

意見書 (5)

2010年6月19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

2010年2月8日付けの私の意見書(3) (以下、濱意見書(3)) に対する2010年6月7日付の福岡正博医師 (以下、福岡医師) および坪井正博医師 (以下坪井医師) の共同による意見書 (以下、福岡ら意見書(2)) が2010年6月18日午後8時30分に送付され拝見した。

この福岡ら意見書(2)でも、濱意見書(3)で示したことをほとんど理解しないままの的外れな批判に終始している。以下に、その問題点を述べる。なお、福岡ら意見書(2)の順に沿って、意見を述べる。

【1】「はじめに」について

福岡ら意見書(2)では「はじめに」において、「一部新たなことを述べているが、基本的には濱意見書(2)で述べたことの趣旨の繰り返しである。分析手法は、合理的根拠なく否定するもので、科学的考察とは言い難い。」との趣旨を述べている。

しかし、前回の福岡ら意見書において繰り返し述べていた、「およそ肺癌の病態を理解していない」「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)、「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) (他にも同様の表現があるが割愛) などといった、濱意見書に対する極端な否定的表現は今回は用いられていない。

【2】ランダム化比較試験における早期死亡について

福岡ら意見書(2)では、ランダム化比較試験における早期死亡について、1. 分析手法では、(1) 特定期間 (割付当初の3か月間) の比較、(2)後療法の影響を排除するなら無増悪生存期間 (PFS) を評価すべき、(3)差のある部分だけでメタ解析するのは問題と指摘し、2. ランダム化比較試験における生存率の低下が、直ちにイレッサの有害作用を意味するとは言えないので、濱意見書(3)の意見は妥当でないとしている。

1. 分析手法の問題

(1) 特定期間 (割付当初の3か月間) の比較の問題

福岡ら意見書(2)では、分析手法の問題としてまず、特定期間 (割付当初の3か月間) の比較の問題をあげ、サブグループ解析の問題点を指摘してきた濱が、意見書(3)では、試験期間全体でなく、特定期間 (割付当初の3か月間) を比較していると批判している。

ランダム化比較試験のランダム化比較試験たる所以は、ランダム割付が保たれているか否かにかかっている。全体の一部で比較したり（サブグループ解析）、脱落が多くなったり、後療法で、もとの割付から外れる人が多く出てきた場合には、もとのランダム割付は保たれなくなる。

サブグループ解析は、探索目的でしか使用できない。その理由は、いくつかある。第一に、検証すべき仮説は試験対象者全体であり、サブグループ解析での検討事項は、当初の設定した仮説とは異なること、第二に、サブグループ解析では、両群から一部の人を抽出するため、抽出したどうしで背景因子に違いが生じること、第三に、サブグループの背景因子が調整できたとしても、後付で、種々のサブグループについて解析すれば、統計学が指摘する多重性（複数の解析を重ねることで、偶然に有意の差のある結果が生まれる確率が高まること）によって、偶然に良い結果が得られることがあるからである。

したがって、そうした統計上の大きな問題点を抱えたサブグループ解析をもって医薬品の有効性主張することは許されないのである。

実際、多くのサブグループ解析では重要な背景因子が異なることが多い。たとえば、ISEL 試験では、東洋人で有効としていたサブグループ解析の結果に重大な影響のある背景因子（病勢進行の程度と関連の深い発症から試験組み入れまでの期間の長さ）に、ゲフィチニブ群に有利に働く有意の差があった。他の因子は調整されていたのに、最も重要な背景因子を調整していなかった。こうした重要な背景因子の異なるサブグループ解析は、探索的な価値すら持ち得ない。

しかし、最初の 3~4 か月を限って全生存を比較する方法は、このようなサブグループ解析とは基本的に異なっている。途中で判定する方法の場合の両群はサブグループ解析と異なり、もともとランダム割付がなされたものであり、もともとの割付に偏りが無い限り、背景因子に問題はない。

次に、後療法によるランダム割付への影響を考えてみる。試験物質と標準薬とのクロス割合が多くなった場合には、その影響で当初の割付と大きく異なりランダム割付が保たれなくなってくることは、詳しく述べるまでもない。このことは、濱意見書(3)で詳述した。

