

## ゲフィチニブ（イレッサ®）の非盲検多施設国際共同による 長期継続投与試験

中川和彦<sup>1</sup>・Malcolm Ranson<sup>2</sup>・矢野聖二<sup>3</sup>・田村友秀<sup>4</sup>・坂 英雄<sup>5</sup>・  
今村文生<sup>6</sup>・横山 晶<sup>7</sup>・松井 薫<sup>8</sup>・Haiyi Jiang<sup>9</sup>・Roy Herbst<sup>10</sup>

**要旨**—— **目的.** ゲフィチニブの他の臨床試験で治療を受けた後、ゲフィチニブの単独療法を継続することで治療効果が得られると考えられる患者を対象にゲフィチニブの継続投与を行い、長期投与時の安全性を検討し、あわせて生存期間および無増悪生存期間についても評価する。 **方法.** 1999年12月～2002年1月の間に、それ以前から参加していた9つの臨床試験から計77例（うち非小細胞肺癌患者61例）を本試験に組み入れ、2002年12月にデータをカットオフした。ゲフィチニブは毎朝1回経口投与した。 **結果.** 長期継続投与において新たな安全性に関する問題は確認されず、発現した有害事象は予測可能なものであった。発現頻度の高かった有害事象は下痢および皮膚関連の事象で、ゲフィチニブ長期投与時における安全性は、これまでに報告されている安全性の結果と類似していた。以前の臨床試験のうち、IDEAL1試験とIDEAL2試験から継続された患者集団（計48例）の生存期間中央値（250mg群：22.2ヵ月、500mg群：20.8ヵ月）および無増悪生存期間中央値（250mg群：13.7ヵ月、500mg群：14.0ヵ月）は、両用量群で同様であった。 **結論.** ゲフィチニブ長期継続投与において予期しない毒性は確認されず、多くの患者で以前の臨床試験で得られた治療効果（Clinical Benefit）が維持された。（肺癌. 2006;46:345-352）

**索引用語**—— ゲフィチニブ, イレッサ, 非小細胞肺癌, 長期継続投与

## Multicenter Open-label Extension Trial of Long-term Treatment with Gefitinib (IRESSA®)

Kazuhiko Nakagawa<sup>1</sup>; Malcolm Ranson<sup>2</sup>; Seiji Yano<sup>3</sup>; Tomohide Tamura<sup>4</sup>; Hideo Saka<sup>5</sup>;  
Fumio Imamura<sup>6</sup>; Akira Yokoyama<sup>7</sup>; Kaoru Matsui<sup>8</sup>; Haiyi Jiang<sup>9</sup>; Roy Herbst<sup>10</sup>

**ABSTRACT**—— **Objective.** To evaluate long-term safety, median overall and progression-free survival, of gefitinib by enrolling patients from clinical studies that had been completed or closed who may benefit from continued gefitinib

<sup>1</sup> 近畿大学医学部附属病院腫瘍内科；<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, University of Manchester, Christie Hospital NHS Trust；<sup>3</sup> 徳島大学医学部附属病院呼吸器・膠原病内科；<sup>4</sup> 国立がんセンター中央病院内科；<sup>5</sup> 国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科；<sup>6</sup> 大阪府立成人病センター呼吸器内科；<sup>7</sup> 新潟県立がんセンター新潟病院内科；<sup>8</sup> 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター肺腫瘍内科；<sup>9</sup> アストラゼネカ株式会社臨床統括部腫瘍領域医学専門家；<sup>10</sup>Department of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.  
別刷請求先：中川和彦，近畿大学医学部附属病院腫瘍内科，〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2(e-mail: nakagawa@med.kindai.ac.jp).

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Kinki University School of Medicine, Japan; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, University of Manchester, Christie Hospital NHS Trust, Manchester; <sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Japan; <sup>4</sup>Division of Internal Medicine, National

Cancer Center Hospital, Japan; <sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Japan; <sup>6</sup>Department of Pulmonary Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan; <sup>7</sup>Internal Medicine, Niigata Prefectural Cancer Center Niigata Hospital, Japan; <sup>8</sup>Department of Thoracic Malignancy, Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases of Osaka Prefecture, Japan; <sup>9</sup>Clinical Division Research and Development, AstraZeneca KK, Japan; <sup>10</sup>Department of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston.

Reprints: Kazuhiko Nakagawa, Department of Medical Oncology, Kinki University, School of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osakasayama City, Osaka 589-8511, Japan(e-mail: nakagawa@med.kindai.ac.jp).

