

意見書（7）

2012年7月26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
大阪大学医学部 非常勤講師（公衆衛生学）

イレッサ（一般名・ゲフィチニブ）の効果と安全性、その予見可能性について、これまで6度にわたり意見書を作成し、大阪で2度、東京で1度、証言した。その立場から、2011年2月の大阪地裁判決、2012年5月25日の大阪高裁判決のイレッサそのものに関する有効性と安全性の評価の、医学的間違いを、意見書（8）において総合的に指摘するが、その前に、イヌに生じた肺障害を「慢性肺炎」と診断した根拠に関する、アストラゼネカ社（ア社）の病理学者による「イレッサ反復投与毒性試験における肺所見の概要」（丙C第4号証の1および2：以下「ア社概要」）、および、工藤翔二医師の意見書（2008年7月22日付：以下「工藤意見書 2008」）に対する反論を未提出であったので、この点に関して、本意見書（意見書（7））で指摘する。

【まとめ】

大阪地裁および大阪高裁は、イレッサの害に関して、その信頼性、信憑性が問われている被告ア社による釈明書である「ア社概要」を何らの間違いもない医学的適切な根拠であることを前提として判決している。しかし、ア社概要の根拠となった丙G第11号証およびKobayashi論文、さらにはKobayashi論文引用の論文を検討した結果、「慢性肺炎」の記載はみられなかった。

丙G11号証が引用した一つの調査（表6.1）の対象イヌは入院した病犬であり調査目的は公害の呼吸器への影響をみたものであり、1歳未満に限った集計はなかった。丙G11号証の別の調査（表6.2）で肺炎が生じていたのは3.3歳以上であり1歳未満の罹患はなかった。

丙G11号証で引用され、詳細な動物病理学教科書（Pathology of Domestic Animal 4th ed）では、「気管支肺炎は、慢性化することがあり、その病変は、線維形成を伴う**慢性化膿巣**である」。大葉性肺炎でも、「**慢性膿瘍形成**などに移行し、肉芽組織による器質化が著しい場合には、**肉様の線維組織**ができる。これは **carnification（肉様変化）**と呼ばれる」。これら、**慢性化膿巣や慢性膿瘍形成**はヒトの病変では「**肺膿瘍**」「**肺化膿症**」あるいは「**壊死性肺感染症**」と呼ばれる病態に相当する。気管支肺炎が慢性化した慢性化膿巣も、大葉性肺炎が慢性化した場合の肉様変化も、pale（蒼白、あるいは、白っぽい：ア社概要では淡色化）とはならない。

劇症型大葉性肺炎が治癒する場合には、瘢痕化し組織の収縮が生じるとしても、元の4分の1の大きさに縮小するような瘢痕収縮は考えられず、それほど著しい大葉性肺炎を起こしたならば死亡する可能性の方が大きい。死亡に至らず治癒するとしても、劇症型大葉性肺炎の急性期に、何の症状もなく、知らない間に治癒し、しかも肺葉が、元の4分の1になってしまう状況を想定すべき記述は一切見られない。

一方、EGFR 阻害によりサーファクタントの産生が阻害され肺胞を膨らますことができなくなれば、わずか 10 日間でも肺が虚脱し、前葉が 4 分の 1 に収縮し、蒼白化した状態になりうる。

さらに、ア社のいう「慢性肺炎」を有したイヌは、腸や腎臓、肝臓、眼、気管支、食道、リンパ節をはじめ、肺以外の多種多様の臓器に障害が生じていたことから、肺だけが例外的に障害されないことを想定することはきわめて困難である。

以上を総合すれば、無症状の慢性肺炎で、前葉が 4 分の 1 に縮小することはありえず、イレッサの EGFR 阻害作用により肺虚脱死したと結論づけられる。

【1】判決および、根拠としたア社概要・工藤意見書 2008 の概略

(1) 大阪地裁・高裁判決の趣旨

判決では、「イヌを 10 日目に屠殺し、翌日から使用用量を減少させたが、当該イヌの肺が虚脱したことを示す記載は全くなく、病変により生じた肺葉の容積の減少や血流阻害による肺の淡色化は、時間経過を経て器質化した肺炎の一般的所見であり（イヌによく見られる）慢性肺炎との所見と整合する（地裁）」また、「試験前にイヌが慢性肺炎を発症していても（註：罹患していても意味、「発症」なら症状がある）、呼吸状態等に変化がない場合には、除外は困難である（地裁）」「イレッサの反復毒性試験の病理検査は、アストラゼネカ社の 3 名の獣医病理学者により行われ（地裁）、すべて標準報告手順書に従って報告書が作成され、ピアレビュー(毒性病理専門家による再評価)が行われた結果、肺の所見は認められなかった(高裁)、また、医薬品機構による適合性調査の結果に対して、審査センターは、承認審査資料に基づいて審査を行うことに支障はないと判断した(地裁)」などと述べ、毒性所見であることを否定している。

(2) ア社概要の趣旨

1)6か月イヌ経口毒性試験の「慢性肺炎」がイレッサ投与に関連しないと判断した理由については、以下のように述べている。

肺炎は左肺前葉のみに存在し、ビーグルの背景データにみられる典型的な偶発所見である。この動物は重度体重減少（試験前に比較して18%減少）、摂餌低下及び下痢のために試験10日に安楽死させた。剖検で小腸粘膜表面に赤色変色がみられ、組織学的検査で軽度の十二指腸及び空腸精膜壊死が認められた。これらの一般状態及び病理所見は腸炎と一致した。さらに、剖検で左肺前葉が通常よりも小さく、淡色化を示した。組織学的検査で慢性肺炎の存在が認められたが、この慢性肺炎は左肺前葉のみにみられた。肺炎は時折無処置動物にも観

察され、実際に本薬のイヌの1ヵ月反復投与試験の対照群においても観察されている(表2、雄動物番号842)。これらのことから、慢性肺炎は、ビーグルの背景データにみられる典型的な偶発所見であり、一般状態の悪化は、消化管障害に起因するものと考えられた。

2) 6か月イヌ経口毒性試験全般について、ア社概要は以下のように結論している。

結論:肺に本薬に関連した所見は認められない。すべての所見は実験動物のビーグルで一般的にみられる蓄積データの病変と一致した。例えば、肺泡究、肺泡マクロファージ、肺炎、線維化及び出血は何れもピーグル犬の自然発生病変として報告されている (Kobayashi ら、1994)。

3) 泡沫肺泡マクロファージについては、以下のように記載している。

高用量群の泡沫肺泡マクロファージの発現頻度は25%で、1例のみが軽度で、それ以外は軽微であった。対照群では認められなかったが、泡沫肺泡マクロファージはAlderley Park Wistar ラットで一般的に加齢に伴ってみられる所見であり、背景データの対照ラットの発現頻度は 0%~30%である(Tucker,1997)。約2倍の用量で試験した以前のラット1ヵ月投与試験で、発現頻度は0%であった。以上の点を考慮に入れて、本所見の発現頻度は蓄積背景データの範囲内であり、投与による結果ではないと判断した。マクロファージは肺胞腔内に遊離して存在しているが、これらの細胞が存在する肺胞に影響は認められなかった。

4) 限局性肺泡中隔化生について

軽度であり、動物1例の単発所見であった。当該動物は26週間の投与期間終了後剖検されたもので、剖検時に1×1 cmのクリーム色の変色部が左肺中葉にみられ、組織検査において当該部位に軽度の限局性肺泡中隔化生がみられたものである。本所見はイヌにおいてまれな所見ではなく、肺に他の所見を伴うことなく偶発にみられる所見であることが知られている(HahnとDagio:2001)。その発現頻度は加齢に関連し、病変は多岐にわたる自然発生性の感染性呼吸器疾患が要因となったものと推察される。

(3) 工藤意見書 2008 の趣旨

工藤意見書 2008 では、6 か月イヌ経口毒性試験について、ア社概要を引用して、以下のような趣旨を述べている (基本はア社概要にのっとったものである

が、ア社概要を超える独自の見解も述べているので、特に重要な「慢性肺炎」に関する記述を中心にまとめる)。

1) はじめに

- a) 実験報告書に記載された病理所見に用いられた用語は、ときに人体医学における病理学で用いられる用語とは異なっており、・・・慎重かつ謙虚さが求められる。
- b) 薬剤の影響かどうかの判断には、背景データの偶発所見に関する深い知識が不可欠である。
- c) 獣医学及び人体医学に共通する普遍性があるので、「前臨床試験をめぐる濱氏の意見に関して言及する」

2) 「慢性肺炎」例について

- a) 早期屠殺の理由についてのア社概要の記述は「医学的にきわめて合理的な説明である」。なお、早期屠殺は、「病態の進行によって生じる変化や死戦期や死後の変化(自己融解)を避け、実験動物に発生した変化が毒性によるものかどうか、の判断も可能となる。動物愛護の観点からも望ましい。しかし、濱意見書は、「下痢」という一般状態と「軽度の十二指腸及び空腸粘膜壊死」という病理所見が「腸炎と一致した」との上記概要書の記述については触れず、獣病理医が記述した論旨自体に反論することもなく「屠殺しなければならないほどの肺病変」早期屠殺が行われた原因を、なんら根拠のない肺病変にすり替えている。科学的な論評として決して許されない。
- b) 「慢性肺炎」に関する解釈も、ア社概要のとおり、**慢性肺炎を含む呼吸器感染疾患などの「自然発生肺病変」**が生じ得ることを、引用文献を添えて述べている。
- c) 「慢性肺炎」という用語は、獣医学においては一般的に使われているようであるが、人体医学ではあまり使われていない。(人体医学では、)これに相当する用語は器質化肺炎であり、時間経過を経て器質化を伴う肺炎を意味する。ここでいう器質化肺炎 *organized pneumonia* とは、間質性肺炎の一分類である特発性器質化肺炎 *cryptogenic organizing pneumonia* とは異なり、肺炎が急性期を過ぎても吸収が遅れて器質化したものであり、もちろん死因とはなり得ない。
- d) 実験報告書によれば、このイヌについては、左肺前葉以外の6葉については病理組織検査で**正常が確認**されている。急性肺傷害は、病理組織学的にはびまん性肺胞損傷(DAD) に相当する組織所見であり、両側の肺に肺葉区分

