

- 3) Hamada C et al : Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non-small-cell lung cancer. Am Soc Clin Oncol 22 : 617s, 2004
- 9) Winton T et al : A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR. 10. Am Soc Clin Oncol 22 : 621s, 2004
- 0) Strauss G et al : Randomized clinical trial of adjuvant

- chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. Am Soc Clin Oncol 22 : 621s, 2004
- 21) Keller SM et al : A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer : Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 343 : 1217, 2000

## 《実際の治療方法》 分子標的薬 gefitinib の使い方

中川 和彦\*

### 要 旨

- gefitinib の使用法は現時点では以下のようにまとめられる。
  - 1) 用法・用量では 250 mg/day を毎朝食後 1 回内服する。週日投与が基本であり、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。
  - 2) 適応疾患は現在のところ進行・再発非小細胞肺癌である。
  - 3) アジア人、女性、肺腫瘍、喫煙経験のない患者に高い有効性を示す。
  - 4) 一般的に副作用の少ない薬剤であるが、間質性肺炎、皮膚症状、下痢、肝機能障害が出ることもあり、注意を要する。
- gefitinib は、使用において臨床試験による証明がなされておらず、今もって不明な点が多い。

## Photo Report 原稿募集

临床上、貴重な写真原稿を募集いたします。  
胸部 X 線、CT、エコー、心電図、そのほか、患者の顔貌、皮膚等の肉眼所見まで、“目でみるページ”として取り上げられるものは何でも受け付けます。

1 枚でも、貴重なものであれば採用いたしますので、奮ってご応募ください。

- ・規 格：写真 1~2 枚  
解説 400 字以内
- ・掲載号：随時(増大号をのぞく)、受付順
- ・採 否：「内科」編集委員会にて決定します。
- ・応募要領：写真は紙焼きにてお送りください(カラーも可)。  
原稿は、写真も含め、正副 2 通をお送りください。

### 表紙掲載

表題、執筆者名(3 名まで)、所属、住所(大学病院以外の場合)

### 本 文

可能な限り、フロッピーをお付けください。  
外国語はできるかぎり和訳し、外国人名、また、和訳しえない外国語のみ欧文表記としてください。

### 写 真

写真中に必要な文字、矢印などはトレーシングペーパーに記入してください。  
ネームは原則として和文表記にしてください。

### 文 献

記載順序は出処順とし、1)、2)、3) 式としてください(3 個以内)。

### 掲 載

筆頭執筆者に本誌 1 部および別刷り 30 部を贈呈いたします。

本誌に掲載される著作物の複製権・翻訳権・上映権・放送権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、株式会社南江堂が保有いたします。

### 原稿送付先

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号  
(株)南江堂 「内科」編集室

### はじめに○

imatinib, trastuzumab, gefitinib といった分子標的治療薬の登場を契機として「抗癌薬治療も新しい時代を迎えた」と身の引き締まる思いに駆られているのは私だけのことであろうか。悪性腫瘍の治療、とくに進行した固形癌の薬物療法に関しては、副作用の強さに比して効果の少ない治療法に大きなむなしさを感じていた。血液疾患において輝かしい成功を治めてきた大薬多剤併用療法と同じ方向線上には解決を見出すことは不可能であることを誰もが予想していた。

gefitinib の臨床開発が開始された 1998 年ごろ、epidermal growth factor receptor (EGFR) のチロシンキナーゼ活性を抑制する薬物が癌の治療に有効性を示すであろうと期待していた臨床研究者は少なかつた。しかし、従来の抗癌薬では固形癌の重い扉を開くことはむずかしいことはわかっていた

