

分子標的薬 gefitinib の使い方

Table 3. Gefitinib に対する推定有効率と EGFR mutations の発生頻度

患者対象	推定有効率	EGFR mutations の発生率
非日本人非小細胞肺癌	10%	25%
日本人非小細胞肺癌	28%	26%
日本人肺癌	35%	32%
日本人女性肺癌	50%	57%

おらず、今もってどうしようとしてよいか不明な点が多いことはご承知いただきたい。また、個人の方向性であることも多いので、日常診療において gefitinib を使用する際には最新の情報を絶えず収集する必要があります。

1. 用法・用量

IDEAL1 および IDEAL2 の結果より、gefitinib 250 mg/day、毎朝食後1回内服する。週1投与が基本であり、副作用が強いときには一時的に休薬することも可能である。日本で実施された臨床試験 I 相試験では2週間投与する週間投与の投薬スケジュールで試験を実施した。その際には休薬期間中に順位の増大を認めることはなかったため、投与期間の休薬は問題ないものと考えている。朝食後に内服することになったのは、別段の理由があるわけではないので、患者が昼食後はまた夕食を望めばそれでも構わない。また、食前食後食後の問題もよく大きな副作用動向の変化をもたらすわけではない。便上のものであると考えてよい。

2. 適応疾患

適応疾患は現在のところ進行・再発非小細胞肺癌である。このことは、日常診療においては肺癌の補助化学療法として用いることはできないことを意味する。もちろん、薬剤性間質性肺炎の報道以降、gefitinib を併用に内服させようという勇敢なもしくは無知な外科医はいないものと思われる。また、原則的には、何らかの従来の抗腫瘍薬による化学療法を実施した後の再発非小細胞肺癌症例を対象として本剤を用いるべきである。国立がんセンター薬病部から公表された米治療非小細胞

では何が gefitinib の抗腫瘍効果を規定しているのか、この疑問に回答を与える重要な研究結果が報告された⁶⁾。発見された EGFR mutations は EGFR のチロシンキナーゼドメインの ATP 結合部位(エクソン 19-21 の領域)に位置する missense mutations または deletion mutations であり、アミノ酸の置換や一部欠損をもたらす。基礎的な検討の結果をふまえると、ATP 結合部位の構造変化により ATP および gefitinib との結合親和性を増強させる。つまり、生理的状態ではこれら EGFR mutations は恒常的なチロシンキナーゼ活性を増強をもたらし activating mutations であり、EGFR を介するシグナルが線形に充満し、癌細胞の増殖やその他の悪性化に大きな影響を及ぼしているものと推測される。善悪にもこれら mutations は ATP との親和性に比して gefitinib との結合親和性を高度に増強されていると考えられるため、gefitinib 治療による阻害的感受性を高めるものと推測される。

ここで驚かされるのは、EGFR mutations の発現頻度と臨床的抗腫瘍効果の相関性である。これまで報告されている臨床試験の結果(IDEAL1 および IDEAL2)および近畿大学腫瘍内科が関与した日本国内での臨床試験 154 例の検討から推測される奏効率は今回発表された mutation の頻度と比べてみた(Table 3)。おそらく、今回発見された EGFR mutations が gefitinib の有効性を規定している大きな因子であることは間違いないであろう。このことが今後の gefitinib の使用方法に大きな影響を及ぼすことは疑う余地がない。また、それにも増して重要なことは、gefitinib が EGFR を標的分子として阻害していることが間接的に証明されたことである。痛特異的に存在する遺伝子変異そのものが創薬の標的になりうることも重要な視点として留意する必要がある。

Gefitinib の使用方法

さてここで、gefitinib の使用方法を具体的に述べておこう。多くは臨床試験による証明がなされ

Table 2. 腫瘍縮小効果および生存に関する多変量解析

因子	変数	腫瘍縮小効果		生存期間	
		オッズ比	P 値	ハザード比	P 値
PS	0-1 vs 2	6.26	0.081	6.17	<0.0001
組織型	腺癌 vs 非腺癌	3.45	0.021	1.56	0.039
性別	女性 vs 男性	2.65	0.017	0.99	0.954
人種	日本人 vs 非日本人	1.64	0.253	1.82	0.007
喫煙歴	なし vs あり	—	—	1.90	0.017

