

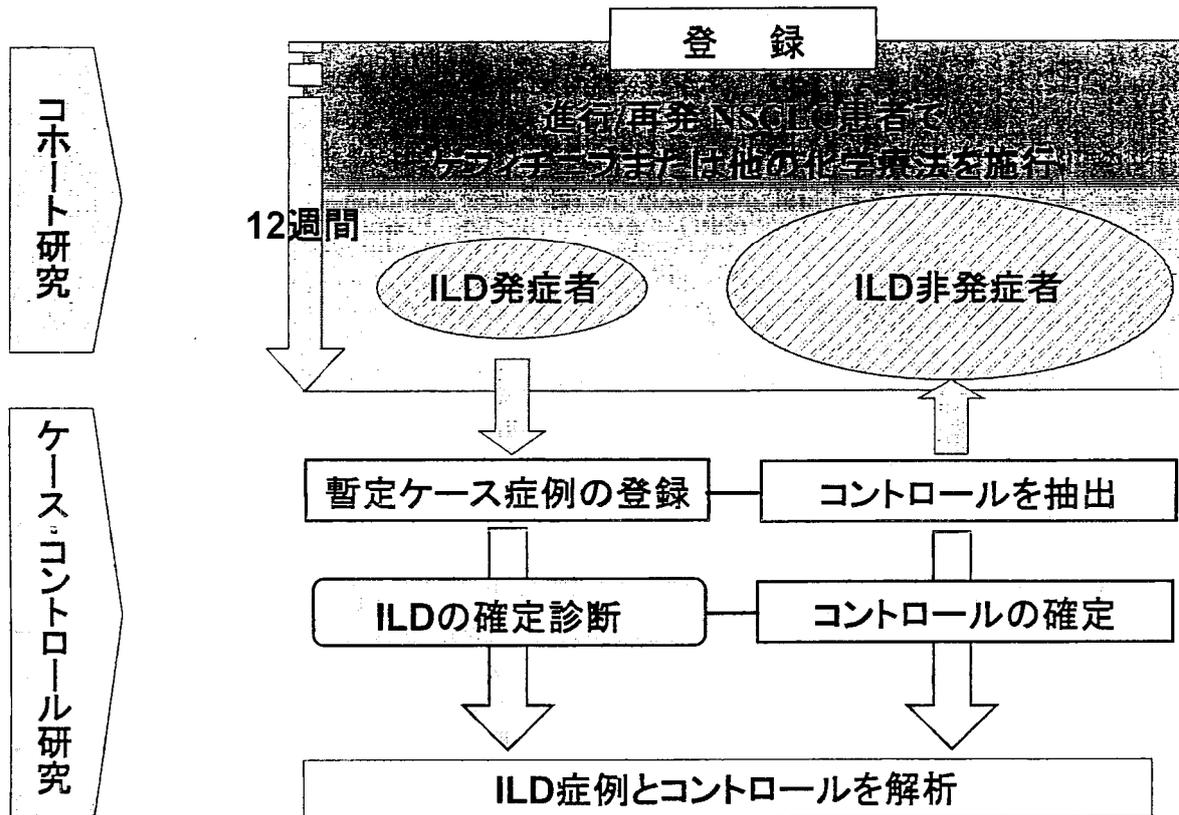
# 非小細胞肺癌患者における ゲフィチニブ投与及び非投与での 急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク 及び危険因子を検討するための コホート内ケースコントロールスタディ

