

意見書 (2)

2009年4月3日

医師 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902
TEL 06-6771-6314 FAX 06-6771-6347

医薬ビジランス研究所 所長
特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター(NPOJIP) 理事長

【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.....	5
1. 開示請求した文書と開示された資料.....	5
2. 具体例にもとづく両者の比較.....	5
3. 総合的にみて.....	10
【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.....	96
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.....	99
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.....	100
4. ゲフィチニブによる肺線維症の発症機序に関して.....	107
5. その他血栓、胸膜炎/心臓のう炎、出血、全身衰弱の機序.....	107
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.....	108
7. 肺虚脱の毒性データが治験医師に提示されなかった.....	110
8. 非臨床的知見からみた害の機序が臨床例の検討に活かされていない.....	110
9. 有害事象と害反応(副作用)のとらえ方.....	111
【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.....	111
2. INVITE試験.....	112
3. INTEREST試験.....	113
4. IPASS試験について.....	114
5. SWOG-0023.....	115
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..	116
7. ランダム化比較試験8件のまとめ.....	117
参考文献	1158

【1】はじめに（本意見書の目的）

私は、本件裁判において、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ついて、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、2007年2月27日付けで意見書（以下、意見書（1））を提出した。

意見書（1）では、ゲフィチニブの臨床試験における有害事象死亡例等の検討を行ったが、これらは主に承認申請資料概要及びその添付資料という限られた情報に基づくものであった。今般、本件裁判において、裁判所の文書提出命令によって、アストラゼネカ社からゲフィチニブの臨床試験の総括報告書の一部が開示され、それらの中には各臨床試験における有害事象例に関する新たな資料も含まれていた。

私は、2002年からアストラゼネカ社や国に対して臨床試験における害反応のケースカードの開示を求め続けてきた。私が開示請求してきたものは、治験担当医が記載し企業に提出した重篤な有害事象のケースカード、あるいは、少なくともそれに基づいてメーカーがまとめた日本語のケースカード（たとえば、丙B第1号証の1の2のようなもの）であるが、今回文書提出命令により開示された資料（以下、「開示カード」という）は、私が開示請求してきた資料とは異なるものである。今回開示されたのは、私が求めているケースカードの一部であり、しかも症状経過の記述はなく、各有害事象をばらばらにして個々に開始日、終了日、重症度、転帰、因果関係などを一覧表にしたものである。それでも、意見書（1）を作成した時点までで判明していた「申請資料概要の添付資料」よりは、情報量が多い。

そこで、今回新たに開示された情報をもとに、臨床試験における有害事象例を中心にゲフィチニブの危険性(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が適切であったかどうかを改めて検討し直した。

その結果の概要は、以下のとおりである。

- ① 今回の開示カードから、患者の既往歴や現症、化学療法歴、放射線照射歴等に加え、試験開始前後の治療や処置の情報、担当医記載用語と集計用語（COSTART用語）との対応関係、アストラゼネカ社による追加コメントなども明らかになった、
- ② その結果、意見書（1）で、ゲフィチニブとの関連が伺われた有害事象死亡例について、更に積極的にゲフィチニブの関与を支持する結果が得られた。そこで、意見書（1）で検討した各例について、今回判明した情報及びその評価を追加する形で記載することとした。
また、第Ⅱ相臨床試験（1839IL/0039）において、申請資料概要では有害事象死とはされなかったが、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4例について、意見書（1）では、その症例が特定できず症状経過が判明していなかったが、今回の開示カードで症例の特定が可能となった。そこで、これらの症例の検討結果（いずれもゲフィチニブとの関連が否定できない副作用死亡例であること）についても追加して記載した。
- ③ ゲフィチニブの投与中止30日以内の死亡例のうち、これまで有害事象死でなく病勢進行による死亡とされていた症例の特定も、今回の開示カードで可能となった。申請資料概要では、臨床試験において、投与開始後早期に投与が中止された症例が多数見られ、また投与中止30日以内の死亡例の多くが有害事象死亡でなく病勢進行死亡とされていたため、意見書（1）では、これら病勢進行死亡例とされた症例の中にゲフィチニブによる副作用死亡例がなかったか検討が必要であると述べた。今回開示カードを検討した結果、病勢進行による死亡、あるいは単に重篤な副作用例と分類されていた症例の中に、ゲフィチニブとの関連が濃厚な副作用死亡例であることが判明した症例が複数認められた（時間の関係で全ての病勢進行死亡

例を検討できたわけではないことを断っておく)。そこで、これらの症例の検討結果も記載することとした。

- ④ 投与中止 30 日以降の死亡例の中にも、ゲフィチニブとの関連が否定できず副作用死亡とすべき例があった。たとえば、第Ⅱ相臨床試験 (1839IL/0016) において、承認申請資料概要ではグレード3の肺炎の副作用とされていた症例が、開示カード (16-⑥文書提出命令資料 Vol 9 of 10 appendix C、C563~568、以下同様の開示カードの場合「Vol 9 of 10 appendix C」は省略し、「開示カード○○」と表記する) の担当医記載用語が「pneumonitis (肺臓炎)」であることから、間質性肺炎であることが疑われ、さらに日本人症例でもあることから照合したところ、乙B第12号証の4と同じ症例で、担当医はゲフィチニブによる間質性肺炎の副作用発症例と認識していたことが判明した。そして、詳細な検討結果から、この症例は、後に詳述するとおり、ゲフィチニブ中止 30 日を超え 38 日後に死亡した例であるが、間質性肺炎から胸水貯留、全身衰弱を生じて死亡したゲフィチニブによる死亡例と評価すべき症例であることが判明した。承認審査過程では一応、間質性肺炎発症例として取り扱われたが、死亡例とは一切取り扱われていない症例である。今回開示された資料と副作用報告書を対比させることによって、このケースのような間質性肺炎から胸膜炎、全身衰弱という副作用死亡例が見落とされていたことが判明した。
- ⑤ さらに、重要なことに、担当医が「間質性肺炎」と記載しているにもかかわらず、アストラゼネカ社の報告 (開示カード) では、担当医記載用語を「肺臓炎」とすることにより COSTART 用語が「肺炎」に代わっていた。間質性肺炎から、単なる「肺炎」への書き換えの存在が判明したことは極めて重大な意味を持っている。承認審査過程では一応、間質性肺炎発症例として取り扱われたが、申請資料概要では「肺炎」となっていて、間質性肺炎とは扱われていない。今回の検討で、その理由が明らかとなった。
- ⑥ 今回文書提出命令により開示された資料の中には、承認申請資料となった臨床試験以外の臨床試験も含まれ、これら臨床試験においても、ゲフィチニブとの関連が否定できない有害事象死亡例、すなわち「副作用死亡例」や、血栓性疾患との関連を裏付けるデータが存在していた。本意見書では、これらの症例やデータについても検討を加えている。

本意見書の【3】の項は、以上述べた点を中心に、意見書 (1) の該当部分に加筆する形で構成している。

前回の意見書以降、EGFR 阻害による肺虚脱や無呼吸、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺炎、肺線維症が生じるメカニズムに関する知見が存在していたことが明らかとなってきた。

今回の検討の結果、電撃例的な死亡例、開始 1~2 か月後の早期死亡例で急性肺傷害・間質性肺炎がしばしば認められ、これらは癌の病勢進行では説明がつかないことがさらに明瞭になった。

間質性肺炎性が長期化した後に胸水や心臓のう液の貯留で死亡する例、あるいは、肺血栓塞栓症による突然死、出血死や全身衰弱死がしばしば認められたことから、これらについても、癌の病勢進行死というよりは (癌性胸膜炎や癌性心臓炎といえども) ゲフィチニブとの因果関係が否定できない害反応 (副作用) である可能性が高いと考えられた。

日本において実施された全生存期間をエンドポイントとする、ドセタキセルを対照とした非劣性試験が実施され、ドセタキセルとの生存期間の違いを詳細に分析した結果が公表された。この分析結果は、ゲフィチニブの第Ⅱ相までの臨床試験において、開始 1~2 か月までに急性肺傷害・間質性肺炎を中心とする電撃例的な死亡例や早期死亡例がなぜこれほど多いのか、よく説明している。

そこで、両者を対比して検討を加えるとともに、それら開始 1~2 か月までに電撃例的な死亡例や早期

死亡にいたる病態としての急性肺傷害・間質性肺炎、血栓、胸膜炎/心臓のう炎、出血、下痢、全身衰弱などについてその発症機序を考察する。

また、これらの発症機序が、開発段階から市販後までの各時期と、これらの知見が公表された時期との関係も踏まえながら、承認までにこれらの事象とゲフィチニブとの関連は指摘できていたと思われたので、さらに詳細な検討結果に基づいて意見を述べる。

最後に、前回の意見書以降、V15-32 以外にも、生存をエンドポイントとした新たな市販後臨床試験結果もいくつか公表された。それについても意見を述べる。

【2】開示請求した文書と開示された資料の違い

今回、文書提出命令で開示された資料は、私が開示請求してきた文書とは異なるものであり、各臨床試験の個別症例における有害事象についてゲフィチニブとの関連を検討するのに必ずしも十分なものとは言えない。そこで、まず個別症例の検討に先立って、私が開示請求してきた文書と開示された資料との違いを明らかにしておきたい。

1. 開示請求した文書と開示された資料

私が開示請求してきたものは、治験担当医が記載し企業に提出した有害事象報告書（担当医有害事象報告書）と副作用報告書（担当医副作用報告書）、あるいは、少なくともそれに基づいてメーカーがまとめた日本語の有害事象報告書（企業有害事象報告書）あるいは、副作用報告書（企業副作用報告書）である。

すでに開示されている資料のなかにも、治験担当医が記載し企業に提出した報告書に基づいてメーカーがまとめたと思われる「副作用報告書」がある。たとえば、丙 B 第 1 号証の 1 の 2（0016 試験の日本人男性、神奈川県の場合）である。

しかし、今回文書提出命令により開示された資料（開示カード）は、丙 B 第 1 号証の 1 の 1（および 1 の 2）のような副作用報告書とは著しく異なる。

2. 具体例にもとづく両者の比較

文書提出命令により開示された資料中、丙 B 第 1 号証の 1 の 1（および 1 の 2）の症例の報告書（副作用報告書）に相当するのは、開示カード C315～C319 である。それを対照してみると、それぞれ重要な部分の情報が記載されていない欠陥情報であることがわかる。

1) 全般的に

基本的事項（診断日、転移部位、既往歴、現症、手術歴、化学療法歴、放射線照射歴、死亡日、解剖の有無、主死因、副死因）などについては、開示カードの方が、様式が統一しているため、見やすいように感じるかもしれない。しかし、有害事象の扱いは非常に異なっている。

転帰、回復時期、因果関係、重篤度やグレード分けが、それぞれの有害事象について記載されているのであるが、それら記載の根拠となる客観的症状・所見、検査データとその消長などの記載がない。しかも、記述内容がしばしば矛盾している。細かい点は多数あるが、それらはさておき、重要なポイントのみ指摘する。

2) ゲフィチニブの中止理由について

開示カードには、ゲフィチニブの中止理由として「原疾患の他覚的進行」が記載されているの

みである。

一方、**副作用報告書**にも、「PDの判定にて試験中止」とあり、「肺癌（原病）の進行」がゲフィチニブの中止理由となっていることが分かる。その点では同じであるが、副作用報告書には、CTでは**間質影の部位が両肺下葉と特定されているのに、胸部X線写真でもCTでも、肺癌病変のどの部分が進行増悪したのか、客観的な記載は全くないことから、肺癌（原病）の進行の根拠があいまいであることが分かる。**

また症状についても、21日の呼吸困難なし（これも疑問だが）から、22日の酸素吸入を要するグレード3へ進行し、23日にはステロイド・パルス療法を要し、24日には人工換気装置装着を要する状態に急速に進行していることが一目瞭然である。両肺下葉に間質影が出現する間質性肺炎なら、このような進展は十分に納得できるが、部位も特定できない肺癌では、このような急激な症状の進行はあり得ない。したがって、客観的事実のあいまいな原病の進行よりゲフィチニブによる間質性肺炎が、本当の中止理由になったことが、第三者にも明らかとなる。

このように、有害事象とゲフィチニブとの関連、中止理由に関する理由付けの第三者による客観的検討可能性と言う面で、開示カードと、副作用報告書の差は歴然としている。

3) 呼吸困難、間質性肺炎のグレードについて

開示カードでも、人工換気装置を装着したことがC318に記載されているため、呼吸困難や間質性肺炎の重症度は、グレード4であることが明瞭に判定できる（註）。仮に医師がグレード3として報告していたなら、それは明らかに間違いであり、グレード4と判定すべきものである。しかしながら、これは、C318の記載と合わせてはじめて可能なことである。有害事象の欄を見る限り、呼吸困難も間質性肺炎もグレード3であり、この欄を見るだけでは、グレード4であることは指摘できない。一方、

副作用報告書では、経過を見る限り、22日酸素吸入を要するグレード3、23日ステロイド・パルス療法を要し、24日には人工換気装置装着を要する状態に急速に進行したため、グレード4であることが一目瞭然である。

（註）呼吸困難／間質性肺炎のグレードについて

呼吸困難のCTCグレード3は「通常の活動レベルでの呼吸困難」、グレード4は「安静時呼吸困難又は、人工呼吸器を要する」である。

低酸素血症のグレード3は「安静時の酸素飽和度の低下、酸素吸入を要する」、グレード4は「陽圧呼吸補助(CPAP)又は、補助換気を要する酸素飽和度の低下」

間質性肺炎（肺臓炎／肺浸潤）のグレード3は「X線上の変化があり、酸素吸入を要する」、グレード4は「X線上の変化があり、補助換気を要する」である。

4) 人工換気装置装着の事実は分かっても、FiO₂ 0.8、pO₂ 87.2 は理解不能

開示カードからは、気管内挿管の上、人工換気装置を装着したことが分かるだけである。しかも、気管内挿管の上、人工換気装置を装着した日が副作用報告書と異なっている（副作用報告書では18日目（12月23日）ではなく19日目（12月24日）である）。

一方、**副作用報告書**では、人工換気装置装着後も、FiO₂ 0.8で人工換気してpO₂が87.2 mmHgという超重症状態（註）であったことが明らかである。同じグレード4といっても、開示カードからは、さらに詳しい重症度は全く分からない。

註：人工換気装置を外せば、おそらく1時間以内に死亡することはほとんど確実であろう。

5) 癌の進展が顕著でない証拠が開示カードでは得られない

副作用報告書には、気管支肺胞洗浄（註 a）で肺胞マクロファージが増加したことが記載されているが、気管支肺胞洗浄に癌細胞が認められたとの記載はない。また、細菌やウイルス検査の結果感染症について否定された（註 b）。また、癌細胞はでていないので、肺癌そのものの進行を客観的に示す証拠が存在しないこととあわせて考察すれば、ゲフィチニブを中止した理由としての「病勢進行」ははなはだ根拠が低いといえる。このため、人工換気を要するほどの肺病変の原因は、唯一ゲフィチニブによる間質性肺炎であることが明瞭である。

しかし、開示カードには、これらのことは全く記載されていないので、癌の進展が顕著でないことを知ることができない。

（註 a）気管支肺胞洗浄結果：細胞数 $2,600/\text{mm}^3$ うち好中球が 93%、リンパ球 2%、肺胞大食細胞（肺胞マクロファージ）が 5%であった。細胞数が $2,600/\text{mm}^3$ であり、その 5%というと、 $2600/\text{mm}^3 \times 0.05 = 130/\text{mm}^3$ の肺胞マクロファージが存在していたことになる。この数字は、一般的にみて増加しているとみることができる。

（註 b）一般細菌のほか、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原、結核菌（PCR）、MAC（PCR）、P.カリニ（PCR）、サイトメガロウイルス（PCR）ですべて陰性。肺癌細胞も検出されなかった。26日にはインフルエンザ A,B ともに陰性、サイトメガロウイルス IgM（抗体）、マイコプラズマもすべて陰性であり、感染症はすべて否定された。

6) 人工換気装置が装着中の重症度の変化について

開示カードでは、人工換気装置が装着中であり、さらに1月4日に気管切開が行われたということがわかるだけである。

一方、副作用報告書では、血液ガス分析の経過表があり、その中に FiO_2 の値も記載されている。そのため、12月28日にやや改善傾向を見せながら、1月4日には再度悪化傾向があったことが分かる（註）。これにより、長期化の危険を考えて気管切開したと思われることなどを推察することが可能である。これらを、開示カードで推察することは不可能である。

（註）気管切開が実施された1月4日には、12月28日の状態（93.1）からはもちろん、12月24日の状態（87.2）と比較しても悪化していた。12月24日から1月9日までの PaO_2 と PaCO_2 の経過は以下のとおり。

	12.24	12.28	1.4	1.9
PaO_2	87.2	⇒ 93.1	⇒ 82.6	⇒ 100.9
PaCO_2	42.7	⇒ 36.4	⇒ 43.4	⇒ 45.5

7) 「未回復」であった間質性肺炎が、開示カードでは「回復」

開示カードには、12月22日グレード3の間質性肺炎が生じ、1月11日に回復した（recovered）となっているが、C318では人工換気装置や気管内挿管、気管切開が死亡日まで継続されたと記載され、しかも、追加コメントとして、以下のように記載されている。

「低酸素血症が間質性肺炎（胸部レントゲンで確認）に伴って生じた。病勢進行が12月22日のCTスキャンで確認された。集中治療をおこなったにもかかわらず、患者の状態は悪化し、心のう液が貯留し、DICを合併した。剖検では、癌性心のう炎をみとめ、これが直接死因と考えられた。そして、間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」。

これらのことから、間質性肺炎は集中治療で回復したが、肺癌の病勢は集中治療にもかかわらず

ず進行し、癌性心のう炎による大量の心のう液貯留と、癌末期の特徴としての DIC も合併して死亡した、との印象をもたされてしまうであろう。

一方、**副作用報告書**からは、11日にCT検査のために30分だけ人工換気装置を外すことができたといっても、極めて危険な条件で行われたことが明瞭である。12月24日に間質性肺炎で呼吸不全が生じて人工換気装置が装着され1月9日の時点でもなお FiO_2 0.8 という高濃度の酸素で呼吸器による人工呼吸が続けられていた (PaO_2 は約 100)。臨床的には、 FiO_2 を 0.1 下げるとも非常に困難であることが多い。それを、一気にたとえ、30分でも大気圧 (FiO_2 0.21 と約 4分の1の酸素濃度) とし、人工呼吸を行わない状態にすればどうなるか。想像するだけでもゾッとすくらしい危険である。したがっておそらく、高濃度の酸素吸入を高流量で流しつつ、用手法で人工呼吸を続け、CTを撮る瞬間の1~2分だけ用手法の人工呼吸も止めたという可能性がある。それならば、30分間人工呼吸器の器械からは離脱できたといっても、人工呼吸そのものが不要になったとは言えない。

11日に人工呼吸器を外したとされる直前直後の人工換気装置の条件と血液ガスのデータが副作用報告書にもないので詳細は不明であるが、少なくとも、12日にもなお人工換気が続行されているので、間質性肺炎が回復したと言える状態では決してない。

ただ、12日の人工換気は FiO_2 0.3 で実施されており、1月9日の条件 FiO_2 0.8 よりは下がっているので、呼吸不全の状態が改善したことは確かであろう。癌の進行が呼吸不全の主な原因なら、途中で改善することは困難であるから、多少でも回復したことは、人工換気装置を装着するほどの呼吸不全状態の主な原因が「癌の進行」ではなかったことを、逆に証明することになる。

丙B第1号証の1の1では「回復」と記されているが、剖検による組織学的検査結果を受けて、追加報告(丙B第1号証の1の2)では、間質性肺炎が「未回復」であったと記されている。

しかし、開示カードには「未回復」と記すのではなく、「間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」ことのみを記し、人工呼吸器の続行は、癌の進行のためで、間質性肺炎はあくまで「回復」したことになっていることが明らかである。

丙P第16号証の3の2ページ目(英語報告書)の“ONSET AND RESOLUTION”(訳の「発現および回復」)の欄の医師の記載は、発現日は、2000年12月22日だが、回復欄は斜線が入っている。したがって、回復していない、と解釈できる。

また、丙B第1号証の1の1の副作用報告書の医師記入欄には、1月11日欄に「間質影の改善を確認」との記載は見られるが、どこにも回復とは書かれていない。

ところが、アストラゼネカ社の記載欄には、転帰が「回復」と記されているし、アストラゼネカ社が作成した開示カードの間質性肺炎の転帰も「回復」であり、医師の記載と異なる。

最終的に、承認申請後に、照会されてはじめて、「未回復」との報告がなされた。

8) 死因についても、開示カードでは誤誘導される

開示カードでは、剖検が実施されたとの記載があるが、主死因の欄は「肺癌」だけで、副死因は記載されていない。しかし、追加コメントで「剖検では癌性心のう炎をみとめ、これが直接死因と考えられた。そして、間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった。」とある。人工呼吸器は死亡まで続けられているが、間質性肺炎はグレード3で、途中で回復しているので、人工呼吸器の続行は癌の進行のためと誤解される。

副作用報告書で記載されている組織学的所見で、間質性肺炎のなかでも最重篤な DAD に特徴的な、II型肺胞細胞の腫大・剥離や硝子膜形成の所見が認められている。間質性肺炎はそのため「未回復」と判定された。したがって、客観的には死因に間質性肺炎が関与した可能性は十分あ

りうるのに、開示カードでは、「間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」としている。こうした記載は、間質性肺炎の「回復」との転帰とともに、その死因への関与を排除する方向へ強く誤誘導するものである。

なお、「直接の死因」とされた「癌性心のう炎」による「心のう液貯留」そのものについても、ゲフィチニブによる影響は否定できない（註 a）。また、心のう液の大量貯留による心タンポナーデで死亡するといったことも想定し難い。心のう水は穿刺手技により低侵襲で排液可能だからである（註 b）。

（註 a）心外膜中皮の再生にも EGFR が関係しているため、ゲフィチニブの影響を受ける。

EGFR に対する影響は、老化している細胞や、再生・置換速度の速い組織に、より早期に強く発現するであろう。肺胞細胞の新たな細胞への置換・再生よりも、心外膜中皮細胞が新しい中皮細胞に再生・置換される速度が遅ければ、下痢や皮膚の発疹、間質性肺炎の発症より遅れて心外膜への影響（心外膜炎）が現われてくると思われる。そして中皮細胞の EGFR 阻害下では、癌の浸潤で傷害された心外膜の修復機転をも障害するので、癌の浸潤が心外膜に及んでいけば、心のう液の貯留は EGFR 阻害のない場合よりも強く進むことになる。したがって、軽度の癌性心のう炎でもゲフィチニブの EGFR 阻害作用により影響を受けてより重篤化する可能性があるといえる。

（註 b）心のう液の排除について、工藤医師は「胸を開けて開窓術」が必要で、大きな侵襲を伴うとの主旨の証言をした。しかし、癌性心のう炎であっても、テフロン針による穿刺で安全に排液は可能である。私自身、一般内科医として、心のう穿刺は実施していた。超音波エコー装置があれば（心エコーでなくても）位置を容易に確認できるので、極めて安全かつ確実に、心のう液の穿刺・排液は可能である。ところが、開窓術はもちろん、心のう液をテフロン針と注射器を用いて排液するという方法すらやっていない。心のう穿刺して排液して延命を図るというよりもっと重大な状態が生じたということであろう。

9) DIC の客観的根拠は不明

開示カードでは、DIC については、有害事象にもあがっていない。

副作用報告書でも、血液検査上、DIC 合併の疑いとあるだけであり、開示された検査データとしても、血小板数の減少だけである（他のデータがあるのかもしれないが）。しかし、開示カードでは、とってつけたように、追加コメントで、「DIC の出現」が断定的に記載されている。

10) 低血圧はドパミン続行なら一死亡まで持続

開示カードには、ドパミンを 12 月 24 日から死亡までずっと使用したことが記載されている。この記載をもとに考えると、 FiO_2 0.8 で 87.2 mmHg の pO_2 がようやく得られるほどの重症低酸素血症を呈し、ドパミンが開始され死亡するまで用いられたということになる。ショックに陥ったことは明瞭で、この時期には、人工換気や昇圧剤なしでは臓器機能障害どころか、一時も生命を維持できなかったことは明白である。したがって、低血圧についても、グレード 4（註）であることは明白であり、「1 月 15 日に低血圧が回復した」との記述（開示カード C316）は、その通りに受け取るわけにいかない。両記述は矛盾しているため、少なくともどちらかが誤りである。そして、人工換気装置を装着してから死亡するまで、実質的には人工換気装置は外すことができていないので、ずっとドパミンを使い続けた、と考える方が自然である。

一方、副作用報告書のうち、最初のもの（丙 B 第 1 号証の 1 の 1）には血圧の記載がない。ま

た、丙 B 第 1 号証の 1 の 2 には、12 月 24 日「低血圧発現」、1 月 15 日「低血圧回復」とあるだけで、血圧低下にドパミンがどのように使用されたのか不明である。

したがって、「低血圧」についてだけは、副作用報告書では得られず、開示カードでしか得られない情報であった。

(註) 低血圧のグレード：

グレード 3 は「治療と持続的観察を要するが持続的な生理機能障害を伴わずに回復」

グレード 4 は「ショック（酸血症と組織還流低下による臓器機能障害を伴う）」

と定義されている。

3. 総合的にみて

- 1) 開示カードの情報では、ゲフィチニブの中止理由、有害事象のグレード分類、因果関係、転帰について、第三者が客観的記載事実にもとづいて吟味し、評価し直し、死亡とゲフィチニブとの因果関係について、批判的に検証することが大きく制限される。
- 2) 担当医の情報そのものも恣意的な記述が少なくないが、開示カードの情報は、「間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」に象徴的に現われているように、担当医の情報が更に恣意的に選択されて記述されているために、客観性に乏しい。
- 3) FiO_2 0.8 で 87.2 mmHg の pO_2 がようやく得られるほど重症の間質性肺炎や低酸素血症があったが、その重症の程度が、開示カードでは全く知りえない。
- 4) その結果、人工換気装置が装着されているためグレード 3 ではなく、グレード 4 で生命を脅かすほど重篤で危険との指摘はできても、それに留まり、客観的な情報に基づく具体的な批判は不可能である。
- 5) 以上、今回文書提出命令により開示された資料を用いただけでは、死亡や重症有害事象との因果関係の判定は極めて制限されるといえる。

したがって、以下に述べる新たな検討結果は、上記のように、かならずしも十分とはいえない情報に基づいてなされていることを、お断りしておきたい。

【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

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 チロジニ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。この点は先の意見書でも書いたが、今回の症例の検討に際しても、つねに念頭におきおく必要があるので、繰り返しになるが記しておきたい。

(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 4 月と 1999 年 2 月の間に実施されたと考えられる (第(2)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

イレッサ錠 250 に関する資料 (承認申請概要) (p11) の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によれば、「試験 1839IL/0005 は 1998 年 4 月から開始し、・・・」と記載し、同資料 (p407) では、「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開始された (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)。

また、「第 I 相臨床試験中に 6 ヶ月の毒性試験成績が得られたことから、欧米では 1999 年 2 月より、臨床第 I/II 相試験 (試験 1839IL/0011 および試験 1839IL/0012) を開始した。」とされている (p12)。

(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も待たずに、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 (両方で合計 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、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）、および、文書提出命令で開示された資料を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)。

1) 有害事象死症例の検討

05-① 300mg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、文書提出命令資料の開示症例要約：C1,C2）

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、添付資料と開示症例要約（文書提出命令資料のC1,C2は、他の多くの症例のような開示カードではなく、症状経過の要約として記述されたものである）、以下同様の場合は、「開示症例要約」とする）の情報を合わせて要約すれば、以下のような既往歴と経過であったことがうかがえる。

既往歴は、鎖骨骨折、敗血症、肺炎、蓄膿症、低血圧、冠動脈疾患、肺気腫、喘息、便秘、はきけ、発熱、好中球減少、舌潰瘍、喫煙歴などである。

この試験に登録した時の状態は、腫瘍の壊死があり、頸部痛、頰脈、顎痛、頸部腫脹、舌の浸潤、舌腫脹、上部縦隔への軟部組織の充満、経管栄養状態、粘膜炎、寒さに弱い状態、リンパ節触知などであった。

舌がんに対する治療歴は、局所放射線、5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、シスプラチン、パクリタキセルであった。

また、試験期間中に併用されていた薬剤は、ガバペンチン（抗てんかん剤）、フェンタニル貼付剤（合成オピオイド=モルヒネ類似物質）、モルヒネ徐放剤、ブトルファノール鼻スプレー（合成オピオイドの一種だが部分作動剤で一部モルヒネに拮抗作用あり）、ヒドロモルフォン（半合

成オピオイド＝モルヒネ類似物質）、マグネシウム、ゾルピデム（睡眠剤）、トリウムシノロン/ロピカイン？（ステロイド剤/局所麻酔剤の合剤）、プレドニゾロン（ステロイド剤）であった。

既往歴や試験登録時の病状は相当重症には見えるが、それでも PS 分類では 0 であり、通常の生活が障害なく可能であった。

ゲフィチニブが 2 サイクル投与された（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、種々の症状が新たに出現し、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 55 日目（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 の無力症を生じて入院した**。そして、悪寒や呼吸困難を伴う発熱は感染症として扱われて、静注で抗生物質（ピペラシリン/タゾバクタムおよびアモキシシリン/クラブラン酸）が使用されたが、起炎菌は発見できなかった。55 日目にグレード 3 の有害事象が生じたために 56 日目から予定されていた 3 サイクル目のゲフィチニブは開始されなかった。68 日目（2 サイクル目のゲフィチニブ終了後 26 日目）に急性呼吸窮迫症候群（ARDS）のため興奮状態の症状を呈して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＝終了？）、

3 日目に無力症（40 日持続し回復＝終了？）、咳の増加（39 日持続し回復＝終了？）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 日で（開始から 28 日目）に回復（終了）**。

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、脱水を生じたため、入院した**。

58 日目（終了 16 日目）には発熱を生じて 5 日間続いて回復したとされているが、これは単に 62 日目で終了して、63 日目から新たに発熱が起きているので、持続したと考えるべきである。しかも、

63 日目（終了 21 日目）には悪寒をともなう発熱が生じており、これは解熱することなく、

68 日目（投与終了後 26 日目）に急性呼吸窮迫症候群 ARDS（グレード 4）を生じて興奮状態となったまま死亡したものである。

【濱コメント】

本例の問題点を以下にいくつかあげる。

a)28日目までは、舌がんの進行はなく、ベストレスポンスは「不変」であろう

呼吸困難は10日目に回復、無力症は40日持続しているがグレード1、咳の増加も39日持続しているがグレード1、痛みはずっと続いているがグレード2、低リン血症はグレード3だが11日目には回復、口内炎はグレード1で28日目に回復。食欲不振も1サイクル目を終了して3日目に回復。うつ状態は1サイクル目を終了時に発症しずっと続いたが、グレードは1であった。口内炎と食欲不振が舌がんに関連する症状であるが、いずれも1サイクル目終了とともに回復しているし、EGFR阻害でも現われうる症状であるので、これはゲフィチニブによる「副作用」に分類すべきものである。

すなわち、ゲフィチニブ開始後28日目までには、舌がんの進行を思わせるような有害事象は何も生じていない。したがって、がんの病勢が「進行」となっているが、この間、舌がんの進行を示す客観的証拠はない。舌がんの進行がないとすれば、ベストレスポンスは、進行ではなく、「不変」とすべきである。

b)中止理由であるARDSの開始時点は遅くとも55日目

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（ARDS）のみが中止の理由となっていた。しかし、ARDSの開始時点である68日目というのは余りにも遅すぎる。実際には、遅くとも55日目には現われていたと考えるべきである。その理由を次に述べる。

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(申請資料概要、p419表ト-19、投与期間において、2サイクル目以降も実施できる基準の(1)として「合併症を含め、グレード3以上の有害事象が発現していない」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。

したがって、その意味では、グレード3の口内炎と無力症はもちろん、グレード2であっても呼吸困難があったのであるから、本来これらの病名（口内炎、無力症、呼吸困難）が中止の理由となるはずである。

ところが、申請資料概要にも、添付資料のp7やp462にも中止理由は68日目（終了後26日目）に発症したとされるARDSである。開示症例要約には中止理由は記載されていない。

ARDSの発症時は、レントゲン上にも陰影が現われない早期の段階から呼吸困難が現われるものである。その呼吸困難が生じ始めた翌日あるいは翌々日にレントゲン上にスリガラス上の陰影が現われ、急速にそれが広がり呼吸困難が増悪し、種々の治療をしても進行してついには死亡に至るとというのが通常のARDSによって死亡に至る経過である。68日目に発症して1日で急激に死亡するようなARDSを想定することは極めて困難である。通常どおり、その1～2週間前から症状が徐々に進行して重症化して最終的に救命しえないほど重症となつたとすると、55日目に重症化して入院した時とほぼ一致する。したがって、この時がARDSの始まりであったと考えてほぼ間違いのないであろう。そうすると、3サイクル目の開始日（56日目）にARDSが始まっていたことになり、それが、3サイクル目を開始できなかった、つまりゲフィチニブの使用を中止した理由となるわけで、矛盾なく説明が可能となる。ARDSの開始日が68日目ということでは、説明のつかないことが多すぎるのである。

c)すべての有害事象との因果関係が否定されたことは不自然

本例について、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ことも不自然である。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週間の休止期の最終日（あるいは2サイクルの開始までに）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こと、さらには、EGFR阻害により肝細胞やII型肺胞細胞などの再生不良が持続したからと考えられ、ゲフィチニブとの関連の可能性がありうる。

d)進行舌がんであっても「PS0」-ARDSが「がん増悪」によるとの証拠なし

本例は、癌の種類が「舌がん」とされている（申請資料概要 p408、開示症例要約 C1）。進行がんには違いないが、登録時点のPS分類は「0」であった。そして、舌がんの原発巣、あるいは転移巣のどの部位が進展して「進行した」と判定されたのか、客観的事実は記載されていない。したがって、病勢の進行についての証拠は乏しく、たとえ進行したとしても、ARDSががんの進行によるものであるとの証拠はない。また、敗血症に伴うARDSという証拠もない。

e)多くの症状、ARDSがゲフィチニブによる可能性大

上記の3)で述べたように、ゲフィチニブ開始で種々の症状が現われ、1回目の休止期間中に多くの症状が消失し、休止期間中に新たな有害事象は現われず、2サイクル目では症状が再現し、さらに新たな症状が現われ、2サイクル目終了後も改善せず進行したことから、多くの症状はもちろん、55日目にはすでに現われていた可能性が高いARDSについても、ゲフィチニブで生じた可能性が高く、それ以外の原因で生じた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、積極的にARDSによる死亡をはじめ、一連の有害事象症状はゲフィチニブによると考えるべきである。当然ながら、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。

f)最も初期の症例

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。

**05-②400mg 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、開示症例要約 C2)**

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、開始から 70 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の胸部感染症を合併。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。

開示症例要約は以下のとおりである（全文翻訳）。

患者は 59 歳白人で、中皮腫と診断されていた。ランダム化療法の 70 日目に CTC グレード3の胸部感染症（COSTART 用語で感染症）が認められ入院した。イミペネムやレボフロキサシン、ネブライザー吸入、サルブタモール、アセトアミノフェン、アンピシリン、酸素などで治療がおこなわれた。ゲフィチニブは 70 日目で病勢進行のために中止となった。胸部感染症は中止後 8 日間目に回復した（resolved）。中止 21 日後にグレード4の気管支肺炎のために入院したが入院当日に死亡した。患者には乳がんの既往があり、左乳房を切除されており、子宮筋腫のために子宮摘出術を受けていた。試験登録時に現病疾患は、T 波逆転、肺機能低下、肺活量半減、左横隔膜挙上、うつ病、疼痛、呼吸困難、便秘、倦怠感、胸膜が肥厚と口径不整を伴い分葉、アルカリフォスファターゼの上昇、左下肢筋力減退が認められた。試験中に生じた他の有害事象としては、感染、嘔気、下痢、咽頭炎、インフルエンザ様症状であった。中皮腫に対するこれまでの治療としては、放射線療法、カルボプラチン、マイトマイシン/ビンブラスチン/シスプラチン、試験期間中併用した薬剤はモルヒネ、ジクロフェナク、デキサメタゾン、dantron/poloxamer、ドスレピン、結合型エストロゲン、オメプラゾール、メトクロプラミドであった。担当医は、胸部感染症と気管支肺炎は、ゲフィチニブと無関係であると考えた。

【濱コメント】

a) 有害事象について時期を追うと、呼吸器症状が確実に増悪したことが分かる

有害事象について時期を追ってみると、下記のように、28 日目の咽頭炎にはじまり、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(添付資料では部位不明であったが開示症例要約では胸部感染症、すなわち肺炎であろう)がはじまり、これは9日間で(79日目に)回復したとされた12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(添付資料では何日後に死亡したかは不明であったが、開示症例要約では入院当日死亡したとされている)。

咽頭炎 G2 (28~43日)

インフルエンザ様症状 G1 (41~51日)

感染症 G2 (53~65日)

感染症 G3 (70~79日) (開示症例要約で胸部感染症と判明)

肺炎 G4 (91日)

死亡 (91日)

それぞれの有害事象が独立のものと同様、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ことが、添付資料からも考えられた。感染症の部位が不明であるのも不自然であったが、開示症例要約で、70~79日のグレード3の感染症が呼吸器感染症であることが判明した。したがって、41~51日のグレード1のインフルエンザ様症状に引き続く53~65日のグレード2の感染症も呼吸器感染症であろう。そうすると、個々に記載するとそれぞれが回復しているように見えるが、実際は、グレード1からグレード4の肺炎まで、ほぼ連続して症状が増悪していることが推察できる。

b) 開示症例要約では多くの新たな事実が判明

開示症例要約 C2 では以下のような経過が記載され、既往歴や現症、試験中の併用薬剤(抗生物質など)が判明した。新たに以下のような重要な情報がいくつか判明した。①原疾患が中皮腫で、②そのためと思われる肺機能低下や、肺活量半減、左横隔膜挙上があった、③中皮腫に対して放射線照射歴と化学療法治療歴があった、④70日目に生じた有害事象(感染)の部位が胸部であり、それが入院目的となった。しかし、⑤ゲフィチニブの中止理由は原病(中皮腫)の進行であった。⑥91日目に肺炎で入院したその日に死亡した。

この例では、試験期間中におけるベストレスポンスは「不変」であった。癌の原発部位が中皮腫であり、ゲフィチニブの中止理由は病勢進行とされている。しかし、ゲフィチニブを中止した日(投与開始から70日目)に入院した理由は胸部感染であり、病勢進行ではない。その後死因となった肺炎も含めて胸部感染そのものは、中皮腫の病勢進行の客観的証拠とはいえないので、胸部感染が本当の中止理由であった可能性が高い。少なくとも中皮腫の進行が主要な中止理由ではなかったと思われる。

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く、害反応(副作用)に分類すべきであった。

2)その他の問題点

文書提出命令により開示された資料中に、開示症例要約あるいは開示カードが示されていたのは、上記の2例のみである。この2例の有害事象死亡以外に、64人中10人が治験終了後30日以内に死亡したが（申請資料概要 p412-413）、これら死亡例については開示カードも開示症例要約も示されていない。

申請資料概要の表ト-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。これらは副作用死はもちろん有害事象死にもされなかった上記10人の病勢進行死例や、治験終了30日以降死亡例の呼吸器系有害事象ではなかったかと推察する。

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)

1) 承認申請概要からみた問題点

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。

2) 文書提出命令により開示された資料

今回文書提出命令により開示された資料は、開示請求していたケースカードでも開示症例要約でもなく、個々の有害事象とその因果関係の有無に関する理由などが記された表となっているので、以下この形の文書を「開示症例表」と略称する。それでも、申請資料概要の添付資料よりは情報量が多い。また、V1511 試験については「添付資料」そのものがついていなかった。

3) 開示症例表を加味した No 5 および No12 症例の検討結果

開示症例表の情報を加味すると、50mg 群の 5 人中 1 人で、グレード 3 の呼吸困難を生じた人 (No 5)、225mg 群の 1 人で低酸素血症を生じた人 (No12) の経過は以下のようなものであることが判明した。

