して修復されるのであるから、イレッサ自体に細胞傷害性がなくとも、傷つきやすい肺の修復機能がイレッサにより阻害されることによって肺障害へと発展することは、承認時における知見からしても十分に予測可能で

あった。

イ 原判決は、E G F Rを排除したマウスにおいて、胎生期のマウスの肺胞におけるサーファクタント産生が阻害されて急性呼吸窮迫症候群と同様の病態を呈することを示した後記ミエチュネン論文について、新生児と成人とは発症機序が異なり同一に論ずることはできないとするが、傷ついた肺胞の修復機序は成体であっても胎生期と同様であることが示され（甲H 4 4）、急性呼吸窮迫症候群と乳児呼吸促迫症候群とも病理的变化が類似しており、いずれもサイクルとして「上皮、内皮損傷」や「サーファクタント欠乏」を引き起こす要因と結果になって悪循環的に病態が進んでいくものである（甲H 5 5）から、原判決のようにいうことはできない。

ウ 原判決は、1審原告ら主張の裏付けとなる濱意見書（甲E 7 6）について、間質性肺炎の発症機序につき前提が誤っているとして、これを採用していないが、間質性肺炎の発症機序を誤解しているのは原判決である。

(2) 非臨床試験等に見るイレッサの毒性（原判決1審原告らの主張(2)ウ・原判決Ⅱ 7 3頁以下）について

原判決は、非臨床試験においてみられた肺胞マクロファージの増加所見について、直ちに薬剤による毒性所見とすることはできないとするが、上記判断は、溶媒対照群ではただの1例もマクロファージの増加所見がなかったことを過小評価したものであり、妥当ではない。

(3) 臨床試験における有害事象死亡例等（原判決1審原告らの主張(2)エ(イ)・原判決Ⅱ 7 7頁以下）について

ア I D E A L 1試験において肺炎による急性呼吸不全が死因とされた症例について

原判決は、I D E A L 1試験において肺炎による副作用死亡例とされていた別紙31の4番目の症例（丙B 3 [枝番号10]）について、治験担当医師が細菌性の肺胞性肺炎を疑っていたことは否定できず、急性肺障害

ないし間質性肺炎に関する副作用症例として扱うべきであったとはいえないとする。

しかしながら、原判決が、「肺炎」はCOSTART用語上間質性肺炎を含む概念であるとし、急性肺障害・間質性肺炎の治療薬であるメチルプレドニゾンが緩和療法としてではなく、薬剤反応の疑いにより投与されていることを認定している以上、本症例において急性肺障害・間質性肺炎に対する治療が行われていること、治験担当医師は、それがイレッサに関連するものと疑っていたことは明らかであり、原判決の判断は不当である。

イ IDAEL 2 試験において直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象が認められた症例及び治験において病勢進行死とされた症例について

原判決は、IDAEL 2 試験において直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象が認められた4つの症例（丙C1）及び治験において病勢進行死とされた症例について、いずれも臨床経過の詳細が不明であり、担当医の意見を覆すに足りないとし、有害事象とイレッサとの間の因果関係を否定した。

しかし、治験担当医は、扱う症例数も少なく、未知の新薬について有害事象と治験薬との間の因果関係の有無を判断するには限界があるのに対し、濱医師の意見書においては、個別症例において生じた複数の有害事象の共通性や、同時又は連続で生じた他の有害事象との関連性も考慮した上で、有害事象とイレッサとの間の因果関係が否定できないとしているものであるから、濱医師の意見書を採用しなかった原判決は相当ではない。

(4) イレッサの国内臨床試験における間質性肺炎発症例の評価（原判決1審原告らの主張(2)エ(ウ)・原判決II 79頁以下）について

ア 国内臨床試験1例目は副作用死亡例であること

原判決は、国内臨床試験1例目について、単に間質性肺炎が回復していたことのみを理由に、回復の程度について厳密に検討することなく死亡と

の間の因果関係は否定されるとしている。

しかしながら、そこで発症した間質性肺炎は、人工呼吸管理にまで至ったグレード4の有害事象として報告され、死亡まで間質性肺炎が存在していた転帰「未回復」の事例であり、死亡時までの酸素化能力を見ても呼吸窮迫症候群（ARDS）の状態が続いており、人工呼吸器管理から離脱可能なレベルまで回復したといえるような状態ではなかったから、間質性肺炎が死亡に影響しない程度まで回復したとは到底いえない。

イ 国内3症例から見た間質性肺炎の発症頻度

原判決は、国内3症例から見た間質性肺炎の発症頻度（2.3%）について、工藤意見書（乙E21）及び添付文書記載の発症頻度と比較した上で、他の抗がん剤より高いものであったとまではいえないとする。

しかしながら、①工藤意見書に記載された新規抗がん剤の国内第Ⅱ相試験における間質性肺炎の発症頻度には国内第Ⅰ相試験が加えられていないため、承認時のすべての国内臨床試験における発症頻度を示したものではないこと、②同意見書に記載された発症頻度は、各抗がん剤が承認される時点までの国内第Ⅱ相試験の全症例を対象としておらず、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌のみを対象としていると思われるため、母数集団が異なっていること、③同意見書に記載された発症頻度は、既存の間質性肺炎の増悪例や間質性肺炎の確定診断がされていない症例が含まれており、正確な発症頻度とはいえないことからすると、比較対象として不相当である。

また、イレッサの国内臨床試験における対象患者は、比較的状态のよい患者が多く、仮に、イレッサの国内臨床試験に既存の間質性肺疾患を有する患者などPS2以上の状態の悪い患者の割合が多かったならば、イレッサの間質性肺炎の発症頻度は2.3%よりさらに高いものとなっていたと考えられる。

そして、イレッサの承認時における危険性を判断するに当たって比較す

べきは、当時判明していた他の新規抗がん剤の添付文書に記載された間質性肺炎の発症頻度とすべきであり、その頻度は以下のとおりである。

イリノテカン : 0.9% (甲P144 [枝番号3])

ドセタキセル : 0.6% (甲P144 [枝番号5])

ビノレルビン : 2.5% (甲P144 [枝番号4])

ゲムシタビン : 1.6% (甲P144 [枝番号2])

パクリタキセル : 不明 (甲P144 [枝番号1])

アムルビジン : 0.1~5%未満 (甲P34 [枝番号3])

以上のデータを前提とすれば、国内3症例を取り上げただけでも、イレッサによる間質性肺炎発症頻度(2.3%)は、少なくとも他の抗がん剤と比較すると高頻度の部類に属するものであったと評価するべきであった。

- (5) 薬剤の安全性に関する観察研究(症例報告)の重要性(原判決1審原告らの主張(2)オ(7)・原判決II80頁以下)について

原判決は、治験に関する副作用報告がEAPの副作用報告よりも信頼性が高いとし、その差を信頼性に係る制度的な担保の差に求めるが、いうところのGCPにおける厳格な基準は、専ら被験者保護や有効性評価のために要求されているものであって、安全性情報に関する限り、上記のような制度的な担保の差が信頼性の差には必ずしもつながらない。

また、1審被告国は、EAPと同様の制度であるコンパッショネートユースのガイドラインを援用するが、同ガイドラインに記載されている事項は、医薬品の承認には治験が必要であり、コンパッショネートユースに代替させることはできないという余りに当然の事理を説明したものにすぎず、このことから治験外の副作用報告を軽視してよいかのような結論を導くことは明らかに誤りである。

- (6) 国内3症例以外に1審被告国が間質性肺炎発症例として認めた別紙30

の合計7症例（原判決1審原告らの主張(2)オ(イ)・原判決Ⅱ81頁以下）
について

ア INTACT 2症例について

原判決は、INTACT 2症例（乙B13 [枝番号2, 4]）における死亡との因果関係は、併用薬剤による影響等を理由に不明であるとしているが、副作用は、薬剤と有害事象との間の因果関係が否定できないものを用いのであるから、「因果関係が不明」であると判断することに意味はなく、因果関係が否定できない以上は、イレッサによる副作用死亡例と認定すべきである。

イ EAP 2例目について

原判決は、EAP 2例目（乙B13 [枝番号3]）については死亡との間に因果関係が認められるとまではいえないと判断したが、担当医の初回報告では間質性肺炎による呼吸不全で死亡したと明確に記載されており、その後の追加報告における変更合理的な理由がない以上、死亡診断書に直接の死因が転移性非小細胞肺癌であると記載されていただけでは初回報告時の医師の判断を覆す理由はないというべきである。

よって、EAP 2例目はイレッサによる副作用死亡例と認定すべきである。

ウ EAP 3例目について

原判決は、EAP 3例目（乙B14 [枝番号1]）についても死亡との間の因果関係が不明であると判断した根拠として担当医の意見を指摘するが、担当医は、本症例は治験薬との関連性があると明確に述べている。また、前記アのとおり、因果関係が不明であるとする認定には意味がない。

(7) 承認直後の高い死亡率（原判決1審原告らの主張(3)・原判決Ⅱ83頁以下）について

以下の新規投与患者数及び死亡報告数からの計算によれば、承認直後の平

成14年7月から平成16年3月までのイレッサ服用による死亡率は3ないし4%と極めて高率であったと考えられる。

ア イレッサの新規投与患者数

(7) 平成17年度から平成20年度の新規患者数と販売錠数の関係

上記新規患者数は、厚生労働省の指示によって実数が1審被告会社から報告されている（甲P189 [枝番号1ないし6]）ところ、公表されているイレッサの売上額及び保険薬価から販売錠数を計算し、これを新規患者数で除した数値の上記各年度の平均値は、以下の表のとおり284.1となる。

	A1 売上額 (億円)	A2 保険請求額	B 保険薬価 (円)	C 販売錠数	D 新規投与 患者数	E
		A1/0.8		A2/B		C/D
平成17年度	130	163	7,074.2	2,297,080	8,078	284.4
平成18年度	130	163	6,774.4	2,398,736	9,165	261.7
平成19年度	135	169	6,744.4	2,490,996	8,578	290.4
平成20年度	140	175	6,560.5	2,667,480	8,899	299.8
					平均	284.1

(イ) 平成14年7月から平成17年3月末の新規患者数

そして、承認以降、イレッサの用法・用量に変更はないから、上記指数で販売錠数を除することによって上記期間の新規投与患者数を推定することができ、その結果は、下表のとおりである。

	A1	A2	B	C	D	E
--	----	----	---	---	---	---

	売上額 (億円)	保険請求額	保険薬価 (円)	販売錠数	新規投与 患者数	
		A1/0.8		A2/B	C/E	
平成14年度	95	119	7,074.2	1,649,113	5,804	284.1
平成15年度	135	169	6,774.4	2,338,553	8,231	284.1
平成16年度	150	188	6,744.4	2,650,476	9,329	284.1

イ イレッサの累積死亡率

以上のように算定された新規投与患者数よりも若干多めに新規投与患者数を推定した上で、各年度の死亡報告者数を基礎に、各年度末時点における累積死亡率を算定すると、下記の表のとおり、発売当初の累積死亡率は3%ないし4%程度であり、その後低下している。1審被告会社は、イレッサの副作用死亡率が1%ないし2%であると主張するが、これはイレッサの死亡率がピークを越えた後に行われたプロスペクティブ調査等の結果のみを根拠とするものであり、誤りである。

	新規投与患者数	死亡報告数	累積死亡率
平成14年度	6,000(推定)	242	4.03%
平成15年度	8,500(推定)	200	3.05%
平成16年度	9,500(推定)	133	2.40%
平成17年度	8,078	68	2.00%
平成18年度	9,165	64	1.71%
平成19年度	8,578	29	1.48%
平成20年度	8,899	51	1.34%

ウ 1 審被告ら主張に対する反論

(7) 1 審被告らは、前記 284. 1 という指数について、1 人当たりの平均投与錠数であるなどとして、特に平成 14 年度の患者数が過小に推定されているなどと主張する。

しかしながら、上記指数は、飽くまで 1 年度の販売錠数と新規投与患者数との関係を示す指数としての意義を有するものであって、1 人当たりの平均投与錠数ではない。イレッサ納入後に、時間をかけて患者が服用していくのであり、売上額計上時期と患者の服用期間とには時間差が生ずるから、平成 14 年度について指数を変更すべき理由はない。

(イ) また、1 審被告らは、承認当時と近年とで患者 1 人当たりの平均服用期間が異なるなどと主張する。

しかしながら、イレッサの各年度の売上額の推移をベースにした推計販売錠数や新規投与患者数には大幅な変動がなく推移しており、使用患者の状況には大きな変化はないから、1 審被告らの上記主張は、理由がない。

(8) 1 審被告会社の主張に対する反論

ア 承認用量とそれ以外の用量でのデータを区別すべきとの主張について

1 審被告会社は、イレッサによる間質性肺炎副作用報告例の評価は、その用量設定の経緯（安全性を考慮して 500mg/日ではなく、250mg/日に設定されたこと）を踏まえてされるべきであると主張する。

しかしながら、血中濃度の上がり方等の個人差を考慮すれば、倍量で起きたことは無視してよいような差ではなく、むしろ倍量投与例で起きたことは、承認用量投与例でも起こると考えるのが適切であるから、倍量投与例での間質性肺炎発症例についても、承認用量投与例での発症例と同様に重視すべきデータである。

したがって、1 審被告会社の上記主張は、ことさら承認用量例と倍量投与例を区別して評価し、倍量投与による副作用を軽視しようとするものであって、不当である

イ EAPにおける副作用死亡率について

1 審被告会社は、承認前におけるEAP使用例は1万例を超えていたから、仮にEAP使用患者からの死亡例を一定程度認めたとしても、死亡率は極めて低いと主張するが、1万例という数字自体が裏付け不明な曖昧な数字にすぎない。

一方、承認までの日本におけるEAP使用例が296例であったことは争いがないところ、その中から承認審査中に2例の間質性肺炎が報告され、うち1例が死亡例であったことは日本人に対する危険性を示す重大な事実であり、これらの点を無視して、危険性を示す情報がなかったなどと評価することはできない。

(1 審被告会社の主張)

(1) 治験、参考試験、EAPのデータと承認用量について（原判決1 審被告会社の主張(1)エ・原判決II 9 1 頁以下に関し）

これらデータについては、承認された用量である250mg/日とそれ以外に分けて検討すべきである。

イレッサについては、第I相臨床試験及び第I/II相臨床試験の結果から、525mg/日を市販用量とすることも考え得るところであったが、第II相臨床試験において250mg/日投与例の方が500mg/日投与例よりも安全であることが確認されたため、最終的に安全を期して250mg/日が承認用量とされたものであり、これら副作用報告例の評価は、このようなイレッサの用量設定の経緯を踏まえてされるべきである。

(2) 間質性肺炎等の副作用に関する治験、参考試験及びEAPの評価（原判決1 審被告会社の主張(1)エ(ウ)・II 9 4 頁以下）について

ア 原判決別紙 31 のうち 7 症例（同表の 3, 5, 9, 12, 29, 34, 35 例目）について

原判決は、上記 7 症例について間質性肺炎の発症を認めたが、担当医が間質性肺炎の発症例であると確定診断した症例は 1 例もなく、原判決の判断根拠は不明確である。

イ 原判決別紙 31 のうち 19 症例（同表の 6 ないし 8, 10, 11, 13 ないし 19, 23, 27, 30, 33, 36, 37, 39 例目）について

原判決は、上記 19 症例について、間質性肺炎の症例から除外して評価することは相当ではないと判断したが、上記 19 症例の副作用報告名とされている呼吸困難や呼吸不全等の呼吸器系疾患の原因は様々であり、これらを短絡的に間質性肺炎であると考えることができない。

また、原判決は、間質性肺炎の疑いを「完全に」否定することができないことも根拠としているが、およそ呼吸困難等の呼吸器系疾患が生じた場合に、それが間質性肺炎ではないことを科学的に証明することは困難であり、特に副作用報告の症例経過票に記載された限られた情報をもって証明することは不可能であるから、上記判示が不合理かつ非現実的なものであることは明らかである。

ウ 原判決別紙 31 のうち 3 症例（22, 24, 32 例目）について

原判決は、上記 3 症例についても間質性肺炎発症例として扱うべきとするが、これが相当ではないことは前記イと同様である。

また、原判決は、上記 3 症例については、担当医は間質性肺炎の疑いのある呼吸困難等と死亡と関連性を否定しておらず、その他に病勢進行を疑わせる所見が見当たらないことから、死亡との間の因果関係も否定できないとするが、32 例目は、担当医が追加報告においてイレッサと呼吸不全との間の因果関係を否定している症例であり（丙 B 5 [枝番号 21 の 2]）、その他の 2 症例についても詳細な臨床経過が明らかではなく、イレッサの

間質性肺炎による死亡例であると判断するだけの情報はない。

エ 原判決別紙 32 の 5 症例（5, 7, 9, 19, 25 例目）について

原判決は、上記 5 症例について間質性肺炎の発症を認めたが、上記 5 症例の中には、担当医が間質性肺炎の発症例であると確定診断した症例は 1 例もなく、原判決の判断根拠は不明確である。

オ 原判決別紙 32 の 1 症例（30 例目）について

原判決は、上記症例についても間質性肺炎による死亡例である可能性が否定できないとするが、これが相当ではないことはイのとおりである。

また、同症例の症例経過票（丙 B 3 [枝番号 94 の 1, 2]）によれば、同症例の急性呼吸不全の原因は気管支痙攣に伴うものであることが明らかであるが、イレッサの間質性肺炎において気管支痙攣を引き起こすという知見はない（乙 E 23・原審証人 工藤主尋 問 52 頁）から、上記判示は医学的知見にも反している。

カ 原判決別紙 32 の 1 症例（52 例目）について

原判決は、上記症例についても間質性肺炎の症例から除外して評価すること相当ではないとするが、これが相当ではないことは前記と同様である。

(3) 1 審原告らの主張に対する反論

ア イレッサによる間質性肺炎の発症頻度が他の抗がん剤より高いとする主張について

(ア) 1 審原告らは、工藤意見書（乙 E 21）における間質性肺炎発症頻度の比較は、検討の母集団が異なっており、比較対象として不適切であると主張するが、肺がんに関する国内第 II 相臨床試験のデータによっても、従来の抗がん剤の間質性肺炎の発症頻度は概ね 1 ないし 5% である（乙 E 21 [5 頁]）のに対し、イレッサの国内第 II 相臨床試験（IDEAL 1）のデータによれば、主治医が間質性肺炎の発症を否定した症例を含めたとしても約 3%（3 例 / 102 例）であり、イレッサが特に高い

とはいえない。

(イ) また、1審原告らは、工藤意見書が既存の間質性肺炎の増悪例なども間質性肺炎発症例と扱っているとも主張するが、既存の肺線維症等の急性増悪は間質性肺炎発症例の一類型であり、ある薬剤を投与したときの間質性肺炎発症リスクを検討するに当たって、新たな間質性肺炎の発症と既存の肺線維症等の急性増悪とを区別すべき医学上の理由はない。

(ウ) さらに、1審原告らは、比較すべき新規抗がん剤については添付文書に記載された間質性肺炎の発生頻度と比較すべきであるなどとも主張するが、それは一般的には承認用量のデータに基づいて記載されるものであるから、比較対照するのであればイレッサによる間質性肺炎についても、承認用量のデータに限った発生頻度とを比較すべきである。そして、イレッサにおいては、治験における承認用量においては間質性肺炎は1例も認められず（0%である。）、参考試験やEAPを含めたとしても、母数が1万例を超える中で、承認用量での間質性肺炎の副作用報告例は6例（0.06%）にすぎないものであって、従来抗がん剤の発生頻度より低い。

用量の点を措くとしても、従来抗がん剤の添付文書に記載された間質性肺炎の発生頻度は、海外臨床試験の結果や実地医療の結果なども含めた幅広いデータに基づいて算定されているところ、イレッサについては、治験データ全体では0.44%（3例／677例）であり、参考試験やEAPを含めても、全用量での間質性肺炎の副作用報告例は10例にすぎないから、同じく、従来抗がん剤による間質性肺炎の発生頻度より低い。

イ イレッサの累積死亡率について

1審原告らは、独自に新規投与患者数を算出した上で、承認直後の平成14年7月から平成17年3月までの死亡率は3ないし4%と極めて高率

であったなどと主張するが、その手法には以下のとおり明白な誤りがある。

(7) 平成14年度の新規投与患者が、同年度中に1人あたり平均284.

錠服用すると仮定して同年度中の新規投与患者数を推定しているが、イレッサは1日に1回服用する薬であるところ、イレッサが承認された平成14年7月5日から平成15年3月31日までは270日しかなく、1人の患者が平成14年度に284錠ものイレッサを服用することは不可能であり、しかも、イレッサの保険適用は平成14年8月30日であり、患者の多くは、同年9月以降に服用を開始しているが、同年8月30日から平成15年3月31日までは214日しかない。

イレッサの投与患者数については、治験のIDEAL1における日本人症例の無増悪期間の中央値が114日であることを参考に試算すると、平成14年度の推定投与患者数は、1万4435人となるのであり、1審原告らの推定する6000人が過小であることは明らかである。

(4) また、患者1人あたりの平均投与錠数すなわち平均服用期間が、承認当時も現在も変化がないことを前提としているが、イレッサについては、特に平成16年以降の新たな知見の集積によって、徐々に、より効果の期待できる患者に選択的に投与されるように変化していったものであり、近年における1人あたりのイレッサの平均服用期間は、承認当時のそれと比べて大きく伸びており、臨床試験の結果からすると、近時のイレッサ服用患者の半数は、承認当時と比べて3倍近い期間イレッサを服用していることが分かるのであって、1審原告らの上記前提は誤りである。

(1 審被告国の主張)

(1) EAP症例などの安全性情報の位置づけ (1 審被告国の主張(1)ウ・II 103頁以下) について

ア EAP症例と治験症例については、以下のような違いがある。

すなわち、①治験においては、選択基準と除外基準により患者を選別し、疾病状況や身体状況を含めた背景因子をそろえた標準的な患者集団を対象とすることによって薬剤そのものによる作用か否かが観察しやすくなっているのに対し、EAPにおいては、様々な背景因子を抱えた患者集団が対象となるため、医薬品のヒトにもたらす作用を正確に観察することが困難な場合が多く（対象患者の相違）、②治験においては、信頼性のある医療機関で、十分な知識と経験を有する専門医が観察することとなっている上、中立的、第三者的な機関が関与しているが、EAPに関与する医師は様々であり、第三者の関与もない（評価する医師の相違）。③治験では統一的な基準によって有害事象の種類や重篤性の程度を評価することになっているのに対し、EAPでは、個々の医師なりの評価となり（評価方法の相違）、④治験では、データの品質管理や品質保証の手だてが講じられているのに対し、EAPによるデータには正確性、信頼性の担保がない（品質管理、品質保証の相違）。⑤治験では、個別患者毎の詳細な症例報告が存在し、必要があればカルテ等の原データを調査することも可能であるが、EAPでは、治験副作用報告書が提出されるのみであり、詳細な症例報告はなく、カルテ等を調査することも困難である。

当該治験薬の副作用といえるかどうかを判断するためには、①時間的な先後関係、②他の要因の有無、③原疾患との関係を正確に審査する必要があるが、上記のようなEAP症例によるデータは、そもそも信頼性が担保されていないばかりでなく、上記について正確に審査できるだけの十分な情報が得られない。

したがって、医薬品の安全性評価においてEAP症例から得られる副作用報告は、必要に応じて治験の副作用報告を補完するための参考情報にとどまるというのが医学、薬学における基本的な了解事項となっている。

イ 1 審原告らは、治験における副作用情報とEAPにおける副作用報告と

では、安全性情報に関する限り制度的な担保の差が信頼性の差にはつながらないなどと主張するが、EAPにおける副作用報告は、前記のとおり、情報の正確性、信頼性が担保されていない。このことは、EUが定めたコンパッションエート・ユース（Compassionate Use。生命に関わる疾患等を有する患者に対し、代替治療法がない場合などにおいて、人道的配慮から、治験以外で未承認薬の使用を認めるものであり、EAPと同義である。）のガイドラインにも指摘されている。

このようなEAPにおける副作用報告を治験における副作用情報と同じ質のものとして検討する手法は、患者に生じた有害事象が、患者個人の特性に起因する個別の症例を背景とした問題であるのか、医薬品がヒトにもたらす一般的、類型的作用の問題であるかに区別することができず、医薬品の有用性に関して正しい判断ができなくなってしまうものであり、相当ではない。

ウ また、1審原告らはEAPにおける副作用報告を、実地臨床と近い条件下で得られた安全性情報であるとも主張するが、前記コンパッションエート・ユースに参加する患者は、単に治験の参加基準に該当しないというのみでなく、原疾患の進行により全身状態が極めて悪化している患者や、余命が残り少ない患者など、通常であれば原疾患の治療を目的とした薬物療法の対象とはなりにくい患者が参加するケースが多く含まれるのが一般的であり、そのような患者群の特徴に照らせば、これらの症例において発生した有害事象については、それが治験薬の副作用によるものか、原疾患によるものかを判別することは実地臨床の場合と比較しても困難であり、EAP症例と実地臨床との間には、医薬品の安全性評価のための資料としての位置づけに相当な乖離があるというべきである。

- (2) 治験における副作用症例からの評価（原判決1審被告国の主張(2)ウ(イ) a・原判決II109頁) について

ア 国内臨床試験 1 例目について

1 審原告らは、国内臨床試験 1 例目は副作用死亡例であると主張するが、本症例における間質性肺炎は平成 12 年 12 月 23 日から同月 25 日までに行われたステロイドパルス療法が奏功し、同月 28 日には胸部 X 線写真上改善が見られ、平成 13 年 1 月 11 日には、胸部 CT でも間質影の改善が確認され、同日には約 30 分間人工呼吸器を取り外しており、その時点で自発呼吸のみで呼吸が可能なまでに改善し、臨床的には安全域に入っていたと評価できる症例である。

イ 国内 3 症例から見た間質性肺炎の発症頻度について

(ア) 1 審原告らは、工藤意見書（乙 E 2 1）の発症頻度の比較は検討の母集団が異なっており、比較対象として不適切であると主張するが、同意見書において他の抗がん剤の発症頻度の計算に第 I 相試験が加えられていないのは、第 I 相試験が肺がん以外の様々ながんを対象とし、投与量も様々で、症例数も少ないからである。また、安全性の評価に当たっては、代替可能な医薬品や治療法との関係で相対的にも比較考量されるのが通常であり、手術不能又は再発非小細胞肺がんを適応疾患とするイレッサについては、非小細胞肺がん（ないし肺がん）を適応疾患とする他の抗がん剤を投与された患者を対象とした場合の有効性及び安全性とも比較考量を行うべきであるから、同意見書において非小細胞肺がん患者を対象とした治験の結果のみを比較対象としたことには合理性がある。一方、イレッサの国内第 I 相試験（V 1 5 1 1 試験）は、症例の多く（31 例中 23 例）が非小細胞肺がんの患者であるため、同意見書が同試験の結果を含めて間質性肺炎の発症頻度を算出し、比較の対象としたことは合理的な理由がある。

(イ) また、1 審原告らは、既存の間質性肺炎の増悪例なども間質性肺炎発症例と扱っているのは適切ではないなどとも主張するが、両者の副作用

としての重要性自体には差異はないのであるから、これを区別する合理的理由はない。

なお、1審原告らは、イレッサの国内臨床試験にPS2以上の状態の悪い患者の割合が多かったならば、イレッサの間質性肺炎の発症頻度はさらに高いものとなっていたと考えられるなどと主張するが、このような事実は市販後初めて判明した事実であるから、同事情をイレッサ承認時における間質性肺炎の発症頻度の検討に利用することは許されない。

(ウ) さらに、1審原告らは、他の抗がん剤の添付文書に記載された発生頻度とを比較すべきであるなどとも主張するが、そこに記載の発生頻度は、肺癌患者以外の患者に投与された結果発症したのも算定の基礎とされている可能性が否定できないため比較対象として不適切であるし、仮に、添付文書に記載された発症頻度と比較したとしても、イレッサによる間質性肺炎の発症頻度が、他の抗がん剤よりも特に高いものであったとまではいえない。

(3) 海外の副作用症例からの評価（原判決1審被告国の主張(2)ウ(イ) b・II 109頁以下）について

ア INTACT2症例について（別紙30の2，4例目）

1審原告らは、INTACT2症例（乙B13〔枝番号2，4〕）は、イレッサによる副作用死亡例であると主張するが、INTACT各試験は、イレッサと、間質性肺炎の副作用があることが知られている抗がん剤を併用投与した試験であり、同試験において間質性肺炎により死亡した患者がいたとしても原因薬剤は不明であるから、上記各試験の副作用報告からは、イレッサにより間質性肺炎を発症するかもしれないということ以上に、イレッサによる間質性肺炎に関する何らかの結論、評価を導くことはできない。

イ オランダの第II相試験の症例について（別紙31の番号33）

1 審原告らは、オランダにおける第Ⅱ相試験の症例（丙B5〔枝番号29の1～4〕）は間質性肺炎による副作用死亡例であると主張するが、上記症例については、平成13年12月6日にされた3回目の報告時には、死亡につき「異型肺炎」と最終診断されている上、平成14年3月26日にされた4回目報告時には、その症状経過として、上記異型肺炎がグレード3であったこと、死亡の主な原因としては胃がん、次に呼吸不全が考えられるとされ、担当医の最終意見が、呼吸不全、発熱、異型肺炎についてはイレッサと関連性がなく、有害事象は異型肺炎のみと考えるとされている。そうすると、上記症例は、そもそもイレッサによる間質性肺炎発症例とは認められない。

ウ 米国の第Ⅱ相試験の症例について（別紙31の番号27）

1 審原告らは、米国における第Ⅱ相試験の症例（丙B3〔枝番号190〕）も間質性肺炎の副作用症例であると主張するが、上記症例の症例票によれば、主な死因は、①両肺葉、胸膜、心膜、肝、皮膚及び皮下組織、骨、骨髓への広範囲な転移を伴う左再発乳ガンの急速な進行、②末期の混合型両側性肺炎及び③成人呼吸窮迫症候群である。そのうち、①と③については、間質性肺炎とは全く関係がなく、②のみが肺胞性肺炎と間質性肺炎とが混在する病変であるといえるが、余りに情報が不足しており、上記症例票の記載からは、せいぜいイレッサにより間質性肺炎が発症した可能性も否定できないという程度の評価にとどまる。

また、仮にイレッサによる間質性肺炎の発症が否定できないとしても、上記症例は、承認用量の倍量が投与された事例であり、承認用量での間質性肺炎発症を直ちに推測させるものではない。

エ EAP2例目について（別紙30の3例目）

1 審原告らは、EAP2例目について、イレッサによる副作用死亡例であると主張するが、前記のとおり、EAP症例から得られる副作用報告は、

必要に応じて治験の副作用報告を補完するための参考情報にとどまるというのが承認審査の現場における基本的な了解事項となっており、その趣旨を超えて個別のEAP症例を逐一詳細に検討する必要はないし、検討する場合であっても、明らかに誤っている場合を除き、当該症例に最も精通している担当医の意見を尊重するほかない。

そして、上記症例において、担当医は、最終的にがん死と判断しているのであり、その判断が明らかに誤っているといった事情も認められないから、イレッサとの因果関係は認められないというべきである。

オ EAP 3 例目について（別紙 30 の 5 例目）

1 審原告らは、EAP 3 例目も、イレッサによる副作用死亡例であると主張するが、上記症例においては、イレッサの投与を中止してから約 2 週間後に間質性肺炎を発症しているため、代謝との関係で、イレッサによるものというには疑問が残るものであり、イレッサと死亡との間の因果関係は不明であるといわざるを得ず、それ以上の結論、評価を導くことはできない。

カ その他のEAP症例について

(ア) 1 審原告らが、イレッサによる副作用例であると主張する、別紙 31 の 11, 16, 17, 19, 22, 36, 39 の 7 症例については、間質性肺炎が発症したかどうか不明確であり、間質性肺炎の副作用症例と扱うことはできない。

(イ) 別紙 31 の 10 例目は、症例票の平成 13 年 8 月 5 日欄には、肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められたと記載されているが、同月 2 日には、バンコマイシン、レボフロキサシン及びスファメトキサゾール・トリメトプリムが投与されているから、上記病変が感染性肺炎によるものである可能性も否定できないし、すりガラス様陰影などの間質性肺炎に特徴的な所見が認められた旨の記載もないから、せいぜい、イレッサに

より間質性肺炎が発症した可能性も否定できないという程度の評価にとどまるものである。

(ウ) 別紙 3 1 の 1 3 例目については、症例票にはイレッサと有害事象との間の因果関係については未入手であると記載されているとおり、判断資料が不足しており、その後の追加情報の提出もないから、本症例がイレッサによる副作用症例であるかどうかを科学的、合理的に判断することはできない。

(エ) 別紙 3 1 の 2 3 例目については、平成 1 4 年 4 月 1 日に肺生検の結果、薬剤との関連性が疑われる反応性間質性肺炎と報告され、同月 2 日に突然急性呼吸停止を発症し、集中治療室に搬入された後、日時不明であるが症状軽快となっており、その後は死亡に至るまでの間の十分な情報が得られていないから、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用死亡例であるかどうかを科学的・合理的に判断することはできない。

(4) 非臨床試験の結果に関する評価（原判決 1 審被告国の主張(2)ウ(ウ)・II 1 1 0 頁以下) について

1 審原告らは、原判決が、肺胞マクロファージ増加の所見を過小評価したものであるなどと主張するが、肺胞マクロファージは外から体内に入ってくる異物やバクテリアを貪食して殺菌する防御系の細胞であるから、肺胞マクロファージがイレッサ群において有意に増加していたとしても、それをもって直ちにイレッサの肺毒性を有する根拠とはならないし、イレッサ投与によって肺胞内にマクロファージが集積するというのは現在でも一般的な知見ではないから、上記 1 審原告らの主張は、理由がない。

(5) 1 審原告らの主張に対する反論

ア イレッサの累積発症率について

1 審原告らは、独自に新規投与患者数を算出した上で、承認直後の平

成14年7月から平成17年3月までの死亡率は3ないし4%と他の抗がん剤と比較しても極めて高率であったなどと主張するが、以下のとおり理由がない。

(ア) 平成14年7月から平成15年3月までの新規投与患者数が6000人であるというのであるが、イレッサの緊急安全性情報とはかけ離れた数値であるし、これを前提として算出された4.03%という死亡率も、平成14年8月から同年12月までの投与症例を対象としたWJTOGの調査における死亡率(1.6%)と全く整合しない。上記WJTOGの調査は、大規模かつ計画的に実施された臨床研究であり、平成18年1月には世界的に権威の高いASCOの機関誌であるJCO (Journal of Clinical Oncology) にその結果が原著論文として掲載されている(丙E51 [枝番号1, 2])ことからしても、1審原告らの推計値より信頼性が高いというべきである。

(イ) また、平成16年度以前と平成17年以降とで「新規投与患者数に対する販売錠数の割合」が変わらないことを前提としているが、イレッサの治療効果に関しては、平成17年3月に「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(甲E16, 21)において、イレッサの投与により利益が得られる可能性の高い患者群として、線がん、女性、非喫煙者、EGFR遺伝子変異を示す症例が推奨されたものであり、平成17年以降は高い治療効果が得られ、患者1人当たりの服用期間が長くなっていることが合理的に予測されるから、1審原告らの推計方法は、前提を欠いているというべきである

(ウ) さらに、推計根拠となっている副作用報告制度は、必ずしもすべての症例が報告されるわけではない反面、因果関係が必ずしも明らかになっていない症例も副作用として報告される場合があることからすると、副作用報告制度における報告数を基礎として発症頻度を算定した