を超えて文字通り“びまん性”に生じるものであって、一肺葉（左肺前葉）のみに限定して生じるということはない。さらに、濱氏は、このイヌについて、一般状態の変化として呼吸の異常も認められていないにもかかわらず、「このイヌの死因につながる病変はおそらく、急性肺傷害による肺虚脱と考えられるが」（19頁7行目）と、概要書の記述のどこにも見あたらない上、医学的常識では推察することもできない「急性肺傷害による肺虚脱」なる所見を創作し、「このイヌの肺が虚脱した機序は明らかにはされていないが」（同17行目）と、あたかも「急性肺傷害による肺虚脱」が事実であるかのように位置付けて、持論を展開している。

- e) 前臨床試験の評価においては、先入観を捨てること、独断を慎むこと、事実と推論を混同しないこと、筋道が通った無理のない論理を立てること等に注意する必要があるが、濱氏は、イレツサが急性肺傷害を発生すると先入観のもと、事実と整合しない持論を展開しており、科学論文の立場からみれば決して許されないものである。
- f) 「剖検で左肺前葉が通常よりも小さく、淡色化を示した」とする概要書から想像したものと思われるが、概要書のどこにも「急性肺傷害による肺虚脱」などは記載されていない。むしろ、前述のように、時間を経て器質化した肺炎であれば、病変を生じた肺葉の容積が小さくなり、血流の阻害等により淡色化することは一般的な所見であり、「組織学的検査では慢性肺炎」との報告と整合する。

3) 「多巣性肺胞水腫」、「異物性肉芽腫」について（ア社概要以外の点について）

- a) ラットの肺胞水腫が、誤投与に関連するもので毒性とは無関係とした概要書の結論は妥当。
- b) 修復阻害作用と傷害作用とは一般的に別個の作用であり、イレツサの修復阻害作用と急性肺傷害とを結びつけることは、論理的にあまりに飛躍している。
- c) 異物性肉芽腫及び膿瘍については、そもそも肺ではなく気管支に関する所見であり、これをもってイレツサの急性「肺」傷害を示唆すると考えることは、常識に反する検討方法である。肺と気管支を呼吸器系の臓器である一括りにして論じることは科学的でない。

4) 肺胞マクロファージについて

- a) 肺胞マクロファージは、肝臓におけるマクロファージ（クッパー細胞）のように組織内に固定した細胞ではなく、血流中の単球が分化して肺胞腔内に遊走、誘導されたもので、本来、肺胞腔内に遊離した細胞として存在する。肺胞マクロファージが肺間質に固定して存在する細胞であるかのごとく記述して

いることも問題である。

b)このことは肺泡マクロファージに関する基本的な知識であり、濱氏の上記記述が、肺泡マクロファージが肺胸細胞の外側(間質側)に固定的に存在することを前提としているのであれば、初歩的な誤りである。

c)濱氏意見書は、概要書に示された当該事象に関する評価に対する反論もなく、肺泡マクロファージに関する初歩的な知識にさえ反するのに、イレッサによる急性肺傷害と結びつけており、科学性を欠落している。

5) 「限局性肺泡中隔化生」について

a)省略 (ア社概要のみを引用して主張しているため)。

b) 薬剤性による急性肺傷害は、両肺にびまん性に発生する病変であり、イヌ肺の一頭の一肺葉に一カ所認められた 1×1cm の限局性病変が薬剤による肺病変の表現と考えることは、明らかに非科学的である。

c)獣医病理学者ではないものとして、イヌの限局性肺泡中隔化生所見に関する特別な知識はなく、専門性をわきまえて評価を避けるが、上記は指摘できる。

6)最後に

a)イレッサは、現在も、非小細胞肺癌の治療薬として必要不可欠な薬剤として数多くの非小細胞肺癌患者に投与されている。

b)イレッサなどが肺線維症を抑制するとの動物実験結果があり、こうした科学的知見を十分に生かしつつ、イレッサの使用が継続されるべきである。

【2】判決、ア社概要、工藤意見書 2008 に共通する問題点

本項では、個々の問題点を検討する前提として、獣医学と医学の違いや、臨床医学や基礎医学(前臨床試験)、あるいは臨床試験や疫学研究などの違いを超えて共通する科学的判断の原則に関係し、判決やア社概要、工藤意見書 2008 に共通する問題点について述べる。

(1) 個々でなく、総合的にとらえなければならない

ある物質の、生体への影響に関する科学的判断は、あらゆる段階(分子レベルから細胞レベル、組織レベル、臓器レベル、生体レベル、動物レベル、人体レベル、その *in vitro* ならびに *in vivo*、さらには人での少数の試験、対照試験、大規模対照試験、治験としての第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相、第Ⅳ相など)の医学的知見を総合して判断するものである。個々の試験の結果を切り離して判断するものではない。

a) EGFR 阻害から抗腫瘍効果を推測できるなら、害も推測可能(原則として)

医薬品の開発に際しては、動物（*in vitro* および *in vivo*）で観察された性質のうち、都合の良いことが人でも生じうると考えて、薬剤としての使用可能性を推察し、次の段階に進む。

イレッサについては、EGFR チロジンキナーゼ阻害作用が確認されたことをもって、EGFR が強く発現する腫瘍の増殖を抑制できる可能性を予測した。

その考えから、マウスに移植した腫瘍細胞の増殖が抑制されるかどうかを確認する実験をし、実際にそれを確認し、それをもって人のがんにも効果があるのではないかと考えて、臨床試験に至っている。

一方、イレッサに EGFR 阻害作用があることで、不都合なことが起きる可能性についても、同様に合理的な想定が可能である。

都合がよいことが起きることを想定するのと同程度に、不都合なことについても合理的に想定できる限りのことを想定し、それが実際に起きるのかどうかを考える必要がある。それを考える上で必要なことは、EGFR の生理的機能についての理解である。

その理解のために、最終的にはヒトにおける機能の理解が必要であるが、生きたヒトで直接実験は不可能である。だからこそ、EGFR 欠損マウスの観察をはじめ、さまざまな動物を使った *in vitro* や *in vivo* の実験が実施された。

実際、人体組織学（意見書（2）の文献 5-27 参照）の記述を見ても、そのほとんどが動物実験の観察から得た所見を人体に当てはめている。

したがって、動物で得られた結果から予測されることを生かすことなく、動物を使った *in vitro* や *in vivo* の実験だから、人には適用できない、とすべて切り捨ててしまっただけは、動物を用いた実験をした意味がない。

また、*in vitro* や *in vivo* の動物実験の結果を、因果関係否定の根拠には用いるが、逆に、因果関係を肯定の根拠には用いない、というような偏った用い方は許されるものではない。

まして、不完全かつヒトでの肺傷害とは異なる条件の元で実施され参考にならない *in vitro* や *in vivo* の動物実験結果を因果関係否定の根拠に用い、逆に、人での害の発現条件が適切に設定され、因果関係関係の裏付けになる実験結果は否定するという本末転倒の判断は、とうてい許されない。

b)EGFR の生理的機能

そこで、EGFR の生理的役割に関する知見をまとめると、以下の通りである。

- i)正常組織の成長に必要 成長する組織は、増殖が必要であり、あらゆる臓器・組織の細胞（赤血球を除いて）の増殖に EGFR が関与している（な

お、血液系は、別の受容体、たとえばアドレナリンやグルココルチコイド、ヒスタミン H₂などの受容体が大きく関与しているために、相対的にはEGFRの位置は低い)。成長段階の組織にEGFRが特に多く発現しているのはこのためである。したがって、EGFRを阻害すると、組織・臓器の成長が阻害され、正常な機能が維持できない。EGFR欠損マウスにおける早期死亡はこのためである。特に死亡に関係する障害として肺虚脱が顕著であった。

ii)成長を終えた正常組織が正常状態を保つために必要 正常組織は固定しているのではなく、老化した古い細胞を自然死させ、新しい細胞に置き換えるという作業を常に繰り返している。新しい細胞は、その組織固有の細胞に成長すべき母細胞（皮膚の基底細胞や肺のII型肺胞細胞など）のEGFRが刺激を受けて分裂することにより生み出される。したがって、EGFR（チロジンキナーゼ）を阻害すると、老化した古い細胞は自然死して消滅するが、新しい細胞で置き換えができなくなり、組織に欠損が生じる。これが、イレッサによる細胞傷害性・組織傷害性である。イレッサで皮膚炎や下痢、目の炎症など、体のほとんどあらゆる組織に炎症が生じるのは、こうしたイレッサの細胞傷害性・組織傷害性の仕組みに関係している。

iii)組織が損傷した際の修復に必要な 組織が損傷した際の修復の仕組みは、胎児の成長段階に類似している。組織が損傷し、その修復が必要になった時のEGFR発現は、日常的に組織が正常構造を保つために必要なEGFRの発現以上に強く発現する。これは、欠損した組織の細胞を速やかに増やすためであり、急速に成長しつつある胎児（胎仔）組織と類似しているのはそのためであり、fetalization（胎児化）と呼ばれる（意見書（2）の文献5-27、文献6-2-1）。

iv)老化組織は未熟組織に似て機能が低い 固有細胞の寿命が近づいた老化II型肺胞細胞は、成熟正常組織よりもEGFR阻害の影響を受けやすい。正常II型肺胞細胞の機能を障害しない程度のEGFR阻害によっても、老化II型肺胞細胞のEGFR機能は完全に阻害されうる。したがって、老化II型肺胞細胞を有する個体（イヌもヒトも）にEGFR阻害剤が使用され、EGFRが完全に阻害されると、EGFR欠損マウスと同様に、肺虚脱による死亡を生じうると考えることは、極めて合理的である。

c)人の肺虚脱は、EGFR の性質や EGFR 欠損マウスの肺虚脱から合理的に推察可能な害である

以上のような EGFR の性質を踏まえ、EGFR が高発現した悪性腫瘍に対して EGFR 阻害剤が有効かもしれないと考えることが合理的であるならば、EGFR 阻害により EGFR 欠損状態と同じことがきるため、EGFR 欠損マウスで生じたと同様に、肺の虚脱が生じうると考えることは、同程度に合理的である。それを完全に否定する根拠がない限り、可能性が十分にありうると考えなければならない。

