

**The  
Informed  
Prescriber**  
**TIP** 医薬品・治療研究会

# 正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives*

Aug./Sep. 2010

Vol.25 No.8-9



## イレッサ:

### 遺伝子変異陽性者でも寿命が短縮する

浜 六郎\*

#### はじめに

EGFR 遺伝子変異陽性で未治療の進行非小細胞肺癌患者に対して、標準化学療法群(化療群)に対するイレッサの延命効果を検討した日本の第III相臨床試験が2010年2月以降2件<sup>1,2)</sup>報告された。WJTOG3405試験<sup>1)</sup>および、NEJ002試験<sup>2)</sup>である。

特に、NEJ002試験<sup>2)</sup>の論文発表の当日(2010.6.24)「遺伝子変異の肺癌治療、イレッサで生存期間が倍に」とのタイトルで大きく強調されメディア報道された<sup>3,4)</sup>ため、イレッサがよく効くとの誤解が広められた。

そこで、これらの論文の持つ意味を検討したところ、延命するどころか、試験当初の割付が保たれている時期では、これまでの第III相試験の結果と同様<sup>5-8)</sup>、逆にイレッサが寿命を短縮している可能性が強く示唆された。その検討結果を2010年7月27日付の意見書(6)<sup>9)</sup>として作成し、2010年8月31日付けでイレッサの再審査に向けての厚生労働大臣宛の意見と要望<sup>10)</sup>として提出したので、以下に、EGFR 遺伝子変異陽性例に対する効果を中心に、要約を述べる。

なお、意見書(6)<sup>9)</sup>は、イレッサの民事裁判に向けて作成したものであるが、結審時期の関係で、意見書として裁判所に提出されなかった。また、両試験<sup>1,2)</sup>とも、主エンドポイントは、無増悪生存期間であるが、全生存期間も比較されており、当初の割付が保たれている時期については全生存割合の信頼性が高いので、再解析では、これまでの解析<sup>5-8)</sup>と同様、全生存割合を用いている。

#### 1. WJTOG3405 試験<sup>1)</sup>

##### 1) 化療群の生存期間中央値 36 か月超

WJTOG3405 試験は、EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、最初にイレッサを使用した群(初期イレッサ群 86人)と、最初に標準的化学療法剤併用療法として、「シスプラチン+ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>」を使用した群(初期化療群 86人)とを比較した試験である。

無増悪生存期間(PFS)は、初期イレッサ群が9.2か月、初期化療群が6.3か月、ハザード比(HR)は0.489(95% CI: 0.336-0.710; p<0.0001)で、初期イレッサ群が有意に長かった、とされた。

ところが、全生存期間の中央値は

初期イレッサ群では30.9か月に對して、初期化療群は、36か月の時点においても半数以上が生存し全生存期間の中央値は計算が不可能であった(図A-a)。

そして、全期間を通じた全生存のハザード比は1.64(0.75-3.58; p=0.2<sup>11)</sup>)であった。

実際の死亡人数は、試験の打ち切り時点では、27人(初期イレッサ群17人、初期化療群10人)であった。全生存期間に有意の差が認められなかったのは、試験の打ち切り時期が早期過ぎたためであった可能性が高い。もしも、この率で、死亡数が両群とも2倍となれば、初期イレッサ群34人、初期化療群20人で、有意となる可能性が極めて高い(単純なこの割合での比較ではFisherの直接確率法でp=0.0322)。

##### 2) 後療法のクロスは59%と20%

有意の差はないとはいえ初期イレッサ群の方が短命の傾向が認められた。この試験での後療法は、初期化療群は86人中51人(59.3%)にイレッサなどEGFR阻害剤が使用され、初期イレッサ群では86人中17人(19.8%)がプラチナベースの化学療法を受けていた。いずれの後療法もNEJ002試験に比べると少なかった。

