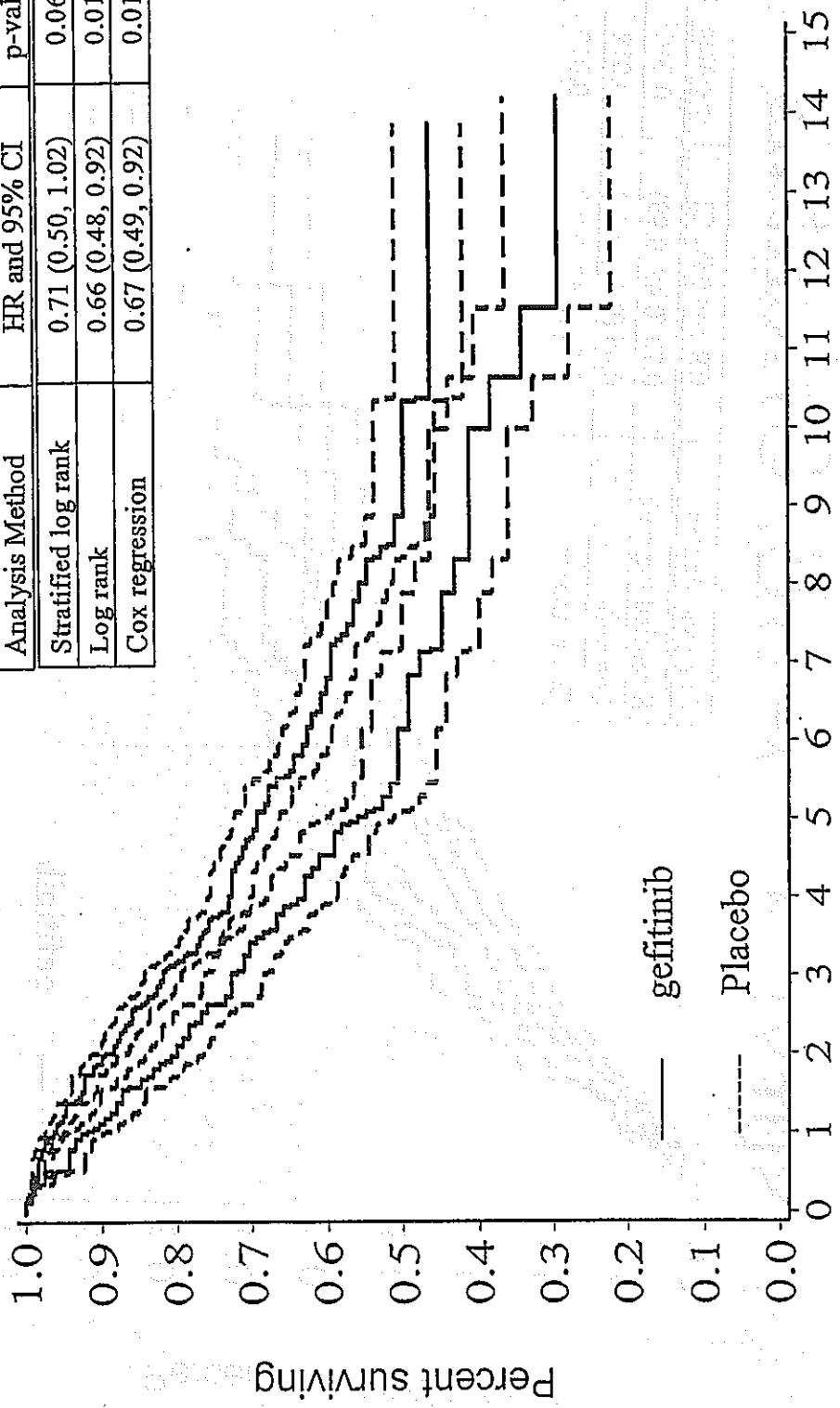


Survival +/- SE: Non-smokers

Analysis Method	HR and 95% CI	p-value
Stratified log rank	0.71 (0.50, 1.02)	0.061
Log rank	0.66 (0.48, 0.92)	0.013
Cox regression	0.67 (0.49, 0.92)	0.012

