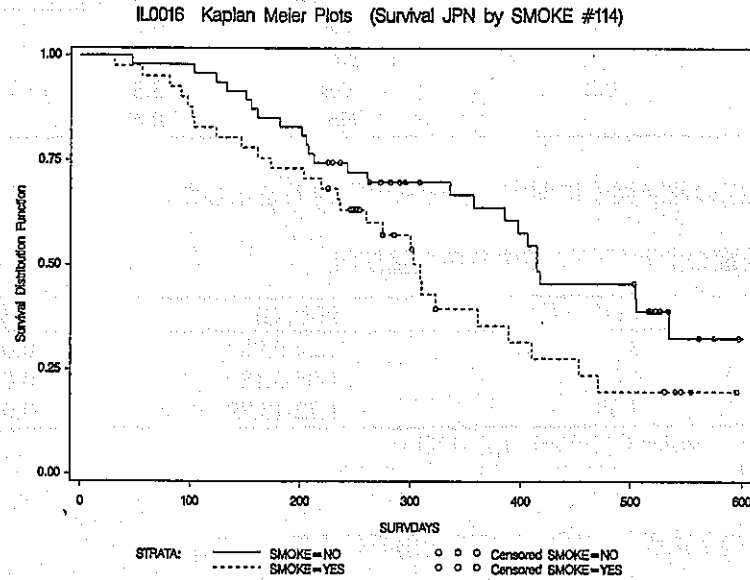


図 4 日本人患者における喫煙歴の有無別の生存期間



## 1.2 安全性

IDEAL 1 では、ILD 関連の事象が日本人患者 2 例で報告されている。

## 2. WJTOG<sup>3</sup> によるレトロスペクティブな調査

西日本胸部腫瘍臨床研究機構 (WJTOG) の研究者グループにより、2002 年 8 月 31 日から 12 月 31 日までの期間、関連病院でゲフィチニブ投与を受けた患者を対象にレトロスペクティブな調査が行われた。この調査の目的は、特定の状況下におけるゲフィチニブ誘発 ILD の発現頻度を明らかにし、ILD のリスク因子を特定することであった。この調査には合計 112 の WJTOG 関連医療機関が参加した。ILD の評価は外部の胸部放射線科医により実施された。

### 2.1 安全性

表 4 及び表 5 に、WJTOG によるレトロスペクティブな調査による ILD の発現頻度のまとめを示した。

表 4 ILD の発現頻度

ILD 発現頻度 (%) (全 ILD 報告症例)	4.1	死亡率 (%)	2.1
ILD 発現頻度 (%) (確定診断された ILD 症例)	3.5	死亡率 (%)	1.6

表 5 患者背景別のILD発現頻度

性別	発現率(%)	死亡率 (%)	喫煙歴	発現率(%)	死亡率 (%)
男性	5.9	2.8	Yes	6.6	3.0
			No	1.8	1.8
女性	1.0	0.2	Yes	3.3	0.8
			No	0.4	0.0

表 6にILD発症の危険因子に関する多変量解析結果を示した。

表 6 ILD発症の危険因子に関する多変量解析

変量	ハザード比	95% CI	P 値
男性	3.17	1.24-9.98	0.028
低酸素血症 (グレード>1*)	1.85	1.05-3.18	0.029
喫煙歴あり**	4.38	1.72-13.79	0.005

\* NCI CTC グレード version II でグレード 1 より高い

\*\* 現在喫煙している、あるいは以前に喫煙していた患者

表 7にはILDの予後因子に関する多変量解析結果を示した。

表 7 ILDの予後因子に関する多変量解析

変量	ハザード比	95% CI	P 値
PS 2-4	2.50	1.18-5.38	0.02
2週間以内の発症例	2.65	0.96-6.40	0.06

## 2.2 有効性

表 8及び表 9に、WJTOG のレトロスペクティブ調査による奏効率とゲフィチニブ治療での抗腫瘍効果の予測因子に関する要約を示した。

表 8 WJTOGのレトロスペクティブ調査による奏効率

全体での奏効(%)	n=1699	20.4%	95%CI 18.4-22.2
女性			
非喫煙者		38.5	
喫煙者		22.2	
男性			
非喫煙者		23.1	
喫煙者		9.9	

表 9 抗腫瘍効果の予測因子に関する多変量解析

変量	オッズ比	95% CI	P 値
男性	0.47	0.34-0.65	<0.001
転移有り	1.87	1.33-2.68	<0.001
PS2-4	0.51	0.38-0.69	<0.001
腺癌	1.99	1.34-3.04	<0.001
喫煙者	0.47	0.34-0.65	<0.001

