

意見書 (3)

2010年2月 8日

医師 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

医薬ビジランス研究所 所長
特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター(NPOJIP) 理事長

目次

目次	1
【1】福岡ら意見書、工藤意見書の論点の要約	3
(1) 福岡ら意見書の論点	3
(2) 工藤意見書の論点	4
【2】専門家としての濱の資質と、専門家の役割について	5
(1) 専門家としての濱の資質について	5
1. 国際医学雑誌から査読(論文審査)を依頼される医薬品評価の専門家である	5
2. 総合的薬学療法能力が要求される白血病患者の治癒例を経験済み	9
3. 肺癌治療でもイリノテカンの評価、2006年4月最新の肺癌治療の評価を実施した	10
4. 間質性肺炎・薬剤性肺障害に関する連載記事を執筆中	10
5. 新薬評価に関する濱の実績	10
6. 総合的に	14
(2) 新薬の評価と専門家の役割	14
【3】福岡ら意見書の極端な表現と、有害事象の94%を完全否定について	15
【4】治験の役割について	16
【5】個々の症例についての検討	18
(1) 第I相試験	18
1. 第I相 1839IL/0031 試験	18
2. 第I相 1839IL/0035 試験	22
3. 第I相 1839IL/0005 試験	23
4. 第I相 V1511 試験	28
(2) 第I/II相試験	32
1. 第I/II相 1839IL/0011 試験	32
2. 第I/II相 1839IL/0012 試験	43
a) 有害事象死として報告された例	43
b) 有害事象死ともされていなかったが十分因果関係がありうる例	44
(3) 第II相試験	50
1. 第II相 1839IL/0016 試験	50
a) 副作用死とされた例	50
b) 有害事象死とされた例	51
c) 追加検討例(有害事象死ともされていないが死亡と十分因果関係がありうる例)	57
2. 第II相 1839IL/0039 試験	70
a) 有害事象死とされた例	70
b) 肺出血(副作用)による死亡とされた例	73
c) 追加検討例: 直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた死亡例	74
d) 追加検討例: 病勢進行による死亡とされた例	75
3. 第II相 1839IL/0018 試験	78
4. 第II相 1839IL/0026 試験	79

【6】福岡ら意見書、工藤意見書の症例以外の批判に関して	79
(1) 福岡ら意見書.....	79
(2) 工藤意見書.....	82
(3) 作用機序に関するまとめ.....	95
1. イレッサの基本的な性質と組織への基本的影響	95
2. 肺胞Ⅱ型細胞の基本的機能と、イレッサによる影響の基本.....	95
3. EGFR 阻害剤使用に伴い肺に出現しうる害反応（副作用）	96
4. ゲフィチニブによる肺虚脱は、新生児呼吸窮迫症候群、一般的 ARDS、特発性肺線維症の要素を有する	97
5. 血管内皮細胞抑制と血栓塞栓症	98
6. 内皮細胞/粘膜細胞/肝細胞の抑制と出血への影響	98
7. 胸膜/心外膜の中皮細胞の増殖抑制と胸水/心のう液貯留.....	98
8. 全身の細胞機能の低下と全身脱力	99
9. その他：消化管、皮膚などへの影響	99
【7】ランダム化比較試験における1～2か月までの早期死亡について	99
(1) ランダム化比較試験の解釈にあたっての留意事項.....	99
(2) 後療法の影響のない時期の死亡のみが信頼できる.....	100
(3) V-15-32 試験	101
(4) IPASS 試験	101
(5) INTEREST 試験	104
(6) 新たなランダム化比較試験のまとめと結論	106
(7) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ (1)－要約	107
(8) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ.....	107
(9) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験臨床試験のまとめ	108
(10) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験の結果は、承認前から予想できた	111

2009年4月3日付けの私の意見書(2)に対して、2009年10月20日付で、福岡正博氏と坪井正博氏連名の意見書（福岡ら意見書）および、工藤翔二氏の意見書（工藤意見書）が提出された。

的を射ない指摘が多く見られるので、これらの点について指摘する。

【1】福岡ら意見書、工藤意見書の論点の要約

福岡ら意見書では、主に総論的事項と作用機序に関して、工藤意見書では主に、個別症例の評価と作用機序に関して反論がなされている。

（1）福岡ら意見書の論点

福岡ら意見書では、以下の項目で反論がなされている。

第1. はじめに：

医師あるいは研究者としての濱の資質に関する疑問、研究者一般の常識と濱の主張の解離について。

第2. 濱意見書（2）の分析方法の問題点（総論）：

治験担当医の個別症例の判定と第三者委員会による判定の正しさと、それを否定する濱意見が独断的で科学的でないことについて。

第3. 濱意見書（2）の分析方法の問題点（各論）：

1. 治験のシステムを理解しない誤り（p 2～13）

- ① 「副作用報告等ががんの病勢進行に関する記載がないから、病勢進行ではない」という主張の誤りについて（p 2～4）
- ② 「病勢進行が不変であるから、病勢進行ではない」という主張の誤り（p 5～6）
- ③ 「プロトコール違反がある」という主張の誤り（p 8～9）、および「故意に見逃されているかのごとき印象」に関して（p 10～11）
- ④ NCI-CTC グレードに関する主張の誤り（p 12）

2. EGFR 阻害の現在知見に関する誤り（p13～19）

- ① 「EGFR 阻害によって胸水や心のう液の貯留が進む」という主張の誤り（p13）
- ② 「EGFR 阻害によって出血しやすくなる」という主張の誤り（p 15）
- ③ 「EGFR 阻害によって血栓が生じやすくなる」という主張の誤り（p 15～16）
- ④ 「EGFR 阻害によって気管支炎の修復が阻害される」という主張の誤り（p 17）
- ⑤ 「EGFR 阻害によってサーファクタントが欠乏する」という主張の誤り（p 18）

3. 肺がんや呼吸器疾患の病態を理解しない誤り（p19～）

- ① 「一連の有害事象はすべてイレッサによるものである」という主張の誤り（p19～20）
- ② 「短期間で癌が進行するとは考えがたい」という主張の誤り（p 21～22）
- ③ その他の主張の誤り（p24～）：イリノテカン単剤療法、手術後の ARDS、気管支

洗浄の結果、放射線による細胞老化、
について。

(2) 工藤意見書の論点

1. はじめに(p3)

データに基づかない飛躍した独自の理論に都合よく事象を当てはめ、・・・検討方法自体、大いに問題がある、・・・内容面においても基本的な間違いがそ相当見受けられる」とする。

2. 有害事象例、病勢進行死症例における重要な留意点 (p3~4)

治験という医薬品の安全性評価システムの中で、すでに何段階もの専門家による検証を経ているということ、・・・そこで得られた結果には一定の合理性が担保されている。一方、癌の終末医療に携わられたことがないのかと思わせるがん治療の実態を無視した記載が多数見られる。

(なお、この総論部分については、ほぼ福岡ら意見書の内容と共通する部分がみられるが、相互に矛盾した記載も見られるので、その点は後述する)。

3. 濱意見書の問題点 I (個別有害事象症例をもとに)

(1) 検討方法の問題点

ア 病勢進行の評価に関する問題点

イ 全ての有害事象を「一連」の経過として一括りにすることの問題点

(2) 「急性肺障害・間質性肺炎」に関する濱氏の理解の誤りについて

(3) 国内治験の間質性肺炎副作用報告症例 2 例について

症例 16-⑥について

症例 16-⑦について

4. 濱意見書の問題点 II (作用機序について)

(1) イレッサによる間質性肺炎 (肺障害) に関する濱の分類はエビデンスに基づかない推測に過ぎない点

ア 濱の分類は、7年に及ぶ多くの研究で一度も聞いたことがない。

イ 図 10 は考慮に値しない、間質性肺炎では・・・「II型細胞が増殖」

ウ 引用した“Pathology of the Lung”の図に関する主張は、「誤りである」

ここにも、「上皮の再生における幹細胞はII型肺胞上皮細胞で、これらの細胞が最初に増殖し、そしてI型細胞へ分化する」と記載されている。

(2) EGFR 阻害剤の成人肺への作用に関する公表動物実験 4 件は細胞傷害性薬剤との併用実験で、イレッサが肺障害を増強するかどうかについて一定の結果が得られていない。

(3) イレッサによる間質性肺炎の発症機序は、専門家の研究でも未解決である。

5. 最後に (外国での承認などに関して)

IPASS 試験の発表等を受けて EU で販売承認された。他方で、「肺癌の知識・臨床経験も間質性肺炎の知識・臨床経験も乏しい方が、「専門家」として凡そ科学的でない意見を述べていることには強い違和感を覚える。」・・・「根拠の乏しい強引な独創が「専門家」の意見として伝えられ、イレッサの安全性に関する誤った情報が氾濫することには、憂慮を抱かざるを得ない。」

以下に、これらの指摘に対する意見を述べる。

【2】 専門家としての濱の資質と、専門家の役割について

(1) 専門家としての濱の資質について

両意見書とも、専門家としての濱の資質を問題にしている。

1. 国際医学雑誌から査読(論文審査)を依頼される医薬品評価の専門家である

私は、薬剤の害反応(副作用)にとどまらず、医薬品の評価に関しては、すでに世界的な専門家として認識されていると自負している。

まず、日本臨床薬理学会の専門医および指導医の資格を持っている。指導医の資格は、全国で 28 番目に取得したものである。大学の医師や研究者でなく、地域の一般病院勤務医でこの資格をこの速さで取得した人物は、私以外にはいないのではないかと考えている。この資格は、主に、私が病院に勤務しながら実施してきた薬剤の害反応(副作用)に関する調査研究発表が認められて、与えられたものである。

また、薬剤疫学研究会・学会の設立当初から理事を約 10 年間務めた。大学や大病院の研究者でないものとしては、異例のことである。

大阪薬科大学では、薬剤疫学担当する招聘教授として大学院の学生に対して講義をしている。すでに約 10 年間教鞭をとっている。

母校の大阪大学医学部では、すでに約 20 年間、薬剤のリスク管理について講義と実習を行っており、今も現役で学生の教育に携わっている。

イレッサに関していえば、英文雑誌からイレッサ関連の論文の審査を 2 回依頼されたことがある。

論文の「審査」は、「査読」ともいい、審査に当たる人物は、「レフェリー」と呼ばれるように、論文が適切かどうかを審判するのである。世界中の数ある専門家の中から、過去の論文や、その雑誌への投稿内容を見て、その分野で最先端の研究実績を有し、審査能力があると判断した人物の中から、関連する製薬企業からできる限り独立した立場で研究をしている人物を編集部で選び(通常は 2 人)、編集長名で依頼がなされ、審査を受けるかどうか問い合わせがされる。その際には、タイトルと、要約が通常つけられている。

依頼された専門家は、自分の専門性や、期限内に審査が可能かどうかを判断して、可能な場合は「審査を引き受ける」との返事をする。すると、編集部から、論文原稿のコピーにアクセスが可能となる当該雑誌の査読者用のページが知らされ、通常 pdf

ファイルになった論文の原稿や、審査時の注意事項、審査結果記入用紙などにアクセスができるようになる。

編集部は、論文原稿に対して好意的な審査よりも、問題点を見つける厳しい審査を求める。検討項目は、掲載するに値する新規性があるかどうか、研究目的や仮説が適切か、仮説を検証するためのデータの収集方法（実験であれば実験方法）が適切か、収集されたデータの解釈が適切か、データ解釈上の弱点、特に、仮説以外の要因の中で結果に影響を及ぼす第三の因子（交絡因子という）に関して十分な配慮がなされ、検討がされているかなど科学的側面からの検討、さらには倫理的配慮がなされているかなどである。レフェリーとなったものは、それらの点について、個々に、また総合的に、慎重に審査する。

これを通常は2～3週間以内に実施する。場合によっては1週間以内の迅速審査を要請される場合もある。通常の仕事をしている最中に、突然この依頼がメールで届き、実施することになる。しかも、審査は、一切無報酬である。

審査に際しては、できる限り問題点を見つけてほしいと依頼される。論文の問題点を見分けることは、私の医薬品情報誌作りの基本であり、極めて得意の分野である。

審査結果は、新規性や、科学的に適切か、などに関してランク分けで点数をつけるほか、総合判定として、**reject**（掲載不可）、大幅修正がなされるなら **accept**（受理）、若干修正のうえで **accept**、そのまま **accept** の4段階に判定する。一旦 **reject** されたものが、大幅修正のうえで再投稿されて、再び査読の依頼がなされることもある。編集部では、2人のレフェリーの審査結果を総合して判定がなされる。

ゲフィチニブ（イレッサ）以外では、タミフルや非ステロイド抗炎症剤、漢方薬に関する論文の審査を英字の医学雑誌から依頼されている。2008年は4件、2009年はすでに5件、2010年にもすでに1件依頼され、審査結果を送った。

疫学の分野の英文雑誌（Epidemiology）、薬理学の分野の雑誌（European Journal of Pharmacology）から2回、薬剤疫学・薬剤安全性分野の英文雑誌（Pharmacoepidemiology and Drug Safety）、臨床感染症学の雑誌（Clinical Infectious Diseases）、薬剤経済学関連の雑誌（Expert review of Pharmacoeconomics and Outcome Research）米国総合医学雑誌（New England Journal of Medicine:NEJM）から2回依頼された。

NEJM 誌は、Lancet（英国）、JAMA（米国）、BMJ（英国）という世界的に権威のある4大医学雑誌の中でも、ランセット誌と1、2を争う総合医学雑誌であり、そこから、査読を依頼されたことは、たいへん意味が大きいと考える。

しかも、2009年12月に査読結果を報告し、12月末に最初の査読の結論が出て、その2週間後には2回目の査読の依頼がNEJMから来た。

NEJMから依頼された最初の論文は、薬剤の有効性と安全性の総合評価にかかわるランダム化比較試験に関する論文の審査で、審査結果を報告し、私の判定どおりの審査結果となった。

2回目の依頼は、インフルエンザの合併症に関する論文である。薬剤との関連のデ

ータは乏しいが著者が関連を指摘しているためその評価を依頼されものと思われる。

依頼された論文原稿の執筆者の大部分は大学の研究者である。しかし、中には、臨床医もあり、製薬企業からの論文もある。製薬企業の論文は2度にわたり（再審査を含めて）依頼を受けた。

レフェリーは他のレフェリーの審査結果をみることができる。これまでの他のレフェリーの結果を見ると、比較的短い意見が多いという印象を受ける。薬理学の分野では私が指摘していないポイントを指摘した例もあるが、肝腎のポイントに触れていない場合も多く、結構甘いという印象を受けている。私の指摘の方が、たいていははるかに多岐にわたり、問題点を指摘している。

論文の審査を依頼されるということは、依頼される人物が、その分野の専門家であること、しかも、その分野で最先端のことに関して批判的検討ができる専門家であることを示している。そのことを、国際的な著明な医学雑誌が認めたということの意味する。

イレッサの審査で2つの雑誌から依頼されたということは、たまたまではなく、イレッサの研究をしている医師として国際的にも認知されたということの意味していると考ええる。

NEJM というたいへん権威のある総合医学雑誌から依頼されたこと、しかも、その論文が、単に害についてだけではなく、効力と安全性を吟味するランダム化比較試験、あるいは、インフルエンザの合併症と薬剤との関連に関する論文であったということは、臨床試験の分野、臨床分野に関する論文についても批判的吟味ができる専門家として認識されたことを意味している。

これは、害反応（副作用）についてだけでなく、薬剤の効果について主張している論文、あるいは疾患の重症化要因に関する論文に対して、批判的な **letter** をしばしば投稿していることで（ただし、**letter** として実際に採用されることはまれではあるが）、その批判力が認識されているためではないかと推察している。

審査を依頼された論文の分野もたいへん多岐にわたっている、薬理学、疫学、社会医学（薬剤経済学）、害反応（副作用）の臨床報告、感染症の臨床的分析、臨床試験（ランダム化比較試験）などであり、一分野に偏っていないのが特徴である。全ての分野について、専門家として回答が可能であった。

これまで査読した論文に関するかぎり、半数以上で **reject**（掲載不可）の判定を下し、**accept**（受理）、あるいは、若干修正のうえ受理などに関しても、私の審査結果が編集部で尊重され、すべて私の審査結果どおりの最終判定がなされている。NEJM の原稿の最終審査結果も判明した。私の評価結果と、もう1人のレフェリーの評価結果は一致し **reject** であり、最終審査結果も当然ながら **reject** であった。

一方、私の助言を受け入れて改訂がなされたものでは、最終的に3件が論文として採用された。私の助言を受け入れることなく、無修正のまま他の雑誌に投稿された論

文は再度 reject の判定となった。

この意見書を執筆中にも、新しい情報が届いた。2010年1月28日付けで、臨床感染症学のジャーナルである“Clinical Infectious Diseases”の編集長および副編集長名で、**Clinical Infectious Diseases 優秀査読賞**を授賞するとの連絡である[2-1]。

私のレビューが、Clinical Infectious Diseases の編集長以下編集委員一同により「outstanding 傑出している」との判定がされたこと、その判定がされるレビューは、レビュー全体の5%未満にすぎないこと、ジャーナルの質の水準を高く保つために、私が提出したような批判的レビューが土台となっていることが記され、多忙な中での「この上ない努力」に報いる形で、この賞が授与されるという趣旨のことが記載されている。

このレビューは、論文の著者が患者に現れた精神神経症状は高用量のタミフルによると推察した論文であったが、示された血中濃度など客観的データからは、その推論はできなかつたため、なぜ著者の示したデータだけでは論理的でないのか、他に可能性のあるどのようなデータを考慮しなければならないか、これまでの最先端の情報と知識を駆使して、追加データの必要性を指摘したものである。

私は、タミフルによって精神神経症状が出現しうることを数多くの論文で発表してきているので、高用量では当然、より出現しやすくなるのであるが、そうかといって、そのような主張が、客観的データの裏づけなく行なわれるべきではないと考えている。そのため、その主張に必要な詳細なデータを要求したものである。

自説に近い趣旨の論文であっても、客観的裏づけとなるデータなしではいけないということを明確に示したことで、私のレビューが高い評価を受けたのではないかと考える。

医学を究めようとするものとして、私の批判的吟味のレビュー結果がこのように評価されたことは、この上もなくうれしく、名誉なこと、私に大いなる自信を与えてくれる賞である。

福岡ら意見書では、「およそ肺癌の病態を理解していないと思われる」医師、「肺癌の臨床実態に反する意見」の持ち主、『自身の憶測に基づいて治験担当医の判断を否定したり、科学的根拠のない独自の理論を繰り返し展開する・・・およそ科学的な考察とは言い難い』（福岡ら意見書 p 1）、「およそ科学的根拠の認められないものばかり」（同 p2）「断片的な情報と憶測に基づいて否定する濱氏の手法は、およそ科学的考察とは言えない」（同 p2）、「当然ながら科学的に妥当なものといえず」（同 p2）、「誤った理解に基づくものに過ぎず、およそ科学的考察とは言えない」（同 p2）などと述べ、これらの他にも、多数同様の表現がみられる（他は割愛する）。

また、工藤意見書でも、「およそデータに基づかない飛躍した独自の理論に都合よく事象を当てはめ、あたかも真実であるかのごとく主張するもの」「検討方法自体、大いに問題があるといわざるを得ない」「内容面においても基本的な間違いが相当見受けられる」（p 3）、「肺癌の知識・臨床試験も、間質性肺炎の知識・臨床経験も乏しい方」『「専門家」として凡そ科学的でない意見を述べている』「根拠の乏しい強引な独創」（p18）などと述べている。

このような「およそデータに基づかない」「およそ科学的と言えない」「根拠の乏しい」意見の持ち主に対して、世界の4大医学雑誌をはじめ国際医学雑誌が次々に、査読を依頼し、「優秀査読賞」を授与するであろうか。

最近、専門家のほとんどが、製薬企業に依頼されて治験を担当しているため、論文の審査を公平に行なうために中立的意見の持ち主で、しっかりした批判的吟味ができる人物を見つけることが著しく困難となっている。

製薬企業に依頼されて治験を担当したことがある専門家・医師は、他の薬剤の評価に関しても、おおむね甘い評価になりがちだからである。このことは、むしろ、医学の分野では、残念ながら常識となっている。

こうした中であって、企業からの資金提供を受けることなく、中立的な立場で意見を発して、しかも、科学的根拠に基づいて適切な指摘をしているからこそ、注目され、著名な国際医学雑誌からも査読を依頼され、「優秀査読賞」を受賞することができた、と自負している。

2. 総合的化学療法の能力が要求される白血病患者の治癒例を経験済み

肺癌患者の診療の経験は、多くはないが、がん患者は多数を診療し、なかでも白血病患者の治癒経験が数例あり、1人の30代の急性骨髄性白血病患者（M1）を治癒に導いた経験がある（10年以上、無治療で再発がなかったため「治癒」と判定できた）。

血液・白血病の専門家でも、急性骨髄性白血病患者を治癒させることは極めて困難であり、1人でも治癒例を経験していることは、悪性腫瘍の化学療法の経験が十分にあることを示している。

白血病の化学療法は、寛解導入の際には、肺癌の際の化学療法よりもはるかに強い汎血球減少を経なければ治癒に導くことはできない。また、化学療法により無顆粒球症（著しい白血球減少症）が生じた結果の感染の管理、血小板減少に伴う出血予防の管理、そのために使用した薬剤や輸血による合併症の防止と治療など、その周辺の治療・管理に関する総合的知識と技術がなければ、不可能なことだからである。

白血病の化学療法では、たとえば、開始してから10日前後に白血球数が $100/\text{mm}^3$ 未満（白血球数が 1000 未満となると感染の危険性が高くなる）、血小板数が 1 万 $/\text{mm}^3$ 未満と極端に減少し、感染や出血の危険が大きい時期が数日は続く。半対数グラフを用いて、その白血球数や血小板数の減少の速度から、どの程度までこれら（特に白血球数）が減少するのか、予測しながら、化学療法剤の用量を調節する。毒性が強くなりすぎないように、また、効果が不十分にはならないように、微妙な用量調整が必要なのである。また、白血球の回復の兆候を示す単球の出現をいち早く知り、それをやはり半対数グラフに描いて、その上昇速度から白血球数の危険域である $1000/\text{mm}^3$ を脱することのできる時期を予想し、そうすることによって、できるだけ最小限の抗生物質の使用で済ませるように努力をする。

しかも1回だけでなく、何回かそうした状態を繰り返す。白血球数が減少したときの感染対策、適切な輸血、輸血後肝炎に対する対処、その後の地固め療法、維持療法などを総合的にこなして初めて治癒をさせることができる。

肺癌の化学療法も、もちろん難しい側面はあるが、しかし、白血病の化学療法の難しさの比ではない。

この1例をもってしても、「肺癌の知識・臨床試験も、間質性肺炎の知識・臨床経験も乏しい方」という言い方の根拠がないことは明らかである。

3. 肺癌治療でもイリノテカンの評価、2006年4月最新の肺癌治療の評価を実施した

「濱氏自身が肺癌の治療や臨床研究に関与していないからであろうか」「以前に若干の非小細胞肺癌治療の経験があるような証言をしているが、その経験は1980年代のことであり・・・非小細胞肺癌に対する抗がん剤治療にレジメンや治療成績、治療環境は、1980年代から現在まで大きく変化しており、・・・その意見は前提が異なる」と述べ、あたかも、その当時の知識だけでものを行っている、ということ的印象付けたいかのようである。

しかし、実際は、全く異なる。1996年にイリノテカンの臨床試験について詳細に検討した経験があり、さらには2006年4月、NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）が発行している医薬品情報誌『薬のチェックは命のチェック』の22号（特集「肺がん」）において、最新の肺がん治療の有効性と害に関して厳密に、批判的吟味を行なった。

『薬のチェックは命のチェック』は、一般向けにも分かりやすく書いてある本であるが、薬剤に関する厳しい評価は定評がある。最新の全ての公表臨床試験を吟味して評価しているからである。

4. 間質性肺炎・薬剤性肺障害に関する連載記事を執筆中

さらに、間質性肺炎についても、最近、薬剤性肺障害について、総合医学雑誌に4回シリーズで連載した（このシリーズはある雑誌の2008年4月創刊以来毎月連載しているシリーズの中で書いたものである）。

こうした記事は、その分野の知識がなければできないことである。イレッサの害反応（副作用）を検討してきて得た知識が大いに役立っていることはいうまでもない。

この作用機序、電撃的な急性肺傷害、無呼吸例、血栓塞栓症、胸膜や心外膜の増悪への影響などについて、国際医学雑誌への投稿を準備中である。

したがって、イレッサについても、もちろん、その害反応（副作用）の検討、臨床試験の結果の批判的吟味ができる専門家であると自負している。

5. 新薬評価に関する濱の実績

臨床医を勤めながら、私がこれまでに考えてきたことは、医師たるものは、新たな物質を臨床応用する場合には、未知の害反応（副作用）が生じうることを常に念頭に置き、新たな害反応（副作用）の発見に努めるべきこと、これまでの常識では判断できないことが生じている可能性に、いつ遭遇するかもしれないとの認識のもとに、その可能性がある場合には、新たな分野を切り開く心構えが必要であるということである。

臨床医をしながらも、そのことを考えつつ日々の仕事をしてきた。そのような目をもち、よく見てきたからこそ、他の医師が気づかない新たな事実を発見し、あるいは

気づいていても制約があって発言してこなかった重要なことを発掘して世の中に問いかけてきた。その中から、代表的な例を挙げておく

- 1) 医師になって間もないころだが、「くすりのひろば」という医薬品情報誌を読んで、制吐剤のプリンペラン（一般名メトクロプラミド）が筋緊張異常反応（ジストニア：錐体外路症状の一種）を起こしうることを知っていた。その後、公立病院の夜間救急部門の当直をしていた時に、「破傷風の疑いのある患者を診てほしい」と開業医から依頼があり診察した。7歳の女児で、経過を問診すると、感冒様症状で吐き気があり、開業医でプリンペランの注射と内服でもプリンペランが処方されていた。プリンペランによるジストニアと即座に診断することができた。もしも、プリンペランがジストニアを起こしうることを知っていなかったなら、診断できなかつただろう。これを当時、母校の神経学が専門の内科学教授に聞いてみたが「えっ？プリンペランでジストニア??」と驚かれ、知らないという。ところが、すでにプリンペラン添付文書には、簡単な記載ではあるものの、筋緊張異常反応が起こりうることが記載されていたのである。このことから、薬剤の新しい害反応（副作用）というものは、専門家といえども知らないことがあるのだという貴重な教訓を得た。
- 2) 輸血後肝炎の発生は、輸血の本数に応じて増加するという、いわば当たり前のことだが、このことを示すいくつかの報告はあったものの、専門家がその関係を否定したため一般的にならなかった。文献調査を実施し、輸血本数と肝炎発生率の理論式を立て、予備調査でその理論式が実際に当てはまることを確認し、4病院共同で本格調査を実施した結果、その関係を証明できた。そのことを消化器病学会や、輸血学会に演題を提出し、関連の演題のたびに質問し、議論をし、数年にわたる学会での論争を通じて、輸血の分野の専門家の常識を覆し、輸血本数と輸血後肝炎の発生増加の関係が常識化した。
- 3) ビタミン K1（およびケイツー）によるアナフィラキシーの原因が添加剤の HCO-60 あるいはその類似物であることを解明した。義務付けられて当然の添加剤の添付文書への記載が義務付けられていないことを問題として指摘し、添付文書への全面表示を実現させることができた。
- 4) 日本で、全薬剤のなかの販売額の第1位となったことのある抗生物質ケフラールが、他の経口抗生物質の約10倍アナフィラキシーショックを起こしやすいことを世界に先駆けて発表した。これは病院でモニタリングシステムを実施していたからこそ発見できたことである。
- 5) これもモニタリングシステムで検出できたことだが、放射線造影剤の新薬（低浸透圧性造影剤）に遅発性のI型類似のアレルギー様反応（ジンマシヤアナフィラキシー）が多いことを世界に先駆けて発表し、この件でも専門家の指摘に先駆けて、専門家に対して警告することができた。
- 6) 患者用の分かりやすい薬剤情報が必要とされており、害反応（副作用）情報を

含んでいても妨げにはならないどころか、かえって信頼され有用であることを、日本で初めて調査を実施して証明し（1989年から90年にかけて）、その後の患者用説明書普及の原動力となった。

- 7) 非ステロイド抗炎症剤を解熱剤として用いることの害について、調査から一部の専門家が指摘してはいたが明瞭でなかったため、それを明瞭に指摘した。これがきっかけとなり、1999年から2000年にかけて国の調査が実施された。その結果、ボルタレンやポンタールなど、非ステロイド抗炎症剤系解熱剤の規制につながった。
- 8) 動脈硬化学会が設定した基準では「高脂血症」に該当するようなコレステロール値「高めの人」が、かえって最も健康で長生きであること、コレステロール低下剤は害がありうること、などについて、専門家の実施した調査データが示していることを分析して示し、1999年に明確に指摘した。ここ数年、脂質栄養学会をはじめ、同様の意見を持つ医療専門家が増加してきている。
- 9) コレステロール低下剤による神経障害が、末梢神経障害だけでなく、中枢神経障害まで生じうることを、動物実験の結果と、実際、ある人に現れた症状から指摘して、意見書（コレステロール低下剤による神経障害の被害を受けた人の、国に対する被害認定をめぐる裁判）を書いた。その後、中枢性神経障害である筋萎縮性側索硬化症（ALS）に類似した中枢神経障害が、世界保健機構（WHO）や米国食品医薬品局（FDA）、カリフォルニア大サンジエゴ校などから報告されはじめた。したがって、当初私が動物実験と作用機序から当然予測できることであるから、1人の人に生じた中枢神経様の症状がコレステロール低下剤による可能性が強い、と判断したことの正しさが、その何年後かに複数の疫学調査によって証明された、ということがいえる。このように、動物実験と作用機序から、1人の人に現れた害反応（副作用）が、ある特定の薬剤による可能性が強いと、強く疑うことが可能である。こうした例はコレステロール低下剤に限らない。
- 10) プロトピック軟膏の発がん性について、国の審査機関では悪性リンパ腫の増加に気づいていたが、日本や米国の専門家が適切に指摘せず、添付文書の使用上の注意などで注意喚起が不十分であった。明確に発がん性について指摘し、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会、薬事分科会の開催前に各委員に意見書を送付した。その結果、通常は実質審議しない薬事分科会で実質審議が行われ、発がん性の患者への説明の義務など4項目の付帯事項をつけさせることができた。また、日本でのこの変更を米国でも重視し、発癌性に関する見直しがなされ、2年後に日本と同様の厳しい規制となった。最近、その発がん性が、実際、大規模な複数の疫学調査で指摘され始めている。このプロトピック軟膏でも、動物実験結果と、その作用機序から、人でまだ発症が指摘されていない段階でも、十分にその発症が予測できた例であり、実際、複数の疫学調査で証明された。

11) イレッサについては、FDA は日本での害反応（副作用）に学んでいないのではないかとの英文を発表 <http://npojip.org/english/The-gefitinib-story.pdf> <http://npojip.org/iressa/iressaISDB-Feb-2.html> した。この英文を、米国の市民団体パブリックシチズン・ヘルスリサーチグループが、イレッサの問題を指摘する際に、全面的に引用して米国 FDA に使用すべきでない旨の要望書を提出した（なお、その記事を書いたメンバーが、オバマ政権のもとで現在、FDA に招かれ医薬品評価を担当しはじめ、代表は諮問委員会委員として活動をはじめている）。さらに、2005 年 1 月に ISEL 試験の結果が公表され、それを検討する会議が連続して日本で開かれたが、そのデータを詳細に検討した結果、東洋人にも寿命延長効果は証明されていないことが判明した。そこで、これらの結果をふまえ、新たな患者にはイレッサは使用しないこと、ただし、これまでイレッサを使用して効いていると患者も医師も納得している人には、無料で継続するべきという内容の要望書を、2005 年 3 月に厚生労働省に対して提出した（<http://npojip.org/sokuho/no55-1.pdf>）。その後、この考えと全く同じ措置が、米国で取られた。

このように英文で意見を発表し、FDA にも届いていることが、少なくとも、英語医学雑誌から、査読の依頼が来るようになった理由の一つではないかと考えている。

12) タミフルについては、2005 年に突然死の危険性を指摘し、数々の論文を発表してきた（主に、TIP「正しい治療と薬の情報」と、『薬のチェックは命のチェック』誌、それに薬剤疫学、臨床薬理学会、小児感染症学会、BMJ 誌、International Journal on Risk and Safety in Medicine などに）。その結果、タミフルに関連した英文論文の査読は、合計 7 件にのぼっている。現在著名な英文医学雑誌への依頼原稿を準備中である。タミフルの害反応（副作用）に関して、WHO や米国政府、日本の政府、専門家が考えてきた常識が覆る日は近いと確信している。

そして、日本の多数の人はもとより、海外からも、タミフルによる害反応（副作用）ではないかとの相談を受けるようになってきている。

(13) EBM、コクラン共同計画については早くからその重要性に気づき、日本へいち早く紹介し、薬剤の評価を行なう際の指針としている。システムティックレビューに関する本（システムティック・レビュー、Iain Chalmers ら著）を翻訳し、エビデンスに基づくオーストラリアの非営利情報誌組織による治療ガイドラインを翻訳し始めたのは、日本で、各種学会の診療ガイドラインの作成が始まるずっと前であった。

(14) 高血圧については、基準が低く設定されすぎており、降圧剤使用して下げすぎるとかえって危険であることを、血圧の上がる理由とともに解説した。現在 18 万部を売り上げるベストセラーとなっている。また、その内容の一部は、看護師の入学試験の問題に引用された。

6. 総合的に

私は、自分自身に関して客観的にみた場合、薬剤の害反応に精通しているからこそ、医薬品による治療の専門家たり得ていると考えている。

医学部卒業後に、内科学の研修だけでなく、病理学、公衆衛生学を学び、地方行政機関に勤務し、再び臨床医をしながら、一貫して適切な薬物治療をさぐってきた。そこで学んできたことを土台にして、薬剤の害反応について、毒性学、病理学、薬理学、臨床症例、臨床試験、疫学、社会医学、EBM（科学的根拠に基づく医療）とあらゆる観点から考察し、批判的に吟味することができるようになったと自負している。

また、薬剤の害はあらゆる臓器に現れうるため、薬剤の害反応（副作用）を研究していると、肺・呼吸器だけでなく、肝臓、腎臓、心臓・循環器、脳・神経系、精神、血液、ホルモン（副腎皮質ホルモン、女性ホルモン、男性ホルモン、甲状腺、下垂体ホルモンなど）、免疫系、消化器全般、骨、皮膚などあらゆる臓器が関係してくる。

病態の種類も、感染症をはじめ、悪性腫瘍、変性性疾患、炎症、老化、さらには妊娠・生殖などにも通じていなければならない。というより、必要に迫られてそうしたあらゆる方面について、最新の文献にあたり検討しているうちに自然に身につけてきたといえる。

こうした各分野に総合的に通じているからこそ、薬剤の有効性についても評価が可能となってきているのであり、そのことをもって、薬物治療の専門家となり得たと自負している。

根拠に基づく意見を発信しているからこそ、その所属のいかんを問わず、批判的吟味の内容が理解され、論文原稿の批判的吟味ができる能力の持ち主であると認識され、査読を依頼されたものと、理解している。

以上のように、一民間の非営利活動組織の医師が、多くの分野で、多くの専門家が常識としてきたことを事実でもって覆し、正しい方向に導くことができたと、大いに誇りに思っている。

（2）新薬の評価と専門家の役割

こうした実績を重ねてきたものとして、個別分野の「専門家」といわれる医師の意見をみると、ご自身が経験してきた、これまでの専門分野の狭い知識に固執し、その範囲でしか判断していないことに驚かされる。

1)全く新しい物質が臨床に導入されてきた場合に、試験管内の実験や、動物実験で認められた効果に関係する作用機序を理論的に考察し、その作用が過剰に働けばどのような毒性が現れうるかを予測することはきわめて重要である。その上で、理論的に予測しうる病態そのもの、あるいは類似した病態を、実際にヒトに認めたならば、それは関係がありうるという目で見ることが必要である。このことは、新薬候補の臨床試験に携わる者にとっては、必須の条件である。

2)それでもなおかつ、作用機序からは予測ができないような害反応もありうる。そのためこれを有害事象として収集し、関連の否定できない有害事象、すなわち害反応（副作用）であるかどうかを臨床試験において検討するのである

ゲフィチニブの承認前の段階で実施された臨床試験で認められ、有害事象として登録されながら、因果関係が完全否定されたものは、大部分が、作用機序から予測しうるもの、すなわち、上記の分類では、2)ではなく、1)に相当する害反応（副作用）である。

これらを、全て否定しきってはいは、作用機序からは予測できないような害反応（副作用）は到底発見することはできない。これまでの、専門分野の古い知識だけでは解決できない毒性が現れうることという心構えをもって、事にあたらなければ、見えるものも見えてこない。

しかし、自身が経験してきたこれまでの専門分野の知識に固執し、その範囲でしか判断していないために、新規物質の新しい害反応（副作用）や毒性に気づかず、あるいは気づいていても解明しようとしめない姿勢のまま発言した拙劣な意見であることが多いことに驚かされる（作用機序から当然予測しうることも否定していることから、気づかないのでなく、無視しているとしか思えない）。

さらに言うならば、専門家の多くは、製薬企業に依頼され、治験を担当している。その立場からすれば、企業にとって不都合なことをいうことは困難であろう。

【3】福岡ら意見書の極端な表現と、有害事象の94%を完全否定について

先に書いたように、工藤意見書、福岡ら意見書にはともに、濱が医学的・科学的に根拠のないことばかりを述べている、との趣旨が書かれている。こうした極端な表現のしかたは、濱の研究者としての資質に関する指摘にとどまらない。

たとえば、『「病勢進行が『不変』であるから、病勢進行死ではない」という主張の誤り』としているが、私は、「病勢進行死ではない」というような断定をし切ってはいない。

福岡ら意見書で上げている私の意見書の箇所だけをみても、

「呼吸器異常の副作用例であった可能性は極めて高く」

「胸水貯留も呼吸困難の原因とはいえない。そうすると、呼吸困難の原因は、ゲフィチニブそのもの以外に考えようがないのではないかと思われる。」

「関与を完全に否定する根拠には全くならない」

「原病（転移性肺腫瘍）の病勢だけで、低酸素血症が生じる原因の説明には全くならない。」

「「不変」が本当であるなら、この嚥下困難は、頭部癌の進行によるものではない。」

「癌が進行したとは考え難い。」

「ゲフィチニブの副作用によると考えるべきである。」

「患者の死亡が、癌関連死亡とはどういうことであるのか理解が困難である。」

このように、ほとんどの場合で、「可能性がありうる」、「ゲフィチニブの関与を完全に否定した根拠が不明である」、少なくとも「因果関係が否定できない、すなわち『副作用』と評価すべきであった」など、としている。このことに注目していただきたい。

かなりの程度に断定しうるほどの事例もあったが、それでも、表現は慎重に選んで記したつもりである。

「関与を完全に否定する根拠には全くなならない」では、「完全」という言葉が使われているが、これは、ゲフィチニブとの因果関係を完全否定することはきわめて困難であるのに、治験担当医が、「完全否定」しているから問題にしたものである。

「低酸素血症が生じる原因の説明には全くなならない。」で「全くなならない」という言葉が用いられているが、これは、低酸素血症が生じる原因として、原病（転移性肺腫瘍）の病勢だけでは説明にならない、ということを示したに過ぎない。それを「病勢進行死でない」と断定した例の一つとして示していることは、はなはだ見当違いであろう。

これらの記載例をもって、福岡ら意見書では、『「病勢進行が『不変』であるから、病勢進行死ではない」という主張の誤り、と断定し、私が全ての「病勢進行『不変』の例を、「病勢進行死ではない」と断定しているかのように記載して批判をするというのは、どのような意図によるものなのであろうか。真意がよく分からない。

むしろ、有害事象のうち副作用とされなかった例は、因果関係が完全に否定されたものであることを考慮すべきである。

因果関係が否定できない有害事象は、副作用とする、とのICHの規定からすると、副作用とされなかった有害事象は「完全否定されたもの」と解釈すべきだからである。

この点を考慮すると、ゲフィチニブとの因果関係が完全否定された94%にも上る有害事象の多くで、恣意的に「因果関係なし」と断定されたのではないかと推察されるのである。

【4】治験の役割について

治験の役割について、福岡ら意見書と、工藤意見書では、その役割について意見が異なっている。

福岡ら意見書(p6)では、「そもそも治験における効果判定は、がんに対する治験薬の効果（有効性）を評価するために行なわれるものであり、治験中に現れた死亡や有害事象と癌の病勢進行との因果関係の評価に用いることを目的としていない。」、としている。

一方、工藤意見書では、「治験という医薬品の安全性評価システムの中で、」（p1、

2. の(1))と、治験を「安全性評価システム」と位置づけている。

福岡ら意見書にいう「治験における効果判定」は、「治験そのものの目的」を指したのではなく、「反応」[不変][進行]などとする「効果判定」についてのみ指しているものようである。

そうであるとしても、「死亡や有害事象と癌の病勢進行との因果関係の評価に用いることを目的としていない。」という考えは適切ではなく、この点に限っていえば、工藤意見書の記載の方が適切である。福岡氏も、坪井氏も、承認を受けるための臨床試験、すなわち「治験」の目的を、基本的なところで理解しておられないといわざるをえない。

いうまでもなく、新薬として「承認を受けるための臨床試験、すなわち「治験」の目的」は、その試験物質の薬剤としての効力と、安全性について確認するために実施されるものである。