##### 3) 初期の死亡オッズ比は3.0

後療法の影響のない初期の全生存(総死亡)を両群で比較すると、全生存率の差が最大であったのは14か

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター

図 A: 遺伝子変異陽性未治療例を対象とした日本のランダム化比較試験の2件: カプラン-マイヤー曲線

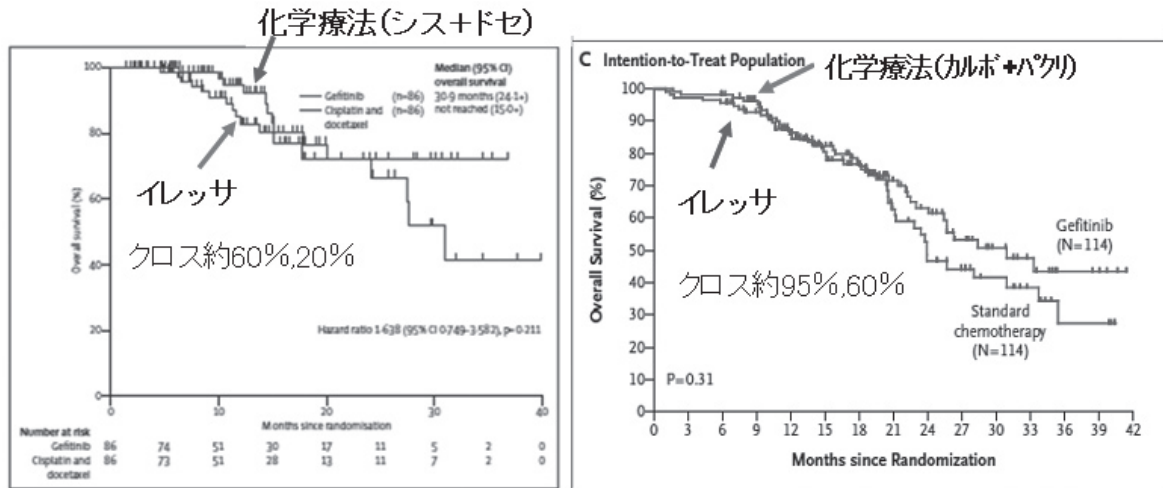


Figure 5: Overall survival in the overall population

a) WJTOG3405試験

b) NEJ-002試験

月時点であった。この時点における脱落を考慮しない死亡率は、初期イレッサ群 11/86 (7.0%)が、初期化療群 4/86 (3.5%)より多く、オッズ比(95%信頼区間, Fisher

の直接確率法による p 値)は 3.01 (0.84-13.43, P = 0.1023)であった。脱落を考慮するとやや大きなオッズ比となるがあまり異ならない。

2. NEJ002 試験<sup>2)</sup>

1) NEJ002 試験とは

NEJ002 試験<sup>2)</sup>は、2010年6月24日に公表された貫和らのグループによるもので、基本的には WJTOG3405 試験と同じ考え方で実施されたものであるが、比較対照とした化学療法剤として「カルボプラチン+パクリタキセル」が用いられた。

無増悪生存期間(PFS)が初期イレッサ群では約11か月、初期化療群では約5か月、ハザード比0.30 (95%信頼区間: 0.22-0.41; P<0.001)であった。しかし、全期間を通した全生存期間には有意の差はなかった(生存期間中央値は30.5か月と23.6か月, p=0.31, 図A-b)。

図 1. 今回の臨床試験における初回イレッサ群

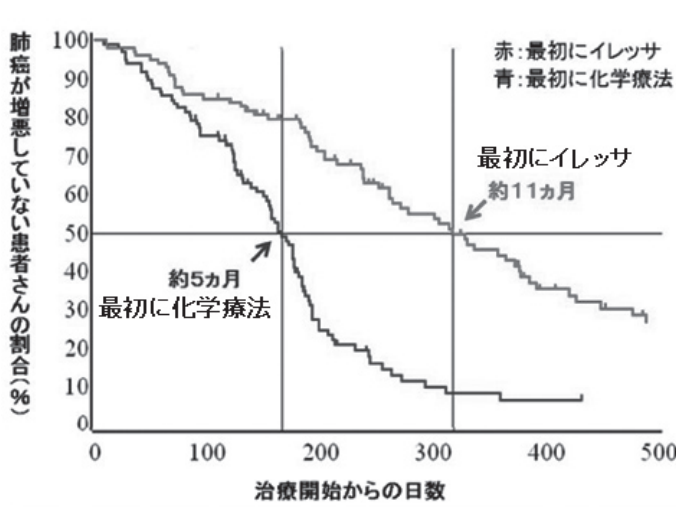
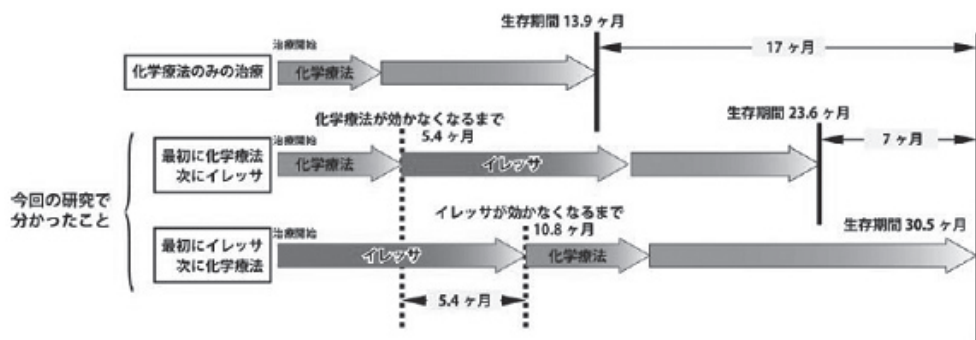


