

1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の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する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験

結果概要

アストラゼネカ株式会社

平成19年2月1日

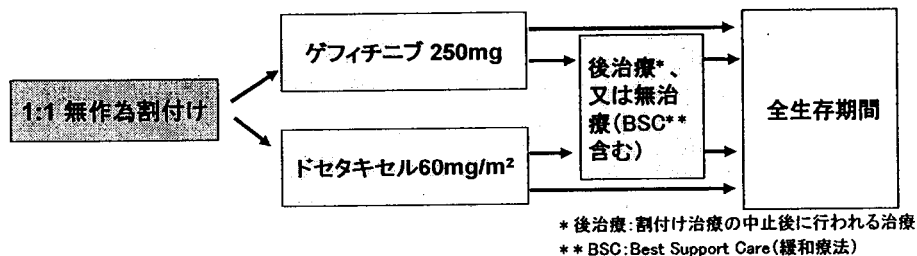
平成18年度第2回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会

肺癌とその予後

- 肺癌は日本人における悪性腫瘍による死亡原因の第1位である。
- 進行肺癌の1次療法に最も多く処方されているレジメンは白金製剤をベースにした2剤併用療法である。
- 2次、3次療法適応患者における無治療時の生存期間中央値は4.6カ月である¹⁾。
- 本第Ⅲ相試験(試験番号:V-15-32)はゲフィチニブの承認条件として実施された試験でドセタキセルとの直接比較試験である。

¹⁾ Shepherd et al 2000

試験デザイン



主要評価項目

- 全生存期間
 - 共変量を考慮しない比例ハザードモデルに基づいたハザード比の信頼区間の上限が1.25以下であれば非劣性が結論づけられる
 - 最終解析の目標死亡例: 296例

主な選択基準

- 進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者
- 1又は2レジメンの化学療法治療歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む)
- 年齢20歳以上
- 全身状態: WHO Performance Status (PS)が0~2

3

副次的評価項目

- 有効性
 - 無増悪生存期間(PFS)
 - 治療成功期間(TTF)
 - 奏効率(ORR)
 - 病勢コントロール率(DCR)
- 随伴症状及びQOL
 - 肺癌サブスケール(LCS)による随伴症状の変化
 - QOL: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L)*
- 安全性
 - 安全性及び忍容性

* 肺癌治療の機能的評価

4

臨床試験の実施状況

- 実施施設: 全国計50施設
- 無作為割付症例数: 490例
- 登録期間: 2003年9月～2006年1月
- 全生存期間のデータカットオフ日: 2006年10月31日
- データカットオフ日までの死亡: 306例(全症例の63%)
- 追跡期間(割付日～死亡又は最終生存確認日)の中央値: 21ヵ月

5

患者背景 (ITT*)

	ゲフィチニブ割付群 (n=245)	ドセタキセル割付群 (n=244)
年齢 64歳以下	56%	55%
65歳以上	44%	45%
性別 女性	38%	38%
男性	62%	62%
WHO PS 0	35%	38%
1	61%	58%
2	4%	4%
喫煙歴なし	29%	36%
喫煙歴あり		
試験開始前のみ	65%	55%
試験開始時に喫煙あり (毎日ではない)	<1%	0%
試験開始時に喫煙あり(毎日)	6%	9%

*Intention-To-Treat: 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

6

前治療 (ITT*)

	ゲフィチニブ割付群 (n=245)	ドセタキセル割付群 (n=244)
前治療のレジメン数 1	87%	82%
2	13%	17%
放射線療法	32%	39%
前化学療法でのベストレスポンス		
完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)	46%	43%
安定(SD)	37%	41%
病勢進行(PD)、評価不能又は不明	17%	15%

*Intention-To-Treat: 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

7

腫瘍の背景 (ITT*)

	ゲフィチニブ 割付群 (n=245)	ドセタキセル 割付群 (n=244)
扁平上皮癌	15%	17%
腺癌	78%	77%
その他	6%	7%
罹病期間		
6ヵ月未満	29%	25%
6~12ヵ月	40%	39%
12ヵ月超	31%	36%
臨床病期 IIIB	19%	20%
臨床病期 IV	65%	61%
再発	16%	18%
開始時の標的病変あり	82%	77%

*Intention-To-Treat: 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

8

投与状況 (安全性評価対象例)