## 研究目的

### 進行/再発NSCLC患者における

1. ゲフィチニブ投与によるILD発症の、他の化学療法に対する相対リスクの推定
2. ILD発症の危険因子の検討
3. ILDの発症率の推定

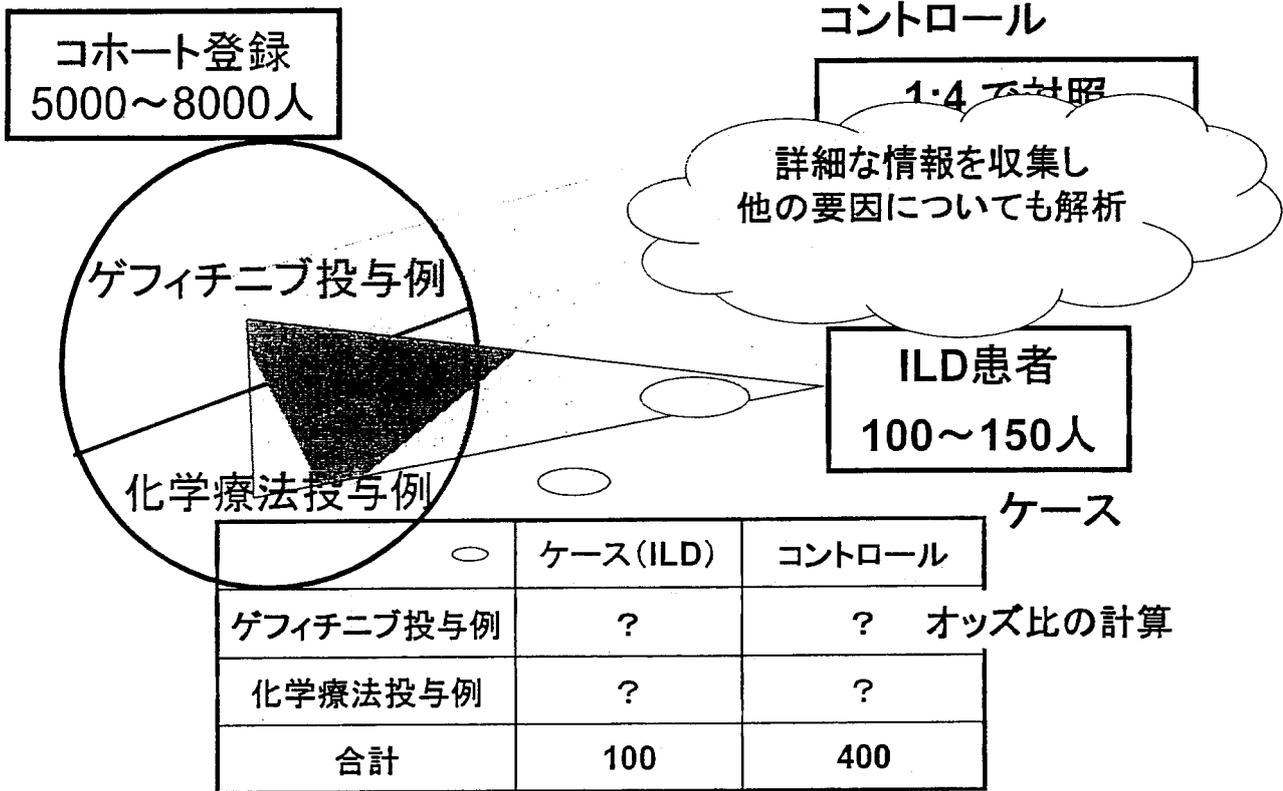
# 試験デザイン



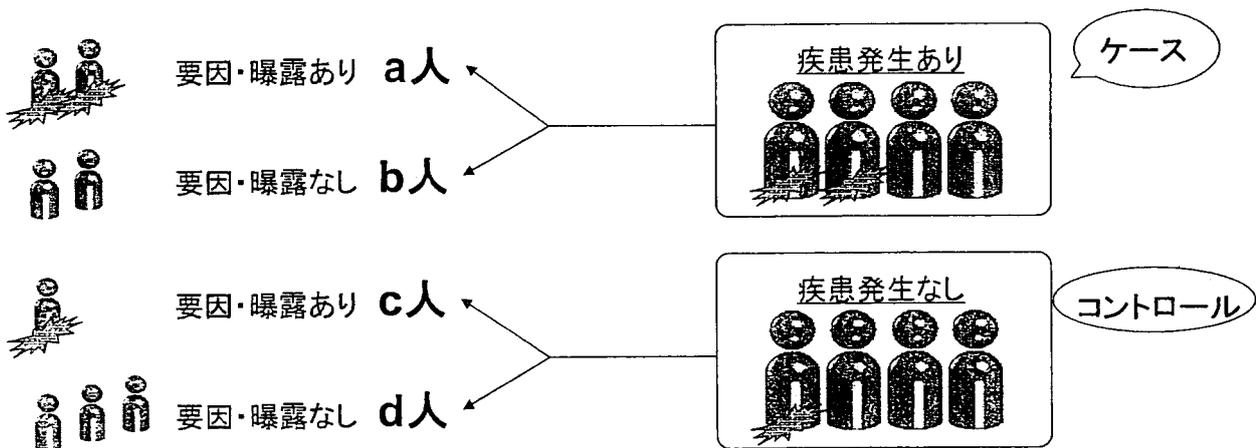
## 本研究のデザインのポイント

1. コホート内ケースコントロールスタディ(Nested case-control study)を用いる
2. ゲフィチニブ投与の非無作為化により生じる「選択の偏り(selection bias)」の解決
3. 交絡の調整
4. 交互作用の検討
5. コホート集団のILD発症率の計算
6. RCTに比べ、倫理上の問題が小さい

