

平成18年10月19日

平成18年度第1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  
議事次第

1. 日時及び場所

平成18年10月19日（木）13：30～15：30  
霞が関東京會館「シルバースタールーム」

2. 議題

1. ゲフィチニブに関する研究報告結果等について
2. その他

## 出席者一覧

### 【委員】

池田 康夫  
慶応義塾大学医学部長

土屋 文人  
東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長

長谷川 隆一  
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長

松本 和則（座長）  
国際医療福祉大学教授

### 【参考人】

岩崎 学  
成蹊大学理工学部情報科学科教授

倉田 雅子  
納得して医療を選ぶ会

下方 薫  
名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座機能調節内科学教授

土屋 了介  
国立がんセンター中央病院院長

貫和 敏博  
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授

堀江 孝至  
（財）太田総合病院附属太田西ノ内病院院長

吉田 茂昭  
国立がんセンター東病院院長

（五十音順）

## 配 布 資 料 一 覧

- 資料No. 1           ゲフィチニブの承認から現在までの経緯
- 資料No. 2           非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ 結果報告書
- 資料No. 3           アストラゼネカ社提出資料   （資料No. 3－2のみ）
- 参考資料No. 1       ゲフィチニブ使用に関するガイドライン 日本肺癌学会   （省略）
- 参考資料No. 2       イレッサ等の添付文書   （省略）
- 参考資料No. 3       非小細胞肺がんの効能を有する主な抗がん剤の間質性肺炎等の発生頻度一覧   （省略）
- 参考資料No. 4       ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告月別の報告件数及び死亡件数（平成18年9月30日現在）
- 参考資料No. 5       ゲフィチニブ検討会における検討結果に基づく対応について

## ゲフィチニブの承認から現在までの経緯

- 平成14年 7月 5日 承認（間質性肺炎について添付文書で注意喚起）
- 10月15日 アストラゼネカ社（以下、ア社）に対し緊急安全性情報発出を指示  
（間質性肺炎等26例（うち死亡13例））
- 12月25日 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催
- 12月26日 第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会の検討結果に基づく対応通知を発出（①癌化学療法に精通した医師により使用すること、②投与開始後4週間の入院等を基本とすること。）
- 平成15年 5月 2日 第2回ゲフィチニブ安全性問題検討会開催  
（承認審査の過程について議論）
- 5月 5日 米国FDAがイレッサ錠を認可
- 平成16年 9月29日 ア社の「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」の報告書に基づき使用上の注意を改訂
- 12月17日 英国ア社（本社）が延命効果試験（ISEL試験）結果を公表（全体解析では延命効果なし。東洋人及び非喫煙者では延命効果を示唆）
- 平成17年 1月 4日 英国ア社がEMA（欧州医薬品審査庁）に対するイレッサの承認申請を取下げ
- 1月20日～3月24日  
第1回～第4回ゲフィチニブ検討会開催  
（①ISEL試験について、②EGFR遺伝子変異の臨床応用について、③ゲフィチニブ使用に関

する当面の対応について) ※別添を参照

3月25日 ア社に対しゲフィチニブ検討会に基づく指示  
通知を発出(①ゲフィチニブ使用ガイドライ  
ンを配布・周知すること、②患者数などの患  
者情報の把握に一層努めること等)

6月17日 米国FDAがイレッサに関する措置を発表  
(①イレッサの適用について「イレッサ治  
療により、現在ベネフィットを受けている、  
又は過去にベネフィットを受けていたと主  
治医が認めた患者」に限定すること、②イ  
レッサの市場からの回収について現在考え  
ていないこと等)

平成18年 9月27日 ア社がイレッサコホート内ケースコントロー  
ルスタディの結果を公表

(別添)

平成17年3月24日

ゲフィチニブ検討会

## ゲフィチニブ I S E L 試験結果の評価と ゲフィチニブ使用に関する当面の対応についての意見

本検討会は、1月20日に「ゲフィチニブ I S E L 試験の初回解析結果に関する意見」をとりまとめた。その意見においては、本試験結果の日本におけるゲフィチニブの臨床的有用性に対する影響を判断するためには、詳細な解析結果を待つ必要があるとしていた。

その後、3月に、企業から詳細な解析結果が提出されたことから、本検討会において、I S E L 試験の詳細解析結果、E G F R 遺伝子変異に関する知見及び日本肺癌学会作成の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」について、3回にわたり検討し、次のような結論を得た。

### 1 I S E L 試験結果について

企業から提出された資料を評価した結果、I S E L 試験は、well-controlled trialであることを確認した。その上で、詳細な解析結果を検討し、I S E L 試験について次のとおり確認した。

- (1) 全症例を対象とした場合、ゲフィチニブ投与群とプラセボ投与群との比較で腫瘍縮小効果（奏効率）では統計学的に有意な差が認められたが、主要評価項目である生存期間について、プロトコールに記載された解析手法により解析した結果、統計学的に有意な差は認められなかった。
- (2) 東洋人を対象としたサブグループ解析において、ゲフィチニブの投与が生存期間の延長に寄与することが示唆された。このサブグループ解析の結果は、頑健性が認められた。

### 2 E G F R 遺伝子変異の臨床応用について

1月の検討会において指摘のあったE G F R 遺伝子変異とゲフィチニブの有効性に関する最近の知見について検討し、次のとおり確認した。

- (1) E G F R 遺伝子変異は、ゲフィチニブの有効性（腫瘍縮小効果）を予測する重要な因子であること。
- (2) E G F R 遺伝子変異検査については、
  - ①標準的な測定・評価方法が確立していないことや、E G F R 遺伝子変異検査

の結果に偽陰性がありうること、

② E G F R 遺伝子変異が確認されない症例においても、奏効する症例が少数ながら存在すること

から、現在の測定・評価方法において、E G F R 遺伝子変異が確認されていない場合でも、その結果がゲフィチニブの投与を行わないこととするだけの決定的な根拠とはなり得ないこと。

### 3 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について

本検討会は、上記 1、2 及び本年 3 月に改訂された日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」について、検討を行った。

その結果、1 月 20 日の本検討会の意見に述べたように、従来の安全対策を引き続き実施するとともに、国及び企業は、当面、次のとおり対応することが適当であると考えられる。

- (1) 国は、ゲフィチニブの適正使用を進めるため、以下のような方法により、本ガイドラインの医薬関係者及び患者に対する周知を図ること。
  - ① 企業に対し、ゲフィチニブを使用するに当たって、本ガイドラインを参考とする旨を添付文書に記載することを指示すること。
  - ② 企業に対し、企業の行う情報提供活動において医薬関係者に本ガイドラインを配布し、関係者に周知することを指導すること。
  - ③ 関係学会・団体等を通じて、医薬関係者に対して、本ガイドラインを周知するとともに、医薬品医療機器情報提供ホームページ等を通じて、患者に対しても本ガイドラインの情報提供を行うこと。
- (2) 企業は、患者情報の把握に一層努めるとともに、関係学会と協力するなどして、ゲフィチニブの有効性と関係する変異の解明、E G F R 遺伝子変異検査方法の確立等に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。
- (3) ゲフィチニブの日本人における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験の結果が必要であり、企業は早急な試験の完了に向けて努力すること。
- (4) 企業は、急性肺障害、間質性肺炎発症原因の解明や回避方法の策定に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。



---

**製造販売後臨床試験**

---

製造販売後臨床試験薬：	ゲフィチニブ
製造販売後臨床試験コード：	V-15-33
版番号：	Final Version 2.1
作成年月日：	2006-09-04

---

---

## 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ

### 結果報告書

---

副題：非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ コホート内ケースコントロールスタディ

この度、本試験の主要目的であるゲフィチニブ投与及び化学療法剤投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子についての情報が得られたため本報告書にまとめた。

## 臨床試験の要約

---

# 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ

---

### 目的

#### 主要目的

- 進行/再発非小細胞肺癌（以下 NSCLC と略す）患者のゲフィチニブ投与例における急性肺障害・間質性肺炎（以下 ILD と略す）発症を化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し、治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症に対する危険因子を検討する。
- 治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD の発症率を推定する。

#### 副次的目的

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、本薬投与時の薬物動態学的特性を評価し、ILD 発症との関連性を検討する。

#### 探索的目的（現在解析中）

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD 発症例・非発症例における一塩基多型（以下 SNP と略す）の違いを特定し、ILD 発症リスクの定量化システムを構築する。そのために、化学療法剤投与例においても ILD 発症例・非発症例における SNP の違いを特定し、ゲフィチニブ投与例と比較する。
- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD を発症しやすくと考えられる蛋白発現パターンを同定する。

### 試験デザイン

事前に規定された進行/再発 NSCLC 患者のコホートにおける ILD 発症例（ケース）及びコホートより無作為抽出した ILD 非発症例（コントロール）を対象とした観察研究（コホート内ケースコントロールスタディ）

### 対象

本試験に参加した 51 の医療機関において 1 レジメン以上の化学療法歴を有し、ゲフィチニブあるいは化学療法を受ける予定の進行/再発 NSCLC 患者

### 治療及び観察期間

主治医と患者の判断で、患者に適した治療が自由に選択でき、観察期間は治療開始より最長 12 週間、または中止基準（患者の意思、死亡、暫定ケースと判断された場合、新たな治療の開始、その他）に合致するまでとした。追跡期間中または終了後、新たな抗癌剤による治療レジメンが始まった場合、再登録となる。コホート登録期間中に ILD を発症した場合は、コホートから無作為にコントロールが選ばれ、ILD 発症例及び ILD 非発症例として詳細なデータを収集した。

### 統計解析手法

データ解析には、集計表及びロジスティックモデル解析などを用いた。探索的な手法により ILD の危険因子の探索及びモデル構築を行った。独立した疫学諮問委員会が適宜試験デザイン及び解析の品質評価を行った。ケースコントロールのデータからロジスティックモデル解析によりオッズ比と 95%信頼区間を算出した。ILD の粗発症率および粗累積発症率の計算にはコホートのデータを用いた。ILD による死亡率の計算にはケースのデータを用いた。

## 結論

本試験は 2003 年 11 月から 2006 年 2 月に実施され、4473 件の登録で終了した。この間 155 件の ILD が主治医から報告され、独立判定委員会（以下 CRB と略す）で確定された ILD 発症件数が 122 件であった。コホートの目標数は 6000 件であったが、本試験の主要目的である ILD 発症の相対リスク推定に必要な ILD 発症件数が 120 件以上を集積できたため終了した。

## 主要評価項目

本試験より、進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症のリスクが化学療法に比べゲフィチニブで高いことが示された。投薬開始後 12 週間以内のゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整した上で（調整オッズ比）、化学療法の約 3.23 倍（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。

化学療法と比較してゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、とくに治療開始後 4 週間以内で高かった。治療開始後 28 日以内における調整オッズ比は 3.80（95%信頼区間：1.90-7.60）で、治療開始 29 日以降の 8 週間の調整オッズ比は 2.51（95%信頼区間：1.08-5.80）であった。

ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず以下の因子が ILD 発症の危険因子と特定された。

- 喫煙歴有、既存の間質性肺炎、NSCLC の初回診断から ILD 発症までの期間が 6 ヶ月以内であること、WHO Performance Status（以下 PS と略す）不良（2 以上）、正常肺占有率（CT 画像による）が低いこと（50%以下）、年齢（55 歳以上）、心血管系の合併症を有していること

コホートに初回登録された全症例での ILD 粗累積発症率は 2.98%（94/3159 例）であった。ゲフィチニブ投与例では 3.98%（59/1482 例）、化学療法剤投与例では 2.09%（35/1677 例）であった（ただし治療法間の背景因子の偏りを考慮していない）。

## 付随結果

本試験に登録した患者のプロファイルから、ゲフィチニブによる治療は、女性、非喫煙者、腺癌、既存の間質性肺炎を有しない、CT 画像で認められる他の肺疾患（肺気腫など）を有しない患者に対してより多く行われていた。実地臨床では既に ILD 発症リスクの低い患者に選択的にゲフィチニブによる治療が行われていることが示唆された。

ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず、ILD 発症のリスク増加に関与する重要な危険因子が示された（例：PS 0 と比較した PS 2-3 [オッズ比：4.02]）。

治療特有の ILD 発症リスクは見つからなかった。

ILD 発症例のうち、ILD による死亡例はゲフィチニブ投与例で 25/79 例（31.6%）、化学療法剤投与例で 12/43 例（27.9%）であった。

## おわりに

本試験の結果より、進行/再発 NSCLC 治療における ILD 発症に関するリスクについての重要な情報が得られた。

治療開始前に種々の ILD の危険因子を有する患者には、十分な注意が必要であり、個々の患者でのベネフィットとリスクを考慮して治療の選択をすべきである。

目次	頁
1. 緒言	5
2. 目的	5
2.1. 主要目的	5
2.2. 副次的目的	5
2.3. 探索的目的（現在解析中）	5
3. 試験計画	6
3.1. 全般的なデザイン	6
3.2. 対象	7
3.3. ケースコントロールスタディにおけるケース及びコントロールの同定	8
3.4. コホート及びケースコントロールの収集データ	8
4. 統計解析手法	8
4.1. ILD リスクの定量	9
4.2. オッズ比	9
4.3. 危険因子、交絡因子、効果修飾因子の定義	9
5. 結果	9
5.1. 試験期間	9
5.2. 被験者の内訳	9
5.3. コホートの結果	12
5.4. ケースコントロールスタディの結果	14
5.5. ILD の予後	21
5.6. 母集団薬物動態解析結果の要約	22
5.7. 重篤な有害事象の要約	22
6. 結論	22
6.1. 主要評価項目	22
6.2. 付随結果	23
6.3. おわりに	23
7. 引用文献	23
8. 試験実施組織	24