図 2. 今回の研究で明らかになった EGFR 遺伝子変異陽性試験陽性患者さんの治療経過

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の治療経過



## 2) マスメディアの誤報道・過剰報道

この研究成果が公表された当日のメディア報道「遺伝子変異の肺癌治療、イレッサで生存期間が倍に」<sup>3,4)</sup>は誤報である。無増悪生存期間(PFS)が初期イレッサ群では約11か月、初期化療群では約5か月であったことを捕らえ、メディアではあたかも、全生存期間が2倍に延長したかのように報道されたからである。

### 3) プレスリリース自体が間違い

誤報の原因は、報道のもとになった資料<sup>3)</sup>そのものであった。貫和らが用意したプレスリリース資料のタイトルは「遺伝子診断を基にした肺癌の個別化分子標的治療を確立」という。

まず、生存期間とは、全生存期間ではなく、無増悪生存期間(PSF)のことである。

プレスリリースの文章をそのまま引用すると、

イレッサを初めから用いた群では、肺癌が増悪するまでの期間が化学療法群の2倍にまで延長し(図1)(中略)。

全生存期間については、

イレッサ群の患者さんの生存期間は平均2年半以上にも及び従来の治療成績(約1年)を大きく上回るものでした。一方、化学療法を最初に用いた群でも、次の治療としてイレッサを用いることで、やはり平均2年近い生存期間が得られました(図2)。

### 4) 従来治療データは6人?

最大の問題は、「最初にイレッサ次いで化学療法」群や「最初に化学療法ついでイレッサ」群の全生存期間(それぞれ30.5か月、23.6か月)を、従来の治療成績(約1年)と比較していることである。彼らの図2にも、イレッサ群の全生存期間(30.5か月)が「化学療法単独群」の全生存

期間(13.9か月)に比して倍以上であったと誤解されるような記載がなされている。

ところが、この全生存期間が(13.9か月=約1年)とされた従来の治療成績というのは何を指すのか、全く明らかにされていない。原著論文のどこにも出てこない。他の同様の臨床試験を見る限り、従来の治療成績が約1年という根拠は全くない。

「従来の治療成績(約1年)」は、ランダム化比較試験で割り付けられた、初期化療群の一部のようである。後療法の情報から推察すると、初期化療群112人のうち、初期化療が終了後にイレッサなどに切り替えられた106人を除く残りの6人が化学療法単独群である。ほぼ全員がイレッサに切り替えられる中でイレッサに切り替えられなかった人であることから推察すれば、イレッサに切り替えられた人と比べて全身状態が不良であった可能性が高い。したがって初期化療群112人全体とは全く異なるものであり、初期イレッサ群との比較対照とはなりえない。原著論文のどこにも登場しないのはこのためであろう。

したがって、「イレッサ群の患者さんの生存期間は平均2年半以上にも及び、従来の治療成績(約1年)を大きく上回るものでした。」という文章をイラストまでつけて述べたことは、あたかも全生存期間まで「標準化学療法」を大きく上回るものと誤解を与えるものであり、詐欺まがいの行為である。

### 5) 後療法で大部分が相手方に変更

この試験では初期化療群終了後、94.6%(112人中106人)と、ほとんど全員がイレッサに切り替えられ、イレッサ群では、114人中37人(32.5%)が継続治療し、が継続治療し、中止した77人中52人(全体の45.6%, 77人中67.5%)が、カルボプラチン+パクリタキセルの組み

合わせを用い、16人は他の化学療法(カルボプラチン+ゲムシタビン)を用いた。

したがって、この試験は「最初に化学療法、次にイレッサ」と、「最初にイレッサ、次に化学療法」を比較したものと言える。研究者ら自らが記しているとおりでである。イレッサ群と化学療法群を比較したのではなく、化学療法の使用順序をイレッサが先と化学療法が先のどちらが効果的かを比較しただけ、といえよう。

