

## 第4章 被告国の責任

### 第1節 はじめに

#### 第1 医薬品承認に関する国の安全性確保義務

薬事法は、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする（1条）。また、医薬品の製造販売業の許可を受けた者でなければ、業として医薬品の製造販売を行うことができず（12条）、医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない（14条1項）。さらに、薬局開設者又は<sup>137</sup>-医薬品の販売業の許可を受けた者でなければ、業として医薬品を販売することができず（24条）、その他、薬事法は、医薬品の製造、販売等について各種の規制を設けている。これは、医薬品が国民の生命及び健康を保持する上での必需品であることから、医薬品の安全性を確保し、不良医薬品による国民の生命、健康に対する侵害を防止するためである。そして、医薬品の製造承認は、用法、用量、効能、効果等を審査して行われ（14条2項3号）、用法、用量の審査に当たっては、治療上の効能、効果とともに、当該用法、用量における副作用の発生とその危険性についても審査し判断しなければならない。このような規制が設けられたのも、副作用を含めた安全性の確保の目的からである。

このような薬事法の目的からすれば、厚生労働大臣は、特定の医薬品の製造の承認等をするに当たって、当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり、その時点における医学的、薬学的知見を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用を比較考量し、それが医薬

品としての有用性を有するか否かを評価して、製造承認等の可否を判断しなければならない（クロロキン訴訟最高裁平成7年6月23日判決参照）。

そして、厚生労働大臣は、(1)医薬品が適応症のすべてについて有効性が認められない場合、あるいは副作用の危険性が有効性を上回る場合には、有用性を欠くものとして、当該医薬品の製造販売承認をしてはならず、(2)適応症の一部に上記のような事情が認められる場合には、適応症を有用性の認められる症例に限定して承認を行わなければならない。

このように、厚生労働大臣は、医薬品の製造販売承認をなすに当たって、安全性を確保すべき高度の義務を負っている。かかる義務に違反して、厚生労働大臣が医薬品の製造販売を承認した場合、その承認行為は違法となる。

## 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

薬事法は、製造等の承認後に<sup>138</sup>において、厚生労働大臣が医薬品等による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、医薬品の製造業者らに応急の措置を採るべきことを命ずることができる（69条の3）、同法14条の規定による承認を与えた医薬品が有用性を欠くに至ったと認めるときは、「その承認を取り消さなければならない」と定めている（74条の2）。さらに、医薬品GPMSP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を講ずること」と定め（2条1項）、その方法として、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を規定（2条3項）し、国の安全性確保義務を具体化している。

そして、薬害スモンの前橋地方裁判所の判決（昭和54年8月21日・判例時報950号305頁）は、「厚生大臣は当該医薬品の製造承認等をしたのちも、前記安全性に関する資料について申請者からの提出や自らの収集を続けるとともに医療機関から副作用情報を収集するなどして当該医薬品の安全性を確保する作業をしなければならず、厚生大臣が右作業の結果当該医薬品について危険な副作用の存在を予見したときは、当該医薬品の使用中止の行政措置とともに製造承認等の取消撤回をするか、あるいはある範囲で有用性があるのであれば、適応症、用法、用量を有用性がある範囲に限定する行政措置をするなど当該医薬品が安全に使用されることを確保するための適切な措置をとらなければならない」と述べ、医薬品の安全性確保義務から導かれる内容を、明確に指摘している。

このように、国には、医薬品の承認行為以外の点でも、自ら医薬品の副作用情報等を収集するなどして安全・<sup>139</sup>確保のための適切な措置を講じ、あるいは製薬企業をして安全性確保のための適切な措置を講じさせる職務上の権限と義務がある。そして、国民の生命健康という重大な法益侵害が予見でき、上記権限を行使すれば結果を回避することが可能で、そのことが期待された状況であれば、その権限の不行使に合理性を認めることはできず、国には、厚生労働大臣をして上記権限を行使すべき義務があり、これを怠れば国家賠償法上違法となる。

## 第2節 被告国の責任の前提となる事実関係

### 第1 イレッサ承認までの審査過程

#### 1 はじめに

イレッサは、2002（平成14）年1月25日に被告会社から輸入承認申請がなされ、5ヶ月あまりの審査を経て同年7月5日に輸入承認された。申請から承認までの審査過程において、被告国もまた、イレッサが致死的な間質性肺炎を発症する、危険性の高い抗がん剤であることを十分認識していた。

以下、審査過程に沿って詳述する。

#### 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

##### (1) 事前照会の内容

ア イレッサはEGFRを分-140-子標的にすることによってがん細胞の増殖を阻

害するというコンセプトのもとに開発された薬剤である。

しかし、EGFRは、がん細胞に特異的なものではなく、正常細胞にも存在する。そのため、イレッサは、正常細胞のEGFR活性も阻害し、正常上皮細胞の増殖・分化・再生を妨げ、間質性肺炎等の急性肺障害を招き、増悪させ、致死的な結果を招く危険性を内包していた。

イレッサの作用機序とされるEGFR阻害が正常細胞にも深刻な影響を与えるという点は、承認前から海外の論文等からも指摘されていたし（西甲E3＝東甲F3、西甲E6＝東甲F6等）、被告国自身、EGFR阻害剤としてのイレッサが内包する危険性を承認前から認識し、被告会社に対し照会をしていた。

すなわち、乙B3の2「イレッサ錠250に関する事前照会事項」1枚目「Ⅲ薬理について」によれば、2002（平成14）年2月25日頃、

被告国は、被告会社に対し、「本薬はEGFR阻害作用を有するが、EGFRは癌細胞のみならず正常細胞でも発現している。ヒトにおけるEGFRの局在と機能を示し、本薬がそれらを阻害した場合に起こりうる事象について考察すること」と照会している。

イ さらに、イレッサの間質性肺炎についても、被告国はイレッサによる間質性肺炎発症の危険性を危惧し「本邦での臨床試験における死亡例、及び間質性肺炎を来した症例についての詳細を示し、本剤との関連性について考察すること。」との事前照会を行っていた（乙B12の1）。

## (2) 上記照会に対する被告会社の回答

ア 上記照会のうち、EGFR阻害作用の正常細胞に対する影響についての事前照会に対する被告会社の回答は、2002（平成14）年4月18日付審査報告（西乙B4＝東-141-乙B17 p40以下。但し東はマスクングを一部外したもの）「正常臓器に対する本薬の影響について」に記載されているとおりであるが、ここでは特に呼吸器系に対する影響についての回答部分（p41下から1行目～p42上から5行目）を抜粋する。

「ヒト呼吸器系においては、気管支上皮の基底細胞層及び肺胞上皮にEGFRの局在が確認されており、上皮の増殖促進作用などを介した気道傷害修復作用などに関与していることが考えられる（Mod Pathol 7:480-486, 1994, Pediatr Res 38:851-856, 1995, Am J Respir Cell Mol Biol 20:914-923, 1999）。それらの阻害により、気道傷害修復遅延などの事象が生じることが予想されるが、臨床試験において気道傷害修復遅延に関連したと認められる副作用は認められなかった（本薬との関連性が否定できない間質性肺炎については別項参照）。」

イ また、間質性肺炎発症の症例についての被告国からの事前照会に対し、被告会社は、国内臨床試験から報告された乙B12の3、乙B12の4及

び乙B 1 2 の 5 の 3 例を「間質性肺炎を認めた症例」としたものの、「2. 3 本剤と間質性肺炎との関係について」について、「現時点では、本剤が間質性肺炎を誘導するという直接的な証拠が得られていないことから、これらの間質性肺炎の報告は、病勢進行に伴うもので、本剤が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える。」と回答した（乙B 1 2 の 2）。

### 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

上記の照会及び回答をふまえて、2002（平成14）年4月18日付審査報告（西乙B 4 = 東乙B 1 7 p 4 3）では、「間質性肺炎との関連性について」との項において、イレッサの間質性肺炎の関連性について、審査センターの考察が記載された。

具体的には後述するが、そこでは、国内試験（試験No.0 0 1 6 及び試験No.0 0 2 6）からの間質性肺炎発症-142-3例の考察とともに、「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」ことが言及されていた。

すなわち、審査センターは、この審査報告作成の時点で、間質性肺炎発症例として国内3症例と海外4例について認識し、指摘をしていた。

### 4 国内 3 症例について

#### (1) 被告会社は国内 3 症例いずれも関連性なしと評価したこと

上記に示された国内3症例とは、乙B 1 2 の 3（T. M. 男性、64歳、神奈川県）、乙B 1 2 の 4（M. I. 男性、年齢不明、神奈川県）及び乙B 1 2 の 5（Y. M女性、62歳、徳島県）である。

上記審査報告では、国内3症例に対する被告会社の回答として以下のとおり記載されていた。「これまで国内で3例認められた間質性肺炎は、それぞれ本薬投与後17日目、87日目（85日目より休薬中）、10日目（中略）

に発症し、ステロイド療法により改善している。本薬による治療期間中に発症していることから、これらの間質性肺炎と本薬との関連の可能性を否定することは出来ないが、症例 〇〇 の剖検結果からは、癌性リンパ管症や癌性胸膜炎などの病勢の進行による所見が示されており、一方で症例 〇〇 の剖検結果では癌の所見は認められなかった（症例 〇〇 の剖検は実施されていない）。現時点では、本薬が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える。」

これらの国内3症例は、第1章、第5、4で既に述べたように、いずれも担当医が薬剤性間質性肺炎の発症を認めた症例である。にもかかわらず、上記審査報告書によれば、被告会社が担当医のコメントを正確に反映させず「現時点では、本薬が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える」との不正確な回答を行っていたのであった（乙B12の2、西乙B4＝東乙B17 p40以下）。

- 143 -

## (2) 国内3症例に関する審査センターの評価

これに対して、審査センターは、同審査報告において国内3症例について以下のように記載をした。

「症例 〇〇 の剖検結果では、申請者が間質性肺炎の原因と主張する癌性リンパ管症の分布と関係なく、間質性肺炎浮腫やリンパ球浸潤といった間質性肺炎の所見が示されており、担当医も本薬による薬剤性間質性肺炎と判断している。」（原告注：乙B12の3の症例と思われる）

「また、症例 〇〇 の剖検結果では間質性肺炎の所見がないとされているが、本症例は臨床上間質性肺炎による症状が改善してから約2カ月後に死亡していることから、間質性肺炎発症時の所見を剖検結果から推測することは極めて困難と思われる」（原告注：乙B12の5の症例と思われる）

「審査センターは、現時点までの検討からは、間質性肺炎の発症に本薬が関与している可能性は否定できないと判断しており、本薬と間質性肺炎との

関連性については、今後も市販後調査等を踏まえ慎重に検討していく必要性があると考えている。」

結局のところ、審査センターは、国内臨床試験から報告された3例について、イレッサ投与と間質性肺炎の発症との間に関連性があること自体は認めた。

### (3) 国内臨床試験からの3症例の評価～人工呼吸管理症例を含む致命的な症例であったこと

ア しかし、国内臨床試験からの3症例の症例経過等を見れば、全てステロイドパルス療法が実施されたこと、そのうち一例はパルス療法に反応しなかったため人工呼吸管理が実施されるほど重篤な間質性肺炎症例であったことは既に述べたとおりである。

イ 特に、人工呼吸管理が実施された乙B12の3（丙B1-1-1、丙B

1-1-2）については、剖検の結果、間質性肺炎のなかでも極めて予後が悪いと考えられていたAIP（DAD）型であった可能性が高いことが判明している（西工藤証人反対尋問調書＝東甲L17 p77～p78、西甲H41＝東甲G79 p14）。症例経過及び主治医の「呼吸困難については臨床的に改善を認めたものの、薬剤性として矛盾のない間質性肺炎が組織学的には死亡時も残存していたものと考えられる」との追加コメントから、イレッサ投与が死亡に与えた影響を完全に否定することは出来ない（西甲E40＝東別府証人反対尋問調書 p68～p69、西甲E41＝東福島証人主尋問調書 p8～9）。

ウ また、福島証人は、乙B12の4の症例についても、イレッサにより間質性肺炎が発症し、ほぼ1ヶ月後に死亡しているなどの経過やその不明点をふまえて、イレッサと死亡との関連性を否定すべきでない旨を証言して



いる（西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 1 0）。

エ さらに、乙B 1 2 の 3 及び乙B 1 2 の 5 の 2 例は「生命を脅かす」と「副作用・感染症名」欄に記載されている。この「生命を脅かす」とは、「その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない」（西丙D 3＝東丙H 3 p 1 9 3 3 欄外）とされており、これはイレッサによる間質性肺炎によって、現に「患者が死の危険にさらされていた」ことを意味するのである。

オ 以上のことからすれば、被告国は、国内臨床試験から、致命的な間質性肺炎が発症していたことを十分認識していたというべきである。

カ この点、被告国は、いずれの症例も 5 0 0 m g 投与群であって臨床用量と異なるから、添付文書の重大な副作用欄に記載するという対応で十分であるとの反論をしている。 - 145 -