## 1. 緒言

ゲフィチニブは本邦において 2002 年 7 月 5 日、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応症として承認され、新しい作用機序を持つ分子標的治療薬として発売された。その後、急性肺障害・間質性肺炎（以下 ILD と略す）の報告が相次ぎ、緊急安全性情報が発出（2002 年 10 月 15 日）された。

アストラゼネカ社はこの事態を深刻に受け止め、本剤使用における更なる安全確保及び ILD の早期発見及び診断・治療に有用な情報を得ることを目的として、2002 年 12 月に臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家、放射線診断専門家、病理診断専門家を委員とした専門家会議を組織した。

専門家会議のゲフィチニブによる ILD 発症のレトロスペクティブな検討においては、詳細情報を入手し得た 152 例を対象とした<sup>1,2</sup>。この専門家会議の結果は、中間報告書及び最終報告書として作成された（2003 年 1 月 31 日及び 2003 年 3 月 2 日）。その後、約 3000 例規模のプロスペクティブな特別調査も行い、その結果を 2004 年に報告した<sup>3</sup>。アストラゼネカ社はそれらを厚生労働省に報告するとともに、ゲフィチニブを処方する機会のある医師に広く情報提供した。

これらレトロスペクティブ又はプロスペクティブな検討により得られた知見を基に危険因子等の仮説を検証すると共に、治療を受ける（ゲフィチニブのみならず）非小細胞肺癌（以下 NSCLC と略す）患者において、相対リスクを推定するため、プロスペクティブな多施設大規模試験を実施した。

## 2. 目的

### 2.1. 主要目的

- 進行/再発 NSCLC 患者におけるゲフィチニブ投与例における ILD 発症を他の化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し、治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症に対する危険因子を検討する。
- 治療中の進行/再発 NSCLC 患者における ILD の発症率を推定する。

### 2.2. 副次的目的

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、本剤投与時の薬物動態学的特性を評価し、ILD 発症との関連性を検討する。

### 2.3. 探索的目的（現在解析中）

- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD 発症例・非発症例における一塩基多型（以下 SNP と略す）の違いを特定し、ILD 発症リスクの定量化システムを構築する。そのために、化学療法剤投与例においても ILD 発症例・非発症例における SNP の違いを特定し、ゲフィチニブ投与例と比較する。
- 進行/再発 NSCLC 患者のゲフィチニブ投与例において、ILD を発症しやすくすると考えられる蛋白発現パターンを同定する。

### 3. 試験計画

#### 3.1. 全般的なデザイン

本コホート内ケースコントロールスタディは、疫学的手法を用いて実施される観察研究で、経時的な追跡調査の対象となる限定されたコホート内で実施したケースコントロールスタディである（図 1）。当該患者は最も適切であると判断された治療を受けた。

コホートには、本試験実施の 51 施設において、コホートへの参加の同意が得られた 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者が登録された。各患者のコホートへの参加期間は治療開始より最長 12 週間で、新たな治療が開始された場合は、コホートへ再登録した。

コホートで ILD を発症し、同意が得られた患者（暫定ケース）をケースコントロールスタディに登録した（図 2）。ケース 1 例に対し、4 例の対照例（コントロール）を当該ケースの ILD 発症日時点において登録されているコホートの ILD 非発症例の中から無作為抽出により選択した（図 2）。ケース及びコントロールからは ILD の危険因子を疑う詳細なデータを収集した。独立判定委員会（以下 CRB と略す）は、治療法、施設名等についてブラインドした情報を元に、全ての ILD 発症例に対して ILD 判定を行った。また、既存肺についての画像評価も行った。

図 1 コホート内ケースコントロールスタディにおける各患者群

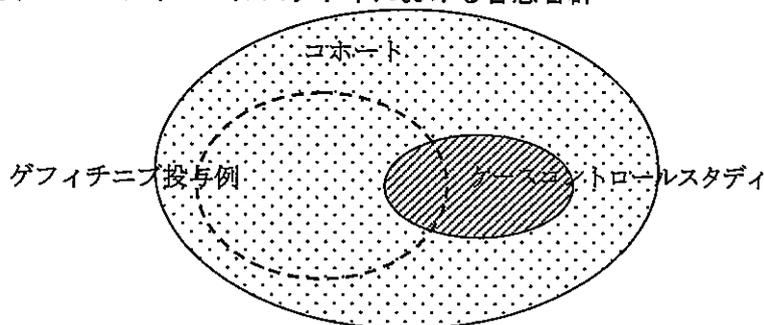
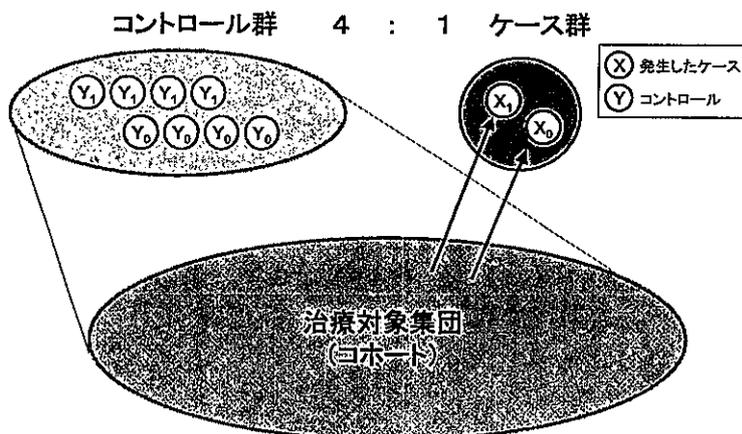
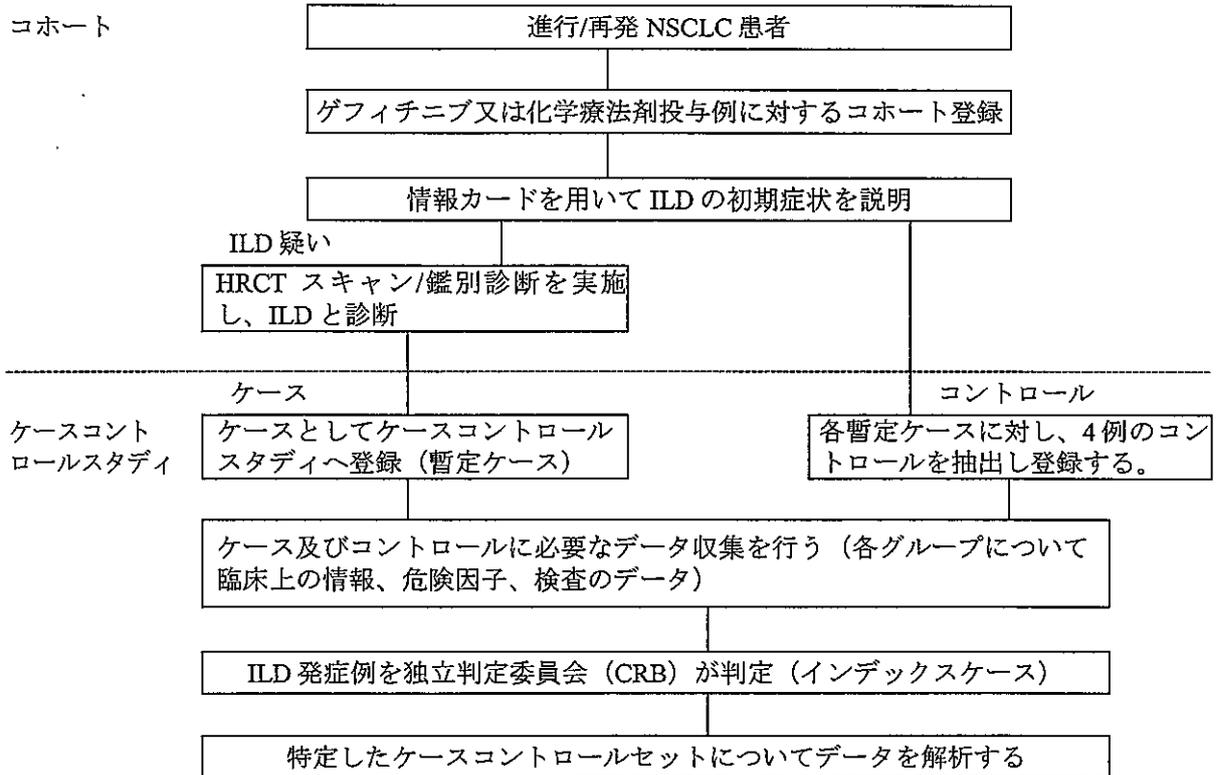


図 2 コホートからのケース及びコントロールの抽出



本試験実施のフローチャートを図3に示す。

図3 試験実施のフロー



## 3.2. 対象

### 3.2.1. コホート

以下の基準を満たした患者をコホートに登録した。

#### 選択基準

1. 1レジメン以上の化学療法歴を有する進行/再発 NSCLC 患者  
抗癌剤の術前補助療法、術後補助療法及び胸腔内投与は1レジメンとして数えない。
2. 化学療法（ゲフィチニブも含まれる）を開始する患者
3. コホート調査に関して文書による同意が得られた患者

### 3.2.2. ケースコントロールスタディ

以下の選択除外基準を満たした患者をケースコントロールスタディに登録した。

#### 選択基準

1. コホートに登録した患者から、主治医が判定したILD発症例（暫定ケース）あるいは個々の暫定ケースに対して無作為に抽出されたILD非発症例（コントロール）
2. ケースコントロールスタディへの参加について文書による同意が得られた患者

#### 除外基準

1. 情報を得る事が困難な患者（他企業の開発治験に参加している患者など）

### 3.3. ケースコントロールスタディにおけるケース及びコントロールの同定

#### 3.3.1. ケースの同定

ILD の正確な診断を行うために種々の観察/測定を行った。まず、ケースの検出感度を上げるために全てのコホート登録患者に対してILDに関する情報（何らかの症状を認めた場合、直ぐに主治医に相談することなど）が記載された情報カードを提供した。また、ILD と他の疾患を区別するためにILD 診断ガイドランスとして診断アルゴリズムを使用した。この診断アルゴリズムは主治医が進行/再発 NSCLC 患者における他の疾患を除外しILD 診断の一貫性を保つために、試験開始前に臨床専門家と共同でデザインしたものである。さらに、最終判断に一貫性を持たせるために、腫瘍専門家、画像専門家、呼吸器専門家からなる CRB において、事前に検討した判断基準に基づいて、臨床情報及び画像情報を元に暫定ケースを評価した。

#### 3.3.2. コントロールの選択

暫定ケース1例につきコントロール4例を、その暫定ケースのILD発症日にコホートに含まれるILD非発症例の中から無作為に選択した。

### 3.4. コホート及びケースコントロールの収集データ

#### 3.4.1. コホート

コホートのデータは、生年月日、性別、治療開始予定日、ゲフィチニブ治療又は化学療法、組織型、及びWHO Performance Status（以下PSと略す）のみ収集した。

#### 3.4.2. ケースコントロール

暫定ケース及びコントロールからはコホートのデータに加えて、臨床的、人口統計学的なデータを収集した。収集したデータは以下のとおり。

確定初期診断日、臨床病期、転移の有無、ILD関連の事象、ILD発症日、喫煙歴、前NSCLC治療、既往歴、合併症、併用薬、既存肺の状態を確認できるCT画像、ILD発症例のILDの転帰など。

既存肺の評価は投与前のHRCT又はCT画像でCRBが行った。評価した項目は以下のとおり。

間質性肺炎の有無（重症度、サブタイプ、蜂巣肺の有無など）、薬剤性肺障害の有無（重症度を含む）、肺気腫の有無（重症度を含む）、放射性肺炎の有無（重症度を含む）、癌性リンパ管症の有無（重症度を含む）、陳旧性肺結核痕の有無、CT画像で肺野全体を評価し、正常肺占有率やMotionless lesion（呼吸性移動制限領域）占有率など。

正常肺占有率（%）は、画像診断で、線維化、気腫性嚢胞、陳旧性肺結核の治癒痕や癌の転移巣、癌性リンパ管症等の異常所見がない正常な肺野の比率とした。Motionless lesion占有率（%）は、画像診断で、手術や、陳旧性肺結核による癒着、あるいは癌の浸潤により、呼吸性移動が制限された肺野の比率とした。

## 4. 統計解析手法

データ解析には、集計表及びロジスティックモデル解析などを用いた。探索的な手法によりILDの危険因子の探索及びモデル構築を行った。独立した疫学諮問委員会が適宜試験デザイン及び解析の評価を行った。ILD発症のオッズ比の推定値及び95%信頼区間は、ケースとコントロールのデータを用いてロジスティックモデル解析により求めた。ILD粗発症率、ILD粗累積発症率の計算はコホートのデータで行った。ILDによる死亡率の計算にはケースのデータを用いた。

