

2. 腺がんと扁平上皮がんの違い、性別、喫煙者と非喫煙者の別による有効性及び安全性（特に急性肺障害・間質性肺炎の発現）との関係について、

- (1) 対象患者による差をプロスペクティブに見た（又はレトロスペクティブな調査で差が示されている）すべての臨床試験及び疫学調査の結果（論文、学会発表等）について、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中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。
- (2) 上記（1）の評価を踏まえ、現時点で腺がん、女性、非喫煙者等に効能を限定する必要性及び妥当性について、有効性のみならず間質性肺炎等の発生リスクの観点から見解及びその根拠を示すこと。

[回答]

イレッサの有効性及び安全性データについては、世界で数多くの文献が公表されている。本回答では学会等での発表や公表文献のうち、また現在進行中のアストラゼネカ社の臨床試験における日本人患者のデータを中心に検討した。具体的には、以下のプロスペクティブな臨床試験やレトロスペクティブな調査を取り上げ、要約を記載した。

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. 非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析
西脇ら, 癌と化学療法, 31(4), 567-573, 2004
3. ゲフィチニブ（イレッサ）投与非小細胞肺癌患者の予後因子の検討：WJTOG 最終報告
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. 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
5. 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
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. 非小細胞肺癌患者の gefitinib 治療における Interstitial Lung Disease (ILD) 発症の危険因子の解析
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. アストラゼネカ社が実施中の臨床試験
社内ファイル
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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

これらの報告について、癌の組織型、性別、喫煙歴の別による有効性及び安全性の関係を、以下の表にまとめた。

表 1 癌の組織型、性別、喫煙歴の別による有効性及び安全性の関係

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%)

山本ら (WJTOG 最終報告)

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	63	1025
女性	6	625
非腺癌	22	392
腺癌	47	1247
喫煙者	57	874
非喫煙者	5	653

- [性別] 感度 (ILD 発現例に占める男性の割合) 63/69 (91.3%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合) 625/1650 (37.9%)
- [組織型] 感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合) 22/69 (31.9%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合) 1247/1639 (76.1%)
- [喫煙歴] 感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合) 57/62 (91.9%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合) 653/1527 (42.8%)

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%)

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	5	72
女性	1	34
非腺癌	1	18
腺癌	5	88
喫煙者	6	72
非喫煙者	0	34

- [性別] 感度 (ILD 発現例に占める男性の割合) 5/6 (83.3%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合) 34/106 (32.1%)
- [組織型] 感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合) 1/6 (16.7%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合) 88/106 (83.0%)
- [喫煙歴] 感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合) 6/6 (100%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合) 34/106 (32.1%)

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%)

イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査 (特別調査)

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	150	1782
女性	65	1325
非腺癌	55	622
腺癌	155	2404
喫煙者	150	1644
非喫煙者	53	1334

(組織型不明 86 例)

(喫煙歴不明 141 例)

[性別]	感度 (ILD 発現例に占める男性の割合)	150/215 (69.8%)
	特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合)	1325/3107 (42.6%)
[組織型]	感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合)	55/210 (26.2%)
	特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合)	2404/3026 (79.4%)
[喫煙歴]	感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合)	150/203 (73.9%)
	特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合)	1334/2978 (44.8%)

米井ら

	ILD 発現	ILD 非発現
男性	12	208
女性	3	107
非腺癌	6	79
腺癌	9	235
喫煙者	13	189
非喫煙者	2	121

- [性別] 感度 (ILD 発現例に占める男性の割合) 12/15 (80%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める女性の割合) 107/315 (34.0%)
- [組織型] 感度 (ILD 発現例に占める非腺癌の割合) 6/15 (40%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める腺癌の割合) 235/314 (74.8%)
- [喫煙歴] 感度 (ILD 発現例に占める喫煙者の割合) 13/15 (86.7%)
 特異度 (ILD 非発現例に占める非喫煙者の割合) 121/310 (39.0%)

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%)

1. IDEAL 1 日本人サブセット^{1,2}

ゲフィチニブ単独療法を評価する国際多施設共同第 II 相試験である IDEAL 1 は、少なくともプラチナ製剤による化学療法を 1 レジメン含む、1 又は 2 レジメンの化学療法既治療の日本人及び非日本人の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象に実施された。IDEAL 1 に参加した日本人患者 (合計症例数 102 例、250 mg/日群、500 mg/日群、各 51 例) のみを対象に、レトロスペクティブな探索的サブセット解析を実施し、患者の生存期間に性別又は癌の組織型による影響が認められるかどうかを検討した。

1.1 有効性

図 1 に IDEAL 1¹ の有効性の結果を示した。

全体での奏効率 (CR+PR) は 250 mg 群で 18.4%、500 mg 群で 19.0%であった。病勢コントロール率 (CR+PR+SD) は、250 mg 群で 54.4%、500 mg 群で 51.4%であった。