生存を増加する、との仮説のもとに臨床試験を開始して、「生存」を効果判定の指標にした場合を考えてみよう。「生存」は効果判定の指標として使用することを目的としたものであるから、それを有効性の判定には使うが、生存率の低下があった場合でも、有害性の判定の指標としては使わないであろうか。

試験を実施して、生存者が対照群に比較して有意に少なくなった場合、そのことは、その物質に生存を減らすという害がある可能性を強く示唆しているのであるから当然のことながら、有害性判定の材料として使わなければならない。

同様に、「反応」「不変」「病勢進行」などの分類のもともとの目的が「効果判定」であったとしても、その基準を当てはめて評価した結果、「病勢進行」が著しく多ければ、それは、予想外としても、有害性を示す情報として重視する必要があるのは当然である。

少なくとも、危険性の可能性が示唆されたならば、それが本当に危険なものでないかどうかの確認が承認前になされなければ、市販できないからである。

治験中に現れた死亡や有害事象と試験物質との関連が評価できないようでは、治験を実施した意味がない。

肺がん治療の専門家が、そのように、安全性の検討を軽視あるいは無視していることが、イレッサのような危険なものが大手を振って日本にいまだにとどまっている大きな理由ではないだろうか。

死亡との関連が疑われるような事例があれば、「危険かもしれない」と考え、つまり、イレッサとの関連が否定できない、すなわち「害反応」(副作用)と考えて、とことん追求し、対処しなければいけない。

工藤意見書で「安全性評価システム」としての治験の役割を認識していることは適切であるとしても、そのような、治験において、死亡との関連が疑われるような事例があっても、「イレッサによるものではない」と、簡単に断定的に完全否定し続け、以後の検討を怠った結果、大きな害が生じてしまったといえる。

【5】個々の症例についての検討

福岡ら意見書では、個々症例に関する私の意見が引用されているが、【1】でまとめた総論的内容に関する指摘のために引用しているにすぎないものが大部分であり、個々の症例に関する私の判定への批判はほとんどみられない。

工藤意見書には、いくつかの症例に関する批判がなされた。私が検討し、意見書に記載した症例を全て列挙し、私に対する反対尋問でも指摘され、言い尽くせなかった点なども踏まえて、問題点を述べる。

なお、個々の例に対する本意見書（3）の記載ページと、反対尋問、工藤意見書、福岡ら意見書によってなされた、反論あるいはコメントの有無および論点の一覧を、巻末の付表として示した。

（1）第 I 相試験

1. 第 I 相 1839IL/0031 試験：健常者を対象とした生体利用率検討試験（内服と静注）

工藤意見書には、この点に関する指摘はない。

福岡ら意見書（p16～17）および反対尋問（p50～p55）におけるこの項に関する指摘の趣旨は、第3項目を除いて、ほぼ共通している。すなわち、

1) イレッサ静注試験の対象者の問題

イレッサの静注試験の有害事象と、比較対照とした臨床試験で用いた薬剤として、抗がん剤や免疫抑制剤を除外したことは、がん患者における血栓症の好発を無視して比較にならない

2) プラシーボを含めた発症率の問題

プラシーボを含めると比較群の血栓症の発生率が低くなるので不適切

3) 背景の異なる対象者から得た試験結果を併合する問題点

背景の異なるいろんな薬剤で実施された患者を対象にした試験結果を寄せ集めて比較することは、医学的に一般的でなく、統計的に不適切

4) 外国人の血栓塞栓症の頻度

日本人と外国人では血栓塞栓症の頻度が異なり公平でない（イレッサ静注試験は外国の試験で、対照群には血栓塞栓症の少ない日本人に用いられたもの）

ということにまとめられよう。

1) イレッサ静注試験の対象者：この対象者は健常人であり、がん患者でない

証言では、短時間の返答を要求されたので、すぐには思い出せなかったが、「抗がん剤や免疫抑制剤を除外した理由」は明瞭である。証言終了後にすぐ気づいたのだが、このイレッサの第 I 相試験の対象者は、健常者であり、がん患者ではないからである。一般に化学療法剤系抗がん剤の場合には、たとえ第 I 相であっても、健常者を対象者

とすることはない。また、免疫抑制剤についても、膠原病など血栓症をきたしやすい人が対象となる。したがって、健常人が対象となったこのイレッサの第I相試験の比較対照として選ぶべき薬剤は、抗がん剤や免疫抑制剤を除くべきと考えたものである。

2) プラシーボを含めた発症率の問題：通常プラシーボと比較する

もしも、このイレッサの第I相試験できちんとしてことを行なおうとすれば、プラシーボを対照としてランダム化比較試験を実施する。したがって、他の薬剤のデータと比較する場合も、生理食塩液を用いてプラシーボとして比較することは、なんら問題はなく、むしろ適切である。

プラシーボ群だけでは数が足りないから、背景因子として、さまざまな疾患を抱え、あるいは、生理食塩液ではなく、さまざまな薬剤を静注した試験結果を対照群として選んだのである。このようなデータを対照群として選んだものである。

日本人を対象にした数多くの臨床試験の対象者は、圧倒的に、健常人より感染症や消化管出血、肝硬変や腎臓病などの合併症がある人が多かった。オメプラゾールでは1200人の対象者のうち、術後ストレスあるいは手術予定者への使用であり、しかも1回だけの使用ではなく、治療に用いる場合は何回も使用していた。条件としては、どちらにしても、ゲフィチニブのような「健常人にただ1回だけ使用する」というものより、血栓塞栓症系合併症の危険度が高い状態での使用であったといえる。

したがって、プラシーボを健康人に注射した場合よりもはるかにハイリスクであり、血栓症の頻度は高まりこそすれ、プラシーボを健康人に注射した場合の頻度より低下することはない。したがって、このように選んだ対照群と比較することは適切である。

3) 背景の異なる対象者から得た試験結果を併合する問題点

私が実施した血栓塞栓症に関する比較調査は、厳密な臨床試験ではなく、一種の疫学調査である。ある薬剤(候補)と有害事象との関連性を示唆する兆候が示唆された場合、その兆候をさらに別の角度から捉えるために、既存の情報から照合して確認する手法である。

同じではないが、もっと荒っぽいデータの比較でも、ある薬剤と有害事象あるいは害反応(副作用)報告との関連を強く示唆するデータが得られたとする調査結果が実際に公表されている。

たとえば、WHOでは世界中から収集された市販後の害反応(副作用)報告を分析している。そのなかで特に目立つ報告がある場合に、次のような分析を行なっている。

たとえば、末梢性神経障害(ニューロパシー)とコレステロール低下剤とくにスタチン剤(メバロチンやリポバスなど)の関係が指摘され、疫学調査の結果でも関連が認められている。WHOに集まった末梢性ニューロパシー症例のスタチン剤による報告オッズ比(reporting odds ratio : ROR)は、5.05 (95%信頼区間 4.59-5.56)であり、有意の関連を認めた。

報告オッズ比(ROR)とは、ある特定害反応(副作用)に関係したある特定薬剤による報告数と、それ以外の薬剤による報告数のオッズと、それ以外の全ての害反応に関係したある特定薬剤による報告数とそれ以外の薬剤による報告数のオッズと、他の全ての薬剤による報告数のオッズとの比(オッズ比)である。

報告オッズ比 (reporting odds ratio : ROR) =

$$\frac{(A \text{ 剤による } R \text{ 反応の報告数} / A \text{ 以外の全ての薬剤による } R \text{ 反応の報告数})}{(A \text{ 剤による } R \text{ 以外の反応の報告数} / A \text{ 以外の全ての薬剤による } R \text{ 以外の反応の報告数})}$$

これにより、一般的な薬剤の害反応（副作用）の種類と、ある特定薬剤による害反応（副作用）の種類の違いをみることができる。

また、筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、一般の疾患としては極めてまれな中枢神経障害であるが、末梢性の神経障害だけでなく、ALS に似た中枢神経障害についても、スタチン剤の使用例で多く集まっていることが WHO の分析で判明した。ALS 様疾患の害反応（副作用）報告が WHO に 172 例集積され、そのうち 43 例でスタチン剤が関係していた。

このなかの 40 例中 34 例では、原因薬剤としてスタチン剤のみが挙げられていた。末梢神経障害の報告 5534 例中、スタチン剤が関係していたのは 547 であった。

年齢を調整しても、このような高率の報告が認められ、パーキンソン病や錐体外路症状、多発硬化症では、こうした関連は認められなかった。その後、FDA や、カリフォルニア大ロサンジェルス校からも、基本的に同様の調査結果が報告されている。

結論として、WHO では以下のように述べている。関連がありうるとしても発症はまれであること、因果関係の確立にはさらに調査を要する。しかしスタチン剤使用中に ALS 様の神経筋疾患を認めたならば、中止を試みることを提唱する。なぜならば、進行が停止したり、可逆的な例もありうるが、予後は不良だからである。

こうした調査で報告されている害反応（副作用）例は、対象疾患も年齢も合併症もさまざまであるが、大きくとらえて全体の傾向をつかむためには、極めて有用な方法であり、スタチン剤による末梢神経傷害や、ALS の例でも、こうした調査のみでも、かなり強い警告が発せられている。

本件においても、イレッサの III 相以降の有害事象報告を見ていて血栓塞栓症が多いことに注目し、血管内皮細胞の正常な増殖を阻害すれば、血栓塞栓症が生じることが作用機序から推察が容易であるため因果関係が大いにありうると考えていた。今回の情報開示で、健常人や固形癌患者を対象とした静注試験で高頻度に血栓塞栓症が発症していたので、ますます関連が強いと考えるに至ったものである。

しかも、これだけ高頻度の血栓塞栓症が実際に発症しているにもかかわらず、メーカーだけでなく、肺癌や呼吸器病の専門家がゲフィチニブによる害反応（副作用）として認めないために、さらに状況証拠を積み重ねるために実施した調査である。

先の項目 2)でも記したが、これは一種の疫学調査であり、既存のデータから、できるかぎり公平に比較できるデータを集めて比較するという手法は、一般的に行なわれる。ただ、薬剤に関して、こうした調査は、そのことに関心をもって行なおうという医師・研究者が少ないために多くはないが、文献調査の一種としては、必要なことである。

4)外国人の頻度：外国人のしかもハイリスク者との比較でも有意に高率

福岡ら意見書で、この点のみに関しては多少意味がある。確かに日本人よりは外国

人で血栓性病変は多い。エダラボンは日本開発の薬剤であるため外国人のデータがないので、オメプラゾールと抗生物質（ピペラシリン/タゾバクタム）について、外国人のデータを見た。

オメプラゾールでは、英国で実施された試験が2件あった。高齢者、肝硬変患者、腎機能低下者を含む合計205人を対象とした臨床薬理試験では、表在性血栓性静脈炎が1件認められた。

また手術1時間または3時間前にプラシーボ(76人)またはオメプラゾール(131人)を静注した合計207人が対象の試験では、両群とも2人ずつ、合計4人に血栓塞栓症が報告されている。手術患者が血栓性静脈炎を合併しやすいのは医学の常識であり、オメプラゾール群とプラシーボ群に有意の差はない。

こうした血栓塞栓症のハイリスク状態を考慮に入れても、412人中5人であり、相対危険は13.73(95%信頼区間2.96-63.81、p値は、Fisherの直接確率法で0.0143)であった。手術前の患者207人との比較でも、相対危険は8.63(95%信頼区間1.90-34.96 p値はFisherの直接確率法で0.0366)であった。

抗生物質（ピペラシリン/タゾバクタム）については、第I相で、健常者を対象とした単回使用(124人)、反復使用(118人)、感染症患者を対象とした単回使用(221人)、反復使用(11人)、合計474人のデータが記載されていた。有害事象に関しては、1人発症したデータも記載されているので、あらゆる有害事象が記載されていると解することができるが、血栓性静脈炎、血栓塞栓症は0件であった。相対危険は、182.69(20.62-無限大、p値はFisherの直接確率法で0.00056)であり、リスクのない場合の危険度に近かった。

単純合計で相対危険を求めると、29.53(95%信頼区間6.77-112.95)、random effect modelによるメタ解析で求めると、40.11(95%信頼区間3.02-533.40)であった。

いずれにしても、かなりハイリスクの人と比較しているにもかかわらず、なおゲフィチニブの方がずっと血栓塞栓症を発症しやすいといえる。

5)総合的に

こうした疫学調査の場合、ランダム化比較試験よりも多くのバイアスが働くため、そのバイアスの解釈は慎重に行なう必要がある。

しかしながら、そこに働く可能性のあるバイアスが、実際の危険度を少なく見積もる方に働いていると考えられるにもかかわらず、危険度が有意に高いという場合には、証拠力の評価は1ランクあげられる。

そして、そのうえで、統計学的に有意な関連があり、その危険度(相対危険、もしくはオッズ比)が2倍を超える場合は、証拠力は1ランク高いとし、5倍を超える場合には、証拠力は2ランク高くする(GRADE分類)。

今回私が実施した調査では、かたや健康人12人中2人(16.7%)に血栓塞栓症が生じ、対照とした例では、健康人だけでなく、手術後や肝硬変があつて血栓塞栓症を合併しやすいハイリスクの人をも対象として、しかも用いたのはプラシーボだけでなく、活性物質である薬剤を用い、しかも1回だけでなく何回も用いていた。

このように、日本人ではあつても健康な外国人よりも対照群の方に、血栓塞栓症を多く発症する方向に大きくバイアスが働いていることが予想されたのである。それでもなおかつ2877人中2人にしか生じなかった。

外国人を対象とした場合は、外国人という同じ条件のもとで、プラシーボでなく薬剤を用い、手術前という血栓塞栓症のハイリスク者に使用した場合を多く含めても、なおかつ相対危険は高かった。

日本人を対照群とした場合にはp値は0.0000945と高度に有意であり、相対危険が239.75(95%信頼区間36.7-1565)と、信頼区間の下限でさえ36.7と5をはるかに超えていた。外国人のしかもハイリスク者を対象しても相対危険は30~40となり統計学的に有意であった。

したがって、ゲフィチニブが血栓塞栓症を起こしやすいことは明瞭に証明されているといえる。

速やかにできる限り公平な比較対照となるデータを求めて探した結果でもこのような結果となったものである。

なお、1) **イレッサ静注試験の対象者**、について、少し付け加えておきたい。健常人を対象とした静注試験の結果では、12人中2人(16.7%)が血栓塞栓症を生じ、がん患者を対象とした静注試験では、19人中3人(15.8%)が血栓塞栓症を生じた。これは統計学的な検定をするまでもなく、全く差がない。

したがって、イレッサによる血栓塞栓症の頻度は、がん患者の、しかも進行がんとなった状態でも、健常者と比較して全く差がなかったということの意味している。

これは、がん患者が健常人と比較して血栓塞栓症の発症が多いといっても、それ以上にゲフィチニブの方が(少なくとも静注で使用する限り)、血栓塞栓症を起こしやすいため、がんによる頻度の上昇を覆い隠してしまうということの意味し、それほどイレッサによる血栓塞栓症の頻度が高いということの意味している。

したがって、内服した場合にも、特に血管内皮に傷のしやすい人の場合は、それが促進され、重大な血栓塞栓症に進展しうる危険性は考えておかなければならないといえる。

2. 第I相 1839IL/0035 試験：固形癌患者対象、生体利用率検討試験(内服と静注)

死亡例

35-① 53M, 非小細胞肺癌 PS 1 50mg 単回静注。15日大量咯血。その日に死亡。

「内皮細胞の老化と再生時間を考慮すると、静注から15日目ころは、タイミング的にも組織が脆弱になりうる時期と考えられる。したがって、本例の死亡とゲフィチニブ静注との間の因果関係は十分にありうるものであり、決して否定してはならない。」と意見書(2)で述べたが、反論はない。

35-② 54M, 50mg 腎細胞癌、肺転移、単回静注。13日胸水貯留、翌日回復。18日死亡。途中経過不明。

「癌の転移に伴う死亡であるとの説得力のある客観的データは何ら提示されていないので、ゲフィチニブと死亡との因果関係を否定する根拠はない。」と意見書(2)で述べたが、反論はない。

後述するように(16-⑥の検討、文献5-19)、EGFR阻害剤により癌性胸膜炎でない胸水貯留増加の例が報告されている。本例の胸水貯留は、イレッサによる可能性が高い。

35-③ 71F, 50mg 単回静注。注射用カテーテル感染、3日肺塞栓症、心房細動

35-③の例は実際に肺血拴塞栓症を含む血拴塞栓症が生じた例である。3日目でグレード4の肺血拴塞栓（肺血拴塞栓はそれだけで生命を脅かすものでありグレード4である）が生じて追跡が中断されるまで持続している。この例は死亡に至ったとはされていないが、追跡期間が不明である。27日に生じた輸血を要する貧血が28日には回復、とされており、この28日が最長追跡機関である。

このほか、血拴性静脈炎が2件生じている（中等度が1件、軽度が1件）。しかも、これら血拴塞栓症関係のイベントは、健康人に用いられたものも含めて、ゲフィチニブに関連したものであると、担当医が報告している。

そして、この関連についてはメーカーの報告書でも認め（0035-p44）、「研究者は、これらの血拴性静脈炎は治療に関連したものであるとしており、健康ボランティアにも同様の有害事象が生じていることを考えると、おそらく正しいようである。」と認めている。

さらに、「この試験では静注速度を速めたが血拴性静脈炎の頻度は増加しなかった。静注で用いた場合、それ以外の有害事象に関しては、ゲフィチニブのこれまでの安全性の全体像で判明してきたこと、あるいは進行した原疾患に伴う二次病変として一致している。」として、静注で使用した場合の血拴性静脈炎については因果を認めている。

ところが、静注部位の血拴性静脈炎であるカテーテル静脈炎や、深部血拴性静脈炎、血拴性静脈炎に引き続き生じることの極めて多い肺血拴塞栓との因果関係を認めないという。これをどうして認めないのか、極めて理解困難である。

しかも、血拴性静脈炎の頻度が増加する点に関しては、申請資料の中でも認めておきながら、それを否定するような反対尋問を私に対してするというのは、どのような見なのであろうか、その点も理解困難である。

以上3例とも、イレッサとの関連を大いに考えなければならない例であり、このことを意見書（2）で述べたが、なんら反論がなかった。

3. 第I相 1839IL/0005 試験：がん患者を対象とした試験

05-① 300 mg群の急性呼吸窮迫症候群で死亡（消化器症状などあり2サイクル42日で中止。他に発熱、呼吸困難の後、67日死亡）

福岡ら意見書では（p 3）「病勢進行を示す記載がない」に関する意見の例として記載しているだけで、具体的な反論はないが、一般的問題についてコメントしておきたい。

1) 「病勢進行を示す記載がない」に関して

福岡ら意見書では、開示カードなどは、安全性評価、すなわち有害事象報告であるから、病勢進行に関する情報がないのは当たり前としている。

しかしながら、有害事象の評価に関して、それが病勢進行によるものか、イレッサ

によるものかを判定するに際して、病勢進行を示す情報は不可欠である。

それぞれの例で、私は具体的に病勢進行を示す客観的な情報がないことを示しているため、反論は、「具体的に病勢進行を示すこのような証拠がある」というように、アストラゼネカ社および国から反論がなされるべきである。

しかしながら、そのような反論は一切なかった。したがって、一般的な福岡ら意見書の記載は的外れである。

2) 本例に関して

本例に関して私は、意見書（2）で以下のように述べ、病勢進行を示す記載がない一方、イレッサの害を示す症状が連続して出現していることから、急性呼吸窮迫症候群の発症もイレッサによる可能性が強いと述べたが、その点に関する具体的な反論はない。

PS分類では0であり、通常の生活が障害なく可能であった。ゲフィチニブが2サイクル投与された（14日投与、14日休止、14日投与）。その間に、咳や呼吸困難、口内炎をはじめ、種々の症状が新たに出現し、休止期には、それら有害事象の多くが消失し、新たな有害事象は出現しなかった。2サイクル目には、口内炎や食欲不振、体重減少、低蛋白血症などが生じ、2サイクル目終了後には、口内炎は悪化し55日目（2サイクル終了後13日目）にはグレード3の口内炎とグレード3の無力症を生じて入院した。そして、悪寒や呼吸困難を伴う発熱は感染症として扱われて、静注で抗生物質（ピペラシリン/タゾバクタムおよびアモキシシリン/クラバン酸）が使用されたが、起炎菌は発見できなかった。55日目にグレード3の有害事象が生じたために56日目から予定されていた3サイクル目のゲフィチニブは開始されなかった。68日目（2サイクル目のゲフィチニブ終了後26日目）に急性呼吸窮迫症候群（ARDS）のため興奮状態の症状を呈して死亡したものである。

また、上記経過を詳細に検討し、

- a) 28日目までは、舌がんの進行はなくベストレスポンスは「不変」であろう
- b) 中止理由であるARDSの開始時点は68日目ではなく遅くとも55日目
- c) すべての有害事象との因果関係が否定されたことは不自然
- d) 進行舌がんであっても「PS0」→ARDSが「がん増悪」によるとの証拠なし
- e) 多くの症状、ARDSがゲフィチニブによる可能性大
- f) 最も初期の症例で重要

などについて詳細にコメントをしたが、その点に関する具体的な反論はない。

05-② 400 mg群：肺炎で死亡（呼吸器症状・感染症が悪化。70日で中止。90日死亡）

1) 福岡ら意見書（p5）

福岡ら意見書では「病勢進行が「不変」と病勢進行死」に関する意見の例として記載しているだけで、具体的な反論はない。

意見書（2）では、有害事象について時期を追うと、呼吸器症状が確実に増悪したことが分かることのほか、以下のように述べ、病勢進行が「不変」であるだけでなく、ほかにも「病勢進行死」とは言い難い理由を詳しく述べたが、それに関する具体的な反論はなかった。

【意見書（2）の濱コメント】

ゲフィチニブを中止した日（投与開始から70日目）に入院した理由は胸部感染であり、病勢進行ではない。その後死因となった肺炎も含めて胸部感染そのものは、中皮腫の病勢進行の客観的証拠とはいえないので、胸部感染が本当の中止理由であった可能性が高い。少なくとも中皮腫の進行が主要な中止理由ではなかったと思われる。以上の点から、この例が、ゲフィチニブ投与に伴う、呼吸器異常の副作用例であった可能性は極めて高く、害反応（副作用）に分類すべきであった。

2) 肺胞Ⅱ型細胞のサーファクタント産生能に関して（工藤意見書 p 8）

本例に関する私の意見に対する工藤意見書の反論は、本質的な問題点を含んでいる。工藤意見書の他の部分（p13～17）に述べられたことと共通する。すなわち、ゲフィチニブの作用機序のうち、(1)のウ（主にサーファクタントの産生抑制に関すること）と大いに関係している。

肺胞Ⅱ型細胞によるサーファクタント産生能のゲフィチニブによる阻害は、イレッサによる急性肺傷害・間質性肺炎の発症機序を考える際の本質にせまるものである。したがって、作用機序全般に関する反論【6】でも述べるが、ここでも十分に触れておきたい。

これまでに私が何度も意見を述べ、被告代理人からの尋問でも再三問われた問題に関して、最近、明快な答えを与える論文が出た（文献5-1、5-2）。東北大学からの論文で、ゲフィチニブのサーファクタント蛋白質(SP)Aに対する作用を *in vivo* 及び *in vitro* で検討したものである。

工藤意見書では文献5-1しか引用しておらず、永井教授らの実験結果に反する実験もあり、「イレッサが何らかの原因でもたらされた肺障害を増強するか否かについてすら、今なお結論がでていない」（p17）と述べている。

しかしながら、工藤意見書が引用していない文献5-2では、さらに実験を追加して、ゲフィチニブがサーファクタント産生を抑制することにより外因による肺炎を増強することを、極めて明確に証明した。

追加した実験は、サーファクタントを補充することによって、ゲフィチニブで生じた肺炎が防止できるというものである（より明快で詳細な文献5-2の記載を中心に述べる）。

まず、SPを発現するヒト肺腺癌培養細胞H441（文献5-1では肺胞上皮癌細胞PC-3、いずれもヒト由来）において、ゲフィチニブはSP-Aの発現を抑制した。

ついで、ゲフィチニブ(200mg/kg)をマウスに1週間経口投与すると、気管支肺洗浄液中のSP-A濃度が徐々に低下した。ゲフィチニブ前投与マウスにリポ多糖類（炎症反応起因物質）を気管支内投与すると、対照群に比較して肺の炎症が悪化し、延長した（文献5-1での内容はここまでである）。

文献5-2ではさらに、

肺における炎症の悪化はSP-Aを鼻内に投与することにより軽減された。

その結果、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、肺癌患者の肺中のSP-A発現を抑制すること、さらには、病原菌に対する感受性を増加させると考えられる。

と、まとめられている。

この一連の研究の重要な点は、

- (1)サーファクタント産生能を有するヒト肺腺がん細胞の培養細胞を用いて、ヒトⅡ型細胞の代用として実験を行ない、ゲフィチニブがサーファクタント産生能を抑制したことを確認した。そのうえで、
- (2)マウスにゲフィチニブを投与して気管支洗浄液中のサーファクタント濃度を測定すると、日を追うごとに、サーファクタントの濃度が低下したことを確認した(200mg/kg だけでなく 25mg/kg でも同様に低下させたとしている)。また、
- (3)炎症反応を起こさせるリポ多糖類(リポポリサッカライド、いわゆるエンドトキシン)を用いて炎症反応を起こさせたマウスに、あらかじめゲフィチニブを与えておいたら、与えない対照群に比較して強い炎症が起き、治癒が遅かったことを確認した(炎症細胞数、腫瘍壊死因子濃度、組織学的に確認)。そのうえで、
- (4)ゲフィチニブにより強く生じた炎症反応が、サーファクタントを外から与えると防止できた。

著者らは、考察において、「ゲフィチニブで全処理したマウスが、LPS-誘発肺炎を増強し、サーファクタント-Aの産生低下によるものであることを示した。さらに、ヒト肺腺癌培養細胞(H441細胞)のサーファクタント産生をゲフィチニブが抑制することも示した。これらの結果はゲフィチニブを受けて患者に生じたILDの少なくとも一部には、ゲフィチニブによるサーファクタント産生能の低下が関係していることを示唆している。

とまとめている。

考察においては引き続き、肺のサーファクタントタンパクは、肺胞Ⅱ型細胞と気管支肺胞のクララ細胞で特異的に産生されること、グラム陰性菌から産生されるLPSなどの炎症起因物質は肺胞マクロファージに働いて炎症反応を起こさせる物質(TNF- α など)を誘導するのだが、サーファクタントがLPSの肺胞マクロファージへの結合を阻害することでTNF- α の誘導を抑制している機構について触れ、そうしたこれまでの知見と整合していることを述べている。

さらには、ゲフィチニブによるILD罹患の危険因子である喫煙や、肺線維症の既往、老化そのものでもサーファクタント産生能が低下しており、ILDを発現した患者では発現しなかった患者に比較して、開始前のサーファクタント産生能が低かったことから、もともとのサーファクタント産生能が、ゲフィチニブのILD予測因子となりうると述べている文献も引用している。

最終的には、「これらを総合的に考察すると、今回実験結果から、サーファクタントA産生能の低い、たとえば喫煙や特発性肺線維症のヒトでは、病原体や、酸化ストレス(活性酸素の害)などによる肺傷害を受けやすくなると考えられる。」とし、鈴木や永井らによるブレオマイシンの実験を引用し、鈴木らの実験結果から、肺の合併症を持つ患者の場合に、ゲフィチニブによるEGFRの阻害が組織傷害の修復を阻害し、その結果肺傷害を増強することを示唆している。」としている。石井らの論文は引用されていない。

(3)までの実験でも、この炎症反応がサーファクタント産生抑制を介して生じていることを強く示唆しているが、(4)の実験を加えることで、ダメ押しの確認がなされ、(1)の実験で、ヒトの肺胞Ⅱ型細胞のサーファクタント産生能をゲフィチニブが抑制することを証明している。

Miettinen の 1995 年の実験 (EGFR 欠損マウスが肺傷害・障害を起こして死亡し、呼吸困難の強かったマウスほどサーファクタント発現細胞が少なく、強い症状を呈したこと) やその後の動物を用いた実験から、ゲフィチニブで生じた急性肺傷害においては、肺胞Ⅱ型細胞のサーファクタント産生能が低下して肺障害を起こすことは、確実に見ていたが、そのことが、きちんと実験で示されたといえる。

再度確認しておくが、この井上らの研究は、ゲフィチニブにより、サーファクタント産生能が低下して急性肺傷害が生じるだけでなく、常に外界の異物や病原体にさらされている肺胞の異物や病原体に対する攻撃に弱くなり、ゲフィチニブが用いられていない場合には、炎症を起こさない程度の病原体や異物に対しても炎症を起こし、重症化するを意味しており、したがって、細菌性肺炎に罹患しやすくなり、しかも重症化しやすくなることを意味している。

もし私が、永井教授ら、この井上らの論文、石井らの論文の査読を依頼されたとすると、永井教授らの実験でも井上らの論文でも、200mg/kg を体重換算ではヒト用量に比べて大量であると記載しているが、これは体表面積換算では、ヒト用量 5mg/kg のただか 4 倍程度に過ぎず、しかも肺が老化していない若いマウスを使っているので適切な用量であり、むしろ 25mg/kg でも生じたということを驚くべきものであるため、そうした線に沿った考察に改めるように勧める。

一方、石井らの論文は、これまでの知見と比較して矛盾することが多すぎるため、そのままでは掲載不可との意見を提出するであろう。

なお、意見書 (2) において私は、以下の点に触れたが、何の反論もない ([] 内の数字は意見書 (2) の引用文献番号)。

b)サーファクタント (SP-B) 欠損マウスが無呼吸に (Tokieda, 97 年)

肺胞内面にはサーファクタントが存在し、その界面活性作用により肺胞の膨張が可能となっている。肺サーファクタントタンパクには A, B, C, D の 4 種類があり、このうち量は A (SP-A) と D (SP-D) が多いが、これらは親水性でオプソニンとして作用し貪食能の促進にかかわり、細胞表面張力に重要な役割をしているのは B (SP-B) と C (SP-C) である [5-24]。

SP-B が正常のマウスと SP-B 遺伝的欠損したマウスの生後の呼吸状態を 10 分毎に点数をつけて比較した実験がある [5-28]。呼吸状態のスコアとして、呼吸状態について、0 点 (無呼吸)、1 点 (あえぎ呼吸)、2 点 (持続呼吸)、皮膚の色について、0 点 (blue)、1 点 (dusky : 黒ずんでいる)、2 点 (ピンク色) で点数化した。正常マウスは、10 分後、20 分後、30 分後に平均 2.5 点、3.2 点、3.4 点と上昇した。一方、SP-B 欠損マウスは、それぞれ平均 0.5 点、0.4 点、0 点 (無呼吸、皮膚色が blue) となった。すなわち、30 分後には呼吸不全で全て死亡した [5-28]。

したがって、これらの事実から、成人においても EGFR の阻害を受けるとサーファクタントの産生が低下し、肺虚脱、呼吸窮迫症候群、呼吸困難、無呼吸等を生

じる可能性が十分推察できていたといえる。

3) 急性肺傷害・間質性肺炎に感染症は含まれない

工藤意見書(p8)では、「あるいは濱氏のいう「急性肺傷害」には感染症まで含まれるということであろうか。仮にそうだとすると、あまりにも「急性肺傷害、間質性肺炎」に対する理解が欠けているといわざるを得ない。」と述べている。

これは全く的外れである。医師なら、「急性肺傷害」と「感染症」が同じ病態であると考えている医師はいないだろう。全く別の病態だからである。

工藤氏のこの問いは、「濱氏のいう「急性肺傷害」には、血栓塞栓症や、胸膜炎、心のう炎、皮膚炎まで含まれるということであろうか」と問うのと同じである。

しかし、「ゲフィチニブの害反応（副作用）に「感染症」まで含まれるということであろうか」と問われれば、それは「イエス」である。ゲフィチニブの害反応（副作用）には、血栓塞栓症や、胸膜炎、心のう炎、皮膚炎まで含まれることと同様である。

上皮細胞の再生は損傷の修復には不可欠であるから、「感染症」によって引き起こされた組織損傷からの修復も不良となり、サーファクタントを介さなくとも感染症が増悪しうると考えてきた。さらに肺胞Ⅱ型細胞のサーファクタント産生能が低下し、水の汲み出し作用も低下すれば、肺の場合はより強力に感染症が増悪すると考えてきた。

したがって、当然、「感染症」の増加も、ゲフィチニブの害反応（副作用）の一つと考えてきた。そして、そのことが、井上、貫和らの実験で、見事に証明されたといえる。

4) 工藤氏のゲフィチニブの害反応（副作用）の捕らえ方は狭すぎる

工藤意見書では、ゲフィチニブの害反応（副作用）を「急性肺傷害、間質性肺炎のみ」と、極めて限定的・固定的に捕らえている。これは、全身のあらゆる細胞の維持、修復に不可欠な EGFR をゲフィチニブが阻害ということダイナミックに捕らえようとしないことからくる初歩的間違いといえる。

したがって、この点でも、私が、意見書（1）、（2）および、3回の証言で述べたことへの反論になっていない。

4. 第 I 相 V1511 試験（日本の第 I 相試験）

V1511-① No 5 : 50mg 群（単回+11 日目～14 日間使用）：ゲフィチニブ終了 4 日後に呼吸困難、肝障害等が生じたが、回復することなく追跡が中断された。

福岡ら意見書（p5, 19）

「病勢進行が不変であることと病勢進行死」（p5）

「一連の症状出現とイレッサとの関連」（p19）

に関する意見の例として記載しているだけで、具体的な反論はない。しかし本例は、次の No12 の例とともに、非常に重要な問題を含んでいる。

両例とも、福岡氏が責任教授として実施した症例であるにもかかわらず、プロトコ

ール違反や、追跡がないこと、呼吸困難や肝障害の因果関係に関する私の指摘に対し、本例ではなんら反論がなく、No12の例でも実質的に有効な反論がないからである。

No12の福岡ら意見書の見解について、次項で詳述する。

V1511-② No12 : 225mg 群 (単回+11日目~14日間使用を2サイクル完了、もしくは2サイクルの12日目まで) : 低酸素血症 (高度) が1サイクル終了13日目で発症し、回復することなく追跡が中断された。

1) 福岡ら意見書 (p5, 19)

福岡ら意見書のp5、p19では「病勢進行が不変であることと病勢進行死」(p5)、「一連の症状出現とイレッサとの関連」(p19)に関する意見の例として記載しているだけで、具体的な反論はない。

2) プロトコール違反に関する福岡らの意見

福岡ら意見書ではp8~9において、プロトコール違反には当たらないなどの趣旨で実質的な反論があるので検討する。

3) 福岡氏が本件の責任者であり具体的反論が可能なはず

本例は、近畿大学付属病院からの症例であることをまず指摘しておく。福岡氏は1996年7月に同大医学部教授に就任しており、同大学で治験が行なわれていたときの責任教授である。

したがって、その当時のカルテなり記録をたどれば、私の指摘した事実関係については少なくとも、その是非の判断が断定的に可能であろう。

ところが、「2サイクル目に入る前々日にグレード3の低酸素血症が発現していたとしても、その後2サイクル目に入る時点において、グレード2以下に低下しているからこそ、2サイクル目に入った可能性があり、その場合はプロトコール違反とはならない」とする。

私は、この部分を読み進めていて、「その後2サイクル目に入る時点において、グレード2以下に低下しているからこそ、2サイクル目に入った」まで読んだとき、次には、「のである」という文章がくるものと思ったのだが、「可能性があり」となっていたので驚いた。

自身の監督下にあるイベントであり、確認しようと思えば容易にできる責任者の立場にありながら、事実に基づく主張をせず、「可能性がある」と言うにとどまる一方で、確認できる立場にない私が、可能な限りの情報を総合して推論し「グレード3以上の低酸素血症があったはず」としたことに対しては、「「はず」という記載からもわかるとおり、事実に基づく記載ではなく、根拠がない。」と批判する。

4) 原病の進行によるものなら改善しない

ゲフィチニブによるにしても2日では改善はしなであろうが、ゲフィチニブによるものでないと担当医が考え、評価委員会でも了承されたという原疾患(結腸・直腸がんにより両肺野に腫瘍があるので転移であろう)によるものであるとするなら、開始

4週間でこれほどの低酸素血症をきたすようになるものが、2日で容易に完全するのは、どうみても不可能である。

ところが、原疾患は、1サイクル目終了時点で、個々の病変も総合判定でも「不変」である。したがって原疾患という説明自体不可解であるが、この点に関する説明は、福岡ら意見書にはない。

5) 本例の2サイクル目は2日早く開始されたのか？

さらに、治験においては、「決められた日から前後数日（プロトコールごとに決められるが、一般に2、3日程度と決められている）ずれてもよいことが、あらかじめ許容範囲として設定されている」とし、「28日を超えて2日間の継続」は許容範囲であり、「プロトコール違反と考える根拠はない」としている。

これは、11-①の症例に関して述べたものであるが、本例に関していえば、2サイクル目は少なくとも12日間、別の記載では2サイクル目も全て服用したとなっているので、2、3日の許容限度をはるかに超えている。

ところで、単回開始から数えて50日目に2サイクル目がすべて終了したとされているので、この情報を重視して考えてみる。すると、予定より2日早く2サイクル目を開始すれば、単回開始から数えて50日目に2サイクル目がすべて終了することになる。2、3日のずれは許容範囲としているならば、早めの開始もありうるかもしれない。これならば、2サイクル目を開始した日に開始後にグレード3となったので、プロトコール違反とはならない、という解釈が成り立つかもしれない。

しかし、これほどまでして2サイクル目をする意味がどこにあったのだろうか、大いに疑問である。

6) 患者の都合や休業日の影響は？

福岡ら意見書では、「一般に、治験といえども純粋な科学的実験ではなく治療の一環であるから、患者が社会生活を営んでいることを前提にして実施していかなければならない。そして治験においては、患者の都合や、医療機関の休業日等の事情によって、必ずしも各種検査や有効性・安全性評価を行なうとされている日（本件であれば28日目）に各種検査をすることができない場合もありうるが、かかる場合も許容すべきと考えられている。」としている。一般的にはそのとおりであろう。

しかし、本件にこれを適用した場合を具体的に考えてみる。「患者が社会生活を営んでいることを前提にして」と述べ、「患者の都合」という限り、外来での通院を想定しているように見えるが、そうであろうか。

承認申請概要のプロトコールを見る限り、V1511の試験対象者は入院患者である（開示資料のV1511部分にプロトコールが記載されていないので、承認申請概要による）。試験対象者の選択基準のひとつとして、「単回投与開始から1サイクル目の反復投与終了時まで入院可能な患者」と記載されているからである。1サイクル目の反復投与終了時まで、というのは、14日間反復使用し、15日目から29日目までの追跡期間終了時まで、という意味である。

したがって、単回投与から、少なくとも2サイクル目に入るときまでは、入院していると解釈できる。そして、14日間の反復使用が終了した翌日（反復開始15日目、22日目(3週目)、29日目(4週目)に観察がなされることになっている。

一般的に言って、病棟でのルーチンワークとしての処方や定期的な指示は、週単位でなされることが多いので、平日に休日がある場合などを除いて、定期的な処方や指示は同じ曜日にされることが圧倒的に多い。

1999年の4月23日は金曜日である。ゴールデンウィークをはさんで、5月6日には1サイクル目の14日間分は終了し、7日に終了時の評価、14日に休止1週間目の評価をし21日には休止2週間目の評価をして継続可能なら2サイクル目に入る。

その後は、土日以外の週日が休日になることは一般的にはない（近畿大学の創立記念日は休日だが、それは11月5日である）。

そして、2サイクル目に入る際には、自動的にではなく、医師が患者の意見も聞き、医師の判断も加えて、改めて継続の指示と処方がなされるものである。

こうしてみると、一般的でない特別の事情があるのかも知れないが「患者が社会生活を営んでいることを前提にして患者の都合」や、病院の祝祭日の影響などを考慮すべき一般的な事情があるようには見えない。

7) 私の文章の引用について

福岡ら意見書では、p10において、「プロトコール違反があったと主張する症例に関連して、治験担当医が「医療過誤」の責任を問われることをさけるために、死因となった有害事象をイレッサとの因果関係について故意に関連なしと報告するのは「当然」であるなどと主張するようである」と述べている。

この引用も不正確である。

この部分に相当する文章そのものは正確に引用されているが、その理解は不正確であるといわざるをえない。当該例（16-⑤）で「故意に」関連なしと報告した、といっているのではなく、そうした状況に置かれた医師がどちらを選択しやすいかといえ、ば、「責任を問われない「関連なし」を選ぶ方を選択することは、当然の成り行きであろう。」といったものである。

再度、この部分を引用しておきたい。

e) 副作用にできなかったのは「科学」以外の理由ではないか

グレード4の有害事象が出現してもなお5日間使用を続けたことは、重大なプロトコール違反であるが、それを乗り越えて、試験対象者に重大な危害を及ぼしていることになり、重大な倫理的問題を有する例である。

肺炎の発症はゲフィチニブによると考えるべきものであるが、もしもこれが、ゲフィチニブの副作用であるということを治験担当医が認めた場合、死亡につながるゲフィチニブによる副作用が発症しているのに、それを見逃し、5日間もゲフィチニブの投与を続けたということになり、単に、プロトコール違反ということに留まらず、「医療過誤」としての疑いも出るようになる。

一方、肺炎がゲフィチニブによるものではない、とした場合には、プロトコール違反は単に形式的なものであり、死亡に対する医師の責任は問われることはない。

そうした状況に置かれた医師にとって、肺炎とゲフィチニブ、したがって、死亡とゲフィチニブとの関係を認めるより、責任を問われない「関連なし」を選ぶ方を選択することは、当然の成り行きであろう。

