

非小細胞肺癌

LBA7509

1 または 2 レジメンの化学療法歴を有する日本人の 進行/再発非小細胞肺癌患者を対象に、 ゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較した 多施設共同無作為化第Ⅲ相比較試験

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.



仁保 誠治 (国立がんセンター東病院)

進行非小細胞肺癌の二次治療におけるゲフィチニブの ドセタキセルに対する非劣性は証明されず

プラチナ併用療法の初回治療後に増悪した進行非小細胞肺癌(NSCLC)に対する二次治療では、従来、ドセタキセルが標準的治療とされている。一方、ゲフィチニブも IDEAL 1 試験において同じ対象患者に対する有効性が認められ、特に日本では奏効率 27.5%、生存期間中央値 13.8 ヶ月と極めて良好な結果が得られている。仁保氏は、ASCO2007 の Late Breaking Abstract として、日本で行われた進行 NSCLC の二次または三次治療におけるゲフィチニブとドセタキセルとの第Ⅲ相比較試験 (V-15-32) の結果を報告した。

本試験の主要目的は、生存期間(OS)におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性(ゲフィチニブのドセタキセルに対するハザード比の 95.24%CI の上限が 1.25 以下であることを)を検証することであり、Progression-Free Survival (PFS)、Time to Treatment Failure (TTF)、奏効率、QOL、安全性などが副次評価項目とされている。

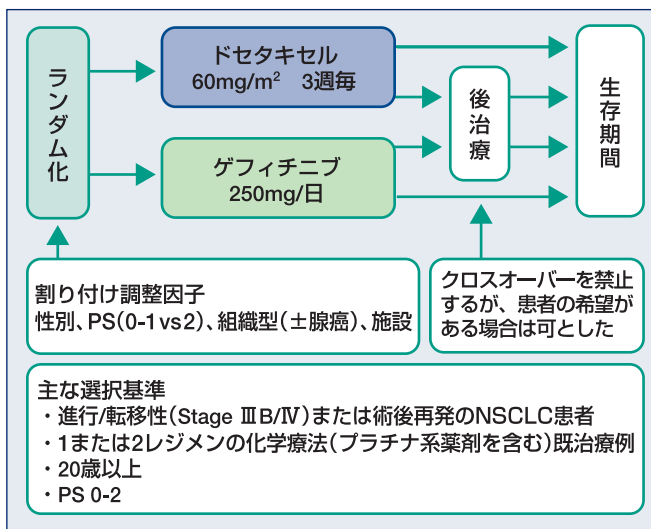
対象は、臨床病期Ⅲ B/Ⅳ または術後再発をきたし、1 または 2 レジメンの前化学療法(最低 1 レジメンはプラチナ系薬剤を含む)の後に増悪した NSCLC 症例(年齢 20 歳以上、PS 2 以下)で、ドセタキセル(60mg/m²、3 週毎)群かゲフィチニブ(250mg/日、連日経口)群に無作為に割り付けされた(図 1)。

2003 年 9 月から 2006 年 1 月の期間に、ドセタキセル群 244 例、ゲフィチニブ群 245 例が割り付けされ、患者背景〔年齢、性別、Performance Status (PS)、臨床病期、組織型など〕については両群間に差を認めなかった。薬剤投与期間の中央値(範囲)はドセタキセルが 3 (1-12) サイクル、ゲフィチニブが 58.5 (4-742) 日であり、後治療としてはドセタキセル群の 53% がゲ

フィチニブを、ゲフィチニブ群の 36% がドセタキセルの投与を受けていた(図 2)。

その結果、OS 中央値と 1 年生存率はドセタキセル群で 14.0 ヶ月、54%、ゲフィチニブ群で 11.5 ヶ月、48% であり、ゲフィチニブのドセタキセルに対するハザード比は 1.12 (95.24%CI : 0.89-1.40) で

■ 図 1 試験デザイン



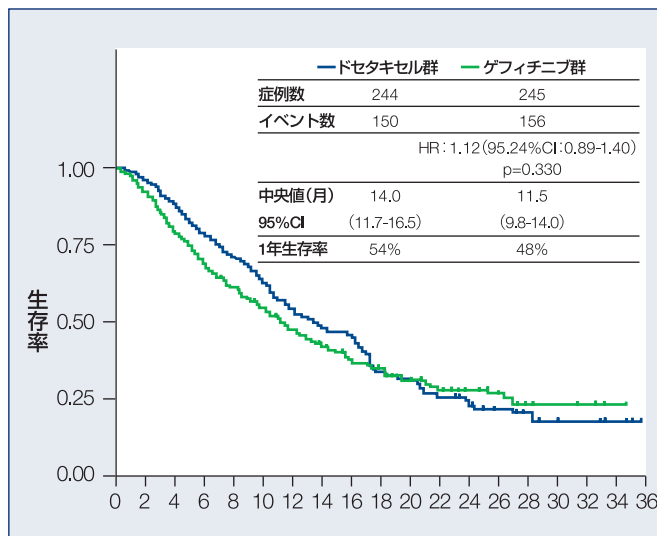
■ 図 2 各群の後治療の内訳

群	後治療の内訳	割合
ドセタキセル群	無治療(BSC含む)またはドセタキセル継続	26%
	ゲフィチニブ*	53%
	他の化学療法のみ	20%
ゲフィチニブ群	無治療(BSC含む)またはゲフィチニブ継続	40%
	ドセタキセル*	36%
	他の化学療法のみ	24%

