

薬生安発 0228 第 1 号
平成 31 年 2 月 28 日

(別記1) 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、貴会会員への周知につき御配慮をお願いします。

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

(別記1)

公益社団法人 日本医師会 担当理事
一般社団法人 日本癌治療学会 理事長
公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 理事長
特定非営利活動法人 日本肺癌学会 理事長
一般社団法人 日本呼吸器学会 理事長
公益社団法人 日本薬剤師会 会長
一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会 会長

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。

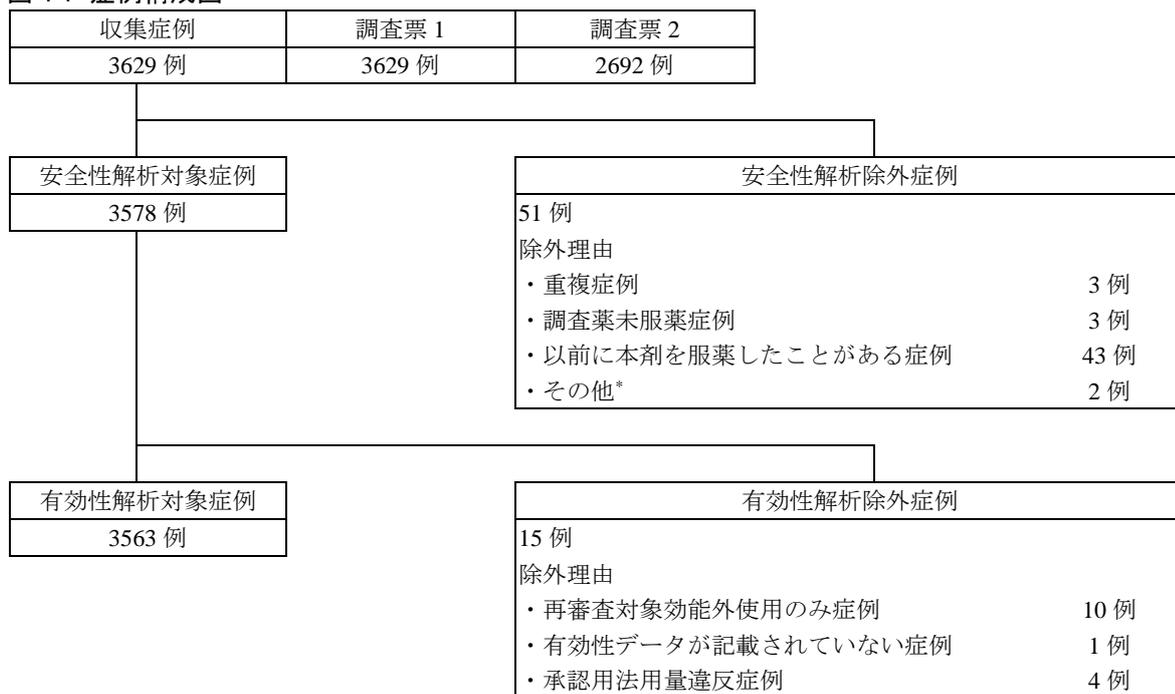
使用成績調査 最終報告期間の調査結果

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

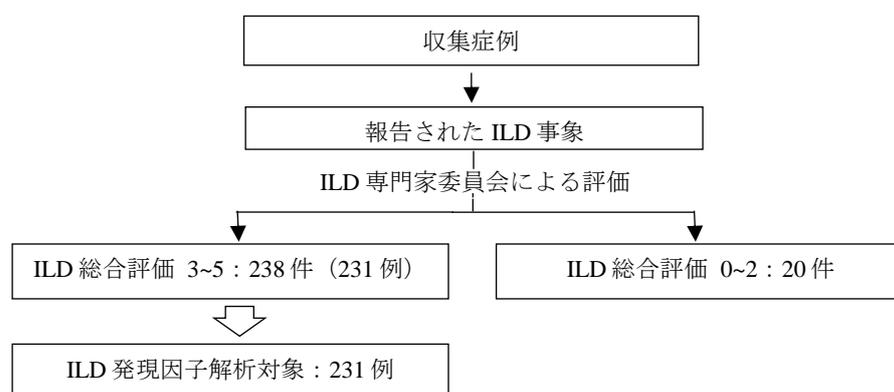
安全性解析対象のILD報告症例で転帰死亡の29例の詳細は別表2のとおりです。

➤ 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でないと判断された症例、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 (1) 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、「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。安全性解析症例 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 47.0 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)、帯状疱疹 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・イロパチ肺炎が各 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、蕁麻疹、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

TAGRIS[®] 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

アストラゼネカ株式会社

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・イロペチイ肺炎	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)	鉄欠乏性貧血	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)	腎性貧血	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:%)	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)	頭位性回転性めまい	1 (0.03)
神経系障害	88 (2.5)	聴力低下	1 (0.03)
意識変容状態	1 (0.03)	心臓障害	59 (1.6)
脳出血	1 (0.03)	急性心筋梗塞	2 (0.1)
脳梗塞	4 (0.1)	不整脈	1 (0.03)
脳血管発作	1 (0.03)	心房細動	7 (0.2)
認知症	1 (0.03)	心不全	17 (0.5)
浮動性めまい	20 (0.6)	急性心不全	1 (0.03)
味覚異常	34 (1.0)	慢性心不全	2 (0.1)
ジスキネジア	1 (0.03)	うつ血性心不全	4 (0.1)
顔面麻痺	1 (0.03)	心肺停止	1 (0.03)
頭痛	11 (0.3)	心拡大	1 (0.03)
水頭症	1 (0.03)	QT延長症候群	1 (0.03)
感覚鈍麻	2 (0.1)	心筋梗塞	2 (0.1)
白質脳症	1 (0.03)	心筋炎	1 (0.03)
意識消失	2 (0.1)	動悸	5 (0.1)
末梢性ニューロパチー	4 (0.1)	洞性徐脈	1 (0.03)
粘膜異常感覚	1 (0.03)	洞性頻脈	1 (0.03)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.1)	上室性期外収縮	1 (0.03)
失神	1 (0.03)	上室性頻脈	3 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.03)	頻脈	2 (0.1)
振戦	2 (0.1)	心室性期外収縮	5 (0.1)
ラクナ梗塞	1 (0.03)	心室壁運動低下	1 (0.03)
塞栓性脳梗塞	1 (0.03)	心障害	1 (0.03)
血栓性脳梗塞	1 (0.03)	ストレス心筋症	3 (0.1)
ホームズ振戦	1 (0.03)	血管障害	29 (0.8)
眼障害	20 (0.6)	潮紅	1 (0.03)
白内障	1 (0.03)	高血圧	3 (0.1)
結膜出血	1 (0.03)	低血圧	2 (0.1)
角膜びらん	1 (0.03)	蒼白	1 (0.03)
眼脂	3 (0.1)	深部静脈血栓症	13 (0.4)
眼痛	1 (0.03)	ほてり	1 (0.03)
眼瞼浮腫	3 (0.1)	トルソー症候群	1 (0.03)
角膜炎	1 (0.03)	塞栓症	2 (0.1)
流涙増加	4 (0.1)	四肢静脈血栓症	5 (0.1)
点状角膜炎	1 (0.03)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	305 (8.5)
漿液性網膜剥離	1 (0.03)	急性呼吸窮迫症候群	3 (0.1)
視力障害	1 (0.03)	誤嚥	1 (0.03)
硝子体浮遊物	1 (0.03)	喘息	1 (0.03)
眼瞼びらん	1 (0.03)	無気肺	1 (0.03)
眼瞼発疹	1 (0.03)	咳嗽	2 (0.1)
耳および迷路障害	5 (0.1)	発声障害	2 (0.1)
難聴	1 (0.03)	呼吸困難	8 (0.2)
回転性めまい	2 (0.1)	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: %)	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)	出血性胃潰瘍	1 (0.03)
鼻出血	8 (0.2)	胃食道逆流性疾患	5 (0.1)
喀血	2 (0.1)	胃腸障害	1 (0.03)
しゃっくり	1 (0.03)	胃腸出血	1 (0.03)
低酸素症	3 (0.1)	消化管穿孔	1 (0.03)
間質性肺疾患	197 (5.5)	歯肉出血	1 (0.03)
喉頭浮腫	1 (0.03)	舌炎	3 (0.1)
喉頭痛	1 (0.03)	イレウス	1 (0.03)
肺障害	27 (0.8)	悪心	69 (1.9)
鼻乾燥	1 (0.03)	急性腭炎	1 (0.03)
鼻の炎症	1 (0.03)	壊死性腭炎	1 (0.03)
鼻中隔穿孔	1 (0.03)	直腸炎	1 (0.03)
胸水	4 (0.1)	口内炎	138 (3.9)
胸膜炎	1 (0.03)	上部消化管出血	2 (0.1)
誤嚥性肺炎	2 (0.1)	嘔吐	33 (0.9)
肺臓炎	8 (0.2)	十二指腸狭窄	1 (0.03)
気胸	4 (0.1)	腸壁気腫症	1 (0.03)
肺胞出血	2 (0.1)	口腔障害	2 (0.1)
肺動脈血栓症	5 (0.1)	軟便	5 (0.1)
肺塞栓症	9 (0.3)	口腔腫脹	1 (0.03)
肺出血	1 (0.03)	肝胆道系障害	151 (4.2)
肺水腫	1 (0.03)	胆汁うっ滞	1 (0.03)
呼吸不全	1 (0.03)	肝萎縮	1 (0.03)
鼻漏	1 (0.03)	肝機能異常	66 (1.8)
上気道の炎症	1 (0.03)	肝障害	81 (2.3)
咽頭紅斑	1 (0.03)	胆道気腫	1 (0.03)
鼻粘膜障害	1 (0.03)	薬物性肝障害	2 (0.1)
肺毒性	9 (0.3)	皮膚および皮下組織障害	760 (21.2)
器質化肺炎	2 (0.1)	ざ瘡	6 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.1)	脱毛症	8 (0.2)
胃腸障害	582 (16.3)	皮膚炎	8 (0.2)
腹部不快感	1 (0.03)	ざ瘡様皮膚炎	132 (3.7)
腹部膨満	1 (0.03)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.03)
腹痛	5 (0.1)	全身性剥脱性皮膚炎	3 (0.1)
アフタ性潰瘍	2 (0.1)	薬疹	4 (0.1)
口唇炎	7 (0.2)	皮膚乾燥	142 (4.0)
潰瘍性大腸炎	2 (0.1)	湿疹	24 (0.7)
便秘	12 (0.3)	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.1)
下痢	390 (10.9)	紅斑	25 (0.7)
十二指腸潰瘍	3 (0.1)	多形紅斑	6 (0.2)
消化不良	1 (0.03)	結節性紅斑	1 (0.03)
腸炎	2 (0.1)	多汗症	1 (0.03)
胃出血	1 (0.03)	嵌入爪	5 (0.1)
胃潰瘍	3 (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:%)	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)	頸部痛	2 (0.1)
寝汗	1 (0.03)	四肢痛	1 (0.03)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.1)	横紋筋融解症	1 (0.03)
丘疹	3 (0.1)	顎関節症候群	1 (0.03)
陰茎潰瘍形成	1 (0.03)	筋骨格硬直	3 (0.1)
そう痒症	67 (1.9)	腎および尿路障害	42 (1.2)
紫斑	6 (0.2)	血尿	2 (0.1)
発疹	304 (8.5)	水腎症	1 (0.03)
紅斑性皮疹	1 (0.03)	頻尿	1 (0.03)
全身性皮疹	7 (0.2)	蛋白尿	4 (0.1)
斑状皮疹	2 (0.1)	腎障害	8 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	11 (0.3)	腎不全	1 (0.03)
丘疹性皮疹	4 (0.1)	尿管閉塞	1 (0.03)
そう痒性皮疹	18 (0.5)	尿道カルンクル	1 (0.03)
痂皮	1 (0.03)	腎機能障害	24 (0.7)
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)	急性腎障害	1 (0.03)
皮膚萎縮	1 (0.03)	生殖系および乳房障害	2 (0.1)
皮膚障害	16 (0.4)	勃起不全	1 (0.03)
皮膚びらん	6 (0.2)	性器水疱	1 (0.03)
皮膚剥脱	15 (0.4)	一般・全身障害および投与部位の状態	195 (5.4)
皮膚亀裂	23 (0.6)	無力症	2 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.03)	状態悪化	1 (0.03)
皮膚潰瘍	6 (0.2)	死亡	2 (0.1)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.03)	疲労	17 (0.5)
裂毛	1 (0.03)	歩行障害	1 (0.03)
蕁麻疹	17 (0.5)	倦怠感	96 (2.7)
乾皮症	9 (0.3)	浮腫	3 (0.1)
爪破損	6 (0.2)	末梢性浮腫	14 (0.4)
爪甲脱落症	1 (0.03)	疼痛	2 (0.1)
全身紅斑	2 (0.1)	発熱	61 (1.7)
全身性そう痒症	2 (0.1)	突然死	1 (0.03)
皮脂欠乏症	2 (0.1)	乾燥症	1 (0.03)
手皮膚炎	4 (0.1)	廃用症候群	2 (0.1)
過剰肉芽組織	2 (0.1)	臨床検査	517 (14.4)
爪床の炎症	2 (0.1)	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.1)
蝶形皮疹	1 (0.03)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	38 (1.1)	アミラーゼ増加	11 (0.3)
関節痛	7 (0.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (1.5)
関節炎	1 (0.03)	血中アルブミン減少	1 (0.03)
筋痙縮	8 (0.2)	血中ビリルビン増加	4 (0.1)
筋攣縮	1 (0.03)	血中クロール減少	1 (0.03)
筋骨格痛	1 (0.03)	血中クロール増加	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:%)
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

