

The 23rd Lung Cancer Workshop

V15-32 と INTEREST

仁保誠治¹

V15-32 and INTEREST

Seiji Niho¹

¹Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Two randomized trials (INTEREST and V15-32) were conducted to compare gefitinib with docetaxel on overall survival in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with the aim of demonstrating non-inferiority. **Methods.** Patients with advanced NSCLC who failed 1 or 2 chemotherapy regimens including platinum were randomized to gefitinib (250 mg/day) or docetaxel (75 mg/m² in INTEREST, 60 mg/m² in V15-32, every 3 weeks). **Results.** We registered 1466 and 489 eligible patients in INTEREST and V15-32, respectively. Non-inferiority in overall survival was achieved (hazard ratio (HR) 1.020; 96% confidence interval (CI) 0.905, 1.150) according to a predefined criterion (upper CI limit for HR < 1.154) in INTEREST. On the other hand, non-inferiority was not achieved (HR 1.12; 95.24% CI 0.89, 1.40) according to a predefined criterion (upper CI limit for HR < 1.25) in V15-32. Gefitinib significantly improved overall response rate in V15-32 (22.5% vs 12.8%; p = 0.009). Incidence of interstitial lung disease was 5.7% (n = 14) and 2.9% (n = 7), respectively in V15-32. **Conclusion.** Non-inferiority in overall survival between gefitinib and docetaxel was demonstrated in INTEREST.

(JLCC. 2009;49:944-949)

KEY WORDS — Gefitinib, Docetaxel, Non-small cell lung cancer, Overall survival, Non-inferiority

Reprints: Seiji Niho, Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan (e-mail: siniho@east.ncc.go.jp).

要旨 — **目的.** 進行非小細胞肺癌を対象にゲフィチニブのドセタキセルに対する全生存期間の非劣性を証明するため、2つの比較試験 (INTEREST と V15-32) が行われた。 **方法.** プラチナ製剤を含む 1~2 レジメンの化学療法後増悪した進行非小細胞肺癌症例をゲフィチニブ群とドセタキセル群に無作為化した。 **結果.** 適格症例は INTEREST で 1466 例、V15-32 で 489 例であった。INTEREST ではハザード比 1.020、96% 信頼区間 0.905~1.150 であり、信頼区間の上限 1.154 未満の規準を満たし、全生存期間の非劣性が示された。一方、V15-32

ではハザード比 1.12、95.24% 信頼区間 0.89~1.40 であり、信頼区間の上限 1.25 以下の規準を満たさず、非劣性は証明されなかった。V15-32 ではゲフィチニブの奏効率が有意に優れていた (22.5% 対 12.8% (p=0.009))。V15-32 では間質性肺炎の頻度がゲフィチニブ群で 5.7% (14 例)、ドセタキセル群で 2.9% (7 例) であった。 **結論.** INTEREST において、ゲフィチニブのドセタキセルに対する全生存期間の非劣性が証明された。

索引用語 — ゲフィチニブ、ドセタキセル、非小細胞肺癌、全生存期間、非劣性

1. はじめに

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor recep-

tor (EGFR)) は非小細胞肺癌において過剰発現しており、癌の進行、予後不良に関係していると報告されている。EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase in-

¹国立がんセンター東病院呼吸器科。

別刷請求先: 仁保誠治, 国立がんセンター東病院呼吸器科,

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1 (e-mail: siniho@east.ncc.go.jp).

Table 1. Patient Characteristics in INTEREST

	Gefitinib (%) (N = 733)	Docetaxel (%) (N = 733)
Age <65 years	61	67
Female	36	33
WHO PS 0/1/2	30/58/12	25/63/12
Never smoker	20	21
2nd-line	84	83
Asian origin	21	23
Adenocarcinoma	54	56
Locally advanced disease	14	13

PS, performance status.

