



## 第2章 被告国との間の争点

### 第1節 判断枠組み

#### 第1款 承認について

##### 第1 承認が国賠法1条1項の適用上違法となる要件

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を目的の1つに定めており（同法1条）、薬事法が医薬品の品質、有効性及び安全性の確保のために各種の規制を設けているのは、医薬品が国民の生命及び健康を保持する上での必需品であることから、医薬品の安全性を確保し、不良医薬品による国民の生命、健康に対する侵害を防止するためである。

ところで、医薬品は、人体にとって本来異物であり、治療上の効能、効果と共に何らかの有害な副作用の生ずることを避け難いものであるから、治療上の効能、効果と副作用の両者を考慮した上で、その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきものである。そして、医薬品の輸入の承認は、厚生労働大臣が、申請に係る医薬品の用法、用量、使用方法、効能、効果、副作用等を審査して行うこととされている（薬事法23条、14条）。したがって、厚生労働大臣は、医薬品の輸入承認をするに当たって、その時点における医学的、薬学的知見を前提として、申請に係る医薬品の用法、用量、使用方法を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用とを比較考量し、それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して、輸入承認の可否を判断すべきものと解される。

そして、厚生労働大臣は、薬事法14条1項に基づく承認権限を行使し得る要件に欠けていた場合、すなわち、その時点の医学的、薬学的知見の下で、医薬品が申請に係る効能、効果を有すると認められないとき（同条2項1号）、又は、効能、効果に比して著しい有害作用があるため使用価値がないと認められるとき（同項2号）には、当該医薬品の有用性を肯定することができないため、申請に係る医薬品

を承認してはならない法的義務を負うものと解される。また、前記の薬事法の目的に照らせば、このような法的義務は、当該医薬品を使用する可能性がある個々の国民に対して負担するものと解される。

したがって、厚生労働大臣が特定の医薬品の輸入承認をした場合において、その時点における医学的、薬学的知見の下で、当該医薬品がその副作用を考慮してもなお有用性を肯定し得るときは、厚生労働大臣の輸入承認の行為は、国賠法1条1項の適用上違法の評価を受けることはないというべきであり（クロロキン最高裁判決参照）、逆に、厚生労働大臣が特定の医薬品の輸入承認をした場合において、その時点における医学的、薬学的知見の下で、当該医薬品が申請に係る効能、効果を有すると認められず、又は、申請に係る効能、効果に比して著しい有害作用があるため使用価値がないと認められる場合には、厚生労働大臣の輸入承認の行為は、国賠法1条1項の適用上違法の評価を受けるものというべきである。

## 第2 前提となる医学的、薬学的知見と厚生労働大臣の裁量の有無

医学的、薬学的知見に基づいて行う医薬品の有用性の判断は、申請に係る用法、用量及び使用方法を前提として、当該医薬品の効能、効果と副作用との比較考量によって行われるものであるから、これについては、高度の専門的かつ総合的な判断が要求される（クロロキン最高裁判決参照）。そして、いかなる効能、効果と引き替えにいかなる副作用を許容するかについては、専門家の専門的判断にも幅があり得る。したがって、当該医薬品の有効性、有用性を肯定し得るか否かについては、専門家の専門的判断に幅があるような場合には、当該医薬品の有効性、有用性を肯定し得るか否かについては、厚生労働大臣の専門的な裁量判断にゆだねられているものと解される。

しかしながら、ここにいう専門家の専門的判断に幅があるような場合とは、単に専門家の中に有効性、有用性を肯定し得るとの見解の者とこれらを肯定し得ないとの見解の者とが存在するというにとどまらず、いかなる効能、効果と引き替えにい

かなる副作用を許容することができるかについて、いかなる方法で観察された効能、効果が有効性判断の根拠として重視されるべきものであるか等に係る医薬品の有効性の評価方法や、医薬品の副作用に係るいかなる知見が最も重視されるべきものであるか等に係る医薬品の安全性の評価方法についての当時の最高水準の医学的、薬学的知見に照らしても、なお有効性、有用性を肯定し得るとの見解と肯定し得ないとの見解とが分かれるような場合に限られ、一般には、当時の最高水準の医学的、薬学的知見に照らせば、当該医薬品の有効性、有用性を肯定し得るか否かは、客観的に定まってくることが多いものと考えられる。

すなわち、医学的、薬学的知見には、申請に係る医薬品の有効性、安全性の評価方法や、有効性、安全性の評価資料となる知見の科学的根拠としての強弱等に係る知見が当然に含まれ、専門家の見解も医学的、薬学的知見に含まれるが、他のこれらの知見に照らして、その見解の専門的判断としての妥当性が慎重に検討されなければならないものと解される。

原告らは、有効性、有用性があるかどうかは科学的、客観的な判断であり、高度の専門的かつ総合的な判断であるとはいっても、判定時における最高の学問水準に照らせば、客観的に定まってくるものであって、判断者の主観に係る裁量になじまない性質のものであると主張するが、有用性の判断は、上記のような比較考量によって行われることにかんがみると、最高水準の知見に照らしても、なお、当該医薬品に有用性があるかどうか客観的には定まらない場合もあり得ることが想定されるから、その限りで妥当ではない。

なお、原告らは、申請に係る医薬品の有効性、有用性に疑念が残り、有効性、有用性が積極的に肯定できない場合には、厚生労働大臣は、かかる医薬品を承認してはならない義務を負うと主張するが、有用性の判断は、上記のとおり、申請に係る効能、効果に比して著しい有害作用があるため使用価値がないと認められる場合に当たるか否かの判断であるところ、使用価値があると認められない場合には承認してはならないとする趣旨であれば、妥当でない。

### 第3 違法性の主張立証責任

国賠法1条1項は、国又は公共団体の公権力の行使に当たる公務員が個別の国民に対して負担する職務上の法的義務に違背して当該国民に損害を加えたときに、国又は公共団体がこれを賠償する責めに任ずることを規定するものであるから（最高裁昭和53年(オ)第1240号同60年11月21日第一小法廷判決・民集39巻7号1512頁，最高裁平成13年（行ツ）第82号，第83号，同年（行ヒ）第76号，第77号同17年9月14日大法廷判決・民集59巻7号2087頁等参照），被告国に対し，同項に基づいて損害賠償請求をする原告らは，その時点における医学的，薬学的知見の下では，当該医薬品が有用性を肯定し得ないものであったにもかかわらず，厚生労働大臣が当該医薬品の輸入を承認したことを主張立証しなければならないものと解するのが相当である。

原告らは，申請に係る医薬品に有用性が存在することの主張立証責任は，国賠法上も被告国に存するものと主張するが，独自の見解であって，採用することができない。

#### 第2款 規制権限の不行使について

##### 第1 規制権限の不行使一般について

厚生労働大臣は，輸入の承認を与えた医薬品が，薬事法14条2項各号のいずれかに該当するに至ったと認めるときは，薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて，その承認を取り消さなければならない（同法74条の2第1項）。

また，厚生労働大臣は，医薬品による被害の発生を防止するため，当該医薬品を毒薬、劇薬又は要指示医薬品に指定し（同法44条，49条），医薬品輸入販売業者に対して必要な報告を命じ（同法69条の2第1項），当該医薬品について廃棄，回収等公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置を採るべきことを命ずる（同法70条1項）等の権限を有し，また，薬事法上の諸権限を前提とし若しくは薬務行政に関する一般的責務に基づいて医薬品製造業者等に対して指導勧告等の行

政指導を行うことができるものと解される。

厚生労働大臣は、上記のような権限を具体的な状況に応じて行使するが、その前提となるべき医薬品の有用性の判断は、当該医薬品の効能、効果と副作用との比較考量によって行われるものであるから、これについては、高度の専門的かつ総合的な判断が要求される。そして、その判断の要素となる医薬品の有効性と副作用及び代替可能な医薬品や治療法の有無等に関する医学的、薬学的知見は、研究、開発の成果などにより常に変わり得るものであるから、医薬品の有用性の判断は、その時点における医学的、薬学的知見を前提としたものとならざるを得ない。また、厚生労働大臣は、当該医薬品の有用性を否定することができない場合においても、その副作用による被害の発生を防止するため、前記のような権限を行使し、あるいは行政指導を行うことができるが、これらの権限を行使するについては、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上、随時、相当と認められる措置を講ずべきものであり、その態様、時期等については、性質上、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かつ裁量的な判断によらざるを得ない。

厚生労働大臣の薬事法上の権限の行使についての上記のような性質ないし特質を考慮すると、医薬品の副作用による被害が発生した場合であっても、厚生労働大臣が当該医薬品の副作用による被害の発生を防止するために前記の各権限を行使しなかったことが直ちに国賠法1条1項の適用上違法と評価されるものではなく、副作用を含めた当該医薬品に関するその時点における医学的、薬学的知見の下において、前記のような薬事法の目的及び厚生労働大臣に付与された権限の性質等に照らし、上記権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるときは、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において同項の適用上違法となるものと解するのが相当である（クロロキン最高裁判決参照）。

そして、被告国に対し、同項に基づいて損害賠償請求をする原告らは、その時点における医学的、薬学的知見の下では、前記のような薬事法の目的及び厚生労働大

臣に付与された権限の性質等に照らし、上記権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められることを主張立証しなければならないものと解するのが相当である。

## 第2 特に承認時の権限不行使の違法性の判断について

前記のとおり、厚生労働大臣は、医薬品の副作用による被害の発生を防止するため、前記のような規制権限を行使し、あるいは行政指導を行うことができ、これらの権限を行使するについては、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上、随時、相当と認められる措置を講ずべきものであり、その態様、時期等については、性質上、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かつ裁量的な判断によらざるを得ない。

ところで、医薬品の承認当時においては、当該医薬品の副作用による被害の発生を防止するための措置が採られていないから、当該医薬品の副作用による被害の発生を防止するため、承認と同時に、相当と認められる措置を講ずべきものであるところ、原告らは、承認時の権限不行使の違法性の判断には、厚生労働大臣が承認行為をするに当たり「職務上通常尽くすべき注意義務」を尽くしたかが検討されれば足りるのであり、原告らは、厚生労働大臣がイレッサ使用の安全性を確保するため本来すべき措置を採っていなかったことを主張立証すれば足りるものと主張するが、独自の见解であって、採用することができない。

また、原告らは、承認時の安全性確保措置について、承認の違法性の判断要素としてとらえなければならず、規制権限不行使の問題として承認と分離することは妥当でない旨主張する。しかしながら、承認は、申請に係る物が医薬品として適当な物であるか否か、すなわち、品質、性状が適切であり、有効かつ安全な医薬品であるか否かに関して行う一種の公認行為であり、承認するか否かに際しては、当該医薬品がそれ自体として有用性を肯定することができるかどうかの判断を行うものであるのに対し、各規制権限の行使による安全性の確保は、当該医薬品がそれ自体と

して有用性を肯定することができ、承認することができる場合に、なお当該医薬品を使用する際にその副作用による被害の発生を防止するため、個々の権限の根拠法令に基づき、当該権限の行使要件が存在することを前提として、当該権限を行使しなくともなお相当と認められる措置を講じたといえるか否か及び当該権限の不行使がその性質に照らしその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるか否かが判断されるべきものであるから、規制権限不行使の違法性は、承認の違法性とは分離して考慮すべきものと解するのが相当である。

## 第2節 承認時の違法性

### 第1款 承認時における有効性

#### 第1 非小細胞肺癌抗がん剤の有効性の評価方法

##### 1 事実関係

前記基本的事実関係によれば、以下の事実が認められる。

##### (1) 医薬品の有効性の評価方法

###### ア 信頼性の確保された臨床試験成績を中心とする評価

医薬品は、人体にとって本来異物であり、治療上の効能、効果と共に何らかの有害な副作用の生ずることを避け難いものであるから、副作用の点を考慮せずにその有用性を判断することはできず、治療上の効能、効果と副作用の両者を考慮した上で、その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきものである。そして、承認審査において、医薬品の有効性、有用性の判断は、承認当時の医学的、薬学的知見の下で行われる（クロロキン最高裁判決参照）。

薬事法は、新医薬品の承認審査資料として、新医薬品の輸入承認の申請者は、申請の際、試験成績の信頼性を確保するために必要な施設、機器、職員等を有し、かつ、適正に運営管理されていると認められる試験施設等において実施された臨床試験の試験結果に関する資料等を添付しなければならないこととし、試験成績の信頼性を確保された臨床試験の成績を中心として、医薬品の承認審査を行うことを定め

た。

そして、薬事法施行規則、GCP省令は、薬事法が求める承認審査資料の具体的な範囲（前記第3の2(1)イ(ア)①～⑧の非臨床試験の資料等）や、試験成績の信頼性を確保するために臨床試験において治験依頼者、治験実施施設等に具備されるべき具体的な要件を規定し、「医薬品の承認申請について」（平成11年4月8日医薬発第481号厚生省医薬安全局長通知）は、医療用医薬品及び一般用医薬品を更に有効成分、投与経路、効能・効果、剤型、用量等の新規性等に応じて細かく分類して、承認申請書への添付を要する資料の内容に差異を設けた。

さらに、臨床試験については、「臨床試験の一般指針について」（平成10年4月21日医薬審第380号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）、「臨床試験のための統計的原則」について」（平成10年11月30日医薬審第1047号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」（平成8年5月1日薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知）、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成10年8月11日医薬審第672号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）、「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について」（平成13年2月27日医薬審発第136号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）などの上記の指針等のほか、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」（平成3年2月4日薬審薬第9号厚生省薬務局新医薬品課長通知）等により、18のガイドライン等が定められた。

なお、各薬効群ごとの臨床試験の実施基準などについて定められた各種の指針・ガイドラインについては、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成11年4月8日医薬審第666号厚生省医薬安全局審査管理課長通知。平成13年6月21日一部改正後のもの）において、「学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもこれらの指針に示された方法を固守する必要はない。」とされた。



このような薬事法及びこれを受けた薬事法施行規則、GCP省令及び各種通知、通達等の下では、新医薬品は、学問の進歩等を反映した当時の医学的、薬学的知見の下で、各種規定に従って試験成績の信頼性が確保された臨床試験の成績を中心に、毒性試験等の非臨床試験の成績、その他の医学的、薬学的知見を総合して有効性、有用性が評価され、承認審査がされることとされていたものと認められる。

そして、「学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたもの」である場合に限り固守する必要がなくなるとされる各種の指針・ガイドラインは、作成当時の医学的、薬学的知見に基づくものであると認められる。

#### イ 臨床試験による医薬品の有効性、有用性の評価方法

##### （ア）臨床試験の科学的証拠としての位置付け

平成3年ころカナダで提唱され、我が国では平成9年ころから広がった新しい概念であるEBMの考え方によって、医療の有効性・有用性の科学的根拠（エビデンス）としての強さについての知見が得られている。

EBMの考え方においては、患者選択において生じる予後因子バイアスなどの選択バイアス、臨床経過等の評価において生じる観察バイアス、統計学的解析を行う場合に生じる解析バイアス、発表する論文を選択する際に生じる出版バイアスなどのバイアスを回避するため、ランダム化及び盲検化がされた大規模な比較臨床試験（RCT）が最もエビデンスレベルが高い（レベル1の）研究方法の1つとされている。ただし、腫瘍学における大部分の試験など、盲検化することが實際上困難な場合もある。

また、ランダム化されていないがよくデザインされた比較試験や、ランダム化比較試験におけるサブグループ解析は、治療割付に不均衡が生じ得る点で、レベル2の研究方法与されている。

上記のような臨床試験は、後向きのケースコントロール研究（レベル3）やケースシリーズ研究（レベル4）、専門家の明確な批判的吟味のない意見や生理学的研

究（レベル5）に比べ、強い科学的証拠として位置付けられている。

前記のとおり、薬事法及びこれを受けた薬事法施行規則、GCP省令及び各種通知、通達等の下で、新医薬品は、学問の進歩等を反映した当時の医学的、薬学的知見の下で、各種規定に従って試験成績の信頼性が確保された臨床試験の成績を中心に、毒性試験等の非臨床試験の成績、その他の医学的、薬学的知見を総合して有効性、有用性が評価され、承認審査がされることとされたのは、このような臨床試験の科学的証拠としての位置付けを踏まえたものと考えられる。

(イ) 「臨床試験の一般指針について」に見られる一般的な指針

臨床試験による医薬品の有効性、有用性の評価方法の概要は、「臨床試験の一般指針について」（平成10年4月21日医薬審第380号）に示されている。

これによれば、承認前の臨床試験は、健常者を被験者として主として安全性を確認する第Ⅰ相、効能・効果の範囲と用法・用量を設定し主として有効性を探索する第Ⅱ相、そして、有効性と安全性を確認検証し有用性を確立するための第Ⅲ相と、論理的で段階的な手続で行われる医薬品開発の方法に沿って行われる。

第Ⅲ相で実施される試験は、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図した比較試験であり、通常、治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的として開始される。そして、第Ⅳ相に実施される試験は、医薬品の承認後に始まる。

すなわち、臨床試験の一般的な指針としては、第Ⅲ相で実施される試験で治療上の利益を証明又は確認されるなど、承認のための適切な根拠となるデータが得られた医薬品について承認がされることが予定されているものと認められる。

しかしながら、具体的な疾患領域においては、固有の臨床評価方法に即した臨床試験の方法論があり、必ずしも一般指針のとおりとはされていない。

(ウ) 治療上の利益を確認することの必要性和代替エンドポイント

前記「臨床試験の一般指針について」や「臨床試験のための統計的原則」（平成

10年11月30日医薬審第1047号)などでは、臨床試験の目的に応じた適切なエンドポイント（評価項目）が設定されるべきことが規定されている。

患者の最終的な治療上の利益に直接関係する指標を評価する項目は、真のエンドポイントといわれ、医薬品による患者の「生物学的」反応に係る、臨床上の利益を直接示さない代替エンドポイントと区別される。そして、代替エンドポイントは、実際の臨床的有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することが実際的でない場合に考慮することができるが、主要評価項目ないし主要変数（試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与え得る変数であるべきとされる。）として用いることができるのは、適切な場合（例としては、代替エンドポイントを使うことにより、十分合理的に臨床上的結果を予測し得る場合又は臨床上的結果を予測し得ることがよく知られている場合が挙げられる。）に限られるとされる。代替エンドポイントは、関心のある臨床結果の真の予測因子でないおそれがあること、有害作用に対して直接比較考量することのできる臨床的利益の定量的な指標とは必ずしもならないこと、という2つの問題があり、代替性の証拠の強さは、代替変数と臨床的結果との生物学的合理性、代替変数が臨床的結果の予後を予測する上で有益であると疫学研究によって示されていること及び試験治療の代替変数に対する効果が臨床的効果と対応しているという臨床試験の結果に依存している。

すなわち、上記のとおり、臨床試験の一般的な指針としては、第Ⅲ相で実施される試験で治療上の利益を証明又は確認されるなど、承認のための適切な根拠となるデータが得られた医薬品について承認がされることが予定されているところ、このような第Ⅲ相試験の目的に応じて、主要評価項目としては、通常、患者の最終的な治療上の利益に直接関係する指標である真のエンドポイントを用いる必要がある。また、真のエンドポイントを用いて実際の臨床的有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することが実際的でない場合において、代替エンドポイントを使うことにより、十分合理的に臨床上的結果を予測し得る場合、臨床上的

結果を予測し得ることがよく知られている場合など、適切な場合には、代替エンドポイントを用いることができるが、当該代替エンドポイントが、当該第Ⅲ相試験において観察されるべき真のエンドポイントの真の予測因子としてどの程度の証拠としての強さを有するかを十分に把握し、有害作用との比較考量においても、代替エンドポイントの観察結果が真のエンドポイントの観察結果それ自体ではないことを考慮する必要があるものと認められる。

#### （エ） 臨床試験における統計的推測の手法について

臨床試験においては、結果の評価に際して、統計的推測ないし統計的な解析手法が用いられる。統計的検定においては、証明したい「意義」のある命題の「否定」を仮説として設定し、それをデータで「否定」という二重否定の論理で命題を証明しようとする。プラセボを対照群とする優越性試験においては、「新薬とプラセボとの差はない」との帰無仮説を設定し、標準薬対照の非劣性試験においては、「新薬は標準薬より劣る」との帰無仮説を設定する。

帰無仮説を棄却（データで「否定」）できるかどうかは、帰無仮説が正しいとした場合に観察した差と同程度の差を得る確率である  $p$  値が、設定した有意水準より小さいかどうかに係る。有意水準の設定は、「帰無仮説が正しいのに、結果が統計学的に有意と考え、誤って帰無仮説を棄却する過誤」である第1種の過誤（ $\alpha$ エラー）が生ずる確率の設定である。また、「帰無仮説が棄却できるのに誤って棄却しない過誤」である第2種の過誤（ $\beta$ エラー）が起こる確率を1から引いた値を「検出力」という。 $\alpha$ エラーが生ずる確率は5%、 $\beta$ エラーが生ずる確率は10～20%と設定するのが、薬効評価における慣習とされる。

推定の形式には、当該範囲内に母集団の真値が含まれる確率が95%であるということを示す95%信頼区間もよく用いられる。

臨床試験の結果の統計学的な解釈においては、症例数が十分でなければ、臨床的に意味がある差があっても有意とならない可能性が高い。そのため、帰無仮説が棄

却できないからといって、帰無仮説が正しいということにはならず、この場合の結論は、帰無仮説を否定するほどの情報はない、という宙ぶらりんの状態となる。

(オ) 治験実施計画書について

ある治験の成績を信頼することができるというためには、必要な施設、機器、職員等を有し、かつ、適正に運営管理されていると認められる試験施設等において実施される等の要件を満たしていなければならない。

また、平成9年3月13日付け「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容」（中央薬事審議会答申）によれば、治験は科学的に妥当でなければならず、治験実施計画書にその内容が明確かつ詳細に記載されていなければならない。また、「臨床試験のための統計的原則」（平成10年11月30日医薬審第1047号）によれば、事後的に定義することから生じる多重性の問題を回避するために、統計解析で用いる主要変数の正確な定義を治験実施計画書に明記することは重要であり、副次変数を事前に定義し、試験結果の解釈の際に副次変数が果たすべき相対的な重要性と役割を説明することも重要であるとされる。

治験実施計画書に事前に当該治験の内容が明確かつ詳細に記載し、特に腫瘍変数の正確な定義や副次変数の定義及びその試験の解釈における役割が明記されていなければならないのは、1度に多数の検定を行って有意差が出たもののいいとこどりをしてしまう、「検定の多重性」の問題を生じさせないためである。

したがって、治験の有効性に係る成績が信頼できると判断されるためには、事前に治験実施計画書に有効性の主要評価項目（変数）や副次的評価項目の正確な定義や、その試験の解釈における役割が明記されていることも、「検定の多重性」の問題を回避する手段としては重要であるといえることができる。

(2) 非小細胞肺癌抗がん剤の有効性の評価方法

ア 非小細胞肺癌に対する化学療法の治療成績

イ 非小細胞肺癌の重篤性と難治性

がんは、生育により周囲の臓器を破壊する、転移性が大きい、再発しやすい、腫瘍の内部に壊死が生じ患者が貧血になりやすい、栄養障害に陥り不良な生理状態に進みやすい等の性状を有する悪性の細胞増殖制御機序の破綻状態であるが、肺原発性の肺がんは、がんの中でも根治率や生存率が低い部類に入り、5年生存率は、施設や統計の取り方により異なるものの、おおむね10～30%とされる。そして、肺がんは、がんの中では発症率が高く、男性で胃がんに次いで第2位（平成12年）、女性で第5位（同年）であり、死亡者数は、日本人の死亡原因の第1位であるがんの中でも最も多く、年間5万人以上が肺がんで死亡している。

このように、肺がんは、罹患者数が多い上、5年生存率が低い難治性のがんであり、死亡者数のがんの中で最も多いため、従前から、治療法の進展が強く望まれていたものと認められる。

そして、肺がんは、その初発症状が風邪などの他の疾患に類似している上、早期では自発症状に乏しく、咳、血痰などの自覚症状が出た時点では、既に進行している場合が多いことなどから、発見診断時に手術が可能な患者は約30%にすぎず、多くの患者は手術不能であり、化学療法の適応となる。

そして、化学療法に対する感受性の高い小細胞肺がんとは異なり、肺がんの80～85%を占める非小細胞肺がんは、抗がん剤が効きにくく、化学療法の適応とされるⅢB期の患者の5年生存率は3～18%、Ⅳ期の患者の5年生存率は1%程度（長期生存例はほとんど見ないとされる。）で、Ⅳ期の患者の1年生存率は、30～50%程度とされる。

がん細胞には薬剤耐性があり、薬剤耐性は、抗がん剤による化学療法の成否を左右する主要な因子であって、がんの化学療法が当初から十分な効果を上げることができないのは、がん細胞の自然耐性によるものであり、当初は抗がん剤が効果を示していても、結果的に治癒に至る場合が少ないのは、交差耐性を含む獲得耐性によるものと考えられているところ、非小細胞肺がんが抗がん剤に対する感受性が低い理由は、がん細胞の不均一性にあり、その自然耐性が化学療法の大きな障壁となっ

ている。

（イ）非小細胞肺癌に対する化学療法の治療成績

がんの化学療法は、その期待できる効果に応じて目的が異なり、一部のがんについては、治癒を期待することができるが、非小細胞肺癌については、化学療法によって治癒を期待することができないため、延命とQOLや症状の改善を目的として実施される。

非小細胞肺癌は、シスプラチンの導入以前は、化学療法がほとんど効かないものと見られており、延命効果を期待することができないがんに分類されていたが、1980年代のシスプラチンの臨床導入以降、生存期間中央値の10週（1.5～2か月）程度の改善、1年生存率の10%程度の改善などの成果が報告されるようになり、1990年代以降の新規抗がん剤（イリノテカン、ドセタキセル、ビノレルビン、ゲムシタビン、パクリタキセル、アムルピシン）の導入によって、ある程度の延命効果が見込めるファーストライン（化学療法未治療例）における標準的治療法（プラチナ製剤＋新規抗がん剤の2剤併用療法）が確立するに至った。

また、セカンドライン（化学療法既治療例）についても、1990年代後半から多く検討されるようになり、ドセタキセル単剤療法がプラセボ群や他の抗がん剤療法に対して1年生存率の有意な延長等を示し、標準的治療法と見られるようになった。

それでも、IV期の非小細胞肺癌患者の1年生存率は30～50%程度であり、なお、非小細胞肺癌は、上記のとおり、罹患者数、死亡者数が多い難治がんであった。

（ウ）新たな作用機序を有する抗がん剤の特長

上記の薬剤耐性の観点から、化学療法は、ファーストラインよりセカンドライン、セカンドラインよりサードラインの方が、より効きにくくなると考えられており、化学療法の効果を高めるためには、治療すべきがん細胞は少ない方がよく、交差耐

性の少ない抗がん剤を当初から十分に使用して治療を開始すべきだということになるところ、一般には、同系統の作用機序を有する抗がん剤に対しては、交差耐性が起こりやすく、作用機序の異なる抗がん剤は、交差耐性に影響されにくいと考えられているため、作用機序が他の抗がん剤と全く異なるものは、固有の特長を有するといってよいことになる。そして、イレッサ導入以前の非小細胞肺がんの抗がん剤は、アルキル化薬（シクロホスファミド等）、代謝拮抗薬（ゲムシタビン等）、抗腫瘍性抗生物質（アムルピシン等）、植物由来の薬（ビンカアルカロイド、タキサン、イリノテカン等）、その他の薬（プラチナ製剤等）が存在したが、いずれも、細胞の分裂増殖に必要なDNA、RNAの合成過程や、生存していくために必要なこれらの核酸の修復を阻害することにより抗腫瘍効果を示す、いわゆる殺細胞性抗がん剤であった。

これらの殺細胞性抗がん剤は、ブレオマイシン等の一部の例外を除いて、ほぼすべて骨髄抑制による血液毒性を有し、白血球・好中球減少、血小板減少、赤血球減少（貧血）等に伴う合併症や敗血症等を必発させ、ときに致命的となる。好中球減少に対しては、G-CSF製剤による対策が一定の効果を上げたが、臨床的有用性が完全に確立されたわけではなく、なお一定の副作用死亡を免れない。

また、併用化学療法で多く用いられるシスプラチンやカルボプラチンは、強い催吐作用を有し、患者のQOLを大きく損なう。また、イリノテ칸は、致死的な下痢を引き起こす。また、シスプラチンやビンカアルカロイド系、タキサン系の抗がん剤は、末梢神経障害等の神経毒性を来す。

これらの重篤な副作用は、ときに致死的なものとなり得るほか、患者の全身状態を悪化させ、化学療法の継続を困難にさせることがあるものと認められる。

患者に生じた重篤な副作用と同系統の副作用を有する抗がん剤は、次のラインで使用することはできないため、副作用のプロファイルの異なる抗がん剤は、そのこと自体によって特長を有するものということができる。近年の急速な分子生物学的研究の進歩により開発が進められていた分子標的薬は、正常細胞への影響が



少ない、あるいは速やかな正常細胞の回復が可能と予想されるものが標的分子に選択されるため、殺細胞性抗がん剤が有する殺細胞効果ゆえの上記のような毒性を軽減することができ、特に血液毒性が少なく、副作用の種類が異なり得るため殺細胞性の抗がん剤との併用がしやすいことに一般的な特徴があると考えられていた。

#### イ 旧ガイドラインにおける抗がん剤の承認制度

イレッサ承認当時、旧ガイドラインの下では、抗がん剤の第Ⅲ相試験の成績は、承認後に提出することも認められるとされ、第Ⅱ相試験の結果によって承認することができた。

#### （ア）旧ガイドラインには、以下の内容が定められていた。

第Ⅰ相試験は、抗がん剤が一般に毒性が強いことから、通常の治療法では効果が認められないか、あるいは一般に認められた標準的治療方法がないがんの入院患者を対象として、薬剤の毒性等の評価を目的として実施する。また、抗腫瘍効果の有無も観察する。

第Ⅱ相試験は、抗腫瘍効果を中心とした有効性と安全性を客観的に評価することを目的に計画され、抗腫瘍効果の判定は、原則として単独療法で行われる。

前期第Ⅱ相試験での期待有効率は、一般的に奏効率20%以上を目標とするが、がんの種類、対象となる患者の状況によっては異なることもあり得る。適切な用法・用量を決定するための後期第Ⅱ相試験では、かなりの精度（期待する有効率の95%信頼区間の幅は少なくとも $2 \times 0.1$ 以内であること）で有効率を決めるための治験を行う。

後期第Ⅱ相試験では、原則として化学療法が適応となる初回治療例を対象として治験を行うが、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など、初回治療例を対象として治験を行うのが困難な場合には、適当な時期の再発例、不応例を対象として治験を行うこととし、目標とする期待有効率は、既治療薬との関連（交差耐性など）を考慮して慎重に定める。

第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法をさらに確立するために行われる臨床試験であり、原則として可能な限り無作為化比較試験により、有効性と安全性の面から臨床効果を評価することを目的として計画される。

第Ⅲ相試験の成績は、承認後に提出することも認められるが、承認時までにはその試験計画書を提出することが求められる。また、第Ⅲ相試験の成績を承認後に提出することとする場合には、第Ⅲ相試験の結果は、再審査申請時までには提出されることが望まれる。

第Ⅲ相試験では、有効性については、薬剤の抗腫瘍効果の延長として期待される臨床的有効性・治療効果を定量的に測定するために、必ず、延命効果（生存率、生存期間）をプライマリーエンドポイント（主要評価項目）とする。その成績は、延命効果を中心に評価し、他の適切なエンドポイントとして、QOLなどを求め、これらに対し、何らかの有用性（プライマリーエンドポイントが同等である場合は他の特徴を含めてよい）が示される必要がある。

(イ) 旧ガイドラインの解説には、以下の内容が記載された。

旧ガイドラインにおいて、第Ⅱ相試験は、前期と後期に分けられ、前期では効果が期待されるがん腫の探索と安全性の評価が目的とされ、後期では特定のがん腫で、用法・用量の選択決定と有効性や安全性の程度の確定が目的とされる。後期第Ⅱ相試験の期待有効率も、がんの種類、対象となる患者の状況（数、頻度）によって異なるため、当該治験薬の期待有効率の設定の根拠を明確にする。

## 2 判断

以上のような旧ガイドラインの下では、単独療法で観察された抗腫瘍効果において、がんの種類、対象となる患者の状況（数、頻度）、不応例等を対象とする場合には既治療薬との関連（交差耐性など）を考慮して明確な根拠をもって設定された期待有効率を上回り、必要とされる精度（期待する有効率の95%信頼区間の幅は少なくとも $2 \times 0.1$ 以内であること）を確保することができれば、段階的に、よ

り優れた標準的治療法をさらに確立するために行う第Ⅲ相試験に進むことのできる有効性が確認されたものということができ、旧ガイドライン策定当時は、抗がん剤の抗腫瘍効果の延長として、延命効果が期待されると考えられており、第Ⅲ相試験に進むことができるに至った時点で、抗がん剤としての有効性を肯定することができるものとされ、他に安全性等を考慮した上、第Ⅱ相試験の結果に基づいて輸入承認をすることができたものと認められる。

### 3 原告らの主張に対する判断

#### (1) Ⅱ相承認の要件についての原告らの主張

原告らは、一般の医薬品とは異なって、抗がん剤の場合は第Ⅲ相試験を経ずに医薬品としての有効性や有用性が検証できるなどという知見は存在せず、抗がん剤のⅡ相承認とは、第Ⅱ相試験結果による有効性の見込み程度の内容と、その時点での情報に基づく危険性とを比較するものであって、抗がん剤としての本来的な有効性及び有用性評価を行って承認するというものではないとし、薬事法14条が本来的に予定する承認制度の重大な例外と位置付ける。そして、①申請に係る医薬品に関して、第Ⅲ相試験による有効性の証明までに相当長期間がかかると具体的に見込まれる場合であることが必要であり、②その場合であっても、承認時点において、当該医薬品の有効性を証明できるような第Ⅲ相試験の迅速な実施が担保されていることもまた必要であり、その確認のため、実施計画書（プロトコール）ないしそれに準じた計画書の事前提出が必要であり、③当該抗がん剤の有効性が肯定される相当の見込みが認められることが必要であり、最低限、延命効果に関する否定的な情報がないことは不可欠であり、④その時点までの情報から高度の安全性が認められ、第Ⅱ相試験結果からの有効性見込みとの比較でバランスが保持されていると認められることも必要となると主張する（①②は例外の「必要性の観点」、③④は例外の「許容性の観点」から必要となるとする。）。

#### (2) 抗がん剤の有効性が肯定される相当の見込みについての原告らの主張

そして、原告らは、当該抗がん剤の有効性が肯定される相当の見込みが認められ

る場合について、概要以下のように主張する。

第Ⅱ相試験における腫瘍縮小効果や奏効率は、延命効果の代替エンドポイントと位置付けられる。そして、代替エンドポイントは、真のエンドポイントによる臨床上の利益の確認が実際的でない場合において、真のエンドポイントとの相関性が確認されているだけでなく、真のエンドポイントを十分合理的に予測し得ることについての妥当性研究がされているときのみ用いることが許容される。

しかし、非小細胞肺癌における奏効率は、ソフトなエンドポイントであることに加え、Chenらの論文や福岡正博医師の論文等に見られるように、延命効果との相関性をほとんど有さず、また、妥当性研究は行われていなかった。そのため、有効性が肯定される相当の見込みがあるというためには、川原章による旧ガイドラインの解説に見られる、従来PR20%のがん腫につき70%の奏効率が認められるというような、非常に高い奏効率やCR（完全寛解）の割合を要した。

### (3) 判断

#### ア 抗がん剤の有効性を肯定し得る奏効率の目安について

前記基本的事実関係によれば、旧ガイドラインについて、後期第Ⅱ相試験で定めるべき期待有効率は、がんの種類、対象となる患者の状況（数、頻度）によって異なるが、20%の場合も50%の場合もあることを前提とする解説がされていた（例えば、下山論文は、95%信頼区間の幅を0.2以下にするという条件で後期第Ⅱ相試験の期待有効率が15～50%とした場合の必要症例数の検討をしており（④）、藤原・コバヤシ論文は、奏効率の点推定値が20%の場合と50%の場合とで、95%信頼区間をそれぞれ10～30%、40～60%となるようにすべき旨を述べている（②）。）。また、第Ⅱ相試験までの成績に基づいて承認する場合に、期待有効率の設定は、従来同じがん腫に対する化学療法で認められた奏効率を大きく超えるようなものとする必要があるなどという記載は、旧ガイドライン自体にも、下山論文にも、藤原康弘らの解説にも見当たらない。なお、川原章の解説では、従来PRまで含めて20%程度しかなかったがん腫に70%といったものが出てきた

ような場合に延命効果まで必ず見てからでなければ申請できないのかという疑問があるとし、そういった効果の高い薬もあるということで、第Ⅱ相までで申請は認めるとしているが、必ずしも、このような「効果の高い薬」についてしか、第Ⅱ相までの申請を認めないとする趣旨とは解されない。

イ、奏効率を代替エンドポイントとして用いることができるか否かについて

（ア）代替エンドポイントを用いることができる場合

前記のとおり、代替エンドポイントは、①実際の臨床的有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することが実際的でない場合において、②適切な場合（代替エンドポイントを使うことにより、十分合理的に臨床上的結果を予測し得る場合、臨床上的結果を予測し得ることがよく知られている場合）には、主要なエンドポイントとして用いることができる。

（イ）臨床的な利益を直接評価することが実際的でないか否か

上記（ア）①について見ると、前記基本的事実関係によれば、旧ガイドラインのQ&Aにおいて、旧ガイドライン案に見られた、後期第Ⅱ相試験における症例数として「少なくとも、前期第Ⅱ相試験の目標症例数の2～3倍程度の症例数が必要である」との記載につき、質問者には「現実的に困難と思われる」として削除を求められていた。

また、前記のとおり、非小細胞肺がんの化学療法は、生存期間中央値で10週、1年生存率で10%程度などの微々たるものであり、イレッサ承認当時も、治癒を期待することが全くできず、延命効果もわずかしき期待できなかった。このようにわずかな生存期間の延長しか期待できない場合には、大量の登録症例数が必要となり、臨床試験の実施が実際的でなかったり、サンプルサイズが小さいことによる誤った仮説の棄却が多くなるどころ、証拠【乙G43】によれば、海外では、いち早く、大規模で長期の臨床試験を実施可能な体制作りが行われ、米国では、1980年代半ばになってから本格的に大規模臨床試験が行われるようになり、特に1990年代に入って次々と大規模臨床試験が実施され、それも欧米が共同して、多国間

