

薬生安発 0228 第 2 号
平成 31 年 2 月 28 日

各 都道府県
保健所設置市
特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

オシメルチニブメシル酸塩製剤の使用成績調査の結果について（周知依頼）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては、日頃から御協力いただきありがとうございます。

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（以下「EGFR-TKI」という。）^(注)については「上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について（依頼）」（平成 28 年 7 月 22 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）にて、EGFR-TKI 投与にあたっては、投与前に間質性肺疾患又はその既往歴を確認する等の注意喚起を行ったところです。また、EGFR-TKI のうちオシメルチニブメシル酸塩製剤（以下「本剤」という。）については「オシメルチニブメシル酸塩製剤の使用成績調査の中間報告の結果について（周知依頼）」（平成 30 年 1 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）にて、本剤の使用成績調査の中間報告の結果について周知依頼を行ったところです。

今般、当該使用成績調査の結果において、別紙 1 のとおり間質性肺疾患の病歴及びニボルマブ（遺伝子組換え）による前治療歴が間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されたことを踏まえ、別紙 2 のとおり添付文書の改訂を行うこととしましたので、貴管下の医療機関及び薬局に周知をお願いします。

また、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤等の免疫チェックポイント阻害薬については、添付文書の重要な基本的注意の項において、投与終了後に重篤な副作用があらわれることがある旨注意喚起されているため、投与終了後も観察を十分に行うこと、及び本剤を含む EGFR-TKI については、添付文書の警告等の項において死亡に至る可能性がある間質性肺疾患に関して注意喚起がなされているため、投与にあたっては十分な注意と経過観察を行うことにより、適正使用に努めていただくよう、併せて周知をお願いいたします。

(注) EGFR-TKI：ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物



抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSO[®] Tablets 40mg・80mg**使用成績調査 最終報告 結果報告**

期間：2016年3月28日～2018年8月31日迄に固定された調査票結果に基づく

謹啓

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。
平素は弊社製品につき格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、タグリッソ錠は、2016年5月25日の発売日より約2年を経ました2018年8月31日で、使用成績調査の最終報告のデータロックを迎えました。先生方におかれましては、使用成績調査へのご協力を賜り、重ねて御礼申し上げます。

承認日（2016年3月28日）から発売前日迄に実施しておりました倫理的無償供給期間の症例も含め、発売開始約2年間の使用成績調査において収集いたしました情報をとりまとめた最終報告書を作成いたしましたので、ご報告申し上げます。

使用成績調査において、特に間質性肺疾患(ILD)の発現因子を含めた安全性及び有効性を確認することを医薬品リスク管理計画書で定めており、ILD 専門家委員会判定のILD に関して発現因子の検討を行いました。更に入手された副作用症例数の中で転帰死亡のILDを発現した症例数は限られているため、頑健な解析結果は得られない可能性がある状況のもと、多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析を実施致しました。その結果もご参考までにお知らせ致します。

今後とも、本剤の使用に際しましては、添付文書、新医薬品の「使用上の注意」の解説、適正使用ガイド等をご参照のうえ、適正にご使用いただきますようお願い致します。
また、本剤を服用された患者さんに有害事象が認められた場合は、速やかに医薬情報担当者までご連絡いただきますようお願い致します。

謹白

2019年2月28日

製造販売元
アストラゼネカ株式会社

最新の副作用情報は、弊社ホームページよりご覧いただけます。

目次

使用成績調査 最終報告期間の調査結果	2
■ 症例構成	2
■ 副作用・感染症の発現状況	2
■ 重要な特定されたリスク	3
1. 間質性肺疾患	3
➢ 間質性肺疾患の発現状況（担当医判定）	3
➢ 死亡例発現状況	4
➢ 間質性肺疾患の発現因子に関する集計・解析結果（ILD 専門家委員会判定）	4
➢ ILDに関するまとめ	9
2. QT 間隔延長	10
3. 肝障害	11
4. 血液毒性	12
■ 重要な潜在的リスク	13
5. 心臓障害（QT 間隔延長を除く）	13
6. 感染症	14
7. 血栓塞栓症	14
8. 角膜障害	14
■ その他の重点調査項目	15
9. 下痢（Grade3 以上）	15
10. 皮膚障害（Grade3 以上）	15
11. 爪囲炎（Grade3 以上）	15
■ ILD 以外のまとめ	15
■ 有効性	15
■ まとめ	15
別表 1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表	16
別表 2 ILD で転帰死亡の症例一覧（安全性解析対象症例）	22
別表 3 ニボルマブ前治療歴に関する患者背景因子別 ILD 発現状況（ILD 専門家委員会判定）	26
別表 4 患者背景因子別 ILD 発現状況（ILD 専門家委員会判定）	28
別表 5 患者背景因子別転帰死亡の ILD 発現状況（ILD 専門家委員会判定、ILD 発現症例を対象）	32
別表 6 患者背景因子別転帰死亡の ILD 発現状況（ILD 専門家委員会判定、安全性解析対象症例を対象）	36

副作用の収集状況及び副作用一覧をご参照される際には、次頁の点にご留意ください。

- 承認以降の使用成績調査にて、当該期間中に固定された調査票に基づき、本剤を投与された症例の報告を掲載しています。
- 観察期間終了後も継続追跡調査中の症例も含めて観察期間終了時で集計していますので、今後、自発報告としての追加情報により副作用名や重篤性、転帰等が変わる可能性があります。
- 本情報は、本剤との関連が否定できないと判断された事象の一覧のため、本剤以外の要因も疑われる症例や情報不足の症例など、事象と本剤との因果関係が明確でない症例も含まれています。
- 表中の「副作用名」は、報告された副作用名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語に読み替えています。
- 重篤とは「死亡に至る事象」、「生命を脅かす事象」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る事象」、「治療のための入院 又は入院期間の延長が必要である事象」、「その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応」、「先天異常・先天性欠損をきたす事象」に該当すると医師又は企業が判断した事象です。医薬品ごとに患者数や特性等が異なるため、副作用の報告件数をもって、単純に医薬品の安全性を評価又は比較することはできません。表中の「重篤区分」には、死亡、LT（Life threatening：生命を脅かす事象）、障害、入院、その他重篤、先天異常と略載しています。
- 1 症例に複数の副作用を発現している症例もあります。
- この報告書で「転帰死亡の」とは、担当医により転帰死亡との関連が否定されなかった症例を示します。

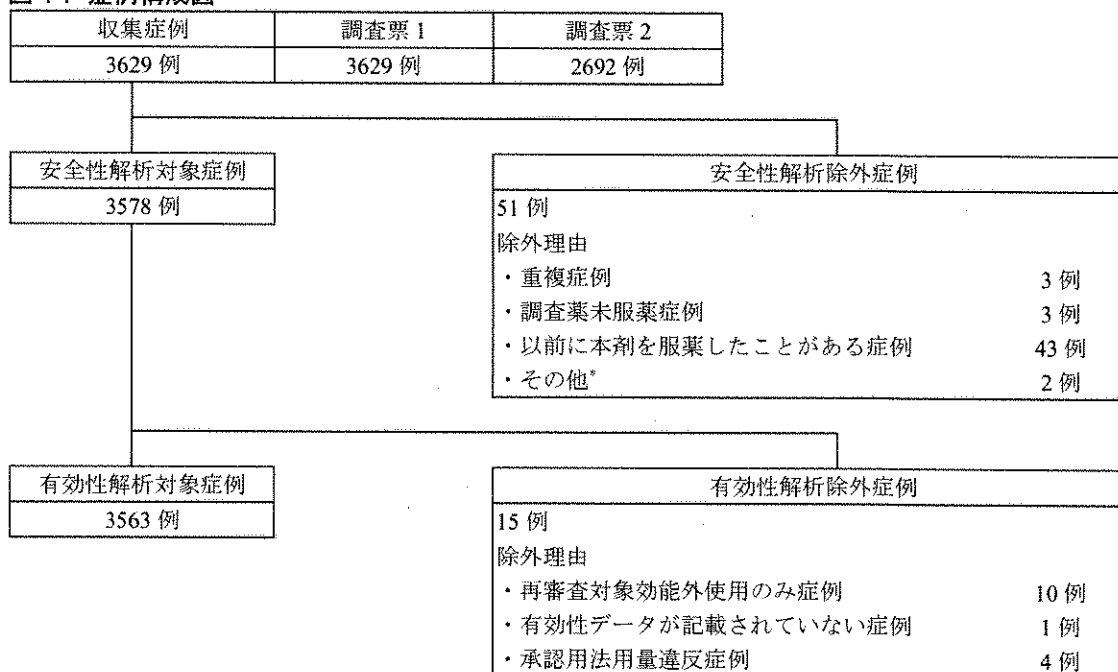
使用成績調査 最終報告期間の調査結果

タグリッソ錠の承認（2016年3月28日）から最終報告データロック（2018年8月31日）までの期間に本剤が投与され、固定された調査票に基づき集計しています。本剤の治験参加施設（37施設）を対象に2016年3月28日から2016年5月24日迄に実施していた倫理的無償供給期間に本剤を投与された患者についてもレトロスペクティブに本剤の使用成績調査に組み込み、本最終報告にも含まれています。

■ 症例構成

最終報告収集症例 3629 例を対象に、2018年8月31日迄に固定したデータを解析対象¹としました。3629 例のうち、使用成績調査の症例取り扱い基準に規定している除外基準に合致した患者²を除いた 3578 例を安全性解析対象集団としました。（図1参照）

図1：症例構成図



*：契約締結日前にタグリッソ錠を投与開始した症例

■ 副作用・感染症の発現状況

副作用・感染症の発現状況は別表1に示すとおり、安全性解析対象 3578 例のうち、副作用発現症例は 2079 例（4255 件）であり、副作用発現症例率（以下、副作用発現割合）は 58.1%でした。

主な副作用（副作用発現割合 5%以上）は、下痢 10.9%（390 例）、爪囲炎 10.3%（370 例）、発疹 8.5%（304 例）、血小板数減少 6.2%（221 例）、食欲減退 5.8%（207 例）及び間質性肺疾患 5.5%（197 例）でした。

Grade3 以上の発現割合が 0.5%以上を示す副作用は、間質性肺疾患 2.4%（85 例）、好中球数減少 1.2%（43 例）、食欲減退 0.7%（24 例）、下痢 0.7%（25 例）、血小板数減少 0.7%（24 例）、貧血 0.6%（21 例）及び白血球数減少 0.6%（23 例）でした。

表1では、副作用の転帰を示します。副作用発現症例 2079 例中、転帰が「死亡」であった症例は 52 例で、その内訳は間質性肺疾患 22 例、肺障害 4 例、心不全 3 例、肺毒性、肺塞栓症及び死亡各 2 例、肺炎、敗血症性ショック、皮下組織膿瘍、細菌性肺炎、B細胞性リンパ腫、脳出血、急性心筋梗塞、慢性心不全、急性心不全、心肺停止、心室壁運動低下、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥性肺炎、気胸、肺動脈血栓症、消化管穿孔、壊死性膵炎、肝機能異常、腎不全、突然死及び脊椎圧迫骨折各 1 例でした。

¹ 解析対象データ：当該調査の観察期間は1年間で、原則3ヵ月時点までのデータは調査票1に、残りの期間は調査票2に記録する。

² 図1に記載した安全性解析除外症例が 51 例認められ、51 例中 32 例（62.7%）に副作用が認められ、その内訳は血小板数減少 7 例、間質性肺疾患、爪囲炎各 6 例、皮膚乾燥、発疹各 5 例、ざ瘡様皮膚炎、下痢各 4 例、そう痒症、口内炎各 3 例、貧血、白血球数減少各 2 例、膿瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、意識変容状態、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、死亡、水疱性皮膚炎、味覚異常、脳症、発熱性好中球減少症、肝機能異常、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、肝障害、倦怠感、爪の障害、末梢性ニューロパチー、好中球数減少、誤嚥性肺炎、肺臓炎、蛋白尿、発熱、脂漏性皮膚炎、副鼻腔炎、血小板減少症、嘔吐、肝酵素上昇、食欲減退及び腎機能障害各 1 例。また、同様に安全性解析除外症例 51 例中、12 例（23.5%）に重篤な有害事象が認められ、その内訳は間質性肺疾患 5 例、意識変容状態、死亡、下痢、脳症、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、腸管穿孔、肝障害、倦怠感、血小板数減少、胸水、誤嚥性肺炎、肺臓炎、嘔吐、癌疼痛及び腎機能障害各 1 例。

表 1 副作用の転帰

	安全性解析対象症例 n = 3578		転帰					
	例数	件数	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	2079 (58.1)	4255	624 (30.0)	825 (39.7)	547 (26.3)	9 (0.4)	52 (2.5)	22 (1.1)

副作用発現例の症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。それ以外は副作用発現症例を分母として算出した。同一症例で同一の副作用 (PT レベル) が複数回認められた場合には、1件とした。複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位による転帰を表示した。優先順位は、死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

■ 重要な特定されたリスク

1. 間質性肺疾患

➤ 間質性肺疾患の発現状況 (担当医判定)

安全性解析対象症例の間質性肺疾患関連事象 (以下 ILD) の内訳は表 1-1 のとおりです。

表 1-1 ILD 症例の内訳 (担当医判定)

事象名	安全性解析対象症例 n = 3578		Grade		重篤性		転帰					
	ILD 発現例数	件数	Grade 3 未満	Grade 3 以上	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	245 (6.8)	246	141 (57.6)	104 (42.4)	160 (65.3)	85 (34.7)	75 (30.6)	116 (47.3)	17 (6.9)	3 (1.2)	29 (11.8)	5 (2.0)
* 急性呼吸窮迫症候群	3 (0.1)	3	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100.0)	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0
間質性肺疾患	197 (5.5)	197	112 (56.9)	85 (43.1)	129 (65.5)	68 (34.5)	61 (31.0)	92 (46.7)	15 (7.6)	2 (1.0)	22 (11.2)	5 (2.5)
肺障害	27 (0.8)	27	16 (59.3)	11 (40.7)	18 (66.7)	9 (33.3)	8 (29.6)	13 (48.1)	2 (7.4)	0	4 (14.8)	0
肺臓炎	8 (0.2)	8	5 (62.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)	5 (62.5)	0	0	0	0
肺毒性	9 (0.3)	9	6 (66.7)	3 (33.3)	6 (66.7)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (44.4)	0	0	2 (22.2)	0
* 器質性肺炎	2 (0.1)	2	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	0	0

ILD 発現例の症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。それ以外は事象毎の ILD 発現症例を分母として算出した。事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.0、* 「使用上の注意」から予測できない副作用。同一症例で同一の副作用 (合計あるいは PT レベル) が複数回認められた場合には、1件とした。複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位に基づき件数を表示した。Grade : Grade 3 以上>Grade 3 未満、重篤性 : 重篤>非重篤、転帰 : 死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