No 5

a) 原疾患、転移巣、既往歴、治療歴および全般的経過等

40 歳男性、原疾患は非小細胞肺癌（腺がん）、IV 期、PS 1、放射線照射歴、シスプラチン、ビンデシン、ブレオマイシン、マイトマイシン C、ドセタキセルの使用歴があり、薬物性肺臓炎の既往があった。他に既往歴として癌性心膜炎、心不全、肺結核があった。肝臓への転移、胸水および腹水の貯留があったが、評価可能病変は肺原発巣と肝臓転移病巣であった。病勢は、肝転移巣が PD（進行）、肺原発巣は NC（不変）、胸水と腹水は評価されなかった。総合的に病勢は、PD（進行）とされた。

b) ゲフィチニブの使用

1998 年 10 月 12 日にゲフィチニブ 50mg を単回使用し、その後 10 月 22 日（単回投与から 11 日目）から 14 日間（1 サイクル）ゲフィチニブ 50mg を 1 日 1 回服用した。

c) 有害事象の経過と担当医の評価

有害事象として、単回投与 3 日目（初日が 1 日目）に軽度で重篤でない嘔吐があり 3 日で回復し、MS コンチンのためと考えられた。単回投与 11 日目（反復投与 1 日目）に GOT 58、GPT 69、反復投与 8 日目に GOT /GPT が 159/151、反復投与終了 2 日後（単回投与日から 26 日後）に 128/115 と肝機能悪化の状態はやや改善したが、悪心を生じてナウゼリンやプリンペランを要した。また、白血球数が 1.3 万/mm³（好中球数 78.7%）と上昇し（その後さらに上昇）、反復投与終了 4 日後に全身倦怠感とグレード 3（高度）の呼吸困難が出現したため、酸素吸入が実施され、同日と翌日セレネース、翌日にピレチアが使用された（これらは、著しい呼吸困難の際、

興奮・錯乱状態になるとしばしば使用される薬剤である)。また、モルヒネ、セルシン、ネオフィリンは反復投与終了 5 日後から 15 日後まで使用され、反復投与終了 12 日後に胸水穿刺が行われた。一時的に症状の軽減を認めたが、投与終了 15 日後の時点（つまり、2 サイクル目に入る前）に不変と判断された。

GOT/GPT の値は、反復投与終了 8 日後に最高値 (268/289 : 高度) に達した（つまりその後は、少なくとも改善したということであろう）。ビリルビン値は同日 1.7 mg/dL と上昇し、反復投与終了 15 日後にも 1.8 mg/dL、血清アルブミン値は両日とも 2.5 g/dL、A/G は両日とも 0.92 であった。白血球数、血小板数ともに反復投与終了 15 日後にも上昇し続けている（白血球数 16.2 万、血小板数 8 日後 48.8 万/mm³、15 日後 50.9 万/mm³）。

しかし、GOT/GPT 異常やビリルビン値、アルブミン値は A/G の低下などは、肝病変の悪化に伴うもの、あるいはそれに伴う食事摂取量の低下によるもので、ゲフィチニブとの関連はないとされた。そして「薬剤との関連ないため、これ以上の追跡不要と判断」された。

また、**呼吸困難**についても、「病勢の増悪」によるため、とされ、ゲフィチニブとの因果関係は「なし」と「完全否定」された。「このため、これ以上の追跡不要」とされた。

d)有害事象に対する担当医の評価の問題点

i)呼吸困難について

呼吸困難と薬剤との因果関係は否定されたが、肺原発巣は NC (不変) である。酸素吸入やネオフィリンを用いても、セレネースやピレチア、モルヒネ、セルシンなどを要するほどの呼吸困難の激しかった時（反復投与終了 4～5 日目）には胸水穿刺はされなかったので、胸水貯留も呼吸困難の原因とはいえない。そうすると、呼吸困難の原因は、ゲフィチニブそのもの以外に考えようがないのではないかと思われる。

ii)GOT/GPT について

また、GOT/GPT の増悪も、肝病変の PD (進行) によるとされたが、PD (進行) に基づくものならば、GOT/GPT が上昇し始めたら、相当期間上昇を続けるはずである（劇症肝炎や肝硬変末期で大半の肝細胞が崩壊してしまえば低下するが、それ以外では増悪し続ける限りは上昇しつづけるはずである）。しかし本例では、GOT/GPT は反復投与終了 8 日後の 268/289 を最高値として、その後は改善したと考えられる（値は記載されていないが、268/289 が最高値）。したがって、GOT/GPT についても、肝病変の進行によるとされたことには相当に無理があり、ゲフィチニブとの関係が否定された根拠は極めて不可解である。また、追跡が中止されたことも不可解である。

むしろ悪心を伴って肝障害が出現すると同時に、全身倦怠感、興奮状態となるほど強い呼吸困難が出現したということは、多臓器にわたる一連の障害が、ほぼ同時に現われているのであり、ゲフィチニブによる害反応であることを強く示唆する。

iii) 2 サイクル目に入れなかったのは有害事象のためであり「中止扱い」

反復投与終了 15 日後にこれら重篤な（もしくは高度な）有害事象がすべて正常化し、問題なければ 2 サイクル目が開始されているはずであるが、2 サイクル目の使用はされなかった。

グレード 3 の有害事象である呼吸困難は消失していなかったのであるから、2 サイクル目に入れられなかったのは有害事象のためである。したがって、重篤な有害事象のために「使用

中止」となったはずである。

e) I 相臨床試験の目的を無視した判定

イレッサ錠 250 に関する資料（申請資料概要）（p420）によれば、「中止時、薬物由来もしくは不明であるが有害事象が発現した場合、正常化するかまたは投与前に近い状態に回復するまで追跡を実施する」と規定されている。

この規定では、有害事象が薬剤との、関連が「ある」か「不明」な場合には、中止時に発症していた有害事象が軽快していても、正常化するかまたは投与前に近い状態に回復するまで追跡を実施しなければならないが、因果関係が否定されてしまえば、「追跡しなくてもよい」ことになる。したがって、本例で、反復投与終了 15 日後の「中止」にあたる時点で、正常化または投与前に近い状態にまだ回復していなくても、医師が薬剤と「無関係」と判定すれば、確かに、プロトコール違反ではない。しかし、「因果関係否定」がこれほど簡単に行われるなら、「害反応の発見」という第 I 試験の重要な役割を果すことはできない。したがって、単純に規定を当てはめるなら「プロトコール違反」とはいえないかも知れないが、プロトコールの主旨、第 I 相臨床試験の目的を無視した判定である。

f) プロトコールの問題点

プロトコールで「薬物由来もしくは不明であるが有害事象が発現した場合」としているのは、本来そもそも、「因果関係否定」がこれほどには軽々しく行われなかったことを前提としたものであろう。そうでなく、「因果関係否定」がいつも簡単に行われるなら、「害反応の発見」という第 I 試験の重要な役割を果すことはできないからである。

GOT/GPT にしても、呼吸困難にしても、反復投与終了後 15 日の時点では因果関係が否定できるところか、客観的には因果関係が十分にありうるものである。

それを、プロトコールの規定にあるからといって、「因果関係が否定された」ので「追跡不要」と考えた、というのでは、因果関係が濃厚でも否定したいものを否定できるようにするために「プロトコールの規定」を作ったのではないかと疑われてもしかたないのではないかと。

その意味で、プロトコール自体が、いくら濃厚な因果関係があっても害反応を否定する仕組みを有しているといえよう。

g) 本例の実施は、イヌ 6 か月反復毒性試験の報告書発行の直後

本例は 1998 年 10 月 12 日にゲフィチニブ 50mg を単回使用し、その後 10 月 22 日（単回投与から 11 日目）から 14 日間（11 月 3 日まで）ゲフィチニブを使用し、さらに 14 日間観察が行われた。したがって、2 サイクル目を開始しないことを判断したのは 11 月 4 日である。

イヌの経口 6 か月反復毒性試験（10 日目で肺虚脱が生じて用量減量せざるを得なかった実験）の報告書が作成・発行されたのは 1998 年 8 月 6 日付けである。したがって、問題の実験の報告書作成・発行からわずか 3 か月しか経っていない時期の重大な呼吸困難例である。

もしも、動物での肺虚脱の所見が明瞭に治験担当医に提示されていたならば、本例も因果関係ありと報告されていたかも知れないのである。

h) 本例で「因果関係が否定された」意味

本例は、放射線照射歴、シスプラチン、ビンデシン、ブレオマイシン、マイトマイシン C、ドセタキセルの使用歴があるため、肺胞細胞は I 型も II 型も健常なものが減少し、肝細胞も相当老

化していたのではないかとと思われる。そのため、ゲフィチニブが 50mg という少量であっても、影響を受けたものではないかと推察される。

臨床試験は、未知の害を発見することが、もっとも重要な2つの役割のうちの一つであり、特にI相試験は、未知の害を発見、あるいは早期に害のシグナルを検出することが、むしろ唯一の重要な役割である。その意味で、わずかでも因果関係に疑いがあれば、それを見極められるまで追跡する必要がある。それを、いとも簡単に、しかも非常に害反応の疑いの強い肝障害や呼吸困難を、「完全否定しきっている」ことは、臨床試験、特に、とくにI相臨床試験の目的を踏みにじる行いである。

I相臨床試験で因果関係が十分にある害反応を完全否定し去ってしまい、その後の臨床試験の参考にしなかったことは、その後のゲフィチニブの評価、ひいては日本の肺癌患者の治療に大きなマイナスとなったと考えられる。

しかも、50mg でこれほどの重大なことが生じたならば、250mg も使用の是非を問わなければならなくなるほどの重大な出来事ある。逆にいえば、だからこそ、あえて「因果関係なし」としてのかも知れない。そう疑われてもしかたのないほど、明瞭で重大な害反応の「完全否定」例である。

No12

a) 原疾患、転移巣、既往歴、治療歴および全般的経過等

71歳男性、原疾患は結腸・直腸がん（腺がん）罹病期間2年で再発例、IIIA期、PS0、右肺野に2箇所、左肺野に1箇所の腫瘍病巣（おそらく結腸・直腸がんの転移巣）があり、これに対してゲフィチニブが用いられた。放射線照射歴はなく、化学療法としてはイリノテカンの使用歴があったが、結腸・直腸がんの標準治療剤であるフルオロウラシル系薬剤の使用歴はない。薬物性肺臓炎の既往はない。他に既往歴として糖尿病、老人性白内障、虫垂炎、痔核、両側副腎肥大、イレウス、胃潰瘍、肺炎があった。病勢は、1サイクル目は、個々の病巣、総合とも、すべてNC（不変）であったが、2サイクル目は、個々の病巣はすべてNCであったが、総合でPD（進行）とされた。

b) ゲフィチニブの使用

1999年4月13日にゲフィチニブ225mgを単回使用し、その後ゲフィチニブ1日1回225mgを4月23日（単回投与から11日目）から14日間（1サイクル）すべて服用し、その後、2サイクル目を開始し（39日目からと推測される）から14日間すべて服用したとされる。その後14日間観察したはずであり、観察期間（試験期間）は、単回使用から数えて合計67日間であるが、治療期間は50日とされている（この点、記載内容が一致しない）。

単回投与から50日目は、2サイクル目の12日目であるから、ゲフィチニブの使用はこの日までであった可能性がある。すると、2サイクル目もすべて服用した、ということと矛盾する。ただし、(23)の有害事象であるGOT上昇は、50日目に発症し、「関連あるかもしれない」として追跡調査され、22日間かけて回復したと記載されているので、72日後にも生存していたことは間違いないのであろう。一方、GOTのコメントの項には、中止時（2サイクル目反復投与8日目）にGOTが209と上昇を認め、その後測定値の低下を認め、21日後に31と正常値まで回復した」とされている。

このように、ゲフィチニブを中止した日、服用日数などの記載が一致していない。

c) 有害事象の経過と担当医の評価

反復投与開始から

- ふらつき（1日目～9日間、使用期間中に回復）、
- 頭重感（2日目～10日間、使用期間中に回復）、
- 倦怠感（2日目～4日間、使用期間中に回復）、
- 低血圧（3日目～9日間、使用期間中に回復）、
- 白血球数上昇（中等度）（4日目～12日間、反復投与終了2日後回復）、
- LDH上昇（8日目～8日間、反復投与終了4日後回復）が

反復投与1サイクル目終了後から

- 頭重感（終了5日目～2日間で回復）
- 両足底角化症（終了6日目～11日間で回復）
- 上気道炎（終了10日目～7日間で回復）
- 低酸素血症（高度）（終了13日目～回復の転帰記載なし）**
- 低血圧（終了14日目～20日間で回復）
- ふらつき（終了15日目～1日間で回復）
- GOT/GPT（終了15日目 GOT/GPTが？/48。2サイクル8日目 208/288と最高値、50日目=2サイクル12日目でゲフィチニブ中止。中止21日後には31/26と正常値に回復）判定「関連あるかもしれない」
- LDH（終了15日目 281と上昇。2サイクル8日目 396と最高値、50日目=2サイクル目12日目でゲフィチニブ中止。中止21日後には217と正常値に回復）判定「関連あるかもしれない」
- 尿糖陽性（終了15日目～12日間で回復）
- 下痢（終了15日目～8日間で回復）
 - ほてり（2サイクル5日目～4日間で回復）
 - 不眠（2サイクル8日目～4日間で回復）
 - 食欲不振（2サイクル9日目～1日間で回復）
 - 倦怠感（2サイクル11日目～2日間で回復）
 - 流行性角結膜炎（2サイクル12日目～15日間で回復）

因果関係は、GOT/GPTおよびLDHを除いてすべて否定された。

d) 有害事象に対する担当医の評価の問題点

i) 低酸素血症について

低酸素血症を「関連なし」とした理由は、「原疾患によるものと判断される」というものであり、医師の見解として「原疾患によるものと判断される」が繰り返され、「治験薬との因果関係をなしとした」としている。そして、「本剤との関連ないため、これ以上の追跡不要と判断」と、No5と同様の考え方で、追跡をしていない。

そもそも、「原疾患によるものと判断される」というだけでは、ゲフィチニブの関与を完全に否定する理由には全くなならない。

なぜなら、低酸素血症がはじまったのは、2サイクル日の終了時点ではなく、開始時点であり、病勢は、1サイクル目は、個々の病巣、総合とも、すべてNC（不変）だからである。しかも、2サイクル目の終了時点（単回投与からは53日目）でも、総合でPD（進行）とされたものの、個々の病巣はすべてNCであった。

したがって、原病（転移性肺腫瘍）の病勢だけで、低酸素血症が生じる原因の説明には全くならない。

上気道炎が、1 サイクル目のゲフィチニブ終了10日目に発症し、7日間で回復したとされている。通常の感冒（に伴う上気道炎）にしては7日間というのは、経過がやや長い。しかもその経過中（上気道炎発症の3日後）にはグレード3（高度：安静時の酸素飽和度の低下、酸素吸入を要する程度）の低酸素血症を生じている。ゲフィチニブによるEGFR阻害があると、軽い上気道感染でも、炎症で傷ついた粘膜の修復が遅れ感染が遅延する可能性がある。

しかも、低酸素血症は2 サイクル目開始の前々日である。「本剤との関連性はないためこれ以上の追跡不要と判断」とされているが、いつまで追跡した結果、いつから追跡不要としたのか、その点に関して何も記載がなく、転帰も回復したかどうかとも全く記載がない。しかも、ゲフィチニブ2 サイクル開始8日目には、担当医もゲフィチニブ関連を考えたGOT/GPT/LDHが上昇しており、低酸素血症が持続し、しかも悪化している可能性が十分考えられる。

したがって、これらの点から、原疾患の影響は多少あったとしても、むしろ、ゲフィチニブによる可能性の方がはるかに高いと考えられるのである。

ii) 流行性角結膜炎

流行性角結膜炎は2 サイクル12日目に始まり15日間で回復したとされているが、これについても、「関連なし」とされた。しかしながら、その発症時期は、GOT/GPTやLDHの上昇と、ほとんど同時期に発症し、ゲフィチニブの中止とともにほぼ同時期に回復している。

また、動物実験やEGFR欠損動物でも、角結膜炎はよく観察されている病変であり、たとえば、ウイルスが検出されアデノウイルス性の角結膜炎であったとしても、その治癒を遷延させる作用があるため無関係とはいえない。

したがって、この有害事象との関連が否定されたことも、極めて不可解である。

e) プロトコール違反

イレッサ錠250に関する資料（申請資料概要）（p419）によれば、2 サイクル目以降の2週間の投薬、2週間の追跡調査が実施できる条件として、まず、「本薬の投与が終了した時、被験者が臨床的に利益・恩恵を受けており、被験者が継続投与を希望することが挙げられている。そのうえで、(1)合併症を含めグレード3以上の有害事象が生じていない、ということがあげられている。

この点、すべての病変はNC（不変）であり、利益・恩恵を受けているとは言い難い。NCでもPRに近いNCならばその可能性もありうるが、本例の場合は、「低酸素血症（高度）」が原病による、との判定を受けるほどであるので、少なくとも、幾分かは増大しているであろう。そうすれば、やはり、利益・恩恵を受けているとは全く言えないのであり、前提が失われている。

また、No5においても述べた「中止時に生じた有害事象の追跡基準」と異なり、「合併症であっても」グレード3以上の有害事象があれば2 サイクル目を実施できないとされている。

症例12は、2 サイクル目に入る前々日に、グレード3の低酸素血症が生じ、回復したとの転帰の記載はない。したがって、その2日後にも当然グレード3以上の低酸素血症があるはずであり、プロトコールに従えば、2 サイクル目には入れない。

ところが、2 サイクル目を8日間実施した。肝障害等を認めてようやく12日目に中止したが、これは明らかに、プロトコール違反である。

低酸素血症がゲフィチニブと関連のないもの、原疾患の合併症であったとしても、これはプロトコール違反である。

f) 本例で「因果関係が否定された」意味

本例で用いられた 225 mg は、承認された 250 mg に近い用量である。しかも、グレード3の低酸素血症が生じてからも、12日間ゲフィチニブが使用されたため、呼吸困難から重篤な状態に至っている可能性が十分ありうるが、早々に追跡が打ち切れ、経過が不明である。

1999年4月から5月にかけて実施された臨床試験であり、ラットやイヌの6か月反復毒性試験が終了してから1年以内に開始された試験である。

動物実験、特に、イヌの経口6か月反復毒性試験で、わずか10日目に肺虚脱で死亡（切迫屠殺9したイヌの例が適切に情報提供されていたならば、本件に関しても、ゲフィチニブの関与が強く疑われることになったのではないかと思われる。

4) 有害事象死、30日以内死亡にも入れられない死亡例について

先の意見書(1)で、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ことを述べた。

各臨床試験において、ゲフィチニブ使用終了30日以内の死亡例はもちろん、たとえ30日以上経過後に癌そのものによって死亡した場合でも、定義上それは本来「有害事象死」である。なぜなら、「死亡」は、患者にとって最大の不都合なことだからである。

ところが、ゲフィチニブの臨床試験では、少なくとも「有害事象死」とすべき30日以内の死亡例のうち、約4分の3(72.4%)を有害事象死からも外してしまっている。試験によっては、最大85.7%(30/35)を有害事象死にもしていないのである。外国での臨床試験では、対象者の22.1%(120/544)が「30日以内に死亡」とされたが、日本で実施された試験では、30日以内の死亡そのものが極端に少ない。

V1511試験では、31人中0、0016試験では102人中3人(2.9%)、両者合わせると、133人中3人(2.3%)に過ぎない(p=0.0000001)。

意見書(1)においては「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」と述べた。

今回、開示症例表を点検した結果、V1511試験において示したNo5やNo12の症例のように、追跡を中止したが、ゲフィチニブとの関連が強く疑われる例がある。

これらも含めて、30日以内の死亡例にも入れられていない。V1511の30日以内の死亡が0であったのはこのためではなかったか、いずれにしても、厳重に検証を要する。

すなわち、全例の死亡日と、死亡に至る症状経過を点検しなおす必要があると考える。

(3) 第I/II相臨床試験(1839IL/0011)

1) 0011試験について

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、その他死亡例について、以下、個別に考察する。

2) 個別有害事象の検証—その1：有害事象死亡9例

11-① 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、開示カード C5、患者番号 0002/0002)

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。

開示カード C5 より

癌診断日：1997年5月5日 他の腫瘍部位：記載なし

手術歴：あり(病変部位切除：顎切除、右上肩甲骨舌骨頸部切除)

化学療法歴：98.12.18～99.3.29 ドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル

放射線照射歴：あり(終了日：97年6月18日、右歯槽隆線、右頸下部)

ゲフィチニブ開始 1999.5.3 終了 6.1 使用日数 30日間 中止理由：有害事象

死亡日：1999.6.6

死因(解剖なし)：主：口からの出血 副：頸部腫瘍、頭部腫瘍

添付資料(p650)と承認申請概要(p442、表ト-44、46)、開示カード C5 から、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日目にはグレード1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(35日目まで)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。

グレード4の鼻出血とは、「緊急処置を要する大出血」である。

【濱コメント】

a)使用期間は1サイクルではなく1サイクルと2日

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（p433、表ト-33 治療方法の要約）では、「試験の目的」として「主目的：本薬28日間連続経口投与時の安全性及び忍容性の検討」があげられているので、1サイクルは28日であることは明らかである。

b)プロトコール違反（その1）：24日で中止すべきであった

同（p435、表ト-33 治療方法の要約(続き)）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」とされているが、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。同（p434、表ト-33 治療方法の要約(続き)）では、「減量基準」として、「CTCグレード3以上の他（血尿、血清クレアチニン異常、蛋白尿以外の意味。これらはグレード2以上で減量基準に相当）の有害事象が認められた場合」があげられ、「必要であれば直ちに治験を中止し対症療法を行う。」とされている。あいまいであるが、グレード4の有害事象が生じた本例は、24日目で直ちに中止されなければならなかったはずである。

しかし、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た**。これ自体、**プロトコール違反**である。そして、中止後6日で死亡した。

c) プロトコール違反（その2）：2サイクル目には入れない

同（p434、表ト-33 治療方法の要約(続き)）の「除外基準」では、たとえば、(2)血清ビリルビン値または血清クレアチニン値が基準値上限の1.25倍を超える、あるいは、(3)ALT(GPT)/AST(GOT)が基準値上限の2.5倍（転移なし）又は5倍（転移あり）を超えるなどがあり、(13)として「治験参加が不相当であると考えられる臨床的な障害又は検査値異常を有する」とされている。

また、V1511試験のプロトコール中、2サイクル目以降の2週間の投薬、2週間の追跡調査が実施できる条件には、少なくとも「本薬の投与が終了した時、被験者が臨床的に利益・恩恵を受けており、被験者が継続投与を希望すること」がある。0011試験についても当然この基準が準用されると考えられるが、癌の病勢は「進行」とされており、1サイクル目で「被験者が臨床的に利益・恩恵を受けた」とは考えられない。

また同条件として「合併症を含め**グレード3以上の有害事象が生じていない**」点があげられていることを考慮すれば、28日を越えての2日間の継続も、**プロトコール違反**である。したがって、先の中止に関する違反とともに、**二重に違反していることになる**。

0011試験については、申請資料概要には「投与中止基準」が明確ではないが、他の試験の基準から常識的に考慮して、25日目以降は中止基準に抵触して続行し、29日目からは、投与中止基準に抵触して、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。

d)出血もEGFR阻害による害反応

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。

また、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。したがって、本格的な病勢進行による死亡ではなく、EGFR 阻害により上皮細胞の再生が阻害され、組織が脆弱となり出血をきたしたと考えるべきものである。

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。

11-② 150mg 群 50 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。文書提出命令により開示された資料によっても、死因を特定するための新たな情報は得られなかった。

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。

11-③ 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 開示カード C3,C4、患者番号 0001/0029）

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。

申請資料概要で死因とされた「吸引性肺炎」は、添付資料(p88,p649)には記載されていなかったが、開示カード C3,C4には記載されていた。これらの資料を総合すると、以下のような経過で

あることが伺える。

もともと 1997年11月15日に大腸癌と診断され、試験回復（手術日は不明）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、98年1月よりフロックスウリジン+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+イリノテカンの化学療法が99年5月5日まで実施された。1999年6月17日に、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γ-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（重篤度は“serious=重篤”であり、ゲフィチニブとの因果関係は「あり」と記載されている）、24日目にゲフィチニブを中止したが（中止理由の有害事象である無呼吸の出現が記載されているのは26日だが、ゲフィチニブの中止は24日と矛盾）、

26日目に吸引によるグレード4の無呼吸が生じ（呼吸停止が生じて）、

26日目に死亡に至った。

死後、解剖はされていないが、死亡の主原因は「吸引性肺炎」、副次的原因は、「転移性大腸腺がん」とされた。

また、追加コメントとして、「嘔気および嘔吐の原因は腹部閉塞によるもののような感じがする」と記載されている。（なお、経過欄の24日目には「無呼吸」や「吸引」は記載されていない）

【濱コメント】

以上の記載内容には、極めて重大な矛盾がいくつも見られる。すなわち、

- a) 死因の矛盾：「無呼吸」「吸引で無呼吸(呼吸停止)」「吸引性肺炎」の3種類記載
- b) 嘔気・嘔吐の原因に関する矛盾：「ゲフィチニブ」と「腹部閉塞」の2種類記載
- c) 「無呼吸」開始日の矛盾：中止理由であるのに、中止日の2日後に発症
- d) 中止理由と因果関係、グレード分類との解離

などである。

a) 死因の矛盾：「無呼吸」「吸引で無呼吸(呼吸停止)」「吸引性肺炎」の3種類記載

添付資料には死因として、吸引性肺炎はなく、無呼吸のみである。しかし、開示カードには、「無呼吸」と、「吸引による無呼吸(呼吸停止)」、さらには「吸引性肺炎」が記載され、どれが真の死因であるのかまったくはっきりしない。

開示カードでは死亡の主原因は「吸引性肺炎」、副次的原因は、「転移性大腸腺がん」とされ、さらに、追加コメントとして、「嘔気および嘔吐の原因は腹部閉塞によるもののような感じがする」と記載されている。

これを読めば、あたかも、「大腸がんの転移により、腹部閉塞（腸閉塞？）が起きて、嘔気や嘔吐を生じた結果、吸引性肺炎を生じて無呼吸となり死亡した」という解釈に誘導されてしまいそうである。そう明瞭にかかれてはいないのだが、読むものに大きな誤解を与える記載である。

実際、私に対する反対尋問（調書 p94）で被告会社代理人は、「進行がんのような重篤な疾患の場合、嘔吐すると屠物や胃液を誤嚥して、それらが気管や肺に入ってしまうということは

考えられませんか」と質問した。この場合、被告会社代理人は、嘔吐の原因があたかも、大腸直腸がんの「進行」によるとの認識で質問したものと思われる。

しかし、そのようには明瞭には書かれてはいないのである。その理由は、次項で述べる様に、嘔気・嘔吐の原因はゲフィチニブであると認識しているためである。そのため、因果関係がならず、あいまいにしか記載できないためであろう。

b)嘔気・嘔吐の原因に関する矛盾：「ゲフィチニブ」と「腹部閉塞」の2種類記載

「嘔気・嘔吐」とゲフィチニブとの因果関係は添付資料にも開示カードにも明瞭に「yes」すなわち「因果関係あり」とされている。これは注目すべきことである。無呼吸が明瞭に死因である場合には、あまり重視すべきと考えなかったが、開示カードでは「吸引性肺炎」も主要な死因の一つにあげられているので、嘔吐がゲフィチニブにより生じたとすれば吸引性肺炎の原因はゲフィチニブということになり、極めて重要な意味を持つてくる。

死因につながったとされている「吸引（吸引性肺炎）」が本当にあったのならば、それは誰が見ても「嘔吐」した吐物を吸引したものであり、その嘔吐はイレッサの使用が原因となっている。そうすると、吸引（性肺炎）の原因は、イレッサにより嘔吐した吐物であり、したがって、死亡の原因はイレッサでなければならない。

しかし、開示カードでは、追加コメントとして、「嘔気および嘔吐の原因は腹部閉塞によるもののような感じがする」と記載されている。

嘔気・嘔吐の原因として、一方でゲフィチニブとの因果関係ありとしながら、もう一方で「腹部閉塞によるもののような感じがする」とあいまいなコメントをしているのは明らかに矛盾である。しかし、「腹部閉塞によるもののような感じがする」とのコメントによって、これを読んだものに、「大腸がんの悪化により腸閉塞を来たして嘔吐して吐物を誤嚥し、吸引性肺炎で無呼吸になり死亡した」ということを強く印象付け、嘔吐とゲフィチニブとの因果関係を帳消しにする役割を持っている。非常に巧みな書き方であるという印象を持つ。

ところで、大腸癌の病勢は「進行」と記載されている。しかし、大腸直腸がんの診断は1997年11月15日であり、手術日は記載されていないが、大腸癌の原発部位（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とのことであるので、診断後間もなく手術がなされ、1998年1月から99年5月5日まで化学療法が実施された。その後6月17日にゲフィチニブが開始された時にはPS0の大腸がんであり、少なくとも12週間（84日間）の生存が予測できていた。その人が、ゲフィチニブ開始3週間余り（24日目）で、大腸癌の原発部位あるいは肝臓転移部位の増大を来たし、腸閉塞を生じることは極めて考え難い。そして、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、腸閉塞を来たして嘔吐したなどとは一切書かれてはいないのである。もともとPS0であるから進行がんといっても全身状態はよく、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。

c)「無呼吸」開始日の矛盾：中止理由であるのに、中止日の2日後に発症

ゲフィチニブの中止理由が「無呼吸」であるなら、少なくともゲフィチニブが中止された24日にも「無呼吸」が始まっていなければならない。しかるに、「無呼吸」が生じたのはゲフィチニブ中止後2日後である26日となっている。これは重大な矛盾である。この点を、もう少し詳細に検討してみよう。

ゲフィチニブを24日目まで使用して中止したことは動かし難い事実である。また、申請資

料概要でも、添付資料(p88,p649)でも、開示カードでも、中止理由は「無呼吸」と記載されているので、これも動かし難い事実であろう。それらを前提にして考えると、中止理由が「無呼吸」ならば、24日にすでに無呼吸が出現し、26日死亡するまで持続したと考えるのが自然であろう（人工換気装置が装着されたかどうかなどは不明であるが）。

d) 中止理由と因果関係、グレード分類との解離

中止理由は、不思議なことに、中止日の後で生じた「無呼吸」である。一方、因果関係を認めた嘔吐は、中止される2日前にグレード2で始まったが、重篤度は「yes」でありその後も症状は激しさを増していると思われ、中止の理由となってもよさそうであるがグレード2のままである。さらに不思議なことに、最終的には吸引（性肺炎）を引き起こし、無呼吸を引き起こすほど激しいとされているながら、やはりグレード2のままであるし、中止の理由ともされていない。

中止理由と因果関係、重症度の関係が首尾一貫しておらず、支離滅裂とも言うべき状態である。

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。仮に吸引（性肺炎）で死亡したとしても、その原因はゲフィチニブが関係した嘔吐であるのだから、死亡とゲフィチニブとの間に因果関係がある。

開示カードの情報を追加すると、ますます、そのように断定することができるようになった。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。

11-④ 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、開示カード C9～C11、患者番号 0002/0028)

承認申請資料概要では、有害事象死亡例ではあるが、有害事象は「頭部癌」である。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。

添付資料 (p96) からは癌の病勢 (ベストレスポンス) はSD、すなわち「不変」である。また、添付資料 (p653～654) と、開示カード C9～C11 を追加した情報から、以下のような経過がうかがえる。

がんの原発巣：頭頸部であり、診断日は1992年7月1日。

他の腫瘍部位：リンパ節が記載されているが部位は不明。ただし、肺や腹部、肝臓、骨、脳などへの遠隔転移は記載されていない。

手術歴：97年1月4日経口的に口腔底扁平上皮がんをレーザー切除、

98年6月2日右甲状腺上部の頸部切除、下顎部分切除、口腔底切除

放射線照射歴：あり（口腔、頸部、鎖骨上部への照射が98年4月17日終了）

化学療法歴：98年11月～99年4月：パクリタキセル+イホスファミド+カルボプラチン

現症：ヨードアレルギー、サルファ剤アレルギーあり。食欲不振 G1、嚥下困難、倦怠感 G2、高血圧、閉経、右頸部上部に痛み G2

既往歴：心不整脈、左肋骨骨折、PEGチューブ（註）装着中が記載されている。

死亡：脱水

中止 (withdrawal)：空欄

重篤：嚥下困難、肺炎、脱水

ゲフィチニブ使用：1999年6月14日開始：1999年11月3日まで143日間使用して中止。

中止理由 (reason for stopping) は、「病勢の進行」のためとされた。

死亡日：99年12月2日 死因 主：頭部癌、

副：failure to thrive (生存力消失)

(註) PEG (ペグ)：percutaneous endoscopic gastrostomy (経皮内視鏡的胃ろう造設術)

18日目に咳の増加があり17日間で回復、

21日目にグレード2の下痢を生じて90日持続して(110日目に)回復した(これは副作用に分類された)

26日にはグレード4の嚥下困難が出現。ずっと持続したが、副作用とはされず、

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(110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日目はグレード1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(グレード1)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が、グレード2の関節炎や、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、

159日目(ゲフィチニブ投与中止16日目)に脱水(グレード3)をきたし、

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。

【濱コメント】

上記の記載をみると、あたかも、頭部癌が進行して嚥下困難が著明となり、脱水をきたし、肺炎を合併して死亡したように誘導されそうである。私の反対尋問でも、被告会社代理人からは、そうした趣旨の質問がなされた。しかし、一般に頭部がんは、進行が遅い例が多い。本例も1992年に診断されてゲフィチニブが使用されたのは、その7年後の1999年7月である。4週間や2～3か月の経過ではふつう病勢は不変である。右甲状腺上部の頸部切除、下顎部分切除、口腔底切除をし、口腔、頸部、鎖骨上部への照射も実施し、化学療法も実施して嚥下困難となっていたが、それでもPEGによって栄養はでき、PSが1(軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。たとえば軽い家事、事務など)の状態であった。

そして、転移巣についても新たな転移部位の記載もなく、頭部癌のどの部位が増大したのかについても全く記載されていない。少なくとも腫瘍が増大したり、あらたな転移が存在したということはないと考えられるのに、143日間使用後に中止した理由は「原病の病勢進行」であるとい

う。

癌の病勢「不変：No Change」の定義は「2方向測定可能病変の縮小率が50%未満、1方向測定可能病変においては縮小率が30%未満であるか、またはそれぞれの25%以内の増大にとどまり、腫瘍による二次的病変が増悪せず、かつ新しい病変が出現しない状態が少なくとも4週間以上持続した場合」である（丙H第43号証146ページ：被告会社代理人も読み上げた）。

なお、被告会社代理人は、「ゲフィチニブの臨床試験でもこの定義が用いられた」とし、「それは「資料概要」に記載されている」と、述べている（p435表ト-33の「評価項目、方法及び基準」に「有効性：腫瘍増殖の評価、腫瘍生検・・・」とあり、同ページ表ト-34の「有効性評価、病巣の評価^{g)}」では、スクリーニング時とゲフィチニブ開始後4週毎に実施することとし、その欄外註g)には「WHO基準に基づく腫瘍の測定および可能ならマーカーの測定は投与2週間以内に実施する」とあるので、明瞭な記載とはいえないが、病巣の評価もWHO基準で行うということなのかもしれない）。

この定義に従う限り、ゲフィチニブ開始26日目に、グレード4に進展した「嚥下困難」が頭部癌によるものであれば、「腫瘍による二次的病変が増悪した」ということになり、「腫瘍による二次的病変が増悪せず」が「4週間以上持続」という定義に合致しないことになり、本例は「進行」という扱いとなる。

したがって、ベストレスポンスの「不変」が本当であるなら、この嚥下困難は、頭部癌の進行によるものではない。

また、PEGによって栄養は補給されているので、たとえ嚥下困難のために全く経口摂取ができなくても脱水になることはない。また、少なくともゲフィチニブ開始後4週間までは新たな癌の転移もなく、したがって下痢が腹部に転移した癌によるということもあり得ない。したがって、ゲフィチニブ開始159日目に急にグレード3で始まっている「脱水」の原因は「嚥下困難」、あるいは癌の進行とは無関係である。脱水がひどくなったとすれば、これはゲフィチニブ開始21日目からずっと持続している下痢によるものと考えべきものであろう。しかし、ゲフィチニブを継続している途中の110日目には、下痢も腹痛も回復したとされている。通常の医学的判断では理解し難い経過である。

肺炎もグレード3の状態ですぐに162日目（ゲフィチニブ終了19日目）に開始となっているが、肺炎で生じる「喀痰」の増加は129日目にグレード1ながら記載され、これは死亡日まで持続している。肺炎なら「喀痰」以外にも、発熱や咳などの症状が随伴して起きてくるものだが、それらの症状が記載されていないのも非常に不自然である。そして、頭部癌が肺に転移したという記載もないので、肺炎は頭部癌とは無関係である。

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ついに極度の（グレード4の）脱水まで出現し、それ以外にも、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）およびそれに伴う脱水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。

ゲフィチニブ開始 21 日目から少なくとも 90 日間続いた下痢と腹痛、および発疹は因果関係があると考えられ、担当医により「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極度の脱水と肺炎についても、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。

11-⑤ 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、開示カード C18,19、患者番号 0003/0026

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) および文書提出命令により開示された資料 (Vol 9 of 10 appendix C の C18、19) 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。

28 日目 (2 サイクル目の前日) 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) 。

後述するように、ゲフィチニブを静脈注射した場合の血栓性静脈炎の頻度が著しく高く (31 人中 5 人=16.1%におよぶ) しかも 3~4 週間知覚にも及ぶ例があること、肺塞栓症、深部静脈血栓症も起しているなど、極めて関連性が高い害反応である。

ゲフィチニブは血管内皮細胞の EGFR チロジinkin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。

11-⑥ 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、開示カード C20、21、患者番号 0003/0027

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) および開示カード C20、21 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の剥脱性皮膚炎と、グレード2の弱視が生じこれも持続した。

COSTART用語で剥脱性皮膚炎（担当医記述は「手掌皮膚の剥離」）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。

28日目にゲフィチニブの投与を終了したが、中止後も剥脱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(肺炎)と無呼吸（担当医の記述は「呼吸不全」）を生じて47日目に死亡した。

【濱コメント】

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脱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。このことから考えて、ゲフィチニブの副作用を考えて中止したものと考えて何ら不自然ではない。

また、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脱性皮膚炎を始め、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、剥脱性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。

11-⑦ 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、開示カード C12,C13、患者番号 0002/0044

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)および、開示カード C12,C13 の情報を加味すると以下のような経過であることがうかがえる。

頭頸部がんの診断日：1993年9月24日

他の腫瘍部位：空欄であるので転移はなかったと考えられる。

ゲフィチニブの使用は、1999年7月7日から8月31日までの56日間。

ゲフィチニブの中止理由：有害事象

死亡：出血

中止：出血

重篤な反応：出血

現症：視力障害、化学療法による閉経、顔面浮腫 G1、倦怠感 G1、頸部浮腫 G1、舌根部痛、左顎部の婁孔（部位不明）、PEGチューブ（経管栄養用）設置

既往歴：白内障

手術歴：あり（98年9月11日に舌全摘、喉頭摘出術、気管開口術、再建術）

放射線照射歴：あり 終了時：1993年12月 照射部位：口腔底および頸椎

化学療法歴：あり（ドセタキセル：1999年3月15日～6月15日）

死亡日：1999年9月15日 死因 主：喉からの出血

副：頸部癌、頭部癌

有害事象：

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。

また、追加コメントとして、「腫瘍のビランによる頸動脈からの出血」と記載されている。

【濱コメント】

ゲフィチニブの中止理由は有害事象とされ、また、中止(withdrawal)の項には「出血」と記載されているが、中止日である56日目には、有害事象としての「出血」の記載はない。また、併用薬剤をみると、56日目から新たに開始された薬剤はヒドロクロルチアジド(チアジド系降圧利尿剤)とトリアムテレン(カリウム保持性利尿剤)の2種類のみであり、いずれも下肢の浮腫の治療が目的であり、出血に対する薬剤は処方されていない(死亡日まで使用された)。したがって、ゲフィチニブが中止された56日目には出血はしていなかったのではないと思われる。

