

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(V-15-32)追加解析

及び

INTEREST試験

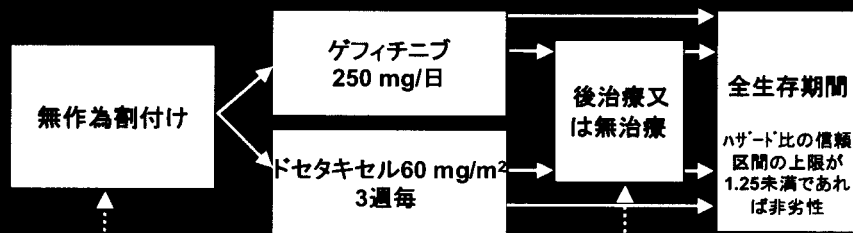
結果概要

アストラゼネカ株式会社

平成20年8月1日

平成20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

V-15-32 試験デザイン



割付因子

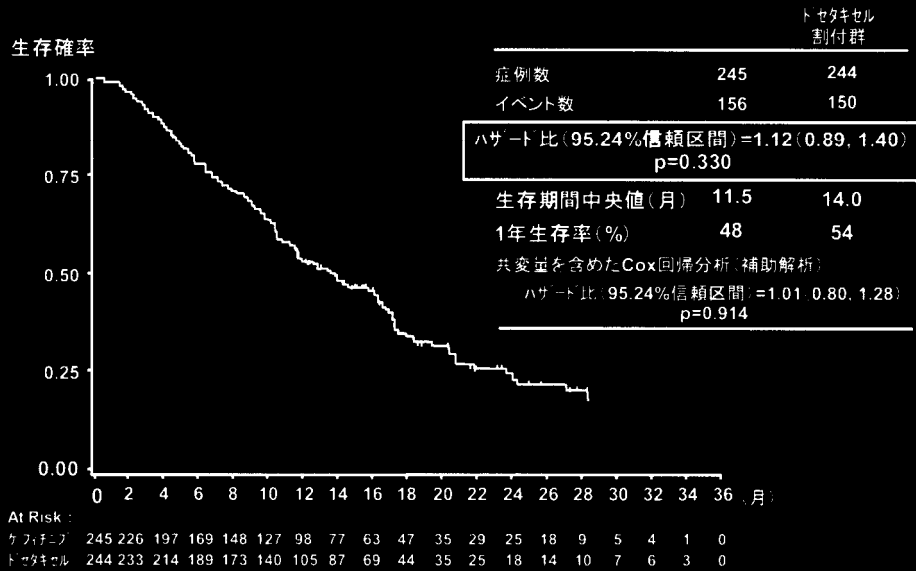
- 性別、Performance Status (PS) (0-1 vs 2)、組織型(腺癌 vs その他)、施設

患者の希望があった場合のみ、割付られた薬剤でない方の治療に切り替えてもよい

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 PS 0~2

全生存期間 (ITT*)



3

安全対策調査会 (平成19年2月1日開催) における検討結果に基づく指示

- 「第Ⅲ相試験について、患者背景、後治療の影響、未整理のデータ等について更に詳細な解析を行い、その結果を報告すること。」
- 本日の説明内容
 - 国内第Ⅲ相試験 (V-15-32) 追加解析
 - ◆ 患者背景
 - ◆ 後治療
 - ◆ EGFR関連バイオマーカー
 - INTEREST試験 (ゲフィチニブとドセタキセルの比較試験)
 - 現在実施中のIPASS試験について

4

追加解析

追加解析は、探索的、事後的、および
data driven的なものである

そのことを理解した上で結果を解釈する
必要がある

5

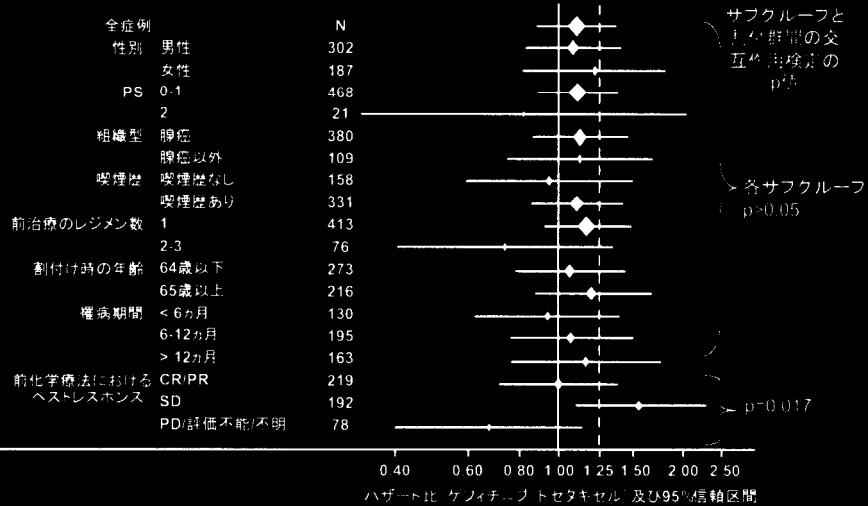
患者背景

各サブグループにおける
治療群間の比較

解析計画書で事前に計画された解析

全生存期間:各サブグループにおける 治療群間の比較

(ITT: ゲフィチニブ群245例、ドセタキセル群244例)

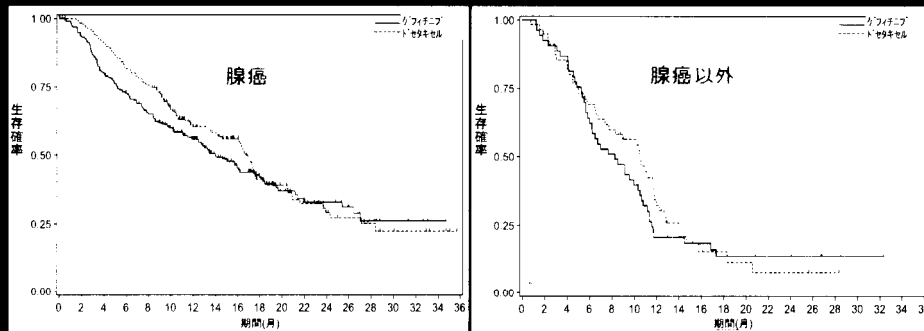


CR: 完全反応, PR: 部分反応, SD: 安定, PD: 減悪進行

ハザード比: ゲフィチニブ/ドセタキセル 及び95%信頼区間

← 割付群が良好 → トセタキセル割付群が良好

両治療群ともに全生存期間が延長する サブグループ



サブグループとサブグループ間の交互作用のp値

p=0.725

サブグループ: 腺癌

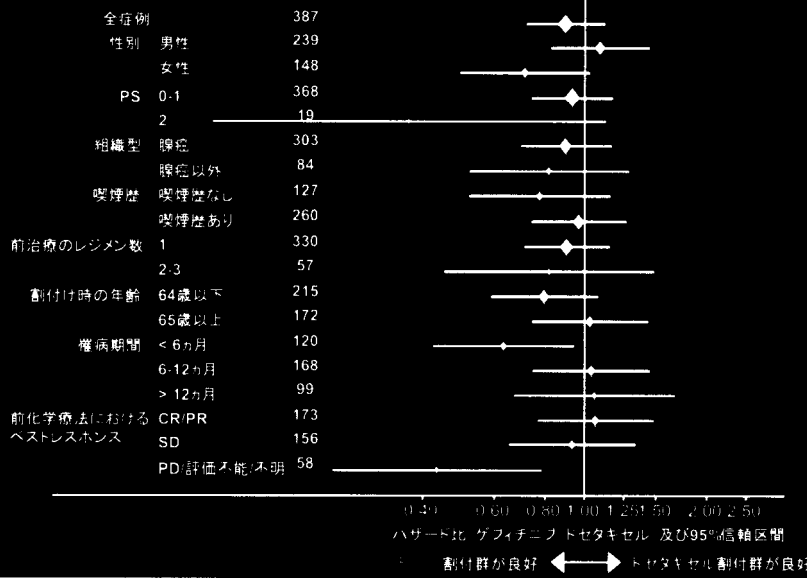
	ゲフィチニブ	ドセタキセル
患者数	112	123
イベント数	11	16
ハザード比 (95%信頼区間)= 1.14 (0.87, 1.49)		
有意差あり	14.7	16.7

