

意見書（１）～（８）の目次

意見書（１）	２００７年２月２７日	目次	
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			4
1. 有効性は確実に、危険性は鋭敏に			
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			
【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。			
(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			
(3) 毒性試験の意義			
(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			
(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			
(6) 反復毒性試験（亜急性・慢性毒性試験）の意義			
(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			
(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			
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			
(2) 単回毒性試験			
(3) 1か月反復毒性試験			
(4) 6か月反復毒性試験			
(4) 切迫屠殺例が少なくないが大部分が死因不明			
(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			
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			
【３】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).			
(2) 第Ⅰ相試験（V1511：日本の第Ⅰ相試験）			

(3) 第 I / II 相臨床試験(1839IL/0011)	
(4) 第 I / II 相臨床試験(1839IL/0012)	
3. 第 II 相臨床試験	41
(1) 第 II 相臨床試験(1839IL/0016)	
(2) 第 II 相臨床試験(1839IL/0039)	
4. 臨床試験の結果のまとめ	49
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	
(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	
(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	
(4)有害事象死が副作用死でなければ何なのか	
(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	
【4】 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	53
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	53
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	
【5】 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	
(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	
(3) メーカーの主張する東洋人での延命効果は間違い	
3. WOG0023	66
4. 日本のドセタキセルとの比較試験	67
5. 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	68
【6】 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	69
参考文献	71

意見書 (2) 2009年4月3日 目次

【1】はじめに (本意見書の目的)	3
【2】 開示請求した文書と開示された資料の違い	3
1. 開示請求した文書と開示された資料 .	
2. 具体例にもとづく両者の比較	
3. 総合的にみて	
【3】 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	10
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	10
2. 初期 (I ~I/II 相) 臨床試験	12
3. 第II相臨床試験	47
4. 臨床試験の結果のまとめ	82
5. 臨床試験の結果についての考察	85
【4】 第 II 相までの電撃例・早期死亡例と V15-32 試験結果の整合性	87
【5】 ゲフィチニブによる細胞・組織への影響と害の発症機序の総合的考察	95
1. 肺虚脱、ARDS~DAD、間質性肺炎、肺線維症の発症機序の考察	
2. 新生児呼吸窮迫症候群と、ゲフィチニブによる肺虚脱、ARDS~DAD	
3. ゲフィチニブの害反応 (副作用) 作用機序に対する誤った考え方とその批判	
4. ゲフィチニブによる肺線維症の発症機序に関して。	
5. その他血栓、胸膜炎/心臓炎、出血、全身衰弱の機序。	
6. ゲフィチニブによる害反応 (副作用) の予見可能性について	
7. 肺虚脱の毒性データが治験医師に提示されなかった。	
8. 非臨床的知見からみた害の機序が臨床例の検討に生かされていない	
9. 有害事象と害反応(副作用)のとらえ方 .	
【6】 V15-32 試験のその他の検討結果と他の第 III 相試験結果について	111
1. V15-32 試験のその他の検討結果	
2. INVITE 試験	
3. INTEREST 試験	
4. IPASS 試験について	
5. SWOG-002.	
6. 遺伝子変異陽性、EGFR 高発現でもゲフィチニブによる生命予後改善につながらない	
7. ランダム化比較試験 8 件のまとめ	