そして、出血の開始は、68日目、死亡当日である。実際に出血があったのはこの日であるとする、それよりも12日前に何らかの出血の徴候があるか、検査上で出血傾向が認められるかしなければならぬが、細かい症状、ならびに、検査結果など詳細な情報は何ら記載がなく、不明である。

一方、ゲフィチニブによるとされたグレード3の発疹が上肢や下半身に出現しており、その後56日目に中止しても持続している。これが中止の理由と放っていないが、申請資料概要(p434、表ト-33)には、減量基準としてつぎのように記載されている。

「以下の基準を満たす場合、1治療期間のみ減量可能(ただし、増量はしない)である。可逆的なCTCグレード2以上の血尿、血清クレアチニン、タンパク尿が認められた場合、又はCTCグレード3以上の他の有害事象が認められた場合、必要があれば直ちに治療を中心し対症療法を行う。副作用発現後14日以内にCTCグレード1以下に軽快し、治療による利益が認められていた場合、1段階下の用量でアストラゼネカ社と協議後、治験医師の承認により再開することができる。1例あたり1回のみの減量が可能で、150mg群の例は100mg/日への減量となる。」

この記載から、通常は、グレード3の有害事象が出現した場合には、ほぼ、直ちに中止とすべきと規定されていると理解すべきであろう。しかるに、グレード3の発疹が出現しても15日間中止しておらず、その間に悪化したと考えられる。

グレード3の発疹とは、NCI-CTC基準によれば、「症状のある全身性紅皮症、又は紅斑、丘疹、小水疱、又は体表の $\geq 50\%$ を占める落屑」であり、グレード4になれば、「全身性の剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎」となる。

したがって、グレード3で中止せず、15日後に中止したときには、グレード4の発疹、すなわち、潰瘍性皮膚炎に進展していた可能性がある。その段階で中止したのではないかと疑われる。

そうすると、もともと口腔底および頸椎に放射線照射をしており、舌全摘、喉頭摘出術、気管開口術なども実施している。当然頸部の皮膚は脆弱になっており、頭頸部がんが進行しなくとも、この部位に潰瘍性皮膚炎が生じうる可能性がある。

この例についても、開示された情報には、グレード3の副作用（発疹）とゲフィチニブ中止の理由、中止理由となった有害事象（出血）とその出現日、したがって死因（出血）と中止理由の有害事象（出血）との間に矛盾があり、通常の医学的な解釈が困難である。

解釈が困難である以上、ゲフィチニブと出血との関与を否定することはできない。さらに踏み込んで考察すると、通常中止基準となるグレード3の発疹（しかもゲフィチニブとの因果関係が認められ副作用と判断された）が出現後も直ちにゲフィチニブを中止せず、15日間継続したことでさらに皮膚炎が重篤化して潰瘍化した可能性がある。そのため、また血管壁もEGFR阻害のために脆弱となり、より強く出血したのではないかと推察される。

追加コメントには、頭頸部癌のビランによる頸動脈からの出血と記載されているが、上記のように、グレード3の皮膚炎の状態から15日間もの間ゲフィチニブを継続していたのであるから、ビランそのものが、頭頸部がんの増悪というより、皮膚炎の増悪によるものの可能性が大である。しかも、頭頸部がんの病勢は「不変」とされているので、少なくとも28日目までは進行していたとしてもわずかのはずであり、本例が診断後からすでに6年近く経過していることを考えると、そのわずか1か月の間に頸動脈を破綻させるほどに癌が進行したとは考え難い。

したがって、頭頸部がんからの出血は考えられず、当然、ゲフィチニブの副作用によるものと考えべきである。

したがって、本例についても、少なくともその疑いが強い以上、ゲフィチニブの副作用による死亡とすべきであった。

11-⑧ 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、開示カード C14,C15、患者番号 0002/0061)

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(8月11日)に血痰 (blood-tinged sputum=血がついた痰であり大量の血液の喀出である喀血とは明らかに異なる) があり、グレード2の呼吸困難を生じたため、同日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の喀血を伴い、9日目に死亡した。

開示カード C14,C15 の情報を加味すると、以下のような経過が判明する。

1994年6月17日に非小細胞肺癌が診断され、6月に右上葉楔状切除術を受け、

手術歴：あり：96年7月に右上葉切除術を（右開胸で）受け、

化学療法歴：あり：99年5月19日から7月1日まで化学療法（イリノテカン）を受けた。

放射線治療歴：なし

現症：ヨードアレルギー、食欲不振グレード2、不安、便秘、咳と痰、倦怠感、閉経、上背部痛、

運動時息切れ、洞性頻脈

既往歴：腸閉塞、深部静脈血栓症、子宮外妊娠の破綻、高血圧、腎癌（右腎摘出術後）

（註：ワーファリンを継続使用中なので、深部静脈血栓症は既往歴でなく現症であろう）

有害事象：

99年8月5日ゲフィチニブを開始。

7日目(8月11日)に血痰があり（blood-tinged sputum=血がついた痰であり大量の血液の喀出である喀血とは明らかに異なる）、呼吸困難 G2 を生じたため、7日間でゲフィチニブの使用を中止した。

8日目には血痰 G2 はなくなり、呼吸困難 G2 状態が終了し、**グレード4の急性呼吸窮迫症候群**を生じた。根拠は示されていないが、急性呼吸窮迫症候群は肺癌に続発したものとされた。また、同日**グレード4の喀血（大量血を喀血）**を伴い、9日目に死亡した。

【濱コメント】

a) 5年経過かつ化学療法1か月の後ゲフィチニブ開始8日間で癌病勢が進行するか？

本例は、1994年から約5年間手術だけで化学療法なしで経過観察されてきたのである。すなわち、非小細胞肺癌のなかでも経過の長い（ゆっくりと進行する）タイプであることがわかる。しかし、それでも進行してきたのであろう。ゲフィチニブ使用開始の1か月前頃にイリノテカンの使用を終了している。単剤の化学療法をしたということは、それほど大きく進行したものではなかったのではないかと推察する。そして、化学療法の前歴のない非小細胞肺癌はイリノテカンに比較的良く反応する。したがって、非常にゆっくりと進行する非小細胞肺癌が、イリノテカン終了後40日で進行がんとなることは極めて考え難い。

b) ゲフィチニブの中止は関与を考慮したからであろう

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であろう。7日目の呼吸困難が8日目の朝になりさらに増強して呼吸窮迫症候群と診断したため朝服用分を中止したということかもしれないが、いずれにしても、ゲフィチニブを中止した理由は呼吸困難の増強—急性呼吸窮迫症候群のためである。

繰り返しになるが、ゆっくり進行する非小細胞肺癌であり、初回の化学療法として単剤のイリノテカンを使用後1か月あまりであり、最低12週間の生存の見込みがあるために試験の対象に組み入れられたのであるが、それがわずか7日間で死亡するほどに進行して急性呼吸窮迫症候群を呈するとは考え難い。

しかし一方、ゲフィチニブによる電撃的なタイプでは7日～9日間で急激な経過をたどり急性呼吸窮迫症候群で死亡することは十分にありうることである。

c) 「事象終了日」と「回復日」は同じ？

もう一つ注意すべきことは、添付資料の転帰欄で「recovered」とのみ記載されているが、開示カードでは「recovered」とともに「events day stopped」つまり「事象終了日」もしくは「事象中止日」とも記載されている。7日に始まった喀血が8日に回復し、8日に大領喀血するというのは、医学的常識には合わない。喀血は回復せず持続していたことを示している。したがって、これは「回復」ではなくグレード1の喀血（血痰）が「終了」し、グレード4の喀血に移行した、と解釈できる。

上記2件をみても、「事象終了日」でなければ意味が通じない。決して回復したのではなく、

より重篤な病名に移行しただけとみるべきである。

d) 咯血もゲフィチニブと「関連あり」であろう

こうしてこの症例の全体をみると、咯血は、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咯血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咯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。

11-⑨ 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、開示カード C16,C17、患者番号 0002/0072)

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。

【濱コメント】

文書提出命令により開示された資料によれば、「無呼吸」は COSTART 用語である。医師の記載は、「呼吸不全（呼吸困難の増強）」であったが、これが、COSTART 用語で「無呼吸」とされたということがわかる。

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、サーファクタン卜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、呼吸困難が増強し、

呼吸不全となり、COSTART 用語で「無呼吸」の状態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。

3) 個別有害事象の検証—その2：開示カードで新たに判明した副作用死亡4例

11-⑩ 300mg 群 67歳白人女性 非小細胞肺癌 開示カード C120-121、患者番号 0001/0043

8日咳、16日眼障害、19日発疹(頬と鼻にざ瘡様多発性膿胞)、20日下痢、22日呼吸困難、23日結膜炎、30日で止。その48日後死亡。死因は病勢進行。発疹と眼症状、下痢は副作用。

【濱コメント】

死因は原病進行だが、呼吸器、眼、皮膚、消化器症状が連続して出現しており、進行を示す客観的症候記載なし。ゲフィチニブの影響は否定できない。

11-⑪ 300mg 群 43歳白人女性 非小細胞肺癌 開示カード C129-130、患者番号 0002/0041

2日下痢G1(3日回復)、4日めまい、21日副鼻腔炎、22日のみ下痢G1、24日食欲不振、28日発熱、32日視野に暗点、高血圧(起立性高血圧：これはあきらかに“低血圧”と“起立性低血圧”の間違い)37日下痢増悪し(G3、ただし55日回復とされた)、40日腹痛、無力症(倦怠感増強)、嘔気、53日脱水(54日回復)、55日病勢進行でゲフィチニブ中止したが、倦怠感増強は持続し、2日後に死亡。下痢、腹痛は副作用とされたが、死因は病勢進行とされた。

【濱コメント】

55日に下痢が回復したとされたが、使用開始2日目から出現して断続し、33日にはグレード3に増悪(グレード3の下痢は1日7回以上増加または、失禁と伴う下痢、又は脱水に対する補液を要する)し、呼吸器をはじめ種々の症状が連続して出現しており、全身症状が悪化している。その最中に下痢が回復というのは不自然である。人工呼吸器を外すこともできなかった間質性肺炎が、わずか30分呼吸器を外れたことをもって回復したとした論理と同様の論理が用いられた可能性が否定できない以上、ゲフィチニブの影響は否定できない。

11-⑫ 800mg 群 51歳白人男性 非小細胞肺癌 PS1 開示カード C135-136、患者番号 0002/0105

5日発疹、舌炎、8日間下痢、22日ドライアイ、55日食欲不振、皮膚乾燥の後、97日で中止。110日(中止13日後)待機的肺切除術を実施したところ、呼吸窮迫症候群G4、肺炎G4のため人工呼吸を要するようになり、中止31日後(ARDS発症18日後)に呼吸窮迫症候群で死亡した。主死因：成人呼吸窮迫症候群、副死因：非小細胞肺癌。追加コメント：医薬品安全性データベース：待機的肺切除術後110日、肺炎/ARDSを来たした。状態が悪化したため、122日試験開胸。人工換気を要す。心室機能正常。上室性頻脈を頻回に生じたため、整脈化を要した。

【濱コメント】

ARDSが生じるにしても、通常の手術後なら数日後である。手術当日からARDS発症という通常の手術後と異なる経過はゲフィチニブの影響を十分考えさせる。

(4) 第 I/II 相臨床試験(1839IL/0012)

1) 0012 試験について

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。

2) 有害事象死亡とされた症例の検証

12-① 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、開示カード C22-23、患者番号 0004/0101）

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。

開示カードによれば、放射線照射歴はないが、3 回の化学療法歴がある：①カルボプラチン、②カルボプラチン+パクリタキセル、③ドキシソルビシン+シクロホスファミド+シスプラチンである。

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 日目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 日目からは胃腸障害（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。

開示カードでは、追加コメント（医薬品安全性情報データベース）として以下が記されている。

急性腹症の検査のために入院した。CT スキャン実施中に心停止をきたした。剖検で、腹腔内には、腹水とのおよび胞性腫瘍、および腹膜表面の腫瘍を認めた。また、遠位結腸へのおそらく腫瘍によると思われる腸穿孔による二次性の骨盤内敗血症を認めた。

【濱コメント】

開示カードの「追加コメント」では「遠位結腸へのおそらく腫瘍によると思われる腸穿孔」とされているが、この記述は明瞭でなく、他の原因による穿孔の可能性も残されている書き方である。下痢が持続すれば腸内にガスが貯留し、腸内圧が以上に亢進することになる。もともと憩室のある人でも腸内圧が正常なら穿孔しないが腸内圧の亢進があれば穿孔する可能性がある。このため、ゲフィチニブによる下痢の持続は、腸内穿孔に大きく関係していると思われる。急性腹痛を発症したその日に心停止するほどの激しい腸穿孔であったことから、腸内圧が非常に高まっていたことが伺える。腸内圧があまり高くない腫瘍による腸穿孔なら、これほど急激には心停止に至らないであろう。

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。

12-② 300mg 群、52 歳女性、非小細胞肺癌、PSO、癌の病勢：進行、死因は肺癌（添付資料 p169、p702,703、開示カード C24-25、患者番号 0008/0050）

承認申請資料概要で重篤な有害事象の表（p456 表トー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 表トー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、開示カードの記載から、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（13 日目に回復）
- 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。

開示カードによれば、放射線照射歴はないが、2 回の化学療法歴がある：①シスプラチン+ビンORELレビン、②マイトマイシン+メトトレキサート+フルオロウラシル+ホリナートカルシウム+エピルピシンがある。

また、17日よりメチルプレドニゾロンが開始され死亡まで続けられた。使用目的は「脳浮腫」とされた。脳転移に対して放射線照射が行われた。

【濱コメント】

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。

また、17日よりメチルプレドニゾロンが開始され死亡まで続けられた。使用目的は「脳浮腫」とされているが呼吸窮迫症候群が生じた後はそのためでもあったであろう。脳への放射線照射が行われているので、脳への転移は確かにあったと考えられるが、死因は呼吸窮迫症候群である。本例は、急性呼吸窮迫症候群によって中止し、その後20日余りで死亡したのであるから、単なる有害事象死ではない。ゲフィチニブとの関連が考えられる有害事象、すなわち副作用に分類すべきであった。

12-③ 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、開示カード C26、患者番号 0011/0022)

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。

開示カードでは死亡、中止(理由)、重篤(イベント)いずれも「肺塞栓症」であり、主死因も「肺塞栓症」で、副死因として、肺癌と、口腔癌が上げられている。放射線照射歴があり(頸部と顔面)

開示カードの追加コメント(医薬品安全性情報データベース)では以下のように記されている：

剖検では、肺動脈内に異常なゼラチン様物質が認められた。顕微鏡的には肺動脈の肺血栓塞栓症であると判明した。左肺に扁平上皮癌の沈着(deposit)が認められた。

【濱コメント】

剖検の所見は具体的であり、肺動脈の血栓塞栓症であることが明瞭である。ゲフィチニブでEGFRが阻害されれば、血管内皮の増殖をも阻害されるため、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ことを意見書(1)でも述べた。

ゲフィチニブの生体内利用率を調べた2つの臨床試験(0031試験と0035試験：【3】-2-(5)および(6)で詳述)において静脈注射が実施され、深部静脈血栓症や肺塞栓症を含め、血栓性静脈炎が多発していることが今回開示された文書提出命令資料を調査して判明した。

その他の臨床試験でも、血栓性疾患が多発しているが、これらの状況を見ると、本例の肺塞栓症は、単にゲフィチニブとの関連は否定しえないだけでなく、積極的にゲフィチニブとの関連を

考えるべきであり、明らかに副作用に分類すべきであった。

3) 病勢進行による死亡とされた例の検証

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。そのうち、**7 例**を以下に示す。いずれもゲフィチニブとの関連を十分に考えなければならない例ばかりである。

12-④ 400mg 群、61 歳白人男性、頭頸部がん、PS1、（開示カード C150～152、患者番号 0001/0069） 中止理由：癌の病勢進行、死因：喉頭咽頭癌

21 日間ゲフィチニブを使用した。病勢進行のためゲフィチニブは中止されその 8 日後に死亡した。

開始 2 日目 G3 感染（気管支炎、重複感染）、その後も持続

3 日目 G1 発疹（腹部に発疹）

16 日目 G2 背部痛、胸痛、

21 日目 G1 嘔吐出現、この日まででゲフィチニブ中止（嘔吐は中止理由ではない）

22 日目 G4 呼吸困難（Breathlessness:呼吸困難）

その 8 日後に死亡した。

発疹以外因果関係なし、嘔吐以外は死亡まで持続した。

【濱コメント】

頭頸部がんの診断は 1996 年 7 月 11 日、化学療法などを実施し、ゲフィチニブは 1999 年 7 月 12 日から開始。リンパ節、皮膚軟部組織への転移はあり、局所再発が認められたが、PS1 でありつた。このような人が、開始後わずか 2 日で死亡まで続く気管支炎を発症し、22 日で死亡につながる G4 の呼吸困難を生じて、そのわずか 7 日後に死亡し、それが癌の進行によると考えられるであろうか。極めて不自然な経過である。

むしろ、気管支炎をたまたま発症したとしても、ゲフィチニブの EGFR 阻害作用により、その修復が阻害され悪化し、最終的に重篤な呼吸困難を生じて死亡した、と考えられるのではないかとと思われる。すくなくともそれを否定する材料は提出されていない。

12-⑤ 600mg 群、63 歳白人男性、頭頸部がん、（開示カード C153～154、患者番号 0001/0085） 肺と胸膜転移あり、呼吸困難は伴っていたが、PS1 であった。

中止理由：癌の病勢進行、死因：（主）：肺転移、（副）食道扁平上皮癌

ゲフィチニブを開始して 7 日目に G3 の呼吸困難（息切れ増強）が出現し、10 日目でゲフィチニブを中止したが、中止して 6 日後に死亡した。死因は原病の進行（肺転移）によるとされた。

【濱コメント】

1997 年 9 月に診断され、化学療法、放射線照射が行われてきた。ゲフィチニブ使用前に呼吸困難は伴っていたが、PS1 であった。それがわずか 7 日でグレード 3 の呼吸困難、10 日目にゲフィチニブが中止され、そのわずか 6 日後（ゲフィチニブ開始から 15 日後）には死亡した。転移病巣の進展の状態など、病勢進行を表す客観的情報は何もなく、主死因を病勢の進行とするのは極めて不自然である。

むしろ、放射線照射や化学療法を実施してきていることから、肺胞 II 型細胞の老化がすでにあり、ゲフィチニブの影響を受け易く、急性肺傷害を生じて死亡したと考えるのが自然である。

12-⑥ 800mg 群、71 歳白人女性、非小細胞肺癌（開示カード C155～156、患者番号 0001/0109）

転移記載なし、咳や労作時の息切れはあったが、PS1 であった。

中止理由：癌の病勢進行、死因：（主）：肺癌、（副）記載なし

ゲフィチニブを開始して 3 日目に G1 下痢（因果関係あり）、G2 食欲不振と G3 咳の増加（いずれも因果関係なし）、8 日目までゲフィチニブを使用し、9 日目 G1 胸痛と G2 網膜異常（黄斑部浮腫があり、8 日間で中止。10 日目には G4 の呼吸困難が出現し、12 日目には G3 の低酸素血症を生じ、開始 26 日目（中止から 18 日後）に死亡した。G4 呼吸困難と G3 低酸素血症は死亡まで持続した。

【濱コメント】

非小細胞肺癌で転移の記載もなく、咳や労作時の息切れはあったが、PS1 であった。それがわずか 10 日以内にグレード 4 の呼吸困難になった。

10 日目には G4 の呼吸困難が出現したとされているが、いきなりその日にグレード 4 になるわけではない。少なくとも 2～3 日前にはその徴候があったと考えるのが順当である。したがって、8 日目までゲフィチニブを中止したのは、癌の進行というよりは、ゲフィチニブによる急性肺傷害により呼吸困難が生じたためにゲフィチニブを中止したものと考えべきであろう。そう考えなければあまりにも不自然である。

したがって、この例も、ゲフィチニブによる害反応と考えられる。

12-⑦ 225mg 群、38 歳白人女性、非小細胞肺癌（開示カード C190～191、患者番号 0008/0032）

転移：骨、 現症として、胸水や胸痛はあったが、PS1 であった。

中止理由：癌の病勢進行、死因：（主）：非小細胞肺癌、（副）記載なし

放射線照射歴：なし 化学療法歴：3 回

23 日間ゲフィチニブ 225mg を使用し、最終日に死亡した。死亡に至る症状は不明である。

1 日目 G3 胸痛、G2 嘔吐あり（死亡まで持続）、3 日目 G1 口内モニリア症（カンジダ症）

6 日目 G3 無力症（倦怠感：活動性の低下）、13 日目 G2 発熱（発熱）は 2 日で回復したが、

16 日目 G3 貧血を生じて、その後の経過は不明のまま、

23 日目 死亡した。死亡時の状況も不明である。

【濱コメント】

非小細胞肺癌で、骨に転移と胸水の貯留があったが、PS1 であった。それがわずか 23 日で死亡した。嘔吐や無力症、貧血がかろうじて死亡につながりうる病変ではあるが、それだけでは死因とはなりがたい。したがって、16 日目以降の死亡に至る 1 週間の状況は全く不明である。少なくとも、原病の進行による死亡を客観的に裏付けるための証拠となる情報は何ら記載されていない。

呼吸困難の記載はないが、6 日目に始まった G3 無力症は、倦怠感があり「活動性が低下した」とされている。全身の倦怠感、ゲフィチニブでしばしば記録されており、呼吸困難を伴い、しかし倦怠感が著しい場合は、呼吸困難の訴えより倦怠感や活動性の低下が全面に出ることがありえよう。

したがって、この例も、ゲフィチニブによる害反応と考えられる。

12-⑧ 800mg 群、58 歳白人女性、結腸・直腸癌 (開示カード C197~198、患者番号 0008/0115)

転移：肝臓、肺、骨 現症：坐骨神経痛とそのため腰痛はあったが、PS1 であった。

中止理由：癌の病勢進行、死因：(主)：非小細胞肺癌、(副)記載なし

21 日間ゲフィチニブ 800mg を用い、中止 5 日後に死亡した。

ゲフィチニブ開始 4 日目に G3 無力症が生じ、7 日目に G1 発疹、G2 粘膜疹 (これは 10 日目に回復)、10 日目に G2 昏迷が生じて、その後持続。14 日目 G1 低カリウム血症 (19 日目回復)、21 日ゲフィチニブ中止。その 5 日後に死亡した。

【濱コメント】

結腸・直腸がんで、肝臓、肺、骨に転移はあったが、PS1 であった。それがわずか 26 日で死亡した。無力症や昏迷は、かろうじて死亡につながりうる病変ではあるが、それだけでは死因とはなりたい。したがって、10 日目以降の死亡に至る 2 週間あまりの状況は全く不明である。

少なくとも、原病の進行による死亡を客観的に裏付けるための証拠となる情報は何ら記載されていない。

呼吸困難の記載はないが、4 日目に G3 無力症が始まった。全身倦怠感、無力症は、ゲフィチニブでしばしば記録されており、呼吸困難を伴いつつ倦怠感が著しい場合は、呼吸困難の訴えより倦怠感や活動性の低下が全面に出ることがありえよう。

したがって、この例も、ゲフィチニブによる害反応と考えられる。

12-⑨ 150mg 群、48 歳黒人男性、非小細胞肺癌 (開示カード C508~509、患者番号 0003/0001)

転移：リンパ節、肺、 現症：癌による疼痛、呼吸困難はあったが、PS1 であった。

中止理由：有害事象 死因：(主)：非小細胞肺癌、(副)記載なし

ゲフィチニブ 150mg を用い、8 日目に呼吸困難、12 日目ゲフィチニブ中止したが、25 日後 (ゲフィチニブ開始から 37 日目) に死亡した。

2 日目腹部膨満 G1、食欲不振 G2 (以上は因果関係あり)、8 日目に呼吸困難 G2 (因果関係なし)、12 日目、食欲不振のため、ゲフィチニブ中止。13 日咳が増悪 G2、15 日目不眠 G2、頻脈 G1 が出現し、中止 25 日後に死亡した。

【濱コメント】

非小細胞肺癌で肺、リンパ節に転移はあったが、PS1 であった。2 日でその後中止の理由となる食欲不振が出現し、中止に至る 12 日目までの過程で呼吸困難を生じ、中止 25 日後に死亡した。死因は非小細胞肺癌とされているが、どの部位が増大して呼吸困難をきたしたのか、原病の進行による死亡を客観的に裏付けるための証拠となる情報は何ら記載されていない。

副作用とされた食欲不振が増強する過程で呼吸困難が出現してきていることを考慮すれば、むしろこの呼吸困難は、急性肺傷害による可能性が高いのではないかと考えられる。少なくともそれを否定する証拠は何もない。したがって、この例も、ゲフィチニブによる害反応と考えられる。

12-⑩ 400mg 群、65 歳ヒスパニック女性、卵巣癌 (開示カード C510~511、患者番号 0004/0066)

転移：肺、大網、腸間膜 現症：呼吸困難、血尿、盗汗などはあったが、PS1 であった。

中止理由：有害事象 死因：(主)：卵巣癌、(副)記載なし

ゲフィチニブ 400mg を用い、23 日目に呼吸困難 G3 が出現したが、36 日目に無力症 G3 を生じたため 42 日目にゲフィチニブを中止したが、19 日後（ゲフィチニブ開始 61 日目）に死亡した。

1 日目嘔吐 G2、10 日目下痢 G2、その後も嘔気や嘔吐が出現したが、因果関係なしとされ、23 日目に G3 呼吸困難が出現しこれも因果関係なしとされた。その後、30 日目には皮膚の乾燥 G1 や発疹 G1 が出現し、これらは因果関係ありとされた。

36 日目には無力症を生じ、42 日目に有害事象（呼吸困難）を理由にゲフィチニブが中止されたが、中止から 19 日後に死亡。呼吸困難、嘔吐、無力症、胸痛など諸症状が死亡まで持続。主死因は卵巣癌とされた。

【濱コメント】

ゲフィチニブ開始してまず下痢が生じ、23 日目に G3 呼吸困難が出現、その後皮膚の乾燥や発疹の出現を挟んで 42 日目に中止されたときには呼吸困難が相当増悪したであろう。ゲフィチニブの EGFR 阻害作用の影響が消化器、呼吸器、皮膚と出現し、生命にかかわる呼吸器系の症状が悪化して死亡したといえるであろう。卵巣癌患者の死亡の原因として、それ以外には合理的に説明はできない。

3. 第Ⅱ相臨床試験

(1) 第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0016)

1) 0016 試験について

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、喀血 1 例、肺炎 1 例と呼吸器系の有害事象死亡例であった（p478）。

また、この 0016 試験では、中止後 30 日以内の死亡例 35 人中のうち 30 人（85.7%）が有害事象死からも外されていたが、すべての死亡は本来グレード 5 の有害事象である（註）。また、中止後 30 日を超えた時期に死亡したが、ゲフィチニブとの関連が否定できない、あるいは積極的に関連ありと考えられる例が見つかった。

そこで、これらの例について、添付資料および開示カードを元に検証する。

註：有害事象死＝グレード 5 有害事象について

死亡は本来、癌の病勢進行であろうとなかろうと、人にとって最大の不都合なできごと、すなわち最大の有害事象である。NCI-CTC グレードではグレード 5 に分類されている。

しかし、グレード 5 に関する NCI-CTC Version2.0 の日本語訳では

Grade 5：有害事象による死亡（因果関係あり）とされている。これは誤訳である。

原文は

Grade 5：death related to adverse event

である。

すなわち、「有害事象に関連した死亡」であって、「試験物質（本件ではゲフィチニブ）と因果関係のある死亡」を意味するものではない。

原病の進行（症状の悪化）は当然有害事象であり、その延長線上で死亡した場合は、有害事象死である。最初から、原病の進行死を有害事象死亡から除外してはならないのである。この点が、「death related to adverse event」でもなお、誤解を生む表現となっている。癌病勢進行死との判定がされると、有害事象死亡にもされていない例が欧米でも少なくないのは、このグレード分類のためであろう。

日本語訳では、あたかも、試験物質との因果関係が認められる死亡のみが、有害事象死であるかのような記載になっている。この翻訳をしたのは、日本癌治療学会一癌治療効果判定基準作成委員会の医師らであるが、専門家の中の「有害事象」「有害事象死亡」に対する認識の低さもあいまって、ゲフィチニブの臨床試験で多くの因果関係ある例が癌病勢進行死とされてしまったと考えられる。

2) 有害事象死亡とされた症例の検証—その1：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、PS 1、癌の病勢:不変、中止：重篤な副作用(肺炎)、 (添付資料 p196、p716-717、開示カード C30-33、患者番号 0207/0001)

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（担当医用語で「急性呼吸不全、肺炎」）が生じたため、ゲフィチニブを前日（58 日）までで中止し、その翌日、呼吸不全（肺炎）のために死亡した。

開示カードには、放射線照射歴があり、①ビンデシン+イホスファミド+プラチナ製剤および、②ゲムシタビン+シスプラチンと、2回の化学療法歴が記載されている。

59 日目に発症した「肺炎」は COSTART 用語であり、担当医の記述は「急性呼吸不全（acute respiratory insufficiency）、肺炎」であった。肺炎（担当医記述：急性呼吸不全、肺炎）は「関連あり」かつ「中止理由」とされた。

また、治療として、「薬剤による反応疑い」により、メチルプレドニゾロンが59日と60日に用いられた。抗生物質としてピペラシリン+タゾバクタムや、アミカシン、クラリスロマイシンなどが「肺炎疑い」のために用いられた。

主死因は「呼吸不全」、副死因の記載はなかった。

【濱コメント】

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。

抗生物質の使用目的は、「肺炎疑い」であり確定診断ではない。一方、メチルプレドニゾロンの使用目的も「薬剤による反応疑い」である。

「治験医師が因果関係について判断しなかった」というのが、具体的にどのような表現が用いられたのか、不明であるが、「薬剤による反応」としているのが、急性呼吸不全 (acute respiratory insufficiency) については、因果関係ありとしていた可能性もありうる。

いずれにしても、「急性呼吸不全 (acute respiratory insufficiency)、肺炎」は「薬剤による反応」と考えられ、そのためにゲフィチニブが中止され、これが死因となったものである。

したがって、59日に生じた「急性呼吸不全」は、急性呼吸窮迫症候群/急性びまん性肺傷害 (DAD)、すなわち間質性肺炎の最重症型であった可能性が高く、ゲフィチニブによることはほぼ間違いない。

3) 有害事象死亡とされた症例の検証—その2：因果関係が否定された有害事象死例

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、開示カード C27-29、患者番号 0111/0005)

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3日後、無呼吸発症2日後の
- 67日目 (ゲフィチニブ使用最終日) に死亡した。

開示カードでは、肺炎、無呼吸が「死亡(理由)」「中止(理由)」「重篤症状」に相当するとされ、主死因は「肺炎」、副死因は「呼吸不全」とされた。

開示カードの追加コメント (医薬品安全性情報データベース) では以下のように記されている:

試験開始時に、患者には両側の胸水貯留があった。65日目の胸部X線写真では、右下葉に硬化性陰影が認められた。

「医薬品安全性情報データベース」とは別のコメントとして、欄外 (?) に、

「死亡は癌関連であると考えられた (表 G7.3. AppendixG 参照)」

と記載されている。

【濱コメント】

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」とされたのは、追加コメントの欄外(?)のコメントのためであろう。しかし、追加コメントでは「65日目の胸部X線写真では、右下葉に硬化性陰影が認められた」と肺炎を思わせる所見については明瞭に記載されているが、肺癌の進行を思わせる所見の記載はない。また胸水の増加の記載もない。したがって、客観的に肺癌の増悪、病勢進行を裏付ける証拠はない。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。開示カードの記載により、さらに強い関連が認められると考えられる。

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、開示カードC34-36、患者番号0207/0005)

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。

開示カードでは、以下の点が判明した。

開示カードの有害事象の記載は、添付資料と同じであるが、「無力症」の担当医記載用語は「全身状態の悪化」であり、「死亡」「中止」「重篤症状」に相当する症状は、すべて「無力症」である。主死因は「全般的活動低下」、副死因は「肺癌」である。

もともと肝臓移植をし、その拒絶反応防止のために、メチルプレドニゾロンを使用し、呼吸困難の症状もあった。免疫抑制目的のメチルプレドニゾロンは、死亡まで続行された。

一方、呼吸困難に対するメチルプレドニゾロンは、ゲフィチニブ開始6日目に一旦中止され、7~11日目に改めて呼吸困難を適応として用いられた。さらに、12,13日、14,15日、16日と呼吸困難を目的に用いた。

【濱コメント】

a)ゲフィチニブ使用期間は6日でなく15日

ゲフィチニブの中止は有害事象によるとされているが、ゲフィチニブの使用期間が、添付資料と申請資料概要とでは異なる(添付資料では15日、承認申請資料概要では6日)。この違いは

どうして生じたのであろうか。

開示カードには、使用開始日（2000年11月22日）と使用中止日（12月6日）が記載され、使用期間は15日間である。具体性があり信頼性が高いので、15日間が正しい使用期間であろう。

したがって、開始6日目にグレード4の無力症が生じたにもかかわらず、その後9日間ゲフィチニブが使い続けたということである。

b)死亡までゲフィチニブが続けられた

その日の服用時間を待たずに死亡（または重篤イベントが発症）した場合は、最終服用日は死亡（重篤イベント発症）の前日となる。したがって、ゲフィチニブを中止した翌日の死亡は、死亡するまで使用が続けられたのではないかと思われる。

c)7日以降のメチルプレドニゾロンはパルスか？

免疫抑制を目的としたメチルプレドニゾロンとは別に、呼吸困難を目的としたメチルプレドニゾロンを7日以降、7～11日、12,13日、14,15日、16日と別々に記載しているのは、それまでのメチルプレドニゾロンの用量と異なる用量が用いられたのではないかと推察する。

呼吸困難が増強したために特別に、すなわち高用量ステロイドパルス療法が行われたのではなかったか、検証を要する。担当医が記載した重症有害事象症例報告のカードであればこの点が明瞭になるはずである。

d) 癌の病勢進行に関する客観的証拠は記載されていない

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、もともとPSが2であったからといっても、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、十分に起こりうることである。そして、ゲフィチニブによる急性肺傷害による呼吸不全も合併していた可能性もありうる症例である。

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、開示カード C37-38、患者番号 0416/0003）

承認申請資料概要によれば、68日間使用後喀血を生じて死亡した。死因は喀血であり、癌関連死亡であり、喀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**喀血**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（喀血の当日）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

開示カードでは以下の点が判明する。

非小細胞肺癌で PS 1 の他は、既往歴も、他に合併症も何もない患者である。放射線照射歴があり、化学療法歴が 1 回ある（ナベルビン+シスプラチン）。

「死亡(理由)」 「中止(理由)」 「重篤症状」、主死因は、「咯血」、副死因は「肺癌」とされた。有害事象の「咯血」の担当医記載用語は、「大量咯血」であった。

追加コメント：担当医は咯血は癌関連の有害事象であったと考えた（表 G7.3、AppendixG）。

【濱コメント】

この例も、**癌の病勢は、不変**である。病勢が不変である（少なくとも 6～8 週間の間、腫瘍の直径の和が 20%超に増大していない）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 チロジニ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、日本人、非小細胞肺癌、PS1、癌の病勢記載なし、（添付資料 p282、p759～760、開示カード C39、患者番号 0811/0003）

開示カード C39～43 より

非小細胞肺癌診断日：2000 年 8 月 21 日 　 他の腫瘍部位：骨、肺

既往歴：皮膚炎、胃潰瘍

手術歴： なし

化学療法歴： 00.9.7～00.9.28　ドセタキセル
00.11.8　シスプラチン
00.11.8～11.22　ゲムシタビン

放射線照射歴：なし

ゲフィチニブ開始 2000.12.22　終了 2001.1.9　使用日数 19 日間　中止理由：有害事象

死亡日： 2001.1.20

死因（解剖なし）： 主：肺炎　副：記載なし

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と記されているが、**開示カード C39**によれば、ゲフィチニブの使用期間は 19 日間である。また、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。

添付資料および**開示カード**からは、以下のような経過であることが伺える。

1 日目（開始当日）から下痢を生じ、16 日間で回復

6 日目 掻痒を伴う発疹（グレード 2）と嘔気を生じ、掻痒を伴う発疹はずっと続いたが、嘔気は 11 日続いて回復したとされている。

14 日目 **グレード 4 の肺炎**を生じた。その後も 5 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）

【濱コメント】

a)因果関係判定の問題点

肺炎と気管支炎以外（下痢、嘔気、腹痛、発疹、掻痒）はすべて治療関連有害事象（副作用）とされたが、肺炎と気管支炎のみは「関連なし」とされた。

しかし、消化器症状が1日目（開始当日、下痢）および6日目に（嘔気）現われ、次いで皮膚症状が現れ、最終的に呼吸器症状に進展した。したがって、そうした経過中に肺炎と気管支炎が連続して生じているのであり、肺炎と気管支炎のみ「因果関係なし」とするのは困難である。むしろ一連の症状の進展から、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とすべきである。

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。

b)「グレード4の肺炎」がいきなり出現する不自然さ

14日目に有害事象としての肺炎が出現した際には、いきなりグレード4であった。しかし通常、グレード4の肺炎を生じる前には、何らかの呼吸器症状があつて当然である。肺炎との診断がつく状態でもなくとも、咳や痰、呼吸困難など何らかの症状があるはずであり、それが、グレード3程度であった時期は14日より前にあるはずである。

c)プロトコール違反

もし、グレード3の呼吸器症状が有害事象として記録されていたならば、その時点で中止を考慮すべきものであるが、それがなされなかった。したがって、それ自体、プロトコール違反であろう。

しかも、グレード4の肺炎が生じて、なおも5日間の間、ゲフィチニブの使用が続行された。これは重大なプロトコールである。

d)記載の矛盾

開示カード C39 によれば、ゲフィチニブの使用期間は19日間であるが、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と記されている。開示カードの情報の方が正確とすると、承認申請概要の記載が誤りということになる。これは偶然の記載間違いというには、重大な誤りである。

e)副作用にできなかったのは「科学」以外の理由ではないか

グレード4の有害事象が出現してもなお5日間使用を続けたことは、重大なプロトコール違反であるが、それを通り越して、試験対象者に重大な危害を及ぼしていることになり、重大な倫理的問題を有する例である。

肺炎の発症はゲフィチニブによると考えるべきものであるが、もしもこれが、ゲフィチニブの副作用であるということを経験担当医が認めた場合、死亡につながるゲフィチニブによる副作用が発症しているのに、それを見逃し、5日間もゲフィチニブの投与を続けたということになり、単に、プロトコール違反ということに留まらず、「医療過誤」としての疑いも出るようになる。

一方、肺炎がゲフィチニブによるものではない、とした場合には、プロトコール違反は単に形式的なものであり、死亡に対する医師の責任は問われることはない。

そうした状況に置かれた医師にとって、肺炎とゲフィチニブ、したがって、死亡とゲフィチニブとの関係を認めるより、責任を問われない「関連なし」を選ぶ方を選択することは、当然の成

り行きであろう。

4) 有害事象死とされず、病勢進行死とされた例の検証

先の意見書(1)で、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ことを述べた。各臨床試験において、ゲフィチニブ使用終了30日以内の死亡例は(30日以上経過していても)、それが癌そのものによる死亡であっても「有害事象死」である。なぜなら、「死亡」は、患者にとって最大の不都合なことだからである。

ところが、少なくとも「有害事象死」とすべき30日以内の死亡例のうち、約4分の3(72.4%)を有害事象死からも外してしまっている。試験によっては、最大85.7%(30/35)を有害事象死にもしていない。これが0016試験である。外国での臨床試験では、対象者の22.1%(120/544)が30日以内の死亡とされたが、日本で実施された試験では、30日以内の死亡そのものが極端に少ない。V1511では、31人中0、0016試験では102人中3人(2.9%)、両者合わせると、133人中3人(2.3%)に過ぎず、外国の例と比べて極端に少ない($p=0.0000001$)。

