

REVIEW ARTICLE

未治療の非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブとカルボプラチン・
パクリタキセルの第 III 相国際共同試験 (IPASS) の全生存期間最終解析

里内美弥子¹・一瀬幸人²・西脇 裕³・大江裕一郎³・
山本信之⁴・片上信之⁵・中川和彦⁶・木浦勝行⁷・
Haiyi Jiang⁸・Tony Mok⁹・西條長宏⁶・福岡正博⁶

Final Analysis of Overall Survival (OS) in the IPASS, an International
Multicenter Phase III Study on Gefitinib and Carboplatin/Paclitaxel
for Treatment-naïve NSCLC Patients

Miyako Satouchi¹; Yukito Ichinose²; Yutaka Nishiwaki³; Yuichiro Ohe³;
Nobuyuki Yamamoto⁴; Nobuyuki Katakami⁵; Kazuhiko Nakagawa⁶; Katsuyuki Kiura⁷;
Haiyi Jiang⁸; Tony Mok⁹; Nagahiro Saijo⁶; Masahiro Fukuoka⁶

¹Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan; ²Department of Thoracic Oncology, Kyushu Cancer Center, Japan; ³Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Japan; ⁴Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, Japan; ⁵Division of Integrated Oncology, Institute of Biomedical Research and Innovation Hospital, Japan; ⁶Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, Japan; ⁷Department of Respiriology, Medical School Okayama University, Japan; ⁸AstraZeneca KK, Japan; ⁹Department of Clinical Oncology, Chinese University Hong Kong, China.

ABSTRACT — IPASS (Iressa Pan-Asia Study) is a phase III study conducted in East Asia that compared gefitinib and carboplatin-paclitaxel among nonsmokers or former light smokers with pulmonary adenocarcinoma previously untreated with chemotherapy. It has already been reported that the primary endpoint, progression-free survival (PFS), was significantly longer in the gefitinib group. Subset analysis via biomarkers has also been reported, whereby the gefitinib group in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation subgroup showed a significantly greater extension in PFS and the gefitinib group in the mutation negative subgroup, a significantly shorter PFS. The final report on overall survival (OS) was reported at European Society for Medical Oncology (ESMO) congress in 2010, with the same content reported at a symposium in the Japan Lung Cancer Society Annual Meeting. The overall analysis showed an OS of 18.8 months in the gefitinib group and 17.4 months, chemotherapy group (HR = 0.90), indicating no difference between the two groups. Subset analysis respectively showed the median survival in the gefitinib and chemotherapy groups in the EGFR mutation positive subset to be 21.6 and 21.9 months, while the respective median survival in the negative cases was 11.2 and 12.7 months. These results indicate longer survival in any group among the EGFR mutation positive cases, but no difference in OS by treatment, regardless of EGFR mutation status.

(JLJC. 2012;52:153-160)

KEY WORDS — Iressa Pan-Asia Study (IPASS), Gefitinib (Iressa®), Epidermal growth factor receptor mutation

Reprints: Miyako Satouchi, Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, 13-70 Kitaoji-cho, Akashi, Hyogo 673-8558, Japan (e-mail: satouchi@hp.pref.hyogo.jp).

要旨 — IPASS (Iressa Pan-Asia Study) は東アジアで行われた、化学療法未施行の肺癌で非喫煙者・軽喫煙

者を対象に、ゲフィチニブとカルボプラチン・パクリタキセルを比較した第 III 相比較試験である。主要評価項

¹兵庫県立がんセンター呼吸器内科；²九州がんセンター呼吸器科；³国立がん研究センター東病院呼吸器内科；⁴静岡がんセンター呼吸器内科；⁵先端医療センター総合腫瘍科；⁶近畿大学医学部腫瘍内科；⁷岡山大学医学部呼吸器内科；⁸アストラゼネカ；⁹Department of Clinical Oncology, Chinese University Hong Kong.

別刷請求先：里内美弥子，兵庫県立がんセンター呼吸器内科，〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 (e-mail: satouchi@hp.pref.hyogo.jp).

※第 51 回日本肺癌学会総会シンポジウム「肺癌の分子標的治療—基礎から臨床へ」。

目である無増悪生存期間 (PFS) はゲフィチニブ群で有意に延長したことはすでに報告されている。バイオマーカーでのサブセット解析も報告され、EGFR 遺伝子変異のあるサブグループではゲフィチニブ群が有意に PFS を伸ばす一方、遺伝子変異陰性のサブグループではゲフィチニブ群の PFS が有意に劣ることも示されている。全生存期間 (OS) に関する最終報告については 2010 年の ESMO ですでに報告されており、今回、同内容につき日本肺癌学会で報告した。全体の解析において OS はゲフィチニブ群 18.8 ヶ月、化学療法群 17.4 ヶ月 (HR=0.90) と両群で差がないことが示された。サブセット解析では