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

3. 第Ⅱ相 1839IL/0018 試験	78
4. 第Ⅱ相 1839IL/0026 試験	79
【6】福岡ら意見書、工藤意見書の症例以外の批判に関して	79
(1) 福岡ら意見書	79
(2) 工藤意見書	82
(3) 作用機序に関するまとめ	95
1. イレッサの基本的な性質と組織への基本的影響	
2. 肺胞Ⅱ型細胞の基本的機能と、イレッサによる影響の基本	
3. EGFR 阻害剤使用に伴い肺に出現しうる害反応（副作用）	
4. ゲフィチニブによる肺虚脱は、新生児呼吸窮迫症候群、一般的 ARDS、特発性肺線維症の要素を有する	
5. 血管内皮細胞抑制と血栓塞栓症	
6. 内皮細胞/粘膜細胞/肝細胞の抑制と出血への影響	
7. 胸膜/心外膜の中皮細胞の増殖抑制と胸水/心のう液貯留	
8. 全身の細胞機能の低下と全身脱力	
9. その他：消化管、皮膚などへの影響	
【7】ランダム化比較試験における1～2か月までの早期死亡について	99
(1) ランダム化比較試験の解釈にあたっての留意事項	
(2) 後療法の影響のない時期の死亡のみが信頼できる	
(3) V-15-32 試験	
(4) IPASS 試験	
(5) INTEREST 試験	
(6) 新たなランダム化比較試験のまとめと結論	
(7) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ(1)－要約	
(8) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ(2)－超過死亡割合	
(9) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ(3)－オッズ比	
(10) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験の結果は承認前から予想できた	

意見書（４） ２０１０年６月１４日 目次

【１】 西條意見書の骨子	2
1. はじめに	
2. 実験の概要：	
3. 実験結果の意義と留意点	
4. 濱意見書(3)について（問題点、誤り）	
【２】 サーファクタント、サーファクタント脂質、サーファクタント蛋白	3
(1) 西條意見書ではサーファクタント蛋白のみを述べている	
(2) サーファクタントは脂質が主—その構成と形	
(3) リン脂質と結合しなければ蛋白だけではサーファクタントではない	
【３】 ALI/ARDS(急性肺傷害/急性呼吸窮迫症候群)とサーファクタント	8
【４】 コリンの取り込みと EGFR チロジンキナーゼ阻害	9
【５】 Inoue 論文では、濱の意見を否定する根拠にはなりえない	10
【６】 EGFR 欠損による SP-C 欠乏は Miettinen 論文ですでに判明	11
【７】 EGF の注射で PC が増加、パルミチン酸成分増加が 1989 年に判明	11
【８】 西條意見書のその他の問題点	12
(1) in vitro で用いたのはヒト肺腺癌培養細胞—正常細胞とは異なる	
(2) Inoue 論文でゲフィチニブが SP-B、SP-C を減少しないとは言えない	
(3) 肺胞Ⅱ型細胞数減少/機能低下についても的を射ていない	
(4) H441 細胞で生じた現象では、濱意見書(3)を誤りなどと指摘できない	
(5) ヒト用量への換算方法が間違い—体表面積換算を理解していない	
(6) 石井論文などの問題について	
【９】 総合的に見て	14
【１０】 意見書（３）の変更	15
参考文献	21

意見書（5） 2010年6月19日 目次

2010年2月8日付けの私の意見書(3)（以下、濱意見書(3)）に対する2010年6月7日付（2010年6月18日送付）の福岡正博医師（以下、福岡医師）および坪井正博医師（以下坪井医師）の共同による意見書（以下、福岡ら意見書(2)）に対する意見書である。

【1】「はじめに」について	2
【2】ランダム化比較試験における早期死亡について	2
1. 分析手法の問題	
2. 生存率の低下が、直ちにイレッサの有害作用によるとは言えない	
【3】その他の問題点	7
1. 治験における効果判定に対する批判について	
2. 反論しなかった点について	
【4】濱の専門性について	8
1. 論文の査読経験について	
2. 白血病患者の治療経験について	
参考文献	10

