

# 意見書（6）

2010年7月27日

医師 濱 六郎

〒543-0062 大阪市天王寺区上汐3-2-17 902  
TEL.06-6771-6314 FAX.06-6771-6347

医薬ビジランス研究所 所長  
特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター(NPOJIP) 理事長

## はじめに

遺伝子変異を起こした未治療の進行非小細胞肺癌患者に対してゲフィチニブ(イレッサ)の標準化学療法に対する効果を比較した第Ⅲ相臨床試験が2010年2月以降2件<sup>1,2)</sup>、論文として公表されたので、これらの論文の持つ意味を検討し、意見を述べる。

このうちの一つは、本年2月に公表された光富(愛知県がんセンター)ら<sup>1)</sup>による試験WJTOG3405で、この試験では化学療法剤として「シスプラチン+ドセタキセル 60 mg/m<sup>2</sup>」が用いられた。

もう一つは、2010年6月24日に公表された貫和(東北大)らのグループ<sup>2)</sup>による試験UMIN-CTR number : C000000376 (NJE002試験)で、この試験では化学療法剤として「カルボプラチン+パクリタキセル」が用いられた。

前者では、全期間を通した全生存期間のハザード比(死亡の危険度を表す指標の一つ)が1.64 (p=0.211)であり、有意の差はないとはいえ、イレッサ群の方が短命の傾向があった。しかしこの試験結果に関する報道はインターネットを検索する限り見当たらない。

一方、後者でも全期間を通した全生存期間は有意の差はなかった(生存期間中央値は30.5か月と23.6か月、p=0.31)。しかし、論文発表の前日(6月23日)に研究者らが「遺伝子診断を基にした肺癌の個別化分子標的治療を確立」と題するプレスリリース<sup>3)</sup>を行い、それをもとに論文公表当日(6月24日)「遺伝子変異の肺癌治療、イレッサで生存期間が倍に」とのタイトルで報道された<sup>4,5)</sup>。

このプレスリリース自体、本来証拠にはできないデータをもとにイレッサの効果を過大評価しており、その資料をもとにした報道も誤報である。また報道されていないWJTOG3405の結果も合わせて検討しなければ、イレッサの真の効果と害を知ることにはできない。

そこで、これまでもV-15-32試験や、IPASS試験、INTEREST試験、INVITE試験などでみてきたように<sup>6-10)</sup>、後療法の影響のない初期の全生存(総死亡)について、これら2つの臨床試験をメタ解析するとともに、10件のランダム化比較試験を総合解析した。

その結果、これまでの傾向以上に、標準化学療法に比して試験開始初期の死亡の危険が有意に大きいことが判明した。以下にその詳細を解説する。

## 1. WJTOG3405試験

### 1)報道されなかった遺伝子変異臨床試験

WJTOG3405は、遺伝子変異のある未治療進行非小細胞肺癌患者に対して標準的化学療法剤併用療法群(シスプラチン+ドセタキセル60 mg/m<sup>2</sup>: 化療群86人)とイレッサ群(86人)を比較した光富らによるランダム化比較試験である<sup>1)</sup>。2010年2月に報告されたが、貫和らの試験<sup>2)</sup>と異なり、目立った報道はなかった。

## 2) 化療群の全生存期間中央値は36か月以上

この試験では無増悪生存期間（PFS）は、イレッサ群が9.2 か月、化療群が6.3か月、ハザード比（HR）は 0.489（95% CI : 0.336–0.710;  $p < 0.0001$ ）で、イレッサ群が有意に長かった。

ところが、全生存期間の中央値はイレッサ群では30.9か月に対して、化療群は、36か月の時点においても半数以上が生存し全生存期間の中央値は計算が不可能であった。そして、全期間を通じた全生存のハザード比は1.64（0.75–3.58 ;  $p = 0.211$ ）であった（図1）。

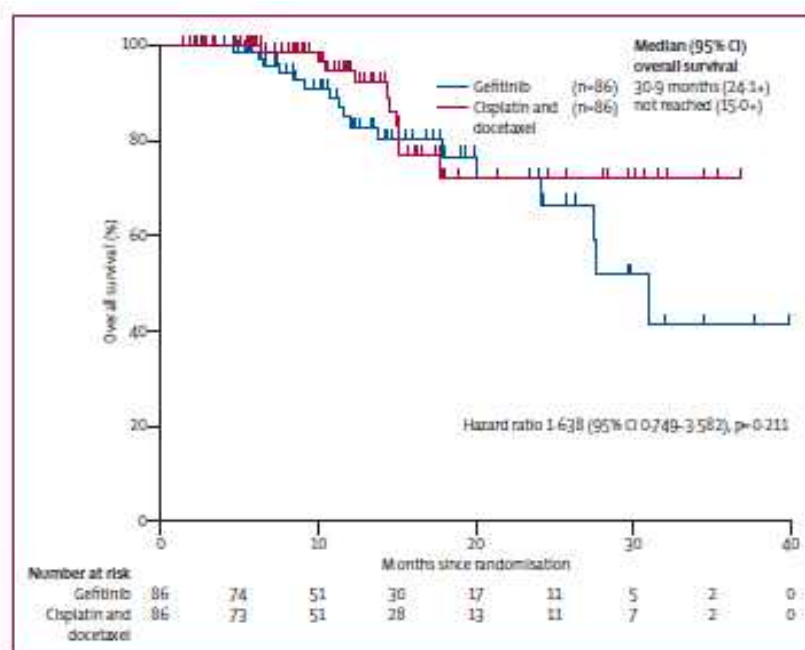


Figure 5: Overall survival in the overall population

図1：WJTOG3405試験1)の全生存 Kaplan-Meier 曲線

## 3) 後療法のクロスは59%と20%

有意の差はないとはいえ、イレッサ群の方が短命であった。この試験での後療法は以下のようになされたと報告されている。

化療群は86人中51人（59.3%）にイレッサなどEGFR阻害剤が使用された。一方、イレッサ群では86人中17人（19.8%）がプラチナベースの化学療法を受けていた。

後述するように、いずれ群でも後療法の割合は、NJE002試験に比べると少なかった。この点がWJTOG3405においてNJE002に比べて総死亡増加傾向が認められた理由となった可能性がある。

## 4) 初期の死亡オッズ比は3.0

V-15-32試験や、IPASS試験、INTEREST試験、INVITE試験などでみてきたように6-10)、後療法の影響のない初期の全生存（総死亡）について、WJTOG3405試験