としても正確性は担保されておらず、他の医薬品による副作用の発症頻度と比較するために用いることは相当ではないというべきである。

イ EAPにおける副作用死亡率について

1 審原告らは、承認までの日本でのEAP使用患者数はわずか296人であったにもかかわらず、その中から承認審査中に2例の間質性肺炎が報告され、うち1例が死亡例であったことは、日本人に対する危険性を示す重要な事実であったなどと主張するが、EAP3例目(別紙30の5例目)については、イレッサと死亡との間の因果関係が認められないことは前記のとおりである。

また、イレッサ承認当時、薬剤性肺障害の組織型又は発症頻度について、日本人とそれ以外とで発症頻度に違いがあるなどという知見はなく、むしろ同じであると認識されていたものであり、当時、審査センターが安全性プロファイルに人種差があるかどうかについて承認後の研究にゆだねたことは、当時の知見に沿った妥当なものであった。

1 審原告らの上記主張は、日本人は欧米人に比べて特定の薬剤について致死的な間質性肺炎を著しく起こしやすいというイレッサの承認後に判明した事実を回顧的に考慮することを求めるものであり、失当である。

3 イレッサの有用性について

原判決Ⅱ118頁5行目から133頁に記載のとおりであるから、これを引用する。

第2 1 審被告会社の責任について

1 1 審被告会社の製造物責任について

(1) 製造物責任の判断枠組みについて

以下のとおり当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ134頁4行目から136頁16行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

(1 審原告らの主張)

原判決は、医薬品の設計上の欠陥は、当該医薬品の承認時の知見に基づいて判断するのが相当であり、現在における知見を前提に、引渡し時に欠陥が存したと推認することは、製造者の予測可能性を害するものであり相当ではないとする。

製造物責任法における欠陥判断の基準時が当該製造物の流通時であることは原判決指摘のとおりであるが、欠陥判断の基礎事情として、流通後に判明した事実を考慮に入れるか否かの問題は、欠陥判断の基準時とは別の問題であり、流通後に判明した事情も考慮されるべきである。

また、前記のとおり、製造物責任においては、損害発生ないし危険性の予見可能性は要件とされないから、原判決のように製造業者の予測可能性を理由に欠陥判断の基礎事情を流通時に判明したものに限定する根拠はない。

(2) 設計上の欠陥（有用性の欠如）について

原判決Ⅱ 136頁18行目から140頁最終行までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(3) 適応拡大による欠陥について

原判決Ⅱ 142頁12行目の「ゲフィニチブ」を「ゲフィチニブ」と改めるほかは、同141頁2行目から144頁15行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

(4) 指示・警告上の欠陥について

以下のとおり補正し、当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ 144頁17行目から161頁15行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の補正)

原判決Ⅱ 148頁24行目の「当初に当たって」を「投与に当たって」、同156頁22行目冒頭の「しがたがって」を「したがって」、同160

頁初行の「とくに」を「特に」と改める。

(1 審原告らの主張)

ア 判断枠組み（1 審原告らの主張ア・原判決Ⅱ 1 4 4 頁以下）について

(ア) 指示・警告上の欠陥と添付文書の記載要領について

医薬品の添付文書については、イレッサの承認当時、医療現場において実質的な注意喚起が行われるように記載内容の具体性と記載欄を重視して改訂された添付文書の記載要領にかかる各通知が存在していた。これらの記載要領は、医療現場に対し、医薬品の情報を適切に伝えるために作成されたものであるから、製造物責任法上の指示・警告上の欠陥の判断において極めて重要な位置づけが与えられているというべきである。

したがって、記載要領に反した記載は、指示・警告上の欠陥を構成するというべきである。

(イ) 指示・警告の対象について

イレッサは、がん専門医等でなくとも使用できる経口薬であり、副作用の少ない抗がん剤であるという情報が広く行き渡っていたものであるから、がん専門医のみが患者に使用することが予見されていたとはいえないというべきであり、添付文書による指示・警告の名宛人となる医療関係者とは、「がん専門医又は肺がんにかかる抗がん剤治療医」以外の医師も広く含まれるというべきである。

イ 添付文書の記載に関する 1 審被告会社の主張に対する反論（原判決 1 審原告の主張ウ・原判決Ⅱ 1 4 7 頁以下）について

(ア) 1 審被告会社は、「重大な副作用」欄に記載されている以上、死亡に至るおそれがあることが認識できると主張するが、この主張は、多忙な医療現場の実態を全く見ず、極めて規範的・模範的な医療関係者像を前提とする机上の理論にすぎない。添付文書の記載は、実質的な

注意喚起となる具体的な記載が必要となるのであり、イレッサについての記載は、承認・販売の時点で少なくとも23例の間質性肺炎の発症例があり、うち半数を超える13例が死亡していたという具体的・現実的な危険性に対する注意喚起としてされるべきであった。なお、上記の23例の発症例及び13例の死亡例については、イレッサとの間の因果関係が必ずしも明確でないものも存在する。しかしながら、医薬品の安全対策は、因果関係が不明確であっても因果関係が疑われる症例に基づいて判断すべきであり、個別の症例の因果関係の程度を相関させ、個別症例の因果関係が疑いにとどまる場合には警告欄記載の必要性が減ぜられるという扱いはすべきではない。このことは、現実にもベンズブロマロンによる劇症肝炎、塩酸ピオグリダゾンによる心不全、ジクロフェナクナトリウムによるインフルエンザ脳症の重篤化、オランザピンによる糖尿病性ケトアドーシズなどでは、因果関係が否定できないことを理由に安全対策が講じられており、タミフルによる異常行動等については因果関係不明確であるとしながらも安全対策が講じられていることから明らかである。

そして、上記23例という数は、イレッサについて緊急安全性情報を発出する根拠となった市販後の症例数（平成14年7月16日から同年10月11日までの肺障害22例（うち死亡例11例））と同じであることからすると、承認時においても緊急安全性情報を発したときと同様な注意喚起が必要であったというべきである。

一方、承認当時の薬剤性間質性肺炎の知見に照らせば、一部の殺細胞性の抗がん剤等直接的な細胞障害を来すものの予後は不良であるが、一般的には予後は良好であり、また、発症頻度、発症傾向、予後等のプロファイルは薬剤ごとに異なるというものであった。したがって、単に、間質性肺炎が「重大な副作用」欄に記載されているだけで、そ

れ以上の危険性について具体的な記載がされていない場合には、イレッサは殺細胞性の抗がん剤とは異なる分子標的治療薬であるとされていたことから、仮にイレッサにより間質性肺炎が発症するとしても、概して予後は良好であると受け取られてもやむを得ない状況があり、イレッサの間質性肺炎が上記のような致死的な副作用であると認識するに至らないことは明らかである。このことは他の抗がん剤における間質性肺炎については、「死亡例が報告されている」などの表現により具体的な注意事項が明記されていることからわかる。

また、第1版添付文書における間質性肺炎に関する記載は、悪性リンパ腫を適応とするプロカルバジンの添付文書における間質性肺炎におけるのとほぼ同様であるが、プロカルバジンによる間質性肺炎は、イレッサ承認当時、薬剤の中止又はステロイド剤により改善するものであり、致死的で重篤なタイプの副作用であるとは認識されていなかった（乙H34 [枝番号1]）。このように、イレッサの第1版添付文書における間質性肺炎の記載は、イレッサ承認当時において重篤なタイプとされていなかった他剤の添付文書における記載とほぼ同一であって、致死的な副作用の危険性を適切に伝える内容とはなっていなかった。

- (イ) 1審被告らは、医師が添付文書記載に従う注意義務があることを強調することにより自らの責任否定に終始しているが、医師と製薬会社は、それぞれが独立して患者の生命身体の安全を守るために最善を尽くすべき立場にあり、医師に注意義務が認められるからといって1審被告会社が安全性確保義務を免れるわけではない。
- (ウ) 1審被告会社は、抗がん剤の場合には、「警告」欄への記載が必要なのは致死的な副作用の中でもとりわけ注意を要する副作用に限定されると主張するが、使用上の注意通達には、致死的な副作用は「警告」

欄に記載すべきであると規定されているから、1審被告会社の解釈は、明文に反するものであり、誤りである。

また、1審被告会社は、致命的な副作用をすべて「警告」欄に記載すると意味をなさないなどと主張するが、実際の添付文書においても多数の警告がされている例はあり、多くの副作用が警告欄に記載されることが注意喚起の方法として問題とされるような実態はない。

(エ) 1審被告会社は、重大な副作用の記載順序についても、十分な合理性があったなどと主張する。

しかしながら、審査センターは副作用の中でも間質性肺炎の危険性に一定の問題意識を持っており、原審証人平山佳伸も、イレッサの副作用の中では間質性肺炎が唯一の「警告」候補であったと述べているし、イレッサの他の副作用については、あまり重篤なものではないといった医学情報も多く存在していたことからすると、イレッサについては、他の副作用の後ろに間質性肺炎が記載されることによって間質性肺炎が重篤なものではないとして現場の医師に誤った受け止めがされる可能性が十分あった。

ウ 同意文書、患者向け説明書（原判決1審原告らの主張エ(イ)・原判決II 152頁以下）について

原判決は、医療用医薬品については、製薬会社が医師等に対して情報を提供し、情報提供を受けた医師等が患者に対して説明することを予定しているとして、製薬会社が作成する患者向けの説明文書を製造物責任法の指示・警告上の欠陥を論ずる対象から除外した。

しかし、製造物責任法の趣旨に照らせば、指示・警告上の欠陥の判断の対象となる情報提供の媒体に限定はなく、消費者・使用者に対して製造物の安全性・危険性に関わる情報を与えうるものであれば、製造業者によって提供されるすべての媒体が判断の対象となりうる。

また、説明文書は、これにより説明を受ける患者のみならず、これを用いて説明する医師の認識にも重大な影響を及ぼすものであるから、説明文書等の内容が適切かつ正確なものでなければならないことは明らかである。

エ 指示・警告上の欠陥の存続について（新主張）

1 審被告会社は、平成14年10月15日に緊急安全性情報を発出するなどしたが、同日段階におけるイレッサについての指示・警告は、亡城下五郎との関係において、医療現場に対して危険情報を十分に徹底させ得ていなかった。また、先行したイレッサが安全であるという広告宣伝上の影響を払拭できていない点で未だ指示・警告上の欠陥は消滅しておらず、特に説明文書の改訂が不十分であり、同意文書を改訂しなかったことにより欠陥は存続していた。

（1 審被告会社の主張）

原判決は、イレッサ承認当時の間質性肺炎に関する注意喚起につき、第1版添付文書の「重大な副作用」欄の4番目に記載されていただけでは、医師がイレッサの間質性肺炎によって死亡に陥る可能性があることを必ずしも認識できない可能性があったとして、指示・警告上の欠陥が存在したとするが、以下のとおり誤りである。

ア 「重大な副作用」欄に明記されている以上、死亡に至るおそれがあることが認識できること

使用上の注意通達によれば、添付文書の「重大な副作用」欄に記載される副作用は、「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」とされているが、薬剤性間質性肺炎は、改善すれば退院して日常的な生活を送ることができるものであるから、医師等がイレッサによる副作用を「永続的な機能不全に陥るおそれがある副作用」と認識する余地はなく、「死亡に陥るおそれのある副作用」と

認識するのは当然である。

イ 原判決は、添付文書以外の情報を添付文書以上に重視した判断であり妥当でないこと

原判決は、一般論としては、イレッサの間質性肺炎が「重大な副作用」欄に記載されれば、死亡に陥るおそれがあると認識されるとする一方、イレッサについては、販売前に副作用が少ないとの情報が広く提供されていた状況においては、その危険性の認識の程度に差が生じる可能性があったとし、その情報として、1 審被告会社が発信したプレスリリース、ホームページ上の記事、記者会見、医学雑誌等を指摘する。

しかしながら、添付文書には、医師等が当該医薬品を処方等する上で最低限把握しておくべき必要な情報が、基本的にはすべて記載されており、かつ、その記載情報は最新の知見に基づく非常に信頼性の高いものであり、医師等は、医療用医薬品を処方等するに当たり、最低限の注意義務として添付文書記載の情報を理解し、これに従わなければならないという義務を負い、当該注意義務に反して添付文書以外の情報をより重視することは原則として許されない。

原判決の挙示する情報は、添付文書とは情報の質も量も信頼性も格段の差がある情報にすぎず、これらの情報によって、イレッサを処方する医師等が添付文書の記載にかかわらず、イレッサの間質性肺炎について死亡に陥るおそれのある副作用ではないと考えることなどはあり得ない。

なお、原判決は、分子標的治療薬が従来のがん剤同様に薬剤性間質性肺炎を引き起こすことは、肺がん治療に携わる医師等の間でも予測されていなかったなどとも判示しているが、そうであれば、なおさらイレッサの第1版添付文書を読んだ医師等は、重大な副作用欄に間質性肺炎が記載されていることを予想外のこととして注目したはずであり、イレッサによる間質性肺炎が致死的であることを容易に認識し得たという

べきである。

ウ 「警告」欄への記載は不要であること

使用上の注意通達は、あらゆる医療用医薬品に関する「使用上の注意」の記載要領を規定したものであるから、個々の医療用医薬品の添付文書を作成するに当たっては、当該医薬品の特性を考慮した具体的な検討を行う必要がある。

抗がん剤については、副作用がほぼ必発であり、多くの副作用が死亡に至る可能性が否定できないことからすると、単に致死的な副作用をすべて添付文書の「警告」欄に記載すると、「重大な副作用」欄に記載されるほとんどの副作用は「警告」欄に記載されることになり、「重大な副作用」欄と別個に「警告」欄を設けることが無意味となりかねないから、同通達における「致死的な副作用が発現する場合」を抗がん剤に当てはめれば、単に死亡に陥るおそれのある副作用というのみでは足りず、その中でもさらに注意喚起する必要があると評価される副作用に限定されるべきである。

これをイレッサについてみると、イレッサの危険性に関する主張のとおり、最も重要なデータである治験データに加え、参考試験及びEAPの情報を客観的に評価する限り、イレッサの間質性肺炎は、発症可能性や死亡可能性は、従来の抗がん剤と比較して高いものではなく、飽くまで可能性が否定できないという程度にとどまるものであり、上記限定的な場合には該当しない。

よって、イレッサの間質性肺炎について、第1版添付文書の警告欄に記載する必要はない。

エ 「重大な副作用」欄内での記載順序に問題はないこと

原判決は、イレッサの間質性肺炎が「重大な副作用」欄の4番目ではなく、1番目に記載すべきであったと判示する。

しかしながら、「重大な副作用」欄内での記載順序は、副作用の死亡率の高低や死亡者数の多寡のみを基準に決定されているものではなく、各副作用の発症頻度や発生傾向、重篤度、死亡率、データの信頼性などを総合的に勘案して決定されているものであり、そのことは医師等の間でも広く認識されている。したがって、医師等が、「重大な副作用」欄の各副作用の記載順序について、死亡率や死亡者数の順番に並んでいると考えたり、後順位の副作用は死亡には陥らないなどと認識したりすることはあり得ない。

また、イレッサの第1版添付文書の「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、④間質性肺炎の順番で記載されていたが、これら①ないし④の副作用は、いずれも承認当時のデータや知見からは、発症可能性があり、発症した場合には重篤化し死亡に陥る恐れも否定できない副作用という点において共通するものの、それぞれに特徴が異なり、単純に順位付けすることはできないものであり、あえて言えば、上記の中でも、①については、臨床データ、過去の抗がん剤の例、作用機序からみて比較的発症可能性が高く、かつ死亡の可能性も高いと考えうるものであり、②、③についても、その発症可能性が比較的積極的に認められるものであったのに対し、前記のとおり、間質性肺炎は、少なくとも当時のデータや知見からは、その発症可能性すら明らかではなく、発症することが否定できないという評価にとどまるものであったことからすると、①ないし④の順番に記載するという当時の判断には、十分に合理性が認められる。

オ プロカルバジンの添付文書の記載との比較について

1 審原告らは、近藤有好教授の研究報告（乙H34 [枝番号1]）を基に、プロカルバジンによる間質性肺炎につき、少なくとも、イレッサ承認当時において致命的となるような重篤な副作用と認識されていなか

ったとした上で、イレッサの第1版添付文書とプロカルバジンの添付文書における間質性肺炎の記載がほぼ同一であることをもって、イレッサの第1版添付文書が、致命的な副作用の危険性を適切に伝える内容となっていないなどと主張する。

しかしながら、プロカルバジンの間質性肺炎は、添付文書の「重大な副作用欄」に記載されているものであり、「重大な副作用」は死亡に陥るおそれのある副作用が記載されているものであるから、同剤を処方する医師等が、上記近藤有好教授の研究報告（なお、同研究はいわゆる二時研究であって、エビデンスレベルは必ずしも高くない）をもって、あるいは、添付文書に「致命的」と記載されていないことをもって、プロカルバジンの間質性肺炎が致命的ではないなどと認識することはない。また、プロカルバジンは、30年以上前に承認された抗がん剤であり、現在ではその処方の機会が限定されており、副作用報告の数自体が少ない中で、少なくとも平成17年以降に2例の副作用情報が報告されており、死亡に陥るおそれのある副作用であることが明らかになっているから、1審原告らの上記主張は、前提自体が明らかに誤っている。

なお、イレッサ以外の薬剤においても、多くの死亡に陥るおそれのある副作用が「重大な副作用」欄で注意喚起されているところ、これらの実情について、1審原告らは、何ら反論ができていないのであって、1審原告らの上記主張が医療の実態を無視したものであることは明らかである。

カ 1審原告ら提出の [] 医師の報告書（甲P196）について

1審原告らは、 [] 医師の報告書を提出するが、同報告書には、イレッサの間質性肺炎が死亡に陥るおそれのある副作用であることすら認識することができなかったとは記載されておらず、むしろ同医師は、間質性肺炎が死亡に至る副作用となりうることは一般的な知識としては持って

いたと述べており，その上でイレッサの添付文書を確認したというのであるから，同医師も，イレッサの第1版添付文書の記載をもって，間質性肺炎が死亡に陥るおそれのある副作用であること自体は認識していたと解すべきであり，そうであるからこそ同医師は致命的となりうる「具体的，現実的危険性があることは」認識できなかったという限定をつけざるを得なかったものと思われる。

なお，同医師が述べる上記「具体的，現実的危険」の意味は必ずしも明らかではないが，それがイレッサ承認後に判明したイレッサによる間質性肺炎についての危険性を指すのであれば，そのような危険性について注意喚起されていなかったとしても，指示・警告上の欠陥が認められるものではない。

(5) 広告宣伝上の欠陥について

以下のとおり当審における主張を付加するほかは，原判決Ⅱ161頁17行目から166頁3行目までに記載のとおりであるから，これを引用する。

(1 審原告らの主張)

ア 原判決は，広告宣伝上の欠陥について，1審原告らの主張する雑誌の対談記事の発表，プレスリリース，学術情報の提供等は，いずれも薬事法66条ないし68条にいう広告に当たらず，イレッサの医薬品としての品質を保証する趣旨の表示であると解することもできないとして，広告宣伝上の欠陥を否定した。

イ しかしながら，原判決の判示する広告の要件は狭きに失するし，米国における「明示の保証」の理論の誤解によるものであり，個々の広告が品質を保証する趣旨の表示でなくとも，広告宣伝上の欠陥は生ずる。

(6) 販売上の指示に関する欠陥について

以下のとおり当審における主張を付加するほかは，原判決Ⅱ166頁5

行目から171頁11行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、原判決II167頁4行目の「ゲフィニチブ」を「ゲフィチニブ」と改める。

(1 審原告らの主張)

ア 全例調査をしなかったことについて

原判決は、全例調査を条件としなかったことは、製造物責任法上、医薬品として通常有すべき安全性を欠いていたということはできないとする。しかしながら、イレッサは世界に先駆けて我が国で承認されたものであり、臨床使用された経験が全くなく、作用機序に未解明な部分が多く、致死的な副作用の発現も予測されていたのであるにもかかわらず、夢の新薬として過剰な期待が寄せられていたものである。また、パーセプチンとリツキサンは、イレッサと同様の分子標的治療薬であったが、全例調査がされていたこと、旧厚生省の薬系技官のトップであった土井脩氏もイレッサについて全例調査を義務付けなかった点が間違いであったと述べていることからすると、全例調査を行わなかった以上、製造物責任法上、医薬品として通常有すべき安全性を欠いていたというべきである。

イ 平成14年10月15日段階における使用限定（新主張）

平成14年10月15日までに1審被告会社が把握していた26例の副作用報告の内容からすれば、承認審査時の予想をはるかに超えて市販後に間質性肺炎の発症例があり、投与初期に発症して致死的な転帰をたどる症例が多いという事情は明らかになっていた。

したがって、1審被告会社は、遅くとも平成14年10月15日の時点の添付文書に同年12月に改訂された第4版添付文書に記載されているような使用限定を記載すべきであり、これがされなかったイレッサには販売指示上の欠陥がある。

(1 審被告会社の主張)

ア 全例調査をしなかったことについて

1 審原告らは、前記イのとおり理由から、全例調査を行わなかった以上、医薬品としての安全性を欠いていると主張する。

しかしながら、全例調査は、市販後に医薬品の有効性及び安全性を確認するための資料を収集するための制度であり、副作用死亡の防止ないし減少を目的とする制度ではなく、そのための調査としては市販直後調査が存在しており、イレッサにおいても、市販直後調査が実施されていた。したがって、イレッサが世界に先駆けて承認されたからといって、全例調査をすべき理由とはならない。

また、他の分子標的治療薬について全例調査が行われたことが、イレッサについて全例調査を行うべき理由ともならない。

さらに、土井氏の発言についても、なぜ全例調査が副作用の減少につながると考えているか不明であるし、仮に同氏が、全例調査によって使える医師が限定されるため、副作用の発生及び死亡が防止ないし減少させられると考えているとすれば、それは全例調査の目的や医療の実態に沿わず、誤りである。

イ 平成14年10月15日段階における使用限定について

1 審原告らは、平成14年10月15日時点で把握していた26例の症例のほとんどが投与開始1か月以内の症例であったことに鑑みれば、同日時点でイレッサの間質性肺炎が投与後早期に発症するという傾向を把握できたなどと主張する。

しかしながら、緊急安全性情報発出の根拠となった副作用報告例は、イレッサの推定投与患者数が7000人を超える中で22症例(0.3%)にとどまり、その中には症例経過の記載が極めて限定的なものも少なくなかった。また、投与後の発症時期については、本来、市販後数か

月以上のデータを集積し、これを投与期毎に分類、分析して初めて判明することである。しかも、イレッサは、平成14年8月30日に薬価収載されたものであり、同年10月15日の時点では、イレッサ投与後1か月程度しかたっていない患者がほとんどであるから、副作用報告例が、投与後早期に発症した症例であったことは当然であり、そこから上記のような傾向を把握することは不可能である。

また、1審被告会社は、緊急安全性情報において、当時のデータから可能な分析として、投与後早期（1ないし2週間）に発症、死亡した例があることを記載し、早期発症例及び早期死亡例があることを注意喚起するとともに、第3版添付文書において、そうした早期発症及び早期死亡例への対応として、①定期的に胸部X線検査を実施すべきこと、②必要に応じて胸部CT検査、動脈酸素分圧等の検査を実施すべきこと、③初期症状が発現した場合には速やかに医療機関を受診するよう患者に対して指導することなども明記していた。

2 1審被告会社の不法行為責任について

原判決Ⅱ171頁13行目から183頁10行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

第3 1審被告国の責任について

1 承認時の義務違反について

(1) 承認の違法について

原判決Ⅱ184頁4行目から197頁18行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、原判決Ⅱ184頁24行目から185頁5行目までを削除する。

(2) 安全確保義務懈怠による承認の違法と規制権限の不行使の違法について

以下のとおり補正し、当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ197頁20行目から214頁13行目までに記載のとおりであるから、こ

れを引用する。

(原判決の補正)

原判決Ⅱ 198頁15行目の「べきべき」を「べき」と改め、同200頁8行目末尾の「の」を削る。

(1審原告らの主張)

ア 添付文書の指示・警告に関する義務違反(原判決1審原告らの主張イ・原判決Ⅱ201頁以下)について

原判決は、厚生労働大臣が添付文書の内容に関して具体的にどのような指導を行うかについては、厚生労働大臣の広い裁量にゆだねられており、イレッサの間質性肺炎を重大な副作用欄に記載するように行政指導をしたことは一応の合理性を有するものとして国賠法上違法とはいえないと判断したが、誤りである。

(ア) 厚生労働大臣の果たすべき役割について

ある製品の安全性について第1次的責任を負うのは、製品の製造ないし販売を行う企業であることは当然であるが、行政がどの程度の責任を負うべきかは、その製品の性質や安全性を確保すべき必要性によって異なる。

医薬品については、厚生労働大臣は、薬事法上その安全性確保のために極めて重要な役割を与えられており、添付文書の記載内容についても強力な監督権限を有している。

そして、添付文書は、医薬品の安全性確保のために極めて重要なものである一方、医薬品製造業者等が自主的に適正な記載を行うことが十分期待できないものであり、その記載内容については、まさに厚生労働大臣の積極的指導が期待され、また、実際に指導が行われている。

このような、厚生労働大臣が負う医薬品の安全性確保義務は、製薬会社等のそれと比べて、補充的、消極的なものであってよいと解する

ことはできない。

(イ) 厚生労働大臣の裁量について

原判決は、上記のとおり厚生労働大臣の裁量を極めて広く解するものであるが、専門的・技術的判断が必要であることや法に要件が明定されていないことをもって広い裁量を導くことは誤りである。薬事法上の添付文書に対する指導の在り方は、「その記載で医薬品の安全性が確保できるか」という観点から客観的に定まるものである。

(ウ) 1 審被告会社が指導に従う可能性について

原判決は、1 審被告が指導に従わなかった可能性があったことを挙げ、その可能性があることを違法性論議と結びつけるようであるが、1 審被告会社が厚生労働大臣の指導に従わないなどということは考え難いのであって、上記判示は、根拠のない憶測にすぎない。

(エ) 小括

以上のような、添付文書の重要性及びこれに対する指導の実態に加え、製薬会社等による自主的な情報提供が期待し難いという事情に鑑みれば、厚生労働大臣が、承認時に1 審被告会社に対し、適切な指示・警告を行うよう指導しなかったことは、著しく合理性を欠き、違法である。

イ 1 審被告国の主張に対する反論

(ア) 1 審被告国は、「重大な副作用」欄に記載されている以上、医師等において、死亡に至るおそれがあることが認識でき、「警告」欄への記載は必要がないと主張するが、この点についての反論は、前記第2，1 (4)ア（指示・警告上の欠陥についての1 審被告会社主張に対する反論）に記載のとおりである。

なお、1 審被告国は、イレッサ承認以前に承認されていた分子標的治療薬についても重篤な副作用が情報提供されていたから、医師が分

子標的治療薬であるイレッサについて、副作用が軽いというイメージを抱く状況になかったと主張するが、当時、分子標的治療薬の安全性を強調するような医学文献が多数存在（甲H7 1ないし7 9など）していたものであり、的確な情報提供がされない限り、医師がイレッサを分子標的治療薬として安全であると認識すべき状況であった。

- (イ) 1 審被告国は、厚生労働大臣は、患者の治療を受ける利益も考慮すべきであり、副作用リスクをことさら強調すると、医薬品の承認を遅延させ、医薬品の使用に不当な萎縮効果を生じさせると主張する。

しかしながら、必要かつ適切な危険性情報の提供によって、当該医薬品の安易な使用が抑制されることは、「不当な萎縮効果」に当たらない。また、原判決は、承認時までには1 審被告国が取得していた情報に基づいて危険性に関する判断をし、その上で「警告」欄に記載して注意喚起を図るべきであるとしたものであって、さらなる情報を求めたり、科学的根拠がないにもかかわらず添付文書の内容を周到なものにしようとしたりするものではなく、これにより承認が遅延することもないから、厚生労働大臣に行政指導を求めたとしても、患者の治療を受ける利益を害する事態は生じない。

1 審被告国は、あたかもイレッサの有効性・有用性が規制権限行使の対立利益であるかのように主張するが、ここで問題となっているのは、イレッサを承認して市場に置くことを前提にした上で、安全対策として適切な注意喚起をすべきであったということなのであり、イレッサに、有効性、有用性があることが適切な安全対策にとっての対立利益となるわけではない。イレッサにおいても、規制権限を行使することによって損なわれる可能性のある利益は、せいぜい1 審被告会社の財産的利益にとどまる。

- (ウ) 1 審被告国は、医薬品の適正使用確保のためには市販直後調査が適

しているなどと主張する。

しかしながら、薬事法14条の4第1項1号に係る新医薬品は原則として市販直後調査の対象となるのであり、イレッサについても、新医薬品としての一般的措置として義務付けられたにすぎない。

また、情報提供の側面についても、GPSMP省令において、「医薬品の適正使用を促し」との文言があるにすぎず、「医療用医薬品の市販直後調査等の実施方法に関するガイドライン」(乙D17)においても、市販前に得られた有効性・安全性に関する情報を提供すべきとする具体的定めは全くないし、仮にそのような情報を提供するとしても、添付文書の内容自体が不十分であり、情報提供者が製薬会社のMRであるから、その情報提供に多くを期待できない。

よって、単に市販直後調査を条件とするのみでは、イレッサの間質性肺炎の副作用に対する情報提供が徹底されることを期待することなど到底できない。

(1 審被告国の主張)

ア 違法判断の枠組み(原判決1審被告国の主張ア・原判決II204頁以下)について

(ア) 医薬品の安全対策に係る権限の行使、不行使について

医薬品に関する安全対策は、厚生労働大臣のその時点の医学的、薬学的知見の下における専門的裁量にゆだねられており、著しく合理性を欠く場合に限って違法となるが、その検討に当たっては、現に講じられた一連の措置の内容等が一応の合理性を備えたものであるか否かが検討されるべきであり、あるべき特定の措置を措定し、同措置を取るべきであったか否かを検討するのではないから、1審原告らの主張は、失当である。

(イ) 厚生労働大臣の義務について

薬事法上、承認によって確保される有用性は、適応一般に対する関係での類型的な有用性であって、これにより個別の症例に対する具体的な有用性までが実現できるものではなく、医薬品の個別症例における適正な使用は、医師の適切な配慮により実現されるべきことが予定されている。

そのためには、医師に対し適正な情報が提供される必要があり、添付文書はその手段という意味を有しているが、薬事法は、添付文書の記載については、あらかじめ個別に厚生労働大臣の公認を要するとはしておらず、同法上、添付文書の記載方法や内容を定めた規定はなく、医薬品の適正使用のための情報提供は、製造業者（輸入販売業者）等が自らその義務を尽くすことにより実現されることが予定されており、これに対する厚生労働大臣の権限は、二次的、補充的なものと位置づけられているというべきである。

1 審原告らは、医薬品の添付文書について、製造業者（輸入販売業者）等が営業上不利益となる情報を進んで記載することは期待し難いなどと主張するが、同主張は、薬事法が製造業者（輸入販売業者）等に医薬品の安全性確保のために第一次的な責任を負わせ、製造業者（輸入販売業者）が製造物責任を問われる立場にあることを十分斟酌しないものである。

1 審原告らは、医薬品の適正な使用が医師の適切な判断によって実現されること自体は、何ら厚生労働大臣の責任を軽減したり、裁量を広く認める根拠とならないなどと主張するが、クロロキン判決によれば、医薬品の安全対策にかかる行政指導権限の行使は、その安全性の確保が、関係者の合理的な役割分担によって実現されることを前提としつつ、問題となった副作用の種類や程度、その発現率及び予防方法などを考慮した厚生労働大臣の専門的裁量にゆだねられているという

べきである。

(ウ) 行政指導に関する権限不行使が問題となっていることについて

行政指導は、法律上の根拠を必要とせず、相手方の任意の協力によるものであるから、その行使・不行使は、原則として国賠法上違法となる余地はなく、違法となるとしても、極めて限定的な場合に限られるというべきであり、薬事法上の根拠を有する緊急命令さえ、その行使を厚生労働大臣の広範な裁量にゆだねており、添付文書についての指導においては、単に医薬品の副作用リスクのみを考慮することを期待されているのではなく、患者の治療を受ける利益をも視野に入れた総合的判断を行うことが期待されていることからすると、添付文書の記載内容に関し、より厳しい行政指導を行わなかったという厚生労働大臣の不作為を国賠法上違法と評価するについては、法令上の規制権限の不行使の場合よりも一層慎重でなければならない。

1 審原告らは、医薬品の承認申請に際して添付文書案の提出が必要とされ、1 審被告が定めた記載要領に沿ってその適否が審査されており、その実情は、添付文書内容が承認対象とされているのに等しく、このような実情に照らせば、添付文書の記載内容の適正確保に関する1 審被告国の責任は企業のそれに劣らないなどと主張する。しかしながら、前記のとおり、行政指導は法律上の義務として行われるものではなく、薬事法上、添付文書の記載事項は一般的、抽象的に定められているにとどまり、具体的な記載方法や内容を定める規定はない。このような直接の法的根拠を欠く行政指導についてその作為義務を認めるということは、行政機関から見れば、直接の法律上の根拠がないにもかかわらず行政指導権限の行使を余儀なくされるということの意味し、指導の相手方から見れば、直接の法律上の根拠がないにもかかわらず、かかる行政指導によって自身の権利、自由を制約されるおそれ

があることを意味することになるのであって、行政指導を行う場面に比してより重大な問題がある。

(エ) 厚生労働大臣が考慮すべき利益

厚生労働大臣の権限不行使の合理性の判断に当たっては、副作用のリスク防止という観点のみを考慮すればいいのではなく、仮に相当程度の副作用のリスクがあっても、新たな治療に一縷の望みを託したいという患者の期待に応じて、スピーディーに新薬の使用を認めることも厚生労働大臣の義務であることも十分に考慮されるべきである。

この点につき、1審原告らは、イレッサの場合において規制権限の行使によって損なわれる可能性のある利益はせいぜい1審被告会社の財産的利益にとどまり、イレッサに有効性、有用性があることが対立利益となるものではないと主張する。

しかしながら、イレッサによる間質性肺炎について承認当時得られていた知見について、使用上の注意通達に従って警告するのであれば、添付文書の「重大な副作用」欄に記載するのが相当であったところ、このような状況において、厚生労働大臣が間質性肺炎の副作用リスクのみを強調し、必要以上に添付文書の記載について強い行政指導を行えば、イレッサの医療現場での使用に不当な萎縮効果を生じさせることにつながり、その結果、イレッサの使用によって延命し得た患者の命が助からないという事態も生じかねない。このように、有効性、有用性が認められる医薬品について、合理的な根拠がないにもかかわらず副作用リスクのみを強調することは、当該医薬品の使用によって得られる患者の利益を奪いかねないのであり、1審原告らの上記主張は、理由がない。

イ 添付文書に関する行政指導に合理性があること（原判決1審被告国の主張イ・原判決Ⅱ208頁以下）について

(7) 致死性の認識可能性

a 1 審原告らは、イレッサの間質性肺炎が致死的事であることが記載されていないことを問題とするが、イレッサ承認当時の医学的・薬学的知見によれば、薬剤性間質性肺炎の予後については、症例によっては致死的事となりうるものもあるというものであり、特定の薬剤による薬剤性間質性肺炎発症の可能性及びその予後は、個別の薬剤ごとに症例を集積して検討するほかはないと考えられていたものの、薬剤ごとの症例集積による発症頻度や予後に関する知見は、少数の薬剤を除いてはほとんど得られていなかったものであり、新薬による薬剤性間質性肺炎の予後の特徴を把握するためには、症例の集積を待つよりほかはなく、症例の集積が得られるまでは、ステロイド療法で回復する例もあるが、症例によっては致死的事となり得るという評価が可能であるにとどまるというのが専門家のコンセンサスであった。