	ゲフィチニブ 割付群 (n=244)	ドセタキセル 割付群 (n=239)
投与期間(最終投薬日-初回投薬日) の中央値(日)	58.5	63.0 *
休薬又は延期がみられた症例(%)	26%	52% **
50mg/m ² への減量がみられた症例(%)	—	10%
平均投薬遵守率(%) ***	97%	96%
投与サイクル数の中央値(範囲)	—	3 (1-12)

*ドセタキセルの投与期間=「最終投薬日」-「初回投薬日」+20日
 **ドセタキセル割付群で21日を超えて次回投与が行われた患者
 *** 投薬遵守率=(「投与期間」-「総休薬期間」)/「投与期間」×100

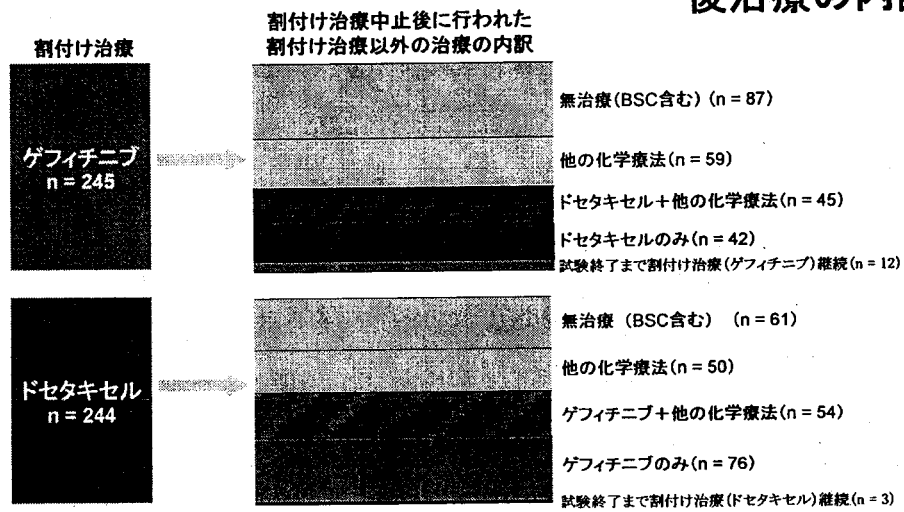
9

後治療

- ゲフィチニブ群に割付けられた症例：
 - 36%の症例に後治療としてドセタキセルが投与された
 - 40%の症例は無治療(BSC含む)又はゲフィチニブの投与が継続されていた
- ドセタキセル群に割付けられた症例：
 - 53%の症例に後治療としてゲフィチニブが投与された
 - 26%の症例は無治療(BSC含む)又はドセタキセルの投与が継続されていた

10

後治療の内訳

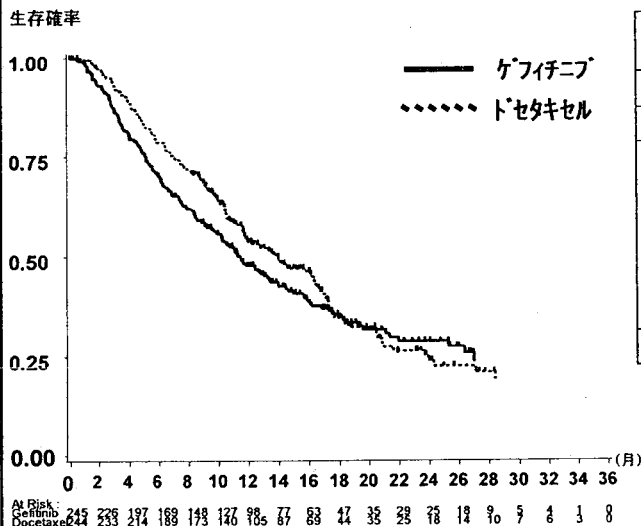


11

有効性の結果 - 主要評価項目及び副次的評価項目 -

12

主要評価項目－ 全生存期間 (ITT*)