EGFR 遺伝子変異陽性のサブセットでゲフィチニブ群の生存期間中央値が 21.6 ヶ月・化学療法群で 21.9 ヶ月、陰性例においてはゲフィチニブ群で 11.2 ヶ月・化学療法群で 12.7 ヶ月であり、EGFR 遺伝子変異陽性例でいずれの群においても生存期間が長いことが示されたが、EGFR 遺伝子変異の有無にかかわらず治療群による OS の差はないことが示された。今回の発表内容を本稿で解説する。

索引用語 — IPASS 試験, ゲフィチニブ (イレッサ®), 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異

はじめに

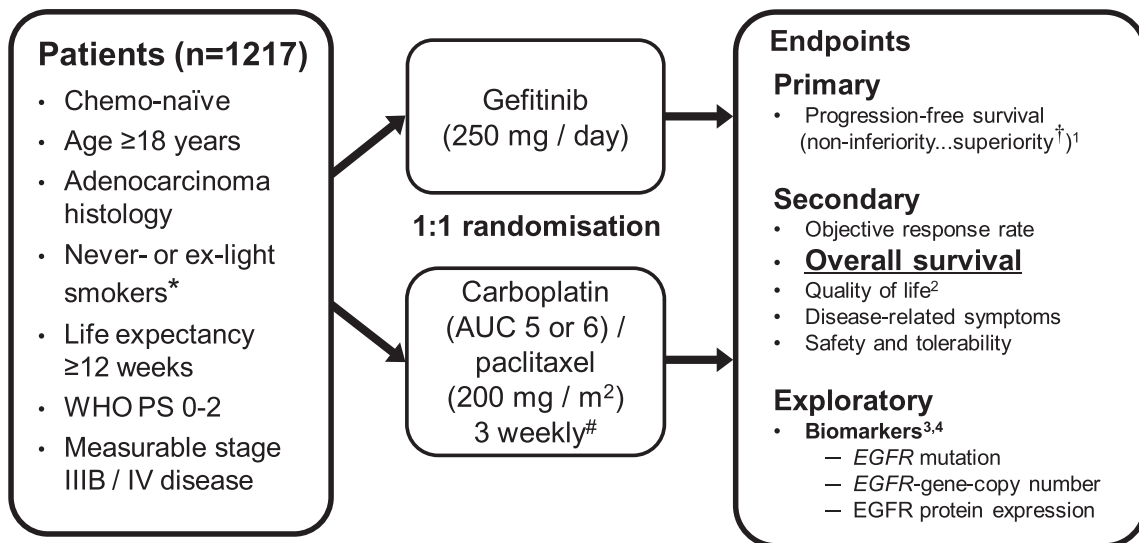
IPASS 試験 (Iressa Pan-Asia Study) は東アジア地域で行われた国際共同の無作為化第 III 相試験であり、その主要評価項目である無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) の解析結果についてはすでに 2008 年の日本肺癌学会総会で報告されている。今回の全生存期間の報告もまず欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) で報告された内容である。¹ 本稿では日本肺癌学会で報告させていただ

いた内容を若干の考察を含め紹介する。

試験デザインと最終報告までの経過

本試験は日本、中国、台湾、シンガポールなど東アジアの 9 ヶ国において、化学療法未施行、非喫煙者 (生涯喫煙 100 本以下) もしくは軽度過去喫煙者 (10 pack year 以下の喫煙後 15 年以上喫煙)、performance status (PS) 0~2 で臨床病期 IIIB もしくは IV の肺腺癌の患者を対象に行われた、ゲフィチニブ (250 mg/day 1 日 1 回) 治

Conducted in China, Japan, Thailand, Taiwan, Indonesia, Malaysia, Philippines, Hong Kong and Singapore



*Never-smokers, <100 cigarettes in lifetime; ex-light smokers, stopped ≥15 years ago and smoked ≤10 pack-years; #limited to a maximum of 6 cycles; †If the primary objective of non-inferiority was reached, then superiority could be assessed
Carboplatin / paclitaxel was offered to gefitinib patients upon progression

Figure 1. IPASS: study design.