ため、これまでに試したことのない新しい治療法を行ってみることはほうが従来の抗癌薬の焼き増しを重ねるよりもまだという考えで、臨床第 I 相試験を開始したように覚えている。この薬剤が根本的な治療戦略において強い確信を与えてくれるまでには長い時間を必要とした。つまり、gefitinib が真に EGFR を標的とした分子標的治療薬であり、非小細胞肺癌もまた慢性骨髄性白血病や c-kit 陽性消化管間質腫瘍と同じように BCR-Abl や c-kit のように癌化または癌の悪性化に重大な働きを担っている生理活性分子の働きを抑えることによって画期的な効果を得ることができるといふ治療戦略に対する確信を得るためには、EGFR mutations の発見と gefitinib 感受性との関連性についての情報が絶対的に必要だったのである。

有効な薬剤の開発には何と不思議なことが多いことか、驚きを隠すことができない。

\* K. Nakagawa (福岡) : 近畿大学腫瘍内科。

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- $\alpha$ , amphiregulin, heparin binding EGF,  $\beta$ -cellulin, epiregulin が報告されており、これらリガンドとの接合部位、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点となる Shc, Akt の活性化を誘導する PI3K などが知られており、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活性化が促進される。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。そのほか、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、頸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、さまざまな癌形において予後因子、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 が基礎的研究においてさまざまな癌細胞の生物学的特徴の決定因子として作用していることを、さらには癌治療上の有力な標的分子とな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、転移に関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。

投与量規定因子は下痢、肝機能障害であり、もっとも頻発する副作用は脂漏性皮膚疹であった。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毒性は認められず、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、ほとんどは肝臓にて Cyp3A4 により代謝され糞便中に排泄される。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 年半を超える長期的抗腫瘍効果が確認された<sup>1)</sup>。しかしながら、副作用の投

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

サブグループ (患者数)	客観的抗腫瘍効果 (%)	生存期間中央値 (day) (95%CI)	1 年生存率 (%)	TTP (day) (95%CI)
250 mg (n=51)				
性別				
女性 (n=16)	37.5	550 (266~ND)	68.8	
男性 (n=35)	22.9	371 (219~ND)	51.6	
組織型				
肺癌 (n=38)	34.2	505 (266~ND)	64.8	
その他 (n=13)	7.7	243 (103~453)	30.8	
小計	27.5	414 (261~ND)	57.0	114 (86~128)
overall (n=102)				
性別				
女性 (n=38)	39.5	414 (331~534)	63.8	
男性 (n=64)	20.3	309 (243~385)	40.4	
組織型				
肺癌 (n=78)	33.3	406 (323~505)	53.6	
その他 (n=24)	8.3	275 (187~385)	35.7	
計	27.5	361 (303~414)	49.6	115 (86~142)

ND: not determined.

【文献 2) より引用】

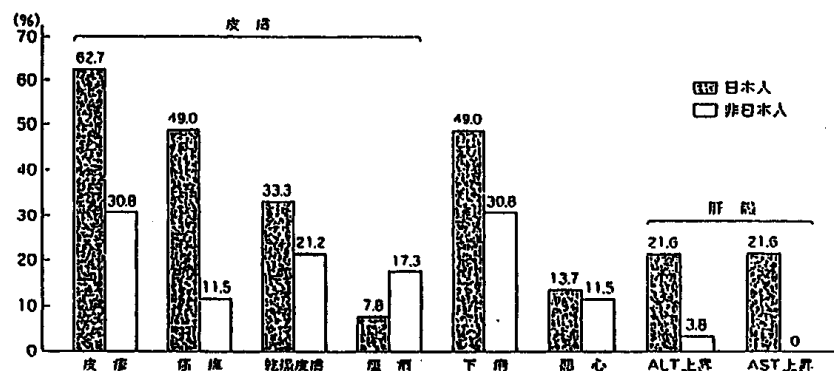


Fig. 1. 日本人と非日本人における副作用の出現頻度比較 (IDEAL1 のサブセット解析より)

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<sup>2)</sup>。その結果、全体として約 20% の有効率が 200 症例を超える登録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量群で多く認められた

