

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。

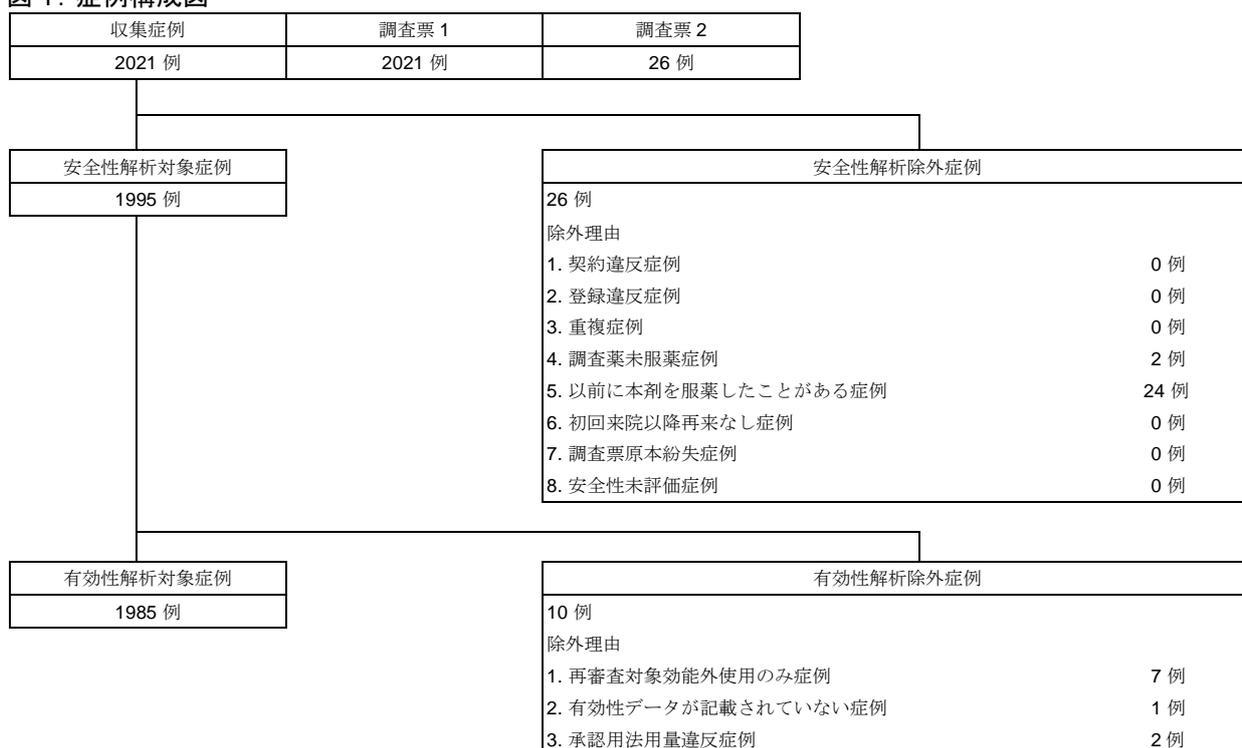
使用成績調査 中間報告期間の調査結果

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、ざ瘡様皮膚炎、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。

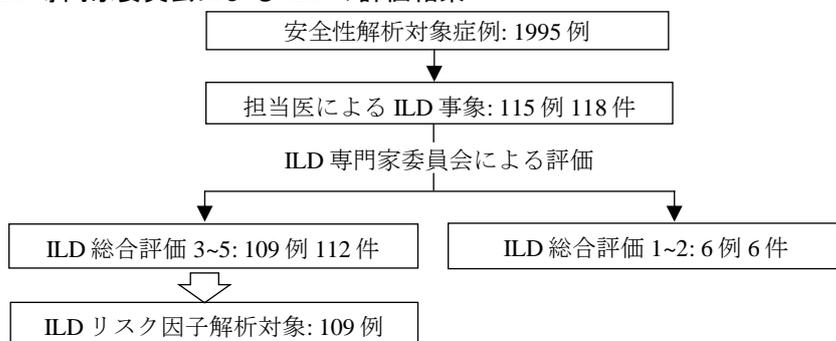
➤ 間質性肺疾患のリスク因子に関する集計・解析結果 (ILD 専門家委員会判定)

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)
* アフトタ性潰瘍	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[®]SO 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[®]SO 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ヵ月未満）	33 (30.3)	6	18.2 (7.0, 35.5)	NC
	有（5ヵ月以上）	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） アフアチニブ 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 アフアチニブ 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 アファチニブ 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 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 アファチニブ 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 アファチニブ 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