

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	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(%)
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	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(%)
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)

24

**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

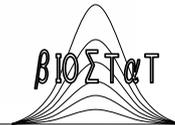
- ゲフィチニブの安全性プロファイルは最新の添付文書の記載内容とほぼ同様であった。
- ゲフィチニブ群でILDによる3例の治療関連死が報告された。ドセタキセル群では治療関連死は報告されなかった。
- 本試験におけるゲフィチニブのILDの発現頻度及び死亡率は、最新の添付文書に記載しているもの(発現頻度5.8%、死亡率2.3%)と同程度であった。
- ドセタキセル群では、好中球減少症(79.5%)及び発熱性好中球減少症(7.1%)がみられたが、治療関連死は報告されなかった。

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



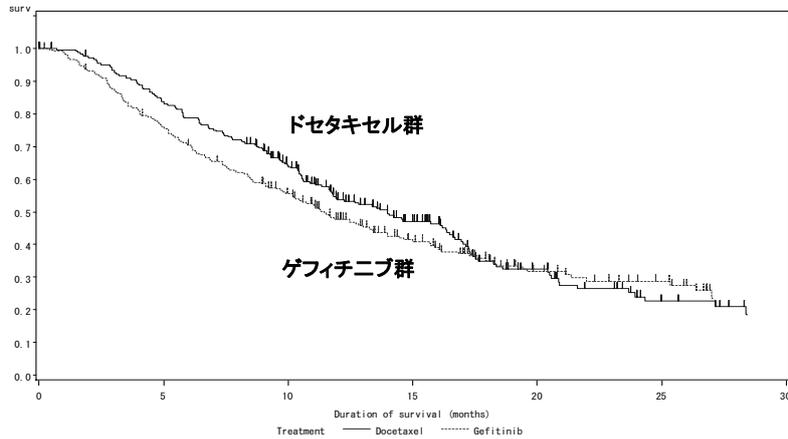
スポンサーの解析結果に対する見解

- 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



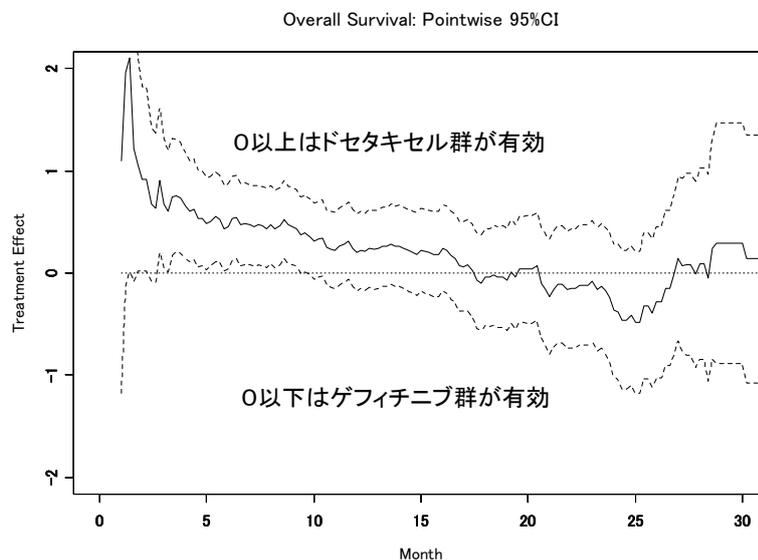
Kitasato University, Division of Biostatistics & Division of Pharmaceutical Medicine.

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。

平成19年2月1日

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

ゲフィチニブに係る第Ⅲ相試験の結果及び ゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見

本調査会において、企業から提出された「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」（以下「第Ⅲ相試験」という。）の結果について検討を行った。

第Ⅲ相試験の結果及びゲフィチニブ使用に関する当面の対応に関する意見は、次のとおりである。

第1 第Ⅲ相試験の結果について

1 結果の信頼性について

第Ⅲ相試験については、無作為化が正しく機能し、群間の比較可能性は確保されていると考えられた。

なお、第Ⅲ相試験は、ゲフィチニブの承認条件として国内で実施された試験であることから、その結果の信頼性について確認を行う必要があると考えられた。

2 有効性について

(1) 第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間については、市販後臨床試験実施計画書に基づき、Cox回帰分析が行われた。

(2) 企業から、上記(1)の解析の結果、

①全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことはできなかった（ハザード比＝1.12（95%信頼区間0.89～1.40））、

②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、

③全生存期間に与える後治療^{注)}の影響を評価することは困難であった、等の報告があった。

注) 別添参照

(3) 上記(1)の解析は、全生存期間におけるドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の効果が時間の経過にかかわらず一定であることを前提としているが、第Ⅲ相試験においては、当該効果が時間依存的に変化するという結果が出ており、その前提が成り立っているとは言い難い結果であった。また、後治療として、ゲフィチニブ群については87例(36%)にドセタキセルの投与が、ドセタキセル群については130例(53%)にゲフィチニブの投与が行われていることが、結果の解釈を難しくしていると考えられた。

(4) (3)のことから、第Ⅲ相試験の主要評価項目である全生存期間について、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、時点ごとの生存率を評価指標として治療効果を時点ごとに推測する解析を行った。その結果、投与初期における生存率については、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、また、投与24ヶ月時点前後における生存率については、その信頼区間が広いため、この時点前後においてゲフィチニブ群がドセタキセル群よりも優れているということは積極的には言い難いが、治療効果の点推定値の結果からはゲフィチニブ群がドセタキセル群よりも良かった。