サブグループ: 腺癌以外

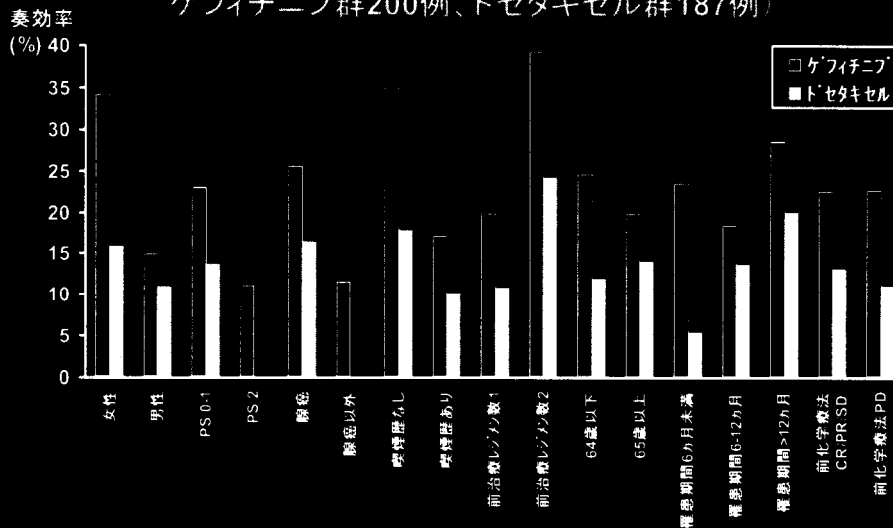
	ゲフィチニブ	ドセタキセル
患者数	54	59
イベント数	4	4
ハザード比 (95%信頼区間)= 1.14 (0.75, 1.73)		
有意差あり	20.7	19.6

女性、喫煙歴なし、PS0-1、罹病期間6ヵ月以上のサブグループについては同様の傾向

無増悪生存期間:各サブグループにおける治療群間の比較 (抗腫瘍効果評価対象症例:ゲフィチニブ群200例、ドセタキセル群187例)



奏効率:各サブグループにおける治療群間の比較 (抗腫瘍効果評価対象症例:ゲフィチニブ群200例、ドセタキセル群187例)



まとめ：各サブグループにおける治療群間の比較

- 主要評価項目である全生存期間について、各サブグループにおいて治療群間を比較した場合、ドセタキセルと比較してゲフィチニブの効果がより高いサブグループは明らかにならなかった。
 - イレッサ割付群で生存期間が長かったサブグループでは、ドセタキセル割付群でも生存期間が長かった
- なお、副次的評価項目も含めてではあるが、いくつかのサブグループでは、ドセタキセルと比較してゲフィチニブが有効である傾向が示唆された。
 - 全生存期間 前治療のレジメン数が2～3、前化学療法におけるベストレスポンスがPD
 - 無増悪生存期間 女性、PS 2、罹病期間が6カ月未満、前化学療法におけるベストレスポンスがPD
 - 奏効率 PS 2、罹病期間が6カ月未満 等
- しかし、今回の結果から、これらのサブグループに関して最終的に結論付けることはできなかった。

11

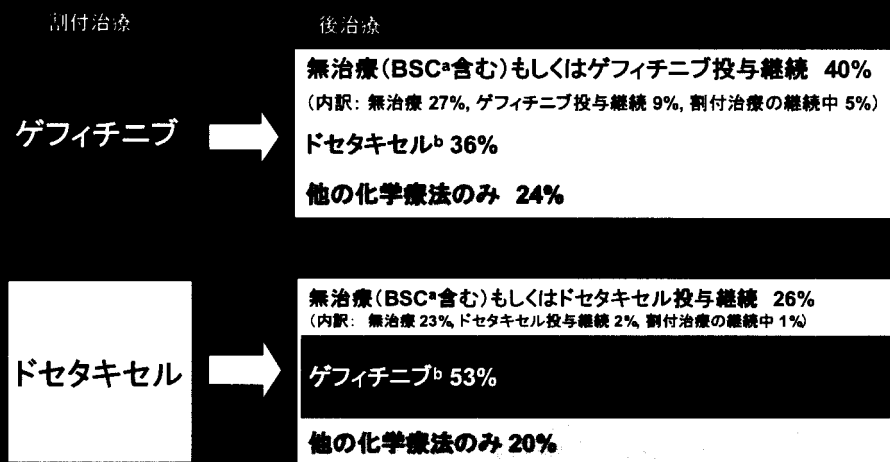
後治療の影響

割付け治療の中止後に行われる
抗がん剤治療

後治療の要約

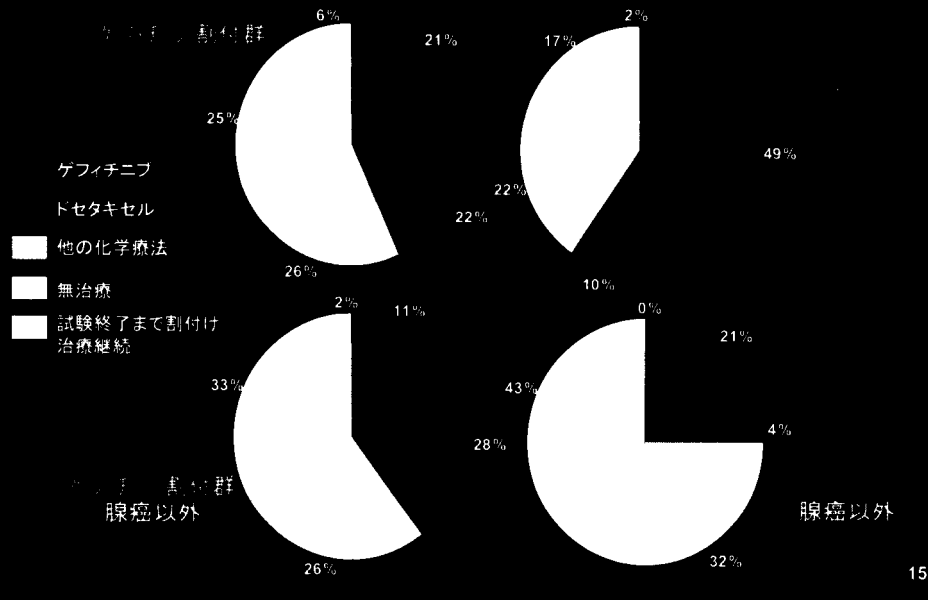
後治療の内訳

ドセタキセル割付群ではゲフィチニブによる後治療の割合が高い



^aBSC: Best Supportive Care, ^b他の化学療法も受けつづけた患者を指す

患者背景の違いによる後治療の種類の違い(組織型)



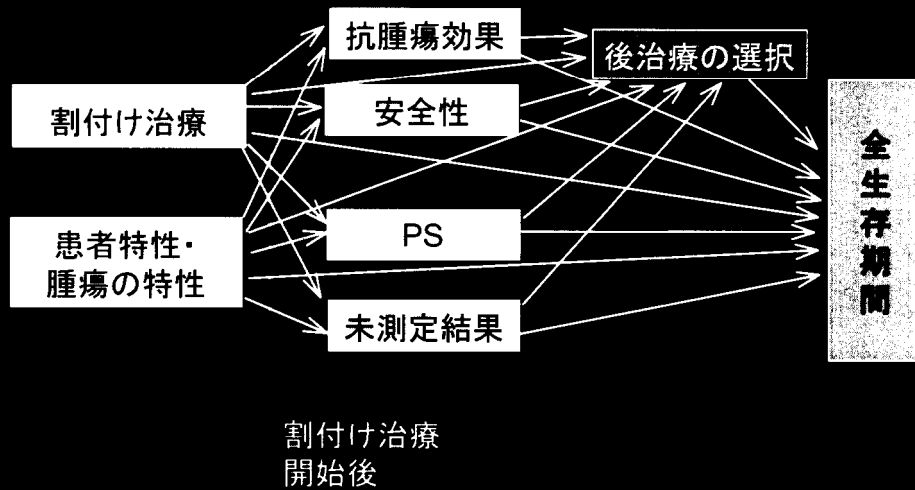
15

後治療の選択

- 無作為化されておらず、アンバランス
- 下記のものに依存する:
 - 割付け治療開始前に測定される変数
 - ◆ 割付け治療
 - ◆ 患者特性、腫瘍の特性
 - 割付け治療開始後に測定され、割付け治療の影響を受ける変数
 - ◆ 抗腫瘍効果
 - ◆ 安全性
 - ◆ PS
 - ◆ 他の未収集の結果