*他の化学療法による治療も含む
BSC: best supportive care

あったことから、ゲフィチニブの非劣性は証明されなかった(図3)。

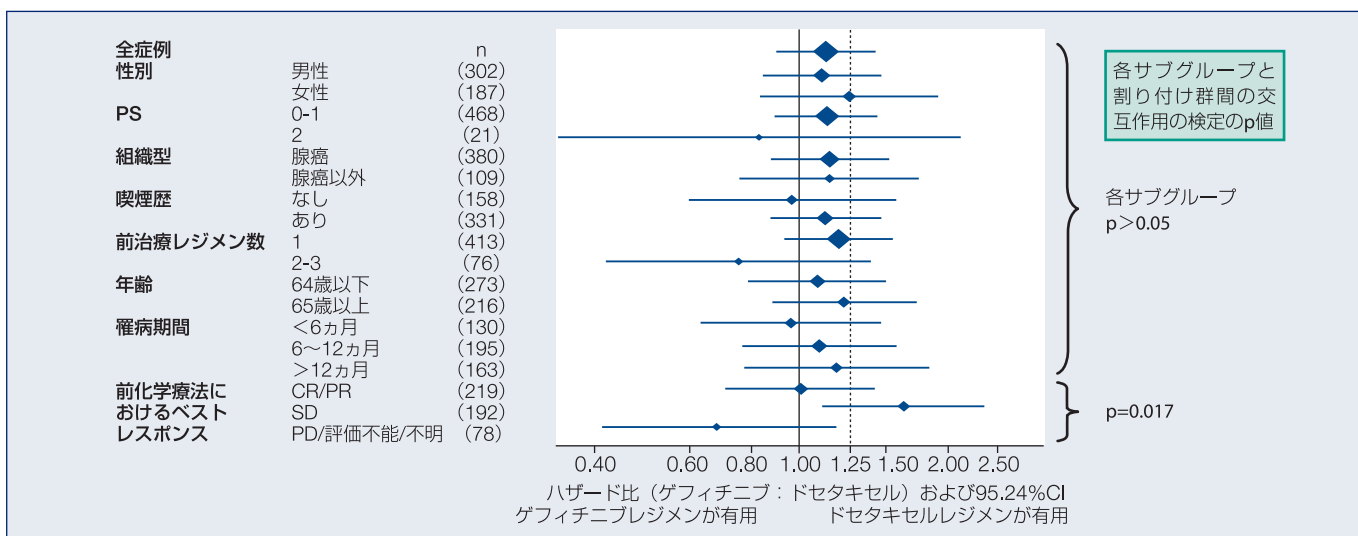
■ 図3 生存期間



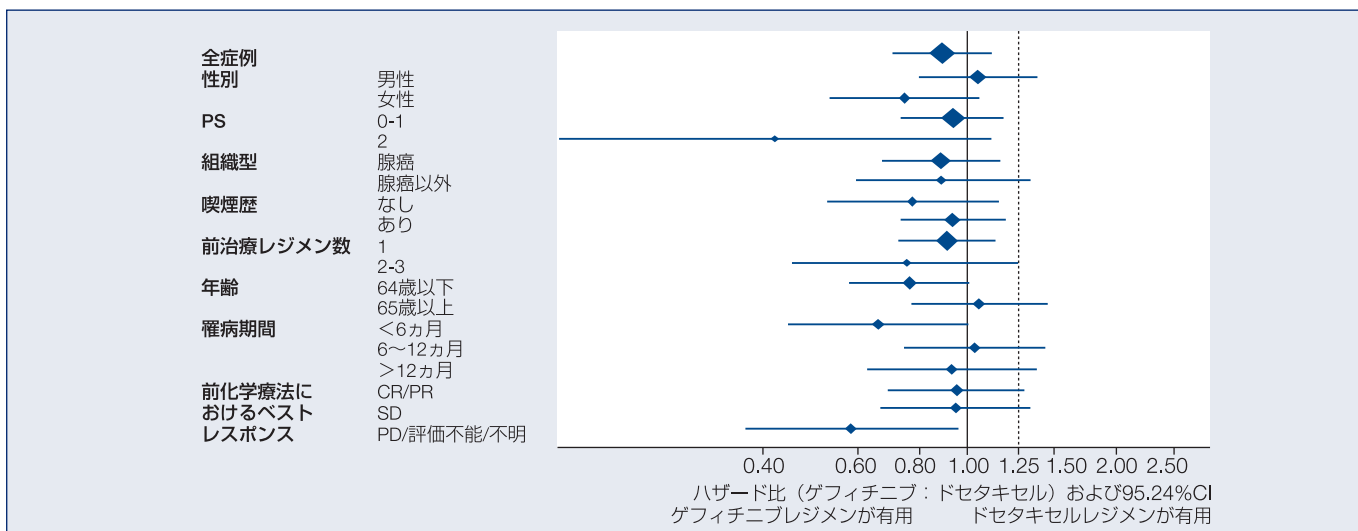
生存期間、PFSのサブグループ解析では主要な因子において両群間の差は認められず

OSのサブグループ解析では、性別、組織型(腺癌か腺癌以外)、喫煙歴などの主要な項目において両群間での差は認められず(図4)、PFSも両群ともに2.0ヶ月と差がなく、同じくサブグループ解析についても両群間に有意差は認めなかった(図5)。なおTTFと奏効率は、ドセタキセル群で1.4ヶ月、12.8%、ゲフィチニブ群で1.8ヶ月、22.5%と、いずれもゲフィチニブ群が有意に優れていた。QOLについては、FACT-L総

■ 図4 生存期間に関する各因子のサブグループ解析



■ 図5 Progression-Free Survivalに関する各因子のサブグループ解析



スコア、Trial Outcome Index (TOI:「身体症状」「活動状況」「その他の心配な点」の総合スコア)ではゲフィチニブ群が優れていたものの、随伴症状に関する肺癌サブスケールでは両群に差を認めなかった。

安全性の点では、Grade 3以上の有害事象はドセタキセル群で81.6%(好中球減少73.6%、食欲低下7.1%など)、ゲフィチニブ群で40.6%(肝機能障害11.1%など)に認められたが、そのうち重篤と判断されたものはドセタキセル群で14.2%、ゲフィチニブ群で17.2%であった。ゲフィチニブ群のみで4例(1.6%)の治療関連死を認め、薬剤性肺障害はドセタキセル群の7例(2.9%)、ゲフィチニブ群の14例(5.7%)に認められた(表)。

バイオマーカーに基づくサブグループ解析により適切な薬剤選択が望めるか

仁保氏は、本試験の結果からゲフィチニブ群は主要目的であるドセタキセル群に対するOSの非劣性を証明できなかったと結論づけたが、QOLや安全性の副次評価項目ではゲフィチニブ群がドセタキセル群と同等か優れていたとも述べた。

一方でディスカッサントを務めたDr. Frances A. Shepherd (Princess Margaret Hospital, Canada)は、本試験の後治療(図2)において、ゲフィチニブ群のほうで十分な治療を受けずにBSCに移行した症例の割合が多かったことを挙げ、バイオマーカーなどで選択しなかった患者群においても両者の有効性は同程度との見方を示した。今後は現在進行中であるドセタキセルやペメトレキセドとerlotinibまたはゲフィチニブとの比較試験の結果が待たれる一方で、EGFRやRASの状態に基づいたサブグループ解析を進めることで、より適切な薬剤選択が可能になることが期待される。

■ 表 急性肺障害・間質性肺炎の発症頻度

