

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

オプジーボ[®] 点滴静注
20mg, 100mg, 240mg

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

全例調査 特定使用成績調査結果報告書

2020年11月

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売

小野薬品工業株式会社

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

はじめに

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まして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、弊社の抗悪性腫瘍剤／ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体であります『オプジーボ[®]点滴静注20mg/100mg/240mg(以下、本剤)』は、世界に先駆けて日本において2014年7月4日に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認を取得し、同年9月から販売を開始いたしました。その後、2015年12月17日に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として製造販売承認を追加取得し、当該適応に対して販売を開始すると同時に、承認条件*に基づき、本剤を投与されたすべての患者様を対象に特定使用成績調査(以下、全例調査)を実施してまいりましたが、2020年11月20日付けで承認条件が解除され、全例調査を終了いたしました。先生方におかれましては、本調査について多大なるご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、全例調査の結果がまとまりましたので、本剤の安全性に関する情報をご報告させていただきます。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

今後とも本剤の投与にあたりましては、最新の添付文書、新医薬品の「使用上の注意」の解説、適正使用ガイド等をご確認いただき、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。また、本剤を投与された患者様に副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社担当者まで速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

謹白

2020年11月

小野薬品工業株式会社

*承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

目次

全例調査報告書のまとめ	3
全例調査の概要	4
調査結果	5
1. 症例構成	5
2. 患者背景	6
3. 本剤の投与状況	8
(1) 高齢者(75歳以上)	9
(2) PS	9
(3) 治療ライン	10
4. 治療終了・中止の状況	10
5. 併用薬剤及び併用療法	11
(1) 抗悪性腫瘍剤	11
(2) ワクチン	12
6. 併用療法の実施状況	12
7. 副作用	13
(1) 副作用発現状況	13
(2) 1%以上またはGrade3以上の副作用発現状況	28
1) 高齢者(75歳以上)	35
2) PS	38
(3) 副作用による死亡理由	44
(4) 患者背景要因別副作用発現状況	45
8. 重点調査項目	49
(1) 間質性肺疾患	53
(2) 重症筋無力症・筋炎	58
(3) 大腸炎・重度の下痢	60
(4) 1型糖尿病	65
(5) 肝機能障害	67
(6) 甲状腺機能障害	72
(7) 神経障害	77
(8) 腎障害	79
(9) 副腎障害	81
(10) 脳炎	83
(11) 重度の皮膚障害	85
(12) 静脈血栓塞栓症	87
(13) Infusion reaction	89
(14) 心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)	91

全例調査報告書のまとめ

- ・本調査は2015年12月17日より開始し、2020年10月までに登録された症例数は22,889例でした。調査票が回収された3,612例のうち、本剤未投与であった6例を除く3,606例を安全性解析対象症例としました。

〔患者背景等〕

- ・安全性解析対象症例3,606例中、男性が71.96%(2,595/3,606例)、女性が28.04%(1,011/3,606例)でした。年齢は、中央値が67歳で、75歳以上が18.22%(657/3,606例)でした。
- ・PSIは、2以上が22.43%(809/3,606例)、3以上が5.55%(200/3,606例)でした。
- ・非小細胞肺癌の組織型は、腺癌が66.00%(2,380/3,606例)と最も多く、次いで扁平上皮癌が28.37%(1,023/3,606例)でした。

〔安全性〕

- ・副作用の発現割合は47.09%(1,698/3,606例)で、うち、重篤な副作用は、23.41%(844/3,606例)でした。
- ・Grade3以上の副作用は15.89%(573/3,606例)でした。また、本剤との関連性が否定できない死亡は96例であり、間質性肺疾患によるものが最も多く、27例でした。
- ・重点調査項目のうち、高頻度(5%以上)に認められたものは、〔間質性肺疾患〕9.57%(345/3,606例)、〔甲状腺機能障害〕9.04%(326/3,606例)、〔肝機能障害〕7.90%(285/3,606例)、〔Infusion reaction〕5.60%(202/3,606例)、〔大腸炎・重度の下痢〕5.52%(199/3,606例)でした。

本調査の結果から、安全性については特段の対応が必要となるような新たな問題点は認められませんでした。

〈本報告の記載内容について〉

副作用については、MedDRA/J(ICH国際医薬用語集日本語版) ver21.1の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)を用いて集計しました。

本資料は使用実態下での調査結果のため、添付文書「用法・用量」と異なる症例データを一部含んでいますが、これを推奨するものではありません。

本剤ご使用の際には最新の添付文書をご確認の上、適正使用いただきますようお願い申し上げます。

本剤の適正使用情報は、下記のホームページでもご確認いただけます。

オプジーボ.JP : www.opdivo.jp/

全例調査の概要

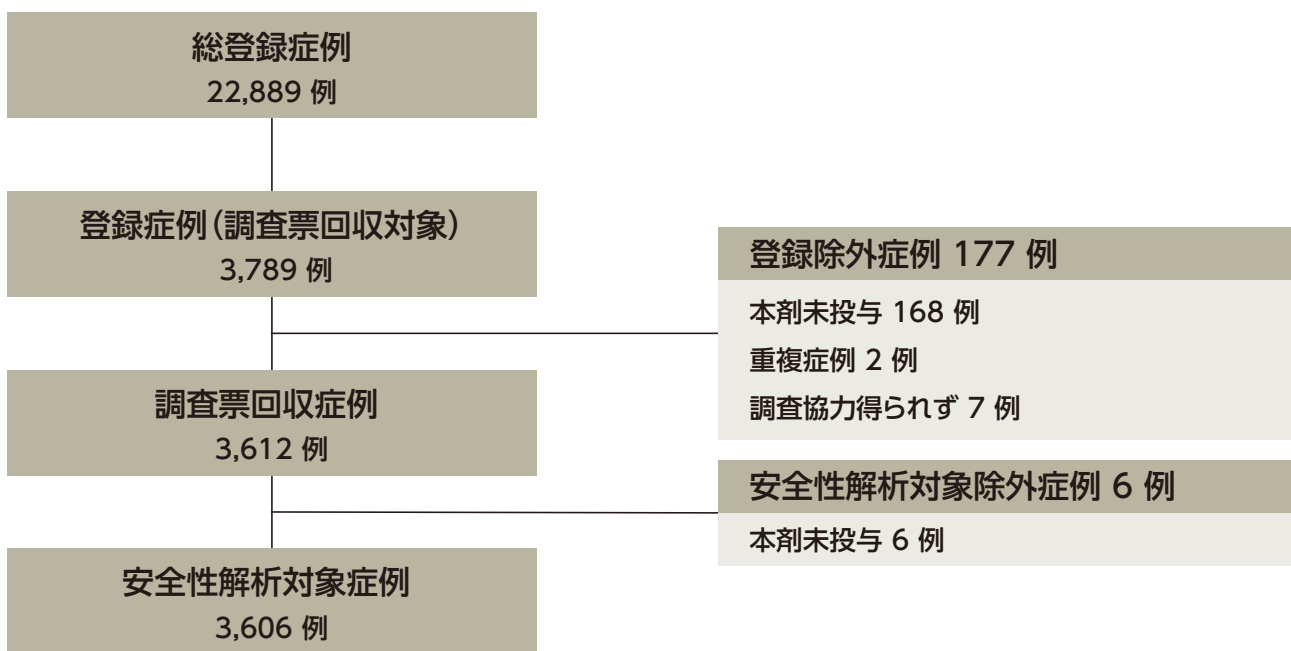
調査目的	本剤の製造販売後における副作用(有害事象)、特に医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして記載している事象の発現状況を把握し、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討し、また、重要な特定されたリスクのうち、特に間質性肺疾患に関する詳細な検討を行うことを目的とする。
調査方式	中央登録方式による全例調査
観察期間	本剤投与開始日から12カ月とし、本調査の調査票は2分冊より構成される。 〔調査票①〕投与開始から6カ月後まで 〔調査票②〕投与開始6カ月超～12カ月後まで
主要調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、臨床検査値、患者転帰、有害事象
調査実施期間 調査期間 登録期間	2015年12月17日～2020年11月20日(承認条件が解除された日) 2015年12月17日～2020年11月20日(承認条件が解除された日)
調査票 回収対象症例	2015年12月17日～2016年3月31日に本調査に登録された患者 [※] [※] : 本調査の契約締結前に本剤を投与した患者についても調査対象とした。
重点調査項目	間質性肺疾患、重症筋無力症・筋炎、大腸炎・重度の下痢、1型糖尿病、肝機能障害、甲状腺機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

調査結果

1. 症例構成

2015年12月17日より調査を開始し、2020年10月までに登録された症例数は22,889例でした。このうち、3,789例が調査票回収対象症例として登録され、本剤未投与等の症例を除く3,612例(分冊1:3,612例、分冊2:2,153例)の調査票を回収しました。

調査票回収症例3,612例のうち、本剤が未投与であった6例を除く3,606例を安全性解析対象症例としました。



■ 図1 症例の構成

2. 患者背景

安全性解析対象症例3,606例の患者背景を表1に示します。

■ 表1 患者背景

患者背景		症例数(%)
全体		3,606
性別	男	2,595 (71.96)
	女	1,011 (28.04)
年齢(歳)	15~65未満	1,353 (37.52)
	65~75未満	1,596 (44.26)
	75以上	657 (18.22)
	症例数	3,606
	平均±標準偏差	65.7±10.1
	中央値	67.0
	最小値~最大値	27~98
妊娠(女性のみ)	無	1,011 (100.00)
	有	0 -
授乳(女性のみ)	無	1,011 (100.00)
	有	0 -
PS ¹⁾	0	879 (24.38)
	1	1,917 (53.16)
	2	609 (16.89)
	3	179 (4.96)
	4	21 (0.58)
	不明	1 (0.03)
原発巣部位 ²⁾	右上葉	1,157 (32.09)
	左上葉	905 (25.10)
	右中葉	227 (6.30)
	左下葉	522 (14.48)
	右下葉	814 (22.57)
	気管支	18 (0.50)
	その他	103 (2.86)
	不明	46 (1.28)

1) PS : ECOG Performance status

2) のべ症例数で集計しました。

患者背景		症例数(%)
治療部位 ²⁾	右上葉	1,153(31.97)
	左上葉	956(26.51)
	右中葉	414(11.48)
	左下葉	662(18.36)
	右下葉	919(25.49)
	気管支	45(1.25)
	その他	696(19.30)
	不明	42(1.16)
非小細胞肺癌の組織型 ²⁾	腺癌	2,380(66.00)
	扁平上皮癌	1,023(28.37)
	大細胞癌	49(1.36)
	その他	188(5.21)
病歴の有無	無	1,300(36.05)
	有	2,300(63.78)
	不明	6(0.17)
病歴：肝臓	無	3,374(93.57)
	有	228(6.32)
	不明	4(0.11)
病歴：腎臓	無	3,430(95.12)
	有	172(4.77)
	不明	4(0.11)
病歴：心臓	無	3,354(93.01)
	有	252(6.99)

2)のべ症例数で集計しました。

3. 本剤の投与状況

安全性解析対象症例3,606例における本剤の投与状況を表2に示します。

■ 表2 本剤の投与状況

項目	区分	症例数(%)
投与回数(回)	1~4	1,877(52.05)
	5~8	601(16.67)
	9~12	318(8.82)
	13~16	196(5.44)
	17~20	144(3.99)
	21~24	190(5.27)
	25~	280(7.76)
	症例数	3,606
平均±標準偏差	8.0±8.1	
中央値	4	
最小値~最大値	1~46	
1回投与量(mg)	100以下	29(0.80)
	100超200以下	2,816(78.09)
	200超300以下	715(19.83)
	300超	11(0.31)
	不明	35(0.97)
	症例数	3,571
平均±標準偏差	172.47±35.89	
中央値	170.10	
最小値~最大値	68.0~378.0	
体重あたりの1回投与量(mg/kg)	1未満	0 -
	1以上2未満	6(0.17)
	2以上3未満	36(1.00)
	3	3,564(98.84)
	3超	0 -
	症例数	3,606
平均±標準偏差	2.99±0.08	
中央値	3	
最小値~最大値	1.0~3.0	

(1) 高齢者(75歳以上)

年齢(75歳未満、75歳以上)別では、75歳以上における本剤の投与回数の中央値は4回であり、75歳未満と同様でした(表3)。

■ 表3 本剤の投与状況(75歳未満、75歳以上別)

項目	区分	年齢	
		75歳未満	75歳以上
		症例数(%)	症例数(%)
投与回数(回)	1~4	1,526(51.75)	351(53.42)
	5~8	502(17.02)	99(15.07)
	9~12	259(8.78)	59(8.98)
	13~16	157(5.32)	39(5.94)
	17~20	118(4.00)	26(3.96)
	21~24	159(5.39)	31(4.72)
	25~	228(7.73)	52(7.91)
	症例数	2,949	657
	平均±標準偏差	8.1±8.1	8.0±8.1
	中央値	4	4
最小値~最大値	1~46	1~41	

(2) PS

PS別では、PS2の本剤の投与回数の中央値は3回、PS3以上の投与回数の中央値は2回と、いずれもPS1以下に比べ投与回数は少ないことが示されました(表4)。

■ 表4 本剤の投与状況(PS別)

項目	区分	PS		
		~1	2	3~
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
投与回数(回)	1~4	1,281(45.82)	435(71.43)	161(80.50)
	5~8	498(17.81)	84(13.79)	19(9.50)
	9~12	282(10.09)	32(5.25)	4(2.00)
	13~16	175(6.26)	16(2.63)	5(2.50)
	17~20	131(4.69)	11(1.81)	1(0.50)
	21~24	171(6.12)	14(2.30)	5(2.50)
	25~	258(9.23)	17(2.79)	5(2.50)
	症例数	2,796	609	200
	平均±標準偏差	9.0±8.4	4.8±5.9	3.9±5.6
	中央値	5	3	2
最小値~最大値	1~46	1~31	1~27	

(3) 治療ライン

治療ライン別では、2次治療における本剤の投与回数の中央値は5回であり、3次治療以降の投与回数の中央値は4回でした(表5)。

■ 表5 本剤の投与状況(治療ライン別)

項目	区分	治療ライン		
		1	2	3次以降
		症例数(%)	症例数(%)	症例数(%)
投与回数(回)	1~4	11(37.93)	359(47.87)	1,504(53.35)
	5~8	2(6.90)	120(16.00)	479(16.99)
	9~12	3(10.34)	73(9.73)	241(8.55)
	13~16	4(13.79)	42(5.60)	149(5.29)
	17~20	3(10.34)	29(3.87)	111(3.94)
	21~24	3(10.34)	47(6.27)	139(4.93)
	25~	3(10.34)	80(10.67)	196(6.95)
	症例数	29	750	2,819
	平均±標準偏差	11.3±9.2	9.0±8.7	7.7±7.9
	中央値	9	5	4
最小値~最大値	1~29	1~41	1~46	

4. 治療終了・中止の状況

安全性解析対象症例3,606例のうち、投与開始から12カ月時点で投与が継続されていた症例は468例(12.98% : 468/3,606例)であり、観察期間中に本剤の治療終了・中止した症例は3,138例(87.02% : 3,138/3,606例)でした(表6)。

■ 表6 治療終了・中止理由一覧

区分		症例数(%)
安全性解析対象症例		3,606
治療終了・中止症例		3,138(87.02)
治療終了・中止理由*	本剤の効果が認められたため	44(1.22)
	本剤の効果を期待できないと判断したため	1,128(31.28)
	有害事象が発現したため	645(17.89)
	原疾患進行(死亡を含む)のため	1,763(48.89)
	転院されたため	60(1.66)
	その他	54(1.50)

※ : 治療終了・中止理由が複数選択されている場合は重複して集計しました。

5. 併用薬剤及び併用療法

(1) 抗悪性腫瘍剤

安全性解析対象症例3,606例のうち、抗悪性腫瘍剤は103例に併用されていました。抗悪性腫瘍剤の内訳について表7に示します。

■ 表7 併用薬剤(抗悪性腫瘍剤)一覧

一般名	症例数*(%)
ドセタキセル	19(0.53)
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	11(0.31)
ベバシズマブ(遺伝子組換え)	11(0.31)
デノスマブ(遺伝子組換え)	10(0.28)
ゲムシタビン塩酸塩	10(0.28)
エルロチニブ塩酸塩	10(0.28)
カルボプラチン	9(0.25)
パクリタキセル(アルブミン懸濁型)	8(0.22)
ラムシルマブ(遺伝子組換え)	8(0.22)
ビノレルビン酒石酸塩	5(0.14)
アフアチニブマレイン酸塩	5(0.14)
ペメトレキセドナトリウム水和物	4(0.11)
パクリタキセル	3(0.08)
ビカルタミド	3(0.08)
オシメルチニブメシル酸塩	3(0.08)
ゲフィチニブ	2(0.06)
シスプラチン	2(0.06)
ドセタキセル水和物	1(0.03)
ゴセレリン酢酸塩	1(0.03)
リュープロレリン酢酸塩	1(0.03)
マイトマイシンC	1(0.03)
ブレオマイシン塩酸塩	1(0.03)
アムルビシン塩酸塩	1(0.03)
エトポシド	1(0.03)
イリノテカン塩酸塩水和物	1(0.03)
アナストロゾール	1(0.03)
アレクチニブ塩酸塩	1(0.03)
セリチニブ	1(0.03)

本剤投与開始日から最終投与後14日以内に投与された薬剤を対象としました。

※：複数薬剤が併用されている場合は重複して集計しました。

(2) ワクチン

安全性解析対象症例3,606例のうち、ワクチンは36例に併用されていました。ワクチンの内訳について表8に示します。

■ 表8 併用薬剤(ワクチン)一覧

一般名	症例数* (%)
インフルエンザHAワクチン	31 (0.86)
肺炎球菌ワクチン	7 (0.19)

本剤投与開始日から最終投与後14日以内に併用されたワクチンを対象としました。

※：複数薬剤が併用されている場合は重複して集計しました。

6. 併用療法の実施状況

安全性解析対象症例3,606例における併用療法の実施状況を表9に示します。

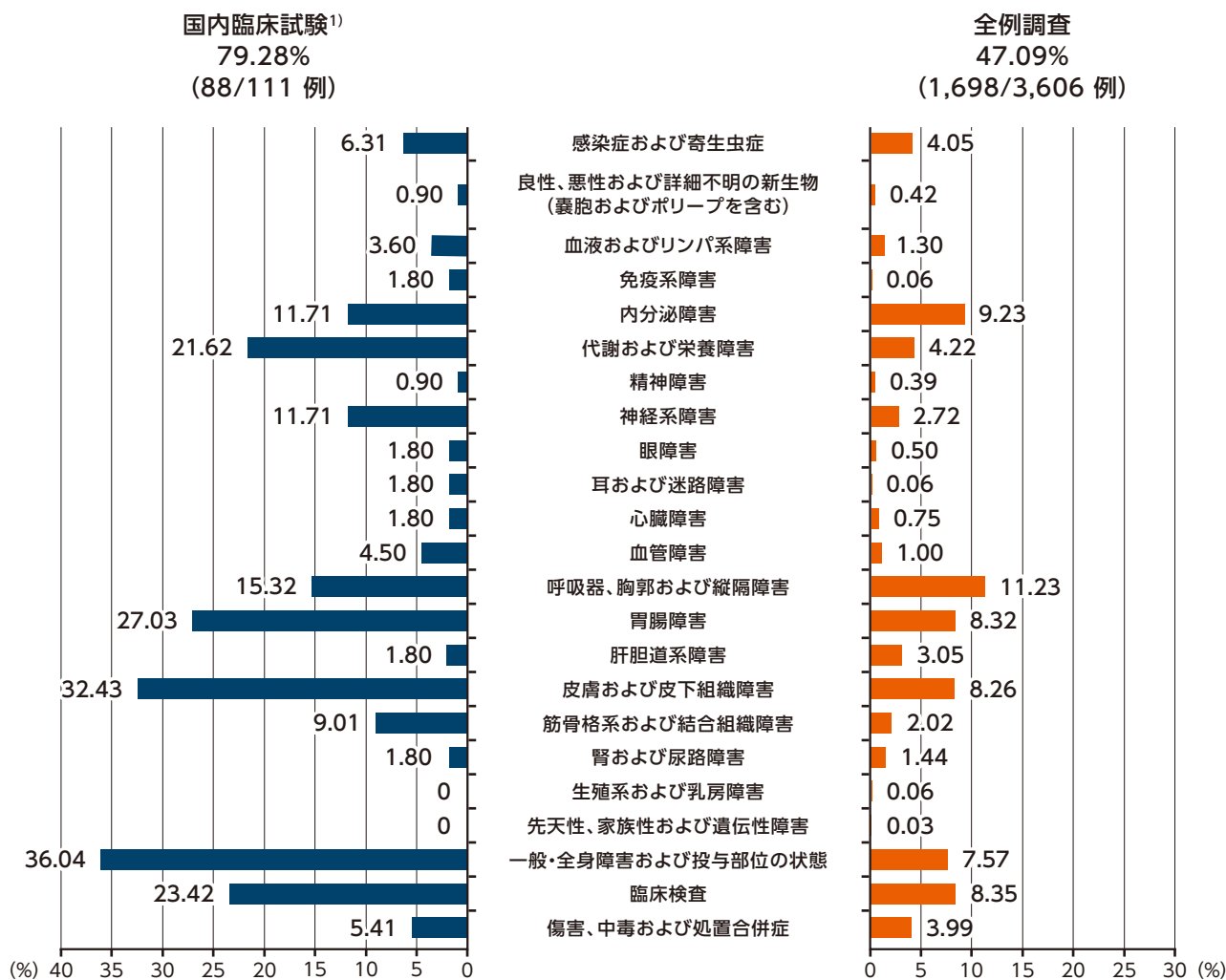
■ 表9 併用療法一覧

項目	区分	症例数 (%)
手術療法	無	3,125 (86.66)
	有	33 (0.92)
	不明	448 (12.42)
放射線療法	無	2,831 (78.51)
	有	376 (10.43)
	不明	399 (11.06)
免疫療法	無	3,142 (87.13)
	有	8 (0.22)
	不明	456 (12.65)

7. 副作用

(1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例3,606例における副作用の発現状況を表10に示します。副作用の発現症例数は1,698例であり、発現割合は47.09%(1,698/3,606例)でした。また、器官別大分類別の副作用発現状況では、承認時の副作用の発現傾向と大きな違いは認められませんでした(図2)。



■ 図2 器官別大分類別の副作用発現状況

1) 国内第II相試験(ONO-4538-05, ONO-4538-06)

■ 表10 副作用発現状況一覧

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
感染症および寄生虫症	7(6.31)	146(4.05)
口角口唇炎	1(0.90)	1(0.03)
細気管支炎	0 -	1(0.03)
気管支炎	1(0.90)	5(0.14)
蜂巣炎	0 -	3(0.08)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 -	1(0.03)
結膜炎	0 -	3(0.08)
膀胱炎	0 -	2(0.06)
サイトメガロウイルス感染	0 -	1(0.03)
脳炎	0 -	2(0.06)
丹毒	0 -	1(0.03)
胃腸炎	0 -	1(0.03)
帯状疱疹	0 -	15(0.42)
インフルエンザ	0 -	4(0.11)
肝膿瘍	0 -	1(0.03)
肺膿瘍	0 -	3(0.08)
乳腺炎	0 -	1(0.03)
上咽頭炎	0 -	1(0.03)
食道カンジダ症	0 -	1(0.03)
口腔カンジダ症	0 -	1(0.03)
骨髄炎	0 -	1(0.03)
外耳炎	1(0.90)	1(0.03)
急性中耳炎	1(0.90)	0 -
爪囲炎	1(0.90)	4(0.11)
歯周炎	1(0.90)	0 -
腹膜炎	0 -	3(0.08)
肺炎	1(0.90)	36(1.00)
サイトメガロウイルス性肺炎	0 -	1(0.03)
肺炎球菌性肺炎	0 -	2(0.06)
ブドウ球菌性肺炎	0 -	1(0.03)
ウイルス性肺炎	0 -	1(0.03)
肺結核	0 -	2(0.06)
腎盂腎炎	0 -	1(0.03)
敗血症	0 -	7(0.19)
敗血症性ショック	0 -	5(0.14)

1) 国内第II相試験(ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
全身性カンジダ	0 -	1 (0.03)
上気道感染	0 -	2 (0.06)
尿道炎	0 -	2 (0.06)
尿路感染	0 -	4 (0.11)
前庭神経炎	0 -	1 (0.03)
細菌感染	0 -	1 (0.03)
細菌性肺炎	0 -	14 (0.39)
大腸菌感染	0 -	1 (0.03)
肺感染	1 (0.90)	9 (0.25)
爪感染	1 (0.90)	0 -
細菌性結膜炎	0 -	1 (0.03)
ウイルス性腸炎	0 -	1 (0.03)
気道感染	0 -	1 (0.03)
細菌性腸炎	0 -	1 (0.03)
感染性胸水	0 -	2 (0.06)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0 -	7 (0.19)
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)	1 (0.90)	15 (0.42)
真珠腫	1 (0.90)	0 -
結腸癌	0 -	1 (0.03)
皮膚血管腫	0 -	1 (0.03)
頭蓋内腫瘍出血	0 -	1 (0.03)
悪性胸水	0 -	1 (0.03)
骨髄異形成症候群	0 -	1 (0.03)
悪性心膜炎	0 -	1 (0.03)
腫瘍疼痛	0 -	2 (0.06)
筋転移	0 -	1 (0.03)
悪性新生物進行	0 -	1 (0.03)
髄膜転移	0 -	1 (0.03)
腫瘍熱	0 -	4 (0.11)
中枢神経系転移	0 -	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	4 (3.60)	47 (1.30)
無顆粒球症	0 -	3 (0.08)
貧血	3 (2.70)	18 (0.50)
播種性血管内凝固	0 -	10 (0.28)
好酸球増加症	1 (0.90)	2 (0.06)
リンパ節症	0 -	3 (0.08)

