

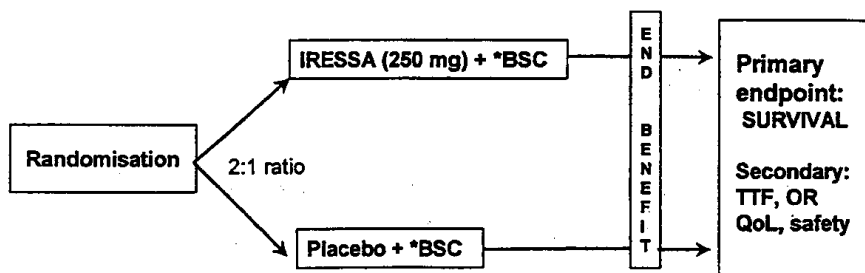
ISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer)
 (肺癌患者を対象としたイレッサの延命効果評価試験)

全生存期間に関するデータと
 東洋人患者群サブグループデータの解析

ゲフィチニブ検討会
 2005.3.10
 アストラゼネカ株式会社

ISEL 試験デザイン

1-2レジメンの化学療法歴を有し、前治療で再発もしくは忍容性不良であった進行非小細胞肺癌患者を対象としたイレッサ+BSCとプラセボ+BSCとの無作為化二重盲検第Ⅲ相比較臨床試験



- 28ヶ国、210施設で1692症例を登録
- 組織型、性別、前治療中止の理由、喫煙歴及び実施医療機関による層別化無作為割付
- 統計解析は医療機関を除く上記の因子とPS、前治療レジメン数で調整
- 東洋人は342例で日本と米国の医療機関は含まれていない

*BSC= 緩和療法

主要選択基準

- 組織診または細胞診により非小細胞肺癌と確定診断されていること。
- 局所進行癌または転移性肺癌
- 1～2レジメンの化学療法既治療患者
- 直前の化学療法に対する忍容性不良または前化学治療における最終投与後90日以内に癌が進行

評価項目および評価法

- 主要評価項目：全生存期間
 - 層調整ログランク検定
 - Cox回帰分析—補助的解析
 - 対象患者全体および腺癌患者群：主要評価項目
 - 90%の検出力確保—900例の死亡症例数
- 副次的評価項目：治療変更までの期間(TTF)、抗腫瘍効果、QoL、臨床症状、および安全性
- 治験実施計画書に規定のサブグループ解析
 - Cox回帰分析
 - 臨床的および生物学的因子に関連した治療結果

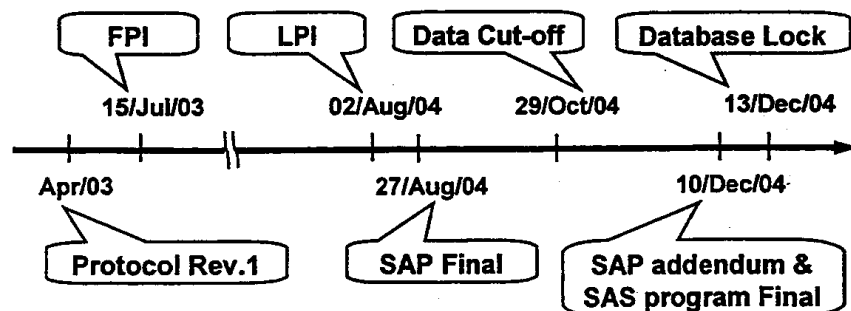
最終解析データ

- 2004年10月29日 (data cutoff)までのデータ
- 治験データは最終バリデーション済み
- 患者追跡期間中央値は7ヶ月(範囲:3~15ヶ月)
- データベース上の死亡症例数は976例(58%)