### 6) 後療法の少ない時期の死亡率

NEJ002試験で全生存率の差が最大であったのは9か月の時点であった。この時点における脱落を考慮しない死亡率は、初期イレッサ群8/114(12.8%)、初期化療群4/114(4.7%)であり、オッズ比は2.06(0.53-9.59, P=0.3746)であった。

この種の試験では、カプラン-マイヤー曲線には通常示されている期間毎の生存人数が記載されているものだが(図A)、貫和らの報告ではその数字は示されていないので、脱落数を考慮した死亡オッズ比の概数をも計算することができない。

### 7) 「大規模調査かメタ解析を要する」のに「確立」と矛盾

貫和らは、論文の考察において、以下のように述べている。

化療群では実質的に全員に二次療法としてゲフィチニブが用いられた。ゲフィチニブ群は、この化療群より、全生存期間中央値で7か月長く(30.5か月 vs 23.6か月)、ゲフィチニブを二次療法として用いた場合の反応率は、一次療法として使用した場合よりやや悪かった(58.5% vs. 73.7%)。これらの点を考慮すると、ゲフィチニブは、二次療法として使用するよりも、一次療法として使用する方がより有効であるかもしれない。この考え方は、より大人数の試験か、メタ解析によって確認さ

れなければならない。

一方、アブストラクトの結論は、遺伝子変異が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象として一次療法で用いたゲフィチニブは、標準化学療法に比較して、許容範囲の毒性で、無増悪生存を改善した。

そして、貫和らは、論文の最後を以下のように締めくくっている。

結論を述べると、高感度検査で遺伝子変異が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象として一次療法で用いたゲフィチニブは、標準化学療法に比較して、許容範囲の毒性で、効力が優れていた。EGFR 遺伝子変異の状態によって患者を選択することが強く推奨される。

貫和らは、考察では「一次療法として使用する方がより有効かもしれない」が、「大人数の試験かメタ解析で確認が必要」としながら、結論では「標準化学療法に比較して、許容範囲の毒性で、効力が優れていた」とし、EGFR 遺伝子変異の状態による患者選択を「強く推奨」という強引な結論を導きだしている。

ここで述べている「効力」が、無増悪生存期間 (PFS) を指すことは、アブストラクトの結論部分を見ると分かるが、結論部分では PFS であるとの断りがないため「効力」が全生存延長を指していると誤解される危険

性がある。現に、プレスリリースの誤情報により、メディアは誤誘導された。

### 3. 2 試験メタ解析：初期死亡増加

後療法に切り替えられる前の試験初期の時期は、当初の割付の生存への影響がよく反映されていると考えられる。

WJTOG3405 では 14 か月、NEJ002 では 9 か月における死亡のオッズ比は、いずれも 1 を超えており、2 試験をメタアナリシスすることは重要と考える。

計算の結果、統合オッズ比は 2.50 (95% CI = 1.07-5.89, p = 0.0351) (脱落を考慮しないデータ使用) であった (図 B)。

### 4. 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

イレッサの総死亡データが公表されたこれまでの 8 件に今回の 2 件を加えた 10 件のランダム化比較試験のまとめは、以下のとおりである。

(1)INTACT-1<sup>11)</sup>：一次選択として標準化学療法剤への上乗せ効果を調べたプラセボ対照第 III 相試験。イレッサはプラセボより生存率が劣る傾向があった (図 C -a)。

(2)INTACT-2<sup>12)</sup>：一次選択として標準化学療法剤への上乗せ効果を調べ

たプラセボ対照第 III 相試験。イレッサはプラセボより生存率が劣る傾向があった (図 C -b)。

(3)ISEL<sup>13)</sup>：進行非小細胞肺癌に対する 2 次 / 3 次治療効果判定のためのプラセボ対照、第 III 相試験(米国でイレッサの承認条件)。生存率がプラセボに優越するとはいえなかった(サブグループ解析で有効とされた東洋人には背景に重大な偏りがあり優越するとは言えず、図には非東洋人のみを示した：図 C -c)。

(4)SWOG0023<sup>14)</sup>：未治療例に Cisplatin/etoposide + 放射線療法後、ドセタキセルで地固め療法後の寿命延長効果確認のためのプラセボ対照第 III 相試験(イレッサ群の死亡が多すぎたため登録数半数程度で中断)。プラセボより全期間で生存率が有意に劣った。総死亡(非生存)のハザード比は 1.59 (95% 信頼区間 1.10-2.27, p = 0.01) であった (図 C -d)。