副作用の種類	症例数(%)	
	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
リンパ球減少症	0 -	1 (0.03)
好中球減少症	0 -	3 (0.08)
汎血球減少症	0 -	1 (0.03)
脾臓梗塞	0 -	1 (0.03)
血小板減少症	0 -	2 (0.06)
自己免疫性溶血性貧血	0 -	2 (0.06)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 -	2 (0.06)
免疫系障害	2 (1.80)	2 (0.06)
過敏症	2 (1.80)	0 -
血球貪食性リンパ組織球症	0 -	2 (0.06)
内分泌障害	13 (11.71)	333 (9.23)
副腎障害	0 -	5 (0.14)
副腎機能不全	0 -	40 (1.11)
甲状腺腫	0 -	1 (0.03)
高プロラクチン血症	0 -	2 (0.06)
甲状腺機能亢進症	2 (1.80)	80 (2.22)
副甲状腺機能低下症	0 -	1 (0.03)
下垂体機能低下症	0 -	11 (0.31)
甲状腺機能低下症	7 (6.31)	205 (5.68)
続発性副腎皮質機能不全	2 (1.80)	3 (0.08)
続発性甲状腺機能低下症	0 -	3 (0.08)
甲状腺障害	0 -	11 (0.31)
甲状腺炎	0 -	19 (0.53)
慢性甲状腺炎	2 (1.80)	0 -
亜急性甲状腺炎	0 -	4 (0.11)
自己免疫性甲状腺炎	2 (1.80)	0 -
下垂体炎	0 -	3 (0.08)
リンパ球性下垂体炎	0 -	1 (0.03)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0 -	6 (0.17)
無痛性甲状腺炎	0 -	2 (0.06)
代謝および栄養障害	24 (21.62)	152 (4.22)
脱水	0 -	4 (0.11)
糖尿病	0 -	1 (0.03)
高カルシウム血症	1 (0.90)	3 (0.08)
高血糖	0 -	14 (0.39)
高カリウム血症	1 (0.90)	11 (0.31)
高トリグリセリド血症	0 -	1 (0.03)
高尿酸血症	2 (1.80)	1 (0.03)
低アルブミン血症	2 (1.80)	14 (0.39)
低カルシウム血症	0 -	1 (0.03)

1) 国内第II相試験 (ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
低カリウム血症	1(0.90)	2(0.06)
低ナトリウム血症	4(3.60)	14(0.39)
低リン酸血症	1(0.90)	1(0.03)
低蛋白血症	0 -	1(0.03)
ケトアシドーシス	0 -	1(0.03)
腫瘍崩壊症候群	0 -	1(0.03)
高アルカリホスファターゼ血症	1(0.90)	2(0.06)
食欲減退	16(14.41)	80(2.22)
高アマラーゼ血症	0 -	3(0.08)
過小食	0 -	1(0.03)
1型糖尿病	0 -	8(0.22)
2型糖尿病	0 -	8(0.22)
劇症1型糖尿病	0 -	5(0.14)
ステロイド糖尿病	0 -	1(0.03)
精神障害	1(0.90)	14(0.39)
不安	0 -	1(0.03)
無感情	0 -	1(0.03)
自殺既遂	0 -	1(0.03)
譫妄	0 -	5(0.14)
うつ病	0 -	1(0.03)
不眠症	1(0.90)	2(0.06)
無為	0 -	1(0.03)
抑うつ症状	0 -	1(0.03)
不安障害	0 -	1(0.03)
神経系障害	13(11.71)	98(2.72)
アカシジア	0 -	1(0.03)
意識変容状態	0 -	2(0.06)
脱力発作	0 -	1(0.03)
脳幹梗塞	0 -	1(0.03)
大脳動脈塞栓症	0 -	1(0.03)
脳出血	0 -	1(0.03)
脳梗塞	0 -	9(0.25)
脳血管発作	0 -	2(0.06)
脳血管障害	0 -	1(0.03)
舞蹈病	0 -	1(0.03)
認知症	0 -	1(0.03)
浮動性めまい	4(3.60)	5(0.14)

副作用の種類	症例数(%)	
	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
味覚異常	3(2.70)	11(0.31)
てんかん	0 -	1(0.03)
頭痛	2(1.80)	10(0.28)
同名性半盲	0 -	1(0.03)
感覚鈍麻	0 -	9(0.25)
味覚減退	1(0.90)	1(0.03)
多発性単ニューロパチー	0 -	1(0.03)
重症筋無力症	0 -	2(0.06)
筋無力症候群	0 -	1(0.03)
末梢性ニューロパチー	0 -	18(0.50)
末梢性運動ニューロパチー	0 -	4(0.11)
末梢性感覚ニューロパチー	2(1.80)	5(0.14)
多発ニューロパチー	0 -	1(0.03)
痙攣発作	0 -	4(0.11)
傾眠	1(0.90)	3(0.08)
一過性脳虚血発作	0 -	1(0.03)
振戦	0 -	1(0.03)
三叉神経痛	0 -	1(0.03)
脳浮腫	0 -	2(0.06)
第6脳神経障害	0 -	1(0.03)
認知障害	0 -	1(0.03)
塞栓性脳梗塞	0 -	1(0.03)
振動覚低下	0 -	1(0.03)
辺縁系脳炎	0 -	1(0.03)
眼障害	2(1.80)	18(0.50)
眼瞼炎	0 -	1(0.03)
複視	0 -	3(0.08)
ドライアイ	1(0.90)	1(0.03)
眼痛	0 -	2(0.06)
流涙増加	0 -	2(0.06)
眼充血	0 -	1(0.03)
ぶどう膜炎	0 -	6(0.17)
霧視	0 -	2(0.06)
硝子体浮遊物	1(0.90)	1(0.03)
眼瞼機能障害	0 -	1(0.03)
耳および迷路障害	2(1.80)	2(0.06)
難聴	0 -	1(0.03)
回転性めまい	1(0.90)	1(0.03)
耳不快感	1(0.90)	0 -

1) 国内第II相試験(ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
心臓障害	2(1.80)	27(0.75)
急性心筋梗塞	0 -	1(0.03)
不安定狭心症	0 -	1(0.03)
不整脈	0 -	1(0.03)
心房細動	1(0.90)	3(0.08)
心房粗動	0 -	1(0.03)
第二度房室ブロック	0 -	1(0.03)
徐脈	0 -	2(0.06)
心不全	0 -	2(0.06)
急性心不全	0 -	1(0.03)
慢性心不全	0 -	1(0.03)
高拍出性心不全	0 -	1(0.03)
伝導障害	1(0.90)	0 -
動悸	0 -	1(0.03)
心嚢液貯留	0 -	2(0.06)
上室性頻脈	0 -	2(0.06)
心室性期外収縮	0 -	2(0.06)
頻脈性不整脈	0 -	1(0.03)
左室機能不全	0 -	1(0.03)
急性冠動脈症候群	0 -	2(0.06)
心障害	0 -	1(0.03)
非感染性心内膜炎	0 -	1(0.03)
血管障害	5(4.50)	36(1.00)
大動脈解離	0 -	1(0.03)
動脈血栓症	0 -	1(0.03)
静脈血栓症	0 -	3(0.08)
潮紅	1(0.90)	2(0.06)
血腫	0 -	1(0.03)
高血圧	2(1.80)	8(0.22)
低血圧	0 -	3(0.08)
上大静脈症候群	0 -	2(0.06)
静脈血栓症	0 -	3(0.08)
深部静脈血栓症	1(0.90)	8(0.22)
ほてり	1(0.90)	1(0.03)
トルソー症候群	0 -	2(0.06)
塞栓症	0 -	2(0.06)

副作用の種類	症例数(%)	
	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17(15.32)	405(11.23)
急性呼吸不全	0 -	1(0.03)
喘息	0 -	5(0.14)
無気肺	0 -	1(0.03)
慢性閉塞性肺疾患	0 -	1(0.03)
咳嗽	1(0.90)	4(0.11)
発声障害	1(0.90)	0 -
呼吸困難	0 -	8(0.22)
好酸球性肺炎	0 -	2(0.06)
鼻出血	1(0.90)	3(0.08)
咯血	0 -	7(0.19)
しゃっくり	0 -	1(0.03)
低酸素症	0 -	2(0.06)
間質性肺疾患	5(4.50)	233(6.46)
喉頭痛	0 -	1(0.03)
肺障害	2(1.80)	31(0.86)
肺浸潤	0 -	1(0.03)
非心原性肺水腫	0 -	1(0.03)
咽頭浮腫	0 -	2(0.06)
胸水	2(1.80)	17(0.47)
誤嚥性肺炎	0 -	6(0.17)
肺臓炎	1(0.90)	43(1.19)
気胸	0 -	12(0.33)
湿性咳嗽	0 -	1(0.03)
肺胞出血	0 -	2(0.06)
肺塞栓症	0 -	7(0.19)
肺線維症	0 -	2(0.06)
肺出血	2(1.80)	3(0.08)
肺水腫	0 -	1(0.03)
肺静脈血栓症	0 -	1(0.03)
呼吸障害	0 -	1(0.03)
呼吸不全	0 -	1(0.03)
アレルギー性鼻炎	1(0.90)	0 -
鼻漏	0 -	1(0.03)
咯痰増加	0 -	1(0.03)
喘鳴	0 -	1(0.03)
上気道の炎症	0 -	2(0.06)
咽頭狭窄	0 -	1(0.03)
気縦隔症	0 -	1(0.03)
気管支胸膜瘻	0 -	1(0.03)

1) 国内第II相試験(ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
気管支浮腫	0 -	1 (0.03)
食道気管支瘻	0 -	1 (0.03)
びまん性肺胞障害	0 -	1 (0.03)
閉塞性気道障害	0 -	1 (0.03)
器質化肺炎	0 -	26 (0.72)
口腔咽頭不快感	0 -	1 (0.03)
口腔咽頭痛	3 (2.70)	0 -
胃腸障害	30(27.03)	300(8.32)
腹部不快感	1 (0.90)	1 (0.03)
腹部膨満	1 (0.90)	1 (0.03)
腹痛	1 (0.90)	5 (0.14)
上腹部痛	1 (0.90)	2 (0.06)
腹水	1 (0.90)	1 (0.03)
口唇炎	1 (0.90)	2 (0.06)
大腸炎	1 (0.90)	34 (0.94)
潰瘍性大腸炎	0 -	4 (0.11)
便秘	6 (5.41)	17 (0.47)
下痢	6 (5.41)	160 (4.44)
口内乾燥	0 -	2 (0.06)
消化不良	0 -	1 (0.03)
嚥下障害	0 -	1 (0.03)
腸炎	0 -	8 (0.22)
胃出血	0 -	1 (0.03)
胃潰瘍	0 -	1 (0.03)
胃炎	0 -	5 (0.14)
出血性胃炎	0 -	1 (0.03)
胃十二指腸潰瘍	0 -	1 (0.03)
胃腸出血	0 -	1 (0.03)
消化管穿孔	0 -	1 (0.03)
舌炎	0 -	1 (0.03)
血便排泄	0 -	1 (0.03)
イレウス	0 -	1 (0.03)
麻痺性イレウス	0 -	1 (0.03)
腸管穿孔	0 -	2 (0.06)
腸重積症	0 -	1 (0.03)
口腔内白斑症	0 -	1 (0.03)
吸収不良	0 -	1 (0.03)

副作用の種類	症例数(%)	
	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
メレナ	0 -	3 (0.08)
悪心	11 (9.91)	48 (1.33)
口腔扁平苔癬	0 -	1 (0.03)
肺炎	0 -	1 (0.03)
口内炎	4 (3.60)	20 (0.55)
嘔吐	5 (4.50)	18 (0.50)
下部消化管出血	0 -	1 (0.03)
機械的イレウス	0 -	2 (0.06)
大腸出血	0 -	1 (0.03)
口の感覚鈍麻	1 (0.90)	1 (0.03)
蛋白漏出性胃腸症	0 -	1 (0.03)
胃粘膜病変	0 -	1 (0.03)
軟便	0 -	1 (0.03)
口腔内被膜	0 -	2 (0.06)
自己免疫性大腸炎	0 -	1 (0.03)
肝胆道系障害	2 (1.80)	110 (3.05)
胆管炎	0 -	7 (0.19)
急性胆管炎	0 -	1 (0.03)
硬化性胆管炎	0 -	2 (0.06)
急性胆嚢炎	0 -	1 (0.03)
肝機能異常	1 (0.90)	87 (2.41)
黄疸	0 -	1 (0.03)
肝障害	1 (0.90)	13 (0.36)
胆汁性嚢胞	0 -	1 (0.03)
肝胆道系疾患	0 -	1 (0.03)
薬物性肝障害	0 -	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	36 (32.43)	298 (8.26)
脱毛症	0 -	3 (0.08)
皮膚炎	0 -	7 (0.19)
ざ瘡様皮膚炎	5 (4.50)	10 (0.28)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.90)	0 -
水疱性皮膚炎	0 -	2 (0.06)
接触皮膚炎	0 -	1 (0.03)
全身性剥脱性皮膚炎	0 -	1 (0.03)
皮膚筋炎	0 -	1 (0.03)
薬疹	0 -	5 (0.14)
皮膚乾燥	2 (1.80)	17 (0.47)
湿疹	2 (1.80)	11 (0.31)
皮脂欠乏性湿疹	0 -	2 (0.06)
紅斑	3 (2.70)	6 (0.17)

1) 国内第II相試験 (ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
多形紅斑	0 -	5(0.14)
固定疹	0 -	1(0.03)
過角化	0 -	1(0.03)
白斑	0 -	2(0.06)
扁平苔癬	0 -	2(0.06)
爪変色	0 -	2(0.06)
爪の障害	0 -	1(0.03)
皮膚粘膜眼症候群	0 -	1(0.03)
皮膚疼痛	0 -	2(0.06)
類天疱瘡	0 -	2(0.06)
光線過敏性反応	0 -	1(0.03)
そう痒症	7(6.31)	62(1.72)
乾癬	0 -	5(0.14)
紫斑	1(0.90)	0 -
電撃性紫斑病	0 -	1(0.03)
発疹	16(14.41)	134(3.72)
紅斑性皮疹	0 -	1(0.03)
全身性皮疹	0 -	1(0.03)
斑状丘疹状皮疹	6(5.41)	13(0.36)
丘疹性皮疹	0 -	1(0.03)
脂漏性皮膚炎	1(0.90)	1(0.03)
皮膚変色	0 -	1(0.03)
皮膚障害	0 -	13(0.36)
皮膚びらん	0 -	1(0.03)
皮膚剥脱	2(1.80)	1(0.03)
皮膚潰瘍	0 -	1(0.03)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0 -	2(0.06)
皮下気腫	0 -	1(0.03)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	1(0.03)
蕁麻疹	0 -	7(0.19)
尋常性白斑	0 -	1(0.03)
爪甲脱落症	0 -	1(0.03)
全身紅斑	0 -	2(0.06)
全身性そう痒症	0 -	4(0.11)
腫瘍随伴性天疱瘡	0 -	1(0.03)
中毒性皮疹	0 -	2(0.06)
皮脂欠乏症	0 -	1(0.03)

副作用の種類	症例数(%)	
	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
乾癬様皮膚炎	0 -	2(0.06)
苔癬様角化症	0 -	1(0.03)
剥脱性発疹	0 -	1(0.03)
皮膚症状	0 -	1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	10(9.01)	73(2.02)
関節痛	5(4.50)	19(0.53)
関節炎	1(0.90)	6(0.17)
背部痛	1(0.90)	3(0.08)
関節腫脹	0 -	3(0.08)
筋固縮	1(0.90)	0 -
筋痙縮	0 -	1(0.03)
筋力低下	0 -	7(0.19)
筋骨格痛	0 -	1(0.03)
筋肉痛	4(3.60)	18(0.50)
筋炎	0 -	8(0.22)
四肢痛	1(0.90)	3(0.08)
多発性関節炎	0 -	1(0.03)
リウマチ性多発筋痛	0 -	3(0.08)
横紋筋融解症	0 -	1(0.03)
関節リウマチ	0 -	5(0.14)
シェーグレン症候群	0 -	1(0.03)
筋骨格硬直	0 -	1(0.03)
血清反応陰性関節炎	0 -	1(0.03)
腎および尿路障害	2(1.80)	52(1.44)
出血性膀胱炎	0 -	2(0.06)
間質性膀胱炎	0 -	1(0.03)
血尿	1(0.90)	1(0.03)
失禁	0 -	2(0.06)
蛋白尿	1(0.90)	3(0.08)
腎障害	0 -	16(0.44)
腎梗塞	0 -	1(0.03)
尿失禁	0 -	1(0.03)
尿細管間質性腎炎	0 -	4(0.11)
腎機能障害	0 -	21(0.58)
非感染性膀胱炎	0 -	1(0.03)
急性腎障害	0 -	2(0.06)
生殖系および乳房障害	0 -	2(0.06)
乳房腫脹	0 -	1(0.03)
女性化乳房	0 -	1(0.03)

1) 国内第II相試験(ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
先天性、家族性および遺伝性障害	0 -	1 (0.03)
気管食道瘻	0 -	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	40(36.04)	273(7.57)
無力症	0 -	3 (0.08)
胸痛	0 -	2 (0.06)
悪寒	0 -	1 (0.03)
死亡	0 -	5 (0.14)
顔面浮腫	2(1.80)	2 (0.06)
疲労	10(9.01)	23 (0.64)
歩行障害	0 -	1 (0.03)
全身性浮腫	0 -	1 (0.03)
注射部位反応	1 (0.90)	0 -
倦怠感	16(14.41)	109(3.02)
粘膜障害	0 -	1 (0.03)
浮腫	0 -	7 (0.19)
末梢性浮腫	3(2.70)	11 (0.31)
疼痛	0 -	2 (0.06)
発熱	16(14.41)	128(3.55)
口渇	0 -	1 (0.03)
乾燥症	0 -	1 (0.03)
末梢腫脹	0 -	1 (0.03)
全身健康状態悪化	0 -	1 (0.03)
注入部位腫脹	0 -	1 (0.03)
注入部位血管外漏出	0 -	1 (0.03)
ワクチン接種部位硬結	0 -	1 (0.03)
多臓器機能不全症候群	0 -	1 (0.03)
臨床検査	26(23.42)	301(8.35)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.70)	92 (2.55)
アミラーゼ増加	0 -	9 (0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(3.60)	117(3.24)
血中ビリルビン増加	0 -	10(0.28)
血中クロール減少	0 -	1 (0.03)
血中クロール増加	0 -	1 (0.03)
血中コルチコトロピン減少	0 -	1 (0.03)
血中コルチコトロピン増加	0 -	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(3.60)	14(0.39)
血中クレアチニン増加	4(3.60)	20 (0.55)

副作用の種類	症例数(%)	
	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
血中ブドウ糖増加	0 -	2(0.06)
血中免疫グロブリンG増加	0 -	1(0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 -	6(0.17)
血中カリウム増加	0 -	2(0.06)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.90)	9(0.25)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.90)	24(0.67)
血中尿素増加	2(1.80)	2(0.06)
体温上昇	0 -	1(0.03)
C-反応性蛋白増加	0 -	22(0.61)
胸部X線異常	0 -	1(0.03)
心電図QT延長	1(0.90)	0 -
好酸球数増加	3(2.70)	7(0.19)
フィブリンDダイマー増加	0 -	1(0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.80)	58(1.61)
尿中ブドウ糖	0 -	1(0.03)
尿中血陽性	1(0.90)	2(0.06)
ヘモグロビン減少	0 -	1(0.03)
国際標準比増加	0 -	2(0.06)
リパーゼ増加	0 -	1(0.03)
脂質増加	0 -	1(0.03)
リンパ球数減少	9(8.11)	1(0.03)
好中球数減少	1(0.90)	6(0.17)
好中球数増加	1(0.90)	0 -
血小板数減少	2(1.80)	10(0.28)
総蛋白減少	0 -	2(0.06)
尿蛋白	1(0.90)	0 -
甲状腺機能検査異常	2(1.80)	2(0.06)
体重減少	0 -	3(0.08)
白血球数減少	2(1.80)	10(0.28)
白血球数増加	1(0.90)	6(0.17)
抗リン脂質抗体陽性	1(0.90)	0 -
遊離トリヨードチロニン増加	0 -	1(0.03)
遊離トリヨードチロニン減少	0 -	4(0.11)
トランスアミナーゼ上昇	0 -	1(0.03)
遊離サイロキシン減少	0 -	1(0.03)
遊離サイロキシン増加	0 -	1(0.03)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0 -	1(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 -	52(1.44)
肝酵素上昇	1(0.90)	4(0.11)
腎機能検査異常	0 -	1(0.03)

1) 国内第II相試験 (ONO-4538-05, ONO-4538-06)

	国内臨床試験 ¹⁾	全例調査
安全性解析対象症例数	111	3,606
副作用の発現症例数	88	1,698
副作用の発現割合	79.28%	47.09%
副作用の種類	症例数(%)	
便潜血	0 -	1 (0.03)
甲状腺ホルモン増加	0 -	1 (0.03)
細胞マーカー増加	0 -	1 (0.03)
抗核抗体増加	0 -	1 (0.03)
サーファクタントプロテイン増加	0 -	1 (0.03)
B型肝炎DNA増加	0 -	1 (0.03)
B型肝炎表面抗体陽性	0 -	1 (0.03)
肝機能検査値上昇	0 -	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.41)	144 (3.99)
転倒	0 -	2 (0.06)
大腿骨頸部骨折	0 -	1 (0.03)
放射線性肺臓炎	0 -	13 (0.36)
硬膜下血腫	1 (0.90)	0 -
注入に伴う反応	3 (2.70)	127 (3.52)
創合併症	0 -	1 (0.03)
リコール現象	0 -	1 (0.03)
気管出血	2 (1.80)	0 -
脊柱損傷	0 -	1 (0.03)

1) 国内第II相試験 (ONO-4538-05, ONO-4538-06)

(2) 1%以上またはGrade3以上の副作用発現状況

安全性解析対象症例3,606例における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表11に示します。なお、Grade3以上の副作用の発現割合は15.89% (573/3,606例) でした。

また、Grade3以上の主な副作用(副作用発現症例数15例以上)は、間質性肺疾患2.77% (100/3,606例)、下痢0.80% (29/3,606例)、肺炎0.69% (25/3,606例)、肝機能異常0.67% (24/3,606例)、食欲減退及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各0.53% (19/3,606例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加0.50% (18/3,606例)、肺障害0.42% (15/3,606例) でした。