の共同試験が組まれるようになってきたが、我が国では、①我が国独自の保険制度により、金銭的な患者へのメリットが少なく、試験参加についての患者の同意が取りにくいこと、②システムの不備により臨床試験の支援体制がなく、個々の医師の労力に頼っていること、③個々の医師における研究の意義、重要性の認識不足、経験と直感が優先される我が国独自の習慣があること、④医師個人への報酬、業績評価が低いことや試験計画書が医療現場を反映しないこと、更には製薬企業の施設選別における試験実施施設の問題などの理由から、平成15年4月当時も、我が国における大規模臨床試験は、①試験登録患者数不足、②プロトコル（治験実施計画書）違反、脱落症例、③データ欠損が多いなどの問題点があり、我が国の臨床試験の実情は、新しく導入されたGCPの要求を十分に満たし得る体制が組み込まれているとはいえない状態であったものと認められる。

また、患者の臨床的な利益の指標であるQOLや症状改善は、旧ガイドラインにおいて、第Ⅲ相試験の副次的評価項目に位置付けるべき旨が述べられるなど、なお主要評価項目として中心に観察することのできる指標とは考えられていなかった。

これらの事情に照らすと、イレッサ承認当時、我が国で、非小細胞肺がんの抗がん剤の承認に当たって、実際の臨床的有効性を観察することにより被験者の臨床的な利益を直接評価することは、全く実際的でなかったものと認められる。

（ウ） 代替エンドポイントを用いるのが適切か否か

a 事実関係及び判断

上記（ア）②の代替エンドポイントを用いるのが適切な場合に当たるか否かについて見ると、前記のとおり、代替エンドポイントを提案し導入する際には、代替エンドポイントが、関心のある臨床結果の真の予測因子ではないおそれがあること、有害作用に対して直接比較考量することのできる臨床的利益の定量的な指標とは必ずしもならないこと、という二つの問題があり、代替性の証拠の強さは、代替変数と臨床的結果との生物学的合理性、代替変数が臨床的結果の予後を予測する上で有益であると疫学研究によって示されていること及び試験治療の代替変数に対する効果が

臨床的効果と対応しているという臨床試験の結果に依存しているとされる。

これを非小細胞肺がんの化学療法における腫瘍縮小ないし奏効率について見ると、前記基本的事実関係によれば、非小細胞肺がんのような固形がんの化学療法は、腫瘍の縮小を通じて、延命や、腫瘍による上記のような症状の改善につなげるものであり、理論的には、腫瘍縮小が延命や症状改善につながることは生物学的な合理性があり、臨床腫瘍の専門家の間では、延命効果が必ずしも証明されていなかった時期においても、非小細胞肺がんの化学療法について、腫瘍縮小が得られた症例では延命の傾向が見られる、あるいは、抗腫瘍効果は患者の延命の必要条件ないし大前提であり、効けば延命の可能性は十分あるとの認識が共有されていた。また、平成10年には、西條長宏医師らのESMO論文において、非小細胞肺がんに対する単一薬剤投与の第Ⅱ相臨床試験176試験（無作為化第Ⅱ相臨床試験10試験を含む）、合計183治療アーム、評価可能患者数6768名のメタアナリシスにおいて、PSや報告年等の予後因子の調整前後で、いずれも奏効率と生存期間中央値との間に、有意な相関が得られた。

これらの事情に照らすと、イレッサ承認当時、非小細胞肺がんについては、少なくとも、奏効率が十分合理的に生存期間の延長を予測し得る場合に当たらないとはいえず、また、少なくとも、奏効率が生存期間の延長を予測し得ることはよく知られていたものと認めるのが相当である。

#### b 原告らの主張に対する判断

原告らは、奏効率と生存期間中央値との相関関係が認められないことが知られていたとして、Chenらの論文を挙げるが、同論文は、非小細胞肺がんに関するものではなく、Chenら自身、考察において、少なくとも進行期小細胞肺がんに関していえることである旨を述べているほか、検討対象とされた第Ⅱ相試験の数も8試験にすぎないものであり、上記認定を覆すに足りるものとはいえない。

また、原告らは、非小細胞肺がんに対する治療評価は奏効率では適切とはいえず、生存率の向上、QOLの改善が重要であったとして平成11年の福岡正博医師らの

論文を挙げるところ、証拠【甲F56】によれば、そこで指摘された問題は必ずしも明瞭ではないものの、一方のレジメンの奏効率が他方より有意に高くても双方の生存期間中央値に有意差を認めなかった比較臨床試験があったことや、有意差はないものの奏効率の高低と生存期間中央値の長短とで逆転関係が見られた比較試験があったこと等を受けてのものと考えられるが、前記基本的事実関係によれば、メタアナリシスは、サンプルサイズを増やすことによって統計学的検出力を高め、論文の結論が一致していない場合にその不確実性を解決することができる性質を有するエビデンスであり、上記の西條長宏医師らのESMO論文が176もの試験を検討対象としていることにも照らすと、福岡正博医師らの論文の指摘は、なお上記認定を覆すに足りるものとはいえないといえることができる。

c 西條長宏医師らのESMO論文について

なお、上記の西條長宏医師らのESMO論文においても、ある特定の奏効率に対して、生存期間中央値が広い範囲を示したことが指摘され、そのような奏効率と生存期間中央値との間の乖離が見られる理由として、①腫瘍の反応の不正確な測定、②臨床試験における選択された予後的に良好な患者のみのデータの蓄積、③評価可能患者のみの解析、④PR判定に対する50%以上の腫瘍縮小の持つ生物学的な意味の小ささと1か月以上の反応期間の生存期間の有意な延長に対する不十分さ、⑤奏効判定に至らない病状の安定化による生存期間の改善の可能性が指摘され、さらに、今回得られた腫瘍の反応と生存の延長との間の見かけ上の正の相関関係は、生存率の良い患者群、とりわけ早期の死亡の見られない患者群では反応性が大きいという事実を反映しているといえらるし、より適切で実際の臨床効果を信頼性高く予測できる、非小細胞肺癌に特化した、より洗練された第Ⅱ相臨床試験の評価項目が必要であり、具体的には、3か月以上の反応期間を要するとすべきこと、生存期間中央値及び1年生存率等の直接患者の生存を示すパラメータが付加的な情報を提供すること等が指摘されていた。

また、PRの定義はもともと恣意的なものであり、腫瘍総量の50%減少が個々



の患者にとって本質的な意味があるわけではないなどとも指摘されていた。

しかしながら、証拠【乙F7】によれば、上記の西條長宏医師らのESMO論文発表の後、長期間にわたる国際的な検討を経て平成12年に発表されたRECISTガイドラインにおいても、同論文において指摘されたような腫瘍縮小に関する新たな測定指標は定められておらず、奏効率の測定基準を実質的に維持することは新たな測定指標が開発されるのを妨げないものである旨が記載されるにとどまっていたことなどにもかんがみると、上記のような指摘は、イレッサ承認当時、代替エンドポイントとして用いることができた奏効率の評価に当たって注意すべき旨の指摘であるにとどまったものと認めるのが相当である。

#### 4 まとめ

##### (1) 腫瘍縮小効果（抗腫瘍効果）による有効性の評価

以上によれば、上記のとおり、旧ガイドラインの下では、単独療法で観察された抗腫瘍効果において、がんの種類、対象となる患者の状況（数、頻度）、不応例等を対象とする場合には既治療薬との関連（交差耐性など）を考慮して明確な根拠をもって設定された期待有効率を上回り、必要とされる精度（期待する有効率の95%信頼区間の幅は少なくとも $2 \times 0.1$ 以内であること）を確保することができれば、第Ⅲ相試験に進むことのできる有効性が確認されたものということができ、イレッサ承認当時は、第Ⅲ相試験に進むことができるに至った時点で、承認することができる程度に抗がん剤としての有効性を肯定することができるものとされており、期待有効率としては、がんの種類、対象となる患者の状況等に照らして特に高い奏効率を要するとか、高いCRの割合を要するなどという知見はなかったものと認めるのが相当である。また、得られた奏効率の評価に当たっては、①腫瘍の反応の不正確な測定、②臨床試験における選択された予後的に良好な患者のみのデータの蓄積、③評価可能患者のみの解析、④PR判定に対する50%以上の腫瘍縮小の持つ生物学的な意味の小ささと1か月以上の反応期間の生存期間の有意な延長に対する不十分さ、⑤奏効判定に至らない病状の安定化による生存期間の改善の可能性

等に注意すべきものと考えられていたと認めるのが相当である。

## (2) 副次的評価項目による有効性の評価

また、前記基本的事実関係によれば、イレッサ承認当時、旧ガイドラインや下山論文に見られるように、抗がん剤の臨床評価方法として、生存期間、奏効率のほか、無増悪期間（TTP）、治療成功期間（TTF）、無再発期間（DFS）、症状緩和、QOL、無増悪生存期間（PFS）、病勢コントロール率、症状改善率などの様々なエンドポイント（測定指標）が開発されていた。主要評価項目と副次的評価項目との関係に関する知見に照らすと、イレッサ承認当時、これらが第Ⅱ相試験の副次的評価項目に設定された場合には、それぞれのエンドポイントの特徴や主要評価項目との関連性等を踏まえ、主要評価項目（主要変数）には試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与え得る変数が選定されることや、検定の多重性等の問題を意識しつつ、副次的評価項目として適切に解釈することにより、有効性の評価の考慮要素とすることができたものと認めるのが相当である。

## (3) Ⅱ相承認が薬事法14条2項の例外か否かについて

以上のとおり、イレッサ承認当時は、第Ⅲ相試験に進むことができるに至った時点で、承認することができる程度に抗がん剤としての有効性を肯定することができるものとされていたことからすると、Ⅱ相承認は、医薬品の有効性を肯定し得ないにもかかわらず承認することを許すというものではなく、薬事法14条2項の例外とはいえないものというべきである。

## 5 第Ⅲ相試験までの期間とその迅速な実施の担保について

### (1) 原告らの主張

原告らは、Ⅱ相承認のためには、①申請に係る医薬品に関して、第Ⅲ相試験による有効性の証明までに相当長期間がかかると具体的に見込まれる場合であることが必要であり、②その場合であっても、承認時点において、当該医薬品の有効性を証明できるような第Ⅲ相試験の迅速な実施が担保されていることもまた必要であり、その確認のため、実施計画書（プロトコール）ないしそれに準じた計画書の事前提

出が必要である旨を主張する。

## （2）判断

この点、①については、当該個別具体的な抗がん剤について臨床的な利益を直接評価することが実際的であるといえる場合には、当該抗がん剤については、代替エンドポイントを用いる必要があるとはいえないが、そのことによって、当該抗がん剤についてのみ、有効性を肯定することができなくなるものとはいえないから、①は、当該抗がん剤の有効性を肯定することができるか否かとは関係がなく、承認の違法性とは関係がないというべきである。

また、②についても、当該時点における医学的、薬学的知見の下で、第Ⅱ相試験までの結果から当該抗がん剤の有効性を肯定することができるか否かと関係がないことは、その内容上明らかであるから、承認の違法性とは関係がないというべきであるし、旧ガイドラインにおいて、承認時まで提出することが求められるとされている試験計画書にどのような内容が含まれるべきか否かについては、旧ガイドライン自体に定めがなく、イレッサ承認当時の医学的、薬学的知見から、承認に際してかかる試験計画書にどのような内容が含まれるべきかが当然に導かれるものということもできないから、市販後臨床試験の計画表示も含む市販後調査基本計画書を提出した被告会社が、旧ガイドラインのいう試験計画書を提出したとはいえないと断ずることもできない。

したがって、原告らの上記主張は、主張自体失当ないし理由がないものというべきである。

## 第2 イレッサの有効性

### 1 事実関係

#### （1）適応疾患（非小細胞肺癌）の難治性について

申請に係る効能・効果におけるがんの種類、対象となる患者の状況（数、頻度）について見ると、前記基本的事実関係によれば、肺癌は、昭和56年以降日本人の死因のトップを占め続け、近年では年間30万人が死亡するがんのうち、最も死

亡者数が多く、年間5万人以上が死亡するがん腫であり、5年生存率は胃がんが60%程度であるのに対し、肺がんは10~30%程度しかなく、非小細胞肺がんは、その肺がんのうち、放射線療法や化学療法が比較的効きやすい小細胞肺がんを除く80~85%を占める組織型である。そして、非小細胞肺がんは、不均一性が高いことから、化学療法が効きにくく、化学療法の適応となるIV期の患者の半数以上が1年以内に死亡し、ⅢB期の患者の半数以上が2年以内に死亡するところ、初発症状が他の呼吸器疾患と見分けにくいことなどから、初診時の70%の患者が手術不能であるため、多くの患者は抗がん剤による化学療法を受けるほかに選択肢がないという難治がんである。

#### (2) 他の新規抗がん剤の治験の成績について

前記基本的事実関係によれば、イレッサについて一部国内で実施された治験であるIDEAL1試験は、1~2レジメン（少なくとも1レジメンはプラチナ製剤を含む。）の化学療法を受け再発又は抵抗性を示した進行非小細胞肺がん患者、すなわち、セカンドライン又はサードライン患者を対象とするものであったところ、セカンドラインについては、Shepherdらの第Ⅲ相試験やFossellaらの第Ⅲ相試験によって延命効果があることが確認されたドセタキセルが標準的治療と考えられており、そのドセタキセルの第Ⅲ相試験や、ドセタキセルを含む新規抗がん剤の第Ⅱ相試験において、セカンドライン以降における奏効率、生存期間等の成績が得られていた。

①ドセタキセル単剤の延命効果が確認されたShepherdらの第Ⅲ相試験では、奏効率は評価可能84例で7.1%、104例で5.8%（75mg/m<sup>2</sup>群5.5%、100mg/m<sup>2</sup>群6.3%）で、生存期間中央値は7.0か月（75mg/m<sup>2</sup>群7.5か月）であった。また、無増悪生存期間は10.6週であった。奏効6例のうち2例はサードライン、2例はフォースラインであり、いずれもPS1以下であったことから、PSが優れた予測変数と考えられた。②ドセタキセル単剤のピノレルピン又はイホスファミドによる治療に対する延命効果が確認されたFossellaらの第Ⅲ相試験では、奏効率は100mg/m<sup>2</sup>群125例で10.8%、75mg/m<sup>2</sup>群125例で

6. 7%であった(なお、ビノレルビン等群は123例で0.8%であった。)。プラチナ製剤に無反応の患者よりもプラチナ製剤に耐性となった患者の方が、また、PS2の患者よりもPS0又は1の患者の方が、より大きな効果が見られる傾向があった。③Fossellaらによるドセタキセル単剤の第Ⅱ相試験では、奏効率は21.4%(9/42例)であり、推定生存期間中央値は42週であった。④ドセタキセル3週ごと100mg/m<sup>2</sup>投与の5つの第Ⅱ相試験226例のまとめでは、奏効率19%、生存期間中央値7.9か月、1年生存率31%であった。⑤ドセタキセル単剤は、プラチナ製剤に難治性又は抵抗性の非小細胞肺癌患者80人に対する第Ⅱ相試験で16%の奏効率を示したとの報告もあった。⑥プラチナ製剤を含むレジメンの失敗又は再発後のゲムシタビン単剤の第Ⅱ相試験では、奏効率は19%(16/83例)であった。この試験のPS2患者の割合は25%であった。⑦1つ又は2つの化学療法レジメンに対して再発又は効果が得られなかった患者に対するパクリタキセル単剤の低用量毎週投与療法に係る第Ⅱ相試験では、奏効率は34%(13/38例、うちCR5.2%)であり、生存期間中央値は40週であった。この試験のPS患者の割合は、34%であった。⑧プラチナ製剤ベースのレジメンが非奏効であった患者に対するゲムシタビン単剤投与で3~25%、パクリタキセルとカルボプラチンに対する抵抗性又は難治性を示す患者に対するゲムシタビン単剤の第Ⅱ相試験で3%及び21%の奏効率が得られたとの報告もあった。⑨併用療法については、シスプラチン+パクリタキセルで8週間の奏効期間を要するとして奏効率40%(14/35例)、ゲムシタビン+ドセタキセルで奏効率33%(14/43例)・生存期間中央値8.5か月、イリノテカン+ゲムシタビンで奏効率21%・生存期間中央値9.0か月(その試験でのイリノテカン単剤は奏効率5.5%・生存期間中央値8.5か月)などという成績が得られていた。

### (3) イレッサの治験の精度とその成績について

#### ア IDEAL1試験の試験デザインについて

前記基本的事実関係によれば、IDEAL1試験は、主要評価項目は抗腫瘍効果、

副次的評価項目は、症状改善率、病勢コントロール率、TOI、病勢進行までの期間（PFS・無増悪生存期間と考えられる。）、生存期間とあらかじめ設定された。イレッサの真の奏効率は20%と仮定され、閾値は5%と設定され、各用量群で期待有効率の95%信頼区間の幅が $2 \times 0.1$ 以内（±10%）、各層で $\alpha$ エラーが5%以下、 $\beta$ エラーが10%以下となるように目標症例数が設定された。IDEAL1試験は、250mg/日投与群と500mg/日投与群との無作為化二重盲検比較試験であるが、イレッサ以外の群が置かれなかったことから、単アームの試験ということができた。患者は、1～2レジメン（少なくとも1レジメンはプラチナ製剤を含む。）の化学療法を受け再発又は抵抗性を示し、PSは0～2で、12週以上の生存が予測される者などとされた。

#### イ IDEAL1試験の精度及びその成績について

主要評価項目とされた抗腫瘍効果について見ると、承認用量となったイレッサの250mg/日投与群は、IDEAL1試験において、全体で15.5～18.4%の奏効率を示し、日本人層では25.5～27.5%の奏効率を示した。95%信頼区間は、全体で9.1～24.0%ないし11.5～27.3%であり、日本人層では、14.3～39.6%ないし15.9～41.7%であった。

承認の対象となる日本人層のデータとしては、上記(2)に見られたような他の既存化学療法の成績に照らすと、効果予測因子にもなり得るものと考えられた予後的に良好でないPS2患者の割合が5.9%と比較的小さいものの、薬剤耐性によって化学療法がより効きにくくなると考えられたサードラインの患者が47%も含まれていたことも考慮すると、単剤としては高めの奏効率を示したものということができ、95%信頼区間の下限も閾値を超えていた。また、試験の精度については、層別には95%信頼区間の幅が±10%とされていなかったものの、250mg/日群全体としてはこれを満たし、層別にも、閾値についての $\alpha$ エラーが5%以下、 $\beta$ エラーが10%以下となるよう標準的な設定がされており、十分に高いということができた。

期待有効率は明確ではなかったが、優先審査の申請においては、セカンドライン治療における既存化学療法の有効性について、奏効率は単剤でほぼ10～20%程度と示されていたところ、上記1(2)に見られたような他の既存化学療法の成績を、症例数による検出力を考慮して対照すると、単剤療法としては、イレッサの有効性が根拠をもって示されたものと認めることができる。

なお、信頼区間の幅が±10%とされた250mg/日群全体としては、奏効率は前期第Ⅱ相試験における一般的な期待有効率20%を下回ったものの、閾値を超えており、また、IDEAL1試験にはサードライン患者が各層40～47%程度含まれていたことや、上記(イ)に見られたような他の既存化学療法の成績と比較しても、少なくとも既存の化学療法と同程度以上の有効性が示されたものということができたものと認めることができる。

#### ウ IDEAL1試験の副次的評価項目について

あらかじめ設定された副次的評価項目について見ると、症状改善率やQOL（TOI）は、調査票FACT-Lによって測定することとされており、外国第Ⅰ/第Ⅱ相0011及び0012試験の結果、これらは腫瘍又は臨床上的変化を示すものとして有効であると考えられた。しかし、旧ガイドラインによれば、QOL調査票を用いるのが適切な試験は、第Ⅲ相試験と考えられており、しかも、延命効果が対照群と同程度である場合に考慮され得るにとどまるものと位置付けられていたこと、QOLは非常にソフトなエンドポイントであること等に照らすと、第Ⅱ相試験での結果を積極的に解釈するのは相当慎重になるべきものと考えられたと認められる。

SDを含む抗腫瘍効果を示す病勢コントロール率については、奏効判定に至らない病状の安定化による生存期間の改善の可能性等に注意すべきものと考えられていたが、イレッサ承認当時、非小細胞肺癌においては、病勢安定が患者の生存期間に及ぼす効果に関する信頼のおけるデータはなく、1か月程度ではほとんど腫瘍の大きさが変わらない肺癌患者も多いということも知られていたことにも照らすと、イレッサによる効果として積極的に評価するのは相当慎重になるべきものと考えら

れたと認められる。

病勢進行までの期間（PFS・無増悪生存期間と考えられる。）及び生存期間については、第Ⅱ相試験における奏効率の解釈につき、生存期間中央値及び1年生存率等の直接患者の生存を示すパラメータが付加的な情報を提供するなどといった指摘もされていたが、疾病の自然史の影響と治療効果の両方が反映されたエンドポイントであり、実際に臨床試験に参加した対象者の自然史に大きく依存するという予後因子バイアスがあるため、それ自体の大きさを絶対量として解釈することは難しく、歴史的対照と比較するのは感度が低い場合があり、ランダム化したコントロール群に対して比較を行うことが必須となるものと考えられていたため、イレッサ群以外の対照群を置いていない第Ⅱ相試験では、積極的に評価するのは相当慎重になるべきものと考えられたと認められる。

このように、IDEAL1試験において設定された副次的評価項目は、いずれも積極的に評価するのは相当慎重になるべきものと考えられたが、承認用量である250mg/日群について得られていた、症状改善率全体40.3%（27/67例）・日本人層48.5%（16/33例）、病勢コントロール率全体54.4%・日本人層70.6%、TOIによるQOL改善率20.9%（全体）、PFS83日（全体）、生存期間中央値7.6か月（全体）という成績は、上記のとおり得られた250mg/日群全体及び日本人層の奏効率を支持するものであったと認められる。

#### (4) V1511試験及びIDEAL2試験について

このほか、前記基本的事実関係によれば、我が国で実施された第Ⅰ相のV1511試験では、標準治療法によって効果が得られず又は適切な治療法がない31例の固形がん患者（うち非小細胞肺癌23例）に対し、PRは5例で、いずれも非小細胞肺癌患者であり、うち3例は、奏効期間が1年半を超えていた。

また、米国でサードライン以降の221例を対象として実施された第Ⅱ相のIDEAL2試験では、サードライン患者が全体の41.2%（250mg/日群40.



2%)、フォースライン患者が全体の33.3% (同30.4%)、フィフスライン以降の患者が全体の24.5% (同27.5%) を占めていたところ、同250mg/日群の奏効率は11.8% (12/102例, 95%信頼区間6.2~19.7%) であり、5%よりも有意に高かった。イレッサ承認当時の臨床試験におけるデータは証拠上見当たらないものの、前記基本的事実関係によれば、がん細胞の薬剤耐性のため、ファーストラインよりセカンドライン、セカンドラインよりサードラインの方が、より化学療法が効きにくくなると考えられており、一般的には、サードライン、フォースライン、フィフスラインと進むに従って、更に化学療法が効きにくくなると考えられるから、11.8%の奏効率は、比較的高いものと認められる。IDEAL1試験では、250mg/日群の日本人以外の層の奏効率は、5.8~9.6%、95%信頼区間は、1.2~15.4%ないし3.2~21.0%であったところ、この成績は、上記の日本人層と比較した場合、IDEAL2試験の結果の日本人への外挿を可能とするような類似した結果とはいえないものの、サードライン以降の患者に対するIDEAL2の成績に照らすと、日本人層におけるイレッサの有効性を否定するものではないものと認められる。

## 2 イレッサの有効性評価

以上の事情を総合的に考慮すると、イレッサは、非小細胞肺癌という難治がんを対象疾患として、化学療法既治療のセカンドライン又はサードライン患者に対するIDEAL1試験で、日本人層に対し、他の新規抗がん剤に比して高い腫瘍縮小効果を示し、十分な精度のある250mg/日群全体でも他の新規抗がん剤と同等以上の腫瘍縮小効果（奏効率）を示したものであり、副次的評価項目の成績も250mg/日群全体及び日本人層の奏効率を支持するものであり、V1511試験及びIDEAL2試験で見られた有効性も少なくとも上記の日本人層におけるイレッサの有効性を否定するものではなかったから、第Ⅱ相試験までの成績により、承認することのできる程度の有効性を肯定することができたものと認めるのが相当である。

## 3 原告らの主張について

原告らは、審査センター判定を前提にすると、IDEAL1の日本人以外の層では最低限の閾値有効率を下回り、IDEAL1の日本人層と日本人以外の層ではPS2症例割合に違いがあり、PS2患者の割合が同程度であれば、日本人層も、日本人以外の層と同程度の奏効率になる可能性もあり、日本人層は高評価できない旨を主張する。しかし、PS2患者の割合がどの程度奏効率に影響するかを明らかにした知見を示す証拠はなく、被告会社が行った解析においても、PS2患者の割合だけでは日本人層と日本人以外の層との間の奏効率の差を説明することができるものとは認められず、日本人層で見られた25.5～27.3%の奏効率は、PS2患者の割合の差を考慮しても、高いものといえることができると認められる。

また、原告らは、作用機序が不明な医薬品の有効性を肯定することはできない旨を主張する。しかしながら、前記基本的事実関係のとおり、殺細胞性抗がん剤のうち、トポイソメラーゼ阻害剤やチューブリン重合阻害剤、代謝拮抗剤などについて、その作用機序としての標的分子が明らかとなったのは、近年の分子腫瘍学の進歩の後のことであった。また、証拠【証人西條長宏、証人坪井正博】によれば、シスプラチン、イリノテカンも、作用機序が不明確なまま、長きにわたって抗がん剤として使用されてきたものである。これらの事実にも照らし、証拠を精査しても、イレッサ承認当時、作用機序が不明な医薬品の有効性を肯定することができなかったものと認めるに至らない。

### 第3 イレッサの効能、効果の範囲（ファーストライン、化学療法や放射線療法との併用等）

#### 1 事実関係

前記基本的事実関係によれば、イレッサの効能、効果の範囲については、まず、被告会社は、「非小細胞肺癌」として承認申請した。これに対し、審査センターは、申請資料から示された臨床的有用性を判断すると、イレッサの効能、効果は「化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌」とするのが適当とも考えられる旨を指摘して、被告会社に対し、見解を述べるよう求めた。

被告会社は、初回治療例に対する有用性を検証するINTACT1及び2試験の生存情報が平成14年中に得られる予定であること、これまでの臨床試験結果からイレッサの有用性が実際に検証された対象は化学療法既治療の非小細胞肺がんのみであるが、適応は、従来、術後補助療法としてとか、化学療法既治療か未治療かで分けられたことはなく、非小細胞肺がんとした上で、有用性が確立されていない旨を併記すれば足り、適応を限定すると高齢者やPS不良の患者がファーストラインで使用できなくなる旨の見解を述べた。

審査センターは、この見解を受け、審査報告(1)において、昨今においてはEBMが国内においても広く普及しつつあり、効能・効果に示される薬剤の適応対象についても、その臨床的位置付けと科学的な臨床データを踏まえた判断が、今後はより重要になる旨の認識を示した上、イレッサの有用性について現時点で検証されていることは、国内及び海外のプラチナ系抗がん剤の治療を受けた進行非小細胞肺がん患者に対してイレッサが二次治療薬（又は三次治療薬）として用いられ、有効性と安全性の点からそれらの対象について臨床的有用性が示されたということのみである旨を指摘した。そして、術後補助療法及び初回治療については、臨床試験によって今後示される必要がある旨を指摘した上、「以上を考慮すると」として、イレッサの効能・効果は、「非小細胞肺がん（手術不能又は再発例）」とし、効能・効果に関する使用上の注意において「術後補助化学療法における有効性、安全性は確立していない」旨を示し、さらに、進行非小細胞肺がんに対する初回治療においても、現時点では「本剤の臨床的有用性は確立していない」旨を、本件添付文書中で注意喚起することが適当であるとした上、専門協議での議論も踏まえて慎重に判断したいとした。

その後、これらの審査センターの判断は、専門協議で専門委員により支持され、薬事分科会において、出席委員から、適応対象を限定する趣旨を明確にするため、「手術不能又は再発非小細胞肺がん」と記載したほうがよい旨が指摘され、了承された。

また、前記基本的事実関係によれば、薬事・食品衛生審議会の委員は、医学・薬学・歯学等を専門分野とする学識経験者で構成されており、専門委員は、専門の事項を調査させるために必要があるときに置かれ、専門協議において審査センターの担当チームと協議を行う。

加えて、前記基本的事実関係及び証拠【証人西條長宏】によれば、がんの化学療法は、ファーストラインよりもセカンドライン、セカンドラインよりもサードラインの方がより効きにくくなるものと考えられており、ファーストラインにおいては、セカンドラインと同程度以上に効くことが合理的に推測されるとの医学的、薬学的知見があったものと認められる。また、EBMは、平成3年ころカナダで提唱され始め、我が国では、平成9年ころから急速に広がっていた考え方であった。

## 2 効能・効果の範囲に係る有効性評価

以上の事情に照らすと、イレッサについて設定された「手術不能又は再発非小細胞肺癌」との効能、効果は、EBMの考え方に照らして臨床的有用性が確認された範囲がセカンドライン又はサードラインについてであったことを踏まえつつ、我が国におけるEBMの普及の程度と、その他の医学的、薬学的知見の下、当時の専門家による議論を経て設定されたものであり、その範囲で承認することのできる有効性を肯定することができたものと認められる。

## 3 原告らの主張について

原告らは、イレッサの効能、効果の範囲について、IDEAL試験がセカンドライン以降の患者群に対する単剤投与であったことや、IDEAL試験の適格除外患者基準を無視し、ファーストラインや放射線併用などにも適応を拡大して承認されたものであり、審査センターは、できる限り適応を広げようと主張する被告会社の理由付けをことごとく否定しておきながら、結論としてはそれと全く整合せずに、臨床試験の範囲を超えて適応拡大を肯定したのであって、イレッサの適応について適切な審査など全く行われていなかったものと主張するが、上記認定に照らし、理由がない。

## 4 本件患者らとの関係について

なお、本件患者らについて見ると、本件患者らは、いずれも、イレッサをセカンドライン以降、単剤で使用したものであり、化学療法や胸部への放射線療法と併用せず、また、術後補助療法としても使用することはなかったものである。前記基本的事実関係によれば、イレッサは、ゲフィチニブ使用に関するガイドラインにより、放射線療法との併用化学放射線療法後に維持療法として使用すべきでない旨が注意喚起されているものの、これは、非小細胞肺癌Ⅲ期の患者に対し、まず放射線化学療法同時併用療法を行い、次に強化療法として逐次ドセタキセルを投与し、その後イレッサを維持療法として投与したSWOG 0023試験結果の発表後にされたものであり、Ⅲ期の患者は、肺癌に対する放射線療法の適応となるものであるから、肺癌（胸部）への放射線療法後の維持療法についての注意喚起であると認められる。この他、現在までの知見に照らしても、イレッサが、脳転移に対する放射線療法との併用について注意喚起がされていると認めるに足りる証拠はない。したがって、本件患者らのうち、三津子及び■■■■については、脳転移巣に対する放射線療法（全脳照射）が実施されているが、放射線療法との併用についての注意喚起がされていなかったことは関係がない。

## 第2款 承認時における有用性

## 第1 安全性評価における治験、参考試験及びEAPの副作用情報

## 1 治験、参考試験及びEAPからの副作用情報の位置付け

## (1) 治験及び参考試験からの副作用報告の信用性

前記基本的事実関係によれば、治験及びGCPに準拠して行われた参考試験の副作用報告には、①治験実施計画書の事前作成とその遵守、②適切な実施医療機関及び医師の確保、③効果安全性評価委員会を設置した場合の有効性・安全性に係る適切な評価の確保、④診療録等の1次資料のモニタリングと監査による信用性の確保、⑤医薬品の効果及び安全性を確認するための適切な患者選択基準及び除外基準の設定や、⑥GCP省令違反に対する事実上の制裁などの、記載内容の信頼性を担保す

る制度的な保障があり、特に、治験責任医師が治験薬の副作用によるものと疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めたときに治験依頼者への通知等を行い、治験依頼者が治験薬の安全性の継続的な評価や安全性情報の関係者への通知等、安全性に関する事項等の重要な情報を知ったときの治験実施計画書及び治験薬概要書の改訂等を行うことなどによって、治験薬の安全性に係る情報及び評価が治験の関係者に浸透し、有害事象や副作用の発現等について適切な診断、治療及び記録がされることとなる。すなわち、治験及びGCPに準拠して行われた参考試験の副作用報告は、信用性が高いものと考えることができる。

### （2）EAPからの副作用報告の信用性

これに対し、EAPの副作用報告は、リアルタイムで寄せられる、より広く多様な背景を持つ患者に対して行われた治療における副作用報告という意味で貴重であるが、GCP省令に準拠して実施されるものではないため、その副作用報告には、①治験実施計画書が作成されず、これを遵守して服薬管理や定期的な検査がされるということがなく、②治療や副作用報告を行う医師の質も確保されているとはいえずまちまちであり、他の医師等（治験でいえば治験責任医師や効果安全性評価委員会）によって担当医の誤りや偏りが是正されることもなく、③モニタリングが行われないため、報告内容と診療録等の一次資料との照合や整合性の確認がされず、④医薬品の効果及び安全性を確認するための適切な患者選択基準及び除外基準から漏れた患者が対象であるため、医薬品の安全性の確認は一般により困難であり、⑤GCP省令違反に対する事実上の制裁もない。したがって、EAPの副作用報告は、治験や参考試験の副作用報告に比べて、相対的に信用性が低く、したがって、データとしての質が低い。また、EAPの患者は、一般的には予後が悪いものと考えられる。

### （3）原告らの主張について

原告らは、EAPの副作用報告は「実地臨床に近い場を反映させる」資料として極めて重要であり、質が劣るものと解すべきではないと主張するが、EAPの副作用報告

が「実地臨床に近い場を反映させる」資料として極めて重要であり、貴重なものであることと、上記のとおり相対的に信用性が低く、したがってデータとしての質が低いものであることとは矛盾するものではなく、その信用性等に応じた評価がされるべきことには変わりないものというべきである。

## 2 イレッサについてのEAPの実施状況

前記基本的事実関係によれば、イレッサにおけるEAPは、英国アストラゼネカ社が、英国のEAPに基づいて、標準治療で効果がなかった患者、他の全身性抗がん治療が受けられない患者及び通常のイレッサの治験に参加できなかった患者を対象に、イレッサ単剤の安全性評価を目的として実施された。そして、証拠【丙E1、甲K53～55】及び弁論の全趣旨によれば、EAPには、イレッサ承認時までに、1万5000例以上が登録されていたとの報告があり、EAPの中には、日本の施設で治療が実施された症例が296例あった。

### 第2 国内臨床試験における間質性肺炎の副作用症例

被告会社は、イレッサに関する副作用報告として、国内臨床試験3例並びに海外臨床試験及び臨床試験外使用268例の計271例の初回報告があったとして、審査センターに対し、それらの副作用報告書を提出した。

これらの内訳は次のとおりであった。

- ① 国内臨床試験の副作用報告2例【丙B1の1～2】
- ② 国内臨床試験の副作用報告のうち、承認前に取り下げられたもの1例【丙B2】
- ③ 海外臨床試験及び臨床試験外使用の副作用報告196例【丙B3の1～196】
- ④ 海外臨床試験及び臨床試験外使用の副作用報告のうち、承認後平成14年12月20日までに取り下げられたもの13例【丙B4の1～13】
- ⑤ 海外臨床試験及び臨床試験外使用の副作用報告のうち、承認前に取り下げられたもの59例【丙B5の1～59】

原告らは、これらの中には、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用症例が39例ある旨を主張する。

以下では、掲記した証拠及び弁論の全趣旨に基づき、まず、国内臨床試験における副作用症例についての事実認定を行い、次に国外の臨床試験における副作用症例についての事実認定を行い、さらに、EAPにおける副作用症例についての事実認定を行う。なお、「2000/12/06」とは、「2000年（平成12年）12月6日」の意味であり、「2000/12」とは、「2000年（平成12年）12月」の意味である。以下、副作用症例の症状経過等に係る年号の記載については、このような要領を用いる場合がある。

1 イレッサとの関連性が否定できないことにつき争いのない国内3症例

(1) 治験内の2症例

(ア) 国内臨床試験1例目【乙B12の3】

a 症状経過、剖検の結果及び担当医のコメント

本症例は、国内治験であるIDEAL1試験の日本人層の500mg/日投与群のものである。

(a) 症状経過

被験者等略名 T. M. 男 64歳

医療機関所在地 神奈川県

副作用・感染症名 間質性肺炎、呼吸困難（生命を脅かす、入院期間の延長を要する、医学的措置を要する事象）

イレッサ投与期間 開始 2000/12/06 終了 2000/12/22

イレッサ投与量 500mg/日

転帰 未回復

主な治療経過等

2000/12/06 治験薬投与開始。

2000/12/20 胸部X線写真にて原病増悪（PD）の疑い、明らかな間質性肺炎像は



認められなかった。

2000/12/22 呼吸困難出現。

カルベニン（1g/日）、プレドニン（40mg/日）、ネオフィリン（500mg/日）の投与を行った。

胸部CTにてPDと共に両肺下葉の間質影を認めた。

PDの判定にて試験中止。

2000/12/23 呼吸困難が急速に増悪。胸部X線写真にて間質性肺炎の所見あり。

プレドニンに代えてソルメドロール1g/日（25日まで続行）。

カルベニンに加えてミノマイシン200mgの投与を行った。

2000/12/24 午前3時より挿管・人工呼吸管理開始。

2000/12/25 気管支肺胞洗浄。細胞数：2600/mm<sup>3</sup>，細胞分画：好中球93%，リンパ球2%，肺胞大食細胞5%，P. カリニPCR，サイトメガロPCR，結核菌PCR，MAC-PCR，カンジダ抗原，アスペルギルス抗原，細菌培養すべて陰性。

2000/12/26 インフルエンザA・B，サイトメガロIgM，マイコプラズマすべて陰性。

2000/12/27 DLSTの結果，ZD1839：陰性。

2000/12/28 胸部X線写真上，間質性肺炎像改善。

2001/01/11 胸部CTでも間質影の改善を確認，検査及びその移動時，約30分間の人工呼吸器離脱が可能だった。

2001/01/19 胸部X線写真上，心のう水増量。血圧低下，循環不全徴候が出現。

2002/01/22 播種性血管内凝固症候群（DIC）合併の疑い

2002/01/23 胃腸出血発現（CTCグレード3）。

2001/01/29 死亡。死亡は原疾患悪化による循環不全と考える。

（b）担当医のコメント

臨床経過と気管支肺胞洗浄の結果より，薬剤性の急性間質性肺炎が疑われる。D

LST検査による確診は得られなかったが、薬剤投与時期と有害事象発生との関係より、治験薬が原因薬剤である可能性が高い。

呼吸困難については臨床的に改善を認めたものの、薬剤性として矛盾のない間質性肺炎が組織学的には死亡時も残存していたと考えられる。

胃腸出血及び低血圧については、治験薬との因果関係はなし。

直接死因はがん性心のう炎であり、治験薬との因果関係はないものと考えられる。

### （c）剖検の結果

直接死因はがん性心のう炎と考えられる。間質性肺炎については、肉眼的所見で明らかな所見はないが、経気道環流固定後、顕微鏡下でⅡ型肺胞上皮の腫大剥離、硝子膜形成、間質浮腫とリンパ球浸潤が見られ、間質性肺炎像がリンパ管症の分布とはあまり関係なく認められた。また、がん性リンパ管症、両側のがん性胸膜炎が認められた。また、肺、肝、骨、皮膚、リンパ節、副腎、腎、心筋、心外膜、胃、空腸、胆のう、膵、腸管膜にがんの転移が認められた。