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

め、今後の推奨投与量としては 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)。主な副作用は皮膚毒性、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<sup>3)</sup>。この比較試験では、腫瘍縮小効果と症状改善率、QOL 改善率をプ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成績が発表された。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 と同様副作用の点から 250 mg/day が推奨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未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、標準的治療単独 (プラセボ) 群と比較された<sup>4,5)</sup>。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

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方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排出される可能性が高いと信じて疑わない。

4. トランスレーショナルスタディ

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ない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、肺腺癌、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)。ちなみに肺腺癌の日本人女性では有効率は 50% を超える。これはどのような生物学的な特異性に基いているのであろうか。この疑問を解決するためには 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。

では何が gefitinib の抗腫瘍効果を規定しているであろうか。この疑問に回答を与える重要な研究結果が報告された<sup>6,7)</sup>。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、生理的狀態ではこれら EGFR mutations は恒常的なチロシンキナーゼ活性の増強をもたらす activating mutations であり、EGFR を介するシグナルが異常に亢進し、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。幸運にもこれら 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 治療による圧倒的な感受性をもたらすものと推測される。

ここで驚かされるのは、EGFR mutations の発生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 例の検体から推測される奏効率を今回発表された 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 を標的分子として標的化していることが間接的に証明されたことである。癌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 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 発生率
非日本人非小細胞肺癌	10%	2%
日本人非小細胞肺癌	28%	26%
日本人肺腺癌	35%	32%
日本人女性肺腺癌	50%	57%

ておらず、今もってどう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、私個人の方針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る。

1. 用法・用量

IDEAL 1 および IDEAL 2 の結果より、gefitinib 250 mg/day、毎朝食後 1 回内服する。連日投与が基本であり、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第 I 相試験では 2 週間投与 2 週間休薬の投与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腫瘍の増大を認めることはなかったため、短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いたったのは、別段の理由があるわけではないので、患者が昼食後または夕食後を認めればそれでもまったくかまわない。また、食事前か食後かの問題もとくに大きな薬物動態の変化をもたらすわけではなく、便宜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術後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 を術後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による化学療法を実施した後の再発非小細胞肺癌例を対象として本剤を用いるべきである。国立がんセンター東病院から公表された未治療非小細胞

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複数報告されて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抗腫瘍治療が適応にならない患者と遭遇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、その選択肢を一際には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べきであることはいうまでもない。

### 3. 患者対象

gefitinib の効きやすい対象患者は、アジア人、女性、肺腺癌、喫煙経験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る。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ながらも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者を対象として、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 のチロシンキ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ただことから、erlotinib による SD (stable disease) にも効果が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。現在、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し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。その発生時期は治療開始 1 か月以内に生じることが多いとされ、この治療期間は酸素飽和度計や胸部 X 線写真、問診などにより頻回にチェックする必要がある。もし、その疑いがある場合には胸部 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体的ステロイド治療が必要とされる場合もあり、NCI-CTC grade 3 を得たずに grade 2 でも重症化しそうな場合には早めに gefitinib の投与を休止して皮膚炎の治まるのを待つ。grade 1 に収束すれば(投薬の必要がない程度)、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のある一定の頻度で経験する。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。投与と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 以上に肝機能のマーカーが上昇する場合がある。2 週間投与 2 週間休薬か、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ルを探索する。

### 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、好中球減少を含む骨髄抑制や強い嘔気・嘔吐を伴わず著明な腫瘍縮小を短期間のうちにもたらすことのできる治療法の存在は、いずれこの病期の完全制覇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) Nakagawa K et al: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) 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: 2140, 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 gemcitabine 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

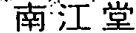


## 臨床研修救急一直線

● 編者 丸藤 哲 北海道大学病院

救急の研修の現場では最適な実践指南書が求められている。本書では「一次救急から三次救急」というのが特徴的なシステムと役割を解説し、現場で必須の実践の対処法を一次、二次、三次救急に分けてまとめた。心肺蘇生法、蘇生処置、搬送への対処、救急管理、外出処置・管理から、中継、搬送まで紹介。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環境にも頼りになる一冊。