hibitor (TKI) として、ゲフィチニブとエルロチニブが知られている。

プラチナ製剤を含む化学療法後に増悪した進行非小細胞肺癌を対象とした、ゲフィチニブ 250 mg/日と 500 mg/日を比較する無作為化第 II 相の国際共同試験 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL)) が 2 つ行われた。日本やヨーロッパなどで行われた IDEAL1 では 210 例が登録され、250 mg/日群に 104 例、500 mg/日群に 106 例が割り振られた。奏効率は 18.4% 対 19.0%、生存期間中央値は 7.6 ヶ月対 8.0 ヶ月、症状改善率は 69.2% 対 85.7% であった。¹ IDEAL 2 では 216 例が無作為化され、250 mg/日群に 102 例、500 mg/日群に 114 例が割り振られた。奏効率は 12% 対 9%、生存期間中央値は 7 ヶ月対 6 ヶ月、症状改善率は 43% 対 35% であった。² いずれの試験においても、皮疹、下痢などの毒性は 500 mg/日群で高頻度であった。そのため、ゲフィチニブ 250 mg/日が推奨投与量とされた。これらの結果を受け、本邦では世界に先駆けて 2002 年 7 月にゲフィチニブが進行非小細胞肺癌に対する治療薬として承認された。

ドセタキセルはチュープリンの重合を促進し、安定な微小管を形成するとともに、その脱重合を抑制し、細胞内においては形態的に異常な微小管束を形成することによって、殺細胞効果を示す抗癌剤である。

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌 204 例を対象とし、ドセタキセルと best supportive care (BSC) の比較試験が行われた。ドセタキセルは当初 3 週おきに 100 mg/m² を投与する計画であったが、治療関連死が 49 例中 5 例に認められたため、75 mg/m² に減量し、さらに 55 例がドセタキセル群に割り振られた。ドセタキセル群全体の奏効率は 5.8% であった。ドセタキセル群 104 例と BSC 群 100 例の比較では、生存期間中央値が 7.0 ヶ月対 4.6 ヶ月 (P=0.047)、1 年生存率が 29% 対 19% と有意にドセタキセル群で優れていた。サブグループ解析において、ドセタキセル 100 mg/m² と BSC では

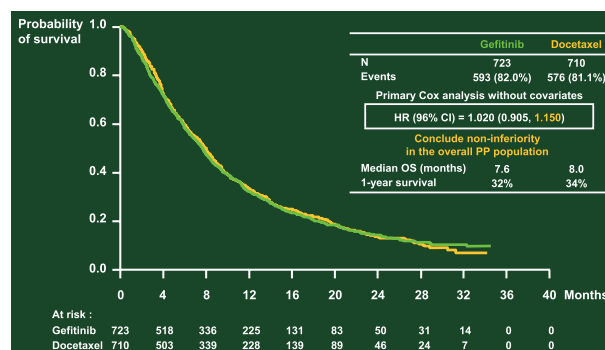


Figure 1. Overall survival in INTEREST. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PP, per-protocol; OS, overall survival.

生存期間に有意差はなく (P=0.780)、ドセタキセル 75 mg/m² と BSC で生存期間に有意差を認めた (P=0.010)。³ ドセタキセルは、プラチナ製剤投与後の進行非小細胞肺癌の 2 次治療として初めて延命効果が証明された抗癌剤であり、2 次化学療法の標準レジメンの 1 つとされている。

プラチナ製剤投与後の進行非小細胞肺癌を対象としたゲフィチニブとドセタキセルの比較試験が 2 つ行われた。INTEREST と V15-32 である。いずれも、ゲフィチニブのドセタキセルに対する全生存期間の非劣性を証明することを目的とした比較試験である。それぞれの結果の概要、相違点、解釈について述べることにする。

2. INTEREST

INTEREST とは、Iressa non-small-cell lung cancer trial evaluating response and survival against Taxotere の略である。プラチナ製剤を含む 1 または 2 レジメンの化学療法歴を有する進行非小細胞肺癌を対象とした、ゲフィチニブ 250 mg/日とドセタキセル 75 mg/m² (3 週間隔投与) を比較した試験である。24 ヶ国 (日本を除くアジア、欧米諸国)、149 施設から 1466 例が登録され、各群に 733 例が割り振られた。患者背景は両群でバランスがとられていた (Table 1)。ゲフィチニブの投与期間中央値は 4.4 ヶ月、ドセタキセルの投与コース数中央値は 4 コースであった。奏効率はゲフィチニブ群 9.1%、ドセタキセル群 7.6%、生存期間中央値はそれぞれ 7.6 ヶ月、8.0 ヶ月、ハザード比 1.020、96% 信頼区間 0.905~1.150 であった (Figure 1)。信頼区間の上限が、非劣性の規定である 1.154 を下回り、ゲフィチニブのドセタキセルに対する全生存期間の非劣性が示された。無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 2.2 ヶ月、2.7 ヶ月、ハザード比 1.04、95% 信頼区間 0.93~1.18 であった (Figure 2)。皮疹、皮膚乾燥はゲフィチニブ群、全身倦怠感、脱毛、末梢神経