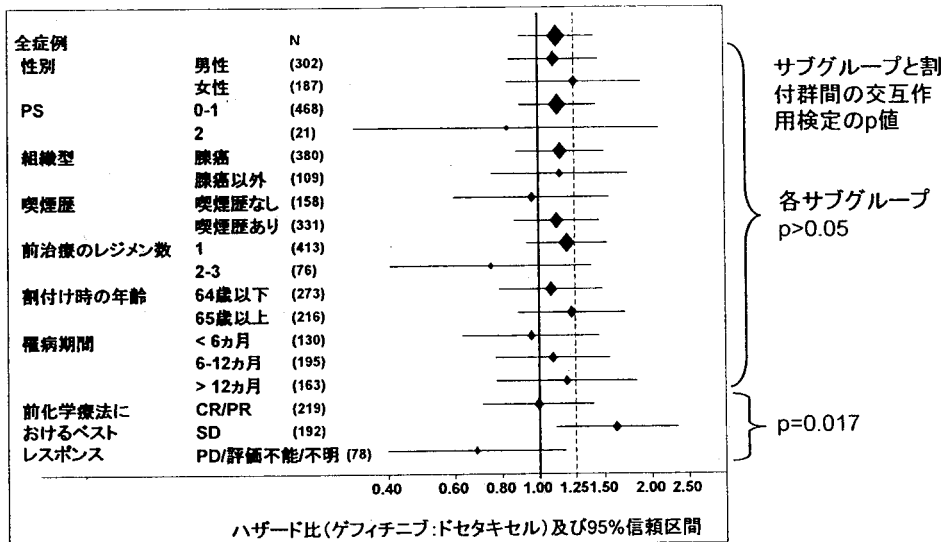


	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	245	244
イベント数	156	150
プロトコールで規定された主解析: 共変量を考慮しないCox回帰分析 ハザード比(95.24%信頼区間) = 1.12(0.89, 1.40)、p=0.330 統計学的に非劣性は証明 されなかった		
1年生存率	48%	54%

At Risk: 245 235 217 189 173 176 185 77 63 47 35 28 28 18 9 5 4 1 0
Docetaxel: 244 233 217 189 173 176 185 77 63 47 35 28 28 18 9 5 4 1 0

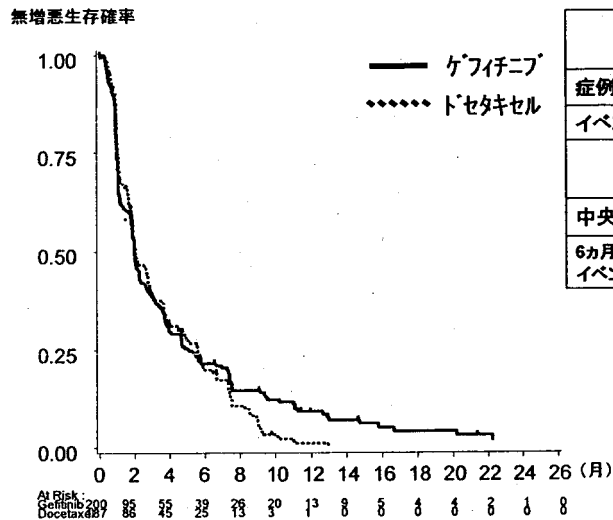
*Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

全生存期間:サブグループ解析の結果



ドセタキセル割付群に対してゲフィチニブ割付群が統計的に有意に優れていたサブグループはなかった

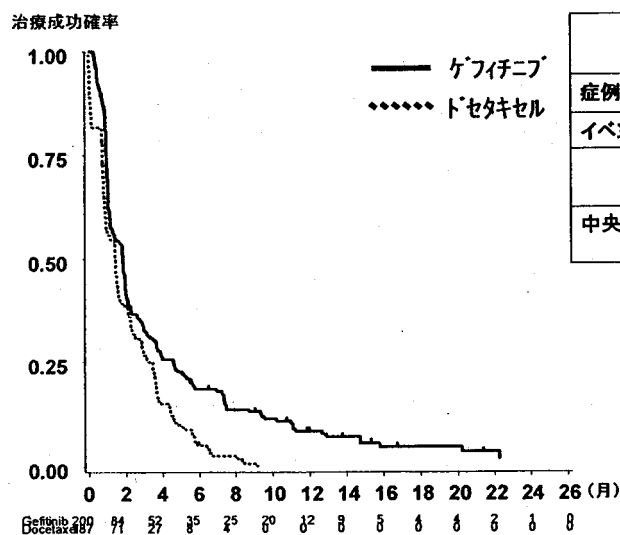
副次的評価項目(有効性) — 無増悪生存期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	200	187
イベント数	180	158
ハザード比(95%信頼区間) = 0.90(0.72, 1.12)、p=0.335		
中央値(月)	2.0	2.0
6か月時点の イベント発生率	22%	20%

15

副次的評価項目(有効性) — 治療成功期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	200	187
イベント数	187	182
ハザード比(95%信頼区間) = 0.63(0.51, 0.77)、p<0.001		
中央値(月)	1.8	1.4