の解析を試みた。

全生存のオッズ比が最大であったのは9か月目、全生存率の差が最大であったのは14か月目であった。

14か月目における脱落を考慮しない死亡率は、イレッサ群11/86 (7.0%)、化療群4/86 (3.5%) であり、オッズ比 (95%信頼区間) は3.01 (0.84-13.43)、Fisherの直接確率法によるp値 (two sided) は  $p=0.1023$  であった。脱落を考慮すると、イレッサ群11/61.5 (17.9%)、化療群4/61 (6.6%) であり、オッズ比は3.10 (0.84-14.09、 $P=0.0956$ ) であった。

## 2. NJE002試験

### 1) NJE002試験とは

NJE002試験<sup>2)</sup>は、遺伝子変異を起こした未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、最初にイレッサを使用した群 (初期イレッサ群) と、最初に標準的化学療法剤併用療法として、カルボプラチン+パクリタキセルを使用した群 (初期化療群) とを比較した試験である。基本的にはWJTOG3405試験<sup>1)</sup>と同じ考え方で、貫和 (東北大) を代表とする研究グループにより実施されたものである。



平成22年6月23日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科  
宮城県立がんセンター  
埼玉医科大学  
北海道大学  
日本医科大学  
新潟大学  
弘前大学

遺伝子診断を基にした肺癌の個別化分子標的治療を確立

図2：貫和らが用意したプレスリリース用資料の標題

### 2) マスメディアの誤報道・過剰報道

この研究成果が公表された当日のメディア報道「遺伝子変異の肺癌治療、イレッサで生存期間が倍に」<sup>4,5)</sup>は、大変な誤報である。

最大の誤報は、無増悪生存期間 (PFS) が初期イレッサ群では約11か月、初期化

療群では約5か月であったことを捕らえ、あたかも、全生存期間が2倍に延長したかのように取り上げられたことである。

ただし、報道のもとになった資料<sup>3)</sup>そのものに問題があったため、マスメディアにだけ責任があるというわけにもいかない。

### 3) プレスリリース資料自体が誤解釈・過大評価

マスメディアが報道の根拠とした資料とは、研究者らが用意したプレスリリース資料<sup>3)</sup>である。資料のタイトルは「遺伝子診断を基にした肺癌の個別化分子標的治療を確立」(図2)であった。自らの試験結果の誤解釈による過大評価もはなはだしい。その誤解釈の内容は以下のようなものである。

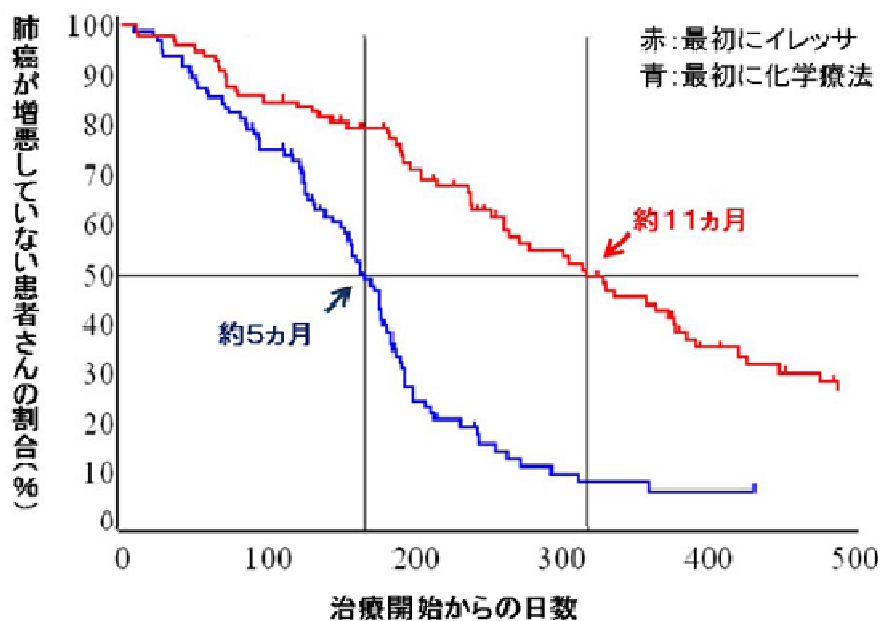


図1. 今回の臨床試験における初回イレッサ群と初回化学療法群の無増悪生存期間

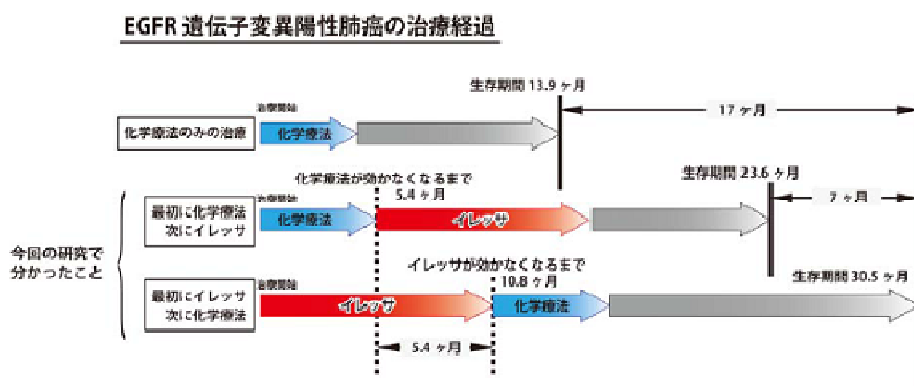


図2. 今回の研究で明らかになった EGFR 遺伝子変異陽性患者さんの治療経過

図3: 貫和らが用意したプレスリリース資料の図1および図2

まず、貫和らが示す生存期間とは、全生存期間ではなく、無増悪生存期間（PSF）のことである（図3-図1）。

プレスリリースの文章をそのまま引用すると、

イレッサを初めから用いた群では、肺癌が増悪するまでの期間が化学療法群の2倍にまで延長し（図1）（図3-図1）、患者さんの生活の質（*quality of life*）も明らかに優れていることが判明しました。副作用については、イレッサ群で間質性肺炎のため1名（1%）が亡くなりましたが、総じて重い副作用の頻度は化学療法群よりイレッサ群で低いことが示されました。

全生存期間については、

イレッサ群の患者さんの生存期間は平均2年半以上にも及び**従来の治療成績（約1年）**を大きく上回るものでした。一方、化学療法を最初に用いた群でも、次の治療としてイレッサを用いることで、やはり平均2年近い生存期間が得られました（図2）（図3-図2）。

