

ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(I)

浜 六郎*

最近数か月の間に、ゲフィチニブ(イレッサ)の全生存期間をエンドポイントとした臨床試験結果が相次いで論文化され、あるいは詳細な解析結果が厚生労働省(厚労省)の諮問会議¹⁾に報告された。2008年5月には化学療法+放射線療法後のプラセボ対照ランダム化比較試験(RCT)であるSWOG-S0023試験が論文として公表され²⁾、2008年8月1日に薬事・食品衛生審議会の安全対策調査会が開催され、ゲフィチニブとドセタキセルを比較した非劣性試験(V-15-32試験)の詳細分析結果が公表された³⁾。また、9月にはこの試験(V-15-32)³⁾の結果および、ピノレルピンを対象としたランダム化比較試験(INVITE試験)⁴⁾の結果が論文として公表された。

このほか、2007年9月に国際学会で発表されたINTEREST試験の結果(ドセタキセル群の用量を75mg/m²とした以外は、V-15-32試験と同様の試験デザインで実施された国際共同試験)⁵⁻⁷⁾や、アジア人非喫煙者で未治療例に対して、併用化学療法(カルボプラチン+パクリタキセル)を対照としゲフィチニブ単独の効果を比較したIPASS試験の予備解析結果⁸⁻⁹⁾に関する情報がインターネットから提供されている。これらの試験結果について解説し、問題点を指摘する。

1. V-15-32試験(日本で実施された非劣性試験)

(1) V-15-32試験の概略

V-15-32試験は、日本においてゲフィチニブが承認される条件として実施することになっていた試験である。ドセタキ

セルを対照とし、全生存期間を主エンドポイントとした非劣性試験である(図1)。ランダム割付がなされているが遮蔽法はとられていない。

死亡ハザード比の95.25%信頼区間の上限が1.25を下回れば非劣性と考えられたが、結果はハザード比1.12、95.25%信頼区間の上限が1.40と、1.25を大きく上回っており(下限は0.89)、非劣性が証明できなかった(図2)。この結果はすでに、2007年2月に開催された安全対策調査会¹⁰⁾において報告された。

この結果は承認条件をクリアしていないのであるから、本来承認は取り消されてしかるべきであったが継続使用されることになった¹¹⁾。

この安全対策調査会で問題になったのは、当初はゲフィチニブ群の生存割合がドセタキセル群に比較して劣るが、1年を超える頃からは、むしろゲフィチニブの方がよくなる傾向が見られた点である。そして、両群とも初期の割付どおりでスタートしたものの、後療法、特に割付られたものと逆の薬剤への変更が非常に多いこと(ゲフィチニブ群36%がドセタキセルへ、ドセタキセル群53%がゲフィチニブへ)が問題となった¹¹⁾。

生存率の変化に対する後療法の影響のほか、患者背景、その他未整理のデータ等について更に詳細に解析し報告するよう、メーカーに対して求められたのである。2008年8月1日の安全対策調査会において公表されたものが、その解析結果¹⁾である。

この後療法の影響に関する解析結果は、後述するように非常に重要な情報を

提供してられるが、論文³⁾には掲載されていない。そこでこの問題に焦点をしばって検討を加えたい。

(2) 区間別に見ると10か月までゲフィチニブ群の死亡率が有意に大きい

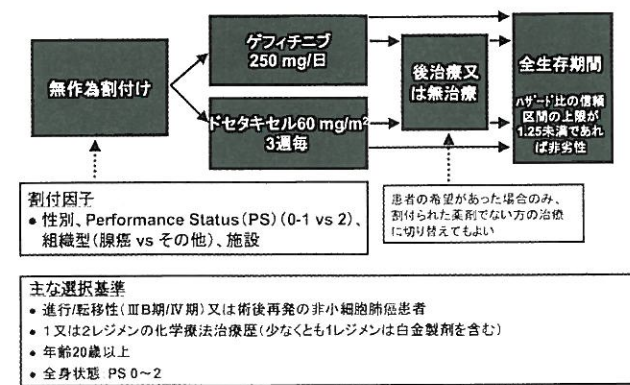
2007年2月にすでに公表されていた統計学者による解析(図3)¹²⁾では、最初の10か月間には、一貫してゲフィチニブ群の死亡率が有意に高かった(この図で、縦軸の1は超過死亡が100%、2は同200%の意味であろう。したがって、倍率で表すと1は2倍に、2は3倍の死亡率を表している)と推察される。

最初の1か月以内では、最高超過死亡が2(つまりドセタキセル群の3倍)となっており、しかも有意である。高い死亡率(超過死亡1、つまりドセタキセル群の2倍の死亡)が少なくとも1か月~1.5か月間持続し、少なくとも8か月目までは約0.5の超過死亡(すなわち死亡率が1.5倍)が持続し、その後やや低下するが、10か月目くらいまでは有意にゲフィチニブ群の死亡率が大きい。

16か月頃からは逆にゲフィチニブ群の死亡率が急速に低下し、ドセタキセル群とほぼ同じとなり、20か月を過ぎると、有意ではないものの、ドセタキセル群の死亡率が相対的に大きくなっていく。25か月を過ぎると再び両群が接近する傾向が見られるが、ばらつきが大きく評価は困難である。

2か月目くらいまでの死亡がゲフィチニブ群に著しく多い原因として、ゲフィチニブによる急性肺傷害が最初の1~2か月目に集中し易いこととの関連を十分に考慮に入れる必要がある。

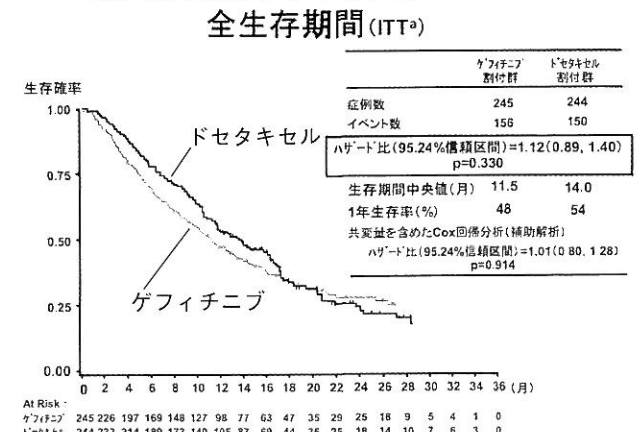
図1: V-15-32試験のデザイン(スライド2)