意見書(1)において、「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」とのべた。

今回、文書提出命令資料を点検した結果、V1511試験において示したNo5やNo12の症例のように、ゲフィチニブとの関連が強く疑われるにもかかわらず追跡を中止した例があった。他の試験においては、ゲフィチニブ中止後30日を超えて死亡し、ゲフィチニブとの関連が強く疑われる例がかなり存在した。したがって、V1511試験のNo5やNo12の症例は、ゲフィチニブと関連があるが中止後30日以内あるいは30日を超えて死亡したのではないか。V1511の30日以内の死亡が0であったのはこのためではなかったのか。

いずれにしても、全例の死亡日と、死亡に至る症状経過を点検し直すなど、厳重に検証を要すると考える。

第II相までの臨床試験において、肺癌による死亡とされ、有害事象死亡にも分類されなかった例、中止後30日を超えて死亡し、ゲフィチニブとの因果関係が強く疑われる症例報告が、文書提出命令資料、特に開示カードの中に何例か含まれている。そこで、日本人の例について、以下に検討を加える。

16-⑥ 500mg群、64歳男性、日本人、非小細胞肺癌、PS2、癌の病勢:不明、添付資料不明、開示カードC315~C319、患者番号0808/0001(乙B第12号証の3、丙B第1号証の1の1および1の2と同じ症例)

非小細胞肺癌診断日:1999年6月29日

他の腫瘍部位:肝臓、骨、リンパ節、肺、右胸水、皮膚・軟部組織

既往歴:緑内障、中耳炎、表層性点状角膜炎

現有疾患:慢性胃炎、涙液減少、神経因性膀胱、洞性頻脈

手術歴:あり(右下葉切除術)

化学療法歴:00.4.19~00.5.12 シスプラチン+ドセタキセル

放射線照射歴:なし

ゲフィチニブ開始 2000.12.6 終了 2000.12.22 使用日数 17日間

中止理由:原疾患の他覚的進行

死亡日: 2001.1.29

死因（解剖あり）：主：肺癌 副：記載なし

添付資料および開示カードからは、以下のような経過であることが伺える。

- 2 日目 から下痢 G2 を生じ、13 日目回復（関連あり）
- 9 日目 消化管出血 G3、34 日目で回復、嘔気/嘔吐は 14 日目で回復（いずれも関連あり）
- 17 日目 発疹、G3/重篤な呼吸困難を伴う間質性肺炎を生じ呼吸困難は死亡まで継続した。
- 18 日目 メチルプレドニゾロンが使用されるとともに、気管内挿管実施され、死亡まで継続された。
- 19 日目 低血圧 G3 のためドパミン開始（死亡まで継続）。
- 23 日目 全身浮腫 G2(死亡まで持続)
- 24 日目 皮膚潰瘍(死亡まで持続)
- 31 日目 気管切開が実施され
- 37 日目 便秘（神経原性便秘）G3 出現し死亡まで持続したが、間質性肺炎は回復
- 55 日目(2001.1.29) に死亡した。

追加コメントとして、「低酸素血症が間質性肺炎（胸部レントゲンで確認）に伴って生じた。病勢進行が 12 月 22 日の CT スキャンで確認された。集中治療をおこなったにもかかわらず、患者の状態は悪化し、心のう液が貯留し、DIC を合併した。剖検では、癌性心のう炎をみとめ、これが直接死因と考えられた。そして、間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった。」と記載されている。

開示カードをもとにしたこの例の問題点については、【2】の項で詳述したが、要点を述べておく。開示カードの最も重大な問題点は、ゲフィチニブの中止理由が間質性肺炎でなく病勢進行とされていることの問題点を、記載の客観的所見から批判的に吟味できないことである。

また、間質性肺炎の CTC グレードが 3 で回復し、剖検で「間質性肺炎の所見は肉眼的には認めなかった」とあたかも完全に回復したかのような記載となっていることに関しても批判的に吟味ができない。実際にはメチルプレドニゾロンによるパルス療法を実施したが翌日にはショック状態となり挿管し、FiO₂ を 0.8 としてかろうじて酸素濃度を保つことができほどの重篤なグレード 4 であり、回復するどころか、途中で気管切開をし、死亡まで基本的には人工換気装置につながれたままであった（途中で 30 分間だけ外されたが、これは回復したからではない）。

これらをはじめ、ゲフィチニブの中止理由、有害事象のグレード分類、因果関係、転帰について、第三者が客観的に記載事実にもとづいて吟味し、評価し直し、死亡とゲフィチニブとの因果関係について、批判的に検証することが大きく制限されていた。

16-⑦ 500mg 群 76 歳男性（開示カード C563～568、患者番号 0804/0002）（乙B第12号証の4と同じ症例）

a)開示カードの要約

非小細胞肺癌 診断日：2000 年 6 月 7 日 他の腫瘍部位：リンパ節、肺、胸水、心嚢液、腎
PS:2

既往歴：急性湿疹、白内障

手術歴： なし

化学療法歴： 00.6.20～00.8.23 ネダプラチン
00.6.20～00.8.30 イリノテカン

放射線照射歴：なし

ゲフィチニブ開始 2000.12.12 終了 2001.3.5 使用日数 84aaa 日間 中止理由：有害事象

死亡日： 2001.4.13 (ゲフィチニブ開始から 124 日目、中止日から 39 日後)

死因 (解剖なし)： 主：肺がん 副：記載なし

有害事象：

1 日目 嘔気

5 日目 発疹 (99 日目まで持続し回復)、ざ瘡(グレード 2：93 日目まで持続し回復)、口内炎 (15 日目まで持続し回復)

7 日目 末梢性血管障害 (末梢循環障害、グレード 2：95 日目まで持続し回復)、ニューロパシー (グレード 2：ずっと持続)

17 日目 口渇 (29 日目まで持続し回復)

22 日目 痛み (35 日目まで持続し回復)

29 日目 体重減少 (ずっと持続)

35 日目 掻痒感 (108 日目まで持続し回復)

71 日目 剥脱性皮膚炎 (もしくはグレード 1 の皮膚剥脱：101 日目まで持続し回復)

以上すべてゲフィチニブと「関連あり」

78 日目 無力症 (グレード 4 の倦怠感の増悪：ゲフィチニブ関連なし、ずっと持続)

85 日目 頻脈 (91 日目まで持続し回復、関連あり)、アルブミン尿症 (トレース、ずっと持続、関連あり)

87 日目 肺炎 (肺臓炎) (注) (グレード 3：関連あり、ずっと持続)

注：COSTART 用語で pneumonia=肺炎、担当医記載用語は、pneumonitis=肺臓炎、乙 B 第 1 2 号証の 4 では間質性肺炎である。

88 日目 低酸素血症 (グレード 3：関連あり、119 日目まで持続し回復)

91 日目 BUN 上昇 (関連あり、112 日目まで持続し回復)、高マグネシウム血症 (関連あり、119 日目まで持続し回復)

93 日目 肝機能検査異常 (グレード 2：関連なし、108 日目まで持続し回復)

119 日目 頻脈 (関連なし、ずっと持続)、血尿 (関連なし、ずっと持続)

治療

88 日目 イミペネム/シラスタチン (抗生物質)、酸素吸入が実施されるとともに、メチルプレドニゾロンが 3 日間用いられた。

追加コメント

倦怠感のために治療が一次中断された。使用再開はされなかった。CT スキャン上、肺臓炎 (pneumonitis) と診断された。PS は 4 に進行した。その後の CT スキャンでは、癌性胸膜炎の増悪が示された。

b)担当医の記載「間質性肺炎」⇒開示カードで「肺臓炎」⇒さらに「肺炎」に変化

87 日目に始まった肺炎は、副作用報告書 (乙 B 第 1 2 号証の 4) では「間質性肺炎」であったが、開示カードの段階で、担当医記載用語として「pneumonitis=肺臓炎」とされ、それが、COSTART 用語として「pneumonia=肺炎」に書き換えられたものである。副作用報告書と対比させた結果、この点が明瞭である。

しかし、開示カードをみるだけでは、この点が明らかでない。88 日より、イミペネム/シラス

タチン（抗生物質）、酸素吸入が実施されるとともに、メチルプレドニゾロンが用いられた。使用目的が pneumonitis（肺臓炎）で、使用期間が3日間であるので、用量の記載はないが、メチルプレドニゾロンを用いたパルス療法であろうと推察できるが、開示カードだけでは確証がない。副作用報告書で初めて判明したことである。

c)死因は肺癌（癌性胸膜炎）とはいえない

死因欄（主）には、「肺癌」と記載されているが、C563の一番上の「DEATH(死亡)」の欄には何も記載がなく、WITHDRAWAL(中止)：肺炎、低酸素血症、SERIOUS(重篤例)：肺炎、低酸素血症、とのみ記載されている。

しかしながら、肺臓炎（間質性肺炎）は死亡の原因となりうる病変であり、死亡まで持続している。したがって、少なくとも死亡の原因の一つである。

また、追加コメントで「その後CTで確認された癌病変」が指摘されているが、この癌性胸膜炎は有害事象にもあげられておらず、SERIOUS(重篤例)でもなく、ゲフィチニブ中止の理由でもない。解剖も実施されていない。また癌性胸膜炎で胸水が貯留しても穿刺をすれば症状は軽快するため、通常は死因にはなりえない。したがって癌性胸膜炎は死因とはならない。しかし、開示カードではこれ以上の詳細は不明である。

一方、副作用報告書（乙B第12号証の4）では以下のことが分かる。全身倦怠感が強くなったため患者の希望によって3月6日ゲフィチニブが休止され、その日の胸部X線写真では新たな肺病変はなかったが、2日後CTで間質性肺炎が確認され、翌日呼吸困難が出現して入院し、治療は中止。パルス療法が実施された。挿管はしなかったが6L/分の酸素吸入を要した。その後呼吸困難は改善し、3月19日には酸素吸入なしでトイレ歩行が可能となったが、4月2日には疲労が著明でPS4となった。4月5日の胸部CTで、「左胸膜炎」の悪化が判明し、4月9日低酸素血症は回復したが、4月13日（ゲフィチニブ中止38日後）に死亡した。副作用報告書では「左癌性胸膜炎」としているが、CTで癌性かどうかの判定は不可能である。また疲労については病勢の進行（癌性胸膜炎）によるものとしているが、その根拠は示されていない。癌性胸膜炎が悪化して死亡したなら、低酸素血症が回復したというのは矛盾している。肺癌の末期に特徴的な呼吸困難と低酸素血症がない状態で死亡するのは、不自然である。癌による悪疫質は理論的にあり得ないわけではないが、3月6日より前の状態から1か月あまりでの急変は、癌の悪疫質では説明が困難である。

d)間質性肺炎だけでなく、胸膜炎、全身衰弱死もゲフィチニブと「関連あり」

間質性肺炎とゲフィチニブとの関連を担当医は認めている。重篤な間質性肺炎は改善したが引き続き胸膜炎や全身衰弱を起して死亡した。

したがって、【1】はじめに、【3】-5-(1)臨床試験にみる害反応（副作用）の特徴—死因につながる肺傷害・障害、血栓、胸膜炎/心臓の炎症、出血、下痢、全身衰弱—、【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、において考察したように、わずかな癌性胸膜炎があるところにゲフィチニブによる影響で胸水が異常に増加し、ゲフィチニブによる全身諸臓器の細胞機能が悪化して全身衰弱を来たしたと考えるべきであり死亡についてもゲフィチニブとの「関連あり」とすべきである。

少なくとも、癌の病勢進行に関する証拠は、どの資料にからも得られなかった。したがって、本例の死因に関して、ゲフィチニブの影響を考えざるをえない。

16-⑧ 250mg 群 65 歳白人男性 (開示カード C257~260、患者番号 0414/0002)

a)開示カードの要約

非小細胞肺癌 診断日：1999 年 10 月 20 日 他の腫瘍部位：骨、皮膚、軟部組織、胸壁、PS:2

既往歴：虫垂切除、デュビユイトラン病、B 型肝炎、骨手術

現有疾患：無力症、背部痛、気管支炎感染症、咳、うつ病、呼吸困難、高カルシウム血症、高血圧症、不眠、口内カンジダ症、胸壁痛

手術歴：左肺切除

化学療法歴： 00.9.08~00.9.24 タキソール (パクリタキセル) +カルボプラチン

放射線照射歴：2 回あり (1 回目胸部、2 回目脊髄、縦隔、鎖骨上リンパ節) 最終 2000.02.01

ゲフィチニブ開始 2001.1.10 終了 2001.2.20 使用日数 42 日間 中止理由：他覚的病勢進行

死亡日：2001.2.26 (ゲフィチニブ開始から 48 日目、中止日から 6 日後)

死因 (解剖なし)： 主：呼吸不全 副：肺癌

有害事象：

8 日目 呼吸困難 (呼吸困難の増強) G2 (15 日目回復とされた)

10 日目 嘔気 G1

21 日目、24 日目 硬膜外の腫瘍があり、胸椎圧迫骨折予防に放射線療法実施

28 日目 肺炎 (肺炎) G2 持続 28~31 日アモキシシリン、28~42 日オフロキサシン、
31 日~36 日アモキシシリン+クラン酸など抗生物質、抗菌剤が使用されたが

31 日目 不整脈 (心不整脈) G4 (34 日目回復)

39 日目 呼吸困難 G4 と増強し、

42 日目 ゲフィチニブ中止 (中止理由は他覚的病勢進行)

43 日目 メチルプレドニゾロンが 3 日間 (43,44,45 日目) 使用されたが、

48 日目 呼吸不全が続行し死亡した。

追加コメント：呼吸困難が増強し、チアノーゼや頻脈をきたしたが、不整脈脈はなく、洞性頻脈であった (心電図上、心拍数は 100/分)

【濱コメント】

呼吸困難が徐々に増強し、肺炎と診断したにもかかわらず、肺炎様の病態が進行し、グレード 4 の呼吸困難を伴うようになり、ゲフィチニブを中止した。ゲフィチニブを中止した翌日から 3 日間メチルプレドニゾロンを使用しているの、これはまず間違いなく、ステロイドパルス療法であろう。他覚的病勢進行のために中止したことになっているが、癌の病勢進行を示す客観的な証拠は記載されていない。

したがって、ゲフィチニブを中止したのは、ゲフィチニブによる間質性肺炎を疑ったためであろう。パルス療法を実施したが、パルス療法を終了した 3 日後に死亡したと推察され、ゲフィチニブによる死亡が強く疑われる例である。

5) 開始初日に病勢進行で中止し、その後死亡した例の検証

16-⑨ 500mg 群 66 歳白人男性 非小細胞肺癌、(C280~282、患者番号 0501/0004)

2000 年 2 月 14 日診断 放射線照射歴 2000 年 8 月 10 日終了

化学療法歴：カルボプラチン、エトポシド、2000 年 3 月 19 日終了

リンパ節、肺、心外膜に転移あり、現症に咳や呼吸困難はあるも、PS 1 であった。

2001年1月19日、ゲフィチニブ 500mg を1日目使用し（規定どおりなら2回）、初日で病勢進行のため使用中止した。21日目（20日後：2月8日）に病勢が進行して死亡したとされている。

有害事象として、15日目にG3肺水腫を伴うG4呼吸困難、およびG2心房細動によるG3不整脈（絶対不整脈）を生じた後持続し、肺水腫等が生じた6日後に死亡した。

【濱コメント】

リンパ節、肺、心外膜に転移あり、現症に咳や呼吸困難はあるも、PS1であった。ゲフィチニブを開始初日に、いきなり病勢進行して中止とはどういうことなのであろうか。極めて不可解である。肺癌のどの部位が増大して病勢が進行したと判断したのか、客観的にそれを説明する材料が何ら提示されていない。

ゲフィチニブの用法規定では、1日目は、500mg 群の場合は、500mg を1日2回服用することになっている。初日に合計1000mg を服用したものと考えられる。

市販後にも電撃的な例が報告されている。たとえば、ゲフィチニブを使用開始7時間後には呼吸困難の症状が出現し、9時間後にはPaO₂が41.3mmHg（酸素吸入なしで）となり、22時間後に心肺停止で死亡した例^{2,2)}がある。

また、ゲフィチニブ開始翌日に軽度の呼吸不快感を覚え、さらにその翌日には突然著明な低酸素血症（PaO₂ 52torr）を伴う呼吸困難が生じ、ステロイドパルス療法を用いたが20日後に死亡した例^{2,3)}もある。後者^{2,3)}は病理組織学的にびまん性肺胞傷害(Diffuse Alveolar Damage:DAD)の所見があり、ヒアリン膜、肺胞上皮の脱落と再生像、肺胞腔への肺胞マクロファージの集積（註）が認められている。

以上のように、いきなり病勢進行で中止するというよりは、初日あるいは翌日に何らかの症状が出現した可能性を考える方がより現実的ではないだろうか。いずれにしても、そうした可能性を否定する証拠はなく、害反応（副作用）と考えるべきである。

（註）この例の肺胞マクロファージについて、工藤医師は、「この患者はウエルダー肺（溶接工肺）があり、酸化鉄を吸ったマクロファージであって、イレッサとは無関係」との主旨の証言をしているが、塵肺で金属や炭粉を吸入したマクロファージは、間質内に留まり、その部位から離れることはない。工藤医師はまた、「この肺胞マクロファージが鉄を食べた後、間質に入って、リンパのほうへ流れる」との主旨の証言もしているが、これも、ジュンケイラの組織学の記載と明瞭に異なる。肺胞内で異物を貪食したマクロファージは、もはや間質内に移動することはできず、気管支を逆流して痰として排出されるか、食道内に飲み込まれて消化される。したがって、この例で増加していた肺胞マクロファージは、新たにゲフィチニブの肺毒性のために、肺胞I型細胞の代役として間質から大量に動員され肺胞内に移動してきたマクロファージである。

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との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、1人（第9例目：500mg群、70歳男性、肺出血例）がゲフィチニブとの因果関係「あり」とされただけで、他はゲフィチニブによる死亡とされたものはなかった。また、4人はリスト（p507表ト113）からも除外され、「有害事象による死亡」とされなかったが、いずれも直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた例である。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。

1) 有害事象死亡とされた症例の検証

これらの例について、添付資料と開示カードを元に検証する。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、開示カード C48、患者番号 2011/0168)

1997年1月14日、非小細胞肺癌と診断

手術なし、

化学療法歴（97年タキソール、99年シスプラチン、イリノテカン、
2000年11～12月 ドセタキセル）

放射線照射歴 あり（最終1997年3月20日）

ゲフィチニブ開始 2001.2.26 終了 6.8 中止理由 腫瘍進行

死亡日：2001.6.13

死因：主（肺がん） 副（息切れ）

4日目より下痢が断続（8日目回復、17日目に1日だけ再度出現）、

8日目より発疹、

28日目一時的に発熱、

32、33日目より下痢、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、食欲不振、その後口内炎と嘔吐はずっと続いている。

100日目 休にグレード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。

【濱コメント】

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。

ゲフィチニブの中止理由として、腫瘍の進行が挙げられているが、客観的証拠はない。グレード4の呼吸困難の前にグレード2やグレード3の呼吸困難があるはずであるが、それがいつから開始となったのか記載はない。

グレード4の呼吸困難の始まった翌日に中止していることから、ゲフィチニブによる呼吸困難

の可能性に気付いて中止した可能性が十分にありうる。しかし、グレード3の段階でどうして、中止しなかったのであろうか。

肺癌が進展して徐々に呼吸困難が進んだのであれば、グレード2やグレード3の段階の呼吸困難が記載されてしかるべきである。そうではなく急に、ということであれば、よけいに肺癌の進行ではなくゲフィチニブによる可能性が高くなる。

39-② 500mg 群、58 歳男性、PS1、癌の病勢：記載なし

(添付資料 p376、800、開示カード C51、患者番号 2072/0125)

肺癌診断日：1998 年 8 月 21 日

手術歴： あり 縦隔リンパ節切除

化学療法歴： 98 年 9～11 月 カルボプラチン、ビノレルビン、
99 年 7～11 月 ドセタキセル、
00 年 5～6 月 ゲムシタビン

放射線照射歴：あり (終了日：98 年 10 月)

ゲフィチニブ開始 2001.1.9 終了 1.23 使用日数 15 日間 中止理由：有害事象

死亡日： 2001.1.23

死因： 主：肺炎 副：転移性肺癌

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3)、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、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。

【濱コメント】

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、極めて類似点が多いことに気付かされる。

本例では4日目からグレード3の咳増加、6日目にもグレード3の無力症、12日目に重篤でグレード3の急性呼吸窮迫症候群が発症しながら、ゲフィチニブを中止せず、死亡日の2001年1月23日まで使用している。

動物実験の急性肺虚脱例や、第I相や第I/II相における呼吸窮迫症候群を含む急性肺傷害の症例が治験医に紹介されていて注意が促されていれば、4日目の咳増加、6日目の無力症の段階で中止され、その結果死亡は回避されていると推察される。

39-③ 250mg 群、69 歳男性、PS2、癌の病勢：記載なし、（添付資料 p377、800、開示カード C56、患者番号 2072/0126）

肺癌診断日：1998 年 1 月 20 日 他の腫瘍部位：肺、皮膚/軟部組織

手術歴： なし

化学療法歴： 98.3～98.4 カルボプラチン、タキソール、ゲムシタビン、
99.4～00.1 タキソール、トポテカン、エトポシド
00.1～00.7 シスプラチン、イリノテカン、ゲムシタビン
00.8.31 ドセタキセル（1 日だけ）

放射線照射歴：あり（終了日：98 年 3 月）

ゲフィチニブ開始 2001.1.9 終了 1.10 使用日数 2 日間 中止理由：有害事象

死亡日： 2001.1.14

死因（解剖あり）： 主：呼吸不全 副：肺炎

2 日間ゲフィチニブを使用したところ、2 日目（その日）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 6 日目に死亡した。

【濱コメント】

ゲフィチニブによる電撃的急性肺傷害の例である。中止理由となった有害事象は、「肺炎」および「無呼吸」である。癌の病勢進行は記載がないが、わずか 6 日で死亡したのであるから評価はしようがない。ゲフィチニブを 1 日使用して「病勢進行」を理由に中止した例とともに、極めて無理のある中止理由である。死亡には癌の進行は無関係、と言う意味で、強いていえば「不変」である。

原病の肺癌の進行とは無関係の病変としての「肺炎」「無呼吸」の結果死亡したのであり、肺癌の進行以外にも、これほど電撃的な「肺炎」「無呼吸」の原因となる可能性は何ら見当たらない。ゲフィチニブの使用開始との時間的關係はまさしく濃厚である。

ゲフィチニブが CYP3A4 で代謝され、血中濃度の個体差が大きいこと、肺胞細胞の老化の程度の個人差を考慮する必要がある。

本例では、放射線治療歴があり、4 度にわたって化学療法を実施している。そのために肺胞細胞が老化を来している可能性が高く、したがって、ゲフィチニブによる EGFR 阻害の影響を強く受け、2 日でサーファクタントの補充がなくなり電撃的な無気肺・肺虚脱を来した可能性が高いと考えられる。10 日目に肺虚脱をしたイヌよりさらに電撃的な肺虚脱を来したといえよう。

本例まで因果關係が否定されるようでは、どのような有害事象なら因果關係ありとなるのであろうか。

39-④ 250mg 群、53 歳男性、PS1、癌の病勢：不変、（添付資料 p392、807、開示カード C60、患者番号 2101/0154）

肺癌診断日：2000 年 6 月 12 日 他の腫瘍部位：骨、副腎、リンパ節、肺

手術歴： 経気管的生検

化学療法歴： 00.9～00.10 カルボプラチン、タキソール

00.11.17～01.1.05 ドセタキセル

放射線照射歴：なし

ゲフィチニブ開始 2001.2.12 終了 4.23 使用日数 71 日間 中止理由：有害事象

死亡日： 2001.5.12

死因（解剖なし）： 主：呼吸不全 副：肺炎

経過は以下のとおり

31 日～59 日目に、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）が指摘され肺炎と副腎不全、さらにその後の無呼吸が死因とされた、

68 日 左そけい部リンパ節に潰瘍形成があり（リンパ節上部の皮膚に肺癌転移）、これが新生物出現とされたが、グレード1であった。

72 日目に無呼吸（グレード4）、低血圧（グレード3）となった。そのため、

71 日目まで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。単に最初に4週間が不変というわけではなく、経過全体を通じて「不変」ではないかと考えられる。もともと、骨（肋骨に病的骨折）やリンパ節、副腎に転移があったため、68 日目のグレード1の腫瘍形成があったとしても、これは新たな病変というわけにはいかない。それに、17 日目の左そけい部痛はすでに左そけい部リンパ節転移のためであり、病勢は「不変」とはいえないことになるからである。副腎不全は、ステロイド剤および、副腎転移の関与が考えられる。

しかし、66 日目からの肺炎と、72 日目に生じた無呼吸は、ゲフィチニブによる可能性が大きい。

39-⑤ 250mg 群、65 歳男性、PS1、癌の病勢：進行、（添付資料 p393、807-808、開示カード C65、患者番号 2101/0155）

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、開示カード C68、患者番号 2107/0034）

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、開示カード C75、患者番号 2107/0075）

14 日目 ゃ瘡（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、無関係とはいいがたい。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、開示カード C84、患者番号 2107/0036）

肺癌診断日：2000.4.5 他 の腫瘍部位：肺、肝臓

既往歴：吸引性肺炎、心房細動、起立性低血圧、冠動脈バイパス術

現症：貧血、食思不振、関節炎、良性前立腺肥大、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、呼吸困難、嚥下困難、肺気腫、胆石

手術歴：あり（肺生検）

化学療法歴：00.4.26～9.13 ゲムシタビン、ドセタキセル

00.10.30～11.13 シスプラチン

放射線照射歴：あり（終了日：00.11.16）

ゲフィチニブ開始 01.2.15 終了 2.21 使用日数 7 日間 中止理由：有害事象

死亡日：2001.2.27

死因（解剖なし）：主：肺癌の合併症 副：うつ血性心不全

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。

【濱コメント】

PS3で呼吸困難（グレード2）はゲフィチニブ使用前からあり、冠動脈バイパス術を受け、心房細動、肺気腫ももともとあり、肺気腫に伴う右心不全はあったかもしれないが、うつ血性心不全の徴候は、ゲフィチニブ開始前には全くなかった。もともとないうつ血性心不全が4 日間で死亡につながるほど重篤になる原因としては、急性心筋梗塞、僧帽弁の腱索断裂、重症敗血症に伴う急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と心筋症などがありうるが、本例では急性心筋梗塞や僧帽弁の腱索断裂は記載がなく、ARDSは記載されているが、発熱がないので、敗血症があったとはいえない。したがって、うつ血性心不全そのものが発症したことについて、大いに疑問である。ARDSは、ゲフィチニブにより十分生じうる反応であり、うつ血性心不全がARDSとともに記載されていることをみると、急性呼吸窮迫症候群に伴う肺水腫の状態をもって、うつ血性心不全と誤診したものではないかと推察する。こうした誤診はしばしばありうることである。

肺、肝臓への転移はもともとあったものの、4 日目で癌そのものが進展したとは全く考えられないので、低酸素血症を伴う、急性呼吸窮迫症候群は癌そのものの進展ではありえない。

ゲフィチニブのEGFRチロジニ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、急性呼吸窮迫症候群と肺水腫に急速に進展したものと推察される。

きわめて関連の強い害反応（副作用）と結論付けられる。

39-⑨ 500mg 群、70 歳男性、PS2、癌の病勢：記載なし、（添付資料 p408、815、開示カード C89,2107/0145）

肺癌診断日：98.11.3 他 の腫瘍部位：肺、皮膚/軟部組織

既往歴：腹部けいれん、嘔気グレード3、好中球減少、圧迫骨折（病的骨折）
現症：貧血、食思不振、貧血、便秘、下痢、呼吸困難、嚥下困難、倦怠感、喫煙者、
血痰、嘔声、左声帯麻痺、放射線性線維症、脳皮質に軽微な萎縮、咽頭痛、体重減少、
初期白内障

手術歴：あり（肺生検）

化学療法歴： 98.11.3～99.2.4 シスプラチン、エトポシド、ゲムシタビン
00.12.27～01.2.7 ゲムシタビン、ドセタキセル

放射線照射歴：あり（終了日：01.1.29）

ゲフィチニブ開始 01.2.21 終了 3.3 使用日数 11日間 中止理由：有害事象

死亡日： 2001.3.3

死因（解剖なし）：主：肺出血 副：記載なし

1日目 新生物（これは以前からあるものであろう：肘より上の右腕に結節）
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。

主治医によりゲフィチニブ使用との関連は「あり」とされているので、この例は害反応（副作用）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、開示カード C92、患者番号 2253/0139）

肺癌診断日：99.10.22 他 の腫瘍部位：骨、脳

既往歴：背部痛、深部静脈血栓、真菌性食道炎、下肢蜂巣炎、胸膜穿刺術施行、肺塞栓症、脊
髄圧迫

現症：低酸素血症、低アルブミン血症、咳嗽後嘔吐、軽微な浮腫、体重減少など

手術歴：なし

化学療法歴： 99.11～00.2.17 ゲムシタビン、葉酸、タキソール
00.3.14～00.7.27 カルボプラチン
01.1.11～01.1.11 ドセタキセル

放射線照射歴：あり（終了日：00.12.26） 脳と脊椎に照射

ゲフィチニブ開始 01.3.15 終了 3.17 使用日数 3日間 中止理由：有害事象

死亡日： 2001.3.17

死因（解剖なし）：主：肺癌進行 副：心停止

1日目低酸素血症（中等度でグレード2）あり
3日目 この日もゲフィチニブを服用し、重篤でグレード4の呼吸困難出現し、
心停止（グレード4）をきたして死亡した。

開示カードで死因は「肺癌の進行」となっているが、添付資料 p434 のベストレスポンス欄には何も記載がない。わずか3日で、その日のうちに心停止するような呼吸困難が生じるほど病勢

進行するはずがないと考えられる。

しかし、3度にわたり抗癌剤の化学療法を実施し、さらに放射線照射が終了して3か月程度しか経過していない状態であり、肺胞上皮細胞はかなり老化していると考えられる。その状態に、ゲフィチニブのEGFRチロジinkinase阻害作用が働けば、電撃的な急性肺傷害が起これて当然であり、極めて因果関係が強いと結論付けられる。

39-⑪ 250mg 群、84 歳男性、PS1、癌の病勢：不変、（添付資料 p443、832、開示カード C94、患者番号 2255/0308）

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。

2) 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の検証

以下は申請資料概要（p507表ト113）では有害事象死とはされなかったが、直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた例である。添付資料では特定が困難であったために、先の意見書では分析できなかったが、今回提出された資料からはほぼ特定が可能であったので、以下に記す。

39-⑫ 500mg 群、42 歳男性、PS1、開示カード C381（患者番号 2028/0105）

肺癌診断日：1998.5.22 他の腫瘍部位：肝臓、骨、リンパ節、肺

既往歴：アスベスト曝露、微小肺血栓症

現症：右腕蜂巣炎、ペニシリンアレルギー、左前胸部不快、不安、湿性咳嗽、うつ病、労作時息切れ、倦怠感、腰背部痛、肥満、反復性気管支炎、転移癌による左下肢（坐骨）神経痛、右上肢リンパ浮腫、季節性アレルギー

手術歴：あり（気管支鏡）

化学療法歴： 98.6～98.7 カルボプラチン、シスプラチン、ビンブラスチン、
98.9～98.12 ダウノルビシン、トポテカン、
99.11～00.1 ドセタキセル
00.2.22～00.6.12 ゲムシタビン
00.6.21～00.11.7 イリノテカン

放射線照射歴：あり 終了日：98.7.22 左肺門部

99.9.13 腰椎

00.2.9 腸骨

ゲフィチニブ開始 00.12.29 終了 01.2.11 使用日数 45 日間 中止理由：病勢進行

死亡日： 2001.2.16 (開始 50 日目、中止 5 日目)

死因 (解剖なし)： 主:呼吸不全 副:転移性肺癌

有害事象の経過： () 内数字はグレード

28 日目 下痢(2：因果関係あり)、発疹 (顔面) (1：因果関係あり)、これらは死亡まで持続

39 日目 重篤な肺炎 (pneumonia) (3) と胸水貯留(3)は死亡まで持続、心房細動(3：4 日間で回復)、

45 日目 重篤な呼吸窮迫症候群(4)が生じて

46 日目 デキサメタゾンが使用され、50 日目に回復したとされたが、

49 日目 全身浮腫(2)も合併し、

50 日目 死亡した。

【濱コメント】

ゲフィチニブを中止した理由は「病勢進行」とされているが、肺癌の病変が肺内で進行したことを示す客観的な証拠は示されていない。また、主要死因は呼吸不全であって、肺癌そのものではない。すなわち、肺炎あるいは呼吸窮迫症候群に対して抗生物質が使用されているが、同時にステロイド剤 (デキサメタゾン) も使用されている。デキサメタゾンの用量は不明だが、呼吸窮迫症候群に使用されたと思われる。

45 日目に生じた重篤なグレード4の呼吸窮迫症候群は50日目に回復したとされるが、重篤でグレード3の肺炎は死亡日まで続いている。肺炎が回復していないし、50日目には死亡しているのであるから、それよりも重篤な呼吸窮迫症候群が回復したというのは、どのように見ても理解し難い。むしろ、回復することなく、肺炎および呼吸窮迫症候群によって死亡したとするべきであろう。

現に、本例は、申請資料概要で「死亡に至る有害事象死として報告されなかったが、直接又は間接的な死因となる重篤な有害事象を認めた」とされる4例のうちの1例である「呼吸窮迫症候群」例であり、実質的には「呼吸窮迫症候群」による有害事象死亡例である。

重篤なグレード4の呼吸窮迫症候群が生じたことでゲフィチニブを中止しているのであるから、この呼吸窮迫症候群はゲフィチニブとの関連を考慮して中止したと考えるべきである。したがって、本例は、下痢や発疹に引き続き肺炎や胸水貯留が生じ、ついには重篤な呼吸窮迫症候群を生じてゲフィチニブを中止し肺傷害が生じたと考えるのが妥当である。

アスベスト曝露歴や微小肺血栓症があるところに、放射線照射を3回にわたり実施し (うち1回は肺門部)、さらに化学療法を5回にわたり、8種類の化学療法剤をすでに用いている。したがって、肺胞細胞は、相当老化しており、ゲフィチニブの影響を受け易かったと考えられる。

39-⑬ 500mg 群、60 歳男性、PS1、開示カード C405 (患者番号 2090/0047)

肺癌診断日：1998.11.27 他の腫瘍部位：副腎、リンパ節

既往歴：十二指腸潰瘍、幽門拡張術状態、肺気腫、喫煙歴 40 年、下肢感染症、右下葉肺臓炎、右胸水、迷走神経切除術（胃酸分泌過剰の抑制のため）

現症：不安、呼吸困難、倦怠感、血痰、末梢チアノーゼ、中等度上大静脈閉塞症候群の可能性あり（腫瘍の圧排による）

手術歴： なし

化学療法歴： 99.5.13～7.8 カルボプラチン、ビンブラスチン

99.8.12～10.20 ゲムシタビン

99.11.11～99.12.2 ドセタキセル

放射線照射歴：あり 終了日：99.4.1 縦隔、右肺、鎖骨上部

ゲフィチニブ開始 01.2.7 終了 4.2 使用日数 55 日間 中止理由：病勢進行

死亡日： 2001.4.6 (開始 60 日目)

死因（解剖なし）： 主：非小細胞肺癌 副：記載なし

有害事象の経過：（ ）内数字はグレード

4 日目に 下痢(2)

56 日目 吸引性肺炎(3)

56 日目 脱水(4、因果関係あり)、その他、無力症 (3)、咳が増加し(2)、呼吸困難(2)、白血球増加(2)、低酸素血症 (1)、全身浮腫(1)などを来し、その 4 日後（ゲフィチニブ開始 60 日目）に死亡した。

【濱コメント】

中止理由は「病勢進行」であるが、中止時に現われた最も重篤な有害事象は、「脱水」でありこれはゲフィチニブとの「関連あり」とされている。4 日目からグレード 2 で始まり、死亡日まで持続した「下痢」もゲフィチニブとの「関連あり」とされている。4 日目からグレード 2 で下痢が始まり、ずっとゲフィチニブが継続されたままで 50 日間もの間持続すれば、さらに下痢のグレードも上がり、激しくなったことは推察に難くない。そして、もともと呼吸困難や末梢チアノーゼがあったとはいえ、長期間ゲフィチニブが継続されて、新たに記載されるような、咳の増加、呼吸困難、低酸素血症、ゲフィチニブと「関連ある」下痢・脱水に伴って肺炎が起きたのであるから、吸引性肺炎についても、ゲフィチニブとの関連を考慮しないわけにはいかないだろう。

39-⑭ 500mg 群、73 歳男性、PS2、開示カード C409 (患者番号 2090/0221)

肺癌診断日：2000.5.11 他の腫瘍部位：肺、肝臓、骨

既往歴：喫煙歴あり、アスベスト曝露歴あり、殺虫剤に曝露歴あり（吸入）胆嚢癌既往、肺炎

現症：胃酸逆流、貧血、COPD、便秘、呼吸困難、血痰、低ナトリウム血症、高血圧、高コレストロール血症、寝汗、ときどき咳、食欲不振、肋骨痛、SIADH、季節性アレルギー、胃部不快、嘔声、衰弱

手術歴： なし

化学療法歴： 00.6.15～11.15 カルボプラチン、タキソール

01.3.6～3.20 ドセタキセル、ゲムシタビン

放射線照射歴：あり 終了日：00.12.22 鎖骨上窩、

01.2.16 肋骨

ゲフィチニブ開始 01.4.05 終了 4.16 使用日数 12 日間 中止理由：病勢進行

死亡日： 2001.4.16

死因（解剖なし）： 主：病勢進行 副：息切れ

有害事象の経過：（ ）内数字はグレード

1 日目 末梢性浮腫(1)が存在した

3 日目 呼吸困難(4、重篤)が出現したが、ゲフィチニブは続行され、

特別な治療を受けることなく、4 月 16 日（使用開始 12 日目）までゲフィチニブの使用が続行され、そのまま死亡した。

【濱コメント】

病勢の進行を示す客観的記述はない。症例 2、症例 3、症例 8、症例 9、症例 10 などと同様、放射線照射例があり、化学療法を 2 回以上（3 剤以上）実施しており、そのために肺胞細胞が老化を来している可能性が高い。したがって、ゲフィチニブによる EGFR 阻害の影響を強く受け、短期間に呼吸困難を呈したが、グレード 4 の有害事象が出現してもなおゲフィチニブが継続されたために電撃的な無気肺・肺虚脱を来した可能性が高いと考えられる。10 日目に肺虚脱をきたして切迫屠殺されたイヌよりもさらに電撃的な肺虚脱を来したのではないかと考えられる。

有害事象死であるばかりか、ゲフィチニブとの因果関係がかなり強い害反応（副作用）とすべきである。

39-⑮ 500mg 群、60 歳男性、PS1、開示カード C452（患者番号 2252/0275）

肺癌診断日：1999.4.28 他の腫瘍部位：肺、リンパ節

既往歴：裂孔ヘルニア

現症：心房細動、廃部痛、高血圧

手術歴： なし

化学療法歴： 99.6.23～12.1 カルボプラチン、タキソール

00.3.21～9.1 ドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル

00.11.20～01.2.5 ゲムシタビン、ビノレルビン

放射線照射歴：あり 終了日：99.5.28 右肺門部

ゲフィチニブ開始 01.3.30 終了 4.29 使用日数 31 日間 中止理由：病勢進行

死亡日： 2001.5.10（開始 42 日目、中止 11 日目）

死因（解剖なし）： 主：非小細胞肺癌 副：記載なし

有害事象の経過：（ ）内数字はグレード

20 日目 咳が増加(2)、発疹（上肢、下肢とも）（2：因果関係あり）これらは死亡まで持続

32 日目 呼吸困難(3)、失調(3)、全身浮腫(2)(以上重篤)、不安(2)、便秘(2)が出現し、ゲフィチニブは 31 日まで使用して中止となった。これらの有害事象も死亡まで持続。

