

# 意見書

2007年2月27日

医師 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-2 402  
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

はじめに	4
【1】 医薬品，抗がん剤の有用性，特に安全性に対する考え方	5
1. 有効性は確実に、危険性は鋭敏に	5
2. 抗がん剤の有効性評価はランダム化比較試験により延命効果の証明による	5
【2】 承認前におけるゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎の予見可能性、とくに非臨床試験結果からみる予見可能性について	6
1. ゲフィチニブ（イレッサ）はEGFR 阻害剤とされた新規物質である	6
2. 非臨床試験・毒性試験の意義…ヒトに用いる前に安全確認を動物実験で行う：安全のために必須である。	9
(1) 薬はもともと人にとって異物・毒である	9
(2) 薬害を契機にして人に使用するまえに動物での試験が義務化された	9
(3) 毒性試験の意義	10
(4) 日本における医薬品製造承認のための毒性試験の変遷	11
(5) 高用量、長期間、何種類もの動物を用いて毒性試験を行う意義	11
(6) 反復毒性試験（亜急性・慢性毒性試験）の意義	12
(7) 毒性試験で2種以上の動物に共通して現われた毒性はヒトでも現われ易い	12
(8) 直接の毒性効果は、通常の動物実験、臨床試験、再検討のための動物実験で検出可能	13
3. ゲフィチニブの非臨床試験結果に見られるゲフィチニブの毒性	13
(1) ゲフィチニブの毒性試験	13
(2) 単回毒性試験	13
(3) 1か月反復毒性試験	15
(4) 6か月反復毒性試験	16
(4) 切迫屠殺例が少なくないが大部分が死因不明	20
(5) 血中濃度換算で薬用量より确实毒性量が低く死亡割合が臨床用量による死亡割合と同じ	21
4. アストラゼネカと国は、臨床使用上重要な肺毒性所見を不開示	22
5. 実験の実施施設および、実施時期が不明である	24
6. 東京女子医大の毒性試験結果について	24
【5】 ゲフィチニブの臨床試験における有害事象・副作用について	25
1. 非臨床試験と臨床試験各相の試験スケジュールについて	25
2. 初期（I～I/II相）臨床試験	26
(1) 第I相試験(1839IL/0005)	26
(2) 第I相試験（V1511：日本の第I相試験）	30
(3) 第I/II相臨床試験(1839IL/0011)	30
(4) 第I/II相臨床試験(1839IL/0012)	39
3. 第II相臨床試験	42
(1) 第II相臨床試験(1839IL/0016)	42
(2) 第II相臨床試験(1839IL/0039)	45
4. 臨床試験の結果のまとめ	50
5. 臨床試験の結果についての考察	51

(1)臨床試験にみる害反応（副作用）の特徴－呼吸器系傷害を中心に.....	51
(2)有害事象死（特に呼吸器系の有害事象死）とゲフィチニブとの関連について.....	52
(3)新規物質の害（危険性）安全性評価に際しての必須の心構え.....	52
(4)有害事象死が副作用死でなければ何なのか.....	53
(5)終了 30 日以内の病勢進行死とされた中にも副作用死亡があると思われる.....	53
【6】ゲフィチニブの臨床試験・臨床試験外使用（E A P）における副作用報告について	54
1. 臨床試験・臨床試験外使用（E A P）において急性肺障害・間質性肺炎を発症したと 考えられる副作用報告例.....	54
2. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用は承認前から予見可能であった .....	63
【6】延命効果確認のためのゲフィチニブ III 相試験と効力評価について.....	63
1. INTACT-1 および、INTACT-2.....	63
2. ISEL.....	65
(1) 生存期間はプラシーボ群と差がなかった：延命効果はなかった.....	65
(2)サブグループ解析は背景因子に注意しなければ探索的にも用いることは危険.....	66
(3)メーカーの主張する東洋人での延命効果は間違い.....	66
4. SWOG0023.....	67
5. 日本のドセタキセルとの比較試験.....	68
6. EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブの抗がん剤としての効力（延命効果）について.....	69
【7】ゲフィチニブと急性肺傷害・間質性肺炎発症、死亡との疫学的関連および因果関係、 細胞毒系抗癌剤との相違について.....	70

## はじめに

ゲフィチニブ（イレッサ）の開発過程、承認審査過程、承認後の有効性と危険性(害)に関する情報収集、評価、ならびに情報提供および措置などにおいて、アストラゼネカ社ならびに国の判断が適切であったかどうか、特にゲフィチニブの危険性の把握が適切であったか否かについて意見を求められた。

2002年のゲフィチニブ発売後まもなく、急性肺傷害の副作用死が多数報告されたことから、私は、メーカー(アストラゼネカ社)に対して承認申請概要(新薬承認情報集)[0-1, 0-2]をはじめ、種々の情報の提供を求めた。当初提供された承認申請概要などからは、治療レベルは毒性レベルとほとんど同じであること、初期の臨床試験で多数の肺傷害死亡例が報告されていながら、ゲフィチニブとは無関係の有害事象死亡とされていることに気付いた。ちょうど新薬審査機関等を独立行政法人化する法案が審議された国会(参議院)の厚生労働委員会において、2002年12月2日参考人として発言する機会があったことから、この問題を取りあげ、迅速審査によって、新薬の審査がより危険になりうる、との意見を陳述した(参考:国会議事録[0-3])。

その後も、毒性の強いゲフィチニブがなぜ承認されたのか、審査過程に問題はなかったのか疑問に思い、公表されたデータでは不明の部分について、さらに資料を提供するようメーカー(アストラゼネカ社)に求めた。

ある程度は提供されたものの、当初私が最も疑問に思った毒性試験における肺病理所見、ゲフィチニブとの関連を完全否定した多数の肺傷害(有害事象)死亡症例の詳細な経過と、ゲフィチニブとの関連を完全否定した判定根拠などは含まれていなかった。国への情報開示請求によっても提供されなかった。

その後、被害者(あるいは遺族)が損害賠償を求める裁判の過程で開示された動物実験データ[0-4]では、投与開始後わずか10日でイヌに急性肺傷害(虚脱)が生じたこと、また、この急性肺傷害は、ゲフィチニブによる肺傷害を強く示唆する病理所見があったことが判明した。

情報開示を求めた裁判(東京地裁)の判決(2007年1月26日)においても、不開示は不当ではないとの判決がなされたため、今なお、検証に必要な情報は不完全な状態での意見である。このことを前提にして、以下の意見を述べる。

## 【1】 医薬品、抗がん剤の有用性、特に安全性に対する考え方

### 1. 有効性は確実に、危険性は鋭敏に

有効かつ安全であってはじめて医薬品として有用性を持つ。

ある物質を医薬品として一般臨床使用するためには、有効性が、比較臨床試験によって科学的に適切な手続きにしたがって実施され、確実に証明されている必要がある。有効という証拠がないかぎり、それは常に無効だと思っておくべきなのである[1-1](アーチャー・コクラン、1971)。

他方、安全性については、僅かな危険性を示すシグナルを鋭敏にとらえ、試験物質や医薬品との関連を疑って対処しなければならない。とくにヒトに初めて用いる臨床試験においては、「ヒトでは安全性のなお確認されていない物質を、試みにヒトに用いる」[1-2](砂原茂一、1979、KICADISにおける基調講演より)のであるから、また、特に第I相、I/II相試験では全く安全性が確認されていない初めての試みであるので、万が一にも、危険性を示すシグナルを、科学的に確立した知見でないなどとして、安易に試験物質との関連が完全に否定できると判断してはならない。

### 2. 抗がん剤の有効性評価はランダム化比較試験により延命効果の証明による

抗がん剤の有効性はランダム化比較臨床試験による延命効果によって確認される。本来、疾病に対する治療薬の有効性は、疾病を治癒させる・あるいは予防する効果によって確認されるべきである。一部の癌（白血病など血液系悪性腫瘍）には治癒させうるが、人類は、未だ大部分の癌について治癒させる抗がん剤を手に入れることができていない。そこで、最低限、寿命を延長させる効果がなければならないのである。

腫瘍縮小反応は延命効果には直結しない。このことは、これまでの多くの抗がん剤の臨床試験について、反応率と延命効果を比較した結果によって科学的に証明されている。米国NICのホームページCancer.gov[1-3]（その日本語訳が「癌情報サイト」[1-4]に掲載されている）においては、EBM（Evidence-based Medicine：科学的証拠に基づく医療）からみた証拠力の強さの分類として、試験デザインから見たものと、治療目標（エンドポイント）から見た場合について分類している。その抄訳を文献5)より引用する。

エビデンスレベル（エンドポイント＝効果判定指標の証明力の強さによる分類）\*a

A.総死亡率(Total Mortality)

B.特定死因別死亡率 (Cause-specific mortality; \* b

C.適切に評価された QOL (生の質\*c : Quality of life)

D.間接的代理エンドポイント

a)Disease-free survival (無病生存)

b)Progression-free survival (非進行生存)

c)Tumor response rate (腫瘍反応率)

\*a: Cancer.gov.

\*b:エンドポイントの決定に研究者の主観が入りやすく、総死亡短縮を見逃しやすい

\*c:Life は、生命、生活の療法の意味を含むので、筆者は、日本語でも両者を含む「生」を最近用いている。

NCIのこの分類では、総死亡を減少させることを、最も強い効果判定の証拠としている。腫瘍縮小反応など、特定の疾患別死亡率は、総死亡短縮を見落とす可能性があるため、総死亡の次である。腫瘍縮小反応で見える方法は、4番目の代理エンドポイントである。しかも代理エンドポイントのなかでも最低レベルである。すなわち、治療効果の判定に用いる証拠力の強さからみると、最もレベルが低いものであり、抗癌剤の評価にとって最低条件であるにすぎない。

日本においては、かつて第Ⅱ相臨床試験による腫瘍縮小反応の確認により抗がん剤の暫定的な承認がなされてきたが、現在では、原則として比較臨床試験による延命効果の確認が承認の要件となっている。

延命効果が抗がん剤の本来の有効性である以上、抗がん剤の腫瘍縮小反応による暫定的な承認が許されるためには、少なくとも、厳しい条件により安全性についての十分な確認が不可欠である。抗がん剤は、正常細胞に対する毒性を不可避免的に併せ持つ物質であり、これはゲフィチニブなどの「分子標的薬」と呼ばれているものについても同様であり、一般の医薬品に比して毒性が強い。したがって、厳しい条件によりその安全性については慎重な上にも慎重な吟味が必要である。まして、従来の抗がん剤とは異なる作用機序をもつ、新規物質を抗がん剤として初めて使用する場合には本来、腫瘍縮小反応のみで承認すべきでない。もし暫定的に承認をするなら、その安全性の確認には、従来の抗がん剤（細胞毒性剤）よりはるかに厳しい条件を課し、注意深い観察と十分な検討がされなければならなかった。

3. ゲフィチニブは、承認審査過程において、この安全性、危険性に対する吟味、審査が極めて杜撰であったといわざるを得ない。

## 【2】 承認前におけるゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎の予見可能性、とくに非臨床試験結果からみる予見可能性について

### 1. ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）はEGFR阻害剤とされた新規物質である

ゲフィチニブ（一般名ゲフィチニブ：gefitinib）は、上皮成長因子受容体（EGFR）のチロジンキナーゼ（TK）を選択的に阻害する物質（EGFR-TKI）であるとされている[文献0-1, p6]。

- (1) EGF およびEGFRは上皮細胞だけでなく非上皮細胞にも存在し、実質的には血球以外のほとんどの細胞の増殖に関与している

上皮成長因子（EGF）はCohen（文献2-1）によりマウス顎下腺抽出物から精製され、マウス新生仔の眼瞼開裂や歯牙萌出を促進させる作用からtooth-lid factor（歯—眼瞼因子）と呼ばれたポリペプチドである（当初は分子量15000程度のタンパクと考えられたが、後に分子量6000のポリペプチドであるとされた）。ところが、皮膚上皮の増殖と角化促進（文献2-2-2）、皮膚上皮細胞の核酸と蛋白合成を増加することが確認されたことから、上皮成長因子（epidermal growth factor:EGF）と呼ばれ（文献2-1-3）、以後この名称でよばれるようになった。

その後、ウシ角膜上皮細胞におけるEGFに対する特異的受容体（EGFR）が報告され（文献2-2）、ヒト線維芽細胞にも受容体の存在が確認された（文献2-3）。また、血球には認め

られないが、哺乳動物の各組織に広範に発現し（文献 2-4）、胎児（仔）の種々の発達段階に関わっていると考えられている（文献 2-5）。このように、EGF は上皮細胞だけでなく、非上皮細胞にも存在する。

特に、胎児（仔）や新生児（仔）の成長段階においては、種々の段階で重要な役割を果たしている。たとえば、EGFR を先天的に持たないマウスは、皮膚、肺、消化管など種々の臓器の上皮の成長が阻害される結果、多臓器不全を生じ、生後約 8～20 日までに死亡する（文献 2-4-1, 2-4-2, 2-4-3）。

## (2) 組織傷害時に EGF が欠乏すると EGFR が過剰発現する

生れたばかりの動物にとっては、母乳が EGF の主要な供給源である。ラットに実験的壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis) を生じさせて、EGF 欠乏ミルク (M) で飼育した場合と、EGF 欠乏ミルクに EGF を補給したミルク (M+EGF) で飼育、あるいは「母乳」で飼育したラットとを比較した（文献 2-6）。「母乳」で飼育した場合は順調に成長し、便中の出血はわずかであったが、「M」で飼育したラットは体重が減少し、出血量が多かった。また「M+EGF」で飼育したラットはその中間であった。「M+EGF」で飼育したラットより「M」で飼育した方が EGFR mRNA (EGFR を作り出す遺伝子=メッセンジャーRNA) が著明に多く発現し、これは傷害された腸管上皮に局限していた。

この実験では、EGF が傷害された腸管上皮を再生するのに重要な役割を演じていることが明瞭に示されている。また、EGFR の過剰発現は、必ずしも再生や細胞増殖が活発に行われていることを意味するものではないことも示している (EGF が少ない場合は EGFR を多く持ち、少ない EGF でもより効率よく反応する状態にしておこうとしていると考えれば、目的にかなった反応と言える)。

## (3) EGFR の発現阻害は角膜損傷の治癒を遅延させる

ラットの角膜上皮を損傷し、EGFR の発現をゲフィチニブで阻害したところ、対照群よりも角膜損傷の治癒が遅延した（文献 2-7）。40mg/kg/日でも治癒が遅延したが、80mg/kg/日ではさらに治癒が遅延した（用量-反応関係あり）。完全に治癒するのに 40mg/kg/日では対照群に比較して 24 時間(84 時間→108 時間)、80mg/kg/日では、完全に治癒するまでの時間が 40mg/kg よりもさらに 24 時間延長して 136 時間かかった。また、角膜上皮の厚さが、ゲフィチニブ処置群では対照群に比較して薄かった。

このことから、EGFR は正常の角膜上皮の厚さを保つのに重要な役割を担っていると考えられた。

## (4) EGFR は癌組織および、上記以外の正常組織にも存在する

種々の癌組織は正常組織に比較して epidermal growth factor receptor: EGFR) がより大きく発現している (過剰発現している) とされている (文献 1-1, p5)。しかし、悪性腫瘍における EGFR の過剰発現は、上皮性悪性腫瘍組織 (癌) だけでなく、非上皮性悪性腫瘍、たとえば、glioblastoma (神経膠芽腫) などでも観察されている (文献 2-8, 文献 2-9)。

EGFR は、(1)～(3) で述べた組織以外の正常細胞にも存在する。たとえば、腎細胞癌患者の腎細胞癌組織と、その近傍の正常腎組織のペア標本を比較 (腎癌組織/正常組織の比の補正值を計算) すると、0.7～8.45 倍、幾何平均では高々 2.3 倍であった (文献 2-10)。2 倍以下が、9 人中 4 人あった。したがって、癌細胞で過剰発現するとしても、正常組織

との差は、必ずしも大きいものとは言えない。

承認申請概要に引用されアストラゼネカ社から提供された文献中、肺癌組織と正常肺組織でEGFRの発現を明確に比較したデータは存在しなかった。しかし、提供された総説論文（文献2-9）には、正常肺組織（気管支上皮）でもEGFおよびEGFRが発現するとする論文が、次のように引用されていた。

EGFについては、「Tateishiら（文献2-11）は、正常気管支上皮および気管支腺にEGFに対する弱い反応性を認めた。癌に侵されていない正常肺粘膜に比較したEGFの過剰発現は、原発性肺腺癌患者131人中66人（50%）に認めた。」としている。

EGFRについては、4編の論文を引用し、正常肺でも肺癌でもEGFRが発現しているとしている。文献2-4-1で述べられているように、EGFRを持たない成長期のマウスでは、皮膚、肺、消化管など種々の臓器の上皮の成長が阻害され多臓器不全を生ずる。成熟した動物の肺でもEGFRが発現していること、正常な肺を保つためには絶えず組織が入れ替わっていることを考慮すれば、健全な肺組織にとってEGFRは重要な役割をもっていると言える。

(5) EGFRは非小細胞肺癌の全てで発現しているわけではない

文献2-9のレビューによれば、原発性非小細胞肺癌（NSCLC）やNSCLCの培養細胞系の40～80%においてEGFRが過剰発現していたとされている。これは、逆に言えば、20～60%の非小細胞肺癌ではEGFRが過剰発現しているとは言えない、つまり、EGFRが過剰発現しない肺癌患者は相当多いことを示している。

(6) EGFR過剰発現は扁平上皮癌が最も多いが、臨床的には腺癌が最もよく反応

また、非小細胞肺癌のうち、特に扁平上皮癌が他の組織型に比較して、EGFRやその遺伝子の発現頻度が高いとされている（文献0-2、p40、文献2-12）。これは、臨床試験で日本人のゲフィチニブに対する反応率が高かったのは腺癌が多かったからである、との説明と矛盾する事実である。

(7) EGFR測定方法に未解決な技術的問題があり信頼性は担保できない

この矛盾する事実に関して、審査センターも申請者（アストラゼネカ社）に対して、その理由を質問している[文献0-2、p40]。その質問に対して、アストラゼネカ社は「EGFR測定方法に未解決な技術的な問題があるので、現時点ではEGFR発現と臨床試験効果との関連性の評価は探索的に行われている段階である」との趣旨の回答をした[分権0-2、p40]。この答えに対して、審査センターでは、「EGFR測定結果そのものの信頼性が担保できない現状では、本薬がEGFR阻害のみの作用機序により抗腫瘍効果を示していることの検証は困難であると判断している。」としている[文献0-2、p40]。

承認から3年あまりを経た2005年11月、少なくとも、ISEL試験の対象となった患者について、EGFRの発現に関する3種類の検査を後から実施した結果、FISH陽性例、DAKO EGFR pharmaDx™キット陽性例、Zymed社製抗体陽性例においてもゲフィチニブ群はプラシーボ群に比較して生存期間の有意な延長は認められなかった[文献2-13]。

また、EGFRの遺伝子変異がゲフィチニブによる腫瘍反応性に関係していると言われているが、延命効果に結びつくマーカーとはなりえていない（文献2-13、2-14、2-15）。



(8) ノードマウス移植系での抗腫瘍効果と EGFR 発現レベルには直接の関係性なし

ヒトの腫瘍に対するゲフィチニブの作用が、ノードマウス移植系を用いて検討されている。ヒト A549 非小細胞肺癌株などでは用量依存的に増殖を抑制した (200mg/kg で著明な抑制、50mg/kg でその約 2 分の 1 の抑制) が、EGFR 発現レベルが高いとされる膵臓癌株や気管支上皮癌株、胃癌株などでは有意な増殖抑制を示さなかった。このことから、メーカー自身、「本薬の抗腫瘍効果と EGFR 発現レベルとの間に直接の関係性を見いだすことはできなかった。」としている (文献 0-1、p243)。

このように、EGFR 測定に技術的な問題があり測定結果に信頼性がおけず、抗腫瘍効果との関連性の評価が探索的に行われているだけならば、EGFR の発現とゲフィチニブの抗腫瘍効果との関連は未確立である旨の情報が必要である。

インタビューフォーム (文献 2-16) の「作用部位・作用機序」の項には「作用機序の詳細は不明である」旨が記載されているが、また一方ではインタビューフォーム (文献 2-16) 等にあるように「本剤は、EGFR へのリガンドの結合により引き起こされる細胞増殖シグナルの伝達を阻害し、その結果、EGFR を発現または過剰発現する腫瘍細胞の分裂を阻害し、腫瘍増殖を抑制する」といった、作用機序が断定的に記載されている。

また「選択的に」という用語がしばしば用いられているが、上記のようにレビューをする限り、選択的な阻害は EGFR に対してであって、癌から発現した EGFR だけに選択的に働くわけではない。

したがって、「ゲフィチニブが癌に特異的に作用し、正常組織には影響しない物質である」と誤解しないよう注意すべきである。

## 2. 非臨床試験・毒性試験の意義…ヒトに用いる前に安全確認を動物実験で行う：安全のために必須である。

### (1) 薬はもともと人にとって異物・毒である

医薬はもともと人間にとって異物であって、たまたま一定の疾病の治療に役立つ性質が見出されたに過ぎず、したがって同時に好ましくない性質や働きがこれに伴うことは避けがたいことである (文献 1-2、p5)。

言い換えれば、化学物質、生物学的物質であり生体にとって異物である。すなわち「毒」ともいうべき物質に、たまたま人にとって都合のよい性質が見つかり、その性質を利用して「薬」として使うことが試されてきたものである (文献 2-17、p178)。

新規の物質であればあるほど、人に使って実際に、都合のよい反応が、都合の悪い反応よりも多く現われるかどうかは分からない。そのために、まずは動物で目安をつけることが行われる (文献 2-17、p178)。

### (2) 薬害を契機にして人に使用するまえに動物での試験が義務化された

人で起きることがすべて動物実験で予測できるとは限らないが、毒性試験で現われた毒性の多くがヒトでも現れ、しばしば予測可能である。そのため、ヒトでの実験をする前に動物での実験は欠かせない。いくつかの薬害事件の経験を経て国による医薬品の規制にもこのことが反映されるようになってきた。

そもそも、医薬品の規制は、米国における 1937 年の薬害事件を契機に、まず安全でなければ

ならないとして動物実験が義務付けられることから始まった（文献 2-18、p66）。1961 年に判明したサリドマイド事件をきっかけにして、あらためて医薬品の安全確保の重要性が認識され、米国で Kefauver-Harris Amendment Act が制定された。この法改正は臨床試験について規定したことが良く知られているが、それとともに、(1) ヒトでの臨床試験を実施する前に、臨床試験を正当化するに足る前臨床試験データの提出が義務付けられたことも 4 つの大きな改訂のポイントの一つであった（文献 2-18、p66）。英国でも 1968 年に制定された医薬品法において、前臨床試験データから見た臨床試験開始の可否が問題とされるようになり、臨床試験開始に許可制が導入されるようになった（文献 2-18、p66、2-19、p89）。このように、薬害事件を契機にして医薬品の有効性、安全性確保のための法規制が進められてきた。

日本では、1967 年 10 月から適用された「医薬品の製造承認に関する基本方針について」と題する薬務局長通知により、申請資料として、毒性試験をはじめ前臨床試験結果、臨床試験結果の添付が義務付けられ、これらの情報の学術論文としての公開が義務付けられた（文献 2-18、p66-69）。

このように、動物実験による安全性の証明は、臨床試験に進むために基本的な要件である。

### (3) 毒性試験の意義

「どのような毒性試験においても、動物に発現する毒性徴候を観察する。」（文献 2-20、p20、訳 III-1）。

また、「長期の毒性研究の主な目的は試験物質の有害な作用、毒性を決定することである。毒性が検出されなければ、研究のすべては失敗である。したがって、適当な期間に毒性が生ずる十分に高い用量レベルを使用しなければならない。」（文献 2-20、p69）「この毒性研究の成績は、臨床家が治療の面でヒトに生ずべき好ましからざる作用を発見する手引きとして役立つ。さらに、最大耐量 (maximum tolerated dose) と治療量 (therapeutic dose) の比に基づいて、安全量を推定することを許す。この研究が与えるすべての情報は、臨床家が最小の危険で有効な臨床効果をあげることに役立つはずである。しかし、種間、strain 間、性間の毒性の差異および環境条件の差異などが動物における実験成績をヒトに移行することを制約する。」（文献 2-20）

すなわち、多少の制約はあるとしても、ヒトに応用した場合に重篤あるいは死亡につながる毒性が現われるとすれば、どの臓器にどのような毒性が現われて重篤になり死亡するのか、どの程度の用量で確実に死亡するのかを予測することが毒性試験、とくに長期の反復毒性試験の目的であり、毒性が予測できない場合はその毒性試験は失敗とみなすべきである。

これら高用量あるいは長期の毒性試験で得られた毒性所見は、臨床試験や市販後に予想外に低用量で毒性が現われた場合にも参考にすべき所見となる。実際、動物で現われた毒性徴候と同じ徴候、症状、所見などが現われて死亡した場合には、当然それらの症状や所見は、用いた試験物質によるものと推定、あるいは判定されることになる。

したがって、死亡につながる重要な毒性所見が臨床家に適切に伝えられない場合には、臨床試験や臨床使用を安全に行うことは不可能となる。

臨床試験の試験計画書、市販後の添付文書、製品概要書にこれら動物の毒性試験データが正しく記載されていなければならないのも、このような理由による。

#### (4) 日本における医薬品製造承認のための毒性試験の変遷

当初（1970年代）は、すべての薬剤で1か月の毒性試験（亜急性毒性試験）が義務付けられ、単回使用以外では3か月の慢性毒性試験が義務付けられ、1ヵ月以上連用のおそれのあるものは6か月以上の慢性毒性試験が義務付けられていた（文献 2-22-a）。

1970年代の医薬品製造指針（文献 2-22-a）には、

**「また、これらの毒性試験において、異常と思われる所見が得られた場合にはさらに精密な観察、回復試験および考察が加えられなければならない。」**

**「なお、毒性試験で見られた変化については、臨床上の意味合いを十分に考慮し、必要なものについては使用上の注意に反映させること。」**

と記載され、

動物実験で異常な所見が認められた場合には、「さらに精密な観察」を実施することを求めている。

その後改訂され、1998年11月までは、1か月の毒性試験を実施していれば、臨床試験で単回または1週間以内の投与が可能であり、3か月の毒性試験を実施していれば、臨床試験で4週間までの連続使用が可能、4週間を超える臨床試験を実施するためには、6か月の慢性毒性試験（反復毒性試験）が義務付けられるというように、やや緩和された。

医薬品製造指針（文献 2-20、b）p161、c）p238）においても以下のように記され、その重要性が強調されている。

**毒性試験成績は、臨床試験に入る際に発生する副作用をあらかじめ予測する上で重要であり、また、逆に臨床試験において副作用とか臨床検査値異常等が発生した場合には、薬物との因果関係を明らかにするために、しばしば毒性試験成績に立ち返ることが必要になる場合もある。**

#### (5) 高用量、長期間、何種類もの動物を用いて毒性試験を行う意義

高用量、長期間、何種類もの動物を用いて毒性試験を行う目的は、まさしく、「現われる可能性のある毒性をとらえる機会を増すため」である（文献 2-21、p20、訳 III-1）。

「投与量は治療的使用範囲を超える量とし、投与期間はしばしば延長され、また薬剤は1匹の動物にだけでなく、いくつかの動物群に投与される。このように、動物実験では、できるだけ薬剤の臨床的使用を模倣しようとするわけで（ただし、投与量や投与期間を誇張することは一般的に行われ、差し支えない）、重要なことは、将来ヒトにおける適用される治療方法が毒性研究計画の指針になるということである」（文献 2-21、p20、訳 III-1）。