不鮮明な部分は文献1(資料3)を参照

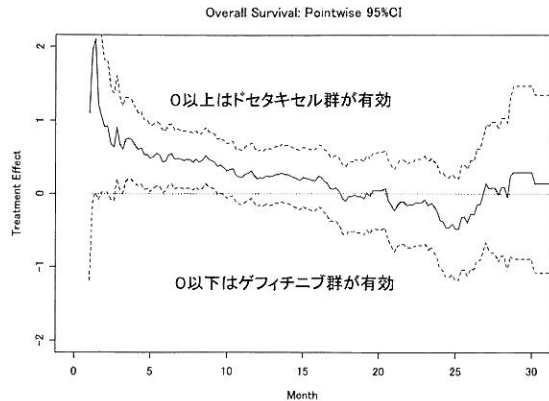
*NPO 法人医薬ビジランスセンター

図2: ゲフィチニブ群とドセタキセル群の生存曲線(ITT解析)(スライド3)



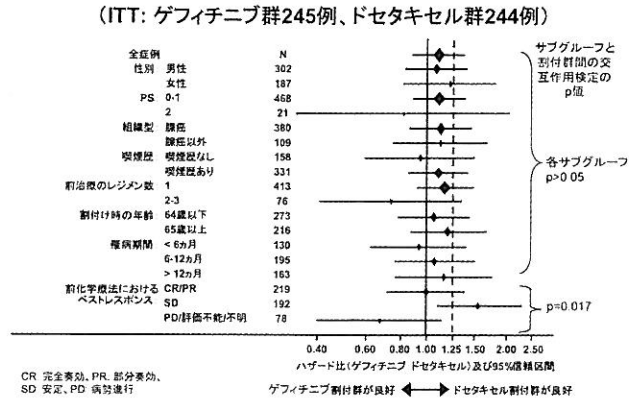
*無作為割付された全ての患者のうち GCP 違反の1例を除く

図3：竹内解析(文献12:スライド5)
時点別の治療効果



Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

図4：全生存期間：各サブグループにおける治療群間の比較(スライド7)



(3) どの背景因子でもゲフィチニブは優越なし

図4は全生存期間に関して種々の背景因子別にサブグループ解析した結果である。ゲフィチニブ群が生存期間が優越するサブグループは全く見出せず、むしろどの背景因子をとっても、おおよそゲフィチニブ群の生存期間が短い傾向が認められた。

一方、SD (stable disease) は、ゲフィチニブの生存期間が有意に劣るサブグループであることが判明した (p=0.017)。つまり腫瘍の増大(進行)がゆっくりした肺がんでは生存期間が短縮することが示唆されるのである。

初期化学療法と放射線、ドセタキセルを使用し、安定状態に入った患者が対象となった SWOG²¹⁾ では、プラセボ群 (Best supportive care 群:BSC 群) に対して有意に生存期間が短かったが(後述:次回)、上記結果は、この SWOG の結果と一致しており、十分考慮に値する。

強いていえば、無増悪生存期間 (PFS) で見た場合に、PD (progressive disease) でのみ有意によかった。しかし、特に p 値の記載もない。エンドポイントとしての価値は、PFS より全生存期間 (OS) の方が優れていることは言うまでもない。これを重視すべきとの意見は調査会ではなかった。

(4) 後療法の影響についての分析

後療法の選択については、選択された後療法の種類別の割合が以下のように示されている。

①後療法がクロスしたものの

- ゲフィチニブ→ドセタキセルへの変更 36%
- ドセタキセル→ゲフィチニブへの変更 53%

②後治療なし(無治療、ただしBSCあり)で経過したのは

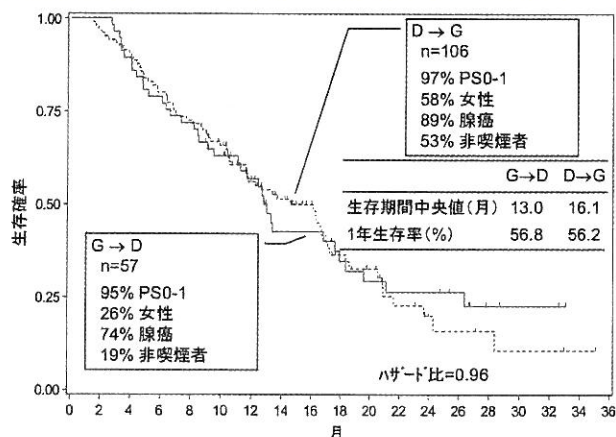
- ゲフィチニブ群 (D → N) 27%
- ドセタキセル群 (D → N) 23%
- ③初期割付どおりが継続されたのは
 - ゲフィチニブ群 (G → G) 14%
 - ドセタキセル群 (D → D) 3%
- ④後療法として2剤以外の化学療法剤(O)が用いられた
 - ゲフィチニブ群 (G → O) 24%
 - ドセタキセル群 (D → O) 20%

後療法の違いを解釈する上での注意点：報告スライドのNo20に後療法別の Kaplan-Meier 曲線のまとめ、No21~24 対になる後療法別の全生存の Kaplan-Meier 曲線が描かれている。ただし、後療法の選択は、ランダム化されているわけではなく、医師の判断によっているため、その点に注意が必要である。

①後療法のクロスオーバーがあった患者(図5:スライド21)

- 図5は、
 - ドセタキセル (D) ⇒ ゲフィチニブ (G)
 - ゲフィチニブ (G) ⇒ ドセタキセル (D)

図5：治療法のクロスオーバーがあった患者の全生存期間(スライド21)



を比較したものである。

一見、「差がない」との印象がもたれるかもしれない。しかしながら、これをよく見ると、12か月を超えた頃から、

- ドセタキセル群はよくなり始める、
- ゲフィチニブ群は悪くなり始める、

- ところが、その後、
- ドセタキセル群は16か月頃から悪化に転じ、
 - ゲフィチニブ群は13~14か月頃から改善に転じている。

これは、後治療で、使用薬剤が逆転したため、

- ドセタキセル群はゲフィチニブに変更して悪化し、
- ゲフィチニブ群はドセタキセルに変更してよくなった。

と考えられるのではないかと?