(2) 第 I/II 相試験

1. 第 I/II 相 1839IL/0011 試験 (がん患者を対象とした試験)

11-① 150 mg群：鼻出血などで死亡 (24 日鼻出血、30 日中止、35 日口から出血死)
プロトコール違反判明

1) プロトコール違反に関して (福岡ら意見書 p8)

「28 日を越えての 2 日間の継続」が「プロトコール違反である」と主張している」と記載し、2 日間の継続は、許容範囲としている。

2) 福岡ら意見書の引用間違い

しかし、この部分の私の記載は、「28 日を越えての 2 日間の継続も、プロトコール違反である。それをわざわざ、「28 日を越えての 2 日間の継続」と「プロトコール違反である」を切り離し、「が」でつないでいる。

そして、それに引き続く、「先の中止に関する違反とともに、二重に違反していることになる。」を引用していない。

ここで言う「先の中止に関する違反」とは、「24 日目にグレード 4 の鼻出血、出血を生じた後も 6 日間使用が継続された」ということを指す。

グレード 3 でも中止を考慮すべき有害事象であり、グレード 4 の出血なら、これ自体直ちに中止すべき有害事象である。したがって、この時点からプロトコール違反であり、福岡ら意見書が許容範囲とする 2、3 日ではなく、6 日も超えて継続使用したものである。

そして、中止後 6 日で死亡した。

3) EGFR 阻害と出血傾向に関する意味不明の記載 (福岡ら意見書 15)

福岡ら意見書では、この件に関して、具体的な反論はわずかである。

「頭頸部がんの進行は、鼻出血を起こすことが知られている。またイレッサは皮膚障害をよく起こすが、顔面においては鼻粘膜を乾燥させ、くしゃみなどを契機に血管に傷がつくと鼻出血を起こすことはある。」と述べている。

「イレッサは皮膚障害をよく起こすが、顔面においては鼻粘膜を乾燥させ、くしゃみなどを契機に」というのは意味不明である。福岡ら意見書では、イレッサは皮膚の EGFR は阻害するが、鼻粘膜の EGFR は阻害しないという意味なのであろうか。あるいは、鼻粘膜に EGFR は存在しないので、皮膚の乾燥が鼻に影響すること以外で、直接の鼻への影響はない、ということが言いたいのであろうか。

いずれにしても、意味不明である。

4) EGFR 阻害でグレード 3 の出血は経験しているようである (福岡ら意見書 15)

引き続き、「われわれはイレッサ投与例で、①で引用した症例 (症例 11-①) で生じたような、グレード 4 の出血は経験していない」としている。これは裏返せば、グレード 3 までの出血は経験している、ということを行っているに等しい。

実際、死亡につながる出血例（開始3日目にグレード4の肺出血を認めた例）が、ゲフィチニブの副作用として臨床試験で報告されている。単なる有害事象としてではなく、イレッサによる「副作用」例として報告されている（症例39-⑨）。このことは、私の意見書（2）でも記載してあるのだが、見ておられなかったのではあるだろうか。

5) EGFR 阻害と出血傾向に関する証拠（福岡ら意見書 15）

添付文書に、「ワルファリンとの併用時に出血傾向が現れる」ことが記載されていることを含めて、イレッサによる出血傾向のメカニズムについて、動物実験、症例報告、最近公表されたランダム化比較試験、作用機序に関する基礎的研究においても明瞭に確認された。この点は、16-④において詳述する。

11-②150mg 群 50 歳代男性：非小細胞肺癌、重度食欲低下で死亡（23 日食欲低下、錯乱、幻覚、28 日中止、43 日死亡）

本例に関して意見書（2）では以下のように述べたが、なんら反論がなかった。

本例は、新たな資料でも死因特定のための情報は得られなかった。したがって、病勢進行といっても、肺癌そのものがどう進展したかも記載がなく、少なくとも死亡につながるような病勢進行であったとは考え難い。錯乱、幻覚などを伴う食欲低下で、その後の詳細は不明ではあるが、肺癌の進展が不明である以上、これらの症状はゲフィチニブによると考えるべきである。

11-③225 mg 群：58 歳女性、大腸癌、PS0、無呼吸により死亡（22 日嘔吐、24 日中止、26 日無呼吸で死亡）

本例に関しては、以下のように、開示カード等の記載に重大な矛盾が多数あることが判明し、その結果、吸引性肺炎ではなく、無呼吸によって死亡したことが、ほぼ確実であることが判明した。このことを意見書（2）で詳細に記載したが、2009 年 7 月の反対尋問でもなんら質問がなく、福岡ら意見書では総論で指摘しているだけ（p21）で、具体的な反論がない。また、工藤意見書でもなんにも反論がない。

重大な矛盾は、

- a) 死因の矛盾：「無呼吸」「吸引で無呼吸(呼吸停止)」「吸引性肺炎」の3種類を記載
- b) 嘔気・嘔吐の原因に関する矛盾：「ゲフィチニブ」と「腹部閉塞」の2種類記載
- c) 「無呼吸」開始日の矛盾：中止理由であるのに、中止日の2日後に発症
- d) 中止理由と因果関係、グレード分類との解離

などである。

無呼吸によって死亡したことを被告も工藤氏、福岡氏、坪井氏もいずれも認めざるを得なくなったということであろう。

11-④225 mg 群：63 歳女性、頭頸部癌、PS 1、肺炎・呼吸不全で死亡（皮膚・呼吸器症状、関節、神経の一連の症状あり、143 日で中止、肺炎発症 10 日後の 172 日目死亡）

1) 病勢進行が不変と病勢進行死に関して (福岡ら意見書 p 5～6)

福岡ら意見書の 1. 治験のシステムを理解しない誤りの第(2)項「病勢進行が不変であるから、病勢進行死ではない」という主張の誤り」(p 5～6)における、具体例として、本例に関して触れている。

福岡ら意見書がここで反論していることは、26日の時点で嚥下困難が原病進行のためであっても、PDにならない、ということを描しているに過ぎない。

もともと、頭頸部で手術や放射線照射を要する状態であったが、先にも記載したように、一般に頭部がんは、進行が遅い例が多い。本例も1992年に診断されてゲフィチニブが使用されたのは、その7年後の1999年7月である。4週間や2～3か月の経過ではふつう病勢は不変である。右甲状腺上部の頸部切除、下顎部分切除、口腔底切除をし、口腔、頸部、鎖骨上部への照射も実施し、化学療法も実施して嚥下困難となっていたが、試験開始前の嚥下困難はグレード2(粥食ややわらかい食事または流動食を要する嚥下困難)であり、PEG(経皮内視鏡的胃ろう造設術)によって栄養はでき、PSが1(軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。たとえば軽い家事、事務など)の状態であった。

ところが、試験開始から4週間も経過しない時期にグレード4の嚥下困難(完全閉塞(唾が飲み込めない);経管栄養または、経静脈栄養を要する、又は穿孔)に陥り、死亡まで持続している。

私の意見書(2)のこの部分の指摘は、大きな流れの中で、これが頭頸部がん(口腔底に原発性した扁平上皮癌)の進行による嚥下困難であるとするには無理があるということ述べたものである。

福岡ら意見書では「上大静脈症候群、内視鏡による気管支内腔腫瘍を確認していない無気肺、浮腫、腫瘍による閉塞性黄疸、イレウス、血液生化学的異常などは、これらの病変のみが対象である場合は判定から除外する。」とされていることをもって、私の主張が前提を誤っているとしている。

しかし、これらの二次的病変となりうる病変は、癌だけでなく、手術や放射線照射歴、化学療法、ゲフィチニブなどでも生じうるから、ここで問題となっている「嚥下困難も含めて」、ただそれが出現したことだけで「進行」と判定することが間違いであることは、だれが見ても明らかである(頭頸部癌の治療においては、手術治療ではもちろん、化学療法や放射線治療によっても嚥下障害をきたしうる(文献5-3、5-4)、と述べられている)。

存在するだけで「進行」とするならば、抗がん剤やその他の薬剤、あるいは対象となった癌以外の病変の悪化の可能性があるのであり、特に、抗がん剤の害反応(副作用)を見落とす可能性があるからである。

口腔底癌の取り扱い指針そのものは発見できなかったが、類似のものとして、「口腔癌取り扱い指針」ワーキング・グループによる「舌癌取り扱い指針」(口腔腫瘍、17巻1号、p13-85、2005年)を参照した。

「脳神経麻痺、声帯固定、舌運動障害などは腫瘍による二次的病変として扱い、判定の参考とする。」

としている。

嚥下運動は、延髄や橋にある神経核からでている脳神経(三叉神経や舌咽神経、副神

経、舌下神経)の支配をうけて口腔底を含めた舌の運動と密接に関係している。延髄や橋にある頭蓋内から出て、頭蓋の外に出るには、頭蓋の細い穴を神経が通過する必要がある。頭頸部がんでは、すぐ後部が頭蓋でありしばしばそうした脳神経が通過する骨に浸潤しうる。また、癌組織は、周辺に浸潤して、血管や神経を巻き込むおそれもあり、舌や咽頭、喉頭部の筋肉を動かす運動神経が麻痺すれば、嚥下困難が生じうる。

したがって、**嚥下困難は、脳神経麻痺や舌運動障害の重要な兆候の一つ**であり、単に直接食道が圧迫されることによる閉鎖だけでなく、骨への浸潤、神経への浸潤の結果としても十分に起こりうることである。そのために、**舌がんの二次的病変**として扱われているのであろう。

本例は、口腔底扁平上皮がんをレーザー切除し、右甲状腺上部の頸部切除、下顎部分切除、口腔底切除をし、口腔、頸部、鎖骨上部へ放射線照射をした後である。

私の指摘は、ベストが「不変」であるなら、「2方向測定可能病変が25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合」という被告会社代理人も読み上げた基準に該当するはずであるから、26日目の時点でこの基準に合致していないといけない。したがって、腫瘍の長径が25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪していないことが確認されたということであらう。

すなわち、この時の嚥下困難は、腫瘍増大そのものによる嚥下困難ではないし、あるいは、腫瘍の浸潤、すなわち非標的病変の増大(RECIST)による嚥下困難ではない、と、担当医が考えた、ということであらう。

ゲフィチニブ開始26日目に、グレード4に進展した「嚥下困難」は、この定義に従う限り、「頭頸部がんの増大によるもの」でないし、「腫瘍による二次的病変が増悪したためでもない」。

また、骨もしくは神経への浸潤病変により生じた神経麻痺に伴う嚥下困難であれば、RECISTガイドラインで定義されている「非標的病変のあきらかな増悪」に合致し、やはり「進行」という扱いになる。したがって、骨もしくは神経への浸潤病変により生じた神経麻痺に伴う嚥下困難でもない。

頭頸部がんの進行にもよらず、ゲフィチニブの影響による嚥下困難でもないとして、福岡らの意見書では、この時点の嚥下困難の原因は何であったというのであろうか。

考えることは、福岡ら意見書でも「不変」であったとしても、癌が一定程度まで増大し、器官や組織を圧迫・侵襲することによって、呼吸困難等の有害事象が出現することは十分にありうる」と述べているように、開始26日目の時点でグレード2からグレード4に進行した嚥下困難が、原病の口腔底癌がわずかに増大しただけ(たとえば15%程度)で20%に満たなかったが、骨や神経への浸潤も考えられず、ただ当たり所が悪くて、グレード4の「嚥下困難」になった、というようなことくらいである。それなら、この時点では「不変」とされるが、その倍の期間の8週間後にもなお20~25%を超えて増大していないといえるのであろうか。

いずれにしても、福岡ら意見書の批判は的外れである。

11-⑤225 mg群：52歳女性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、死因：呼吸不全、肺血栓塞栓症・呼吸困難・心不全で死亡(2サイクルで終了13日目)

本例は、福岡ら意見書(p15-16)で、血栓塞栓症の関することに関する意見の例として記載しているだけで、私に対する具体的な反論はない。

血栓塞栓症、特に肺血栓塞栓の可能性については先述したように、イレッサが、静注部位以外の部位にも血栓塞栓症を生じうること、理論的にも血管内皮細胞の正常な維持が困難となり、血管内膜の損傷を通じて血栓塞栓症を多発しうる。そうした例の一つといえる。

したがって、本例についても、少なくともその疑いは否定しきれない以上、ゲフィチニブの副作用による死亡とすべきであった。

11-⑥225 mg群 64 歳男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、死因：肺炎：肺炎と無呼吸で死亡（27 日剥脱性皮膚炎で 29 日中止、16 日後肺炎・無呼吸、2 日後死亡）

本例も、福岡ら意見書（p19）で「一連の有害事象と因果関係」に関する意見の例として記載しているだけで、私に対する具体的な反論はない。

私は、意見書（2）において以下のような趣旨で指摘したが何ら変更の必要はない。

副作用に分類された剥脱性皮膚炎が記載された翌日にゲフィチニブを中止していることから、ゲフィチニブの副作用を考えて中止したと考えると不自然はないこと、肺炎が突然グレード4になることはないからその前から呼吸器症状は出ていたものと考えられるから、ゲフィチニブ中止後 16 日目に生じた肺炎は、剥脱製皮膚炎など他の副作用（有害事象）と一連のものであると考えるのが自然である。

11-⑦300 mg群：52 歳女性、頭頸部がん、PS1、癌の病勢：不変、中止理由：出血、喉の出血で死亡（皮膚・消化器症状後 56 日で終了、68 日喉出血死）

1) 病勢進行「不変」と病勢進行死に関する福岡ら意見（p6）

本例は、福岡ら意見書（p6）で病勢進行「不変」と病勢進行死に関する意見の例として記載している。多少具体的な反論があるので、コメントをしておく。

福岡ら意見書では「濱氏は、癌の病勢進行が「不変」とであるとされた症例について、当該判定を理由として、癌の病勢進行はないか、又は極めて限定的なものであるので、治験中に現れた死亡や有害事象は癌の病勢進行によるものではないと主張し、それをもって、当該症例の死亡その他の有害事象の原因がイレッサの副作用によるものであることを示す根拠としている」（p5）「そもそも、この症例は頭頸部癌の症例であり、小康状態にあった頭頸部癌が時間の経過により再燃し、増大して頸動脈を破綻させることは極めて自然の経過である。もちろん本症例に関する限り限られた情報だけでは断定できないものの、少なくとも、癌の病勢進行がないことのみをもって癌に関連した有害事象が急激に発現することを否定する濱氏の主張は、がんの終末期における臨床実態を無視したものであり、根拠のない憶測である。」（p7）としている。

2) 私の意見を正確に捉えていない

しかし、私の意見書（2）を見ていただくと明瞭であるが、「癌の病勢進行がないことのみをもって」「完全否定」したことなどは一切ない。もしそのような文章があ

るなら具体的に指摘していただきたい。

癌に関連した有害事象が急激に発現しうる可能性を、単純に「完全否定」したこともない。「頭頸部がんからの出血は考えられず」と記したのは、「頭頸部がんの病勢は「不変」とされているので、少なくとも28日目までは進行していたとしてもわずかのはずであり、本例が診断後からすでに6年近く経過していることを考えると、そのわずか1か月の間に頸動脈を破綻させるほどに癌が進行したとは考え難い」こと、下記の副作用との関連から、出血がイレッサによるものとするのが合理的であることから、記載したものである。

3) 癌の病勢進行は因果関係否定の根拠にならない

また私は、「癌の病勢が進行したとの情報のみをもって」、低酸素血症や呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群などの有害事象とゲフィチニブとの関連を「完全否定する根拠にはできない」との趣旨を一貫して述べているのであり、「癌の病勢進行がないことのみをもって癌に関連した有害事象が急激に発現することを否定」したことは一切ない。言い換えれば、私は、イレッサの関与の可能性を指摘したまでである。可能性が否定できない有害事象は、規定により副作用と分類されるため、その場合は、規定により「副作用」と扱わなければならないと述べたに過ぎない。

4) 福岡らの意見は自己矛盾し、読む者を誤誘導する

福岡ら意見書が「濱の意見」として示した内容は、私の意見とは全く異なるものであり、福岡ら意見書の曲解ははなはだしい。

むしろ、「もちろん本症例に関する限り限られた情報だけでは断定できないものの」としながら、つまり、喉からの出血の原因として、病勢進行による以外の可能性も残しながら、その可能性について触れた私の意見を「がんの終末期における臨床実態を無視したものであり、根拠のない憶測である」と完全否定している。

また、頭頸部癌が増大したとの客観的証拠に関して、「もちろん本症例に関する限り限られた情報だけでは断定できないものの」と保留しながら、「小康状態にあった頭頸部癌が時間の経過により再燃し、増大して頸動脈を破綻させることは極めて自然の経過である」と、いかにも本例頭頸部癌が増大して頸動脈を破綻させたかのような印象を与える記載をしているのも、読むものに誤解をあたえる表現である。

5) 癌の病勢進行を示す証拠に欠ける一方、関連を示唆する状況証拠がある

私は、意見書(2)において、本例に関して、癌の病勢進行を示す客観的な根拠がないことを示す一方、有害事象や副作用の出現状況から、以下のように、出血についてもイレッサとの関連が否定できないのではないかと指摘した。

出血について、イレッサとの関連が否定できないと考えた根拠は、「癌の病勢進行を示す客観的な根拠がない」ことだけではなく以下に要約される理由が重要なポイントである。

グレード3の発疹が、イレッサ開始後41日目に、頭頸部癌とは直接は無関係の下肢に出現し、上肢にも出現し、これはイレッサの副作用と考えられた(同時にグレード3の浮腫も出現した)。しかしその後もなお15日間イレッサが使用され続けた。41日目にイレッサによるグレード3の発疹が出現したなら、イレッサを中

止したその15日後にはグレード4の発疹、すなわち全身性の剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎に進展していた可能性がある。追加コメントには「腫瘍のビランによる頸動脈からの出血」が認められたと記載されている。腫瘍近辺の皮膚が剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎に近い状態であったなら、それが頭頸部がんの部分にも進展して出血につながった可能性がありうる。

11-⑧400 mg群：急性呼吸窮迫症候群で死亡（7日喀血・呼吸困難で中止2日後死亡）

1) 「短期間の癌の進行」に関する福岡ら意見書の記載（p21）

この点に関しては、承認の根拠となった臨床試験の分析で、余りにも癌の進行死が多いことから、イレッサの害の可能性が十分に考えられ、これまでの私の論文、意見書（1）および意見書（2）で詳述してきたとおりである。

しかも、承認後公表された全てのランダム化比較試験を分析した結果、プラシーボや既存の抗がん剤と比較して、最初の3か月程度までの死亡が極めて多く、イレッサが早期死亡を起こしていることが明瞭となった。この点は、【7】で詳述する。

2) イリノテカンに関する反対尋問（p6）

イリノテカンに関して、非小細胞肺癌に対して有用かどうかを反対尋問で問われたが、「有用とはいえない」との私の基本的な考えは、2006年3月時点で評価した『薬のチェックは命のチェック』No22 特集「肺がん」に述べたとおりである。

添付文書上、非小細胞肺癌に承認されてはいるけれども、「推奨できない」と評価をしていたことを追加しておく。

3) イリノテカンに関する福岡ら意見書（p25）

福岡ら意見書では、本例は、「標準的な治療を行わず、単剤療法しか行っていないのは、がん化学療法の専門家からみれば、患者の体力が衰えているなど、単剤しか投与できない状態であったため、やむなく、かかる選択をしたものと理解できるし、がん化学療法に精通しているはずの治験担当医も、同様の判断をしたと考えるべきである。」と述べている。

私が「はず」という表現を使った際には「「はず」という記載からもわかるとおり、事実に基づく記載ではなく、根拠がない。」と批判しながら、みずからは、同様の表現を用いて、根拠のない記載をしている。また、ゲフィチニブの臨床試験を担当した医師と同じ医師が、イリノテカンを処方したかもしれないが、それに関する記載はどこにもなく不明であることをまず指摘しておく。しかし、これは本質的なことではない。以下のことがより本質的である。

本例は、49歳代女性の非小細胞肺癌であり、1994年に診断されてから約5年間、手術だけで、化学療法も放射線療法もなしで経過観察されてきた。すなわち、非小細胞肺癌のなかでも経過の長い（ゆっくりと進行する）タイプである。しかし、それでも進行してきたため、ゲフィチニブ使用開始の約3か月前から2か月間にわたってイリノテカンが使用された。

ゲフィチニブの使用開始前の状態は、PS1であった。すなわち、肉体的に激しい活

動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業や座っての作業は可能な状態をいう（軽作業とは、軽い家事や事務作業をいう）。

既往歴として、腸閉塞、深部静脈血栓症(註)、子宮外妊娠の破綻、高血圧、腎癌（右腎摘出術後）、現症として、ヨードアレルギー、食欲不振グレード2、不安、便秘、咳と痰、倦怠感、閉経、上背部痛、運動時息切れ、洞性頻脈などがあった。

註：ワーファリンを継続中なので、深部静脈血栓症は既往歴でなく現症であろう。

ヨードアレルギーがあるが、ゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセル、ビノレルビン、イリノテカンなど、非小細胞肺癌の第1選択として用いられる化学療法剤はいずれも、ヨードアレルギーは禁忌ではなく使用可能である。

こうしたことを考慮したうえで、単剤の化学療法をしたということは、それほど大きく進行したものではなかったのではないかと推察する。そして、化学療法の前歴のない非小細胞肺癌はイリノテカンに比較的良く反応する（日本では、初期のイリノテカン臨床試験で化学療法未治療例 67 人に単独使用されて 23 人が反応した。すなわち 34.3%の反応率が得られている）。

一方、イリノテカンは単回使用時より、反復使用することで、その毒性が長期間持続することが観察されている。4人に対して 100mg/m²を週1回、3～4回反復使用した第I相試験では、白血球数の減少が回復するのに平均 34 日、最短で 15 日、最長 65 日間要している。

したがって、イレッサを開始した 8 月 5 日は、イリノテカンを終了した 7 月 1 日から 35 日目であり、イリノテカンによる白血球減少から、ようやく回復した時期であり、臓器によってはまだイリノテカンの影響（すなわち、効果についても毒性についても）が残っている可能性がある時期である。

イレッサを開始して 7 日目（8 月 11 日）に血痰があり（blood-tinged sputum=血がついた痰であり大量の血液の喀出である喀血とは明らかに異なる）、グレード2の呼吸困難を生じたため、7日間でゲフィチニブの使用を中止した。

8 日目には血痰や呼吸困難が終了したが、グレード4の急性呼吸窮迫症候群を生じた。根拠は示されていないが、急性呼吸窮迫症候群は肺癌に続発したものとされた。また、同日グレード4の喀血（大量血を喀血）を伴い、9 日目に死亡した。

こうした経過から、少なくとも、それまではゆっくりと進行してきた非小細胞肺癌が、イリノテカンの抗がん剤としての効果が持続していると考えられる終了後 40 日目頃に進行がんとなることは極めて考え難いことを、私は指摘した。

このような具体的指摘に比較して、福岡ら意見書の「患者の体力が衰えているなど、単剤しか投与できない状態であった」と根拠なく推測で判断し、「やむなく、かかる選択をしたものと理解できる」「がん化学療法に精通しているはずの治験担当医も、同様の判断したと考えるべきである」との見解がいかにも根拠の乏しいことであるかが理解いただけるものとする。

その他の事項についても、ただ一般論を言っているにすぎず、根拠は乏しい。

11-⑨400 mm群：57 歳男性、非小細胞肺癌、PS1、無呼吸・呼吸不全で死亡（皮膚、呼吸器、口内など一連の症状の後、37 日無呼吸、44 日死亡）

本例に関しては、福岡ら意見書で、サーファクタント産生能に関連した反論の1例として示された(p18)だけであり、具体的反論はなかった。

工藤意見書、反対尋問とも、なんら反論がなかった。

担当医は、皮膚症状（ざ瘡）や消化器症状（下痢）については副作用である、と分類している。これらの症状のほか、舌炎や内乾燥などゲフィチニブによる上皮再生の阻害による症状と思われる症状の出現と相前後して、咳が出現し、最終的には無呼吸を生じ、無呼吸が生じた37日目の時点でゲフィチニブの使用を中止した。

この中止のタイミングは、イレッサの関与を考えたこと以外に、中止理由が考えられないことを指摘したが、その点に関する反論は何もない。

11-⑩300mg 群：67歳白人女性 非小細胞肺癌、咳、発疹、下痢 22日呼吸困難。30日 止。78日死亡。死亡まで経過不明。

福岡ら意見書では「治験のシステムの理解」に関する項（p3）および、「一連の有害事象の出現」に関する項（p19）において、その例として記載しているだけであり、具体的な反論はない。

1) 「治験のシステムの理解」に関して（p3）

福岡ら意見書のこの点に関する問題は、05-①で述べた。

2) 「一連の有害事象の出現」に関して（p19）

副作用に分類された下痢、眼の症状、発疹（頬と鼻にざ瘡様多発性膿胞）、結膜炎などの症状と相前後して、早期から咳、22日目から呼吸困難が出現し、30日目にイレッサを中止した。どうして咳と呼吸困難など呼吸器症状だけが無関係といえるのだろうか。そうした説明は福岡ら意見書にはない。

11-⑪300mg 群：43歳白人女性 非小細胞肺癌、2日下痢、4日めまい、21日 副鼻腔炎、28日発熱。下痢+倦怠増強、無力症。53日脱水、55日 止、57日死亡。

1) 「一連の有害事象の出現」に関して（p19）

一連の有害事象に関する反論の一つとして引用されたものであるが、この点については39-①に詳述した。

本例に関しては、下痢、めまい、副鼻腔炎、再び下痢、食欲不振、発熱、視野暗点、高血圧（起立性高血圧）（これは、“低血圧（起立性低血圧）”の間違いであろう）下痢増悪、腹痛、無力症（倦怠感増強）、嘔気、脱水、倦怠感増強持続し、死亡。下痢、腹痛は副作用とされたが、死因は病勢進行とされ、イレッサの死因としての関与は否定されたが、一連の多彩な症状は、どうみても非小細胞肺癌では説明できない。

2)副鼻腔炎について（反対尋問 p 73）

私が、この症例の副鼻腔炎を呼吸器症状の一つとしたことから、副鼻腔炎が起こりうるという点に関して反対尋問で疑問が呈された。私以外に、だれかが言っているものがあるかどうかを、執拗に聞かれたが、なぜこの点について、このようにこだわるのか、私にはまったく解せない。

そもそも証言でも述べたように、副鼻腔は呼吸器の一つである。どの教科書を見ても、組織学的に副鼻腔は呼吸器のひとつの臓器として扱われている。たとえば、代表的な組織学の教科書である「ジュンケイラ組織学」にも明瞭に記載されている（文献 5-5、p359 右列下から 4～3 行目）。

「副鼻腔は、杯細胞がわずかしかない薄い呼吸上皮で覆われている」

呼吸上皮というのは、その上に記載されているように、気道がその目的の遂行をしやすくするために気道の粘膜全体を覆っている「特殊化した呼吸上皮 respiratory epithelium」のことを意味している。

ここでいう「気道の機能」とは、吸気が肺に入る前に浄化、加湿、加温することである（日本語訳本には「呼気」と記載されているが、原著では“incoming air”すなわち「吸気」）。

なお、ヒトの鼻腔の呼吸部および副鼻腔洞粘膜は、同じ構造を有している（人体組織学：文献 5-6）。すなわち、ヒトの鼻腔の呼吸部および副鼻腔洞粘膜は、部位により厚さの差はあるが、光学顕微鏡的には、表層は気道粘膜で覆われ、粘膜上皮は腺毛多列円柱上皮であり、電顕的にも同じ構造を有している。正常な鼻、副鼻腔の粘膜上皮は腺毛細胞、杯細胞、基底細胞の 3 種類の細胞で構成されている（人体組織学：文献 5-6、p13、左上から 1 行目～）。

基底細胞は低分化で、多分化能をもち、基底細胞の分裂により上皮細部の補充がなされており、また上層の腺毛細胞、杯細胞へと分化していくと考えられている（人体組織学：文献 5-6、p17 右列上から 8 行目～）。さらに最近になって、嗅覚受容体ニューロンも、出生後に、嗅上皮の基底細胞層中に存在する前駆細胞が分裂し分化することで常に置き換えられていることが分かってきた(文献 5-7、要約の日本語訳参照)。

副鼻腔の上皮細胞を含めてあらゆる細胞が正常な機能を保つために、古い細胞を自然死させ、基底細胞が分裂して新しい細胞を作る。その際に EGFR が関係している（ただし、血球系細胞は他の細胞に比較すると関与が少ない）。何らかの原因で損傷が加わると、本来は、EGFR が活性化して修復が促進される。

ところが、EGFR の働きが阻害されていると、健全な細胞ができないために、その部位に傷ができ、それを修復するための炎症反応が生じるとともに、正常な機能が維持できなくなる。このことはだれもが認めるところである。障害されるのは、気管支や肺胞の粘膜上皮でなくとも障害される。

呼吸器だけでなく、目の粘膜、消化器の異常などが生じることも、一般に認められていることであり、そうした臓器の上皮細胞、腹膜や胸膜、心外膜などの中皮細胞、血管内皮細胞などについても同様である。それを否定する根拠があるなら別であるが、否定の根拠となる論文はない。

鼻腔粘膜や、副鼻腔粘膜の基底細胞には EGFR(上皮成長因子受容体)があることは多くの論文で触れられ、確認されてきた(文献 5-7~5-10)。

たとえば、哺乳動物の胎生期の鼻腔(上皮)の形成に関係しており(文献 5-8)、出生後の鼻粘膜、嗅上皮の維持に重要な役割を果たしている(文献 5-7、5-9)。また、持続的なアレルギー刺激を受けた場合にも、EGFR を介して粘膜上皮の形成が刺激され、粘膜に構造的変化(リモデリング)を起こすとされている(文献 5-10)。このように、種々の状況で組織の修復やアレルギーにおける粘膜の肥厚に関係しているのである。

これらのことから、EGFR 阻害剤を用いると、正常な鼻や副鼻腔粘膜の維持が困難となり、鼻粘膜や副鼻腔上皮に傷ができ、鼻炎や副鼻腔炎が生じうることは、他の臓器における炎症反応を生じていることと共通する現象であり、ゲフィチニブで鼻炎や副鼻腔炎が生じうる可能性には、疑問をはさむ余地はない。EGFR 阻害剤による副鼻腔炎の報告例がないとすれば、それだけを取り上げる意味がないためだけではないか。

11-⑫800mg 群: 51 歳白人男性 非小細胞肺癌 PS 1. 発疹, 下痢, 眼, 皮膚症状。97 日止。
110 日 ARDS, 肺炎, 128 日死亡。

福岡ら意見書(p26)では、具体的な反論がなされているので、これに対してコメントを加える。

1) 福岡ら意見書の反論の趣旨は、

「本来手術の適応がないくらいの進行がんで、化学療法も実施されていたので、イレッサの投与で局所病変が残存するのみで、手術が行なわれたが、本来外科手術の適応患者に比べてハイリスクであったから、手術当日から ARDS を生じても不思議はない。」
というものである。

2) 「ハイリスクなら手術当日から ARDS」の根拠が示されていない

福岡ら意見書で記載されている最大の根拠は、「外科手術の適応患者に比べてハイリスクであったら手術当日から ARDS を生じても不思議はない」については、どうしてそうなるのかの根拠は記載されておらず、きわめてあいまいである。

3) イレッサは ARDS のハイリスク因子

この患者は、イレッサ開始後 5 日で発疹、舌炎が生じ、8 日間下痢をし、22 日目にはドライアイ、55 日目には食欲不振と皮膚乾燥の後、97 日目で中止となっている。明瞭な呼吸器症状は記載されていないが、潜在的には肺胞細胞の機能低下も相当程度に進行していた可能性が強く疑われる。

手術が行なわれたのは 97 日まで使用したイレッサを中止してから 13 日後であった。肺胞上皮の再生には、最低でもイレッサ中止後 1 か月程度要することを考慮すれば、肺胞細胞の機能低下が持続していたと考えられる。

呼吸窮迫症候群(ARDS) (グレード 4)、肺炎(グレード 4)があり人工呼吸を要するようになったが、有害事象としての発熱の記載はない。肺炎ということで発熱があった可能性も否定はできないが、術後の細菌感染からきた敗血症に伴う ARDS であれ

ば、悪寒戦慄とともに高熱を發し、多くの場合菌血症をも伴うため、その記載があるはずであるが、そのような記載は開示カードには記載されていない。

悪寒戦慄を伴う高熱や菌血症がなしに、むしろ無熱状態で ARDS を起こしたのであれば、それはまさしく、イレッサによる ARDS（急性呼吸窮迫症候群）である。

4)術後の ARDS は手術創からの細菌感染によるもので、通常術後 2～3 日後

先の意見書（2）において「ARDS が生じるにしても、通常の手術後なら数日後である。手術当日から ARDS 発症という通常の手術後と異なる経過はゲフィチニブの影響を十分考えさせる。」と記載した。手術後の ARDS は、手術時における術創からの感染により敗血症を生じたためであり、感染予防のための抗生物質の使用が適切でない場合にほとんど限られる。そしてその場合でも、ARDS を生じるまでには、通常は 2～3 日を要するものである。

何度か化学療法を受けている、福岡ら意見書でいうところのハイリスク者であっても、同様である。

2. 第 I/II 相 1839IL/0012 試験（がん患者を対象とした試験）

a)有害事象死として報告された例

12-① 800 mg群 52 歳女性、卵巣癌、PS0、急性腹症で死亡（皮膚、眼、口、声、下痢など 消化器症状、41 日腹痛・心停止で急死）

皮膚、眼、口、声、下痢など一連の症状の後に、腸穿孔による二次性の骨盤内敗血症を認めたとの追加コメントがあったため、ゲフィチニブによる下痢の持続が腸内圧の著明な増強、腸穿孔に大きく関係して急死した可能性を指摘し、ゲフィチニブの関与は否定できない有害事象死亡、すなわち、副作用死であったとしたが、**なんら反論がなかった。**

12-② 300 mg群 52 歳女性、非小細胞肺癌、PS0。皮膚、知覚、尿路、消化器症状の後 32 日呼吸窮迫症候群のため中止、その 22 日後死亡。

本例に関して、意見書（2）では以下のように記したが**何ら反論がない。**

本例は、28 日以降も 3 日間服用し、急性呼吸窮迫症候群とされた前日まで服用し、当日からゲフィチニブが服用されなくなったものである。したがって、そのタイミングを見ると、急性呼吸窮迫症候群を発症したことが判明して中止したことはほとんど疑う余地がない。主治医がどう理由づけしよう（よほどの特別の理由がない限り）急性呼吸窮迫症候群が生じたために中止したと考えざるを得ない。メチルプレドニゾロンの使用状況も含めて考慮すると、ゲフィチニブとの関連が考えられる有害事象、すなわち副作用に分類すべきであった。

12-③ 225 mg群：66 歳男性、頭頸部がん、PS0、癌の病勢：記載なし。中止理由および死因：肺血栓塞栓症（2 日下痢、19 日肺血栓塞栓症で死亡）

本例は、「EGFR 阻害と血栓」に関する福岡ら意見書 (p15) で引用しているが、具体的な反論はなかった。

EGFR 阻害と血栓塞栓症の発症に関しては、(1) 第 I 相試験 1. 1839IL/0031 試験：健常者を対象とした生体利用率検討試験 (内服と静注) に対する福岡ら意見書、反対尋問に対する反論で詳述した。

b)有害事象死ともされていなかったが十分因果関係がありうる例

12-④ 400mg 群：61 歳白人男性、頭頸部がん、PS1、21 日で中止。22 日呼吸困難。呼吸困難出現 7 日後死亡。

1) 「EGFR 阻害と気管支炎修復阻害」に関する福岡ら意見書 (p17)

福岡ら意見書では「現在の知見の下においても、EGFR 阻害と気管支炎の修復阻害との関連を示す科学的根拠なデータはなく、濱氏の主張は、科学的根拠に基づかない独自の仮説に過ぎない」「肺炎 (肺胞性肺炎) や気管支炎と間質性肺炎は、その病態や発症機序が全く異なるので、イレッサとの関連についても同列に扱うことができない」とするのみで、具体的な反論はなされていない。

しかしながら、意見書 (1) でも述べたように、動物実験で、気管支粘膜の萎縮・壊死や、無気肺で死亡、肺胞浮腫・気管支肉芽腫症・膿瘍により死亡など、気管支および急性肺傷害の所見を得ている。まとめ部分を引用しておく。

ラット 2000mg/kg 単回投与では、各群 10 匹 (雌雄各 5 匹) 中、気管支粘膜の萎縮・壊死 (メス 3 匹/オス 3 匹) に認められた。

イヌ 6 か月高用量群 (25 mg/kg) の 1 頭が、投与開始 10 日目に肺の萎縮 (無気肺) をふくむ急性肺傷害をきたして死亡 (屠殺) した例があり、ラット 6 か月高用量群 (25/15mg/kg) では、肺胞浮腫・気管支肉芽腫症・膿瘍により死亡 (屠殺) した例のほか、死因の不明な死亡が 3 件、合計 4 件の死亡例があった。また、ラットでもイヌでも高用量群で肺胞マクロファージの増加が共通して認められ、統計学的にも有意な病理学的な変化であった。これらは、ゲフィチニブの EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に基づく直接的毒性であることを十分に示唆する病理学的な異常所見であった。

さらには、05-②に対する工藤意見書の「肺胞 II 型細胞のサーファクタント産生能に関する意見に対して、最新の文献をも引用して詳細に論じた (p25～28 参照)。

2)気管支炎とイレッサの関連について (反対尋問 p34、63)

反対尋問の趣旨は、「頭頸部がんがあり、気管支炎はイレッサ使用前からあったものであり、イレッサ服用後に発症したのは自然の経過であってイレッサによるものとはいえない」(p34)、また、「担当医は、死因は病勢進行であってイレッサとの関連を否定しているし、治療も抗生物質のみでありステロイド剤を使用していないので、イレッサによるものとはいえない」(p63) というものであると解釈できる。

しかしながら、頭頸部がんの患者ではあるが、PSは「1」であった。PS1は、肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業や座っての作業は可能である。一方、グレード3の気管支炎とはどのような状態であるかをみてみよう。気管支炎（bronchitis）そのものはCTCグレード分類にはないが、呼吸困難や、肺炎、喘鳴（声の変化、喉頭炎など）、気道閉塞の項でグレード3を見てみると、いずれも、症状の程度としては、通常の活動レベルで呼吸困難があり（呼吸困難）、レントゲン上の変化があり酸素吸入を要する（肺炎）、あるいは、ささやき声だけで発声ができない（喘鳴など）、日常生活動作（ADL）が制限され内視鏡的処置（ステント挿入など）を必要とする（気道閉塞/狭窄）であり、いずれも単なる内科的保存療法ではない強力な介入を要する状態を意味する。

また、0012の臨床試験にかぎらず、どの臨床試験のプロトコルをみても、グレード3の有害事象が生じたら中止や減量を考慮すべきものである。このように高度な気管支炎がある場合には、そもそも臨床試験の対象とならず、試験開始前にはそのようなひどい気管支炎はなかったと考えられる。試験開始前に使用していた薬剤をみても、ベタヒスチン（内耳障害のため）、シメチジン（消化性潰瘍）、イブプロフェンおよびコデイン、アセトアミノフェン（肩、胸、腕の痛み）、ドンペリドン（嘔気）、ラクツロース（便秘予防）、モルヒネ（肩、胸、腕の痛みと腰痛）であり、コデインも咳止めというよりは、痛みのコントロールに用いられているだけであり、気管支炎があっても、内科的処置も不要な状態であり、明らかに、グレードは1であった。

したがって、もともとのPS1の状態でふつうに経過していれば、気管支炎があったとしても、イレッサ開始後2日後にグレード3のような高度な気管支炎が生じるはずがない。

それが、開始2日目でグレード3の気管支炎が生じたのである。しかも、グレード3の割りに、アモキシシリンが用いられた程度であり、有害事象の重さに比較して、対処方法は極めて軽い。これは、対処方法がこれ以外になかったことを示している（本来は中止がもっとも適切であるが）。

さらに、22日にグレード4の呼吸困難や昏迷（低酸素血症のためと思われる）が生じた段階でアモキシシリン+クラブラン酸やクラリスロマイシンが使用されたが、グレード4の段階になっても経口剤のみであった。この段階においても、有害事象の重さに比較して、対処方法は極めて軽い。いわゆる細菌性肺炎の治療に用いられる抗生物質とは言えず、したがって、細菌性肺炎であったとは言えないであろう。

以上、反対尋問の根拠は全くなく、反対尋問の主張も考慮してより詳細に検討した結果、開始2日後に生じたグレード3の気管支炎は、イレッサによって生じたことが、より強く疑われる結果となった。

その後の発疹や嘔吐、呼吸困難などとともに合わせて考えると、一連の有害事象および死亡につながった呼吸困難はイレッサによる可能性が極めて高いといえる。

プロトコルの規定どおりに、グレード3の気管支炎が生じた段階で中止していれば死亡することはなかった可能性がある。少なくとも、それを否定する根拠はない。

12-⑤ 600mg 群：63歳白人男性、頭頸部がん、7日呼吸困難、10日で中止。その6日後死亡。照射歴あり。

1) 癌の病勢進行と病勢進行死について（福岡ら意見書 p3）

この件については、単に癌の病勢進行と病勢進行死に関する意見で引用されているだけで、具体的な反論はない。福岡ら意見書のこの問題点については、05-①において述べた。

2) サーフアクタントに関する福岡ら意見書（p18）

本例は、p18 では、サーファクタントに関する意見の例として引用されているのみであり、具体的な反論はないが、サーファクタントに関連して、福岡ら意見書では、「EGFR 阻害とサーファクタント欠乏（サーファクタントの産生阻害）との関連は分かっておらず、濱氏の主張は仮説の域をでない」としている。