16

後治療の選択は割付け治療の結果の影響を受ける



17

無作為化からの全生存期間についての
割付治療および最初の後治療に関する
記述統計

記述統計の手法

割付治療 (G又はD)、最初の後治療 (G, D, O, N) の組み合わせにより定義される8つのサブグループについて、無作為化からの全生存期間のKaplan-Meierプロットを作成

割付治療→最初の後治療:

G→D, D→G,

G→N, D→N,

G→G, D→D,

G→O, D→O

割付治療を継続中の患者のデータは解析から除く

最初の後治療はランダム化されたものではなく、割付治療の終了後に医師又は患者によって選択されたものである。

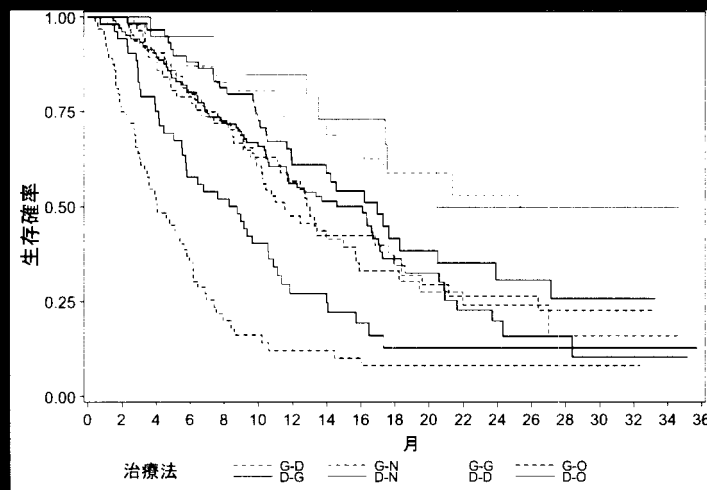
サブグループは割付治療の開始後に得られたデータに基づいて定義されたもの

測定および未観測の患者特性がサブグループ間で異なると考えられる

そのため、生存期間の差は治療法によるものかもしれないし、患者特性によるものかもしれない

19

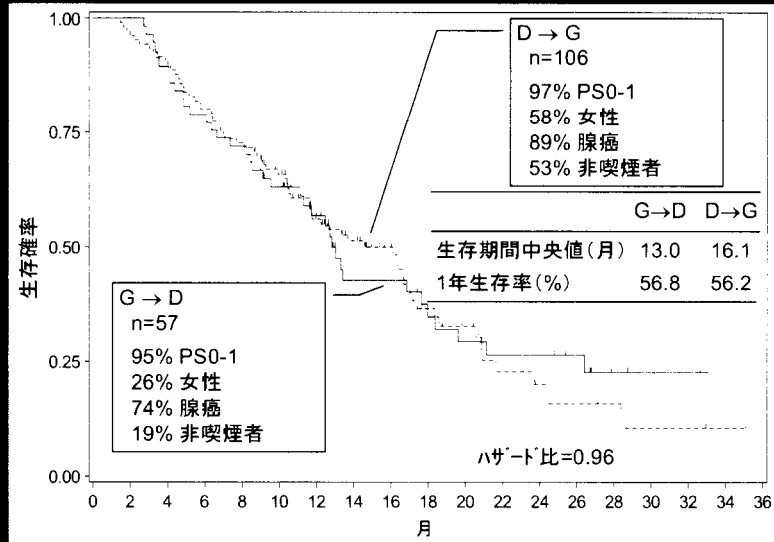
割付治療および最初の後治療別 全生存期間



生存期間の差は治療法によるものかもしれないし、患者特性によるものかもしれない

20

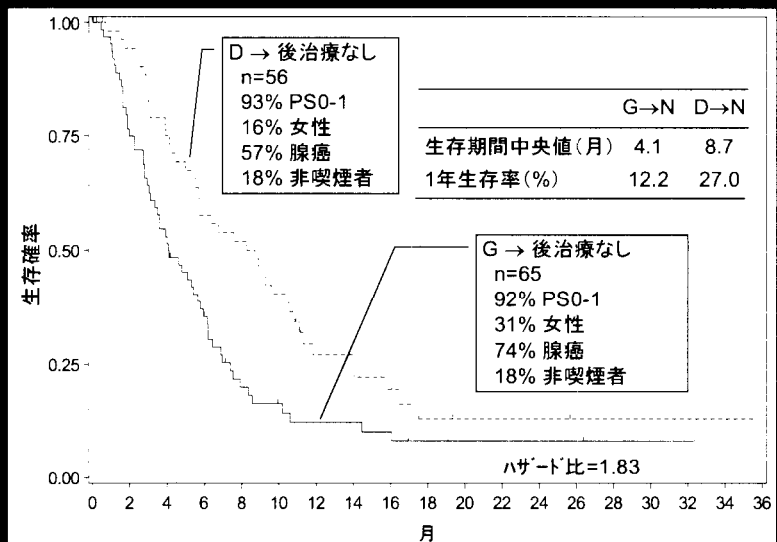
治療法のクロスオーバーがあった患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたカクテル解析であることを考慮すること

21

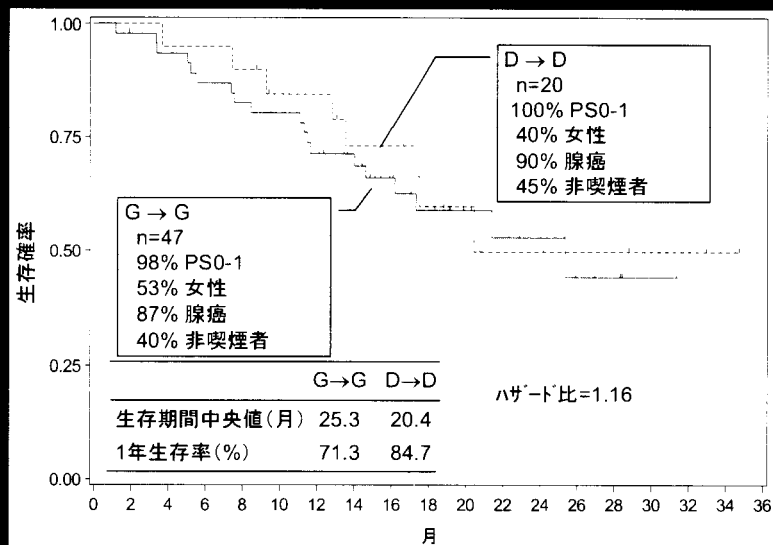
後治療なしの患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたカクテル解析であることを考慮すること

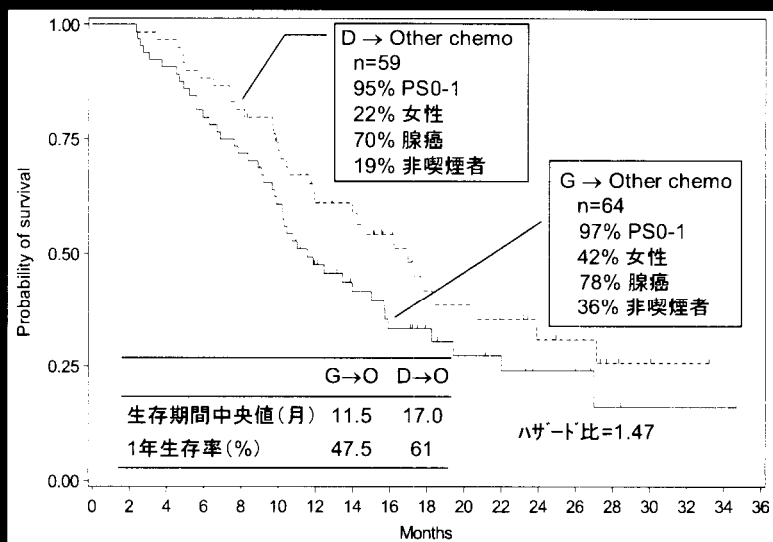
22

割付治療を継続した患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたコクランの解析である点を考慮すること

他の化学療法を用いた患者の全生存期間



※ 解釈する際には割付け後のデータに基づいたコクランの解析である点を考慮すること

要約

割付治療および後治療別の全生存期間

サブグループ間の背景因子は大きく異なっていた。

「クロスオーバー」のあるサブグループの生存期間は割付治療群間で類似していた。

全サブグループの中で、後治療なしのサブグループが、特にゲフィチニブ割付群において、生存期間が最も短かった

しかし、この解析は割付治療中止後、即同一治療を受けた患者を除外している

後治療として割付治療を継続した患者での生存期間は長かった。

サブグループはランダム化されていないため、解釈は非常に困難

各サブグループごとに予後は異なると考えられる

生存期間の差が、治療法によるものか、患者特性によるものか、あるいは他の未測定の変因によるものかを識別することは不可能

25

後治療：全生存期間に与える影響を
評価する試み

全生存期間に対する後治療の影響を 評価するための探索的解析

- 後治療の選択は割付治療の影響を直接・間接的に受けたものであるため、それを適切に調整できる方法を用いる必要がある
- Yamaguchi and Ohashi (2004)は後治療の影響を調整するために structural nested failure time (SNFT) modelを用いることを提案した