そして、動物や人に EGFR 阻害剤が使用された後で肺が虚脱すれば、それはたとえ 1 匹、あるいは一人であっても、EGFR 阻害剤によって生じたと考えることの方が、関連がないと否定するよりもはるかに合理的なことである。関連がないと断定するためには、動物ではさらに高用量を投与しても肺虚脱が生じないことを確認する必要があるが、高用量による検討はなされていない。

むしろ逆に、用量を減らしたために、その後、同様の肺虚脱が起きるかどうかを確認する機会が失われてしまった。また、ヒトの臨床試験段階で、肺虚脱死が少なくとも数例は生じており、関連を指摘するに十分である。

仮に、「イヌが 10 日目に虚脱死した」、ということがなかったとしても、EGFR 欠損マウスで生じた生後 8 日以内に全例肺虚脱死の事実から、ヒトでイレッサ使用後に急速に肺虚脱死が生じた例を、イレッサに関連あり、と推察するのが自然であり、かつ合理的である。

d)EGFR が存在するあらゆる臓器に毒性が現れると考えるなら肺に起きないと考えることは不合理である

また、EGFR が赤血球をのぞく、ほとんどすべての細胞に存在する。そして、そのことを裏付けるように、皮膚や腸、腎臓、肝臓、目、すい臓、リンパ節、など各臓器のそれぞれ異常が生じている。

したがって、肺にも何らかの異常が生じうると考えるのが自然かつ合理的であり、逆に、肺だけには何ら異常が生じない、と考えることの方が、はるかに不自然・不合理である。

胸膜や心嚢、腹膜にも EGFR が存在するため、これらが阻害されれば、その機能が障害され、その中の水が処理できなくなり、胸水や心嚢液、腹水が貯留することも容易に推察できる。さらには、血管内壁の内皮細胞の再生も障害され、皮膚炎同様に内皮に炎症を生じ、血栓塞栓症を生じうることも容易に推察できる。このため、多発した胸水や心嚢液貯留、重症血栓塞栓症についても、

イレッサとの関連が十分合理的に説明可能であり、それらが無関係と考えることの方がよほど、不自然かつ不合理なことであった。

実際、その後にも、これを裏付ける証拠が多数公表されていることは、意見書（3）～（5）において述べたとおりである。

（2）動物実験における対照の重要性

a)背景が同じ対照に比し増加が統計学的有意なら、関連ありと考える

ある物質を用いた後に生体（*in vitro* でも *in vivo* でも）に生じた事象が、それを用いない対照に比較して統計学的に有意に高頻度に生じた場合には、その物質によって生じたと、通常は判断する。対照と比較するのは、たとえ同じ系統の動物種であったとしても、実験の条件によって生体に現れる反応は著しく異なるからである。

b)同時対照が **historical control** よりはるかに優れた対照である

したがって、もっとも適切な対照群は、実験条件を揃えることのできる同時対照群である。通常は、ある物質を投与する場合に用いる溶媒（試験物質を溶かしている液）だけを投与する。

両判決をはじめ、ア社概要、工藤意見書 2008 では、「ある動物種には、一般的に〇〇の病変が認められているので、イレッサ群に認められた〇〇病変は、イレッサによるものでない」、という趣旨の論法を随所で展開している。

しかし、この場合に比較されているのは、「過去の例」における実績を対照としたもので、いわゆる“**historical control**: ヒストリカルコントロール”である。

この方法は、疫学調査にも用いられ、同時に対照をうることが困難だが、観察研究からある薬剤と毒性との関連が疑われる場合に、至急に関連の有無の可能性を探るため、いわば次善の策として用いる方法である。実際には、症例対照研究では症例に対して適切な対照を選び、コホート研究やランダム化比較試験では、薬剤使用群に対応する薬剤非使用群を適切に選ばなければならない。

それは、時期や地域が異なれば、症例と対照（症例対照研究の場合）との間、あるいは、ある物質曝露群と非曝露群（コホート研究やランダム化比較試験の場合）間で背景因子が異なるからである。

動物実験の場合でも、施設的环境や餌などが異なる。同じ動物の種であっても、空調の程度や、清掃状態、餌の種類や与え方、飼育員の接し方など、その時々の実験で微妙に、あるいは大きく変化する。だからこそ、同時に対照を設けて観察することが必須とされるのである。

したがって、対照の質として、“**historical control**”は、同時対照に遥かに及ば

ず、大きな質的差がある。

たとえば、ある病気 X の原因の可能性として A という薬剤が関係しているのではないかと疑われた場合、その病気 X になった人（症例）の性と年齢を同じようになるように、病気にならなかった人「非 X」を「対照」として選び、A という薬剤の過去における使用割合を比較する。A が 10 年前に使用され始めた薬剤であれば、10 年以上前に病気にならなかった人を対照に選んでも全く意味がなく、症例が発症したのと、同時期に病気を持っていない人を対照に選ばなければならない。

ただし、ある病気 Y に対しては、ある時期からほとんど全員に B という薬剤が用いられるようになっていて合併症として L が多発するようになったことが疑われるが、同時期で B を使用していない対照群を選ぶことができない場合には、病気 Y に B が用いられていなかった近い過去の症例を対照として選び（B 不使用群）、合併症 L の頻度を比較する。これは薬剤 B と合併症 L との関連がありうるかどうかを検討するための探索的研究である。関連が認められれば、関連の可能性がありうるとして、因果関係確立に必要なより適切な方法で検証が必要であるが、重大な場合には対策を必要とする。

ずっと過去にさかのぼって得た **historical control** で L が合併しており、それと比較して有意の関連が認められなかったとあって、関連ないと結論してはならないのである。実証的には、同時対照が必要だからである。

まして、同時対照と比較して、危険度の倍率（オッズ比）が著しく高く、統計学的な検定で、p 値が著しく低い場合に、それを採用せずに、**historical control** を重視するなどは、あってはならない。

c) 実験群と対照群とで同じ所見でなければ比較にならない

実験群でみられる所見が、試験物質によるものでないという可能性について言及するために、しばしば、同様の所見が対照群にもみられる、ということ、ア社概要は主張し、工藤意見書 2008 でも引用している。

例えば、イヌ 6 か月毒性試験における「慢性肺炎」がイレッサによる影響ではなく、背景データに見られる典型的な偶発所見である、ということの根拠の一つとして、ア社概要は「肺炎は時折無処置動物にも観察され、実際に本薬のイヌの 1 ヶ月反復投与試験の対照群においても観察されている(表 2、雄動物番号 842)」と主張している。

しかし、イヌ 1 か月反復投与試験の対照群で観察された雄動物番号 842 の肺炎は、「後葉」の「急性肺炎」であり、「前葉」の「慢性肺炎」ではない。急性肺炎は後葉に生じるのが一般的である。「慢性肺炎」がイレッサによる影響ではなく、背景データに見られる典型的な偶発所見であるとの根拠になるものでは

ない。

(3) 動物実験の最大の目的は、標的臓器と毒性の性質の特定である

a) この目的はアストラゼネカ社自身述べている

毒性試験の最も重要な目的は、人に現れる毒性を予測することにあるので、動物には、どの臓器に毒性が最も強く現れるのか、すなわち標的臓器と、その毒性の性質を明らかにしなければならない。

このことは、6 か月イヌの経口反復毒性試験の「序：intoduction」の部分でア社自身、次のように触れている。

The high dose of 25 mg/kg/day was set to confirm, and further **establish target organ toxicity**, possibly in the eyes, skin and kidneys, without causing premature death.

