

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 α_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 α_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

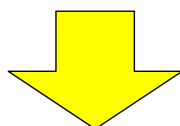
1. 試験計画作成の経緯

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

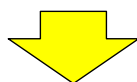
- ILD発症例のレトロスペクティブ調査の結果、いくつかの危険因子等が示唆されたが、ILD非発症例も含めたプロスペクティブな検討が必要



- 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	47%	28%
<65歳	50%	52%
腺癌	85%	68%
扁平上皮癌	9%	23%
PS 0	27%	28%
PS 1	53%	61%
PS ≥ 2	20%	11%

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