

イレッサ[®]錠 250 プロスペクティブ調査 (特別調査) に関する結果と考察

平成 16 年 8 月
アストラゼネカ株式会社

本報告は、イレッサ[®]錠 250 プロスペクティブ調査 (特別調査) (以下「本調査」) で検討された本剤の安全性及び本調査により報告された急性肺障害・間質性肺炎の個別症例の評価を行った外部の放射線診断専門家、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家より構成される「市販後調査における急性肺障害・間質性肺炎判定委員会」(以下「判定委員会」)(別添 1 参照) による判定内容に基づく社内検討結果について、結果と考察を述べるものである。

平成 15 年 6 月から平成 15 年 12 月の間に、698 施設 (841 診療科) と契約を締結し、615 施設 (722 診療科) から 3,354 名の患者が登録された。調査期間は平成 16 年 3 月に終了し、その後、データ収集が完了したのは 3,350 例 (4 例がデータ収集不能)、このうち 3,322 例が安全性評価対象症例であった。

なお、本調査報告書作成にあたり、外部の疫学専門家、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家から構成されたアドバイザリーボード及び判定委員会の協力を得て集計・解析を実施した (別添 1 参照)。

1. 目的

ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子 (発生危険因子、予後因子) をできるだけ速やかに明らかにする。

具体的には：

- 日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ[®]投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現危険因子及び患者背景を調査する。
- 日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ[®]投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現率を調査する。
- 皮膚障害 (光線過敏症を含む)、肝障害、下痢等の消化器障害等の副作用発現例についても、その発現率を調査する。

2. 総括

- 1) 本調査は、大規模なプロスペクティブ調査として実施され、平成 15 年 6 月から平成 15 年 12 月の間に登録された 3,354 例のうちの安全性評価対象症例 3,322 例について副作用発現頻度及び危険因子の検討が行われた。また特定の患者群 (肝障害合併症例、腎障害合併症例、特発性肺線維症の合併症例) を含んだ初めての調査である。今回の調査により、本剤の安全性に関する有用なデータ・情報が得られた。
- 2) 本調査から得られた本剤の全体的な安全性プロファイルは、これまでに臨床試験、市販直後調査等から得られていたものと同様であることが確認された。
- 3) 本剤の副作用発現状況について、個々の副作用の発現率を得ることが出来た。また、急性肺障害・間質性肺炎の発現率に関しては、今までに知られている他の調査^{1)~4)}の結果と大きな差異が無いことが確認された。
- 4) Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析 (以下「多変量解析」) によって得られた急性肺障害・間質性肺炎の発現に影響を与える因子 (以下「発現因子」) は、他の調査^{1)~4)}において指摘されているものと同様のものが確認された。また、化学療法歴が発現因子である可能性が示唆されたが、これは本調査により初めて示唆された。
- 5) 多変量解析によって得られた急性肺障害・間質性肺炎の予後 (転帰死亡) に影響を与える因子 (以下「予後不良因子 (転帰死亡)」) については、弊社が平成 14 年 12 月から実施した外部の臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家、放射線診断専門家、病理診断専門家による自発報告の収集データの検討を行った「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」 (以下「専門家会議」)¹⁴⁾で示されたものと、同様であった。
- 6) 病巣部位別の 1 ポイントによる奏効率 (CR+PR) は、良好な結果が得られた。

3. 結果

本調査において、調査を完了した 3,350 例のデータ解析からの知見は、以下のとおりである。また、判定委員会については、主治医より報告を受けた急性肺障害・間質性肺炎発現症例のうち、画像が入手できた 140 例を対象に、急性肺障害・間質性肺炎の有無を検討した。

- 1) 安全性評価対象症例 3,322 例に対する急性肺障害・間質性肺炎の発現率は、主治医判定では 6.47% (215 例/3,322 例) (信頼区間 5.659-7.363) であった。判定委員会による個別の症例記録と X 線又は CT 画像を総合的に評価した結果に基づく急性肺障害・間質性肺炎の発現率は 5.81% (193 例/3,322 例) であった (別添 2 参照)。これらの数値は、今まで知られている調査^{1)~14)}で報告されている数値 (1.6% - 11.8%) と大きな差異はないと考

