

## 当院でのイレッサ使用症例の検討

社会保険山梨病院 呼吸器内科 渡辺一孝 石原裕

要旨：イレッサの使用基準は“手術不能または再発非小細胞癌であり、化学療法既治療例”と一般に認識されている。当科では合併症やPSの低下、化学療法に対する強い拒否のため標準的な化学療法を施行できない手術不能または再発非小細胞癌の症例に対しても倫理的観点からイレッサを投与してきた。今回、我々のこの判断の妥当性を検証するために、化学療法既治療例と化学療法未治療例との間でイレッサの効果や副作用についてretrospectiveに比較した。化学療法既治療例は6例、未治療例は14例であったが、両群の間に効果や副作用の点で有意の差は見られなかった。従って、化学療法未治療の手術不能または再発非小細胞癌に対しても十分なインフォームドコンセントが得られた場合イレッサの投与は容認されるものと考えられた。

キーワード：イレッサ、使用基準、効果、副作用、臨床試験と実地医療

### はじめに

夢の抗癌剤として登場したイレッサはその期待の大きさから発売当初は適応以外の症例も含めた多数例に使用され、結果として重篤な副作用症例を多く生じてしまった。それに対する反省と、近年高まりつつあるEvidence-based medicineの考え方から第44回日本肺癌学会（平成15年）ではイレッサの使用について

①手術不能または再発非小細胞癌を厳守すること

②化学療法未治療例、術後補助療法については有効性、安全性を確認できていない

との声明が出された。すなわち現在イレッサの使用基準は手術不能または再発非小細胞癌のうち化学療法既治療例と一般に認識されている。しかし、実際の臨床では①の基準は満

たしても合併症（例えば骨髄異形成症候群）、PS不良、化学療法に対する強い拒否（女性の脱毛に対する忌避など）のため化学療法を施行できない症例も多い。イレッサが奏効した場合長期の生存が得られることがあることを考えると、これらの症例に化学療法もイレッサも投与せずにbest supportive careだけで良しとするのは倫理的に問題があると考え、我々はこれらの症例にも十分なインフォームドコンセントが得られた場合イレッサを投与して来た。今回、我々のこの判断の妥当性を検証するために少数の経験例ではあるが化学療法施行後にセカンドライン以降としてイレッサを投与した例（化学療法既治療例）と化学療法を施行することがなくファーストラインとしてイレッサを投与した例（化学療法未

治療例) との間でその効果と副作用とを retrospective に比較検討した。

### 対症と方法

2002年7月から2004年10月までにイレッサが投与された20例を対象とした。患者背景として性別、年齢、肺癌の組織型、イレッサ投与時の臨床病期、Performance Status (ECOG)を比較した。効果としてWHOの基準による腫瘍縮小効果、イレッサ投与後の生存期間を、副作用は頻度の高い5つの症状についてその頻度を比較した。

### 結果

(対象症例の背景因子)

期間中にイレッサが投与された20例のうち化学療法既治療例は6例、化学療法未治療例は14例であった。患者の背景因子ごとの化学療法既治療例と未治療例との内訳を比較した。性別は男性16例(既治療例5例/未治療例11例、以下同様)、女性4例(1/3)。年齢は50代2例(0/2)、60代3例(2/1)、70代8例(3/5)、80代7例(1/8)。組織型は腺癌11例(3/8)、扁平上皮癌6例(2/4)、大細胞癌3例(1/2)。臨床病期はIIIA期2例(0/2)、IIIB期5例(1/4)、IV期4例(2/2)、再発8例(3/5)、不明1例(0/1)。PS(ECOG)は1は1例(0/1)、2は4例(3/1)、3は11例(2/9)、4は4例(1/3)であった。各背景因子について化学療法既治療例と未治療例との間で大きな偏りはなかった。

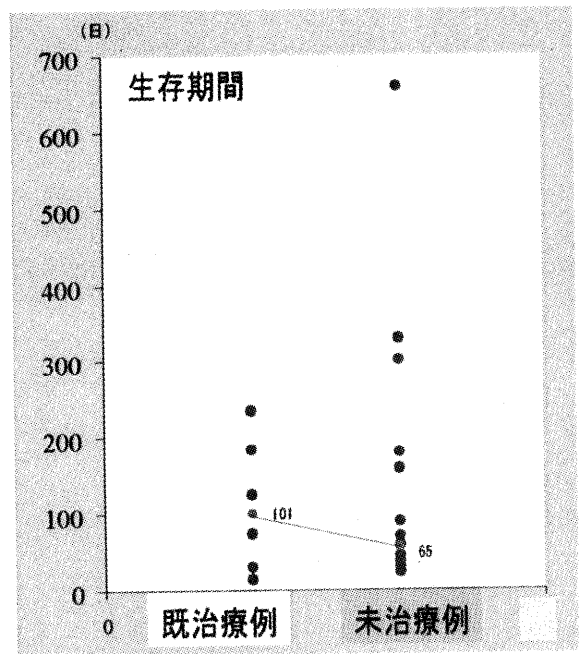
(効果)