経緯

別添資料 1, 2, 3, 4

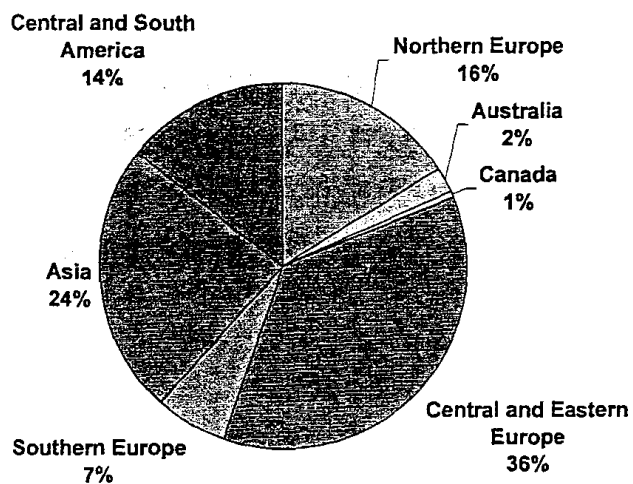
試験の進捗



治験計画書および統計解析計画書作成

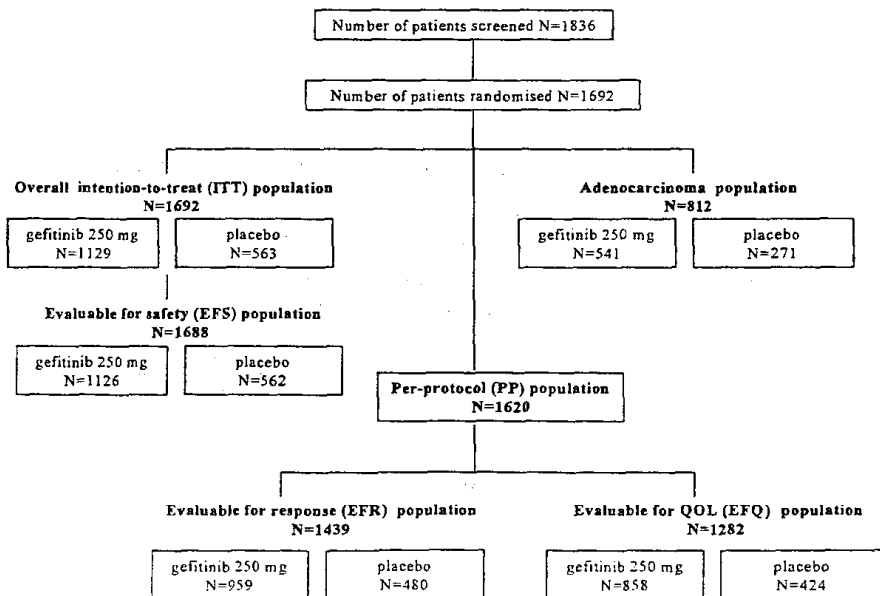
SAP:統計解析計画書

対象患者の地域別内訳



28ヶ国、210施設で1692症例を登録

解析対象集団



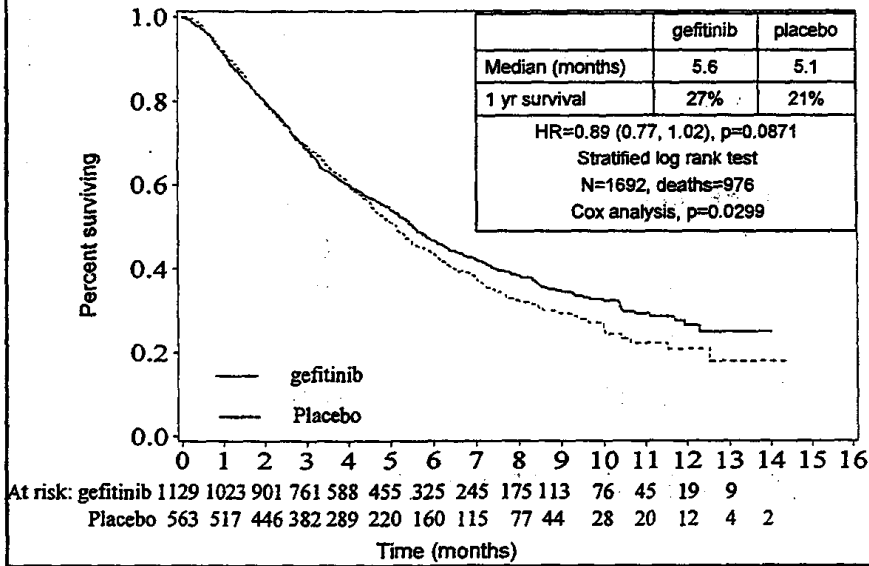
患者背景

- 年齢の中央値: 62歳
- 男性患者: 67%
- PS 0-1: 67%
- 喫煙歴なし: 22%
- 東洋人: 20%
- 腺癌患者: 48%
- 前化学療法が1レジメン: 49%
- 前化学療法に耐性発現: 90%