■ 表11 Grade別の副作用発現状況[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	11 (0.31)	26 (0.72)	48 (1.33)	6 (0.17)	20 (0.55)	9 (0.25)	120 (3.33)
細気管支炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
蜂巣炎	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
サイトメガロウイルス感染	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
脳炎	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
帯状疱疹	4 (0.11)	9 (0.25)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	15 (0.42)
インフルエンザ	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)
肺膿瘍	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	3 (0.08)
食道カンジダ症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
骨髄炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
爪囲炎	0 -	3 (0.08)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	4 (0.11)
腹膜炎	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	3 (0.08)
肺炎	5 (0.14)	4 (0.11)	17 (0.47)	2 (0.06)	6 (0.17)	2 (0.06)	36 (1.00)
サイトメガロウイルス性肺炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
肺炎球菌性肺炎	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
ブドウ球菌性肺炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
ウイルス性肺炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
腎盂腎炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
敗血症	0 -	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	4 (0.11)	0 -	7 (0.19)
敗血症性ショック	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	3 (0.08)	1 (0.03)	5 (0.14)
全身性カンジダ	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
尿路感染	0 -	3 (0.08)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
前庭神経炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
細菌性肺炎	0 -	5 (0.14)	6 (0.17)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	14 (0.39)
肺感染	0 -	0 -	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	3 (0.08)	9 (0.25)
ウイルス性腸炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
細菌性腸炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
感染性胸水	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0 -	0 -	4 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	7 (0.19)
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)	0 -	1 (0.03)	3 (0.08)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	7 (0.19)
結腸癌	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
悪性胸水	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
腫瘍疼痛	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
筋転移	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
悪性新生物進行	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
中枢神経系転移	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	4 (0.11)	7 (0.19)	12 (0.33)	9 (0.25)	7 (0.19)	2 (0.06)	41 (1.14)
無顆粒球症	0 -	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	3 (0.08)
貧血	3 (0.08)	5 (0.14)	7 (0.19)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	18 (0.50)
播種性血管内凝固	0 -	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	6 (0.17)	1 (0.03)	10 (0.28)
好中球減少症	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
汎血球減少症	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
血小板減少症	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
自己免疫性溶血性貧血	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)
免疫系障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)
血球貪食性リンパ組織球症	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)
内分泌障害	136 (3.77)	141 (3.91)	27 (0.75)	6 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)	315 (8.74)
副腎機能不全	4 (0.11)	18 (0.50)	12 (0.33)	1 (0.03)	1 (0.03)	4 (0.11)	40 (1.11)
甲状腺機能亢進症	55 (1.53)	20 (0.55)	2 (0.06)	0 -	0 -	3 (0.08)	80 (2.22)
下垂体機能低下症	0 -	5 (0.14)	5 (0.14)	0 -	0 -	1 (0.03)	11 (0.31)
甲状腺機能低下症	91 (2.52)	106 (2.94)	3 (0.08)	1 (0.03)	1 (0.03)	3 (0.08)	205 (5.68)
続発性副腎皮質機能不全	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
甲状腺炎	6 (0.17)	8 (0.22)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)	19 (0.53)
亜急性甲状腺炎	3 (0.08)	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
下垂体炎	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	3 (0.08)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0 -	3 (0.08)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	6 (0.17)
代謝および栄養障害	43 (1.19)	40 (1.11)	46 (1.28)	10 (0.28)	2 (0.06)	7 (0.19)	148 (4.10)
脱水	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)
高カルシウム血症	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	3 (0.08)
高血糖	3 (0.08)	3 (0.08)	8 (0.22)	0 -	0 -	0 -	14 (0.39)
高カリウム血症	4 (0.11)	1 (0.03)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	11 (0.31)
低アルブミン血症	9 (0.25)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	14 (0.39)
低カルシウム血症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
低ナトリウム血症	4 (0.11)	0 -	8 (0.22)	2 (0.06)	0 -	0 -	14 (0.39)
低リン酸血症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
食欲減退	30 (0.83)	25 (0.69)	18 (0.50)	1 (0.03)	0 -	6 (0.17)	80 (2.22)
高アマラーゼ血症	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
1型糖尿病	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	8 (0.22)
2型糖尿病	2 (0.06)	5 (0.14)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	8 (0.22)
劇症1型糖尿病	0 -	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)	0 -	0 -	5 (0.14)
精神障害	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)	6 (0.17)
自殺既遂	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
譫妄	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)
神経系障害	12 (0.33)	13 (0.36)	17 (0.47)	7 (0.19)	3 (0.08)	7 (0.19)	59 (1.64)
脳幹梗塞	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
大脳動脈塞栓症	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
脳梗塞	1 (0.03)	2 (0.06)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	0 -	9 (0.25)
脳血管発作	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)
脳血管障害	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
舞蹈病	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
認知症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
頭痛	1 (0.03)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	6 (0.17)	10 (0.28)
重症筋無力症	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)
筋無力症候群	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
末梢性ニューロパチー	7 (0.19)	6 (0.17)	3 (0.08)	0 -	0 -	2 (0.06)	18 (0.50)
末梢性運動ニューロパチー	0 -	2 (0.06)	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	4 (0.11)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	5 (0.14)
痙攣発作	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	4 (0.11)
認知障害	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
塞栓性脳梗塞	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
辺縁系脳炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
眼障害	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)
眼瞼炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
ドライアイ	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
眼瞼機能障害	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
心臓障害	1 (0.03)	1 (0.03)	6 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)	1 (0.03)	14 (0.39)
急性心筋梗塞	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
不安定狭心症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
心不全	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
急性心不全	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
慢性心不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
心嚢液貯留	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)
上室性頻脈	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
左室機能不全	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
急性冠動脈症候群	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
心障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
血管障害	2 (0.06)	10 (0.28)	9 (0.25)	3 (0.08)	1 (0.03)	4 (0.11)	29 (0.80)
大動脈解離	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
静脈塞栓症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.08)
高血圧	1 (0.03)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	8 (0.22)
低血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	3 (0.08)
上大静脈症候群	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
深部静脈血栓症	1 (0.03)	4 (0.11)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	8 (0.22)
トルソー症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	2 (0.06)
塞栓症	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (1.86)	139 (3.85)	100 (2.77)	25 (0.69)	50 (1.39)	13 (0.36)	394 (10.93)
急性呼吸不全	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
喘息	0 (0.00)	4 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.14)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
呼吸困難	0 (0.00)	1 (0.03)	6 (0.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	8 (0.22)
咯血	0 (0.00)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	3 (0.08)	1 (0.03)	7 (0.19)
低酸素症	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
間質性肺疾患	51 (1.41)	78 (2.16)	57 (1.58)	16 (0.44)	27 (0.75)	4 (0.11)	233 (6.46)
肺障害	3 (0.08)	10 (0.28)	5 (0.14)	4 (0.11)	6 (0.17)	3 (0.08)	31 (0.86)
非心原性肺水腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
咽頭浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	2 (0.06)
胸水	1 (0.03)	9 (0.25)	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	3 (0.08)	17 (0.47)
誤嚥性肺炎	0 (0.00)	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 (0.00)	6 (0.17)
肺臓炎	10 (0.28)	18 (0.50)	10 (0.28)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	43 (1.19)
気胸	1 (0.03)	4 (0.11)	4 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.03)	2 (0.06)	12 (0.33)
肺胞出血	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
肺塞栓症	0 (0.00)	1 (0.03)	4 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	7 (0.19)
肺線維症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)
肺出血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	0 (0.00)	3 (0.08)
肺水腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
呼吸不全	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)
喘鳴	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
気管支胸膜瘻	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
気管支浮腫	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
食道気管支瘻	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
びまん性肺胞障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
閉塞性気道障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
器質化肺炎	3 (0.08)	14 (0.39)	7 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	26 (0.72)
胃腸障害	96 (2.66)	100 (2.77)	58 (1.61)	11 (0.31)	5 (0.14)	14 (0.39)	284 (7.88)
腹痛	2 (0.06)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.14)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
大腸炎	4 (0.11)	17 (0.47)	8 (0.22)	3 (0.08)	2 (0.06)	0 -	34 (0.94)
潰瘍性大腸炎	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
便秘	8 (0.22)	6 (0.17)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)	17 (0.47)
下痢	70 (1.94)	53 (1.47)	26 (0.72)	2 (0.06)	1 (0.03)	8 (0.22)	160 (4.44)
腸炎	1 (0.03)	2 (0.06)	4 (0.11)	0 -	0 -	1 (0.03)	8 (0.22)
胃出血	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
胃炎	0 -	2 (0.06)	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)
出血性胃炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
胃十二指腸潰瘍	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
胃腸出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
消化管穿孔	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
イレウス	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
麻痺性イレウス	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
腸管穿孔	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)
腸重積症	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
吸収不良	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
メレナ	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	3 (0.08)
悪心	23 (0.64)	18 (0.50)	4 (0.11)	0 -	0 -	3 (0.08)	48 (1.33)
口内炎	5 (0.14)	8 (0.22)	4 (0.11)	0 -	0 -	3 (0.08)	20 (0.55)
嘔吐	12 (0.33)	3 (0.08)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)	18 (0.50)
下部消化管出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
機械的イレウス	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)
蛋白漏出性胃腸症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
胃粘膜病変	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
肝胆道系障害	43 (1.19)	23 (0.64)	25 (0.69)	6 (0.17)	6 (0.17)	6 (0.17)	109 (3.02)
胆管炎	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	7 (0.19)
急性胆管炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
硬化性胆管炎	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
急性胆嚢炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
肝機能異常	37 (1.03)	20 (0.55)	16 (0.44)	4 (0.11)	4 (0.11)	6 (0.17)	87 (2.41)
黄疸	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
肝障害	4 (0.11)	2 (0.06)	5 (0.14)	0 -	0 -	2 (0.06)	13 (0.36)
胆汁性嚢胞	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
薬物性肝障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	118 (3.27)	74 (2.05)	35 (0.97)	3 (0.08)	0 -	19 (0.53)	249 (6.91)
び瘡様皮膚炎	8 (0.22)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	10 (0.28)
全身性剥脱性皮膚炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
皮膚筋炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
薬疹	0 -	3 (0.08)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)
皮膚乾燥	14 (0.39)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	17 (0.47)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
多形紅斑	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)
固定疹	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
皮膚疼痛	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
類天疱瘡	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)
そう痒症	34 (0.94)	21 (0.58)	1 (0.03)	0 -	0 -	6 (0.17)	62 (1.72)
乾癬	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)	5 (0.14)
電撃性紫斑病	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
発疹	69 (1.91)	42 (1.16)	11 (0.31)	0 -	0 -	12 (0.33)	134 (3.72)
全身性皮疹	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
皮膚障害	5 (0.14)	4 (0.11)	3 (0.08)	1 (0.03)	0 -	0 -	13 (0.36)
皮膚びらん	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
蕁麻疹	2 (0.06)	2 (0.06)	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	7 (0.19)
全身紅斑	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
全身性そう痒症	2 (0.06)	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	4 (0.11)
腫瘍随伴性天疱瘡	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
中毒性皮疹	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
筋骨格系および結合組織障害	11 (0.31)	13 (0.36)	10 (0.28)	1 (0.03)	0 -	7 (0.19)	42 (1.16)
関節痛	7 (0.19)	5 (0.14)	3 (0.08)	0 -	0 -	4 (0.11)	19 (0.53)
筋力低下	1 (0.03)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	3 (0.08)	7 (0.19)
筋炎	3 (0.08)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	8 (0.22)
リウマチ性多発筋痛	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	3 (0.08)
横紋筋融解症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
関節リウマチ	0 -	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	5 (0.14)
腎および尿路障害	15 (0.42)	17 (0.47)	7 (0.19)	3 (0.08)	3 (0.08)	3 (0.08)	48 (1.33)
出血性膀胱炎	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
蛋白尿	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
腎障害	6 (0.17)	7 (0.19)	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	16 (0.44)
尿細管間質性腎炎	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)
腎機能障害	9 (0.25)	6 (0.17)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	21 (0.58)
急性腎障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
気管食道瘻	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	138 (3.83)	57 (1.58)	12 (0.33)	2 (0.06)	7 (0.19)	40 (1.11)	256 (7.10)
胸痛	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
死亡	0 -	0 -	0 -	0 -	5 (0.14)	0 -	5 (0.14)
疲労	15 (0.42)	6 (0.17)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	23 (0.64)
歩行障害	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
倦怠感	52 (1.44)	34 (0.94)	7 (0.19)	0 -	2 (0.06)	14 (0.39)	109 (3.02)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
末梢性浮腫	8 (0.22)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	11 (0.31)
発熱	78 (2.16)	20 (0.55)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	28 (0.78)	128 (3.55)
全身健康状態悪化	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
臨床検査	125 (3.47)	41 (1.14)	46 (1.28)	12 (0.33)	2 (0.06)	10 (0.28)	236 (6.54)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (1.44)	22 (0.61)	14 (0.39)	4 (0.11)	0 -	0 -	92 (2.55)
アミラーゼ増加	4 (0.11)	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	9 (0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	76 (2.11)	22 (0.61)	13 (0.36)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	117 (3.24)
血中ビリルビン増加	5 (0.14)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	10 (0.28)
血中コルチコトロピン減少	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.11)	5 (0.14)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	2 (0.06)	14 (0.39)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.11)	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	6 (0.17)
C-反応性蛋白増加	10 (0.28)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	0 -	6 (0.17)	22 (0.61)
好酸球数増加	5 (0.14)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	7 (0.19)
フィブリンDダイマー増加	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	33 (0.92)	6 (0.17)	15 (0.42)	3 (0.08)	0 -	1 (0.03)	58 (1.61)
リンパ球数減少	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
好中球数減少	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	0 -	0 -	6 (0.17)
血小板数減少	5 (0.14)	1 (0.03)	3 (0.08)	0 -	0 -	1 (0.03)	10 (0.28)
白血球数減少	3 (0.08)	3 (0.08)	3 (0.08)	0 -	0 -	1 (0.03)	10 (0.28)
トランスアミナーゼ上昇	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (0.89)	7 (0.19)	12 (0.33)	0 -	0 -	1 (0.03)	52 (1.44)
肝酵素上昇	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
傷害、中毒および処置合併症	90 (2.50)	36 (1.00)	9 (0.25)	2 (0.06)	2 (0.06)	3 (0.08)	142 (3.94)
転倒	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)
大腿骨頸部骨折	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
放射線性肺臓炎	5 (0.14)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	13 (0.36)
注入に伴う反応	86 (2.38)	32 (0.89)	6 (0.17)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	127 (3.52)
脊柱損傷	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

1) 高齢者(75歳以上)

安全性解析対象症例3,606例のうち75歳以上の高齢者は657例でした。高齢者(75歳以上)における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表12に示します。なお、高齢者におけるGrade3以上の副作用の発現割合は16.44%(108/657例)でした。また、Grade3以上の主な副作用(副作用発現症例数5例以上)は、間質性肺疾患3.35%(22/657例)、肺炎1.22%(8/657例)、下痢0.91%(6/657例)、肝機能異常0.76%(5/657例)であり、高齢者(75歳以上)に特有と考えられる副作用の発現は認められませんでした。

■ 表12 Grade別の副作用発現状況(高齢者:75歳以上)[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	2(0.30)	3(0.46)	10(1.52)	2(0.30)	2(0.30)	1(0.15)	20(3.04)
細気管支炎	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)
蜂巣炎	0 -	1(0.15)	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	2(0.30)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)
脳炎	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)
骨髄炎	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)
腹膜炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	1(0.15)
肺炎	2(0.30)	0 -	7(1.07)	0 -	1(0.15)	0 -	10(1.52)
敗血症	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	1(0.15)	0 -	2(0.30)
尿路感染	0 -	2(0.30)	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	3(0.46)
肺感染	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	1(0.15)	2(0.30)
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)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	1(0.15)
中枢神経系転移	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	1(0.15)
血液およびリンパ系障害	0 -	1(0.15)	2(0.30)	2(0.30)	1(0.15)	1(0.15)	7(1.07)
貧血	0 -	1(0.15)	2(0.30)	0 -	0 -	1(0.15)	4(0.61)
汎血球減少症	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	1(0.15)
自己免疫性溶血性貧血	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	1(0.15)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	1(0.15)
内分泌障害	15(2.28)	25(3.81)	6(0.91)	1(0.15)	0 -	1(0.15)	48(7.31)
副腎機能不全	0 -	3(0.46)	2(0.30)	1(0.15)	0 -	1(0.15)	7(1.07)
甲状腺機能亢進症	2(0.30)	3(0.46)	2(0.30)	0 -	0 -	0 -	7(1.07)
下垂体機能低下症	0 -	0 -	2(0.30)	0 -	0 -	1(0.15)	3(0.46)
甲状腺機能低下症	15(2.28)	21(3.20)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)	37(5.63)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0 -	1(0.15)	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	2(0.30)
代謝および栄養障害	8(1.22)	5(0.76)	9(1.37)	0 -	0 -	1(0.15)	23(3.50)
高血糖	0 -	1(0.15)	4(0.61)	0 -	0 -	0 -	5(0.76)
低ナトリウム血症	2(0.30)	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	3(0.46)
食欲減退	6(0.91)	4(0.61)	3(0.46)	0 -	0 -	1(0.15)	14(2.13)
高アマラーゼ血症	0 -	0 -	1(0.15)	0 -	0 -	0 -	1(0.15)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
精神障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	1 (0.15)
譫妄	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	1 (0.15)
神経系障害	0 -	2 (0.30)	4 (0.61)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	8 (1.22)
脳梗塞	0 -	1 (0.15)	2 (0.30)	0 -	0 -	0 -	3 (0.46)
脳血管障害	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
認知症	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
重症筋無力症	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	1 (0.15)
末梢性運動ニューロパチー	0 -	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	2 (0.30)
認知障害	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
心臓障害	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.30)	0 -	2 (0.30)
慢性心不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
心障害	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (1.98)	29 (4.41)	20 (3.04)	4 (0.61)	11 (1.67)	2 (0.30)	79 (12.02)
呼吸困難	0 -	0 -	2 (0.30)	0 -	0 -	1 (0.15)	3 (0.46)
間質性肺疾患	10 (1.52)	20 (3.04)	12 (1.83)	3 (0.46)	7 (1.07)	0 -	52 (7.91)
肺障害	0 -	0 -	1 (0.15)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	3 (0.46)
胸水	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	1 (0.15)	2 (0.30)	4 (0.61)
誤嚥性肺炎	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	2 (0.30)
肺臓炎	3 (0.46)	4 (0.61)	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)	0 -	9 (1.37)
気胸	1 (0.15)	1 (0.15)	2 (0.30)	0 -	0 -	2 (0.30)	6 (0.91)
器質性肺炎	0 -	3 (0.46)	2 (0.30)	0 -	0 -	0 -	5 (0.76)
胃腸障害	14 (2.13)	14 (2.13)	13 (1.98)	0 -	2 (0.30)	3 (0.46)	46 (7.00)
腹痛	1 (0.15)	0 -	2 (0.30)	0 -	0 -	0 -	3 (0.46)
大腸炎	1 (0.15)	3 (0.46)	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	5 (0.76)
潰瘍性大腸炎	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
下痢	13 (1.98)	10 (1.52)	6 (0.91)	0 -	0 -	1 (0.15)	30 (4.57)
腸炎	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
出血性胃炎	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
イレウス	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
メレナ	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
口内炎	1 (0.15)	2 (0.30)	1 (0.15)	0 -	0 -	2 (0.30)	6 (0.91)
下部消化管出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
肝胆道系障害	4 (0.61)	2 (0.30)	5 (0.76)	0 -	1 (0.15)	2 (0.30)	14 (2.13)
胆管炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
肝機能異常	4 (0.61)	2 (0.30)	5 (0.76)	0 -	0 -	2 (0.30)	13 (1.98)
皮膚および皮下組織障害	17 (2.59)	8 (1.22)	8 (1.22)	1 (0.15)	0 -	5 (0.76)	39 (5.94)
そう痒症	4 (0.61)	4 (0.61)	1 (0.15)	0 -	0 -	3 (0.46)	12 (1.83)
発疹	14 (2.13)	5 (0.76)	4 (0.61)	0 -	0 -	3 (0.46)	26 (3.96)
全身性皮疹	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
皮膚びらん	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	1 (0.15)
全身紅斑	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
全身性そう痒症	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
筋骨格系および結合組織障害	0 -	0 -	3 (0.46)	0 -	0 -	0 -	3 (0.46)
リウマチ性多発筋痛	0 -	0 -	2 (0.30)	0 -	0 -	0 -	2 (0.30)
関節リウマチ	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (3.96)	7 (1.07)	3 (0.46)	0 -	1 (0.15)	8 (1.22)	45 (6.85)
胸痛	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
倦怠感	11 (1.67)	6 (0.91)	2 (0.30)	0 -	1 (0.15)	5 (0.76)	25 (3.81)
発熱	19 (2.89)	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	4 (0.61)	24 (3.65)
臨床検査	18 (2.74)	7 (1.07)	6 (0.91)	2 (0.30)	1 (0.15)	0 -	34 (5.18)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.07)	4 (0.61)	2 (0.30)	1 (0.15)	0 -	0 -	14 (2.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.98)	5 (0.76)	2 (0.30)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	22 (3.35)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.91)	1 (0.15)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	0 -	9 (1.37)
好中球数減少	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	0 -	3 (0.46)
血小板数減少	2 (0.30)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	4 (0.61)
白血球数減少	2 (0.30)	2 (0.30)	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	5 (0.76)
トランスアミナーゼ上昇	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.61)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	0 -	0 -	6 (0.91)
傷害、中毒および処置合併症	10 (1.52)	10 (1.52)	1 (0.15)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	23 (3.50)
転倒	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
大腿骨頸部骨折	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.15)	0 -	1 (0.15)
注入に伴う反応	10 (1.52)	10 (1.52)	1 (0.15)	1 (0.15)	0 -	0 -	22 (3.35)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

2)PS

安全性解析対象症例3,606例のうちPS2以上(809例)における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表13に示します。なお、PS2以上におけるGrade3以上の副作用の発現割合は17.80%(144/809例)でした。また、Grade3以上の主な副作用(副作用発現症例数5例以上)は、間質性肺疾患3.21%(26/809例)、肺炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各0.74%(6/809例)、細菌性肺炎、肺臓炎、肝機能異常、倦怠感及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各0.62%(5/809例)でした。

■ 表13 Grade別の副作用発現状況(PS2以上)[1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	0 -	1(0.12)	19(2.35)	2(0.25)	4(0.49)	1(0.12)	27(3.34)
脳炎	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
肺膿瘍	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
食道カンジダ症	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
骨髄炎	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
腹膜炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)
肺炎	0 -	1(0.12)	5(0.62)	0 -	1(0.12)	0 -	7(0.87)
肺炎球菌性肺炎	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
ブドウ球菌性肺炎	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
敗血症	0 -	0 -	1(0.12)	1(0.12)	0 -	0 -	2(0.25)
敗血症性ショック	0 -	0 -	0 -	0 -	2(0.25)	0 -	2(0.25)
尿路感染	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
細菌性肺炎	0 -	0 -	4(0.49)	1(0.12)	0 -	0 -	5(0.62)
肺感染	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)	2(0.25)
細菌性腸炎	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0 -	0 -	2(0.25)	0 -	0 -	0 -	2(0.25)
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)	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
筋転移	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
血液およびリンパ系障害	0 -	0 -	3(0.37)	2(0.25)	2(0.25)	0 -	7(0.87)
貧血	0 -	0 -	3(0.37)	0 -	0 -	0 -	3(0.37)
播種性血管内凝固	0 -	0 -	0 -	0 -	2(0.25)	0 -	2(0.25)
汎血球減少症	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
内分泌障害	16(1.98)	13(1.61)	2(0.25)	0 -	0 -	1(0.12)	32(3.96)
副腎機能不全	0 -	2(0.25)	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	3(0.37)
甲状腺機能低下症	17(2.10)	11(1.36)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	29(3.58)
続発性甲状腺機能低下症	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
代謝および栄養障害	4(0.49)	4(0.49)	5(0.62)	3(0.37)	0 -	2(0.25)	18(2.22)
高血糖	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
高カルシウム血症	0 -	0 -	1(0.12)	1(0.12)	0 -	0 -	2(0.25)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
低アルブミン血症	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
低ナトリウム血症	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
食欲減退	4(0.49)	4(0.49)	1(0.12)	1(0.12)	0 -	2(0.25)	12(1.48)
1型糖尿病	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
神経系障害	0 -	1(0.12)	5(0.62)	0 -	0 -	0 -	6(0.74)
脳梗塞	0 -	1(0.12)	2(0.25)	0 -	0 -	0 -	3(0.37)
脳血管発作	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
末梢性運動ニューロパチー	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
痙攣発作	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
認知障害	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
眼障害	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
眼瞼炎	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
ドライアイ	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
心臓障害	0 -	0 -	1(0.12)	1(0.12)	0 -	0 -	2(0.25)
不安定狭心症	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
急性冠動脈症候群	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
血管障害	0 -	1(0.12)	1(0.12)	0 -	1(0.12)	0 -	3(0.37)
上大静脈症候群	0 -	1(0.12)	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	2(0.25)
トルソー症候群	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(0.99)	21(2.60)	23(2.84)	11(1.36)	19(2.35)	4(0.49)	86(10.63)
急性呼吸不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)
慢性閉塞性肺疾患	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)
呼吸困難	0 -	0 -	2(0.25)	0 -	0 -	1(0.12)	3(0.37)
喀血	0 -	0 -	0 -	0 -	2(0.25)	1(0.12)	3(0.37)
低酸素症	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
間質性肺疾患	6(0.74)	11(1.36)	12(1.48)	7(0.87)	7(0.87)	1(0.12)	44(5.44)
肺障害	0 -	3(0.37)	0 -	2(0.25)	2(0.25)	1(0.12)	8(0.99)
非心原性肺水腫	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
咽頭浮腫	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)	2(0.25)
胸水	0 -	2(0.25)	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	6(0.74)
誤嚥性肺炎	0 -	2(0.25)	0 -	1(0.12)	2(0.25)	0 -	5(0.62)
肺臓炎	1(0.12)	2(0.25)	4(0.49)	0 -	1(0.12)	0 -	8(0.99)
肺線維症	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
肺出血	0 -	0 -	0 -	0 -	2(0.25)	0 -	2(0.25)
喘鳴	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
気管支胸膜瘻	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
閉塞性気道障害	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
器質化肺炎	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	3(0.37)
胃腸障害	16(1.98)	19(2.35)	8(0.99)	4(0.49)	4(0.49)	4(0.49)	55(6.80)
大腸炎	1(0.12)	2(0.25)	1(0.12)	2(0.25)	1(0.12)	0 -	7(0.87)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
便秘	0 (0.00)	1 (0.12)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)
下痢	14 (1.73)	10 (1.24)	4 (0.49)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)	30 (3.71)
腸炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
出血性胃炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
胃腸出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)
消化管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)
腸管穿孔	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
メレナ	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	2 (0.25)
悪心	1 (0.12)	7 (0.87)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)	10 (1.24)
嘔吐	3 (0.37)	1 (0.12)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (0.62)
下部消化管出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)
機械的イレウス	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
肝胆道系障害	8 (0.99)	8 (0.99)	6 (0.74)	0 (0.00)	2 (0.25)	1 (0.12)	25 (3.09)
胆管炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
急性胆嚢炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
肝機能異常	6 (0.74)	8 (0.99)	4 (0.49)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	19 (2.35)
肝障害	2 (0.25)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	4 (0.49)
胆汁性嚢胞	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	8 (0.99)	4 (0.49)	7 (0.87)	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)	21 (2.60)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
多形紅斑	0 (0.00)	1 (0.12)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)
発疹	5 (0.62)	3 (0.37)	2 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	11 (1.36)
皮膚障害	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)
皮膚びらん	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
中毒性表皮壊死融解症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
全身紅斑	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
全身性そう痒症	2 (0.25)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.37)
中毒性皮疹	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)
関節痛	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
横紋筋融解症	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
腎および尿路障害	2 (0.25)	6 (0.74)	1 (0.12)	1 (0.12)	2 (0.25)	1 (0.12)	13 (1.61)
腎障害	1 (0.12)	3 (0.37)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	6 (0.74)
腎機能障害	1 (0.12)	3 (0.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)	0 (0.00)	6 (0.74)
急性腎障害	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (1.98)	12 (1.48)	5 (0.62)	1 (0.12)	4 (0.49)	17 (2.10)	55 (6.80)
死亡	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.25)	0 (0.00)	2 (0.25)
歩行障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.12)
倦怠感	7 (0.87)	9 (1.11)	3 (0.37)	0 (0.00)	2 (0.25)	6 (0.74)	27 (3.34)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
発熱	10(1.24)	3(0.37)	1(0.12)	0 -	0 -	12(1.48)	26(3.21)
全身健康状態悪化	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
臨床検査	12(1.48)	5(0.62)	10(1.24)	4(0.49)	0 -	1(0.12)	32(3.96)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(1.11)	4(0.49)	5(0.62)	1(0.12)	0 -	0 -	19(2.35)
アミラーゼ増加	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)	2(0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(1.36)	7(0.87)	2(0.25)	2(0.25)	0 -	0 -	22(2.72)
フィブリンDダイマー増加	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	1(0.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(0.62)	0 -	3(0.37)	2(0.25)	0 -	1(0.12)	11(1.36)
好中球数減少	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	1(0.12)
血小板数減少	1(0.12)	0 -	2(0.25)	0 -	0 -	0 -	3(0.37)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.12)	3(0.37)	4(0.49)	0 -	0 -	0 -	8(0.99)
傷害、中毒および処置合併症	18(2.22)	5(0.62)	2(0.25)	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	28(3.46)
転倒	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)
大腿骨頸部骨折	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.12)	0 -	1(0.12)
放射線性肺臓炎	1(0.12)	0 -	1(0.12)	0 -	0 -	0 -	2(0.25)
注入に伴う反応	17(2.10)	5(0.62)	1(0.12)	1(0.12)	0 -	1(0.12)	25(3.09)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