16

副次的評価項目(有効性)－抗腫瘍効果(RECISTガイドラインに基づく主治医判定による)
(抗腫瘍効果評価対象症例)

	ゲフィチニブ 割付例 (N=200)	ドセタキセル 割付例 (N=187)	両群の差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
奏効率 (CR+PR)	22.5%	12.8%	9.7% (2.0 – 17.0)	2.14 (1.21-3.78)	0.009
病勢コントロール率 (CR+PR +SD12週)	34.0%	33.2%	0.8% (-8.5 – 10.2)	1.08 (0.69-1.68)	0.735

17

副次的評価項目(随伴症状及びQOL)

- 肺癌サブスケールで評価された随伴症状に対する効果にゲフィチニブ割付群とドセタキセル割付群との間で差は認められなかった。
- ゲフィチニブ割付群ではドセタキセル割付群に比べて、TOI*及びFACT-Lでの評価によるQOLの改善がみられた症例数の割合が高かった。

	ゲフィチニブ 割付群 (N=185)	ドセタキセル 割付群 (N=173)	両群の差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区 間)	p値
TOIによる 改善率	20.5%	8.7%	11.9% (4.6 – 19.1)	2.72 (1.44-5.16)	0.002
FACT-L による 改善率	23.4%	13.9%	9.5% (1.4 – 17.4)	1.89 (1.09-3.28)	0.023

*Trial Outcome Index:FACT-L質問票のうち身体症状、活動状況及びその他の心配な点のスコアを総合したもの

18

有効性のまとめ

- 試験実施計画書で事前に決められた全生存期間におけるゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性を示すという主要目的は達成されなかった
 - ▶ ハザード比=1.12、95.24%信頼区間 0.89~1.40
この信頼区間は試験実施計画書で事前に決められていた非劣性であると結論づけるための信頼区間の上限値1.25を超えていた。
- 全生存期間において両群間に統計的に有意な差があることは示されなかった($p=0.330$)
- 全生存期間に与える割付け治療中止後の治療(後治療)の影響を評価することは困難である。

19

安全性の結果

20

副次的評価項目(安全性)－ 有害事象のまとめ

(安全性評価対象症例)

例数(%)	有害事象		治療関連有害事象 (副作用)	
	ゲフィチニブ 割付群 (N=244)	ドセタキセル 割付群 (N=239)	ゲフィチニブ 割付群 (N=244)	ドセタキセル 割付群 (N=239)
有害事象	242 (99.2)	236 (98.7)	233 (95.5)	233 (97.5)
重篤な有害事象	42 (17.2)	34 (14.2)	30 (12.3)	31 (13.0)
重篤な有害事象による死亡	4 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
有害事象による中止	33 (13.5)	42 (17.6)	32 (13.1)	39 (16.3)
CTC *グレード 3又は4の 有害事象	99 (40.6)	195 (81.6)	59 (24.2)	190 (79.5)

*CTC: Common Toxicity Criteria (共通毒性基準)

21

副次的評価項目(安全性)－ 主な有害事象(1)

(安全性評価対象症例)

事象名	ゲフィチニブ 割付群 (N=244)			ドセタキセル 割付群 (N=239)		
	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)
下痢	126 (51.6)	5(2.0)	4(1.6)	67(28.0)	2(0.8)	1(0.4)
悪心	61 (25.0)	5(2.0)	3(1.2)	92(38.5)	9(3.8)	7(2.9)
便秘	69 (28.3)	14(5.7)	1(0.4)	74(31.0)	6(2.5)	4(1.7)
口内炎	55(22.5)	0(0)	0(0)	42(17.6)	0(0)	0(0)
嘔吐	41(16.8)	4(1.6)	0(0)	41(17.2)	3(1.3)	3(1.3)
疲労	36(14.8)	1(0.4)	1(0.4)	107(44.8)	6(2.5)	6(2.5)
発熱	24(9.8)	1(0.4)	0(0)	51(21.3)	1(0.4)	0(0)
浮腫	11(4.5)	0(0)	0(0)	30(12.6)	2(0.8)	2(0.8)
肝機能異常*	59(24.2)	27(11.1)	26(10.7)	13(5.4)	2(0.8)	2(0.8)
食欲不振	68(27.9)	10(4.1)	5(2.0)	119(49.8)	17(7.1)	15(6.3)

*肝機能異常、ALT上昇、AST上昇及び肝障害として報告された有害事象

22

副次的評価項目(安全性)－ 主な有害事象(2)
(安全性評価対象症例)