最終的には、ドセタキセル⇒ゲフィチニブの方が悪くなる傾向があった。

②後治療なし(無治療)で経過したどうしの比較(図6:スライド22)

図6(スライド22)は、後療法なし、すなわち、初期に割付された製剤を用い

た後、無治療(ただしBSCあり)で経過したどうしの比較である。

この場合は、圧倒的にゲフィチニブ群が悪い。生存期間中央値は、ドセタキセル群8.7か月に比して、ゲフィチニブ群が4.1か月と、半分にも満たない。ハザード比が1.83とされているが、有意であるかどうかの記載はない。しかし、4か月における生存率は、ドセタキセル群70%に対して、ゲフィチニブ群は50%に過ぎない。

ゲフィチニブ群:65人に対して生存50%(死亡割合50%,約33人)と、
ドセタキセル群:56人に対して生存70%(死亡割合30%,約17人)で単純に比較してみると、ゲフィチニブ群の死亡のオッズ比は、2.37(1.05-5.39, p=0.022989)となる。

また、8か月における生存率は、ドセタキセル群52%に対して、ゲフィチニブ群は20%に過ぎない。

ゲフィチニブ群:65人に対して生存20%(死亡割合80%,約52人)と、
ドセタキセル群:56人に対して生存52%(死亡割合48%,約27人)で単純に比較してみると、ゲフィチニブ群の死亡のオッズ比は、4.30(1.80-10.42, p=0.00025)となる。

しかも、PS 0~1の割合がゲフィチニブ群92%,ドセタキセル群93%である。他のサブグループよりはPS 0~1のパーセントがやや低いものの、もともと元気な人がほとんどである。少なくとも、「もともと重症で短命な人」などとはとても言えないのである。

92%がPS 0~1のもともと重症とはいえない肺癌患者(65人)のうち、約50%(単純に計算しておおむね30人)が4か月で死亡した。また8か月以内に80%(同、おおむね50人)が死亡した。4か月、あるいは8か月という期間は、全体でみた生存期間の中央値(ドセタキセル群14.0か月、ゲフィチニブ群11.5か月と比較して極めて短い。

後治療別に分けた、全てのサブグループの中で、「後治療なし」の人々が圧倒的に悪い。その理由を考えてみよう。

腫瘍縮小が認められなかったなら、後治療として別のものが用いられるであろう。一方、ゲフィチニブの害によって死亡すれば後治療はできない。また一方、強い害反応が生じたとしても、回復すれば、後治療がなされる可能性はある。

したがって、4か月で死亡した約50%はもちろん、8か月で死亡した約80%の

図6:後治療なしの患者の全生存期間(スライド22)

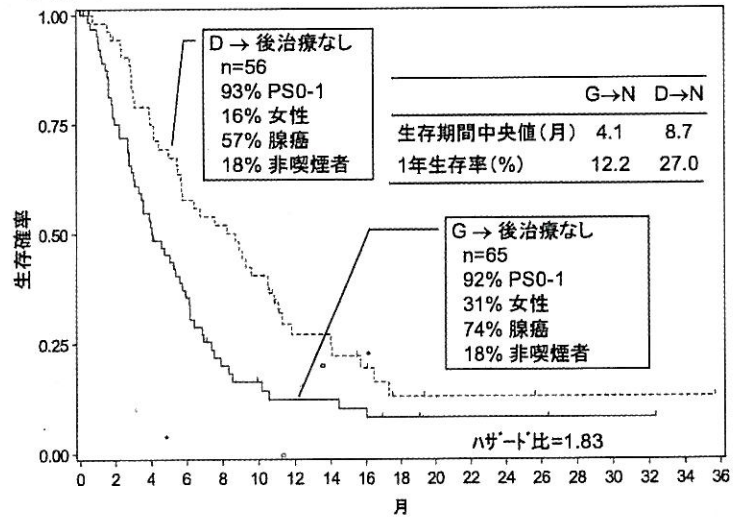
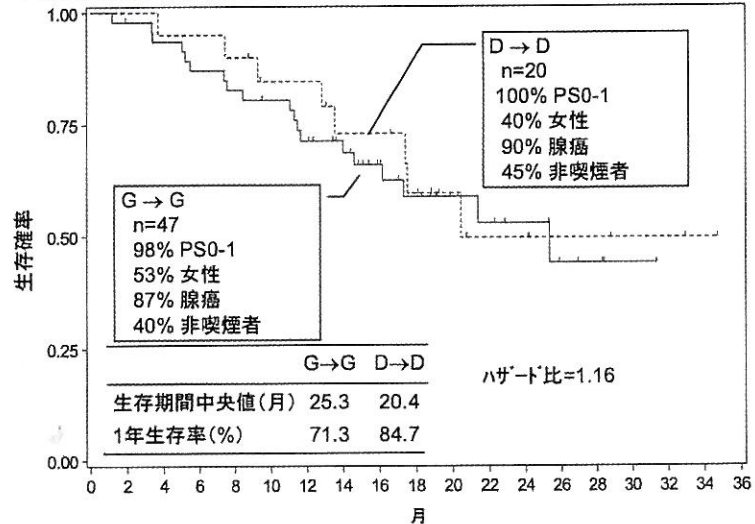


図7:割付治療を継続した患者の全生存期間(スライド23)



多くは、後治療する機会もなく死亡した人達ではないかと考えられるのである。したがってその多くは、ゲフィチニブが影響して死亡したことが相当疑われるのではないかと。

ドセタキセル群の場合にも、12か月で70%程度が死亡している。この時期までに死亡した場合には、後治療がなされることのないためではないかと。

もともとこの群に入る患者がやや多い(ゲフィチニブ65人対ドセタキセル群56人)ことに加えてゲフィチニブ群の早期死亡率が高いため、この群の4か月までの早期死亡者数は4か月で33人対17人、8か月で約52人対27人であった。全体に占める死亡割合も、4か月でも8か月でもゲフィチニブ群が有意に大きい。この差は10か月目頃までは20%程度はあり、十分に大きく見える。

後治療なし以外の組みあわせでも、12か月頃までは、おおむねドセタキセル群よりゲフィチニブ群の生存率が早く低下

するが、それほど極端な差がない。

一方、先に見たように(図3)、区間別に見た場合の死亡が10か月頃まで有意にゲフィチニブ群に多かったとの分析結果がある。

したがって、区間別に見た10か月頃までの死亡率の有意の差の大部分が、この後治療なし群の差に基づいている可能性が強いといえよう。

要は、早期死亡が多いことがゲフィチニブ療法の特徴といえよう。

③初期割付どおりが継続(図7:スライド23)

初期に割り付けられたとおりに継続されたこの群の人たちは、それぞれの療法によく反応し、しかも重大な害反応も見られなかった人たちであろうことは容易に推察できる。30か月を超えても、どちらの群も50%程度が生存しており生存期間が最も長い(ただ、それにもかかわらず、4か月で10%程度、8か月で20%