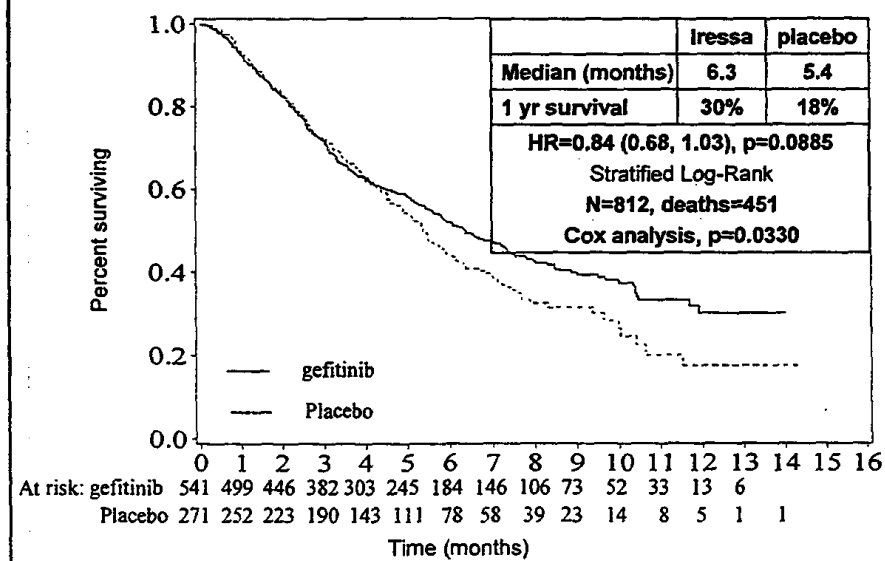
治療群間で患者背景が類似

有効性

全生存期間



腺癌患者: 生存期間

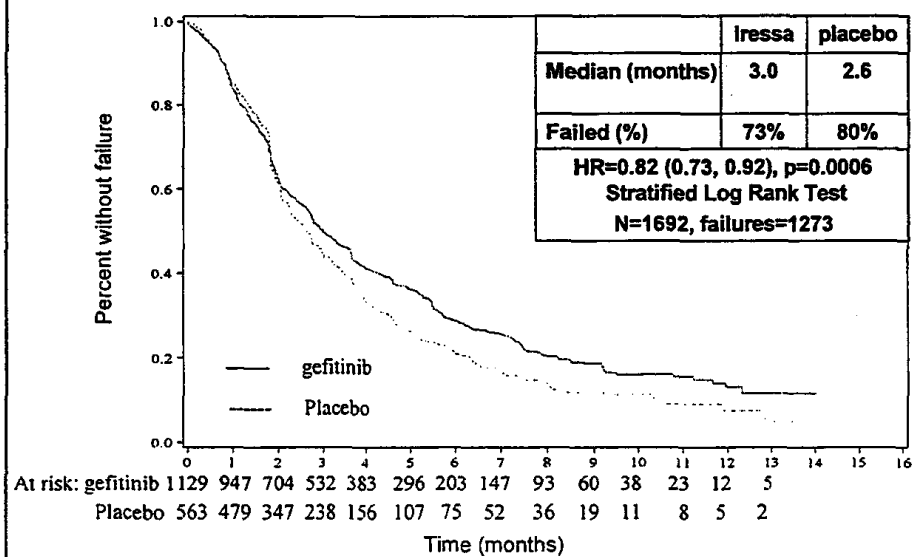


奏効率 抗腫瘍効果評価可能症例

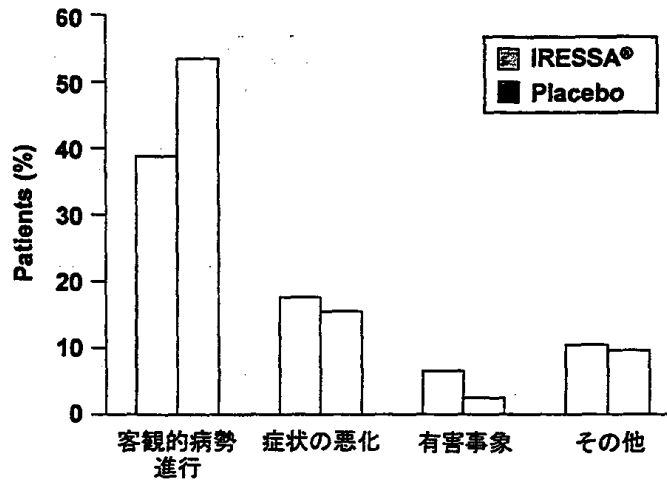
イレッサ 奏効率(%)	プラセボ 奏効率(%)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
8.0% (77/959)	1.3% (6/480)	7.28 (3.1, 16.9)	<0.0001

組織型、喫煙歴、前化学療法変更理由、前化学療法レジメン数、PS、性別を共変量としたロジスティック回帰

治療変更までの期間



治療変更理由



ベースラインからの QOLスコアの平均変化

別添資料 8

	Overall mean at baseline	Iressa N=858	Placebo N=425	Difference	95% CI p-value
症状 (肺癌サブスケール)	17.7	-0.86	-1.38	0.51	0.08, 0.94 p=0.02
QoL (FACT-L)	87.5	-3.66	-5.20	1.55	-0.11, 3.21 p=0.07

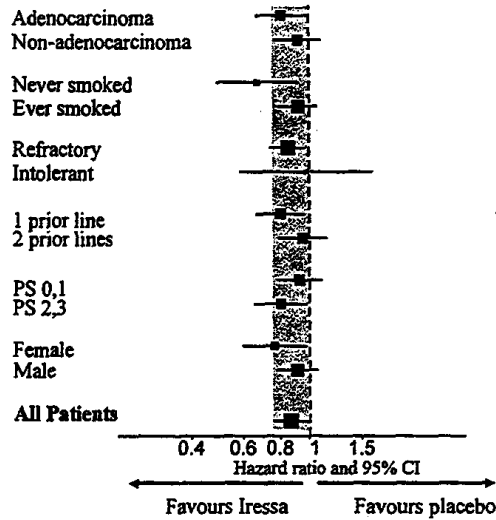
ベースラインを共変量とした共変量解析

サブグループ解析

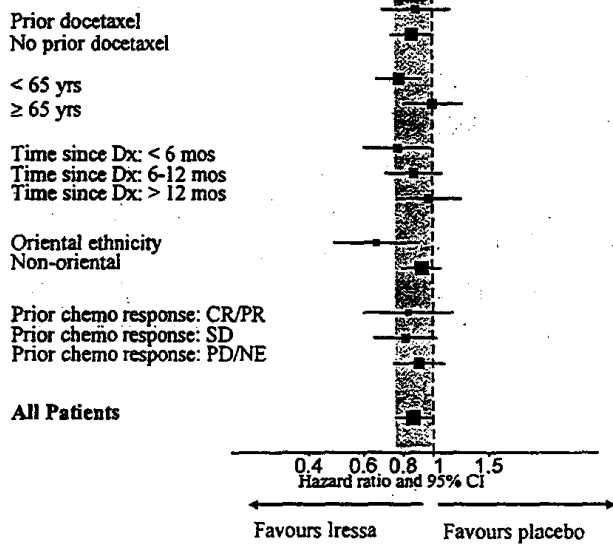
事前に計画されていたサブグループ解析

- 組織型、喫煙歴、前化学療法の変更理由、PS、性別
 - 全生存期間において、ログランク検定の層別因子として治験実施計画書に規定
- 第Ⅱ相試験のデータ、2004年6月のASCOで公表されたerlotinibのデータを考慮した、他の臨床に関連するサブグループは以下のとおり
 - ドセタキセル使用歴、年齢、診断からの期間、民族(東洋人と東洋人以外)、直近の化学療法施行時の最良総合効果
- 厳密な統計学的なアプローチ
 - サブグループと治療間の交互作用
 - サブグループの寄与の程度