しかし、05-②において、工藤意見書に対する反論で詳述したとおり（p25～28 参照）、私の「仮説」（というより確信に近い主張）を見事に証明した研究がすでに存在する（文献 5-1、5-2）。

あらゆる面から見て、この考えは、すでに確立したものというべきである。

3) 肺胞細胞の老化について（福岡ら意見書 p28）

福岡ら意見書の肺胞細胞の老化に関する見解の趣旨は、放射線療法の専門家に確認したところ、「放射線療法で生じる肺の障害に対して、細胞の『老化』という言葉は一般に用いられておらず認められていない」「肺胞Ⅱ型細胞の『老化』によって、『ゲフィチニブの影響を受け易く』『急性肺傷害を生じ』易くなることを示す科学的根拠は得られておらず」、濱の「仮説にすぎない」というものと解することができる。しかも、「濱氏の上記見解は、何を意味するのかが不明である」とまで述べている。

細胞の老化に関しては、**1961 年に Hayflic が提唱した**。ヒト線維芽細胞が培養を繰り返すと 20 回から 60 回の倍加の後、ことごとく分裂能力を失ったことから、それまでの常識を覆して「ヒト線維芽細胞は無限には増殖できず、有限の分裂回数を経た後、分裂能力を失う」という仮説を提唱した（文献 5-11、p31）。分裂能力を失った細胞は「老化した細胞」と呼ばれる。その後約半世紀を経た今もなお否定されることなく、この考え方は続いている（文献 5-11、p31）。しかも、ヒト胎児からの線維芽細胞は約 50 回の継代培養で分裂を止めたが成人から取り出した細胞は、約 20 回で分裂を止めたという（文献 5-12、p204）。Hayflic が発見したこの現象は、研究者の間で「Hayflic model：ヘイフリックモデル」と呼ばれ（文献 5-12、p204）、いわば、細胞老化（加齢）に関する理論的基礎となっている。

分化した細胞、たとえば皮膚の細胞は自然に老化してやがて死滅し、垢となって剥がれ落ちる。補充がなければ皮膚はたちまちのうちになくなるが、基底細胞が分裂し、新しい細胞を作り、失われる細胞を補っている。この基底細胞（肺であればⅡ型細胞）自体が、分裂を繰り返しているうちに老化する、という現象が、ヘイフリックモデルである（文献 5-12、p204）。この老化の原因が研究され、いろいろとその可能性が考えられているが、細胞内部の活性低下、環境の劣悪化、物質交換の不調、複製過程における複製の失敗などである（文献 5-12、p205）。

最近では、ヒト体細胞が複製の毎に短縮するテロメアが老化に大きくかかわっていることが判明してきている。複製の毎にテロメアが短縮するために無限に増殖ができ

ないのである（文献 5-13b、p21、左上から 1 行目～）。

これは、生理的組織の再生においても、また組織の障害にともなう修復の過程においても、再生を繰り返すたびにテロメアは短縮する（文献 5-13b、p22 図 3）。活性酸素はヒト老化促進の原因の一つといわれ、培養系で細胞を活性酸素にさらすと非常に早く細胞老化が進み、種々の老化マーカーが発現し増殖を停止する。このときテロメアは、正常老化細胞のサイズにまで急速に短縮しているという（文献 5-13b、p21、左下から 3 行目～）。細胞の複製によらないテロメア短縮は、この活性酸素のほか、放射線や化学物質の直接作用でも生じうる（文献 5-13b、p22、図 3）。種々の監視機構や修復機構はあるものの、最終的には遺伝子発現に変化を生じることが老化につながると考えられるようになってきている（文献 5-13b、p22 図 3）。このほか、細胞老化に関する考え方が、特にテロメア短縮を中心にして一般的となっていることを示すために、関連する文献をいくつか添付しておく（文献 5-13a、c-f、文献 5-14a-e）。

世界最大で、しかも無料でアクセスできる医学文献検索システムである PubMed を検索すると、極めて多数の文献がヒットする。

“cell 細胞 OR cells” AND “aging 加齢 OR senescence 老化” で、531633 件がヒットする。

これに “radiation 放射線 OR radiotherapy 放射療法” を加えると 39298 件検出される。さらに、telomere（テロメア）を加えると、138 件検出される。

いかに多くの研究がなされているかを示している。

放射線が、分子レベルでは DNA を損傷し、細胞レベルでは、分裂遅延や、巨大細胞化、細胞死、染色体異常、突然変異を招き、細胞の生存率を用量依存性に低下させることは、確立している（文献 5-14b-e）。そのうえ、最近では、先述したように（文献 5-13b）、テロメア DNA に直接作用して短縮させるという機序でも、細胞の老化を招くことが分かってきた。そのことが、細胞の寿命にも影響しているようである。

細胞毒系の抗がん剤のうちでも、特に DNA に直接作用するイリノテカンやアドリアマイシン、マイトマイシン、プラチナ化合物などは、放射線類似物質と呼ばれ、DNA に損傷を与える結果、放射線照射と同様に、細胞死のほか、おそらく直接テロメアの短縮を招き、細胞の老化を招きうる。

4) 病勢進行に関して（反対尋問 p33 および p64）

反対尋問(p33)では、病勢進行と記載されている点に関して、改めて質問がなされた。しかし、意見書(2)に記載したとおり、呼吸困難はあっても、PS1 であった人であった。このような人が、試験開始 7 日目でグレード 3 の呼吸困難（息切れ増強）が出現し 16 日目に死亡するということが、そうしばしばあってよいものであろうか。その間、10 日目でゲフィチニブを中止したが、中止 6 日後に死亡しているのである。

もともと、12 週間（約 3 か月）の生存が見込まれることが、この臨床試験の対象者としての選択条件の一つである。ところが、試験開始から 16 日後と、5 分の 1 にも満たない期間で死亡した例が、病勢進行死であろうか。もちろん、何百人もの対象者のうち、何例かはそのような例外的な人が出ることはありうることであろうが、しかし、

同様の早期死亡例が、あまりにも多すぎる（この点については、**症例 16-⑤**においても簡単に触れ、さらに【7】において詳細に検討する）。

本例も、病勢進行死とするよりも、やはりイレッサによる害反応（副作用）である可能性の方がずっと高いと考えるべきであろう。

5) 放射線照射が肺への直接照射でない点について（反対尋問 p64～68）

反対尋問では、「放射線は、肺への放射線照射ではないので、そのことによる老化はない」との趣旨が述べられている。

もちろん、肺への照射でないため、直接の肺への放射線照射よりは、はるかに影響は少ないであろう。しかし、放射線照射の全身および周辺への影響は多少はあり、まったく放射線照射歴がない人よりも多いといえよう。

また、肺への照射があり、電撃的急性肺傷害をきたして死亡した例が多数に上るので、単に1例だけこうした直接照射でないからといって、放射線照射がイレッサの肺傷害・障害の危険因子であることを否定する根拠には全くなならない。

疫学調査でも、喫煙や放射線照射歴があることは、イレッサの急性肺傷害・間質性肺炎発症の危険因子とされている。そのことと整合する結果であることが重要である。

さらには、特発性肺線維症があるなど、肺胞Ⅱ型細胞の早期老化をきたしている人が、イレッサの影響をより強くうけるであろうことも容易に推察できる。

そのため、こうした人では、放射線照射歴がなくとも、電撃的な変化を生じうるし、実際にそのような例が多数に上る。

したがって、直接照射でなく影響が少ないとしても、イレッサの影響を否定する根拠には何らなるものではない。

また、本例に関していえば、化学療法剤による治療歴もある。

6) ステロイド剤が使用されなかった点について（反対尋問 p65）

ステロイド剤が使用されなかったことについても、質問がされたが、ステロイド剤が使用されなかったことは、なんらイレッサとの関連を否定する根拠にはならない。

12-⑥ 800mg 群：71F、8日で中止。10日呼吸困難、12日低酸素血症、中止18日後死亡。

1) 呼吸困難の原因とイレッサ（その1:反対尋問 p33）

反対尋問 p 33 では、担当医が、呼吸困難の原因としてイレッサをあげていないという、事実の確認がなされただけであり、それだけの意味にしか過ぎない。

2) 呼吸困難の原因とイレッサ（その2:反対尋問 p68）

しかし、p68（国側代理人による質問）では、CTCのversion 2では労作時息切れはグレード2であるから、そのためではないか、との趣旨の質問があった。

尋問では短時間しか与えられなかったので十分に検討ができなかったが、その後十分に検討した結果、この問題に関して、以下のように考えた。

労作時の息切れは、CTCのversion 2ではグレード2であるが、CTCのversion 3で

は、労作時に息切れがあっても、1階分の階段を止まらずに上ることができる場合は、グレード1、1階分の階段が止まらずに上れない場合に初めてグレード2である。この例は、もともとPSが1であった。PS1とは、肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業や座っての作業は可能である。

また、他のカード（たとえばC261）では、グレード2の呼吸困難の場合には、「グレード2」と断り書きがされている。何も断りがない症状や疾患は、グレード1と解釈できるであろう。したがって、断定は避けるとしても、試験に入る前の労作時息切れは、グレード1であった可能性が高い。

試験開始後の有害事象をみると、3日目にグレード3の咳が出現している。開始前の労作時息切れがグレード1であったとすると、2段階上のレベルである。もともとがグレード2としても、わずか3日で、（プロトコルに従えば）イレッサの減量あるいは中止を、少なくとも考慮しなければいけない重大な有害事象が発症したことになる。しかし、中止も減量もせずそのまま継続し、8日間使用して中止した。

グレード4の呼吸困難はイレッサを中止した2日後に生じたとされている。しかし、グレード3の咳が生じてから5日目であり、グレード4の呼吸困難となる直前である。いずれにしても、イレッサは、呼吸症状が増悪している経過中に中止したものと見える。したがって、十分に関連があるとみなしなければならない。

12-⑦ 225mg 群：38歳白人女性、非小細胞肺癌、PS1。6日無力症、16日貧血、その後経過不明のまま23日死亡まで使用。

癌の病勢進行と病勢進行死について（福岡ら意見書 p3）

この件については、単に癌の病勢進行と病勢進行死に関する意見で引用されているだけで、具体的な反論はない。福岡ら意見書のこの問題点については、05-①において述べた。本例に関しては、以下の点を指摘しておく。

PS1の38歳の女性が、イレッサ開始わずか6日目にグレード3の無力症（倦怠感：活動性の低下）をきたし、13日目はグレード2の発熱をきたし、16日目にはグレード3の貧血、経過不明のまま23日目に死亡。この間死亡までずっとイレッサが使われた。

このような状況を、癌の病勢進行死と断定し、イレッサ関与を完全否定することができるのか、その点に関する具体的な説明は何もなされていない。

したがって、何の反論にもなっていない。

12-⑧ 800mg 群：58歳白人女性、結腸・直腸癌、PS1。4日無力症、10日昏迷持続。他の状況不明のまま21日で中止。その5日後に死亡。：

本例に関して意見書（2）では以下のように記したが、なんら反論がない。

呼吸困難の記載はないが、4日目にG3無力症が始まった。全身倦怠感、無力症は、ゲフィチニブでしばしば記録されており、呼吸困難を伴いかつ倦怠感が著しい場合は、呼吸困難の訴えより倦怠感や活動性の低下が全面に出ることがありえよう。したがって、

この例も、ゲフィチニブによる害反応と考えられる。

12-⑨ 150mg 群：48 歳黒人男性、PS1. 8 日呼吸困難、12 日中止。13 日咳増悪、15 日不眠、頻脈の他は状況不明のまま、中止 25 日後死亡。

癌の病勢進行と病勢進行死について（福岡ら意見書 p3）

この件については、単に癌の病勢進行と病勢進行死に関する意見で引用されているだけで、具体的な反論はない。

本例に関しては、意見書（2）で下記のように記したが、これに対する反論はない。

副作用とされた食欲不振が増強する過程で呼吸困難が出現してきていることを考慮すれば、むしろこの呼吸困難は、急性肺傷害による可能性が高いのではないかと。少なくともそれを否定する証拠は何もない。したがって、この例も、ゲフィチニブによる害反応と考えられる。

12-⑩ 400mg 群：65 歳ヒスパニック女性、卵巣癌、PS1. 10 日下痢、23 日呼吸困難、30 日皮膚発疹など、42 日呼吸困難のため中止。その後の状況は不明のまま、中止 19 日後死亡。

本例は、福岡ら意見書（p19）で「一連の有害事象と因果関係」に関する意見の例として記載しているだけで、具体的な反論はない。私は、意見書（2）において以下のような趣旨で指摘したが、なんら変更の必要はない。

ゲフィチニブ開始してまず下痢が生じ、23 日目に G3 呼吸困難が出現、その後皮膚の乾燥や発疹の出現を挟んで 42 日目に中止されたときには呼吸困難が相当増悪したであろう。ゲフィチニブの EGFR 阻害作用の影響が消化器、呼吸器、皮膚と出現し、生命にかかわる呼吸器系の症状が悪化して死亡したといえるであろう。卵巣癌患者の死亡の原因として、それ以外には合理的に説明はできない。

（3）第Ⅱ相試験

1. 第Ⅱ相 1839IL/0016 試験（日本人を含む第Ⅱ相試験）

a) 副作用死とされた例

16-① 500 mg群、62 歳女性、非小細胞肺癌、PS 1：肺炎で死亡（副作用に分類された例：消化器、性器（膣）、神経、皮膚症状などの後、59 日肺炎で中止、即日死亡）

本例に関して、反対尋問では p 16、40、55 で触れられている。

1) 抗生物質の使用と間質性肺炎（反対尋問 p 16）

「抗生物質の使用が間質性肺炎ではない証拠ではないか」との趣旨の反論がなされたが、裁判所も趣旨は理解できるとのことで、反論にはならなかった。

2) 急性呼吸不全と肺炎の記載について（反対尋問 p40）

反対尋問（p40）の趣旨は、開示カードには「急性呼吸不全、肺炎」と記載されているので、誤解されることはないのではないか、との趣旨の反論と思われる。

しかし、意見書（2）（p4）に記載したような例がある。p4記載例は、担当医が使用した「間質性肺炎」を「肺臓炎」とすることにより、COSTART用語が「肺炎」に変わっていた。本例（16-①）では、そのようなことは起きていないであろうか。医師が直接書いた手書きの有害事象報告書が開示されない限り、不明である。

意見書（2）（p4）に記載したように、担当医の記載は「間質性肺炎」であった場合、「急性呼吸不全」と「間質性肺炎」が併記されているなら、誤解は生じないが、「急性呼吸不全」と「肺炎」なら、第三者が受けるイメージは異なる。

さらに、申請資料概要に記載されているように、死亡に至る有害事象が「肺炎」で、死因が「呼吸不全」とされていれば、通常の細菌性肺炎の経過で最期には呼吸不全で死亡した、とのイメージがもたれ、メチルプレドニゾンによるパルス療法を実施するほどの間質性肺炎を合併して急性呼吸不全で死亡した可能性すら想像させないであろう。

死亡に至る有害事象が「肺炎」で、死因が「呼吸不全」でなく「急性呼吸不全」であってもそれほど違わない。いずれにしても、記載は不十分である。

3) 抗生物質とメチルプレドニゾロンの適応症の「疑い」の解釈（反対尋問 p55）

反対尋問(p55)の趣旨は「抗生物質の使用も「肺炎疑い」であり、メチルプレドニゾロンの使用も「薬物反応の疑い」である。いずれも「疑い」で確定診断ではない」というものであったと理解する。

その意味については質問されなかったが、「肺炎」と「薬物反応」のいずれに比重をおいていたかといえ、やはり「薬物反応」のほうであろう。なぜなら、間質性肺炎による急性呼吸不全の治療にメチルプレドニゾンによるパルス療法は、是非は別にしてよく実施されるが、重症細菌性肺炎に対するステロイド剤大量療法は害の可能性を考慮する必要があるため、躊躇される場合が少なくないからである。

忘れてはならないことは、そもそも本例が副作用とされた例であることである。担当医は関連性を認識したからこそメチルプレドニゾンを使用したのである。

b)有害事象死とされた例

16-② 250 mg群 63 歳男性、非小細胞肺癌、PS 1：肺炎・無呼吸で死亡（関節, 血糖, 皮膚, 呼吸器症状の後 64 日肺炎 4 日後死亡）

サーファクタント産生能に関する意見（福岡ら意見書 p16）は、本例に対する具体的反論ではない。この問題に関しては、05-②の症例に対する工藤意見書の意見への反論の2)肺胞Ⅱ型細胞のサーファクタント産生能に関して（p25～28 参照）、および、【6】において詳述するとおりである。

本例に関していえば、以下のような意見書（2）のまとめは何ら変更の必要はない。

ゲフィチニブの EGFR チロジンキナーゼ阻害作用により、肺胞細胞（とくにⅡ型

細胞)の増殖が阻害され、サーファクタントが欠乏すると、肺胞が膨らまず、無気肺に陥り、未熟児の呼吸窮迫症候群のように無呼吸となることは容易に推察される。因果関係が否定できない、というような弱い関係ではなく、積極的に因果関係があると考えられる症例である。開示カードの記載により、さらに強い関連が認められると考えられる。

16-③ 250mg 群：重篤な無力症で死亡（6日無力症、16日より中止、中止日に死亡）

メチルプレドニゾロンの使用理由について（反対尋問 p56）

メチルプレドニゾロンの使用理由について反対尋問がなされたが、メーカーは（他の例に関して国も）mg 数を知っているはずである。それが示されてからコメントしたい。

記載されたメチルプレドニゾロンが低用量でないなら、「パルス療法ではない」ことが確認できるはずである。

具体的に反論するデータが示されなかった以上、むしろメチルプレドニゾロンのパルス療法であった可能性が極めて高いという心証を私は持っている。

16-④ 250 mg群：55歳男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：不変、咽頭炎や感染症などに続いたがゲフィチニブが68日目咯血するまで続行された。咯血した日に死亡した。

1) 「病勢進行不変と病勢進行否定」に関して (p6)

【4】治験の役割についての項、11-④、11-⑦において詳述した。

本例に関する具体的な反論はない。

2) EGFR 阻害と出血傾向に関する福岡ら意見 (p15)

出血傾向に関係する部分で例として紹介されているだけで具体的な反論はないが、即日死亡するという大量咯血例であり、詳細に検討する。

3) EGFR 阻害と出血傾向に関する知見

腫瘍縮小に伴い組織が崩れて壊死を起こし、出血することはありうる。しかし、その場合は、抗がん剤の使用も関係している。単なる癌関連死ではなくこれも、一種の治療関連死亡である。

むしろ、再三指摘しているように、EGFR チロジinkinアーゼの阻害により、種々の止血機能に関係して、出血が生じやすくなると考えられる。

承認前の動物実験では（意見書（1）より）、ラット2000mg/kg 単回投与（各群雌雄各5匹）で、試験終了時（15日後）に屠殺されたラットでは、肉眼的に、肺はすべての肺葉に赤い斑状変化が認められ、組織学的には多発性の出血であった。イヌ1か月反復毒性試験でも、腸間膜リンパ節の軽度出血、が記載されていた。

a) 粘膜細胞の再生が阻害され、組織がもろくなる、

b) EGFR 阻害は血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の阻害を生じ（文献 5-15）血管内皮細胞の再生が傷害・障害されると血管がもろくなる。

- c) 粘膜や血管がもろくなると癌の大きさが不変でも癌組織がもろくなり出血しやすくなる。
- d) 感染も起こしやすくなる、
- e) 肝細胞機能が低下すると凝固因子の産生が傷害・障害されうる。

以上のことから、単独でも出血しやすくなることが動物実験の段階でも判明し、臨床試験において多数の出血性有害事象が認められたことから、イレッサとの因果関係を当然考えるべきであった。

承認後、ワルファリンとの併用の報告があり（文献 5-16）、添付文書にも記載された。この機序として文献 5-16 では、薬物代謝の相互作用で両者の作用が増強されることだけが考察で述べられているが、イレッサ単独でも起こりうることを考察すべきであった（私がレフェリーであれば、イレッサの作用機序にから単独でも出血しうることを考察に加えるべきことを指示している）。

実際、市販後にも、肺胞出血の例（文献 5-17）、紫斑性発疹の例（文献 5-18）、両側性硬膜下血腫を生じた例（放射線併用で）（文献 5-19、5-20）、大量の血尿の例（文献 5-21）などが報告されている。

より詳細な作用機序として、組織が損傷を受けた際には、まず、反射的に血管が収縮して止血しようとするが、この場合の収縮機能にも EGFR が関係していることが分かってきている（文献 5-22、5-23、5-24）。

臨床試験では、頭頸部癌（原発性で再発性あるいは、転移性扁平上皮癌）にエルロチニブベバシツマブを併用した臨床第 I/II 相試験で、48 人中 3 人（6.3%）にグレード 3 以上の重篤な出血が生じて 1 人死亡した。死亡した人の解剖結果から、喉頭出血ではあったが、癌のない部位からの出血であることが確認された（文献 5-25）。

最も新しい報告は 2009 年 4 月に公表されたゲフィチニブとメトトレキサートとを比較した臨床試験結果である（文献 5-26）。再発性の頭頸部扁平上皮癌 486 人に対して、ランダム化割付したイレッサ 250mg、500mg、メトトレキサートの 3 群で、生存期間を比較した第 III 相試験である（各群約 160 人ずつ）。全生存期間に関するハザード比はメトトレキサート群に対して、ゲフィチニブ群はそれぞれ 1.22 (0.95-1.57, p=0.12)、1.12 (0.87-1.43, p=0.39)、生存期間中央値は、それぞれ 5.6、6.0、6.7 か月であった。

注目すべきことは、唯一の予想外の有害事象が、腫瘍出血イベントであったことである。メトトレキサート群では 1.9%であったが、ゲフィチニブ 250mg 群では 8.9%、500mg 群では 11.4%と、メトトレキサートの 4～6 倍であった（アブストラクトには信頼区間なしだが、統計学的に有意）。

「腫瘍だけでも出血しうる」のは一般的事実としても、他の抗がん剤と比較して 4～6 倍もの頻度で生じるとなると、これはイレッサが出血を促進している、と言わざるを得ない。

特に、直接 VEGF を阻害する物質では、血栓症や出血の危険性が高いことが、総説論文（文献 5-27）でも述べられるようになってきており、EGFR 阻害剤による出血は確立した害反応（副作用）といえる状態になっている。

こうした臨床例での確認がなされるずっと以前から、その作用機序と動物実験結果

を考えればイレッサで出血が生じることは当然のことであると考えられた。

もちろん、臨床試験段階ですでに、出血性病変はイレッサの害反応（副作用）であると考えべきであった。

16-⑤ 250 mg群：肺炎で死亡（下痢、発疹などの後、14日肺炎、19日中止、30日死亡）

i) 工藤意見書では

1) 一連の有害事象について（工藤意見書 p 6）

工藤意見書では、「全ての有害事象を「一連」の経過として一括りにすることの問題点」と題する意見が述べられ、その例として取り上げられた。

工藤意見書では、「有害事象は、本来、有害事象ごとに個別に判断されるものであり、「一連」との理由によって判断されるものではない。」と述べている。

これは、医学の専門家とは思えない発言である。あるいは専門家であるからこそ抱く間違いであるかもしれない。

臨床試験では、全体としての頻度が問題となり、対照群に比して頻度が高ければ、その物質による害であると考えるのが普通である。

2) 1例1例でも、一旦は疑って検討すべきもの

医薬品の候補に関して、癌では当然にありうる症状なのだからという理由で、頭から害反応（副作用）の可能性を否定したのでは、とうてい新しい害反応（副作用）は発見できない。

1例1例を検討するにしても、健全な疑いを持たずして、適切な評価を行なうことは不可能である。

3) 効果の面では作用機序を重視するのに害反応（副作用）ではなぜ無視するのか

効果に関しては、癌細胞に高発現しているEGFRを阻害すると、癌が抑制できるのではないかという、作用機序からの影響を予測しておいて、害反応（副作用）については、そのような予測を一切しない、という態度をとる限り、危険な新薬（候補）をチェックすることは到底できない。

こうした考えの研究者・専門家が、イレッサの治験を担当してきたからこそ、このような害反応（副作用）の大きい物質が、承認されたのであろう。

4) 全身にあるEGFRに働くイレッサによって全身の多臓器の症状が出るのは当然

イレッサの場合は、EGFR阻害という作用機序から想定され、生じうる病態は十分に予想できていた。すなわち、皮膚炎、皮膚乾燥、眼や鼻、気道の粘膜症状、下痢、嘔吐などの消化器症状、腸閉塞、急性肺傷害、無呼吸から急性呼吸窮迫症候群、狭義の間質性肺炎、肺線維症、胸水や心臓のう液の貯留、粘膜出血、血栓塞栓症、泌尿器系症状、肝障害、などである。EGFRがほとんどあらゆる細胞の分化・増殖、正常細胞の機能維持に関係しているので、そうした一連の症状が生じうることは、承認前から十分に予想できたことである。

治験中にすでに生じており、予想しえたことが、市販後に症例報告の形で報告され、

あるいは、対照群を設けた臨床試験によって、次々に実例として証明されてきているのが現状といえよう。

5) 本例では

私は、意見書（2）において以下のように述べた。

肺炎と気管支炎以外（下痢、嘔気、腹痛、発疹、掻痒）はすべて治療関連有害事象（副作用）とされたが、肺炎と気管支炎のみは「関連なし」とされた。しかし、消化器症状が1日目（開始当日、下痢）および6日目に（嘔気）現われ、次いで皮膚症状が現れ、最終的に呼吸器症状に進展した。したがって、そうした経過中に肺炎と気管支炎が連続して生じているのであり、肺炎と気管支炎のみ「因果関係なし」とするのは困難である。むしろ一連の症状の進展から、典型的なゲフィチニブの副作用の経過であり、ゲフィチニブとの関連は濃厚であるとすべきである。

イレッサのEGFR阻害という作用を考えた場合、消化器、皮膚だけでなく、呼吸器や肝臓、泌尿器、眼などあらゆる臓器のEGFRが阻害され、時期は多少違えても次々に現れてくることは理論的には妥当であり、多くの例をみても、この現象が特徴的である。むしろ、唯一つの器官の症状しか現れない例の方がまれというべきである。

「下痢や嘔気、腹痛、発疹、掻痒」の因果関係をすべて認めながら、呼吸器に生じた肺炎や気管支炎をなぜ「完全否定できる」のであろうか。この点に関する説明として、工藤意見書では、肺癌の存在、高齢、薬剤など一般的な原因の可能性をあげているが、具体的に、イレッサとの関連が、なぜ否定できるか、その理由は見いだすことができなかった。

ごく一般的に「これらのいずれに起因するか、あるいはどの薬剤に起因するかについては、各種画像所見、臨床検査値などを踏まえながら、専門知識および経験の、個々に判断されることが不可欠である。」と述べたうえで、本例に関しては、「肺炎も気管支炎も、感染を原因として発症するものであり、肺癌の末期には、しばしば発症する有害事象である。（中略）肺癌終末期には、重度グレード4の肺炎を突然発症することとも珍しいことではなく、本症例の患者がグレード4の肺炎発症後2週間で亡くなったという経過も癌終末期の経過として不自然な点はない。」と述べるにとどまっている。

この説明は、あくまで原病である肺癌の合併症として生じうることを述べたものであり、私も、その可能性を完全に否定し去るものではない。

しかし、だからといって、下痢や嘔気、腹痛、発疹、掻痒という一連のイレッサによる害反応（副作用）の流れのなかで生じた「肺炎や気管支炎」と、イレッサとの関連を「完全に否定」し去ることができるであろうか。工藤氏にはそのことが、どうしても了解できないようである。

なお、肺癌の合併症としての突然のグレード4の肺炎の可能性を完全に否定し去るものではないと述べたが、私の病院内科医としての勤務中に他の医師の例も含めて経験した点はぜひ付け加えておきたい。末期がんで、感染もないのに「腫瘍熱」として高熱を発することもありうるが、こうした腫瘍熱は悪性腫瘍の全例に起きるわけではない。さらには、化学療法の影響で骨髄抑制、あるいは瘻れんなどを生じたことから死亡した可能性が疑われる例も存在したことを指摘しておきたい。この場合でも、主

治医はどうしても、因果関係を認めたがらないものである。

6) 見込み生存期間に比して著しく短命が多すぎる

もう一つの問題点は、本例も 12-⑤の症例と同様、12 週間（約 3 か月）の生存が見込まれたから試験に組み入れられたにもかかわらず、試験開始から 14 日目、すなわち、見込みのわずか 6 分の 1 経過したに過ぎない時点でグレード 4 の肺炎という致命的有害事象が生じ、最低限の生存見込み期間の約 3 分の 1 の時点で死亡した。

まれにはそのような人がでることはありえても、12-⑤の症例と同様、早期死亡例が、あまりにも多すぎるという問題がある。こうした早期死亡の頻度が、本当に病勢進行、肺癌に伴う自然の経過として生じうるのか検証を要する事態であったといえる。

承認後間もない時期から、動物実験および臨床試験結果をみて、この点を一貫して指摘してきたが、その後、承認後に公表された生存期間の比較が可能であった 8 つのランダム化比較試験において、プラセボあるいは他の化学療法剤と比較して試験開始から 3 か月目くらいまでの生存の有意な減少（つまり死亡の有意な増加）がいずれの試験でも認められたことで、十分に証明されたといえる。この点については、【7】において詳細に検討する。

ii) 福岡ら意見書では

1) プロトコール違反に関して (p10)

意見書（2）において私は、

- a) 因果関係判定の問題点を指摘し、
- b) 「グレード 4 の肺炎」がいきなり出現する不自然さ、について述べ、
- c) 本件のプロトコール違反については以下のように論じた。

もし、グレード 3 の呼吸器症状が有害事象として記録されていたならば、その時点で中止を考慮すべきものであるが、それがなされなかった。したがって、それ自体、プロトコール違反であろう。しかも、グレード 4 の肺炎が生じて、なおも 5 日間の間、ゲフィチニブの使用が続行された。これは重大なプロトコール違反である。

しかしながら、本件に関して具体的な反論はない。

そのうえでなお、

- d) 記載の矛盾を指摘し、
- e) 副作用にできなかったのは「科学」以外の理由ではないかと論じたのである。

なお、V1511-② No12 においてもプロトコール違反については詳述した。

2) CTC グレードに関して (p12)

福岡ら意見書では p11-13 において CTC グレードについて批判しているが、的を射た批判になっていない。

福岡ら意見書 (p12) においては、「死亡例については、有害事象死や病勢進行死とされたものも含めて、検討されている（たとえば、IDEAL 1 試験について、審査報告書

p85～86 参照)。したがって、仮に病勢死が有害事象死から除外されたとしても、イレッサとの因果関係がある症例が病勢進行死として見逃されることにはならない。」と述べている。

この意見は、不適切である。なぜならば、

- 1) 国の審査自体の適切性が問われている。
- 2) 「イレッサとの因果関係がない」と判断された有害事象は、追跡が中断されているからである。

2)についてさらに詳細に指摘すると、福岡氏自身が責任者であった近畿大学医学部での症例 (V1511No5 および No12) では、重篤な有害事象、すなわち、グレード3の呼吸困難 (No5)、グレード3の低酸素血症 (No12) が、「病変の増悪」によるものとされ、したがって「因果関係なし」とされ、そのため「追跡不要」とされた。本来因果関係が少しでも否定できないものは、追跡が必要であるが、完全に否定されたために追跡不要となるという、治験上の重大な問題点が浮かびあがっている。

3) 一連の有害事象について (p20)

「一連の有害事象」に関連して本例が挙げられているが、具体的な反論はない。

本例について、具体的に一連の症状をあげると、下痢、嘔気、腹痛、発疹、搔痒などである。これらはすべて治療関連有害事象 (副作用) とされたが、肺炎と気管支炎のみは「関連なし」とされた。具体的にこのように並べると、一連の症状全体をグェイチニブの害反応 (副作用) としないことが、いかにも不自然であることが理解できよう。

c)追加検討例 (有害事象死ともされていないが死亡と十分因果関係がありうる例) :

16-⑥ 500mg 群 : 64 歳男性、日本人、神奈川県の場合、非小細胞肺癌、PS2、癌の病勢: 不明、17 日間使用、間質性肺炎のために人工換気装置がつけられ、未回復のまま心のう炎も合併して中止 38 日後死亡。

1) 肺胞洗浄液について (福岡ら意見書 p27 および 反対尋問 p48)

福岡ら意見書 (p27～28) も、反対尋問 (p48) の趣旨も同様である。いろいろ記載しているが要するに「癌の診断を目的として気管支洗浄液の検査を実施したわけではないので、洗浄液中に癌細胞が認められなかったからといって、濱がというような、肺癌そのものの進行を示す証拠がない、とはいえない」との趣旨と考える。

2) 肺胞マクロファージに関する指摘をしたが、コメントが何もない

私は、意見書 (2) において、気管支洗浄液中の肺胞マクロファージに関して以下のように述べ、増加していたことを述べ、肺胞マクロファージに関する工藤氏の証言内容を厳しく批判したが、この点に関しては何ら反論がなく、悪性細胞がなかったことの言い訳に終始している。

気管支肺胞洗浄結果 : 細胞数 $2,600/\text{mm}^3$ うち好中球が 93%、リンパ球 2%、肺胞大食細胞 (肺胞マクロファージ) が 5%であった。細胞数が $2,600/\text{mm}^3$ であり、

その5%という、 $2600/\text{mm}^3 \times 0.05 = 130/\text{mm}^3$ の肺胞マクロファージが存在していたことになる。この数字は、一般的にみて増加しているとみることができる。

また、工藤氏が、酸化鉄を貪食したマクロファージが鉄を食べた後、間質の中に入ってリンパのほうへ流れる、との趣旨の証言をしたことについても、ジュンケイラの組織学教科書（医学生が勉強する初歩的な組織学教科書）に記載されている初歩的・基本的事項で批判し、「酸化鉄を吸ったマクロファージが長い間、肺胞マクロファージとして（肺胞内に）留まることはなく、この例で増加していた肺胞マクロファージは、新たにゲフィチニブの肺毒性のために、肺胞I型細胞の代役として間質から大量に動員され、（異物を処理するために）肺胞内に移動してきたマクロファージである。」と指摘しておいたが、何も反論がなかった。

この点も認めざるをえなかったのであろう。

3) 肺胞洗浄液に関する文献

しかし、つぎのような症例報告（文献5-17）がある。

56歳男。発熱、呼吸困難を主訴とした肺癌で化学療法が行われたが不応性となり、その後ゲフィチニブ250mg/日の内服を行い軽度の改善を認めたが、4週間後に主訴症状が出現した。胸部X線写真で両側の中下肺を主体に広範に浸潤影を認め、CTで静脈間質の肥厚・腫大を疑わせる所見と一部に気管支透瞭像を伴った肺胞性の陰影を中枢部から胸膜直下まで認めた。気管支肺胞洗浄では肺胞出血の存在が確認された。同時に行なった細菌学的検査、病理学的検査では、一般細菌、抗酸菌、病原生物は検出されなかった。細胞診でもヘモシデリン貪食のマクロファージ以外に悪性細胞は検出されなかった。ゲフィチニブ内服を中止し、カルバゾクロム（註：止血剤）と抗菌薬を開始。鼻カニューレから酸素を投与、ステロイドパルス療法、プレドニゾロンの維持療法を施行し、呼吸不全は徐々に改善した。急性肺傷害の原因としては、gefitinibが薬剤性肺傷害をきたし、肺胞出血を起こしたものと考えられた。

この例では、細胞診でもヘモシデリン貪食のマクロファージ以外に悪性細胞は検出されなかったこと、細菌感染がなかったことなどから、ゲフィチニブが薬剤性肺傷害をきたし、肺胞出血を起こしたものと考えられている。

この例では、細胞診の結果で悪性細胞は検出されなかったことが、癌の進行否定の根拠となっている。これが自然な診断である。

4) 間質性肺炎の改善・回復について（工藤意見書p9～12）

その(1) 30分間人工呼吸器が外されたについて（p9～10）

ア（ウ）工藤意見書では、11日に30分間人工呼吸器が外されたということで、間質性肺炎が改善したからに他ならない、としている。しかし、これは不適切である。

①「人工呼吸器を外すことができた」のではない

そもそも、11日に「30分間人工呼吸器が外された」としているが、これは本来の意

味で「人工呼吸器を外すことができた」には該当しない。

なぜならば、人工呼吸器は「やむを得ず外した」のであって、「不要になったから外したのではない」からである。人工呼吸については、「検査およびその移動時、約30分間の人工呼吸器離脱症状が可能であった」と記載されているのみである。つまり、人工呼吸器をつけた状態では、検査やそのための移動は不可能であるから、やむを得ず外したのであって、不要になったから外したのではない。

このような時に一般的に行なわれることは、酸素ボンベからアンビューバッグの吸入口に酸素をつなぎ、高濃度の酸素が入るようにしてアンビューバッグを用いて用手法で人工呼吸をしながら、廊下を移動し、CT検査なら、医師が放射線防護着をつけてアンビューバッグを用いて用手法で人工呼吸をしながら、検査する。そして、検査が終了すればやはり、アンビューバッグを用いて用手法で人工呼吸をしながら、廊下を移動して速やかに病室に帰り、再び人工呼吸器をつける。おそらく、帰室直後にも、血液ガスの状態は測定していると思われるが、そのときのデータは記載されていない。

②mechanical ventilation (人工換気装置) 継続は開示カードにも記載

開示カードで、mechanical ventilation (人工換気装置)は18日目(12月23日)に開始され“ongoing”であり、死亡まで継続された、という扱いとなっているのはこのように、本来の意味で人工呼吸器を外すことが可能であったとは考えられなかったからであろう。

③人工換気装置死亡まで継続は「回復」と矛盾

また、工藤意見書では「改善した」としている点も大いに疑問である(後述する)が、私が問題にしているのは、「改善したかどうか」ではなく、開示カードが、12月22日に始まった間質性肺炎をグレード3とし、1月11日に、これを「recovered 回復した」としていることである。

「mechanical ventilation (人工換気装置)が18日目(12月23日)に開始され死亡まで継続された」ということと、「recovered 回復した」ということは完全に矛盾する。

④1月12日のデータは改善の証拠にはならない

1月12日の血液ガス所見で、 FiO_2 を0.3にして PaO_2 が81.3mmHgだけを見れば、一見改善したように見える。しかし $PaCO_2$ は57と著明に増加している。12月24日の42.7から、12月28日に36.4に低下して以降は、1月4日43.4、1月9日45.5と上昇し、1月12日には、ついには57と上昇した。

この状態は、それまでは酸素化不全が主病態のⅠ型呼吸不全の重篤な状態であったが、1月9日には、さらに肺泡低換気によるⅡ型呼吸不全が加わった状態となり、1月12日にはさらに顕著に悪化したと考えるべきである。

呼吸不全とは、室内気吸入時の動脈血酸素(O_2)分圧が60Torr(mmHg)以下となる呼吸障害、またはそれに相当する呼吸障害を呈する異常状態をいう(文献5-28、p24診断基準)。

動脈血炭酸ガス分圧($PaCO_2$)が45Torrを超えるか否かによって、Ⅰ型とⅡ型に分

けられる。

I型呼吸不全とは PaCO₂ が 45Torr 以下の場合で、酸素化不全が主病態である（文献 5-28、下から 3 行目）。

II型呼吸不全とは PaCO₂ が 45Torr を超える場合である（文献 5-28、p24 診断基準）。

そして、II型からI型への進展はほとんど認められず、主にI型がII型に移行するといわれる。これはまず、低酸素血症が存在して、これに炭酸ガスへの感受性の低下、気道抵抗の増加、呼吸筋の疲労など多面的な因子の蓄積により肺泡低換気が加わるためとされている（文献 5-28、p25 上から 7 行目～）。

したがって、FiO₂ を 0.8 から一気に 0.3 させても PaO₂ が悪化していないように見え、その限りでは一見改善したように見えるが、PaCO₂ が上昇したことは、確実な悪化を示している。しかも、12月28日から1月9日までの12日間は、悪化は確実であったが、しかし緩やかに進んでいた（1日あたり 0.76、1月4日から9日まででは、1日あたり 0.42 増加していた）のに比べて、1月9日から12日にかけては 45.5 から 57 と、3日で 10Torr 以上、1日あたり 3.83 と、それまでの 10 倍近いスピードで悪化した。

このように、FiO₂ が一気に改善している割に、それまでの悪化スピードに比べて PaCO₂ が 57mmHg と顕著な悪化を示している。

そして、(1) FiO₂ を 0.8 から一気に 0.3 というように、ふつうではありえないような急激な FiO₂ の低下をさせていること。(2) 1月12日前後のデータが何もなく、その後死亡までのデータもない。

通常、FiO₂ を低下させれば、その状態が安定するまでに 20 分程度はかかるものである。しかしながら、それを FiO₂ を 0.3 にして短時間で測定すれば、PaCO₂ が 57mmHg だが、FiO₂ を 0.3 にしても PaO₂ が 81.3mmHg というような値になることはありうる。

これだけ重症であった人が、検査のためとはいえ呼吸器を 30 分だけ外せたといって、「回復」としたり、一方、人工呼吸器や昇圧剤は死亡まで継続し、PaCO₂ が 57mmHg に上昇していながら、一気に FiO₂ を 0.8 から 0.3 にする、しかも、PaCO₂ が 57mmHg は顕著に悪化しているのに、0.3 という低い FiO₂ で PaO₂ が 81.3mmHg となっていること、しかも、人工呼吸器を外した前後や、12日に1回だけ測定したきり血液ガスのデータが以降は何もない。これらの状況は、きわめて不自然である。