Received December 27, 2005; accepted June 23, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

monotherapy. **Methods.** A total of 77 patients worldwide (from 9 parent gefitinib trials), mainly with advanced NSCLC (n = 61), were enrolled into this extension trial between December 1999 and January 2002; the data cut-off was December 2002. Patients received gefitinib treatment once daily. **Results.** The safety profile of gefitinib reported in this trial was similar to that reported in earlier gefitinib clinical trials; no new safety issues were identified and gefitinib-related toxicity was predictable, with diarrhea and skin-related adverse events being the most common. For patients entering this trial from IDEAL 1 and 2 (n = 48), similar results for both the 250 mg and 500 mg doses were observed for median overall survival (22.2 and 20.8 months, respectively) and progression-free survival (13.7 and 14.0 months, respectively). **Conclusions.** No new safety issues were identified following long-term treatment with gefitinib and clinical benefit observed in the parent trial was maintained in the majority of patients. (*JJLC* 2006;46:345-352)

**KEY WORDS** — Gefitinib, Iressa, Non-small cell lung cancer, Long-term treatment

## はじめに

ゲフィチニブ (イレッサ®) は、アストラゼネカ社で開発された、経口投与可能な上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であり、2002年7月本邦で世界に先駆けて「手術不能または再発非小細胞肺癌」を適応として承認された。

本邦も参加したプラチナ製剤を含む1レジメン以上の化学療法歴を有する非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象としたゲフィチニブ単独療法の国際共同臨床試験 (IRESSA Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer Trial 1: IDEAL1) において、日本人 (102例) および日本人以外 (106例) を含む全例での生存期間中央値は、250 mg 群で7.6ヵ月、500 mg 群で8.0ヵ月で、主たる有害事象として、発疹 (59%)、下痢 (58%) などが認められた。<sup>1</sup> その後、日本人患者の生存期間に関するデータを更新してサブセット解析を行った結果、生存期間中央値は、250 mg 群で13.8ヵ月、500 mg 群で11.2ヵ月であった。<sup>2</sup> また、米国で実施されたプラチナ製剤およびドセタキセルを含む2レジメン以上の化学療法歴を有する NSCLC 患者 (216例) に対する第II相臨床試験 (IDEAL2) の結果、生存期間中央値は、250 mg 群で7ヵ月、500 mg 群で6ヵ月で、主たる有害事象として、下痢 (66%)、発疹 (52%) などが認められた。<sup>3</sup>

本試験は、ゲフィチニブの他の臨床試験を終了した後に、抗腫瘍効果、疾患関連症状または Performance Status の改善・維持などから、ゲフィチニブ単独療法を継続することで治療効果が得られると考えられる患者を対象に行われた継続投与試験であり、国内第I相臨床試験<sup>4</sup> および上述の IDEAL1 試験や IDEAL2 試験を含め、計9つの臨床試験から対象患者を組み入れ、ゲフィチニブ長期投与における安全性の検討を目的として実施した。また、生存期間および無増悪生存期間についても検討を行った。

## 対象と方法

### 1. 対象

ゲフィチニブの他の臨床試験を終了した段階で、ゲフィチニブを投与継続することで治療効果が得られると考えられた患者、または臨床薬理試験などで試験期間が短いためゲフィチニブの曝露量が治療効果を評価できるほど十分でなかった患者で、本試験に参加することについて文書で同意が得られた患者を対象とした。なお、次のいずれかに該当した場合は本試験の対象から除外した。①以前の臨床試験の終了から本試験の開始までに30日を超える患者。②手術からの回復が不十分である患者。③ゲフィチニブの毒性のために以前の臨床試験を中止した患者 (ただし、その毒性が30日以内に Common Toxicity Criteria (CTC) グレード0~2に回復した患者は可とした)。④以前の臨床試験終了後、他の化学療法または放射線療法などの抗癌治療を受けている患者 (ただし、本試験の治療開始の14日以前に放射線療法が終了した患者は可とした)。⑤新たな著しい臨床症状または臨床検査値の異常により本試験に参加することが望ましくないと考えられる患者。

なお、本試験の治療実施計画書 (コード番号: 1839IL/0026) は、各実施医療施設の試験審査委員会などで承認され、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) を遵守して実施された。