生存期間:サブグループ



生存期間:サブグループ

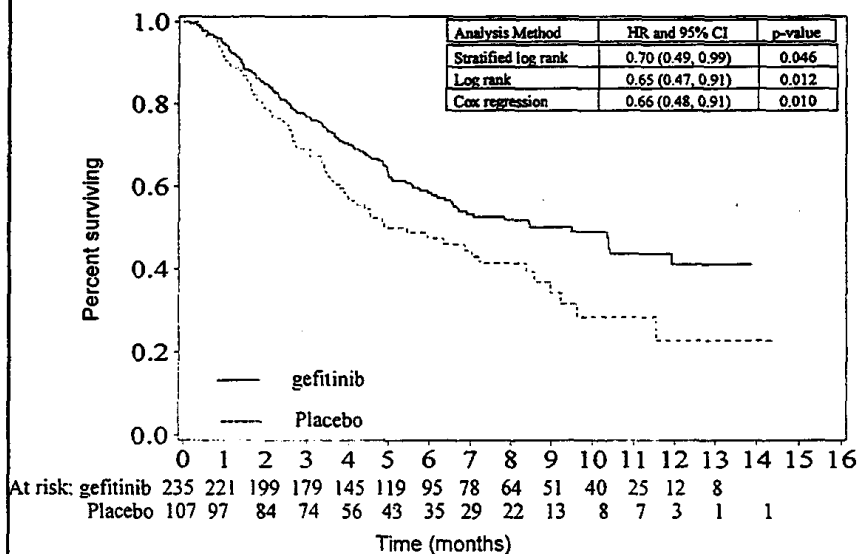


Dx: 診断

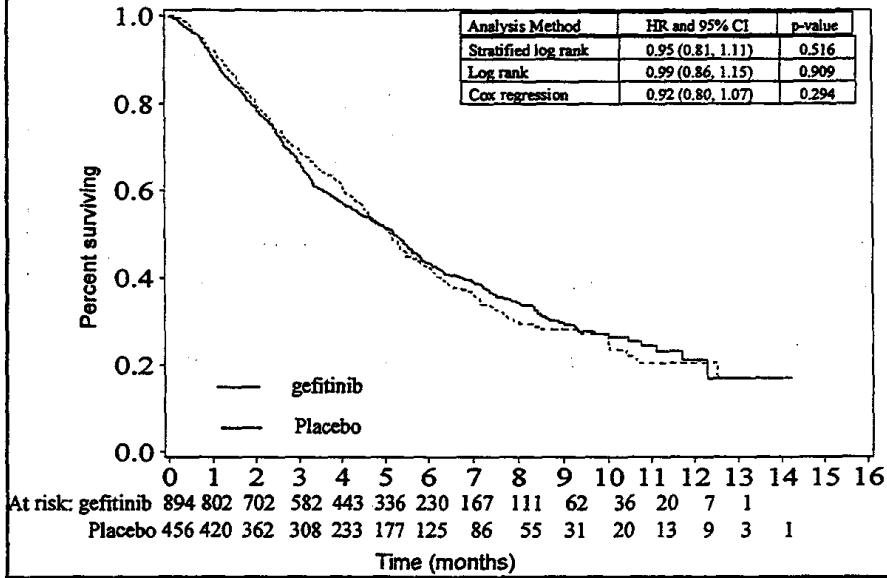
東洋人の患者背景

		ゲフィチニブ N=235	プラセボ N=107
年齢 (中央値)		61 歳	61歳
男性		60%	60%
PS 0-1		72%	72%
非喫煙者		41%	41%
2次治療		54%	65%
組織型	腺癌	64%	64%
診断から無作為化までの期間	< 6カ月	25%	32%
	6-12カ月	40%	38%
前化学療法における最良総合効果	CR/PR	21%	21%
	SD	35%	32%
	PD/NE	44%	48%