図8：他の化学療法を用いた患者の全生存期間 (スライド24)

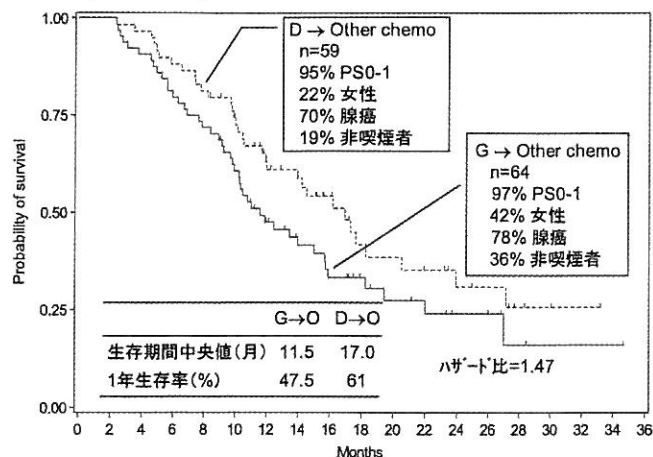
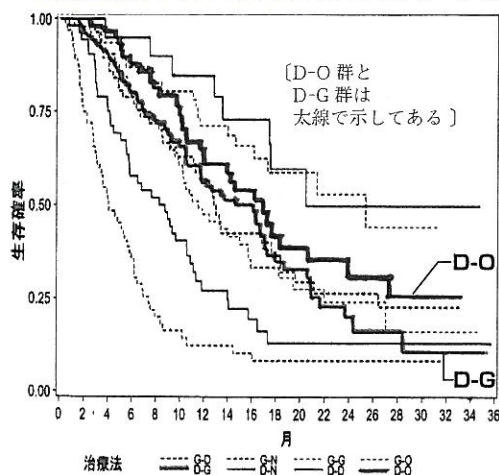


図9：ドセタキセル群のうち後治療がゲフィチニブ(G)と抗癌剤(O)との比較(スライド20を一部修正)



程度の死亡が見られるが、これと後治療なしとどう区別がされたのかは不明である。

この群に属する人が、ドセタキセル群は20人だが、ゲフィチニブ群には47人いた。24か月(2年)の時点でなお生存していた人はゲフィチニブ群が24人、ドセタキセル群は約10人(いずれも単純計算で)であり、ゲフィチニブを使う臨床医が、「ゲフィチニブはよい薬だ」と感じる最大の原因になっているのではないかと思われる。

④後治療が他抗癌剤の場合どうし比較 (図8：スライド24)

- 1. ドセタキセル(D)⇒他抗癌剤(O)
 - 2. ゲフィチニブ(G)⇒他抗癌剤(O)
- の比較である。

この場合も、1ドセタキセル群の方がよい傾向があった。ハザード比1.47(95%信頼区間は示されていない)で、生存期間中央値もドセタキセル群17か月に対して、ゲフィチニブ群が11.5か月であり、約3分の2でしかない。

⑤ドセタキセル群のうち、後治療がゲフィチニブと他抗癌剤との比較

メーカー提示のスライドには示されていないが、もう一つ検討すべきは、

- 1. ドセタキセル(D)⇒他抗癌剤(O)と
- 2. ドセタキセル(D)⇒ゲフィチニブ(G)との比較である。

18か月ころまで大きく違いはないが、その後、後治療として他の抗癌剤を選んだ群の方が、後治療としてゲフィチニブを選んだ群よりよい傾向が認められている。統計学的な検討はなされていない

し、18か月以降は例数も減少してきているため、ばらつきが大きいと思われるが、全体の傾向と一致しており、全体の傾向に矛盾しない。

以上を総括すると、

1. 後療法の影響がまだ少ないと考えられる10か月以前における区間別の死亡率は、ドセタキセル群に比較してゲフィチニブ群が有意に高かった。
2. 後療法なしのなかで、ドセタキセル群では8か月以内に死亡した人は27人に対してゲフィチニブ群では52人が早期死亡した。その差は25人であった。
3. 初期割付療法を使い、腫瘍が縮小し、重大な害反応があらわれず、使用を継続したと考えられ、しかも2年を超えてなお生存していた人が、ドセタキセル群10人に対してゲフィチニブ群で24人(245人中約10%)いた(ゲフィチニブ群とドセタキセル群との差は14人)。
4. 同じような条件でドセタキセルとゲフィチニブの比較が可能なその他の組み合わせでは、いずれもゲフィチニブの死亡が多く、よくない結果であった。
5. これらの点から、後療法の影響を考慮しない場合には、ドセタキセル群に比較してゲフィチニブ群が生存率を低下させると考えるべきである。

(5) 遺伝子変異について：

遺伝子変異の有無別に見ると、無増悪生存期間(PFS)も、反応率(RRいわゆる奏効率)も、ゲフィチニブ群とドセタキセル群とで差がなかった。全生存期間の結果については示されていないが、イ

ベント発生率として示されている数字をみると、ドセタキセル群が15人中1人(6.7%)に対してゲフィチニブ群は16人中4人(25%)であり有意の差とはいえないが、ゲフィチニブで死亡がかなり多い傾向がある。多数例となれば、ゲフィチニブ群の方で寿命が短くなる可能性が十分ありうる。

2005年1～3月のゲフィチニブ検討会において、INTACT-1、INTACT-2(いずれもプラセボ対照)の後付け解析でも、やはり有意の差はないとはいえ、遺伝子変異のある例ではゲフィチニブ群に死亡が多い傾向が見られた¹³⁾。この結果はV-15-32試験の結果と一致している。その後のISEL(プラセボ対照)の後付け解析では、有意の差がないとされただけで、数字が示されていない。2つの試験の結果と同様に遺伝子変異のある患者で、ゲフィチニブによる死亡が多い傾向が見られた可能性は否定しえない。

全生存期間について、3つをメタ解析すれば、有意にゲフィチニブ群が劣るとの結果が出る可能性が十分ありうるといえよう。

(6) 基本的な問題——ドセタキセルは対照になる資格があるのか

V-15-32試験に関して、最後に最も基本的な問題に触れておく必要がある。ゲフィチニブの非劣性試験の標準薬剤としてドセタキセルが選ばれたが、そもそもその資格があるのかどうかについてである。