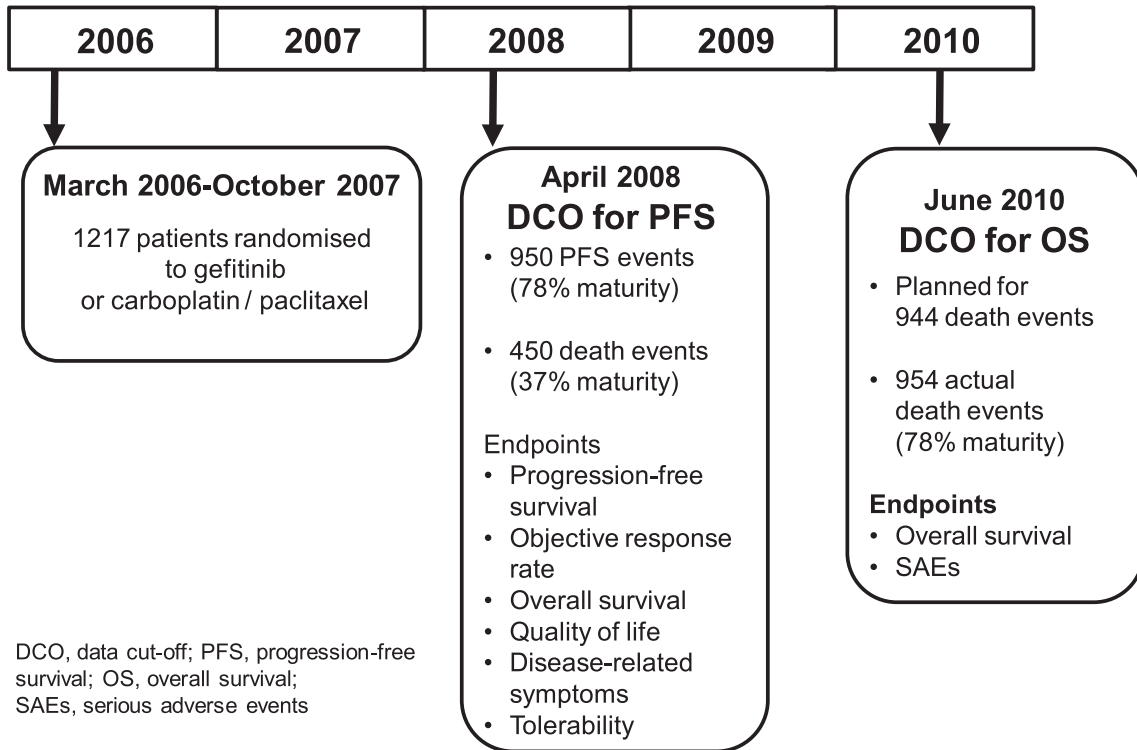


Figure 2. IPASS: study timings and events.

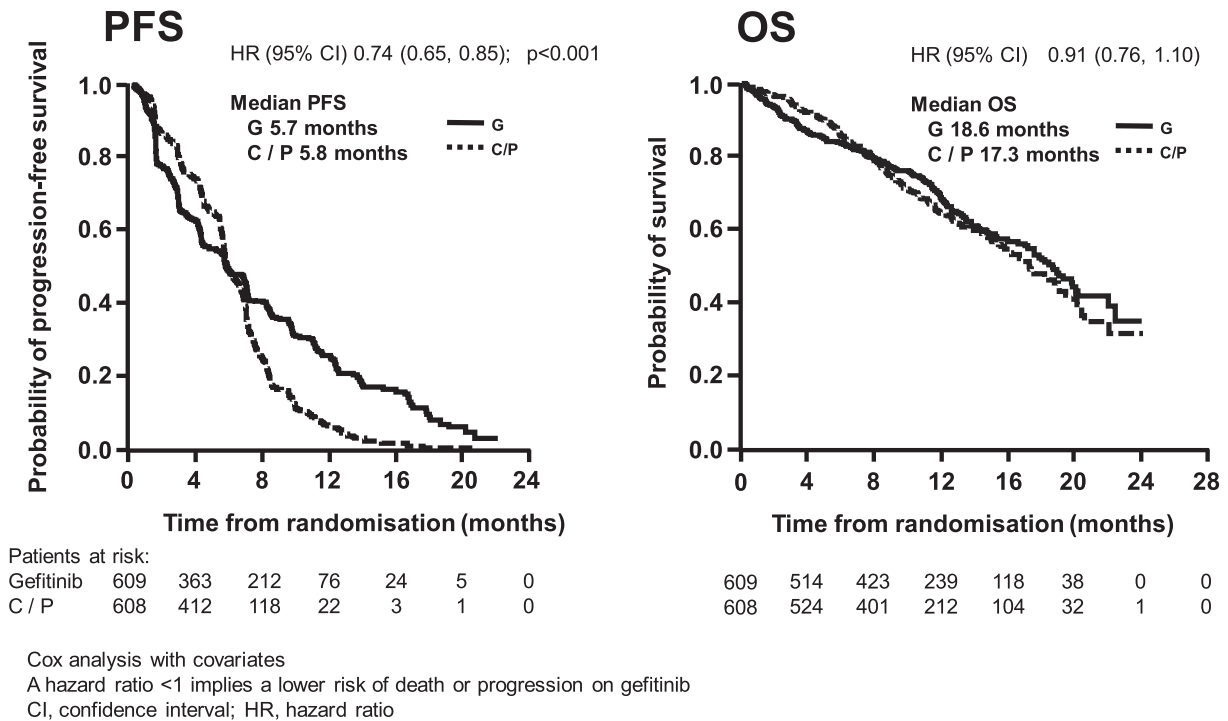
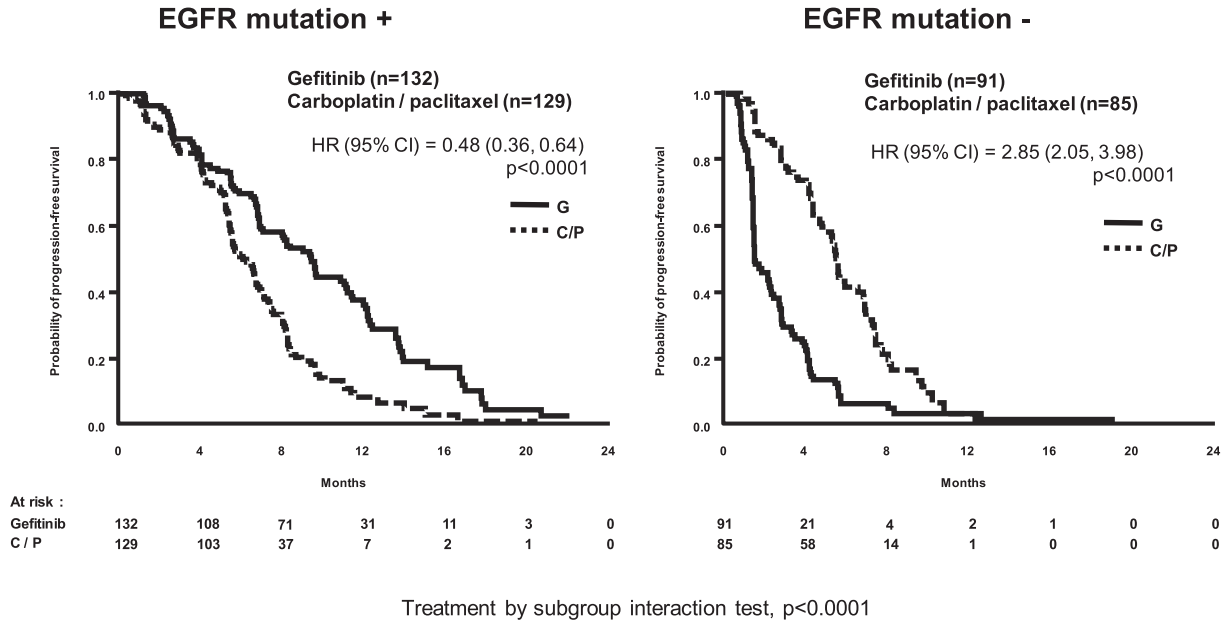