動物を無制限に多くすることはできない。20匹中1匹（5%）の頻度で現われる毒性を見逃す危険度が5%未満になるようにとらえるために必要な動物の数を統計学的に求めると、少なくとも58匹必要、40匹に1匹（2.5%）の頻度の毒性なら118匹必要であるとされている（文献 2-23、p33の既述および表6）。マウスやラットは数10匹使うことは可能であるが、イヌは1群10頭未満のことが多い。

1群に20匹あるいは10匹でもとらえられるように、死因につながる確実な毒性を検出するために、高用量群の投与量を臨床用量よりもはるかに高用量とする。ヒトのなかには、

平均的な代謝のヒトがもちろん多いのであるが、中にはもともと代謝(解毒)が著しく遅かったり、肝障害や腎障害の合併症のために代謝(解毒)や排泄が遅く、少量でも血中濃度が上昇して毒性が現われ易いヒトが、数十人に1人、あるいは何百人に1人という頻度でいる。そうしたヒトに現われうる毒性をとらえるためにも、高用量群をもうけるのである。長期間使用することも、毒性をとらえる機会を増やすためである。

#### (6) 反復毒性試験(亜急性・慢性毒性試験)の意義

現在では亜急性毒性試験、慢性毒性試験という言い方ではなく、1か月反復毒性試験、6か月反復毒性試験、という言い方に変更されてきた。

亜急性毒性試験(ほぼ1か月反復毒性試験)は、慢性毒性試験(6か月以上の反復毒性試験)の予備試験として、あるいはヒトで1回ないしは数回しか使用しない予定の物質の最終的な毒性評価に用いることなどである(文献2-21、2-22)。

慢性毒性試験(6か月以上の反復毒性試験)の目的は、

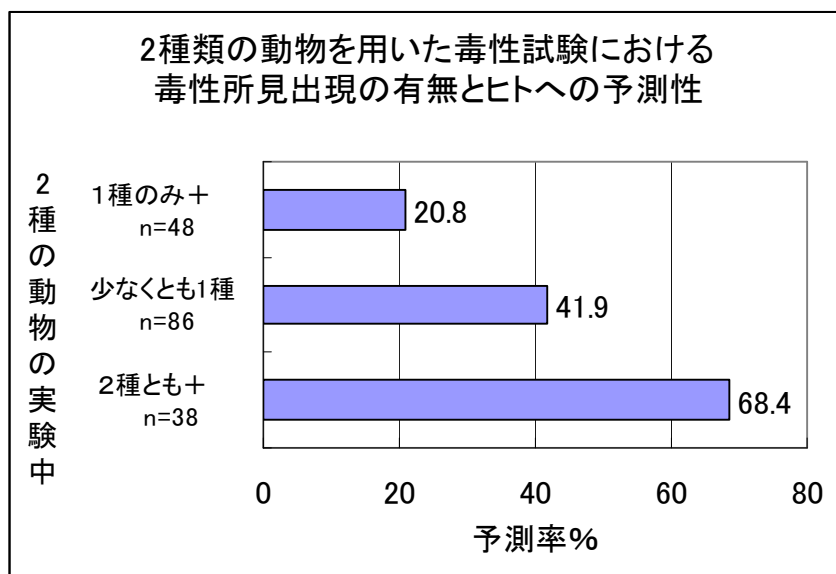
- ① 試験物質の毒性を決定すること、
- ② 安全な用量レベルを決定することである(文献2-22)

最終的目標は、あくまで、上記のように、**臨床家が最小の危険で有効な臨床効果をあげること**に役立たせることであり、ひいては、**対象となるヒト・者患にとって最小の危険で有効な臨床効果をあげること**に役立たせることにある。

決して、新薬としての承認申請を無事通過することが目的ではない。

#### (7) 毒性試験で2種類以上の動物に共通して現われた毒性はヒトでも現われ易い

2種類の動物で起きなくてもヒトに現われる毒性はありうるが、2種類中1種類の動物だけで現われた毒性がヒトに現われる確率は21%、少なくとも1種類で現われた場合にヒトで現われる確率は42%、2種類ともに共通に現われた毒性がヒトに現われる確率は68%にもものぼる(文献2-23、p34本文、および表7より、筆者が分かり易い表現に直したものである。その表現方法を下に図示した。



そして、「動物種は、通常2種（ラットとイヌ）で行われるが、もし説明のつかないような毒性が出現した場合には、第3の動物として、好んでサルが加えられる。他の動物種は一般的ではない。」（文献2-21、p24、訳III-6）。

- (8) 直接の毒性効果は、通常の動物実験、臨床試験、再検討のための動物実験で検出可能  
また、毒性の種類でみると、アレルギーのようなまれな反応は、動物実験の段階では捕らえ難いけれども、直接の毒性効果は、動物の毒性試験の段階で十分に捕らえられる毒性の代表例である（文献2-23、p36本文、および表8）。さらに、直接の毒性効果は、I相（I期）、II相、III相でも市販後でもとらえられるし、再検討による動物試験の段階でもよくとらえることができることが示されている（文献2-23、p36本文、および表8）。  
つまり、直接の毒性効果による毒性が、動物実験や臨床試験、さらには再検討のために実施した毒性試験で検出できなければ、それはどこか間違っていたと考えるべきであることを示している。

### 3. ゲフィチニブの非臨床試験結果に見られるゲフィチニブの毒性

#### (1) ゲフィチニブの毒性試験

ゲフィチニブにおいて承認申請の根拠とされ、承認申請概要（承認申請概要）（文献0-1）において一部開示されている非臨床試験中、一般毒性試験は以下のとおりである。なお、その後開示された、毒性実験データについてはとくに断りないかぎり、インターネットからダウンロードした情報（文献0-4-a）による。

一般的毒性試験としては、単回投与試験と反復毒性試験が実施された。

##### 1) 単回毒性試験

- a) げっ歯類（マウスおよびラット）による単回毒性試験
- b) イヌを用いた漸増投与毒性試験（単回と休止を繰り返す）

##### 2) 反復毒性試験

- a) ラットを用いた1カ月経口毒性試験およびその予備試験
- b) イヌを用いた1カ月経口毒性試験およびその予備試験
- c) ラットを用いた6カ月経口毒性試験
- d) イヌを用いた6カ月経口毒性試験

である。

#### (2) 単回毒性試験

##### ① げっ歯類

げっ歯類については、マウスおよびラットに20mg/kg 静注を用いた単回毒性試験が各1件、マウスおよびラットに2000mg/kg を用いた単回毒性試験が各1件実施された。

ラット 2000mg/kg 以外は突起すべき所見はなかった。

ラット 2000mg/kg は、各群 10 匹（雌雄各 5 匹）で、メス 4 匹が切迫屠殺された。承認申請概要には、剖検で、十二指腸の壊死（メス 2 匹／オス 4 匹）、胃の壊死・潰瘍（メス 3 匹／オス 4 匹）、気管支粘膜の萎縮・壊死（メス 3 匹／オス 3 匹）などが認められたと記載されているが、どの病変が死因となったかについては不明である。なお心筋炎がメス

2匹/オス4匹に認められた。したがって、慢性毒性や臨床試験、臨床使用の段階での不整脈の出現も関連が十分にあると考えるべき所見である。

動物番号1 (D1) : 試験終了時屠殺 (15日後)

肺: 肉眼的に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。

動物番号6 (D3~4) : 切迫屠殺例

腸-盲腸: 軽微な (minimal) 潰瘍

胃: 軽度 (mild) な幽門部の粘膜壊死

気管: 重篤な広範囲の粘膜の壊死

肺: 異常は認めなかったと記載されている

切迫屠殺例であるにも関わらず、死因につながる病変が記載されていないが、重篤な範囲の粘膜の壊死が気管に認められたことは、これに関連した病変が死因につながったとかがえられる。

欠陥所見である。

動物番号8 (D5~D6) : 切迫屠殺例

肝臓: 軽微な多発性肝細胞壊死

胃: 軽度 (mild) な幽門部びらん

気管: 軽度の多発性粘膜萎縮

肺: 軽微な多発性肺泡マクロファージ

切迫屠殺例であるにも関わらず、死因につながる病変が全く記載されていない。重篤な変化を認めた臓器がない。

欠陥所見である。

動物番号9 (D7~D8) : 7日目に死亡していたのが発見された (承認申請概要には、6日目に切迫屠殺したと記載されているが、詳細データでは、7日目に死亡しているのが発見されたとなっている)。

腸-盲腸: 中等度の (moderate) 自己融解

重篤な潰瘍形成があり穿孔 (スライド17) \*

胃: 中等度の (moderate) 自己融解 (特別な病理組織学的所見はない)

気管: 自己融解が激しいため評価不能

肺: 死戦期の肺うっ血、肺水腫、軽度の自己融解

\*おそらくこれが死因:

死因につながる病変が記載されていた唯一の動物であったが、切迫屠殺ではなく、死亡が発見された例であった。

動物番号10 (D9~10) : 切迫屠殺例

腸-盲腸: 中等度 (moderate) の広範囲の壊死、重篤な絨毛の発育障害

胃: 軽度 (mild) な幽門部の粘膜びらん

気管: 中等度の多発線の粘膜萎縮

肺： 異常は認めなかったと記載されている

切迫屠殺例であるにも関わらず、死因につながる病変が記載されていない。重篤変化としては「絨毛の発育障害」が記載されているが、死因につながるかどうか不明である。

中等度の変化としては、中等度 (moderate) の広範囲の壊死が、腸—盲腸に認められ、な範囲の粘膜の壊死が気管に認められたことは、これに関連した病変が死因につながったと考えられる。

欠陥所見である。

以上、死亡しかけて切迫屠殺した例の死因が特定できないという欠陥毒性試験であったが、それでも、消化管粘膜の壊死、潰瘍、穿孔、気管支粘膜の重篤な壊死など死亡につながりうる病変が認められ、まさしくこれらは、ゲフィチニブの EGFR 阻害作用に基づき、脱落した粘膜上皮が補充されないことによる病変と考えられる毒性所見であり、その後の反復毒性試験における所見の解釈に十分反映されなければならない所見であろう。

### (3) 1 か月反復毒性試験

#### ①ラット予備試験

1) 500mg/kg を 7 日間投与と

2) 250mg/kg を 14 日間投与

で、予備試験を実施した。いずれも、死亡・屠殺例がみとめられ、病理組織学的に腎臓、皮膚、肝臓および眼に所見が認められた (文献 0-1)、とされているが、詳細は不明である。肺に関する所見が記されていないが、あったのかなかったのかも不明である。

公開された毒性試験結果には、予備試験に関する記載はなく、詳細は全く不明であった。

#### ②ラット 1 か月反復毒性試験

0、2mg/kg、10mg/kg、40mg/kg で実施され、高用量群に認められた腎乳糖壊死、黄体数減少、眼、皮膚病変などはゲフィチニブの主薬理作用である EGFR チロジンキナーゼ阻害作用が過大発現したもとと考えられた。呼吸器の所見は記載されなかった。

中等用量 (10mg/kg) のラットが 1 日目に死亡したが、死因は記載されていない。公開された毒性試験報告にも記載されていなかった。

#### ③イヌ予備試験

0mg/kg、10mg/kg、50mg/kg、75mg/kg を各 14 日間で予備実験を行った (各群の頭数は不明) が、75mg/kg 群の 1 頭を切迫屠殺。眼、皮膚、リンパ系に病変が認められたとしているが、死因につながる病変は不明である。また肺血栓塞栓の所見は記載されていない。

#### ④イヌ 1 か月反復毒性試験

0mg/kg、2mg/kg、10mg/kg、40mg/kg で 1 か月の反復毒性試験が実施された。観察 1 8 日目に、両側性眼脂、行動抑制、振戦、身震い、瘦身及び脱水により切迫屠殺された高用量群の 1 頭は、詳細報告でも死因につながる所見は全く記載されていなかった。腸管の軽度の充血、腎乳頭先端の変色 (微小結石による) が認められたこと、頸部リンパ節胚

中心の軽度の空胞化、腸間膜リンパ節の軽度出血、唾液線へのマクロファージ浸潤、胸腺の中等度びまん性萎縮が記載されていただけである。

#### (4) 6か月反復毒性試験

##### ①公開された承認申請概要には肺毒性所見の記載がなかった

2005年3月1日に、アストラゼネカ社は世論の圧力に押されて動物実験結果の詳細(英語による合計2000ページにおよぶ詳細)を自社のホームページ上に開示した(文献0-4a, b)。

ゲフィチニブの承認当初公開されていた承認申請概要では、肺相対重量増加と白血球数の用量依存性増加など、肺における病理学的変化があったことをうかがわせる所見が記載されいながら、病理所見の項には記載が全くなかった。

この理由についてアストラゼネカ社は、承認申請概要には通常、試験物質に関する病理所見は記載されるが、関連のない所見は記載されないという。ゲフィチニブの毒性試験についても、ゲフィチニブによると考えられる肺の病理所見がなかったから記載されないのだと主張していた。

##### ②動物にも初めての物質の異常所見を軽々しく無関係としてはならない

しかし、ゲフィチニブは、毒性試験が開始された段階では、ヒトにはもちろん、動物にも毒性試験としては投与されたことのない物質であった。そのように新規な物質を始めて毒性試験として動物に投与するに際しては、各臓器に何が起きるか分からないとの態度で臨み、異常所見が生ずれば、それは関連がありうると思われるべきものである。とくに死因につながる毒性徴候・異常病理所見を、無関係として病理医が判定することこそ、誤りのもとである。

客観的に生じた所見を記載して、他の臓器との関連、ゲフィチニブのEGFR抑制作用との関連で起こりうるかどうか、考察が必要である。

毒性試験の基本でも述べられているように、2種の動物で判定できなければ、サルを用いるなど、さらに検索が必要であった。

##### ③肺胞マクロファージの有意な増加、急性肺虚脱、肺胞浮腫・気管支肉芽腫症・膿瘍

しかし、臨床的なゲフィチニブの毒性として最も問題になっている肺への影響について、上記で開示された毒性試験の詳細をみると、イヌ6か月高用量群(25mg/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チロジ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。

以下では、まず、この公開された動物実験結果中、反復毒性試験に見られるゲフィチニブの肺毒性について述べる。

##### (a) 肺胞マクロファージの有意な出現



ラットの高用量群では「泡沫状肺胞マクロファージ浸潤」が高率に認められた。対照群は 40 匹中 0 であったが、高用量群では 40 匹中 10 匹 (25%) に認められた (差は有意である  $p=0.00072$ )。

イヌにおいても、肺胞マクロファージは対照群のイヌ 8 頭中には認められず、高用量群のみの 8 頭中 3 頭 (37.5%) に認められた ( $p$  値は 0.2 であり単独比較では有意ではなかったが、割合ではラット高用量群よりも多い。実験動物数が少なかつたためと考えられる)。

この肺胞マクロファージ増加の所見は、ラットでもイヌでも高用量群に高率に認められたので、Mantel-Haenzel 法により統合して検定を行った。統合カイ 2 乗値は 12.56 ( $p=0.00039$ ) であり、肺胞内マクロファージ浸潤は、確実かつ動かしがたいゲフィチニブの毒性所見であると言える (表のまとめておいた)。

表 6 か月毒性試験における肺胞マクロファージ増加

動物種	動物数 (対照群/ ゲフィチニブ群)	肺胞マクロファージ増加				p 値
		対照群		ゲフィチニブ群		
		数	%	数	%	
ラット	40/40	0	0.0	10	25.0	0.00072
イヌ	8/8	0	0.0	3	37.5	0.2
合計	48/48	0	0.0	13	27.1	0.00039*

\*: Mantel-Haenzel summary Chi Square =12.56

ゲフィチニブの EGFR 阻害作用を考慮した場合、肺胞におけるマクロファージの増加の機序は以下のように考えることができよう。

気道の粘膜細胞には繊毛があり、常に微粒子異物を排除している (文献 2-24)。I 型肺胞細胞も異物の排除にも関与しているようであり (文献 2-24)、II 型細胞は肺胞の膨らみに必須の界面活性物質を産生するほか、炎症反応の過程で肺胞マクロファージとともに種々の成長因子 (結合組織増殖因子: CTGF を含む) やサイトカイン類を合成しているとされる (文献 2-25)。

また、II 型肺胞細胞の正常な置換率は 1 日に 1% と推定されているとされる (文献 2-24)。EGFR の阻害により正常の肺胞細胞の再生が困難となると、肺胞内に侵入した異物の自然の排出が障害され、多量の排出されない異物が肺胞内に残存し、死滅した肺胞の残骸も肺胞内に残存する。また肺胞マクロファージは通常肺胞細胞の外側 (間質側) に存在しているが、肺胞細胞が脱落すると肺胞表面にむき出しになるであろう。肺胞マクロファージは、肺胞内の貯留したこれら異物を処理・貪食するために増殖するであろう。したがって、肺胞マクロファージの増加も、肺胞細胞の傷害を反映した所見であろうと考えられる。

また、肺胞マクロファージが増加すれば、組織の修復のために結合組織増殖因子 (CTGF) が多く分泌され、炎症反応を促進させる。ただ、ゲフィチニブが使用されると、単純に肺線維症が促進されとは限らないであろう。その理由は、ゲフィチニブは、線維芽細胞にもある EGFR を阻害しうるため (文献 2-3)、条件によっては、肺線維症を抑

制しうると考えられるからである。どちらに働くかは、種々の条件の違いと考えておいてよい。

イヌ 6 か月の慢性毒性試験では、用量依存的な肺相対重量の増加・白血球数の増加が認められている。

以上の点から、肺胞内マクロファージ浸潤の有意な増加は、確実かつ動かしがたいゲフィチニブの毒性所見であると言える。

## (b) イヌ 6 ヶ月試験における急性肺傷害の所見

### ① 屠殺イヌの肺は小さく萎縮

25mg/kg のメス 1 頭は、ゲフィチニブの投与を開始してから体重が減少し摂餌量が減少したため 10 日目に切迫屠殺され、その肺は、左頭葉（ヒトの左上葉に相当）が小さくなり、蒼白化していた。組織学的には、「慢性肺炎」の所見があったとされた。このイヌは、承認申請概要中で「高用量群の早期屠殺例の 1 頭」と同一である。

この病変以外に死因につながる病変は認められない。

### ② 実験計画の変更を要する死亡例の死因は重大である

この死因となる肺病変が生じたために、実験計画を変更し、25mg/kg という用量を 15mg/kg に減量した。実験計画の変更は、よほど重大な事態が生じたことを意味する。

実験開始後に用量を減ずる必要がある死亡例が生じたならば、それがたとえ慢性肺炎としても、その病変は常識的に考えれば申請資料概要に記載されなければならない。

### ③ アストラゼネカ社と国は、腎乳頭壊死や心伝導異常はゲフィチニブの EGFR 阻害作用によるが、肺萎縮は関連がないとしている。承認申請概要では、肺虚脱が見られた雌イヌに「腎乳頭壊死」が認められたと述べている。そして「これらの病理組織学的所見は本薬の薬理作用である EGFR チロジinkinase 阻害に起因したものと考えられる。」「以上のように、高用量群では本薬投与に起因した一般状態悪化が認められ、雌 1 頭を切迫屠殺し、本薬に起因すると推定される房室伝導障害が高用量群の 1 頭で認められた。」とも述べている。また、詳細報告のケースカードには、腎乳頭壊死は片方だけであり、しかも病変の程度は“minimal”である。これは死因にはなりえないが、これはもともとあった病変ではなく、ゲフィチニブが投与されたことによって生じた変化であることをメーカーも認めている。

死因にならない腎乳頭壊死のような病理所見や心伝導異常のような変化はゲフィチニブの EGFR 阻害作用に関係した病変である、と評価し、死因につながる急性の肺傷害病変は、いずれもわずか 10 日で出現した病変でありながら、ゲフィチニブの EGFR 阻害作用に関係した病変ではないと断定されている。これは極めて不可解な解釈である。

### ④ 肺病変は、ゲフィチニブの EGFR 阻害作用による可能性が極めて高い

#### i) 実験動物はもともと健康である

動物実験に供される動物は一般に健康な動物であり、実験開始までに慢性肺炎があるような動物は実験動物とはならない。屠殺しなければならないほどの肺病変を慢性的に持っていた動物はそもそも実験に供することはできないはずである。とすると、この「慢性肺炎」は、実験開始後僅か 10 日目までに「慢性」の肺炎を発症したこととなるが、これは実に奇妙なことである。

ii) 急性肺傷害・肺虚脱の機序は肺胞再生の阻害として矛盾なく説明しうる

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、いずれにしても、死因は肺病変である。10日で生じた肺病変は、ゲフィチニブのEGFR阻害作用を考慮すれば、容易に説明ができる異常である。ゲフィチニブのEGFR阻害作用を熟知しているアストラゼネカ社の研究者なら、それがゲフィチニブによる結果そのものであることには容易に気付いていたはずである。

肺胞にはI型およびII型の2種類の肺胞細胞とクララ細胞があるが、II型肺胞細胞からは、肺胞を膨らましておくために必要なサーファクタント（註）が分泌されている。したがって、正常の肺胞細胞が補充されなくなれば、サーファクタントの分泌が低下し、限度を超えれば肺胞は虚脱することになる。

ゲフィチニブは、正常の肺胞細胞の再生を阻害するため、強力に阻害すれば失われた肺胞細胞が補充されず脱落する。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、肺胞細胞再生の阻害によるサーファクタントの不足は、虚脱に至る最も可能性のある機序と考えられる。したがって、「慢性」肺炎とされたこの動物は、ゲフィチニブによる急性の肺傷害により虚脱を起こしていた可能性が高い。

註：極小未熟児の肺はサーファクタント不足のため肺が膨らまず、放置すればしばしば致命的であるが、サーファクタントを使用すると肺が膨張することができるようになり、救命可能となる。

iii) 炎症部位の蒼白も、EGFR阻害が関係しうる

通常、組織が傷害されると、その部分を修復するために炎症反応が起きる。炎症反応が起きるためには、炎症細胞の誘導とともに、血管を新生し、酸素や栄養分を含む血液を病巣に送り込む必要がある。しかし、血管の新生には血管内皮の増殖・新生が必要で、そのためにもEGFRが必要である。したがって、ゲフィチニブが投与されていると、血管が新生も難しくなることが推察される。炎症反応につきもの血管新生による充血、発赤が認められなくなり、炎症部位が蒼白となれば、あたかも「慢性炎症」の様相を呈しうる。

肺胞細胞の再生が障害され、炎症反応の活動性も少なく、線維だけが残れば、ほとんどが線維でできている慢性炎症のようみも見えるかもしれない。

したがって、イヌの虚脱した肺が蒼白であった機序は明らかにはされていないものの、EGFR阻害による血管内皮の増殖・新生の阻害が、肺病変の蒼白化の機序として最も考えやすく、また矛盾なく説明しうる。

頭葉（ヒトの上葉に相当する）全体が虚脱するという重症の肺傷害を起こせば、当然呼吸困難から急性呼吸不全で死亡した可能性が高いとと考えられる。

### (c) ラット6か月反復毒性試験の死亡

対照群、1mg/kg、5mg/kg、25mg/kgの各群40匹（雌雄20匹ずつ）と、対照群と高用量群に12週の回復試験用20匹（雌雄各10匹）を用いた毒性試験。25mg/kgのオス1匹が衰弱したため8週目に屠殺された。9週目より15mg/kgとしたが、それでも、11週目、24週目に屠殺がなされた。さらに、回復試験、つまりゲフィチニブの投与を中止後も、7週目に衰弱したために屠殺された。対照群、1mg/kg、5mg/kgに死亡例はな

かった。承認申請概要にはその死因は記載されていなかった。

実験計画変更の理由となった8週目屠殺ラットの死因につながる病変を、ケースカードに見つけることはできなかった。何のための実験計画変更、何のための屠殺であったのか、不可解である。

24週で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。この所見もゲフィチニブとの関連ある所見として把握される必要があった。しかしこのことは、承認申請概要には記載されなかった。

33週(回復試験開始、すなわち中止後7週目)に屠殺されたラットでは死因は口内のエナメル上皮腫(良性)とされた。曲がりなりにも一応は死因につながる所見として記載されていたが、良性腫瘍が死因になるとは思えず、無意味である。むしろ、その他の原因で死亡し、詳細な検索がなされていたとすれば、臨床例で中止後にも症状が増悪して死亡している例があることから、参考になったのではないかと思われる。

しかし、4匹の屠殺ラット中2匹のラット(8週目および11週目に屠殺された)のケースカードには、死因につながる所見が記載されていなかった。また1匹のラットの死因として記載された所見は、死因につながるような所見が何も記載されていなかった。

結局4匹中3匹では適切な死因が記載されておらず、かろうじて死因が記載されていたのは1匹だけ(24週屠殺例)であった。

死因が記載されていたラットは、肺および気管支の傷害によって死亡したことを観察者自身が記載していたが、この肺および気管支の死因につながる所見が承認申請概要には記載されなかったのである。

#### (d) その他の所見

イヌ6か月反復毒性試験では、最高用量群であるオス15/25mg/kg/day群で4頭例中1頭に「限局性肺胞中隔化生」認められている。肺胞中隔とは、肺胞間の隔壁、すなわち間質である。化生とは、正常の組織から、正常には存在しない組織に置き換わることを意味する。したがって、肺胞細胞が減少ないしは消失し、間質優位ないしは、間質のみに置き換わったことを意味する。「interstitial proliferation: 肺間質増殖」に相当し、間質性肺炎に近い所見である。ゲフィチニブのEGFR阻害作用による結果と考えるべきである。

以上見たように、公開された動物実験結果からは、ゲフィチニブによる肺の炎症、肺障害の病理所見があったのであり、毒性試験の結果によっても、ゲフィチニブは、肺障害を引き起こす可能性があることが十分に示されていた。

#### (4) 切迫屠殺例が少ないが大部分が死因不明

ゲフィチニブの非臨床試験では、上記のとおり、以下のような屠殺例が生じている。

##### ① 単回投与毒性試験

ラットの2000mg/kgの経口投与試験において、雌5匹中4匹が一般状態が極度

に悪化したとの理由により切迫屠殺された。詳細報告では、1匹は死亡で発見された。このラットは腸穿孔により死亡したと考えられたが、肺うっ血・水腫もあった。また、1例は重篤な気管粘膜の広範囲の壊死を生じており記載はないがこれが死因と考えられよう。その他、死因は明瞭でないが、いずれも消化管粘膜の壊死や、気管（呼吸器）粘膜の壊死や萎縮が認められていた。

② イヌ1か月経口毒性試験

40mg/kg/dayの高用量群雄1頭が、観察18日目に、両側性眼脂、行動抑制、振戦、身震い、痩身及び脱水により切迫屠殺された。しかし、詳細報告でも死因につながる所見は全く記載されていなかった。

③ ラット6か月反復毒性試験

高用量群（25mg/kg）のラットが8週目に、行動抑制等の一般状態が悪化したため、9週目において実験計画を変更して15mg/kg/dayに減量した。また15mg/kgに減量後も雄3頭が、11, 24, 33週に各雄1頭ずつ、一般状態悪化のために切迫屠殺された。実験計画変更の理由となった8週目屠殺ラットは死因は不明である。24週で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なかった。

④ イヌ6か月反復毒性試験

25mg/kg/day投与群の雌1頭で体重減少を伴う摂餌量減少のため10日目に切迫屠殺されている。なお、この高用量群においても、11日目から25mg/kg/dayを15mg/kg/dayに減量した。実験計画変更のイヌの死因は肺病変であったが、その病変が承認申請概要に記載されなかった。