27

SNFT model

幾つかの仮定が必要で、なおかつ、その仮定の妥当性の検証は困難

例) Model structure, no unmeasured confounders

全種類の後治療を同時にモデル化する際に技術的な限界があった

一度にたった1つの後治療の効果しかモデルに含めることができない

最初の後治療しかモデルに含めることができず、また、その効果が死亡まで持続すると仮定する

反対の治療法へクロス・オーバーした症例数が2群間でバランスしていたとした場合や、全ての後治療(ゲフィチニブ、ドセタキセル、その他)が2群間でバランスしていたとした場合の結果について評価できない

結果

両群において最初の後治療がゲフィチニブでなかった(すなわち、ドセタキセル、他の化学療法、あるいは後治療なし)というように調整したモデル解析

この調整を行うと、ゲフィチニブ群の生存期間はドセタキセル群よりも短い傾向が見られた

両群において最初の後治療がドセタキセルでなかった(すなわち、ゲフィチニブ、他の化学療法、あるいは後治療なし)というように調整したモデル解析

この調整を行うと、ゲフィチニブ群の生存期間はドセタキセル群よりも短い傾向が見られた

28

まとめ：後治療

- 後治療が全生存期間に影響を与えた可能性が考えられる。
- 後治療が全生存期間に与える影響の大きさを正確に評価することは非常に困難である。
 - 後治療の選択は無作為割付けされておらず、不均衡がある。
 - 割付け治療の効果と後治療の選択は交絡していることから、割付け治療の効果と後治療の効果とを分離することはできない。
 - 理論上、後治療が全生存期間に影響を及ぼすと考えられる。しかしながら、本試験はこのような仮説を検証できるようにデザインされていない。
 - 探索的にSNFTモデルを用いた解析を試みた結果、主要な解析結果の解釈に影響を与えるような新たな知見は得られなかった。SNFTモデルは多くの仮定を必要とする解析法であり、本試験のデータへの応用上の問題がある。
- 副次的評価項目である無増悪生存期間や奏効率は後治療にほとんど影響されていないと考えられ、ドセタキセルと同等もしくはゲフィチニブにおいて良好であった。

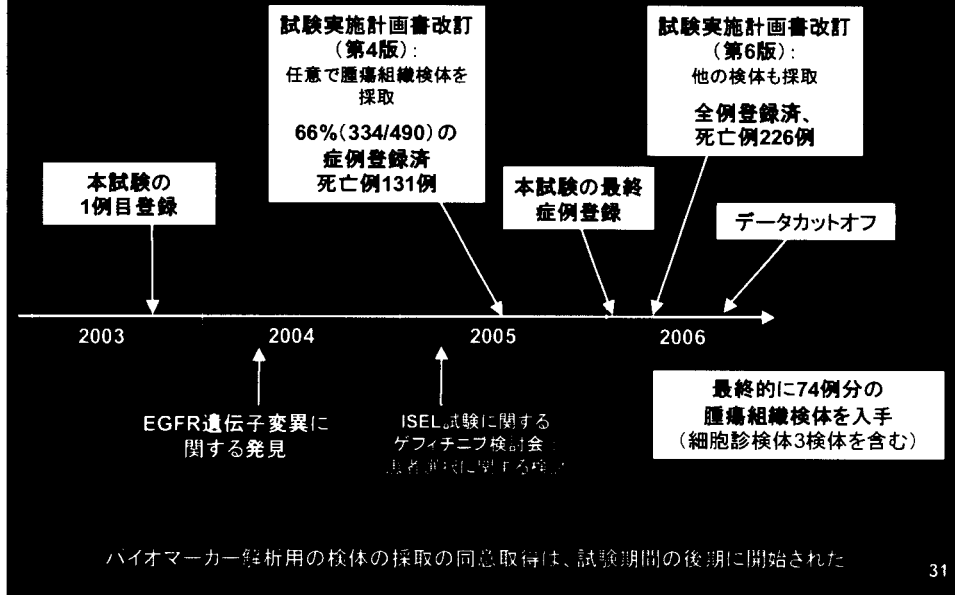
29

EGFR^a 関連バイオマーカーに関する サブグループ解析

EGFR遺伝子変異

^aEGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)

本試験の実施とEGFR遺伝子変異検討に関する経緯



31

検体を提供した患者及び全体での患者背景

N (%)	EGFR遺伝子変異評価可能例 (N=57)	全体 (N=489)
女性	29 (51%)	187 (38%)
喫煙歴なし	27 (47%)	158 (32%)
腺癌	46 (81%)	380 (78%)
PS 0	27 (47%)	178 (36%)
罹病期間 >12ヶ月	31 (54%)	163 (33%)
前化学療法におけるベストレスポンスCR/PR	26 (46%)	219 (45%)
全生存期間 ハザード比及び95%信頼区間	1.24 (0.45-3.42)	1.12 (0.89-1.40)
無増悪生存期間 ハザード比及び95%信頼区間	0.87 (0.42-1.80)	0.90 (0.72-1.12)
奏効率 ゲフィチニブ割付群	30.0% (6/20)	22.5% (45/200)
奏効率 トセタキセル割付群	25.0% (5/20)	12.8% (24/187)

試験全体の患者のうち11.7%からEGFR遺伝子変異の評価が可能で検体が得られた

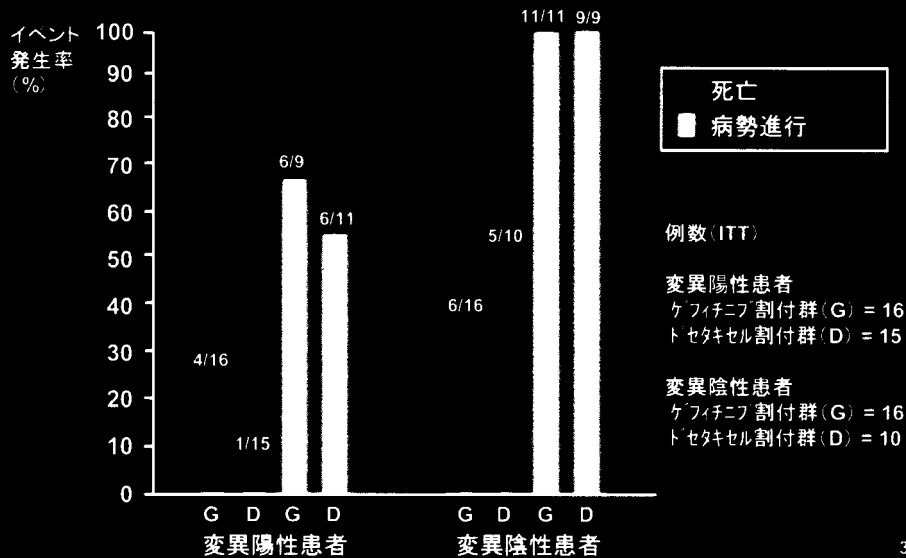
なお、全検体中での遺伝子変異陽性の割合は54.4% (31/57)であった

遺伝子配列測定により遺伝子変異を測定

EGFR遺伝子変異陽性患者の割合は、ゲフィチニブ割付群で30.0% (6/20)、トセタキセル割付群で25.0% (5/20)であった

32

EGFR遺伝子変異陽性患者及び陰性患者におけるイベント発生率



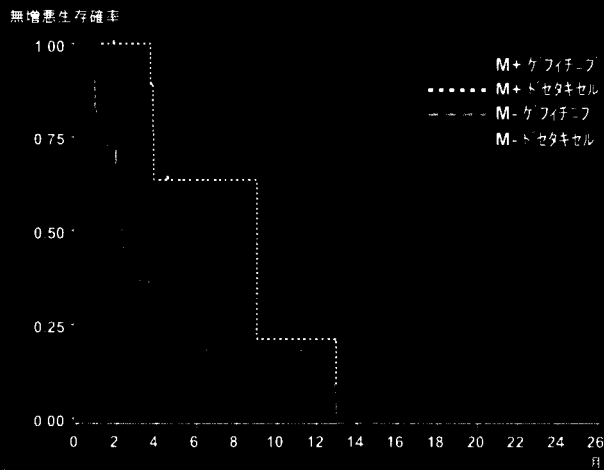
33

EGFR遺伝子変異に関する解析の問題点

- 死亡例が非常に少ないため、全生存期間に関して意味のある評価をすることは困難である。
 - EGFR遺伝子変異陽性患者 (M+) で 5例、陰性患者 (M-) で 11例
- 無増悪生存期間及び奏効率に関しても、例数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

