

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。

### 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

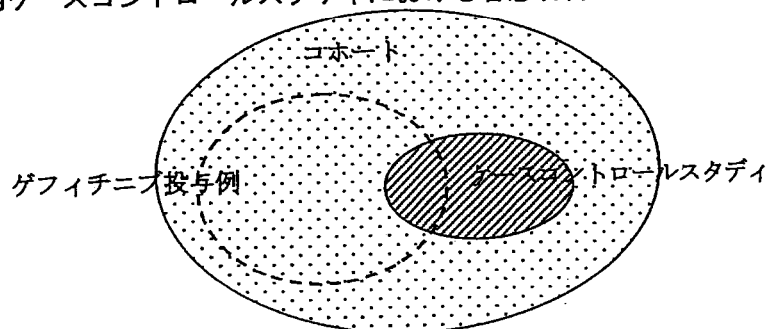
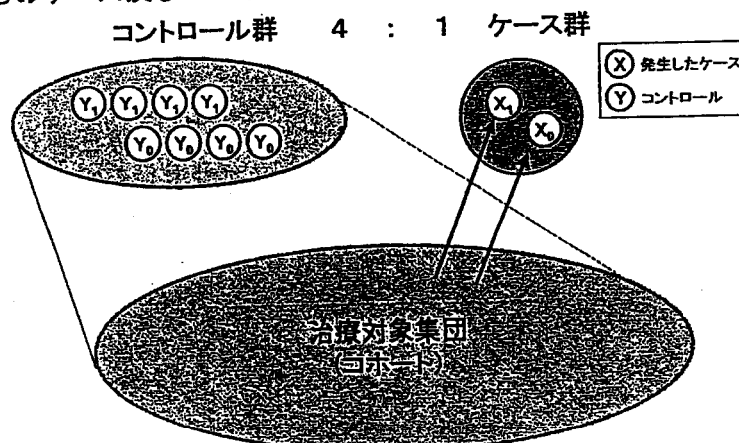
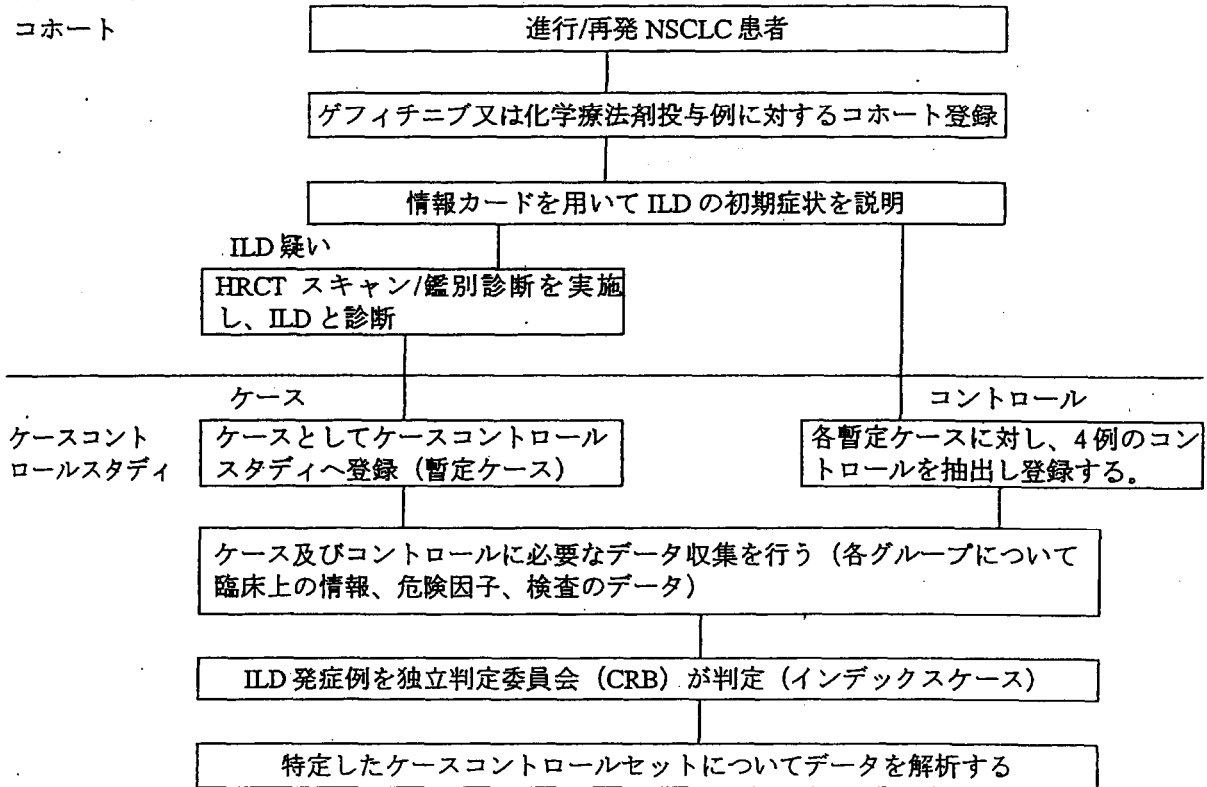


図2 コホートからのケース及びコントロールの抽出



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診断ガイダ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