また、5mg/kg/day群の雄1頭についても、頸部痛、「発熱」、行動抑制の一般状態悪化のため18週に切迫屠殺された。

屠殺するのは、放置しておく確実に死ぬと判断された場合であり、死亡したという扱いになる。イヌに対する25mg/kgは、適切な血中濃度（曲線下面積=AUC）で換算すると、ヒト用量（250mg）の1.8倍にしかすぎない。15mg/kgは1.1倍、5mg/kgは約2分の1にしか過ぎない。死亡が生じなかった量は臨床用量の10分の1にしか過ぎない。

こうした屠殺例が生じるのは、死亡を含めた確実な毒性所見をうるために必要なことであるが、死亡も生じる用量が臨床用量とほぼ同等あるいはそれよりも少ないことが、ゲフィチニブの毒性を物語っている。また、上述のとおり、切迫屠殺をして実験計画をせざるを得ない状況にありながら、死因が不明では臨床使用に役立たせるための毒性試験としての要件を欠いていると言わざるを得ない。

(5) 血中濃度換算で薬用量より確実毒性量が低く死亡割合が臨床用量による死亡割合と同じ——抗腫瘍用量（50mg/kg）より確実毒性量（肝壊死量=5mg/kg）がはるかに低い——

ゲフィチニブのヌードマウス移植系を用いた実験で、感受性の高いヒト腫瘍株を、200mg/kg/日で抑制し、50mg/kg/日ではその半分程度の抑制効果があった。一応この50mg/kg/日が動物における腫瘍抑制用量と考えられている（文献0-2, p15、文献0-1, p236-247）。

一方、ラットの6カ月経口毒性試験では、5 mg/kg/日で肝細胞壊死を起こした（文献 0-1, p211）。肝細胞壊死は、死亡にもつながりうる重篤な害である。この用量でのラットにおけるゲフィチニブの最高血中濃度は、人に 250 mg（体重 50kg として 5mg/kg）を単回経口使用した場合の濃度とほぼ同じであるが、半減期はラット（5mg/kg）では3～7時間（文献 0-11-4, p284, 286）に対して、人では10～90時間と極めて長い（文献 0-1, p322, p333, p358）。AUC<sub>0-24</sub>で見ると、ヒトに 225 mg/日 2週間反復使用時（体重 55kg として 4mg/kg で欧米人 6241±3951 ng·hr/mL、日本人 5877±3034 ng·hr/mL；文献 0-1, p358）は、ラット 5mg/kg/日 25週間反復投与時（雄 3204ng·hr/mL、雌 3536 ng·hr/mL；文献, p285）の約2倍である。ヒトでは反復使用期間が短く個体差が極めて大きいため、250 mg/日の用量は、ヒトによっては、動物（ラット）の確実中毒量の4倍量あるいはそれを超える用量になることも考えられる。

さらに、イヌは、この確実中毒量のたかだか5倍の用量群（25mg/kg）で14頭中1頭が実験10日に重篤な状態となったため、切迫屠殺され、翌日から15mg/kgに減量せざるを得なくなった。5mg/kg群でも8頭中1頭で全身状態が悪化し18週目に切迫屠殺。5mg/kg群以上の22頭中2頭（9%）が死亡。イヌでは死亡が生じない量は1mg（臨床用量の約10分の1）でしかない。ラット6か月実験でも58日目に食餌摂取など全身状態が悪化し15mg/kgに減量せざるを得なくなった。

イヌで死亡が生じる用量は臨床予定用量の2分の1（5mg/kg）、あるいは、1.8倍（25mg/kg）であることが判明したのは、癌患者を対象にしたヒトI相試験の途中であった。これらの毒性が、ゲフィチニブによるものでないと主張するためには、一時臨床試験を中止してでも確認すべき重大な毒性であった。

抗癌剤（細胞毒性化学療法剤）の制癌作用用量は骨髄毒性用量であるが、骨髄とくに白血球や血小板の回復が速やかであるために、骨髄抑制は、間欠的な使用により回避することが可能である。しかし、壊死した肝細胞や肺胞あるいは気管支上皮の回復は骨髄細胞の再生に比較してはるかに遅い。したがって、たとえ間欠的使用をしたとしても、その毒性の回避は困難と考えられる。

#### 4. アストラゼネカと国は、臨床使用上重要な肺毒性所見を不開示

(1) 以上見たように、ゲフィチニブの毒性、ことに呼吸器毒性は、動物実験の結果からも十分に予測し得たものであったが、申請資料概要には、こうした毒性所見が掲載されなかった。

承認申請概要の上記の毒性試験の項目では、血液や尿、生化学的検査の他、病理組織像が提示されている。一般的に、重要な組織、たとえば、肝機能や腎機能、その他重要臓器については病理組織所見が記載される。肺も病理組織学的に検索が必要な臓器の一つである。ラットに5mg/kg/日では、肝細胞壊死の所見が生じたことが記載されている。

ところが、ゲフィチニブの承認申請概要には、呼吸器系の所見として記載があるのは、ラットによる単回毒性試験最高用量（2000mg/kg）で、気管粘膜の萎縮と壊死（文献 0-1, p197）、および、イヌ6か月反復投与毒性試験において、25/15mg/kg群（雄）の肺相対重量の増加（文献 0-1, p214）のみである。単回投与で気管粘膜に壊死が出現し、反復毒性で肺の相対重量の増加があるなら、気管支粘膜や肺胞にも炎症や壊死の所見が出現しても何ら不思議はないが、その記載はない。

1 月～6 月の反復毒性試験の病理組織学的検査では、どこにも気管粘膜や肺など呼吸

器系病理組織に関する異常所見の記載がない（文献 0-1、p200-214）。

当初（2002年12月4日）、医薬ビジランス研究所からアストラゼネカ社に対して問い合わせたところでは、厚生労働省に提出した資料にも、承認申請概要以上の詳細な動物試験報告はないという返事であった。しかしその後、薬害オンブズパーソン会議からの公開質問書に対して、2003年1月14日付けでアストラゼネカ社は次のような趣旨の回答をした。

「毒性試験法ガイドライン」に準拠する方法で毒性試験が実施され、単回投与毒性試験では肺を含む主要臓器の剖検と異常臓器の病理組織検査、反復投与毒性試験では肺を含む主要臓器の剖検及び病理組織検査が実施される。そして、イヌ6カ月毒性試験では肺相対重量増加が認められたが、剖検および病理組織検査では本薬に起因する呼吸器系における異常所見は認められなかった。またラット1カ月及び6カ月、イヌ1カ月間投与毒性試験においても呼吸器系に本薬に起因する異常所見は認められなかった。」

なお、この件に関する厚生労働省の見解は単に「毒性試験は、GLP「毒性試験法ガイドライン」に則って実施しているので、肺についても必ず見ている。見たうえで所見がなかった。」というものであった。

つまり、剖検および病理組織検査では「呼吸器系の異常所見は認められなかった。」ではなく、「本薬に起因する異常所見は認められなかった。」である（下線筆者）。

呼吸器系の異常所見が何らか認められたとしても、アストラゼネカ社のこの記載は可能である。

- (2) しかし、実際には、上記のとおり、対照群には全く認められなかった肺泡マクロファージの有意な増加（0% 対 27%、 $p=0.00039$ ）という肺毒性を示唆する病理所見があったのであり、また、急性肺傷害による肺虚脱で死亡したと考えられるイヌがいた（切迫屠殺し、このため実験計画を変更した）、気管支には異物性肉芽腫症と膿瘍のために死亡したと考えられるラットの例もあったが、承認申請概要には全く記載もされなかった。

軽い不整脈、軽微な腎乳頭壊死は1例でもゲフィチニブのEGFR阻害作用と「関連あり」として承認申請概要に記載したが、死因につながる「急性肺傷害」や気管支膿瘍、統計学的に有意な肺泡マクロファージの増加は無関係を断定して承認申請概要に記載しなかった。

- (3) 臨床試験開始前に非臨床試験で得られていた成績についての記述が承認申請概要から脱落

承認申請概要の臨床試験総括部分（p394）では、外国における第I相試験開始にあたって、それまでの非臨床試験で得られていた成績が記載されているはずであるが、13行分が白紙となり、消されている。

- (4) アストラゼネカ社の説明では、「剖検および病理組織所見では、本薬に起因する呼吸器系における異常所見は認められませんでした。」であった。したがって、これらの肺の異常所見をゲフィチニブが関係した可能性があるとして解釈しなかったということである。

ゲフィチニブとの関連を完全に否定することなどできないはずの所見をあえて「本薬に起因する異常所見は認められません」というのは、「ゲフィチニブに起因するものではない」と判断し、承認申請概要から除外したことが意図的なものであったといえよう。

これらの意図的ともいえる操作が、どうして、国の審査でも見抜けなかったのか、気付いていて指摘しなかったのか、いずれにしても、これでは国として、十分審査したことにはならないであろう。

## 5. 実験の実施施設および、実施時期が不明である

毒性試験は、通常の順序で実施されるもののほか、臨床試験で重篤な害（有害事象）が生じた場合には、その有害事象と試験物との関連を検討するために、毒性実験が行われる。

毒性試験の実施時期は、その動物実験の目的を知る手がかりとなるものであり、重要な情報である。

## 6. 東京女子医大の毒性試験結果について

(1) 東京女子医大の永井厚志(文献 2-26)らは、ブレオマイシンにより肺線維症を発症させたマウスにゲフィチニブを投与した場合に肺線維症を増悪させることを報告している

この実験は、ブレオマイシンにより肺線維症を発症させたマウスに対して、ゲフィチニブを投与した群と対照溶媒を投与した群とを比較したものである。

その結果、ゲフィチニブ投与群では、いずれも有意に、肺線維症が増悪し、全コラーゲン含量が増加し、EGFRの活性化と上皮の分化増殖再生を阻害していることが確認された。

肺線維症発症機序として、肺胞上皮に生じた傷害の不適切な再生によって引き起こされるとも考えられており、ゲフィチニブは、肺胞上皮の治癒、再生を阻害する肺毒性を有することが示唆された。

この実験結果は、それまでのラットやイヌの6か月反復毒性試験に加えて、ゲフィチニブの肺毒性を予見させるに十分なものであった。

(2) アストラゼネカは、この実験結果につき、獨協医科大学石井芳樹助教授らによる実験(文献 2-27)などをもって、再現性がないとしている。

しかし、アストラゼネカの指摘する実験は、永井らの実験とは方法が異なる。

永井らの実験は21日間追跡であるが、石井らは13日間追跡したのみである。方法を変えて同じ所見が得られないからといって、それは永井らの実験を否定したことにはならない。再現実験というからには、全く同じ方法で実施しなければならない。

先述のように、肺胞マクロファージが増加すれば、組織の修復のために結合組織増殖因子(CTGF)が多く分泌され、炎症反応を促進させる。ただ、ゲフィチニブが使用されていると、線維芽細胞にも存在するEGFR(文献 2-3)を阻害するため、条件によっては、肺線維症を抑制しうるからである。どちらに働くかは、種々の条件の違いと考えておいてよいといえる。永井らによる実験の条件では肺線維症を促進したものであり、ヒトにおいても、条件によっては、肺線維症を短時間で形成しうることを示唆するととらえるべきである。

そもそも、ゲフィチニブの肺毒性が他の細胞毒性剤系抗がん剤より強いことは、現時点においては、アストラゼネカの行ったコホート内ケースコントロールスタディでも他の細胞毒性剤系抗がん剤より有意に高頻度であったことから、既に「確立した知見」となっているといえる。

永井らの実験は、それまでの動物における肺毒性所見や、臨床試験I相、I/II相、II相、III相(INTACT-1, INTACT-2)における肺傷害例と符合する。ゲフィチニブと高頻度の肺傷害との間の因果関係をさらに強固にする強い根拠となる実験であった。ゲフィチニブの肺毒性を示唆する実験ではないなどと安易に切り捨てることは許されない。



## 【5】ゲフィチニブの臨床試験における有害事象・副作用について

### 1. 非臨床試験と臨床試験各相の試験スケジュールについて

上記アストラゼネカ社が実施してきた毒性試験から、ゲフィチニブがその EGFR チロジンキナーゼ阻害作用の性質にもとづく気管粘膜の壊死や気管支の膿瘍、肺虚脱など、急性の肺傷害をきたしうることは明らかであった。

この項では、こうした動物実験で得られた知見が臨床試験にどのようにして生かされたか、あるいは生かされなかったのか、という検証を行う前提として、非臨床試験と臨床試験各相の試験スケジュールについて見ておく。

#### (1) 承認申請概要に記載された臨床試験

承認申請概要によれば、以下のような経過で臨床試験が実施された。

臨床試験	第 I 相(1839IL/0001)	健康男性 1~75mg	1997. 2. 5~4. 24	時期不明	
	第 I 相(1839IL/0005)		1998. 4	~2001. 1	64 例
	第 I 相(V1511 : 日本)		1998. 8	~2001. 3	31 例
	第 I 相(1839IL/0010)	健康男性 100mg	1997. 8. 6~97. 9. 12	時期不明	
	第 I / II 相(1839IL/0011)		1999. 4	~2000. 10	69 例
	第 I / II 相(1839IL/0012)		1999. 2	~2000. 8	88 例
	第 II 相(1839IL/0016 日本人を含む)		2000. 10	~2001. 5	209 例
	第 II 相(1839IL/0039)		2000. 11	~2001. 8	216 例

※なお、申請資料概要の記述によれば、6 か月反復毒性試験は 1998 年 8 月と 1999 年 2 月の間に実施されたと考えられる (第 3 項参照)。

#### (2) 6 か月反復毒性試験が終了していない時期に第 I 相試験が開始された

承認申請概要には、患者を対象とした最初の第 I 相試験(1839IL/0005)について述べている部分 (p407) で、「本治験開始時、6 カ月毒性試験は終了しておらず、1 カ月試験の結果しか得られていなかった。」と記載している。

また、日本における癌患者を対象とした第 I 相試験(V1511)も、6 か月の反復毒性試験毒性試験が終了していない時点で行われた (p421、[投与期間の設定根拠]3 行目~)。この試験は、1998 年 11 月 13 日医薬審発第 1019 号に基づき、1998 年 8 月に開始された (p421)。

#### (3) 第 I 相試験終了前に第 II 相試験が開始された

日本人を含む第 II 相 (0016 試験) が開始されたのは、2000 年 10 月である。また、非日本人を対象とした第 II 相試験 (0039 試験) も 2000 年 11 月には開始された。

一方、外国において実施された、患者を対象としたはじめての第 I 相試験が、1839IL/0005 試験)であったが、その実施時期は 1998 年 4 月から 2001 年 1 月である。また、日本における患者を対象とした第 I 相臨床試験 (V1511) の実施時期は 1998 年 8 月から 2001 年 3 月である。

すなわち、外国だけでなく日本の第Ⅰ相臨床試験の終了を待たずに、日本における第Ⅱ相臨床試験も、非日本人を対象とした第Ⅱ相試験も（両者で合計400人あまりを対象）開始された。

#### (4) 非臨床試験や初期臨床試験による知見が次の臨床試験に反映されたか

このように、ゲフィチニブの臨床試験では、非臨床試験から臨床試験各相の試験を通じて前段階の試験が終了する前に次の段階の試験が開始されており、段階的に行われるべき試験の実施時期が重複している。このように各試験の実施時期が重複すること自体は、臨床試験の実施時期に関するガイドラインによって一定の条件のもとで許されているが、ゲフィチニブの臨床試験においては、はたして非臨床試験や初期臨床試験の結果から得られた知見が次の段階の臨床試験を評価する際に適切に反映されていたか否かを十分に注意して検証する必要がある。

## 2. 初期（Ⅰ～Ⅰ/Ⅱ相）臨床試験

### (1) 第Ⅰ相試験(1839IL/0005)

患者を対象とした最初の第Ⅰ相試験(1839IL/0005)は、1998年4月～2001年1月に実施された。64人の種々のがん患者のうち12週間は生存可能であると考えられた患者が登録され、2週間使用、2週間休止を1サイクルとして、4サイクル繰り返す（合計8週間投与、8週間休止）という予定でゲフィチニブが用いられた。

この結果、最短1日（50mg群）、最長205日（300mg群）、平均35日間（5週間）ゲフィチニブが使用された。申請資料概要では、12人がゲフィチニブ投与終了30日以内に死亡したとされている。全員12週間は生存可能であると見込まれていたが、10人は病勢進行による死亡。うち9人は終了後に死亡し、1人は投与期間中に死亡した。他の2人は投与終了後に「死亡に至る有害事象」であったとされている(p412)。

有害事象死亡の1人は300mg群で、投与終了後に**急性呼吸窮迫症候群により有害事象死**し、もう一人の有害事象死は400mg群で**肺炎(重篤)による有害事象死**であった(p412)。

以下にその2例について、開示された承認申請資料概要の添付資料（承認申請資料概要別冊、以下、「添付資料」という。）をも含めて検討を加える(なお、重症度が軽症、あるいはグレードが1の症状や疾患名には、重症度やグレードを示していない)

#### ①300mg群、45歳男性、その他の癌、PS0、経過中のがんの病勢：進行、中止理由：有害事象による中止、死因：急性呼吸窮迫症候群（添付資料 p462）

承認申請資料概要では、投与終了後の死亡とされ、急性呼吸窮迫症候群とゲフィチニブとの間に関連は完全に否定されている。

しかし、添付資料の情報を要約すれば、以下のような経過であったことがうかがえる。ゲフィチニブが2サイクル投与され（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、口内炎は悪化した。

そして、呼吸困難や発熱、悪寒に引き続き、68日目(投与終了後26日目)に急性呼吸窮迫症候群を生じ、興奮状態となり死亡したものである。

詳しく経過を記述すると、以下のとおりである。

2日目に呼吸困難(9日目に回復)、

3日目に無力症(40日持続し回復)、咳の増加(39日持続し回復)が生じ、痛み(グレード2)も同日始まりずっと持続した。

1週間目に低リン血症(グレード3:4日で回復)と口内炎が出現したが**22日(開始から29日目)に回復。**

**2週間目には食欲不振が出現し3日で回復。**したがって休止により速やかに回復した。

2週間目にはうつ状態も出現したが、これはずっと持続した。

有害事象は使用期間中には種々のものが出現したが、それらのうちいくつかは投与期間中に回復するか、あるいは、1回目の休止期間あるいはその終了頃に回復した(口内炎は2回目投与開始日頃に回復)。一方、1回目の休止期間中に新たに出現した有害事象は全くなかった。

36日目(2サイクル目の8日目)には体重減少、

38日目(同10日目)には口内炎と異常知覚が出現し、

40日目(同12日目)には増悪反応(aggravation reaction:グレード2)があったが2日間で回復。

42日目(同14日目)には低蛋白血症(グレード2)となりこの反応はずっと持続した。

55日(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、グレード2の呼吸困難、脱水**を生じた。

58日目(終了16日目)には発熱を生じて64日目に回復したとされている。しかし、

63日目(終了21日目)には悪寒と発熱が生じ解熱することなく、

**68日目(投与終了後26日目)に急性呼吸窮迫症候群(グレード4)を生じて興奮状態となり死亡した。**

有害事象による中止の有無の分類としては、急性呼吸窮迫症候群のみが中止の理由となっていた。

この試験では規定はないが、日本における第I相試験では、グレード3の有害事象が生じれば3サイクル目は実施しないことが規定されている。この例でも、3サイクル目開始予定までに生じた口内炎と無力症がグレード3であり、3サイクル目は開始されなかった。そのことから考慮すると、3サイクル目を開始しなかったのは、グレード3の有害事象が生じたためであったと考えられる。

本例についても、経過中に発症したすべての有害事象とゲフィチニブとの関連が完全に否定された。

癌患者に用いる初めての臨床試験であった。しかも、2週間使用のみといっても、2週間休止期間を置いてまた繰り返すという方法であった。

そして、1回目の終了日に出現した食欲不振は休止期に入って3日間持続後に回復。

1サイクルの7日目に出現した口内炎は1サイクルの2週間の休止期の最後に(あるいは2サイクルの初日まで持続したが)回復した。いくつかの有害事象で使用期間中に回復したものもあるが、少なくとも口内炎と食欲不振は休止によって回復している。したがって、これは、因果関係の判定では積極的に副作用に分類すべきものである。また、

1 サイクルの投与期間中には種々の有害事象が始まっているが、1 サイクルの休止期間中に開始となった有害事象は全くなかった。このことも、多くの有害事象がゲフィチニブによって生じた可能性を疑うに十分な根拠となる。少なくとも関連の可能性を全否定することは到底できない。

2 サイクルの終了時点ではグレード2の低タンパク血症が生じて回復することなく持続し、その後グレード3の口内炎と無力症が生じ、発熱、悪寒を伴う発熱となり急性呼吸窮迫症候群が生じた。これらは、2 サイクルの終了時点の有害事象と一連の有害事象の悪化ととらえられるものである。この場合には、ゲフィチニブを休止した後も血中濃度が持続したために症状が増悪したと考えられ、ゲフィチニブとの関連の可能性がありうる。

本例は、癌の種類が「舌癌」とされている（p408）。したがって、病勢進行から急性呼吸窮迫症候群が生じる可能性は極めて少ないと考えられる。

これらを総合的に考慮すれば、少なくとも関連の可能性を否定するわけにはいかない。したがって、副作用に分類すべきであった。

また、この症例は、6 か月反復毒性試験の結果、急性肺傷害や気管支膿瘍などが生じたことが判明した時期と、それほど離れていない時期に発症している可能性がある。人での急性肺傷害の発症と動物での肺毒性との関連を考察する上で、極めて重要な意味を持っていた。

**②400mg 群、59 歳女性、その他の癌、PS1、癌の病勢：不変、中止理由：不明、死因：肺炎（添付資料 p481）**

承認申請資料概要では、ゲフィチニブの使用期間は不明であり、死亡時期も不明であり、有害事象のために中止したかどうか不明である。

しかし、添付資料によれば、ゲフィチニブは3 サイクル（ゲフィチニブは合計 42 日使用、休止期間が 28 日）使用され、91 日目にグレード4の肺炎で死亡したことがわかる。

その間に、

3 日目に嘔気があり 3 日間で回復、

8 日目に下痢が生じて 3 日で回復した。

28 日目（1 サイクル目終了日）には中等度（グレード2）の咽頭炎が出現し 15 日持続して（43 日目）に回復したが、

41 日目（2 サイクル目の 13 日目）にはインフルエンザ様症状を発症し、これは 10 日間で（51 日目に）回復したとされている。しかし

53 日目には中等度（グレード2）の感染を生じたものの、

57 日目から 3 サイクル目が始まり、感染は 12 日間で（65 日目に）回復したとされた。

ところが、3 サイクル終了日の

70 日目にはグレード3の感染症を合併。9 日間で（79 日目に）回復したとされたが、

91 日目に重篤な（グレード4の）肺炎を生じて死亡した。

有害事象について時期を追ってみてみると、下記のように、28 日目の咽頭炎には始まり、2 サイクル目の終了時期の咽頭炎の回復前にインフルエンザ様症状が始まり、その

回復時期とほぼ同時期に部位不明の感染症が始まり、これが回復した時期とほぼ同じ時期（3サイクル目の終了時頃）に、さらに重症（グレード3）の感染症（部位不明）がはじまり、これが回復したとされた10日後には、死亡につながる重篤な肺炎（グレード4）を合併して死亡した（何日後に死亡したかは不明だが当日死亡したのかもしれない）。

咽頭炎 (28～43日) (グレード2)  
インフルエンザ様症状 (41～51日) (グレード1)  
感染症 (53～65日) (グレード2)  
感染症 (70～79日) (グレード3)  
肺炎 (91～?日) (グレード4)

それぞれの有害事象が独立のものと扱われ、死亡の原因となった肺炎以外は、すべて回復したとされているが、回復時期と次の有害事象発症とは重なっていたり、あるいは極めて接近している。咽頭炎とインフルエンザ様症状、ならびに肺炎は、すべて呼吸器系の異常症状である。

また、始めの咽頭炎からインフルエンザ様症状への移行をのぞけば、インフルエンザ様症状（グレード1）からグレード2の感染症、グレード3の感染症、グレード4の肺炎と、段階的に重症化しており、一連のものである可能性が高い。感染症の部位が不明であるのも不自然である。

この例では、試験期間中における**癌病巣の病勢に関して「不変」であった**。したがって、癌の原発部位は不明であるが、少なくとも癌による肺病変でないことは確かである。

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い。少なくとも、関連の可能性を否定するわけにはいかない例であり、副作用に分類すべきであった。

### 【その他の問題点】

また、表ト-17 (p414) に記載された重篤な有害事象発現症例数は合計27例 (42.2%) であったが、そのうち約半数の13例 (全例の20%) は呼吸器系の重篤な有害事象であった。有害事象死亡であった急性呼吸窮迫症候群1、肺炎1のほか、無呼吸1、呼吸困難6人、鼻出血1、喀血1、胸水1人であった。

なお、グレード4とグレード3の有害事象が表ト-14 (p411) に記載されている。グレード4の呼吸困難は1例であったが、グレード3の呼吸困難は7例であり、グレード3と4を加えると呼吸困難例は8例となった。

各用量群の投与日数の平均値や範囲が記載されている表ト-11 (p410) でみると、以下のように、多くの例が早期に中止となっていると推察される。

50mg 群は単回投与の場合がありうるので、有害事象のために投与中止したのかどうかは不明であるが、最短投与期間は、

100mg 群 : 14日  
150mg 群 : 14日  
**225mg 群 : 6日**  
300mg 群 : 14日

400mg 群：14 日

**525mg 群：10 日**

**700mg 群：7 日**

などである。

したがって、平均投与日数である 35 日の半分にも満たないこれらの例は、何らかの理由（たとえばグレード 3 以上の重篤な有害事象など）で早期に中断した可能性がありうる。中断理由が重篤な副作用でなかったかどうか、また、そのために死亡していなかったかどうか検証を要する。

## (2) 第 I 相試験 (V1511：日本の第 I 相試験)

承認申請概要には、日本における第 I 相試験(V1511)は、1998 年 11 月 13 日医薬審発第 1019 号に基づいて実施されたと記載されている。2 週間投与、2 週間休止観察の反復投与で、最長 182 日使用された。

このうち、50mg 群の 5 人中 1 人は、グレード 3 以上の**呼吸困難**、225mg の 6 人中 1 人は**低酸素血症**をきたしている。

各用量群毎の投与日数の平均値や範囲が記載されている表ト-26 (p425) でみると、以下のように、多くの例が早期に中止となっていると推察される。

50mg 群は単回投与の場合がありうるので、有害事象のために投与中止したのかどうかは不明であるが、最短投与期間は、

50mg 群：2 日

100mg 群：14 日

225mg 群：14 日

400mg 群：14 日

525mg 群：14 日

700mg 群：14 日

などである。

したがって、平均投与日数である約 34 日目の半分にも満たないこれらの例は、何らかの理由（たとえばグレード 3 以上の有害事象など）で早期に中断した可能性がありうる。中断理由が重篤な副作用でなかったかどうか、また、そのために死亡していなかったかどうか検証を要する。

## (3) 第 I / II 相臨床試験(1839IL/0011)

1839IL/0011 試験は、1999 年 4 月～2000 年 10 月にかけて実施された第 I / II 相試験である。この試験開始までには、6 か月の反復毒性試験投与毒性試験結果が得られていた。そこで、69 人の 12 週間以上生存が見込まれる非小細胞肺癌あるいは頭頸部がん患者、大腸がんなどを対象にして、種々の用量を 28 日間連続投与し、その後は投与中止基準（グレード 3 以上の有害事象の出現など）に抵触しない限り同じ用量で継続した。

ゲフィチニブの平均投与日数は 56 日（1 日～506 日）でゲフィチニブの投与が終了して 30 日以内までに、11 人（16%）が死亡し、そのうち 9 人（13.0%）が有害事象死