割付が逆転する後療法を許して優劣を競うなどということは、一般の勝負の世界ではありえないであろう。たとえば、碁で、形勢が圧倒的に不利とみると、白石と黒石を交代するようなものであり、どちらが本当に強いのかまったく分からなくなる。

そもそも、生存への影響を試験しようとしている物質（ゲフィチニブ）と比較対照とした薬剤が、後でクロスするようなことは本来、試験デザインとしては許されないものである。比較する同士をクロスさせるのは、結果を不明にするだけであり、試験結果を無駄にし、真実を覆い隠すことになり、むしろ非倫理的ですらある。

人に薬剤を用いる場合は、現実には（問題はあるが）やむをえない面はある。しかし、結果に重大な影響が現れることがあるため、私は、交代する前の状態で判定すべきといっているのである。

さらに、V-15-32 試験や INTEREST 試験（対照：ドセタキセル）、IPASS 試験（対照：カルボプラチン+パクリタキセル）は、ランダム割付けがなされてはいるが、いずれも注射剤を対照としているため、患者にも医師にもどちらが使われているかが分かっており、そうした試験物質のクロスは結果に大きく影響しうる。

したがって、背景因子や多重性の問題などとの関連で見た場合、こうした後療法のない時期での全生存の解析は、探索目的以外では使用し得ないいわゆる「サブグループ解析」とはまったく異質であり、むしろ後療法としてクロスした時期を含めた解析よりも、試験物質の対照標準薬剤に対する、より真実に近い効果と害を見ることができるといえる。むしろ、この方法こそ、本来、主エンドポイントとして当初からプロトコールに記載しておくべきものである。

残る問題は、有意の差となるのに必要な数の死亡が生じるかどうかである。この点、個々のイレッサのランダム化比較試験の多くで、早期死亡に有意の差が生じていた点を指摘しておけば十分であろう。

(2) 後治療の影響と無増悪生存期間 (PFS)

福岡ら意見書(2)では、「後治療の影響がないデータを比較するなら、無増悪生存期間 (PFS) を評価するのが一般的である。」としている。

しかし、ランダム割付けが保たれている状態における総死亡で比較して、多くのランダム化比較試験で有意に総死亡が増加していたのである。無増悪生存期間を比較するまでもないことであるが、無増悪生存期間についても基本的なことだけ触れておきたい。

濱意見書(3)では、無増悪生存期間 (PFS) における後療法の影響を割愛したが、引用した文献 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.) の p106、表 3 : IPASS 試験におけるがんの進行・害反応・死亡状況別、後療法の OS・PFS への影響、において、詳述した。

すなわち、進行あるいは死亡例でなくとも、後療法がなされる例は、次のような場合である。

- a) 非進行+中止基準該当例：重症有害事象が生じた場合には、一度試験物質の使用を中止する。そして、重症化して死亡した場合は別として、その後有害事象が回復したなら、割付療法を再開することはほとんどなく、後療法に切り替えられることになる。この点は、ゲフィチニブ群でも、カルボプラチン+パクリタキセル群（CP 群）でも同様である。
- b) 非進行+非中止基準該当例：イレッサ群では、イレッサが継続されるが、CP 群では、最大で 18 週で終了するため、進行していなくとも、後療法がありうる。

したがって、この点に対する具体的な反論はないので、福岡ら意見書(2)の指摘は的外れである。

(2) メタ解析の問題

福岡ら意見書(2)では、「V-15-32 試験ほか合計 8 試験のメタアナリシス（メタ解析）を死亡オッズ比の最も高い（と思われる）時期のみ取り出して比較しているのは妥当ではない。」との趣旨を述べている。

しかしながら、この批判も、以下の理由により適切ではない。すなわち、メタ解析をする各試験の対象者の癌種、重症度、性や年齢、合併症、併用薬剤の種類が揃っている場合は、試験開始後一定の時期、たとえば、どの試験についても、3か月後における死亡率をメタ解析する方法を用いなければならない。