42 日目（中止 11 日目） 死亡。

【濱コメント】

ゲフィチニブの中止理由は「病勢の進行」とされているが、病勢進行を客観的に示す有害事象は示されていない。また、グレード3で重篤な呼吸困難や失調が生じた日からはゲフィチニブを使用していないので、中止理由は呼吸困難をはじめとする有害事象であろう。申請資料概要にも、これら重篤な有害事象は「直接又は間接的な死因」となったことが記載されているので、呼吸困難など重篤な有害事象が関係した死亡といえる。

さらに、ゲフィチニブと「関連あり」とされているのは発疹だけであるが、呼吸困難の原因としての非小細胞肺癌の進展など他の原因を客観的に示す証拠は提示されていないので、呼吸困難の原因としてはゲフィチニブによる急性肺傷害を考えざるを得ない。したがって、この例も、極めて蓋然性の高い害反応（副作用）と言うべきである。

なお本例も、放射線照射歴があり、化学療法が7剤を用いて3回にわたって実施された治療歴があり、肺胞細胞はかなり老化していたものと推察される。

3) 病勢進行による死亡とされた例の検証

39-⑩ 500mg 群 60歳白人女性、PS2、開示カード C598~599 (患者番号 2011/0232)

ゲフィチニブ 500mg を開始し、5日目にグレード4の肺炎（グレード2の発熱と頭痛、無力症を伴う）が生じて6日間使用後に中止したが、7日目（中止翌日）にグレード2の呼吸困難を生じて死亡した。肺炎、無力症、発熱、呼吸困難、頭痛はいずれも重篤とされ、中止理由であり「主死因」とされたが、すべて因果関係が否定されている。副死因は肺癌とされた。化学療法歴として、①タキソール+カルボプラチン、②ゲムシタビン、③ドセタキセル、ビンブラスチン、⑤エトポシド、⑥タキソールが実施された。手術歴や、放射線照射歴はない。

【濱コメント】

主治医は、肺炎は肺癌によるものとし、ゲフィチニブとの因果関係を否定しているが、根拠はない。放射線照射歴はないが、6回にもわたる、多数回の化学療法歴がある。5日目にグレード4の肺炎と同時に、頭痛や無力症も生じており、ゲフィチニブの使用により全身の傷害・障害が生じ、脆弱となった肺に感染が生じて発熱、電撃的な急性肺傷害をきたした可能性が高い。仮に、発熱のきっかけが細菌性肺炎があったとしても、発症して2日後に死亡するほどの電撃的な経過に関して対しては、ゲフィチニブが関与した可能性は濃厚である。

本例は、有害事象死にも分類されていなかったが、ゲフィチニブとの極めて強い因果関係が認められる例である。

39-⑪ 500mg 群 52歳白人女性。 PS2、開示カード C600

死亡：記入なし 中止：呼吸困難 重篤：呼吸困難、心のう液貯留、胸水貯留

肺癌診断日：1998.11.10 他の腫瘍部位：肺、胸水

既往歴：便秘、甲状腺機能亢進症、鼻腫脹（2月1日）、卵管結紮、肺結核(30年前)

現症：静脈造影剤アレルギー、慢性頻脈、深部静脈血栓症、睡眠障害、倦怠感、グレード1の発疹、グレード1の下痢、労作時息切れ(グレード2)、左股関節痛、軽度食欲不振

手術歴：あり

化学療法歴：①ドセタキセル、ゲムシタビン、シスプラチン

②ビンブラスチン、マイトマイシン

放射線照射歴：あり 終了日：99.6.1 部位？

ゲフィチニブ開始 01.3.30 終了 4.27 使用日数 29 日間

中止理由：有害事象

死亡日： 2001.5.1（開始 33 日目、中止 4 日後死亡）

死因（解剖なし）： 主：おそらく、肺塞栓症から呼吸窮迫となり心停止したと思われる

副：記載なし

有害事象の経過：（ ）内数字はグレード

12 日目 呼吸困難（呼吸困難）(4)、胸水貯留（左胸水量の増大）(4)、心のう液貯留（心のう液量増加）(4)が始まり、いずれも「因果関係なし」とされた。同日から酸素吸入やサルブタモール、翌日からメチルプレドニゾロンが 21 日まで使用された。28 日目（中止前日）に回復した。これらはゲフィチニブ中止の理由になっていない。

15 日目 皮膚乾燥（皮膚乾燥）(1)は因果関係あり、継続。

23 日目 貧血（ヘモグロビン低値）(1)（因果関係なし）、継続。

26 日目 口内モニリア症（鵝口瘡）(1)（因果関係あり）、継続。

33 日目 呼吸困難（息切れ）(4)（因果関係なし、重篤）のためゲフィチニブを中止

【濱コメント】

- 1) 冒頭での中止（理由）の「呼吸困難」は、12 日の「呼吸困難」でなく、33 日目のグレード 4 の呼吸困難であるようだが、ゲフィチニブの中止日は 29 日目であり矛盾する。2 度目の呼吸困難は 29 日に開始であった可能性が高い。
- 2) そうすると、12 日目に始った「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」は、26 日目（ゲフィチニブ中止の 3 日前）に回復したとされているが、3 日後（29 日目）にはグレード 4 で再開している。これは極めて不自然であり、丙第 1 号証の 1 の症例（C315～C319）と同様、極わずかでも改善したのを回復したとした可能性がありうる。
- 3) 主死因として、「おそらく、肺塞栓症から呼吸窮迫となり心停止したと思われる」とあるが、肺塞栓症や呼吸窮迫が何時から開始となったのか、有害事象欄には記載されていない。また、解剖もなく、客観的証拠に欠ける。仮に肺血栓症であったとしても、ゲフィチニブの性質から（後述）、血栓を形成しやすい性質があり、ゲフィチニブとの関連性は否定できない。
- 4) 13 日目にメチルプレドニゾロンが開始され、使用理由（適応症）は不明となっているが、「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が出現した翌日に開始され、抗生物質は何も使用せず、胸水穿刺や心のう穿刺も実施していないので、非感染性の病態を考えたのであろう。間質性肺炎なども含め、ゲフィチニブ関連の害反応と考えると使用した可能性がありうる。
- 5) ゲフィチニブ中止の 3 日前に「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が回復したのも不自然であるが、メチルプレドニゾロンの使用で、多少は改善した可能性があり、それなら、「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」がゲフィチニブ関連の害反応とすべきだがそうしていない。
- 6) また、「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が回復した 3 日後には、主死因となるような「肺塞栓症から呼吸窮迫」が生じて心停止した、というのも極めて不自然である。
- 7) 12 日目にグレード 4 の「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」が生じているにもかかわらず、中止しておらず、29 日目にさらに重大なイベントがあつて中止したが、4 日間後に死亡した。12 日目に生じた「呼吸困難」「胸水貯留」「心のう液貯留」の延長で死亡したとな

れば、グレード4の有害事象の出現を無視してゲフィチニブを続行したことになり、重大問題である。

8) 種々の矛盾した記載は、こうした事情を考慮したためではないのであろうか。

【0039 試験全体として】

添付資料の段階でも、一部には、ゲフィチニブと有害事象死の関連を**積極的には**指摘するのが困難な例も見られたが（それでも可能性は否定しえないが）、多くは、ゲフィチニブのEGFRチロジinkinase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った。**

開示カードを検討した結果、既往歴や現症、化学療法歴、放射線照射歴が詳細に判明した。そのため、これまでも因果関係が強いと考えた電撃的な例で、多数回の化学療法歴や放射線照射歴が明らかとなり（39-⑩、⑪、⑭、⑮）より積極的な**ゲフィチニブの関与を支持する結果が得られた。**

また、今回の文書提出命令により開示された資料で、申請資料概要では、有害事象死にも分類されず病勢進行死とされたが、ゲフィチニブとの極めて強い因果関係が認められる例が、少なくとも2例発見された。時間の関係もあって、すべての開示カードに当たることができたわけではないが、このほかにも、中止後30日以内に死亡した多数例のなかには同様の例がさらに存在する可能性がある。

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る動物実験や、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電撃的な経過の症例が正確に伝わっていない限り、因果関係の判断はできない。

また、グレード4（多くの場合生命にかかわる）が生じていながら中止せずにその後、その有害事象で死亡した場合、有害事象とゲフィチニブとの因果関係を認めると自らの責任を認めることになり、「因果関係なし」に判断は傾いてしまう。

以上のようなことから、本来は「因果関係あり」とすべき例を、有害事象死にもしていない例が出ているのである。

(3) 第II相臨床試験(1839IL/0018)

0018試験は、化学療法歴を有する進行胃癌患者にゲフィチニブの2用量を投与した時の有効性及び安全性を検討するための二段階法による多施設共同無作為化第II相二重盲検試験である。

申請資料概要によれば（p528）、日本人32人、日本人以外32人を対象に、250mg（ゲフィチニブ250mgとプラシーボ1錠）500mg（ゲフィチニブ250mg2錠）の使用例が16人ずつとなることを目標に実施。72人が登録された。

重篤な有害事象が17人に発症し、うち4人が死亡した。死亡に至る有害事象の1人は呼吸困難で、この例はゲフィチニブと「関連あり」すなわち「副作用」と考えられた。

多臓器不全の2人、呼吸不全の1人は「因果関係なし」とされた。

以下に、文書提出命令で開示された資料に基づき、検討を加える。

18-①患者番号 0209/0001

白血球減少、血小板数減少、気管支肺炎による敗血症性ショック、急性呼吸不全

42歳男性。ゲフィチニブ開始23日後に、敗血症性ショックで受診。気管支肺炎と急性呼吸不全を伴い、白血球数 $1,200/\text{mm}^3$ 、血小板数 $119,000/\text{mm}^3$ を認めた。翌日には白血球数 $500/\text{mm}^3$ 、血小板数 $65,000/\text{mm}^3$ と低下し、死亡した。解剖の結果、死因はおそらく、食道の腺癌再発と肺水腫および左室肥大のためとされた。白血球数減少と血小板数減少はゲフィチニブが関係しているが、死亡との関連はないとされた。

【濱コメント】

入院目的は敗血症性ショックであり、翌日には白血球数が $500/\text{mm}^3$ まで減少して死亡しており、解剖の結果、基礎疾患として食道癌があったとしても、直接の死因は敗血症悪化による敗血症性ショックとすべきである。そして、白血球数が $500/\text{mm}^3$ という著明な白血球数減少を伴っており、敗血症は白血球数減少に伴うものと考えべきである。

しかも、白血球数減少はゲフィチニブと「関連あり」とされているのであるから、死因としての敗血症性ショックもゲフィチニブに関連したものである。

18-②患者番号 0601/0001

呼吸困難、発熱

62歳男性（ゲフィチニブ使用前にコレステロール低下剤のセリバスタチンと、抗潰瘍剤のオメプラゾールを使用していた）。ゲフィチニブを開始34日後に呼吸困難（CTCグレード3）を発症。この症状は生命の危険がある（life threatening）と判定された。エリスロマイシンとセフラジジムが用いられた。ゲフィチニブは8日後に中止となったが、このイベントが生じて13日後（したがってゲフィチニブ中止の5日後）に死亡した。担当医は主な死因は胃癌であり、二次的な死因として呼吸不全とした。解剖は実施されなかった。担当医は、呼吸困難はゲフィチニブとの高度の（reasonableな）蓋然性があると考えた。ただし発熱との関連の可能性があるとはしなかった。

【濱コメント】

生命の危険がある（life threatening）と判定された呼吸困難が生じてなお8日間ゲフィチニブが使用され、中止してから5日後に死亡した例であり、呼吸困難や呼吸不全とゲフィチニブとの間に「高度の（reasonableな）蓋然性がある」と考えるのが自然である。

ゲフィチニブによる呼吸困難、呼吸不全がなければ、もっと生存していたであろうと考えられるため、死亡には、基礎疾患としての胃癌の影響よりも、ゲフィチニブによる呼吸困難、呼吸不全の影響が強いと考えるべきであろう。したがって、本来、主な死因はゲフィチニブによる呼吸困難、呼吸不全と考えるべきである。

また、この呼吸困難、呼吸不全は、急性呼吸窮迫症候群あるいは間質性肺炎によるものでなかったのか検証を要する。

18-③患者番号 0829/0001

多臓器不全、一過性意識消失、低血圧、静脈血栓症、貧血、血小板数減少、呼吸困難、乏尿

73歳女性。肝臓転移があり、下大静脈の閉塞のため、軽度の下肢浮腫を認めていた。試験に組み入れる前には、もし浮腫の増悪が認められたら、その治療をおこなうことが決定されていた。

ゲフィチニブ開始8日後、黄疸が増悪し（総ビリルビン値 7.3 mg/dL =CTCグレード4）、下肢浮腫も増悪した。入院のうえ、予定どおりに血管造影によって下大静脈の閉塞を除去する手術を実施した。ゲフィチニブは中止された。処置中に大量の、遊離した静脈血栓が認められ、血圧が低下し、一過性に意識消失した。濃厚赤血球液と凍結人血漿の輸血がなされ、血圧は89/52に

回復し意識も回復した。下大静脈に金属ステントを挿入した。強い貧血のため輸血がなされたが、血液ヘモグロビン (Hb) が最低で 3.7g/dL まで低下。一時は Hb12.4g/dL まで回復したが、CT で肝臓からの出血が認められ、総ビリルビン値は 15.8mg/dL まで上昇し、3 日後に多臓器不全で死亡した。担当医は、あらゆるイベントがゲフィチニブと無関係と考えた。

【濱コメント】

もともとの総ビリルビン値は不明であるが、もともと下大静脈血栓症で閉塞があったといっても、わずか 8 日間の使用で総ビリルビン値が CTC グレード 4 (7.3 mg/dL) に増大することは予想外であったのではないかと。それだけ急速に下大静脈の血栓症が進行したのであろう。多臓器不全は下大静脈血栓症に対する処置に伴うものであろうが、急速な下大静脈血栓症の進行がゲフィチニブによる可能性が否定できないなら、その後の一過性意識消失を伴う血圧低下や多臓器不全との関連も完全否定は困難であろう。

18-④患者番号 0829/0002

多臓器不全、黄疸、せん妄、皮膚発疹

60 歳男性。肝臓転移 (4 cm) のほか、胆のう、リンパ節にも転移があり、腹水も伴っていた。CPT11 (イリノテカン) と CDDP (シスプラチン) を 7 週間用いてこれが奏効し、内視鏡では原発巣は認めなくなっていた。併用薬剤として、MS コンチン (塩酸モルヒネ)、ロキソニン (ロキソプロフェン)、インダシン (インドメタシン)、ソセゴン (ペンタゾシン)、プリンペラン (メトクロプラミド)、ノバミン (プロクロルペラジン)、プルゼニド (センノシド)、ラキソベロン (ピコスルファート)、ガスター (ファモチジン) を用いていた。

ゲフィチニブ開始 8 週間後の CT で、原発巣がわずかに増加していることが認められ、3 コース目が計画されたが、皮膚の発疹 (CTC グレード 3) が出現したためゲフィチニブは中止された。5 日後、黄疸が出現した (総ビリルビン値 5.0 mg/dL) ため入院となりプレドニゾロンが開始された。肝機能検査で GOT202、GPT123、ALP1565 (各 IU/L) と増加していた。2 日後見当識が失われ、言葉の脈絡がなくなり、せん妄と診断された (CTC グレード 3)。これらはモルヒネによると考えられた。翌日には、黄疸はやや改善し検査値もそれぞれ減少した。総ビリルビン値は 2.9 mg/dL、GOT、GPT、ALP、LDH はそれぞれ、139、81、1443、5183 (各 IU/L) となった。皮膚発疹も翌日 (出現 10 日後) には改善した。

その 4 日間後 (テキストにはゲフィチニブ開始から 8 週間後とあるが、10 週間後の間違いであろう)、試験から脱落。悪化が持続し、試験から脱落 4 日後、肝転移の悪化、および、下大静脈の閉塞による下肢浮腫の増加を認めた。3 日後には見当識が失われた。腎障害に伴い排泄が減少したモルヒネが蓄積したためと考えられた。血圧が 68/46mmHg と低下し、尿量も減少した。急性腎不全も認められた。

ゲフィチニブ開始 10 週間と 5 日 (最終ゲフィチニブ使用から 2 週間と 6 日後) に患者は死亡した。解剖の結果で、死因は、原病の進行に伴う多臓器不全であることが確認された。

担当医は、どの有害事象もゲフィチニブと無関係であると判断した。

【濱コメント】

皮膚の発疹と黄疸を伴う肝障害が同時に出現しているのであり、皮膚の発疹 (CTC グレード 3) が出現したためゲフィチニブは中止された。肝障害は中止後 5 日目をピークとして 1 週間目にはやや軽快し、発疹も中止後 10 日目には軽快してきている。したがって、これらの有害事象がゲフィチニブと無関係というのは、無理がある。むしろ関連ありとしなければいけない。

また、血管内皮細胞の再生不良により血管内に傷ができれば血栓症も生じうるのであり、下大

静脈の血栓症もゲフィチニブによる可能性は十分ありうることである。そして、全身状態の急速な悪化は、そうしたイベントに引き続いて起きている。

胃癌の進行度に関しては、ゲフィチニブ開始してから8週間後のCTでは、原発巣がわずかに増加している程度であった。それが、そのわずか20日足らずの間に、多臓器不全を伴う全身性の癌に進展することは、極めて不自然である。

むしろ、ゲフィチニブによるEGFR阻害による悪影響が皮膚、肝臓、血管内皮に及び、ゲフィチニブ中止により皮膚と肝臓は改善したが、血管内皮細胞の傷害に伴う血栓形成の影響が全身の障害につながり、急速に重症化したと、考えるべきであろう。

少なくとも、それを否定する材料はない以上、ゲフィチニブの害反応（副作用）のために死亡したことは否定し得ない。

18-⑤患者番号 0823/0001

うっ血性心不全、インフルエンザ様症状、下痢、嘔吐、脱水、肺炎、発熱、関節痛

この73歳男性は、ゲフィチニブ開始から3週間後、インフルエンザ様症状と下痢、嘔吐、脱水および、うっ血性心不全様症状で入院。ゲフィチニブ中止後、肺炎を合併して死亡した。

ラックB（ビフィズス菌）、コンビチーム（消化酵素剤）、アローゼン（センナ・センナジツ）、ジルテック（セチリジン）を併用し、糖尿病および軽度の腎障害の既往があった。

ゲフィチニブ開始から2週間と5日後、関節痛と悪寒、発熱を訴えて受診した。CRPが上昇していた。インフルエンザ様症状には対症療法がなされたが、翌日高熱となったために再度受診し、ボルタレン（ジクロフェナク）が開始された。

翌日（すなわち開始から3週間後）下痢と嘔吐が出現して受診し、重篤な脱水が認められたために入院した。補液とパンスポリン（セフォチアム：抗生物質）が点滴された。嘔気は軽減したが、全身の痛み、発熱、ガスの貯留が持続した。CRPのレベルは上昇し、12（おそらくmg/dL）となった。呼吸困難も現われたが、これはうっ血性心不全によるものと考えられ、対症療法にて改善した。

4日間後（開始から25日後と思われる）、ゲフィチニブが中止され、インフルエンザ様症状や下痢は改善した。

ゲフィチニブ中止8日後、**患者には肺炎が出現**し、患者の入院期間が長引いたため、重篤と考えられた。重篤ではない関節痛、腹部膨満、発熱も出現した。アストラゼネカ社へ報告した時点では、これらの症状は改善していた。

担当医は、インフルエンザ様症状、下痢、嘔吐、脱水、関節痛、腹部膨満、発熱、肺炎はゲフィチニブに関連したものと診断した。しかしながら、うっ血性心不全は腎障害に基づくものであり、ゲフィチニブとは関連しないと考えた。

【濱コメント】

1) 軽度の腎障害ではうっ血性心不全は生じない

唯一ゲフィチニブとの関連がないとされた有害事象のうっ血性心不全の原因として、腎障害があげられているが、極めて不自然である。

既往歴にうっ血性心不全があるなら、軽度の腎障害があるだけでも、たとえば、ボルタレンなど非ステロイド抗炎症剤により尿量が減少してうっ血性心不全性が悪化することはありうる。

しかし、うっ血性心不全の既往のない場合、非ステロイド抗炎症剤により尿量が減少しても、浮腫は生じたとしても、いきなりうっ血性心不全として現われることは考えがたい。

もちろん、既往はなくても重篤な腎不全状態からうっ血性心不全が現われることはありうるが、

それは、腎機能が廃絶し、いわゆる「尿毒症」となった場合、すなわち高度の腎不全状態に陥ってからである。

2) 急性呼吸窮迫症候群あるいは間質性肺炎ではなかったか？

インフルエンザ様症状、下痢、嘔吐、脱水、関節痛、腹部膨満、発熱、肺炎などの一連のゲフィチニブに関連した害反応が生じている最中の、呼吸困難である。うっ血性心不全が生じる原因として、心エコー検査で心機能はどのような状態であったのであろうか。また、肺の病変はどうであったのか。

肺炎が生じたということであるが、これが COSTART 用語であれば、間質性肺炎/肺臓炎の可能性もある。レントゲン上、肺の所見はどのようなもので、担当医はその肺病変に対してどのような病名をつけていたのか、原票が開示され確認されなければならない。

3) アストラゼネカ社へ報告した後の最終転帰が記されていない

文書提出命令で開示された今回の資料には、「アストラゼネカ社へ報告した時点では、これらの症状は改善していた」と記されているが、アストラゼネカ社へ報告した時点が何時なのか不明である。

また、肺炎が間質性肺炎/肺臓炎であれば、その後不幸な転帰をとっている可能性も否定できないのではないか。

追加の情報により何時死亡したのか、死亡にいたる状況はどのようなものであったのかを確認する必要がある。

(4) 第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0026)

承認申請概要 (p531) および文書提出命令で開示された資料 (試験番号 1839IL/0026)によれば、0026 試験は、「ゲフィチニブの臨床試験で治療を受け、ゲフィチニブの単独療法を継続することで治療効果が得られると考えられる患者を対象としたゲフィチニブの非盲検多施設共同継続投与試験」である。第一例の登録日が 1999 年 12 月 20 日、安全性データカットオフ日は 2001 年 6 月 26 日であった (このため、国内 3 例目の間質性肺炎の副作用発症例の記述は存在しなかった)。

治験での用量が 300mg 以下なら 250mg で、300mg 超なら 500mg で、無効となるか、患者が同意撤回、中止を要する毒性が発現するまで継続した。目標症例数は 100 例とされたが、カットオフ日までに、日本と英国の 2 実施機関から登録された合計 20 人が解析対象となった。

重篤な有害事象が 5 人、うち 1 人は死亡例であった。死亡例は 69 歳の男性で、7 週間後に肺塞栓症で死亡したが、因果関係は「関連なし」と判断された。

文書提出命令で開示された資料として、ケースカードはなく、簡単な記述があるのみであるが、以下のように記載されている。

26-①患者番号 0003/0004

69 歳の男性は非小細胞肺癌で、1839IL/0035 試験でゲフィチニブ 500mg を使用され効果が得られていた。既往歴として心筋梗塞があり、冠動脈バイパス術を受け、現在も狭心症があった。

この試験にはいつて 6 週間目に転倒をした後、息切れが始まり、7 週間と 2 日の後に息切れが悪化したため入院した。VQ (換気血流) スキャンが実施され多結果、肺血栓症 (重篤で CTC グレード 3) が認められた。1 週間と 6 日後に死亡した。

治験担当医は、肺血栓症は試験療法との関連はないと考えた。

【濱コメント】

次項で詳述するが、健康ボランティアにゲフィチニブが静注で用いられた 1839IL/0031 試験（2000年7月10日から9月21日にかけて実施）では、12人中2人に軽度ながら血栓性静脈炎が出現した。

また、癌患者を対象にした生体利用率を求めるための第I相臨床試験(1839IL/0035:後述)でも、19人にゲフィチニブを50mgを単回静注後、2人が3週間のウォッシュアウトの期間中に死亡した（1人は15日目に喀血、1人は13日目に胸水が貯留し18日目に死亡）。残る17人のうち1人は静注3日目に肺血栓症を生じ持続し、25日目に深部静脈血栓症を生じた。このほか2人に血栓性静脈炎があらわれた。

上記健常者を対象とした試験での12人中2人と合わせると、少なくとも31人中5人(16.1%)という高頻度に血栓性の病変が生じた。一般に静注による注射部血管痛や血栓性病変（注射部発赤や腫脹）は0.1%未満（後述）にしか過ぎず、16%もの血栓性病変は極めて高頻度である。

ゲフィチニブの性質であるEGFR阻害作用から考察しても血栓症との関連は濃厚である。血管内皮細胞の再生が阻害されると血管内皮に傷ができ（皮膚に発疹ができるように）、そこに凝血による修復機転が働き、血栓症が生じうるからである。

以上のように、ゲフィチニブの性質を考察しても、また実際の発症頻度からみても血栓性病変が生じた場合は、**ゲフィチニブによる害反応（副作用）と考えるべきである。**

もともと心筋梗塞があり、血管内に血栓ができやすい体質がある人には、ゲフィチニブによるEGFR阻害で、こうした変化もより生じやすくなるはずである。

これらのことを考慮すれば、この患者に生じた肺血栓症はゲフィチニブと無関係とはいえず、むしろ積極的に関連がある反応といえる。

(5) 第I相臨床試験(1839IL/0031)

1) 第I相臨床試験(1839IL/0031)の報告書が開示されていない

まず奇異なことに、第I相臨床試験(1839IL/0031)については、文書提出命令により開示された資料（Vol 1 of 10）のA12にまとめが記載されているだけで、他の試験のような、報告書（不完全ではあるが）が全くない。

2) 12人中2人に血栓性静脈炎

文書提出命令により開示された資料（Vol 1 of 10）のA12によれば、この試験は、健常者を対照群とした250mgのゲフィチニブを経口投与した絶対生体利用率を求めるための第I相試験であり、2000年7月10日から9月21日にかけて実施された。

“I相試験”では、12人に対して、1時間かけてゲフィチニブ50mgもしくはプラシーボを点滴静注で開始し、ゲフィチニブ100mg点滴静注に増量した。その後、少なくとも3週間のウォッシュアウトの期間において“**Ia相試験**”としてゲフィチニブ250mgを経口使用した。

その結果、12人中2人に軽度ながら血栓性静脈炎が出現し、1人に注射部痛が生じた。これらの変化はすべて点滴部位に生じたものである（ただし、血栓性静脈炎と注射部痛が同一人物に生じたかどうかは不明）。

3) 一般の静注時の血栓性有害事象に比して200倍超

静脈注射を実施した場合、血栓性静脈炎が生じることはあるが、12人に2人、あるいは癌患者

を対象にした静注試験も含めると 31 人中 5 人 (16.1%) は極めて高頻度であろう。

そこで、一般に静脈注射剤の臨床試験での頻度を以下のように調べた。2001 年 4 月に承認された抗がんや免疫抑制剤以外で静脈注射剤としてオメプラゾール、エダラボン、ピペラシリン/タゾバクタムを選び、その臨床試験 (第 I 相~III 相、一般臨床試験など) の成績で、注射部痛、注射部位発赤腫脹、血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症など、血栓症、塞栓症に関する有害事象、副作用を調査し、頻度を求めた (試験物質のほか、プラシーボの例も分母に入れて計算)。

オメプラゾールの試験はプラシーボも含めて合計 1200 例中、血栓性有害事象、副作用としては、血管痛が 1 件 (0.08%)、エダラボンは同様に 732 例中、注射部位発赤腫脹が 1 件 (0.14%)、ピペラシリン/タゾバクタムは同様にして、945 例中 0 件 (0%) であった。合計 2877 人中 2 人で 0.07% に過ぎなかった。この結果、通常の臨床試験では、静脈注射による注射部位における疼痛や血栓性有害事象は、1000 人に 1 人以下であるといえる。

12 人中 2 人 (16.7%) は、2877 人中 2 人に対して、相対危険 239.75 (95%信頼区間 36.7-1565) であり ($p=0.0000945$)、著しく頻度が高い。

(6) 第 I 相臨床試験(1839IL/0035)

1839IL/0035 試験は、固形癌患者を対象としたゲフィチニブ 250mg 単回経口投与の絶対生体利用率を評価するためのオープン第 I 相試験である。試験期間は、1 例目組み入れ日が 2001 年 2 月 26 日、最終被験者終了日 2001 年 8 月 23 日であった (したがって、健常者を対象にした生体利用率評価のための静注試験が終了してから実施された)。

19 人にゲフィチニブ 50mg を単回静注 (5 分間かけて注射) したところ、2 人が 3 週間のウォッシュアウトの期間中に死亡した。

1 人は 15 日目に大量喀血し当日死亡 (後述)。1 人は 13 日目に胸水が貯留し 18 日目に死亡した (後述)。残る 17 人のうち 1 人は静注 3 日目に肺血栓症 (グレード 4) を生じ、持続したが、3 週間後以降にゲフィチニブ 250mg の経口投与も行われた可能性が強い。そして 25 日目に深部静脈血栓症 (グレード 3 で重篤) を生じた。

このほか 2 人に血栓性静脈炎 (1 人は軽症、1 人は中等症) がほぼ 2 日後に出現し、出現してから 19 日目と 27 日目に回復した。

【濱コメント】

5 分間で静脈注射がなされたとされている。これは、健常者を対象とした臨床試験で 1 時間かけて点滴静注して血栓性静脈炎が 12 人中 2 人に生じ、注射部位痛も 1 人に生じたため、点滴よりもワンショット静注の方が、害反応が少ないと考えたからかもしれない。

ワンショット静注は点滴静注に比較して、高濃度に液が血管に接する時間は短時間ではあるが、より高濃度の液が血管内に触れることになる。

結局、少なくとも血栓性病変が 19 人中 3 人と、点滴静注時と同頻度に発症し、さらにはその程度は、それぞれ健常者に発症した場合より重症であった。点滴静注では 2 人とも軽度であったが、ワンショット静注では中等症が 1 人、肺血栓症 (グレード 4 で重篤) がいた。軽症といったも、回復に少なくとも 19 日要している (あるいは 27 日)。

点滴静注に伴う血栓性静脈炎は数日から 1 週間もあれば治癒するものであるが、回復に 19 日も要したのであれば、とても軽症とはいえないであろう。

肺血栓症 (グレード 4 で重篤) の例は、少なくとも 3 週間のウォッシュアウト期間をおいて経口でゲフィチニブ 250mg が投与され、初回静注から 25 日目に深部静脈血栓症 (深部血栓性静脈

炎)が生じた。

ワンショット静注で点滴静注よりはるかに高濃度のゲフィチニブが血管内を通過したことで、静脈内皮細胞がより強い影響を受け、肺血栓症や深部静脈血栓症が生じた可能性があろう。

【死亡例2例】

35-①患者番号 0002/0008 (C47)

53歳白人男性。非小細胞肺癌、肩甲骨間や胸壁にグレード2の疼痛があり、グレード1の労作時息切れがあり、食欲不振と倦怠感のためにプレドニゾンを使用していたが、特に疼痛緩和目的の治療は受けてもおらず、PS 1(活動制限あり)の状態であった。

2001年3月13日にゲフィチニブ 50mgの静脈注射(単回、ワンショット)を受けたところ、15日目(3月27日)に大量の喀血があり、その日のうちに死亡した。

解剖が実施され、主死因は大量喀血、副死因は非小細胞肺癌とされ、大量喀血とゲフィチニブとの関連はなしとされた。

【濱コメント】

非小細胞肺癌であるが、手術歴、化学療法歴、放射線照射歴、転移の有無など詳細は不明である。肩甲骨間や胸壁にグレード2の疼痛があり、グレード1の労作時息切れがあり、食欲不振と倦怠感のためにプレドニゾンを使用していたとのことであるが、特に疼痛緩和目的の治療は受けてもおらず、PS 1(活動制限あり)の状態であり、肺癌から喀血して即日死亡するほどの末期であったとは到底考えられない。死後解剖がされているが、非小細胞肺癌は副次的な死因であり、主な死因は、喀血そのものである。

意見書(1)でも、本意見書でもしばしば指摘してきているように、ゲフィチニブによるEGFR阻害で気管支粘膜や肺胞の上皮細胞、血管内皮細胞の再生が障害され脆弱になり出血が生じやすくなることは容易に推察される。内皮細胞の老化と再生時間を考慮すると、静注から15日目は、タイミング的にも組織が脆弱になりうる時期と考えられる。

したがって、本例の死亡とゲフィチニブ静注との間の因果関係は十分にありうるものであり、決して否定してはならない。

35-②患者番号 0002/0014(C353)

54歳白人男性。左腎摘出術を受けたことがあり、猩紅熱咳(グレード1)、高血圧症、倦怠感(グレード1)、肺転移、腎細胞癌、労作時息切れ(グレード3)の状態、PSは2(50%以下臥床状態)であった。

2001年4月3日にゲフィチニブ 50mgの静脈注射(単回、ワンショット)を受けたところ、13日目(4月15日)にグレード3の胸水貯留(胸水貯留)があり、翌日(4月16日)には回復したが、4月20日に死亡した。解剖はなされず、主死因は転移性腎癌とされた。副死因の記載はない。

【濱コメント】

胸水貯留(胸水貯留)が4月16日に回復してから20日に死亡に至るまでの状況は全く不明であり、症状悪化に伴う治療の状況も記載がない。治療が何もなされなかったはずがないが、もし何もなされなかったなら、そのこと自体、重大問題である。

癌の転移に伴う死亡であるとの説得力のある客観的データは何ら提示されていないので、ゲフィチニブと死亡との因果関係を否定する根拠はない。

【肺血栓症の1例】

35-③患者番号 0002/0001 (C346-347)

72歳白人女性。直腸腺癌で会陰部切除術の既往があり、当時、肝臓転移、骨盤内軟部組織転移があった。尿失禁（グレード2）や排尿障害（グレード2）、膣分泌物（グレード1）があり、食欲不振（グレード1）、不安（グレード1）、倦怠感（グレード1）も伴っていたが、PSは1（活動制限あり）であった。

2001年2月28日にゲフィチニブ 50mgの静脈注射（単回、ワンショット）を受けたところ、その日にヒックマンライン（注）の感染（COSTART用語では「注射部反応」、グレード不明）を生じたが、10日で回復した。

3日目（3月2日）には、グレード4の肺塞栓症と、心房細動（グレード不明）を生じ、いずれも試験終了時になお持続していた。

静注25日目（3月24日）深部静脈血栓症（COSTART用語で「深部血栓性静脈炎」）と発熱（グレード1）が生じ、これも試験終了時になお持続していた。

静注27日目（3月26日）には貧血を生じ、輸血を要した（グレード2）。

上記の有害事象はすべて、ゲフィチニブと無関係とされた。

治療として以下が用いられた。ヒックマンライン感染には、レボフロキサシン、テイコプラニン、心房細動にはジゴキシンとソタロール、肺塞栓症には、ヘパリン、ワルファリン、アスピリンなどが用いられ、深部静脈血栓症にはヘパリン、フロセミド、貧血に対して全血の輸血が行われた。

【濱コメント】

1)すべての有害事象がゲフィチニブと無関係ではない

すべての有害事象がゲフィチニブと無関係と考えたことには著しく無理がある。ヒックマンラインの感染が無関係と考えた理由は「注射の手技の問題であって、ゲフィチニブそのものによるものとはいえない」というのがその理由であろう。

しかし、それならば、一般の静脈注射剤を静注した際にも、同程度に注射部位感染が生じるはずである。しかし、上述したように、一般の静脈注射剤を静注した際の血栓性静脈炎（あるいは注射部位感染）の発症割合と比較して、ゲフィチニブ静注時の血栓性静脈炎の発症割合が著しく高い（200倍超の危険度）。しかも、一般には数日ないし1週間もすれば治癒するものが、19日～27日にも及んでいる。これらの点を考慮すれば、ゲフィチニブは著しく血栓性静脈炎を起しやすいと考えなければならない。しかも、25日後の深部静脈血栓症は、注射部とは無関係の部位に生じている。

したがって、本例において注射当日にヒックマンラインが感染を生じたこと、3日後の肺塞栓症、25日後の深部静脈血栓症はすべて、ゲフィチニブと関連あるとすべきである。心房細動も肺塞栓症の発症に伴って生じたものと考えられるので、当然、ゲフィチニブによる应考虑すべきであろう。

これらを明瞭に否定する根拠はないので、関連ありとすべきである。

2)なぜ250mgを服用した日の記載がないのか

文書提出命令により開示された資料の第I相臨床試験(1839IL/0035)報告書(p41, p42)には、50mgを静注した人数は19人、250mgを経口した人数は17人とされている。つまり、ウォッシュアウト期間中に死亡した2人以外は全員、250mgのゲフィチニブを服用したはずである。ところが、患者番号0002/0001のケースカード(C346～C347)には、250mgのゲフィチニブを内服した日が記載されていない。この点も不自然である。

肺塞栓が生じている本例に、血栓性静脈炎を形成しやすいゲフィチニブ内服を追加使用し、しかも250mgを内服して4日後（21日目に内服したとして）には深部静脈血栓症を生じているのである。注射部位に生じた感染が血栓性静脈炎で、その後肺塞栓症を生じ、しかも内服後に深部静脈血栓症を生じ、それらすべての症状が試験終了時点でも治癒しておらず持続しているとすれば、害反応の防止の観点から、極めて問題である。果たしてこの例はその後、深部静脈血栓症や肺塞栓症が悪化して死亡してはいないのであろうか。

追跡調査の情報が必要である。そうした情報のない限り、これらすべての有害事象は、明瞭に害反応（副作用）とすべきである。

4. 臨床試験の結果のまとめ

追加

第I相(1839IL/0031：健常者を対象とした生体利用率検討試験、静注あり)

死亡はなかったが、12人中2人（16.7%）に血栓性静脈炎が発症した。この頻度は、一般静脈注射剤（0.07%：2/2877）に比し200倍以上高頻度であった。

第I相(1839IL/0035：固形癌患者を対象とした生体利用率検討試験、静注あり)

19人に50mg静注（5分で）。1人は15日大量喀血死亡。1人は13日胸水18日死亡。死亡以外に、1人は3日肺血栓症、25日深部静脈血栓症、以降不明。2人が血栓性静脈炎（1人中等症、1人軽症）、回復に19日、27日要した。

死亡例

- ① 53M,50mg 単回静注。15日大量喀血。その日に死亡。
- ② 54M, 50mg 単回静注。13日胸水貯留、翌日回復。18日死亡。途中経過不明
肺血栓症
- ③ 72F,50mg 単回静注。注射用カテーテル感染、3日肺塞栓症,心房細動

第I相(1839IL/0005)

- ①300mg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）
- ②400mg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相試験（V1511：日本の第I相試験）

追加例

- ①No5：50mg群（単回+11日目～14日間使用）：ゲフィチニブ終了4日後に呼吸困難、肝障害等が生じたが、回復することなく追跡が中断された。
- ②No12：225mg群（単回+11日目～14日間使用を2サイクル完了、もしくは2サイクルの12日目まで）：低酸素血症（高度）が1サイクル終了13日目で発症し、回復することなく追跡が中断された。

第I/II相(1839IL/0011)

- ① 150mg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）
プロトコール違反判明
- 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 225mg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）

記載に重大な矛盾が多数あることが判明。吸引性肺炎ではなく、無呼吸により死亡はほぼ確実であることが判明。

- ④225 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）
- ⑤225 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）
- ⑥225 mg群：肺炎と無呼吸で死亡（27日剥脱性皮膚炎で29日中止、16日後肺炎・無呼吸、2日後死亡）
- ⑦300 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）
- ⑧400 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）
- ⑨400 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）
- ⑩300mg 群：67F 咳、疹、下痢22日呼吸困難、30日止。78日死亡。死亡まで経過不明。
- ⑪300mg 群：43F 下痢、めまい、発熱。下痢+倦怠増強。53日脱水、55日止、57日死亡。
- ⑫800mg 群：51M 発疹、下痢、眼、皮膚症状。97日止。110日ARDS、肺炎、128日死亡。

第I/II相(1839IL/0012)

- ① 800 mg群：52F 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：52F 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：66M 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）