亡例であった（p441 表ト-44）。

有害事象による死亡例の死因が p442 表ト-45 に、また投与中止に至る理由となった有害事象が、p442 表ト-46 に表示されている。そして、死因を記載した p442 表ト-45 では、欄外に注として、「死亡はすべて治療終了後に発現し、すべて癌関連症状によるものであった。副作用によるものは認められなかった。」と記載されている。

しかし、死因の内容をみれば、呼吸窮迫症候群が 1 人、呼吸不全が 2 人、肺炎 1 人、無呼吸から吸引性肺炎を合併したと考えられた例が 1 人（中止理由は無呼吸、死因は吸引性肺炎）であった。その他、出血 2 人（鼻および口から 1 人、喉からの出血 1 人）であった。2 例は原病である非小細胞肺癌、頭部がんを死因となる有害事象としていた。したがって、合計 5 人は肺関連有害事象によって死亡し、その他の呼吸器系も含めると 7 人が気道呼吸器合併症で死亡した。

有害事象による死亡例 9 例のうち 6 例は、ゲフィチニブの投与予定期間終了前に中止することになった。有害事象死亡 9 例、および、死亡はしなかったがグレード 4 の喘鳴を合併した例について、以下、個別に考察する。

#### 【個別有害事象の検証】

##### ① 150mg 群 51 歳男性、頭頸部がん、PS1、癌の病勢：進行、中止理由：鼻出血と出血、死因：口から出血(添付資料 p650)

承認申請資料概要（p442、表ト-46）ではゲフィチニブ中止の理由となった有害事象はグレード 4 の鼻出血と、グレード 4 の出血（部位不明）である。また表ト-45（p442）では死因は口からの出血で 35 日目に死亡とある。

添付資料（p650）と承認申請概要（p442、表ト-44、46）とからは以下のような経過であることが伺える。

8 日目に血管拡張がはじまり、これはその後もずっと続いた。

13 日目にグレード 2 の感染（部位不明）を起し、

18 日目にはの嘔気とうつが出現した。これらは、23 日目に回復したが、

24 日目にグレード 4 の鼻出血、出血を生じ、これが 12 日間続いて

30 日目までゲフィチニブが使用され、

**35 日目に死亡した。**鼻出血以外の出血部位は不明である。

添付資料では、1 サイクルの使用とされているが、**投与期間は 30 日間であった。**

承認申請資料概要（p435、表ト-33）では、「28 日間連日投与後、投与中止基準に抵触しない場合、同用量で投与を継続する」とされているので、1 サイクルは 28 日である。通常は表の中、あるいは欄外に記載されるべき「投与中止基準」が記載されていないが、グレード 4 の有害事象が生じれば中止されるであろう。

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、中止後 6 日で死亡した。あるいは、24 日目にはグレードの低い鼻出血、出血がはじまり、30 日に「投与中止基準」に該当するグレードの鼻出血、出血となり使用を中止した可能性もありうるが、不明である。

いずれにしても、グレード 4 の鼻出血、出血を生じ 30 日間使用された後中止となり、その後 6 日で死亡した。28 日間連日投与後、投与中止基準に抵触、2 サイクル目のゲフィチニブを 2 日使用し、開始 30 日目に（2 サイクル目は 2 日間）中

止し、35日目に口から出血して死亡したと推察される。

頭頸部がんの病勢は「進行」とされているが、病勢進行による死亡には分類されていない。

EGFR 阻害により上皮細胞の再生が阻害されれば、組織はもろくなり鼻出血をきたしやすくなりうる。また、血管内皮の傷害により血管内の凝固が亢進しうるので、DIC（播種性血管内凝固症候群）を生じて出血傾向が増す可能性も否定できない。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。

② 150mg 群 58 歳代男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、死因：非小細胞肺癌（添付資料 p93、p652）

承認申請資料概要によれば、43日目に死亡し、有害事象による死亡であるが、死因は非小細胞肺癌とされている。「有害事象による中止例」にも上がっておらず、それ以上は詳細不明である。

しかしながら、添付資料（p93、p652）によれば、

23日目に重篤な（グレード4の）食欲低下（anorexia）が生じて21日間（死亡まで）持続し、同日にグレード3の錯乱（confusion）と幻覚（hallucination）もあり、これらについてもずっと持続した。

28日目に中止したが、

43日目に死亡した。

承認申請資料概要によれば、有害事象による死亡であるが、死因は非小細胞肺癌とされている。一方でグレード4の食欲低下は有害事象であり、これが死因とされている。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。1サイクルで中止されたのも、グレード4の食欲低下が生じたからであろう。

消化管粘膜にはゲフィチニブの影響が現われうるため、重篤な食欲低下や全身衰弱も生じうる。少なくともゲフィチニブとの関連を完全否定することはできない。関連が否定しえない以上、ゲフィチニブの副作用による死亡とすべきであった。

③ 225mg 群 58 歳女性、大腸癌、PS0、癌の病勢：進行、中止理由：無呼吸、死因：吸引性肺炎（添付資料 p88,p649）

承認申請資料概要によれば、ゲフィチニブを中止した理由となった有害事象はグレード4の無呼吸である。26日目に死亡し、死因は吸引性肺炎とされており、それ以上は不明である。

添付資料(p88,p649)によると、以下のような経過であることが伺える。

2日目 口内乾燥、皮膚乾燥が出現し、

14日にグレード3の腹痛、グレード3のアルカリフォスファターゼ上昇、グレード3



の $\gamma$ -GTPの上昇、グレード2のLDH上昇があり、  
22日にグレード2の嘔気と嘔吐があり、24日目に重篤な無呼吸で中止したが、  
26日目にグレード4の無呼吸が生じ、  
26日目に「吸引性肺炎」で死亡したということになる。

死因とされた「吸引性肺炎」は添付資料には p88 にも p649 にも記載されていなかったが、  
文書提出命令資料に記載されていた。

この情報を加味すると、以下のようになる。

もともと大腸癌で、試験回復により、原発部位（直腸 S 状結腸）および卵巣と子宮付属器  
を姑息的に切除した。肝臓転移部位は切除されていないが PS は 0 であった。

2日目 口内乾燥、皮膚乾燥が出現し、  
14日にグレード3の腹痛、グレード3のアルカリフォスファターゼ上昇、グレード3  
の $\gamma$ -GTPの上昇、グレード2のLDH上昇があり、  
22日にグレード2の嘔気と嘔吐があり（重篤は“serious”）、  
24日目にグレード4の重篤な無呼吸で中止したが、  
26日目にもグレード4の無呼吸があり死亡。

死後、解剖はされないが「吸引性肺炎」で死亡したとされた。

大腸癌の病勢は「進行」と記載されているが、もともと大腸癌の原発部位として直腸 S 状  
結腸）および卵巣と子宮付属器を姑息的に切除し PS は 0 であった。手術時期は記載されて  
いないが、肝臓転移部位は切除されていないが PS 0 の大腸がんの術後の人が、24日目に  
大腸癌の原発部位あるいは肝臓転移部位の増大で誤嚥するほどの嘔気と嘔吐を生じるとは  
考え難いし嘔気と嘔吐を生じたからといって、誤嚥することは考えにくい。また誤嚥したと  
して、2日後に無呼吸を生じるほどの肺炎に進展するであろうか極めて疑問である。また、  
ゲフィチニブ中止の理由となった症状は「無呼吸」でありそのときには「吸引性肺炎」の病  
名は付けられていない。26日に死亡したときに、主要死因として付けられた病名のように  
あり、「吸引性肺炎」との病名がつく前に『無呼吸』が生じたものとするのが順当であろう。

添付資料の p88 にも p649 にも記載されていないのは、そのためではないかと思われる。

試験開腹のうえ、姑息的ではあるが、原発巣は切除しており、試験開始時には PS0 である。  
もちろん、12週間以上生存が見込める、との条件を満たしているはずである。PS0 で切除済  
みの直腸 S 状結腸癌なら当然 12週間（84日間）の生存は可能であろう。3週間余りで腸閉  
塞で嘔吐するほど原発巣のがんが進行することなど考えられない。腸閉塞を来たしたのであ  
れば、それは病名の一つとして書かれるはずであるが、その記載はない。むしろ、症状は、  
ゲフィチニブの開始2日目には口内乾燥や皮膚乾燥が出現していること、14日目にはグレー  
ド3の腹痛が生じ、22日目にグレード2の嘔気と嘔吐が生じているので、一連の消化器症状  
がゲフィチニブの開始とともに進行している。

したがって、がんの進行で嘔吐したというよりは、ゲフィチニブの EGFR 阻害作用により、  
消化管粘膜の再生が不良となり、嘔気・嘔吐を生じたと同時に、肺にも急性の傷害が生じて  
無呼吸となり死亡したと考えるのが順当であろう。

文書提出命令資料の情報を追加しても、少なくとも、その疑いは否定しきれない。し  
たがって、ゲフィチニブの副作用による死亡とすべきであった。

④ 225mg 群、63 歳女性、頭頸部癌、PS 1、癌の病勢：不変、死因：頭部癌(添付資料 p96、p653～654)

承認申請資料概要では、有害事象ではあるが、そのためによる中止例ではなく、また、死因は頭部がんとされ、172 日目に死亡している。その他詳細は不明である。

ところが、添付資料 (p96) からは癌の病勢は SD、すなわち「不変」である。また、添付資料 (p653～654)からは以下のような経過がうかがえる。

- 18 日目に咳の増加があり 17 日で回復、
- 21 日目にグレード 2 の下痢を生じて 90 日持続して (111 日目に) 回復した (これは副作用に分類された)
- 29 日目に発疹を生じ (ずっと持続し、副作用に分類された)、
- 33 日にはグレード 2 の嘔吐 (1 日で回復) があり、
- 34 日目にはグレード 2 の声異常 (嗄声?) が始まった (ずっと持続)。また、同日腹痛を生じ、77 日間 (111 日目まで) 持続して回復した (副作用に分類された) (下痢に伴う腹痛であったと考えられる)
- 87 日目 鼻出血を生じ (5 日で回復)、
- 102 日～138 日には知覚異常(paresthesia)がはじまり持続。
- 122 日目にグレード 2 の舌炎・咽頭炎が生じてずっと持続。
- 129 日目にはグレード 2 の喀痰の増加、弱視 (いずれもずっと持続)
- 138 日にはグレード 2 の関節炎、掻痒をきたしずっと持続。
- 143 日間使用されゲフィチニブが中止となった。中止後も、上記喀痰の増加や関節炎、弱視、知覚異常、発疹、声の異常などはずっと続いたままで、
- 162 日目 (ゲフィチニブ投与中止 19 日目) に肺炎を生じ、
- 172 日目 (肺炎発症後 10 日) で死亡した。

文書提出命令資料の情報を加味すると、そもそも、病勢が不変である頭頸部癌が死因になることはきわめて考えがたいことである。舌炎・咽頭炎は、頭頸部癌との関係は否定できないかもしれないが、呼吸器症状 (咳の増加) や皮膚症状 (発疹)、胃腸症状 (下痢、腹痛、嘔吐) など頭頸部がんとは直接関係のない症状が一連のものとして生じてきた上で出現し、その後も、関節炎症状や喀痰の増加など頭頸部がんとは直接関係のない症状が増強してきている。その点を考慮すると、呼吸器症状 (咳の増加) や皮膚症状 (発疹)、胃腸症状 (下痢、腹痛、嘔吐) など一連の症状と同様、舌炎や咽頭炎もゲフィチニブによる粘膜傷害の可能性が高い一連の副作用症状と考えられる。少なくとも下痢と腹痛、発疹は因果関係があると考えられ副作用に分類された。

また、ゲフィチニブ中止後も、喀痰の増加や関節炎、弱視、知覚異常、発疹、声の異常などの症状が消えることなく持続し、中止後 19 日目に肺炎が生じた。したがって、ゲフィチニブ使用終了後に生じた肺炎についても一連のものとするのが自然である。

したがって、本例で生じた下痢と腹痛、発疹以外の一連の症状、特に死因につながった肺炎についても、ゲフィチニブとの関係を完全に否定することは不可能であ

る。どれだけ譲っても、その疑いは否定できないものであり、ゲフィチニブの副作用による死亡とすべきであった。

⑤ **225mg 群、52 歳女性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、死因：呼吸不全**(添付資料 p111,664,665)

承認申請資料概要によれば、有害事象ではあるが、そのためによる中止例ではないこと、死因は呼吸不全であり、43 日目に死亡している。そのこと以外詳細は不明である。

添付資料 (p664,665) によれば、以下のような経過であったことがうかがえる。

15 日目 高血糖と低カリウム血症、無力症が生じた。無力症は 8 日(23 日目)で回復したが、高血糖と低カリウム血症は持続した。

29 日目 (2 サイクル目の初日) にゲフィチニブの使用が終了した。

42 日目 (中止後 13 日目) に深部血栓性静脈炎から肺血栓塞栓症を生じ、呼吸困難と心不全で死亡した (いずれもグレード 4) 。

ゲフィチニブは血管内皮細胞の EGFR チロジンキナーゼをも阻害し、血管内皮の傷害を促進して血栓を生じやすくすると考えられ、血栓性静脈炎、肺血栓塞栓症についても十分に関連がありうる。

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。

⑥ **225mg 群、64 歳男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、死因：肺炎** (添付資料 p112,p665)

承認申請資料概要では、この例も有害事象ではあるが副作用ではなく、中止の理由は有害事象とはされていない。死因は肺炎であり 47 日目に死亡したとされているだけで詳細は不明である。また、死因を非小細胞肺癌ともしておらず、不自然である。この情報だけでも、なんらか、ゲフィチニブが関与した呼吸不全であった可能性は否定できないと思われた。

添付資料 (p112,p665)によれば以下のような経過であったことがうかがえる。

15 日目にグレード 3 の高血糖と末梢血管異常が生じて持続した。

27 日にグレード 2 の剥奪性皮膚炎と、グレード 2 の弱視が生じこれも持続した。

剥奪性皮膚炎に関しては、因果関係が Yes とされており副作用に分類される。

29 日にゲフィチニブの投与を終了したが、中止後も剥奪性皮膚炎をはじめこれらの症状は持続し、

45 日目にグレード 4 の肺炎と無呼吸を生じて

47 日目に死亡した。

本例は、有害事象による中止、あるいは副作用による中止例とはされていないが、副作用に分類された剥奪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

ことから考えて、ゲフィチニブの副作用を考慮して中止したものと考えると何ら不自然ではない。

肺炎が突然グレード4になることはない。その前からなんらかの呼吸器症状が出ていたものと考えられる。また副作用と考えられた剥奪性皮膚炎を始め、出現したすべての有害事象症状が持続している。したがって、ゲフィチニブ中止後16日目に生じた肺炎は、剥奪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。

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。

**⑦ 300mg 群 52 歳女性、頭頸部がん、PS1、癌の病勢：不変、中止理由：出血、死因：喉の出血(添付資料 p100、p657)**

承認申請資料概要からは、ゲフィチニブ中止に至る有害事象は**グレード4の出血**で、68日目に喉の出血を生じて死亡した、ということ以外不明である。

しかし、添付資料(p100、p657)によると以下のような経過であることがうかがえる。

3日目 ふらつき(dizziness)と不眠がはじまり、これはずっと持続。

4日目 爪の異常がはじまり、爪の異常はずっと持続。

4日目～20日頃 便秘と放屁、末梢の浮腫があったが回復している。

41日目に、重篤でグレード3の発疹と浮腫を生じずっと持続した。

56日で治療を終了したが、その後も重篤な発疹と浮腫は持続し、

68日目に重篤で**グレード4の出血を生じて死亡した**（出血部位は喉）。

発疹以外は因果関係が完全に否定された単なる有害事象であったとされたが、発疹のみは副作用に分類された。

仮に頭頸部癌が進行していたとし、頭頸部癌からの出血であっても粘膜上皮の再生が阻害されれば粘膜面が脆弱になり、出血しやすくなる。まして、**頭頸部がんの病勢は「不変」とされている**。したがって、頭頸部がんからの出血は考えにくい。当然、ゲフィチニブの副作用の可能性が高いと考えるべきである。

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。

**⑧ 400mg 群 49 歳代女性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、中止理由および死因：急性呼吸窮迫症候群(添付資料 p103、p659)**

承認申請資料概要では、ゲフィチニブ中止に至る有害事象は**グレード4の急性呼吸窮迫症候群**であった。承認申請資料概要からは、ゲフィチニブ 400mg を使用後何日目に呼吸困難などの症状が出現したのか不明である。

しかしながら、添付資料 (p103、p659)をみれば、以下のような経過であることがうかがえる。

7日目に咯血があり、グレード2の呼吸困難を生じたため、

7日目にゲフィチニブの使用を中止した。

8日目にグレード4の**急性呼吸窮迫症候群**を生じ、同日グレード4の**咯血**を伴い、

9日目に死亡した。

呼吸困難が生じた7日目の時点でゲフィチニブの使用を中止したことは、その関与を考えたからに他ならない。ゲフィチニブを中止した理由は呼吸困難以外考えられない。喀血は、病勢が7日間という短期間に進行したことによる肺癌からの喀血だけを原因と考えるより、ワーファリンが使用されているところに、ゲフィチニブによる急性肺傷害（肺胞や気管支粘膜の傷害）により大出血をきたした可能性の方が大きい。ゲフィチニブによる典型的な急性肺傷害の例と考えるべき症例である。

この例を「ゲフィチニブとの因果関係が完全に否定できる」とした根拠があるならば、よほど肺癌そのものが大きくなり、出血と急性呼吸窮迫症候群を起こしたことが証明されなければならない。たとえ、肺癌が急速に増大したのであれば、そのこと自体、ゲフィチニブの関与を考えなければならないかもしれない。また、肺癌が急速に増大して喀血と急性呼吸窮迫症候群を生じたとしても、その発症にゲフィチニブの関与は否定しえない。

したがって、どれだけ関与を低く見積もっても、関連の可能性は否定できない有害事象、すなわち、「副作用」に分類すべきであった。

**⑨ 400mg 群 57 歳男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢：進行、中止理由：無呼吸、死因：呼吸不全(添付資料、p106、p661)**

承認申請資料概要 (p442 表ト-46) からは、中止に至る有害事象は、**グレード4の無呼吸**であった。しかし、p442 表ト-45 で呼吸不全による死亡とされている。死亡時期は44日目であった。承認申請概要からは中止理由となる無呼吸がいつはじまったかは不明である。

添付資料 (p106、p660) の情報によれば、以下のような経過であることがうかがえる。

- 8 日目に舌炎が生じて (1 週間で回復) 、
- 13 日目に軽い一過性(1 日)の背部痛があり、
- 14 日目にグレード2のざ瘡が出現 (13 日で回復したが副作用と考えられた)
- 16 日目には咳が増加 (グレード2) し、ずっと続いた。また、
- 21 日目には口内乾燥、
- 22 日目にはグレード2の下痢を生じ、13 日続いて (34 日目) に回復したとされた。
- 37 日目にグレード4の無呼吸を生じてゲフィチニブを中止したが、無呼吸は8日間続き、最終的には
- 44 日目に呼吸不全で死亡した。

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とは、その関与を考えたからである。それ以外にゲフィチニブを中止した理由は考えられない。また、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ている。

ゲフィチニブにより、肺胞上皮 (特にⅡ型肺胞細胞) の再生が阻害されれば、サ

一ファクタントが産生されなくなり、未熟児の呼吸窮迫症候群と同様、肺胞が膨らまず、無呼吸となり得ることは容易に推察できる。

当然、ゲフィチニブとの関連は否定しえないものであり、副作用に分類すべきであった。

### 【症例を全体としてみて】

以上の症例はすべて「ゲフィチニブとの因果関係が完全に否定できる」ものではなく、むしろすべて、かなりゲフィチニブによる関連が深いと考えるべき例ばかりであった。「因果関係が完全に否定できる」という根拠があるならば、明らかにされねばならない。明瞭に否定できる根拠が揃わない限り、どれだけ関連を低く評価しても、関連の可能性が否定できない有害事象、すなわち「副作用」に分類すべきであった。

とくに、症例①、③、⑥、⑦、⑧、⑨は重篤な有害事象によりゲフィチニブを中止した例である。それにもかかわらず、ゲフィチニブとの関連を全く否定すること不可能である（症例⑥はグレード2の剥奪性皮膚炎が生じて2日後に中止しているので実質的にこれが中止理由と解する）。全く無関係と考えるなら、中止する必要はない。多少でも関連が否定できないから中止したはずである。つまり、関連が否定できないから中止したものである。

さらに、癌の病勢が不変であるにもかかわらず病勢進行による癌死であったとした症例④の関連を否定することが、どのような論理で可能であるのか、想像さえつかない。

### 【有害事象死亡とされなかった死亡例について】

次に、各用量群の投与日数の平均値や範囲が記載されている表ト-38 (p439) でみると、以下のように、多くの例が早期に中止となっていると推察される。

150mg 群：26 日

225mg 群：1 日

300mg 群：28 日

400mg 群：7 日（急性呼吸窮迫症候群で中止し 9 日目に死亡した例）

600mg 群：9 日

800mg 群：38 日

1000mg 群：7 日

上記の症例④は、頭頸部癌の病勢はSD、すなわち「不変」であったにもかかわらず、死因が頭頸部癌とされていた。しかし、実際には種々の粘膜症状が前駆症状となり、中止後も肺炎を発症して死亡した。同様に、病勢は不変でもあるに関わらず、病勢進行死亡とされた例がないかどうか、検証が必要である。

投与日数の中央値は 56 日であった。600mg 群以上からは有害事象死亡が現れていないことになっているが、600mg 群の 9 日で中断した例、1000mg 群の 7 日で中断した例は、何らかの理由で早期に中断した可能性がありうると考える。中断理由が重篤な副作用でなかったかどうか、また、副作用死が有害事象にも分類されず、病勢進行にされたということはないのかどうか、検証が必要である。

#### (4) 第 I / II 相臨床試験(1839IL/0012)

1839IL/0012 試験は、1999 年 2 月～2000 年 8 月にかけて実施された。この試験開始までには、6 か月の反復毒性試験投与毒性試験結果が得られおり、6 か月毒性試験が終了してから最初に実施されたと考えられる第 I / II 相試験である。

92 人が登録され、そのうち 88 人にゲフィチニブが投与された。12 週間以上生存が見込まれる非小細胞肺癌あるいは頭頸部がん患者、大腸がんなどを対象にして、種々の用量を 28 日間連続投与し、その後は投与中止基準（グレード 3 以上の有害事象の出現など）に抵触しない限り同じ用量で継続した（No11 試験とほぼ同じ時期にほぼ同様の試験計画で実施された）。

ゲフィチニブの平均投与日数は 43 日（5 日～458 日）でゲフィチニブの投与が終了して 30 日以内までに、16 人（18%）が死亡したとされている。3 人（3.4%）が有害事象死亡例であった（p454 表ト-60、表ト-61）。P454 表ト-61 によれば、有害事象死の死因は卵巣腫瘍（800mg）、肺癌（300mg）、肺血栓塞栓症（225mg）である。以下、個別に考察する。

##### 【個々の症例の検証】

#### ① 800mg 群、52 歳女性、卵巣癌、PS0、癌の病勢：記載なし、中止理由；心停止、死亡原因：卵巣腫瘍（添付資料 p152、p694-695）

承認申請資料概要では 800mg のゲフィチニブが使用され心停止を生じたためにゲフィチニブの投与が中止され、41 日目に卵巣腫瘍のために死亡したことが分かるが、それ以上の詳細は不明である。

添付資料（p152、p694-695）からは、以下のような経過であることが伺える。

- 1 日目に無力症、
- 3 日目からグレード 1 の下痢が断続し、21 日目からは嘔気を生じ、22 日からは下痢がグレード 2 となった（5 日間で治癒）。
- 5 日目に軽度（グレード 1）の発疹、ざ瘡、口内乾燥が生じてきて、
- 8 日目には部位不明のグレード 2 の感染（回復までに 15 日間かかった）
- 11 日目には眼も乾燥、声が異常となった。
- 22 日に下痢（グレード 2）があり、1 日目から 22 日目
- 25 日でゲフィチニブの使用が終了した。
- 26 日目には下痢は回復したが、
- 28 日からは胃腸障害（グレード 1）があり、ずっと続いた。
- 41 日目に腹痛（グレード 3）と、心停止（グレード 4）があった。

以上の有害事象のうち、無力症、皮膚異常（発疹、ざ瘡）、粘膜異常（眼や口内の乾燥）、声の異常、消化器の異常（下痢）はすべて副作用に分類された。

腹痛の原因は、上記の経過から特定することは困難であり、評価は不可能であるが、卵巣癌自体の病勢は記載がなく不明である。

死因を卵巣癌とするには腹痛が卵巣がんによるとの関係を証明し、しかも心停止

が腹痛によって生じたことが証明されなければならない。しかしながら、病勢が記載されていないことから、明らかな進行はなかった可能性も否定できず、かなり無理があろう。

卵巣癌自体は増大していないのに腹痛後に突然心停止をきたすとすれば、たとえば、腹腔内の大出血、腸管膜動脈の動脈血栓症、解離性大動脈瘤の破綻などを考える必要がある。消化管穿孔や腸閉塞などでは即日に心停止というのは考えにくい。仮にそうであったとしても、消化管や血管系の異常は粘膜上皮や血管内皮の傷害が関係する。血栓症や出血もしばしば指摘してきているように、ゲフィチニブの関与も否定はできない。したがって、少なくとも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。

**② 300mg 群、52 歳女性、非小細胞肺癌、PS0、癌の病勢：進行、死因は肺癌とされているが、おそらく急性呼吸窮迫症候群があった（添付資料 p169、p702,703）**

承認申請資料概要で重篤な有害事象の表（p456 表ト-63）に呼吸器系有害事象としてあげられている急性呼吸窮迫症候群の例は 300mg の用量である。このことから、承認申請資料概要で有害事象による死亡例の詳細の表（p454 表ト-61）の 300mg のゲフィチニブが投与された非小細胞肺癌で死因が「肺癌」とされた 50 歳代女性は、急性呼吸窮迫症候群による有害事象死亡とされた例であると推察される。また本例は、有害事象によるゲフィチニブの中止例にはあげられていない。

添付資料によれば、p169 の下段の症例、p702～703 にかけての症例が 300mg 群、52 歳女性の非小細胞肺癌であり、急性呼吸窮迫症候群も発症しているので、相当する症例であると考えられる。この記載と承認申請資料概要の記載から、以下のような経過であることが伺える。

- 1 日目は 2 回であるので、合計 600mg 服用したのち、嘔吐(グレード1)し、これは 1 日で回復した（副作用と分類）。
- 8 日目に発疹が出現（24 日間持続して 31 日目に回復：副作用と分類）。
- 9 日目に知覚異常（5 日で回復）
- 11 日目には尿路感染症（グレード2）、重篤な尿失禁（グレード3）があり（21 日間持続して 31 日目に回復）、
- 14 日目頭痛（グレード2）、
- 22 日目に嘔吐、食欲不振が出現しずっと持続した。
- 31 日目にゲフィチニブを中止したが、
- 32 日目に急性呼吸窮迫症候群となり、その後
- 54 日目に死亡した。

ゲフィチニブの使用は 28 日を 1 サイクルとし、その後中止基準に該当しない限り続行される（承認申請資料概要 p449、表ト-50）。

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ようと（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。

急性呼吸窮迫症候群によって中止し、その後 20 日余りで死亡した例は、単なる有害事象死ではない。どれだけ少なく見積もっても、ゲフィチニブとの関連が否定できない有害事象、すなわち副作用に分類するべきであった。