[訳]

25mg/kg/日の高用量群を設けたのは、さらに**標的臓器の毒性を確定するためであった**：早期死亡を生じることなく（毒性が現れる臓器として）可能性のあるのは眼、皮膚、腎臓であろう。

b) 最も重要な標的毒性は、死亡に至る毒性とその標的臓器

ア社のこの報告書の著者は、死亡に至る毒性についての可能性についてあえて避けているが、**target organ toxicity標的臓器毒性の最も重要なものが、死に至る標的臓器毒性であることは、明らかである。**

したがって、貴重な動物の生命を犠牲とするのであるから、最大の目的である、死亡に至る標的臓器と、その毒性の性質を、毒性試験では明らかにしなければならない。

逆にいえば、死亡に至る標的臓器と、その毒性の性質が特定できていない毒性試験は欠陥試験である。

c) 死亡に至る標的臓器毒性は機序（EGFR阻害）から予測可能

ここで、前項（【2】-（1）-a）**EGFR阻害から抗腫瘍効果を推測できるなら、害も推測可能**）で触れた点が重要になってくる。すなわち、動物での毒性を予測するに際しては、その薬剤に関して知られている性質から推測できる限りの最悪の事態を想定して、死亡に至る標的臓器毒性を予測しなければならない。

例えば、血圧降下剤であれば血圧低下が生じることは当然である。抗ヒスタミン剤であれば、ヒスタミンが神経伝達物質の一つであることから、けいれん

を生じることが予測可能である。統合失調症に用いる薬剤であれば、けいれん、悪性症候群、血圧低下、あるいは致死性不整脈で死亡する可能性があることはこれまでの動物実験や使用経験からわかっている。

一方、イレッサの毒性試験以前には同様の作用機序を持つ薬剤はなかったが、EGFR阻害による致死性標的臓器とその毒性は、他の事実から判明していた。

薬理学の実験で、ある受容体阻害の影響を実証する一つの方法として、その受容体を欠損する動物に現れる症状と比較する方法である。狙った受容体だけを阻害し、他の受容体には影響しない物質であるとする、その受容体を欠損する動物には、ほぼ同様の症状が現れる。似た症状があらわれるが、異なる症状が現れる場合には、狙った受容体だけでなく、他の受容体にも影響している可能性を考える必要がある。

イレッサの場合には、EGFR欠損マウスの実験があり、目や皮膚、下痢などの症状があったほか、生後8日までにすべてのマウスが死亡した。「EGFR欠損マウスの呼吸障害の程度 (breathing problem) は、虚脱した肺胞の虚脱程度とその広がりに関連していた」(Miettinen論文 p 340、左下から13行目)と記載されているように、死亡に至る症状は、呼吸困難であり、その程度に応じて、肺虚脱が観察されていたのである。しかも、全肺が同時に虚脱するのではなく、1葉が虚脱した例が示されていた(意見書(2) p 103~p104、図13、意見書(2)の参考文献2-4-1)。

d) 予測可能な障害(肺傷害/障害)は予測していなければならない

動物実験を実施するにあたって、その薬剤に関して知られている性質から推測しうる限り、最悪の事態を想定して、死亡に至る標的臓器毒性を予測すべきである。予測して、それが毒性試験で再現されないかどうかを検討しなければならない。

イレッサの場合であれば、私がア社から入手した資料の中に、Miettinen論文(意見書(2)の参考文献2-4-1)が入っていたので、ア社は、この論文からEGFR阻害で同様のことが起こりうることを知っていたはずである。

したがって、動物に、急性肺虚脱や急性呼吸窮迫症候群が生じないかどうか、人に急性肺虚脱や急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎性が生じないかどうかは、最大の関心事であったはずである。ア社にとっては、実際には起きてほしくない毒性の中では、最も重大なものであったはずである。

ところが、

The high dose of 25 mg/kg/day was set to confirm, and further **establish target organ toxicity**, possibly in the eyes, skin and kidneys, without causing premature death.

の中に、“in the lung”を外したのは、なぜか。これほど明瞭に予測可能なもの、「起きてほしくない」と当然思うものを外したのは、「だからこそ、あえて外した」といえば言い過ぎであろうか？

この裁判では、少なくとも、この点に関するきちんとした吟味が必要である。

(4) 動物に生じた病変はヒトにも起こりうるとして対処が必要

動物とヒトとは異なるので、動物に生じた病変を、ヒトでは起こりえないとして捨て去る傾向がみられるが、よく似た病変が起きるからこそ、動物実験を実施してヒトで生じる病変・毒性を予測し、臨床での安全な使用に備えるのである。

実際、ヒトの病理学の教科書（ロビンス基礎病理学：文献 1a、標準病理学文献 1b）と、動物の病理学の教科書（動物病理学総論、各論：文献 2）を見比べてみると、（当然のことながら）両者がよく似ていることが明瞭である。

例外的に、動物でしか生じないこともあるにしても、それを強調しすぎて、重要な所見を見逃してはならない。まして、重要な所見を、根拠を示すことなく、そうした例外的な動物特有の変化として処理してしまっはいけない。

動物特有の変化であれば、そうした変化を特徴づける客観的所見が示されていなければならない（この点は、次項に詳述する）。

(5) 毒性所見・医学的所見には、結論を客観的に示す周辺情報が必要である

一般に医学的所見を示す場合、最終的に結論としての「診断名」を示すとしても、その診断名を第三者にも納得させるために、その診断名に至った過程を示さなければならない。その時に必要なのは、より細部を描写した所見である。

特に第三者が、疑問を呈するような内容の診断名を下す場合には、その診断の根拠となる所見（病理学的診断の場合には病理組織学的な所見）が必要である。

たとえば、急性炎症は、いろいろな傷害因子に対する最初の組織反応であり、数時間から数日間持続する。原因因子は微生物感染、物理的、化学的刺激や過敏反応など様々であるが起こってくる急性炎症反応は類似している。急性の炎症で生じる組織学的所見は、血管の拡張や浮腫・滲出液、急性炎症細胞の浸潤（細菌急性感染症では主に好中球）である。

一方、慢性炎症とは、炎症が長時間(数週～数か月、数年)持続するもので、活動性の炎症、組織傷害、修復治癒過程が同時に進行している。慢性炎症の組織学的所見の特徴は、

- ① マクロファージやリンパ球、形質細胞など単核球（mononuclear cell）の浸潤、
 - ② 炎症細胞浸潤による組織破壊と組織構造の改変、
 - ③ 血管新生増生（angiogenesis）を含む修復と線維芽細胞増殖を伴う線維化（fibrosis）
- の3点である。

イヌ経口6か月毒性試験では、「慢性肺炎」という診断名が書かれているが、「慢性肺炎」ではなく「肺虚脱による死亡」の可能性がきわめて大きいことが、外部（当鑑定人）から指摘されているものである。指摘の理由は、1歳齢未満の健康なビーグル犬に慢性肺炎があるのは不自然であること、翌日より用量の減量を要するほど非常に重篤な状態に陥り屠殺されたにもかかわらず、肺の病変以外に死因に結び付く病変の記載がなかったこと、EGFR欠損マウスが肺虚脱で死亡したこと、ビーグル犬の肺が4分の1に縮小して蒼白であることは肺虚脱を強く示唆することなどである。

当鑑定人がこのように指摘した後で提出されたア社概要やその添付資料に基づいても、メーカーの無処置のビーグル犬に「慢性肺炎」が生じるとの根拠とされた文献（丙G第11）の肺炎は、特別「慢性肺炎」との断りはなく、単に「肺炎／炎症」であり、しかもその**最低の年齢は3.3歳**であった（イヌ6か月毒性試験の対照ビーグル犬は8～11か月齢でありその10日目であるから、いずれにしても1歳未満）。また、一般の肺炎は後葉に生じることが多いのに、前葉に生じていること、EGFR阻害による腸管をはじめ全身障害が生じている（後で詳述する）。これらの点から、「肺虚脱の可能性」はますます高まっている。

したがって、この例の「慢性肺炎」が本当に慢性肺炎であるとの客観的証拠はますます乏しくなっている。したがって、あくまで「慢性肺炎」であることを主張するなら、それであることを客観的に示す組織学的所見を記載しなければ、第三者を納得させることはできないし、まして、「肺虚脱でない」という証拠にはならない。

しかも、「イヌの1か月经口投与試験で、対照群に肺炎のイヌがいた」ということも理由の一つに挙げているが、この肺炎は慢性肺炎ではなく、急性肺炎であった。しかも、「慢性肺炎」ができていたのは「前葉」であったが、イヌの1か月经口投与試験の「急性肺炎」は、一般的に急性肺炎が起きやすい「後葉」に

できていた（概要書が「慢性肺炎」としている所見が「慢性肺炎」ではあり得ないことを示す、客観的理由については、さらに後で詳述する）。

(6)毒性が明瞭に出る用量から、出ない用量への減量は許されない

毒性試験で、実験群の最高用量で動物が死亡し、その物質の性質から死因が合理的に説明できる死亡（つまり予測された標的臓器に現れた毒性による死亡）であるならば、たとえ死亡動物が1匹であったとしても、それは致死性標的臓器毒性として認識する必要がある。

1匹の死亡が、その物質の性質から説明困難であれば、さらに高用量で何匹か死亡する用量で実施し、共通した臓器所見を確認して、死亡につながる臓器への毒性所見を明らかにする必要がある。そのためには、1匹が死亡したからと用量を減らしては、それ以降に同様の死亡例が現れない。数匹死亡して共通する毒性が確認されるまで、本来毒性試験は変更してはならない。

イレッサの場合、ラット6か月でも、イヌ6か月でも、早期に重篤な症状が出現して翌日から用量を減らした。特にイヌ6か月試験では10日目に瀕死状態になったイヌを屠殺したが、死因を特定できていない。

25mg/kgで開始し10日目において死亡が生じたが、40 mg/kgを1か月用いたただけでは死亡は生じなかった。したがって、本来は、25 mg/kgで減量せずに、他のイヌでは、どの臓器が侵されて死亡するのかを観察する必要がある。

ところが早々に、ラット6か月の実験に加えてイヌの実験でも減量してしまった。このような、極めて重大な計画変更を、2種類の動物で行うというやり方は、異例であり、極めて安易な変更であったと言わざるを得ない。

その意味で、減量した本当の目的は、毒性を明らかにするのを回避するためであったのではないかと疑惑を抱かざるを得ない。

ましてや、後で詳述するように、数か月～1歳未満という年齢のイヌに慢性肺炎が生じる、というのは、ごく一部の集団で報告があっただけであり、ア社概要が引用した文献を含め、獣医学のどの教科書や文献にも記載がないことである。したがって、試験開始10日目に生じた「慢性肺炎」様の所見は、肺虚脱であった可能性がきわめて強く、そうすれば、毒性所見をあえて「安全な所見」と虚偽の報告をしたことになり、極めて重大である。

