

2. 腺がんと扁平上皮がんの違い、性別、喫煙者と非喫煙者の別による有効性及び安全性（特に急性肺障害・間質性肺炎の発現）との関係について、

- (1) 対象患者による差をプロスペクティブに見た（又はレトロスペクティブな調査で差が示されている）すべての臨床試験及び疫学調査の結果（論文、学会発表等）について、各論文等の概要を研究デザインとともに示した上で、これまでに得られている知見をまとめること。なお、回答には、自社が実施した試験及び調査の結果についても含めるとともに、文献等の検索が終了し次第、そのリスト及び対象文献等を回答に先立って提出すること。また、現在進行中又は計画中の臨床試験又は調査の内容およびその検討結果が提示できる時期についても説明すること。
- (2) 上記（1）の評価を踏まえ、現時点で腺がん、女性、非喫煙者等に効能を限定する必要性及び妥当性について、有効性のみならず間質性肺炎等の発生リスクの観点から見解及びその根拠を示すこと。

【回答】

イレッサの有効性及び安全性データについては、世界で数多くの文献が公表されている。本回答では学会等での発表や公表文献のうち、また現在進行中のアストラゼネカ社の臨床試験における日本人患者のデータを中心に検討した。具体的には、以下のプロスペクティブな臨床試験やレトロスペクティブな調査を取り上げ、要約を記載した。

1. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
Fukuoka et al, Journal of Clinical Oncology, 21(12), 2237-2246 (2003)
2. 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
西脇ら, 癌と化学療法, 31(4), 567-573, 2004
3. ゲフィチニブ（イレッサ）投与非小細胞肺癌患者の予後因子の検討：WJTOG 最終報告
山本ら, 肺癌, 44(5), 352, 2004. 及び 第 45 回日本肺癌学会総会発表
4. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib
Takano et al, Lung Cancer, 45, 93-104, 2004
5. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Kaneda et al, Lung Cancer, 46, 247-254, 2004
6. イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）調査報告
7. 非小細胞肺癌患者の gefitinib 治療における Interstitial Lung Disease (ILD) 発症の危険因子の解析
米井ら, 肺癌, 44(5), 351, 2004. 及び 第 45 回日本肺癌学会総会発表

8. アストラゼネカ社が実施中の臨床試験
社内ファイル
9. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Hotta et al, Lung Cancer, 46, 255-261, 2004
10. Dominant papillary subtype is a significant predictor of the response to Gefitinib in adenocarcinoma of the lung
Kim et al, Clin Cancer Research, 10, 7311-7317, 2004
11. A retrospective analysis of the outcome of patients in advanced recurrent adenocarcinoma of the lung who have received gefitinib after treatment of platinum-based regimen
Katakami et al, ASCO 2003, Abs 2679 + presentation
12. First-line single agent of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Phase II study
Niho et al, ASCO 2004, Abs 7059 + presentation
13. Association of multiple pulmonary metastases with response to gefitinib in patients with non-small cell lung cancer
Goto et al, ASCO 2004, Abs 7098 + presentation

これらの報告について、癌の組織型、性別、喫煙歴の別による有効性及び安全性の関係を、以下の表にまとめた。

表 1 癌の組織型、性別、喫煙歴の別による有効性及び安全性の関係

Fukuoka et al (IDEAL1 試験日本人サブセット)

	奏効	非奏効	病勢コントロール	非病勢コントロール
女性	6	10	13	3
男性	8	27	23	12
腺癌	13	25	30	8
非腺癌	1	12	6	7

- [奏効率/性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 6/14 (42.9%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 27/37 (73.0%)
- [奏効率/組織型] 感度 (奏効例に占める腺癌の割合) 13/14 (92.9%)
 特異度 (非奏効例に占める非腺癌の割合) 12/37 (32.4%)
- [病勢コントロール率/性別] 感度 (病勢コントロール例に占める女性の割合) 13/36 (36.1%)
 特異度 (非病勢コントロール例に占める男性の割合) 12/15 (80%)
- [病勢コントロール率/組織型] 感度 (病勢コントロール例に占める腺癌の割合) 30/36 (83.3%)
 特異度 (非病勢コントロール例に占める非腺癌の割合) 7/15 (46.7%)