したがって、11日に検査のために人工呼吸器を外した前後および、12日の提示データ前後、および、その後の経過の血液ガスデータが示されない限り、「改善した」ということ自体信頼できない。そればかりか、むしろ11日に検査のために30分間呼吸器を外したために、一気に悪化したのではないかと強く疑う。

⑤福岡ら意見書の論理でも回復ではありえない

開示カードでは、間質性肺炎を CTC グレード3で回復したとするだけでなく、剖検では「間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」と、あたかも完全に回復したかのような記載となっていることに関しても指摘したが、その点に関する反論はない。

なお、福岡ら意見書 (p10) では、「有害事象のグレードが3から2や1に低下しても、正常な状態に戻っていない以上「回復」とは記載されないのは当然」と述べている。

この考えからいうと、本例で30分間人工呼吸器を検査のためにやむを得ず外したことが、「回復」にはあたらないのは当然である。

⑥実態は回復ではありえず、「改善」ですらないだろう

しかし、実態は、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を実施したが、翌日にはショック状態となり挿管し、 FiO_2 を0.8として、かろうじて酸素濃度を保つことができた。

急性呼吸不全で、mechanical ventilation (人工換気装置)による人工換気がなされる場合、ごく初期には FiO_2 を1~0.8としてとりあえず酸素濃度を保つとしても、 FiO_2 が0.6超が72時間以上持続すると、高濃度すぎる酸素による毒性 (oxygen toxicity) の心配があるため、通常は FiO_2 をできるだけ早期に0.6未満にするようにする (文献5-29:p1577、左列1行目~:ただし「0.6以下」とある部分の原文は“below 0.6”であるため「0.6未満」が正しい)。

ところが、本例では、 FiO_2 0.8が、少なくとも17日間 (12月23日~1月9日) 続いた。通常は0.6未満で、 paO_2 が60を超えるように調節するとされているので、もう少し FiO_2 は下げられた可能性はあるが、それでも極めて重症な状態が持続したことは否定のしようがない。

この状態は重篤なグレード4のなかでも最重症状態であり、少しでも処置の手を緩めたら生命にかかわる状態であった、と意見書 (2) で記載したのは、この点を考慮したからである。

回復するどころか、途中で気管切開をし、 $PaCO_2$ が1月9日にはI型呼吸不全から、肺胞換気不全が加わりII型となり悪化の経過をたどりつつあるなかで、検査のためとはいえ、危険な状態で人工呼吸器を一時外し、その後 $PaCO_2$ が一気に上昇して57mmHgとなり、死亡まで人工呼吸器につながれたままであり (途中の30分間外されたのは回復したからではない)、昇圧剤ドパミンも19日目 (12月24日) から開始され死亡まで継続使用された。

つまり、12月24日から死亡まで、人工換気装置とドパミンの使用を中止すれば、まもなく死亡する危険が極めて高い状態で経過し、その効果もついになくなり、死亡に至ったといえる。「ゾットする」という表現を使用したのもこのためである。

5) 間質性肺炎の改善・回復について (工藤意見書 p 9~12)

その(2) A-aDO₂のと有用性について (工藤意見書 p 10~12)

ア (エ) では A-aDO₂ の計算は私も確認した。工藤意見書に記載された A-aDO₂ の計算結果は、一般的な条件のもとでの計算であり、その限りでは、A-aDO₂ の数値そのものの計算は大きくは間違っていない。

しかしながら、一般的な条件のもとでの計算式とは、

$$A-aDO_2 = (\text{大気圧 } 760 - 47) \times FiO_2 - PaCO_2 / \text{呼吸商 } 0.8 - PaO_2$$

である（文献 5-30、p1762 下から 2 行目より）

ここで「149」は、室内空気を吸入した時の（大気圧 760-47） \times FiO₂であり、（760-47） \times 0.209）を計算した数である。

これは、大気圧が 760mmHg、呼吸商（発生された CO₂と消費 O₂との商）が 0.8（通常の食事の際の標準値）を想定した場合の計算式である。

この式では 1 月 4 日の A-aDO₂は 433.55mmHg であった。

しかし、A-aDO₂は、その計算が複雑であり、加えて、気圧や食事など種々の要因で変動がありうる。たとえば、気圧は、735mmHg（980 ヘクトパスカル）の低気圧や 780 mmHg の高気圧（1040 ヘクトパスカル）は日常的にもありうる。

この程度の低気圧で呼吸商が 0.8 の場合は 413.7 mmHg と低く、780 mmHg 程度の高気圧で呼吸商が 0.9（脂肪を用いない高カロリー輸液ではこの程度にはなりうるであろう）では、455.8 mmHg となる。

このように、気圧と食事(栄養)の影響を受け、計算が極めて複雑であることから急性呼吸不全の重症度の判定にはあまり実用的とはいえない。

急性肺傷害や急性呼吸窮迫症候群の診断に必要な呼吸不全の重症度の判定には、もっぱら、PaO₂/Fi O₂が用いられている（文献 5-29、p1570、表 265-1）。

すなわち、他の項目を満たす場合、

PaO₂/Fi O₂が 300mmHg 以下で、急性肺傷害（acute lung injury）と診断し、そのうち、

PaO₂/Fi O₂が 200mmHg 以下の例を、急性呼吸窮迫症候群と診断する。

したがって、本例は、12 月 23 日に人工呼吸器が装着されてからずっと、急性肺傷害（acute lung injury）の状態が持続し、一度も脱することがなかった。

1 月 12 日に不自然なデータの場合のみ、PaO₂/Fi O₂が 200mmHg 以下を満たさなかったが、それでも急性肺傷害の基準を満たし、それ以外の時期は全て急性呼吸窮迫症候群の状態であった。そして、先述したように、1 月 12 日の不自然なデータも場合によっては、本来は PaO₂/Fi O₂ \leq 200mmHg を満たしていたかもしれない。

少なくとも、その疑いは強まるばかりである。

6) 胸膜や心外膜中皮細胞と EGF、EGFR

ア(オ)については、胸膜や心外膜の内皮細胞における EGFR の存在と重要なかわりがある。

胸膜や心外膜などは、腹膜とともに中皮組織である。その内腔は 1 層の中皮細胞で覆われ、閉鎖空間を形成し、その中にはわずかの胸水や心とう液、腹水が存在する。感染や、刺激、悪性腫瘍ができたり浸潤してきた場合には、胸水や心とう液、腹水が貯留する。

中皮組織の成熟や、正常組織の維持に、EGFR が関係していることは、1990 年代か

ら知られていた。肺がん細胞などで EGFR の発現が多いことが指摘されたが、悪性中皮腫でも、EGFR の高発現の有無が調べられ、悪性中皮腫と、良性疾患との間に、EGFR の発現程度は異なること、したがって、中皮細胞が悪性か良性かを鑑別するために、EGFR の発現程度は役立たないことが確認されている（文献 5-31、5-32）。

また、ヒト胎児の肺組織に関して妊娠全期間について検討がなされた研究では、胎児の発達段階の全期間で、肺組織に TGF- α 、EGF、および EGFR が発現していた。このことから、これらの因子が細胞分裂の促進物質であるというだけでなく、TGF- α 、EGF mRNA のコピーのほとんどが間葉系細胞中に発現していたので、上皮の成熟にも関係していると考えられる。その成熟への関与は、パラクリン分泌機構によって行なわれていることが示唆されている（文献 5-33）。パラクリン分泌機構とは、内分泌細胞から分泌される物質（ここでは EGF や TGF- α ）が、隣接細胞（ここでは、気管支や肺胞上皮など）に直接作用する内分泌機構のことである。

いずれにしても、中皮細胞においても組織侵襲が加わった場合には、EGFR を介して組織修復の必要があるが、イレッサなど EGFR 阻害剤が使用されていれば、その再生機序が傷害され炎症が増強することは当然予想される。肺胞 II 型細胞のサーファクタント産生能が EGFR 阻害剤で阻害されたように、中皮細胞の胸水や心のう液分泌、吸収機転にも影響して、胸水や心のう液が貯留することにつながる可能性が十分にある。

7)EGFR 阻害剤による胸膜炎症例

実際にそのような報告がないかどうか、検索したところ、やはりすでに報告されていた（文献 5-34）。

47 歳の男性で、右肺の非小細胞肺癌（進行した腺がん）患者である。胸水が貯留して入院し、胸水穿刺し、生検もして、腺がん細胞を確認した。血清の CEA（腫瘍マーカーの一つ）が著明に上昇していた（129 μ g/L）。化学療法が無効であったため（CEA は 312 に上昇）、エルロチニブ（タルセバ）150mg/日が開始された。12 日後に発熱、息切れがあり、胸部 X 線写真で、右胸水が、開始前よりも多く貯留していた。間質性肺炎はなく、CEA は 84.4 に低下。胸水ドレナージを実施し、そのうえでタルクによる癒着療法をおこなった。採取液中にはリンパ球や好中球などの炎症細胞が多く認められたが、悪性細胞は認められなかった。また、細菌検査でも陰性であった。CEA 値は 15.9 まで低下し、肺の原発巣の腫瘍も縮小してきた。

症状がエルロチニブ開始 12 日で生じていること、ILD の発症中央値が 15 日であること、ILD の発症機序としてなんらかの炎症反応が想定されていること、細菌感染もがん細胞も認められなかったことから、エルロチニブ EGFR 阻害作用に関係して炎症反応が生じたのではないかと、考察している。またこの著者は、ほかにも同様の症例、すなわち、ゲフィチニブを用いた非小細胞肺癌の患者の、他の転移部位の腫瘍縮小が認められたが胸水が貯留した例を経験したとしている。残念ながらこの患者は、胸腔鏡的ドレナージをしてから短期間で心筋梗塞を起こして死亡したため、詳細は不明とのことである。

提言として、著者は、以下のように述べている。

このような現象は一般的ではないが、非小細胞肺癌に EGFR 阻害剤を用いていて胸

水が生じた場合、すべての例が病勢進行によるものではない、という点を認識しておく必要がある。

幸い、ここで紹介された例は腫瘍が縮小して、胸水も減少して利益があったようであるが、ゲフィチニブによる例は、心筋梗塞（血栓塞栓性病変）のために急死したので、これは悪く働いたといえる（この点からも、経過のよい例が報告されやすいといえそうである）。

この報告は、がん細胞が完全に消失し、感染症もなく、確定診断がしやすい症例であったために報告がされやすかったのであろう。この著者が一般的でない「このような現象」というのは、胸水中にがん細胞や細菌が全く証明されずに胸水が貯留するという例を指していると思われ、そうした典型的な例は確かに一般的ではないであろう。

しかしながら、胸水中にがん細胞が全く証明されないがん患者の胸膜炎が存在するもう一方の対極に、EGFR 阻害剤の影響が全くなく純粹に癌性胸膜炎が増悪した例があり、それも案外一般的ではないかもしれない。

最もよくあるケースは、その中間的な状態にある例であろう。がん細胞の消失はわずかで癌性胸膜炎の要素の強いものから、がん細胞が完全に消失はしていないもののかなり減少し EGFR 阻害剤の影響による要素の強い例も十分にありうる。

少しでもがん細胞が証明されたら癌性胸膜炎や癌性心臓炎との診断が下されることになるのが現状での一般的診断方法であるが、胸水や心臓液の貯留の原因は、全てががんで説明できるのではなく、ゲフィチニブによる胸水や心臓液の貯留の要素も多分にあるとみなければならない。

この著者が「非小細胞肺癌にゲフィチニブを用いていて胸水や心臓液貯留が生じた場合、すべての例が病勢進行によるというわけではない」ことを指摘したのは、このような意味合いがあると思われる。

16-⑦ 500mg 群：76M(日本人)、発疹、無力症の後、84 日で中止したが 87 日間質性肺炎を合併し（これが開示カードでは肺炎として扱われ）、低酸素血症をきたし入院。メチルプレドニゾロンを使用して一時は改善したが、中止日から 39 日後に死亡。死因は間質性肺炎でなく、肺癌の病勢進行による癌性胸膜炎(癌性胸膜炎か?)とされた。

- ・福岡ら意見書では治験システム (p3)、および、胸水や心臓液の貯留 (p14) に関する指摘で引用されているだけで、具体的な反論はない。
- ・胸水や心臓液の貯留に関しては、16-⑥の 4)胸膜や心外膜中皮細胞と EGF、EGFR および 5)EGFR 阻害剤による胸膜炎症例 で詳述した。

1) 工藤意見書(p12)のまとめ (癌性胸膜炎の悪化・癌性胸膜炎の悪化)

工藤意見書の意見をまとめてみると、以下のような趣旨であるといえよう。

工藤意見の本例に関するまとめ：本例に生じた間質性肺炎はゲフィチニブとの関連は否定できないが、一時トイレ歩行が可能になったので改善しており、死亡の 1 か月くらいまえから認められていた癌性胸膜炎の悪化や癌性胸膜炎の悪化で全身状態が悪化したものであり (PS4 となり)、死因が肺癌であるとの主治医の診断は妥当である。

2) 癌性髄膜炎の存在は確かか？

癌性胸膜炎については、開示カードで、89日目から用いられたアミノ酸液などを用いた適応として、「癌性髄膜炎による食欲不振」が記載されていること、副作用報告書（乙B第12号証の4）で、担当医コメントに、「疲労については、病勢の進行（癌性髄膜炎）によるものであり」とあることからの判断と思われる。

しかしながら、本当に癌性髄膜炎が存在したのか、はなはだ疑わしい。これは、癌性髄膜炎を疑わせるような症状や所見が、乙B第12号証の4の医師の経過記述欄には全く記載がなく、記載されているのは、4月2日疲労が再び著明となりPS4となったこと、4月5日に前年の12月9日と比較して左癌性胸膜炎が悪化したことが書かれているだけであり、担当医コメント欄に突然、「病勢の進行（癌性髄膜炎）」と記載されたものである。

一方、開示カードでは、89日目から用いられたアミノ酸液などを用いた適応として、「癌性髄膜炎による食欲不振」が3箇所にわたり記載されているが、死亡、主死因、副死因、有害事象欄になんら記載がない。さらには、追加コメント欄にも、「倦怠感のために治療が一次中断された。使用再開はされなかった。CTスキャン上、肺臓炎（間質性肺炎）と診断された。PSは4に進行した。その後のCTスキャンでは、癌性胸膜炎の増悪が示された。」と記載されているだけであり、癌性胸膜炎の記載はあるが、癌性髄膜炎の記載はない。

このように、副作用報告書（乙B第12号証の4）と開示カードでは、逆の記載が認められるのである。

3) 「癌性髄膜炎」は「癌性胸膜炎」の誤入力でないか確認を要す

なぜこのような矛盾した記載になったのであろうか。最も考えられることは、医師が記載した手書き報告書を、メーカーが、電子媒体化のために入力する際、「癌性胸膜炎」を「癌性髄膜炎」と読み間違えてしまった可能性である。

誤入力による単純な誤りは、ある程度は避けられないかもしれないが、それが前後矛盾し、全体像をつかむことが困難になった場合には、もとの手書きの医師の報告書に立ち返って調べる必要がある。

そうした確認がなされない限り、この「癌性髄膜炎」についてはそのまま受け取るわけにはいかない。

4) 前提が確認されないかぎり工藤意見は成立しない

癌性髄膜炎や癌性胸膜炎が悪化して全身状態が悪化し（PS4となり）、死亡に至ったのであれば、どうして、癌性髄膜炎や癌性胸膜炎が副死因として記載されなかったのであろうか。この点だけをとってみても、癌の進行による死亡とする根拠がやはり不明といわざるをえない。

したがって、「癌性髄膜炎」の存在が確認されない限り、工藤意見書の記載「癌性髄膜炎を発症すると、髄液の圧力が上昇し、呼吸中枢など生命維持にかかわる脳幹部を圧迫して死亡に至る。」との意見は成り立たない。

5) 間質性肺炎の最重症期に、癌性髄膜炎が発症するであろうか

工藤意見書では「死亡の約1か月ほど前から癌性髄膜炎による食欲不振が続いていて、死亡の11日前から癌性髄膜炎による疲労が生じてPS4になった」としている。工藤意見書が「死亡の約1か月ほど前の癌性髄膜炎」としたのは、間質性肺炎に対してメチルプレドニゾロンのパルス療法を実施した翌日にアミノ酸を使用し、その適応症状が「癌性髄膜炎による食欲不振」となっていたからであろう。

そうすると、この人は、致命的な害反応（副作用）である間質性肺炎が生じたうえに、同時に原病まで悪化したことになる。しかも髄膜転移という遠隔転移が新たに生じたことになり（開始時の転移部位はリンパ節、肺、胸水、心嚢液、右腎であり髄膜はなかった）、激しい癌の悪化があったことになる。この人にとっては、本当に何もよいことがなかったことを意味する。

しかも、こうした人はこの人だけではない。害反応（副作用）が生じたうえに癌も悪化したという同じような経過の人がこの臨床試験では余りにも多いのではないか。

しかしながら、つぎのように解釈するとすべてがスムーズに説明できる。すなわち、この時点の胸水の貯留は、**間質性肺炎の原因と同様**、ゲフィチニブの影響によるもので、他の全身の細胞へのイレッサの影響により無力症が生じ、それらが、メチルプレドニゾロンのパルス療法とステロイド剤の継続使用で一時的に軽減し、歩行まで可能となったが、メチルプレドニゾロンの効果が2～3週間で消失したため、その後再び悪化し胸水が貯留し（間質性肺炎もおそらく増悪し）、全身状態の悪化で死亡したのではないか。

胸水以外の転移部位の腫瘍（リンパ節、肺、右腎、心嚢液）が増大したとの記載がされていないことも傍証となろう。

6) 病勢進行によらない胸水貯留の可能性を考えるべき

胸水中のがん細胞の検査がなされていないので不明であるが、がん細胞が全く証明されない胸膜炎であった可能性も否定できないし、完全に消失しないまでもかなり減少しEGFR阻害剤の影響による要素の強い胸膜炎であった可能性は十分にありえよう。

少しでもがん細胞が証明されたら癌性胸膜炎や癌性心臓炎との診断が下されることになるのが現状だが、**文献5-34**の著者が指摘するように、「**非小細胞肺癌にゲフィチニブを用いていて胸水が生じた場合、すべての例が病勢進行によるというわけではない**」という点を、この例でも十分に吟味する必要がある。

16-⑧ 250mg 群：65M 8日呼吸困難、28日肺炎、39日グレード4呼吸困難で42日中止。3日間のメチルプレドニゾロン療法（すなわちパルス療法）をしたが中止6日後に死亡。

1) メチルプレドニゾロンの用量について（反対尋問 p69 の質問）

これに対する反対尋問は、メチルプレドニゾロンはパルス療法以外に支持療法として使用したのではないかと、との趣旨だが、国には資料がありmg数を確認できるのであるから、それを確認して異なっているならそれを指摘すべきである。

そうでないなら、肺臓炎（間質性肺炎であろう）が生じた後で、3日間メチルプレドニゾロンを使用しているのであるから、これはメチルプレドニゾロン1000mgを3日

間使用したパルス療法であり、間質性肺炎に対して使用したとの判断が適切である。

なお、癌に対してステロイド剤を高用量（デキサメタゾンを8～10mg、メチルプレドニゾロンであれば125mg程度でありパルス療法に用いる1000mgという大量ではない）を腫瘍周囲の浮腫の軽減などの目的で用いる支持療法はあるが、メチルプレドニゾロン1000mgを用いたパルス療法を進行肺癌の支持療法として使用するというのは一般的ではない。

2) PD(進行)との判定について(反対尋問p28 および工藤意見書p5)

ベストレスポンスがPD(進行)と判定され、これに関して、反対尋問p28 および工藤意見(p5)で、「修正UICC/WHO基準に基づいて行なわれているので適切であり、測定や評価の誤りはなく、画像を取り寄せて再評価する必要はない」との趣旨が述べられた。

しかし、最初の判定時期である4週目(28日)にちょうどグレード2の肺炎が生じた(内服剤抗生物質を使用する程度の感染症は一般にグレード2)。抗生物質療法を実施していたが効果がなく、その後死亡まで持続している。その11日後(開始から39日目)にはグレード4の呼吸困難が生じており、これも死亡まで持続している。この時点ではそれまで「肺炎」と思っていた病態が、生命を脅かす程度、すなわちグレード4となったのであろう。

そして、死亡する直前(死亡する5日前から3日間)にメチルプレドニゾロンのパルス療法を実施している。したがって、それまで「肺炎」と思っていた病変は、抗生物質が無効の「肺炎」類似の病態、すなわち「間質性肺炎」であったと推察することが合理的である。

そして、この間質性肺炎に対して、メチルプレドニゾロンが使用されたと考えれば、無理なく説明が可能である。

では、なぜ「進行」とされたのか。28日の判定時に「肺炎」と診断し、その後も増大したと考えられるが、間質性肺炎が広範囲に拡大すれば、もとの癌病変は隠され、増大したかどうかの測定は極めて困難になるものであるが、どのようにしてこのような状態で、肺病変の測定ができ、PDとの判定がなされたのであろうか。

疑問はますます深まるばかりである。「胸部X線画像や胸部CT画像を全て取り寄せて再測定、再評価せよ、と述べているのとはかわらない」と工藤意見書では述べている。必要があるならそうすべきであるのは当然である。

実際、たとえばFDAは、イレッサの承認に際して、それぞれの患者からの腫瘍の測定とCTスキャンをFDAレビューにより独立して分析して、独自の評価結果を出している(文献5-35、p30)。

Tumor measurements and CT-scans from responding patients were independently analyzed by FDA review. Response durations were also confirmed.

それぞれの患者からの腫瘍の測定結果とCTスキャンが、FDAの審査者によって独立して分析された。反応の期間も確認された。

その評価は、進行との判断と間質性肺炎など害との関連で評価し直したものではなく、主に反応した人の割合に関する評価である。しかし、独自に測定が行なわれて、もともとの腫瘍径が小さいものが多い、との判断をもしている。

たとえば、p14 (Treatment Response 「治療に対する反応」の項) には以下のような記載がある。

治療に対する反応—両試験に組み入れられた患者の大部分はIV期であるので、患者には複数の病変部位があり、したがって、測定可能病変も複数存在するのではないかと考えられた。(しかし) そうではなかった。試験 39 では、測定可能病変があり反応した 18 人のうち (評価可能病変を有したが測定不能病変の反応例が別に 4 例あった)、5 人は測定可能病変が 1 か所だけで、6 人では 2 か所だけであった。小さな病変は大きな病変よりも化学療法に反応しやすい (血流や酸素供給の関係から) ので、反応者において測定可能な病変の大きさを検討するのは重要と考える。No39 試験では 10cm²未満 (註) の患者は 18 人中 5 人であった。試験 39 では測定可能病変が 1 か所しかない患者の測定可能病変の部位は、4 人が肺で、1 人は肝臓であった。測定可能病変が 2 か所の患者の測定可能病変の部位は、2 人が肺のみで、肺と肝臓が 2 人、肺とリンパ節が 1 人、肝臓のみが 1 人であった。

試験 16 では、39 人の反応者中 38 人で測定が可能で、そのうち、16 人は 1 か所だけ、12 人は 2 か所に測定可能病変があった。試験 16 では、試験開始前の病変の広がり 10cm²未満の患者は、欧米人は 11 人中 3 人、日本人は 27 人中 11 人であった。試験開始前の病変の広がり 5cm²未満の患者は、欧米人は 11 人中 0 人、日本人は 27 人中 6 人いた。試験 16 では、反応した患者のうち 19 人は肺の病変のみであった (原発のほか、対側の肺に病変がある場合もない場合も含む)。2 番目に多かったのが、肺と所属リンパ節の病変であった (6 人)。

註：直交する 2 つの直径の積の合計 (面積ではないが、cm²で表す)

対象となった患者が、比較的小さい病変で腺癌が多く、したがって、それほど進行の激しくないタイプが多かったこと、このタイプの患者では比較的良好に反応したこと、日本人でその傾向が著しかった点が指摘されている。

特別な疑問を抱かなくとも、再測定を独自に行なうという手続きは、特に新しい機序の物質の場合には重要であろう。まして、測定値や進行度の評価に疑問が生じたならば、もう一度原資料にあたって評価をし直すことは必須である。そのようなことをせずして、承認の審査などにはできるわけがない。もししないことが当たり前というなら、それこそ、適切な審査の放棄であり、審査の空洞化そのものである。

さらに付け加えるなら、私はすでに意見書 (2) において、以下のように指摘し、「病勢進行死」とされているが、イレッサによる間質性肺炎に対してメチルプレドニゾロンが使用されたにもかかわらず死亡したのではないか、[病勢進行]を示す客観的証拠がない、と指摘していたのである。メーカーも国も、反論するなら、自ら保有している画像を提示して具体的に反論すべきである。具体的な反論ができない以上、病勢進行死ではなかった、と判断せざるを得ない。

呼吸困難が徐々に増強し、肺炎と診断したにもかかわらず、肺炎様の病態が進行し、グレード 4 の呼吸困難を伴うようになり、ゲフィチニブを中止した。ゲフィチニブを中止した翌日から 3 日間メチルプレドニゾロンを使用しているため、これはまず間違いなく、ステロイドパルス療法であろう。他覚的病勢進行のため

に中止したことになっているが、癌の病勢進行を示す客観的な証拠は記載されていない。

したがって、ゲフィチニブを中止したのは、ゲフィチニブによる間質性肺炎を疑ったためであろう。パルス療法を実施したが、パルス療法を終了した3日後に死亡したと推察され、ゲフィチニブによる死亡が強く疑われる例である。

3) ゲフィチニブ中止のタイミングについて

なお、本例では、グレード4の不整脈が出現してから4日間そのままゲフィチニブが継続され、グレード4の呼吸困難が出現してからも3日間使用を継続した後ようやく中止している。

プロトコルには、重篤な有害事象が出現した場合は、減量や中止ができる、であって、「減量あるいは中止しなければならない」ではない。したがって厳密には、プロトコル違反にはならないが、先のV1511試験や0011試験のプロトコルの趣旨が生きているとすれば、グレード3どころかグレード4であるから、当然試験を中止すべきところである。

そのような微妙な点を有しており、中止理由の選択に、この点が影響している可能性は否定しえないのではないだろうか。

16-⑨ 500mg 群：66M、初日使用で中止。15日肺水腫、呼吸困難、心房細動が持続。肺水腫等発現6日後に死亡。

1) 初日に中止の理由が「病勢進行」との客観的証拠が提示されず

本例は、初日に使用しただけで中止となったが、開示カードの中止理由は「原病の他覚的進行」である。しかし、別冊添付資料にはベストレスポンス欄への記載はなく不明である。したがって、原病の他覚的進行が本当にあったのかどうか、極めて疑問である。この例こそ、胸部X線写真と診療録を再検討する必要がある。

中止した日をはじめ、その翌日から14日までには有害事象が何も記載されず、15日目にグレード3の肺水腫、グレード4の呼吸困難などが生じてその6日後に死亡した。もともとリンパ節や肺、心外膜に転移があり、現症に咳や呼吸困難はあるも、PS 1であり、少なくとも12週間の生存が見込めた人が、ゲフィチニブを開始初日に、いきなり病勢進行して中止は不可解であり、病勢が進行したと判断した客観的証拠が提示されていないことを意見書(2)で批判したが、全く反論も客観的証拠の提示もない。さらには、証拠提示の必要もない、との根拠例としても挙げられていない。

2) 肺泡マクロファージに関し工藤氏から反論がない

本例に関連して、電撃例的な文献報告例を含めて工藤医師の証言に対する批判(肺泡マクロファージに関連して)をしたが、全く反論がない。

私の意見書(2)のその部分を再度記載する。

市販後にも電撃的な例が報告されている。たとえば、ゲフィチニブを使用開始7時間後には呼吸困難の症状が出現し、9時間後にはPaO₂が41.3mmHg(酸素吸入なし)となり、22時間後に心肺停止で死亡した例^{2,2)}がある。

また、ゲフィチニブ開始翌日に軽度の呼吸不快感を覚え、さらにその翌日には突然

著明な低酸素血症 (PaO₂ 52torr) を伴う呼吸困難が生じ、ステロイドパルス療法を用いたが20日後に死亡した例^{2,3)}もある。後者^{2,3)}は病理組織学的にびまん性肺胞傷害 (Diffuse Alveolar Damage:DAD)の所見があり、ヒアリン膜、肺胞上皮の脱落と再生像、肺胞腔への肺胞マクロファージの集積 (註) が認められている。

以上のように、いきなり病勢進行で中止するというよりは、初日あるいは翌日に何らかの症状が出現した可能性を考える方がより現実的ではないだろうか。いずれにしても、そうした可能性を否定する証拠はなく、害反応 (副作用) と考えるべきである。

(註) この例の肺胞マクロファージについて、工藤医師は、「この患者はウエルダー肺 (溶接工肺) があり、酸化鉄を吸ったマクロファージであって、イレッサとは無関係」との主旨の証言をしているが、塵肺で金属や炭粉を貪食したマクロファージは、間質内に留まり、その部位から離れることはない。工藤医師はまた、「この肺胞マクロファージが鉄を食べた後、間質に入って、リンパのほうへ流れる」との主旨の証言もしているが、これも、ジュンケイラの組織学の記載と明瞭に異なる。肺胞内で異物を貪食したマクロファージは、もはや間質内に移動することはできず、気管支を逆流して痰として排出されるか、食道内に飲み込まれて消化される。したがって、この例で増加していた肺胞マクロファージは、新たにゲフィチニブの肺毒性のために、肺胞I型細胞の代役として間質から大量に動員され肺胞内に移動してきたマクロファージである。

これに対する反論が何もないということは、自らの非を認めたということであろう。

2. 第Ⅱ相 1839IL/0039 試験

a)有害事象死とされた例

39-① 500mg : 呼吸困難で死亡 (消化器、皮膚、尿路症状の後 100 日呼吸困難、101 日中止、106 日死亡)

連続的に現れる有害事象について (福岡ら意見書 p 20)

この点に関して、福岡ら意見書では、「種々の有害事象が同時期にまたは時間的に連続的に現れたことだけをもって、それらが同じ原因によるものであるとする判断は医学的に妥当ではない。」「肺癌が進行すると、呼吸器症状 (咳、呼吸困難等)、出血傾向 (血痰など)、感染症などの種々の有害事象が同時期あるいは時間的に連続的に現れる」としている。

私の意見は、「連続的に現れたことだけをもって」ゲフィチニブとの関連があると言っているのではない。

たとえば、枚挙にいとまがないが、次のような例をあげておく：

- ・嘔吐 (消化器)、GOT/GPT、ALP 異常 (肝臓)、頭痛 (中枢)、排尿困難 (泌尿器)、嘔声・呼吸困難 (呼吸器)、倦怠感 (全身)、浮腫 (循環器)、白血球数・血小板数上昇 (血液) などの、有害事象が次々と現れた (V1511-No5)。
- ・因果関係は、GOT/GPT および LDH を除いてすべて否定されたが、ふらつき、頭重感、

倦怠感(全身)、低血圧、白血球数上昇、LDH 上昇、両足底角化症、上気道炎、低酸素血症(高度)、GOT/GPT 異常、LDH 異常、尿糖陽性、下痢、ほてり、不眠、食欲不振、倦怠感、流行性角結膜炎などが次々と現れた(1511-No12)。

- ・発疹と眼の症状、下痢の症状と相前後して呼吸困難(11-⑩)
- ・発疹、舌炎、下痢、ドライアイ、皮膚乾燥後手術当日急性呼吸窮迫症候群(11-⑫)
- ・無力症、発疹、口内感想、感染症、眼の乾燥、声の異常、下痢・腹痛など(全て副作用に分類された)に引き続いて腹痛と心停止をきたした(12-①)
- ・嘔吐、発疹(以上副作用)、知覚異常、尿路感染症、重篤な尿失禁、頭痛、嘔吐、食欲不振が続く中で急性呼吸窮迫症候群が生じて死亡(12-②)
- ・もともとは卵巣がんであるが、嘔吐・下痢(消化器)、呼吸困難(呼吸器)、皮膚の乾燥・発疹(皮膚)などが出現し、生命にかかわる呼吸器系症状(呼吸困難)が悪化して死亡した(12-⑩)。
- ・胸痛、下痢、ふらつき、発疹、膣炎、咳、腹痛、口内炎、無力症、食欲不振、肺炎(間質性肺炎?)による急性呼吸不全(副作用)を起こして死亡(16-①)

などである。

その多彩さ、こうした連続して症状の現れる例の多さは、原病だけでは説明がつかない。ふらつきや頭重感、倦怠感、咳などは肺癌にも非特異的に現れる症状としても、排尿困難や下痢、流行性角結膜炎、眼の乾燥、ドライアイ、尿路感染症、口内乾燥、あるいは膣炎などが連続的に現れることは、肺癌では説明がつかないだろう。

私は、こうした有害事象が、同時期にまたは時間的に連続的に現れただけでなく、原病では説明できない有害事象が連続して多臓器に現れていること、担当医が副作用と分類した多数の症状に連続して重篤な肺傷害・障害などが生じていること、そうした例があまりにも多いこと、しかも、作用機序からみても、連続して多臓器に現れることは合理的であることなどを総合して判断を下している。

「種々の有害事象が同時期にまたは時間的に連続的に現れたことだけ」で「判断する」などという浅薄なことは決してしない。

曲解もはなはだしい。

39-② 500mg：急性呼吸窮迫症候群で死亡(呼吸器、消化器、無力症、皮膚、発熱の後12日急性呼吸窮迫症候群、15日まで使用、当日死亡) まったく反論なし。

39-③ 250mg：電撃的急性肺傷害で死亡(2日目発熱、無呼吸、2日目で中止、5日目死亡)

サーファクタントに関する福岡ら意見書(p18)

本件について具体的な反論はないが、サーファクタントに関連して、福岡ら意見書では、「EGFR 阻害とサーファクタント欠乏(サーファクタントの産生阻害)との関連は分かっておらず、濱氏の主張は仮説の域をでない」としている。

しかし、05-②において、工藤意見書に対する反論で詳述したとおり(p25~28参照)、私の「仮説」を見事に証明した研究がすでに存在する(文献5-1、5-2)。

あらゆる面から見て、この考えは、すでに確立したものというべきである。

そして、これほど明瞭な電撃例的な急性肺傷害とイレッサの関連を見逃してしまうのでは、今後も新薬開発のための臨床試験を任せるわけにはいかなのではないかと考える。

39-④ 250mg：肺炎・無呼吸・低血圧で死亡（消化器、全身症状に引き続き 66 日肺炎、その後無呼吸、71 日で中止、90 日死亡）：全く反論なし。

39-⑤ 250mg：肺炎と敗血症で死亡（消化器、呼吸器、皮膚、全身症状の後 30 日肺炎・敗血症。32 日死亡）

福岡ら意見書では**一連の有害事象に関する反論の一つとして引用されたもの**（p20）で、具体的な反論はない。この点に関しては 39-①で詳述した。

39-⑥ 250mg：心筋梗塞で死亡（下痢増強、皮膚症状、呼吸器症状などあり、111 日中止、その後うつ発症、136 日心筋梗塞で即日死亡。併用薬関係ありか）

本例に関しても、全く反論がない。

胸痛、発疹、下痢、皮膚乾燥、胸痛が出没、咳、呼吸困難、失神、ざ瘡、感染、無力症、うつ状態などが連続して出現し、心筋梗塞、不整脈を報じて死亡。この人の場合も、肺癌とは直接関係のないさまざまな症状が連続して現れている。

39-⑦ 250mg：心筋梗塞・DICで死亡（皮膚、消化器、呼吸器症状などあり、血痰の後、63 日心筋梗塞発症し中止、低酸素血症、不整脈、DICなどで 70 日死亡）

福岡ら意見書では**一連の有害事象に関する反論の一つとして引用されただけ**（p20）で、具体的な反論はない。この意見の問題点は、39-①に詳述した。

本例では、ざ瘡、発疹、下痢、放屁、に引き続き重篤な呼吸困難が生じ、引き続いて血痰、心筋梗塞を発症し、低酸素血症、不整脈をきたして死亡した。

この人の場合も、肺癌とは直接関係のないさまざまな症状（ざ瘡、発疹、下痢、放屁）などが連続して現れた。

39-⑧ 500mg：急性呼吸窮迫症候群・うつ血性心不全（肺水腫？）で死亡（初日より消化器症状、呼吸困難が増強、13 日死亡）

何も反論がないが、この例でも、ゲフィチニブ使用初日より、腹痛、食欲不振などの消化器症状が出現すると同時に、呼吸困難（グレード2）が出現している。そして、4 日目より低酸素血症を伴う、急性呼吸窮迫症候群、うつ血性心不全（いずれも重篤でグレード3）が出現し、7 日目には下痢も生じてゲフィチニブを中止。13 日目にうつ血性心不全により死亡した。このように短期間で死亡した例でも、他の臓器の症状が出現している。

この電撃的な例にすら、なんら反論がない。因果関係を認めざるを得ないということであろう。

b)肺出血（副作用）による死亡とされた例

39-⑨ 500mg：70歳男性、PS2、癌の病勢。肺出血で死亡（3日目喀血、消化器症状あり、11日死亡、死亡まで使用）

1) 担当医は肺出血とゲフィチニブの因果関係あり

3日目にグレード4の肺出血が出現したがゲフィチニブが続行され、11日目に死亡した。担当医は死因は肺出血とし、肺出血とゲフィチニブの因果関係ありとした。したがって、ゲフィチニブの副作用としての肺出血による死亡例である。この例に関して、福岡ら意見書をはじめ、工藤意見書、反対尋問とも、因果関係の否定のしようがなかったのであろう。コメントや質問が全くない。

2) 「EGFR 阻害と出血」に関する福岡ら意見への反証

本例は、原病（肺癌）からの出血とはされておらず、ゲフィチニブの副作用による肺出血とされた例である。

福岡ら意見書のp15では、11-①や16-④の事例を引用して「EGFR 阻害によって出血しやすくなる」という主張の誤り、と題し意見を展開している、本例は担当医が因果関係を認めたことから、それに対する反証となる例である。

3) ゲフィチニブによる肺胞出血例の文献報告例

なお、症例16-④で詳述したように、ゲフィチニブなどEGFR 阻害剤による出血性病変はもはや確立したものと捕らえられる。

そうした実例が承認前の段階の臨床試験において明瞭に副作用例として報告されていたにもかかわらず、工藤氏、福岡氏、坪井氏をはじめ専門家がいまだに因果関係を認めないというのは、なぜなのか。そのことこそ、重大な問題といわなければならない。

a)有害事象死とされた例

39-⑩ 250mg：電撃的呼吸不全で4日目に死亡（開始翌日低酸素血症、4日目死亡）

1) 何も反論がないのは因果関係を認めたからでは

イレッサ開始初日にグレード2の低酸素血症が出現し、3日目までイレッサを服用し、その日のうちに呼吸困難、心停止し死亡した電撃例である。何も反論がないので、因果関係を認めざるを得なかったのであろう。

2) 「肺胞細胞の老化」に触れた点も何も反論がない

12-⑤の死亡例に関して福岡ら意見書が問題とした、放射線照射の影響による肺胞上皮細胞の「老化」という表現をここでも用いているが、この件については、「放射線照射による影響」に関する反論の材料とはされていない。

これは、本例での放射線照射が脳だけでなく脊椎への照射であり、当然ながら肺への照射があること、放射線照射終了（2000年12月26日）から、イレッサの開始（2001

年3月15日)までが3か月も経っていないことなどで、反論の材料にならなかったからであろうか。

しかしながら、放射線照射の影響による肺胞上皮細胞の「老化」という表現は、放射線照射からイレッサ使用までの期間の長短にかかわらずありうることであり、「老化」を問題にするなら、この例も取り上げてしかなるべきだが取り上げなかった。

39-⑪ 250mg：呼吸困難、脳血管障害で死亡（皮膚、中枢・末梢神経、眼、筋肉症状、頻脈、嘔声、グレード3呼吸困難など一連の症状の後、79日脳血管障害86日まで使用、90日死亡）

連続して症状が出現したが、反論がない

福岡ら意見書で、末梢浮腫、痛み、下痢、無力症、錯乱に引き続き、呼吸困難、ドライアイ、痛み、発疹（これのみ副作用に分類）、末梢浮腫、筋肉萎縮、体重減少、頻脈、呼吸困難と嘔声、嚥下困難、胃腸炎、ふらつき、脳血管障害、皮膚潰瘍などが相次いで出現したが、この例は引用されていない。

c)追加検討例：直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた死亡例

39-⑫ 500mg：42M、下痢、発疹の後、39日肺炎、45日呼吸窮迫症候群、50日死亡。

反対尋問（p21、p60）で、肺炎が細菌性肺炎の可能性、デキサメタゾンの使用目的を質問された。デキサメタゾンの使用目的はmg数で判明する。メーカーや国は自ら調べるべきである。なお、工藤意見書も福岡ら意見書もなんら反論がない。

1)細菌性肺炎であってもイレッサにより肺炎は増悪する

本例は、イレッサによる急性呼吸窮迫症候群と考えられるが、たとえ細菌性肺炎であっても、5-②の症例において検討したごとく、その肺炎がイレッサで増強される。

2)一連の有害事象に関連して急性呼吸窮迫症候群が生じた可能性に反論がない

私は、意見書（2）で、「重篤なグレード4の呼吸窮迫症候群が生じたことでゲフィチニブを中止しているのであるから、この呼吸窮迫症候群はゲフィチニブとの関連を考えて中止したと考えるべきである。したがって、本例は、下痢や発疹に引き続き肺炎や胸水貯留が生じ、ついには重篤な呼吸窮迫症候群を生じてゲフィチニブを中止し肺傷害が生じたと考えるのが順当である。」としたが、反論は全くない。