の試験では合わせて2,000例を超える患者が治療を受けており、今後の gefitinib の治療法に与える影響は非常に大きいと思われる。

現在、NPO-WJTOG では3コースのプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法後に gefitinib による治療に切り替える治療法とプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法を6コースまで続ける治療法とのあいだで臨床第III相比較試験を実施している。いずれにしても gefitinib の進行非小細胞肺癌に対する延命効果が明確に証明される必要がある。おそらく、もっとも重要な臨床試験結果は日本から提出される可能性が高いと信じて疑わない。

4. トランスレシジョンナルスタディ

gefitinib をより有効に臨床的に使用するためには解決しなければならぬ疑問点が多く存在する。第一の課題は gefitinib の奏効する患者集団を特定することである。IDEAL1 のデータより日本人、女性、肺癌、PS良好、喫煙歴のない患者に高い有効性が確認されている(Table 2)。ちなみに肺癌の日本人女性では有効率は50%を超えている。これはどのような生物学的な特異性に起因しているのだろうか。この疑問を解決するために gefitinib の抗腫瘍効果の発現メカニズムを明らかにする必要がある。しかしながら、臨床的には EGFR のタンパク発現は臨床的抗腫瘍効果と相関しないこととされている(IDEAL1, IDEAL2)。また、他の報告では EGFR の自己リン酸化も臨床的抗腫瘍効果と相関しないとの報告がなされている。

め、今後の非発症予群としては250 mg/day を用いることとなった。250 mg/day での低用量群における副作用を示す(Fig. 1)。主な副作用は発熱、消化器毒性、および肝障害であり、grade 4 の毒性は認められなかった。いずれの毒性についても日本人で発生頻度が高い傾向にあり、注意を要する。

また、進行非小細胞肺癌のサードラインまたはそれ以降の治療として gefitinib 250 mg 投与群と500 mg 投与群とを比較する臨床第II相試験(IDEAL2)が実施された⁷⁾。この比較試験では、腫瘍縮小効果と症状改善率、QOL 改善率をブライマリーエンドポイントとして実施され、2002年の米国臨床腫瘍学会においてその臨床効果が発表された。約10%の腫瘍縮小効果と40%の症状改善率、約20%のQOL改善率を認め、IDEAL1と同様に副作用の点から250 mg/day が推奨用量と結論づけられた。

3. 臨床第III相試験

これら臨床第II相試験が実施されている同じ時期に、生存期間をエンドポイントとした臨床第III相試験がアメリカとヨーロッパにおいて米治療非小細胞肺癌を対象として実施された。INTACT1 では標準的治療法として cisplatin + gemcitabine が、INTACT2 では carboplatin + paclitaxel が用いられ、gefitinib は250 mg/day および500 mg/day が同時併用で用いられ、標準的治療群(プラチナ)群と比較された⁸⁾。2002年10月に開かれた ESMO にて公表されたが、結果はいずれも gefitinib による延命効果は認められなかった。これら

肺癌患者に対する臨床第II相試験の成績をみて、初回治療として gefitinib を用いた場合に患者予後を延ばす可能性を期待させるようなものではなかった。むしろ、間質性肺炎による死亡例が報告されたおり臨床試験による検証が必要であり、日常診療での安易な使い方は避けるべきである。病気が進行して通常の疼痛薬治療が対応に及ばない患者と選別することが多くある。このような患者にとって、gefitinib の使用は最後の選択肢であり、その選択肢を一概に棄つことはできない。もちろんその使用に際しては十分に患者、およびその家族と話し合ったうえで決断するべきであることはいまうまでもない。