#### 4) 根拠のない従来の治療成績（約1年）

最大の問題は、イレッサ群と化療群とで全生存期間は差がないのに（それぞれ30.5か月、23.6か月）、化療群も「次の治療としてイレッサを用いることで」、**従来の治療成績（約1年）と比較して**、「平均2年近い生存期間が得られ」たとして、イレッサに効果があったように見せていることである（なお、研究者らは、「初期イレッサ群」を「最初にイレッサ次いで化学療法」、「初期化療群」を「最初に化学療法次いでイレッサ」と表現している）。

彼らの図2（図3-図2）をみると、**従来の治療成績（約1年）が、「化学療法のみでの治療」の生存期間（13.9か月）を指している**と理解できる。したがって、イレッサ群の全生存期間（30.5か月）が、「化学療法のみでの治療」の全生存期間（13.9か月）を大きく上回るため、このことが、「イレッサで生存期間が倍に」というマスメディアの記載につながったと考えられる。

ところが、この全生存期間が「13.9か月=約1年」とされた「**従来の治療成績**」あるいは「**化学療法のみでの治療**」が何を指すのか、全く明らかにされていない。

原著論文のどこにも出てこないのに、他の臨床試験の成績かとも思われたが、引用論文が示されていないので、それも不明である。しかし、他の臨床試験の引用でないことは、以下のような知見から明らかであろう。

たとえば、**V-15-32試験**は、進行非小細胞肺癌を対象としてイレッサとドセタキセルを比較したランダム化比較非劣性試験である。この試験で対象となった肺癌患者は、**遺伝子変異のあるなしは問われず**、しかも白金製剤を少なくとも1レジメンに含む**化学療法治療歴**のある患者であり、今回NJE002試験の対象となった患者より一般

的にみて**予後不良**の患者と考えられる。しかし、ドセタキセル群全体の全生存期間中央値は14.0か月であり、ここで示された13.9か月とほぼ同等である。このうち、ドセタキセルから他の化学療法に切り替えられた患者では、全生存期間中央値は17か月であった。また、はじめに割り付けられたドセタキセルを継続した患者の全生存期間中央値は28か月であり、貫和らのいう**従来の治療成績(約1年)**「**化学療法のみ**の**治療**」(13.9か月)よりはるかに長い。

WJTOG3405試験は、NJE002試験とほとんど同様非小細胞肺癌患者を対象としたランダム化比較試験である。それは初期イレッサ群の全生存期間中央値をWJTOG3405試験とNJE002試験で比較すると極めてよく一致していることから、両者が同様の患者を対象として実施されたということがわかる。異なるのは、化学療法として、WJTOG3405試験ではシスプラチン+ドセタキセルが用いられたのに対して、NJE002試験ではカルボプラチン+パクリタキセルが用いられた点と、後療法のクロスが少なかったという程度である。

それらのためか、標準的**化学療法**剤併用療法群(シスプラチン+ドセタキセル)は、その後36か月の時点においても半数以上が生存しており、全生存期間中央値は36か月超であり、イレッサ群よりも長かった。

このように、他の同様の臨床試験を見る限り、**従来の治療成績が約1年という根拠は全くない**。

##### 5) **従来の治療成績(約1年)は6人のデータ?**

では、この「**従来の治療成績(約1年)**」「**化学療法のみ**の**治療(13.9か月)**」というの、どのようなデータなのであろうか。

どうやら、ランダム化比較試験で割付られた初期化療群の一部のように思われる。とすると、後療法の情報から推察して、はじめに化療群に割り付けられた化学療法を完了した112人のうち、初期化療が終了後にイレッサなどに切り替えられた106人を除く残りの6人が「**化学療法のみ**の**治療**」ということになる。

化学療法単独の6人というのは、化学療法群のほぼ全員が初期化学療法終了後にイレッサに切り替えられる中で、イレッサに切り替えられなかった人である。このことから推察すれば、イレッサに切り替えられた106人と比べて全身状態が不良であった可能性が高い。したがって初期化療群112人全体とは全く異なるものであり、初期イレッサ群との比較対照とはなりえないものである。当然ながら、この「**化学療法単独群**」の無増悪生存期間中央値や全生存期間中央値などのデータは原著論文のどこにも登場しない。

したがって、「**イレッサ群の患者さんの生存期間は平均2年半以上にも及び、従来の治療成績(約1年)を大きく上回るものでした。**」という文章をイラストまでつけて述べたことは、あたかも全生存期間まで「**標準化学療法**」を大きく上回るものと誤解を与えるものであり、**詐欺まがいの行為**である。

## 6) 後療法の影響(対照群の95%がイレッサに変更)

また、この試験では初期化療群終了後、**94.6%** (112人中106人) と、ほとんど全員がイレッサに切り替えられ、初期イレッサ群では、114人中37人 (32.5%) が継続治療し、中止した77人中52人 (全体の45.6%、77人中67.5%) が、カルボプラチン+パクリタキセルの組み合わせを用い、16人は他の化学療法 (カルボプラチン+ゲムシタビン) を用いた。

したがって、この試験は、図3-2で研究者ら自らが記しているように、「最初に化学療法次にイレッサ」と、「最初にイレッサ次に化学療法」を比較したものと言える。つまり、イレッサ群と化学療法群を比較したのではなく、化学療法の使用順序を「イレッサが先」か「化学療法が先」のどちらにするのが効果的かを比較しただけ、といえよう。

## 7) 全生存期間と後療法の少ない時期の死亡率

NJE002試験の貫和らの報告では、全生存のカプラン-マイヤー曲線が、Figure 2-Cとして示されている。しかし、この種のグラフでは通常、試験開始後の主要な期間(たとえば3か月毎など)の開始時の人数が記載されているものであるが (図1参照)、貫和らの報告ではその数字は示されていない。

