

2005年1月18日

ゲフィチニブ検討会委員 殿
厚生労働省医薬食品局安全対策課御中

NPO 法人医薬ビジランスセンター (NPOJIP) 代表 浜 六郎
医薬品・治療研究会 (TIP) 代表 別府 宏園

要望書：イレッサ（ゲフィチニブ）問題検討に際して考慮いただきたいこと、ならびに、緊急要望事項について

【1】考慮いただきたい点（まとめ）

1. ヒト用量レベル（常用量の0.5～1.8倍）で同程度に動物が死亡。イレッサに起因する腎乳頭壊死などがあり、間質性肺炎を思わせる所見もあったが、病理所見が開示されない
2. 第I/II相～II相試験の有害事象死6%（3～13%）は、市販後の副作用死亡率約3%（1～11%）と同レベルで、その多くが肺病変で副作用死であった
3. 2つのINTACT（合計で2000人余りが対象）の結果は、すでに「ゲフィチニブに上乗せ延命効果なし」だけでなく、どちらかといえば寿命短縮の傾向すらあった
4. 今回明らかになったISEL試験（1700人が対象）の結果でも「ゲフィチニブに延命効果はなし」であった
5. 東洋人の喫煙歴なし群の背景因子に大きな偏り（バイアス）があり得る
 - a)日本人を除く東洋人での延命効果の可能性は疑問
 - b)東洋人の「喫煙歴なし群」の背景因子には大きな偏りがあると考えらるべき
 - c)中間解析といえども比較群どうしの背景因子は提示しなければならない
6. IDEAL-1から延命効果の判定は不可能である
 - a)IDEAL-1はプラシーボ対照試験ではない
 - b)IDEAL-1の有害事象死亡率、副作用死亡率は低すぎるなど不自然。副作用死亡例の脱落の可能性など疑問が多い
 - c)IDEAL-1の多変量解析結果では反応率に民族間の差はない
7. 現時点では生存期間延長は日本人でも期待できないと考えるべき
結論として、今回提示されたISEL試験の結果を踏まえたとしても（東洋人か否か、喫煙歴の有無などによる後層別解析を含む）、現時点までに明らかにされた上記2つのINTACTを含むプラセボ対照試験、IDEAL-1、2、動物実験結果およびその他の臨床試験における有害事象の出現頻度等を総合的に考慮した場合、日本人においてもイレッサによる生存期間の延長は期待できないとほぼ結論することができる
8. イレッサの市場からの回収も視野に入れた対応策を検討中とのFDAの声明、欧州では承認されそうにないとの見通しから承認申請を取り下げたとの扱いは、いずれも当然の措置であると考えらる。

【2】緊急要望事項

NPO 法人医薬ビジランスセンター(NPOJIP)と医薬品・治療研究会(TIP)は、薬害オンブズパースン会議とともに、2003年に、イレッサの承認取り消し、販売中止、データの全面公開を求める要望書を提出するとともに、イレッサ情報公開請求訴訟を提起してきたところです。

ISEL 試験の部分的公表および FDA の声明、欧州での対応なども検討し、改めて、イレッサの承認取り消しと販売中止、承認申請データの全面的公開を求めます。ISEL 試験の結果だけでなく、承認の根拠となった毒性試験や臨床試験データを含めて詳細な再検討が必要と考えます。

もとより、現在イレッサを使用中の患者さんに対しては、ベスト・サポータティブ・ケア (BSC:最善の支持療法) ができているかどうかを見直し、代替薬への移行を含めた十分な医療上の配慮がなされるべきと考えます。

なお、ISEL 試験の結果を適切かつ批判的に検討するために必要な情報は、以下の「【3】考慮いただきたい点 (その詳細と理由)」において触れますが、末尾に別紙としてまとめておきましたので、ご参照ください。

【3】考慮いただきたい点 (その詳細と理由)

(特別断りがないかぎり、根拠の大部分はイレッサ錠の新薬承認情報集です)