山本ら (WJTOG 最終報告)

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	63	1025
女性	6	625
非腺癌	22	392
腺癌	47	1247
喫煙者	57	874
非喫煙者	5	653

- [性別] 感度 (ILD 発現例に占める男性の割合) 63/69 (91.3%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合) 625/1650 (37.9%)
- [組織型] 感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合) 22/69 (31.9%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合) 1247/1639 (76.1%)
- [喫煙歴] 感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合) 57/62 (91.9%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合) 653/1527 (42.8%)

Takano et al

	奏効	非奏効
女性	17	15
男性	15	51
腺癌	31	50
非腺癌	1	16
非喫煙者	20	12
喫煙者	12	54

- [性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 17/32 (53.1%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 51/66 (77.3%)
- [組織型] 感度 (奏効例に占める腺癌の割合) 31/32 (96.9%)
 特異度 (非奏効例に占める非腺癌の割合) 16/66 (24.2%)
- [喫煙歴] 感度 (奏効例に占める非喫煙者の割合) 20/32 (62.5%)
 特異度 (非奏効例に占める喫煙者の割合) 54/66 (81.8%)

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	5	72
女性	1	34
非腺癌	1	18
腺癌	5	88
喫煙者	6	72
非喫煙者	0	34

- [性別] 感度 (ILD 発現例に占める男性の割合) 5/6 (83.3%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合) 34/106 (32.1%)
- [組織型] 感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合) 1/6 (16.7%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合) 88/106 (83.0%)
- [喫煙歴] 感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合) 6/6 (100%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合) 34/106 (32.1%)

Kaneda et al

	奏効	非奏効
女性	14	23
男性	6	58
腺癌	20	61
非腺癌	0	20
非喫煙者	15	40
喫煙者	5	41

- 【性別】 感度（奏効例に占める女性の割合） 14/20（70%）
 特異度（非奏効例に占める男性の割合） 58/81（71.6%）
- 【組織型】 感度（奏効例に占める腺癌の割合） 20/20（100%）
 特異度（非奏効例に占める非腺癌の割合） 20/81（24.7%）
- 【喫煙歴】 感度（奏効例に占める非喫煙者の割合） 15/20（75%）
 特異度（非奏効例に占める喫煙者の割合） 41/81（50.6%）

イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	150	1782
女性	65	1325
非腺癌	55	622
腺癌	155	2404
喫煙者	150	1644
非喫煙者	53	1334

（組織型不明 86 例）

（喫煙歴不明 141 例）

- 【性別】 感度（ILD 発現例に占める男性の割合） 150/215（69.8%）
 特異度（ILD 非発現例に占める女性の割合） 1325/3107（42.6%）
- 【組織型】 感度（ILD 発現例に占める非腺癌の割合） 55/210（26.2%）
 特異度（ILD 非発現例に占める腺癌の割合） 2404/3026（79.4%）
- 【喫煙歴】 感度（ILD 発現例に占める喫煙者の割合） 150/203（73.9%）
 特異度（ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合） 1334/2978（44.8%）

米井ら

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	12	208
女性	3	107
非腺癌	6	79
腺癌	9	235
喫煙者	13	189
非喫煙者	2	121

- [性別] 感度 (ILD 発現例に占める男性の割合) 12/15 (80%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合) 107/315 (34.0%)
- [組織型] 感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合) 6/15 (40%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合) 235/314 (74.8%)
- [喫煙歴] 感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合) 13/15 (86.7%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合) 121/310 (39.0%)