そして、イレッサは、医師の関与なしに服用されることは想定されておらず、その適応は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」であるから、イレッサの投与を判断する医師は、日ごろから肺癌治療に関わる医師が想定されていた。

また、「重大な副作用」欄の記載される副作用が、重篤度分類グレード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程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」であることは基礎的な医学的知識である。

以上からすると、イレッサの間質性肺炎が致死的事であることは、イレッサの使用が想定されていた肺癌治療に関わる医師であれば容易に認識することができたというべきであり、これら医師が、添付文書の「重大な副作用」欄に記載された間質性肺炎について、致

死的となり得ることはないというような誤解をすることはあり得ない。

- b これに対し、1審原告らは、平均的な医師は、「重大な副作用」欄の記載される副作用が、重篤度分類グレード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程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」であることを認識しておらず、イレッサが「重大な副作用」欄に記載されていたことから致死性を認識できたとするのはフィクションにすぎないなどと主張する。

しかしながら、前記のとおり、「重大な副作用」が上記のような意味を持つことは、医薬品情報学の教科書にも記載されているから、前記のとおり、同知識は、基礎的な医学的知識であるというべきである。また、平成20年度から平成22年度にかけて行われた厚生労働省科学研究「医療用医薬品の添付文書の在り方及び記載要領に関する研究」(乙F12)においては、医師、薬剤師等の現場医療関係者が添付文書の「重大な副作用」欄について「警告」欄と同等の高い関心を持って読んでいることが明らかとなっており、このことから現場医療関係者は「重大な副作用」の意味を正しく理解していることが推認される。

したがって、1審原告らの上記主張は、添付文書に記載された「重大な副作用」に関する医師の理解度についての認識を誤ったものであり、相当ではない。

- c 1審原告らは、承認時までに国内外の臨床試験及びEAPにおいて、少なくとも23例の間質性肺炎の副作用症例が報告されており、そのうちの13例が死亡例であったとし、このような具体的・現実的な危険性に対する注意喚起がされるべきであったし、同報告数は、

緊急安全性情報発出の根拠となった副作用症例数と同程度であるから、承認時から緊急安全性情報発出時と同程度の注意喚起が必要であったなどと主張する。

しかしながら、1審原告らの主張する副作用症例の多くが間質性肺炎の副作用症例として扱うことができないことは前記のとおりである。これに対し、イレッサ承認後の副作用報告の多くが間質性肺炎の副作用名で報告されたものであり、報告の内容が全く異なる。また、承認前に判明していたイレッサによる間質性肺炎の危険性については、イレッサにより承認用量で間質性肺炎を発症する可能性は否定できず、従来のがん剤による間質性肺炎と同様に症例によっては致命的となることは否定できないが、その発症頻度や重篤度が従来のがん剤を上回る根拠はないというものであったところ、承認後の副作用報告により、イレッサによる間質性肺炎について、投与後早期に症状が発現し、発症すると比較的急速に進行してステロイド剤の投与にも反応せず重篤化して死亡に至る者が多いという傾向が窺われ、このような傾向は、前記のような承認時までには判明していた危険性とは異なるものであったことから、緊急安全性情報の発出等の措置を講じるように行政指導を行ったものである。

1審原告らは、承認後の副作用症例の数だけを単純に比較して、承認時から緊急安全性情報発出時と同程度の注意喚起をすべきと主張するものであるが、緊急安全性情報の発出等の指導は、上記のとおり、単に症例数のみで行ったものではない。

d 1審原告らは、医師及び患者らに対する広告宣伝等により、分子標的治療薬は安全であるとの認識が広まっていた等として広告宣伝の影響を強調するが、添付文書の重要性にかんがみれば、広告宣伝が多大な影響を及ぼしたとはいえないし、イレッサは医療用医薬品

であり、医師の管理下で使用される医薬品であるため、安全対策を判断するに当たってイレッサに対する患者らの認識が問題となることはなく、それは医師の患者に対するインフォームドコンセントの問題として捉えるべきである。

また、平成14年7月当時既に市販されていた分子標的治療薬について重篤な副作用を発症しうるものが様々な媒体で注意喚起されていたことからすると、一般の医師等がイレッサが分子標的治療薬であるとの一事によって副作用が軽いといったイメージを抱くような状況にはなかったというべきである。当時、イレッサの副作用の重篤度は低いものと考えられていたが、それは、従来の殺細胞性抗がん剤に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理由からであって、そのことが間質性肺炎の副作用についてまで重篤度が低いことを直ちに意味するものではない。なお、1審原告らは、審議会に参加した委員も、副作用についてはそれほど心配する必要がないと認識していたなどと主張するが、審議会においては、事務局による口頭説明となった副作用以外の様々な副作用について議論が行われており、1審原告らの主張は、一部委員の発言を断片的にとらえたものにすぎない。

e 1審原告らは、イレッサ承認当時、薬剤性間質性肺炎の予後については比較的良好なものがあり、その予後には幅があるとされており、イレッサについては、上記のとおり副作用が軽いというイメージがあったことからすると、医師がイレッサの間質性肺炎について致死的であることが認識できなかったと主張する。

しかしながら、前記のとおり、イレッサ承認当時、薬剤性間質性肺炎の予後については、薬剤ごとにも症例ごとにも異なりうるとされ、個別の薬剤ごとに症例を集積して検討するよりほかないと考え

られていたことからすると、新薬による間質性肺炎の予後の特徴を把握するためには、症例の集積を待つよりなく、それまではステロイド療法で回復する例もあるが、症例によっては致死的となりうるという評価が可能であるにとどまるというのが専門家のコンセンサスであり、イレッサについても同様の評価が可能であったというべきである。そして、このことは、イレッサが分子標的治療薬として従来の抗がん剤に比べて副作用が少ないと認識されていたとしても、何ら変わるものではない。

したがって、1審原告らの上記主張は、理由がない。

f 1審原告らは、近藤有好教授の研究報告（乙H34 [枝番号1]）を基に、プロカルバジンによる間質性肺炎につき、少なくとも、イレッサ承認当時において致死的となるような重篤な副作用と認識されていなかったとした上で、イレッサの第1版添付文書とプロカルバジンの添付文書における間質性肺炎の記載がほぼ同一であることをもって、イレッサの第1版添付文書が、致死的な副作用の危険性を適切に伝える内容となっていないなどと主張する。

しかしながら、前記研究報告（乙H34 [枝番号1]）における、プロカルバジンの間質性肺炎の記載は、極めて少数の症例（2症例）の検討結果に基づく限定的な評価を述べたものであって直ちに一般化することは困難であるし、原審における工藤証人も、イレッサの承認前において、薬剤性間質性肺炎の頻度や予後といった特徴が分かっていた薬剤は、ブレオマイシン、ペプロマイシン、小柴胡湯、インターフェロンぐらいであった旨の証言しているから、プロカルバジンによる間質性肺炎の特徴について一般化できるほどの知見はなかったものである。実際にも、現在の医学的知見の下では、プロカルバジンによる間質性肺炎については死亡例も報告されており、

症例によっては致死的となりうるものといえる。

そうすると、1審原告らの上記主張は、前提を欠いているというべきである。

また、その点を措くとしても、イレッサの承認当時、非小細胞肺癌の抗がん剤の中でも、シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル及びビノレルビンについては、間質性肺炎は、重大な副作用欄に記載されていたにとどまり、イレッサの第1版添付文書の記載内容と大差がないから、イレッサの使用が想定されていた医師が、イレッサによる間質性肺炎について、他の抗がん剤による間質性肺炎と異なり、致死的となる可能性がないなどと誤解するおそれはなかった。

g 1審原告らは、 大学医学部附属病院に勤務していた 医師の報告書（甲P196）を提出しているが、同医師は、単に添付文書に赤枠の警告欄がなかったことを述べるのみであり、添付文書の「重大な副作用」欄に間質性肺炎が明記されていたことに関し、どのように認識していたかを全く述べておらず、説得性を欠くものであるし、臨床に携わる医師が、添付文書の「重大な副作用」欄については「警告」欄と同等の高い関心を持って読んでおり、「重大な副作用」欄に記載された副作用が、死亡のおそれもある重篤な副作用であることを正しく認識していることからすると、上記報告書は、1審被告国の主張を揺るがすものではない。

(イ) 「重大な副作用」欄の記載順序

前記のとおり、添付文書の「重大な副作用」欄に致死的となりうる副作用が記載されることは、医師であれば当然知っている事柄であり、同欄に間質性肺炎が記載されている以上は、その記載順序に関係なく、イレッサによる間質性肺炎が致死的となりうることは容易に認識する

ことができたというべきである。

1 審原告らは、使用上の注意通達の「内容から見て重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること」との記載を指摘するが、上記通達は、ソリブジン事件を契機にしてされた添付文書の見直しを受け、かつては「副作用」という一つの項目で記載すれば足りるとされていたものを、特に注意を要するものを「重大な副作用」として前の方に記載することとして注意喚起を図ったのちに発出されたものであり、上記通達において前記のような記載があったからといって、一般の医師等が「重大な副作用」欄に記載された副作用について、記載順序の如何によってその重大な副作用が致死的でないと誤解するというようなことはない。

また、添付文書に記載された副作用のうち、いずれの副作用を重視すべきかについては、当該医薬品の投与を受ける個々の患者の身体状況や病態の程度によって異なるし、副作用の重要性を評価する際の指標も一義的に決めることは困難であるし、実際、イレッサの間質性肺炎以外の副作用についてもいずれも重篤であり、承認時までには得られた副作用に関する情報を見ても、イレッサによる間質性肺炎が、他の3つの副作用と比較して確定的に重篤であったとする根拠はなかった。

なお、1 審原告らは、「慎重投与」欄及び「重要な基本的注意」欄に記載がないことにも言及するが、上記各欄は、副作用の重篤度とは関係がないから、上記各欄への記載の有無をもって、間質性肺炎の重篤度に誤解が生じるおそれはない。

(ウ) 「警告」欄への記載の要否

イレッサの承認当時、薬剤性間質性肺炎が症例によっては致死的になりうることは一般に認識されており、そのような疾患の予後を医師に対し、指示・警告する必要はない。

また、使用上の注意通達、日本製薬工業協会の自主基準及び重篤度分類通知等によれば、「警告」欄には、使用上の注意事項の中で特に重要な事項を記載することが想定されており、治験段階で「警告」に相当する重大な副作用が発現する危険性が予想され、医療関係者に特に注意を喚起する必要があると認められる場合等に記載するものと一般的に理解されていたところ、前記のイレッサ承認時までには得られた知見に照らせば、イレッサによる間質性肺炎は、「重大な副作用」欄に記載することが相当であった。添付文書における「重大な副作用」欄に記載される副作用が死亡に陥るおそれがあるものであることは基礎的な医学的知識であり、抗がん剤においては、内在する毒性からして死亡のおそれがある重篤な副作用が多く、これらをすべて「警告」欄に記載することは現実的ではないため、死亡のおそれのある副作用が「重大な副作用」欄のみに記載されることが多々あることは、がん治療に携わる医師にとって常識の範疇である。実際にもイレッサを除く他の抗がん剤についても、市販後に死亡例が報告されている副作用であっても、「重大な副作用」欄に記載されるにとどまり、「警告」欄に記載されていない例は多数あるのであって、実務上1例の副作用死亡例があれば直ちに「警告」欄に記載すべき副作用に該当するという取扱いがされていないことは明らかである。

なお、1審原告らは、1審被告会社の広告宣伝により、イレッサが安全であるとのイメージがあったことを強調するが、薬事法上、医薬品に関するイメージや世評を踏まえて、添付文書の記載内容を検討し、行政指導を行うことは想定されていないし、実際にもそのようなことはおよそ不可能である。

(エ) 医薬品に関する情報提供に関するその他の制度

1審原告らは、平成5年5月に報告された「21世紀の医薬品の在

り方に関する懇談会（最終報告）」において、製薬会社による情報提供に限界があることが指摘されていたことを踏まえた情報提供が求められていたと主張する。

しかしながら、上記懇談会での指摘を踏まえ、①添付文書の見直し、②製造業者（輸入販売業者）等による情報提供の強化・適正化、③医療機関による情報提供の強化、④行政による情報提供の強化が図られ、これらに基づき、医薬品に関する情報提供が行われていたものであり、1審原告らの主張は、理由がない。

ウ 市販直後調査（原判決1審被告国の主張ウ・原判決Ⅱ210頁以下）
について

厚生労働大臣がイレッサの適正使用確保のために執った措置として、市販直後調査の義務付けがあるが、同措置は、医薬品の適正使用を促すための合理的な措置である。

すなわち、市販直後調査は、平成12年の薬事法令改正時に、医薬品製造業者（輸入販売業者）等が、医療機関に対し、開発段階などで得られた有効性及び安全性に関する情報について、確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を徹底させるとともに、重篤な副作用等が発生した場合には速やかに情報を収集、検討し必要な安全対策を実施していくために新設された制度であり、単なる副作用情報を集めるだけのものではなく、新薬を使用するに当たって、MR（医薬情報担当者）が、開発段階で得られた有効性・安全性に関する情報を十分に医療関係者に網羅的に徹底することを製薬会社に求めた内容となっているのであり、イレッサについても、この市販直後調査を義務付けていたことから、早期に副作用情報がもたらされ、ひいては緊急安全性情報の発出にもつながり、副作用の発生を最小限度に食い止めることに役立ったのである。

1 審原告らは、市販直後調査によっては、情報提供を徹底することはできないなどと主張するが、市販直後調査制度は、ソリブジン事件等を教訓として導入された上記のような目的の制度であり、1 審原告らの主張は、その導入経緯や存在意義を無視するものであって相当ではない。

2 承認後の安全性確保義務違反（規制権限の不行使）について

以下のとおり当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ 2 1 4 頁 1 5 行目から 2 2 3 頁 6 行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、同 2 1 6 頁 5 行目の「死亡例がないか」の次に「問い合わせ」を付加する。

（1 審原告らの主張）

（1）平成 1 4 年 1 0 月 1 5 日段階における使用限定（新主張）

ア 平成 1 4 年 1 0 月 1 5 日までに 1 審被告国が把握していた 2 6 例の副作用報告の内容からすれば、承認審査時の予想をはるかに超えて市販後に間質性肺炎の発症例があり、投与初期に発症して致死的な転帰をたどる症例が多いという事情は明らかになっていた。

したがって、厚生労働大臣は、遅くとも平成 1 4 年 1 0 月 1 5 日の段階において、添付文書に同年 1 2 月に改訂された第 4 版添付文書に記載されているような使用限定を記載するように指示すべきであり、これをしなかった厚生労働大臣の措置は、著しく合理性を欠き、違法である。

イ 1 審被告国は、同日時点で把握していた上記 2 6 例の副作用報告は、疑わしい症例や情報不足の症例が多数含まれていたから使用限定を指導すべき根拠が明らかとなっていなかったと主張するが、副作用の発症例数は、他の抗がん剤が 3 か月でせいぜい 5 例から 1 0 例程度の死亡例であるのに対し、イレッサでは、3 か月弱で 2 6 例発症し、うち 1 3 例が死亡例であり、突出して多かったことは明らかであり、症例経過としても 2 6 例のほとんどが 1 か月以内若しくは 3 週間以内の急性経過をたどっていたから、上記事情は、明らかであった。

また、使用限定措置のあるゲムシタビンやアムルビジンといった薬剤の
と比較においても、症例数が多く、使用限定措置が取られるべきであった
ことは明らかである。

(2) 平成14年10月15日以降の警告の不備（新主張）

ア 緊急安全性情報、添付文書の改訂によってイレッサの危険情報を伝える
以上、厚生労働大臣は、自らあるいは1審被告会社をして、イレッサの急
性肺障害・間質性肺炎が致死的であること等の情報を伝達させ、その認識
を定着させ、先行したイレッサが安全であるという広告宣伝の影響を払拭
するために適切な工夫、努力をさせるべきであり、特に説明文書、同意文
書を適切に改訂して、医療現場の平均的な医師等の医療関係者・患者に対
して適切に情報を伝達させるべきであった。

しかるに、厚生労働大臣は、緊急安全性情報の発出、添付文書の改訂を
指示しながら、説明文書等の改訂に対する指導の徹底を欠いたことは、添
付文書にかかる規制権限の行使として著しく合理性を欠き、違法である。

イ 1審被告国は、緊急安全性情報により義務は尽くされ、その後は医療関
係者の責任が問題となるにすぎず、 病院医師らは、1審被告会社
のMR（医療情報担当者）から緊急安全性情報の説明を聞いていたはずで
あるなどと主張する。

緊急安全性情報に一定の効果があることは否定しないが、緊急安全性情
報を発出すれば、当該情報が直ちに全国津々浦々に行き渡って、現場医療
関係者は、規範的・模範的にこれに従うというのはフィクションにすぎな
い。1審被告国は、緊急安全性情報を徹底させる義務を負っているのであ
って、情報の徹底が不十分であった場合には責任は免れない。

1審被告会社のMR（医療情報担当者）による説明にしても、陳述書（丙
P59）には説明内容についての具体的な記載は一切なく、平成14年1
0月15日のうちに52箇所を兵庫2課が訪問したこととなっており、1

箇所での説明に多くの時間を割けなかったことは明らかであって、むしろ単に緊急安全性情報を配付したにすぎないと考えられ、十分な情報の徹底がされたとは考えられない。

ウ また、1審被告国は、説明文書・同意文書に対する行政指導をする必要はなく、指導の権限もないと主張する。

しかしながら、「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」最終報告（乙D12）では、医療用医薬品の患者向けパンフレットの記載が不適切であるとの指摘がされていたし、ソリブジン事件を受けた医薬品添付文書等の見直しに関する研究班では、患者向け説明文書についても検討を加えており、そこでは患者向け説明文書は製薬会社からの患者向け添付文書としての性格を持つものとして作成される必要性が指摘され、医薬品添付文書との整合性が図られる必要性が指摘されている（甲D49）。そして、「医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告」（甲D43）においては、患者向け説明書の具体的な内容や方法について速やかに検討を行い、必要な措置を講じていくべきであると指摘されていたのであるから、厚生労働大臣が患者向け説明文書に対して必要かつ適切な措置を講ずることが求められていたというべきである。

（1 審被告国の主張）

（1）平成14年10月15日段階における使用限定について

ア イレッサの第4版添付文書の警告欄が改訂されたのは、平成14年12月25日開催のゲフィチニブ安全性問題検討会の検討結果を受けたものであるが、同時点においては、イレッサによる間質性肺炎あるいは急性肺障害の副作用が疑われる症例として358例（うち死亡例114例）が厚生労働省に報告されており、これらの症例の中から「ある程度精査された詳しい情報のある症例」として135例（薬剤との間の因果関係が否定できない142例のうち転帰不明の7例を除外したもの。）を選び出し、投与

開始から発症又は死亡までの期間を1週間毎に区切って分析を行ったところ、イレッサによる間質性肺炎について、投与初期（2～3週間）に発現し、致死的な転帰をたどる例が多いという特徴が明らかになったことによるものである。一方、同年10月15日の時点で厚生労働省に報告されていた間質性肺炎を含む肺障害の根拠症例は26例（うち死亡例13例）にとどまる上、これらの症例の中には、イレッサによる間質性肺炎又は急性肺障害の症例に該当するか否かが疑わしい症例や、「投与後早期に症状が発現した症例」でも、「発症後、比較的急速に進行してステロイド投与にも反応せず重篤化して死亡に至った症例」でもない症例、報告内容の情報が不足している症例が多数含まれており、根拠症例の多くが緊急安全性情報の配付等の行政指導を行うべきか否かを検討するに当たって直ちに重視することはできない中で、厚生労働大臣は、安全性を重視し、1審被告会社に対し、速やかに必要な措置を講じるように行政指導を行ったものであって、その判断は合理的なものであったし、使用限定を付すだけの合理的な根拠は存在しなかった。

以上によれば、厚生労働大臣が、平成14年10月15日の時点で、1審被告会社に対し、使用限定を添付文書に記載するように行政指導しなかったことが著しく合理性を欠くとはいえない。

イ また、亡_____は、がん診療の専門性の高い医療機関において、がん診療に精通した医師によりイレッサの投与を受けたものであるから、使用医師や医療機関を限定するような措置を講じなかったことを違法事由とする1審原告らの主張は、理由がない。

(2) 平成14年10月15日以降の警告の不備について

ア 1審被告会社は、平成14年10月15日、厚生労働大臣の指導により、イレッサの添付文書の改訂を行うとともに、緊急安全性情報を発出している。

このような緊急安全性情報は、緊急に安全確保措置を講じ、副作用等の被害拡大を防ぐために、医療品の製造業者（輸入販売業者）等が配付する最も緊急性の高い安全性情報であり、厚生労働省のガイドライン（乙D59）により、記載様式は、A4版、用紙の色は黄色地、周囲を赤枠で囲い、左隅に赤地白抜き文字で「重要」と記載して注意喚起することとされており、その提供方法は、厚生労働省の指示を受けた後、遅くとも4週間以内に製造業者（輸入販売業者）等のMR（医療情報担当者）が、原則として、直接医療機関の医師、薬剤師等の医療関係者に緊急安全性情報を配付することが義務付けられており、前記緊急安全性情報も、がんセンターや地域の基幹病院に対しては同日中に、その他の医療機関に対しても同月18日中には配付が完了している。また、上記ガイドラインには明文はないが、運用として、医療現場への注意喚起を徹底するために、製造業者（輸入販売業者）等は、テレビ、新聞等のマスコミへの記者会見を実施し、医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載することとされており、さらに日本医師会、日本病院薬剤師会、日本薬剤師会の協力を得て、指示後直近に発行される「日本医師会雑誌」、「日本病院薬剤師会雑誌」、「日本薬剤師会雑誌」に緊急安全性情報を挟み込むことでより一層の注意喚起の徹底を図ることが予定されている。

以上によれば、緊急安全性情報は、市販後安全対策の中で、最も強力で医療現場に浸透力のある注意喚起の方法であり、緊急安全性情報が配付された後は、既に当該医薬品について提供されているいかなる情報よりも、緊急安全性情報の記載内容が優位に立つというべきであり、医療関係者が緊急安全性情報を入手しているにもかかわらず、その内容に従わないために事故が発生した場合には、その医療関係者の注意義務が問題とされるべきである。

イ 1 審原告らは、説明文書、同意文書の改訂の指導を行うべきである旨主

張するが、説明文書、同意文書は、医師の患者に対するインフォームド・コンセントを補助する媒体であり、当該説明文書・同意文書を患者に対して交付して説明するか、口頭のみで説明するかを含めて医師等の判断にゆだねられているから、前記緊急安全性情報の配付及び添付文書の改訂によって医師等の医療機関関係者に対して十分な注意喚起が行われている以上、これに加えて説明文書や同意文書の改訂を行うように行政指導しなかったことが著しく合理性を欠くなどとはいえない。

また、薬事法は、説明文書・同意文書について何ら規定を設けておらず、厚生労働大臣にこれらの文書の記載内容に関する特段の権限を付与していないことからすると、同記載内容に関する厚生労働大臣の行政指導は、相手方の任意の協力のみに依拠する純然たる事実行為にすぎないから、その不行使が国賠法上違法となることはなく、仮になるとしても条理に反するなど極めて限定的な場合に限られ、本件がそのような場合に当たるとはいえない。

第4 個別の1審原告らとの関係における因果関係、損害について

1 因果関係について

以下のとおり補正し、当審における主張を付加するほかは、原判決Ⅱ224頁3行目から233頁20行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(原判決の補正)

原判決Ⅱ230頁10行目の「化学療法を開始、」を「化学療法を開始し」と改め、同232頁18行目の「以下に述べるとおり、」を削除する。

(1審原告らの主張)

(1) イレッサ投与と死亡との間の因果関係に関する1審被告らの主張に対する反論

ア 死亡_____:について

1 審被告会社は、亡_____の死亡原因は、既存の特発性肺線維症の自然増悪による可能性があり、イレッサ投与との間の因果関係がないと主張するが、原判決は正当である。

イ 亡_____について

1 審被告会社は、亡_____につき、肺線維症に罹患していたことなど気胸を起こしやすい条件がそろっており、イレッサによる間質性肺炎がなかったとしても気胸が発現した可能性があるとか、イレッサ投与により気胸が発生したとしても、適切な対応を取っていれば死亡を防ぐことができたと主張するが、イレッサ投与が気胸に影響を与えた以上、イレッサと死亡との間の因果関係が肯定されるのは当然である。

(2) 指示・警告の瑕疵とイレッサ投与との間の因果関係に関する 1 審被告会社の主張に対する反論

ア 1 審被告会社は、承認当時の知見からすれば、仮に指示・警告が適切にされていたとしても、医師が他の抗がん剤に優先してイレッサを投与することを避けるとは考えられないなどと主張するが、延命効果の証明もなく、標準治療ともなっていないイレッサについて、適切な指示・警告がされていたら、従来の化学療法に優先してイレッサの投与を医師が勧めることはない。

このことは、イレッサの平成14年8月から10月の出荷錠数が増加しているのに対し、同年11月の出荷錠数が前月と比較してほぼ半減していることから明らかである。

イ 1 審被告会社は、医師が亡_____及び同_____にイレッサの投与を勧め、同人らもこれに同意した可能性があると主張するが、同人らは、従来の化学療法で奏功を得ていて、それによる治療が困難となっていたものではないから、指示・警告が適切にされていれば、医師が従来の化学療法に優先してイレッサを勧めることはなかった。

ウ 1 審被告会社は、医師が 1 審原告 [] にイレッサの投与を勧め、同人もこれに同意した可能性がある」と主張するが、同人は、放射線療法により治療効果を得ており、従来の化学療法により治療の効果が期待できない状況にはなく、指示・警告が適切にされていれば、医師が従来の化学療法に優先してイレッサを勧めることはなかった。また、同 1 審原告が抗がん剤治療を拒否していたのは、重篤かつ多様な副作用を恐れたからであり、イレッサが致命的な間質性肺炎を発症する可能性があることを警告されていたならば、他の抗がん剤同様、その服用を拒否したことは明らかである。

(1 審被告会社の主張)

(1) イレッサと死亡との間の因果関係（原判決 1 審被告会社の主張(3)ア、イ・原判決Ⅱ 230 頁以下）について

ア 亡 [] について

原判決は、亡 [] について、①イレッサの投与前に既存の特発性肺線維症が悪化し始めていたと認められるものの、SpO₂の値は低下しながらも一定の値で推移していたこと、②SpO₂の値は、イレッサ投与後にさらに低下し始め、呼吸困難の悪化が一層進んだこと、③亡 [] はイレッサの間質性肺炎の危険因子を有する患者であること、④ [] 病院の担当医がイレッサと呼吸困難との関連性があると認めていたことなどから、イレッサ投与と既存の特発性肺線維症の増悪との間に因果関係が認められるとする。

しかしながら、①亡 [] の SpO₂の値は、イレッサの投与までの段階で既に 78% や 81% と極めて低値であり、直ちに原因を究明して必要な救命措置を施さなければ短期間のうちに死に至る可能性があるレベルであり、平成 14 年 8 月 31 日から 9 月 2 日まで、連日外来で 1 L の酸素投与を受け、呼吸困難状態への対応が取られているにもかかわらず、9 月 2 日にも呼吸困難を訴えていたものであり、同人は、イレッサ

の投与前からいつ死亡に至っても不思議ではない状態であったといえる。亡^〇は、その後9月6日ころからさらに呼吸状態が悪化しているが、これは特発性肺線維症が急性増悪した場合には、これにより短期間で死亡する確率が極めて高く、特に同人に対しては、特発性肺線維症に対しては実質的な治療が行われていなかったことを考えれば、ごく自然の経過であったというべきである。また、④^〇病院が作成した副作用報告の担当医の意見欄には、「遅発性の放射線肺臓炎があって、イレッサ投与で肺臓炎の増悪が考えられた。」との記載があるが、診療録によれば、担当医は間質性肺炎について、原因不明若しくは薬剤性と記載されているのみであるし、副作用報告及び診療録には、イレッサの投与開始日、呼吸困難を自覚した時期など重要な記載に誤りがあり、特発性肺線維症の記載もないことからすると、担当医は、亡^〇にかかるとイレッサ投与前後の重要な事情について、誤った認識を有していたことが窺われるから、上記記載は、因果関係を認定する根拠とはならない。

また、亡^〇が、イレッサの間質性肺炎の危険因子を有する患者であることは事実であるが、危険因子を有する患者であるからといって必ずイレッサの投与中に間質性肺炎を発症したりするものではないから、この点のみを理由としてイレッサ投与と死亡との間に因果関係を認めることはできない。

イ 亡^〇について

原判決は、亡^〇について、イレッサ投与と既存の肺線維症との増悪との間の因果関係を認め、肺線維症の増悪が気胸に影響を与え、気胸の悪化により死亡したものであるから、イレッサ投与と死亡との間に因果関係が認められるとする。

しかしながら、気胸の原因となる基礎疾患には肺がんや肺線維症があると、同人は、遅くとも平成13年5月には特発性肺線維症に罹患

し、平成14年5月には肺がんの診断を受けていたものであるから、イレッサの間質性肺炎がなくとも気胸が発生した可能性があり、イレッサ投与と気胸の発現との間の因果関係を積極的に肯定することはできない。

また、仮に、イレッサの間質性肺炎が気胸の発現に寄与したとしても、同人の気胸は、死亡17日前である平成14年12月4日に撮影された胸部X線画像から容易に発見することが可能であり、いかに遅くとも、同月19日撮影の胸部X線画像を見れば、呼吸科医であれば当然気胸の存在に気付くべきであり、適切な処置が行われていれば気胸が改善した可能性は十分にあったから、イレッサ投与と死亡との間の因果関係は認められない。

(2) 指示・警告の瑕疵とイレッサ投与との間の因果関係について

ア イレッサは、承認当時のデータ及びそれに基づく医師の認識としては、ファーストラインにおける有効性・安全性は確立していないものの、セカンドライン以降では、従来の抗がん剤と比較して有効性が高く、間質性肺炎の点を考慮したとしても、従来の抗がん剤と比較して副作用の危険性が低い抗がん剤であったということできる。

そうすると、仮にイレッサの第1版添付文書において、警告欄に間質性肺炎が死亡に陥るおそれのある副作用であることが注意喚起され、重大な副作用欄の1番目に間質性肺炎が記載されていたとしても、医師が他の抗がん剤に優先してイレッサを投与することを避けるとは考えられない。

このことは、緊急安全性情報が発出され、イレッサの間質性肺炎が死亡に至るおそれのある副作用であることが警告欄に記載され、重大な副作用欄の1番目に記載するという添付文書の改訂が行われた後も、これまでにイレッサの投与を受けた患者は、国内だけでも9万人を超え、現在でも新規投与患者数は年間8500人を超えていることから明らかである。

イ 亡 は、イレッサ投与前に、死亡に至るおそれのある副作用のあ

1 審被告国の主張(2)ア・原判決Ⅱ 2 3 2 頁) について

原判決は、亡[] について、イレッサの投与前に既存の特発性肺線維症が悪化し始めていたと認められるものの、SpO₂の値は低下しながらも一定の値で推移していたが、イレッサ投与後により一層進んでいったとみることができるなどとして、イレッサ投与と既存の特発性肺線維症の増悪との間に因果関係が認められるとする。

しかしながら、亡[] は、イレッサ投与前の平成14年8月31日から、既にSpO₂の値が78ないし84%と著しく低下しており、急性呼吸不全と診断できるほどの状態にあり、直ちに原因を究明して必要な救命措置を施さなければ短期間のうちに死に至る可能性があるレベルに達していたことは明らかである。それにもかかわらず、同年9月9日の胸部CT検査で肺病変のさらなる悪化が認められるまでの間、特発性肺線維症に対する特段の治療は行われず、呼吸不全状態が継続していたのであるから、時系列的にみてイレッサの投与開始後に亡[] の呼吸状態がさらに悪化したという事情があるにせよ、それはイレッサによるものではなく、イレッサ投与前から悪化し始めていた特発性肺線維症が自然経過によりさらに悪化した可能性も十分考えられるのであって、イレッサと既存の特発性肺線維症の増悪との間に因果関係は認められないというべきである。

(2) 規制権限不行使とイレッサ投与との間の因果関係について

亡[] , 同[] 及び1審原告[] は、イレッサの服用開始時においては、いずれもイレッサ以外に有効な治療法がなかったものであり、亡[] 及び同[] は、イレッサの服用以前に間質性肺炎を含む致命的な副作用を発症しうる他の抗がん剤の投与を受けていたものであるから、仮にイレッサの副作用である間質性肺炎が致命的となる可能性がある旨がイレッサの第1版添付文書に明記されていたとしても、上記3名が限られた治療の選択肢としてイレッサを服用し、これを継続した可能性

が高いと推認するのが相当であり，1 審被告国の規制権限不行使と上記 3 名のイレッサの服用との間には因果関係がないというべきである。

2 損害について

以下のとおり当審における主張を付加するほかは，原判決Ⅱ 2 3 3 頁 2 2 行目から 2 4 0 頁 2 5 行目までに記載のとおりであるから，これを引用する。

(1 審原告らの主張)

被害者である亡____，亡____，亡____及び____は，いずれもイレッサの服用を開始する時点では，特段肺がんが悪化していたわけでもなく，イレッサ以外に治療の選択肢がなかったわけでもない。むしろ，症状は落ち着いており，家族との残された時間を有意義に過ごすための配慮が最も重視されなければならない状況に置かれていた。また，家族も，同人らとの残された時間を有意義に過ごせることに大きな期待を抱いていたのである。

本人や家族が予想もしなかった副作用により，このような貴重な残された時間が奪われてしまったことの重大性を十分に反映された損害額算定が行われるべきである。

(1 審被告国の主張)

- (1) 医薬品の安全性を確保すべき義務に関しては，製造業者等が第 1 次的責任を負担すべきものである。1 審被告国の規制権限不行使による損害賠償責任は，製造業者等が医薬品の安全性確保義務に基づく損害賠償責任を負うことを前提として初めて認められる，二次的，副次的な性質のものにとどまるから，損害の公平な分担という見地に照らし，1 審被告国が負うべき損害賠償責任の範囲は，1 審被告会社の責任と比較し，相対的に低い割合に限定されるべきである。
- (2) また，イレッサのような末期がん患者が服用する抗がん剤については，その薬の性質として必ず効果が認められるというものではないし，一定の割合による副作用の発生が不可避であるから，その使用については，患者

自身が相当のリスクを負担することが必要なものであり、そのような観点からも、仮に何らかの副作用が発生した場合における国の負担割合は、相当程度低いものにとどまるというべきである。

第5章 当裁判所の判断

第1 イレッサ承認等に関する基本的事実関係の概観

1 イレッサの開発と分子標的治療薬

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ1頁8行目から2頁19行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(1) 原判決Ⅲ2頁4行目の「第3章第4の1(2)」を「第3章第4の1(3)」と改める。

(2) 同頁17行目の末尾に以下のとおり付加する。

「ただし、分子標的治療薬といえども、分子標的治療薬というだけで直ちに副作用が少ないと考えられていたものではなく、副作用のプロファイルが異なることや、副作用が非常に少ない薬剤の存在が紹介される一方、抗腫瘍効果が期待できる薬剤濃度と副作用が発現する薬剤濃度とは予想されたほど大きな開きがなかったとする研究結果も発表されており、また、既に市販されている分子標的治療薬の添付文書においても重篤な副作用が発症する可能性があることが指摘されていた。」

