

別添 1

判定委員会メンバー、特別調査アドバイザーボード (敬称略)

判定委員会組織構成

判定委員長 [呼吸器内科専門家]

工藤 翔二 日本医科大学 内科学第四講座 主任教授

判定委員

[臨床腫瘍学専門家]

大江 裕一郎 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13A 病棟 医長

[呼吸器内科専門家]

吉村 明修 日本医科大学 第4内科 兼 教育推進室 講師

弦間 昭彦 日本医科大学 第4内科 講師

[放射線診断専門家]

特定非営利活動法人日本放射線医学研究機構

理事 上甲 剛 大阪大学大学院医学系研究科・機能診断科学 (医用物理学) 講座 教授

理事 酒井 文和 東京都立駒込病院 放射線科 医長

会員 楠本 昌彦 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 気道縦隔科 医長

会員 高橋 雅士 滋賀医科大学医学部附属病院 放射線部 助教授・副部長

会員 大野 良治 神戸大学大学院医学系研究科 生体情報医学講座 放射線医学分野 助教授

会員 荒川 浩明 獨協医科大学放射線医学教室 講師

特別調査アドバイザーボード

[疫学専門家]

嶽崎 俊郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 国際島嶼医療学 教授

小笹 晃太郎 京都府立医科大学 大学院医学研究科 地域保健医療疫学 助教授

安藤 昌彦 京都大学保健管理センター 助手

[臨床腫瘍学専門家]

大江 裕一郎 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13A 病棟 医長

[呼吸器内科専門家]

吉村 明修 日本医科大学 第4内科 兼 教育推進室 講師

弦間 昭彦 日本医科大学 第4内科 講師

別添 2

判定委員会の判定結果に基づく急性肺障害・間質性肺炎の発現因子及び予後不良因子(転帰死亡)の検討結果

1. 検討の目的

先の専門家会議結果でも報告したように、本剤は、肺内に進行する原疾患を有し、その関連病変も発症しやすい肺癌を対象として用いられているため、肺内に発生する有害事象、急性肺障害・間質性肺炎を診断することは必ずしも容易ではない。今回、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、外部の放射線診断専門家、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家により組織された判定委員会において判定を行った。本検討では、判定委員会により急性肺障害・間質性肺炎であると判断された症例を対象に、急性肺障害・間質性肺炎の発現又は発現後の予後(転帰死亡)に影響を与えると考えられる因子の検討を行うことを目的とした。

2. 判定方法

2.1 事前検討(第1段階)

放射線診断専門家により下記の分類によって症例の評価を行った。

- 〔①〕 急性肺障害・間質性肺炎である(可能性が否定できない)
- 〔②〕 急性肺障害・間質性肺炎ではない(他の肺疾患、事象なし)
- 〔③〕 評価不能

2.2 事前検討(第2段階)

放射線診断専門家により〔②〕及び〔③〕と判定された症例について、第2段階として、2名の呼吸器内科専門家により、画像情報(フィルム)及び臨床情報を基に事前検討を実施した。なお判定結果は第1段階と同じ〔①〕－〔③〕の3段階とした。

2.3 委員会判定

第2段階の事前検討にて、〔②〕及び〔③〕と判定された症例について、判定委員会を開催し、画像情報(フィルム)及び臨床情報を基に検討を実施した。判定基準については、急性肺障害・間質性肺炎の確実性をより高めるために、以下の画像判定基準及び臨床診断基準を定め、検討を実施した。なお、画像及び臨床診断判定基準において、異なる判定結果となった場合には、判定委員による協議の上、判定を決定した。

[画像判定基準]

- [①] 急性肺障害・間質性肺炎である、可能性がある、可能性が否定できない
- ・ 両側性あるいは片側性で非区域性のすりガラス影
 - ・ コンソリデーション
 - ・ 網状影
 - ・ 両側広範な小葉中心性陰影
 - ・ 両側に区域性陰影 (3 区域以上)
- [②] 急性肺障害・間質性肺炎ではない (他の肺疾患、事象なし)
- ・ 区域性陰影 (局所に限局)
 - ・ 細気管支病変 (局所に限局)
 - ・ 抗菌薬治療で陰影改善
 - ・ 放射線照射野のみ陰影
 - ・ 心陰影拡大
 - ・ 肺塞栓症に対する肺換気血流 (V/Q) スキャン陽性
 - ・ 癌の進行 (胸水、癌性リンパ管症、肺原発巣の増大)
- [③] 評価不能
- ・ 画像情報不足
 - ・ 画質不良