34

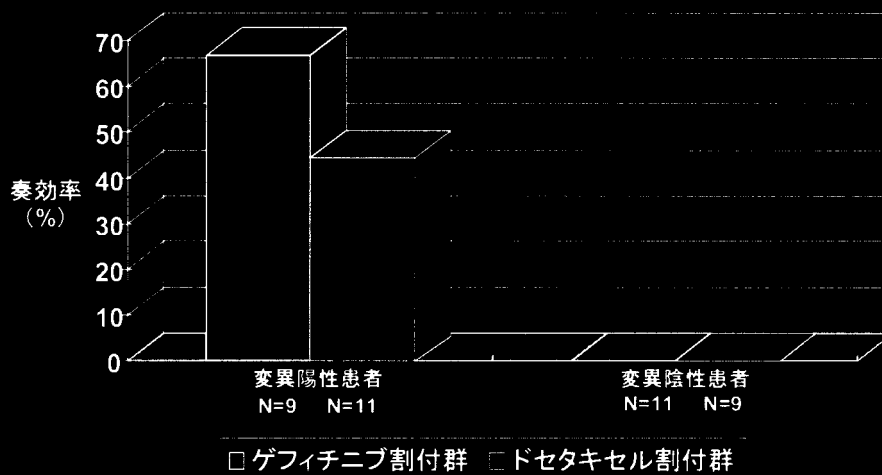
治療群及びEGFR遺伝子変異の有無別での 無増悪生存期間（抗腫瘍効果評価対象症例）



M+	vs	ドセタキセル
	ハサート比	0.74
	95%信頼区間	0.22-2.46
	N=20、イベント数=12	
M-	vs	
	ハサート比	0.85
	95%信頼区間	0.34-2.15
	N=20、イベント数=20	
ゲフィチニブ	vs	ドセタキセル
	ハサート比	0.33
	95%信頼区間	0.11-0.97
	N=20、イベント数=17	
ドセタキセル	M+	vs
	ハサート比	0.15
	95%信頼区間	0.04-0.57
	N=20、イベント数=15	

35

治療群及びEGFR遺伝子変異の有無別での 奏効率（抗腫瘍効果評価対象症例）



36

まとめ： EGFR遺伝子変異に関する解析

- 本試験において、EGFR遺伝子変異の有無に関して可能な限り多くの情報を収集するために様々な取り組みを行った。
- 解析結果の解釈には注意が必要である。
 - データが非常に少ないため最終的な結論は得られない
 - バイオマーカーの評価が可能な検体が得られた患者は、本試験の患者全体を代表する患者層ではなかった
- 評価可能な検体が得られた患者では、ゲフィチニブ割付群、ドセタキセル割付群のいずれにおいても、EGFR遺伝子変異陽性の患者では陰性の患者に比べて効果が高いことが示唆された。
 - ゲフィチニブに関しては、これまでに報告されたゲフィチニブの臨床試験結果や日本肺癌学会のガイドラインの記載内容と一貫したものであった
 - 本試験ではドセタキセルに関して新たなデータが得られた。しかし、これらの知見を支持する過去の文献報告等が非常に少ないため、本試験結果をもって結論付けることは困難である。

37

V-15-32試験 まとめ(1)

- 本試験では、全生存期間におけるゲフィチニブ割付群のドセタキセル割付群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(95.24%信頼区間)=1.12(0.89, 1.40)p=0.330)
- 本試験でのゲフィチニブに関する結果は、これまでに日本やアジアにおいて報告されたゲフィチニブに関する様々な知見と一貫したものであると考えられる。
 - ゲフィチニブの生存期間中央値は11.5ヵ月 (IDEAL 1試験では13.8ヵ月 [Nishiwaki et al 2004]、ISEL試験のアジア人サブグループでは9.5ヵ月 [Chang et al 2006])
 - ゲフィチニブ割付群内においては、女性、非喫煙者、腺癌のサブグループでは、各々、男性、喫煙者、腺癌以外の組織型のサブグループよりも効果が高いことが示唆された

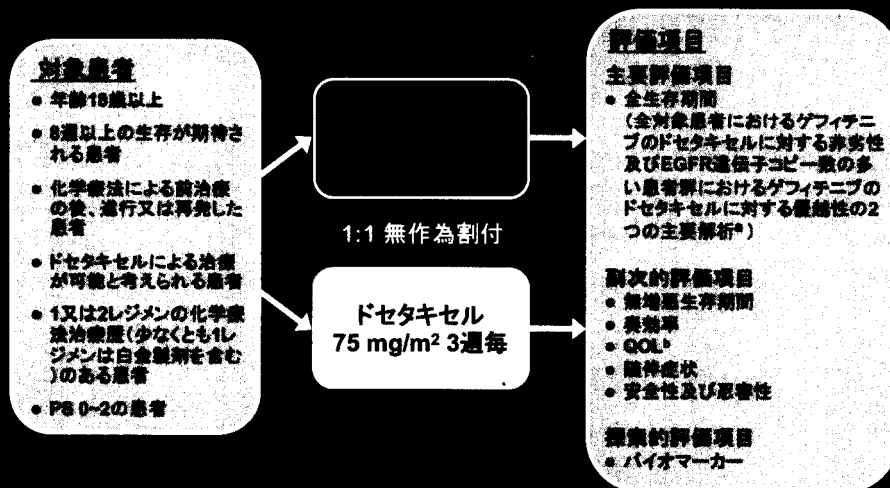
38

V-15-32試験 まとめ(2)

- 全生存期間の結果を解釈するために様々な解析を行った。
- しかしながら、当初予測した以上に多くの後治療が行われたことから、全生存期間の結果の解釈が複雑になっている。したがって、主要評価項目である全生存期間について確固たる結論を導くことは困難である。
- サブグループ解析(患者背景及びバイオマーカー)の結果、ドセタキセルに比べてゲフィチニブの効果が明らかに高いことが予測されるサブグループは特定されなかった。
 - しかしながら、患者数が少ないサブグループもあり、また、試験全体として主要目的を達していないことから、最終的に結論付けることはできない。

フラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者(NSCLC)におけるゲフィチニブとドセタキセルの多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相試験
(INTEREST試験)

INTEREST 試験デザイン



* 検定の多岐性を回避
† QOL: Quality of Life (生活の質)

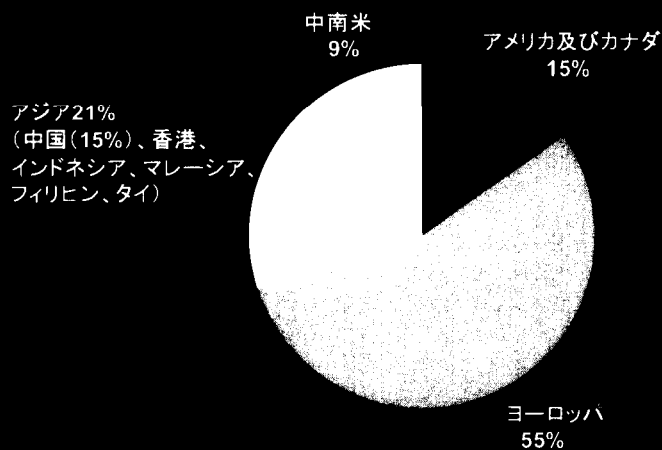
41

試験の実施状況

- 24カ国149施設が参加
- 無作為割付症例数: 1466例
- 登録期間: 2004年3月~2006年2月
- Per-Protocol (PP) 解析対象集団の1433例のうち、死亡例は1169例(81.6%)
- 平均投与期間
 - ゲフィチニブ割付群 4.4ヵ月
 - トセタキセル割付群 3.0ヵ月
- ドセタキセルの投与サイクル数の中央値(範囲): 4(1~24)
 - 82.2%は減量なして投与されていた

42

地域別の登録症例の割合 (N=1466)