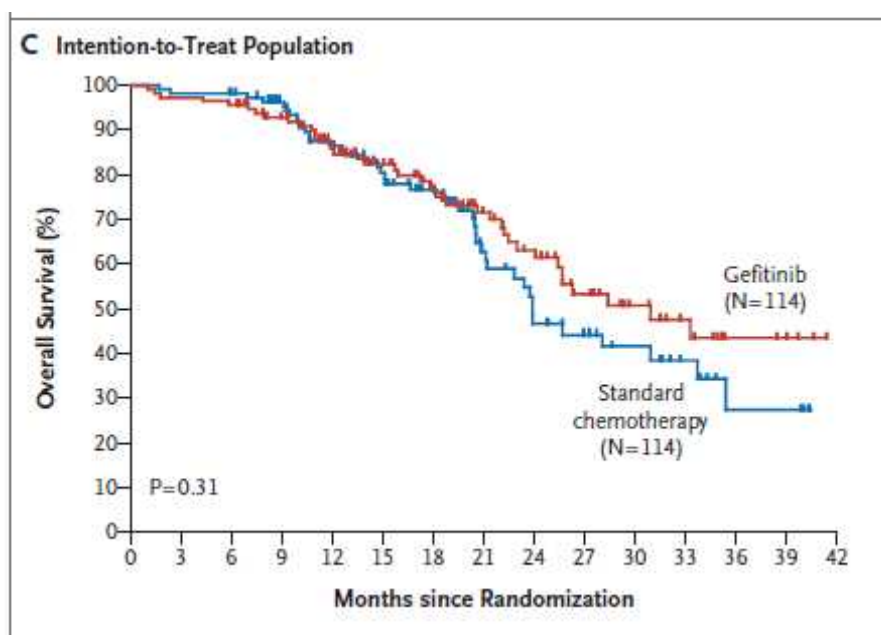


図4： WJTOG3405試験の全生存カプラン-マイヤー曲線

V-15-32試験や、IPASS試験、INTEREST試験、INVITE試験などでみてきたように6-10)、NJE002についても、後療法の影響のない初期の全生存 (総死亡) についてみてみよう。全生存率の差が最大であったのは9か月の時点であった。この時点における脱落を考慮しない死亡率は、初期イレッサ群8/114 (12.8%)、初期化療群4/114 (4.7%) であり、オッズ比は2.06 (0.53-9.59, p=0.3746) であった。NJE002の出版さ



れた報告では、各主要時期における観察数が報告されていないため、脱落数を考慮した死亡オッズ比の概数を計算することができない。しかし、かなりの脱落があるはずであり、2.06より若干大きくなることが予想される。しかし、WJTOG3405で計算したように、オッズ比そのものは、それほど大きな変化するものとはいえないであろう。

#### 8) 「大規模調査かメタ解析を要する」のに「確立」と矛盾

貫和らは、論文の考察において、以下のように述べている。

化学療法群では実質的に全員に二次療法としてゲフィチニブが用いられた。この化学療法群よりもゲフィチニブ群は、全生存期間中央値が7か月長く（30.5か月vs23.6か月）、ゲフィチニブを二次療法として用いた場合の反応率は、一次療法として使用した場合よりやや悪かった(58.5% vs. 73.7%)。これらの点を考慮すると、ゲフィチニブは、二次療法として使用するよりも、一次療法として使用する方が有効であるかもしれない。この考え方は、より大人数の試験か、メタ解析によって確認されなければならない。

一方、アブストラクトの結論は、

遺伝子変異が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象として一次療法で用いたゲフィチニブは、標準化学療法に比較して、許容範囲の毒性で、無増悪生存を改善した。

そして、貫和らは、論文の最後を以下のようにして締めくくっている。

結論を述べると、高感度検査で遺伝子変異が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象として一次療法で用いたゲフィチニブは、標準化学療法に比較して、許容範囲の毒性で、効力が優れていた。EGFR遺伝子変異の状態によって患者を選択することが強く推奨される。

考察において、「一次療法として使用する方がより有効かもしれない」が、「大人数の試験かメタ解析で確認が必要」と言いながら、論文の締めくくりにおいて「標準化学療法に比較して、許容範囲の毒性で、効力が優れていた」とし、EGFR遺伝子変異の状態による患者選択を「強く推奨」するという強引な結論を導きだしている。

「標準化学療法に比較して効力が優れていた」と述べている「効力」が無増悪生存期間(PSF)を指すことは、アブストラクトの結論部分を見ると分かるが、論文を最後まで読み、締めくくり部分を読めば、無増悪生存期間を指すことを忘れてしまい、全生存の延長効果があると誤解する人もいるであろう。

しかも、プレスリリースでは「従来の治療成績」「化学療法のための治療」などを

用いているので、これが「標準化学療法」と誤解される可能性もある。

極めて誤解をまねく可能性の大きい論文の記載、およびプレスリリース資料である。

### 3. 10臨床試験の死亡オッズ比：メタ解析

#### 1) 遺伝子変異例を対象とした2つの試験のメタ解析：死亡増加が有意

両試験で、割付群の生存への影響をよく反映していると考えられる時期（後療法に切り替えられる前の試験初期：すなわち、WJTOG3405では14か月、NJE002では9か月）における死亡のオッズ比は、いずれも1を超えており、2試験をメタアナリシスすることは重要である。

計算の結果、統合オッズ比は2.54 (95% CI = 1.07-6.00、 $p=0.034$ ) (脱落を考慮したWJTOG3405のデータを使用)、あるいは、2.50 (95% CI = 1.07-5.89、 $p=0.0351$ ) (脱落を考慮しないWJTOG3405のデータを使用) であった(図5)。

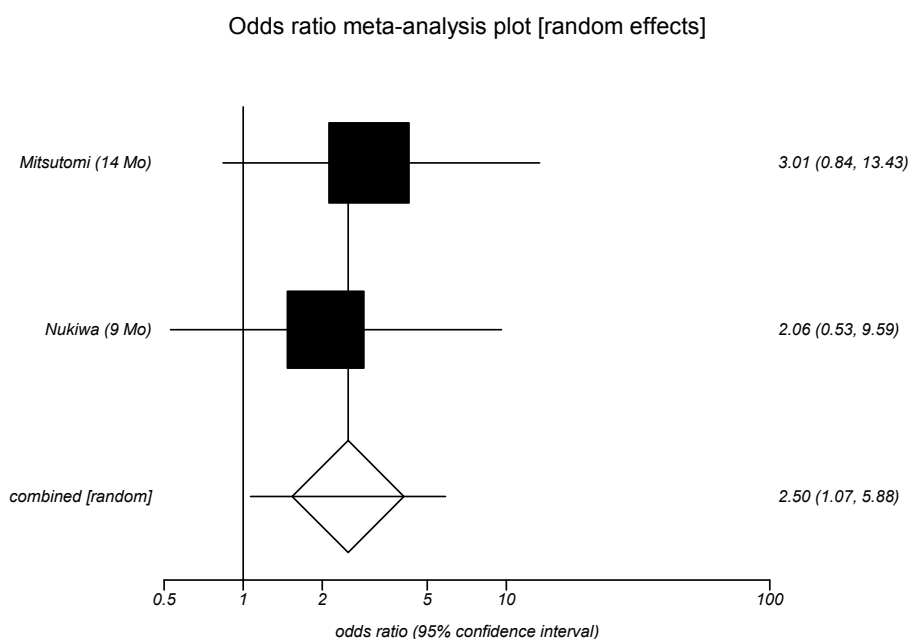


図5：イレッサによる死亡オッズ比のメタ解析結果

(遺伝子変異ある患者を対象としたWJTOG3405試験とNJE002試験)