TAGRIS[®] 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、放射線肺臓炎	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、肺塞栓症、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	慢性心不全、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、洞性頻脈、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

TAGRIS[®]SO 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

TAGRIS[®] 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 ヶ月未満)	237 (6.6)	41	17.3 (12.7, 22.7)	NC	NC
	有 (5 ヶ月以上)	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 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 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

TAGRIS[®]SO 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。

オシ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><u>(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。</u></p> <p><u>(2) 国内で実施した使用成績調査（全例調査）における多変量解析（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なることが示唆されている。</u></p>



薬生安発 0722 第 3 号
平成 28 年 7 月 22 日

(別記 1) 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

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)

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご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、いずれも、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連する注意喚起がなされています。

今般、ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤(販売名: オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg)の前治療歴がある患者に対して、オシメルチニブメシル酸塩製剤(販売名: タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg)等の EGFR-TKI を投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が、平成 28 年 7 月 1 日時点で、8 例(別紙参照)報告されており、その転帰が死亡となった症例も報告されています。

これらの症例の中には、原疾患が進行し全身状態の悪かった症例、EGFR-TKI 使用前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられた症例、ニボルマブ(遺伝子組換え)のメカニズム等からニボルマブ(遺伝子組換え)の投与終了後に当該疾患が発現した可能性も考えられる症例もありました。

ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤の添付文書でも、警告等の項で間質性肺疾患に関連する注意喚起がなされていますが、現時点では、ニボルマブ(遺伝子組換え)製剤投与後に EGFR-TKI を連続的に使用することにより間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありません。

厚生労働省は、このような使用に関する安全性を注視してまいります。貴会におかれましては、会員に以下の点について周知いただきますようお願いいた

します。なお、参考までに、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びオシメルチニブメシル酸塩製剤の製造販売業者が作成・配布している医療関係者向け資料を添付いたします。

1. EGFR-TKI はいずれも、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重投与とされていることから、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とともに、投与中は十分な注意と経過観察を行っていただき、適正使用いただきますようお願いいたします。
2. EGFR-TKI 投与後に間質性肺疾患が現れた場合には、当該患者のニボルマブ（遺伝子組換え）等の前治療歴も含めた副作用情報の収集にご協力いただきますようお願いいたします。

(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

(別記1)

公益社団法人 日本医師会 会長

一般社団法人 日本癌治療学会 理事長

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 理事長

特定非営利活動法人 日本肺癌学会 理事長

一般社団法人 日本呼吸器学会 理事長

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

ニボルマブ（遺伝子組換え）投与後に EGFR-TKI を投与して間質性肺疾患を発現した症例のラインリスト

	投与された EGFR-TKI	転帰	判明している前治療歴の概略	間質性肺疾患既往歴
1	ゲフィチニブ	死亡	放射線療法 シスプラチン・ビノレルビン併用 ドセタキセル カルボプラチン・ゲムシタビン併用 ニボルマブ	疑い
2	エルロチニブ塩酸塩	軽快	放射線療法 ニボルマブ	あり
3	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ カルボプラチン・ゲムシタビン併用 カルボプラチン・パクリタキセル併用 ドセタキセル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリ ウム配合剤 アファチニブ ペメトレキセド ゲフィチニブ ニボルマブ	あり
4	オシメルチニブメシル酸塩	回復	ニボルマブ	不明
5	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ ペメトレキセド ニボルマブ	疑い
6	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	エルロチニブ・ベバシズマブ併用 カルボプラチン・ペメトレキセド併用 アファチニブ ニボルマブ	なし
7	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	ニボルマブ	なし
8	オシメルチニブメシル酸塩	未回復	ニボルマブ	なし



薬生安発 0722 第 4 号
平成 28 年 7 月 22 日

各 都道府県
保健所を設置する市
特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

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）

医薬品の適正使用、安全対策につきましては日頃からご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、いずれも、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連する注意喚起がなされています。

今般、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg）の前治療歴がある患者に対して、オシメルチニブメシル酸塩製剤（販売名：タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg）等の EGFR-TKI を投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が、平成 28 年 7 月 1 日時点で、8 例（別紙参照）報告されており、その転帰が死亡となった症例も報告されています。

これらの症例の中には、原疾患が進行し全身状態の悪かった症例、EGFR-TKI 使用前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられた症例、ニボルマブ（遺伝子組換え）のメカニズム等からニボルマブ（遺伝子組換え）の投与終了後に当該疾患が発現した可能性も考えられる症例もありました。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書でも、警告等の項で間質性肺疾患に関連する注意喚起がなされていますが、現時点では、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤投与後に EGFR-TKI を連続的に使用することにより間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありません。

厚生労働省は、このような使用に関する安全性を注視してまいります。つきましては、貴管下の医療機関及び薬局に対して、以下の点について周知いただきますようお願いいたします。なお、参考までに、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤及びオシメルチニブメシル酸塩製剤の製造販売業者が作成・配布している医療関係者向け資材を添付いたします。

1. EGFR-TKI はいずれも、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者には慎重投与とされていることから、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とともに、投与中は十分な注意と経過観察を行っていただき、適正使用いただきますようお願いいたします。
2. EGFR-TKI 投与後に間質性肺疾患が現れた場合には、当該患者のニボルマブ（遺伝子組換え）等の前治療歴も含めた副作用情報の収集にご協力いただきますようお願いいたします。

(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

ニボルマブ（遺伝子組換え）投与後に EGFR-TKI を投与して間質性肺疾患を発現した症例のラインリスト

	投与された EGFR-TKI	転帰	判明している前治療歴の概略	間質性肺疾患既往歴
1	ゲフィチニブ	死亡	放射線療法 シスプラチン・ビノレルビン併用 ドセタキセル カルボプラチン・ゲムシタビン併用 ニボルマブ	疑い
2	エルロチニブ塩酸塩	軽快	放射線療法 ニボルマブ	あり
3	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ カルボプラチン・ゲムシタビン併用 カルボプラチン・パクリタキセル併用 ドセタキセル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリ ウム配合剤 アファチニブ ペメトレキセド ゲフィチニブ ニボルマブ	あり
4	オシメルチニブメシル酸塩	回復	ニボルマブ	不明
5	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ ペメトレキセド ニボルマブ	疑い
6	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	エルロチニブ・ベバシズマブ併用 カルボプラチン・ペメトレキセド併用 アファチニブ ニボルマブ	なし
7	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	ニボルマブ	なし
8	オシメルチニブメシル酸塩	未回復	ニボルマブ	なし

タグリツゾ®錠 40mg, 80mg の適正使用のお願い — 間質性肺疾患に関する注意 —

タグリツゾ錠は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に効果が認められています。本剤の重要な副作用として間質性肺疾患がありますが、2016年3月28日に承認されて以降、倫理的無償供給期間も含め6月29日迄に、本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が16例集積されています。その内、死亡例が2例報告されました。別添に死亡例の詳細をお示し致します。

※ 承認時迄の第Ⅱ相併合成績においては、安全性評価対象症例411例（日本人80例を含む）中、間質性肺疾患は2.7%（11例中死亡例4例）、日本人では6.3%（5例中死亡例2例）に報告されています。

第Ⅱ相臨床試験では、Performance Status (PS) 0もしくは1の患者を対象とし、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者は除外されていました。従って、PS2以上の患者や、他のEGFR-TKIや化学療法、免疫チェックポイント阻害薬等による間質性肺疾患の既往歴及び間質性肺疾患を合併した患者に、本剤を投与した際の間質性肺疾患の再発や増悪のリスクは、現時点では明らかになっておりません。弊社は、現在実施中の製造販売後臨床試験および全例調査などを通じてデータを集積検討し、今後の治療に役立てていただけるよう、医療現場に継続的に結果をご提供していく所存です。何卒、間質性肺疾患発現時には画像等も含め関連情報の提供にご協力賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

また、本剤投与にあたっては、製品添付文書をご覧ください、投与開始前には以下の内容を再度ご確認の上、十分なインフォームドコンセントと、胸部CT検査及び詳細な問診を実施いただくと共に、該当する患者様につきましては、本剤投与後もより一層注意深く観察いただきますようお願い致します。

対象患者の選択

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。（添付文書【慎重投与】の項参照）

患者への説明

治療開始に先立ち、患者又はその家族に以下のリスク及び注意事項について十分に説明し、同意を得てください。（添付文書【警告】の項参照）

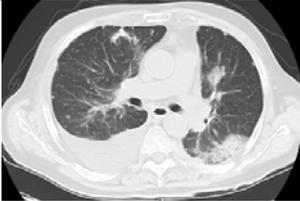
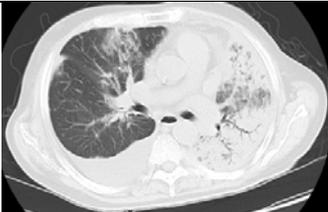
- 間質性肺疾患の初期症状があらわれた場合には、速やかに（当日中に）医療機関（医師・看護師・薬剤師など）に連絡（注意喚起カードの活用をお願いします）
- 死亡に至った症例もあり、医療機関での早急な診断と処置が必要

投与期間中の経過観察

（添付文書【警告】【重要な基本的注意】【重大な副作用】の項参照）

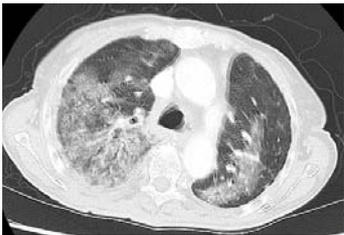
- 特に治療初期は、入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患の初期症状：呼吸困難、咳嗽、発熱など、間質性肺疾患の発現に十分注意してください。
- 間質性肺疾患が疑われる場合には速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。
- 他の病因との鑑別診断を行い、間質性肺疾患と診断された場合は適切な処置を行ってください。
- 本剤投与中は、定期的な初期症状の確認と胸部画像検査実施、PaO₂等の検査を実施し、観察を十分に行ってください。

【症例概要 1】間質性肺疾患、60歳代 男性

使用理由：EGFRT790M 変異陽性の手術不能な非小細胞肺癌（腺癌、stage IV） 合併症：肝機能障害 既往歴：アファチニブ投与時における薬剤性肺障害、間質性肺疾患の疑い、喫煙歴：なし 肺葉切除術による治療歴有、投与前 PS=1、酸素療法：有（1-2L/分）、投与前 Alb: 2.3g/dL 本剤一日投与量、投与期間：80mg×1回/日、7日間		
	画像所見	経過
約 17 年前		左下葉の肺葉切除術施行。
約 13 - 約 2 年前		ゲフィチニブ（1 次治療）投与後、化学療法（2-5 次治療）施行。
約 1 年前	胸部 CT：アファチニブ投与時、両肺野に斑状の陰影が出現。	アファチニブ（6 次治療）投与中、薬剤性肺障害を認め、投与中止。ステロイド治療にて軽快。化学療法、ゲフィチニブ、その後ニボルマブ（9 次治療）による治療実施。
投与 31 日前	胸部 X 線：肺癌の陰影は悪化傾向。	疾患進行を認め、ニボルマブ投与中止。
投与 17 日前	 <p>胸部 CT：肺癌による両肺多発結節影、癌性リンパ管症と思われるすりガラス影、浸潤影、胸水などを認めており、肺炎のみならず原疾患たる肺癌による陰影を認めた。治療後、胸部（単純）X 線でも一定の改善が認められた。</p>	発熱と倦怠感で受診、呼吸不全を伴い肺炎の診断で入院。抗菌薬治療にて解熱し、呼吸症状や炎症所見はいずれも軽快。
投与 8 日前	 <p>胸部 CT：左下肺主体に気管支透亮像を伴う濃厚な浸潤影、両肺の無数の多発結節影、右優位の両側胸水。</p>	
投与 5 日前	胸部 X 線：左肺主体の陰影残存。多発肺病変。	再度発熱出現。肺炎として抗菌薬治療の再開。その後解熱し、炎症所見も低下したが、一方で、肝転移による腹痛の悪化、癌性胸水や腹膜播種による腹水も増加し、総じて肺癌は急速に悪化。肝生検にて Ex19del および T790M 変異陽性判明。
投与 3 日前	胸部 X 線：両肺多発結節影、左中下肺野浸潤影、右胸水。	
投与開始日		10 次治療として本剤（80mg/日）投与開始。
	胸部 X 線：多発陰影軽快傾向。左肺主体の浸潤影は経時的に拡大傾向。	胸腹水で体重が 3kg 以上増加していたが、投与開始後、体重は減少。
投与 5 日目	胸部 X 線：多発する結節影はやや縮小、左中下肺野の浸潤影拡大、右胸水。	
投与 8 日目 (発現日・ 中止日)	 <p>胸部 CT：左肺全体に浸潤影拡大、右上葉に一部にすりガラス影拡大。心嚢水有、胸水変わらず。両肺の多発結節影著しい縮小。 胸部 X 線：左肺全体の浸潤影に拡大、右上葉に一部浸潤影。両肺の結節影は著しい縮小。胸水変わらず、心嚢水出現。</p>	CT を含めた再評価実施。薬剤を含めた非感染性疾患も考慮して本剤中止。呼吸状態は 1-2L 前後の酸素療法でかわらず、発熱もなく、病状としては安定していたため、本剤中止と抗菌薬の変更、および肺水腫に対する利尿剤投与の追加。
中止 2 日後		日中特に症状はなく、呼吸状態変化なし。
中止 3 日後	胸部 X 線：全肺野の浸潤影、両側に胸水疑い。両肺びまん性の浸潤影と炎症反応の上昇が認められた。	未明より呼吸困難の訴えあり、呼吸状態悪化。高流量酸素療法、ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 1g/日）開始。夕方より心室性不整脈頻発、呼吸状態さらに悪化。
中止 4 日後		早朝死亡。剖検実施：無