1. ヒト用量レベル (常用量の 0.5~1.8 倍) で同程度に動物が死亡。イレッサに起因する腎乳頭壊死などがあり、間質性肺炎を思わせる所見もあったが、病理所見が開示されない

a)動物でもヒトと同程度の死亡率

AUC が、血中濃度の滞留時間をも考慮したもっとも包括的な薬物動態学的パラメータです (ICH¹¹)。この AUC による換算で求めたイヌ 10%死亡用量は、ヒト用量に換算して 125mg~300mg でした。またラット 7%死亡用量はヒトに換算して 450mg でした (イヌ、ラットとも 6 か月毒性試験)。ヒト常用量~やや多い量でほぼ 7%~10%の動物が死亡することを示しています。これはヒトにもその用量で数%~10%が死亡し得ることを示唆します。

b)ほぼヒト用量でイレッサに起因する腎乳頭壊死など臓器傷害

ヒト用量換算 300mg を使用したイヌには房室伝導障害や角膜炎症細胞浸潤、腎乳頭壊死などが認められていますし、アストラゼネカ社自身、これらの所見をいずれもイレッサに起因すると推定しています。

c)間質性肺炎を思わせる所見があるが、病理所見が開示されない

イヌの慢性毒性試験では、発熱と白血球増加、肺相対重量の増加が認められています。これらの所見を総合すればイレッサに起因する肺炎 (間質性肺炎) が生じた疑いが濃厚です。ところがその病理所見は新薬承認情報集には記載されていませんし、その病理所

見をアストラゼネカ社に求めたところ、「本剤に起因する異常所見は認められなかった」との回答であり、異常所見自体は存在していたことを認める表現をしています。その異常所見を明らかにして、改めて検討する必要性があると考えます。

そこで、私たちは厚生労働省にこの所見の開示を求めています。現在のところ開示されていません。

2. 第 I 相、I/II 相、II 相試験の有害事象死約 6% (3~13%) は、市販後の副作用死亡率約 3% (1~11%) と同レベルで、その多くが肺病変で副作用死であった

a) 有害事象死 11 例中全例の関連が全否定された第 I 相

試験の一つでは有害事象死 2 例があり、第 I/II 相試験の一つでは 9 例の有害事象死がありながら、全例「副作用ではない」とされました。

「副作用でない」ということは、イレッサと「関連が全くない」「可能性も全くない」と考えられたことを示しています。

そもそも臨床試験の第 I 相~I/II 相において、「関連が全くない」などと「全否定」することなど不可能なことです。それをしているのです。

そして、動物実験結果からすれば、以下に示すように急性呼吸窮迫症候群など「関連が否定できない」というより、むしろ積極的に「関連あり」と考えるべき害反応が「関連なし」とされたのです。この点を改めて認識しておいていただきたいと思えます。

b) 11 例中 8 例は間質性肺炎など呼吸器疾患関連の副作用死

第 I/II 相試験の一つでは有害事象死 2 例の病変は急性呼吸窮迫症候群と肺炎、もう一つの臨床試験の病変は、急性呼吸窮迫症候群 1 例、肺炎 2 例、呼吸不全 2 例、喉からの出血など大部分が呼吸器合併症による死亡でした。急性呼吸窮迫症候群は間質性肺炎が急激に出現するものです。

これらイレッサの作用そのものに関連した害反応が臨床試験の初期の段階で捕らえられていなかったことが、イレッサの評価を初期段階で誤らせた重要な一因であると考えます。

c) 合計 6% 程度の有害事象死は市販後副作用死亡率と同レベル

一方、市販後のイレッサによる副作用死の頻度を 2003 年 5 月の厚生労働省「ゲフィチニブ検討会」で配られた資料^{2-a)}および Lancet 誌に公表された東北大学の例^{2-b)}から推測すると 3.2% (12/381) となります³⁾。

臨床試験を合計すると、副作用死の頻度はわずか 0.3% (2/677) でしたが、有害事象死の頻度は 5.0% (33/544) (日本を除けば 6.1%) でしたから、臨床試験における有害事象死の多くが副作用死亡であったと考えられます。

イレッサの初期臨床試験における副作用死亡の評価とともに、承認の直接的根拠となった臨床試験でも、イレッサの作用そのものに関連した害反応が臨床試験の初期の段階で捕らえられていなかったことが、イレッサの承認時点の評価を誤らせた重要な一因であろうと考えます。そうした目でもう一度試験結果の再検討が必要と考えます。

d) 承認前の臨床試験において関連が否定された有害事象死例の記録も開示拒否

なお、承認前の臨床試験の安全性評価を見直す必要性があるため、私たちは「関連が全否定」された有害事象死例の記録についても開示するよう厚生労働省に求めています。現在までのところ開示されていません