※し、本資料中で「アジア人」という場合は、登録された地域にかかわらず、人種が東洋人である者を指す。

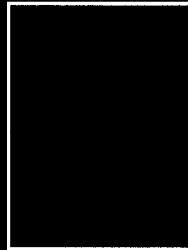
患者背景 (ITT)

	ゲフィチニブ割付群、% (N=733)	ドセタキセル割付群、% (N=733)
年齢64歳以下	61	67
女性	36	33
PS 0, 1, 2*	30, 58, 12	25, 63, 12
喫煙歴なし*	20	20
前治療のレジメン数1*	84	83
アジア人	21	23
腺癌*	54	55
罹病期間 <6ヵ月, 6-12ヵ月, >12ヵ月	26, 38, 35	27, 37, 35
前化学療法: 白金製剤に抵抗性*, 白金製剤による治療歴あり*	54, 45	56, 42
前化学療法: ハクリタキセルに抵抗性*, ハクリタキセルによる治療歴あり, ハクリタキセルによる治療歴なし*	9, 9, 81	8, 9, 82
前化学療法におけるベストレスポンス: CR/PR, SD, PD	27, 41, 26	31, 38, 25
局所進行非小細胞肺癌	14	13

* 既往因子、既往症又は治療中止後6ヶ月以内に発症したものを指す。

後治療の内訳 (ITT)

割付け治療



EGFRチロシキナーゼ阻害剤以外の後治療なし 54%
(無治療49%, ゲフィチニブ4%, エルロチニブ1%)

ドセタキセル[®] 31%

ドセタキセル以外の化学療法 15%

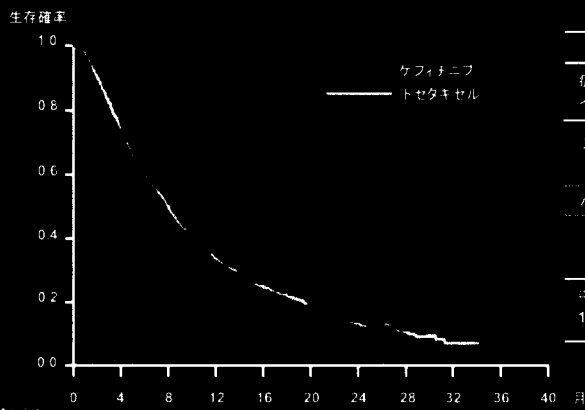


ドセタキセル以外の後治療なし 53%
(無治療52%, ドセタキセル1%)

EGFRチロシキナーゼ阻害剤以外の化学療法 10%

さらに他の化学療法やエルロチニブによる後治療も受けている患者を含む。ただし、放射線療法、手術、免疫療法、その他の治療は無く

全体における全生存期間 (PP)

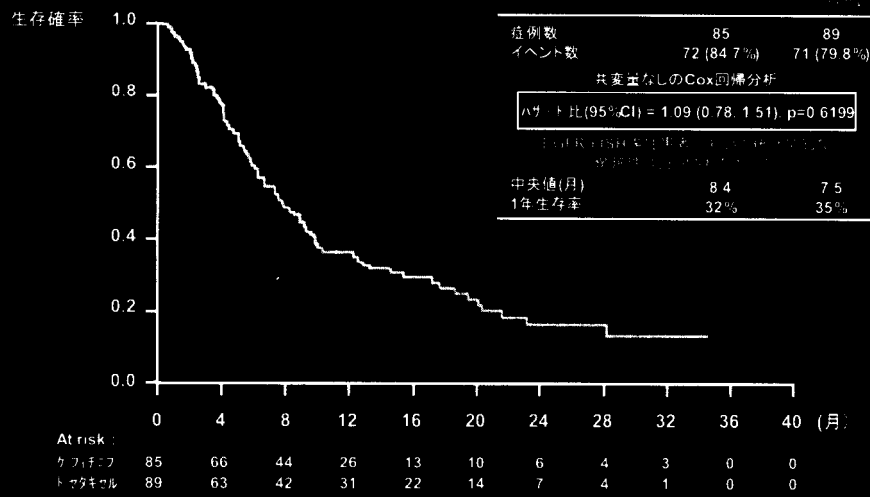


全生存期間 (ITT)	
症例数	723 710
イベント数	593 (82.0%) 576 (81.1%)
プロトコルで規定された主解析 共変量なしのCox回帰分析	
ハザード比 96%信頼区間 = 1.020 (0.905, 1.150)	
全生存期間 (95%信頼区間)	
中央値 (月)	7.6 8.0
1年生存率	32% 34%

At risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
ゲフィチニブ	723	518	336	225	131	83	50	31	14	0	0
ドセタキセル	710	503	339	228	139	89	46	24	7	0	0

- 全生存期間 (95%信頼区間) は、全生存期間 (95%信頼区間) のハザード比 (95%信頼区間) の対数変換を用いて計算された。
- 全生存期間は、中央値 (95%信頼区間) を用いて計算された。ドセタキセルの生存期間 (95%信頼区間) は、ゲフィチニブの生存期間 (95%信頼区間) より長い。
- 全生存期間は、全生存期間 (95%信頼区間) のハザード比 (95%信頼区間) を用いて計算された。

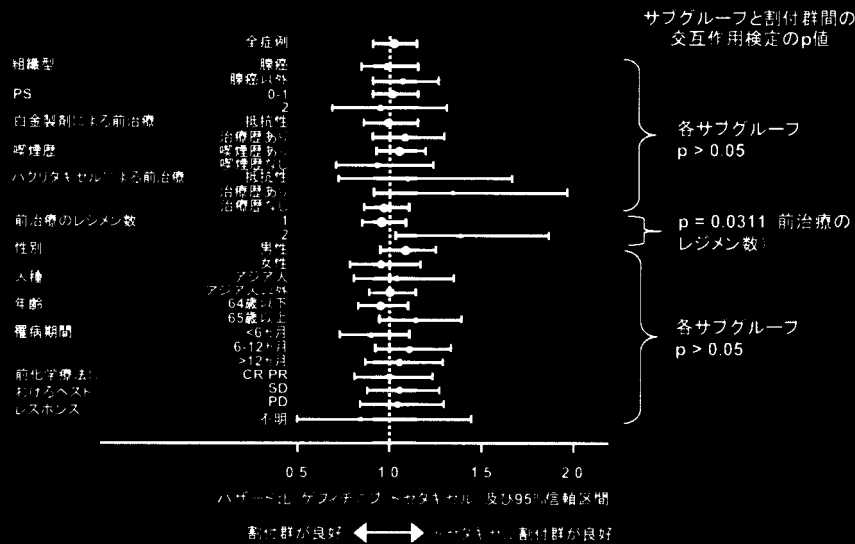
EGFR遺伝子コピー数が多い患者における 全生存期間 (ITT)



FISH, fluorescence in situ hybridization (蛍光in situハイブリダイゼーション). CI: 信頼区間

47

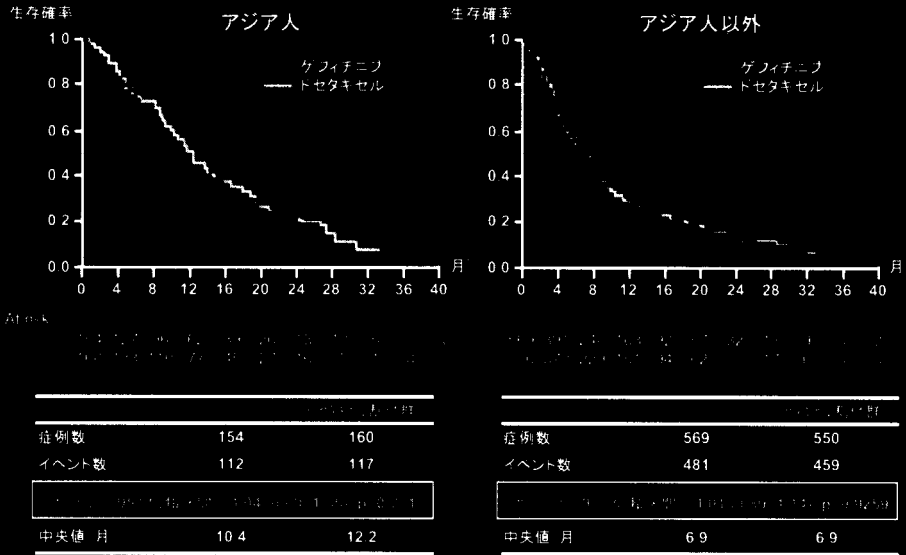
事前に規定していたサブグループにおける全生存期間 (PP: ゲフィチブ群723例, ドセタキセル群710例)