#### 2) 死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ

以下のいくつかの項目は、鑑定意見書(3)で述べた関連事項を再掲しつつ、今回の2試験の結果を追加して述べる。

公表されたイレッサの総死亡データが公表された8件のランダム化比較試験のまとめを以下に示す。

- ①INTACT-1：一次選択として標準化学療法剤への上乗せ効果を調べたプラセボ対照第Ⅲ相試験。イレッサはプラセボより生存率が劣る傾向があった。
- ②INTACT-2：一次選択として標準化学療法剤への上乗せ効果を調べたプラセボ対照第Ⅲ相試験。イレッサはプラセボより生存率が劣る傾向があった。
- ③ISEL：局所進行あるいは転移した非小細胞肺癌に対する2次/3次治療としてのゲフィチニブの生存に対する効力について評価するためのプラセボを対照とした第Ⅲ相試験（米国でイレッサの承認条件とされた第Ⅲ相試験）。生存率がプラセボに優越するとはいえなかった（サブグループ解析で有効とされた東洋人については、背景に重大な偏りがあり、優越するとは言えない）
- ④SWOG0023：未治療の患者に、Cisplatin/etoposide＋放射線療法後、ドセタキセルで地固め療法を実施した後のゲフィチニブの寿命延長効果を確認するためのプラセボ対照第Ⅲ相試験（イレッサ群の死亡が多すぎたため登録数半数程度で中断した）。プラセボより全期間で生存率が有意に劣った：総死亡（非生存）のハザード比：1.59、95%信頼区間 1.10-2.27、 $p=0.01$ ）
- ⑤ V-15-32:化学療法治療歴のある患者に標準療法の一つとされるドセタキセルと比較した非劣性試験（日本でイレッサの承認条件とされた第Ⅲ相試験）。イレッサ群の使用期間の中央値は約2か月（58.5日：4-742日）、ドセタキセルの中央値は3サイクル（9週間）。イレッサ群で割付療法を半数以上が中止してからしばらくの間（8か月間まで）、死亡（非生存）はイレッサ群がドセタキセル群より有意に多かった。
- ⑥ INVITE:標準療法の一つとされるビノレルビンと比較して、生存率が優越せず。また、間接的にもプラセボより優越せず。
- ⑦ INTEREST:化学療法歴のない高齢者非小細胞肺癌患者を対象とし、ドセタキセルを対照群とした非劣性試験であった。後療法の影響の少ない期間を比較するとイレッサは対照群に有意に劣っていた。イレッサ群：使用期間の中央値 2.4か月、ドセタキセル群 2.8か月。後療法の影響の少ない3か月目までの総死亡（非生存）はイレッサ群が有意に多かった。
- ⑧ IPASS:治療歴のない進行非小細胞肺癌（腺癌）に対するイレッサ単独療法の効果を見る大規模第Ⅲ相試験であった。後療法の影響の少ない期間を比較するとイレッサは対照群に有意に劣っていた。イレッサ群の使用期間中央値 5.6か月、CP併用群の使用期間中央値 4.1か月。後療法が多く、4か月目までの死亡（非生存）はイレッサ群が有意に多かった。
- ⑨ WTOG3405 試験：化学療法治療歴がなく、遺伝子変異のある進行非小細胞肺癌に対してイレッサを一次選択薬剤として用いた場合、シスプラチン＋ドセタキセルとの組み合わせと比較して、イレッサ群は、全生存、試験開始14か月目の死亡割合は劣る傾向が認められた。
- ⑩ NJE002 試験：化学療法治療歴がなく、遺伝子変異のある進行非小細胞肺癌に対してイレッサを一次選択薬剤として用いた場合、カルボプラチン＋パクリタキ

セルとの組み合わせと比較して、イレッサ群は、全生存、試験開始9か月目の死亡割合は劣る傾向が認められた。

### 3)死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ

#### その(2) ゲフィチニブ群における超過死亡の割合

上記10臨床試験とも、開始初期には、どの試験でも対照群と比較してゲフィチニブ群で死亡率が大きかった。そこで、開始初期において、V-15-32やIPASS、INTEREST各試験で実施したのと同様に、死亡のオッズ比が最も大きいと思われる時期のゲフィチニブ群と対照群の死亡数の差を求め、これを超過死亡とした。

超過死亡数は、V-15-32でみたように、少なくともこの数がゲフィチニブによる死亡とみなすことができる数である。そして、この超過死亡数の、その時点でのゲフィチニブ群における死亡数に対する割合(超過死亡割合)を求めると、死亡全体のうちどの程度がゲフィチニブの影響で死亡したかを推定できる(表1)。

表1 ゲフィチニブ群における超過死亡の割合(10試験の解析結果)

試験名	イレッサ群人数	対照*	死亡オッズ比が最大の時期で				死亡数の差が最大の時期で			
			オッズ比が最大の月	推定死亡数	超過死亡(対照群との差)	超過死亡割合(%)	死亡数差が最大の月	推定死亡数	超過死亡(対照群との差)	超過死亡割合(%)
INTACT-1	365	PL	3	55	15	27.3	7	130	22	16.9
INTACT-2	345	PL	2.8	57	24	42.1	2.8	57	24	42.1
ISEL*	894	PL	1	89	17	19.1	3.3	344	49	14.2
SWOG	118	PL	12	64	13	20.3	12	64	13	20.3
V-15-32	245	D	2	19	12	63.2	8	97	26	26.8
INVITE	97	VNR	8	56	8	14.3	8	56	8	14.3
IPASS	609	CP	3	62	32	51.6	4	82	33	40.2
INTEREST	723	D	1	27	14	51.9	3	153	34	22.2
WJTOG3405	86	CisD	9	5	4	80.0	14	11	7	63.6
NJE002	114	CP	3	3	2	66.7	9	8	4	50.0
PL対照計**	1722			207	57	26.8		595	108	22.1
CT対照計**	1674			164	66	43.6		388	101	25.9
遺伝子変異計**	200			8	6	70.6		19	11	57.2
合計**	3596			379	129	37.9		1002	220	26.9