ILD の本剤投与開始から初回発現までの期間は、安全性解析対象例における 245 例では、中央値は 63.0 日 (5 ~410 日) でした (表 1-2)。

表 1-2 ILD の初回発現までの期間 (日) (担当医判定)

事象名	n	Mean	SD	Min	Median	Max
ILD	245	94.6	90.4	5	63.0	410

➤ 死亡例発現状況

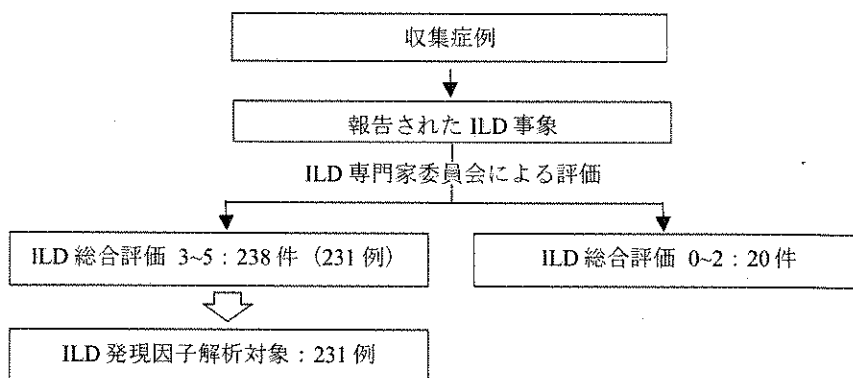
安全性解析対象のILD報告症例で転帰死亡の29例の詳細は別表2のとおりです。

➤ 間質性肺疾患の発現因子に関する集計・解析結果（ILD 専門家委員会判定）

担当医からILDと報告された事象（MedDRA 標準検索式 [SMQ]：間質性肺疾患もしくは基本語：肺障害）について、社外の画像診断専門医、呼吸器内科専門医で構成されるILD専門家委員会にて、内科所見、胸部画像所見及び病理所見（必要と判断された場合のみ）を基に総合評価が実施されました。担当医から報告されたILDは本委員会により総合評価として5段階評価され、3から5までを「ILD専門家委員会判定に基づくILD」とし、ILD発現因子解析対象と設定しています³。

安全性解析対象3578例のうち、担当医によりILD事象（MedDRA SMQ：間質性肺疾患もしくは基本語：肺障害）と報告された症例についてILD専門家委員会において評価を行った結果、総合評価は「0：判定不能」が1例、「1：明らかにILDでない」が3件、「2：おそらくILDでない」が16件、「3：ILDの可能性を否定できない」が13件、「4：ILDの可能性はある」が77件、「5：ILDである」が148件でした。1例2件のILDが発現（再投与によるILD再発）した7症例については、いずれかの評価が3-5である症例を、ILD専門家委員会判定に基づくILDを発現した症例としました。以下ILD発現因子の解析につきましては、ILD専門家委員会で総合評価3以上と評価された231例をILD発現症例としました。（図2参照）。

図2：ILD専門家委員会によるILDの評価結果



(1)ILD発現因子解析（ILD 専門家委員会判定）

ILD専門家委員会で総合評価3以上と評価された231例をILD発現症例として、患者背景因子別ILD発現状況の集計を実施しました。集計表にて各層にILD発現症例が少なくとも5例あった因子は36因子⁴中30因子でした。その30因子について、粗オッズ比及びその漸近的95%信頼区間を算出しています。30因子のうち粗オッズ比の点推定値が一定基準（2超）を満たし、かつその漸近的95%信頼区間の下限値が一定基準（1超）を満たす因子、または粗オッズ比の点推定値が一定基準（0.5未満）を満たし、かつその漸近的95%信頼区間の上限値が一定基準（1未満）を満たす因子は、4因子（「ニボルマブ前治療歴」、「病歴〔既往歴・合併症〕」、「間質性肺疾患の病歴」、「COPDの病歴」）がありました。ILDの発現因子に関する主要解析として、上記4因子のうち「病歴〔既往歴・合併症〕」を除いた3因子を考慮した多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施しました。結果は表1-3の通りでした。

³ 担当医によりILD（疑い含む）と報告されたが、ILD専門家委員会評価でILD解析対象から除外された症例（ILD総合評価0-2）は、臨床経過からILDを積極的に疑う所見も少なく画像所見もがん性リンパ管症の治療経過での陰影と考えられた症例、本剤投与開始から7ヵ月を経て発症した事象でステロイド及び抗菌剤を使用している治療経過よりインフルエンザ肺炎と続発する肺炎球菌肺炎のARDSと考えられた症例、心原性肺水腫の可能性が否定できなかった症例、心不全が疑われた症例、肺塞栓症による画像変化と考えられた症例、肺炎球菌感染が疑われた症例、投与前からすりガラス陰影有り再投与後ILDの再発が報告されなかった症例、画像情報及び臨床経過からはILDを積極的に疑う所見に乏しく再投与後ILDの再発が報告されなかった症例、臨床経過からは否定も肯定も困難であったが気道に沿った陰影で画像上おそらくILDでない判断された症例、インフルエンザ肺炎が疑われた症例、既存のANCA関連の肺胞出血と考えられた症例、ニューモシスチス肺炎と考えられた症例、気管支肺炎が疑われた症例、水分量過多による肺うっ血と考えられた症例、既存陰影の増悪を認めなかった症例、画像上すりガラス陰影が存在するとは言えず臨床経過からもILDを積極的に疑う所見が認められなかった症例、事象発現に至る画像情報・臨床経過ともに入手困難で判定不能であった症例の合計20例20件であった。

⁴ 過去に間質性肺疾患の発現因子或いは予後不良因子として特定された因子を参考に設定しました。

表 1-3 多変量ロジスティック回帰モデルによる ILD 発現に関する解析結果（委員会判定）—主要解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	2.84	(1.98, 4.07)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	3.51	(2.10, 5.87)

解析対象症例: 3558 例*、解析対象症例のうち ILD 発現症例: 231 例

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準 0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、ニボルマブ前治療歴、間質性肺疾患の病歴及び COPD の病歴を因子として考慮した。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が 2 超かつその漸近的 95%信頼区間の下限値が 1 超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が 0.5 未満かつその漸近的 95%信頼区間の上限値が 1 未満である因子を、検討対象の因子とした。ただし、「病歴 [既往歴・合併症]」には「間質性肺疾患の病歴」及び「COPD の病歴」も含まれ、より具体的な病歴に基づく検討を実施するため、「病歴 [既往歴・合併症]」は考慮しなかった。

*安全性解析対象 3578 例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する 20 例を除外した 3558 例を、解析対象症例とした。

ILD 発現因子に関する感度解析として、粗オッズ比が算出された 30 因子のうち 25 因子を考慮した多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施しました。結果は表 1-4 の通りでした。

表 1-4 多変量ロジスティック回帰モデルによる ILD 発現に関する解析結果（委員会判定）—感度解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
年齢	65 歳以上 vs. 65 歳未満	1.71	(1.12, 2.60)
入院・外来	外来 vs. 入院	0.66	(0.45, 0.95)
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	3.69	(2.39, 5.70)
酸素治療歴	有 vs. 無	0.31	(0.12, 0.78)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	2.76	(1.45, 5.24)
心疾患の病歴	有 vs. 無	1.86	(1.32, 2.64)
疾患の状況: 心嚢液貯留	有 vs. 無	1.92	(1.01, 3.66)

解析対象症例: 2829 例*、解析対象症例のうち ILD 発現症例: 161 例

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準 0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、年齢、体重(kg)、喫煙習慣、WHO performance status、入院・外来、本剤の治療ライン、化学療法前治療歴、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、酸素治療歴、肝機能障害の病歴、腎機能障害の病歴、間質性肺疾患の病歴、喘息の病歴、COPD の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴、本剤使用理由となったがんの診断時期からの期間(月)、臨床病期、疾患の状況: 低アルブミン血症、疾患の状況: 胸腔穿刺、疾患の状況: 胸膜癒着術及び疾患の状況: 心嚢液貯留を因子として考慮した。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が算出された因子を、検討対象の因子とした。ただし、「Pack-years」は「喫煙習慣」に含まれることから考慮しなかった。また、「肺の手術歴: 肺葉切除術」及び「肺の手術歴: 縮小手術」は「肺の手術歴」に含まれることから考慮しなかった。また、「病歴 [既往歴・合併症]」には「肝機能障害の病歴」、「腎機能障害の病歴」、「間質性肺疾患の病歴」、「喘息の病歴」、「COPD の病歴」、「心疾患の病歴」、「糖尿病の病歴」、「呼吸器疾患の病歴 (間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く)」も含まれ、より具体的な病歴に基づく検討を実施するため、「病歴 [既往歴・合併症]」は考慮しなかった。更に、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴 (間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く)」は考慮しなかった。

*安全性解析対象 3578 例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する 749 例を除外した 2829 例を、解析対象症例とした。

表 1-3、表 1-4 のとおり、2 種類の多変量解析において共に調整済みオッズ比の点推定値が 2 超でありかつその漸近的 95%信頼区間の下限値が 1 超であった因子は、「ニボルマブ前治療歴」及び「間質性肺疾患の病歴」でした。

ニボルマブは免疫チェックポイント阻害剤であり、ニボルマブ添付文書の重要な基本的注意 (I) において、『本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。』『また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと (「重大な副作用」の項参照)』と記載されています。このことから、ニボルマブ前治療歴に伴う ILD 発現状況を確認するため、ニボルマブ最終投与日から本剤初回投与日迄の期間を細分化し、ILD 発現状況の期間別集計を実施しました (別表 3 参照)。

なお、ニボルマブ以外の免疫チェックポイント阻害剤については、ペムブロリズマブ前治療歴の症例が 1 例ありましたが、ILD は発現しておらず、ILD 発現因子の解析対象となりませんでした。

(2) 転帰死亡のILD発現に関する解析 (ILD 専門家委員会判定)

安全性解析対象症例のうちILD発現症例を解析対象とした解析

ILD 専門家委員会にて総合評価3以上と評価された231例のうち、転帰死亡の症例は27例(11.7% 95%信頼区間: 7.8-16.5%)で、ILDを発現した症例231例を対象に、患者背景因子別転帰死亡のILD発現状況の集計を実施しました。

集計表にて各層に転帰死亡のILD発現症例が少なくとも5例あった因子は、36因子のうち20因子でした。これら20因子について、粗オッズ比及びその漸近的95%信頼区間を算出しました。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が一定基準(2超)を満たし、かつその漸近的95%信頼区間の下限値が一定基準(1超)を満たす因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が一定基準(0.5未満)を満たし、かつその漸近的95%信頼区間の上限値が一定基準(1未満)を満たす因子は、「性別」、「肺の手術歴」、「肺の手術歴:肺葉切除術」、「肺の放射線照射歴」、「間質性肺疾患の病歴」、「心疾患の病歴」、「糖尿病の病歴」、「呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)」、「疾患の状況:胸腔穿刺」の9因子でした。

表 1-5 単変量解析による転帰死亡のILD発現に関する解析 (委員会判定、ILD発現症例を対象にした解析)

		安全性解析対象症例のうちILD発現症例 n = 231	転帰死亡のILD発現症例	転帰死亡のILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)
性別	男	89 (38.5)	16	18.0 (10.6, 27.5)	Ref	Ref
	女	142 (61.5)	11	7.7 (3.9, 13.4)	-10.2 (-19.3, -1.1)	0.38 (0.17, 0.87)
肺の手術歴	無	164 (71.0)	13	7.9 (4.3, 13.2)	Ref	Ref
	有	67 (29.0)	14	20.9 (11.9, 32.6)	13.0 (2.4, 23.5)	3.07 (1.36, 6.95)
肺の手術歴: 肺葉切除術	無	174 (75.3)	16	9.2 (5.3, 14.5)	Ref	Ref
	有	57 (24.7)	11	19.3 (10.0, 31.9)	10.1 (-1.0, 21.2)	2.36 (1.02, 5.44)
肺の放射線照射歴	無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)
間質性肺疾患の病歴	無	211 (91.3)	21	10.0 (6.3, 14.8)	Ref	Ref
	有	20 (8.7)	6	30.0 (11.9, 54.3)	20.0 (-0.4, 40.5)	3.88 (1.35, 11.16)
心疾患の病歴	無	146 (63.2)	11	7.5 (3.8, 13.1)	Ref	Ref
	有	85 (36.8)	16	18.8 (11.2, 28.8)	11.3 (1.9, 20.6)	2.85 (1.25, 6.47)
糖尿病の病歴	無	213 (92.2)	22	10.3 (6.6, 15.2)	Ref	Ref
	有	18 (7.8)	5	27.8 (9.7, 53.5)	17.4 (-3.6, 38.5)	3.34 (1.09, 10.25)
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)	無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)
疾患の状況:胸腔穿刺	無	144 (62.3)	22	15.3 (9.8, 22.2)	Ref	Ref
	有	86 (37.2)	5	5.8 (1.9, 13.0)	-9.5 (-17.1, -1.8)	0.34 (0.12, 0.94)

症例比率(%)は安全性解析対象症例のうちILD発現例(n = 231)を分母として算出した。

転帰死亡のILD発現症例%はカテゴリー毎のILD発現症例を分母として算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつ95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、提示した。

考慮した因子が不明または未記載である症例は除いた。

転帰死亡のILDを発現した症例は27例と限られているため、頑健な解析結果は得られない可能性がある状況のもとで、ILDを発現した症例231例 [ILD 専門家委員会判定] を対象に多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析 (主要解析・感度解析) を実施しました。その結果を参考までに以下に示します。

表 1-6 多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析（委員会判定、ILD発現症例を対象にした解析）—主要解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
肺の手術歴	有 vs. 無	2.65	(1.11, 6.32)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	8.50	(2.58, 28.00)
心疾患の病歴	有 vs. 無	3.23	(1.32, 7.88)

解析対象症例 (ILD発現症例): 230例^{*}、転帰死亡のILD発現症例: 27例

ステップワイズ法 (変数選択・変数除去の有意水準 0.05) を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴及び疾患の状況、胸腔穿刺を因子として考慮した。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が 2 超かつその漸近的 95%信頼区間の下限値が 1 超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が 0.5 未満かつその漸近的 95%信頼区間の上限値が 1 未満である因子を、検討対象の因子とした。ただし、「肺の手術歴：肺葉切除術」は「肺の手術歴」に含まれることから考慮しなかった。また、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴（間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く）」は考慮しなかった。