### 3. 国立がんセンター中央病院 (NCCCH) <sup>4</sup> におけるレトロスペクティブ調査

ゲフィチニブの投与を受けた進行 NSCLC 患者 112 例を対象に、レトロスペクティブな調査が NCCCH により実施された。ゲフィチニブ関連の ILD のリスク因子と、ゲフィチニブの治療効果予測因子を確認するために単変量及び多変量解析が実施された。

#### 3.1 有効性

本調査の評価対象患者 98 例における奏効率は 33%であったが、単変量解析の結果、下記の患者群で統計的に有意に高い値を示した：女性 (53%対 23% ; p=0.003)、腺癌患者 (38%対 6% ; p=0.010)、喫煙歴のない患者 (63%対 18% ; p<0.001)、及び胸部放射線治療歴のない患者 (39%対 13% ; p=0.015)。多変量解析の結果、抗腫瘍効果の唯一の予測因子は喫煙歴のないことと、胸部放射線治療歴のないことであった。喫煙歴のない患者では、喫煙患者と比較し、有意な生存期間の延長が認められた。

表 10 有効性の結果

有効性	PR	TTF	MST	1 yr survival
N=98	33%	1.9M	10.7M	45%
サブセット	PR	TTF	MST	1 yr survival
女性	53	2.5	14.4	51
男性	23	1.6	9.6	43
腺癌	38	2.1	11.4	49
腺癌以外	6	1.5	7.8	26
喫煙歴なし	63	6.4	15.3	62
喫煙者	20	1.4	8.8	38

表 11に NCCCH により実施された抗腫瘍効果に関する多変量解析結果を示す。

表 11 抗腫瘍効果の予測因子に関する多変量解析

	n	RR (%)	単変量 オッズ比 (95%CI)	P 値	多変量 オッズ比 (95%CI)	P 値
合計	98	33				
年齢						
<70 歳	69	36	1.50 (0.76 - 2.97)	0.244	1.57 (0.96 - 2.56)	0.071 <sup>a)</sup>
≥70 歳	29	24	1			
性別						
女性	32	53	2.34 (1.34 - 4.06)	0.003	1.84 (0.51 - 6.56)	0.349
男性	66	23	1		1	
組織型						
腺癌	81	38	6.51 (1.58 - 26.8)	0.010	4.27 (0.48 - 37.0)	0.191
腺癌以外	17	6	1		1	
喫煙歴 (pack-years)						
非喫煙 (0)	32	63	3.44 (1.98 - 5.97)	<0.001 <sup>b)</sup>	3.92 (1.03 - 14.9)	0.045 <sup>b)</sup>
中程度 (1 - 49)	22	23	1		1	
多い (≥50)	44	16				

a) Age as control variable in multivariate analysis, Odds ratio was calculated as reduction per 10 years

b) Non-smoking as control variable in univariate analysis

### 3.2 安全性

本調査におけるILDの発現率は5.4%で、投与前から肺繊維症のあった患者で高い値が認められた(33%対2%:  $p < 0.001$ )。多変量解析の結果、ILDの有意なリスク因子は肺繊維症のみであった(オッズ比: 177, 信頼区間: 4.53-6927,  $p = 0.006$ )。

## 4. 近畿大学によるレトロスペクティブ調査<sup>5</sup>

本調査は、ゲフィチニブ治療による抗腫瘍効果と生存期間延長の予測可能性を検討することを目的に実施された。1998年8月より2003年7月の間に近畿大学でゲフィチニブによる単独療法を受けた患者を対象にレトロスペクティブな調査が行われた。ゲフィチニブの単独療法を受け、評価可能なNSCLC患者の症例数は101例であった。ゲフィチニブの抗腫瘍効果に関する潜在的因子は、喫煙、性別、癌の組織型、PS、前治療の数、年齢及び病期であった。これらの層別因子に関しFisher's exact検定により単変量解析が、またロジスティック回帰モデルを使用して多変量解析が行われた。

### 4.1 有効性

本調査における奏効率は19.8%であった。単変量解析の結果、有意な抗腫瘍効果の予測因子は、腺癌、女性、良好なPS(0-1)、非喫煙者であった。多変量解析では抗腫瘍効果の予測因子が、女性( $p = 0.0032$ )、良好なPS( $p < 0.001$ )、及び非喫煙者( $p = 0.0047$ )に絞られた。生存期間に関する解析では、女性( $p < 0.005$ )、良好なPS( $p < 0.001$ )、及び低い喫煙量( $p < 0.05$ )が、有意な生存期間の延長を示した(表12-表14参照)。