図を正しく読み取るには必ず

48

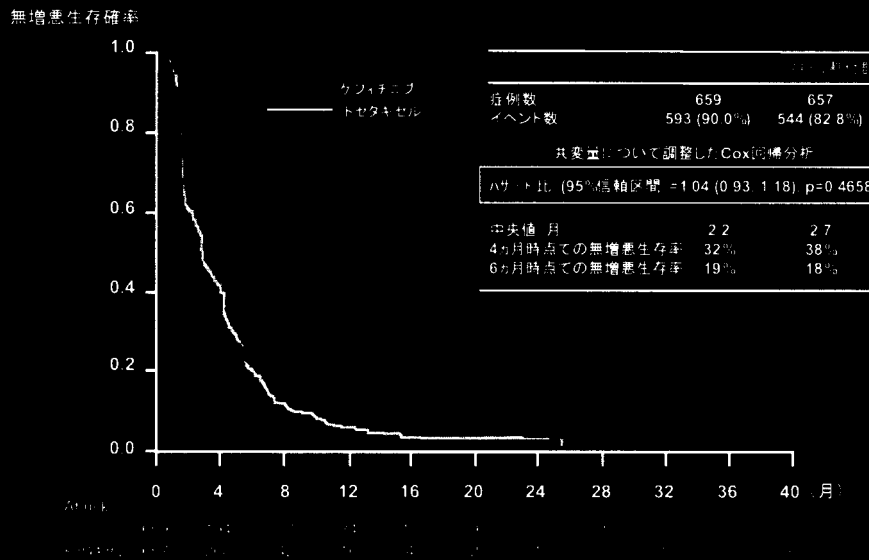
人種ごとの全生存期間



サブグループと割付群間の交互作用検定 p=0.9566

49

無増悪生存期間 (抗腫瘍効果評価対象症例)

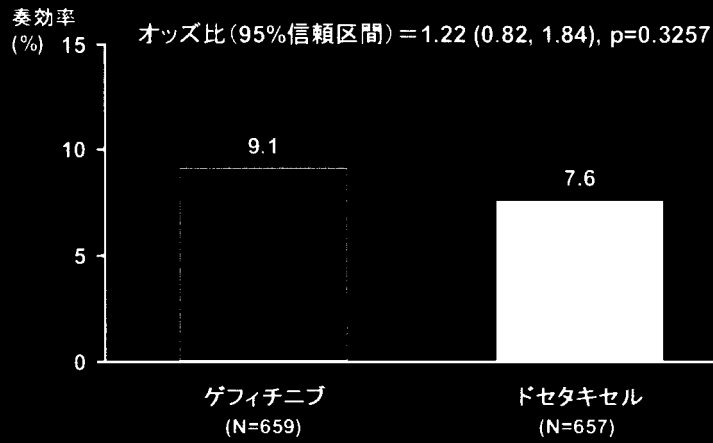


ハザード比は治療効果の増進/劣化を評価する指標であり、ハザード比が1より大きい場合はトセタキセルに劣ることを示す。

50

抗腫瘍効果 (RECIST^a規準による)

(抗腫瘍効果評価対象症例)

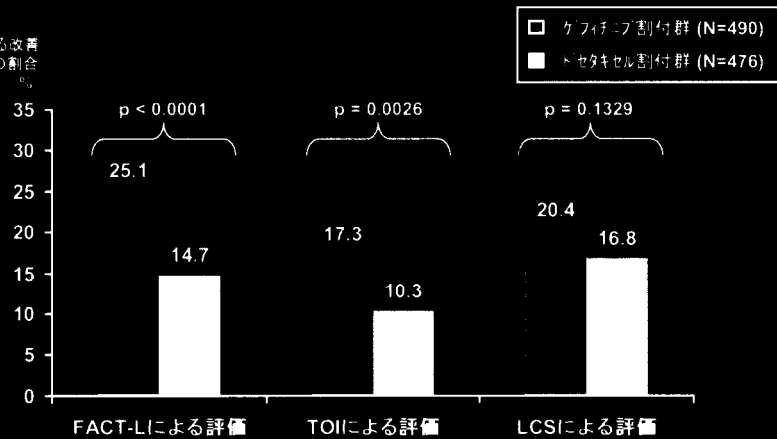


- ・抗腫瘍効果は、主治医による中央読影の判定結果から自動的に算出
- ・オッズ比が1を超えている場合、ゲフィチニブにおいて奏効する確率が高いことが示唆される
- ・オッズ比及びp値は、共変子について調整したロジスティック回帰分析による
- ・RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (実形がんの効果判定規準)

51

QOL及び随伴症状改善率 (QOL評価対象症例)

臨床的に意義のある改善
が認められた症例の割合
(%)



- ・p値は共変子について調整したロジスティック回帰分析による
- ・臨床的に意義のある改善とは、FACT-LI及びTOI (3項目中2項目以上) の改善、LCSによる評価で12ポイントの改善が認められている場合を意味している
- ・FACT-LI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung, TOI: Trial Outcome Index, LCS: リンパ管障害スコア

52

有害事象のまとめ

例数 (%)	有害事象		治療関連有害事象 (副作用) ^a	
	ドセタキセル 群 (N=715)	ケフィーフ 群 (N=729)	ドセタキセル 群 (N=715)	ケフィーフ 群 (N=729)
有害事象	687 (94.2)	668 (93.4)	527 (72.3)	588 (82.2)
重篤な有害事象	161 (22.1)	210 (29.4)	28 (3.8)	130 (18.2)
有害事象による死亡	31 (4.3)	28 (3.9)	6 (0.8)	15 (2.1)
有害事象による中止	59 (8.1)	102 (14.3)	30 (4.1)	78 (10.9)
CTC ^b グレード3又は4の有害事象	272 (37.3)	400 (55.9)	62 (8.5)	291 (40.7)

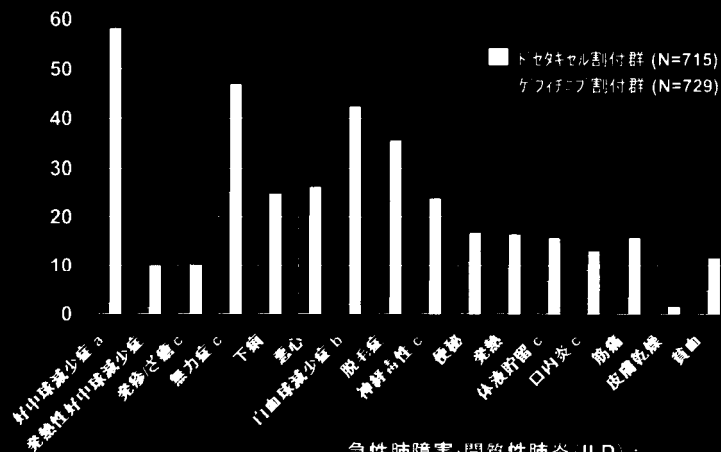
^a 非重篤な事象であることから致死には見られなかった

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

53

主な有害事象

治療群間の発現頻度の差が3%を超える事象



急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) :
ドセタキセル群 1.1%

注: 発現頻度 (%) は、有害事象の発現した患者の数を全患者数で割った値を示す。また、発現頻度の差が3%を超える事象は、ドセタキセル群とケフィーフ群の間に有意な差があることを示している。また、発現頻度の差が3%を超える事象は、ドセタキセル群とケフィーフ群の間に有意な差があることを示している。

54

INTEREST試験の結論

- 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が達成された。

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。

- 無増悪生存期間、奏効率、随伴症状改善率については、ゲフィチニブとドセタキセルとの間に差は認められなかった。
- ゲフィチニブの忍容性プロファイルはドセタキセルに比べて良好であった。
- ゲフィチニブの治療を受けた患者では、ドセタキセルに比べて臨床的に意義のあるQOLの改善がみられた患者の割合が高かった。

国内第Ⅲ相試験(V-15-32)及び INTEREST試験の比較

INTEREST試験とV-15-32試験 患者背景の比較 (ITT)

	INTEREST 全体 (n=1466)	INTEREST アジア人 (n=323)	INTEREST アジア人以外 (n=1143)	V-15-32 (n=489)
腺癌	57%	71%	52%	78%
PS 0, 1	88%	87%	89%	96%
喫煙歴なし	20%	51%	12%	32%
前治療のレジメン数 1	84%	73%	87%	84%
女性	35%	44%	32%	38%
64歳以下	64%	76%	61%	56%
前化学療法におけるベストレスポンスCR/PR	29%	19%	32%	45%
前化学療法におけるベストレスポンスPD/評価不能/不明	31%	29%	28%	18%
臨床病期 IV期	53%	52%	53%	63%