Hotta et al

	奏効	非奏効
女性	6	13
男性	9	28
腺癌	13	32
非腺癌	2	9
喫煙量 BI<600	8	20
喫煙量 BI≥600	7	21

BI: Brinkman Index

- [性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 6/15 (40%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 28/41 (68.3%)
- [組織型] 感度 (奏効例に占める腺癌の割合) 13/15 (86.7%)
 特異度 (非奏効例に占める非腺癌の割合) 9/41 (22.0%)
- [喫煙歴] 感度 (奏効例に占める喫煙量 BI<600 の割合) 8/15 (53.3%)
 特異度 (非奏効例に占める喫煙量 BI≥600 の割合) 21/41 (51.2%)

Kim et al

	奏効	非奏効
女性	10	9
男性	7	10
非喫煙者	11	9
喫煙者	6	10

- [性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 10/17 (58.8%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 10/19 (52.6%)
- [喫煙歴] 感度 (奏効例に占める非喫煙者の割合) 11/17 (64.7%)
 特異度 (非奏効例に占める喫煙者の割合) 10/19 (52.6%)

Katakami et al

	奏効	非奏効
女性	17	17
男性	10	30

【性別】 感度（奏効例に占める女性の割合） 17/27 (63.0%)
 特異度（非奏効例に占める男性の割合） 30/47 (63.8%)

Niho et al

	奏効	非奏効
女性	9	7
男性	3	21
腺癌	11	19
非腺癌	1	9
非喫煙者	6	2
喫煙者	6	26

【性別】 感度（奏効例に占める女性の割合） 9/12 (75%)
 特異度（非奏効例に占める男性の割合） 21/28 (75%)
 【組織型】 感度（奏効例に占める腺癌の割合） 11/12 (91.7%)
 特異度（非奏効例に占める非腺癌の割合） 9/28 (32.1%)
 【喫煙歴】 感度（奏効例に占める非喫煙者の割合） 6/12 (50%)
 特異度（非奏効例に占める喫煙者の割合） 26/28 (92.9%)

Goto et al

	奏効	非奏効
女性	36	45
男性	24	117
腺癌	56	110
非腺癌	4	52
非喫煙者	42	35
喫煙者	18	127

【性別】 感度（奏効例に占める女性の割合） 36/60 (60%)
 特異度（非奏効例に占める男性の割合） 117/162 (72.2%)
 【組織型】 感度（奏効例に占める腺癌の割合） 56/60 (93.3%)
 特異度（非奏効例に占める非腺癌の割合） 52/162 (32.1%)
 【喫煙歴】 感度（奏効例に占める非喫煙者の割合） 42/60 (70%)
 特異度（非奏効例に占める喫煙者の割合） 127/162 (78.4%)

1. IDEAL 1 日本人サブセット^{1,2}

ゲフィチニブ単独療法を評価する国際多施設共同第 II 相試験である IDEAL 1 は、少なくともプラチナ製剤による化学療法を 1 レジメン含む、1 又は 2 レジメンの化学療法既治療の日本人及び非日本人の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象に実施された。IDEAL 1 に参加した日本人患者 (合計症例数 102 例、250 mg/日群、500 mg/日群、各 51 例) のみを対象に、レトロスペクティブな探索的サブセット解析を実施し、患者の生存期間に性別又は癌の組織型による影響が認められるかどうかを検討した。

1.1 有効性

図 1 に IDEAL 1¹ の有効性の結果を示した。

全体での奏効率 (CR+PR) は 250 mg 群で 18.4%、500 mg 群で 19.0%であった。病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、250 mg 群で 54.4%、500 mg 群で 51.4%であった。

日本人患者での奏効率は 250mg 群、500mg 群ともに 27.5%、病勢コントロール率は 250mg 群で 70.6%、500mg 群で 70.4%であった。