【症例概要 2】 間質性肺疾患、80 歳代 女性

使用理由：非小細胞肺癌
 合併症：甲状腺腫、高血圧、2 型糖尿病、狭心症
 併用薬：ロサルタンカリウム、ボグリボース、ニコランジル
 既往歴：胃手術、胃癌、喫煙歴：なし
 肺手術（左下葉切除+舌区部分切除）と全脳照射の治療歴有り、投与前 PS=1、投与前 Alb: 3.0g/dL
 本剤一日投与量、投与期間：80mg×1 回/日、10 日間

	画像所見	経過
投与1年8ヵ月前		非小細胞肺癌（左下葉肺腺癌StageIIIA (T2N2M0)）と診断。
投与1年7ヵ月前		左下葉切除+舌区部分切除。高齢のため、追加治療なし。
投与1年2ヵ月前	PET CT：再発確認（肺門部縦隔リンパ節転移）	
投与1年2ヵ月前-5ヵ月前		ゲフィチニブ投与（効果：PR傾向）
投与4ヵ月前-投与56日前		ペメトレキセド投与（効果：SD）
投与58日前-投与29日前		ニボルマブ投与（3mg/kg）
投与50日前頃		患者訴え（顔がひきつる）により、頭部MRI施行、多発脳転移を認める。
投与44日前-投与21日前		全脳照射施行
投与10日前	 <p>胸部CT：Interstitial pneumonia</p>	肺内転移を気管支鏡にてT790M変異：有画像にて間質性肺炎の指摘があったが、気管支鏡検査の生検結果より肺胞II型上皮腫大・増大があったが明らかなILD所見は確認できず、ILDとは判断していない。
投与開始日		4次治療として本剤80mg/日投与開始。
投与4日目		息切れあり、酸素1L/分投与開始。
投与9日目		D-ダイマー上昇、播種性血管内凝固症候群の前段階を疑いヘパリン投与。血管造影検査：塞栓なし。
投与10日目		酸素3L/分に増量。
投与12日目 (発現日・中止日)	 <p>胸部X線：陰影あり、 胸部CT：肺癌縮小傾向、すりガラス影認める。</p>	間質性肺炎と診断、本剤中止（最終投与は投与11日目迄）。
投与中止1-3日後		ステロイドパルス施行 (メチルプレドニゾン1000mg×3日間)
投与中止4日後		プレドニゾン投与（40mg）、呼吸苦出現。 酸素15L/分投与。
投与中止5日後		死亡。剖検実施：無

(2016年7月現在、未だ調査中です)

製造販売元[資料請求先]

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

☎0120-189-115

(問い合わせフリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

☎0120-259-258

(タグリッソ医療従事者お問い合わせ窓口)

平成 28 年 7 月 12 日

医療関係者各位

小野薬品工業株式会社／ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

オブジーボ投与終了後の間質性肺疾患の発現について

オブジーボの製造販売後に使用された非小細胞肺癌患者において、オブジーボ投与終了後に EGFR-TKI（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤）を投与した症例に、両剤の影響が否定できない間質性肺疾患（以下、ILD）が発現した症例が 7 例報告されています（2016 年 7 月 1 日時点）。

また、その内の 3 例は転帰が死亡に至っておりますので、参考情報として、施設からの報告を元に作成した症例内容を紹介させていただきます。

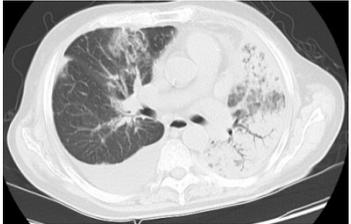
今後、オブジーボ肺がん適正使用委員会及び薬剤性肺障害委員会での評価結果を踏まえ、あらためて情報提供をさせていただきます。

【症例概要】

—ニボルマブ投与終了後、オシメルチニブ投与中にILDを発現した症例—

症例紹介		副作用名
男性 60歳代	使用理由：再発非小細胞肺癌	間質性肺疾患
	合併症：肝機能異常 既往歴：肺障害、肺切除 喫煙歴：なし	ニボルマブ 1日投与量、投与回数
		160 mg、3回
	経過	画像所見
約 17 年前	左下葉の肺葉切除術施行。	
約 13~約 2 年前	ゲフィチニブ（1次治療）投与後、化学療法（2-5次治療）施行。	
ニボルマブ投与 11 カ月前	アファチニブ（6次治療）投与中、薬剤性肺障害を認め、投与中止。ステロイド治療にて軽快。 化学療法、ゲフィチニブによる治療実施。	アファチニブ投薬時、両肺野に斑状の陰影が出現。
ニボルマブ投与開始日	ニボルマブ使用 1 回目：9次治療として切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、本剤投与開始。	
ニボルマブ投与開始 33 日後（中止日）	ニボルマブ使用 3 回目：投与後 PD を認め、本剤投与を中止。	胸部 X 線：肺癌の陰影は悪化傾向。
ニボルマブ投与中止 14 日後	発熱と倦怠感で受診、呼吸不全を伴い肺炎の診断で入院。 抗菌薬治療にて解熱し、呼吸症状や炎症所見はいずれも軽快。	 <p>胸部 CT：肺癌による両肺多発結節影、癌性リンパ管症と思われるすりガラス影、左下葉の浸潤影、胸水などを認めており、肺炎のみならず肺癌による陰影を認めた。 抗菌薬の治療後、胸部（単純）X 線で改善が認められた。</p>

	経過	画像所見
ニボルマブ投与中止 23日後		 <p>胸部 CT：左下肺主体に気管支透亮像を伴う濃厚な浸潤影、両肺の無数の多発結節影、右優位の両側胸水。</p>
ニボルマブ投与中止 26日後	再度発熱出現。肺炎として抗菌薬治療の再開。その後解熱し、炎症所見も低下したが、一方で、肝転移による腹痛の悪化、癌性胸水や腹膜播種による腹水も増加し、総じて肺癌は急速に悪化。肝生検にて Ex19del および T790M 変異陽性判明。	胸部 X 線：左肺主体の陰影残存。多発肺病変。
ニボルマブ投与中止 28日後		胸部 X 線：両肺多発結節影、左中下肺野浸潤影、右胸水。
ニボルマブ投与中止 31日後 (オシメルチニブ投与開始日)	10 次治療としてオシメルチニブ (80mg/日) 投与開始。	
ニボルマブ投与中止 32日後 (オシメルチニブ投与 2 日目)	胸腹水で体重が 3kg 以上増加していたが、投与開始後、体重は減少。	胸部 X 線：多発陰影軽快傾向。左肺主体の浸潤影は経時的に拡大傾向。
ニボルマブ投与中止 35日後 (オシメルチニブ投与 5 日目)		胸部 X 線：多発する結節影はやや縮小、左中下肺野の浸潤影拡大、右胸水。

	経過				画像所見		
発現日・ニボルマブ投与中止 38 日後 (オシメルチニブ投与 8 日目 (中止日))	CT を含めた再評価実施。薬剤を含めた非感染性疾患も考慮してオシメルチニブ中止。呼吸状態は 1-2L 前後の酸素療法でかわらず、発熱もなく、病状としては安定していたため、オシメルチニブ中止と抗菌薬の変更、および肺水腫に対する利尿剤投与の追加。				 <p>CT 所見：左肺全体に浸潤影拡大、右上葉の一部にすりガラス影拡大。心嚢水有、胸水変わらず。両肺の多発結節影著しい縮小。 X 線所見：左肺全体の浸潤影に拡大、右上葉の一部浸潤影。両肺の結節影は著しい縮小。胸水変わらず、心嚢水出現。</p>		
ニボルマブ投与中止 40 日後 (オシメルチニブ中止 2 日後)	日中特に症状はなく、呼吸状態変化なし。						
ニボルマブ投与中止 41 日後 (オシメルチニブ中止 3 日後)	未明より呼吸困難の訴えあり、呼吸状態悪化。高流量酸素療法、ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1g/日) 開始。夕方より心室性不整脈頻発、呼吸状態さらに悪化。				X 線所見：全肺野の浸潤影、両側に胸水疑い。両肺びまん性の浸潤影と炎症反応の上昇が認められた。		
ニボルマブ投与中止 42 日後 (オシメルチニブ中止 4 日後)	早朝死亡。剖検実施：無。						
検査項目名	ニボルマブ投与前日	ニボルマブ投与 32 日目	ニボルマブ投与 46 日目	ニボルマブ投与 48 日目	オシメルチニブ投与開始日	オシメルチニブ投与 8 日目	オシメルチニブ投与 11 日目
白血球数 (万個/ μ L)	0.582	0.894	1.524	1.433	0.890	0.690	1.704
LDH (IU/L)	200	198	630	126	165	189	278
ALP (IU/L)	378	374	—	303	448	413	—
CRP	3.07	3.48	4.32	13.63	7.50	3.61	5.82
β -D-グルカン	—	—	—	<6.0	—	<6.0	—
KL-6	—	—	—	16082	—	10090	—
SP-D	—	—	—	829	—	204	—
体温 ($^{\circ}$ C)	—	—	—	—	—	36.8	38.4
併用薬：トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤、エトドラク							
出典：未公開社内資料							

(管理番号：OV2016J4676)

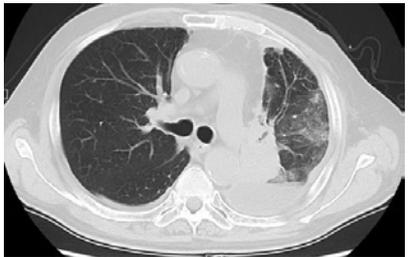
－ニボルマブ投与終了後、オシメルチニブ投与中にILDを発現した症例－

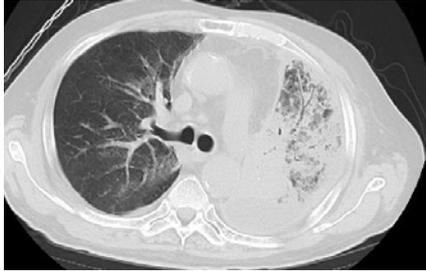
症例紹介		副作用名
女性 80歳代	使用理由：非小細胞肺癌	間質性肺疾患
	合併症：甲状腺腫、高血圧、2型糖尿病、狭心症 既往歴：胃手術、胃癌 喫煙歴：なし PS:1	ニボルマブ1日投与量、投与回数 3 mg/kg、3回
	経過	画像所見
ニボルマブ投与1年6ヵ月前	非小細胞肺癌（左下葉肺腺癌 StageIIIA (T2N2M0)）と診断。	
ニボルマブ投与1年5ヵ月前	左下葉+舌区部分切除。高齢のため、追加治療なし。	
ニボルマブ投与1年前		PET CT：再発確認（肺門部縦隔リンパ節転移）。
ニボルマブ投与356日前	1次治療としてゲフィチニブ投与（効果：PR傾向）。	
ニボルマブ投与64日前	2次治療としてペメトレキセド投与（効果：SD）。	
ニボルマブ投与開始日	3次治療としてニボルマブ投与（3mg/kg）。	
ニボルマブ投与開始9日後頃	患者訴え（顔がひきつる）により、頭部MRI施行、多発脳転移を認める。	
ニボルマブ投与開始15日後	全脳照射施行	
ニボルマブ投与開始30日後（中止日）	ニボルマブ（3mg/kg）の3回目投与（最終投与）。	
ニボルマブ投与中止19日後	肺内転移に対し気管支鏡にてT790M変異：有。 画像にて間質性肺炎の指摘があったが、気管支鏡検査の生検結果より肺胞II型上皮腫大・増大があったが、明らかなILD所見は確認できずILDとは判断していない。	 <p>CT：Interstitial pneumonia</p>

	経過	画像所見
ニボルマブ投与中止 29日後 (オシメルチニブ投 与開始日)	4次治療としてオシメルチニブ 80mg/ 日投与開始。	
ニボルマブ投与中止 32日後 (オシメルチニブ投 与4日目)	息切れあり、酸素 1L/分投与開始。	
ニボルマブ投与中止 37日後 (オシメルチニブ投 与9日目)	D-ダイマー上昇、播種性血管内凝固症 候群の前段階を疑いへパリン投与。血 管造影検査：塞栓なし。	
ニボルマブ投与中止 38日後 (オシメルチニブ投 与10日目)	酸素 3L/分に増量。	
<u>発現日・ニボルマブ投 与中止 40日後</u> <u>(オシメルチニブ投 与12日目(中止日))</u>	間質性肺炎と診断、オシメルチニブ中 止(最終投与は投与11日目迄)。	 <p>胸部 X 線：陰影あり、胸部 CT：肺癌縮 小傾向、すりガラス影認める。</p>
ニボルマブ投与中止 41日後 (オシメルチニブ投 与中止 1-3 日後)	ステロイドパルス施行(メチルプレド ニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000mg x 3日間)。	
ニボルマブ投与中止 44日後 (オシメルチニブ投 与中止 4 日後)	プレドニゾロン投与(40mg)、呼吸苦出 現。酸素 15L/分投与。	
ニボルマブ投与中止 45日後 (オシメルチニブ投 与中止 5 日後)	死亡。剖検実施：無。	
併用薬：ロサルタンカリウム、ボグリボース、ニコランジル		
出典：未公開社内資料		

(管理番号：OV2016J4899)