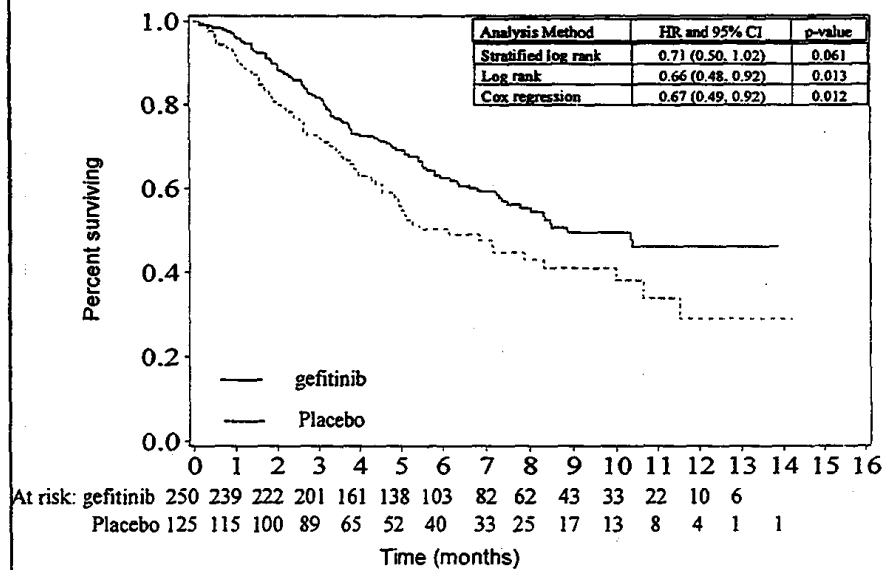
生存期間: 東洋人



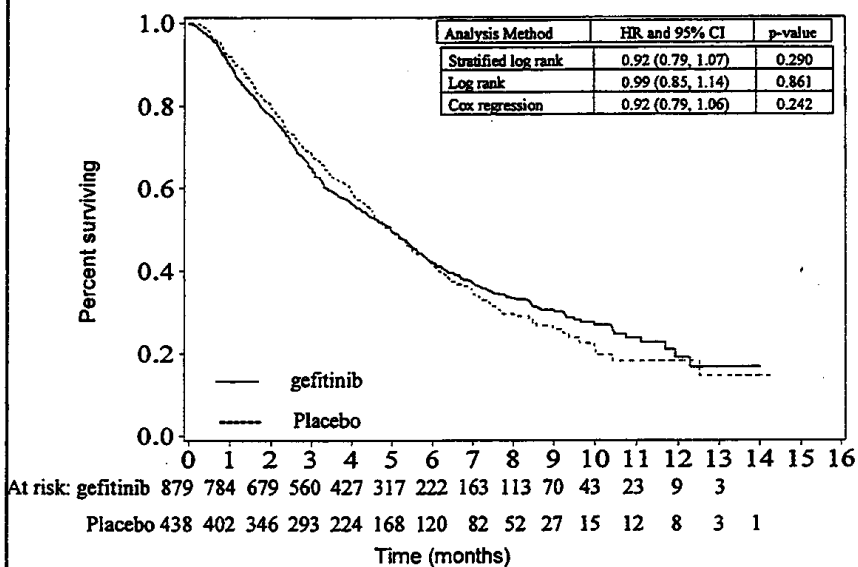
生存期間: 東洋人以外



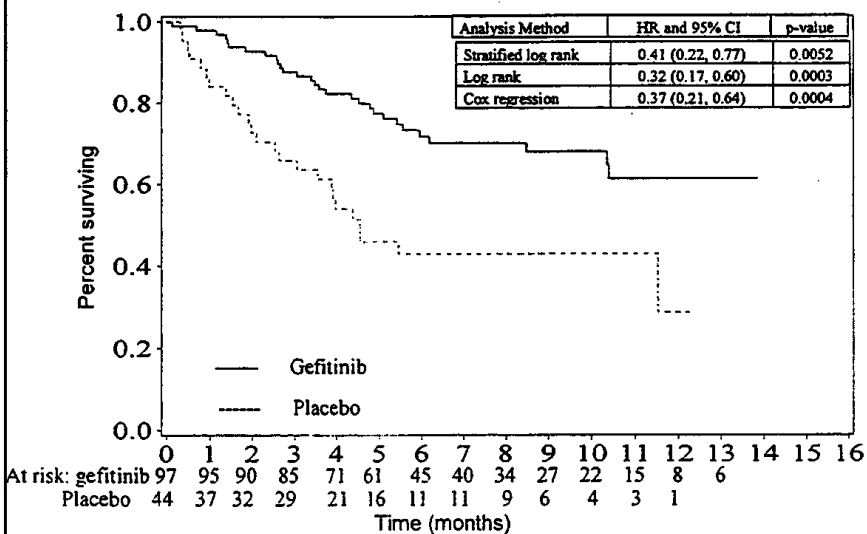
生存期間: 非喫煙者



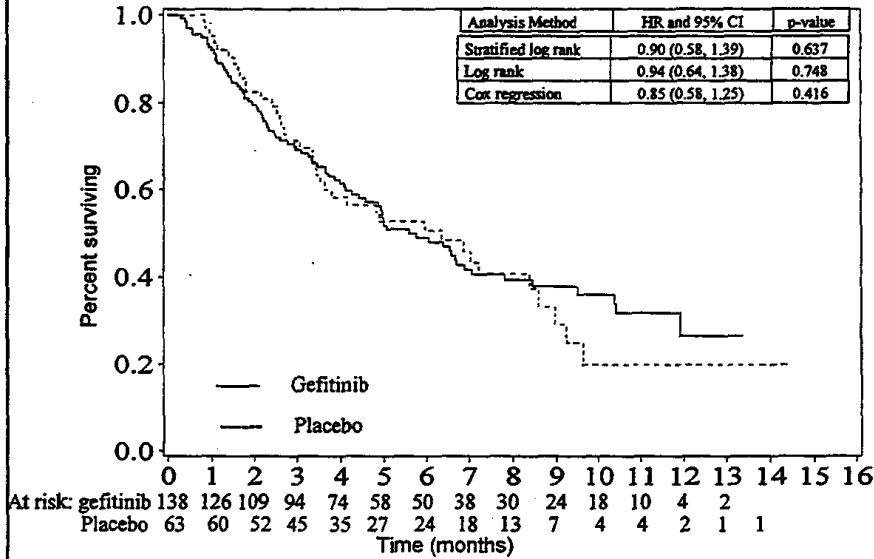
生存期間: 喫煙者



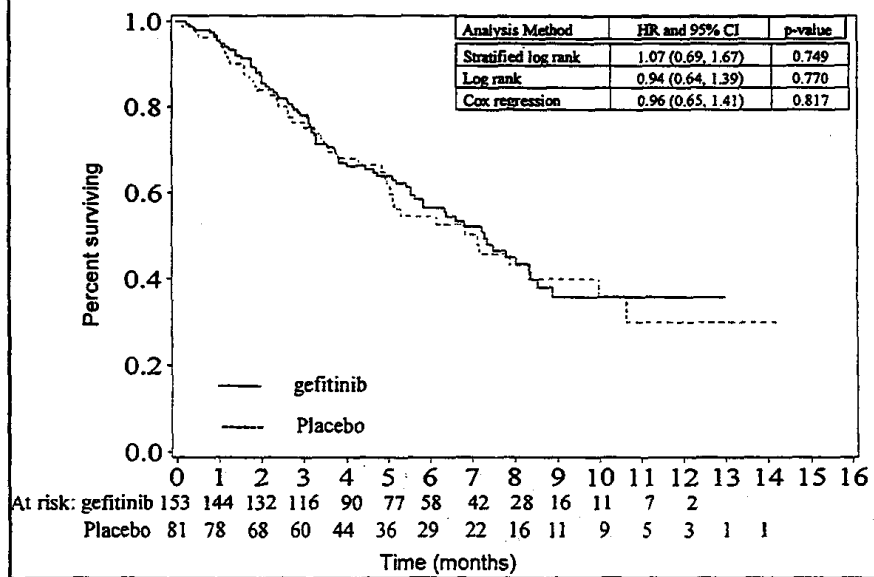
生存期間: 東洋人非喫煙者



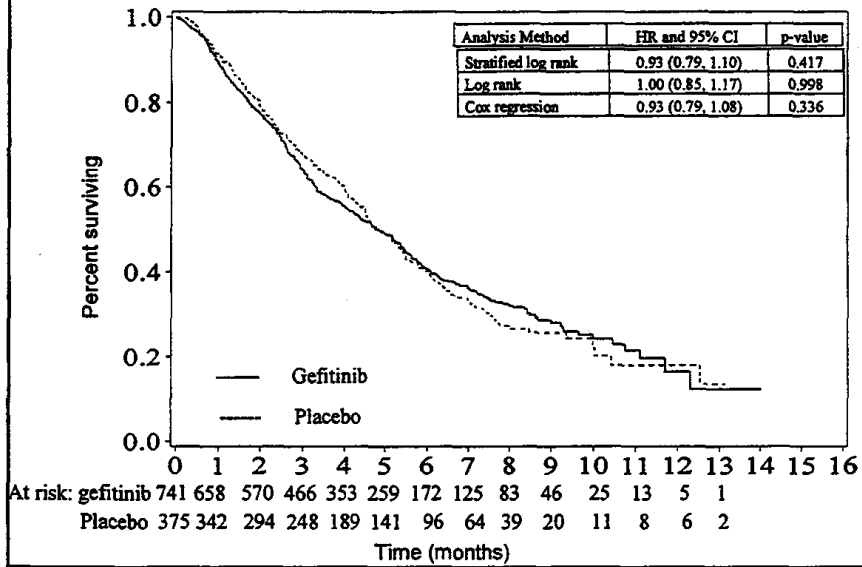
生存期間: 東洋人喫煙者



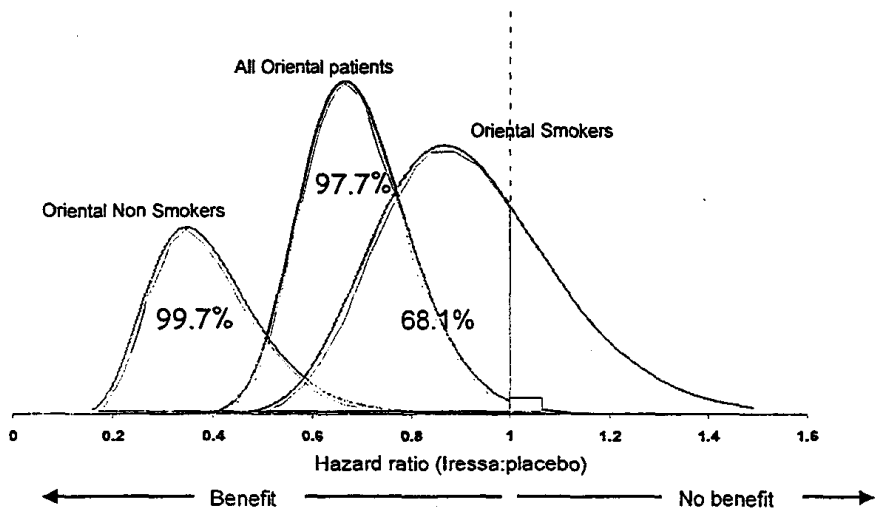
生存期間: 東洋人以外非喫煙者



生存期間: 東洋人以外喫煙者



東洋人における喫煙歴別ハザード比分布



奏効率: 東洋人及び東洋人以外

	奏効例/奏効率評価 可能症例 (イレッサ群)	奏効率 (95%信頼区間)
東洋人	26 / 209	12.4 (8.3, 17.7)
東洋人以外	51 / 750	6.8 (5.1, 8.8)

東洋人におけるQOLの変化

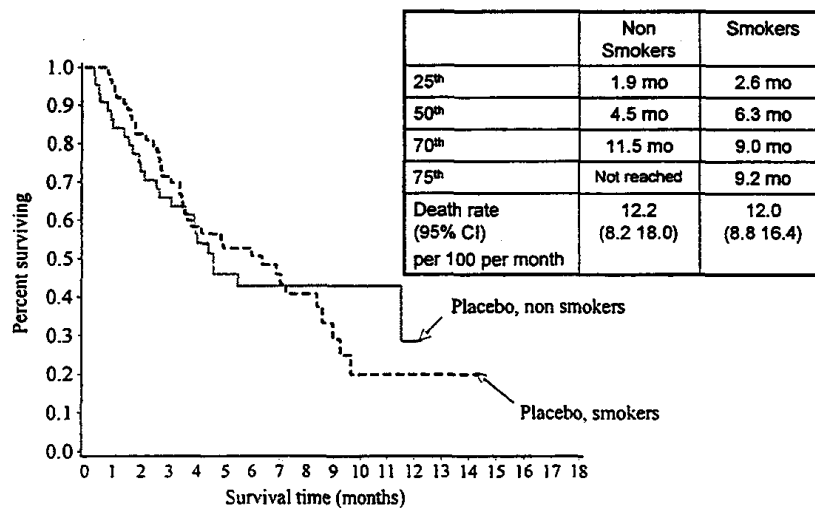
	ベースライ ンの平均 値	イレッサ N=196	プラセボ N=82	差	95%信頼区間 p値
症状 (肺癌サブスケール)	17.0	0.39	-1.30	1.69	0.70, 2.69 .0009