PS3以上(200例)におけるGrade3以上の主な副作用(副作用発現症例数3例以上)は、間質性肺疾患3.00%(6/200例)、肺炎1.50%(3/200例)でした。PS3以上における副作用発現割合について、1%以上またはGrade3以上の事象が1事象以上認められた副作用を表14に示します。

■ 表14 Grade別の副作用発現状況(PS3以上) [1%以上またはGrade3以上]

副作用の種類	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
感染症および寄生虫症	0 -	1(0.50)	3(1.50)	0 -	3(1.50)	0 -	7(3.50)
腹膜炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	1(0.50)
肺炎	0 -	1(0.50)	2(1.00)	0 -	1(0.50)	0 -	4(2.00)
敗血症性ショック	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	1(0.50)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	0 -	0 -	1(0.50)
血液およびリンパ系障害	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	1(0.50)	0 -	2(1.00)
播種性血管内凝固	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	1(0.50)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	0 -	1(0.50)
内分泌障害	4(2.00)	1(0.50)	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	6(3.00)
甲状腺機能亢進症	2(1.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	3(1.50)
甲状腺機能低下症	2(1.00)	1(0.50)	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	4(2.00)
代謝および栄養障害	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	0 -	1(0.50)
高カルウム血症	0 -	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	0 -	1(0.50)
神経系障害	0 -	0 -	2(1.00)	0 -	0 -	0 -	2(1.00)
脳梗塞	0 -	0 -	1(0.50)	0 -	0 -	0 -	1(0.50)

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
脳血管発作	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
眼障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)
眼瞼炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)
ドライアイ	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)
心臓障害	0 -	0 -	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	0 -	2 (1.00)
不安定狭心症	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
急性冠動脈症候群	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.00)	4 (2.00)	2 (1.00)	1 (0.50)	10 (5.00)	0 -	19 (9.50)
急性呼吸不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
慢性閉塞性肺疾患	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
呼吸困難	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
間質性肺疾患	2 (1.00)	2 (1.00)	1 (0.50)	1 (0.50)	4 (2.00)	0 -	10 (5.00)
胸水	0 -	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)	0 -	3 (1.50)
誤嚥性肺炎	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	2 (1.00)
肺臓炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
肺出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
胃腸障害	5 (2.50)	4 (2.00)	0 -	1 (0.50)	2 (1.00)	2 (1.00)	14 (7.00)
大腸炎	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	2 (1.00)
下痢	5 (2.50)	3 (1.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	9 (4.50)
消化管穿孔	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
悪心	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	2 (1.00)
嘔吐	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (1.00)
下部消化管出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
肝胆道系障害	1 (0.50)	4 (2.00)	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	6 (3.00)
肝機能異常	1 (0.50)	4 (2.00)	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	6 (3.00)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.00)	0 -	2 (1.00)	0 -	0 -	1 (0.50)	5 (2.50)
発疹	2 (1.00)	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)	4 (2.00)
皮膚びらん	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
全身紅斑	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
全身性そう痒症	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
筋骨格系および結合組織障害	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
関節痛	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
腎および尿路障害	0 -	2 (1.00)	0 -	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	4 (2.00)
腎機能障害	0 -	2 (1.00)	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	3 (1.50)
急性腎障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.50)	4 (2.00)	2 (1.00)	0 -	1 (0.50)	4 (2.00)	14 (7.00)
歩行障害	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
倦怠感	1 (0.50)	3 (1.50)	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)	1 (0.50)	7 (3.50)
発熱	3 (1.50)	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	3 (1.50)	7 (3.50)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

副作用の種類	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	合計
臨床検査	4 (2.00)	0 -	1 (0.50)	2 (1.00)	0 -	1 (0.50)	8 (4.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.50)	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	3 (1.50)
アミラーゼ増加	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)	2 (1.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 -	2 (1.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (1.00)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (1.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (1.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.50)	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)	3 (1.50)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 -	0 -	2 (1.00)	0 -	0 -	0 -	2 (1.00)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.00)	1 (0.50)	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)	1 (0.50)	8 (4.00)
転倒	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
大腿骨頸部骨折	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	1 (0.50)
放射線性肺臓炎	0 -	0 -	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)
注入に伴う反応	4 (2.00)	1 (0.50)	0 -	0 -	0 -	1 (0.50)	6 (3.00)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

(3) 副作用による死亡理由

安全性解析対象症例3,606例のうち、副作用による死亡は96例(事象として121事象)でした。副作用による死亡理由の内訳を表15に示します。

副作用による死亡理由の内訳は、間質性肺疾患によるものが27例と最も多く、次いで播種性血管内凝固、肺炎及び肺障害が各6例、死亡が5例でした。

■ 表15 副作用による死亡理由の内訳

副作用名	事象数
間質性肺疾患	27
播種性血管内凝固	6
肺炎	6
肺障害	6
死亡	5
肝機能異常	4
敗血症	4
敗血症性ショック	3
咯血	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2
胸水	2
倦怠感	2
誤嚥性肺炎	2
腎機能障害	2
大腸炎	2
肺出血	2
肺臓炎	2
腹膜炎	2

副作用名(各1事象)	
1型糖尿病	自己免疫性溶血性貧血
サイトメガロウイルス感染	自殺既遂
サイトメガロウイルス性肺炎	消化管穿孔
トルソー症候群	心障害
メレナ	腎盂腎炎
悪性新生物進行	大腿骨頸部骨折
胃腸出血	胆管炎
下部消化管出血	胆汁性嚢胞
下痢	転倒
気胸	脳血管障害
急性冠動脈症候群	肺塞栓症
急性呼吸不全	肺水腫
急性腎障害	肺膿瘍
結腸癌	副腎機能不全
呼吸不全	辺縁系脳炎
甲状腺機能低下症	放射線性肺臓炎
高カルシウム血症	慢性心不全
塞栓性脳梗塞	慢性閉塞性肺疾患
細菌性肺炎	

(4) 患者背景要因別副作用発現状況

安全性解析対象症例3,606例における患者背景要因別副作用発現状況を表16に示します。なお、検定はFisherの正確検定、Wilcoxon順位和検定、 χ^2 検定のいずれかを用いて、有意水準は両側5%としました。有意差が認められた項目について、副作用の発現状況を検討した結果、特に問題は認められませんでした。

■ 表16 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
安全性解析対象症例		3,606	1,698	(47.09)	[45.45, 48.73]	
性別	男	2,595 (71.96)	1,227	(47.28)	[45.35, 49.23]	p=0.7105 N.S. F
	女	1,011 (28.04)	471	(46.59)	[43.48, 49.72]	
年齢(歳)	15~65未満	1,353 (37.52)	642	(47.45)	[44.76, 50.15]	p=0.8827 N.S. W
	65~75未満	1,596 (44.26)	744	(46.62)	[44.15, 49.10]	
	75以上	657 (18.22)	312	(47.49)	[43.61, 51.39]	
入院・外来	入院	2,098 (58.18)	980	(46.71)	[44.56, 48.87]	p=0.6120 N.S. F
	外来	1,508 (41.82)	718	(47.61)	[45.07, 50.17]	
PS	0	879 (24.38)	412	(46.87)	[43.53, 50.23]	p=0.0410 * W
	1	1,917 (53.16)	950	(49.56)	[47.29, 51.82]	
	2	609 (16.89)	251	(41.22)	[37.27, 45.24]	
	3	179 (4.96)	79	(44.13)	[36.73, 51.73]	
	4	21 (0.58)	6	(28.57)	[11.28, 52.18]	
	不明	1 (0.03)	0	—		
身長(cm)	150未満	263 (7.29)	124	(47.15)	[40.99, 53.37]	p=0.9616 N.S. W
	150~160未満	930 (25.79)	433	(46.56)	[43.31, 49.83]	
	160~170未満	1,532 (42.48)	733	(47.85)	[45.32, 50.38]	
	170~180未満	743 (20.60)	340	(45.76)	[42.13, 49.42]	
	180以上	61 (1.69)	33	(54.10)	[40.85, 66.94]	
	不明	77 (2.14)	35	(45.45)		
体重(kg)	50未満	958 (26.57)	446	(46.56)	[43.36, 49.77]	p=0.7021 N.S. W
	50~60未満	1,176 (32.61)	552	(46.94)	[44.05, 49.84]	
	60~70未満	931 (25.82)	453	(48.66)	[45.40, 51.92]	
	70~80未満	351 (9.73)	160	(45.58)	[40.29, 50.96]	
	80以上	155 (4.30)	73	(47.10)	[39.04, 55.27]	
	不明	35 (0.97)	14	(40.00)		
BMI(kg/m ²)	18.5未満	675 (18.72)	314	(46.52)	[42.70, 50.36]	p=0.9526 N.S. W
	18.5以上25未満	2,284 (63.34)	1,087	(47.59)	[45.53, 49.66]	
	25以上	561 (15.56)	259	(46.17)	[41.98, 50.39]	
	不明	86 (2.38)	38	(44.19)		

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
喫煙歴	無	871 (24.15)	371	(42.59)	[39.28, 45.96]	p=0.0020 * F
	有	2,661 (73.79)	1,295	(48.67)	[46.75, 50.58]	
	不明	74 (2.05)	32	(43.24)		
飲酒歴	なし	1,413 (39.18)	633	(44.80)	[42.18, 47.44]	p=0.1076 N.S. x
	現在飲酒あり	763 (21.16)	376	(49.28)	[45.67, 52.89]	
	現在飲酒なし	719 (19.94)	323	(44.92)	[41.25, 48.64]	
	不明	711 (19.72)	366	(51.48)		
病歴の有無	無	1,300 (36.05)	485	(37.31)	[34.67, 40.00]	p<0.0001 * F
	有	2,300 (63.78)	1,211	(52.65)	[50.59, 54.71]	
	不明	6 (0.17)	2	(33.33)		
病歴：肝臓	無	3,374 (93.57)	1,573	(46.62)	[44.93, 48.32]	p=0.0238 * F
	有	228 (6.32)	124	(54.39)	[47.68, 60.98]	
	不明	4 (0.11)	1	(25.00)		
病歴：腎臓	無	3,430 (95.12)	1,602	(46.71)	[45.02, 48.39]	p=0.0343 * F
	有	172 (4.77)	95	(55.23)	[47.48, 62.81]	
	不明	4 (0.11)	1	(25.00)		
病歴：心臓	無	3,354 (93.01)	1,562	(46.57)	[44.87, 48.28]	p=0.0260 * F
	有	252 (6.99)	136	(53.97)	[47.60, 60.24]	
病歴：肺	無	2,642 (73.27)	1,153	(43.64)	[41.74, 45.56]	p<0.0001 * F
	有	959 (26.59)	544	(56.73)	[53.52, 59.89]	
	不明	5 (0.14)	1	(20.00)		
病歴：甲状腺	無	3,433 (95.20)	1,590	(46.32)	[44.64, 48.00]	p<0.0001 * F
	有	168 (4.66)	107	(63.69)	[55.93, 70.96]	
	不明	5 (0.14)	1	(20.00)		
病歴：悪性腫瘍	無	3,077 (85.33)	1,434	(46.60)	[44.83, 48.39]	p=0.1427 N.S. F
	有	525 (14.56)	263	(50.10)	[45.73, 54.46]	
	不明	4 (0.11)	1	(25.00)		
病歴：自己免疫疾患	無	3,473 (96.31)	1,632	(46.99)	[45.32, 48.67]	p=0.5286 N.S. F
	有	128 (3.55)	64	(50.00)	[41.04, 58.96]	
	不明	5 (0.14)	2	(40.00)		
非小細胞肺癌の組織型	腺癌	2,350 (65.17)	1,079	(45.91)	[43.88, 47.95]	p=0.2717 N.S. x
	扁平上皮癌	1,000 (27.73)	487	(48.70)	[45.56, 51.85]	
	大細胞癌	43 (1.19)	20	(46.51)	[31.18, 62.35]	
	腺癌+扁平上皮癌	20 (0.55)	11	(55.00)	[31.53, 76.94]	
	腺癌+大細胞癌	5 (0.14)	1	(20.00)	[0.51, 71.64]	
	扁平上皮癌+大細胞癌	1 (0.03)	1	(100.00)	[2.50, 100.00]	
	その他	185 (5.13)	97	(52.43)	[44.98, 59.81]	
	不明	2 (0.06)	2	(100.00)		

1) 正確法に基づく方法によって算出しました。

2) F: Fisherの正確検定 W: Wilcoxon順位和検定 x: χ^2 検定 N.S.: $p \geq 0.05$, *: $p < 0.05$

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
安全性解析対象症例		3,606	1,698	(47.09)	[45.45, 48.73]	
病期分類	ⅢA	225 (6.24)	115	(51.11)	[44.38, 57.81]	p=0.6059 N.S. x
	ⅢB	284 (7.88)	137	(48.24)	[42.30, 54.22]	
	Ⅳ	2,806 (77.81)	1,310	(46.69)	[44.83, 48.55]	
	その他	274 (7.60)	131	(47.81)	[41.77, 53.90]	
	不明	17 (0.47)	5	(29.41)		
転移	無	656 (18.19)	322	(49.09)	[45.20, 52.98]	p=0.2983 N.S. F
	有	2,872 (79.65)	1,343	(46.76)	[44.92, 48.61]	
	不明	78 (2.16)	33	(42.31)		
胸部画像検査 (X線) の異常所見 ³⁾ n=3,522	無	3,008 (85.41)	1,356	(45.08)	[43.29, 46.88]	p<0.0001 * F
	有	492 (13.97)	281	(57.11)	[52.61, 61.53]	
	不明	22 (0.62)	14	(63.64)		
胸部画像検査 (CT) の異常所見 ³⁾ n=3,437	無	2,652 (77.16)	1,169	(44.08)	[42.18, 45.99]	p<0.0001 * F
	有	778 (22.64)	444	(57.07)	[53.51, 60.58]	
	不明	7 (0.20)	3	(42.86)		
胸部画像検査 (MRI) の異常所見 ³⁾ n=170	無	164 (96.47)	72	(43.90)	[36.18, 51.85]	p=1.0000 N.S. F
	有	6 (3.53)	3	(50.00)	[11.81, 88.19]	
遺伝子検査 ³⁾ (EGFR遺伝子変異) n=2,981	陽性	645 (17.89)	276	(42.79)	[38.94, 46.71]	p=0.0182 * F
	陰性	2,333 (64.70)	1,121	(48.05)	[46.00, 50.10]	
	不明	3 (0.08)	1	(33.33)		
遺伝子検査 ³⁾ (ALK融合遺伝子) n=2,513	陽性	68 (1.89)	31	(45.59)	[33.45, 58.12]	p=0.9025 N.S. F
	陰性	2,440 (67.67)	1,136	(46.56)	[44.56, 48.56]	
	不明	5 (0.14)	3	(60.00)		
過去の非小細胞肺癌に対する治療 (手術)	無	2,636 (73.10)	1,245	(47.23)	[45.31, 49.16]	p=0.8211 N.S. F
	有	965 (26.76)	451	(46.74)	[43.55, 49.94]	
	不明	5 (0.14)	2	(40.00)		
過去の非小細胞肺癌に対する治療 (放射線療法)	無	2,002 (55.52)	913	(45.60)	[43.41, 47.82]	p=0.0474 * F
	有	1,596 (44.26)	781	(48.93)	[46.45, 51.42]	
	不明	8 (0.22)	4	(50.00)		
過去の非小細胞肺癌に対する治療 (免疫療法)	無	3,539 (98.14)	1,663	(46.99)	[45.34, 48.65]	p=0.6871 N.S. F
	有	56 (1.55)	28	(50.00)	[36.34, 63.66]	
	不明	11 (0.31)	7	(63.64)		
治療ライン	1st	29 (0.80)	12	(41.38)	[23.52, 61.06]	p=0.4980 N.S. W
	2nd	750 (20.80)	364	(48.53)	[44.90, 52.18]	
	3rd以降	2,819 (78.18)	1,320	(46.83)	[44.97, 48.69]	
	不明	8 (0.22)	2	(25.00)		
過去の分子標的治療薬の投与 ⁴⁾	無	2,799 (77.62)	1,357	(48.48)	[46.61, 50.35]	p=0.0018 * F
	有	807 (22.38)	341	(42.26)	[38.82, 45.75]	

患者背景要因		症例数 (%)	副作用発現			
			症例数	発現割合 (%)	発現割合における95%信頼区間 ¹⁾	検定結果/検定方法 ²⁾
直近の分子標的治療薬の投与	無	3,202 (88.80)	1,528	(47.72)	[45.98, 49.47]	p=0.0344 * F
	有	404 (11.20)	170	(42.08)	[37.21, 47.06]	
CRP (mg/dL) ⁵⁾	5未満	2,795 (77.51)	1,317	(47.12)	[45.26, 48.99]	p=0.9804 N.S. W
	5以上	682 (18.91)	321	(47.07)	[43.27, 50.89]	
	不明	129 (3.58)	60	(46.51)		
KL-6 (U/mL) ⁵⁾	500未満	1,152 (31.95)	586	(50.87)	[47.94, 53.79]	p=0.2369 N.S. W
	500以上	1,112 (30.84)	538	(48.38)	[45.41, 51.36]	
	不明	1,342 (37.22)	574	(42.77)		
LDH (U/L) ⁵⁾	400未満	3,050 (84.58)	1,460	(47.87)	[46.08, 49.66]	p=0.2165 N.S. W
	400以上	447 (12.40)	200	(44.74)	[40.07, 49.49]	
	不明	109 (3.02)	38	(34.86)		
SP-D (ng/mL) ⁵⁾	110未満	916 (25.40)	479	(52.29)	[49.00, 55.57]	p=0.9828 N.S. W
	110以上	296 (8.21)	155	(52.36)	[46.51, 58.17]	
	不明	2,394 (66.39)	1,064	(44.44)		
SP-A (ng/mL) ⁵⁾	43.8未満	158 (4.38)	93	(58.86)	[50.77, 66.62]	p=0.1232 N.S. W
	43.8以上	144 (3.99)	72	(50.00)	[41.56, 58.44]	
	不明	3,304 (91.63)	1,533	(46.40)		

1) 正確法に基づく方法によって算出しました。

2) F: Fisherの正確検定 W: Wilcoxon順位和検定 χ : χ^2 検定 N.S.: $p \geq 0.05$, *: $p < 0.05$

3) 検査または治療を実施した症例を対象として集計しました。

4) 過去3回のレジメンで使用した場合を「有」としました。

5) 本剤投与前の検査値

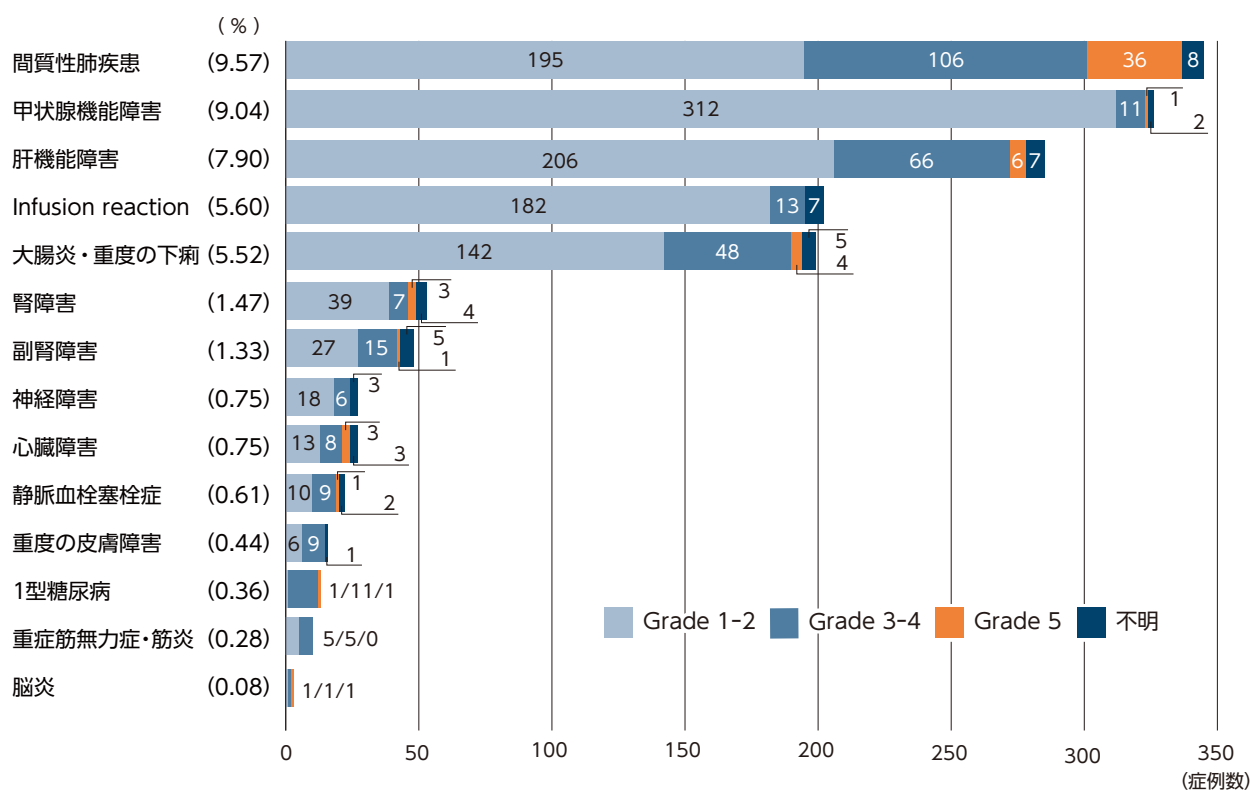
8. 重点調査項目

本調査では医薬品リスク管理計画書に記載している安全性検討事項のうち、表17に示す14項目を重点調査項目に設定し、重点調査項目ごとに関連する事象を集計しました。なお、[Infusion reaction]については、関連する事象のうち、本剤投与後24時間以内に発現したものを対象としました。

■ 表17 重点調査項目

・間質性肺疾患	・甲状腺機能障害	・重度の皮膚障害
・重症筋無力症・筋炎	・神経障害	・静脈血栓塞栓症
・大腸炎・重度の下痢	・腎障害	・Infusion reaction
・1型糖尿病	・副腎障害	・心臓障害
・肝機能障害	・脳炎	(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

安全性解析対象症例3,606例における各重点調査項目について、Grade別の副作用発現状況を図3に示します。各重点調査項目のうち、高頻度(5%以上)に認められたものは、[間質性肺疾患]9.57%(345/3,606例)、[甲状腺機能障害]9.04%(326/3,606例)、[肝機能障害]7.90%(285/3,606例)、[Infusion reaction]5.60%(202/3,606例)、[大腸炎・重度の下痢]5.52%(199/3,606例)でした。これらのうち、[間質性肺疾患]、[甲状腺機能障害]、[肝機能障害]、[大腸炎・重度の下痢]については、当該副作用の発現をイベント、発現前のあらゆる死亡を競合リスクとしたFine and GrayによるSubdistribution Hazardモデルを使用して、発症リスク因子の検討を行いました。



■ 図3 重点調査項目別副作用発現状況(Grade別)

〔間質性肺疾患〕、〔甲状腺機能障害〕、〔肝機能障害〕、〔大腸炎・重度の下痢〕の発症について影響する可能性があると考えられた患者背景要因として、単変量または多変量解析に用いた項目を、表18に示します。

■ 表18 Fine and Grayモデルによる単変量または多変量解析に用いた項目一覧

説明変数	区分	間質性肺疾患	甲状腺機能障害	肝機能障害	大腸炎・重度の下痢
性別	男性、女性	○	○	○	○
年齢①	65歳未満、65歳以上				
年齢②	75歳未満、75歳以上	○	○	○	○
入院・外来	入院、外来				
PS①	0~1、2~4	○	○	○	○
PS②	0~2、3~4				
身長(cm)	170未満、170以上				
体重(kg)	70未満、70以上				
BMI(kg/m ²)	18.5未満、18.5以上				
喫煙歴	喫煙者、非喫煙者	○	○	○	○
飲酒歴	有、無			○	
病歴：ILD	有、無	◎	/	/	/
病歴：肺気腫・COPD	有、無	○	/	/	/
病歴：肺感染症	有、無	○	/	/	/
病歴：肝臓	有、無			◎	
病歴：腎臓	有、無				
病歴：甲状腺	有、無		◎		
病歴：悪性腫瘍	有、無		/	/	/
病歴：自己免疫疾患	有、無	○	○	○	○
非小細胞肺癌の組織型①	腺癌、扁平上皮癌、その他				
非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌、非扁平上皮癌	○	○	○	○
病期分類	Ⅲ、Ⅳ、その他				
転移	有、無	○	○	○	○
胸部画像検査(X線)の異常所見	有、無				
胸部画像検査(CT)の異常所見	有、無	◎			
胸部画像検査(MRI)の異常所見	有、無				
肺癌の診断から本剤初回投与までの期間①	6カ月未満、6カ月以上				
肺癌の診断から本剤初回投与までの期間②	1年未満、1年以上				
遺伝子検査(EGFR遺伝子変異) ¹⁾	陽性、陰性	○			
遺伝子検査(ALK融合遺伝子)	陽性、陰性				
過去の非小細胞肺癌に対する治療(手術)	有、無	○			
過去の非小細胞肺癌に対する治療(放射線療法)	有、無	○			
過去の非小細胞肺癌に対する治療(免疫療法)	有、無				
治療ライン	1st、2nd、3rd以降	○	○	○	○
過去の分子標的治療薬の投与	有、無	○			