[臨床診断基準]

- [①] 急性肺障害・間質性肺炎である、可能性がある、可能性が否定できない
- ・ LDH、SP-A、SP-D、KL-6 の増加
 - ・ ステロイド療法で奏効
 - ・ 病原体の培養検査陰性
 - ・ 肺生検あるいは剖検から採取された組織検査で急性肺障害・間質性肺炎が診断された
- [②] 急性肺障害・間質性肺炎ではない (他の肺疾患、事象なし)
- ・ 抗菌薬治療が奏効
 - ・ 血液あるいは喀痰から病原体検出
 - ・ 心不全の兆候がある
 - ・ 肺梗塞の所見がある
 - ・ 肺生検あるいは剖検から採取された組織検査で急性肺障害・間質性肺炎が診断されなかった
 - ・ イレッサ[®]錠 250 服用中に自然軽快
- [③] 評価不能
- ・ 急性肺障害・間質性肺炎を裏付ける臨床データがない

3. 判定委員会検討結果

3.1 急性肺障害・間質性肺炎判定状況

画像が入手できた 140 例に対する判定委員会の判定結果は、以下のとおりであった。

急性肺障害・間質性肺炎の報告あり	:	215 例
〔①〕 急性肺障害・間質性肺炎である (可能性が否定できないを含む)	:	113 例
〔②〕 急性肺障害・間質性肺炎でない (他の肺疾患、事象なし)	:	22 例
〔③〕 評価不能	:	5 例
〔④〕 画像情報 (フィルム) 未入手	:	75 例

〔②〕と判定された 22 例の理由の内訳は、肺感染症 10 例、肺感染症+心不全 1 例、肺感染症+肺水腫 1 例、放射線性肺炎 2 例、閉塞性肺炎+胸水 (随伴性) 1 例、原疾患の増悪 3 例、心不全 1 例、心のう液貯留 1 例、事象なし 2 例であった。〔③〕と判定された 5 例の理由の内訳は、画像情報不足 5 例であった。

22 例は〔②〕の急性肺障害・間質性肺炎ではないと判定されたため、除外された。その結果、発現率は 5.81% [(215 例-22 例)/(3,322 例)] であった。

なお、判定委員会による急性肺障害・間質性肺炎否定例 22 例を除いた急性肺障害・間質性肺炎 193 例における死亡数は 75 例であった。

4. 急性肺障害・間質性肺炎の発現及び転帰に影響を与える因子の検討

4.1 急性肺障害・間質性肺炎の発現に影響を与える因子の推定

説明変数データを全て有する症例を解析対象とした。多変量解析の結果、急性肺障害・間質性肺炎の発現に影響を与える因子として、PS 区分、喫煙歴有無、肺の合併症/間質性肺疾患有無、化学療法有無が選択された ($p < 0.05$) (表 2.4.1)。

表 2.4.1 急性肺障害・間質性肺炎の発現因子の推定

説明変数	基準変数	評価変数	p 値	オッズ比	95% 信頼区間	
					下側	上側
PS 区分	0,1	2,3,4	0.000	2.154	1.444	3.213
喫煙歴有無	無	有	0.004	1.987	1.250	3.158
肺の合併症/間質性肺疾患	無	有	0.016	2.498	1.182	5.276
化学療法有無	無	有	0.032	1.789	1.053	3.041
放射線療法有無(肺の部位)	無	有	0.057	0.595	0.348	1.015
肺の合併症/COPD	無	有	0.062	1.890	0.969	3.685
組織型区分	腺癌	腺癌以外	0.067	1.535	0.970	2.427
腎障害の合併有無	無	有	0.109	0.317	0.078	1.293
肝障害の合併有無	無	有	0.140	1.474	0.880	2.467

本解析では、変数を投入除去する p 値の基準を 0.2 とした

4.2 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の推定

説明変数データを全て有する症例中、急性肺障害・間質性肺炎が発現した症例 101 例を解析対象とした。多変量解析の結果、急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子(転帰死亡)として、性別及びPS区分が選択された($p < 0.05$) (表 2.4.2)。

表 2.4.2 急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子(転帰死亡)の推定

説明変数	基準変数	評価変数	p値	ハザード比	95%信頼区間	
					下側	上側
性別	男	女	0.006	0.274	0.109	0.690
PS区分	0,1	2,3,4	0.020	2.323	1.141	4.731
組織型区分	腺癌	腺癌以外	0.061	0.454	0.199	1.036