意見書（6） 2010年7月27日 目次

はじめに	2
1. WJTOG3405試験	2
1)報道されなかった遺伝子変異臨床試験	
2)化療群の全生存期間中央値は36か月以上	
3)後療法のクロスは59%と20%	
4)初期の死亡オッズ比は3.0	
2. NJE002試験	
1) NJE002試験とは	
2) マスメディアの誤報道・過剰報道	
3) プレスリリース資料自体が誤解釈・過大評価	
4) 根拠のない従来の治療成績（約1年）	
5) 従来の治療成績（約1年）は6人のデータ？	
6) 後療法の影響(対照群の95%がイレッサに変更)	
7)全生存期間と後療法の少ない時期の死亡率	
8)「大規模調査かメタ解析を要する」のに「確立」と矛盾	
3. 10臨床試験の死亡オッズ比：メタ解析	10
1)遺伝子変異例を対象とした2つの試験のメタ解析：死亡増加が有意	
2)死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ	
3)死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ その（2）－ゲフィチニブ群における超過死亡の割合－	
4)死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ その（3）－死亡のオッズ比	
4. 初期ランダム化比較試験のサブグループ解析で判明していたこと	15
まとめ	16
参考文献	17

意見書（7） 2012年7月26日 目次

【まとめ】	2
【1】判決および、根拠としたア社概要・工藤意見書 2008 の概略	3
(1) 大阪地裁・高裁判決の趣旨	
(2) ア社概要の趣旨	
(3) 工藤意見書 2008 の趣旨	
【2】判決、ア社概要、工藤意見書 2008 に共通する問題点	7
(1) 個々でなく、総合的にとらえなければならない	
a)EGFR 阻害から抗腫瘍効果を推測できるなら害も推測可能(原則として)	
b)EGFR の生理的機能	
i)正常組織の成長に必要	
ii)成長を終えた正常組織が正常状態を保つために必要	
iii)組織が損傷した際の修復に必要	
iv)老化組織は未熟組織に似て機能が低い	
c)人の肺虚脱は、EGFR の性質や EGFR 欠損マウスの肺虚脱から合理的に推察可能な害である	
d)EGFR が存在するあらゆる臓器に毒性が現れると考えるなら肺に起きないと考えることは不合理である	
(2) 動物実験における対照の重要性	
a)背景が同じ対照に比し増加が統計学的有意なら、関連ありと考える	
b)同時対照が historical control よりはるかに優れた対照である	
c)実験群と対照群とで同じ所見でなければ比較にならない	
(3) 動物実験の最大の目的は、標的臓器と毒性の性質の特定である	
a)この目的はアストラゼネカ社自身述べている	
b)最重要な標的毒性は、死亡に至る毒性とその標的臓器	
c)死亡に至る標的臓器毒性は機序（EGFR阻害）から予測可能	
d)予測可能な障害（肺傷害/障害）は予測していなければならない	
(4) 動物に生じた病変はヒトにも起こりうるとして対処が必要	
(5) 毒性所見・医学的所見には、結論を客観的に示す周辺情報が必要である	
(6) 毒性が明瞭に出る用量から、出ない用量への減量は許されない	
【3】判決の問題点	18
【4】ア社概要の問題点	18
(1) 6 か月イヌ経口毒性試験の「慢性肺炎」はヒト用量で生じた	
(2) 丙 G11 号証や Kobayashi 論文に 1 歳未満イヌの慢性肺炎の記載はない	
1) 丙 G 第 11 号証（Harn and Dagle）の記載	
2) Kobayashiらの論文（文献3）	
(3) Dungworth DL（1993；文献 6）の慢性肺炎は主に「慢性化膿性」	
(4) EGFR 阻害では 10 日間で前葉が虚脱し（4 分の 1 になり）蒼白化する	
(5) 以上を総合し、6 か月毒性試験のイヌは肺虚脱死したと結論できる	
(6) その他	
【5】工藤意見書 2008 の問題点	27
参考文献	33