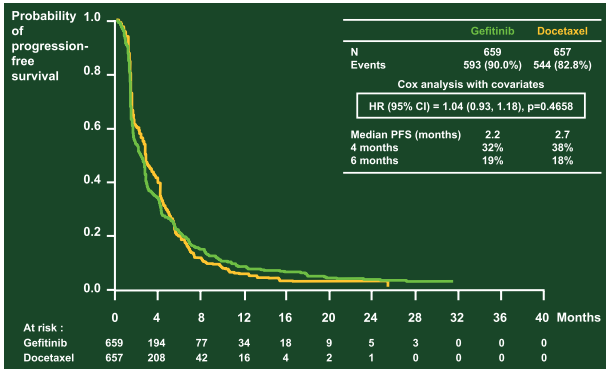


Figure 2. Progression-free survival in the evaluable-for-response population in INTEREST. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

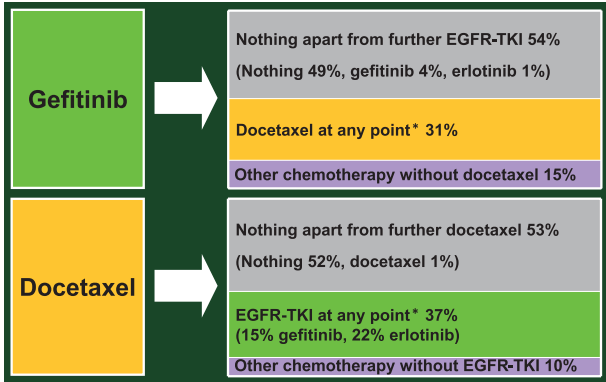


Figure 3. Post-discontinuation treatments in INTEREST. *Patients may have also received other chemotherapy and/or erlotinib during the study. EGFR-TKI, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor.

障害、好中球減少、発熱性好中球減少はドセタキセル群に高頻度であった。後治療として、ゲフィチニブ群でドセタキセルが投与された症例は31%、ドセタキセル群でEGFR-TKIが投与された症例は37%（ゲフィチニブ15%、エルロチニブ22%）であった（Figure 3）。⁴

3. V15-32

V15-32は、INTERESTと同様のデザインで本邦にて行われた比較試験である。INTERESTとは異なり、ドセタキセルは本邦の承認用量60 mg/m²（3週間隔投与）が用いられた。全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性のマージンはハザード比で1.25とされた。生存期間中央値をドセタキセル群で12ヵ月、ゲフィチニブ群で14ヵ月とすると、片側有意水準2.5%で非劣性を示すための検出力90%を得るためには、両群合わせて296例の死亡例が必要であり、登録期間を1年、

Table 2. Patient Characteristics in V15-32

	Gefitinib (%) (N = 245)	Docetaxel (%) (N = 244)
Age <65 years	56	55
Female	38	38
WHO PS 0/1/2	35/61/4	38/58/4
Never smoker	29	36
2nd-line	87	82
Adenocarcinoma/ squamous/others	78/15/7	77/17/6
Stage IIIB/IV/recurrent	19/65/16	21/61/18

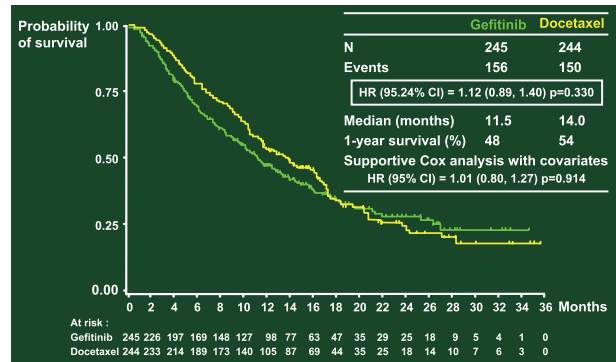


Figure 4. Overall survival in V15-32. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