# コホート内ケースコントロールスタディ



## オッズ比について



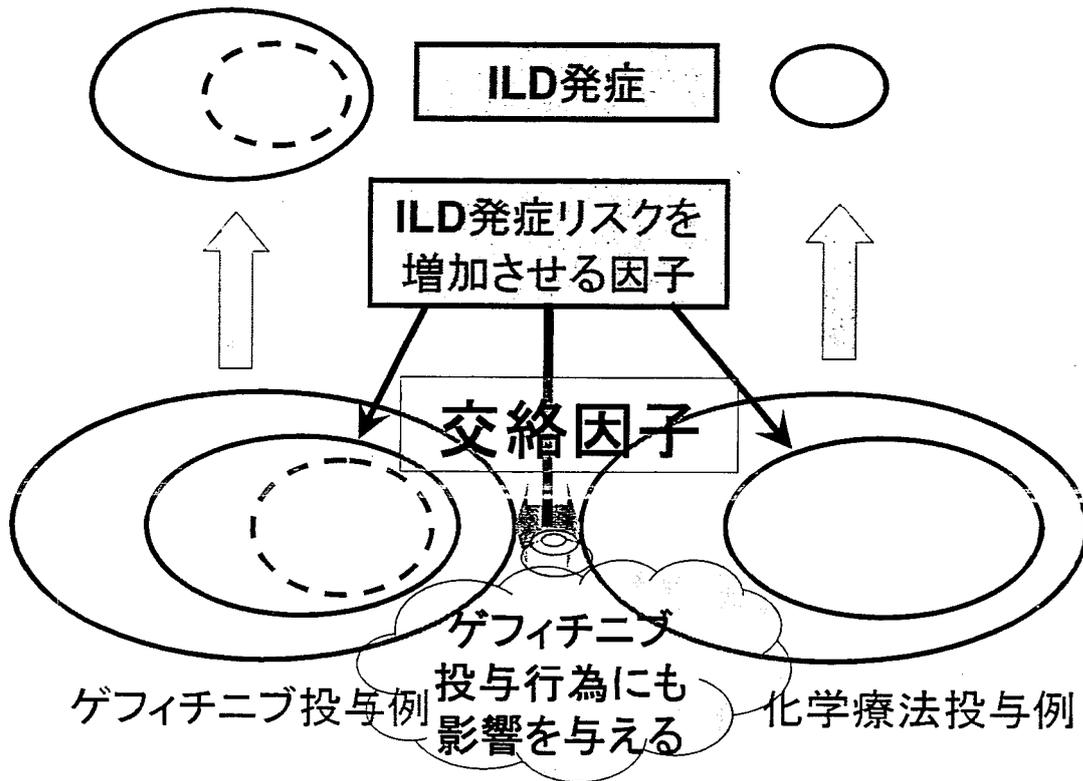
疾患発生あり群の曝露オッズ =  $a / b$

疾患発生なし群の曝露オッズ =  $c / d$

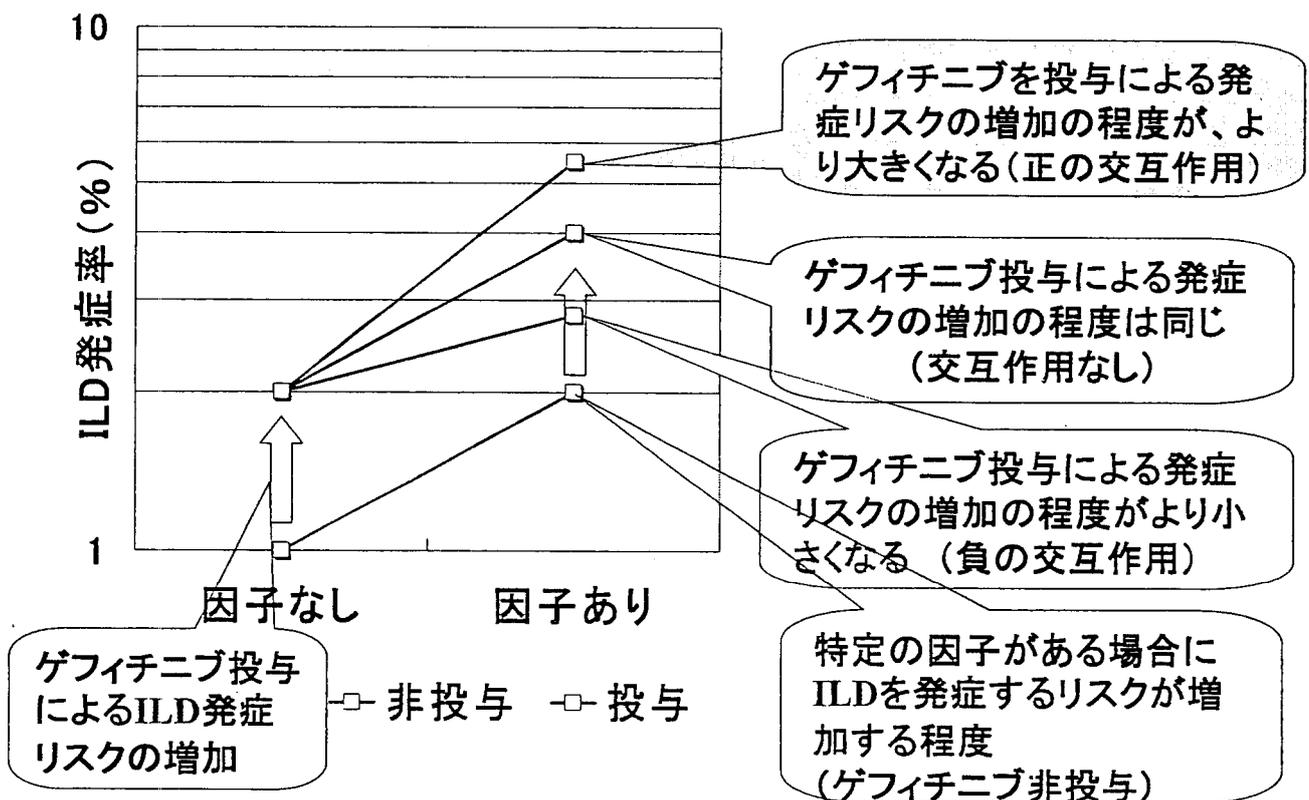
＜オッズ比＞  $(a / b) / (c / d) = ad / bc$

疾病の頻度が小さい場合 ⇒ リスク比・相対危険度 ≒ オッズ比

# ゲフィチニブ投与において生じる 「選択の偏りと交絡」



## 「交互作用: Effect modification」の影響



研究デザインや統計学的手法によって処理可能

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

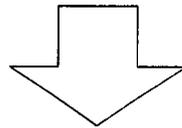
---

## 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

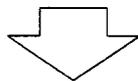


- イレッサ錠250プロスペクティブ調査(特別調査)  
2003年6月~2004年3月にかけて調査を実施(計3,322例)  
ILD発現率:5.8%

---

## 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	<b>26%</b>	<b>27%</b>
	0.5 - <1年	<b>27%</b>	<b>27%</b>
	≥1年	<b>48%</b>	<b>46%</b>
喫煙歴無		<b>45%</b>	<b>25%</b>
ゲフィチニブ前治療歴有		<b>4%</b>	<b>30%</b>
化学療法前治療歴有		<b>100%</b>	<b>98%</b>
放射線治療歴有		<b>46%</b>	<b>53%</b>