### 2. 用法・用量

ゲフィチニブの定められた用量を毎朝1回経口投与した。用量は、以前の臨床試験で投与していた用量と同一用量で継続投与を開始したが、その後、250 mg または 500 mg の2用量以外の用量で開始していた症例については、ゲフィチニブの用量が300 mg 以下の場合には250 mg に、300 mg を超えている場合は500 mg に、それぞれ用量調節した。

投与期間は、本薬が各実施国で承認・市販されるまで、あるいは倫理供給に移行するまで、または病勢の進行、

忍容できない毒性の発現、同意の撤回、試験実施計画書の不遵守、追跡不能（脱落）までとした。

### 3. 評価項目および評価方法

本試験の主要評価項目は、有害事象、生存期間および無増悪生存期間である。患者の人口統計学および他の基準値の特性（年齢、性別、人種、体重）、既往歴、手術歴、前治療歴、および合併症とその治療法に関するデータは、以前の臨床試験のデータを使用した。

安全性について、試験期間中および試験中止・終了30日後までに発現した有害事象の発現頻度と重症度を評価した。臨床検査項目としては、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、白血球数（計）、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、尿素窒素（または尿素）、クレアチニン、尿蛋白、尿潜血を評価した。

生存期間は、以前の臨床試験における無作為割付け日または登録日から死亡までの日数とした。生存例についてはデータカットオフ日で打ち切りとした。

無増悪生存期間は、以前の臨床試験における無作為割付け日または登録日から、客観的な病勢の進行が確認された日までの日数とした。また、奏効期間は、最初に Partial Response (PR) を認めた日から病勢の進行が確認された日までの日数とした。病勢の進行が認められる前に死亡した患者は死亡までの日数とした。最終評価時期に病勢の進行が認められなかった患者については、画像による最終の抗腫瘍評価日までの日数とした。

### 4. 統計解析および目標症例数

本試験は、不均一な患者集団を対象としていたため全例を対象とした統計解析は計画しなかった。以前の臨床試験のうち、2つの第II相臨床試験 (IDEAL1 および IDEAL2) は、NSCLC 患者を対象に、ゲフィチニブ 250 mg または 500 mg の用量を投与していたため、これら2試験の有効性パラメータ（生存期間および無増悪生存期間）については個別に評価した。目標症例数については、ゲフィチニブの以前の臨床試験から、ゲフィチニブ単独療法を継続することで治療効果が得られると考えられる患者を本試験に組み入れるため、仮説検定に基づく例数設計は行わず、9つの臨床試験から本試験に組み入れられる患者数をおよそ100例と推測した。

## 結 果

### 1. 対象患者の概要

1999年12月20日から2002年1月7日の間に、米国12施設、ヨーロッパ5施設（南アフリカの1施設を含む）、日本13施設の計30施設で実施された9つの臨床試験から77例の患者を組み入れた (Table 1)。

2002年12月31日のデータカットオフの時点で、本試験を継続していた患者は9例(12%)で、残り68例(88%)は主として病勢の進行によりゲフィチニブの投与を中止していた。また、生存例は37例(48%)であった。

なお、日本では、2001年3月23日に第I相臨床試験から本試験へ1例目が組み入れられ、2001年8月6日に第

**Table 1.** Listing of Gefitinib Parent Trials

Trial no.	Title of parent trial	n*
0005	An open, phase I, rising multiple-dose tolerability trial of gefitinib in patients with solid, malignant tumors	3
0011	A phase I/IIa exploratory multiple-dose level pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of gefitinib in subjects with 5 selected tumor types known to over-express epidermal growth factor receptor (EGFR)	5
0016 (IDEAL 1)	A randomized, double-blind, parallel-group, phase II, multi-center trial to assess the efficacy of gefitinib 250 and 500 mg/day in patients with advanced NSCLC who have failed one or two previous chemotherapy regimens	30
0020	A pilot trial of daily oral gefitinib with standard doses of carboplatin and paclitaxel in patients with advanced NSCLC	2
0021	A pilot trial of daily oral gefitinib with standard doses of 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with advanced colorectal cancer	1
0035	An open phase I study to assess the absolute bioavailability of a single 250 mg oral dose of gefitinib in patients with solid tumors	14
0038	An open phase I study to assess the inhibitory effects of gefitinib on CYP2D6, by comparing the pharmacokinetics of metoprolol, in the presence and absence of gefitinib in patients with solid tumors	2
0039 (IDEAL 2)	A randomized, double-blind, parallel-group, phase II, multi-center trial of two doses of gefitinib in patients with advanced NSCLC who have previously received at least two chemotherapy regimens	18
V15-11 (Japan)	A phase I clinical study to investigate the safety of gefitinib in patients with solid tumors	2

\* n = the number of patients enrolled into this trial from the parent (previous) trial.

