

平成16年(ワ)第25016号外 薬害イレッサ東日本損害賠償請求事件

原告 近 澤 昭 雄

外

被告 国

外

## 原告準備書面(30)

(第2分冊)

平成21年2月2日

東京地方裁判所民事24部 御中

原告ら訴訟代理人

弁護士 白 川 博 清

外

第3章 被告会社の責任	11
第1節 製造物責任法上の「欠陥」の判断基準	11
第1 製造物責任法の制定趣旨	11
第2 「欠陥」＝「通常有すべき安全性の欠如」の意義	12
第3 「欠陥」判断に当たり考慮されるべきイレッサの特性	12
1 欠陥より生じる損害の重大性	12
2 医薬品における情報の重要性	12
第4 欠陥の種類	13
第2節 設計上の欠陥	14
第1 「設計上の欠陥」の意義	14
第2 医薬品における「設計上の欠陥」	14
第3 抗がん剤における「設計上の欠陥」	14
第4 「欠陥」の判断資料の範囲	15
第5 イレッサの有用性	16
1 現時点における有用性	16
2 承認時における有用性	16
第6 まとめ	17
第3節 適応拡大による欠陥	18
第1 適応を拡大した範囲における設計上の欠陥	18
第2 本件で特に問題となる適応拡大の欠陥	18
1 はじめに	19

2	ファーストラインへの適応拡大	19
3	放射線療法との併用等への適応拡大	20
4	審査過程からも認められる不合理な適応の拡大	20
第3	適応拡大の欠陥を一層明確にした市販後の知見	22
1	はじめに	22
2	ファーストラインでの第Ⅱ相試験の失敗	22
3	I N T A C T試験の失敗	22
4	日本肺癌学会のガイドラインによる制限	22
第4	適応拡大の欠陥を否定する被告の主張に対する反論	23
1	はじめに	23
2	合理的推測の主張に対して	23
3	市販後使用の結果を踏まえて適応を限定すればよいとする主張に対して	24
4	運用論に対して	25
第5	まとめ	25

## 第4節 指示・警告上の欠陥 27

第1	指示・警告上の欠陥の判断	27
1	指示・警告上の欠陥の意義	27
2	諸般の事情を考慮した総合的客観的な判断であること	28
3	判断の対象となる表示媒体	28
4	考慮されるべき「当該製造物に関するその他の事情」	32
第2	イレッサの危険性に対する当時の医療現場・患者の認識	33
1	はじめに	33
2	薬剤の副作用としての間質性肺炎	35
3	分子標的薬の副作用に関する情報	36

4	イレッサの効果や安全性を強調する広告宣伝の存在	37
5	被告会社の広告宣伝を受けたマスコミ報道の氾濫	42
6	被告会社作成の同意文書の使用から認められる医療現場の認識	42
7	小括～イレッサの危険性に対する当時の医療現場・患者の認識	43
第3	添付文書	44
1	添付文書と製造物責任法	44
(1)	添付文書の意義と製造物責任法	44
(2)	記載内容と記載欄	45
(3)	解釈指針	45
2	イレッサの添付文書	45
3	添付文書に記載すべき内容とその根拠	48
4	記載すべき欄とその根拠	55
(1)	記載すべきは警告欄である	55
(2)	警告欄に記載すべき根拠	55
(3)	重要な基本的注意欄，重大な副作用欄への記載	59
5	被告主張に対する反論	60
6	添付文書についての小括	71
第4	被告会社が作成した添付文書以外の文書	72
1	はじめに	72
2	各文書と指示警告上の欠陥との関係	73
3	各文書から指示警告上の欠陥が明らかであること	74
(1)	総合製品情報概要，インタビューフォーム	74
(2)	同意文書	75
(3)	患者向け説明文書	76
(4)	小括	77
第5	指示警告上の欠陥についてのまとめ	77

## 第5節 広告宣伝上の欠陥

80

第1	広告宣伝上の欠陥の概念	80
1	製造物責任法上、広告宣伝上の欠陥が成立すること	80
2	「明示の保証」の理論やEC指令からも裏付けられること	81
3	指示警告上の欠陥との関係	83
第2	被告会社のマーケティング戦略	83
第3	被告会社の広告宣伝の実態	84
1	被告会社の広告宣伝の特徴	84
2	被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝	86
(1)	プレスリリースによる広告宣伝	86
(2)	医療関係者に対する広告宣伝	89
(3)	がん患者に向けた広告宣伝	94
(4)	小括	96
第4	被告会社の広告宣伝の影響を受けた報道	96
1	被告会社のメディア戦略の効果	96
2	被告会社の広告宣伝の影響を受けたイレッサ承認前の報道	97
3	被告会社の提供した情報の影響を受けて承認後も続いた報道	98
第5	広告宣伝上の欠陥についてのまとめ	99

## 第6節 販売上の指示に関する欠陥

101

第1	販売上の指示に関する欠陥	101
第2	全例登録調査	101
1	全例登録調査について	101

2	全例調査により可及的に安全性確保が図りうること	103
3	平山証人の証言の誤り	106
4	イレッサについて全例調査が行われるべきであったこと	106
	(1) 全例調査を実施すべき基準	106
	(2) イレッサにも前記全例調査の基準が当てはまること	108
	(3) まとめ	109
第3	使用限定	110
1	意義	110
2	過去に使用限定の付された薬剤	111
3	使用限定を付さなかった販売上の指示の欠陥	111
第6	結論	113

## 第7節 不法行為責任 ---

——114

第1	製薬会社の安全性確保義務	114
1	製薬会社が高度な安全性確保義務を負うこと	114
2	安全性確保義務の内容	114
	(1) 販売開始にあたっての安全性確保義務の内容	114
	(2) 販売開始後の安全性確保義務の内容	115
第2	安全性確保義務に反する被告会社の姿勢	116
1	はじめに	116
2	副作用報告における安全性確保義務に反する姿勢	117
3	審査過程における副作用を認めようとしない姿勢	119
4	不当な情報操作	121
5	小括	122
第3	不法行為責任の成立要件	123

1	過失	123
2	違法性	123
3	有効性・有用性の主張・立証責任	124
第4	具体的な被告会社の過失責任	126
1	イレッサを販売したことによる過失責任	126
(1)	Ⅱ相承認と薬事法14条との関係	126
(2)	Ⅱ相試験終了段階での販売の適法性	127
2	安全性確保措置を怠ったことによる過失責任	129
(1)	指示・警告を怠ったことによる過失責任	129
(2)	適応拡大による過失責任	129
(3)	広告宣伝による過失責任	130
(4)	販売上の指示を怠ったことによる過失責任	130
第5	イレッサ販売開始後の不法行為責任	130
1	イレッサ販売開始後の被告会社の安全性確保義務	130
2	イレッサ販売後の被告会社の過失責任	131
(1)	承認直後の死亡報告	131
(2)	次々続く間質性肺炎の毒性報告	132
(3)	第Ⅱ相承認後のINTACT報告と薬価収載	134
(4)	小括	135
第6	まとめ	136

## 第4章 被告国の責任

---

137

### 第1節 はじめに

---

137

第1 医薬品承認に関する国の安全性確保義務	137
-----------------------	-----

第2 医薬品承認行為以外の点における国の安全性確保義務	138
-----------------------------	-----

## 第2節 被告国の責任の前提となる事実関係

140

第1 イレッサ承認までの審査過程	140
------------------	-----

- 1 はじめに 140
- 2 被告国はイレッサの危険性を認識し事前照会をしていたこと 140
- 3 間質性肺炎との関連性が指摘されていた国内3症例及び海外4症例 142
- 4 国内3症例について 142
- 5 海外4症例～間質性肺炎による死亡報告症例を含むこと 145
- 6 その他の海外報告について審査報告書に記載がないこと 151
- 7 薬食審医薬品第二部会で海外症例について報告がなされなかったこと 152
- 8 審査報告(2)乃至(4)にも間質性肺炎等の危険性に関する記載がなかったこと 154
- 9 追加3症例～第二部会以降も続いた間質性肺炎の副作用報告 155
- 10 審査センターが軽視した副作用症例 156
- 11 間質性肺炎等の有害事象報告に関する審議なしに承認されたこと 157

第2 杜撰なイレッサの承認審査	157
-----------------	-----

- 1 安全性に関する杜撰な審査 157
  - (1) はじめに 157
  - (2) 臨床試験の有害事象に対する十分な検討を怠ったこと 157
  - (3) 間質性肺炎の副作用に関する十分な検討を怠ったこと 158
  - (4) 間質性肺炎の副作用に対する積極的な注意喚起策の指導懈怠 159
  - (5) 薬事食品衛生審議会での安全性審議確保の懈怠 160
  - (6) 日本人死亡例を初めとする追加報告例を無視したこと 161



(7) 他剤との比較でもイレッサの安全性を不当に誤信させる形での承認	161
2 旧ガイドラインに反して第Ⅲ相試験計画書を確認しなかったこと	162
3 INTACT試験の失敗を無視したこと	166
4 適応に関して著しく不適切な審査が行われたこと	169
第3 まとめ	170

### 第3節 イレッサ承認の違法 171

第1 承認の違法性について	171
1 有用性が不明な医薬品の承認は違法であること	171
(1) 医薬品の存立基盤としての有用性	171
(2) 薬事法14条における厚生労働大臣の権限	171
(3) 有用性が肯定できない申請薬を承認してはならない義務	172
2 厚生労働大臣の実質的審査義務	172
(1) 薬事法14条による厚生労働大臣の実質的審査義務	172
(2) 実質的審査の方法	173
(3) 判例から認められる厚生労働大臣の実質的審査義務	175
3 クロロキン事件最高裁判決について	178
4 まとめ	182
第2 抗がん剤のⅡ相承認とその適法性	183
1 はじめに	183
2 医薬品の有用性評価とⅡ相承認について	183
3 Ⅱ相承認と薬事法14条との関係	184
4 Ⅱ相承認の適法性	185
(1) 必要性の観点	185
(2) 許容性の観点	186

(3) 小括 187

第3	Ⅱ相承認における適応と承認の違法	187
第4	イレッサの承認が違法であること	188
1	はじめに	188
2	必要性の観点からの違法	188
3	許容性①（効果）の観点からの違法	189
4	許容性②（バランス）の観点からの違法	190
5	適応を拡大して承認した違法	191
6	まとめ	193

#### 第4節 承認以外の点における安全性確保義務懈怠の違法

194

第1	規制権限不行使の安全性確保義務懈怠と国家賠償責任	194
1	はじめに	194
2	クロロキン事件最高裁判決の判断基準について	194
3	本件における基準該当性について	196
第2	承認時における安全性確保義務懈怠の違法	197
1	はじめに	197
2	本件で承認時に問題となる規制権限について	198
3	各規制権限の不行使による安全性確保義務の懈怠の違法	198
(1)	添付文書による十分な注意喚起確保の権限を行使しなかったこと	198
(2)	全例調査を指示する権限を行使しなかったこと	200
(3)	使用限定の措置を講ずる権限を行使しなかったこと	200
4	まとめ	201
第3	承認後における安全性確保義務懈怠の違法	201
1	承認後における被告国の安全性確保義務	201

- 2 イレッサ承認後の被告国の安全性確保義務懈怠の違法 202
  - (1) 緊急安全性情報の配布などを怠って被害を拡大させたこと 202
  - (2) イレッサ承認後の安全確保義務懈怠の違法 203

第4 まとめ 204

---

## 第3章 被告会社の責任

### 第1節 製造物責任法上の「欠陥」の判断基準

#### 第1 製造物責任法の制定趣旨

大量消費社会といわれる現代社会では、規格化された工業製品が大量に販売されているが、これを購入する使用者においては、個々の製品の安全性の有無を判断すべき知識や技術を有していないことが多く、このような製品の大量流通は、製造者が製品を安全なものとして流通に置いたことに対する信頼により支えられているといえることができる（保証責任）。

さらに、製品の大量生産、大量消費のシステムにおいては、一度欠陥のある製品が製造され、流通に置かれると、少なからぬ規模の深刻な被害を発生させる危険性があるが、欠陥製品から生じる消費者の生命、身体、財産に対する侵害を防止できるかどうかは、製品を流通に置くまでの製造者の調査、研究等にかかわっており、被害発生を防止する措置は、高度な技術、専門的知識を用いて製品を製造した製造者にしか期待することができない（危険責任）。

しかも、その被害発生を防止する措置をとる役割は、製品の売却によって利益を得ている製造者が負うのがもっとも公平にかなう（報償責任）。

そこで、欠陥商品による被害から消費者を保護し、ひいては現代社会における商品の大量流通システムを維持していくために、製造物の安全性について圧倒的な情報を有し、その危険性を一般的にコントロールしやすい立場にあつて、しかもそれによって莫大な利益を得ている製造業者に、欠陥商品によって発生した損害につき賠償する責任を負わせるべきということから定められたのが製造物責任法である。

#### 第2 「欠陥」＝「通常有すべき安全性の欠如」の意義

製造物責任法第2条2項は、欠陥について、「当該製造物の特性、その通常予見される使用形態、その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期、その他当該製造物にかか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をいう」と規定する。この「通常有すべき安全性」を欠いているか否かは社会通念によって判断される。

そして、社会通念上、欠陥にあたるか否かの判断にあたっては、消費者保護を立法目的として掲げる製造物責任法の趣旨に照らし、消費者・使用者の合理的な期待を重視すべきである。

### **第3 「欠陥」判断に当たり考慮されるべきイレッサの特性**

さらに、イレッサの「欠陥」該当性を判断するに当たっては、次に述べるようなイレッサの商品特性が十分に考慮されなければならない。

#### **1 欠陥より生じる損害の重大性**

およそ医薬品は副作用により人の生命健康を害する危険性を有するが、ことにイレッサのような抗がん剤は、有害な作用が存在した場合、生じる損害は患者の生命に直結する。

医薬品に欠陥が存するか否かはその医薬品の有効性と危険性を比較考量することによって決定されるが、その判断においては、この被害の重大性が十分に考慮されなければならない。

#### **2 医薬品における情報の重要性**

また、医薬品は、他の商品と異なり、商品に関する情報が極めて高い重要性を持っているという特性がある。

すなわち、医薬品は用法・用量等に関する情報があつてはじめて安全な使用が可能となるものであるし、またその使用に伴う危険性（副作用）も、情報が

なければ消費者は認識することができない。

その上、医薬品は、他の製造物に比較しても危険性についての情報が製造業者側に特に集中しており、消費者がその医薬品を選択し、使用する当たっては、もっぱら製薬会社が消費者に与える情報に依存せざるを得ない。

したがって、医薬品について欠陥の有無を判断するにあたっては、製造業者等が、添付文書や総合製品概要、同意書、プレスリリース、雑誌記事などを通じて消費者にどのような情報を提供してきたかが極めて重要となる。

#### 第4 欠陥の種類

前述のとおり、「欠陥」概念は、社会通念上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を広く含むが、その特徴に応じ類型化がなされている。

イレッサについては、①設計上の欠陥（第2節）、②指示・警告上の欠陥（第4節）、③広告宣伝上の欠陥（第5節）、及び④販売指示上の欠陥（第6節）、が問題となる。

これらについて次節以下に分説する。

なお、適応拡大による欠陥（第3節）は設計上の欠陥に位置づけられるものであるが、固有の問題を含むため独立の項を設けて論ずる。

## 第2節 設計上の欠陥

### 第1 「設計上の欠陥」の意義

一般に、設計上の欠陥とは、製品の設計段階から安全面で構造的な問題があったような場合であり、同一の設計のもとに製造された製造物全体に同一の欠陥が生じるものである。したがって、設計上の欠陥における「欠陥」は、製造物自体の客観的性質として「通常有すべき安全性を欠いている」こととなる（西甲E75＝東甲L195浦川意見書p2）。

### 第2 医薬品における「設計上の欠陥」

医薬品の場合、治療上の効能、効果ととも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、副作用の存在のみをもって安全性を欠くということはできない。

しかし、副作用と有効性を比較考量し、有用性を認めることができない場合には、もはや医薬品としての使用は認められないのであり（最判平成7年6月23日民集49-6-1600、クロロキン薬害訴訟判決）、当該医薬品は「通常製造物が有すべき安全性を欠いている」（製造物責任法2条2項）ものということができる。

したがって、医薬品においては、有用性が認められない（証明できない）場合が設計上の欠陥にあたる。

### 第3 抗がん剤における「設計上の欠陥」

抗がん剤の場合、平成3年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、代替エンドポイントである腫瘍縮小効果をもって評価する第Ⅱ相試験の結果に基づいて承認し、真のエンドポイントである延命効果をもって有効性を評価する第Ⅲ相試験は承認後に提出することも認められていた（以下

「Ⅱ相承認制度」という)ことから、イレッサも、Ⅱ相試験の結果に基づいて承認されている。

このようにⅡ相承認制度の下で承認され臨床使用される抗がん剤であっても、製造物責任法における「欠陥」の内容たる「有用性」を判断するにあたっては、真のエンドポイントである延命効果を基準として判断すべきである（西甲E75＝東甲L195浦川意見書p3）。

前述のとおり、消費者保護を立法目的として掲げる製造物責任法の趣旨に照らせば、「通常有すべき安全性」を欠いているか否かの判断にあたっては、消費者の合理的な期待を重視すべきである。

しかるに、一般の消費者（患者）の立場から見れば、Ⅱ相承認かⅢ相承認かといった手続的問題は通常認識されず、市販された臨床治療薬については、当然に治療薬として臨床上意味のある有効性と安全性が備わっているものと期待されている。

また、市販後の第Ⅲ相臨床試験で危険性を上回る有効性を証明できなかった場合のリスクは、有用性についての確実な情報が得られていないⅡ相試験段階で医薬品の販売を開始することによって多額の利益を得ている製薬会社に負担させることが、危険責任・報償責任の見地から見ても公平妥当といえる。

#### 第4 「欠陥」の判断資料の範囲

前述のとおり、設計上の欠陥は、製造物自体の客観的性質として「通常有すべき安全性を欠いている」場合がこれにあたる。

製造物責任は、一面において、危険責任・報償責任として、製造物に内在する危険性の発現に対して、危険源を作り出した製造者が自ら得る利益の代償としてリスクを負担する責任であり、他面において、保証責任として、自ら製造物に備わっていると保証した安全性について、それが欠けている場合に結果責任を負担するものであって、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ものである（西甲E 7 5＝東甲L 1 9 5 浦川意見書 p 5）。

したがって、製造物責任においては、製造物を引き渡した時点における損害発生ないし危険性の予見可能性は要件とされず、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、欠陥と認められる。

すなわち、訴訟手続においては、裁判所は、事実審の口頭弁論終結時までに明らかとなった全ての事情を考慮して、欠陥の有無を判断すべきこととなる。

## 第5 イレッサの有用性

### 1 現時点における有用性

第2章において述べたとおり、市販後に行われた第Ⅲ相試験の結果など、現時点で明らかとなっているすべての事情に基づいて判断すると、イレッサは、承認条件とされたドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験において延命効果を証明できなかったのをはじめとして、現在まで、日本人における延命効果を証明していない。

他方、市販後、イレッサは、市販後に急性肺傷害・間質性肺炎の副作用が極めて高頻度に発症して、700人を優に超える死亡者を含む多くの被害者を生み出しており、イレッサが他の抗がん剤と比較しても極めて危険性の強い物であることが明らかとなっている。

したがって、イレッサに有用性がないことは明らかである。

### 2 承認時における有用性

仮に、設計上の欠陥の判断資料を製造物の引き渡し時点において明らかであったものに限るとしても、イレッサは、すでに承認時において、有効性と安全性のバランスを欠くことが明らかであった。

すなわち、イレッサは、旧ガイドラインに基づき腫瘍縮小効果によって有効性を判断し承認されたが、イレッサのIDEAL試験等に基づく腫瘍縮小効果は、それまでの抗がん剤を越えるものではなく、イレッサに延命効果が認められない可能性を念頭に置くべきであった。

他方、イレッサが致死的な急性肺傷害・間質性肺炎という毒性を有するものであったことは、イレッサのドラッグデザイン、非臨床試験の結果からも予見されたものであり、臨床試験段階における副作用情報をあわせ考慮すれば、これを確定的に認識しえた。のみならず、致死的な急性肺傷害・間質性肺炎が市販後のような極めて高頻度で発症することも、イレッサの承認時における情報から十分判明していた。

このようなイレッサの有効性および安全性に関する情報を比較衡量すれば、II相承認制度を前提としても、イレッサは、II相承認段階で求められる有効性と安全性のバランスを著しく失っており、通常有すべき安全性を欠いていた。

## 第6 まとめ

以上のとおり、イレッサには、急性肺障害・間質性肺炎の副作用による生命・健康への危険がある一方で、医薬品としての有用性が認められないから、「通常有すべき安全性を欠いている」ものとして、欠陥があるといえる。

## 第3節 適応拡大による欠陥

### 第1 適応を拡大した範囲における設計上の欠陥

医薬品は、薬事法14条により有効性、有用性が認められた範囲で承認され販売されるものであり、この有用性の検証の範囲は、有効性と安全性を確認する臨床試験における被験者の選択基準と除外基準、すなわち臨床試験における適格条件によって画されるものである。したがって、臨床試験における適格条件を越える症例については有効性と安全性は確認されていないと言える。

特に、Ⅱ相承認制度の下で本来的な有効性と有用性が確認されずに販売される抗がん剤にあつては、少なくとも市販後第Ⅲ相試験により延命効果が確認され、有用性が確認されるまでの間は、適応の設定は厳格に判断されるべきである。安全性はもとより腫瘍縮小効果すら確認されていない、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。

この点について、浦川意見書（西甲E75＝東甲L195）も下記のとおり指摘している。

「したがって、第Ⅱ相試験で被験者として選択された範囲の基準をこえて適応範囲が拡大され市販薬として施用に供され、その拡大された施用例から損害が発生した場合には、当該部分において施用された医薬品は有用性が確認されていないということにとどまらず、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にあつては、損害を発生させた範囲につき、設計上の欠陥があるといえる。」（西甲E75＝東甲L195 p6～7）

### 第2 本件で特に問題となる適応拡大の欠陥

#### 1 はじめに

西日本訴訟の原告清水英喜に対しては、ファーストラインでイレッサが使用され、同人は、一命をとりとめたものの間質性肺炎を発症した。イレッサのファーストライン使用が認められていなければ、同人がイレッサを服用することはなかった。

また、東日本訴訟の故近澤三津子に対しては、2002（平成14）年8月21日から9月18日まで、イレッサの服用と放射線照射が併用され、その後、間質性肺炎を発症して、同年10月17日に死亡した。放射線療法とイレッサの併用が認められていなければ、癌の進行状況からも放射線療法が先行し、同人にイレッサが併用されることはなかった。

このファーストラインの使用も、放射線療法との併用も、イレッサの承認審査において、有効性と安全性に関わる資料は何ら提出されていない。承認審査における検証の範囲を超えた適応の拡大である。

既に述べたように、イレッサについては、有効性と安全性に関わる資料が提出された範囲においても「設計上の欠陥」があるというべきであるが、適応を拡大した範囲においては、その欠陥性は著しい。

そこで、本項で、特記して整理する。。

## 2 ファーストラインへの適応拡大

日本でのイレッサの承認申請において重要な根拠とされた臨床試験であるIDEAL1は、被験者としての適格条件を「過去に1回または2回化学療法のレジメンをうけて（少なくとも一回はプラチナ製剤を含む）、再発もしくは抵抗性を示した進行性非小細胞肺癌患者」とした（西丙C1＝東丙D1 p460）。即ち、セカンドライン以降の患者に限定した試験であった。

また、IDEAL2は、適格条件を「過去に2回以上プラチナ製剤とドセタキセルの化学療法をうけてもなお病勢進行した患者」とし、サードライン以降に限定した試験であった（「白金製剤及びタキサンを基本とした化学療法の治

療レジメンで2回以上の治療にもかかわらず病勢進行を認めた非小細胞肺癌患者」西丙C1＝東丙D1 p 496)。

したがって、イレッサの承認審査の対象となったのは、セカンドライン以降での腫瘍縮小効果と安全性であり、ファーストラインにおける有効性も安全性も何ら確認されていない。

にもかかわらず、承認の適応は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされ(西甲A1＝東甲A2)、ファーストラインにおいても使用を可能とするよう適応が拡大されたのである。

### 3 放射線療法との併用等への適応拡大

また、IDEAL1, 2ともに、割付前4週間以内に脳内転移が診断された患者、また、治療1日目の前14日以内に放射線療法が施行された患者は、いずれも被験者から除外され、これらの患者に対するイレッサの有効性や安全性は確認されていなかった。もちろん、放射線療法との併用について臨床試験は行われておらず、その有効性も安全性も一切確認されていなかった。