しかしながら、ゲフィチニブの第Ⅲ相試験の対象者は、進行非小細胞肺癌という点で共通しているだけで、人種や喫煙状況、癌腫、初回治療か治療歴があるか、併用抗がん剤があるか否か、プラセボ対照か否か、などさまざまな要素で異なっている。未治療例に対して他化学療法剤に上乘せ効果を検討したプラセボ対照試験（INTACT-1 と-2）、既治療例に対するプラセボ対照優越性試験（ISEL）、既治療例に対するドセタキセル対照非劣性試験（V-15-32 試験は日本人、INTEREST 試験は日本以外のアジアを含む 24 カ国で実施）、未治療の非喫煙か軽度喫煙者（少なくとも 15 年前に禁煙）、腺がん、ステージ 3B/4 期のアジア人（日本人を含む）という限られた人を対象にしてゲフィチニブ単独と化学療法を比較した非劣性試験（IPASS）、治療歴のない高齢者に対するビノレルビンを対照とした優越性第Ⅱ相試験（INVITE）、未治療例に対して 2 つのレジメンの化学療法と放射線療法を実施後の患者を対象として実施したプラセボ対照ランダム化比較優越性試験

(**SWOG0023**) である。どれ一つとして同じ条件の試験はなく、死亡が多くなる時期が異なるのは当然である。

したがって、同じ時期の比較ではゲフィチニブの影響がわからなくなるため、どの試験においても、最もオッズ比が大きい（と思われる）時期を選んでメタ解析をしたものである。

このようにして求めた統合オッズ比は、早期死亡増加に関するゲフィチニブの最大効果の推定値と解釈することができるのであり、そのことこそ、臨床的には重要なことである。

2. 生存率の低下が、直ちにイレッサの有害作用によるとは言えない

福岡ら意見書(2)では、「ランダム化比較試験で見られた差の原因をイレッサの有害作用（副作用）によるものとする考えは医学的な根拠がない。効果がなく、癌の病勢が進行して死亡に至ることは不自然ではなく、有害作用（副作用）による考えなければならない理由はない（前回意見書 21～24 ページで触れた）。」との趣旨を述べている。そして、例として、グラフを示して「EGFR 遺伝子変異陽性者と陰性者の全生存の違いも、濱の考えではイレッサの有害作用によるということになるが、これはイレッサの有効性の違いによると考えられている。」との趣旨を述べている。

しかしながら、この考えは私の考えをまったく理解していないばかりか、「ランダム化比較試験」が何を証明しようとしている試験であるかをまったく解しない、レベルの低さである。

なぜならば、

- (1) ランダム化比較試験とは、他の条件（背景因子）をできる限り一致させ、ただゲフィチニブが使用されているか否かだけが異なるという条件で、ゲフィチニブの影響をみる試験である。異なるのは、ゲフィチニブの有無だけであるから、その結果生じたよいことも悪いことも、統計学的に差があれば、ゲフィチニブによって生じたと判定することができるのである。
- (2) しかしながら、注意しなければならないのは、当初振り分けた（割り付けた）ゲフィチニブ使用の有無以外の因子（背景因子）はもちろん、割付そのものが異なってしまうと、ゲフィチニブの影響をみることができなくなるという点である。
- (3) 私が、後療法の影響が出ていない時期にこだわっているのは、そのためである。
- (4) 一方、例としてあげている「EGFR 遺伝子変異陽性者と陰性者の全生存の違い」による全生存の違いは、EGFR 遺伝子変異の有無による違いを示したものであり、イレッサの有効性や害を示すものではない。「同じイレッサ群」で比較するなら、それは、イレッサ使用者という同じ背景を有するものどうしで、EGFR 遺伝子変異の有無による違いを示したものであるから、イレッサの影響を云々することは