ーニボルマブ投与終了後、ゲフィチニブ投与中にILDを発現した症例ー

症例紹介		副作用名
男性 70歳代	使用理由：再発非小細胞肺癌	間質性肺疾患
	合併症：癒痕（肺）、リンパ節転移（N3）、胸水、リンパ管症、縦隔転移、左肺門転移 既往歴：気管支喘息 喫煙歴：元タバコ使用者（5本/日以上～20本/日未満、約44年）	ニボルマブ1日投与量、投与回数
		3 mg/kg、1回
	経過	画像所見
ニボルマブ投与約3年前	非小細胞肺癌（左上葉）を発症。 放射線療法（左肺+左肺門+縦隔（60Gy）、脳）を施行。	
日付不明	1次治療：シスプラチン+ビノレルビン療法を施行。 2次治療：ドセタキセル療法を施行。	
ニボルマブ投与約6か月前	3次治療：カルボプラチン+ゲムシタビン療法を施行。	胸部X線、CT所見：肺癌以外の異常所見はなし。
ニボルマブ投与25日前		 <p>CT所見：スリガラス影（淡い浸潤影）、網状影。左下葉に胸水とリンパ管症を認めた。</p>
ニボルマブ投与開始日	胸水細胞診にて、肺腺癌（PS:2、Stage3B、cT1bN3M1a、ALK融合遺伝子：陰性）と診断。 4次治療として本剤を投与開始。	 <p>胸部X線：コンソリデーション（濃い浸潤影）、肺野容積減少。左胸水。 （息切れ、呼吸困難の症状あり）</p>
ニボルマブ投与15日目（中止日）	リンパ管症増悪。本剤の腫瘍効果はPDと判断され、投与中止。	

	経過	画像所見				
ニボルマブ投与中止 5 日後 (ゲフィチニブ投与開始日)	5 次治療：ゲフィチニブ（投与量不明）を開始。					
発現日・ニボルマブ投与中止 11 日後 (ゲフィチニブ投与 7 日目)	急性間質性肺炎（AIP）/びまん性肺胞障害（DAD）と診断。感染はなし。 ステロイドパルス（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（1g/日））で処置。 息切れ、呼吸困難の増悪を認め、酸素投与（14L）で処置。	 <p>胸部 X 線：コンソリデーション（濃い浸潤影）。肺野容積減少。胸水増加に加えて上肺では透亮像がわずかに認められた。 胸部 CT：スリガラス影（淡い浸潤影）、網状影、左下葉の対側にもスリガラス影を認めた。</p>				
日付不明	ゲフィチニブの投与中止。					
ニボルマブ投与中止 15 日後 (ゲフィチニブ投与 11 日目)	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムからプレドニゾロン（60mg/日）に変更。					
ニボルマブ投与中止 19 日後 (ゲフィチニブ投与 15 日目)	呼吸困難が更に増悪。 酸素投与（15L）で処置。 急性間質性肺炎（AIP）/びまん性肺胞障害（DAD）により、患者死亡。					
項目名	ニボルマブ投与開始日	ニボルマブ投与 8 日目	ニボルマブ投与 15 日目	ゲフィチニブ投与開始前日	ゲフィチニブ投与 8 日目	ゲフィチニブ投与 15 日目
白血球数（万個/血球）	1.242	1.20	1.711	1.362	0.875	—
LDH（IU/L）	523	508	499	464	523	—
ALP（IU/L）	211	163	133	120	139	—
体温（℃）	36.0	—	—	—	36.8	36.3
SPO ₂	94	—	—	—	97	90
併用薬：無						
出典：未公開社内資料						

(管理番号：OV2016J1950)

OP/16-07/0490/18-06

薬生安発 0124 第 1 号
平成 30 年 1 月 24 日

(別記 1) 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中間報告の結果について (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ご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。

今般、別紙 1 のとおりオシメルチニブメシル酸塩製剤 (以下「本剤」という。) の使用成績調査の中間報告がとりまとめられ、ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤の前治療歴がある患者に対して本剤を投与した際に間質性肺疾患を発現した症例が別紙 2 のとおり 33 例報告されました。

ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤の前治療歴がある患者に本剤を投与した際に重篤な間質性肺疾患を発現した症例が報告されており、間質性肺疾患の既往歴がない患者でも死亡例が報告されていますが、ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤の前治療歴と間質性肺疾患との因果関係については確立されておらず、今後も引き続き注意喚起が必要と思われます。

つきましては、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の前治療歴がある患者に対しては投与終了後一定期間経過後に間質性肺疾患を含め重大な副作用が発現することがあるため、本剤を含む EGFR-TKI の投与にあたっては、投与前に間質性肺疾患又はその既往歴に加えて免疫チェックポイント阻害薬の投与歴を確認するとともに、投与中は十分な注意と経過観察を行っていただき、適正使用に努めていただくよう貴会会員に周知をお願いします。

(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

(別記1)

公益社団法人 日本医師会 会長

一般社団法人 日本癌治療学会 理事長

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 理事長

特定非営利活動法人 日本肺癌学会 理事長

一般社団法人 日本呼吸器学会 理事長

公益社団法人 日本薬剤師会 会長

一般社団法人 日本病院薬剤師会 会長

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会 会長

薬生安発 0124 第 2 号
平成 30 年 1 月 24 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中間報告の結果について（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ご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。

今般、別紙 1 のとおりオシメルチニブメシル酸塩製剤（以下「本剤」という。）の使用成績調査の中間報告がとりまとめられ、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の前治療歴がある患者に対して本剤を投与した際に間質性肺疾患を発現した症例が別紙 2 のとおり 33 例報告されました。

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の前治療歴がある患者に本剤を投与した際に重篤な間質性肺疾患を発現した症例が報告されており、間質性肺疾患の既往歴がない患者でも死亡例が報告されていますが、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤の前治療歴と間質性肺疾患との因果関係については確立されておらず、今後も引き続き注意喚起が必要と思われます。

つきましては、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の前治療歴がある患者に対しては投与終了後一定期間経過後に間質性肺疾患を含め重大な副作用が発現することがあるため、本剤を含む EGFR-TKI の投与にあたっては、投与前に間質性肺疾患又はその既往歴に加えて免疫チェックポイント阻害薬の投与歴を確認するとともに、投与中は十分な注意と経過観察を行っていただき、適正使用に努めていただくよう貴管下の医療機関及び薬局に周知をお願いします。

（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

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 中間報告 結果報告

期間:2016年3月28日～2017年5月12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1年を経ました2017年5月12日で、使用成績調査の中間報告期限を迎えました。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1年間の使用成績調査において収集いたしました副作用情報をとりまとめた中間報告書を作成いたしましたので、ご報告申し上げます。

本結果報告は2019年に終了予定で、現在実施中での使用成績調査の中間報告に基づいております。入手された副作用症例数も観察期間も限られているため、これら中間解析結果の解釈には注意を要します。現時点で明確な結論は得られておらず、今回の結果をもって、現行添付文書に記載しております内容の変更はございません。

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

2018年1月24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 中間報告期間の調査結果	3
■ 症例構成	3
■ 副作用・感染症の発現状況	3
■ 重要な特定されたリスク	4
1. 間質性肺疾患	4
➤ 間質性肺疾患の発現状況（担当医判定）	4
➤ 死亡例発現状況	4
➤ 間質性肺疾患のリスク因子に関する集計・解析結果（ILD 専門家委員会判定）	4
➤ ILD に関するまとめ	6
2. QT 間隔延長	7
3. 肝障害	8
4. 血液毒性	9
■ 重要な潜在的リスク	10
5. 心臓障害（QT 間隔延長を除く）	10
6. 感染症	10
7. 血栓塞栓症	10
8. 角膜障害	10
■ その他の重点調査項目	11
9. 下痢（Grade3 以上）	11
10. 皮膚障害（Grade3 以上）	11
11. 爪囲炎（Grade3 以上）	11
■ ILD 以外のまとめ	11
■ 有効性	11
■ まとめ	11
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	12
別表 2 ILD 死亡 15 例の症例詳細（安全性解析対象）	18
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）	19
別表 4 患者背景因子別 ILD 発現状況（ILD 専門家委員会判定）	21
別表 5 患者背景因子別死亡に至った ILD 発現状況（ILD 専門家委員会判定）	25

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。
- 継続調査中の症例も含めて集計していますので、今後、追加情報により副作用名や重篤性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「死亡に至った」とは、担当医により転帰死亡と ILD の関連が否定されなかった症例を示します。

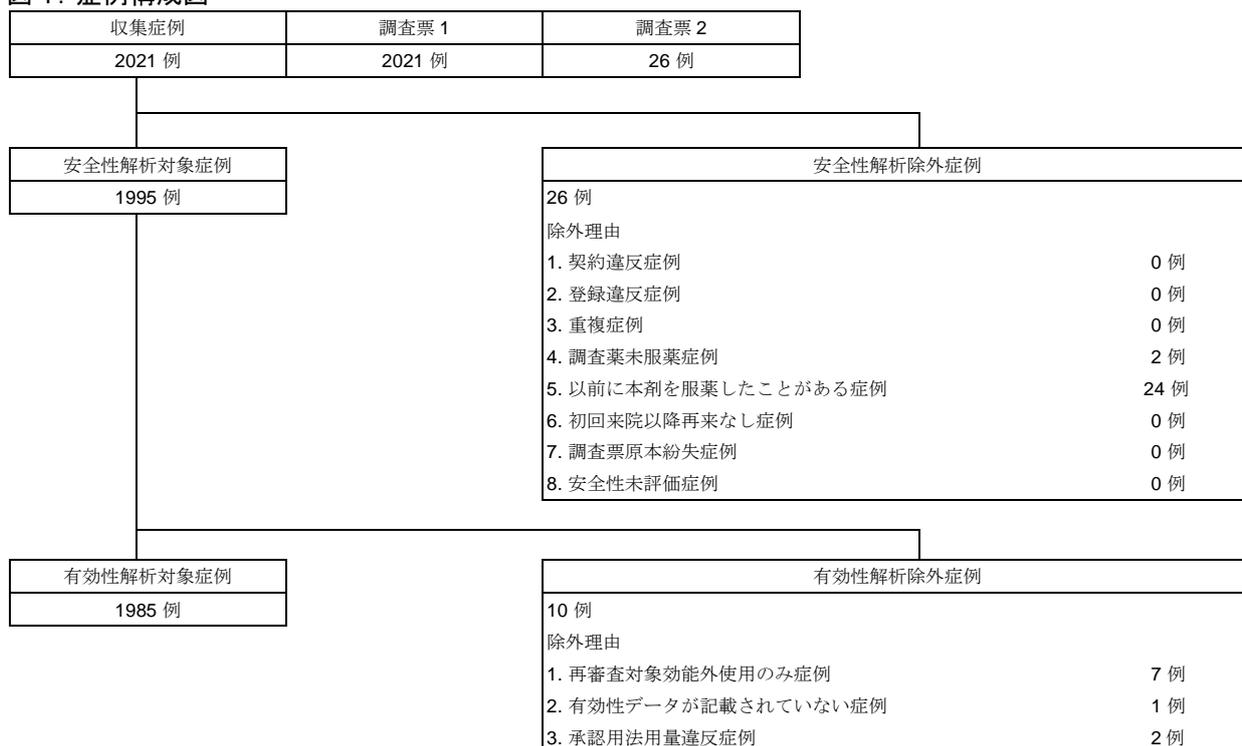
使用成績調査 中間報告期間の調査結果

タグリッソ錠の承認（2016年3月28日）から中間報告データロック（2017年5月12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、本中間報告にも含まれています。なお、本剤の全例調査は約3000例の症例を対象に最終報告を計画しており、更なる症例数の増加および観察期間の延長が見込まれています。最終報告では、中間報告でまとめた結果および考察の再評価を予定しています。

■ 症例構成

中間報告収集症例2021例を対象に、2017年5月12日迄に固定したデータを解析対象¹としました。2021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1995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



■ 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、安全性解析対象症例1995例のうち、副作用発現症例は1031例（1920件）であり、副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は51.7%でした。

主な副作用（副作用発現率5%以上）は、下痢10.1%（202例）、爪囲炎8.0%（159例）、発疹7.6%（151例）及び血小板数減少5.7%（113例）でした。Grade3以上の発現率が0.5%以上を示す副作用は、間質性肺疾患2.0%（40例）、下痢及び好中球数減少各0.8%（15例）、白血球数減少0.6%（11例）、血小板数減少0.5%（10例）及び貧血0.5%（9例）でした。

表1では、副作用の転帰を示します。副作用症例1031例中、転帰が「死亡」であった症例は24例で、その内訳は間質性肺疾患が12例、肺障害3例、細菌性肺炎、脳出血、急性心筋梗塞、慢性心不全、誤嚥性肺炎、気胸、肺動脈血栓症、肺塞栓症、消化管穿孔、腎不全が各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26例認められ、26例中15例（57.7%）に副作用が認められ、その内訳は皮膚乾燥4例、間質性肺疾患、血小板数減少及び発疹各3例、ご瘡様皮膚炎、下痢及び爪囲炎各2例、膿瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、貧血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、死亡、水泡性皮膚炎、発熱性好中球減少症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、肝障害、蛋白尿、血小板減少症、白血球数減少及び肝酵素上昇各1例。また、同様に安全性解析除外症例26例中、7例（26.9%）に重篤な有害事象が認められ、その内訳は間質性肺疾患2例、死亡、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、腸管穿孔及び四肢静脈血栓症各1例。

表 1 副作用の転帰

	安全性解析対象症例 n = 1995		転帰					
	例数	件数	回復	軽快	未回復	後遺症あり	死亡	不明
合計	1031 (51.7)	1920	254 (24.6)	355 (34.4)	388 (37.6)	4 (0.4)	24 (2.3)	6 (0.6)

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、それ以外は事象毎の副作用発現症例を分母として算出
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