しかるに、イレッサは、かかる第Ⅱ相試験の患者の適格条件を越えて適応が拡大されたのである。

### 4 審査過程からも認められる不合理な適応の拡大

この適応拡大の欠陥性は、承認審査の過程で既に明らかとなっていた。

現に、審査報告書の記載にあるとおり、審査センターは、被告会社に対し、イレッサの適応に関して次のような問い合わせをしていた。

「審査センターは、今回提出された申請資料において検証されていることは、前述のとおり本薬の進行NSCLCに対する二次治療薬としての有用性のみであることから、申請された効能効果『非小細胞肺癌』を『化学療法既治療の手術不能非小細胞肺癌』のように適切な対象に限るべきではないかと尋ねた」

これに対し、被告会社は、下記の理由を述べて適応の限定は不要である旨の意見を述べている。

- ① 初回治療の試験である I N T A C T 試験を実施中であることや国内でも I N T A C T 試験のブリッジング試験などを計画中であること
- ② イレッサが高い安全性を有することから、適応を限定すると高齢者や全身状態の悪い患者の治療機会を奪うことになること

これに対して、審査センターは、下記の点を指摘して、被告会社が述べている適応拡大の理由を全て排斥した。

- ① E B M の観点から、適応対象も科学的データをふまえた判断が重要であり、初回治療については、I N T A C T 試験等の計画が進められていても、この時点での臨床的有用性は未だ明らかでないこと
- ② 高齢者や全身状態の悪い患者の治療機会の確保についても、そのような患者に対する初回治療としての有効性と安全性が何ら示されていないこと  
ところが、審査センターは、かかる指摘をし、「副作用が従来の抗癌剤に比べると軽微で、比較的安易に用いられることが懸念される経口剤である本薬が適正に使用される」必要性があることまで指摘したにもかかわらず、結論においては、それと全く整合しない形で、適応を「非小細胞肺癌（手術不能又は再発例）」として有効性や安全性が検証されていない範囲にまで拡大したのであった（以上、西乙B4＝東乙B17 p37以下）。

審査センターが呈示した適応に関する疑問は当然のことであり、これに対する被告会社の回答に理由がないことも明らかであった。

しかしながら、結局、何らの合理的判断も示されることなく適応は拡大されたのである。

### 第3 適応拡大の欠陥を一層明確にした市販後の知見

## 1 はじめに

以上のとおり、イレッサの適応拡大の欠陥は承認段階から既に明らかであったが、市販後の知見は、その欠陥性を一層明確にしている。

具体的には列挙すれば以下のとおりである。

## 2 ファーストラインでの第Ⅱ相試験の失敗

イレッサの市販後、40人の被験者を対象に、国立がんセンターでファーストライン単剤でのイレッサの臨床試験が実施され、4人が間質性肺炎で死亡し、試験は失敗に終わった。

この結果を報告した論文（西甲E48＝東甲G49の1, 2）には、「日本人については、容認できないほど頻繁にILDを発現させる」と記され、東京地裁で証言した西條長宏証人も、「ファーストラインにゲフィチニブを使用するということは認められないという意見です。」と明解に述べている（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p100）。

## 3 INTACT試験の失敗

既に述べたように、ファーストライン併用によるINTACT1, 2いずれにおいても、延命効果の証明に失敗した。

## 4 日本肺癌学会のガイドラインによる制限

日本肺癌学会は、2003（平成15）年10月に発表した「ゲフィチニブに関する声明」の中で、「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を公表し、（西甲E35＝東甲L51）、その「適応」として、

- ① 「化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない」ため、このような例では実地医療としては使用しないこと。
- ② 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線治療との同時併用における有効性と安

全性は証明されていないので、実地医療としては本剤を単剤で投与すること。

- ③ ゲフィチニブの治験における症例の適格条件や除外条件のうち、その主要な条件を原則として満たしていること。その条件は、本邦も参加した本剤の国際共同第Ⅱ相試験（文献Ⅰ）の症例選択・除外基準（付1）を参考とすること。それ以外の症例への投与は、未知の領域への試験的投与であり、現時点では臨床試験以外では原則的に投与すべきではない。

と規定した。

ガイドラインは、このように適応を規定した根拠として臨床試験での適格条件を充たさない症例への投与は、「未知の領域への試験的投与」であることなどを挙げているが、これは承認審査の段階から分かっていたことなのである。

#### 第4 適応拡大の欠陥を否定する被告の主張に対する反論

##### 1 はじめに

以上のとおり、イレッサに関する適応拡大の欠陥は明白であるにもかかわらず、被告国は、承認にあたってのイレッサの適応の設定に違法はなかったことを主張している。この被告国の主張は、後に述べるように被告国の責任のうち、適応を拡大して行った承認の違法に関連するものであるが、適応の拡大の合理性を主張する点で、製造物責任法上の欠陥にも関連するので、ここで反論する。

##### 2 合理的推測の主張に対して

まず、被告国は、得られた臨床試験の結果から効能、効果を合理的に推測できる場合には、これをもって適応の範囲を判断することに問題はないと主張する。

しかし、科学的なデータは、行われた臨床試験の範囲でしかなく、「推測」に基づく医薬品の承認は、薬事法の趣旨に反し、科学的な根拠に基づく医療（E



BM)にもとる。また、仮に効果が推測されたとしても、副作用については何一つ実証的なデータが無いということである。推測に基づいて、副作用もこの程度だろうとして適応範囲を拡大するなど到底許されない。

更に言えば、イレッサは、非小細胞肺癌に対する初の分子標的薬として申請がなされた。しかし、その作用機序から想定されていた癌腫と実際に腫瘍が縮小した癌腫とが合致しないなど、ドラッグデザインの基幹において問題点が存在していた。この点は、例えば薬事食品衛生審議会第二部会の審議でも繰り返し指摘されたことであった。また、既に指摘しているとおり、最も注意すべき間質性肺炎の副作用についても、症例報告から日本人に多発傾向が認められており、死亡例も報告されるなど高い危険性が明らかとなっていた。加えて、間質性肺炎の副作用については、リスク要因やハイリスク患者群すら分析されずに不明なままの状況であった。このような様々な問題から考えれば、臨床試験が行われていない患者範囲に対する効果やそれと安全性のバランスを推測するような基盤は全く欠如していた。

このようなことから考えても、イレッサの拡大された適応範囲における設計上の欠陥は否定し得ない。

### 3 市販後使用の結果を踏まえて適応を限定すればよいとする主張に対して

また、被告国は、放射線療法との併用などについて、併用した場合の安全性を逐一確認するのは不可能であり、併用を制限する根拠が得られたら対応すればよいとも主張する。

しかし、このような主張は、有用性が肯定されて初めて医薬品たり得るとの原則に反するものである。

また、原告らは全ての医薬品等との併用をすべて確認し制限することを求めているのではない。がん治療にあつては、放射線との併用は当然想定される一方で、放射線療法自体、患者に対する負荷の大きい治療であり、併用には危険

性が伴う。したがって、その安全性が確認されるまでは、単剤での臨床試験しか行っていないことを明らかにし、その併用を制限すべきことを主張しているのである。

有効性や安全性の確認されていない以上、放射線併用について適応を拡大したことが、設計上の欠陥に該当することは当然のことである。

#### 4 運用論に対して

更には、これまで日本の抗がん剤では、有効性と安全性に関する承認申請資料が提出されている範囲に適応を限定する承認は必ずしも行われていなかったという主張もある。

しかし、この主張は、被告国のこれまでの承認の運用を述べたに過ぎず、それでよいことを理由づけるものではない。

有効性と安全性が確認されない範囲に適応を拡大して販売された医薬品は、医薬品として「通常有すべき安全性」を欠くと言わざるを得ないのであるから、その結果、被害が発生したのであれば、被害救済をはかるのが製造物責任法の趣旨である（西甲E75＝東甲L195）。

これまでの悪しき運用によって免責されることない。

#### 第5 まとめ

以上のとおり、被告会社が、イレッサの販売にあたって、① ファーストラインでの使用を制限せず、

② 放射線療法との併用を制限せず、③ その他、

第Ⅱ相臨床試験での症例選択、除外基準に従った症例以外への投与を制限せず、適応を拡大してイレッサを販売したことについては、設計上の欠陥が認められる。

## 第4節 指示・警告上の欠陥

### 第1 指示・警告上の欠陥の判断

#### 1 指示・警告上の欠陥の意義

指示・警告上の欠陥は、その製造物の使い方や危険性についての指示、警告が不適切であったことについての欠陥である。

製造物責任法における帰責要素である「欠陥」との関係でみると、製造物の表示・警告で問題になるのは、製造物の安全性・危険性に関する情報であり、2つの種類がある。

第1は、安全性に関する情報（安全性情報）である。当該製造物の安全性が適切に伝達されねばならない。すなわち、製造業者は、表示を通して安全性を過度に強調することにより、根拠のない期待を抱いて消費者・使用者が製造物を不適正・不必要に使用する状態にしてはならないのである。

第2は、危険性に関する情報（危険性情報）である。当該製造物の危険性が十分かつ具体的に指摘されねばならない。つまり、製造業者は、警告を通して製造物に潜在する危険性を十分・具体的に教示することで、消費者・使用者自ら危険を回避して事故防止をする措置を講じることができるようにしなければならないのである。

そして、この2種類の情報提供のいずれかにおいて不十分であれば、「通常有すべき安全性を欠いている」ものとして、欠陥となる（西甲E75＝東甲L195 浦川意見書）。

技術的に高度で複雑な製品が、次々に製造、販売される現代社会において、安全な使用のための情報は極めて重要であり、製品の製造・販売のために不可欠な要素である。その意味で製造物責任において指示警告上の欠陥は、極めて重要な位置をしめる。

（なお、指示・警告上の欠陥については、広告宣伝などの表示も含めて検討

する場合に、判例や論文などで、「表示上の欠陥」あるいは「表示・警告上の欠陥」と表記されることもあるが、以下では、使用方法に関する指示や危険性についての警告が主として問題になっている場合には、判例や文献からの引用の場合を除き、従前の主張における記載どおり、「指示・警告上の欠陥」と表記することとする。）

## 2 諸般の事情を考慮した総合的客観的な判断であること

製造物責任法2条2項は、欠陥について「当該製造物の特性、その通常予見される使用形態、その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物に係る事情を考慮して、当該製造物が通常有すべき安全性を欠いていることをいう」と定義する。

この定義からもわかるとおり、欠陥判断は、当該製造物に関する諸般の事情を総合的に考慮した上でなされる客観的な判断である。

これは指示警告上の欠陥に関する判断においても当てはまり、以下のとおり、

- ① 指示・警告上の欠陥の判断の対象となる表示媒体
- ② 欠陥判断において考慮されるべき事情の選択

にそれぞれ反映される

## 3 判断の対象となる表示媒体

### (1) 製造業者が作成したすべての表示媒体

指示・警告上の欠陥の判断の対象となる表示媒体として、基本的なものは、当該製造物の使用方法や危険性について記載した製品への直接表示、取扱説明書（医薬品であれば添付文書）、能書、包装への表示などである。

しかし、欠陥判断の対象となる表示媒体は、これに限定されるものではなく、消費者・使用者に対して製造物の安全性・危険性に関わる情報を与えるものであれば、製造業者によって提供されるパンフレットや広告などすべて

の媒体が判断の対象となりうる。

消費者・使用者が、製造物を安全に使用するために必要な情報を得て、被害を回避する措置をとることができるように、製造業者に注意喚起を求めた製造物責任法の趣旨に照らせば、製造業者が提供する情報であって、消費者・使用者の製造物の使用行動に実質的に影響を与える情報であれば、その媒体を限定する理由はないからである。

いかに使用説明書の警告の内容が適切であったとしても、製品の広告宣伝やカタログ、あるいは販売員の説明が不適切であったために、使用説明書の警告の効果が減殺され、その結果、事故が発生することがある。「この製品は絶対に安全である」といったような宣伝がなされている場合には、そもそも使用者は、警告を読まなくなるおそれさえある。このような場合に、広告宣伝等を信頼した消費者が保護されない結果となることの不合理は明らかである。

製造物責任法が欠陥判断の対象とする表示媒体が、使用説明書等に限らず、広告・宣伝等を含むことは、以下のとおり、E C 指令や米国の判例、わが国の判例においても確認されている。

## (2) E C 指令

日本の製造物責任法に重大な影響を与えた E C 指令は製造物の表示を欠陥判断の重大な要素としているが（E C 指令第 6 条 1 項 a），そこで製造物の表示とは、製造物の外観、販売方法、説明書や指示、さらには広告、宣伝など、製造業者側から購入者側に提供される販売促進にかかる全ての活動ないし、事柄の総体と理解されている（西甲 P 1 5 4 = 東甲 L 2 0 2 『製造物責任法の構造と特質—主として E U 法との対比において』判例タイムズ 8 6 2 号 p 1 3, 西甲 E 7 5 = 東甲 L 1 9 5）。

### (3) 米国の判例

米国では、「Safety-Kleen」という商品名で販売されていた洗剤から有毒ガスが発生して主婦が死亡した事件で、「Safety」という言葉が不適切であるとしてその洗剤メーカーに賠償金を支払うよう命じる判決が下されている（西甲 P 1 5 3 = 東甲 L 2 0 1 「新製造物責任法大系Ⅱ 日本編」 p 4 1 0 ~ 4 1 1）。

また、パーマメントウエーブ液の容器に「刺激なし」と記したレッテルが張られていたところ、そのパーマメントウエーブ液を使用して毛髪が変色し、その一部は脱色したという事案について、製造業者の責任を認める判決が出されている。この判決の中で次のような見解が示されている。

「製造業者があらゆる手段を通じて行う製品についての表示は最終的な消費者を目標にするものであり、消費者がそれを信頼して製品を買ったが表示のような品質を持たなかった場合に、その製造業者に請求できぬ理由は全くない。」

上記の見解は、「製造業者があらゆる手段を通じて行う製品についての表示」が欠陥判断の対象となることを示したものとして評価できる。

上記判例と同様に、カタログや雑誌広告で安全と宣伝しながら事故が発生した場合に欠陥ありと認めた米国判例は多数存在する（西甲 N 1 = 東甲 J 1 8 「P L 法と取扱説明書・カタログ・広告表現」 p 9 0 ~ 9 3）。

### (4) わが国の判例

わが国の裁判例でも、カタログ等による安全性情報の提供（広告宣伝）と取り扱い説明書等による危険性情報（警告）との相関関係によって、「その表示において通常有すべき安全性を欠き、製造物責任法 3 条にいう欠陥がある」としたものがある。

すなわち、国立大学附属小学校の低学年生徒が、一般のガラスよりも頑丈

だが割れるときはこっぴみじんになるという特性を有する強化耐熱ガラス（コレール）製食器の割れた破片により受傷した事故につき、奈良地方裁判所は、下記のとおり判示している。

「コレールの製造業者等である被告旭らとしては、商品カタログや取扱説明書等において、コレールが陶磁器等よりも『丈夫で割れにくい』といった点を特長として、強調して記載するのであれば、併せて、それと表裏一体をなす、割れた場合の具体的態様や危険性の大きさをも記載するなどして、消費者に対し、商品購入の是非についての的確な選択をなしたり、また、コレールの破損による危険を防止するために必要な情報を積極的に提供すべきである。確かに、商品カタログは、商品を宣伝し、消費者に購入させることを目的として作成されるものであるが、消費者は商品の製造・販売業者による情報提供がなければ、製品の特性に関して十分な情報を知り得ないのが通常であることに鑑みれば、商品の製造業者等としては、当該製品の短所、危険性についての情報を提供すべき責任を免れるものではないし、まして、取扱説明書においては、短所や危険性について注意喚起が要求されるというべきである。……中略……コレールはガラス製品であり、衝撃により割れることがあるといった趣旨の記載があり、また、取扱説明書には、割れた場合に鋭利な破片となって割れることがあるという趣旨の記載もある。しかし、これらの記載は、割れる危険性のある食器についてのごく一般的な注意事項というべきものであり、被告旭らが、陶磁器等と比較した場合の割れにくさが強調して記載していることや、コレールが割れた場合の破片の形状や飛散状況から生じる危険性が他の食器に比して大きいことからすると、そのような記載がなされた程度では、消費者に対し、コレールが割れた場合の危険性について、十分な情報を提供するに足りる程度の記載がなされたとはいえない。」

（奈良地裁平成15年10月8日判決。判例時報1840号49頁）

本裁判例は、「商品カタログは、商品を宣伝し、消費者に購入させること

を目的として作成されるものである」と指摘しているように、欠陥判断の対象が宣伝目的で作成された表示媒体であることを前提に、製造物責任法の適用を認め、安全性情報の提供（広告宣伝）と危険性情報（警告）の提供がバランスを失っていたことをもって、指示・警告上の欠陥があると明確に判示したものと見える（西甲E75＝東甲L195，p7～9）。

#### 4 考慮されるべき「当該製造物に関するその他の事情」

##### (1) 使用現場の認識

当該製造物に関する使用現場の認識も「当該製造物に関するその他の事情（製造物責任法2条2項）」として、判断の要素となる。

当該製造物についての使用現場の状況や認識如何によって、欠陥判断の対象となる表示媒体のもつ意味や、消費者・使用者の判断や使用行動に与える影響が実質的に異なってくる。

製造業者に対し、消費者・使用者が製造物を安全適正に使用するために必要な情報を提供することを求める製造物責任法の目的に照らせば、欠陥判断は、消費者・使用者が置かれた状況、当該製造物についての認識を前提に、消費者が被害を回避するのに十分な情報が提供されているのかが問われるべきなのである。

##### (2) 指示警告について定めた法令

製造物の安全な使用のための指示・警告について定めた法律・通達があれば、それは、指示・警告について規範を定立するものであり、これに対する違反も、欠陥の有無について重要な判断材料となる（西甲E75＝東甲L195，p10）。

なお、製造物の使用について専門家が存在する場合に、専門家が当然、知っているような事項については、情報提供を要しないとする考えがある（学



識ある中間者理論)。しかし、法令、通達等において、指示・警告すべき内容、形式について定めがある場合には、それに従った危険性情報の提供がなされなければ、指示・警告上の欠陥があると推定すべきである（西甲E75＝東甲L195，p10ないし11）。

## 第2 イレッサの危険性に対する当時の医療現場・患者の認識

### 1 はじめに

#### (1) 医療関係者・患者の認識の重要性

前記のとおり、指示・警告上の欠陥の有無を判断するに当たっては、使用現場の認識が考慮されなければならない。

これを本件において問題となっている医薬品について当てはめて言えば、当時の医療関係者や患者の認識を踏まえた実効性のある注意喚起でなければならないということであり、指示・警告上の欠陥の有無を判断する上で、医療関係者や患者の認識は重要な要素である。

#### (2) 薬害肝炎訴訟東京地裁判決

この点、薬害肝炎訴訟東京地裁判決（平成19年3月23日）は、「昭和58年には、非A非B型肝炎の重篤性について専門家の間では前記のとおり  
の知見が得られていたところ、産科の臨床医の間ではこのことについての十分な認識が得られていなかったのであるから、製薬会社としては、医薬品の適正な使用をはかるために、肝炎感染のリスクの持つ意味内容についても指示・警告すべき義務があったというべきであり、この点においても指示・警告義務違反がある。」（判例時報1975号p209）と判示している。

この判決は、当該医薬品を使用する医療現場の医師らが客観的な知見と異なる不十分な認識が有していない場合には、製薬企業は、それを踏まえた十分な注意喚起をしなければならないという考え方に立脚して、医療現場の認

識を判断要素として、指示・警告義務違反を認めたものと言うことができ、重要である。

### (3) 被告らの主張の問題点

これに対し、被告らは、添付文書の重要な副作用欄に間質性肺炎と記載しておけば、場合によっては致命的になりうる副作用として受け止められ、注意喚起として十分であった旨主張する。

しかし、後記のとおり、分子標的薬については、これまでの殺細胞性抗がん剤と異なる新たな作用機序により安全性が高いとの期待が存在しており、被告会社も、そのような期待を利用して、イレッサが非小細胞肺癌に対する画期的な分子標的薬であるとして、効果や安全性を強調する宣伝を繰り返し行っていたのであった。これらを受けた医療現場や患者の認識を踏まえて指示・警告上の欠陥について判断しなければならないのであり、抽象論に過ぎない上記被告らの主張に全く理由がないことは明らかである。

### (4) 医療関係者や患者の認識を形成した諸事情

以上の点をふまえ、以下では、イレッサ販売開始当時のイレッサに対する医療関係者や患者の認識について明らかにする。

具体的には、①前提としての薬剤性間質性肺炎に対する当時の知見の状況について明らかにしたうえで、②分子標的薬について安全性が高い薬剤としての期待が広がっていたこと、③被告会社が、イレッサについてこれまでの抗がん剤とは全く異なる分子標的薬として、その効果とともに安全性を強調する広告宣伝を行っていたこと、④それらの結果として、医療関係者や患者の間に、イレッサが安全性の高い画期的な新薬であるとの認識が広がっていたことについて、それぞれ整理して述べる。

## 2 薬剤の副作用としての間質性肺炎

薬剤性間質性肺炎に関する当時の知見として、抗がん剤による間質性肺炎、特にA I P / D A D型をたどるものは予後が不良となりうるとの知見は存在していた一方で、薬剤性間質性肺炎一般については、必ずしもそのように論じられていなかった。

承認前の薬剤性間質性肺炎に関する医学文献に下記のような記載がある。

「一般には、抗癌剤、免疫抑制剤の多くはtoxic reactionが主で、薬剤の投与量と間質性肺炎の発症との間には量的関係があり、この場合の間質性肺炎は概して、予後不良である。これに対し、一般の抗生剤や金製剤などでは、allergic reactionと考えられ、薬剤の中止あるいは副腎steroid剤の投与によって治癒するものが多い」（西乙H 3 4の1 = 東乙F 1 3の1 「薬物による肺炎」 p 2 2 6 9）

「薬剤による間質性肺炎はブレオマイシンなどの抗悪性腫瘍薬によるものと、ペニシリン、ミノサイクリンなどの抗生物質、小柴胡薬、インターフェロンなど抗悪性腫瘍薬以外のものとの大別できる。抗悪性腫瘍薬によるものの予後は不良で、50%以上の死亡率が報告されているが、それ以外は中止により改善し、重症例でもステロイド薬が奏功することが多い。但し、抗悪性腫瘍薬によるものはアレルギー機序の肉芽腫病変とされ死亡率も10～16%と低い」（東丙F 2 4 = 西丙H 3 3, 「ステロイド薬の選び方と使い方」 p 1 0 7）

「今回の調査では、全治、軽快例が9割を占めた。治療の主体はステロイド療法であり、ステロイド治療群で完治例の割合が高い傾向がみられ、早期の薬剤ステロイド治療の有効性が示唆された」（西乙H 3 4の4 = 東乙F 1 3の4 「薬物による間質性肺炎」 p 6 1）

このように、薬剤性間質性肺炎一般の予後については必ずしも悪くないとされていたのである。

### 3 分子標的薬の副作用に関する情報

イレッサの承認以前から、抗がん剤開発において「分子標的薬」という概念が持ち込まれるようになっていた。これは、がん細胞増殖のメカニズムを分子レベルで検討し、標的分子に特異的に作用するというコンセプトで開発される新抗がん剤を指し、安全性の高い新薬としての期待が語られていた。

この点、イレッサの販売開始開始当時の医学文献には分子標的薬について次のような記載がある。

「この数年のあいだに、癌分子標的治療の有効性が次々と報告されるようになった。また化学療法と分子治療薬の併用により、副作用を増やさずに相乗作用が期待できるようになった。癌特異的な作用機序により毒性が軽減され、患者のQOL改善に寄与するところは大きい」（西甲H64＝東甲G107「癌分子治療の臨床的応用の実際」p483）

「全身に転移した癌は抗がん剤による癌化学療法の対象となるが、その有効率は必ずしも高くなく、がん細胞に対する選択毒性がないため、強い副作用は避けられないことが多い。近年、がん細胞の増殖メカニズムが分子や遺伝レベルで解明されるにともない無差別に殺細胞効果を示すcytotoxicな化学療法剤から、癌細胞に特異的な分子生物学、また遺伝子変化に対してピンポイントで攻撃する分子標的治療薬の開発に期待が寄せられている」（西甲H63＝東甲F92「21世紀の新しい癌治療薬の開発」p13）

イレッサの販売開始当時、このような「分子標的薬」に対して、それまでの抗がん剤とは異なり、がん細胞のみを攻撃し、重篤な副作用は少ない画期的な薬剤であるという期待が高まっていたのであった。

### 4 イレッサの効果や安全性を強調する広告宣伝の存在

#### (1) はじめに

以上指摘したような状況を前提として、被告会社は、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」であると位置づけ、早い段階から高い効果を積極的に宣伝するとともに、副作用が軽く安全性が高いことを強調するような広告宣伝を行っていた。

被告会社は、①マスコミ関係者に向けてプレスリリースを發し、②また、医療関係者に向けてもパンフレットや小冊子の發行、医学雑誌への広告記事掲載などを行うほか、③それらを超えて、医療関係者やがん患者に対する同意文書や説明文書の發行を行うとともに、ホームページを開設して、イレッサに関する情報を積極的に提供していた。これらは、被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝として捉えられるものであり、その情報は相互に関連し増幅しあって、医療関係者や患者に対し、イレッサについては高い効果が期待され、安全性の高い新薬であるというイメージを強く与えた。