(3) 同頁18行目の「〔特に579頁〕」の次に、「71ないし79」を、「甲P74」の次に「乙D73」を、19行目の「11頁」の次に「乙H86、乙I12ないし14、16〔枝番号2〕」をそれぞれ付加する。

2 承認申請時までの経過

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ2頁21行目から4頁2行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

原判決Ⅲ2頁最終行、同3頁2行目、5行目、7行目、10行目、13行目

の各「乙B4」の次にそれぞれ「[枝番号1]」を付加し、同3頁4行目の「同年」を「平成12年」、同頁7行目の「[各枝番号,]」を「[各枝番号,]」と改める。

3 承認手続の状況経過

原判決Ⅲ6頁4行目の「枝番号1～3」の次に「(孫番号を含む)」を、同10頁25行目の「手術不能又は再発例非小細胞肺癌」の前に「」を付加するほかは、原判決Ⅲ4頁4行目から11頁25行目までに記載のとおりであるから、原判決添付の別紙29を含め、これを引用する。

第2 イレッサの有効性にかかる事実関係等について

1 薬事法における医薬品の有効性について

原判決Ⅲ15頁3行目から7行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

2 医薬品の有効性の確認方法について

(1) 認定事実

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ15頁10行目から36頁20行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

原判決Ⅲ17頁17行目から18行目にかけての「薬効及び予想される有効性の初期の推測」を「薬物の作用、作用と薬物の濃度の関係についての評価」、同19頁22行目の「第4(4)ア(ウ)b」を「第3の4(4)ア(エ)」、同28頁9行目の「新抗悪性腫瘍薬」を「新規抗悪性腫瘍薬」、同33頁18行目及び22行目の「完全奏功」を「著効」、18行目及び26行目の「部分奏功」を「有効」、19行目の「NC又はSD」を「NC」と改め、同34頁3行目の「持続した場合」の次に「又は一方向測定可能病変において、それぞれの算定式で求めた縮小率が30%以上であり、評価可能病変及び腫瘍による二次的病変が悪化せず、かつ新病変の出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合」を付加し、同頁4行目の「又は

SD : Stable Disease], 同頁 19 行目の「, 乙 H 3」を削除し, 同 35 頁 10 行目の「裁縫」を「最小」, 「比較しって」を「比較して」, 同頁 20 行目と 23 行目の「Fanctional」を「Functional」, 24 行目の「Scae-Lung」を「Scale-Lung」, 同 36 頁 6 行目の「である。」を「であるが, 進行肺がんなどの予後不良な疾患においては, 終末期に状態が悪くなり QOL 調査に答えられなくなる, いわゆる欠測があり, これをいかに乗り越えるかが重要な問題とされている。」と改め, 同頁 8 行目の「甲 F 30 [1216 頁]」及び 9 行目の「, 丙 H 18 [582 頁]」を削除する。

(2) 薬事法における抗がん剤の有効性の確認方法について

原判決Ⅲ 36 頁 23 行目から 37 頁 17 行目までに記載のとおりであるから, これを引用する。ただし, 原判決Ⅲ 36 頁 23 行目の「有することであるから」を「有することであるところ, その有効性の確認方法も当時の医学的, 薬学的知見にほかならないから」と改める。

(3) 臨床試験の評価方法に関する医学的, 薬学的知見について

以下のとおり補正するほかは, 原判決Ⅲ 37 頁 19 行目から 41 頁 10 行目までに記載のとおりであるから, これを引用する。

ア 原判決Ⅲ 38 頁 9 行目の「は合理性を有していたものというべきである」を「が変遷したことを認めるに足りる証拠はない。」, 同頁 18 行目の「採られていた。」を「採られており, 特に第Ⅱ相承認が極めて例外的なものとして位置づけられていたとは認められない。」, 同 39 頁 13 行目の「当時の」から 15 行目までを「当時の医学的, 薬学的知見を反映したものであったとすることができる。」, 同頁 19 行目の「有効性を」から 20 行目までを「有効性を評価することができるが, その有効性は, 承認後の第Ⅲ相の比較試験において確認される必要があるとするのが当時の医学的, 薬学的知見を反映した扱いであったというべきである。」
同 40 頁 2 行目の「が認められ,」から 3 行目の「判断される」を「が

あることが最終的に確認される。」と改める。

イ 同頁7行目の「前提であるから」を「前提であるし、非小細胞肺癌がんにおける化学療法の効果は、決して良好なものではなく、せいぜい数か月程度の延命が期待できるにすぎないものであるため、少数の症例による比較試験によって延命効果を統計学的に立証することは困難であったことも考慮すれば、」を付加し、同40頁9行目の「承認後に」から11行目の「場合に」までを「承認後に判明した医学的、薬学的知見、臨床試験の試験成績や症例報告等を併せ考慮して、当該医薬品の有効性が認められないとの判断に至った場合に」と改め、同頁12行目の末尾に「(なお、後記のとおり、製造物責任法上の欠陥の有無については、引渡し当時の医学的、薬学的知見により判断すべきものであるから、承認(引渡し)後の臨床試験の結果等当該薬剤の客観的性状質にかかる事情を考慮することはできるが、有効性の確認方法については、承認後の知見に基づいて判断すべきではない。)」を付加する。

ウ 同41頁7行目の「反映されたものであって」から10行目までを以下のとおり改める。

「反映されたものであった。そうである以上、旧ガイドラインによる第Ⅱ相承認の考え方は、当時の医学的、薬学的知見に基づく判断であり、当時の医学的、薬学的知見が1審原告らの主張するとおりであったことを裏付けるものはない。

1審原告らは、上記の考え方について、臨床試験の統計的原則(甲P15)に反しているなどとも主張するが、上記一般指針と同様に、統計的原則についても、その発出後に旧ガイドラインが訂正された事実はなく、新ガイドラインが適用された平成18年4月まで、旧ガイドラインに基づく承認が行われていたものであるから、上記1審原告らの主張も理由がない。なお、新ガイドライン(甲D5)において、第Ⅲ相承認が

原則とされた背景は、前記のとおりであって、奏功率によって延命効果が推測されるとする点について疑義が生じてきたことを原因とするものとは認められない（現に、新ガイドラインにおいても、奏功率を主要な評価項目とする第Ⅱ相試験の結果のみによって承認を受けることができる場合がある。）。

また、1審原告らは、旧ガイドラインの下でも第Ⅱ相承認は極めて限定的な場合にのみ認められるかのように主張するが、旧ガイドライン作成の研究班の一員であった下山正徳医師による旧ガイドラインの解説（甲D35）を見ても、第Ⅱ相試験の結果のみで承認ができるとしており、これが例外的であることについては何ら言及がないこと、当時の厚生省薬務局新医薬品課審査官川原章による旧ガイドラインの留意事項（甲D35）にも、腫瘍縮小が必ずしも延命につながらないとの外国の論文があることについての言及があるものの、結論的には延命効果については第Ⅲ相試験で確認すればよいとされているのである。なお、上記留意事項には、1審原告ら主張のとおり、第Ⅱ相承認について、「腫瘍縮小効果が非常に高い薬、例えば従来PRまで含めて20%程度までしかなかった癌腫に70%といったものが出てきたような場合」などとする説明があるが、同ガイドライン自体に第Ⅱ相承認が限定的であるかのようなことを窺わせる記載が全くないことからすると、上記説明が、1審原告らの主張するような趣旨でされていたとは認められない。

1審原告らの上記主張は、結局、当時における一般的な医学的、薬学的知見ではなく、1審原告らが合理的であると考えあるべき医学的、薬学的知見に基づいて、医薬品の有効性を判断すべきものと主張するものであって、理由がない。」

(4) 有効性の指標（評価項目）について

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ41頁12行目から55頁17

行目までに記載のとおりであるから、原判決添付の別紙26を含め、これを引用する。

ア 原判決Ⅲ42頁6行目の「乙D5」を「甲D5」と改め、同43頁5行目の「甲H61」の次に「[枝番号2]」を付加し、同頁18行目の「Journal」を「Journal」、同44頁4行目の「乙E27」を「甲H27」と改め、同45頁12行目の「乙H46」及び最終行の「乙H40」の次に「[枝番号1, 2]」を付加し、同47頁22行目の「甲66」を「甲H66」と改める。

イ 同52頁19行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「これに対し、1審原告らは、腫瘍縮小効果が延命につながらないとする論文も多数あったことや、腫瘍縮小効果と延命との間に相関関係が認められるだけでは不十分であることを重ねて主張するが、前記認定のとおり、そのような文献が存在したことは認められるが、それが一般的な知見として通用していたことを裏付ける証拠はない。医薬品の有効性は、当時通用していた医学的、薬学的知見に基づいて判断されるべきものであって、現在から回顧的に当時のあるべき合理的知見を認定し、それに基づき判断すべきものではないのであって、1審原告らの主張する医学的、薬学的知見は、少なくともイレッサ承認当時に一般的に採用されていたものであったと認めるに足りない。」

3 非小細胞肺癌に関する知見とその治療法の進展

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ55頁19行目から75頁14行目までに記載のとおりであるから、原判決添付の別紙23を含め、これを引用する。

原判決Ⅲ59頁21行目の「第2」を「第3」と改め、同頁最終行の「丙E50」の次に「[枝番号1]」を付加し、同61頁14行目の「第3章第3の1」を「第3章第4の1」と改め、同頁16行目の「22」の次に「[枝番号

1, 2]」を付加し、同行の「丙I15」を「丙I5」、同頁19行目と65頁最終行の「第3章第3の1」を「第3章第4の1」と改め、同69頁2行目の「34%」の次に「, アリムタ18%」、同72頁9行目の「みられていること」の次に「を含む。」を付加し、同頁23行目の「, 42」を削除する。

4 各臨床試験結果の評価

(1) 承認前の治験成績の評価について

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ76頁8行目から85頁最終行までに記載のとおりであるから、これを引用する。

ア 原判決Ⅲ78頁10行目の「イレッサの」の前に「旧ガイドラインでは、有効な既存の抗悪性腫瘍薬がない癌腫又はそれに相当すると考えられる癌腫では、化学療法が適用となる初回の治療例を対象として治験を行い、一定の効果が期待できる第1選択となる標準的な併用療法が存在するような場合には、適当な時期の再発例又は不応例を対象として治験を行うが、目標とする期待有効率は交差耐性などを考慮して慎重に定めるとされているところ（乙D7）」を付加する。

イ 同79頁19行目の「DEAL2試験」を「IDEAL2試験」と改め、同頁25行目末尾の「,」を削除し、同81頁23行目の「しかし,」の次に「患者の全身状態が良いことが奏功率にどの程度の影響を与えるかは、本件全証拠によっても不明であるし,」を付加する。

ウ 同82頁冒頭の「疑問があり」から2行目の「べきである」までを「疑問があるし、交差耐性の獲得により高い奏功率を期待できないサードラインの患者は、日本人群（47.1%）の方が外国人群（40.7%）よりも高いことからすると（丙C1〔468頁〕）、日本人群における高い奏功率は、単に全身状態のみによるものとは考え難い。」と改める。

エ 同82頁5行目の末尾に「なお、1審原告らは、V1532試験は、イレッサの延命効果の立証に失敗した試験であり、単剤で22%程度の

奏功率を達成しても延命効果が得られないことを明らかにした治験であるから、同試験結果をイレッサの有効性を裏付ける知見と位置づけることは不当であるなどと主張するが、V1532試験における日本人群の奏功率とIDEAL1試験における日本人群の奏功率が整合性を有しているのは前記のとおりであり、そのことは、V1532試験において、延命効果の立証に成功したか否かとは無関係であり、1審原告らの上記批判は当たらない。また、V1532試験は延命効果の立証に失敗したものであるが、前記のとおり、延命効果の統計学的な立証は容易ではないから、立証に成功しないことを理由に延命効果がないことを明らかにしたとまではいえない。」を付加する。

オ 同頁20行目の「全患者や」から83頁3行目までを「全患者や日本人群の結果は前記のとおりであって、日本人群における高い奏功率についても、単に全身状態が良かったことのみによるものではないと推測されることからすると、IDEAL1試験においては、単剤としては高い奏功率を示し、延命効果を合理的に予測することができる状況にあったというべきであり、外国人群の結果のみによって上記結論が左右されるものではないというべきである。」と改め、同83頁11行目の「患者であり」の次に「(サードライン40.2%、フォースライン30.5%、フィフスライン以降27.5%・丙C1〔501頁〕)」を付加する。

カ 同85頁の最終行の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「c 1審原告らは、ドセタキセルは、奏功率の数値では延命を予測し得ない典型例として位置づけられているとして、福岡正博らの報告を引用し(丙E34〔枝番号5の1,2〕)、ドセタキセルと同程度の奏功率ではむしろ延命効果は期待できないと推測すべきであったなどと主張するが、1審原告らの引用する上記福岡正博らの報告は、腫瘍縮小まで行かなくとも、病勢安定(SD)によって延命効果が予測され

るとするものである上、奏功率の上昇1%あたりの延命効果の方が病勢安定率の上昇1%あたりの延命効果の方が大きかったとする報告であって、1審原告らの主張の根拠となるような報告ではないから、1審原告らの上記主張は理由がない。」

(2) 承認後の第Ⅲ相試験成績の評価について

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅲ86頁2行目から131頁9行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

ア 原判決Ⅲ87頁10行目の「③」を「⑥」、13行目の「④」を「⑦」と改め、同88頁2行目の「49」と3行目の「50」の次に「[枝番号1]」を付加し、同頁24行目の「12, 13頁」を「11～13頁」、同89頁10行目の「用いることさえでない」を「用いることさえできない」、同98頁12行目の「であった」を「であり、この少ない症例数ではEGFR遺伝子変異とイレッサの延命効果について結論づけることはできない。」、同104頁8行目の「非小細胞肺癌」を「非小細胞肺癌」、同106頁10行目の「高く」を「著明に高く」、同頁23行目の「効果予測因子」を「頑健な効果予測因子」、同108頁最終行から109頁初行にかけての「SWOG0023」を「SWOG S0023」と改める。

イ 同111頁3行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「イレッサのファーストライン療法によってもたらされる無増悪生存期間の延長は、予後不良の進行非小細胞肺癌患者にとって有益である。感受性EGFR遺伝子変異のある進行非小細胞肺癌患者に対するファーストライン療法としての有効性は、イレッサの方が標準化学療法よりも優れており、イレッサの毒性は許容範囲内である。EGFR遺伝子変異の状況に基づく患者選択が強く推奨される。」

ウ 同頁10行目の「25日」を「24日」と改め、同116頁20行目

末尾の「イレッサ」の次に「単剤」を、同頁24行目の「しかし、」の次に「そのように考える根拠は不明である上、」を、同117頁13行目冒頭の「る。」の次に「このことは、前記認定のとおり、INTACT試験の結果についての専門家の見解においても、それのみによってイレッサの有効性を否定したものがほとんど見られないことから明らかであり、それが当時の一般的知見であったというべきである。」を付加し、同120頁最終行の「81%」を「46%」、同行の「46%」を「81%」、同121頁2行目の「かえって」から4行目の「示された」までを「かえって、生存期間中央値、1年生存率及び2年生存率ともにイレッサ群がプラセボ群を下回る（ただし、その差は有意な差ではなかった。）という結果が示された」、同122頁初行の「乙E62」を「甲E62」と改める。

エ 同124頁21行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「以上のとおり、INTEREST試験は、抗がん剤における第Ⅲ相試験の真のエンドポイントである全生存期間において、既に有効性が認められているドセタキセルに対する非劣性が認められたものであり、副次的評価項目も考慮しても、イレッサの有効性を裏付けるものと評価することができる。同試験は、日本人を対象としないものであるから、同試験の結果のみをもってイレッサの有効性が立証されたということができるものではないが、同試験は、V1532試験と同デザインの試験であるところ、その症例数は、V1532試験の約3倍と多く、また、後治療についてもV1532試験とは異なり、バランスがとれていることからすると、V1532試験において非劣性の証明に失敗したのは、症例数が少なく、後治療のバランスがとれていなかったことが原因である可能性も示唆するといえるべきであり、同試験の結果からは、V1532試験によってイレッサのドセタキセルに対する非劣性が立証されなかった

からといって、イレッサの有効性が否定されるものではないと評価すべきものと認められる。」

オ 同頁最終行の「など主張する」を「などと主張する」、同125頁9行目から10行目にかけての「乙27」を「乙E27」、同頁11行目と23行目の「INTERSET試験」を「INTEREST試験」、同頁13行目の「定めているが」を「定めている点を指摘するが」と改める。

カ 同127頁13行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「以上のとおり、IPASS試験は、EGFR遺伝子変異を有するファーストラインの腺がん患者において、主要評価項目である無増悪生存期間について、標準的治療法（カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法）に対するイレッサの優越性が証明された試験であり、副次的評価項目も考慮しても、少なくともEGFR遺伝子変異を有する腺がん患者について、イレッサの有効性を裏付けるものと評価することができる。」

キ 同頁23行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「なお、1審原告らは、無増悪生存期間が、極めてソフトなエンドポイントであるとし、それゆえにIPASS試験の結果がイレッサの有効性を基礎づけるものではないと主張するが、無増悪生存期間にも、相応のメリットがあり、生存期間の代替として臨床試験のエンドポイントとして用いられているのは前記のとおりである。無増悪生存期間がソフトなエンドポイントであることから、腫瘍増悪の定義や観察方法をプロトコールで明確にする必要があるとされているが、同試験において、その点について問題があったことを裏付ける証拠もないから、無増悪生存期間であるからといって、有効性を基礎づけるものとはいえないとする1審原告らの主張は、理由がない。」

ク 同129頁2行目の「28か月、61%」を「30.5か月、61.」

4%」, 3行目の「45%」を「46.7%」と改める。

ケ 同頁4行目の次に改行の上, 以下のとおり付加する。

「以上のとおり, NEJ002試験は, ファーストラインの腺がん患者において, 主要評価項目である無増悪生存期間について, 標準的治療法(カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法)に対するイレッサの優越性が証明された試験であり, 副次的評価項目を考慮しても, EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者に対する高い有効性を裏付けるものと評価することができる。」

コ 同頁5行目から130頁25行目までを削除する。

5 EGFR遺伝子変異と有効性

以下のとおり補正するほかは, 原判決Ⅲ131頁11行目から141頁3行目までに記載のとおりであるから, これを引用する。

原判決Ⅲ131頁11行目の「第3章第3の2」を「第3章第4の2」と改め, 同132頁13行目及び最終行の「乙E3」の次に「[枝番号1, 2]」を付加し, 同133頁17行目の「Pathway」を「Pathways」, 同134頁初行の「PNA」を「PNAS」と改め, 同137頁13行目の「平成19年」の前に「Japanese Cancer Association:」を, 同頁15行目の「調査したところ,」の次に「EGFR遺伝子変異のある非小細胞肺癌の70%において, EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が奏功したのに対し,」を付加し, 同139頁11行目の「第3章第3の2」を「第3章第4の2」, 同頁19行目の「しばらくの間の」を「しばらくの間の」, 同140頁21行目の「実用化されているといえる状況にない」を「実用化されているといえる状況にあると認めるに足りる証拠は提出されていない。」と改める。

6 個別症例についての評価

以下のとおり補正するほかは, 原判決Ⅲ141頁5行目から160頁初行までに記載のとおりであるから, これを引用する。

原判決Ⅲ 145頁4行目の「58頁」を「55頁」、同146頁9行目から10行目にかけての「画像状」を「画像上」、同頁24行目の「平成15年」を「平成17年」、同149頁20行目から21行目にかけての「45～48頁」を「47, 48頁」、同150頁8行目の「④」を「③」、同153頁24行目の「著名に」を「著明に」と改め、同154頁初行の「示唆するものである」の次に「とも考えられた」を付加し、同155頁19行目の「載」を削除する。

第3 イレッサの安全性（危険性）にかかる事実関係等について

1 薬事法における医薬品の安全性について

原判決Ⅳ 1頁3行目から17行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、1頁14行目の「イレッサの副作用により間質性肺炎に罹患したと主張するので」を「イレッサは高い頻度で重篤な副作用である間質性肺炎を発症させるものであり、医薬品としての安全性を欠いていると主張するので」と改める。

2 イレッサ承認当時の従来の化学療法による副作用について

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅳ 1頁20行目から11頁16行目に記載のとおりであるから、原判決添付の別紙39を含め、これを引用する。

原判決Ⅳ 6頁下から3行目の「丙Ⅰ 1, 2」を「丙Ⅰ 2」、「26～30」を「26, 28～30」、同7頁12行目から13行目にかけての「好中球減少期間や好中球減少の程度」を「好中球減少期間の短縮や好中球減少の程度の低下」、13行目から14行目の「抗生物質の使用量」を「抗生物質の使用量の低下」と改め、同10頁7行目の「うるものであり」の次に「(1審原告らが指摘する国立がんセンター中央病院における副作用死亡率(甲P95)も、イレッサ服用患者を含むものであり、同病院における副作用死亡率は極めて低いと推測される。)」を、同頁9行目冒頭の「5」の次に「[枝番号1, 2]」を付加する。

3 イレッサ承認当時における間質性肺炎自体の予後の重篤性に関する知見

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅳ 1 1 頁 1 8 行目から 4 2 頁 1 5 行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

(1) 原判決Ⅳ 1 2 頁 2 行目の「拘束性喚起障害」を「拘束性換気障害」、同頁 2 2 行目の「第 4」を「第 5」、同 1 5 頁最終行の「昭和 5 0 年」を「昭和 5 5 年」、同 2 1 頁 8 行目の「治療抵抗性である」を「治療抵抗性を示す」、同 2 4 頁 1 3 行目の「丙 H 4 6」を「丙 H 3 1」と改め、同 2 6 頁 1 7 行目の「気管支炎」の次に「、狭窄性細気管支炎」を付加し、同 2 8 頁 1 8 行目の「で平成元年」を「平成元年」、同 3 2 頁 1 7 行目の「cyclophosamide」を「cyclophosphamide」、同 3 3 頁 2 2 行目の「副作用対策対策」を「副作用対策」と改める。

(2) 同 3 4 頁 1 1 行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「肺毒性としては、頻度は少ないが、肺がんで頻用されている抗がん剤では間質性肺炎の型をとる場合が多い。シクロホスファミド、ブレオマイシン、ペブレオマイシン、マントマイシン C などが特に頻度が高く、ゲムシタビン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンなどの新規抗がん剤でも間質性肺炎を生じることが報告されるようになってきている。予防としては、間質性肺炎を基礎疾患として持っているときには使用しないことが大切である。」

(3) 同 3 8 頁 9 行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「また、1 審原告らは、殺細胞性抗がん剤による薬剤性間質性肺炎については重篤となりうることが論じられていたが、分子標的治療薬は殺細胞性抗がん剤とは異なる作用機序であるから、分子標的治療薬であるイレッサによる間質性肺炎については重篤となりうるものであると認識することが困難であったなどと主張する。

しかしながら、薬剤性間質性肺炎については、そもそもその発症機序も

不明であり、その臨床像や予後については、個別の薬剤ごとの症例を集積するほかないとされていたものである。また、分子標的治療薬といえども、そうであることをもって直ちに副作用が少ないと考えられていたものではなく、抗腫瘍効果が期待できる薬剤濃度と副作用が発現する薬剤濃度とは予想されたほど大きな開きがなかったとする研究結果も発表されており、また、既に市販されている分子標的治療薬の添付文書においても重篤な副作用が発症する可能性があることが指摘されていたことからすると、単に殺細胞性抗がん剤とは異なるとの理由のみで、分子標的治療薬による間質性肺炎の予後が良好であると考えることが一般的知見であったとか、分子標的治療薬による間質性肺炎が重篤となりうることを認識することが困難であったなどということとはできない。

よって、上記1審原告らの主張も採用することができない。」

(4) 同38頁14行目の「予後」を「症状及び経過」，「乙H15. 24, 27」を「乙H34 [枝番号1～4]」と改める。

4 イレッサによる間質性肺炎発症可能性及び重篤性

(1) イレッサの作用機序と薬剤性間質性肺炎発症可能性について

当裁判所も、イレッサによる間質性肺炎の発症機序は、現在でも解明されておらず、イレッサの作用機序から間質性肺炎の発症可能性を認識できたとは認められないと判断するが、その理由は、以下のとおり補正するほかは、原判決IV44頁8行目から66頁4行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

ア 原判決IV46頁2行目の「Jhon M」の次に「. Shannon」を付加し、同47頁12行目の「Epitherial」を「Epithelial」、同48頁6行目の「S zajder」を「Sznajder」、同49頁10行目の「assotiated」を「associated」、同50頁15行目の「Lung」を「Lungs」、同51頁2行目から3行目にかけての「甲E56」を「甲H56」と改め、同頁12行目の「

5の2」と同52頁22行目の「:」を削除し、同53頁3行目の「Critical」を「Critical」, 同頁25行目の「丙E69の4」を「丙E69 [枝番号4の1, 2]」と改め、同54頁25行目冒頭の「A/Jマウスを対象に,」を削除し、同57頁12行目の「factor」の次に「receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis」を付加し、同63頁10行目の「評価することはない」を「評価することはできない」, 同65頁3行目の「ある」を「あつて, 1審原告らの主張する間質性肺炎の発症機序は, 単にそのような可能性がないとまでは断じ得ないというにすぎないものというほかはない。」と改め、同頁4行目から10行目を削除する。

イ 同66頁4行目の次に改行の上, 以下のとおり付加する。

「これに対し, 1審原告らは, 肺はもともと傷つきやすい組織であり, その修復機能がイレッサにより阻害されることによって肺障害へと発展する, 傷ついた肺胞の修復機序は生体であっても胎生期と同様であるから, これが異なることを前提とする判断は誤っているなどと主張するが, 仮にそうであったとしても, 1審原告らの主張するイレッサによる間質性肺炎の発症機序は, 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つて, 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。」

(2) 非臨床試験結果についての評価

当裁判所も, 非臨床試験においては, イレッサの肺毒性を示すものと解釈すべき所見は認められなかったと判断するが, その理由は, 以下のとおり補正するほかは, 原判決IV66頁6行目から78頁15行目までに記載のとおりであるから, これを引用する。

ア 原判決IV66頁16行目の「(1)イ」及び同頁20行目の「証人工藤主

尋問〔79～81頁〕を削除し、同67頁12行目の「行われ」の次に「、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」を付加し、同行から13行目にかけての「枝番号2」を「枝番号1、2」と改め、同71頁9行目の次に改行の上、「なお、1審原告らの指摘する症例が発表されたのは平成17年であるから、同症例を根拠として、イレッサ承認当時から肺胞マクロファージがイレッサの肺毒性を予見することができないことは当然であるし、イレッサによる間質性肺炎において肺胞マクロファージが増加するとの知見は、現在でも存在しない（乙E23〔101、102頁〕）から、1審原告らの上記主張は、いずれにしても理由がない。」を加える。

イ 同頁20行目の「屠殺ではなかった」を「屠殺の原因ではなかった」、同75頁15行目の「丙C4の2」を「丙C4〔枝番号1、2〕」と改め、同78頁14行目の次に改行の上、「1審原告らは、肺胞マクロファージの増加所見について、溶媒対照群では1例も増加所見がなかったことを重視すべきであるなど主張するが、肺胞マクロファージの増加所見が、イレッサによる間質性肺炎の所見とは異なることは前記のとおりである。また、1審原告らは、濱六郎の意見を根拠に縷々主張するのであるが、毒性病理学の分野では、そのデータを生み出すのが毒性病理学者自身であり、その資質と洞察力によって毒性評価に重大な影響を与えることになることは広く知られており、それゆえに毒性病理所見については再評価（ピアレビュー）の必要性が指摘されているものであるところ（丙G4、5、17）、前記認定のとおり、イレッサの反復毒性試験の病理検査は、3名の獣医病理学者により行われ、かつピアレビューを経た上でイレッサによる肺の所見は見られなかったというのであり、1審原告らの主張を採用することはできない。」を加える。

(3) 治験の有害事象及び副作用に関する結果等の評価

以下のとおり補正するほかは，原判決Ⅳ 78 頁 17 行目から 103 頁 15 行目までに記載のとおりであるから，これを引用する。

ア 原判決Ⅳ 80 頁 25 行目の行頭に「予測できない副作用とは，」を，同 81 頁初行の「しないもの」の次に「をいう。」を付加し，同 81 頁 9 行目の「できごと」を「出来事」，同頁最終行の「予測できる者」を「予測できるもの」と改める。

イ 同 83 頁 17 行目の次に改行の上，以下のとおり付加する。

「ii 報告期限

(i) 死亡又は生命を脅かす予測できない副作用については，迅速な報告が必要であり，治験依頼者が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から 7 日以内のできるだけ早い時期に規制当局に電話又はファックス等で知らせ，可能な限りの完全な報告書をさらに 8 日以内（計 15 日以内）に提出しなければならないとされている。

(ii) その他の重篤で予測できない副作用は，治験依頼者が緊急報告の必要条件に当てはまると知った日から 15 日以内のできるだけ早い時期に報告しなければならないとされている。」

ウ 同 90 頁 17 行目の「急性呼吸傷害」を「急性呼吸障害」，同 91 頁 15 行目の「できごと」を「出来事」，同頁 24 行目から 25 行目にかけての「因果関係があるものと同様に扱われることとされている」を「緊急報告の対象とされている」，同 93 頁 18 行目の「〔16－①症例〕」を「〔16－①症例〕，丙 B 3〔枝番号 10 の 1，2〕（別紙 31－4 の症例）」，同 95 頁初行の「侵入による」を「侵入により」，同頁 13 行目の「16－①症例」から 14 行目の「いえない」までを「本症例においては，間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。」と改め，

同 97 頁 8 行目の「他に証拠がない以上、」の次に「本症例において間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りないし、」を付加し、同頁 10 行目から 16 行目までを削除し、同 98 頁 13 行目と 14 行目を「以上からすると、本症例においては、間質性肺炎が発症したこと自体を認めるに足りない。」と改め、同 99 頁 16 行目の「以上によれば、」の次に「本症例においては、間質性肺炎が発症したこと自体を認めるに足りないし、」を、同 100 頁 22 行目の「であるから、」の次に「同人の証言は単なる推測を述べたものにすぎないと評価するほかはなく、」を、同 101 頁 10 行目の末尾に「なお、1 審原告らは、重ねて治験担当医の能力には限界があり、濱医師の意見書の方が信用できると主張するが、前記のとおり、同人の証言、意見書は、単なる推測を述べたものにすぎないと評価するほかはなく、これをもって治験担当医の意見を覆すべきとする根拠はない。」を付加し、同 102 頁 9 行目の「発疹（皮疹、湿疹）」を「下痢」、10 行目の「下痢」を「発疹（皮疹、湿疹）」と改め、同頁 13 行目冒頭の「以上のものは」の次に「数例を除いて」を付加し、同頁 21 行目の「b」を削除する。

エ 同 103 頁 15 行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「(ウ) 以上からすると、治験において明らかになったイレッサによる間質性肺炎以外の副作用は、従来の殺細胞性の抗がん剤に比して軽微であり、そのプロファイルも異なっていたといえることができる。」

(4) 承認時までの副作用報告の評価

ア 各副作用報告の位置づけ

以下のとおり補正するほかは、原判決 IV 103 頁 18 行目から 105 頁 18 行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(ア) 同 104 頁初行の末尾に「また、EU においても EAP と同様のコンパッションエート・ユース (Compassionate Use) という制度がある (乙

P 5 5 [枝番号 1, 2], 以下これらをまとめて「EAP」と表記する。)。」を付加する

(イ) 同 1 0 5 頁 4 行目の次に改行の上, 以下のとおり付加する。

「また, 前記のとおり, EAPにおいては, 全身状態の悪化した患者や病期の進行した患者らに対しても広く当該医薬品が使用されることから, 逆に, 発生した有害事象が当該医薬品によるものであるか否かを判定することが非常に困難となる上, 当該副作用の有無や因果関係について評価をするのも, 治験と異なり信頼性ある医療機関であるとは限らず, また, 後に検討しようとしても, そもそも詳細な症例報告もなく, 原データを調査することもできない。」

(ウ) 同頁 5 行目から 6 行目の「担保の差」を「担保の差や, そもそもの情報の質及び量に格段の違いがあること」を付加し, 同頁 1 5 行目の「EAPにおける」から 1 8 行目までを「EAPにおける副作用報告も, その具体的な報告の内容に応じて, その証拠価値を適切に判断した上で, 治験成績を含めて総合的に判断すべきである。」と改める。

イ 国内臨床試験の副作用症例 (国内 3 症例) について

(7) 概観

原判決 IV 1 0 5 頁 2 1 行目から 1 0 6 頁 7 行目までに記載のとおりであるから, 原判決添付の別紙 2 9 を含め, これを引用する。

(イ) 国内臨床試験 1 例目について

以下のとおり補正するほかは, 原判決 IV 1 0 6 頁 9 行目から 1 1 3 頁 1 9 行目までに記載のとおりであるから, これを引用する。

a 同 1 0 6 頁 2 0 行目の「考えられる」を「考える」, 同 1 0 8 頁 6 行目の「時期」から 7 行目の「イレッサではなく」までを「発症後 1 週間程度の所見であり, 時期的に間質性肺炎によるものではなく, 」と改め, 同頁 1 8 行目冒頭の「この時点」の次に「で」を付加し,

同頁20行目の「25～28」を「26～28」、22行目の「42～49」を「42～47」と改め、同109頁7行目の「56, 57」を削除し、同頁19行目の「など述べる」を「などと述べる」と改め、21行目の「, 127, 128」を削除し、同110頁4行目の「他方で,」の次に「NCI-CTCグレード(甲D7)によれば, 肺臓炎でX線上の変化があり, 補助換気を要するものはグレード4とされているから,」を付加する。

- b 同111頁25行目及び26行目を「以上によれば, 本症例は, イレッサによる間質性肺炎発症例であり, その程度は呼吸管理を要する重篤なものであったが, ステロイドパルス療法が奏功して回復した症例であると認められる。», 同112頁8行目の「であるから」を「であるし, 前記認定のとおり, 呼吸状態の改善は, 同年1月11日に見られたものであるから」と改める。
- c 同頁9行目の次に改行の上, 以下のとおり付加する。

「なお, 原審証人福島雅典及び同別府宏圀も, 間質性肺炎と死亡との間の因果関係を否定できない旨述べるが, その根拠は間質性肺炎と死亡とが近接しているということにすぎないから, 前記認定を左右するものとはいえない(なお, 福島雅典は, 間質性肺炎に対するステロイドパルス療法が免疫力を低下させ, その結果, がんが進行したなどとも述べるが, そのような知見が一般的であるとは認められない。)

また, 1審原告らは, 間質性肺炎の回復の程度について検討されていないなどと主張するが, 前記のとおり, 転帰が「未回復」とされたのは, 部検において顕微鏡下でガラス膜形成の所見が認められたことによるものであるところ, あくまでも顕微鏡下において認められたものにすぎない上, 同所見がイレッサによる間質性肺炎のも

のかどうかすら疑わしいし、前記認定の酸素化能力からしても、呼吸窮迫症候群（ARDS）の状態が続いていたとも認められないから、上記1審原告らの主張は、前提を欠いている。また、前記のとおり、担当医は、がん性心臓炎による循環不全が直接死因であると判断しているものであり、これに前記のとおり相当程度回復した間質性肺炎が影響を与えたとする根拠もないことからすると、上記1審原告らの主張は、採用できない。」