しかし、国内臨床試験（日本人登録数は 1 3 3 名）において、3 名もの重篤な間質性肺炎発症例が報告されている以上、5 0 0 m g 投与群とはいえ、極めて重大な危険性情報である。イレッサの副作用と判断される以上、血中濃度の個人差の点なども考えれば、ほかのデータを併せたうえで 2 5 0 m g 投与群では起きないと実証しない限りは、5 0 0 m g 投与群で起きたことは 2 5 0 m g でも起きると同等に扱うべきであり（西甲西甲E 4 1＝東福島証人主尋問調書 p 1 8，西甲E 3 9＝東別府証人主尋問調書 p 4 6），既に述べた、医薬品の安全性評価の考え方に合致する。

## 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

(1) 次に、前記審査報告書において、「（なお、2 0 0 2（平成 1 4）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）」とのみ言及されている海外の 4 症例について述べる。

(2) 2002（平成14）年4月時点で報告されていた海外の4症例について、審査センターが被告会社に対し、イレッサと間質性肺炎との関連性について照会を行った形跡が見受けられず、審査報告書にもその検討結果が記載されていない。

(3) 海外の4症例とは、乙B13の1（平成14年4月4日付受理印、実際は日本人であるが個人輸入で入手した症例で情報源を外国として症例報告、女性、55歳、急性呼吸不全、間質性肺炎による死亡のおそれ）、乙B13の2（平成14年4月2日付け受理印、米国、男性、70歳、呼吸困難等による死亡）、乙B13の3の1及び同13の3の2（平成14年3月14日付受理印、米国、男性、60歳、最初の報告では間質性肺炎による死亡、追加報告により報告外）及び乙B-146-13の4（2001（平成13）年2月8日付受理印、米国、女性、55歳、最初の報告では失神、両側性肺間質浸潤、成人呼吸窮迫症候群による死亡として報告、追加報告により報告対象外）の4症例である。

(4) 海外から報告された4例のうち、3例（乙B13の2、乙B13の3及び乙B13の4）は、既に述べたとおり、イレッサの間質性肺炎による副作用死亡例である。また、乙B13の1は、日本人女性のEAP症例であり、結果的にステロイドパルス療法が奏功し軽快したが、間質性肺炎により「死亡のおそれ」が認められた症例である。

(5) 以下では、各症例報告について、審査センターに報告された時期の早い順番に改めて整理する。

① 乙B13の4の症例

この症例は、2001（平成13）年2月8日付けで、審査センターが報告を受理している。

医療機関所在地は米国、55歳の女性。2000（平成12）年10月、化学療法初回治療例の進行（stageⅢ or Ⅳ）非小細胞肺癌患者を対象とした無作為二重盲検試験（phaseⅢ比較試験）に参加、同年10月2日、イレッサ投与開始（一日量不明）、10月23日、入院中、病因不明の両側性肺間質浸潤及び成人呼吸窮迫症候群を発現、10月30日死亡。転帰は「死亡」である。なお、転帰欄に「死亡」と記載があるのは、「担当医等が副作用・感染症と死亡との関連があるまたは否定できないと考えている場合を指し、原疾患の悪化等により死亡した場合は該当しない」ものである（西甲D27＝東甲H16 p5）。

担当医のコメントは、初回報告（丙B5の8の1、報告日は2000（平成12）年11月20日）-147-では、「失神、両側性肺間質浸潤、成人呼吸窮迫症候群については、化学療法（カルボプラチン）及び治験薬（ZD1839、パクリタキセル）との関連性あり。」だった。ところが、追加報告（丙B5の8の2、報告日は2001（平成13）年2月7日）において、「本事象と化学療法（カルボプラチン、パクリタキセル）及び治験薬（ZD1839またはプラセボ）との関連性はないと考える。」と変更された。症例報告を見る限り、変更の理由は全く不明である。転帰欄「死亡」は追加報告でも変更はない。

追加報告での主治医のコメントが変更され、イレッサと副作用との関連性自体が否定されたため、被告会社は、本症例を副作用報告要件に該当しないものとして取り下げたのだが、審査センターが、イレッサとの関連性を否定できない間質性肺炎として評価した（西被告国第4準備書面 p11＝東被告国準備書面（4） p19）。

本症例の場合、症例経過からみても、追加報告における主治医のコメント

トの変更は「不可解」であり、イレッサによる死亡症例と評価すべきである（西甲E41＝東福島証人主尋問調書p12～p14）。審査センターにしても、追加報告があつてなお、イレッサ投与と副作用「両側性肺間質浸潤および成人呼吸窮迫症候群」との関連性を否定できないと評価したのであれば、イレッサの副作用と死亡との因果関係を完全に否定することは出来ない症例である。

## ② 乙B13の3の症例

次に、乙B13の3の1及び2の症例であるが、この症例については、初回報告が2002（平成14）年3月14日付け、追加報告が同年4月4日付けで、審査センターの受理印が押されている（乙B13の3の1及び乙B13の3の2）。

本症例は、米国、拡大治験プログラム（EAP）に登録した60歳男性の症例報告である。200-148-2（平成14）年1月25日、イレッサ投与開始（一日250mg）。2月9日、呼吸困難発現、CTCグレード3の間質性肺炎のため入院。両肺葉に浸潤。入院中、ソルメドロール、酸素吸入等の治療実施。イレッサ投与一時停止。

患者は、2月20日に死亡したが、2002（平成14）年3月14日付けの初回報告書（乙B13の3の1）によれば、「2月20日、間質性肺炎による呼吸不全で死亡。」と記載されていた。ところが、同年4月4日付の追加報告（乙B13の3の2）にて、「2月20日、患者は死亡した。死亡診断書には、直接の死因は転移性非小細胞肺癌であると記載されていた。剖検は実施されていない」との記載へ変更され、転帰欄も「死亡」から「未回復」へ変更された。

また、主治医のコメントは、初回報告（3月14日）では「ZD1839と関連していると考えられる。」、追加報告（4月4日）では「間質性肺炎はZD1839と関連しているが、病勢進行とも関連しているかもし

れないと考えている。」と変更された。

本症例は、乙B13の4と同様、被告会社が追加報告を受け、報告要件に該当しないとして、副作用報告を取り下げたが、審査センターが、イレッサとの関連性が否定できない間質性肺炎として評価を行ったものである（西被告国第4準備書面p11＝東被告国準備書面（4）p19）。

更に、症例経過を見れば、イレッサの間質性肺炎と死亡との関連性を完全に否定することはできない症例と評価すべきである（西甲E41＝東福島証人主尋問調書p14～p15）。

### ③ 乙B13の2の症例

2002（平成14）年4月には、さらに海外から2例のイレッサの間質性肺炎等の副作用報告が相次いだ。そのうち、乙B13の2は4月2日付け審査センター受理印が押されている。

この症例についてである-149-が、米国、70歳、男性。進行非小細胞肺癌（stage III or IV）で化学療法初回治療例の患者におけるZD1839、ゲムシタビン、シスプラチン併用群対プラセボ、ゲムシタビン、シスプラチン併用群の無作為二重盲検比較試験（フェーズ3）に登録した79歳の白人男性。2001（平成13）年1月26日、イレッサ投与開始（一日500mg）。CTスキャンにより、急性両側性肺臓炎疑い。2月23日、化学療法剤減量された。2月27日、イレッサ投与中止、重度の呼吸困難のため治験脱落。2001（平成13）年3月13日、死亡診断書では、ステージ4の非小細胞肺癌も関与しているとされた両側性肺臓炎による急性心肺停止のため死亡。転帰欄は「死亡」である。

主治医のコメントは、「呼吸困難、急性心肺停止、両側性肺臓炎はイレッサと関連している可能性があると考え。ゲムシタビン、シスプラチンとの関連性は未判定である。」

以上の症例経過及び主治医のコメント等を考慮すれば、併用薬の影響が

あるとはいえ、イレッサの副作用と死亡との因果関係を完全に否定することはできず（西乙E20＝東西條証人反対尋問調書p40）、イレッサの副作用による死亡症例と評価すべきである（西乙E41＝東福島証人主尋問調書p16～p18、西甲E40＝東別府証人反対尋問調書p69）。

④ 乙B13の1の症例

2002（平成14）年（平成14）年4月に報告されたもう1例である乙B13の1は、4月4日付けで審査センター受理印が押されている。

この症例は、EAPに登録した、医療機関所在地が埼玉県、55歳の日本人女性の症例である。経過は概ね以下のとおりである。

イレッサ投与は、2002（平成14）年2月16日から同年2月28日までで、一日250mg。2月28日、急性呼吸不全、両側性びまん性間質性陰影が認められた。3月1日、3日までメチルブレンドニゾロン1gの点滴静注。3月4日、1-150-1日までメチルブレンドニゾロン125mgの点滴静注。3月12日、19日までブレンドニゾロン60mgの経口投与。3月20日、ブレンドニゾロン40mg投与。その後症状は軽快。「副作用・感染症名」は「急性呼吸不全、間質性肺炎」、 「重篤性・転帰」は「死亡のおそれ」（乙B13の1、1枚目）と記載されている。

本症例は、ステロイドパルス療法が反応し軽快した症例であるが、間質性肺炎により「死亡のおそれ」が認められた症例である。

- (6) 以上のとおり、審査報告書に言及された海外症例4例のうち、乙B13の1を除く3例はいずれも転帰欄「死亡」であり、症例経過からして、イレッサ投与と死亡との因果関係を完全に否定することはできない症例であった。乙B13の1の症例についても、ステロイドパルス療法でようやく回復したとはいえ日本人症例であり、間質性肺炎は「死亡のおそれ」のある重篤なものであった。しかも、乙B13の4を除く3例は、全て2002（平成14）

年4月に立て続けに報告されており、このような短期間に死亡例を含む重大な症例が報告されていたにもかかわらず、審査報告書には、「（なお、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）。」としか記載されず、その検討結果については全く言及されていなかった（西乙B4＝東乙B17 p43）。

## 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

また、承認までに、上記海外4症例のうち報告対象外とされた乙B13の3及び乙B13の4を除く2例を含めた海外の副作用症例196例が報告されていた（西乙K1＝東乙E1）。

西乙K1＝東乙E1は、2002（平成14）年12月25日付けで審査センターが作成した一覧表であり、第2回のゲフィチニブ安全性問題検討会において提出された資料である。 - 151 -

福島証人証人の意見書（西甲E15＝東甲L23 p4）では、承認までに報告されていた海外副作用症例196例のうち、35例が肺に関する重篤な副作用であり、うち20例は死亡例であったと指摘されている。

審査センターは、当然、承認までに被告会社からリアルタイムに副作用報告を受け、そのうえで「添付文書に反映」、「症例の集積を待って検討」、「評価不能」等の判断をしたはずである（西乙K1＝東乙E1「審査センター判断」欄参照）。

ところが、同報告（西乙B4＝東乙B17）において、海外の副作用症例については、乙B13の1及び乙B13の2の2例を除き、報告があったこと自体についても一切触れられていない。

また、乙B13の1及び乙B13の2及び報告対象外となった乙B13の3及び乙B13の4の計4例については上記審査報告に触れられてはいるものの、検討結果については一切書かれていないし、致死的な間質性肺炎及び肺障害等

の警告という形で添付文書に記載されなかった。

## 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

### (1) 第二部会の審議

ア 2002（平成14）年4月18日付審査報告は、2002（平成14）年5月9日付け国立医薬品食品衛生研究所所長から厚生労働省医薬局長宛の審査報告書のなかに綴られ提出された（西乙B4＝東乙B17，1枚目）。

同年5月7日には、坂口力厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長内山充氏に対し、イレッサの輸入可否等についての審議会への諮問がなされた（東・乙B5）。

これを受け、5月24日、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会が開かれ、イレッサの輸入承認の-152-可否について審議が行われた。

イ 2002（平成14）年5月24日の審議会の時点で、審査センターは、先にも述べたとおり、既に国内3例、海外4例の副作用報告に関する「治験薬副作用・感染症症例報告書」を受理していた。

さらには、審査センターは、承認までに海外から196例の副作用報告を受領しており（西乙K1＝東乙E1）、このなかには、第2章、第5、2（3）イにおいて述べたように、明らかにイレッサの副作用による間質性肺炎発症例が含まれていた。なかには丙B3の67，115，152，172等、被告らの証人によってもイレッサによる間質性肺炎発症例や死亡症例と評価すべき症例も含まれていた（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p69～70，西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p84～92，西平山証人反対尋問調書＝東甲L198 p67～70）。