3)「肺胞細胞の老化」に触れた点も何も反論がない

また、私は、「アスベスト曝露歴や微小肺血栓症があるところに、放射線照射を3回にわたり実施し（うち1回は肺門部）、さらに化学療法を5回にわたり、8種類の化学療法剤をすでに用いている。したがって、肺胞細胞は、相当老化しており、ゲフィチニブの影響を受け易かったと考えられる。」とも論じたが、まったく反論がない。

39-⑬ 500mg, 60M, 下痢、55日止、56日無力症、呼吸困難、吸引性肺炎、4日後死亡。

1)一連の有害事象の出現に関連して

福岡ら意見書で、一連の有害事象の出現に関連して、反論の一つとして引用されたが

(p20)、具体的な反論はない。この点については、39-①に詳述した。

反対尋問(p75)でも、一連の有害事象の出現に関連して反論の一つとして引用された。この点については、39-①の記述を参照のこと。

2) 「吸引性肺炎」の根拠が乏しい理由

「伴って」としたのは、「関連ある」とされた下痢・脱水だけでなく、同じ日に現れた無力症や咳の増加、呼吸困難、低酸素血症など、イレッサで起こりうる一連の症状も含めている。意見書(2)では記載しなかったが、さらに問題は、「同時期に起きている」だけでなく、嚥下障害や嘔吐などはなく、ただ「吸引性肺炎」との記載だけで、積極的に「吸引性」肺炎としうるための根拠が乏しいことである。しがたって、吸引性肺炎についても、ゲフィチニブとの関連を考慮しないわけにはいかない。

しかし、「吸引性肺炎」の根拠に関する明瞭な反論は何もなかった。

39-⑭ 500mg : 73M、1日末梢性浮腫、3日呼吸困難、12日まで続行され死亡した。

1) 放射線照射歴と肺胞細胞老化、イレッサの毒性の関係を指摘したが反論がない

病勢の進行を示す客観的記述はなく、症例39-②、③、⑧、⑨、⑩などと同様、放射線照射例があり、化学療法を2回以上(3剤以上)実施しており、そのために肺胞細胞が老化を来している可能性が高い。したがって、ゲフィチニブによるEGFR阻害の影響を強く受け、短期間に呼吸困難を呈したが、グレード4の有害事象が出現してもなおゲフィチニブが継続されたために電撃的な無気肺・肺虚脱を来した可能性が高いと考えられる。

39-⑮ 500mg : 60M、20日咳、発疹、31日中止、32日呼吸困難、失調、浮腫、42日死亡。
なにも反論がなかった。

d) 追加検討例：病勢進行による死亡とされた例

39-⑯ 500mg : 60F、5日肺炎、頭痛と無力症あり、6日中止、7日呼吸困難、死亡。

1) ステロイドパルス療法が実施されていない意味について(反対尋問 : p71)

反対尋問では、本例に関して主治医がイレッサとの関連を否定していること、ステロイド剤は吸入だけで、パルス療法がなされていないことを確認する質問があった。

その趣旨は、「したがって、急性肺傷害や、間質性肺炎ではない」ということを導き出そうとしているのではないか、と思われる。

しかしながら、担当医の判断が必ずしも適切でないことは、これまでに多々みてきたとおりである。主治医は、肺炎は肺癌によるものとし、ゲフィチニブとの因果関係を否定しているが、その根拠は全くない。むしろ、メチルプレドニゾロンのパルス療法が実施されなかったのは、これほどの電撃例的な急性肺傷害がゲフィチニブで起きることを想定することすらできず、かろうじて疑って中止した翌日には死亡したためではないか。

放射線照射歴はないが、6回にもわたる、多数回の化学療法歴がある。5日目にグレ

ード4の肺炎と同時に、頭痛や無力症も生じており、ゲフィチニブの使用により全身の傷害・障害が生じ、脆弱となった肺に感染が生じて発熱、電撃的な急性肺傷害をきたした可能性が高い。仮に、発熱のきっかけが細菌性肺炎であったとしても、発症して2日後に死亡するほどの電撃的な経過に対しては、ゲフィチニブが関与した可能性は濃厚である。

したがって、本例は、有害事象死にも分類されていなかったが、ゲフィチニブとの極めて強い因果関係が認められる例である。

以上のように意見書(2)に記載した。

さらに、細菌性肺炎をも増強しうるという点に関しては、5-②の症例に対する工藤意見書の批判に対する反論で、井上ら(文献5-1、5-2)の実験(ゲフィチニブがII型細胞のサーファクタント産生能を低下させ、炎症起因物質で作った炎症反応を増強し、サーファクタント補充で防止できた)で証明されている。

2) 化学療法剤による肺胞細胞の脆弱化とイレッサの毒性の関係指摘への反論はない

「放射線照射歴はないが、6回にもわたる、多数回の化学療法歴がある。5日目にグレード4の肺炎と同時に、頭痛や無力症も生じており、ゲフィチニブの使用により全身の傷害・障害が生じ、脆弱となった肺に感染が生じて・・・」と指摘したが、反論はない。

39-⑰ 500mg : 52歳女性. 12日呼吸困難、胸水増加、心のう液増加(いずれもグレードは4)、29日呼吸困難で中止し、その4日後に死亡した。

福岡ら意見書(p11)では、プロトコル違反に関する例として引用されただけであり、具体的な反論はない。

反対尋問(p73)では、もともとが化学療法を3回実施した(放射線療法も実施した)重症例であり、状態が不良であったことが確認されただけである。しかし、このときも答えたが、PS2であり8週間以上の生存が予想される患者であった。

プロトコル違反に関しても、またたとえ状態不良であったとしても、本例がイレッサの害であると考えることがなぜ必要かについて理解をいただくためにも、今一度少し詳しく述べておきたい。

イレッサを開始した12日目にグレード4の呼吸困難とともにグレード4の胸水およびグレード4の心のう液増加が認められたがイレッサは中止されることなく続けられ、翌日からメチルプレドニゾロンが合計9日間使用された。目的は「不明」と記載されているが、抗生物質の併用はなく、メチルプレドニゾロンはパルス療法を3回分実施したものと思われ、途中で胸膜癒着術のための「タルク」も使用されているので、いずれもグレード4の呼吸困難、胸水および心のう液増加の治療のためであることは明らかである。15日目には皮膚乾燥も認められ、これは薬剤との関連ありとされ、死亡まで続いた。

皮膚乾燥以外の症状は28日目に回復したとされ、イレッサはその翌日(29日目)に有害事象のために中止されたが、その中止理由となったグレード4の呼吸困難は33日目に開始したことになる。グレード4の呼吸困難が始まった33日目に死亡した。

そこで、意見書（2）では以下のようにコメントをした。

【意見書（2）の濱コメント】

- 1) （開示カードの）冒頭での中止（理由）の「呼吸困難」は、12日の「呼吸困難」でなく、33日目のグレード4の呼吸困難であるようだが、ゲフィチニブの中止日は29日目であり矛盾する。2度目の呼吸困難は29日に開始であった可能性が高い。
- 2) そうすると、12日目に始った「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」は、26日目（ゲフィチニブ中止の3日前）に回復したとされているが、3日後（29日目）にはグレード4で再開している。これは極めて不自然であり、丙第1号証の1の症例（C315～C319）と同様、極わずかでも改善したのを回復したとした可能性がありうる。
- 3) 主死因として、「おそらく、肺塞栓症から呼吸窮迫となり心停止したと思われる」とあるが、肺塞栓症や呼吸窮迫が何時から開始となったのか、有害事象欄には記載されていない。また、解剖もなく、客観的証拠に欠ける。仮に肺血栓症であったとしても、ゲフィチニブの性質から（後述）、血栓を形成しやすい性質があり、ゲフィチニブとの関連性は否定できない。
- 4) 13日目にメチルプレドニゾロンが開始され、使用理由（適応症）は不明となっているが、「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が出現した翌日に開始され、抗生物質は何も使用せず、胸水穿刺や心のう穿刺も実施していないので、非感染性の病態を考えたのであろう。間質性肺炎なども含め、ゲフィチニブ関連の害反応と考慮して使用した可能性がありうる。
- 5) ゲフィチニブ中止の3日前に「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が回復したのも不自然であるが、メチルプレドニゾロンの使用で、多少は改善した可能性があり、それなら、「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」がゲフィチニブ関連の害反応とすべきだがそうしていない。
- 6) また、「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が回復した3日後には、主死因となるような「肺塞栓症から呼吸窮迫」が生じて心停止した、というのも極めて不自然である。
- 7) 12日目にグレード4の「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が生じているにもかかわらず、中止しておらず、29日目にさらに重大なイベントがあつて中止したが、4日間後に死亡した。12日目に生じた「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」の延長で死亡したとなれば、グレード4の有害事象の出現を無視してゲフィチニブを続行したことになり、重大問題である。
- 8) 種々の矛盾した記載は、こうした事情を考慮したためではないのであろうか。

以上記した内容は、反対尋問や、福岡ら意見書の批判を受けてもなお、いささかの変更も必要はない。

強いて言えば、タルクを使用したことで、メチルプレドニゾロンによるパルス療法の効果に上乗せした効果で胸水が減少した可能性はありうるが、その後も2日間メチルプレドニゾロンが用いられているのであまり効果的ではなかったのかもしれない。

もう一つは、**文献5-34**の症例との類似性である。**文献5-34**の症例も、エルロチニブ開始12日後に発熱、息切れがあり、胸部X線写真で、右胸水が開始前よりも多く貯留していた。間質性肺炎はなく、**CEA**は**84.4**に低下。胸水ドレナージを実施し、そ

のうえでタルクによる癒着療法を行なった。

文献5-34の著者が言うように、非小細胞肺癌にEGFR阻害剤を用いていて胸水が生じた場合、すべての例が病勢進行によるものではない、という点を認識したならば、本例においても、胸水や心嚢液の増大の理由としてイレッサを考えなければならない。

少なくとも、イレッサとの因果関係を完全否定するようなことは、決してしてはならないと考える。

3. 第Ⅱ相 1839IL/0018 試験

18-① 42M、23日敗血症性ショック、翌日白血球減少500/mm³、死亡。白血球数減少はゲフィチニブと「関連あり」とされているので、死因としての敗血症性ショックもゲフィチニブに関連したものである。

何も反論がない。

18-② 62M、34日呼吸困難、8日後に中止、その5日後死亡。呼吸困難はゲフィチニブとの高度の（reasonableな）蓋然性があると考えられた。死亡には、基礎疾患としての胃癌の影響よりも、ゲフィチニブによる呼吸困難、呼吸不全の影響が強いと考えるべきであろう。したがって、本来、主な死因はゲフィチニブによる呼吸困難、呼吸不全と考えるべきである。また、この呼吸困難、呼吸不全は、急性呼吸窮迫症候群あるいは間質性肺炎によるものでなかったのか検証を要する。

このことに関して、何も反論がない。

18-③ 73F、8日黄疸、下大静脈の閉塞、静脈血栓除去術、肝臓出血、ヘモグロビン減少、血圧低下、一過性意識消失。3日後多臓器不全で死亡。もともとあった下大静脈血栓症が一気に増悪した可能性が考えられる例である。

この点に関して、意見書（2）で以下のように記載したが、なんら反論がない。

【意見書（2）の濱コメント】

もともと下大静脈血栓症で閉塞があったといっても、わずか8日間の使用で総ビリルビン値がCTCグレード4（7.3mg/dL）に増大することは予想外であったのではないか。それだけ急速に下大静脈の血栓症が進行したのであろう。多臓器不全は下大静脈血栓症に対する処置に伴うものであろうが、急速な下大静脈血栓症の進行がゲフィチニブによる可能性が否定できないなら、その後の一過性意識消失を伴う血圧低下や多臓器不全との関連も完全否定は困難であろう。

18-④ 60M、8週で発疹、肝機能障害、せん妄、10週で中止。下大静脈閉塞（血栓塞栓症）、見当識消失、血圧低下、20日後に死亡。

発疹に引き続き肝障害や下大静脈閉塞（血栓塞栓症）が生じており、EGFR阻害剤の作用機序からも血栓塞栓症の発症は関連があるため、「ゲフィチニブによるEGFR阻害による悪影響が皮膚、肝臓、血管内皮に及び、ゲフィチニブ中止により皮膚と肝臓は

改善したが、血管内皮細胞の傷害に伴う血栓形成の影響が全身の障害につながり、急速に重症化したと、考えるべきであろう。少なくとも、それを否定する材料はない以上、ゲフィチニブの害反応（副作用）のために死亡したことは否定し得ない。」と記したが、なんら反論がない。

18-⑤ 73M、19日関節痛/発熱、21日下痢/嘔吐、うっ血性心不全で入院、25日中止。その8日後肺炎を合併し、死亡したが、死亡日は不明。

担当医は、インフルエンザ様症状、下痢、嘔吐、脱水、関節痛、腹部膨満、発熱、肺炎はゲフィチニブに関連したものと診断した。しかしながら、うっ血性心不全は腎障害に基づくものであり、ゲフィチニブとは関連しないと考えた。

しかし私は、軽度の腎障害ではうっ血性心不全は生じないこと、インフルエンザ様症状、下痢、嘔吐、脱水、関節痛、腹部膨満、発熱、肺炎など、担当医もイレッサとの関連を認めた一連の症状が生じている最中の、呼吸困難であり、イレッサによる急性呼吸窮迫症候群あるいは間質性肺炎であった可能性があること、原票で確認が必要であることについて触れたが、何の反論もない。

4. 第Ⅱ相 1839IL/0026 試験

26-① 69M, 500mg 群, 42日息切れ、51日悪化入院, 肺血栓症。入院13日後死亡（中止日不明）。

福岡ら意見書（p16）では、血栓塞栓症の形成に関する項目で指摘しているだけで、具体的な反論なし。

イレッサが血栓塞栓症を起こしやすい点に関しては、第Ⅰ相試験(1839IL/0031)に関する項で詳述した。

病勢進行死の多さと他剤に比較した早期死亡の多さについて

承認前の無対照の臨床試験で報告された有害事象死を個々に検討し、病勢進行死があまりにも多いことに注目し、有害事象死にもあげられていない試験開始後1～2か月程度での早期死亡もゲフィチニブの関与がありうることを、私は当初から指摘してきた。

最近相次いで公表されたランダム化比較試験（プラセボまたは、標準薬剤対照）における1～2か月後の死亡増加現象と極めてよく一致している。

この点については【7】で詳しく述べるが、これまでに指摘してきたことが、相次いで証明されていることを意味している。

【6】福岡ら意見書、工藤意見書の症例以外の批判に関して

（1）福岡ら意見書

第1. はじめに

医師あるいは研究者としての濱の資質に関する疑問、研究者一般の常識と濱の主張の解離について。

この点に関しては、【2】専門家としての濱の資質と、専門家の役割について、において詳述した。

第2. 濱意見書 (2) の分析方法の問題点 (総論) :

福岡ら意見書では、治験担当医の個別症例の判定と第三者委員会による判定の正しさを述べ、それを否定する濱意見が独断的で科学的でないとしている。

福岡ら意見書では、この総論では、個々の例に関して具体的な反論はない。各論で問題点を具体的に示したので、十分であろう。

一言付け加えるなら、治験を担当した専門家、審査した国の審査自体が問われているのであるから、いくら治験担当医や専門家、第三者委員会、GCPによる法的担保、国の審査などを持ち出されても、そのまま了解するわけにはいかない。

また、【4】治験の役割についての項においても、関連事項について論じた。

第3. 濱意見書 (2) の分析方法の問題点 (各論) :

1. 治験のシステムを理解しない誤り (p 2~13)

①「副作用報告等のがんの病勢進行に関する記載がないから、病勢進行ではない」という主張の誤りについて (p 2~4)

福岡ら意見書では、開示カードなどは、安全性評価、すなわち有害事象報告であるから、病勢進行に関する情報がないのは当たり前としている。

しかしながら、有害事象の評価に関して、それが病勢進行によるものか、イレッサによるものかを判定するに際して、病勢進行を示す情報は不可欠である。

それぞれの例で、私は具体的に病勢進行を示す客観的な情報がないことを示していたのであるから、反論は、このように、具体的に病勢進行を示す証拠がある、というように、アストラゼネカ社および国から反論がなされるべきである。

しかしながら、そのような反論は一切なかった。したがって、一般的な福岡ら意見書の記載は的外れである。

個々については、05-①、12-⑤、12-⑦などにおいて述べた。

②「病勢進行が不変であるから、病勢進行ではない」という主張の誤り (p 5~6)

【4】治験の役割についての項、および05-②、V1511-No12, 11-⑦などにおいて、詳述した。

③「プロトコール違反がある」という主張の誤り (p 8~9)、および

「故意に見逃されているかのごとき印象」に関して (p 10~11)

具体的な反論でなければ意味がない。個々の例に関する問題点について、福岡ら意見書の批判を検討しV1511-No12, 11-①などで詳述したが、何ら変更する必要はなかった。

また、①~③の項目の、病勢進行死の多用、イレッサとの関連なしとの判断は、ランダム化比較試験における他剤に比較した早期死亡の多さと関連する。この点に関しては、【7】において詳述する。

④ NCI-CTC グレードに関する主張の誤り (p12)

福岡ら意見書では p11-13 において CTC グレードについて批判しているが、的を射た批判になっていない。

福岡ら意見書 (p12) において、「死亡例については、有害事象死や病勢進行死とされたものも含めて、検討されている (たとえば、IDEAL 1 試験について、審査報告書 p85~86 参照)。したがって、仮に病勢死が有害事象死から除外されたとしても、イレッサとの因果関係がある症例が病勢進行死として見逃されることにはならない。」と述べている。

1) 国の審査自体の適切性が問われている。

2) 「イレッサとの因果関係がない」と判断された有害事象は、追跡が中断されているからである。

2) については、16-⑤において述べた。

2. EGFR 阻害の現在知見に関する誤り (p13~19)

① 「EGFR 阻害によって胸水や心臓のう液の貯留が進む」という主張の誤り (p13)
16-⑦の症例において詳述した。

② 「EGFR 阻害によって出血しやすくなる」という主張の誤り (p15)
16-④の症例において、詳述した。

③ 「EGFR 阻害によって血栓が生じやすくなる」という主張の誤り (p15~16)

この点に関しては、(1) 第 I 相試験 1. 1839IL/0031 試験、35-③において詳述した。なお、関連する公表論文をいくつか挙げておく。

EGF が EGFR を介して血管内皮増殖因子 (VEGF) の産生を刺激するとの知見 (文献 5-15) があることから、EGFR を阻害すれば血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を阻害する可能性を示しており、当然のことながら、血栓形成に関与しうると考えられる。

また、EGFR 阻害剤で腕頭静脈の大量血栓および上大静脈症候群を生じた例 (文献 6-1) や、ゲフィチニブで治療中に心筋梗塞をきたした症例報告 (文献 6-2) があり、EGFR 阻害剤や VEGF 阻害剤の血栓塞栓症や出血関連の害反応 (副作用) を論じた総説が複数ある (文献 5-27、6-3) ことから、血栓塞栓症が生じやすいことは、確立してきたと考えられる。

④ 「EGFR 阻害によって気管支炎の修復が阻害される」という主張の誤り (p17)
12-④の症例において詳述した。

⑤ 「EGFR 阻害によってサーファクタントが欠乏する」という主張の誤り (p18)

05-②において、工藤意見書に対する反論で詳述したとおり (p25~28 参照)、私の「仮説」を見事に証明した研究がすでに存在する (文献 5-1、5-2)。

3. 肺がんや呼吸器疾患の病態を理解しない誤り (p19~)

①「一連の有害事象はすべてイレッサによるものである」という主張の誤り (p19~20)
この点に関しては、V1511 (日本の第 I 相試験) No5 および No12 の症例、0011 試験の 11-⑥、11-⑩、11-⑪、0012 試験の 12-⑩、0016 試験の 16-⑤、0039 試験の 39-①、39-⑦などでそれぞれ述べた。

②「短期間で癌が進行するとは考えがたい」という主張の誤り (p 21~22)

多くの場合、短期間で癌が進行した、とするには他の情報が矛盾してくるために、この点を指摘した。しかし、それら個々の例に対して矛盾しない、という合理的な説明は何らない。予想外に短期間で死亡することはありうる、3 か月で数%の死亡はありうると、一般的なことを述べるにとどまっている。イレッサの場合は 3 か月でそれを上回る 10%程度が死亡していること (IPASS 試験結果: 【7】 図 2 参照) に典型的に現れているように、プラシーボ使用との比較で 40%増、他の化学療法との比較では死亡が約 2 倍になる (【7】 図 5-b, 5-c 参照) ことが問題である。

ゲフィチニブ使用例において、いかに開始早期の死亡が多いかについては、市販後に公表されたランダム化比較試験の分析結果【7】で詳述する。

③ その他の主張の誤り (p24~)

この項目については、以下に示すとおり、それぞれの項に関係した項目および、症例検討で述べた。

- ・ イリノテカン単剤療法 (【2】 専門家としての濱の資質と、専門家の役割について—
(1) 専門家としての濱の資質について、および症例 11-⑧)
- ・ 手術後の ARDS (11-⑫)
- ・ 気管支洗浄の結果 (16-⑥)
- ・ 放射線による細胞老化 (12-⑤)

(2) 工藤意見書

1. はじめに (p3)

データに基づかない飛躍した独自の理論に都合よく事象を当てはめ、・・・検討方法自体、大いに問題がある、・・・内容面においても基本的な間違いがそ相当見受けられる」とする。

【2】 専門家としての濱の資質と、専門家の役割について、において詳述した。

2. 有害事象例、病勢進行死症例における重要な留意点 (p3~4)

治験という医薬品の安全性評価システムの中で、すでに何段階もの専門家による検証を経ているということ、・・・そこで得られた結果には一定の合理性が担保されている。一方、癌の終末医療に携わられたことがないのかと思わせるがん治療の実態を無視した記載が多数見られる。

この総論部分については、ほぼ福岡ら意見書の内容と共通する部分がみられるが、相互に矛盾した記載も見られるので、その点は後述する。

【3】 福岡ら意見書の極端な表現と、有害事象の 94%を完全否定について

【4】 治験の役割について

において詳述したので、割愛する。

3. 濱意見書の問題点 I (個別有害事象症例をもとに)

(1) 検討方法の問題点

ア 病勢進行の評価に関する問題点

イ 全ての有害事象を「一連」の経過として一括りにすることの問題点
福岡ら意見書の同様項目と重複しているが、それぞれの症例において検討した。
39-①の症例で詳述した。

(2) 「急性肺障害・間質性肺炎」に関する濱氏の理解の誤りについて

この項は、作用機序と密接に関係している。主要な点は、(3) 作用機序のまとめの項で述べる。

ここでは、工藤意見書に述べられた「呼吸困難やARDSによる死亡、肺炎、気管支炎、肺塞栓(肺血栓塞栓)から無力症まで、さまざまな有害事象を全て「急性肺障害」との括りの中で論じている。」についてのみ取り上げる。

これは、私の意見を正しく理解していないか、あるいは曲解である。

福岡ら意見書でも同様の極端な曲解があったが、呼吸困難やARDSによる死亡、肺炎、気管支炎、肺塞栓(肺血栓塞栓)から無力症まで、すべてイレッサの害反応(副作用)として捕らえる必要があるが、これらすべてを、「急性肺障害」に入れては論じていない。

肺塞栓(肺血栓塞栓)は「急性肺傷害」とは別に扱っている。この点は、作用機序に関する、(3) 作用機序のまとめの図を見ていただければ一目瞭然である。

(3) 国内治験の間質性肺炎副作用報告症例2例について

症例 16-⑥について

症例 16-⑦について

それぞれの症例において、詳述した。

4. 濱意見書の問題点 II (作用機序について)

(1) 「イレッサによる間質性肺炎(肺障害)に関する濱の分類はエビデンスに基づかない推測に過ぎない」との指摘について

1) 聞いたことがないのは、聞く耳を持たず、旧知識に固執するからであろう

ア 濱の分類は、7年に及ぶ多くの研究で一度も聞いたことがない

たとえば「肺虚脱」が何を意味するか分からないというが、イヌ毒性試験の肺虚脱は明瞭である。EGFR 阻害を「抗がん効果」には結び付けて考えながら、EGFR 欠損マウスの実験で明瞭に示された「肺虚脱」から、動物や人で起きることを予想せず(無視し)、実際に起こっている「イヌの肺虚脱」をEGFR 阻害と結び付けて考えることができず、逆に、これを頭から否定してかかる。一度も聞いたことがないのは、そのためである。

また、工藤氏が意見書に添付した福田悠氏の病理報告書で、**図1**をはじめ、**図7のA**などにも、**肺胞構造の消失**が記載されている。肺胞構造の消失は、部分的あるいは広範囲な肺胞の虚脱と代償性の細気管支の拡大膨化による。

Miettinen 論文の図（意見書（2）p104—図13のd、e）に明瞭に示されているように、肺胞は虚脱してほとんど空気を欠き、代償性に細気管支が膨化拡大するとともに、虚脱した肺胞部分の細胞数はII型細胞が実際には増加していなくとも、増加したように見える。

福田悠氏の病理報告書の例のイレッサ服用期間は、短い症例ではイレッサが死亡の12日～5日前に使用された（つまり7日あるいは8日間使用）、長い例で、67日～2日前（65日あるいは66日間使用）であった。このうちの最も短い例では、イレッサの治験において認められたイレッサ開始1週間程度で死亡した例に近い例を含んでいるが、開始初日から呼吸困難を呈して数日で死亡した例よりは期間がいずれも長い。

したがって、治験における電撃例では、福田悠氏の病理報告書の例よりも、さらに肺胞虚脱、肺虚脱とそれに伴う代償性の細気管支膨化拡大が多く生じていたと考えられる。

EGFR 阻害剤という全くこれまでになかった物質が生体に及ぼす影響を考えるのに、既成の、化学療法剤や放射線などによる血管壁の侵襲のみという狭い考えかたで対処しているから、そういう発想になり、新たな病態全体をとらえる努力がなく、したがって、本質に迫ることができないのであろう。

むしろ、イレッサに代表されるEGFR阻害剤は、専門家にとっての一つの治療手段、しかも、自らが治験を手がけ、あるいは害反応（副作用）の分析を依頼され、害反応（副作用）は問題ない、「よい薬」として推奨してきたものである。その治験の段階からの害反応（副作用）を認め、全体像を認めることは、自らの業績を否定することにもつながりかねない。全体像を示した私の病態の捉え方を理解しようとせず、認めようとしないのは、そのためであらう。

2) 図10はさらに進化している

イ 図10は考慮に値しない、間質性肺炎では・・・「II型細胞が増殖」

「議論にも値しない」と工藤氏が述べている間に、さらにこの図10を2009年9月改訂した。血栓塞栓症や胸水、心のう貯留、無力症をも取り入れたものである。

本来はさらに、出血の要素を加える必要がある。その場合は、血管内皮傷害・障害、出血時の血管の収縮の障害、肝障害、粘膜の脆弱化、感染の要素なども取り入れて書かなければならず、極めて複雑な図になるので、今回は割愛する。

3) EGFR 阻害によるII型細胞の減少や機能減退

工藤意見書では、図10が考慮に値しない例として、既存の肺線維症を有しない肺において、EGFR 阻害によってII型肺胞細胞が減少したり機能減退することはない、と断定している。

これは大変大胆な発言であり、あとで取り返したつかなくなることを、心配する。この発現の根拠がないことは明らかである。工藤氏がイレッサの肺障害で**失われる**という「I型肺胞細胞」を作ることは、II型肺胞細胞の重要な機能の一つだからである。

工藤氏は、今回、イレッサの肺障害は、他の間質性肺炎と同様、I型肺胞細胞が「失われる」という。確かにそうである。

しかし、工藤氏は、東京の法廷で、被告会社代理人から、成人の呼吸窮迫症候群の場合は、上皮と内皮損傷が出発点となる点に関係して、「イレッサのEGFR阻害作用によって、I型上皮と内皮損傷が生じるというような知見は現在あるか」と聞かれてみずから答えたことを、忘れていているようである。

この時工藤氏は、「現在はイレッサそのものにI型上皮を損傷するかどうかというそのメカニズムについては、まだ証拠が何もないんですね。」と答えている。ところが、今回の意見書では、イレッサの肺障害は、他の間質性肺炎と同様、I型肺胞細胞が「失われる」からだという。

これは明らかに矛盾している。

また、イレッサによる急性肺傷害・間質性肺炎においても、I型細胞は失われるのであるが、放射線、サイトカイン、NOx、放射線、エンドトキシンなどによる急性呼吸窮迫症候群（“Pathology of the Lung”の悪循環サイクル図の右上から始まるもの）におけるI型細胞の失われ方と、イレッサによるI型細胞の失われ方とは、全く異なるとの認識がなく、区別をしていないようである。

右上から始まるもの後天的急性呼吸窮迫症候群では、ほとんどの場合、血管内皮細胞やI型細胞が直接傷害を受けてI型細胞が失われる。酸素や炭酸ガスの交換のために、毛細血管内皮細胞と広い範囲にわたって密に接していて、内皮細胞が傷害・障害されれば直接その影響を受ける肺胞I型細胞に比較して、表面積の少ないII型細胞への影響は当然少ない。したがって、失われたI型細胞を健康なII型細胞がフル回転して増殖し補充しようとするので、回復期においては特に増加するのは当然である。しかも、一部の肺胞虚脱もあるので、組織学的な検査をすれば、実数として増加している以上に増加しているように見えるであろう。

しかし、イレッサにおけるI型細胞の失われ方は、“Pathology of the Lung”の悪循環サイクル図の右上から始まる後天的な急性呼吸窮迫症候群におけるI型細胞の失われ方とは、根本的に異なる。

血管内皮の傷害・障害でI型細胞が障害されるのではなく、前駆細胞であるII型細胞からI型細胞の供給が途絶えるからである。

I型細胞は自己増殖はできないから、1か月くらいすると特別な刺激が加わらなくても死滅してしまう。皮膚の細胞が老化すると、細胞核を失って死滅し、垢となって剥がれ落ちるのと同様である。皮膚の底にある基底細胞が分裂し新たな皮膚の細胞をつくることによって、剥がれ落ちていく皮膚の細胞を補充して健康な皮膚を保っているのである。

イレッサを使用して発疹や皮膚炎、皮膚の乾燥がよく起きるのは、失われた細胞の補充が困難になるためである。そのために皮膚に傷ができ、その傷を修復するために、炎症が生じて発疹ができるのである。

皮膚の基底細胞に相当するのが肺胞の場合はII型細胞である。II型細胞が健康であれば一定のスピードで、剥がれ落ちて失われていくI型細胞を補充してくれるのだが、

II型細胞のEGFRのチロジンキナーゼがイレッサで阻害されれば、失われるスピードより補充スピードが遅くなり、だんだんとI型細胞が失われていくことになる。

意見書(2)において私は、「I型細胞はII型細胞から分化する。この証拠は十分すぎるほどあり、どの教科書も記載している。したがって、EGFR阻害でII型細胞分化・増殖機能が阻害されれば、当然、新しいI型細胞が補充されず、現存するI型細胞は老化するばかりであり、したがって、ゲフィチニブがI型細胞を直接傷害しなくとも、補充をさせないことによりI型細胞の老化をまねき自然に傷害・障害されることになる。「まだ証拠が何もないんですね」というようなことは決していえない。工藤医師は、それを「サポートしない反対の論文も出ている」というが、私の知る限り反対の論文はない。あるなら、それを示していただかなければならない。」と述べた。

反対の論文があるなら提示してほしいと述べたが、今回これに関連して出されたのは、永井教授の「間質性肺炎ではI型肺胞上皮が失われる」との記述のみであった。

これが、工藤氏自身の証言内容と矛盾することは、前述した。

したがって、「ゲフィチニブがI型細胞を直接傷害しなくとも、補充をさせないことによりI型細胞の老化を招き自然に傷害・障害されることになる」ことを「サポートしない反対の論文も出ている」というのが、何の根拠もなかったということが、これで証明されたことになる。

このI型細胞に分化するII型細胞の働きは、II型細胞の機能の一つではないのか。サーファクタントの産生機能も重要であるが、その次に重要なII型細胞の機能は、I型細胞への分化とともに、II型細胞を補充することである（II型細胞は、2個に分裂すると1個はI型細胞になり、もう一方はII型細胞にとどまり、必要な際にまたI型細胞とII型細胞を作る）。そして、分裂するまでもなく、そのままの状態、サーファクタントの産生は、EGFRを介したII型細胞の重要な機能である。

II型細胞の老化が進んでもかろうじて肺機能を保っているような予備能の少ない人では、細胞分裂するよりも、このサーファクタント産生機能がまず障害される。

I型細胞への分化は、サーファクタント産生とII型細胞への自己増殖に次ぐ、II型肺胞細胞の重要な機能である。次いで、水ポンプ作用と線維芽細胞の増殖抑制である。

工藤氏は、“Pathology of the Lung”に「上皮の再生における幹細胞はII型肺胞上皮細胞で、これらの細胞が最初に増殖し、そしてI型細胞へ分化する」と記載されている、としているので、I型細胞がII型細胞から作られることを認めている。

つまり、II型細胞には、分化してI型細胞を作る、という重要な機能があることを、ここでは認めているので、I型細胞の補充というII型細胞の機能がEGFR阻害剤でどうなるのか考えていただきたい。

サーファクタントの産生についてはどうしても認めたくないようであるが、I型細胞を作る、という重要な機能が低下することは認めざるをえないので、同じようにEGFRが関係しているサーファクタント産生に関しても、認めざるをえないのではないかと。

一方、工藤意見書の「既存の肺線維症を有しない肺においてEGFR阻害によってII型肺胞細胞が減少したり機能減退することはない」としているのは気になる発言である。

これは裏返すと、既存の肺線維症を有する肺では、EGFR 阻害によってⅡ型肺胞細胞が減少したり機能減退する、ということを知っていることを意味している。

特発性に限らず、肺線維症の患者では、肺胞Ⅱ型細胞の老化で活動的なⅡ型細胞が少ないためにその数の減少や機能低下が目立つだけであり、もともとⅡ型細胞が若い人でも目立ちにくくとも機能低下が生じていると考えなければならない。

4) 肺組織におけるⅠ型細胞とⅡ型細胞の数とカバーする表面積

Ⅰ型細胞とⅡ型細胞の数(%)に関して、文献を示しておく(文献6-4)。肺胞表面積のほとんど大部分(92.9%)はⅠ型細胞で覆われているが、肺の総細胞数のうちⅠ型細胞は8.5%に過ぎないが、Ⅱ型細胞が15.9%と、2倍近い。すなわち、実際の細胞数は、Ⅱ型細胞がⅠ型細胞より圧倒的に多いのである。

健康な状態の肺をみれば、圧倒的にⅠ型細胞が多いように見えるのは、肺胞内面を覆っている細胞の表面積は、Ⅰ型細胞が圧倒的に広いからである。

表4 正常肺の肺胞壁を構成する細胞群の定量的構造分析(人のみ示す)

平均体重 kg	74 ± 4
肺の総細胞数 X10 ⁹	230 ± 25
総細胞数 %	
肺胞Ⅰ型細胞	8.3 ± 0.6
肺胞Ⅱ型細胞	15.9 ± 0.8
内皮細胞	30.2 ± 2.4
間質細胞	36.1 ± 1.0
マクロファージ	9.4 ± 2.2
肺胞をカバーする表面積 %	
肺胞Ⅰ型細胞	92.9 ± 1.0
肺胞Ⅱ型細胞	7.1 ± 1.0
平均細胞容積 μm³	
肺胞Ⅰ型細胞	1,764 ± 155
肺胞Ⅱ型細胞	889 ± 101
内皮細胞	632 ± 64
間質細胞	637 ± 26
マクロファージ	2,492 ± 167
平均表面積 μm²	
肺胞Ⅰ型細胞	5,098 ± 659
肺胞Ⅱ型細胞	183 ± 14
内皮細胞	1,353 ± 67

値は平均値±1SE (註:8人の正常肺の平均値である)

イレッサによってⅠ型細胞が傷害・障害されなくとも、Ⅱ型細胞がサーファクタントを産生しなくなり補充が途絶えると、古いサーファクタントが使い古されたとたんに、たちまちのうちに肺胞が虚脱する。

すると、当然のことながら、狭い空間に虚脱したⅠ型細胞とⅡ型細胞が並んで見えるので、細胞成分の大きいⅡ型細胞が目立つことになる。

急性呼吸窮迫症候群や急性肺虚脱を生じた時期に肺の組織を観察した場合には、Miettinen 論文の図（意見書（2）p104—図13のd、e）に明瞭に示されているように、肺胞は虚脱してほとんど空気を欠き、代償性に細気管支が膨化拡大するとともに、虚脱した肺胞部分の細胞数はⅡ型細胞が実際には増加していなくとも、増加したように見える。

工藤意見書の記述は、傷害・障害された肺胞の再生期（回復期）における状態に限っていえばリーズナブルである（化学療法剤など細胞傷害性のある物質の曝露で傷害・障害された肺胞の場合は特に）。

工藤意見書における永井教授らの著書の引用は、「Ⅰ型肺胞上皮に損傷が起こってもⅡ型肺胞上皮がⅠ型肺胞上皮に分化することで肺胞を修復する。」の次の「間質性肺炎では、Ⅰ型肺胞上皮が失われる一方で、Ⅱ型肺胞上皮が増加しており」という部分のみである。

損傷し失われたⅠ型肺胞上皮をⅡ型肺胞上皮が分化して修復し、間質性肺炎でⅡ型肺胞細胞が増加しているなら、それは大いに修復がなされている証拠である。そして、この部分は、①正常細胞、②炎症の発生、③炎症の慢性化、④線維化ときた、最後の④線維化ところで記載されているものである。つまり、急性呼吸窮迫症候群や肺虚脱などが生じている急性期でなく、炎症の慢性化も通り越し、④線維化の時期の話である。

表4(正常肺の肺胞壁を構成する細胞群の定量的構造分析)の元になったデータは、肺の病気が全く持たないで突然死亡した人の肺組織を定量的に分析したものである。大変な手間のかかる調査であるので、永井教授が著書で述べていることが、この研究と同様の定量的手法を用いて分析したものでない限り、本当に増加しているのかどうかについて、にわかには信頼できない。

間質性肺炎が長引き、肺線維症となっている場合は、とくに特発性肺線維症性の場合のように、Ⅱ型肺胞上皮の老化が進んでいるため、Ⅱ型肺胞上皮の分裂能力が悪く、サーファクタントの産生能も低下していて、全肺胞を膨張させるだけのサーファクタントが産生できず、部分的な肺胞虚脱が生じうる。そのためにやはり、見かけ上、Ⅱ型肺胞上皮が多く存在するかのようにみえるだけではないかと推察する。

肺の専門家が、しばしば眼にするのは、こうした状況にある肺ではないかと推察する。

この疑問に答えていただくには、肺虚脱や急性呼吸窮迫症候群、狭義の間質性肺炎、肺線維症で急死した人の肺について、**表4(正常人肺組織の定量的構造分析)の元になったデータ**のような調査をして、定量的な分析をした結果で増加していた、ということを証明した文献を示していただかなければならない。

間質性肺炎の病理標本を見て、Ⅱ型肺胞上皮が目立つという所見のみをもって、「間質性肺炎ではどの時期においてもⅡ型肺胞細胞が増加している」と結論する原著論文の査読を依頼された場合には、私は掲載不可の判定をするであろう。また、そのような記載をしたレビュー論文の審査を依頼されたら、原典を厳密に引用すること、原典での調

査方法が定量的分析であることを確認するよう要求するであろう。

5) 福田悠氏の論文について

この点は、福田悠氏の論文の記載も同様に吟味を要する問題を抱えている。

まず注目すべきことは、福田氏らが検索した病理標本の肉眼標本である (p51 の図 1)。「全体に弾性を持ち、硬度を増している。正常な肺胞構造は認めがたく、充実性である。これらの所見はまず不均一で、一部のより高度である。肺炎とは異なり、断面には混濁がなく光沢がある。びまん性肺胞障害 (DAD) の肉眼所見を示している。」とされている。

「正常な肺胞構造は認めがたく、充実性」というのは、私が一貫して述べてきたとおり、「肺虚脱」の状態に一致する所見である。しかもそれが、かなり広範に生じている。

しかしながら、広範囲といっても、全体に完全に均一というわけではなく、やや不均一な部分も交えながら、肺胞の虚脱が生じている。それは当然のことである。

工藤意見書では、福田氏が、A) 肺胞上皮細胞の多くが細胞の分化増殖のマーカーで Mib-1 陽性であり、増殖(増生)が著明であること、B) II 型肺胞細胞のマーカーである Keratin (ケラチン) の陽性反応が認められること、C) 同じく、II 型細胞の活動マーカーである KL-6 の陽性反応が認められることが示されている。としている。

しかし、この表現 (特に A) および B)) は不正確である。

A) Mib-1 陽性細胞が陽性であるのは、検査したすべての症例ではなく、「DAD の早期器質化例」についてである。早期器質化例ということは、すでに線維が増生し、線維化が進み、修復しつつあることを示している。線維芽細胞による線維の増生が進めば、次の段階は線維芽細胞が EGF を介して II 型細胞を刺激して分化をさせ、II 型肺胞細胞から I 型細胞を作り、上皮で置き換える作業が始まる。早期器質化例は、すでにその段階にあることを意味する。したがって、永井教授らの、④線維化の時期に相当する。

しかしながら、図 3 (A~C、特に B, C) や図 7A に認められるように、肺胞壁はかなり分厚く、相当強い肺胞虚脱が見られるとともに、代償性に膨化拡大した細気管支も併存し、Miettinen 論文の図 (意見書 (2) p104-図 13 の d、e) に非常によく似た像を呈している。

一方、「DAD の早期器質化例」では増生が著明であるが、その逆に、早期器質化していない例や、部分的に早期器質化があっても、それが見られない部分には、分裂を開始した II 型肺胞細胞はあまり見られないことを意味している。