### b 併用薬剤

多数の併用薬剤のうち、ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム）、麦門冬湯及びボルタレン（ジクロフェナトリウム）は、添付文書の副作用の項目に間質性肺炎が記載されていた【丙L23, 24, 25, 26】。

### c 臨床検査値データ（ガス分析結果）

患者の酸素化能力を示す肺胞気・動脈血酸素分圧較差（ $A-aDO_2$ ）は、 $(760-47) \times FiO_2 - PaCO_2 \div 0.8 - PaO_2$ で算定され、数値が低いほど酸素化能力が高いことを示している【丙G100】。この数値は、以下のとおり算出された。

平成12年	12月	24日	429.825
		28日	431.8
平成13年	1月	4日	433.55
		9日	412.625
		12日	61.35

15日	61.65
17日	78
19日	105.2
22日	126.3
25日	147

また、患者の酸素化能を表す $PaO_2/FiO_2$ （動脈血酸素分圧（ $PaO_2$ ）と吸入酸素濃度（ $FiO_2$ ）の比率、酸素化能=oxygen index）は、空気呼吸下（ $FiO_2=0.21$ ）で300以上が正常とされるのに対し、以下の数値であった。

平成12年12月24日	109	(87.2/0.8)
28日	116	(93.1/0.8)
平成13年1月4日	103	(82.6/0.8)
9日	126	(100.9/0.8)
12日	271	(81.3/0.3)
15日	272	(81.5/0.3)
17日	288	(86.4/0.3)
19日	317	(126.9/0.4)
22日	249	(99.7/0.4)
25日	202	(80.7/0.4)

という数値であった。上記認定事実のとおり、酸素化能200以下の状態は、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の診断基準の1つとされる。なお、 $PaO_2$ は、 $FiO_2$ が高い時（酸素投与時）や、 $A-aDO_2$ が小さい時（肺胞ガス交換が順調である時）に上昇し、 $FiO_2$ が低い時（酸欠環境）や $A-aDO_2$ が大きい時（肺胞ガス交換不調の時）に低下する【丙G100】。

また、間欠的強制換気（IMV, intermittent mandatory ventilation）の数値は、以下のとおりであった。

平成12年12月24日～ 80

平成13年 1月12日～ 50

15日～ 100

19日～ 16×0.4 (0)

d イレッサと間質性肺炎発症との因果関係について

【丙G3, 丙G57, 乙L16, 17, 証人工藤翔二, 証人坪井正博】

本症例においては、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができないものと認められる。

また、本症例は、剖検の結果、肺、肝、骨、皮膚、リンパ節、副腎、腎、心筋、心外膜、胃、空腸、胆のう、膵、腸管膜にがんの転移が見られたことに加え、イレッサの反応はPD（進行）であったこと、がん性リンパ管症、がん性胸膜炎等のがんの進行や転移に伴う合併症が見られたことなどから、がんの進行が相当進んだ症例であると認められる。

イレッサの関連性の程度としては、イレッサの投与開始後18日目、投与中止の翌日に胸部X線写真で間質性浸潤影が認められ、間質性肺炎の発症が確認されていることや、気管支肺胞洗浄の結果から、イレッサが原因薬剤である可能性が高いと考えられるが、ロキソニン、麦門冬湯やボルタレンといった、添付文書の副作用の項目に間質性肺炎が記載されている薬剤が併用されていることや、がんの進行が相当進んだ症例であり、がんの進行に伴って間質性肺炎を発症した可能性も考えられたことから、イレッサが原因薬剤であることが明らかであるとまではいえないという程度であると認められる。

e 本症例における間質性肺炎の重篤性と回復の有無

(a) 「生命を脅かす」

本症例における間質性肺炎は、治験薬副作用・感染症症例票に「生命を脅かす」副作用として記録されたところ、前記基本的事実関係によれば、「生命を脅かす」とは、「死亡」を除く最も重篤な段階に当たる分類であり、「その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた」という意味であり、その事象がもっと重篤なも

のであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない」とされていることから、報告者たる担当医は、この症例の間質性肺炎について、患者が現に死の危険にさらされていたほどに重篤であったと考えていたものと認められる。

(b) NCI-CTCグレード

【ZE 1, 2, ZF 1 2, 丙E 1の1, 1の2, 証人工藤翔二】

NCI-CTC基準の肺の疾患ないし間質性肺疾患（ILD）について個別のグレードを見ると、ARDS（成人呼吸促迫症候群，急性呼吸窮迫症候群）については、あればすべてグレード4とされ、無呼吸については、あればグレード3、挿管を要するものはグレード4とされ、呼吸困難（息切れ）については、労作時呼吸困難であればグレード2、通常の活動レベルでの呼吸困難であればグレード3、安静時呼吸困難又は人工呼吸器を要する場合はグレード4とされ、低酸素血症については、労作時の酸素飽和度の低下であればグレード2、安静時の酸素飽和度の低下、酸素吸入を要するものであればグレード3、陽圧呼吸補助（CPAP）又は補助換気を要する酸素飽和度の低下があればグレード4とされている。

また、肺臓炎ないし肺浸潤については、X線上の変化はあるが症状がない又は症状はあるがステロイドを要さない場合はグレード1、X線上の変化がありステロイド又は利尿剤を要する場合はグレード2、X線上の変化があり酸素吸入を要する場合はグレード3、X線上の変化があり補助換気を要する場合はグレード4とされている。

また、肺線維症については、X線上の変化はあるが症状がない又は症状はあるがステロイドを要さない場合はグレード1、ステロイド又は利尿剤を要する場合はグレード2、酸素吸入を要する場合はグレード3、補助換気を要する場合はグレード4とされている。

また、肺のその他の疾患については、グレード0は正常、グレード1は軽症、グレード2は中等症、グレード3は重症、グレード4は生命を脅かす又は活動不能とされている。

以上の事実及び上記の本症例の症状経過に照らすと、本症例の間質性肺炎ないし呼吸困難は、人工呼吸管理を要し、「生命を脅かす肺疾患」であったなどことから、NCI-CTCのグレード4の副作用に当たるものであったと認められる。

なお、被告会社は、被告国に対し、本症例も含めて、承認前の治験で見られた間質性肺炎発症例をいずれもグレード3であったものと報告していた。

（c）追加報告

本症例は、平成13年2月5日に被告会社が入手した初回報告では、副作用の「間質性肺炎、呼吸困難」について、転帰欄が「回復」とされていた。しかしながら、平成13年10月17日に被告会社が入手した追加報告では、転帰欄が「未回復」に変更された。

追加報告において、担当医等の意見欄には、呼吸困難については臨床的に改善を認めたものの、薬剤性として矛盾のない間質性肺炎が組織学的には死亡時も残存していたと考えられるとの意見が追加された。

（d）臨床経過等

i 認定

本症例の間質性肺炎が回復ないし軽快したかどうかについて見ると、まず、剖検所見では、顕微鏡下で間質性肺炎像が認められており、担当医等の意見では、薬剤性として矛盾のない間質性肺炎像とされている。

しかしながら、他方で、剖検結果では肉眼所見では明らかな所見がないことに加え、平成12年12月28日には胸部X線写真上、平成13年1月11日には胸部CT画像上で間質性肺炎の改善が確認されている。

また、臨床検査値データのガス分析結果を見ると、患者の酸素化能力を示す肺泡気・動脈血酸素分圧較差（ $A-aDO_2$ ）は、胸部X線写真で間質性肺炎の所見ありとされステロイドパルス療法が開始された日の翌日である平成12年12月24日には、約430と極めて高値を示したところ、平成13年1月11日には61.35と大きく改善している。また、患者の酸素化能力を示す別の指標である「Pa

$O_2/F_{iO_2}$ 」の数値を見ると、人工呼吸管理が開始された平成12年12月24日には酸素濃度0.8と高濃度の酸素を送られた状態で109の数値であり、平成13年1月9日までは126の数値であったが、同月12日以降同月19日までは0.3～0.4の濃度の酸素で271～317と、空気呼吸（酸素濃度0.21）の場合の正常値300前後まで酸素化能が上昇している。これらの検査値データは、平成13年1月11日ないし同月12日ころからA-aDO<sub>2</sub>の低下に対応してPaO<sub>2</sub>/F<sub>iO<sub>2</sub></sub>が上昇しており、肺胞ガス交換機能、酸素化能が改善していることを示すものと考えられる。

そうすると、本症例は、間質性肺炎に対し、平成12年12月23日から同月25日まで行われたステロイドパルス療法が奏効したものであり、同月11日には30分の人工呼吸器離脱が可能となったことも、呼吸不全が改善したものと評価することができる旨の証人藤翔二の供述は合理的であり、採用することができる。

したがって、本症例は、イレッサが原因薬剤である可能性が高い間質性肺炎に対しステロイドパルス療法が実施され、人工呼吸管理も行われ、患者が実際に死の危険に瀕したグレード4の重篤な症例であるが、その間質性肺炎にはステロイドパルス療法が奏効し、呼吸不全ないし呼吸困難が改善した症例であると認めることができる。

## ii 原告らの主張について

原告らは、証人濱六郎の供述を援用し、本症例で30分の人工呼吸器離脱が可能であったことは、検査時に可能であっただけであり、人工呼吸管理から離脱可能なレベルまでに快復したといえる状態ではなかったと主張し、同月9日まで酸素化能200以下の状態が続いていたことを根拠として挙げるが、上記のとおり、快復が見られたのは同月11日ころからであったものと考えられるから、同月9日まで酸素化能200以下の状態が続いていたことは、上記の認定と矛盾するものとはいえない。

また、原告らは、同月12日、酸素化能が271となったことは、PaCO<sub>2</sub>が

57 mmHgと同月9日の45.5 mmHgに比べて顕著な悪化を示していることに照らすと、呼吸状態の改善を意味しない旨主張する。

しかし、 $P a C O_2$ は、動脈血の炭酸ガス分圧のことであり、肺胞換気量の指標であって、 $P a C O_2$ の正常値は35～45 Torr (mmHg)であること、 $P a C O_2$ が正常値より上昇した場合には炭酸ガス産生量に見合うだけの肺胞換気量が得られない肺胞低換気であること、 $P a C O_2$ の上昇は、肺炎、肺がん等の呼吸器疾患、肺水腫等の循環器疾患等のときに起こること、他方、 $P a C O_2$ の低下は、肺線維症、ARDS等の低酸素血症や精神的原因があるときなどに起こることが認められる【丙G100】。また、前記基本的事実関係及び証拠【乙L15～17、証人工藤翔二】によれば、 $A - a D O_2$ は、肺胞レベルのガス交換障害の程度を示し、ARDSのときに数値が著しく大きくなる。また、ARDSに対する人工呼吸管理においては、 $P a C O_2$ が80 mmHg程度まで許容できるものとされている。

そうすると、本症例において、平成13年1月9日から同月12日にかけて、45 mmHgであった $P a C O_2$ が57 mmHgとなったのは、肺胞換気量の上昇であり、肺胞低換気を示すものとして、炭酸ガス産生量に見合うだけの肺胞換気量が得られないという意味で一定の呼吸状態の悪化を示すものと考えられるが、このことがARDSや肺線維症の悪化を示すものとは考えられず、また、同じころにARDSのときに著しく大きくなる $A - a D O_2$ の数値が400以上から63程度に大幅に小さくなっていることから、肺胞レベルのガス交換障害が大幅に改善し、ARDSが改善したものと評価することとは、何ら矛盾するものではないといえることができる。

また、原告らは、平成13年1月19日に酸素化能が300以上となっていることは、 $A - a D O_2$ の上昇や酸素濃度の上昇、間欠的強制換気（IMV）の増加から見ると、呼吸状態の改善を示すものとはいえず、その後このように大幅に人工換気量を増加させた条件でも同月22日、25日と酸素化能及び $P O_2$ が低下し、急性肺障害の状態にあり、その4日後に死亡しており、回復例とはいえない症例である旨主張する。



しかしながら、この主張は、間質性肺炎が1度も改善していないことを前提としているため、前提を欠き、失当である。

f 本症例におけるイレッサと死亡との因果関係

(a) 認定

本症例では、症例経過では原疾患悪化による循環不全が死因とされており、担当医等の意見及び剖検の結果の両方で、がん性心のう炎が直接死因とされている。がん性心のう炎は、心外膜にがんが転移して、心臓を覆っている膜と心臓との間に液体（心のう水）がたまる現象である【証人工藤翔二】。上記認定のとおり、剖検の結果、心外膜にがんの転移が認められており、がん性心のう炎の発症を裏付けるものとなっている。

また、上記認定のとおり、治験薬副作用・感染症症例票では、報告する副作用・感染症名は間質性肺炎、呼吸困難とされているところ、イレッサが原因薬剤である可能性が高い間質性肺炎は、ステロイドパルス療法が奏効して、呼吸困難において改善が認められた上、再び呼吸状態が悪化した平成13年1月19日以降のA-aDO<sub>2</sub>の上昇は、同月9日以前400以上であったのとは異なり、105、126、147にとどまっている。

これらの点を踏まえると、再度の呼吸状態の悪化がイレッサが原因薬剤である可能性が高い先の間質性肺炎と関連があるとは考え難く、担当医のコメントは合理的であり、死因は間質性肺炎ではなく、がんの悪化に伴うものであり、イレッサとの因果関係はない旨の証人西條長宏、証人坪井正博、証人工藤翔二、福岡正博の供述【丙G57】は、採用することができる。

(b) 原告らの主張について

原告らは、本症例はステロイドパルス療法が奏功せず、人工呼吸器管理まで行われたCTCグレード4に該当する致死的症例であり、剖検の結果、間質性肺炎が組織学的には死亡時まで残存していた転帰「未回復」の症例であり、間質性肺炎の中でも極めて予後が悪いAIP（DAD）型であった可能性が高いことが判明してい

たのであるから、イレッサ投与が死亡に与えた影響を完全に否定することができない症例であったと主張する。

しかしながら、本症例のイレッサが原因薬剤である可能性が高い間質性肺炎は、ステロイドパルス療法が奏効しているから、原告らの主張は前提を欠き、失当である。

（c）証人濱六郎の供述について

証人濱六郎は、がんの病勢進行に関する証拠は、どの資料からも得られず、気管支肺胞洗浄の結果、がん細胞が検出されなかったことなどを挙げて、がんの進行を示す具体的な根拠がないなどと述べる【甲L102, 甲G108, 甲G123】。

しかしながら、前記基本的事実関係によれば、気管支肺胞洗浄は、びまん性肺疾患の病態を解明する手段として欠くことのできない検査法として、総細胞数、好中球%, リンパ球%, 好酸球%, CD4/CD8間の関連等を調べ、また、感染性肺炎など除外すべき疾患について情報を得るために行われるところ、本症例でも、上記臨床経過に照らし、びまん性肺疾患である間質性肺炎の発症に際して、細胞数、好中球%, リンパ球%の検査や、感染性肺炎の除外などを目的として行われたものと認められる。そうだとすれば、気管支肺胞洗浄が必ずしもがん細胞の検出を目的として実施されるものではなく、その場合には洗浄部位ががんの発生部位と同一にならないこともしばしばあり、その結果、がん細胞が検出されなかったとしても何ら不自然ではないとの福岡・坪井意見書【乙L35】の記載は合理的であって、採用することができる。また、本症例では、剖検の結果、多数のがんの転移が発見されたほか、がん性リンパ管症などのがんの進行に伴う合併症が確認されており、がんが相当進行した症例であったと認められることは、上記認定のとおりであるから、がんの進行を示す具体的な根拠は、十分に認めることができる旨の福岡・坪井意見書の記載は合理的であって、採用することができ、これに反する証人濱六郎の上記供述は採用することができない。

また、証人福島雅典及び証人別府宏国も、本症例における死亡とゲフィチニブと

の因果関係が否定できない旨述べるが、その実質的な根拠は、ゲフィチニブの使用及びそれが原因薬剤である可能性が高い間質性肺炎の発症と、死亡との時間的な近接性にあるとするにとどまるものであるから、直ちに採用することはできない。

(イ) 国内臨床試験2例目【乙B12の4】

a 症状経過及び担当医のコメント

本症例は、国内治験であるIDEAL1試験の日本人層の500mg/日投与群のものである。

(a) 症状経過

被験者等略名 M. I. 男 年齢不明

医療機関所在地 神奈川県

副作用・感染症名 間質性肺炎，低酸素症（入院を要する事象）

イレッサ投与期間 開始 2000/12/12 終了 2001/03/05

イレッサ投与量 500mg/日

転帰 軽快

主な治療経過等

2000/12/12 治験薬投与開始。

2001/03/06 イレッサ投与以前よりあった食欲不振，全身倦怠感が強くなったとのことで，治験薬2週間休薬を希望。

胸部単純レントゲン上，2月6日と大差なし。

血液化学，生化学上（末梢血，血清）異常変動なし。

2001/03/08 胸部CT上，右肺下葉に間質性肺炎を確認。

2001/03/09 間質性肺炎治療のため，入院。

入院時，呼吸困難があり，酸素3ℓ使用し，血液ガス上， $PaO_2$ : 58.8,  $PaCO_2$ : 36.7,  $SatO_2$ : 92%と低酸素血症を認める。

間質性肺炎に対し，ソルメドロール1g/回，3日間を開始。

また，肺炎（細菌性）の合併が否定できず（左肺下：胸部X線），チエナム0.5

g 1日2回投与を開始した。

治験中止。

2001/03/10 酸素5ℓ吸入にて、SatO<sub>2</sub>: 98%。

2001/03/11 SatO<sub>2</sub>の変動（88%～98%）あり、酸素6ℓに増量。

2001/03/12 食欲回復。酸素6ℓにてSatO<sub>2</sub> 96.8%，プレドニゾン40mg/日開始。

2001/03/14 低酸素血症改善中につき、酸素3ℓに減量。

（酸素3ℓにてSatO<sub>2</sub> 96.6%，PaO<sub>2</sub>: 70.5）

2001/03/15 胸部X線上、右肺下葉の間質性肺炎は著明に改善するも、左肺の肺尖様陰影残存。

2001/03/16 右肺間質性肺炎改善中（胸部X線にて確認）。

血中GOT 64，GPT 37と上昇。

2001/03/19 血中GOT 54，GPT 117と上昇。抗生剤の影響が考えられるので、クラリシッド中止。

トイレ歩行が酸素吸入なしで可能になった。

2001/04/02 疲労が著明。PS 4。

2001/04/05 胸部CTにて平成12年12月9日と比較して左癌性胸膜炎が悪化。

2001/04/09 低酸素血症は回復。

2001/04/13 AM 11:35 死亡を確認。

#### （b）担当医のコメント

休薬直後に確認できた間質性肺炎であるが、治験薬との関連はあると思われる。低酸素血症については、治験薬との関連性は多分あり。疲労については、病勢の進行（がん性髄膜炎）によるものであり、治験薬との因果関係はないと考えられる。

#### b イレッサと間質性肺炎発症との因果関係について

本症例で、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができないことは、上記担当医のコメントに加え、証拠【証人工藤翔二、証人坪井正博】及び弁

論の全趣旨から認めることができる。ただし、間質性肺炎の陰影は右肺下葉にのみ発現しているため、病状の進行と判断する医師も存在し得る【証人坪井正博】。

c 本症例における間質性肺炎の重篤性及び死亡との因果関係

本症例では、上記症状経過によれば、ステロイドパルス療法が行われており、低酸素血症の改善に伴って酸素が減量され、胸部X線上、右肺下葉の間質性肺炎が改善し、トイレ歩行が酸素吸入なしで可能になり、低酸素血症も最終的に回復している。これらの事実に基づいて間質性肺炎が改善した旨及び間質性肺炎と死亡との因果関係が認められない旨の証人工藤翔二の証言は合理的であり、採用することができる。

本症例については、原告らも、死亡との因果関係について、慎重に検討すべきであった旨を主張するにとどまるところ、イレッサにより間質性肺炎が発症し、ほぼ1か月後に死亡している等の経過やその不明点を踏まえて、イレッサと死亡との関連性を完全に否定すべきでない旨を述べる証人福島雅典の供述は、上記の証人工藤翔二の証言に反し、採用することができない。

(2) 国内臨床試験の症例（国内臨床試験3例目）【乙B12の5，丙B2の1及び2】

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

本症例は、国内治験（IDEAL1）での500mg/日群の終了後、同用量の継続投与を受ける参考試験の症例である。

a 症状経過

被験者等略名 Y. M. 女 62歳

医療機関所在地 徳島県

副作用・感染症名（初回報告時） 間質性肺炎（生命を脅かす事象）

（追加報告時） 報告対象なし

イレッサ投与期間 開始 2000/10/16 終了 2001/10/25

イレッサ投与量 500mg/日

転帰 軽快

主な治療経過等

2000/10/16 ZD1839投薬開始。

2001/10/25 12時、呼吸困難感出現。13時、来院。

胸部X-p撮影 右下肺野にスリガラス影あり、SpO<sub>2</sub>90%と低下。

血液検査 WBC 10900（単位不明）、CRP 4.22

間質性肺炎のため入院。

間質性肺炎は治験薬を中止しても改善せず。

抗生物質（ミノサイクリン200mg/日、セフトジジム2g/日）投与（10月28日まで）。

2001/10/26  $\gamma$ -グロブリン2.5g/日、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（乙L第34号証の9）12錠/日、メチルプレドニゾロンパルス療法1g/日（10月28日まで）。

胸部X線上、陰影は寛解と増悪を繰り返す。

2001/10/30 この日までに両肺の間質性肺炎は軽快。

2001/11/07 治験より脱落。

2001/12/26 6時、肺癌の進展により死亡。

剖検（死因と考えられる主な所見）：右胸水、肺癌の肺転移

（追加報告時）剖検の結果、病変はすべて腫瘍細胞によるもので、間質性肺炎の所見はなく、原疾患の進行によるものであったことを確認。

b 担当医等の意見

(a) 初回報告

偶発症の可能性も考えられるが、患者は既に死亡されており、本剤との関連性は否定できない。

## (b) 追加報告

本病変は原疾患の進行によるものであり、イレッサとの関連性は否定できる。

## (イ) 併用薬剤

本症例で間質性肺炎による入院後に用いられたミノサイクリン及びセフトラジジムは、添付文書の副作用欄に間質性肺炎の記載がある薬剤である【乙L34の25及び27】。

## (ウ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例では、イレッサの投与開始後1年以上にわたって継続投与された末に間質性肺炎が発症している。追加の症例報告では、剖検の結果、病変はすべて腫瘍細胞によるもので、間質性肺炎の所見はなく、原疾患の進行によるものであったことが確認されたとして、副作用報告対象が「間質性肺炎」から「報告対象なし」に変更され、担当医等の意見及び報告企業の意見共に、間質性肺炎と観察された病変のイレッサとの関連性は否定できるものとされたが、イレッサによって間質性肺炎が発症した可能性は否定できない【乙L16】。

## (エ) 間質性肺炎の重篤性及び死亡との因果関係

上記のとおり、本症例における間質性肺炎は、初回報告の症例票において（生命を脅かす事象）と報告されており、現に死の危険がある程度に重篤であったものと認められる。

本症例における間質性肺炎は、治験薬を中止しても改善しなかったものの、ステロイドパルス療法が行われ、平成13年10月30日に間質性肺炎の軽快が確認されており、転帰は軽快と報告されている。また、死亡はそのおよそ2か月後であり、担当医により肺がんの進展により死亡したものとされ、剖検の結果、右胸水、肺がんの肺転移が認められている。また、剖検の結果、病変はすべて腫瘍細胞によるもので、間質性肺炎の所見はなく、原疾患の進行によるものであったことを確認した旨が記載されている。これらの事実を照らすと、本症例においては、ステロイドパルス療法が奏効し、同月30日までには両肺の間質性肺炎は軽快し、顕微鏡レベル

の組織学的な検討でも、間質性肺炎の所見がないことが確認されている上、臨床上も、上記の軽快後、死亡までの約2か月間に症状の変化が何ら記載されていないから、間質性肺炎と死亡との間の因果関係は否定される旨の証人工藤翔二の供述【乙L16】は合理的であり、採用することができる。

よって、本症例の間質性肺炎は、患者を現に死の危険にさらしていた重篤なものであったが、ステロイドパルス療法が奏効して軽快したもので、死亡との因果関係は否定することができるものと認められる。

証人福島雅典は、右胸水と肺がんの肺転移だけで、患者が通常亡くなるとは考えられないとし、間質性肺炎の発症から2か月で死亡したということから、死因との因果関係を通常医学的に否定できない旨を述べるが、そのことによって、軽快し剖検所見がなかった間質性肺炎と死亡との因果関係を否定できなくなることとなる根拠は不明であって、採用することができない。

### (3) 国内臨床試験3症例のまとめ

#### ア 発現率

前記基本的事実関係及び上記認定事実によれば、国内治験には、国際共同第Ⅱ相試験（IDEAL1）の日本人層のほか、第Ⅰ相試験（V1511）があったが、IDEAL1の250mg/日投与群及びV1511からは、間質性肺炎の副作用報告はされず、IDEAL1の500mg/日投与群から、治験実施期間中に2例、治験実施期間後の継続投与試験（0026）中に1例の合計3例の間質性肺炎の副作用報告がされた。

国内臨床試験における間質性肺炎の発現率は、同一症例を試験ごとに1例ずつ計算せず、純患者数で計算すると、3/133（2.3%）となる。

#### イ 発現例が認められた用量

発現例が認められた用量は、いずれも500mg/日であった。イレッサの承認用量は、250mg/日であるところ、国内臨床試験では、250mg/日投与群からの



間質性肺炎の発症例は見当たらなかった。

#### ウ 致死例

発現例3例のうち、間質性肺炎との治療関連死（間質性肺炎との関連性を否定することができない死亡）は、1例もなかった。

#### エ 重篤性

発現例3例は、上記認定事実によれば、いずれもステロイドパルス療法が行われており、国内臨床試験1例目【乙B12の3】は、人工呼吸管理まで行われたNCI-CTCグレード4の症例であり、重篤な症例であった。また、治験薬副作用・感染症症例票によれば、国内臨床試験3例目【乙B12の5】は、患者が実際に死の危険にさらされていた「生命を脅かす事象」であり、国内臨床試験2例目【乙B12の4】は、「入院を要する事象」であった。前記基本的事実関係によれば、薬剤性間質性肺炎に対しては、中等症まではステロイド剤の投与等で対処され、ステロイドパルス療法は、時に致命的となる重症例で実施されることから、国内臨床試験の3症例は、いずれも重症例であったものと認められる。

他方で、上記認定事実のとおり、国内臨床試験の3症例は、いずれもステロイドパルス療法が奏効し、軽快したものである。

#### オ 発症の傾向性

国内臨床試験の3症例は、投与開始16日後に発症したもの（国内臨床試験1例目）、86日後に発症したもの（国内臨床試験2例目）及び10日後に発症したもの（国内臨床試験3例目。ただし、以前にゲフィチニブ500mgにより219日間の治療を受けている。）であり、少なくとも、急性に発症することが多いとの傾向を示すものではなかった。

#### カ 新規抗がん剤との比較

前記基本的事実関係によれば、新規抗がん剤の肺がんに対する国内第Ⅱ相試験における間質性肺炎の発症（既存の間質性肺炎の増悪を含む。）頻度は、次の表のと

おりであった。

薬剤名（承認年）	間質性肺炎発症頻度（発症数／投与数）
イリノテカン（平成6年）	4. 9%（9／184）
ドセタキセル（平成8年）	1. 0%（2／210）
ビノレルビン（平成11年）	3. 0%（5／164）
ゲムシタビン（平成11年）	2. 5%（5／204）
パクリタキセル（平成11年）	3. 7%（5／135）
アムルピシン（平成14年）	2. 2%（4／181）

ゲムシタビン及びアムルピシンの治験では、それぞれ2例ずつの死亡例が出ており、パクリタキセル、イリノテカン、ドセタキセルにも、グレード4の事象が含まれていたことなどから、他の新規抗がん剤と比べた場合、イレッサの国内臨床試験における間質性肺炎の発症頻度及び重篤性は、特に高いものであったという根拠はなかったものと認められる【証人工藤翔二，乙L15～18】。

## 2 その他の国内臨床試験における症例の指摘について

原告らは、イレッサ承認前に被告国が把握しなかった間質性肺炎の副作用症例が30例あった旨を主張するが、その中には、上記3症例以外の国内臨床試験における症例の指摘はない。

また、原告らは、IDEAL1試験で「肺炎」による副作用死亡例とされた症例（500mg群：肺炎で死亡（消化器，性器，神経，皮膚症状などの後，59日肺炎で中止，即日死亡）は、急性呼吸不全に対してステロイドパルス療法が行われており、治験担当医も急性呼吸不全とイレッサとの因果関係を認めていること等から、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎による副作用死亡例であり、DAD型であった可能性が高いと主張する。

しかし、前記基本的事実関係のとおり、「肺炎」は、一般的には肺胞性肺炎を指すものであり、また、末期肺がん患者において最も多い急変の原因は呼吸不全であ

って、末期肺がん患者の死因は、肺炎と呼吸不全が多く見られ、がん終末期には副腎皮質ホルモン（ステロイド剤）を比較的大量に投与することがあることに照らすと、本症例が間質性肺炎の発症例であると認めることはできない。

### 第3 国外臨床試験における間質性肺炎の副作用症例及び死亡例

前記基本的事実関係によれば、イレッサの承認前には、上記の国内臨床試験のほか、海外で行われた治験、他の第Ⅰ相、第Ⅱ相の臨床試験、海外で行われていた第Ⅲ相試験（INTACT 1及び2）や、臨床試験以外の使用であるEAPも実施されており、これらの臨床試験やEAPからも、間質性肺炎を含む副作用の報告がされていた。

このうち、証拠【丙B 1の1～丙B 5の59の2】によれば、海外で行われた治験及び他の第Ⅰ相、第Ⅱ相の臨床試験からは、間質性肺炎の診断名を付した副作用報告はされなかった。国外臨床試験において、間質性肺炎の診断名を付した副作用報告がされたのは、進行中であったINTACT 1及び2の症例のみであった。

なお、イレッサの参考試験は、世界各国の承認を得るために実施されたため、いずれも各国のGCPに準拠して実施された。

#### 1 被告国が把握していたINTACT 1, 2（3剤併用化学療法）における症例

##### (1) INTACTの症例と症例報告の特徴

【甲G 2, 3, 丙E 2の13】

INTACT 1及び2の各群の安全性の評価ないし測定が可能な症例数は、以下のとおりである。

〔INTACT 1試験〕

①シスプラチン+ゲムシタピン+イレッサ500mg/日	358例
②シスプラチン+ゲムシタピン+イレッサ250mg/日	362例
③シスプラチン+ゲムシタピン+プラセボ	355例
合計	1075例

## 〔INTACT 2 試験〕

①パクリタキセル+カルボプラチン+イレッサ500mg/日	342例
②パクリタキセル+カルボプラチン+イレッサ250mg/日	342例
③パクリタキセル+カルボプラチン+プラセボ	341例
合計	1025例

このように、INTACT 1及び2は、併用投与試験であり、しかも、ゲムシタビン、パクリタキセル及びシスプラチンは、間質性肺炎を起こし得る薬剤として知られているから、いずれの薬剤が薬剤性間質性肺炎の副作用を引き起こしたものであるかについてはとても評価が難しく、イレッサが原因薬剤であることを完全に否定することも肯定することも困難であった【乙L16】。しかし、INTACT 1及び2は、イレッサ承認前は、なお継続中であったため、監査が終わっておらず、また、すべての間質性肺炎の副作用報告がされていたわけでもなかった（INTACT 1及び2でイレッサ群からは合計16例の間質性肺炎発現例が認められたが、承認前にされた副作用報告は、これよりも少なかった。）。

## (2) INTACTの個別の症例報告

被告国は、国内臨床試験3例及びその他の試験7例の間質性肺炎、すなわち、審査報告書作成までに報告され、審査報告書に記載された4例と、その後に報告された3例について、間質性肺炎の副作用症例として把握していた。これらの7例のうち、INTACTの症例には、INTACT 1の1症例【乙B13の2、丙B3の156】とINTACT 2の1症例【乙B13の4、丙B5の8の1及び2】があった。

ア INTACTの1例目【乙B13の2、丙B3の156】（500mg・副作用死亡例・発現26日後・死亡20日後）

本症例は、INTACT 1におけるアメリカの症例（ゲフィチニブ500mg/日）である。

ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 T. H. 男 70歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 呼吸NOS, 気胸NOS, 皮下気腫（生命を脅かす／障害に陥る／入院を要する／医学的に重要な事象）

心肺停止（死に至る／障害に陥る／入院を要する／医学的に重要な事象）

肺臓炎NOS（死に至る／生命を脅かす／障害に陥る／入院を要する／医学的に重要な事象）

イレッサ投与期間 開始 2001/01/26 終了 2001/02/27

主な治療経過等

2001/01/26 ZD1839（イレッサ）の投与を開始（500mg/日）

2001/02/21 CTスキャンにより急性両側性肺臓炎が疑われ、感染あるいは薬剤起因によるものと考えられた。肝及び脾臓の転移巣はほとんど腫瘍が残っておらず、著明に改善していたものと報告されている。

2001/02/23 好中球減少のため、化学療法剤が減量された。

2001/02/27 イレッサ投与を中止し、重症の呼吸困難のため試験から脱落した。

2001/02/28 重症の呼吸困難（グレード4）、中程度の両側性肺臓炎（グレード3）、中程度の駆出率減少（グレード2）、中程度の気胸（グレード3）、重症の皮下気腫（グレード3）のため入院した。救急処置室の治療記録では、非再呼吸マスクによる100%酸素吸入を行い、酸素飽和度は98%であった。

不明 心電図では不整脈が認められた。

2001/03/01 心電図で正常洞リズムが確認された。

2001/03/05 駆出率が49%に減少した。カリウムの静脈内投与を受けた。ICUへの搬入を待機していた。

2001/03/13 死亡診断書では、IV期の非小細胞肺癌も関与しているとされた両側性肺臓炎による急性心肺停止のため患者は死亡した。

## b 担当医等の意見

駆出率減少とイレッサとの関連性は否定できる。呼吸困難，急性心肺停止，両側性肺臓炎，気胸及び皮下気腫はイレッサと関連している可能性がある。ゲムシタピン及びシスプラチンとの関連性は未判定である。

## (イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係及び間質性肺炎と死亡との関連性

本症例では，状態悪化後の平成13年2月23日の検査で好中球減少が認められており，急性両側性肺臓炎は，薬剤起因によるものではなく，感染症に罹患したことによる可能性も考えられる【証人坪井正博】。また，ゲムシタピン又はシスプラチンによる可能性もあるが，イレッサによる可能性を否定することはできない【証人工藤翔二，証人西條長宏，証人坪井正博，丙G58】。両側性肺臓炎による急性心肺停止のための死亡とイレッサとの関連性についても，これを否定することはできない【証人工藤翔二，証人西條長宏，乙L17，丙G58】。

ただし，この点について，「明白にイレッサによる副作用で亡くなった」旨の証人福島雅典の供述は，具体的根拠を欠くものであり，本症例が上記の特徴を有する併用投与試験であることに照らすと，直ちに採用することはできない。

したがって，本症例は，イレッサ500mg/日による間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。また，上記認定によれば，間質性肺炎の発症は，イレッサ投与開始から26日目であり，死亡は間質性肺炎発症から20日目，イレッサ投与開始から46日目であったものと認められる。

## イ INTACTの2例目【乙B13の4，丙B5の8の1及び2】（投与量不明・副作用死亡例・発症21日後・死亡7日後）

本症例は，INTACT2におけるアメリカの症例（ゲフィチニブ投与量不明）である。

## (ア) 症状経過及び担当医等の意見

## a 症状経過

被験者等略名 S. L. C. 女 55歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 (初回報告時) 失神, 両側性肺間質浸潤, 成人呼吸窮迫症候群

(追加報告時) 報告対象なし

医薬品副作用歴 有 (便秘, 嘔吐, 下痢, 鼻出血, 頭痛, 疼痛, 息切れ, 脱力感, 悪心, 不安, 貧血)

イレッサ投与期間 開始 2000/10/02 終了 不明

主な治療経過等

2000/10/02 治験登録時及び治験期間中, 筋肉のひきつれ, 便秘, 嘔吐, 下痢, 鼻出血, 頭痛, 疼痛, 息切れ, 脱力感, 悪心, 不安 (症), 驚口瘡, 背 (部) 痛, 高血圧, 貧血症状あり。

2000/10/23 治験2サイクル目初日, カルボプラチン静注時, 失神発症。

胸部X線にて気胸の所見は見られず, 肺容積の減少を呈し, 血管影は鮮明で, 境界は不明瞭, 容量過負荷の状態であることが示唆された。

静注フロセミド (乙L第34号証の17), サルプタモール (乙L第34号証の8), 酸素療法, メチルプレドニゾロン, ヘパリン, ラニチジン, レボフロキサシン (乙L第34号証の24) にて治療。

入院中, 原因不明の両側性肺間質浸潤及び成人呼吸窮迫症候群を発現。

2000/10/30 死亡。

b 担当医等の意見

(a) 初回報告

「失神」「両側性肺間質浸潤」「成人呼吸窮迫症候群」については, 化学療法 (カルボプラチン) 及び治験薬 (ZD1839, パクリタキセル) との関連性あり。

(b) 追加報告

本事象と化学療法 (カルボプラチン, パクリタキセル) 及び治験薬 (ZD1839又は

プラセボ）との関連性はないと考える。

(イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係及び間質性肺炎と死亡との関連性

「両側性肺間質浸潤」とは、間質に影があるという症状を指すことから、間質性肺炎を発症していたものと認められる。被告会社は、本症例に試験登録時及び試験期間中に様々な症状が現れており、がんが相当進行していたものと考えられる症例であり、イレッサと両側性肺間質浸潤との関連性を否定することは医学的に見て合理的であると主張し、上記のとおり、主治医は、追加報告で化学療法及び治験薬との関連性を否定したが、証拠【証人工藤翔二、乙L30】によれば、イレッサによる間質性肺炎発症及びこれによる死亡の可能性を否定することはできない。

したがって、本症例は、イレッサによる間質性肺炎の副作用死亡例と認めるのが相当である。また、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から21日目であり、死亡は間質性肺炎発症から7日目、イレッサ投与開始から28日目であったものと認められる。