すなわち、プラチナ剤を含む併用化学療法実施後に再発した進行非小細胞肺癌に対して、ドセタキセル単独がBSC(Best supportive care: 最良の支持療法)

に比べて生存期間を延長すると確実に言えるのか、という点である。

これを調べた臨床試験は1つ¹⁴⁾しかない。しかもこの試験は、ドセタキセル群が100 mg/m²の49人と75 mg/m²の55人、合計104人であり、これとBSC群の100人を比較したものである。

生存期間中央値はBSC群4.6か月に對してドセタキセル群は7.0か月であった。一見大きく異なるように見えるが、生存期間中央値の95%信頼区間は示されていない。log-rank testでP値はかろうじて0.047であった¹⁴⁾。全生存のハザード比(HR)は0.56(95%信頼区間0.35-0.88)とされている¹⁵⁾。Pemetrexed(Alimta)についてもドセタキセル群と比較した非劣性試験が実施された(Alimta群283人、ドセタキセル群288人)。生存期間中央値はドセタキセル群7.9か月に對してAlimta群8.3か月、ハザード比0.99(0.82-1.20)であり、メーカーは非劣性を主張した。しかしながら、この試験で対照とされたドセタキセルの有効性の根拠が、問題となり非劣性は主張できないと判定されたのである。

FDAの統計学者は、ICH-E10の規定に照らして、以前に実施された小規模試験1つ(single small historical trial)では、対照群の効力の推定としての信頼性に欠けるとした¹⁵⁾。この結果、メーカーの主張は受け入れられなかった。

このAlimtaの試験より規模も小さく、ハザード比も1.12、95.25%信頼区間の上限が1.40とAlimtaの試験のHR、その95%信頼区間の上限よりそれぞれ大きい。このV-15-32試験の非劣性が、FDAの基準で受け入れられる余地は全くない。

(以下は次月号に続く)

「不鮮明な図がありますが、詳細は、インターネットで文献1(資料3)を参照ください」

参考文献

- 1)平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会安全対策調査会
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-4.html
資料3:
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/dl/s0801-4c.pdf
- 2)Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2450-6. Epub 2008 Mar 31.

- 3)Maruyama R, Saijo N, Fukuoka M et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008 Sept 10; 26:4244-52.
- 4)Crino L, Cappuzzo F et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): A randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2008 Sept 10;26:4253-60.
- 5)アストラゼネカ社プレスリリース(2007年9月6日)
http://www.astrazeneca.co.jp/activity/press/2007/07_09_06.html
- 6)関根 郁夫, TTMed-Oncology 日本語版
http://www2.ttmed.com/oncology/jp/welc2007/pdf/3.pdf
- 7)薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会、安全対策調査会、ゲフィチニブに係る国内第III相試験等の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見(平成20年8月1日):<http://homepage3.nifty.com/i250-higainokai/2008-08-01-no5.pdf>
- 8)がんナビ:http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/news/ipass_1.html
- 9)欧州臨床腫瘍学会のニュース記事
[http://www.esmo.org/view-news.html?tx_ttnews\[tt_news\]=435&tx_ttnews\[backPid\]=885&cHash=ece168cf](http://www.esmo.org/view-news.html?tx_ttnews[tt_news]=435&tx_ttnews[backPid]=885&cHash=ece168cf)
- 10)平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/s0201-4.html>
- 11)平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討の結果について
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/02/h0201-4.html>
- 12)竹内正弘, ゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第III相試験後臨床試験の結果に対する統計的考察
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/02/dl/s0201-4f.pdf>
- 13)第3回ゲフィチニブ検討会(2005.3.17)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0317-4.html>
イレッサEGFR変異等関連指摘事項及び回答
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0317-4f3.pdf>
- 14)Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, 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 May;18(10):2095-103.
- 15)Yong-Cheng Wong Statistical review and evaluation: Clinical studies (Pemetrexed): http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4060B1_02_C-FDA-Statistical.pdf
- 16)Dahlberg SE, Gray RJ, Johnson BE. Gefitinib for recurrent non-small-cell lung cancer: all things are not created equal. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4233-5.

びバクリタキセル投与を受けた38才女性が、乳癌の再発で両側乳房切除を受けた後、補助療法としてカベシタピン3500mg/dayの内服を開始した。数日後、頭のふらつき、呼吸困難および動悸を訴え、外出が困難になった。カベシタピンを開始して2カ月後、負荷心エコーのため来院、安静時の心電図は正常、左室駆出率は64%で、心機能は正常であった。トレッドミルを用いた負荷で、心拍数は62拍/分から171拍/分に急速に増加し、呼吸困難・動悸および軽度の悪心を来したが、負荷を中止して数分以内に症状は消失した。負荷終了時の心電図で、ビマン性にST上昇を示し、回復までに20分かかった。負荷後の左室駆出率は36%で、左室壁の動きの低下を認めた。カベシタピンを中止し、アスピリンとβ-アドレナリン受容体拮抗薬投与を開始、その後、症状は完全に消失し、運動能力も元に戻った。

Goldsmith YB et al. *J.Clin.Oncology* 26: 3802, 2008

シクロスポリン(サンディミュン)/ミコフェノール酸/プレドニゾロンによる自己免疫性肝炎

55才男性が、肝臓移植を受け、免疫抑制療法でシクロスポリン、ミコフェノール酸およびプレドニゾロンを内服した。移植の1年半後に、倦怠感、食思不振を来して入院、AST 194U/L、ALT 309、ALP 286、γ-GTP 151で、抗核抗体160倍陽性、IgG 2436mg/mlであった。肝臓移植の前は抗核抗体は陰性で、IgGも正常であった。入院時の免疫抑制剤は、シクロスポリン75mg 1日2回で、平均トラフ濃度は250mg/mlであった。肝生検の所見は、新たに出現した自己免疫性肝炎を示唆した。プレドニゾロン50mg/dayの内服を開始、3カ月かけて5mg/dayにまで漸減した。6週目、AST・ALTは正常化し、3カ月目、IgGレベルも正常化した。国際基準で、自己免疫性肝炎の確定診断が得られた。6カ月後のfollow-up肝生検でも門脈域の炎症は改善を示した。

Di Cocco P et al. *Transplantation Proceedings* 40:2073,2008

エタネルセプト(エンブレル)による脱髄

活動性関節リウマチを有する46才女性が、エタネルセプトによる治療を開始したが、進行する悪心、倦怠感、複視を伴う視力障害で来院した。症状はエタネルセプトの注射の後に増悪が目立った。失調性歩行、右側の感覚低下を認め、視野テストで異常を示した。入院後の経過で、下方注視時、左方注視時に眼振、複視を認め、MRI、眼科的検査などで、エタネルセプトによる脱髄疾患と診断された。エタネルセプトを中止して、メチルプレドニゾロンのバル