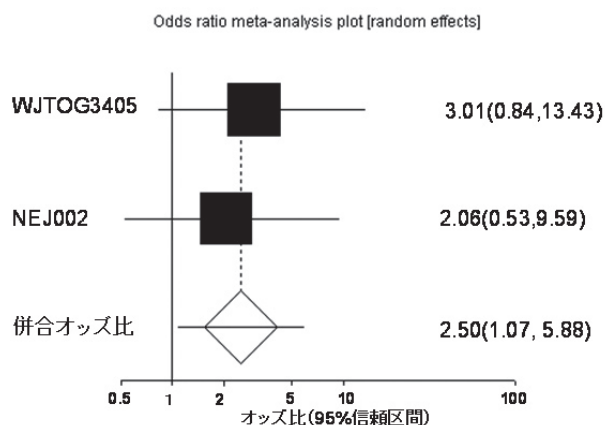
以上 4 件の第 III 相試験結果(全生存のカプラン-マイヤー曲線)を図 C にまとめて示す。

(5) V-15-32<sup>15)</sup>：治療歴ある例に対する標準療法(ドセタキセル 60mg/m<sup>2</sup>)と比較した非劣性試験(日本でイレッサの承認条件とされた第 III 相試験)。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(図 D -a)。

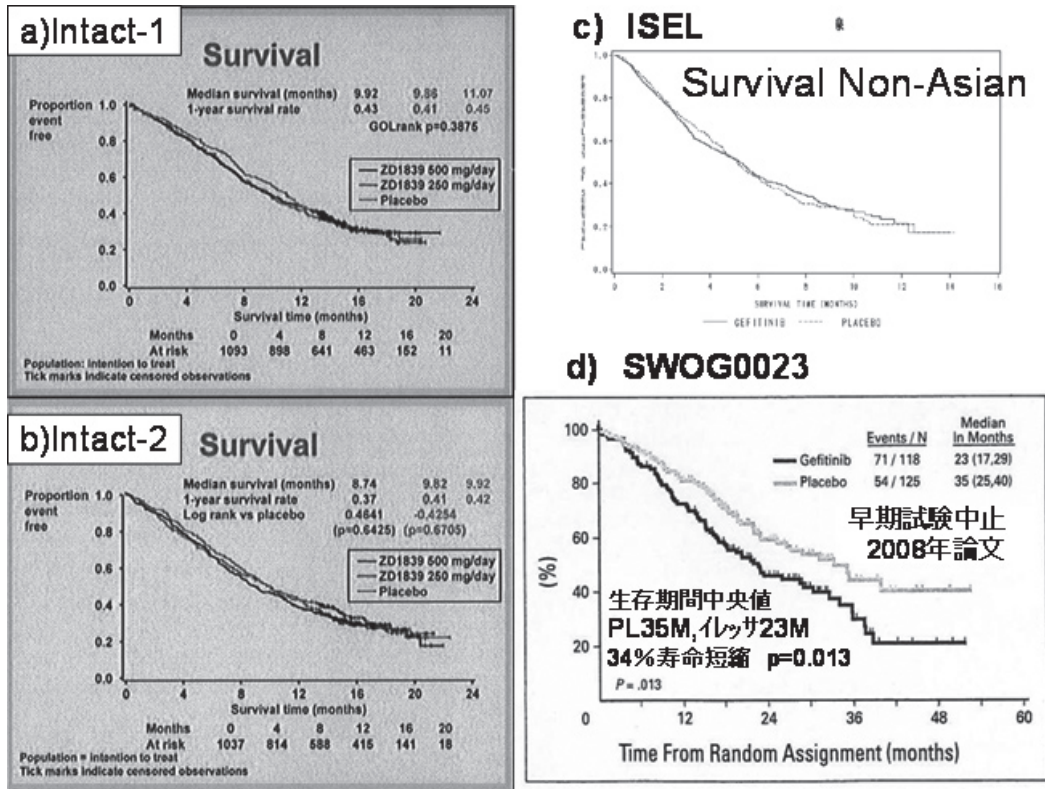
(6) INVITE<sup>16)</sup>：標準療法の一つとされるビノレルビンと比較して、生存率が優越せず。

また、間接的にもプラセボより優

図 B: 早期死亡オッズ比のメタ解析 (遺伝子変異陽性者対象 2 試験)