(ウ) 国内臨床試験2例目について

以下のとおり補正するほかは、原判決IV113頁21行目から118頁13行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

同114頁17行目の「55, 56頁」を「55～57頁」, 「62～66頁」を「63～66頁」, 同115頁3行目の「21～28」を「21～25」, 同頁19行目の「死因」を「死亡」と改め、同頁23行目の「～77」を削除し、同118頁13行目の次に改行の上、「なお、原審証人福島雅典は、ステロイドパルス療法による免疫低下に伴うがんの進行の可能性について述べるが、前記と同様の理由で、上記認定を覆すものとはいえない。」を付加する。

(エ) 国内臨床試験3例目について

以下のとおり補正するほかは、原判決118頁15行目から120頁14行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

a 原判決IV118頁21行目の「枝番号2」を「枝番号1, 2」と改める。

b 同119頁22行目から24行目までを以下のとおり改める。

「本症例は、イレッサ投与開始から1年以上経過した後に間質性肺炎を発症したものであり、後記認定のイレッサによる間質性肺炎の発症の例としては、典型的とはいえないが、各専門家の意見もイレ

ッサによる間質性肺炎であることは否定できないという点では一致しているから、イレッサと間質性肺炎の発症との間の因果関係を否定することはできない。」

- c 同120頁6行目の行頭に、「間質性肺炎の程度としては、生命を脅かす事象として報告され、ステロイドパルス療法が行われていることからすると、重篤なものであったというべきであるが、」を付加する。

(オ) 国内3症例全体について

以下のとおり補正するほかは、原判決IV120頁16行目から124頁8行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

- a 原判決IV122頁16行目の「(イ)」を「(ウ)」と改め、同123頁初行の末尾に「ただし、国内臨床試験における間質性肺炎の発症例はいずれも承認用量の倍量の症例であるから、イレッサの承認用量の投与によって、同程度の頻度で間質性肺炎が発症する可能性も否定できないというにとどまるというべきである。」を付加する。

- b 同頁8行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「また、1審原告らは、別紙39で認定した新規抗がん剤の間質性肺炎発症率は国内における臨床試験における発症頻度を表したものではないから比較の対象として不適當である、むしろ他の新規抗がん剤の添付文書に記載された間質性肺炎の発症頻度と比較すべきであるところ、それとの比較によれば、イレッサによる間質性肺炎発症頻度（2.3%）は、他の抗がん剤と比較すると高頻度の部類に属すると評価すべきであるなどと主張する。

しかしながら、第I相試験においては、肺がん以外の患者も多く含まれ、投与量も様々であるから、これを除いた発症頻度と比較することについては、一応の合理性がある。なお、前記発症頻度は、

国内第Ⅰ相試験（V1511試験）も含むものであるが、同試験における非小細胞肺癌の患者は31例中23例であって、仮に非小細胞肺癌以外の8例を除いて計算したとしても、間質性肺炎の発症頻度は2.4%というようにほとんど変わりがなく、これと比較してもイレッサによる間質性肺炎の発症頻度が他の抗がん剤と比較して高いとまでいうことができない。

また、工藤意見書における発症頻度は、国内第Ⅱ相試験の全症例を対象としたものではないが、あくまで頻度を求めるものであるから、症例数が多いほどよいということ是可以するものの、全症例を対象としなければ比較として不適切であるとまではいえない。そもそも上記のような間質性肺炎の発症頻度の比較は、背景因子を均等に割り付けた上で行う比較試験のようなものではないから、どのような母集団と比較したとしても、比較の母集団として不十分さは残るのであり、国内第Ⅱ相試験の結果のみによる間質性肺炎頻度とそれ以外とで、比較の対象としてどちらが適切かは必ずしも明らかではないというべきである。1審原告らが主張する添付文書記載の発症頻度についても、どのような母集団における発症頻度であるかは、本件全証拠によっても不明であるから、国内第Ⅱ相試験の結果のみによる発症頻度と比較するより適切であるとする根拠はない。逆に添付文書に記載された発症頻度と比較することが特に不適切であるとする根拠もないが、仮に、添付文書記載の発症頻度と比較したとしても、前記2.3%よりも発症頻度の低い抗がん剤もある反面、高い抗がん剤もあることからすると、イレッサによる間質性肺炎発症頻度が、他の抗がん剤と比較してとりわけ高頻度であると評価することもできない。

また、1審原告らは、工藤意見書において間質性肺炎とされたも

のの中に既存の肺障害の悪化も含まれていることが不適切であるかのように主張するが、既存の肺障害の悪化を区別する合理性はない（無論、イレッサにもこのような症例があれば算入すべきであるが、そのような症例がなかったというにすぎない。）。よって、1審原告らの上記主張は、理由がない。」

c 同頁23行目の「一般的に」から最終行の「ではなかった」までを「薬剤性間質性肺炎全体としてはその9割が全快又は軽快すると考えられているが、その予後は原因薬剤により様々であり、症例によっては致命的となりうるとされていることから、イレッサによる間質性肺炎も症例によっては致命的となりうることを否定できるものではなかった」と改める。

ウ EAPの副作用報告について

(ア) EAPにおける副作用報告

原判決IV124頁11行目から17行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(イ) EAP1例目について

原判決IV125頁3行目「使用しなくならなかった」を「使用しなければなくなかった」と改めるほかは、同124頁19行目から125頁13行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(ロ) EAP2例目について

以下のとおり補正するほかは、原判決IV125頁15行目から127頁10行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

a 原判決IV126頁19行目行頭から20行目の「いえない。」までを「担当医並びに福島雅典及び工藤翔二のいずれもがイレッサと間質性肺炎との間の因果関係を否定できないとしている。」と改める。

b 同127頁2行目から10行目までを以下のとおり改める。

「イレッサと死亡との間の因果関係については、担当医はがん死であると判断しており、死亡診断書には直接の死因が転移性非小細胞肺癌である旨記載されていること、平成14年2月9日のCTスキャンにおいて「右肺門の腫瘤及び従隔リンパ節腫大」が認められていることからすると病勢進行死の可能性が極めて強いが、担当医が初回の報告を変更した理由は明らかではなく、また、工藤翔二も死亡との因果関係が否定されるとまで述べているものでもないことからすると、死亡との間の因果関係がないとまでは認められないというべきであるが、病勢進行死の可能性の方がはるかに強いというべきである。」

(エ) EAP3例目について

以下のとおり補正するほかは、原判決127頁12行目から129頁13行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

- a 原判決IV127頁22行目の「22～24頁」を「22, 23頁」と改め、同128頁6行目の末尾に「また、発熱前の同年4月26日に嘔吐があることからすると、発熱は誤嚥性肺炎によるものである可能性があり、敗血症などの感染症によってDADになった可能性もあるとする。」を付加し、同頁16行目の「丙49」を「丙E49」、「17～21」を「19～21」と改める。
- b 同129頁初行から13行目までを以下のとおり改める。

「前記認定のとおり、呼吸困難や肺炎像が確認されたのはイレッサの投与中止後2週間程度経過してからであるのに対し、イレッサの薬物動態からは、その消失半減期が30時間と考えられており(甲A2)、時間的経過から考えてイレッサによる間質性肺炎とは考えにくく、また、イレッサ投与中止の原因となった発熱についても、腫瘍熱である可能性や、その数日前の嘔吐による誤嚥性肺炎によるものである可能性があり、結果として、感染症によるDADである可能性があるとする

る見解にも相応の合理性がある。しかしながら、本症例については、担当医もイレッサとの関連性を肯定しており、上記感染症による可能性も相応の合理性を有しているものの、イレッサによる間質性肺炎を否定するまでの根拠とまでは認められない。

したがって、本症例は、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係がないとまでは認められない。ただし、前記のとおり、感染による肺炎及び死亡であることも窺われるから、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係が認められるとまではいえず、因果関係を否定することができないというにとどまる。」

(オ) EAP 4 例目について

原判決IV 130 頁7 行目の「ステロイド薬」から10 行目までを「ステロイドパルス療法が行われており、入院を要する事象として報告されているから、相当程度重篤なものであったことが窺われるが、治療により回復し退院したものであるから、ステロイドの投与が奏功して改善した症例であるということが出来る。」と改めるほかは、同129 頁15 行目から130 頁10 行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

(カ) EAP 5 例目について

原判決IV 131 頁4 行目の「いえる。」の次に「担当医が、生命を脅かす、障害、入院に至る事象として報告したものであるから、その程度は相当程度重篤なものであったことが窺われるが、」を付加するほかは、同130 頁12 行目から131 頁6 行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

エ 海外の臨床試験（INTACT 各試験）の副作用報告について

(ア) 海外の臨床試験の副作用報告

原判決IV 131 頁9 行目から18 行目までに記載のとおりであるから、原判決添付の別紙23, 30 を含め、これを引用する

(イ) INTACT 1 例目について

以下のとおり補正するほかは、原判決IV 1 3 1 頁 2 0 行目から 1 3 3 頁 2 1 行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

a 原判決IV 1 3 2 頁 1 1 行目の「2 4 頁」を「1 8 頁」と改め、同頁 2 0 行目の「, 3 8」を削除し、同頁 2 5 行目の「する」の後に「。」を付加し、同 1 3 3 頁 1 5 行目の「丙 4 9」を「丙 E 4 9」, 「2 1」を「1 9」と改める。

b 同頁 2 0 行目と 2 1 行目を以下のとおり改める。

「一方、本症例においては、ゲムシタビンやシスプラチンという他の抗がん剤による薬剤性肺炎の可能性もあり、肺炎が疑われた後に好中球の減少が見られることからすると、感染症による炎症の可能性の方が高いとする見解にも相応の合理性が認められる。

しかしながら、本症例については、担当医もイレッサとの関連性を肯定しており、上記感染症による可能性も相応の合理性を有しているものの、イレッサによる間質性肺炎を否定するまでの根拠とまでは認められない。

したがって、本症例は、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係がないとまでは認められない。ただし、前記のとおり、感染による肺炎及び死亡であることも窺われるから、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係が認められるとまではいえず、因果関係を否定することができないというにとどまる。

なお、福島雅典は、併用薬剤投与との前後関係からみてイレッサによる間質性肺炎である旨述べるが、同供述は、イレッサ投与 5 日後に間質性肺炎が発生し、その後に併用薬剤を投与したとする誤った事実認識を前提とする供述であるから、採用することができない。」

(ウ) INTACT 2 例目について

以下のとおり補正するほかは、原判決Ⅳ 1 3 3 頁 2 3 行目から 1 3 5 頁 1 2 行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

a 原判決Ⅳ 1 3 5 頁 4 行目の「5 2～5 4 頁」を「5 2, 5 3 頁」と改める。

b 同頁 1 1 行目及び 1 2 行目を以下のとおり改める。

「一方、本症例においては、カルボプラチンやパクリタキセルという他の抗がん剤による薬剤性肺炎の可能性もある（ただし、担当医は、他の抗がん剤及びイレッサとの関連性を否定している。）。

そうすると、本症例は、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係がないとまでは認められないが、他の薬剤による肺炎又は病勢進行による死亡である可能性もあるから、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係が認められるとまではいえず、因果関係を否定することができないというにとどまる。」

オ その他の 1 審原告らが主張する副作用報告について(別紙 3 1 について)

(ア) 1 審原告らの主張

原判決Ⅳ 1 3 5 頁 1 5 行目から 1 3 6 頁 6 行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(イ) 別紙 3 1 の 2 9 症例のうち I N T A C T 試験の 7 症例について

a 別紙 3 1 の 3 例目 (丙 B 3 [枝番号 6]) について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者 (I N T A C T 1 試験) は進行度の高い肺がん疾患で、イレッサ投与前の平成 1 2 年 1 0 月 1 8 日に肺炎を発症したが、抗生物質の投与で治癒した。患者は、同年 1 1 月 2 日から同月 8 日までイレッサ (2 5 0 mg / 日) の投与がされたが、 1 1 月 2 日にはシスプラチン、ゲムシタビンの投与も受けている。その後好中球減少症を発現し、同月 1 8 日には、胸痛に伴う重度の呼吸困難 (グレード 4) を発

症し、翌19日に死亡した。担当医は、その原因として肺塞栓を疑っており、本症例において間質性肺炎が発症したことを窺わせる証拠はない。

担当医は、肺塞栓と上記3剤は直接の関係はないが、原因から除外できないとした。

b 別紙31の5例目（丙B3 [枝番号32の1, 2]）について

症例票によれば、本症例の患者（INTACT2試験）は、イレッサ（500mg/日）を投与開始後好中球減少性敗血症が発現し、敗血症が呼吸不全を誘発し、死亡したものであり、担当医は、主な死因は心肺機能不全によるものであるが、腎不全を伴う多臓器不全も一因と考えており、本症例において間質性肺炎が発症したことを窺わせる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

c 別紙31の9例目（丙B3 [枝番号63]）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者（INTACT1試験）は、平成12年12月12日からイレッサ（500mg/日）投与が開始され、平成13年3月27日にカルボプラチンとパクリタキセルの投与が行われた。同年5月17日に38℃の発熱があり、アジスロマイシンの投与が開始され、同月23日にイレッサの投与が中止され、翌24日にグレード4の呼吸困難が発症し、入院した。同月28日の胸部CT検査により、両肺葉の間質に浸潤が認められ、酸素吸入のほか、抗生物質及びメチルプレドニゾン投与が行われ、同年6月4日には呼吸不全はグレード2程度に改善し、退院し、同月4日の胸部CTでは、浸潤はほとんど完全に消失していた。

担当医は、呼吸不全について、生命を脅かす事象として報告し、化学療法（カルボプラチンとパクリタキセル）の関連性は否定でき、イレッサと関連性があると判断している。

上記認定の間質の浸潤は間質性肺炎であると認められ、併用化学療法の薬剤については、発症の2か月程度前であることからすると、イレッサとの間の因果関係があるものと認められる。担当医が生命を脅かす事象として報告しているから、その程度は重篤なものであったと認められるが、ステロイドの投与によって回復した症例であると認められる。

d 別紙31の12例目（丙B3 [枝番号88の1, 2]）について

症例票によれば、本症例の患者（INTACT2試験）は、平成12年12月28日からイレッサ（500mg/日）の投与が開始され、平成13年5月10日に悪心及び嘔吐が発現し、同月12日に入院となり、その時点で肝機能障害、脱水症及び肺浸潤（グレード2）を発現しており、同月15日にはイレッサの投与が中止され、同月17日に死亡したものであり、担当医は、すべての事象については併用薬（シスプラチン及びゲムシタビン）との関連性を否定し、イレッサと関連性があるとしているが、死因は心停止及び肺がんの悪化と判断している。また、ここにいう肺浸潤が間質性肺炎を指すかどうかは不明であり、他に本症例において間質性肺炎を発症したことを認めるに足りる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

e 別紙31の29例目（丙B4 [枝番号6の1, 2]）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者（INTACT2試験）は、平成12年11月15日

からイレッサ（250 mg/日）の投与が開始されたが，平成13年1月1日から下痢，脱水症，肺炎（いずれもグレード3）及び好中球減少症（グレード4）のため，入院となった。その後，治療により下痢及び脱水症は改善したが，同年1月10日，肺炎及び転移性非小細胞肺癌により死亡した（なお，好中球減少症は，死亡時にも継続していた）。担当医は，当初，肺炎及び好中球減少症について，イレッサ，カルボプラチン及びパクリタキセルと関連性があるとしていたが，その後，イレッサについては，関連性なしに変更した。

以上のとおり，本症例においては，イレッサ投与後肺炎を発症したものであるが，これが間質性肺炎であることを窺わせる証拠はなく，かえって好中球減少症など感染による肺胞性肺炎であることを窺わせる証拠がある。そうすると，本症例について，間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

f 別紙31の34例目（丙B5 [枝番号33の1, 2]）について
症例票によれば，以下のとおり認められる。

本症例の患者（INTACT2試験）は，平成13年3月20日からイレッサ（用量不明）の投与が開始されたが，治験登録時及び治験中，筋肉痛，低酸素血症，便秘，間欠性下肢痙攣，咳嗽，脱力，息切れ，嚥下障害，下肢浮腫及び冠動脈疾患を合併していた。患者は，同月28日に肺炎のため，入院し，イレッサの投与が中止されたが，同日の段階で重度の低酸素血症を起こしていた。その後，人工呼吸下でレボフロキサシンの投与が開始された。同年4月3日，著しい両側肺浸潤が認められ，呼吸不全に陥ったが，同月18日には腸球菌による尿路感染症と診断され，バンコマイシンによる治療が行われた。その後，呼吸状態に幾分改善が見られたために同年5月3日に退院したが，治験からは脱落し，同年6月12日に原疾患の悪化により死亡した。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサ投与後に肺炎を発症したものであるが、これに対する治療としては抗生物質であるレボフロキサシンが投与されていたものであり、ステロイド剤等の投与が行われておらず、その後、尿路感染症と診断され、バンコマイシン（抗生物質）が投与されている。また、上記両側肺浸潤が、間質性肺炎を裏付けるようなびまん性の浸潤であったかどうかは明らかではない。そうすると、本症例において、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

なお、担当医は、肺炎及び呼吸不全については、イレッサを含む治療とは関連性がなく、死因は原疾患の悪化であると判断している。

g 別紙 31 の 35 例目（丙 B 5 [枝番号 35 の 1, 2]）について

症例票によれば、本症例の患者（INTACT1 試験）は、平成 13 年 2 月 23 日からイレッサ（250 mg/日）の投与が開始されたが、同年 5 月 23 日に、ゲムシタビン投与後息切れを訴え、緊急治療室に搬入され入院し、同年 6 月 4 日にイレッサの投与が中止されて緩和ケア病棟に移され、同年 7 月 28 日に原疾患悪化のため死亡したものと認められる。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサ投与後に息切れが始まり、肺炎が疑われたものではあるが、これに対してステロイド剤の投与が行われたなど、同肺炎が間質性肺炎であることを窺わせる証拠はなく、緩和ケア病棟に移された後に原疾患の悪化によって死亡したものであるから、本症例においては、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

(ウ) 別紙 31 の 29 症例のうちその他の外国における臨床試験の 4 症例について

a 別紙 31 の 6 例目（丙 B 3 [枝番号 44]）について

本症例は、アメリカにおけるIDEAL 2の症例である。症例票によれば、本症例の患者は、平成13年3月29日にイレッサ（用量不明）の投与が開始され、同年5月1日に突然の息切れを発現し、救急措置が施されたが死亡したとされており、それ以上の詳細は不明である。また、担当医は、息切れはイレッサとは関係がないと考えており、本症例において、間質性肺炎が発症したことを窺わせる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

b 別紙31の7例目（丙B3 [枝番号54の1, 2] について

本症例は、カナダの第I相試験の症例である。症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、肝及び肺転移を有する直腸結腸がん患者であり、肺実質には胸部X線上多数の転移巣があり、中程度の呼吸困難（グレード2）が登録時からあったが、平成13年5月8日からイレッサ（750mg/日）の投与が開始された。同月19日、息切れが悪化し、気道感染が疑われたため、アジスロマイシンの投与が開始されたが、X線上は、肺炎は認められなかった。同月25日には、酸素飽和度が低下し、グレード4の呼吸困難のために入院となり、イレッサの投与も中止された。胸部X線上は、びまん性の肺転移が認められたが、喀痰、血液培養結果は陰性であった。同月28日、呼吸困難が悪化したが、その原因は輸液過多、以前から存在していた肺疾患及び気管支感染が原因と考えられた。患者は、これ以上の措置を望まなかったため、死亡した。死因は、呼吸停止、肺転移及び結腸がんとされている。

以上のとおり、本症例の患者は、呼吸困難を発症しているが、X線上も肺炎が認められておらず、かえって輸液過多や以前から存在していた肺疾患及び気管支感染が原因と考えられており、間質性肺炎の発

症を窺わせる証拠はない。そうすると、本症例において、間質性肺炎を発症したこと自体認めるに足りない。

c. 別紙 31 の 27 例目 (丙 B 3 [枝番号 190]) について

本症例は、アメリカにおける第Ⅱ相試験の症例である。症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、進行乳がん患者であり、当初から肝、肺及び骨転移を有していたが、平成14年3月26日からイレッサ（500mg/日）の投与が開始された。患者は、同年5月初頭から息切れの増悪が見られ、自宅で酸素吸入を行っていたが、同月5日、肺炎と診断されて入院し、輸液、酸素吸入、抗生物質の投与を受ける一方、イレッサの投与は中止された。胸部、腹部及び骨盤のCTにより胸腔内の胸膜及び肺転移の進展、腹水を伴うびまん性肝転移の進行が見られ、胸部X線では、以前からある左葉病変部位及び右下葉の病巣の悪化及びリンパ管性間質性転移性疾患の進展が見られ、胸部CTでは、間欠的な右葉の胸水、細胞間質への浸潤の進展及び左肺門下方の浸潤を伴う圧迫性無気肺が見られた。患者は、同月7日、病勢進展のため治療から脱落し、同月14日死亡した。主な死因は、両肺葉、胸膜、心膜、肝、皮膚及び皮下組織、骨、骨髄への広範囲な転移を伴う、再発左乳がんの急速な進行及び末期の混合型両側性肺炎及び成人呼吸窮迫症候群と報告されている。

以上のとおり、患者は、イレッサ投与後、混合型肺炎を発症しているところ、混合型肺炎は、肺泡性肺炎と間質性肺炎とが混在する病変であり、本症例ががん性リンパ管症による死亡例であるとする坪井正博も、イレッサによる間質性肺炎の発症を完全には否定できないとしていることからすると、イレッサによる間質性肺炎の副作用死亡例というべきである。

ただし、1審被告会社も主張するとおり、坪井正博の供述（乙E49）によれば、乳がんの肺転移は、がん性リンパ管症の型をとるのが一般的であり、本症例もそれに合致していると認められることからすると、患者は、原疾患である乳がんの進展によるがん性リンパ管症により死亡した可能性が高いものであり、イレッサと間質性肺炎及び死亡との間の因果関係が認められるとまではいえず、因果関係を否定することができないというにとどまる。

d 別紙31の33例目（丙B5 [枝番号29の1～4]）について

本症例は、オランダにおける第Ⅱ相試験の症例である。症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年4月18日からイレッサ（用量不明）の投与が開始されたが、同年5月21日、呼吸困難と発熱を発現した。同月28日のX線において、特に辺縁部において胞巣状細網状陰影を確認し、同所見はがん性リンパ管炎又はウイルス性の間質性肺炎を示唆したが、肺血管影像及び心臓所見には異常は見られなかった。同月29日からイレッサの投与が中止され、エリスロマイシン及びセフトジジムにて治療が行われたが、同年6月2日、死亡した。当初、担当医は、呼吸困難については、イレッサと関連性があり、発熱及び異型胃炎については、イレッサと関連性がないと報告していたが、最終的に、有害事象は異型肺炎のみであり、イレッサとの関連はないものと報告している。

上記のとおり、本症例の担当医は、有害事象の原因について異型肺炎であると診断しているものである。当初は、ウイルス性の感染症所見が認められいないとされており、意見の変更の理由は必ずしも明らかではないが、これを否定する根拠もないから、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

(エ) 別紙 31 の 29 症例のうち EAP の 18 症例について

a 別紙 31 の 8 例目 (丙 B 3 [枝番号 55 の 1, 2]) について

症例票によれば、本症例の患者は、平成 13 年 3 月 29 日からイレッサ (250 mg/日) の投与が開始され、同年 4 月 16 日に呼吸困難の悪化のため入院し、Lovenox(enoxaparin sodium)の皮下投与及び抗生物質による治療によって一時軽快して退院したが、同月 26 日に再度悪化したため、再入院となった。X線検査により塊でない陰影が確認され、イレッサの投与が中止され、レボフロキサシン 500 mg, メチルプレドニゾン 40 mg, ceftriaxone 2 g の静注にて治療したところ、3 日後に軽快し、退院したものと認められ、本症例において、間質性肺炎が発症したことを窺わせる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

b 別紙 31 の 10 例目 (丙 B 3 「枝番号 67」) について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成 13 年 6 月 15 日にイレッサ (250 mg/日) の投与が開始され、同年 8 月 2 日に転移巣の病勢進展による腰仙部痛の悪化により入院となった。入院中、呼吸困難状態及び低酸素状態に陥り、ステロイドの静注により治療された。同月 3 日の胸部 X線では、右肺全体に微細な結節が認められ、転移巣と考えられ、左葉上尖に楔型の混濁斑、心臓後方の混濁斑が認められ、心容積の縮小及び左心の心膜滲出液であると考えられた。同月 5 日の X線では、肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められ、イレッサの投与が中止され、同月 13 日に病勢進行のため死亡した。

担当医は、肺間質及び肺胞の両側性びまん性浸潤について、生命を脅かす事象として報告し、イレッサと関連性があると判断している。

上記認定の間質の両側性びまん性浸潤は間質性肺炎であると推測され、イレッサとの間の因果関係が否定できないものと認められる。1審被告国は、患者に抗生物質が投与されているから、感染性肺炎の可能性があると指摘するが、因果関係を否定するには至らない。

そして、担当医は、生命を脅かす事象として報告しているから、重篤な副作用症例であると認められるが、同担当医は死因については病勢進行によるものと判断しており、これを覆す証拠もないから、イレッサと死亡との間の因果関係はないものと認められる。

なお、濱六郎医師の意見書（甲E25）には、死亡原因は肺がんではなく、間質性肺炎である旨の記載があるが、本症例については、死亡の詳細な経緯が明らかではなく、同意見書の記載の根拠も、同記載が担当医の意見を覆す根拠となるか否かも不明であり、前記認定を覆すものとはいえない。

c. 別紙31の11例目（丙B3〔枝番号79〕）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年5月11日にイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同年7月27日、肺炎及び発熱のため入院した。X線上、右中葉に新たな浸潤、左葉の中央の拡大が認められ、白血球数は13700であった。同月31日、発熱は回復したが、同年8月1日、急性呼吸窮迫が発現したため、人工呼吸器が装着され、セフトリアキソンアトリウム、アジスロマイシン、セフェピム（いずれも抗生物質）が投与され、イレッサの投与が中止された。同月28日、左下葉の気管支肺洗浄液からは悪性所見はなく、有機体も検出されず、同年9月11日、左下葉生検の結果、わずかな良性の肺組織及び反応性上皮組織を伴う気管支の組織片が認められ、間質組織には軽度の慢性活動性炎症性浸潤が認められ、ソルメドロールなどの投与が追加さ

れた。患者は、同年10月2日、回復して退院した。担当医は、発熱及び肺炎とイレッサの関連性は否定できるが、肺炎に合併した急性呼吸窮迫とイレッサとは関連の可能性があると考えており、病勢進展の所見が見られず、肺炎は十分に治療されていたと考えるので、呼吸窮迫は、肺炎又は病勢進展のみが原因で発現したとは考えていないと報告している。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサ投与後に肺炎を発症したものであるが、これに対し、主治医は抗生物質のみを投与したものであり、白血球数の増加も見られており、主治医としては、感染性の肺炎を疑っていたと認められ、また、間質性肺炎を裏付けるようなびまん性の浸潤も認められていない。また、主治医は、肺炎はよく治療されており、急性呼吸窮迫の原因となったとは考えていないことからしても、間質の慢性活動性炎症性浸潤がイレッサによる間質性肺炎であるとは考え難い。よって、本症例について、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

d 別紙31の13例目（丙B3 [枝番号115]）について

症例票によれば以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年11月9日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同月22日、間質性肺炎の増悪による呼吸困難の増悪により入院し、抗生物質の静注、ソルメドロールの投与に加え、ネブライザーによる治療が行われた。その後、軽快したが、ステロイド剤の経口投与に変更すると重症の呼吸困難が再発し、同年12月9日にイレッサの投与が中止され、同月13日に死亡した。なお、疼痛と呼吸困難の緩和措置のためにモルヒネが投与されている。担当医は、呼吸困難とイレッサとの間の因果関係は未入手であるとしている。

以上によれば、本症例は、間質性肺炎の増悪が認められ、イレッサとの間の因果関係は否定できないものと認められる。

死亡の原因については、必ずしも明らかではないが、前記認定の経緯に照らすと、再発した呼吸困難により死亡した可能性も否定されない。1審被告国は、判断資料が不足しているから、イレッサによる副作用事例かどうかを科学的、合理的に判断することはできないとするが、副作用が因果関係を否定できない有害事象を指すものであるから、因果関係を否定できない以上は、副作用症例と判断すべきであり、1審被告国の主張は、理由がない。

したがって、イレッサによる副作用死亡例というべきであるが、詳細が不明であるために、因果関係を否定することができないというにとどまる。

e 別紙31の14例目（丙B3〔枝番号131〕）について

症例票によれば、本症例の患者は、平成14年1月23日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、同月30日に呼吸困難、胸部及び腹部痛、腹囲増加を伴う鼓腸を発現して入院したことが認められるが、その後のイレッサの投与及び治療の内容は不明であり、間質性肺炎を発症したことを窺わせる記載はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

f 別紙31の15例目（丙B3〔枝番号132〕）について

症例票によれば、本症例の患者は、平成13年10月5日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、平成14年2月7日に重度の呼吸困難及び肺出血のため入院となり、イレッサの投与が中止されており、右葉に浸潤が確認されていることが認められるが、右葉の浸潤が間質性肺炎を窺わせるものとする根拠はなく、他に間質性肺炎を

発症したことを窺わせる記載もない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

なお、上記有害事象について、担当医はイレッサと関連性があるとしており、生命を脅かす事象であるとして報告しているから、それ自体は重篤な副作用症例であると認められるが、死亡したかどうか不明であり、死亡例とは認められない。

g 別紙31の16例目（丙B3〔枝番号140〕）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、プラチナ製剤との併用化学療法により長期間寛解状態を維持していたが、転移性細気管支肺胞上皮細胞がん再発のため再度併用療法を行ったが奏功せず、EAPに参加した。平成12年12月14日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、平成13年1月2日、息切れ増強を訴え来院し、CTにより右上葉部の肺塞栓所見が示唆されたため、肺塞栓治療のため入院した。同月7日、肺塞栓は回復したが、翌8日、再び息切れが増強し始めたため、再び入院した。両肺浸潤（グレード4）があり、大量の気管支分泌物が確認され、状態がさらに悪化したことから、挿管が行われ、イレッサの投与は中止された。CT上では、肺塞栓の所見は認められず、右肺門周囲部にアデノパシー／腫瘍が確認され、リンパ節腫大／新生物が疑われた。また、両肺浸潤の増悪が認められ、肺胞浸潤は右上葉で著明に悪化しており、肺底部で示唆された硬化は左の方が悪化していた。同月9日に行われた肺生検では、反応性肺細胞を伴う軽度の慢性炎症及び線維症を呈し、気管支洗浄法からの細胞診断では、悪性腫瘍陰性、真菌、カリニ肺炎菌は認められなかった。同月16日には、軽快し、抜管したが、同月27日に状態が悪化し、呼吸不全のため死亡した。

担当医は、肺塞栓は、イレッサと関連がないが、肺浸潤と呼吸不全については、浸潤過程は進行性であり、検査の結果、腫瘍あるいは感染が原因とは考えられないから、イレッサの細胞毒性によって死亡に至ったと考える旨報告しているが、放射線専門医は、これらの所見のすべては新生物の経過に関連するかもしれず、腎細胞がん、炎症が病因である可能性も考えていると報告している。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサ投与後に肺浸潤が見られ、生検では軽度の慢性炎症及び線維症を呈していたことからすると、イレッサにより間質性肺炎を発症していた可能性も否定できず、気管支洗浄法からの細胞診断で腫瘍や感染の可能性を排除しており、担当医も肺浸潤はイレッサによるものであると報告している。一方、坪井正博は、本症例の患者が転移性細気管支肺胞上皮細胞がんであり、同疾患は気管支分泌物が非常に多い癌腫であるので、病勢進行によるものであると述べており、放射線専門医の意見もこれと同意見であることからすると、肺浸潤等が病勢進行によるものであると考えることにも相応の合理性があり、1審被告会社も、イレッサの間質性肺炎死亡例とまで評価することはできないと主張するが、担当医の意見を完全に否定するには至らないというべきである。

よって、本症例は、イレッサによる副作用死亡例であると認められる。ただし、因果関係が認められるとまでは評価することはできず、病勢進行の可能性も相当程度認められる事案である。

h 別紙31の17例目（丙B3〔枝番号141〕）について

症例票によれば以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年12月27日からイレッサ（250mg／日）の投与が開始されたが、平成14年1月8日、胸部、脚部及び膝に疼痛が出現し、歩行不能となり、発熱も見られた。胸部X線によ

り、両肺葉に広範囲に浸潤が認められ、右上葉に腫瘤が認められた。入院のための搬入途中で呼吸停止を来し、蘇生術の後集中治療室に搬入され治療が行われたが、死亡した。担当医は、イレッサの関与も否定しきれないとしているが、鑑別診断書には脳血管障害、肺塞栓、敗血症、内出血の可能性も示唆されており、死因は不明である。

上記の両肺葉の広範囲の浸潤は間質性肺炎である可能性が高く、イレッサとの間の因果関係は否定できないものと認められる。

死亡の原因については、必ずしも明らかではないが、前記認定の経緯に照らすと、再発した呼吸困難により死亡した可能性も否定されない。なお、1審被告会社は、イレッサによる間質性肺炎で胸部痛を伴うことはないと主張するが、胸部痛が他原因によるものであっても、イレッサによる間質性肺炎発症の可能性は否定されないから、前記認定を覆すに足りない。

したがって、イレッサによる副作用死亡例というべきであるが、他の原因による死亡の可能性も示唆されており、因果関係が認められるとまでは評価することはできず、因果関係を否定することができないというにとどまる。

i 別紙31の18例目（丙B3 [枝番号150]）について

症例票によれば、本症例の患者は、平成13年12月4日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、同月19日に発熱、悪寒、息切れのために入院し、肺炎と診断され、抗生物質の投与等の治療を受けたが、その後の経緯の詳細は不明であり、平成14年1月20日に死亡したことが認められる。上記肺炎が間質性肺炎であることを窺わせる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

j 別紙31の19例目（丙B3 [枝番号152の1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年12月20日からイレッサ（250mg／日）の投与が開始されたが、平成14年1月4日、左肺に肺浸潤が出現し、抗生物質、プレドニゾンで治療され、同月14日、回復した。同月18日に2回目の肺浸潤が発現したが重篤ではなく、プレドニゾンで治療された。同月21日のCTで右葉の腫瘤に変化がないことが確認されたが、左下葉の肺胞に疾患が認められ、化学肺臓炎が疑われた。同年2月8日の胸部X線は正常であり、プレドニゾンの貼付剤が開始された。同月22日に首及び左腕の腫脹が出現し、同月25日に増悪し、深部静脈血栓症の検査のため入院した。超音波検査の結果、血栓の可能性は否定され、CTの結果肺塞栓の結果も否定され、上大静脈症候群と確定診断された。同月26日に両側性の肺浸潤（3回目）が発現し、翌27日、呼吸性代償不全、息切れの増悪を伴う低酸素症を発現し、ICUに搬入され、抗生物質及びステロイド剤の静注が行われ、肺浸潤の再発と関連性が疑われたため、イレッサの投与が中止された。