## 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)	<b>4%</b>	<b>14%</b>
肺気腫	<b>27%</b>	<b>46%</b>
癌性リンパ管症	<b>20%</b>	<b>10%</b>
放射線肺臓炎	<b>15%</b>	<b>29%</b>
正常肺占有率 ≤50%	<b>23%</b>	<b>28%</b>
Motionless lesion占有率 ≥ 30%	<b>29%</b>	<b>26%</b>

\*HRCTによる画像診断

## 暫定および確定ケース

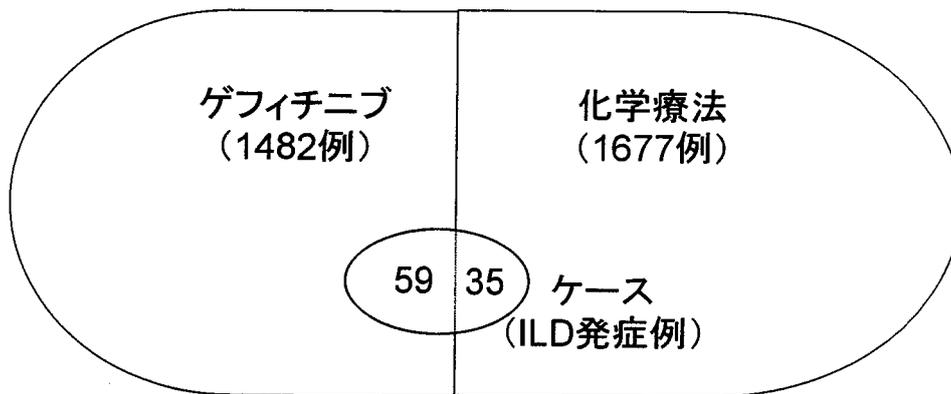
	暫定ケース	確定ケース (暫定ケース中 の%)
ゲフィチニブ	103	79 (76.7%)
化学療法	52	43 (82.7%)
合計	155	122 (78.7%)

### ① コホートの結果: ILD発症率

# ILDの粗累積発症率（絶対リスク）

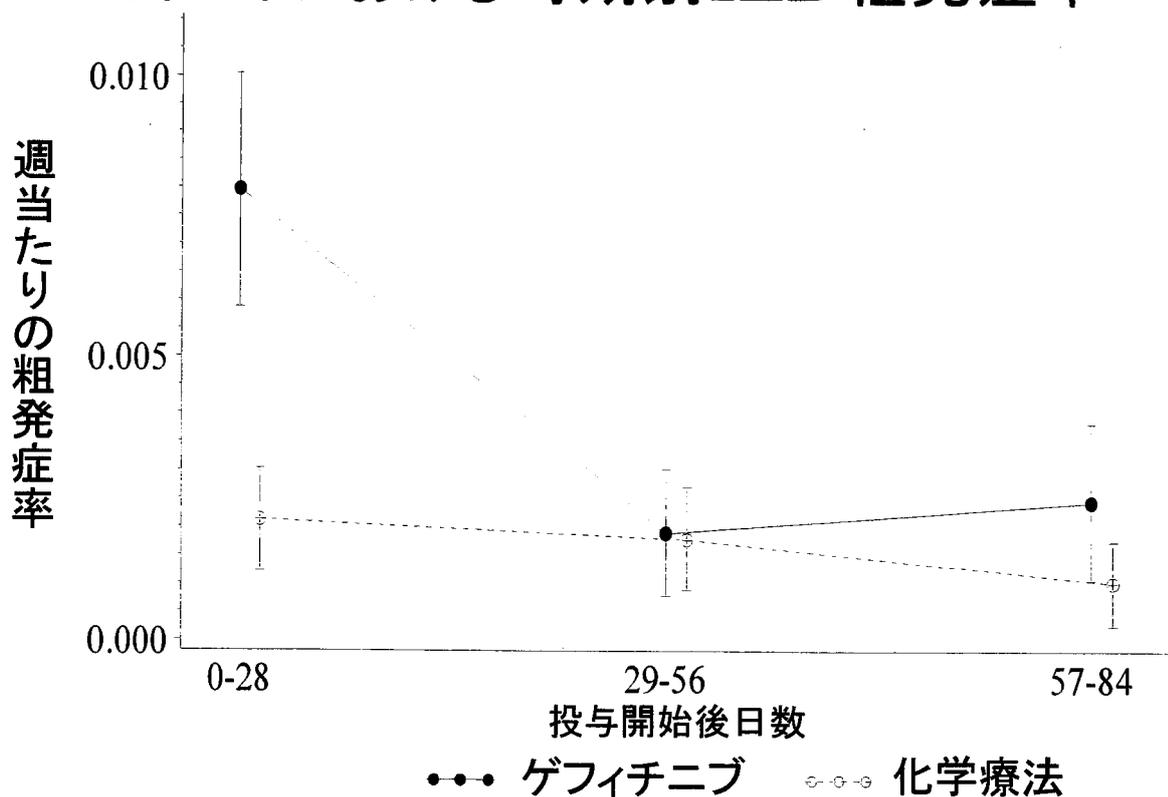
コホート解析対象(初回登録のみ使用)