^{*}ILD発現症例 231 例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する 1 例を除外した 230 例を、解析対象症例とした。

表 1-7 多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析（委員会判定、ILD発現症例を対象にした解析）—感度解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
肺の手術歴	有 vs. 無	3.65	(1.29, 10.35)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	10.81	(2.66, 43.88)
心疾患の病歴	有 vs. 無	5.14	(1.65, 15.98)

解析対象症例 (ILD発現症例): 182例^{*}、転帰死亡のILD発現症例: 20例

ステップワイズ法 (変数選択・変数除去の有意水準 0.05) を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、年齢、体重 (kg)、喫煙習慣、WHO performance status、入院・外来、本剤の治療ライン、化学療法前治療歴、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、肝機能障害の病歴、腎機能障害の病歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴、疾患の状況：低アルブミン血症及び疾患の状況：胸腔穿刺を因子として考慮した。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が算出された因子を、検討対象の因子とした。ただし、「肺の手術歴：肺葉切除術」は「肺の手術歴」に含まれることから考慮しなかった。また、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴（間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く）」は考慮しなかった。

^{*}ILD発現症例 231 例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する 49 例を除外した 182 例を、解析対象症例とした。

安全性解析対象症例を解析対象とした解析

安全性解析対象 3578 例のうち、転帰死亡の症例は 27 例 (0.8% 95%信頼区間: 0.5–1.1%) でした。安全性解析対象 3578 例を対象に、患者背景因子別転帰死亡のILD発現状況の集計を実施しました。

集計表にて各層に転帰死亡のILD発現症例が少なくとも 5 例あった因子は、36 因子のうち 20 因子でした。これら 20 因子について、粗オッズ比及びその漸近的 95%信頼区間を算出しました。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が一定基準 (2 超) を満たし、かつその漸近的 95%信頼区間の下限値が一定基準 (1 超) を満たす因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が一定基準 (0.5 未満) を満たし、かつその漸近的 95%信頼区間の上限値が一定基準 (1 未満) を満たす因子は、「性別」、「ニボルマブ前治療歴」、「肺の手術歴」、「肺の放射線照射歴」、「間質性肺疾患の病歴」、「心疾患の病歴」、「糖尿病の病歴」、「呼吸器疾患の病歴（間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く）」、「疾患の状況：低アルブミン血症」の 9 因子でした。

表 1-8 単変量解析による転帰死亡のILD発現に関する解析（委員会判定、安全性解析対象症例を対象にした解析）

		安全性解析対象症例 n = 3578	転帰死亡のILD発現症例	転帰死亡のILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)
性別	男	1207 (33.7)	16	1.3 (0.8, 2.1)	Ref	Ref
	女	2371 (66.3)	11	0.5 (0.2, 0.8)	-0.9 (-1.6, -0.2)	0.35 (0.16, 0.75)
原疾患に対する抗がん剤投与歴：免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブ（遺伝子組換え））	無	3291 (92.0)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	287 (8.0)	7	2.4 (1.0, 5.0)	1.8 (0.0, 3.6)	4.09 (1.71, 9.75)
肺の手術歴	無	2458 (68.7)	13	0.5 (0.3, 0.9)	Ref	Ref
	有	1120 (31.3)	14	1.3 (0.7, 2.1)	0.7 (0.0, 1.4)	2.38 (1.12, 5.08)
肺の放射線照射歴	無	3325 (92.9)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	253 (7.1)	7	2.8 (1.1, 5.6)	2.2 (0.1, 4.2)	4.70 (1.97, 11.23)
間質性肺疾患の病歴	無	3454 (96.5)	21	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	104 (2.9)	6	5.8 (2.1, 12.1)	5.2 (0.7, 9.6)	10.01 (3.95, 25.35)
心疾患の病歴	無	2713 (75.8)	11	0.4 (0.2, 0.7)	Ref	Ref
	有	845 (23.6)	16	1.9 (1.1, 3.1)	1.5 (0.5, 2.4)	4.74 (2.19, 10.26)
糖尿病の病歴	無	3323 (92.9)	22	0.7 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	235 (6.6)	5	2.1 (0.7, 4.9)	1.5 (-0.4, 3.3)	3.26 (1.22, 8.69)
呼吸器疾患の病歴（間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く）	無	3397 (94.9)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	161 (4.5)	7	4.3 (1.8, 8.8)	3.8 (0.6, 6.9)	7.68 (3.20, 18.43)
疾患の状況：低アルブミン血症	無	2845 (79.5)	17	0.6 (0.3, 1.0)	Ref	Ref
	有	655 (18.3)	10	1.5 (0.7, 2.8)	0.9 (-0.1, 1.9)	2.58 (1.18, 5.66)

症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。

転帰死亡のILD発現症例%はカテゴリー毎の安全性解析対象症例を分母として算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2を超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつ95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、提示した。

考慮した因子が不明または未記載である症例は除いた。

転帰死亡のILDを発現した症例は27例と限られているため、頑健な解析結果は得られない可能性がある状況のもとで、安全性解析対象3578例を対象に多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析（主要解析、感度解析）を実施しました。

その結果を参考までに以下に示します。

表 1-9 多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析（委員会判定、安全性解析対象症例を対象にした解析）—主要解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	4.02	(1.62, 10.03)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	3.54	(1.42, 8.83)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	5.55	(2.09, 14.80)
心疾患の病歴	有 vs. 無	4.54	(2.04, 10.07)

解析対象症例: 3486例*、転帰死亡のILD発現症例: 27例

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴及び疾患の状況: 低アルブミン血症を因子として考慮した。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2を超かつその漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつその漸近的95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、検討対象の因子とした。ただし、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴（間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く）」は考慮しなかった。

*安全性解析対象3578例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する92例を除外した3486例を、解析対象症例とした。

表 1-10 多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析（委員会判定、安全性解析対象症例を対象にした解析）—感度解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	4.43	(1.55, 12.66)
肺の手術歴	有 vs. 無	3.07	(1.18, 7.95)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	3.42	(1.20, 9.76)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	5.00	(1.60, 15.57)
心疾患の病歴	有 vs. 無	7.67	(2.79, 21.07)
疾患の状況：低アルブミン血症	有 vs. 無	2.61	(1.01, 6.76)

解析対象症例: 3213例*、転帰死亡のILD発現症例: 20例

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、年齢、体重(kg)、喫煙習慣、WHO performance status、入院・外来、本剤の治療ライン、化学療法前治療歴、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、肝機能障害の病歴、腎機能障害の病歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴、疾患の状況：低アルブミン血症及び疾患の状況：胸腔穿刺を因子として考慮した。

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が算出された因子を、検討対象の因子とした。ただし、「肺の手術歴：肺葉切除術」は「肺の手術歴」に含まれることから考慮しなかった。また、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴（間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く）」は考慮しなかった。

*安全性解析対象3578例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する365例を除外した3213例を、解析対象症例とした。

➤ ILDに関するまとめ

本使用成績調査の最終解析では、安全性解析対象3578例（うちILDを発現した症例は231例〔ILD専門家委員会判定〕）を対象に、多変量ロジスティック回帰モデル解析によるILD発現因子解析（主要解析・感度解析）を実施した結果、「間質性肺疾患の病歴」及び「ニボルマブ前治療歴」は、一貫して調整済みオッズ比が2超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超の因子であり、間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されました。なお、ニボルマブ前治療歴のある患者には、本剤又はニボルマブの双方の作用としてのILD発現のリスクに、今後共留意していく必要があると考えます。

転帰死亡のILDを発現した症例数は27例〔ILD専門家委員会判定〕であり、発現例数が限定的でした。粗オッズ比算出対象となった因子は36因子中20因子にとどまり、36因子全てについて網羅的な検討をするには至りませんでした。頑健な解析結果は得られない可能性がある状況のもとで、ILD発現症例231例及び安全性解析対象3578例を対象に多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析（主要解析、感度解析）を実施しました。

その結果、ILD発現症例を対象にした転帰死亡ILD発現因子の多変量解析では、「肺の放射線照射歴」、「心疾患の病歴」、「肺の手術歴」が、一貫して調整済みオッズ比が2超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超の因子でした。安全性解析対象症例を対象にした転帰死亡ILD発現因子の多変量解析では、「間質性肺疾患の病歴」、「心疾患の病歴」、「ニボルマブ前治療歴」、「肺の放射線照射歴」が、一貫して調整済みオッズ比が2超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超の因子でした。

本解析結果から、本剤が転帰死亡のILD発現に関与した可能性は否定できないものの、これらの因子のある患者に投与すると転帰死亡に至るILD発現のリスクが増加すると結論付けることは出来ませんでした。

ただし、間質性肺疾患のある患者につきましては、本剤添付文書（【警告】、「慎重投与」の項）で以下のとおり、注意喚起しております。

- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、間質性肺疾患が増悪し死亡に至る可能性があります。
- 本剤投与開始前に胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴を確認した上で、投与の可否を慎重に判断してください。

2. QT 間隔延長

表 2-1 に示すとおり、安全性解析対象 3578 例中、QT 間隔延長が 45 例 (1.3%) に認められ、そのうち Grade3 以上の副作用は 5 例でした。また、転帰の内訳は、「回復」30 例、「軽快」6 例、「未回復」6 例及び「不明」3 例でした。

使用成績調査における QT 間隔延長の発現割合 1.3% (45/3578)、Grade3 以上の QT 間隔延長の発現割合 0.1% (5/3578、転帰死亡無し) は、臨床試験 (AURA、AURA2、AURA3、FLAURA) の安全性併合解析における QT 間隔延長の発現割合 5.0% (57/1142)、Grade3 以上の QT 間隔延長の発現割合 0.9% (10/1142、転帰死亡無し) から増加は認められておりません。更に、添付文書に記載している第 III 相臨床試験 (AURA3、FLAURA) の併合解析における QT 間隔延長の発現割合 6.1% (34/558) を超えるものではありませんでした。

表 2-1 QT 間隔延長の発現状況

事象名	安全性解析対象 症例 n = 3578		Grade		重篤性		転帰					
	例数	件数	Grade 3 未満	Grade 3 以上	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	45 (1.3)	45	40 (88.9)	5 (11.1)	2 (4.4)	43 (95.6)	30 (66.7)	6 (13.3)	6 (13.3)	0	0	3 (6.7)
心電図 QT 延長	44 (1.2)	44	39 (88.6)	5 (11.4)	2 (4.5)	42 (95.5)	30 (68.2)	6 (13.6)	5 (11.4)	0	0	3 (6.8)
QT 延長症候群	1 (0.03)	1	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)	0	0	0

QT 間隔延長発現例の症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。

それ以外は事象毎の QT 間隔延長発現症例を分母として算出した。

事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.0

同一症例で同一の副作用 (合計あるいは PT レベル) が複数回認められた場合には、1 件とした。

複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位に基づき件数を表示した。

Grade : Grade 3 以上>Grade 3 未満、重篤性 : 重篤>非重篤、転帰 : 死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

QT 間隔延長は以下の事象を含む : 心電図 QT 間隔異常、先天性 QT 延長症候群、QT 延長症候群、心電図 QT 延長

QT 間隔延長の 45 例の本剤投与開始から初回発現までの期間については、表 2-2 に示すとおり、中央値は 56.0 日 (4~548 日) でした。

表 2-2 QT 間隔延長の初回発現までの期間 (日)

事象名	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QT 間隔延長	45	100.5	127.1	4	56.0	548

QT 間隔延長は以下の事象を含む : 心電図 QT 間隔異常、先天性 QT 延長症候群、QT 延長症候群、心電図 QT 延長

表 2-3 に示すとおり、安全性解析対象 3578 例中、心疾患の既往歴・合併症「有」の患者は 845 例認められ、それら患者における QT 間隔延長をみましたところ、心電図 QT 延長が 18 例 (2.1%) に認められ、そのうち Grade3 以上の副作用は心電図 QT 延長の 2 例でした。また、転帰の内訳は、「回復」12 例、「軽快」4 例、「未回復」及び「不明」各 1 例でした。

表 2-3 心疾患の既往歴・合併症「有り」の症例における QT 間隔延長の発現状況

事象名	解析対象症例 n = 845		Grade		重篤性		転帰					
	例数	件数	Grade 3 未満	Grade 3 以上	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	18 (2.1)	18	16 (88.9)	2 (11.1)	0	18 (100.0)	12 (66.7)	4 (22.2)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
心電図 QT 延長	18 (2.1)	18	16 (88.9)	2 (11.1)	0	18 (100.0)	12 (66.7)	4 (22.2)	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)

QT 間隔延長発現例の症例比率(%)は解析対象症例を分母として算出した。

それ以外は事象毎の QT 間隔延長発現症例を分母として算出した。

事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.0

同一症例で同一の副作用 (合計あるいは PT レベル) が複数回認められた場合には、1 件とした。

複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位に基づき件数を表示した。

Grade : Grade 3 以上>Grade 3 未満、重篤性 : 重篤>非重篤、転帰 : 死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

QT 間隔延長は以下の事象を含む : 心電図 QT 間隔異常、先天性 QT 延長症候群、QT 延長症候群、心電図 QT 延長

3. 肝障害

表 3-1 に示すとおり、肝障害関連事象は安全性解析対象 3578 例中 212 例 (5.9%) に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は 35 例で、転帰は「回復」149 例、「軽快」46 例、「未回復」16 例及び「死亡」1 例でした。

また、肝障害関連事象の内訳は、肝障害 81 例、肝機能異常 66 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 54 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 50 例、血中ビリルビン増加 4 例及び薬物性肝障害 2 例でした。

使用成績調査における肝障害関連事象の発現割合 5.9% (212/3578)、Grade3 以上の肝障害関連事象の発現割合 1.0% (35/3578、転帰死亡 1 例) は、臨床試験 (AURA、AURA2、AURA3、FLAURA) の安全併合解析における肝障害の発現割合 8.7% (99/1142)、Grade3 以上の肝障害の発現割合 1.6% (18/1142、転帰死亡無し) から増加は認められておりません。更に、添付文書に記載している第Ⅲ相臨床試験 (AURA3、FLAURA) の併合解析における肝機能障害の発現割合 8.4% (47/558) を超えるものではありませんでした。