被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝についての詳細は、次節（第5節 広告宣伝上の欠陥）において整理して述べるが、ここでは、医療関係者や患者のイレッサに対する認識形成に寄与した要素として概要を述べる。

## (2) イレッサ承認前からの被告会社による広告宣伝

被告会社は、イレッサ承認前から、イレッサが「分子標的薬であり正常細胞に影響を与えない」、「副作用が少なく、軽い」などの広告宣伝を一貫して繰り返していた。その概要は下記のとおりである。

### ア マスコミ等に向けた広告宣伝（プレスリリース）

#### (ア) 第Ⅰ相臨床試験の結果についてのプレスリリース

被告会社は、第Ⅰ相臨床試験、すなわち動物実験を終えた新薬を人体に対して初めて投与して安全な投与量を調査する臨床試験がおわったにすぎないにもかかわらず、イレッサの安全性とともに有効性を強調したプレスリリースを發表した（西甲N7＝東甲J5）。

被告会社は、このプレスリリースの中で、「『この克服困難な疾患において併用療法の安全性と効果に勇気づけられており、最近リクルートが完了したZD1839のNSCLCにおける第Ⅲ相試験の結果を心待ちにしている。われわれの試験結果が、近い将来NSCLC患者によりよい治療をもたらす前奏曲となることが期待されている。』と、ニューヨークのMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの治験統括医師であるVincent Miller医師はコメントした。」と学者のコメントを引用して、その内容を権威づけた。

(イ) 第Ⅱ相臨床試験の結果についての宣伝

被告会社は、海外の第Ⅱ相臨床試験についても、有効性を強調する一方で、致命的な間質性肺炎があることについては触れず、むしろ副作用が軽いことを強調するプレスリリースを発表した（西甲N8＝東甲J1，甲J6）。

(ウ) 承認申請直後のプレスリリース

被告会社は、イレッサの承認申請直後においても、致命的な副作用の存在については触れなかった（西甲N9＝東甲J7）。

(エ) 承認直後のプレスリリース

被告会社は、イレッサ承認直後のプレスリリースにおいても、イレッサの有効性を強調する一方、致命的な間質性肺炎の副作用が生じることについては触れることはなかった（西甲N3＝東甲J2）。

被告会社は、同日記者会見を開催し、加藤益弘取締役研究開発本部長が「①咳、喀痰など肺がん関連症状を早期に改善、②副作用が少ない、③一日一錠経口投与などの特徴から…」とイレッサの特徴を説明した（「日刊薬業」西甲O36＝東甲K37）。

イ 医療関係者に向けた広告宣伝

被告会社は、マスコミ等に向けたプレスリリースだけではなく、医療関係者に向けても様々な媒体を用いてイレッサの効果と安全性を強調する広告宣伝を行った。その概要は下記のとおりである。

(ア) 「Signal Japan」

被告会社は、国立がんセンター内科部長(当時)の西條長宏医師らが巻頭言をまとめ、海外の分子標的薬に関する論文の翻訳という体裁をとった雑誌「Signal Japan」(西甲N10ないし12＝甲J8ないし10)を発行した。

(イ) 「的を得た話」

被告会社は、「的を得た話」(西甲N4ないし5＝東甲J3ないし4)と題するパンフレットを作成し、イレッサが「夢のような」分子標的薬の中でも特に注目されているものであると解説した。

(ウ) 「Medical Tribune」における広告記事

被告会社は、医学雑誌「Medical Tribune」に著名な医師の対談記事の体裁で、イレッサが通常の抗がん剤と比べて副作用の少ない有望な分子標的薬であることを強調する広告記事を繰り返し掲載した(西甲N13ないし14＝東甲J11ないし12)。

(エ) パンフレット「非小細胞肺癌に対するZD1839 (IRESSA)の臨床成績」

被告会社は、2002(平成14)年5月に行われた米国臨床腫瘍学会報告の体裁をとったパンフレット「非小細胞肺癌に対するZD1839 (IRESSA)の臨床成績」(西甲N16＝東甲J14)を作成し、専門家らがイレッサについて「副作用が少ない」と報告したことを掲載した。

(オ) イレッサの総合製品情報概要

イレッサについては、日本製薬工業協会が医療用医薬品製品情報概要記載要領(西乙D54＝東乙H53)を定める「総合製品情報概要IR

ESSA」(甲A17)が被告会社によって作成され、医療関係者に交付されていた。「総合製品情報概要」は、薬事法に定められた添付文書による情報提供を補完するものであって、上記記載要領により、「記載内容は、科学的根拠に基づく正確、公平かつ客観的なものとし、有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も十分記載されたバランスのとれた」ものとすべきことが定められていた。

ところが、イレッサの総合製品情報では、「はじめてのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)」、「イレッサはEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害します。」などと記載され、他の広告宣伝と同様に、それまでの抗がん剤とは全く異なる分子標的薬であることを強調するものであった。

他方で、「特性」欄には第Ⅱ相試験における副作用発現率等の記載があるが、間質性肺炎については、添付文書と同様に本文よりも小さい文字で重大な副作用の一つとして記載されていたにとどまり、それが致死的な副作用であるなどの記載は全くなかった。

このような内容から考えれば、イレッサの「総合製品情報概要」は、もはや記載要領に従った適切な文書などと評価することはできず、著しく有効性に偏った文書として、被告会社の広告宣伝の一環をなすものと評価しなければならない。

#### ウ がん患者に向けた広告宣伝

更に、被告会社は、がん患者に対しても、様々な形でイレッサに関する広告宣伝を行った。その概要は下記のとおりである。

##### (ア) 同意文書及び患者向け説明文書

まず、被告会社は、イレッサに関して、患者に対するインフォームドコンセントに用いられる同意文書や、患者向け説明文書「イレッサ錠2



50についてのご説明」(西・甲A10＝東甲15)なども作成し交付していた。

これらの文書では、イレッサについて、画期的な分子標的薬であり高い効果を強調するような記載がなされていた。例えば、「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく、このEGFRの働きを止めることで、がん細胞の増殖を抑えます。したがって、正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」(「外来診療録」(西丙E50の2の1＝東丙G51の2)中の「『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』」,「同意書」(西甲A20＝東甲L191)), などという記載である。

他方で、副作用に関しては十分な記載がなされておらず、イレッサに致死的な間質性肺炎が発症する危険性があることなどは全く分からないものだった。上述の「正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています」などの記載と相まって、イレッサの安全性を誤信させる内容というべきである。

かかる文書は、イレッサの危険性に対する注意喚起として極めて不十分だったものとして、指示警告上の欠陥の要素としても論じられるべきものであるが、同時にかくも偏った情報提供は、被告会社によるイレッサの効果や安全性に対する積極的な広告宣伝の一環としても位置づけられるべきものである。

#### (イ) 患者向けホームページ

更に、被告会社は、インターネット上に患者に向けたホームページとして、「iressa.com」(西甲N18＝東甲J16)と「エルねっと」(西甲N19＝東甲J17)を開設した。

しかも、その内容は、医師に対して患者が説明できるものも含まれていたが、緊急安全性情報が出され、厚生労働省の検討会をふまえたイレ

ッサの危険性への対応もなされていたような時点で、なお、イレッサを「副作用の少ない負担の軽い薬」等回答するなどしており、極めて一面的なものであった。

## 5 被告会社の広告宣伝を受けたマスコミ報道の氾濫

上述した被告会社の広告宣伝を受け、イレッサの承認以前から、イレッサの高い効果と安全性についてのマスコミ報道が繰り返し行われていた。その状況については、具体的には次節（第5節 広告宣伝上の欠陥）において整理して述べるが、かかるイレッサの高い効果と安全性についてのマスコミ報道は、日本における承認申請の遙か前から始まり、イレッサが承認されたことにより一気に氾濫した。

イレッサの承認前及び承認後も緊急安全性情報が発出されるまでは、イレッサの間質性肺炎等の危険性について正確に報道された記事はなく、それどころか、「間質性肺炎」の副作用について触れた記事は一つも発見されなかった（西甲P157＝東甲L205）。

## 6 被告会社作成の同意文書の使用から認められる医療現場の認識

先に述べたとおり、被告会社は、イレッサの販売にあたって、使用患者に対するインフォームドコンセントに用いることを企図して同意文書を作成していた。その内容は、「分子標的薬」としてのイレッサと従来の抗がん剤との違いを示してイレッサの有効性を強調し、「正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています」などと記載する一方で、間質性肺炎の副作用に関しては目立たない形でわずかに触れられているのみであって、病名すら記載されていないものもあった。ましてや、致命的となりうる副作用であることなど全く記載されていないかった。

そして、本件訴訟の証拠として提出されている同意書だけからも、医療現場

において、医師が患者に対して、かかる被告会社作成の同意書をそのまま利用していたことが認められる。

このことは、医師を初めとする医療関係者が、イレッサの間質性肺炎を初めとする副作用の危険性については、被告会社作成の同意書のとおりと認識していたことを意味するものである。もちろん、医学的知識の乏しい患者にとっては、このような文書による医師からの説明によってイレッサの安全性について認識することとなった。

一例を挙げれば、被告側申請にかかる坪井証人自身も、患者からイレッサの使用に関する同意を取得するにあたって、かかる被告会社作成の同意書について記載を追加することなくそのまま利用していたことを指摘しておく（（西丙E50の2の1＝東丙G51の2）中の「『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』」）。

## 7 小括～イレッサの危険性に対する当時の医療現場・患者の認識

以上述べた点を整理すると下記のとおりである。

まず前提として、イレッサ販売開始の当時で考えたときに、そもそも、薬剤性間質性肺炎一般の予後については必ずしも悪くないという知見があり、具体的に判明していたイレッサの間質性肺炎の副作用について正しく情報提供がなされなければならなかった状況が存在していた。

他方、抗がん剤一般については、新たな「分子標的薬」は、これまでの抗がん剤とは全く異なるものであって安全性が高いとの期待が広がっていた。

被告会社もまた、イレッサについて、これまでの抗がん剤とは全く異なる「分子標的薬」であると位置づけるとともに、その効果や安全性を強調する広告宣伝を行っていた。

かかる広告宣伝を受けて、イレッサの高い効果や安全性を報じるマスコミ報道が氾濫していた状況もあった。

以上のような情報構造の下，医療関係者や患者の間には，イレッサが安全性の高い画期的な新薬であるとの認識が広がってしまい，イレッサについて，致命的な間質性肺炎の発症の危険性があるということは認識されていなかったのであった。

このことは，医療現場において，医師らが，イレッサの間質性肺炎について全く注意喚起の内容となっていない被告会社作成の同意書を修正することなく，そのまま患者に対するインフォームドコンセントに使用していたこと，患者もそのような説明を受けていたことから考えても明らかなことである。

既に述べたように，イレッサに関する指示警告上の欠陥を判断するにあたっては，かかる医療現場や患者の認識が極めて重要な要素となるのである。

### 第3 添付文書

#### 1 添付文書と製造物責任法

##### (1) 添付文書の意義と製造物責任法

添付文書は，薬事法52条ないし54条の定めに基づき，医薬品の製造販売業者が作成することを義務づけられた最も基本的な医薬品に関する警告・表示媒体である。

製造物責任法上の指示警告上の欠陥は，添付文書のみならず，広告宣伝なども考慮して，総合して評価すべきであることは既に述べたとおりだが，上記添付文書の特性に照らせば，添付文書において医薬品を安全に適切に使用するために必要な情報が提供されていない場合には，当然に，指示・警告上の欠陥を構成し，当該医薬品は，製造物責任法にいう「通常有すべき安全性を欠く」商品となる。

##### (2) 記載内容と記載欄

添付文書の警告・表示は，医師が危険を回避する措置を講じることができ

るように、潜在する危険性を具体的に示した十分な注意喚起となっていないなければならない（西甲E 7 5＝東甲L 1 9 5，浦川意見書）。

そのためには、記載内容はもとより、記載欄についても、適切でなければ指示・警告上の欠陥となり、これらは総合的に判断される。

### (3) 解釈指針

このことは、

第1に、「製造物の欠陥により人の生命、身体又は財産に係る被害が生じた場合における製造業者等の損害賠償の責任について定めることにより、被害者の保護を図る」（製造物責任法1条）という製造物責任法の趣旨、

第2に、添付文書の相互作用欄に併用禁止が記載されていながら、被害の発生拡大を防げなかったソリブジン事件の教訓を踏まえて作成された「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班（班長：清水直容）報告書」（西甲F 1 0＝東甲F 2 9），

第3に、上記研究班報告書に基づいて策定された各種厚生労働省通知（平成9年4月25日薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」西甲D 4＝東甲H 5，同年同日薬案第59号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」西丙D 1 4＝東丙H 1 4，同年同日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」西乙D 1 0＝東乙H 1 0）等から導かれる。

## 2 イレッサの添付文書

### (1) 添付文書改訂の経緯

イレッサの添付文書は、改訂を重ね、現在第18版である（西甲A 2 1＝東甲A 1 8）。

警告欄の記載は、2004（平成16）年9月に改訂された第9版添付文

書（西甲A9＝東甲A10）から変更はない。

直近は、2008（平成20）年8月、厚生労働省医薬食品局安全対策課課長通知平成20年8月8日の行政指導による改訂として、「その他の注意」の項に、国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する進行／転移性（ⅢB期／Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（250mg／日投与）とドセタキセル（60mg／m<sup>2</sup>投与）の生存期間を比較する第Ⅲ相製造販売後臨床試験の結果、非劣性が証明されなかったことが追記され、被告会社の自主的改訂により、「その他の副作用」の項に蛋白尿の追記が行われた。

## (2) 現在の添付文書

現在の添付文書の「警告」欄の記載は以下のとおりであり、添付文書の1枚目に赤い枠で囲われ、文字も赤字である。

### <警告>

1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
2. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

3. 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、

死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）

4. 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
5. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

また、「重要な基本的注意」欄の冒頭、（1）に日本肺癌学会の「本剤を投与する際は、ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと」と記載され、同ガイドラインによって、放射線療法との併用等、承認の根拠となった第Ⅱ相試験の適応基準に該当しない者への投与が禁止されている。

### (3) 初版の添付文書

これに対し、初版の添付文書（西甲A1＝東甲A2）には、そもそも「警告」欄がない。

また、間質性肺炎に関する記載は、1枚目裏の「重大な副作用」欄の4番目に、下痢や肝機能障害に劣後して、「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、異常がみとめられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載されているのみであり、死亡例が認められたことも、発症する間質性肺炎が致死的事であることも

明記されていない。

### 3 添付文書に記載すべき内容とその根拠

#### (1) 添付文書に記載すべき内容

イレッサの添付文書が、製造物責任法上の指示・警告義務を果たしたものとなるためには、致命的な間質性肺炎発症の危険性と回避措置についての情報が必要であり、具体的には以下の内容が添付文書に記載されていることが必要である。

- ① 「致命的」間質性肺炎が発生することについての具体的な注意喚起
- ② 間質性肺炎の初期症状，早期診断に必要な検査，対処方法についての注意喚起
- ③ 特発性肺線維症，間質肺炎等が死亡のリスクを高めることについての注意喚起
- ④ 有効性・安全性についての十分な説明と同意を求めることについての注意喚起（有効性については，延命効果の証明がないことを含む）
- ⑤ 使用可能な医療従事者，医療施設の限定
- ⑥ 一定期間の入院もしくはこれに準じる管理の必要
- ⑦ 他の抗がん剤，放射線療法との併用禁止についての注意喚起
- ⑧ 臨床試験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止についての注意喚起

#### (2) 添付文書に記載すべき根拠

前記のとおり，現在，①乃至⑥は，添付文書の警告欄に記載され，⑦及び⑧は重要な基本的注意欄の冒頭に記載されたガイドラインの内容に含まれている。



そもそも添付文書は、医薬品を安全かつ適切に使用するために、薬事法上作成が義務づけられた文書であり、前記のとおり、各種通知が発せられているのであるから、初版以降に被告会社が厚生労働省の指導により追加した記載内容とその記載欄の選択は、イレッサを適切かつ安全に使用するうえで、必要であると被告らが認めるところであると言え、とりわけ警告欄や重要な基本的注意事項欄に記載された各内容については、イレッサの安全適切な使用に不可欠で重要な内容であることは争う余地がない。

さらに、各記載内容について根拠を示せば、以下のとおりとなる。

#### ア 「致命的」な間質性肺炎の発症

「致命的」であることを明記して行う間質性肺炎の発症の警告は、添付文書に記載すべき事項の中核をなす事項である。

第1章記載のとおり、承認前に致命的間質性肺炎の症例が集積されていた以上、そのことを具体的に警告することは、イレッサを安全適切に使用するうえで不可欠である。

前述のとおり、抗がん剤の副作用としての間質性肺炎、特にA I P / D A D型をたどるものは、予後が不良となりうるとの知見は存在していたが、薬剤性間質性肺炎一般については、必ずしもそのように論じられておらず、加えて、分子標的薬は従来の抗がん剤と作用機序が異なるから副作用が少ないのではないかという期待感があったのであるから、単に間質性肺炎が発症することがあると記載するだけでなく、その間質性肺炎が「致命的」であることを明記するか、間質性肺炎による死亡例があったことを記載しなければ、承認前に致命的な間質性肺炎が発症していたことは伝わらず、適切な注意喚起とはなり得なかった（西乙E 24＝東工藤証人反対尋問調書p 98）。

医療現場は、一般論ではなく、当該医薬品に関する具体的情報を求めて

いるのであり、「致命的」であることが明記されているか否かは、注意喚起の程度に大きく影響する（西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 4 0）。

この点について、第1回ゲフィチニブ安全性検討会議事（西丙K 1の 2＝東E 4の2， p 1 8）において、池田副座長は、「このイレッサ錠の説明という企業が10月に作った小冊子にも、死亡例があるということが書いてないんですね。こういう重篤な副作用が報告されてい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。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い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。」と述べている。

添付文書の相互作用欄に併用禁止が記載されていながら、被害の発生拡大を防げなかったソリブジン事件の教訓を踏まえて作成された「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班（班長：清水直容）報告書」（西甲F 1 0＝東甲F 2 9）においても、「添付文書の基本的性格についての確認」の項において、「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できることが重要であるとし、「医療現場を踏まえ、そこで必要とされる臨床的な情報を主体として記載する。」「使用上の注意の記載については具体的かつ詳細な記載を望む意見が多く」等と記載されている。「致命的」であることを明記しなければ、「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できるような情報を提供したことにはならないのである。

この点、非小細胞肺癌の標準的化学療法でプラチナ製剤と併用して使用される第三世代の抗がん剤ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン、

ゲムシタピン、イリノテカンをみると、承認前に死亡症例が出たものは、すべて初版から「死亡例が認められている」あるいは「死亡例が報告されている」という表現で明記され（西甲P 144の1乃至5＝東甲L 185の1乃至5）、イレッサ承認の直前に非小細胞肺がんを適応として承認されたアムルビシンも同じである（西甲P 34＝甲L 30）など、その多くは骨髄抑制等による死亡例の報告を警告している。骨髄抑制は抗がん剤の典型的な副作用であり、適切に対処しなければ死亡するリスクがあることは知られているはずであるが、にもかかわらず警告欄に「死亡例が認められている」旨が記載されているのは、医療現場が求めているのは、一般論ではなく、当該医薬品についての具体的な情報であり、承認前に致死的な症例があった場合には、「致命的」であることが分かるように、明記して告知しなければ、医療現場に対する注意喚起としては不十分だからである。

まして、イレッサについては、既に述べたとおり、被告会社の承認前からの広告宣伝等により、医療現場には、副作用の少ない抗がん剤という認識が浸透していたのであるから、間質性肺炎が「致命的」であることが明記されなければ、到底十分な注意喚起とはならなかったのである（西乙E 24＝東工藤証人反対尋問調書p 101, 104）。

#### イ 間質性肺炎の初期症状、早期診断に必要な検査、対処方法

薬発607号の記載要領は、「重大な副作用」の記載について、「③ 副作用の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法等が判明にしている場合には、必要に応じて（ ）書きすること」「④ 初期症状（臨床検査値の異常を含む）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を防止できることが判明している場合には、その初期症状を（ ）書きすること」と記載している。

現在は、警告欄に「本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわ

れることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載されている。また、警告欄では「重要な基本的注意」欄等を参照すべきことが指摘されており、「重要な基本的注意」欄(1)項で、具体的な検査・処置方法などが指示され、(2)項では、投与にあたって患者に対して副作用を十分に説明し、臨床症状が発現した場合には速やかに受診するよう患者を指導することなどが指示されている。

これらの内容については、当然に初版から記載されるべき内容であった。

消費者保護のために制定された製造物責任法は、被害発生のお知らせとその回避措置についての情報提供を求めているというべきであることは既に述べたとおりであり、初期症状、早期診断に必要な検査、対処方法についての注意喚起は医薬品の安全な使用に不可欠な情報である。とりわけ、間質性肺炎は早期診断と迅速な治療が予後を左右する。この点、イレッサは、経口薬で、通院治療が可能とされていたから、医療機関における早期診断と投薬中止、ステロイドの投与等の迅速な初期治療は、患者自身がまず間質性肺炎の初期症状を理解し、初期症状が出たらすみやかに医療機関を受診することによって初めて実現が可能となる。したがって、患者指導まで含めた注意喚起が必要なのである。

#### ウ 特発性肺線維症、間質性肺炎等が死亡リスクを高めること

特発性肺線維症、間質性肺炎等の既往症が間質性肺炎による死亡のリスクを高めることは予測できることである。

非小細胞肺癌の標準的治療薬であるドセタキセル、パクリタキセル、ビンoreルビン、ゲムシタピン、イリノテカンでは、すべてこれらの既往症は、禁忌か慎重投与とされ、すべてが初版からの記載となっている（但し、パクリタキセルは購入追加時の初版、西甲P144の1乃至5＝東甲L18

5の1乃至5)。また、非小細胞肺癌を適応とするアムルビシンについても、同様である（西甲P34＝東甲L30）。

イレッサについても審査報告書（3）において肺線維症の特別調査が追加されている。また、既存の間質性肺炎の増悪死亡例の可能性が指摘できる症例がある（丙B3-115の症例）。

#### エ 有効性・安全性についての十分な説明と同意

イレッサは、そもそも世界初の承認であり、その作用機序についても解明されておらず、第Ⅱ相試験に基づく承認であって抗がん剤の真のエンドポイントである延命効果の証明もなされていない一方、前記のとおり、承認前の段階で、致命的な間質性肺炎の発症が認められていた。それにもかかわらず、医療現場には副作用の少ない抗がん剤という認識が広まっており、患者もさまざまな媒体を通じて、イレッサについて過剰な期待を抱いている現状にあったのであるから、有効性・安全性についての十分な説明と同意は欠かせない状況にあった。

したがって、この点について特別の注意喚起が必要であったことは疑いがなく、また、これらの注意喚起は、承認時においても当然のことながら可能であった。

#### オ 使用可能な医療従事者、医療施設の限定、一定期間の入院、これに準じる管理

これらも前記（エ）と同様の理由、及び間質性肺炎は早期の適切な対処が不可欠であることに照らして、初版から記載すべき事項である。

これに対し、イレッサの承認当時、抗がん剤の専門医制度はなかったという弁解は成り立たない。

現在の添付文書同様「肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用する」

等と記載する方法がある。

現に、非小細胞肺癌の標準的治療薬であるドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン、ゲムシタピン、イリノテカンすべてについて、初版（新様式）から、添付文書（西甲P 1 4 4の1乃至5＝東甲L 1 8 5の1乃至5）の警告欄に同様の記載があり、アムルビシン（西甲P 3 4＝東甲L 3 0）についても同じである。他国での実使用経験があるこれらの抗がん剤について初版から医療従事者限定を警告しながら、作用機序も解明されていない世界初の承認薬であるイレッサについて、これを不要とする理由はない。

#### カ 他の抗がん剤，放射線療法との併用禁止

イレッサの承認審査のために被告会社から提出された資料は、あくまで単剤の使用に関するものであり、他の抗がん剤や放射線療法との併用に関する有効性や安全性は検討されていない。Ⅱ相試験の腫瘍縮小効果さえ確認されていない併用使用で、致死的な間質性肺炎が発症する危険は回避しなければならないから、この点についての注意喚起が必要である。

日本肺癌学会のゲフィチニブ使用ガイドライン（西甲E 3 5＝東甲L 5 1，西甲E 1 6＝東甲L 6）も他の抗がん剤や放射線療法との併用を原則として禁止している。同ガイドラインは、INTACT試験で延命効果が認められなかったこと等を根拠にしているが、INTACT試験の結果を待つまでもなく、そもそもイレッサの申請は単剤における有効性の検証であり、併用については、延命効果はおろか腫瘍縮小効果についても何ら承認審査において検証されていないのであるから、承認時から添付文書による注意を喚起すべきだったのであったのである。