不可能である。

- (5) 福岡ら意見書(2)で「EGFR 遺伝子変異陽性患者と陰性患者のそれぞれのサブグループにおける全生存の生存曲線を比較すると、同じイレッサ群であっても、遺伝子変異陽性患者と陰性患者ではまったく異なる生存曲線を描き、生存率も大きく異なっていることが見て取れる。濱氏の考え方によるならば、このような遺伝子変異陽性患者と陰性患者における違いもイレッサの有害作用（副作用）の違いによるものということになるが、現在の医学的、薬学的知見の下において（中略）上記の違いはイレッサの有効性の違いによるものと考えられている。」と述べているが、上記(1)～(4)で述べたことから、この解釈が、いかに誤解・曲解にもとづくものであるか理解できよう。
- (6) イレッサ群どうしで遺伝子変異陽性患者と陰性患者とを比較して、陽性患者の生存が多い（死亡が少ない）のは（他の背景因子が同じと仮定した場合の話だが）、イレッサの影響（効果や害）ではなく、遺伝子変異の有無の違いが出たものである（プラセボ群どうしの比較でも差があるようにみえるのも同様）。それを、「現在の医学的、薬学的知見の下において（中略）上記の違いはイレッサの有効性の違いによるものと考えられている。」という福岡氏らの意見が日本の医学界、薬学界の常識であるなら（実際そのような考えの権威筋は多いが）、少なくとも、日本の医学界、薬学界の常識は根本的に間違っている。これは公正な科学の世界には通用しないことである。

【3】その他の問題点

1. 治験における効果判定に対する批判について

福岡ら意見書(2)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、との意見に対する濱の批判は当たらない。治験が医薬品の有効性だけでなく、安全性評価も目的としていることは言うまでもない。」との趣旨を述べている。

しかし、この点も的外れである。濱意見書(3)では、「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のようなものである。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、・・・」と述べている。福岡ら意見書の考えが、「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こ

とは前提としたうえで、なおかつ、「進行」例が多ければ、それは安全性評価に役立てることが可能であることを指摘したものであり、切り離しては考えられないことを述べた。

なお、「治験が医薬品の有効性だけでなく、安全性評価も目的としていること」を明言されたのは当然のことである。

2. 反論しなかった点について

福岡ら意見書(2)では、「前回意見書では、濱の個々の主張の前提となる分析方法の誤りを指摘したうえで、個々の誤りについては主要な点を指摘したものである。具体的に指摘しなかった点についても、濱の意見を認めたものではない。」との趣旨が述べられている。

しかしながら、「前提となる分析方法の誤り」を指摘したけれども、その指摘がすべて誤りであることを、濱意見書(3)で指摘した。また、個々の誤りについても、すべて反論しておいたが、今回の福岡ら意見書(2)でも、血栓に関すること以外、個別の反論はない。

したがって、具体的な反論のない部分については、やはり認めざるをえなかった、と解釈せざるを得ない。

【4】濱の専門性について

福岡ら意見書(2)では、濱は、「肺癌治療に従事していないので、肺癌に関する専門性は有していない。」という。

しかし、濱意見書(3)でも指摘したが、害反応に関する専門性は、あらゆる医学の分野にわたる。さらに、薬剤の効果や、害に関するシステマティックレビューの専門家は、その領域の診療に従事している人だけではない。診療に従事している者も必要ではあるが、システマティックレビューの中心は、非専門家の方が適切に実施できるほどである。批判的吟味は、専門領域の既成観念にとらわれることなく行なう必要があるからである(文献1)。

1. 論文の査読経験について

a) 査読経験について

福岡ら意見書(2)は、「査読経験があるといっても、それは、肺癌治療に関するものではない。研究者が自らの活動する研究分野の論文を依頼されることは、珍しいことではなく、数も多いものではない。」

しかし、査読のうち2件がイレッサ関連の論文であることを、濱意見書(3)のp5で述べた。正確にいうと、肺癌に対する主として他のEGFR阻害剤による治療の害に関するものであった。「肺癌治療に関するものではない。」との指摘は誤りである。

また、大学や大病院で診療・教育・研究を専門とする者と違い、私は、臨床医として長年の経験の上に民間の立場で、製薬企業の援助を一切うけず非営利活動として医薬品情報を収集し、医薬品の批判的吟味を実施し、情報を発信している。その私に対して1年半程度で10件の英文医学雑誌からの査読依頼があるということと、大学でそれを専門にしている人と対する査読依頼とは、同列に比較はできないであろう。