表 12 奏効率及び病勢コントロール率

	ORR (%)	DCR
N=101	19.8 (12.0-27.6)	71.3 (62.5-80.1)

表 13 サブグループ別の奏効率

	ORR	P 値
非喫煙者	32.6	
喫煙者	9.1	0.0025
女性	37.8	
男性	9.4	0.0006
腺癌	24.7	
腺癌以外	0	0.0104
PS 0-1	26	
PS $\geq$ 2	0	0.0028

表 14 抗腫瘍効果の予測因子に関する多変量解析

予測因子		オッズ比	95%CI	p 値
喫煙歴を除いた場合	性別 (女性 vs 男性)	0.163	0.040-0.585	0.0032
	PS (1 vs. 2)	0.061	0.000-0.415	0.0018
	組織型 (腺癌 vs 腺癌以外)	3.326	0.435- $\infty$	N.S.
性別を除いた場合	喫煙歴 (無 vs 有)	0.297	0.063-0.959	0.0417
	PS (1 vs. 2)	0.096	0.000-0.628	0.0101
	組織型 (腺癌 vs 腺癌以外)	4.385	0.588- $\infty$	N.S.

## 4.2 安全性

有害事象は全般的に軽度で、皮膚症状及び下痢が中心であった。ILD の発現率は 4%、死亡率は 2%であった。

## 5. アストラゼネカ社が実施した特別調査<sup>6</sup>

アストラゼネカ社は 2003 年 6 月から 2003 年 12 月の期間、国内で特別調査を実施した。614 の医療機関でイレッサの投与を受けた 3322 例の症例が最終解析対象となった。これは実際の臨床現場においてゲフィチニブの安全性を評価するために実施された初めてのプロスペクティブな調査である。

### 5.1 安全性

表 15 に特別調査における安全性のまとめを示した。表 16 は特別調査より得られたデータにつき、Cox 比例ハザードモデルを使用して実施された ILD 発症の危険因子の解析結果を示す。また、Cox 比例ハザードモデルを使用し実施した ILD 予後因子の解析結果を表 17 に示した。

表 15 安全性のまとめ

	(%)
重篤な有害事象	13.9
副作用	56.2
皮膚系	28.5
下痢	11.1
肝機能異常	11.1
ILD 関連	6.5
ILD (判定委員会で確認された症例)	5.8
ILD による死亡率	2.3

表 16 ILD 発症の危険因子に関する解析 (Cox 比例ハザードモデル)

説明変数	基準変数	評価変数	P 値	ハザード比	95%CI	
					下限	上限
PS	0,1	2,3,4	0.000	2.154	1.444	3.213
喫煙歴	No	Yes	0.004	1.987	1.250	3.158
肺の合併症/ILD	No	Yes	0.016	2.498	1.182	5.276
化学療法歴	No	Yes	0.032	1.789	1.053	3.041
放射線療法 (肺)	No	Yes	0.057	0.595	0.348	1.015
肺の合併症/COPD	No	Yes	0.062	1.890	0.969	3.685
組織型	Adeno	Non-adeno	0.067	1.535	0.970	2.427
腎の合併症	No	Yes	0.109	0.317	0.078	1.293
肝の合併症	No	Yes	0.140	1.474	0.880	2.467

表 17 ILD の予後危険因子に関する解析 (Cox 比例ハザードモデル)

説明変数	基準変数	評価変数	P 値	ハザード比	95%CI	
					下限	上限
性別	男性	女性	0.006	0.274	0.109	0.690
PS	0,1	2,3,4	0.020	2.323	1.141	4.731
組織型	腺癌	腺癌以外	0.061	0.454	0.199	1.036

## 5.2 有効性

本特別調査の有効性に関する結果を表 18及び表 19に示した。本調査のデザイン自体は、正式な有効性の評価を目的としていなかったため、ここで示す有効性は、肺病巣の 1 ポイントの評価結果に基づいたデータである。

表 18 奏効率

奏効率 (肺病巣)	
n=2303	24.1%

表 19 奏効率に関する層別解析

		奏効率 (肺病巣) (%)
性別	男性	13.5
	女性	38.5
組織型	腺癌	28.3
	扁平上皮癌	8.1
	大細胞癌	10.9
化学療法歴	未治療	28.7
	既治療	22.6
喫煙歴	無し	39.0
	有り	13.5