**③ 225mg 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(添付資料 p177,p706)**

承認申請資料概要からは、本例は、肺血栓塞栓症を生じたために中止し、19 日目に死亡したこと以外詳細は不明である。

添付資料(p177、706)からも、2 日目に下痢を生じ（6 日間で回復）、19 日目に肺塞栓症で死亡したこと以外、詳細は不明である。

EGFR の阻害は血管内皮の増殖をも阻害するため、血栓の形成も促進されうる。もちろん、癌があれば血栓形成傾向が高まるが、ゲフィチニブがそれに上乗せして血栓形成を促進しうる。したがって、ゲフィチニブ投与 19 日目に肺血栓塞栓症を生じたことと、ゲフィチニブ使用の間には関連は少なくとも否定しえない。

したがって、ゲフィチニブとの関連は否定しえないものであり、副作用に分類すべきであった。

**【その他、多数の病勢進行による死亡とされた例について】**

死亡した 16 人中上記の 3 例だけが有害事象死とされ、それ以外の 13 例は病勢進行による死亡とされている。

p451 表ト-54 から、300mg 群を除く各用量群で投与期間の極端に短い例が見られる。これらの例の中には、重篤なゲフィチニブの害のためにゲフィチニブを少なくとも中止したか、あるいは、その後ゲフィチニブにより死亡した可能性がある例が少なくはないのではないかと考えられる。

p451 表ト-54 から、各用量群の最低投与期間を抜き出すと以下ようになる。

150mg 群：12 日  
255mg 群：10 日、  
300mg 群：29 日  
400mg 群：11 日  
600mg 群：7 日  
800mg 群：5 日、  
1000mg 群：6 日

などである。

この試験では、有害事象とゲフィチニブとの関連を検討する際に重要な情報である癌の病勢を示す分類が、しばしば抜けている。3 例の有害事象死亡のうち進行例は記載されていたが、2 例は記載がなかった。

有害事象死亡とされていない例の中にも、14 日未満という短期間投与例が、少なくとも

も4例は存在する。これらの例のほかにも短期間で中止した例はありうる。

少なくとも28日の予定期間終了を待たずに中止となった例については、何らかの理由で早期に中断した可能性がありうると思われる。中断理由が重篤な副作用でなかったかどうか、また、副作用死が有害事象にも分類されず、病勢進行にされたということはないのかどうか、検証が必要である。

### 3. 第Ⅱ相臨床試験

#### (1) 第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0016)

日本を含む国際共同研究（臨床試験番号 No16）では、それまでに、白金製剤1レジメンを含む、化学療法を1～2のレジメンを受けたことのある日本人102人、日本人以外107人の合計209人が対象となった。

承認申請概要（p478表ト-84）から、有害事象による死亡例は5例（2.4%）で、このうち1例（肺炎）がゲフィチニブとの因果関係ありとされた。その他の4例については、いずれもゲフィチニブとの関連なしとされたが、うち3例は肺炎、無呼吸1例、咯血1例、肺炎1例と呼吸器系の有害事象死亡例であった（p478）。

#### 【個々の症例の検証】

これらの例について、添付資料を元に検証する。

<因果関係ありとされた症例>

**16-①500mg 群、62歳女性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢:不変、中止：重篤な副作用(肺炎)、（添付資料 p196、p716-717）**

承認申請資料概要では、肺炎（副作用）が発症し、59日目に呼吸不全のために死亡したということ以外、ほとんど明らかでない。

添付資料（p196、p716-717）では、以下のような経過であることが伺える。

0日目 グレード3の胸痛

4日目にグレード2の下痢がはじまり、

11日目に咳が増加（グレード2）、ふらつき（dizziness）（グレード2）、発疹（グレード1）、膣炎（グレード1、7日で回復）が生じた。膣炎以外は、ずっと症状が持続したが、咳とふらつき以外は副作用と考えられた。

21日目に腹痛、24日目に口内炎（いずれもグレード1）だがずっと持続。

25日目、無力症、32日目食欲不振、45日目には体重減少（いずれもグレード2）

52日目には発疹（グレード2）、

59日目には重篤（グレード4）の肺炎が生じたため、ゲフィチニブを58日までで中止したが、その日のうちに、肺炎のために死亡した。

承認申請概要によれば、この例は、治験医師が因果関係について判断しなかったため、規定によりメーカーが「因果関係あり」に分類したものである、咳とふらつき以外は副作用に分類されていないが、肺炎が副作用であるなら、咳の増加

も副作用と認識すべきである。早期発見のためには重要と考える。

<因果関係なしとされた症例>

**16-②250mg 群、63 歳男性、非小細胞肺癌、PS 1、癌の病勢:不変** (添付資料 p189、p713)

承認申請資料概要によれば**重篤な肺炎、無呼吸**の有害事象が生じ、65 日目に**肺炎で死亡**した。ゲフィチニブとの関連は否定された。

添付資料 (p189、p713) によれば、以下のような経過であることが伺える。

10 日目 グレード2のリウマチ様関節炎 (ずっと持続、副作用に分類)

11 日目 軽度の発疹 (33 日目に回復、副作用)

43 日目 高血糖 (グレード3、関連否定のままずっと持続)

50 日目 咳が増加 (グレード1、関連否定のままずっと持続)

64 日目 **重篤な肺炎** (グレード3) を起し、

65 日目には、**重篤な無呼吸** (グレード3) となったため、

67 日目までゲフィチニブを使用し、肺炎発症4日目、無呼吸発症3日目の

69 日目 (ゲフィチニブ中止後2日後) に**死亡**した。

癌の病勢は不変であるにもかかわらず、承認申請資料概要では、「癌関連死」とされた。この記載は添付資料の情報と矛盾している。またゲフィチニブの使用期間は添付資料では67日間であるが、承認申請資料概要では65日であり異なる。

関節炎、発疹、高血糖、咳の増加など一連の症状が出現し、重篤な肺炎を合併し、最後は無呼吸により死亡した。

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。

どれだけ低く評価しても関連が否定できない有害事象、すなわち、副作用に分類すべきである。

**16-③250mg 群、65 歳男性、非小細胞肺癌、PS2、癌の病勢:記載なし** (添付資料 p199、p718)

承認申請資料概要によれば**重篤な無力症**の有害事象 (死亡に至る有害事象) が生じ、ゲフィチニブの使用を6日で終了したが、一般状態が悪化し、死亡した (死亡日は不明)。ゲフィチニブとの関連は否定され、死亡は癌関連死であった、とされている。

添付資料 (p199、p718) からは、以下のような経過であることが伺える。

SGPT、SGOT の上昇が初期から生じたようである (ただし発現期間の(1)の意味は不明)

1 日目に胸痛があり、

6 日目に**重篤な** (グレード4 の) **無力症**を生じた。

12 日目にグレード2の下痢を生じ (副作用とされた) 、

15 日間ゲフィチニブが使用されて中止となったが、

15 日目の中止当日に死亡した。

ゲフィチニブの中止は有害事象によるとされているが、添付資料からは、使用期間は 15 日、承認申請資料概要では 6 日である。この違いはどうして生じたのであろうか。

死亡は「癌関連死」とされているが、**癌の病勢については記載がない**。また、いくら、もともとも PS が 2 であったからといって、重篤な無力症がゲフィチニブ使用 6 日で非小細胞肺癌によって起きることを想定することは相当無理がある。

EGFR は、粘膜上皮細胞や肝細胞だけでなく、全身のほとんどの細胞の再生・増殖に大きく関与しているのであり、急激にこれらの細胞の増殖がとまれば、全身の機能異常、すなわち重篤な無力症を生じて不思議はないし、十分におこりうることである。

#### **16-④250mg 群、55 歳男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢:不変 (添付資料 p220、p729)**

承認申請資料概要によれば、68 日間使用後咯血を生じて死亡した。死因は咯血であり、癌関連死亡であり、咯血とゲフィチニブとの関連はなしとされた。

添付資料 (p220、p729) からは、以下のような経過であることが伺える。

9 日目にグレード 1 の咽頭炎を起したがこれは 15 日で回復した。

56 日目にグレード 1 の感染症 (部位不明) を起したが、ゲフィチニブは続行され、この感染症もずっと続き、

68 日目に**咯血**をしたため、67 日でゲフィチニブの使用を中止した。しかし、

68 日目 (咯血の当日) 死亡した。

いずれの有害事象もゲフィチニブとの関連は認めなかった

この例も、**癌の病勢は、不変**である。病勢が不変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。もちろん、腫瘍縮小に伴い組織が崩れて壊死を起し出血することはありうるが、その場合、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 チロジンキナーゼの阻害により、粘膜細胞の再生が阻害され、粘膜が障害され感染も起しやすくなり、癌の大きさが不変でも、癌組織がもろくなり、出血しやすくなるのが容易に推察される。

#### **16-⑤ 250mg 群、72 歳男性、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢:記載なし、(添付資料 p282、p759~760)**

承認申請概要には、肺炎が生じて 14 日間で使用が終了したこと、死亡に至る有害事象として肺炎があげられ、死因は肺炎とされたが、肺炎とゲフィチニブとの因果関係は「無」とされた。

添付資料からは、以下のような経過であることが伺える。

1 日目 (開始翌日)、下痢を生じ、16 日間で回復

6 日目、掻痒を伴う発疹 (グレード 2) を生じずっと続いた、嘔気は 11 日続いて回復。

14 日目**グレード 4 の肺炎**を生じたが、その後も 6 日間ゲフィチニブが使用され、

19 日目までゲフィチニブを使用し、その後中止した。その後の経過の詳細は不明であるが、

30 日目に死亡した。(14 日には軽い腹痛や、15 日目には気管支炎も併発した)

消化器症状が 1 日目(翌日)に現われ、次いで皮膚症状、呼吸器症状などに進展する、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。

どれだけ低く評価しても関連が否定できない有害事象、すなわち、副作用に分類すべきである。

#### 【0016 試験全体として】

209 人中、35 人(16,7%)が使用中または終了後 30 日以内に死亡し、上記 5 例を除く 30 人が病勢進行による死亡とされている。

病勢進行による死亡とされた 30 人の死因の考察に際しては、いくつかの点を留意する必要がある。

一つは、上記の有害事象死亡例とゲフィチニブとの関連の深さである。第 2 に、病勢が不変であるにも関わらず、癌関連死亡あるいは病勢進行による死亡とされた例が、この試験に限らず少なくなかったことである。

今回利用できた資料から知ることはできなかったが、30 人の病勢進行による死亡とされた例の中にも、副作用関連死亡がありうる可能性があり、検証が必要と考える。

#### (2) 第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0039)

臨床試験 No39 は欧米で実施された(日本人以外が対象)。非小細胞肺癌に対して標準的化学療法とされている白金剤とタキサン両方に反応しなくなったか、あるいは副作用で使用できない人に対して、第 3 段階の療法として使用した場合の反応率を調べるのが目的であった。

重篤な有害事象(死亡も含む)とされた人は、216 人中 55 人(p508)であり、このうち 15 人(6.9%)が有害事象による死亡例であった(p507)。ただし、大部分は肺癌そのものも死因に関連しているとされ、全面的にゲフィチニブによる死亡とされたものはない。また、4 人はリストからも除外され、いずれも副作用とは判断されなかったが、その死因をみると、肺炎が 1 人、急性呼吸窮迫症候群が 1 人、呼吸困難が 2 人である。すべて呼吸器系の有害事象であった(p507)。

#### 【個々の症例の検証】

これらの例について、添付資料を元に検証する。なお、承認申請概要には、有害事象死亡の数が用量別に示されているだけで、個々の症例が表示されていない。したがって、添付資料の順に示す。

#### 39-① 500mg 群、59 歳男性、PS1、癌の病勢：不変、(添付資料 p352,p789)

4 日目より下痢が断続、8 日より発疹、28 日一時的に発熱、32,33 日より下痢、嘔気が断続

56 日目より尿意頻回を伴う尿路感染症があり、尿路感染症は 9 日で回復したが、尿意頻回は 36 日持続。

77 日目 口内炎が出現し、嘔吐もあり、その後口内炎と嘔吐はずっと続いている。

100 日目 グレード 4 の呼吸困難が出現。

101 日目（呼吸困難が出現した翌日）までゲフィチニブを服用し、以後中止したが、106 日目に死亡した。

4 日目の下痢に始まり、発疹、尿路系症状、口内炎などが出現した後、呼吸困難が出現している。副作用と分類された下痢や発疹、だけでなく、尿路感染症など尿路系症状や呼吸困難も、上皮再生の障害で生じてくる副作用であり、このように順序を追って出現している有害事象はほとんどすべてゲフィチニブの副作用と考えられる。

### 39-② 500mg 群、58 歳男性、PS1、癌の病勢：記載なし、（添付資料 p376、800）

本例は、4 日目に咳の増加で始まり、発疹や口内炎、発熱を経て 12 日目に急性呼吸窮迫症候群を発症し、15 日目に死亡した、ゲフィチニブによる急性肺傷害の典型例である。

4 日目、咳増加（中等度でグレード）、最後まで症状は持続。

6 日目、無力症（グレード3）、食欲不振（グレード2）

7 日目、発疹、

9 日目に口内潰瘍出現、11 日目に発熱し、

12 日目に急性呼吸窮迫症候群（重篤でグレード3）が出現

13 日目肺炎（重篤でグレード3）となり、

15 日までゲフィチニブを使用したが 15 日に死亡した。

発疹のみ副作用とされたが、他の有害事象はすべて関連を否定された。

この例は4日目にすでに中等度でグレード3の咳増加があった。投与開始から間もない時期の咳の増加、その後の発疹や口内炎、発熱など、肺炎までに皮膚・粘膜の一連の症状が出現したもので、大いに関連がある。

個々の医師が1、2例しか経験しない場合は発見しがたいが、こうした例が集積されると、極めて類似点がおおいことに気付かされる。

### 39-③ 250mg 群、69 歳男性、PS2、癌の病勢：記載なし、（添付資料 p377、800）

2 日間ゲフィチニブを使用したところ、2 日目（初日からは3 日目）に発熱を伴い肺炎と無呼吸（いずれもグレード4）をきたし、3 日目からはゲフィチニブは使用しなかったが、開始7 日目に死亡した。ゲフィチニブによる電撃的急性肺傷害の例である。

この例は、急激な肺胞傷害による可能性を考えざるを得ない。どんなに低く見積もっても、関連は否定しえない。

動物実験による使用例よりも人での使用例がはるかに多い（イヌは高用量群でせいぜい14 頭、ラットでも60 匹、1 か月試験をあわせてもイヌで26 頭、ラット90 匹であるが、ヒトではⅡ相試験までも600 人以上に使用している）。

ゲフィチニブが CYP3A4 で代謝されること個体差は大きく、こうした過剰な反応を生じる人がいる可能性は当然考えておかなければならない。

### 39-④ 250mg 群、53 歳男性、PS1、癌の病勢：不変、（添付資料 p392、807）

30 日～60 日頃にかけて、便秘や嘔気、嘔吐、体重減少などの症状が現われてきた。

66日 肺炎（重篤でグレード4）とともに、副腎不全（重篤でグレード4）が指摘され、72日目に無呼吸、低血圧となった。そのため、71日目までゲフィチニブの使用は中止し、以後は使用しなかったが、90日目に死亡した。

病勢そのものは、不変であるが、モルヒネをはじめオピオイド剤、ステロイド剤を種々使用しているため、副腎不全は、ステロイド剤のためであろう。しかし、

66日目からの肺炎と、72日目に生じた無呼吸は、ゲフィチニブの可能性を否定するわけにはいかない。

### 39-⑤ 250mg 群、65歳男性、PS1、癌の病勢：進行、（添付資料 p393、807-808）

29日目に下痢、咳増加、脱水、発疹が生じたため、ゲフィチニブは29日まで使用して、以後中止したが、

30日目には肺炎と敗血症を生じ、31日には種々の心電図異常（脚ブロックなど）も生じ、32日目に死亡した。

下痢、咳増加、脱水、発疹が同日に発症し、肺炎・敗血症もすぐに発症しているにもかかわらず、副作用とされたのは、下痢と発疹のみである。肝腎の肺炎や敗血症が無関係というのでは、いつまで経ってもゲフィチニブの副作用は発見できない。

やはり、動物実験データも含め、肺傷害の情報が否定され続けられてきたことが関係しているであろう。

### 39-⑥250mg 群、56歳男性、PS1、癌の病勢：不変、（添付資料 p403、813）

0日目（初日）に中等度でグレード2の胸痛が出現し、持続。

4日目に発疹（50日目ころまで持続）、

15日目、下痢が始まり、ずっと持続

28日目から、皮膚乾燥（軽度）。胸痛はむしろグレード1に減じ、4日間で回復した。

37日目には中等度でグレード2の胸痛が出現。84日目にも中道度でグレード2の胸痛が出現し、ずっと持続している（胸痛は、最終的に心筋梗塞となっているので、狭心症であった可能性がある）。

37日目には咳増強（軽度）が認められ、これはずっと持続した。また、

56日目には呼吸困難（中等度でグレード2）が認められ、この症状もずっと続いた。

80日目、失神（グレード1）

84日目にはざ瘡と、感染、喘息が生じた（いずれも軽度であるが、ずっと持続）。

112日目には無力症が生じ、111日のゲフィチニブ使用で終了した。

126日目には発熱を生じ、うつ状態となり、

136日目に、心筋梗塞を発症し、不整脈（いずれも重篤でグレード4）をきたし、その日のうちに死亡した。

併用薬をみると、アンフェブタモン（bupropion）が3か所で記載されている、抗うつ剤として用いられたものと思われるが、どのタイミングで使われたかは不明であるが、126日目の「うつ」のところで使われたならば、それまでにも狭心症と思われる胸痛がしばし

ばあり持続していたのであり、それを悪化し、心筋梗塞を誘発した可能性はある。

アンフェブタモン (bupropion) はアンフェタミン様作用のある物質であり、交感神経刺激作用が強く、心筋梗塞を誘発しうるからである。ただ、イレッサは血管内皮の再生にも関係しているのもともと狭心症があれば、より血栓形成を促進しうる。

アンフェブタモン (bupropion) の関与は相当強い考えられるので、他の例ほどの強い関連とは言えないとしても、心筋梗塞の発症にゲフィチニブが全く無関係として全否定することはできないであろう。

### 39-⑦ 500mg 群、57 歳男性、PS1、癌の病勢：不変、（添付資料 p404、813-814）

- 14 日目 ざ瘡（中等度でグレード2）、18 日目に発疹（グレード1）
- 21 日目 下痢（当初グレード2、後グレード1で持続）、放屁はグレード2で持続。
- 38 日目 重篤でグレード3の呼吸困難が生じたが、ゲフィチニブは続行され、
- 60 日目 血痰（グレード1）
- 63 日目 心筋梗塞（重篤でグレード4）発症（低血圧も）。63 日でゲフィチニブ中止。
- 65 日目 低酸素血症、
- 69 日目 不整脈、DIC、となり、
- 70 日目 死亡した。

ざ瘡、発疹など皮膚症状、下痢など消化器症状、呼吸困難・血痰など呼吸器症状が相次いで出現しており、ゲフィチニブの上皮増殖障害に基づく症状が典型的に現われ、それらの症状に引き続いて心筋梗塞が発症したというべきであり、無関係とはいえない。したがって、関連が否定できない有害事象、すなわち、副作用に分類すべきであった。

### 39-⑧ 500mg 群、73 歳男性、PS3、癌の病勢：詳細不能、（添付資料 p407、814-815）

下痢（グレード1）、うつ、無力症、呼吸困難（グレード2）などは、ゲフィチニブ使用前よりあった。

ゲフィチニブ使用初日より、腹痛、食欲不振、呼吸困難（グレード2）があり、

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。

7 日目より中等度でグレード2の下痢が生じ、7 日目まで使用し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。

PS3で呼吸困難（グレード2）はゲフィチニブ使用前からあったが、4 日目の低酸素血症を伴う、急性呼吸窮迫症候群、うつ血性心不全は癌そのものの進展とはいいがたく、7 日目には下痢も強くなっている。

ゲフィチニブのEGFRチロジンキナーゼ阻害作用により急性肺傷害を生じ、低酸素血症をきたし、うつ血性心不全（ないし肺水腫）に急速に進展したものと推察される。

どれだけ低く評価しても関連が否定できない有害事象、すなわち、副作用に分類すべきである。

### 39-⑨ 500mg 群、70 歳男性、PS2、癌の病勢：記載なし、（添付資料 p408、815）

3 日目に咯血出現。重篤でグレード4の肺出血であった。そのままゲフィチニブは続行。



8日目には、嘔気（中等度でグレード2）と嘔吐が出現。  
9日目には、白血球増多、血小板増多を認め、  
11日に死亡した。ゲフィチニブは11日まで使用。

ゲフィチニブ使用に伴う他の症状が伴っているとは言い難く、ゲフィチニブとの関連を積極的に示すことは困難であるが、ゲフィチニブの出血傾向を増強する作用、血小板増多による血栓形成傾向を助長する作用などを考えると、ゲフィチニブの関与を完全に否定することも困難である。

**39-⑩ 250mg 群、37歳男性、PS2、癌の病勢：記載なし、（添付資料 p434、828）**

1日目（翌日）、低酸素血症（中等度でグレード2）  
2日目、重篤でグレード4の呼吸困難。  
3日目も服用後、心停止をきたして死亡した。

わずか1日～3日で病勢進行はないだろう。ゲフィチニブのEGFRチロジinkinase阻害作用に伴う、電撃的な急性肺傷害の結果死亡したものと考えるべき症例である。

どれだけ低く評価しても関連が否定できない有害事象、すなわち、副作用に分類すべきである。

**39-⑪ 250mg 群、84歳男性、PS1、癌の病勢：不変、（添付資料 p443、832）**

3日目 末梢浮腫、  
7日目 痛み(部位不明)  
10日目 下痢、  
12～13日目 無力症、錯乱（いずれも中等度でグレード2）  
14日目 呼吸困難、  
19日目 ドライアイ（眼の乾燥：中等度でグレード2）、27日痛み（部位不明）  
28日目 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  
43日目 呼吸困難と嘔声(中等度でグレード2)、嚥下困難（中等度でグレード3）、  
44日目 胃腸炎(中等度でグレード2)  
63日目 ふらつき（dizziness：重症でグレード3）65日にはグレード2に軽快  
79日目 脳血管障害（重篤でグレード3）、皮膚潰瘍（重症でグレード3）が生じた。  
86日目までゲフィチニブは使用され、  
90日目に死亡した。

3日目の痛み、12～13日目の錯乱、無力症、27日痛み、43日嘔声や嚥下困難。63日のふらつきなど、種々の神経症状を呈し、79日目には脳血管障害を生じた。脳血管障害（脳卒中）のうち脳出血か脳梗塞かは不明であるが、種々の神経症状が多発した後の脳血管障害であるので、脳血栓にもとづく脳梗塞の可能性がたかいのではないと思われる。もちろん脳出血の可能性も否定しないが、いずれにしても、ゲフィチニブが、血栓形成を助長することに関与した可能性を完全否定することはできないであろう。

**【0039 試験全体として】**

一部には、ゲフィチニブと有害事象死の関連を積極的に指摘するのが困難な例も見られるが、多くは、ゲフィチニブの EGFR チロジンキナーゼ阻害作用による皮膚・粘膜上皮細胞、血管内皮細胞の傷害に伴って生じうる皮膚、消化器粘膜、呼吸器症状、目や口内の症状、泌尿器症状、出血、血栓症（心筋梗塞、脳血管障害など）が相前後して現われてきており、単に発疹や下痢だけでなく、急性呼吸窮迫症候群、肺炎、無呼吸なども、ゲフィチニブの積極的な関与を考えさせるものである。

臨床試験では、個々の医師が、それぞれ経験する有害事象死亡症例は少ないはずであり、ここの医師はよほど動物実験や、それまでの臨床試験（I 相, I/II 相試験）でゲフィチニブによる副作用の出現状況が正確に伝わっていない限り、因果関係関係の判断はできないであろう。

#### 4. 臨床試験の結果のまとめ

##### 第 I 相 (1839IL/0005)

- 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）
- 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）

##### 第 I/II 相 (1839IL/0011)

- 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）
- ② 150mg 群：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）
- ③ 225 mg 群：無呼吸により死亡（22 日嘔吐、24 日中止、26 日無呼吸で死亡）
- ④ 225 mg 群：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）
- ⑤ 225 mg 群：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）
- ⑥ 225 mg 群：肺炎と無呼吸で死亡（27 日剥奪性皮膚炎で 29 日中止、16 日後肺炎・無呼吸、2 日後死亡）
- ⑦ 300 mg 群：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）
- ⑧ 400 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）
- ⑨ 400 mg 群：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）

##### 第 I/II 相 (1839IL/0012)

- ① 800 mg 群：急性腹症で死亡（皮膚、眼、口、声、消化器症状、41 日腹痛・心停止で急死）
- ② 300 mg 群：急性呼吸窮迫症候群で死亡（皮膚、知覚、尿路、消化器症状の後 32 日呼吸窮迫症候群となり中止、22 日目死亡）
- ③ 225 mg 群：肺血栓性塞栓症で死亡（2 日下痢、19 日肺血栓塞栓症で死亡）

##### 第 II 相 (1839IL/0016 日本人を含む)

- ① 500 mg 群：肺炎で死亡（副作用に分類された例：消化器、性器、神経、皮膚症状などの後、59 日肺炎で中止、即日死亡）
- ② 250 mg 群：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）
- 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）
- ④ 250 mg 群：喀血で死亡（咽頭炎、感染症などに続いて 68 日目喀血、即日死亡）

- 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）

## 第Ⅱ相(18391L/0039)

- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- 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）
- ⑧ 500mg：急性呼吸窮迫症候群・うっ血性心不全（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）
- ⑨ 500mg：肺出血で死亡（3日目咯血、消化器症状あり、11日死亡、死亡まで使用）
- 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）
- 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）

有害事象死亡例の集計に含まれなかった500mg群の重篤な有害事象死亡（詳細不明）

- ⑫ 500mg：肺炎で死亡
- ⑬ 500mg：急性呼吸窮迫症候群で死亡
- ⑭ 500mg：呼吸困難で死亡
- ⑮ 500mg：呼吸困難で死亡

## 5. 臨床試験の結果についての考察

### (1)臨床試験にみる害反応（副作用）の特徴－呼吸器系傷害を中心に

以上のとおり、承認申請資料とされた第Ⅰ相から第Ⅱ相までの6つの臨床試験についてみてきたが、多くの症例を検討した結果、それら有害事象死の発症パターン（症状のスペクトル）の全体像が見えてきた。

すなわち、皮膚、消化器、口・目などの粘膜、呼吸器、肝臓、代謝臓器、尿路生殖器粘膜、心、血管内皮の障害など、種々の臓器の傷害に伴う症状が多彩に出現し、重篤例は多くの場合、急性呼吸傷害が重篤化して死亡することが多いといえよう。

電撃的な例では投与初日あるいは翌日から重篤な症状が出現し、2～3日のうちに致死的事態を迎え、最短例は4日目に死亡している。また7日で死亡した例、9日目に死亡した例など極めて短期間に死亡した例も少なくない。

## (2)有害事象死（特に呼吸器系の有害事象死）とゲフィチニブとの関連について

有害事象死亡例は全体で34例（5.0%）あったが、このうち副作用（毒性）死とされたのはわずか2例であった。しかし、既述のとおり、多くの事例において試験開始後早期にゲフィチニブの使用が中止されていること、ゲフィチニブを中止することになった有害事象死がゲフィチニブと全く関連がないと断定することは、ヒトでの安全性がまったく確認されていない段階では不可能であることから、これらの多くはゲフィチニブとの関連が否定できない有害事象、すなわち、「副作用」に分類すべきであった。

また、有害事象の内容をみてきたとおり、ゲフィチニブのEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に基づく皮膚、粘膜、血管、臓器症状が多彩に出現し、致死例ではその多くが呼吸器系の急性傷害を生じている。早期に症状が発現し、死亡に至った例も少なくない。