日本人患者での奏効率は 250mg 群、500mg 群ともに 27.5%、病勢コントロール率は 250mg 群で 70.6%、500mg 群で 70.4%であった。

図 1 IDEAL 1 における奏効率

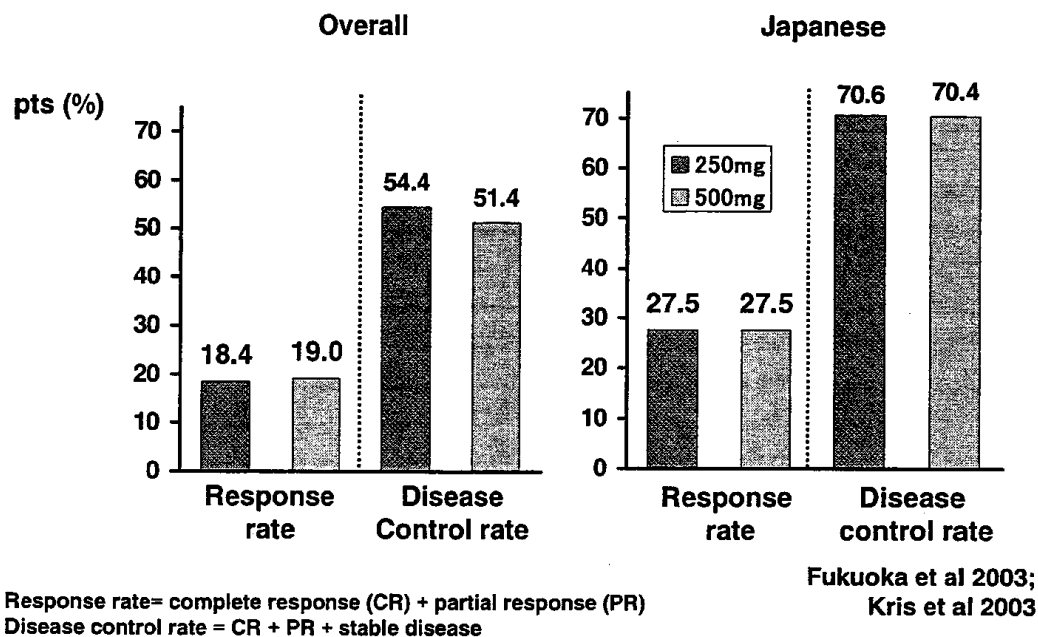


表 2 に本試験の日本人患者サブセットにおける奏効率 (RR)、病勢コントロール率 (DCR)、及び生存期間中央値 (MST)、1 年生存率と病勢進行までの時間を性別、癌の組織型別に示した。また、表 3 に、本試験における日本人患者サブセットの生存期間とゲフィチニブの抗腫瘍効果の予測因子に関する多変量解析結果を示した。

表 2 IDEAL 1 における日本人患者に対する有効性

250 mg (n=51)		RR (%)	DCR (%)	MST (M)	1yr survival (%)	TTP (M)
性別	女性 (n=16)	37.5	81.3	18.3	68.8	NA
	男性 (n=35)	22.9	65.7	12.4	51.6	2.9
組織型	腺癌 (n=38)	34.2	78.9	16.8	64.8	4.3
	腺癌以外 (n=13)	7.7	46.2	8.1	30.8	2.0
計		27.5	70.6	13.8	57.0	3.8

表 3 IDEAL 1 の多変量解析結果

		ロジスティック解析 (RR) ワズ比 (p)	Cox 分析(MST) ハザード比(p)
PS	0-1 vs. 2	6.26 (0.081)	3.54 (<0.0001)
組織型	腺癌 vs. 腺癌以外	3.45 (0.021)	1.66 (0.006)
性別	女性 vs. 男性	2.65 (0.017)	1.32 (0.158)
人種	日本人 vs. 非日本人	1.64 (0.253)	2.54 (<0.0001)

図 2には用量、性別、癌の組織型別の生存期間を示した。図 3はゲフィチニブ投与期間中の症状改善の有無別に生存期間を示した。図 4には日本人患者群における喫煙歴 (LCS アンケートにより調査) 別の生存期間を示した。