QoL (FACT-L)	87.8	-0.13	-2.90	2.77	-1.12, 6.65 .16

ベースラインを共変量とした共変量解析

生存期間:人種別 X 喫煙歴別

N Cox回帰分析によるHR(95%信頼区間) 中央値グフィチニブvsプラセボ	非喫煙患者	喫煙患者	患者
東洋人	N=141 (97 v 44) 0.37 (0.21, 0.64) not reached vs 4.5 mos	N=201(138 v 63) 0.85 (0.58, 1.25) 5.7 mos vs 6.3 mos	N=342 (235 v 107) 0.66 (0.48, 0.91) 9.5 mos vs 5.5 mos
東洋人以外	N=234 (153 v 81) 0.96 (0.65, 1.41) 7.3 mos vs 7.1 mos	N=1116 (741 vs 375) 0.93 (0.79, 1.08) 4.8 mos vs 4.8 mos	N=1350 (894 v 456) 0.92 (0.80, 1.07) 5.2 mos vs 5.1 mos
全体	N=375 (250 v 125) 0.67 (0.49, 0.92) 8.9 mos vs 6.1 mos	N=1317 (879 v 438) 0.92 (0.79, 1.06) 5.0 mos vs 4.9 mos	

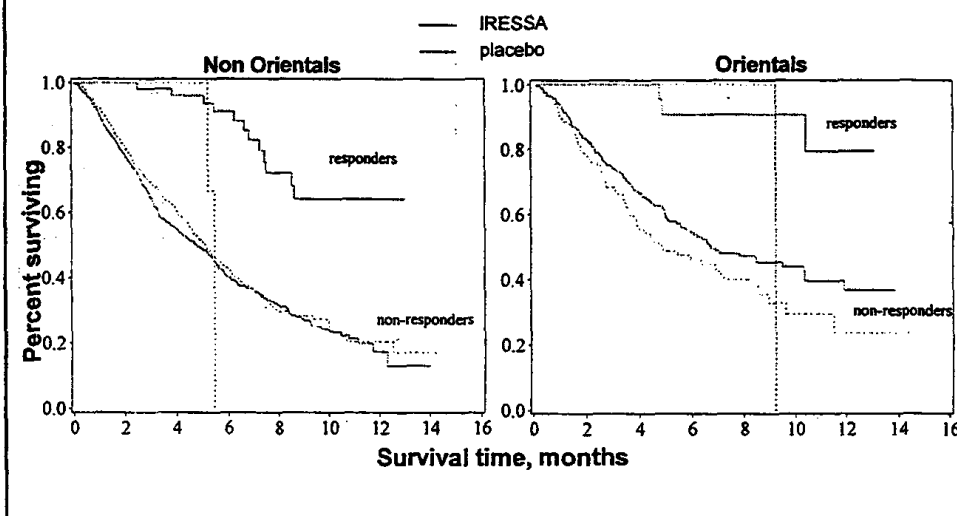
生存期間:東洋人、喫煙歴別(プラセボ群)