Figure 3. IPASS: 2008 PFS and OS (ITT).

療とカルボプラチン (area under the blood concentration time curve ; AUC = 5 or 6), パクリタキセル (200

mg/m²) 併用療法 (3 週間毎 6 サイクルまで) とを比較する第 III 相試験である (Figure 1). 図には書かれていない



ITT population
Cox analysis with covariates

Mok T, et al, ESMO 2008

Figure 4. Progression-free survival in EGFR mutation positive and negative patients.

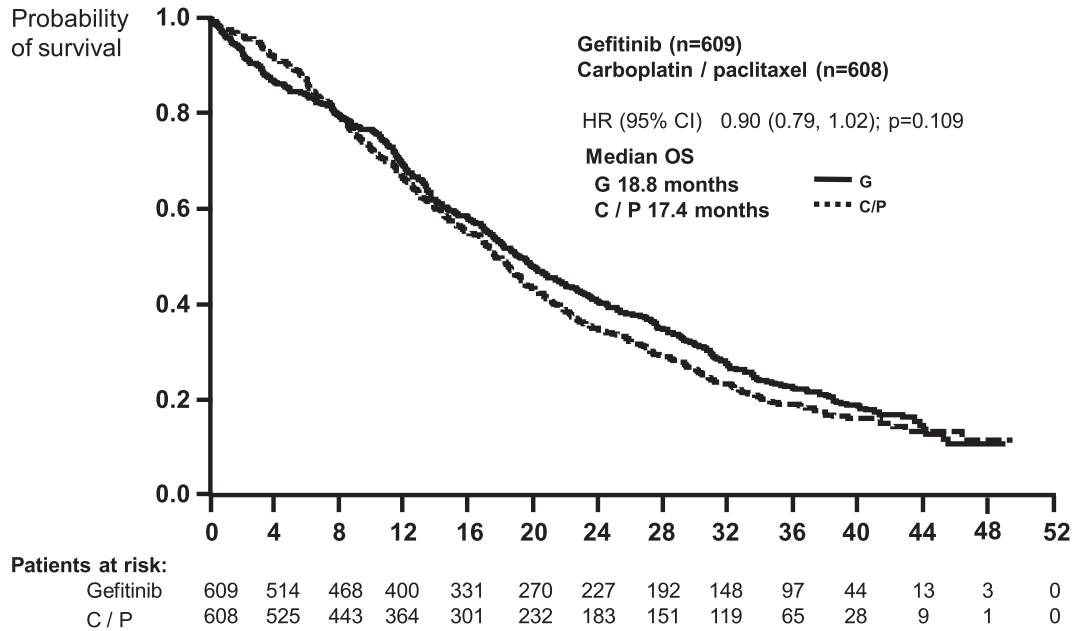
が、ゲフィチニブ群では増悪後のカルボプラチン、パクリタキセル併用療法は試験治療として規定されており、カルボプラチン、パクリタキセル群では後治療が規定されていない（ゲフィチニブ群は2次治療までが試験治療で標準的の化学療法群では1次治療のみが試験治療というやや偏った試験デザインである）。主要評価項目はPFSであった。副次評価項目としては全生存率（overall survival；OS）、奏効率、QOL、肺癌関連症状、安全性および認容性が検討され、epidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子変異、EGFR遺伝子コピー数、EGFR蛋白発現によるサブグループ解析も行われた。