57

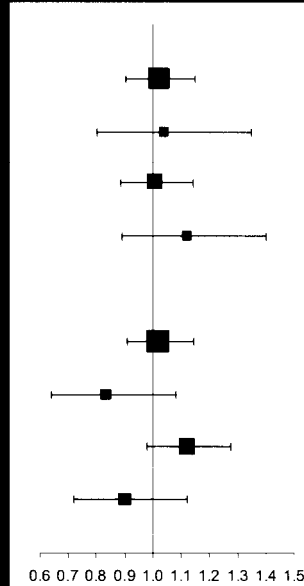
INTEREST試験とV-15-32試験 後治療の比較 (ITT)

	INTEREST (N=1466)	INTEREST アジア人 (N=323)	INTEREST アジア人以外 (N=1143)	V-15-32 (N=489)
ドセタキセル以外の後治療なし	54%	65%	53%	40%
	31%	25%	32%	36%
	15%	10%	15%	24%
ドセタキセル	53%	54%	53%	26%
	10%	10%	11%	20%

ドセタキセル以外の後治療なし: 10% (ドセタキセル以外の後治療なし) / 10% (ドセタキセル以外の後治療なし) / 11% (ドセタキセル以外の後治療なし) / 20% (ドセタキセル以外の後治療なし)

58

INTEREST試験とV-15-32試験：有効性の比較



カブリン フ トセアセル カブリン フ トセアセル

奏効率	
9.1%	7.6%
19.7%	8.7%
6.2%	7.3%
22.5%	12.8%

正方形の大きさはイベント数に比例

59

INTEREST試験とV-15-32試験 主な有効性及び安全性の結果の比較

	INTEREST N=1466 ITT	INTEREST アジア人 N=323 ITT	INTEREST アジア人以外 N=1143 ITT	V-15-32 N=489 ITT
全生存期間 ハザード比・信頼区間: p=0.73	1.02 (0.90-1.15)	1.04 (0.80-1.35)	1.01 (0.89-1.14)	1.12 (0.89-1.40) p=0.33
無増悪生存期間 ハザード比・信頼区間: p=0.47	1.04 (0.93-1.18)	0.83 (0.64-1.08)	1.12 (0.98-1.28)	0.90 (0.72-1.12) p=0.34
奏効率 p=0.33	vs 7.6% vs 7.6%	vs 8.7% vs 8.7%	vs 7.3% vs 7.3%	vs 12.8% p=0.009
FACT-L改善率 p=0.0001	vs 15% vs 15%	vs 17% vs 17%	vs 14% vs 14%	vs 14% p=0.023
TOI改善率 p=0.0026	vs 10% vs 10%	vs 12% vs 12%	vs 10% vs 10%	vs 9% p=0.002
LCS改善率 p=0.13	vs 17% vs 17%	vs 16% vs 16%	vs 15% vs 15%	vs 20% p=0.56
CTCグレード3又は4の 有害事象発現頻度	vs 5%	vs 6.3%	vs 5.4%	vs 8.2%

※ 数字は有意差なしを示す

60

まとめ：ゲフィチニブとドセタキセルの 無作為化第Ⅲ相比較試験

- ゲフィチニブとドセタキセルとを比較する無作為化第Ⅲ相試験が2試験、合計約2000例を対象に実施され、一貫して以下のことが示された。
 - 全生存期間については、両群同じような傾向であった。国内臨床試験では、ゲフィチニブのドセタキセルに対する非劣性は証明されず、最も規模の大きな試験において、非劣性が証明された。
 - 無増悪生存期間について両群に差はみられなかった。
 - 奏効率については、両群で同様、もしくはゲフィチニブの方が高かった。
 - QOL改善を示した患者の割合はゲフィチニブの方が高かった。
 - 忍容性プロファイルはゲフィチニブにおいてより良好であった。

61

結論

- 国内第Ⅲ相試験(V-15-32)では、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は示されなかった。(ハザード比(95.24%信頼区間)=1.12(0.89, 1.40), p=0.330)
- V-15-32試験結果をより詳細に解釈するために様々な試みを行ったが、確固たる結論は得られなかった。
- さらに大規模な試験(INTEREST試験)が、アジア人を含む患者を対象に実施された。INTEREST試験では、V-15-32試験よりも厳しい非劣性限界が設定されていたが、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が示された。(ハザード比(96%信頼区間)=1.020(0.905, 1.150))
- V-15-32及びINTERESTの両試験において、無増悪生存期間や随伴症状改善率に差はみられないこと、奏効率は同様もしくはゲフィチニブの方が高いこと、QOL改善や忍容性プロファイルはゲフィチニブの方が優れていることが一貫して示唆された。

62

アストラゼネカ社の見解

- V-15-32試験及びINTEREST試験の結果、さらにこれまでの多くの臨床経験から、ゲフィチニブは化学療法歴のある非小細胞肺癌の治療の有効な選択肢の一つであると考えられる。

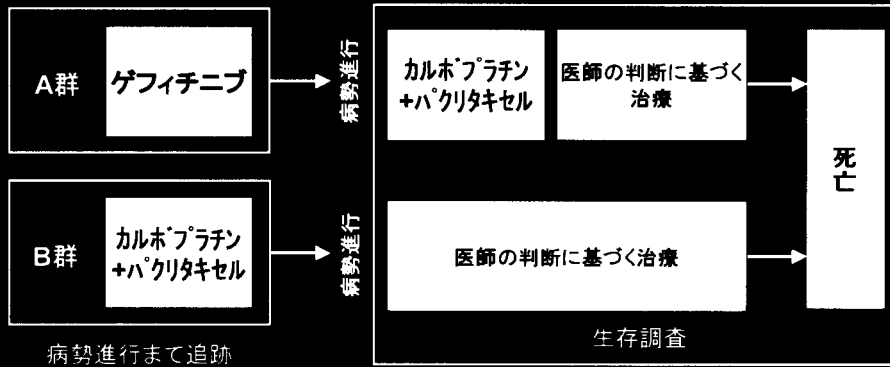
ただし、治療を選択する場合には、個々の患者において期待される利益と副作用とを十分に考慮することが必要である。

現在実施中の臨床試験：IPASS試験

IPASS 試験デザイン(1)

アジア人進行性(IIIB期又はIV期)非小細胞肺癌患者を対象に一次療法としてのゲフィチニブ250mgとカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法の有効性、安全性及び忍容性を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間第III相試験

(A群又はB群に無作為割付け: 1:1の割合、非盲検、並行群間比較)



65

IPASS試験デザイン(2)

- 日本 232例、中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾、タイから合計1217例のアジア人患者を組み入れ
- 主要評価項目は無増悪生存期間。ハサート比の95%信頼区間の上限が1.20未満であれば非劣性
 - 一次療法における臨床試験では多くの後治療の使用が予想されることから、主要評価項目を全生存期間としなかった
- 副次的評価項目は全生存期間、奏効率、QOL、安全性。生存調査は、他の評価項目に関する主要な解析が終了した後も継続する
- 対象患者は臨床的な患者背景に基づいて選択。腺癌患者で、非喫煙者又は過去に軽度の喫煙歴のある患者。10 pack-year以下の喫煙があった患者で、本試験のDay1の15年以上前から現在まで継続して禁煙している
- EGFR遺伝子変異、EGFR FISH^{*}、EGFR蛋白発現の解析用に任意で肺癌組織検体を採取。55%程度の患者から検体が得られると予測。2008年2月29日現在、日本人患者において同意を取得し組織検体が採取できている患者の割合は58%。135/232
- 後治療。ゲフィチニブ割付け群の患者は病勢進行後、後治療としてカルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法を受ける。カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法割付け群の患者の大部分は、後治療としてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けることが予想される

* FISH: Fluorescent In Situ Hybridization (蛍光in situハイブリダイゼーション)

66

試験の進捗と予定

時期	予定	備考
2007年 10月12日	症例登録完了	1217例登録
2008年 第三四半期	主要な解析結果	主要評価項目(無増悪生存期間; 944例の増悪例が認められた時点)、 副次的評価項目(全生存期間*については予備データのみ)
2009年 第三四半期	追加解析結果	全生存期間*(944例の死亡例が認められた時点)

* 全生存期間は後治療による影響を大きく受け、解釈が困難になる可能性があることから、無増悪生存期間が最も適切な主要評価項目である