本解析では、変数を投入除去する p 値の基準を 0.2 とした

別添 3

本剤血中濃度と急性肺障害・間質性肺炎

採血までに連続 9 日間以上本剤を 250mg/日服薬した症例で、採血直前の本剤服薬から採血までの時間が 20 時間以上 32 時間未満の症例を採用し解析を行った。

薬物血中濃度評価対象症例 758 例について、本剤血中濃度別急性肺障害・間質性肺炎発現状況を表 3.1 に示した。急性肺障害・間質性肺炎を発現していない症例における血中濃度は $362.1 \pm 201.3 \text{ ng/mL}$ (平均 \pm S.D.) であったのに対し、急性肺障害・間質性肺炎発現症例における血中濃度は $367.9 \pm 217.4 \text{ ng/mL}$ (平均 \pm S.D.) であった。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見られなかった。

表 3.1 本剤血中濃度別急性肺障害・間質性肺炎発現状況

項目	安全性評価対象症例		急性肺障害・間質性肺炎				発現件数
			なし		あり		
	3322		3107 (93.5)		215 (6.5)		
薬物血中濃度評価対象症例	758	100%	711	100%	47	100%	49
服薬後20～32時間 以内の血中濃度 (単位:ng/mL)	100未満	37 4.9%	35	4.9%	2	4.3%	2
	100以上200未満	124 16.4%	114	16.0%	10	21.3%	11
	200以上300未満	174 23.0%	164	23.1%	10	21.3%	10
	300以上400未満	151 19.9%	143	20.1%	8	17.0%	8
	400以上500未満	112 14.8%	107	15.0%	5	10.6%	5
	500以上600未満	79 10.4%	71	10.0%	8	17.0%	8
	600以上	81 10.7%	77	10.8%	4	8.5%	5
薬物血中濃度 (ng/mL)							
min-max	6.0-1630.1		6.0-1630.1		47.2-1088.0		
mean \pm S.D.	362.5 \pm 202.2		362.1 \pm 201.3		367.9 \pm 217.4		
median	330.4		330.4		327.6		

() : %

別添 4

急性肺障害・間質性肺炎の転帰

1. 急性肺障害・間質性肺炎の転帰

急性肺障害・間質性肺炎 220 件 (215 例) の転帰を表 4.1 に示した。発現した急性肺障害・間質性肺炎の 50.9% (112 件) は回復又は軽快に至ったが、38.6% (85 件) は急性肺障害・間質性肺炎により死亡した。

表 4.1 急性肺障害・間質性肺炎の転帰

急性肺障害・ 間質性肺炎件数	回復	軽快	不変	悪化	死亡	後遺症	不明	
急性肺障害・ 間質性肺炎	220	41 (18.6)	71 (32.3)	10 (4.5)	7 (3.2)	85 (38.6)	2 (0.9)	4 (1.8)

() : %

2. 急性肺障害・間質性肺炎の発現時期と転帰

観察期間別の急性肺障害・間質性肺炎の発現状況と転帰について解析を行った。発生率とは、各観察期間でその副作用が発現した症例数を、その観察期間の観察人日 [全症例の観察期間 (日数) の合計] で割った値であり、「/100 人週」 (100 人 1 週間あたり) に換算して示した。急性肺障害・間質性肺炎の発生率 (/100 人週) は、4 週以内で 1.0-1.3、6 週以降で 0.2-0.7 であった。また急性肺障害・間質性肺炎のうち、転帰死亡の発生率 (/100 人週) は、4 週以内で 0.4-0.6、6 週以降で 0.1-0.3 であった (表 4.2)。

表 4.2 急性肺障害・間質性肺炎の発現時期と転帰

項目	安全症例 数 (症例)	観察人日	回復		軽快		不変		悪化		死亡		後遺症 発生率 (/100人週)
			発現症例数	発生率 (/100人週)	発現症例数	発生率 (/100人週)	発現症例数	発生率 (/100人週)	発現症例数	発生率 (/100人週)	発現症例数	発生率 (/100人週)	
観察期間	3322	206035	215	(0.7)	132	(61.4)	83	(38.6)	(25)	(0.3)			
2週	3322	44433	63	(1.0)	39	(61.9)	24	(38.1)	(0.7)	(0.4)			
4週	2945	38247	72	(1.3)	38	(52.8)	34	(47.2)	(1.2)	(0.6)			
6週	2470	31527	30	(0.7)	18	(60.0)	12	(40.0)	(0.5)	(0.3)			
8週	2029	26338	28	(0.7)	20	(71.4)	8	(28.6)	(0.4)	(0.2)			
8週超	1633	65490	22	(0.2)	17	(77.3)	5	(22.7)	(0.3)	(0.1)			
不明	0		0		0		0						
		観察期 (日)	発現までの期 (日)										
min-max		1.0-281.0	20-1500		20-1500		20-1000						
mean±SD		62.0±45.0	28.6±23.6		31.1±25.7		24.5±19.3						
median		56.0	22.0		23.5		21.0						