NSCLC, non-small cell lung cancer

**Table 2.** Demographic and Baseline Characteristics (n=77)

Demographic or baseline characteristics		N	(%)
Sex	Male	33	(43)
	Female	44	(57)
Age (years)	Median (range)	58 (35 to 81)	
Weight (kg)	Median (range)	67 (36 to 110)	
Race	Caucasian	47	(61)
	Japanese	26	(34)
	Other	4	(5)
Tumor type	NSCLC	61	(79)
	CRC	8	(10)
	Other*	8	(10)

\* Includes head and neck (2), breast (1), carcinoid (1), gastric (1), mesothelioma (1), ovarian (1), and pancreatic (1).

NSCLC, non-small cell lung cancer; CRC, colorectal cancer

**Table 3.** Number (%) of Patients Who Had an Adverse Event (AE) in Any Category (n=77)

Category of adverse event*	n	(%)
Patient had an AE	76	(99)
Patient had drug-related AE	67	(87)
Patient had CTC grade 3 or 4 AE	25	(33)
Patient had drug-related, CTC grade 3 or 4 AE	8	(10)
Patient had SAE	15	(20)
Patient had drug-related SAE	2	(3)
Withdrew due to an AE	3	(4)
Withdrew due to drug-related AE	2	(3)
Withdrew due to SAE	2	(3)
Withdrew due to drug-related SAE	1	(1)
Death due to an AE	4	(5)
Death due to drug-related AE	1	(1)
Death due to SAE	4	(5)
Death due to drug-related SAE	1	(1)

\* Patients could appear in more than one category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

AE, adverse event; SAE, serious adverse event; CTC, common toxicity criteria

II 相臨床試験 (IDEAL1) から本試験へ 1 例目が組み入れられた。その後、2002 年 8 月 30 日の薬価収載に伴い、順次、本試験から市販薬投与へ切り換えを行い、最終的に 2002 年 9 月 20 日に本試験内での投薬を終了した。

本試験における投与期間中央値は 168 日 (2~966 日)、服薬日数中央値は 153 日 (2~966 日) で、服薬率の平均値は 96%、中央値は 100% (56~100%) であった。

77 例の患者はいずれも少なくとも 1 回はゲフィチニブの投与を受けていたことから、これらの患者全例を有効性および安全性の解析対象 (ITT 解析対象集団) とした。患者全例の人口統計学および他の基準値の特性を

**Table 4.** Number (%) of Patients with the Most Commonly Reported Adverse Events (AEs), Sorted by Decreasing Order of Frequency\* (n=77)

Preferred term (COSTART)	n	(%)
Rash	45	(58)
Diarrhea	36	(47)
Pharyngitis	25	(33)
Anorexia	21	(27)
Asthenia	20	(26)
Nail disorder	20	(26)
Dry skin	18	(23)
Cough increased	17	(22)
Nausea	17	(22)
Vomiting	17	(22)
Pain	16	(21)
Pruritus	14	(18)
Acne	12	(16)
Back pain	12	(16)
Constipation	12	(16)
Dyspnea	12	(16)
Somnolence	11	(14)
Abdominal pain	10	(13)
Alopecia	10	(13)
Chest pain	10	(13)
Peripheral edema	10	(13)
Accidental injury	9	(12)
Anxiety	9	(12)
Infection	9	(12)
Rhinitis	9	(12)
Conjunctivitis	8	(10)
Fever	8	(10)
Weight loss	8	(10)

COSTART: coding symbol for thesaurus of adverse reaction terms

\* Cut-off of 10% of patients with an adverse event.

Table 2 に示した。癌種は、61 例 (79%) が NSCLC 患者で次いで大腸癌 (8 例、10%) が多かった。日本人患者は 26 例 (34%) であった。

## 2. 有害事象

77 例中 76 例 (99%) に少なくとも 1 件の有害事象が認められ、このうち、ゲフィチニブに関連する有害事象 (副作用) 発現例は 67 例 (87%) であった (Table 3)。重篤な有害事象はほとんどの患者では認められなかった。CTC グレード 3 または 4 の有害事象が 25 例 (33%) に発現し、うち 8 例 (10%) はゲフィチニブとの関連性ありと判断された。重篤な副作用が 2 例 (3%) に発現し、そのうち 1 例が敗血症などにより死亡した (後述)。