表 3-1 肝障害関連事象の発現状況

事象名	安全性解析対象 症例 n = 3578		Grade		重篤性		転帰					
	例数	件数	Grade 3 未満	Grade 3 以上	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	212 (5.9)	257	177 (83.5)	35 (16.5)	24 (11.3)	188 (88.7)	149 (70.3)	46 (21.7)	16 (7.5)	0	1 (0.5)	0
アラニンアミノ トランスフェラ ーゼ増加	50 (1.4)	50	43 (86.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	49 (98.0)	40 (80.0)	5 (10.0)	5 (10.0)	0	0	0
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	54 (1.5)	54	47 (87.0)	7 (13.0)	1 (1.9)	53 (98.1)	46 (85.2)	3 (5.6)	5 (9.3)	0	0	0
血中ビリルビン 増加	4 (0.1)	4	4 (100.0)	0	0	4 (100.0)	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
* 肝機能異常	1 (0.03)	1	0	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0
肝機能異常	65 (1.8)	65	52 (80.0)	13 (20.0)	8 (12.3)	57 (87.7)	45 (69.2)	15 (23.1)	5 (7.7)	0	0	0
肝障害	81 (2.3)	81	68 (84.0)	13 (16.0)	14 (17.3)	67 (82.7)	52 (64.2)	25 (30.9)	4 (4.9)	0	0	0
薬物性肝障害	2 (0.1)	2	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	0	0

肝障害発現例の症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。それ以外は事象毎の肝障害発現症例を分母として算出した。

事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.0、* 転帰死亡のため「使用上の注意」から予測できないと判断した副作用

同一症例で同一の副作用 (合計あるいは PT レベル) が複数回認められた場合には、1 件とした。

複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位に基づき件数を表示した。

Grade : Grade 3 以上>Grade 3 未満、重篤性 : 重篤>非重篤、転帰 : 死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

肝障害関連事象 212 例の本剤投与開始から初回発現までの期間については、表 3-2 に示すとおり、中央値は 25.0 日 (2~472 日) でした。

表 3-2 肝障害関連事象の初回発現までの期間 (日)

事象名	n	Mean	SD	Min	Median	Max
肝障害関連事象	212	56.6	84.3	2	25.0	472

表 3-3 では、肝機能障害の既往歴・合併症「有」の患者 447 例について、肝障害関連事象の発現状況を示す。447 例中 38 例（8.5%）に肝障害関連事象が認められ、そのうち Grade3 以上の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝障害が各 2 例、肝機能異常 1 例でした。また、転帰の内訳は、「回復」26 例、「軽快」9 例及び「未回復」3 例でした。

表 3-3 肝機能障害の既往歴・合併症「有り」の症例における肝障害関連事象の発現状況

事象名	解析対象症例 n = 447		Grade		重篤性		転帰					
	例数	件数	Grade 3 未満	Grade 3 以上	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	38 (8.5)	45	33 (86.8)	5 (13.2)	4 (10.5)	34 (89.5)	26 (68.4)	9 (23.7)	3 (7.9)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.2)	10	8 (80.0)	2 (20.0)	0	10 (100.0)	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.6)	7	5 (71.4)	2 (28.6)	0	7 (100.0)	6 (85.7)	1 (14.3)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.4)	2	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)	2 (100.0)	0	0	0	0	0
肝機能異常	15 (3.4)	15	14 (93.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	13 (86.7)	8 (53.3)	5 (33.3)	2 (13.3)	0	0	0
肝障害	11 (2.5)	11	9 (81.8)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (81.8)	7 (63.6)	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	0

肝障害発現例の症例比率(%)は解析対象症例を分母として算出した。それ以外は事象毎の肝障害発現症例を分母として算出した。

事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.0

同一症例で同一の副作用(合計あるいは PT レベル)が複数回認められた場合には、1 件とした。

複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位に基づき件数を表示した。

Grade : Grade 3 以上>Grade 3 未満、重篤性 : 重篤>非重篤、転帰 : 死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

4. 血液毒性

表 4-1 に示すとおり、血液毒性関連事象は安全性解析対象 3578 例中 409 例（11.4%）に認められ、Grade3 以上の事象は 104 例で、転帰は「回復」182 例、「軽快」84 例、「未回復」140 例及び「不明」3 例でした。また、血液毒性関連事象の内訳は、血小板数減少 221 例、白血球数減少 153 例、好中球数減少 88 例、貧血 73 例、血小板減少症 24 例、好中球減少症 11 例及び白血球減少症 5 例でした。

使用成績調査における血液毒性関連事象の発現割合 11.4%（409/3578）、Grade3 以上の血液毒性関連事象の発現割合 2.9%（104/3578、転帰死亡無し）は、臨床試験（AURA、AURA2、AURA3、FLAURA）の安全性併合解析における血液毒性関連事象の発現割合 24.3%（278/1142）、Grade3 以上の血液毒性関連事象の発現割合 3.9%（44/1142、転帰死亡無し）から増加は認められていない。更に、添付文書に記載している第Ⅲ相臨床試験（AURA3、FLAURA）の併合解析における血小板減少 9.5%、好中球減少 7.2%、白血球減少 10.0%、貧血 5.2%の発現割合を超えるものではなかった。

表 4-1 血液毒性関連事象の発現状況

事象名	安全性解析対象 症例 n = 3578		Grade		重篤性		転帰					
	例数	件数	Grade 3 未満	Grade 3 以上	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症 あり	死亡	不明
合計	409 (11.4)	575	304 (74.3)	104 (25.4)	30 (7.3)	379 (92.7)	182 (44.5)	84 (20.5)	140 (34.2)	0	0	3 (0.7)
貧血	73 (2.0)	73	52 (71.2)	21 (28.8)	6 (8.2)	67 (91.8)	23 (31.5)	19 (26.0)	30 (41.1)	0	0	1 (1.4)
白血球減少症	5 (0.1)	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0	5 (100.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	0
白血球数減少	153 (4.3)	153	129 (84.3)	23 (15.0)	5 (3.3)	148 (96.7)	96 (62.7)	29 (19.0)	27 (17.6)	0	0	1 (0.7)
好中球減少症	11 (0.3)	11	6 (54.5)	5 (45.5)	0	11 (100.0)	8 (72.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	0
好中球数減少	88 (2.5)	88	45 (51.1)	43 (48.9)	3 (3.4)	85 (96.6)	63 (71.6)	18 (20.5)	7 (8.0)	0	0	0
血小板減少症	24 (0.7)	24	18 (75.0)	6 (25.0)	5 (20.8)	19 (79.2)	9 (37.5)	5 (20.8)	9 (37.5)	0	0	1 (4.2)
血小板数減少	221 (6.2)	221	197 (89.1)	24 (10.9)	14 (6.3)	207 (93.7)	91 (41.2)	39 (17.6)	90 (40.7)	0	0	1 (0.5)

血液毒性発現例の症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。

それ以外は事象毎の血液毒性発現症例を分母として算出した。

事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.0

同一症例で同一の副作用 (合計あるいは PT レベル) が複数回認められた場合には、1件とした。

複数の副作用が発現した症例については、下記優先順位に基づき件数を表示した。

Grade : Grade 3 以上>Grade 3 未満、重篤性 : 重篤>非重篤、転帰 : 死亡>後遺症あり>未回復>軽快>回復とした。転帰=不明である事象は優先順位には含めず、発現している全事象が転帰=不明である症例のみ不明として集計した。

血液毒性関連事象 408 例*の本剤投与開始から初回発現までの期間については、表 4-2 に示すとおり、中央値は 14.0 日 (1~360 日) でした。*初回発現迄の期間が不明の 1 例を除く。

表 4-2 血液毒性関連事象の初回発現までの期間 (日)

事象名	n	Mean	SD	Min	Median	Max
血液毒性関連事象	408	40.4	62.7	1	14.0	360

■ 重要な潜在的リスク

5. 心臓障害 (QT 間隔延長を除く)

QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象は安全性解析対象 3578 例中 101 例 (2.8%) に認められ、Grade3 以上の事象は 29 例で、転帰は「回復」41 例、「軽快」31 例、「未回復」16 例、「後遺症あり」3 例、「死亡」9 例及び「不明」1 例でした。また、QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象の内訳は、浮動性めまい 20 例、心不全 17 例、末梢性浮腫 14 例、呼吸困難 8 例、心房細動 7 例、動悸及び心室性期外収縮が各 5 例、うっ血性心不全 4 例、上室性頻脈、ストレス心筋症が各 3 例、急性心筋梗塞、慢性心不全、喀血、心筋梗塞及び頻脈が各 2 例、不整脈、急性心不全、心肺停止、心拡大、労作性呼吸困難、心筋炎、肺水腫、洞性徐脈、洞性頻脈、突然死、上室性期外収縮、失神、心室壁運動低下及び心障害が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象の発現割合 2.8% (101/3578)、Grade3 以上の QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象の発現割合 0.8% (29/3578、転帰死亡 9 例) は、臨床試験

(AURA、AURA2、AURA3、FLAURA) の安全性併合解析における QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象の発現割合 2.5% (29/1142)、Grade3 以上の QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象の発現割合 0.7% (8/1142、転帰死亡無し) から著明な変化は認められていません。

QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象 100 例*については本剤投与開始から初回発現までの期間をみると、中央値は 47.0 日 (1~360 日) でした。*初回発現迄の期間が不明の 1 例を除く。

QT 間隔延長を除く心臓障害関連事象については引き続き注意深く検討を進め、追加のリスク最小化活動を継続していきます。

6. 感染症

感染症関連事象は安全性解析対象 3578 例中 79 例 (2.2%) に認められ、Grade3 以上の事象は 19 例で、転帰は「回復」47 例、「軽快」17 例、「未回復」5 例、「後遺症あり」1 例、「死亡」4 例及び「不明」5 例でした。また、感染症関連事象の内訳は、肺炎 11 例、細菌性肺炎 8 例 (転帰死亡の 1 例を含む)、带状疱疹 5 例、口角口唇炎、気管支炎、膀胱炎及び尿路感染が各 4 例、上咽頭炎、咽頭炎、皮膚感染が各 3 例、胃腸炎、膿痂疹、上気道感染、感染性腸炎及び肺感染が各 2 例、異型肺炎、結膜炎、インフルエンザ、鼻前庭炎、口腔カンジダ症、中耳炎、インフルエンザ性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、ウイルス性肺炎、進行性多巣性白質脳症、偽膜性大腸炎、敗血症性ショック、スティーヴンス・ジョンソン症候群、皮下組織膿瘍、リンパ節感染、B 型肝炎再活性化、細菌感染、肺感染、非定型マイコバクテリア感染、化膿、気道感染、ヘルペス性皮膚炎、細菌性腸炎、ヘルペス性咽頭炎、細菌性胸膜感染及びニューモシスチス・イロペチイ肺炎が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における感染症関連事象の発現割合 2.2% (79/3578)、Grade3 以上の感染症の発現割合 0.5% (19/3578、転帰死亡 4 例) は、臨床試験 (AURA、AURA2、AURA3、FLAURA) の安全性併合解析における感染症関連事象の発現割合 7.1% (81/1142)、Grade3 以上の感染症関連事象の発現割合 0.5% (6/1142、転帰死亡無し) から著明な変化は認められていません。

感染症関連事象 78 例*について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 54.5 日 (4~611 日) でした。*初回発現迄の期間が不明の 1 例を除く。

7. 血栓塞栓症

血栓塞栓症関連事象は安全性解析対象 3578 例中 45 例 (1.3%) に認められ、Grade3 以上の事象は 29 例で、転帰は「回復」14 例、「軽快」15 例、「未回復」9 例、「後遺症あり」2 例、「死亡」4 例及び「不明」1 例でした。また、血栓塞栓症関連事象の内訳は、深部静脈血栓症 13 例、肺塞栓症 9 例 (転帰死亡の 1 例を含む)、四肢静脈血栓症及び肺動脈血栓症 (転帰死亡の 1 例を含む) が各 5 例、脳梗塞が 4 例、播種性血管内凝固及びストレス心筋症が各 3 例、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び塞栓症が各 2 例、脳血管発作ラクナ梗塞、塞栓性脳梗塞及び血栓性脳梗塞が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における血栓塞栓症関連事象の発現割合 1.3% (45/3578)、Grade3 以上の血栓塞栓症関連事象の発現割合 0.8% (29/3578、転帰死亡 4 例) は、臨床試験 (AURA、AURA2、AURA3、FLAURA) の安全性併合解析における血栓塞栓症関連事象の発現割合 1.5% (17/1142)、Grade3 以上の血栓塞栓症関連事象の発現割合 0.6% (7/1142、転帰死亡無し) から著明な変化は認められていません。

血栓塞栓症関連事象 45 例について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 41.0 日 (3~413 日) でした。

8. 角膜障害

角膜障害をより広く眼障害関連事象で確認したところ安全性解析対象 3578 例中 20 例 (0.6%) に認められ、Grade3 以上の事象は 3 例で、転帰は「回復」及び「軽快」が各 7 例、「未回復」4 例及び「不明」2 例でした。また、関連事象の内訳は、流涙増加 4 例、眼脂及び眼瞼浮腫が各 3 例、白内障、結膜出血、結膜炎、角膜びらん、眼痛、角膜炎、点状角膜炎、漿液性網膜剥離、視力障害、硝子体浮遊物、眼瞼びらん及び眼瞼発疹が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における角膜障害関連事象の発現割合 0.6% (20/3578)、Grade3 以上の角膜障害関連事象の発現割合 0.1% (3/3578、転帰死亡無し) は、臨床試験 (AURA、AURA2、AURA3、FLAURA) の安全性併合解析における角膜障害関連事象の発現割合 0.4% (5/1142)、Grade3 以上の角膜障害関連事象の発現なしから著明な変化は認められていません。

角膜障害関連事象 20 例について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 47.5 日 (14~357 日) でした。

角膜障害関連事象としては、重篤な角膜炎 1 例を含む 3 例の症例が集積されているものの、後遺症や転帰死亡の症例は認められていません。

■ その他の重点調査項目

9. 下痢 (Grade3 以上)

Grade3 以上の下痢は安全性解析対象 3578 例中 25 例 (0.7%) に認められ、転帰は「回復」15 例、「軽快」10 例でした。

Grade3 以上の下痢 25 例について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 22.0 日 (2~274 日) でした。

10. 皮膚障害 (Grade3 以上)

Grade3 以上の皮膚障害は安全性解析対象 3578 例中 26 例 (0.7%) に認められ、転帰は「回復」11 例、「軽快」13 例、「未回復」1 例及び「不明」1 例でした。また、その内訳は発疹 12 例、ざ瘡様皮膚炎 3 例、紅斑、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各 2 例、ざ瘡、薬疹、皮膚乾燥、斑状皮疹及び膿疱性皮疹が各 1 例でした。Grade3 以上の皮膚障害 26 例について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 22.5 日 (2~335 日) でした。

11. 爪囲炎 (Grade3 以上)

Grade3 以上の爪囲炎は安全性解析対象 3578 例中 16 例 (0.4%) に認められ、転帰は「回復」4 例、「軽快」10 例、「未回復」2 例でした。

Grade3 以上の爪囲炎 16 例について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 78.5 日 (1~659 日) でした。