- えられた。また、死亡率に関しては、発現症例中の死亡の割合は 38.6% (83 例/215 例)、安全性評価対象症例中の死亡例の割合は 2.5% (83 例/3,322 例)であった (別添 4 参照)。
- 2) 薬物血中濃度評価対象症例 758 例 (急性肺障害・間質性肺炎の発現 47 例を含む)において、本剤の定常状態におけるトラフ血中濃度と、急性肺障害・間質性肺炎の発現に関連性はみられなかった (別添 3 参照)。
 - 3) 急性肺障害・間質性肺炎の発現因子の検討を多変量解析にて検討した結果、PS2 以上の症例 ($p=0.000$)、喫煙歴を有する症例 ($p=0.004$)、本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例 ($p=0.016$)、化学療法歴を有する症例 ($p=0.032$) で発現率が高くなることが示唆された (別添 2 参照)。これらの発現因子は、今までに報告されている他の調査^{1)~4)}において指摘されているものだが、化学療法歴については本調査で初めて示唆された発現因子である。
 - 4) 急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子 (転帰死亡) を多変量解析にて検討した結果、男性の症例 ($p=0.006$)、PS2 以上の症例 ($p=0.020$) で、急性肺障害・間質性肺炎による死亡率が高くなることが示唆された (別添 2 参照)。上記因子は専門家会議で示された予後不良因子 (転帰死亡) と同様であった¹⁴⁾。また、投与開始後 4 週以内の発現症例で死亡率がやや高い傾向が観察された (別添 4 参照)。
 - 5) 発疹 (17.10%)、肝機能異常 (11.11%)、下痢 (11.05%) 等の消化器障害等の副作用発現率に関しても、これまでに知られているものと大きな差はなかった (別添 5 参照)。また、光線過敏症は認められなかった。
 - 6) 1 ポイントの評価における肺病巣の奏効率 (CR+PR) は 24.1%であった。肺病巣に対する効果発現までの期間は 36.7 ± 29.5 日 (平均 \pm S.D.) であった。

4. 急性肺障害・間質性肺炎に関する考察

急性肺障害・間質性肺炎の診断は必ずしも容易ではなく、様々な他の疾患や障害が含まれている場合がある。本調査では、判定委員会の協力を頂き、明確な基準を使用して急性肺障害・間質性肺炎の正確な診断を試みた (別添 2 参照)。また、判定委員会の結果を基に本剤の発現因子および予後不良因子について検討した。なお、判定委員会は、主治医より報告を受けた急性肺障害・間質性肺炎発現症例のうち、画像が入手できた 140 例を対象に検討を行った。

1) 発現率

本調査では、主治医判定における急性肺障害・間質性肺炎の発現率は 6.47% (215 例/3,322 例)であった。一般に、急性肺障害・間質性肺炎は診断が困難であることが知られており、今までに報告されている他の調査においても、主治医判定にて急性肺障害・間質性肺炎と診断された症例のうち、専門家による判定で、20.9% (19 例 (判定不能含め

ず) /91 例)²⁾、26.3% (5 例/19 例)³⁾、63.6% (14 例/22 例)¹²⁾及び 15.7% (21 例 (判定不能含めず) /134 例)¹⁴⁾ が否定されている。本調査においても可能な限り、専門家による正確な判定に基づく評価・解析を行う目的で、急性肺障害・間質性肺炎発現例における発現前後の X 線及び CT 画像を収集し、画像及び臨床専門家からなる判定委員会による判定を実施した。

その結果、画像を入手した140例のうち22例 (15.7%) で急性肺障害・間質性肺炎が否定された。これら22例の急性肺障害・間質性肺炎否定例を除いた場合、発現率は5.81% (193例/3,322例) となった。これらの数値は、今まで知られている調査¹¹⁻¹⁴⁾で報告されている数値 (1.6% - 11.8%) と大きな差異はないと考えられた。

2) 発現因子

本調査で明らかになった急性肺障害・間質性肺炎の発現因子は、これまでに明らかになっているものと同様であった。本調査においては多変量解析の結果、PS2 以上の症例 ($p=0.000$)、喫煙歴を有する症例 ($p=0.004$)、本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例 ($p=0.016$)、化学療法歴を有する ($p=0.032$) で発現率が高くなることが示唆された。これらの発現因子は、今までに報告されている他の調査¹¹⁻¹⁴⁾と同様のもののほか、化学療法歴については、本調査で初めて示唆された発現因子である。今後、化学療法歴が発現因子である可能性については、さらに検討が必要と考える。

3) 予後不良因子 (転帰死亡)

予後不良因子 (転帰死亡) については、男性の症例 ($p=0.006$)、PS2 以上の症例 ($p=0.020$)、で、死亡に至る確率が高いことが示唆された。組織型については、以前に開催された専門家会議¹⁴⁾においては、扁平上皮癌が予後不良因子 (転帰死亡) であることが示されているが、本調査では、組織型が腺癌の症例で $p=0.061$ であった。また、本剤投与開始時の間質性肺疾患合併については有意差が得られなかったが、専門家会議では特発性肺線維症の合併が予後不良因子 (転帰死亡) として示唆されており、今後も引き続き検討の必要な因子のひとつであると考ええる。

今回の予後不良因子 (転帰死亡) の検討については、対象症例数が 101 例と少ないため、選択された因子について明確に断言できるものではないと考える。

4) 今回見出された発現因子及び予後不良因子 (転帰死亡) について

これらの因子は本剤使用時におけるさらなる安全性確保にとって非常に有益な知見であると考えられる。一方、そのいくつかは肺癌の発現因子であるといわれているものと同様であること、本調査は本剤投与例のみを対象とした調査であったこと、さらには予後不良因子 (転帰死亡) に関しては検討症例数が 101 例と少数であったことから、本調査結果をもって、これらの危険因子が本剤に特異的なものであると断定することは困難