## 4. 1. ILD リスクの定量

コホートは、治療法間の不均衡を調整していない ILD 粗発症率を得るために用いる。ケースコントロールは、治療法間の不均衡を調整し、ゲフィチニブの化学療法に対するオッズ比を得るために用いる。また、危険因子の同定に用いる。

### 4. 1. 1. コホートでの ILD リスクの定量

本試験は観察研究であり、治療法間には人口統計学的特性や危険因子の分布に不均衡が存在する。コホートからはゲフィチニブ投与例及び化学療法剤投与例における ILD 粗発症率が得られるが、不均衡が存在することから、それらを治療法間で直接比較することは不適切である。しかし、情報が限られているため、治療法間の不均衡を直接調整できない。

### 4. 1. 2. ケースコントロールでの ILD リスクの定量

ケースコントロールからのみ詳細データが得られるため、ケースコントロールを治療法間の ILD リスクの主要な比較のために使用する。ケースコントロールの解析により治療法間の背景因子の不均衡が適切に調整できる。しかし、ケースに対するコントロールが 4 例と固定されていることから相対的なリスクしか得られない。治療法ごとの発症率、絶対リスクやリスク差は得ることができないが、化学療法と比較したゲフィチニブの ILD リスクのオッズ比と 95%信頼区間は得ることができる。また、ILD の危険因子も同定できる。

## 4. 2. オッズ比

目的である相対リスクはオッズ比として求められる。本ケースコントロールにおいては、コントロールは対応するケースの ILD 発症日にマッチングさせて抽出したため、オッズ比は、発症率比の直接的な推定値となっている。また、ILD 発症は稀なイベントであることより、リスク比の近似的な推定値にもなっているが、若干過大評価となっている。

オッズ比  $X$  とは、ある要因を有する患者においてイベントが発生する確率（オッズ）が、因子を持たない患者より  $X$  倍高いという意味である。

## 4. 3. 危険因子、交絡因子、効果修飾因子の定義

治療方法に依らず ILD リスクを増加させる因子を危険因子という。また、治療法間で危険因子について不均衡が存在すると、治療法間で間違ったリスクの差を導くことになる。このような因子を交絡因子と定義し、解析により調整する必要がある。さらに、ある治療法で他の治療法よりリスクを変化させる因子がある場合、その因子を効果修飾因子と定義する。

## 5. 結果

### 5. 1. 試験期間

本試験は 2003 年 11 月から 2006 年 2 月に実施され、4473 件の登録で終了した。この間 155 件の ILD が主治医から報告され、CRB で確定された ILD 発症件数が 122 件であった。コホートの目標数は 6000 件であったが、本試験の主要目的である ILD 発症の相対リスク推定に必要な ILD 発症件数が 120 件以上を集積できたため終了した。

### 5. 2. 被験者の内訳

#### 5. 2. 1. 被験者の内訳

本試験への登録症例の内訳を図 4 に示した。



## 5. 2. 2. 人口統計学的特性

### 5. 2. 2. 1. コホート

コホート登録例の主な患者背景因子を表 1 に示した。

表 1 コホート登録例の主な患者背景因子

		ゲフィチニブ	化学療法	合計
合計		1872	2551	4423
年齢 (歳) *	65 未満	934 (49.9%)	1319 (51.7%)	2253 (50.9%)
	65 以上	938 (50.1%)	1232 (48.3%)	2170 (49.1%)
	55 未満	320 (17.1%)	420 (16.5%)	740 (16.7%)
	55 以上	1552 (82.9%)	2131 (83.5%)	3683 (83.3%)
性別	男性	986 (52.7%)	1832 (71.8%)	2818 (63.7%)
	女性	886 (47.3%)	719 (28.2%)	1605 (36.3%)
組織型	扁平上皮癌	172 (9.2%)	582 (22.8%)	754 (17.0%)
	腺癌	1589 (84.9%)	1727 (67.7%)	3316 (75.0%)
	大細胞癌	47 (2.5%)	107 (4.2%)	154 (3.5%)
	腺扁平上皮癌	21 (1.1%)	34 (1.3%)	55 (1.2%)
	その他	43 (2.3%)	101 (4.0%)	144 (3.3%)
PS	0	509 (27.2%)	719 (28.2%)	1228 (27.8%)
	1	982 (52.5%)	1546 (60.6%)	2528 (57.2%)
	2	251 (13.4%)	245 (9.6%)	496 (11.2%)
	3	107 (5.7%)	36 (1.4%)	143 (3.2%)
	4	23 (1.2%)	5 (0.2%)	28 (0.6%)

\*: 年齢はデータに基づいて 55 歳で分割することが適切であることが示唆されたため、後述のモデル解析ではこのカテゴリー化した年齢を用いた。

### 5. 2. 2. 2. ケースコントロール

ケースコントロール登録例の主な患者背景因子を表 2 に示した。また、CRB で検討したケースコントロール登録例の既存肺の評価項目を表 3 に示した。

表 2 ケースコントロール登録例の主な患者背景因子

		ケース			コントロール			合計
		ゲフィチニブ	化学療法	合計	ゲフィチニブ	化学療法	合計	
合計		79	43	122	252	322	574	696
年齢 (歳)	65 未満	33 (41.8)	14 (32.6)	47 (38.5)	113 (44.8)	161 (50.0)	274 (47.7)	321 (46.1)
	65 以上	46 (58.2)	29 (67.4)	75 (61.5)	139 (55.2)	161 (50.0)	300 (52.3)	375 (53.9)
	55 未満	8 (10.1)	3 (7.0)	11 (9.0)	43 (17.1)	52 (16.1)	95 (16.6)	106 (15.2)
	55 以上	71 (89.9)	40 (93.0)	111 (91.0)	209 (82.9)	270 (83.9)	479 (83.4)	590 (84.8)
性別	男性	54 (68.4)	38 (88.4)	92 (75.4)	126 (50.0)	234 (72.7)	360 (62.7)	452 (64.9)
	女性	25 (31.6)	5 (11.6)	30 (24.6)	126 (50.0)	88 (27.3)	214 (37.3)	244 (35.1)
NSCLC の初回診断からILD発症までの期間 (年)	<0.5	32 (40.5)	17 (39.5)	49 (40.2)	65 (25.8)	88 (27.3)	153 (26.7)	202 (29.0)
	0.5<1	25 (31.6)	11 (25.6)	36 (29.5)	67 (26.6)	87 (27.0)	154 (26.8)	190 (27.3)
	>=1	22 (27.8)	15 (34.9)	37 (30.3)	120 (47.6)	147 (45.7)	267 (46.5)	304 (43.7)
組織型	扁平上皮癌	15 (19.0)	14 (32.6)	29 (23.8)	27 (10.7)	76 (23.6)	103 (17.9)	132 (19.0)
	腺癌	57 (72.2)	23 (53.5)	80 (65.6)	207 (82.1)	207 (64.3)	414 (72.1)	494 (71.0)
	その他	7 (8.9)	6 (14.0)	13 (10.7)	18 (7.1)	39 (12.1)	57 (9.9)	70 (10.1)

		ケース			コントロール			合計
		ゲフィチニブ	化学療法	合計	ゲフィチニブ	化学療法	合計	
PS	0	13 (16.5)	5 (11.6)	18 (14.8)	68 (27.0)	86 (26.7)	154 (26.8)	172 (24.7)
	1	38 (48.1)	31 (72.1)	69 (56.6)	148 (58.7)	210 (65.2)	358 (62.4)	427 (61.4)
	2-3	28 (35.4)	7 (16.3)	35 (28.7)	36 (14.3)	26 (8.1)	62 (10.8)	97 (13.9)
喫煙歴	無	17 (21.5)	4 (9.3)	21 (17.2)	113 (44.8)	79 (24.5)	192 (33.4)	213 (30.6)
	有	61 (77.2)	39 (90.7)	100 (82.0)	139 (55.2)	243 (75.5)	382 (66.6)	482 (69.3)
	不明	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
前ゲフィチニブ治療	無	77 (97.5)	36 (83.7)	113 (92.6)	241 (95.6)	224 (69.6)	465 (81.0)	578 (83.0)
	有	2 (2.5)	7 (16.3)	9 (7.4)	11 (4.4)	98 (30.4)	109 (19.0)	118 (17.0)
前化学療法	無	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	7 (2.2)	7 (1.2)	8 (1.1)
	有	79 (100.0)	42 (97.7)	121 (99.2)	252 (100.0)	315 (97.8)	567 (98.8)	688 (98.9)
前放射線療法	無	42 (53.2)	25 (58.1)	67 (54.9)	137 (54.4)	153 (47.5)	290 (50.5)	357 (51.3)
	有	37 (46.8)	18 (41.9)	55 (45.1)	115 (45.6)	169 (52.5)	284 (49.5)	339 (48.7)

( ): %

表 3 CRB で検討したケースコントロール登録例の既存肺の評価項目

		ケース			コントロール			合計
		ゲフィチニブ	化学療法	合計	ゲフィチニブ	化学療法	合計	
合計		77	38	115	240	280	520	635
既存の IP	無	61 (79.2)	23 (60.5)	84 (73.0)	231 (96.3)	242 (86.4)	473 (91.0)	557 (87.7)
	有	16 (20.8)	15 (39.5)	31 (27.0)	9 (3.8)	38 (13.6)	47 (9.0)	78 (12.3)
既存の肺気腫	無	41 (53.2)	15 (39.5)	56 (48.7)	176 (73.3)	150 (53.6)	326 (62.7)	382 (60.2)
	有	36 (46.8)	23 (60.5)	59 (51.3)	64 (26.7)	129 (46.1)	193 (37.1)	252 (39.7)
	N/A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
既存の癌性リンパ管症	無	58 (75.3)	37 (97.4)	95 (82.6)	191 (79.6)	251 (89.6)	442 (85.0)	537 (84.6)
	有	19 (24.7)	1 (2.6)	20 (17.4)	49 (20.4)	29 (10.4)	78 (15.0)	98 (15.4)
既存の放射性肺臓炎	無	14 (18.2)	7 (18.4)	21 (18.3)	27 (11.3)	30 (10.7)	57 (11.0)	78 (12.3)
	有	10 (13.0)	6 (15.8)	16 (13.9)	35 (14.6)	81 (28.9)	116 (22.3)	132 (20.8)
	N/A	53 (68.8)	25 (65.8)	78 (67.8)	178 (74.2)	169 (60.4)	347 (66.7)	425 (66.9)
正常肺占有率	10-50%	37 (48.1)	12 (31.6)	49 (42.6)	56 (23.3)	77 (27.5)	133 (25.6)	182 (28.7)
	60-100%	40 (51.9)	26 (68.4)	66 (57.4)	184 (76.7)	203 (72.5)	387 (74.4)	453 (71.3)
Motionless lesion 占有率	0-20%	39 (50.6)	28 (73.7)	67 (58.3)	171 (71.3)	206 (73.6)	377 (72.5)	444 (69.9)
	30-70%	38 (49.4)	10 (26.3)	48 (41.7)	69 (28.8)	74 (26.4)	143 (27.5)	191 (30.1)

( ): %, IP : 間質性肺炎

### 5.3. コホートの結果

#### 5.3.1. ILD の粗累積発症率及び粗発症率

コホート解析セットを用いた ILD の粗累積発症率を表 4 に示した。

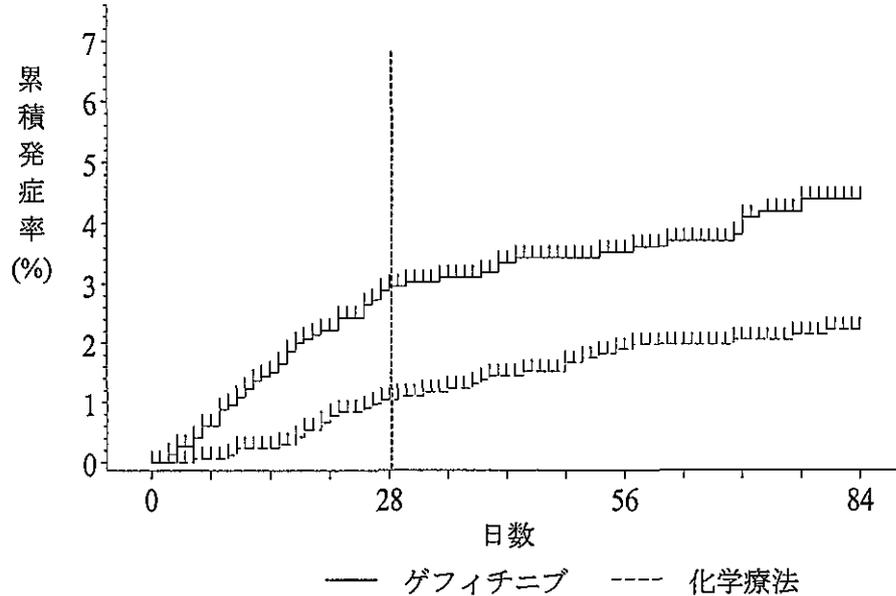
表 4 コホート解析セットを用いた ILD の粗累積発症率

	ゲフィチニブ	化学療法	合計
合計	1482 例	1677 例	3159 例
ILD 発症例数	59 例	35 例	94 例
粗累積発症率	3.98%	2.09%	2.98%
95%信頼区間の下限	3.04%	1.46%	2.41%
95%信頼区間の上限	5.11%	2.89%	3.63%