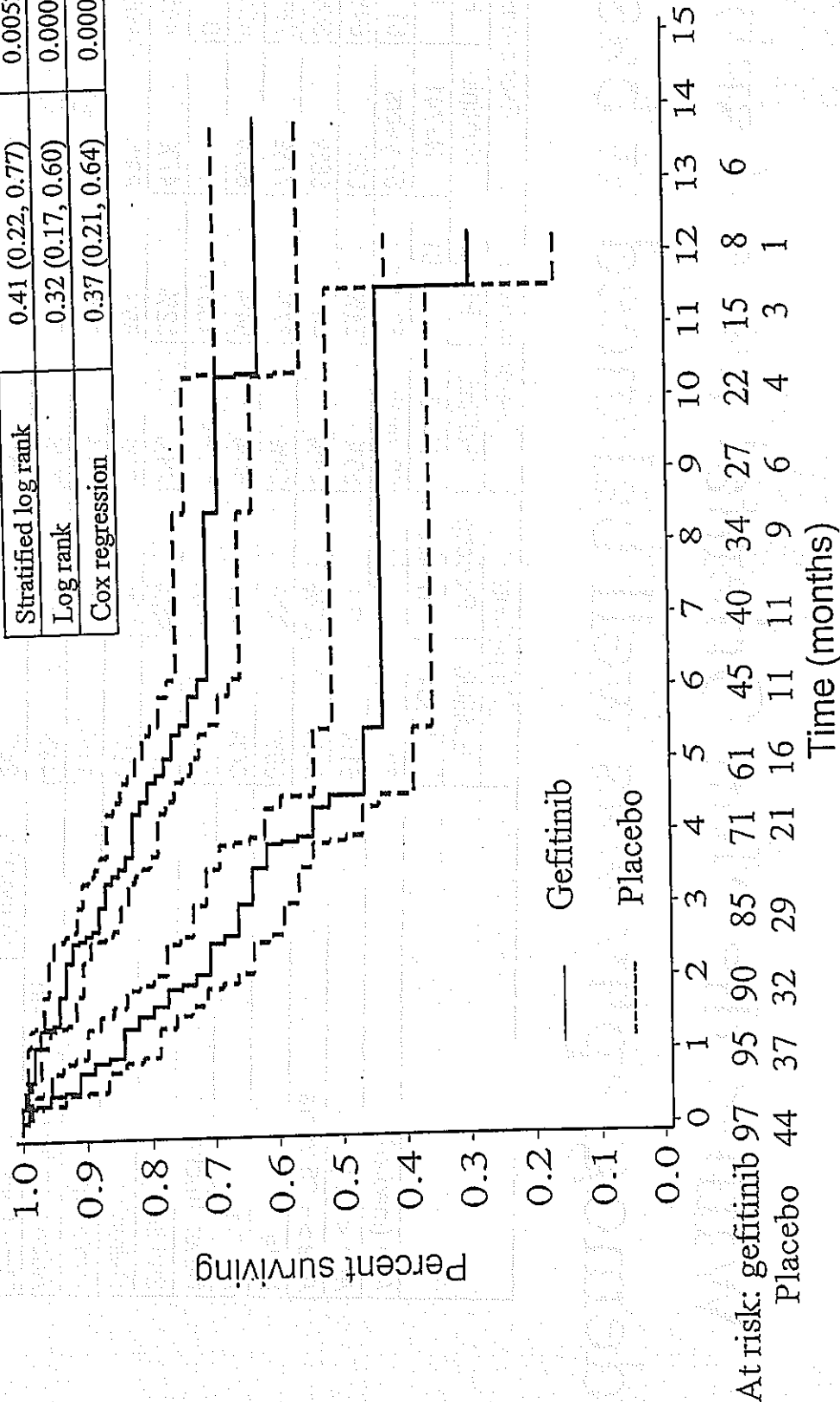


At risk: gefitinib 250 239 222 201 161 138 103 82 62 43 33 22 10 6
 Placebo 125 115 100 89 65 52 40 33 25 17 13 8 4 1 1

SE by Greenwoods formula

Survival +/- SE : Oriental non-smokers

Analysis Method	HR and 95% CI	p-value
Stratified log rank	0.41 (0.22, 0.77)	0.0052
Log rank	0.32 (0.17, 0.60)	0.0003
Cox regression	0.37 (0.21, 0.64)	0.0004



