

の中央値は 258 日であったが、部分効果 (PR) が得られた 17 例中 11 例では、解析時まで効果の持続が認められた。

表 21 臨床病理学的因子と抗腫瘍効果に関する単変量解析

変数		p 値
年齢	≥70 : <70	0.2742
性別	男性 : 女性	0.5251
PS	<2 : ≥2	0.6052
喫煙歴	喫煙者 : 非喫煙者	0.3351
化学療法歴	あり : なし	0.2021
再発部位	肺のみ : その他	0.7301
組織型サブタイプ	乳頭腺 : 非乳頭腺	0.0021
	BAC : 非 BAC	0.0918
	固形 : 非固形	0.4080
	腺癌 : 非腺癌	0.3420
腫瘍の大きさ	≤3cm : >3cm	>0.9999
リンパ節転移	あり : なし	0.7362
リンパ管内蔓延	あり : なし	0.2357
血管内浸潤	あり : なし	>0.9999
胸膜内浸潤	あり : なし	0.0489
肺転移	あり : なし	>0.9999

癌の組織型につき主なサブタイプであった乳頭状腺癌と、胸膜内浸潤につき多変量解析でさらに検討が行われ、抗腫瘍効果に関連性のある有意な因子は乳頭状腺癌のサブタイプのみであることが判明した。このサブタイプの症例はまた、他の組織型の症例と比較し、長い生存期間が認められた。EGFR や pEGFR 発現とイレッサの抗腫瘍効果間に実質的な関連性は認められなかった。

## 10. 腺癌患者におけるレトロスペクティブな解析<sup>11)</sup>

肺に腺癌を有する一連の患者のうち 74 例でゲフィチニブの有効性と安全性につきレトロスペクティブな解析が実施された。対象患者全員でプラチナ製剤による治療を少なくとも 1 レジメンを含む、化学療法歴があった。患者の 62% は男性で、PS 1 の症例も 62%、また過半数の患者で 2 ~ 3 レジメンの化学療法の治療歴があった。奏効率は 35% (CR 3 例 [4%]、PR 23 例 [31%]、SD 13 例 [18%]) であった。

多変量解析の結果、奏効率は女性患者で有意に高い値を示した (女性 50%、男性 25%) が、その他の変数について、差は認められなかった。追跡期間中央値は 7.8 カ月、生存期間中央値は 11.2 カ月、効果持続期間は 1 カ月であった。多変量解析によりゲフィチニブの抗腫瘍効果ありと、PS 0-1 は生存期間の有意な予後因子ではないことが判明した。

表 22 抗腫瘍効果及び生存期間に影響する因子

因子	全生存期間* ハザード比 (95%信頼区間)、 p 値	奏効率** p 値
ゲフィチニブの効果	4.905 (1.958-12.287) 0.0007	-

因子	全生存期間* ハザード比 (95%信頼区間)、 p 値	奏効率** p 値
年齢	0.961 (0.907-1.017) 0.1705	-
性別 (女性 vs.男性)	1.011 (0.482-2.121) 0.9761	0.0330
前治療数 (1-2 vs 3-4)	0.913 (0.408-2.042) 0.8243	0.5205
PS (0-1 vs 2)	0.433 (0.198-0.951) 0.0369	0.1749
病期 (IIIb/IV)	0.433 (0.138-1.357) 0.1508	0.6191
前治療の効果 (あり vs.なし)	1.338 (0.613-2.920) 0.4645	0.3428

\* ハザード非と p 値は Cox 比例ハザードモデル (多変量) により決定した

\*\* p 値は重回帰ロジスティック解析により決定した

主な有害事象は Grade 1/2 の皮疹 (69%)、Grade 1 の下痢 (20%)、悪心 (13.5%)、味覚障害 (12%)、肝酵素値への影響 (GPT 14%、GOT 8%)、ヘモグロビンへの影響 (33%) であった。ILD や治療関連死はいずれも認められなかった。