本試験に2006年3月から2007年10月に1217例が登録された。2008年4月時点で950例（78%）の増悪イベントが観察され、主要評価項目であるPFS、奏効率、OSなどの解析が行われた。²2010年6月時点で954例（78%）の死亡イベントが観察され、今回OS、重篤な有害事象の最終解析が行われた（Figure 2）。2008年の解析（Figure 3）では、PFSにおいてゲフィチニブ群の化学療法群に対する優越性が示された（hazard ratio（HR）= 0.74, 95% confidence interval（CI）0.65~0.85, p<0.001）。²しかし治療開始から約6ヶ月の時点で両治療群の生存曲線が交差しており、治療反応性の異なる患者群が混在している可能性が示唆された。その後のバイオマーカー解析で、EGFR遺伝子変異の有無でサブグループ解析を

行ったところ、陽性例では有意にゲフィチニブ群のPFSが良好で（HR=0.48, ゲフィチニブ群 9.5ヶ月, カルボプラチン・パクリタキセル群 6.3ヶ月）、陰性例においては有意に不良（HR=2.85, ゲフィチニブ群 1.5ヶ月, カルボプラチン・パクリタキセル群 5.5ヶ月）で、EGFR遺伝子変異が効果の予測因子であることが示されている（Figure 4）。この時点ではOSについては37%のイベントしか観察されていなかったが、両群間に有意差は認められなかった（HR=0.91, 95%CI 0.76~1.10）。²

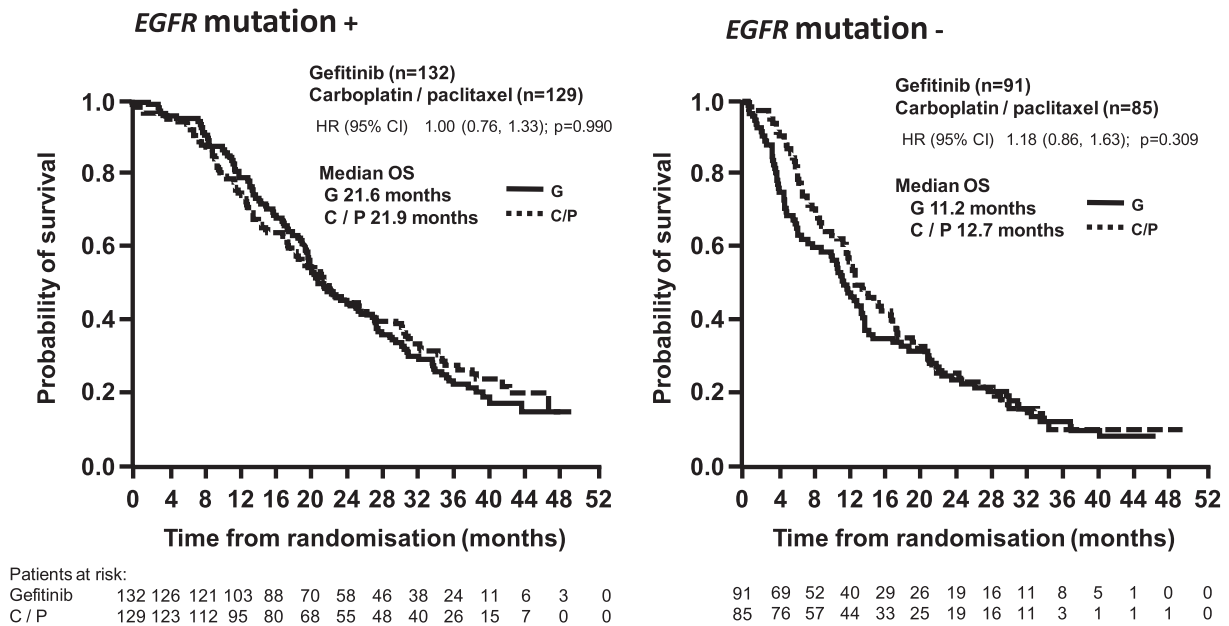
全生存期間での最終解析結果

ゲフィチニブ群の生存期間中央値が18.8ヶ月、化学療法群では17.4ヶ月であり、954イベント観察時のOSは両群間で有意差を認めなかった（HR=0.90, 95%CI=0.79~1.02）（Figure 5）。臨床背景（性別、年齢、PS、喫煙歴および臨床病期）でのサブグループ解析を行ったがいずれのグループにおいても両群間でOSに差はみられなかった。2008年のPFS解析ではバイオマーカーについてのサブグループ解析において、EGFR遺伝子変異陽性症例でゲフィチニブ群が化学療法群に比べPFSが有意に良好で陰性例では有意に不良であったが、今回のOS解析ではEGFR遺伝子変異状況にかかわらず治療群によるOSの差は認められず、また、EGFR遺伝子変異陽性例ではいずれの治療群（ゲフィチニブ群の median sur-