同年3月1日、X線上肺浸潤の軽快が認められたが、同月4日に上大静脈の静脈造影において左腕頭静脈閉塞が認められたため、転院し、同月6日、上大静脈ステント術が行われた。患者の状態は良好であり、同月7日からイレッサの投与が再開された。患者は、同月8日に退院したが、24時間以内に上大静脈症候群の再燃及び上大静脈ステント部位の血栓症疑いのため入院したが、治療が奏功し、同月14日、退院した。同月21日、患者は、4回目の肺浸潤のため入院し、酸素吸入及びステロイド剤の投与が開始され、CTでは腫瘤の増大を疑わせる右上葉の混濁の増悪が見られ、イレッサの投与が中止された。同

月22日に挿管が行われた。同日のCTでは肺塞栓は見られず、上大静脈ステントは開存していたが、左葉で肺臓炎が進行しているが認められ、ARDS、出血又は特異な感染過程が疑われ、胸部X線では、左葉全体に進行した浸潤影が認められた。同月23日、気管支鏡検査で肺炎／肺臓炎と診断され、同月25日、胸部X線で両肺葉に斑状の肺臓炎及び肺胞性浸潤が認められた。同日には抜管され酸素マスクを装着したが、翌26日には人工呼吸を停止した。患者は、同月28日に死亡した。なお、イレッサによる治療は奏功しており、投与中に病勢が進行していたとの明確な所見はなかった。

担当医は、上大静脈症候群及び上大静脈ステント部位の血栓症とイレッサの関連性は否定できるが、肺浸潤再発及び過敏性肺臓炎はイレッサと関連している、また、過敏性肺臓炎は感染症又はがんの進行にも関連しているかもしれないと報告している。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサの投与後、肺浸潤が発現し、ステロイド剤の投与により回復するということを繰り返しており、4回目の肺浸潤においては、気管支鏡検査において肺臓炎（間質性肺炎）が確認されており、これについて、担当医はイレッサのとの関連性を肯定している。1審被告会社も主張するように、2回目の肺浸潤の際は、化学肺臓炎が疑われているが、その後の肺浸潤の際にはそのような記載はなく、担当医も過敏性肺臓炎がイレッサと関連していると報告していることからすると、因果関係を否定することはできず、イレッサによる間質性肺炎発症例であると認められる。

本症例においては、死亡の原因は必ずしも明らかではなく、3月25日に抜管され、酸素マスクに切り替えられ、26日には人工呼吸も停止されていることからすると、間質性肺炎の進行が見られたかどうかについては疑問が残るし、担当医も死亡との間の因果関係について

特段述べておらず、転帰も死亡とはされず、未回復とされているにすぎないことからすると、死亡との間の因果関係には疑問が残るが、これを完全に否定する根拠もないから、イレッサによる副作用死亡例と認められる。ただし、詳細が不明であるために因果関係を否定することができないというにとどまる。

k 別紙31の22例目（丙B3 [枝番号164]）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成14年3月13日にイレッサ（250mg/日）の投与が開始された。当初全身状態はよく、室内での酸素飽和度は99%であったが、同月15日、高度に進展した乳酸アシドーシスを来し、呼吸不全のためICUに搬入され、人工呼吸管理下に置かれた。同日、胸部X線上により両肺の肺浸潤が同月13日より拡大しているのが認められ、イレッサの投与が中止された。同月19日、呼吸不全のため、患者は死亡した。担当医は、急性呼吸不全は病勢進展ではなく、イレッサと関連していると報告している。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサ投与2日後に急性呼吸不全を来しており、両肺の浸潤の拡大が見られたものであるから、イレッサの投与により間質性肺炎が発症ないし増悪した可能性が否定できず、イレッサによる間質性肺炎発症例であると認められる。そして、担当医は、患者の死因である急性呼吸窮迫について、病勢進展ではなく、イレッサと関連していると報告しているものであり、これに反する証拠もないから、本症例は、イレッサによる副作用死亡事例であると認められる。なお、1審被告会社は、両肺に転移が認められ、イレッサ投与時点において既に両肺に肺浸潤が認められていたことからするとイレッサの間質性肺炎死亡例とまで評価することは困難であると主張するが、両肺の肺浸潤は、イレッサ投与後に悪化しているし、担

当医がイレッサとの関連性を明確に肯定していることからすると、前記認定を覆すに足りない。

- 1 別紙 3 1 の 2 3 例目（丙 B 3 [枝番号 1 7 2 の 1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成 1 4 年 2 月 7 日からイレッサ（2 5 0 mg/日）の投与が開始され、同年 3 月半ばころから呼吸困難の悪化、乾咳を訴えており、同年 4 月 1 日に胸部 X 線でびまん性間質性肺浸潤の所見が認められたために入院となった。低酸素血症も発症しており、入院中に増悪した。その後、肺生検の結果、薬剤との関連性が疑われる反応性間質性肺炎と報告された。入院中は、高用量ステロイド療法が行われ、急性呼吸停止を発症し、その後軽快したが、同月 1 1 日に高血圧及び急性心房細動を発症し、同月 1 2 日、乏尿及び低酸素血症を発症して死亡した。死因は間質性肺浸潤であり、担当医は、イレッサと関連していると判断している。

以上からすれば、本症例は、イレッサによる間質性肺炎発症事例であり、死亡との間の因果関係が否定できない副作用死亡例であると認められる。なお、1 審被告会社の意見として、放射線療法及びゲムシタピンの関与も疑われるとするが、前記認定を覆すに足りない。

なお、1 審被告国は、急性呼吸停止は軽快しており、その後死亡に至る経過が明らかではないとして、死亡との間の因果関係を合理的に判断することは不可能であると主張する。しかしながら、担当医は、死因を間質性肺浸潤であり、イレッサと関連していると報告しているものであって、これを否定する根拠はないから、因果関係を否定するには至らないというほかはない。ただ、詳細が不明であるのは、同 1 審被告国のとおりであるから、因果関係が認められるとまで評価することはできず、因果関係に疑問が残ると評価すべきものである。

m 別紙 31 の 24 例目 (丙 B 3 [枝番号 179]) について

症例票によれば、本症例の患者は、平成 14 年 2 月からイレッサ (250 mg/日) の投与が開始され、同年 4 月 6 日、咳を伴わない呼吸困難の増悪が発現したため、同月 7 日に入院し、酸素及び β 2 アゴニストによる治療が行われたが、同月 8 日には呼吸不全にまで進行し、人工呼吸器による呼吸補助が行われたが、同月 9 日、心肺停止を起し、死亡したものと認められ、間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

n 別紙 31 の 30 例目 (丙 B 4 [枝番号 10 の 1, 2]) について

症例票によれば、本症例の患者は、イレッサ (用量不明) の投与開始 (開始日不明) 後である、平成 14 年 3 月 22 日、軽度の放射線肺臓炎を発現したが、それに対する治療はされず、同年 5 月 7 日に原発腫瘍進行の臨床的兆候が見られたため、イレッサの投与が中止され、同年 6 月 21 日に放射線肺臓炎が消失したものであると認められる。

放射線肺臓炎とは、放射線治療中あるいは終了後に肺障害を来すものであり、放射線照射後徐々に出現して最終的に照射部位局所の線維化を示すものと照射中あるいは終了後短期間で急激に発症し、両肺に病変を示すものがある (乙 H 21) とされており、本症例は、前者の類型に属するものと認められる。そして、抗がん剤は、放射線療法と併用すると肺障害を促進するともされており、担当医も、上記症状について、イレッサとの関連性を否定していないが、いずれにしても、上記症状は、本件で問題となっている間質性肺炎とは異なるものであると認められるから、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

- 別紙31の32例目（丙B5 [枝番号21の1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年4月4日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、エントリー時及び投与期間中、疼痛、抑うつ、高血圧、不眠、食道逆流が発現していた。同月8日に最終投与がされ、翌9日に、呼吸困難のため入院した。入院時には、肺塞栓、肺炎、病勢進行と鑑別診断され（後の検査によって肺塞栓の可能性は否定された。）、胸部X線撮影により、左上葉の白濁が拡大して左中葉及び右上下葉に進展し、右外側胸壁の白濁も増悪していた。患者は、挿管され抗生物質等による治療が開始された。気管支鏡検査により、片側の肺に悪性細胞、多形核白血球が多数認められ、このことは肺炎を示唆していたが、肺炎とは診断されず、高熱が続いたため、抗生物質が投与された。その後、患者は急性呼吸不全を来し、呼吸管理下に置かれたが、同月17日、呼吸管理をやめたことにより死亡した。死亡証明書には、死因は、肺がんの進展の結果による呼吸不全と記載されている。担当医は、当初呼吸不全がイレッサに関連するものであると報告したが、その後、呼吸不全とイレッサとの関連性を否定し、呼吸不全は、急速な病勢と感染の進行による可能性が最も高いと考えている旨報告した。

以上のとおり、本症例の患者は、呼吸不全を起こしたものであり、肺炎が疑われたものであるが、ステロイドによる治療は行われたとは認められず、抗生物質の投与がされたものであり、胸部X線の白濁も、間質性肺炎を裏付けるとする根拠はなく、担当医も、病勢進行又は感染の進行による可能性が高いと判断していることからすると、本症例については、そもそも間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

p 別紙31の36例目（丙B5 [枝番号38の1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、胃炎、冠動脈疾患、COPD、気腫及び腹部大動脈瘤の合併症を有する患者であったが、平成13年10月4日、イレッサ（250mg/日）の投与が開始された。患者は、同月25日に呼吸困難及び腎機能障害のため入院したが、息切れの増悪が2日前、咯血が3～4週間前から発現していた。心電図上は、異常なT波を伴う正常な洞リズムが継続しており、胸郭CTにより、右肺葉に肺炎を疑わせる、びまん性ですりガラス状の新たな陰影が認められた。胸部X線では、左葉に完全な硬化像と無気肺が認められたが、右肺の間質及び肺胞の陰影と同様に、この患者では固定した所見であった。患者は、血漿輸血、抗生物質の投与、輸液、利尿薬の投与及び酸素吸入を受けたが症状は改善しなかった。同月26日には急性心筋梗塞が発現し、呼吸困難に起因するものと考えられ、心電図では、AVブロック（II度）及びST上昇が見られた。同月30日には、クレアチニン及びBUNは上昇したままであり、ドパミン及び経管栄養が投与され、イレッサの投与は中止された。患者は、その後も回復せず、同年11月1日、患者の希望により抜管し、死亡した。担当医は、当初呼吸困難、腎機能障害及び虚血性心筋梗塞はイレッサと関連する可能性があるとして報告していたが、上記のような合併症の存在に加え、CTにおいて新たなびまん性ですりガラス状の陰影が見られたとする点については、この患者では固定した所見であったことなどから、心筋梗塞、腎機能障害及び肺炎とイレッサとの関連性は否定できると報告している。

以上のとおり、本症例の患者は、イレッサ投与後に、右肺葉にびまん性ですりガラス状の陰影が認められたのであるが、同所見は、この患者では固定した所見であって、イレッサ投与前から存在していたも

のと認められる。そして、患者は、合併症としてCOPDが認められていたことなどからすると、イレッサにより間質性肺炎が発症したものであるのではないものと認められる。

q 別紙31の37例目（丙B5 [枝番48の1, 2]）

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年8月14日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、平成14年1月2日、重症の肺炎のため入院した。患者は、同月4日、喀血し、翌5日の気管支鏡検査及び生検の結果、腫瘍に対しては陰性であり、6日には、息切れの増悪、頻脈、重症の高血圧及び重症のうっ血性心不全が発現した。同月7日には、うっ血性心不全に起因した重症の低酸素症が発現したが、その後、急性うっ血性心不全、低酸素症、高血圧は回復したと考えられた。

入院期間中、ステロイド剤や抗生物質等の投与による治療が行われ、同月14日には肺炎は回復し、患者は退院した。なお、イレッサの投与は、継続されていた。

以上のとおり、本症例の患者は、肺炎を発症したものであるが、上記肺炎が間質性肺炎であることを窺わせる証拠はなく、また、イレッサの投与が継続されているにもかかわらず、回復していることからすると、本症例においては、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

r 別紙31の39例目（丙B5 [枝番52の1～3]）

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年12月21日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、平成14年3月10日、血痰、発熱、悪寒、発汗及び1週間にわたる息切れのため入院した。入院時、胸部X線において、浮腫又は肺炎を示唆するびまん性の両側肺陰影と滲出

液に伴うと思われる両側肋骨横隔膜角の陰影が確認された。血液培養試験の結果は陰性であり、両側肺炎の疑いと診断された。胸部CTで感染あるいは炎症過程を確認し、リンパ管内蔓延であることも否定できなかった。同月17日にはイレッサの投与が一時中止され、翌18日から姑息的放射線療法が開始され、終了後にイレッサの投与再開の予定であったが、息切れが増悪し、同月27日、呼吸不全を発現し、死亡した。

担当医は、当初、肺炎及び間質性肺炎については、死亡時まで継続しており、イレッサとの関連があると報告していたが、部検の結果、死因は恐らく肺がんの合併症が主因であり、気管支炎も寄与したと考え、診断名も慢性間質性肺炎及び気管支肺炎と変更された結果、イレッサとは関連がないと報告した。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者は、イレッサの投与後に間質性肺炎と診断されているものの、慢性の間質性肺炎であって、イレッサとは因果関係がないものと認められる。したがって、本症例においては、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

(オ) 別紙32の11症例のうちINTACT試験の5症例について

a 別紙32の5例目（丙B3 [枝番号18の1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成12年12月16日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、平成13年1月12日、3度にわたる虚脱及び全身倦怠感を発症し、入院した。同月17日、状態が軽快し、退院したが、同月19日に再び状態が悪化し、再入院となり、同日、低血圧、虚脱、腎不全を伴う肺塞栓であると判明した。入院後、ステロイド剤による治療が開始されたが、同月22日、広範な肺塞栓によって息切れを発症し、死亡した。同日の心エコー検査において、心臓の

右側部に顕著な拡張を認め、肺塞栓所見と合致していた。死因は、肺塞栓であり、続発症として、腎不全、呼吸不全とされている。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

b 別紙32の7例目（丙B3 [枝番号84の1, 2]）について

症例票によれば、本症例の患者は、平成13年2月7日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始され、同月10日に嘔気・嘔吐を発症し、同月18日にびまん性肺出血を発症し、同月22日、肺出血を原因として死亡したものと認められ、患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はない。

そうすると、本症例については、間質性肺炎を発症したこと自体を認めるに足りない。

c 別紙32の9例目（丙B3 [枝番号86の1～3]）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年2月27日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同年3月9日、発熱、呼吸困難、全身状態の急激な悪化のため入院した。胸水の兆候があり、抗生物質による治療と、胸水の針吸引後、胸部ドレナージが施行された。同月14日、突然の胸痛が認められ、症状発現後、1時間以内に死亡した。死亡の原因は、原疾患の悪化によるものでないことは判明したが、大動脈瘤、肺塞栓又は他の心疾患が考えられた。なお、担当医は、肺炎及び発熱性白血球減少症は化学療法剤（シスプラチン、ゲムシタビン）との関連性があり、胸痛及び背部痛については、イレッサ及び化学療法剤との関連性があると報告した。なお、その後、胸痛と背部痛は、肺塞栓が原因であることが確認された。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

d 別紙32の19例目（丙B3 [枝番号57]）について

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年3月22日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同年4月30日、疲労、安静時呼吸困難、踝の浮腫のため緊急処置室に搬入された。体温は34.4℃、呼吸数26であり、急性呼吸性アルカローシスを来し、酸素飽和度88%（室内）であり、2Lの酸素吸入後、酸素飽和度は96%に上昇した。入院し、培養検査、スパイラルCTを実施したが、CTでは異常は認められず、肺がんの悪化も認められなかった。ヘパリン、ワルファリン、enoxaparinによる治療が開始されたが、患者が過敏症であったため、ワルファリンは中止された。同年5月1日に、深部大腿静脈血栓症と診断され、IVCフィルターが留置された。同月5日ころ、息切れ、疲労が悪化した。胸部X線において浸潤が認められたため、ピペラシリンナトリウム（抗生物質）の投与が開始され、四肢の浮腫が悪化したため、フロセミドの投与が開始され、呼吸困難の悪化に対しては、モルヒネを含む緩和ケアが行われた。患者は、同月11日に死亡した。死亡証明書には、死因は、広範囲の肺塞栓であり、左肺がんの影響もあると記載されていた。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はない。胸部X線において浸潤が認められているが、それに対する治療としては、抗生物質のみが投与されており、これがイレッサによる間質性肺炎であったことは窺われない。そうすると、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

- e 別紙32の25例目（丙B3 [枝番号64の1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年2月1日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同年6月7日に右下肢及び左上肢の腫脹が出現し、同月9日に入院した。ドップラー検査により、左上腕と右下肢に血塊が認められ、Clexaneの投与が開始され、安静加療がとられた。同年7月5日、左下肢に血栓性静脈炎が発現したため、患者は治験から脱落し、イレッサの投与が中止された。患者は、抗生物質で処置され、同月6日に退院したが、右下肢と左上肢の血栓症は回復していなかった。患者は、同月13日、息切れのため再入院し、酸素吸入、サルブタモールの吸入剤で処置された。スパイラルCTにより、肺塞栓が認められた。その後、血栓性静脈炎は軽快したが、その他の事象は回復せず、患者は、同月30日、肺塞栓により死亡した。なお、患者は、イレッサの投与開始前1か月以内にも深部静脈血栓症及び肺塞栓が発現し、治療を受けていた。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

- (カ) 別紙32の11症例のうちその他臨床試験の2症例について

- a 別紙32の10例目（丙B3 [枝番号31]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例は、米国における第Ⅱ相試験における症例である。本症例の患者は、平成13年2月20日に化学療法剤（プラチナ製剤及びドセタキセルの併用又はドセタキセルの単独）を受けた後、翌21日からイレッサ（250mg又は500mg/日）の投与が開始された。同年3月1日、胸部X線の結果、中心に空洞のある左上葉の腫瘍が確認され、

同月3日、大量の血液を咳出し始めて病院に運ばれたが、到着時には死亡していた。担当医は、肺出血はイレッサと関連があると報告している。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

- b 別紙32の30例目（丙B3 [枝番号94の1, 2]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例は、フランスにおける無作為非盲検試験における症例である。本症例の患者は、イレッサ投与前から胸部痛及び呼吸困難が発現していたが、平成13年10月9日から、入院の上、イレッサ（初日のみ500mg、翌日から250mg/日）の投与が開始された。イレッサの初回投与後、患者が倦怠感を訴え、入院中、患者はヒドロキシジンとメチルプレドニゾロンの投与を受けた。患者は、同月11日に退院したが、翌12日に自宅で気管支けいれんを発症し、緊急処置室に搬入され、同月14日、死亡した。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

- (キ) 別紙32の11症例のうちEAPの4症例について

- a 別紙32の32例目（丙B3 [枝番号80]）について
症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年7月31日からイレッサ（250mg/日）の投与を開始されたが、同年8月24日、3、4日間にわたる息切れを訴えて、救急処置室に来院した。左前胸部にかけての囊疹、食欲不振、水分摂取不足状態にあった。精査にて左頸部の結節及び右頸

部の新たな結節が確認され、胸部CTで、右肺動脈の肺血栓塞栓、左肺部に塞栓（の疑い）、肺野部における2か所の結節も確認された。患者は、翌25日死亡した。死因は、難治性肺血栓塞栓症と診断された。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

b 別紙32の38例目（丙B3 [枝番号122の1, 2]）

症例票によれば、以下のとおり認められる。

本症例の患者は、平成13年12月7日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始された。同月10日から14日にかけて、症状コントロールを目的として従隔及び左葉に5か所の姑息的放射線照射（20Gy）が行われた。平成14年1月4日、2日前からの安静時息切れの増悪のため入院した。肺換気/血流スキャンでは、右葉に多数の部分的灌流欠損が見られ、肺塞栓の所見と一致していた。その後、4日間の酸素吸入及びダルテパリンナトリウム治療が奏功し、同月10日退院した。なお、入院中5回分のイレッサの投与が中断されたが、その後は継続されている。患者は、同月16日、息切れが増悪し、咳嗽及び黄色喀痰に対し、セファレキシンが投与された。患者は、同月19日、再び入院したが、息切れの増悪は継続しており、右膝窩及び左大腿部の血塊を指摘された。同月23日の検査の結果、下大静脈に血塊は認められず、6Lの酸素吸入を受け、ワルファリン、dalteparin、低分子ヘパリン及びサルブタモールの噴霧投与が行われた。同年2月11日にイレッサの投与が中止されたが、患者は、翌12日、肺がんの転移と血栓塞栓症のため死亡した。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したこと

を窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

- c 別紙32の52例目（丙B3 [枝番号168の1, 2]）について
症例票によれば、本症例の患者は、平成14年1月18日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同年3月7日、全身の皮膚に出血性の点状出血（グレード3）が発現したため入院し、翌8日にイレッサの投与が中止されたが、同月18日、肺炎のため死亡したと認められる。

以上のとおり、本症例の患者は、肺炎を発症しているが、これが間質性肺炎であることを窺わせる証拠はなく、他に間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はない。そうすると、本症例において、イレッサによる間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

- d 別紙32の56例目（丙B3 [枝番号189]）

症例票によれば、本症例の患者は、平成14年4月4日からイレッサ（250mg/日）の投与が開始されたが、同月6日、突然呼吸困難が発現し、酸素飽和度及び血中酸素濃度の減少が確認され、酸素分圧改善のための治療とナロキソンの皮下投与、フロセミドの静脈内投与が行われたが、死亡したこと、死因としては原疾患悪化に起因する肺腫瘍における肺塞栓症によるものと考えられたことが認められる。

以上の経緯に照らせば、本症例の患者が間質性肺炎を発症したことを窺わせる証拠はなく、本症例において、間質性肺炎の発症自体を認めるに足りない。

カ 国内臨床試験以外の副作用報告（前記ウないしオ）についての評価

(ア) イレッサの投与量と承認用量について

以上の認定によれば、国内臨床試験以外の副作用報告における間質性肺炎の発症例は、合計16例（INTACT3症例、その他の臨床試験

1 症例，E A P 1 2 症例であるところ，そのうち承認用量である 2 5 0 mg／日での発症例は 1 1 例（E A P 1 例目ないし 3 例目，同 5 例目，別紙 3 1 の 1 0，1 3，1 6，1 7，1 9，2 2，2 3 例目）であり，5 0 0 mg／日でのそれが 3 例（I N T A C T 1 例目，別紙 3 1 の 9，2 7 例目），用量不明でのそれが 2 例（E A P 4 例目，I N T A C T 2 例目）であった。

そうすると，上記 1 6 症例のうち約 7 割が承認用量である 2 5 0 mg／日の症例であったものであり，承認用量においても間質性肺炎を発症する可能性は十分にあると評価すべきである。

(イ) 間質性肺炎の発症頻度について

上記 I N T A C T 各試験におけるイレッサ投与例(安全性評価対照例)は 1 4 0 4 例であり（甲 B 1，2），E A P におけるイレッサの投与例は少なくとも 1 万例を超えていることが認められ（証人工藤主尋問〔5 4，5 5 頁〕，丙 K 1 「枝番号 2」〔3 頁〕），別紙 3 1 の番号 2 7 の米国における第 II 相試験のイレッサ投与例数は，本件全証拠によっても不明である。

そうすると，上記 1 6 症例における間質性肺炎の発症頻度は，例えば，I N T A C T 試験では 0. 2 1 % (3/1404) というように，少なくとも，国内臨床試験における発症頻度（2. 3 %）を大幅に下回ることは明らかである。

なお，1 審原告らは，E A P 投与例 1 万例という数字自体が裏付け不明な曖昧な数字にすぎないとか，承認までの日本における E A P 使用例 2 9 6 例中，承認審査中に 2 例の間質性肺炎が報告され，うち 1 例が死亡例であったことは日本人に対する危険性を示す重大な事実であるなどと主張する。しかしながら，上記のとおり E A P におけるイレッサ投与例数は，少なくとも 1 万例と認められ，その正確な数値が不明であると

してもその発症頻度が国内臨床試験における発症頻度を大幅に下回ることは明らかである（逆に、EAPにおいては、すべての副作用症例が報告されるとは限らないから、EAPにおける発症頻度が低いからといって、直ちに安全であることが導かれないのは当然である。）。また、イレッサにおける間質性肺炎の副作用の発症頻度が日本人においてのみ高いという事実は、イレッサの承認後に判明した事実であって、承認当時においては、副作用の発症頻度に人種差があるとの知見は存在せず、むしろ同じであると認識されていたことが認められる（乙E17〔24頁〕、23〔58、59頁〕、24〔85、86、119、120頁〕、証人工藤翔二主尋問〔109、110頁〕）から、承認当時の知見に基づけば、上記事実をもってイレッサの日本人に対する危険性を示す事実と評価することはできない。また、1審原告らが国内EAPの死亡例であるとするEAP3例目は、間質性肺炎と死亡との間の因果関係を否定できない症例ではあるが、感染症の可能性も相当程度認められるのであって、同症例のみからイレッサによる間質性肺炎の重篤性や致死性を評価することは困難というほかはなく、上記1審原告らの主張は、いずれも理由がない。

(ウ) 間質性肺炎の致死性ないし重篤性について

上記16症例のうち死亡との間の因果関係が否定できない死亡事例は11例（INTACT2症例、その他の臨床試験1例、EAP8症例）、そのうち承認用量における死亡事例は8例であるが、死亡との間の因果関係が比較的明確なのは1例（別紙31の22例目）にすぎず、その他の症例は、むしろ病勢進行、感染症など他の原因により死亡したと考える方が合理的であり、因果関係を否定することができないにとどまる症例や、詳細が不明なために因果関係を否定することができないにとどまる症例にすぎない。また、因果関係が比較的明確な1例は、EAPの症

例であり、報告内容の信用性には一定の限界がある。

以上からすると、上記16症例からは、イレッサの承認用量の投与による間質性肺炎は、これによって死亡する可能性は否定できないが、その重篤度は、従来の殺細胞性の抗がん剤による間質性肺炎と比較して、重篤であるとか致死性であるとする根拠はないと評価するのが相当である。

(エ) 間質性肺炎の発症経過等の特徴について

上記16症例についてみると、間質性肺炎の発症時期や経過、ステロイド療法への反応は様々であったから、イレッサによる間質性肺炎が急性間質性肺炎の特徴を有するものであるなどの特徴を把握することはできなかったというべきである。

(オ) 国内臨床試験における副作用症例から判明する危険性との比較

以上のとおり、上記16症例によれば、イレッサの承認用量の投与によって間質性肺炎が発症することは否定できないが、その頻度は国内臨床試験における発症頻度を上回るとする根拠はなく、また、イレッサによる間質性肺炎により死亡する可能性は否定できないものの、その重篤度が従来の殺細胞性の抗がん剤による間質性肺炎よりも重篤であるとか致死性であるとする根拠はなく、発症経過等についても特徴を把握することはできないというのであって、上記16症例の副作用報告は、国内臨床試験の副作用報告において判明していたイレッサによる間質性肺炎についての評価を変更すべきものではなかったと評価するのが相当である。

(5) 承認後の各調査等の評価

以下のとおり補正するほかは、原判決IV145頁25行目から167頁22行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

原判決IV146頁2行目の「1～26」を「1～26。うち1～4、6

～9及び11～16は孫番号1, 2を含む。」と改め, 同148頁5行目の末尾に「ただし, 担当医は, 死因としては間質性肺炎ではなく, ガンジダ性肺炎と報告しており, 詳細が不明であるために, 因果関係を否定することができないというにとどまる。」を付加し, 同150頁3行目の「スリガラス」を「すりガラス」, 同151頁18行目と22行目の各「低酸素血症」を「低酸素症」, 同153頁14行目の「10月5日」を「10月15日」, 同頁25行目の「「販後」」を「市販後」, 同154頁5行目の「10, 12頁」を「12, 13頁」, 同頁15行目から16行目の「書いていないというのは」を「書いておくことが」, 同頁23行目の「医療期間」を「医療機関」, 同155頁10行目の「注意換気」を「注意喚起」と改め, 同157頁13行目行頭の「ち、」の次に「呼吸専門医による個別検討によって, 感染症等の他疾患が20%程度混入していることが明らかとなった。個別検討によって抽出されたより」を付加し, 14行目の「総意」を「相違」と改め, 同頁20行目の「⑨」の次に「特に」を付加し, 同158頁12行目の「以上」を「異常」と改め, 同頁16行目の末尾に「。ステロイドパルス療法などの積極的な治療が早期に行われれば奏功する可能性がある。」を付加し, 同頁最終行の「多少葉性」を「多小葉性」と改め, 同159頁4行目の「(過敏性肺炎HP又は過敏性反応HRパターン)」を削除し, 同161頁13行目の「31.9%」を「31.6%」と改め, 16行目の「④」の次に「投薬開始後12週間以内のイレッサによる間質性肺炎発症のリスクは, 治療法間の患者背景の偏りを調整した上で(調整オッズ比), 化学療法の約3.23倍(95%信頼区間: 1.94%～5.40%)であり, 特に治療開始後4週間以内で高かった, ⑤」を付加し, 同162頁22行目の「350例」を「330例」と改める。

第4 イレッサの添付文書と市販後安全対策に関する事実関係

1 添付文書における使用上の注意, 警告

以下のとおり補正するほかは、原判決V13頁5行目から35頁8行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

- (1) 原判決V13頁7行目の「提供」を「適用」、同頁21行目の「52条」を「50条」と改め、同行の「同法施行規則には、」の次に「容器又は直接の被包についての」を付加し、同15頁18行目の「5月」を「3月」、同16頁4行目の「需要」を「重要」、同行の「全面的」を「全般的」、5行目の「13提案」を「13項目」と改め、同17頁23行目と18頁4行目末尾の各「」を削除する。
- (2) 同21頁13行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「なお、上記「頻度不明」については、注書きがあり、「第Ⅱ相国際共同臨床試験及び米国第Ⅱ相臨床試験（いずれも本剤250mg/日投与群）以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。」と記載されている。」
- (3) 同26頁24行目の「1862例」を「1867例」と改め、同30頁8行目の「初期症状」の前に「本剤との関連性は確立されていないが、臨床試験において、間質性肺炎が見られたとの報告（頻度不明）があるため設定した。」を付加する。
- (4) 同頁11行目の、「では、」の次に、「警告内容とその理由」欄に、「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。」と記載され、その解説として、「本剤の市販後使用において、本剤との関連を否定できない間質性肺炎などの重篤な肺障害が発現し、死亡に至った症例が報告されている。その中には服用開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例が認められており、本剤をより安全に使用いただくためには、症状の早期発見、早期処置を行う必要があると考えられたことから、本項目を設定し、注意喚起を行うこととした。」

本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。また患者に対し副作用の発現について十分に説明し、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）に注意を払い、異常が認められた場合には速やかに医療機関を受診するように指導すること。」と、」を付加し、16行目の「甲A15〔26頁〕」を「甲A15〔22, 26頁〕」と改める。

(5) 同頁23行目の「欄外に」の次に、「『重大な副作用として、ひどい下痢、ひどい皮膚のただれや水疱・全身に広がる丸い紅斑、肝臓の障害、肺の障害による風邪のような症状：間質性肺炎（呼吸がしにくい）が報告されています。』」を付加し、26行目の「と記載されていた」を「などと記載されていた。」と改める。

(6) 同32頁8行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「(ウ) イリノテカンについては、臨床試験において、11例の間質性肺炎、肺線維症が報告されたため、第1版添付文書において、「重大な副作用欄」に間質性肺炎が記載された。その後、間質性肺炎の死亡例が平成18年に9例、平成19年に2例、平成20年に12例報告されているが、間質性肺炎が警告欄に記載されることはなく、致死的事象であることを記載されていない。【丙I23〔枝番号1, 4〕, 28, 39, 50】」

(7) 同頁24行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「(ウ) ドセタキセルについては、間質性肺炎の副作用死亡例が、平成12年に4例、平成14年に1例、平成18年に11例、平成19年に22例、平成20年に16例報告されているが、イレッサ承認当時においても、現在においても、添付文書においては、間質性肺炎は、「重大な副作用」欄に記載されているのみであって、警告欄に記載はなく、致死的事象

であることも記載されていない。【甲P144 [枝番号5], 丙I23 [枝番号1, 2], 26, 46, 47 [枝番号1, 2]】

- (8) 同頁25行目の「第1」を削除し、同33頁初行々頭の「癌」の次に「子宮癌」を加え、13行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「(ウ) パクリタキセルについては、間質性肺炎の副作用死亡例が、平成18年に11例、平成19年に9例、平成20年に6例報告されているが、添付文書においては、イレッサ承認当時においても、現在においても、間質性肺炎は、「重大な副作用」欄に記載されているのみであって、警告欄に記載はなく、致死的事であることも記載されていない。【甲P144 [枝番号1], 丙I23 [枝番号3], 27, 48]】

- (9) 同35頁8行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「キ プロカルバジンの添付文書

(ア) プロカルバジンは昭和48年に効能・効果を悪性リンパ腫として承認された医薬品であるが、同剤の添付文書には、「警告」欄はなく、「重大な副作用」欄に「間質性肺炎(0.1~5%)：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。」との記載があった。【甲P193】

(イ) プロカルバジンについては、平成17年から平成19年の間に間質性肺炎の副作用が3例報告されており、そのうち2例が死亡例であるが、同剤の現在の添付文書においても、間質性肺炎についての上記記載は変更されていない。【甲P193, 乙I26】】

2 医薬品についての広告の規制と1審被告会社が開与した情報提供等

原判決V35頁10行目から44頁3行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、原判決V35頁13行目から14行目にかけての「誇大な広告をし」を「誇大な記事を広告し」、同37頁11行目の「平成13年

1 1月2日，同月1日開催された」を「平成13年11月1日，同日開催された」と改め，同頁最終行の「29」の次に「[各枝番号1，2]」を付加し，同38頁3行目の「抗がん剤をは」を「抗がん剤とは」，同39頁最終行と40頁初行の「11月22，29日号」を「11月22日号」，同40頁23行目と24行目の「9月号」をいずれも「9月12日号」と改める。

3 承認時の薬剤性間質性肺炎に関する知見

原判決V44頁5行目から46頁初行までに記載のとおりであるから，これを引用する。ただし，原判決V45頁22行目の「抗がん剤と同様に」を「抗がん剤と同様の」，24行目の「想定されていなかった」を「想定されていなかったが，そうであるからといって，分子標的治療薬による間質性肺炎の予後が良好であるとする知見が存在したわけでもなかった」と改める。

4 承認後の再審査制度と情報収集制度

原判決V55頁9行目から62頁13行目までに記載のとおりであるから，これを引用する。ただし，原判決V58頁8行目の「ゲフィニチブ」を「ゲフィチニブ」と改める。

5 承認後の副作用に関する情報収集及び情報提供

以下のとおり補正するほかは，原判決V62頁15行目から同81頁6行目までに記載のとおりであるから，これを引用する。

- (1) 原判決V64頁22行目の「8月9日」の次に「及び同月20日」，最終行の「3の1」の次に「・2」，同67頁3行目の「8月9日」の次に「及び同月20日」を付加し，同行から4行目にかけての「に加え，同月20日，同症例の詳細な症例経過が追加報告された」を「に加えた報告はなかった」，同頁9行目の「8月7日」を「8月15日」，「16日目」を「24日目」と改め，同68頁3行目の「8月2日」の次に「及び同年9月2日」を付加し，同行から4行目にかけての「に加え，同年9月2日，同症例の詳細な症例経過が追加報告された」を「に加えた報告はなかつ