カベシタピン(ゼローダ)による冠動脈攣縮

高脂血症と乳癌の既往があり、以前にシクロフォスファミド、ドキシソルピシンおよ

The Informed Prescriber



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Nov. 2008 Vol.23 No.11

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin (印) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(Ⅱ)

浜 六郎*

2. INVITE 試験

INVITE 試験⁴⁾は、ビノレルピンを対照として全生存を比較したゲフィチニブに関する優越性試験であるが、非遮蔽であること、各群約100人ずつ(ゲフィチニブ群97人、ビノレルピン群99人)であるため、第Ⅱ相試験に位置づけられている。

無増悪生存(PFS)に関するハザード比(HR)は1.19(95%信頼区間0.85-1.65)であり、全生存に関するHRは0.98(0.66-1.47)とされている(図参照)。

グラフで見る限り、どうみてもゲフィチニブ群の方がビノレルピン群よりもほとんど常に生存率が下回っており、ハザード比が0.98と1を下回っているのは理解困難である。

INVITE 試験を解説した editorial¹⁶⁾では、この試験の限界について、かなり厳しく指摘している。すなわち、『統計学的に有意差なし』つまり、優越性試験で帰無仮説が棄却されなかったことは、帰無仮説を採択できるわけではない。『ビノレルピンに対するゲフィチニブの全生存に対するハザード比は0.98(0.66-1.47)である。非劣性の限界値は示されていないが、非劣性を言うには、95%信頼区間の上限値1.47は許容限度を超えた高さである。これはゲフィチニブ群でイベント(註:この場合死亡)が47%増加することに相当している。』「この結果から、間接的な比較でゲフィチニブが best supportive care (BSC) より優れるという強い証拠は得られない。それは、同様の対象者に対する試験でビノレルピン単独療法が検討され、BSCの比較で死亡の相対危険が0.65(95%CI: 0.45-0.93)¹¹⁾と報告されているからである。0.65の逆

数1.53は、INVITE 試験の全生存HRの95%信頼区間の上限値1.47より大きいのでこの点だけをみればゲフィチニブが間接的にBSCよりよいように見える。しかし大きな信頼区間の幅を考慮する必要がある。」

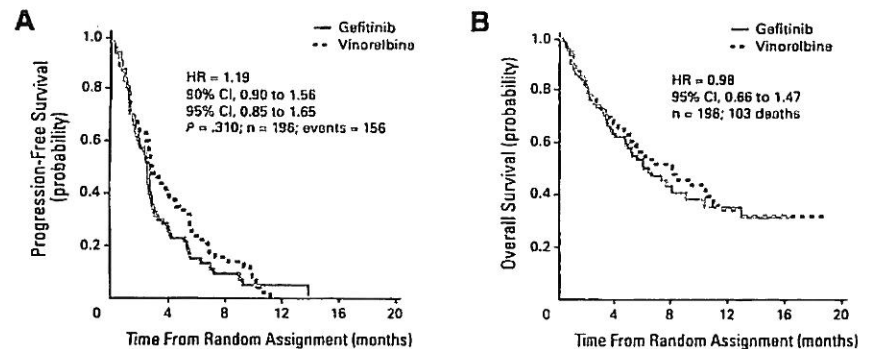
すなわち、相対危険上限値0.93の逆数1.08が1.47よりはるかに小さいのでこの場合はBSCとの間接比較でよいとはいえないということである。

これを逆に見ると、ビノレルピン群との比較による死亡の相対危険(あるいはハ

ザード比)の95%信頼区間の上限の逆数が0.93を上回らない限り、間接的な比較でBSCより優れるとはいえない。つまりINVITE 試験では、95%信頼区間の上限は1.47であり、その逆数は0.68であり、これは0.93をはるかに下回っているため、間接的な比較でもBSCより優れるとはいえないのである。

さらに問題は、EGFR fluorescent in situ hybridization (FISH) 陽性者(註:EGFR 高発現者)54人では、PFSも全生存もゲフィチニブ群が有意に劣っていたことである。PFSのHRは3.13(1.45-6.76)、全生存のHRは、2.88(1.21-6.83)であった。

図: 無増悪生存(A)および全生存(B)のカプランマイヤー曲線



No. of patients at risk						
Gefitinib	97	19	5	1	0	0
Vinorelbine	99	32	9	0	0	0

No. of patients at risk						
Gefitinib	97	48	18	9	1	0
Vinorelbine	99	51	24	13	3	0

HR: ハザード比

アトルバスタチン	120	ジクロフェナク	121	ビノレルピン	113
アミオダロン	120,121	シクロフォスファミド	121	フェノフィブラート	120
インフリキシマブ	121	ジフェンヒドรามミン	117	プラバスタチン	120
インフルエンザワクチン	122	シルデナフィル	121	フルニトラゼパム	119
エスタゾラム	119	睡眠剤	115	プロチゾラム	119
エタネルセプト	121	セフトリアキソン	120	ベンゾジアゼピン系薬	116
オキサゼパム	119	ゾピクロン	116	抱水クロラール	119
オランザピン	121	ゾルピデム	117	ミダゾラム	119
カノコソウ	116	テマゼパム	119	メタカロン	119
カルボプラチン	114	ドセタキセル	114	メトトレキサート	121
クアゼパム	119	ドキシラミン	116	メプロバメート	119
クラリスロマイシン	121	トリアゾラム	118	メラトニン	116
クロラゼパム	119	ニトラゼパム	119	ロプラゾラム	119
ゲフィチニブ	113	バクリタキセル	114	ロラゼパム	119
抗ヒスタミン剤	117	鍼	116		
サラゾスルファピリジン	122	ヒドロキシジン	117		

目次

ゲフィチニブ(イレッサ)の無効を示す新たな結果(Ⅱ)	113
不眠の訴え: できるだけ睡眠剤の使用は避けること	115
CAPSULE	120

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

これは、EGFRが高発現している肺癌にゲフィチニブが効くのではないかと、という薬理学的効果の根拠そのものを土台から覆す結果といえよう。

3. INTEREST 試験

INTEREST 試験^{5,7)}は、アジア地域を含む24カ国(註1)が参加して行われた試験(註2)である。

その結果、全生存期間のハザード比が1.020(96%信頼区間0.905~1.150)となり、96%信頼区間の上限値1.150が、あらかじめ設定されたハザード比1.154を超えていないことから、ゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性が示されたとしている。なお、ハザード比は、アジア人(1.04)とアジア人以外(1.01)で類似していたとされている(ただし、アジア人以外に比較すると、ゲフィチニブがやや劣る結果となっている)。