## 11. 初回治療としてのゲフィチニブの第 II 相試験<sup>12</sup>

本試験は化学療法未治療の評価可能な症例 40 例を対象とし、奏効率を主要評価項目として実施された第 II 相試験である。全対象患者は PS 0 又は 1 で、うち 60%が男性、75%は腺癌患者で、80%は喫煙歴があるか現在喫煙していた。8 週間以内に PR が認められないか、4 週目までに腫瘍縮小効果が得られない場合、治療は中止された。抗腫瘍効果は 12 例 (30%) で、また SD は 16 例 (40%) で認められた。奏効率は女性 (女性 56%、男性 13%)、喫煙経験のない患者 (喫煙経験なし 75%、現在喫煙している、又は喫煙歴あり 19%)、及び腺癌患者 (腺癌 37%、扁平上皮癌・大細胞癌 10%) で高い値を示した。23 例の患者が 2 次化学療法を受けたが、これらの患者群における PR の割合は 39%であった。全般的生存期間の中央値は 11 カ月で、抗腫瘍効果の認められた患者で生存期間は長かった (PR 患者の生存期間中央値は 12 カ月未満であったが、SD や PD 患者の場合は 7.7 カ月であった。)

主な有害事象は Grade 1 の皮疹、下痢及び肝機能障害であった。治療期間中に 6 例の患者で ILD が発現し、うち 3 例はゲフィチニブ投与中に ILD が発現し、1 例ではゲフィチニブの投与中止から約 1 週間後に、また 2 例ではシスプラチン・ピノレルピンによる 2 次治療中に ILD が発現した。その結果、死亡例は 4 例であった。

## 12. 複数の肺転移とゲフィチニブの抗腫瘍効果間の関連性<sup>13</sup>

この調査は、複数の肺転移 (肺転移巣数が 6 以上) とゲフィチニブの抗腫瘍効果間の関連性をレトロスペクティブに評価することを目的として実施された。253 例の患者がゲフィチニブの投与を受け、うち抗腫瘍効果が評価可能な症例数は 222 例であった。前治療歴については、前治療なし (24%)、1-2 レジメンの治療歴あり (65%)、3 レジメン以上の治療歴あり (11%) の患者

が調査対象症例に含まれていた。また対象症例のうち 64%が男性患者で、65%が喫煙者であり、腺癌患者は 75%であった。喫煙患者の奏効率は 12%で、非喫煙者では 55%、また肺転移のある患者の想効率は 51%、ない患者では 15%であった。抗腫瘍効果が認められた患者では、20 カ月時点で全般的生存期間の中央値はまだ得られておらず、PR が認められなかった患者での全般的生存期間の中央値は 7 カ月以下であった。

表 23 抗腫瘍効果の予測因子に関する単変量解析及び多変量解析

変数	奏効率 (%)	一変量解析 p 値	多変量解析 オッズ比 (p 値)
組織型			
非腺癌	7	<0.0001	3.103 (0.0515)
腺癌	34		
喫煙状況			
あり	12	<0.0001	7.883 (<0.0001)
なし	55		
性別			
女性	44	<0.0001	1.315 (0.6059)
男性	17		
年齢 (歳)			
>70	18	0.2128	-
<70	29		
前化学療法			
あり	27	0.8598	-
なし	28		
多発性肺転移			
あり	51	<0.0001	4.286 (<0.0001)
なし	16		

### 13. Summary:

ゲフィチニブは日本人の NSCLC 患者において、高度に一貫性のある奏効率を示した。表 24 及び表 25 に上記試験・調査で確認された抗腫瘍効果と生存期間の予測因子のまとめを記載した。女性、腺癌、非喫煙者が、抗腫瘍効果の予測因子として一貫して認められた。さらに PS と腺癌が生存期間延長の予測因子であるとの共通した認識が得られている。

表 24 ゲフィチニブ治療による抗腫瘍効果の予測因子

IDEAL	WJTOG	NCCCH	Kinki	Hotta	Kim	Katakami	Niho	Goto
女性	女性	女性	女性			女性	女性	
PS 0-1	PS 0-1		PS 0-1					
腺癌	腺癌	腺癌			乳頭腺癌		腺癌	
非喫煙者	非喫煙者	非喫煙者	非喫煙者				非喫煙者	非喫煙者
	転移なし			年齢 > 70				
				脳転移	胸膜転移			肺転移

表 25 ゲフィチニブ治療時の生存期間の予測因子

IDEAL	WJTOG	Katakami
PS 0-1 腺癌	PS 0-1 腺癌 女性 非喫煙者 低酸素症 転移なし	PS 0-1 ゲフィチニブの効果

しかし、扁平上皮癌患者、喫煙患者についてもゲフィチニブ治療によるベネフィットが全くない訳ではない。表 26～表 28に上記試験・調査の結果報告された男性、扁平上皮癌、及び喫煙患者における奏効率を示した。