2 被告国が把握しなかった症例（いわゆる「典型10例」のうち2例、その他10例：うち肯定例3例、副作用死亡例2例）

原告らは、イレッサ承認前に被告国が把握しなかった間質性肺炎の副作用症例が30例あった旨を主張し、このうち間質性肺炎を発症した可能性が極めて高いと考えられる10の症例（いわゆる「典型10例」）については、個別に臨床経過やその評価を詳しく主張するところ、その中には、カナダのNCIC（National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group Protocol）が実施した第I相試験の症例【丙B3の54の1及び2】及びアルゼンチンのINTACT.2の症例【丙B3の63】が含まれる。

また、原告らは、「典型10例」以外にも、国外臨床試験における副作用報告の中には、間質性肺炎の副作用症例があった旨を主張する。

(1) 「典型10例」のうち2例



ア 丙B3の54の1及び2の症例（否定）

本症例は、カナダのNCICが実施した第I相試験の症例（750mg/日）である。

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 Y. K. 女 51歳

医療機関所在地 カナダ

副作用・感染症名 呼吸不全（初回報告時）

呼吸停止（追加報告時・訂正）

イレッサ投与期間 開始 2001/05/08 終了 2001/05/25

主な治療経過等 患者は肝及び肺転移を有する結腸直腸がん患者であった。肺実質には胸部X線により多数の転移巣が認められ、加療を要しない程度の糖尿病及び口腔内にイースト菌による感染を合併していた。中程度の呼吸困難（グレード2）及び軽度の湿性咳嗽が登録時より見られていた。酸素飽和度（室内）は98%、PSは2であった。

2001/05/08 イレッサの投与（750mg/日）を開始した。

労作時呼吸困難が増悪した。肺炎が疑われたため抗生物質の経口剤を投与された。

2001/05/19 息切れが悪化し、黄緑色の膿痰が見られ、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。X線写真では肺炎は認められず、培養検査結果は、すべて陰性であった。

2001/05/25 酸素飽和度は低下し続け、グレード4の呼吸困難のため患者は入院した。5日前からグレード2の下痢が続き、脱水も認められた。輸液及び抗生物質の静注投与が開始された。イレッサの投与は中止された。胸部X線写真より、びまん性肺転移が認められた。喀痰及び血液培養結果は陰性であった。

2001/05/28 呼吸困難は悪化し、その原因は輸液過多、以前から存在していた肺疾

患及び気管支感染の疑いが考えられた。患者とその家族は、これ以上の措置を望まず、患者は死亡した。下痢、呼吸困難、低酸素症は死亡時にも継続していた。死因は、呼吸停止、肺転移及び結腸がんであり、剖検は実施されなかった。

b 担当医等の意見

(a) 初回報告時

下痢及び呼吸不全はイレッサに起因している可能性があると考えている。また、死因は病勢進展によるものであるが、現時点ではイレッサの関与を完全に否定することはできないと考えている。

(b) 追加報告時

担当医は、イレッサと呼吸困難との関連性は否定でき、低酸素症との関連性はおそくなし、下痢及び呼吸停止とは関連の可能性があるかもしれないと考えている。また、患者の死因はおそらく肺転移であるが、呼吸停止による可能性も否定しきれず、イレッサは呼吸停止の原因の1つであると考えている。

(i) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

原告らは、本症例はイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例である旨主張し、以下の考察を加える証人濱六郎の意見書(1)【甲G31】を援用する。

「考察結果：下痢はしていなかったが、ゲフィチニブ投与後に出現。酸素飽和度は室内空気で98%と全く正常であったのが、わずか11日程度で呼吸困難が増悪し、20日で死亡することは病勢進行では説明がつかない。病勢進行が事実なら、そのことが、ゲフィチニブの副作用と考えるべきであるが、そう考えるより、ゲフィチニブによる急性肺傷害と考えるべきである。

また、医師がゲフィチニブに起因している可能性があると考えて報告しているのに、メーカーが「病勢進行による可能性が高いと考える」とのコメントをすることは、問題である。」

しかしながら、本症例では、平成13年5月19日の「X線写真では肺炎は認められず」、同月25日の「胸部X線写真より、びまん性肺転移が認められた」のみ

であり、症例票には、間質影やすりガラス様陰影などの所見が認められた旨の記載はないところ、この点について、濱六郎意見書(2)も、「急性肺障害」とするのみであり、間質性肺炎であるとは明記しない。

この点について、証人工藤翔二は、濱六郎意見書(2)が問題にする呼吸困難の悪化が間質性肺炎によるものであれば、胸部X線写真によって間質性肺炎の所見が認められるから、そのことが症例票に記載されるはずであるが、そうした間質性肺炎の所見が認められた旨の記載がないから、間質性肺炎でもなければ肺炎でもない旨を証言しているところ、上記認定事実のとおり、間質性肺炎は、胸部CT画像や胸部X線写真において、びまん性陰影を取ることが特徴的所見なのであるから、この証言は合理的であって、採用することができる。したがって、本症例は、間質性肺炎の発症を疑うべき症例であるとは認められない。

なお、イレッサの副作用として本件添付文書に記載されている急性肺障害・間質性肺炎とは、急性発症の傾向が強い薬剤性間質性肺炎のことを指すのであり【丙E 1の1、丙G90】、原告らも、承認前に被告国が把握していなかった間質性肺炎発症例が存在した旨を主張するものと解されるから、間質性肺炎ではない肺障害の発症例が認められたか否かについては、本件訴訟の争点とは関係がない。

イ 丙B3の63の症例（500mg・改善・発症167日後・明確・INTACT2）

本症例は、アルゼンチンのINTACT2の症例（500mg/日）である。

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 R. J. C. 男 55歳

医療機関所在地 アルゼンチン

副作用・感染症名 呼吸不全（新生児を除く）（生命を脅かす/入院を要する事象）

イレッサ投与期間 開始 2000/12/12 終了 2001/05/23

主な治療経過等

- 2000/12/12 イレッサの投与（500 mg/日）を開始した。
- 2001/03/27 カルボプラチン及びパクリタキセル投与（いずれもこの日のみの投与となった。）。
- 2001/05/17 38℃の発熱のため、アジスロマイシンの投与が開始された。
- 2001/05/24 軽度の発熱の後、呼吸困難が発現し（グレード4）、その後増悪したため入院した。
- 2001/05/28 胸部CTスキャンにより、両肺葉の間質に浸潤が認められた。治験薬の投与は中止され（最終投与：5月23日）、ICUに収容された。吸入気濃度50%の酸素吸入、抗生物質及びメチルプレドニゾロンのボラス（bolus）投与が行われた。患者は呼吸不全と診断された。
- 2001/06/01 患者の容態は、退院できる程度に改善した。呼吸不全はグレード2、軽度に改善した。
- 2001/06/04 再度行われた胸部CTスキャンでは、浸潤はほとんど完全に消失していた。

患者は、この事象のために試験から脱落した。

b 担当医等の意見

呼吸不全は化学療法と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。

(イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

報告企業の意見では、「症例経過及び処置内容から、間質性肺炎に起因した肺浸潤による呼吸不全の可能性も考えられる。治験薬の投与開始後に発現し、投与中止後、加療により改善していることから、本剤との関連性は否定できないが、原疾患（進行肺癌）、併用薬の関与も無視できないと考える。」とされており、本症例が間質性肺炎の発症例であって、イレッサの関与を否定することができない症例であると認められる。

原告らは、カルボプラチンとパクリタキセルは1回使用しただけでその約50日後に発症しているから、担当医の評価のとおり、その関係は否定でき、また、ゲフィチニブ中止後に改善し、中止後12日にはほとんど完全に消失したので、原疾患の関与も否定できる旨主張し、同旨の濱六郎意見書【甲G31】の記載を援用する。このような濱六郎意見書【甲G31】の記載は、担当医等の意見の信用性の裏付けとなるといえることができる。

被告会社は、本症例は3剤併用投与群の症例であり、併用薬剤の影響を考慮する必要がある旨の主張をするが、上記担当医等の意見は、化学療法（ここでは、イレッサ以外の抗がん剤を指すものと解される。）との関連性を考慮した上で呼吸不全との関連性を否定しており、その意見に信用性の裏付けがあることは上記のとおりである。

以上によれば、本症例においては、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができないものと認めるのが相当である。そして、その重篤性については、上記認定のとおり、患者は、現に死の危険にさらされていたが、抗生物質の投与及びステロイド剤投与の後、改善し、浸潤がほとんど完全に消失したものである。したがって、本症例は、イレッサ500mg/日投与による間質性肺炎の副作用発症例であると認められる。また、上記認定によれば、間質性肺炎の発現は、イレッサ投与開始から167日後であったものと認められる。

(2) 「典型10例」以外の国外臨床試験における間質性肺炎の副作用症例の有無

#### ア 概要

原告らは、イレッサ承認前に被告国が把握しなかった間質性肺炎の副作用症例が30例あった旨を主張し、上記「典型10例」以外に、6例のINTACTの症例【丙B3の6、丙B3の32の1及び2、丙B3の88の1及び2、丙B4の6の1及び2、丙B5の33の1及び2並びに丙B5の35の1及び2】、4例の第Ⅱ相試験の症例【丙B3の10の1及び2、丙B3の44、丙B3の190並びに丙

B5の29の1～4】の合計10例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例である旨主張する。

以下では、「典型10例」以外の上記国外臨床試験の10例につき、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例の有無を検討する。

イ 個別の症例報告

ア INTACTの6例

a 丙B3の6の症例（否定）

本症例は、シスプラチン+ゲムシタピンとイレッサ（250mg/日）が併用された症例である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「呼吸困難（死亡、生命を脅かす、機能不全に至る事象）、血小板減少症、好中球減少症、肺炎（重篤でない事象）」とされ、肺炎は、抗生物質の投与で治癒したものとされる。また、治験担当医によれば、死因として最も考えられるのは肺塞栓とされる。

その他、本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は認められない。以上の事情を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

b 丙B3の32の1及び2の症例（否定）

本症例は、カルボプラチン+パクリタキセルとイレッサ（500mg/日）が併用された症例である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「呼吸不全（生命を脅かす、入院を要する、機能不全に至る事象）、脱水症（入院を要する事象）、好中球減少性敗血症（医学的に重要な事象）、下痢、嘔吐（重要でない事象）」とされ、主な死因は、心肺機能不全によるものと考えられたが、腎不全を伴う多臓器不全も一因と考えられたとされる。

その他、本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は認められない。以上の事情を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間

質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

c 丙B3の88の1及び2の症例（否定）

本症例は、シスプラチン+ゲムシタピンとイレッサ（500mg/日）が併用された症例である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「肺浸潤NOS（医学的に重要な事象）、脱水（入院を要する事象）、胆汁うっ滞（入院を要する、機能不全に至る事象）」とされる。肺浸潤は、イレッサ投与開始後4か月以上が経過した後に発現し、グレード2であったが、原因は不明であったとされる。肺浸潤確認の3日後、イレッサの投与が中止され、その2日後、事象の回復が認められずに死亡したとされる。一番の死因は心停止であり、次に肺がん及びその悪化が原因とされ、心停止は患者の全身状態の悪化の一部であり、肺がんの進行に関連していると考えられたとされる。

担当医等の意見によれば、肺浸潤はイレッサと関連性があり、化学療法剤とは関連性がないと考えるとされる。報告企業の意見では、肺浸潤はイレッサ投与後に発現した事象であるため、イレッサとの因果関係を完全に否定することはできないものとされる。

浸潤は、前記基本的事実関係によれば、肺がんの進行度を図るTNM分類の指標の1つであり、進行肺がんに頻発するものである。また、症例票によれば、本症例の肺がんは生体を衰弱させる悪液質（グレード3）を起こしており、1番の死因である心停止は全身状態の悪化の一部とされる。前記基本的事実関係のとおり、悪液質は、末期がんの場合に起こるから、本症例の肺がんは末期がんの程度に進行していたものとうかがわれる。

他方で、本症例の症例票には、肺浸潤が間質性肺炎の発症を疑わせるものと認め得る記載は見当たらない。

以上の事実を踏まえ、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

## d 丙B4の6の1の症例（否定）

本症例は、カルボプラチン+パクリタキセルとイレッサ（250mg/日）が併用された症例である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「肺炎（死亡に至る、生命を脅かす、入院を要する、機能不全に至る事象）、好中球減少症（生命を脅かす、入院を要する事象）、下痢（入院を要する、機能不全に至る事象）」とされる。患者の主な既往歴・被験者等の体質等は、「有（肺炎）」とされる。また、「肺炎及び非小細胞肺癌の転移により死亡。」とされる。患者は、イレッサ投与開始後1か月半後に、下痢、脱水症、肺炎及び好中球減少症のため入院したとされる。

担当医等の意見では、「肺炎」については重度な死に至るものであり、治験薬（イレッサ、カルボプラチン及びパクリタキセル）との関連性があると考え。」とされる。

前記基本的事実関係のとおり、肺炎は、一般には肺胞性肺炎を指す用語であり、間質性肺炎とは鑑別が必要であり、好中球減少状態で起こる肺炎もある。一方、本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は認められない。

以上の事実を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

なお、イレッサ承認後である平成14年7月8日、イレッサと本症例の「肺炎」との因果関係に係る治験担当医師の評価は、「あり」から「なし」に変更された【丙B4の6の2】。

## e 丙B5の33の1及び2（否定）

本症例は、カルボプラチン+パクリタキセルとイレッサ（250mg/日又は500mg/日）が併用された症例である。

症例票によれば、初回報告時、本症例の副作用・感染症名は、「死亡NOS（死亡に至る事象）（記載副作用名：原因不明の死亡）」とされたが、追加報告時には「報告対象なし」とされる。患者の主な既往歴・被験者の体質等は、「有（気管支



炎，食欲不振，喫煙）」とされる。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とされる。患者は，治験薬投与開始日から9日目に肺炎のため入院し，重度の低酸素血症を起こしており，イレッサの投与を中止した。入院の翌日に不応状態が認められ，挿管され，人工呼吸管理され，レボフロキサシンの投与が開始された後，5日後に著しい両側肺浸潤が認められ，呼吸不全に至った。浸潤状態は入院中続いていた。同日，汎血球減少症，重度の栄養失調症と診断され，広範囲の粘液栓の吸引治療を必要とした。その後，人工呼吸が続けられ，呼吸状態にいくぶん改善が認められ，退院となった。退院後も，看護施設にて呼吸及び栄養補助は続けられた。呼吸不全，PSの悪化によりこれ以上の化学療法剤の治験に耐えられないと判断され，治験から脱落した。患者は，追加報告時，「原疾患悪化のため，死亡。呼吸不全は死亡時まで続いていた。」とされる。

担当医等の意見には，初回報告時も追加報告時も違いがなく，「肺炎及び呼吸不全については，治験治療との関連性はないと考える。」とされる。

レボフロキサシンは，肺炎球菌，慢性呼吸器疾患の2次感染，肺炎等を適応とする抗菌剤である【乙L34の24】。

上記のとおり，本症例では，患者は，イレッサ投与開始9日目に肺炎のため入院し，肺炎等に対する抗菌剤を投与されたが，その後著しい両側肺浸潤が認められ，呼吸不全に至り，その後浸潤状態が続いている。

しかしながら，本症例の担当医等の意見では，肺炎及び呼吸不全は治験治療との関連性はないと考えているとされており，前記基本的事実関係によれば，肺炎は，一般には肺胞性肺炎を指す用語であり，担当医は，現に肺炎等に対する抗菌剤を投与している。また，本症例の症例票には，間質性肺炎の発症を認めた旨の記載はなく，両側肺浸潤がびまん性であった旨の記載もない（「著しい」浸潤という用語が，びまん性の肺浸潤を指すものと認める証拠もない）。さらに，症例票には，イレッサの投与中止後，著しい両側肺浸潤が確認された後も，ステロイドの投与を行った

旨の記載はないところ、前記基本的事実関係によれば、両肺全体のびまん性の浸潤影が見られることが間質性肺炎の特徴であること及び間質性肺炎に対する対症療法としては、まず休薬を行い、それでも回復しない場合にステロイド剤を投与することは、多くの医学書に記載された一般的に知られた知見である。したがって、本症例の著しい肺浸潤は、間質性肺炎の発症を疑わせるものではなかったものと認められる。さらに、患者の呼吸状態は、いくぶんの改善が認められ、退院となっている。

これらの事実を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

#### f 丙B5の35の1及び2（否定）

本症例は、シスプラチン+ゲムシタピンとイレッサ（250mg/日）が併用された症例である。

症例票によれば、初回報告時、本症例の副作用・感染症名は、「死亡NOS（死亡に至る事象）（記載副作用名：原因不明の死亡）呼吸窮迫（入院を要する事象）」とされたが、追加報告時には、「報告対象なし（前回報告副作用名：「死亡NOS」）肺炎（入院を要する事象）」とされる。患者は、治験薬投与開始後、3か月が経過した日に、病院でゲムシタピン投与後に息切れを訴え、帰宅後、夜になってひどい息切れが始まったため、救急車にて緊急治療室に運ばれ、肺炎が疑われて入院し、その12日後に治験薬の投与が中止され、緩和ケア病棟に移され、それから更に50日余りが経過した後、原疾患の悪化のため、死亡したものとされる。

前記基本的事実関係のとおり、肺炎は、一般には肺胞性肺炎を指す用語である。その他、本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は認められない。

以上の事実を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

#### g INTACTの6例のまとめ

以上のとおり、原告らが「典型10例」以外に挙げるINTACTの6例には、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例は認められない。

(イ) その他の国外臨床試験の4例

a ベルギーのIDEAL1の症例【丙B3の10の1及び2】（否定）

本症例は、ベルギーのIDEAL1の症例であるが、イレッサの投与量が250 mg/日か、500 mg/日かは不明である。

症例票によれば、患者は、治験薬開始から8週3日後、急性呼吸不全を発現し、同日、治験薬投与が一時的に中断されたが、翌日死亡したとされる。剖検は実施されず、死因は、急性呼吸不全とされる。症例票には、これらの事実のほかに、患者の治験薬開始後の症状経過に係る事実の記載は見当たらない。

担当医等の意見では、鑑別診断には及んでいないが、イレッサとの関連性があると考えているとされる。

本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は認められない。

以上の事実を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

b 米国のIDEAL2の症例【丙B3の44】（否定）

本症例は、米国のIDEAL2の症例であるが、イレッサの投与量が250 mg/日か、500 mg/日かは不明である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「原因不明の死亡（死亡に至る事象）」とされる。主な既往歴・被験者の体質等は、「有（息切れ）」とされる。また、息切れを使用理由として、イレッサ投与開始の6日前からステロイド剤（プレドニゾロン）が投与されている（ただし、終了時期は不明である。）【乙L34の15】。患者は、イレッサ投与開始から1か月余り経過した後、突然息切れを発現し、悪化し、地元の病院に運び込まれ、救急処置が施され、蘇生治療が行われたが、死亡したとされる。これらの事実のほかに、患者の治験薬開始後の症状経過に係る事実の記載は見当たらない。

担当医等の意見では、息切れは治験治療とは関連性はないと考えるとされる。

本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は認められない。

以上の事実を踏まえると、その他の証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

c 米国の第Ⅱ相試験の症例【丙B3の190】（500mg・副作用死亡例・不明確・発症40日後・死亡9日後）

本症例は、進行乳がん患者を対象とした、イレッサの非盲検多施設共同試験（第Ⅱ相）に参加した50歳の女性患者の症例である。イレッサの投与量は、500mg／日である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「肺炎NOS（死に至る／入院を要する事象）」とされ、主な既往歴・被験者等の体質等は、「有（脳血管発作、心臓液貯留、心膜切除、心律動異常）」とされる。患者は、治験薬投与開始前から、肝、肺及び骨転移を有していた。

また、症例票によれば、患者は、イレッサ投与開始後41日目に、肺炎と診断され、入院し、輸液、酸素吸入、抗生物質の投与を受け、イレッサの投与を中断された。胸部CTスキャンでは、間欠的な右葉の胸水、細胞間質への浸潤の進展及び新たな左肺門下方の浸潤を伴う圧迫性無気肺が見られ、胸部X線撮影により、リンパ管性間質性転移性疾患の進展が認められ、情動不安を伴う呼吸困難の増悪等が見られ、その9日後に死亡した。主な死因の1つとして、末期の混合型両側性肺炎及び成人呼吸窮迫症候群が挙げられる。

担当医等の意見では、イレッサとの関連の可能性ありとされる。

前記基本的事実関係によれば、肺炎には、肺胞性肺炎と間質性肺炎とがあるが、肺胞性肺炎と間質性肺炎と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る。

一方、症例票によれば、入院時の胸部X線撮影では、以前からある左葉病変部位及び右下葉の病巣の悪化が見られたとされる。上記の胸部CTスキャンで細胞間質への浸潤の進展及び新たな左肺門下方の浸潤を伴う圧迫性無気肺が見られ、胸部X線撮影によりリンパ管性間質性転移性疾患の進展が認められたのは、この入院時の

胸部X線撮影と同日である。その2日後には、病勢進展のため治験から脱落し、その1週間後に死亡したところ、主な死因には、上記の末期の混合型両側性肺炎及び成人呼吸窮迫症候群のほか、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も挙げられている。

また、症例票によれば、合併症として、T波異常、頻脈、慢性副鼻腔炎、慢性関節リウマチ、貧血、僧帽弁逸脱、左心室機能不全、左頸動脈分岐部のアテローム性動脈硬化、左ホルネル症候群、右下腹部痛、疲労、嘔声、関節痛、背痛、左下葉呼吸音減少が見られる。

以上の事実に証拠【証人坪井正博】を併せると、本症例は、がんの進展によるがん性リンパ管症を発現し、これによって死亡したものと認めるのが合理的であるが、イレッサと肺炎の発症との因果関係を完全に否定することはできない。そして、本症例で認められた肺炎は、混合型両側性肺炎であったところ、混合型肺炎は、肺炎と間質性肺炎とが混在する病変であるから、本症例においては、不明確ではあるものの、間質性肺炎の発症が疑われるものと認めるのが相当である。

さらに、本症例の主な死因の1つとして、末期の混合型両側性肺炎が挙げられているから、本症例においては、間質性肺炎と死亡との関連性を否定することはできないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、イレッサによる間質性肺炎の副作用死亡例と認められる。また、症例票によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から40日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症から9日後、イレッサ投与開始から49日後であったものと認められる。

d オランダの第Ⅱ相試験の症例【丙B5の29の1～4】（投与量不明・副作用死亡例・不明確・発症40日後・死亡5日後）

(a) 症状経過及び担当医等の意見

本症例は、化学療法歴を有する進行胃がん患者にイレッサの2用量（250mg又は500mg）を投与した時の有効性及び安全性を検討するための2段階法による多

施設共同第Ⅱ相二重盲検試験に登録した63歳男性患者の症例であるが、イレッサの投与量が250mg/日か、500mg/日かは不明である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、4回にわたる副作用報告のうち、1～3回の報告では「呼吸困難（死亡、生命を脅かす、入院、障害、その他医学的に重要な事象）」とされたが、4回目の報告では「報告対象なし」とされる。なお、いずれについても、転帰は「死亡」とされる。

症例票によれば、患者は、治験薬投与開始前に、高コレステロール血症に対しセリバスタチンナトリウムを、また、胃潰瘍に対しオメプラゾールによる治療を受けていた。

1回目報告時の症状経過は、平成13年4月18日、治験薬の投与が開始され、同年5月21日（治験薬投与開始から34日後）、呼吸困難（グレード3、生命を脅かす事象）及び発熱（グレード1）を発現し、同月29日（8日後）、治験薬投与が中止となり、エリスロマイシン（レジオネラ肺炎に対する抗菌薬治療として投与される【乙L30】。）及びセフトジジム（ブドウ球菌肺炎、レンサ球菌肺炎、肺炎球菌肺炎、インフルエンザ菌肺炎、大腸菌肺炎、クレブシエラ肺炎等の感染症に対する抗生物質【乙L34の25】）にて治療され、同年6月2日（本事象発生から13日後）死亡したというものであった。剖検は実施されず、「臨床検査値及び胸部X線結果待ち」とされた。

1回目報告時の担当医等の意見では、呼吸困難はイレッサとの関連性あり、発熱はイレッサとの関連性なし、死亡の主な原因としては「胃癌」、次に「呼吸不全」が考えられるとされた。

2回目報告時には、平成13年5月28日、X線所見にて、特に辺縁部において胞巣状細網状陰影を確認、この所見は、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とされ、X線にて、肺血管影像及び心臓所見に異常は見られなかったとされた。また、死亡時には、肺転移及び肺感染症の所見はなく、肝転移のみ確認とされた。臨床検査値は、いずれも年月日不明であるが、ヘモグロビン（MMO

L) 7. 7, ヘマトクリット (MMOL) 0. 38, 白血球 (MMOL) 8. 9, 血小板 (単位不明) 281と判明した。

2回目報告時の報告企業の意見では、「X線所見にて、辺縁部の胞巣状細網状陰影が確認されているが、肺転移及びウイルス性の感染症所見は認められていないことから、薬剤性の関与を完全に否定することはできない。」とされた。

平成13年12月6日にされた3回目報告時には、症状経過として、死亡につき、異型肺炎と最終診断された旨が追加され、担当医等の意見には、異型肺炎がイレッサとの関連性なしと追加され、報告企業の意見には、「本症例は異型肺炎と診断されており、呼吸困難はウイルス性の間質性肺炎に伴う症状と考えられることから、本剤との関連性は考えにくい。」とされた。

平成14年3月26日にされた4回目報告時には、症状経過として、死亡につき、異型肺炎がCTCグレード3であった旨及び死亡の主な原因としては「胃癌」、次に「呼吸不全」が考えられる旨が追加され（ただし、これらのいずれも、追加を示す太字になっていない。）、担当医等の意見として、「【今回の情報に基づく担当医の意見】呼吸困難：ZD1839との関連性なし、発熱：ZD1839との関連性なし、異型肺炎：ZD1839との関連性なし、有害事象は「異型肺炎」のみと考える。」と追加され、報告企業の意見には、「「呼吸困難」「発熱」は「異型肺炎」に伴う症状であり、異型肺炎は前回のコメントどおり、ウイルス性の間質性肺炎に伴う症状と考えられることから、本剤との関連性は否定できる。」と追加された。

#### (b) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては、平成13年5月28日、胸部X線所見にて、胞巣状細網状陰影が確認され、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とされており、これらは、前記基本的事実関係のとおり、胸部X線所見上、薬剤性間質性肺炎と同様の間質性陰影を取ることから、不明確ではあるものの、薬剤性間質性肺炎の発症も疑われる。

この点について、3回目報告時以降、この間質性肺炎については、異型肺炎であ

る旨の最終診断がされ、担当医等の意見では、異型肺炎はイレッサとの関連性なしとされ、4回目報告時には、報告企業の意見でも異型肺炎はウイルス性の間質性肺炎に伴う症状と考えられることから、イレッサとの関連性は否定できるとされた。

しかしながら、上記認定によれば、本症例では、剖検は実施されず、1回目報告時には、「臨床検査値及び胸部X線結果待ち」とされ、臨床検査値と胸部X線結果が判明した2回目報告時の報告企業の意見では、「ウイルス性の感染症所見は認められていないことから、薬剤性の関与を完全に否定することはできない。」とされていたのであり、結果待ちであった臨床検査値と胸部X線結果では、薬剤の関与を完全に否定することはできなかったものと認められる。

さらに、前記基本的事実関係によれば、ウイルス性肺炎、マイコプラズマ肺炎、薬剤性間質性肺炎及び特発性間質性肺炎は、いずれも胸部X線所見上共通の間質性陰影の画像所見を取り、肺炎は、多くの疾患との鑑別を要し、ウイルス性肺炎の診断のためには、血清抗体価検査や、肺生検等がされるどころ、本症例の症例票には、それらが行われた旨の記録は見当たらない（結果が待たれていたのは、「臨床検査値及び胸部X線」であった。）。また、上記認定のとおり、本症例で投与された薬剤として記載があるのは、細菌性肺炎やレジオネラ肺炎に対する抗生物質ないし抗菌薬であり、患者は、その投与及び治験薬の中止後3日目に死亡しており、治験薬の中止により回復したというわけでもなく、呼吸器系ウイルスに対して有効な薬剤の有効性が示されたというわけでもない。したがって、3回目報告時に、担当医がいかなる根拠をもって間質性肺炎をウイルス性肺炎と認められるものとし、薬剤性間質性肺炎の可能性を否定したのか、疑問が残るものといわざるを得ない。

加えて、報告企業の意見では、3回目報告時には、「本症例は異型肺炎と診断されており、呼吸困難はウイルス性の間質性肺炎に伴う症状と考えられることから、本剤との関連性は考えにくい。」として、イレッサとの関連性を完全に否定できる旨の意見を採っていなかったにもかかわらず、4回目報告時には、「「呼吸困難」「発熱」は「異型肺炎」に伴う症状であり、異型肺炎は前回のコメントどおり、ウ



ウイルス性の間質性肺炎に伴う症状と考えられることから、本剤との関連性は否定できる。」と追加されているところ、その記載の変化の根拠も明らかでない。

これらの事情に照らすと、本症例は、不明確ではあるものの、イレッサによる薬剤性間質性肺炎の発症の疑いが否定できず、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるのが相当である。また、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から40日目であったものと認められる。

### （c）間質性肺炎と死亡との関連性

上記認定のとおり、4回目報告時の報告企業の意見では、「呼吸困難」「発熱」は「異型肺炎」に伴う症状である旨が記載されており、本症例の副作用・感染症名は「呼吸困難」であって、転帰は「死亡」とされていること及び本症例の主な原因として、「胃癌」に次いで「呼吸不全」が挙げられており、1～3回目報告時の報告企業の意見では、「呼吸困難」が「死に至る事象」とされていることから、本症例においては、間質性肺炎と死亡との関連性を否定することができないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、イレッサ（投与量不明）の間質性肺炎による副作用死亡例と認められる。また、上記認定によれば、死亡は、間質性肺炎の発症から5日後、イレッサ投与開始から45日後であったものと認められる。

### 3 国外臨床試験の副作用症例のまとめ

上記認定のとおり、国外臨床試験におけるイレッサによる間質性肺炎の副作用症例は、①被告国が把握していたINTACTの500mg/日投与例及び投与量不明例の2例（前記1(2)ア、イ）、②原告らの指摘する「典型10例」中の国外臨床試験2例のうちINTACTの500mg/日投与例1例（前記2(1)イ。残り1例は否定）、③原告らの指摘する「典型10例」以外の症例のうち進行乳がん患者に対する第Ⅱ相試験の500mg/日投与例1例（前記2(2)イ(イ)c）及び胃がん患者に対する第Ⅱ相試験の投与量不明の1例（同d）であり、全部で5例であった。ただし、単剤投与例である③の2例は、間質性肺炎の発症が明確とはいえない症例であった。

このうち、副作用死亡例は、①の2例、③の2例の4例であり、イレッサ投与量の内訳は、500mg/日投与例が2例、投与量不明例が2例であった。また、②の1例は、間質性肺炎と現に患者を死の危険にさらす呼吸不全を発症したが、抗生物質の投与及びステロイドパルス療法の後、浸潤が改善した症例であった。

間質性肺炎発症までの期間は、副作用死亡例では①26日及び20日、③40日及び40日であり、②改善例では167日であった。また、間質性肺炎発症から死亡までの期間は、①20日及び7日、③9日及び5日であった。

#### 第4 EAPにおける間質性肺炎の副作用症例及び死亡例

##### 1 被告国が把握していたEAPの間質性肺炎の副作用症例

被告国は、国内臨床試験3例及びその他の試験7例の間質性肺炎、すなわち、審査報告書作成までに報告され、審査報告書に記載された4例と、その後に報告された3例について、間質性肺炎の副作用症例として把握していた。これらの7例のうち、2例は、上記のとおり、INTACTの症例であり、EAPの症例は、5例であった。

(1) 乙B13の1、丙B3の157の症例（250mg・軽快・明確・発症12日後）

本症例は、埼玉県のエAP症例（250mg/日）である。

ア 症状経過及び担当医等の意見

イ 症状経過

被験者等略名 M. K. I. 女 55歳

医療機関所在地 埼玉県

副作用・感染症名 急性呼吸不全、間質性肺炎（生命を脅かす/入院を要する/機能障害に至る/医学的に重要な事象）

イレッサ投与期間 開始 2002/02/16 終了 2002/02/28

主な治療経過等

2002/02/16 イレッサ投与開始（250mg/日）。

2002/02/28 急性呼吸不全及び胸部CTにて両側びまん性間質性陰影が認められた。

ヒドロコルチゾン1g/日の点滴静注が行われた。(CRP:13.63)。

イレッサ投与終了。

2002/03/01 3日までコハク酸メチルプレドニゾロン1g/日の点滴静注が行われた(CRP:4.94)。

2002/03/04 11日までコハク酸メチルプレドニゾロン125mg/日の点滴静注が行われた(CRP:3.39)。

2002/03/12 19日までプレドニゾロン60mg/日の経口投与が行われた(CRP:1.96)。

2002/03/20 プレドニゾロン40mg/日の経口投与が行われた(CRP:1.52)。

その後、症状は軽快。

(イ) 担当医等の意見

イレッサの投与後、腺がんの陰影は顕著に軽快したが、他の間質性浸潤影が認められた。新しい浸潤影についてはステロイド療法により軽快した。

イ イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用発症例と認められる【弁論の全趣旨】。本症例におけるイレッサの間質性肺炎は、ステロイドパルス療法により改善した【証人工藤翔二，証人福島雅典】。なお，上記認定によれば，本症例の間質性肺炎の発症は，イレッサ投与開始から12日後であったと認められる。

(2) 乙B13の3の1及び2，丙B5の50の1及び2の症例(250mg・死亡・明確・発症15日後・死亡11日後)

本症例は，アメリカのEAP症例(250mg/日)である。

ア 症状経過及び担当医の意見等

ア 症状経過

被験者等略名 J. C. S. 男 60歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 （初回報告時）間質性肺炎（入院を要する／死に至る事象）

（追加報告時）報告対象なし

主な既往歴・被験者等の体質等 有（レイノー現象，間質性肺疾患）

イレッサ投与期間 開始 2002/01/25 終了 2002/02/09

主な治療経過等

2002/01/25 イレッサ投与開始（250mg/日）。

2002/02/09 安静時に呼吸困難が発現し，CTCグレード3の間質性肺炎のため入院した。労作時に呼吸困難の増悪が起こっていた。胸部X線により，両肺葉に浸潤が認められた。CTスキャンでは肺塞栓は認められなかったが，右肺門に続く細い血管の1つに血栓塞栓症がある可能性が示唆された。CTスキャンでは右肺門の腫瘤，縦隔リンパ節腫大，慢性閉塞性肺疾患及び広範囲な白濁が見られ，おそらく片側性肺水腫（重篤でない：追加報告時），又は，びまん性感染と考えられた。

入院中，Bactrim（トリメトプリム／スルファメチゾール），Zosyn（ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム（tazobactam sodium），乙L第34号証の11），Solu-Medrol（コハク酸メチルپردニゾロンナトリウム），酸素吸入，サルブタモール，atrovent（臭化イプラトロピウム）で治療が行われた。

ZD1839の投与は一時的に中止した。

2002/02/20 （初回報告時）患者は間質性肺炎による呼吸不全で死亡した。

（追加報告時）患者は死亡した。死亡診断書には，直接の死因は転移性非小細胞肺癌であると記載されていた。剖検は実施されていない。

(イ) 担当医のコメント

a 初回報告時

イレッサと関連していると考えられる。

b 追加報告時

間質性肺炎はイレッサと関連しているが、病勢進展とも関連しているかもしれないと考えている。

#### イ イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例の患者は、上記のとおり「レイノー現象、間質性肺疾患」の既往歴を有しており、レイノー現象は、だいたい膠原病に伴う現象であるから、何らかの膠原病に伴う間質性肺病変がもともとあったものとも考えられ、また、抗生物質（ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム【乙L34の11】）も同時に投与されているが、担当医は追加報告時においてもイレッサと関連する間質性肺炎の発症を認めており、イレッサと間質性肺炎との因果関係は否定することができない【証人福島雅典，証人工藤翔二】。

#### ウ 間質性肺炎と死亡との関連性

本症例において、担当医は、症例票に「間質性肺炎による呼吸不全で死亡した。」と記載し、間質性肺炎を死亡に至る事象として報告しており、担当医等の意見でも、初回報告時にはイレッサと関連していると考えられる旨を記載している。

これらの事実を照らすと、本症例の患者がイレッサの副作用である間質性肺炎で死亡した旨の証人福島雅典の証言は合理的であり、採用することができる。

被告国は、本症例では、平成14年2月9日のCTスキャンで「右肺門の腫瘍」及び「縦隔リンパ節腫大」というがんの転移が認められて、本症例の追加報告において、死亡診断書には「直接の死因は転移性非小細胞肺癌である」と記載され、担当医は最終的にがん死と判断したものと認められるものであって、担当医の判断が最も正確であろうと思われるとして、イレッサと死亡との因果関係は認められない旨主張し、証人工藤翔二もこれと同旨の供述をする。

しかしながら、上記認定のとおり、本症例で、追加報告において追加された症状経過は、患者の死亡に係る記載のほか、片側性肺水腫が重篤でない旨のみであり、剖検も行われていないのであり、「間質性肺炎による呼吸不全で死亡した」と初回報告時に症例票に記載していた担当医が、間質性肺炎と死亡との関連性が否定でき

るとまで判断した根拠はなお不明確であるといわざるを得ない。証人工藤翔二の上記供述は、担当医ががん死と判断したことの裏付けとなる症状経過を指摘するものであるけれども、同時に「大変判断が難しいケース」であり、最終的な死因が間質性肺炎であるという判断ができなかったということではないか、主治医の判断がやっぱり一番正確なものだろうなどとも供述しており、証人自身が症状経過等から間質性肺炎と死亡との関連性を否定することができる旨を具体的根拠をもって述べているわけではないから、イレッサとの関連性を否定することができる旨の部分は、容易に採用することができない。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、本症例の間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から15日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症から11日後であったものと認められる。

(3) 乙B14の1、丙B3の182の症例（250mg・死亡・明確・発症48日後・死亡8日後）

本症例は、大阪府のEAP症例（250mg/日）である。

ア 症状経過及び担当医等の意見

(ア) 症状経過

被験者等略名 T. F. 男 73歳

医療機関所在地 大阪府

副作用・感染症名 肺臓炎NOS（死亡/生命を脅かす/入院を要する/機能障害に至る/医学的に重要な事象）

下痢NOS, 嘔吐NOS, 発熱（重篤でない事象）

イレッサ投与期間 開始 2002/03/29 終了 2002/05/01

転帰 死亡

主な治療経過等

2001/04/11 非小細胞肺癌T2N2M1（右上葉原発）と診断された。

前治療として、シスプラチン+ゲムシタビン及びカルボプラチン+パクリタキセルの化学療法、腰椎への放射線療法が行われた。

2002/03/29 イレッサ投与開始（250 mg/日）。

2002/04/06 下痢（重篤でない，CTCグレード1）を発現。

ロペミン（塩酸ロペラミド）の投与が行われた。

2002/04/26 嘔吐（重篤でない，CTCグレード1）を発現。

2002/04/27 発熱（重篤でない）を発現。

ボルタレン（ジクロフェナクナトリウム）の投与が行われた。

2002/05/01 38℃台の発熱が続くため，治験薬の投与中止。

対症療法を行った（ボルタレンの投与）。

2002/05/13頃 労作時の呼吸困難が出現。

2002/05/16 外来受診。胸部X線の結果，両肺びまん性陰影を認め入院。

ステロイドパルス療法開始（ソルメドロール（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム）1gの静脈内投与が行われた）。