#### キ 第Ⅱ相臨床試験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止

承認の根拠となった第Ⅱ相試験の除外基準に該当するその他の症例については、現在は、前記ガイドラインが「未知の領域への試験的投与」、「安全性の検討が行われていない」と指摘して規制している。

しかし、第Ⅱ相臨床試験の除外基準に該当に対する症例について、承認審査の段階で何ら有効性と安全性の検討が行われていないことは、承認前から当然に分かっていたことなのであるから、これは初版の添付文書から記載して注意喚起をすべきだったのである。

#### 4 記載すべき欄とその根拠

##### (1) 記載すべきは警告欄である

添付文書の記載が実質的に十分な注意喚起となるためには、記載内容だけでなく、記載欄も重要であり、少なくとも前記アからオは、添付文書冒頭の「警告」欄にその基本的な内容が記載されることが必要である（西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 4 0，西甲E 4 0＝東別府証人反対尋問調書 p 5 6）。

##### (2) 警告欄に記載すべき根拠

###### ア 製造物責任法の趣旨

警告欄に記載すべきである理由は、第1に、製造物責任法の趣旨である。同法が求めるのは、回避しようとする危険性の程度に応じた実効性のある注意喚起であると解されるどころ、イレッサで問題となっているのは、間質性肺炎による死亡という最も重大な被害を回避するための注意喚起である。したがって、その実を挙げるには、添付文書中の最も注意を引く警告欄への記載が求められるのである。

###### イ 添付文書の記載要領・様式改訂の経過と警告欄

第2の根拠は、添付文書の記載要領と様式改訂の経過である。

「警告欄」は、薬発第153号（昭和51年2月20日）の「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」（西項D11＝東甲H12）の中で初めて定められたものである。それまでは使用上の注意は箇条書きであったが、情報量が多くなるにつれて分かりにくいという指摘がなされ、「使用上の注意」を項目だてすることになり「警告」という項目が設けられた。その後、薬発第385号（昭和58年5月18日）の「医療用医薬品添付文書の記載要領」（西甲D12＝東甲H13）で、「使用上の注意」から「警告欄」を切り分けて、1項目として独立させ、さらに、ソリブジン事件の教訓から、平成9年4月25日薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領」（西甲D4＝東甲H5）、薬案59号（西丙D14＝東丙H14）によって、添付文書の本文の冒頭に、項目名を含めて8ポイント以上の赤字で記載し、赤枠で囲むこととされたのである。

特に、ソリブジン事件では、添付文書の「相互作用」欄に「F U系抗ガン剤との併用を避けること」との記載がありながら、併用により多くの被害が発生し、単に記載があるだけでは不十分であることを痛感させ、1997（平成9）年6月9日参議院厚生委員会（西甲P47＝東甲L69、p7～8）においてもこのことが指摘された。

旧厚生省も、「ソリブジンの添付文書については、『使用上の注意』の相互作用の欄に『F U系抗ガン剤との併用を避けること』との記載はあったが、医療現場におけるとらえ方の違いにより、危険性の認識の程度に差が生じていたものと考えられる。このような現状を改善するために、『使用上の注意』を含めた添付文書全般について、記載、表現のあり方等について検討する。」とする報告書をまとめ（西甲F9＝東甲F28）、同年10月に「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班」を組織し、同研究班の報告書（西甲F10＝東甲F29）に基づいて記載要領の全面



的改訂を行った（西甲L39＝東別府証人主尋問調書p53）。

これらの添付文書の様式改訂の経過は、十分な注意喚起となるためには、記載内容のみならず、記載位置や記載形式も重要な要素であることを端的に示している。

問われているのは、注意喚起の実を挙げているのかという点なのであり、致命的な副作用については、医療現場における医師や薬剤師の多忙な実情を踏まえ、添付文書中の最も目を引く冒頭部分に、赤枠で囲んで赤字で記載されていなければならないというのが、悲惨な薬害を踏まえた到達点なのである（西甲L39＝東別府主尋問調書p57）。

#### ウ 薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」の適用

第3の根拠は、薬発607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（西乙D10＝東乙H10）である。

警告欄に記載すべき内容については、薬発第607号第3項「記載要領」1「警告」（1）が定めている。

記載要領では、警告欄について、「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」とし、以下の3つの場合に、警告欄に記載すべきとしている。

- 「① 致命的な副作用が発現する場合
- ② 極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合
- ③ 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」

第1章記載のとおり、承認前に死亡例が報告され、致命的な間質性肺炎の症例が集積されていたことに照らせば、イレッサの副作用である間質性

肺炎が上記の警告欄に記載すべき場合に該当することを争う余地はない。

#### エ 当時の医療現場の認識

加えて、前記のとおり、警告欄に記載しない限り、注意喚起の実を挙げることにはできないという当時の医療現場の認識があった。

繰り返し述べてきたように、抗がん剤の副作用としての間質性肺炎、特にA I P / D A D型をたどるものについては予後が不良となりうるとの知見は存在していたが、薬剤性間質性肺炎一般については、予後は悪くないと記載する文献も存在し、個別の薬剤によっても重篤度は異なっていた。加えて、作用機序が従来の抗がん剤と異なる分子標的薬は副作用が少ないのではないかという期待感があり、この期待感を煽るように被告会社は、イレッサについて、一般のマスコミまで巻き込んで、副作用が少ないことを強調する広範な宣伝を行った。

その結果、現場の医師の間には、骨髄抑制が少ないという認識だけが広がり、イレッサによって引き起こされる間質性肺炎が「致命的」であることはおろか、間質性肺炎が引き起こされること自体についてすら、警戒感はないに等しい状況にあった。

この医療現場の認識は、審査報告書から読み取れる審査センターの認識とは乖離していた。後述するように、審査段階において、審査センターは、間質性肺炎について被告会社に対し照会を行い、審査報告書においても独立した特記項目を設けて検討し（審査報告書において個別の副作用を特記して検討しているのは、角膜への影響と、間質性肺炎の2つのみである）、さらに、添付文書で注意喚起すべしと結論づけるなど、少なからぬ関心を払っていたが、これは医療現場のイレッサの間質性肺炎に対する認識とは大きく隔たっていた。

したがって、「警告欄」において、致命的間質性肺炎発症の危険性とそ

の回避措置について明記しなければ、注意喚起の実を挙げることは到底できず、イレッサが製造物責任法上「通常有すべき安全性」を備えた商品とはなりえなかったのである。

### (3) 重要な基本的注意欄，重大な副作用欄への記載

なお，日本人を対象とした国内臨床試験で致死的な間質性肺炎の発症があったという具体的情報，日本人EAP症例における致死的な間質性肺炎の発症等について，具体的数字を示した情報も重要であり，これらの具体的な情報は警告欄での致死症例発症についての警告とは別に，「重要な基本的注意事項」「重大な副作用」欄において，具体的に記載される必要がある。

薬発607号の記載要領（西乙D10＝東乙H10）は，重大な副作用の記載に当たって，「発現頻度は，できる限り具体的な数値を記載すること」と明記している。

また，同記載要領は発現頻度の明記と同列に列挙して，海外でのみ知られている副作用や類薬で知られている重大な副作用についての記載も求めていることは既に述べたとおりである。

医療現場には，できるだけ具体的に，幅広く情報を伝えよというのが，改訂された薬発607号の記載要領の基本的要請なのである（西甲L39＝東別府証人主尋問調書p53～56）。

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量が乏しいことに鑑みれば，承認用量外やEAPにおける間質性肺炎発症率を具体的に医療現場に知らせることの意義は極めて大きいというべきであった。

また，第2章に前記のとおり，国内臨床試験における間質性肺炎の発症は3例で，いずれも極めて重篤な症例で死亡との関連性を否定できない症例を含んでいたが，その分母は133であり，これを頻度にすれば2.3%であ

る。わずか133の分母で致死的な症例が3例発症することは、より大きな母集団ではさらに高率で発症する可能性があることを示しており、深刻に受け止めるべきであった（「3倍の法則」西甲F53＝東甲G101，西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p84）。

EAPについても、日本人についてみれば、使用患者数296例（西甲08＝東甲K53，西甲057＝被害甲K55）に対して、発症は2例（乙B13の1，乙B14の1），うち死亡は1例（乙B4の1）であるから、頻度にすれば発症率0.7%，死亡率0.3%となり、後述するように緊急安全性情報発出時の頻度より遙かに高い。また，EAPの副作用報告率が臨床試験のわずか7分の1程度に過ぎない（西乙E24＝東工藤証人反対尋問調書p90乃至p92）ことなどを考慮に入れれば，頻度としても十分に注意すべきものであった。

したがって，いずれにしても，何ら頻度を記載していないイレッサの添付文書は「重大な副作用」欄の記載としても，記載要領に反し，実質的な注意喚起という点で不十分である。

## 5 被告主張に対する反論

以上のとおり，イレッサについては，製造物責任法上の欠陥がある。

これに対し，被告らは，初版添付文書（西甲A1＝東甲A2）2頁目（1枚目の裏）の「4 使用上の注意」の「（1）重大な副作用」欄の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，異常がみとめられた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと」と記載していたことで足り，指示・警告上の欠陥はないと主張する。

この主張は，記載内容について「致命的」であることの明記等は不要とする主張と，記載欄について「警告」欄であることは不要とする主張の双方を含むので，以下，分けて論じることとする。

## (1) 警告欄記載は不要とする主張に対する反論

ア 薬発第607号「医薬品の使用上の注意の記載要領について」の適用範囲

被告らが警告欄への記載は不要とする根拠は、大きく2点に収斂される。その一つは、抗がん剤については副作用で死亡することは稀でなく、同通知を形式的に適用していたのでは「警告だらけ」になるから、薬発第607号通知は、抗がん剤には適用されないとする考え方である。

しかし、これは、以下の理由で誤りである。

(ア) 第1に、抗がん剤は希な疾病を治療する特殊な医薬品などではない。

したがって、薬発607号通知は当然に抗がん剤も視野に入れたうえで策定されている。仮に抗がん剤について同通知の適用を除外するのであれば、その旨の特記がされるはずであるがそのような特記はない。

(イ) 第2に、抗がん剤であろうが、なかろうが、生命を脅かすような副作用や致命的な副作用は、可能な限り注意を喚起して回避するべく手を尽くすことが求められている。致命的な症例が発症することが予見されるときに、敢えて警告欄にそのことを明記しないでよいという理由はない。

(ウ) 第3に、現に、多くの抗がん剤が警告欄を有しており、このことによって何の不都合も生じていない。

たとえば、非小細胞肺癌の標準的化学療法でシスプラチンと併用して使用される第三世代の抗がん剤ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン、ゲムシタピン、イリノテカンをみると、これらは、すべて初版から警告欄を有し、警告欄では「死亡例が認められている（報告されている）」ことが明記されており（西甲P144の1乃至5＝東甲L185の1乃至5）、また、アムルビシンにおいても同様である。

これらの添付文書から読み取れるのは、抗がん剤であろうとも、死亡例

が発症したら警告欄に記載するという基本的な姿勢である。

非小細胞肺癌を適応とする抗がん剤でありながら、警告欄そのものがないイレッサの添付文書がむしろ特殊であるというべきであり、警告欄のないイレッサの添付文書は、イレッサについては、承認前に死亡例や致命的な転帰をたどった症例の報告はなかったという誤解と、イレッサは、被告会社の宣伝のとおり、「副作用の少ない」「夢のような新薬」なのだという誤った認識を医療現場に与える恐れすらあったというべきである。

(エ) 第4に、頻度は関係がない。

このことは、2003（平成15）年10月の緊急安全性情報の発出によって、裏付けられている。同緊急安全性情報は、推定使用患者数約7000人としたうえで、間質性肺炎発症が26名、うち死亡者13名であるとして発出され（西甲A13＝東甲A1）、これに基づいてイレッサの添付文書に初めて警告欄が設けられた。このときの間質性肺炎の発症頻度は、0.4%、死亡の頻度は0.2%である。前記のとおり、イレッサの国内臨床試験における致命的な間質性肺炎発症率は2.3%であるから、遙かに多い。

また、初版において警告欄が設けられている非小細胞肺癌の標準治療薬においても、死亡例が出れば警告欄を設けるという姿勢がとられている。イレッサの場合も、日本人を含めた死亡例が報告されていたことは既に述べたとおりである。

(オ) なお、念のために付言すれば、「特に注意を喚起する必要がある場合」を全体にかかると解釈し、抗がん剤の場合は副作用で死亡することは希でないから、承認前の間質性肺炎の発症状況に関する情報では、「特に注意を喚起する場合」に該当しないとするのであれば、それは明らかな日本語の読み違いである。

薬発第607号通知は、その句読点の位置と「場合」の位置をみれば、「場合」という言葉で適応対象を分けていることは、日本語の読み方として明らかだからである。

もっとも、イレッサによって致命的な間質性肺炎が発症することは、前記のとおり、「特に注意を喚起すべき場合」に該当する。

#### イ 重症度分類と重大な副作用欄との関係

被告らが警告欄の記載を不要とするもう一つの根拠は、重症度分類と重大な副作用欄の関係である。

製薬業界の自主基準である平成6年11月21日付製薬協1445「医療用医薬品添付文書『使用上の注意』記載内容の改訂について」（西乙D50＝東乙H49）において、重大な副作用欄は、重篤度分類グレード3を参考に記載すべきものとされ、重症度分類グレード3は、「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」とされていたから、前記イレッサの添付文書の記載は、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡に陥るおそれのある間質性肺炎が現れることを踏まえてイレッサの投与を決定すべきことを告知したことになるとも主張するのである。

しかし、これは、重大な副作用欄と警告欄の関係の理解を根本的理解に誤るものである。

まず、重篤度分類は、2項に記載のとおり「副作用の重篤度を判断する際の具体的で簡便な目安となるように作成された」大まかな目安であり、臨床検査値、症状等によって以下のとおりグレードを分けている。

「グレード1 軽微な副作用と考えられるもの

グレード2 重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でないもの

グレード3 重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や

発現時の状態等によっては、死亡又は、日常生活に支障を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。」

上記のとおり、グレードは3つしかなく、グレード3の幅は極めて広く、薬剤性間質性肺炎一般については予後に幅があるが、診断名が「間質性肺炎」とあるものは、一律に、グレード3に分類することとされている。

この分類は、平成4年に作成されたが、製薬工業協会は、平成6年の自主基準策定に当たり、添付文書の「使用上の注意」に関連づけたのである。

しかし、同自主基準が述べているのは、あくまで「(1) 重大な副作用  
本項に該当する副作用は、重篤度分類グレード3の参考に副作用名を記載する」ということにすぎない。つまり、間質性肺炎は、一律にグレード3であるから、少なくとも重大な副作用に該当するというだけなのである。

これに対し、薬発607号の記載要領は、平成9年に策定されたものであり、それまでの記載要領を全面的に改訂し、「警告」について、「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」としたのである。

この警告要件に該当する副作用は、当然のことながらグレード3の要件を満たす。したがって、この記載要領は、グレード3に分類される副作用中に、重大な副作用欄に記載するのでは、注意喚起として不十分な場合があるという認識のもとに改訂され、警告欄に記載すべき場合として前記の記載要件を設定したものであるということになる。

このことは、以下のように記載した、薬発607号の記載要領冒頭第1項「使用上の注意の原則」の3項からも導かれる。

「記載順序は、原則として『記載項目及び記載順序』に掲げるものに従うほか、次の要領によること。



① 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。

② 『効能又は効果』又は『用法及び用量』によって注意事項や副作用が著しく異なる場合は分けて記載すること。

原則として、記載内容が二項目以上にわたる重複記載は避けること。

なお、重大な副作用又は事故を防止するために複数の項目に注意事項を記載する場合には、『警告』、『禁忌』、『慎重投与』あるいは『重要な基本的注意』の項目には簡潔な記載の後に『〇〇の項参照』等と記載した上、対応する項目に具体的な内容を記載して差し支えないこと。」

この記載は、同一の事項が複数の記載項目に重複することがあるが、重大な事故を防止するため、警告欄の要件に該当するものは、添付文書冒頭の目立つ警告欄に記載したうえで、「参照」等を用いて関連づけ、重大な副作用欄等で具体的情報を付加して二重三重に注意喚起する必要があるということを端的に示したものである。

したがって、重大な副作用欄が重篤度分類のグレード3に該当することをもって、致死的な間質性肺炎について、警告欄記載が不要とする根拠とすることはできない。

## (2) 「致命的」であることの明記は不要とする主張への反論

イレッサの初版の添付文書における間質性肺炎に関する記載は、「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、異常がみとめられた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと」というだけであり、「死亡」「致命的」といった記載は一切なく、承認前の段階で致死的な症例が発症していることを具体的に示す記述もない（西甲A1＝東甲A2）。

しかし、被告らはこれで十分であると主張するので、その根拠と思われる点について、順次反論する。

#### ア 重大な副作用欄への記載と重篤度分類

まず、被告らは、間質性肺炎は死亡のリスクがある疾患であり、重大な副作用欄は重篤度分類のグレード3に該当するから、「致命的」と明記していなくとも、死亡のリスクを告知したことになるとするが、これは誤りである。

既に述べたように、間質性肺炎は、実際に発症した症例が致命的な転機を辿ったか否かにかかわらず、すべて重篤度分類ではグレード3とされ、少なくとも重大な副作用に該当することになるのであるから、重大な副作用欄に記載しただけでは、イレッサについて、承認前の段階で発症した間質性肺炎が現に致命的な転機をたどったことを示したことにはならない。

薬発607号の記載要領（西乙D10＝東乙H10）は、「重大な副作用」の記載に関して、「発現頻度は、出来る限り具体的な数値を記載すること。副詞によって頻度を表す場合には、『まれに（〇・一%未満）』、『ときに（五%以下）』等、数値の目安を併記するよう努めること。」と記載している。これは、承認前の副作用の発生状況については具体的に知らせることが、実のある注意喚起には重要であるという考え方を示している。致命的であったかどうかは、頻度以上に重要な情報であることは明らかである。

現在のイレッサの添付文書では、前記のとおり、「警告」欄に記載されているながら、なおも、「致命的となる症例があること」「致命的な転帰をたどる」等と複数回にわたり、死亡に至ることが明記されている。これはその必要性があるからこそ記載されているのである。

## イ 承認前の致死症的症例

次に被告らは、承認前にはイレッサの間質性肺炎による死亡例はなかったと主張するがこれも誤りである。

承認前にイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例が集積されていたことは、第2章2節第5で詳述したとおりだからである。要点のみ記載すれば以下のとおりとなる。

(7) 国内臨床試験で、審査センターがイレッサの間質性肺炎であると認定した日本人3例は、うち2例（乙B12の3，乙B12の5）が、少なくとも主治医が「生命を脅かす」と判断した症例であり、死亡との因果関係を否定することはできない症例であった（西甲E41＝東福島主尋問調書p8～9。なお、「生命を脅かす」の定義は、「その事象が行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症なものであった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」〔西丙D3＝東丙H3 p1933厚生労働省通知〕とされている）。

(4) 上記国内臨床試験3例以外に、被告国がイレッサによる間質性肺炎であると認めた症例が7例ある。つまり、審査報告書（1）に「2002（平成14）年4月時点で海外の4症例においても、間質性肺炎が報告されている」と記載した4例（乙B13の1～4），及び本件訴訟の被告国準備書面において「審査報告書（1）の作成から承認までに報告された間質性肺炎として評価することが適当と判断される3例」と記載されている3例（乙B14の1～3）である。

この7例のうち、担当医が副作用死亡例として報告し、西日本訴訟において、福岡証人、平山証人も副作用死亡例であるとした3例（乙B13の2，乙B13の4，乙B14の1），当初主治医によって副作用死亡例であると報告されながら、追加報告によって根拠も示さず直接の死因

ではないとされた1例（乙B13の3），以上合計4例は，イレッサの副作用である間質性肺炎による死亡例であった。

(ウ) イレッサの副作用症例ではないとされた臨床試験中の有害事象死亡例の多くがイレッサの副作用症例と評価すべきものであった。

#### ウ 拡大治験プログラム（EAP）症例の位置づけ

イレッサについて行われていた拡大治験プログラム（EAP）症例について、情報の質が劣るという理由で軽視することも誤りである。

このことは、下記のような点を考えれば明らかである。なお、（ア）ないし（エ）に関しては、第2章2節第5において詳述したとおりである。

(ア) 薬事法80条の2第6項，同施行規則第66条7，GCP省令20条3項は，国内外の臨床試験とそれ以外を区別せず，副作用の報告を義務付けている。

(イ) 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターの新薬審査部門定期説明会における講演においても「審査資料としても貴重な情報」として位置づけられている（西乙F2＝東乙19 p 182～183）。

(ロ) イレッサの承認審査の責任者であった平山証人も審査資料としてのEAP症例の重要性を認め，他の被告申請の証人らも副作用情報としてのEAP症例の重要を求めている（西平山証人主尋問調書＝東甲197 p 26，西光富証人反対尋問調書＝東乙L24 p 29，工藤証人主尋問調書＝東乙L16 p 53～54，西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p 80他）。

(ハ) イレッサの拡大治験プログラム（EAP）自体が，単剤での安全性評価を目的としたプログラムであったから（乙B13の3の2，3枚目「参考事項」欄），EAPからの副作用報告は「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，決して質が劣ると解すべきではな

い（西福島証人主尋問調書＝東甲L104 p17，西甲L41＝東福島証人主尋問調書，西甲E39＝東別府証人主尋問調書 p46）。

(オ) 加えて，前記薬発607号の添付文書記載要領は，「重大な副作用」の記載要領について「海外でのみ知られている重大な副作用については，原則として，国内の副作用に準じて記載すること」，「類薬で知られている重大な副作用については，必要に応じ本項に記載すること」としている。

海外での承認は適応症や承認用量が異なることも少なくない。ましてや類薬でもよいというのである。それでも，このように記載しているのは，副作用情報については，広く情報を収集して注意を喚起することが重要であるという考え方に基づくものであり，EAP症例も例外ではない（西甲E41＝東福島証人主尋問調書 p41，西甲E39＝別府証人主尋問調書 p59）。

(キ) さらに，イレッサの初版添付文書の「重大な副作用」欄に記載された「中毒性表皮壊死融解症・多型紅斑」については，治験で確認された副作用ではなく，「拡大治験プログラムで1例ずつ報告されたこと」により記載されたものである（西丙C1＝東丙D1申請資料概要 p567以下の「使用上の注意（案）及びその設定の根拠」の項のうち p570及び p571）。具体的には，前者の副作用については丙B3-69，後者については丙B3-151の報告であり，いずれもアメリカでのEAPにおける副作用報告である。この点から考えても，EAPからの副作用報告を軽視することは全く理由がない。

(カ) 米国添付文書においては，EAP症例について，具体的に数値を示して添付文書に記載している（西甲J6＝東甲L86）。このことは，EAP症例の重要性を示しているのであって，これと比較しても，EAP症例を軽視することは誤りである。

## エ 500ml 群での死亡の位置づけ

国内臨床試験で間質性肺炎を発症した3例は、承認用量250mlではなく、500mlであることを理由にして添付文書の警告欄記載がないことを正当化することも誤りである。

前記のとおり、海外はもとより、類薬での副作用さえ、添付文書に記載すべきと記載されている記載要領の要請に明らかに反するからである。

ドセタキセルの初版添付文書（西甲P144の5＝東甲L185の5）では、海外での承認用量より高容量の副作用が添付文書「その他の注意」欄に記載されている。

また、血中濃度の上がり方等の個人差を考慮すれば、倍量で起きたことは無視してよいような差ではなく、むしろ、500mlで起きたことは250mlでも起こると考えるのが適切である（西福島証人主尋問調書＝東甲L104 p 17乃至18，東別府証人主尋問調書 p 46＝西甲L39 p 59，東別府証人反対尋問調書＝西甲L40 p 32）。

## 6 添付文書についての小括

本件で問われているのは、承認前の致命的な間質性肺炎の発症と、承認当時の医療現場のイレッサの副作用についての認識を踏まえたとき、基本的な注意喚起のための媒体である添付文書において、

- ・警告欄を設けず、
- ・2枚目の重大な副作用欄において、
- ・下痢や肝機能障害に劣後して4番目に記載し、
- ・発症する間質性肺炎が「致命的」であることを全く明記せず、
- ・「頻度不明」等と記載した

だけで、果たして、間質性肺炎の発症とこれによる死亡を回避するための注意

喚起として十分であったのかという実質的な判断である。

添付文書の記載要領は、医療現場の実情と薬害被害の教訓を踏まえ、副作用被害を未然に防ぐには、実質上どのような様式がふさわしいのかという議論を重ねて作成されたものである。その到達点が、医薬品の安全性を確保するために、忙しい医療現場の医師に対し適切に注意喚起をするには、重大な事故につながる副作用情報は、重要な順番に前に出す、情報はできるだけ具体的に提供する、という考え方であり、致命的な症例が承認前に認められた場合には、赤枠で囲まれた警告欄に「致命的」で明記して赤い字で注意喚起をするということなのである。