発現頻度の高かった有害事象を COSTART 基本語 (Coding Symbol for Thesaurus of Adverse Reaction Terms Preferred Term) を用いて集計した (Table 4)。

**Table 5.** Listing of All Patients Who Died Due to an Adverse Event (AE)

Dose (mg)	Sex	Age (year)	AE (preferred term)	Onset of AE (days)	Duration of AE (days)	Causality
250	M*	63	Atrial flutter	97	54	No
250	F	71	Cerebrovascular accident	104	10	No
250	M	56	Sepsis	75	3	Yes
			Kidney failure	77	1	No
500	M	68	Pulmonary embolus	57	8	No

\* Japanese patient.

発疹 (58%), 爪の障害 (26%), 皮膚乾燥 (23%) などの皮膚系の事象, 下痢 (47%), 食欲不振 (27%), 悪心 (22%), 嘔吐 (22%) などの消化器系の事象, ならびに咽頭炎 (33%), 咳嗽増加 (22%) などの呼吸器系の事象の頻度が高かった。

有害事象による死亡例は 77 例中 4 例 (5%) 認められた (Table 5)。そのうち, 敗血症/腎不全を発現して死亡した症例について, 敗血症はゲフィチニブとの関連性ありと判断された。本症例は IDEAL2 試験から継続された症例 (外国人) で, 開始用量は 500 mg/日であったが, 発疹および下痢のため 250 mg/日に減量されていた。ゲフィチニブによる治療を 1 年間受けた後, 下痢のため受診したが, 受診後 3 日間が経過する中で, 脱水および緑膿菌による敗血症を発症し, 最終的に心筋梗塞および透析を必要とする腎前性高窒素血症/腎不全を呈し死亡した。なお, 下痢で受診する 6 週間前から発疹治療のため抗生物質 (ジクロキサシリン) を投与されており, 抗生物質に関連した下痢も死因の可能性があったが, この可能性については, 担当医は言及していなかった。

重篤な有害事象 (死亡以外) を 1 件でも発現した症例は 14 例 (18%) あった (Table 6)。下痢以外はゲフィチニブとの関連性なしと評価された。重篤な有害事象の大部分は, 患者の原疾患である進行癌に直接関係するものか, あるいは血管系疾患 (冠動脈硬化症もしくは脳血管疾患) または慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の併発による合併症と関連の可能性があったものであった。なお, 本試験の観察期間中, 急性肺障害・間質性肺炎は認められなかった。

### 3. 生存期間および無増悪生存期間

IDEAL1 試験から継続された患者 (SD 以上 30 例) の生存期間中央値は, 250 mg 群ではイベント (死亡) 数が少ないため算出できず, 500 mg 群では 21.4 ヶ月であった。無増悪生存期間中央値は, 250 mg 群で 18.2 ヶ月, 500 mg 群で 14.0 ヶ月であった。

IDEAL2 試験から継続された患者 (SD 以上 18 例) の生存期間中央値は, 250 mg 群で 16.4 ヶ月, 500 mg 群で 20.8 ヶ月であった。無増悪生存期間中央値は, 250 mg

群で 12.4 ヶ月, 500 mg 群で 16.6 ヶ月であった。

両試験をあわせた生存期間中央値は, 250 mg 群で 22.2 ヶ月, 500 mg 群で 20.8 ヶ月, 無増悪生存期間中央値は, 250 mg 群で 13.7 ヶ月, 500 mg 群で 14.0 ヶ月であり, 生存期間中央値, 無増悪生存期間中央値ともに 2 用量群間で同様の結果であった。

### 4. 日本人患者のデータ一覧表

本試験に継続された日本人患者 26 例の性別は, 男性 14 人, 女性 12 人で, 組織型はほとんど (24 例) が腺癌であった。喫煙歴は, あり 7 例, なし 17 例, 不明 2 例であった。以前の臨床試験は, 第 I 相臨床試験が 2 例 (ともに非小細胞肺癌, 525 mg 投与で PR), IDEAL1 試験が 24 例 (250 mg 群 16 例, 500 mg 群 8 例, 抗腫瘍効果: CR 1 例, PR 18 例, SD 5 例) であった (Table 7)。