抗生剤投与（カルベニン（パニペネム・ベタミプロン【乙L34の28】），ミノマイシン（塩酸ミノサイクリン【乙L34の27】），酸素吸入が行われた。

2002/05/20 改善を認めず，むしろ悪化（画像所見，血液，ガス所見共に）。

5月18日で終了したステロイドパルスを再開し，抗生剤をプロアクト（硫酸セフピロム）に変更。

2002/05/22 呼吸苦が強く，鎮静を開始。

剖検（左肺）を行ったが，剖検結果は入手していない。

2002/05/24 肺臓炎による呼吸不全のため死亡。

（イ）担当医等の意見

本症例は，治験薬との関連性があると考える。

イ イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては，イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することがで

きない【証人工藤翔二，証人西條長宏，乙L17，丙G58】。

ただし，イレッサの薬物動態からは，その消失半減期は約30時間と考えられているのに【甲A2】，イレッサの投与中止から両肺びまん性陰影を認めるまで2週間以上の期間が空いている上，嘔吐の翌日に発熱が発現しており，発熱については，嘔吐の誤嚥による嚥下性肺炎に感染した可能性が考えられ，感染症からの敗血症によってDADを発症した可能性も考えられる【証人工藤翔二】。また，発熱は腫瘍熱である可能性もある【証人坪井正博】。

なお，被告らは，イレッサ投与中止から両肺びまん性陰影を認めるまで2週間以上の期間が空いていることについて，体内にほとんど薬効成分が残留していない状態となっているはずであるため，イレッサの作用によって間質性肺炎が発症するとは通常考え難く，イレッサと両肺びまん性陰影との関連性は，時期的に見て極めて希薄である旨主張し，証人工藤翔二も別の症例についてであるが同様の供述をするが，これらはイレッサの間質性肺炎発症への関与を否定することができるとする趣旨ではなく，その関連性には疑問がある旨を指摘するにとどまる。

また，被告らは，イレッサの間質性肺炎の場合には発熱と呼吸困難とがほぼ同時に発現するものであり，呼吸困難と発熱とが2週間以上も離れて発現するということは通常考え難いところ，本症例では呼吸困難発現の2週間以上前から発熱が継続していたことに照らすと，イレッサによる間質性肺炎発症例と考えるには，疑問が残ると主張し，証人工藤翔二も同旨の供述をするが，これらはイレッサの承認後に明らかになったイレッサの間質性肺炎における呼吸困難と発熱との関係に関する知見に基づく指摘と考えられる上，イレッサの間質性肺炎発症への関与を否定することができるとする趣旨ではないと解される。

#### ウ 間質性肺炎と死亡との関連性

本症例においては，上記間質性肺炎（肺臓炎）と死亡との関連性を否定することができない【証人西條長宏，丙G58】。

したがって，本症例は，イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死



亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、本症例の間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から48日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症から8日後であると認められる。

(4) 乙B14の2の1, 丙B3の187の症例(250mg・改善・明確・発症48日後)

本症例は、アメリカのEAP症例(250mg/日)である。

ア 症状経過及び担当医等の意見

ア) 症状経過

被験者等略名 R. W. 男 74歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 肺炎NOS, 肺臓炎NOS (入院を要する事象)

イレッサ投与期間 開始 2002/02/28 終了 不明

主な治療経過等

2002/04/17 息切れ, 胸痛, 咳嗽を訴え肺臓炎のため入院した。胸痛を訴えていたため, 狭心症及び心筋梗塞の可能性を調べた。CTスキャンにより, 閉塞性肺炎の症状を示す新たな肺浸潤が認められたが, 肺塞栓の可能性は否定された。

胸部X線撮影により, 新たに左肺門周囲に浸潤巣が認められ, それは肺炎, 又は, うっ血性心不全及び胸部うっ血の可能性を示唆していた。

抗生物質, Maxipime (塩酸セフェピム), Levaquin (レボフロキサシン【乙L第34号証の24】), Solu-Medrol (メチルプレドニゾロン), Lasix (フロセミド【L第34号証の17】)による治療及びLovenox (ヘパリン)を予防投与。下肢のドップラー検査により深部静脈血栓症の可能性は除外された。

2002/04/22 患者は容態が安定し退院したが, 肺炎及び肺臓炎は未回復であった。

(イ) 担当医等の意見

閉塞性肺炎及び肺臓炎はZD1839と関連性がある。

イ イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては、イレッサ投与開始後に肺臓炎が発現しており、イレッサと間質性肺炎（肺臓炎）発症との因果関係を否定することができない。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。なお、上記認定によれば、本症例の間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から48日後であったと認められる。

なお、本症例では、上記認定のとおり、当初、「息切れ、胸痛、咳嗽を訴え肺臓炎のため入院した」が、「容態が安定し退院した」ものであり、「未回復」とされたものの、ステロイドの投与が奏効して間質性肺炎が改善したものと評価することができる【証人工藤翔二】。

(5) 乙B14の3, 丙B3の191の1及び2の症例（250mg・改善・明確・発症148日後）

本症例は、香港のEAP症例（250mg/日）である。

ア 症状経過及び担当医等の意見

(ア) 症状経過

被験者等略名 W. H. 性別不明 76歳

医療機関所在地 香港

副作用・感染症名 胞隔炎NOS（生命を脅かす、障害、入院に至る事象）

イレッサ投与期間 開始 2001/12/08 終了 2002/02/17

再開 2002/03/05 終了 不明

主な治療経過等

2001/12/08 イレッサを投与開始。

2002/02/08 イレッサ投与開始から9週間後、重度の呼吸困難を発症。

2002/02/11 入院。

X線及び胸部CTスキャンを実施した結果、気質性肺炎を伴う閉塞性気管支肺炎と一致する所見を示した。

2002/02/17 本事象のため、イレッサ投与を一時的に中断。

2002/02/25 抗生剤及びプレドニゾロンによる治療が奏効し、退院。

2002/03/05 イレッサ投与を再開。

2002/05/05 両側びまん性胞隔炎を発症。重篤な（入院を要し、生命を脅かす）事象と考えられた。

年月日不明 本事象のため、イレッサ投与を中止。

2002/05/14 プレドニゾロンによる治療を行い、10日後症状は回復。

(イ) 担当医等の意見

両側びまん性胞隔炎：イレッサとの関連性あり。

器質化肺炎を伴う閉塞性気管支肺炎：イレッサ及び他剤との関連なし。

イ イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては、イレッサ投与再開後に両側びまん性胞隔炎を発症しており、イレッサと間質性肺炎（両側びまん性胞隔炎）発症との因果関係を否定することはできない【弁論の全趣旨】。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。なお、上記認定によれば、本症例の間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から148日後であったと認められる。

なお、上記のとおり、本症例の間質性肺炎は、ステロイドによる治療を行って10日後に回復したとされていることから、上記間質性肺炎は、ステロイドが奏効して改善したものと評価することができる【証人工藤翔二】。

2 被告国が把握していなかったEAPの間質性肺炎の副作用症例

原告らは、イレッサ承認前に被告国が把握しなかった間質性肺炎の副作用症例が30例あった旨を主張し、このうち間質性肺炎を発症した可能性が極めて高いと考えられる10の症例（いわゆる「典型10例」）については、個別に臨床経過やその評価を詳しく主張するところ、その中には、国外臨床試験における上記2例のほか、EAPの8例も含まれる。

(1) いわゆる「典型10例」のうち8例

ア 丙B3の67の症例（250mg・「生命を脅かす」・明確・発症51日後）

本症例は、米国のEAPの症例（250mg/日）である。

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 D. C. M. 女 38歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 肺浸潤NOS（生命を脅かす/入院を要する）

（報告副作用名：肺間質及び肺胞の両側性びまん性肺浸潤）

イレッサ投与期間 開始 2001/06/15 終了 2001/08/05

主な治療経過等

2001/06/15 イレッサの投与を開始した（250mg/日）。この患者は平成10年（1998年）2月23日に非小細胞肺癌と診断され、骨、脳及び肝転移を有していた。これまでに、放射線、カルボプラチン+ドセタキセル、シスプラチン+ゲムシタビン、カルボプラチン+ビノレルビンによる治療歴がある。

2001/08/02 腰仙部痛が悪化したため入院した。これは転移巣の病勢進展によるものであった。入院中、呼吸困難状態及び低酸素状態に陥った。患者は静注のステロイド剤で治療された。蘇生術を行わないことが取り決められた。生理食塩水の静注、Dilaudid (hydromorphone HCl), Mycelex (クロトリマゾール) トローチ, バンコマイシン, Prevacid (ランソプラゾール), Ativan (Lorazepam), 塩化カリウム, Phenergan (塩酸プロメタジン), Benadryl (塩酸ジフェンヒドラミン), Lasix (フロセミド), Solu-Medrol (メチルプレドニゾロン), Duragesic (フェンタニル) パッチ, ドパミン, Pepcid (ファモチジン), Septra (スルファメトキサゾール・トリメトプリム), Dulcolax (不明), Mephyton (フィトナジオン) で治療された。

2001/08/03 胸部X線写真では、右肺全体に微細な結節が認められ、転移巣と考えられた。左葉上尖に楔型の混濁斑、心臓後方の混濁斑が認められ、おそらく心容積

の縮小及び左心の心膜滲出液であると考えられた。

2001/08/05 胸部X線写真により、肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められた。

イレッサの投与は中止された。

2001/08/13 患者は病勢進展のため死亡した。

現在、追加情報を収集中である。

b 担当医等の意見

肺間質及び肺胞の両側性びまん性浸潤はイレッサと関連性があると考えている。

(イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例において認められる肺間質の両側性びまん性浸潤は、審査センターが間質性肺炎を表す副作用名と認めていた「両側性肺間質浸潤」に、前記基本的事実関係のとおり間質性肺炎の画像所見上多く見られる特徴である「びまん性」との用語が加わったものであり、間質性肺炎の発症が疑われ、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができない【乙L31、甲G31】。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。なお、上記認定によれば、本症例における間質性肺炎の発症は、胸部X線写真により肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められたイレッサ投与開始から51日後と認められる。

(ウ) 間質性肺炎と死亡との関連性

原告らは、本症例の間質性肺炎と死亡との関連性が否定できない旨主張し、濱六郎意見書【甲G31】にも同旨の記載がある。しかしながら、同意見書は、上記症例票の「病勢進行のため死亡」との明確な記載に反し、死亡の原因が肺がんでないとするものであるところ、死亡の原因が肺がんでないとする根拠については、胸部X線写真上の右肺全体の微細な結節が転移巣と考えられた旨の記載につき、2日後に肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められたというだけの理由で転移巣ではないものと断定し、そのことのみを肺がんの進展が見られない根拠とするものであって、症例票の明確な記載を覆す程度に合理的なものとはいえないから、採用することが

できない。

その他、証拠を精査しても、本症例が間質性肺炎による副作用死亡例であると認めるに至らない。

イ 丙B3の79の症例（250mg・回復・不明確・発症82日後）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 J. N. C. 女 68歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 急性呼吸窮迫症候群（生命を脅かす/入院を要する/障害に陥る症例）

イレッサ投与期間 開始 2001/06/15 終了 2001/08/05

主な治療経過等 平成11年（1999年）7月6日に非小細胞肺癌と診断され、対側の肺転移を有していた。右下葉切除術、パクリタキセル+カルボプラチンによる治療歴がある。

2001/05/11 イレッサの投与を開始した。

2001/07/27 患者は肺炎及び発熱のため入院した。X線撮影により、右中葉に新たな浸潤、左葉の中央の浸潤の拡大が認められた。白血球数は13700であった。

2001/07/31 発熱が回復した。

2001/08/01 急性呼吸窮迫が発現した。人工呼吸器を装着されRocephin（セフトリアキソンナトリウム）及びZithromax（アジスロマイシン）、セフェピム、Diflucan（フルコナゾール）を投与された。呼吸窮迫のため、治験から脱落した。

2001/08/28 左下葉の気管支肺胞洗浄液からは悪性所見はなく有機体も検出されなかった。

2001/09/11 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

た。Solu-Medrol（コハク酸メチルプレドニゾロン）、Claritin-D（loratadine）、P revacid（ランソプラゾール）、Ambien（zolpidem tartrate）、Ativan（ロラゼパム）、ヘパリン、Celexa（citalopram hydrobromide）、Tylenol（アセトアミノフェン）、Compazine（プロクロルペラジン）、Bacid（好酸性カゼイ菌）prednisoneが追加された。

2001/10/02 回復し、患者は退院した。

b 担当医等の意見

発熱及び肺炎とイレッサとの関連性は否定できる。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いる。また、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。

(イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては、症例票に間質性肺炎が発症した旨の記載がないが、本症例では、入院時にX線撮影により、右中葉に新たな浸潤、左葉の中央の浸潤の拡大が認められ、その5日後に急性呼吸窮迫が発現し、また、その40日後の左下葉生検の結果、間質組織には軽度の慢性活動性炎症性浸潤が認められている。

前記基本的事実関係のとおり、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）は、急性に発症して特発性間質性肺炎のうちの急性間質性肺炎（AIP）と同様の病態を取り、肺間質の浮腫により肺胞レベルでの血液の酸素化が阻害され、高度の低酸素血症を起こす疾患である。ARDSは、急性に発症し、胸部X線で両側性浸潤影が認められ、一定以上の酸素化能の低下が認められる等の診断基準を満たす場合に診断される。原因疾患や原因病態としては、頻度の高い敗血症や胃液の誤嚥、ショック等のほか、肺炎、重症肺感染症（ニューモシスチス・カリニ肺炎、サイトメガロウイルス肺炎等）、肺塞栓、放射性肺臓炎、薬剤等、さまざまな疾患や病態が挙げられる。また、両肺の肺生検は、間質性肺炎の病理学的診断や感染症の合併の鑑別などのために行われ、間質性肺炎の場合、肺生検により炎症細胞浸潤が見られることもある。

そして、上記認定によれば、担当医は、急性呼吸窮迫の原因としてイレッサとの関連の可能性があると考えている。

これらの事実を総合すると、本症例においては、不明確ではあるものの、急性呼吸窮迫を生じた時において、薬剤性間質性肺炎の発症が疑われ、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。なお、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から82日後と認められる。

また、上記認定によれば、本症例の患者は、急性呼吸窮迫発現の40日後、間質組織に軽度の慢性活動性炎症性浸潤が認められ、ステロイド剤（メチルプレドニゾン）を投与された後、回復して退院しており、間質性肺炎を発症していたとしても、回復したものと認めるのが相当である。

ウ 丙B3の115の症例（250mg・死亡・明確・発症13日後・死亡21日後）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 J. C. 女 68歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 呼吸困難NOS（生命を脅かす/入院を要する）

医薬品副作用歴 不明

主な既往歴・被験者の体質等 不明

イレッサ投与期間 開始 2001/11/09 終了 2001/12/09

転帰 死亡

主な治療経過等 併用薬、合併症及び既往歴は調査中である。

2001/11/09 イレッサの投与を開始した（250mg/日）。



2001/11/22 間質性肺炎の増悪による呼吸困難の増悪のため入院した。静注の抗生物質及びSolu-Medrol（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム）の投与、さらに、ネブライザーによる積極的治療を行った。

しばらくの間、軽快していたが、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た。

疼痛と呼吸困難の緩和処置のためモルヒネが投与された。

2001/12/13 患者は死亡した。

追加情報を収集中である。

b 担当医等の意見

呼吸困難とイレッサとの因果関係については未入手である。

(イ) イレッサと間質性肺炎発症（増悪）との因果関係

本症例においては、イレッサ投与開始から13日目に間質性肺炎の増悪が認められており、イレッサと間質性肺炎発症（増悪）との因果関係を否定することができない【甲G31】。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。

なお、上記認定に係る間質性肺炎の「増悪」との表現に加え、症例票によれば、報告企業の意見において、患者の間質性肺炎の併発が呼吸困難の増悪に起因したと考えられるとされていることに照らすと、本症例は、既存の間質性肺炎の増悪例である可能性が高いが、合併症、既往歴等の情報としては存在しないため、既存の間質性肺炎の増悪例であることが明らかであるとはいえない。

(ウ) 間質性肺炎と死亡との因果関係

上記認定のとおり、「呼吸困難」は「生命を脅かす」事象とされているが、症例票によれば、症例報告中の報告企業の意見では、「呼吸困難」は未知の死亡に至る事象である旨の記載がある。また、報告企業の意見では、患者の間質性肺炎の併発が呼吸困難の増悪に起因したと考えられるが、現在得られている情報からは、イレ

ツサとの関連性を完全に否定することができないと考えられるともされている。

そして、上記のとおり、本症例においては、呼吸困難の増悪は間質性肺炎の増悪によるとされ、間質性肺炎に対する対症療法であるステロイド剤の投与方法につき静注から経口投与にした後再び呼吸困難が増悪しており、その間イレッサの投与が続けられたのであるから、イレッサにより増悪した間質性肺炎と死亡との関連性を否定することができないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサの投与開始から13日目であり、死亡は、間質性肺炎の発症から21日目であると認められる。

#### エ 丙B3の132の症例（否定）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

#### ア 症状経過及び担当医等の意見

##### a 症状経過

被験者等略名 A. M. 男 54歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 呼吸困難NOS, 肺出血（生命を脅かす/入院を要する事象）

医薬品副作用歴 不明

主な既往歴・被験者等の体質等 不明

イレッサ投与期間 開始 2001/10/05 終了 2002/02/07

##### 主な治療経過等

2001/10/05 イレッサ投与開始（250mg/日）。

2002/02/07 重度の呼吸困難及び肺出血のため、入院。

右葉に浸潤が確認された。

気管支鏡検査で肺出血が認められ、挿管された。

入院時、治験治療は中止。

追加情報調査中。

b 担当医等の意見

呼吸困難及び肺出血は持続しており、イレッサによると考えられる。

(イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

原告らは、本症例をイレッサによる間質性肺炎を発症した可能性が極めて高い症例の一つに挙げるが、本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は見当たらない。

その他、本症例をイレッサによる間質性肺炎の副作用症例と認めるに足りる証拠はない。

オ 丙B3の140の症例（250mg・死亡・不明確・発症26日後・死亡18日後）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 K. B. G. 男 63歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 肺浸潤NOS（入院，死亡に至る事象）

呼吸不全（新生児を除く）（死亡に至る事象）

医薬品副作用歴 不明

主な既往歴・被験者等の体質等 有（肺塞栓症 [平成12年（2000年）12月初旬]，高血圧，深在静脈血栓症）

イレッサ投与期間 開始 2000/12/14 終了 2001/01/08

転帰 死亡

主な治療経過等

1993/10/ 非小細胞肺癌と診断される。

シスプラチン+パクリタキセルを含む化学療法歴あり。

1994/12/ 再発のため、カルボプラチン+パクリタキセルにて治療。

その後3年間にわたって寛解状態を維持していた。

2000/01/18 右肺への転移性細気管支肺胞上皮細胞癌再発のため、カルボプラチン+パクリタキセルにて再び治療。

その結果、化学療法施行にも関わらず病状進行。

2000/12/14 イレッサ（250mg）を投与開始。

2001/01/02 イレッサ投与開始から19日後、息切れ増強を訴え、担当医施設に来院。

Spiral CTスキャンにて、右上葉部の肺塞栓所見が示唆された。

肺塞栓（グレード4）治療のため入院。他部位での肺塞栓を予防するため、単径部領域へのフィルター留置術と共に肺塞栓治療を施行。

2001/01/07 肺塞栓は回復し、退院。

2001/01/08 退院後、息切れが増強し始め、再び入院。両肺浸潤（グレード4）あり。

大量の気管支分泌物を確認。状態は更に悪化し、挿管が行われた。

その後、徐々に軽快。

治療薬は中断。

CTスキャンでは、肺塞栓の所見認められず。右肺門周囲部に2～3.5cmのアデノパシー／腫瘤を確認、リンパ節腫大／新生物が疑われた。また、両肺浸潤増悪が認められ、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。

2001/01/09 右中肺野部の生検では、反応性肺細胞を伴う軽度の慢性炎症及び線維症を呈した。気管支洗浄法からの細胞診断では悪性腫瘍陰性、真菌、ニューモシスチスカリニは認められず、いくつかの上皮細胞は軽度の反応性変化あり。

わずかな黄色ブドウ球菌の増殖を認めた。また抗酸菌は認められず。

2001/01/16 軽快し、抜管。

胸部X線所見では、引き続き両肺浸潤が示唆された。

2001/01/21 濃厚赤血球輸血（2単位）。

2001/01/27 状態が悪化し、呼吸不全のため死亡。

b 担当医等の意見

(a) 治験担当医のコメント

肺塞栓：イレッサとの関連なし

肺浸潤，呼吸不全：イレッサとの関連あり

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ことから、イレッサの薬物毒性によって死亡に至ったと考えている。なお、本症状はゲムシタビンの前投与によって促進又は増悪された可能性がある。

(b) 放射線専門医のコメント

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ものかもしれないと考えており、腎細胞癌、炎症／感染症疑いが病因である可能性も考えている。

(i) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例において、治験担当医は、肺浸潤，呼吸不全はイレッサとの関連ありとし、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ことから、イレッサの薬物毒性によって死亡に至ったと考えているところ、本症例では、両肺浸潤は認められた後増悪しており、腫瘍及び感染症が原因である可能性を排除した検査として気管支肺胞洗浄法を行っているものであるから、イレッサの薬物毒性によって死亡に至ったとの考えには合理性があるものというべきである。

そして、本症例では、再入院時に両肺浸潤があり、CTスキャンで両肺浸潤の増悪が認められ、その翌日、右中葉部の肺生検で慢性炎症及び線維症（間質性肺炎の発症機序には肺胞上皮の異常修復・過剰修復による線維化が含まれることは前記基本的事実関係のとおりである。）を呈しており、間質性肺炎の発症が疑われるものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、不明確ではあるものの、イレッサによる間質性肺炎の副

作用症例であると認められる。

証人坪井正博及び証人工藤翔二は、一致して、両肺浸潤の所見は、大量の気管支分泌物が見られるという特徴を持つ転移性肺胞上皮細胞がんによるものである旨証言しており、これらの証言は、肺胞上皮細胞がんが炎症様の斑状陰影を呈し、多量の粘液を分泌するため、患者は喀痰に悩まされるとの前記基本的事実関係と整合し、また、所見のすべては新生物の経過に関連するものかもしれないと考えている旨の放射線専門医のコメントとも整合するものであって、合理的であるが、肺浸潤の原因が腫瘍及び感染症である可能性を否定する担当医等の意見にも、上記のとおり合理性があることにかんがみると、これらの証言によっても、本症例において、イレッサと薬剤性間質性肺炎発症との因果関係を完全に否定することはできないものと認めるのが相当である。

#### (ウ) 間質性肺炎と死亡との因果関係

担当医等の意見では、イレッサの薬物毒性によって死亡した旨の根拠として、浸潤が進行性であったことが指摘されており、浸潤の所見等によって発症が疑われる間質性肺炎と死亡との関連性を否定することはできないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、不明確ではあるものの、イレッサによる間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサの投与開始から26日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症から18日後であると認められる。

カ 丙B3の152の症例（250mg・死亡・不明確・発症68日後・死亡30日後）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

#### (ア) 症状経過及び担当医等の意見

##### a 症状経過

被験者等略名 J. M. M. 女 39歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 初回報告時：肺浸潤NOS，大静脈血栓症（生命を脅かす／入院を要する／医学的に重大な事象）

追加報告時：肺浸潤NOS，（生命を脅かす／入院を要する／医学的に重大な事象）

アレルギー性胞隔炎（入院を要する／医学的に重大な事象）

（報告事象名：「肺浸潤再発」，「過敏性肺臓炎」）

医薬品副作用歴 不明

主な既往歴・被験者等の体質等 有（血尿，貧血，体重減少，皮膚乾燥，消化不良）

イレッサ投与期間 開始 2001/12/20 終了 2002/02/27，開始 2002/03/07 終了 2002/03/21

転帰 未回復（初回報告時・追加報告時共に）

主な治療経過等 平成11年（1999年）11月17日に非小細胞肺癌と診断された。これまでに手術，カルボプラチン+ビノレルビン，放射線，及びゲムシタピンによる治療歴がある。リンパ節，大-肺動脈窓，右傍気管及び皮質下に転移を有し，上大静脈症候群があった。

2001/12/20 イレッサの投与を開始した（250mg/日）。

2002/01/04 左肺に肺浸潤が発現し（重篤ではない）抗生物質，prednisoneで治療された。

2002/01/14 肺浸潤は回復した。

2002/01/17 Day 28の来院時には右胸部及び右上肢の浮腫が減退していた。

2002/01/18 2回目の肺浸潤が発現したが，重篤ではなかった。抗生物質，prednisoneは投与されていなかった。Prednisoneが再開された。

2002/01/21 胸部CTスキャンにて，右葉の腫瘍に変化がないことが確認されたが，

左下葉の肺胞の疾患が認められ、化学肺臓炎が疑われた。患者は塩素又はその他の化学物質を高濃度に含む室内プールを利用しており、他の人々も咳や眼の灼熱感を発現していた。

2002/02/08 胸部レントゲンは正常でprednisoneの貼付剤を開始した。

2002/02/22 首及び左腕の腫脹が発現した。

Prednisoneの投与を中止した。Bactrim, Lasix, K-durの投与を開始した。

Prednisoneは、2002/01/08から2002/02/23まで、呼吸困難（グレード3）／肺炎のために使用されていた。

2002/02/25 首及び左上肢の腫脹が増悪した。深部静脈血栓症の検査のため入院した。ヘパリンが投与され、Coumadinの投与が中止された。

超音波検査により、血栓／塞栓症の可能性は否定されたが、血流の異常が見られ、それは、右心室からの流出路が左心室からの流出路より閉塞していることを示していた。胸部CTスキャンにより肺塞栓の可能性は否定されたが、上大静脈の狭窄、右肺上葉の肥大が認められた。腋窩腫瘍は平成14年（2002年）1月から変化していなかった。上大静脈症候群と確認された。

2002/02/26 3回目の肺浸潤が発現した。両側性であった。

2002/02/27 呼吸性代償不全、息切れの増悪を伴う低酸素症を発現し、非呼吸マスクによる100%の酸素吸入を要し、ICUに搬入された。これらの事象は、肺浸潤の増悪によるものと考えられた。肺浸潤の再発との関連性が明らかに疑われるため、イレッサの投与は中止された。抗生物質及びSolu-Medrolの静注が行われた。

2002/03/01 胸部レントゲンにて肺浸潤の軽快が認められた。ステロイド剤を投与している間は肺浸潤は軽快していた。

2002/03/04 上大静脈の静脈造影にて、左腕頭静脈閉塞（外因性圧迫）が認められた。

2002/03/06 上大静脈ステント術のため転院した。同日中にステント留置術が行われ、手術は成功した。手術中、左鎖骨下静脈及び左腕頭静脈の血栓融解治療は奏効



し、上大静脈症候群は臨床的に改善が見られた。

2002/03/07 イレッサの投与が再開された。患者の容態は良好であった。

2002/03/08 患者は退院したが、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。上大静脈造影、左頸静脈造影、右腕頭静脈の血管形成及び上大静脈ステント（TPA点滴を伴う）を行った。

2002/03/10 血栓溶解治療後の動脈造影図を再検討した結果、血流は悪く、留置したステント腕頭静脈側に持続性の狭窄が認められた。左腕頭静脈の更に遠心側に追加のステントが留置され、血流は改善された。TPAは中止された。

患者は未回復で、近院に転院し、入院した。ヘパリンからLovenox (enoxaparin sodium) に変更した。貧血のため2単位の赤血球及びProcrit (epoetin alfa) を7回投与した。

2002/03/14 ステロイドが中止され、患者は退院した。

2002/03/21 4回目の肺浸潤のため再入院した。非呼吸マスクによる100%酸素吸入、ステロイド投与開始、サルブタモール及びAtrovent（臭化イプラトロピウム）ネブライザー、Zosen（ピペラシリンナトリウム/タゾバクタムナトリウム）による治療を受けた。臨床検査値は正常範囲内であった。CTスキャンでは、腫瘤の増大を疑わせる右上葉の混濁の増悪が見られた。患者は試験から脱落した。

2002/03/22 挿管された。胸部CTスキャン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。しかし、左葉で肺臓炎が進行しているのが認められ、ARDS、出血又は特異な感染過程が疑われた。胸部レントゲンにより、左葉全体に進行した浸潤影が認められ、わずかに悪化していた。

2002/03/23 気管支鏡検査にて肺炎／肺臓炎と診断された。

2002/03/24 胸部レントゲンには著明な変化は見られなかった。左葉に異常はなかった。右葉の高度に混濁していた領域は、変化がなかった。抜管はできなかった。リンパ球は正常範囲内であった。

2002/03/25 胸部レントゲンにて両肺葉に斑状の肺臓炎及び肺胞性浸潤が認められ

た。

肺血管像は鮮明であったが、境界は不鮮明であった。心臓の影はわずかに肥大していた。Tピース設置下で60%酸素を投与し、鎮静剤は中止された。その後、抜管され、酸素マスクを装着した。

2002/03/26 人工呼吸を停止した。

2002/03/27 ヘモグロビンが10.0であった以外の完全血球算定値はすべて正常であった。生化学検査では、カリウム：3.7，グルコース：150，BUN：20であったが、その他は正常範囲内であった。（すべて単位不明）

2002/03/28 患者は死亡した。

治験中に病勢が進展していたとの明確な所見はなく、実際に、治験中は明らかに治療が奏効していた。

#### b 主な併用薬剤

predonisone（呼吸困難（グレード3）／肺炎）	開始	2002/01/08	終了	2002/02/23
硫酸サルブタモール（呼吸困難（グレード3））	開始	不明	終了	不明
臭化イプラトロピウム（呼吸困難（グレード3））	開始	不明	終了	不明

#### c 担当医の意見等

##### （a）初回報告時

上大静脈症候群とイレッサとの関連性は否定できるが、肺浸潤再発とイレッサは関連の可能性があると考えている。ステント留置部位の血栓については未判定である。

##### （b）追加報告時

培養結果がすべての細菌に対して陰性であり、白血球数は中程度で好酸球がほとんど認められなかったことからイレッサと関連があるかもしれない。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。肺浸潤の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。

#### (イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

上記担当医の意見等における肺浸潤の再発とは、「肺浸潤の再発との関連性が明らかに疑われるため、イレッサの投与は中止された。」との症例票に照らすと、少なくとも平成14年2月26日に発現した3回目の両側性の肺浸潤を含むものと認められるところ、両側性肺浸潤は、上記認定のとおり、間質性肺炎に見られる所見の1つである。そして、3回目の肺浸潤（両側性）は、100%酸素吸入を要する低酸素症との関連性があると見られたところ、イレッサの投与中止後、ステロイド投与中は軽快している。その後、4回目の肺浸潤の際には、肺臓炎（間質性肺炎）が認められている。

これらの事実に照らすと、本症例においては、不明確ではあるものの、3回目の両側性肺浸潤の発現の際に、薬剤性間質性肺炎の発症が疑われ、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係は否定することができないものと認めるのが相当である。

なお、2回目の肺浸潤においては、塩素又はその他の化学物質を高濃度に含む室内プールを利用することによる「化学肺臓炎」が疑われたものとされているところ、その根拠は、胸部CTスキャンにて、右葉の腫瘤に変化がないことが確認されたが、左下葉の肺胞の疾患が認められたこととされているから、両肺性である間質性肺炎を疑わせるものとはいえない。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例と認められる。

#### (ウ) 間質性肺炎と死亡との関連性

本症例の症例票では、「患者は死亡した。」との記載の直下に、「治験中に病勢が進展していたとの明確な所見はなく、実際に、治験中は明らかに治療が奏効していた。」とされており、治験からの脱落は死亡の7日前であり、4回目の肺浸潤が認められ、その時から100%酸素吸入等による治療が行われたこと、その翌日（挿管された日）に肺臓炎が胸部CTスキャン上左葉で進行し、胸部X線上左葉全体に

進行した浸潤影が認められ、翌日肺臓炎との診断がされ、その2日後に胸部レントゲンで肺臓炎が両肺葉斑状に進行していたこと、更にその翌日の人工呼吸停止後、患者が2日で死亡したことに照らすと、本症例では、肺臓炎（間質性肺炎）と酸素吸入や挿管との関連性を否定することができず、間質性肺炎と死亡との関連性が否定することができないものと認めるのが相当である。なお、副作用・感染症名が「死に至る」とされていないことは、転帰が「未（不明）」とされていることからすると、これらの副作用によって死亡に至った可能性を否定するものではないと考えられる。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例と認められる。なお、上記認定によれば、本症例における間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から68日後であり、一度投与が中止されステロイドにより軽快したものの、その後、再び間質性肺炎を発症し、当初の間質性肺炎の発症から30日目に死亡したものと認められる。

キ 丙B3の164の症例（250mg・死亡・不明確・発症2日後・死亡4日後）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 K. E. M. 女 62歳

医療機関所在地 米国

副作用・感染症名 呼吸不全（新生児を除く）、乳酸アシドーシス（死に至る/生命を脅かす/入院を要する事象）

医薬品副作用歴 不明

主な既往歴・被験者等の体質等 不明

イレッサ投与期間 開始 2002/03/13 終了 不明

転帰 死亡

主な治療経過等 患者は、平成9年（1997年）11月に非小細胞肺癌と診断され、両肺に転移を有していた。これまでに、切除術（同年11月）、塩酸ゲムシタピン（2001/03/03-06/06, 2001/09/05-12月）、酒石酸ピノレルピン（2001/12/26-2002/02/22）による治療歴がある。

2002/03/13 イレッサの投与を開始した（250mg/日）。全身状態はよかった。室内での酸素飽和度は99%であった。

2002/03/15 早朝、患者は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に搬入された。直ちに人工呼吸管理過下に置かれた。

胸部X線により、両肺の肺浸潤が3月13日時点より拡大しているのが認められた。患者は、呼吸不全のため治療から脱落した。

2002/03/19 患者は、呼吸不全のため死亡した。

#### b. 主な併用薬剤

アルプラゾラム（不安）	開始	不明	終了	不明
塩酸フルラゼパム（不眠）	開始	不明	終了	不明

#### c. 担当医等の意見

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考えている。

##### (イ) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては、症例票に間質性肺炎の発症を認める記載がないが、上記認定事実のとおり、両側性肺浸潤は間質性肺炎の所見の1つである上、同じ日に呼吸不全を起こしており、不明確ではあるものの、間質性肺炎の発症又は増悪が疑われるものと認めるのが相当である。本症例の患者は、両側性の肺転移を有しており、浸潤はがんの病勢進展に伴い見られる所見でもあるが、肺浸潤の病因は、治療の副作用として生じるのが最も一般的であり【乙G19】、担当医等の意見では、死因となった急性呼吸不全は病勢進展ではないものとされているから、これらの事情は、間質性肺炎の発症又は増悪の疑いを否定するものということとはできない。

そして、本症例での両側性肺浸潤はイレッサの投与開始当日よりも開始日の2日

後の方が拡大しているのが認められていることに照らすと、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することはできないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。

(ウ) 間質性肺炎と死亡との関連性

上記認定のとおり、担当医等の意見では、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考えているとされており、間質性肺炎は急性呼吸不全を来しうるから、本症例では、間質性肺炎と死亡との関連性を否定することができないものと認めるのが相当である。

本症例の症例票における報告企業の意見では、添付文書に「呼吸抑制」の記載のある塩酸フルラゼパムとアルプラゾラムを併用していたことが指摘されているが、この指摘はイレッサと急性呼吸不全との関連性を否定するに足りるものではない。したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から2日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症から4日後であると認められる。

ク 丙B3の172の症例（250mg・死亡・明確・発症53日後・死亡11日後）

本症例は、ブラジルのEAP症例（250mg/日）である。

(ア) 症状経過及び担当医等の意見

a 症状経過

被験者等略名 N. M. C. 女 73歳  
 医療機関所在地 ブラジル  
 副作用・感染症名 肺浸潤NOS（入院、生命を脅かす事象）  
 医薬品副作用歴 有（ゲムシタビンによる溶血性尿毒症症候群）  
 主な既往歴・被験者等の体質等 無

イレッサ投与期間 開始 2002/02/07 終了 2002/04/02

転帰 死亡

主な治療経過等 非小細胞肺癌の診断を受け、ゲムシタビン治療歴あり（2001/09/20以前）。

肺部の放射線治療歴あり（詳細時期不明）。

2001/11/ ゲムシタビンによる治療を行う。

2002/02/07 イレッサ投与開始。

2002/04/01 イレッサ投与開始から53日後、胸部X線にて、びまん性間質性肺浸潤の所見を認め、入院。

患者は2週間前より呼吸困難の悪化、及び乾咳（軽度～重度）を訴えていた。

低酸素血症も発症し、入院中増悪。

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。

細菌、真菌、ウイルス試験の結果、陰性。

2002/04/02 高用量ステロイド療法を開始。

突然、急性呼吸停止を発症し、集中治療室へ搬送された。

年月日不明 症状軽快。

2002/04/11 高血圧及び急性心房細動を発症。

2002/04/12 乏尿、低酸素血症を発症し、死亡。

死因：間質性肺浸潤

b 担当医等の意見

イレッサとの関連性あり。

(i) イレッサと間質性肺炎発症との因果関係

本症例においては、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することができない【乙L17、丙G58】。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例と認められる。

(ウ) 間質性肺炎と死亡との関連性

上記認定のとおり、本症例においては、間質性肺炎は高用量ステロイド療法の後、1度軽快しているが、その後、死亡しており、死因は、間質性肺浸潤とされ、転帰は死亡とされている。

これらの事実に証拠【乙L17、丙G58】を併せると、本症例において、上記の間質性肺炎と死亡との関連性は否定することができないものと認められる。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例と認められる。なお、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から53日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症から11日後であったものと認められる。

(2) 「典型10例」以外のEAP症例における間質性肺炎の副作用症例の有無

ア 概要

原告らは、イレッサ承認前に被告国が把握しなかった間質性肺炎の副作用症例が30例あった旨を主張し、上記「典型10例」以外に、10例のEAP症例（丙B3の55の1及び2、丙B3の131、丙B3の141、丙B3の150、丙B3の179、丙B4の10の1及び2、丙B5の21の1及び2、丙B5の38の1及び2、丙B5の47の1及び2、丙B5の51の1～4）がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例である旨主張する。

以下では、「典型10例」以外の上記EAP症例につき、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例の有無を検討する。