■ ILD 以外のまとめ

ILD 以外の重点調査項目として QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、心臓障害 (QT 間隔延長を除く) 感染症、血栓塞栓症、角膜障害、Grade3 以上の下痢/皮膚障害/爪囲炎をそれぞれ検討しました。その結果、それぞれの発現例数及び発現割合は QT 間隔延長 1.3% (45/3578)、肝障害 5.9% (212/3578)、血液毒性 11.4% (409/3578)、心臓障害 (QT 間隔延長を除く) 2.8% (101/3578)、感染症 2.2% (79/3578)、血栓塞栓症 1.3% (45/3578)、角膜障害 0.6% (20/3578)、Grade3 以上の下痢 0.7% (25/3578)、Grade3 以上の皮膚障害 0.7% (26/3578) 及び Grade3 以上の爪囲炎 0.4% (16/3578) でした。

■ 有効性

有効性解析対象 3563 例を対象とし、「固形がんの治療効果のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 第 1.1 版」に準じ、最良総合効果 (担当医判定) を評価しました。

- ・抗腫瘍効果：最良総合効果は「完全奏効」119 例、「部分奏効」2373 例であり、奏効率 (完全奏効+部分奏効) は 69.9% (2492/3563 例 95%信頼区間：68.4-71.4%) でした。
- ・病勢コントロール：病勢コントロール率 (完全奏効+部分奏効+安定) は 86.7% (3090/3563 例 95%信頼区間：85.6-87.8%) でした。

■ まとめ

今回の最終報告結果において本剤のベネフィットリスクバランス評価に影響を与えるような新たな知見は認められていませんが、実臨床に参考となる本調査結果については、適切に情報提供を行っていきます。

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSE[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

別表 1 使用成績調査における副作用・感染症の
発現状況一覧表

別表1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

使用成績調査		副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
安全性解析対象症例数	3578	細菌性腸炎	1 (0.03)
副作用等の発現症例数	2079	ヘルペス性咽頭炎	1 (0.03)
副作用等の発現割合	58.1	細菌性胸膜感染	1 (0.03)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)	ニューモシスチス・イロベチ肺炎	1 (0.03)
感染症および寄生虫症	442 (12.4)	良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	4 (0.1)
口角口唇炎	4 (0.1)	B細胞性リンパ腫	1 (0.03)
異型肺炎	1 (0.03)	腫瘍熱	1 (0.03)
気管支炎	4 (0.1)	腫瘍壊死	1 (0.03)
結膜炎	1 (0.03)	悪性間葉腫	1 (0.03)
膀胱炎	4 (0.1)	血液およびリンパ系障害	122 (3.4)
毛包炎	3 (0.1)	貧血	73 (2.0)
胃腸炎	2 (0.1)	播種性血管内凝固	3 (0.1)
帯状疱疹	5 (0.1)	発熱性好中球減少症	1 (0.03)
膿疱疹	2 (0.1)	顆粒球減少症	1 (0.03)
インフルエンザ	1 (0.03)	鉄欠乏性贫血	2 (0.1)
鼻前庭炎	1 (0.03)	白血球減少症	5 (0.1)
上咽頭炎	3 (0.1)	好中球減少症	11 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.03)	汎血球減少症	3 (0.1)
中耳炎	1 (0.03)	赤血球増加症	1 (0.03)
爪囲炎	370 (10.3)	血小板減少症	24 (0.7)
咽頭炎	3 (0.1)	腎性贫血	1 (0.03)
肺炎	11 (0.3)	血液毒性	2 (0.1)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.03)	骨髄機能不全	3 (0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.03)	内分泌障害	2 (0.1)
ウイルス性肺炎	1 (0.03)	甲状腺機能亢進症	1 (0.03)
進行性多巣性白質脳症	1 (0.03)	抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.03)
偽膜性大腸炎	1 (0.03)	代謝および栄養障害	244 (6.8)
膿疱性皮膚疹	3 (0.1)	脱水	6 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.03)	痛風	1 (0.03)
皮膚感染	3 (0.1)	高カルシウム血症	2 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.03)	高血糖	1 (0.03)
上気道感染	2 (0.1)	高カリウム血症	12 (0.3)
尿路感染	4 (0.1)	高ナトリウム血症	1 (0.03)
リンパ節感染	1 (0.03)	高トリグリセリド血症	1 (0.03)
B型肝炎再活性化	1 (0.03)	高尿酸血症	3 (0.1)
感染性腸炎	2 (0.1)	低アルブミン血症	6 (0.2)
細菌感染	1 (0.03)	低カルシウム血症	4 (0.1)
細菌性肺炎	8 (0.2)	低カリウム血症	4 (0.1)
肺感染	3 (0.1)	低ナトリウム血症	18 (0.5)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.03)	食欲減退	207 (5.8)
化膿	1 (0.03)	精神障害	4 (0.1)
気道感染	1 (0.03)	うつ病	3 (0.1)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.03)		

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
抑うつ症状	1 (0.03)
神経系障害	88 (2.5)
意識変容状態	1 (0.03)
脳出血	1 (0.03)
脳梗塞	4 (0.1)
脳血管発作	1 (0.03)
認知症	1 (0.03)
浮動性めまい	20 (0.6)
味覚異常	34 (1.0)
ジスキネジア	1 (0.03)
顔面麻痺	1 (0.03)
頭痛	11 (0.3)
水頭症	1 (0.03)
感覚鈍麻	2 (0.1)
白質脳症	1 (0.03)
意識消失	2 (0.1)
末梢性ニューロパチー	4 (0.1)
粘膜異常感覚	1 (0.03)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.1)
失神	1 (0.03)
緊張性頭痛	1 (0.03)
振戦	2 (0.1)
ラクナ梗塞	1 (0.03)
塞栓性脳梗塞	1 (0.03)
血栓性脳梗塞	1 (0.03)
ホームズ振戦	1 (0.03)
眼障害	20 (0.6)
白内障	1 (0.03)
結膜出血	1 (0.03)
角膜びらん	1 (0.03)
眼脂	3 (0.1)
眼痛	1 (0.03)
眼瞼浮腫	3 (0.1)
角膜炎	1 (0.03)
流涙増加	4 (0.1)
点状角膜炎	1 (0.03)
漿液性網膜剥離	1 (0.03)
視力障害	1 (0.03)
硝子体浮遊物	1 (0.03)
眼瞼びらん	1 (0.03)
眼瞼発疹	1 (0.03)
耳および迷路障害	5 (0.1)
難聴	1 (0.03)
回転性めまい	2 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
頭位性回転性めまい	1 (0.03)
聴力低下	1 (0.03)
心臓障害	59 (1.6)
急性心筋梗塞	2 (0.1)
不整脈	1 (0.03)
心房細動	7 (0.2)
心不全	17 (0.5)
急性心不全	1 (0.03)
慢性心不全	2 (0.1)
うっ血性心不全	4 (0.1)
心肺停止	1 (0.03)
心拡大	1 (0.03)
QT延長症候群	1 (0.03)
心筋梗塞	2 (0.1)
心筋炎	1 (0.03)
動悸	5 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.03)
洞性頻脈	1 (0.03)
上室性期外収縮	1 (0.03)
上室性頻脈	3 (0.1)
頻脈	2 (0.1)
心室性期外収縮	5 (0.1)
心室壁運動低下	1 (0.03)
心障害	1 (0.03)
ストレス心筋症	3 (0.1)
血管障害	29 (0.8)
潮紅	1 (0.03)
高血圧	3 (0.1)
低血圧	2 (0.1)
蒼白	1 (0.03)
深部静脈血栓症	13 (0.4)
ほてり	1 (0.03)
トルソー症候群	1 (0.03)
塞栓症	2 (0.1)
四肢静脈血栓症	5 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	305 (8.5)
急性呼吸窮迫症候群	3 (0.1)
誤嚥	1 (0.03)
喘息	1 (0.03)
無気肺	1 (0.03)
咳嗽	2 (0.1)
発声障害	2 (0.1)
呼吸困難	8 (0.2)
労作性呼吸困難	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
好酸球性肺炎	3 (0.1)
鼻出血	8 (0.2)
喀血	2 (0.1)
しゃっくり	1 (0.03)
低酸素症	3 (0.1)
間質性肺疾患	197 (5.5)
喉頭浮腫	1 (0.03)
喉頭痛	1 (0.03)
肺障害	27 (0.8)
鼻乾燥	1 (0.03)
鼻の炎症	1 (0.03)
鼻中隔穿孔	1 (0.03)
胸水	4 (0.1)
胸膜炎	1 (0.03)
誤嚥性肺炎	2 (0.1)
肺臓炎	8 (0.2)
気胸	4 (0.1)
肺胞出血	2 (0.1)
肺動脈血栓症	5 (0.1)
肺塞栓症	9 (0.3)
肺出血	1 (0.03)
肺水腫	1 (0.03)
呼吸不全	1 (0.03)
鼻漏	1 (0.03)
上気道の炎症	1 (0.03)
咽頭紅斑	1 (0.03)
鼻粘膜障害	1 (0.03)
肺毒性	9 (0.3)
器質化肺炎	2 (0.1)
口腔咽頭痛	2 (0.1)
胃腸障害	582 (16.3)
腹部不快感	1 (0.03)
腹部膨満	1 (0.03)
腹痛	5 (0.1)
アフタ性潰瘍	2 (0.1)
口唇炎	7 (0.2)
潰瘍性大腸炎	2 (0.1)
便秘	12 (0.3)
下痢	390 (10.9)
十二指腸潰瘍	3 (0.1)
消化不良	1 (0.03)
腸炎	2 (0.1)
胃出血	1 (0.03)
胃潰瘍	3 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
出血性胃潰瘍	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	5 (0.1)
胃腸障害	1 (0.03)
胃腸出血	1 (0.03)
消化管穿孔	1 (0.03)
歯肉出血	1 (0.03)
舌炎	3 (0.1)
イレウス	1 (0.03)
悪心	69 (1.9)
急性膵炎	1 (0.03)
壊死性膵炎	1 (0.03)
直腸炎	1 (0.03)
口内炎	138 (3.9)
上部消化管出血	2 (0.1)
嘔吐	33 (0.9)
十二指腸狭窄	1 (0.03)
腸壁気腫症	1 (0.03)
口腔障害	2 (0.1)
軟便	5 (0.1)
口腔腫脹	1 (0.03)
肝胆道系障害	151 (4.2)
胆汁うっ滞	1 (0.03)
肝萎縮	1 (0.03)
肝機能異常	66 (1.8)
肝障害	81 (2.3)
胆道気腫	1 (0.03)
薬物性肝障害	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	760 (21.2)
ざ瘡	6 (0.2)
脱毛症	8 (0.2)
皮膚炎	8 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	132 (3.7)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.03)
全身性剥脱性皮膚炎	3 (0.1)
薬疹	4 (0.1)
皮膚乾燥	142 (4.0)
湿疹	24 (0.7)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.1)
紅斑	25 (0.7)
多形紅斑	6 (0.2)
結節性紅斑	1 (0.03)
多汗症	1 (0.03)
嵌入爪	5 (0.1)
汗疹	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
爪の障害	6 (0.2)
寝汗	1 (0.03)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.1)
丘疹	3 (0.1)
陰茎潰瘍形成	1 (0.03)
そう痒症	67 (1.9)
紫斑	6 (0.2)
発疹	304 (8.5)
紅斑性皮疹	1 (0.03)
全身性皮疹	7 (0.2)
斑状皮疹	2 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	11 (0.3)
丘疹性皮疹	4 (0.1)
そう痒性皮疹	18 (0.5)
痂皮	1 (0.03)
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)
皮膚萎縮	1 (0.03)
皮膚障害	16 (0.4)
皮膚びらん	6 (0.2)
皮膚剥脱	15 (0.4)
皮膚亀裂	23 (0.6)
皮膚色素過剰	1 (0.03)
皮膚潰瘍	6 (0.2)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.03)
裂毛	1 (0.03)
蕁麻疹	17 (0.5)
乾皮症	9 (0.3)
爪破損	6 (0.2)
爪甲脱落症	1 (0.03)
全身紅斑	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.1)
皮脂欠乏症	2 (0.1)
手皮膚炎	4 (0.1)
過剰肉芽組織	2 (0.1)
爪床の炎症	2 (0.1)
蝶形皮疹	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	38 (1.1)
関節痛	7 (0.2)
関節炎	1 (0.03)
筋痙縮	8 (0.2)
筋攣縮	1 (0.03)
筋骨格痛	1 (0.03)
筋肉痛	15 (0.4)
筋炎	3 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合:%)
頸部痛	2 (0.1)
四肢痛	1 (0.03)
横紋筋融解症	1 (0.03)
顎関節症候群	1 (0.03)
筋骨格硬直	3 (0.1)
腎および尿路障害	42 (1.2)
血尿	2 (0.1)
水腎症	1 (0.03)
頻尿	1 (0.03)
蛋白尿	4 (0.1)
腎障害	8 (0.2)
腎不全	1 (0.03)
尿管閉塞	1 (0.03)
尿道カルンクル	1 (0.03)
腎機能障害	24 (0.7)
急性腎障害	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	2 (0.1)
勃起不全	1 (0.03)
性器水疱	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	195 (5.4)
無力症	2 (0.1)
状態悪化	1 (0.03)
死亡	2 (0.1)
疲労	17 (0.5)
歩行障害	1 (0.03)
倦怠感	96 (2.7)
浮腫	3 (0.1)
末梢性浮腫	14 (0.4)
疼痛	2 (0.1)
発熱	61 (1.7)
突然死	1 (0.03)
乾燥症	1 (0.03)
廃用症候群	2 (0.1)
臨床検査	517 (14.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (1.4)
アミラーゼ増加	11 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (1.5)
血中アルブミン減少	1 (0.03)
血中ビリルビン増加	4 (0.1)
血中クロール減少	1 (0.03)
血中クロール増加	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合: %)
血中コレステロール増加	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41 (1.1)
血中クレアチニン異常	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	38 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.1)
血中カリウム減少	1 (0.03)
血中尿素増加	3 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.03)
C-反応性蛋白増加	3 (0.1)
癌胎児性抗原増加	1 (0.03)
心電図QT延長	44 (1.2)
好酸球数増加	3 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.2)
ヘモグロビン減少	7 (0.2)
国際標準比増加	1 (0.03)
リンパ球数減少	5 (0.1)
好中球数減少	88 (2.5)
酸素飽和度低下	1 (0.03)
血小板数減少	221 (6.2)
総蛋白減少	1 (0.03)
プロトロンビン時間延長	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合: %)
プロトロンビン時間比増加	1 (0.03)
体重減少	8 (0.2)
白血球数減少	153 (4.3)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (0.2)
肝酵素上昇	2 (0.1)
凝固検査異常	1 (0.03)
細胞マーカー増加	1 (0.03)
栄養状態異常	1 (0.03)
E C O G パフォーマンスステータス悪化	1 (0.03)
画像検査異常	1 (0.03)
肝機能検査値上昇	2 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	9 (0.3)
転倒	3 (0.1)
裂傷	1 (0.03)
筋断裂	1 (0.03)
爪裂離	1 (0.03)
放射線性肺臓炎	1 (0.03)
脊椎圧迫骨折	1 (0.03)
創傷	1 (0.03)