この試験には重大な問題が多数ある。

- 1) まず、日本人を含んでいない試験である。
- 2) 生存期間中央値はゲフィチニブ群7.6か月、ドセタキセル群8.0か月であった。V-15-32試験(ゲフィチニブ群11.5か月、ドセタキセル群14.0か月)に比較すると、ドセタキセル群は6か月、ゲフィチニブでも約4か月短い。特にドセタキセル群の生存期間の短縮が著しく、それが両群での生存期が接近し非劣性が証明される原因になっていると考えられる。
- 3) INTEREST試験では、ドセタキセル群の37%がEGFR阻害剤(ゲフィチニブ15%, erlotinib 22%)による後療法を、ゲフィチニブ群の31%がドセタキセルによる後療法を受けていた(V-15-32試験ではドセタキセル群の53%が後療法でゲフィチニブを、ゲフィチニブの36%が後療法でドセタキセルを使用)。したがって、この後療法の影響はV-15-32試験と同様にありうる。
- 4) 後療法の影響に関して、学会でデ

註1) 日本は不参加。アジア地域(中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン及びタイ)の登録症例の割合は21%

註2) INTEREST試験の無作為割付症例数:1,466例(適格例:ゲフィチニブ群723人、ドセタキセル群710人)。なお、国内第III相試験の無作為割付症例数:490例(ITT解析対象例:ゲフィチニブ群245人、ドセタキセル群244人)

スカッサントを務めたDr. Frances A. Shepherd (Princess Margaret Hospital, Canada)は、INTEREST試験では後治療でクロスオーバーされた症例の割合が同程度であったのに対し、V-15-32試験ではドセタキセル群の後治療でゲフィチニブが投与された症例の割合が多く、ゲフィチニブ群ではBSCまたはゲフィチニブを継続投与された症例が多かったことを指摘して、これが両試験の結果の差となったのだらうと述べたという⁶⁾。このことを報告した関根氏(国立がんセンター中央病院)⁶⁾も、「本試験では両群間のクロスオーバーが同程度に行われたことが、両群の治療効果の非劣性の証明につながった可能性が大きい。」とコメントしている。

実際に影響があったとすれば、以下のように影響したであろう。

ドセタキセルの後療法にゲフィチニブを使用したのと同程度に、ゲフィチニブ群の後療法としてドセタキセルを使用したら、ゲフィチニブ群の予後が相対的に改善するはずである。ゲフィチニブが寿命に対してドセタキセルと同じ効果を持つならば、後療法への切り替えの割合が異なっても、基本的には影響がないはずである。上記の2人とも後療法の影響でV-15-32試験は非劣性が証明できず、INTEREST試験では、後療法の割合を同じにして非劣性が証明できたというのは、前提として、寿命延長に対するゲフィチニブとドセタキセルとの違いを認めているからにはほかならない。

5) したがって、INTEREST試験でも、全体の経過に対して、この後療法の影響がどのように現れているかを解析しない限り、ほんとうにゲフィチニブが生存に有利な影響を及ぼしたとはいえない。ところが、INTEREST試験では、全生存期間のカプラン-マイヤー曲線が全く示されていない。また、生存期間の中央値や1年生存率も、適格症例に関する解析結果のみであり、ITT解析の結果は全く示されていない。

6) INTEREST試験でのドセタキセルの使用量は75mg/m²であり、日本での標準用量(60mg/m²)と異なる。むしろ、75mg/m²という高用量であったため、ドセタキセル群においても毒性が早期にあらわれ、ゲフィチニブ群の早期死亡との差が接近した可能性がある。これも非劣性が示された原因の一つになった可能性がある。

7) さらに、EGFR遺伝子コピー数の多い

患者もドセタキセル群に優ることはなかった。これも、遺伝子変異ありの場合と同様、イレッサがEGFRの状態のいかんにかかわらず有効ではないことを示している。

8) Alimtaの非劣性試験についてのFDA統計学者の指摘¹⁵⁾と同様、ドセタキセルそのものの、対照としての資格に問題がある。

9) したがって、総合すると、INTEREST試験の結果を持ってV-15-32試験の結果が否定されることは一切ない。むしろ、INTEREST試験も、詳細な解析いかんによっては、V-15-32試験同様、ゲフィチニブがドセタキセルより劣ることを積極的に示す可能性がありうる。

4. IPASS 試験について

IPASS(IRESSA Pan-Asian Study)は、治療歴のない進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単独療法の効果を見る大規模第III相試験である。2006年5月から2007年10月までに、化学療法の治療歴のない非喫煙者、軽度の喫煙の経験者(少なくとも15年前に禁煙)で、腺がん、ステージ3B/4期のアジア人非小細胞肺癌患者1217人が登録され、ゲフィチニブ毎日250mg群(609人)とカルボプラチン(AUC5または6)とパクリタキセル(200mg/m²)の併用群(608人)に無作為に分けられた⁸⁾。

無増悪生存(PFS)のハザード比は0.741(95%信頼区間0.651-0.845 P<0.0001)でゲフィチニブ群が併用化学療法群より優れるとの結果が、2008年9月12日から16日に開催された欧州臨床腫瘍学会(ESMO)で発表され、その結果がインターネット上で公表された^{5,8,9)}。全生存期間については37%が死亡した時点において両群に差はなかった(ハザード比0.91, 95%信頼区間0.76-1.11)とされた⁵⁾。

しかし、公表されたデータから問題点がうかがえる。PFSは最初の6カ月はカルボプラチン/パクリタキセル投与群が上回っていたが、次の16カ月はゲフィチニブ群が上回ったというのである⁸⁾。これは、V-15-32試験でもINTEREST試験でも問題になったように、後療法の前にはゲフィチニブ群の死亡率が高く、それが過ぎたところから生存した患者に後療法として他の抗癌剤が使用され、逆転した可能性がある。この重要な点を考慮した場合にPFSや全生存がどうなるのかについては一切情報がない。