図 1 IDEAL 1 における奏効率

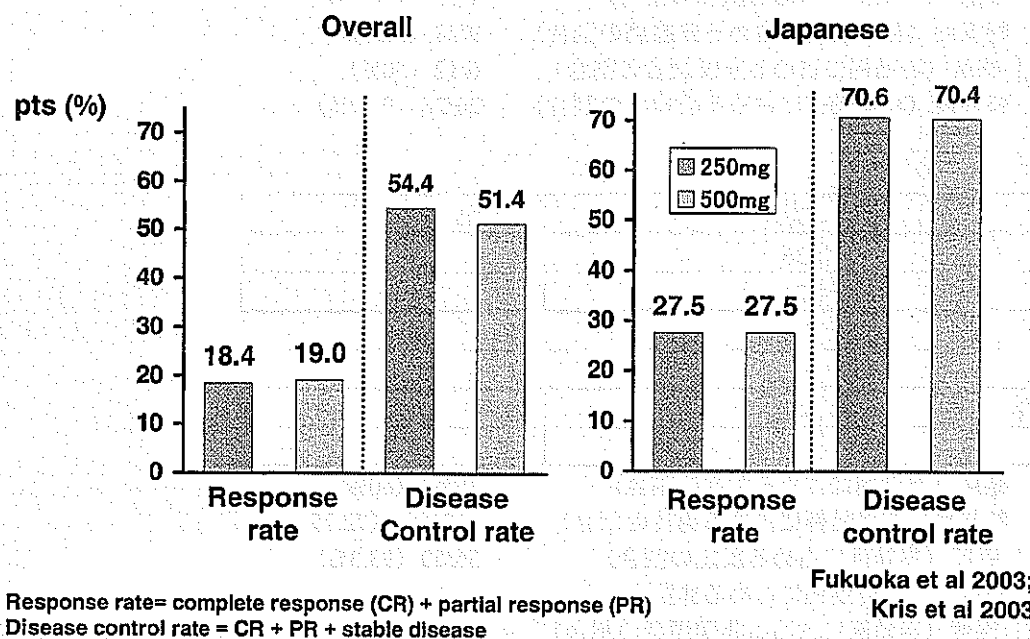


表 2 に本試験の日本人患者サブセットにおける奏効率 (RR)、病勢コントロール率 (DCR)、及び生存期間中央値 (MST)、1 年生存率と病勢進行までの時間を性別、癌の組織型別に示した。また、表 3 に、本試験における日本人患者サブセットの生存期間とゲフィチニブの抗腫瘍効果の予測因子に関する多変量解析結果を示した。

表 2 IDEAL 1 における日本人患者に対する有効性

250 mg (n=51)		RR (%)	DCR (%)	MST (M)	1yr survival (%)	TTP (M)
性別	女性 (n=16)	37.5	81.3	18.3	68.8	NA
	男性 (n=35)	22.9	65.7	12.4	51.6	2.9
組織型	腺癌 (n=38)	34.2	78.9	16.8	64.8	4.3
	腺癌以外 (n=13)	7.7	46.2	8.1	30.8	2.0
計		27.5	70.6	13.8	57.0	3.8

表 3 IDEAL 1 の多変量解析結果

		ロジスティック解析 (RR) オッズ比 (p)	Cox 分析(MST) ハザード比(p)
PS	0-1 vs. 2	6.26 (0.081)	3.54 (<0.0001)
組織型	腺癌 vs. 腺癌以外	3.45 (0.021)	1.66 (0.006)
性別	女性 vs. 男性	2.65 (0.017)	1.32 (0.158)
人種	日本人 vs. 非日本人	1.64 (0.253)	2.54 (<0.0001)

図 2には用量、性別、癌の組織型別の生存期間を示した。図 3はゲフィチニブ投与期間中の症状改善の有無別に生存期間を示した。図 4には日本人患者群における喫煙歴 (LCS アンケートにより調査) 別の生存期間を示した。

図 2 日本人患者における用量、性別、癌の組織型別の生存期間