1) 検査未実施は「陰性」として取り扱いました。

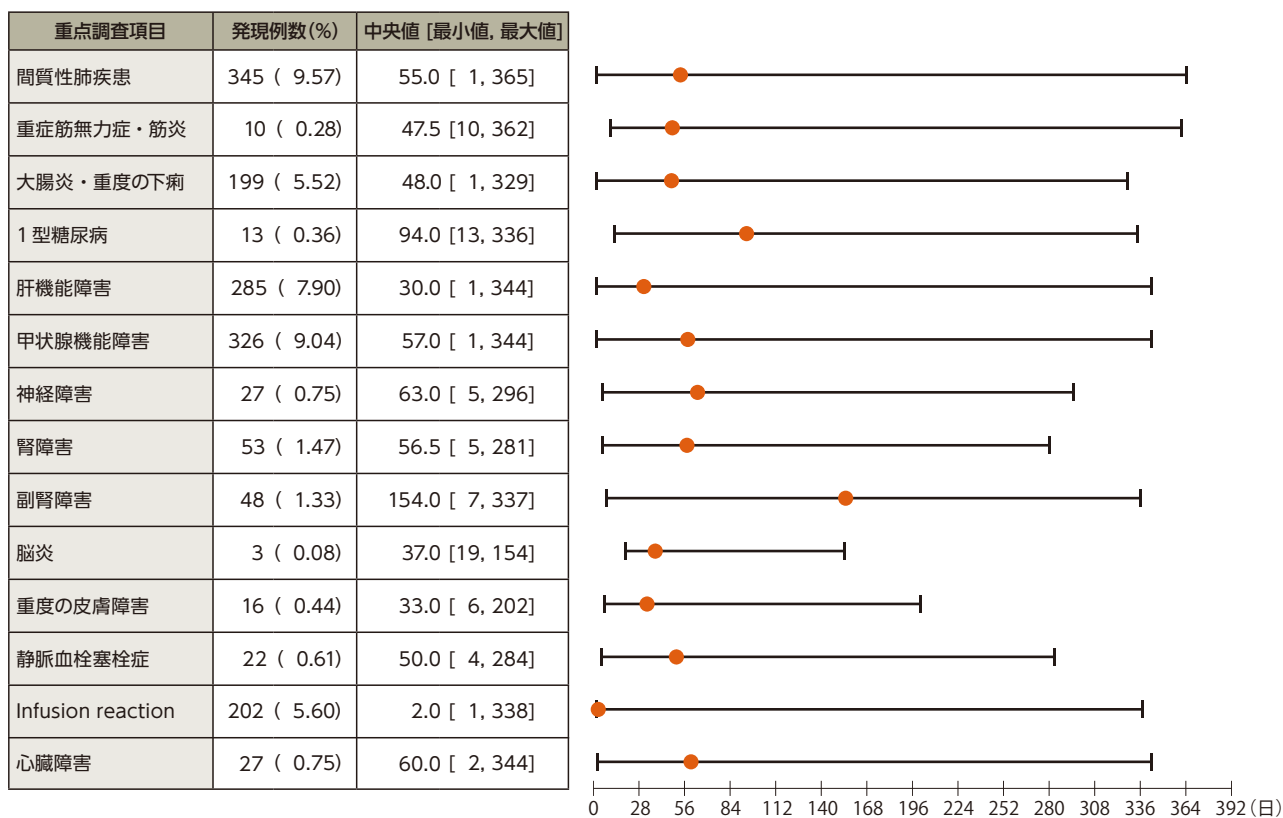
説明変数	区分	間質性肺疾患	甲状腺機能障害	肝機能障害	大腸炎・重度の下痢
直近の分子標的治療薬の投与	有、無				
スパイロメーター：努力肺活量(mL)	2,000未満、2,000以上				
スパイロメーター：%肺活量(%)	80未満、80以上				
スパイロメーター：一秒量(L)	2未満、2以上				
KL-6(U/mL) ²⁾	500未満、500以上				
SP-D(ng/mL) ²⁾	110未満、110以上				
SP-A(ng/mL) ²⁾	43.8未満、43.8以上				
LDH(U/L) ²⁾	400未満、400以上				
CRP(mg/dL) ²⁾	5未満、5以上	○		○	
SpO ₂ (%)	97未満、97以上				
AST(U/L) ²⁾	33未満、33以上				
ALT(U/L) ²⁾	42未満、42以上				
γ-GTP(U/L) ²⁾	70未満、70以上				
ALP(U/L) ²⁾	359未満、359以上				
総ビリルビン(mg/dL) ²⁾	1.0未満、1.0以上				
TSH(μIU/mL) ^{①2)}	0.45未満、 0.45以上4.5未満、4.5以上				
TSH(μIU/mL) ^{②2)}	0.45未満、 0.45以上10未満、10以上				
FT3(pg/mL) ²⁾	1.7未満、 1.7以上4.0未満、4.0以上				
FT4(ng/dL) ²⁾	0.7未満、 0.7以上1.5未満、1.5以上				

2) 本剤投与前の検査値

◎：多変量解析においてリスク因子として決定した因子

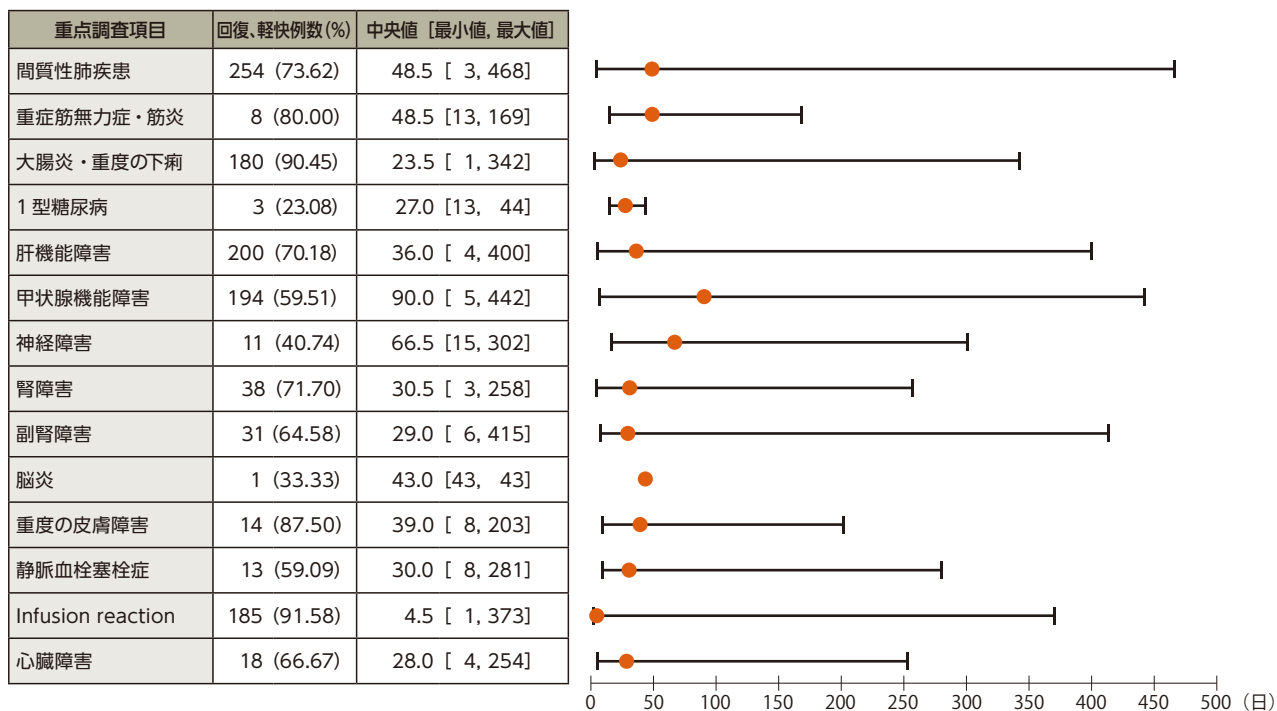
○：多変量解析においてリスク因子の候補とした因子

重点調査項目別に副作用発現時期を(図4)に、転帰(回復・軽快)までの期間を(図5)に示します。



同一症例の中で当該重点調査項目が複数回発現したときは、一番早い発現日を採用して集計しました。
発現日不明を除きました。

■ 図4 重点調査項目別副作用発現時期



同一症例の中で当該重点調査項目が複数回発現したときは、最も高いGradeを採用して集計しました。
転帰不明を除きました。

■ 図5 重点調査項目別の転帰(回復・軽快)までの期間

(1) 間質性肺疾患

安全性解析対象症例3,606例における〔間質性肺疾患〕345例について、Grade別の副作用発現状況を表19に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が1.91% (69/3,606例)、Grade2が3.49% (126/3,606例)、Grade3が2.30% (83/3,606例)、Grade4が0.64% (23/3,606例)、Grade5が1.00% (36/3,606例)でした。

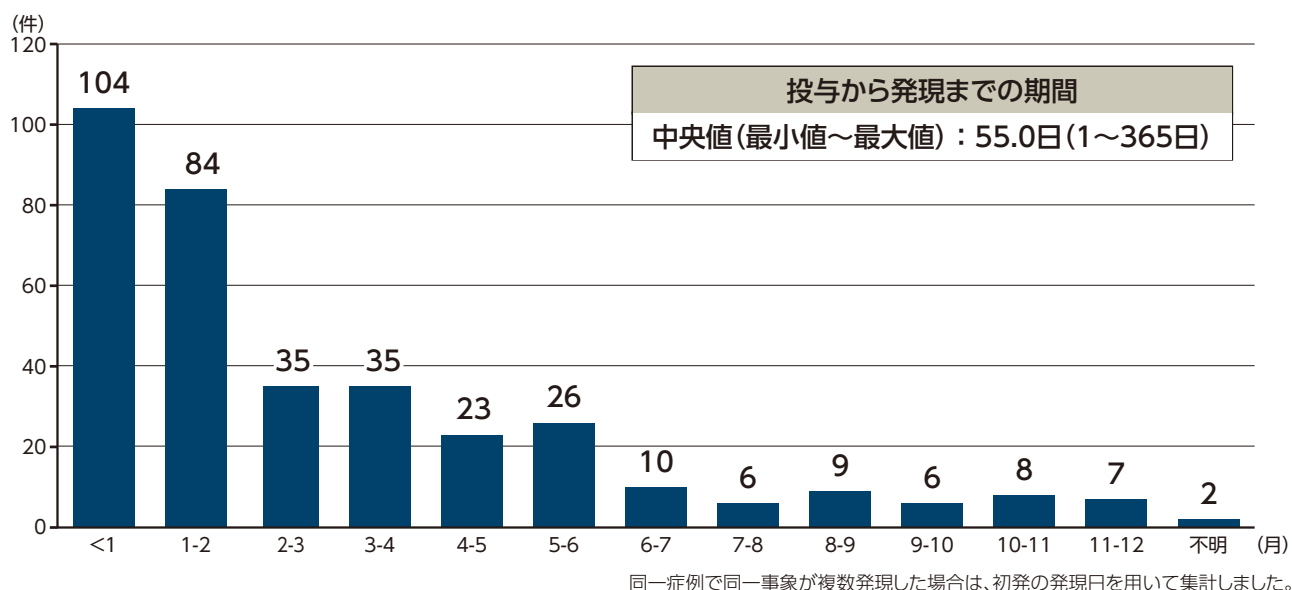
■ 表19 〔間質性肺疾患〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
間質性肺疾患	69 (1.91)	126 (3.49)	83 (2.30)	23 (0.64)	36 (1.00)	8 (0.22)	345 (9.57)
感染症および寄生虫症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
細気管支炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	66 (1.83)	123 (3.41)	80 (2.22)	23 (0.64)	35 (0.97)	9 (0.25)	336 (9.32)
好酸球性肺炎	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
間質性肺疾患	51 (1.41)	78 (2.16)	57 (1.58)	16 (0.44)	27 (0.75)	4 (0.11)	233 (6.46)
肺障害	3 (0.08)	10 (0.28)	5 (0.14)	4 (0.11)	6 (0.17)	3 (0.08)	31 (0.86)
肺浸潤	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
肺臓炎	10 (0.28)	18 (0.50)	10 (0.28)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	43 (1.19)
肺胞出血	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
肺線維症	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)
びまん性肺胞障害	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
器質化肺炎	3 (0.08)	14 (0.39)	7 (0.19)	0 -	0 -	2 (0.06)	26 (0.72)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.14)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	13 (0.36)
放射線性肺臓炎	5 (0.14)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	13 (0.36)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeに含めて集計しました。

①発現時期

〔間質性肺疾患〕を発現した345例355件の本剤の投与開始から発現までの期間を図6に示します。観察期間2カ月以内の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図6 〔間質性肺疾患〕の時期別発現件数

②治療と転帰

〔間質性肺疾患〕を発現した345例における治療と転帰の状況を表20に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表21に示します。〔間質性肺疾患〕345例中、281例(81.45%)においてステロイドによる治療が実施されていました。

■ 表20 〔間質性肺疾患〕の治療と転帰

治療	症例数 (%)					
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	合計
処置なし	33 (71.74)	2 (4.35)	8 (17.39)	1 (2.17)	2 (4.35)	46
ステロイド	205 (77.36)	12 (4.53)	23 (8.68)	23 (8.68)	2 (0.75)	265
ステロイド + 免疫抑制剤	3 (18.75)	2 (12.50)	0 -	10 (62.50)	1 (6.25)	16
その他	6 (75.00)	0 -	1 (12.50)	1 (12.50)	0 -	8
不明	7 (70.00)	0 -	1 (10.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	10
合計	254 (73.62)	16 (4.64)	33 (9.57)	36 (10.43)	6 (1.74)	345

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表21 〔間質性肺疾患〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
間質性肺疾患	254例 (73.62)	252	2	71.0	±	71.6	48.5	3	468

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

③〔間質性肺疾患〕の発症リスク因子の検討

〔間質性肺疾患〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表22に示します。

■ 表22 Fine and Grayモデルを用いた〔間質性肺疾患〕の解析結果(単変量)

説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	2,595	276(10.64)	男性 vs 女性	1.59	[1.22, 2.07]
	女性	1,011	69(6.82)			
年齢①	65歳未満	1,353	132(9.76)	65歳以上 vs 65歳未満	0.97	[0.78, 1.20]
	65歳以上	2,253	213(9.45)			
年齢②	75歳未満	2,949	275(9.33)	75歳以上 vs 75歳未満	1.16	[0.89, 1.51]
	75歳以上	657	70(10.65)			
入院・外来	入院	2,098	203(9.68)	外来 vs 入院	0.97	[0.78, 1.20]
	外来	1,508	142(9.42)			
PS①	0~1	2,796	281(10.05)	2~4 vs 0~1	0.80	[0.61, 1.05]
	2~4	809	64(7.91)			
PS②	0~2	3,405	333(9.78)	3~4 vs 0~2	0.61	[0.34, 1.10]
	3~4	200	12(6.00)			
身長(cm)	170未満	2,725	263(9.65)	170以上 vs 170未満	0.99	[0.77, 1.28]
	170以上	804	77(9.58)			
体重(kg)	70未満	3,065	282(9.20)	70以上 vs 70未満	1.25	[0.94, 1.65]
	70以上	506	58(11.46)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	54(8.00)	18.5以上 vs 18.5未満	1.24	[0.93, 1.66]
	18.5以上	2,845	284(9.98)			
喫煙歴	喫煙者	2,661	285(10.71)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.77	[1.32, 2.36]
	非喫煙者	871	54(6.20)			
飲酒歴	無	1,413	117(8.28)	有 vs 無	1.29	[1.02, 1.64]
	有	1,482	157(10.59)			
病歴：ILD	無	3,384	289(8.54)	有 vs 無	3.31	[2.47, 4.44]
	有	222	56(25.23)			
病歴：肺気腫・COPD	無	3,096	268(8.66)	有 vs 無	1.80	[1.40, 2.32]
	有	510	77(15.10)			
病歴：肺感染症	無	3,472	330(9.50)	有 vs 無	1.23	[0.72, 2.10]
	有	134	15(11.19)			
病歴：肝臓	無	3,374	323(9.57)	有 vs 無	1.02	[0.66, 1.57]
	有	228	22(9.65)			
病歴：腎臓	無	3,430	328(9.56)	有 vs 無	1.05	[0.65, 1.71]
	有	172	17(9.88)			
病歴：甲状腺	無	3,433	325(9.47)	有 vs 無	1.28	[0.81, 2.01]
	有	168	20(11.90)			

説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
病歴：悪性腫瘍	無	3,077	281(9.13)	有 vs 無	1.38	[1.05, 1.81]
	有	525	64(12.19)			
病歴：自己免疫疾患	無	3,473	326(9.39)	有 vs 無	1.62	[1.02, 2.58]
	有	128	19(14.84)			
非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	192(8.17)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.64	[0.51, 0.81]
	扁平上皮癌	1,000	123(12.30)	その他 vs 扁平上皮癌	0.95	[0.64, 1.43]
	その他	256	30(11.72)			
非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	123(12.30)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.67	[0.54, 0.84]
	非扁平上皮癌	2,606	222(8.52)			
病期分類	Ⅲ	509	57(11.20)	Ⅳ vs Ⅲ	0.84	[0.63, 1.11]
	Ⅳ	2,806	264(9.41)			
	その他	274	23(8.39)			
転移	無	656	72(10.98)	有 vs 無	0.84	[0.65, 1.10]
	有	2,872	267(9.30)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	3,008	260(8.64)	有 vs 無	2.00	[1.55, 2.56]
	有	492	81(16.46)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	2,652	208(7.84)	有 vs 無	2.14	[1.71, 2.68]
	有	778	124(15.94)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	164	13(7.93)	有 vs 無	-	-
	有	6	0 -			
肺癌の初発から 本剤初回投与までの期間①	6カ月未満	276	37(13.41)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.47	[1.04, 2.08]
	6カ月以上	3,284	305(9.29)			
肺癌の初発から 本剤初回投与までの期間②	1年未満	973	110(11.31)	1年未満 vs 1年以上	1.27	[1.01, 1.60]
	1年以上	2,587	232(8.97)			
遺伝子検査 ¹⁾ (EGFR遺伝子変異)	陽性	645	55(8.53)	陽性 vs 陰性	0.86	[0.64, 1.14]
	陰性	2,958	290(9.80)			
遺伝子検査 (ALK融合遺伝子)	陽性	68	5(7.35)	陽性 vs 陰性	0.79	[0.32, 1.92]
	陰性	2,440	230(9.43)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(手術)	無	2,636	250(9.48)	有 vs 無	1.04	[0.82, 1.32]
	有	965	95(9.84)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(放射線療法)	無	2,002	168(8.39)	有 vs 無	1.35	[1.09, 1.67]
	有	1,596	177(11.09)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(免疫療法)	無	3,539	341(9.64)	有 vs 無	0.71	[0.27, 1.89]
	有	56	4(7.14)			
治療ライン	1st	29	4(13.79)	2nd vs 3rd以降	1.16	[0.90, 1.49]
	2nd	750	79(10.53)			
	3rd以降	2,819	262(9.29)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	2,799	291(10.40)	有 vs 無	0.63	[0.47, 0.84]
	有	807	54(6.69)			

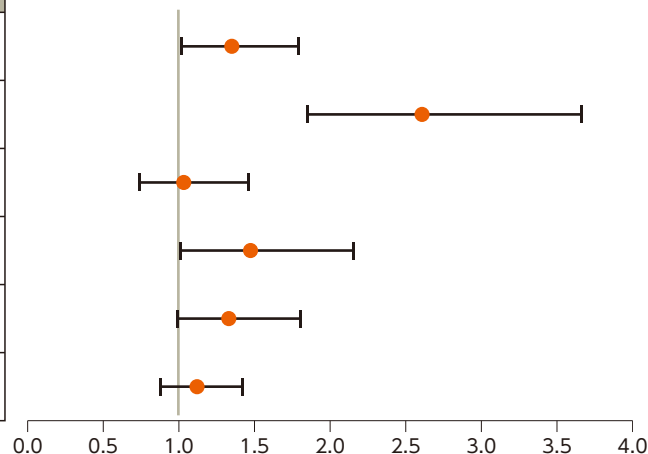
1) 検査未実施は「陰性」として取り扱いました。

説明変数	区分	症例数	間質性肺疾患 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
直近の分子標的治療薬の投与	無	3,202	311(9.71)	有 vs 無	0.87	[0.61, 1.23]
	有	404	34(8.42)			
スパイロメーター： 努力肺活量(mL)	2,000未満	89	5(5.62)	2,000以上 vs 2,000未満	2.15	[0.85, 5.42]
	2,000以上	440	52(11.82)			
スパイロメーター： %肺活量(%)	80未満	194	18(9.28)	80以上 vs 80未満	1.28	[0.73, 2.24]
	80以上	328	39(11.89)			
スパイロメーター： 一秒量(L)	2未満	278	24(8.63)	2以上 vs 2未満	1.53	[0.90, 2.58]
	2以上	251	33(13.15)			
KL-6(U/mL) ²⁾	500未満	1,152	124(10.76)	500以上 vs 500未満	1.04	[0.81, 1.33]
	500以上	1,112	122(10.97)			
SP-D(ng/mL) ²⁾	110未満	916	88(9.61)	110以上 vs 110未満	1.83	[1.29, 2.59]
	110以上	296	50(16.89)			
SP-A(ng/mL) ²⁾	43.8未満	158	18(11.39)	43.8以上 vs 43.8未満	0.59	[0.27, 1.27]
	43.8以上	144	10(6.94)			
LDH(U/L) ²⁾	400未満	3,050	299(9.80)	400以上 vs 400未満	0.84	[0.59, 1.19]
	400以上	447	36(8.05)			
CRP(mg/dL) ²⁾	5未満	2,795	255(9.12)	5以上 vs 5未満	1.16	[0.88, 1.51]
	5以上	682	70(10.26)			
SpO ₂ (%)	97未満	1,111	116(10.44)	97以上 vs 97未満	0.86	[0.68, 1.08]
	97以上	2,013	183(9.09)			

2)本剤投与前の検査値

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、〔間質性肺疾患〕の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、「病歴：ILD」、「胸部画像検査(CT)の異常所見」、「喫煙歴」が〔間質性肺疾患〕の発症のリスク要因として示されました(図7)。

説明変数	ハザード比	[95%信頼区間]
胸部画像検査(CT)の 異常所見(有 vs 無)	1.35	[1.01, 1.80]
病歴：ILD (有 vs 無)	2.60	[1.84, 3.67]
性別 (男性 vs 女性)	1.03	[0.74, 1.45]
喫煙歴 (喫煙者 vs 非喫煙者)	1.47	[1.01, 2.15]
病歴：肺気腫・COPD (有 vs 無)	1.33	[0.98, 1.80]
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(手術)(有 vs 無)	1.12	[0.88, 1.43]



■ 図7 Fine and Grayモデルを用いた〔間質性肺疾患〕の解析結果(多変量)

(2) 重症筋無力症・筋炎

安全性解析対象症例3,606例における〔重症筋無力症・筋炎〕10例について、Grade別の副作用発現状況を表23に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.08% (3/3,606例)、Grade2が0.06% (2/3,606例)、Grade3が0.08% (3/3,606例)、Grade4が0.06% (2/3,606例)、Grade5は0例でした。

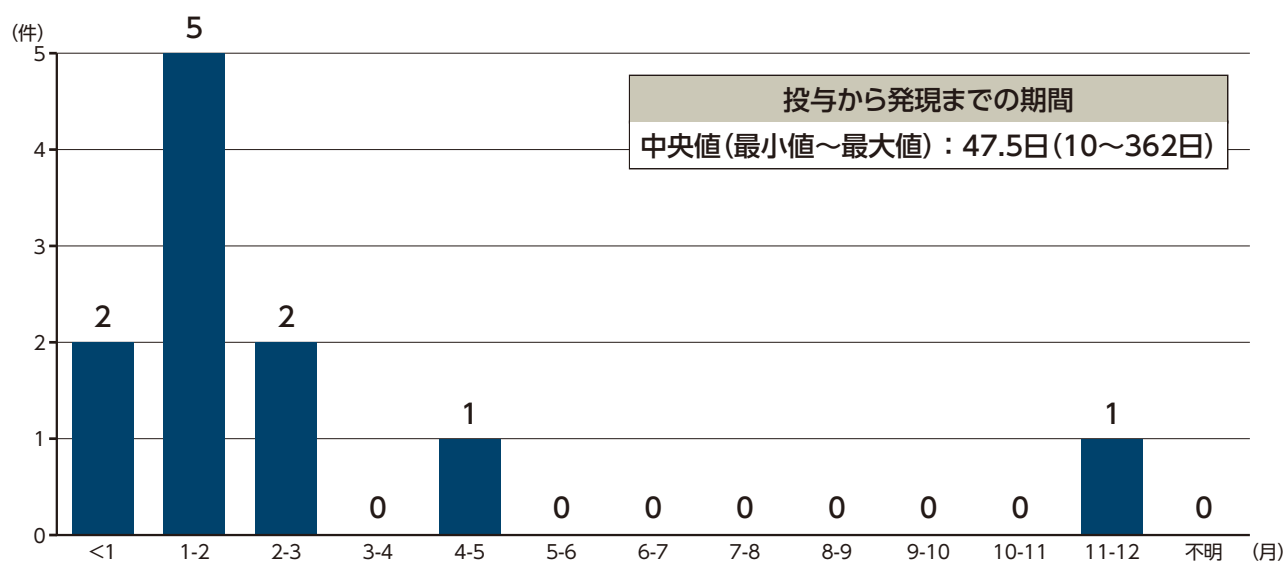
■ 表23 〔重症筋無力症・筋炎〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
重症筋無力症及び筋炎	3 (0.08)	2 (0.06)	3 (0.08)	2 (0.06)	0 -	0 -	10 (0.28)
神経系障害	0 -	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	3 (0.08)
重症筋無力症	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)
筋無力症候群	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.08)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	8 (0.22)
筋炎	3 (0.08)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	8 (0.22)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeに含めて集計しました。