しかも、虚脱した肺胞部分では、虚脱していない肺胞よりもはるかに、II 型細胞が目立つのは当然である。

B) Keratin (ケラチン) 陽性反応は、II 型肺胞細胞のマーカーではなく、上皮細胞のマーカーである。この点を工藤意見書では勘違いをしているようである。図 3B で、正常に修復が進行しているなら、線維組織の上を I 型細胞が覆いつくしてしまうものだが、肺胞内腔に上皮組織でない線維組織がむき出しになっていることが説明されている。このように線維組織を覆うのは I 型細胞である。その I 型細胞を、血管内皮細胞や線維、間質などと区別するために染色したのが、ケラチン染色である。

6) 薬剤の場合の肺障害機序について

ウ項(p15)について

工藤意見書では、「未熟児肺障害（新生児呼吸窮迫症候群に意味であろう）の場合には未熟性自体によってサーファクタントの欠乏が直接的（一次的）に生じるのに対して、薬剤の場合にはその細胞傷害作用によってまず肺胞上皮細胞や血管内皮が傷害され、それによって始めてサーファクタントの欠乏が二次的に生じるという違いがある」という。

しかしこの意見も、極めてあいまいで不正確である。

a) この薬剤性の場合の「薬剤」とは、抗がん剤や放射線はもちろん含むとしても、イレッサも含むのであろうか。他の部分も合わせるとイレッサも含んで述べているようである。

b) 抗がん剤や放射線によってなら、「まず肺胞上皮細胞や血管内皮が傷害され」というのはよいとしても、

c) 「それによって始めてサーファクタントの欠乏が二次的に生じる」といった場合、どのような道筋を考えているのであろうか。血管内皮が傷害されると、血管壁からの水が間質に染み出し浮腫状になる。血管内皮と上皮の傷害で酸素一炭酸ガスの交換が傷害される。血管内皮もⅠ型細胞もサーファクタント産生能はないので、低酸素状態などを通じて結局はⅡ型肺胞細胞のサーファクタント産生能が低下する。

抗がん剤や放射線などによる急性呼吸窮迫症候群の発症機序としてはこれでよい。

d) しかし、ゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎の発症機序もこれと同じでよいのであろうか。

機序は不明といいながら、Ⅱ型肺胞細胞の機能としてのⅠ型細胞への分化障害、サーファクタント産生障害、などの機能低下や、Ⅱ型肺胞細胞の老化などの機序に関しては全面否定する。やはり工藤氏の主張は意味不明である。

7) “Pathology of the Lung” の記載について

工藤意見書では、私が引用した“Pathology of the Lung”の図に関する主張は、「誤りである」とし、「“Pathology of the Lung”にも、「上皮の再生における幹細胞はⅡ型肺胞上皮細胞で、これらの細胞が最初に増殖し、そしてⅠ型細胞へ分化する」と記載されている。」(p16) という。

“Pathology of the Lung”に「上皮の再生における幹細胞はⅡ型肺胞上皮細胞で、これらの細胞が最初に増殖し、そしてⅠ型細胞へ分化する」と記載されている」として正しい。

これが記載された項目のサブタイトルは、Regenerative Phase すなわち、「再生期（回復期、あるいは増殖期）」であり、当然である。工藤意見書の、その文章前には、「回復期（あるいは増殖期）は最初に受けた傷害から1～2週で顕著になってくる。この時期には、上皮と結合組織の再生が起きてくる。これに引き続き、工藤意見書で引用した「上皮の再生における幹細胞はⅡ型肺胞上皮細胞で、これらの細胞が最初に増殖し、そしてⅠ型細胞へ分化する」と記載される。

これは当たり前である。既存の急性呼吸窮迫症候群の回復期には、失われた I 型細胞をつくるために II 型細胞が分裂し増加する。しかし、このことと、「間質性肺炎では、II 型肺胞細胞が増加している」ということとは同じではない。“Pathology of the Lung”にもそのようなことはどこにも書かれていない。

また、イレッサにより間質性肺炎が起きた人では、イレッサが使用されている限りは、II 型肺胞細胞はまず増加しないであろう。ただし、イレッサが早期に中止され、死亡せずに幸いに回復していく時期であれば、イレッサ以外の急性呼吸窮迫症候群の回復期と同様、II 型肺胞細胞は増加するであろう。しかし、このような回復・生存例が解剖されることはなく、生検も極めてまれであろう。

(2) EGFR 阻害剤の成人肺への作用に関する公表動物実験について

工藤意見書では、EGFR 阻害剤の成人肺への傷害作用に関して公表された動物実験を 6 件あげ、うち細胞傷害性薬剤との併用実験の 4 件では、イレッサが肺障害を増強するかどうかについて一定の結果が得られていない、と述べているが、それぞれの実験条件を無視した粗雑な考察である。

1) Rice 実験は EGFR 促進による線維症—EGFR 阻害で軽減するのは当然

Rice らの実験であらかじめ作成された肺線維症は酸化バナジウムによるものである。永井教授らの文献 (Suzuki ら) でも考察されているように、酸化バナジウムは、チロジンフォスファターゼの阻害剤であり、これは、EGFR など、種々のタンパクのチロジンのリン酸化を促進する物質である。

EGFR を阻害するのではなく、促進することによって線維増生をしているため、EGFR 阻害剤を用いると線維の増生が減少するのは当然のことである。

人でのゲフィチニブの影響のモデルとして全くふさわしくない実験であり、何の意味もない。したがって、Rice らの実験では、永井教授らの実験を否定することにはならない。

2) Hardie 実験も EGFR 促進による線維症—EGFR 阻害で軽減するのは当然

Hardie らが肺線維症作成に用いた TGF- α も EGFR を促進する。したがって、この実験で生じた肺線維症は、EGFR を阻害するのではなく、促進することによって線維増生をしている。EGFR 促進によって得られた肺線維症を EGFR 阻害剤が抑制するのは当然である。

この実験も、人でのゲフィチニブの影響のモデルとして全くふさわしくない実験であり、何の意味もない。したがって、この実験も、永井教授らの実験を否定することにはならない。

3) 石井らの実験は時期が異なる

石井らの実験に関して私は、すでに意見書 (2) において記述した。この点に関して工藤意見書ではなんらコメントがない。再度記載しておく。なお、[]内は意見書 (2) の引用文献番号である。

線維芽細胞にも EGFR が存在する[5-24]ため、抑制解除より抑制が強い場合は、一時的にゲフィチニブが線維芽細胞の増殖を抑制する可能性は否定できない。しかし、ゲフ

ィチニブがブレオマイシンの肺線維症を増加したとの実験ではゲフィチニブを3週間使用した[5-17]のに比し、この実験[5-23]ではゲフィチニブの使用期間が2週間と短い。実験期間が1週間異なるだけで線維の出方は大きく異なる可能性があるため、ブレオマイシンによる肺線維症を増強するとの結果と矛盾するとは言えない。

すなわち、石井らの実験では、永井教授らの実験を否定することにはならない。

4)永井らの実験が人の線維症のモデルとして最良

4件の中で、人に生じた抗がん剤などによる薬剤性肺障害に対するゲフィチニブの影響を最もよく反映している実験が、永井教授らの実験である。意見書(2)の記述を再掲する。

むしろ、Suzukiら[5-17]の報告では、単に、

- (1)ゲフィチニブがブレオマイシンによる肺線維症を増強しただけでなく、
- (2)ゲフィチニブは肺胞Ⅱ型細胞の増殖を抑制すること(ブレオマイシンによる肺線維症が増強したのは線維芽細胞に対する肺胞Ⅱ型細胞の抑制作用が減退したためと推察されている)、
- (3)線維芽細胞の増殖が逆に肺胞Ⅱ型細胞の増殖を刺激する[5-25]とされているが、ゲフィチニブはブレオマイシンで生じた線維増生後の肺胞上皮細胞の再生を阻害することをも証明した。

したがって、他の知見とよりよく整合する Suzukiら[5-17]の報告の信頼性は高い。

工藤意見書では「永井教授らの2回目の動物実験では、EGFR阻害薬により肺障害が増強されるとの結果は再現されなかった」と記しているが、これも事実と反する。1回目ほど明瞭な結果が出なかった、つまり、有意の差が出なかったというだけであり、ゲフィチニブがブレオマイシンの肺線維症を増強する傾向は出ている。したがって矛盾する結果ではなく、両者を併合すれば、当然有意に肺線維症を増強するという結果となる。

5)東北大学貫和教授らの実験

工藤意見書では、「貫和教授らの動物実験ではリポ多糖(LPS)を投与し肺障害を発生させた上で」「肺障害をEGFR阻害薬が増強するか否かが調べられた」「貫和教授らの動物実験ではEGFR阻害薬により肺障害が増強されることが示された」とのみ記されている。

この実験については、05-②において詳述したとおりである(p25~28参照)。

まとめると、工藤意見書では、文献5-1しか引用せず、「永井教授らの実験やこの知見に反する結果もでて」との趣旨を述べたうえで、「イレッサが何らかの原因でもたらされた肺障害を増強するか否かについてすら、今なお結論がでていない」(p17)と述べている。

しかしながら、工藤意見書が引用した文献5-1だけでも、RiceらやHardie、それに石井らの論文に比較して比べ物にならないくらいの精密さで実験が行なわれており説得力があるうえ、工藤意見書では触れていない文献5-2では、さらに実験を追加して、ゲフィチニブがサーファクタント産生を抑制することで外因による肺炎が増強さ

れることを、極めて明確に証明した。

追加実験（文献 5-2）では、サーファクタントの補充で、ゲフィチニブで生じた肺炎が防止できることを明確にした。すなわち、全体として、外因で肺炎が生じた場合にゲフィチニブがその肺炎を増強すること、ゲフィチニブで増強された肺炎がサーファクタントの補充で防止できることから、肺炎の増強は、ゲフィチニブがサーファクタント産生能を低下させたためであることをより確実なものとした。

以上、Rice や Hardie の実験は、人で生じるのとは異なる条件の肺線維症をわざわざ作成し、しかも、ゲフィチニブなど EGFR 阻害剤が抑制することが当然というような明らかなモデルを用い、石井らは、特別抑制されやすい時期を狙って実施したといえる実験である。

それに比べて、永井教授らの実験、貫和教授らの実験は、ゲフィチニブで人に生じる肺線維症や肺炎に近いモデルを用い、極めて緻密に、そのメカニズムを証明しており、信頼性の高い実験である。

6) Kishino-谷本らの実験は目的が異なる

Kishino-谷本らの実験で用いたマウスは、もともと肺の腫瘍発生頻度が高い。どのような機序で肺腫瘍の頻度が高いのかについて情報が乏しいが、そのメカニズムによっては、このようなことは生じうると思われる。すなわち、もしも EGFR のチロジンキナーゼが持続的に活性化されやすいという性質があって癌が多発するものであれば、EGFR 阻害剤の少量使用が腫瘍形成を抑制しうると考えられるからである。

この実験結果は、逆にみると、用いたマウスの系は EGFR のチロジンキナーゼが持続的に活性化されやすいことが関係して発がんする系であるのかもしれない。

なお、この実験では、線維化の程度も比較されたが、線維化への影響は一定していなかった。

また、この実験は、ヒトでイレッサが用いられるのと同じ条件、すなわち、すでに発症した癌に対して用いて延命させるという、臨床使用条件とも異なっていることを指摘しておきたい。

7) 工藤氏らによる実験

なお、他にももう一件、放射線障害の初期にゲフィチニブを使用して数か月後の肺線維症に差がなかったとの実験があった（文献 6-5）。これは工藤氏ら自身によるものである。

生後 6 週目の非常に若いマウスを用い、放射線照射量は 12 グレイ 1 回だけという少量照射であり（肺がんには最低でも 45 グレイ、通常 60～70 グレイを照射するので、その 5～6 分の 1 にしか過ぎない）、イレッサの使用は照射日から 5 日間あるいは、2 週間目から 5 日間のどちらかであり、イレッサの用量はいろいろだが、使用期間が極めて短い。そして結果の観察は、5 か月後に肺線維症の出方をみるというものである（イレッサを用いなかった群と比較している）。

この方法は、人のモデルとするには極めて問題の多い実験である。むしろ、ネガティブデータを出すことを目的として、種々の条件を考慮したのではないかと思えるほどである。

工藤意見書では、自ら実施した実験結果を示さなかったのは、なぜであろうか。その理由が分からない。不可解である。

(3)「発症機序は専門家の研究でも未解決である」との意見について

まとめとして(3)項で、「以上のとおり、イレッサの間質性肺炎については、専門家による多くの動物実験結果に照らしてもその発症機序は未だ不明であり、濱氏が述べるようにすでに解明された問題ではない」「ましてあたかも承認前から分かっていたかのよう述べるなどもってのほかである」と述べている。

しかし、発売当初に問題になったときにアストラゼネカ社に請求した不完全な文献情報を分析した結果でも、短期間のうちに、これは承認前から分かっていたことであると判断できた。その後徐々に明らかになってきた承認前の情報、承認後公表されたランダム化比較試験や、急性肺傷害・間質性肺炎に関する調査結果、動物実験による機序の解明など、すべての情報を評価し直しても、発売当初に指摘した事項で基本的に訂正する必要があることは出てきていない。

むしろ、相次いで明らかになってきた新たな情報・データは、当初の判断を全て裏付ける結果となっている。

唯一の例外と言えることは、当初の情報から重要と思えた血中濃度の個人差よりも大きい他の原因があることが判明したことである。代謝とその結果としての血中濃度の個人差が毒性に大いに関係するのではないかと当初は考えたが、その後、提出された開示カードなどで放射線照射歴なども判明するとともに、血中濃度の個人差よりも、喫煙歴や放射線照射歴、それらも含めた肺胞Ⅱ型細胞の寿命(老化)の個人差が極めて大きく、より急性肺傷害・間質性肺炎の発症に関係していると考えられるようになったことである。

5. 最後に（外国での承認などに関して）

工藤意見書では、最後に、「IPASS 試験の発表等を受けて EU で販売承認された。一方、肺がんの知識・臨床試験、間質性肺炎の知識、臨床経験の乏しいのに、「専門家」としておよそ科学的でない意見を述べていることに強い違和感を覚え、・・・「根拠の乏しい強引な独創が「専門家」の意見として伝えられ、イレッサの安全性に関する誤った情報が氾濫することには、憂慮を抱かざるを得ない。」と述べている。

IPASS 試験の発表等を受けた EU における販売承認に関しては、【7】において、具体的に IPASS や INTEREST 試験のデータ分析した。エビデンスに則った分析とはどういふものかについて、十分に知っていただきたい。

工藤意見書では、「肺がんの知識・臨床試験、間質性肺炎の知識、臨床経験の乏しい」と述べているが、それぞれの知識や経験があるうえに、肺がんも含めた癌の臨床試験の倫理委員会の委員を 3 年にわたり続けてきた経験もある。

文献調査は十分に行なっている。そして、白血病を治癒させたという、化学療法に関

する十分な知識と経験を有する。

そして、何よりも強調したいことは、薬剤の害反応（副作用）に関する研究によって、大学の研究者ではない臨床医に対して、日本臨床薬理学会から専門医および指導医の資格が与えられた。また、大学医学部、薬学部大学院においてそれぞれ20年、10年にわたって薬剤のリスク管理、薬剤疫学の講義を担当している。

さらには、ニューイングランド医学雑誌を始め、多数の英文医学雑誌から、イレッサの関連論文をはじめ種々の分野の医学論文のレフェリーを依頼されている。大学医学部の常勤の研究者でも、依頼されることがあるかどうかというレフェリーをである。

論文や投稿を読んで信頼できると判断したからこそ、医学雑誌の編集長らが、論文審査を依頼し、臨床感染症学 *Clinical Infectious Diseases* の編集長らは「優秀レビュー賞」に値すると判断したものとする。

これらの点から、少なくとも、薬剤の害反応（副作用）に関する限り、工藤氏、福岡氏、坪井氏らとは比較にならない専門性、すなわち、知識と経験、分析能力、臨床判断に関する高度な専門性を有していると自負している。

（3）作用機序に関するまとめ

イレッサによる害反応（副作用）の発症機序についてこれまでに述べてきたことを以下にまとめる。

1. イレッサの基本的な性質と組織への基本的影響

- 1) イレッサの基本的作用はEGFR 阻害である
- 2) EGFRは赤血球以外のあらゆる細胞、特に成熟細胞になる前の前駆細胞に豊富であり、
- 3) 生理的状态、あるいは傷害された成熟細胞の維持、修復に必須の受容体である。
- 4) EGFR 阻害剤が使用されると、前駆細胞から成熟細胞の供給が低下するとともに、
- 5) 前駆細胞のその他の基本的機能低下が生じる。

2. 肺胞II型細胞の基本的機能と、イレッサによる影響の基本

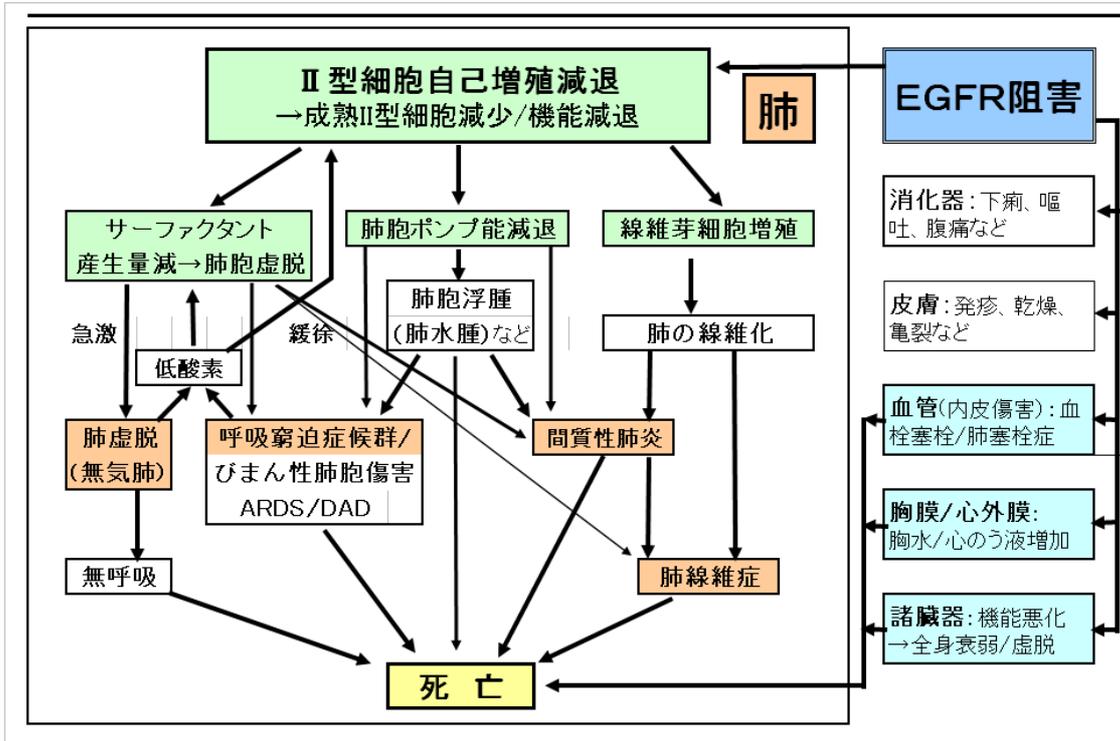
肺では、肺胞II型細胞が成熟細胞（I型肺胞細胞）の前駆細胞である。肺胞II型細胞の基本的機能は、

- 1) サーファクタント産生（II型細胞）
- 2) 肺胞I型細胞への分化・供給（II型細胞）
- 3) 水ポンプ作用（I型細胞にも少しあるが基本はII型細胞）
- 4) 線維芽細胞の増殖抑制（II型細胞）

であるため、

EGFR 阻害剤が使用されると、それぞれの機能が低下し、その強さと範囲の広さに応じた傷害・障害を生じうる。

図 6-1 : EGFR 阻害により起こりうる病変とその機序のまとめ (肺病変を中心に)



文献 6-6 の図 1 および文献 7-4 の図 13 を改訂 (筆者による)

3. EGFR 阻害剤使用に伴い肺に出現しうる害反応 (副作用)

EGFR 阻害剤を使用すると、もともと肺胞 II 型細胞の老化が早い (したがって寿命が短い) 場合には、肺に出現しうる害反応 (副作用) は、1) 急性肺虚脱による電撃的無呼吸～呼吸不全、2) 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) ～びまん性肺胞障害 (DAD)、3) 狭義の間質性肺炎型 (ILD)、4) 肺線維症型 (器質化病変) (PF) が生じうる (図 6-1)。

1) 急性肺虚脱 (による電撃的無呼吸～呼吸不全)

最も広範囲に強く傷害・障害された場合には、サーファクタント産生低下により、急速に多数の肺虚脱が生じて、無呼吸となり、短時間で死亡しうる

2) 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 型～びまん性肺胞障害 (DAD) 型

やや肺虚脱が少なく、しかし水ポンプ作用が障害されると、ARDS～DAD 型の状態となり、敗血症などに伴う ARDS などと類似してくる。

3) 狭義の間質性肺炎型 (ILD)

さらに経過が長くなり、線維芽細胞増生の要素が加わると、狭義の「間質性肺炎」となり、いわゆる、従来型の薬剤性間質性肺炎の病像にちかくなっていく。

4) 肺線維症型 (器質化病変) (PF)

さらにゆっくりとした経過で線維芽細胞の増生が強いと、肺線維症の要素が強くなり、薬剤性肺線維症、特発性肺線維症に近い状態となると考えられる。

4. ゲフィチニブによる肺虚脱は、新生児呼吸窮迫症候群、一般的 ARDS、特発性肺線維症の要素を有する

この病態、特に(1)急性肺虚脱型、および(2)急性呼吸窮迫症候群と、新生児離脱症候群は極めて類似している。

敗血症や放射線障害、高サイトカイン血症などにより広範な血管内皮細胞の一次的傷害が生じる一般的な急性呼吸窮迫症候群において傷害・障害されるのは、I型肺胞細胞である。その後サーファクタントの欠乏が生じて肺胞虚脱、肺胞浮腫を招き、低酸素血症をきたし、換気機能が低下し、血管内皮細胞や肺胞細胞の傷害が生じるといふ点では、いずれも類似はしているが、その始まりがII型肺胞細胞の機能低下である点で、ゲフィチニブによる肺虚脱やARDS、DAD型傷害・障害は、新生児呼吸窮迫症候群に似ている。

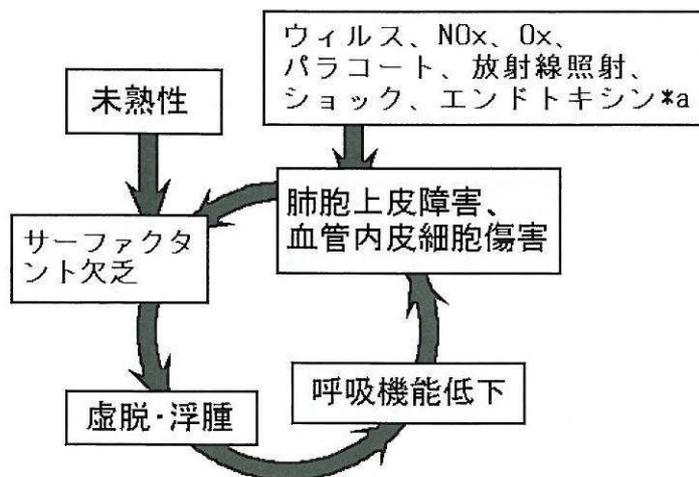
ただ異なるのは、**新生児呼吸窮迫症候群**では肺胞II型細胞の**未熟性**によるが、**イレッサ**の場合は、肺胞II型細胞の**老化**によるという点である。

EGFR 阻害の影響がII型細胞の機能不全のうち、サーファクタント産生能が強く障害されればされるほど、肺虚脱の要素が強くなる。

一方、ゲフィチニブにより肺胞II型細胞の老化が徐々に起こり、サーファクタント欠乏よりも、I型細胞の欠損と、線維芽細胞の増生への影響が強くなる場合には、肺胞I型細胞の1次的傷害・障害から始まる一般の急性呼吸窮迫症候群や狭義の間質性肺炎、肺線維症（薬剤性も含めて）に似てくると考えられる。

したがって、ゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎は、新生児離脱症候群（肺胞II型細胞の未熟性による）と、一般的な急性呼吸窮迫症候群や狭義の間質性肺炎（肺胞I型細胞の一次的傷害による）、特発性肺線維症（肺胞II型細胞の早期老化が徐々に起きる）の要素を備えた機序で生じていると言えよう。

図 6-2 新生児呼吸窮迫症候群と急性呼吸窮迫症候群 *b において生じる病態のサイクル



新生児の症候群では胎児期の肺が未熟なために消費されたサーファクタントを補充することができないことから病態が始まるが、急性の症候群では、種々の原因に起因して肺胞上皮が傷害されることでこのサイクルが始まる (Corrin B ら¹⁰⁾, "Pathology of the Lung"2005 より引用)

*a: エンドトキシンは筆者が追加

*b: 急性呼吸窮迫症候群は以前、「成人呼吸窮迫症候群」と呼ばれていた

EGFR 阻害の影響は肺に限らない。肺への影響が大きいのは、肺が生命に直結した呼吸にかかわるからである。以下に、

5. 血管内皮細胞抑制と血栓塞栓症
 6. 内皮細胞/粘膜細胞/肝細胞の抑制と出血への影響
 7. 胸膜/心外膜の中皮細胞の増殖抑制と胸水/心とう液貯留
 8. 全身の細胞機能の低下と全身脱力
 9. その他、消化管、皮膚などへの影響
- について述べる。

5. 血管内皮細胞抑制と血栓塞栓症

一方、血管内皮が傷害・障害されると、その傷を修復するために、血管内で血液が凝固し、それが大きくなると血栓症を生じることが、イレッサ自体の第 I 相試験で明瞭に示されたとおりである。

そして、その最も重篤な形は、肺血栓塞栓症であり即死の転帰をたどることがある。また、心筋梗塞や脳梗塞も致死性、あるいは重篤な後遺障害を伴う血栓性の病態である。これらは実際、臨床試験段階で生じている。

6. 内皮細胞/粘膜細胞/肝細胞の抑制と出血への影響

粘膜細胞の再生が阻害されると粘膜組織がもろくなり、EGFR 阻害は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の阻害を生じ、血管内皮細胞の再生が傷害・障害されると血管がもろくなる、粘膜や血管がもろくなると癌の大きさが不変でも癌組織がもろくなり出血しやすくなり、もろくなった粘膜には感染も起きやすくなる、肝細胞機能が低下すると凝固因子の産生が傷害・障害されうる、そのうえ、粘膜の損傷・出血に際して血管を瞬時に収縮させ止血する機能が、EGFR 阻害により障害されると、止血できなくなる。ワルファリンとの併用で出血しやすくなることも指摘されている。

臨床試験段階から、大量の肺出血例が副作用例として報告されているし、市販後にも、肺出血の例、紫斑性発疹の例、両側性硬膜下血腫を生じた例 (放射線併用で)、大量の血尿の例などが報告されているとおりである (16-④の症例の項参照)。

7. 胸膜/心外膜の中皮細胞の増殖抑制と胸水/心とう液貯留

胸膜や心外膜の正常な中皮細胞の維持や損傷の修復にも EGFR が関与している。したがって、がん細胞の浸潤があり、傷ができれば、その修復も障害されより強く胸水や心とう液の貯留が生じることを想定することは、自然である。

実際、治験段階でもそうした疑いのある例が多数にのぼり、市販後には、癌は消失しているのに、著しい胸水貯留があり、細菌性も否定された典型例が報告された。この例の報告者が、「非小細胞肺癌に EGFR 阻害剤を用いていて胸水が生じた場合、すべての例が病勢進行によるものではない、という点を認識しておく必要がある。」

としている。がん細胞が完全に消失はしていないものかなり減少し EGFR 阻害剤の影響による要素の強い例も十分にありうるので十分な注意が必要であることを 16-⑥の症例へのコメントのうち、7)EGFR 阻害剤による胸膜炎症例において詳述した。

8. 全身の細胞機能の低下と全身脱力

全身の細胞機能が低下すると、全身の活力が低下して、全身倦怠感、脱力として現れることは当然推察される。

その状態に、無呼吸が加われば、EGFR 阻害の影響が全身におよび、とくに生命にかかわる呼吸不全で死亡することが推察されえるのも当然である。

9. その他：消化管、皮膚などへの影響

消化管への影響は、大量消化管出血を招き、死亡につながる場合がありうる。しかし、皮膚やその他の組織で、死亡につながりうるものは少ないと思われるので割愛する。

このように見てくると、福岡ら意見書や工藤意見書で、現在の知見として、EGFR の阻害が、中皮細胞の再生低下 (p14) や、出血との関連(p15)、血栓形成との関連 (p16) を示す科学的データはない、と明瞭に断じていることが、いかに科学的根拠の乏しいものであるか、いわゆる「専門家」といわれる方々が、いかに新しい文献情報に通じていないか、という点が示されたと考える。

【7】ランダム化比較試験における1～2か月までの早期死亡について

(1) ランダム化比較試験の解釈にあったっての留意事項

以上、個々の症例を詳細に検討し、工藤意見書や福岡ら意見書の批判に答えるなかで、彼らの批判は全く当を得ず、むしろ、彼らをはじめ専門家が、前臨床段階で指摘され、当然起こりうるものが予想されていたことに注意を払わず、治験段階において当然害反応（副作用）とすべき症例を無関係、あるいは病勢進行であると無理にこじつけ、見逃し、イレッサの害・危険性を見過ごし、安全性の過大評価に貢献していたことが分かる。

ゲフィチニブ開始後1～2か月目に害反応（副作用）死と考えるべき死亡例が多いことは、これらランダム化比較試験結果が出る、ずっと以前の段階、すなわち、ゲフィチニブの問題が知られた当初から、申請資料概要など、承認前の情報をもとに、私は指摘してきた。

さらに、本件裁判の過程で提出された申請資料概要の添付資料（承認前の資料）を詳細に検討した有害事象死関連症例の検討結果を2007年2月27日に提出した意見書に記し、文書提出命令で開示された資料（文書提出命令資料：承認前の資料）を詳細に検討した有害事象死関連症例の検討結果を2009年4月3日に提出した意見書（2）に記したが、詳細な資料で検討すればするほど、因果関係が深まってきた。

さらに今回、工藤意見書や福岡ら意見書で指摘した点をもう一度詳細に点検したところ、因果関係がますます深まってきている。

ランダム化比較試験の結果が、一部あるいは全面的に未公表であった段階で判断したこれらの個別検討結果は、最近相次いで公表されたランダム化比較試験の結果と矛盾するどころか、ぴったりと一致している。このことは、個別に検討した結果で下した判定が、極めて適切であったことを裏付けるものである。

本章では、これら個別例の検討結果で指摘してきたこと（開始後1～2か月目に認められたゲフィチニブによると思われる害反応（副作用）死亡例が多いこと）と、最近相次いで報告されたランダム化比較試験における3か月目までのゲフィチニブ群における死亡増加現象が、極めてよく一致していることを示したい。

なお、ゲフィチニブのランダム化比較試験の問題点に関しては、TIP「正しい治療と薬の情報」誌2005年3月号の一連の記事（文献7-1）、同誌2008年10月号ゲフィチニブ（イレッサ）の無効を示す新たな結果（I）（文献7-2）、同11月号ゲフィチニブ（イレッサ）の無効を示す新たな結果（II）（文献7-3）、同2009年8・9月合併号「ゲフィチニブ（イレッサ）－IPASS試験とINTEREST試験でも生存短縮－」（文献7-4）のタイトルで私自身が書いてきた。詳細はこれらの記事に譲るが、ここでは、その内容のポイントを指摘しておきたい。

文献7-4にも記載したとおり、IPASS試験（文献7-5、7-6）およびINTEREST試験（文献7-7）における月別の死亡率の算出に必要な数字の提供をアストラゼネカ社に対して2009年7月8日付けで求めたが執筆段階で回答がなかった（資料7-8）。そこで、文献7-5～7-7に掲載されたグラフを読み取り推定した数字を元にして試験開始初期の死亡率、対照群との死亡数の差、オッズ比などを計算した。また、本意見書を書いている2010年2月3日現在もなお回答がない。IPASS、INTEREST以外の試験についても同様に推定した数字を元にして、試験開始初期の死亡率、対照群との死亡数の差、オッズ比などを計算した。

（2）後療法の影響のない時期の死亡のみが信頼できる

V-15-32試験、IPASS試験もINTEREST試験いずれも同様である

IPASS試験（文献7-5、7-6）でもINTEREST試験（文献7-7）でも、V-15-32試験（意見書（1）および文献7-2参照）でも見られたように、割付療法以外の後療法が大きく影響していることが判明した。

IPASS試験では、対照化学療法群のほぼ半数が割付療法を継続し後療法の影響が比較的少ない4か月目までを、INTEREST試験では両群とも半数近くがまだ割付療法をしていた3か月目までを比較すると、全生存（overall survival: OS）も無増悪生存（PFS）もイレッサで有意に劣っていると推定された。

割付療法で腫瘍が縮小しないか、あるいは害反応が生じた場合には、V-15-32試験で見られたと同様、IPASS試験でもINTEREST試験でも割付療法以外の後療法が行なわれた。すなわち、イレッサでは後療法として他の抗がん剤が、対照群の多くにはイレッサなどEGFRチロジニキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）が用いられた。その結果、それまでとは逆にイレッサ群の生存率がよくなり、対照群の死亡率が大きくなったと考えられた。

対照群に対する超過死亡人数（各時点でのゲフィチニブ群の累積死亡数から対照群の累積死亡数を減じた数）を示すのがもっとも分かりやすいと思われるので、これを、それぞれの臨床試験について示す。

(3) V-15-32 試験

V-15-32 試験の概要は、意見書（1）および文献 7-2 に記載したとおりであるが、ごく簡単に示すと、ゲフィチニブ群 245 人とドセタキセル群 244 人（対照）を比較するために日本で実施された非劣性試験である。

4 か月目での生存率の差は約 8%、8 か月目での生存率の差は約 10%、最大の差は 8 か月を少し超えた時点で 11%程度に達していた（この時点で、死亡数はドセタキセル群約 70 人に対して、ゲフィチニブ群が約 100 人と推測される）。

死亡数の差は、2 か月目で 19 人、8 か月目で 25 人、最大で 28~29 人程度と推定できる。ゲフィチニブが使用された 10 人に 1 人の割合で、8 か月目までにドセタキセル群より余計に死亡することを意味する。ドセタキセル群でも化学療法死がありうるが、8 か月までに化学療法で死亡が、ドセタキセル群で仮に全くないと仮定しても、ゲフィチニブ群では約 30 人（死亡した約 100 人のうち約 3 分の 1 近く、ゲフィチニブが使用された 10 人に 1 人）がゲフィチニブによって死亡したという計算になる。ドセタキセル群の死亡が約 70 人で、そのうち 10 人が抗がん剤死亡とすると、ゲフィチニブによる死亡は、約 40 人、ドセタキセル群が 70 人中 20 人の抗がん剤死亡なら、ゲフィチニブ群は 50 人がゲフィチニブによる死亡、つまり、100 人の死亡者中、2 人に 1 人はゲフィチニブで死亡したことになる。

0016 試験では合計 209 人が対象となったため、同じ割合で死亡したと仮定すると、209/245 を掛けると、8 か月目までに、少なくとも 25 人から、40 人程度はゲフィチニブによって死亡したと推測することができる。

(4) IPASS 試験

IPASS 試験(文献 7-5, 7-6)は、治療歴のない進行非小細胞肺癌（腺がん）に対するイレッサ単独療法の効果を見る大規模第 III 相試験である。2006 年 5 月から 2007 年 10 月までに、化学療法の治療歴のない非喫煙か、軽度の喫煙の経験者（少なくとも 15 年前に禁煙）で、腺がん、ステージ 3B/4 期のアジア人非小細胞肺癌患者 1217 人が登録され、イレッサ 250mg 群（609 人）とカルボプラチン（AUC 5 または 6 mg/mL/分）とパクリタキセル（200mg/m²）の併用群（CP 併用群 608 人）に無作為に分けられ、無増悪生存期間（PFS）を主エンドポイントとして、イレッサ群の CP 併用群に対する非劣性を検討した試験である。

12 か月目の PFS はイレッサ群 24.9%、CP 併用群 6.7%であり、目的として非劣性が証明された、としている。イレッサ群の CP 併用群に対する全死亡のハザード比は、0.91 (0.76-1.11) で似ていることが本文中には記載されている。全生存（OS）のカプラン-マイヤー曲線は本文では示されず、Supplementary Appendix としてインターネット上で読むことができるだけである。最も重要なエンドポイントである全生存（OS）について転載し、検討を加えた。

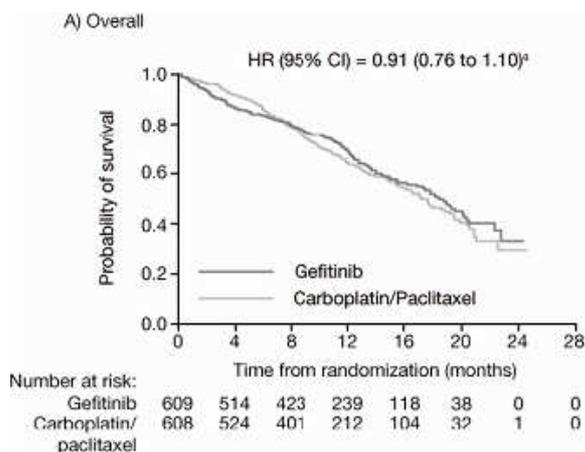


図1：全生存(OS)のカプラン-マイヤー曲線
文献5) Supplementary Appendix より

図1は文献7-5のSupplementary Appendixに掲載された全生存(OS)のカプラン-マイヤー曲線である。EGFR遺伝子変異の有無にかかわらず、全ての例を対象にしたものである。

この図をみると、4か月目までは、イレッサ群の方が不良であるように見える。このデータも欧州で承認される根拠となった主要な試験のひとつであるので、各群の1か月毎の死亡数については、すでに検討済みと考えられたので2009年7月8日付けでアストラゼネカ社にそのデータの提供を求めたが、12月28日現在でも回答がない。

そこで、この図を拡大し、図から1か月毎の生存率、無増悪生存率を読み取り、4か月毎に示されている対象者数とイベント数(総死亡数)から、脱落数を推定し、1か月毎および累積の総死亡(D)とそのオッズ比を求めた(表1)。

総死亡の累積オッズ比は、4か月まではほぼ2前後であり、5か月目までは有意であるが、5か月を超えると1に近くなり有意でなくなる。

4か月目における累積死亡数はCP併用群49人、ゲフィチニブ群82人と推定された。すなわち、CP併用群に比較して、ゲフィチニブ群で死亡が33人多いことを示している。この超過死亡33人は、少なくともゲフィチニブによる死亡といえる。CP併用群でも化学療法死が当然ながら生じているので、ゲフィチニブによる死亡は、33人より多いはずである。

1か月毎にみても、イレッサ群の死亡オッズ比は、1か月までが約2.0(有意)、2か月目が約1.6、3か月目が約3.1(有意)である。4か月目、5か月目では、総死亡はイレッサ群とCP併用群とで有意の差はなく、ほぼ同じであり、5か月を超えると、イレッサ群の死亡がCP併用群に比較して有意に少なくなった(オッズ比0.29)。

この結果、4か月目まで(0~4か月未満)のオッズ比と6か月目(5か月超、6か月未満)のオッズ比を計算し、それぞれを比較すると、6か月目のオッズ比に対して4か月目までオッズ比は、総死亡では6.2倍であった。

表1: IPASS 試験: イレッサ群の CP 併用群*_a に対する総死亡オッズ比(累積および月別)

試験開始後月数	累積総死亡					試験開始後月数	月別総死亡				
	OR	下限	上限	数差* _b	NNH* _c		OR	下限	上限	数差* _b	NNH* _c
1か月	2.04	1.01	4.1	12	51	0-1月	2.04	1.01	4.1	12	51
2か月	1.84	1.09	3.1	18	34	1-2月	1.58	0.73	3.4	6	95
3か月	2.18	1.39	3.4	32	19	2-3月	3.12	1.31	7.4	14	40
4か月	1.78	1.22	2.6	33	19	3-4月	1.09	0.58	2.1	1	
5か月	1.56	1.11	2.2	30	20	4-5月	0.8	0.36	1.8	-3	
6か月	1.19	0.87	1.6	14	43	5-6月	0.29	0.12	0.7	-16	-31

*_a: イレッサ群はイレッサ 250mg/日、CP 併用群は、カルボプラチン+パクリタキセル群

*_b: イレッサ群イベント概数-CP 併用群イベント概数 (各群のイベント概数は、グラフを拡大し各月の%を読み取り、4か月毎の人数 (number at risk) を考慮して推計したもの)