初回登録データのみを用いた結果

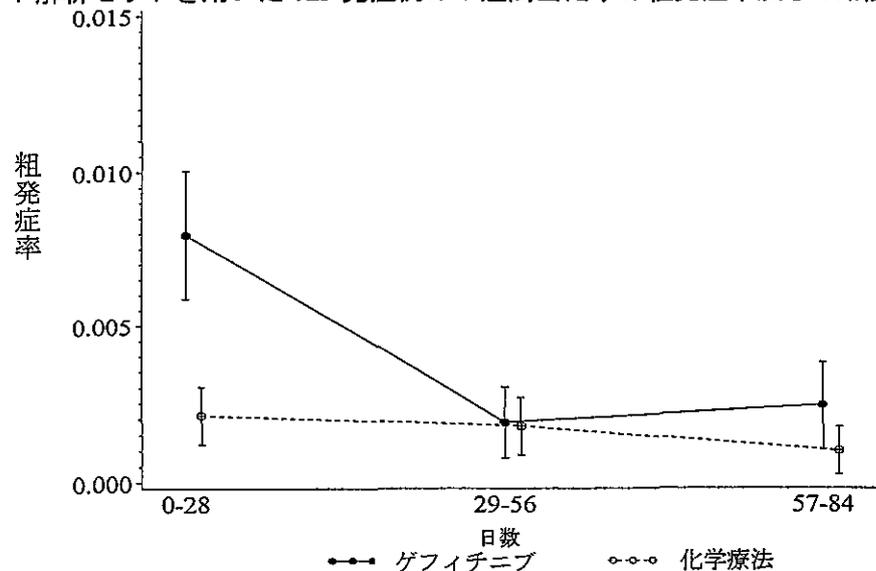
Kaplan-Meier法による ILD の粗累積発症率を図 5 に示した。

図 5 Kaplan-Meier法による ILD 粗累積発症率 (初回登録データのみを用いた結果)



粗発症率を期間別に分類し図 6 に示した。コホートにおける 12 週間の追跡期間全体での 1 週間当たりの発症率は、ゲフィチニブ投与例では 0.00445 (95%信頼区間: 0.00347-0.00544)、化学療法例では 0.00170 (95%信頼区間: 0.00120-0.00221) であった。

図 6 コホート解析セットを用いた ILD 発症例の 1 週間当たりの粗発症率及び 95%信頼区間



## 5. 4. ケースコントロールスタディの結果

### 5. 4. 1. 危険因子、交絡因子、効果修飾因子の候補の特定方法

#### 5. 4. 1. 1. ステップ1：集計表解析

危険因子、交絡因子（治療法間で不均衡があるILDに関連する変数）、効果修飾因子（治療特異的なリスク因子）の候補を特定するために、各因子を個別に検討した。検討した主な因子は以下のとおり。

患者背景因子（年齢、性別、喫煙の有無、NSCLCの初回診断からILD発症までの期間、組織型、転移の有無、進行/再発）前化学療法、前放射線療法、併用薬、主治医判定による既存肺の状態、CRB判定によるCTでの既存肺の状態等。

交絡因子の候補はゲフィチニブと化学療法の粗オッズ比とその因子についての調整オッズ比（共通オッズ比のMantel-Haenszel推定値）の変化が10%を超えるものとした。効果修飾因子については、その因子の層間における治療法間のオッズ比の一様性を検定するためのBreslow-Day検定においてp値が0.2を下回るものとした。危険因子についてはオッズ比が2を超える、あるいは0.5より小さいものとした。

結果の信頼性を向上させるため、各カテゴリーに例数が少ない因子の場合は、内容を検討し、疫学諮問委員会の合意を得て、似たカテゴリーで合計したり、削除したりした。

#### 5. 4. 1. 2. 集計表解析の結果

集計表解析の結果から得られたゲフィチニブ/化学療法の粗オッズ比を表5に示した。

表5 治療法間の粗オッズ比

ケース		コントロール		オッズ比	95%信頼区間	
ゲフィチニブ	化学療法	ゲフィチニブ	化学療法		下限	上限
79	43	252	322	2.35	1.56	3.52

集計表解析における各因子で層別した治療法のオッズ比を表6及び表7に示した。表にはそれぞれの因子の各カテゴリー内でのオッズ比に加え、それらの因子を調整した共通オッズ比のMantel-Haenszel推定値も示した。

表6 各因子で層別した治療法のオッズ比

		ケース		コントロール		オッズ比	95%信頼区間		Breslow-Day検定p値	共通オッズ比のMantel-Haenszel推定値	95%信頼区間	
		ゲフィチニブ	化学療法	ゲフィチニブ	化学療法		下限	上限			下限	上限
年齢（歳）	65未満	33	14	113	161	3.36	1.72	6.56	p=0.161	2.32	1.54	3.48
	65以上	46	29	139	161	1.84	1.10	3.08				
年齢（歳）	55未満	8	3	43	52	3.22	0.81	12.91	p=0.644	2.37	1.57	3.56
	55以上	71	40	209	270	2.29	1.50	3.52				
性別	男性	54	38	126	234	2.64	1.65	4.21	p=0.616	2.81	1.84	4.29
	女性	25	5	126	88	3.49	1.29	9.47				
NSCLCの初回診断からILD発症までの期間（年）	0.5未満	32	17	65	88	2.55	1.30	4.98	p=0.620	2.36	1.57	3.55
	0.5以上	25	11	67	87	2.95	1.36	6.42				
	1未満	22	15	120	147	1.80	0.89	3.62				
組織型	扁平上皮癌	15	14	27	76	3.02	1.29	7.06	p=0.682	2.61	1.71	3.97
	腺癌	57	23	207	207	2.48	1.47	4.17				
	大細胞癌	1	2	9	15	0.83	0.07	10.55				
	腺扁平上皮癌	4	2	1	6	12.00	0.80	180.97				
	その他	2	2	8	18	2.25	0.27	18.93				

		ケース		コントロール		オッズ比	95%信頼区間		Breslow-Day 検定 p 値	共通オッズ比の Mantel-Haenszel 推定値	95%信頼区間	
		ゲフィチニブ	化学療法	ゲフィチニブ	化学療法		下限	上限			下限	上限
組織型	扁平上皮癌	15	14	27	76	3.02	1.29	7.06	p=0.927	2.59	1.71	3.94
	腺癌	57	23	207	207	2.48	1.47	4.17				
	その他	7	6	18	39	2.53	0.74	8.61				
PS	0	13	5	68	86	3.29	1.12	9.68	p=0.419	2.08	1.37	3.16
	1	38	31	148	210	1.74	1.04	2.92				
	2	20	7	32	24	2.14	0.78	5.89				
	3	8	0	4	2							
PS	0	13	5	68	86	3.29	1.12	9.68	p=0.450	2.13	1.41	3.24
	1	38	31	148	210	1.74	1.04	2.92				
	2-3	28	7	36	26	2.89	1.10	7.62				
喫煙歴	無	17	4	113	79	2.97	0.96	9.17	p=0.018	2.72	1.80	4.13
	有	53	39	131	217	2.25	1.41	3.59				
	喫煙中	8	0	8	26							
	不明	1	0	0	0							
喫煙歴	無	17	4	113	79	2.97	0.96	9.17	p=0.893	2.77	1.82	4.22
	有/喫煙中	61	39	139	243	2.73	1.74	4.30				
	不明	1	0	0	0							
前ゲフィチニブ無治療	無	77	36	241	224	1.99	1.29	3.07	p=0.781	2.01	1.32	3.07
	有	2	7	11	98	2.55	0.47	13.80				
前放射線療法	無	42	25	137	153	1.88	1.09	3.24	p=0.254	2.32	1.55	3.48
	有	37	18	115	169	3.02	1.64	5.57				

Breslow-Day 検定：カテゴリー間のオッズ比の一様性の検定

表 7 CRB 判定による既存肺の状態で層別した治療法のオッズ比

		ケース		コントロール		オッズ比	95%信頼区間		Breslow-Day 検定 p 値	共通オッズ比の Mantel-Haenszel 推定値	95%信頼区間	
		ゲフィチニブ	化学療法	ゲフィチニブ	化学療法		下限	上限			下限	上限
既存の IP	無	61	23	231	242	2.78	1.66	4.64	p=0.403	3.04	1.92	4.81
	有	16	15	9	38	4.50	1.64	12.39				
既存の IP のサブタイプ	IP 無	61	23	231	242	2.78	1.66	4.64	p=0.643	3.07	1.93	4.88
	UIP	7	8	2	12	5.25	0.86	32.02				
	NSIP	0	1	0	3							
	DIP	0	0	0	1							
	その他	9	6	7	22	4.71	1.24	17.97				
既存の IP の重症度	IP 無	61	23	231	242	2.78	1.66	4.64	p=0.287	3.10	1.95	4.91
	軽度	8	7	8	20	2.86	0.78	10.53				
	中等度	5	7	1	13	9.29	0.90	95.95				
	高度	3	1	0	5							
既存の IP の重症度	IP 無	61	23	231	242	2.78	1.66	4.64	p=0.229	3.10	1.96	4.92
	軽度	8	7	8	20	2.86	0.78	10.53				
	中等/高度	8	8	1	18	18.00	1.92	168.99				
既存の蜂巣肺の有無	IP 無	61	23	231	242	2.78	1.66	4.64	p=0.677	3.06	1.93	4.84
	無	8	7	6	23	4.38	1.13	16.99				
	有	8	8	3	15	5.00	1.03	24.28				
既存の肺気腫	無	41	15	176	150	2.33	1.24	4.38	p=0.495	2.71	1.75	4.19
	有	36	23	64	129	3.15	1.73	5.77				
	N/A	0	0	0	1							

		ケース		コントロール		オッズ比	95%信頼区間		Breslow-Day 検定 p 値	共通オッズ比の Mantel-Haenszel 推定値	95%信頼区間	
		ゲフィチニブ	化学療法	ゲフィチニブ	化学療法		下限	上限			下限	上限
既存の肺気腫の重症度	無	41	15	176	150	2.33	1.24	4.38	p=0.845	2.66	1.71	4.12
	軽度	22	13	36	56	2.63	1.18	5.88				
	中等度	10	8	16	43	3.36	1.13	10.02				
	高度	4	2	12	30	5.00	0.81	31.00				
既存の癌性リンパ管症	無	58	37	191	251	2.06	1.31	3.24	p=0.083	2.40	1.55	3.70
	有	19	1	49	29	11.24	1.43	88.46				
既存の放射性肺炎	無/不明	67	32	205	199	2.03	1.28	3.23	p=0.285	2.23	1.46	3.42
	有	10	6	35	81	3.86	1.30	11.44				
既存の放射性肺炎の重症度	無/不明	67	32	205	199	2.03	1.28	3.23	p=0.212	2.21	1.45	3.39
	軽度	1	1	2	3	1.50	0.06	40.63				
	中等度	0	1	5	5							
	高度	9	4	28	73	5.87	1.67	20.59				
陳旧性肺結核痕	無	66	34	227	246	2.10	1.34	3.30	p=0.076	2.40	1.57	3.67
	有	11	4	13	34	7.19	1.94	26.68				
正常肺占有率	10%	1	0	0	4				p=0.175	2.38	1.55	3.65
	20%	1	0	5	3							
	30%	13	1	15	17	14.73	1.72	126.38				
	40%	11	4	11	26	6.50	1.70	24.93				
	50%	11	7	25	27	1.70	0.57	5.06				
	60%	10	7	42	48	1.63	0.57	4.67				
	70%	14	6	65	61	2.19	0.79	6.06				
	80%	9	9	44	59	1.34	0.49	3.66				
	90%	5	4	27	27	1.25	0.30	5.17				
	100%	2	0	6	8							
正常肺占有率	10-50%	37	12	56	77	4.24	2.03	8.85	p=0.047	2.36	1.54	3.61
	60-100%	40	26	184	203	1.70	1.00	2.89				
Motionless lesion 占有率	0%	27	20	116	130	1.51	0.81	2.84	p=0.208	2.22	1.45	3.40
	10%	4	2	14	26	3.71	0.60	22.87				
	20%	8	6	41	50	1.63	0.52	5.06				
	30%	13	7	28	24	1.59	0.55	4.63				
	40%	3	1	6	15	7.50	0.65	87.19				
	50%	18	2	32	27	7.59	1.61	35.71				
	60%	2	0	2	4							
Motionless lesion 占有率	0-20%	39	28	171	206	1.68	0.99	2.84	p=0.060	2.28	1.49	3.49
	30-70%	38	10	69	74	4.08	1.89	8.80				

IP：間質性肺炎、Breslow-Day 検定：カテゴリ間のオッズ比の一様性の検定

集計表解析の結果から得られた各因子のILDに対する未調整の粗オッズ比を表8及び表9に示した。

表8 各因子の粗オッズ比

	ケース	コントロール	オッズ比	95%信頼区間	
				下限	上限
年齢（歳）	65未満	47	274		
	65以上	75	300	1.46	0.98 2.17

