

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。

図 4 被験者の内訳

コホート登録： ゲフィチニブ：1901、化学療法：2572、合計：4473													
	<table border="1"> <tr> <td>未投与例：</td> <td>ゲフィチニブ： 9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>化学療法： 15</td> </tr> <tr> <td>コホート登録不適格：</td> <td>ゲフィチニブ： 6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>化学療法： 6</td> </tr> </table>	未投与例：	ゲフィチニブ： 9		化学療法： 15	コホート登録不適格：	ゲフィチニブ： 6		化学療法： 6				
未投与例：	ゲフィチニブ： 9												
	化学療法： 15												
コホート登録不適格：	ゲフィチニブ： 6												
	化学療法： 6												
コホート登録：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：1886</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 2551</td> </tr> <tr> <td>合計： 4437</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：1886	化学療法： 2551	合計： 4437									
ゲフィチニブ：1886													
化学療法： 2551													
合計： 4437													
初回登録：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：1489</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 1677</td> </tr> <tr> <td>合計： 3166</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：1489	化学療法： 1677	合計： 3166									
ゲフィチニブ：1489													
化学療法： 1677													
合計： 3166													
	<table border="1"> <tr> <td>プロトコール逸脱：</td> <td>コホート：</td> <td>ゲフィチニブ：14</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>化学療法： 0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>初回登録：</td> <td>ゲフィチニブ： 7</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>化学療法： 0</td> </tr> </table>	プロトコール逸脱：	コホート：	ゲフィチニブ：14			化学療法： 0		初回登録：	ゲフィチニブ： 7			化学療法： 0
プロトコール逸脱：	コホート：	ゲフィチニブ：14											
		化学療法： 0											
	初回登録：	ゲフィチニブ： 7											
		化学療法： 0											
コホート解析対象：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：1872</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 2551</td> </tr> <tr> <td>合計： 4423</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：1872	化学療法： 2551	合計： 4423									
ゲフィチニブ：1872													
化学療法： 2551													
合計： 4423													
初回登録：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：1482</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 1677</td> </tr> <tr> <td>合計： 3159</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：1482	化学療法： 1677	合計： 3159									
ゲフィチニブ：1482													
化学療法： 1677													
合計： 3159													
ケースコントロール登録：ケース：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：103</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 52</td> </tr> <tr> <td>合計： 155</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：103	化学療法： 52	合計： 155									
ゲフィチニブ：103													
化学療法： 52													
合計： 155													
コントロール：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：254</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 327</td> </tr> <tr> <td>合計： 581</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：254	化学療法： 327	合計： 581									
ゲフィチニブ：254													
化学療法： 327													
合計： 581													
	<table border="1"> <tr> <td>ケースコントロール不適格：ケース：</td> <td>ゲフィチニブ： 0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>化学療法： 0</td> </tr> <tr> <td>コントロール：</td> <td>ゲフィチニブ： 2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>化学療法： 5</td> </tr> </table>	ケースコントロール不適格：ケース：	ゲフィチニブ： 0		化学療法： 0	コントロール：	ゲフィチニブ： 2		化学療法： 5				
ケースコントロール不適格：ケース：	ゲフィチニブ： 0												
	化学療法： 0												
コントロール：	ゲフィチニブ： 2												
	化学療法： 5												
暫定ケースコントロール：ケース：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：103</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 52</td> </tr> <tr> <td>合計： 155</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：103	化学療法： 52	合計： 155									
ゲフィチニブ：103													
化学療法： 52													
合計： 155													
コントロール：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：252</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 322</td> </tr> <tr> <td>合計： 574</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：252	化学療法： 322	合計： 574									
ゲフィチニブ：252													
化学療法： 322													
合計： 574													
	<table border="1"> <tr> <td>CRBによるケース否定例：</td> <td>ゲフィチニブ： 24</td> </tr> <tr> <td></td> <td>化学療法： 9</td> </tr> </table>	CRBによるケース否定例：	ゲフィチニブ： 24		化学療法： 9								
CRBによるケース否定例：	ゲフィチニブ： 24												
	化学療法： 9												
ケースコントロール：ケース：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：79</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 43</td> </tr> <tr> <td>合計： 122</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：79	化学療法： 43	合計： 122									
ゲフィチニブ：79													
化学療法： 43													
合計： 122													
初回登録ケース：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：59</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 35</td> </tr> <tr> <td>合計： 94</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：59	化学療法： 35	合計： 94									
ゲフィチニブ：59													
化学療法： 35													
合計： 94													
コントロール：	<table border="1"> <tr> <td>ゲフィチニブ：252</td> </tr> <tr> <td>化学療法： 322</td> </tr> <tr> <td>合計： 574</td> </tr> </table>	ゲフィチニブ：252	化学療法： 322	合計： 574									
ゲフィチニブ：252													
化学療法： 322													
合計： 574													