PL:プラセボ, D:ドセタキセル, V:ビノレルビン, CP:カルボプラチン+パクリタキセル,

Cis:シスプラチン, CisD:シスプラチン+ドセタキセル, CT:化学療法

\*:ISEL試験(プラセボ群がゲフィチニブ群の約半数)をはじめ、全ての試験でプラセボ群の人数をゲフィチニブ群と同数に換算して死亡数の差を求めた。

\*\* : 合計の超過死亡割合は、個々の割合をメタ解析した結果である (random effect model)

SWOGで6~12か月、INVITEで8か月、WJTOG3405で9か月であったほか、おおむね、ゲフィチニブ開始後、1~3か月において死亡のオッズ比が最大となっていた。

これらの時期における超過死亡割合をメタ解析で求めると、全体平均で37.9%、プラセボ対照の試験では26.8%、化学療法対照の試験では平均43.6%、遺伝子変異ありでは70.6%の死亡が超過死亡であるという結果が得られた。

すなわち試験開始初期の死亡のうち、全体で約4割、今回新たに解析した遺伝子変異のある例では、初期死亡の7割がゲフィチニブによる死亡であると推定された。

日本で実施されたV-15-32では、63.2%、遺伝子変異陽性の2件では70.6%であり、日本で実施された試験をメタ解析すると、65.3%であった。日本においては、イレッサを用いた際に早期に死亡した人のうちほぼ3分の2がゲフィチニブによる死亡と推定された。

#### 4)死亡のデータが解析可能なランダム化比較試験のまとめ

##### その(3) - 死亡のオッズ比

今回解析した2試験を加え、合計10試験を対象に、開始初期で対照群とイレッサ群との死亡数の差が最大であった時期(表1参照)につき、死亡のオッズ比を求め、メタ解析を実施した。その結果を図6に示す(random effect model)。

図6-a ゲフィチニブの死亡危険度(10件のランダム化比較試験のメタ解析)

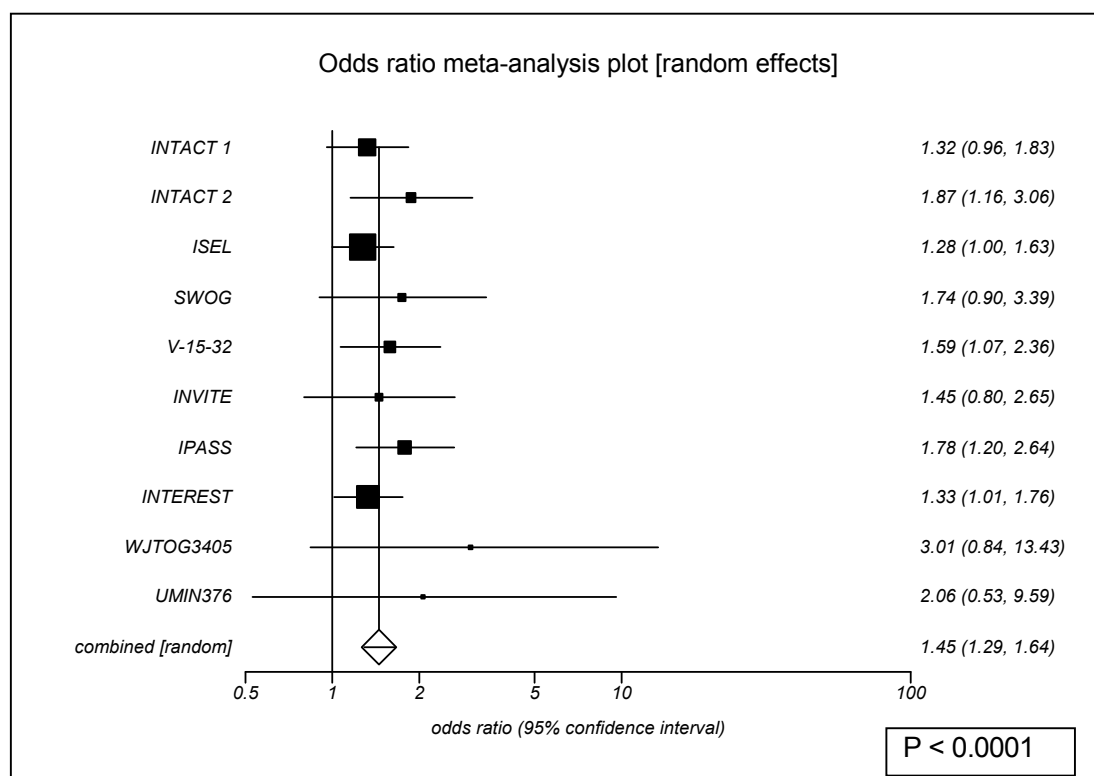
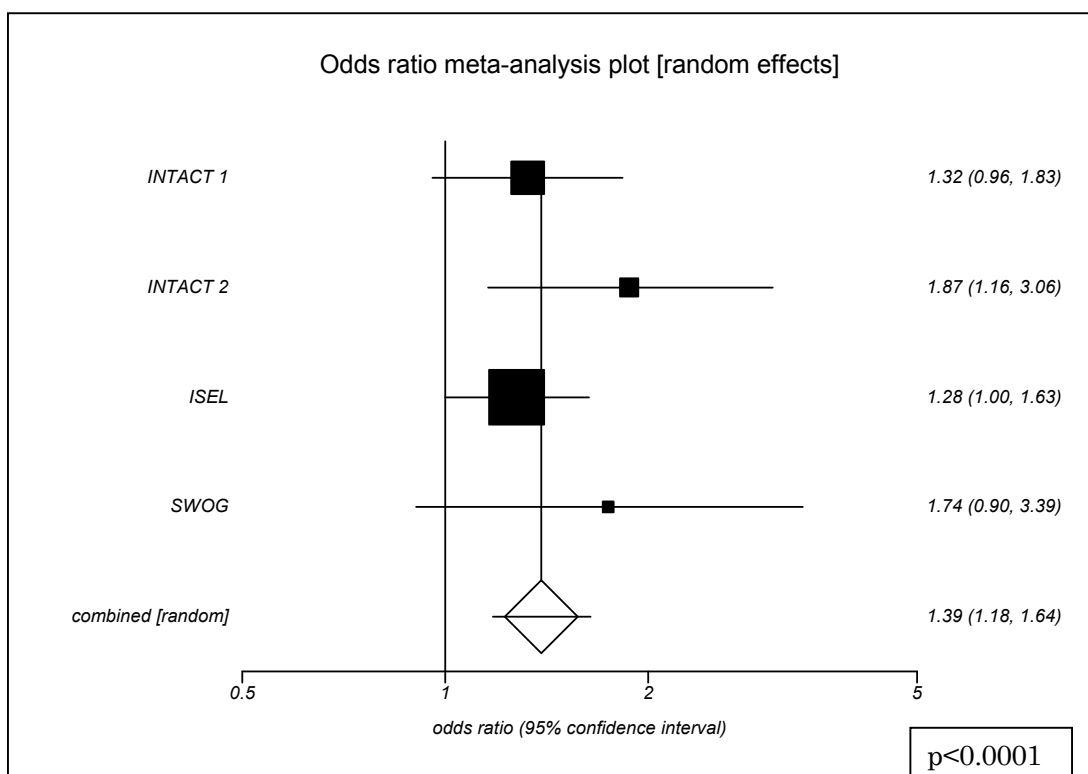