「致命的」「死亡」という言葉がどこにもないばかりか、非小細胞肺癌の標準的な治療薬がすべて警告欄を有し、死亡症例の存在や使用可能な専門医を限定している中で、そもそも警告欄すらもないイレッサの添付文書は、承認前の広告宣伝等から、イレッサは副作用の少ない「夢の新薬」であるという認識が広まっていた医療現場の現状に照らして、十分な注意喚起となりえないことは明らかであるばかりか、イレッサは、副作用の少ない抗がん剤であるという誤った認識さえ医療現場にもたらしたといえる。

本件において、仮に注意喚起として十分とする被告らの主張がまかりとおれば、長年にわたる添付文書改訂の努力は水泡に帰し、過去の薬害の教訓を失わせるに等しい結果となる。

イレッサの添付文書には、指示警告上の欠陥があったことは明白である。

#### 第4 被告会社が作成した添付文書以外の文書

##### 1 はじめに

被告会社は、薬事法に定められた添付文書のほか、医療関係者向けに総合製品情報やインタビューフォームを、医師や患者に対して同意文書、患者向け説明文書を作成し、交付していた（以下、本項においては、これらの文書をまと

めて「各文書」と略称することがある)。

この点、同意文書について付言すると、ゲフィチニブ検討会(平成15年5月2日)配付資料3(西丙K2の5=東丙E2の5)において、「企業における『今後の対応』への取り組み状況」として、「イレッサ錠250の使用に関する同意文書(案)」の改訂と提供について報告されていることからして、被告会社が同意文書を作成し全国の医療機関に提供していたことが分かる。

これらの文書には、いずれもイレッサの効果とともに副作用についての記載があるが、間質性肺炎の副作用については極めて目立たない形でわずかに記載されていたのみであり、致死的な間質性肺炎が発生する可能性があることなどは全く触れられていなかった。

これらの文書もまた、イレッサに関する指示警告上の欠陥の存在を裏付けるものである。以下、詳述する。

## 2 各文書と指示警告上の欠陥との関係

### (1) 総合製品情報概要及びインタビューフォームについて

総合製品情報概要は、個々の医療用医薬品に関する正確かつ総合的な情報を医薬関係者に伝達し、その製品の適正な使用を図ることを目的として作成される文書であり、製薬企業によって構成される日本製薬工業協会の定める医療用医薬品製品情報概要記載要領(西乙D54=東乙H53)に基づいて作成され、提供される文書である。また、インタビューフォームも同様に、日本病院薬剤師会が記載要領を定めており、それに基づいて作成される文書である。

これらの文書は、薬事法に定められた添付文書による情報提供を補完するものであり、その有効性や安全性に関する情報がより詳細に記載されるものであって、医療関係者が当該医薬品の有効性や安全性などの情報を得るための極めて重要な文書である。この点、上記記載要領においては、基本的留意



事項として、「記載内容は、科学的根拠に基づく正確、公平かつ客観的なものとし、有効性に偏ることなく、副作用（臨床検査値の異常変動を含む：以下省略）等の安全性に関する情報も十分記載されたバランスのとれたものとなるよう」配慮すべきことが定められている。

以上から、総合製品情報概要やインタビューフォームを作成する場合は、安全性に関して適切な情報が記載されていなければならない、副作用の危険性に対しては十分な注意喚起がなされなければならないものである。

## (2) 同意文書及び患者向け説明文書について

イレッサに関して被告会社が作成していた同意文書は、医師から患者に対するインフォームド・コンセント、すなわち「正しい情報を得た（伝えられた）上での合意」の際に、①製薬会社から、医師が患者に伝えるべき危険性情報の内容を明らかにしたものとして利用されるのみならず、②医師から患者に対する危険性の情報提供の一貫として使われる。

また、患者向けの説明文書は、端的に、製薬会社が患者に対してイレッサの有効性や安全性に関する情報を提供するものである。

これらの文書は、医学的知識に乏しい患者が当該医薬品の危険性について理解するための最も基本的な重要文書であり、また、医師が、患者に説明すべき当該医薬品の危険性情報の内容を把握するという意味でも重要性を有する文書である。

## (3) 指示警告上の欠陥との関係

以上述べたような、各文書の医薬品情報提供媒体としての重要性を考えれば、当該医薬品の安全な使用を確保するためには、その危険性について十分な注意喚起がなされていなければならない。更に、これらの文書が医学的知識を有しないがん患者に対して情報提供がなされるものであることに鑑み

れば、その注意喚起は、医学的知識を前提としなくても端的に危険性が理解できるほどに具体的で分かりやすいものであることも要する。このような十分な注意喚起の記載がなされていない場合には、指示警告上の欠陥が存在するものとなる。

しかし、イレッサに関して作成されたこれらの文書は、いずれも、間質性肺炎の副作用の危険性について十分な注意喚起など全く記載されておらず、明らかに指示警告上の欠陥があるというべきものであった。

以下、文書ごとに具体的に述べる。

### 3 各文書から指示警告上の欠陥が明らかであること

#### (1) 総合製品情報概要、インタビューフォーム

「総合製品情報概要 I R E S S A」(甲 A 1 7)は、「特性」欄に「はじめての E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 ( E G F R - T K I ) 」と記載されているほか、「非臨床試験に関する事項 薬効薬理」欄に「イレッサは E G F R チロシンキナーゼを選択的に阻害します。」などの記載もあり、各種メディアを通じてなされた広告宣伝と同様に、安全性が高いとされる分子標的薬としての特徴を記載してイレッサを殺細胞性の抗がん剤と区別させるものであった。

他方で、「特性」欄には、Ⅱ相試験における副作用発現率等の記載があるが、間質性肺炎については、添付文書と同様に本文よりも小さい文字で重大な副作用の一つとして記載されていたにとどまり、それが致死的な副作用であるなどの記載はない。

イレッサのインタビューフォームも、そのような総合製品情報概要と同一の記載であった(西甲 A 1 5 = 東甲 A 1 1)。

以上のとおり、イレッサの総合製品情報概要は及びインタビューフォームは、イレッサによる間質性肺炎の副作用に関する十分な注意喚起が記載され

たものなどとは到底評価し得ないものであった。

## (2) 同意文書

イレッサの同意文書は、証拠上、「外来診療録」(西丙E 5 0の2の1＝東丙G 5 1の2)中の「『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』」, 「同意書」(西甲A 2 0＝東甲L 1 9 1), 「国立病院四国がんセンター同意書」(西甲P 1 0 6＝東甲L 1 9 2)があるが、いずれも従来の抗がん剤との違いを強調してイレッサの有効性をうたう一方で、間質性肺炎については、病名の記載がないか、あったとしてもそれが致死的な副作用であって、ただちに医師による治療が必要である旨の記載はない。

具体的に見ると、まず、同意文書には、いずれも「このお薬(イレッサ)の特徴」という欄があり、「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく、このEGFRの働きを止めることで、がん細胞の増殖を抑えます。したがって、正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」として、殺細胞性の従来の抗がん剤との差別化を図りつつ副作用が少ないことを強調している。

他方、各同意文書の「このお薬(イレッサ)の副作用」という欄では副作用に関して表が掲載されており、表の下に本文よりも小さい文字で間質性肺炎に関してわずかに触れられているのみであった。「重大な副作用として、・・・肺の炎症によるかぜのような症状(呼吸がしにくい)が報告されています。」として、「間質性肺炎」の病名すら記載されていないものもあった(西丙E 5 0の2の1＝東丙G 5 1の2中の「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」)。このような記載は、そもそも本文よりも小さい文字で印字されており重要性が低い印象を与えるほか、記載内容からも「かぜのような症状」が出る程度の副作用と誤信させる可能性があるものであって、間質性肺炎に対する十分な注意喚起が記

載されているものなどとは到底評価し得ないものであった。

### (3) 患者向け説明文書

「イレッサ錠250についてのご説明」(西・甲A10＝東甲15)には、「このお薬(イレッサ)の特徴」として、同意文書同様に「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく、このEGFRの働きを止めることで、がん細胞の増殖を抑えます。したがって、正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」と記載されており、分子標的薬としての特徴を記載して従来の抗がん剤との違いとともに副作用が少ないことを強調した記載になっている。

他方で、「このお薬(イレッサ)の副作用」という欄では、同意文書で上述したことと全く同じ記載となっており、「間質性肺炎」という副作用病名すら記載されていなかったものであって、間質性肺炎の副作用に対する十分な注意喚起が記載されているものなどとは到底評価し得ないものであった。

### (4) 小括

以上のとおり、被告会社が作成し、提供していたイレッサの製品情報概要、同意文書、患者向け説明文書は、いずれも間質性肺炎の副作用に対する十分な注意喚起がなされているものとは全く認められない。

そもそも肺がんは、その症状として呼吸のしにくさが発現するものであって、「かぜのような症状(呼吸がしにくい)」という記載だけでは、経口薬として通院でイレッサを服用している患者が、イレッサの副作用としての間質性肺炎の発症に気づくことは極めて困難である。更に、これらの文書では、イレッサの分子標的薬としての安全性が強調されるような表現が用いられてもいたことを考えれば、患者の適切な申告による迅速な間質性肺炎への対処を確保することを著しく阻害するような文書であったと言わなければならない。

い。

以上を考えれば、上記各文書において患者に対して医薬品を安全に適切に使用するために必要な情報を提供しているということは全くできず、この点においても指示・警告上の欠陥があったと言わなければならない。

## 第5 指示警告上の欠陥についてのまとめ

以上、イレッサには製造物責任法上の指示警告上の欠陥がある。

製造物責任法は、製造物の欠陥について「当該製造物の特性、その通常予見される使用形態、その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物に係る事情を考慮して、当該製造物が通常有すべき安全性を欠いていることをいう」（製造物責任法2条）と定めて、製造物の欠陥判断が総合的なものであることを明らかにしている。

医療用医薬品の安全性に対する消費者の期待を保護するには、医療現場の医師を初めとする医療従事者、及び医師らから説明を受け治療を選択し使用する患者が、当該医薬品の副作用の危険性を十分理解して、当該医薬品を選択・使用し、被害に対する回避措置をとることができなければならない。

そのためには、医療現場の状況や当該医薬品に対する認識を踏まえたうえで、実質的注意喚起が行われることが必要である。

また、製薬企業が医薬品に関する情報を提供する媒体としては、添付文書が最も基本的なものであるが、実際には、総合製品概要やインタビューフォーム、同意文書や説明書、各種パンフレットや雑誌記事等の広告宣伝文書、プレスリリース等があり、これが医師や患者に大きな影響を与える以上、欠陥性は、これらすべてを総合して判断されなければならない。

本節では、上記を前提に、世界で初めてわが国が承認し、未曾有の被害を出した抗がん剤イレッサの指示警告上の欠陥について検討を行ってきた。

第1章で述べたように、わが国が世界で初めて承認した抗がん剤イレッサに

ついて、その作用機序や動物実験データから推測されたとおり、承認前の臨床試験やEAP使用によって、致死的な間質性肺炎が引き起こされることについての情報が被告企業には、集積されていた。

しかし、承認当時の医療現場の医師や患者らのイレッサに対する認識は、これとはかけ離れていた。抗がん剤の副作用としての間質性肺炎は重篤であり、特にDADを呈するものについては予後が不良であるというのが当時の知見であったが、その一方で、薬剤性間質性肺炎一般についてほとんど治るかのよう記載した文献も、そのエビデンスレベルはともかくとして存在していたし、そもそも、作用機序が従来抗がん剤と異なる分子標的薬については、標的細胞をピンポイントで攻撃するから副作用が少ないのではないかという期待感があった。

被告会社が、この期待を煽り利用して、承認前から、イレッサによって引き起こされる致死の間質性肺炎には触れないまま、従来の抗がん剤にみられた骨髄抑制が少ないという点を強調して「副作用が少ない」という宣伝を行った結果、イレッサについては、「副作用が少ない」という認識が広まっていたのである。

それだけに、イレッサを流通に置くに当たっては、被害の発生を回避するために、被告会社による十分な注意喚起が求められていた。

しかし、被告会社は、添付文書に発症する間質性肺炎が「致命的」であることを明記せず、非小細胞肺癌の標準的な治療に用いられる抗がん剤がみな警告欄を有する中で警告欄すら設けず、間質性肺炎発症それ自体の告知さえ添付文書1枚目の裏の目立たない位置に記載した。また、総合製品概要や患者用の説明文書や同意書でも間質性肺炎による死亡のリスクは全く告知せず、その一方で、副作用が少ない画期的新薬という印象を植え付ける宣伝を、多様な媒体を用いて展開し、プレスリリースを介してマスメディアも巻き込んで展開したのである。

添付文書，総合製品概要，同意文書や説明書，各種パンフレットや雑誌記事等の広告宣伝文書，プレスリリース等，どれ一つとっても，製造物責任法が求める注意喚起として十分な記載をもつものではなく，イレッサによる致死的な間質性肺炎の発症とこれによる死亡という結果を回避するために必要な情報の提供が実質的になされていたとは到底言えない。そして，各媒体を総合したとき，指示警告の欠陥は一層明白である。

仮に本件において被告企業が製造物責任法上の欠陥責任を問われないとすれば，今後医療用医薬品について，製造物責任法は消費者保護の機能を果たすことは困難であると言っても過言ではない。

よって，イレッサには指示警告上の欠陥がある。

## 第5節 広告宣伝上の欠陥

### 第1 広告宣伝上の欠陥の概念

#### 1 製造物責任法上、広告宣伝上の欠陥が成立すること

医薬品に関する広告宣伝は、情報提供の内容や対象が限られる添付文書などと比較すると、未だ当該医薬品を使用していない医師や患者らに対しても広く働きかけることや、有効性や安全性についてより踏み込んだ内容の情報を提供することなどにおいて、医師や患者に対する影響力が極めて大きい。かかる広告宣伝の多大な影響力を考えると、広告宣伝によって医薬品の有効性と安全性に関する正確な情報が提供されない場合には、医薬品に対する期待のみが増幅され、医薬品の安全かつ適切な使用が阻害されて極めて危険な状態が作出されることとなる。

そのようなことを考えれば、製造物責任法の趣旨が現代の市場経済における大量の商品流通に対する消費者の安全性に対する信頼の保護にあることに鑑み、ことに消費者の生命、身体の安全に直結する医薬品においては、製造物自体に付着した表示等にとどまらず、消費者の購買意欲を刺激するような虚偽、誇大な広告宣伝を製造物責任法上の「欠陥」に該当するものとして規制し、もって消費者である患者の生命、身体の安全を保護することが相当である。

また、薬事法66条ないし68条においては、虚偽、誇大な広告や承認前の広告をすることの禁止や、抗がん剤等医療用医薬品の一般人への広告などを規制している。これらの規制もまた、上述のような広告宣伝による患者の生命、身体侵害の危険を前提としているものである。したがって、かかる規定に反する広告宣伝が行われた場合には、製造物責任法上も欠陥責任が肯定されるべきことは当然である。

このようなことを考えれば、製造物責任法上も広告宣伝上の欠陥が成立するものである。



## 2 「明示の保証」の理論やE C指令からも裏付けられること

「広告宣伝上の欠陥」法理は、既に製造物責任論の先進国である米国において確立している、いわゆる「明示の保証」の理論によっても根拠づけられる(西甲N1=東甲J18)。

すなわち「明示の保証」の理論とは、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は、消費者に対する「明示の保証」であり、消費者はそれを信頼する権利を有するとする理論であり、その趣旨は、製造者は、製品について、自ら消費者に対して発信した情報について責任を持つという点にある。

明示の保証を認めた代表的な米国の判例としては次のものがある。

- ① 飛散防止ガラスを使用した自家用車のフロントガラスが飛散し、運転手が失明した事件で、カタログの記載内容が「明示の保証違反」を問われた事例。「バクスター対フォードモーター社」事件(ワシントン州最高裁判決, 1934年)

原告バクスター氏が自動車を運転中に対向車がはねた小石がフロントガラスにあたり、ガラスがくだけて飛散した小片が原告の右目に入ったため、右目を失明した事案である。

メーカーがディーラーに配布したカタログには、「この車は非常に強い衝撃を受けても飛散したり砕けたりしない」と記載されていた。

この文言が明示の保証であると認定され原告が勝訴した。

- ② 雑誌広告やDM, レッテルなどの「表現内容」が「明示の保証違反」とされた事例「ランディ・ニットウエア社対アメリカンサイアナミッド社」事件(1962年)

被告製造のサイアナという防縮剤で処理した布地を買って仕立てた衣服の型が崩れた事件について、被告が、その防縮剤について多数の業界誌、

織物業者へのDMなどで広告宣伝を行い、さらに防縮剤で処理した布地につけたレッテルや付札にも「サイアナ仕上げ, 収縮抑制処理済みの本品は縮みも型くずれもしないでしょう。サイアミテッド社」との表示を行っていたケースについて、これらの広告やレッテル中の表示は担保（明示の保証）であると認定され原告が勝訴した。

- ③ パーマネントウェーブ液の容器のレッテル表示内容が担保（明示の保証）であるとされた事例「ロジャース対トニーホーム・パーマネント社」事件（1958年）

原告が、被告製造のパーマネントウェーブ液を使用したところ毛髪が変色し、その一部が脱色したケースについて、この液の容器に、「刺激なし」とレッテルが貼られていたことを理由に明示の保証を認め、原告勝訴とした。

既に述べたように、上記③の判例では、判事は、次のような趣旨の見解をしめしている。

「製造者があらゆる手段を通じて行う製品についての表示は最終的な消費者を目標にするものであり、消費者がそれらを信頼して製品を買ったが、表示のような品質を持たなかったため損害を被った場合にその賠償を製造者に請求できぬ理由はない。」

（西甲N1＝東甲J18「PL法と取扱説明書・カタログ・広告表現」p90～93）

以上の明示の保証の理論の趣旨は、前項で述べた「広告宣伝上の欠陥」の概念に合致するものである。

また、既に述べたように、わが国の製造物責任法に重大な影響を与えた「EC指令」では、製造物の表示が欠陥判断の重要な要素とされ（EC指令第6条1項a）、製造物の表示は、製造物の外観、販売方法、説明書や指示、さらには広告、宣伝など、製造業者側から購入者側に提供される販

売促進にかかる全ての活動ないし、事柄の総体と理解されている。製造業者から発せられたそれらの情報に接した消費者としては、その安全性に対する期待をどの程度に持つことが妥当視されるかによって、欠陥の有無が判断されると理解されているのである（西甲P154＝東L20p12～13）。EC指令における表示についてのこのような理解及びそれによって生じた期待を尊重すべきであるとの考えもまた上記「広告宣伝上の欠陥」の概念や「明示の保証の理論」と考えを共通にするものである。

### 3 指示警告上の欠陥との関係

医薬品において、製薬企業による医薬品を使用するに当たっての指示・警告という情報の提供がきわめて重要な意義を有し、安全な使用のために必要な情報の提供が欠けている場合には、製造物責任法上の「欠陥」に該当すること、そして、欠陥判断の対象となる表示媒体としては、添付文書や同意文書にとどまらず、広告宣伝が含まれること、広告宣伝は、他の表示媒体とともに、指示警告上の欠陥内容を構成することは既に述べたとおりである。

更に、広告宣伝の特徴として上述した点、とりわけ情報提供媒体としての影響力の大きさに鑑みれば、広告宣伝において、医薬品の有効性及び安全性について正確な情報が提供されていない場合には、指示警告上の欠陥とは別に、それ自体において製造物責任法上の欠陥（広告宣伝上の欠陥）が成立する。

## 第2 被告会社のマーケティング戦略

第4節（指示警告上の欠陥）の第2、4項で述べたとおり、被告会社は、イレッサについて、承認前からインターネット、新聞、雑誌、専門家医師による対談記事等、多様な媒体を通じてイレッサの広告宣伝を行った。

これは、被告会社のマーケティング戦略に基づくものである。

被告会社は、2002（平成14）年度のアニュアルレビューにおいて「ア

ストラゼネカは2002（平成14）年に日本で最も急成長した医薬品メーカーで、市場の成長をしのいで売り上げを21%伸ばしました。日本での新製品の上市をサポートするため、当社はマーケティングおよび販売力を強化し、営業の規模は日本で第2位となりました」（西甲L1＝東甲D4 p16）と述べているが、日本市場を欧米と並ぶ重要市場と位置づけて、マスメディアまでも利用して「副作用が少ない」「夢のような新薬」というイメージを植え付ける、徹底したマーケティング戦略をとったのである。その結果、イレッサは承認後わずか1年半で約166億円を売り上げる主要商品となった。

被告会社のマーケティング戦略に基づく広告宣伝の実態の詳細は、以下のとおりである。

### 第3 被告会社の広告宣伝の実態

#### 1 被告会社の広告宣伝の特徴

被告会社の広告宣伝の実態の特徴は、以下の点に整理される。

##### (1) 表示内容の欠陥の著しさ

第1に、表示内容の欠陥の著しさである。

第4節の指示・警告上の欠陥に関して述べたとおり、製造業者が提供する情報は、安全性情報と危険性情報の2種類があり、第1に、製造業者は安全性を過度に強調することにより、根拠のない期待を抱いて消費者・使用者が製造物を不適正・不必要に使用する状態にしてはならず（安全性情報）、第2に、製造業者は、警告を通して製造物に潜在する危険性を十分・具体的に教示することで、消費者・使用者自ら危険を回避して事故防止をする措置を講じることができるようにしなければならない（危険性情報）のである。

しかし、被告会社の広告宣伝は、イレッサについて、「副作用が少ない」と安全性を過度に強調する一方、「致命的な間質性肺炎の発症の危険性」について全く触れず、安全性情報、危険性情報の両面において欠陥のある情報

であった。

また、このような広告宣伝は、「何人も、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関して、明示的であると暗示的であるとを問わず、虚偽又は誇大な記事を広告し、記述し、又は流布してはならない。」と定めた薬事法66条1項にも違反する。

## (2) 多種多様な媒体の利用

第2は、多種多様な媒体を用い、それらが相互に宣伝効果を増幅して、欠陥性を高めているということである。

プレスリリースは、報道機関に向けられたものだが、一般紙等に報じられることにより医師、がん患者を含む一般に対して大きな影響を与えた。医師向けには、雑誌、パンフレット、同意文書やインタビューフォームなどの印刷物が交付された。がん患者には、同意文書、説明文書が交付された。さらに一般向けには、インターネットによってアクセス可能な「エルねっと」、  
「iressa.com」といったサイトが開設され、医師が質問に答えるなどの形式でイレッサの宣伝がなされた。

## (3) 学術情報の提供等を装った承認前からの宣伝

第3は、これらの広告宣伝が、承認後のみならず、承認前から行われたということである。

薬事法は、医薬品について承認前に広告宣伝を行うことを禁じている（薬事法 68条）。医薬品は承認審査を経て初めて流通に置かれることが認められ、使用方法等が定まるのであるから、承認前の広告は不確定な情報の提供といえ、偽誇大な広告と同様に消費者・使用者を危険にさらすからである。

薬事法の規制対象となる「広告」とは、広く世間に告げ知らせること、特に、顧客を誘引する意図が明確であること、特定医薬品等の商品名が明らか

にされていること，一般人が認知できる状態にすることと定義され（平成10年9月29日付厚生省医薬安全局監視指導課長通達「薬事法における医薬品等の広告の該当性について」参照），そのための手段はすべて規制対象となる（注釈特別刑法（5）38頁，逐条解説薬事法4訂版547頁）。

被告会社は，専門家を利用した対談記事，あるいは学会発表の結果のプレスリリース等，学術情報の提供を装うことによって，薬事法が規制する「広告」の定義に該当しないとして，実質的な広告宣伝を展開したのであるが，被告会社の広告宣伝が，承認前広告を禁止した薬事法の趣旨に反する行為であることは明らかである。

そして，本件訴訟において，被告ら申請の証人として証言した西條長宏証人を初め，多くの専門家が，こうした被告会社の宣伝戦略上，重要な役割を果たした。

以上のような特徴をもつ被告会社の広告宣伝の実態，及びその結果何がもたらされたのかについて，以下，具体的を示して詳述する。

## 2 被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝

### (1) プレスリリースによる広告宣伝

#### ア イレッサ承認前のプレスリリース

被告会社は，承認前から，さまざまな機会を捉えて，分子標的薬であるイレッサは，従来の抗がん剤と作用機序が異なり，副作用が少ないと安全性を強調する一方，致死的な間質性肺炎には全く触れないプレスリリースを一貫して繰り返した。

プレスリリースの目的は，マスメディア等を通じて，さらに広く情報提供が行われることを促す点にあるが，被告会社のこの狙いは功を奏した。その結果は，別項で詳述することとし，ここでは，まずプレスリリースの

実態を、時的経過を追って整理する。

(ア) 第Ⅰ相臨床試験の結果についてのプレスリリース

2001（平成13）年5月16日、被告会社は、第Ⅰ相臨床試験が終わったに過ぎないにもかかわらず、イレッサの安全性とともに有効性を強調したプレスリリースを発表した（西甲N7＝東甲J5）。