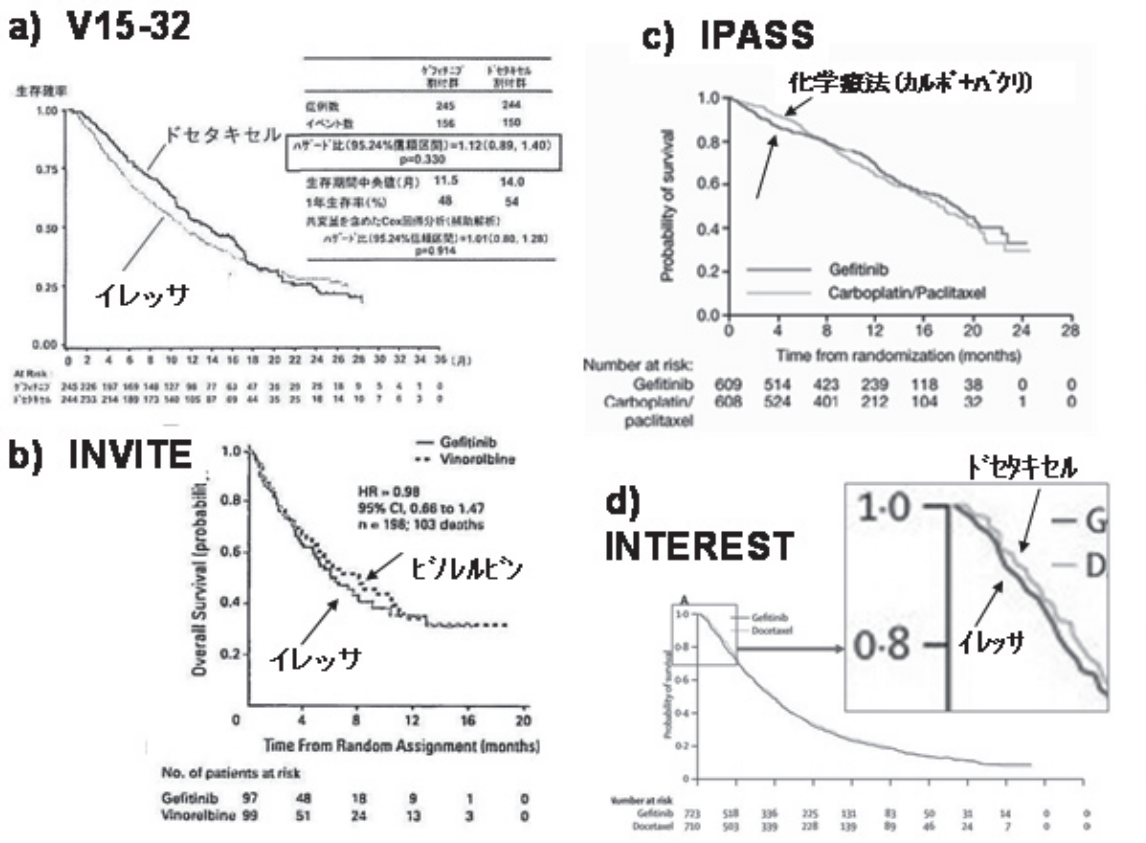


図C: イレッサのプラセボ対照第III相試験の全生存 Kaplan-Meier 曲線



c)ISEL 試験の東洋人のサブグループには、背景に重大な偏りがあり優越するとは言えず、図には非東洋人のみを示した。

図D イレッサの化学療法対照試験の全生存 Kaplan-Meier 曲線



b)INVITE 試験は第II相試験に位置づけられている。他は第III相試験

越せず(図D-b).

(7)IPASS<sup>17)</sup>: 治療歴ない進行非小細胞肺癌(腺癌)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. 後療法の影響少ない期間を比較するとイレッサは対照群に有意に劣っていた. 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. 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(図D-c).

(8)INTEREST<sup>18)</sup>: 治療歴ない高齢者対象, ドセタキセル(75mg/m<sup>2</sup>)を対照群とした非劣性試験. 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っていた. 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(図D-d).

図Dに化学療法を対照とした4試験の全生存 Kaplan-Meier 曲線を示す.

(9) WTOG3405<sup>1)</sup>: 化学療法治療歴なく, 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌への一次選択薬剤として「シスプラチン+ドセタキセル」との比較

試験. 全生存, 試験開始14か月目の死亡割合は劣る傾向が認められた(図A-a).

(10) NEJ002<sup>2)</sup>: WTOG3405と同様の方法で, 「カルボプラチン+パクリタキセル」と比較. イレッサ群は全生存, 試験開始9か月目の死亡割合は劣る傾向が認められた(図A-b).