		ケース	コントロール	オッズ比	95%信頼区間	
					下限	上限
年齢 (歳)	55 未満	11	95			
	55 以上	111	479	2.00	1.04	3.86
性別	男性	92	360			
	女性	30	214	0.55	0.35	0.86
NSCLC の初回診断から ILD 発症までの期間 (年)	0.5 未満	49	153			
	0.5 以上 1 未満	36	154	0.73	0.45	1.19
	1 以上	37	267	0.43	0.27	0.69
組織型	扁平上皮癌	29	103			
	腺癌	80	414	0.69	0.43	1.11
	その他	13	57	0.81	0.39	1.68
PS	0	18	154			
	1	69	358	1.65	0.95	2.86
	2	27	56	4.13	2.11	8.06
	3	8	6	11.41	3.56	36.60
PS	0	18	154			
	1	69	358	1.65	0.95	2.86
	2-3	35	62	4.83	2.55	9.16
喫煙歴	無	21	192			
	有	92	348	2.42	1.46	4.01
	喫煙中	8	34	2.15	0.88	5.25
	不明	1	0			
喫煙歴	無	21	192			
	有/喫煙中	100	382	2.39	1.45	3.95
	不明	1	0			
前ゲフィチニブ治療	無	113	465			
	有	9	109	0.34	0.17	0.69
前放射線療法	無	67	290			
	有	55	284	0.84	0.57	1.24
心血管系の合併症	無	111	555			
	有	11	19	2.89	1.34	6.25

表 9 CRB 判定による既存肺の状態を示す各因子の粗オッズ比

		ケース	コントロール	オッズ比	95%信頼区間	
					下限	上限
既存の IP	無	84	473			
	有	31	47	3.71	2.23	6.18
既存の IP のサブタイプ	IP 無	84	473			
	UIP	15	14	6.03	2.81	12.96
	NSIP	1	3	1.88	0.19	18.26
	DIP	0	1			
	その他	15	29	2.91	1.50	5.66
既存の IP のサブタイプ	IP 無	84	473			
	軽度	15	28	3.02	1.55	5.89
	中等度	12	14	4.83	2.16	10.80
	高度	4	5	4.50	1.19	17.12
既存の IP の重症度	IP 無	84	473			
	軽度	15	28	3.02	1.55	5.89
	中等/高度	16	19	4.74	2.34	9.59
既存の蜂巣肺の有無	IP 無	84	473			
	無	15	29	2.91	1.50	5.66
	有	16	18	5.01	2.46	10.20

		ケース	コントロール	オッズ比	95%信頼区間	
					下限	上限
既存の薬剤性肺障害	無	110	517			
	有	4	2	9.40	1.70	51.96
	N/A	1	1	4.70	0.29	75.72
既存の薬剤性肺障害の重症度	無	110	517			
	軽度	1	0			
	中等度	3	1	14.10	1.45	136.82
	高度	0	1			
既存の肺気腫	無	56	326			
	有	59	193	1.78	1.18	2.67
	N/A	0	1			
既存の肺気腫の重症度	無	56	326			
	軽度	35	92	2.21	1.37	3.58
	中等度	18	59	1.78	0.98	3.23
	高度	6	42	0.83	0.34	2.05
既存の癌性リンパ管症	無	95	442			
	有	20	78	1.19	0.70	2.04
既存の放射性肺炎	無	21	57			
	有	16	116	0.37	0.18	0.77
	N/A	78	347	0.61	0.35	1.07
既存の放射性肺炎	無/N/A	99	404			
	有	16	116	0.56	0.32	0.99
既存の放射性肺炎の重症度	無/N/A	99	404			
	軽度	2	5	1.63	0.31	8.54
	中等度	1	10	0.41	0.05	3.23
	高度	13	101	0.53	0.28	0.97
陳旧性肺結核痕	無	100	473			
	有	15	47	1.51	0.81	2.81
正常肺占有率	10%	1	4			
	20%	1	8	0.50	0.02	10.25
	30%	14	32	1.75	0.18	17.10
	40%	15	37	1.62	0.17	15.73
	50%	18	52	1.38	0.15	13.21
	60%	17	90	0.76	0.08	7.18
	70%	20	126	0.63	0.07	5.97
	80%	18	103	0.70	0.07	6.62
	90%	9	54	0.67	0.07	6.66
	100%	2	14	0.57	0.04	8.05
正常肺占有率	10-50%	49	133			
	60-100%	66	387	0.46	0.30	0.70
Motionless lesion 占有率	0%	47	246			
	10%	6	40	0.79	0.32	1.96
	20%	14	91	0.81	0.42	1.53
	30%	20	52	2.01	1.10	3.68
	40%	4	21	1.00	0.33	3.04
	50%	20	59	1.77	0.98	3.22
	60%	2	6	1.74	0.34	8.91
	70%	2	5	2.09	0.39	11.11
Motionless lesion 占有率	0-20%	67	377			
	30-70%	48	143	1.89	1.24	2.87

IP：間質性肺炎

集計表解析の結果、以下の変数が選択されステップ 2 のロジスティックモデル解析に使用した。

1) 交絡因子の候補

- 性別 (男性/女性)
- 組織型 (扁平上皮癌/腺癌/その他)
- PS (0/1/2-3)
- ゲフィチニブ治療 (無/有)
- 喫煙歴 (無/有)
- CRB 判定による癌性リンパ管症の有無
- CRB 判定による既存の間質性肺炎の重症度 (無/軽度/中等度+高度)
- CRB 判定による既存の肺気腫の重症度 (無/軽度/中等度/高度)

2) 治療の効果修飾因子の候補

- 年齢
- 喫煙歴
- 胸水の有無
- CRB 判定による正常肺占有率
- CRB 判定による Motionless lesion 占有率

3) 他の危険因子の候補

- 年齢 (<55/>=55)
- NSCLC の初回診断から ILD 発症までの期間
- 心血管系の合併症
- CRB 判定による既存の蜂巣肺
- CRB 判定による既存の肺気腫

#### 5.4.1.3. ステップ 2 : ロジスティックモデル解析

交絡因子、効果修飾因子、他の危険因子を同時に考慮して、ゲフィチニブ治療と化学療法との調整オッズ比を求めた。モデルの選択にあたっては段階的に行い、それぞれの段階では以下のことを行った。

- 交絡因子候補を全て含めたモデルから 1 つ 1 つの因子を取り除くことにより生ずる治療法間のオッズ比の変化率を調べ、その変化率が最も小さい順に 1 つ 1 つ取り除き、10%以上変化する交絡因子のみ残す。
- 次に効果修飾因子候補及びそれらと、治療法との交互作用をモデルに追加し、交互作用の p 値が 0.2 より小さなもののみを残す (結果的に効果修飾因子は残らなかった)。
- その他の危険因子候補をモデルに加え、p 値が 0.2 より小さな因子のみを残す。
- 選択された危険因子のペアごとに、それら因子と因子間の交互作用項のみを含むロジスティックモデルを作り、交互作用の p 値が 0.2 より小さなもののみを選び出す。そして、それらを上記ステップで作成したモデルに含め、p 値が 0.2 より小さなもののみを残す。
- 最終のモデルは疫学諮問委員会で合意を得る。

効果修飾因子の候補およびそれらと治療法との間の交互作用がモデルから順次取り除かれる際の p 値は以下のとおりであった。

- 年齢 (<55/>=55) (p=0.801)
- 胸水の有無 (p=0.619)
- CRB 判定による Motionless lesion 占有率 (p=0.550)
- 喫煙歴 (p=0.372)
- CRB 判定による癌性リンパ管症有無 (p=0.250)

ただし、CRB 判定による正常肺占有率と治療法との交互作用については、その他の危険因子がモデルに加えられた後に再度検討され、その p 値が 0.383 であったことより、最終的にモデルから取り除かれた。

#### 5.4.1.4. ロジスティックモデル解析の結果

最終モデルによるロジスティック回帰分析の結果を表 10 に示した。

表 10 最終モデルによるロジスティックモデル解析の結果

説明変数	オッズ比 推定値	95%信頼区間		p 値
		下限	上限	
治療 (ゲフィチニブ/化学療法)	3.23	1.94	5.40	<0.001
年齢 (>=55/<=54)	1.92	0.91	4.09	0.089
PS (1/0)	1.57	0.83	2.97	0.001
PS (2-3/0)	4.02	1.85	8.74	
喫煙歴 (有/無)	4.43	1.87	10.47	<0.001
NSCLC の初回診断から ILD 発症までの期間				0.001
0.5 年から 1 年未満/0.5 年未満	0.65	0.37	1.14	
1 年以上/0.5 年未満	0.35	0.20	0.62	
心血管系の合併症 (有/無)	2.44	0.88	6.80	0.088
既存の IP の重症度				<0.001
軽度/IP 無	4.80	1.83	12.63	
中等度-高度/IP 無	5.55	1.40	21.99	
既存の肺気腫の重症度				0.141
軽度/肺気腫無	1.57	0.89	2.79	
中等度/肺気腫無	1.04	0.49	2.23	
高度/肺気腫無	0.47	0.16	1.40	
正常肺占有率 (10-50%/60-100%)	7.22	2.52	20.64	<0.001
喫煙歴×正常肺占有率				0.005
喫煙歴無×正常肺占有率 60-100% (基準)	1.00			
喫煙歴無×正常肺占有率 10-50%	7.22	2.52	20.64	
喫煙歴有×正常肺占有率 60-100%	4.43	1.87	10.47	
喫煙歴有×正常肺占有率 10-50%	5.42	2.08	14.12	
既存の IP の重症度 (軽度/IP 無) ×正常肺占有率				0.125
既存の IP の重症度 : IP 無×正常肺占有率 60-100% (基準)	1.00			
既存の IP の重症度 : 軽度×正常肺占有率 60-100%	4.80	1.83	12.63	
既存の IP の重症度 : 中等度-高度×正常肺占有率 60-100%	5.55	1.40	21.99	
既存の IP の重症度 : IP 無×正常肺占有率 10-50%	7.22	2.52	20.64	
既存の IP の重症度 : 軽度×正常肺占有率 10-50%	6.08	1.09	33.98	
既存の IP の重症度 : 中等度-高度×正常肺占有率 10-50%	25.27	5.74	111.28	

IP : 間質性肺炎

交絡因子による調整を行った場合のゲフィチニブの化学療法に対する調整オッズ比 (3.23) は、粗オッズ比 (2.35) より高かった。なお、ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず、ILD 発症のリスク増加に関与する重要な危険因子が示された (例 : PS 0 と比較した PS 2-3 [オッズ比 : 4.02])。効果修飾因子は見つからなかった。このことから、ゲフィチニブ投与例における ILD 発症のリスクは、患者の背景因子に依らず化学療法よりも約 3.23 倍高いことが示された。

## 5. 4. 2. 治療法間の不均衡を調整した調整 ILD 発症率

コホートにおける 2 つの治療法それぞれで観察された ILD 発症率は、治療法間に存在する不均衡について調整する必要がある。しかし、そのような予測値を計算するためには、幾つかの仮定や外挿が必要になる。しかしながら、近似だとしても、未調整の 12 週時の累積発症率推定値（4.0%、95%信頼区間：3.1-5.1 及び 2.1%、95%信頼区間：1.5-2.9）を補うための情報として有用であると考えられる。その計算をするためには、12 週時の調整リスク比及びコホートからの粗累積発症率を組み合わせる必要がある。本試験のデザインのもとでは、ケースコントロールから得られる調整オッズ比はコホートにおける調整発症率比の直接的な推定値であること、及び、ある一定期間の後のリスク比は発症率比よりも低くなることから、調整リスク比の推定値を導くことができる。調整リスク比と調整発症率比との間の比は、粗リスク比（ $4.0/2.1=1.91$ ）と粗発症率比（ $0.00445/0.00170=2.61$ ）との間の比によって近似できるものと仮定すると、その比は  $1.91/2.61=0.73$  となる。この仮定のもとに、ゲフィチニブ投与例が、もし化学療法を受けたと仮定した場合のリスクおよびその逆の場合のリスクを計算することができる。よって、全コホートがいずれか一方の治療法を受けたと仮定した場合の予測リスクの期待値を推定することが可能となる。

コホートの全例がゲフィチニブを投与されたと仮定した場合の ILD の累積発症率は 4.5%（95%信頼区間：2.4-8.4%）と推定された。

同様に、コホートの全例が化学療法を受けたと仮定した場合の ILD の累積発症率は 1.9%（95%信頼区間：0.8-4.6%）と推定された。

## 5. 4. 3. 投与開始後 28 日以内の ILD 発症例における解析結果の要約

治療開始後 28 日間のデータのみを用いてロジスティックのモデル選択を行った。その結果、信頼区間は重複しているが、調整オッズ比は 3.80（95%信頼区間：1.90-7.60）で、12 週間のデータを使用した場合の調整オッズ比 3.23（95%信頼区間：1.94-5.40）より高かった。29 日以降の 8 週間の調整オッズ比は 2.51（95%信頼区間：1.08-5.80）であった。つまり、化学療法と比較してゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、とくに投薬開始後 4 週間以内で高かった。