数字は登録件数

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。

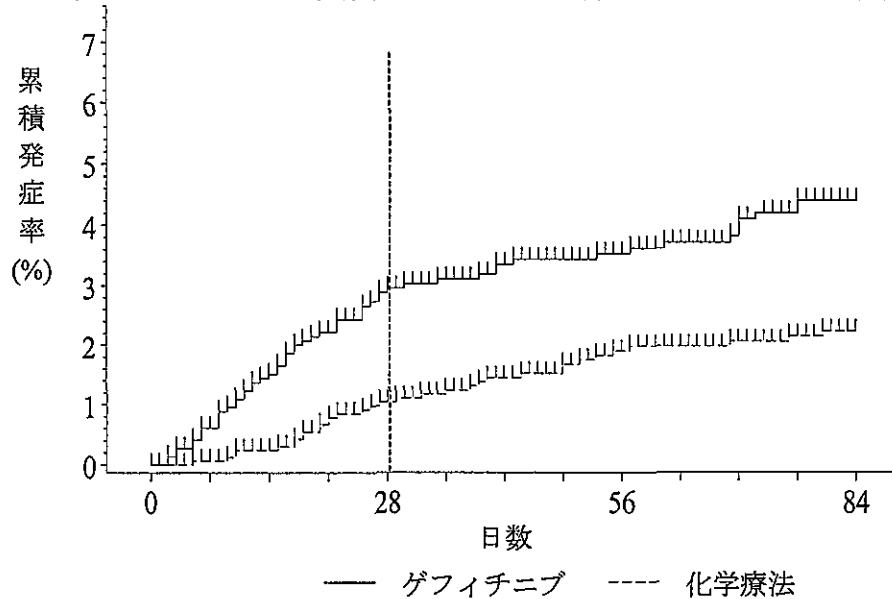
表 4 コホート解析セットを用いた ILD の粗累積発症率

	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

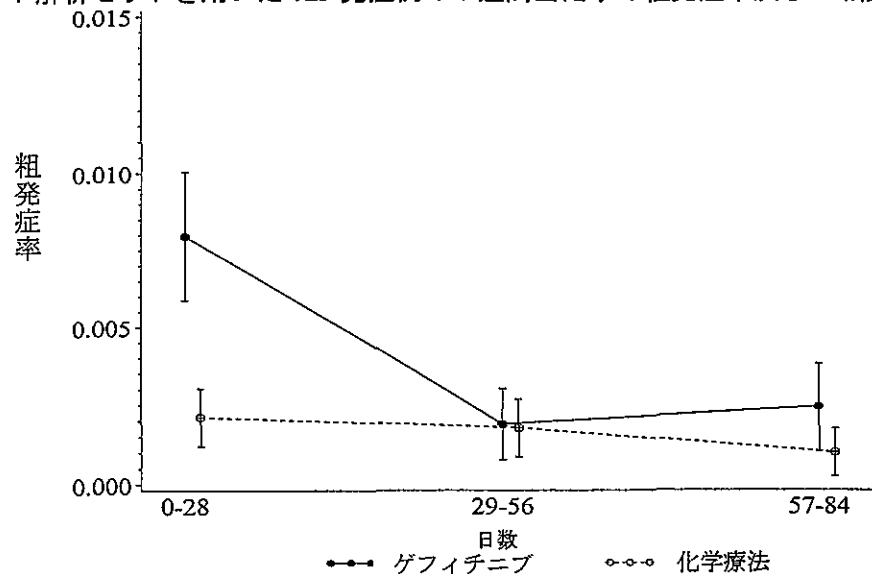
Kaplan-Meier法による ILD の粗累積発症率を図 5 に示した。

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。