MedDRA 器官別大分類 (SOC) 及び事象名 (PT) で集計した。
MedDRA/J version 21.0

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISO[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

**別表 2 ILD で転帰死亡の症例一覧
(安全性解析対象症例)**

アストラゼネカ株式会社

別表2 ILDで転帰死亡の症例一覧（安全性解析対象症例）

No.	性別	年齢	PS	本剤治療ライン	事象名	発現迄の日数*	本剤の処置	合併症	ニボルマブ前治療歴	肺の手術歴	肺の放射線照射歴	ILD病歴	心疾患の病歴	最良総合効果	疾患進行の有無
1	女	80歳代	1	4	間質性肺疾患	12日	投与中止	2型糖尿病、高血圧症、心疾患（狭心症）、胃潰瘍、間質性肺疾患	有	有	なし	有（合併）	有	不明	評価不能
2	男	70歳代	1	6	間質性肺疾患	241日	投与中止	COPD、貧血、倦怠感、急性呼吸不全	なし	なし	なし	なし	なし	部分奏効	有
3	女	80歳代	0	6	間質性肺疾患	56日	投与中止	高血圧、腰痛症、逆流性食道炎、閉塞性動脈硬化症、咽頭不快感、食欲不振、高尿酸血症、骨粗鬆症、肋間神経痛、慢性気管支炎	なし	有	なし	なし	有	部分奏効	なし
4	女	60歳代	1	6	肺障害	199日	投与中止	—	なし	有	なし	なし	なし	部分奏効	なし
5	男	70歳代	1	3	間質性肺疾患	10日	投与中止	腎機能障害、不眠症、糖尿病、脂質異常症、薬剤性皮膚障害、胃炎、高血圧症、逆流性食道炎、癌性疼痛、放射線肺炎	なし	有	有	有（合併）	有	安定	なし
6	女	80歳代	1	3	ARDS	70日	投与中止	不整脈（発作性上室性頻脈）	なし	なし	なし	なし	有	部分奏効	なし
7	男	60歳代	1	2	肺毒性	33日	投与中止	虚血性心疾患、高血圧症、高脂血症、癌性疼痛	なし	なし	なし	なし	有	進行	有
8	男	70歳代	0	8	肺毒性	318日	投与中止	前立腺肥大症、右後頭葉脳梗塞、便秘症	なし	なし	有	なし	なし	安定	有
9	男	80歳代	1	2	間質性肺疾患	120日	投与中止	高血圧症、末梢神経障害、慢性胃炎、便秘症、慢性咳嗽、心肥大、PVC	なし	有	なし	なし	有	完全奏効	なし
10	女	90歳代	3	5	間質性肺疾患	56日	投与中止	大動脈解離（上行大動脈から下行大動脈にかけて）、高血圧	なし	有	なし	なし	有	部分奏効	なし
11	男	80歳代	0	5	間質性肺疾患	44日	投与中止	高血圧症、逆流性食道炎、不眠症、喀痰排出困難	なし	有	なし	なし	有	部分奏効	なし
12	男	60歳代	0	17	間質性肺疾患	95日	投与中止	肝機能障害、腰痛症、逆流性食道炎、湿疹、末梢神経障害性疼痛、不眠症	なし	なし	有	なし	なし	部分奏効	なし

No.	性別	年齢	PS	本剤治療ライン	事象名	発現迄の日数*	本剤の処置	合併症	ニボルマブ前治療歴	肺の手術歴	肺の放射線照射歴	ILD 病歴	心疾患の病歴	最良総合効果	疾患進行の有無
13	女	60歳代	1	2	間質性肺疾患	36日	投与中止	便秘	なし	なし	なし	なし	なし	進行	有
14	男	60歳代	1	12	間質性肺疾患	37日	投与中止	前立腺癌、高血圧、不眠症、便秘症	なし	なし	なし	有	有	不明	評価不能
15	女	70歳代	2	2	間質性肺疾患	245日	投与中止	便秘症、多発性胃潰瘍	なし	なし	なし	なし	なし	部分奏効	評価不能
16	女	40歳代	1	4	肺障害	42日	投与中止	—	なし	なし	なし	有	なし	進行	有
17	男	60歳代	3	11	間質性肺疾患	57日	投与中止	脳転移、骨転移、肝転移、副腎転移、肺葉性癌、COPD、高血圧、糖尿病、脂質異常症、症候性てんかんの疑い、不眠、けいれん、IPの疑い、右大腿骨頸部骨折	有	有	有	有	有	部分奏効	評価不能
18	男	60歳代	0	3	間質性肺疾患	296日	投与中止	—	なし	有	なし	なし	なし	部分奏効	なし
19	女	70歳代	2	11	間質性肺疾患	44日	投与中止	不眠症、便秘、左上腕病的骨折、胸腰椎多発病的骨折、癌性リンパ管症	有	なし	有	なし	有	不明	評価不能
20	男	80歳代	1	2	間質性肺疾患	42日	投与中止	COPD	なし	なし	なし	なし	なし	部分奏効	なし
21	男	60歳代	1	10	肺障害	8日	投与中止	腎機能障害、肝転移、高血圧、癌性リンパ管症、多発転移性骨腫瘍、便秘、末梢神経障害、末梢神経障害によるしびれ、肝酵素上昇	なし	なし	なし	なし	有	安定	評価不能
22	男	70歳代	1	9	間質性肺疾患	58日	投与中止	老人性皮膚障害、高血圧、発作性心房細動、不眠症、アレルギー性鼻炎	有	有	なし	なし	有	部分奏効	なし
23	女	80歳代	0	6	間質性肺疾患	52日	投与中止	腹性心不全、肝機能障害、腎機能障害、心疾患、糖尿病、胃炎、弁膜症、頻拍性心房細動、脳梗塞	有	なし	有	なし	有	部分奏効	なし
24	男	60歳代	1	10	間質性肺疾患	8日	投与中止	肝機能障害	有	有	なし	有	なし	部分奏効	不明

No.	性別	年齢	PS	本剤治療ライン	事象名	発現迄の日数*	本剤の処置	合併症	ニボルマブ前治療歴	肺の手術歴	肺の放射線照射歴	ILD 病歴	心疾患の病歴	最良総合効果	疾患進行の有無
25	男	60歳代	1	10	間質性肺疾患	137日	投与中止	多発脳転移、肺動脈血栓症、脳転移による脳浮腫、洞性頸脈、皮下膿瘍、出血性胃潰瘍	有	有	なし	なし	有	部分奏効	なし
26	女	70歳代	3	3	肺障害	13日	投与中止	胃潰瘍、貧血、骨粗鬆症、腫瘍疼痛、嘔吐症、便秘	なし	有	有	なし	なし	不明	評価不能
27	女	80歳代	2	4	間質性肺疾患	395日	投与中止	白内障、喘息、高血圧、甲状腺機能低下症、逆流性食道炎、胸部痛、狭心症、胃炎、骨粗鬆症、便秘、痰、足のつれ、不眠、足白癬、全身痛、背部痛、腰痛、四肢筋痛、胃腸炎、胸やけ、胃痛、嘔気、乏尿、左胸痛、咳による胸部痛	なし	なし	なし	なし	有	部分奏効	なし
28	男	70歳代	0	2	間質性肺疾患	98日	投与中止	肝機能障害、腎機能障害、うつ病、前立腺肥大症、膀胱癌	なし	有	なし	なし	なし	部分奏効	評価不能
29	男	80歳代	1	2	間質性肺疾患	13日	投与中止	糖尿病、高血圧症、脳梗塞後遺症、慢性腸炎、便秘症	なし	なし	なし	なし	有	不明	有

*発現迄の日数：事象発現日-本剤投与開始日+1日 で算出した。

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSE[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

**別表 3 ニボルマブ前治療歴に関する
患者背景因子別 ILD 発現状況
(ILD 専門家委員会判定)**

アストラゼネカ株式会社

別表3 ニボルマブ前治療歴に関する患者背景因子別ILD発現状況(ILD専門家委員会判定)

ニボルマブ最終投与日から本剤初回投与日迄の期間		安全性解析対象症例 n = 3578	ILD発現症例	ILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
原疾患に対する抗がん剤投与歴：免疫チェックポイント阻害剤(ニボルマブ(遺伝子組換え))	無	3291 (92.0)	188	5.7 (4.9, 6.6)	Ref	Ref
	有(1ヵ月未満)	72 (2.0)	20	27.8 (17.9, 39.6)	NC	NC
	有(1ヵ月以上2ヵ月未満)	86 (2.4)	13	15.1 (8.3, 24.5)	NC	NC
	有(2ヵ月以上3ヵ月未満)	34 (1.0)	4	11.8 (3.3, 27.5)	NC	NC
	有(3ヵ月以上4ヵ月未満)	26 (0.7)	2	7.7 (0.9, 25.1)	NC	NC
	有(4ヵ月以上5ヵ月未満)	19 (0.5)	2	10.5 (1.3, 33.1)	NC	NC
	有(5ヵ月以上6ヵ月未満)	8 (0.2)	0	0.0 (0.0, 36.9)	NC	NC
	有(6ヵ月以上)	31 (0.9)	1	3.2 (0.1, 16.7)	NC	NC
	未記載	11 (0.3)	1	-	-	-

症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。

ILD発現症例%はカテゴリー毎の安全性解析対象症例を分母として算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

NC: Not calculated

*: カテゴリーあたり5例以上のILD発現症例及び5例以上のILD非発現症例が収集された場合算出した。

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISO[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

**別表 4 患者背景因子別 ILD 発現状況
(ILD 専門家委員会判定)**

アストラゼネカ株式会社

別表4 患者背景因子別ILD発現状況(ILD専門家委員会判定)

		安全性解析対象 症例 n = 3578	ILD発現 症例	ILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
性別	男	1207 (33.7)	89	7.4 (6.0, 9.0)	Ref	Ref
	女	2371 (66.3)	142	6.0 (5.1, 7.0)	-1.4 (-3.1, 0.4)	0.80 (0.61, 1.05)
年齢	65歳未満	1005 (28.1)	52	5.2 (3.9, 6.7)	Ref	Ref
	65歳以上	2573 (71.9)	179	7.0 (6.0, 8.0)	1.8 (0.1, 3.5)	1.37 (1.00, 1.88)
体重 (kg)	50 kg 未満	1606 (44.9)	89	5.5 (4.5, 6.8)	Ref	Ref
	50 kg 以上	1714 (47.9)	95	5.5 (4.5, 6.7)	0.0 (-1.6, 1.6)	1.00 (0.74, 1.35)
	未記載	258 (7.2)	47	-	-	-
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	883 (24.7)	46	5.2 (3.8, 6.9)	Ref	Ref
	18.5 以上 25 未満	2023 (56.5)	118	5.8 (4.9, 6.9)	NC	NC
	25 以上 30 未満	355 (9.9)	20	5.6 (3.5, 8.6)	NC	NC
	30 以上 35 未満	40 (1.1)	0	0.0 (0.0, 8.8)	NC	NC
	35 以上	5 (0.1)	0	0.0 (0.0, 52.2)	NC	NC
	未記載	272 (7.6)	47	-	-	-
喫煙習慣	無	2513 (70.2)	154	6.1 (5.2, 7.1)	Ref	Ref
	有	1063 (29.7)	77	7.2 (5.8, 9.0)	1.1 (-0.7, 2.9)	1.20 (0.90, 1.59)
	未記載	2 (0.1)	0	-	-	-
Pack-years	0 (喫煙習慣無の 症例を含む)	2527 (70.6)	155	6.1 (5.2, 7.1)	Ref	Ref
	0 超-10 未満	108 (3.0)	10	9.3 (4.5, 16.4)	3.1 (-2.4, 8.7)	1.56 (0.80, 3.05)
	10 以上	863 (24.1)	56	6.5 (4.9, 8.3)	0.4 (-1.5, 2.2)	1.06 (0.77, 1.46)
	未記載	80 (2.2)	10	-	-	-
WHO performance status	1 以下	2904 (81.2)	189	6.5 (5.6, 7.5)	Ref	Ref
	2 以上	674 (18.8)	42	6.2 (4.5, 8.3)	-0.3 (-2.3, 1.8)	0.95 (0.68, 1.35)
入院・外来	入院	2288 (63.9)	165	7.2 (6.2, 8.3)	Ref	Ref
	外来	1288 (36.0)	66	5.1 (4.0, 6.5)	-2.1 (-3.7, -0.5)	0.70 (0.52, 0.93)
	未記載	2 (0.1)	0	-	-	-
本剤の治療ライン	3 次治療以下	1794 (50.1)	102	5.7 (4.7, 6.9)	Ref	Ref
	4 次治療以降	1760 (49.2)	129	7.3 (6.2, 8.6)	1.6 (0.0, 3.3)	1.31 (1.00, 1.72)
	不明	24 (0.7)	0	-	-	-
原疾患に対する抗がん剤投 与歴：EGFR-TKI	無	86 (2.4)	2	2.3 (0.3, 8.1)	Ref	Ref
	有	3492 (97.6)	229	6.6 (5.8, 7.4)	NC	NC
原疾患に対する抗がん剤投 与歴：化学療法	無	1307 (36.5)	76	5.8 (4.6, 7.2)	Ref	Ref
	有	2271 (63.5)	155	6.8 (5.8, 7.9)	1.0 (-0.6, 2.6)	1.19 (0.89, 1.58)
原疾患に対する抗がん剤投 与歴：免疫チェックポイン ト阻害剤(ニボルマブ(遺伝 子組換え))(1)	無	3291 (92.0)	188	5.7 (4.9, 6.6)	Ref	Ref
	有	287 (8.0)	43	15.0 (11.1, 19.6)	9.3 (5.1, 13.5)	2.91 (2.04, 4.15)
原疾患に対する抗がん剤投 与歴：免疫チェックポイン ト阻害剤(ニボルマブ(遺伝 子組換え))(2)	無	3291 (92.0)	188	5.7 (4.9, 6.6)	Ref	Ref
	有(5ヵ月未満)	237 (6.6)	41	17.3 (12.7, 22.7)	NC	NC
	有(5ヵ月以上)	39 (1.1)	1	2.6 (0.1, 13.5)	NC	NC
	未記載	11 (0.3)	1	-	-	-
胸部 CT 検査の実施	無	27 (0.8)	4	14.8 (4.2, 33.7)	Ref	Ref
	有	3551 (99.2)	227	6.4 (5.6, 7.2)	NC	NC