ちなみに, IDEAL1 試験の日本人患者 102 例のうち, 奏効例 (PR 以上) は 28 例 (250 mg 群 14 例, 500 mg 群 14 例), SD 例は 39 例 (250 mg 群 22 例, 500 mg 群 17 例) あったが, そのうち, 奏効例 19 例 (250 mg 群 12 例, 500 mg 群 7 例), SD 例 5 例 (250 mg 群 4 例, 500 mg 群 1 例) の計 24 例が本試験に継続された。残りの 43 例 (奏効例 9 例, SD 例 34 例) は本試験に継続されなかったが, その理由は, IDEAL1 試験期間中に主として病勢進行が認められたかあるいは有害事象の発現などにより中止されたためである。

### 考 察

本試験の目的は, 以前に実施したゲフィチニブの他の臨床試験が終了した段階で, 忍容性があり治療効果が得られると考えられる患者にゲフィチニブを継続投与し, 長期投与における安全性を検討するとともに, 生存期間および無増悪生存期間に基づいて, ゲフィチニブの長期的な治療効果を評価することであった。

本試験において, 予期しない毒性は確認されず, 発現頻度の高かった有害事象は下痢および皮膚関連の事象で, ゲフィチニブの長期投与における安全性は, 以前の臨床試験である IDEAL1 試験<sup>1</sup> や IDEAL2 試験<sup>3</sup> ならびに最近報告された ISEL 試験 (IRESSA Survival Evalu-



**Table 6.** Listing of All Patients Who Had a Serious Adverse Event (SAE) Other Than Death

Dose (mg)	Sex	Age (year)	SAE (preferred term)	Onset of SAE (days)	Duration of SAE	Drug-related
250	F	59	Abscess	423	6	No
			Infection	423	6	No
250	M*	57	Bladder neoplasm	273	78	No
250	F	70	Pharyngitis	1		No
			Hypotension	14	9	No
250	F	71	Bronchitis	68	5	No
			Congestive heart failure	68	5	No
			Lung disorder	68	5	No
			Hypoxia	104		No
250	M	56	Dehydration	75		No
			Myocardial infarct	77		No
250	M	77	Cerebrovascular accident	43	1	No
			Dysphagia	43	85	No
500	F	56	Asthenia	320		No
500	F	71	Atrial fibrillation	32	5	No
			Pulmonary embolus	32	9	No
			Melena	18	5	No
			Anemia	18	7	No
500	M	68	Dyspnea	56		No
500	F	53	Dyspnea	3	98	No
			Lung edema	8	44	No
			Pulmonary embolus	11		No
			Constipation	7		No
500	F	52	Diarrhea	286	27	Yes
500	F	69	Asthenia	364		No
			Pyelonephritis	364	20	No
			Skin ulcer	110	67	No
600	F	56	Supraventricular tachycardia	112	7	No
			Heart arrest	220	7	No
			Pneumonia	504	6	No

Where no duration of SAE is noted, the event was still ongoing at data cut-off.

\* Japanese patient.

ation in Lung Cancer)<sup>5</sup>の結果と同様であった (Table 8). 本試験期間中に認められた死亡および重篤な有害事象の大部分は、患者の原疾患である癌の進行に直接関係するものか、あるいは血管系疾患 (冠動脈硬化症もしくは脳血管疾患) または慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 併発との関連の可能性のあるものと考えられた。症例数が少なかったため統計学的な比較は行わなかったが、有害事象の発現頻度は 250 mg 群および 500 mg 群で同程度であった。なお、本邦においてゲフィチニブの重大な有害事象として、急性肺障害・間質性肺炎 (ILD: Interstitial Lung Disease) が報告されている。<sup>6-8</sup> 本試験の全観察期間を通じて ILD の発症は認められなかったが、本試験で検討された症例数が少ないため、ゲフィチニブ長期投与により ILD が増加するか否かについては、さらなる検討が必要であろう。

以前の臨床試験のうち、IDEAL1 試験および IDEAL2

試験は、NSCLC 患者を対象にゲフィチニブ 250 mg/日および 500 mg/日投与を検討した試験であり、日米の規制当局に届け出たゲフィチニブの承認申請のための重要な試験 (Registration Trial) であるため、両試験から継続された症例の長期フォローアップ成績について個別に解析を行った。IDEAL1 試験および IDEAL2 試験からの継続例 (SD 以上) はあわせて 48 例 (日本人 24 例) あり、生存期間中央値は、250 mg 群 22.2 ヶ月、500 mg 群 20.8 ヶ月で、無増悪生存期間中央値は、250 mg 群 13.7 ヶ月、500 mg 群 14.0 ヶ月で、両用量群間で同様であった。