3. 2つのINTACT（合計で2000人余りが対象）の結果は、すでに「ゲフィチニブに上乗せ延命効果なし」だけでなく、どちらかといえば寿命短縮の傾向すらあった

a) INTACTの結果は、「ゲフィチニブに上乗せ延命効果なし」

2つのINTACT試験はプラチナ製剤をベースとしてイレッサの上乗せ効果をみる第III相ランダム化比較試験ですが、いずれの試験でも生存期間を延長させていません⁴⁾。

b) どちらかといえば寿命短縮の傾向

それだけでなく、シスプラチン+ゲムシタピンとの併用効果をみたINTACT-1ではイレッサ上乗せ群の生存期間がむしろ短い傾向すらありました（プラシーボ群10.9か月対イレッサ群9.9か月）。また、有害事象死亡率も多い傾向があり、プラシーボ群3.7%対イレッサ群6.6%でした。この有害事象死の頻度の差($p=0.07$)は、1例でもイレッサ群に有害事象死が多ければ $p<0.05$ となるほどです³⁾。

c) 他にも臨床試験を実施しているようだが、公表されていない

この他にも化学療法への上乗せ効果を確認するための臨床試験が実施されているようです（一時インターネット上で公表されましたが⁵⁾、現在みることができません）。論文の形では公表されていないことから、少なくとも延命効果を認めた臨床試験ではなかったものと考えられます。

4. 今回明らかになったISEL試験（1700人が対象）の結果でも「ゲフィチニブに延命効果はなし」であった

全例を対象とした解析では生存期間を短縮しませんでした。

データが比較的安定していて信頼できると思われる非東洋人のデータでは、喫煙歴のない群も、喫煙歴のある群も同様に全く延命効果が認められませんでした。喫煙歴なし群では、イレッサ群7.3か月対プラシーボ群7.1か月でしたし、喫煙者群では、イレッサ群5.0か月対プラシーボ群5.0か月でした。

また、この後層別解析結果では、喫煙歴のない人は、喫煙者にくらべて、イレッサ使用の有無にかかわらず寿命が長いと考えられるデータが示されています。

5. 東洋人の喫煙歴なし群の背景因子に大きな偏り（バイアス）があり得る

a) 日本人を除く東洋人での延命効果の可能性は疑問

今回の検討会ではISEL試験の後層別解析による、東洋人（日本人を除く）での延命効果の可能性が議論の中心になると思われます。しかし、この後層別解析で可能性が示さ

れたのは、東洋人のうち「喫煙歴なし」群のみであることに注意が必要ですし、それについても、以下の理由で疑問と考えます。

b) 東洋人の「喫煙歴なし群」の背景因子には大きな偏りがあると考えるべき

東洋人の喫煙歴なし群の背景因子に大きな偏り（バイアス）があり得ることは、東洋人の生存期間を喫煙歴群と喫煙歴なし群で比較すれば一見してわかります。

- i) プラシーボ群の生存期間中間値は、**非東洋人では喫煙歴なし群 7.1 か月の方が、あり群 4.8 か月より長いのに、東洋人では、これが逆転して、「喫煙歴なし群」(4.5 か月)の方が、「あり群」(6.3 か月)より短いからです。**
- ii) 別にも述べているように（まとめおよび本文 6-c）、IDEAL-1 の多変量解析結果では、反応率に非東洋人と東洋人（日本人）との間に民族間の差は認められなかったとされています（オッズ比 1.64；95%信頼区間：0.71-3.93；新薬承認情報集 p491）。
- iii) IDEAL-1 では喫煙歴は多変量解析のためのパラメータとはなっていないし、生存期間や反応率の違いは報告されていません。
- iv) 日本人肺癌患者における喫煙率が欧米人より低いことは事実ですし、喫煙歴がないことは予後良好の因子であることが分かっていますから、喫煙歴も多変量解析のパラメータとして調整すれば、民族間の差はより少なくなる方に向かうはずですが。
- v) ISEL の後層別解析で示された東洋人における喫煙歴なし群が全体の約 40%というのが事実であるとするなら、東洋人も日本人と同様（あるいはそれ以上に）、肺癌患者における喫煙率は低いと思われます。IDEAL-1 における日本人とそれ以外とで民族間差がなかったことを考慮すれば、ISEL においても、PS (performance status)、前治療の種類と強度、放射線治療（種類、強度）その他の前治療の有無、組織型、性別なども調整すれば、基本的に東洋人と非東洋人とで、民族間に差はなく、生存期間についても差を期待することはそもそも困難と思われます。

c) 中間解析といえども比較群どうしの背景因子は提示しなければならない

以上のように、ISEL 試験では、後層別解析において、対照群における生存期間中間値という基本的な情報に不自然な結果が認められますので、東洋人の喫煙歴なし群には、大きなバイアスの存在することが予想されます。