事象名	安全性解析対象 症例 n = 1995		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	115 (5.8)	116	65 (56.5)	50 (43.5)	83 (72.2)	32 (27.8)	28 (24.3)	64 (55.7)	6 (5.2)	1 (0.9)	15 (13.0)	1 (0.9)
* 急性呼吸 窮迫症候群	1 (0.1)	1	0	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0
間質性肺疾患	93 (4.7)	93	53 (57.0)	40 (43.0)	67 (72.0)	26 (28.0)	22 (23.7)	54 (58.1)	4 (4.3)	0	12 (12.9)	1 (1.1)
肺障害	11 (0.6)	11	5 (45.5)	6 (54.5)	9 (81.8)	2 (18.2)	2 (18.2)	4 (36.4)	2 (18.2)	0	3 (27.3)	0
肺臓炎	7 (0.4)	7	5 (71.4)	2 (28.6)	3 (42.9)	4 (57.1)	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0	0	0
肺毒性	4 (0.2)	4	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	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、それ以外は事象毎の ILD 発現症例を分母として算出

事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0、* 「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 115 例では、中央値は 54.0 日
(5~223 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	115	57.4	41.0	5	54.0	223

➤ 死亡例発現状況

安全性解析対象症例の ILD 報告症例で転帰死亡に至った 15 例の詳細は別表 2 のとおりです。

➤ 間質性肺疾患のリスク因子に関する集計・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、および病理所見 (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 リスク因子解析対象と設定しています³。

安全性解析対象1995例のうち、担当医によりILD事象と報告された115例118件についてILD 専門家委員会において評価を行った結果、総合評価は、「1：明らかにILDでない」が0件、「2：おそらくILDでない」が6件、「3：ILDの可能性を否定できない」が6件、「4：ILDの可能性はある」が40件、「5：ILDである」が66件でした。1例2件のILDが発現（再投与によるILD再発）した3症例については、それぞれの事象はいずれも5と評価されました。以下ILD リスク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109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 リスク因子解析（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109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35因子⁴中26因子でした。その26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。26因子のうち粗オッズ比の点推定値が一定基準（2.0超 [0.5未満]）を満たし、かつその漸近的95%信頼区間の下限値 [上限値] が一定基準（1.0超 [1未満]）を満たす因子は、7因子（「ニボルマブ前治療歴（有・無）」、「病歴 [既往歴・合併症]」、「肝機能障害の病歴」、「間質性肺疾患の病歴」、「喘息の病歴」、「COPDの病歴」、「疾患の状況：低アルブミン血症」）がありました。ILD 発現のリスク因子に関する主要解析として、上記7因子のうち病歴（既往歴・合併症）を除いた6因子⁵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。

表1-3 多変量ロジスティック回帰モデルによるILDのリスク因子についての解析結果(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	4.61	(2.90, 7.33)
肝機能障害の病歴	有 vs. 無	1.95	(1.13, 3.36)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	5.49	(2.63, 11.44)
疾患の状況：低アルブミン血症	有 vs. 無	1.62	(1.04, 2.51)

解析対象症例：1952例、解析対象症例のうちILD 発現症例：109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、肝機能障害の病歴、間質性肺疾患の病歴、喘息の病歴、COPDの病歴、および疾患の状況：低アルブミン血症を因子として考慮した。

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1~2）は、本臨床症状からはILD以外の要素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1例、本剤投与開始から7カ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1例、画像情報、臨床結果からILDの可能性が低いと判定された1例、心原性肺水腫の可能性が否定できなかった1例、発熱など心不全だけでは合致しない点が残った1例、肺塞栓症による画像変化と考えられた1例の合計6例6件。

⁴ 過去に間質性肺疾患のリスク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。

⁵ 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（2.0超 [0.5未満]）を満たし、かつその漸近的95%信頼区間の下限値 [上限値] が一定基準（1.0超 [1未満]）を満たす因子を検討対象の因子としました。なお、条件を満たした7因子のうち、「肝機能障害の病歴」、「間質性肺疾患の病歴」、「喘息の病歴」、「COPDの病歴」は「病歴（既往歴・合併症）」に包括されるものの、具体的な病歴に基づくリスク因子の検討を実施するため、「病歴（既往歴・合併症）」は検討対象から除外しました。また、呼吸器疾患の病歴（喘息およびCOPDを除く）の粗オッズ比の95%信頼区間の下限値の丸め値は1.00ですが、算出された値は1未満であるため、検討対象とはなりません。

ILD 発現のリスク因子に関する感度解析として、粗オッズ比が算出された 26 因子のうち 24 因子⁶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 のリスク因子についての解析結果 (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
入院・外来	外来 vs. 入院	0.56	(0.34, 0.91)
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	4.83	(3.01, 7.74)
肝機能障害の病歴	有 vs. 無	2.08	(1.19, 3.64)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	5.78	(2.73, 12.26)

解析対象症例：1801 例、解析対象症例のうち ILD 発現症例：102 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、呼吸器疾患の病歴 (喘息および COPD を除く)、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。

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 2.0 超でありかつその漸近的 95%信頼区間の下限値が 1.0 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 (1) 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)。ただし、別表 3 は、症例数も観察期間も限られた中間報告に基づくため、その解釈には注意を要します。更なる解析結果は最終報告にて提供予定です。

(2) 死亡に至った ILD 発現に関する解析 (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 109 例のうち、死亡に至った症例は 15 例 (13.8%、95%CI : 7.9 - 21.7%) で、ILD を発現した症例 109 例を対象に、患者背景因子別死亡に至った ILD 発現状況の集計を実施しました。

集計表にて各層に死亡に至った ILD 発現症例が少なくとも 5 例あった因子は、35 因子のうち 10 因子でした。これら 10 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 (2.0 超 [0.5 未満]) を満たし、かつその漸近的 95%信頼区間の下限値 [上限値] が一定基準 (1.0 超 [1 未満]) を満たす因子は、肺の手術歴：肺葉切除術、肺の放射線照射歴、及び間質性肺疾患の病歴の 3 因子でした。

➤ ILD に関するまとめ

今回の中間解析において、安全性解析対象症例 1995 例 (うち ILD を発現した症例は 109 例 [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 発現のリスク因子解析 (主要解析・感度解析) を実施した結果、ニボルマブ前治療歴及び間質性肺疾患の病歴は、一貫して調整済みオッズ比が 2.0 超かつ漸近的 95%信頼区間の下限値が 1.0 超でした。

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) で注意喚起しております。

⁶ 粗オッズ比の算出対象となった 26 因子のうち、「肺の手術歴：肺葉切除術」は「肺の手術歴」に包括されることから、検討対象から除外しました。また、「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 (喘息および COPD を除く)」は「病歴 (既往歴・合併症)」に包括されるものの、具体的な病歴に基づくリスク因子の検討を実施するため、「病歴 (既往歴・合併症)」は検討対象から除外しました。

- 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。

ニボルマブ前治療歴のある患者には、本剤またはニボルマブの双方の作用としてのILD発現リスクに今後共、留意していく必要があると考えます。

また、これら2因子に比べると根拠は乏しいものの、入院・外来、肝機能障害の病歴、及び疾患の状況：低アルブミン血症もILD発現のリスク因子である可能性が示唆されました。

なお、死亡に至ったILDを発現した症例数は15例であり、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35因子中10因子にとどまり、35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。粗オッズ比が算出された10因子についても、結果の確からしさが限定的である可能性があります。意味のある多変量ロジスティック回帰モデル解析をするには十分ではない発現例数と考えて、当該解析は実施していません。

2. QT 間隔延長

表 2-1 に示すとおり、安全性解析対象症例 1995 例中、心電図 QT 延長が 16 例 (0.8%) に認められ、そのうち Grade3 以上の副作用は 2 例でした。また、転帰の内訳は、「回復」9 例、「軽快」1 例及び「未回復」6 例でした。

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 = 1995		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	16 (0.8)	16	14 (87.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	15 (93.8)	9 (56.3)	1 (6.3)	6 (37.5)	0	0	0
心電図QT延長	16 (0.8)	16	14 (87.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	15 (93.8)	9 (56.3)	1 (6.3)	6 (37.5)	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、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
事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0、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まず、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 16 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 26.0 日 (4~85 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	16	33.5	24.3	4	26.0	85

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、安全性解析対象症例 1995 例中、心疾患の既往歴・合併症「有」の患者は 144 例認められ、それら患者における QT 間隔延長関連事象をみましたところ、心電図 QT 延長が 3 例 (2.1%) に認められ、3 例ともに Grade3 未満の副作用で、転帰の内訳は「回復」、「軽快」及び「未回復」各 1 例でした。

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

事象名	解析対象症例 n = 144		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	3 (2.1)	3	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0
心電図QT延長	3 (2.1)	3	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0

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、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
 事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0

* 「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 1995 例中 98 例 (4.90%) に認められ、そのうち Grade3 以上の事象は 17 例で、転帰は「回復」71 例、「軽快」18 例及び「未回復」9 例でした。

また、肝障害関連事象の内訳は、肝障害 35 例、肝機能異常 28 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 26 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 22 例、血中ビリルビン増加 4 例及び薬物性肝障害 1 例でした。

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 = 1995		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	98 (4.9)	116	81 (82.7)	17 (17.3)	12 (12.2)	86 (87.8)	71 (72.4)	18 (18.4)	9 (9.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (1.1)	22	20 (90.9)	2 (9.1)	0	22 (100.0)	17 (77.3)	2 (9.1)	3 (13.6)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (1.3)	26	25 (96.2)	1 (3.8)	0	26 (100.0)	20 (76.9)	1 (3.8)	5 (19.2)	0	0	0
血中ビリルビン増加	4 (0.2)	4	4 (100.0)	0	0	4 (100.0)	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
肝機能異常	28 (1.4)	28	21 (75.0)	7 (25.0)	6 (21.4)	22 (78.6)	24 (85.7)	3 (10.7)	1 (3.6)	0	0	0
肝障害	35 (1.8)	35	27 (77.1)	8 (22.9)	6 (17.1)	29 (82.9)	22 (62.9)	12 (34.3)	1 (2.9)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.1)	1	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)	0	1 (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、それ以外は事象毎の肝障害発現症例を分母として算出

事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0、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 98 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 20.0 日 (3~174 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	98	29.6	27.6	3	20.0	174

表 3-3 では、肝機能障害の既往歴・合併症「有」の患者 191 例について、肝障害関連事象の発現状況を示す。191 例中 12 例（6.3%）に肝障害関連事象が認められましたが、Grade3 以上の事象はありませんでした。

また、肝障害関連事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常各 4 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加及び肝障害各 2 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 = 191		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	12 (6.3)	14	12 (100.0)	0	1 (8.3)	11 (91.7)	9 (75.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1)	4	4 (100.0)	0	0	4 (100.0)	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	2	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)	2 (100.0)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (1.0)	2	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)	2 (100.0)	0	0	0	0	0
肝機能異常	4 (2.1)	4	4 (100.0)	0	1 (25.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	0
肝障害	2 (1.0)	2	2 (100.0)	0	0	2 (100.0)	2 (100.0)	0	0	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、それ以外は事象毎の肝障害発現症例を分母として算出
事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0、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 1995 例中 198 例（9.9%）に認められ、Grade3 以上の事象は 45 例で、転帰は「回復」64 例、「軽快」28 例及び「未回復」106 例でした。また、血液毒性関連事象の内訳は、血小板数減少 113 例、白血球数減少 76 例、好中球数減少 36 例、貧血 34 例、血小板減少症 12 例、好中球減少症 3 例及び白血球減少症 1 例でした。

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 = 1995		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	198 (9.9)	275	153 (77.3)	45 (22.7)	13 (6.6)	185 (93.4)	64 (32.3)	28 (14.1)	106 (53.5)	0	0	0
貧血	34 (1.7)	34	25 (73.5)	9 (26.5)	2 (5.9)	32 (94.1)	10 (29.4)	6 (17.6)	18 (52.9)	0	0	0
白血球減少症	1 (0.1)	1	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (100.0)	0	0	0
好中球減少症	3 (0.2)	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0	3 (100.0)	3 (100.0)	0	0	0	0	0
好中球数減少	36 (1.8)	36	21 (58.3)	15 (41.7)	2 (5.6)	34 (94.4)	22 (61.1)	6 (16.7)	8 (22.2)	0	0	0
血小板数減少	113 (5.7)	113	103 (91.2)	10 (8.8)	6 (5.3)	107 (94.7)	30 (26.5)	11 (9.7)	72 (63.7)	0	0	0
血小板減少症	12 (0.6)	12	9 (75.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	10 (83.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	9 (75.0)	0	0	0
白血球数減少	76 (3.8)	76	65 (85.5)	11 (14.5)	3 (3.9)	73 (96.1)	37 (48.7)	10 (13.2)	29 (38.2)	0	0	0

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、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事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0、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 198 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 13.0 日 (1~126 日) でした。

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	198	23.0	24.3	1	13.0	126

■ 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 1995 例中 23 例 (1.2%) に認められ、Grade3 以上の事象は 7 例で、転帰は「回復」10 例、「軽快」6 例、「未回復」4 例、「後遺症あり」1 例及び「死亡」2 例でした。また、心臓障害関連事象の内訳は、心不全 5 例、心房細動 4 例、急性心筋梗塞、うっ血性心不全及び上室性頻脈各 2 例、慢性心不全、心拡大、心筋梗塞、動悸、洞性徐脈、洞性頻脈、頻脈、心室性期外収縮、ストレス心筋症各 1 例でした。

心臓障害関連事象 23 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 26.0 日 (3~123 日) でした。

心疾患の既往歴・合併症「有」の患者 144 例中 8 例 (5.6%) に心臓障害関連事象が認められ、Grade3 以上の事象は 3 例認められました。転帰は「回復」3 例、「軽快」3 例、「未回復」1 例及び「死亡」1 例でした。