追加例（有害事象死ともされていないが十分因果関係がありうる例）：

- ④ 400mg 群：61M、21日で中止。22日呼吸困難。呼吸困難出現7日後死亡。
- ⑤ 600mg 群：63M、7日呼吸困難、10日で中止。その6日後死亡。照射歴あり。
- ⑥ 800mg 群：71F、8日で中止。10日呼吸困難、12日低酸素血症、中止18日後死亡。
- ⑦ 225mg 群：38F、6日無力症、16日貧血、その後経過不明のまま23日死亡まで使用。
- ⑧ 800mg 群：58F、4日無力症、10日昏迷持続。他の状況不明のまま21日で中止。その5日後に死亡。
- ⑨ 150mg 群：48M、8日呼吸困難、12日中止。13日咳増悪、15日不眠、頻脈の他は状況不明のまま、中止25日後死亡。
- ⑩ 400mg 群：65F、10日下痢、23日呼吸困難、30日皮膚発疹など、42日呼吸困難のため中止。その後の状況は不明のまま、中止19日後死亡。

以上、追加7例中5例は呼吸困難で死亡した。他の2例は無力症や昏迷の他、死亡に至る状況が不明で、病勢進行を合理的に裏付ける客観的情報に欠けるため、因果関係は否定できない。

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）

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）：

- ⑥500mg 群：64M 日本人、神奈川県の場合、17日間使用、間質性肺炎のために人工換気装置がつけられ、未回復のまま心のう炎も合併して中止 38日後死亡。
- ⑦500mg 群 76M(日本人)、発疹、無力症の後、84日で中止したが87日肺臓炎（間質性肺炎）、低酸素血症、メチルプレドニゾン使用も、中止日から39日後死亡。
- ⑧250mg 群 65M **8日呼吸困難**、徐々に増強し肺炎と診断治療も進行し、G4呼吸困難で42日中止。パルス療法をしたが中止6日後に死亡。
- ⑨500mg 群：66M、初日使用で中止。15日肺水腫、呼吸困難、心房細動が持続。肺水腫等発現6日後に死亡。

第Ⅱ相(1839IL/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・D I C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、D I Cなどで70日死亡）
- ⑧ **500mg：急性呼吸窮迫症候群・うつ血性心不全（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（開始当日**低酸素血症増悪**、**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）

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

- ⑫ 500mg：42M、下痢、発疹の後、39日肺炎、45日呼吸窮迫症候群、50日死亡。
- ⑬ 500mg：60M、下痢、55日中止、56日無力症、呼吸困難、吸引性肺炎、4日後死亡。
- ⑭ **500mg**：73M、1日末梢性浮腫、**3日呼吸困難**、**12日**まで続行され死亡。
- ⑮ 500mg：60M、20日咳、発疹、31日中止、32日呼吸困難、失調、浮腫、42日死亡。

追加検討例：病勢進行による死亡とされた例

- ⑯ **500mg**：60F、**5日肺炎**、頭痛と**無力症**あり、6日中止、**7日呼吸困難、死亡**。
- ⑰ 500mg：12日呼吸困難、胸水/心のう液増加、29日呼吸困難で中止。4日後死亡。

第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0018)

追加検討例：胃癌患者に対する250mg、500mgのランダム化比較試験（各例の用量不明）

- ①42M、23日敗血症性ショック、翌日白血球減少500/mm³、死亡。

- ②62M、34日呼吸困難、8日後に中止、その5日後死亡。
- ③73F、8日黄疸、下大静脈の閉塞、静脈血栓除去術、肝臓出血、ヘモグロビン減少、血圧低下、一過性意識消失。3日後多臓器不全で死亡。
- ④60M、8週で発疹、肝機能障害、せん妄、10週で中止。下大静脈閉塞（血栓症）、見当識消失、血圧低下、20日後に死亡。
- ⑤73M、19日関節痛/発熱、21日下痢/嘔吐、うっ血性心不全で入院、25日中止。その8日後肺炎合併し、死亡したが、死亡日は不明。

第Ⅱ相臨床試験(1839IL/0026)

- ①69M,500mg 群,42日息切れ、51日悪化入院,肺血栓症。入院13日後死亡(中止日不明)。

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

——死因につながる肺傷害・障害、血栓、胸膜炎/心臓のう炎、出血、下痢、全身衰弱——

先の意見書(1)では、承認申請のために使用された資料のうち第Ⅰ相から第Ⅱ相までの6つの臨床試験について、申請資料概要とその添付資料をもとに検討し、それら有害事象死の発症パターン(症状のスペクトル)の全体像について、以下のようにまとめた。

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、急性呼吸器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。

今回、文書提出命令により開示された資料で、先の6つの臨床試験のほか、第Ⅰ相(0035)、第Ⅱ相(0018)、第Ⅱ相(0026)という別の3件の臨床試験の重篤な有害事象に関する症例カード、第Ⅰ相(0031)における有害事象に関する記述を詳細に検討した結果、上記の点がさらに強く確認された。

しかも、意見書(1)で推察し、強調したとおり、ゲフィチニブを使用後に死亡し、癌病勢進行死とされ有害事象死にも分類されなかった例の多くで、ゲフィチニブが関係した急性肺傷害・障害が死因の中心的病態であることが確認できた。

また、突然死例でしばしば認められた肺血栓塞栓症の多くがゲフィチニブとの因果関係が否定されていたが、生体利用率を知るために実施された50mg 静注と、250mg 経口使用の第Ⅰ相試験(0031 および 0035 試験)で、血栓性静脈炎のみならず、深部静脈血栓症や肺塞栓症まで認め、他の静注用薬剤の静注に比較して、200倍超の血栓性疾患を生じるリスクがあることを考慮すれば、肺血栓塞栓症による死亡は、すべてゲフィチニブ関連死であると考えらるべきであることが分かった。

さらに、間質性肺炎がやや軽快した後、癌性胸膜炎や癌性心臓のう炎が進展して癌の病勢進行死と判定された例が少なくなかった。胸膜や心外膜の中皮細胞の再生、修復にもEGFRは関与していることを考慮すれば、胸膜や心外膜にわずかでも癌の浸潤があれば、その影響を受けて、胸膜や心外膜に傷がつき、生体はその修復を余儀なくされる。しかし、EGFRが正常に存在するなら多少癌の浸潤があっても胸水は内部の胸水や心臓のう液の排液が可能であるが、胸膜や心外膜中皮

細胞の EGFR が阻害されていると、中皮細胞の再生が低下し、残存している中皮細胞も老化しているために胸水や心臓の液の排泄が適切に行われない可能性がある。したがって、癌性胸膜炎や癌性心臓の炎があるからといっても、本来の癌病勢進行以上に、胸水や心臓の液が貯留する。このため、こうした病態を理解しないで癌性胸膜炎や癌性心臓の炎を見た治験担当医や病理医は、あたかも癌が進行して死亡した、という印象を持ってしまふであろう。特に重篤な間質性肺炎を合併した後間質性肺炎そのものはやや軽快したとしても、癌性胸膜炎や癌性心臓の炎で死亡したとされた症例も、ゲフィチニブの死亡への関与を否定するわけにはいかないだろう。とくに、一連の消化器、皮膚、眼、などの症状の後に呼吸器の症状をきたした場合は、死亡へのゲフィチニブの関与は強いと考えるべきである。

さらに、下痢の増悪に伴う脱水を伴う場合はもちろん、下痢を伴わない場合でも、無力症（すなわち全身衰弱）を来して死亡している例がすくなくない。増悪してきた下痢が死亡直前に回復したというような不自然な記載は随所にあるが、素直に考えれば、下痢が重症化し、補液をしても脱水が解消されず、他の諸臓器の機能低下とともに衰弱して死亡するといった例も少なくない。

後述するように、Miettinen による EGFR 欠損マウスの実験であるように、傷害・障害が強い場合はどの臓器が傷害・障害されてという以前に、そもそも生存できない。中程度の傷害・障害で、無気肺、肺虚脱、呼吸困難を呈して死亡し、その後は消化器症状などから全身症状を呈して死亡している。

今回の検討で、ゲフィチニブによる人への影響も Miettinen による EGFR 欠損マウスの死亡に至る病態との類似性がますます強いということが判明した。

(2)開示カードの記載の問題点

今回重点的に検討を加えた開示カードでは、全体的に見て、申請資料概要やその添付資料よりは詳細であるが、なお不十分であった。

特に、有害事象の転帰、回復時期、因果関係、重篤度やグレード分け、中止理由かどうかが、それぞれの有害事象について記載され、死因の結論がているのであるが、それら記載の根拠となる客観的所見・所見、検査データとその消長などの記載がない。しかも、記述内容がしばしば矛盾しているが、開示カードでは第三者による客観的判定がしばしば不可能であった。たまたま、開示カードと副作用報告書が利用できた症例を元に検討した結果、下記の諸点が判明した。

開示カードは、結論が書かれているだけだが、副作用報告書ではその根拠となる客観的な所見や担当医の意見が書かれており、その所見から、担当医の判定の妥当性について、**第三者による客観的判定が可能である**。たとえば、ゲフィチニブの中止理由、グレード分類、グレード分類4のさらに詳しい重症度とその変化、転帰に関する情報などが開示カードでは、しばしば不明だが、副作用報告書では可能であることが多い。担当医の直筆の重篤例有害事象報告書ではさらによくわかるはずである。

- 1) **ゲフィチニブの中止理由**：有害事象の記述は具体的だが病勢進行を示す症状や胸部X線写真、検査などの具体的所見がないなどから、病勢進行は疑問であることが分かる。
- 2) **グレード分類**：人工呼吸器装着例であること、検査データ(数値)などからグレード4であることがより明瞭である。
- 3) **グレード分類4のさらに詳しい重症度**：FiO₂ 0.8 でなお低めの酸素分圧から、超重症であることが分かるが、開示カードでは不明である。
- 4) **重症度の変化**：FiO₂ 0.8 と血液ガス検査の結果から、変化が分かる。

- 5) 転帰について：換気装置による人工換気は続行され、18日後の死亡時にも間質性肺炎は残存が確認されたが、開示カードでは回復としている。

【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

急性呼吸窮迫症候群や急性肺傷害、呼吸困難、無呼吸、間質性肺炎がゲフィチニブと関連した害反応（副作用）であることを、【3】までで示してきたが、これは、個々の症例を検討した結果である。

この検討結果は、ゲフィチニブを開発する前の段階のEGFR欠損マウスの症状・所見（肺虚脱や呼吸困難など呼吸窮迫症候群様の症状・所見）、開発段階での反復毒性試験における毒性所見（イヌの肺虚脱や肺泡マクロファージ増加、肺泡中隔化生など）、臨床試験例での類似症例の多さ、後述する、EGFRによる肺泡細胞の傷害・障害に引き続く病態の推察などから、すべての点で矛盾せず、因果関係があると考えてよい例が多数あった。そうでなくとも、少なくとも因果関係が否定できない有害事象、すなわち、定義上、害反応（副作用）に分類すべきものであった。

そして、害と利益のバランスについては、多数を対象にしたランダム化比較試験の結果によらなければ最終的な判定はできない。

そこで、日本人を対象にした、全生存期間をエンドポイントとした唯一のランダム化比較試験であるゲフィチニブとドセタキセルを比較した非劣性試験（V-15-32試験）の詳細分析結果【4-1】を点検し、【3】で検討した第II相臨床試験までの電撃例や早期死亡例の意味について考察を加えたい。

なお、この試験（V-15-32）の結果【4-2】および、2008年5月には化学療法+放射線療法後のプラシーボ対照ランダム化比較試験（RCT）であるSWOG-S0023試験が論文として公表され【4-3】、2008年8月1日の薬事・食品衛生審議会の安全対策調査会が開催され、ビノレルビンを対象としたランダム化比較試験（INVITE試験）【4-4】の結果が論文として公表された。

V-15-32試験やSWOG-S0023試験、INVITE試験のほか、2007年9月に国際学会で発表されたINTEREST試験の結果（ドセタキセル群の用量を75mg/m²とした以外は、V-15-32試験と同様の試験デザインで実施された国際共同試験）【4-5～4-7】、アジア人非喫煙者で未治療例に対して、併用化学療法（カルボプラチン+パクリタキセル）を対照としゲフィチニブ単独の効果を比較したIPASS試験の予備解析結果【4-8、4-9】に関する情報がインターネットから提供されている。これらの試験結果の問題点の詳細は、添付した私の論文【4-10a,b】を参照していただきたい。

1. V-15-32試験（日本で実施された非劣性試験）

(1) V-15-32試験の概略

V-15-32試験は、日本においてゲフィチニブが承認される条件として実施することになっていた試験である。ドセタキセルを対照とし、全生存期間を主エンドポイントとした非劣性試験である（図1）。ランダム割付がなされているが遮蔽法はとられていない。

死亡ハザード比の95,25%信頼区間の上限が1,25を下回れば非劣性と考えられたが、結果はハザード比1.12、95,25%信頼区間の上限が1.40と、1.25を大きく上回っており（下限は0.89）、非劣性試験が証明できなかった（図2）。この結果はすでに、2007年2月に開催された安全対策調査会【4-11a】において報告された。

図1：V-15-32試験のデザイン（スライド2）

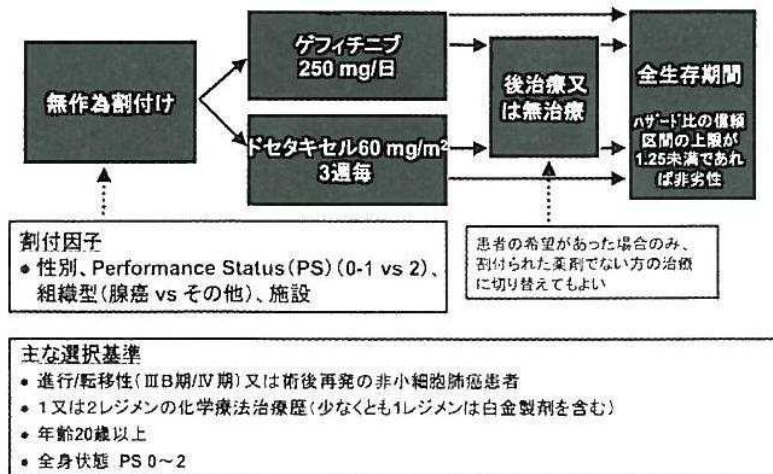


図2：ゲフィチニブ群とドセタキセル群の生存曲線 (ITT 解析) (スライド3)



* 無作為割付けされた全ての患者のうち GCP 違反の 1 例を除く

この結果は承認条件をクリアしていないのであるから、本来承認は取り消されてしかるべきであったが継続使用されることになった[4-11b]。

この安全対策調査会で問題になったのは、当初はゲフィチニブ群の生存割合がドセタキセル群に比較して劣るが、1年を超える頃からは、むしろゲフィチニブの方がよくなる傾向が見られた点である。そして、両群とも初期の割付けどおりにスタートしたものの、後療法、とくに割付けられたものと逆の薬剤への変更が多かったこと（ゲフィチニブ群 36%がドセタキセルへ、ドセタキセル群 53%がゲフィチニブへ）ことが問題となった[4-11b]。

生存率の変化に対する後療法の影響のほか、患者背景、その他未整理のデータ等について更に詳細に解析し報告するよう、メーカーに対して求められたのである。2008年8月1日の安全対策調査会において公表されたものが、その解析結果[4-1]である。

この後療法の影響に関する解析結果は、後述するように非常に重要な情報を提供していただける

が、論文[4-2]には掲載されていない。そこでこの問題に焦点をしばって検討を加えたい。

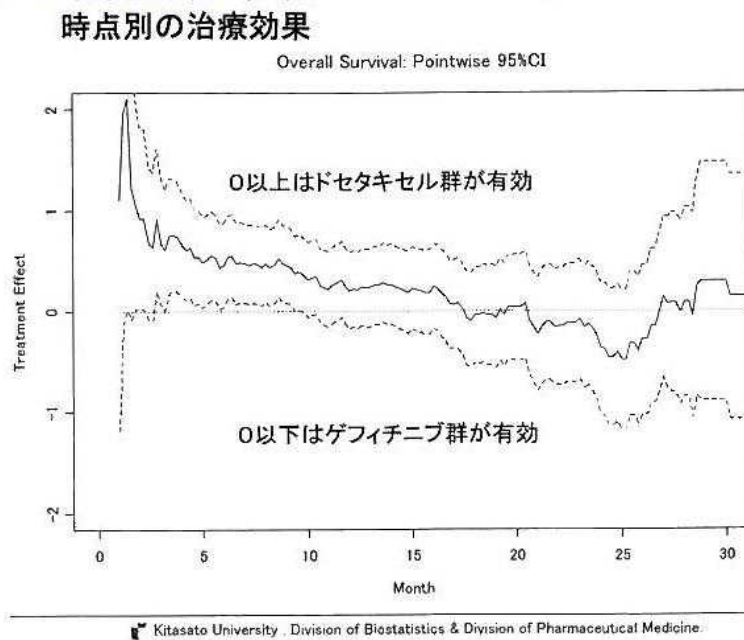
(2) 区間別に見ると 10 か月までゲフィチニブ群の死亡率が有意に大きい

2007年2月にすでに公表されていた統計学者による解析(図3)[4-12]では、最初の10か月間には、一貫してゲフィチニブ群の死亡率が有意に高かった(この図で、縦軸の1は超過死亡が100%、2は同200%の意味であろう。したがって、倍率で現すと1は2倍に、2は3倍の死亡率を表していると推察される)。

最初の1か月以内では、最高超過死亡が2(つまりドセタキセル群の3倍)となっており、しかも有意である。高い死亡率(超過死亡1、つまりドセタキセル群の2倍の死亡)が少なくとも1か月~1.5か月間持続し、少なくとも8か月目までは約0.5の超過死亡(すなわち死亡率が1.5倍)が持続し、その後やや低下するが、10か月目くらいまでは有意にゲフィチニブ群の死亡率が大きい。

著しい変化は16か月頃から生じ、急速に開始時にゲフィチニブが用いられた群の死亡率が低下し、ドセタキセル群とほぼ同じとなり、20か月を過ぎると、有意ではないものの、ドセタキセル群の死亡率が相対的に大きくなっている。25か月を過ぎると再び両群が接近する傾向が見られるが、ばらつきが大きく評価は困難である。

図3：竹内解析(文献12：スライド5)



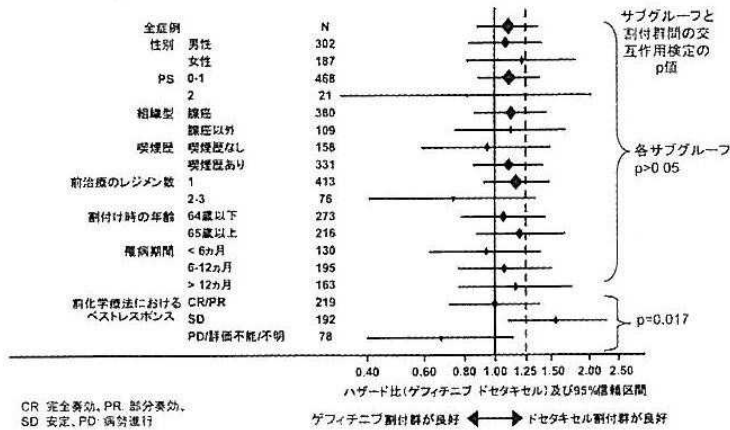
2か月目くらいまでの死亡がゲフィチニブ群に著しく多い原因として、ゲフィチニブによる急性肺傷害が最初の1~2か月目に集中し易いこととの関連を十分に考慮に入れる必要がある。

(3) どの背景因子でもゲフィチニブは優越なし

図4は全生存期間に関して種々の背景因子別にサブグループ解析した結果である。ゲフィチニブ群が生存期間が優越するサブグループは全く見出せず、むしろどの背景因子をとっても、おおむねゲフィチニブ群の生存期間が短い傾向が認められた。

図4：全生存期間：各サブグループにおける治療群間の比較（スライド7）

(ITT: ゲフィチニブ群245例、ドセタキセル群244例)



一方、SD (stable disease) は、ゲフィチニブの生存期間が有意に劣るサブグループであることが判明した (p=0.017)。つまり腫瘍の増大 (進行) がゆっくりした肺がんでは生存期間が短縮することが示唆されるのである。

初期化学療法と放射線、ドセタキセルを使用し、安定状態に入った患者が対象となった SWOG [4-3]では、プラシーボ群 (Best Supportive care 群:BSC 群) に対して有意に生存期間が短かったが (後述)、上記結果は、この SWOG の結果と一致しており、十分考慮に値する結果である。

強いていえば、無増悪生存期間 (PFS) で見た場合に、PD (病勢進行 progressive disease) でのみ有意によかった。しかし、特に p 値の記載もない。エンドポイントとしての価値は、PFS より全生存期間 (OS) の方が優れていることは言うまでもない。これを重視すべきとの意見も調査会ではでなかった。

(4) 後治療の影響についての分析について

後療法の選択について

選択された後療法の種類別の割合が以下のように示されている。

①後療法がクロスしたもの

ゲフィチニブからドセタキセルに変更 (G→D) 36%

ドセタキセルからゲフィチニブに変更 (D→G) 53%

②後治療なし (無治療、ただし BSC あり) で経過したのは

ゲフィチニブ群 (D→N) 27%、

ドセタキセル群 (D→N) 23%

③初期割付どおりが継続されたのは

ゲフィチニブ群 (G→G) 14%、

ドセタキセル群 (D→D) 3%、

④後療法として2剤以外の化学療法剤 (0) が用いられた

ゲフィチニブ群 (G→0) 24%

ドセタキセル群 (D→0) 20%

であった。

後療法の違いによる解析を解釈する上での注意点

報告スライドのNo20に後療法別の Kaplan-Meier 曲線のまとめが、また、No21~24には対になる後療法別の全生存の Kaplan-Meier 曲線が描かれている。ただし、後療法の選択は、ランダム化されているわけではなく、医師の判断によっているため、その点に注意が必要である。

①後療法がクロスした (図5 : スライド21)

図5は、

1. ドセタキセル (D) ⇒ゲフィチニブ (G)
2. ゲフィチニブ (G) ⇒ドセタキセル (D)

を比較したものである。

一見する限りは、「差がない」との印象がもたれるかもしれない。しかしながら、これをよく見ると、12か月を越えた頃から、

1. ドセタキセル群はよくなり始め、
2. ゲフィチニブ群は悪くなり始めている。

ところが、その後、

1. ドセタキセル群は16か月頃から悪化に転じ、
2. ゲフィチニブは13~14か月頃から改善に転じている。

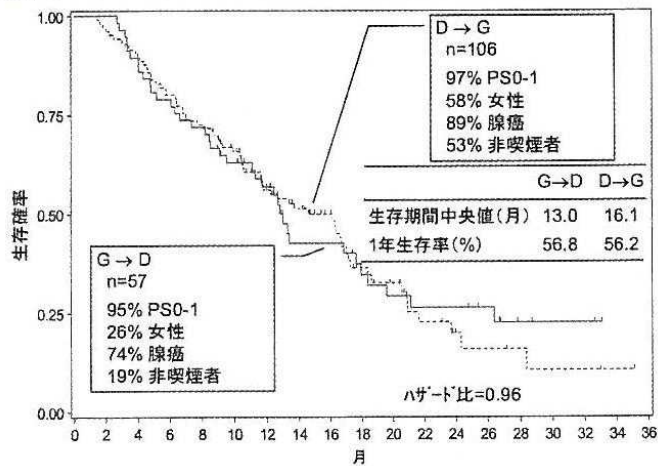
これは、後治療で、使用薬剤が逆転したため、

1. ドセタキセル群はゲフィチニブに変更して悪化し、
2. ゲフィチニブ群はドセタキセルに変更してよくなった。

と考えられるのではないか？

最終的には、ドセタキセル⇒ゲフィチニブの方が悪くなる傾向があった。

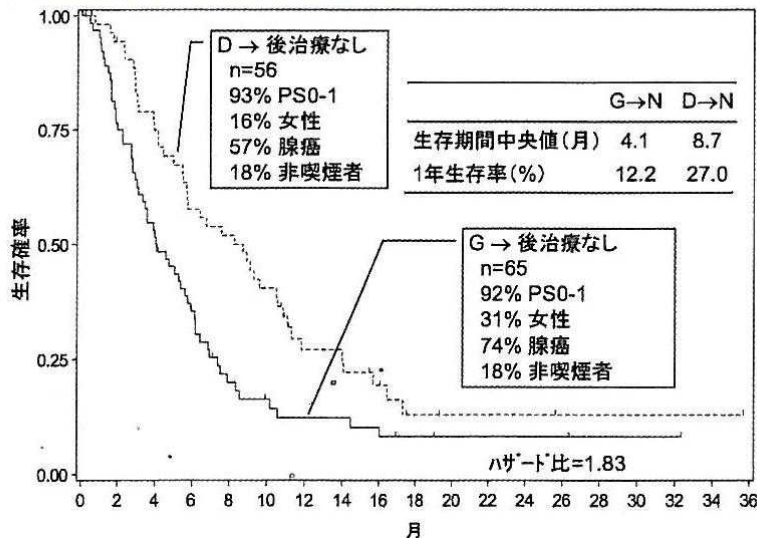
図5 : 治療法のクロスオーバーがあった患者の全生存期間(スライド21)



②後療法なし(無治療)で経過したどうしの比較(図6 : スライド22)

図6(スライド22)は、後療法なし、すなわち、初期に割付された製剤を用いた後、無治療(ただしBSCあり)で経過したどうしの比較である。

図 6：後治療なしの患者の全生存期間（スライド 22）



この場合は、圧倒的にゲフィチニブ群が悪い。生存期間中央値は、ドセタキセル群 8.7 か月に比して、ゲフィチニブ群が 4.1 か月と、半分にも満たない。ハザード比が 1.83 とされているが、有意であるかどうかの記載はない。しかし、

4 か月における生存率は、ドセタキセル群 70%に対して、ゲフィチニブ群は 50%に過ぎない。

ゲフィチニブ群 65 人に対して生存 50%（死亡割合 50%、約 33 人）と、

ドセタキセル群 56 人に対して生存 70%（死亡割合 30%、約 17 人）で

単純に比較してみると、ゲフィチニブ群の死亡のオッズ比は、2.37 (1.05-5.39, p=0.022989) となる。

また、8 か月における生存率は、ドセタキセル群 52%に対して、ゲフィチニブ群は 20%に過ぎない。

ゲフィチニブ群 65 人に対して生存 20%（死亡割合 80%、約 52 人）と、

ドセタキセル群 56 人に対して生存 52%（死亡割合 48%、約 27 人）で

単純に比較してみると、ゲフィチニブ群の死亡のオッズ比は、4.30 (1.80-10.42, p=0.00025) となる。

しかも、PS0～1の割合がいずれも 90%を超えている（ゲフィチニブ群 92%、ドセタキセル群 93%）。他のサブグループよりは PS0～1のパーセントがやや低いものの、もともと元気な人がほとんどである。すくなくとも、「元々重症で短命な人」などとはとても言えない。

92%が PS0～1の元々重症とはいえない肺癌患者（65 人）のうち、約 50%（単純に計算しておおむね 30 人）が 4 か月で死亡した。また 8 か月以内に 80%（同、おおむね 50 人）が死亡した。4 か月、あるいは 8 か月という期間は、全体でみた生存期間の中央値（ドセタキセル群 14.0 か月、ゲフィチニブ群 11.5 か月と比較して極めて短い。

後治療別に分けた、全てのサブグループの中で、「後治療なし」の人々が圧倒的に悪い。その理由を考える必要がある。

腫瘍縮小が認められなかったなら、後治療として別のものが用いられるであろう。一方、ゲフィチニブの害によって死亡すれば後治療はできない。また一方、強い害反応が生じたとしても、回復すれば、後治療がなされる可能性はある。

したがって、4 か月で死亡した約 50%はもちろん、8 か月で死亡した約 80%の多くは、後治療

する機会もなく死亡した人達ではないかと考えられる。したがってその多くは、ゲフィチニブが影響して死亡したことが相当疑われるのではないかと。

ドセタキセル群の場合にも、12 か月で 70%程度が死亡している。この時期までに死亡した場合には、後治療がなされることがないためではないかと。

もともとこの群に入る患者がゲフィチニブ群にやや多い（ゲフィチニブ 65 人対ドセタキセル群 56 人）ことに加えて、ゲフィチニブ群の早期死亡率が高いため、この群の 4 か月までの早期死亡者数（ゲフィチニブ群対ドセタキセル群）は、4 か月で 33 人対 17 人、8 か月で約 52 人対 27 人であった。全体に占める死亡割合も、4 か月でも 8 か月でもゲフィチニブが有意に大きい。この差は 10 か月目頃までは 20%程度はあり、十分に大きく見える。

後治療なし以外の組みあわせでも、12 か月頃までは、おおむねドセタキセル群よりゲフィチニブ群の生存率が早く低下するが、それほど極端な差がない。

一方、先に見たように（図 3）、区間別に見た場合の死亡が 10 か月頃まで有意にゲフィチニブ群に多かったとの分析誘結果がある。

したがって、区間別に見た 10 か月頃までの死亡率の有意の差の大部分が、この後治療なし群の差に基づいている可能性が強いといえよう。

要は、早期死亡が多いことがゲフィチニブ療法の特徴といえよう。

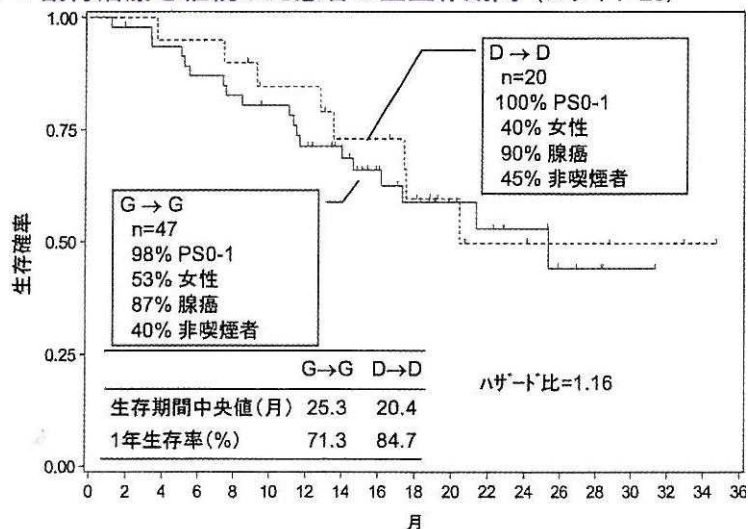
以上の結果は、【3】で検討してきた第 II 相までの臨床試験におけるゲフィチニブによると考えられた急性肺傷害・間質性肺炎による電撃例や早期死亡例、肺血栓塞栓症による突然死、癌性胸膜炎や癌性心臓炎で病勢進行死とされたが実はゲフィチニブが関与したと考えるべき死亡例などと対比させることができ、一致する結果であるといえる。

③初期割付どおりが継続（図 7：スライド 23）

初期に割り付けられたとおりに継続されたこの群の人たちは、それぞれの療法によく反応し、しかも重大な害反応も見られなかった人たちであろうことは容易に推察できる。30 か月を超えても、どちらの群も 50%程度が生存しており生存期間が最も長い（ただ、それにもかかわらず、4 か月で 10%程度、8 か月で 20%程度の死亡が見られるが、これと後治療なしとどう区別がされたのかは不明である）。

この群に属する人が、ドセタキセル群は 20 人だが、ゲフィチニブ群には 47 人いた。24 か月（2 年）の時点でなお生存していた人はゲフィチニブ群が 24 人、ドセタキセル群は約 10 人（いずれもと単純計算で）であり、ゲフィチニブを使う臨床医が、「ゲフィチニブはよい薬だ」と感じる最大の原因になっているのではないかとと思われる。

図7：割付治療を継続した患者の全生存期間（スライド23）



④後治療が他抗癌剤の場合どうしの比較（図8：スライド24）

図8：他の化学療法を用いた患者の全生存期間（スライド24）

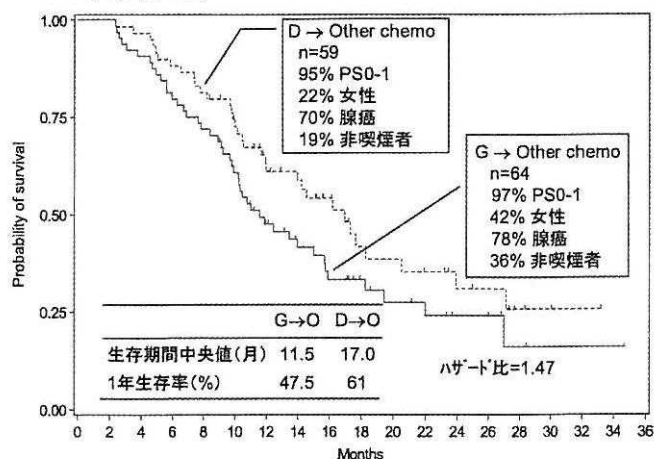


図8（スライド24）は、後治療が他抗癌剤（O）どうし（すなわち、後治療がクロスしていない例どうし）の比較である。この場合も、1ドセタキセル群の方が、一貫してよい傾向があった。ハザード比1.47（95%信頼区間は示されていない）生存期間中央値もドセタキセル群17か月に対して、ゲフィチニブ群が11.5か月であり、約3分の2でしかない。

⑤ドセタキセル群のうち、後治療がゲフィチニブと他抗癌剤との比較

メーカー提示のスライドには示されていないが、もう一つ検討すべきは、

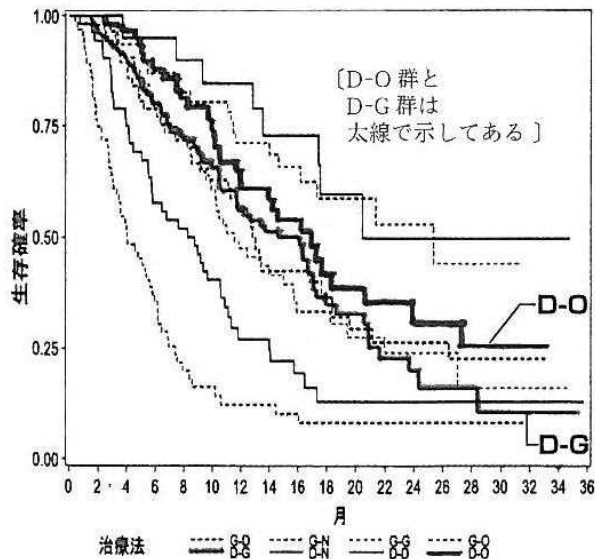
1. ドセタキセル（D）⇒他抗癌剤（O）と
2. ドセタキセル（D）⇒ゲフィチニブ（G）

との比較である。

18か月ころまで大きく違いはないが、その後、後治療として他の抗癌剤（O）を選んだ群の方が、後治療としてゲフィチニブ（G）を選んだ群よりよい傾向が認められている。統計学的な検討はなされていないし、18か月以降は例数も減少してきているため、ばらつき大きいと思われる

が、全体の傾向と一致している。

図9：ドセタキセル群のうち後治療がゲフィチニブ(G)と抗癌剤(O)との比較(スライド20を一部修正)



以上を総括すると、

1. 後療法の影響がまだ少ないと考えられる10か月以前における区間別の死亡率は、ドセタキセル群に比較してゲフィチニブ群が有意に高かった。
2. 後療法なしのなかで、ドセタキセル群では8か月以内に死亡した人は27人に対してゲフィチニブ群では52人が早期死亡し、ゲフィチニブ群の死亡が25人多かった。
3. 初期割付療法を使い、腫瘍が縮小し、重大な害反応があらわれず、使用を継続したと考えられ、しかも2年を超えてなお生存していた人が、ドセタキセル群10人に対してゲフィチニブ群で24人(245人中約10%)いた。ゲフィチニブ群がドセタキセル群より14人多かった。
4. 同じような条件でドセタキセルとゲフィチニブの比較が可能なその他の組みあわせでは、いずれもゲフィチニブの死亡が多く、よくない結果であった。
5. これらの点から、後療法の影響を考えない場合には、ドセタキセル群に比較してゲフィチニブ群が生存率を低下させると考えるべきである。

【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

一肺傷害、血栓、胸膜炎/心のう炎、出血、全身衰弱などの発症機序を中心に一

ゲフィチニブがEGFR阻害作用を有している点に関しては、アストラゼネカ社も国も認めるところである。そして、抗腫瘍効果については、このEGFR阻害作用が関係していることが、「分子標的薬」と銘打って宣伝されたことでも分かるように、アストラゼネカ社自身認めるところである。

また、皮膚炎や下痢、粘膜傷害・障害など軽症の害反応(副作用)と、重篤な害反応(副作用)についても急性肺傷害・間質性肺炎についてはゲフィチニブによる害反応(副作用)であることを認め、皮膚炎や下痢、粘膜傷害・障害など軽症の害反応(副作用)の発症機序についてはEGFR

の阻害に基づくものであることを認めている。

然るに、重篤な害反応（副作用）である急性肺傷害・間質性肺炎の発症機序に関して、未だ不明であるとの誤った意見が、本裁判において述べられている。また、死亡につながる重篤な反応としての、呼吸器系の傷害・障害である急性肺虚脱や無気肺、無呼吸、血栓性疾患である血栓塞栓症、中皮の傷害・障害による胸水や心臓のう液の貯留、粘膜の脆弱化による出血、全身臓器の細胞機能低下に伴うと考えられる全身衰弱などについては、EGFR 阻害との関係が強く疑われるにもかかわらず、治験を担当した医師にはほとんど認識されなかった。そのためと思われるが、それらの病態、とくに急性肺虚脱による無気肺、無呼吸、肺血栓塞栓症、胸水や心臓のう液貯留、出血、全身衰弱などは、有害事象とされてもゲフィチニブとの関連が否定され、場合によっては有害事象ともされず癌の進行と判断されてしまっていた。

私は、2002 年より、ゲフィチニブによる肺傷害を中心とした害を防ぐことができなかったかについて検討してきた[5-1、5-2]。先の意見書（1）において、あるいは、2007 年日本薬剤疫学会において、「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想できた—ラット、イヌ毒性試験からみた肺毒性所見について」[5-3]、「ゲフィチニブ（イレッサ）の承認と肺虚脱～肺傷害、薬害防止と薬剤疫学の役割」[5-4]、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[5-5]と題して発表した。その後判明した情報をもとに、約 6 年間の研究結果をまとめた結果が文献[5-6]である。

ここでは、文書提出命令により開示された資料を検討することにより判明したこと（【3】および、そのまとめである【3】—4. 5. 参照）を踏まえ、急性肺傷害・間質性肺炎だけでなく、**本来急性肺傷害・間質性肺炎の一病態である急性肺虚脱による無気肺、無呼吸**や、あるいは、**肺血栓塞栓症、胸膜炎/心臓のう液、出血、全身衰弱**など、これまで十分に理解されなかったり誤って理解されているこれらの発症機序を中心に**ゲフィチニブによる細胞・組織への影響と害の発症機序について総合的に考察し、誤った意見についても、なぜ間違いであるのかを具体的に指摘する。**

承認申請概要[5-7]、アストラゼネカ社ホームページ公開の毒性試験 full paper [5-8]、本裁判過程で開示された承認申請概要別冊[5-9]、今回の文書提出命令により開示された資料（開示カード）[5-10]、expanded access program (EAP)や承認後の有害事象例ケースカードを調査。イレッサの作用機序とされる EGFR と、その欠損や阻害による肺組織への影響をみた文献、承認以降の公表ランダム化比較試験 (RCT) 結果を収集し、どの時期にいかなる事実が知られ薬害防止に役立てられたかを検討した。

1. 肺虚脱、ARDS～DAD、間質性肺炎、肺線維症の発症機序の考察

ゲフィチニブによる肺傷害は当初より一般に急性肺傷害/間質性肺炎とされている[5-11]。さらに急性の場合には、臨床試験段階から、無呼吸を伴う急性の肺虚脱を思わせる例、急性呼吸窮迫症候群の病名が付けられた例がある[5-7、5-9]。

また市販後にも電撃的な例が報告されている。たとえば、ゲフィチニブを使用開始**7 時間後**には呼吸困難の症状が出現し**9 時間後**には PaO₂ が 41.3mmHg（酸素吸入なしで）となり、**22 時間後**に心肺停止で死亡した例がある[5-12]。