その中で、「第Ⅰ相試験の結果、NSCLCにおける臨床反応が確認されました。」などと結論づけるとともに、「『この克服困難な疾患において併用療法の安全性と効果に勇気づけられており、最近リクルートが完了したZD1839のNSCLCにおける第Ⅲ相試験の結果を心待ちにしている。われわれの試験結果が、近い将来NSCLC患者によりよい治療をもたらす前奏曲となることが期待されている。』と、ニューヨークのMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの治験統括医師であるVincent Miller医師はコメントした。」と学者のコメントを引用して、イレッサへの期待を煽る広告宣伝を行った。

(イ) 第Ⅱ相臨床試験の結果についてのプレスリリース

2001（平成13）年11月1日、被告会社は、第Ⅱ相臨床試験結果についてプレスリリースを行った（西甲N8＝東甲J1，甲J6）。

そこでも、イレッサの効果とともに安全性を強調した。

特に副作用については、「重要なことは、これらの結果が、肺癌治療でよくみられる重い副作用を患者に与えることなしに達成されたということです。ZD1839投与時の主な副作用は、発疹、乾燥皮膚あるいは掻痒のような軽度から中等度の皮膚反応や下痢です。重篤な副作用はまれで、通常は病勢の進行に関連しています。」などとして、イレッサが副作用が少ない安全な抗がん剤であることを強調した。

致死的な間質性肺炎の副作用の存在については、全く触れられなかった。

(ウ) 承認申請直後のプレスリリース

2002（平成14）年1月25日、被告会社は、イレッサについて承認申請を行った直後にもプレスリリースを発表した（西甲N9＝東甲7）。

ここでも、「本剤は日本で最初に承認申請された選択的なEGFR-TKI（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤）であり、1日1回経口投与される薬剤です。日本における申請は世界中の約400人の患者を対象にした2つの第Ⅱ相臨床試験のデータに基づいて行われました。このデータはZD1839が1日1回250mg単剤投与された場合、前治療で効果が認められなかった進行非小細胞肺癌患者でがんが縮小するかあるいは病勢安定をもたらすことを示しました。」など効果を強調するのみで、致死的な間質性肺炎の存在はおろか副作用については触れなかった。

イ 承認に関するプレスリリース

2002（平成14）年7月8日、被告会社は、イレッサの承認を取得したことを受けてプレスリリースを発表した（西甲N3＝東甲J2）。

承認審査過程において、添付文書の「重大な副作用」欄に間質性肺炎を記載するように修正を求められていたにもかかわらず、このプレスリリースにおいても、イレッサの服用により致死的な間質性肺炎が発症しうることなど全く触れなかった。

また、同日の記者会見において、被告会社の加藤益弘取締役研究開発本部長は、「①咳、喀痰など肺癌関連症状を早期に改善、②副作用が少な



い、③一日一錠経口投与などの特徴から…」などイレッサの効果と安全性を強調した説明をしたことも報道されている（「日刊薬業」西甲〇36＝東甲K37）。

## (2) 医療関係者に対する広告宣伝

被告会社は、各種メディアを通じた宣伝のほか、パンフレット等を作成して直接医療関係者らに対して、イレッサの情報を届けた。

このパンフレット等においても、「副作用が少ない」と安全性が過度に強調される一方、致命的な間質性肺炎の発症についての注意喚起は行われなかった。

### ア 「Signal Japan」

被告会社は、イレッサ承認前の2002（平成14）年5月及び7月、国立がんセンター内科部長（当時）の西條長宏医師らが巻頭言をまとめ、海外の分子標的薬に関する論文の翻訳という体裁をとった雑誌「Signal Japan」（西甲N10及び11＝甲J8及び9）を発行した。これは、既に海外で発行していた「Signal」の日本語版であった。

その内容は、イレッサの有効性と安全性をイメージ付けることにつながるようなものであった。例えば、7月号の「Questions and Answers」（西甲N11＝東甲J9の35頁）の項で「質問：EGFR標的薬の副作用をどう説明するのか」との問いに対して「患者のEGFR標的治療…はEGFR受容体を極めて特異的に阻害することを示唆している。これは、患者のEGFR活性を99%まで阻害しても、皮膚に何らかの影響を及ぼす可能性はあるが、それ以上の副作用は生じないことを暗に示すものであった。」という回答を記載するなどして、イレッサの安全性をことさら強調した。

更に、被告会社は、イレッサ承認後の10月にも「Signal Japan」を発

行して同様の広告宣伝を行った(西甲N 1 2 = 甲 J 1 0)。

イ 「的を得た話」

また、被告会社は、イレッサについて日本で承認申請すると、その直後の2002(平成14)年2月及び3月に、「的を得た話」(西甲N 4 及び5 = 東甲 J 3 及び4)と題するパンフレットを作成して配布した。

このパンフレットにおいて、被告会社は、「分子標的薬は夢のような薬ではありませんが、現実の薬であることを説明していただきたい。」(西甲N 4 = 東甲 J 3 の1頁)として分子標的薬の優位性を高く評価する一方で、副作用については「皮疹、眼の障害など」がある(同3頁)とするだけで、従来の抗がん剤に比べて重篤な副作用がないことを強調し、さらにイレッサが上記「夢のような」分子標的薬の中でも特に注目されているものであると解説した。

イレッサは、従来の抗がん剤に見られた骨髄抑制の副作用が少ないことは事実であるが、この点のみを強調し、その一方で致死的な間質性肺炎の発症についての注意喚起を行わないことは、誤解を与える不適切な手法であることは言うまでもない。

ウ パンフレット「非小細胞肺癌に対するZ D 1 8 3 9 (IRESSA)の臨床成績」

更に、被告会社は、パンフレット「非小細胞肺癌に対するZ D 1 8 3 9 (IRESSA)の臨床成績」を発行し、医療関係者に対してイレッサに関する情報を提供した(西甲N 1 6 = 東甲 J 1 4)。

ここでも、イレッサについて致死的な間質性肺炎の副作用があるなどの記載は全くなく、専門家らがイレッサについて「副作用が少ない」と報告したなどイレッサを従来の抗がん剤と区別して評価する内容のみが記載し

であった。

## エ 雑誌「Medical Tribune」への提供記事の掲載

### (ア) イレッサが注目される時期に合わせて提供記事を掲載

被告会社は、2001（平成13）年10月、同年11月と医学雑誌「Medical Tribune」に対して、著名な医師の対談の体裁での提供記事を掲載した（西甲N13，14＝東甲J11，12）。また、イレッサ承認後の2002（平成14）年9月にも、学会報告の体裁の提供記事を掲載した（西甲N15＝東甲J13）。

これらの提供記事は、イレッサが通常の抗がん剤と比べて副作用の少ない有望な分子標的薬であることを強調する内容となっていた。

そして、これらの提供記事は、学会での研究発表や臨床試験の結果の発表などイレッサが注目される時期に合わせて掲載された。

### (イ) 2001（平成13）年10月25日付対談記事について

2001（平成13）年10月25日付「Medical Tribune」に対談記事が掲載されたのは、日本肺癌学会で分子標的薬の研究発表がされた（西甲P156＝東甲L204「日本癌学会 分子標的治療薬の研究が盛況」（同年10月2日付日刊薬業）参照）時期と近接した時期であった。

その内容は、効果に関しては、「EGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるZD1839という薬剤が非常に注目されています。」、「非小細胞肺癌に関しては、このZD1839が今後果たす役割は計り知れないものがある」、「ZD1839は、分子標的薬剤の特徴として考えられていた腫瘍の縮小が少ないであろうとか、効果の発現が非常に遅いという常識を覆してしまった薬剤として理解している」などとイレッサの効果を強調するものであった。

その一方、「副作用が従来の抗がん剤と非常に異なるということです。

主な副作用はニキビ様の皮疹で、従来の抗がん剤にみられる骨髄抑制がほとんど示さない」こと、また、「副作用では皮疹が非常に多く現れると言われていますが、その他何か注意すべき副作用はありますか」という問いかけに対し、「その他の副作用としては、頻度はそれほど高くないのですが、下痢と肝機能障害があげられます。ただし、投与をある程度中止すれば非常にすみやかに改善しますので、臨床上あまり問題にはならないと思います。」という回答を掲載するなど、致命的な間質性肺炎について全く触れず、イレッサの安全性を強調する内容であった。

(ウ) 2001（平成13）年11月22日付対談記事について

また、同年11月22日付「Medical Tribune」に対談記事が掲載されたのは、同月1日に被告会社が「最初の第Ⅱ相臨床試験の結果、進行性小細胞肺癌において、ZD1839は、抗腫瘍効果を示した」と題するプレスリリース（西甲N8＝東甲J1及び甲J6）を発表した時期に近接している。

その内容も、「分子標的治療薬は、本当に今、薬剤を投与することが必要であるかどうか分からない患者さんにも、副作用が比較的少ないことにより、安易に使用される可能性がある」、「肺癌においてもZD1839をはじめとする有望な分子標的治療薬が開発されています」などとイレッサを積極的に宣伝するものであった。

(エ) 2002（平成14）年9月12日付広告について

イレッサの承認から間もなく発行された2002（平成14）年9月12日付「Medical Tribune」にも、イレッサについての学会報告の記事が掲載された（西甲N15＝東甲J13）。

同年8月に第Ⅲ相INTACT試験の失敗が公表されていたところ、この提供記事では、あえて第Ⅱ相IDEAL試験結果についての学会報告という方法によって、イレッサの効果や安全性をアピールする内容が

掲載されたものであった。

オ 総合製品情報概要，インタビューフォーム

その他にも，被告会社は，イレッサについて総合製品情報概要（甲A17）やインタビューフォーム（西甲A15＝東甲A11）を作成し，医療関係者に配布していた。

これらの文書は，薬事法に定められた添付文書による情報提供を補完するものであって，総合製品情報概要については，製薬企業から構成される日本製薬工業協会が記載要領を策定しており，「記載内容は，科学的根拠に基づく正確，公平かつ客観的なものとし，有効性に偏ることなく，副作用等の安全性に関する情報も十分記載されたバランスのとれた」ものとするべきことが定められていた（西乙D54＝東乙H53）。

ところが，イレッサの総合製品情報概要では，「はじめてのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）」，「イレッサはEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害します。」などと記載され，他の広告宣伝と同様に，それまでの抗がん剤とは全く異なる分子標的薬であることを強調するものであった。

他方で，「特性」欄には第Ⅱ相試験における副作用発現率等の記載があるが，間質性肺炎については，添付文書と同様に本文よりも小さい文字で重大な副作用の一つとして記載されていたにとどまり，それが致死的な副作用であるなどの記載は全くなかった。

このような内容から考えれば，イレッサの総合製品情報概要やインタビューフォームは，もはや記載要領に従った適切な文書などと評価することはできず，被告会社の広告宣伝の一環をなすものと評価しなければならない。

### (3) がん患者に向けた広告宣伝

#### ア 同意文書など

##### (ア) 同意文書

また、被告会社は、イレッサに関して、患者に対するインフォームドコンセントに用いられる同意文書や患者向け説明文書なども作成し交付した。

既に述べたとおり、イレッサの同意文書（「外来診療録」（西丙E50の2の1＝東丙G51の2）中の「『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』」，「同意書」（西甲A20＝東甲L191））などを見ると、「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく、このEGFRの働きを止めることで、がん細胞の増殖を抑えます。したがって、正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」など、従来の抗がん剤との違いを強調してイレッサの効果や安全性を積極的に宣伝する一方で、間質性肺炎についてはわずかな記載しかなく、致命的な副作用であることや、直ちに医師による治療が必要であることなどの記載は全くない。

がん患者が医学的知識に乏しいことを考えれば、これらの文書は、イレッサが有効で安全な抗がん剤であると強く誤信させるものである。

##### (イ) 説明文書

また、「イレッサ錠250についてのご説明」（西・甲A10＝東甲15）もまた上記同意文書と同様の記載であって、従来の抗がん剤との違いを強調してイレッサの効果や安全性を積極的に宣伝する内容となっている。

#### イ 「エルねっと」，「iressa.com」

被告会社は、インターネット上に患者に向けたホームページとして、「i

ressa.com」(西甲N18＝東甲J16)と「エルねっと」(西甲N19＝東甲J17)を開設していた。

「Iressa.com」は、「アストラゼネカ(株)が販売するイレッサ錠250を処方されている患者さんとそのご家族の方に向けた情報を提供するサイト」とされている。

「エルねっと」は、「肺がん啓発のホームページ」とされ、「肺がんについての客観的で正確な情報提供を目的」とし、「肺がんの標準的治療の確立に取り組む専門医を中心としたグループである西日本胸部腫瘍臨床研究機構(WJTOG)とアストラゼネカ株式会社の協力により運営」と記述されている。一般の患者からの質問に対し、WJTOG加盟病院の医師が回答をするサイトもあり、患者にとってイレッサに関する情報を入手するチャンネルとなっている。

内容的に見ても、イレッサの間質性肺炎の危険性に対して、緊急安全性情報発出や検討会での検討が繰り返された後の2004(平成16)年の段階でも、イレッサを積極的に評価させる内容の記載がなされている。例えば、イレッサは死亡率が高く副作用が強いと報じられていることに関する2004(平成16)年8月13日付けの質問に対し、WJTOG広報、NTT西日本大阪病院の中村医師による「イレッサは他の抗がん剤で問題となる白血球減少などの副作用は非常に軽度な抗がん剤です。問題となるのは死亡例が出ることのある急性肺障害ですが、これが無ければ負担の軽い治療法だと思います。つまり、全体として副作用は軽度だけれど、一つだけ厄介なものがあるということです」などと、イレッサの危険性を矮小化する回答を掲載している(西甲N19＝東甲J17)。

被告会社は、がん患者らに対して直接イレッサに関する情報提供を行うホームページを開設することにより、より早くよりコスト安な販売促進を可能にした。

その内容も、上記医師の回答に見られるように、イレッサについて客観的かつ正確な情報提供がなされているホームページなどとは到底認められない。

#### (4) 小括

以上のとおり、被告会社は、プレスリリースによってマスコミなどに向けてイレッサの効果や安全性について広く宣伝した。また医療関係者向けには、雑誌、パンフレットなどの諸媒体を用いて宣伝を行い、がん患者向けには同意文書や説明文書を作成するとともに、更に「エルねっと」、[「iressa.com」](http://iressa.com)といったホームページを立ち上げ、イレッサが有効で安全な抗がん剤であるという情報を徹底して流し続けた。そして、被告会社は、これらを相互に関連、増幅させてイレッサが安全で有効な抗がん剤であるというイメージを作り上げていった。

### 第4 被告会社の広告宣伝の影響を受けた報道

#### 1 被告会社のメディア戦略の効果

先に述べたような被告会社のメディア戦略によって、イレッサの承認以前から、イレッサの効果や安全性についての多くの報道が行われた。

インターネットで45種類の新聞記事を検索できるホームページ「フィデリ」を利用して原告ら代理人が調査したところによれば、イレッサに関して最も早い報道は、1999(平成12)年12月8日付化学工業日報(「英アストラゼネカ、159の新薬開発プロジェクト進展、新PPIなど」(西甲P156=東甲L204のNo.1))であり、イレッサをアストラゼネカが推し進める有望なプロジェクトとして報道したものであった。

イレッサは、最初の報道以来、アストラゼネカ社の重要なプロジェクトとして報道され続け(西甲P156=東甲L204のNo.1ないし4, No.7ないし8



など参照), 2000(平成12)年10月4日付朝日新聞が近畿大学の研究グループが突き止めたこととして「従来の抗がん剤に比べて正常な細胞へのダメージが少ないため, 副作用が軽い。」, 「治験中に, 発しん, 下痢, 肝機能障害などの副作用がみられた。しかし, いずれも症状は軽く, 飲むのをやめるとすぐに改善されたという。」(西甲〇54=東甲K63「新抗がん剤, 肺がん治療に有効 近畿大学など発表へ」), 「がん細胞の増殖を分子レベルで妨げる。がん細胞だけを狙い撃つ「分子標的薬」」, 「従来の抗がん剤が, がん細胞だけでなく正常細胞も攻撃し, 免疫機能の低下, 吐き気, 脱毛などを引き起こすのに比べ, 副作用が少ない」(2001(平成13)年8月9日付読売新聞「肺がん病巣”狙い撃つ”新薬」(西甲〇55=東甲K64)), 「国内で臨床試験が続けられている新しいタイプの抗がん剤」, 「がん細胞の増殖に関係する酵素の働きを妨げる分子標的薬」, 「正常な細胞も攻撃するこれまでの抗がん剤と異なり, がん細胞のみを狙い撃つ」, 「副作用では, 発しんや下痢が出た例もあったが, 従来と比べて大幅に改善されている。」(2001(平成13)年11月2日付朝日新聞「新抗がん剤 肺がん治療高い効果 近大など 副作用大幅に改善」(西甲〇32=東甲K33))などとの報道がイレッサの承認までに大量になされ続けた。

## 2 被告会社の広告宣伝の影響を受けたイレッサ承認前の報道

これらの報道は, その内容から認められるとおり, 被告会社の広告宣伝としての情報提供をもとにしたものであって, イレッサが新しい作用機序の分子標的薬であり, がん細胞だけを攻撃し, 副作用が少ないという印象を広めるものだった。

すなわち, 先に指摘した被告会社の2001(平成13)年5月16日付プレスリリース(西甲N7=東甲J5)の翌日に, 「アストラゼネカ, 米国学会で発表, 抗癌剤2剤に有効臨床結果」(2001(平成13)年5月16日付化

学工業日報。西甲P 1 5 6＝東甲L 2 0 4のNo. 18) , 「アストラゼネカ ASCOで抗がん剤2剤の試験結果報告」(同日付日刊薬業。西甲P 1 5 6＝東甲L 2 0 4のNo. 19) との見出しでイレッサの有効性が報道された。

さらに2001(平成13)年11月1日付プレスリリース(西甲N 2およびN 8＝東甲J 1および甲J 6)の翌日には、朝日新聞が「新抗がん剤 肺がん治療高い効果 近大など 副作用大幅に改善」の見出しでイレッサの高い有効性と危険性が少ないことを報じた(2001(平成13)年11月2日付朝日新聞(西甲O 3 2＝東甲K 3 3))。

また、2002(平成14)年1月25日付プレスリリース(西甲N 9＝東甲J 7)の直後の同月30日には、「アストラゼネカ、輸入承認を申請、非小細胞肺癌薬『イレッサ』」(化学工業日報。西甲P 1 5 6＝東甲L 2 0 4のNo. 39) , 「アストラゼネカ 非小細胞肺癌治療薬「イレッサ」の輸入承認を申請」(日刊薬業。西甲P 1 5 6＝東甲L 2 0 4のNo. 40) などの見出しでイレッサの承認申請が報じられたが、「臨床試験では、前治療で効果が認められなかった進行非小細胞肺癌患者に対する治療効果(がんの縮小・病勢安定)が確認されたという。」(同)とイレッサの有効性に触れた報道はされたが、副作用には何ら触れられることはなかった。

### 3 被告会社の提供した情報の影響を受けて承認後も続いた報道

上記のようなイレッサが有効で安全であると誤認させるような報道は、イレッサ承認後にもなされ続けた。被告会社の提供した情報がそれに大きな影響を与えたもの同様である。

すなわち2002(平成14)年7月8日付プレスリリース(西甲N 3＝東甲J 2)は、「肺がん新薬 輸入承認 細胞の増殖抑える作用」(同月9日付日本経済新聞。西甲P 1 5 6＝東甲K 2 0 4のNo. 6 5)と全国紙に掲載されたほか、共同通信を通じて全国に配信された記事は、「骨髄抑制など、既存の抗

がん剤のような強い副作用がないことが特徴」（「肺がんの新治療薬 今月半ばから供給」同日付北海道新聞。西甲O35＝東甲K36）などと副作用が少ない新型の抗がん剤という内容で地方紙でも報道された。

この他にも、イレッサが有効で安全な薬であるとするような報道は、イレッサの承認以降も10月15日の緊急安全性情報発出まで繰り返し行われていた（西甲P156＝東甲L204のNo.64～84）。

イレッサの承認前及び承認後も緊急安全性情報が発出されるまでは、イレッサの間質性肺炎等の危険性について正確に報道された記事はなく、それどころか、「間質性肺炎」の副作用について触れた記事は一つも発見されなかった（西甲P157＝東甲L205）。

## 第5 広告宣伝上の欠陥についてのまとめ

以上のとおり、被告会社が様々な方法を駆使して繰り返し行ったイレッサに関する広告宣伝は、イレッサの実際の効果や危険性とは乖離して、イレッサが高い効果を有し、安全性も極めて高いかのように誇張されたものであった。かかる広告宣伝による情報は、医師や患者らに多大な影響を与えてイレッサの効果や安全性に対する判断を誤らせるものであって、副作用被害を生み出す危険性を著しく高めた。

更に、そのような広告宣伝は、マスコミの報道にも影響を及ぼし、イレッサが有効で安全性が高い画期的な新薬であるとして、イレッサに対する過度の期待を煽ることへとつながった。

それらの点を考えれば、イレッサについては、広告宣伝上の欠陥もまた明らかに認められるのである。

## 第6節 販売上の指示に関する欠陥

### 第1 販売上の指示に関する欠陥

販売上の指示に関する欠陥とは、一定の危険性が認められるなどの医薬品等について、使用についての制限についての販売上の指示を行うことが必要な場合に、それが行われなかったことで当該医薬品等が通常有すべき安全性を欠くことを言う。

本件では、以下に述べるように、イレッサの販売にあたって、かかる販売上の指示として、全例登録調査が付されることはなく、また、イレッサの使用に際して入院を指示することや使用する医師や医療機関を限定することも全くなされなかった。

この点において、イレッサについては販売上の指示に関する欠陥が認められる。

以下、全例登録調査、使用限定の順に述べる。

### 第2 全例登録調査

#### 1 全例登録調査について

##### (1) 全例登録調査による市販後使用成績調査

全例登録調査は、医薬品の承認後に行う市販後調査のうち、使用成績調査の一方法であり、文字通り全例について登録し調査する調査方法である。

市販後調査は、「医薬品の製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人が、その製造し、若しくは輸入し、又は法第19条の2の規定により承認を受けた医薬品の品質、有効性及び安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集及び検討を行い、その結果に基づき医薬品による保健衛生上の危害の発生若しくは拡大の防止、又は医薬品の適正な使用の確保のために必要な措置（以下「適正使用等確保

措置」という。)を講ずること」をいい(西乙D15=東乙H13, GPMS P省令第2条1項), その方法としては, 市販直後調査, 使用成績調査, 特別調査及び市販後臨床試験の標準的な方法等がある。

このうち, 使用成績調査は, 「製造業者等が, 診療において, 医薬品を使用する患者の条件を定めることなく, 副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質, 有効性及び安全性に関する情報その他の適正使用情報の把握のために行う」調査であり(西乙D15=東乙H13, GPMS P第2条第3項), そのうち全例について使用成績調査を実施するのが, 全例登録調査(以下, 「全例調査」ともいう)である。

## (2) 過去に全例調査とされた薬剤

過去に全例調査が付された薬剤としては, ①イリノテカン(西甲P12=東甲L3), ②塩酸セレギリン錠(西甲P21=東甲L12), ③リネゾリド錠(西甲P23=東甲L14), ④インフリキシマブ(西甲P24=東甲L15), ⑤注射用キヌプリスチン・タルボプリステン(西甲P25=東甲L16), ⑥レフルノミド製剤(西甲P26=東甲L17), ⑦注射用タラポルフィンナトリウム(西甲P27=東甲L18), ⑧三酸化ヒ素製剤(西甲P28=東甲L19), ⑨ゾレドロン酸水和物注射液(西甲P29=東甲L20), ⑩A型ボツリヌス毒素(西甲P30=東甲L21), ⑪静注用ベルテポルフィン(西甲P31=東甲L22), ⑫オキサリプラチン注射用(西甲P32=東甲L44)があった。

これまでに全例調査を承認条件とされた医薬品について見ると, その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調査とされていた。

## 2 全例調査により可及的に安全性確保が図りうること

### (1) 早期に適正使用情報が医療機関に提供されること

「市販直後調査等の実施方法に関するガイドライン」（西乙D17＝東乙H15）別紙2枚目では、「3使用成績調査」「（2）使用成績調査の方法」「③要点」のAに、「主として安全性に焦点をあてた調査を行う。」とされ、使用成績調査の対象は主として安全性に関する情報の収集であるとされている。

当該医薬品の使用症例全例について、特に副作用等の安全性に関する事項を中心に医療機関から情報を集めるためには、調査対象となった医療機関においても、当該医薬品の副作用に関する情報を予め十分に知っていないと、的確な報告ができなくなるおそれがあることから、製造者等としては、そうした医薬品の副作用に関する情報を予め納入医療機関に提供しておくことが必要になる。