## 5. 5. ILD の予後

### 5. 5. 1. ILD の予後

ILD の予後についての集計を表 11 に示した。ILD 発症例における ILD による死亡率はゲフィチニブと化学療法で同程度であった。

表 11 ILD 発症例の予後

	ゲフィチニブ (79 例)		化学療法 (43 例)		合計 (122 例)	
死亡	25 例	31.6%	12 例	27.9%	37 例	30.3%
生存	54 例	68.4%	31 例	72.1%	85 例	69.7%

死亡：ILD による死亡例、生存：ILD で死亡していない症例

### 5. 5. 2. 予後に関するロジスティックモデル分析

治療に関わらず予後不良因子として以下の因子が示唆された。

- 65 歳以上
- 喫煙
- 既存の間質性肺炎
- 治療前の CT 画像を用いた CRB 判定による正常肺占有率が低いこと
- 治療前の CT 画像を用いた CRB 判定による Motionless lesion 占有率が高いこと

ILD 発症例における死亡のリスクはゲフィチニブと化学療法で同程度であった（調整オッズ比 1.05、95%信頼区間：0.35-3.16）。

## 5.6. 母集団薬物動態解析結果の要約

副次的評価項目である母集団薬物動態解析（以下、PPK 解析と略す）の対象症例は 336 例であり、ケース 51 例、コントロール 116 例、その他 169 例であった。ケース以外を ILD 非発症例（計 285 例）として併せて評価を行った。対象症例 336 例から、sparse サンプルング法により血漿中ゲフィチニブ濃度データ（n=1891）が得られた。採血時点は、初回投与時に投与後 1~3 時間、3~8 時間、約 24 時間（2 回目投薬直前）及び定常状態時の投与直前、投与後 1~3 時間、3~8 時間の計 6 点であった。また、ケースは、ILD 発症時に可能であれば 1 点採血を行った。27 例で ILD 発症時の血漿中ゲフィチニブ濃度が得られた。

得られた血漿中ゲフィチニブ濃度データを用いて、PPK 解析を実施した。

解析に用いた血漿中ゲフィチニブ濃度データはラグタイムを含む 1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルによくあてはまることが確認された。次に経口クリアランス（CL/f）及び見かけの分布容積（V/f）に影響を及ぼす因子を検討した。その結果、血清  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白、年齢、CYP3A4 誘導剤の併用が CL/f に影響を及ぼす因子であることが示された。また、ILD 発症時には、非発症時に比べ CL/f が有意に低下していることが示された。一方、V/f に影響を及ぼす因子として血清  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白及び体重が認められた。

CL/f 及び V/f に上述の因子を組み込んだ PPK モデル（共変量モデル）を用いて、ベジアン法により各患者の PK パラメータ（CL/f、Vd/f、Ka 及び  $T_{lag}$ ）を推定した。これらの PK パラメータを用いて各症例におけるゲフィチニブの曝露量（AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ ）を算出した。

ILD 発症例の非発症時の曝露量と ILD 非発症例の曝露量を比較したところ、明らかな差異は認められなかった。一方、ILD 発症時に採血が実施できた症例において、ILD 発症時のゲフィチニブの曝露量を評価したところ、ゲフィチニブの曝露量は ILD 非発症時よりも発症時の方が高い傾向が認められた。

## 5.7. 重篤な有害事象の要約

重篤な有害事象はコホートのゲフィチニブ投与例のみで収集した。重篤な有害事象の要約を表 12 に示した。ゲフィチニブ投与例の治療関連死は 1.6%で、主な死因は ILD によるものであった。

表 12 重篤な有害事象の要約

	ゲフィチニブ（のべ症例数 1886 例）	
重篤な有害事象	198	10.5%
重篤な有害事象による投与中止	122	6.5%
死亡に至る重篤な有害事象	38	2.0%
治療関連死	30	1.6%
重篤な副作用	142	7.5%

## 6. 結論

### 6.1. 主要評価項目

本試験より、進行/再発 NSCLC 患者における ILD 発症のリスクが化学療法に比べゲフィチニブで高いことが示された。投薬開始後 12 週間以内のゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整した上で（調整オッズ比）、化学療法の約 3.23 倍（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。

化学療法と比較してゲフィチニブによるILD発症のリスクは、とくに治療開始後4週間以内で高かった。治療開始後28日以内における調整オッズ比は3.80(95%信頼区間:1.90-7.60)で、治療開始29日以降の8週間の調整オッズ比は2.51(95%信頼区間:1.08-5.80)であった。

ゲフィチニブ、化学療法剤の投与に関わらず、以下の因子がILD発症の危険因子と特定された。

- 喫煙歴有、既存の間質性肺炎、NSCLCの初回診断からILD発症までの期間が6ヶ月以内であること、PS不良(2以上)、正常肺占有率(CT画像による)が低いこと(50%以下)、年齢(55歳以上)、心血管系の合併症を有していること

コホートに初回登録された全症例でのILD粗累積発症率は2.98%(94/3159例)であった。ゲフィチニブ投与例では3.98%(59/1482例)、化学療法剤投与例では2.09%(35/1677例)であった(ただし治療法間の背景因子の偏りを考慮していない)。

## 6.2. 付随結果

本試験に登録した患者のプロファイルから、ゲフィチニブによる治療は、女性、非喫煙者、腺癌、既存の間質性肺炎を有しない、CT画像で認められる他の肺疾患(肺気腫など)を有しない患者に対してより多く行われていた。実地臨床では既にILD発症リスクの低い患者に選択的にゲフィチニブによる治療が行われていることが示唆された。

ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず、ILD発症のリスク増加に関与する重要な危険因子が示された(例:PS0と比較したPS2-3[オッズ比:4.02])。

治療特有のILD発症リスクは見つからなかった。

ILD発症例のうち、ILDによる死亡例はゲフィチニブ投与例で25/79例(31.6%)、化学療法剤投与例で12/43例(27.9%)であった。

## 6.3. おわりに

本試験の結果より、進行/再発NSCLC治療におけるILD発症に関するリスクについての重要な情報が得られた。

治療開始前に種々のILDの危険因子を有する患者には、十分な注意が必要であり、個々の患者でのベネフィットとリスクを考慮して治療の選択をすべきである。

## 7. 引用文献

1. 社内資料: アストラゼネカ株式会社 ゲフィチニブ(イレッサ錠250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家委員会中間報告 2003年
2. 社内資料: アストラゼネカ株式会社 ゲフィチニブ(イレッサ錠250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議最終報告 2003年
3. 吉田茂: ゲフィチニブプロスペクティブ調査(特別調査)結果報告 医薬ジャーナル, 41(2): 772-789, 2005

## 8. 試験実施組織

### 臨床試験調整医師

福岡 正博	近畿大学医学部附属病院
工藤 翔二	日本医科大学付属病院
加藤 治文	東京医科大学病院
中田 紘一郎	中田クリニック
西脇 裕	国立がんセンター東病院

### 実施医療機関

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター  
国立大学法人北海道大学病院  
独立行政法人国立病院機構道北病院  
国立大学法人東北大学病院  
財団法人厚生会仙台厚生病院  
国立がんセンター東病院  
日本医科大学千葉北総病院  
東京医科大学病院  
日本医科大学付属病院  
東邦大学医療センター大森病院  
国家公務員共済組合連合会虎の門病院  
独立行政法人国立病院機構東京病院  
順天堂大学医学部附属順天堂医院  
杏林大学医学部付属病院  
東海大学医学部附属病院  
北里大学病院  
神奈川県立循環器呼吸器病センター  
新潟県立がんセンター新潟病院  
独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院  
国立大学法人富山大学附属病院  
金沢大学医学部附属病院  
愛知県がんセンター愛知病院  
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター  
藤田保健衛生大学病院  
社団法人日本海員名古屋掖済会病院  
滋賀医科大学医学部附属病院  
社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院  
独立行政法人国立病院機構京都医療センター  
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院  
近畿大学医学部附属病院  
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター  
大阪市立総合医療センター  
公立大学法人大阪市立大学医学部附属病院  
地方独立行政法人大阪府立病院機構呼吸器・アレルギー医療センター  
財団法人大阪府警察協会大阪警察病院  
独立行政法人国立病院機構刀根山病院  
神戸市立中央市民病院  
兵庫県立成人病センター

国立大学法人神戸大学医学部附属病院  
先端医療振興財団先端医療センター  
財団法人天理よろづ相談所病院  
国立大学法人岡山大学医学部・歯学部附属病院  
広島市立広島市民病院  
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター  
独立行政法人国立病院機構九州がんセンター  
独立行政法人国立病院機構福岡病院  
産業医科大学病院  
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター  
国立大学法人熊本大学医学部附属病院  
国家公務員共済組合連合会熊本中央病院  
独立行政法人国立病院機構沖縄病院

### 独立判定委員会委員 (CRB:Case Review Board)

菅 守隆	社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院
荒川 浩明	獨協医科大学
大野 良治	神戸大学大学院医学系研究科
楠本 昌彦	国立がんセンター中央病院
上甲 剛	大阪大学大学院医学系研究科
高橋 雅士	滋賀医科大学医学部附属病院
大江 裕一郎	国立がんセンター中央病院
西尾 誠人	財団法人癌研究会附属病院
梁 尚志	国家公務員共済組合連合会大手前病院
吉村 明修	日本医科大学
井上 義一	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
海老名 雅仁	国立大学法人東北大学病院
杉山 幸比古	自治医科大学
高橋 弘毅	札幌医科大学医学部
田口 善夫	財団法人天理よろづ相談所病院
長井 苑子	国立大学法人京都大学附属病院
吉村 邦彦	国家公務員共済組合連合会虎の門病院
酒井 文和	特定非営利活動法人日本胸部放射線医学研究機構

### 疫学諮問委員会委員

Kenneth J. Rothman	RTI Health Solutions
Jonathan M. Samet	Johns Hopkins University
嶽崎 俊郎	鹿児島大学歯学研究所
小笹 晃太郎	京都府立医科大学予防医学部門
安藤 昌彦	京都大学保健管理センター

### その他の参加者・機関

谷川原 祐介	慶応義塾大学病院	母集団薬物動態解析 (PPK解析)
中村 祐輔	東京大学医科学研究所	一遺伝子多型 (SNP) 解析
東京医科大学臨床プロテオームセンター		プロテオミクス解析

(順不同 敬称略)

- ・ 集計表解析 (Tabular Analysis)  
モデルを用いた解析ではなく、治療法間の比較のための各因子についての層別解析や、各因子の影響を検討するための集計表などのことを意味する。本研究ではロジスティックモデル解析に先立ち、集計表解析を行って種々の候補変数を選択し、それらを次のステップのロジスティックモデル解析で精査した。
- ・ Breslow-Day 検定  
オッズ比が層間で一様かどうかを検定する方法
- ・ MH (Mantel Haenszel) 推定値  
層の効果を調整して共通オッズを推定する方法
- ・ 共通オッズ比 (Common odds ratio)  
層を調整したオッズ比を計算する場合、層間でオッズ比が一様であると仮定した場合の共通のオッズ比
- ・ ロジスティックモデル解析 (Logistic model analysis)  
ロジスティック回帰分析ともいう。有・無のような二値データを解析する手法である。二値の結果に影響を及ぼすと考えられる因子を線形 (足し算の形) でモデルに含めることにより、それらの影響を同時に調整した上での結果を得ることができる。
- ・ 感度・特異度 (Sensitivity, Specificity)  
感度：真に陽性である被験者を正しく陽性と診断する確率  
特異度：真に陰性である被験者を正しく陰性と診断する確率
- ・ 感度分析 (Sensitivity analysis)  
ある解析の結果の頑健性を確認するために、部分的に異なるデータや異なる解析手法を用いて別の結果を得て、比較を行うこと
- ・ オッズ比 (Odds ratio) (調整と未調整)  
発現率の低いイベントの場合、オッズ比はリスク比を近似するものとなっている。リスク比は無作為化臨床試験やコホート研究ではよく用いられる。しかし、ケースコントロール研究においては、ケースとコントロールの比率は一定に保たれるため、リスク比を計算しても、その意味はない。一方、オッズ比はケースコントロールにおいても意味がある指標となっているため、ケースコントロールスタディではリスク比に代わってオッズ比が用いられる。  
本試験において、粗オッズ比(crude odds ratio)は次の結果から、 $(79/252) / (43/322) = 2.35$  と計算された。