		安全性解析対象 症例 n = 3578	ILD 発現 症例	ILD 発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
肺の手術歴	無	2458 (68.7)	164	6.7 (5.7, 7.7)	Ref	Ref
	有	1120 (31.3)	67	6.0 (4.7, 7.5)	-0.7 (-2.4, 1.0)	0.89 (0.66, 1.19)
肺の手術歴：肺全摘術	無	3561 (99.5)	230	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref
	有	17 (0.5)	1	5.9 (0.1, 28.7)	NC	NC
肺の手術歴：肺葉切除術	無	2618 (73.2)	174	6.6 (5.7, 7.7)	Ref	Ref
	有	960 (26.8)	57	5.9 (4.5, 7.6)	-0.7 (-2.5, 1.1)	0.89 (0.65, 1.21)
肺の手術歴：縮小手術	無	3502 (97.9)	226	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref
	有	76 (2.1)	5	6.6 (2.2, 14.7)	0.1 (-5.5, 5.8)	1.02 (0.41, 2.55)
肺の放射線照射歴	無	3325 (92.9)	215	6.5 (5.7, 7.4)	Ref	Ref
	有	253 (7.1)	16	6.3 (3.7, 10.1)	-0.1 (-3.3, 3.0)	0.98 (0.58, 1.65)
酸素治療歴	無	3328 (93.0)	216	6.5 (5.7, 7.4)	Ref	Ref
	有	214 (6.0)	13	6.1 (3.3, 10.2)	-0.4 (-3.7, 2.9)	0.93 (0.52, 1.66)
	不明	36 (1.0)	2	-	-	-
病歴 (既往歴・合併症)	無	1404 (39.2)	54	3.8 (2.9, 5.0)	Ref	Ref
	有	2154 (60.2)	177	8.2 (7.1, 9.5)	4.4 (2.8, 5.9)	2.24 (1.64, 3.06)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
肝機能障害の病歴	無	3111 (86.9)	193	6.2 (5.4, 7.1)	Ref	Ref
	有	447 (12.5)	38	8.5 (6.1, 11.5)	2.3 (-0.4, 5.0)	1.40 (0.98, 2.02)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
腎機能障害の病歴	無	3091 (86.4)	197	6.4 (5.5, 7.3)	Ref	Ref
	有	467 (13.1)	34	7.3 (5.1, 10.0)	0.9 (-1.6, 3.4)	1.15 (0.79, 1.68)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
間質性肺疾患の病歴	無	3454 (96.5)	211	6.1 (5.3, 7.0)	Ref	Ref
	有	104 (2.9)	20	19.2 (12.2, 28.1)	13.1 (5.5, 20.7)	3.66 (2.20, 6.08)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
放射線性肺臓炎の病歴	無	3550 (99.2)	230	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref
	有	8 (0.2)	1	12.5 (0.3, 52.7)	NC	NC
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
喘息の病歴	無	3435 (96.0)	217	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref
	有	123 (3.4)	14	11.4 (6.4, 18.4)	5.1 (-0.6, 10.7)	1.90 (1.07, 3.38)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
COPD の病歴	無	3477 (97.2)	221	6.4 (5.6, 7.2)	Ref	Ref
	有	81 (2.3)	10	12.3 (6.1, 21.5)	6.0 (-1.2, 13.2)	2.08 (1.06, 4.08)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
心疾患の病歴	無	2713 (75.8)	146	5.4 (4.6, 6.3)	Ref	Ref
	有	845 (23.6)	85	10.1 (8.1, 12.3)	4.7 (2.5, 6.9)	1.97 (1.49, 2.60)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
糖尿病の病歴	無	3323 (92.9)	213	6.4 (5.6, 7.3)	Ref	Ref
	有	235 (6.6)	18	7.7 (4.6, 11.8)	1.2 (-2.3, 4.8)	1.21 (0.73, 2.00)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
呼吸器疾患の病歴 (間質性 肺疾患、放射線性肺臓炎、 喘息及び COPD を除く)	無	3397 (94.9)	215	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref
	有	161 (4.5)	16	9.9 (5.8, 15.6)	3.6 (-1.1, 8.3)	1.63 (0.96, 2.79)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-

		安全性解析対象 症例 n = 3578	ILD 発現 症例	ILD 発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
本剤使用理由となったがん の診断時期からの期間(月)	6 ヶ月未満	1128 (31.5)	65	5.8 (4.5, 7.3)	Ref	Ref
	6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	226 (6.3)	11	4.9 (2.5, 8.5)	-0.9 (-4.0, 2.2)	0.84 (0.43, 1.61)
	12 ヶ月以上 18 ヶ月未満	329 (9.2)	17	5.2 (3.0, 8.1)	-0.6 (-3.3, 2.2)	0.89 (0.51, 1.54)
	18 ヶ月以上 24 ヶ月未満	306 (8.6)	24	7.8 (5.1, 11.4)	2.1 (-1.2, 5.4)	1.39 (0.86, 2.26)
	24 ヶ月以上	1519 (42.5)	109	7.2 (5.9, 8.6)	1.4 (-0.5, 3.3)	1.26 (0.92, 1.74)
	不明	70 (2.0)	5	-	-	-
臨床病期	IIIB	142 (4.0)	9	6.3 (2.9, 11.7)	Ref	Ref
	IV	3086 (86.2)	200	6.5 (5.6, 7.4)	0.1 (-4.0, 4.2)	1.02 (0.51, 2.04)
	その他	350 (9.8)	22	6.3 (4.0, 9.4)	-	-
疾患の状況： 低アルブミン血症	無	2845 (79.5)	170	6.0 (5.1, 6.9)	Ref	Ref
	有	655 (18.3)	60	9.2 (7.1, 11.6)	3.2 (0.8, 5.6)	1.59 (1.17, 2.16)
	不明	77 (2.2)	1	-	-	-
	未記載	1 (0.03)	0	-	-	-
疾患の状況： 胸腔穿刺	無	2387 (66.7)	144	6.0 (5.1, 7.1)	Ref	Ref
	有	1163 (32.5)	86	7.4 (6.0, 9.1)	1.4 (-0.4, 3.1)	1.24 (0.94, 1.64)
	不明	28 (0.8)	1	-	-	-
疾患の状況： 胸膜癒着術	無	3145 (87.9)	203	6.5 (5.6, 7.4)	Ref	Ref
	有	404 (11.3)	27	6.7 (4.5, 9.6)	0.2 (-2.4, 2.8)	1.04 (0.69, 1.57)
	不明	29 (0.8)	1	-	-	-
疾患の状況： 心嚢液貯留	無	3411 (95.3)	215	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref
	有	136 (3.8)	15	11.0 (6.3, 17.5)	4.7 (-0.6, 10.1)	1.84 (1.06, 3.21)
	不明	31 (0.9)	1	-	-	-

症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。

ILD 発現症例%はカテゴリー毎の安全性解析対象症例を分母として算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

NC: Not calculated

*: カテゴリーあたり 5 例以上の ILD 発現症例及び 5 例以上の ILD 非発現例が収集された場合算出した。

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISO[®] Tablets 40mg-80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

**別表 5 患者背景因子別転帰死亡のILD発現状況
(ILD 専門家委員会判定、ILD 発現症例を対象)**

アストラゼネカ株式会社

別表5 患者背景因子別転帰死亡のILD発現状況 (ILD専門家委員会判定、ILD発現症例を対象)

		安全性解析 対象症例のうち ILD発現症例 n = 231	転帰死亡の ILD発現 症例	転帰死亡の ILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
性別	男	89 (38.5)	16	18.0 (10.6, 27.5)	Ref	Ref
	女	142 (61.5)	11	7.7 (3.9, 13.4)	-10.2 (-19.3, -1.1)	0.38 (0.17, 0.87)
年齢	65歳未満	52 (22.5)	5	9.6 (3.2, 21.0)	Ref	Ref
	65歳以上	179 (77.5)	22	12.3 (7.9, 18.0)	2.7 (-6.7, 12.0)	1.32 (0.47, 3.67)
体重 (kg)	50 kg 未満	89 (38.5)	10	11.2 (5.5, 19.7)	Ref	Ref
	50 kg 以上	95 (41.1)	10	10.5 (5.2, 18.5)	-0.7 (-9.7, 8.3)	0.93 (0.37, 2.35)
	未記載	47 (20.3)	7	-	-	-
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	46 (19.9)	5	10.9 (3.6, 23.6)	Ref	Ref
	18.5 以上 25 未満	118 (51.1)	13	11.0 (6.0, 18.1)	NC	NC
	25 以上 30 未満	20 (8.7)	2	10.0 (1.2, 31.7)	NC	NC
	30 以上 35 未満	0	0	-	NC	NC
	35 以上	0	0	-	NC	NC
	未記載	47 (20.3)	7	-	-	-
喫煙習慣	無	154 (66.7)	16	10.4 (6.1, 16.3)	Ref	Ref
	有	77 (33.3)	11	14.3 (7.4, 24.1)	3.9 (-5.3, 13.1)	1.44 (0.63, 3.27)
Pack-years	0 (喫煙習慣無の症例を含む)	155 (67.1)	16	10.3 (6.0, 16.2)	Ref	Ref
	0 超-10 未満	10 (4.3)	0	0.0 (0.0, 30.8)	NC	NC
	10 以上	56 (24.2)	9	16.1 (7.6, 28.3)	NC	NC
	未記載	10 (4.3)	2	-	-	-
WHO performance status	1 以下	189 (81.8)	21	11.1 (7.0, 16.5)	Ref	Ref
	2 以上	42 (18.2)	6	14.3 (5.4, 28.5)	3.2 (-8.3, 14.7)	1.33 (0.50, 3.54)
入院・外来	入院	165 (71.4)	19	11.5 (7.1, 17.4)	Ref	Ref
	外来	66 (28.6)	8	12.1 (5.4, 22.5)	0.6 (-8.7, 9.9)	1.06 (0.44, 2.56)
本剤の治療ライン	3 次治療以下	102 (44.2)	10	9.8 (4.8, 17.3)	Ref	Ref
	4 次治療以降	129 (55.8)	17	13.2 (7.9, 20.3)	3.4 (-4.8, 11.6)	1.40 (0.61, 3.20)
原疾患に対する抗がん剤 投与歴：EGFR-TKI	無	2 (0.9)	2	100.0 (15.8, 100.0)	Ref	Ref
	有	229 (99.1)	25	10.9 (7.2, 15.7)	NC	NC
原疾患に対する抗がん剤 投与歴：化学療法	無	76 (32.9)	7	9.2 (3.8, 18.1)	Ref	Ref
	有	155 (67.1)	20	12.9 (8.1, 19.2)	3.7 (-4.7, 12.1)	1.46 (0.59, 3.62)
原疾患に対する抗がん剤 投与歴：免疫チェックポイント 阻害剤 (ニボルマブ (遺伝子組換え))(1)	無	188 (81.4)	20	10.6 (6.6, 16.0)	Ref	Ref
	有	43 (18.6)	7	16.3 (6.8, 30.7)	5.6 (-6.2, 17.5)	1.63 (0.64, 4.15)
原疾患に対する抗がん剤 投与歴：免疫チェックポイント 阻害剤 (ニボルマブ (遺伝子組換え))(2)	無	188 (81.4)	20	10.6 (6.6, 16.0)	Ref	Ref
	有 (5 ヶ月未満)	41 (17.7)	7	17.1 (7.2, 32.1)	NC	NC
	有 (5 ヶ月以上)	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC
	未記載	1 (0.4)	0	-	-	-
胸部 CT 検査の実施	無	4 (1.7)	0	0.0 (0.0, 60.2)	Ref	Ref
	有	227 (98.3)	27	11.9 (8.0, 16.8)	NC	NC
肺の手術歴	無	164 (71.0)	13	7.9 (4.3, 13.2)	Ref	Ref
	有	67 (29.0)	14	20.9 (11.9, 32.6)	13.0 (2.4, 23.5)	3.07 (1.36, 6.95)

		安全性解析 対象症例のうち ILD発現症例 n = 231	転帰死亡の ILD発現 症例	転帰死亡の ILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
肺の手術歴：肺全摘術	無	230 (99.6)	27	11.7 (7.9, 16.6)	Ref	Ref
	有	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC
肺の手術歴：肺葉切除術	無	174 (75.3)	16	9.2 (5.3, 14.5)	Ref	Ref
	有	57 (24.7)	11	19.3 (10.0, 31.9)	10.1 (-1.0, 21.2)	2.36 (1.02, 5.44)
肺の手術歴：縮小手術	無	226 (97.8)	26	11.5 (7.7, 16.4)	Ref	Ref
	有	5 (2.2)	1	20.0 (0.5, 71.6)	NC	NC
肺の放射線照射歴	無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)
酸素治療歴	無	216 (93.5)	23	10.6 (6.9, 15.5)	Ref	Ref
	有	13 (5.6)	4	30.8 (9.1, 61.4)	NC	NC
	不明	2 (0.9)	0	-	-	-
病歴 (既往歴・合併症)	無	54 (23.4)	1	1.9 (0.0, 9.9)	Ref	Ref
	有	177 (76.6)	26	14.7 (9.8, 20.8)	NC	NC
肝機能障害の病歴	無	193 (83.5)	21	10.9 (6.9, 16.2)	Ref	Ref
	有	38 (16.5)	6	15.8 (6.0, 31.3)	4.9 (-7.5, 17.3)	1.54 (0.57, 4.10)
腎機能障害の病歴	無	197 (85.3)	22	11.2 (7.1, 16.4)	Ref	Ref
	有	34 (14.7)	5	14.7 (5.0, 31.1)	3.5 (-9.2, 16.2)	1.37 (0.48, 3.91)
間質性肺疾患の病歴	無	211 (91.3)	21	10.0 (6.3, 14.8)	Ref	Ref
	有	20 (8.7)	6	30.0 (11.9, 54.3)	20.0 (-0.4, 40.5)	3.88 (1.35, 11.16)
放射線性肺臓炎の病歴	無	230 (99.6)	27	11.7 (7.9, 16.6)	Ref	Ref
	有	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC
喘息の病歴	無	217 (93.9)	26	12.0 (8.0, 17.1)	Ref	Ref
	有	14 (6.1)	1	7.1 (0.2, 33.9)	NC	NC
COPDの病歴	無	221 (95.7)	24	10.9 (7.1, 15.7)	Ref	Ref
	有	10 (4.3)	3	30.0 (6.7, 65.2)	NC	NC
心疾患の病歴	無	146 (63.2)	11	7.5 (3.8, 13.1)	Ref	Ref
	有	85 (36.8)	16	18.8 (11.2, 28.8)	11.3 (1.9, 20.6)	2.85 (1.25, 6.47)
糖尿病の病歴	無	213 (92.2)	22	10.3 (6.6, 15.2)	Ref	Ref
	有	18 (7.8)	5	27.8 (9.7, 53.5)	17.4 (-3.6, 38.5)	3.34 (1.09, 10.25)
呼吸器疾患の病歴 (間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く)	無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)
本剤使用理由となったがんの診断時期からの期間 (月)	6 ヶ月未満	65 (28.1)	5	7.7 (2.5, 17.0)	Ref	Ref
	6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	11 (4.8)	1	9.1 (0.2, 41.3)	NC	NC
	12 ヶ月以上 18 ヶ月未満	17 (7.4)	0	0.0 (0.0, 19.5)	NC	NC
	18 ヶ月以上 24 ヶ月未満	24 (10.4)	3	12.5 (2.7, 32.4)	NC	NC
	24 ヶ月以上	109 (47.2)	18	16.5 (10.1, 24.8)	NC	NC
	不明	5 (2.2)	0	-	-	-