学会では発表されたかもしれないが、無増悪生存や全生存に関する Kaplan-Meier 曲線は示されていないので、評価困難である。少なくともこれら全体への影響を考慮するうえで重要なデータが公表されない限り、IPASS の結果をもって Gefitinib の有効性が証明されたとは決していえない。

さらには、もしも、全生存で有意に優れた結果が得たとしても、従来の7つの比較試験 (INTACT-1, INTACT-2, ISEL, SWOG0023, V-15-32, INVITE, INTEREST 試験) で、それぞれ有効との証拠がないばかりか、むしろ有意に寿命を短縮するとの結果が得られている試験すらあるので、全体として Gefitinib の有効性を主張することは不可能であ

る。

5. 8 件のランダム化比較試験のまとめ
- 1) プラセボより生存が有意に劣る (SWOG0023)
 - 2) プラセボより生存が劣る傾向がある (INTACT-1)
 - 3) プラセボより生存が劣る傾向がある (INTACT-2)
 - 4) プラセボに生存が優越するとはいえない (ISEL) (東洋人も背景の偏りが大であるため、優越すると言えない)
 - 5) 標準療法の一つとされる ドセタキセル と比較して、生存が有意に劣る (V-15-32)
 - 6) 標準療法の一つとされる ビノレルビン と比較して、生存が優越せず、又間接的

にもプラセボより優越せず (INVITE)。

7) 標準療法の一つとされる ドセタキセル と比較して、生存で非劣性が証明されたとされるが、実は、標準療法とされる ドセタキセル の BSC との比較試験は第 II 相に過ぎず (少人数)、その根拠は極めて薄弱。ドセタキセル 群の生存が悪すぎることや、後療法の影響を詳細に検討すれば、Gefitinib がドセタキセル より劣る可能性すらある (INTEREST)。

8) 未治療例に対する標準化学療法の一つと比較して、無増悪生存を有意に改善したとされるが、後療法などを考慮すると疑問であり、全生存は優越しない (IPASS)。

文献は先月号 110 ページを参照

不眠の訴え

——できるだけ睡眠剤の使用を避けること——

- * Sleep complaints—Whenever possible, avoid the use of sleeping pills
- ** Prescribe International 2008; 17(97): 111-118

「先生、何かよく眠れる秘策はないんですか？」ソック医師に患者が尋ねた (Joules Romains; 1924)。一世紀を経たいまも不眠症の患者は熟睡できるように魔法の玉を捜し求めている。

これらの患者を副作用にさらすことなく助けるにはどうすればよいのだろうか？この問いに答えるため、我々はプレスクリル誌独自の手順で文献検索を行った。

I. 不眠症：患者に安心を与えること

熟睡感があり、リフレッシュされた感覚で目覚めるなら、睡眠は正常と考えられる¹⁾。

a) 客観的な障害ではなく、主観的不満足感

ヒトの睡眠に定量的な規定はない。不眠を訴える患者は、必ずしも睡眠が短いわけではない²⁾。不眠はしばしば自覚的な入眠困難、または睡眠持続の困難 (頻繁な覚醒、早期覚醒)、回復感を伴わない睡眠と定義される^{3,4)}。睡眠の質の不良が印象として存在することは、少なくとも客観的な睡眠障害の存在と同程度には重要なことである^{2,3)}。本稿で「不眠症」という用語の代わりに「睡眠の質的障害」という言葉を用いたのもそのような理由からである。

睡眠の質的障害に伴う訴えとしては、日中の疲労感、自覚的な活力低下、集中困難、記憶障害などが含まれる⁵⁾。

b) 睡眠のサイクル

睡眠の基本生理に関する情報を伝えることは、患者が睡眠の質的障害について見通しをえるのに役立つ。睡眠に費やされる時間、入眠に要する時間、夜間覚醒は、年齢、就床時間、仕事の内容、日中の活動度、精神的緊張などによって異なる⁶⁾。

睡眠は 90 ~ 120 分の長さ (個々人で異なる) で定期的に繰り返す周期的変化によって構成されている^{1,2,5)}。この睡眠周期の長さは、その個々人によって生涯一定している。睡眠周期は "徐波睡眠" 相一初めは浅く、やがて深く、深くなってゆく時期—および、これに続く短い逆説睡眠 (REM 睡眠) 相または "夢睡眠" 相と呼ばれる相 (フェーズ) からなる^{1,2)}。夜間の最初の 3 分の 1 は、深い睡眠の徐波睡眠相が優勢を示す。これに引き続く睡眠のサイクルは、一般に 3 分未満の短い覚醒で区切られ、私たちは睡眠中に体位を変えるのはこの時期である¹⁾。通常、私たちは、この短い覚醒のことを覚えていない。

このような睡眠の構造は年齢とともに変化してゆく傾向があり、一般的には、夜の就眠は早くなり、朝の目覚めも早くなる⁶⁾。深睡眠相は短くなり、夜間の短い覚醒を覚えているようになる。老年者が、総睡眠時間は同じか、かえって長くなっているにも拘わらず、睡眠が以前より少なくなったという印象をもつのは、

しばしばこのような理由による^{1,2,7)}。

一部の睡眠障害は一過性であり、想定される理由は多数かつ様々である。

II. 効果的な非薬物療法

睡眠の質的障害についての誤解や過度の不安、およびその帰結が、よく眠れないという印象を人々が持ち続ける一因になっている可能性がある^{3,8,9)}。

睡眠衛生に関する助言、リラグゼーション、刺激コントロール法など、多くの非薬物的介入を試すことができる。これらの認知・行動的方法は、以下に示すような行動療法として紹介されている。

a) 行動療法：有効で、しかも長期にわたる効果が証明

長時間の睡眠を必要とする非現実的な考えや、不眠の結果を大袈裟に考えたり、睡眠の促進を意図する誤った戦略等、睡眠に関する誤解や間違った姿勢が多々ある中で、行動療法は行動することで睡眠・覚醒の満足のいくサイクルを取り戻すことができるように設計されている¹⁰⁾。

刺激性飲料や環境因子に関する助言に加えて、さまざまなテクニックが提唱されている。刺激コントロール法は質の高い臨床試験で検証されている¹¹⁾。刺激コントロール法の目指すところは、寝室と睡眠の連関を再建し、簡単な助言によって睡眠・覚醒のサイクルを立て直すことである (116 頁の囲み記事参照)。

このテクニックは入眠までの時間を短縮すると同時に、夜間の覚醒時間を半減することができ、長期にわたってその効果を持続する^{3,9,11)}。

コクラン共同研究のシステマティッ