6. 感染症

感染症関連事象は 1995 例中 28 例 (1.4%) に認められ、Grade3 以上の事象は 4 例で、転帰は「回復」21 例、「軽快」6 例及び「死亡」1 例でした。また、感染症関連事象の内訳は、気管支炎、細菌性肺炎及び尿路感染各 3 例、胃腸炎、帯状疱疹、膿痂疹、肺炎及び肺感染各 2 例、膀胱炎、インフルエンザ、ウイルス性肺炎、上気道感染、ウイルス性上気道感染、リンパ節感染、細菌感染、細菌性肺炎、化膿、気道感染、細菌性腸炎各 1 例でした。感染症関連事象 28 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 27.5 日 (4~218 日) でした。

7. 血栓塞栓症

血栓塞栓症関連事象は 1995 例中 24 例 (1.2%) に認められ、Grade3 以上の事象は 16 例で、転帰は「回復」7 例、「軽快」8 例、「未回復」4 例、「後遺症あり」1 例、「死亡」3 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 6 例、肺塞栓症 4 例、脳梗塞及び肺動脈血栓症各 3 例、急性心筋梗塞及び四肢静脈血栓症各 2 例、播種性血管内凝固、心筋梗塞、肺塞栓症、ラクナ梗塞、塞栓症、ストレス心筋症及び血栓性脳梗塞各 1 例でした。血栓塞栓症関連事象 24 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 26.5 日 (3~111 日) でした。

8. 角膜障害

角膜障害についてはより広義に眼障害関連事象で確認したところ 1995 例中 10 例 (0.5%) に認められ、Grade3 以上の事象は 1 例で、転帰は「回復」2 例、「軽快」5 例及び「未回復」3 例でした。また、関連事象の内訳は、眼脂及び流涙増加各 2 例、白内障、結膜出血、眼痛、眼瞼浮腫、視力障害、眼瞼びらん及び眼瞼発疹各 1 例でした。関連事象 10 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 43.0 日 (14~78 日) でした。

■ その他の重点調査項目

9. 下痢（Grade3 以上）

Grade3 以上の下痢は 1995 例中 15 例（0.8%）に認められ、転帰は「回復」6 例及び「軽快」9 例でした。Grade3 以上の下痢 15 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 22.0 日（4～77 日）でした。

10. 皮膚障害（Grade3 以上）

Grade3 以上の皮膚障害は 1995 例中 13 例（0.7%）に認められ、転帰は「回復」3 例、「軽快」9 例及び「未回復」1 例でした。また、その内訳は発疹 6 例、ざ瘡様皮膚炎 3 例、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹及び膿胞性皮疹各 1 例でした。Grade3 以上の皮膚障害 13 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 23.0 日（2～267 日）でした。

11. 爪囲炎（Grade3 以上）

Grade3 以上の爪囲炎は 1995 例中 5 例（0.3%）に認められ、転帰は「軽快」4 例及び「未回復」1 例でした。Grade3 以上の爪囲炎 5 例について本剤投与開始から初回発現までの期間の中央値は 76.0 日（22～233 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率は QT 間隔延長 16 例（0.8%）、肝障害 98 例（4.9%）、血液毒性 198 例（9.9%）、心臓障害（QT 間隔延長を除く）23 例（1.2%）、感染症 28 例（1.4%）、血栓塞栓症 24 例（1.2%）、角膜障害 10 例（0.5%）、Grade3 以上の下痢 15 例（0.8%）、Grade3 以上の皮膚障害 13 例（0.7%）及び Grade3 以上の爪囲炎 5 例（0.3%）でした。

■ 有効性

有効性解析対象症例 1985 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。

なお、現時点で得られている最良総合効果（担当医判定）は、ほとんどが調査票 1（本剤投与開始から 3 ヶ月以内又は中止時）からのデータです。

- ・抗腫瘍効果：最良総合効果は「完全奏効」29 例、「部分奏効」1230 例であり、奏効率（完全奏効+部分奏効）は 63.4%（1259/1985 例 95%信頼区間：61.3–65.5%）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 74.4%（1476/1985 例 95%信頼区間：72.4–76.3%）でした。

■ まとめ

現時点において本調査は途中段階ですが今後も計画に従い情報の集積に努め、必要な情報を提供していきます。

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 (2015/11/13~2017/5/12)
① 調査施設数	512
② 調査症例数	1995
③ 副作用等の発現症例数	1031
④ 副作用等の発現件数 ^{注1)}	1920
⑤ 副作用等の発現症例率 (%) [③/②×100]	51.7
副作用等の種類	
感染症および寄生虫症	188 (9.4)
気管支炎	3 (0.2)
膀胱炎	1 (0.1)
毛包炎	1 (0.1)
胃腸炎	2 (0.1)
* 帯状疱疹	2 (0.1)
* 膿痂疹	2 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.1)
爪囲炎	159 (8.0)
* 肺炎	2 (0.1)
* ウイルス性肺炎	1 (0.1)
膿疱性皮疹	2 (0.1)
* 上気道感染	1 (0.1)
尿路感染	3 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)
* リンパ節感染	1 (0.1)
* 細菌感染	1 (0.1)
* 細菌性肺炎	1 (0.1)
細菌性肺炎	2 (0.1)
肺感染	2 (0.1)
* 化膿	1 (0.1)
* 気道感染	1 (0.1)
* 細菌性腸炎	1 (0.1)
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)	2 (0.1)
* 腫瘍熱	1 (0.1)
* 悪性間葉腫	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	56 (2.8)
貧血	34 (1.7)
播種性血管内凝固	1 (0.1)
* 発熱性好中球減少症	1 (0.1)
* 鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)
好中球減少症	3 (0.2)
汎血球減少症	1 (0.1)
* 赤血球増加症	1 (0.1)
血小板減少症	12 (0.6)
* 血液毒性	1 (0.1)
* 骨髄機能不全	2 (0.1)
内分泌障害	2 (0.1)
* 甲状腺機能亢進症	1 (0.1)
* 抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.1)

	使用成績調査 (2015/11/13~2017/5/12)
代謝および栄養障害	98 (4.9)
脱水	3 (0.2)
高カリウム血症	5 (0.3)
* 高尿酸血症	1 (0.1)
低アルブミン血症	2 (0.1)
低カルシウム血症	3 (0.2)
低カリウム血症	3 (0.2)
低ナトリウム血症	8 (0.4)
食欲減退	81 (4.1)
神経系障害	38 (1.9)
* 意識変容状態	1 (0.1)
* 脳出血	1 (0.1)
脳梗塞	3 (0.2)
浮動性めまい	7 (0.4)
味覚異常	13 (0.7)
頭痛	6 (0.3)
* 水頭症	1 (0.1)
* 意識消失	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	3 (0.2)
* 粘膜異常感覚	1 (0.1)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)
* ラクナ梗塞	1 (0.1)
* 血栓性脳梗塞	1 (0.1)
眼障害	10 (0.5)
白内障	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)
* 眼脂	2 (0.1)
* 眼痛	1 (0.1)
* 眼瞼浮腫	1 (0.1)
流涙増加	2 (0.1)
視力障害	1 (0.1)
* 眼瞼びらん	1 (0.1)
眼瞼発疹	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.1)
* 頭位性回転性めまい	1 (0.1)
心臓障害	23 (1.2)
* 急性心筋梗塞	2 (0.1)
* 心房細動	4 (0.2)
* 心不全	5 (0.3)
* 慢性心不全	1 (0.1)
* うっ血性心不全	2 (0.1)
* 心拡大	1 (0.1)
* 心筋梗塞	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
* 洞性徐脈	1 (0.1)
* 洞性頻脈	1 (0.1)
* 上室性頻脈	2 (0.1)
* 頻脈	1 (0.1)

	使用成績調査 (2015/11/13~2017/5/12)
* 心室性期外収縮	1 (0.1)
* ストレス心筋症	1 (0.1)
血管障害	12 (0.6)
* 潮紅	1 (0.1)
* 低血圧	2 (0.1)
深部静脈血	6 (0.3)
* 塞栓症	1 (0.1)
* 四肢静脈血栓症	2 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	145 (7.3)
* 急性呼吸窮迫症候群	1 (0.1)
* 無気肺	1 (0.1)
咳嗽	1 (0.1)
発声障害	1 (0.1)
呼吸困難	3 (0.2)
* 好酸球性肺炎	1 (0.1)
鼻出血	3 (0.2)
しゃっくり	1 (0.1)
* 低酸素症	2 (0.1)
間質性肺疾患	93 (4.7)
肺障害	11 (0.6)
鼻乾燥	1 (0.1)
* 胸水	2 (0.1)
胸膜炎	2 (0.1)
* 誤嚥性肺炎	1 (0.1)
肺臓炎	7 (0.4)
* 気胸	1 (0.1)
気胸	2 (0.1)
* 肺動脈血栓症	1 (0.1)
肺動脈血栓症	2 (0.1)
* 肺塞栓症	1 (0.1)
肺塞栓症	4 (0.2)
鼻漏	1 (0.1)
* 上気道の炎症	1 (0.1)
* 咽頭紅斑	1 (0.1)
肺毒性	4 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.1)
胃腸障害	284 (14.2)
腹部膨満	1 (0.1)
* アフタ性潰瘍	1 (0.1)
口唇炎	2 (0.1)
* 潰瘍性大腸炎	1 (0.1)
便秘	6 (0.3)
下痢	202 (10.1)
* 十二指腸潰瘍	2 (0.1)
* 腸炎	1 (0.1)
* 胃潰瘍	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	2 (0.1)
* 消化管穿孔	1 (0.1)

	使用成績調査 (2015/11/13~2017/5/12)
舌炎	2 (0.1)
* イレウス	1 (0.1)
悪心	26 (1.3)
口内炎	63 (3.2)
* 上部消化管出血	1 (0.1)
嘔吐	12 (0.6)
* 十二指腸狭窄	1 (0.1)
* 腸壁気腫症	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)
* 口腔腫脹	1 (0.1)
肝胆道系障害	67 (3.4)
* 胆汁うっ滞	1 (0.1)
* 肝萎縮	1 (0.1)
肝機能異常	28 (1.4)
肝障害	35 (1.8)
* 胆道気腫	1 (0.1)
薬物性肝障害	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	383 (19.2)
ざ瘡	2 (0.1)
脱毛症	5 (0.3)
皮膚炎	4 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	67 (3.4)
* アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
* 剥脱性皮膚炎	2 (0.1)
薬疹	2 (0.1)
皮膚乾燥	70 (3.5)
湿疹	10 (0.5)
紅斑	9 (0.5)
* 多形紅斑	4 (0.2)
* 結節性紅斑	1 (0.1)
* 嵌入爪	1 (0.1)
爪の障害	2 (0.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.2)
* 丘疹	2 (0.1)
そう痒症	35 (1.8)
* 紫斑	4 (0.2)
発疹	151 (7.6)
紅斑性皮膚疹	1 (0.1)
全身性皮膚疹	2 (0.1)
斑状皮膚疹	2 (0.1)
斑状丘疹状皮膚疹	6 (0.3)
丘疹性皮膚疹	2 (0.1)
そう痒性皮膚疹	7 (0.4)
* 脂漏性皮膚炎	2 (0.1)
* 皮膚萎縮	1 (0.1)
* 皮膚障害	10 (0.5)
* 皮膚びらん	4 (0.2)
皮膚剥脱	7 (0.4)

	使用成績調査 (2015/11/13~2017/5/12)
皮膚亀裂	5 (0.3)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
皮膚潰瘍	1 (0.1)
蕁麻疹	11 (0.6)
乾皮症	6 (0.3)
爪破損	2 (0.1)
* 全身紅斑	1 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.1)
* 皮脂欠乏症	2 (0.1)
* 手皮膚炎	1 (0.1)
爪床の炎症	2 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	13 (0.7)
関節痛	2 (0.1)
筋痙縮	2 (0.1)
* 筋攣縮	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)
筋肉痛	5 (0.3)
* 筋炎	1 (0.1)
頸部痛	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)
腎および尿路障害	12 (0.6)
血尿	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)
* 蛋白尿	2 (0.1)
* 腎障害	1 (0.1)
* 腎不全	1 (0.1)
* 尿管閉塞	1 (0.1)
腎機能障害	6 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)
* 勃起不全	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	84 (4.2)
疲労	11 (0.6)
倦怠感	38 (1.9)
* 浮腫	1 (0.1)
末梢性浮腫	2 (0.1)
* 疼痛	1 (0.1)
発熱	34 (1.7)
臨床検査	249 (12.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (1.1)
アミラーゼ増加	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (1.3)
血中ビリルビン増加	4 (0.2)
* 血中クロール増加	1 (0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (0.7)
* 血中クレアチニン異常	1 (0.1)

	使用成績調査 (2015/11/13~2017/5/12)
血中クレアチニン増加	20 (1.0)
* 血中カリウム減少	1 (0.1)
* 血中尿酸増加	1 (0.1)
* C-反応性蛋白増加	2 (0.1)
心電図QT延長	16 (0.8)
* 好酸球数増加	3 (0.2)
* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.2)
* ヘモグロビン減少	2 (0.1)
* リンパ球数減少	2 (0.1)
好中球数減少	36 (1.8)
血小板数減少	113 (5.7)
* プロトロンビン時間延長	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
白血球数減少	76 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.2)
* 肝酵素上昇	1 (0.1)
* 細胞マーカー増加	1 (0.1)
* 肝機能検査値上昇	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.1)
裂傷	1 (0.1)
* 筋断裂	1 (0.1)

器官別大分類 (SOC)、事象名 (PT) : MedDRA/J version 20.0

* 「使用上の注意」 から予測できない副作用

注 1) 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。

別表 2 ILD 死亡 15 例の症例詳細 (安全性解析対象)