ゲフィチニブの作用機序、とくに6か月の反復毒性試験の結果、相前後して皮膚、粘膜、血管、臓器の多彩な症状が出現していることから考えて、死亡につながる有害事象としての急性肺傷害や出血など呼吸器系の有害事象死とゲフィチニブとの関連は濃厚な例が多いと見る必要がある。

その理由としては、以下のようなことが考えられる。

- ① 肺上皮を含めて、ほとんどあらゆる細胞（血球ではきわめて弱い）の組織修復に際してEGFの刺激によりEGFRを発現して正常な構造を保っている。
- ② EGFRのチロシンキナーゼが阻害され、正常気管支粘膜上皮細胞や肺胞上皮細胞の再生が阻害されれば、気管支粘膜や肺胞に損傷を生じ、肺胞上皮細胞からのサーファクタントの分泌が低下し、肺胞の虚脱を生じうる。虚脱の範囲が大きければ無呼吸となる。また異物処理のための肺胞マクロファージの浸潤や、肺胞中隔化生（間質増生）、間質の線維化などの変化が生じることは、当然予測される。
- ③ また傷害された気管支粘膜や肺胞に細菌やウイルスが侵入すれば、細菌やウイルスの攻撃を受け、組織損傷が生じるが、組織の修復に必須のEGFRが阻害されていれば損傷がより強くなり、細菌性肺炎にしてもウイルス性肺炎にしてもそれが重篤化しやすくなることは容易に想像できる。
- ④ 6か月反復毒性試験で、ヒト用量と動レベルで、急性肺障害による無気肺が生じ、肺胞マクロファージが有意に増加するなど、ゲフィチニブによる肺障害が生じていた。
- ⑤ 急激に、びまん性に肺胞上皮が傷害されれば、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と見られるような変化を起こしうることで、さらに急速に法範囲に傷害されれば肺の虚脱を起し、無呼吸となりうることも容易に想像できる。ある程度ゆっくりと進行すれば、間質性肺炎の所見となりうる。

## (3)新規物質の害（危険性）安全性評価に際しての必須の心構え

臨床試験を取りまとめる医師、承認申請資料概要審査に当たる医師は、単に承認申請資料概要の記載をみるだけでなく、承認申請概要の記載からゲフィチニブとの関連が否定された有害事象死亡例の症例を1例1例点検する必要があると考える。

「有害事象」は本来、試験物質との関連が完全には否定しきれない例ととらえるべきである。臨床試験では未知の害が現れうるのであるから、一見関連がなさそうに見えても、全く無関係とは言えない。だからこそ有害事象として扱い、最終的には厳密にはプラシーボ対照

を設けた臨床試験で、出現差頻度の差を見て関連性の有無を検討するのである。治験担当医師による個々の有害事象例を、関連が否定できない（副作用）か、完全に関連が否定できる有害事象に分類する方式そのものが、未知の安全性（危険性）の評価をするための臨床試験、特にその初期のⅠ相やⅠ/Ⅱ相試験では不適切である。「有害事象」と試験物との関連を頭から否定するという考え方そのものが根本的に誤っているのである。

ゲフィチニブの臨床試験においても、まず、これらの有害事象例をゲフィチニブとの関連が否定できない有害反応（副作用）としてとらえ、次いで動物実験における肺病変と十分に對比して類似していることを問題とし、EGFR 阻害作用から推察しうる病変として十分にありうる病変であると考察をしなければならなかった。

それが、臨床試験を行い、安全性、危険性について厳しい条件を課して十分な検討をする、本来の意味である。

#### (4)有害事象死が副作用死でなければ何なのか

また、一般的に考えても、これほど多くの有害事象死（数%～十数%）をゲフィチニブと無関係と考えることはできないであろう。病勢進行（癌死）でもなく、ゲフィチニブとも関連しない有害事象死として考えられる原因としては、理論的には、

- ①併用薬剤の影響による死亡、
- ②癌以外の合併症として、本人がもともと有していた心臓病や腎臓病、脳卒中などの合併症による死亡、
- ③もともとはもっていなかった新たな病気、例えばインフルエンザからの肺炎などにたまたま罹患して死亡した、などが考えうる。

しかし、これらの死亡原因は、いずれも、数%～十数%もの死亡例をもたらす原因となることは想定し難い。

以上のことから、各臨床試験に現れた呼吸器系の有害事象死亡例を含む、多くの有害事象死亡例については、ゲフィチニブとの因果関係が否定できない（というよりむしろ相当な関係がありうる）有害反応（副作用例）と評価すべきであった。なお、既述したように、病勢進行死とされた中にも多数の副作用死の可能性のある例がありうるが、ここでは割愛する。

#### (5)終了 30 日以内の病勢進行死とされた中にも副作用死亡があると思われる

各臨床試験において、ゲフィチニブ使用終了 30 日以内の死亡例と、病勢進行死とされた例数及びその割合は以下のとおりである。

	死亡例（有害事象死／病勢進行死）	
第Ⅰ相(1839IL/0005)	1 2 (2/10) / 6 4 例	18.8 (3.1/15.6) %
第Ⅰ相(V1511: 日本)	0 (0/0) / 3 1 例	0.0 (0.0/0.0) %
第Ⅰ / Ⅱ相(1839IL/0011)	1 1 (9/2) / 6 9 例	15.9 (13.0/2.9) %
第Ⅰ / Ⅱ相(1839IL/0012)	1 6 (3/13) / 8 8 例	18.1 (3.4/14.8) %
第Ⅱ相(1839IL/0016 日本人を含む)	3 5 (5/30) / 2 0 9 例	16.7 (2.4/14.4) %
第Ⅱ相(1839IL/0039)	4 9 (15/34) / 2 1 6 例	22.7 (5.1/15.7) %
計	1 2 3 (34/89) / 6 7 7 例	18.2 (5.0/13.1) %

死亡例の多くは病勢進行による死亡とされているが、臨床試験においては、各臨床試験毎に、その評価に必要な観察期間中の生存が見込まれる患者を選定したはずである（I相あるいはI/II相試験では12週間：84日は生存が見込めることとされた）。にもかかわらずゲフィチニブ使用中および中止30日以内の死亡例だけで20%近かった。これらの死亡例の中に、病勢進行ではなく、ゲフィチニブが関与した副作用死亡例がなかったかどうか、検証が必要である。

とくに、がん患者を対象としたはじめてのI相試験（0005試験）やI/II相試験（0012試験）など早期の試験で病勢進行死の割合が高い。0005試験では64人中12人の死亡があり、そのうち10人（死亡例の83%）が病勢進行死とされた。0012試験でも、88人中16人の死亡例中13人（死亡例の81%）が病勢進行死とされた。I/II相試験でも、臨床試験のなかで、0011試験以外、すべて病勢進行死の割合が高いが、その割合の低い0011試験（18%）がむしろ本当の姿であろう。そして、有害事象死亡の大部分が関連のある（ありうる）副作用である。

なお、日本の臨床試験の場合、有害事象死が133人中1人だけであったこと自体疑問であり、死亡例を除外していないかどうか、検証が必要であろう。

## 【6】ゲフィチニブの臨床試験・臨床試験外使用（EAP）における副作用報告について

### 1. 臨床試験・臨床試験外使用（EAP）において急性肺障害・間質性肺炎を発症したと考えられる副作用報告例

アストラゼネカ社から提出された、ゲフィチニブの承認前に報告されていた臨床試験及び臨床試験外使用（EAP）における272例の治験副作用・感染症症例報告書を検討した。

272例の内訳は、国内臨床試験の副作用報告3例（うち承認前に取り下げられたもの1例）、海外臨床試験及び臨床試験外使用（EAP）の副作用報告269例（うち承認前に取り下げられたもの60例、承認後2002年12月20日までに取り下げられたもの13例）である。

海外臨床試験及び臨床試験外使用（EAP）の副作用報告のうち、後に取り下げられた73例を除く196例については、そのうち40例の肺障害と22例の死亡例があったことが既に明らかとなっている。そして、ゲフィチニブの承認審査においては、これら肺障害に関する副作用報告のほとんどについて「症例の集積を待って検討」とされ、検討が先送りにされたままゲフィチニブは承認された。

これら「症例の集積を待って検討」とされた副作用報告の中には、明らかにゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎を発症したと考えられる症例が含まれていた。

以下、これらのうち、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎を発症したと考えられる典型的な症例を個別に考察する。

#### ① 丙B3の54の症例

性別：女 年齢：51歳 情報源：カナダ

疾患名：結腸直腸癌、肺転移がある例。軽度の労作時呼吸困難があったが、酸素飽和度は室内空気では98%と全く正常であった。

副作用名：呼吸不全

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：NCICが実施した第I相試験、1日量750mg

臨床経過：もともとゲフィチニブ投与開始11日目（もしくは12日目）に労作時の呼吸困難が悪化し、12日目に下痢がはじまり、17日後にgrade4の呼吸困難のため入院。ゲフィチニブ投与を中止したが、呼吸困難が悪化し、入院3日後に呼吸停止、肺転移等により死亡したとされている。

死亡日：2001年5月28日、6月4日入手

担当医評価：可能性あり（関与を否定できない）

企業の意見：否定はできないが、エントリー前から肺に多数の転移巣があり、病勢進行による可能性が高いと考えられる。

考察結果：下痢はしていなかったが、ゲフィチニブ投与後に出現。酸素飽和度は室内空気で98%と全く正常であったのが、わずか11日程度で呼吸困難が増悪し、20日で死亡することは病勢進行では説明がつかない。病勢進行が事実なら、そのことが、ゲフィチニブの副作用と考えるべきであるが、そう考えるより、ゲフィチニブによる急性肺傷害と考えるべきである。

また、医師がゲフィチニブに起因している可能性があると考えて報告しているのに、メーカーが「病勢進行による可能性が高いと考える」とのコメントをすることは、問題である。

## ② 丙B3の63の症例

性別：男 年齢：55歳 情報源：アルゼンチン

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸不全

重篤性・転帰：死亡のおそれ・未回復

治験等：第III相試験（INTACT）

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約5か月半後に呼吸困難（gradeIV）が発現し、その後増悪したため入院。入院4日目の胸部CTスキャンにより、**両肺葉の間質に浸潤**が認められた。入院後ゲフィチニブの投与は中止され、抗生物質及びメチルプレドニゾロン投与が行われた。患者は呼吸不全と診断された。入院8日目患者の容態は退院できる程度に改善し、その3日後に行われたCTスキャンでは浸潤はほとんど完全に消失した。患者は、この事象のため試験から脱落した。

担当医評価：呼吸不全と化学療法との関係は否定でき、ゲフィチニブと関係があると判断している。

企業の意見：間質性肺炎に起因した肺浸潤による呼吸不全の可能性も考えられる。ゲフィチニブ開始後に発現し、中止後、加療により改善していることから、本剤との関連は否定できないが原疾患、併用薬との関与も無視できないと考える。

考察結果：38°Cの発熱とその後グレード4の呼吸困難があり、CTで**両肺葉の間**

質に浸潤が認められたので、間質性肺炎である。

カルボプラチンとパクリタキセルは1回使用しただけでその約50日後に発症しているから、担当医の評価のとおり、その関係は否定できる。また、ゲフィチニブ中止後に改善し、中止後12日にはほとんど完全に消失したので、原疾患の関与も否定できる。

企業が、根拠も示さず「原疾患、併用薬との関与も無視できないと考える」と述べるのは問題である。

③ 丙B3の67の症例

性別：女 年齢：38歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌、骨、脳、肝転移あり

副作用名：肺浸潤NOS

重篤性・転帰：死亡のおそれ・不明

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約1か月半後に転移巣の病勢進展による腰仙部痛が悪化したため入院した、入院中、呼吸困難状態及び低酸素状態に陥った。患者は静注のステロイド剤で治療された。入院翌日の胸部X線写真では右肺全体の微細な結節が認められ、左上葉上尖に楔形の混濁斑、心臓後方の混濁斑が認められた。入院3日目の胸部X線写真により、肺間質及び肺胞のびまん性病変が認められ、ゲフィチニブ投与は中止された。その8日後患者は死亡した。

担当医評価：肺間質及び肺胞の両側性びまん性浸潤はゲフィチニブと関連性があると考えている。

企業の意見：本剤投与後に発現した事象であるため、本剤との因果関係を完全に否定することはできない。登録時および投与開始時には肺への転移は認められなかったものの、入院翌日の胸部X線写真で結節が認められており、これは転移によると考えられている。したがって、ゲフィチニブの関与よりも原疾患の進展または転移に起因するところが大きいと考えられる。

考察結果：入院翌日の胸部X線写真では右肺全体の微細な結節が認められ、そのとき、その部分は転移巣と考えられたが、その2日後（入院3日後）には、両側性に肺間質及び肺胞のびまん性浸潤が認められ、その病変が、担当医によりゲフィチニブ関連性があると考えられた。

入院翌日の胸部X線写真で認められた結節は微細なものであり、左上葉上尖には、転移巣とは考えられない楔形の混濁斑もすでに認められ、その2日後には左右とも肺間質及び肺胞のびまん性浸潤となった。まさしく間質性肺炎が左右の肺全体に広がったことを示している。

右肺全体の結節が肺癌の転移であれば、微細な結節のまま、それぞれが増大するはずで、2日後に右肺にも肺間質及び肺胞のびまん性浸潤という病変とはならない。

したがって、これら病変は、肺癌の肺転移の増大ではないし、死亡の原因も肺癌ではない。ゲフィチニブによる左右の肺全体の間質性肺



炎により死亡した。すなわち、ゲフィチニブによる間質性肺炎の病勢進展により死亡したといえるので、その意味でなら、病勢進展のための死亡といえる。

④ 丙B3の79の症例

性別：女 年齢：68歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸不全

重篤性・転帰：死亡のおそれ・回復

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約2か月半後、肺炎及び発熱のため入院。X線撮影により、右中葉に新たな浸潤、左葉の中央の浸潤の拡大が認められた。入院5日目に急性呼吸窮迫が発現し人工呼吸器を装着され抗生物質が投与された。呼吸窮迫のため、治験から脱落した。左下葉の気管支肺洗浄液からは悪性所見はなく有機体も検出されなかった。左下葉生検の結果、わずかな良性の肺組織及び反応性上皮組織を伴う気管支の組織片が認められ、間質組織には軽度の慢性活動性炎症性浸潤が認められた。入院から約3ヶ月後、患者は回復し退院した。

担当医評価：発熱および肺炎と肺炎とゲフィチニブとの関連性は否定できる。肺炎に合併した急性呼吸窮迫とゲフィチニブとは関連の可能性があると考えている。病勢進展の所見はみられず、肺炎は十分に治療されていたと考えられるので、呼吸窮迫は、肺炎または病勢進展のみが原因で発現したとは考えていない。

企業の意見：投与後の発現であるので関連を完全に否定することはできないが、2か月後であり、肺炎に伴って発症しているので、本剤の関与は否定的であり、他の因子が大きく影響していると考ええる。

考察結果：発熱は回復したと記載された翌日には急性呼吸窮迫が出現している。また肺炎の所見が回復したとは記載されていないので、右中葉の新たな浸潤あるいは左肺中央の浸潤の拡大から急性呼吸窮迫へは連続していると推察する。発熱が一見回復したように見えたのは、発熱反応を起こすための細胞の活性もゲフィチニブのEGFR阻害により抑制されたためかもしれないので、発熱および肺炎そのものが急性肺傷害・急性呼吸窮迫症候群の始まりであった可能性が高い。

担当医が述べた「急性呼吸窮迫とゲフィチニブとは関連の可能性はある」ということは少なくとも言える。

企業の「2か月後であり、肺炎に伴って発症している」ということは否定の根拠にはならない。また、企業が、「大きく影響していると考ええる」「他の因子」について、企業はそれが何であるとは具体的には何も示しておらず、またそれがどうして原因といえるかの根拠も示していない。そうした具体的原因も根拠も示さずに、他の因子を原因として持ち出すのは問題である。

⑤ 丙B3の115の症例

性別：女 年齢：68歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸困難NOS

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始13日後に間質性肺炎の増悪による呼吸困難の増悪のため入院した。静注の抗生物質及びコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与を行った。しばらくの間、軽快していたが、ステロイド剤の経口投与に変更すると、重症の呼吸困難が再発した。ゲフィチニブは約1か月用いられ、入院から約3週間後（中止して4日後）に死亡した。

死亡日：2001年12月13日 情報入手日：2002年1月7日

担当医評価：不明（未入手）

企業の意見：間質性肺炎を併発し、その増悪に起因した（死亡）と考えられるが患者の背景が不明で、現在までの情報から、本剤との関連を完全に否定することはできない。

考察結果：ゲフィチニブ投与開始わずか13日後の間質性肺炎と、その増悪による呼吸困難である。ゲフィチニブの投与が続けられたことから、担当医は当初、ゲフィチニブによる間質性肺炎の可能性を考えなかったのであろう。また、メチルプレドニゾロン投与で一時軽快したので、さらにゲフィチニブの投与が続けられ、重症の呼吸困難が再発したもので、その時点でゲフィチニブを中止したのでであろう。したがって、間質性肺炎がゲフィチニブによることを担当医は認めたくない事情があろう。

企業の意見の趣旨は、よく分からない面があるが、間質性肺炎を併発し、その増悪に起因した（死亡）とゲフィチニブとの関連を否定することはできないとの趣旨ととれる。

⑥ 丙B3の132の症例

性別：男 年齢：54歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸困難NOS、肺出血

重篤性・転帰：死亡のおそれ・未回復

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始約4か月後に重度の呼吸困難および肺出血のため、入院。右葉に浸潤が確認された。気管支鏡検査で肺出血が認められ、挿管された。入院時、治験治療は中止。

最終確認日：2002年2月7日以降、2月22日入手

担当医評価：呼吸困難および肺出血は持続しており、ゲフィチニブによると考えられる。

企業の意見：否定はできないが、患者は進行度の高い肺癌患者であり、本剤によ

る影響よりも原疾患の悪化による可能性が高いと考えられる。  
考察結果：担当医が「ゲフィチニブによると考えられる。」とほとんど断定しているのは、おそらく、もともとの肺癌は縮小していたのであろう。企業は、その点を調査し肺癌そのものの進行を形態学的に確認しない限り、「病勢進行」を主張してはならない。  
担当医が「ゲフィチニブによると考えられる」と明瞭に述べているのに、「原疾患の悪化による可能性が高いと考える」と、何の根拠もなく主張することは、いかに企業が危険性の情報を低く見ようとしたか、如実に示している。

⑦ 丙B3の140の症例

性別：男 年齢：63歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

有害事象名：肺塞栓症

副作用名：肺浸潤NOS、呼吸不全

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始19日後、息切れ増強を訴えた。CTスキャンにて、右上葉の肺塞栓の所見が示唆された。肺塞栓（grade 4）治療のため入院。入院5日後、肺塞栓は回復し退院。退院翌日、息切れが増強し始め、再び入院。両肺浸潤（grade 4）あり。治験薬は中断。CTスキャンでは肺塞栓の所見認められず。両肺浸潤の増悪が認められ、肺泡浸潤は右上葉で著明に悪化しており、肺底部で示唆された硬化は左の方が悪化していた。再入院後8日目、胸部X線所見では、引き続き肺浸潤が示唆された。再入院後19日目、状態が悪化し、呼吸不全のため死亡。

最終確認日：2001年1月27日、3月5日入手

担当医評価：肺塞栓症は無関係、検査結果では腫瘍や感染が原因とは考えられないから、薬物毒性で死亡に至ったと考えている（放射線科医は、新生物などが原因である可能性も考えている）。

企業の意見：完全に否定することはできない。しかし、他の可能性がいろいろ考えられる（詳細は省略）。

考察結果：担当医が「薬物毒性で死亡に至ったと考えている」との判断は尊重すべき。放射線科医の意見は、新生物などが原因である可能性も考えられるということであるが、ゲフィチニブの可能性を否定しているわけではない。この点、極めて誤解されやすい記載である。担当医が「薬物毒性で死亡に至ったと考えている」と明瞭に述べているのに、それをさも否定的であるかのように記載するのは、いかに企業が危険性の情報を低く見ようとしたかを、如実に示している。

なお、肺血栓塞栓についても、ゲフィチニブが血管内皮の再生を阻害することから、血栓を生じやすくなると考えられ、しかも、肺毒性（浸潤）の出現とほとんど同じ時期に出現していることから、大いに関連

がありうると考える。この点は担当医の考察不足であろうし、メーカーからの情報不足に基づくものであるかも知れない。

⑧ 丙B3の152の症例

性別：女 年齢：39歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：肺浸潤NOS、アレルギー性胸膜炎

重篤性・転帰：死亡のおそれ・未回復

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始15日後、左肺に肺浸潤が発現。プレドニゾンを使用すると軽快し中止すると再発し、回復と再発を繰り返した。経過中、首と左上肢の腫脹が増悪し、投与開始から約2か月後に入院。検査により肺塞栓は否定され上大静脈の狭窄を認め、上大静脈炎症候群と確診された。翌日3回目の肺浸潤（両側性）が発現した。その翌日、呼吸性代償不全、息切れの増悪を伴う低酸素症を発現。肺浸潤の再発との関連性が明らかに疑われるため、ゲフィチニブの投与は中止された。

メチルプレドニゾンが使用され、その2日後、胸部レントゲンにて肺浸潤の軽快が認められた。ステロイド剤を投与している間は肺浸潤は軽快していた。その5日後、右腕頭静脈閉塞のためステント術が実施された。

その翌日にゲフィチニブが再開されたところ、翌日からステント部位の血栓と上大静脈炎症候群の悪化を認め、右腕頭静脈の血管形成術、上大静脈にステント、t-PA（血栓溶解剤）静注などを実施。その2週間後、4回目の肺浸潤のため再入院し、ゲフィチニブは中止された。2日後の気管支鏡検査にて肺炎／肺臓炎と診断された。翌日の胸部レントゲンにて両肺葉に斑状の肺臓炎及び肺胞性浸潤が認められた。その3日後（入院1週間目）、患者は死亡した。

担当医評価：検査で細菌はすべて陰性、好酸球がほとんど認められなかったのでゲフィチニブと関連があるかもしてない。肺浸潤の再発と過敏性肺臓炎はゲフィチニブと関連している。

企業の意見：肺浸潤については、投与期間中の再発であり完全に否定することはできないが、進行肺癌で肺炎を合併しているので、本剤より患者背景の影響が強いと考える。大静脈症候群は肺癌で起しやすく、担癌患者では凝固系の亢進が認められるし、血栓症もあったので関連は否定できる。過敏性肺炎は投与後の発現であり本剤との関連は否定できないが、プールで化学物質に接しており、その影響も無視できない。

考察結果：進行肺癌だが室内プールを利用するほどであり、元気であったと考えられる。プールの塩素による灼熱感や咳は他のヒトも発現していたと記載されているが、ゲフィチニブが使用されていればその影響は強く出る。

肺浸潤はゲフィチニブ使用15日後に発症し、ステロイド剤を使用

し、ゲフィチニブを中止している間は軽快していたが、再開後 2 週間後には重篤な呼吸不全のため入院。100%酸素吸入でもコントロールできず入院翌日に挿管された。

このように、死亡にいたる原因となった肺浸潤は中止で改善し、再投与で再現している。

さらに、治療中に病勢が進展していたとの明白な証拠はなく、むしろ治療が奏功していた、と記載されているので、進行肺癌であったこと、上大静脈症候群についても、癌そのものによる影響より、ゲフィチニブの血管内皮傷害性による血栓症と肺炎/肺臓炎に伴う影響が強かったと考えられる。

いずれにしても、ゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎が確実な例であった。

企業は、このようにプールに行くほど元気であったと考えられ、肺癌が縮小して癌の影響が軽減した例で、使用中止で改善し、投与再開で再発重症化したという、関連が明瞭な例も、「進行肺癌」という患者背景の影響が強いと主張している。この解釈は極めて問題である。

#### ⑨ 丙B3の164の症例

性別：女 年齢：62歳 情報源：米国

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：呼吸不全、乳酸アシドーシス

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始2日後、患者は高度に進展した乳酸アシドーシスをきたし、呼吸不全のためICUに搬入された。胸部X線により、両肺の浸潤がゲフィチニブ投与開始時点より拡大しているのが認められた。患者は、呼吸不全のため治験から脱落した。その4日後、患者は呼吸不全のため死亡した。

最終確認日：2002年3月13日、3月28日入手

担当医評価：急性呼吸不全は病勢進行ではなくゲフィチニブと関連していると考えている。

企業の意見：完全に否定することはできないが、フルラゼパムとアルプラゾラムを併用しており、これらの薬剤が呼吸不全を起こした可能性も考えられる。両肺に転移のある肺癌であり、ゲフィチニブ投与2日後であるので、本字以外の原因に起因する可能性が大きい。腎機能が低下していたことが発生を助長したと考えられ、患者状態に起因するものとする。

考察結果：担当医が「急性呼吸不全は病勢進行ではなくゲフィチニブと関連していると考えている。」としているのを否定するには、それなりのしっかりした根拠が必要であるが、この例についても企業は、併用薬、病勢進行、2日目であること、腎障害など、考えうる他の原因を持ち出して否定しようと試みている。しかし、併用薬剤を持ち出すなら、い

つから服用を始めたのかの情報が必要だが、併用薬が開始された日も不明である。室内空気中酸素飽和度が99%あった人の肺癌が1日や2日で人工換気装置を必要とするほど進行はしない。

**第I/II相臨床試験(1839IL/0011)の225mg群の1例は、1日目に2回服用後に無呼吸で中止し、26日目に吸引性肺炎で死亡した例であるが、この例と似た経過の可能性はある。**

日本の市販後の調査でも、1週間以内に発症した8例中7例と大部分が死亡しているので、こうした急激な発症も、ゲフィチニブによる可能性がありうる。

企業は、4つもの可能性をあげるが、それぞれ濃厚な可能性があるとの根拠が示されていない。それらを示して、いかにもゲフィチニブが否定的であるかのように記載するのは、企業が危険性の情報を低く見ようとしたことの現われである。

#### ⑩ 丙B3の172の症例

性別：女 年齢：73歳 情報源：ブラジル

疾患名：非小細胞肺癌

副作用名：肺浸潤NOS

重篤性・転帰：死亡・死亡

治験等：拡大治験プログラム

臨床経過：ゲフィチニブ投与開始から53日後、胸部X線にて、びまん性間質性肺浸潤の所見を認め、入院。患者は2週間前より呼吸困難の悪化、及び乾咳（軽度～重度）を訴えていた。低酸素血症も発症し、入院中増悪。入院1週間前に行った肺生検の結果、薬剤との関連性が疑われる反応性間質性肺炎と報告された。翌日、高用量ステロイド療法を開始。突然、急性呼吸停止を発症し、集中治療室へ搬送された。その10日後、乏尿、低酸素血症を発症し、死亡。死因は間質性肺浸潤。

最終確認日：2002年4月12日、4月15日入手

担当医評価：関連性あり。（肺生検の結果、ゲフィチニブとの関連が疑われる反応性間質性肺炎と報告された）

企業の意見：間質性肺炎が疑われる症例。他に肺毒性が報告されている放射線療法、ゲムシタピンを行っているため、これらの関与も疑われるが、本剤の関与も否定できない。

考察結果：担当医が「肺生検の結果、ゲフィチニブとの関連が疑われる反応性間質性肺炎」と報告している。放射線療法、ゲムシタピンの関与は、その時期を特定したうえで主張すべきであるが、放射線療法の時期は不明である。また、放射線療法をした場合に、間質性肺傷害が生じるなら、むしろ、ゲムシタピンを使用したときに、放射線を照射した部位に生じるはず（recall現象として）だが、そのときは生じていない。この例についても企業は、他の2つの療法を持ち出して、ゲフィチニブの関与を薄めようと試みている。この例も、企業が危険性の情報を低く見ようとしたことを示している。