		安全性解析 対象症例のうち ILD 発現症例 n = 231	転帰死亡の ILD 発現 症例	転帰死亡の ILD 発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
臨床病期	IIIB	9 (3.9)	1	11.1 (0.3, 48.2)	Ref	Ref
	IV	200 (86.6)	21	10.5 (6.6, 15.6)	NC	NC
	その他	22 (9.5)	5	22.7 (7.8, 45.4)	-	-
疾患の状況： 低アルブミン血症	無	170 (73.6)	17	10.0 (5.9, 15.5)	Ref	Ref
	有	60 (26.0)	10	16.7 (8.3, 28.5)	6.7 (-3.8, 17.1)	1.80 (0.77, 4.19)
	不明	1 (0.4)	0	-	-	-
疾患の状況： 胸腔穿刺	無	144 (62.3)	22	15.3 (9.8, 22.2)	Ref	Ref
	有	86 (37.2)	5	5.8 (1.9, 13.0)	-9.5 (-17.1, -1.8)	0.34 (0.12, 0.94)
	不明	1 (0.4)	0	-	-	-
疾患の状況： 胸膜癒着術	無	203 (87.9)	25	12.3 (8.1, 17.6)	Ref	Ref
	有	27 (11.7)	2	7.4 (0.9, 24.3)	NC	NC
	不明	1 (0.4)	0	-	-	-
疾患の状況： 心嚢液貯留	無	215 (93.1)	27	12.6 (8.4, 17.7)	Ref	Ref
	有	15 (6.5)	0	0.0 (0.0, 21.8)	NC	NC
	不明	1 (0.4)	0	-	-	-

症例比率(%)は安全性解析対象症例のうちILD発現例(n = 231)を分母として算出した。

転帰死亡のILD発現症例%はカテゴリー毎のILD発現症例を分母として算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

NC: Not calculated

*: カテゴリーあたり5例以上の転帰死亡のILD発現症例及び5例以上の転帰死亡のILD非発現例が収集された場合算出した。

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISO[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

**別表 6 患者背景因子別転帰死亡のILD発現状況
(ILD 専門家委員会判定、安全性解析対象症例を対象)**

アストラゼネカ株式会社

別表6 患者背景因子別転帰死亡のILD発現状況（ILD専門家委員会判定、安全性解析対象症例を対象）

		安全性解析対象 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD発現症例	転帰死亡の ILD発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
性別	男	1207 (33.7)	16	1.3 (0.8, 2.1)	Ref	Ref
	女	2371 (66.3)	11	0.5 (0.2, 0.8)	-0.9 (-1.6, -0.2)	0.35 (0.16, 0.75)
年齢	65歳未満	1005 (28.1)	5	0.5 (0.2, 1.2)	Ref	Ref
	65歳以上	2573 (71.9)	22	0.9 (0.5, 1.3)	0.4 (-0.2, 0.9)	1.72 (0.65, 4.57)
体重 (kg)	50 kg 未満	1606 (44.9)	10	0.6 (0.3, 1.1)	Ref	Ref
	50 kg 以上	1714 (47.9)	10	0.6 (0.3, 1.1)	-0.0 (-0.6, 0.5)	0.94 (0.39, 2.26)
	未記載	258 (7.2)	7	-	-	-
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	883 (24.7)	5	0.6 (0.2, 1.3)	Ref	Ref
	18.5 以上 25 未満	2023 (56.5)	13	0.6 (0.3, 1.1)	NC	NC
	25 以上 30 未満	355 (9.9)	2	0.6 (0.1, 2.0)	NC	NC
	30 以上 35 未満	40 (1.1)	0	0.0 (0.0, 8.8)	NC	NC
	35 以上	5 (0.1)	0	0.0 (0.0, 52.2)	NC	NC
	未記載	272 (7.6)	7	-	-	-
喫煙習慣	無	2513 (70.2)	16	0.6 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	1063 (29.7)	11	1.0 (0.5, 1.8)	0.4 (-0.3, 1.1)	1.63 (0.75, 3.53)
	未記載	2 (0.1)	0	-	-	-
Pack-years	0 (喫煙習慣無の症例を含む)	2527 (70.6)	16	0.6 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	0 超-10 未満	108 (3.0)	0	0.0 (0.0, 3.4)	NC	NC
	10 以上	863 (24.1)	9	1.0 (0.5, 2.0)	NC	NC
	未記載	80 (2.2)	2	-	-	-
WHO performance status	1 以下	2904 (81.2)	21	0.7 (0.4, 1.1)	Ref	Ref
	2 以上	674 (18.8)	6	0.9 (0.3, 1.9)	0.2 (-0.6, 0.9)	1.23 (0.50, 3.07)
入院・外来	入院	2288 (63.9)	19	0.8 (0.5, 1.3)	Ref	Ref
	外来	1288 (36.0)	8	0.6 (0.3, 1.2)	-0.2 (-0.8, 0.4)	0.75 (0.33, 1.71)
	未記載	2 (0.1)	0	-	-	-
本剤の治療ライン	3次治療以下	1794 (50.1)	10	0.6 (0.3, 1.0)	Ref	Ref
	4次治療以降	1760 (49.2)	17	1.0 (0.6, 1.5)	0.4 (-0.2, 1.0)	1.74 (0.79, 3.81)
	不明	24 (0.7)	0	-	-	-
原疾患に対する抗がん剤投与歴：EGFR-TKI	無	86 (2.4)	2	2.3 (0.3, 8.1)	Ref	Ref
	有	3492 (97.6)	25	0.7 (0.5, 1.1)	NC	NC
原疾患に対する抗がん剤投与歴：化学療法	無	1307 (36.5)	7	0.5 (0.2, 1.1)	Ref	Ref
	有	2271 (63.5)	20	0.9 (0.5, 1.4)	0.3 (-0.2, 0.9)	1.65 (0.70, 3.91)
原疾患に対する抗がん剤投与歴：免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブ（遺伝子組換え））	無	3291 (92.0)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	287 (8.0)	7	2.4 (1.0, 5.0)	1.8 (0.0, 3.6)	4.09 (1.71, 9.75)

		安全性解析対象 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例	転帰死亡の ILD 発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
原疾患に対する抗がん 剤投与歴：免疫チェッ クポイント阻害剤（ニボ ルマブ（遺伝子組換え）） (2)	無	3291 (92.0)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有 (5 ヶ月未満)	237 (6.6)	7	3.0 (1.2, 6.0)	NC	NC
	有 (5 ヶ月以上)	39 (1.1)	0	0.0 (0.0, 9.0)	NC	NC
	未記載	11 (0.3)	0	-	-	-
胸部 CT 検査の実施	無	27 (0.8)	0	0.0 (0.0, 12.8)	Ref	Ref
	有	3551 (99.2)	27	0.8 (0.5, 1.1)	NC	NC
肺の手術歴	無	2458 (68.7)	13	0.5 (0.3, 0.9)	Ref	Ref
	有	1120 (31.3)	14	1.3 (0.7, 2.1)	0.7 (0.0, 1.4)	2.38 (1.12, 5.08)
肺の手術歴： 肺全摘術	無	3561 (99.5)	27	0.8 (0.5, 1.1)	Ref	Ref
	有	17 (0.5)	0	0.0 (0.0, 19.5)	NC	NC
肺の手術歴： 肺葉切除術	無	2618 (73.2)	16	0.6 (0.3, 1.0)	Ref	Ref
	有	960 (26.8)	11	1.1 (0.6, 2.0)	0.5 (-0.2, 1.3)	1.89 (0.87, 4.08)
肺の手術歴： 縮小手術	無	3502 (97.9)	26	0.7 (0.5, 1.1)	Ref	Ref
	有	76 (2.1)	1	1.3 (0.0, 7.1)	NC	NC
肺の放射線照射歴	無	3325 (92.9)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	253 (7.1)	7	2.8 (1.1, 5.6)	2.2 (0.1, 4.2)	4.70 (1.97, 11.23)
酸素治療歴	無	3328 (93.0)	23	0.7 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	214 (6.0)	4	1.9 (0.5, 4.7)	NC	NC
	不明	36 (1.0)	0	-	-	-
病歴 (既往歴・合併症)	無	1404 (39.2)	1	0.1 (0.0, 0.4)	Ref	Ref
	有	2154 (60.2)	26	1.2 (0.8, 1.8)	NC	NC
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
肝機能障害の病歴	無	3111 (86.9)	21	0.7 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	447 (12.5)	6	1.3 (0.5, 2.9)	0.7 (-0.4, 1.8)	2.00 (0.80, 4.99)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
腎機能障害の病歴	無	3091 (86.4)	22	0.7 (0.4, 1.1)	Ref	Ref
	有	467 (13.1)	5	1.1 (0.3, 2.5)	0.4 (-0.6, 1.3)	1.51 (0.57, 4.01)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
間質性肺疾患の病歴	無	3454 (96.5)	21	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	104 (2.9)	6	5.8 (2.1, 12.1)	5.2 (0.7, 9.6)	10.01 (3.95, 25.35)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
放射線性肺臓炎の病歴	無	3550 (99.2)	27	0.8 (0.5, 1.1)	Ref	Ref
	有	8 (0.2)	0	0.0 (0.0, 36.9)	NC	NC
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
喘息の病歴	無	3435 (96.0)	26	0.8 (0.5, 1.1)	Ref	Ref
	有	123 (3.4)	1	0.8 (0.0, 4.4)	NC	NC
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-

		安全性解析対象 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例	転帰死亡の ILD 発現症例% (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
COPD の病歴	無	3477 (97.2)	24	0.7 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	81 (2.3)	3	3.7 (0.8, 10.4)	NC	NC
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
心疾患の病歴	無	2713 (75.8)	11	0.4 (0.2, 0.7)	Ref	Ref
	有	845 (23.6)	16	1.9 (1.1, 3.1)	1.5 (0.5, 2.4)	4.74 (2.19, 10.26)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
糖尿病の病歴	無	3323 (92.9)	22	0.7 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	235 (6.6)	5	2.1 (0.7, 4.9)	1.5 (-0.4, 3.3)	3.26 (1.22, 8.69)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
呼吸器疾患の病歴 (間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及び COPD を除く)	無	3397 (94.9)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	161 (4.5)	7	4.3 (1.8, 8.8)	3.8 (0.6, 6.9)	7.68 (3.20, 18.43)
	不明	20 (0.6)	0	-	-	-
本剤使用理由となったがんの診断時期からの期間 (月)	6 ヶ月未満	1128 (31.5)	5	0.4 (0.1, 1.0)	Ref	Ref
	6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	226 (6.3)	1	0.4 (0.0, 2.4)	NC	NC
	12 ヶ月以上 18 ヶ月未満	329 (9.2)	0	0.0 (0.0, 1.1)	NC	NC
	18 ヶ月以上 24 ヶ月未満	306 (8.6)	3	1.0 (0.2, 2.8)	NC	NC
	24 ヶ月以上	1519 (42.5)	18	1.2 (0.7, 1.9)	NC	NC
	不明	70 (2.0)	0	-	-	-
臨床病期	IIIB	142 (4.0)	1	0.7 (0.0, 3.9)	Ref	Ref
	IV	3086 (86.2)	21	0.7 (0.4, 1.0)	NC	NC
	その他	350 (9.8)	5	1.4 (0.5, 3.3)	-	-
疾患の状況： 低アルブミン血症	無	2845 (79.5)	17	0.6 (0.3, 1.0)	Ref	Ref
	有	655 (18.3)	10	1.5 (0.7, 2.8)	0.9 (-0.1, 1.9)	2.58 (1.18, 5.66)
	不明	77 (2.2)	0	-	-	-
	未記載	1 (0.03)	0	-	-	-
疾患の状況： 胸腔穿刺	無	2387 (66.7)	22	0.9 (0.6, 1.4)	Ref	Ref
	有	1163 (32.5)	5	0.4 (0.1, 1.0)	-0.5 (-1.0, 0.0)	0.46 (0.18, 1.23)
	不明	28 (0.8)	0	-	-	-
疾患の状況： 胸膜癒着術	無	3145 (87.9)	25	0.8 (0.5, 1.2)	Ref	Ref
	有	404 (11.3)	2	0.5 (0.1, 1.8)	NC	NC
	不明	29 (0.8)	0	-	-	-
疾患の状況： 心嚢液貯留	無	3411 (95.3)	27	0.8 (0.5, 1.1)	Ref	Ref
	有	136 (3.8)	0	0.0 (0.0, 2.7)	NC	NC
	不明	31 (0.9)	0	-	-	-

症例比率(%)は安全性解析対象症例を分母として算出した。

転帰死亡のILD 発現症例%はカテゴリ毎の安全性解析対象症例を分母として算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

NC: Not calculated

*: カテゴリあたり 5 例以上の転帰死亡のILD 発現症例及び 5 例以上の転帰死亡のILD 非発現例が収集された場合算出した。

別紙 2

オンメルチニブメシル酸塩

下線部改訂箇所

現 行	改 訂 案
<p>10. その他の注意</p> <p>ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。</p> <p>(2) <u>国内で実施した使用成績調査（全例調査）における多量量解析（主要解析）の結果、間質性肺疾患の病歴、ニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子と</u>なることが示唆されている。</p>