3. 患者効果

gefitinib の効きやすい対象患者は、アジア人、女性、肺腺癌、喫煙歴のない患者であることが知られている。そしてこれらの患者において、EGFR mutations が高頻度に認められており、EGFR mutations を有する非小細胞肺癌患者において高い gefitinib の有効性が示されている。それでは、喫煙歴を有する扁平上皮癌の男性には gefitinib を使用することは非倫理的ということの意味するだろうか。現時点においては、進行・再発非小細胞肺癌を有するすべての患者で使用することができ、喫煙歴を有する扁平上皮癌の男性の中にも、EGFR mutations をもたない扁平上皮癌の中にも頻度としては低いが画期的な有効性を示す患者が存在するのである。また、1つまたは2つの前治療を有する進行非小細胞肺癌を対象として、カナダで実施された臨床第III相比較試験 (Br. 21) では、同じく EGFR のチロシinkinナーゼ阻害薬である erlotinib が無治療プラセボ群と比較して有意に生存期間を延長することが証明された。有効率が10%以下と低いのに生存延長を認められたことから、erlotinib による SD (stable disease) に効果を示されているとの見方が有力である。このことから、現段階では、super responder と呼ばれる高感受性を有する集団や肺腺癌の女性で喫煙歴のない患者といった狭い範囲に治療対象を絞

るべきではないと考える。

4. 副作用

gefitinib は一般的に副作用の少ない薬剤である。しかし、ときとして以下にあげるような副作用により治療を続けるべきか判断に迷うときがある。重症、十分な根拠をわれわれは持ち合わせているわけではないので、ここでは私の判断基準を示すことにより参考にさせていただくこととする。

1) 間質性肺炎: 間質性肺炎は NPO-WJTOG の報告によると3.5%の患者で発症し、1.3%の患者がこれにより死亡するとも報告されている。gefitinib による副作用の中でもっとも注意を要するものである。その発症時期は治療開始1ヵ月以内に生じることが多いとされ、この治療期間は腫瘍縮小効果や胸部CTスキャン(HRCTが望ましい)を撮影して、さらに疑わしい場合にはBALFによる診断を実施する。ステロイド投与に至った場合には、その後の gefitinib 投与は中止とする。

2) 皮膚症状: gefitinib 投与により発現する副作用の中でもっとも頻度が高いのが皮膚症状である。ニキビ様の皮膚炎が顔面を中心に現れる。ときに体幹部に広がる場合もみられる。頻度はごくまれではあるが入院して全身的ステロイド治療が必要とされる場合もあり、NCI-CTC grade 3 を待たずに grade 2 でも重症化しそうな場合には早めに gefitinib の投与を中止して皮膚炎の治まのを待つ。grade 1 に収束すれば投薬の必要がない程度で、gefitinib を再開する。多くの場合、慣れの現象が認められる時期が過ぎれば副作用の程度は軽減される。

3) 下痢: 下痢も皮膚症状ほどではないものがある一定の頻度で発症する。grade 3 の下痢(日常生活に影響を及ぼす程度)の下痢: これを判断するのは困難ではあるが)を認めれば gefitinib の投与を一時的に中止する。下痢も皮膚症状と同じように慣れの現象がみられる。投与を中止を繰り返すことにより最終的には連続投与が可能なが多い

ので、基本的には連続投与を試みる。

4) 肝機能障害: 肝機能障害は20%の患者に認められる。その中に grade 3 以上に肝機能のダメージが上昇する場合がある。2週間投与2週間隔投与、隔日投与に切り替えて肝機能を悪化させないで効果を維持できるスケジューリングを探索する。

おわりに

非小細胞肺癌における gefitinib の登場は、非小細胞肺癌の生物学の進歩が治療成績の改善に結びつくことを確信させる大きな出来事であった。この薬剤による治療成績の改善度は非小細胞肺癌全体の薬からすればごくわずかであるかもしれない。しかし、もっとも予後の悪い非小細胞肺癌においてさえ、肝中味減少を含む骨髄抑制や強い嘔気・嘔吐を伴わず著明な副腎軸小を短期間のうちにもたらし、さらには治療法の存在は、いずれこの病期の完全制御も夢ではないことを私たちに示している。そして、肺癌に存在する遺伝子変異はわれわれを新たな治療法に導く道しるべであることを肝に銘じるべきである。