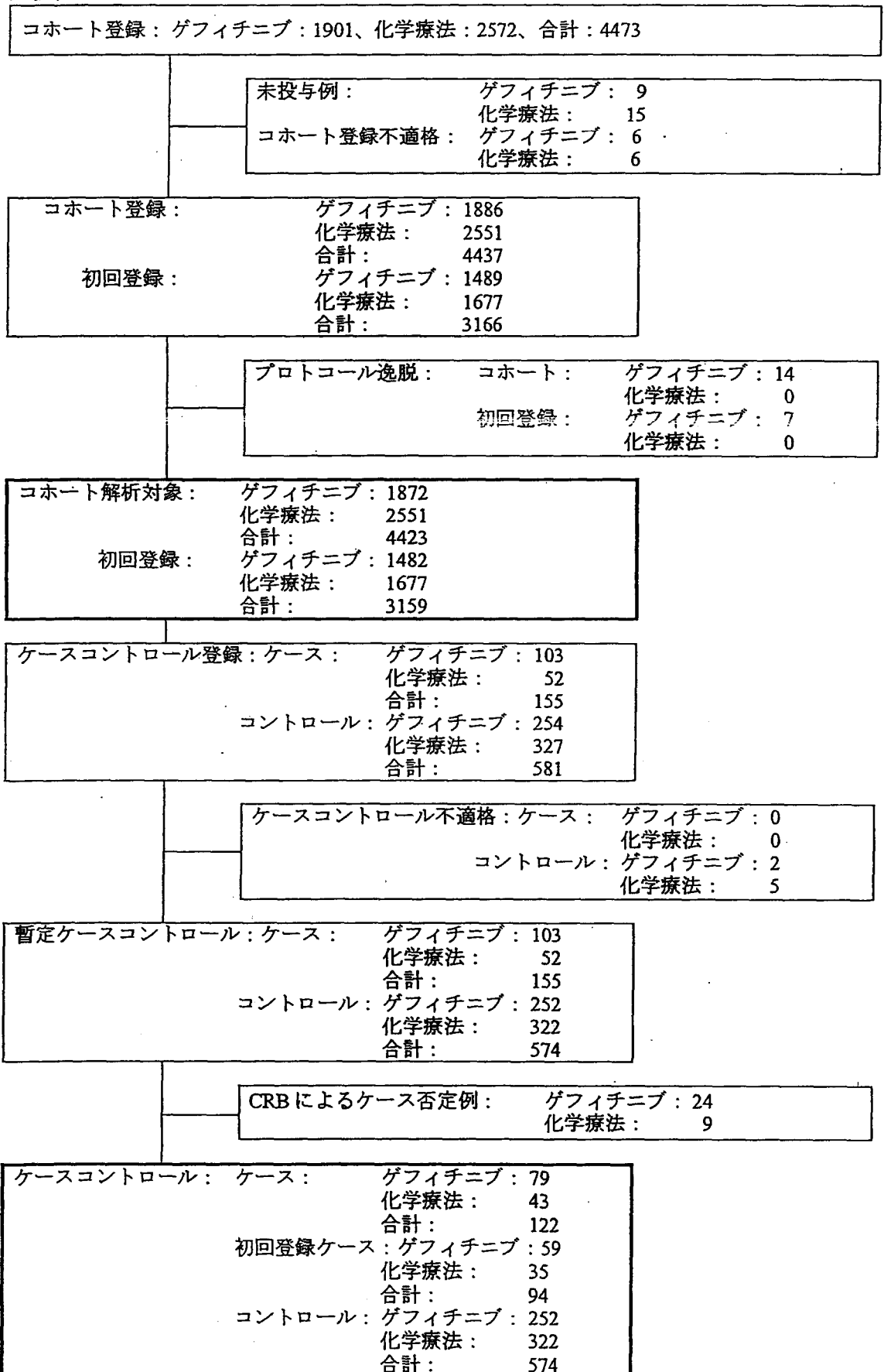
本試験は 2003 年 11 月から 2006 年 2 月に実施され、4473 件の登録で終了した。この間 155 件の ILD が主治医から報告され、CRB で確定された ILD 発症件数が 122 件であった。コホートの目標数は 6000 件であったが、本試験の主要目的である ILD 発症の相対リスク推定に必要な ILD 発症件数が 120 件以上を集積できたため終了した。

### 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。

図 4 被験者の内訳



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。

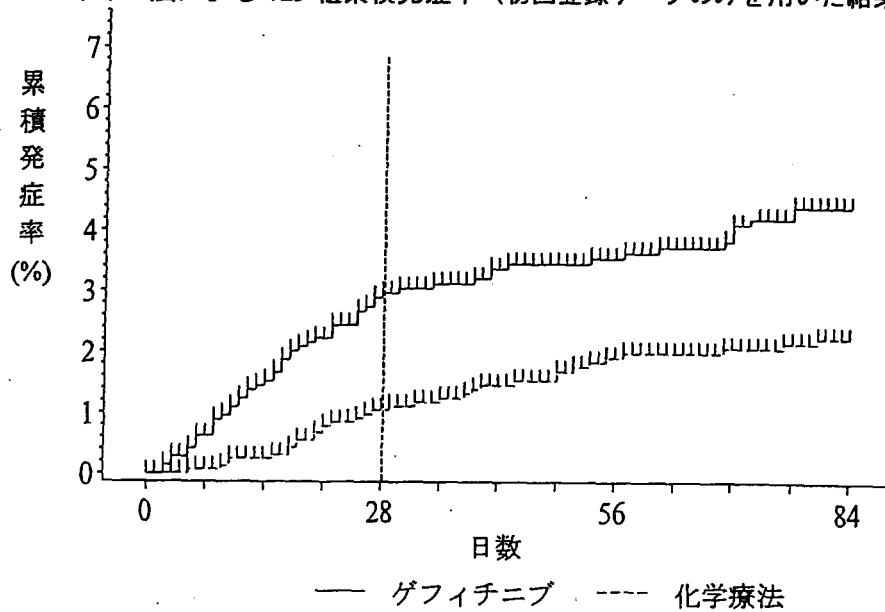
表 4 コホート解析セットを用いたILDの粗累積発症率

	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