全体数:3159例



ゲフィチニブ:  $(59/1482) = 4.0\%$  (3.0-5.1)  
化学療法:  $(35/1677) = 2.1\%$  (1.5-2.9)  
全体:  $(94/3159) = 3.0\%$  (2.4-3.6)

## コホートにおける時期別ILD粗発症率

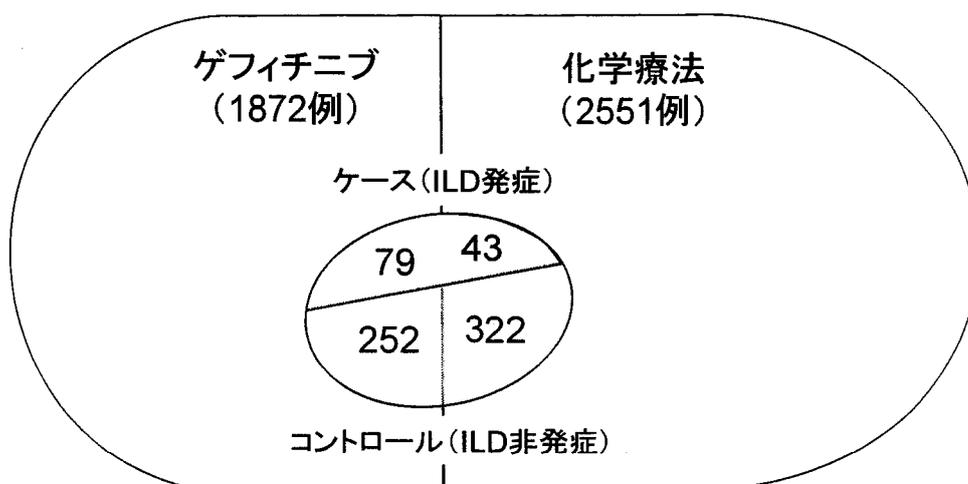


② ケースコントロールスタディの結果：  
ILD相対リスク

ILD発症の相対リスク(未調整)

コホート解析対象

全体数: 4423例



$$\text{粗オッズ比} = \frac{(79/252)}{(43/322)} = 2.35$$

ゲフィチニブ投与群

化学療法群

95%CI: (1.56 - 3.52)

# ILD危険因子の調整オッズ比

ゲフィチニブ、化学療法に関わらず、以下がILD発症の危険因子と特定された。

要因	対比	調整オッズ比	p値
治療法	ゲフィチニブ vs 化学療法	3.23	<0.001
年齢	55歳以上 vs 54歳以下	1.92	0.089
WHO PS	1 vs 0	1.57	0.001
	2-3 vs 0	4.02	
喫煙歴	有 vs 無	4.43	<0.001
非小細胞肺癌の初回診断からILD発症までの期間	6ヶ月-1年未満 vs 6ヶ月未満	0.65	0.001
	1年以上 vs 6ヶ月未満	0.35	
心血管系の合併症	有 vs 無	2.44	0.088
既存の間質性肺炎の重症度	軽度 vs 無	4.80	<0.001
	中等度-高度 vs 無	5.55	
正常肺占有率	10-50% vs 60-100%	7.22	<0.001