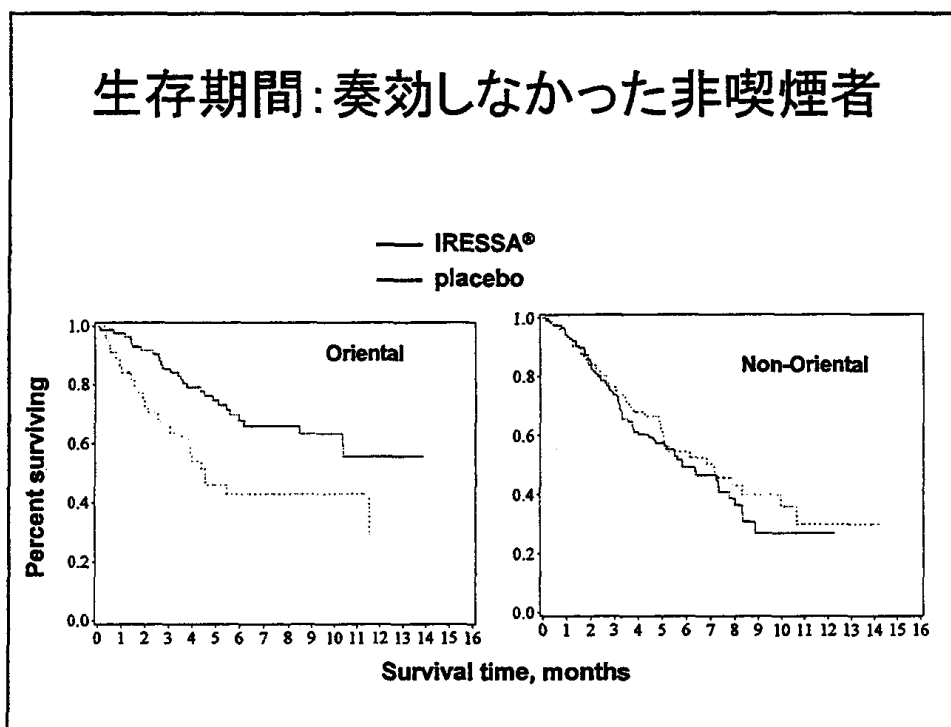
奏効率: 人種別 X 喫煙歴別

	非喫煙者	喫煙者	全体
東洋人	イレッサ 17.6% (15/85) プラセボ 0% (0/40)	イレッサ 8.9% (11/124) プラセボ 3.5% (2/57)	イレッサ 12.4% (26/209) プラセボ 2.1% (2/97)
東洋人以外	イレッサ 18.5% (22/119) プラセボ 0% (0/66)	イレッサ 4.6% (29/631) プラセボ 1.3% (4/317)	イレッサ 6.8% (51/750) プラセボ 1.0% (4/383)
全体	イレッサ 18.1% (37/204) プラセボ 0% (0/106)	イレッサ 5.3% (40/755) プラセボ 1.6% (6/374)	