図 2 日本人患者における用量、性別、癌の組織型別の生存期間

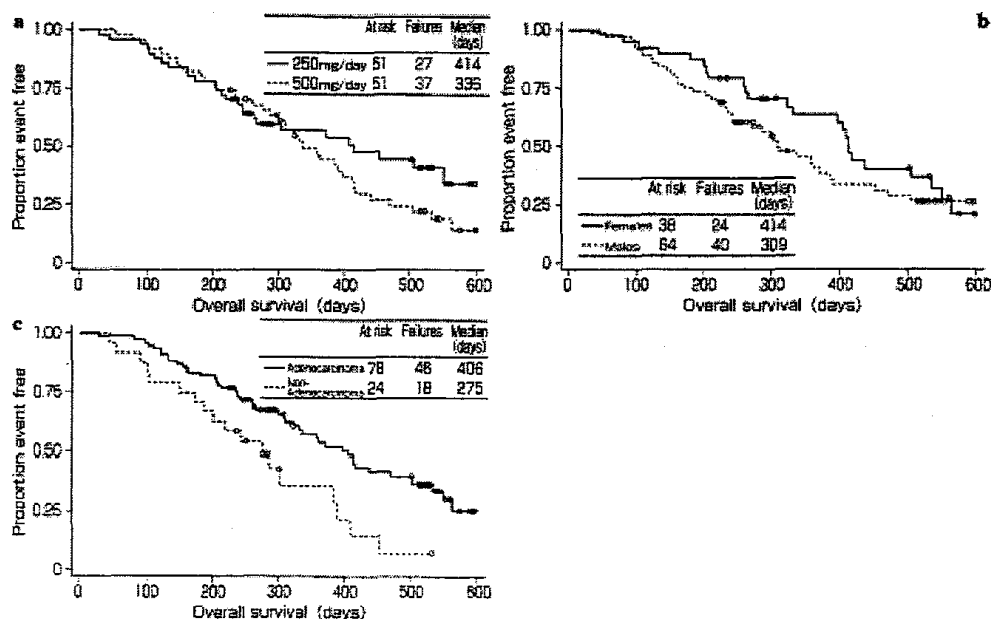


図 3 日本人患者における症状改善(肺癌サブスケールを用いた)の有無別の生存期間

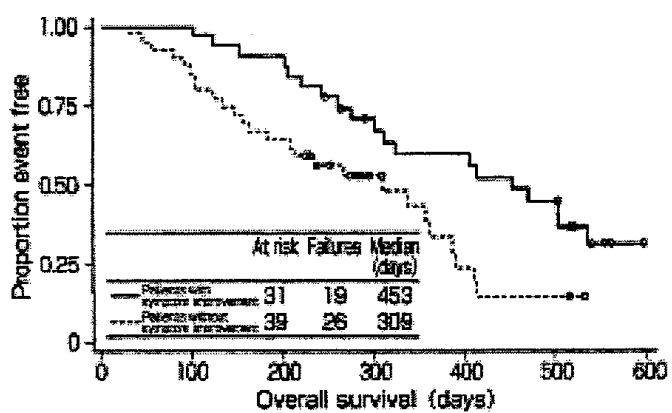
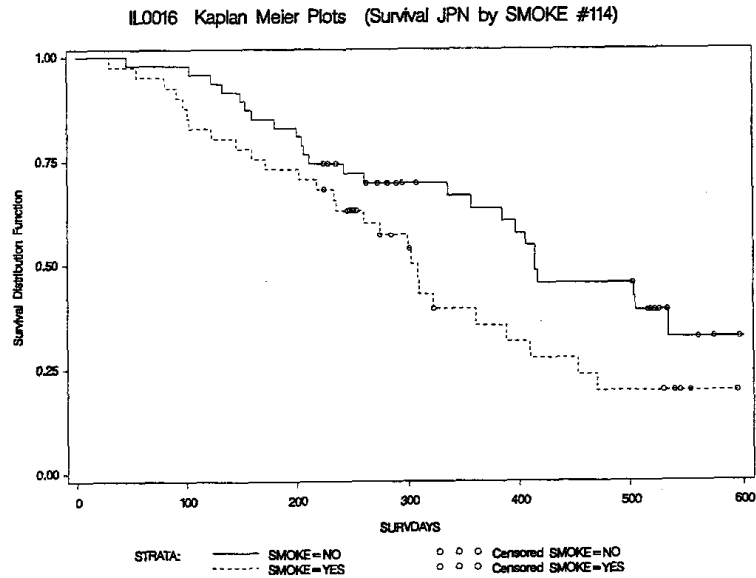


図 4 日本人患者における喫煙歴の有無別の生存期間



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. WJTOG³ 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 (%)		死亡率 (%)
(全 ILD 報告症例)	4.1	2.1
ILD 発現頻度 (%)		死亡率 (%)
(確定診断された ILD 症例)	3.5	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）⁴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 ^{a)}
≥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 ^{b)}	3.92 (1.03 - 14.9)	0.045 ^{b)}
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⁵

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	0.0025
喫煙者	9.1	
女性	37.8	0.0006
男性	9.4	
腺癌	24.7	0.0104
腺癌以外	0	
PS 0-1	26	0.0028
PS ≥ 2	0	

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-∞	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-∞	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⁶

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 OLCSG⁷ 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⁸

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⁹

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¹⁰

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

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¹¹

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¹²

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・ビノレルビンによる 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¹³

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ます。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