No.	性別	年齢	PS	本剤 治療ライン	ILD 事象名 ⁷	ニボルマブ 前治療歴	肺葉切 除術歴	肺の放射 線照射歴	ILD 病歴 (疑いを含む)	低アルブ ミン血症	効果判定 (疾患進行の有無)
1	女	80 歳代	1	4	間質性肺疾患	有	有	無	有	有	不明(評価不能)
2	男	60 歳代	3	11	間質性肺疾患	有	有	有	有	無	部分奏効(評価不能)
3	女	70 歳代	2	11	間質性肺疾患	有	無	有	無	無	不明(評価不能)
4	男	70 歳代	1	9	間質性肺疾患	有	有	無	無	有	部分奏効(無)
5	女	80 歳代	0	6	間質性肺疾患	有	無	有	無	有	部分奏効(無)
6	男	60 歳代	1	10	間質性肺疾患	有	有	無	有	無	部分奏効(評価不能)
7	女	80 歳代	0	6	間質性肺疾患	無	有	無	無	無	部分奏効(無)
8	男	70 歳代	1	3	間質性肺疾患	無	有	有	有	有	安定(無)
9	女	90 歳代	3	5	間質性肺疾患	無	有	無	無	無	部分奏効(無)
10	男	60 歳代	0	17	間質性肺疾患	無	無	有	無	無	部分奏効(無)
11	女	60 歳代	1	2	間質性肺疾患	無	無	無	無	無	疾患進行(有)
12	男	60 歳代	1	12	間質性肺疾患	無	無	無	有	無	不明(評価不能)
13	女	40 歳代	1	4	肺障害	無	無	無	有	有	疾患進行(有)
14	男	60 歳代	1	10	肺障害	無	無	無	無	有	安定(評価不能)
15	女	70 歳代	3	3	肺障害	無	有	有	無	有	不明(評価不能)

⁷ 事象名 (PT): MedDRA/J version 20.0

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 = 1995	ILD 発現症例	ILD 発現症例% (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	1814 (90.9)	76	4.2 (3.3, 5.2)	Ref
	有 (1 ヶ月未満)	54 (2.7)	16	29.6 (18.0, 43.6)	NC
	有 (1 ヶ月以上 2 ヶ月未満)	64 (3.2)	12	18.8 (10.1, 30.5)	NC
	有 (2 ヶ月以上 3 ヶ月未満)	20 (1.0)	2	10.0 (1.2, 31.7)	NC
	有 (3 ヶ月以上 4 ヶ月未満)	15 (0.8)	1	6.7 (0.2, 31.9)	NC
	有 (4 ヶ月以上 5 ヶ月未満)	11 (0.6)	2	18.2 (2.3, 51.8)	NC
	有 (5 ヶ月以上 6 ヶ月未満)	2 (0.1)	0	0.0 (0.0, 84.2)	NC
	有 (6 ヶ月以上)	8 (0.4)	0	0.0 (0.0, 36.9)	NC
	未記載	7 (0.4)	0	-	-

Ref: 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 発現症例および 5 例以上の ILD 非発現例が収集された場合算出

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

TAGRIS[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 中間報告 結果報告

別表4:患者背景因子別間質性肺疾患
(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 = 1995	ILD 発現症例	ILD 発現症例% (95% 信頼区間)	オッズ比 (95% 信頼区間)*
性別	男	682 (34.2)	41	6.0 (4.3, 8.1)	Ref
	女	1313 (65.8)	68	5.2 (4.0, 6.5)	0.85 (0.57, 1.27)
年齢	65 歳未満	588 (29.5)	30	5.1 (3.5, 7.2)	Ref
	65 歳以上	1407 (70.5)	79	5.6 (4.5, 6.9)	1.11 (0.72, 1.70)
体重 (kg)	50 kg 未満	870 (43.6)	50	5.7 (4.3, 7.5)	Ref
	50 kg 以上	998 (50.0)	52	5.2 (3.9, 6.8)	0.90 (0.60, 1.34)
	未記載	127 (6.4)	7	-	-
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	467 (23.4)	23	4.9 (3.1, 7.3)	Ref
	18.5 以上 25 未満	1152 (57.7)	70	6.1 (4.8, 7.6)	NC
	25 以上 30 未満	211 (10.6)	9	4.3 (2.0, 7.9)	NC
	30 以上 35 未満	28 (1.4)	0	0.0 (0.0, 12.3)	NC
	35 以上	2 (0.1)	0	0.0 (0.0, 84.2)	NC
	未記載	135 (6.8)	7	-	-
喫煙習慣	無	1382 (69.3)	73	5.3 (4.2, 6.6)	Ref
	有	612 (30.7)	36	5.9 (4.2, 8.1)	1.12 (0.74, 1.69)
	未記載	1 (0.1)	0	-	-
Pack-years	0 (喫煙習慣無の症例を含む)	1393 (69.8)	74	5.3 (4.2, 6.6)	Ref
	0 超-10 未満	67 (3.4)	4	6.0 (1.7, 14.6)	NC
	10 以上	495 (24.8)	29	5.9 (4.0, 8.3)	NC
	未記載	40 (2.0)	2	-	-
WHO performance status	1 以下	1614 (80.9)	85	5.3 (4.2, 6.5)	Ref
	2 以上	381 (19.1)	24	6.3 (4.1, 9.2)	1.21 (0.76, 1.93)
入院・外来	入院	1245 (62.4)	82	6.6 (5.3, 8.1)	Ref
	外来	750 (37.6)	27	3.6 (2.4, 5.2)	0.53 (0.34, 0.83)
本剤の治療ライン	3 次治療以下	934 (46.8)	38	4.1 (2.9, 5.5)	Ref
	4 次治療以降	1046 (52.4)	71	6.8 (5.3, 8.5)	1.72 (1.15, 2.57)
	不明	15 (0.8)	0	-	-
原疾患に対する抗がん剤投与歴：EGFR-TKI	無	43 (2.2)	1	2.3 (0.1, 12.3)	Ref
	有	1952 (97.8)	108	5.5 (4.6, 6.6)	NC
原疾患に対する抗がん剤投与歴：化学療法	無	663 (33.2)	26	3.9 (2.6, 5.7)	Ref
	有	1332 (66.8)	83	6.2 (5.0, 7.7)	1.63 (1.04, 2.56)
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	1814 (90.9)	76	4.2 (3.3, 5.2)	Ref
	有	181 (9.1)	33	18.2 (12.9, 24.6)	5.10 (3.28, 7.93)
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	1814 (90.9)	76	4.2 (3.3, 5.2)	Ref
	有 (5 ヶ月未満)	164 (8.2)	33	20.1 (14.3, 27.1)	NC
	有 (5 ヶ月以上)	10 (0.5)	0	0.0 (0.0, 30.8)	NC
	未記載	7 (0.4)	0	-	-
胸部 CT 検査の実施	無	15 (0.8)	1	6.7 (0.2, 31.9)	Ref
	有	1980 (99.2)	108	5.5 (4.5, 6.5)	NC

		安全性解析対象症例 n = 1995	ILD 発現症例	ILD 発現症例% (95% 信頼区間)	オッズ比 (95% 信頼区間)*
肺の手術歴	無	1377 (69.0)	73	5.3 (4.2, 6.6)	Ref
	有	618 (31.0)	36	5.8 (4.1, 8.0)	1.10 (0.73, 1.67)
肺の手術歴：肺全摘術	無	1987 (99.6)	108	5.4 (4.5, 6.5)	Ref
	有	8 (0.4)	1	12.5 (0.3, 52.7)	NC
肺の手術歴：肺葉切除術	無	1465 (73.4)	78	5.3 (4.2, 6.6)	Ref
	有	530 (26.6)	31	5.8 (4.0, 8.2)	1.10 (0.72, 1.70)
肺の手術歴：縮小手術	無	1958 (98.1)	107	5.5 (4.5, 6.6)	Ref
	有	37 (1.9)	2	5.4 (0.7, 18.2)	NC
肺の放射線照射歴	無	1846 (92.5)	98	5.3 (4.3, 6.4)	Ref
	有	149 (7.5)	11	7.4 (3.7, 12.8)	1.42 (0.74, 2.71)
酸素治療歴	無	1854 (92.9)	101	5.4 (4.5, 6.6)	Ref
	有	126 (6.3)	8	6.3 (2.8, 12.1)	1.18 (0.56, 2.48)
	不明	15 (0.8)	0	-	-
病歴 (既往歴・合併症)	無	809 (40.6)	21	2.6 (1.6, 3.9)	Ref
	有	1177 (59.0)	88	7.5 (6.0, 9.1)	3.03 (1.87, 4.92)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
肝機能障害の病歴	無	1795 (90.0)	89	5.0 (4.0, 6.1)	Ref
	有	191 (9.6)	20	10.5 (6.5, 15.7)	2.24 (1.35, 3.73)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
腎機能障害の病歴	無	1775 (89.0)	92	5.2 (4.2, 6.3)	Ref
	有	211 (10.6)	17	8.1 (4.8, 12.6)	1.60 (0.94, 2.75)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
間質性肺疾患の病歴	無	1940 (97.2)	97	5.0 (4.1, 6.1)	Ref
	有	46 (2.3)	12	26.1 (14.3, 41.1)	6.71 (3.37, 13.36)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
喘息の病歴	無	1926 (96.5)	101	5.2 (4.3, 6.3)	Ref
	有	60 (3.0)	8	13.3 (5.9, 24.6)	2.78 (1.29, 6.01)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
COPD の病歴	無	1952 (97.8)	103	5.3 (4.3, 6.4)	Ref
	有	34 (1.7)	6	17.6 (6.8, 34.5)	3.85 (1.56, 9.50)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
心疾患の病歴	無	1842 (92.3)	97	5.3 (4.3, 6.4)	Ref
	有	144 (7.2)	12	8.3 (4.4, 14.1)	1.64 (0.88, 3.06)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
糖尿病の病歴	無	1844 (92.4)	101	5.5 (4.5, 6.6)	Ref
	有	142 (7.1)	8	5.6 (2.5, 10.8)	1.03 (0.49, 2.16)
	不明	9 (0.5)	0	-	-
呼吸器疾患の病歴 (喘息および COPD を除く)	無	1898 (95.1)	100	5.3 (4.3, 6.4)	Ref
	有	88 (4.4)	9	10.2 (4.8, 18.5)	2.05 (1.00, 4.20)
	不明	9 (0.5)	0	-	-

		安全性解析対象症例 n = 1995	ILD 発現症例	ILD 発現症例% (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	614 (30.8)	26	4.2 (2.8, 6.1)	Ref
	6 ヶ月以上 12 ヶ 月未満	117 (5.9)	4	3.4 (0.9, 8.5)	NC
	12 ヶ月以上 18 ヶ 月未満	170 (8.5)	9	5.3 (2.4, 9.8)	NC
	18 ヶ月以上 24 ヶ 月未満	163 (8.2)	8	4.9 (2.1, 9.4)	NC
	24 ヶ月以上	890 (44.6)	59	6.6 (5.1, 8.5)	NC
	不明	41 (2.1)	3	-	-
臨床病期	IIIB	65 (3.3)	4	6.2 (1.7, 15.0)	Ref
	IV	1738 (87.1)	95	5.5 (4.4, 6.6)	NC
	その他	192 (9.6)	10	5.2 (2.5, 9.4)	NC
疾患の状況：低アルブミン血 症	無	1575 (78.9)	72	4.6 (3.6, 5.7)	Ref
	有	382 (19.1)	37	9.7 (6.9, 13.1)	2.24 (1.48, 3.38)
	不明	38 (1.9)	0	-	-
疾患の状況：胸腔穿刺	無	1291 (64.7)	71	5.5 (4.3, 6.9)	Ref
	有	687 (34.4)	38	5.5 (3.9, 7.5)	1.01 (0.67, 1.51)
	不明	17 (0.9)	0	-	-
疾患の状況：胸膜癒着術	無	1743 (87.4)	95	5.5 (4.4, 6.6)	Ref
	有	235 (11.8)	14	6.0 (3.3, 9.8)	1.10 (0.62, 1.96)
	不明	17 (0.9)	0	-	-
疾患の状況：心嚢液貯留	無	1901 (95.3)	102	5.4 (4.4, 6.5)	Ref
	有	79 (4.0)	7	8.9 (3.6, 17.4)	1.71 (0.77, 3.82)
	不明	15 (0.8)	0	-	-

Ref: 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

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

TAGRIS[®] Tablets 40mg・80mg

使用成績調査 中間報告 結果報告

別表5:患者背景因子別死亡に至った
間質性肺疾患(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 5 患者背景因子別死亡に至ったILD発現状況（ILD専門家委員会判定）