この点、徹底的な真相の究明がなされなければならないと考える。この点に関する真相究明なしに、企業（アストラゼネカ社）および国の真の責任は不明に終わると考える。

以上、多少各論的なことにも触れながら、安全性を確保するための、医学の基

本（獣医学と医学の違い、臨床医学と前臨床（基礎）医学、臨床試験、疫学などの違いを超えて共通する科学的判断の原則）について述べた。

最も基本的なことは、EGFR 阻害で抗腫瘍効果を推察したのと同程度の合理的な推察が、イレッサとその害(肺傷害等)との因果関係の判断に必要であったという点である。

それをしていれば、多数の肺虚脱死・急性肺傷害死・間質性肺炎死亡のほか、胸水や心嚢液貯留死亡例、肺血栓塞栓症死亡例についても、イレッサとの因果関係が認識できていたと考えられる。

【3】判決の問題点

両判決（大阪地裁と大阪高裁判決）は、イレッサの有効性と害の評価に関して、被告自身が作成した資料や、被告の被雇用者である人物が作成した資料、および、それをもとにした被告側証人の意見書や証言に対して、何ら批判的な吟味を加えることなく、全面的に採用し、その一方で、原告側証人およびその意見書で、科学的根拠に基づいて述べた意見を、全面的に否定し、全く採用せず、切り捨てている。

すなわち、判決は、被告であるア社の従業員が作成した「ア社概要」、被告側証人である工藤意見書 2008 の記述、および証言、ならびに、やはり被告国の機関である医薬品機構による適合性調査の結果に、ほぼ全面的に依拠して判断している。

そして、工藤意見書 2008 の内容は、ア社概要を最大の根拠とし、独自に動物の病理学的な教科書、論文を根拠としていない。つまり、ほとんど被告ア社の主張のみを根拠にした意見に過ぎない。

したがって、上記【2】で挙げた原則をことごとく踏み外し、その科学性が疑われ、批判されている被告が作成した資料および判断のみに、裁判所の判断は依拠しているという、極めて恣意的かつ科学性を欠く判断である。

ここでは、以上の点を指摘するにとどめ、個々の問題点は、以下で詳細に論じる。

【4】ア社概要の問題点

本項では、両判決（地裁および高裁）および工藤意見書 2008 が最大の根拠としたア社概要について、個々の問題点について述べる。

(1) 6か月イヌ経口毒性試験の「慢性肺炎」はヒト用量で生じた

イヌ 6 か月経口反復毒性試験の報告書に記載されていた「慢性肺炎」の所見は、高用量群の 1 匹で、「重篤な毒性所見が見られたために」、10 日目に屠殺されたイヌに認められものである。

しかも、この動物に重篤な毒性所見が認められたため、もともとの用量である 25 mg/kg から「投与 11 日目に 15 mg/kg に下げた」。この 25 mg/kg という用量は、高用量といっても曝露量(AUC₀₋₂₄)は 15mg/kg を 26 週後のデータ(7980 ng·hr/mL) から計算して 13300 ng·hr/mL であり、ヒトに 250mg 使用時の推定曝露量 6530 ng·hr/mL(固形がん患者に 225mg 使用後の AUC₀₋₂₄)が 5877 ng·hr/mL 比例配分して計算)の 2 倍である(体表面積換算では 12.5 mg/kg はヒト用量=250/60= 5 mg/kg の 2.5 倍でありほぼ一致する)。

イレッサは、ヒト用量として一時は 500 mg/日が想定されており、この用量は、イヌにおける 25 mg/kg と一致する。

11 日目に下げた用量 (15 mg/kg) は、人曝露量換算でわずか 1.2 倍に過ぎない。

実験計画で用量を決める際には、それまでの実験からあらかじめ用量を決め、減量など途中での変更を通常は行わない。実験計画の変更は、特別・重大な場合にのみ許されるものである。そうした重大な実験計画の変更が実施されたのは、イヌの瀕死状態から、そのイヌにイレッサの重篤な毒性が現れたと、強く認識したからにはほかならないのではないか。

瀕死動物を屠殺するのは、人が観察していない夜間に死亡して、死戦期の影響や死後融解などによる毒性所見の劣化を避けるためである。

しかしながら、また一方で、重篤な毒性所見を認めて屠殺したのなら、どのような毒性で死亡したかの確認がなされなければ、屠殺しても毒性試験の意味がない。

ところが、イレッサのイヌ 6 か月毒性試験報告書では、死亡につながる病変を特定できていない。解剖では、小腸粘膜の軽度の多発粘膜壊死があり腸炎に一致するし、軽微な多発性の腎乳頭壊死があった。これらは死亡につながる所見ではない。

このことは、私が「肺虚脱死」の疑いを指摘する以前に、ア社が記載した元の報告書に、死亡につながる所見が記載されていなかったことから明らかである。

そして、前葉が蒼白となり(淡色化し)、小さくなっていた。「×0.25」と記載されているのは、前葉がもとの大きさの 4 分の 1 になっていた、ということ

を示しているのであろう。明確なコメントはないが、以下では、そのことを前提として記述する。

(2) 丙 G11 号証や Kobayashi 論文に 1 歳未満イヌの慢性肺炎の記載はない

ア社概要では丙 G 第 11 号証 (Harn and Dagle) や、Kobayashi らの論文(文献 3)を引用しつつ、「慢性肺炎」が「時折無処置動物にも観察され」「ビーグル犬の背景データに見られる典型的な偶発所見であり」と述べているので、その根拠となったそれらの資料を検証する。

1) 丙 G 第 11 号証 (Harn and Dagle) の記載

Harn and Dagle の記載は、オリジナルの論文ではなく、Reif and Cohen らの論文 (文献 4a、文献 4b) や、Hahn らのオリジナル論文 (1996 年) (文献 5)を引用し、丙 G11 の表 6.1 や表 6.2 を中心にまとめたものである。

① Reif and Cohen 1979 (丙G11 の 2 の表 6.1 をそのまま引用) (文献 4a)

表 6.1 動物病院罹患群イヌ (1,892 例) における慢性肺疾患 X 線所見を認めたイヌの割合

年齢 (才)	有病率 (%)	
	平均	範囲
0-3	14.3	10-20
4-6	24.5	20-31
7-9	33.7	20.43
10-12	41.2	29-52
≥13	43.2	29-50

出典：Reif and Cohen 1979、許可を得て引用。

- a) 都市での環境 (公害のある) が肺にどのような影響を及ぼすかを調べるために 1965 年から 1970 年にかけて「動物病院に入院した」病気のイヌを調査対象としたものである。「明らかな胸部疾患 (obvious chest disease) を患っている (suffering) イヌは調査から除外された」。1970 年の論文 (丙 G11 でも引用している Reif and Cohen の 1970 年の論文は 1964-65 年調査: 文献 4a) でも同様の記載がみられる。同時に報告された Reif and Cohen の 1970 年の論文: 文献 4b によれば、「肺病変が隠されてしまう心拡大や肺静脈うっ血などが生じている心肺疾患 (cardiopulmonary disease) がある場合は除外」された。また、丙 G11 で引用された Reif and Cohen 1979 年によれば、胸水貯留、気管支肺炎、肺の腫瘍がある場合も慢性の (非腫瘍性の) 肺病変を隠してしまうので除外された (文献 4c)。このような手順で

- 集計から除外されたレントゲンが50%あったということである(文献4b)。
- b) したがって「呼吸器症状があれば除外した」のではなく、肺・気管支の病変による呼吸器症状があるイヌも含まれている。さらに、明らかな呼吸器疾患がなくとも、何らか別の病気を抱えているわけであり、完全な健康体からはほど遠いイヌが対象となっている。またビーグル犬はごく一部であり、種々のイヌが対象であった(文献4b)。
 - c) このようなイヌを対象として、大気汚染の影響により非腫瘍性の肺慢性病変が加齢とともにどのように増加するかを調べるのが主眼であった。
 - d) ここで「慢性肺病変」というのは、「慢性肺炎」だけを指すものではない。
 - e) 最も若いイヌが、0～3歳にまとめて分類されている。0歳だけ(1歳未満)の分類はない(丙G11号証、文献4b、文献4c)。
 - f) 慢性肺炎が267例中7例に認められたことが文献4aには記載されているが、年齢は不明である。

したがって、「イレッサのイヌ6か月経口毒性試験で用いた8～11か月齢のイヌの「慢性肺炎」はイレッサによるものではない」というための根拠にはならない。

② Hahn et al 1996(丙G11の2の表6.2をそのまま引用)

表6.2 生涯飼育ビーグル・コロニー(178例)の肺病変

病変	発現数		発現率%	中央値年齢 (才)	年齢範囲 (才)
	計	雄/雌			
肺炎・炎症	49	31/18	28	13.1	3.3-17.6
線維症	49	28/21	28	15.2	7.8-18.6
細気管支肺胞過形成	21	12/9	12	15.2	11.4-17.6
鉍質沈着	14	6/8	7.9	14.2	7.8-16.8
血管アミロイド沈着	12	8/4	6.7	15.5	10.9-16.8
血栓塞栓症	10	4/6	5.6	13.4	7.8-17.5
気管支炎・細気管支炎	10	5/5	5.6	13.1	11.4-16.1
硝子質症	6	3/3	3.4	14.1	12.5-16.1
骨化生	3	2/1	1.7	13.7	12.6-16.2
扁平上皮化生	3	3/0	1.7	13.1	11.1-16.1
肺胞マクロファージ過形成	2	1/1	1.1	12.2	10.6-14.8
フィラロイデス属線虫感染	1	1/0	0.6	11.6	-
ヘモジデリン沈着	1	1/0	0.6	9.5	-
粘膜化生	1	1/0	0.6	11.1	-

出典：LLRIコロニーの未発表データ。

- a) 丙G11の表6.2は、Lovelace呼吸研究所(LLRI)で実験した吸入放射線核種の生涯試験(Hahn et al 1996)の無曝露対照となったビーグル犬178頭を対象に、加齢イヌの剖検でみられた肺病変の発