イ 丙B3の55の1及び2の症例（否定）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

(ア) 症状経過等

a 症例票によれば、副作用・感染症名は、呼吸困難の悪化（生命を脅かす、入院を要する、機能不全に至る事象）とされた。

症例票によれば、患者は、平成11年9月8日、非小細胞肺がんと診断された。



前治療として、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタピン、ドセタキセルの投与及び放射線治療が行われた。

平成13年3月5日、イレッサの投与が開始された。患者の非小細胞肺がんは、投与開始前から、縦隔、脳及び脊椎転移を伴っていた。患者は、治験登録時及び治験中、逆流性疾患のためオメプラゾールを服用していた。

患者は、イレッサ投与開始から18日後（同年4月16日）に呼吸困難の悪化（中等度）のため入院した。Lovenox (enoxaparin sodium) の皮下投与及び抗生物質による治療が行われた。患者は、同月20日に退院した。退院時、軽快はしていたが事象は継続していた。

患者は、同月26日、呼吸困難の悪化（中等度）のため、再入院した。患者の再入院時の酸素飽和度（室内）は65%であった。同日、X線検査により塊ではない陰影が確認され、治験治療は中止され、レボフロキサシン500mg、メチルプレドニゾロン40mg及びセフトリアクソン2gの静注にて治療された。

72時間後に軽快し、酸素飽和度は92%に改善した。患者は、呼吸困難の原因を追究するための精密検査を拒絶し、回復し、退院した。転帰は、「回復」とされた。

担当医等の意見では、「呼吸困難の悪化」はイレッサと関連性があると考えられた。

b 本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は見当たらない。「塊でない陰影」が確認されているが、これが両側性であったとか、びまん性の間質影であったことをうかがわせる事実も見当たらない。

#### (イ) 判断

以上の事実を踏まえると、証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

#### ウ 丙B3の131の症例（否定）

本症例は、ドイツのEAP (compassionate use program) 症例 (250mg/

日)である。

(ア) 症状経過等

a 症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は「呼吸困難NOS、腹痛NOS、胸痛、鼓腸（入院を要する事象）、（報告副作用名：呼吸困難、腹痛、胸部痛、腹囲増加を伴う鼓腸）」とされた。

症例票によれば、患者は、イレッサ投与開始から7日目に呼吸困難、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とされた。

担当医等の意見では、これらの事象はイレッサと関連している可能性があると考えているとされた。

b 本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は見当たらない。

(イ) 判断

以上の事実を踏まえ、証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

エ 丙B3の141の症例（250mg・死亡・不明確・発症12日後・死亡同日）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

(ア) 症状経過等

症例票によれば、副作用・感染症名は、「死亡NOS（死に至る事象）」とされた。また、患者の主な既往歴・被験者等の体質等は、「有（貧血、心房細動、両足首浮腫、不眠、うつ病、肺炎）」とされた。

症例票によれば、患者は、平成13年7月27日に非小細胞肺癌と診断され、脳転移を有しており、イレッサの投与までの間に、放射線、カルボプラチン、パクリタキセルによる治療歴があった。また、イレッサの投与中には、既往歴のほかに、浮腫、不眠、疼痛が見られた。

患者は、平成13年12月27日、イレッサの投与を開始し、投与開始から12

日目の平成14年1月8日、胸部、脚部及び膝に疼痛が発現し、歩行できなくなった。発熱（38℃）も数日間見られた。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。患者はがん治療病棟に入院の予定であったが、搬入途中で呼吸停止を来した。蘇生術の後、集中治療室に搬入された。ドパミン、酒石酸ノルエピネフリン（LEVOPHED）を投与されたが、患者は死亡した。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いたが、報告段階では死因は不明とされ、追加情報収集中とされた。

担当医等の意見では、イレッサが関与している可能性も否定しきれないものとされた。

#### （イ）判断

上記認定によれば、本症例においては、イレッサ投与開始から12日目に発熱と胸部X線による両肺葉に広範囲の浸潤が認められ、入院の搬入途中で呼吸停止を来しており、不明確ではあるものの、急性の間質性肺炎発症が疑われるものと認めるのが相当である。

本症例においては、上記認定のとおり、担当医等の意見において、報告副作用名である「死亡」に対してイレッサが関与している可能性も否定しきれないものとされ、死亡の原因は不明とされており、発症が疑われる間質性肺炎と死亡との関連性は否定することができないものと認めるのが相当である。

したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から12日後であり、死亡は、間質性肺炎の発症と同日であったものと認められる。

#### オ 丙B3の150の症例（否定）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

#### （ア）症状経過等

a 症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「発熱、肺炎NOS

（入院を要する事象）、死亡NOS（死に至る事象）」とされている。

症例票によれば、患者は、イレッサの投与開始から15日目に発熱、悪寒、息切れのため入院し、肺炎と診断された。患者は、レボフロキサシン、サルブタモール、クリンダマイシン、アセトアミノフェン、インドメタシン及びclopidogrelを投与された。患者は、入院から32日目（イレッサ投与開始から47日目）に死亡した。また、追加情報収集中とされた。

担当医等の意見では、発熱及び肺炎とイレッサは関連の可能性があり、息切れ及び悪寒との関連性は否定できるものと考えているとされた。

b 本症例の症例票には、発熱及び息切れが認められたほか、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は見当たらない。

また、肺炎とは、一般的に肺胞性肺炎のことを指すものとされていることは前記基本的事実関係のとおりである。

#### (イ) 判断

以上の事実を踏まえると、証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

#### カ 丙B3の179の症例（否定）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「呼吸困難NOS（死亡に至る/入院を要する事象）」とされている。

#### (ア) 症状経過等

a 症例票によれば、患者は、平成14年2月にイレッサの投与を開始し（具体的な開始日の記載はない。）、同年4月6日に咳を伴わない呼吸困難の増悪が出現し、同月7日に入院し、酸素及びβ2アゴニストにより治療が行われ、同月8日、呼吸不全にまで進行し、挿管され、人工呼吸器による呼吸補助が行われ、12時間後（同月9日）、心肺停止を起こし、死亡した。なお、追加情報調査中とされた。

担当医等の意見では、本事象はイレッサと関連があると考えたとされた。

b 本症例の症例票には、間質性肺炎を疑わせる所見は見当たらない。

(イ) 判断

以上の事実を踏まえると、証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

キ 丙B4の1.0の1及び2の症例（否定）

本症例は、ベルギーのEAP症例（投与量不明・軽症・未回復）である。

(ア) 症状経過等

a 症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、「放射線性肺臓炎（医療措置を要する事象）」とされている。

症例票によれば、本症例のイレッサ投与開始日は不明であるが、患者は、イレッサ投与開始後、平成14年3月22日、医療措置を要する軽度の放射線性肺臓炎を発現した。処置の内容は記録されていない。同月27日にも事象は回復していない。イレッサは継続投与中であり、追跡調査中とされた。転帰は未回復とされた。なお、その後の追跡調査結果に係る追加報告は、イレッサ承認前にはされていない。

症例票には、放射線療法を行った時期等他の症状経過の記載はない。

担当医等の意見では、本事象は、イレッサと関連性があると考えたとされた。

b 前記基本的事実関係によれば、放射線肺臓炎には、照射終了後1～3か月の間に照射野に一致した浸潤影を呈し、照射部位局所の線維化を示す軽症のタイプと、照射中あるいは終了後短時間で急激に発症する両肺に（非照射部の肺にも）ARDS類似のびまん性肺胞傷害を示す重症のタイプとがある。そして、本件の放射線肺臓炎は、軽度のものとされている。

したがって、本症例では、医療措置を要する程度の軽度の照射野に一致した放射線肺臓炎を発現したことがうかがわれることは格別、両肺びまん性薬剤性間質性肺炎の発症を疑わせる事情は見当たらない。

(イ) 判断

これらの事実を踏まえると、証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

ク 丙B5の21の1及び2の症例（否定）

本症例は、米国のEAP症例（投与量不明）である。

ア 症状経過等

a 症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、初回報告時には「呼吸不全（死に至る／入院を要する事象）」、追加報告時には「報告対象なし」である。症例票によれば、患者は、平成12年6月29日に非小細胞肺癌と診断された。原発巣は右肺であるが、左肺にも転移が認められていた。イレッサ投与開始までに、ゲムシタビン、カルボプラチン、ドセタキセルによる前治療歴があった。

患者は、平成13年3月21日にエントリーした。患者は、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。同年4月4日からイレッサの投与が開始され、4日後の同月8日が最終投与となった。患者は、同月9日、呼吸困難のため入院した。入院時には、肺塞栓、肺炎、病勢進展と鑑別診断された。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、Lovenox, Levaquin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、肺炎とは診断されなかった。高熱が続き、抗生物質を投与された。検査の結果、肺塞栓の可能性は否定された。心エコーでは、左心室の収縮能は正常であった。患者は急性呼吸不全を来し、呼吸管理下に置かれた。同月17日、患者の家族は呼吸管理をやめることにし、患者は死亡した。死亡証明書には、死因は、肺癌の進展による呼吸不全と記載された。

初回報告時の担当医等の意見では、呼吸不全はイレッサと関連していると考えられるとされたが、追加報告時には、「呼吸不全とZD1839との関連性は否定できる。治験薬の投与開始と呼吸不全とは時間的関連性があるが、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。」とされた。

b 本症例の症例票には、間質性肺炎の発症を疑わせる記載は見当たらない。

本症例では、患者は入院時に肺炎と鑑別診断されたが、上記認定のとおり、肺炎とは一般的には肺胞性肺炎のことを指すものである。また、入院時の胸部X線撮影により、左上葉から左中葉、右上下葉にかけて白濁の拡大進展が認められているが、この両側性の肺病変が急性肺障害・間質性肺炎の診断の基準ないし要素の1つとなる浸潤影等の陰影であることを示す証拠はなく、かえって、患者は左肺に転移が認められていたものであり、担当医等の意見に見られる急速な病勢の進行を示すものであることがうかがわれる。

#### (イ) 判断

以上の事実を踏まえ、証拠を精査しても、本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

ケ 丙B5の38の1及び2の症例（250mg・死亡・不明確・発症21日後・死亡7日後）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日）である。

#### (ア) 症状経過等

a 症例票によれば、本症例の副作用・感染症名は、初回報告時には「心筋梗塞、呼吸困難NOS（生命を脅かす事象）、腎機能障害NOS（入院を要する事象）」、追加報告時には「報告対象なし」とされている。なお、初回報告は、患者がイレッサの投与を中止した時点でされており、初回報告時の症例票には患者が死亡した旨の記載はなく、転帰は「未（不明）」とされていた。また、患者の主な既往歴・被験者の体質等は、「有（深部静脈血栓症、特発性血小板減少性紫斑病、冠動脈バイパス術（2回）」とされている。

症例票によれば、患者は、平成13年9月26日に非小細胞肺癌と診断され、イレッサ投与開始までに切除術、カルボプラチン+パクリタキセル、カルボプラチン+ゲムシタピン、ドセタキセル、放射線治療歴があった。また、腎機能障害の既

往歴はなかった。

患者は、平成13年10月4日、イレッサの投与を開始し、同月25日、呼吸困難、腎機能障害のため入院した。息切れの増悪が2日間、喀血が3～4週間前から発現していた。BUN及びクレアチニンの上昇が認められた。心電図上では、異常なT波を伴う正常な洞リズムが継続していた。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線写真では、左葉に完全な硬化像と無気肺が認められたが、右葉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。血漿輸血、抗生物質、輸液、利尿薬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、急性心筋梗塞が発現したが、呼吸困難に起因したものと考えられた。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、クレアチニン及びBUNはまだ上昇したままであった。ドパミン及び経管栄養が投与された。イレッサの投与は中止された。同年11月1日、回復の見込みがなく、患者の以前からの希望により、抜管し、患者は死亡した。死亡証明書及び死因はまだ確定していないとされた。

b 担当医等の意見では、初回報告時には、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の可能性があると考えているとされたが、追加報告時には、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考えているとされた。

また、報告企業の意見では、初回報告時には、「胸郭CTにて、新たな陰影が認められたことより、呼吸困難の発現には原疾患の進展も原因の1つと考えられる。」とされ、追加報告時には、「新たに得られた合併症及び症例経過より、これらの事象は、原疾患の悪化及び患者背景に起因して発現したと考えられ、ZD1839との関連性は否定できると考える。」とされた。

c 症例票によれば、追加報告時に新たに明らかになった合併症は、胃炎、冠動脈疾患、COPD、気腫、腹部大動脈瘤であった。

#### (イ) 判断



a 上記認定によれば、本症例では、胸郭CTにより右肺葉にびまん性ですりガラス状の間質及び肺胞の新たな陰影が認められ、胸部X線写真で左葉には完全な硬化像と無気肺が認められている。なお、証拠【丙F1】によれば、一側肺が完全無気肺の場合、胸部X線写真では、無気肺側が白濁することがあると認められる。

また、前記基本的事実関係によれば、びまん性ですりガラス状の間質の新たな陰影は、間質性肺炎の診断の要素の1つである。

したがって、本症例では、不明確ではあるものの、間質性肺炎の発症が疑われるものと認めるのが相当である。

b 本症例では、合併症としてCOPDが認められるところ、前記基本的事実関係及び証拠【乙G44の2、乙L16】によれば、COPDは慢性閉塞性肺疾患ないし閉塞性肺炎のことであり、特に肺門型の肺がんに合併しやすく肺がん類似の臨床症状を生じさせるもので、その程度は、気管支内腔の狭窄や閉塞によって生じる無気肺の程度と共に、肺がんの病期判定のためのTNM分類のうち、腫瘍の進行度を表すTのスコアを左右する基準とされる。しかしながら、無気肺が一側肺全体に及ぶ場合でも、そのみでは「T3」として、病期は化学療法適応以前のII B期であるにとどまるのであり、右肺葉の間質に認められたびまん性のすりガラス状の陰影を末期肺がんに起こる病勢進展によるものとしてイレッサと間質性肺炎発症との因果関係を完全に否定することができるものと認めるに足りる証拠はない。また、上記のその他の合併症によってびまん性ですりガラス状の間質の陰影が生じたことが明らかであると認めるに足りる証拠もない。

したがって、本症例は、不明確ではあるものの、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認められる。

c そして、上記認定のとおり、本症例では、追加報告時において死因はまだ確定していないとされていたところ、患者が死亡していない段階でされた初回報告においては、副作用・感染症名としては心筋梗塞と並んで呼吸困難が生命を脅

かす事象として挙げられており、本症例において呼吸困難の前日に見られる息切れの増悪は、抗生物質、酸素吸入等を受けても改善しなかった。また、報告企業の意見では、原疾患の進展との解釈につなげられているものの、胸郭CTにて新たな陰影が認められたことと呼吸困難の発現とを関連させている。これらの事情に照らすと、上記のとおり間質性肺炎の発症を疑わせる新たな陰影の確認と呼吸困難の発現とは、関連性を否定できず、かつ、呼吸困難の発現と死亡との関連性も否定することができないものと認めるのが相当である。

d したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用死亡例であると認められる。なお、上記認定によれば、本症例において、間質性肺炎の発症は、イレッサ投与開始から21日後であり、死亡は間質性肺炎の発症から7日後であると認められる。

コ 丙B5の47の1及び2の症例（否定）

本症例は、米国のEAP症例（250mg/日投与）である。

（ア）症状経過等

a 症例票によれば、副作用・感染症名は、初回報告時には「肺炎NOS（入院を要する事象）」、追加報告時には「報告対象なし」であった。また、主な既往歴・被験者の体質等は、「有（胃癌、乾性咳嗽、線維嚢胞性乳腺症、高血圧、胸骨下痛、肋骨痛、カテーテル挿管歴）」であった。

患者は、平成11年9月16日に非小細胞肺癌と診断され、胃、肝、両肺及び左副腎に転移を有しており、イレッサ投与開始までに、5-FU（フルオロウラシル）、ドキソルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタビン、ドセタキセル、ビノレルビン及びイリノテカンによる治療歴があった。

患者は、平成13年8月14日、イレッサの投与を開始し、平成14年1月2日、重症の肺炎のため入院し、同月4日、咯血し、同月5日、気管支鏡検査及び生検の結果、腫瘍に対しては陰性であった。同月6日、息切れの増悪、頻脈（150bpm）、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、うっ血性心

不全に起因した重症の低酸素症を発現した。安静時の酸素飽和度も低かった。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，セフトジジム静注，塩酸オンダンセトロン，酸素吸入，フロセミド静注，塩酸ラベタロール，ソルメドロール，prednisone（経口剤），サルブタモール，ロラゼパム，モルヒネ，Primaxin，バンコマイシン，Lovenox，Epogen，カリウム及びマグネシウム補給が行われた。

同月11日，咳嗽，息切れ，喘鳴が増悪した。同月14日，肺炎は回復し，患者は退院した。イレッサの投与は継続された。

担当医等の意見では，重症の肺炎の疑いで入院したところまででされた初回報告時には，肺炎はイレッサと関連の可能性があると考えているとされたが，追加報告時には，肺炎，うっ血性心不全，低酸素症，低血圧とイレッサとの関連性は否定できると考えているとされた。

b 本症例では，上記認定のとおり，患者は重症の肺炎のため入院し，入院期間中，ソルメドロールなどのステロイドが投与されているが，前記基本的事実関係のとおり，肺炎とは，一般的に肺胞性肺炎を指すものとされており，症例票には，間質性肺炎の発症を疑わせるに足る記載は見当たらない。また，イレッサの投与を継続しながら，肺炎が回復している。

#### (イ) 判断

これらの事実を踏まえ，証拠を精査しても，本症例がイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であると認めるに至らない。

サ 丙B5の51の1～4の症例（250mg・入院に至る事象・不明確・発症79日後）

本症例は，米国のEAP症例（250mg/日）である。

#### (ア) 症状経過等

a 症例票によれば，1～4回目報告時の副作用・感染症名は，以下のとおりであった。

1回目報告時：「肺炎NOS（入院に至る事象）」

2回目及び3回目報告時：「肺炎NOS，肺臓炎NOS〔報告副作用名：間質性肺炎〕（入院に至る事象），呼吸不全（死亡に至る事象）」

4回目報告時：「報告対象外」

b 症例票によれば，1回目報告時の症状経過は以下のとおりであった。

平成13年9月6日，患者は非小細胞肺癌と診断された。

平成13年12月21日，イレッサの投与開始。

平成14年3月10日（イレッサ投与開始から79日後），息切れ，血痰，発熱，悪寒，発汗のため入院。入院時，胸部X線にて浮腫もしくは肺炎を示唆するびまん性の両側肺陰影を確認。滲出液に伴うと思われる両側肋骨横隔膜角の陰影も確認。血液培養試験結果は陰性。両側肺炎の疑いと診断された。入院中，セフトリアキソン（静注），アジスロマイシン，サルブタモール，臭化イプラトロピウム，酸素療法，フロセミド，コハク酸メチルプレドニゾロン，塩化カリウム，ワルファリンナトリウム，シクロホスファミドにて治療。シクロホスファミドは，翌日投与中止。イレッサ投与は継続中とされた。

c 2回目報告時には，以下の症状経過が追加された。

平成13年9月6日，患者は非小細胞肺癌（原発性左肺癌）と診断された。骨・肺門リンパ節・縦隔リンパ節・右肺小リンパ節・両側副腎への転移あり。放射線療法，シクロホスファミド/prednisone治療歴あり。

平成14年3月10日，胸部CTスキャンにて，感染あるいは炎症過程を確認。リンパ管内蔓延であることも否定できず。ガリウムスキャンでは，左肺底部の後方部にごくわずかな異常所見あり。酸素飽和度レベルは，40～50%酸素マスク下で84～92%。入院中，鎮痛剤による治療を施行。シクロホスファミドは，翌日投与中止。疼痛，下痢，呼吸困難症状あり。

平成14年3月17日，イレッサ投与を一時中止し，姑息的放射線療法を翌日開始。放射線治療後，イレッサ投与再開が予定されていた。肺炎，及び間質性肺炎所

見は、原疾患の悪化に関与するものではないと思われた。入院中、息切れは増悪し、延命措置を行った。

平成14年3月27日、呼吸不全を発現し、死亡。剖検結果待ち。追加調査中。

d 3回目報告時には、上記の「死亡。」との記載に続き、以下の症状経過が追加された。

剖検の結果、死因はおそらく肺がんの合併が主因であり、気管支肺炎も寄与したであろうと考えられた。

e 4回目報告時には、3回目報告時追加部分の下に、以下の症状経過が追加された。

診断名は「慢性間質性肺炎」及び「気管支肺炎」に変更。

f 担当医等の意見では、1回目報告時には「ZD1839との関連性があるかもしれない。」、2回目及び3回目報告時には「肺炎と間質性肺炎は死亡時まで継続おり、ZD1839との関連性があると考え。呼吸不全とZD1839との関連性については、担当医コメント未入手。」、4回目報告時には、「診断名は「慢性間質性肺炎」及び「気管支肺炎」に変更、ZD1839との関連性はないと考える。」とされた。

また、報告企業の意見では、初回報告時には、「本症状は本剤投与期間中に発症していることから、本剤との関連性を完全に否定することはできないが、患者は進行肺がん患者であり、さらに糖尿病を合併していたことから、感染症発症のリスクが高い患者であり、本剤の影響よりも患者背景の影響が強いと考える。」、2回目報告時には、「「肺炎」及び「間質性肺炎」については、経過より本剤との関連性を否定することはできないが、前回のコメントどおり患者背景の影響が疑われる。「呼吸不全」発症については、現時点で直接の原因が不明ではあるが、「肺炎」及び「間質性肺炎」の影響、原疾患の関与も疑われる。」、3回目報告時には、「剖検の結果、死因である「呼吸不全」は原疾患（肺癌）が主因であり、急性気管支肺炎も寄与したと考えられている。「肺炎」及び「間質性肺炎」については前回のコメン

トどおり、合併症等の患者背景の影響が強く疑われる症例である。」、4回目報告時には、「追加情報にて、診断名は「慢性間質性肺炎」及び「気管支肺炎」に変更された。本事象は、前回のコメントどおり、患者背景の影響が強いと考える。」とされた。

(イ) 判断

a 上記認定によれば、本症例では、イレッサ投与開始後、投与継続中に胸部X線にて浮腫又は肺炎を示唆するびまん性の両側肺陰影が確認されており、間質性肺炎の発症が認められる。

担当医等の意見では、4回目報告時に診断名が「慢性間質性肺炎」に変更され、イレッサとの関連性はないものと考えたとされた。しかし、剖検の結果を経た3回目報告時にも、間質性肺炎はイレッサとの関連性があると考えたものとされていたのであり、4回目報告時の症例票にもイレッサによる以外の発症原因を特定した旨の記載や、患者が元々有していたものであった旨の記載は見当たらない。ただし、3回目報告時には、担当医等の意見には何ら付け加えがされておらず、意見が得られなかった可能性も考えられる。

b これらの事情に照らすと、上記の4回目報告時の担当医等の意見等によって、本症例において発症した間質性肺炎に対するイレッサの関与の可能性を完全に否定することができるものと認めることはできず、不明確ではあるものの、本症例においては、イレッサと間質性肺炎発症との因果関係を否定することはできないものとするのが相当である。

c したがって、本症例は、イレッサ250mg/日投与による間質性肺炎の副作用症例であると認められる。なお、間質性肺炎の発症は、上記認定によれば、胸部X線にて浮腫又は肺炎を示唆するびまん性の両側肺陰影が確認されたイレッサ投与開始から79日後であったものと認められる。

ただし、上記認定のとおり、本症例においては、剖検の結果、死因はおそらく肺がんの合併が主因であり、気管支肺炎も寄与したものと考えられたとされ、症例票

においては、肺炎と肺臓炎とが区別され、肺臓炎は入院に至る事象とされているにすぎず、また、間質性肺炎所見は原疾患の悪化に寄与するものではないと思われたとされていることに照らすと、上記の間質性肺炎と死亡との関連性は否定することができるものと認めるのが相当である。

#### シ 「典型10例」以外のEAP症例まとめ

上記のとおり、いわゆる「典型10例」以外のEAP症例における間質性肺炎の副作用症例としては、丙B3の141の症例、丙B5の38の1及び2の症例並びに丙B5の51の1～4の症例の3例があったが、これらは、いずれもイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確であった。

このうち、副作用死亡例は、丙B3の141の症例、丙B5の38の1及び2の症例の2例があり、いずれも250mg/日投与によるものであり、イレッサ投与開始から12日後に発症して同日死亡したものと、イレッサ投与開始から21日後に発症してその7日後に死亡したものであった。

### 3 EAPの間質性肺炎の副作用症例まとめ

#### (1) 概要

上記のとおり、EAP症例のうち、被告国が間質性肺炎の副作用症例として把握していたEAP症例は5例存在し、そのうち2例は副作用死亡例であった。また、死亡例のうち1例及び非死亡例のうち1例が日本の医療施設における症例であった。

また、EAP症例の中には、被告国が間質性肺炎の副作用症例として把握していなかった症例が10例存在し、そのうち7例が間質性肺炎の副作用死亡例であった。

EAP症例全体としては、間質性肺炎の副作用症例は15例存在し、そのうち9例が副作用死亡例であり、このうち、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえる症例は8例あり、このうち副作用死亡例は4例であった。また、死亡例1例、非死亡例1例の日本の施設の症例が存在した。なお、国内EAP症例における間質性肺炎の副作用の発現頻度の95%信頼区間は、0.082～2.419%であった【甲L196】。

## (2) 投与開始から発症までの期間

## ア 死亡例

EAPの間質性肺炎の副作用死亡例9例のうち、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえる4例（乙B13の3，乙B14の1，丙B3の115，丙B3の172）について見ると、イレッサ投与開始から発症までの期間は、13日，15日，48日，53日であった。

不明確なものも併せた9例で見ると、発症までの期間は、2日，12日，13日，15日，21日，26日，48日，53日，68日と、9例中6例が26日以内であった。

なお、EAPのイレッサによる間質性肺炎の副作用症例におけるイレッサ投与量は、いずれも250mg/日であった。

## イ 非死亡例

死亡しなかった6例のうち、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえる4例（乙B13の1，乙B14の2，乙B14の3，丙B3の67）について見ると、イレッサ投与開始から発症までの期間は、12日，48日，51日，148日であった。

不明確なものも併せた6例で見ると、12日，48日，51日，53日，82日，148日と、26日以内に発症した例は、6例中1例であった。

## ウ まとめ

以上の発症傾向に照らすと、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえる症例について見ても、症例によってはときに致死的となるということがうかがわれたにとどまり、早期（急性）に発症したものの予後が悪いという傾向はうかがわれなかったものと認められる。

ただし、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確な症例も含めると、死亡例9例，非死亡例6例による比較ではあるものの、早期（急性）に発症したものの予後が悪い傾向をうかがわせるエビデンスが全くなかったとまではい



えない。しかしながら、そもそもイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確な症例も含めていることに加え、症例数が少ないこと及びEAPの副作用報告の信用性が相対的に低いことも考慮すると、エビデンスとしては、安全性情報としても非常に弱いものであったといわざるを得ず、このようなエビデンスからは、イレッサによる間質性肺炎について、早期（急性）に発症したものの予後が悪いことを予見することができたと認めることはできない。

### （3）発症から死亡までの期間

EAPの間質性肺炎の副作用死亡例9例の間質性肺炎発症から死亡までの期間は、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえる4例について見ると、8日、11日、11日、21日であり、不明確なものも併せた9例で見ると、同日、4日、7日、8日、11日、11日、18日、21日、30日であった。これらのデータから、発症後死亡する症例では比較的早期に死亡する傾向をうかがわせるエビデンスが全くなかったとはいえない。しかしながら、症例数が少ないことに加え、EAPの副作用報告の信用性が相対的に低いこと及びEAP症例の患者は一般的に予後が悪いものと考えられることも考慮すると、エビデンスとしては、安全性情報としても非常に弱いものであったといわざるを得ず、このようなエビデンスからは、イレッサによる間質性肺炎について、発症後死亡する症例では比較的早期に死亡することを予見することができたと認めることはできない。

## 第5 承認前の間質性肺炎の副作用症例まとめ

### 1 国内臨床試験

上記認定によれば、国内臨床試験では、133症例のうち、IDEAL1試験（治験）で500mg/日群に2例、参考試験で500mg/日群に1例の合計3例（2.3%）の副作用症例が見られ、いずれもステロイドパルス療法が施行された重症例であったが、その後軽快した。発症までの期間は、16日、86日及び10日であり、これらのうち、16日後に発症した国内臨床試験1例目【乙B12の3】は、人工呼吸管理が行われるなど、重篤な症例であった。

## 2 国外臨床試験

国外臨床試験では、INTACT 1 及び 2 試験で 500 mg/日群 2 例、投与量不明 1 例、進行乳がん患者を対象とする第Ⅱ相試験で 500 mg/日群 1 例、進行胃がん患者を対象とする第Ⅱ相試験で投与量不明 1 例の合計 5 例の副作用症例が見られ、そのうち 4 例は死亡例であったが、INTACT 以外の単剤投与の症例は、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確であった。

## 3 EAP

イレッサ承認時までの登録数が 1 万 5 0 0 0 例とも報告された EAP では、2 5 0 mg/日投与例に 1 5 例の副作用症例が見られ、そのうち 9 例は死亡例であった。

### (1) 比較的明確な症例

このうち、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえる症例は、8 例あり、そのうち 4 例が副作用死亡例であったが、これらの症例からは、症例によってはときに致死的となるということがうかがわれたものの、早期に発症したものの予後が悪いことなどの発症傾向をうかがうことはできなかった。また、EAP 症例自体の予後が悪い傾向がある上、EAP からの副作用報告は信用性が相対的に低く、しかも症例数が 8 例と少ないため、一般的にイレッサの間質性肺炎の予後が悪い可能性があるともいえなかった。

### (2) 不明確な症例も含めた発症傾向

イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確な症例も含めると、1 5 例中 9 例が死亡例であり、死亡例では 9 例中 6 例が 2 8 日以内に発症している一方、非死亡例では 6 例中 1 例が 2 8 日以内に発症しており、一般的にイレッサの間質性肺炎の予後が悪い可能性や、早期（急性）に発症したものの予後が悪い傾向をうかがわせるエビデンスが全くなかったとはいえ、また、9 例の副作用死亡例のうち 6 例は、間質性肺炎の発症から 1 1 日以内に死亡しており、9 例いずれも間質性肺炎の発症から 3 0 日以内に死亡しており、間質性肺炎の発症後これに関連して（関連性が否定できず）死亡する例では比較的早期に死亡する傾向をうかがわせ

るエビデンスが全くなかったとはいえない。

しかしながら、これらの傾向を支えるエビデンスは、上記のようなEAPからの非連続的な副作用報告の少数の集積であって、観察研究がエビデンスとして上位にあると考えられている副作用情報としてもエビデンスレベルが非常に低いものといわざるを得ず、このようなエビデンスは、イレッサによる間質性肺炎の予後が悪い可能性、早期（急性）に発症したものの予後が悪い傾向や、発症後死亡する症例では比較的早期に死亡する傾向を予見するのに十分なものであったとはいえない。

### (3) 日本の施設のEAP症例

日本の施設の症例は、承認時までにはEAP全体で296例あったところ、このうち間質性肺炎の副作用症例は、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが比較的明確といえるものとして2例（0.68%）が見られ、うち1例（0.33%）は死亡例であった。国内EAP症例における間質性肺炎の副作用の発現頻度の95%信頼区間は、0.082~2.419%であった。

### 4 間質性肺炎の副作用症例まとめ（別紙2「承認前における間質性肺炎副作用症例一覧表」参照）

以下、各症例を【症例：重篤性を示す関連情報・投与後発症までの期間（・発症後死亡までの日数、死亡例のみ）】で示す。また、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確な症例は、《》で囲む。

#### (1) 国内臨床試験 3例のうち死亡0例

【乙B12の3：人工呼吸管理「生命を脅かす」・16日後】

【乙B12の4：ステロイドパルス療法「入院を要する事象」・86日後】

【乙B12の5：ステロイドパルス療法「生命を脅かす」・10日後】

これらは、いずれも500mg/日投与例であった。

#### (2) 国外臨床試験 5例のうち死亡4例

(INTACT 3例のうち死亡2例)

【乙B13の2：死亡・発症26日後・死亡20日後，INTACT】

【乙B13の4：死亡・発症21日後・死亡7日後，INTACT】

【丙B3の63：ステロイド剤投与・発症167日後，INTACT】

《【丙B3の190：死亡・発症40日後・死亡9日後，乳がん第Ⅱ相試験】》

《【丙B5の29：死亡・発症40日後・死亡5日後・胃がん第Ⅱ相試験】》

このうち，乙B13の2，丙B3の63，丙B3の190は500mg/日投与例，その余は投与量不明例であった。

(3) EAP 15例 うち 死亡9例（我が国の症例2例うち死亡1例）

【乙B13の1：ステロイドパルス療法・「生命を脅かす」・発症12日後】

【乙B13の3：死亡・発症15日後・死亡11日後】

【乙B14の1：死亡・発症48日後・死亡8日後】

【乙B14の2：「入院を要する事象」・発症48日後】

【乙B14の3：「生命を脅かす」・発症148日後】

【丙B3の67：「生命を脅かす」・発症51日後】

《【丙B3の79：「生命を脅かす」・発症82日後】》

【丙B3の115：死亡・発症13日後・死亡21日後】

《【丙B3の140：死亡・発症26日後・死亡18日後】》

《【丙B3の152：死亡・発症29日後・死亡69日後】》

《【丙B3の164：死亡・発症2日後・死亡4日後】》

【丙B3の172：死亡・発症53日後・死亡11日後】

《【丙B3の141：死亡・発症12日後・死亡同日】》

《【丙B5の38：死亡・発症21日後・死亡7日後】》

《【丙B5の51：「入院に至る事象」・発症79日後】》

5 他の新規抗がん剤の国内第Ⅱ相試験における間質性肺炎の副作用発現頻度  
前記基本的事実関係によれば，新規抗がん剤の肺がんに対する国内第Ⅱ相試験に  
おける間質性肺炎（既存の間質性肺炎の増悪を含む。）の副作用の発現頻度は，次  
の表のとおりであった。

薬剤名（承認年）	間質性肺炎発症頻度（発症数／投与数）
イリノテカン（平成6年）	4.9%（9／184）
ドセタキセル（平成8年）	1.0%（2／210）
ビノレルビン（平成11年）	3.0%（5／164）
ゲムシタビン（平成11年）	2.5%（5／204）
パクリタキセル（平成11年）	3.7%（5／135）
アムルピシン（平成14年）	2.2%（4／181）

ゲムシタビン及びアムルピシンの治験では、それぞれ2例ずつの死亡例が出ており、パクリタキセル、イリノテカン、ドセタキセルにも、グレード4の事象が含まれていた。他の新規抗がん剤と比べた場合、イレッサの国内臨床試験における間質性肺炎の発症頻度及び重篤性は、特に高いものであるという根拠はなかった。

#### 6 原告らのその他の海外からの副作用報告に関する主張について

原告らは、上記30例のほか、海外からの副作用報告のうち、呼吸器系疾患による死亡例が22例あったものとも主張するが、これらも間質性肺炎の副作用症例であったと主張するものではない。

#### 第6 イレッサのその他の副作用

前記基本的事実関係によれば、治験においてイレッサに主として見られた副作用は、発疹、下痢、掻痒、皮膚乾燥、嘔気、ざ瘡、血清GPT／ALT増加、血清GOT／AST増加等であったが、毒性の蓄積性は認められず、可逆的であった。グレード3以上の副作用は、セカンドライン又はサードライン患者に対するIDEAL1試験の250mg／日群で8.7%にとどまったほか、他の試験においても同程度であり、血液毒性、眼科系の毒性、心毒性及び腎毒性は認められなかった。

一方、他の抗がん剤においては、血液毒性が必発であり、ファーストライン患者に対しても、グレード3以上の好中球減少が86.7%（ドセタキセル）、83.