このことから、全例調査を実施すれば、当該医薬品の副作用への注意喚起によって可及的な安全性確保も図られることとなる。

### (2) 専門家による慎重な使用を確保できること

また、全例調査を通じて専門家による当該薬剤の慎重な使用を確保し、もって可及的な安全性確保を図ることができる。すなわち、GPMS P省令10条1項（西乙D15＝東乙H13）は使用成績調査に関して、「製造業者等は、使用成績調査…を実施する場合には、市販後調査業務手順書に基づき、当該使用成績調査又は特別調査の目的を十分に果たしうる医療機関に対し、当該使用成績調査…の依頼及び契約を文書により行い、これを保存しなければならない。」とされており、「使用成績調査の目的を十分に果たすことができる医療機関」を選ばなければならず、文書での契約も要求されていることから、使用成績調査の中でも最も厳格な全例調査においては、必然的に対

象医療機関は限定されてくることになる。

そうすると、特に抗がん剤のように他の医薬品に比較して毒性の強い医薬品を全例調査の下で販売しようとする、それに応えられる程度の専門性をもった医療機関に限定されることになるから、全例調査を付すことによって、専門性を有する医療機関による慎重な使用を確保することができる。

### (3) これまでの薬剤も適正使用の位置づけで全例調査が付されてきたこと

これまでの薬剤を見ても、適正な使用を確保するとの観点から全例調査が付されていることが認められる。

① 例えば、「アラノンG」（西甲P107＝東甲E11）、「ネクサバー錠」（西甲P108＝東甲E12）、「ノベルジンカプセル」（西甲P109＝東甲E13）、「アクトネル錠・ベネット錠」（西甲P110＝東甲E14）の各審議結果報告書には、すべて「本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。」との記載があり、全例調査は適正使用措置を講ずる前提として捉えられている。

② 「ベルケード注射用3mg」についても、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での審議において、事務局から「本剤の承認に際して、十分な製造販売後の対応を行うことが必要であると考え、治療開始初期に、患者を入院環境下に置き、慎重な観察を行うことや、全例調査による薬剤の使用のコントロール、並びに肺障害等の重篤な有害事象の収集及び迅速な情報提供が必要と判断し、申請者に平成16年7月9日指示を行っております。」と説明されている。すなわち、全例調査を「薬剤の使用のコントロール」の手段として捉えている（第二部会議事録（西甲P111＝東甲E15））。

同様に、「ゾメタ注射液4mg」の医薬品第二部会での審査においても、全例調査を付することに関して、事務局から「適正使用推進の位置付け」として説明されている。（第二部会議事録（西甲P112＝東甲E16））。

- ③ 「S-1」の市販後使用成績調査に関する論文（西甲F36＝東甲G45）のp53左欄の17行目に、「本調査は規制当局との十分な話し合いに基づいて計画されたものであり、本剤市販後の適正使用を図ることを目的としている。」と記載されており、報告者であるがんの専門医は、全例調査を「市販後の適正使用を図ることを目的とする」と記述している。

#### (4) 実際に副作用リスクの低減につながる事

全例調査により、実際に副作用リスクの低減につながることも明らかになっている。

例えば、イリノテカン<sup>®</sup>は、治験時（効能追加時を含む）において

1245例に投与され因果関係が否定できない死亡症例が55例認められたことなどから、1995（平成7）年9月の一部変更承認時に、再審査期間が終了するまでの間、本剤を投与された全症例を調査することが承認条件として付され、厳重な管理のもとで使用されるようになった。これにより、発売以降1997（平成9）年3月末までに、5445例に使用されたが、本剤による副作用との因果関係が否定できない死亡症例は42例に止まっており、死亡率は5分の1以下に減少したのである（西甲P20の2・2枚目＝東甲L33の1）。

この例を見ても、全例調査が実際に副作用リスクの低減につながることは明らかである。

#### (5) 小括

このように、全例調査は、これを行うことによって医薬品の可及的安全性確保が図りうるものであって、副作用リスクの低減につながる有効な方法である。実際に、これまでも当該医薬品の適正使用を図ることを目的として全例調査が行われてきたのである。



### 3 平山証人の証言の誤り

この点、大阪地裁において平山佳伸証人は、市販後安全対策について「適正使用型」と「有用性確認型」があると分類し、全例調査は「有用性確認型」の安全対策であって市販後の使用を限定することが目的ではないという趣旨を述べ、イレッサについて全例調査を行わなかったことの正当性について証言している（西平山証人主尋問調書 p 46 = 東甲 L 197）。

しかし、前項で整理して述べたように、全例調査は、これを行うことによって医薬品の副作用リスクの低減につながる有効な方法であり、実際にも当該医薬品の適正使用を図ることを目的として全例調査が行われてきたのである。

なお、全例調査は、市販後使用成績調査として行われるものであるところ、使用成績調査に関する規定（薬事法 14 の 4 の 4 項・6 項，GPMS P 省令第 2 条 3）においても、使用成績調査について平山証人の証言のような限定は全くなされていない。

このようなことを考えれば、平山証人の証言はその前提において全くの誤りであって、その証言内容によって、イレッサについて全例調査を不要とする根拠とは到底なり得ないものである。

#### 4 イレッサについて全例調査が行われるべきであったこと

##### (1) 全例調査を実施すべき基準

全例調査を実施すべき基準として、2005（平成17）年3月24日に実施された第4回イレッサ検討会において、当時厚生労働省の安全対策課長であった平山佳伸証人は、「いままで全数調査をかける医薬品の種類というのは、大体どういうケースがあるかを考えていきますと、いちばん多いのは、国内のデータが少ないというケースがあります。特に抗癌剤の中でも、患者数があまりにも少なく、どちらかと言いますと海外のデータを主体に審査をされて、日本人のデータがかなり希薄であるというケースでは、最初に日本人での安全性、有効性のデータを早く取るという観点から、全数を把握、フォローして行って、その結果をデータとして作り上げるというケースがあります。もう1つは、かなり使い方が難しいというか、特に細胞毒性の強いものについては、副作用が明らかに出るだろう。特に抗癌剤ですと、ほぼ数十パーセントの確率で副作用が出てきます。その中でも重篤な比率が高いものについては、その副作用の様子を早く集めようということで、全数調査をかけるという対応をされておりました。一律新しい薬であれば、全数ということではありませんでした。」と説明している（西甲K7＝東丙E6の13）。

この説明の要点を整理すると、以下の2点となる。

- 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実施する。

② 使用方法がむずかしい場合、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。

この点について、平山証人は、これは記憶に基づいて過去の前例を紹介したものであって、全例調査を行う場合の基準を示したものではない旨を証言している（西平山証人主尋問調書 p 46 = 東甲 L 197）。しかし、上記は当時社会問題化していたイレッサに関する検討会における安全対策課長としての発言であって、その発言内容を矮小化する平山証人の証言は全く信用できない。また、実際にも上記 11 の全例調査を実施した薬剤については、この①②のいずれかに該当しており、これが全例調査の基準となっていたことは、これまでの実績からも明らかである。

## (2) イレッサにも前記全例調査の基準が当てはまること

そして、以下のとおり、この①②の観点からは、イレッサについても当然に全例調査が行われなければならなかったことが明らかに認められる。

### ア ①データが少ない場合に該当すること

(ア) そもそも、イレッサの承認前の臨床試験における安全性に関する日本人データは 133 例しかなかった。

(イ) これに対して、抗がん剤である塩酸イリノテカンでは承認前の日本人データは 415 例（西甲 P 77・新医薬品承認審査概要（SBA）No. 1 P 47 = 東甲 L 145）であったが、全例調査が行われた（西甲 P 20 の 3 = 東甲 L 33 の 1）。

同様に、抗がん剤である TS-1 の承認前の日本人データは 578 例であった。但し、胃癌での治験症例数は 129 例であり（西甲 P 81 = 東甲 L 199）、市販後の安全性に関しては十分なものとはいえないこ

とから、厚労省は、市販後3000例全例の、特に安全性に関する調査を企業側の責任で行うよう市販後全例調査を指示した（西甲F36＝東甲G45）。

イ ②重篤な副作用が予測される等の場合に該当すること

(ア) また、第2章、第2節イレッサの市販前の安全性評価の項で詳しく述べたように、イレッサについてはそのドラッグデザインから肺毒性が予測され、非臨床試験の段階からその毒性は示され、臨床試験やEAPにおける症例では現実には間質性肺炎の症例が死亡例までもが何例も確認されていた。加えて、日本が世界初の承認であって、それまでの抗がん剤と異なって先行する海外での市販後の知見も一切なかった。

また、一定の間隔を置いて静脈注射で投与される抗がん剤によって起こる間質性肺炎は、発現した時に血中に薬剤がほとんどないため危険性は低いのに対し、イレッサは経口抗がん剤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はピークとなっており、非常に危険であるといえる（西福島証人主尋問調書P＝東甲L104）。

(イ) これに対して、A型ボツリヌス毒素製剤・ボトックス注100も全例調査が承認条件とされている（西甲P30の1＝東甲L21）ところ、同剤にあつては平成10年度の厚労省医薬品特別部会において、国内治験では死亡例はないと判断されたものの、海外で死亡例が確認されていることなどを理由に、全例調査を行うことを条件として承認することとされた経緯がある（西甲P30の2・3枚目26行目以下・36行目以下＝東甲L42）。

さらに、抗がん剤であるいわゆるTS-1も、治験中に治療関連死がなかった（西甲F36・P53左欄の9行目＝東甲G45）にもかかわらず、前項で述べたように全例調査が行われたのである。

## ウ 小括

このように考えれば、イレッサについても、全例調査の基準として、①承認前の日本人データが少なかったこと、また、②重篤な副作用が予測される等の場合に該当することは明らかであり、全例調査を行わなかったことに全く合理的理由は見出せない。

### (3) まとめ

以上のとおり、イレッサについては、全例調査が実施されなければ販売してはならず、この点において販売上の指示の欠陥が認められる。

原告側証人として証言した、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野の福島雅典教授は、厚生労働大臣に宛てたイレッサに関する「意見書」（西甲E 1 5＝東甲L 2 3）中において、「イレッサによる薬害には、これまで日本において薬害を引き起こしたあらゆる要因が全て集約されているといっても過言ではない」としたうえで、全例登録調査が実施されるべきであった旨を指摘している。

また、S-1市販後使用成績調査についての専門医の論文（西甲F 3 6＝東甲G 4 5）においても、「昨今、肺がん領域で承認されたgefitinibでは、このような市販後の全数調査を行わず、残念ながら市販直後に間質性肺炎による死亡例が多発して社会問題化した。承認申請試験での100例程度の経験では、このような危険性が十分認識できなかったという事実とともに、少なくとも市場への導入の際に慎重な安全性モニタリングを行っていたら、より早期に間質性肺炎の問題に気づき適切な対処がなされたものと考えられる。」と論じられている（P 5 6右欄16行目）。このようながん専門医の見解も原告らの主張の正しさを裏付けるものである。

### 第3 使用限定

#### 1 意義

使用限定とは、薬剤そのものの毒性が強いなどの理由で重篤な有害事象が発生する可能性がある場合や、薬剤の使用方法に一定の危険性を伴ったり特殊な技術を要する場合などについて、入院による適切な管理を義務付けたり、技術や薬剤知識・経験の点において習熟した医師による投与を義務付けるなどの必要な措置を講じることをいう。

このように、使用限定は、薬剤の使用方法や使用医師・医療機関を限定することによって、可及的に副作用リスクの低減を図ることを目的とするものである。

#### 2 過去に使用限定の付された薬剤

イレッサの販売以前から多数の抗がん剤で使用限定が付されており、特に、非小細胞肺癌においてプラチナ製剤と併用される標準的な治療薬であるパクリタキセル、ゲムシタビン、イリノテカン、ビノレルビン、ドセタキセルは、その全てに使用限定が付されていた。具体的には、各添付文書において、緊急時に十分に対応できる医療機関での使用、癌化学療法に十分な経験を持つ医師の使用などに限定することとされていた。更に、イレッサ承認の直前に承認されたアムルビシンも同様であった（以上、西甲P144の1～5＝東甲L185の1～5、西甲P34＝東甲L30）。

また、抗がん剤以外でも、ビスダイン静注用15mg、レザフィリン・注射用レザフィリン100mg、エピペン注射液0.3mg・エピペン注射液0.15mg、ボトックス注といった薬剤で使用限定が付されていたのであった。

### 3 使用限定を付さなかった販売上の指示の欠陥

イレッサは、上記のように様々な点から、その毒性の強さが示され、患者の死を含む重篤な間質性肺炎等の肺障害という有害事象の発生が、承認時である平成14年7月5日の時点で既に予測されていたにもかかわらず、その承認にあたって当初何らの使用限定も付されなかった（添付文書第1版（西甲A1＝東甲A2））。

先に述べた使用限定例のうち、有害事象の発生が予測されたビスサインについては、その有害事象の程度がイレッサほど重篤ではないにもかかわらず、「本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用に関わる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調整、投与、レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用される」、「一定期間の入院管理」などの使用限定が条件とされている。

このような例から見ても、イレッサについては、承認時には致死性の間質性肺炎を含む肺障害というビスサインよりもはるかに重篤な有害事象の発生が予測されていたのであるから、少なくともビスサイン並みの「抗がん剤についての十分な知識と経験を持つ医師・病院による投与」、「一定期間の入院管理」などのような使用限定がなされるべきことは当然であった。

しかしながら、イレッサについての重篤な副作用死の事例が多数報告されて緊急安全性情報が出された2002（平成14）年10月15日の段階でもまだ、上記のような使用限定は付されず、ようやく第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会（同年12月25日開催）で、「経験をもつ医師が使用するとともに、緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと」、「投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の下で使用する」という、使用限定に関する意見が出された（薬食審医薬品等安全対策部会平成15年2月7日議事録（西甲L55＝東甲L77））。これを受けてようやく添付文書第4版（西甲A4＝東甲A5）で上記使用限定が付されるに至ったのである。

実際、日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（平成17年3月15日作成）の「適応」の欄にも、「肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置ができる医療機関で行うこと」と規定されており、上記の使用限定の内容が実質的に記載された。

イレッサの承認時に上記使用限定が指示されていれば、医師は投与を決定するにあたって慎重になったであろうし、患者が安易にイレッサを選択することも回避できた。また、入院管理により、副作用たる間質性肺炎等の肺障害の兆候が現れた場合であっても、早期発見と迅速な対応が可能となり、イレッサで実際に起きたような副作用被害の頻発などという事態は相当程度回避できたものである。

イレッサについては、承認時に、「抗がん剤についての十分な知識と経験を持つ医師・病院による投与」、「一定期間の入院管理」などの使用限定が行われなかった結果、深刻な被害の拡大につながったのである。この点においても、販売上の指示の欠陥が認められる。

## 第6 結論

以上のとおり、イレッサについては、全例調査を行わなかったこと、及び、使用限定を行わなかったことのいずれの観点からも、販売上の指示の欠陥が存在することは明らかである。



## 第7節 不法行為責任

### 第1 製薬会社の安全性確保義務

#### 1 製薬会社が高度な安全性確保義務を負うこと

医薬品は、生体にとって異物であることを本質としており、医薬品の使用により生命、身体に危険が生ずる可能性を常に内包するものである。また、一般の患者はもとより医師であっても、全ての医薬品について正確な知識を保有することは不可能であるのに対し、製薬企業は、一方で、製造、輸入、販売過程を排他的に独占し、かつ毒性に関する情報の収集と分析をなすのに十分な能力を有しており、他方で、本質的に危険性を内包する医薬品を製造、輸入、販売することで莫大な利益をあげている。

このようなことから、製薬企業は、医薬品の製造、輸入、販売等にあたって、医薬品の安全性を確保すべき極めて高度の安全性確保義務を負っており、それは、世界的に見ても最高の学問水準、最高の技術水準をもって国内外の文献を調査し各種試験を行うなどの方法をもって実現されなければならない。

かかる安全性確保義務の内容は医薬品の開発、製造段階から販売、使用後の段階までにわたる広範なものである。

この製薬会社の広範かつ高度の安全性確保義務は、これまでの数々の薬害判例（東京高等裁判所昭和63年3月11日・判例時報1271号p400（クロロキン訴訟東京高裁判決）、大阪地方裁判所平成18年6月21日・判例タイムズ1219号p64（C型肝炎訴訟大阪地裁判決）等）や薬害事件での裁判所の所見等で確認されてきたところである。

#### 2 安全性確保義務の内容

##### (1) 販売開始にあたっての安全性確保義務の内容

このような高度の安全性確保義務の内容として、まず、製薬会社は、医薬

品の販売開始に先だって、各種試験を行うとともに、文献及び外国での使用実態などの積極的調査を行い、当該医薬品の有効性及び有用性を確認しなければならない。かかる確認を行わずに医薬品を販売することは許されない。

それだけではなく、上記のような各種試験や積極的調査の結果をふまえて、当該医薬品に副作用の危険性が認められる場合には、その危険性をできる限り減少させるために最善の安全性確保措置を講じなければならない。添付文書等による適切な指示警告、適応の設定、必要に応じた医師・医療機関等の限定等などである。そのような安全性確保措置を講ずることなく医薬品を販売することもまた許されることではない。

そして、以上述べた有効性及び有用性の確認、並びに危険性減少のための安全性確保措置については、世界的に見ても最高の学問水準、最高の技術水準をもって行わなければならない。

これらが行われない場合、製薬企業としての高度の安全性確保義務が尽くされたとは到底評価しえないのである。

## (2) 販売開始後の安全性確保義務の内容

製薬会社は、医薬品の製造、販売後にも、当該医薬品の有効性及び危険性情報を常に収集、調査、検討しなければならない。それにより当該医薬品の品質、有効性、安全性に疑問等が生じた場合には、その問題の程度に応じて、迅速に、販売停止・回収、あるいは、少なくとも警告等の適切な措置を取らなければならない。

中でも、収集した医薬品の副作用等の危険性とその回避措置に関する情報については、健康被害等をできる限り防止するために、患者や医療従事者に向けて、正確かつ十分な情報として逐次的速やかに提供される必要がある。医薬品は情報と一体となって初めて適正使用が可能となるのであり、このような情報提供、警告が行われることにより、患者や医療従事者は、その危険

性を回避することが可能となる。

製薬企業が市販後に患者や医療従事者に対して行う注意喚起のための手段として、もっとも迅速で効果的な方法は「緊急安全性情報」の配布である。

特に、市販後に致死的な副作用が報告され、このことについて注意を喚起することが求められる場合には、迅速な緊急安全性情報の発出とこれに続く添付文書の改訂が必要であり、適切な時期にこれらを行うことを怠った場合は、製薬企業としての高度の安全性確保義務に反することとなる。

## 第2 安全性確保義務に反する被告会社の姿勢

### 1 はじめに

以上をふまえて、被告会社の不法行為責任について具体的に論述するに先立って、被告会社には、様々な点において、自らが負っている医薬品安全性確保義務に反する姿勢が認められることについて指摘しておく。

本章第5節（宣伝広告の欠陥）で具体的に述べたとおり、被告会社は、イレッサを非小細胞肺癌治療における画期的な分子標的薬と位置づけ、第I相試験が終了したに過ぎない段階から医療現場の期待を煽るような宣伝を繰り返していた。特に、2002（平成14）年1月の日本での承認申請後は、まだ承認を取得していないにもかかわらず、小冊子や雑誌を次々と発行するなどしてイレッサの効果や安全性を強調する宣伝広告を行っていた。

被告会社は、このような積極的な宣伝広告を行う一方で、イレッサの危険性を示す間質性肺炎等の副作用に関して、自ら適切かつ十分な検討を行い、また適切に国への報告を行うということを怠っており、そこには、自らに課せられた安全性確保義務に完全に反する姿勢が認められる。以下、具体的に指摘する。

### 2 副作用報告における安全性確保義務に反する姿勢

まず、治験ないしEAPからの副作用報告において、医師からの副作用情報を適切に検討評価するとともに、積極的に情報を収集して報告するという姿勢が全く見られなかった。これは、下記のような点からも明らかである。

#### (1) 不当な企業意見

被告会社は、主治医からの副作用情報に企業意見を付して報告するにあたり、それがイレッサの副作用であることをできるだけ消極的に解する態度に終始していた。これは、各報告における担当医の意見と企業意見とを比較すれば明らかである。このような態度だけからも、被告会社が、製薬企業として課せられる安全性確保義務の重要性を自覚せず、利益追求しか考えていなかったことを示すものである。

#### (2) 副作用報告の不当な取り下げ

被告会社は、副作用とイレッサとの関連性や重篤性に関して消極的な方向に主治医意見が修正された症例については、直ちに取り下げ報告を行っていた。しかし、かかる取り下げについては、濱証人も指摘するように、取り下げの経緯が不明、あるいはその理由が不可解であって、いずれも副作用症例として取り扱わなければならないものと認められる。この点は、第2章第2節第5において指摘したとおりである。

この点について、具体的に下記のような事例から見ても、被告会社は、審査センター等が検討するうえで最低限必要な程度の取下げの根拠すら示しておらず、その報告内容からは十分な検討を行ったうえでの修正とは認められない。

ア 審査センターがイレッサによる間質性肺炎発症例とした、いわゆる「海外4例」の1例（乙B13-3，丙B5-50）について、当初は間質性

肺炎の死亡例として報告されたものを、後に「死に至る事象」であることを否定して報告要件に該当しないとして取り下げ報告をしている。

ところが、その追加報告内容を見ても、死亡診断書の死因が肺癌であったこと、担当医の追加意見として「ILDはZD1839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」とされているのみである。担当医意見から明らかなように、死亡との関連も完全に否定されてはいないのである。

更に、死亡に至るおそれのある副作用かどうかは、その事象が起こった時点で実際に患者が死の危険にさらされていたかどうかによって判断されるべきところ（西丙D3＝東丙H3 p1933）、この点を肯定した初回報告を修正すべき何らの情報も記載されていない。

イ また、「海外4例」から取り下げ報告がなされたもう1例（乙B13-4、東西丙B5-8）に至っては、関連性の否定へと担当医意見が修正された根拠となる事実は全く報告されていない。

ウ 国内3例目の症例については、間質性肺炎の「死亡のおそれ」のあった症例として初回報告がなされていた。しかし、その後の剖検により間質性肺炎の所見が確認されなかったことをもって、被告会社は、原疾患の進行によるものとして報告を取り下げた。しかし、そこで書かれている担当医の意見は「本病変」とイレッサの関連性を否定したものであって、臨床経過において明確に記載されていた間質性肺炎自体のイレッサとの関連性を否定したものとは認められない（西丙B5-44（東未提出））。

### (3) 重要症例についての積極的追加情報報告の懈怠

被告会社は、上記のような不当な取下げ報告を行っていた一方で、初回報告で詳細が不明な症例につき、「追加情報収集中」などとしたまま適切に追加報告を行わなかったことも認められ、これも安全性確保義務に完全に反す

る姿勢と言わなければならない。

ア IDEAL 1 試験からの国内 1 例目の症例については、死亡のおそれに対応する間質性肺炎発症例として 2001（平成 13）年 2 月 9 日付けで審査センターに報告され、そこでは、顕微鏡による検査予定が記載され、「追加情報入手中」とされていた。しかし、その追加情報の入手日は 8 ヶ月後の同年 10 月 17 日であり、更に半年後の 2002（平成 14）年 4 月 5 日に至るまで被告会社は追加報告をしなかったのである。その追加情報は、顕微鏡検査により DAD の特徴が見られ、転帰が「未回復」に変更となったというものであって、イレッサの危険性の検討において極めて重要な情報であった。それにもかかわらず、被告会社は、審査センターの照会を受けてその回答を提出せざるを得なくなる時期まで、このような重要情報の追加報告を怠っていたのであった（以上、丙 B 1-1-1, 2）。

イ また、呼吸困難で死亡したアメリカの症例についても、2002（平成 14）年 1 月 15 日の初回報告時点では、既往症等が不明とされ、担当医の意見も未入手で、「追加情報を収集中である」とされていた。しかし、その後に追加報告がなされた形跡はない（丙 B 3-1-15）。

なお、この症例は、イレッサ投与から 2 週間後に「間質性肺炎の増悪による呼吸困難の増悪のため入院」し、ステロイド剤を含む治療を受けたものの死亡したものである。イレッサによる間質性肺炎発症例、あるいは既存の間質性肺炎を増悪させた例であることが疑われ、イレッサによる間質性肺炎の危険性を判断するにあたって詳細な検討がなされる必要があったという意味でも重要な症例である。

### 3 審査過程における副作用を認めようとしない姿勢

被告企業は、審査過程においても、安全性確保義務に反して、副作用症例

を認めようとしなない姿勢に終始した。

具体的には以下のとおりである。

#### (1) 申請時に間質性肺炎の副作用を無視していた

審査センターが間質性肺炎発症例と認めた10例に限って見ても、承認申請がなされた2002（平成14）年1月25日以前の段階で、被告会社は、IDEAL1試験からの国内2症例（乙B12-3，同4），海外4例のうち4例目の症例（取り下げ理由が不明であることは上述のとおり）という間質性肺炎報告例を把握していた（乙B13-4，丙B5-8）。