現頻度をみた Harn ら自身の調査結果である。

- b) 丙G11 では、X線調査報告(Reif and Cohen 1979:表 6.1) (文献 4a) に比較して肺病変の頻度は低かった、としている。
- c) ここで問題としている「肺炎／浸潤」は、49例(28%)とされているが、気管支炎だけでなく、間質性肺炎を含めている。その年齢分布をみると、3.3歳から17.6歳である。最も若いもので3.3歳であり、0歳で肺炎というのはみられない。「肺線維症」も28%で、年齢は7.8～17.6歳であり、最低年齢は7.8歳である。
- d) 最も多かった病変は、肺炎(間質性肺炎や非特異的炎症を含む)及び線維症である。これらが最も一般的な肺病変であり、各28%のイヌにみられた(表 6.2)。肺炎と線維症の両者がみられたのは8例のみであった。21%のイヌの線維症は他の疾患に伴わない偶発所見であった。
- e) 肺炎の中では、気管支肺炎と吸引性肺炎(気管支肺炎のサブカテゴリー)、間質性肺炎、尿毒症性肺炎、塞栓性肺炎などであったとされている。しかし、どこにも、「慢性肺炎」との記載はない。

③ 「慢性の肺の炎症性疾患」

「慢性の肺の炎症性疾患」を「慢性肺炎」とするなら、肺線維症、間質性肺炎、気管支炎／細気管支炎、血栓塞栓症、肺膿瘍などが主に相当しよう。しかし、通常、肺胞の状態、浸潤している炎症細胞の種類、浮腫の有無、壊死組織や膿瘍の有無、肉芽腫の有無、線維化の有無と、それぞれの所見の程度などを記載したうえで、肺線維症、間質性肺炎、気管支炎／細気管支炎、血栓塞栓症あるいは、肺膿瘍に分類した診断をしなければ、病理診断をしたことにはならない。

2) Kobayashiらの論文(文献3)

Kobayashiらの論文は、毒性試験で対照群となったイヌ合計188匹(オス91匹、メス97匹)に認められた病変を週齢別にみたものである。性別、臓器別、雌雄別(オス:p331～333、メス:p334～336)に表にまとめられている。肺の所見は、p331中段(オス)および、p334中段(メス)に記載されているので、この部分を翻訳し、まとめたものが、次頁の表である。

間質性肺炎の記載はあるが、慢性肺炎の記載はない。肉芽形成(granulation)が散見され、強いていえば、これは慢性肺炎の一つ所見でありうるものの、これだけをもって慢性肺炎というわけにはいかない。

表 Kobayashiらの報告による無処置イヌに見られた肺病変(週齢別:オスメス合計)

	26-28 週齢		35-40 週齢		74-79 週齢		126 週齢	
観察動物数	42		84		54		8	
	所見あり		所見あり		所見あり		所見あり	
肺の所見	数	%	数	%	数	%	数	%
線維化	1	2.4	1	1.2	2	3.7		
細胞浸潤	1	2.4	2	2.4	1	1.9		
肉芽形成	2	4.8	7	8.3	4	7.4		
泡沫細胞の集積	2	4.8	2	2.4	2	3.7		
肺炎			1	1.2				
間質性肺炎	3	7.1			1	1.9		
気管支肺炎	1	2.4			3	5.6		
骨化			1	1.2	3	5.6	1	12.5
出血			2	2.4				
胸水					1	1.9		
化生(細気管支)	1	2.4						
細気管支炎	1	2.4	1	1.2	1	1.9		

(3) Dungworth DL (1993; 文献6) の慢性肺炎は主に「慢性化膿性」

詳細な動物病理学教科書(英文)で丙 G11にも引用されている **Dungworth DL** による「第6章 呼吸器系病理学」(文献6)には、急性気管支肺炎の項に以下の記述がみられる(文献6、p596 左上から6行目～)。

気管支肺炎は、慢性化することがある。これは、牛で最もよく見られ、やや頻度は少ないがヒツジやブタにも見られる。完全に小葉隔壁ができ、側副換気が欠如していると気管支肺炎の消退不良が生じやすくなることは合理的なことと考えられる。細菌の毒性がある程度関係することは疑いない。**慢性気管支肺炎の病変は、線維形成を伴う慢性化膿巣である。**反芻動物とブタの化膿性病変は大部分は気道を侵す傾向がある(Fig6. 38A, B)。また、特に牛においては、気管支拡張症と膿瘍形成を示す。肺胞実質は主に無気肺状かつ線維性である。重症急性滲出性肺炎では小葉間、胸膜下および気管支周囲の一带が顕著に拡張し、その部位における疎性筋膜やリンパ管組織には、血清線維素またはフィブリン膿性滲出物が蓄積する。滲出物は器質化し、湿性の線維組織が幅広く縫い目のように見えるようになる。これらの病変は反芻動物やブタで、大葉性肺炎の結果として生じることが多い。類似の変化は、ウマで、胸膜下や、重篤な滲出性肺炎の結果として小葉間中隔にも不規則に生じる。フィブリンを含む胸水が器質化すると、しばしば胸膜癒着をもたらす。

Dungworth によれば、「気管支肺炎は、慢性化することがある。」「慢性気管支肺炎の病変は、線維形成を伴う**慢性化膿巣**である」。

この病変は、**ヒトでは「肺膿瘍」「肺化膿症」あるいは「壊死性肺感染症」と**呼ばれる病態に相当する（いずれも同じ病態の異なる呼び方である）（文献 1, 文献 7）。

線維形成を伴う**慢性化膿巣は**、気管支拡張症や膿瘍形成、肺実質の無気肺や線維性変化、滲出物が器質化し縫い目のように見えるようになった湿性の線維組織、胸膜の癒着などが混在した状態と理解しうる。無気肺や線維性変化、線維組織、癒着などは pale（蒼白）でありうるが、気管支拡張症や膿瘍形成がある場合には、pale（蒼白）ではありえない。気管支拡張症や膿瘍形成があるなら、その所見は記載されなければならない。

急性肺炎が治癒せず慢性に移行するなら、急性期に相当な症状がなければならぬ。肺実質の無気肺や線維性変化は、肺実質の一部であり、これが肺一葉全体に及ぶことはない。治癒して器質化するとしても、気管支肺炎では、大葉性肺炎の場合と異なり、縮小するとの記載はない。まして、肺前葉がもとの4分の1に縮小するなどあり得ない。

また、大葉性肺炎については以下のように記述されている（文献 6、p597 左上から1行目～）。

2. 大葉性肺炎

大葉性肺炎は、その名の通り、肺葉全体あるいは肺葉の大部分がびまん性に、そして、一様に（炎症性に）硬化したものである。病理発生学的に大葉性肺炎は、急速に融合する劇症型気管支肺炎であり、細気管支そのものの部位や広がり明白でなくなる。大葉性肺炎は、このように気管支肺炎ときわめて親密な関係があるため、両者を区別することが困難であることは意外なことではない。これは、さらに炎症性硬化が広範囲にわたって均一であるように見えても、顕微鏡的には、しばしば細気管支の炎症が明瞭であることがあるという事実によって、基本的には気管支肺炎性の疾患であるということがわかる。

要するに、大葉性肺炎は気管支肺炎の劇症型であり、本質的に気管支肺炎と異なるものではない。

さらに、大葉性肺炎について、以下のようにも記述される（文献 6、p598 左下から8行目～）。

大葉性肺炎の合併症は、気管支肺炎の合併症よりも、頻度も高く重篤度も重い。通常、胸膜炎が合併し、時々心外膜炎も発症する。死亡の頻度も高い。動物が生存する場合、ある程度の癒痕なく解消(回復)することは実質的に不可能である。慢性膿瘍形成などで、肉芽組織による器質化が著しい場合には、**肉様の線維組織**ができる(**肉様変化: carnification**)。腹膜炎が血行性播種もしくは、胸膜から横隔膜リンパ管を通じて直接拡散することで生じうる。さらには、他の実質器官の中毒性変性、心内膜炎、線維素性多発関節炎、髄膜炎、溶血性黄疸などの合併症が生じうる。遅発性の合併症としては、胸膜内の蓄膿(膿胸)とその後に破裂して胸膜下に膿瘍を形成する場合がある。気管支に膿瘍が浸食し破裂すると化膿性気管支肺炎を起こし、動脈に浸食がおよべば、出血のために死亡する危険性がある。

大葉性肺炎でも、慢性膿瘍形成などに移行し、肉芽組織による器質化が著しい場合には、肉様の線維組織ができる(肉様変化: carnification)という点も、気管支肺炎の場合の慢性化で慢性化膿巣を形成することと共通している。

大葉性肺炎を起こした場合には、「ある程度の癒痕なく解消(回復)することは実質的に不可能である」としても、4分の1の大きさに縮小するような癒痕化は考えられず、それほど著しい大葉性肺炎を起こしたならば死亡する可能性の方が大きい。死亡に至らない場合でも、急性期の大葉性肺炎が、何の症状もなく、知らない間に肺葉が4分の1に縮小してしまふことはありえない。

したがって、詳細な動物病理学の教科書(文献6)にも、1葉(前葉)が4分の1の大きさに縮小するような激しい(いわば劇症型の)大葉性肺炎が、症状もなく沈静化して癒痕収縮する状況を想定すべき記述は一切見られない。

(4) EGFR 阻害では 10 日間で前葉が虚脱し (4 分の 1 になり) 蒼白化する

一方、EGFR阻害によりサーファクタントの産生が阻害され肺泡を膨らますことができなくなれば、わずか10日間でも肺が虚脱し、前葉が4分の1に収縮し、しかも蒼白化した状態に十分になりうる。

しかも「慢性肺炎」を有したイヌは、腸や腎臓、肝臓、眼、気管支、食道、リンパ節をはじめ、肺以外の多種多様の臓器に障害が生じているのであり、肺だけが例外的に障害されないことを想定することはきわめて困難である。