3%（ビノレルビン）、27.6～33.3%（ゲムシタピン）、73.3～93.3%程度（パクリタキセル）などの毒性があった。また、イリノテカンが臨床試験で下痢による副作用死亡例が認められたのに比べ、イレッサは下痢による副作用死亡例は認められなかった。嘔気も、シスプラチン等で重篤となり得るのに比較し、イレッサでは特に重篤化した症例は認められなかった。

このような事情に照らすと、イレッサは、概して副作用が軽く、副作用の種類（プロファイル）が他の抗がん剤と異なっていたものと認められる。

## 第7 イレッサのドラッグデザイン及び非臨床試験等から見た毒性について

### 1 ドラッグデザインから見たイレッサの毒性の予見可能性

前記基本的事実関係によれば、イレッサによる間質性肺炎の発症機序は、現在の知見でも明らかになっていない。

すなわち、イレッサによるDADでは、I型肺胞上皮細胞が主たる傷害のターゲットになっているものと考えられているところ、承認前のRiceらによる実験、永井実験のほか、承認後も石井芳樹教授による実験など、多くの動物実験が行われているが、①いずれにおいてもI型肺胞上皮細胞の傷害がイレッサないしEGFR-TKI自体によって生じる機序が不明のままであり、②既存の肺傷害・肺線維症に対するEGFR-TKIの効果が肺線維症を増強するのか、抑制するのかについても、相対する複数の結果が出ている。③また、EGFR-TKI投与後、I型肺胞上皮細胞の傷害を経由しないで急性呼吸窮迫症候群の発症サイクルに乗って肺傷害を引き起こす可能性も理論的可能性としては指摘されているが、これを実証するものは見当たらない。

原告らは、イレッサ承認当時、イレッサのEGFR-TKIというドラッグデザインから、間質性肺炎を引き起こすことが予見可能であった旨主張するが、現在の知見においても不明であることがイレッサ承認当時に分かっていたものとは認められず、予見可能性があったということもできない。

なお、原告らは、主として永井実験に主張の根拠を置くものであるところ、前記

基本的事実関係によれば、永井実験は、そもそも②の肺線維症（ブレオマイシンによる急性のもの）に対するEGFR-TKIの効果が肺線維症を増強するという内容であり、イレッサが間質性肺炎を起こす機序をすべて説明したものではなかった上、金属による肺線維症モデルを用いたものではあるが、EGFR-TKIにつき永井実験と相反する結果を示すRiceらの実験が既に存在していた。また、永井実験では、ヒトへの投与量よりはるかに多い量がいれていたところ、動物実験の外挿の必須条件とされる用量反応相関を見ていないものであった。これらの事情に照らすと永井実験は、イレッサのヒトの肺線維症合併例に対する影響を見たものとして依拠すべき知見であるということはできなかつたものと認められる。

また、被告国との関係では、被告国は、永井実験を平成14年7月以前に把握しておらず、把握すべき端緒があつたとも認められないから、永井実験の結果を被告国がイレッサの有用性を否定すべき根拠とする主張は、主張自体失当である。

## 2 非臨床試験の結果によるイレッサの毒性の予見可能性

原告らは、イレッサ承認前の非臨床試験の結果、イレッサによる肺毒性を予見することができたものと主張するが、その主張は主として、イレッサのドラッグデザインによれば、イレッサが間質性肺炎を引き起こすことが予見可能であつたとの上記1の主張を前提にするものであるところ、このような主張に理由がないことは上記1のとおりである。また、前記基本的事実関係並びに証拠【丙B9の1～丙B14、丙B16～19】及び弁論の全趣旨によれば、動物実験については、病理検査所見の質を高めるため、主として獣医師出身者からなる病理検査担当者の専門性を確保する制度が整えられており、また、外国では専門家によるピアレビュー（Peer Review, 査読）がされるようになっており、イレッサの非臨床試験では、GLPに準拠して行われ専門家によるピアレビューがされた結果、イレッサの非臨床試験では、イレッサに起因する肺の毒性所見は認められなかつたと考えられたものと認められるところ、原告らの非臨床試験の結果の解釈に関する主張は、獣医師の資格も有しない濱六郎医師の意見によるものにすぎず、容易に採用することができない。

なお、原告らは、イレッサの非臨床試験において、イレッサ群のみに肺胞マクロファージの浸潤が高頻度に見られたことや、肺胞中隔化生が見られた動物があったことなどがイレッサによる肺毒性を予見させるものであった旨主張するが、証拠【丙F39の1、丙F40の1、丙F41の1、丙F42の1】によれば、それらは、被験動物に自然発生的に見られるものであって、原告らが主張する肺胞マクロファージの浸潤や肺胞中隔化生は、イレッサによる肺毒性を予見させるものということとはできないものと認められる。なお、これらの所見は、現在知られているイレッサの間質性肺炎の所見とも整合しない【証人工藤翔二】。

## 第8 イレッサの承認時における有用性

### 1 有効性、安全性に関する知見のまとめ

前記のとおり、イレッサによる間質性肺炎は、国内臨床試験133症例のうち、IDEAL1試験（治験）で500mg/日群に2例、参考試験で500mg/日群に1例の合計3例（2.3%）の副作用症例が見られ、いずれもステロイドパルス療法が施行された重症例であったが、その後軽快しており、発症までの期間は、17日、86日及び374日（継続投与試験開始後10日）であり、これらのうち、17日で発症した国内臨床試験1例目【乙B12の3】は、人工呼吸管理が行われるなど、重篤な症例であった。

このような国内臨床試験3例の検討によれば、「イレッサにより、承認用量で間質性肺炎が発症する可能性は否定できないが、それが従来の抗がん剤と比べて異なる発症頻度や重篤性のものとは認められない」という評価が、当時の医学的、薬学的知見に合致するものであった。

そして、審査センターが把握していた参考試験の副作用報告（乙B13の2、4）において、承認用量の倍量で、なおかつ他の間質性肺炎の原因薬剤となり得る抗がん剤との併用投与における症例ではあるものの、副作用死亡例も見られたことに照らせば、ときに致死的となり得ることが合理的に予測されたということができ、



イレッサによる間質性肺炎は、承認用量の250 mg/日の投与によっても従来の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し得るものであり致死的なものとなる可能性のあるものと認めるのが相当である。

なお、EAPからの副作用報告においても、審査センターが把握していたEAPの5例（乙B13の1, 3, 乙B14の1～3）のほか、間質性肺炎の発症が比較的明確な丙B3の115, 丙B3の172の2例、間質性肺炎の発症が明確とはいえないがイレッサによる間質性肺炎の副作用死亡例であることを完全に否定することができない丙B3の140, 丙B3の152, 丙B3の164, 丙B3の141, 丙B5の58によっても、イレッサによる間質性肺炎の具体的な発症頻度、症状、経過等の発症傾向をとらえることはできず、審査センターが把握していた5例と治験及び参考試験の5例から認められる、「イレッサにより、承認用量で、間質性肺炎が従来の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し、致死的となる可能性がある」という認定を補強するにとどまるものである。

## 2 イレッサの有用性と承認の違法性

以上の事情を総合すると、イレッサは、第Ⅱ相試験であるIDEAL1試験で特に日本人層に対して比較的高い腫瘍縮小効果を示し、各副次的評価項目もこのような腫瘍縮小効果を支持するものであったところ、副作用も概して軽く、主たる副作用は発疹、下痢、掻痒、皮膚乾燥、嘔気、ざ瘡、血清GPT/ALT増加、血清GOT/AST増加等であったが、毒性の蓄積性は認められず可逆的であり、他の抗がん剤で必発であった血液毒性がなく、副作用の種類（プロファイル）が異なっていたものである。

そして、国内臨床試験において重篤な副作用として間質性肺炎の発現が見られたが、他の新規抗がん剤と比べた場合、イレッサの国内臨床試験における間質性肺炎の発症頻度及び重篤性が特に高いものであるという根拠はなく、参考試験やEAP症例の副作用報告を考慮しても、「イレッサにより、承認用量で、間質性肺炎が従

来の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し、致命的となる可能性がある」と認められるものではあったが、間質性肺炎の発症頻度や、早期に発症して予後が悪い等の発症傾向を予見させるものとはいえなかった。そして、当時の医学的、薬学的知見の下で、EBMの普及の程度等を考慮して、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」について効能、効果が認められた。

したがって、イレッサは、承認当時、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」について有用性があったものと認められる。すなわち、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」について効能、効果を有すると認められ、その効能、効果に比して、著しく有害な作用を有することにより医薬品として使用価値がないとは認められなかったものといえることができる。

原告らは、イレッサの国内臨床試験、国外臨床試験及びEAPの副作用報告のうち、39例が急性肺障害・間質性肺炎の副作用症例であり、このうち被告国が本件添付文書に反映しなかった30症例の少なくとも10例は明らかに間質性肺炎の副作用症例と認められるものであった（いわゆる「典型10例」）とし、治験の2例を除く37症例中、死亡例は24例あり、発症例の死亡率は64.9%にのぼり、イレッサによる間質性肺炎が極めて重篤かつ致命的な副作用であることは明らかであったものと主張するが、承認前の副作用報告及び厚生労働大臣が把握すべきであったEAP症例については、上記認定のとおりであり、原告らの主張は前提を欠くものである。

よって、厚生労働大臣によるイレッサの承認が国賠法の適用上違法であったといえることはできない。

### 第3款 イレッサ承認時における権限不行使の違法性

第1 本件添付文書にイレッサの間質性肺炎が致命的となる可能性があることを記載することについての行政指導

1 イレッサによる間質性肺炎の副作用についての被告国の認識

(1) 前記第2款第5のとおり、イレッサの承認前において、国内臨床試験133例のうち、IDEAL1試験（イレッサ単剤投与）で500mg/日群に2例（別紙2「承認前における間質性肺炎副作用症例一覧表」番号1, 2）、参考試験（IDEAL1試験の継続投与試験。単剤投与）で500mg/日群に1例（同表番号3）の合計3例の間質性肺炎の副作用症例が見られ（発症率は約2.3%）、いずれもステロイドパルス療法が実施された重症例であり、特に、国内臨床試験1例目（同表番号1）は人工呼吸管理が行われるなど重篤な症例であったが、いずれも軽快していた。また、国外臨床試験のうち、INTACT1, 2試験（他の抗がん剤2剤との併用投与）で500mg/日群に2例（同表番号4, 6）、投与量不明（250mg/日又は500mg/日。以下同じ。）の1例（同表番号5）、進行乳がん患者を対象とする第Ⅱ相試験（単剤投与）で500mg/日群に1例（同表番号7）、進行胃がん患者を対象とする第Ⅱ相試験（単剤投与）で投与量不明の1例（同表番号8）の合計5例の間質性肺炎の副作用症例が見られ、このうち4例（同表番号4, 5, 7, 8）は死亡例であったが、INTACT以外の単剤投与の症例（同表番号7, 8）は、イレッサによる間質性肺炎の副作用症例であることが不明確なものであった。さらに、イレッサ承認までの登録数が1万5000例とも報告されたEAP（単剤投与）では、250mg/日群に15例（同表番号9～23）の間質性肺炎の副作用症例が見られ、このうち9例（同表番号10, 11, 16～22）は死亡例であった。

以上のうち、被告国（厚生労働大臣以下の薬事行政担当者ら）は、平成14年4月18日の審査報告(1)の作成までに、国内臨床試験の上記3例（同表番号1～3）のほか、国外臨床試験のうちの2例（同表番号4, 5）及びEAPのうちの2例（同表番号9, 10）について、間質性肺炎の副作用症例と把握していた（前記前提事実第3節第4の3(1)の審査報告(1)の【間質性肺炎との関連性について】の第1段落、同第4節第1の5の事務局説明参照）。

(2) 国内臨床試験の上記3例を始めとする間質性肺炎の上記(1)の副作用症例を

検討しても、イレッサによる間質性肺炎の副作用が、発症頻度や重篤度が他の抗がん剤に比して高いものであることや、急性に発症して予後が悪いことなどを予見することができたものとは認められない。しかしながら、被告国が審査報告(1)の作成までに把握していた国内臨床試験の上記3例、国外臨床試験のうちの上記2例、EAPのうちの上記2例のみを検討しても、国内臨床試験の上記3例がいずれもステロイドパルス療法を実施された重症例であったことや、国外臨床試験及びEAPの4症例のうち2例の死亡例を含むことを併せ考慮すると、イレッサによる間質性肺炎の副作用は、承認用量である250mg/日の投与によっても、他の殺細胞性の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し得るものであって、致命的なものとなる可能性のあるものであると判断するのが相当であったと認められる。

そして、審査報告(1)(2)の記載内容（前記前提事実第3節第4の3(1)(2)）は、審査センターが上記のような判断をしていたことを裏付けるものであり、また、当時審査センター審査第一部長であった平山審査部長は、前記前提事実第3節第4の3(3)のとおり、大阪地裁における証人尋問及び陳述書において、審査センターが、イレッサによる間質性肺炎の副作用について、他の抗がん剤と同程度の頻度、重篤度で発症し、致命的となる可能性があるとは判断していた旨の供述をしている（なお、被告国は、その最終準備書面において、「イレッサによる副作用として、承認用量で、間質性肺炎が発現する可能性は否定できず、従来の抗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可能性のあることは否定できないが、それが従来の抗がん剤とは異なるもの（より高い頻度あるいはより重篤なもの）とは認められないと評価された。」と主張している。）。

(3) 以上によれば、被告国は、イレッサによる間質性肺炎の副作用について、その承認前の時点において、他の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し、致命的となる可能性のあるものであると認識・判断していたものと認められ、その認識・判断は国内臨床試験の結果等に基づく合理的なものであると認められる。

## 2 医療用医薬品の添付文書と厚生労働大臣の行政指導

(1) 前記第1章第2節第1の3のとおり、薬事法52条は、医薬品の添付文書に「用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意」が記載されていなければならない旨を定め、薬事法施行規則57条は、「法の規定により医薬品に添附する文書（中略）に記載されていなければならない事項は、特に明りように記載されていなければならない。」と定めている。

そして、最高裁判例は、「医薬品の添付文書（能書）の記載事項は、当該医薬品の危険性（副作用等）につき最も高度な情報を有している製造業者又は輸入販売業者が、投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものである」とした上、「医師が医薬品を使用するに当たって右文書に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定されるものというべきである」とし（前掲最高裁平成8年1月23日第三小法廷判決）、さらに、「精神科医は、向精神薬を治療に用いる場合において、その使用する向精神薬の副作用については、常にこれを念頭において治療に当たるべきであり、向精神薬の副作用についての医療上の知見については、その最新の添付文書を確認し、必要に応じて文献を参照するなど、当該医師の置かれた状況の下で可能な限りの最新情報を収集する義務があるというべきである。本件薬剤を治療に用いる精神科医は、本件薬剤が本件添付文書に記載された本件症候群の副作用を有することや、本件症候群の症状、原因等を認識していなければならないものというべきである」としている（前掲最高裁平成14年11月8日第二小法廷判決）。

(2) 添付文書は、上記(1)のとおり、法の規定に基づいて、医薬品の製造業者又は輸入販売業者が作成するものであり、その投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載されるものであって、医薬品を治療に使用する医師等が必ず確認し、そこに記載された使用上の注意事項に従わなければならないものであるから、その時点における医学的、薬

学的知見に基づいて、医薬品の副作用等その安全性を確保するために必要な使用上の注意事項は基本的に添付文書に記載されていなければならないものというべきである。なお、医療用医薬品のように医師等が使用することが予定されているものについては、これを使用することが予定された医師等の知識、経験等を前提として、当該医師等が添付文書に記載された使用上の注意事項の内容を理解できる程度に記載されていれば足りるものと解される。

そして、厚生労働大臣は、医薬品の輸入を承認するに当たり、当該医薬品の安全性を確保するために、薬事法上の諸権限を前提として、また、薬務行政に関する一般的責務に基づいて、医薬品の輸入承認申請をする者に対して指導勧告等の行政指導を行うことができるところ、上記のとおり、添付文書が医薬品の安全性確保の上で重要な地位を占めることにかんがみると、厚生労働大臣は、医薬品の輸入を承認するに当たり、その添付文書に当該医薬品の安全性確保のために必要な記載がされているか否かを審査し、これが欠けているときには、その投与を受ける患者の安全性を確保するため、そのような記載をするよう指導するなどの行政指導を行う権限を行使する責務があるものと解される。

ところで、厚生労働大臣の薬事法上の権限の行使については、その性質上、その時点の医学的、薬学的知見の下における専門的かつ裁量的な判断によらざるを得ないものであり、医薬品の副作用による被害が発生した場合であっても、厚生労働大臣が当該医薬品の副作用による被害の発生を防止するために権限を行使しなかったことが直ちに国賠法1条1項の適用上違法と評価されるものではなく、副作用を含めた当該医薬品に関するその時点における医学的、薬学的知見の下において、薬事法の目的や厚生労働大臣に付与された権限の性質等に照らし、その権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるときに限り、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において同項の適用上違法となるものと解される（クロロキン最高裁判決）。厚生労働大臣が医薬品の輸入を承認するに当たりその添付文書について上記行政指導を行う権限についても、その時点の

医学的、薬学的知見の下における専門的かつ裁量的な判断によらざるを得ないものであるから、添付文書についての行政指導が行われず、医薬品の副作用による被害が発生した場合においても、それが厚生労働大臣の権限の性質等に照らし、その権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるときに限り、その不行使が国賠法上違法となるものと解される。しかし、添付文書の上記のような性質等にかんがみると、厚生労働大臣は、医薬品の輸入を承認するに当たり、原則として、その添付文書に当該医薬品の副作用等その安全性を確保するために必要な使用上の注意事項の記載がされているか否かを審査すべきであり、安全性確保のために必要な記載が欠けていれば、これを記載するよう行政指導をする権限を行使すべき責務があるものというべきであって、他の時期、態様等の相当な措置を考慮することができるとして、添付文書に対する行政指導を怠ることは許されないことというべきである。もとより添付文書に安全性確保のための必要な記載をする責務は第一次的には当該医薬品の製造業者又は輸入販売業者にあるが、営利企業であるこれら業者が安全性確保のために営業上不利益となる情報を進んで記載することは十全には期待し難いことであるから、この面における厚生労働大臣の指導は医薬品の安全性確保のために不可欠のものというべきであって、医薬品の安全性確保のために必要な記載が欠けているのにこれを放置したり、一応の指導をしたのみで安全性確保を貫徹しないままにすることは、医薬品による国民の健康侵害を防止する観点からは許されないことというべきである。

以上にかんがみれば、厚生労働大臣が、医薬品の輸入を承認するに当たり、その添付文書に安全性確保のための必要な記載が欠けているにもかかわらず、上記権限を行使しなかったときは、他に安全性確保のための十分な措置が講じられたなどの特段の事情のない限り、その権限の不行使は、その許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くものとして、その投与を受ける患者との関係において、国賠法上違法となるものと解するのが相当である。

### 3 添付文書の記載要領

(1) 医療用医薬品の添付文書については、前記前提事実第3節第2、前記第1章第2節第1の3のとおり、平成9年4月25日付けの厚生省薬務局長通知等により、本件記載要領が定められており、その要点は、「医療関係者が理解し易く、使用し易い記載要領に改めたこと」、「内容からみて重要と考えられる項目については、添付文書の前段に配列するようにしたこと」などにあるとされている。

そして、本件記載要領のうち、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」（平成9年4月25日薬発第607号別添）には、「使用上の注意」の原則として、「内容からみ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」との記載がある。

(2) 本件記載要領には、「使用上の注意」の「記載要領」として、「警告」欄は「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、「重要な基本的注意」欄は「重大な副作用又は事故を防止する上で、用法及び用量、効能又は効果、投与期間、投与すべき患者の選択、検査の実施等に関する重要な基本的注意事項があれば内容を具体的に記載すること」と、「重大な副作用」欄は「当該医薬品にとって特に注意を要するものを記載すること」と記載されている。

また、「重大な副作用」欄の記載については、日本製薬工業協会の自主基準において、「重篤度分類グレード3を参考に副作用名を記載する」とこととされており、医薬品情報学の教科書等においても、そのような理解がされていたところ、「重篤度分類グレード3」は、厚生省薬務局安全課長通知により、「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きた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、間質性肺炎はグレード3に当たるものとされていた。

なお、本件記載要領によれば、「当該医薬品にとって特に注意を要するもの」として「重大な副作用」欄に記載するものについても、「警告」欄記載の要件を満た



すものは「警告」欄に記載すべきものとされていると解される。

(3) 本件記載要領は、合理的なものと考えられ、医薬品の製造業者又は輸入販売業者がその時点の医学的、薬学的知見に基づきこれに従って添付文書を作成すれば、原則として、当該添付文書は安全性確保のための記載として十分なものと認めることができる。

#### 4 本件添付文書第1版の記載等

(1) 本件添付文書第1版の記載内容は、前記前提事実第3節第4の6、前記第1章第2節第2の1(12)のとおりであり、「警告」欄は設けられず、間質性肺炎については、「使用上の注意」の「4. 副作用」の「(1) 重大な副作用」の4番目に「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。」とのみ記載され（なお、「重大な副作用」欄の1番目には「重度の下痢（1%未満）、脱水を伴う下痢（1～10%未満）」が、2番目には「中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑（頻度不明）」が、3番目には「肝機能障害（1～10%未満）」が記載されていたが、これらの副作用はほとんど致命的となるものではなく、審査センターもそのように評価していた。前記前提事実第3節第4の3(1)の審査報告(1)の【正常臓器に対する本薬の影響について】参照）、それ以外の項目には間質性肺炎に関する記載はされなかった（なお、「使用上の注意」の「慎重投与」欄及び「重要な基本的注意」欄には、肝機能、下痢、皮膚の副作用についての記載はあったが、間質性肺炎についての記載はなかった。）。

なお、前記前提事実第3節第4、前記第1章第2節第2のとおり、被告会社がイレッサの輸入承認の申請に当たり提出した本件添付文書案には、間質性肺炎についての記載は全くなかったが、審査センターは、前記1のとおり、国内臨床試験の結果等を検討した結果、イレッサによる間質性肺炎の副作用は、他の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し、致命的となる可能性のあるものであると判断し、被告

会社を指導して、「重大な副作用」欄に間質性肺炎を記載させたものである。

(2) 本件緊急安全性情報の発出と同時に改訂された本件添付文書の第3版には、「警告」欄が設けられて、急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあることが記載されるとともに、「重要な基本的注意」欄に急性肺障害、間質性肺炎があらわれて致命的な経過をたどることがあることが記載され、さらに、「重大な副作用」欄の1番目に急性肺障害、間質性肺炎についての記載がされた。

#### 5 イレッサによる急性肺障害、間質性肺炎の発症

厚生労働省に報告された急性肺障害、間質性肺炎の副作用発現状況の平成15年4月22日現在の投与開始日別集計は、別紙5（丙E2の6の3枚目）及び別紙6（丙E2の6の4枚目）のとおりであり、平成14年10月15日以前にイレッサの投与を開始された患者の急性肺障害、間質性肺炎の副作用報告例数は344例（うち死亡例162例）であるのに対し、同月16日から同年12月26日までの同報告例数は102例（うち死亡例38例）、同月27日以降の同報告例数は46例（うち死亡例14例）である。

これらの統計によれば、イレッサによる間質性肺炎の副作用の発現は、本件緊急安全性情報の発出前の3か月間に投与を開始されたものにつき344例（うち死亡例162例）であったのに対し、本件緊急安全性情報の発出後の2か月余りに投与を開始されたものにつき102例（うち死亡例38例）であったというのであり、本件緊急安全性情報の発出後は、間質性肺炎の発現例も死亡例も、それ以前に比べてかなり減少したことが認められる。

#### 6 イレッサの副作用、添付文書の記載についての医薬品第二部会、薬事分科会等における議論

(1) 前記前提事実第3節第4の4(1)のとおり、平成14年5月24日開催の第二部会において、事務局は、イレッサによる副作用として、「主な副作用は発疹、下痢、掻痒症、皮膚乾燥等でありましたが、適切な処置を施すことで対応可能であ

ると判断いたしました」との説明をしたが、間質性肺炎については説明をせず、委員らの間でも間質性肺炎についての議論はされなかった（なお、委員らに配布された審査報告書には、前記前提事実第3節第4の3(1)(2)のとおり、間質性肺炎に関する記述はあったが、委員らに副作用症例報告書やその資料は配付されていなかった。）。そして、委員の中からは、「作用機序から考えるとやはりよく分からないと私は思います。（中略）EGFレセプターが発現しているいろいろな組織でもっといろいろなことが起こっているはずではないかと思えます。ところが、副作用についてはそれほど重篤な副作用が起こっていない、これ自体もよく分からないと私は思います。ですから、今後この作用機序についてもきちんと検討すると。私自身は今の段階で十分作用機序が説明できているとは思わないのですが、その辺についてはいかがでしょうか。これをこのままやると、大変問題が起こるのではないかと思えます。」との意見（堀内部会長代理）が出される一方、「これは上皮成長因子ですから、皮膚に障害が出る、副作用が出るというのはもう予想したとおりなのですね。これはもう可逆的であると、命には危険性はそれほどないのではないかということとは予想されていたことです。それから従来の抗癌剤にあるような骨髄抑制というのは出てきていませんし、そういう意味では副作用もそれほど心配することはないのではないかということで、やはり私はこれを開発した企業にも敬意を払いたいと思えます。」との意見（上原委員）も述べられた。また、「添付文書の中では、主に肝機能障害と下痢、皮膚ということがかなり強調されている」との意見（池田部会長）も述べられた。

(2) 前記前提事実第3節第4の4(2)のとおり、平成14年6月12日開催の薬事分科会において、事務局は、イレッサの副作用として、「主な副作用は発疹、下痢、そう痒症、皮膚乾燥等でありましたが、適切な処置を施すことで対応可能であると判断いたしました」との説明をしたが、間質性肺炎については説明をせず、委員の間でも間質性肺炎についての議論はされなかった（なお、委員らに配布された審査報告(1)(2)には、前記前提事実第3節第4の3(1)(2)のとおり、間質性肺炎に関する

る記述はあったが、委員らに副作用症例報告書やその資料は配付されていなかった。)。そして、QT間隔延長に関し、委員から、「副作用によって使用が障害されることがあってウィズドローアルされることがあっても困りますので、「使用上の注意」のところで心電図の検査が望ましいという記載をお願いしたいと思います。」「添付文書の「その他の注意」というところは余り医師が関心を持たないところです。ですから、医師がよく注意して読むところへきちんと書いていただきたいです。やはり前の方の注意のところへお書きいただいた方がいいのではないかと思います。（中略）「重要な基本的注意」のところに、肝臓の検査を1か月ないし2か月に1回することが望ましいという記載があったと思うのですが、それに似たような表現で心電図検査の実施が望ましいという記載があったらいいのではないかと思います。」との意見が述べられ（上原分科会長代理）、また、「効能・効果に関連する使用上の注意」に関し、事務局から、「従前は「重要な基本的注意」のところでこのような表現をしておりましたが、先ほど上田先生もおっしゃいましたように、なるべく医師の目に触れるところの方がいいだろうということで、「効能・効果に関連する使用上の注意」のところまで持ってきて、いろいろな情報提供という意味で書かせていただいた次第です。」との説明がされた。

(3) 前記前提事実第3節第4の5のとおり、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において、委員の中から、「この薬はがんに使うということで、患者さんの側からも、あるいは治療する医師の側からも使ってみたいという要望が非常に強かった。しかもこれは経口で、外来でも使えるというふうな条件であったために、使用の状況を見ましても急速にふえてるわけですね。そこに一つの落とし穴があったんじゃないかなとは思いますが。」（菅谷委員）、「イレッサ錠の説明という企業が10月につくった小冊子にも、死亡例があるということが書いてないんですよ。こういう重篤な副作用が報告されてますということは書いてあるんですけど、死亡に至る例があったという事実を書いてないというのは、企業としてもきちっとしたインフォームドコンセントという面では大事なのではないかな。情

報提供という面では必要じゃないかと思うので、企業はどうしても軽目軽目に書くので、重大な副作用というところでカバーしてるんだということを恐らく意図してるんだと思うんですけども、やはり死亡例が出てるということを情報提供として書くのが必要だろうと思います。」（池田副座長）、「添付文書にぜひきちんと入れていただきたい。それから、メーカーの使用予定の大体3年分ぐらいを半年ぐらいで使っているわけです。急激にたくさんの患者に使ったことが大きな原因ではないかと思しますので、慎重に使うという文言をぜひ添付文書に書いていただきたいと思ひます。」（堀内委員）などの意見が述べられた。

(4) 以上の委員らの意見は、医療関係者らの率直な意見として、本件添付文書の記載の評価に当たって、十分に参考にされるべきである。

#### 7 本件添付文書第1版における間質性肺炎の記載について

(1) イレッサの作用機序は、「上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼを選択的に阻害し（中略）腫瘍細胞の増殖機能を低下させる」というものであり（本件添付文書）、イレッサは、従来の殺細胞性の抗がん剤と異なる作用機序を有する分子標的薬であって、従来の抗がん剤ではほぼ必発であった血液毒性（骨髄毒性）、消化器毒性、脱毛等の副作用が見られないものである。

そして、本件添付文書第1版は、イレッサの副作用として、肝機能障害、下痢、皮膚の副作用が強調されており、これらの副作用がほとんど致命的となることがないものであったことや（被告国も、最終準備書面において、平成14年7月当時、間質性肺炎のほかに致死性的となる副作用は認められなかった旨主張している。）、イレッサに、従来の抗がん剤ではほぼ必発であった血液毒性（骨髄毒性）等が見られないことなどを併せ考えると、本件添付文書第1版によっては、イレッサは、致死的な副作用がほとんどないものと理解される可能性があったものと認められる。

すなわち、本件添付文書第1版は、その冒頭に致死的な副作用等が記載されるべき「警告」欄がなく、「使用上の注意」欄の「1、慎重投与」欄には肝機能のこと

のみが記載され、「2. 重要な基本的注意」欄には肝機能、下痢、皮膚の副作用、無酸症、無気力症、QT間隔延長のこののみが記載され、「4. 副作用」欄の柱書部分にも、発疹、下痢、皮膚乾燥等ののみが記載され、いずれにおいても間質性肺炎に触れられていなかった上、「4. 副作用」欄の「(1) 重大な副作用」欄においても、「1) 重度の下痢（1%未満）、脱水を伴う下痢（1～10%）」、「2) 中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑（頻度不明）」、「3) 肝機能障害（1～10%未満）」に続く4番目（最後）に「4) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載され、「頻度不明」の注として「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/投与群）以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。」と記載されており、前記のとおり、本件記載要領では「内容からみ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」とされていたことや、「重大な副作用」欄には致死性のあるもののみが記載されることとはされていないことなども併せ考えると、これらの記載ぶりによっては、イレッサを使用する医師等が、イレッサの副作用である間質性肺炎が致命的となり得る重篤なものとして発症する可能性があるという危険性を読み取ることは必ずしも容易ではなかったものと認められる。とりわけ、薬剤性間質性肺炎については、イレッサの承認当時、その予後は薬剤により異なり得るものであり、一般に、薬剤性間質性肺炎の予後は概して良好であるが、従来の殺細胞性の抗がん剤や免疫抑制剤による直接的な細胞障害を来すものは予後は不良であるというような知見も存在していた上、イレッサが分子標的薬であって従来の抗がん剤とは作用機序の異なるものであることや、イレッサによる間質性肺炎が致命的なものとなり得ることについては一般の医師等が文献等を参照することによって容易に認識できる状況にはなかったことなどを併せ考えると、本件添付文書第1版を見た医師らにおいて、「重大な副作用」欄に間質性肺炎の記載があることのみをもって、イレッサの副作用である間質性肺炎が、審査センターが当時判断したような、従来の抗がん剤と同

程度の頻度及び重篤度で発症し、致死的となり得るものであることを直ちに理解することは困難であったと認められる。

そして、イレッサが経口薬であり、外来の患者が自宅で服用することのできるものであることを併せ考えると、上記のような副作用の記載によっては、イレッサが、これを使用する医師等によって、重篤な副作用、致死的な副作用の乏しい抗がん剤として、広く使用される危険があったものと認めるのが相当である。

(2) 被告らは、間質性肺炎の副作用が「重大な副作用」欄に記載してある以上、イレッサを使用する医師等には、グレード3の「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きたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」であることが理解でき、添付文書は熟読すべきものであるから、何番目に書いてあるかはそれほど意味がない旨の主張をしている。

しかしながら、前記のとおり、薬剤性間質性肺炎の予後は、薬剤により異なり得るものであり、一般に、薬剤性間質性肺炎の予後は概して良好であるが、従来の殺細胞性の抗がん剤や免疫抑制剤による直接的な細胞障害を来すものは予後は不良であるというような知見も存在していたのであるから、イレッサによる薬剤性間質性肺炎が致死的となり得るものであることは、本件添付文書に記載がない限り、一般の医師等には容易には認識できなかつたものと認められる上、イレッサは、従来の抗がん剤と異なる作用機序を有する分子標的薬であって、従来の抗がん剤にほぼ必発であった血液毒性等がなく、従来の抗がん剤に比べて副作用が軽いとのイメージが抱かれやすかつたことに加え、本件添付文書第1版において、下痢、皮膚、肝機能の副作用の後に間質性肺炎が記載されていること（「重大な副作用」欄に、間質性肺炎が4番目に記載されていたことのほか、「使用上の注意」の前の方の項目（重要な基本的注意等）には、下痢、皮膚、肝機能の副作用については記載されていても、間質性肺炎については記載が全くなかつた。）により、イレッサによる薬剤性間質性肺炎の重篤度が誤解される可能性があつたことなどを併せ考えると、本

件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等には、イレッサによる薬剤性間質性肺炎が従来の殺細胞性の抗がん剤と同程度の頻度と重篤度で発症し、致命的となる可能性のあることまで認識することは困難であったものというべきである。

このことは、本件緊急安全性情報が発出された後は、急性肺障害、間質性肺炎の発症が減少していることによっても裏付けられており、現実には、イレッサを使用した医師等のうち多くの者が、本件添付文書第1版によっては、審査センターが判断したような間質性肺炎の危険性を読み取ってはいなかったものと考えられる（医師等の1～2人が読み誤ったというのであればともかく、多くの医師等が読み誤ったと考えられるときには、医師等に対する情報提供の方法が不十分であったと見るべきである。）。

(3) ところで、前記添付文書の記載要領によれば、医療用医薬品の添付文書の「警告」欄に記載すべきものは、「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」であるところ、審査センターが判断したイレッサによる薬剤性間質性肺炎は、他の抗がん剤と同程度の頻度及び重篤度で発症し、致命的となる可能性のあるものであったというのであるから、少なくとも「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」に該当するものというべきである。被告国が把握していた国内臨床試験の3例は、いずれもステロイドパルス療法により軽快しており、「致命的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現」した場合には当たらないが、被告国は、上記3例のほか、国外臨床試験の2例及びEAPの2例を検討して、イレッサによる薬剤性間質性肺炎が他の抗がん剤と同程度の頻度、重篤度で発症し、致命的となる可能性があるものと判断していたのであるから、この判断に従えば「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る」場合に当たるものというべきである。そして、前記のとおり、イレッサの副作用には重篤なもの



はないと考えられる可能性があったのであるから、被告国の認識を医師等に明確に伝えるため、「特に注意を喚起する必要」があったものと認められる。

したがって、イレッサの副作用による事故防止（安全管理）のためには、イレッサによる間質性肺炎を「警告」欄に記載するのが相当であった（なお、この点につき、被告会社は、致死性であるものをすべて「警告」欄に記載すると抗がん剤の添付文書は「警告」欄だらけになると主張するが、イレッサについては、間質性肺炎のほかには「警告」欄に記載すべきものはないから、被告会社の主張は当たらないというべきである。）。

また、仮に、「警告」欄に記載しないものとしても、間質性肺炎の副作用は他のいずれの副作用と比較しても重篤なものであるから（イレッサの副作用のうち最も重篤なものである。）、前記「使用上の注意の記載要領」等にかんがみると、「重要な基本的注意」欄又は「重大な副作用」欄の、他の副作用よりも前の方に記載するのが相当であり、かつ、致死的なものとなる可能性があることを「重要な基本的注意」欄又は「重大な副作用」欄に記載するのが相当であった。

(4) 以上によれば、本件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等に対する間質性肺炎の副作用についての安全性確保のための情報提供としては不十分であったと認められる。

#### 8 本件添付文書第3版の記載について

本件添付文書第3版の記載は、「警告」欄に急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあることが記載されるとともに、「重要な基本的注意」欄に急性肺障害、間質性肺炎があらわれて致命的な経過をたどることがあることが記載され、さらに、「重大な副作用」欄の1番目に急性肺障害、間質性肺炎についての記載がされており、これによれば、イレッサの副作用として重篤な間質性肺炎が発症し、致死的なものとなる可能性のあることが十分に読み取れるものと考えられ、安全性確保のための情報提供として十分なものと認めることができる。

## 9 厚生労働大臣の行政指導権限の不行使の違法性

前記1のとおり、被告国は、イレッサによる間質性肺炎の副作用について、その輸入承認前の時点において、他の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し、致命的となる可能性のあるものであると認識・判断していたこと、また、前記2のとおり、厚生労働大臣は、医薬品の輸入を承認するに当たり、原則として、その添付文書に当該医薬品の副作用等その安全性を確保するために必要な使用上の注意事項の記載がされているか否かを審査し、安全性確保のために必要な記載が欠けていれば、これを記載するよう行政指導をする権限を行使すべき責務があり、他の時期、態様等の相当な措置を考慮することができるとして、添付文書に対する行政指導を怠ることは許されないことにかんがみると、前記7(1)(4)のとおり、本件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等に対する間質性肺炎の副作用に係る安全性確保のための情報提供として不十分なものであったから、厚生労働大臣は、イレッサの輸入を承認するに当たり、被告会社に対し、同(3)のような記載に改めるように指導すべくその権限を行使すべきであったのであり、本件において、他に安全性確保のために十分な措置が講じられたなどの特段の事情も認められないから、厚生労働大臣が上記権限を行使しなかったことは、イレッサの投与を受ける患者との関係において、国賠法の適用上の違法があるものというべきである。

そして、厚生労働大臣が本件添付文書第3版のとおり記載する旨の指導をしたことにより、その権限不行使による違法状態は解消されたものと認められる。

### 第2 その他の権限不行使について

#### 1 添付文書へのその他の記載について

##### (1) 頻度等の記載について

原告らは、医療現場には、できるだけ具体的に、幅広く情報が伝えられる必要があり、特に、イレッサが世界初の作用機序も解明されていない新薬であり、未知の要素が多く情報が乏しいことにかんがみれば、承認用量外やEAPにおける間質性

肺炎の発症率を具体的に医療現場に知らせる必要があったものであり、「頻度不明」等と記載したことは、実効性のある注意喚起としては不十分であったと主張する。

しかしながら、前記基本的事実関係及び証拠【乙L16、証人西條長宏】によれば、イレッサの国内臨床試験において、承認用量である250mgでの間質性肺炎の発症例は認められなかったところ、抗がん剤の投与量は、化学療法の副作用の発現頻度を左右する因子として挙げられており（第1章第1節第2款第1の1(1)ウ）、500mg投与群も含めた国内臨床試験133例において、500mg投与群で3例の間質性肺炎の副作用症例があった旨を記載すれば、常用量でない500mgを使ってもいいかもしれないというふうを受け取られたり、他の毒性についても合わせて500mg投与群の記載もするとすれば、500mg投与群の方が毒性が強く、頻度も高かった旨が記載されることになり、250mgで用いることに安心感を与えるおそれもあった。

また、本件記載要領によれば、「使用上の注意」に記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された効能又は効果、用法及び用量の範囲で用いられる場合に必要とされる事項とする。」とされ、記載に当たっては、データがないか、あるいは不十分な場合には、その記載が数量的でなく包括的な記載であっても差し支えないとされ、既に記載している注意事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこととされ、副作用の発現頻度については、調査症例数が明確な調査結果に基づいて記載することとされていた（第1章第2節第1の3(1)イア）。

以上によれば、承認用量である250mg投与による間質性肺炎の発症頻度については、上記の定め趣旨に照らして十分な根拠となる具体的なデータがあったとはいえず、500mg投与群を含めた頻度を記載することにより、誤った受け取られ方がされる可能性もあったのであるから、「頻度不明」との記載をすることが不適切な記載であったとはいえない。

(2) 早期発見、早期治療のための対処法について

原告らは、イレッサの間質性肺炎については、イレッサ承認当時、副作用の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法や、初期症状があり、その症状が認められた時点で投与を中止する等の処置をとることにより症状の進展が防止できることが判明していたものであり、間質性肺炎は、早期診断と迅速な治療が予後を左右することが知られており、イレッサは、経口薬で、通院治療が可能とされていたから、間質性肺炎の予後を左右する早期診断と迅速な治療を可能にする初期症状の記載をして、患者指導を含めた注意喚起をする必要があったと主張する。

しかしながら、前記第1の1(2)のとおり、医療用医薬品のように医師等が使用することが予定されているものについては、これを使用することが予定された医師等の知識、経験等を前提として、当該医師等が添付文書に記載された使用上の注意事項の内容を理解できる程度に記載されていれば足りるところ、イレッサは医療用医薬品に認定されており（前記第1章第2節第2の1(II)）、イレッサによる間質性肺炎について、承認当時のエビデンスでは、早期（急性）に発症したものの予後が悪いことなどを予見することはできなかつたものであるから、イレッサによる間質性肺炎の一般の薬剤性間質性肺炎とは異なる初期症状や、早期治療の必要性が明らかであったとは認められない。

したがって、イレッサについて、前記第1の7のとおり、致命的となる可能性があることを記載する必要があったといえるほか、さらに、一般に知られている間質性肺炎の初期症状等、早期発見、早期治療の対処法を記載する必要があったとは認められない。

### (3) 肺線維症の合併患者への慎重投与等について

原告らは、イレッサの承認以前において、薬剤性間質性肺炎に関して、肺線維症、間質性肺炎の合併ないし既往は注意すべき要素とされていたこと、新規抗がん剤の添付文書の多くで、間質性肺炎又は肺線維症のある患者については症状を増悪させ致命的となり得る旨の禁忌欄、慎重投与欄等における注意喚起がされていたことに