図 6-a は全体、図 6-b はプラセボ対照試験、図 6-c は化学療法を対照とした試験のメタ解析結果である。

10試験を併合した場合 (図6-a)、死亡のオッズ比は、1.45 (95%信頼区間(95%CI) : 1.29-1.64、 $P<0.0001$ )であった。試験の異質性を検討する際には $I^2$ という指標が重要であるが、これは、 $I^2=0\%$  (95%CI=0-52.9%)であり、異質性はなかった。すなわち、試験の種類による結果の違いは偶然の変動程度であり、どの試験でも同様の結果が得られたと言える。

図6-b イレッサによる死亡オッズ比：プラセボ対照4件試験のメタ解析



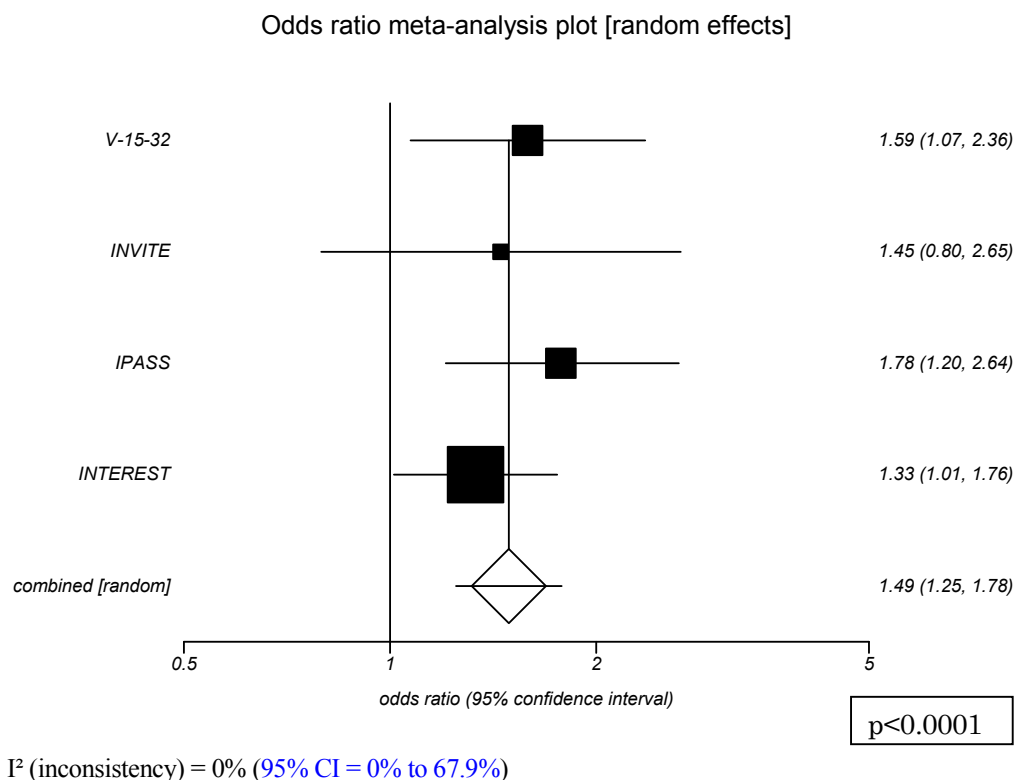
$I^2$  (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 67.9%)

プラセボ対照試験のメタ解析の結果 (図6-b) では、併合オッズ比は、1.39(95%信頼区間 : 1.18-1.64、 $P=0.0001$ )であった。

化学療法を対照とした試験のメタ解析の結果 (図6-c) では、併合オッズ比は、1.49 (95%信頼区間 : 1.25-1.78、 $P<0.0001$ )であった。

プラセボ対照試験と、化学療法を対照とした試験を別々にメタ解析すると、これらの場合も異質性の指標  $I^2$  は 0% (95%CI=0-67.9%)であり、全体をメタ解析した場合と同様に異質性はなかった。

