

Objective Response Rate in Subgroups

		Gefitinib		
		N	Objective responders	Response rate %
All patients		961	74	7.7
Histology	Adenocarcinoma	439	50	11.4
	Non-adenocarcinoma	522	24	4.6
Smoking history	Never smoked	204	35	17.2
	Ever smoked	757	39	5.2
Reason for prior chemo failure	Refractory	864	67	7.8
	Intolerant	97	7	7.2
Number of prior lines	1	472	35	7.4
	2	489	39	8.0
Performance status	0, 1	628	52	8.3
	2, 3	333	22	6.6
Sex	Female	292	41	14.0
	Male	669	33	4.9
Prior docetaxel	Prior docetaxel	262	27	10.3
	No prior docetaxel	699	47	6.7
Age	< 65 years	580	41	7.1
	>= 65 years	381	33	8.7
Dx due to randomisation	<6 mos	252	17	6.8
	6-12 mos	376	26	6.9
	>12 mos	333	31	9.3
Race	Oriental	208	25	12.0
	Caucasian/black/other	753	49	6.5
Prior chemo response	CR/PR	179	16	8.9
	SD	339	27	8.0
	PD/NE	441	31	7.0

	Never smoked	Ever smoked
Oriental	16.7% (N=84)	8.9% (N=124)
Non Oriental	17.5% (N=120)	4.3% (N=633)

No. 4

副次的評価項目であるEGFR発現とEGFR遺伝子の変異に関して、調査の手順と具体的な検査の内容を詳細に説明するとともに、実際に調査の対象とされた患者の数について、「東洋人／非東洋人」、「喫煙／非喫煙」等のサブグループ毎及びそれぞれのプラセボ群／イレッサ群毎の数を示すこと。

Tissue collection and analysis

- Expect tissue samples from approximately 600 patients.
- Based on IDEAL experience, expect at most 400 evaluable patients.
- EGFR expression to be assessed using DakoCytomation EGFR pharmDx™
 - EGFR+ will be defined as having at least 10% of cells staining at any level for EGFR.
- DNA will be extracted from tumor cells for EGFR mutational analysis.
- Survival and objective tumor response will be examined in EGFR+ and EGFR- patients and also in mutation positive and mutation negative patients.

安全性について

No. 1

東洋人におけるリスク・ベネフィットを評価する上で、生存期間という有効性の観点とともに、副作用及び副作用関連死の発生状況という安全性の観点からのデータが不可欠である。CROにおいて試験全体について安全性の解析を実施中とのことであるが、有害事象が見られた個別症例（少なくとも死亡症例）が社内の有害事象データベースに集積されているのであれば、そのデータをもとに各サブグループにおける副作用発現状況や死因についてある程度は確認可能と考えるので、それらをもとにサブグループ間の安全性を比較した上で、特に東洋人における安全性について説明すること。

Preliminary safety data in ISEL

Overall population

	Gefitinib N=1072	Placebo N=541
Patient had an AE	84%	72%
Drug-related AE	60%	29%
Serious AE	21%	19%
Withdrawal due to AE	5%	3%
Death due to AE*	5%	5%
Death due to drug-related AE*	0.6%	0.2%

Preliminary safety data in ISEL Oriental population

	Gefitinib N=234	Placebo N=107
Patient had an AE	97%	86%
Drug-related AE	76%	38%
Serious AE	24%	22%
Withdrawal due to AE	7%	2%
Death due to AE*	5%	6%
Death due to drug-related AE*	0.9%	0%

Preliminary safety data in ISEL

ILD data

	Gefitinib	Placebo
Overall Incidence	12/1129 (1.06%)	5/563 (0.89%)
CTC grade 3/4	6/1129 (0.53%)	4/563 (0.71%)
Oriental Incidence	7/235 (2.98%)	4/107 (3.74%)
CTC grade 3/4	5/235 (2.13%)	3/107 (2.80%)

No. 2

前化学療法に忍容性のなかった患者のサブグループでは、試験期間全体を通してみると群間で統計学的に有意差はないものの投与開始後4～5ヵ月の間はイレッサ群で死亡が多い状況にあるが、この理由について説明すること。その際、少なくともイレッサ群、プラセボ群それぞれにおける死亡例の死因を示すとともに、イレッサ群で治療関連死（副作用死）が多くなっているか、説明すること。