以上のように、多くの副作用報告例で、担当医がゲフィチニブとの関連を明確に認めており、中には、投与中止で軽快し、再開で再発・重症化した例などもあり、その臨床経過をみても明らかにゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎を発症した事例であると考えられる例は多い。また、これ以外にも、前記副作用報告の中には、急性肺障害・間質性肺炎を発症したことが疑われる症例が相当数含まれている。

また、当初ゲフィチニブとの関連ありとして報告されながら、その後の追加報告により副作用報告が取り下げられた症例の中にも、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎を発症したことが疑われる症例が存在した（これら症例における副作用報告の取り下げについては、その経緯が不明であったり、その理由が不可解であり、取り下げには理由がないと考えられる）。

## 2. ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の副作用は承認前から予見可能であった

以上の副作用報告例について、国はそのほとんどを「症例の集積を待って検討」とし、添付文書にも十分反映されないまま、ゲフィチニブは承認された。

既に述べたように、これらの副作用報告の中には、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の典型的な発症例が相当数含まれており、その中にはかなりの数の死亡例も存在する。特に副作用死亡例は、たとえ1例であってもおろそかにされてはならない。たとえ1例の死亡例であっても、一度承認がなされ広く市場に出回った場合の影響ははかり知れないからである。副作用死亡例については、承認前に十分な検討がなされなければならないことは言うまでもない。しかも、ゲフィチニブについては、肺障害だけでも20例もの副作用死亡例が判明していたのであるから、なおさらである。

したがって、これらの副作用報告によって、ゲフィチニブが極めて重篤な急性肺障害・間質性肺炎の副作用を引き起こすことは、承認前の時点で十分に明らかとなっていた。

また、これらの副作用報告を踏まえて、ゲフィチニブの臨床試験の有害事象例についても詳細な検討がなされるべきであった。そうすれば、前記のとおり、臨床試験の有害事象死の多くがゲフィチニブ関連死（副作用死）であることがより一層明らかになっていたと思われる。

## 【6】延命効果確認のためのゲフィチニブ III 相試験と効力評価について

### 1. INTACT-1 および、INTACT-2

INTACT（(1)および(2)）は、未治療進行非小細胞肺癌を対象に、gemcitabin+cisplatin（INTACT-1）もしくは paclitaxel+carboplatin（INTACT-2）に上乗せしたゲフィチニブ通常量(250mg)および高用量（500mg）の生存に対する効果を検討したものである（表1）。

表6-1 INTACT-1、INTACT-2 における生存期間の比較

	INTACT-1			INTACT-2		
	n	ASCO	J Clin Oncol	n	ASCO	J Clin Oncol
プラシーボ群 (P)	363	11.07	10.9	345	9.92	9.9
ゲフィチニブ250mg (GL) 群	365	9.86	9.9	345	9.82	9.8
ゲフィチニブ500mg (GH) 群	365	9.92	9.9	347	8.74	8.7
有意差検定		p:GL p=0.3	p=0.456			p=0.6385

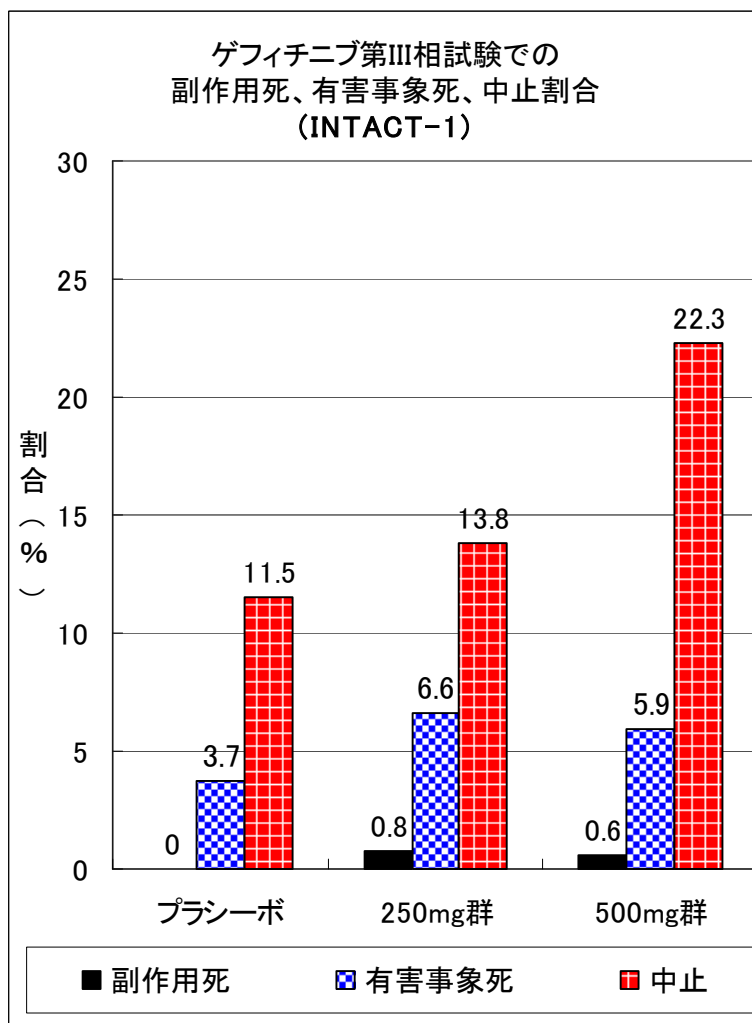
生存期間に有意の差はなかったが、すべての組み合わせで、プラシーボ群よりゲフィチニブ群が寿命短縮の傾向があり、その短縮幅は最大 1.21 か月 (短縮率 10.9%,  $p=0.3$ : INTACT-1)、あるいは 1.18 か月 (短縮率 11.9% : INTACT-2) であった。ASCO で当初発表されたデータとその後公表された論文 (J Clin Oncol) のデータとは若干異なっていた。

したがって、ゲフィチニブが未治療の非小細胞肺癌に他の抗がん剤と併用して延命効果を増すことは完全に否定され、むしろ寿命短縮の危険性の方が高いと言うべきデータであった。

有害事象死についても、とくに INTACT-1 においては、プラシーボ群 3.7% に対して、イレッサ 500mg 群では 5.9%、250mg 群では 6.6% であり、有意の差とは言えないが、ゲフィチニブ群に高い傾向が認められた (図 6-1)。有意の差ではないとは言っても、 $p$  値は 0.07 程度と推定され、**プラシーボ群に 1 人でも死亡が少なければ、 $p<0.05$  で有意となる微妙な値であった。**

図 6-1





有害事象死亡は、250mg 群とプラシーボ群の比較では  $p \approx 0.07$  ; 有害事象死亡例がプラシーボ群に 1 例少ないか 250mg 群に 1 例多ければオッズ比約 2.0,  $p < 0.05$  で有意。有害事象死亡の割合は、500mg 群がプラシーボ群より有意に高く、用量反応関係があった。

有害事象による中止割合は、INTACT-1, -2 ともに、イレッサ 500mg (22.3%, 22.5%) がプラシーボ群 (11.5%, 8.2%) よりも有意に高く、250mg 群 (13.8%, 10.2%) でも高率の傾向があり、用量反応関係があった (図 6-1 に INTACT-1 について示す)。

生存期間の中央値は有意差ないが、どちらかといえばイレッサ群の方が短かった。このことと、その後の SWOG の結果は一致している。そして、INTACT の有害事象死亡率、有害事象中止割合を比較したデータは、イレッサが全体として、利益 (生存期間延長) よりも危険が大きいと判断すべき根拠となる。

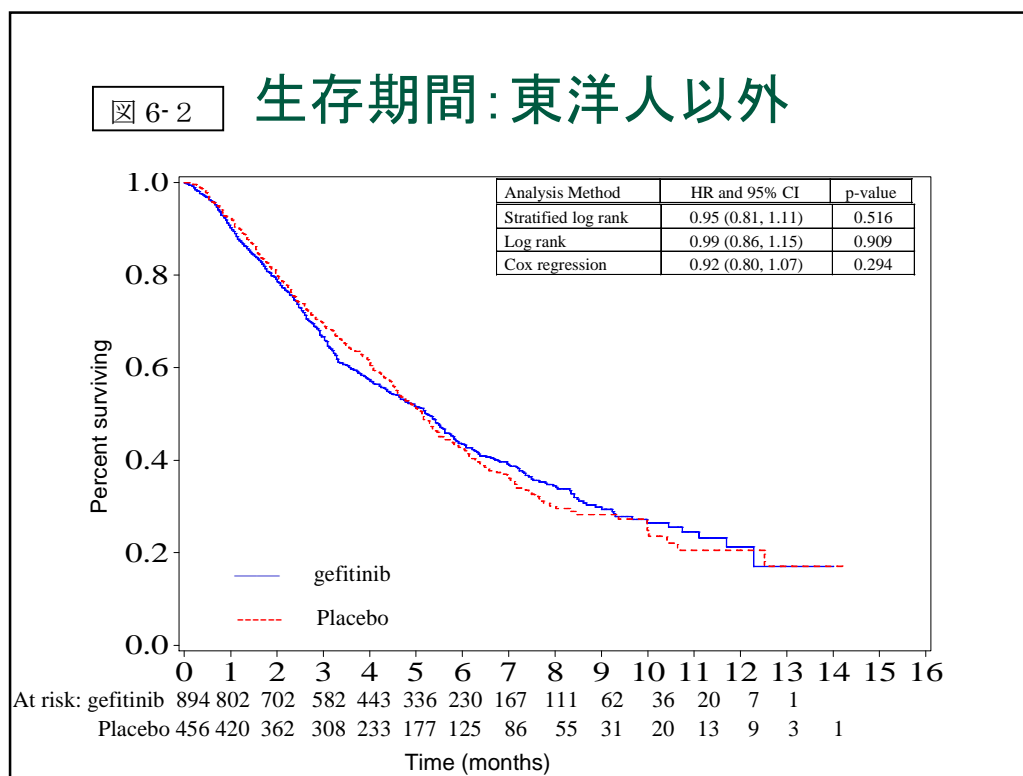
## 2. ISEL

### (1) 生存期間はプラシーボ群と差がなかった：延命効果はなかった

ISEL 試験は、局所進行あるいは転移した非小細胞肺癌に対する 2 次 / 3 次治療としてのゲフィチニブの生存に対する効力について評価するためのプラシーボを対照とした大規模試験である (ゲフィチニブ群 1129 人、プラシーボ群 563 人)。

全体でみると、生存期間の中央値に優位の差を認めることはできなかった(生存期間中央値は、ゲフィチニブ群 5.6 か月、プラシーボ群 5.1 か月、p 値は示されていない)。

後述するように、東洋人の非喫煙者における重要な背景因子が有意に異なるため、全体としても、ゲフィチニブ群の生存期間が長い傾向があるように見えるが、重要な背景因子に偏りのない非東洋人では全く生存期間に有意差を認めなかった(図 6-1)。



### (2) サブグループ解析は背景因子に注意しなければ探索的にも用いることは危険

東洋人非喫煙者のサブグループ解析で延命効果が示唆されたと主張されている。しかし、一般的に、サブグループ解析は仮説の検証はできない。また、有利な因子を検出するための探索的な意味しかない。また解析するサブグループの重要な背景因子が異なることを確認しておかなければ、探索的にも用いるべきではない。これは、全体の背景因子に差がなくとも、サブグループの背景因子が異なることがしばしばあるためであり、そうしなければ解釈を誤ることになるからである。

### (3) メーカーの主張する東洋人での延命効果は間違い

ゲフィチニブの延命効果を検討した ISEL 試験の東洋人サブグループ解析が間違ったサブグループ解析利用の典型例であった。

東洋人の生存期間中央値を非喫煙者と喫煙者のプラシーボ群どうしで比較すると、非喫煙者(4.5 か月)が喫煙者(6.3 ヶ月)よりも著しく短く、極めて不自然であった(非喫煙者の方が長いのが普通)。

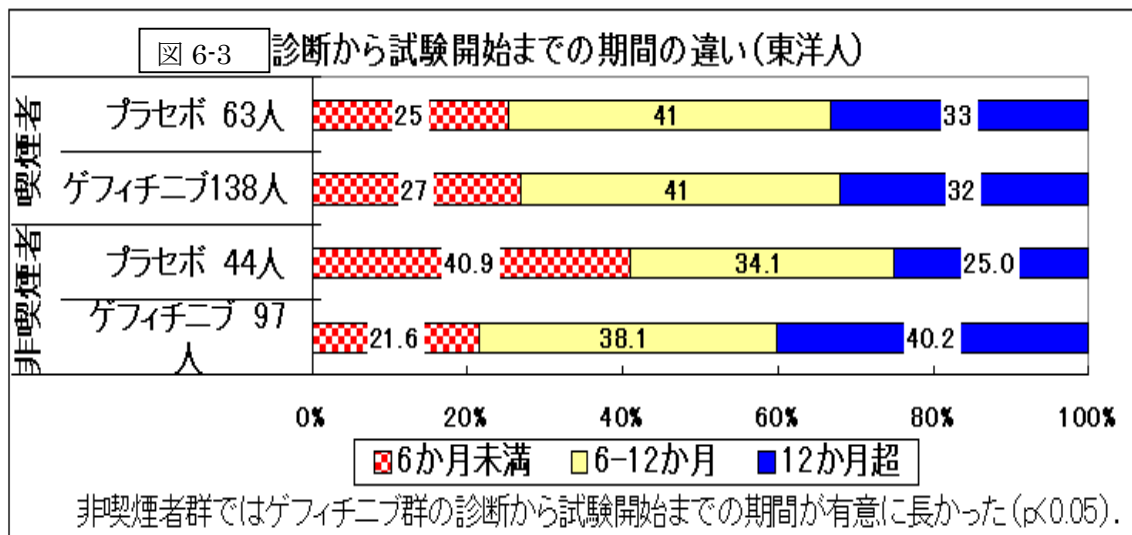
また、背景因子のうち、「診断からランダム化までの期間」という、予後に強く関係する因子が、プラシーボ群よりゲフィチニブ群が長かった(1年以上:プラシーボ群 25.0% vs ゲ

フィチニブ群 40.2%：カイ 2 乗検定で  $p < 0.05$ ）（図）。

診断からランダム化までの期間が長いということは、自然の経過が長いということの意味している可能性があり、長期に生存する傾向がある。したがって、ゲフィチニブ群に、生存期間延長に有利となる偏りが存在したといえる。この重要な背景因子の偏りを調整しないデータでは、東洋人に対する効力の可能性について語ることは許されるべきでない。

上述のように、サブグループ解析は探索的なものであり、そこで得られた結果はあくまで仮説に過ぎない。探索的であっても、背景因子が偏っている場合は、真に役立つ「有利な因子」の発見に葉つながらない。

また、ISEL の東洋人には日本人は含まれていなかったが、日本人においてもゲフィチニブが、延命効果が認められなかったことは、下記のドセタキセルとの比較試験が端的に示している。



#### 4. SWOG0023

SWOG0023 試験は、未治療の患者に、Cisplatin/etoposide+放射線療法後、ドセタキセルで地固め療法を実施した後、ゲフィチニブもしくは、プラセボを使用し、寿命延長効果の有無を確認するための、プラシーボ対照ランダム化第 III 相臨床試験であった。

予定対象者の約半数 (276 人) が割付けられ、255 人 (P131、G124) について中間解析された結果、ゲフィチニブ群の生存期間中央値 (19 か月) はプラシーボ群 (29 か月) に対して 34.5%減少していた ( $p = 0.09$ ) (図)。

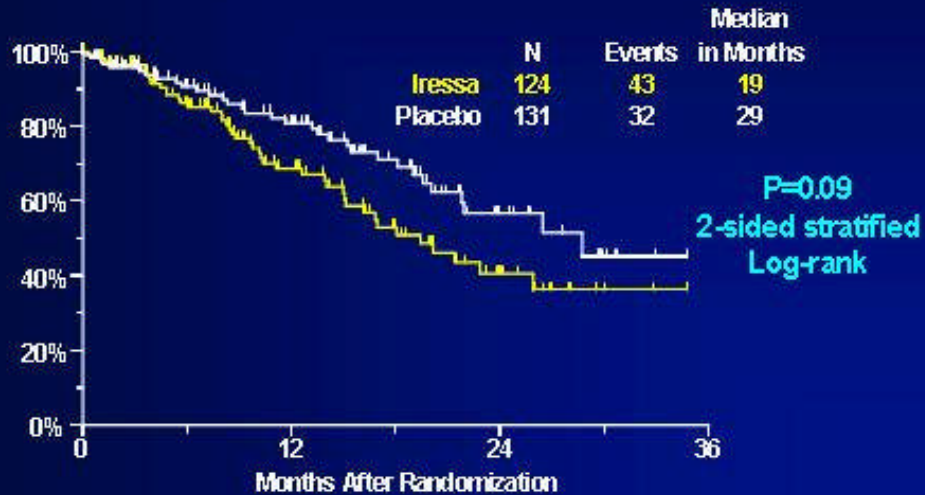
なお、ゲフィチニブが 33%寿命を延長するとの仮説があらかじめ立てられていたが、その仮説が証明される可能性は極めて低い ( $p$  値 = 0.0015) と計算されたため、試験が早期に中断された。

図 6-4

Preliminary Results of SWOG 0023

Overall Survival From Randomization

The P-value for testing the alternative hypothesis of a 33% improvement with gefitinib was  $p=0.0015$ .



米国FDAの正式承認条件であったISEL試験で延命効果が否定されたことと、このSWOG0023試験による寿命短縮の危険性から、FDAは新規患者へのゲフィチニブの使用を中止する措置を講じた。

5. 日本のドセタキセルとの比較試験

この試験は、1または2レジメンの化学療法歴を有する進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)または術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセル(60mg/m<sup>2</sup>)の生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験であるとされている。

比例ハザードモデルに基づいたハザード比1.25と比較して、これよりは優れていることを証明する、非劣性試験が行われた。

主要評価項目である全生存期間のハザード比は1.12であり、95.24%信頼区間の上限(1.40)が、非劣性を証明するため基準値であるハザード比1.25より大きいため、非劣性を証明できなかった。すなわち、同等であることが証明できなかったのである。

非劣性試験は、比喩的に言えば、「同等性を証明したいなら、25%のハンディ(ハザード比1.25)を与えるから、確実に(20回に19回: $p<0.05$ )相手に勝ちなさい。そうすれば、相手と同等と認めてあげますよ。」というものである。つまりハンディをもらった状態で相手に勝つことで同等であると認めるのである。

したがって、非劣性が証明できなかったということは、同等であることを主張できないということ、つまり劣っていることを逆に認めざるを得ないということである。

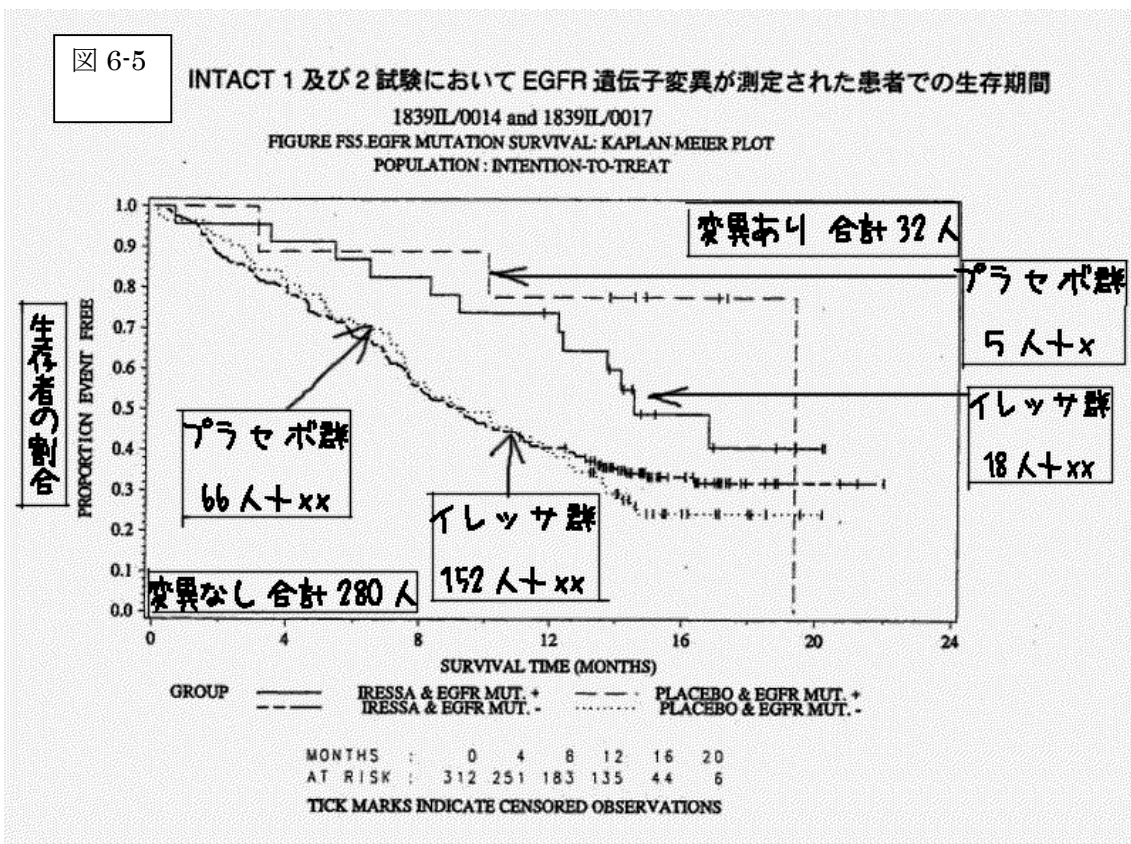
なお、ドセタキセル75%生存期間、生存期間中央値の直接比較でも、ドセタキセルよりもゲフィチニブ群が短かった（非劣性が証明されなかったため、劣る可能性の方が高いというべきである）

75%生存期間：ドセタキセル：7.1か月(95%信頼区間：5.8-8.9) vs  
 ゲフィチニブ：5.2か月(95%信頼区間：4.0-6.2)  
 生存期間中央値：ドセタキセル：14.0か月(95%信頼区間：11.7-16.5)vs  
 ゲフィチニブ：11.5か月(95%信頼区間：9.8-14.0)

6. EGFR 遺伝子変異とゲフィチニブの抗がん剤としての効力（延命効果）について  
 （その他、ゲフィチニブの延命効果につながる要因を使用前に知りうるかどうかについて

INTACT2 試験合計約 2100 人（G 群約 1400 人、P 群約 700 人）中 312 人に EGFR 遺伝子変異解析が実施され、32 人に変異があり、280 人は変異がなかった（変異の有無は G 群、P 群別には示されていない）。遺伝子変異の有無にかかわらず、ゲフィチニブの生存期間への影響はなかった。

ISEL の対象者約 1700 人中 215 人で遺伝子解析が行われ 26 人（G16、P10）が変異陽性、189 人（G116、P73）が陰性であった。変異陽性例における生存期間への影響は評価できなかったとされている。したがって、これまでのデータからは、変異陽性も生存期間の延長にはつながるとは結論付けられない。



## 【7】ゲフィチニブと急性肺傷害・間質性肺炎発症、死亡との疫学的関連および因果関係について

### (1) ゲフィチニブによる急性肺傷害の発症とその頻度

ゲフィチニブの薬理活性はEGFRチロジinkinナーゼ阻害活性である。EGFおよびEGFRは、組織の正常な形態と機能の保持、損傷を受けた場合の修復に不可欠な因子である、その阻害は、組織の正常な形態と機能の保持、損傷を受けた場合の修復をも阻害することが、当然予想される。動物の毒性試験ではその薬理活性に基づく死亡があり、死亡原因は肺毒性であることが判明した。

臨床試験でも、有害事象死亡の多くが肺毒性死亡であり、その割合は数%にのぼった。また市販後にも集中調査で約3%、企業が行ったプロスペクティブ調査でも2.5%にのぼることが報告されている。これらの情報からでも、肺毒性が多いことは判明しているといえる。

しかしながら、一般に細胞毒系抗癌剤にも一定の割合で肺毒性（急性肺傷害・間質性肺炎）が認められ、細胞毒系抗癌剤と比較して肺毒性が多いのかどうかについて、議論があった。

### (2) 他の抗癌剤との比較について

細胞毒系抗癌剤と比較して肺毒性が多いのかどうかについては、企業が最近公表したデータで、この問題には決着が付けられた。

2003年11月～2006年2月までに実施されたコホート内症例対照研究(注)において、他の化学療法剤と比較してゲフィチニブの急性肺傷害・間質性肺炎のオッズ比が3.23(95%信頼区間は1.94-5.40,  $p<0.001$ )であった。

化学療法と比較したゲフィチニブの急性肺傷害・間質性肺炎の危険は、とくに開始4週間以内で高かった。28日以内における調整オッズ比は、3.80(95%信頼区間1.90-7.60)急性肺傷害・間質性肺炎(ALD/ILD)患者の死亡率は31.4%であった。

**表 7-1 ゲフィチニブによる副作用・有害事象の頻度**

(コホート内ケースコントロールスタディより)

	%/総症例 n=1886	%/実人数※ n=1482
A. ゲフィチニブによる重篤有害事象例	10.5	13.4
B. 重篤な副作用により中止例	6.5	8.3
C. 有害事象死	2.0	2.6
D. ゲフィチニブ関連死亡(副作用死)	1.6	2.0
E. 重篤な害反応(副作用)	7.5	9.5
F. 有害事象死+副作用死亡(C+D)	3.6	4.6

※：総症例は1人で2例となっている場合があるため、実人数では%が上昇する

この症例対照研究の報告書ではゲフィチニブによる有害事象死亡は2.0%、副作用死亡は1.6%とされている(表)。しかし、総症例数は1人を2回数えているため、現実に服用したヒトの中で何人が副作用死する危険性にさらされるかを知るためには、実人数を分母とするべ

きである。そうすると、害事象死亡は2.6%、副作用死亡は2.0%となり、**合計頻度は4.6%**となり、臨床試験における有害事象死亡の頻度5～6%とほぼ同レベルとなる。

したがって、この症例対照研究では、他の抗癌剤と比較して、ゲフィチニブ使用者は有意に急性肺傷害・間質性肺炎を起こす危険性があるという疫学的関連が認められた。

注：非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与および非投与での急性肺傷害・間質性肺炎の相対リスクおよび危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ(study code:V-15-33)

### (3) 疫学的関連と因果関係について

疫学的関連とは、適切に実施された疫学調査において、原因因子（独立変数）と結果因子（従属変数）との間の関連が統計学的に有意である場合、疫学的関連があるという。

疫学的に関連を認めた場合に、次には、その関連から、因果関係の強さはどの程度かが問題となる。その際、疫学的には、以下の点について考察する。

- 1) 時間的関連：原因因子が結果因子より先にある
- 2) 一致性：時間的, 空間的に異なる集団で関連が一致
- 3) 強固性：高オッズ比、高相関係数、用量-反応関係
- 4) 整合性：上記事項が毒性試験、薬理学的知見、他の臨床データ、類似物質との関連など、周辺の事実と矛盾なく説明できる

#### 1) 時間的関連について

今回の症例対照研究では、当然、急性肺傷害・間質性肺炎が発症する前に使用していた抗癌剤、ゲフィチニブについて検討しているので、この条件は満たす。

#### 2) 一致性について

多くの臨床試験で急性肺傷害・間質性肺炎の有害事象死亡が数%であった。また、プロスペクティブ調査でも、2.5%であり、一般的な肺癌治療における化学療法剤による急性肺傷害・間質性肺炎の頻度1.0%前後と比較して、ほぼ常に頻度が高い。さらに今回の症例対照研究では、他の細胞毒系抗癌剤と比較して、有意に頻度が高かった。したがって、時間的, 空間的に異なる集団で関連が一致している。したがって、この条件も満たしている。

#### 3) 強固性について

今回の症例対照研究では、調整オッズ比が3.23と高く、95%信頼区間の下限が1.94であり、**p<0.001**であった。また、28日以内の使用に限れば、オッズ比はさらにたかくなり、3.80 (95%信頼区間 1.90-7.60) であった。また **p<0.001**。

また、有害事象による中止の割合はINTACT試験の結果、プラシーボ群より250mg群、250mg群より500mg群で大きかった。

したがって、高オッズ比、高い有意性(p値が小さい)、用量-反応関係など、この項目についても条件を満たしている。



#### 4) 整合性について

この項目で始めに述べたように、ゲフィチニブの薬理活性はEGFRチロシンキナーゼ阻害活性である。EGFおよびEGFRは、組織の正常な形態と機能の保持、損傷を受けた場合の修復に不可欠な因子である、その阻害は、組織の正常な形態と機能の保持、損傷を受けた場合の修復をも阻害することが、当然予想される。動物の毒性試験ではその薬理活性に基づく死亡があり、死亡原因は肺毒性であることが判明している。

したがって、急性肺傷害を主とする肺毒性・その他臓器毒性は、動物の毒性試験、薬理学的知見、多くの臨床データによって説明が可能であり、矛盾する知見はない。

したがって、このコホート内ケースコントロールスタディの結果をはじめ、疫学研究によるゲフィチニブと急性肺傷害・間質性肺炎との間には、因果関係があり、他の細胞毒系抗癌剤に比較しても頻度が高いと結論づけられる。

#### 引用文献

##### はじめに

0-1) ゲフィチニブ承認申請概要、申請資料概要「ゲフィチニブ錠 250 に関する資料」アストラゼネカ株式会社 (Iressa-SIRYOU-020904)

[http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700\\_21400AMY00188.html?](http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188.html?)