表 26 扁平上皮癌での奏効率

試験	RR	参考文献番号
IDEAL 1 250mg 日本人サブグループ	7.7 (non-adeno)	2
NCCCH	6% (1/17)	4
WJTOG	12.8% (50/392)	3
Hotta	18% (2/12)	9
Niho	10% (1/10)	12
Goto	7% (2/25)	13

表 27 男性での奏効率

試験	RR (%)	参考文献番号
IDEAL 1 250mg 日本人サブグループ	22.9	2
NCCCH	23	4
Kinki University	9.4	5
WJTOG*	-16	3
Hotta	24% (9/38)	9
Kim	41% (7/17)	01
Katakami	25% (10/40)	11
Niho	13% (3/24)	12
Goto	17% (11/64)	13

\* オッズ比の基づき計算した

表 28 喫煙患者での奏効率

試験	RR (%)	参考文献番号
IDEAL 1 250mg 日本人*	16.7	2
NCCCH	16 (heavy smokers)	4
Kinki University	9.1	5
WJTOG**	-15	3

\* 喫煙歴は LCS 質問表に基づいた

\*\* オッズ比に基づき計算した

安全性に関しては、数種の報告によるILDの発現率は3~6%の範囲にあった。ILD発症のリスク因子としては、ゲフィチニブ治療開始以前から認められる肺繊維症、PSの悪さ、及び喫煙が繰り返し取り上げられている。ILD発症までの時間、及びPSの悪さも、ILDの予後因子としてさらに数人の研究者により指摘されている。これらの所見を表29~表31にまとめた。

表 29 日本人でのILD報告頻度

	症例数	ILD発症例数(発症率)	ILDによる死亡率
OLCSG	330	15(4.5%)	8(2.4%)
WJTOG	1976	70(3.2%)	31(1.6%)
SI	3322	213(5.8%)	83(2.3%)

表 30 ILD発症の危険因子

OLCSG	WJTOG	SI
既存のIPF	男性	PS
PS	低酸素症	喫煙
前放射線療法	喫煙	既存のIPF
		前化学療法

表 31 ILDの予後因子

OLCSG	WJTOG	PMS
AIP様	PS	男性
ILDの発症時期	ILDの発症時期	PS
既存のIPF		

## 14. 総合的結論とアストラゼネカ社の見解

治験段階から実医療での使用段階に至るまで、ゲフィチニブは日本人のNSCLC患者において一貫して20%~30%の奏効率を示している。また、ゲフィチニブは女性、腺癌、非喫煙患者のサブグループに対し最大のベネフィットをもたらし、このサブグループでしばしば劇的な抗腫瘍効果を示す。しかし、男性、扁平上皮癌、喫煙患者のサブグループにおいても、ゲフィチニブ治療のベネフィットが全くないという訳ではなく、ベネフィットの程度が他のサブグループにおける場合よりも小さいことが示されている。さらに、治療ベネフィットの増大や全般的生存期間に対する寄与という面では、病勢コントロール率や症状の改善が重要な因子であることが判明した。ILDのリスクに関しては、研究者によって報告されるILDの発現率が異なるが、3~6%の範囲にある。ILDの発現率に関しては、アストラゼネカ社が実施している現在進行中のケースコントロール試験により、近い将来より正確な値が得られるものと考えられる。ILD発症のリスク因子については、ゲフィチニブ治療開始以前から認められる肺繊維症、全身状態の悪化、及び喫煙がリスク因子であるとの、共通の認識がある。さらに全身状態の悪化と男性は、ILD発症の予後因子として挙げられている。本薬を総合的に評価する上で、ゲフィチニブは限られた治療の選択肢しかない、病期の進んだNSCLC患者のための治療法であることを理解することが重要である。全体

として、ゲフィチニブにおけるリスクとベネフィットのバランスは、現在日本で使用されている他の抗がん剤と同程度であると考えられる。

上記に記載した科学的エビデンスに基づき、弊社としては、ゲフィチニブが日本人患者においてバランスのとれたリスクとベネフィットを示していると考ええる。本薬は NSCLC 患者の治療において重要な薬剤と考えられる。本薬は抗腫瘍効果や症状の改善が得られる全てのサブセットの患者にベネフィットをもたらすことができる。ゲフィチニブ投与前の患者の臨床状態を注意深く評価し、また特発性肺繊維症、間質性肺炎、じん肺症、薬剤性肺炎等の患者や、全身状態の悪い患者を除外することにより、本薬投与開始後ILDを発症しやすい患者のリスクを低減することが可能である。現時点では、男性、喫煙者又は非腺癌患者を本薬の治療対象から除外することは適切であるとは思えない。このような制限を加えることは、倫理的な側面においても、本薬によるベネフィットを受けられる機会を上記患者から奪う結果になり、賢明な措置であるとは考えられない。