■ 85頁 / 270頁 定価5,985円(本体5,700円+税5%) 2003.5



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）の結果の関係に関する資料

## 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**

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



## 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,  $e^\alpha$  refers to the baseline probability of response. In the simple case of a two level factor  $e^{\beta_k}$  can be interpreted as the odds of responding for those patients exposed to factor  $k$  compared to those not exposed. More generally,  $e^{\beta_k}$  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.

#### 4 MODEL BUILDING

When the data was analysed the group which showed a significant difference in tumour response rates was the comparison of Japanese and non-Japanese patients. To explore the reason for this apparent difference the data was analysed using logistic regression. The first analysis did not account for any baseline factors other than ethnicity and this resulted in an odds ratio of 3.27, indicating that the chances of responding was over 3 times higher for Japanese patients compared with non-Japanese patients (Table 1).

**Table 1 Unadjusted Model**

Parameter	Odds Ratio	95% CI	p-value	Interpretation
Ethnicity	3.27	1.57, 7.26	0.0023	The odds of responding is over 3 times higher for Japanese patients compared to non-Japanese patients.

CI Confidence interval.

In order to account for the observed baseline imbalances seen between Japanese and non-Japanese patients further logistic modelling was performed. This allowed odds ratios to be calculated from the model parameters, but unlike simple 2 x 2 tables the odds ratios were adjusted for all other relevant factors in the model. Therefore, the methodology allows the variation in the data to be explored further, making the assessment of the ethnic difference more sensitive and accurate.

Before the modelling was performed the data was reviewed to identify clinically meaningful baseline factors that may influence tumour response. The factors were then made into binary factors (0 or 1) or continuous factors. Each of the factors were then analysed in isolation to assess whether they were predictive of response. Those factors found to be of predictive of response at the 0.10 level were then considered in the multivariate logistical analysis. Table 2 shows the p-value for each of the parameters tested in the modelling.

**Table 2 Model Building – univariate effects**

Parameter	p-value
Duration of previous chemotherapy treatment	0.9553
Months from diagnosis to randomisation	0.7689
Number of previous chemotherapies	0.7372
Age group (<65 years vs ≥65 years)	0.7005

Parameter	p-value
Type of disease (measurable/non-measurable)	0.5280
Stage of disease (III vs IV)	0.4530
Number of evaluable lesions at entry	0.4342
Number of measurable lesions at entry	0.4325
Progressed on a previous chemotherapy	0.3522
Time from last dose of chemotherapy to randomisation	0.3156
Visceral metastases at entry	0.1838
Previously received surgery	0.1658
Tumour burden at entry	0.1512
History of lung disorder, chest pain, dyspnoea, increased cough or haemoptysis	0.1413
Previously received docetaxel	0.1103
Baseline lung cancer subscale score	0.0923 <sup>a</sup>
Body mass index at entry	0.0887 <sup>a</sup>
Performance status	0.0619 <sup>a</sup>
Previously received radiotherapy	0.0587 <sup>a</sup>
Histology	0.0013 <sup>a</sup>
Previously received other treatment <sup>b</sup>	0.0004 <sup>a</sup>
Gender	0.0003 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0.10: significance level for inclusion in the model (as stated in protocol).

<sup>b</sup> Other treatments include picibanil, investigational drugs, minomycin, marimastat and NOLVADEX.

As shown in Table 2, the baseline factors found to be predictive of response in isolation were baseline lung cancer subscale score, BMI, PS, receipt of previous radiotherapy, tumour histology, gender, and receipt of previous other treatment. Although the significance level used for model building was 0.1, as stated in the protocol, a further analysis was done using a 0.15 level to assess the robustness of the model. Using the higher threshold, two more factors were included in the logistic model (see Table 2). However, when the factors were considered in further multivariate models they were rejected at the 0.15 significance level, thus resulting in the same final model as found using a 0.1 threshold level.