そして、前述の通り、審査センターは、EGFR阻害作用の正常細胞に及ぼす影響及びイレッサによる間質性肺炎発症例などについて、問題意識



を持って事前照会をしていたのであった。

ウ　ところが、第二部会に対しては、間質性肺炎の副作用症例が存在する事実すら報告されなかった。審議会議事録によれば（西乙B6＝東乙B6）、審査センターは、「主な副作用は発疹、下痢、掻痒症、皮膚乾燥等でありましたが、適切な処置を施すことで対応可能であると判断しました」（同p23）との報告のみを行い、間質性肺炎等について照会を行って検討した内容はおろか、イレッサとの関連性が否定できない間質性肺炎の症例報告があることすら報告しなかったのであった。

## (2) 堀内部会長代理からの適切な指摘に対しなおも間質性肺炎等に関する報告はなかったこと

同審議会において、堀内部会長代理から「作用機序から考えるとやはりよく分からない。・・・(中略)・・・153-もしそうだとすればEGFレセプターが発現しているいろいろな組織でもっといろいろなことが起こっているはずではないかと思います。ところが、副作用についてはそれほど重篤な副作用が起こっていない、これ自体もよく分からないと私は思います。ですから、今後この作用機序についてもきちんと検討すると。私自身は今の段階で十分作用機序が説明できているとは思わないのですが、その辺についてはいかがでしょうか。これをこのままやると、大変問題が起こるのではないかと思います。」（乙B6 p29）とのもつともな、かつ重要な問題提起がなされた。

5月24日の審議会の時点で、少なくとも、審査センターは既に国内3例及び海外4例の副作用報告を受理しており、国内臨床試験から報告された3例全てがステロイドパルス療法が実施され、一例はパルス療法が反応しなかったため人工呼吸管理が実施された、転帰「未回復」の重篤な症例であったこと、海外からの副作用報告3例のうち2例は転帰死亡であり、死亡とイレッサの間質性肺炎との因果関係が否定できない症例が含まれていたこと、1

例は日本人EAPでありステロイドパルス療法を実施した結果、回復したものの、「生命を脅かす」間質性肺炎を発症したとされたことなどについて、認識していた。即ち、審査センターは、審議会の時点で、イレッサの間質性肺炎が死亡の危険性の高い副作用であることも認識していたのであるから、「それほど重篤な副作用が起こっていない」との間違った認識に立った、このような重要な問題提起がなされた時点で、致死的な間質性肺炎の副作用症例報告があることを報告すべきである。

ところが、審査センターからは間質性肺炎及び肺障害等に関する報告は結局なされないまま、上原委員からの「ネズミのレベルまではこれはきれいに対応している」、「ヒトの癌の複雑さ」等の発言（乙B6 p 30）により、議論がうやむやになってしまった。

## 8 審査報告（2）乃至（4）に<sup>154</sup>も間質性肺炎等の危険性に関する記載がなかつ

### たこと

(1) 上記の審議内容を受け、2002（平成14）年5月24日付審査報告書（2）が作成された（西乙B4＝東乙B17 p 50）。十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること及び作用機序の明確化という二つの条件を付し、イレッサの承認を差し支えないという判断が下された。

さらに、同月28日付で審査報告書（3）が作成された（西乙B4＝東乙B17 p 51）。

(2) 同年6月12日、薬事・食品衛生審議会薬事分科会が開催された。しかし、ここでも、事務局から間質性肺炎に関する一切の説明はなく、イレッサに関するインターネット上の公表時期を早める点について若干のやりとりがあったのみであった。

(3) さらに、平成14年6月28日付で審査報告書(4)が作成されたが(乙B4の4p55)、「平成14年6月12日開催の薬事分科会における審議内容をふまえ、効能効果をより明確にするために、以下のように改訂した上で、承認して差し支えないと判断した」、「【効能・効果】手術不能又は再発非小細胞肺癌」「【効能・効果に関連する使用上の注意】(1)本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。(2)本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」との形式的な内容に留まるものであった。

## 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

(1) ところが、審査センターは、2002(平成14)年5月24日の第二部会開催から同年6月12日の-155-薬事分科会開催までのわずか20日未満の間にも、新たに間質性肺炎の3症例の副作用報告を受領していた(乙B14の1ないし3)。

前記のとおり、そのうち日本人のEAP症例(乙B14の1)については、イレッサによる間質性肺炎発症後、ステロイドパルス療法を実施したが反応せず、死亡に至った症例であり、明らかにイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例である(西甲E41=東福島証人主尋問調書p22～p23, 西甲E39=東別府証人主尋問調書p70, 西乙E20=東西條証人反対尋問調書p41, 西乙E24=東工藤証人反対尋問調書p85)。

なお、2003(平成15)年1月9日及び1月10日付け新聞記事(西甲O8=東甲K53, 西甲O58=東甲K55)によれば、日本人のEAPによるイレッサ投与は296名であり、そのうち少なくとも1例が死亡症例であったことになる(西乙E24=東工藤証人反対尋問調書94頁)。

残りの2例(乙B14の2及び乙B14の3)の各症例のいずれも、パル

ス療法を実施しようやく回復した重篤な症例であった（乙B14の2は承認前の初回報告では「未回復」であった）。

(2) 上記追加報告3例の報告日は、乙B14の1が5月27日、同2が6月7日、同3が6月11日であった。

しかし、前項で指摘したとおり、日本人の死亡例の報告も含めてこれらの追加報告3例については、それ以降の審査報告書でも一切記載はなく、また薬事分科会においても一切報告されなかったのであった。

## 10 審査センターが軽視した副作用症例

更に、第2章、第5、2（3）イにおいて述べたように、被告国がイレッサの間質性肺炎の副作用症例として把握した10例（国内3症例、海外4症例、追加3症例）以外にも、被告会-156-社からの被告国に報告された副作用情報のなかには、明らかにイレッサの間質性肺炎と認められる症例が30例含まれていた。上記30例の中には、典型的にイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例と考えるべきであった症例が10例も存在していたのであった（丙B3の54、63、67、79、115、132、140、152、164、172）（西甲E25＝東甲G26 p53～p62）。

更に、これらの症例のなかには、副作用名自体は必ずしも「間質性肺炎」として報告されていないが、その臨床経過等のなかに「間質性肺炎」ないしこれと同義の疾患名が記載されており、その記載だけでも容易に間質性肺炎であると判別できるものも複数存在しており（丙B3の67、115、152、172等）、被告側証人もイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であること、死亡症例も含まれることを認めている（西福岡証人反対尋問調書＝東丙G58 p69～70、西工藤証人反対尋問調書＝東乙L17 p84～92、西平山証人反対尋問調書＝東甲L198 p67～70）。

## 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

以上のように、審査センターがイレッサによる間質性肺炎と評価した10例のほかにも、海外196例の症例のなかには、明らかにイレッサの副作用死亡症例と評価すべき症例が含まれていた。ところが、審査センターは「症例の集積を待って検討」とした。そればかりか、上記のように、5月24日の審議会においても、審査センターが把握していた間質性肺炎に関する副作用報告すらなされなかった。

その上で、審議会ではイレッサの「承認」を可とする判断がなされていた。

とくに、追加3例は、審議会以降、わずか20日未満の間に、審査センターに報告されている。そのなかには、日本人の死亡例を含む間質性肺炎及び肺障害等の副作用症例が含まれていたのであるが、審査センターは、6月12日の薬事分科会において、上記症例-157-等に関する報告を一切することなく、7月5日、イレッサは承認された。

## 第2 杜撰なイレッサの承認審査

### 1 安全性に関する杜撰な審査

#### (1) はじめに

以上述べてきたような審査過程もふまえ、改めて、イレッサの安全性についての審査が極めて杜撰だったことについて、以下のとおり整理する。

#### (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

第2章第2節、第5で述べたとおり、イレッサの臨床試験における有害事象についての十分な審査が全くなされなかった。イレッサのEGFR阻害というドラッグデザインから予測される肺毒性、及び、イレッサの非臨床試験

で得られた毒性所見を前提に有害事象例を慎重に検討すれば、例えば、イレッサの臨床試験における有害事象死亡例のほとんどについては、イレッサとの関連が否定できない副作用死亡例と分類しなければならなかった。この点は、濱証人や福島証人が証言しているとおりでである。

しかしながら、被告国は、かかる検討を怠ったのであった。イレッサによる致死的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用の発生を予測させるに十分なデータであったと言うべき有害事象死亡例などは全く見過ごされたのであった。

### (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

承認審査過程において、審査センターは、被告会社に対して間質性肺炎の副作用に関する照会を行ったことは認められるものの、それにもかかわらず、イレッサによる間質性肺炎の副作用に関する十分な検討を怠った。この点について幾つか具体的に指摘す- 158 -る。

第1に、審査センターは、報告を受けていた副作用症例のうち間質性肺炎の副作用名で抽出した幾つかの症例報告を検討しただけで、間質性肺炎の副作用と考えられる多くの症例を見逃したという点である（西平山証人主尋問調書＝東甲L197p27、西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p63以下）。承認までの副作用報告数から見れば、その全例を概括的に検討し、注意すべき症例をピックアップして詳細な検討を行うことは十分に可能であった。そして、間質性肺炎の副作用の危険性を考えれば、当然にかかる検討がなされなければならなかった。しかし、審査センターは、「症例の集積をまとめて検討」などとしたまま、かかる検討を怠ったのであった。この点については、第2章第2節、第5で具体的に整理したとおりでである。

第2に、審査センターが検討したとされる海外4例の中には、「両側性肺間質浸潤」の病名の症例（丙B5-8）があるところ、他方で、4月26日に「肺浸潤NOS」との病名で報告された症例（経過中に「びまん性間質性

肺浸潤」と記載されている) (丙B3-172) については、間質性肺炎の副作用としての検討も報告もなされなかった。このことだけからも、上記の副作用名による検討すら全く不十分なものであったとの評価は免れない。

第3に、海外4例についても、そのような報告が存在することを審査報告書で指摘しているのみであり、それらの症例報告もふまえて、イレッサの間質性肺炎の危険性に関する具体的な検討などはなされなかった点である(西乙B4=東乙B17 p43~44。但し東はマスクングを一部外したもの)。

#### (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

また、第3章第7節(不法行為責任)で整理したとおり、被告会社には、様々な点において安全性確保義務に反する姿勢が認められ、承認審査においても、イレッサが間質性肺炎を引き起こすことすら認めようとしなかった実態が認められる。これに対し、<sup>159</sup>審査センターは、間質性肺炎の副作用の記載がなかった被告会社の添付文書案(乙B15)を修正し、添付文書に副作用としての記載をさせることにしたのみであった。

第3章第4節(指示警告上の欠陥)で指摘したとおり、かかる添付文書はそれ自体明らかな指示警告上の欠陥があるものだった。

この点、被告国は、添付文書の重大な副作用欄にはグレード3の副作用が記載されることをもって、これが適切な注意喚起であったなどと主張する。しかし、死亡例を含めた副作用報告の状況のみを考えても、イレッサの間質性肺炎の副作用について、単なる「副作用」欄に掲載されることはあり得ず、「重大な副作用」欄に掲載されるべきは必然である。したがって、かかる指導は、被告会社の言い分を排してイレッサにより間質性肺炎の副作用が起こることを認めたという以上の意味はない。

被告国が、イレッサによる間質性肺炎の副作用に対して、添付文書による注意喚起として、どの欄にどのような記載をさせるべきかを具体的に検討し

たことは認められず、ましてや、イレッサによる間質性肺炎の危険性について具体的な検討を行ったことや、それに対してどの程度の安全性確保措置が必要であるかを検討したことなどは全く認められないのである。

重ねて、上記添付文書修正の点は、とるべき注意喚起について十分な検討を行って指導したのではなく、積極的な注意喚起策などとは全く評価されないことを指摘しておく。

#### (5) 薬事食品衛生審議会での安全性審議確保の懈怠

薬事食品衛生審議会第二部会において、被告国の事務局は、「間質性肺炎」との単語を一切出さず、イレッサによる間質性肺炎の副作用について何らの説明もしなかった。それまでに審査センターが、副作用の中から間質性肺炎を取り出して照会していたことと全く整合しない態度であった。

更に言えば、審議過程で堀-160-内部会長代理からイレッサの安全性に関する問題指摘の発言があった（乙B6 p 29）にもかかわらず、適切な審議確保に必須の情報である間質性肺炎の副作用について、その発言の後も、審議終了に至るまで事務局は一切の説明をしなかった（以上、乙B6 p 22～33）。

この点は、薬事分科会でも同じであり、事務局は、間質性肺炎の副作用に関する説明を一切しなかったのであった（乙B7）。

被告国は、専門家らによる審議会の審議を経たことを適切な審査手続として主張するが、そのような評価は全くなし得ず、被告国は、イレッサの安全性について十分な審議を確保することを怠ったと言わなければならない。

#### (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

更に、第二部会の後に、間質性肺炎の副作用3症例が相次いで報告された（乙B14）。この中には、日本人の間質性肺炎発症例で転帰「死亡」とし



て報告された初めての症例も含まれていた（乙B14-1）。

ところが、これらの症例報告を受けた実質的審査は全く行われなかった。その後作成された追加の審査報告書に何らの記載もされず、薬事分科会でも全く説明されずに無視されたのであった。