5. イレッサ群の超過死亡割合

SWOG0023で6~12か月, INVITEで8か月, WJTOG3405で9か月であったほか, おおむね, イレッサ開始後, 1~3か月においてイレッサ群の死亡オッズ比が最大となっていた.

開始初期において, 死亡のオッズ比が最も大きいと思われる時期のイレッサ群と対照群の死亡数の差を求め超過死亡とした. この超過死亡数のイレッサ群における死亡数に対する割合が「超過死亡割合」である(表). 超過死亡数は, イレッサによる死亡数とみなすことができる.

試験開始初期の死亡のうち, 全体で約4割, 今回新たに解析した遺伝子変異のある例では, 初期死亡の7割がイレッサによる死亡であると推定された. 日本で実施されたV-15-32では, 63%, 遺伝子変異陽性の2件では71%, 日本においては, イレッサを用いた際に早期に死亡した人のうちほぼ3分の2がイレッサによる死亡と推定された.

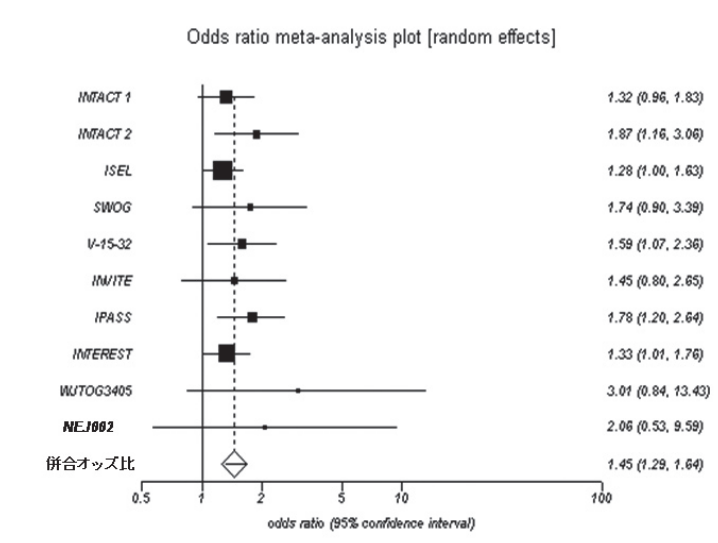
この結果(26.9%)は, イレッサのI/II-II相試験の合計死亡者123人中に占める有害事象死(34人)の割合27.6%とほぼ一致する. 個別症例カードの検討から, これら有害事象死は, イレッサの害による死亡であることが強く示唆されたが, 上記超過死亡割合26.9%はそれを裏づけており, 有害事象死のほぼ全てが関連があったことをさらに強く示唆している.

表 イレッサ群における超過死亡の割合 (10試験の解析結果)

試験名	イレッサ群人数	死亡オッズ比最大時期			死亡数差最大時期		
		推定死亡数	超過死亡(対照群との差)	超過死亡割合(%)	推定死亡数	超過死亡(対照群との差)	超過死亡割合(%)
PL対照計 **	1722	207	57	26.8	595	108	22.1
CT対照計 **	1674	164	66	43.6	388	101	25.9
遺伝子変異計**	200	8	6	70.6	19	11	57.2
合計 **	3596	379	129	37.9	1002	220	26.9

\*\* : 合計の超過死亡割合は, 個々の割合をメタ解析した結果.

図E 早期死亡オッズ比のメタ解析 (ランダム化比較試験10件)



P<0.0001, I<sup>2</sup> (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 52.7%)

また、癌進行死とされた中でもイレッサによる死亡が個別の症例カードから強く示唆された例が少なくなかったが<sup>8-10)</sup>、死亡オッズ比が最大の時期の超過死亡割合37.9%はそのことを裏づけている。

## 6. 早期死亡オッズ比のメタ解析

合計10試験を対象に、開始初期で対照群とイレッサ群との死亡数の差が最大であった時期(前頁の表)につき、死亡のオッズ比を求め、メタ解析を実施した。その結果はを図Eに示す(random effect model)。併合オッズ比は1.45であった(95%信頼区間1.29-1.64,  $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ )<sup>9)</sup>。

この結果は、承認の根拠となったI相からII相試験で、電撃例をはじめ早期死亡が多数に上り、これら有害事象死の大部分が害反応死亡と判断できたことと一致する。

プラセボを対照とした4件の試験のメタ解析の結果では、併合オッズ比は、1.39(95%信頼区間:1.18-1.64,  $P = 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ )であった。なお、ISEL試験は非東洋人のみを解析対象とした。これは東洋人のサブグループは、結果に及ぼす重大な背景の偏りがあるためである。