た。], 同頁11行目の「, 同年9月30日」を「及び同月30日」, 「3日目」を「23日目」, 同69頁3行目の「同年9月4日」から5行目の「報告された」までを「経気管支的肺生検にて肺出血と診断し, 報告副作用名を肺胞出血と変更し, 同症状が軽快した旨の追加報告がされた」, 同頁23行目の「考える」を「考えられる」, 同70頁8行目の「11日目」を「12日目」, 同頁25行目の「8月21日」を「8月23日」, 同71頁2行目の「10日目」を「11日目」, 3行目の「9月25日」を「9月27日」, 同行の「13日後」を「14日後」, 同頁10行目の「10日目」を「7日目」と改める。

(2) 同77頁13行目の次に改行の上, 以下のとおり付加する。

「(x) 配布の具体的方法

緊急安全性情報は, 前記ガイドラインにおいて記載要領が定められており, 用紙はB5版, 黄色地であり, 周囲を赤枠で囲い, 左上隅に赤字白抜き文字で「重要」と記載して注意喚起されることとされ, 標題も赤字とされ, 伝達すべき情報も箇条書として簡潔に記載するなど, 分かりやすい記載をしなければならないものとされている。

配布の方法としては, 同ガイドラインにおいては, 指示書受理後4週間以内に製造業者(輸入販売業者)のMR(医療情報担当者)が, 原則として, 直接, 医療機関の医師, 薬剤師等の医薬関係者に配布することが定められており, 医学, 薬学の関係団体機関誌(日本医師会雑誌, 日本薬剤師会雑誌等)へも掲載され, マスコミ報道等において大きく取り上げられることも多く, 医療関係者が緊急安全性情報による情報伝達がされていることに全く気がつかないということは考え難い(乙P48ないし50)。」

(3) 同頁19行目の「のとおりのとおり」を「のとおり」, 同79頁3行目の「丙59」を「丙P59」と改める。

6 イレッサの販売開始後の投与数及び副作用報告数等

以下のとおり補正するほかは、原判決V79頁5行目から81頁6行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

- (1) 原判決V79頁9行目の「18100人」を「1万8100人」、同頁10行目末尾の「であった」を「と報告されている」と改める。
- (2) 同頁15行目の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「なお、1審原告らは、平成17年4月から平成20年までの推定販売錠数を公表された同期間の新規投与患者数で除した数値(284.1)を導き、平成14年7月から平成15年3月までの販売錠数を同数値で除することによって、平成15年3月までの新規投与患者数を6000人程度と推定しているが、上記284.1なる数値には継続投与患者数が全く考慮されていないから、販売錠数を上記数値で除することによって算定される数をもって新規投与患者数が推測されるとの考え方は、推定の対象となる期間(すなわち、平成14年7月から平成17年3月まで)中、上記数値が算定された期間(平成17年4月から平成21年3月まで)と同割合で継続投与患者数があることを前提としているといわざるを得ない。しかるに、1審原告らが上記数値を算定した期間における継続投与患者数は3倍程度であることが認められるのに対し(甲P189[枝番号1~6])、少なくとも承認直後である平成14年7月から平成15年3月においては、これと同程度の継続投与患者数がいたとは到底考えられない(特に承認直後はそのようなことはあり得ない)。そうすると、少なくとも承認直後における、1審原告らの推定投与患者数は過小にすぎるといふべきである。

また、1審原告らの主張は、上記数値が算定された期間と、推定される期間において、新規投与患者に対するイレッサの投与錠数が変わらないことを前提としているが、イレッサについては、その後の知見の進展によって、女性、線がん、非喫煙者、EGFR遺伝子変異といった効果予測因子

や、既存の間質性肺炎、PS不良といった間質性肺炎発症及びそれによる死亡の危険因子が明らかとなり、より効果が大きく、危険の少ない対象者を選択して投与されるようになったと考えられ、承認当初とは異なり、新規投与患者に対する平均投与錠数は相当程度増加していると推測するのが相当である。そして現実にも、上記数値は、平成20年度は平成17年度のそれを1.5程度上回り、平成18年度からは4.0程度も上回っていることが認められる。そうすると、上記数値をもって承認直後である平成14年7月から平成17年3月までの新規投与患者数を推定することは、合理的とはいえない。

したがって、1審原告らの主張する平成14年7月から平成17年3月における新規投与患者数を議論の前提とすることはできない。」

(3) 同81頁初行の「15例」を「29例」と改める。

第5 被告会社の製造物責任について

1 製造物責任の判断枠組みについて

(1) 医薬品の欠陥の主張立証責任

当裁判所も、非小細胞肺癌性の治療薬であり、重篤な副作用がまれではない抗がん剤という特性を考慮すると、イレッサにより、添付文書に記載された間質性肺炎が発症し、その程度が重篤であるとの事実から直ちにイレッサの欠陥の存在を推認することはできず、イレッサの製造物責任法上の欠陥については、1審原告らが主張立証責任を負担すべきものと判断するが、その理由は、原判決V89頁4行目から90頁14行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

(2) 欠陥該当性の判断の基礎事情

製造物責任法が、「欠陥」について「当該製造物の特性、その通常予見される使用形態、その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物に係る事情を考慮して、当該製造物が通常有すべき安全性を欠

いていること」と定義していること（同法2条2項）からすると、製造物の欠陥の有無については、製造業者等が当該製品を初めて引き渡した時点に存在した事情を基礎として判断すべきもので、それが医薬品である場合には、副作用の発症頻度や重篤度が承認当時の予測を上回ることが後に判明した場合にあっても、当該医薬品の科学的性状に変化がない以上は、欠陥判断の基礎となるべき事情と解すべきものである（ただし、指示・警告上の欠陥については後に判断する。）。

2 設計上の欠陥の有無について

(1) 判断枠組み

医薬品の設計上の欠陥については、承認時に存在したすべての事情及び知見を基礎とし、その特性等を考慮して、通常有すべき安全性を欠いているか否かを判断すべきところ、薬事法は、医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するために必要な規制を行うこと等により保健衛生の向上を図ることを目的とし（1条）、医薬品の承認につき、一定の承認拒否事由を定め（14条2項各号）、厚生労働大臣の承認を得なければ製造販売が許されないもの（12条1項、13条1項）として、安全性を欠いた医薬品の出現を防止し、もって国民の生命・身体の安全を図っているものと解されることからすると、同法上の承認拒否事由の定めは、製造物責任法における医薬品の通常有すべき安全性の最低限を画するものであり、当該医薬品がこれら承認拒否事由に該当する場合には、設計上の欠陥を有するものと解せられる。

したがって、イレッサについて設計上の欠陥があるといえるためには、承認時に存在したすべての事情に照らし、①申請にかかる効能、効果又は性能を有しない（有効性の欠如）、又は②効能、効果ないし有効性に比して著しい有害な副作用があると認められること（有用性の欠如）が必要である。なお、厚生労働大臣の医薬品の承認判断は、当時に判明していた事

情に医学的・薬学的知見を基礎とする高度の専門的かつ総合的な裁量の加わった結果であるから、もとより、承認の存在をもって製造物責任法上の欠陥を否定することはできない。

よって、以下イレッサについて、①有効性の欠如又は②有用性の欠如が認められるかどうかについて検討する。

(2) イレッサの有効性の欠如について

ア イレッサの承認時である平成14年7月当時、医薬品の有効性は、臨床試験によって確認されなければならないとされていた。そして、肺がん化学療法を受ける患者の治療上の利益は延命及びQOLの改善であって、臨床試験の真の評価項目は延命効果を中心とすべきものであっても、腫瘍縮小効果から延命効果を合理的に予測することができるものとされ、また、承認前に第Ⅲ相試験の結果を提出することは困難であることから、代替評価項目である腫瘍縮小効果から真の評価項目である延命効果を一応認めることができるが、それは市販後の第Ⅲ相試験によって確認されなければならないと考えられていたものである。

イ これを、イレッサの承認までに行われた臨床試験について見ると、IDEAL1試験においては、日本人群において、単剤としては高い奏功率を示し、延命効果を合理的に予測することができる状況にあったといふべきであり、IDEAL2試験においても、上記結論を左右する状況にはなかった。また、イレッサの承認後の第Ⅲ相試験についてみても、日本人の再発又は手術不能の非小細胞肺癌患者一般について、延命効果が立証された臨床試験は存在しないものの、IDEAL1試験から合理的に推測された延命効果について、これを否定的に評価をすべき試験結果はない一方、INTEREST試験においては、日本人が対象とされていないものの、セカンドラインの標準治療薬であるドセタキセルに対する非劣性が立証され、またIPASS試験及びNEJ002試験に

においては、腺がん患者あるいはEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者について、ファーストラインにおける標準的治療法に優越することが示され、その後の研究結果等をふまえると、EGFR遺伝子変異を有する患者についてイレッサがとりわけ高い有効性を有していることが認められる（ただし、EGFR遺伝子変異が存在しない患者についても10%の奏功率が得られるとする研究結果がある上、EGFR遺伝子変異の有無を確認する遺伝子解析は実用化されているといえる状況であったことを認めるに足りる証拠は提出されていないから、EGFR遺伝子変異を有しない患者に対する有効性が否定されたとまでは認められない。）。

また、QOLについてみても、イレッサの臨床試験においては良好な結果を記録しているし、症例報告についても、イレッサの延命効果なしQOLの改善効果を予測させるものであったといえることができる。

ウ そうすると、イレッサの承認当時に存在したすべての事情を基礎として、承認当時の知見に基づいて判断すると、イレッサは医薬品としての有効性を有するものであって、有効性が欠如しているものとは認められない。

(3) イレッサの有用性の欠如について

ア イレッサによる間質性肺炎発症の危険性について

イレッサによる間質性肺炎発症の危険性については、イレッサの客観的性状に変化がない以上は、後に判明した事情であったとしても、引渡し時（承認時）から存在した事情であるから、製造物責任法における欠陥（有用性の欠如）の判断の基礎事情となるものであるところ、イレッサによる間質性肺炎については、前記のとおり、承認後の多数の副作用発症例を受けて、各種の調査が実施され、イレッサによる間質性肺炎の発症頻度及びその重篤度等の危険性が明らかとなったものであるから、

これら明らかとなった危険性を基礎事情として有用性の有無を判断することとなる。

しかして、イレッサによる間質性肺炎の発症頻度は、投与方法、発症危険因子等による患者の選択を実施しなければ5%前後であって、従来の抗がん剤よりも高い（投薬開始後12週間以内のリスクは約3倍）ものであり、発症した場合には30%から40%の割合で死亡に至るものであって、イレッサによって発症する間質性肺炎は従来の抗がん剤より重篤又は致命的なものであったこと、また、イレッサ投与初期にも間質性肺炎は発症し、投与初期に間質性肺炎を発症すると、致命的な転帰をたどる例が多く、既存の肺線維症や間質性肺炎が存在する場合は、イレッサによる間質性肺炎を発症しやすく、発症後の転帰においても死亡につながる可能性が高いことが認められる（後記「本件副作用」）。

イ 間質性肺炎以外の副作用について

イレッサによるその余の副作用の主なものは、下痢、発疹、肝機能障害などであるが、QOLを害する消化器症状は軽く、死に至る危険や化学療法の中絶によるがんの進行を招くおそれのある血液毒性による副作用はほとんど見られなかったものであり、従来の殺細胞性抗がん剤に比してその程度は軽微であり、プロファイルも異なっていたものである。また、副作用全体で見た場合の副作用死亡率は2%前後と、他の抗がん剤と同程度であった（なお、1審原告らは、独自にイレッサ承認直後の新規投与患者数を算定した上でイレッサ承認直後の死亡率が高く、イレッサによる副作用死亡率はより高率であった旨主張するが、1審原告らの計算する新規投与患者数を採用することができないことは前叙のとおりである。）。

ウ 判断

以上のとおり、イレッサは、前記(2)のとおり有効性が認められ、その

副作用については、間質性肺炎についてのみ論ずれば、他の抗がん剤と比べてその発症頻度が高く、重篤なものであるものの、副作用全体で見ると死亡率は他の抗がん剤と同程度であり、その余の副作用については、他の抗がん剤より軽微であり、血液毒性についてはほとんど見られないなど、副作用のプロファイルが異なっており、従来の抗がん剤による副作用には耐えられないような患者に対しても治療の選択肢を与えるものであったことからすると、イレッサの効能、効果ないし有効性に比して著しい有害な副作用があるとまではいえず、有用性も否定されないというべきである。

(4) 適応拡大による有効性・有用性の欠如について

ア 放射線療法と併用療法への適応拡大

1 審原告らは、放射線療法との併用療法についての適応拡大が設計上の欠陥に該当すると主張するが、その趣旨は、イレッサの添付文書における効能効果の記載が上記療法を除外していないことを問題とするものである。しかし、本件患者らの中には、放射線療法との併用療法を受けた者がいるとは認められないから、併用療法を受けた他の患者との関係ではともかく、1 審原告らとの関係ではこの点の欠陥構成に関係しない事情であるから、1 審原告らの主張は理由がない。

イ ファーストライン治療への適応拡大

1 審原告らは、治験によりファーストラインにおけるイレッサの有用性が確認されていないことから、イレッサの適応はセカンドライン以降の患者に限定されるべきであり、ファーストライン患者に対する適応を除外していないことが設計上の欠陥であると主張するところ、本件患者のうち、ファーストライン治療としてイレッサを投与されたのは1 審原告清水である。

確かに、ある疾患について有効性、有用性がある医薬品であっても、

承認にかかる他の疾患について効果、効能がないという適応疾患の誤りは設計上の欠陥を構成し得るが、ここにいうファーストライン治療とそれ（セカンドライン）以降の治療とでは、別段適応疾患（手術不能又は再発非小細胞肺癌）を異にするものではなく、抗がん剤治療の継続による多剤耐性や体力低下により治療の効果が得にくくなり、次第に、効果が低くあるいは副作用の大きな薬剤の選択も余儀なくされるという患者側の背景因子に相違があるにすぎず、同一薬剤による治療でありながら、ファーストライン治療とそれ以降の段階での治療で副作用の発症頻度が高くなるとか、程度が重篤になるという関係にない。例えば、実地医療においては、骨髄の機能に問題がある患者や、感染症の危険性の高い患者に対しては、ファーストラインの標準的治療法であるからといって、骨髄抑制や好中球減少の副作用の危険性の高い薬剤を用いることはできず、それらの副作用の危険の少ない抗がん剤が選択されるべきものであり、選択された抗がん剤がファーストライン患者を対象とする治験での有効性、有用性が確認されていないことのみを理由とし無効な投薬行為とはいえず、上記情報を知った上で、当該患者の実情に応じて処方されるならば、当該抗がん剤をファーストラインで投与することも当然許容されるというべきである。

そうすると、イレッサのファーストラインでの使用問題は、有効性、有用性の問題ではなく、いまだファーストラインにおける有効性、有用性が治験において確認されていないという治験情報に関する指示・警告の問題として検討すべきであり、これをもって設計上の欠陥をいう1審原告らの主張は採用できない（指示・警告上の欠陥を構成するか否かは、後3において検討する。）。

(5) 小括

以上のとおり、イレッサには有用性、有効性が認められるから、イレッ

サに設計上の欠陥が存在することを理由とする製造物責任法に基づく損害賠償請求は、その余の点について判断するまでもなく理由がない。

3 指示・警告上の欠陥の有無について

(1) 問題点の要約

認定事実によれば、次のようにいうことができる。

肺がん治療、なかんずく抗がん剤治療においては、獲得耐性や多剤（交叉）耐性問題等により、患者を含む臨床現場からより有効な抗がん剤の開発が渴望される中、イレッサは、それまでの殺細胞性抗がん剤と作用機序を異にし、血液毒性などのない分子標的治療薬として開発され、第Ⅱ相国際共同治験（IDEAL1）における日本人群で、セカンドラインにおける標準薬ドセタキセルの奏功率（10%）をはるかに上回る27.5%の奏功率を示したこと等から、約5年間にわたる治験の後、優先審査に付されて比較的短期間に承認された。しかるに、市販後、わずか3か月余にして、服用開始後早期にイレッサとの関連を疑われる間質性肺炎を発症して急速進行する例や発症報告症例数のうち半数近くの死亡例が明らかになり、これが1審被告らの承認時の予測を超えることから、厚生労働省の指導により1審被告会社から緊急安全性情報が発され、当初の第1版添付文書の間質性肺炎の記述がより警告度の高い方法・内容に改訂（第3版）されたという経過をたどっている。

第1版添付文書下でイレッサを服用し、このような副作用により本件患者らが死亡等したと主張する1審原告らは、イレッサは、このように既承認薬と作用機序を異にするばかりか、政策的な見地から優先審査に付されて短期間で承認されただけに、その安全性審査にかかわる資料はより慎重な検討が必要であったはずで、現に承認時に1審被告会社が入手していた国内臨床試験や海外からの治験薬副作用報告には、上記のような副作用を示唆予告するものが含まれていたのに、1審被告会社がそれらの報告を無

視ないし軽視し、危険性を承知しながら又は安全性を過信して承認申請に及び、それを規制当局である1審被告国も追認したものであるから、1審被告らのその程度の安全性認識しか反映されていない第1版添付文書の記載が、市販後顕れた副作用の危険性に対する注意喚起として十分なものであろうはずがないというのに対し、1審被告らは、治験成績はもとより、1審原告ら指摘の治験薬副作用報告等から市販後顕れた副作用を予測することは困難であったと反論するものであるが、この問題は、より根本的には、医薬品の承認時における安全性をどの程度の科学的根拠で把握することが相当かという問題が伏在しているものである。

(2) 判断枠組み

以下のとおり補正するほかは、原判決V101頁3行目から106頁8行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。

ア 原判決原判決V101頁15行目の「かかる」を「係る」、同頁最終行から102頁初行にかけての「販売することが予定されているものである」を「提供しなければ、医薬品の安全性は確保されないというべきである」、同102頁8行目の「第5の4(3)」を「第3章第6の3(13)」と改める。

イ 原判決V102頁末行の次に改行して、以下のとおり付加する。

「そして、イレッサについては、その適応を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」(甲A1)とするものであるから、少なくとも肺がん治療又は肺がん化学療法を手がける医師(以下、臨床現場でこのような立場にある医師を、便宜「肺がん治療医」という。)が理解できる程度と解するのが相当である。

1審原告らは、イレッサを受け入れた当時の医療現場の実態に即してみれば、指示・警告の名宛人医師の範囲をそのように狭く限定すべき根拠はなく、広く一般の医師(以下、臨床現場で、専門標榜科目を問わず、

肺がん治療医以外の医師一般を、便宜「一般医」と呼んで肺がん治療医と区別する。)を含めるべき旨を主張するが、この主張は、第1版添付文書が一般医に対する十分な注意喚起となっておらず、本件患者らが、第1版添付文書によっては副作用の危険性を認識できなかった一般医からイレッサを処方されたことを前提とするものであるが、証拠(乙Pハ1, 2, 乙Pロ1, 丙Pイ1~3)及び弁論の全趣旨によれば、本件患者らは、いずれも肺がん治療医によってイレッサを処方されたことが認められるから、上記主張を基礎とする指示・警告上の欠陥構成は、本件患者らを離れた一般論を展開するもので採用できない。」

ウ 同104頁6行目の末尾に「1審原告らは、このような患者向けの説明文書の医師に対する事実上の影響力を強調するが、医師に対しては、医師を名宛人とする添付文書等により医薬品に必要な情報が伝達されることが予定されていることは次項で述べるとおりであって、患者向けの説明文書が不十分であった場合に、医師がその影響を受けるなどの立論は、その文書の名宛人から客観的に予定された役割、機能を顧慮しないものというべく、医療現場の実態にも沿わないものとして採用しない。」を付加し、同頁11行目の「予定されていることから(薬事法52条1号)」を「予定されており(薬事法52条1号)、医師が医薬品を使用するに当たっては、特段の合理的理由がない限り、医薬品の添付文書に記載された使用上の注意事項に従う義務を負うものであるから(最高裁判所平成8年1月23日第3小法廷判決・民集50巻1号1頁参照),」, 同105頁4行目から8行目の「判断も」までを「製造物の欠陥の有無については、製造業者等が当該製品を初めて引き渡した時点、すなわち製造業者等が当該製品を最初に流通に置いた時点に存在した事情を基礎として判断すべきであり、医薬品の指示・警告上の欠陥の有無の判断についても」, 同頁11行目の「第5」を「第4」, 13行目の「第6の4」を「第5の3」と改める。

(3) 第1版添付文書における指示・警告上の欠陥について

ア 間質性肺炎が致死的事であることについての注意喚起

(ア) 本件副作用

薬剤性間質性肺炎は、副作用のひとつである肺毒性により発症する肺障害の主要な病態で、発症頻度は必ずしも高くはないものの、発症した場合の臨床像や経過は、薬剤の種類、投与量、併用薬剤、患者の固有条件に左右されて多彩であり、原因薬剤の投与中止、ステロイド療法により全体としてはその9割が全快、軽快するが、症例によっては拘束性換気障害等の呼吸機能障害を起こして致死的となる可能性が否定できず（以下「薬剤性間質性肺炎の一般的副作用」という。）、その臨床徴候が顕れた場合は、早期発見、早期治療を要請される。そして抗がん剤も、治療域が狭く、殺細胞性抗がん剤、分子標的治療薬を問わず一定の副作用を伴うものであるが、肺がん治療にあつての間質性肺炎は、原疾患部位と副作用発症部位が同一臓器となるため、その鑑別診断には類似所見を呈するがん性リンパ管症、がん性胸膜炎、肺水腫、ニューモシスティス肺炎、先行または併用放射線治療や抗がん剤の影響等の除外診断が必要で、画像診断、生検等を経ても容易ではなく、また発症頻度や傾向、そして予後は個別の薬剤ごとに症例集積を重ねるほかない、というのが承認時の医学的、薬学的知見である。

しかして、イレッサについては、1審被告らにおいては、上記薬剤性間質性肺炎の一般的副作用程度を予測していたのに、承認後3か月余にして、1審被告らの予測を超える副作用が報告され、これらについては、後に実施されたWJTOG研究報告（別紙34）、プロスペクティブ調査（別紙35）、コホート内ケース・コントロール・スタディ（別紙36）等により、イレッサによる間質性肺炎は、そこで判明した投与方法、発症危険因子等による患者の選択を実施しなければ、発

症頻度はおよそ5%で他の抗がん剤に比べて相当に高く、発症患者の30ないし40%が死亡するという重篤または致死性があり（ただし、全体の副作用死亡率が他の抗がん剤と遜色がないことは有用性判断の項で示したとおりである。）、さらに、投与初期に発症して致命的な転帰をたどることが多いことが裏付けられており（以下「本件副作用」という。）、承認時から今日までイレッサの科学的成分が変更された事実はないから、イレッサには本件副作用を発症させる薬剤特性がある。

(イ) 本件副作用の予測可能性

a 薬剤の副作用は投与量、併用薬剤、患者固有の条件に左右されるところから、患者が服用した場合に発症する副作用の種類、程度、態様、予後等は千差万別で、現在の医学的、薬学的知見をもってしても、ある薬剤の成分、構成、作用機序等からすべてを予測することは不可能であり、それゆえ、新規薬剤が実薬として臨床使用されるまでには、非臨床試験のほか、治験により、有効性確認と同時に患者に共通する頻度、重篤度の高い副作用を検出して安全性評価をすることになる（1審原告らは、治験等の資料云々に先立ち、まずイレッサの作用機序から、また非臨床試験の結果から、本件副作用と同様の間質性肺炎の危険性を認識することができたと主張するが採用できない。前者については、1審原告らの主張するイレッサによる間質性肺炎の発症機序は、EGFRチロシンキナーゼ阻害作用を根拠とする理論的可能性を示すものにすぎず、現在に至っても発症機序は不明で、また、後者についても、非臨床試験においては、イレッサの肺毒性を示すものと解釈すべき所見は認められなかったものであって、これらの結果から本件副作用と同様の危険性を認識できたとはいえないからである。）。

ところが、治験制度の下では、有効性、安全性について正確な科学的観察を遂げるため、一つには修飾因子となる高齢者や心血管系合併

症保有者、生存の見込みのない者、腎肝機能の劣る者など、実地医療で予想される対象患者群の一部を被験者から除外し、均一な条件の患者を選択するなど一定の理念的な試験環境を設定する必要がある、二つには治験症例にも限りがあることから、ことに発症率の低い潜在的副作用を承認段階ですべて捉え切ることには制度的な限界が存在している。前者の要因を除去しては、被験者の多様な個別背景因子に修飾されて治験薬共通の情報の獲得という目的を達成することが困難となり、後者の要因を除去しては、際限のない治験が反復されて膨大な時間を要し、適応患者に対する治療上の必要から、本来承認されてしかるべき医薬品は早期に臨床使用に供されるべきとの要請に反することになる。このため、市販後に投与患者の背景が一挙に拡大した段階では、制度の限界を超えて捉え切れなかった種類の潜在的副作用が顕在化する可能性は常にあり、このような副作用については、安全性定期報告制度、市販後副作用報告制度、G P M S P 省令に基づく市販直後調査で副作用を含む有害事象に関連する症例を集積し、その分析に立って新たな副作用に関する臨床知見を広げ、これを再び添付文書の改訂等により医療現場に還元することが予定されているもので、治験制度を通じて承認を得ようとする治験依頼者（製薬会社等）には、このような相反する要請の拮抗する中で、科学的合理性に裏付けられた安全性判断が不可欠となるものであり、この点は副作用の事前発見という問題だけでなく、すでに顕在化している種類の副作用についても、その頻度、態様、重篤度等の潜在情報については同様である。

そして、このような治験制度はG C P 省令等による制度設計がなされ、その試験指針も一般指針、統計的原則、旧ガイドラインに依拠するもので、治験成績が有効性のみならず安全性審査の面においても科学的な質と成績の信頼性が担保された基本資料であることや、副作用

や有害事象については治験担当医（肺がん化学療法専門医）が被験者を診察し、臨床検査結果、画像所見等により、上記のような除外診断を加えながら病名を診定し、これについては第三者委員会での検証等が加えられることはすでに認定したとおりであり、原則として治験担当医の診断の信頼性は確保されているものといわねばならない。一方、治験における症例数が限定されていることから、薬事法に定める治験薬副作用報告制度では、治験依頼者は海外を含め治験薬の副作用によると疑われる疾病、障害、死亡の発生等を知ったときは厚生労働大臣（審査センター）に報告を義務づけられ、その中には本件で問題とされる参考治験症例とEAP症例が存する。EAPは倫理供給として米国食品医薬品局と医療機関内の倫理審査委員会による承認と安全性の監視の下に実施され、イレッサの場合も単剤安全性評価を目的として実施されたものであるが、そこでは医療機関、医師の専門性や経験等に限定はなく、治験基準にはずれる者（合併症保有、他の抗がん剤の先行投与、生存の見込みのない）等種々の背景因子を有する患者にも投与されるなど、治験制度の枠を超えた市販後の実地医療の先取りという側面はあっても、全身状態の悪化した、あるいは病気の進行した患者らに対しても投与されることから、発生した有害事象が治験薬によるものであるか否かを判定することが非常に困難となる上、そのような判断をする主体も、治験と異なり信頼性のある医療機関とは限らず、後に検討するにも詳細な症例報告はなく、原データを調査することもできないという限界があり、安全性審査の基本資料としては、治験及び参考臨床、次いでEAPというように順位付けをし、EAP症例を治験、参考臨床の参考（補完）資料として位置付けるのは合理性があると考えられる。

b 1 審原告らは、海外治験である別紙31の4例目（以下「別紙31

④」のようにいう。), IDEAL 2 試験の 4 症例 (甲 E 7 6 の 3 9 ⑫, ⑭, ⑯, ⑰), 治験において病勢進行死とされたものなど, 治験における間質性肺炎の副作用例が見落とされていると主張するが, それを採用できないことは, 補正後引用の原判決の説示 (IV 9 3 頁以下) のとおりであり, 当審で取り調べた証拠によっても, この判断を覆すことはできない。

確かに, 本件副作用における間質性肺炎の発症率 5 % と比べれば, 国内臨床試験を母数にすれば間質性肺炎の発症率は約 2. 3 % (3 / 1 3 3), 治験全部を母数とすると 0. 4 % (3 / 6 7 8) というように大きな落差があり, このことからいえば, 科学性を標榜する治験が本件副作用をなぜに検出できなかったのか, 果たして, その治験規模が有効性検証に流れて副作用検出に十分であったのかという疑問が生じても当然である。特に「抗がん剤では被験者総数は少なくならざるを得ないが, それでも 4 ないし 5 % という頻度で生じるような副作用を 8 0 ないし 9 0 % の高い確率で検出できる症例数は設定されている。」(乙 E 2 2) とされるに及んではである。しかし, 治験制度の限界は前記のとおりであり, W J T O G 研究報告 (別紙 3 4), プロスペクティブ調査 (別紙 3 5), コホート内ケース・コントロール・スタディ (別紙 3 6) 等は, たとえば, イレッサによる間質性肺炎の発症率が日本人に高い, 喫煙歴保有者に高い, 男性に高い, 既存の間質性肺炎保有者に高い等の一定の予測因子を明らかにしており, そのような特徴があらかじめ判明していれば, 承認審査資料として海外治験成績の受け入れよりも国内治験を規模, 試験数とも大きくしたり, たとえば上記 1 3 3 名の国内臨床の被験者の中に予測因子の高いものを一定数確保すれば精度としてはより高くなったとはいえる。しかし, これらは承認後に明らかとなった知見に基づく判断であり, 承認当時

の治験が不適切であったとも考えられない。

- c 承認申請時において、1 審被告会社には、海外からの副作用報告（海外臨床と EAP 症例）として 196 の副作用報告があったが、1 審原告らが間質性肺炎の発症、死亡例であると主張する別紙 32（左側番号）⑤、⑦、⑨、⑩、⑱、㉕、㉙、㉚、㉛、㉜、㉝、㉞の全部について間質性肺炎の発症を認めがたいことはすでに認定したとおりである。

次に、1 審原告らは、別紙 31 記載の 39 症例のうち、すでに検討した国内治験 2 例（①、②）、IDEAL 1 の継続投与参考臨床 1 例、（別表 31 外）、海外治験 1 例（④）、海外 7 症例（㉑、㉓、㉔、㉖、㉗、㉘、㉚）の EAP 5 例、㉛の INTACT 1 の 1 例、㉜の INTACT 2 の 1 例）を除いた 29 症例についても間質性肺炎の発症例であると主張するが、間質性肺炎の発症を認め、あるいは発症を否定することができないと判断するのは⑨（INTACT 1）、⑩（EAP）、⑬（EAP）、⑯（EAP）、⑰（EAP）、⑱（EAP）、㉒（EAP）、㉔（EAP）、㉖（米国第 II 相）の 9 症例、このうち死亡との因果関係を認め、あるいは否定することができないと判断するのは⑬、⑯、⑰、⑱、㉒、㉔、㉖の 7 症例である。したがって、治験、臨床、EAP を含めて、副作用として扱うべき間質性肺炎の発症例は国内 3 症例（IDEAL 1 試験 2、IDEAL 1 の継続投与参考臨床 1）、海外臨床 4 例（INTACT 1 試験 2、INTACT 2 試験 1、米国第 II 相試験 1）、EAP 12 症例の合計 19 症例、このうち死亡例は 11 例ということになるが、発症頻度をいえば、INTACT 各試験のイレッサ投与例は 1404 例、EAP が 1 万例を超える。また、米国第 II 相試験のイレッサ投与例数が不明であることはすでに判示したとおりであるが、あえて推測すれば 0011 又は 0012 試験と推測され、それらの評価対象例数も数十例あることを考えれば、この発症率は国内

臨床試験の結果を上回るものではなく、間質性肺炎が起こるかも知れないという薬剤性間質性肺炎の一般的副作用程度の発症は予測できても、本件副作用まで予見することは困難というほかない。

- d また、間質性肺炎の発症と死亡との間の因果関係が否定できない死亡事例は11例であるが、イレッサと死亡との間の因果関係が比較的明確なのは1例（別紙31㉔）で、その他の症例は、むしろ病勢進行、感染症など他の原因により死亡したと考える方が合理的であり、因果関係を否定することができないにとどまる症例や、詳細が不明なために因果関係を否定することができないにとどまる症例にすぎないこと、さらに、因果関係が比較的明確な1例は、EAPの症例であって、その報告内容の信用性には一定の限界があり、国内臨床試験以外の副作用報告からも、イレッサの承認用量の投与による間質性肺炎の発症は否定できないが、その重篤度は、従来の殺細胞性の抗がん剤による間質性肺炎と比較して、重篤であるとか致死性であるとする根拠はないと評価でき、本件副作用の予見をすることまではできないというほかない。

薬事法における医薬品の安全性評価においては、これら因果関係を否定できないと認められる症例も治験副作用報告の対象に含め、発症及び転帰との各因果関係の強弱等を総合して有用性の判断が行われていると解され、このことは製造物責任法上の欠陥（指示・警告義務）判断においても変わるところはないというべきである。そして、副作用報告の対象となる症例の中にも、実際には、治験薬との間に因果関係が明らかに認められる症例から、原疾患の悪化、併用薬の影響など他の要因による可能性が高いが治験薬による可能性も否定できないというにとどまる症例までが混在しており、安全性を強調する余り、このような具体的な因果関係の遠近濃淡を区別せず、一律に因果関係の

ある副作用症例に組み入れて、同じ危険性評価をすることは有効性、安全性について科学的な評価を行うゆえんではなく、薬事法の趣旨にそぐわないことにもなりかねない。このように、副作用死亡報告といっても、死亡原因が原疾患の悪化による可能性が高く、イレッサとの因果関係が薄いもの、詳細不明で因果関係の判断がし難いもの等も含まれ、これらを常に明らかな副作用症例と同等の危険性評価を擬するのは不合理であって、それらについては、市販後の副作用報告等により症例を集積、分析して一定の評価を加えていくほかないと考えられる。

ちなみに、1審原告らは、副作用との間の因果関係の明確化などといわずに安全対策が施された例として、ベンズブロマロンによる劇症肝炎、塩酸ピオグリダゾンによる心不全、ジクロフェナクナトリウムによるインフルエンザ脳症の重篤化、オランザピンによる糖尿病性ケトアドーシズなどの例を挙げるが、証拠（甲P238～241〔各枝番号1, 2〕）によれば、これらは、いずれも薬剤と副作用との間に因果関係があることが相当程度疑われる例であって、単に因果関係を否定できないというにすぎない副作用症例に基づいて安全対策を講じたものとは認められない。また、因果関係が不明な段階で安全対策が行われた例と主張するタミフルによる異常行動及びバレニクリン酒石酸塩錠（禁煙補助薬）による精神障害や自殺念慮等の各例は、証拠（甲P242, 243〔各枝番号1, 2〕）によれば因果関係が相当不明確なまま安全対策が行われたものであることが窺われるが、タミフルについては、投与後の異常行動が社会問題化したという背景の下で行われたものであるし、バレニクリン酒石酸塩錠は、禁煙補助薬という効能・効用に比して、精神障害や自殺念慮といった副作用は余りにも重大であって、いずれの例も、因果関係が不明確な例についても、因

果関係が明確な例と同様に評価すべきとする根拠とはならないというべきである。

以上のとおり、副作用症例として報告のあった分については、因果関係が明らかではないからといって、直ちにこれを無視したり、軽視したりすることは相当ではないが、因果関係が弱い症例、不明確な症例を明らかな症例と一律同等に危険性評価をするのは相当ではなく、個別の因果関係の強弱も考慮した上で危険性の評価をすべきであり、そのような観点から評価する限り、イレッサ承認時点においては、前記症例を前提にしても、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用以上の危険性は認めるに足りないというべきである。