後にも述べるが、少なくとも、この日本人死亡例などの報告があった以上は、それを受けて国内でのEAP使用患者数や副作用発生状況について調査を行わなければイレッサの安全性など全く評価できないのであって、このような追加報告の無視は極めて大きな問題であった。

#### (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

かかる杜撰な審査によって、安全性確保の規制権限が行使されなかった結果、イレッサは従前の抗がん剤よりも高い安全性を有するものと医療現場に誤信させる形で承認がなされ-161-た。

イレッサ承認時点で、非小細胞肺がんの標準的な治療としてプラチナ製剤と組み合わせて使用されていた抗がん剤（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）について見ると、その全ての添付文書に警告欄での警告表示があり、使用医師や医療機関が限定されており、間質性肺炎についても警告欄で警告されていたか、あるいは既存の間質性肺炎等の患者に対する投与を禁忌ないし慎重投与とするなどの注意喚起がなされていた。これは、イレッサ承認の直前に承認されたアムルビシンも同じであった（以上、西甲P144-1～5＝東甲L185-1～5，西甲P34＝東甲L30）。

このこととの比較で考えても、実際に死亡例まで把握していたにもかかわらず、あえて警告欄すらない添付文書とし、その他の安全性確保のための規制権限も行使せずにイレッサを承認したことは、不当にイレッサの安全性を誤信させるものであった。

## 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

### (1) はじめに

また、イレッサは、承認にあたって、「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」という承認条件が付されていた（乙B11）。しかし、その承認に先だって、被告国は、被告会社に対し、国内第Ⅲ相試験の詳細な試験計画を提出させなかった。かかる対応は、明らかに旧ガイドラインに反するものであった。

### (2) 旧ガイドラインが試験計画書の事前提出を要求する趣旨

旧ガイドラインでは、抗がん剤のⅡ相承認が許容されることが記載されていたが、その場合でも、第Ⅲ-162相試験の「試験計画書」を承認までに提出することを要求していた。

その趣旨は、有効性、有用性の確認された抗がん剤を使用できるという患者の本来的利益に鑑み、申請薬の有効性を検証できるような科学的に妥当なデザインの第Ⅲ相試験が行われること、かつ、それが早期に行われることを確保するために、承認前に試験計画を作成させ、その内容を確認するという点にある。

旧ガイドラインの解説論文（西甲D15＝東甲H10p117）では、「新薬を適正に評価するための治験では、研究計画書（プロトコール）を先に作り、それにしたがって患者を受け入れて診療や検査を行うべきものであり、何か行っているうちに後追いで研究ができあがるといったものではない。したがって、研究目的が論理的根拠に基づいて明確になっていなければならないだけでなく、その妥当性や評価方法については、当然、厳格な医学性、科学性、倫理性が要求される。これは、ヘルシンキ宣言の要点そのものである。」

と解説されている。このような内容の第Ⅲ相試験の計画が具体化されていることを確認することが、試験計画書の事前提出を要求した趣旨としてある。

被告国申請の平山証人も、旧ガイドラインで承認前に第Ⅲ相試験の試験計画書の提出が必要とされている理由について、第Ⅲ相試験が「現実的に実施できるんだということ、審査段階で承認前に確認した上で対応しようという意図があるというふうに考えております」と述べている（西平山主尋問調書＝東甲L197p42）。そして、「現実的に実施できる」というのは、上記のような、医学的・科学的・倫理的に妥当な内容の試験が現実的に実施できるという意味であることを肯定しており、その証言からも、試験計画書の事前提出の趣旨が上述した点にあることは明らかである（西平山反対尋問調書＝東甲L198p26以下）。

### (3) 事前提出が要求されていた-163-のは詳細な実施計画書であったこと

ア かかる趣旨から当然のこととして、旧ガイドラインで事前提出が要求されていた第Ⅲ相試験の「試験計画書」とは、まずもって、試験の詳細な内容が記載された実施計画書（プロトコール）であり、少なくともそれに準ずる程度に詳細な試験計画である。

この点は、旧ガイドライン解説論文で「新抗癌剤の治験での第Ⅲ相試験の成績は承認後に出せばよいとされているが、そのプロトコールは承認時に提出しなければならない」と明確に記述されている（西甲D15）。

また、1998（平成10）年12月1日に発出された厚生省審査管理課の通知でも、「当該医薬品の承認日以降に第Ⅲ相試験を開始する場合には、承認までに当該試験の実施計画書（又はその骨子）を・・・審査センターに提出すること」とされている（西甲D36＝東甲H20）。

詳細な試験計画が提出されなければ、上述したような試験計画の事前確認の趣旨など全く満たすことができず、事前提出を要求した意義が完全に

失われる。このことを考えれば、プロトコールないしそれに準ずる程度に詳細な試験計画が事前に提出されなければならないことは当然であった。

だからこそ、旧ガイドライン発出後の1994（平成6年）に承認されたイリノテカンの場合には、承認に先立って第Ⅲ相試験の実施計画書（案）が提出されたのであった（西甲D18＝東甲F32）。

イ なお、上述した旧ガイドラインでの試験計画書事前提出の趣旨については、旧ガイドラインの作成委員の一人であった西條証人も肯定している（東西條証人反対尋問調書p81以下）。

#### (4) イレッサにおいては承認前に試験計画書の提出がなかったこと

ところが、本件においては、承認までに第Ⅲ相試験の実施計画書ないしそれに準じた詳細な試験計画書-164-面など一切提出されず、被告会社の市販後調査の基本計画の報告の中で、市販後の第Ⅲ相試験の予定についてわずか数行の記載があったに過ぎなかった（西平成18年7月6日付被告会社「再求釈明申立書に対する回答書」＝東平成18年7月19日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書」添付の資料「市販後調査基本計画書」及びその変更届）。

具体的には、2002（平成14）年5月21日の「市販後調査基本計画書（変更届）」の記載が承認前の時点での最終的な国内第Ⅲ相試験計画に関する報告であるが、それは、「ドセタキセル及びシスプラチンとの併用療法による試験を予定している<承認条件>」とのみ書かれたものであった。この試験に関する「市販後調査の実施計画書の作成及び改訂の年月日」欄には、単に「検討中」と記載されていた。

上記の報告には、無作為化試験か否か、盲検試験か否かなどは記載されておらず、ファーストライン、セカンドラインなど試験の対象患者の記載もな

い。症例数や設定根拠の記載もなく、「十分なサンプルサイズ」を有する第Ⅲ相試験かどうか判断がつかない。更には、試験実施予定期間の記載もなく、データの解析を行う項目及び方法の記載もない。

上記のような簡単な記載では、この試験がイレッサの有効性が検証できるような適切なデザインの試験であるか、いつまでに試験が実施されるかなどは全く検討できず、先に述べたような、事前に第Ⅲ相試験計画を提出させる趣旨など全く充たすことはできないのである。

したがって、本件の場合、旧ガイドラインの規定に反し、第Ⅲ相試験の「試験計画書」など承認前に提出されなかったものと言わなければならない。

#### (5) 審査に関わった平山証人も全く合理的説明をできなかったこと

イレッサの承認審査に関わった審査センターの平山証人は、この点に関する証言を二転三転させた結果、165-全く合理的な説明をなしえなかった。

即ち、主尋問においては、併用療法ではプロトコルを承認前に提出することが困難などと述べた（西平山証人主尋問調書＝東甲L197p42～43）。しかし、旧ガイドライン及び上記通知でも、第Ⅲ相試験が併用療法で行われることも想定して、予備試験を行って併用療法のデータを得ておき、それに基づいて、承認前に第Ⅲ相試験のプロトコルを提出するということが当然の前提としている。第Ⅲ相試験が併用療法の予定の場合にはプロトコルを事前提出せずとも旧ガイドライン違反とならないなどということに全く理由はない。

更に、反対尋問においては、旧ガイドライン及び上記1998（平成10）年通知の内容を否定することができなかったことから、基本計画書とは別に詳細な試験計画の提出があったはずなどと言い出した（西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p38以下）。しかし、既に訴訟において被告会社より、求釈明への回答書に添付された上記「市販後調査基本計画書」及びその変更

届以外の試験計画書が提出されていないことが明言されている。

更に再主尋問では、「実施計画書（又はその骨子）」の事前提出を要求した上記通知（西甲D36＝東甲H20）は、イレッサ承認のような場合には適用がない旨、更に証言内容を変遷させた（西平山証人反対尋問調書＝東甲L198p123以下）。しかし、そのような通知の解釈など全く合理性はない。

結局のところ、本件での対応が旧ガイドラインに反していたことについて、平山証人は全く合理的な説明ができなかったのである。

## (6) 小括

このように、被告国が、イレッサの承認に先立って、被告会社から市販後第Ⅲ相試験のプロトコール、あるいは、それに準ずる詳細な試験計画の書面を提出させなかったことは、-166-自らが発出した旧ガイドライン及び上記1998（平成10）年通知にすら反する対応だった。

この結果、本件の場合、承認から9ヶ月が経過した2003（平成15）年4月の段階に至っても、承認条件とされた国内第Ⅲ相試験計画が更に変更され、プロトコールすら提出されていないなどという事態を生み出したのであった（2003（平成15）年4月9日付「市販後調査基本計画書（変更届）」）。

## 3 INTACT試験の失敗を無視したこと

### (1) はじめに

また、承認前の事実関係からの帰結として、被告国は、承認前の時点で既に第Ⅲ相INTACT試験で延命効果の証明に失敗したことを認識しつつ、そのことを無視してイレッサを承認したと言うべきである。このことは、単に杜撰な審査であったというに留まらず、承認の違法性を裏付ける極めて重

大な問題であると言わなければならない。

以下、具体的に指摘する。

## (2) INTACTに沿った国内第Ⅲ相試験計画の取りやめ

被告会社は、申請時において、2002（平成14）年1月にINTACTの中間解析が実施され、最終解析は同年5月と報告していた（乙B1）。その後、被告会社は、審査センターからの照会への回答において、社内会議でASCOでのINTACTの生存情報の公表を避け、8月への延期を決定した旨を報告した。世界で最も権威がある学会であるASCOでの発表を取りやめた理由として、バイアスを避けるという点には不自然さが明らかに認められるものであった（西平成18年7月6日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書（2）」＝東平成18年7月19日付被告会社「求釈明書3に対する回答書（2）」の添付-167-資料の事前照会に対する回答（以下、「事前照会回答」という）ト-1-3の頁）。

他方、被告会社は、4月18日付の市販後調査基本計画書で、イレッサの国内第Ⅲ相試験としてINTACT1・2と同様のデザインによる2試験を含めた3つの試験を行う予定であることを報告していた（西平成18年7月6日付被告会社「再求釈明申立書に対する回答書」＝東平成18年7月19日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書」の添付資料1）。

また、審査センターからの照会（東乙B3）に対する回答では、INTACTのいずれの試験結果も好ましくなかった場合には、それによる国内試験を実施しないことも説明していた（事前照会回答ト-1-3の頁）。

そして、5月21日、被告会社は、INTACT同様のデザインによる2試験を取りやめたことを市販後調査基本計画の修正として報告したのであった（西平成18年7月6日付被告会社「再求釈明申立書に対する回答書」＝東平成18年7月19日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書」の添付

資料2)。

これらの情報から合理的に考えれば、INTACTの結果が好ましくなかったということは当然に分かることである。遅くとも5月21日の時点で、被告国は、INTACT試験で延命効果の証明が失敗したことを判断できたというべきである。

### (3) 国がINTACT試験失敗を認識していたこと

その後、5月24日の薬事食品衛生審議会第二部会(乙B6)において、事務局は、INTACTの結果公表時期について、延期後の公表時期として報告を受けていた8月ではなく、「本年度中」という表現で説明し、結果公表時期が間近であることを隠匿した(乙B6 p 28)。上述のような試験計画の変更が届け出られたことも全く説明していない。

また、後藤委員からINT-168-ACT試験のデータを用いたブリッジング試験の実施を提案する発言がなされたのに対して、事務局は、INTACTが単剤ではなく併用試験であるとして、承認にあたってINTACT試験の結果公表を待つ必要はない旨を強調する説明をした。これは、承認審査の当初の予定では、国内第Ⅲ相試験としてINTACTと同様のデザインでの試験が行われようとしていたことと全く整合しない説明であり、上述のとおり試験計画変更の報告を受けていたことを考えれば、INTACTの重要性から目を逸らせる意図があったと考えるべきである(以上、乙B6 p 28以下)。

これらの事務局の説明態度からは、あえてINTACT試験結果が公表される前に承認を実現させようとする姿勢が窺われ、このこともふまれば、被告国は、この承認審査中の段階で、実際にINTACT試験で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である。