事象名	ケフィニブ割付群(N=244)			ドセタキセル割付群(N=239)		
	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)
鼻咽頭炎	50(20.5)	0(0)	0(0)	32(13.4)	0(0)	0(0)
爪囲炎	33(13.5)	1(0.4)	1(0.4)	2(0.8)	0(0)	0(0)
関節痛	15(6.1)	0(0)	0(0)	22(9.2)	0(0)	0(0)
筋痛	8(3.3)	0(0)	0(0)	25(10.5)	0(0)	0(0)
背部痛	11(4.5)	0(0)	0(0)	20(8.4)	0(0)	0(0)
味覚異常	7(2.9)	0(0)	0(0)	37(15.5)	0(0)	0(0)
頭痛	12(4.9)	1(0.4)	1(0.4)	25(10.5)	0(0)	0(0)
感覚減退	9(3.7)	0(0)	0(0)	16(6.7)	0(0)	0(0)
不眠症	32(13.1)	0(0)	0(0)	20(8.4)	0(0)	0(0)
鼻出血	15(6.1)	0(0)	0(0)	11(4.6)	0(0)	0(0)
発疹/ざ瘡*	186(76.2)	1(0.4)	1(0.4)	73(30.5)	1(0.4)	1(0.4)
脱毛症	19(7.8)	0(0)	0(0)	142(59.4)	0(0)	0(0)
皮膚乾燥	90(36.9)	0(0)	0(0)	13(5.4)	0(0)	0(0)
そう痒症	42(17.2)	0(0)	0(0)	15(6.3)	0(0)	0(0)

*MedDRAの高位語である「発疹および皮疹」、「ざ瘡」、基本語である「膿疱性皮疹」、「皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「全身性剥脱性皮膚炎」を含む 23

副次的評価項目(安全性)－ 血液毒性
(安全性評価対象症例)

事象名	ケフィニブ割付群 (N=244)			ドセタキセル割付群 (N=239)		
	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)	合計 N(%)	グレード 3/4 N(%)	グレード 3/4 副作用 N(%)
血液およびリンパ系障害	38(15.6)	30(12.3)	3(1.2)	198(82.8)	182(76.2)	182(76.2)
好中球減少症	24(9.8)	20(8.2)	0(0)	190(79.5)	176(73.6)	175(73.2)
白血球減少症	18(7.4)	15(6.1)	0(0)	136(56.9)	94(39.3)	94(39.3)
貧血	9(3.7)	7(2.9)	3(1.2)	16(6.7)	3(1.3)	2(0.8)
血小板減少症	4(1.6)	1(0.4)	0(0)	2(0.8)	0(0)	0(0)
発熱性好中球減少症	4(1.6)	2(0.8)	0(0)	17(7.1)	17(7.1)	17(7.1)

副次的評価項目(安全性)－急性肺障害・間質性肺炎(ILD)
として分類された事象
(安全性評価対象症例)

症例数(%)	ゲフィチニブ割付群 (N=244)	ドセタキセル割付群 (N=239)
有害事象	14 (5.7%)*	7 (2.9%)*
グレード1	3 (1.2%)	0
グレード2	3 (1.2%)	0
グレード3	7 (2.9%)	6 (2.5%)
グレード4	1 (0.4%)	1 (0.4%)
死亡例	3 (1.2%)	0
治療関連有害事象 (副作用)	14 (5.7%)	7 (2.9%)
重篤な有害事象	14 (5.7%)	7 (2.9%)

*ゲフィチニブ群で1例、ドセタキセル群で3例、ILDと確定する十分な根拠がなかったため確定ケースには含まれていない。

25

安全性のまとめ

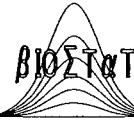
- ゲフィチニブの安全性プロファイルは最新の添付文書の記載内容とほぼ同様であった。
- ゲフィチニブ群でILDによる3例の治療関連死が報告された。ドセタキセル群では治療関連死は報告されなかった。
- 本試験におけるゲフィチニブのILDの発現頻度及び死亡率は、最新の添付文書に記載しているもの(発現頻度5.8%、死亡率2.3%)と同程度であった。
- ドセタキセル群では、好中球減少症(79.5%)及び発熱性好中球減少症(7.1%)がみられたが、治療関連死は報告されなかった。