IDEAL1 試験は、非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの有効性が世界で初めて確認された国際共同の臨床試験であり、本邦においても 2000 年 10 月から 2001 年 1 月までの 2 ヶ月半で 102 例の登録を完了し 2001 年 8 月までの計 11 ヶ月間で試験を終了した。IDEAL1 試験の日本人患者の奏効例は計 28 例あり、そのうち 19 例が本試験に

**Table 7.** Subset Data of Japanese Patients Enrolled into This Trial

Parent trial	Dose (mg)	Anti-tumor effect	Age	Sex	Histology	Smoking history	Grade 3/4 adverse reaction	Duration of response* (days)	Survival time (days)	Reason of withdrawal
Phase I <sup>†</sup>	525	PR	69	F	Adenocarcinoma	Unknown	Diarrhea	556	721	PD
Phase I <sup>†</sup>	525	PR	68	M	Adenocarcinoma	Unknown	Non	515	1024+	PD
IDEAL 1	250	PR	57	M	Adenocarcinoma	No	Non	601+	631+	C/A
IDEAL 1	250	PR	75	F	Squamous cell	No	Non	616+	646+	C/A
IDEAL 1	250	PR	62	F	Adenocarcinoma	No	Non	616+	674+	C/A
IDEAL 1	250	PR	68	M	Adenocarcinoma	Yes	Non	538	638+	PD
IDEAL 1	250	PR	72	M	Adenocarcinoma	No	Non	588+	636+	C/A
IDEAL 1	250	PR	54	F	Adenocarcinoma	No	Non	308	504+	PD
IDEAL 1	250	PR	60	M	Adenocarcinoma	No	Non	238	506	PD
IDEAL 1	250	PR	68	F	Adenocarcinoma	No	Non	387	477+	PD
IDEAL 1	250	SD	53	F	Adenocarcinoma	No	Non	(626+)	688+	C/A
IDEAL 1	250	SD	78	M	Adenocarcinoma	Yes	Non	(335)	399+	PD
IDEAL 1	250	PR	70	M	Adenocarcinoma	No	Non	368	411+	PD
IDEAL 1	250	SD	61	F	Adenocarcinoma	No	Non	(439)	551	PD
IDEAL 1	250	PR	61	M	Adenocarcinoma	Yes	Non	560	634+	PD
IDEAL 1	250	PR	61	M	Adenocarcinoma	No	Non	504+	639+	C/A
IDEAL 1	250	SD	63	M	Squamous cell	Yes	Non	(301)	390	PD
IDEAL 1	250	PR	57	M	Adenocarcinoma	Yes	Non	525	590+	PD
IDEAL 1	500	PR	58	F	Adenocarcinoma	No	Non	406	658+	PD
IDEAL 1	500	CR	65	F	Adenocarcinoma	No	Non	371	494+	PD
IDEAL 1	500	PR	58	F	Adenocarcinoma	No	Trans-aminase ↑	396	533+	PD
IDEAL 1	500	PR	61	F	Adenocarcinoma	No	Non	349	440	AE
IDEAL 1	500	PR	55	F	Adenocarcinoma	No	Non	349	564	PD
IDEAL 1	500	PR	41	M	Adenocarcinoma	No	Non	335	404+	PD
IDEAL 1	500	PR	58	M	Adenocarcinoma	Yes	Non	336	364+	PD
IDEAL 1	500	SD	73	M	Adenocarcinoma	Yes	Non	(461)	518+	PD

\* Duration of response was defined as the number of days from the date of PR onset to the date of documented objective progression. Duration of disease control was defined as the number of days from the date of SD onset to the date of documented objective progression and is indicated in parenthesis.

<sup>†</sup> Patient with non-small cell lung cancer.

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; C/A, commercially available; AE, adverse event

**Table 8.** Historical Comparison of Gefitinib Common Adverse Events (%)

Body system/preferred term	This trial (n = 77)	IDEAL 1 (n = 209)	IDEAL 2 (n = 213)	ISEL* (n = 1126)
Digestive				
Diarrhea	47	58	66	27
Nausea	22	30	27	17
Vomiting	22	24	20	14
Anorexia	27	23	26	17
Skin and appendages				
Rash	58	59	52	37
Acne <sup>†</sup>	16	14	30	—
Dry skin	23	29	22	11
Pruritus	18	34	10	8
Whole body				
Asthenia	26	23	32	13

\* The data for ISEL are for the 250 mg dose only whereas the other trials include combined 250 and 500 mg doses.