	ゲフィチニブ	化学療法
ケース	79	43
コントロール	252	322

調整オッズ比 (adjusted odds ratio) はロジスティックモデル解析から得られ、モデルに含まれる種々の因子の影響を調整したものである。

- リスク比・リスク差 (Risk ratio, Risk difference)  
リスクとはあるイベントが発現する確率。2つ治療法間のリスクの差がリスク差であり、リスクの比がリスク比である。
- 絶対リスク (Absolute risk)、相対リスク (Relative risk)  
2つ治療法があった場合、それぞれのリスク、および2つの治療法間のリスク差のことを絶対リスクという。  
相対リスクは、リスク比あるいはオッズ比のことを意味し、2つの治療法間のリスクの相対的な大きさを表す。  
2つの治療法のリスクがそれぞれ0.2%と0.1%であった場合でも、20%と10%であった場合でも、いずれの場合もリスク比は2であるが、リスク差は0.1%と10%で全くことなる。
- 95%信頼区間 (95% confidence interval)  
同じ試験を非常に多数回反復したと仮定した場合に、そのうちの95%に真の値が含まれる区間
- 交絡因子 (Confounding factor)  
危険因子のうち、治療法との間に相関がある場合、すなわち、治療法間で当該因子の頻度分布の不均衡が存在する場合、それを交絡因子という。交絡因子について適切に調整しない場合、治療法のオッズ比推定値には偏りが生じる。
- 交互作用 (Interaction)  
結果の変数に対する各因子の影響が相加的でない場合、それら因子の間には交互作用があるという。ロジスティックモデル解析の場合、因子間の交互作用が無いとすると、各因子の効果は相加性を仮定することになるが、得られた効果の推定値を指数変換することによってオッズ比を計算するため、オッズ比は相乗的なものとなる。
- 効果修飾因子 (Effect modifier)  
主要な曝露変数（ここでは治療法）の効果の大きさに影響を及ぼす因子。主要な曝露変数とその因子との間に交互作用があることを意味する。
- 発症率 (Incidence rate)、累積発症率 (Cumulative incidence)  
発症率は、1人の人を観察した場合に単位時間あたりに発症する率  
累積発症率は、一定の時間追跡した場合の発症した患者の割合
- 正常肺占有率  
画像診断で、線維化、気腫性嚢胞、陳旧性肺結核の治療痕や癌の転移巣、癌性リンパ管症等の異常所見がない正常な肺野の比率。
- Motionless lesion (呼吸性移動制限領域) 占有率  
画像診断で、手術や陳旧性肺結核による癒着、あるいは癌の浸潤などによる呼吸性移動が制限された肺野の比率。

# 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与 での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子 を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ 解析結果

アストラゼネカ株式会社

平成18年度第1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  
平成18年10月19日

## 本日の説明内容

1. 試験計画作成の経緯
2. コホート内ケースコントロールスタディ 試験結果
  - ① コホートの結果: ILD発症率
  - ② ケースコントロールスタディの結果: ILD相対リスク
3. まとめ

# 1. 試験計画作成の経緯

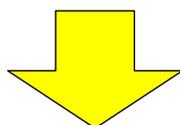
---

## ゲフィチニブと間質性肺炎

- 2002年10月15日
  - ◆ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎についての緊急安全性情報の発出
- 2002年11月～2003年2月
  - ◆ゲフィチニブと因果関係が否定できないILD発症患者のレトロスペクティブな詳細調査をCRAにより実施(計:171例の詳細情報入手)
- 2002年12月～2003年2月
  - ◆専門家会議の開催(第1回～第4回)

## 試験計画作成の経緯

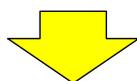
- ILD発症例のレトロスペクティブ調査の結果、いくつかの危険因子等が示唆されたが、ILD非発症例も含めたプロスペクティブな検討が必要



- イレッサ錠250プロスペクティブ調査（特別調査）
  - 2003年6月~2004年3月にかけて調査を実施（計3,322例）
  - ILD発現率: 5.8%

## 試験計画作成の経緯

- 特別調査の結果、ゲフィチニブ投与例におけるILD発現率及び危険因子を同定



- さらに、ゲフィチニブ投与及び非投与でのILDのリスクや危険因子を検討するための疫学研究
  1. NSCLC患者でのILD発症率の推定
    - ➡ 大規模なコホート調査を実施する
  2. ゲフィチニブ投与群と非投与群でのILDの相対リスクや危険因子の検討
    - ➡ コホート内でのケースコントロールスタディを実施する

本コホート内ケースコントロールスタディを実施

# 試験組織

- 調整委員会
  - 独立判定委員会
    - ◆ 腫瘍専門医、呼吸器専門医、放射線専門医
    - ◆ 主治医から報告されたILD症例(暫定ケース)の判定、暫定ケース・コントロールの既存肺の判定
    - ◆ 症例の施設名、治療法などはブラインド化
  - 疫学諮問委員会
    - ◆ プロトコールのレビュー
    - ◆ 試験プロセスのモニター/監査
    - ◆ 解析結果・報告書のレビュー
  - 社外医学/薬学専門家
  - 試験責任医師
  - その他(登録センター、検体測定ラボ、など)
- 

## 2. コホート内ケースコントロールスタディ 試験結果

## 解析対象集団

集団	ゲフィチニブ	化学療法	合計
コホート	1872 (42.3%)	2551 (57.7%)	4423
確定ケース	79 (64.8%)	43 (35.2%)	122
コントロール	252 (43.9%)	322 (56.1%)	574

## 患者背景 (コホート)

	ゲフィチニブ n=1872	化学療法 n=2551
女性	<b>47%</b>	<b>28%</b>
<65歳	<b>50%</b>	<b>52%</b>
腺癌	<b>85%</b>	<b>68%</b>
扁平上皮癌	<b>9%</b>	<b>23%</b>
PS 0	<b>27%</b>	<b>28%</b>
PS 1	<b>53%</b>	<b>61%</b>
PS ≥ 2	<b>20%</b>	<b>11%</b>

## 患者背景 (コントロール)

		ゲフィチニブ (n=252)	化学療法 (n=322)
NSCLC初回診断からILD発症までの期間	<0.5年	26%	27%
	0.5 - <1年	27%	27%
	≥1年	48%	46%
喫煙歴無		45%	25%
ゲフィチニブ前治療歴有		4%	30%
化学療法前治療歴有		100%	98%
放射線治療歴有		46%	53%

## 独立判定委員会(CRB)による既存肺の判定\* (コントロール)

	ゲフィチニブ (n=240)	化学療法 (n=280)
間質性肺炎(IP)	4%	14%
肺気腫	27%	46%
癌性リンパ管症	20%	10%
放射線肺臓炎	15%	29%
正常肺占有率 ≤50%	23%	28%
Motionless lesion 占有率 ≥ 30%	29%	26%

\*HRCTによる画像診断

## 暫定および確定ケース

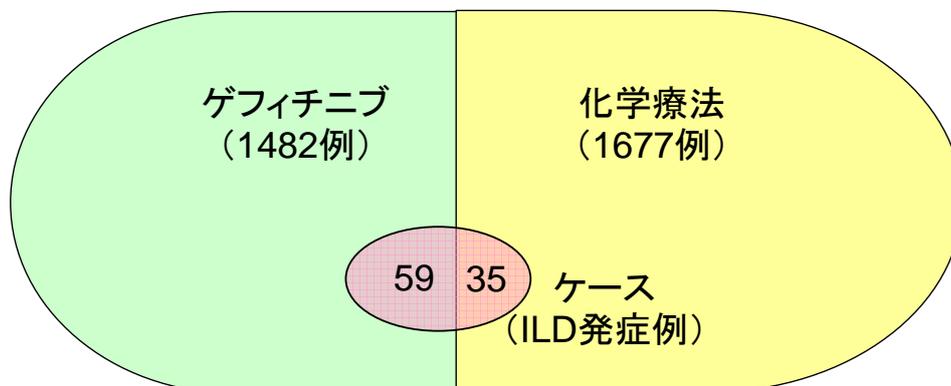
	暫定ケース	確定ケース (暫定ケース中 の%)
ゲフィチニブ	103	79 (76.7%)
化学療法	52	43 (82.7%)
合計	155	122 (78.7%)

### ① コホートの結果: ILD発症率

# ILDの粗累積発症率(絶対リスク)

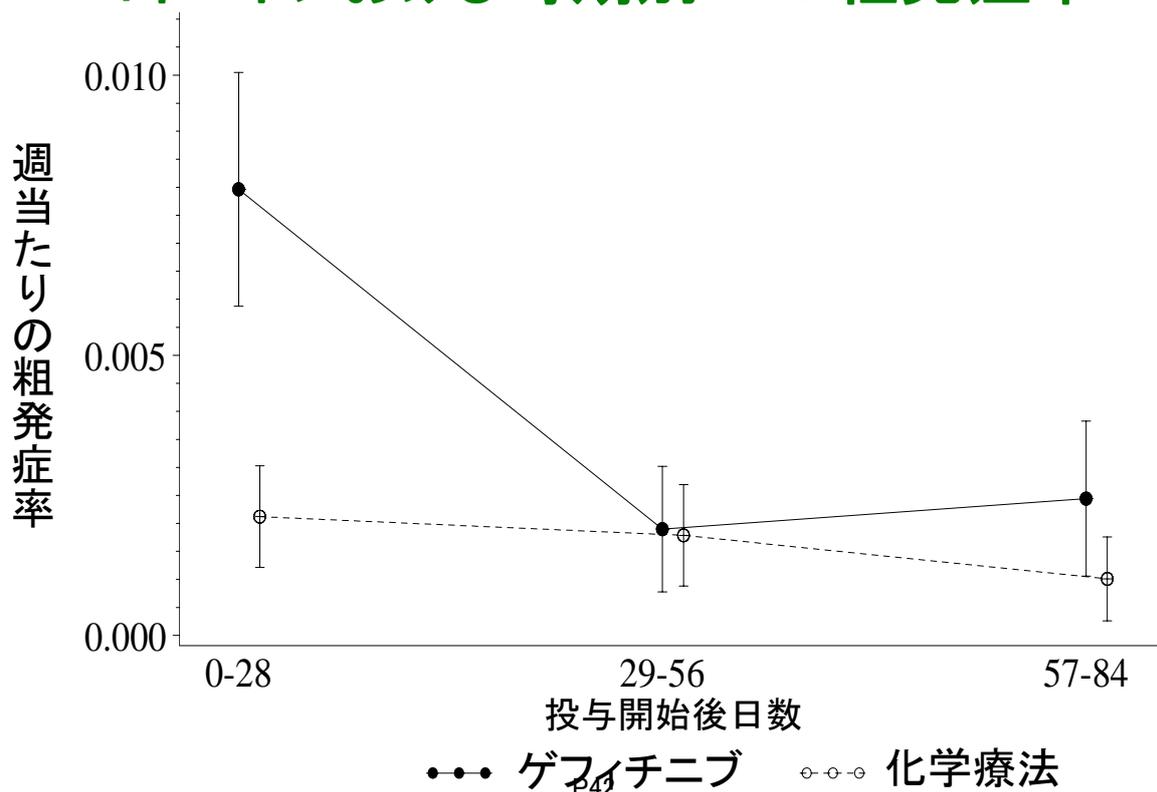
コホート解析対象(初回登録のみ使用)

全体数: 3159例



ゲフィチニブ:  $(59/1482) = 4.0\%$  (3.0-5.1)  
化学療法:  $(35/1677) = 2.1\%$  (1.5-2.9)  
全体:  $(94/3159) = 3.0\%$  (2.4-3.6)

## コホートにおける時期別ILD粗発症率

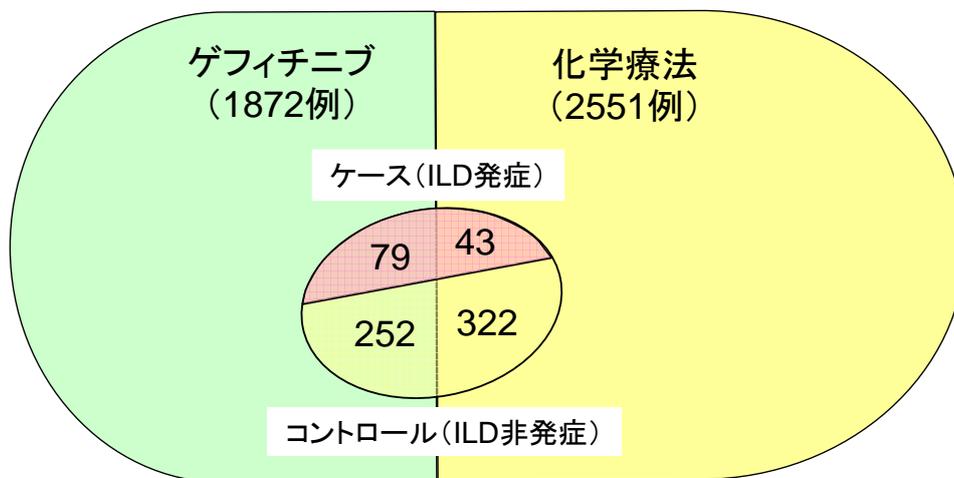


## ② ケースコントロールスタディの結果： ILD相対リスク

### ILD発症の相対リスク(未調整)

コホート解析対象

全体数: 4423例



$$\text{粗オッズ比} = \frac{(79/252)}{(43/322)} = \mathbf{2.35}$$

ゲフィチニブ投与群      化学療法群      95%CI: (1.56 - 3.52)

# ILD危険因子の調整オッズ比

ゲフィチニブ、化学療法に関わらず、以下がILD発症の危険因子と特定された。

要因	対比	調整オッズ比	p値
治療法	ゲフィチニブ vs 化学療法	3.23	<0.001
年齢	55歳以上 vs 54歳以下	1.92	0.089
WHO PS	1 vs 0	1.57	0.001
	2-3 vs 0	4.02	
喫煙歴	有 vs 無	4.43	<0.001
非小細胞肺癌の初回診断からILD発症までの期間	6ヶ月-1年未満 vs 6ヶ月未満	0.65	0.001
	1年以上 vs 6ヶ月未満	0.35	
心血管系の合併症	有 vs 無	2.44	0.088
既存の間質性肺炎の重症度	軽度 vs 無	4.80	<0.001
	中等度-高度 vs 無	5.55	
正常肺占有率	10-50% vs 60-100%	7.22	<0.001