さらに、ゲフィチニブ開始翌日に軽度の呼吸不快感を覚え、さらにその翌日には突然著明な低酸素血症 (PaO₂ 52torr) を伴う呼吸困難が生じ、ステロイドパルス療法を用いたが 20 日後に死亡した例[5-13]もある。後者[5-13]は、病理組織学的にびまん性肺胞傷害(Diffuse Alveolar Damage:DAD)の所見があり、ヒアリン膜、肺胞上皮の脱落と再生像、肺胞腔への肺胞マクロファージの集積が認められている(註)。急性肺傷害・間質性肺炎のうち、DADのパターンをとる場合には予後不良であるとされる[5-14]。また一方、線維化の強い例が報告されている[5-15]。

(註) この例の肺胞マクロファージについて、工藤医師は、「この患者はウエルダー肺(溶接工肺)があり、酸化鉄を吸ったマクロファージであって、イレッサとは無関係」との主旨の証言をしているが、塵肺で金属や炭粉を食したマクロファージは、間質内に留まり、その部位から離れることはない。工藤医師はまた、「この肺胞マクロファージが鉄を食べた後、間質に入って、リンパのほうへ流れる」との主旨の証言もしているが、これも、ジュンケイラの組織学の記載と明瞭に異なる。肺胞内で異物を食したマクロファージは、もはや間質内に移動することはできず、気管支を逆流して痰として排出されるか、食道内に飲み込まれて消化される。したがって、この例で増加していた肺胞マクロファージは、新たにゲフィチニブの肺毒性のために、肺胞I型細胞の代役として間質から大量に動員され肺胞内に移動してきたマクロファージである。

また動物実験でも、急性の肺虚脱を思わせる例[5-16]から、肺胞浮腫を伴う呼吸窮迫症候群様の組織像[5-16]、肺中隔化生(肺中隔は肺胞細胞と間質を合わせたものであるので、「中隔化生」の用語そのものが不適切であるので、「間質化生」、すなわち、「炎症反応のない間質むき出しの状態」と推察する)の例[5-16]、ブレオマイシンの肺線維症をゲフィチニブが増強するといった肺線維症の例[5-17]も存在する。

したがって、ゲフィチニブによる肺傷害・障害のスペクトルは、ヒトでも動物でも、

- 1) 急性肺虚脱(による電撃的無呼吸～呼吸不全)
- 2) 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)型～びまん性肺胞障害(DAD)型
- 3) その他の間質性肺炎型(ILD)
- 4) 肺線維症型(～器質化病変)(PF)

にわたると考えられる。

これらの病態にかかわる肺胞細胞の基本的機能は、

- A) サーファクタントの産生(II型細胞)[5-18]
- B) 水ポンプ作用により肺胞内の水を毛細血管に汲み出す(I型とII型)[5-19～5-21]
- C) 線維芽細胞の増殖を抑制している(II型)[5-17、5-22、5-23]
- d) II型細胞がI型細胞に分化[5-18]
- e) 低酸素血症はII型細胞の水ポンプ作用を可逆的に低下させる[5-21]

である。

EGFR 阻害による肺傷害・障害の機序を考察する鍵となる基本的作用は、このような機能をもった肺胞細胞、特に成熟肺胞 II 型細胞への成熟障害、成熟肺胞 II 型細胞の数の減少、I 型細胞への分化障害などを中心とする II 型肺胞細胞の機能障害であると考えられる。

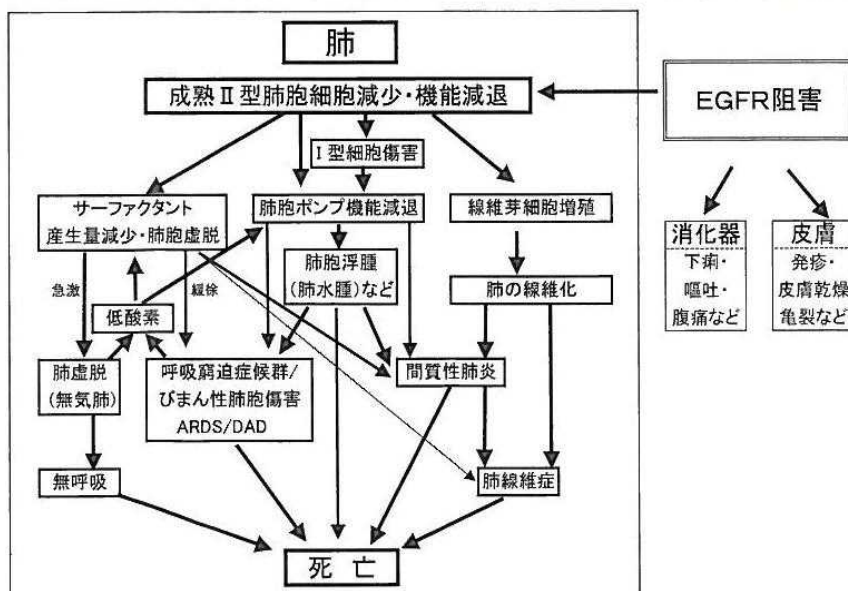
その結果、

- A) 肺胞内サーファクタントが減少し、肺胞の拡張不全が生じ低酸素血症となる
(高度な場合は無呼吸となる[5-24])。
- B) 肺胞内の水汲出しが障害され肺胞水腫を招き、低酸素がさらにこれを加速。
- C) 線維芽細胞の増殖抑制が低下するため線維芽細胞が増殖して間質の線維が増生。
- D) I型細胞減少が生じ、換気不全から低酸素血症を招き、A)およびB)を加速。

そのため、

上記の変化は時間的なずれがあるものの、II型肺胞細胞の障害の速度と程度に応じて生じ、上記4病態(肺虚脱、ARDS~DAD、間質性肺炎、肺線維症)が生じうる(図10)。

図10 : EGFR 阻害により起こりうる肺の病変とその機序のまとめ



なお、

- 1) 急性肺虚脱は主にA)サーファクタント産生の急激な低下による大量の肺胞虚脱を原因とし、
- 4) 肺線維症型病変は主にC) II型細胞による線維芽細胞抑制が減少し線維化が促進されるためと考えられる。

これは、特発性肺線維症患者では、肺胞 II 型細胞が比較的早期にアポトーシスするため、それが線維の増生につながると考えられている[5-21]ことから推察できる。

II 型細胞の傷害・障害の程度が緩やかである場合には、肺胞虚脱や肺胞浮腫は少なく、線維芽細胞の抑制減退が長期にわたると、線維化の要素が強くなると考えられる。

一方、2)ARDS (DAD) と 3)間質性肺炎は、1)肺虚脱と 4)肺線維症の中間として、A)肺胞虚脱、B)肺胞水腫、C)肺線維化が混在する病変ととらえる。

2)ARDS (急性呼吸窮迫症候群) もしくはDAD型では、肺胞虚脱と肺胞浮腫の要素が特に大きいと考えられる(急性肺虚脱より肺胞虚脱がやや時間をかけて発現する)。

3)DAD 以外の間質性肺炎は、ARDS とオーバーラップするが、ARDSs (DAD) ほど進行が早くなく

線維化の要素がやや強い病変と考えればよいのではないかと考える。

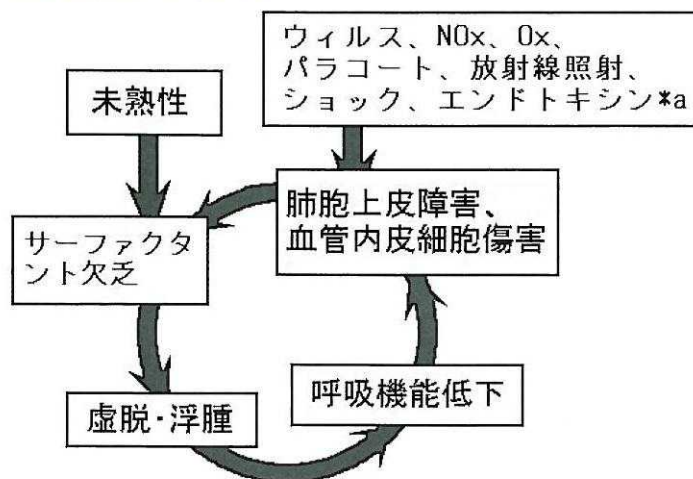
そして、肺病変の重症度とゲフィチニブの血中濃度とは多少関係はあるけれども、血中濃度との関係よりは、間質性肺炎の既往や放射線照射歴などの方が大きく関係していることをみると、サーファクタント産生を中心とする肺胞 II 型細胞の予備能の違いが大きく関係しているものと思われる。

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

EGFR 欠損マウスの呼吸障害と新生児呼吸窮迫症候群と類似性が論じられている [5-16]。敗血症や放射線障害、高サイトカイン血症などによる広範な血管内皮細胞の傷害や肺胞細胞の一次的傷害であっても、その後にサーファクタントの欠乏が生じて肺胞虚脱、肺胞浮腫を招き、低酸素血症をきたし、力が低下し、血管内皮細胞や肺胞細胞の傷害が生じる。

新生児呼吸窮迫症候群はサーファクタント不足から始まるが、急性呼吸窮迫症候群では種々の原因による血管内皮細胞や肺胞細胞の傷害から始まるのがことなるだけで、結果として生じる病像は似ている (図 11) [5-24]。

図 11 : 新生児呼吸窮迫症候群と急性呼吸窮迫症候群 *b において生じる病態のサイクル



新生児の症候群では胎児期の肺が未熟なために消費されたサーファクタントを補充することができないことから病態が始まるが、急性の症候群では、種々の原因に起因して肺胞上皮が傷害されることでこのサイクルが始まる (Corrin B ら¹⁰⁾, "Pathology of the Lung"2005 より引用)

*a: エンドトキシンは筆者が追加

*b: 急性呼吸窮迫症候群は以前、「成人呼吸窮迫症候群」と呼ばれていた

ゲフィチニブの場合も、主に II 型細胞の器質的・機能的な傷害・障害から始まり、敗血症などに伴う血管内皮損傷から始まる ARDS はもちろん、細胞傷害性抗癌剤などによる血管内皮損傷+肺胞細胞傷害による ARDS や間質性肺炎の始まり (図 2 の右上から) などと基本は同じである。ただ、EGFR 阻害の影響が II 型細胞の成熟不良に強く働いた場合には、血管内皮細胞や I 型肺胞細胞の損傷の要素より、II 型細胞の重要機能であるサーファクタント産生 (左上) が前面にでる。

したがって、ゲフィチニブによる急性肺傷害・間質性肺炎は、肺胞細胞の未熟性と II 型細胞の老化・損傷、すなわち、新生児呼吸窮迫症候群と、他の急性呼吸窮迫症候群の両者の要素を備えた機序と言えよう。

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

1) 図 11 に対する認識の問題点

図11の説明に関して、被告側証人の工藤医師には重大な誤解（もしくは誤認）があったので、ここで指摘しておきたい。

工藤医師は、被告会社代理人から甲F78号証の2の2ページ目の図4の1について追加意見をもとめられ、つぎの様に証言した。

工藤医師：これは左のラインと右のラインがありますけれども。左側はいわゆる未熟児肺障害のメカニズムを書いたものですね。それか、右側は通常の成人呼吸窮迫症候群について書いたものです。この2つについて、統一的に理解するためには大変いい図であろうと私は思いますが、薬剤性肺障害、とりわけDADに関しては、右のラインなんですね。そういうことで基本的には最初のターゲットは、先ほど提示された証拠書類の英文の教科審にもありましたように、最初はI型上皮と血管の内皮細胞の損傷なんですね。それで私が問題にしてきたのは、濱意見書の中にかかれてある基本的に左のラインで起こってくると、これはミェチュネンの論文等を引用して、要するにサーファタタント欠乏によって虚脱と浮腫、このラインで始まってくるというこのメカニズムは違いますよということをずっと言い続けてきています。そういうことです。

【濱コメント】

この図では、左（新生児呼吸窮迫症候群）は、肺の未熟性、すなわち、肺胞細胞の未熟性のためにサーファタタントが欠乏することで肺胞の虚脱や肺胞浮腫が生じ、その結果呼吸機能が低下し、その結果肺胞上皮や血管内皮細胞の傷害が生じ、それがまたサーファタタント不足につながるという悪循環を生じることが述べられている。

また、工藤氏が「右」といっているウイルスやショック、照射などが原因となる急性呼吸窮迫症候群の場合には、肺胞上皮や血管内皮の傷害・障害が先にあつてそのためにサーファタタントの欠乏が生じ、その後は新生児呼吸窮迫症候群と同様に肺胞の虚脱や肺胞浮腫が生じ、そのために呼吸機能が低下し、その結果肺胞上皮や血管内皮細胞の傷害が生じてそれがまたサーファタタント不足につながる、ということである。

したがって、サーファタタントの不足が、新生児の場合は、肺の未熟性にあり、他の「急性」の場合には、サーファタタントの不足が、何らかの原因による肺胞や血管内皮細胞の傷害・障害によること異なるだけだということを示しているのである。

ここで指摘され傷害・障害される肺胞細胞は、I型細胞だけを指しているのではない。II型細胞を含めた肺胞細胞の傷害・障害をも含めている。

肺胞II型細胞には、先述したように、サーファタタント産生機能のほかにも、肺胞I型細胞への分化、I型細胞とともに水ポンプ作用、さらには、線維芽細胞の増殖を抑制する作用があるが、意見書（1）では、ゲフィチニブのEGFR阻害作用による肺胞細胞への影響として、肺胞II型細胞の機能のうち、特にサーファタタントについて重視して記載した。これは、肺胞II型細胞の機能のうち、サーファタタント産生機能が急性肺傷害・間質性肺炎の発症機序にとってもっとも重要だからである。

その結果、新生児以外の急性呼吸窮迫症候群では、右上から左上に移り、サーファタタントの産生が低下し、その後は新生児呼吸窮迫症候群と同様の悪循環に陥ると考えられる。

若くて活発なサーファタタント産生機能を有する肺胞II型細胞が少なくなり、未熟なままのII

型細胞と、老化・損傷した肺胞細胞が多くなってしまった場合に、肺胞II型細胞およびその前駆段階の細胞のEGFRが強く阻害されると、サーファクタントを産生するII型細胞が補充されず、そのためにサーファクタントが急速に減少して肺虚脱を招くことになるものと考えられるのが自然である。意見書（1）では、まさしくこの機序を述べたものである。

意見書（1）をまとめた段階では、この図はまだ参照していなかった。しかしながら、このような教科書を見ずとも、ごく常識的なEGFRと肺胞II型細胞の発生と機能を考慮すれば、当然のことながら導き出せるあたりまえの機序である。

意見書（1）で述べた機序が、この教科書の機序と一致していることから、意見書（1）の正しさが、この文献によって確認された形となったといえる。

2) EGFR阻害によるI型上皮と血管内皮細胞に対する損傷

被告会社代理人から成人の呼吸窮迫症候群の場合は、上皮と内皮損傷が出発点となる点に関して、「イレッサのEGFR阻害作用によって、I型上皮と内皮損傷が生じるというような知見は現在あるか」を聞かれて、工藤医師は以下のように答えている。

工藤医師：現在はイレッサそのものにI型上皮を損傷するかどうかというそのメカニズムについては、まだ証拠が何もないんですね。修復阻害ということについては、論理的には十分考えられるし、それから実験でも幾つかの報告はそれをサポートしています。しかしそれをネガティブ、サポートしない反対の論文も出ているという状況になっています。だからイレッサ自身の肺障害のメカニズムは、まだ分かっていないというのが、これが正直なところだろうというふうに思います。

【濱コメント】

まずここで確認しておかなければならないのは、肺胞I型細胞にはサーファクタント産生機能はない点である。急性呼吸窮迫症候群でもサーファクタント欠乏を起こさせる肺胞細胞は、I型細胞ではなく、II型細胞である。したがって、この質問も答えも、無意味である。

この図における右上から左上の段階、すなわち、サーファクタント産生低下の原因としての肺胞上皮の傷害・障害とは、まさしく意見書（1）で述べてきた肺胞II型細胞の傷害・障害に他ならない。

さらに指摘しておく、I型細胞はII型細胞から分化する。この証拠は十分すぎるほどあり、どの教科書も記載している。したがって、EGFR阻害でII型細胞分化・増殖機能が阻害されれば、当然、新しいI型細胞が補充されず、現存するI型細胞は老化するばかりであり、したがって、ゲフィチニブがI型細胞を直接傷害しなくとも、補充をさせないことによりI型細胞の老化をまねき自然に傷害・障害されることになる。「まだ証拠が何もないんですね」というようなことは決していえない。工藤医師は、それを「サポートしない反対の論文も出ている」というが私の知る限り反対の論文はない。あるなら、それを示していただかなければならない。

腸粘膜の補充がされないことによる下痢、新たな皮膚上皮の補充を阻害することによる皮膚炎（発疹）の出現も同様の現象である。

「論理的に十分考えられる」。ただし、これは修復でなくとも、正常の組織の維持に必要な機序であり、その点を論理的に考えれば十分推察できることである。

意見書（1）や証言でも再三指摘してきたように、肺胞II型細胞の役割としてサーファクタント産生機能、肺胞I型細胞への分化、I型細胞とともに水ポンプ作用を有していること、さらには、

線維芽細胞の増殖を抑制する作用がある。しかし、なかでも、Ⅱ型細胞の傷害・障害によるサーファクタント産生低下は最重要である。

それは、この図でも悪循環の最初の段階、つまりキーポイントとなっていることに示されている。

3) 無気肺・無呼吸について

被告会社代理人からの、甲G第92号証や甲G第93号証「肺硝子膜症(呼吸窮迫症候群)」に記載されている(a)無気肺の意味、(b)イレッサによる薬剤性の無気肺が生じうるかどうか、(c)甲第93号証のサーファクタントの量や機能の低下に関係した無気肺の程度に関する質問に対して、工藤医師は以下のように答えている。

(a) 無気肺の意味について

工藤医師：これは、ネルソンという小児科学の本でありますよね、ここの肺硝子膜症というのは、呼吸窮迫症候群と書いてありますが、いわゆる未熟児の呼吸窮迫症候群のことを指しております。それでここで書かれている無気肺というのは、肺胞単位の、要するに微小なコラプスが形成されると。そういうことですね。ですからいわゆる肺全体がぼんと縮まっちゃうコラプスしちゃうような、例えば太い気管支が癌なんかで詰まってしまうと、その肺葉は全体が潰れます。そういう無気肺とは全く違う意味の無気肺を言ってますね。

【濱コメント】

工藤医師は、肺胞単位の微小なコラプスが形成された状態の無気肺が生じることを認めている。そこで、次に考えなければならないのは、それが広範囲に形成された場合にどうなるかである。肺胞単位の微小なコラプスといえども、一気に広範囲に形成された場合には、広範囲に肺に空気が入らなくなり無気肺が生じる（詳細は(c)を参照）。

工藤医師は、肺胞単位の微小なコラプスで無気肺が生じることを認めたのであるから、それが広範囲に生ずれば、広い範囲で無気肺が生じうることを認めなければならない。

(b) イレッサによる薬剤性の無気肺が生じうるかどうかについて

工藤医師：普通は、薬剤性肺障害でどこの教科書を見ていただいても、それから日本呼吸器学会の薬剤性肺障害に関するガイドラインがあります。そこで薬剤性肺障害というのはどういう病理組織学的なものがあるかということについて、示されておりますけれども、無気肺というものは出てまいりません。我々が医学的に使っている無気肺という一つの病気ですね、これは出てこないですね。ここで言われているのは、病理組織として微小な無気肺の組織の存在があるという、そういうことで、臓器としての無気肺、あるいは蹄葉単位の無気肺、小葉単位の無気肺、そういうことは薬剤性肺障害の中にはないんです。

【濱コメント】

まず、工藤医師が「この2つについて、統一的に理解するためには大変いい図であろうと私は思います」と、この図を評価している点を強調しておきたい。

したがって、新生児だけでなく、他の急性呼吸窮迫症候群についても、肺胞細胞傷害・障害⇒サーファクタント産生低下⇒虚脱・肺胞浮腫⇒呼吸機能低下⇒肺胞細胞傷害・障害のサイクルで説明が可能であることを認めたということである。

しかるに、ここでは、薬剤性の肺傷害では、そのようなことは起きないという。どちらが本当の工藤氏の意見なのであろうか、不明というより不可解である。

工藤氏は、薬剤性の肺障害は生じるが、薬剤性の急性呼吸窮迫症候群は生じないというのであろうか。あるいは、薬剤性の肺障害は、この図とは異なる機序で生じるということを行っているのであろうか？

しかし、薬剤性急性肺傷害のなかで、び慢性肺胞傷害（DAD）のタイプが存在することを工藤氏は何度も述べている。

ところで、Pathology of the Lungでは、急性でも新生児でも、呼吸窮迫症候群とDAD（び慢性肺胞傷害）はほぼ同義に用いている。び慢性肺胞傷害（DAD）とは、Pathology of the Lungでは呼吸窮迫症候群で生じる肺傷害である。

薬剤性のDADでもPathology of the Lung のこの図のように、肺胞細胞の傷害・障害によりサーファクタント産生機能の低下から肺胞の虚脱・肺水腫が生じて呼吸機能の低下を生じ、それがさらに肺胞細胞（I型細胞もII型細胞も）を傷害・障害し、悪循環に陥るのである。

その過程のなかで、肺胞虚脱が生じることは、工藤氏が「大変いい図」とされた、この教科書で明瞭に述べられている。

(c) 甲G第93号証のサーファクタントの量や機能低下に関係した無気肺の程度について

工藤：さっき申し上げたように、これは無気肺一般論を言ってるので、薬剤性肺障害には、無気肺という項目はどだい存在しませんですから、そういうご返事でよろしいんじゃないかと思えます。

【濱コメント】

「薬剤性肺障害には、無気肺という項目はどだい存在しません」は完全に間違いである。甲第92号証の図を、「この2つについて、統一的に理解するためには大変いい図であろうと私は思います」と、評価したことと再び大きく矛盾する発言である。

薬剤性であっても、急性呼吸窮迫症候群（すなわちDAD）の形の場合には、新生児呼吸窮迫症候群と同様の無気肺が生じることが、明瞭にPathology of the Lungで述べられていることをここでもまず、指摘しておきたい。

次に、甲第92号証のp133 Figure 4-3 (図12) には、広範囲な肺虚脱の実例が示されている。ショック肺（ショック後の重症の急性呼吸窮迫症候群の状態）では、下葉が、広範囲に不規則な虚脱とうっ血を生じている点が強調されて記載されている。また、Figure4.4 (図割愛) では、敗血症性ショックに伴ううっ血性の無気肺の例が図示されており、肺胞虚脱（alveolar collapse）が記載されている。

EGFR欠乏状態における部分的肺虚脱について、さらに例を示すと、Miettinen論文に示されたマウスの肺がそうである。

全肺が同時に虚脱するのではなく、1葉が虚脱した例が示されている（**図13：p341 Fig4：4本の↑で囲まれた部分**）。

そして、「EGFR欠損マウスの呼吸障害の程度（breathing problem）は、虚脱した肺胞の虚脱程度とその広がりに関連していた」（p340、左下から13行目）と記載されている。この場合は、気管支は閉塞することはない。

図12 ショック肺の例

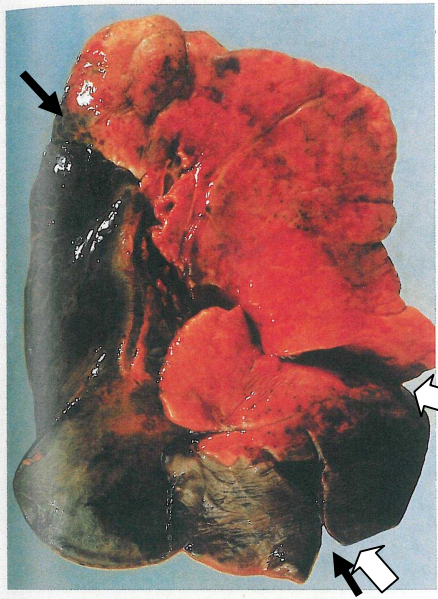


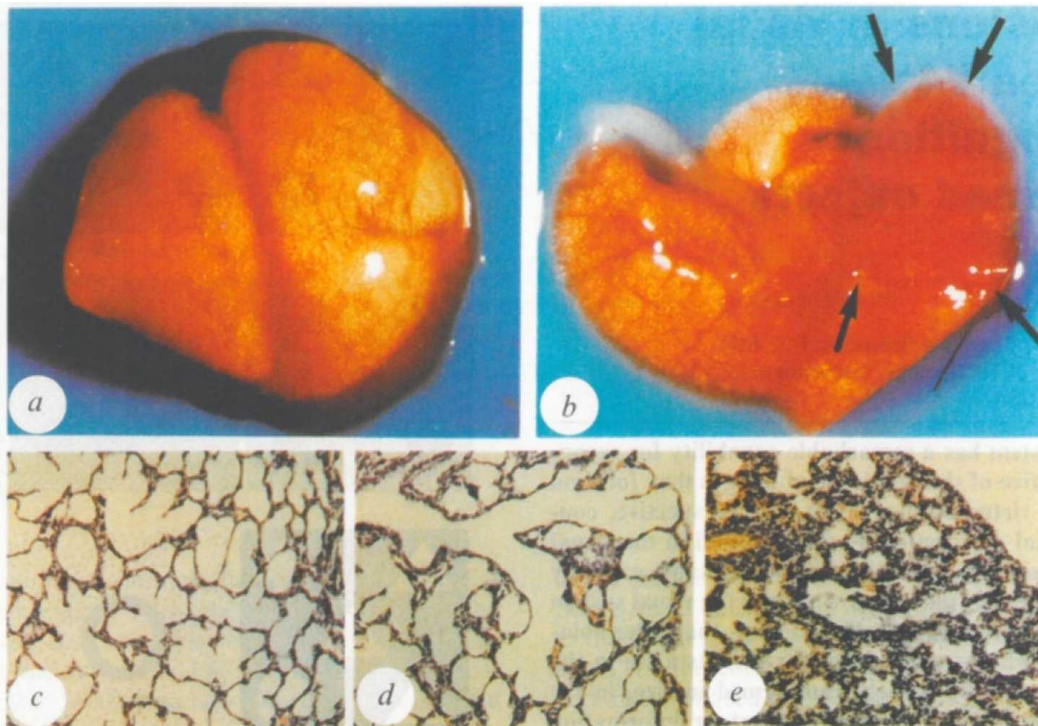
Figure 4.3 Shock lung. The lower lobe shows large irregular areas of collapse and congestion. (Reproduced with permission from Corrin B. Lung pathology in septic shock. Journal of Clinical Pathology 1980; 33:891-894.¹⁹ With permission from BMJ Publishing Group.)

甲第92号証のp133 Figure 4-3 (図12)には、広範囲な肺虚脱の実例が示されている。ショック肺（ショック後の重症の急性呼吸窮迫症候群の状態）では、下葉が、広範囲に不規則に虚脱とうっ血を生じている点が強調されて記載されている。また、Figure 4.4 (図割愛)では、敗血症性ショックに伴ううっ血性の無気肺の例が図示されており、肺胞虚脱 (alveolar collapse) が記載されている。

英語の説明（翻訳）：図4-3：ショック肺。下葉は広い範囲で虚脱とうっ血を示す (Corrin B 「敗血症性ショックにおける肺の病理学」より許可を得て転載。臨床病理学雑誌 1980. 33 : 891-894 BMJ 出版グループより許可を得た)。

を結ぶ線より下の黒い部分が左肺の下葉。上葉の下部 (舌葉) との間) も同様に虚脱。

図13 : Miettinen論文に示されたマウスの虚脱した肺葉



- a : 正常肺肉眼像 : 肺表面はスムーズで赤い血管が網状に見え、肺胞には空気が充満している。
- b : EGFR欠損マウス肉眼像 : 写真左側の肺表面は赤い血管が網状に見え膨らみがある。4本の↑に囲まれた部分は空気が無く虚脱 (無気肺) 。血管像を欠く、また表面には小さなブラが多数見える。
- c : 正常肺組織像 : 個々の肺胞は対称的で大きさがほぼ均一。 d : EGFR欠損マウス肺組織像 : 太い気道が胸膜に近接する。 e : 肺胞は虚脱しほとんど空気を欠く。終末気管支は胸膜近くにまで達する。

したがって、当然のことながら、サーファクタント産生機能低下に伴う、肺胞の虚脱の程度と広がり、種々の程度に生じることを示している。すなわち、メルクマニュアルに記載されているように、サーファクタント産生機能低下に伴う無気肺は、片肺の一部に限られることもあれば、両肺全体に起こることもあるのである。

4) 肺胞マクロファージに関して

被告会社代理人から、甲G第94号証の1、2の論文の肺傷害例における肺胞マクロファージに関連して説明を求められ、工藤医師は以下のように述べた。

工藤：これはマクロファージで出てるというのは、主要な所見じゃなくて随伴的にあることはもちろんあるわけですが、このケース、こういうふうに記載されてるのは、主要なもののように書かれていること自身は薬剤性肺障害では余りないんですね。このケースには、タイトルにありますように、この患者さん自身が、一つは多剤アレルギーと書いてあります。これは「Multiple Drug Allergy」、要するにいろんな薬に対するアレルギー反応を起こす人、それが一つあるのと、もう一つは、これは38年間にわたり鉄工業でウエルダー肺があると、基礎に別な肺疾患があるんですね。ウエルダー肺というのは、溶接工肺、酸化鉄を吸って、それをマクロファージが貧食したりして、肺に沈着をしていきます。そういうマクロファージというのは、鉄を食べた後、これは間質の中に入って、そこからリンパのほうへ流れていったりするんですけども、そういうような非常に特殊条件にあるんですね。ですからこのマクロファージというのは、特別にイレッサと結び付ける必要は全然ないんじゃないかと思えますね。そういう意味で申し上げたんですね。

【濱コメント】

マクロファージについては、すでに提出しているジュンケイラ組織学の説明で十分反論可能である。

すなわち、工藤氏の「酸化鉄を吸って、それをマクロファージが貧食したりして、肺に沈着をしていきます。そういうマクロファージというのは、鉄を食べた後、これは間質の中に入って、そこからリンパのほうへ流れていったりするんですけども」はジュンケイラ組織学の以下の記載と異なり、間違いである。

ジュンケイラ組織学：「dust cellとも呼ばれる肺胞のマクロファージは、肺胞中隔に見出されるが、しばしば肺胞表面にもみられる(図17-23)。大きな血管の周りの結合組織や胸膜にある。炭素や塵埃を蓄えた多数のマクロファージは、おそらく上皮を通り抜けたことがない細胞であろう。このような細胞の中にある食べこまれた残骸は、多分I型肺胞上皮細胞の飲作用によって肺胞内腔から間質へ運ばれたものであろう。表面活性物質の層の中で、上皮表面の不要物を処理している肺胞マクロファージは、咽頭に運ばれて飲み込まれる。」

と、簡潔であるが、重要な点が正確に述べられている。

ところが、工藤氏の「酸化鉄を吸って、それをマクロファージが貧食したりして」のマクロファージは、肺胞マクロファージを指すのか、間質内のマクロファージを指すのか不明である。

「肺に沈着をしていきます。」と述べているので、これは、間質内のマクロファージを指していると思われる。

ところが、「そういうマクロファージというのは鉄を食べた後、これは間質の中に入って」で

は、肺胞内で肺胞マクロファージが鉄を食べた後で、肺胞を貫いて間質に入っていくとしている。これは完全に間違いである。

間質から一旦肺胞内に出た肺胞マクロファージは、不要物を処理した後は、もう一度間質内にわざわざ入り込むことはない。というより、これらすでに不要物を貪食した肺胞マクロファージはすでに活性を失っているため、間質へ入り込む能力はなく、またそうする必要もない。ただ、役目を終えたマクロファージは、「咽頭に運ばれて飲み込まれ」処理されるだけなのである。I型肺胞上皮細胞の飲作用によって肺胞内腔から間質へ運び込まれた異物はそこに存在する限りは異物であるため、マクロファージが処理するが、一旦処理能力いっぱい異物を取り込んだ間質マクロファージは、「リンパのほうへ流れていったり」もすることなく、ほとんど生涯をそこで過ごすのである。そのために塵肺や煤塵、タバコのタール成分は、間質のマクロファージに一端取り込まれるとほとんど消えることがなく、非常に汚染された肺になる。

したがって、酸化鉄を吸ったマクロファージが長い間肺胞マクロファージとして留まることはなく、この例で増加していた肺胞マクロファージは、新たにゲフィチニブの肺毒性のために、肺胞I型細胞の代役として間質から大量に動員され肺胞内に移動してきたマクロファージである。

5) 1 cm×1 cm の限局性病変に関する工藤医師の誤認について

丙D第4号証を示す

被告会社代理人から、急性肺傷害・間質性肺炎の病理所見における「画像所見も含め、初期には傷害が局所的」（丙D第4号証の20ページ目）の意味について質問され、工藤医師は以下のよう

に答えた。
工藤: (前略) イレッサでの肺障害については、時相がフレッシュなものと古いものが混在している (中略) 「今日では薬剤性肺障害の特徴じゃないかということなんですが、したがってこれはどういうことかということ発生

の時期が一斉に、ある日1日ばつと起こるんじゃないかと、少しぼつぼつと起こっていくんじゃないかと、そういうような意味で局所性という言葉を使っているんですね。基本的にはびまん性なものなんです。そういうことです。」

また、「1センチ掛ける1センチの肺胞中隔化生が、イレッサ薬剤性肺障害を示している、間質性肺炎を示しているというように言うことができるか」との問いに対して、工藤医師は、以下のように述べた。

工藤: それは全然違うものですね。本当に小さなものがぽつんと孤立して在しているということで。あとは何でもないので。基本的には、薬剤性肺障害はびまん性に起こる。両側の肺に基本的には均等に起こるんですが、そうじゃない時相がばらばらなものが薬剤の特徴です。そういう意味です。

【濱コメント】

ゲフィチニブで、「新鮮な病巣と古い病巣が混在しているのが特徴」で「ある日1日ばつと起こるんじゃないかと、少しぼつぼつと起こっていく」という工藤医師の説明は極めて重要である。その最初は、1個の病巣だけが出現するはずである。

肺胞の1個か2個が中隔化生（間質化生）していたという所見でも、その始まりを示唆しているかもしれない。それが、10kg程度のイヌに、1センチ掛ける1センチ

の肺胞中隔化生が出現したというのである。肺胞一つの直径は200 μ mとされているので、1辺1cm中に50個あるのでざっと10万個以上(50 \times 50 \times 50=125,000個)含まれていることになる。1cm \times 1cmの病変は、十分に大きい病変である。

さらには、イヌの肺の組織を病理学的に連続切片を作ってすべて検索したわけではないはずである。他の部位にも同様の病変はありえよう。したがって、「小さなものがぽつんと孤立して」という規模のものでは決してない。

4. ゲフィチニブによる肺線維症の発症機序に関して

肺線維症の発症に対して、ブレオマイシンによる肺線維症をむしろ抑制するとの動物実験がある[5-23]。この実験結果が、上記の考察と矛盾する唯一の結果といえよう。線維芽細胞にもEGFRが存在する[5-24]ため、抑制解除より抑制が強い場合は一時的にゲフィチニブが線維芽細胞の増殖を抑制する可能性は否定できない。しかし、ゲフィチニブがブレオマイシンの肺線維症を増加したとの実験ではゲフィチニブを3週間使用した[5-17]のに比し、この実験[5-23]ではゲフィチニブの使用期間が2週間と短い。実験期間が1週間異なるだけで線維の出方は大きく異なる可能性があるため、ブレオマイシンによる肺線維症を増強するとの結果と矛盾するとは言えない。

むしろ、Suzukiら[5-17]の報告では、単に、

- (1) ゲフィチニブがブレオマイシンによる肺線維症を増強しただけでなく、
- (2) ゲフィチニブは肺胞II型細胞の増殖を抑制すること(ブレオマイシンによる肺線維症が増強したのは線維芽細胞に対する肺胞II型細胞の抑制作用が減退したためと推察されている)、
- (3) 線維芽細胞の増殖が逆に肺胞II型細胞の増殖を刺激する[5-25]とされているが、ゲフィチニブはブレオマイシンで生じた線維増生後の肺胞上皮細胞の再生を阻害することをも証明した。

したがって、他の知見とよりよく整合するSuzukiら[5-17]の報告の信頼性は高い。

5. その他血栓、胸膜炎/心臓のう炎、出血、全身衰弱の機序

1) 血栓性疾患

突然死例でしばしば認められた肺血栓塞栓症の多くがゲフィチニブとの因果関係が否定されていたが、生体利用率を知るために実施された50mg静注と、250mg経口使用の第I相試験(0031および0035試験)で、血栓性静脈炎のみならず、深部静脈血栓症や肺塞栓症まで認め、他の静注用薬剤の静注に比較して、200倍超の血栓性疾患を生じるリスクがあった。

また、EGFRは、血管内皮細胞にも存在し、正常内皮細胞の維持、損傷内皮細胞の修復に深くかかわっている。EGFR阻害で正常内皮が維持できなくなり、傷がついてもそれを修復できず損傷が大きくなれば、そこで血液が凝固して組織修復を図ることは、皮膚や粘膜の修復機転と同じである。血管内の血液凝固は当然ながら血栓性疾患の形成につながる。

静脈注射による局所の血栓性静脈炎、深部静脈血栓症、肺塞栓症はすべてこの機序により説明が可能である。

これらのことを考慮すれば、肺血栓塞栓症による死亡は、すべてゲフィチニブ関連死であると考えべきである。

2) 癌性胸膜炎や癌性心臓のう炎

間質性肺炎がやや軽快した後、癌性胸膜炎や癌性心臓のう炎が進展して癌の病勢進行死と判定された例が少なくなかった。

胸膜や心外膜の中皮細胞にも EGFR は存在し、正常の中皮細胞の維持、損傷した中皮細胞の再生、修復にも EGFR は関与している。

このことを考慮すれば、胸膜や心外膜にわずかでも癌の浸潤があれば、その影響をうけて、胸膜や心外膜に傷がつき、生体はその修復を余儀なくされる。

EGFR が正常に存在するなら多少癌の浸潤があっても胸水は内部の胸水や心臓の液の排液が可能であるが、胸膜や心外膜中皮細胞の EGFR が阻害されていると、中皮細胞の再生が低下し、残存している中皮細胞も老化しているために胸水や心臓の液の排液が適切に行われない可能性がある。

したがって、胸膜炎や心臓の炎が癌性であるといっても、本来の癌病勢進行以上に、胸水や心臓の液が貯留する。このため、こうした病態を理解しないで癌性胸膜炎や癌性心臓の炎を見た治療担当医や病理医は、あたかも癌が進行して死亡した、という印象を持ってしまふであろう。

したがって、重篤な間質性肺炎を合併した後、間質性肺炎そのものはやや軽快したとしても、癌性胸膜炎や癌性心臓の炎で死亡したとされた症例も、ゲフィチニブの死亡への関与を否定するわけにはいかないだろう。

とくに、一連の消化器、皮膚、眼、などの症状の後に呼吸器の症状をきたした場合は、死亡へのゲフィチニブの関与は強いと考えるべきである。

3) 下痢の増悪に伴う脱水と全身衰弱

下痢の増悪に伴う脱水を伴う場合はもちろん、下痢を伴わない場合でも、無力症（すなわち全身衰弱）を来して死亡している例がすくなくない。増悪してきた下痢が死亡直前に回復したというような不自然な記載は随所にあるが、素直に考えれば、下痢が重症化し、補液をしても脱水が解消されず、他の諸臓器の機能低下とともに衰弱して死亡するといった例も少なくない。

下痢が長期化した例だけでなく電撃例や間質性肺炎の後、胸膜、心外膜の合併とともに、全身衰弱して死亡している例がある。血球には EGFR が少ないが、それ以外のほとんどあらゆる細胞に EGFR が存在し、その再生・修復に関与している。間質性肺炎は軽快しても、他の正常細胞の再生が阻害され、現存する細胞が老化細胞ばかりになれば、体のどの部分が不都合というわけではないが、全身衰弱して死亡することになる。いわば老衰の状態となるといえよう。