それが事実かどうかは、登録例数、脱落例数、脱落の理由、背景因子などの提示によって、明らかになると思われますが、もしも、データ操作が加えられていた場合には、本当の背景因子は知り得ないでしょう。

6. IDEAL-1 から延命効果の判定は不可能である

a) IDEAL-1 はプラシーボ対照試験ではない

アストラゼネカ社は、イレッサの第 II 相臨床試験(IDEAL-1)の日本人結果は強固であるとしています。文献的⁹⁾には、生存期間中間値は 250mg 群、500mg 群合計で 361 日 (11.9 か月、250mg 群 13.6 か月、500mg 群 11.0 か月)であったと報告されています。

しかしながら、IDEAL 1 はプラセボを対照とした比較試験ではありませんし、代理エンドポイントの腫瘍縮小効果を主エンドポイントとしています。したがって、生存期間を主エンドポイントとしたプラシーボ対照試験ではない IDEAL-1 の結果から、そもそも、延命効果の判定は不可能です。

b) IDEAL-1 の有害事象死亡率、副作用死亡率は低すぎるなど不自然。副作用死亡例の脱落の可能性など疑問が多い

- i) 市販後の副作用死亡率 3.2% (12/381) ³⁾であるにも関わらず、IDEAL-1 では日本人の副作用死は 0、有害事象死も 1 例のみ (102 例中 1%) であり著しく低く報告されています (副作用死は市販後と IDEAL-1 では $p=0.057$)。したがって、IDEAL-1 において厳密に追跡され適切に死亡例が収集されたのか疑問です。
- ii) 臨床試験では通常、登録されてもある程度の登録条件違反例や登録後の服用違反例、服用拒否例などが生じるものですが、IDEAL-1 では登録例全例が解析対象となり、追跡不能や同意撤回などによる脱落例は 3 例のみでした。この種の抗癌剤の臨床試験としては不自然と思われまます。
- iii) ソリブジン事件では、試験期間中に死亡した例が臨床試験に登録すらされなかったことになっていました ⁷⁾。また、イリノテカンの臨床試験などで明らかになりましたが、「早期死亡」などの形で、害反応死亡例が臨床試験の解析から除外され、実際より安全であるかのように見られていました ⁸⁾。こうした害反応死亡例が除外されていたとするならば、生存期間中央値は当然延長するでしょう。
- iv) IDEAL-1 では、文献上 ⁶⁾は、「シスプラチンを含むレジメンの化学療法の治療歴がある患者」が対象とされ、新薬承認情報集では「再発もしくは治療抵抗性を示した進行非小細胞肺癌患者」とされています。したがって、「化学療法を 1 クールして反応しなかった患者」が対象になりえます。
- v) 初回治療例では、生存期間中間値が 12.8 か月との報告 ⁹⁾がありますし、前化学療法に反応しなかった患者を対象とした臨床試験の結果としては、生存期間中間値が 10.0 か月との報告もあります ¹⁰⁾。したがって、IDEAL-1 の日本人の試験結果が特別よいわけではありません。上記操作などが加えられれば、この程度の寿命延長は示しうると考えられます。

c) IDEAL-1 の多変量解析結果では反応率に民族間の差はなし

IDEAL-1 の反応率について、多変量解析結果は、反応率は、日本人か日本人以外では差は認められませんでした (オッズ比 1.64 ; 95%信頼区間 : 0.71-3.93 : 新薬承認情報集 p491)。IDEAL-1 の報告中では喫煙は多変量解析のパラメータにはなっていませんので、先述したように、喫煙歴の有無もパラメータの一つとして解析した場合には、差が出る可能性よりも、さらに差が小さくなる可能性のほうが大きいと考えられます。