① 発現時期

〔重症筋無力症・筋炎〕を発現した10例11件の本剤の投与開始から発現までの期間を図8に示します。11件のうち、10件が観察期間6カ月以内に発現しました。



同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図8 〔重症筋無力症・筋炎〕の時期別発現件数

② 転帰

〔重症筋無力症・筋炎〕を発現した10例における転帰の状況を表24に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表25に示します。

■ 表24 〔重症筋無力症・筋炎〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
重症筋無力症・筋炎	10例	8 (80.00)	1 (10.00)	1 (10.00)	0	0

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。

最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表25 〔重症筋無力症・筋炎〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
重症筋無力症・筋炎	8例 (80.00)	8	0	56.0	±	49.2	48.5	13	169

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。

最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(3)大腸炎・重度の下痢

安全性解析対象症例3,606例における[大腸炎・重度の下痢]199例のGrade別の副作用発現状況を表26に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が1.97%(71/3,606例)、Grade2が1.97%(71/3,606例)、Grade3が1.11%(40/3,606例)、Grade4が0.22%(8/3,606例)、Grade5は0.11%(4/3,606例)でした。

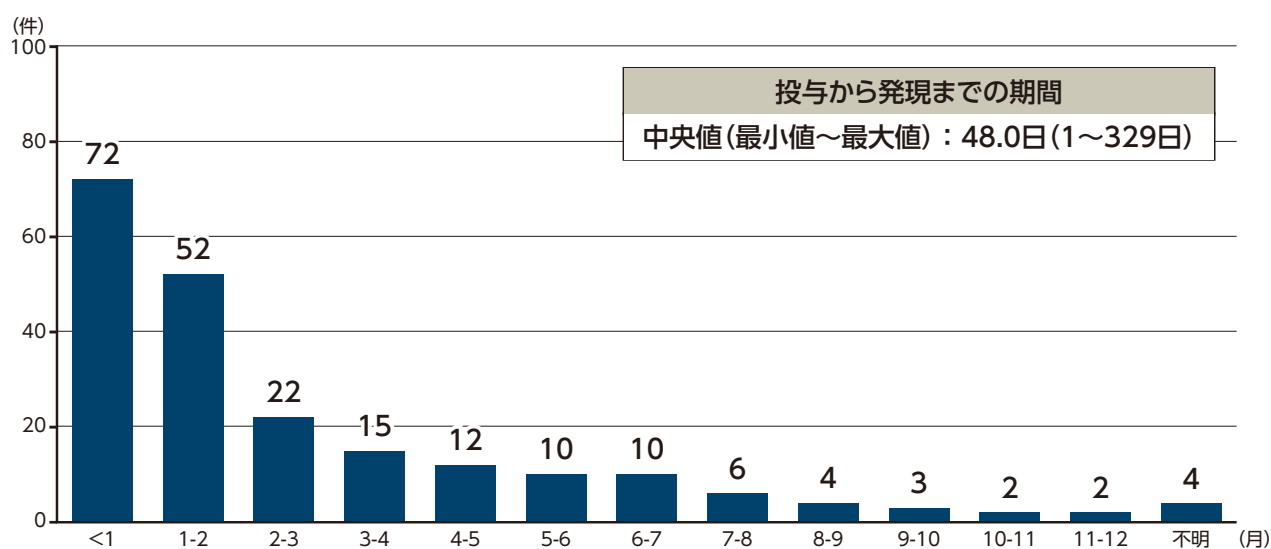
■ 表26 [大腸炎・重度の下痢]のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
大腸炎及び重度の下痢	71 (1.97)	71 (1.97)	40 (1.11)	8 (0.22)	4 (0.11)	5 (0.14)	199 (5.52)
胃腸障害	71 (1.97)	71 (1.97)	40 (1.11)	8 (0.22)	4 (0.11)	5 (0.14)	199 (5.52)
大腸炎	4 (0.11)	17 (0.47)	8 (0.22)	3 (0.08)	2 (0.06)	0 -	34 (0.94)
潰瘍性大腸炎	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
下痢	70 (1.94)	53 (1.47)	26 (0.72)	2 (0.06)	1 (0.03)	8 (0.22)	160 (4.44)
腸炎	1 (0.03)	2 (0.06)	4 (0.11)	0 -	0 -	1 (0.03)	8 (0.22)
胃腸出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
消化管穿孔	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
血便排泄	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
腸管穿孔	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)
下部消化管出血	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
大腸出血	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
自己免疫性大腸炎	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeに含めて集計しました。

①発現時期

[大腸炎・重度の下痢]を発現した199例214件の本剤の投与開始から発現までの期間を図9に示します。観察期間2カ月以内の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図9 [大腸炎・重度の下痢]の時期別発現件数

②治療と転帰

[大腸炎・重度の下痢]を発現した199例における治療と転帰の状況を表27に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表28に示します。[大腸炎・重度の下痢]199例中Grade2以下の症例が142例(71.36%)であったこともあり、ステロイドによる治療に至らなかった症例は123例(61.81%)でした。

■ 表27 [大腸炎・重度の下痢]の治療と転帰

治療	症例数(%)					
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	合計
処置なし	45 (91.84)	0 -	3 (6.12)	1 (2.04)	0 -	49
ステロイド	62 (89.86)	2 (2.90)	3 (4.35)	1 (1.45)	1 (1.45)	69
ステロイド+免疫抑制剤	1 (50.00)	0 -	0 -	1 (50.00)	0 -	2
その他	68 (91.89)	0 -	4 (5.41)	1 (1.35)	1 (1.35)	74
不明	4 (80.00)	0 -	1 (20.00)	0 -	0 -	5
合計	180 (90.45)	2 (1.01)	11 (5.53)	4 (2.01)	2 (1.01)	199

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表28 [大腸炎・重度の下痢]の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)					
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
大腸炎・重度の下痢	180例 (90.45)	178	2	40.5 ± 51.7	23.5	1	342

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

③[大腸炎・重度の下痢]の発症リスク因子の検討

[大腸炎・重度の下痢]の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表29に示します。

■ 表29 Fine and Grayモデルを用いた[大腸炎・重度の下痢]の解析結果(単変量)

説明変数	区分	症例数	大腸炎・ 重度の下痢 発症症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	2,595	139(5.36)	男性 vs 女性	0.89	[0.65, 1.20]
	女性	1,011	60(5.93)			
年齢①	65歳未満	1,353	71(5.25)	65歳以上 vs 65歳未満	1.10	[0.82, 1.47]
	65歳以上	2,253	128(5.68)			
年齢②	75歳未満	2,949	161(5.46)	75歳以上 vs 75歳未満	1.08	[0.76, 1.53]
	75歳以上	657	38(5.78)			
入院・外来	入院	2,098	116(5.53)	外来 vs 入院	1.01	[0.76, 1.34]
	外来	1,508	83(5.50)			
PS①	0~1	2,796	157(5.62)	2~4 vs 0~1	0.95	[0.68, 1.34]
	2~4	809	42(5.19)			

説明変数	区分	症例数	大腸炎・ 重度の下痢 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)																																																																																																																																																																																											
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間																																																																																																																																																																																									
PS②	0~2	3,405	186(5.46)	3~4 vs 0~2	1.23	[0.70, 2.18]																																																																																																																																																																																									
	3~4	200	13(6.50)				身長(cm)	170未満	2,725	151(5.54)	170以上 vs 170未満	1.01	[0.72, 1.41]	170以上	804	46(5.72)	体重(kg)	70未満	3,065	177(5.77)	70以上 vs 70未満	0.71	[0.45, 1.11]	70以上	506	21(4.15)	BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	45(6.67)	18.5以上 vs 18.5未満	0.78	[0.56, 1.08]	18.5以上	2,845	152(5.34)	喫煙歴	非喫煙者	871	45(5.17)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.10	[0.79, 1.53]	喫煙者	2,661	153(5.75)	飲酒歴	無	1,413	70(4.95)	有 vs 無	1.10	[0.80, 1.52]	有	1,482	82(5.53)	病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]	有	228	6(2.63)	病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)	その他	274	19(6.93)	転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06
身長(cm)	170未満	2,725	151(5.54)	170以上 vs 170未満	1.01	[0.72, 1.41]																																																																																																																																																																																									
	170以上	804	46(5.72)				体重(kg)	70未満	3,065	177(5.77)	70以上 vs 70未満	0.71	[0.45, 1.11]	70以上	506	21(4.15)	BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	45(6.67)	18.5以上 vs 18.5未満	0.78	[0.56, 1.08]	18.5以上	2,845	152(5.34)	喫煙歴	非喫煙者	871	45(5.17)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.10	[0.79, 1.53]	喫煙者	2,661	153(5.75)	飲酒歴	無	1,413	70(4.95)	有 vs 無	1.10	[0.80, 1.52]	有	1,482	82(5.53)	病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]	有	228	6(2.63)	病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806		154(5.49)	その他	274				19(6.93)	転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)	
体重(kg)	70未満	3,065	177(5.77)	70以上 vs 70未満	0.71	[0.45, 1.11]																																																																																																																																																																																									
	70以上	506	21(4.15)				BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	45(6.67)	18.5以上 vs 18.5未満	0.78	[0.56, 1.08]	18.5以上	2,845	152(5.34)	喫煙歴	非喫煙者	871	45(5.17)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.10	[0.79, 1.53]	喫煙者	2,661	153(5.75)	飲酒歴	無	1,413	70(4.95)	有 vs 無	1.10	[0.80, 1.52]	有	1,482	82(5.53)	病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]	有	228	6(2.63)	病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)											
BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	45(6.67)	18.5以上 vs 18.5未満	0.78	[0.56, 1.08]																																																																																																																																																																																									
	18.5以上	2,845	152(5.34)				喫煙歴	非喫煙者	871	45(5.17)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.10	[0.79, 1.53]	喫煙者	2,661	153(5.75)	飲酒歴	無	1,413	70(4.95)	有 vs 無	1.10	[0.80, 1.52]	有	1,482	82(5.53)	病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]	有	228	6(2.63)	病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																					
喫煙歴	非喫煙者	871	45(5.17)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.10	[0.79, 1.53]																																																																																																																																																																																									
	喫煙者	2,661	153(5.75)				飲酒歴	無	1,413	70(4.95)	有 vs 無	1.10	[0.80, 1.52]	有	1,482	82(5.53)	病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]	有	228	6(2.63)	病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																															
飲酒歴	無	1,413	70(4.95)	有 vs 無	1.10	[0.80, 1.52]																																																																																																																																																																																									
	有	1,482	82(5.53)				病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]	有	228	6(2.63)	病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																									
病歴：肝臓	無	3,374	193(5.72)	有 vs 無	0.46	[0.20, 1.03]																																																																																																																																																																																									
	有	228	6(2.63)				病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]	有	172	6(3.49)	病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																			
病歴：腎臓	無	3,430	193(5.63)	有 vs 無	0.63	[0.28, 1.41]																																																																																																																																																																																									
	有	172	6(3.49)				病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]	有	168	9(5.36)	病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																													
病歴：甲状腺	無	3,433	190(5.53)	有 vs 無	0.97	[0.50, 1.88]																																																																																																																																																																																									
	有	168	9(5.36)				病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]	有	128	6(4.69)	非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																							
病歴：自己免疫疾患	無	3,473	193(5.56)	有 vs 無	0.84	[0.37, 1.91]																																																																																																																																																																																									
	有	128	6(4.69)				非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)		その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]	その他	256	15(5.86)	非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																	
非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	124(5.28)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.86	[0.63, 1.18]																																																																																																																																																																																									
	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	その他 vs 扁平上皮癌	0.90	[0.51, 1.61]																																																																																																																																																																																									
	その他	256	15(5.86)				非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)	病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)	その他	274	19(6.93)	転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																						
非小細胞肺癌の組織型②	扁平上皮癌	1,000	60(6.00)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.87	[0.64, 1.17]																																																																																																																																																																																									
	非扁平上皮癌	2,606	139(5.33)				病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]	Ⅳ	2,806	154(5.49)		その他	274	19(6.93)				転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]	無	656	37(5.64)	胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																												
病期分類	Ⅲ	509	25(4.91)	Ⅳ vs Ⅲ	1.12	[0.73, 1.71]																																																																																																																																																																																									
	Ⅳ	2,806	154(5.49)																																																																																																																																																																																												
	その他	274	19(6.93)																																																																																																																																																																																												
転移	有	2,872	159(5.54)	有 vs 無	0.98	[0.69, 1.40]																																																																																																																																																																																									
	無	656	37(5.64)				胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]	無	3,008	156(5.19)	胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																																																							
胸部画像検査(X線)の 異常所見	有	492	36(7.32)	有 vs 無	1.44	[1.00, 2.06]																																																																																																																																																																																									
	無	3,008	156(5.19)				胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]	無	2,652	148(5.58)	胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																																																																	
胸部画像検査(CT)の 異常所見	有	778	44(5.66)	有 vs 無	1.02	[0.73, 1.43]																																																																																																																																																																																									
	無	2,652	148(5.58)				胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]	無	164	4(2.44)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																																																																											
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	有	6	1(16.67)	有 vs 無	6.63	[0.88, 50.26]																																																																																																																																																																																									
	無	164	4(2.44)				肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]	6カ月以上	3,284	177(5.39)	肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																																																																																					
肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	1.17	[0.71, 1.92]																																																																																																																																																																																									
	6カ月以上	3,284	177(5.39)				肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																																																																																															
肺癌の初発から本剤初回投与 までの期間②	1年未満	973	56(5.76)	1年未満 vs 1年以上	1.06	[0.78, 1.45]																																																																																																																																																																																									
	1年以上	2,587	139(5.37)																																																																																																																																																																																												

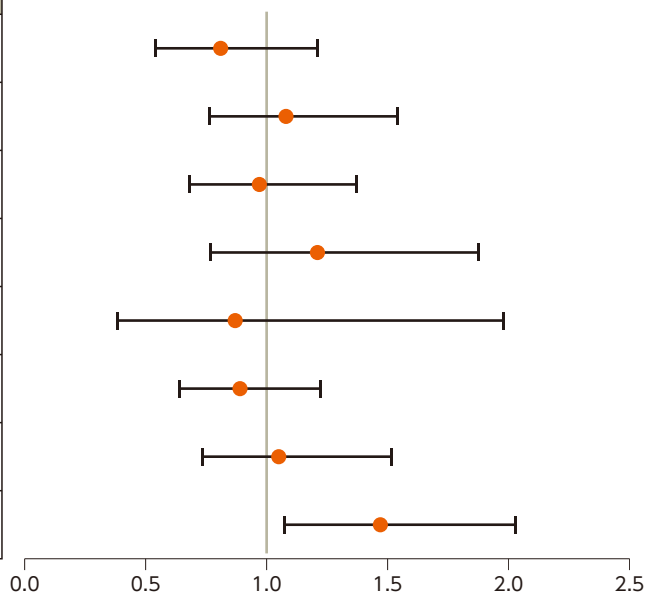
説明変数	区分	症例数	大腸炎・ 重度の下痢 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
遺伝子検査 ¹⁾ (EGFR遺伝子変異)	陽性	645	23(3.57)	陽性 vs 陰性	0.60	[0.39, 0.93]
	陰性	2,958	176(5.95)			
遺伝子検査 (ALK融合遺伝子)	陽性	68	2(2.94)	陽性 vs 陰性	0.53	[0.13, 2.18]
	陰性	2,440	137(5.61)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(手術)	無	2,636	137(5.20)	有 vs 無	1.23	[0.91, 1.66]
	有	965	62(6.42)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(放射線療法)	無	2,002	121(6.04)	有 vs 無	0.78	[0.59, 1.04]
	有	1,596	78(4.89)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(免疫療法)	無	3,539	198(5.59)	有 vs 無	0.31	[0.04, 2.22]
	有	56	1(1.79)			
治療ライン	1st	29	0 -	2nd vs 3rd以降	1.53	[1.12, 2.08]
	2nd	750	57(7.60)			
	3rd以降	2,819	142(5.04)			
過去の分子標的治療薬の投与	有	807	33(4.09)	有 vs 無	0.69	[0.48, 1.01]
	無	2,799	166(5.93)			
直近の分子標的治療薬の投与	有	404	18(4.46)	有 vs 無	0.80	[0.49, 1.31]
	無	3,202	181(5.65)			
LDH(U/L) ²⁾	400未満	3,050	169(5.54)	400以上 vs 400未満	1.00	[0.65, 1.53]
	400以上	447	25(5.59)			
CRP(mg/dL) ²⁾	5未満	2,795	155(5.55)	5以上 vs 5未満	1.04	[0.73, 1.49]
	5以上	682	39(5.72)			

1) 検査未実施は「陰性」として取り扱いました。

2) 本剤投与前の検査値

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、[大腸炎・重度の下痢]の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、「治療ライン」が[大腸炎・重度の下痢]の発症のリスク要因として示されました(図10)。

説明変数	ハザード比	[95%信頼区間]
性別 (男性 vs 女性)	0.81	[0.54, 1.20]
年齢② (75歳以上 vs 75歳未満)	1.08	[0.76, 1.54]
PS① (2~4 vs 0~1)	0.97	[0.68, 1.37]
喫煙歴 (喫煙者 vs 非喫煙者)	1.21	[0.77, 1.88]
病歴：自己免疫疾患 (有 vs 無)	0.87	[0.38, 1.98]
非小細胞肺癌の組織型② (非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌)	0.89	[0.64, 1.23]
転移 (有 vs 無)	1.05	[0.73, 1.52]
治療ライン (2nd vs 3rd以降)	1.47	[1.07, 2.03]



■ 図10 Fine and Grayモデルを用いた[大腸炎・重度の下痢]の解析結果(多変量)

(4) 1型糖尿病

安全性解析対象症例3,606例における〔1型糖尿病〕13例について、Grade別の副作用発現状況を表30に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0例、Grade2が0.03% (1/3,606例)、Grade3が0.17% (6/3,606例)、Grade4が0.14% (5/3,606例)、Grade5は0.03% (1/3,606例)でした。

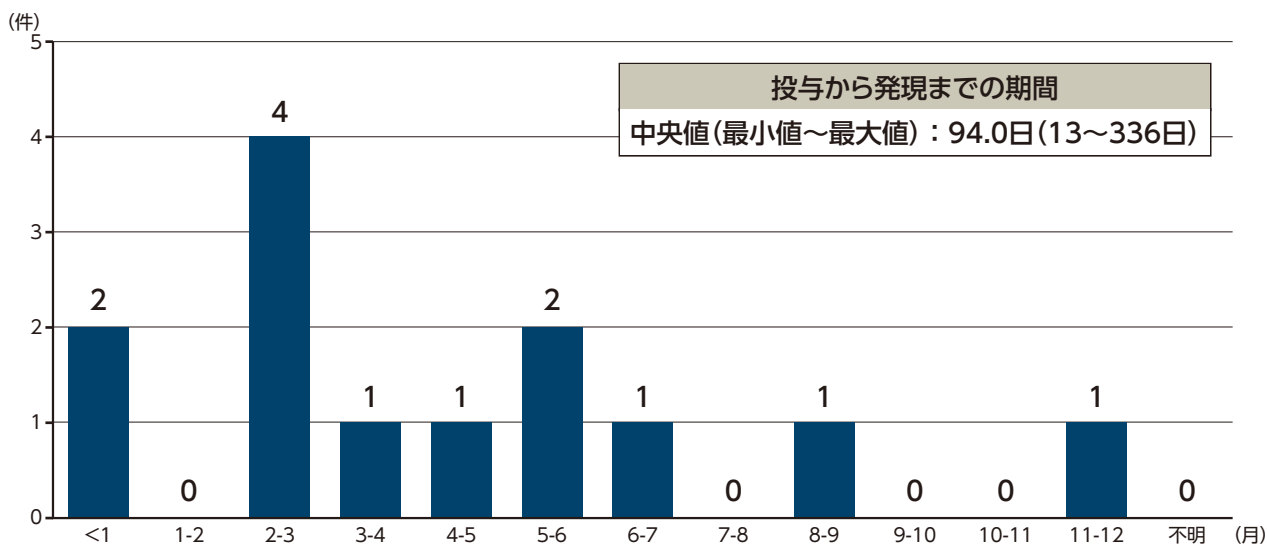
■ 表30 〔1型糖尿病〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
1型糖尿病	0 -	1 (0.03)	6 (0.17)	5 (0.14)	1 (0.03)	0 -	13 (0.36)
代謝および栄養障害	0 -	1 (0.03)	6 (0.17)	5 (0.14)	1 (0.03)	0 -	13 (0.36)
1型糖尿病	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	8 (0.22)
劇症1型糖尿病	0 -	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)	0 -	0 -	5 (0.14)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeに含めて集計しました。

①発現時期

〔1型糖尿病〕を発現した13例13件の本剤の投与開始から発現までの期間を図11に示します。〔1型糖尿病〕については、12カ月の観察期間を通じて発現しており、特徴的な発現傾向は認められませんでした。



同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図11 〔1型糖尿病〕の時期別発現件数

②転帰

〔1型糖尿病〕を発現した13例における転帰の状況を表31に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表32に示します。

■ 表31 〔1型糖尿病〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
1型糖尿病	13例	3 (23.08)	3 (23.08)	6 (46.15)	1 (7.69)	0

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表32 〔1型糖尿病〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値		
1型糖尿病	3例 (23.08)	3	0	28.0 ± 15.5	27.0	13	44		

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(5)肝機能障害

安全性解析対象症例3,606例における〔肝機能障害〕285例について、Grade別の副作用発現状況を表33に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が4.16% (150/3,606例)、Grade2が1.55% (56/3,606例)、Grade3が1.50% (54/3,606例)、Grade4が0.33% (12/3,606例)、Grade5は0.17% (6/3,606例)でした。

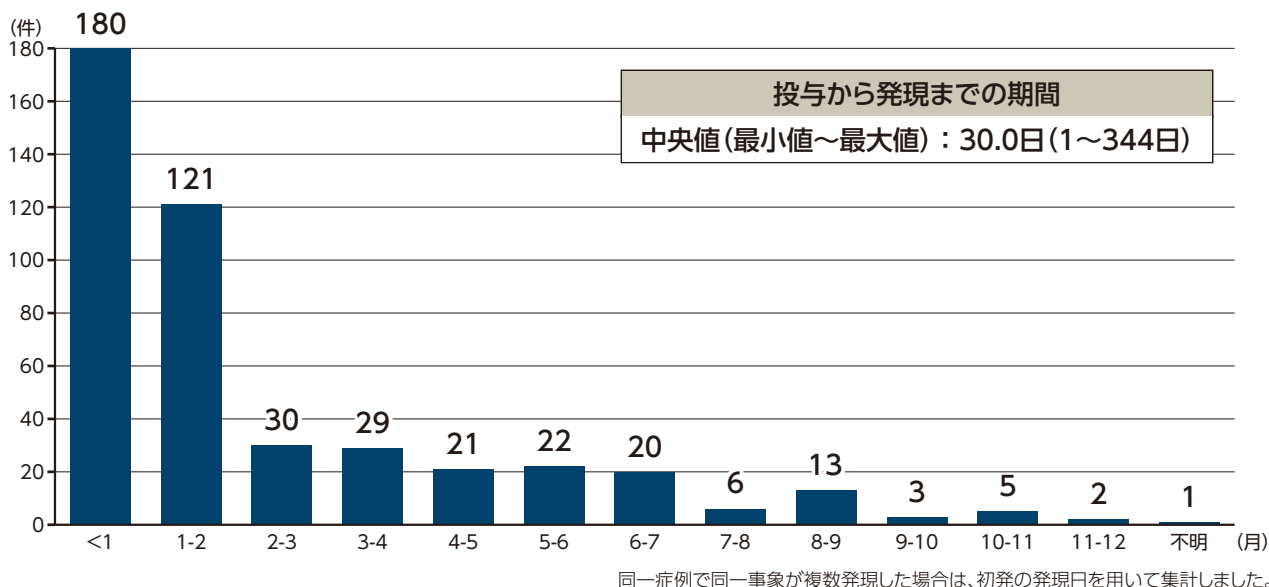
■ 表33 〔肝機能障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
肝機能障害	150 (4.16)	56 (1.55)	54 (1.50)	12 (0.33)	6 (0.17)	7 (0.19)	285 (7.90)
代謝および栄養障害	9 (0.25)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	14 (0.39)
低アルブミン血症	9 (0.25)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	14 (0.39)
胃腸障害	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
腹水	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
肝胆道系障害	41 (1.14)	23 (0.64)	22 (0.61)	5 (0.14)	4 (0.11)	7 (0.19)	102 (2.83)
肝機能異常	37 (1.03)	20 (0.55)	16 (0.44)	4 (0.11)	4 (0.11)	6 (0.17)	87 (2.41)
黄疸	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
肝障害	4 (0.11)	2 (0.06)	5 (0.14)	0 -	0 -	2 (0.06)	13 (0.36)
肝胆道系疾患	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
薬物性肝障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
臨床検査	104 (2.88)	30 (0.83)	31 (0.86)	7 (0.19)	2 (0.06)	0 -	174 (4.83)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (1.44)	22 (0.61)	14 (0.39)	4 (0.11)	0 -	0 -	92 (2.55)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	76 (2.11)	22 (0.61)	13 (0.36)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	117 (3.24)
血中ビリルビン増加	5 (0.14)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	10 (0.28)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	33 (0.92)	6 (0.17)	15 (0.42)	3 (0.08)	0 -	1 (0.03)	58 (1.61)
トランスアミナーゼ上昇	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (0.89)	7 (0.19)	12 (0.33)	0 -	0 -	1 (0.03)	52 (1.44)
肝酵素上昇	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
肝機能検査値上昇	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔肝機能障害〕を発現した285例453件の本剤の投与開始から発現までの期間を図12に示します。観察期間2カ月以内の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図12 (肝機能障害)の時期別発現件数