である。今後、現在実施中であるコホート内ケースコントロールスタディ終了時等に、再度検証する必要があると考える。

5) 血中濃度

本剤の定常状態におけるトラフ血中濃度と急性肺障害・間質性肺炎の発現に、関連性はみられなかった。今後、コホート内ケースコントロールスタディにより、さらにデータが得られると考える。

5. 安全対策

本調査結果に基づく添付文書改訂等の対応に関しては、今後早急に厚生労働省医薬食品局安全対策課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議し、必要に応じて医療機関に情報を提供する予定である。

6. 結語

- 1) 本調査は、全国 698 施設 (841 診療科) と契約を締結し、615 施設 (722 診療科) から、3,000 例以上の症例を 7ヶ月間で登録した大規模なプロスペクティブ調査であり、有益な知見が得られた。
- 2) 本調査から得られた本剤の全体的な安全性プロファイルは、これまでに臨床試験、市販直後調査等から得られていたものと同様であることが確認された。
- 3) 急性肺障害・間質性肺炎の発現率に関しては、主治医判定結果では 6.47% (215 例/3,322 例) であったが、判定委員会結果では、画像情報が入手された 140 例中 22 例が急性肺障害・間質性肺炎ではないと判定され、発現率は 5.81% (193 例/3,322 例) となった。
- 4) 今回の調査により、PS2 以上の症例 ($p=0.000$)、喫煙歴を有する症例 ($p=0.004$)、本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例 ($p=0.016$)、化学療法歴を有する症例 ($p=0.032$) において、急性肺障害・間質性肺炎の発現率が高くなることが示唆された。化学療法歴については、本調査が初めて示した発現因子である。予後不良因子 (転帰死亡) については、男性の症例 ($p=0.006$)、PS2 以上の症例 ($p=0.020$) で、死亡に至る確率が高いことが示唆されたが、今回の予後不良因子 (転帰死亡) の検討については、対象症例数が少ないため、選択された因子について明確に断言できるものではないと考える。

また、本調査は本剤投与例のみを対象としたものであることから、本調査の結果のみで断定することは困難であり、予後不良因子 (転帰死亡) の検討も含め、今後のコホート内ケースコントロールスタディ等の結果により検証する必要があると考える。

文献

- 1) Seto, T. et al. (West Japan Thoracic Oncology Group: WJTOG) : Interstitial lung diseases (ILD) induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Results of a West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) epidemiological survey. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 23, Abs. 7064, 2004.
- 2) 特定非営利活動法人 西日本胸部腫瘍臨床研究機構 : ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の調査研究中間報告(平成 15 年 7 月 18 日東京). 西日本胸部腫瘍臨床研究機構 <http://www.wjtog.org/>, 2003.
- 3) Hotta, K. et al. (Okayama University Medical School) : Interstitial lung disease (ILD) during gefitinib treatment in Japanese patients with non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) : Okayama Lung Cancer Study Group. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 23, Abs. 7063, 2004.
- 4) 大江 裕一郎(国立がんセンター中央病院) : イレッサ投与症例の臨床的検討. 厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-1, 2003.
- 5) 東京医科大学外科 1 講座 : 東京医大外科における IRESSA の使用経験(第 136 回日本肺癌学会関東部会 : 平成 15 年 3 月 8 日). 厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-2, 2003.
- 6) 近畿大学 : (第 43 回日本呼吸器学会総会 : 平成 15 年 3 月 13 日~15 日). 厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-2, 2003.
- 7) 福田 正明ら(長崎原爆病院呼吸器科・長崎胸部腫瘍研究グループ(NTOG)) : 新規分子標的薬イレッサによる肺癌の治療(第 49 回日本呼吸器学会九州地方会 : 平成 14 年 11 月 8 日). 厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-2, 2003.
- 8) 斎藤 龍生ら(群馬肺癌研究会) : 群馬県における Gefitinib 使用症例の効果,副作用の検討. 第 44 回日本肺癌学会総会(平成 15 年 11 月 6 日~7 日), Abs. P-421, 2003.
- 9) 長谷川 浩嗣ら(袋井市民病院・静岡肺癌化学療法研究グループ) : イレッサ使用症例の臨床的検討. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日~4 月 2 日), Abs. P-189, 2004.
- 10) Inomata, S. et al. (Sapporo Medical University) : Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. Anti-Cancer Drugs 15 No5, 461-467, 2004.
- 11) 竹内 広史ら(国立療養所近畿中央病院内科) : 当院における Gefitinib (Iressa) 投与症例の臨床的検討. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日~4 月 2 日), Abs.393, 2004.
- 12) 片岡 健介ら(名古屋大学呼吸器内科) : ゲフィチニブによる間質性肺炎の検討. 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日~4 月 2 日), Abs.102, 2004.

- 13) Tomioka, H. et al. (Nishi-Kobe Medical Center, Respiratory Medicine) :
Gefitinib-induced interstitial pneumonia : A multicenter retrospective study. 第 44
回日本呼吸器学会学術講演会 (平成 16 年 3 月 31 日～4 月 2 日), Abs.EPD-3-6, 2004.
- 14) 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 月 26 日), 2003.