7. 現時点では生存期間延長は日本人でも期待できないと考えるべき

結論として、今回提示された ISEL 試験の結果を踏まえたとしても (東洋人か否か、喫煙歴の有無などによる後層別解析を含む)、現時点までに明らかにされた上記 2 つの INTACT を含むプラセボ対照試験、IDEAL-1、2、動物実験結果およびその他の臨床試験における有害事象の出現頻度等を総合的に考慮した場合、日本人においてもイレッサによる生存期間の延長は期待できないとほぼ結論することができます。

8. FDA や欧州での取り扱いは妥当

FDA は、2004 年 12 月 17 日、ISEL 試験でイレッサに延命効果がないことが示され

たとの結果を受け、イレッサの市場からの回収も視野に入れた対応策を検討する旨の声明を出しました。

声明では、現在イレッサを使用中の患者はすみやかに医師に相談すること、代替薬としてタキソテールやタルセバ（日本未承認）が利用できることも述べています。

また、欧州では承認申請中のイレッサを EMEA（European Medicine Agency: 欧州医薬品局）が承認する見込みがないとして、アストラゼネカ社は承認申請を取り下げたと報道されています。

これら、FDA および EMEA のイレッサに対する取り扱いは、当然の措置であると考えます。

【4】緊急要望（再掲）

日本で承認取り消し、販売中止、承認根拠データを全面開示、再点検を

NPO 法人医薬ビジランスセンター(NPOJIP)と 医薬品・治療研究会(TIP)は、薬害オンブズパーソン会議とともに、2003年に、イレッサの承認取り消し、販売中止、データの全面公開を求める要望書を提出するとともに、イレッサ情報公開請求訴訟を提起してきたところです。

ISEL 試験の部分的公表および FDA の声明、欧州での対応なども検討し、改めて、イレッサの承認取り消しと販売中止、承認申請データの全面的公開を求めます。ISEL 試験の結果だけでなく、承認の根拠となった毒性試験や臨床試験データを含めて詳細な再検討が必要と考えます。

もとより、現在イレッサを使用中の患者さんに対しては、ベスト・サポータティブ・ケア（BSC:最善の支持療法）ができているかどうかを見直し、代替薬への移行を含めた十分な医療上の配慮がなされるべきと考えます。

連絡先：

NPO 法人医薬ビジランスセンター

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1 502

TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347

ISEL 試験を適切に検討するために必要な情報

ISEL 試験の結果を適切かつ批判的に検討するために必要な情報は、「【3】考慮いただきたい点（その詳細と理由）」においても触れましたが、ここに再度まとめておきます。

1. ISEL 試験について

- 1) 登録例数、脱落例数、脱落の理由などを、後層別解析の比較群毎に示すこと
- 2) 主アウトカムである生存期間に関係しうる背景因子を比較群毎に示すこと
主アウトカムである生存期間に関係しうる背景因子として、性、年齢、ステージ（IIIA、IIIB、IV）、PS(performance status)、合併症（肝、腎、心、肺など）、肥満度、組織型（腺癌か否か）、前治療化学療法のレジメン数、レジメンの種類と強度（用量および回数/期間）、放射線治療の種類と強度、喫煙の有無などについて、比較群毎に示す必要がある。

これは、東洋人と非東洋人、喫煙歴の有無別に示した場合にはそれ毎の各背景因子を示す必要がある。

- 3) 上記背景因子別に主アウトカムである生存期間を示すこと
- 4) 東洋人の肺癌患者を対象にした過去の（他の薬剤を用いた）ランダム化比較試験における喫煙歴の有無による生存期間の成績
- 5) 東洋人および日本人の肺癌患者における喫煙歴のある人の比率に関する調査結果

2. IDEAL 試験について

- 1) 喫煙歴の有無別を考慮した多変量解析による日本人と非日本人の反応率の比較
- 2) 同上で多変量解析による日本人と非日本人の生存期間の比較
- 3) 喫煙の有無による日本人の生存期間の比較（用量別）
- 4) 解析対象とされた 102 例以外に、試験解析から脱落した例がなかったかどうか、102 例中追跡不能や同意撤回などによる 3 例の脱落例以外にも脱落がなかったかどうかの検証

3. その他、これまでに NPO 法人医薬ビジランスセンターおよび医薬品・治療研究会が求めている情報のすべて（臨床試験および毒性試験結果など）

主なものを列挙すると、以下のとおりです。

- 1) 動物の毒性試験結果、とくに 6 か月毒性試験（ラットおよびイヌ）の病理学的所見
- 2) 第 I 相、I/II 相、II 相試験の詳細、特にそれら試験における有害事象死亡例の症例カード