<sup>†</sup> Acne was reported under the term rash in ISEL.

継続された。残りの9例はIDEAL1試験期間中に病勢進行または有害事象により中止された。したがって、本試験には、ゲフィチニブに対し忍容性があり、その時点で少なくとも7ヵ月以上(2001年1月のIDEAL1試験登録完了から同8月の本試験開始まで)抗腫瘍効果が持続していた症例が組み入れられた。

ゲフィチニブの長期投与(12ヵ月以上)における有効性と安全性の成績は、これまでに多数報告されている。<sup>9-16</sup> さらに、ゲフィチニブの臨床使用経験が増えるにしたがい国内外でいろいろな知見が集積され、ゲフィチニブ投与により利益(延命、症状改善、腫瘍縮小効果)が得られる可能性の高い患者群が明らかになりつつある。<sup>17</sup> 本試験に組み入れられた日本人患者の背景をみると腺癌または非喫煙者が多く、ゲフィチニブ使用ガイドライン<sup>17</sup>で推奨している患者(腺癌、女性、非喫煙者、日本人(東洋人)、EGFRの遺伝子変異を示す症例)によくあてはまる。一方で、扁平上皮癌(ただし女性非喫煙者)、あるいは男性喫煙者(ただし腺癌例)にも長期奏効例が認められており、ゲフィチニブによる効果予測因子をより明らかにするためにも、EGFR蛋白発現およびEGFR遺伝子変異/増幅を含めたプロスペクティブな臨床試験による検討が必要である。

以上、以前の臨床試験でゲフィチニブ投与により治療効果(Clinical Benefit)が得られると考えられた症例を本試験で継続投与した結果、予期しない毒性は確認されず、多くの症例で以前の臨床試験で得られたClinical Benefitが長期にわたって維持された。

本治験は英国アストラゼネカ社により実施された国際共同試験であり、本論文は英国アストラゼネカ社で作成された治験総括報告書に基づいて作成した。本治験の実施に際し、アストラゼネカ社と各実施医療施設との間で委受託研究契約が締結され、契約書に基づいて受託研究費が実施医療施設に支払われたが、アストラゼネカ社と社員共著者を除く全著者との間に個人的な経済的支援関係や利益相反はない。

## REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
2. 西脇 裕, 矢野聖二, 田村友秀, 他. 非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL1 試験の日本人サブセット解析.

癌と化学療法. 2004;31:567-573.

3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, 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*. 2003;290:2149-2158.
4. Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, 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*. 2003;14:922-930.
5. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366:1527-1537.
6. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003;361:137-139.
7. 吉田 茂. ゲフィチニブ プロスペクティブ調査(特別調査) 結果報告. 医薬ジャーナル. 2005;41:772-789.
8. Hotta K, Kiura K, Tabata M, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J*. 2005;11:417-424.
9. Kozuki T, Kiura K, Ueoka H, et al. Long-term effect of gefitinib (ZD1839) on squamous cell carcinoma of the lung. *Anticancer Res*. 2004;24:393-396.
10. 矢野聖二, 西久保直樹, 六車博昭, 他. ゲフィチニブで長期病勢制御可能であった非小細胞肺癌症例の臨床像. 日本癌治療学会誌. 2004;39:557.
11. 内田純二, 今村文生, 上野清伸, 他. イレッサ長期内服例の検討. 肺癌. 2005;45:95.
12. 尾崎智博, 寺嶋応顕, 明石雄策, 他. イレッサによる長期生存例の検討. 肺癌. 2005;45:95-96.
13. 藤田琢也, 藤野昇三, 藤田美奈子, 他. イレッサ(ゲフィチニブ)長期(1年以上)投与症例の検討. 肺癌. 2005;45:96.
14. 河面 聡, 高橋 良, 岡本紀雄, 他. 非小細胞肺癌における Gefitinib 長期生存症例の臨床背景の検討. 肺癌. 2005;45:96.
15. 久保田未央, 春名 茜, 黄瀬大輔, 他. 当院における gefitinib 長期奏効例 26 例の検討. 肺癌. 2005;45:96.
16. Reck M, Gatzemeier U. Benefit in lung function improvement and side-effect profile of long-term responders: an analysis of 14 NSCLC patients treated for at least 9 months with gefitinib. *Lung Cancer*. 2005;50:107-114.
17. 日本肺癌学会. ゲフィチニブ使用に関するガイドライン. 2005年7月25日改訂. <http://www.haigan.gr.jp/gefitinib.pdf>