#### (4) 小括

以上のとおり、被告国は、INTACT試験で延命効果の証明に失敗したことを認識していたうえで、あえてその点を無視してイレッサを承認したものと断言しなければならず、かかる承認は到底許されるものではない。

#### 4 適応に関して著しく不適切な審査が行われたこと

審査報告書では、イレッサの適応に対する被告会社とのやり取りや審査センターの検討内容が記載されている。

そこでは、被告会社が、IDEAL1などの結果により非小細胞肺癌一般に広くイレッサの適応を認めさせようとして主張していたことが認められる。これに対して、審査センターは、「昨今においては科学的な根拠に基づいた医療が国内においても広く普及しつつあり、効能・効果に示される薬剤の適応対象についても、その臨床的位置づけ-169-と科学的な臨床データを踏まえた判断が、今後はより重要になるものと考えている。」と指摘したうえで、イレッサについてはセカンドライン以降の治療薬としての検証しかなされていないことなどを挙げて、被告会社の主張の全てに根拠がないと指摘していることも認められる。ファーストライン治療に関して見れば、「現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。」と結論付けている。そうであれば、ファーストラインを含めて適応を拡大してイレッサを承認することなど全く認められないことになるはずであった。

ところが、審査センターは、これらの指摘をし、「副作用が従来の抗癌剤に比べると軽微で、比較的案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」必要性までも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。この点の説明は何らなされていない。

このように、イレッサの適応がファーストラインを含めて拡大されたことについては、その審査の著しい不適切さを指摘しなければならない（以上、西乙B 4＝東乙B 1 7 p 3 7以下。但し東はマスクングを一部外したもの）。

### 第3 まとめ

以上整理して述べたとおり、本件イレッサの承認までの審査過程を見ても、様々な角度からの問題性が認められ、極めて杜撰な審査の実態だったと言うべきである。このことは、被告国の責任を考えるにあたって極めて重要な事実である。

## 第3節 イレッサ承認の違法

### 第1 承認の違法性について

#### 1 有用性が不明な医薬品の承認は違法であること

##### (1) 医薬品の存立基盤としての有用性

第1章で述べたとおり、医薬品としての有効性は科学的に証明されて初めてその存在が肯定され、その証明がなされない限り無効と評価されなければならない一方、危険性については疑いのレベルであってもそれに対する十分な検討がなされなければならない、それらのバランスを検討した結果として有用性、即ち副作用を上回る有効性があることが積極的に肯定された化学物質のみが医薬品として存立しうる。

この点は、クロロキン事件最高裁判決でも、「医薬品は、人体にとって本来異物であり、治療上の効能、- 171 -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、副作用の点を考慮せずにその有用性を判断することはできず、治療上の効能、効果と副作用の両者を考慮した上で、その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきものである。」と判示されているとおりである。

薬事法上の厚生労働大臣の権限ないし義務を解釈するにあたって、このことが大前提となることをまずは指摘しておく。

##### (2) 薬事法14条における厚生労働大臣の権限

薬事法14条は、新規医薬品について厚生労働大臣の審査承認権限を規定するが、これは、厚生労働大臣の事前審査と承認を要求することにより、有効性及び有用性が積極的に肯定できないような物が医薬品として市場に流通することを防止し、もって医薬品安全性確保を図る規定である。即ち、薬事法14条で規定された厚生労働大臣の権限は、承認申請がなされた化学物質

について、その有効性及び安全性を審査したうえで、有効性及び有用性を積極的に肯定できた化学物質についてのみ、医薬品として承認するという権限である。

### (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

このようなことから考えれば、申請薬に医薬品としての有効性、有用性が積極的に肯定できない場合には、その申請薬の製造等を承認することは薬事法14条から認められないこととなる。即ち、申請薬の有効性に疑念が残る場合、あるいは申請薬に危険性が認められ、有用性が積極的に肯定できるかどうか疑念が残る場合、厚生労働大臣は、薬事法14条により、かかる申請薬を医薬品として承認してはならない義務を負うのである。

かかる義務に違反して、厚生労働大臣が申請薬を承認した場合、その承認行為は違法となる。

- 172 -

## 2 厚生労働大臣の実質的審査義務

### (1) 薬事法14条による厚生労働大臣の実質的審査義務

以上述べた点からの帰結として、薬事法14条は、厚生労働大臣に対し、申請された化学物質に有効性が認められるかどうか、危険性がどの程度のものであり、危険性を上回る有効性があり有用性が肯定できるかどうかについて十分な実質的審査を行うことを要求しているものと解され、単に申請者から提出された資料のみで判断を行うことや、審査において生じた申請薬の有効性及び危険性に関する疑念をそのままにして承認をするということは薬事法14条に反する。

このように、薬事法14条により、厚生労働大臣は申請薬の有効性及び有用性に関して十分な実質的審査を行う義務を負う。この点は、更に下記のような事項を考慮すれば明らかである。

第1に、厚生労働大臣の医薬品安全性確保義務や、そのために付与された承認権限の重要性を考えれば、承認判断は、その時点における医学薬学の最高の水準に照らして行われなければならないのであり、少なくとも有効性や有用性の判断に影響を及ぼす疑念を放置して漫然と承認を行うことなどは薬事法上、全く許容されない。

第2に、申請者たる製薬会社は、利益追求を目的として、相当の開発費用をかけて医薬品の申請に至っているのであり、申請薬の有効性や安全性に疑問を抱かせるような情報を包み隠さず積極的に開示することは典型的に期待しがたく、承認を受けての市販を確保すべく有効性を強調し、危険性を過小評価することは当然にあり得ることとして想定しなければならない。この点からも、厚生労働大臣自らが積極的な調査を含めた実質的審査を行うことは法的な要請である。

第3に、厚生労働大臣が実-173-質的審査の義務を負うと解しない場合、厚生労働大臣が審査を懈怠すればするほど、当該申請薬の有効性や安全性に疑念を抱かせるような事実は明らかとならず、結果としてその責任を免れるという不都合な結論ともなりかねない。これでは、医薬品の安全性確保という薬事法の目的が完全に没却される。

## (2) 実質的審査の方法

### ア 積極的調査による実質的審査

以上のとおり、厚生労働大臣は、薬事法14条の承認権限行使にあたって、申請者からの申請資料のみを検討して承認することは許されず、特に、当該申請薬の有効性や安全性に関して疑念を抱かせるような事実があった場合には、その疑念が払拭されて有効性及び有用性が肯定できるかどうか積極的な調査を行わなければならない。その方法としては、自ら文献等の調査を行うほか、申請者に対して必要な追加照会を行って調査、回答を行

わせることが挙げられる。

このような積極的な調査を行わない場合、薬事法上の実質的審査義務を果たしたとは全く評価しえない。

#### イ 抗がん剤の有効性審査について

この点、抗がん剤を例としてまず有効性審査について述べる。

抗がん剤のⅡ相承認の場合には、その承認時点では抗がん剤としての本来的な有効性は検証し得ない。また、通常、第Ⅱ相試験は対照群を置かない小規模患者群による試験であるから、単群の腫瘍反応率をもってその効果を評価することには高い困難性が伴う。

これらを前提として、申請された抗がん剤について高い腫瘍縮小効果が肯定できるかどうか、抗がん剤の有効性たる延命効果が見込まれるかどうかという点について、積極的<sup>174</sup>調査を含む十分な実質的審査を行わなければならない。

#### ウ 抗がん剤の安全性審査について

次に、安全性についても、抗がん剤のⅡ相承認の場合は、少数の患者群での治験しか行われていないことが通常であり、そこで現れた重篤な副作用について十分な検討を行うことは当然として、申請薬の危険性に関して現れた他のあらゆる情報について十分な調査を行うことによる慎重な審査を行わなければならない。申請薬が海外で既に承認されている場合には、海外での使用実績とその安全性について調査を行うことが必要であり、また、本件のように拡大治験プログラム（EAP）での使用が行われている場合には、その使用実績や安全性について十分な調査による審査を行わなければならないのである。

なお、抗がん剤は一般的に重篤な副作用が避けがたいとされており、有

効性と安全性のバランスが認められるとの判断は相当に困難が伴うものである。そのため、申請薬から発生すると考えられる重篤な副作用については、その重篤性や想定頻度など当該副作用についての十分な検討を行うことなしに安全性などは確認し得ない。想定頻度については、いわゆる「3倍の法則」、あるいは一定母数で発生した副作用患者数についての「信頼区間」など統計原則を前提とし、その頻度を過小評価することのないように十分な検討が行われなければならない。これは、治験での副作用についても該当することであるが、治験外使用から報告された副作用についても同じである。最低限、国内での使用患者数を確認することは不可欠である。治験外使用の場合には、その使用患者全体の副作用が整理されて報告されるシステムになっておらず、報告暗数がある。そのため、上記使用患者数の確認によって初めて、当該副作用がどの程度の頻度で起こっているか、報告暗数がどの程度である-175-かが確認できることとなる。そして、その結果をふまえて申請者に対して報告暗数を可及的に解消すべく国内副作用発生状況を確認することも必要である。

以上のような調査なしに、申請薬の実質的な安全性審査を行ったとは到底評価できない。

### (3) 判例から認められる厚生労働大臣の実質的審査義務

このような申請薬承認に際しての厚生労働大臣の実質的審査義務は、これまでの薬害事件の判決でも認められているところである。

特に、いわゆる薬害スモン事件では、各地裁の判決において繰り返し厚生労働大臣の実質的審査義務を肯定する判断がなされているので、幾つかの判決について以下指摘する。

#### ① スモン金沢判決（金沢地裁昭和53年3月1日判決）

薬害スモン事件金沢地裁判決では、厚生大臣の実質的審査義務を認め、

下記のとおり判示されている。

「ところで右審査の対象は、医薬品としての「安全性」といった極めて抽象的なものであり、これはまた有効性とのかね合いで判断される相対的な概念であるから、判断の中は広く、したがってこれが適正を期するには、審査の方法を制限的なものにしておいてはならないはずである。事実薬事法制上には、審査方法について特にこれを制限する規定がない。結局厚生大臣としては、医薬品の安全性確認のためには、無方式による実質的審査義務を負っているというべく、そうだとすれば、申請者が提出した資料に限らず、必要があれば、例えば職権で、資料の追加提出を命じたり、自ら国内外の文献を収集、調査し、或いは他の適当な機関に各種の試験を行なわしめるなど、当該具体的事案のもとで適切と考えられるあらゆる方法をとることが可能であり、またこのような方法を駆使することによって、審査に万全を期する法律上の<sup>176</sup>要請があつたものといわねばならない。」

② スモン福岡判決（福岡地裁昭和53年11月14日判決）

薬害スモン事件福岡地裁判決でも、厚生大臣の負う医薬品安全性確保義務の具体的内容につき、スモン事件でポイントとされていた文献調査に関する積極的義務を肯定し、下記のとおり判示されている。

「少なくとも文献調査に限っていえば、公定書収載時、公定書外医薬品の製造・輸入の許可時は勿論のこと、その収載、許可の後も継続的に、当該医薬品のみでなく、その類似構造化合物を含め、副作用情報等に関する内外の文献を自ら収集、調査し、又は、許可申請者等をしてそれをさせる義務があることは当然のことである。費用、時間、人材等の点からみても、医薬品に関する内外の右文献の収集調査義務は、最も初歩的、かつ、基本的なものといつてよい。（中略）そして、原則的には公定書収載時又は許可時点で医薬品の安全性に疑惑がもたらされて欠陥医薬品（これは第四章第一で詳述した。）かもしれないとの情報がでてきたら、新たにそれを積



極的に否定しきれぬ資料を入手，獲得しない以上，公定書に収載してはならないし，許可をしてもならない。」

③ スモン京都判決（京都地裁昭和54年7月2日判決）

また，薬害スモン事件京都地裁判決でも，厚生大臣自らの実験，ないし申請者への指示を含めた審査をすべきことにつき下記のとおり判示されている。

「その安全性は直接国民の生命，健康に影響し本件スモン患者の重症例がそうであるように取返しのつかない重大な結果を生むのであるから，その当時における最高の学問水準，知見を以て慎重，綿密な審査を行って決めるべき性質のもので，安全性に疑があって薬品としての価値に疑問があれば簡単に許可，承認をなすべきものでないから安全性の面で自由裁量の余地はほとんどないものというべきである。又それでも尚厚生大臣がこれを許可承認する必要がある。177-場合はその本質を説明し反作用を警告し，用法，用量，投与期間，したがってその総投与量はいかにあるべきかを十分検討し，安全，有効な領域を設定してそうした内容の許可，承認をなすべきであって過大投与，無制限投与を許すような結果の発生を未然に防止すべきものといわねばならない。医薬品の有用性を判断する手段方法は民法の弁論主義のような制約があるわけでないから厚生大臣は申請者たる製造業者等に動物実験，臨床その他内外の各種資料の提出を命じ又自ら内外の文献を収集調査する等あらゆる手段を用いて審査し許可，承認，又はその取消変更等の処分を行うべきものといわねばならない。当裁判所は被告国が常にあらゆることを自ら実験せねばならないとは考えないが必要な実験は申請者にそれを命じ結果の報告を提出させて検討すればできるものとするしそれで不十分なものは自ら実験することを辞すべきでなく，その規模等の理由で自ら実験できないものはそれができるまで許可，承認を待たすなり，販売中止を命じて安全性の確認をなすべきものである。」