The next step was to fit these seven parameters in one logistical model to assess their impact on the apparent difference seen between the ethnic groups. By incorporating this information into

one model, it allowed the ethnic comparison to be assessed after controlling for prognostic factors (see Table 3).

**Table 3 Model Building – multivariate effects**

Parameter	p-value
Body mass index at entry	0.7889
Previously received radiotherapy	0.6766
Ethnicity	0.2530
Baseline lung cancer subscale score	0.2231
Performance status	0.0814 <sup>a</sup>
Histology	0.0212 <sup>a</sup>
Gender	0.0166 <sup>a</sup>
Previously received other treatment <sup>a</sup>	0.0108 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0.10: significance level for inclusion in the model (as stated in protocol).

## 5 FINAL MODEL

As shown in Table 3, the main effects model indicated that PS, histology, gender and receipt of other treatments were related to tumour response. Although ethnicity was not significant at the 10% level, it was retained in the model to allow a final assessment of ethnic difference after adjustment for prognostic factors. The final step in the modelling was to assess whether there were any interactions between the prognostic factors. However, no interactions were significant ( $p>0.4$ ), so the main effects model was considered to be the best interpretation of the data (Table 4).

**Table 4 Final Adjusted Model**

Parameter	Odds Ratio	95% CI	p-value	Interpretation
Performance status	6.26	1.20, 115.36	0.0814	The odds of responding is over 6 times higher for PS 0 or 1 patients compared to PS 2 patients.
Received prior other treatment <sup>a</sup>	6.01	1.58, 26.15	0.0108	The odds of responding is 6 times higher for patients who received other treatments* prior to entry compared to those who did not.
Histology	3.45	1.29, 11.02	0.0212	The odds of responding is almost 3 ½ times higher for patients with adenocarcinoma compared to patients with other tumour histologies.
Gender	2.65	1.19, 5.91	0.0166	The odds of responding is over 2 ½ times higher for females than males.
Ethnicity	1.64	0.71, 3.93	0.2530	After accounting for all baseline imbalances the odds ratio indicates that the chance of responding is just over 1 ½ times higher for Japanese patients compared to non-Japanese patients.

<sup>a</sup> Other treatments include picibanil, investigational drugs, minomycin, marimastat and NOLVADEX.  
CI Confidence interval.  
PS Performance status.

The final column of Table 4 provides an explanation of the results. By comparing the model without adjustment for prognostic factors to the model with adjustment for prognostic factors, it was clear the amount of variation explained by these variables. Without the variation being explained in the unadjusted model (Table 1), the odds ratio for ethnicity was 3.27 ( $p=0.0023$ ).



However, after including these variables in the model, and allowing a more accurate assessment of the ethnic difference, the odds ratio was halved to 1.64 ( $p=0.2530$ ).

From the modelling results, it can be concluded that the odds of responding is 1.64 times higher for Japanese patients compared to non-Japanese patients, but as the 95% confidence interval crosses the value of 1 (representing equality) this difference is not considered to be statistically significant ( $p=0.2530$ ).

Using the following logit model and the parameterisation shown in Table 5, it was possible to calculate estimated probabilities of response for individual patients. This was done by substituting the relevant value of  $x_k$  (ie, either 0 or 1) into the equation below:

$$\text{logit}(p) = -4.8978 + 0.4951 * x_{\text{ethnicity}} + 1.8341 * x_{\text{PS}} + 1.7930 * x_{\text{other}} + 0.9726 * x_{\text{gender}} + 1.2382 * x_{\text{histology}}$$

**Table 5 Parameterisation for logistic model**

Parameter	Flags
$x_{\text{ethnicity}}$	0=non-Japanese 1=Japanese
$x_{\text{PS}}$	0=PS 2 1=PS 0 or 1
$x_{\text{other}}$	0=did not receive other previous treatment 1=did receive previous other treatment
$x_{\text{gender}}$	0=male 1=female
$x_{\text{histology}}$	0=squamous, undifferentiated, large cell or squamous & adenocarcinoma 1=adenocarcinoma

PS Performance status.