20例全体としての効果はPR7例、SD2例、PD11例であり、奏功率

(CR+PR)は35%、病勢コントロール率(CR+PR+SD)は45%であった。これはIDEAL1<sup>1)</sup>の奏功率(18.4%)と病勢コントロール率(54.4%)と比較して遜色のないものであった。腫瘍縮小効果を化学療法既治療例と未治療例とで比較すると(表1)、両群の間で奏功率、病勢コントロール率に統計学的に有意の差はなかった(Fisherの直接確率計算法、 $p=0.68$ 、 $0.84$ )。イレッサ開始後の生存期間中央値も両群間で統計学的に有意の差はなかった(表1、G検定、 $p=0.35$ )。

図1には化学療法既治療例、未治療例の生存期間をプロットしたものを示す。化学療法未治療の14例の中には約10ヶ月以上生存する例が3例(21.4%)あった。

(図1) 既治療例、未治療例の中央値の比較



### (副作用)

イレッサの投与に伴う副作用を化学療法既治療例と未治療例とで比較したところ(図2)、舌炎/口内炎、発疹、下痢、間質性肺炎、肝障害の発生率に統計学的に有意の差は見られなかった(Fisherの直接確率計算法)。

### 考察

現在、イレッサの使用基準が“切除不能または再発非小細胞癌で化学療法既治療例”とされているのはイレッサの有効性と安全性を確立した二つの第2相試験<sup>1)2)</sup>の対象症例が化学療法既治療例であったことを踏まえたものである。そもそも、第2相試験でこれ等の症例が対象となったのは、化学療法が無効で他に有効な治療法がない症例では有効性や安全性に確証の十分でない新薬の臨床試験が倫理的に認容されるという考えが根底にあったものと考えられる。合併症やPS不良、患者の拒否により標準的な化学療法が施行できない例も、同じ理由から有効性や安全性に確証の十分でない薬剤の使用が実地医療としては容認されると考え、我々は化学療法未治療の症例にもイレッサを投与して来た。また、この方針は保険の適応から著しく逸脱したものではない。もちろん、患者や家族に臨床試験の結果を含めた十分な情報提供をした上で同意を得た場合に投与しており、数例では同意が得られずイレッサを投与しなかった。

また、二つの第2相試験<sup>1)2)</sup>では化学療法を施行したことがイレッサの効果を高め、副作用を軽減すると証明された訳ではない。臨床的には

化学療法未治療例でもイレッサが著効する例をしばしば経験する。このような理由からファーストラインで使用した場合の有効性と安全性を検討した臨床試験も計画され、予備的な結果<sup>4)5)6)7)</sup>では化学療法既治療例と同等の効果を報告したものが多い。

我々の検討でも化学療法既治療例と未治療例との間に効果や副作用の点で有意の差は認められなかった。特に、化学療法未治療例の中にはイレッサ投与後約10ヶ月以上長期にわたり生存した例が3例(21%)あり、これがイレッサの効果か否かを厳密に特定することはできないが、化学療法既治療例という基準を厳密に守ってイレッサを投与しなかった場合、これほどの生存は得られなかった可能性は否定できない。

現時点でイレッサについて我々が知っていることはわずかであり、少数の臨床試験の結果からイレッサの全体像を捉えることも困難である。実地医療では臨床試験で得られた情報を十分に踏まえつつも、個々の患者の状況に応じて治療方針を決めてゆくことは妥当なことと考えられる。

### 結語

臨床試験で得られた情報を十分に提供し、かつ、患者の同意が得られた場合は化学療法未治療の手術不能または再発非小細胞肺癌に対してもイレッサの投与は容認されるものと考えられた。

### 参考文献

- 1) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, 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* 21: 2237-2246, 2003

2) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, 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* 290: 2149-2158, 2003

3) 西脇裕、矢野聖二、田村友秀・他：非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL1 試験の日本人サブセット解析. *Jpn J Cancer Chemother* 31: 567-573, 2004

4) 仁保誠治、久保田馨、後藤功一・他：進行非小細胞肺癌に対する初回化学療法としてのゲフィチニブ単剤投与の第2相試験. *肺癌* 43:584、2003

5) Argiris A, Mittal N, Masters G: Gefitinib (Iressa, ZD1839) is active as first-line, compassionate use therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 41: S247, 2003

6) Zahleh Z, Abdalla I, Kinsella V, et al: Outcome of 48 patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) receiving gefitinib monotherapy after failing prior chemotherapy or as initial therapy. *Proc of ASCO* 22: 705, 2003

7) Kommareddy A, Coplin M, Behnken D, et al: Gefitinib as a first line therapy for patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc of ASCO* 22: 705, 2003

(表 1) 腫瘍縮小効果、生存延長効果の比較

	化学治療既治療例		化学治療未治療例		
	(6例)		(14例)		
腫瘍縮小効果	n	%	n	%	
CR	0	0.0	0	0.0	NS
PR	2	33.3	5	35.7	NS
CR+PR	2	33.3	5	35.7	P=0.68
SD	1	16.7	1	7.1	NS
CR+PR+SD	3	50.0	6	42.9	P=0.84
PD	3	50.0	8	57.1	NS
生存延長効果					
MST	101日		65日		P=0.35

(図 2) 主な副作用の頻度の比較