②治療と転帰

〔肝機能障害〕を発現した285例における治療と転帰の状況を表34に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表35に示します。〔肝機能障害〕285例中、222例(77.89%)については処置として経過観察のみでした。

■ 表34 (肝機能障害)の治療と転帰

治療	症例数(%)					
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	合計
処置なし	155 (69.82)	0 -	59 (26.58)	5 (2.25)	3 (1.35)	222
ステロイド	12 (80.00)	1 (6.67)	2 (13.33)	0 -	0 -	15
ステロイド+免疫抑制剤	2 (100.00)	0 -	0 -	0 -	0 -	2
その他	29 (74.36)	1 (2.56)	8 (20.51)	1 (2.56)	0 -	39
不明	2 (28.57)	0 -	2 (28.57)	0 -	3 (42.86)	7
合計	200 (70.18)	2 (0.70)	71 (24.91)	6 (2.11)	6 (2.11)	285

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表35 (肝機能障害)の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
肝機能障害	200例 (70.18)	199	1	58.8 ± 68.2	36.0	4	400	

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

③〔肝機能障害〕の発症リスク因子の検討

〔肝機能障害〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表36に示します。

■ 表36 Fine and Grayモデルを用いた〔肝機能障害〕の解析結果(単変量)

説明変数	区分	症例数	肝機能障害 発症症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	2,595	214(8.25)	男性 vs 女性	1.19	[0.91, 1.56]
	女性	1,011	71(7.02)			
年齢①	65歳未満	1,353	123(9.09)	65歳以上 vs 65歳未満	0.79	[0.63, 1.00]
	65歳以上	2,253	162(7.19)			
年齢②	75歳未満	2,949	241(8.17)	75歳以上 vs 75歳未満	0.82	[0.59, 1.12]
	75歳以上	657	44(6.70)			
入院・外来	入院	2,098	160(7.63)	外来 vs 入院	1.08	[0.85, 1.36]
	外来	1,508	125(8.29)			
PS①	0~1	2,796	232(8.30)	2~4 vs 0~1	0.78	[0.58, 1.06]
	2~4	809	53(6.55)			
PS②	0~2	3,405	274(8.05)	3~4 vs 0~2	0.69	[0.37, 1.27]
	3~4	200	11(5.50)			
身長(cm)	170未満	2,725	204(7.49)	170以上 vs 170未満	1.30	[1.00, 1.69]
	170以上	804	78(9.70)			
体重(kg)	70未満	3,065	230(7.50)	70以上 vs 70未満	1.37	[1.02, 1.85]
	70以上	506	52(10.28)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	58(8.59)	18.5以上 vs 18.5未満	0.90	[0.67, 1.20]
	18.5以上	2,845	223(7.84)			
喫煙歴	非喫煙者	871	53(6.08)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.40	[1.04, 1.90]
	喫煙者	2,661	227(8.53)			
飲酒歴	無	1,413	99(7.01)	有 vs 無	1.19	[0.91, 1.55]
	有	1,482	122(8.23)			
病歴：肝臓	無	3,374	248(7.35)	有 vs 無	2.33	[1.65, 3.29]
	有	228	37(16.23)			
病歴：腎臓	無	3,430	277(8.08)	有 vs 無	0.57	[0.28, 1.15]
	有	172	8(4.65)			
病歴：甲状腺	無	3,433	265(7.72)	有 vs 無	1.61	[1.01, 2.54]
	有	168	20(11.90)			
病歴：自己免疫疾患	無	3,473	276(7.95)	有 vs 無	0.87	[0.45, 1.68]
	有	128	9(7.03)			
非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	179(7.62)	腺癌 vs 扁平上皮癌	0.95	[0.73, 1.24]
	扁平上皮癌	1,000	79(7.90)			
	その他	256	27(10.55)	その他 vs 扁平上皮癌	1.35	[0.87, 2.08]

説明変数	区分	症例数	肝機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
非小細胞肺癌の組織型 ²⁾	扁平上皮癌	1,000	79(7.90)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	0.99	[0.76, 1.28]
	非扁平上皮癌	2,606	206(7.90)			
病期分類	Ⅲ	509	26(5.11)	Ⅳ vs Ⅲ	1.63	[1.09, 2.45]
	Ⅳ	2,806	229(8.16)			
	その他	274	27(9.85)			
転移	無	656	36(5.49)	有 vs 無	1.57	[1.11, 2.22]
	有	2,872	242(8.43)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	3,008	223(7.41)	有 vs 無	1.39	[1.02, 1.89]
	有	492	50(10.16)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	2,652	190(7.16)	有 vs 無	1.47	[1.14, 1.91]
	有	778	82(10.54)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	164	13(7.93)	有 vs 無	5.07	[1.20, 21.45]
	有	6	2(33.33)			
肺癌の初発から 本剤初回投与までの期間 ¹⁾	6カ月未満	276	19(6.88)	6カ月未満 vs 6カ月以上	0.86	[0.54, 1.36]
	6カ月以上	3,284	265(8.07)			
肺癌の初発から 本剤初回投与までの期間 ²⁾	1年未満	973	81(8.32)	1年未満 vs 1年以上	1.07	[0.83, 1.39]
	1年以上	2,587	203(7.85)			
遺伝子検査 ¹⁾ (EGFR遺伝子変異)	陽性	645	39(6.05)	陽性 vs 陰性	0.71	[0.50, 1.00]
	陰性	2,958	245(8.28)			
遺伝子検査 (ALK融合遺伝子)	陽性	68	3(4.41)	陽性 vs 陰性	0.59	[0.19, 1.87]
	陰性	2,440	183(7.50)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(手術)	無	2,636	208(7.89)	有 vs 無	1.00	[0.77, 1.30]
	有	965	76(7.88)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(放射線療法)	無	2,002	142(7.09)	有 vs 無	1.27	[1.01, 1.61]
	有	1,596	141(8.83)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(免疫療法)	無	3,539	280(7.91)	有 vs 無	0.44	[0.11, 1.80]
	有	56	2(3.57)			
治療ライン	1st	29	1(3.45)	2nd vs 3rd以降	0.89	[0.66, 1.19]
	2nd	750	54(7.20)			
	3rd以降	2,819	229(8.12)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	2,799	230(8.22)	有 vs 無	0.81	[0.61, 1.10]
	有	807	55(6.82)			
直近の分子標的治療薬の投与	無	3,202	262(8.18)	有 vs 無	0.70	[0.46, 1.07]
	有	404	23(5.69)			
LDH(U/L) ²⁾	400未満	3,050	234(7.67)	400以上 vs 400未満	1.34	[0.97, 1.85]
	400以上	447	44(9.84)			
CRP(mg/dL) ²⁾	5未満	2,795	220(7.87)	5以上 vs 5未満	1.02	[0.75, 1.38]
	5以上	682	53(7.77)			

1) 検査未実施は「陰性」として取り扱いました。

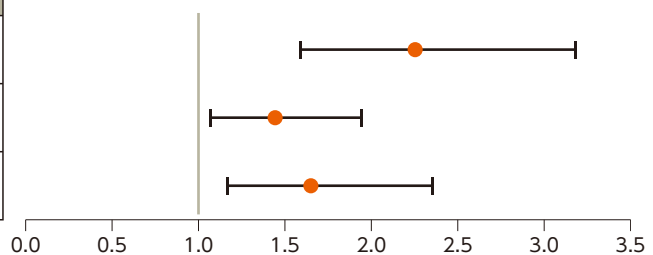
2) 本剤投与前の検査値

説明変数	区分	症例数	肝機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
AST(U/L) ²⁾	33未満	364	173(47.53)	33以上 vs 33未満	1.48	[1.09, 2.00]
	33以上	107	62(57.94)			
ALT(U/L) ²⁾	42未満	409	202(49.39)	42以上 vs 42未満	1.11	[0.73, 1.70]
	42以上	48	25(52.08)			
γ-GTP(U/L) ²⁾	70未満	248	134(54.03)	70以上 vs 70未満	1.11	[0.81, 1.52]
	70以上	95	55(57.89)			
ALP(U/L) ²⁾	359未満	305	152(49.84)	359以上 vs 359未満	0.95	[0.69, 1.30]
	359以上	120	54(45.00)			
総ビリルビン(mg/dL) ²⁾	1.0未満	386	182(47.15)	1.0以上 vs 1.0未満	1.67	[1.06, 2.64]
	1.0以上	30	20(66.67)			

2) 本剤投与前の検査値

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、〔肝機能障害〕の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、「病歴：肝臓」、「喫煙歴」及び「転移」が〔肝機能障害〕の発症のリスク要因として示されました(図13)。

説明変数	ハザード比	[95%信頼区間]
病歴：肝臓 (有 vs 無)	2.25	[1.58, 3.19]
喫煙歴 (喫煙者 vs 非喫煙者)	1.44	[1.06, 1.95]
転移 (有 vs 無)	1.65	[1.16, 2.36]



■ 図13 Fine and Grayモデルを用いた〔肝機能障害〕の解析結果(多変量)

(6) 甲状腺機能障害

安全性解析対象症例3,606例における〔甲状腺機能障害〕326例について、Grade別の副作用発現状況を表37に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が4.99% (180/3,606例)、Grade2が3.66% (132/3,606例)、Grade3が0.22% (8/3,606例)、Grade4が0.08% (3/3,606例)、Grade5は0.03% (1/3,606例)でした。

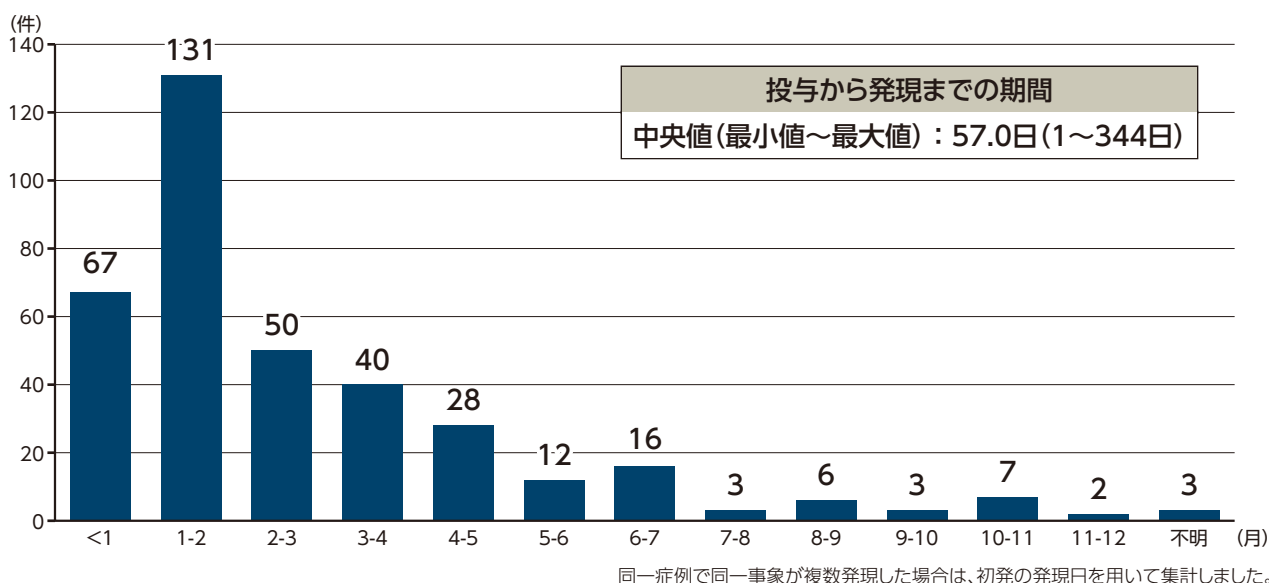
■ 表37 〔甲状腺機能障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
甲状腺機能障害	180 (4.99)	132 (3.66)	8 (0.22)	3 (0.08)	1 (0.03)	2 (0.06)	326 (9.04)
内分泌障害	150 (4.16)	128 (3.55)	8 (0.22)	3 (0.08)	1 (0.03)	1 (0.03)	291 (8.07)
甲状腺腫	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
甲状腺機能亢進症	55 (1.53)	20 (0.55)	2 (0.06)	0 -	0 -	3 (0.08)	80 (2.22)
甲状腺機能低下症	91 (2.52)	106 (2.94)	3 (0.08)	1 (0.03)	1 (0.03)	3 (0.08)	205 (5.68)
続発性甲状腺機能低下症	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
甲状腺障害	7 (0.19)	4 (0.11)	0 -	0 -	0 -	0 -	11 (0.31)
甲状腺炎	6 (0.17)	8 (0.22)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)	19 (0.53)
亜急性甲状腺炎	3 (0.08)	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	4 (0.11)
無痛性甲状腺炎	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
臨床検査	31 (0.86)	4 (0.11)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	36 (1.00)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	8 (0.22)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	9 (0.25)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	21 (0.58)	3 (0.08)	0 -	0 -	0 -	0 -	24 (0.67)
甲状腺機能検査異常	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
遊離トリヨードチロニン減少	4 (0.11)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	4 (0.11)
遊離サイロキシン減少	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
遊離サイロキシン増加	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
甲状腺ホルモン増加	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔甲状腺機能障害〕を発現した326例368件の本剤の投与開始から発現までの期間を図14に示します。観察期間2カ月以内の発現が多かったものの、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図14 〔甲状腺機能障害〕の時期別発現件数

②治療と転帰

〔甲状腺機能障害〕を発現した326例における治療と転帰の状況を表38に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表39に示します。〔甲状腺機能障害〕326例中、167例(51.23%)の症例においてホルモン補充療法等の治療が実施されていました。

■ 表38 〔甲状腺機能障害〕の治療と転帰

治療	症例数(%)					合計
	回復、軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明	
処置なし	75 (55.97)	1 (0.75)	41 (30.60)	1 (0.75)	16 (11.94)	134
ステロイド	5 (71.43)	1 (14.29)	1 (14.29)	0 -	0 -	7
ホルモン補充療法等治療	99 (60.00)	3 (1.82)	59 (35.76)	0 -	4 (2.42)	165
ステロイド+ ホルモン補充療法等治療	1 (50.00)	0 -	1 (50.00)	0 -	0 -	2
その他	14 (87.50)	0 -	2 (12.50)	0 -	0 -	16
不明	0 -	0 -	1 (50.00)	0 -	1 (50.00)	2
合計	194 (59.51)	5 (1.53)	105 (32.21)	1 (0.31)	21 (6.44)	326

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表39 〔甲状腺機能障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)						
		N	欠測数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	
甲状腺機能障害	194例 (59.51)	193	1	105.5 ± 86.6	90.0	5	442	

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

③〔甲状腺機能障害〕の発症リスク因子の検討

〔甲状腺機能障害〕の発症に影響する可能性があると考えられた患者背景要因について、単変量解析の結果を表40に示します。

■ 表40 Fine and Grayモデルを用いた〔甲状腺機能障害〕の解析結果(単変量)

説明変数	区分	症例数	甲状腺機能障害 発症症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
性別	男性	2,595	221(8.52)	男性 vs 女性	0.81	[0.64, 1.02]
	女性	1,011	105(10.39)			
年齢①	65歳未満	1,353	129(9.53)	65歳以上 vs 65歳未満	0.92	[0.73, 1.14]
	65歳以上	2,253	197(8.74)			
年齢②	75歳未満	2,949	278(9.43)	75歳以上 vs 75歳未満	0.77	[0.57, 1.04]
	75歳以上	657	48(7.31)			
入院・外来	入院	2,098	174(8.29)	外来 vs 入院	1.22	[0.98, 1.52]
	外来	1,508	152(10.08)			
PS①	0~1	2,796	285(10.19)	2~4 vs 0~1	0.49	[0.36, 0.68]
	2~4	809	41(5.07)			
PS②	0~2	3,405	317(9.31)	3~4 vs 0~2	0.48	[0.24, 0.92]
	3~4	200	9(4.50)			
身長(cm)	170未満	2,725	261(9.58)	170以上 vs 170未満	0.80	[0.61, 1.05]
	170以上	804	63(7.84)			
体重(kg)	70未満	3,065	270(8.81)	70以上 vs 70未満	1.23	[0.92, 1.63]
	70以上	506	55(10.87)			
BMI(kg/m ²)	18.5未満	675	57(8.44)	18.5以上 vs 18.5未満	1.10	[0.83, 1.46]
	18.5以上	2,845	267(9.38)			
喫煙歴	非喫煙者	871	77(8.84)	喫煙者 vs 非喫煙者	1.01	[0.78, 1.30]
	喫煙者	2,661	239(8.98)			
飲酒歴	無	1,413	120(8.49)	有 vs 無	1.07	[0.84, 1.37]
	有	1,482	135(9.11)			
病歴：肝臓	無	3,374	308(9.13)	有 vs 無	0.86	[0.54, 1.38]
	有	228	18(7.89)			
病歴：腎臓	無	3,430	306(8.92)	有 vs 無	1.35	[0.86, 2.12]
	有	172	20(11.63)			
病歴：甲状腺	無	3,433	288(8.39)	有 vs 無	3.01	[2.13, 4.27]
	有	168	38(22.62)			
病歴：自己免疫疾患	無	3,473	317(9.13)	有 vs 無	0.75	[0.39, 1.45]
	有	128	9(7.03)			
非小細胞肺癌の組織型①	腺癌	2,350	221(9.40)	腺癌 vs 扁平上皮癌	1.13	[0.88, 1.46]
	扁平上皮癌	1,000	83(8.30)			
	その他	256	22(8.59)	その他 vs 扁平上皮癌	1.03	[0.64, 1.64]

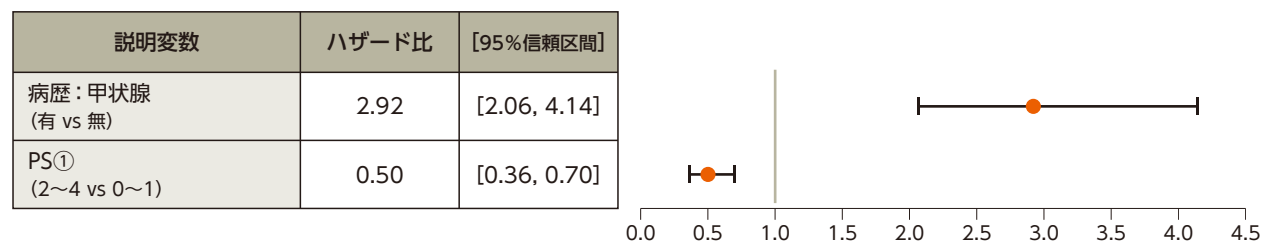
説明変数	区分	症例数	甲状腺機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
非小細胞肺癌の組織型 ^②	扁平上皮癌	1,000	83(8.30)	非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	1.12	[0.88, 1.44]
	非扁平上皮癌	2,606	243(9.32)			
病期分類	Ⅲ	509	53(10.41)	Ⅳ vs Ⅲ	0.83	[0.62, 1.11]
	Ⅳ	2,806	240(8.55)			
	その他	274	33(12.04)			
転移	無	656	69(10.52)	有 vs 無	0.83	[0.64, 1.08]
	有	2,872	249(8.67)			
胸部画像検査(X線)の 異常所見	無	3,008	272(9.04)	有 vs 無	1.00	[0.73, 1.37]
	有	492	45(9.15)			
胸部画像検査(CT)の 異常所見	無	2,652	230(8.67)	有 vs 無	1.10	[0.85, 1.43]
	有	778	75(9.64)			
胸部画像検査(MRI)の 異常所見	無	164	10(6.10)	有 vs 無	-	-
	有	6	0 -			
肺癌の初発から 本剤初回投与までの期間 ^①	6カ月未満	276	18(6.52)	6カ月未満 vs 6カ月以上	0.70	[0.44, 1.14]
	6カ月以上	3,284	304(9.26)			
肺癌の初発から 本剤初回投与までの期間 ^②	1年未満	973	83(8.53)	1年未満 vs 1年以上	0.92	[0.72, 1.19]
	1年以上	2,587	239(9.24)			
遺伝子検査 ¹⁾ (EGFR遺伝子変異)	陽性	645	59(9.15)	陽性 vs 陰性	1.01	[0.76, 1.34]
	陰性	2,958	267(9.03)			
遺伝子検査 (ALK融合遺伝子)	陽性	68	5(7.35)	陽性 vs 陰性	0.84	[0.35, 2.04]
	陰性	2,440	214(8.77)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(手術)	無	2,636	237(8.99)	有 vs 無	1.02	[0.80, 1.30]
	有	965	89(9.22)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(放射線療法)	無	2,002	179(8.94)	有 vs 無	1.02	[0.82, 1.27]
	有	1,596	146(9.15)			
過去の非小細胞肺癌に対する 治療(免疫療法)	無	3,539	322(9.10)	有 vs 無	0.56	[0.18, 1.74]
	有	56	3(5.36)			
治療ライン	1st	29	2(6.90)	2nd vs 3rd以降	0.77	[0.57, 1.03]
	2nd	750	55(7.33)			
	3rd以降	2,819	269(9.54)			
過去の分子標的治療薬の投与	無	2,799	261(9.32)	有 vs 無	0.86	[0.65, 1.12]
	有	807	65(8.05)			
直近の分子標的治療薬の投与	無	3,202	302(9.43)	有 vs 無	0.62	[0.41, 0.94]
	有	404	24(5.94)			
LDH(U/L) ²⁾	400未満	3,050	286(9.38)	400以上 vs 400未満	0.75	[0.51, 1.08]
	400以上	447	31(6.94)			
CRP(mg/dL) ²⁾	5未満	2,795	278(9.95)	5以上 vs 5未満	0.50	[0.35, 0.71]
	5以上	682	34(4.99)			

説明変数	区分	症例数	甲状腺機能障害 発現症例数(%)	リスク因子の区分間の比較(単変量)		
				比較	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間
TSH(μ IU/mL) ^{①②}	0.45未満	10	8(80.00)	0.45未満 vs 0.45以上4.5未満	1.85	[0.70, 4.87]
	0.45以上 4.5未満	280	203(72.50)	4.5以上 vs 0.45以上4.5未満	1.28	[0.96, 1.70]
	4.5以上	73	59(80.82)			
TSH(μ IU/mL) ^②	0.45未満	10	8(80.00)	0.45未満 vs 0.45以上10未満	1.79	[0.68, 4.68]
	0.45以上 10未満	332	246(74.10)	10以上 vs 0.45以上10未満	1.31	[0.71, 2.40]
	10以上	21	16(76.19)			
FT3(pg/mL) ^②	1.7未満	10	5(50.00)	1.7未満 vs 1.7以上4.0未満	0.53	[0.22, 1.27]
	1.7以上 4.0未満	315	230(73.02)	4.0以上 vs 1.7以上4.0未満	3.55	[2.86, 4.40]
	4.0以上	1	1(100.00)			
FT4(ng/dL) ^②	0.7未満	3	1(33.33)	0.7未満 vs 0.7以上1.5未満	0.28	[0.04, 1.70]
	0.7以上 1.5未満	333	246(73.87)	1.5以上 vs 0.7以上1.5未満	1.43	[0.85, 2.42]
	1.5以上	20	17(85.00)			

1) 検査未実施は「陰性」として取り扱いました。

2) 本剤投与前の検査値

単変量解析の結果をもとに臨床的に意義があると考えられる要因について多変量解析を行い、[甲状腺機能障害]の発症に対するリスク要因の検討を行った結果、「病歴：甲状腺」と「PS①」が[甲状腺機能障害]の発症のリスク要因として示されました(図15)。



■ 図15 Fine and Grayモデルを用いた[甲状腺機能障害]の解析結果(多変量)

(7) 神経障害

安全性解析対象症例3,606例における〔神経障害〕27例について、Grade別の副作用発現状況を表41に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.28% (10/3,606例)、Grade2が0.22% (8/3,606例)、Grade3が0.17% (6/3,606例)、Grade4及びGrade5は0例でした。