文 献

1) Makuwawa K et al: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib (Iressa, ZD1875) in Japanese patients with solid malignant tumors. Ann Oncol 14: 922, 2003
2) Fukuoka M et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 21: 2237, 2003
3) Kris MG et al: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 290: 2149, 2003
4) Herbst RS et al: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial: INTACT 2. J Clin Oncol 22: 785, 2004
5) Giaccone G et al: Gefitinib in combination with gemtuzumab and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial: INTACT 1. J Clin Oncol 22: 777, 2004
6) Lynch TJ et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350: 2129, 2004
7) Paez JG et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304: 1497, 2004

臨床研修救急一直線
◎編集 丸屋 哲 北里医科大学
救急の研修の現場では限られた時間の中で求められる。本書では「一次救急から三次救急」というわが国独特なシステムと役割を解説し、現場で急須の実際の対応法を一次、二次、三次救急に分けてまとめた。心肺蘇生法、蘇生処置、搬送への対応、救急管理、外出処置・管理から、中絶、胎児まで紹介。学生・研修医の学習・教育に役立つだけでなく、研修受け入れ先の病院の医師にも頼りになる一冊。
■655頁/270頁 定価5,985円(本体5,700円+税5%) 2004.5

南江堂

申請資料概要（第Ⅱ相試験における奏効率）と
ISEL 試験（第Ⅲ相試験における生存期間）の結果の關係に関する資料

GAIYO compared to ISEL

- The Gaiyo and ISEL have looked at different primary endpoints
- The Gaiyo looked retrospectively at response rates within Iressa treated patients.
- ISEL looks at the treatment difference, Iressa compared to placebo, on survival.
- The difference seen in ISEL between Orientals and non Orientals for survival is robust, as seen in the stratified log rank test, further subset analyses and bootstrap, re-sampling procedures.

IRESSA IDEAL RR in Japanese vs Non Japanese and conflict with ISEL Oriental subset

The analysis in the Gayio examined the difference in response rates between Japanese and non Japanese patients treated with Iressa in the IDEAL study. After adjustment for confounding prognostic factors, the difference in response rate between Japanese and non Japanese was not statistically significant.

ISEL, is a large, placebo controlled trial with survival as the primary endpoint. Here the difference in survival, Iressa compared to placebo, is significantly larger in Oriental patients than non Oriental patients. This finding is not in conflict with the finding based on response rates in the non placebo controlled IDEAL trial. The survival benefit seen in Oriental patients is due to increased survival in both responders and non responders. In non Oriental patients, only responders appear to have increased survival.

Hence, based on the ISEL data, it is possible for two populations such as Oriental and non Oriental or Japanese and non Japanese, to have similar response rates but yet have different survival benefits since improvements in survival can come from two sources (responders and non responders) in the first population and only one source (responders) in the second population. This suggests that Oriental patients with stable disease have a survival improvement with Iressa. This does not appear to be the case for non Oriental patients.

1839IL/0016 Multivariate Analysis of Tumour Response Rate

	PAGE
CONTENTS	
1 SUMMARY.....	1
2 INTRODUCTION.....	2
3 METHODOLOGY.....	3
4 MODEL BUILDING.....	5
5 FINAL MODEL	8
6 DISCUSSION.....	11
7 CONCLUSION.....	12
APPENDIX A Summary tables produced in response to DO questions	A1 TO A56

1 SUMMARY

Due to a statistically significant difference being observed between Japanese and non-Japanese patients in terms of the tumour response rate endpoint, multivariate logistic analysis was performed. By employing a multivariate method of analysis, it was possible to identify baseline prognostic factors and present a more accurate comparison of the response rate seen in Japanese and non-Japanese patients.