		安全性解析対象 症例のうちILD 発現例 n = 109	死亡に至 ったILD 発現症例	死亡に至った ILD発現症例% (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)*
性別	男	41 (37.6)	7	17.1 (7.2, 32.1)	Ref
	女	68 (62.4)	8	11.8 (5.2, 21.9)	0.65 (0.22, 1.94)
年齢	65歳未満	30 (27.5)	3	10.0 (2.1, 26.5)	Ref
	65歳以上	79 (72.5)	12	15.2 (8.1, 25.0)	NC
体重 (kg)	50 kg 未満	50 (45.9)	6	12.0 (4.5, 24.3)	Ref
	50 kg 以上	52 (47.7)	7	13.5 (5.6, 25.8)	1.14 (0.36, 3.66)
	未記載	7 (6.4)	2	-	-
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	23 (21.1)	2	8.7 (1.1, 28.0)	Ref
	18.5 以上 25 未満	70 (64.2)	9	12.9 (6.1, 23.0)	NC
	25 以上 30 未満	9 (8.3)	2	22.2 (2.8, 60.0)	NC
	30 以上 35 未満	0	0	-	NC
	35 以上	0	0	-	NC
	未記載	7 (6.4)	2	-	-
喫煙習慣	無	73 (67.0)	10	13.7 (6.8, 23.8)	Ref
	有	36 (33.0)	5	13.9 (4.7, 29.5)	1.02 (0.32, 3.23)
Pack-years	0 (喫煙習慣無の症例を含む)	74 (67.9)	10	13.5 (6.7, 23.5)	Ref
	0 超-10 未満	4 (3.7)	0	0.0 (0.0, 60.2)	NC
	10 以上	29 (26.6)	5	17.2 (5.8, 35.8)	NC
	未記載	2 (1.8)	0	-	-
WHO performance status	1 以下	85 (78.0)	11	12.9 (6.6, 22.0)	Ref
	2 以上	24 (22.0)	4	16.7 (4.7, 37.4)	NC
入院・外来	入院	82 (75.2)	10	12.2 (6.0, 21.3)	Ref
	外来	27 (24.8)	5	18.5 (6.3, 38.1)	1.64 (0.51, 5.30)
本剤の治療ライン	3 次治療以下	38 (34.9)	3	7.9 (1.7, 21.4)	Ref
	4 次治療以降	71 (65.1)	12	16.9 (9.0, 27.7)	NC
原疾患に対する抗がん剤投与 歴：EGFR-TKI	無	1 (0.9)	1	100.0 (2.5, 100.0)	Ref
	有	108 (99.1)	14	13.0 (7.3, 20.8)	NC
原疾患に対する抗がん剤投与 歴：化学療法	無	26 (23.9)	2	7.7 (0.9, 25.1)	Ref
	有	83 (76.1)	13	15.7 (8.6, 25.3)	NC
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	76 (69.7)	9	11.8 (5.6, 21.3)	Ref
	有	33 (30.3)	6	18.2 (7.0, 35.5)	1.65 (0.54, 5.10)
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	76 (69.7)	9	11.8 (5.6, 21.3)	Ref
	有 (5 ヶ月未満)	33 (30.3)	6	18.2 (7.0, 35.5)	NC
	有 (5 ヶ月以上)	0	0	-	NC
胸部 CT 検査の実施	無	1 (0.9)	0	0.0 (0.0, 97.5)	Ref
	有	108 (99.1)	15	13.9 (8.0, 21.9)	NC
肺の手術歴	無	73 (67.0)	7	9.6 (3.9, 18.8)	Ref
	有	36 (33.0)	8	22.2 (10.1, 39.2)	2.69 (0.89, 8.15)

		安全性解析対象 症例のうちILD 発現例 n = 109	死亡に至 ったILD 発現症例	死亡に至った ILD発現症例% (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)*
肺の手術歴：肺全摘術	無	108 (99.1)	15	13.9 (8.0, 21.9)	Ref
	有	1 (0.9)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC
肺の手術歴：肺葉切除術	無	78 (71.6)	7	9.0 (3.7, 17.6)	Ref
	有	31 (28.4)	8	25.8 (11.9, 44.6)	3.53 (1.15, 10.79)
肺の手術歴：縮小手術	無	107 (98.2)	15	14.0 (8.1, 22.1)	Ref
	有	2 (1.8)	0	0.0 (0.0, 84.2)	NC
肺の放射線照射歴	無	98 (89.9)	9	9.2 (4.3, 16.7)	Ref
	有	11 (10.1)	6	54.5 (23.4, 83.3)	11.87 (3.01, 46.73)
酸素治療歴	無	101 (92.7)	13	12.9 (7.0, 21.0)	Ref
	有	8 (7.3)	2	25.0 (3.2, 65.1)	NC
病歴 (既往歴・合併症)	無	21 (19.3)	0	0.0 (0.0, 16.1)	Ref
	有	88 (80.7)	15	17.0 (9.9, 26.6)	NC
肝機能障害の病歴	無	89 (81.7)	12	13.5 (7.2, 22.4)	Ref
	有	20 (18.3)	3	15.0 (3.2, 37.9)	NC
腎機能障害の病歴	無	92 (84.4)	12	13.0 (6.9, 21.7)	Ref
	有	17 (15.6)	3	17.6 (3.8, 43.4)	NC
間質性肺疾患の病歴	無	97 (89.0)	10	10.3 (5.1, 18.1)	Ref
	有	12 (11.0)	5	41.7 (15.2, 72.3)	6.22 (1.66, 23.29)
喘息の病歴	無	101 (92.7)	15	14.9 (8.6, 23.3)	Ref
	有	8 (7.3)	0	0.0 (0.0, 36.9)	NC
COPDの病歴	無	103 (94.5)	13	12.6 (6.9, 20.6)	Ref
	有	6 (5.5)	2	33.3 (4.3, 77.7)	NC
心疾患の病歴	無	97 (89.0)	11	11.3 (5.8, 19.4)	Ref
	有	12 (11.0)	4	33.3 (9.9, 65.1)	NC
糖尿病の病歴	無	101 (92.7)	11	10.9 (5.6, 18.7)	Ref
	有	8 (7.3)	4	50.0 (15.7, 84.3)	NC
呼吸器疾患の病歴 (喘息および COPDを除く)	無	100 (91.7)	12	12.0 (6.4, 20.0)	Ref
	有	9 (8.3)	3	33.3 (7.5, 70.1)	NC
本剤使用理由となったがんの 診断時期からの期間 (月)	6ヵ月未満	26 (23.9)	2	7.7 (0.9, 25.1)	Ref
	6ヵ月以上 12ヵ月未満	4 (3.7)	0	0.0 (0.0, 60.2)	NC
	12ヵ月以上 18ヵ月未満	9 (8.3)	0	0.0 (0.0, 33.6)	NC
	18ヵ月以上 24ヵ月未満	8 (7.3)	1	12.5 (0.3, 52.7)	NC
	24ヵ月以上	59 (54.1)	12	20.3 (11.0, 32.8)	NC
	不明	3 (2.8)	0	-	-
臨床病期	IIIB	4 (3.7)	0	0.0 (0.0, 60.2)	Ref
	IV	95 (87.2)	13	13.7 (7.5, 22.3)	NC
	その他	10 (9.2)	2	20.0 (2.5, 55.6)	NC
疾患の状況：低アルブミン血 症	無	72 (66.1)	8	11.1 (4.9, 20.7)	Ref
	有	37 (33.9)	7	18.9 (8.0, 35.2)	1.87 (0.62, 5.63)
疾患の状況：胸腔穿刺	無	71 (65.1)	12	16.9 (9.0, 27.7)	Ref
	有	38 (34.9)	3	7.9 (1.7, 21.4)	NC

		安全性解析対象 症例のうち ILD 発現例 n = 109	死亡に至 った ILD 発現症例	死亡に至った ILD 発現症例% (95% 信頼区間)	オッズ比 (95% 信頼区間)*
疾患の状況：胸膜癒着術	無	95 (87.2)	14	14.7 (8.3, 23.5)	Ref
	有	14 (12.8)	1	7.1 (0.2, 33.9)	NC
疾患の状況：心嚢液貯留	無	102 (93.6)	15	14.7 (8.5, 23.1)	Ref
	有	7 (6.4)	0	0.0 (0.0, 41.0)	NC

Ref: 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 例以上の死亡に至った ILD 発現症例及び 5 例以上の死亡に至った ILD 非発現症例が収集された場合算出

ニボルマブ（遺伝子組換え）投与後にオシメルチニブメシル酸塩製剤を投与して間質性肺疾患を発現した症例のラインリスト

	転帰	前治療歴の概略	間質性肺疾患病歴
1	回復	ゲフィチニブ カルボプラチン+ペメトレキセド+ ベバシズマブ カルボプラチン+パクリタキセル ゲフィチニブ カルボプラチン+ペメトレキセド+ ベバシズマブ ニボルマブ点滴静注	なし
2	軽快	カルボプラチン+ペメトレキセド+ ベバシズマブ エルロチニブ EGFR-TKI（治験） その他の腫瘍用薬（治験） アファチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
3	軽快	シスプラチン+ペメトレキセド ゲフィチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
4	回復	ゲフィチニブ ベバシズマブ+カルボプラチン+パ クリタキセル ベバシズマブ ペメトレキセド エルロチニブ ゲフィチニブ ドセタキセル アファチニブ テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム ゲフィチニブ ゲムシタビン ニボルマブ点滴静注	なし
5	死亡	ゲフィチニブ ペメトレキセド ニボルマブ点滴静注	あり
6	軽快	ゲフィチニブ ペメトレキセド+カルボプラチン+ ベバシズマブ ペメトレキセド ゲフィチニブ エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	あり
7	後遺症あり	カルボプラチン+パクリタキセル（術 後補助療法）	なし

		ゲフィチニブ シスプラチン+ペメトレキセド ニボルマブ点滴静注	
8	軽快	ゲフィチニブ ペメトレキセド+カルボプラチン+ ベバシズマブ パクリタキセル+カルボプラチン エルロチニブ ドセタキセル+カルボプラチン+ベ バシズマブ ドセタキセル+ベバシズマブ ニボルマブ点滴静注	なし
9	回復	放射線療法 カルボプラチン+ペメトレキセド ゲフィチニブ ビノレルビン ゲムシタビン アフアチニブ テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム ニボルマブ点滴静注	なし
10	軽快	テガフル・ウラシル(術後補助療法) ゲフィチニブ エルロチニブ ゲフィチニブ ペメトレキセド ベバシズマブ+カルボプラチン+ペ メトレキセド ベバシズマブ+ペメトレキセド エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
11	回復	ゲフィチニブ シスプラチン+ペメトレキセド+ベ バシズマブ ペメトレキセド+ベバシズマブ ドセタキセル がんワクチン(治験) テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
12	軽快	エルロチニブ カルボプラチン+ペメトレキセド ペメトレキセド テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム ゲフィチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
13	軽快	ゲフィチニブ+カルボプラチン+ペ	なし

		メトレキセド ゲフィチニブ+ペメトレキセド アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	
14	軽快	シスプラチン+ビノレルビン ドセタキセル エルロチニブ シスプラチン+パクリタキセル（アル ブミン懸濁型） アムルビシン ニボルマブ点滴静注	なし
15	後遺症 あり	ゲフィチニブ シスプラチン+ペメトレキセド+ベ バシズマブ ドセタキセル アムルビシン エルロチニブ+ベバシズマブ カルボプラチン+パクリタキセル+ ベバシズマブ ベバシズマブ アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
16	軽快	シスプラチン+ペメトレキセド エルロチニブ ドセタキセル アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
17	軽快	ゲフィチニブ カルボプラチン+ペメトレキセド+ ベバシズマブ ドセタキセル アフアチニブ ゲムシタビン エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
18	軽快	シスプラチン+テガフル・ギメラシ ル・オテラシルカリウム アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
19	軽快	アフアチニブ カルボプラチン+ペメトレキセド+ ベバシズマブ ペメトレキセド+ベバシズマブ ニボルマブ点滴静注	なし
20	軽快	ベバシズマブ+エルロチニブ カルボプラチン+ペメトレキセド アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
21	軽快	シスプラチン+ビノレルビン（術後補	なし

		助療法) 放射線療法 テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム+シスプラチン エルロチニブ ペメトレキセド+シスプラチン その他の腫瘍用薬 (治験) ドセタキセル ニボルマブ点滴静注	
22	回復	シスプラチン+ビノレルビン (術後補 助療法) シスプラチン+ゲムシタビン ドセタキセル エルロチニブ ペメトレキセド エルロチニブ その他の腫瘍用薬 (治験) その他の腫瘍用薬 (治験) ベバシズマブ+カルボプラチン+パ クリタキセル ニボルマブ点滴静注	なし
23	死亡	放射線療法 ゲフィチニブ ベバシズマブ+カルボプラチン+ペ メトレキセド ベバシズマブ+ドセタキセル エルロチニブ ベバシズマブ+ペメトレキセド アファチニブ カルボプラチン+テガフル・ギメラ シル・オテラシルカリウム アムルビシン ゲムシタビン+ビノレルビン ニボルマブ点滴静注	あり
24	死亡	放射線療法 カルボプラチン+パクリタキセル ゲムシタビン エルロチニブ ペメトレキセド エルロチニブ テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム エルロチニブ アファチニブ ニボルマブ点滴静注 エルロチニブ	なし
25	軽快	放射線療法 テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム+シスプラチン	なし

		ゲフィチニブ エルロチニブ アフアチニブ ペメトレキセド+シスプラチン ニボルマブ点滴静注	
26	回復	カルボプラチン+ゲムシタビン ペメトレキセド+カルボプラチン ペメトレキセド ゲフィチニブ アフアチニブ カルボプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム ニボルマブ点滴静注	なし
27	不明	ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド アフアチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
28	軽快	カルボプラチン+ペメトレキセド ゲフィチニブ ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド ペメトレキセド ゲフィチニブ カルボプラチン+パクリタキセル(アルブミン懸濁型) エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
29	死亡	ゲムシタビン+シスプラチン(術後補助療法) ゲムシタビン+シスプラチン ビノレルビン パクリタキセル アムルビシン+イリノテカン エルロチニブ カルボプラチン+ベバシズマブ+ペメトレキセド エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	なし
30	死亡	放射線療法 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム ゲフィチニブ アフアチニブ ニボルマブ点滴静注 ゲフィチニブ	なし
31	軽快	ベバシズマブ+シスプラチン+ペメトレキセド ベバシズマブ+カルボプラチン+ペメトレキセド	なし

		アファチニブ テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム ドセタキセル エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	
32	死亡	ゲフィチニブ カルボプラチン+ゲムシタビン カルボプラチン+パクリタキセル ドセタキセル テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム アファチニブ ペメトレキセド ゲフィチニブ ニボルマブ点滴静注	あり
33	軽快	カルボプラチン+ベバシズマブ+ペ メトレキセド ゲフィチニブ ジェムザール+ビノレルビン ドセタキセル イリノテカン+カルボプラチン エルロチニブ ニボルマブ点滴静注	なし