4. なお、日本における第 III 相試験について一言触れておきます

日本において肺癌患者を対象としたイレッサの第 III 相試験が実施されているようです。その詳細は不明ですが、聞くところによるとドセタキセルを対照とした非遮蔽比較試験であるようです。その詳細を明らかにしていただきたいと思っております。

なお、非遮蔽試験で、ドセタキセルが対照である場合は、少なくとも以下の問題があり得ると考えます。

- 1) 非遮蔽試験での評価が困難であるのは周知の事実です。ダブルダミー法を用いるべきであったと考えます。
- 2) 現在すでに、stage IIIB および IV の進行非小細胞肺癌に対してプラチナ製剤とドセタキセルの組み合わせがシスプラチン単独¹¹⁾、あるいは、ビノレルビン追加¹²⁾、あるいはビンデシン追加¹³⁾に対して生存期間延長効果が示され、ドセタキセルはプラチナ製剤と組み合わせて第一選択薬剤となりつつあります。
- 3) したがって、ドセタキセル単独使用を第二選択薬剤の標準治療として対照とすること自体、非倫理的である可能性が高く問題でないかと考えます。

参考文献

- 1) (a) ICH ガイドラインと関連情報 (安全性 : safety)
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/sindex.html>
(b) 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンスについて
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1c.html> (日本語)
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1cstep4.pdf> (英語)
(c) 「医薬品のがん原性試験のための用量選択補遺」について
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1cr.pdf> (日本語)
<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/safety/s1c/s1crstp4.pdf> (英語)
- 2) (a) 厚生労働省 (厚労省) 医薬局安全対策課、ゲフィチニブ安全性問題検討会配布資料 No4. 2003.5.2
(b) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):137-9.
- 3) (a) NPOJIP 『薬のチェックは命のチェック』 インターネット速報 No15 (2003.05.05 号)
<http://www.npojip.org/iressa/iressa13.html>
(b) 浜六郎、TIP 「正しい治療と薬の情報」、18 : 54-58, 2003
- 4) (a) http://www.medsessions.com/ESMO2002/frames.htm?unreal=1&session_id=&course_dir=ESMO2002
(この site で、“intact”を search 欄に入力すると INTACT-1 と-2 の“slide”の表示ができる)
(b) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):777-84.
(c) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1;22(5):785-94.
- 5) <http://www.iressa.com/japan/professional/product/0127VNB.pdf> (INTACT 以外のゲフィチニブの上乗せ効果をみる臨床試験についての報告)
- 6) 西脇裕ら、非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析、癌と化学療法、2004 ; 31(4) ; 567-573

- 7) (a) 医薬品・治療研究会、ソリブジン(ユースビル)薬害が教えるもの、TIP「正しい治療と薬の情報」、8:111-114, 1993
 (b) 医薬品・治療研究会、臨床試験における安全性(有害性)評価の問題点、TIP「正しい治療と薬の情報」、9(7/8):61-66, 1994
 (c) 医薬品・治療研究会、臨床試験における安全性(有害性)評価の問題点(2)、TIP「正しい治療と薬の情報」、9(9):81-84, 1994
- 8) (a) 浜六郎、臨床使用すべきでない塩酸イリノテカン、11(1):1-9, 1996
 (b) 浜六郎、イリノテカンの反復投与による蓄積毒性の増強、11(2):1-18, 1996
- 9) Masutani M, Tsujino I, Fujie T, Yamaguchi M, Miyagi K, Yano T, Takahashi N, Kova Y, Horie T. Moderate dose-intensive chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: randomized trial, can it improve survival of patients with good performance status? *Oncol Rep.* 1999 Sep-Oct; 6(5):1045-50.
- 10) Takigawa N, Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Shibayama T, Takata I, Miyamoto H, Eguchi K, Harada M. Combination of nedaplatin and vindesine for treatment of relapsed or refractory non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46(4):272-8.
- 11) Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinos V, Tsaroucha E, Toumbis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N, Alegakis A. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 1;22(13):2602-9.
- 12) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 01.
- 13) Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, Sugiura T, Kawahara M, Yokoyama A, Yokota S, Yoneda S, Matsui K, Kudo S, Shibuya M, Isobe T, Segawa Y, Nishiwaki Y, Ohashi Y, Niitani H: Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):254-61.