	ドセタキセル群 (n=239)	ゲフィチニブ群 (n=244)
有害事象	7 (2.9%)	14 (5.7%)
Grade 1	0	3 (1.2%)
Grade 2	0	3 (1.2%)
Grade 3	6 (2.5%)	7 (2.9%)
Grade 4	1 (0.4%)	1 (0.4%)
死亡例	0	3 (1.2%)

Comment

埼玉県立がんセンター呼吸器科 酒井 洋

日本人を対象としたセカンドラインまたはサードライン治療においてゲフィチニブとドセタキセルとを比較した市販後臨床試験である。バイオマーカーで選択しなかった患者群を対照とした試験ではあるが、患者背景で女性、腺癌、および喫煙歴なしのそれぞれの割合が通常のpopulationよりもやや高く、

ゲフィチニブ群に有利な状況下で結局非劣性を証明しきれなかった本試験の意義は大きい。

結果、日本におけるゲフィチニブの位置づけは、欧米と同様、セカンドラインまたはサードライン以降という肺癌学会のガイドライン通りとなった。

(1) Legal Notice

TTMed-Oncology 日本語版における、第 43 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみの利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてはありますが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第 43 回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証を含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。Copyright©2007, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ("2007 ASCO Annual Meeting") Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ("Express Reports") is governed by the following terms and conditions ("Terms and Conditions"):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A. ("Prous Science"), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2007 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. Copyright©2007, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.