Within the Non Oriental patient subset, demography was well balanced at baseline

	All patients			Never smoked		Ever smoked	
	Gefitinib	Placebo		Gefitinib	Placebo	Gefitinib	Placebo
	N=894	N=456		N=153	N=81	N=741	N=375
Age (median)	62 years	61 years		62 years	63 years	62 years	61 years
Age < 65 years	61%	62%		56%	54%	62%	64%
Age >= 65 years	39%	38%		44%	46%	38%	36%
Male	69%	69%		34%	37%	77%	76%
PS 0-1	64%	68%		66%	64%	63%	69%
Never smoked	17%	18%		100%	100%	0	0
2nd line	47%	45%		48%	52%	47%	44%
Refractory	89%	90%		86%	85%	89%	90%
Intolerant	11%	10%		13%	12%	11%	9%
Adenocarcinoma histology :	44%	45%		71%	62%	38%	41%
Time from diagnosis to randomisation	<6 months	26%		35%	21%	24%	24%
	6-12 months	36%		29%	42%	38%	39%
	> 12 months	37%		35%	37%	38%	37%
Best response to prior chemotherapy	CR/PR	17%		11%	24%	18%	18%
	SD	37%		42%	39%	36%	38%
	PD/NE	46%		46%	33%	45%	44%

Within the Oriental patient subset, demography was well balanced at baseline

	All patients		Never smoked		Ever smoked	
	Gefitinib N=235	Placebo N=107	Gefitinib N=97	Placebo N=44	Gefitinib N=138	Placebo N=63
Age (median)	61 years	61 years	58 years	55 years	64 years	64 years
Age < 65 years	59%	64%	68%	82%	53%	52%
Age >= 65 years	41%	36%	32%	18%	47%	48%
Male	60%	60%	21%	27%	87%	83%
PS 0-1	72%	72%	72%	70%	72%	73%
Never smoked	41%	41%	100%	100%	0	0
2nd line	54%	65%	52%	64%	55%	65%
Refractory	93%	97%	94%	100%	93%	95%
Intolerant	7%	3%	6%	0	7%	5%
Adenocarcinoma histology	64%	64%	77%	84%	55%	49%
Time from diagnosis to randomisation						
<6 months	25%	32%	22%	41%	27%	25%
6-12 months	40%	38%	38%	34%	41%	41%
> 12 months	35%	30%	40%	25%	32%	33%
Best response to prior chemotherapy						
CR/PR	21%	21%	22%	16%	21%	24%
SD	34%	32%	35%	32%	34%	32%
PD/NE	44%	48%	43%	52%	45%	44%

癌の組織型、性別、喫煙歴の別による有効性

癌の組織型、性別、喫煙歴の別によるイレッサの有効性の日本及びアジア地域での報告についてを、以下の表にまとめた。

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%)

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%)

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%)

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%)

引用文献

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. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

7. 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

8. 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

Gefitinib とは○

EGFR は細胞膜を貫通する受容体型チロシンキナーゼであり、erbB-1 によりコードされる 170 kDa の糖タンパクである。通常、二量体として機能体を形成している。リガンドとしては、EGF, TGF- α , amphiregulin, heparin binding EGF, β -cellulin, epiregulin が報告されており、これらリガンドとの複合結合位、膜貫通部位、チロシンキナーゼ部位から構成されている。リガンドとの結合による立体構造の変化に伴い、チロシンキナーゼ部位における ATP との結合が促進されることによりチロシンキナーゼ活性が付加される。EGFR のチロシンキナーゼにより直接リン酸化を受けると生理活性分子としては、Ras, Raf-1, MAPK のリン酸化カスケードの基となる Src, Akt の活性化を誘導する PI3K など知られており、種々のシグナル伝達系を活性化することにより、細胞の増殖、分化、アポトーシスの誘導能、癌細胞の転移能などをさまざまな癌細胞の特性に関与していると考えられている。

EGFR の活性化は前に述べたリガンドとの結合により促されるが、それとは別に EGFR の過剰発現あるいは自己リン酸化の亢進によりその機能の増強が促進される。EGFR の遺伝子変異、とくに受容体部分の deletion が認められており、リガンドとの結合なしにそのチロシンキナーゼ活性が恒常的に亢進されているとの報告があるが、詳細は不明である。EGF レセプター (Her1) と相同性を有するいくつかの受容体型チロシンキナーゼが存在する。乳癌で過剰発現することが知られる Her2/Neu もその一つであり、erbB-2 によりコードされる。その他、Her3, Her4 の存在も明らかになっており、これらの erbB ファミリーは単独での二量体の形成のみならず、クロストークを形成していることが知られている。クロストークの生理的役割についての詳細は不明である。種々の癌種において EGFR の過剰発現が報告されている。非小細胞肺癌で 40~80% の過剰発現