26

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相市販後臨床試験の結果に対する統計的考察

北里大学薬学部 臨床統計部門

● 竹内正弘



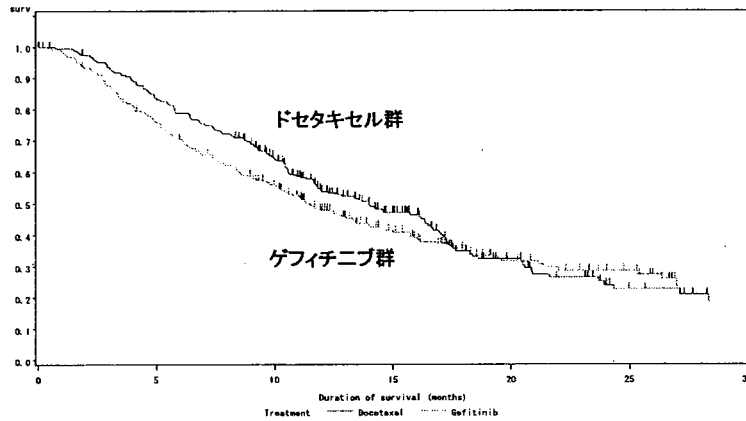
スポンサーの解析結果に対する見解

- 比較群間のバランスはとれており、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性が確保されていると考えられる。
- Cox回帰モデルは比較群間のハザード比(瞬間的な死亡比率)が時間の経過に関わらず一定であることを前提としている。本試験においては、上記の前提が成り立っているとは考え難い結果が得られていることから、今回の主たる解析結果*から治療効果(ゲフィチニブの非劣性)を評価することは難しいと考える。

* 時間によらず一定と仮定したハザード比の推測

生存時間曲線

生存時間曲線: 時間による生存率の経過



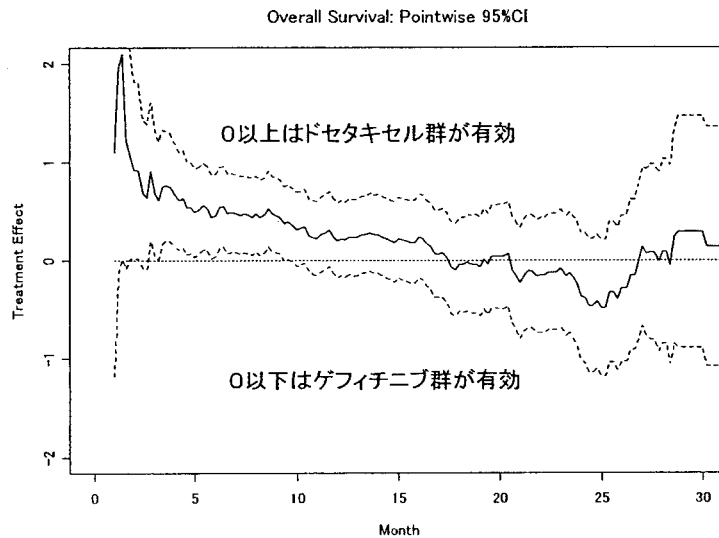
Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

北里大学での追加解析

- ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の治療効果が時間依存的に変化する現象を捉えることを目的として、時点毎の生存率を評価指標として、治療効果を時点毎に推測した。
- 結果は次ページ

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

時点別の治療効果



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

追加解析結果の解釈

- 今回の研究集団における、ドセタキセルに対するゲフィチニブの治療効果は以下の通り。
- 早期(1年未満)の時点における生存率について、治療効果の95%信頼区間(Pointwise)から、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆された。
- 24ヵ月時点前後では、治療効果の点推定値の結果からはゲフィチニブ群が良かった。しかしながら、その信頼区間は広く、これらの時点でゲフィチニブ群がドセタキセル群より優れているということは積極的には言い難い結果である。

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

まとめ

- 具体的にどのような人がどの治療でより恩恵を受けるかということは、予測因子および予後因子の探索など、詳細な解析（現在実施中）が必要となるが、それらはいずれもad hocな探索的解析であり、そこから得られた新たな仮説については別途検証すべきである。
- 予測因子および予後因子を特定できたとしても、治療効果が時点毎に異なる結果の場合、治療法の選択はリスク・ベネフィットバランス（早期の生存率を重視するのか、2年後の生存率をより重視するのか）に基づく判断によって決定されることとなろう。
- 少なくとも、現時点では、今回の試験対象集団では平均的な意味で、早期生存率についてはドセタキセル群が優れていることが示唆された。24ヶ月前後ではゲフィチニブ群の生存率はよかったが、しかしながら、積極的には言い難いと判断する。