0-2) 厚生労働省審査管理課、ゲフィチニブ錠 250 (ゲフィチニブ) 審査報告書

[http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700\\_21400AMY00188\\_110\\_1.pdf](http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188_110_1.pdf)

0-3) 濱六郎、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法案審議における参考人としての発言 (2002 年 12 月 2 日)

[http://kokkai.ndl.go.jp/cgi-bin/KENSAKU/swk\\_dispdoc.cgi?SESSION=24166&SAVED\\_RID=1&PAGE=0&POS=0&TOTAL=0&SRV\\_ID=8&DOC\\_ID=6799&DPAGE=1&DTOTAL=1&DPOS=1&SORT\\_DIR=1&SORT\\_TYPE=0&MODE=1&DMY=24856](http://kokkai.ndl.go.jp/cgi-bin/KENSAKU/swk_dispdoc.cgi?SESSION=24166&SAVED_RID=1&PAGE=0&POS=0&TOTAL=0&SRV_ID=8&DOC_ID=6799&DPAGE=1&DTOTAL=1&DPOS=1&SORT_DIR=1&SORT_TYPE=0&MODE=1&DMY=24856)

0-4) アストラゼネカ社、ゲフィチニブの一般毒性試験に関する詳細情報

a) 当初のページ : <http://www.astrazeneca.co.jp/products/iressa.html>

b) 現在のページ : <http://med.astrazeneca.co.jp/iressasp/index.html>

#### 【1】 医薬品、抗がん剤の有用性、特に安全性に対する考え方

1-1) アーチー・コ克蘭、森亨訳、効果と効率-保健と医療の疫学、日本語版、サイエンティスト社、1999

1-2) 砂原茂一、KICADIS における基調講演 1 「薬剤と薬害」、in 「薬害—その医学的・薬学的・法学的側面」 1979

1-3) National Cancer Institute Cancer Topics:

[http://www.cancer.gov/cancer\\_information/](http://www.cancer.gov/cancer_information/)

Levels of evidence for adult cancer treatment studies (PDQ)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/healthprofessional/allpages>



- 1-4) 癌情報サイト <http://cancerinfo.tri-kobe.org/>  
1-5) 浜六郎、未承認だがエビデンスのある治療とエビデンスのない未承認治療、in 田村康二編「ハムレットの治療学」p468-483、永井書店、2001年

## 【2】

- 2-1) Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 237: 1555-62, 1962
- 2-1-2) Cohen S. Elliot GA. The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J Invest Derm* 40:1-5, 1963
- 2-1-3) Angeletti PU et al. Action of the "epidermal growth factor" on nucleic acid and protein synthesis in cutaneous epithelium. *Experientia* 20: 146-8, 1964
- 2-2) Fimiani V et al. Studies of the specific receptor for epidermal growth factor. Characteristics of the binding of EGF to purified plasma membranes of bovine corneal epithelium. *Boll Soc Ital Biol Sper* 49: 933-7, 1973
- 2-3) Hollenberg MD et al. Epidermal growth factor: receptors in human fibroblasts and modulation of action by cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 2964-8 1973
- 2-4-1) Miettinen PJ et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 376: 337-341, 1995
- 2-4-2) Threadgill DW et al *Science* 269: 230-233, 1995
- 2-4-3) Sibilian M and Wagner E *Science* 269: 234-238, 1995
- 2-5) Paria BC et al. Expression of the epidermal growth factor receptor gene is regulated in mouse blastocytes during delayed implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(1): 55-59, 1993
- 2-6) Dvorak B et al. Epidermal growth factor reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282: G156-G164, 2002
- 2-7) Nakamura Y et al. The epidermal growth factor Receptor (EGFR): Role in Corneal wound healing and homeostasis. *Exp Eye Res* 72: 511-517, 2001
- 2-8) Liberman et al. Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF-receptor gene in primary human brain tumor of glial origin. *Nature (Lond.)* 313: 144-7, 1985
- 2-9) Salmon DS et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 19: 183-232, 1995
- 2-10) Sargent ER et al. Epidermal growth factor receptor gene expression in normal human kidney and renal cell carcinoma. *J Urol* 142: 1364-8, 1989
- 2-11) Tateishi M et al. Immunobiochemical evidence of autocrine growth factors in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res* 50: 7077-7080, 1990
- 2-12) Berger MS et al. Epidermal growth factor receptors in lung tumors. *J Pathol* 152(4): 297-307, 1987
- 2-13) アストラゼネカ社資料、AACR-NCI-EORTC 国際会議において発表されたゲフィチニブ錠

- に関するデータについて：2005年11月
- 2-14) 第3回ゲフィチニブ検討会(2005.3.17)、資料No5：  
 アストラゼネカ株式会社：ゲフィチニブ EGFR 変異等関連指摘事項および回答  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0317-4f2.pdf>
- 2-15) 浜六郎、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）－EGFR 遺伝子変異ある患者にも「延命効果なし」、TIP「正しい治療と薬の情報」20（3）：32-33、2005  
[http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005\\_03.pdf](http://www.tip.gr.jp/pdf/2005/2005_03.pdf)
- 2-16) アストラゼネカ社、医薬品インタビューフォーム「ゲフィチニブ錠250」、2002.10改訂第3版
- 2-17) 浜六郎、薬害はなぜなくなるのか、日本評論社、1996年
- 2-18) 浜六郎、薬害防止と医薬品情報公開の重要性－医薬ビジランス活動を通して－臨床評価、32（1）：65-98、2005
- 2-19) 浜六郎、日本の薬剤疫学の課題を考える、薬剤疫学、1（2）：87-95、1996
- 2-20) Zbinden G Experimental and clinical aspects of drug toxicity. Advances in pharmacology, 1963（翻訳あり）
- 2-21) 高橋日出彦、くすりの毒性、南江堂、1973
- 2-22) a) 厚生省、薬務局審査課監修、医薬品製造指針1978年版、薬業時報社、1978  
 b) 厚生省、薬務局審査課監修、医薬品製造指針1995年版、薬業時報社、1995  
 b) 薬事審査研究会監修、医薬品製造指針2001、じほう、2001
- 2-23) 鈴木哲哉、内科医と医原病、医学書院、1968
- 2-24) ジュンケイラ、組織学
- 2-25) [Pan LH, Yamauchi K, Uzuki M, Nakanishi T, Takigawa M, Inoue H, Sawai T.](#) Type II alveolar epithelial cells and interstitial fibroblasts express connective tissue growth factor in IPF. Eur Respir J. 2001 Jun;17(6):1220-7.
- 2-26) Nagai, 「上皮増殖因子受容体チロシン磷酸化酵素の阻害がマウスのモデル肺線維症を増強する」Cancer.res, 63.2003
- 2-27) 石井芳樹ら：EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 gefitinib マウスアロマイシソ誘発肺線維症に及ぼす効果：びまん性肺疾患調査研究班平成15年度研究報告書

## 【12】 経歴・業績など

### (1) 学歴

1969年3月 大阪大学医学部 卒業

### (2) 主な職歴

1969年4月	大阪大学医学部附属病院	医員
1973年7月	大阪府衛生部	技術吏員
1977年1月	阪南中央病院内科	同年7月内科医長
1991年4月	同病院内科科長	
1997年3月	同病院	退職

1997年4月～ 医薬ビジランスセンター（J I P）代表

2000年4月～ 現職

医薬ビジランスセンター（J I P）改め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（略称：薬のチェック）理事長

1980年4月～ 大阪大学医学部 非常勤講師（公衆衛生学）

1989年4月～ 大阪府難病医療事業「肝炎に関する電話相談業務」  
いわゆる「肝炎110番」相談担当医師

1997年4月～ 医療法人良友会 西和歌山病院 非常勤医師（内科）

2002年4月～ 大阪薬科大学招聘教授（薬剤疫学）

2003.4～05.3 京都大学大学院医学研究科 非常勤講師（薬剤疫学）

### （3）所属学会・研究会・資格等

1986年～ 医薬品・治療研究会：副代表、

T I P誌「正しい治療と薬の情報」：副編集長

1986年～ 日本臨床薬理学会 評議員

1993～（2004年を除く） 同学会認定医

2000～（2004年を除く） 同学会研修指導医（日本で28番目）

1993年～ 日本内科学会 認定医、会員

1995年～97 日本薬剤疫学研究会 幹事

1997年～ 日本薬剤疫学研究会が日本薬剤疫学会と改称後、同学会評議員  
（1997～2001年 同学会理事）

1990年～ 日本糖尿病学会 会員

2005年～ 日本小児感染症学会 会員

2006年～ 日本小児科学会 会員

### （4）研究会会員歴

1977～97 大阪府医薬品等副作用研究会 会員

1982年～ 大阪府医師会勤務医部会肝炎感染予防研究委員会 世話人

1984～89 厚生省輸血感染症、輸血後肝炎研究班 班員

### （5）著書・翻訳書

[単行本]

1976年10月 くすりへの告発状（小川定男氏との共著）、エール出版

1996年11月 薬害はなぜなくなるか、日本評論社

1999年10月 くすりのチェックは命のチェック（第1回 医薬ビジランスセミナー報告集）  
浜六郎／別府宏圀／坂口啓子編集、発行：医薬ビジランスセンター

2000年4月 世界のエッセッシャルドラッグ（浜六郎／別府宏圀監訳）、三省堂発行

8月 システムティック・レビュー、Chalmers I, Altman DG著、  
津谷喜一郎／別府宏圀／浜六郎監訳、サイエンティスト社

2001年10月 ハムレットの治療学、田村康二編の分担執筆、永井書店

「未承認だがエビデンスのある治療と、エビデンスのない未承認治療」

- 12月 薬害エイズ「無罪判決」どうしてですか、共著、中公新書、中央公論社  
「薬害を引き起こす科学者の不正—医学的観点から批判する」
- 2002年4月 病院で聞くことば辞典、岩波アクティブ新書、岩波書店
- 2004年3月 薬と毒の見分け方—薬の診察室、講談社
- 2004年5月 下げたら、あかん！コレステロールと血圧、日本評論社
- 2005年9月 高血圧は薬で下げるな！ 角川出版
- 2005年12月 暴走するクスリ？ 抗うつ剤と善意の陰謀—  
吉田篤夫、浜六郎、別府宏園共訳（原著者、チャールズ・メダワー）
- 2006年5月 のんではいけない薬 株金曜日
- 2006年9月 コレステロールに薬はいらない！ 角川出版

〔EBM治療ガイドラインシリーズの翻訳・監修：原著はオーストラリア治療ガイドライン委員会〕

- 1999年2月 抗生物質治療ガイドライン  
9月 消化器疾患治療ガイドライン
- 2000年7月 鎮痛・解熱治療ガイドライン
- 2001年4月 呼吸器疾患治療ガイドライン  
12月 向精神薬剤治療ガイドライン（2004年8月改訂版）
- 2002年8月 抗生物質治療ガイドライン（改訂版）
- 2004年1月 皮膚疾患治療ガイドライン

〔一般・専門家向け医薬品情報誌『薬のチェックは命のチェック』（季刊誌）編集発行〕

2001年1月より

1. 糖尿病 2. コレステロール 3. 高血圧 4. 肝炎とインターフェロン
- 2002年 5. 抗生物質 6. 抗生物質-その2 7. 必須薬 8. 喘息と必須薬
- 2003年 9. ステロイド剤 10. ステロイド剤パート2 11. 睡眠剤と安定剤  
12. かぜとインフルエンザ
- 2004年 13. 不安 パニック障害 くすり 14. 胃薬 15. 胃腸薬 16. フッ素
- 2005年 17. がんの予防 18. がん治療の壁 19. 乳がん 20. 前立腺がん
- 2006年 21. 大腸がん 22. 肺がん 23. がんの痛みとモルヒネ  
24. メタボリックシンドローム
- 2007年 25. 高血圧治療は薬にたよるな と続刊。

このほか、2001年1月臨時増刊：NPOJIP ブックレット「解熱剤で脳症にならないために」

（6）主な研究、専門分野：

- 〔1〕医薬品の安全で適切な使用のための評価、調査、研究、情報収集、提供、普及  
特に薬物治療モニタリング、医薬品副作用モニタリング、薬剤疫学的研究、  
医薬品の系統的レビュー、薬剤治療ガイドライン作成、医薬品情報誌執筆、編集
- 〔2〕医薬品情報の在り方とインフォームド・コンセント
- 〔3〕薬価の国際比較と医療経済システムに関する研究
- 〔4〕輸血と肝炎、輸血後肝炎に関する研究
- 〔5〕病院情報システム

## 【12】 ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）に関する調査・研究・報告・著書など

- 1) 浜六郎、参議院厚生労働委員会、2002年12月 参考人としての発言
- 2) 医薬品・治療研究会、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）の早期承認とその副作用から何を学ぶか、  
T I P 「正しい治療と薬の情報」17(12) : 134-138、2002
- 3) 浜六郎、別府宏圀、薬害オンブズパーソン会議委託研究報告書、2003. 1. 31
- 4) 浜六郎、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）承認の問題点(1) 審査過程の徹底的見直しが必要、T I P 「正しい治療と薬の情報」、18(1) : 5-10、2003
- 5) 浜六郎、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）承認の問題点(2) 承認前に判明していた肺毒性；承認根拠データの徹底開示を、T I P 「正しい治療と薬の情報」、18(2) : 13-18、2003
- 6) 浜六郎、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）による副作用死、T I P 「正しい治療と薬の情報」、18(51) : 54-62、2003
- 7) Hama R, Sakaguchi K, Gefitinib story, ISDB Newsletter 17 (1) 6-9, 2003
- 8) Hama R, Did FDA overlook real toxicity of Gefitinib in Japan?  
<http://www.bmj.com/cgi/eletters/326/7397/1004/d>
- 9) (依頼原稿)、浜六郎、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）早期承認申請概要の教訓—直ちに中止、情報開示、再点検を、ファルマシア、Vol39 (6) : 553-558, 2003
- 10) 浜六郎、ゲフィチニブは日本でも中止を—ISEL 試験はゲフィチニブが日本人にも無効であることを示している、T I P 「正しい治療と薬の情報」20(1) : 4-7、2005
- 11) 浜六郎、延命効果のないゲフィチニブ使用は継続は不適切、T I P 「正しい治療と薬の情報」20(3) : 29-31、2005
- 12) 浜六郎、ISEL 試験—患者背景に有意の偏り：「東洋人に延命効果」は疑問、T I P 「正しい治療と薬の情報」20(3) : 31-32、2005
- 13) 浜六郎、ゲフィチニブ(ゲフィチニブ) : 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、T I P 「正しい治療と薬の情報」20(3) : 32-33、2005
- 14) NPO 法人医薬ビジランスセンター、ゲフィチニブの一般使用等の中止を求める要望書(厚生労働省大臣あて)、T I P 「正しい治療と薬の情報」20(3) : 34、2005
- 15) 浜六郎、ゲフィチニブ(ゲフィチニブ)の無効と害反応：新情報、無効：延命効果なく、4つ目の臨床試験中断、害：毒性試験でイヌが10日目に急性肺傷害死、T I P 「正しい治療と薬の情報」20(5) : 62-64、2005
- 16) 浜六郎、ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）：新たな患者には原則使用禁止（米国）—日本でも実施すべき—T I P 「正しい治療と薬の情報」20(6) : 67-68、2005
- 17) 浜六郎、坂口啓子、別府宏圀、ゲフィチニブのヒトにおける肺毒性は動物実験から確実に予測できた—ラット、イヌ毒性試験から見た肺毒性所見について—薬剤疫学、11 (suppl) : S70-S71、2006
- 18) 別府宏圀、坂口啓子、浜六郎、ゲフィチニブの生存期間に対する影響に関する臨床試験の総合評価—寿命短縮する可能性が高い：遺伝子変異陽性は延命につながらない、薬剤疫学 11(suppl) : S68-69、2006

### インターネットで発信した情報

No1 : 2002.12.17 「ゲフィチニブ情報1」がんより怖いゲフィチニブ

No2 : 2002.12.20 「ゲフィチニブ情報2」ゲフィチニブ関連死亡は厚労省発表の約10倍

あるはず

- No4 : 2002.12.28 「ゲフィチニブ情報 3」 1 週以内に発症すれば死亡率 8 割
- No5 : 2003.01.06 「ゲフィチニブ情報 4」 個人差 30~100 倍は代謝能力の違いが大きく関  
与
- No6 : 2003.01.10 「ゲフィチニブ情報 5」 承認前使用は、情報完全開示を前提とすべき
- No7 : 2003.01.27 「ゲフィチニブ情報 6」 ゲフィチニブのターゲットは体のすべての細胞
- No9 : 2003.02.09 「ゲフィチニブ情報 7」 毒性試験で危険明らかー毒性死がヒト用量~3  
倍量で
- No10 : 2003.02.15 「ゲフィチニブ情報 8 (改訂版)」 ゲフィチニブの副作用死亡率は増加  
している
- No11 : 2003.02.21 「ゲフィチニブ情報 9」 症例死亡率 15%→36%に増 (緊急情報後 1 カ  
月)
- No12 : 2003.02.28 「ゲフィチニブ情報 10」 ゲフィチニブで質問書提出,使用中止を要望
- No13 : 2003.03.31 「ゲフィチニブ情報 11」 中止も情報開示も全面拒否
- No14 : 2003.04.03 「ゲフィチニブ情報 12」 アストラゼネカ社の完全拒否回答全文とその  
批判
- No15 : 2003.05.05 「ゲフィチニブ情報 13」 副作用死亡は 1000 人超にも
- No16 : 2003.05.13 「ゲフィチニブ情報 14」 FDA は日本におけるゲフィチニブの本当の危  
険性を見逃したのか
- No30 : 2003.08.04 ゲフィチニブ資料開示で NPOJIP らが提訴 (薬害オンブズパースン会  
議らと)
- No47 : 2005.01.18 「肺がん用剤ゲフィチニブは日本人にも無効」
- No48 : 2005.01.22 厚労省 ゲフィチニブで何の規制もせず
- No50 : 2005.03.05(0306 改訂号) ゲフィチニブで「イヌに肺炎」が判明ー毒性データはや  
はり隠されていたー
- No51 : 2005.03.14 ゲフィチニブ ISEL 試験 : 東洋人非喫煙者データに操作の可能性濃厚
- No52 : 2005.03.15 イヌの「肺炎」は「ゲフィチニブによる急性肺傷害」と判明
- No53 : 2005.03.15-2 ゲフィチニブ検討に必要なデータをア社に要請
- No54 : 2005.03.18 <ゲフィチニブ試験の欠陥>当センターの指摘を毎日新聞が大きく報道
- No55 : 2005.03.22-3.23 改訂<EGFR 遺伝子変異>ありでも「延命効果なし」ーア社自身が明  
言ー
- No56 : 2005.03.25 延命効果のないゲフィチニブ使用継続は不適切  
<http://npojip.org/iressa/iressa8.html> (<http://npojip.org/iressa/iressa8-siryo.html>)
- No74 : 2007.01.31 ゲフィチニブ情報開示裁判、敗訴ー世論におされ動物実験は自主開示

### 有害事象／副作用／害反応など

- 1) 浜六郎、緊急報告の対象は害反応に限定せず、重篤な「有害事象」に、T I P 「正しい治療と薬の情報」18(12) : 141-142、2003
- 2) 浜六郎、害反応を「関係ない有害事象」とするリスク操作の方法、T I P 「正しい治療と薬の情報」18(12) : 142-146、2003

## 毒性試験

- 1) 浜六郎、日本毒科学会年次総会におけるパネルディスカッション、「前臨床試験で遅発性有害作用はどの程度予測可能か」における招待講演、「遅発性の医薬品害反応の臨床例とその問題点—医薬品全般について」、Clinical Cases and Problems of Delayed (Tardive) Reactions to Drugs—For Pharmaceuticals in General— J Toxicol Sciences 21 : 81-91、1996
- 2) 浜六郎、企業と規制当局に重大な過失、動物実験を普通に評価すれば TGN1412 事件は避けられた、臨床評価、34 (supplXXIV) :171-184、2006

## 間質性肺炎・輸血と輸血後肝炎防止

- 1) (依頼原稿) 浜六郎、TOPICS「一般用風邪薬による間質性肺炎について」 J I M 13(12) : 1054-1055、2003
- 2) (依頼原稿) 浜六郎、ウイルス肝炎、医療現場における輸血、血液製剤の使用に関する問題点と今後の課題、公衆衛生、69 (10) : 808-813、2005

## その他、薬剤疫学、薬害全般

- 1) 浜六郎、日本の薬剤疫学の課題を考える、薬剤疫学、1 (2) : 87-95、1996 (これは中国語に翻訳されたと聞いている)
- 2) (依頼され特集を監修、依頼原稿も) 浜六郎、日本の医学医療と薬害、科学(岩波書店)、Vol175(5)、563-569、2005
- 3) (依頼原稿) 浜六郎、薬害防止と医薬品情報公開の重要性—医薬ビジランスの活動を通して、臨床評価、322000 (1) : 65-98、2005
- 4) (依頼原稿) 浜六郎、薬をどうとらえる？、薬の本質は副作用、健全な疑問を、透析ケア 8 (8) : 14-20、2002

## 参考文献など

### 2005年1月号 TIP 記事に引用した参考文献

浜六郎、ゲフィチニブ (ゲフィチニブ) は日本でも中止を—ISEL 試験はゲフィチニブが日本人にも無効であることを示している、TIP「正しい治療と薬の情報」20(1) : 4-7、2005

- 1) アストラゼネカ社のプレスリリース  
[http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/04\\_12\\_20.html](http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/04_12_20.html)
- 2) アストラゼネカ社(英国)のプレスリリース  
(a)<http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4245.aspx>(英語)  
(b)[http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/04\\_12\\_20a.html](http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/04_12_20a.html) (日本語訳)
- 3) FDA の声明  
(a) <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01145.html>(原文:英語)

- (b) FDA の声明の翻訳  
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/iressa%20FDA%20statement%2020041217.htm>
- 4) 欧州でのゲフィチニブ承認申請取り下げの報道  
<http://www.reuters.co.uk/newsArticle.jhtml;jsessionid=5NI4B2YNGTOLACRBAEKSFFA?type=businessNews&storyID=648424>
- 5) 欧州でのゲフィチニブ承認申請取り下げに関する日本の報道，および，東洋人での生存に対する結果の解釈  
<http://www.yakuji.co.jp/contents/headlinenews/hln2005010601.html>
- 6) ISEL 試験結果についてのお知らせ（医師向け），ゲフィチニブ問題検討会  
 配布資料 No6，2005.1.20，その一部が以下で見られる：  
[http://www.iressa.jp/japan/professional/product/isel\\_announcement200412221430.pdf](http://www.iressa.jp/japan/professional/product/isel_announcement200412221430.pdf)
- 7) a) 毎日新聞 2005.1.20  
 i) <http://www.mainichi-msn.co.jp/today/news/20050121k0000m040037000c.html>  
 ii) <http://www.mainichi-msn.co.jp/today/news/20050121k0000m040102000c.html>  
 b) 日経新聞  
<http://www.nikkei.co.jp/news/main/20050120AT1G2001S20012005.html>  
 c) 読売新聞 [http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news\\_i/20050120so11.htm](http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news_i/20050120so11.htm)
- 8) ゲフィチニブ錠 250 承認申請概要 p491，（臨床試験 2）  
[http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700\\_21400AMY00188.html?](http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188.html?)
- 9) 速報 No47 別添資料-1：<http://npojip.org/sokuho/no47-siryu1.pdf>
- 10) 薬のチェックは命のチェック速報 No47：  
<http://npojip.org/sokuho/050118.html>  
<http://npojip.org/sokuho/no47-yobosho-mae.html>  
<http://npojip.org/sokuho/no47-yobosho.pdf>
- 11) ゲフィチニブ検討会における検討の結果について（ゲフィチニブ検討会，厚生労働省医薬食品局安全対策課 2005.1.20）  
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/01/h0120-1.html>
- 12) 薬のチェックは命のチェック速報 No48：  
<http://npojip.org/sokuho/050122.html>
- 13) <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/64/24/8919>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622222>  
 Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T.  
 Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. Cancer Res. 2004 Dec 15;64(24):8919-23.
- 14) ゲフィチニブ錠 250 の使用に関する同意文書（案），ゲフィチニブ問題検討会配布資料 No7（2005.1.20）
- 15) 『薬のチェックは命のチェック』速報版 No47 別添資料-2：  
<http://npojip.org/sokuho/no47-siryu2.pdf>
- 16) ゲフィチニブ使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用発現状況（報告日による集計），ゲフィチニブ問題検討会配布資料 No2（差替）（2005.1.20）
- 17) ゲフィチニブ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察，ゲフィチニブ問題検討会配布資料 No5（2005.1.20）
- 18) a) 浜六郎，ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）承認の問題点(2)－承認前に判明していた肺毒



性；承認根拠データの徹底開示を，T I P「正しい治療と薬の情報」，18(2): 13-18, 2003

b) 『薬のチェックは命のチェック』速報版 No8 (2003.2.15)

<http://npojip.org/iressa/iressa8.html> (<http://npojip.org/iressa/iressa8-siryo.html>)

19) 『薬のチェックは命のチェック』

[速報版 No10 「質問書提出,使用中止を要望」 http://npojip.org/iressa/iressa10.html](http://npojip.org/iressa/iressa10.html)

20) 『薬のチェックは命のチェック』[速報版 No12 「完全拒否回答全文とその批判」](http://npojip.org/iressa/iressa12.html)

<http://npojip.org/iressa/iressa12.html>

21) 薬害オンブズパーソン会議 <http://www.yakugai.gr.jp/>

「ゲフィチニブ承認申請資料の情報公開請求訴訟」提起

[http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/iressa\\_rais\\_20030801.pdf](http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/iressa_rais_20030801.pdf)

22) ゲフィチニブ緊急要望書 <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=487>