また、化学療法を対照とした4試験のメタ解析では、併合オッズ比は、1.49(95%信頼区間:1.25-1.78,  $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 0\%$ )であった。

## 7. 「遺伝子変異陽性に無効」は2005年にほぼ判明済み

遺伝子変異陽性に無効の可能性は、大規模ランダム化比較試験(INTACT-1および<sup>2)</sup>のサブグループ解析で確認されていた(遺伝子変異の有無にかかわらず、イレッサの生存期間への影響はなかった)<sup>20)</sup>。

遺伝子変異陽性例に対するイレッサの臨床試験は、「逆に死亡率を高める可能性がある場合」にすら相当

するものであり、それが分かっていた時点で、WJTOG3405試験やNEJ002試験が実施されたとすると、非倫理的というべきである。

## 8. まとめと提言

以上検討結果から、第1項の結論が得られ、第2～4項の措置が適切である。

1. イレッサは、EGFR遺伝子変異の有無にかかわらず、延命効果は証明されておらず、逆に、寿命短縮の危険性があると判断された。

2. したがって、2005年3月23日のNPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)の提言<sup>21)</sup>にあるように、新規の非小細胞性肺癌患者へのイレッサの一般使用は中止する必要がある。なお、この提言と同様の措置を2005年5月に米国FDAが勧告し、実施されたので、実現性のある措置である。

3. EGFR遺伝子変異とは異なる有望な生命予後改善因子を発見するための探索的臨床試験以外、一般の臨床試験への使用も中止すること。生命予後を改善する可能性のある因子(EGFR遺伝子変異とは異なる因子)が発見された場合に改めて、その確認のための第III相臨床試験計画を検討すること。

4. 現在、一般臨床ならびに、臨床試験において使用中で、患者が継続を希望し、医師も適切と判断する場合には、無償でアストラゼネカ社からイレッサが提供されるように配慮すること(なお、この措置は2005年3月23日に当センターが提言し、第2項とともに、2005年5月に米国FDAが同趣旨の勧告をし、実施された実現性のある措置である)。

## 参考文献

1) Mitsudomi T, Fukuoka M et al(West

Japan Oncology Group). Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):121-8. Epub 2009 Dec 18.

- 2) Maemondo M, Inoue A, Nukiwa T et al(North-East Japan Study Group). N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- 3) 遺伝子変異の肺がん治療 イレッサで生存期間が倍に 東北大 2010/06/24 11:05【河北新報】[http://www.47news.jp/news/2010/06/post\\_20100624105828.html](http://www.47news.jp/news/2010/06/post_20100624105828.html)
- 4) [http://www.nm-gcoe.med.tohoku.ac.jp/report/20100624/img/20100624\\_nukiwa\\_press.pdf](http://www.nm-gcoe.med.tohoku.ac.jp/report/20100624/img/20100624_nukiwa_press.pdf)
- 5) 浜六郎, T I P「正しい治療と薬の情報」2008; 23(10): 106-110.
- 6) 同, 同2008; 23(11): 113-115.
- 7) 同, 同2009; 24(8/9): 104-112.
- 8) 浜六郎, イレッサ裁判意見書(3) 2010年2月8日付
- 9) 浜六郎, イレッサ裁判意見書(6) 2010年7月27日付
- 10) 浜六郎, イレッサの再審査に向けての意見および要望(厚生労働大臣宛)2010年8月31日付
- 11) Giaccone G, Herbst RS et al, J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):777-84.(INTACT-1)
- 12) Herbst RS, Giaccone G et al J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):785-94.(INTACT-2)
- 13) Thatcher N, Chang A et al. Lancet. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1527-37.(ISEL)
- 14) Kelly K, Chansky K, et al. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2450-6. Epub 2008 Mar 31.(SWOG0023)
- 15) Maruyama R, Saijo N, Fukuoka M et al, J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4244-52. (V-15-32)
- 16) Crin? L, Cappuzzo F et al. J Clin Oncol. 2008 Sep 10;26(26):4253-60. (INVITE)
- 17) a) Mok T. et al. NEJM 2009; 361: 947-957. (IPASS) b) Supplementary Appndix : <http://content.nejm.org/cgi/data/NEJMoa0810699/DC1/1>
- 18) Kim ES, Hirsh V, et al. Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18. (INTEREST)
- 19) 浜六郎, T I P「正しい治療と薬の情報」2005; 20(3): 31-32.
- 20) 同, 同, 2005; 20(3): 32-33
- 21) NPO法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), 同, 2005; 20(3): 34