最小追跡期間を1年とすると、両群合わせて484例が必要と計算された。490例が登録され、適格489例のうち、ゲフィチニブ群に245例、ドセタキセル群に244例が割り振られた。無作為化の前層別因子として、施設のほか、性別、performance status (PS) (0~1対2)、組織型（腺癌対その他）が用いられており、患者背景では、年齢、性別、PS、組織型、病期は両群でバランスがとれていたが、非喫煙者の割合は29%対36%とわずかな不均衡を認めた（Table 2）。腫瘍評価のための胸部CT、標的病変を含む部位のCTまたはMRIは、投与開始後24週（6ヵ月）間は4週毎、その後はPDまで8週毎に実施された。ゲフィチニブの投与期間中央値は58.5日、ドセタキセルの投与コース数中央値は3コースであった。奏効率は22.5%対12.8%（P=0.009）、病勢コントロール率（CR, PR, SDの症例の割合）は34.0%対33.2%（P=0.735）、生存期間中央値は11.5ヵ月対14.0ヵ月、1年生存率は48%対54%であった。ゲフィチニブのドセタキセルに対する全生存期間のハザード比は1.12、95.24%信頼区間0.89~1.40であり、非劣性の規定（信頼区間の上限が1.25以下）を満たすことができず、非劣性が証明されなかった。予後因子を考慮した多変量解析では、ハザード比1.01、95%信頼区間0.80~1.27であった（Figure 4）。サ

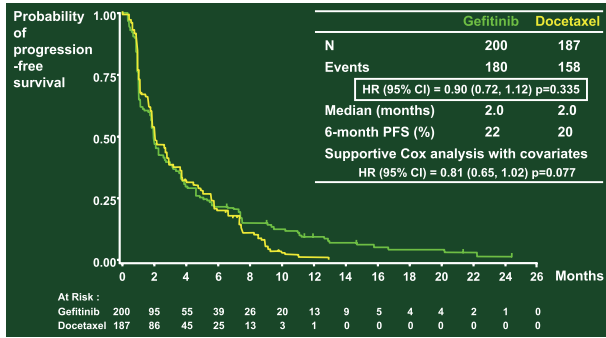


Figure 5. Progression-free survival in the evaluable-for-response population in V15-32. Consistent results were observed in a sensitivity analysis for the intent-to-treatment population. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

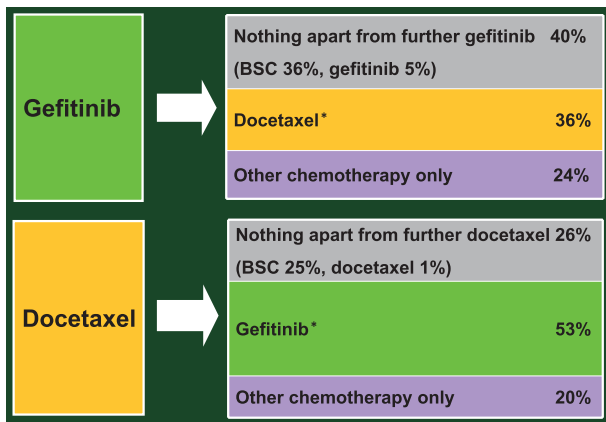


Figure 6. Post-discontinuation treatments in V15-32. *Patients may have also received other chemotherapy. BSC, best supportive care.

ブセット解析において、特にゲフィチニブ群で予後良好なサブセットはなかった。無増悪生存期間の中央値は両群とも2.0ヵ月、ハザード比0.90、95%信頼区間0.72~1.12であった(Figure 5)。毒性は、INTERESTと同様に、皮疹、皮膚乾燥はゲフィチニブ群、全身倦怠感、脱毛、末梢神経障害、好中球減少、発熱性好中球減少はドセタキセル群に高頻度であった。急性肺障害(間質性肺炎)は5.7% (14例)対2.9% (7例)と、ゲフィチニブ群で高頻度であった。V15-32において後治療のクロスオーバーは禁止されていたが、患者の希望がある場合は許容される規定であった。ゲフィチニブ群でドセタキセルが投与された症例は36%、ドセタキセル群でゲフィチニブが投与された症例は53%と不均衡がみられた(Figure 6)。⁵