ところが、被告会社は、申請にあたって提出した添付文書案（乙B15）において間質性肺炎について全く記載をせずに無視した。

また、申請資料概要（西丙C1＝東丙D1）を見ても、間質性肺炎の副作用について検討した内容が全く記載されていない。

#### (2) 照会に対して合理的理由もなく関連性を否定した

その後、審査センターからの死亡例及び間質性肺炎例についての照会（乙B12，照会事項ト-5）に対しても、国内3例の全てについてその因果関係を否定的に捉える意見を付して回答した。

しかし、そのような回答に合理的理由はなかったため、審査センターにより受け入れられることはなく、間質性肺炎を添付文書に記載することを指導され、ようやく記載することになったのであった。

先に指摘した副作用報告における安全性確保義務に反する姿勢なども考えれば、このような間質性肺炎の副作用を認めない被告会社の姿勢もまた大きな問題であった。

## 4 不当な情報操作

更には、上記ト－５の照会において、被告会社は、症例に関する担当医の意見を曲げて回答するという極めて不当な対応すらとっていた。下記のとおり指摘する。

#### (1) 国内１例目について

本症例は、副作用報告制度に則り、２００１（平成１３）年２月９日に初回報告が行われ、２００２（平成１４）年４月５日に追加報告が行われている（丙Ｂ１－１－１，２）。上記照会への回答は、追加報告の直前である３月２９日である。

この追加報告にかかる情報は前年である２００１（平成１３）年１０月に入手していたものであり、照会に対しては、追加報告（丙Ｂ１－１－２）をそのまま回答として提出すれば良かった。少なくとも、追加報告と照会回答とは同一内容でなければならなかった。

ところが、照会への回答（乙Ｂ１２－３）では、被告会社は、上記追加報告を提出することなく、わざわざ追加報告部分の字体を変更して初回報告との区別がつかないようにし、更に、死亡との関連性を否定した初回の担当医意見と修正意見との文章の順番をあえて入れ替え、死亡との関連性を否定した初回意見を一連の文章の最後に持ってくるという不当な情報操作を行って回答した。

#### (2) IDEAL 1死亡例について

IDEAL 1試験においては、急性呼吸不全で死亡したベルギーの女性の症例（丙Ｂ３－１０）が唯一のイレッサによる死亡例とされている。

この症例の副作用報告において、２００１（平成１３）年１月の初回報告では担当医のコメント未入手とされていたが、同年３月の追加報告では、「鑑別診断には及んでいないがＺＤ１８３９との関連性があると考えている」と



の担当医の意見が付されていた。

ところが、被告会社は、申請資料において、この症例について主治医が因果関係を判断しなかったために規定上因果関係ありとした旨の記載をした（西丙C1＝東丙D1。例えば、IDEAL1の死亡例についてまとめたp478）。更に、上記のトー5による臨床試験死亡例に関する照会に対しても、担当医が因果関係を判断できないと考えたなどと上記と同様の回答をした。

そればかりか、上記照会回答において、被告会社は、死亡症例を整理した表の上記症例の担当医コメント欄に「急性呼吸不全との因果関係は判断できないと考える」という具体的なコメントまで記載した（乙B12-1、トー5-2の頁の2番目の62歳白人女性の欄）。

これらは、関連性を肯定した上記担当医の意見に反する内容である。上記のとおり、被告会社は、申請より1年近く前の時点で上記担当医コメントを得ていたのであるから、あえて事実と反する記載により審査センターに回答したと評価されるべきである。

## 5 小括

以上、本件訴訟に現れている限られた情報だけからでも、被告会社に、製薬企業として課せられていた医薬品安全性確保義務の重要性を正しく理解し、その義務を履行しようとしていた姿勢がないことは、十分に明らかとなっている。

被告会社は、このように副作用報告に対する不当な報告姿勢をとる一方で、既に指摘したように、副作用が少なく安全な抗がん剤であるという宣伝を行っていたのであり、安全性確保義務の違反は著しいと言わざるを得ない。

以上を踏まえて、被告会社の不法行為責任について、以下において具体的に論じる。

### 第3 不法行為責任の成立要件

#### 1 過失

本準備書面第2章、第2節で詳しく述べたとおり、イレッサによる致死的な急性肺障害・間質性肺炎の発症は、イレッサそのものが本来的に前提としたEGFR阻害薬としてのドラッグデザインからも十分に予見可能であったものであり、また、非臨床試験・臨床試験の結果からも十分に予見可能であった。

さらに、イレッサ承認以前から、多くの致死的な急性肺障害・間質性肺炎の発症例が、臨床試験、EAPにおいて報告されていたのであり、被告会社は、イレッサによって致死的な急性肺障害・間質性肺炎を発症する可能性があることを十分に認識していた。

したがって、被告会社は、イレッサを販売すれば、これを使用する原告ら患者に致死的な急性肺障害・間質性肺炎を発症することを予見することができ、かつその販売行為によって原告らに損害を与えたものであるから、被告会社には過失があると言える。

#### 2 違法性

もともと、医薬品の場合、一定の副作用の発生は不可避であるから、予見可能な副作用被害を発生させた場合であっても、安全性を上回る十分な有効性が認められることにより有用性が認められ、且つ、予見可能な副作用に対して十分な安全性確保措置が取られている場合には、違法性が阻却される。

すなわち、まず、医薬品の販売が正当化されるためには、当該医薬品にその副作用、危険性を上回る有効性が確認され、有用性が認められることが必要である。また、有用性が認められる場合であっても、副作用被害の発生は最小限にとどめるべきであるから、製薬会社には、副作用被害の発生及び拡大を防止するため最善の安全性確保措置をとることが求められる。

よって、有効性及び有用性が認められ、かつ最善の安全性確保措置がとられ

ている場合には販売行為の違法性が阻却されることになる。

### 3 有効性・有用性の主張・立証責任

- (1) 有効性及び有用性が認められることは、被告会社の行為の違法性を阻却する事由であり、被告会社が主張・立証責任を負う（スモン訴訟福岡地裁昭和53年11月14日判決（判例時報910号33頁）参照）。

実際上も、イレッサの有効性及び有用性についてもっとも多く情報を保有しているのは被告会社であり、しかも「企業秘密」を盾にその多くを独占しているのであって、被告会社と原告らとの間には、現実に保有する情報量においても、調査能力においても、格段の差がある。そのような状況の下で、「有効性ないし有用性がないこと」の立証責任を原告らに負わせることは、まさに「悪魔の証明」を求めるものであって、原告らに不可能を強いるものといえる。したがって、有効性・有用性の主張・立証責任は被告会社に負担させるのが公平にもかなう。

- (2) また、医薬品の有効性及び有用性概念の特質からしても、その立証責任は被告会社が負担すると解しなければならない。

すなわち、医薬品は人体にとって異物であり、有効性が認められる場合に初めて人体への適用が正当化される。そのため、医薬品評価や薬事行政においては、有効性があると主張する者（すなわち、製薬会社）が、臨床試験により有効性を証明すべきであるとされている。したがって、「有効性がないこと」の立証を求めることは、このような医薬品評価や薬事行政における考え方に反する。

また、上記のような考え方に立つ故に、臨床試験は医薬品の有効性を証明するために行われ、有効性を証明しえたものだけが公表される。そのため、字義通り「有効性がないこと」を証明することは、実際上きわめて困難であ

る。これに対し、製薬企業は、有効性についての証明資料が十分に存在すると判断したからこそ当該医薬品を製造販売したのであるから、真に有効性が確認されているなら、その証明は容易なはずである。

同じく有用性についても、これが積極的に認められて初めて医薬品の人体への適用が正当化されるものであり、医薬品評価や薬事行政において、有用性があると主張する者がこれを証明すべきであるとされている。

このような有効性及び有用性概念の特質からも、その主張・立証責任は被告会社が負担すると解すべきである。

- (3) なお、仮に「有効性がないこと」ないし「有用性がないこと」の立証責任を原告が負担するとの立場に立つとしても、その立証すべき内容については、やはり有効性・有用性概念の性質に即して考えなければならない。

ア 有効性について

前述のとおり、医薬品は有効性が認められて初めて使用が正当化されるものであり、その有効性は科学的に証明されることが必要とされる。すなわち、有効性が科学的に証明されない場合には有効性は存在しないものとみなされ、医薬品の使用は許されない。

したがって、「有効性がないこと」の立証の内容は、「有効性が科学的に証明されていないこと」で足りる。

イ 有用性について

また、有用性が認められるためには、有効性を上回る危険性がなければならぬが、「有効性を上回る危険性がない」というためには、副作用の危険性について適切かつ十分な調査・研究を行ったことが前提となっていないなければならない。

したがって、

- ① 被告の調査・研究が適切かつ十分なものではなかったこと

② 被告の調査・研究から有効性を上回る危険性がないと判断することが科学的に妥当ではないこと

を証明できれば、原告の「有用性がないこと」の立証がなされたと解すべきである。

ウ この点、薬害肝炎訴訟東京地裁判決（平成19年3月23日、判例時報1975号52頁）は、次のように判示し、事実上、有効性及び有用性の主張・立証を被告側に求める考え方をとっている。

「製薬会社は開発・製造・販売の各段階において医薬品の有効性及び副作用リスクについて、十分な調査・研究及び情報収集・分析を行うことが期待され、医薬品に関する情報はすべて製薬会社の手中にあること、医薬品の製造承認手続等における医薬品の有効性及び安全性に関する資料はすべて行政庁が保持していること、他方で被害者の側にはこれらの情報にアクセスし、分析する術がないことを考慮するならば、被害者の側で、医薬品により適応症に比して看過しがたい副作用が発生していることを主張・立証すれば、製薬会社及び国において、副作用の危険性を上回る有効性があることなど、自らの意思決定を裏付ける根拠や資料を提出して、反証する必要がある、これを怠る場合は有用性を欠くことを事実上推認し得るとするのが相当である。」（前掲判例時報p134）

#### 第4 具体的な被告会社の過失責任

##### 1 イレッサを販売したことによる過失責任

###### (1) II相承認と薬事法14条との関係

前述のとおり、被告会社は、イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎という極めて重篤な副作用の発生を十分に認識しながら、敢えてイレッサを販売し、原告らに損害を与えたのであるから、被告会社には、まず、イレッサを販売したこと自体による過失が認められる。

そして、上記のとおり、医薬品は有用性が認められて初めてその使用が認められるものであり、第Ⅲ相臨床試験を経てその有用性が証明されなければ承認を得られないのが原則である（薬事法14条）。イレッサ承認当時、抗がん剤については第Ⅱ相試験までの結果によって承認するという取り扱いがなされていたが、これは抗がん剤としての本来的な有効性及び有用性を確認することなく承認し、その販売を認めるものであって、同条の重大な例外である。

詳しくは第4章（被告国の責任）第3節（承認の違法）において後述するが、Ⅱ相承認自体が薬事法14条に反すると一義的には考えないとしても、同条との関係で販売が適法とされるためには、厳格な要件が必要であり、下記の要件を全て満たさない限り、違法性は阻却されない。

## (2) Ⅱ相試験終了段階での販売の適法性

### ア 必要性の観点

まずもって、第Ⅱ相試験終了段階で販売することが、一応、がん患者の利益に叶っていると認められることが、必要性の観点から求められる。これは、Ⅱ相段階での販売を認める承認制度の正当化事由であるとともに、この制度の元で承認を得て販売しようとする個別具体的な医薬品においても満たされていなければならないことは当然である。そうでなければ、例外的なⅡ相段階での販売を必要とする前提を欠くのである。

したがって、まず、当該薬に関して、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る。

また、その場合であっても、承認時点において、当該薬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必要である。

## イ 許容性の観点

Ⅱ相承認段階においては、有効性に関して、Ⅱ相試験の代替指標の結果による本来的な有効性の見込みという極めて弱い判断しかなし得ない。したがって、最低限、有効性に関してはそれが第Ⅲ相試験において肯定される相当の見込みがあることが必要である。また、そうした弱い有効性の確認しかなされていなくとの対比から、Ⅱ相承認では高度の安全性が確保されていることが求められる。相当程度の危険性が認められる場合には、その時点で有効性と安全性とのバランスが欠如することとなり、Ⅲ相試験結果をふまえずにⅡ相段階で販売することはもはや許容できない。

## ウ 適法性を欠くイレッサの販売

以上述べたアの必要性・イの許容性のいずれもが、2002（平成14）年7月のイレッサの販売段階で認められなかったことは、第2章で検討したとおりであり、また、第4章第3節で整理して述べる。

更に言えば、後記第4章、第2、3項で述べるとおり、被告国は、承認以前に被告会社がINTACT試験において延命効果の証明に失敗したことを認識していたというべきなのであるから、被告会社が、INTACT試験の結果を具体的に把握していたことは疑う余地はない。その一方で、第1章で述べたとおり、承認前にイレッサによる致死的な間質性肺炎等の症例が集積され、その高度の危険性が具体的に明らかとなっており、被告会社は、そのことを十分に認識していた。にもかかわらず、被告会社は、前記第2で整理して述べたように「安全性確保義務に反する姿勢」に終始していたのであった。要するに、被告会社は、イレッサについて、有効性の見込みと高度の安全性とのバランスが欠如していることを分かっていたうえで、あえてイレッサの販売を行い、多くの被害を発生させたという他はない。したがって、被告会社がイレッサを販売した行為は違法であり、

過失責任が認められる。

## 2 安全性確保措置を怠ったことによる過失責任

また、以上述べたイレッサ販売自体による責任を捨象しても、被告会社が、イレッサによる間質性肺炎等の副作用被害を最小とするための最善の安全性確保措置をとったことなども全く認められない。したがって、被告会社にはこの点においても過失責任が認められるのである。

具体的には、以下の通りである。

### (1) 指示・警告を怠ったことによる過失責任

イレッサについて、間質性肺炎の死亡例があることなどの十分な注意喚起情報、併用療法を禁止する情報、使用医師・医療機関の限定等、様々な指示・警告を欠いたことにより通常有すべき安全性を欠き欠陥があることは先に述べた通りである。この十分な指示・警告を怠ったことは、被告会社の一般不法行為上の安全性確保義務にも違反するものであり、過失及び違法性が認められ、被告会社は過失責任を負う。

なお、イレッサ販売後、副作用症例報告を受けた後直ちに緊急安全性情報を配布することなどを怠った過失については項を変え、次の第5において述べる。

### (2) 適応拡大による過失責任

また、被告会社は、第Ⅱ相試験が行われた患者条件の範囲にイレッサの適応を限定せず、ファーストラインや放射線療法との併用も含めて、第Ⅱ相 I D E A L 試験の患者条件を超えて適応を拡大したものであり、この点においても過失及び違法性が認められ、被告会社は過失責任を負う。



### (3) 広告宣伝による過失責任

第3章第5節（広告宣伝上の欠陥）で述べたとおり、被告会社は、イレッサの販売開始以前から、イレッサが画期的な分子標的薬であるとして効果と安全性を強調する広告宣伝を繰り返し行った。

これは、薬事法66条ないし68条において禁止される虚偽、誇大な広告、あるいは事前広告等に該当する場合は当然として、それらに該当しなくとも、製薬会社として正確な情報提供を行わず、患者に期待を抱かせてその薬を服用させたのであるから、副作用により死を惹起すれば当然に過失及び違法性が認められ、被告会社は過失責任を負う。

### (4) 販売上の指示を怠ったことによる過失責任

承認までに明らかになっていたイレッサの高度の危険性に加えて、日本以外でイレッサが承認されていなかったことなども考えれば、被告会社が、全例調査、入院ないし使用医師・医療機関の限定などの使用限定措置といった販売上の指示を全く行わなかった点においても過失及び違法性が認められ、被告会社は過失責任を負う。

## 第5 イレッサ販売開始後の不法行為責任

### 1 イレッサ販売開始後の被告会社の安全性確保義務

前記第1で述べたとおり、製薬会社は、安全性確保義務の内容として、市販後も、当該医薬品の有効性及び危険性情報を不断に収集、調査、検討し、当該医薬品の品質、有効性及び安全性に疑問等が生じた場合には、必要に応じて、迅速に、販売停止・回収、警告等の適切な措置を講じるべき義務を負う。

適格基準を絞って行われる臨床試験と異なり、市販後に薬剤を使用する患者は、年齢や病状、既往症、併用薬の有無などその状況は千差万別であることから、製薬会社は、市販後の積極的に副作用情報を収集し、安全性確保のための

措置を迅速に講じなければならない。1例の毒性情報の背後に何倍もの副作用被害者がいることは、薬剤疫学の常識であると共に、わが国の繰り返された薬害の教訓でもある。

特に、イレッサについては、小規模患者群による第Ⅱ相試験が終了した段階で承認がなされたのであるから、大規模な第Ⅲ相試験まで行った場合と比較して、承認前に得られた安全性情報には限界がある。

まして、第2章第2節第5において述べたとおり、承認前の段階において、国内臨床試験を初めとして、海外臨床試験及びEAPも含めて致死性的あるいは重篤な間質性肺炎の副作用症例が集積され、市販後に広く臨床に使用された場合の危険性は示されていた（西原告第2準備書面第3＝東原告準備書面（2）第4，西原告第5準備書面第2＝東原告準備書面（9）第2参照）。

その延長で、販売開始からほとんど間を置かずにイレッサによる重篤な副作用が相次いで報告されたことの持つ意味は極めて重大であり、被告企業は、これを深刻なものと受け止め、直ちに必要な措置をとることが不可欠であった。

すなわち、被告会社は、イレッサの承認後間もなく発生したイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例を知った時点で、さらに同様の症例がないか調査を尽くすとともに、直ちに、緊急安全性報告を発出して添付文書を改訂するなど安全性確保のための措置を講じなければならなかったのである。

## 2 イレッサ販売後の被告会社の過失責任

（以下、年月のみの記載は、2002（平成14）年を指す。）

### (1) 承認直後の死亡報告

イレッサは、7月5日に輸入承認され、7月16日、特定療養費制度が適用されて販売が開始された（西平成16年11月1日付被告国答弁書p6＝東平成17年2月16日付被告会社答弁書p8）。

その直後である7月18日、最初の間質性肺炎による副作用報告が未回復

例として被告会社から国に対してなされた（西平成16年11月1日付被告国答弁書p6＝東平成17年2月16日付被告国答弁書p4）。これは、12月25日に開催されたゲフィチニブ安全性検討会での配付資料No11の症例③であると考えられる（西丙K1の14＝東丙E1の14p9）。

同症例は、5月25日からイレッサが投与され、6月23日から発熱、6月29日には40℃の高熱とX-P上肺炎像を認め、7月2日にイレッサ投与が中止されている。7月3日からステロイドパルス療法が施行されたものの、7月16日時点では間質性肺炎マーカーであるKL-6は依然として5150u/ml（基準値500以下）と高値であった。7月26日には一旦軽快傾向と記載されるものの、7月30日のKL-6は4890u/mlと高値であり、8月3日には間質性肺炎再び悪化し、8月7日死亡したとされている。死因としては、担当医により、間質性肺炎の関与も疑われるとされている。

被告会社は、この症例についての情報をイレッサ承認日である7月5日に入手したとされ、国への最初の報告は7月18日になされたことが示されている。そして、死亡転帰の追加報告は9月17日付けである（西平成16年11月1日付被告国答弁書p6＝東平成17年2月16日付被告国答弁書p4）。

## (2) 次々続く間質性肺炎の毒性報告

上記症例のほかに、被告国答弁書における主張、及び西丙K1の14＝東丙E1の14によって把握できるだけでも、西原告第16準備書面＝東原告準備書面（28）添付の別表（以下、本項において「別表」という。）記載のとおり、承認後、間質性肺炎・急性肺障害についての情報を、被告会社は次々と入手し、被告国も報告を受けていた。情報入手件数の累計を表にまとめると次表のとおりとなる。

2002 (平成14) 年	死亡例に至る症例の累積報告数 (ア社が報告を受けた時点で、 死亡の報告か否かは不明)		回復例の症例の累積報告数	
	ア社	国	ア社	国
8月6日	6	1	1	0
8月9日	6	2	1	0
8月15日	6	2	1	1
8月16日	6	2	2	1
8月28日	6	3	2	1
8月29日	6	3	3	1
8月31日	7	3	3	1
9月2日	7	5	3	2

別表記載の情報入手状況の概要を説明すると次のとおりである。

- ① すなわち、まず、被告国は、8月6日、市販後第1例目の間質性肺炎による死亡例の報告を受けた（西平成16年11月1日付被告国答弁書p6＝東平成17年2月16日付被告国答弁書p4、別表の症例(0)）。
- ② また、被告会社は7月30日、同日死亡の症例報告を入手しており（西丙K1の14＝東丙E1の14p6症例②、被告国への報告は9月11日）、次いで、8月1日には、8月9日に死亡転帰となった間質性肺炎の副作用情報を入手している（西丙K1の14＝東丙E1の14p3症例①、国への報告は9月2日）。
- ③ さらに、8月5日には、a) 8月9日に死亡転帰となった症例報告（西丙K1の14＝東丙E1の14p17症例⑥、国への報告は10月21日）、b) 8月3日に死亡転帰となった症例報告（西丙K1の14＝東丙E1の1

4 p 6 9 症例(24), 国への報告は11月18日), c) 8月15日に死亡転帰となった症例報告(西丙K1の14=東丙E1の14 p 7 5 症例(26), 国への報告は9月4日)と, 3例にわたる間質性肺炎等の副作用情報を入力しており, 症例⑥, (24)などは担当医の所見としても, イレッサが原因薬剤として疑われている状況であった。

- ④ その後も, 8月16日(西丙K1の14=東丙E1の14 p 7 3 症例(25)), 29日(西丙K1の14=東丙E1の14 p 7 8 症例(27))と回復例ではあるが間質性肺炎ないしはその疑いの副作用情報を入力している。

### (3) 第Ⅱ相承認後のINTACT報告と薬価収載

このように承認後相次いだ市販後のイレッサの重篤な副作用毒性情報に加え, 8月19日にはINTACT1, 2の結果延命効果が証明されなかったという事実が正式に公表された。

要するに, 8月19日時点で, イレッサについては, 市販前の致死的な間質性肺炎の症例の集積に加えて, 市販後も相次いで致死的もしくは重篤な間質性肺炎が報告される一方で, 抗がん剤の真の有効性の指標である延命効果が証明できなかったことが正式に報告され, 医薬品としての有効性と安全性のバランスを失う状態に陥っていたのである。

ところが, 被告らは, こうした事態に至っても何らの積極的な対応を取らないまま漫然と販売を継続し, 8月30日には, イレッサは薬価収載されるに至った(西平成16年11月1日付被告国答弁書p8=東平成17年2月16日付被告会社答弁書p8)。

医薬品は薬価収載により保険適用されると販売量が著しく拡大する。事実イレッサも薬価収載により, 爆発的に売上を伸ばすこととなり(被告会社準備書面4末尾図表において2002(平成14)年9月の売上が極端に伸びたことが分かる), これに伴って, 副作用死の被害も拡大した。

。

#### (4) 小括

ア 以上のとおり、被告会社は、すでに8月6日には、イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡例（別表の症例(0)）のみならず、本訴訟の証拠関係から知りうるだけでも、すでに2例の死亡例（別表の症例②，(24)）の報告を受けていた。

また、別表の症例②，(24)については、仮に死亡の報告を受けていなくとも、調査を行えば患者が死亡したことを容易に知りうる状況にあった。

しかるに、被告会社は、さらなる調査をすることを怠った。

イ 被告会社は、その後もイレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡報告を受けながら、何ら措置を講じなかった。

ウ さらに、8月28日の時点では、症例③，①，⑥においてすでに患者が死亡しており、被告会社は計6例についてイレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡が発生していることを知っていた、あるいは知ることができた。この時点においても被告会社は、何ら安全性確保のための措置をとらず、間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害を拡大させた。

エ そして、8月30日には薬価収載し、イレッサの販売量を飛躍的に増やし、間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害をさらに増加させたのである。

オ 承認前に集積されていた致死の間質性肺炎の副作用報告に加え、承認後、イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡報告を受けた8月6日の時点で、被告会社は、さらに死亡症例がないか調査を尽くさなければならず、調査をしていれば容易に死亡症例数が相当数に上がることが明らかになったはずである。被告会社には、被害を把握して、添付文書の改訂、緊急安全性情報の配布などの安全性確保のための手段・方法を講じる義務があった。一刻も早い致死の間質性肺炎の発症と被害の回避措置についての注意喚起が求められていたことに鑑みれば、緊急安全性情報のすみやか

な配布を直ちに行うことが必須であった。

しかし、被告会社は、何らの対策を取ることなく、イレッサを薬価収載させて保険適用させ、10月15日に至るまで、緊急安全性情報を発することなく被害を拡大させたものである。

以上の点においても、被告会社はイレッサの販売にあたり最善の安全性確保措置をとっていたということはできず、その過失責任を免れ得ないことは明らかである。

## 第6 まとめ

以上のとおり、被告会社は原告らに対して不法行為責任を負う。なお、以上に述べた各注意義務違反は、単独で又重疊的に被告会社の過失責任を構成するものであり、原告らは、その全てを主張するものである。