(ウ) イレッサの第1版添付文書から分かる間質性肺炎の危険性

a 添付文書に関する薬事法の定め、添付文書通達、使用上の注意通達等の発出経過、記載要領等、イレッサ第1版添付文書の記載内容等は引用に係る原判決V13頁以下に記載のとおりであり、これら添付文書の法定文書としての位置付け、それを承けた厚生労働省の添付文書通達、使用上の注意通達、医療用医薬品添付文書の記載要領等の一連の通達の発出経過にがんがみれば、これら通達群は医学的、薬学的知見に基づく安全指針としてひとつの体系を構成しているといっても過言ではないから、製薬会社等が添付文書の記載方法、内容においてこれらの趣旨に違背する記載をした場合は、製造物責任法上も指示・警告上の欠陥を構成することがあるというべきである。そして、(イ)に判断したところからすれば、本件は、第1版添付文書の「重大な副作用」欄の「間質性肺炎」の記載内容、体裁が、肺がん治療医を名宛人として、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用の危険伝達方法、内容として相当であるかを問題とすべきものである。

b ところで、医療用医薬品の添付文書は、医薬品情報を独占する製薬

業者等から医師等に対する当該医薬品の最新の知見情報伝達手段で、通常、副作用情報の確認にはもっとも基本的な医薬品情報源となっているが、その記述量にも物理的な限界があるから、そこでは、医師等専門家の間で共通の理解を可能にする簡潔な用語が用いられていることは見やすい道理である。それは、添付文書は医薬品に添付される法定文書として100%医師の目に触れる確実な情報伝達手段で、医師は特段の事由のない限り添付文書（使用上の注意事項）記載に従うことになっているのに、医師ごとに添付文書記載の意味内容について異なる理解が拡散し、共通の理解が妨げられるのは致命的であり、添付文書はそれを一読しただけで医師等専門家が共通の理解に到達することができるような、いわば専門家同士の共通言語が使われているものと理解できるからである。医薬品添付文書の見直し等に関する研究(甲F10)が、添付文書の基本的性格として「添付文書の使用者は、医師・薬剤師など国家試験による資格をもつ医療関係者であるので、その共通の知識水準でカバーされる事項まで煩雑な記載を行うことや、既に汎用されている添付文書の基本的約束ごとを過剰に記載することは、本来伝達されるべき情報を希釈する恐れがある。従って記載内容はこの前提に立ち必要不可欠な部分に止めることを原則とする。一方、警告・・・(中略)・・・医療関係者によく知られた用語や記載基準が用いられていなければならない。」ことを確認しているのも、この間の消息を物語るというべきである。

- c. これを本件についてみるに、「重大な副作用」については、厚生労働省が、添付文書通達（甲D4）、使用上の注意通達（乙D10、丙D15）により、副作用は「重大な副作用」と「その他の副作用」に区分して記載し、「重大な副作用」は、当該医薬品にとって特に注意を要するものを記載するとの基本指針を定め、日本製薬工業界が運用

要領として「重大な副作用」は「重篤度分類基準」(丙D16)におけるグレード3(重篤な副作用と考えられるもの、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。)を記載すると定めており、第1版添付文書もこの例に従って記載されている。そして、抗がん剤の添付文書における副作用と重大な副作用の書き分けは、肺がん治療医であれば日常目に触れる経験事であり、この両者の副作用を峻別できないまま日々の診療に当たる医師はいないと合理的に推測できる。また、間質性肺炎についても、発症、内容、予後等については、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用の限度では肺がん治療医にとっては教科書的理解に属するところである(他の抗がん剤であるイリノテカン、ドセタキセル等における添付文書においては、死亡例が報告されながらも間質性肺炎については、「重大な副作用」欄に記載があるのみであり、それに加えて致死的である旨の記載もなかったものであるが、これらのことについても肺がん治療医であれば、当然了解しているものと推認される。)

これらの点を検討すれば、医療用医薬品の添付文書に記載される「重大な副作用」「間質性肺炎」という用語は、肺がん治療医にとってみれば薬剤性間質性肺炎の一般的副作用程度の危険情報として共通して想起できる概念といわねばならない。

そして、第1版添付文書の「重大な副作用」欄に「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」との記載は、前記のとおり国内3症例と海外7症例を視野に置いたもので、他の9症例を前提としたものでなかったが、重大な副作用、間質性肺炎という用語からして、致死的という具体的表現こそ加えら

れていないものの（なお、間質性肺炎の予後を考えれば、これを重篤度分類の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と理解する余地はない。）、肺がん治療医にとっては、重篤な場合は致命的になり得るとの注意喚起をする限度で外縁、守備範囲は相当に広い表現と理解でき（なお、頻度不明というのは治験では承認用量250mgでは間質性肺炎は発症してはいないので不十分な記載ではない。）、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用の危険性についての警告を包摂するものとして不足はないというべきである。

(エ) 1 審原告らの主張について

a 「重大な副作用」に対する医師の認識、多忙な医療現場の実態について

1 審原告らは、「重大な副作用」が、重篤度分類基準にいうグレード3を意味するなどというのは薬事法にも使用上の注意通達にも記載がなく、同通達の通知に重症度分類基準等までを併せて初めて導き出される理解にすぎず、そのような内容を平均的医師があまねく認識していたというのはフィクションである、「重大な副作用」欄に記載しているとの理由で間質性肺炎の致死性を認識することができるのは、多忙な医療現場の実態を見ない机上の空論であるなどと主張する。

前者については、前記医薬品添付文書の見直し等に関する研究（甲F10）には、「副作用の重篤度分類基準により副作用のグレード分けが行われているが、この基準を他の手段により医療関係者に周知させるべきである。この点で、医療関係者として当然持つべき常識的記載は省略すべきという意見と、それが無視されている或いは伝達されていないという現実のギャップを如何に埋めるかが問題との指摘があり、これらに同時に配慮しなければならない。」との記

載がある。しかしながら、通達や分類基準等の詳細な規定はともかく、本件患者らのように、すでに手術不能の重篤な病期にある肺がん患者の懸命な治療を担当する医師（肺がん治療医）、否、一般医が肺がん治療に当たる場合であっても、承認されたばかりの新薬、それも種々の副作用の当然予想される抗がん剤を投与するに際し、添付文書の記載表現である重大な副作用と単なる副作用の差異も理解せず、また、多忙を理由に添付文書を読まない、あるいは、警告欄なら別だが重大な副作用欄までは必読しないなどというようなことが、医療の現場の実態であるなどという事実は、本件全証拠を検討しても、これを認めるに足る資料は発見できない。

b 分子標的治療薬と薬剤性間質性肺炎について

1 審原告らは、イレッサは分子標的治療薬であって、①承認当時、一部の殺細胞性の抗がん剤により発症した間質性肺炎の予後は不良であるが、その余の抗がん剤を含めて、概して予後は良好で、発症頻度、発症傾向、予後等のプロファイルは薬剤ごとに異なるというのであるから、単に、間質性肺炎が「重大な副作用」欄に挙げられているだけで、それ以上の具体的な危険性指摘がない場合は、記載の間質性肺炎の予後は良好であると受け取られてもやむを得ないという状況にあった、②現に分子標的治療薬の安全性を強調する文献（甲H71ないし79）が存在し、イレッサは副作用の少ない画期的な新薬であるとの報道や記事等が多数掲載がされていたことから、平均的な医師は、イレッサは副作用が少なく軽い薬であると認識しており、そのような医師にとっては、「重大な副作用」欄に記載されていたのみでは、記載の間質性肺炎が致死的であるとは認識できなかったなどと主張する。

イレッサの承認申請当時、正常細胞への影響が小さい、又は正常細胞の速やかな回復が可能と予測されていた分子標的治療薬の作用機序

に関する理解からすれば、分子標的治療薬が間質性肺炎を引き起こす
ということは、肺がん治療医の間でも想定されていなかったことは事
実あるし（引用の原判決V 4 5 頁）、このことは国内第 I 相（V 1 5
1 1）試験で治験調整委員会委員長、国際共同第 II 相（I D E A L 1）
試験で治験調整医師を務めた福岡正博も認めるところである（丙 E 1
0、原審における証言）。さらに、イレッサが患者、医師双方から期
待を持って迎えられ、肺がん専門医のみならず一般医により処方され
た例が皆無でないことも容易に予測できる（引用の原判決IV 1 5 4 頁、
V 7 9 頁）が、上記のように添付文書の記載を軽視した事実主張に与
することはできない。繰り返しになるが、医療用医薬品添付文書が医
師等へのもっとも重要な、しかも最新の知見情報伝達手段であり、ま
さに分子標的治療薬であるイレッサの、その添付文書の重大な副作用
欄に間質性肺炎を挙げている限り、間質性肺炎の副作用が発症する可
能性があるとの危険性情報は発せられているし、分子標的治療薬によ
る間質性肺炎だけが、他の抗がん剤を含む薬剤性間質性肺炎と異なり
予後が軽微、良好であるとの知見が存在したわけではない。亡____の
担当医であった____医師、亡____の担当医であった____医師、亡____
の担当医であった____医師、1 審原告____の担当医であった____医師
や当時の全国の肺がん治療医の何人が 1 審原告ら指摘の報道や記事等
の情報に触れる機会があり、それをいかに理解したかは個別的である
が、まさに、そのような個別の獲得情報に影響されて薬剤情報が異な
って理解されるのを避けるために、治験等の結果から得られた科学的
情報が添付文書に結実し、それゆえ情報伝達媒体の基盤とされている
のであって、添付文書の「重大な副作用」記載を直視することなく、
あるいはそこから離れて、それまでに獲得した知識・情報を基礎に、
間質性肺炎の予後が良好であり、致命的となることはないなどと考え

るのが肺がん治療医の一般的知見であったとは認めるような証拠は存しない（なお、1審原告らが流布情報として強調する「副作用が少なく、軽い」という評価は、イレッサの副作用全体に対する概括的評価にすぎない。）。

c. プロカルバジンの添付文書との比較について

1審原告らは、承認当時、プロカルバジンによる薬剤性間質性肺炎の予後は良好であるとするのが一般的知見であったが、その添付文書における間質性肺炎に関する記載は第1版添付文書と同様であり、そうとすれば第1版添付文書が記載内容としても致命的な副作用の危険性を適切に伝える内容となっていないなどと主張する。

しかしながら、イレッサの承認当時、薬剤性間質性肺炎の予後については個別の薬剤ごとに症例を集積するほかないとされており、発症報告がある場合も、その頻度はブレオマイシンなどの特定の薬剤を除いては低いものにすぎず、また、特定の薬剤が異なる病態の間質性肺炎を発症させることもあり得るとされていたものであるから、プロカルバジンによる薬剤性間質性肺炎の予後が良好であるとする知見が一般的であったと認めるに足りない。1審原告らは、近藤有好の報告（乙H34〔枝番号1〕）を挙げるが、同報告の記載は、わずかに2症例を論じるにすぎず、これによってプロカルバジンによる薬剤性間質性肺炎の予後が良好であるとの知見が一般的であったとは到底認められない。

d. 記載の順序について

1審原告らは、「使用上の注意通達」（乙D10、丙D15）が、「内容から見て重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること。」としていること（第1の3(1)）を援用し、第1版添付文書でむしろ軽微な他の副作用の劣位に間質性肺炎が記載されて

いるのは、医師によって、間質性肺炎がそれほど重篤なものではないと受け止められる元凶となっているとも主張する。

しかしながら、形式論をいえば、同通達は、内容から見て重要な項目を添付文書の前段に配列する趣旨で出された添付文書通達(甲D4, 丙D13)とともに発出されたところからすれば、使用上の注意における「記載項目」とその項目同士の「記載順序」について定めたものと考えられる。事の実質を論じてみても、重大な副作用欄に掲記すべき副作用が複数あって、各別の説明を要する場合は副作用相互に記載の先後関係が生じるのは当然であるし、同じ重大な副作用の範疇に属する種類の異なる副作用を対比し、その間に「重要な」順序をつけることは事柄の性質上困難であり、かついかなる重大な副作用が発症するかは患者毎に個別的である医療現場に、そのような副作用同士の順位付けをした注意喚起が医療上の意味を持つとも解されない。その点では、使用上の注意通達が、「内容からみて重要な項目」同士の順位付けをして前段への配列を指示しているのと異なるのであって、1審原告らの主張は採用しない。

e 警告欄への記載の要否について

1審原告らは、使用上の注意通達によれば、致死的な副作用については、すべて「警告」欄に記載すべきであり、同通達に反している以上、指示・警告上の欠陥があるとか、「警告」欄に記載されていなかったために、イレッサによる間質性肺炎が致死的事実であることについて認識することができなかったなどと主張する。

しかしながら、まず、指示・警告上の欠陥の有無は、イレッサを処方しようとする医師が、添付文書の記載が不十分であるために危険性を適切に認識することができなかったかという実質に基づき判断すべきものであるから、使用上の注意通達に形式的に反したことのみをも

って指示・警告上の欠陥を構成するとはいえない。

使用上の注意通達によれば、「警告」欄には、「致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合、又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があつて、特に注意を喚起する必要がある場合」に記載することとされており、これを字義どおりに解釈すれば、致命的な副作用が発現する場合には、必ず「警告」欄に記載しなければならないものと理解できないでもない。しかしながら、「重大な副作用」欄に記載すべき副作用が「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。」とされていることからすると、1審原告らのような解釈に従えば、「重大な副作用」に該当する副作用は、ほとんど「警告」欄にも記載しなければならなくなり、特に「警告」欄を設け、記載項目としてこれを重大な副作用よりも前段に記載することによってさらなる注意喚起を促した意義が失われるというべきである。実際にも、複数の抗がん剤において、死亡例が認められている間質性肺炎について、「警告」欄に記載せず、「重大な副作用」欄に記載することによって注意喚起を図っている例が見られることは前記認定のとおりであり、それについて、指示・警告上の問題点が指摘されていることを窺わせる証拠はない。

そうすると、使用上の注意通達の解釈においても、「警告」欄に記載すべき場合としては、「重大な副作用」欄に記載すべき副作用の中でも特に注意喚起が必要となる場合（例えば、かなりの頻度で重大な副作用の発生が見込まれる場合、早期に副作用に対処しなければ、重大事故につながるような場合、市販後に当初予想し得なかった重大な副作用が多数報告されたような場合等）が予定されていると解すべきである。

以上からすると、前記のような承認当時に判明していたイレッサによる間質性肺炎の危険性からすれば、「警告」欄に間質性肺炎を記載していなかったからといって使用上の注意通達に反しているとはいえないし、医師等が、イレッサによる間質性肺炎の予後が良好であるとか、致命的となることはないと誤解するとは考え難いというべきである。

f 〃 医師の報告書について

1 審原告らは、イレッサ承認当時〃 大学医学部附属病院に勤務していたとする〃 医師の報告書（甲 P 1 9 6）を提出しており、同報告書には、イレッサの第 1 版添付文書の記載では、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用程度の具体的、現実的な危険性さえ認識できなかった旨の記載がある。

しかしながら、上記報告書の記載によっても、同医師は、間質性肺炎は時として死亡に至る副作用となりうることについて一般的な知識として持っていたというのであり、その記載からなぜに薬剤性間質性肺炎の一般的副作用程度の注意喚起が理解できないのか、もしそうであるならいかなる注意喚起として受け取るべきなのか等に触れるところはない。そして、同医師のいう「現実的、具体的な危険性」が本件副作用被害発生の危険性を指すのであれば、そのような危険性は、承認当時も判明していなかったものであるから、そのような危険性について認識できなかったからといって、指示・警告上の欠陥を認めることはできない。

よって、上記報告書は、叙上の各認定判断を左右するものとはいえない。

g 緊急安全性情報発出後の副作用症例数について

1 審原告らは、第 1 版添付文書より注意喚起力を高めた緊急安全性

情報発出後に副作用被害が減少したから、第1版添付文書に欠陥があったと主張し、これと同旨の意見書(甲E105)を提出しているが、承認時までの副作用報告は、イレッサの第I相試験が開始された平成9年2月(1839IL/0001試験・丙C1)から平成14年7月まで5年以上にわたる投与患者数1万例を大きく上回る中での報告であったのに対し、承認後から緊急安全性情報発出までは3か月程度の短期間で、投与患者数が7000人程度と推測される中での副作用報告であるから(甲A13)、そこから想定されるイレッサによる間質性肺炎の危険性は、第1版添付文書が考慮した薬剤性間質性肺炎の一般的副作用を前提とした副作用危険とは全く異なるというべきであり、緊急安全性情報の発出後にイレッサによる副作用被害が減少したとしても、そのことによってイレッサの第1版添付文書に欠陥があることが推認されるとはいえない。

(オ) まとめ

以上からすると、本件患者らの担当医を含む肺がん治療医にとっては、第1版添付文書の記載によって、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用の危険性(特に1審原告らが主張する致死性)を十分認識することができたというべきであり、その記載には間質性肺炎が致死的事であることについての注意喚起が不足しているとは認められず、上記の点をもって指示・警告の欠陥であるとする1審原告らの主張は採用できない。

イ 初期症状、早期診断に必要な検査・対処方法についての注意喚起

1審原告らは、第1版添付文書に初期症状、早期診断に必要な検査・対処方法についての記載がなかったことをもって指示・警告上の欠陥があった旨主張する。

しかしながら、肺がん治療医にとっては一般的な薬剤性間質性肺炎の初期症状、早期診断に必要な検査・対処方法は既知知識というべく、そのよう

な当然の対処法等を記載していなかったからといって指示・警告上の欠陥があるとはいえないし、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用からは本件副作用のような特徴を把握することはできなかったものであるから、その点について指示・警告がなかったとしても欠陥とはいえない。

ウ 特発性肺線維症，間質性肺炎等の既往症が死亡の危険を高めることについての注意喚起

1 審原告らは，第1版添付文書に特発性肺線維症，間質性肺炎等の合併症が死亡につながる危険因子であることが記載されていなかったことをもって，指示・警告上の欠陥があったと主張するが，薬剤性間質性肺炎の一般的副作用からそのような危険因子を読みとることができず，それは，承認後のW J T O G 研究報告，プロスペクティブ調査及びコホート内ケース・コントロール・スタディ等により判明した知見であるから，第1版添付文書にこれらの記載がなくとも指示・警告上の欠陥があったとはいえない。1 審原告らは，永井論文（甲E8）の存在を指摘するが，同論文は，イレッサの作用機序から間質性肺炎の発症させる理論的可能性を示すものにすぎず，現在でもイレッサによる間質性肺炎の発症機序は不明であるから，同論文の存在から，上記危険因子が判明あるいは予測されたなどともいえない。

エ 有効性・安全性についての十分な説明と同意を求めることについての注意喚起

1 審原告らは，第1版添付文書には，医師による患者に対する有効性，安全性についての十分な説明と同意が必要である旨の記載がなかったことに指示・警告上の欠陥があった旨主張するが，医師にとっては，処方する抗がん剤について患者に十分に説明し，同意を得るべきことは診療上の義務である上，それは医師の患者に対するインフォームドコンセントの問題であるから，そのような当然のことについて記載されていなかったとして

も、指示・警告上の欠陥に当たるとはいえない。なお、1審原告らは、承認前に本件副作用が判明していたのに、医療関係者らの間に副作用の少ない分子標的治療薬との認識が広まっていたことを主張しているが、採用できないことはすでに説示のとおりである。

オ 医療機関等の限定や一定期間の入院による使用等の限定

1審原告らは、イレッサによる間質性肺炎は、早期の適切な対処が不可欠であったにもかかわらず、第1版添付文書に、使用可能な医療従事者、医療施設を限定し、一定期間の入院やこれに準じる管理が必要であることについて記載がなかったことをもって指示・警告上の欠陥であると主張する。

しかしながら、本件患者らは、肺がんないし肺がん化学療法を専門に扱う医療機関・治療医によってイレッサを処方されたものであるから、医療機関等の限定と間質性肺炎の発症との間に因果関係はないし、本件副作用も承認当時には判明していなかったものであるから、上記記載がなかったことをもって指示・警告上の欠陥があるとはいえない。

カ 他の抗癌剤、放射線療法との併用禁止についての注意喚起及び第Ⅱ相試験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止についての注意喚起

1審原告らは、放射線療法等との併用禁止や、第Ⅱ相試験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止についての注意喚起が存在しないことをもって指示・警告の欠陥であると主張するが、まず、本件患者らはこのような併用療法により副作用を発症したのではない。また、前掲福島証言(50頁)も第Ⅱ相試験の除外基準に該当する患者には適応はないとするが、市販が開始された限りは、臨床試験での適応臓器や組織型で有効性の及ぶ合理的な範囲で定められた適応患者であれば、たとえ臨床試験の選択基準で排除される患者であっても投与対象として選択することに問題はなく、そのような患者については個々の固有の因子を考慮しながら医師が処方

当否を判断すべきもので、添付文書で一律に投与対象患者から排除すべきではないと考えられるから、上記主張も採用できない。

キ ファーストラインへの適応拡大について

イレッサは、承認当時有効性が認められ、イレッサによる間質性肺炎は、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用以上とする根拠はなく、その他の副作用については、他の抗がん剤より軽微で、かつ、そのプロファイルも異なっているというのであるから、肺がん治療医としては、イレッサにおいて、ファーストラインにおける有効性、安全性が知見によって確認されていないことを認識した上であれば、個別の患者の状態によってはイレッサをファーストラインで投与することも許されたというべきである。

そうすると、このような場合の情報提供としては、上記のような有用性と安全性については、ファーストライン治療においては確認されていないことが注記されれば十分であるというべきであり、この点を取り上げて指示・警告上の欠陥があったとはいえない。

(4) 第3版添付文書における指示・警告上の欠陥について

当裁判所も、第3版添付文書における指示・警告上の欠陥は認められないと判断するが、その理由は、以下に付加・補正するほかは、原判決V122頁21行目から124頁8行目に記載のとおりであるから、これを引用する。

ア 原判決V122頁21行目の「第5の1(4)認定のとおり、同年7月16日」を「第4の5(1)認定のとおり、平成14年7月16日」、同123頁2行目の「第5の6」を「第4の5」と改める。

イ 同123頁17行目から124頁初行までを以下のとおり改める。

「以上の措置は、イレッサ承認後、平成14年10月11日までの短い期間に報告された副作用症例をふまえたものであり、イレッサによる間質性肺炎について、さらなる注意喚起を促すものであり、第3版添付文

書の記載について、指示・警告上の欠陥があったとは認められない。」

ウ 同124頁初行の次に改行の上、以下のとおり付加する。

「なお、1審原告は、緊急安全性情報発出により当該情報が全国に行き渡り、肺がん治療医を含む一般医がこれに従うというのはフィクションであり、 病院についても、単に緊急安全性情報を配布されたにすぎず、情報が徹底されていないなどと主張するが、緊急安全性情報は、相当強力な情報伝達手段であって、医療関係者がこれに気づかないということも、緊急安全性情報を知りながらこれに従わないなどというのも考え難い。また、緊急安全性情報は、記載要領等により分かりやすい記載がされているものであり、本件における緊急安全性情報が格段理解が難しい内容というわけでもないから、イレッサについての緊急安全性情報についても、当該用紙を配布し、これについて簡単な説明を加えれば、医療関係者であれば、当該記載内容を十分認識することができるというべきであるから、上記1審原告の主張は採用しない。」

エ 同124頁2行目から8行目までを以下のとおり改める。

「イ 1審原告らは、第3版添付文書の記載内容についても、イレッサの指示・警告として不十分であるとして前記(3)イないしカのとおり主張するが、第4版以降の添付文書の改訂は、イレッサ承認後の新たな知見の獲得によるものであり、平成14年10月時点において判明していた知見によるものではないから、1審原告らの主張は、理由がない。」

(5) 指示・警告上の欠陥の存続について

1審原告らは、緊急安全性情報によっては未だ指示・警告上の欠陥が消滅していないとか、説明文書、同意文書の改訂をしなかったことにより指示・警告上の欠陥が継続していたと主張するが、第1版添付文書、第3版添付文書とも指示・警告上の欠陥が認められないことは前記のとおりであ

る。また、説明文書、同意文書は、指示・警告上の欠陥について判断の対照となる表示媒体といえないことも前記のとおりであるから、上記主張は前提を欠くものとして採用しない。

4 広告・宣伝上の欠陥について

(1) 1審原告らは、薬事法の規定に違反する虚偽・誇大な広告が行われた場合には、製造物責任法上の欠陥に当たると主張するが、1審原告らが主張する雑誌の対談記事等の情報提供は、いずれも薬事法上の広告には該当しないというべきである。その理由は、原判決V124頁11行目から127頁10行目に記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、同124頁23行目から24行目にかけての「誇大な広告をし」を「誇大な記事を広告し」、125頁17行目と22行目の「第5」を「第4」と改める。

(2) また、この点に関する1審原告らの主張は、結局、イレッサが有効性・有用性を欠いており、また、間質性肺炎の危険性についての警告ないし情報提供が不十分であったことを前提とするものであるところ、それらの前提が認められないことは前記判断のとおりである。

5 販売上の指示に関する欠陥について

(1) 全例調査を条件としなかったことについて

当裁判所も、全例調査を条件としなかったことをもって販売指示上に関する欠陥があったとは認められないと判断するが、その理由は、以下のとおり補正するほかは、原判決V128頁18行目から134頁初行に記載のとおりであるから、これを引用する。また、イレッサにおいて、市販直後調査ではなく全例調査が実施されていれば、本件患者らに間質性肺炎が発症しなかったとは認めるに足りる証拠はないし、そのようなことを窺わせる証拠もない。

ア 原判決128頁最終行、129頁11行目及び131頁6行目の各「第

5の5」を「第4の4」、同131頁13行目の「イレッサは」から17行目の「であるから」までを「前記認定のとおり、イレッサについて、そのドラッグデザインから肺毒性が予測されたとはいえず、承認までに判明していたイレッサによる間質性肺炎の危険性は、薬剤性間質性肺炎の一般的副作用にすぎず、従来の抗がん剤と較べて致死的ないし重篤であったと評価することができなかつたものであり、従来の抗がん剤に比して特段の注意を払う必要があるとはいえなかつたから」と改める。

イ 同頁最終行の「⑩三酸化ヒ素製剤」の次に「及び⑬オキサリプラチン注射用」を付加し、同133頁8行目の「乙I13」を「乙I3」と改め、同頁24行目の次に改行の上、「⑬オキサリプラチン注射用については、レボホリナート及びフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用で使用されるものであったが、同併用療法は、国内においては、国内第I／II相臨床試験における18例の検討が行われているのみであったことが認められる（甲P32〔枝番号1, 2〕）から、イレッサとは、治験の条件や症例数の規模が異なっていた。」を付加する。

(2) 添付文書に使用限定をつけなかつたことについて

ア 1審原告らは、イレッサについて、抗がん剤についての十分な知識と経験を持つ医師・医療機関による投与、一定期間の入院等の使用限定を指示する必要がある、それがされないまま販売されたイレッサには販売指示上の欠陥があると主張するが、上記主張に理由がないことは、指示・警告上の欠陥についての使用限定に関する主張に対する判断と同様である。

イ なお、1審原告らは、少なくとも平成14年10月15日以降は使用限定をすべきであったと主張するが、上記16症例によっても、本件副作用の特徴が判明したとは認められない。また、同日の緊急安全性情報においては、イレッサの投与後、比較的早期に間質性肺炎を発症する例

があることが記載されており（甲A13）、投与初期に間質性肺炎が発症するおそれのあることの注意喚起はなされているというべきであるから、使用限定をしていなかったことについて、指示・警告又は販売指示上の欠陥があったとはいえない。なお、医師、医療機関の限定についても欠陥とはいえないことは前記のとおりである。

第6 被告会社の不法行為責任について

1 イレッサを販売したことによる過失責任について

(1) 有用性の主張立証責任について

当裁判所も、1審原告らにおいて、イレッサが有用性を欠くこと、1審被告会社が有用性を欠き副作用被害を生じさせることを予見、予見し得べきであるのに販売したことについて主張・立証責任を負うべきものと解するが、その理由は、原判決V137頁4行目から138頁24行目までに記載のとおりであるから、これを引用する。ただし、同138頁14行目の「第6」を「第5」と改め、同頁24行目の末尾に「1審原告らの主張する上記各事実は、イレッサの有効性が欠如していることを一部裏付ける間接事実にすぎないというべきであり、1審原告らの上記主張は、理由がない。」を付加する。

(2) イレッサの有用性

すでに認定説示のとおり、イレッサが有用性を欠くものとは認められないから、イレッサを販売したこと自体が不法行為であるとする1審原告らの請求は、その余の点について判断するまでもなく理由がない。

2 安全性確保措置を怠ったことによる過失責任について

1審原告らは、イレッサについて、適応拡大による欠陥、指示・警告上の欠陥、広告宣伝上の欠陥及び販売指示上の欠陥があることを前提に、1審被告会社は、安全性確保措置を怠った不法行為が成立すると主張するが、前記第5の認定説示のとおり、イレッサには上記各欠陥が認められないから、安全性確保

措置の不法行為があるとする1審原告らの主張も採用できない。

3 イレッサ販売後の過失責任について

(1) 1審原告らは、遅くとも平成14年8月29日までの死亡例報告によれば間質性肺炎の副作用による死亡の被害の拡大を予見することができたとして、同日の時点で緊急安全性情報の発出、添付文書の改訂等の安全性確保のための措置を講ずる義務があるのにこれを怠ったものであり、同懈怠が不法行為を構成すると主張する。

(2) しかしながら、承認時には薬剤性間質性肺炎の一般的副作用しか判明していなかったものであるから、死亡例が報告されたからといって直ちに本件副作用を予想し得るものではなかった。また、第1版添付文書によって少なくとも薬剤性間質性肺炎の一般的副作用は警告されていたものであるから、承認後約2か月後である平成14年8月29日までの間に死亡例が7例（別紙38記載の承認後症例①～③，⑥～⑨）報告されたことが存在しても、同日の時点において、緊急安全性情報の発出や添付文書の改訂が行われていなかったとしても、これをもって不法行為を構成するとまでは認められない。

なお、1審原告らは、平成14年10月15日の時点で、イレッサの第4版添付文書と同様の使用限定をしなかったことも不法行為として主張する趣旨とも解されるが、同日時点において、指示・警告上の欠陥が存在しないことは前記のとおりであるから、同主張も理由がないことは明らかである。

(3) よって、1審原告らの、イレッサ販売後の不法行為を理由とする損害賠償請求は、その余の点について判断するまでもなく、いずれも理由がない。

第7 1審被告国の責任について

1 イレッサ承認の違法について

1審原告らは、厚生労働大臣がイレッサの輸入を承認したことが国賠法1条

1 項の適用上違法であり、1 審被告国は、同項に基づき、損害賠償義務を負うと主張するが、医薬品の製造・輸入・販売といった行為は、憲法の保障する営業の自由に属する行為であるから、本来製薬会社等が自由にこれをなし得るものである一方、医薬品の安全性の確保及び副作用による被害の防止については製薬会社等が責任を負うものであり、医薬品が安全性を欠いたために他人に損害を与えた場合には、私人間における不法行為規範の適用によって被害者の救済が図られるのが本則である。したがって、薬事法は、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うことにより保健衛生の向上を図ることを目的とする法律であり（同法1条）、厚生労働大臣は、個別の国民に対しても、同法に定める規制権限を適時・適切に行使して、製薬会社等をして医薬品の安全性を確保させ、副作用被害を防止させる義務を国賠法上も負っているというべきではあるが、その義務は、製薬会社等が医薬品の安全確保及び副作用被害の防止のために負う義務が一次的義務であるに対し、二次的、補充的な義務にすぎないというべきである。

そうすると、厚生労働大臣の権限行使・不行使が国賠法上も違法と評価されるのは、製薬会社等が第一次的義務を果たさず、被害者に対して損害賠償義務を負うことが当然の前提となっていて、製薬会社等が、医薬品の安全性確保及び副作用による被害の防止の義務を果たしている場合には、厚生労働大臣の権限行使・不行使が個別の国民との関係で違法の評価を受けることはあり得ないというべきである。

本件では、イレッサには設計上の瑕疵はなく、イレッサを販売したことについても不法行為は成立しないものであるから、厚生労働大臣がイレッサの輸入を承認したことが国賠法1条1項の適用上違法となる余地はないというべきである。

2 安全確保義務懈怠による承認の違法と規制権限不行使の違法について

1 審原告らは、厚生労働大臣が添付文書の内容に関する行政指導をしなかつ

たこと、市販後全例調査をしなかったこと、使用限定を付さなかったこと等が国賠法上違法であると主張するが、その趣意は厚生労働大臣の薬事法上の権限行使・不行使が国賠法上違法であるとするもので、これら主張も1審被告会社が損害賠償義務を負うことが前提となっているところ、イレッサには指示・警告上の欠陥、販売指示上の欠陥ともに認められず、1審被告会社は、製造物責任法上も民法上も損害賠償義務を負わないものであるから、上記厚生労働大臣の権限行使・不行使も国賠法1条1項の適用上違法となる余地はない。

3 承認後の安全性確保義務違反について

1審原告らは、承認後の安全性確保に関する厚生労働大臣の権限不行使が国賠法上違法であると主張しているが、これも前記と同様、1審被告会社は、承認後の安全性確保義務違反に基づく民法上の損害賠償義務を負わない以上、厚生労働大臣の権限不行使が違法と評価される余地はない。

4 小括

以上のとおり、1審被告会社が損害賠償責任を負わない以上、厚生労働大臣の権限行使・不行使を国賠法上違法と評価する余地はないから、1審原告らの、1審被告国に対する国賠法1条1項に基づく損害賠償請求は、その余の点について判断するまでもなく、理由がない。

第8 結論

そうすると、1審原告らの本件控訴は理由がなく棄却すべきであるが、1審原告_____, 同_____, 同_____, 同_____, 同_____, 同_____, 同_____, 同_____及び同_____らの1審被告会社に対する請求を一部認容した原判決は一部相当ではなく、1審被告会社の本件控訴は理由があるから、原判決中1審被告会社敗訴部分を取り消し、同取消しにかかる上記1審原告らの請求をいずれも棄却することとして、主文のとおり判決する。

大阪高等裁判所第6民事部

裁判長裁判官 渡 邊 安 一

裁判官安達嗣雄は退官のため、裁判官三村憲吾は転補のため、いずれも署名押印
することができない。

裁判長裁判官 渡 邊 安 一

(別紙)

1 審原告ら訴訟代理人目録

平貴保司裕匡二晃彰喜美子典大史温季健人香子人団祐生久子満勲明雄之明夫郎子

一

一壽美誠信 弘 廣眞東利雄浩尊四 公有直誠 京幸隆道 美康康信昭真妙

木原脇澤田村井島川藤澤原重田田古増富藤野武谷本念 野島井栗西井島瀬松野分

河 谷

青大大黒武玉永中長尾藤藤三吉住加富諸近森佐神坂西東佐寺平平山須中長村長國

士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士士

護護

弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁弁

(別紙)

1 審原告ら訴訟復代理人目録

弁 弁	護 護	士 士	白 中	川 杉	博 喜	代	清 司
--------	--------	--------	--------	--------	--------	---	--------

(別紙)

1 審被告会社訴訟代理人目録

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

(別紙)

1 審被告国指定代理人目録

之孝正明純一子見介久樹哉洋一二明郎子子男司祐剛信

太美

述和裕未 太智友大勝直和喜洋裕俊健京由俊雅大雅

木川橋崎原野藤本藤瀬本谷井倉瀬野田村田内中本部

田

関鈴黒高高篠天加梅遠平柏和鳥松廣矢岸野宮鶏田山阿