生存期間: 東洋人及び東洋人以外

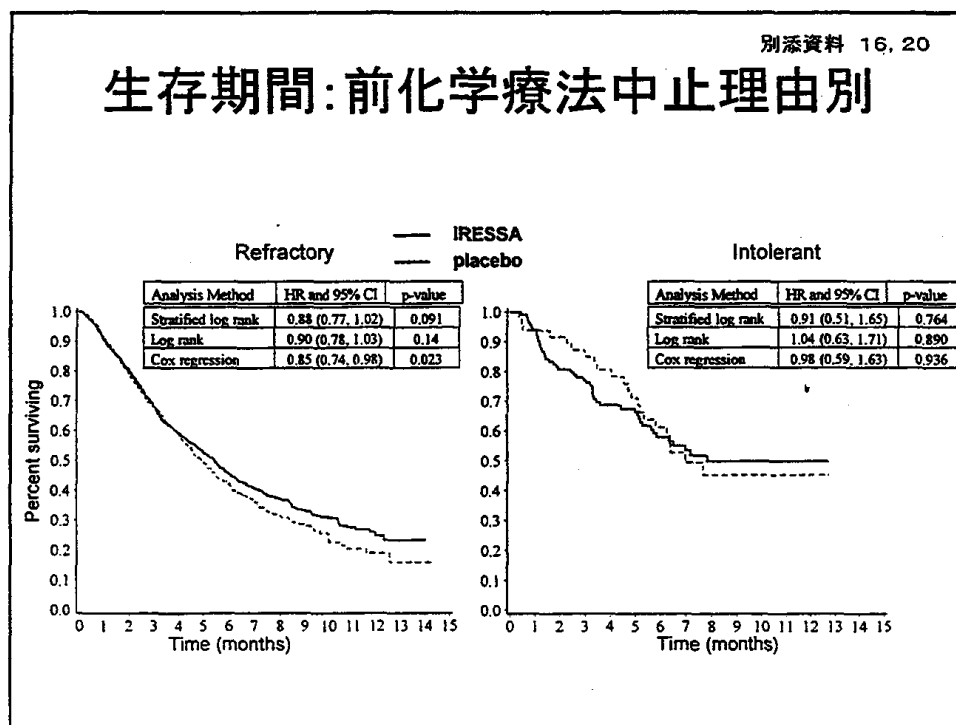


生存期間: 奏効しなかった非喫煙者

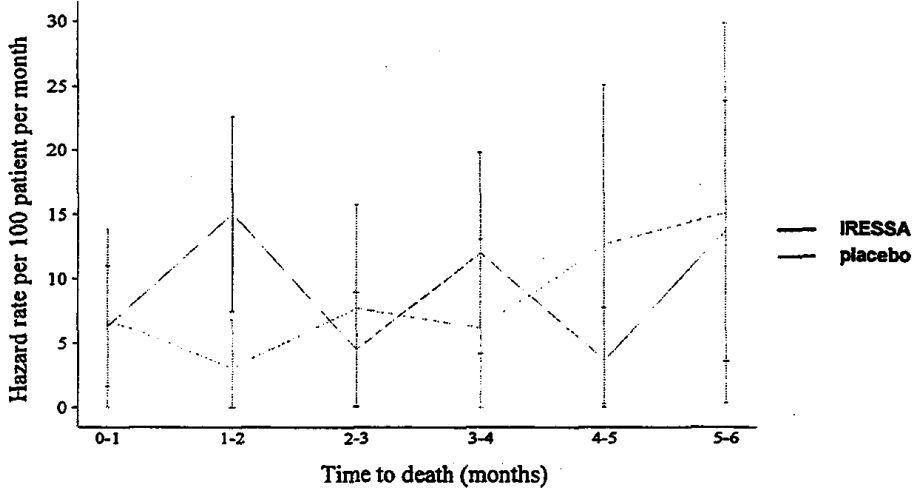


別添資料 16, 20

生存期間: 前化学療法中止理由別



直近の化学療法に忍容でなかった患者における ハザード率と95%信頼区間



別添資料 13. 14

サブグループ解析: 東洋人

サブセット		例数	ハザード比	95%信頼区間		p値*
				下限	上限	
組織型	その他	123	0.919	0.519	1.629	0.7729
	腺癌	219	0.586	0.372	0.922	0.0207
喫煙歴	あり	201	0.901	0.583	1.391	0.6372
	なし	141	0.415	0.224	0.769	0.0052
前化学療法中止理由	忍容性不良	19	-	-	-	-
	耐性発現	323	0.697	0.488	0.994	0.0464
前化学療法歴	2レジメン以上	147	0.662	0.364	1.204	0.1765
	1レジメン	195	0.717	0.461	1.115	0.1396
性別	男性	204	0.811	0.521	1.262	0.3536
	女性	138	0.528	0.290	0.959	0.0361
PS	2-3	95	0.449	0.238	0.846	0.0133
	0-1	247	0.852	0.555	1.309	0.4657

- 死亡症例数が少ないため(20症例未満)、解析不能(正規近似を適用できないため)
* 層調整ログランク検定

東洋人と東洋人以外での生存期間

- 東洋人における生存期間は東洋人以外よりも長く、奏効率も高い
 - 東洋人の HR 及び 95% 信頼区間:
0.70 (0.49, 0.99), $p=0.046$ [層調整 ログランク]
 - 東洋人以外の HR 及び 95% 信頼区間:
0.95 (0.81, 1.11), $p=0.516$ [層調整 ログランク]
 - 奏効率 12.4% vs. 6.8%.
- イレッサ投与群の東洋人における生存期間が長い理由の一つとして、東洋人においては非奏効群においても生存期間が良好であったことが考えられる
- 同様の傾向が非喫煙者サブグループでも認められた
- 東洋人以外の非奏効例では生存期間に差は認められなかった
- 奏効率を検討した小規模の第Ⅱ相試験では人種差が観察されなかったが、大規模プラセボ対照第Ⅲ相試験のISELでは生存期間における人種差の存在が示唆された

安全性

安全性データ

- 有害事象プロフィールは従来より認められたものと一貫した傾向を示した
- 主な有害事象は皮疹 (35% vs. 9%) 及び下痢 (27% vs. 9%)
- 重篤な有害事象に差は見られなかった(19% vs. 17%)
- 有害事象による中止例は 5% vs. 2%
- ILD様事象に差は見られなかった (1.1% vs. 0.9%)

有害事象の要約 (安全性評価対象例)

	Iressa N=1126	Placebo N=562
有害事象発症例数	82% (927)	71% (397)
ILD様事象発症例数	1.06% (12)	0.89% (5)
重篤な有害事象発症例数	19% (216)	17% (98)
有害事象による中止例数	5% (61)	2% (13)
有害事象による死亡例数	5% (55)	4% (22)
副作用による死亡例数	0.4% (5)	0.2% (1)

有害事象の要約 (東洋人)

	Iressa N=235	Placebo N=107
有害事象発症例数	97% (227)	71% (397)
ILD様事象発症例数	3% (7)	0.89% (5)
重篤な有害事象発症例数	23% (55)	17% (98)
有害事象による中止例数	7% (17)	2% (13)
有害事象による死亡例数	5% (11)	4% (22)
副作用による死亡例数	1% (2)	0.2% (1)

有害事象の要約 (東洋人以外)

	Iressa N=891	Placebo N=455
有害事象発症例数	79% (700)	67% (305)
ILD様事象発症例数	0.6% (5)	0.2% (1)
重篤な有害事象発症例数	18% (161)	16% (74)
有害事象による中止例数	5% (44)	2% (11)
有害事象による死亡例数	5% (44)	4% (16)
副作用による死亡例数	0.3% (3)	0.2% (1)

ILD様有害事象の要約

	IRESSA		PLACEBO	
全評価例での発現頻度	12/1126	(1.06%)	5/562	(0.89%)
CTC grade 3/4	6/1126	(0.53%)	4/562	(0.71%)
東洋人での発現頻度	7/235	(2.98%)	4/107	(3.74%)
CTC grade 3/4	5/235	(2.13%)	3/107	(2.80%)

まとめ

- ISEL には日本の患者は含まれていなかった
- ISELで認められた生存期間の改善は統計的に有意ではなかった (p=0.09:層調整ログランク)
- あらかじめ計画していたサブグループ解析では統計的有意差が認められた:
 - 東洋人患者におけるイレッサ群の生存期間中央値は9.5ヶ月、プラセボ群では5.5ヶ月 (p=0.01)
 - 非喫煙者におけるイレッサ群の生存期間中央値は8.9ヶ月、プラセボ群では6.1ヶ月 (p=0.01)
- 東洋人患者における有害事象プロフィールは従来と同様であった
- 全症例または東洋人患者でのILDの発現頻度はイレッサ群とプラセボ群間で差は認められなかった
- ISELでは、東洋人において、安全性プロファイルは変わらず、これまでに報告されている臨床上のベネフィットが認められた
- ISELの結果は日本人患者において認められている有効性及び安全性をサポートするものであった

○資料の訂正

資料 No. 2-1 の p. 23 「有害事象の要約（東洋人）」について、検討会中、アストラゼネカ株式会社より以下のように数値が訂正されました。

Placebo 群の欄

有害事象発症例数	71% (397) → 86% (92)
	(誤) (正)
ILD 様事象発症例数	0.89% (5) → 4% (4)
	(誤) (正)
重篤な有害事象発症例数	17% (98) → 22% (24)
	(誤) (正)
有害事象による中止例数	2% (13) → 2% (2)
	(誤) (正)
有害事象による死亡例数	4% (22) → 6% (6)
	(誤) (正)
副作用による死亡例数	0.2% (1) → 0% (0)
	(誤) (正)