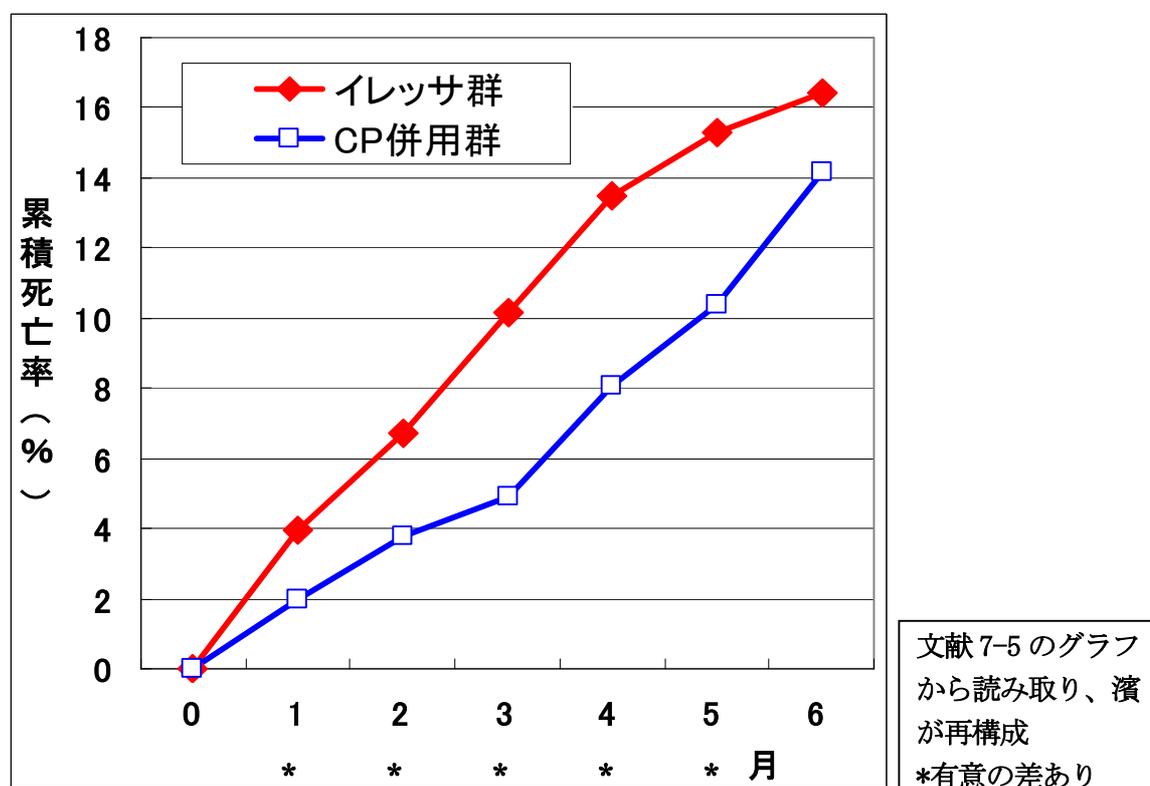
*_c: Number Needed to Harm (NNHの絶対値が100未満について示した)

*_d: 月別 (0-1月) ~ (3-4月) のオッズ比の幾何平均 / (5-6月) のオッズ比=6.2

すなわち、4か月目までと、6か月目では、ハザード比 (注) が6倍も異なる。全生存では、全期間のハザード比が一定であることを条件として成り立っているCOXの比例ハザードモデルによるハザード比の計算は成立しないということを示している (無増悪生存についても同様)。

注: ハザード比は、時間の要素を取り入れた危険度で、オッズ比は短期間のハザード比とほぼ同じ。

図2. IPASS 試験: 後療法の影響の少ないと思われる時期の死亡率



なお、グラフから読み取ったデータで、0～3か月の死亡（非生存）までの期間のハザード比を求めると(StatsDirect 使用)、Cox regression - model analysis ではハザード比 2.08 (95%信頼区間 1.35-3.22、 $p=0.0007$)、Logrank and Wilcoxon tests では、2.08 (95%信頼区間 1.38-3.13、 $p=0.0006$) であった。

(5) INTEREST 試験

INTEREST 試験 (文献7-7)は、アジア地域を含む24 か国(註1)が参加して行われた試験(註2)である。18歳以上のプラチナ製剤を含む1または2レジメンの治療歴のあるperformance status (PS) が0～2の非小細胞肺癌患者を対象に、全生存期間を主エンドポイントとして、ゲフィチニブ250mg群のドセタキセル75mg/m² (3週毎) (註3) に対する非劣性を検討した非遮蔽ランダム化比較試験である。

註1：日本は不参加。アジア地域（中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン及びタイ）の登録症例の割合は21%

註2：INTEREST 試験の無作為割付症例数：1,466 例（適格例：ゲフィチニブ群723人、ドセタキセル群710人）。

註3：V-15-32試験で対照群に用いられたドセタキセルは60mg/m² (3週毎)であるが、INTEREST試験では25%多い量で実施されたため、毒性も多いと予想される。

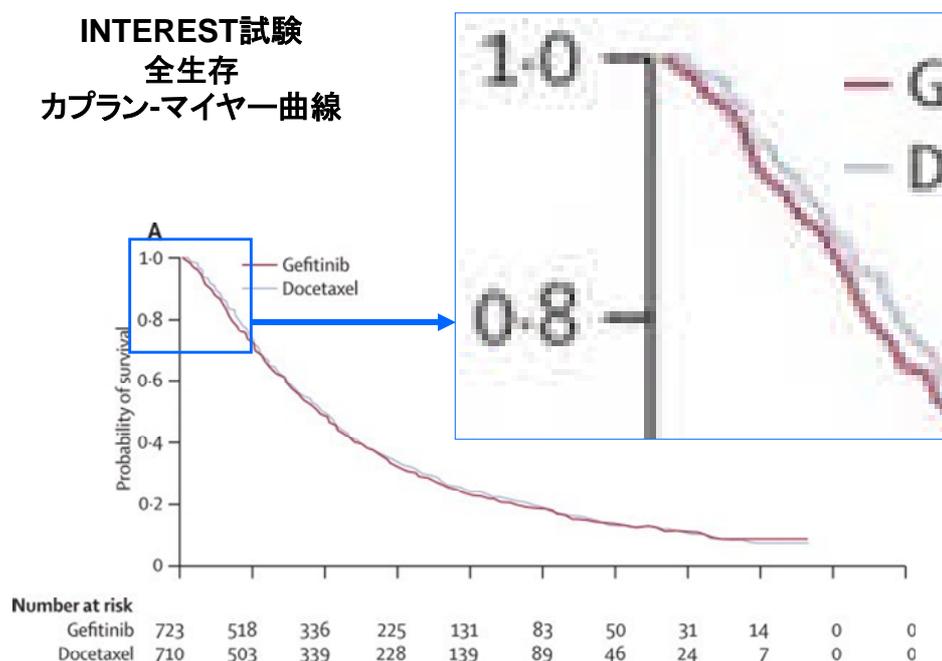
その結果、全生存期間のハザード比が1.020 (96%信頼区間0.905～1.150) となり、96%信頼区間の上限値1.150が、あらかじめ設定されたハザード比1.154を超えていないことから、ゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性が示されたとしている。なお、ハザード比は、アジア人 (1.04) とアジア人以外 (1.01) で類似していたとされている(ただし、アジア人以外に比較すると、ゲフィチニブがやや劣る結果となっている)。

INTEREST試験の主エンドポイントは全生存であり、その Kaplan-Meier 曲線は論文中に記載されている (図3)。論文中の Kaplan-Meier 曲線を見る限りでは、イレッサ群とドセタキセル群とは極めて接近にしている、ほとんど変わらないように見える。しかしながら、4か月目までを拡大した図を重ねて示しておいたが、このように拡大してみると、初期の3か月目くらいまではかなり異なっているように見える。

割付療法使用期間の中央値をみると、**イレッサ群 2.4 か月** (0～33.3、平均 4.4)、**ドセタキセル群 2.8 か月** (1～18.1 か月、平均 3.0 か月) であった。ドセタキセルのサイクル数の中央値は4回であった (1～24回)。各群とも3か月までで、その半数以上が割付療法を修了していたのである。

このことは、主エンドポイントである全生存に対する最も信頼できる検討期間は、せいぜい3か月までと考えるべきことを示している。

図3：INTEREST試験全生存のカプラン-マイヤー曲線
全期間（論文の図） と 4か月目までの拡大図



そこで、IPASS試験のときと同様に、全生存の図を拡大して（図3の拡大図参照）、1か月毎の各群の生存%をグラフから読み取り、4か月目の対象者数を考慮し、6か月目までの、1か月毎の死亡率、累積死亡率、およびそれぞれのオッズ比とその95%信頼区間を再算出し、表2に示した。

表2:INTEREST試験:ゲフィチニブ群のドセタキセル群*_aに対する総死亡オッズ比(累積,月別)

試験 開始後 月数	累積総死亡					試験 開始後 月数	月別総死亡				
	OR	下限	上限	数差 * _b	NNH * _c		OR	下限	上限	数差 * _b	NNH * _c
1か月	2.08	1.06	4.06	14	53	0-1月	2.08	1.06	4.06	14	53
2か月	1.23	0.88	1.72	16	49	1-2月	1.04	0.71	1.51	2	
3か月	1.33	1.02	1.74	34	23	2-3月	1.41	0.95	2.08	18	36
4か月	1.11	0.88	1.41	18	49	3-4月	0.72	0.48	1.09	-16	-37
5か月	1.1	0.89	1.37	20	46	4-5月	1.01	0.68	1.48	2	
6か月	1.03	0.83	1.27	10		5-6月	0.75	0.48	1.15	-10	-37

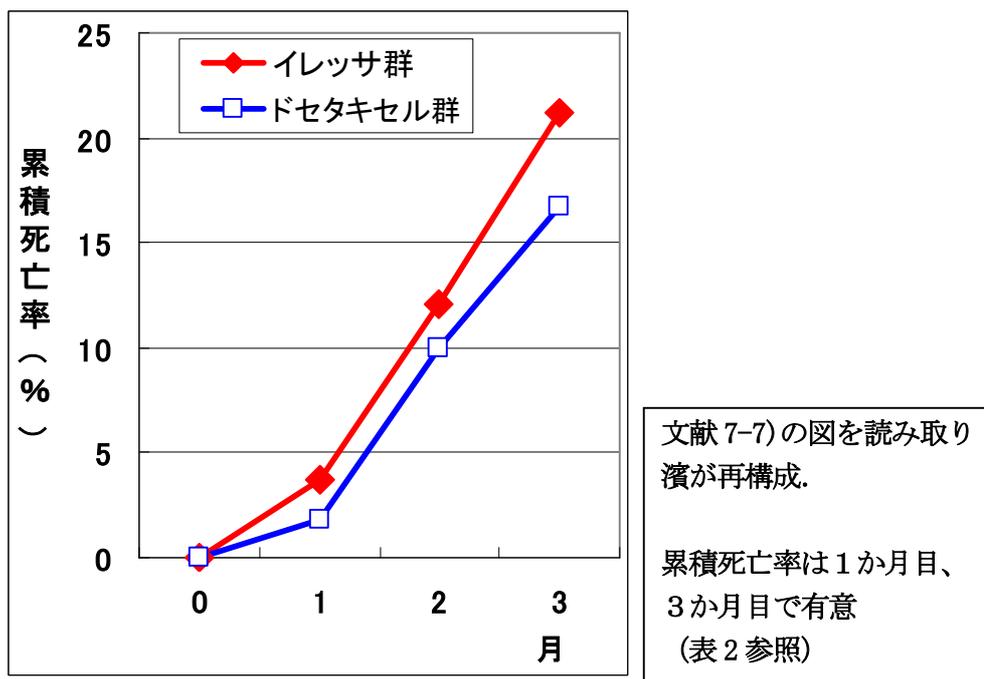
*_a: イレッサ群はイレッサ 250mg/日、ドセタキセル群の用量は 75mg/m²

*_b: イレッサ群総死亡概数-ドセタキセル群総死亡概数 (各群の総死亡者概数は、グラフを拡大し各月の%を読み取り、4か月毎の人数 (number at risk) を考慮して推計したもの)

*_c: 月別 (0-1月) ~ (2-3月) のオッズ比の幾何平均/(5-6月) のオッズ比=1.9

*_d: Number Needed to Harm (NNH) の絶対値が 100 未満について示した)

図4： INTEREST 試験初期3か月の死亡率比較



あらためて、3か月までの1か月目ごとの累積死亡率（総死亡）を図示する（図4）特に最初の1か月間の死亡率はドセタキセル群（約1.8%）に対して、イレッサ群（約3.7%）が約2倍（オッズ比約2.0；95%信頼区間1.06-4.06）で、有意に高かった。

1か月目で死亡数は14人の差があった。2か月目、3か月目の月毎の死亡率に有意の差はなく、2か月目も累積死亡率では有意の差がなかったが、3か月目で累積死亡率は再び有意となった。ドセタキセル群16.8%に対してイレッサ群は21.2%であった。1か月目で死亡数の差は34人に達した。

イレッサが使用されると、3か月目までに半数以上がイレッサの使用を中止し、22人に1人の割合で、ドセタキセル群よりも多く死亡したことを意味している。

INTEREST試験のドセタキセル用量は、日本のV-15-32試験で用いた60mg/m²より25%増しの75mg/m²であるため、化学療法死亡もV-15-32試験より多いと思われる。したがって、少なく見積もって34人がイレッサにより早期死亡し、実際のイレッサによる早期死亡は、34人よりずっと多いと考えられる。

（6）新たなランダム化比較試験のまとめと結論

EUでイレッサが承認される根拠となったIPASS試験もINTEREST試験も後療法の影響による見かけの効果であると考えられた。IPASS試験でもINTEREST試験でも後療法の影響の比較的少ない初期の4か月（IPASS試験）や3か月（INTEREST試験）で比較すると、全生存(overall survival: OS)も無増悪生存(PFS)も有意にイレッサで劣っていると推定された。

IPASS試験では、EGFR遺伝子変異陽性は非劣性が証明され、かつ、対照群に比して優越性まで証明されたとされ、これがEUで承認される大きな根拠となったが、これは5か月を超えてからの後療法の影響による見かけの効果であり、真のイレッサの効果と

は言えないと結論された。したがって、EGFR 遺伝子変異が陽性例の局所進行または転移を有する非小細胞肺癌を対象として承認した EU の決定は誤りである。

なお、本稿の根拠となったデータの正確性を確保するために、アストラゼネカ社に対して、データを公表するよう求めたが、本稿脱稿までは提供されなかった。細かいデータの違いがあるとすれば、データの公表を拒んだアストラゼネカ社にある。

(なお、その後、この意見書記載の時点でも、データは提供されていない)

(7) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ (1)ー要約

公表されたイレッサの総死亡データが公表された 8 件のランダム化比較試験のまとめを以下に示す。

- 1) INTACT-1：プラセボより生存率が劣る傾向がある。
- 2) INTACT-2：プラセボより生存率が劣る傾向がある。
- 3) ISEL：プラセボに生存率が優越するとはいえない。
(東洋人も背景の偏りが大であるため、優越するとは言えない)
- 4) SWOG0023：プラセボより全期間で生存率が有意に劣る：：
総死亡（非生存）のハザード比：1.59、95%信頼区間 1.10-2.27、 $p=0.01$
- 5) V-15-32：標準療法の一つとされるドセタキセルと比較し、生存率が有意に劣る。
イレッサ群の使用期間の中央値は約 2 か月（58.5 日：4-742 日）、ドセタキセルの中央値は 3 サイクル（9 週間）。イレッサ群で割付療法を半数以上が中止してからしばらくの間（8 か月間まで）、死亡（非生存）はイレッサ群がドセタキセル群より有意に多かった。
- 6) INVITE：標準療法の一つとされるビノレルビンと比較して、生存率が優越せず。
また、間接的にもプラセボより優越せず。
- 7) INTEREST：後療法の影響の少ない期間を比較するとイレッサは対照群に有意に劣る。
イレッサ群：使用期間の中央値 2.4 か月、ドセタキセル群 2.8 か月。後療法の影響の少ない 3 か月目までの総死亡（非生存）はイレッサ群が有意に多かった。
- 8) IPASS：後療法の影響の少ない期間を比較するとイレッサは対照群に有意に劣る。
イレッサ群の使用期間中央値 5.6 か月、CP 併用群の使用期間中央値 4.1 か月。後療法が多く、4 か月目までの死亡（非生存）はイレッサ群が有意に多かった。

(8) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ

その (2) ーゲフィチニブ群における超過死亡の割合ー

上記 8 臨床試験では、開始初期には、どの試験でも対照群に比較してゲフィチニブ群で死亡率が大きかった。そこで、開始初期において、V-15-32 や IPASS、INTEREST 各試験で実施したのと同様に、死亡のオッズ比が最も大きいと思われる時期のゲフィチニブ群と対照群の死亡数の差を求め、これを超過死亡とした。

超過死亡数は、V-15-32 でみたように、少なくともこの数がゲフィチニブによる死亡とみなすことができる数である。そして、この超過死亡数の、その時点でのゲフィチニブ群における死亡数に対する割合（超過死亡割合）を求めると、死亡全体のうちどの程度がゲフィチニブの影響で死亡したかを推定することができる（表 3）。

表3 ゲフィチニブ群における超過死亡の割合

試験名	イレッサ群 人数	対照 *	死亡オッズ比が最大の時期で				死亡数の差が最大の時期で			
			オッズ 比が最 大の月	推定 死亡 数	超過死亡 (対照群 との差)	超過死 亡割合 (%)	死亡数 差が最 大の月	推定 死亡 数	超過死亡 (対照群 との差)	超過死 亡割合 (%)
INTACT-1	365	PL	3	55	15	27.3	7	130	22	16.9
INTACT-2	345	PL	2.5	48	20	41.7	2.8	57	24	42.1
ISEL *	894	PL	1	89	17	19.1	3.3	344	49	14.2
SWOG	118	PL	6	15	5	33.3	12	64	13	20.3
V-15-32	245	DOC	2	19	12	63.2	8	97	26	26.8
INVITE	97	VNR	8	56	8	14.3	8	56	8	14.3
IPASS	609	CP	3	62	32	51.6	4	82	33	40.2
INTEREST	723	DOC	1	27	14	51.9	3	153	34	22.2
PL対照計	1722			207	57	27.5 **		595	108	18.2
CT 対照計	1674			164	66	40.2 **		388	101	26.0
合計	3396			371	123	33.2 **		983	209	21.3

PL:プラセボ, DOC:ドセタキセル, VNR:ピノレルビン, CP:カルボプラチン+パクリタキセル, CT:化学療法
*:ISEL 試験(プラセボ群がゲフィチニブ群の約半数)のほか、全ての試験でプラセボ群の人数をゲフィチニブのと同数に換算して死亡数の差を求めた。

** : 超過死亡割合のメタ解析結果 (random effect model) : 全体 : 36%、プラセボ対照試験 : 29%、化学療法対照試験 : 44%

SWOGで6か月、INVITEで8か月であったほか、おおむゲフィチニブ開始後、1～3か月で最もオッズ比が大きくなっていった。

これらの時期における超過死亡割合を求めると、全体平均で33.2%、プラセボ対照の試験では平均27.5%、化学療法対照の試験では平均40.2%の死亡が超過死亡、すなわちゲフィチニブによる死亡であると推定された。

超過死亡割合に関してメタ解析 (random effect model) をすると、全体で36%、プラセボ対照試験 : 29%、化学療法対照試験 : 44%であった。

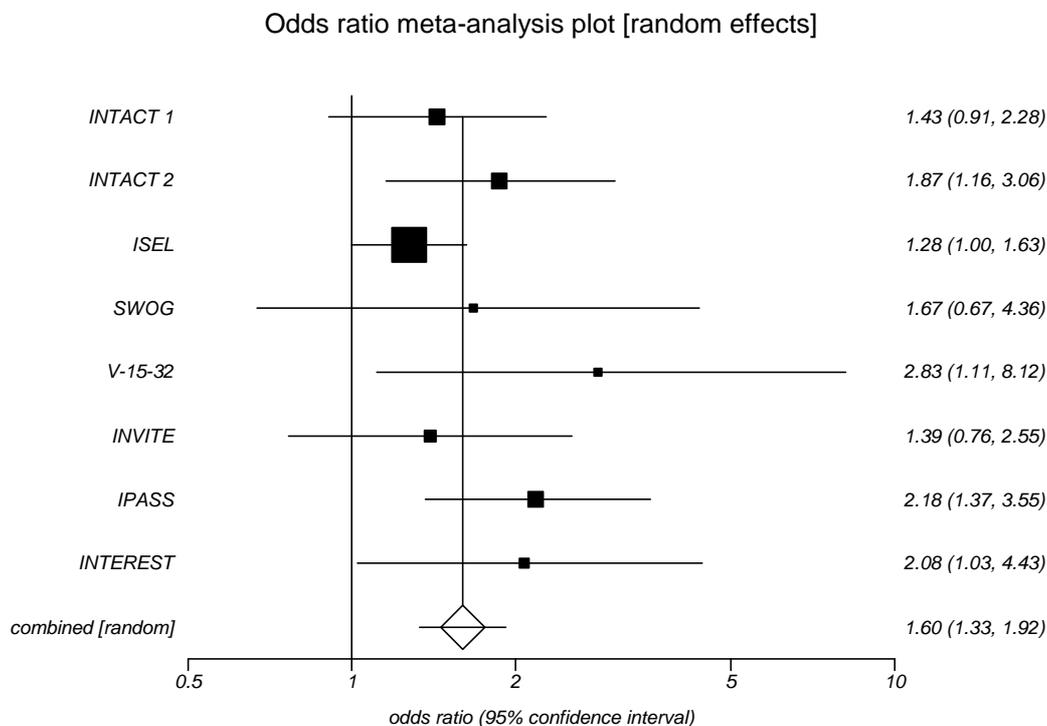
したがって、試験開始初期におけるゲフィチニブ群の死亡のうち、ゲフィチニブによる死亡が、ほぼ30～40%を占めると推定された。日本で実施されたV-15-32では、63.2%と、死亡のほぼ3分の2がゲフィチニブによる死亡と推定された。

(9) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ その(3) -オッズ比

上記8臨床試験の開始初期における対照群に対するゲフィチニブ群のオッズ比が最も大きいと思われる時期(表3参照)について死亡のオッズ比を求め、メタ解析を実施

した。その結果 (random effect model の結果のみ) を図5に示す。図5-a は全体、図5-b はプラセボ対照試験、図5-c は化学療法を対照とした試験である。

図5-a ゲフィチニブの死亡危険度(8件のランダム化比較試験のメタ解析)



8試験を総合した場合 (図5-a)、死亡の併合オッズ比は、1.60 (95%信頼区間(95%CI) : 1.33-1.92、 $P < 0.0001$)であった。試験の異質性を検討する際には I^2 という指標が重要であるが、これは、 $I^2 = 15.4\%$ (95%CI=0-62.7%)であり、異質性は少ない、すなわち、試験の種類で結果にあまり変動がないということを示しており、どの試験でも同様の結果が得られていると言えらる。

プラセボ対照試験のメタ解析の結果 (図5-b) では、併合オッズ比は、1.41 (95%信頼区間(95%CI) : 1.17-1.69、 $P = 0.0003$)であった。

化学療法を対照とした試験のメタ解析の結果 (図5-c) では、併合オッズ比は、1.97 (95%信頼区間(95%CI) : 1.47-2.64、 $P < 0.0001$)であった。

プラセボ対照試験と、化学療法を対照とした試験を別々にメタ解析すると、いずれの場合にも、異質性の指標である I^2 が 0% (95%CI=0-67.9%)となり、全体をメタ解析した場合よりも、異質性が少なくなった。

図 5-b ゲフィチニブの死亡危険度
 (プラセボ対照 4 件のランダム化比較試験のメタ解析)

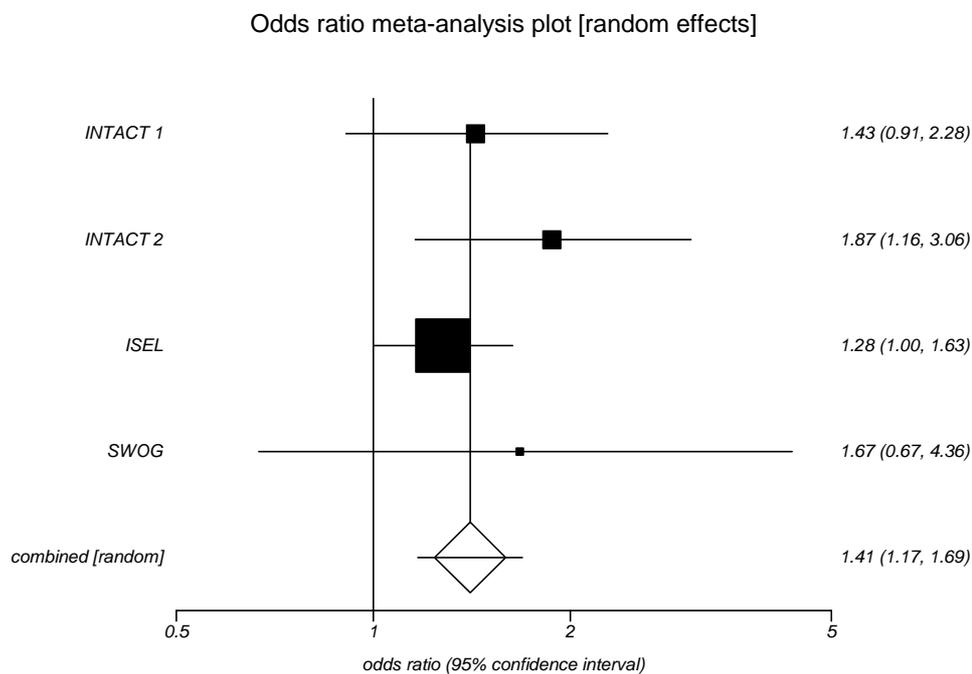
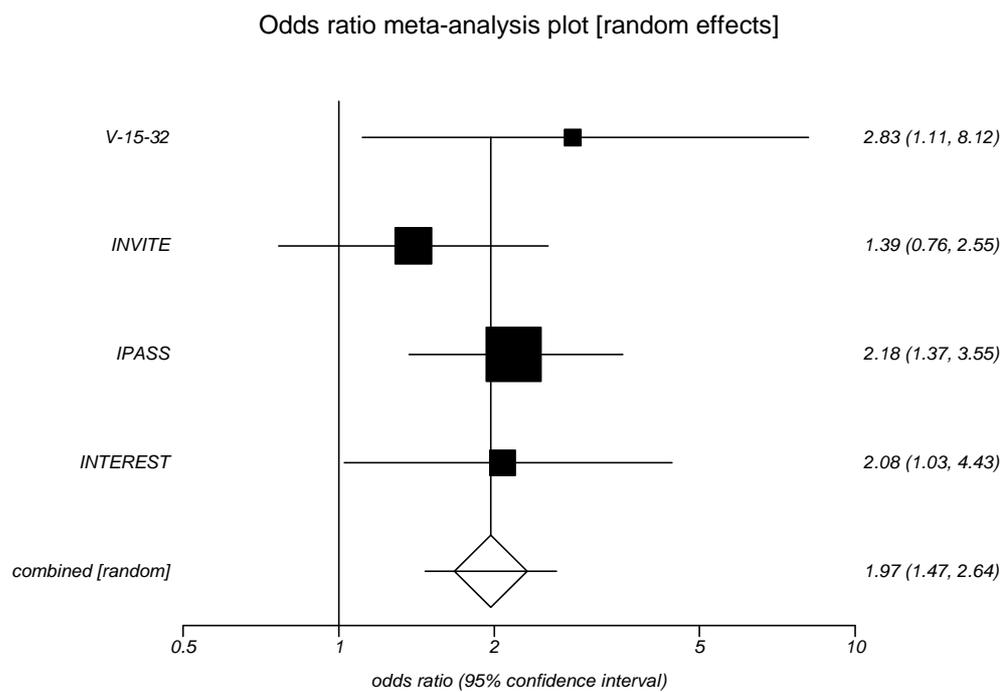


図 5-c ゲフィチニブの死亡危険度
 (化学療法対照 4 件のランダム化比較試験のメタ解析)



(10) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験の結果は承認前から予想できた

今回、反対尋問や、工藤意見書、福岡ら意見書の批判に答える形で、さらに個々の例を詳細に検討した結果、EGFR 阻害剤としてのゲフィチニブの性質、動物実験の結果、それから予想可能な治験の初期段階における急性呼吸窮迫症候群など、急性肺傷害・間質性肺炎の多発などがあり、従来 of 抗がん剤に比較して、開始初期の死亡例が多いという印象は、承認前の段階から十分な根拠をもって認識することができていた、ということ、改めて確認することができた。

したがって、このような試験開始後早期の死亡多発状況から、ランダム化比較試験を実施する前から、実施さえすれば、プラシーボや他の抗がん剤と比較して、開始初期の死亡が増加することが予測できていた、ということも改めて確認することができた。

本章【7】で検討してきた内容は、その予測が、市販後公表された8件のランダム化比較試験によって、裏付けられたということに過ぎないが、その重要性は言うまでもない。

逆に言えば、それほど治験段階における早期死亡例は多く、EGFR 阻害剤としての作用機序や動物実験結果から、十分に予測できたことである。

これほど明瞭であった害反応（副作用）が、市販前にチェックできなかったはずはなく、しかも、市販直後に問題化してからすでに7年以上も経過してなお、機序が不明などと専門家が言っていることが、いかに科学的根拠の乏しいことであるか、いかに科学者としての責任を全うしない怠慢であるか、を物語っている。

また、メーカーも国も、自ら十分にデータを分析してイレッサの害を知り、適切な情報に基づいて害反応（副作用）を防止する責任があり、それができる立場にありながら、多くの治験担当医・臨床医に対して適切な情報を提供せず、偏った情報のみを提供し、害反応（副作用）情報を低く評価してきたことが、極めて明瞭になったと考える。

参考文献・資料

【2】

- 2-1) Clinical Infectious Diseases 編集長・副編集長、濱六郎医師の Clinical Infectious Diseases 優秀査読賞授賞、2010.1.28

【5】

- 5-1) 井上彰(東北大学加齢医学研究所), 辛紅, 貫和敏博, 西條康夫. 肺病変の修復・再生へのアプローチ EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は II 型肺胞上皮機能を低下させる. 分子呼吸器病 10 巻 3 号 201-203 (2006.05)

- 5-2) InoueAkira, Xin Hong, Suzuki Takuji, Kanehira Masahiko, Kuroki Yoshio, Fukuhara Tatsuro, Kikuchi Toshiaki, Maemondo Makoto, Nukiwa Toshihiro, Saijo Yasuo. 表皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤によるサーファクタント蛋白質 A の抑制は肺炎症を増悪する(Suppression of surfactant protein A by an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor exacerbates lung inflammation) Cancer Science 99 巻 8 号 p1679-1684 (2008.08)

- 5-3) 金沢大学耳鼻咽喉科

<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med31/home.html>

診療分野：喉頭

http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med31/contz/pages/disciplines_04.html

- 5-4) 愛知県がんセンター中央病院

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/index.html>

頭頸部外科

<http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/400/410/411/411-09.html>

- 5-5) 坂井建雄、井上速人監訳、ジュンケイラ組織学第2版、2007、丸善

- 5-6) 鈴木昭男、水野俊雄編集、人体組織学「呼吸器・泌尿器」、朝倉書店、1990年

- 5-7) Krishna NS, Little SS, Getchell TV Epidermal growth factor receptor mRNA and protein are expressed in progenitor cells of the olfactory epithelium. J Comp Neurol. 1996 Sep 16;373(2):297-307.

- 5-8) Fujino Masako, Osumi Noriko, Ninomiya Youichirou, Iseki Sachiko, Shibasaki Yoshinobu, Eto Kazuhiro. 上皮増殖因子受容体の消失は鼻腔上皮の癒合に必要である (Disappearance of epidermal growth factor receptor is essential in the fusion of the nasal epithelium) Anatomical Science International(1447-6959)78 巻 1 号 Page25-35(2003.03)

- 5-9) Ezeh PI, Farbman AI Differential activation of ErbB receptors in the rat olfactory mucosa by transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor in vivo. J Neurobiol. 1998 Nov 5;37(2):199-210.

- 5-10) 竹内万彦、鼻副鼻腔の組織修復 アレルギー性鼻炎におけるリモデリングとその制御
日本鼻科学会会誌(0910-9153)47 巻 1 号 Page61-63(2008.04)

- 5-11) 加治和彦、細胞老化、老年の科学-21 世紀への老化研究をめざして (現代科学増刊)、東京化学同人、1994年

- 5-12) 保志 宏、ヒトの成長と老化、セラペイア、1988年 (第3版 1977年)

- 5-13) 石川冬木編集、老化のメカニズムを探る (別冊医学のあゆみ)、2001年

a) 目次

- b)井出利憲、細胞老化研究の展望、 p 10-24
 - c)丹伊田浩行、真貝洋一、哺乳類のテロメア、テロメラーゼと細胞寿命、 p25-30
 - d)安本茂、ヒト再生上皮幹細胞の老化、 p41-47、
 - e)北野宏明、細胞老化の理論、 89-98
 - f)巖佐康、老化の進化学、 99-103
- 5-14)
- a) 井出利憲、テロメアからみた人の老化、 in 井出利憲編集、老化研究がわかる p40-47、 2002年、羊土社
 - b) 小野哲也、上原芳彦、DNA の損傷と老化、同 78-85、
 - c) 藤原美定、分子レベル、I イオン化放射線の直接および間接作用、 in 松浦啓一ら責任編集、放射線医学体系 35、放射線生物学・病理学-放射線治療、 p9-15、 1984年、中山書店
 - d) 藤原美定、分子レベル、II.イオン化放射線による DNA 損傷と修復、同 p16-22
 - e) 松平寛通、細胞レベル、I.細胞に対する放射線の作用、同 25-49
- 5-15) Goldman CK, Kim J, Wong WL, King V, Brock T, Gillespie GY. Epidermal growth factor stimulates vascular endothelial growth factor production by human malignant glioma cells: a model of glioblastoma multiforme pathophysiology. *Mol Biol Cell.* 1993 Jan;4(1):121-33.
- 5-16) Onoda S, Mitsufuji H, Yanase N, Ryuge S, Kato E, Wada M, Ishii K, Hagiri S, Yamamoto M, Yokoba M, Yanaiharu T, Kuboto M, Takada N, Katagiri M, Abe T, Tanaka N, Kobayashi H, Masuda N. Drug interaction between gefitinib and warfarin. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Aug;35(8):478-82. Epub 2005 Jul 8.
- 5-17
- a) 家城隆次、斉藤恵理香、橋本恵美、太田智裕、湯浅和美、井口万里、岡村樹、渋谷昌彦、森山佐知子、後藤元、Gefitinib(Iressa)投与後に肺胞出血による急性呼吸不全をきたした肺腺癌の 1 例、癌と化学療法 30 巻 7 号 p977-980 (2003.07)
 - b) Ieki R, Saitoh E, Shibuya M. Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J.* 2003 Jul;22(1):179-81.
- 5-18) Kurokawa I, Endo K, Hirabayashi M. Purpuric drug eruption possibly due to gefinitib (Iressa). *Int J Dermatol.* 2005 Feb;44(2):167-8.
- 5-19) Huang YJ, Liu SF, Wang CJ, Huang MY. Exacerbated radiodermatitis and bilateral subdural hemorrhage after whole brain irradiation combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in lung cancer. *Lung Cancer.* 2008 Mar;59(3):407-10. Epub 2007 Sep 4.
- 5-20) Kim JH, Kim HS, Choi JS, Lee KM, Shin YC, Ahn BM, Choi DR, Kwon JH, Park S, Kim HY, Jung JY, Kim HJ, Song HH, Zang DY. Bilateral subdural hemorrhage as a possible adverse event of gefitinib in a patient with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009 Apr;64(1):121-3. Epub 2008 Nov 20.
- 5-21) Mori H, Ohno Y, Ito F, Funaguchi N, Yanase K, Endo J, Nakano M, Bai La BL, Minatoguchi S. Massive Hematuria from the Bilateral Upper Urinary Tract in a Patient Treated for Advanced Lung Cancer with Gefitinib. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Nov 7. [Epub ahead of print]
- 5-22) Koide M, Penar PL, Tranmer BI, Wellman GC. Heparin-binding EGF-like growth factor mediates oxyhemoglobin-induced suppression of voltage-dependent potassium channels in rabbit cerebral artery

- myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Sep;293(3):H1750-9. Epub 2007 Jun 8.
- 5-23) Chansel D, Ciroldi M, Vandermeersch S, Jackson LF, Gomez AM, Henrion D, Lee DC, Coffman TM, Richard S, Dussaule JC, Tharaux PL. Heparin binding EGF is necessary for vasospastic response to endothelin. *FASEB J*. 2006 Sep;20(11):1936-8. Epub 2006 Jul 28.
- 5-24) Kawanabe Y, Masaki T, Hashimoto N. Involvement of epidermal growth factor receptor-protein tyrosine kinase transactivation in endothelin-1-induced vascular contraction. *J Neurosurg*. 2004 Jun;100(6):1066-71.
- 5-25) Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Nattam S, Kozloff MF, Clark JI, Yan DH, Liu W, Pierce C, Dancey JE, Stenson K, Blair E, Dekker A, Vokes EE. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):247-57. Epub 2009 Feb 7.
- 5-26) Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, Vodvarka P, Rischin D, Garin AM, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Hargreaves L, Armour A, Speake G, Swaisland A, Vokes EE. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1864-71. Epub 2009 Mar 16. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3410.
- 5-27) Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management. *Clin Lung Cancer*. 2009 Jan;10(1):28-35. Review.
- 5-28) 森成元編集、呼吸器診療実践マニュアル、訂正第3版、1995年、文光堂
- 5-29) 編者：ユージン ブラウンワルドほか、日本語版監修：福井次矢、黒川清、ハリソン内科学(原著第15版)、メディカルサイエンス・インターナショナル、2003
- 5-30) 金井正光編著、臨床検査法提要、金原出版、1998年
- 5-31) Dazzi, H., Hasleton, P.S., Thatcher, N., Wilkes, S., Swindell, R., Chatterjee, A.K. Malignant pleural mesothelioma and epidermal growth factor receptor (EGF-R). Relationship of EGF-R with histology and survival using fixed paraffin embedded tissue and the F4, monoclonal antibody. *Br J Cancer*. 1990 Jun;61(6):924-6.
- 5-32) Ramael M, Segers K, Buysse C, Van den Bossche J, Van Marck E Immunohistochemical distribution patterns of epidermal growth factor receptor in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelium. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(3):171-5.
- 5-33) Ruocco S, Lallemand A, Tournier JM, Gaillard D. Expression and localization of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha, and localization of their common receptor in fetal human lung development. *Pediatr Res*. 1996 Mar;39(3):448-55.
- 5-34) Chee-Keong Toh, Pyng Lee, Balram Chowbay, Jason W. K. Goh, Kent Mancer and Puay-Hoon Tan. An inflammatory response with worsening of pleural effusion on treatment with erlotinib in non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 46, (2) : 256-258 (2007)
- 5-35) Clinical Review by FDA:
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_03_FDA-Medical%20Officer%20Review.doc

【6】

- 6-1) Salmi R, Gaudenzi P, Di Todaro F, Morandi P, Nielsen I, Manfredini R. Massive thrombosis of brachiocephalic veins and superior vena cava syndrome in a patient with non-small cell lung cancer

- treated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. Clin Drug Investig. 2007;27(7):499-503.
- 6-2) Yamaguchi K, Kanazawa S, Kinoshita Y, Muramatsu M, Nomura S. Acute myocardial infarction with lung cancer during treatment with gefitinib: the possibility of gefitinib-induced thrombosis. Pathophysiol Haemost Thromb. 2005;34(1):48-50.
- 6-3) Verheul HM, Pinedo HM. Inhibition of angiogenesis in cancer patients. Expert Opin Emerg Drugs. 2005 May;10(2):403-12.
- 6-4)
- a)
- b)木田厚瑞、肺気道系の構造、in 木田良行、福原武彦編集、新生理学体系(第17巻)呼吸の生理学 p5-18、2000年、医学書院
- 6-5) Wang C, Abe S, Matsuda K, Yu C, Li Y, Usuki J, Azuma A, Kudoh S Effects of gefitinib on radiation-induced lung injury in mice. J Nippon Med Sch. 2008 Apr;75(2): 96-105.
- 6-6)浜六郎、ゲフィチニブ(イレッサ)は承認前に肺虚脱～肺傷害が判明していた—動物実験結果と臨床試験における肺虚脱・急性肺傷害死亡例より、T I P 「正しい治療と薬の情報」2008 : 23(9) : 93-97.

【7】

- 7-1)
- a)浜六郎、延命効果のないイレッサ使用継続は不適切、T I P 「正しい治療と薬の情報」2005 ; 20(3) : 29-31.
- b)浜六郎、イレッサ ISEL 試験：患者背景に有意の偏り：「東洋人に延命効果」は疑問、同 2005 ; 20(3) : 31-32.
- c)浜六郎、ゲフィチニブ(イレッサ)：EGFR 遺伝子変異ある患者にも「延命効果なし」：ア社自身が明言、同 2005 ; 20(3) : 32-33.
- 7-2) 浜六郎、ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(I)、T I P 「正しい治療と薬の情報」2008 ; 23(10) : 106-110.
- 7-3) 浜六郎、ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(II)、T I P 「正しい治療と薬の情報」2008 ; 23(11) : 113-115.
- 7-4) 浜六郎、ゲフィチニブ(イレッサ) —IPASS 試験と INTEREST 試験でも生存短縮、T I P 「正しい治療と薬の情報」2009 ; 24 (8/9) : 104-112.
- 7-5)
- a)Mok T. et al. Gefitinib or Carboplatin?Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. NEJM 2009; 361: 947-957.
- b)Supplementary Appndix : <http://content.nejm.org/cgi/data/NEJMoa0810699/DC1/1>
(全生存のカプラン-マイヤー曲線)
- 7-6) 平成16年(ワ)第7990号 薬害イレッサ西日本損害賠償請求事件、丙E第58号証の1及び、同の2(おそらく、the European Society of Medical Oncology meeting, Stockholm. 2008における発表スライド原稿)
- 7-7) Kim ES et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:1809-1818.
- 7-8)NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)、アストラゼネカジャパン宛、資料請

求依頼書、2009.7.8