「数も多いものではない」というなら、意見書を提出している人の最近1年半ないし2年間の英文医学雑誌からの査読依頼件数を示して反論すべきものであるが、それも示されていない。

つい先月(5月)も、小児癌の化学療法が及ぼす遅発性の腎障害に関するシステムティックレビューに関するコクラン共同計画のプロトコールの査読を依頼された2週間以内に査読結果を提出した(小児癌はあらゆる部位の小児の癌を意味する)。

b) 血栓症性病変の発症頻度に関する解析方法について

福岡ら意見書(2)は、「血栓症に関する濱の解析は、バイアスが生じているおそれが高いと指摘したが、その点を認めつつ、濱は自説に都合のよいバイアスのみを取り上げて主張しているに過ぎず、このような不適切な比較手法によって「証明されている」などとは言えない。また、現在の知見において、イレッサの副作用として血栓が有意に生じやすくなるとは認められていない。」という趣旨を述べている。

しかしながら、福岡ら意見書(2)では、相変わらず、バイアスが生じうる一般的な要因をあげるだけで、問題となるバイアスについて、現実には全てクリアできていることを述べた濱意見書(3)の個々の点に対する具体的な反論は、一切ない。濱意見書(3)では、

- 1) 静注試験の対象者については、健常人であり、がん患者でないので問題にならない。
- 2) プラセボを含めた発症率が問題だというのが、プラセボと比較するのが普通であり、むしろ適切である。
- 3) 背景の異なる対象者から得た試験結果を併合するのは、疫学的手法とし、

シグナル検出を目的として探索的に実施する通常の方法である。

- 4) 外国人の血栓症の頻度との比較については、日本人より外国人の方が一般的に頻度が高く、しかもハイリスク者との比較でも、ゲフィチニブが有意に高率であった（さらに、ゲフィチニブの第 I 相試験は、外国人を対象としたものであり、比較に外国人のデータを用いるのが適切である）。

まとめると、以上のような内容について述べたが、これら具体的指摘に対する福岡らの反論はない。

2. 白血病患者の治療経験について

福岡ら意見書(2)では、「白血病の治癒例の経験がある、といっても、白血病と肺癌とでは、病態も治療法もまったく異なる疾患であるので、比較はできないし、間質性肺炎の専門知識を有するという根拠にはならない。わずか1例の治癒例をもって悪性腫瘍の化学療法の経験が十分あるなどの主張には違和感を覚える。」との趣旨を述べている。

福岡医師らは、世界的にみて、大学病院や大病院では、Oncology（腫瘍）部門という部門があることをご存じのはずである。癌治療は極めて共通する部分が多いため、臓器別治療の専門家の集団というよりは、悪性腫瘍の治療の専門家としての集団をつくり、総合的な悪性腫瘍治療を目指すことは極めてリーズナブルだからである。

使用薬剤も、オーバーラップしていることがあり、なによりも、生じる害反応（副作用）がほとんど共通していることである。濱意見書(3)でも述べたが、白血病治療では、肺癌治療よりも、はるかに強い害反応（副作用）を経て治癒を目指すため、周辺の全身管理に関する心構えは、一般固形癌の化学療法の比ではない。

白血病の治療をしたことのない人には、この厳しさは分からないであろう。

また、肺癌治療の専門家でないといっても、内科疾患全般が私の専門領域である。知り合いの肺癌患者を、その進行の速さと検査データから、専門家より早く小細胞肺癌と診断し、また、抗がん剤治療後の再発・治療の必要性も、専門家より早く気づいた。進行程度と癌の性質、抗がん剤の効果と失効に関する理解に、それほど大した専門性は必要なく、むしろ専門家は自分の経験に頼る分、予測困難な事態への対処が遅れ勝ちとなるよい例であろう。

参考文献

1. システマティック・レビュー、Chalmers I, Altman DG 著、
津谷喜一郎／別府宏暁／浜六郎監訳、サイエンティスト社 2000年8月