(5) 以上を総合し、6 か月毒性試験のイヌは肺虚脱死したと結論できる

以上を総合すれば、無症状の慢性肺炎で、前葉が4分の1に縮小することはありえず、イレッサのEGFR阻害作用により肺虚脱死したと結論づけられる。

(6) その他

1) 丙G11 引用の他の文献、Kobayashi 論文(文献 3)に引用されていた文献(割愛)にも、ごく特殊な場合を除いて無症状で経過する慢性肺炎が1歳未満で生じるとの記載は見られなかった。

2) 肺胞マクロファージは対照群より統計学的に有意に多かった

当鑑定人の意見書(1)(2007年2月27日付)にすでに記載したように、ラットおよびイヌの6か月反復投与試験で、いずれの動物でも、対照群には肺胞マクロファージは出現していないが、ゲフィチニブ群では25%(ラット)、37.5%(イヌ)と高率に出現していた。

この場合も、ヒストリカルコントロールではなく、同時対照群に比較して有意であること、しかもp値が1万分の1未満であることを優先しなければならない。

統計学的に検討すると、意見書(1)では、合計してp値を計算し、 $p=0.00039$ と記した。

より厳密な統計学的検定では(Fisherの正確法により、ラットおよびイヌにおけるオッズ比をメタ解析すると)、オッズは無限大で求められず(少なくとも、Mantel-Haensze法では20.188)、Fisherの正確法によるオッズ比の95%信頼区間の下限は3.72、p値は <0.0001 であった。

つまり、「ゲフィチニブによって肺胞マクロファージが増加した」と結論して間違える確率は、万に1つもない、ということの意味している。

このことを改めて強調するとともに、間違った考えで裁判の判決を誤ってはならないことを、今一度強調する。

3) 「肺胞中隔化生」は「間質性肺炎」の所見

ア社概要では、**限局性肺胞中隔化生**も、「イヌにおいてはまれな所見ではなく、肺に他の所見を伴うことなく偶発にみられる所見であることが知られている(HahnとDagle:2001)。」とHahnとDagle:2001(丙G11)を引用している。

そこで、丙G11の中に、そのような記述がされているかどうか、丹念に探したが、発見できなかった。

「肺胞中隔」は、間質性肺炎や肺線維症、骨化生などの項に登場し、「化生」は、「扁平上皮化生」と「骨化生」「粘膜化生」が項目を立てて記載されており、その他、「肺胞・細気管支上皮過形成及び化生」「非角化扁平上皮化生」などが認められるが、「肺胞中隔化生」という語は一度も登場しない。

また、「肺胞中隔化生」は「間質性肺炎」を意味するが、「間質性肺炎」は、Table 6.1 では「肺炎」の中に分類されている。そして、肺炎・細胞浸潤が認められた最低年齢は3.3歳、肺線維症が見られた最低年齢は7.8歳であった。

イヌの6か月経口毒性試験で「肺胞中隔化生」の所見が認められたのはわずか1匹であるが、間質性肺炎を意味する所見であり、1例でもきわめて重大である。なぜならば、25 mg/kg 群では10日で死亡した1匹は肺虚脱死であり、さらに、3匹には対照群のイヌには認められていなかった肺胞マクロファージの増加が認められた、つまり、肺胞中隔化生すなわち間質性肺炎の1匹を含め、高用量群8匹中5匹に、対照群に見られない変化が認められたからである。したがって、こ肺胞中隔化生は1匹でも重要である。

「間質性肺炎」とせず、「肺胞中隔化生」という用語を用いたのはなぜであったのであろうか。

【5】工藤意見書2008の問題点

工藤意見書2008の根拠は、ほとんどが、ア社概要であるが、一部は、ア社概要を超え、独自の見解も述べている。そこで、独自の見解に対して、ここでは問題を指摘しておく。

1) はじめに

a) 実験報告書に記載された病理所見に用いられた用語は、ときに人体医学における病理学で用いられる用語とは異なっており、・・・慎重かつ謙虚さが求められる。

⇒当然であり、異論はない。工藤医師にも慎重かつ謙虚さを求める。

b) 薬剤の影響かどうかの判断には、背景データの偶発所見に関する深い知識が不可欠である。

c) 獣医学及び人体医学に共通する普遍性があるので、「前臨床試験をめぐる濱氏の意見に関して言及する」

⇒当然であり、異論はない。むしろ、背景データとしての同時対照群に対して統計学的に有意であることを、ヒストリカルコントロールに優先させて考えなければならない。工藤医師には、この点の認識がなく、非科学的である。私の意見に批判するなら、獣医学及び人体医学に共通する普遍的な科学的思考をしなければならない。

3) 「慢性肺炎」について

- a) 早期屠殺の理由についてのア社概要の記述は「医学的にきわめて合理的な説明である」。なお、早期屠殺は、「病態の進行によって生じる変化や死戦期や死後の変化(自己高解)を避け、実験動物に発生した変化が毒性によるものかどうか、の判断も可能となる。動物愛護の観点からも望ましい。しかし、濱意見書は、「下痢」という一般状態と「軽度の十二指腸及び空空腸粘膜壊死」という病理所見が「腸炎と一致した」との上記概要書の記述については触れず、獣病理医が記述した論旨自体に反論することもないまま「屠殺しなければならないほどの肺病変」早期屠殺が行われた原因を、なんら根拠のない肺病変にすり替えている。科学的な論評として決して許されない。

⇒当鑑定人の意見を見る前の、オリジナルのア社報告書の記載を優先すべきである。そこには「腸炎」は死因につながる病変として記載されていない。後付けの説明は信頼できない。

- b) 「慢性肺炎」に関する解釈も、ア社概要のとおり、**慢性肺炎を含む呼吸器感染疾患などの「自然発生肺病変」**が生じ得ることを、引用文献を添えて述べている。

⇒ア社概要の問題点に関しては【4】で詳述した通り、1歳未満のイヌに、前葉が4分の1に縮小するほどの慢性肺炎が無症状で「自然発生肺病変」として生じることがあり得ない。

- c) 「慢性肺炎」という用語は、獣医学においては一般的に使われているようであるが、人体医学ではあまり使われていない。(人体医学では、)これに相当する用語は器質化肺炎であり、時間経過を経て器質化を伴う肺炎を意味する。ここでいう器質化肺炎 *organized pneumonia* とは、間質性肺炎の一分類である特発性器質化肺炎 *cryptogenic organizing pneumonia* とは異なり、肺炎が急性期を過ぎても吸収が遅れて器質化したものであり、もちろん死因とはなり得ない。

⇒丙G11号証で詳細を参照すべきとして引用している *pathology of Domestic Animals* 中のDungworthは典型的な慢性肺炎として、「慢性気管支肺炎の病変は、線維形成

を伴う慢性化膿巣である」と記している。器質化肺炎 organized pneumonia ではない。

d) 実験報告書によれば、このイヌについては、左肺前葉以外の6葉については、病理組織検査で正常が確認されている。急性肺傷害は、病理組織学的にはびまん性肺胞損傷(DAD) に相当する組織所見であり、両側の肺に肺葉区分を超えて文字通り “びまん性” に生じるものであって、一肺葉（左肺前葉）のみに限定して生じるということはない。

⇒EGFR阻害では、一肺葉（左肺前葉）のみに限定して生じうるものが、EGFR欠損マウスで証明されている。

さらに、濱氏は、このイヌについて、一般状態の変化として呼吸の異常も認められていないにもかかわらず、「このイヌの死因につながる病変はおそらく、急性肺傷害による肺虚脱と考えられるが」（19頁7行目）と、概要書の記述のどこにも見あたらない上、医学的常識では推察することもできない「急性肺傷害による肺虚脱」なる所見を創作し、「このイヌの肺が虚脱した機序は明らかにはされていないが」（同17行目）と、あたかも「急性肺傷害による肺虚脱」が事実であるかのように位置付けて、持論を展開している。

⇒むしろ、「慢性肺炎」が無症状で生じたうえ、1葉が4分の1に縮小することなどは起こりえない。この点は、【4】ア社の問題点で詳述した。

e) 前臨床試験の評価においては、先入観を捨てること、独断を慎むこと、事実と推論を混同しないこと、筋道が通った無理のない論理を立てること等に注意する必要があるが、濱氏は、イレツサが急性肺傷害を発生するとの先入観のもと、事実と整合しない持論を展開しており、科学論文の立場からみれば決して許されないものである。

⇒総論において、EGFR阻害というゲフィチニブの性質から、その物質の生体に対する利点（腫瘍の縮小）を推察するのと同じ程度に、害についても深く推察すべきである。すると、EGFR阻害が強く生じれば、EGFR欠損状態と同様の状態になることは、先入観なく推論すれば無理なく推論できる。そして、EGFR欠損マ

ウスが生後8日までにすべて呼吸困難・肺虚脱を生じて死亡したという事実を踏まえるなら、ゲフィチニブによりEGFR阻害が強く生じれば、イヌの肺の1葉がEGFR欠損マウスのごとく、虚脱しうることは、道筋の通った無理のない推論である。

むしろ、1肺葉が4分の1の大きさに縮小するほどの強い瘢痕収縮した肺炎が、活動性の時に、なにも症状がなかったと推論することの方が、はるかに「肺虚脱死はあり得ない、あってはならない」という「先入観ないしは希望的観測」に過ぎず、筋道が通らない無理な独断的論理である。

f) 「剖検で左肺前葉が通常よりも小さく、淡色化を示した」とする概要書から想像したものと思われるが、概要書のどこにも「急性肺傷害による肺虚脱」などは記載されていない。むしろ、前述のように、時間を経て器質化した肺炎であれば、病変を生じた肺葉の容積が小さくなり、血流の阻害等により淡色化することは一般的な所見であり、「組織学的検査では慢性肺炎」との報告と整合する。