## ロジスティックモデル解析の要約

- 化学療法に対するゲフィチニブのオッズ比
  - ◆ 調整オッズ比: 3.23 (95%CI: 1.94 - 5.40)
  - ◆ 粗オッズ比: 2.35 (95%CI: 1.56 - 3.52)この差は交絡因子による影響
- ゲフィチニブ、化学療法に関わらずILD発症リスク増加に関与する危険因子が示された。
  - ◆ 例: WHO PS 2-3 vs PS 0 (オッズ比4.02)

## ロジスティックモデル解析の要約

- 治療特異的な危険因子(効果修飾因子)は認められなかった。
- よって、患者背景に関係なく、化学療法薬を投与する場合に比べ、ゲフィチニブを投与することにより、ILD発症のリスクは3.2倍になる。

---

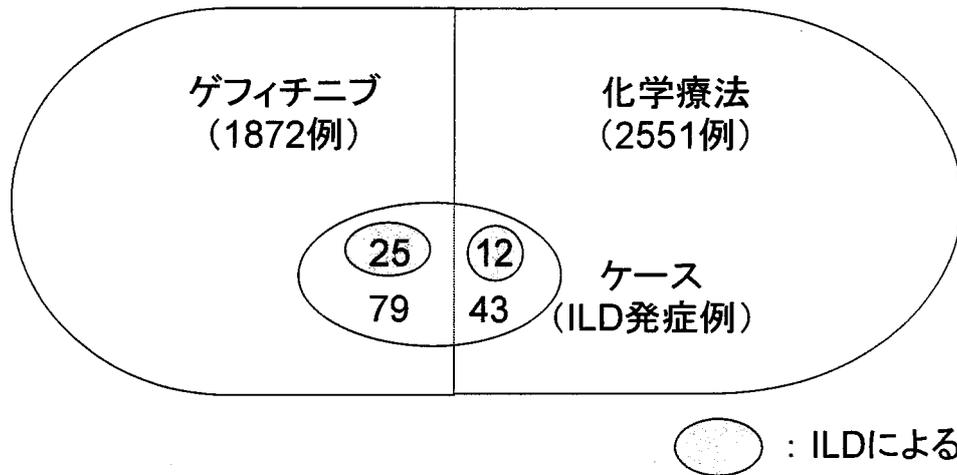
## 治療開始後28日以内のデータを用いた 解析の要約

- 治療開始後最初の4週間のデータのみを用いて、モデルを再構築
- オッズ比 (95%信頼区間)
  - ◆ 0 ~ 4週: 3.80 (1.88-7.66)
  - ◆ 5 ~ 12週: 2.51 (1.08-5.80)
  - ◆ 全期間: 3.23 (1.94-5.40)
- 化学療法に対するゲフィチニブのILDのリスクの増加は主に治療開始後4週間に起きている

# ILDによる死亡率

コホート解析対象

全体数: 4423例



ゲフィチニブ:  $25/79 = 31.6\%$

化学療法:  $12/43 = 27.9\%$

調整オッズ比: 1.05 (95%CI: 0.35-3.16)

## 重篤な有害事象

	ゲフィチニブ投与例 (のべ例数:1886)	
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%

### 3. まとめ

---

#### まとめ

- ILD粗累積発症率: 3.0%
  - ◆ゲフィチニブ 4.0% vs. 化学療法 2.1%
- 治療法間の調整オッズ比: 3.23
- 投与開始後最初の4週間の調整オッズ比: 3.80
- 治療特異的な危険因子は見つからなかった
- ILDによる死亡率は類似
  - ◆ゲフィチニブ 31.6% vs. 化学療法 27.9%
- ゲフィチニブ投与による治療関連死: 1.6%