Twenty-two baseline factors were evaluated independently to assess their value in predicting response. Using a 10% significance level, only 7 factors were found to be predictive of response (baseline lung cancer subscale, body mass index [BMI], performance status [PS], prior radiotherapy, histology, prior immuno/hormonal therapy and gender). Using only these 7 factors, all were included in one model along with the factor for ethnicity. By assessing all factors together in one model, it was possible to account for confounding factors and allow a more sensitive comparison of the apparent ethnic difference. To ensure only relevant baseline factors were retained in the multivariate model, the backward regression technique was employed at the 10% significance level. This resulted in only 4 factors being retained in the model (PS, gender, histology and prior immuno/hormonal therapy).

The final multivariate model, including all 4 significant baseline prognostic factors, and the factor for ethnicity, resulted in an odds ratio for Japanese:non-Japanese of 1.64 ($p=0.2530$). Although the odds ratio indicated that the estimated odds of responding was 1.64 times higher for Japanese patients compared to non-Japanese patients, the 95% confidence interval showed that the true odds ratio could lie anywhere between 0.71 and 3.93.

2 INTRODUCTION

Following the unadjusted analysis of the tumour response rates, further multivariate analysis was performed to identify baseline factors that could affect tumour response in this trial. This analysis was not only able to identify baseline prognostic factors, but it was also able to adjust the odds ratio when comparing ethnic groups by accounting for identified baseline imbalances. Although multivariate analysis was discussed in the clinical study report (CSR), this was based only on the factors identified at that time. However, since the initial analysis, many other baseline factors were tested for prognostic value in an attempt to gain a better understanding of the ethnic difference. Therefore, the analysis discussed in this document is based on the analysis performed after the analysis conducted for the CSR.

3 METHODOLOGY

As stated in the statistical analysis plan, logistic regression models were to be used to further explore a significant group difference should a difference occur. The purpose of this analysis was to learn more about the relationship between baseline factors and tumour response. This would not only allow the identification of possible prognostic factors but also allow a more sensitive comparison of groups.

Although the initial analysis using Fisher's exact test allowed us to identify the crude difference in response rates between ethnic groups it was unable to control for confounding factors. Logistic regression provided a simplified, quantitative description of the main features of the relationship between several prognostic factors and the probability of response. It enables the probability of response to be predicted even for categories in which little information is available. The logistic model derives its name from the fact that the logit transform of the response probability in each category is expressed as a linear function of regression variables whose values correspond to the levels of exposure to the baseline factors.

If p is the probability of response and (x_1, \dots, x_k) are the set of baseline factors, then logit (p), or the odds of response, can be expressed as a linear combination of these baseline factors as follows:

$$\text{Logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \alpha + \sum_{(k=1, \dots, K)} \beta_k x_k$$

so that

$$p = e^{\alpha + \sum_{(k=1, \dots, K)} \beta_k x_k} / (1 + e^{\alpha + \sum_{(k=1, \dots, K)} \beta_k x_k})$$

Therefore, e^α refers to the baseline probability of response. In the simple case of a two level factor e^{β_k} can be interpreted as the odds of responding for those patients exposed to factor k compared to those not exposed. More generally, e^{β_k} is the fraction by which the odds of responding is increased or decreased for every unit change in x^k compared with a person for whom $x^k = 0$ and $e^{\sum_{(k=1, \dots, K)} \beta_k (x_k^* - x_k)}$ is the odds of responding for a patient having baseline variables x^* compared to those having baseline variables x .

The model parameters are estimated using the method of maximum likelihood. The likelihood of the model is the probability of seeing the observed data, and a sensible way to select the parameters is to select those which maximise the likelihood. To decide which baseline factors to exclude, a likelihood ratio test is performed. The log-likelihood test statistic is defined as -2 times the maximised log likelihood or:

$$G = -2 \sum \{y \log p_{hat} + (1-y) \log (1-p_{hat})\}$$

Where p_{hat} is the fitted p obtained by putting the fitted parameters back in the model and y is the response status. Comparing the difference between G from two different models to the X^2 distribution tells us whether or not it is sensible to include the factor in the model. A factor should only be included in the model if the difference between G for the model which includes it and G for the model which excludes it is significant at the 10% significance level with degrees of freedom equal to the difference between the degrees of freedom of the other two models.