Primary Cox analysis with covariates
 A hazard ratio <1 implies a lower risk of death on gefitinib
 No formal adjustment made for multiple testing

Figure 5. IPASS: 2010 updated OS analysis (ITT).

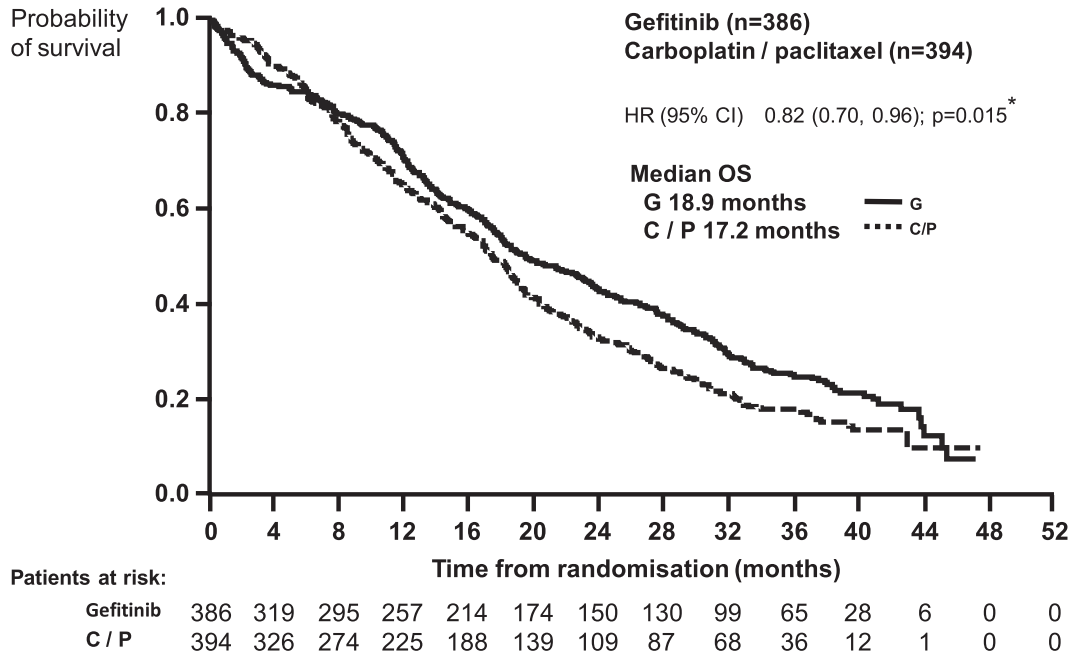


Cox analysis with covariates; a hazard ratio <1 implies a lower risk of death on gefitinib
 No formal adjustment for multiple testing was made, therefore statistical significance at the traditional 5% level cannot be claimed

Figure 6. IPASS: 2010 OS by EGFR mutation status (ITT).

vival time (MST) ; 21.6 ヶ月, 化学療法群の MST ; 21.9 ヶ月) においても遺伝子変異陰性群 (ゲフィチニブ群の

MST ; 11.2 ヶ月, 化学療法群の MST ; 12.7 ヶ月) より生存期間が長いことが示された (Figure 6). しかし, EGFR



Primary Cox analysis with covariates; a hazard ratio <1 implies a lower risk of death on gefitinib
*No formal adjustment for multiple testing was made, therefore statistical significance at the traditional 5% level cannot be claimed

Figure 7. IPASS: 2010 overall survival: EGFR mutation non-evaluable (ITT).

遺伝子変異状況, コピー数, 蛋白発現が不明の症例ではゲフィチニブ群でOSが延長する傾向が認められた (Figure 7).