Table 3. Differences Between INTEREST and V15-32

	INTEREST	V15-32
Number of patients randomized	1,466	490
Asian origin	22%	100%
PS 2	12%	4%
Never smoker	20%	29-36%
Mean time on treatment of gefitinib	4.4 months	58.5 days
Median number of docetaxel courses	4	3
Post-study treatments		
Gefitinib → docetaxel	31%	36%
Docetaxel → gefitinib (EGFR-TKI)	37%	53%

4. INTEREST と V15-32 の相違点 (Table 3)

症例数

INTEREST と V15-32 の最も大きな違いは症例数にある。V15-32 の症例数は、生存期間中央値をドセタキセル群で12ヵ月、ゲフィチニブ群で14ヵ月として、全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性のマージンをハザード比で1.25として算出されたものである。ゲフィチニブ群の生存期間中央値を多めに見積もったため、INTEREST より少ない症例数となった。無作為化の前層別因子として、施設、性別、PS(0~1対2)、組織型(肺癌対その他)が用いられたが、喫煙歴は含まれていなかった。喫煙歴(非喫煙者の割合)は、ゲフィチニブの臨床的効果予測因子として最も重要なものであり、予後因子でもある。INTEREST は症例数が多く、喫煙歴は両群で均衡していたが、V15-32 では29%対36%とドセタキセル群で非喫煙者の割合がやや多い傾向となった。もし、V15-32 の症例数がもっと多ければ、喫煙歴が前層別因子に入っていないとしても、両群で喫煙歴のバランスがとれていた可能性がある。共変量を考慮しないコックス解析で、ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の全生存期間のハザード比の信頼区間上限が1.25を下回ることが非劣性の条件と規定されており、実際ハザード比の信頼区間上限は1.40であった。共変量を考慮した、すなわち予後因子を入れた多変量解析では、ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の全生存期間のハザード比が1.01、95%信頼区間0.80~1.27であり、単変量解析よりもハザード比が1に近付く結果であった。喫煙歴の微妙な不均衡が、結果に影響したと思われる。

後治療の違い

INTEREST における生存曲線、無増悪生存曲線はほぼ一致していたが、V15-32 の生存曲線は前半ではドセタキセル群が上回り、20ヵ月以降はゲフィチニブ群が上回っていた。V15-32 の無増悪生存曲線は前半ではほぼ一致していた。8ヵ月以降ゲフィチニブ群が上回っていた。V15-

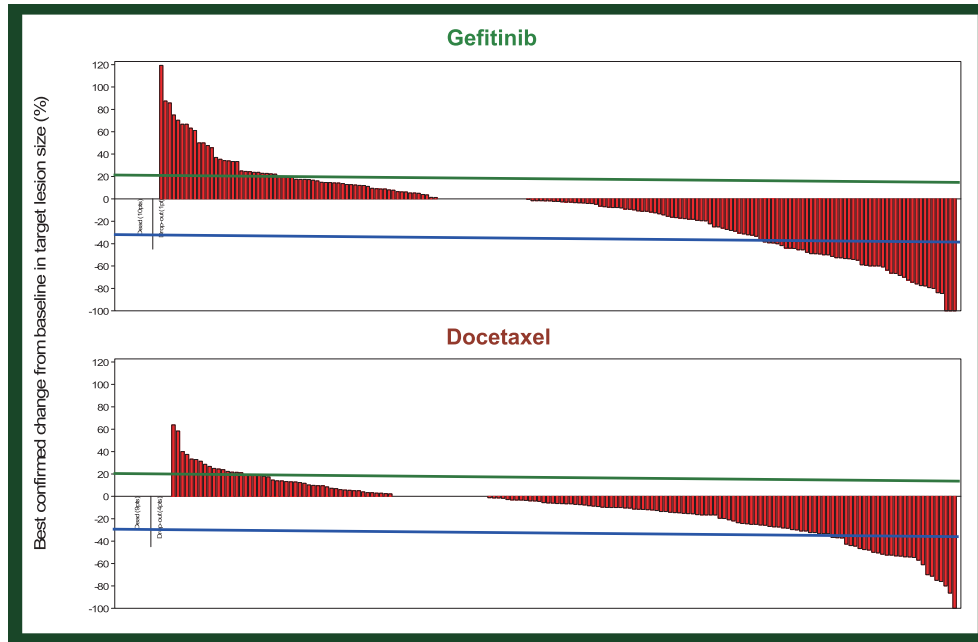


Figure 7. Waterfall plot of best confirmed change from baseline in target lesion size in the evaluable-for-response population in V15-32 (AstraZeneca data).