## ロジスティックモデル解析の要約

- 化学療法に対するゲフィチニブのオッズ比
  - ◆ 調整オッズ比: 3.23 (95%CI: 1.94 - 5.40)
  - ◆ 粗オッズ比: 2.35 (95%CI: 1.56 - 3.52)この差は交絡因子による影響
- ゲフィチニブ、化学療法に関わらずILD発症リスク増加に関与する危険因子が示された。
  - ◆ 例: WHO PS 2-3 vs PS 0 (オッズ比4.02)

## ロジスティックモデル解析の要約

- 治療特異的な危険因子(効果修飾因子)は認められなかった。
- よって、患者背景に関係なく、化学療法薬を投与する場合に比べ、ゲフィチニブを投与することにより、ILD発症のリスクは3.2倍になる。

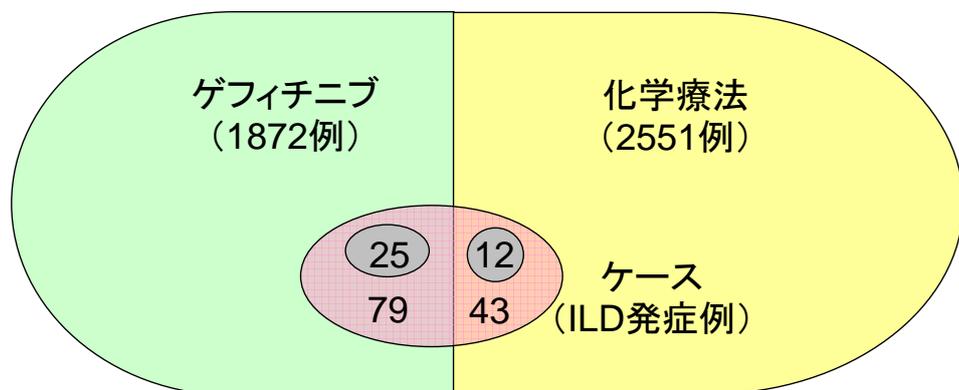
## 治療開始後28日以内のデータを用いた 解析の要約

- 治療開始後最初の4週間のデータのみを用いて、モデルを再構築
- オッズ比 (95%信頼区間)
  - ◆ 0 ~ 4週: 3.80 (1.88-7.66)
  - ◆ 5 ~ 12週: 2.51 (1.08-5.80)
  - ◆ 全期間: 3.23 (1.94-5.40)
- 化学療法に対するゲフィチニブのILDのリスクの増加は主に治療開始後4週間に起きている

# ILDによる死亡率

コホート解析対象

全体数: 4423例



○ : ILDによる死亡例

ゲフィチニブ:  $25/79 = 31.6\%$

化学療法:  $12/43 = 27.9\%$

調整オッズ比: 1.05 (95%CI: 0.35-3.16)

## 重篤な有害事象

	ゲフィチニブ投与例 (のべ例数: 1886)	
重篤な有害事象	198	10.5%
重篤な有害事象による投与中止	122	6.5%
死亡に至る重篤な有害事象	38	2.0%
治療関連死	30	1.6%
重篤な副作用	142	7.5%

## 3. まとめ

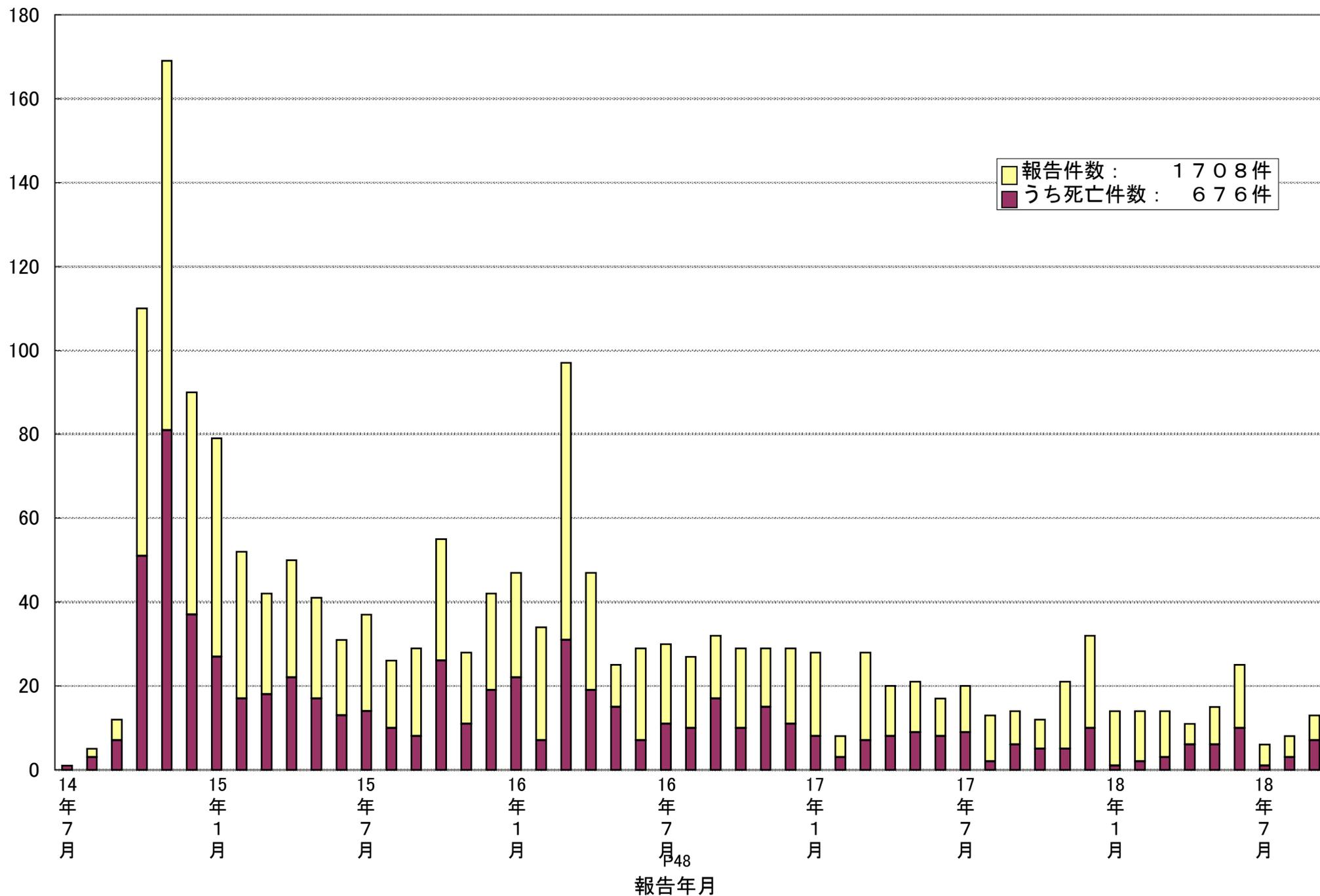
---

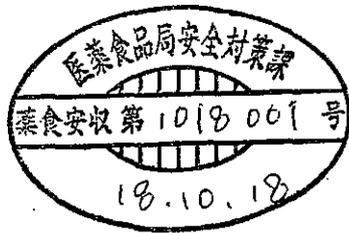
### まとめ

- ILD粗累積発症率: 3.0%
  - ◆ ゲフィチニブ 4.0% vs. 化学療法 2.1%
- 治療法間の調整オッズ比: 3.23
- 投与開始後最初の4週間の調整オッズ比: 3.80
- 治療特異的な危険因子は見つからなかった
- ILDによる死亡率は類似
  - ◆ ゲフィチニブ 31.6% vs. 化学療法 27.9%
- ゲフィチニブ投与による治療関連死: 1.6%

ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の  
報告月別の報告件数及び死亡件数(平成18年9月30日現在)

件数





2006年10月18日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿  
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

大阪府大阪市北区大淀中 1-1-88  
アサヒ製薬株式会社  
代表取締役社長 加藤 益雄

### ゲフィチニブ検討会における検討結果に基づく対応について

2005年3月25日付薬食審査発第0325012号及び薬食安発第0325007号に従い、弊社の進捗状況について、ご報告致します。

#### 記

1. 情報提供活動において医薬関係者に日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を配布し、関係者に周知すること。

2005年4月末時点でイレッサの処方継続先医療施設全1,421施設に対して当該ガイドラインの配布、案内を完了した。また、同年7月に改訂されたガイドラインについては、同年8月末時点で処方継続先医療施設1,395施設に対し、配布、案内を完了した。それ以降新規に納入される施設については、製品情報と共にガイドラインの配布、案内を引き続き行っている。

2. 使用患者数（新規・継続の別）などの患者情報の把握に一層努めること。

イレッサを服薬している患者数を把握する目的で、弊社MRにより、各医療機関における毎月の新規処方患者数と継続使用患者数の調査を行っている。

2006年6月末時点で集計した4～6月の間の新規処方患者数及び6月末時点での継続投与患者数を下表各上段に示した。また、医療機関の種別（がん専門病院<sup>1</sup>、がん専門病院以外で学会会員<sup>2</sup>が所属している医療機関、がん専門病院以外で学会会員が所属していない医療機関）の各患者数の内訳も併せて示した。

2006年6月末時点での全納入施設は1,762施設、うち1,754施設で新規処方患者数又は継続

投与患者数が把握できた（下表各下段）。なお、新規処方患者数が確認できなかった施設での売上比率は全体の0.4%であった。

\*1：国立・公立がんセンター、特定機能病院、地域がん診療拠点病院

\*2：日本肺癌学会員又は日本癌治療学会員

表 2006年6月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院	がん専門病院以外・ 学会会員所属	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
新規処方患者数	2,450	958	1,424	68
施設数	1,754	204	1,203	347
継続投与患者数	6,832	2,707	3,873	252
施設数	1,754	205	1,202	347

3. 関係学会と協力するなどして、ゲフィチニブの有効性と関係する変異の解明、EGFR 遺伝子変異検査方法の確立等に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。

#### a. INTEREST試験

現在外国で実施中のドセタキセルとの比較試験である試験721（INTEREST試験）からも、EGFR遺伝子変異の状態、EGFRタンパク発現、EGFR遺伝子コピー数などのバイオマーカーに関するデータが得られる予定である。

なお、本試験の主要目的である生存期間等の結果は2007年前半に得られる予定であり、探索的目的であるバイオマーカーに関する解析はその後順次実施される予定である。

#### b. 国内第Ⅲ相試験（試験V-15-32）

日本において実施中の第Ⅲ相試験においても、EGFR遺伝子変異の状態、EGFRタンパク発現、EGFR遺伝子コピー数などのバイオマーカーの状態を調査するために検体を回収しているところである。これらのバイオマーカーに関するデータの解析も結果が得られ次第報告する予定である。なお、ISEL試験の際の検体の回収率を考慮し、現時点では登録症例の2割以上の被験者（98例程度）からの検体回収を目標としている。

#### c. IPASS（日本・アジア共同試験）

ISEL試験の結果を受けて日本を含むアジア各国での本剤の有効性・安全性を検討する大規模な国際共同臨床試験（IPASS）を開始した（日本においては2006年4月に1例目の被験者が登録された）。当該試験においても上記の国内第Ⅲ相試験と同様に、バイオマーカーに関する検討を行う探索的項目を設定している。

4. ゲフィチニブの日本人における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験（国内第Ⅲ相試験（試験V-15-32））の結果が必要であり、早急な試験の完了に向けて努力すること

2006年1月29日に490例目の症例の登録をもって、本試験への被験者の登録を終了した（ゲフィチニブ245例、ドセタキセル245例）。当初予定では2006年3月末日であったが、約2カ月予定より早く登録を完了した。今後は、被験者の有効性・安全性や生存状況などに関する追跡を行っていく予定であり、当初の計画通り296例の死亡を確認した後、追跡期間の終了日（データカットオフ日）を決定し、その後、追跡期間終了日までの被験者のデータを収集・解析を行う予定である。

5. 急性肺障害・間質性肺炎発生原因の解明や回避方法の策定にむけて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。

ILDのリスクファクターを同定するために、2003年11月から2006年2月にかけて疫学的手法（コホート内ケースコントロールスタディ〔CCS〕として）により試験を実施した。

本試験では、主要目的であるリスクファクターの同定と共に、副次的目的として、ILDと薬物血漿中濃度との関係を検討している。

本試験の結果は、2006年9月6日付けで独立法人医薬品医療機器総合機構へ報告し、9月16日から医薬関係者へお知らせするとともに、9月27日に報道発表を行った。また、添付文書の改訂を行い（2006年10月改訂）同結果について記載するとともに、10月10日から医薬関係者に対して添付文書改訂のお知らせの配布、案内を開始し、10月17日現在、処方継続先医療施設1354施設中1270施設に対し実施済みである。

また、本試験では、探索的目的として、CCSのサンプルを使用し、さらに精度高く間質性肺炎リスクを推定できるSNPを同定中であり、その後、スコアリングシステムの精度を向上させるための検討を行う予定である。更に、最新のプロテオミクス解析技術を用いて、ILDに関わる微小タンパクの同定を行っている。これらの探索的目的に関する解析は、今後順次実施予定である。

以上