上記の結果及び臨床家の意見を踏まえると、1又は2レジメンの化学療法歴(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。)を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はないと考えられた。

なお、上記の結果については、患者背景、後治療の影響などが考えられるが、今回の解析結果からは、その理由を明らかにすることができなかったことから、これらの影響などについて、更に詳細な解析を実施する必要があると考えられた。

3 安全性について

第Ⅲ相試験における急性肺障害・間質性肺炎の発現頻度及び死亡率を含むゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であると考えられた。

第2 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について

1 上記第1の3のとおり、ゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、安全性に関しては、引き続き、少なくとも投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うなど、添付文書に記載

されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、現在の安全対策を継続することが適当である。

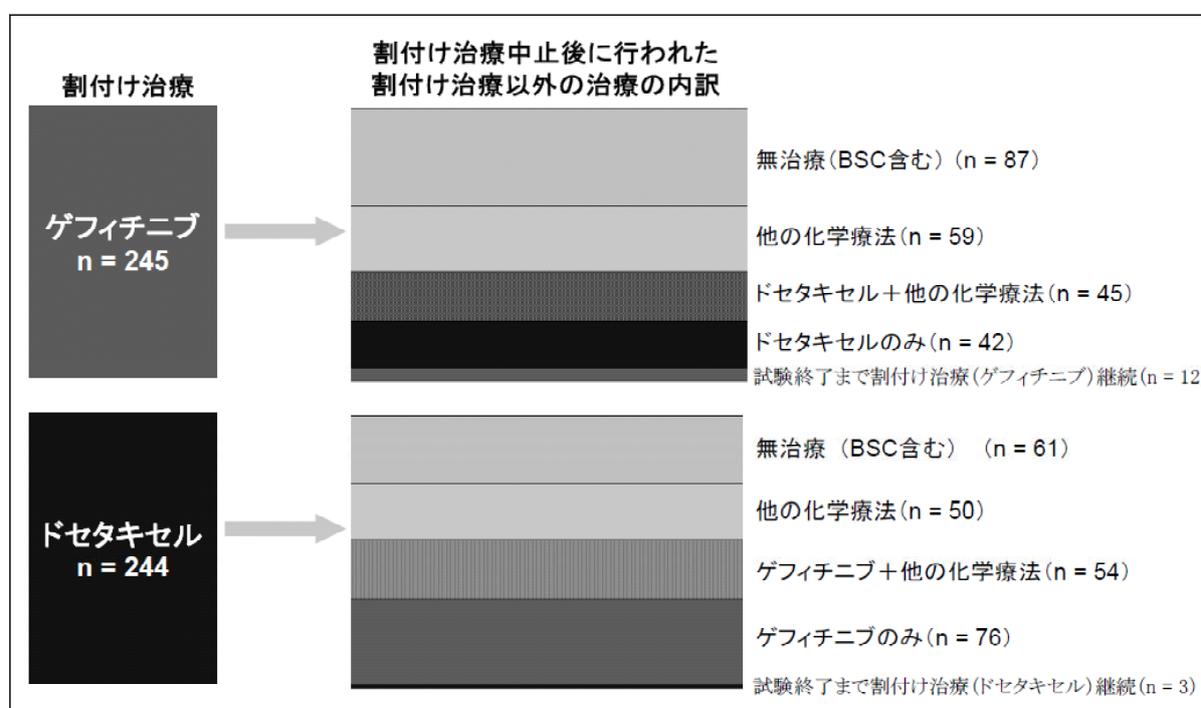
- 2 また、上記第1の2(4)の投与初期における生存率についてはドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆されたという第Ⅲ相試験の解析結果を踏まえると、厚生労働省は、下記3の詳細な解析の結果が報告されるまでの間、予防的な対応として、1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない旨について、第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう、企業に対し、医薬関係者に速やかに情報提供するよう指導することが適当である。
- 3 ゲフィチニブの臨床的有用性を評価するためには、上記第1の2(4)で示唆された結果を確認するとともに、患者背景、後治療の影響、未整理のデータなどについて更に詳細な解析を行い、その結果について検討する必要があると考えられることから、厚生労働省は、統計専門家に対し、第Ⅲ相試験の結果のうち有効性に係る詳細な解析を依頼し、その結果を当調査会に報告することが適当である。また、企業に対しても、同様に詳細な解析を行い、その結果を当調査会に報告するよう指導することが適当である。
- 4 上記3の詳細な解析を行う上で、第Ⅲ相試験に係る資料の信頼性が確保されていることが重要であることから、厚生労働省は、当該資料が、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」に従って収集され、かつ、作成されたものであることを速やかに確認することが適当である。
- 5 患者情報の把握、ゲフィチニブの有効性と関係するEGFR遺伝子変異の解明等については、平成17年3月24日に開催されたゲフィチニブ検討会における当面の対応についての意見を踏まえ、企業は、随時、医薬品等安全対策部会に対応状況の報告を行ってきているが、より一層の取組みを図ることが適当である。

第Ⅲ相試験における後治療について

第Ⅲ相試験のプロトコール上、増悪以外の理由により、割り付けられた薬剤（ゲフィチニブ又はドセタキセル）の投与を中止した症例では、投与中止後「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン」により増悪を確認するまでは後治療を開始しないとされている。

また、後治療として、割り付けられた薬剤の再投与又は割り付けられなかった方の薬剤を含む治療を実施しない（ただし、患者の希望がある場合は、その限りではない。）こととされている。

その他の後治療に関しては、制限しないこととされている。



《企業提出資料より抜粋（平成19年2月1日安全対策調査会）》