32の腫瘍縮小率の waterfall plot をみると、ゲフィチニブ群のPD症例の腫瘍増大率の高さが目立つ。PDの割合は両群で差がないが、ドセタキセル群では同じPDでもゲフィチニブ群より腫瘍増大率が低いようである (Figure 7)。もちろん、症例によって抗癌剤の効き方は異なるものの、ドセタキセルはすべての症例で何らかの抗腫瘍効果を発揮しているのに対し、ゲフィチニブは一部の症例には全く抗腫瘍効果がない可能性が考えられる。

V15-32のドセタキセル群で後治療としてゲフィチニブが投与された症例が53%であったのに対し、ゲフィチニブ群で後治療としてドセタキセルを投与された症例は36%にとどまった。クロスオーバー以外の薬剤を含めた後治療を受けた症例の割合は、ゲフィチニブ群で60%、ドセタキセル群で73%であった。ゲフィチニブ群でPDになった症例は、ドセタキセル群と比較して腫瘍の増大率が高く、PSが不良で、比較的毒性が強いドセタキセルを投与できなかった可能性がある。その点、ゲフィチニブはドセタキセルより毒性が軽く、仮にPSが不良でも内服さえ可能であれば投与可能であるため、ドセタキセル群においてより多くの症例でクロスオーバーの薬剤 (ゲフィチニブ) が投与されたのだと思われる。

INTERESTでは後治療のクロスオーバーの割合が31%対37%であり、V15-32よりその割合は拮抗している。V15-32の後治療の不均衡が生存曲線の違いに影響したとの意見もあるが、ゲフィチニブ群では後治療ができないほど病状が進行し亡くなった症例が多かったのでは

ないかと思われる。

ゲフィチニブの投与期間

無増悪生存期間の中央値は、INTERESTで2.2~2.7ヵ月、V15-32で2.0ヵ月とほぼ同じであったにもかかわらず、ゲフィチニブの投与期間中央値はINTERESTで4.4ヵ月、V15-32で58.5日 (約2ヵ月) とおよそ2倍の差がみられた。INTERESTのゲフィチニブ群では、後治療としてEGFR-TKI以外の化学療法を受けていない症例が54%であったのに対し、V15-32のゲフィチニブ群では40%であった。INTERESTのゲフィチニブ群ではPDと判定された後もゲフィチニブが投与され続けた可能性が考えられる。

5. まとめ

ゲフィチニブのドセタキセルに対する全生存期間の非劣性はINTERESTでは証明されたが、V15-32では証明できなかった。V15-32の症例数をもっと多ければ、喫煙歴の不均衡がなくなり、結果が異なっていたかもしれない。プラチナ製剤投与後の進行非小細胞肺癌において、ドセタキセルもゲフィチニブも有効な薬剤であり、どちらか一方だけ用いればよいという訳ではない。進行非小細胞肺癌に対する化学療法において、プラチナ製剤、ドセタキセル、ゲフィチニブを含むEGFR-TKIはいずれかのタイミングで用いるべき、中心的な薬剤と思われる。ただしゲフィチニブが全く効かない症例もありそうなので、EGFR-TKIを用いる場合、症例の選択が重要となっ

てくる。EGFR 遺伝子変異はゲフィチニブによる腫瘍縮小を予測するバイオマーカーであるが、今後、ゲフィチニブが全く効かない症例を選択できるようなバイオマーカーが発見されれば、臨床的に役立つと思われる。

REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, 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. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, 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.
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-2103.
4. Douillard JY, Kim E, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, et al. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol*. 2007;2(Suppl):S305-S306.
5. Niho S, Ichinose Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in Japanese patients with non-small cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*. 2007;25(Suppl):387s(LBA 7509).