重篤な有害事象

化学療法群 (589 例) の重篤な有害事象 (serious adverse events; SAE) は 2008 年時点で 15.6%, ゲフィチニブ群 (607 例) では 2010 年時点で 18.1% であった。間質性肺疾患 (interstitial lung disease; ILD) 関連の SAE は化学療法群で 0.3%, ゲフィチニブ群で 1.5%, 死亡に至る SAE はゲフィチニブ群で 4.4%, 化学療法群で 2.7%, 治療関連の死亡に至る SAE はゲフィチニブ群・化学療法群でそれぞれ 0.7%・0.5% であった。

後治療に関する解析

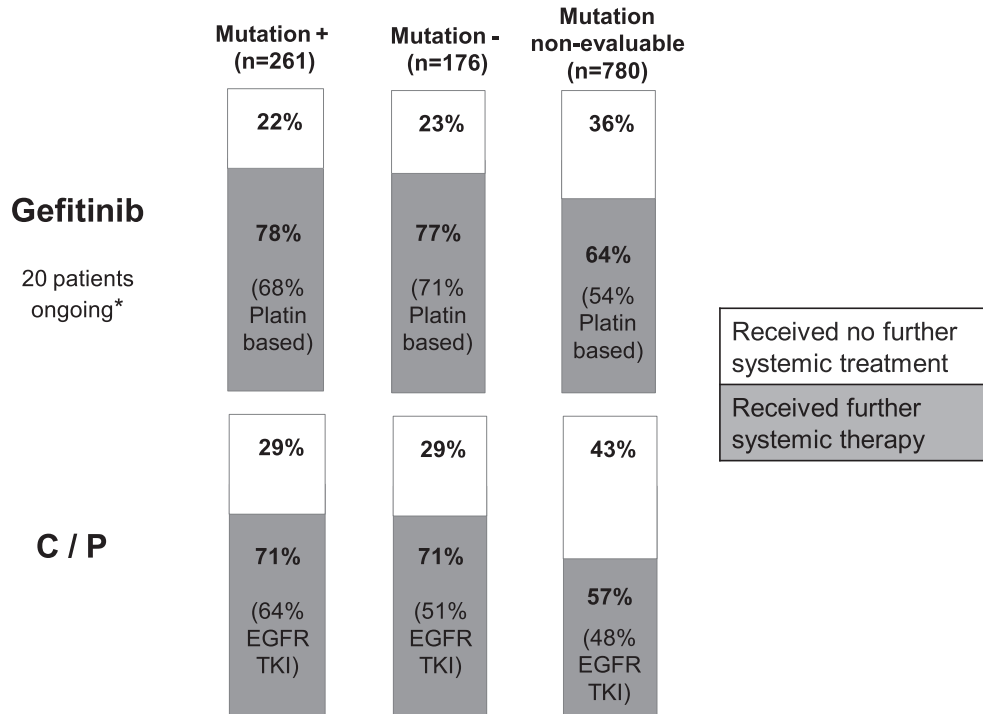
最終解析時点で各治療群での後治療が行われていない症例の割合はゲフィチニブ群の 31% (初回治療のゲフィチニブ継続例 20 例を含む), 化学療法群で 38% であった。ゲフィチニブ群でプラチナベースの化学療法が行われたのは 60% (うちカルボプラチン, パクリタキセルは 49%), 化学療法群で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine-kinase inhibitor; TKI) が投与されたのは 52% (ゲフィチニブ 41%, エルロチニブ 14%, その他 6%) でありクロスオーバーは高率に行われていたが, 化学療法

群の約半数では EGFR-TKI が用いられていなかった。EGFR 遺伝子変異状況別での検討では (Figure 8), EGFR 遺伝子変異判明例ではゲフィチニブ群で後治療が行われていない症例は 22~23%, プラチナ併用療法を行った症例は約 70% であり, 化学療法群で後治療が行われていないのは 29%, EGFR-TKI を投与された症例は遺伝子変異陽性例で 64%, 陰性例で 51% であった。しかし, EGFR 遺伝子変異状況不明例においては, ゲフィチニブ群で 36%, 化学療法群で 43% と後治療が行われていない症例が多い傾向があり, 特に化学療法群で EGFR-TKI が投与されたのは 48% と半数以下であった。

IPASS の全生存期間最終解析における結論と考察

上記の結果をまとめると以下ようになった。

1. 最終の OS は, ゲフィチニブ群と化学療法群で同様であり, 両群間で統計的に有意な差は認められなかった
2. 臨床背景別および EGFR バイオマーカー別の OS についても, 両群間で有意な差は認められなかった
3. EGFR 遺伝子変異陽性例では治療群にかかわらず陰性例に比べ OS が長い
4. 後治療の解析より両群間でのクロスオーバーが高率に認められた (ゲフィチニブ群ではカルボプラチン・パクリタキセルへのクロスオーバーが規定されていた) これらの結果からの考察としては PFS で認められた



*% exclude the 20 patients in the gefitinib arm with ongoing randomised treatment (3 M+, 1 M-, 16 M non-evaluable)
Radiotherapy, surgery, medical procedures and other treatments excluded

Figure 8. IPASS: 2010 summary of subsequent systemic therapy.