④ スモン静岡判決（静岡地裁昭和54年7月19日判決）

薬害スモン事件静岡地裁判決でも、厚生大臣の実質的審査義務を認めて下記のとおり判示されている。

「そして、その安全性確保の方法は、これを局方外医薬品についての製造等の許可・承認の場合についてみれば、厚生大臣は、申請にかかる医薬品につきその成分・分量・用法・用量・効能・効果等を審査して（薬事法一四条）、それが無害且つ有効な医薬品であるか否かを判断すべきものとされ、又同法及び同法施行規則によれば、厚生大臣は、必要に応じて、前記諮問機関に諮問して答申を求め、或いは申請者に製品に関する文献の写、実験資料その他の参考資料の提出を求め得るものとされているが、その審査の基準、方法については別段の規定はないのであるから、当該事案について適切と考えられるあらゆる方法をとることができ、又考えられるあらゆる方法をとることによつて、審査に万全を期する義務があるといわなければならない。即ち、厚生大臣は、申請者の提出した資料を十分に調査検討すべきことはいうまでもなく、更に必要に応じて申請者に資料の追加提出を命じ、或いは自ら内外の文献を調査し他の適当な機関に各種の試験を行なわせる等して、当該医薬品及びその類似構造化合物についての副作用情報をでき得る限り収集すべきであり、当該医薬品の安全性に疑点が生じた場合には、新たにこれを積極的に否定し切れる確実な資料が得られてその疑点が十分に解明されない限り、その製造等の許可・承認をしてはならないのである。」

### 3 クロロキン事件最高裁判決について

#### (1) はじめに

次に、薬害事件における最高裁判決としてクロロキン事件判決が存在することから、承認の適法性に関する判示内容と本件との関係について整理する。

## (2) クロロキン事件最高裁判決における承認の適法性に関する判示

クロロキン事件最高裁判決は、厚生大臣による医薬品承認行為と国家賠償法上の違法との関係につき、次のとおり判示している。

先に指摘したとおり、同判決では、医薬品について「治療上の効能、効果と副作用の両者を考慮した上で、その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきである。」と判示しており、有用性が積極的に肯定されて初めて医薬品たり得ることを明示した。

そのうえで、「厚生大臣は、特定の医薬品・・・の製造の承認をするに当たって、当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり、その時点における医学的、薬学的知見を前提として、当該医薬品の治療上の効能、効果と副作用とを比較考量し、それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価- 179 -して・・・製造承認の可否を判断すべきものと解される。したがって、厚生大臣が特定の医薬品を・・・製造の承認をした場合において、その時点における医学的、薬学的知見の下で、当該医薬品のその副作用を考慮してもなお有用性を肯定し得るときは、厚生大臣の・・・行為は、国家賠償法1条1項の適用上違法の評価を受けることはないというべきである。」と判示している。

## (3) 同判決の判示内容について

同判決においては、「その時点における医学的、薬学的知見」を前提とした審査について判示されているが、その解釈にあたっては特に下記の点が重要である。

ア 同判決では、承認審査の方法として、「その時点における医学的、薬学的知見」を前提として当該医薬品の有用性を評価すべきとの審査方法が指

摘されている。「その時点における医学的、薬学的知見」という場合、当該申請薬自体の有効性等に関する知見と、当該申請薬の有効性や有用性評価の基準として用いられるべき一般的な知見とがありうるどころ、クロロキン事件最高裁判決で指摘されているのは、後者の一般的な知見を前提として、当該申請薬の有効性や有用性を評価すべきということである。

例えば、学会や有力な医師が当該申請薬について積極評価をしていた場合に、それにしたがって有用性ありと評価すれば適法となるなどという考え方が示されているものではない。

イ また、「その時点における医学的、薬学的知見」とは規範的概念であり、審査当時、実際に国が認識し、判断の前提としていた知見のみではなく、認識すべき知見も含まれるものである。先に述べたように、厚生労働大臣の承認審査が、その180.時々における医学薬学の最高の水準に照らして行われるべき実質的審査であり、その実質的審査を全うするための積極的調査が重要性を有していることなどを考えれば、このことは当然である。

この点、宇賀克也東京大学大学院教授も、同判決の評釈において、「本件最高裁判決は、医薬品の審査は、『その時点における医学的、薬学的知見』を前提として行われるとしているが、製薬会社から提出された文献や症例報告のみを対象として審査したのでは、『その時点における医学的、薬学的知見』に基づく審査とはいえないであろう。製造承認等を申請する製薬会社が、副作用を報告したり、有効性を否定する症例を報告したりすることは、一般的にいつて期待しがたいからである。」と論じているとおりである（判例時報1555号203ページ以下）。

同判決は、先に指摘した医薬品評価の観点を明示したうえで、当時の知見を前提とした申請薬の評価という審査方法を判示しており、他方で、実

際に審査当時に国が認識していた知見の範囲を判断の前提としていない。これらの点から考えても、同判決も上記のような考え方を前提としていることは明らかである。

#### (4) クロロキン事件と本件との違い

ア なお、クロロキン事件において対象薬たるクロロキン製剤の承認が行われたのは昭和30年代である。クロロキン事件最高裁判決での判示内容を前提として、本件での承認の違法性を判断するとしても、前提となる事実関係を大きく異にすることも指摘しておく。

① まず、クロロキン事件において問題薬が承認された当時と異なり、イレッサの承認時点では、第Ⅲ相比較試験までの段階的試験による医薬品有効性評価方法が確立していた。同様に、危険性評価についても、臨床試験における副作用による評価、治験薬副作用報告制度に基づく副作用症例の集積などのシステムが確立していた。

② クロロキン事件の場合は、問題とされた各製剤の承認以前において既にクロロキン製剤の国内外での使用実績があった。

他方、イレッサの場合は、世界初の承認であったため、日本での承認以前は拡大治験プログラム（EAP）を除き国内外での使用実績がなかった。また、イレッサの申請資料や照会回答内容などは非公開であり、治験薬副作用報告症例も公開されておらず、EAPでの使用実績について被告会社などが整理して公開するということもなかった。

イ このような事案の違いを考えれば、クロロキン事件最高裁判決が判示する規範はともかく、それ以外の判断部分は本件の参考とされるべきものではない。

本件では、医薬品としての有効性及び安全性評価システムの進展と非公

開審査により、イレッサ承認審査にあたっての評価材料となるべき重要な情報は、被告会社と国のみが保有していた。第三者たる専門家が全体情報をふまえた総合評価を為し得る状況には全くなく、全ての情報を総合評価した結果としてのイレッサ自体の有用性についての医学的、薬学的知見は存在しなかった。特定の試験結果を評価する専門家の意見などは、本件で承認の違法性を検討するにあたって重要な意味を持つものではなく、ましてや、厚生労働大臣が、かかる限定的な情報を前提としてイレッサを積極評価する専門家の意見に従うべき義務があったなどという立論は全く成立し得ない。

#### (5) 小括

以上のとおり、承認の違法性に関する原告の上記主張は、クロロキン事件最高裁判決をふまえて考えて-182-も正当性を有するものである。

また、同判決からは、イレッサの承認の違法性を検討するにあたって、その有用性について積極的な評価をする専門家の意見などが重要な意味を持つものではないことも当然に認められることなのである。

### 4 まとめ

以上述べたとおり、厚生労働大臣は、申請薬の承認審査にあたって、その有効性や安全性に関して積極的な調査を含む実質的審査を行うことが薬事法上義務づけられている。

また、厚生労働大臣は、申請薬の承認審査において有効性や有用性に対する疑念がある場合には、調査によってその疑念が払拭されて有効性及び有用性が積極的に肯定されない限り、申請薬の承認をしてはならない義務を負うものである。

## 第2 抗がん剤のⅡ相承認とその適法性

### 1 はじめに

本件の特徴として、1991（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」（西乙D7＝東乙H7、「旧ガイドライン」）を前提として、第Ⅲ相試験結果をまたずにイレッサが抗がん剤として承認された点がある。そこで、以上述べたことをふまえて、抗がん剤のⅡ相承認とその適法性についての主張を改めて整理する。

### 2 医薬品の有用性評価とⅡ相承認について

第1章及び第2章第1節で述べたとおり、医薬品の有用性評価については、第Ⅲ相大規模比較臨床試験結果に基づく有効性評価と危険性とを比較して行うということは、イレッサ承認時以前に医学的薬学的知見として確立しており、抗がん剤においても、そのよう<sup>183</sup>な医薬品としての有用性評価方法は全く同じであった。即ち、一般の医薬品とは異なって抗がん剤の場合は第Ⅲ相試験を経ずに医薬品としての有効性や有用性が検証できるなどという知見は存在しないのである。

旧ガイドラインでも、第Ⅲ相試験までの段階的試験によって抗がん剤の有効性、有用性を評価することが明記されていた。旧ガイドラインは、抗がん剤の臨床評価方法について、専門家から構成された委員会で検討してまとめたものであって、Ⅱ相承認を許容する記載があるからと言って、抗がん剤の有効性評価は通常の医薬品と異なって第Ⅱ相試験の結果でよいことを医学的薬学的知見として表明したものではない。即ち、旧ガイドラインで示された段階的試験による抗がん剤の評価方法と、その中に含まれているⅡ相承認に関する記載とは質が異なるものであって、それを混同して全体が確立した当時の医学的薬学的知見であるかのように主張することには全く理由はない。

以上より明らかなように、抗がん剤のⅡ相承認とは、第Ⅱ相試験結果による

有効性の見込み程度の内容と、その時点での情報に基づく危険性とを比較するものであって、抗がん剤としての本来的な有効性及び有用性評価を行って承認するというものではないのである。

### 3 II相承認と薬事法14条との関係

先に述べたとおり、厚生労働大臣は、薬事法14条によって有用性が積極的に肯定された申請薬のみを承認すべき義務を負うところ、抗がん剤のII相承認は、抗がん剤としての有効性及び有用性を確認することなく承認するものであって、同条が本来的に予定する承認制度から考えると、その重大な例外である。

被告らは、II相承認につき、がんという疾患の重篤性や有効な治療法が十分ではないことなど、がん患者の利益という観点を強調するが、そのようなことによって無限定に抗がん剤のII相承認が正当化されることはない。

- 184 -

この点は、抗がん剤の審査担当者の認識からも裏付けられる。イレッサの承認以前に審査センターに審査官として所属し、分子標的薬とされていたハーセプチン等の新抗がん剤の承認審査に携わった島田安博は、標的分子が明確になっていたハーセプチン等と異なって、イレッサの場合は、「臨床検体でのEGFRの発現、奏効との関連などについて十分な検討がなされているとはいえない」ことを批判したうえで、「当該疾患に対してその当該分子がどういう状況なのかというデータを十分検討し、最終的には患者で対象分子と臨床的な意味合いの相関を十分に見ていく必要がある。分子標的が一時的に改善したからそれで十分であるということではなく、それが臨床的な効果につながるかどうか示されない限りは薬剤としてもものにはならないと思われる。審査というのはある意味で非常にシンプルであり、よいものはよい、悪いものは悪い、曖昧なものは認めなくてよい、というスタンスでよいと考えている。」などと指摘している（西甲H20＝東甲G68 p129以下）。



「曖昧なものは認めなくてよい」という指摘は、まさに、薬事法14条の解釈として上述した「有用性が積極的に確認されたもののみが医薬品たり得る」という考え方と合致する。更に、抗がん剤にあっても、代替指標の結果のみをもって有効性を判断することは誤りであって、臨床的な効果について十分検討がなされなければならないとの指摘は、無限定にⅡ相承認が許されるかのような被告らの主張が全くの誤りであることを裏付けるものである。

患者の利益という観点をふまえて、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、本来的には薬事法14条と抵触する抗がん剤のⅡ相承認が無限定に許されることなどあり得ないのであって、Ⅱ相承認を適用する趣旨に遡り、同法との関係での適法性が厳格に検討されなければならない。この点は既に主張しているところであるが、改めて必要性、許容性の観点から下記のとおり整理しておく。こ-185-これらのいずれかでも満たさないⅡ相承認は違法となる。

#### 4 Ⅱ相承認の適法性

##### (1) 必要性の観点

まずもって、がん患者の利益に叶うということは、Ⅱ相承認制度の正当化事由であるとともに、具体的な各申請薬の承認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相承認を必要とする基盤を完全に欠くのである。