⇒「肺葉の容積が小さく」なることはありうるとしても、急性肺炎が時間を経て、器質化したとしても、4分の1にも縮小するほどの肺炎であればきわめて重篤であり、無症状ということとはあり得ない。「組織学的検査では慢性肺炎」との報告とは、まったく整合しない。

3) 「多巢性肺胞水腫」、「異物性肉芽腫」について（ア社概要以外の点について）

a) ラットの肺胞水腫が、誤投与に関連するもので毒性とは無関係とした概要書の結論は妥当。

b) 修復阻害作用と傷害作用とは一般的に別個の作用であり、イレッサの修復阻害作用と急性肺傷害とを結びつけることは、論理的にあまりに飛躍している。

⇒「肺葉の容積が小さく肺の組織に限らず、どの組織も、正常構造を保つために、古い細胞を処理して、原基細胞（肺胞ではII型肺胞細胞）から新たな細胞を補充する。この時にEGFが必要であり、その受容体EGFRが阻害されると、古い細胞は死滅するのに新たな細胞が補充できない。このため、組織が正常構造を保てなくなり、組織が傷害される。

組織が傷害されれば、やはりEGF-EGFR系が働き、正常の組織を取り戻すた

めに働く。しかし、ゲフィチニブのような EGFR 阻害剤が用いられれば、EGF-EGFR 系が正常に働かず、修復が阻害される。

したがって、ゲフィチニブの場合には、組織傷害作用と、障害された組織の修復阻害作用は、同じ機序で生じる。

これは、EGFR 阻害剤を使えば、EGFR が高発現している腫瘍の増殖が抑制できるのではないかと、推論するのと、ほとんど変わらないほど容易に、先入観なく、無理なく、事実に基づいて推論することが可能である。

「論理的にあまりに飛躍している」との考えの方が、よほど非論理的、独断的、先入観念に支配された論理である。

c) 異物性肉芽腫及び膿瘍については、そもそも肺ではなく気管支に関する所見であり、これをもってイレッサの急性「肺」傷害を示唆すると考えることは、常識に反する検討方法である。肺と気管支を呼吸器系の臓器であると一括りにして論じることは科学的でない。

⇒6 か月経口毒性試験で 24 週目に屠殺したラットのケースカードには、肺組織所見として、中等度の肺胞浮腫と肺胞内細胞浸潤の多発、気管支には異物性肉芽腫 (症) および膿瘍形成が認められ、この 2 つの所見が死因と考えられた。しかしこのことは、承認申請概要には記載されていない。

気管支粘膜も上皮に覆われており、これが EGFR 阻害作用で正常組織の再生が障害されたり、わずかの異物や誤投与によって傷つけられるとゲフィチニブによる EGFR の阻害で組織の修復が不十分になり、炎症が慢性化することが、容易に、先入観なく、無理なく、事実に基づき推論できる。それが科学的な態度である。

4) 肺胞マクロファージについて

a) 肺胞マクロファージは、肝臓におけるマクロファージ(クッパー細胞)のように組織内に固定した細胞ではなく、血流中の単球が分化して肺胞腔内に遊走、誘導されたもので、本来、肺胞腔内に遊離した細胞として存在する。肺胞マクロファージが肺間質に固定して存在する細胞であるかのごとく記述していることも問題である。

b) このことは肺胞マクロファージに関する基本的な知識であり、濱氏の上記記述が、肺胞マクロファージが肺胸細胞の外側(間質側)に固定的に存在することを前提としているのであれば、初歩的な誤りである。

⇒肺胞マクロファージに関して当鑑定人は、組織学の教科書(ジュンケイラ組織

学書)等に基づいて記載している。「肺間質に固定して存在する細胞」などは記載していない。事実に基づかない工藤医師の記載は悪質である。

むしろ、当鑑定人の意見書(2)および(3)で指摘しておいたが、工藤氏こそマクロファージの挙動について誤った知識を持っている。

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からである。

しかし、ジュンケイラ組織学書には、工藤氏の証言とは逆のことが記載されている。すなわち、「肺胞マクロファージは肺胞中隔中に見出されるが、しばしば肺胞表面にもみられる。炭素や塵埃を蓄えた多数のマクロファージは、おそらく(肺胞)上皮を通り抜けたことがない細胞であろう。このような細胞の中にある食べこまれた残骸は、たぶんI型肺胞上皮細胞の飲作用によって肺胞内腔から間質へ運ばれたものであろう。表面活性物質の層の中で、上皮表面の不純物を除去している肺胞マクロファージは、咽頭に運ばれそこで飲み込まれる。」

つまり、金属や炭粉、塵埃は、少量であればI型肺胞細胞が貪食して間質に運び、間質内にあるマクロファージが貪食してそこにとどまる。工藤医師の言うように、肺胞内にある「肺胞マクロファージが鉄を食べた後、間質に入る」ということはおそらくない。まして、鉄や炭粉を食べたマクロファージがリンパの方に流れるなどあってはならないことである(リンパに流れ、異物を食べたマクロファージが全身にばらまかれると、到達した場所によってはきわめて不都合なことが起きるのであろう。異物を食べたマクロファージはその場所にとどまることで、全身への害を防止している)。大量に塵埃や炭粉が肺胞内に侵入してI型肺胞細胞が処理しきれない場合に間質のマクロファージが肺胞内に移動して処理にあたる。一旦肺胞内に移動したマクロファージが肺胞で異物を貪食すると、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のである(消化管内に入れば、異物は便に混じて排出され無害である)。

c) 濱氏意見書は、概要書に示された当該事象に関する評価に対する反論もなく、肺胞マクロファージに関する初歩的な知識にさえ反するのに、イレッサによる急性肺傷害と結びつけており、科学性を欠落している。

⇒あまりにも多数の資料の中に紛れて、ア社概要と、工藤意見書2008に関して、反論する機会をなぜか失ってしまっていた。その重要性を再認識し、ここに

総反論書を作成している。

肺胞マクロファージが、対照群に比してイレッサ群で有意であり、しかも高度に有意であることに関して、何の反論もない。同時対照群で、 $p < 0.0001$ であることは、ヒストリカルコントロールの自然発生の範囲内とするよりも、はるかに信頼性の高いことであり、イレッサによって生じたものと断定してよい。

5) 「限局性肺胞中隔化生」について

- a) 省略 (ア社概要のみを引用して主張しているため)。
- b) 薬剤性による急性肺傷害は、両肺びまん性に発生する病変であり、イヌ肺の一頭の一肺葉に一カ所認められた $1 \times 1 \text{cm}$ の限局性病変が薬剤による肺病変の表現と考えることは、明らかに非科学的である。
- c) 獣医病理学者ではないものとして、イヌの限局性肺胞中隔化生所見に関する特別な知識はなく、専門性をわきまえて評価を避けるが上記は指摘できる。

⇒先の【4】ア社概要の問題点において詳細に反論しておいたので参照されたい。

6) 最後に

- a) イレッサは、現在も、非小細胞肺癌の治療薬として必要不可欠な薬剤として数多くの非小細胞肺癌患者に投与されている。
- b) イレッサなどが肺線維症を抑制するとの動物実験結果があり、こうした科学的知見を十分に生かしつつ、イレッサの使用が継続されるべきである。

⇒市販後に、生存をエンドポイントとした臨床試験が 10 件実施されたが、延命効果を証明した試験は全くなく、1 件では全体でも有意にイレッサ群の死亡率が高まっていた。

一方、一見生存に差がないように見える臨床試験では、当初の割り付けが保たれている時期にはいずれも、イレッサ群の死亡率が対照群よりも大きかった。これは遺伝子変異陽性例に限った集計でも当てはまる(鑑定意見書(5)および(6)を参照)。

以上

参考文献

1) 病理学教科書

- a) 森亘ら監訳、ロビンス基礎病理学第7版、廣川書店 2005年(原著、Kumar

- V et al ed Robbins basic Pathology 7th ed)
- b) 秦順一監修、坂本穆彦編集、標準病理学、医学書院、2006年
- 2) 動物病理学
- a) 日本獣医病理学会編、動物病理学総論第2版、文永堂出版、2001年
- b) 日本獣医病理学会編、動物病理学各論、文永堂出版、1998年(1版10刷
2007年)
- 3) Kobayashi K et al. Histological control data of spontaneous lesions in Beagle dogs. J Tox Path. 7: 329-343, 1994
- 4)
- a) Reif JS., Rhodes WH., Cohen D. Canine pulmonary disease and the urban environment. I. The validity of radiographic examination for estimating the prevalence of pulmonary disease. Arch Environ Health 20: 676-683. 1970.
- b) Reif JS., Cohen D. Canine pulmonary disease and the urban environment. II. Retrospective radiographic analysis of pulmonary disease in rural and urban dogs. Arch Environ Health 20: 676-683. 1970.
- c) Reif JS., Cohen D. Canine pulmonary disease: a spontaneous model for environmental epidemiology. In Animals as monitors of environmental pollutants. National Academy of Science, Washington, DC, pp241-248. 1979
- 5) Hahn FF, Muggenburg BA, Griffith WC. Primary lung neoplasia in a beagle colony. Vet Pathol 33: 633-638. 1996
- 6) Dungworth D.L The Respiratory System. In Jubb KVF et al ed. Pathology of Domestic Animal 4th ed Vol 2. Academic Press London 1993
- 7)
- a) Levison ME. 255章 肺炎(壊死性肺感染症(肺膿瘍)を含む)、in ユージン・ブラウ
ンワルドほか編、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年
- c) 社団法人日本呼吸器学会、肺化膿症
http://www.jrs.or.jp/home/modules/citizen/index.php?content_id=5