意見書（８） ２０１２年７月３０日 目次

【１】 裁判所の医学的判断の誤りと本意見書の位置づけ	2
【２】 裁判所が無視した「科学的判断の原則」の重要性	3
(1) 個々でなく、総合的にとらえなければならない	
a) 効果を追求したのと同程度の熱心さで毒性を推測しなければならない	
b) in vitro、in vivo、毒性試験は、人での効果と害を予測するためのもの	
c) EGFR の生理的役割	
d) 人の肺虚脱は、EGFR の性質や EGFR 欠損マウスの肺虚脱から合理的に推察可能な害	
e) EGFR が存在するあらゆる臓器に毒性が現れるほど全身に強い毒性が現れて、肺だけには何も起きないと考えることは、極めて不合理	
(2) 実験における対照の重要性	
a) 背景が同じ対照に比し、ある事象（所見）の増加が統計学的有意なら、関連ありと考えるのが科学的な考え方である	
b) ヒストリカルコントロールよりも、同時対照がはるかに価値が高い	
(3) 動物実験の最大の目的は、標的臓器と毒性の性質の特定	
(4) 動物に生じた病変はヒトにも起こりうるとして対処が必要	
(5) 毒性所見・医学的所見には結論を客観的に示す周辺情報が必要	
(6) 毒性が明瞭に出る用量から、出ない用量への減量は許されない	
【３】 「科学的判断の原則」から判断した重大な害を回避するために必要なこととその判断	5
(1) EGFR 阻害から抗腫瘍効果を追求したのと同程度の熱心さがあれば、EGFR 欠損マウスの肺障害からイレッサの毒性は推測が容易	5
a) 判決の考え方	
b) 受容体機能低下で起きることを知るために受容体欠損マウスを用いる	
c) EGFR 欠損マウスと作用機序が異なる「急性呼吸窮迫」は既知のもの イレッサによる肺傷害・障害は、EGFR 欠損状態により近い	
d) 有効性を追求するのと同じ熱心さで害を推測すれば当然予測できた	
e) 最強の EGFR 欠損・阻害でサーファクタント欠乏⇒肺虚脱死	
f) 医学的根拠をことごとく無視した科学欠如の判決	
g) EGFR 欠損マウス肺障害をイレッサ毒性と無関係とした判決を撤回すべき	
(2) イヌに生じた肺傷害・障害はイレッサの毒性による肺虚脱	6
a) 判決の考え方	
b) 無症状の慢性肺炎で、前葉が4分の1に縮小することはありえず、イレッサのEGFR 阻害作用により肺虚脱死したと結論づけられる	
c) 肺虚脱死を「慢性肺炎」と誤解釈したのは意図的である	
(3) 間質性肺炎の発症機序	9
a) 裁判所の考え方	
b) 何をもって解明されたというのか	
c) 肺傷害の発症機序としての EGFR 阻害は効果と抗腫瘍効果の発症機序としての EGFR 阻害と同レベル	
(4) 腫瘍縮小効果と延命効果：有効性について	9
a) 裁判所の考え方	
b) 基本を外した判断	
c) 実際には、初期の割り付けが保たれている期間では寿命が縮小	
d) 裁判所はイレッサの延命効果は無効と判定しなければならない	
(5) 致死性の害と有用性	11
a) 裁判所の考え方	

- b)試験開始初期ではイレッサ群死亡の3分の2がイレッサの毒性死と推定
 - c)個々の因果関係の判定とランダム化比較試験の解析結果は一致
- (6) 指示・警告の義務違反はないとの判断は、全く根拠がない** **12**
- a)判決の考え方
 - b)機序、EGFR 欠損マウス、毒性試験、臨床試験、ランダム化比較試験などあらゆる結果が因果関係を強く示している
 - c)EGFR 阻害剤であるとの機序と EGFR 欠損マウスの肺傷害・障害からすべて推察できた
 - d)イヌに生じた肺傷害・障害はイレッサによる肺虚脱、臨床電撃例もイレッサによる肺虚脱と判定できた
 - e)ランダム化比較試験の結果がなくとも、因果関係は確実であったが、ランダム化比較試験の結果は因果関係の強さを、さらに強く裏付けている

【4】まとめ

13