加え、永井実験の結果、イレッサを肺線維症の患者に投与するときには有害作用が起きる可能性が高くなることを否定できないという知見があったこと、イレッサ投与開始から13日後に間質性肺炎の増悪により呼吸困難に陥り、死亡したとのEAPの副作用症例（丙B3の115）が存在したことなどから、肺線維症患者へのイレッサ投与が致命的な間質性肺炎のリスクとなることについて、十分な注意喚起が必要であったと主張する。

しかしながら、医療用医薬品のように医師等が使用することが予定されているものについては、これを使用することが予定された医師等の知識、経験等を前提として、当該医師等が添付文書に記載された使用上の注意事項の内容を理解できる程度に記載されていれば足り、イレッサが医療用医薬品に認定されていることは、上記(2)のとおりであり、薬剤性間質性肺炎に関して、肺線維症、間質性肺炎の合併ないし既往は注意すべき要素とされていたこと、新規抗がん剤の添付文書の多くで、間質性肺炎又は肺線維症のある患者については症状を増悪させ致命的となり得る旨の禁忌欄、慎重投与欄等における注意喚起がされていたことは、更に本件添付文書にも記載すべきとする根拠にはならない。

また、原告らが既存の間質性肺炎の増悪例であると主張する丙B3の115の症例は、前記第2節第2款第4の2(1)ウ(イ)のとおり、既存の間質性肺炎の増悪例である可能性が高いが、合併症、既往歴である旨の情報が存在しないため、既存の間質性肺炎の増悪例であることが明らかであるとはいえず、他に、既存の肺線維症等がイレッサの副作用として増悪した旨の症例は、臨床試験、EAPいずれからも認められない。

そして、原告らが上記主張の根拠とする永井実験は、被告国が平成14年7月以前に把握しておらず、把握すべき端緒があったとも認められないから、永井実験の結果を被告国が規制権限を行使すべき根拠とする主張は、主張自体失当である。

したがって、イレッサによる間質性肺炎について、被告国が把握し又は把握すべきであった承認当時のエビデンスでは、肺線維症合併例が発症危険因子ないし予後

因子であることなどを予見することはできなかつたものであるから、本件添付文書に、肺線維症合併例への慎重投与等を記載する必要があつたとはいえない。

(4) 十分な説明と同意について

原告らは、イレッサが世界初の承認であり、その作用機序も解明されておらず、Ⅱ相承認であつて延命効果の証明もされていない一方、致命的な間質性肺炎の発症が認められていたにもかかわらず、医療現場や患者には、副作用の少ない抗がん剤という認識が広まっていたのであるから、有効性・安全性についての十分な説明と同意が欠かせない状況にあつたとして、本件添付文書に、延命効果の証明がないことも含めて、有効性、安全性についての十分な説明をして同意を得るべき旨を明記すべきであつたと主張する。

しかしながら、イレッサは、上記(3)のとおり、医師等が使用することが予定されている医療用医薬品に認定されており、医師は、診療契約上の義務として、患者に対し治療方針等の説明義務を負担しているから（最高裁平成10年(オ)第1046号同14年9月24日第三小法廷判決・裁判集民207号175頁参照）、前記第1の7のとおり、イレッサの間質性肺炎が致命的となる可能性がある旨を記載していたとすれば、医師が、イレッサを使用するに当たって、イレッサの間質性肺炎が致命的となる可能性のある副作用であることを十分に認識し、患者に対し、これを説明することを期待することができたものといふことができ、重ねて、添付文書において、十分な説明をして同意を得るべき旨を明記すべきであつたとはいえない。

また、イレッサは、第Ⅱ相試験までの成績に基づいて承認されたものであり、本件添付文書第1版の臨床成績の欄にも第Ⅱ相試験までの成績しか記載がなかつたものであるから（前記第1章第2節第2の1(2)コ参照）、いまだ第Ⅲ相試験による延命効果の証明がないことは医師であれば当然に認識することができ、他のⅡ相承認された新規抗がん剤について、延命効果の証明がないことが添付文書に記載されている例も証拠上認められないから、添付文書において、そのような記載をする必要

があったとはいえない。

(5) 他の抗がん剤や放射線療法との併用等について

前記第2節第1款第3の4のとおり、本件患者らには、イレッサと他の抗がん剤との併用療法を受けた者も、胸部への放射線療法との併用療法を受けた者もいなかったものであるから、添付文書にこれらの記載をする必要があった旨の原告らの主張は、その前提を欠き、主張自体失当である。

なお、原告らは、イレッサの有効性及び安全性が確認されていないとして、第Ⅱ相試験の選択基準、除外基準（新たに脳内転移が診断された患者等）に照らしてその対象患者となり得ない患者に対する投与禁止等の記載をする必要があったと主張する。イレッサについては、日本肺癌学会により承認後の平成15年10月に出されたゲフィチニブに関する声明【甲L51】や、同学会により平成17年3月15日に作成されたゲフィチニブ使用に関するガイドライン【甲L6】において、実地医療でのイレッサ投与症例の選択基準として、IDEAL1試験の主要な選択基準・除外基準を参考とすること、その他我が国で安全に実施された医師主導の臨床試験の症例選択・除外基準も参考とすること、これら以外の症例への投与は安全性の検討が行われていないことから、現時点では臨床試験以外では原則的に投与すべきでないこと等が記載されているが、これらは、イレッサの承認後、承認当時は予測できなかったイレッサの間質性肺炎の発症頻度や重篤性が次第に明らかにされてきた段階で出されたものであり、イレッサ承認当時、一般的に、治験の選択基準、除外基準に照らして治験の対象患者となり得ない患者について、投与を禁止すべきとの医学的、薬学的知見があったとは認められない。

(6) 入院の指示、使用可能な医師や医療機関の限定について

原告らは、間質性肺炎が早期の適切な対処を必要とすることに照らし、このような注意喚起も本件添付文書第1版に記載すべきであったと主張する。

しかしながら、イレッサによる間質性肺炎について、承認当時のエビデンスでは、

早期（急性）に発症したものの予後が悪いことなどを予見することができなかったものであることは上記(2)のとおりであり、前記基本的事実関係（前記第1章第2款第4の1(2)）及び証拠【丙F14～29】によれば、薬剤性間質性肺炎一般の対処法については、教科書等にも記載された知見であったから、イレッサ承認当時、イレッサについて、本件添付文書第4版に記載されたような入院等の下における管理の指示や、使用医師・医療機関の限定が必要であったとは認められない（前記第1章第3節第2の1参照）。

## 2 販売上の指示について

### (1) 使用医の限定等の指示

原告らは、間質性肺炎が早期の適切な対処を必要とすることに照らし、イレッサについて、入院の指示、使用可能な医師や医療機関の限定をするよう指示すべきであったと主張する。

しかし、イレッサ承認当時、イレッサについて、本件添付文書第4版に記載されたような入院等の下における管理の指示や、使用医師・医療機関の限定が必要であったとは認められないことは、前記1(6)のとおりである。

### (2) 全例登録調査の指示

ア 原告らは、使用成績調査は主として安全性に焦点をあてた調査であり、その目的は、まずもって新医薬品の安全性の確保にあるとし、とりわけ全例登録方式によれば、何らかのシグナルがあったときに即座に適切な対応を採ることができるから、全例調査の目的は安全性確保にある（ただし、再審査の申請書の添付資料の基礎として、医薬品の有用性を確認する目的を有することと排他的でない。）と主張する。

そして、毒性が強いことが懸念されたり、海外での知見はあるものの国内での知見が必ずしも多くなく、日本人に対する有効性・安全性を直ちには外挿できず、未知の副作用等の発現の可能性がある場合などに、全例登録調査が行われており、厚



生労働省の平山佳伸安全対策課長（当時）の説明によれば、全例調査をかける医薬品の種類というのが大体どのようなケースであるかについて、以下の2つのケースであるという説明をしているとする。

すなわち、平山佳伸安全対策課長は、①承認の前提となった臨床試験データが基本的に海外のものであって、日本人のデータが少ない場合に、日本人のデータを早期に収集するために実施する、又は②使用方法が難しい場合、細胞毒性が強い場合、重篤な副作用が予測される場合に副作用情報を早期に収集するために実施するとの説明をしているとする。

さらに、原告らは、全例登録調査は、(a)早期に適正使用情報が医療機関に提供され、(i)専門家による慎重な使用を確保することができ、(u)実際に副作用の低減につながることを主張して、①イレッサの承認前の臨床試験における日本人のデータは、同じ抗がん剤で全例登録調査がされたイリノテカン（415例）やS-1（578例）に比べて少ないこと（133例）、②重篤な間質性肺炎の発症が予見され、世界初の承認であって、先行する海外での知見もなかったこと、③1日1錠の経口薬で毎日服用するため、間質性肺炎が起こったときにイレッサの血中濃度がピークとなっており、非常に危険であること、④国内治験では死亡例はないが、海外で死亡例が確認された医薬品について全例登録調査が実施された例（A型ボツリヌス毒素製剤・ボトックス注100）があり、イレッサも同様であることなどから、イレッサについても、間質性肺炎の副作用に対する安全性確保措置として、全例登録調査を実施すべきであったと主張する。

イ しかしながら、イレッサによる間質性肺炎について、承認当時のエビデンスでは、早期（急性）に発症したものの予後が悪いことなどを予見することができなかったものであることは前記1(2)のとおりであり、イレッサによる間質性肺炎は、他の抗がん剤と同程度の頻度、重篤度で発症し、致命的となる可能性があることと評価することができたにすぎない。

また、前記基本的事実関係によれば、厚生労働大臣は、イレッサについて、劇薬、

要指示医薬品の指定及び医療用医薬品の認定をしたほか、被告会社に対し、市販直後調査を実施することを承認条件としたものであるところ、市販直後調査は、販売開始直後の6か月間において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、予測できない重篤な副作用症例、感染症症例、その他の重篤な副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とし、運用上、輸入販売業者等の医薬情報担当者（MR）が、販売開始直後の6か月間、当該医薬品を納入した医療機関に対し、納入前及び納入後（納入後2か月間はおおむね2週間に1回、その後はおおむね1か月に1回程度）にその慎重な使用を繰り返し促し、重篤な副作用等が発生した場合、速やかに詳細情報の入手に努め、副作用症例の報告を行い、必要な安全対策を講じること等とされるものである（前記第1章第2節第1の2(3)イ、第2の1(3)、(6)、(11)参照）。すなわち、厚生労働大臣は、医薬品の安全性確保を目的とする市販直後調査を、イレッサの承認条件としたものである。

また、原告らは、全例登録調査が実際に副作用リスクの低減につながると主張し、イリノテカンによる副作用死亡率が治験時から市販後で5分の1に減少した例を挙げるが、このような副作用死亡率の低下が、必ずしも全例登録調査を実施したことにより生じたものであることが十分に立証されているとはいえない。

そうすると、前記のとおり、イレッサの間質性肺炎が致死的となる可能性があるという意味で重篤な副作用であったとしても、その旨を本件添付文書第1版に記載し、更に市販直後調査を実施する場合に、更に全例登録調査をすることが必要であったということとはできない。

### 3 まとめ

以上によれば、厚生労働大臣の上記1、2に記載した安全性確保のための措置を講ずる規制権限の不行使は、その権限の性質に照らし、許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くとは認められず、国賠法上の適用上違法とはいえない。

### 第3節 承認後の違法性

前記第2節第3款第1のとおり、本件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等に対する間質性肺炎の副作用についての安全性確保のための情報提供としては不十分であったが、本件添付文書第3版の記載は、イレッサの副作用として重篤な間質性肺炎が発症し、致命的なものとなる可能性のあることが十分に読み取れるものと考えられ、安全性確保のための情報提供として十分なものと認めることができる。厚生労働大臣が本件添付文書第3版のとおり記載する旨の指導をしたことにより、その権限不行使による違法状態は解消されたものである。

原告らは、承認後の副作用死亡報告の集積に基づき、厚生労働大臣は、本件緊急安全性情報の発出前に、添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布等の安全性確保のための手段・方法を講ずるべきであったなどと主張するが、イレッサにつき、本件添付文書が第3版に改訂されるまでは、安全性確保の措置が不十分であり、厚生労働大臣の権限不行使の違法状態が継続していたものであるから、原告らの上記主張は、判断を要しない。

## 第3章 被告会社との間の争点

### 第1節 製造物責任

#### 第1 設計上の欠陥

##### 1 製薬会社の一般的責任

製薬会社は、薬事法等の規制の下に、人の生命、身体に危害を及ぼすおそれのある医薬品を業として製造、販売するものであるから、これに伴う法的責任として、医薬品の安全性を確保し、医薬品の投与を受ける患者に対する健康被害を可能な限り防止すべき注意義務（安全性確保義務）を負うべきものである。そして、薬害が発生すれば国民に甚大な健康被害を及ぼすおそれがあるところ、医薬品を製造、販

売する製薬会社は、医薬品の有効性と副作用に関する情報を十分知り得るだけの施設と能力を備え、あるいはこれを備えることが期待されるのに対し、患者はもとより医師においても製薬会社から提供される情報を信頼する以外には個々の医薬品が有する危険性等を確認する方法がないのが通常であることを考慮すれば、製薬会社は、医薬品の製造、販売等に際し、薬事法の諸規定を遵守することはもとより、その時々最高の医学、薬学等の学問的水準に基づき、副作用の危険を未然に防止するために最大限の努力を払わなければならないと解される。

## 2 製造物責任と設計上の欠陥

### (1) 医薬品が製造物責任法2条の「欠陥」に当たるか否かの判断要素

製造物責任法2条は、「欠陥」とは「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」と定めているところ、抗がん剤のような医薬品は、一定の効能、効果を有する反面、ある程度の副作用は避けられないという性質を有していることから、輸入販売された医薬品が「欠陥」を有するかどうかは、当該医薬品の効能、効果、通常予見される処方によって使用した場合に生じ得る副作用の内容及び程度、副作用の表示及び警告の有無、他の安全な医薬品による代替性の有無並びに当該医薬品を引き渡した時期における医学的、薬学的知見等の諸般の事情を総合考慮して判断すべきものと解される。

### (2) 設計上の欠陥について

医薬品は、適正な使用目的に従い適正に使用された場合にも、人体に有害な副作用をもたらす場合があることを避けられない。それにもかかわらず医薬品が使用されるのは、副作用による有害性の程度が、その医薬品の有効性を考慮するとなお許容され得るからであると解される。

このような医薬品の特性にかんがみれば、当該医薬品に副作用があることをもって直ちに設計上の欠陥があるとはいえず、副作用による有害性が著しく、その医薬品の有効性を考慮してもなお使用価値を有しないと認められる場合に、当該医薬品

について設計上の欠陥が認められるものというべきである。

そして、製造業者等は、危険責任・報償責任・保証責任の法理に基づき、製造物に欠陥があった場合のリスクを製造者等が結果的に負担しなければならないから、現時点で存在する資料に基づいて当該製造物が「通常有すべき安全性を欠いている」と判断される場合には、設計上の欠陥があるものと認められる。したがって、医薬品の設計上の欠陥が認められるか否かは、現在の知見において、当該医薬品の副作用による有害性の程度がその医薬品の有効性を考慮してもなお許容されないか否かによって判断すべきものと解するのが相当である。

### 3 現在の知見におけるイレッサの有効性と副作用の有害性の程度

(1) 前記基本的事実関係によれば、イレッサは、平成16年5月ころ以降、EGFR遺伝子変異陽性患者に効果が高いことが発見され、その後、NEJ002試験の結果、ファーストラインのEGFR遺伝子変異陽性患者に対し、標準的治療（カルボプラチン+パクリタキセル）に対し、無増悪生存期間と奏効率において統計学的に有意に優越性を示した（いずれも2倍以上の差を示し、奏効率は73.7%であった。）。同様の傾向は、EGFR遺伝子変異陽性患者が多いとされる日本人又は東洋人の腺がん患者を対象とするIPASS試験でも見られた。ASCOは、これらの試験の解析結果（NEJ002試験については中間解析結果）の発表後である平成21年11月、IV期の非小細胞肺癌患者に対する化学療法のガイドラインを作成し、イレッサはドセタキセルなどと並んでセカンドラインの治療薬として推奨され、かつ、EGFR遺伝子変異のある患者に対してはファーストラインにおける使用も推奨されてよいとした。

全生存期間については、外国の第Ⅲ相試験であるINTEREST試験のほか、主要評価項目としての全生存期間においてイレッサが統計学的に有効性を証明されたものは見当たらないものの、全生存期間については、後治療による評価の困難さが問題とされており、新ガイドラインは、延命効果「等」を主要評価項目とするとし、生存率、生存期間「等」をプライマリーエンドポイントとするとし、後治療

の影響を受けない無増悪生存期間等の測定指標を意識して、主要評価項目（プライマリーエンドポイント）の設定に幅を持たせている。また、米国FDAの最近の取扱いでは、無増悪生存期間は、効果の規模等によっては、その改善が直接的な臨床的有用性を示す可能性があるものと考えられている。

これらの事情にかんがみると、イレッサは、現在、EGFR遺伝子変異陽性患者に高い有効性を有するものと認められる。

(2) また、前記基本的事実関係によれば、大規模な前向き調査であるプロスペクティブ調査やCCSの結果、イレッサの間質性肺炎は、発現率が4～5.8%程度、死亡率が2～2.5%程度であり、他の新規抗がん剤に対する間質性肺炎の相対発症リスクは、3.23倍程度（投与後4週間以内では、3.80倍程度）であると認められ、また、発症危険因子や予後不良因子が明らかにされており、本件添付文書等で注意喚起がされ、平成21年の厚生労働省に対する年間副作用死亡例報告数は、34例となっている。

そして、証拠【甲D11、乙L9、丙D7、丙E7の4、丙E10の4、丙F6の1】によれば、平成14年当時のものではあるものの、シスプラチン+パクリタキセル、シスプラチン+ゲムシタビン、シスプラチン+ドセタキセル、カルボプラチン+パクリタキセルの4種類の併用化学療法における各副作用死亡率は、それぞれ5%（300例中）、4%（293例中）、6%（297例中）、4%（293例中）と報告されている。また、ドセタキセルを対照薬として1000例を超えるセカンドライン又はサードライン患者を対象としたINTEREST試験では、ドセタキセルの死亡率は2.1%であった（ただし、ドセタキセルがこのことによって臨床的有用性を否定されたことを認めるに足りる証拠はなく、前記基本的事実関係のとおり、ドセタキセルは、現在、ASCOによって、セカンドラインの推奨レジメンの1つとされている。）。

一方、証拠【甲F50、甲L95、甲L111、乙L23、丙G51の2の1、丙G58、証人西條長宏】によれば、京都大学医学部附属病院外来化学療法部では

平成17年の全患者818名のうち、抗がん剤による直接的な毒性死はゼロであったこと、国立がんセンター中央病院における平成19年4月から10月までの肺がんで化学療法の治療を受けた患者（入院・外来）合計1155名中、治療関連死は1名でその死亡率は0.1%以下であったこと、東京医科大学での同証人の担当患者のカルテでは、患者に対して、抗がん剤による副作用死亡率がいずれも「1%未満」と説明されていること、国立がんセンター中央病院内科の堀田医師らも、文献で抗がん剤の副作用死亡率について「1%程度」と言及していることなども認められる。

これらの事実を総合すると、はっきりしたエビデンスはないものの、我が国では、現在、非小細胞肺がんの化学療法による副作用死亡率は1%程度であるものと見られるが、臨床試験によっては、2%以上の死亡率を示す場合もあるところ、2%以上の死亡率を示したとしても、そのことによって直ちに臨床的有用性を否定されるとはいえないものと認められる。

(3) 以上のイレッサの有効性及び副作用に係る事実を総合すると、現在の知見において、イレッサの副作用による有害性が著しく、その有効性を考慮してもなお使用価値がないものとは認められず、イレッサに設計上の欠陥があるものとはいえないというべきである。

(4) なお、原告らは、適応の設定は厳格に判断されるべきであり、臨床試験の適格条件を越えた患者において被害が発生した場合には、報償責任、危険責任をもとに消費者保護を目的とする製造物責任の理論から考えても、製薬企業が責任を負うべきであり、設計上の欠陥が認められなければならないとして、適応の設定は設計上の欠陥の問題である旨主張するが、設計上の欠陥は、上記のとおり、副作用による有害性が著しく、その医薬品の有効性を考慮してもなお使用価値がないと認められるか否かに係るものであり、製造業者等が、当該医薬品が投与された時点で、当該医薬品の有用性が認められる範囲に適応を限定したか否かは、指示・警告上の欠陥の有無の判断要素となるにとどまるものというべきである。

## 第2 指示・警告上の欠陥

### 1 指示・警告上の欠陥の判断準則

医薬品は、副作用による有害性の程度が、その有効性を考慮した場合に許容される限度を超えないものとして、設計上の欠陥を有するとは認められない場合にも、個別の患者がその副作用による被害を受けることを防止するため、なお適切な指示・警告を必要とし、これを欠く場合には、指示・警告上の欠陥を有するものと認められる。そして、医薬品が指示・警告上の欠陥を有するかどうかは、当該医薬品の効能、効果、通常予見される処方によって使用した場合に生じ得る副作用の内容及び程度、副作用の表示及び警告の有無、他の安全な医薬品による代替性の有無並びに当該医薬品を引き渡した時期における医学的、薬学的知見等の諸般の事情を総合考慮して判断すべきものと解される。

そして、添付文書は、上記第2章第2節第3款第1の2(1)のとおり、法の規定に基づいて、医薬品の製造業者又は輸入販売業者が作成するものであり、その投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載されるものであって、医薬品を治療に使用する医師等が必ず確認し、そこに記載された使用上の注意事項に従わなければならないものであるから、医薬品の副作用等その安全性を確保するために必要な使用上の注意事項は基本的に添付文書に記載されていなければならないものというべきであり、これを欠く場合には他の方法により安全管理が十分に図られたなどの特段の事情のない限り、指示・警告上の欠陥があると認めるのが相当である。なお、医療用医薬品のように医師等が使用することが予定されているものについては、これを使用することが予定された医師等の知識、経験等を前提として、当該医師等が添付文書に記載された使用上の注意事項の内容を理解できる程度に記載されていれば足りるものと解される。

### 2 本件添付文書第1版の指示・警告上の欠陥の有無

(1) 前記第2章第2節第3款第1のとおり、イレッサの承認前の国内臨床試験



の結果等から、イレッサによる間質性肺炎の副作用は、承認用量である250mg／日の投与によっても、他の殺細胞性の抗がん剤と同程度の頻度や重篤度で発症し得るものであって、致命的なものとなる可能性のあるものであると判断するのが相当であったと認められ、被告会社においても、少なくとも、被告国から間質性肺炎を重大な副作用欄に記載するように指導を受けた後は、そのような認識を持っていたものと認められる（なお、被告会社は、その最終準備書面において、間質性肺炎を重大な副作用として記載したのは、「治験等の結果によりイレッサによる間質性肺炎の発症可能性は否定できないと評価したこと、非小細胞肺癌抗癌剤によって起こる間質性肺炎は重篤になる場合があること、治験外の症例ではあったがイレッサとの因果関係が否定できない間質性肺炎による死亡例が報告されていたこと等を考慮したことによる」と主張している。）。

(2) 前記第2章第2節第3款第1のとおり、本件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等に対する間質性肺炎の副作用に係る安全性確保のための情報提供として不十分なものであったと認められ、特段の事情も認められないから、イレッサには指示・警告上の欠陥があり、製造物責任法2条2項にいう「通常有すべき安全性を欠いている」状態にあったものと認められる。

そして、本件添付文書第3版は、安全性確保のための情報提供として十分なものと認められるから、被告会社が本件添付文書を第3版のとおり改訂したことにより、上記指示・警告上の欠陥は消滅したものと認められる。

### (3) 頻度等の記載について

原告らは、医療現場には、できるだけ具体的に、幅広く情報が伝えられる必要があり、特に、イレッサが世界初の作用機序も解明されていない新薬であり、未知の要素が多く情報が乏しいことにかんがみれば、承認用量外やEAPにおける間質性肺炎の発症率を具体的に医療現場に知らせる必要があったものであり、「頻度不明」等と記載したことは、実効性のある注意喚起としては不十分であったと主張する。

しかしながら、前記第2章第2節第3款第2の1(1)のとおり、承認用量である250mg投与による間質性肺炎の発症頻度については、上記の定め趣旨に照らして十分な根拠となる具体的なデータがあったとはいえ、500mg投与群を含めた頻度を記載することにより、誤った受け取られ方がされる可能性もあったのであるから、「頻度不明」との記載をすることが不適切な記載であったとはいえない。

#### (4) 早期発見、早期治療のための対処法について

原告らは、上記の厚生省薬務局長通知を援用し、イレッサの間質性肺炎については、イレッサ承認当時、副作用の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法や、初期症状があり、その症状が認められた時点で投与を中止する等の処置をとることにより症状の進展が防止できることが判明していたものであり、間質性肺炎は、早期診断と迅速な治療が予後を左右することが知られており、イレッサは、経口薬で、通院治療が可能とされていたから、間質性肺炎の予後を左右する早期診断と迅速な治療を可能にする初期症状の記載をして、患者指導を含めた注意喚起をする必要があったと主張する。

しかしながら、前記第2章第2節第3款第2の1(2)のとおり、イレッサについて、致死的となる可能性があることを記載する必要があったといえるほか、さらに、一般に知られている間質性肺炎の初期症状等、早期発見、早期治療の対処法を記載する必要があったとは認められない。

#### (5) 肺線維症の合併患者への慎重投与等について

原告らは、イレッサの承認以前において、薬剤性間質性肺炎に関して、肺線維症、間質性肺炎の合併ないし既往は注意すべき要素とされていたこと、新規抗がん剤の添付文書の多くで、間質性肺炎又は肺線維症のある患者については症状を増悪させ致命的となり得る旨の禁忌欄、慎重投与欄等における注意喚起がされていたことに加え、永井実験の結果、イレッサを肺線維症の患者に投与するときには有害作用が起きる可能性が高くなることを否定できないという知見があったこと、イレッサ投与開始から13日後に間質性肺炎の増悪により呼吸困難に陥り、死亡したとのEA

Pの副作用症例（丙B3の115）が存在したことなどから、肺線維症患者へのイレッサ投与が致死的な間質性肺炎のリスクとなることについて、十分な注意喚起が必要であったと主張する。

しかしながら、前記第2章第2節第3款第2の1(3)のとおり、医療用医薬品のよう  
に医師等が使用することが予定されているものについては、これを使用することが  
予定された医師等の知識、経験等を前提として、当該医師等が添付文書に記載さ  
れた使用上の注意事項の内容を理解できる程度に記載されていれば足り、イレッサ  
は、医療用医薬品に認定されているから、薬剤性間質性肺炎に関して、肺線維症、  
間質性肺炎の合併ないし既往は注意すべき要素とされていたこと、新規抗がん剤の  
添付文書の多くで、間質性肺炎又は肺線維症のある患者については症状を増悪させ  
致命的となり得る旨の禁忌欄、慎重投与欄等における注意喚起がされていたことは、  
更に本件添付文書にも記載すべきとする根拠にはならない。

また、原告らが既存の間質性肺炎の増悪例であると主張する丙B3の115の症  
例は、前記第2章第2節第2款第4の2(1)ウイのとおり、既存の間質性肺炎の増悪  
例である可能性が高いが、合併症、既往歴である旨の情報が存在しないため、既存  
の間質性肺炎の増悪例であることが明らかであるとはいえず、他に、既存の肺線維  
症等がイレッサの副作用として増悪した旨の症例は、臨床試験、EAPいずれから  
も認められない。

加えて、前記基本的事実関係（第1章第1節第2款第5の4(1)）、前記第2節第  
2款第7の1のとおり、永井実験は、ヒトと種差のあるマウスを使った動物実験で  
あり、ヒトへの外挿可能性にはそもそも限界があると認められる。また、永井実験  
は、ブレオマイシンによる急性の肺線維症に対するEGFR-TKIの効果を見た  
ものであり、慢性の肺線維症に対する効果を見たものとは必ずしも解されず、金属  
による肺線維症モデルを用いたものではあるが、EGFR-TKIにつき永井実験  
と相反する結果を示すRiceらの実験が既に存在していた。さらに、永井実験では、  
ヒトへの投与量よりはるかに多い量が用いられていたところ、動物実験の外挿の必

須条件とされる用量反応相関を見ていないものであった。これらの事情に照らすと永井実験は、ヒトの肺線維症合併例に対するイレッサの影響を見たものとして依拠すべき知見であるということではできなかつたものと認められる。

なお、前記基本的事実関係（前記第1章第3節第2の2）によれば、イレッサ承認後、本件添付文書の第6版には、「警告」欄及び「慎重投与」欄に、特発性肺線維症、間質性肺炎等の合併は死亡につながる重要な危険因子であり、イレッサの投与開始に当たり、これらの合併の有無を確認し、これを有する患者に使用する場合には特に注意すべき旨が記載されたが、証拠【証人工藤翔二】によれば、これらの記載は、永井実験の内容のとおりというわけではなく、専門家会議によって得られた知見が重要であったものと認められる。

したがって、イレッサによる間質性肺炎について、承認当時のエビデンスでは、肺線維症合併例が発症危険因子ないし予後因子であることなどを予見することはできなかつたものであるから、本件添付文書第1版に、肺線維症合併例への慎重投与等を記載する必要があつたとはいえない。

#### (6) 十分な説明と同意について

原告らは、イレッサが世界初の承認であり、その作用機序も解明されておらず、Ⅱ相承認であつて延命効果の証明もされていない一方、致死的な間質性肺炎の発症が認められていたにもかかわらず、医療現場や患者には、副作用の少ない抗がん剤という認識が広まっていたのであるから、有効性・安全性についての十分な説明と同意が欠かせない状況にあつたとして、本件添付文書第1版に、延命効果の証明がないことも含めて、有効性、安全性についての十分な説明をして同意を得るべき旨を明記すべきであつたと主張する。

しかしながら、前記第2章第2節第3款第2の1(4)のとおり、イレッサの間質性肺炎が致死的となる可能性がある旨を記載していたとすれば、医師が、イレッサを使用するに当たって、イレッサの間質性肺炎が致死的となる可能性のある副作用であることを十分に認識し、患者に対し、これを説明することを期待することができ

たものということができ、重ねて、添付文書において、十分な説明をして同意を得るべき旨を明記すべきであったとはいえないし、有効性について、延命効果の証明がないことを記載する必要があったとはいえない。

なお、証拠【甲個①5】によれば、被告会社が作成して医療施設に提供し、三津子に対する説明に用いられたものと認められる「薬価収載（保険適用）にまだなっていない新しいお薬の使用に関する同意書」には、効果が見られない場合や効なくなる場合がある旨、延命効果があるかどうか分かっていない旨が記載されており、このような説明はされていたものと認められる。

#### (7) 他の抗がん剤や放射線療法との併用等について

前記第2章第2節第3款第2の1(5)のとおり、本件患者らには、イレッサと他の抗がん剤との併用療法を受けた者も、胸部への放射線療法との併用療法を受けた者もいなかったものであるから、添付文書にこれらの記載をする必要があった旨の原告らの主張は、その前提を欠き、主張自体失当である。

なお、原告らは、イレッサの有効性及び安全性が確認されていないとして、第II相試験の選択基準、除外基準（新たに脳内転移が診断された患者等）に照らしてその対象患者となり得ない患者に対する投与禁止等の記載をする必要があったと主張するが、前記第2章第2節第3款第2の1(5)のとおり、イレッサ承認当時、一般的に、治験の選択基準、除外基準に照らして治験の対象患者となり得ない患者について、投与を禁止すべきとの医学的、薬学的知見があったとは認められない。

#### (8) 入院の指示、使用可能な医師や医療機関の限定について

原告らは、間質性肺炎が早期の適切な対処を必要とすることに照らし、このような注意喚起も本件添付文書第1版に記載すべきであったと主張するが、前記第2章第2節第3款第2の1(6)のとおり、イレッサ承認当時、イレッサについて、本件添付文書第4版に記載されたような入院等における管理の指示や、使用医師・医療機関の限定が必要であったとは認められない。

### 第3 広告宣伝上の欠陥について

原告らは、被告会社が、①マスコミ等に向けたプレスリリース、②医療関係者に向けたパンフレットや小冊子の発行、医学雑誌への広告記事の掲載、③医療関係者やがん患者に対する同意文書や説明文書の発行及びホームページにおける積極的な情報提供を行い、イレッサについて、非小細胞肺癌に対する画期的な分子標的薬であると位置付け、イレッサによる副作用が軽く安全性が高いことを強調する虚偽・誇大な広告宣伝を行っていたとし、広告宣伝の持つ、いまだ当該医薬品を使用していない医師や患者らに対する多大な影響力にかんがみると、殊に消費者の生命、身体の安全に直結する医薬品においては、虚偽、誇大な広告宣伝は、製造物責任法上の「欠陥」に該当すると主張する。そして、このような考え方は、メーカーが製品の品質、性能などについてカタログなどの広告に記述した内容を消費者に対する「明示の保証」として、その内容に基づいてメーカーに責任を負わせる理論によって裏付けられると主張する。

しかしながら、イレッサは要指示医薬品に指定され、医療用医薬品に認定されており（前記第1章第2節第2の1(11)）、医師等の処方によってしか使用されず、医師は、医療用医薬品を使用するに当たって、医薬品添付文書の記載内容を標準とし、必要に応じて更に医学的、薬学的知見を調査する義務を負い、医薬品添付文書の記載内容や調査した知見に基づいて医療用医薬品を使用するものであるから、原告の主張する広告宣伝の多大な影響力を認めることはできず、広告宣伝上の欠陥を観念し得ない。

### 第4 販売上の指示に関する欠陥について

#### 1 使用医の限定等の指示

原告らは、間質性肺炎が早期の適切な対処を必要とすることに照らし、イレッサについて、入院の指示、使用可能な医師や医療機関の限定をするよう指示すべきであったと主張する。

しかし、イレッサ承認当時、イレッサについて、本件添付文書第4版に記載されたような入院等における管理の指示や、使用医師・医療機関の限定が必要であったとは認められないことは、前記第2の2(8)のとおりである。

## 2 全例登録調査の指示

ア 原告らは、イレッサについて、間質性肺炎の副作用に対する安全性確保措置として、全例登録調査を実施すべきであったと主張する。

イ しかしながら、イレッサの間質性肺炎が致死的となる可能性があるという意味で重篤な副作用であったとしても、その旨を本件添付文書第1版に記載し、更に市販直後調査を実施する場合に、更に全例登録調査をすることが必要であったということはできない（前記第2章第2節第3款第2の2(2)参照）。

## 第2節 不法行為責任

### 第1 適応限定義務について

製薬会社は、医薬品の製造、販売の開始前に、その時点における最高の学問的水準にのっとり、調査研究を尽くし、当該医薬品の有効性を検証するとともに副作用の危険性を予見し、これに基づき有用性の判断を適切に行い、当該医薬品の有用性が認められない場合には、これを製造、販売してはならず、一部の適応にしか有用性が認められない場合には、当該医薬品の適応を有用性の認められる範囲に限定しなければならない。

しかしながら、前記基本的事実関係によれば、被告会社は、イレッサ販売開始当時、効能・効果を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」としたものの、化学療法未治療例における使用や、術後補助療法については、本件添付文書において、有効性及び安全性が確立していない旨の注意を記載していたところ、平成14年1月から7月にかけて行われた承認審査において、効能、効果の範囲については、実質的な議論がされ、EBMの普及の程度も踏まえ、このような指示・警告が当時の我が国の医学的、薬学的知見に基づくものであったことが明らかにされているから、被告会

社には、適応（効能、効果）の範囲の指定について、上記の注意にとどまらず、これを更に限定すべき義務があったとはいえない。

なお、原告らは、延命効果が確認されていなかったイレッサを販売したこと自体が不法行為であるとも主張するが、イレッサは、承認当時の医学的、薬学的知見に基づき、前記のとおり効能、効果が認められ、効能、効果に比して著しく有害な作用を有し使用価値がないとは認められなかったものであるから、被告会社には、イレッサをおよそ販売しない義務があったとはいえない。

## 第2 指示・警告義務について

前記第1節第2の2(1)のとおり、本件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等に対する間質性肺炎の副作用に係る安全性確保のための情報提供として不十分なものであり、イレッサには指示・警告上の欠陥があり、被告会社は製造物責任を負うものと認められるから、指示・警告義務違反に係る不法行為責任の有無について判断する必要はない。また、本件添付文書第3版は、安全性確保のための情報提供として十分なものであり、被告会社の過失の有無を問うまでもなく、不法行為責任のないことが明らかである。

原告らが主張するその他の指示・警告については、前記第1節第2の2(2)～(8)のとおり、イレッサ承認当時、本件添付文書第1版に記載する必要があったものということはできず、被告会社に、これらの記載をすべき注意義務があったとはいえない。

なお、原告らは、被告会社が、イレッサに関して正確な情報提供を行わず、患者らに期待を抱かせてその薬を服用させたことが広告宣伝上の義務違反に当たるとも主張するが、前記第1節第3のとおり、イレッサは医療用医薬品であり、これを処方するのは、必要な医学的、薬学的知見を調査した医師であるから、上記のような義務違反を観念することはできない。

## 第3 販売上の指示に関する義務について

製薬企業が、添付文書等による指示・警告以外にも、当時の医学的、薬学的知見



の下で、副作用による被害の発生を防止するため必要な安全性確保のための措置を採る義務を負うことがないとはいえない。

しかしながら、前記第1節第2の3のとおり、イレッサ承認当時においては、使用可能な医師や医療機関を限定することや、全例登録調査をすることが必要であったと認めることはできず、被告会社において、原告らの主張するこれらの販売上の指示をすべき義務があったとはいえない。

#### 第4 承認後の指示・警告等の安全性確保義務について

前記第2章第2節第3款のとおり、本件添付文書第1版の記載では、イレッサを使用する医師等に対する間質性肺炎の副作用についての安全性確保のための情報提供としては不十分であったが、本件添付文書第3版の記載は、イレッサの副作用として重篤な間質性肺炎が発症し、致命的なものとなる可能性のあることが十分に読み取れるものと考えられ、安全性確保のための情報提供として十分なものと認めることができる。被告会社が本件添付文書を第3版のとおり改訂したことにより、イレッサの前記指示・警告上の欠陥は消滅したものである。

原告らは、承認後の副作用死亡報告の集積に基づき、被告会社は、本件緊急安全性情報の発出前に、添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布等の安全性確保のための手段・方法を講ずるべきであったなどと主張するが、イレッサにつき、本件添付文書が第3版に改訂されるまでは、イレッサに前記指示・警告上の欠陥があることによつて、その使用に係る安全性確保の措置が不十分であり、被告会社が製造物責任を負う状態が継続していたものであるから、原告らの上記主張は、判断を要しない。