## 6. ILD に関する OLCSG<sup>7</sup> の調査

岡山肺癌治療研究会 (OLCSG) により、2000 年 11 月より 2004 年 5 月までの期間にゲフィチニブの投与を受けた 330 例の患者を対象としてレトロスペクティブな調査が実施された。

### 6.1 安全性

本調査結果によると、ILD の発現頻度は 4.5%、死亡率は 2.4%であった。ILD 発症のリスク要因としては、PS が悪いこと、イレッサ投与前からの肺繊維症の既存、及び放射線療法の治療歴であるとされた。

### 6.2 有効性

奏効率は 20.6%であった。

## 7. アストラゼネカ社が実施中の臨床試験<sup>8</sup>

国内で臨床試験 2 試験がアストラゼネカ社により実施中である。1 試験は生存期間の評価を目的としたゲフィチニブとドセタキセルの比較の第 III 相試験であり、もう 1 試験はゲフィチニブ投与患者及びゲフィチニブ非投与患者における ILD 発症のリスク要因を検討するためのコホート内ケースコントロール試験 (CCS) である。上記第 III 相試験では、ドセタキセルとの生存期間の比較に関するエビデンスが得られる。CCS ではプロテオミクスとゲノミクスを加えて現在までに特定されている危険因子の更なる確認と新たな危険因子に関する検討が行われる。両試験とも現在までに目標症例数の約半数が登録されており、第 III 相試験は 2007 年 3 月に、CCS は 2006 年初頭に終了する予定である。

## 8. 脳転移に対するゲフィチニブの効果<sup>9</sup>

進行 NSCLC 患者 57 例を対象にレトロスペクティブな調査が実施された。この調査における患者の過半数は男性 (67%) で、PS 1 又は 2 (74%) の腺癌患者で (79%)、1 又は 2 レジメンの

化学療法歴があった(90%)。このうち14例で脳転移が認められた。奏効率は27%で、病勢安定(SD)が46%に認められた。また調査開始時に症候性であった患者の約1/3(32.6%)で、症状の改善がみとめられた。追跡期間の中央値は11.8カ月で、生存期間の中央値はまだ得られていない。

多変量解析によりゲフィチニブの抗腫瘍効果と幾つかの臨床病理的因子間の関連性が検討された。ゲフィチニブの抗腫瘍効果に有意な影響を与えた因子は、年齢(>70歳)と脳転移のみであった。奏効率は女性の方が男性よりも高い値を示したが、統計的有意差はなかった。

表 20 抗腫瘍効果に関する多変量解析

変数	奏効例 (%)	オッズ比(95% CI)	p 値
組織型 :			
腺癌以外	2 (18)	0.51 (0.06-4.35)	0.54
腺癌	13 (29)		
臨床病期 :			
I-IV	10 (26)	0.23 (0.04-1.56)	0.13
術後再発	5 (28)		
PS :			
2-4	5 (31)	2.94 (0.47-18.3)	0.25
0-1	10 (25)		
喫煙量 :			
BI $\geq$ 600	7 (25)	7.27 (0.6-88.3)	0.12
BI<600	8 (29)		
性別 :			
女性	6 (32)	10.6 (0.89-125.3)	0.06
男性	9 (24)		
脳転移 :			
有	7 (50)	7.28 (0.98-54.2)	0.05
無	8 (19)		
年齢 :			
$\geq$ 70 歳	5 (36)	26.9 (2.19-331.1)	0.01
<70 歳	10 (24)		

BI=Brinkman Index

脳転移が認められた14例のうち、12例は腺癌の患者であり、6例では全脳照射の治療歴があった。患者あたりの脳転移病巣数の中央値は4巣であった。上記14例全員で脳転移病巣のコントロールが得られ、うち1例がCR、5例がPR(奏効率43%)、8例がSDであった。主な有害事象は軽度から中等度の可逆性皮疹(67%)、下痢(44%)、肝毒性(25%)、悪心・嘔吐(16%)であった。

## 9. ゲフィチニブの抗腫瘍効果の有意な予測因子である、高頻度の乳頭腺癌サブタイプ<sup>10</sup>

免疫組織化学的特性の把握は腺癌患者にとり有用であるが、本試験はこれら特性を検討するため、実施された。36例の患者では外科摘出手術時に得られた腺癌組織標本による確定診断が得られた患者を対象とした検討がなされた。患者の過半数がPS 0-1で、男性は17例(47%)で、16例(44%)は現在喫煙中か又は喫煙歴があり、19例(53%)は術後再発治療のため化学療法の治療歴があった。奏効率は47%(17例)、病勢安定(SD)は16例(44%)で得られた。奏効期間