有意差 (全体 HR=0.74 でゲフィチニブ群が良好, EGFR 遺伝子変異陽性群では HR=0.48 でゲフィチニブ群が明らかに良好, 陰性群では HR=2.85 で化学療法群が明らかに良好) が OS では認められなかったことは, ゲフィチニブ群においては多くの症例で化学療法が, 化学療法群においては多くの症例でゲフィチニブが後治療で行われたこと (クロスオーバーが高率であったこと) に起因すると考えられる. このように高率にクロスオーバーが行われることが予想される場合 (その薬剤が特定の患者群に著効することが期待される薬剤である場合) は, 比較試験での主要評価項目は OS よりも後治療の影響を受けない PFS が適している可能性がある. ゲフィチニブに関しては EGFR 遺伝子変異陽性であっても一次治療で使おうが 2 次治療で使おうが全生存に差が生じないことが示されたといえる. ESMO など EGFR 遺伝子変異不明例での OS がゲフィチニブ群で延長する傾向を認めたことが強調されていた印象があるが, 後治療でのクロスオーバーが不明群で少なかったこと, 本試験で EGFR 遺伝子変異状況判明例の 59.6% が変異陽性であったことを加味するとやはり, 「EGFR 遺伝子変異陽性例が多く含まれる患者群において EGFR-TKI を投与しない症例が多くなれば OS を悪化させる可能性がある」ということではないかと考えられる. IPASS は国際共同試験であ

り EGFR 遺伝子変異検索が実地臨床で行われやすい施設 (あるいは国) と行われにくい施設 (あるいは国) は混在しており, それと後治療が行われにくい施設 (あるいは国) というものが関係している可能性もある. 「EGFR 遺伝子変異状況が不明の場合は IPASS のような背景因子であればゲフィチニブを投与した方が良い」ということは正しい考察ではなく 「EGFR 遺伝子変異状況が判明しない場合には適切な薬剤選択ができず OS に影響する可能性があり, 可能な限り EGFR 遺伝子変異検索を行うことがきわめて重要である」ということが, EGFR 遺伝子変異状況不明例での生存曲線から考察されることではないかと考えている. 2011 年 5 月に IPASS を含めた 5 つの第 III 相試験 (IPASS, NEJ002,³ WJTOG3405,⁴ OPTIMAL,⁵ First-SIGNAL⁶) の結果をもとに ASCO (American Society of Clinical Oncology) から provisional clinical opinion⁷ が出され, 「On the basis of the results of five phase III randomized controlled trials, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with EGFR-TKI should have their tumor tested for EGFR mutation to determine whether an EGFR-TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy」とされている. 現在, 本邦では保険償還される検査 (polymerase chain reaction (PCR) ベースの検索法)

で細胞診からでも EGFR 遺伝子変異状況の検索が可能であり,⁸ 確定診断を行う検査の際に, EGFR 遺伝子変異検索を念頭に検体採取・保存を行えば, 確定診断がなされた全例での検索が可能となっている。EGFR-TKI の使用が考慮される (将来的に予想される) 場合には EGFR 遺伝子変異検索を常に念頭に置く必要があるものと考えらる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 里内美弥子 [講演料] 中外製薬 (株), 一瀬幸人 [委受託研究 (治験等)] アストラゼネカ (株), 山本信之 [委受託研究 (治験等)] アストラゼネカ (株), 中川和彦 [講演料] 中外製薬 (株), アボット ジャパン (株), グラクソ・スミスクライン (株), サノフィ・アベンティス (株), 日本イーライリリー (株), 大鵬薬品工業 (株), 小野薬品工業 (株), 第一三共 (株), 武田バイオ開発センター (株), [寄付金] アストラゼネカ (株), 中外製薬 (株), 大鵬薬品工業 (株), 武田薬品工業 (株), [委受託研究 (治験等)] 日本ベーリンガーインゲルハイム (株), 協和発酵キリン (株), メルクセローノ (株), ファイザー (株), アボット ジャパン (株), 中外製薬 (株), アステラス製薬 (株), グラクソ・スミスクライン (株), 木浦勝行 [講演料] アストラゼネカ (株), [寄付金] アストラゼネカ (株), [委受託研究 (治験等)] アストラゼネカ (株), 西條長宏 [企業等の顧問職] (株) インテリム, Genprex 社, 福岡正博 [講演料] アストラゼネカ (株) (Haiyi Jiang 氏, Tony Mok 氏については, 編集委員会委員長の判断により COI 報告を免除した)

REFERENCES

1. Yang CH, Fukuoka M, Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Saijo N, et al. Final overall survival (OS) results from a phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib (G) v carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 8):abstract #LBA 2.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
3. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:735-742.
6. Lee JS, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HT, Han JY, et al. A randomized phase III study of gefitinib versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. In: *13th World Conference on Lung Cancer. Sanfrancisco July 31-August 4, 2009*:abstract PRS 4.
7. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29:2121-2127.
8. Satouchi M, Ishii G, Todo T, Whiteley J, Donald E, McCormack R, et al. Validation study of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation tests using bronchofiberscopic brushing cytology and pleural effusion from non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients in the diagnostic setting. *Ann Oncol*. 2010;21 (Suppl 8): abstract 385.