If we were to use the model to compare the probability of response for a Japanese patient given the average baseline characteristics of a non-Japanese patient (ie, PS=0-1, no other treatments, male and having adenocarcinoma), then we would find that the predicted probability of response was 20.9%. In a similar fashion, if we were to use the model to compare the probability of response for a non-Japanese patient given the average baseline characteristics of a Japanese patient (ie, PS=0-1, no other treatments, male and having adenocarcinoma), then we would find that the predicted probability of response was 13.9%.

In addition to this example, the model shows that at the most extreme situations, the estimated probability of response ranged from 0.74% to 71.9% for non-Japanese patients, and 1.21% to 80.8% for Japanese patients. Thus, when all prognostic factors are considered in the modelling, the range of response rates are very similar between the two ethnic groups.

## 6 DISCUSSION

Without making any adjustment for baseline imbalances, the odds of responding was over 3 times higher for Japanese patients compared to non-Japanese patients ( $p=0.0023$ ). However, upon reviewing the data, it was evident that there were many prognostic factors that favoured the Japanese patients. In order to account for these baseline imbalances, logistic modelling was performed to allow a more accurate assessment of the ethnic difference.

After accounting for baseline imbalances, the odds ratio for ethnicity was 1.64 ( $p=0.2530$ ) suggesting that the chances of responding was 1.64 times higher for the Japanese patients compared with the non-Japanese patients. However, as the confidence interval ranged from 0.71 to 3.93, we could not rule out the possibility that the true odds ratio may be equal to unity, indicating equal response rates in the ethnic groups.

Using the final logistic model, it was possible to calculate the estimated probabilities of response for individual patients depending on whether or not they had the prognostic factors identified in the modelling (ie, PS=0 to 1, receipt of prior other treatment, female, and adenocarcinoma histology). Estimation of the probability of response for a Japanese patient with the average baseline characteristics of a non-Japanese patient, gave a probability of response of 20.9%. Using the same methodology, the probability of response for a non-Japanese patient with the average baseline characteristics of a Japanese patient, gave a probability of response of 13.9%.

These estimated probabilities of response highlight the wide range of results that can be seen between patients irrespective of whether they are Japanese or non-Japanese. However, the fact that this trial involved a large number of patients ( $n=210$ ), it is unlikely that the results could be heavily influenced by patients with a very poor prognosis or patients with a very good prognosis. The trial data showed that the trial had a large representative population, thus making it likely that the trial results can be reproduced.

## 7 CONCLUSION

The results have suggested that without adjustment for baseline imbalances between Japanese and non-Japanese groups, there was a large difference between the two ethnicities. However, after accounting for the prognostic factors identified in the trial (ie, PS, histology, gender and the receipt of previous treatments other than chemotherapy, radiotherapy and surgery), using the modelling approach, it was clearly demonstrated that there was no statistically significant difference between the ethnic groups. In addition, when probabilities of response for patients within each ethnic group were estimated, the range of results were hugely overlapping; confirming similarity. This highlighted that when all prognostic factors were considered in the modelling, the range of response rates were similar between the two ethnic groups.

## **APPENDIX A**

### **Summary tables produced in response to DO questions**

- |                       |  |
|-----------------------|--|
| Tables T99.1 to T99.3 | Response rates and durations of first-line chemotherapy regimen presented by dose        |
| Tables T99.4 to T99.6 | Response rates and durations of first-line chemotherapy presented by dose and ethnicity  |
| Tables T99.7 to T99.9 | Response rates and durations of second-line chemotherapy presented by dose and ethnicity |