具体的には次のとおりであり、これらの全てを満たさずになされた承認は違法となる。

- ① まず、当該申請薬に関して、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。このような場合であって初めて、当該申請薬に関して例外的なⅡ相承認を行う

患者利益という必要性が具体的に生じるのである。

- ② その場合であっても、承認時点において、当該申請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また必要である。具体的には、旧ガイドライン及びその解説論文にあるとおり、有効性を証明できる適切なデザインによる第Ⅲ相試験計画が具体的に存在することの確認が必須であり、その確認は、実施計画書（プロトコール）ないしそれに準じた計画書を申請者から事前提出させることによりなされなければならない。

本来的ながん患者の利益は有用性の確認された抗がん剤の使用という点にあるのだから、上記の点が満たされない場合もまた、がん患者の利益という必要性に基づく例外的なⅡ相承認という正当性の基盤を欠くのである。

## (2) 許容性の観点

- 186 -

上述のとおり、Ⅱ相承認においては、有効性に関して第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肯定される相当の見込みがあることが必要であり、また、それとの対比で高度の安全性が確保されていないなければならない。相当程度の危険性が認められる場合には、その時点で有効性の見込みと安全性とのバランスが欠如することとなり、第Ⅲ相試験結果をふまえずにⅡ相承認することはもはや許容できないのである。

この点を具体的に検討すると以下のとおりであり、これらを満たさない承認は違法となる。

- ① 第1に、効果の点である。その時点までの情報から考えて、当該抗がん剤の有効性が肯定される相当の見込みが認められることが必要であり、最低限、延命効果に関する否定的な情報がないことは不可欠である。
- ② 第2に、バランスの点である。その時点までの情報から高度の安全性が

認められ、第Ⅱ相試験結果からの有効性の見込みとの比較でバランスが保持されていると認められることも必要となる。

積極的に有用性が肯定されたもののみが医薬品たり得ること、薬事法14条に基づく厚生労働大臣の実質的審査義務など上述した点を考慮すれば、仮に、その時点までの情報から高度の安全性が認められず、少しでもバランスに疑いがある場合には承認は許されない。積極的調査によって高度の安全性が確認されてバランス欠如の疑念が払拭されるか、あるいは、適切な警告表示、全例調査、使用限定など万全な安全性確保措置によってバランスが積極的に肯定できることが必須となる。

被告国は、これらの安全性確保措置について規制権限不行使の問題として承認と分離した主張をしているが、上記のように、本来、承認の違法性の判断要素として捉えられなければならないものであることを再言しておく。

- 187 -

### (3) 小括

以上、必要性と許容性の観点からⅡ相承認の適法性について具体的に整理した。これらの一つでも満たさずになされた抗がん剤のⅡ相承認は、違法である。

## 第3 Ⅱ相承認における適応と承認の違法

また、抗がん剤をⅡ相承認する場合、第Ⅱ相試験までの治験においては少数かつ限られた範囲の被験者により、当該投与方法の下での腫瘍縮小及び危険性が確認され得るに過ぎない。言い換えれば、治験と異なる投与方法、治験の選択基準の範囲外の患者（高齢者、全身状態不良患者、放射線など他治療のある患者）については、当該申請薬の有効性や安全性については何らの確認もなされていないのである。

既に述べているとおり、抗がん剤のⅡ相承認は薬事法14条に抵触するものであって、がん患者の利益の観点から適法性を厳格に解しなければならないところ、第Ⅱ相試験までの投与方法や対象患者群を外れる範囲に関してはその有効性すら確認されていないのである。したがって、抗がん剤をⅡ相承認するにあたって治験での投与方法や対象患者範囲を超えて適応を拡大して承認をすることは原則として許されない。

#### 第4 イレッサの承認が違法であること

##### 1 はじめに

以上をふまえて考えると、本件イレッサの承認が違法であることは明らかである。以下、4つの観点から整理する。

##### 2 必要性の観点からの違法 - 188 -

- (1) まず、イレッサの承認については、がん患者の利益を正当性の基盤とする例外的なⅡ相承認の必要性すら満たしておらず、この観点だけでもイレッサの承認が違法であるとの評価は免れない。下記の2点を指摘する。
- (2) 第1に、第Ⅲ相INTACT試験の結果が間もなく公表される時点でのⅡ相承認だったことである。即ち、承認申請の時点ではINTACTの結果が2002（平成14）年5月に公表されることが被告会社から報告されており（乙B1）、その後、結果の公表は延期されたが同年8月に公表されることが報告されていたのであった（事前照会回答ト-1-3の頁）。患者の本来的利益が有用性の確認された抗がん剤の使用ということにあるという観点から、当然に第Ⅲ相試験結果をふまえて承認の可否を判断しなければならないところ、あえてその結果をまたずにイレッサは承認されたのであった。

(3) 第2に、被告会社から国内第Ⅲ相試験の実施計画書ないしそれに準じた書面すら提出させず、第Ⅲ相試験によってできるだけ早期に有効性を確認させることを何ら担保しないままに承認した点である。即ち、本章第2節、第2、2項で整理したとおり、旧ガイドライン（西乙D7＝東乙H7）で承認時までの提出が要求されていたのは、まずもって第Ⅲ相試験の実施計画書（プロトコール）であり、少なくともそれに準じた詳細な試験実施計画であった。しかし、本件では、市販後臨床試験基本計画書の中で第Ⅲ相試験の予定がわずか数行で報告されていただけであり、かかる試験計画書など提出されなかったのであった。

### 3 許容性①（効果）の観点からの違法

第2章第1節で指摘したように、イレッサについては、第Ⅱ相IDEAL試験の結果から、非小細胞肺癌-189-のセカンドライン治療において高い腫瘍縮小効果があると考え、自体に合理的な疑念が存在していたのであって、イレッサの延命効果が認められない可能性も当然に念頭に置かなければならない状況だった。

更に、本章第2節、第2、3項で述べたとおり、被告国は、承認前の時点で、INTACT試験で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であって、少なくとも、そのように判断すべき十分な情報を入手していたのであった。

INTACT試験結果がイレッサの有効性に関する重大な情報であることは間違いなく、承認時において、イレッサの延命効果に関する否定的な情報が存在していたのであった。

このような点から考えても、本件イレッサの承認は違法である。

### 4 許容性②（バランス）の観点からの違法

(1) また、第2章第2節で述べたとおり、イレッサの危険性を示す様々な情報、特に、多数報告されていた間質性肺炎の副作用から考えて、イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致命的なものであることは明らかであり、イレッサの安全性が欠如していたことはイレッサ承認前の段階で既に明らかになっていたと言うべきであった。前項で指摘したイレッサの有効性について存在していた問題点に加えて、かかる高度の危険性の点からは、承認当時の医学的薬学的知見を前提として、イレッサについては、日本人の非小細胞肺癌に対する有用性を否定されなければならなかったものであり、端的に、この点から見て本件承認は違法である。

(2) 少なくとも、承認当時の医学的薬学的知見を前提として、イレッサの危険性を示す諸情報を検討すれば、イレッサの安全性に対する重大な疑念があったことは間違いのないことで<sup>190</sup>あり、そのままでは、高度の安全性の存在や、有効性の見込みとのバランスなど全く肯定し得なかった。

(3) そうであれば、まずもってイレッサの危険性を示す諸情報を受けての十分な検討、特に、EAPからの死亡例を含めた日本人の間質性肺炎の副作用報告をふまえ、日本人の非小細胞肺癌患者に対する危険性を改めて十分に検討し、安全性に対する疑念が払拭されて高度の安全性があると確認されなければ、イレッサを承認することなど認められないことであった。

ところが、この観点からの実質的審査が行われたことは全く認められない。本章第2節、第1及び第2で整理したとおり、イレッサによる間質性肺炎の危険性やそれへの対処について十分な実質的審査が行われたとは全く評価し得ない杜撰な実態だった。例えば、拡大治験プログラム（EAP）から日本人の死亡例が報告されたことをふまえた何らの実質的審査が行われなかったことだけから考えても、厚生労働大臣に課せられた実質的審査義務が尽くさ

れたものとは到底評価し得ない。

かかる実質的審査を尽くさず、有効性の見込みと安全性とのバランスを肯定し得ないままで行われた本件承認は違法である。

- (4) また、高度の危険性が認められていたことに対して、添付文書での警告表示を始めとした注意喚起、全例調査、使用限定といった安全性確保の諸措置を行うことにより高度の安全性及び有効性の見込みとのバランスが肯定できるかどうかという検討も全く行われず、かかる安全性確保措置は全くとられなかった。この視点からも、有効性の見込みと安全性とのバランスを肯定し得ないままで行われた本件承認は違法である。

## 5 適応を拡大して承認した違法

- (1) また、IDEAL試験がセ-191-カンドライン以降の患者群に対する単剤投与で

あったことや、IDEAL試験の適格除外患者基準を無視し、ファーストラインや放射線併用などにも適応を拡大してイレッサを承認したという点を考えても、その拡大された適応範囲について、先に述べたようなⅡ相承認の必要性、許容性のいずれも充たされることはなく、承認を適法とすることなど全くできない。

- (2) 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ところ、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。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うえ、間質性肺炎の副作用については、リスク因子やハイリス

ク患者群すら十分に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、イレッサについて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と言わなければならない。これを単なる抗がん剤承認の実務から正当化することも全く認められないのであって、適応の拡大に全く合理性は認められないのである。

(3) この点は、審査の内容を検討しても明らかである。本章第2節、第2、4項で指摘したとおり、審査報告書（西乙B4＝東乙B17 p37以下）での報告からも、できる限り適応を広げようと主張する被告会社の理由付けをことごとく否定しておきながら、結論としてはそれと全く整合せずに、臨床試験の範囲を超えて適応拡大を肯定したことが認められるのであって、イレッサの適応について適切な審査-192-など全く行われていなかったのである。

上記審査において、審査センターは、ファーストラインへの適応拡大について「現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。」と結論付けていた。それにもかかわらず、公表間近のINTACTの結果もふまえずに標準的な治療法が存在する領域にまで推測で適応を拡大することには全く合理性が認められない。

(4) また、放射線療法の点などIDEALの患者基準を超えて適応を拡大したことについても、例えば、審査センターがイレッサによる間質性肺炎発症例と取り扱った10症例の中には、放射線治療を受けていた症例として、海外4症例中の1例目（乙B13-1）、同3例目（乙B13-3）、追加報告3症例中の1例目（乙B14-1）、同2例目（乙B14-2）と多数の報告がなされていたことから考えても、この点、十分な実質的審査も行わずになされた適応拡大に全く合理性は認められないのである。



(5) このように、本件において、適応を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とまで拡大してイレッサを承認した点においても、違法との評価は免れない。

## 6 まとめ

以上のとおり、抗がん剤のⅡ相承認の適法性の観点、適応拡大の観点とあらゆる角度から考えてイレッサの承認は違法であることが認められ、この点において、被告国は国家賠償法1条1項による損害賠償責任を免れない。

## 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

### 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

#### 1 はじめに

これまでに述べたとおり、厚生労働大臣がイレッサの承認にあたって、適切な警告表示を始めとする安全性確保措置を悉く怠ったことについては、まずもって、承認時における有用性判断の誤りの内容として把握され、承認の違法性において論じられなければならない。この点、前項で述べたとおり、イレッサの承認については、承認時までの情報をふまえてその当時の医学的薬学的知見に照らし、イレッサについて有効性の見込みやそれと安全性のバランスを肯定することなど全くできなかつたにもかかわらず、安全性確保措置も取らずに漫然と行われたイレッサの承認は違法である。

但し、承認時における balan-194 -ス判断の問題性を横に置き、厚生労働大臣がイレッサの承認時において適切な警告表示を始めとする安全性確保措置をとらなかつたことについて、規制権限不行使の問題として検討しても、その不行使には何らの合理性も認められず違法であり、被告国は国家賠償法1条1項による損害賠償責任を負う。

また、厚生労働大臣がイレッサの承認後も引き続き負う安全性確保義務の重要性をふまえて、承認後について見ても、迅速な規制権限を行使しなかつたことについても何らの合理性も認められず違法であり、被告国は国家賠償法1条1項による損害賠償責任を負う。

#### 2 クロロキン事件最高裁判決の判断基準について

- (1) 国の権限不行使がいかなる場合に違法となるかは、権限を行使すべき作為義務がいかなる場合に生じるかという問題と捉えられる。

薬害事件でこの点について判断したものにクロロキン事件があり、その最

高裁判決では、権限の不行使が違法とされる場合として、「権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるとき」という基準を示している。

(2) 同判決では、いかなる場合に権限不行使が許容限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるか、作為義務発生要件については明示されていない。この点、裁量権収縮理論、裁量権消極的濫用論など諸説があるが、下記の観点からの総合判断によるということについては、概ね合致が見られていると考えられる（宇賀克也「規制権限の不行使に関する国家賠償」判例タイムズ 833号38ページ以下参照）。