別添 5

副作用発現状況

1. 副作用発現状況

本調査で報告された副作用症例数、件数、発現症例率及び発現率 1%以上の副作用を表 5.1 に示した。

副作用とは、本剤との因果関係が否定できない(本剤との因果関係不明を含む)、本剤の投与中・後に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことである。

安全性評価対象症例 3,322 例のうち、1,867 例(3,194 件)に副作用が認められた。副作用発現率は 56.20%であった。主な副作用は、発疹 568 件(17.10%)、肝機能異常 369 件(11.11%)及び下痢 367 件(11.05%)であった。これら以外の副作用では、いずれも 5.0%未満の副作用発現率であった。

腎障害、肝障害及び特発性肺線維症を合併している症例における副作用発現率は、それぞれ 62.09% (113 例/182 例)、56.37% (230 例/408 例) 及び 83.33% (25 例/30 例) であった。各症例における主な副作用はいずれも発疹、肝機能異常、下痢等であり、安全性評価対象症例で発現した副作用と同様の傾向であった。

本調査における急性肺障害・間質性肺炎の副作用の発現率は 6.47% (215 例/3,322 例) であった。主な急性肺障害・間質性肺炎の副作用は、間質性肺炎 148 件(4.46%)、肺障害 37 件(1.11%)、肺炎 19 件(0.57%)、放射線性肺臓炎 3 件(「放射線性肺臓炎の増悪」2 件を含む)、急性呼吸不全 2 件(0.06%)、低酸素症 2 件(0.06%)、肺臓炎 2 件(0.06%)であった。

腎障害、肝障害及び特発性肺線維症を合併している症例における急性肺障害・間質性肺炎の発現率は、それぞれ 8.24% (15 例/182 例)、8.58% (35 例/408 例) 及び 26.67% (8 例/30 例) であった。

表 5.1 副作用発現状況一覧表 (発現率 1%以上)

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特異性 肺線維症 合併例
調査診療科数	718	143	267	28
調査症例数	3322	182	408	30
副作用の発現症例数	1867	113	230	25
副作用の発現件数	3194	199	406	40
副作用の発現症例率	56.20%	62.09%	56.37%	83.33%
発現率1%以上の副作用の種類別発現率 (%)				
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	48 (1.44)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)
代謝および栄養障害				
食欲不振	48 (1.44)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
間質性肺疾患	148 (4.46)	10 (5.49)	24 (5.88)	5 (16.67)
肺障害	38 (1.14)	2 (1.10)	6 (1.47)	2 (6.67)
胃腸障害				
悪心	70 (2.11)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
下痢	367 (11.05)	17 (9.34)	36 (8.82)	4 (13.33)
口内炎	89 (2.68)	4 (2.20)	6 (1.47)	1 (3.33)
嘔吐	44 (1.32)	6 (3.30)	5 (1.23)	0 (0.00)
肝胆道系障害				
肝機能異常	369 (11.11)	25 (13.74)	54 (13.24)	1 (3.33)
肝障害	120 (3.61)	9 (4.95)	24 (5.88)	1 (3.33)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	34 (1.02)	2 (1.10)	2 (0.49)	0 (0.00)
ざ瘡様皮膚炎	34 (1.02)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
そう痒症	73 (2.20)	8 (4.40)	5 (1.23)	2 (6.67)
湿疹	65 (1.96)	4 (2.20)	11 (2.70)	0 (0.00)
発疹	568 (17.10)	25 (13.74)	66 (16.18)	7 (23.33)
皮膚乾燥	73 (2.20)	2 (1.10)	8 (1.96)	1 (3.33)
腎および尿路障害				
* 腎機能障害	38 (1.14)	7 (3.85)	6 (1.47)	0 (0.00)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (1.63)	4 (2.20)	7 (1.72)	1 (3.33)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55 (1.66)	3 (1.65)	5 (1.23)	0 (0.00)
* 血中尿素増加	44 (1.32)	1 (0.55)	4 (0.98)	1 (3.33)

※MedDRA ver 7.0 で集計

※*は、使用上の注意から予測できない副作用