癌が悪化した場合には悪疫質となるため、ゲフィチニブによる全身衰弱と区別が付き難い。癌の進行による死亡とされた例のなかには、このような経過による死亡例があると思われる。

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

(1) 毒性試験以前の重要な知見

a) EGFR 欠損マウスが肺虚脱で死亡 (Miettinen 論文: 95 年)

1995 年に公表されていた Miettinen らによる論文[5-16]、EGFR の役割に関する重要な論文でありメーカーにおいても読まれていた。

この研究では EGFR 欠損マウスの生後の状態が詳細に観察された結果、EGFR 欠乏が肺胞のサーファクタント欠乏を招き、肺虚脱をきたして死亡につながりうるということが強く示唆された。対照正常マウスの出生時体重は平均 1.5g であったのに対して、EGFR 欠損マウス中、出生時体重が 0.4~0.5g の極小マウスは生後直ちに死亡。出生時体重が約 0.8g の小さいマウスは呼吸困難を呈しながら 2 日間で死亡。対照とほぼ同じ程度の体重(1.2~1.5g)は 3~4 日は余り異常なかったが、その後衰弱して 8 日までに死亡した。

2日程度しか生きられなかった出生時体重平均 0.8g の小さいマウスは、主に呼吸困難を呈して死亡した。解剖では、呼吸障害の程度に応じた肺胞の虚脱を認めており、肺の一部が虚脱した例が提示されている（論文には明示されていないがおそらく、いずれかの肺葉が虚脱したものと思われる）。虚脱肺胞の肺胞上皮は分厚く、細胞数が多く、サーファクタントタンパク（SP-A, SP-C）が染色された肺胞細胞（成熟 II 型細胞）がわずかしか認められなかった。すなわち、I 型細胞は減少し、サーファクタントを産生しない II 型細胞の未熟型と思われる細胞が大部分であった。

EGFR 欠損マウスでのこの所見は、ヒト未熟児呼吸窮迫症候群と極めて類似した所見であること、別の報告では、EGF を母動物に投与しておくことと新生仔が呼吸窮迫症候群にならずに済むが、EGF の自己抗体を投与しておくことと呼吸窮迫症候群を生じる。これらの事実から、EGFR が肺の発達に重要な役割を有していることがこの論文の考察で述べられている。

この所見は、出生時における EGFR 欠損状態で生じたことであるが、成人においても EGFR 欠損状態で同様のことが生じることは当然予想されることである。その理由は、成人に生じた組織損傷は、前駆細胞の成熟細胞への分化・増殖により欠損細胞を補充し修復されるが、EGFR 欠損状態ではその過程が阻害されるからである。

組織学[5-27]の分野では、

- (1) ヒト成人肺胞の II 型細胞が内胚葉由来の未分化な立方上皮から分化すること、
- (2) II 型細胞が I 型細胞に分化すること、
- (3) I 型細胞の傷害・障害や II 型細胞の傷害・障害が軽度なら II 型細胞の分裂・分化により補給されること、
- (4) しかし、肺胞 II 型細胞の傷害・障害程度が大きい場合には II 型細胞よりさらに未熟な前駆細胞の分裂・増殖により補給されることが当時判明していた。

これは、次のようにまとめられる 1990 年発行の人体組織学[5-27]の記載から十分うかがうことができる。

ヒトの発生過程においては、肺の腺様期後期になると気道末梢の細胞は立法形になり細胞内グリコゲン顆粒の量が減少する。22 週には立方上皮の中に II 型細胞に分化する細胞が認められるようになる。ヒトの I 型細胞と II 型細胞が内胚葉由来の未分化な立法上皮から分化することは以上のごとく明らかである。小動物の発生では、さらに II 型細胞から I 型細胞への分化が観察され、実験的条件においても確認されているので、ヒトの場合も同様な分化が起こっている可能性が大である。肺胞の傷害が高度の時は呼吸細気管支細胞から肺胞上皮が再生される。イエウサギの気管から農薬を注入し高度に肺を傷害すると、肺胞へ続く呼吸気管支の無線毛立法上皮細胞の増生が投与 3 日目に始まる。5~7 日目には腺様構造を形成する。9 日目には分化が始まり、12 日目には 2 種類の肺胞上皮細胞に分化し、肺胞が再生される。一時期形成される「腺様構造」は、胎児肺の腺様期の構造に類似する。完全に胎児期の細胞とは一致しないものの、「肺胞の胎児化」ともいわれる。

b)サーファクタント（SP-B）欠損マウスが無呼吸に（Tokieda 論文[5-28]：97 年）

肺胞内面にはサーファクタントが存在し、その界面活性作用により肺胞の膨張が可能となっている。肺サーファクタントタンパクには A, B, C, D の 4 種類があり、このうち量は A (SP-A) と D (SP-D) が多いが、これらは親水性でオプソニンとして作用し貪食能の促進にかかわり、細胞表面張力に重要な役割をしているのは B (SP-B) と C (SP-C) である[5-24]。

SP-B が正常のマウスと SP-B 遺伝的欠損したマウスの生後の呼吸状態を 10 分毎に点数をつけ

て比較した実験がある[5-28]。呼吸状態のスコアとして、呼吸状態について、0点（無呼吸）、1点（あえぎ呼吸）、2点（持続呼吸）、皮膚の色について、0点（blue）、1点（dusky：黒ずんでいる）、2点（ピンク色）で点数化した。正常マウスは、10分後、20分後、30分後に平均2.5点、3.2点、3.4点と上昇した。一方、SP-B欠損マウスは、それぞれ平均0.5点、0.4点、0点（無呼吸、皮膚色がblue）となった。すなわち、30分後には呼吸不全で全て死亡した[5-28]。

したがって、これらの事実から、成人においてもEGFRの阻害を受けるとサーファクタントの産生が低下し、肺虚脱、呼吸窮迫症候群、呼吸困難、無呼吸等を生じる可能性が十分推察できていたといえる。

(2) 反復毒性試験結果

意見書（1）でも記したが、重要な部分を再度指摘する。

反復毒性試験結果で最も顕著な病変は、イヌ6か月試験で高用量群の1頭が10日目に死亡（切迫屠殺）。死因が記載されず、肺病変は「慢性肺炎」とされたが、客観的組織所見の記載もなく、若いイヌがわずか10日で慢性肺炎は起こりえない。**前葉の肺虚脱所見と考えられた**。このイヌの例を経験した直後から、高用量群の1日用量を25mg/kgから15mg/kgに減量している。ラットでも高用量群（25mg/kg）で1匹が8週目に衰弱して屠殺され9週目から15mg/kgとしたが、屠殺動物の死因となる病変が記載されなかった。15mg/kgに減量後も3匹が死亡し（屠殺され）、そのうち1匹に肺胞浮腫が認められた。イヌでもラットでも肺胞マクロファージが有意に増加していた。ラットでは対照群0%（0/40）に対して高用量群は25%（10/40）（ $p=0.00072$ ）、イヌでは対照群0%（0/8）に対して高用量群37.5%（3/8）であった。Mantel-Haenzel法による統合 χ^2 乗値は12.56（ $p=0.00039$ ）であった。この著しい所見は、脱落した肺胞細胞の異物処理機能をマクロファージの増加で代償しているためと考えられ、意味のある確実な肺病変であった。

したがって、EGFR欠損マウスと同様の肺虚脱を動物でも認め、ヒトでも同様に肺虚脱、急性肺傷害が起こりうることを知る知見が、前臨床試験段階から判明していたと考えられた。

7. 肺虚脱の毒性データが治験医師に提示されなかった

ある物質をヒトに応用する際には、その作用機序に伴う重要な毒性所見は、当然、治験担当医に提示されるべきものである。しかしながら、ゲフィチニブの場合には、効果に関係すると主張された「EGFR阻害作用」から類推され、かつ実際に動物に表れた肺虚脱、肺胞マクロファージ増加など肺毒性所見が承認申請概要[5-7]にも記載されなかった。イヌやラットの肺虚脱など肺病変に関して、メーカーと国は、未だにゲフィチニブとの関係を否定したままなので、治験担当医師には全く提示されなかったのは明らかである。

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

筆者は、当初から重篤な有害事象症例の個々のケースカードの開示を求めていたが、未だに開示されていない。本裁判の過程でも、重篤な有害事象症例の個々のケースカードがやはり開示されていない。提出されたのは、承認申請概要の「別冊」と、今回提出された資料（開示カードなど）である。

これには、個々の有害事象例について、narrativeにではなく、有害事象が時系列的に記され、その発症日、持続期間、重篤度、因果関係などが記載されている。もちろんケースカードよりは情報量は少ないものの承認申請概要よりはるかに情報量が多く、個々の例に関して、時系列的

な症状の経過をある程度知ることができたので、これらを用いて因果関係の再評価を試み、【3】で詳述した。

その結果、非臨床試験の結果で判明していたゲフィチニブによる生体への影響の多くが、治験担当医に知らされていなかったことから、重篤な有害事象を経験した医師のゲフィチニブとの関連検討に、適切に生かされていなかったことが判明した。

9. 有害事象と害反応(副作用)のとらえ方

新しい作用機序の物質を人に使用し認められた不都合な事象は、単なる有害事象ではなく、関連は否定しえず、ICHの定義上 adverse reaction(害反応/副作用)である。

まして、ゲフィチニブでは、毒性試験以前に EGFR 欠損マウス、サーファクタント欠乏マウスで肺虚脱による死亡が判明していた。

そのうえ、毒性試験でも肺虚脱でイヌが死亡しそのため用量を 25mg/kg から 15mg/kg へと大幅減量するという実験計画の重大な変更が行われた。またラットでも高容量群で死亡がありそのため同様の用量変更が成されたが、その後も肺胞浮腫による死亡などがあつた。

これらを考慮し、動物実験結果が臨床試験における有害事象の判定に生かされていたならば、電撃的無呼吸などによる死亡、急性呼吸窮迫症候群による死亡などを含めて積極的に関連のある害反応と判定すべきであつた。

これらの極めて関連性の強い有害事象(すなわち害反応例)の90%以上を「関連が完全否定される有害事象」としたことは異常である。

毒性試験、臨床試験ともに、その有害事象の判定方法について根本的に再考を要すると考える。

【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

1. V15-32 試験のその他の検討結果

基本的な問題——ドセタキセルは対照になる資格があるのか

V-15-32 試験に関して、最後に最も基本的な問題に触れておく必要がある。ゲフィチニブの非劣性試験の標準薬剤としてドセタキセルが選ばれたが、そもそもその資格があるのかどうかについてである。

すなわち、プラチナ剤を含む併用化学療法実施後に再発した進行非小細胞肺癌に対して、ドセタキセル単独が BSC (Best supportive care : 最良の支持療法) に比べて生存期間を延長すると確実に言えるのか、という点である。

これを調べた臨床試験は1つ[6-1]しかない。しかもこの試験は、ドセタキセル群が 100 mg/m² の 49 人と 75 mg/m² の 55 人、合計 104 人であり、これと BSC 群の 100 人を比較したものである。

生存期間中央値は BSC 群 4.6 か月に対してドセタキセル群は 7.0 か月であつた。一見大きく異なるように見えるが、生存期間中央値の 95%信頼区間は示されていない。log-rank test で P 値はかろうじて 0.047 であつた[6-1]。全生存のハザード比 (HR) は 0.56 (95%信頼区間 0.35-0.88) とされている[6-2]。Pemetrexed (Alimta) についてもドセタキセル群と比較した非劣性試験が実施された (Alimta 群 283 人、ドセタキセル群 288 人)。生存期間中央値はドセタキセル群 7.9 か月に対して Alimta 群 8.3 か月、ハザード比 0.99 (0.82-1.20) であり、メーカーは非劣性を主張した。しかしながら、この試験で対照とされたドセタキセルの有効性の根拠が、問題となり非

劣性は主張できないと判定されたのである。

FDAの統計学者は、ICH-E10の規定に照らして、以前に実施された小規模試験1つ(single small historical trial)では、対照群の効力の推定としての信頼性に欠けるとした¹⁵⁾。この結果、メーカーの主張は受け入れられなかった。

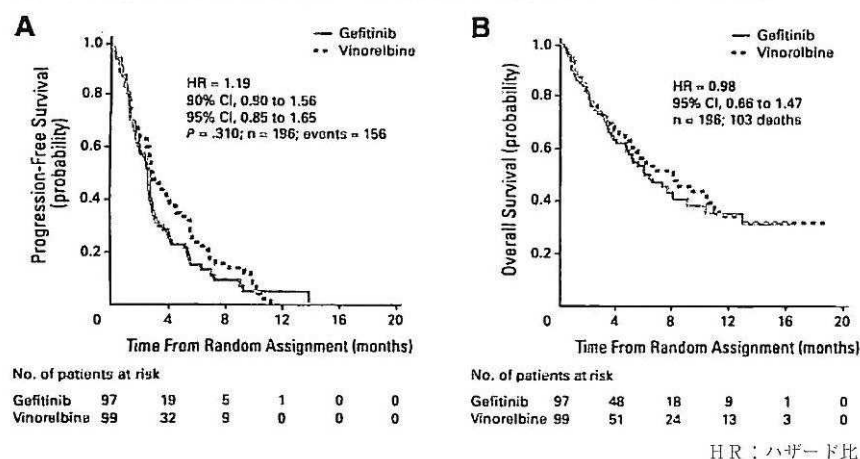
このAlimtaの試験より規模も小さく、ハザード比も1.12、95,25%信頼区間の上限が1.40とAlimtaの試験のHR、その95%信頼区間の上限よりそれぞれ大きい。このV-15-32試験の非劣性が、FDAの基準で受け入れられる余地は全くない。

3. INVITE 試験

INVITE試験[4-4]は、ビノレルビンを対照として全生存を比較したゲフィチニブに関する優越性試験であるが、非遮蔽であること、各群約100人ずつ(ゲフィチニブ群97人、ビノレルビン群99人)であるため、第II相試験に位置づけられている。

無増悪生存(PFS)に関するハザード比(HR)は1.19(95%信頼区間0.85-1.65)であり、全生存に関するHRは0.98(0.66-1.47)とされている(図参照)。

図：無増悪生存(A)および全生存(B)のカプランマイヤー曲線



グラフで見る限り、どうみてもゲフィチニブ群の方がビノレルビン群よりもほとんど常に生存率が下回っており、ハザード比が0.98と1を下回っているのは理解困難である。

INVITE試験を解説したeditorial[6-3]では、この試験の限界について、かなり厳しく指摘している。すなわち、「『統計学的に有意差なし』、つまり、優越性試験で帰無仮説が棄却されなかったことは、帰無仮説を採択できるわけではない。」「ビノレルビンに対するゲフィチニブの全生存に対するハザード比は0.98(0.66-1.47)である。非劣性の限界値は示されていないが、非劣性を言うには、95%信頼区間の上限値1.47は許容限度を超えた高さである。これはゲフィチニブ群でイベント(註:この場合死亡)が47%増加することに相当している。」「この結果から、間接的な比較でゲフィチニブがBSCより優れるという強い証拠は得られない。それは、同様の対象者に対する試験でビノレルビン単独療法が検討され、BSCの比較で死亡の相対危険が0.65(95% CI: 0.45-0.93)と報告されているからである。0.65の逆数1.53は、INVITE試験の全生存HRの95%信頼区間の上限値1.47より大きいのでこの点だけみればゲフィチニブが間接的にBSCよりよいように見える。しかし大きな信頼区間の幅を考慮する必要がある。」

すなわち、相対危険上限値0.93の逆数1.08が1.47よりはるかに小さいので、この場合はBSCとの間接比較でよいとはいえないということである。

これを逆に見ると、ビノレルビン群との比較による死亡の相対危険（あるいはハザード比）の95%信頼区間の上限の逆数が0.93を上回らない限り、間接的な比較でBSCより優れるとはいえない。つまりINVITE試験では、95%信頼区間の上限は1.47であり、その逆数は0.68であり、これは0.93をはるかに下回っているため、間接的な比較でもBSCより優れるとはいえないのである。

さらに問題は、EGFR flurescent in situ hybridization (FISH)陽性者（註：EGFR高発現者）54人では、PFSも全生存もゲフィチニブ群が有意に劣っていたことである。PFSのHRは3.13（1.45-6.76）、全生存のHRは、2.88（1.21-6.83）であった。

これではEGFRが高発現している肺癌にゲフィチニブが効くのではないか、という薬理学的効果の根拠そのものを土台から覆す結果といえよう。

3. INTEREST 試験

INTEREST 試験[4-5~4-7]は、アジア地域を含む24カ国（注1）が参加して行われた試験（注2）である。

注1) 日本は不参加。アジア地域（中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン及びタイ）の登録症例の割合は21%

注2) INTEREST 試験の無作為割付症例数：1,466例（適格例：ゲフィチニブ群723人、ドセタキセル群710人）、国内第III相試験の無作為割付症例数：490例（ITT解析対象例：ゲフィチニブ群245人、ドセタキセル群244人）

その結果、全生存期間のハザード比が1.020（96%信頼区間0.905~1.150）となり、96%信頼区間の上限値1.150が、あらかじめ設定されたハザード比1.154を超えていないことから、ゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性が示されたとしている。なお、ハザード比は、アジア人（1.04）とアジア人以外（1.01）で類似していたとされている（ただし、アジア人以外に比較すると、ゲフィチニブがやや劣る結果となっている）。

この試験には重大な問題が多数ある。

- 1) まず、日本人を含んでいない試験である。
- 2) 生存期間中央値はゲフィチニブ群7.6か月、ドセタキセル群8.0か月であった。V-15-32試験（ゲフィチニブ群11.5か月、ドセタキセル群14.0か月）に比較すると、ドセタキセル群は6か月、ゲフィチニブでも約4か月短い。特にドセタキセル群の生存期間の短縮が著しく、それが両群での生存期が接近し非劣性が証明される原因になっていると考えられる。
- 3) INTEREST試験では、ドセタキセル群の37%がEGFR阻害剤（ゲフィチニブ15%、erlotinib 22%）による後療法を、ゲフィチニブ群の31%がドセタキセルによる後療法を受けていた（V-15-32試験ではドセタキセル群の53%が後療法でゲフィチニブを、ゲフィチニブの36%が後療法でドセタキセルを使用）。したがって、この後療法の影響はV-15-32試験と同様にありうる。
- 4) 後療法の影響に関して、学会でディスカッションを務めたDr. Frances A. Shepherd（Princess Margaret Hospital, Canada）は、INTEREST試験では後治療でクロスオーバーされた症例の割合が同程度であったのに対し、V-15-32試験ではドセタキセル群の後治療でゲフィチニブが投与された症例の割合が多く、ゲフィチニブ群ではBSCまたはゲフィチニブ

を継続投与された症例が多かったことを指摘して、これが両試験の結果の差となったのだらうと述べたという[4-6]。このことを報告した関根氏(国立がんセンター中央病院⁶⁾も、「本試験では両群間のクロスオーバーが同程度に行われたことが、両群の治療効果の非劣性の証明につながった可能性が大きい。」とコメントしている。

実際に影響があったとすれば、以下のように影響したであろう。ドセタキセルの後療法にゲフィチニブを使用したのと同程度に、ゲフィチニブ群の後療法としてドセタキセルを使用したら、ゲフィチニブ群の予後が相対的に改善するはずである。ゲフィチニブが寿命に対してドセタキセルと同じ効果を持つならば、後療法への切り替えの割合が異なっても、基本的には影響がないはずである。上記の2人とも後療法の影響でV-15-32試験は非劣性が証明できず、INTEREST試験では、後療法の割合を同じにして非劣性が証明できたというのは、前提として、寿命延長に対するゲフィチニブとドセタキセルとの違いを認めているからにはほかならない。

- 5) したがって、INTEREST試験でも、全体の経過に対して、この後療法の影響がどのように現れているかを解析しない限り、ほんとうにゲフィチニブが生存により影響を及ぼしたとはいえない。ところが、INTEREST試験では、全生存期間のカプラン-マイヤー曲線が全く示されていないのである。また、生存期間の中央値や1年生存率も、適格症例に関する解析結果のみであり、ITT解析の結果は全く示されていない。
- 6) INTEREST試験でのドセタキセルの使用量は75mg/m²であり、日本での標準用量(60mg/m²)と異なる。むしろ、75mg/m²という高用量であったため、ドセタキセル群においても毒性が早期にあらわれ、ゲフィチニブ群の早期死亡に接近して差が接近した可能性がある。これも非劣性が示された原因の一つになった可能性がありうる。
- 7) さらに、EGFR遺伝子コピー数の多い患者もドセタキセル群に優ることはなかった。これも、遺伝子変異ありの場合と同様、イレッサがEGFRの状態のいかんにかかわらず有効ではないことを示している。
- 8) Alimtaの非劣性試験についてのFDA統計学者の指摘¹⁵⁾と同様、ドセタキセルそのものの、対照としての資格に問題がある。
- 9) したがって、総合すると、INTEREST試験の結果を持ってV-15-32試験の結果が否定されることは一切ない。むしろ、INTEREST試験も、詳細な解析いかんによっては、V-15-32試験同様、ゲフィチニブがドセタキセルより劣ることを積極的に示す可能性がありうる。

4. IPASS 試験について

IPASS (IRESSA Pan-Asian Study) は、治療歴のない進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単独療法の効果を見る大規模第III相試験である。2006年5月から2007年10月までに、化学療法の治療歴のない非喫煙か、軽度の喫煙の経験者(少なくとも15年前に禁煙)で、腺がん、ステージ3B/4期のアジア人非小細胞肺癌患者1217人が登録され、ゲフィチニブ毎日250mg群(609人)とカルボプラチン(AUC 5または6)とパクリタキセル(200mg/m²)の併用群(608人)に無作為に分けられた[4-8]。

ハザード比は0.741(95%信頼区間 0.651-0.845 P<0.0001)でゲフィチニブ群が併用化学療法群より優れるとの結果が、2008年9月12日から16日に開催された欧州臨床腫瘍学会(ESMO)で発表され、その結果がインターネット上で公表された[4-8, 4-9]。現在のところ、この結果の速報以外には適切な報告はなく、肝腎の全生存にかかわるデータは不明である。

しかし、公表されたデータから、問題点が伺える。無増悪生存は最初の6カ月はカルボプラチン/パクリタキセル投与群が上回っていたが、次の16カ月はゲフィチニブ群が上回ったというのである[4-8]。これは、V-15-32試験でもINTEREST試験でも問題になったように、後療法の前にはゲフィチニブ群の死亡率が高く、それが過ぎたころから生存した患者に後療法として他の抗癌剤が使用され、逆転した可能性がありうる。この重要な点を考慮した場合に無増悪生存(PFS)や全生存がどうなるのかについては一切情報がない。

学会では発表されたかもしれないが、無増悪生存や全生存に関する Kaplan-Meier 曲線は示されていないので、評価困難である。少なくともこれら全体への影響を考慮するうえで重要なデータが公表されない限り、IPASSの結果をもってゲフィチニブの有効性が証明されたとは決していえない。

さらには、もしも、全生存で有意に優れた結果がでたとしても、従来の7つの比較試験(INTACT-1、INTACT-2、ISEL、SWOG0023、V-15-32、INVITE、INTEREST試験)で、それぞれ有効性の証拠がないばかりか、むしろ有意に寿命を短縮するとの結果が得られている試験すらあるので、全体としてゲフィチニブの有効性を主張することは不可能である。

5. SWOG-0023

意見書(1)を作成した時点では、SWOG0023試験についてはまだ中間解析の結果しか出ていなかったが、この意見書(2)では、2008年に公表された最終結果の論文[4-3]を用いた。

SWOG0023試験で対象とされた患者は、PS0-1でかつ適切な臓器機能のある未治療のIII期の非小細胞肺癌患者である。これらを対象に、まずSWOG9504で採用した処方(シスプラチン50mg/m²とエトポシド50mg/m²を4週毎2サイクル+胸部放射線を同時併用施し、その後ドセタキセル75mg/m²を3サイクル)を実施した。このうち、腫瘍の増悪が認められなかった患者が、ゲフィチニブ250mg群(G群)、あるいはプラシーボ群(P群)にランダム割付けされ、生存期間をエンドポイントとして追跡された。

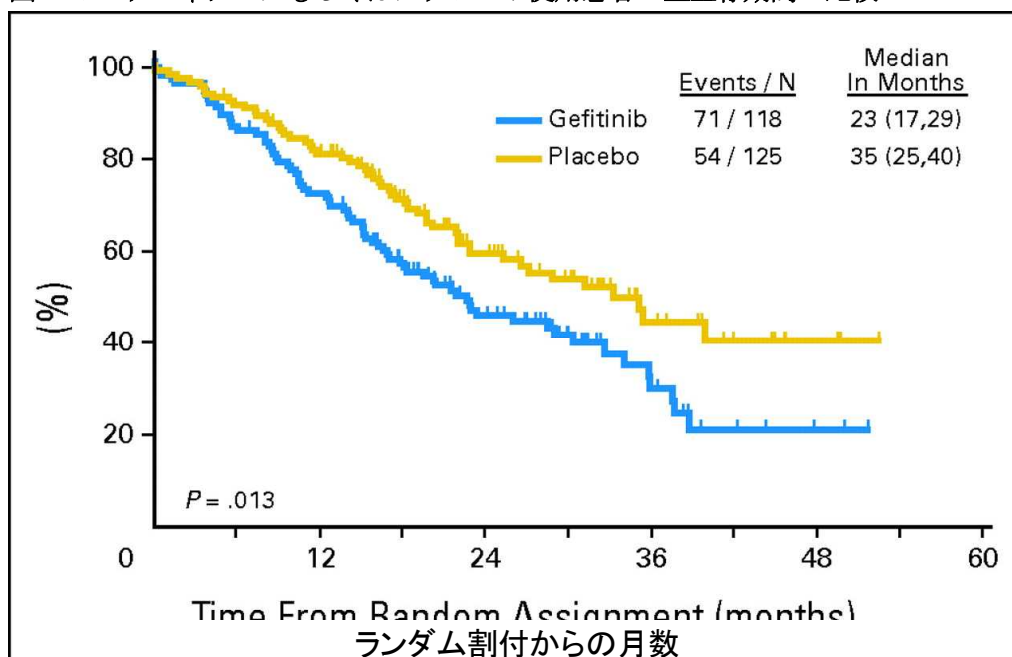
ゲフィチニブが33%寿命を延長するとの仮説があらかじめ立てられ、672人を登録する予定であったが、予定対象者の約半数(276人)が登録された時点(2005年)で中間解析がなされた結果、その仮説が証明される可能性は極めて低い(p値=0.0015)と計算されたため、試験が早期に中断された。

2005年の中間解析の結果(合計255人: G群124人、P群131人のデータを解析)では、生存期間中央値(50%生存期間)は、ゲフィチニブ群が19か月、プラシーボ群が29か月であった。ゲフィチニブ群がプラシーボ群より34.5%短かったが、差は有意ではなかった(p=0.09)。

しかし、2007年のASCOで発表された最終結果(G群118人、P群125人、合計243人のデータを解析)では、両群合わせて平均27か月間追跡がなされ、生存期間中央値(50%生存期間)は、ゲフィチニブ群が23か月、プラシーボ群が35か月であり、ゲフィチニブ群の生存期間がプラシーボ群に比較して34.3%短かく、その差は有意であった(p=0.013)(図13)。

したがって、この生存期間の短縮は、ゲフィチニブの毒性によるものと推定しなければならない。

図 13： ゲフィチニブもしくはプラシーボ使用患者の全生存期間の比較



Kelly, K. et al. J Clin Oncol; 26:2450-2456 2008

6. 遺伝子変異陽性や EGFR 高発現でも、ゲフィチニブは生命予後を改善しない

これまでのところ、EGFR の遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象として全生存をエンドポイントとしたゲフィチニブのランダム化比較試験はまだ実施されていない。全生存をエンドポイントとしたゲフィチニブのランダム化比較試験の対象者のうち、試験開始前に EGFR の遺伝子変異を調べていた人を、レトロスペクティブに検討した結果がいくつか報告されているだけである。

意見書 (1) の段階では INTACT-1、INTACT-2 に関するレトロスペクティブな調査結果が公表されていただけであるが、グラフも引用して述べた (p68~69)。その後、いくつかのランダム化比較試験に関するレトロスペクティブな検討結果が公表されているので、INTACT-1、INTACT-2 も含め、関概略を述べておく。

(1) INTACT-1、INTACT-2 の結果

意見書 (1) (p68~69) で示すとおり、遺伝子変異が調べられた対象者についてレトロスペクティブに遺伝子変異の有無別に比較され、有意の差はないとはいえ、遺伝子変異のある例ではゲフィチニブ群に死亡が多い傾向が見られた [6-4]。

(2) V15-32 (ドセタキセル対照非劣性試験) の結果

V15-32 (ドセタキセル対照非劣性試験) についても、INTACT-1、INTACT-2 と同様に、遺伝子変異が調べられた対象者についてレトロスペクティブに、遺伝子変異の有無別に比較された。

無増悪生存期間 (PFS) も、反応率 (PR : いわゆる「奏効率」) も、ゲフィチニブ群とドセタキセル群とで差がなかったとされている [4-2]。

全生存期間の結果については詳細は不明だが、イベント (死亡) 発生率として示されている数

字をみると、ドセタキセル群が15人中1人(6.7%)に対して、ゲフィチニブ群は16人中4人(25%)であり有意の差とはいえない[4-2]が、ゲフィチニブで死亡が多い傾向があった。多数例となれば、ゲフィチニブ群の方で寿命が短くなる可能性が十分ありうる。

この結果は INTACT-1、INTACT-2 の後付け解析の結果と一致している。

(3) ISEL 試験の結果

ISEL (プラシーボ対照試験) の後付け解析でも、遺伝子変異陽性者に関するゲフィチニブとプラシーボ群の全生存期間には有意の差がないとされた。ハザード比やその 95%信頼区間など具体的な数字が示されていない。上記2つの試験の結果と同様に、遺伝子変異のある患者で、ゲフィチニブによる死亡が多い傾向が見られた可能性は否定しえない。

(4) 遺伝子変異陽性例のレトロスペクティブ検討結果のまとめ

全生存期間についての、INTACT 試験2つの結果と、V15-32(ドセタキセル対照非劣性試験)の結果は、少なくとも矛盾していない。また、ISEL 試験の結果は不明であるが、これも少なくとも逆の傾向があるとの記載は見られないので、矛盾する結果とはいえない。

したがって、以上3つのランダム化比較試験のレトロスペクティブな検討結果をメタ解析することができれば、有意にゲフィチニブ群が劣るとの結果が出る可能性が十分ありうるであろう。

(5) EGFR 高発現者へのゲフィチニブ使用はビノレルビンより劣る (INVITE 試験)

FISH陽性者(注:EGFR高発現者)では、PFSも全生存もゲフィチニブ群が有意に劣っていた。PFSのHRは3.13(1.45-6.76)、全生存のHRは、2.88(1.21-6.83)であった。EGFR高発現者にはゲフィチニブが生命予後を改善するのでは、という有効性に関する薬理学的根拠そのものを土台から覆す結果である。

7. ランダム化比較試験8件のまとめ

- 1) プラシーボより生存期間が有意に劣る(生存期間中央値で34%:p=0.013) (SWOG 0023)
- 2) プラシーボより生存率が劣る傾向がある (INTACT-1)
- 3) プラシーボより生存率が劣る傾向がある (INTACT-2)
- 4) プラシーボに生存率が優越するとはいえない (ISEL)
(東洋人も背景の偏りが大であるため、優越すると言えない)
- 5) 標準療法の一つとされるドセタキセルと比較して、生存率が有意に劣る (V-15-32)
- 6) 標準療法の一つとされるビノレルビンと比較して、生存率が優越せず、また、間接的にもプラシーボより優越せず (INVITE)。
- 7) 標準療法の一つとされるドセタキセルと比較して、生存率で非劣性が証明されたとされるが、実は、標準療法とされるドセタキセルのBSCとの比較試験は第II相に過ぎず(少人数)、その根拠は極めて薄弱。ドセタキセル群の生存が悪すぎることや、後療法の影響を詳細に検討すれば、ゲフィチニブがドセタキセルより劣る可能性すらある (INTEREST)。
- 8) 未治療例に対する標準化学療法の一つと比較して、無増悪生存を有意に改善したとされるが、後療法などを考慮すると疑問であり、全生存についても公表されていない (IPASS)。

参考文献

【4】

- 4-1) 平成 20 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会安全対策調査会
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-4.html>
資料 3 : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/dl/s0801-4c.pdf>
- 4-2) Maruyama R, Saijo N, Fukuoka M et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008 Sept 10;26:4244-52.
- 4-3) Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2450-6. Epub 2008 Mar 31.
- 4-4) Crino L, Cappuzzo F et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): A randomized phase II study. J Clin Oncol 2008 Sept 10;26:4253-60.
- 4-5) アストラゼネカ社プレスリリース (2007 年 9 月 6 日)
http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/2007/07_09_06.html
- 4-6) 関根郁夫, TTMed-Oncology 日本語版 <http://ww2.ttmed.com/oncology/jp/wclc2007/pdf/3.pdf>
- 4-7) 薬事・食品衛生審議会, 医薬品等安全対策部会, 安全対策調査会, ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見 (平成 20 年 8 月 1 日) :
<http://homepage3.nifty.com/i250-higainokai/2008-08-01-no5.pdf>
- 4-8) がんナビ : http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/news/ipass_1.html
- 4-9) 欧州臨床腫瘍学会のニュース記事
[http://www.esmo.org/view-news.html?tx_ttnews\[tt_news\]=435&tx_ttnews\[backPid\]=885&cHash=ece1e168cf](http://www.esmo.org/view-news.html?tx_ttnews[tt_news]=435&tx_ttnews[backPid]=885&cHash=ece1e168cf)
- 4-10) a) 浜六郎, ゲフィチニブ (イレッサ) の無効を示す新たな結果 (I) 、T I P 「正しい治療と薬の情報」 2008 : 23(10) : 106-110.
b) 浜六郎, 同(II)、同 2008 : 23(11) : 113-115.
- 4-11) a) 平成 18 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会, 医薬品等安全対策部会安全対策調査会
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/s0201-4.html>
b) 平成 18 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会, 医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討の結果について <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/02/h0201-4.html>
- 4-12) 竹内正弘, ゲフィチニブとドセタキセル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相市販後臨床試験の結果に対する統計的考察
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/dl/s0201-4f.pdf>

【5】

- 5-1) T I P 「正しい治療と薬の情報」: 02 年 12 月号、03 年 1 月号、2 月号、5 月号、05 年 1 月号、3 月号、5 月号、6 月号、06 年 2 月号
- 5-2) 『薬のチェックは命のチェック』インターネット速報版
<http://npojip.org/contents/sokuho/1.html>
No1、No2 (2002.12)、No4-No7(03.1)、No9-16 (03.2~03.5)、No30 (03.8)、No47-48 (05.1)、

- No50-56(05-3)、No74(07.1)
- 5-3) 浜六郎ら、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想できたーラット、イヌ毒性試験からみた肺毒性所見について、薬剤疫学、11 (suppl) : s70-71、2006
- 5-4) 浜六郎、ゲフィチニブ (イレッサ) の承認と肺虚脱～肺傷害、薬害防止と薬剤疫学の役割、薬剤疫学、12 (suppl) : s72-73、2007
- 5-5) 別府宏暁、浜六郎ら、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、薬剤疫学、11 (suppl) : s68-69、2006
- 5-6) 浜六郎、ゲフィチニブ (イレッサ) は承認前に肺虚脱～肺傷害が判明していたー動物実験結果と臨床試験における肺虚脱・急性肺傷害死亡例より、T I P 「正しい治療と薬の情報」2008 : 23(9) : 93-97.
- 5-7) アストラゼネカ社、イレッサ錠 250 に関する資料 (承認申請概要)
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020706/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8>
- 5-8) 『薬のチェックは命のチェック』速報版 No50 (2005.3.6 号)
<http://npojip.org/sokuho/050305.html> および
同 No52 (2005.3.15) <http://npojip.org/sokuho/050315.html> で主要所見はアクセス可
- 5-9) アストラゼネカ社、イレッサ錠 250 に関する承認申請概要、別冊 (本裁判への提出資料)
- 5-10) 文書提出命令により開示された資料 (開示カードなど)
- 5-11) AstraZeneca、ゲフィチニブ (イレッサ錠 250) の急性肺障害・間質性肺炎 (I L D) に関する専門家会議中間報告(2003 年 1 月 31 日作成)
- 5-12) ゲフィチニブ安全性問題検討会 (2002.12.25)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/12/s1225-10.html>
資料 No.11 間質性肺炎及び急性肺障害に関する副作用症例票 (症例 14)
- 5-13) [Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Maeda T, Umemori Y, Katayama H, Eda R, Takeyama H.](#) Sudden onset of interstitial lung disease induced by gefitinib in a lung cancer patient with multiple drug allergy. Anticancer Res. 2005 Jan-Feb;25 (1B) :415-8.
- 5-14) [Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N.](#) Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. Lung Cancer. 2006 May;52(2):135-40. Epub 2006 Mar 29.
- 5-15) [Nagara NC, Cogswell J, Choe JK, Kasimis B.](#) Side effects and good effects from new chemotherapeutic agents. Case 1. Gefitinib-induced interstitial fibrosis. J Clin Oncol. 2005 Apr 1;23(10):2423-4.
- 5-16) [Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J.](#) et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. Nature. 1995 Jul 27;376(6538):337-41
- 5-17) [Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A.](#) Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. Cancer Res. 2003 Aug 15;63(16):5054-9.
- 5-18) 坂井建雄、井上速人監訳、ジュンケイラ組織学第 2 版、2007、丸善
- 5-19) [Borok Z, Hami A, Danto SI, Lubman RL, Kim KJ, Crandall ED.](#) Effects of EGF on alveolar epithelial junctional permeability and active sodium transport. Am J Physiol. 1996 Apr;270(4 Pt 1):L559-65.
- 5-20) [Danto SI, Borok Z, Zhang XL, Lopez MZ, Patel P, Crandall ED, Lubman RL.](#) Mechanisms of EGF-induced stimulation of sodium reabsorption by alveolar epithelial cells. Am J Physiol. 1998 Jul;275(1 Pt 1):C82-92.

- 5-21) [Zemans RL, Matthay MA](#). Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care*. 2004, **8**:469-77. Epub 2004 Jun 30.
- 5-22) [Pan T, Mason RJ, Westcott JY, Shannon JM](#). Rat alveolar type II cells inhibit lung fibroblast proliferation in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001 Sep;25(3): 353-61.
- 5-23) Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res*. 2002;3:3. Epub 2001 Oct 11.
- 5-24) Corrin B et al ed, Pathology of the lung 2nd ed. Churchill Livingstone-Elsevier, 2005
- 5-23) [Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T](#). Gefitinib prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):550-6. Epub 2006 Jun 1.
- 5-24) [Hollenberg MD, Cuatrecasas P](#). Epidermal growth factor: receptors in human fibroblasts and modulation of action by cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973 Oct;70(10):2964-8.
- 5-25) [Shannon JM, Pan T, Nielsen LD, Edeen KE, Mason RJ](#). Lung fibroblasts improve differentiation of rat type II cells in primary culture. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001 Mar;24(3):235-44.
- 5-27) 鈴木昭男、水野俊雄編集、人体組織学「呼吸器・泌尿器」、朝倉書店、1990年
- 5-28) [Tokieda K, Whitsett JA, Clark JC, Weaver TE, Ikeda K, McConnell KB, Jobe AH, Ikegami M, Iwamoto HS](#). Pulmonary dysfunction in neonatal SP-B-deficient mice. *Am J Physiol*. 1997 Oct;273(4 Pt 1):L875-82.

【6】

- 6-1) [Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R](#) et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103.
- 6-2) Yong-Cheng Wong Statistical review and evaluation: Clinical studies (Pemetrexed):
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4060B1_02_C-FDA-Statistical.pdf
- 6-3) [Dahlberg SE, Gray RJ, Johnson BE](#). Gefitinib for recurrent non-small-cell lung cancer: all things are not created equal. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4233-5.
- 6-4) 第3回ゲフィチニブ検討会 (2005.3.17)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0317-4.html>
イレッサ EGFR 変異等関連指摘事項及び回答
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0317-4f3.pdf>