を認めるとともに、乳癌、大腸癌、腎癌、頭頸部癌でも高い過剰発現率を示す。また、これらの過剰発現は臨床病理学的検討の結果、さまざまな固形癌において予後因子、癌の進展に寄与する因子として報告されている (Table 1)。このことは、EGFR が癌の増殖の決定因子として作用していること、生物学的特徴の決定因子として作用していることを示唆している。

gefitinib は EGFR チロシンキナーゼの ATP 結合部位における ATP との競合作用を有し、チロシンキナーゼの自己リン酸化を抑制することによりチロシンキナーゼ活性を抑制する。その結果、理論的には EGFR のもつ増殖、浸潤、分化、転移に關連するシグナル伝達経路を遮断することにより抗癌作用を発現するものと考えられている。

Gefitinib の臨床試験

1. 臨床第 I 相試験

gefitinib は経口投与可能な薬剤であり、その臨床第 I 相試験は 1 日 1 回、14 日間投薬 14 日間休薬のスケジュール、または 28 日間連続投与スケジュールで実施された。日本で実施された臨床第 I 相試験を含めて世界で 4 つの第 I 相試験が実施されており、254 例の癌患者に gefitinib が投与された結果、既治療非小細胞肺癌 100 症例中 10 例において明らかな腫瘍縮小効果 (partial response: PR) を認めた。

投与量増大因子は下痢、肝機能障害であり、もつとも頻発する副作用は脂溶性皮膚疹であった。これらの副作用は投与量依存性を示したが、ほとんどの症例で血液検査は認められず、従来の抗癌薬とまったく異なった副作用プロファイルを示した。本薬剤は約 60% が吸収され、ほとんどは肝臓で CYP3A4 により代謝され便中に排泄される。日本で実施された臨床第 I 相試験では 23 例の非小細胞肺癌中 5 例で部分寛解 (PR) を認め、そのうち 3 例については 1 年半を超え長期の病状改善効果が確認された。しかしながら、副作用の状

Table 1. 日本人における gefitinib の臨床効果 (IDEAL1)

Table with 6 columns: サブグループ (患者数), 性別, 年齢, 既往歴, 生存期間中受益 (day) (95%CI), 1 年生存率 (%), TTP (day) (95%CI). Rows include 250 mg (n=51), 250 mg (n=16), 250 mg (n=35), 250 mg (n=38), 250 mg (n=13), Overall (n=102), and Summary (n=142).

ND: not determined. [文献および引用]

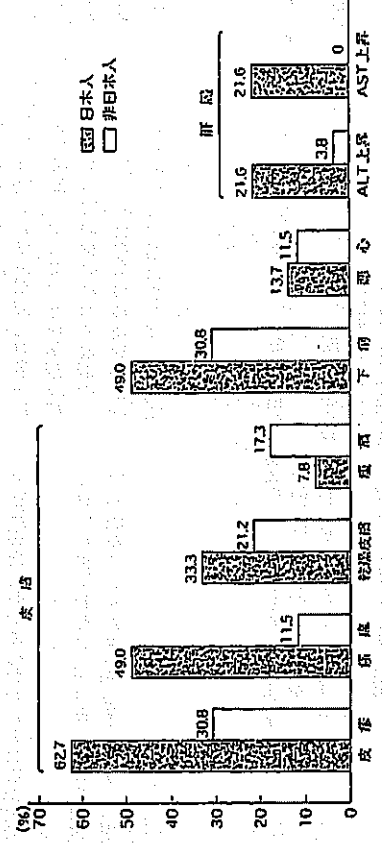


Fig. 1. 日本人と非日本人における副作用の出現頻度比較 (IDEAL1 のサブセット解析より)

与量依存性とは異なり、4 つの臨床第 I 相試験で有効性を示した症例の投与量は 150 mg/day から 1,000 mg/day まで均等なばらつきを示した。臨床第 I 相試験の結果からは至適投与量を決定することはできなかった。600 mg/day 以上では、副作用のために 10% の患者において治療継続ができなかったことから、臨床第 II 相試験における至適投与量の決定が必要となった。

2. 臨床第 II 相試験 (IDEAL1) とその日本人サブセット解析
これら臨床第 I 相試験の結果に基づいて、日本、

ヨーロッパ、オーストラリアのインターナショナルルスタディとして既治療非小細胞肺癌を対象とした gefitinib 単剤による連日投与による臨床第 II 相試験 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer: IDEAL1) が実施された。その結果、全体として約 20% の有効率が 200 症例を超える発症症例数をもって再現された (Table 1)。

また、本試験では 250 mg/day と 500 mg/day の 2 つの投与量での無作為比較試験として実施された結果、両群間に有効性の差は認められず、明らかに副作用は高投与群で多く認められた。