## 15. References

1. Fukuoka et al, Journal of Clinical Oncology,21(12),2237-2246 (2003)
2. 西脇ら, 癌と化学療法, 31(4),567-573, 2004
3. 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. Takano et al, Lung Cancer, 45, 93-104, 2004
5. 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. 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. 社内ファイル
9. Hotta et al, Lung Cancer, 46, 255-261, 2004
10. Kim et al, Clin Cancer Research, 10, 7311-7317, 2004
11. Katakami et al, ASCO 2003, Abs 2679 + presentation
12. Niho et al, ASCO 2004, Abs 7059 + presentation
13. Goto et al, ASCO 2004, Abs 7098 + presentation

3. 遺伝子変異と間質性肺炎等の副作用との関係について、

(1) 現在東京大学医科学研究所と共同で実施している SNPs (一塩基多型) 解析の調査内容 (研究デザインを含む) と進捗状況、これまでに得られた知見及び今後の予定について詳細に説明すること。

(2) 上記 (1) 以外で、遺伝子変異やプロテオミクスと間質性肺炎等の副作用との関係を調査した文献、学会発表等をすべて集め、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。

(3) 上記 (1) 及び (2) を踏まえ、現時点で遺伝子診断等の形で臨床応用する必要性及び妥当性について見解及びその根拠を示すこと。回答にあたっては、感度/特異度のみでなく、陽性反応的中度/陰性反応的中度の観点から議論を行うこと。

(1) 現在東京大学医科学研究所と共同で実施している SNPs (一塩基多型) 解析の調査内容 (研究デザインを含む) と進捗状況、これまでに得られた知見及び今後の予定について詳細に説明すること。

【回答】

アストラゼネカ社は東京大学医科学研究所の中村教授の協力のもと、遺伝子マーカー (SNPs) と間質性肺炎・急性肺障害 (ILD) との関連性を検討している。2003 年 7 月より実施された、IRESSA Retrospective 試験<sup>注)</sup> (アストラゼネカ社と東京大学医科学研究所との共同研究) における進行中の解析結果から、ゲフィチニブによる ILD 発症に関係する SNP の同定及びスコアリングシステム構築のための基盤が整いつつある。

この研究の第 1 段階は、肺癌患者を対象とし、日本の病院でレトロスペクティブに肺癌患者の遺伝子サンプルを収集した。即ち、イレッサの投与を受け、ILD を発症した患者 20 症例、非発症患者 30 症例、計 50 症例の非小細胞肺癌患者の遺伝子サンプルを入手し中村教授の研究室に送った。これらのサンプルを、J-SNP データベース<sup>1</sup>から得たゲノム全体、約 50,000 の SNPs で遺伝子型タイピングを実施した。探索的解析が 2004 年に終了したが、その結果 1000 以上 (1152) の SNPs が ILD の発症患者と非発症患者間で異なっていることが判明した (ILD と遺伝子間の関連性を示唆するエビデンス)。

本研究で実施されたゲノム全体にわたる解析は、極めて先端的な科学的手法であり、解析により得られた膨大な量のデータの統計解析については、信頼性の高い方法として確立された解析手法はない。現在の統計解析法では非常に多くの仮説を同時に検証するため、遺伝子と検討対象の特性項目間で多くの潜在的関連性を示唆するデータが得られるかも知れないが、これらの関連性の多くまたは大部分は偽陽性である可能性が高い。さらに、1 症例あたり多数の SNPs を検査していること、また検討対象患者数が少ないことから、特定の遺伝子が極めて高い遺伝子的リスクを持たない限り、ILD の発症例、非発症例、さらにコントロール症例を区別する個々の SNPs を特定するための検出力は低い。このような手法の代替 (補足) 法として、スコアリングシステム

注) 東京大学医科学研究所とアストラゼネカ社との共同研究：正式名称「ゲフィチニブ (イレッサ<sup>®</sup>錠 250) の服薬で生じる急性肺障害・間質性肺炎症の後向き研究一文部科学省リーディングプロジェクトの一環として」

<sup>1</sup> Haga et al, J Hum Genet. 2002; 47(11):605-10