① 被侵害法益の重要性

行政庁の権限不行使が問題となる場面としては、消費者事件などで経済的利益が侵害を受ける場合-195-もあるが、何よりも生命と健康は、それが一度失われれば取り返しのつかないことから、より強くその権限行使が要請される。

② 予見可能性

行政庁が危険を予見することが不可能な場合に作為義務を課すことはできないという考え方からの要件とされている。危険の予見が具体的である程、後記の期待可能性が高まるなど権限行使への要請が強まる。

③ 結果回避可能性

当該権限の行使によって危険を回避しえたことを要件とするものである。特に、行政庁がその権限を行使することが容易であり、そのことで、被害の発生が回避できるなら、その権限行使はより強く要請されることとなる。

④ 期待可能性

権限行使に対する国民の期待可能性という観点である。

医薬品承認制度の下において、医薬品については、厚生労働大臣が申請

薬の有用性や必要な安全性確保について十分な検討を行い、適切な形で承認の判断がなされ、その後も危険性情報の適切な検討と対応が行われているとの国民の信頼が存在する。また、新医薬品の承認審査において有効性や有用性評価の前提となる全体情報は国と製薬企業のみが保持しており、一般国民はそれらを把握し得ないうえ、営利企業たる製薬企業が自主的に十分な警告や使用規制を行うことも期待しがたい。

したがって、当該医薬品の安全性について正しく評価できるに足る情報が適切に開示されることを始めとして、厚生労働大臣がその規制権限を積極的に行使することに対する期待可能性は高い。

### 3 本件における基準該当性について

(1) 以上の作為義務要件として論じられる内容に即して本件を考えた場合、まず、①ないし③の要件該当性<sup>196</sup>など本件では問題にならず、これらの観点からは、規制権限行使がなされるべき強い要請が認められることを指摘する。

①に関しては、本件で問題となっているのがイレッサによる間質性肺炎という致命的な副作用であり、規制権限を行使しない場合に侵害される法益は人の生命という極めて重大な法益であることが指摘できる。また、②、③に関して、本件では実際に分かっていた致命的な間質性肺炎の副作用に対して、承認時に適切な規制権限が行使されることで可及的被害防止が図りうることを考えれば、これらの要件該当性を問題にする余地はない。

(2) 次に、④（期待可能性）の点を考えても、本件では、各規制権限が行使されるべき期待可能性としては極めて高いものが認められる。

前記④で医薬品行政における期待可能性について述べた点だけでなく、本件事案から具体的に考えれば、厚生労働大臣がその規制権限を適切に行使し

て安全性確保を図ることについて、高度の期待可能性の存在が肯定されるというべきである。

例えば、前宣伝を含めてイレッサについて安全性の高い分子標的薬との一般的評価が生み出されていた状況で、被告会社が審査過程においてもイレッサによる間質性肺炎の副作用を容易に認めようとしない姿勢だったことから考えれば、被告会社が自主的に危険情報の開示や可及的安全性確保措置を講ずることは全く期待できず、厚生労働大臣の積極的な規制権限が行使されなければ、医療現場において十分な危険性の認識なしに安易な使用が広がる高度の危険があったと言わなければならない。

また、イレッサが通院治療可能な経口薬としてその使用が予定されていたことから、十分な規制権限が行使されなければ、副作用の兆候が見逃され、初期対応の遅延により手遅れとなるという危険性も指摘しなければならない。

このような点から考えても、197-本件において厚生労働大臣の積極的な規制権限行使に対する高度の期待可能性が肯定されるのである。

- (3) このようなことから考えれば、本件において厚生労働大臣にはイレッサの承認時、承認後を問わず、安全性確保のための積極的な権限行使を行うべき義務があり、それらを怠っていたものと評価されるべきである。

## 第2 承認時における安全性確保義務懈怠の違法

### 1 はじめに

承認以前においてイレッサが致死的な間質性肺炎の副作用を引き起こすことが分かっており、その高い危険性が明らかになっていた。

ところが、本章第2節、第1及び第2で整理したとおり、イレッサの承認審査は極めて杜撰なものであった。厚生労働大臣は、イレッサの承認にあたってその安全性確保義務を怠り、安全性確保のための規制権限を行使しなかったの

であり、そこに何らの合理性は認められず違法であると言わなければならない。

このことを踏まえて、以下では、まず、承認時において不行使を問題とすべき厚生労働大臣の規制権限について明らかにしたうえで、それぞれの規制権限不行使の違法性について述べる。

## 2 本件で承認時に問題となる規制権限について

厚生労働大臣は、医薬品の安全性確保義務に基づき必要な規制権限を行使することが求められるものであるが、本件イレッサの承認時についてこれを具体的に考えれば、少なくとも下記のような権限の不行使について問題となる。

第1に、薬事法52条ないし55条に基づき、イレッサの危険性に関し、添付文書に警告を始めとする適切な注意喚起を行わせるべき規制権限である。

第2に、イレッサの危険性に鑑みて、薬事法79条に基づき、薬事法14条の4第6項規定の使用成績調査<sup>198</sup>として全例登録調査を行わせることを承認条件とする規制権限である。

第3に、イレッサの危険性に鑑みて、薬事法79条に基づき、投与にあたっての入院ないしそれに準じる管理を確保すること、肺がん化学療法に十分な経験をもつ医師の使用、及び、投与に際して緊急時に十分に措置できる医療機関での使用に限定させることを承認条件とする規制権限である。

## 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

### (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

ア 本章第2節、第2、1(3)項で指摘したとおり、間質性肺炎の副作用について添付文書に記載させたことについては、積極的な注意喚起策などとは全く評価できないものである。厚生労働大臣は、イレッサの承認にあたって、添付文書による十分な注意喚起を確保するための何らの権限も行使しなかった。

しかし、既に述べたとおり、イレッサの承認以前から、イレッサにより致死的な間質性肺炎の副作用が起こることは分かっていた。ソリブジン薬害事件をふまえて策定された添付文書の記載要領に関する薬発第607号通達（西乙D10＝東乙H10）は、医療現場に対する適切な注意喚起の必要性について、警告の要件等として整理したものであり、イレッサの間質性肺炎の副作用は、警告欄で警告すべき要件に明らかに該当するものであった。この点については、第3章第4節、第3（添付文書）で述べたとおりである。

自ら策定した記載要領にすら反して警告を行わなかったこと、そのことが、本章第2節、第2、1、（6）項で述べたとおり他剤との比較で不当にイレッサの安全性を誤信させる内容となることだけから考えても、承認にあたっての添付文書に関する上記権限不行使に全く合理性は認められず違法である。

- 199 -

イ なお、この点に関する被告らの主張に理由がないことについては、第3章第4節、第3（添付文書）において詳述したことがここでも該当する。

即ち、まず、警告欄記載の要否に関して、被告らは、抗がん剤においては警告だらけとなるために通達要件はそのまま適用されない旨を主張するようであるが、通達でかかる除外は全くされておらず、実際にも死亡例が発生したら警告するという姿勢は抗がん剤でも貫かれていることなどから、全く理由はない。また、被告らは、重症度分類でグレード3の副作用が記載されることになっている「重大な副作用」欄への記載で十分であることも主張するが、上記添付文書の記載要領に関する通達の理解を完全に誤ったものである。

また、致死的副作用であることの明記の要否に関して、被告らが主張している国内3例の評価やEAP情報の評価についても、既に述べていると

おり全くの誤りである。

このように、被告らが主張している点によって、上記権限不行使が正当化されることなどあり得ない。承認にあたっての添付文書に関する上記権限不行使に全く合理性は認められず違法であるとの結論は全く変わらないのである。

## (2) 全例調査を指示する権限を行使しなかったこと

第3章第6節（販売上の指示に関する欠陥）において述べたとおり、全例調査の方法がとられることによって医療現場における慎重使用を促し、市販後の適正使用の確保が図りうるものであり、イレッサ承認以前にも、全例調査を行わせた実例が幾つも存在していた。

イレッサについては、承認までに明らかになっていた危険性に加えて、有用性判断に影響を及ぼす重要<sup>200</sup>な点において未知の要素が多くあったこと、世界に先駆けての承認であって市場での使用実績がなかったことなどを考えれば、その承認にあたって全例調査を義務付けなかった規制権限の不行使の点もまた、著しく合理性を欠き違法である。

## (3) 使用限定の措置を講ずる権限を行使しなかったこと

第3章第6節（販売上の指示に関する欠陥）において述べたとおり、承認までに明らかになっていたイレッサの危険性、イレッサが通院治療可能な経口薬だったことなどから考えれば、イレッサの承認にあたって、厚生労働大臣が、入院による適切な管理や使用医師や医療機関を限定するなどの措置を講ずる権限を全く行使しなかったことについても、著しく合理性を欠き違法である。

この点は、イレッサ承認時点で非小細胞肺がんの標準的な治療としてプラチナ製剤と組み合わせて使用されていた抗がん剤、及び、イレッサの承認の



直前に承認されたアムルビシンの添付文書を見た場合、それらの全てで使用医師や医療機関が限定されていたことなどを考えても明らかである（以上、西甲P144-1～5＝東甲L185-1～5，西甲P34＝東甲L30）。

#### 4 まとめ

以上のとおり、イレッサの承認にあたって、安全性確保義務を果たすべき様々な規制権限が行使されなかったことについては、著しく合理性を欠くものであって違法である。この点からも、被告国は、国家賠償法1条1項による損害賠償責任を免れ得ない。

### 第3 承認後における安全性確保義務懈怠の違法

#### 1 承認後における被告国の安全性確保義務

本章第1節、2項で述べたと-201-おり、被告国は、医薬品承認行為以外の点における国の安全性確保義務に基づき、第2章第7節（不法行為責任）において詳述した被告会社の安全性確保義務に基づく措置を講じさせるべき職務上の権限と義務を有していた。

すなわち、被告国には、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し、さらなる被害を防止するため直ちに、被告会社に対し、（1）添付文書の改訂、（2）副作用報告制度における報告、（3）緊急安全性情報の配布などの安全性確保のための手段、方法を講じさせるべき職務上の権限と義務がある。

#### 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

（以下、年月のみの記載は、2002（平成14）年を指す。）

##### (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

第3章第7節のイレッサ販売後の被告会社の責任の項において詳述したとおり、被告国は、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の報告を受けていた（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。）の症例（0））。同日時点で、被告会社は、この症例の他に、本訴訟で被告らが明らかにしている事実・証拠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。仮に同日時点で後二者の症例につき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、被告国は、8月6日に症例（0）の死亡報告を受けたにもかかわらず、これを受けて、さらなる調査をすることを怠った。

被告国は、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（8月9日に2例-202-目、8月28日に3例目）、無策を続けた。8月28日の時点では、上記3例の他に症例③、①、⑥においてすでに患者が死亡しており、被告国はこれら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何ら安全性確保のための措置がとられず、イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害が増え続ける状況にあった。

このように被害が増え続ける状態を放置する一方で、前記のとおり、INTACT報告によって抗がん剤としてのイレッサの存立基盤が全く崩壊していながら、8月30日には薬価収載が行われ、イレッサの販売量を拡大したものである。この結果、イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害はさらに増加したのである。このように、安全性確保の措置をとらないまま、販売量を拡大させ、被害までも拡大させたことにより、違法性が著しく高まった。

承認前に得られた知見を含む、以上の事実を照らせば、被告国は、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、さらに死亡症例がないか調査を尽くさなければならなかったのであり、調査をしていれば容易に死亡症例数が相当数に上ることが分かった。

被告国には、そのような被害を把握して、被告会社に対し、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・方法を講させる義務があった。特に、本件では安全性確保のための緊急性と手段としての効果を考えれば、緊急安全性情報の配布を直ちに行わせることが必須であった。

そうであるにもかかわらず、被告国は、承認後の死亡例を含む副作用報告に現れたイレッサの毒性情報を、故意に全く無視し、あるいはただ漫然と見過し、その結果、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配布させることなく、さらに被害を拡大させたものである。

- 203 -

## (2) イレッサ承認後の安全確保義務懈怠の違法

以上のとおり、被告国（厚生労働大臣）が10月15日よりも前に緊急安全性情報を配布させる等安全性確保の措置を講じなかったものであるが、その無策のため、国民の生命健康という重大な法益侵害が容易に予想でき、上記措置を講じていればかかる被害の発生を回避でき、被告国に安全確保の措置を講じることが期待されていたものである。よって、その権限の不行使は許容される限度を逸脱しており、何らの合理性も認められない。

したがって、被告国にはイレッサ承認後の安全確保のための規制権限を行使すべき義務を怠った違法があることは明らかである。

## 第4 まとめ

以上のとおり、被告国は、イレッサの承認時やその後を通じて安全性確保のための規制権限の行使を懈怠したのであり、それらは著しく合理性を欠き違法

であって、この点からも国家賠償法1条1項の損害賠償責任を免れない。

以 上