図 6-c : イレッサによる死亡オッズ比 : 化学療法対照 4 件試験のメタ解析



#### 4. 初期ランダム化比較試験のサブグループ解析で判明していたこと

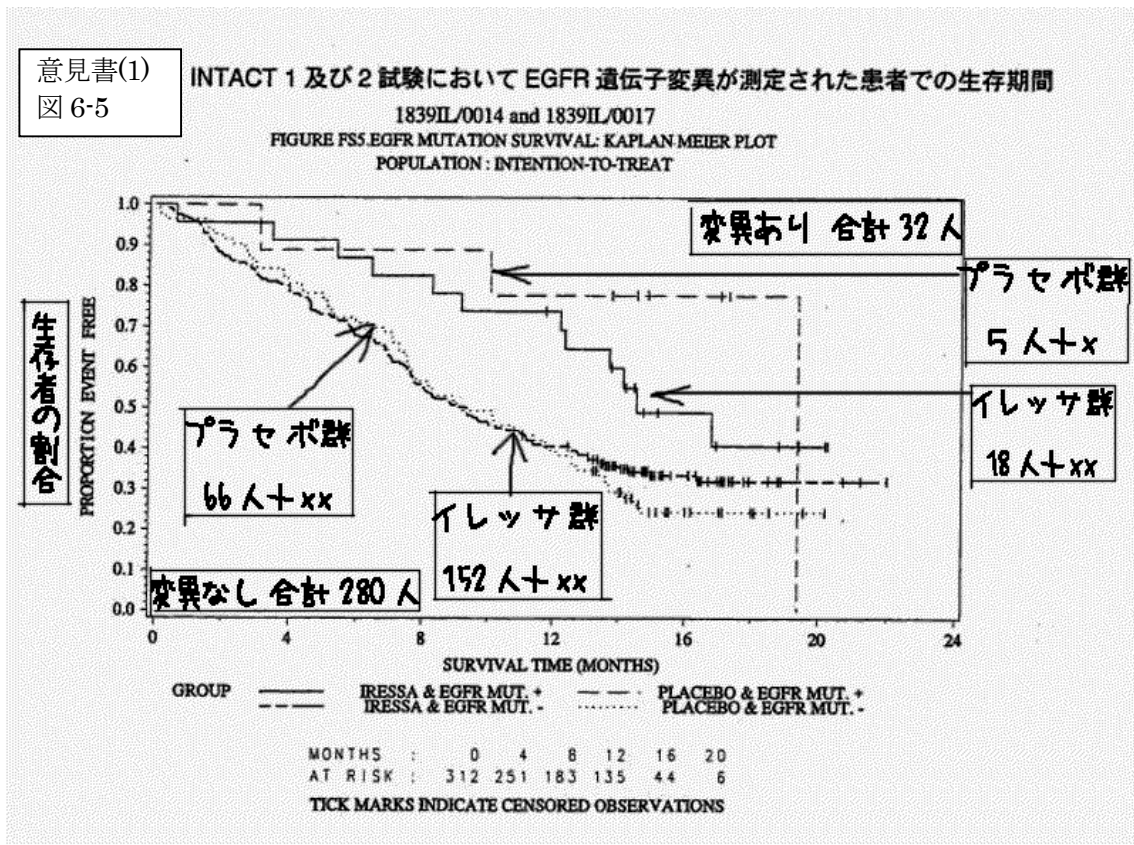
今回、遺伝子変異のある非小細胞肺癌に対するイレッサの延命効果を確認するための臨床試験が実施されたが、これは倫理的であったか極めて疑問である。

その理由は、これまでの大規模ランダム化比較試験のサブグループ解析で、遺伝子変異の有無にかかわらず、ゲフィチニブの生存期間への影響はなかったことが確認されていたからである。

遺伝子変異のある患者を対象としたサブグループ解析の結果については、すでに意見書(1)、p69、【6】－6. EGFR遺伝子変異とゲフィチニブの抗癌剤としての効力(延命効果)について、において明瞭に述べたが、概略を記しておく。

INTACT試験対象者約2100人中312人にEGFR遺伝子変異解析が実施され、うち32人の遺伝子変異陽性者の Kaplan-Meier 曲線が示され(図7:意見書(1)中の図6-5)、遺伝子変異のある例ではプラセボ群よりイレッサ群がむしろ死亡率が高い傾向があった。

図7：意見書（1）で引用した INTACT 対象者の後付解析による Kaplan-Meier 曲線



遺伝子変異のある例ではプラセボ群よりイレッサ群がむしろ死亡率が高い傾向がある

人数が少なくても、多少でもイレッサ群の寿命延長効果の可能性が認められる場合には、当初より遺伝子変異のある患者を対象に、大規模な試験を実施する価値があり、倫理的にも許される。しかしながら、サブグループ解析でその可能性が低いとか、あるいは逆に死亡率を高める可能性がある場合には、大規模な試験を実施することは非倫理的ですらある。

遺伝子変異陽性例に対するイレッサの臨床試験は、「逆に死亡率を高める可能性がある場合」にすら相当するものであり、それが分かっていた時点で、WJTOG3405 試験やNJE002試験が実施されたとすると、非倫理的というべきである。

## まとめ

以上検討した結果、遺伝子変異が陽性の未治療進行非小細胞肺癌に対するイレッサの使用は、遺伝子変異を問わない患者を対象とした 8 件の臨床試験と同様、標準的化学療法に比較して、総死亡を増加させるといえる。この傾向は、化学療法として、シスプラチン+ドセタキセルの組み合わせと比較した場合に著しかった。

意見書(1)~(5)までに述べた内容について(一部誤植を除いて)、なんら変更を加える必要はない。



## 参考文献

- 1) [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.](#) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121-8. Epub 2009 Dec 18.
- 2) [Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR.](#) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Hironaka H, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaka S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- 3) 東北大学大学院医学研究科ほか、報道機関各位、「遺伝子診断を基にした肺癌の個別化分子標的治療を確立」 2010年6月23日  
[http://www.nm-gcoe.med.tohoku.ac.jp/report/20100624/img/20100624\\_nukiwa\\_press.pdf](http://www.nm-gcoe.med.tohoku.ac.jp/report/20100624/img/20100624_nukiwa_press.pdf)
- 4) [遺伝子変異の肺がん治療 イレッサで生存期間が倍に 東北大](#) 2010/06/24 11:05 【河北新報】 [http://www.47news.jp/news/2010/06/post\\_20100624105828.html](http://www.47news.jp/news/2010/06/post_20100624105828.html)
- 5) 「イレッサ 貫和 遺伝子変異」で Google を検索した結果：  
<http://www.google.co.jp/search?client=firefox-a&rls=org.mozilla%3Aja%3Aofficial&channel=s&hl=ja&source=hp&q=%E3%82%A4%E3%83%AC%E3%83%83%E3%82%B5%E3%80%80%E8%B2%AB%E5%92%8C%E3%80%80%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E5%A4%89%E7%95%B0&lr=&btnG=Google+%E6%A4%9C%E7%B4%A2>
- 6) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(I), T I P 「正しい治療と薬の情報」 2008 ; 23(10) : 106-110.
- 7) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(II), T I P 「正しい治療と薬の情報」 2008 ; 23(11) : 113-115.
- 8) 浜六郎, ゲフィチニブ(イレッサ)－IPASS 試験と INTEREST 試験でも生存短縮－, T I P 「正しい治療と薬の情報」 2009 ; 24(8/9) : 104-112.
- 9) 濱六郎、意見書 (2) 2009年4月3日
- 10) 濱六郎、意見書 (3) 2010年2月8日
- 11) 濱六郎、意見書 (1) 2007年2月27日