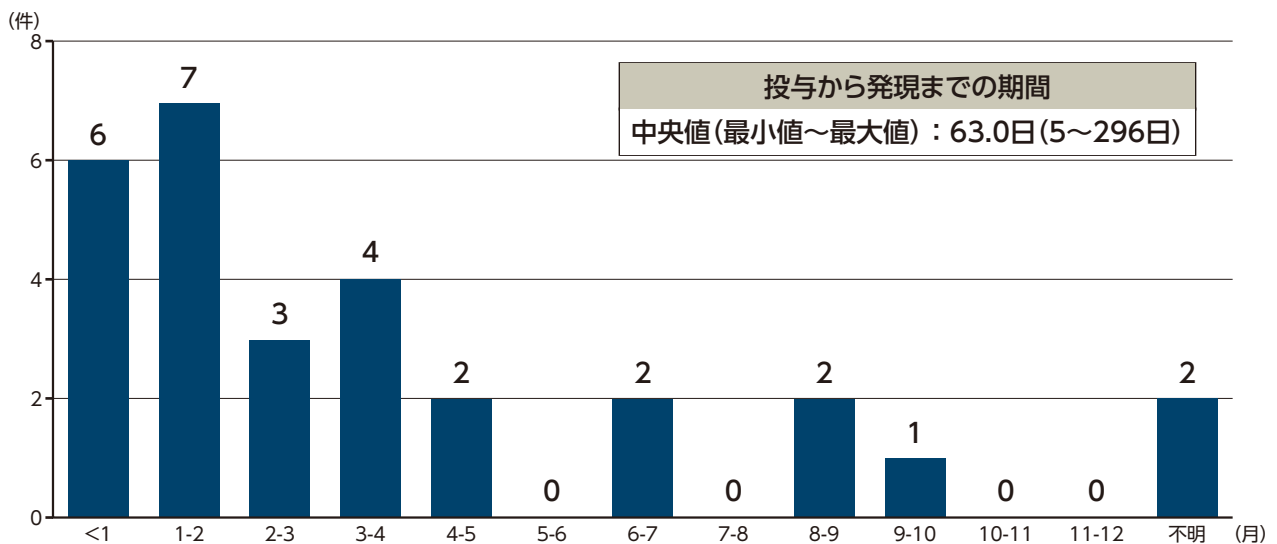
■ 表41 〔神経障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
神経障害	10 (0.28)	8 (0.22)	6 (0.17)	0 -	0 -	3 (0.08)	27 (0.75)
神経系障害	10 (0.28)	8 (0.22)	6 (0.17)	0 -	0 -	3 (0.08)	27 (0.75)
末梢性 ニューロパチー	7 (0.19)	6 (0.17)	3 (0.08)	0 -	0 -	2 (0.06)	18 (0.50)
末梢性運動 ニューロパチー	0 -	2 (0.06)	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	4 (0.11)
末梢性感覚 ニューロパチー	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	5 (0.14)
多発ニューロパチー	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
振動覚低下	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔神経障害〕を発現した27例29件の本剤の投与開始から発現までの期間を図16に示します。本剤の投与初期だけではなく、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図16 〔神経障害〕の時期別発現件数

② 転帰

〔神経障害〕を発現した27例における転帰の状況を表42に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表43に示します。

■ 表42 〔神経障害〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
神経障害	27例	11 (40.74)	4 (14.81)	11 (40.74)	0	1 (3.70)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表43 〔神経障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
神経障害	11例 (40.74)	10	1	84.7	±	82.1	66.5	15	302

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(8) 腎障害

安全性解析対象症例3,606例における〔腎障害〕53例について、Grade別の副作用発現状況を表44に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.75% (27/3,606例)、Grade2が0.33% (12/3,606例)、Grade3が0.11% (4/3,606例)、Grade4が0.08% (3/3,606例)、Grade5が0.08% (3/3,606例)でした。

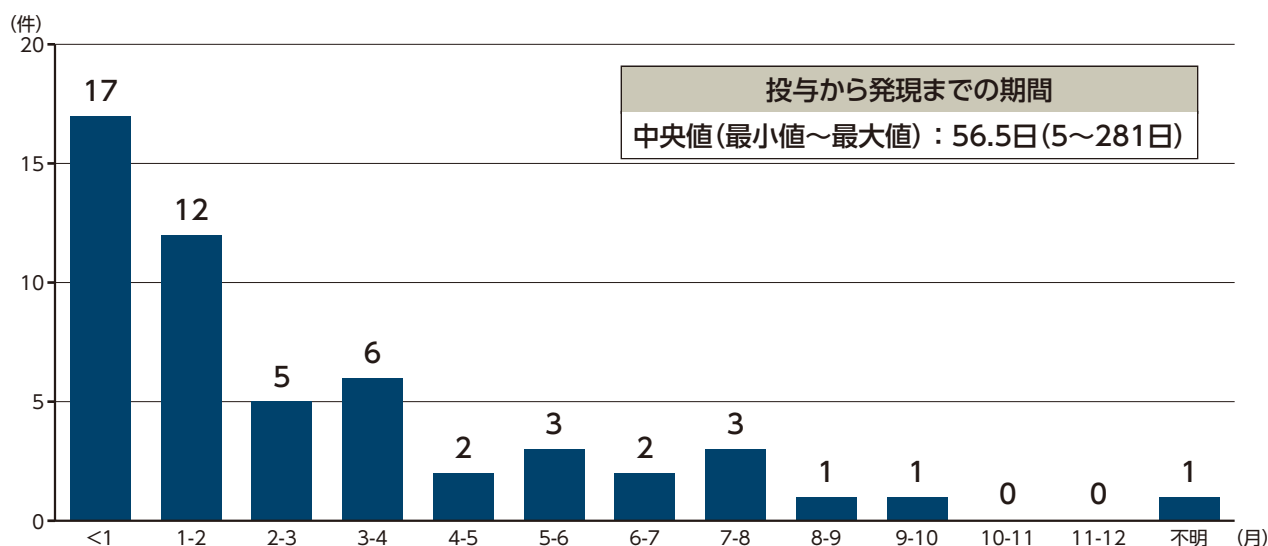
■ 表44 〔腎障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
腎障害	27 (0.75)	12 (0.33)	4 (0.11)	3 (0.08)	3 (0.08)	4 (0.11)	53 (1.47)
腎および尿路障害	9 (0.25)	9 (0.25)	4 (0.11)	3 (0.08)	3 (0.08)	2 (0.06)	30 (0.83)
蛋白尿	0 -	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)
尿細管間質性腎炎	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)
腎機能障害	9 (0.25)	6 (0.17)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	21 (0.58)
急性腎障害	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)
臨床検査	18 (0.50)	3 (0.08)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)	23 (0.64)
血中クレアチニン増加	16 (0.44)	3 (0.08)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	20 (0.55)
血中尿素増加	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
腎機能検査異常	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔腎障害〕を発現した53例53件の本剤の投与開始から発現までの期間を図17に示します。本剤の投与初期だけではなく、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図17 〔腎障害〕の時期別発現件数

② 転帰

〔腎障害〕を発現した53例における転帰の状況を表45に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表46に示します。

■ 表45 〔腎障害〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
腎障害	53例	38 (71.70)	0	11 (20.75)	3 (5.66)	1 (1.89)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表46 〔腎障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
腎障害	38例 (71.70)	36	2	62.4	±	69.7	30.5	3	258

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(9) 副腎障害

安全性解析対象症例3,606例における〔副腎障害〕48例について、Grade別の副作用発現状況を表47に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.14% (5/3,606例)、Grade2が0.61% (22/3,606例)、Grade3が0.39% (14/3,606例)、Grade4が0.03% (1/3,606例)、Grade5が0.03% (1/3,606例)でした。

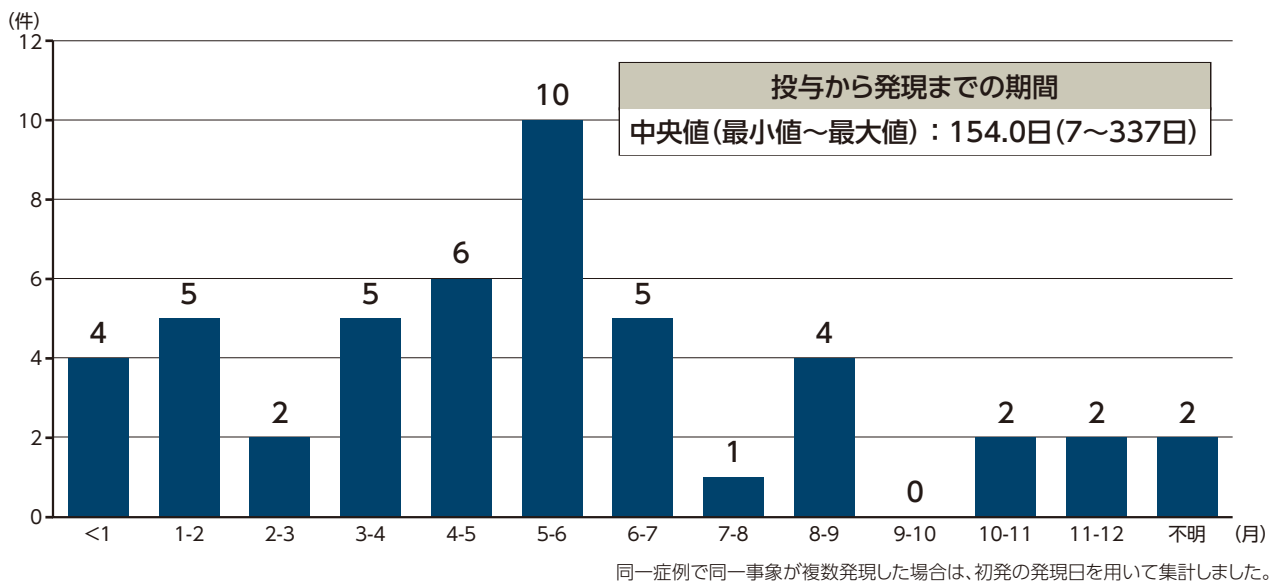
■ 表47 〔副腎障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
副腎障害	5 (0.14)	22 (0.61)	14 (0.39)	1 (0.03)	1 (0.03)	5 (0.14)	48 (1.33)
内分泌障害	5 (0.14)	22 (0.61)	14 (0.39)	1 (0.03)	1 (0.03)	5 (0.14)	48 (1.33)
副腎障害	1 (0.03)	3 (0.08)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)
副腎機能不全	4 (0.11)	18 (0.50)	12 (0.33)	1 (0.03)	1 (0.03)	4 (0.11)	40 (1.11)
続発性副腎皮質機能不全	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	3 (0.08)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔副腎障害〕を発現した48例48件の本剤の投与開始から発現までの期間を図18に示します。〔副腎障害〕については、12カ月の観察期間を通じて発現しており、特徴的な発現傾向は認められませんでした。



■ 図18 〔副腎障害〕の時期別発現件数

②転帰

〔副腎障害〕を発現した48例における転帰の状況を表48に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表49に示します。

■ 表48 〔副腎障害〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
副腎障害	48例	31 (64.58)	0	12 (25.00)	1 (2.08)	4 (8.33)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表49 〔副腎障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
副腎障害	31例 (64.58)	31	0	70.2	±	96.2	29.0	6	415

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(10)脳炎

安全性解析対象症例3,606例における〔脳炎〕3例について、Grade別の副作用発現状況を表50に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0例、Grade2が0.03% (1/3,606例)、Grade3が0.03% (1/3,606例)、Grade4が0例、Grade5が0.03% (1/3,606例)でした。

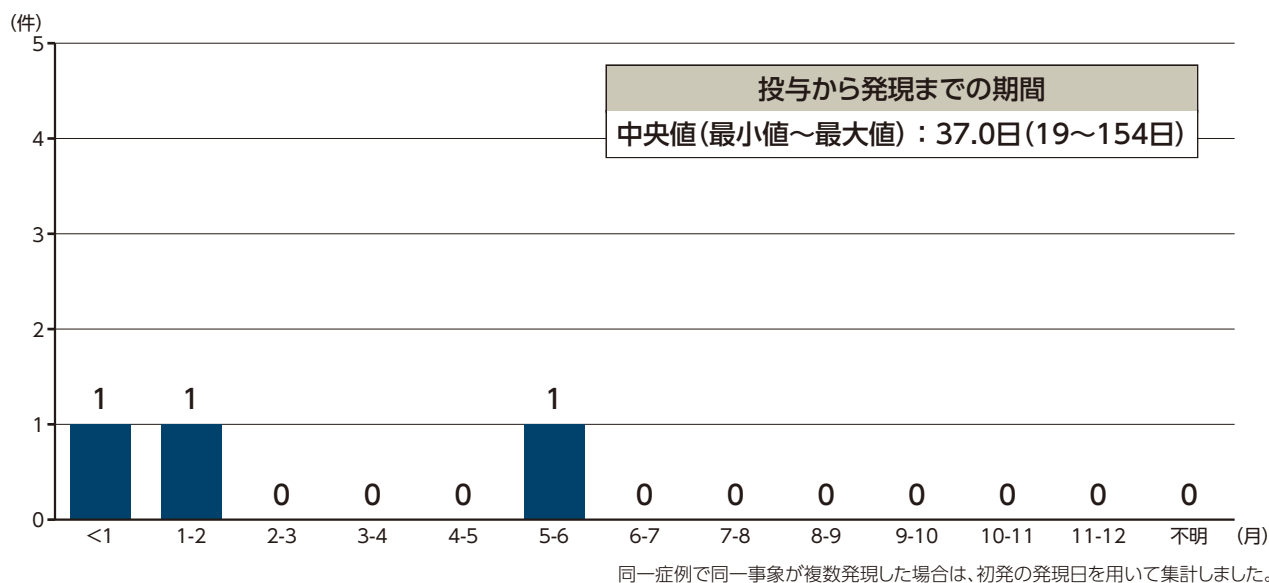
■ 表50 〔脳炎〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
脳炎	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	3 (0.08)
感染症および寄生虫症	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
脳炎	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
神経系障害	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
辺縁系脳炎	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔脳炎〕を発現した3例3件の本剤の投与開始から発現までの期間は、それぞれ19、37、154日であり、中央値は37.0日でした(図19)。



■ 図19 〔脳炎〕の時期別発現件数

② 転帰

〔脳炎〕を発現した3例における転帰の状況を表51に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表52に示します。

■ 表51 〔脳炎〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
脳炎	3例	1 (33.33)	0	1 (33.33)	1 (33.33)	0

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表52 〔脳炎〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
脳炎	1例 (33.33)	1	0	43.0	±		43.0	43	43

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(11) 重度の皮膚障害

安全性解析対象症例3,606例における〔重度の皮膚障害〕16例について、Grade別の副作用発現状況を表53に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.08% (3/3,606例)、Grade2が0.08% (3/3,606例)、Grade3が0.19% (7/3,606例)、Grade4が0.06% (2/3,606例)、Grade5が0例でした。

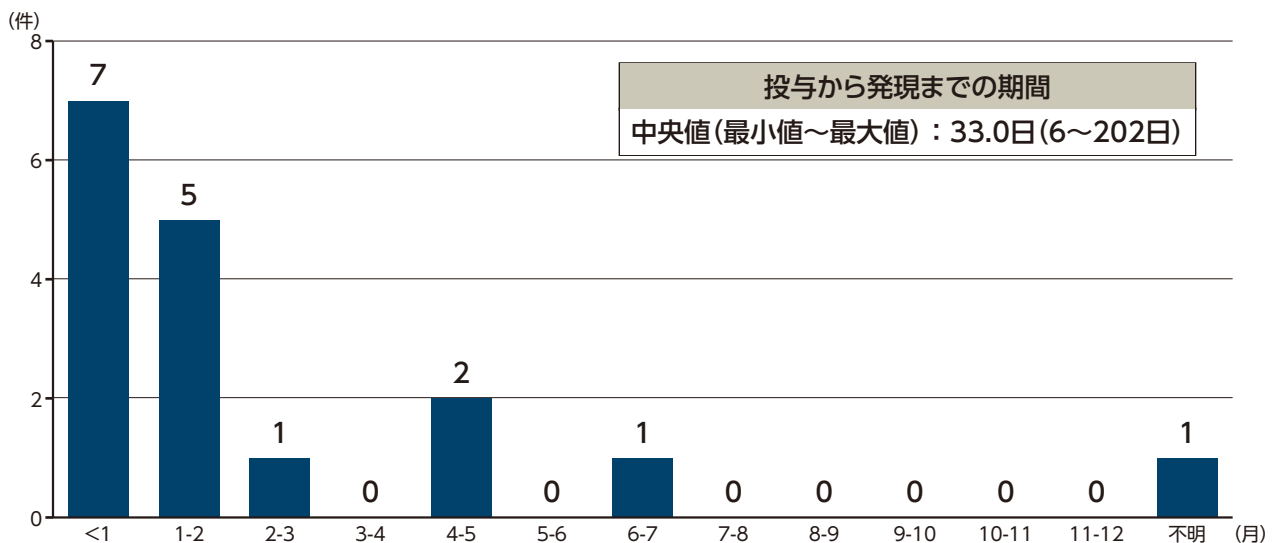
■ 表53 〔重度の皮膚障害〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
重度の皮膚障害	3 (0.08)	3 (0.08)	7 (0.19)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	16 (0.44)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.08)	3 (0.08)	7 (0.19)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	16 (0.44)
水疱性皮膚炎	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
全身性剥脱性皮膚炎	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
多形紅斑	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	5 (0.14)
皮膚粘膜眼症候群	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
類天疱瘡	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
中毒性表皮壊死融解症	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
中毒性皮疹	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
剥脱性発疹	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔重度の皮膚障害〕を発現した16例17件の本剤の投与開始から発現までの期間を図20に示します。発現時期不明を除く16件いずれも7カ月以内の発現でした。



同一症例で同一事象が複数発現した場合は、初発の発現日を用いて集計しました。

■ 図20 〔重度の皮膚障害〕の時期別発現件数

② 転帰

〔重度の皮膚障害〕を発現した16例における転帰の状況を表54に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表55に示します。

■ 表54 〔重度の皮膚障害〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
重度の皮膚障害	16例	14 (87.50)	0	2 (12.50)	0	0

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表55 〔重度の皮膚障害〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
重度の皮膚障害	14例 (87.50)	13	1	62.9	±	60.8	39.0	8	203

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(12) 静脈血栓塞栓症

安全性解析対象症例3,606例における〔静脈血栓塞栓症〕22例について、Grade別の副作用発現状況を表56に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.03% (1/3,606例)、Grade2が0.25% (9/3,606例)、Grade3が0.19% (7/3,606例)、Grade4が0.06% (2/3,606例)、Grade5が0.03% (1/3,606例)でした。

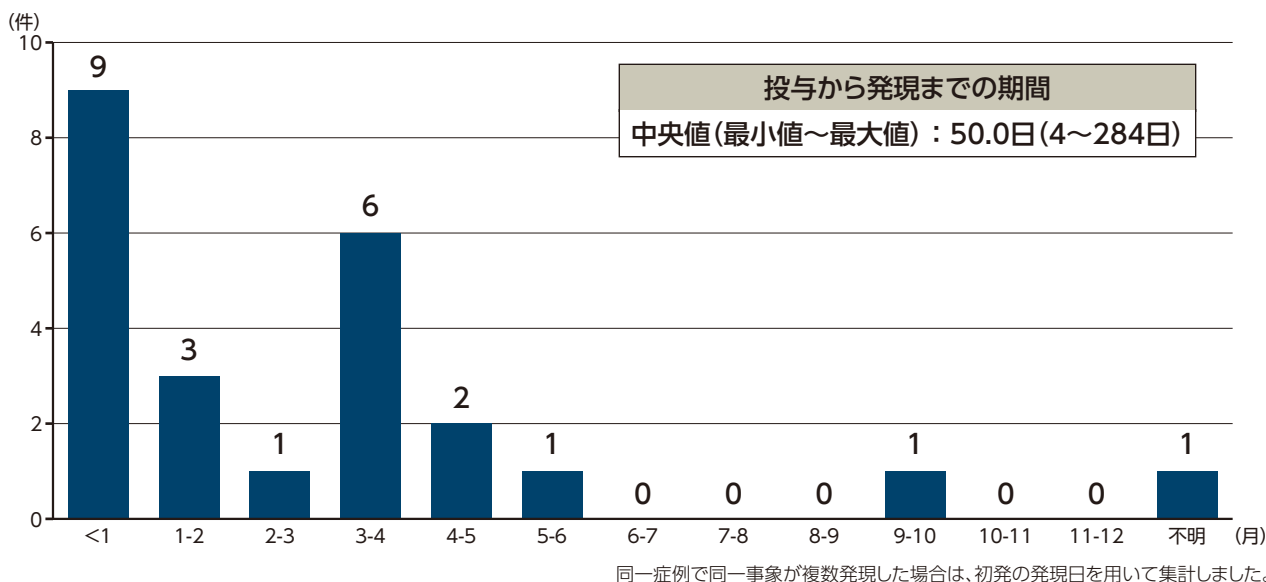
■ 表56 〔静脈血栓塞栓症〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数 (%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
静脈血栓塞栓症	1 (0.03)	9 (0.25)	7 (0.19)	2 (0.06)	1 (0.03)	2 (0.06)	22 (0.61)
血管障害	1 (0.03)	8 (0.22)	4 (0.11)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	16 (0.44)
静脈塞栓症	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	3 (0.08)
上大静脈症候群	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
静脈血栓症	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	3 (0.08)
深部静脈血栓症	1 (0.03)	4 (0.11)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 -	0 -	8 (0.22)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)	8 (0.22)
肺塞栓症	0 -	1 (0.03)	4 (0.11)	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	7 (0.19)
肺静脈血栓症	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

① 発現時期

〔静脈血栓塞栓症〕を発現した22例24件の本剤の投与開始から発現までの期間を図21に示します。発現時期不明を除く23件のうち、22件が観察期間6カ月以内の発現でした。



■ 図21 〔静脈血栓塞栓症〕の時期別発現件数

② 転帰

〔静脈血栓塞栓症〕を発現した22例における転帰の状況を表57に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表58に示します。

■ 表57 〔静脈血栓塞栓症〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
静脈血栓塞栓症	22例	13 (59.09)	0	5 (22.73)	1 (4.55)	3 (13.64)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表58 〔静脈血栓塞栓症〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
静脈血栓塞栓症	13例 (59.09)	13	0	79.4	±	86.2	30.0	8	281

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(13) Infusion reaction

安全性解析対象症例3,606例における[Infusion reaction] 202例について、Grade別の副作用発現状況を表59に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が3.47% (125/3,606例)、Grade2が1.58% (57/3,606例)、Grade3が0.31% (11/3,606例)、Grade4が0.06% (2/3,606例)、Grade5が0例でした。なお、[Infusion reaction]を発現した202例中24例が本剤投与前に予防薬(d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン等)の前投与を実施していました。

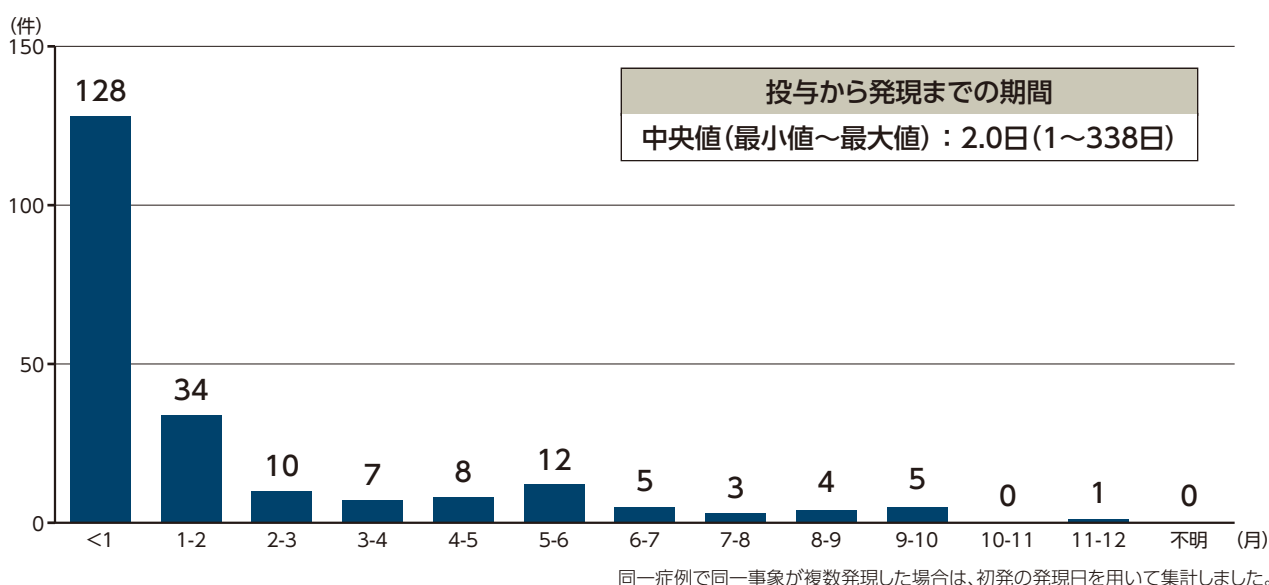
■ 表59 [Infusion reaction]のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
Infusion reaction	125 (3.47)	57 (1.58)	11 (0.31)	2 (0.06)	0 -	7 (0.19)	202 (5.60)
眼障害	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
眼充血	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
血管障害	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
低血圧	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	2 (0.06)	1 (0.03)	3 (0.08)	0 -	0 -	1 (0.03)	7 (0.19)
喘息	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
咳嗽	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
呼吸困難	0 -	0 -	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
咽頭浮腫	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
喘鳴	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
皮膚および 皮下組織障害	51 (1.41)	27 (0.75)	3 (0.08)	0 -	0 -	4 (0.11)	85 (2.36)
紅斑	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
そう痒症	19 (0.53)	13 (0.36)	1 (0.03)	0 -	0 -	2 (0.06)	35 (0.97)
発疹	34 (0.94)	14 (0.39)	2 (0.06)	0 -	0 -	2 (0.06)	52 (1.44)
全身性そう痒症	2 (0.06)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
一般・全身障害および 投与部位の状態	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)
顔面浮腫	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
浮腫	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
傷害、中毒および 処置合併症	78 (2.16)	29 (0.80)	5 (0.14)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	115 (3.19)
注入に伴う反応	78 (2.16)	29 (0.80)	5 (0.14)	2 (0.06)	0 -	1 (0.03)	115 (3.19)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔Infusion reaction〕を発現した202例217件の本剤の投与開始から発現までの期間を図22に示します。本剤の投与初期だけではなく、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図22 (Infusion reaction)の時期別発現件数

②転帰

〔Infusion reaction〕を発現した202例における転帰の状況を表60に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表61に示します。

■ 表60 (Infusion reaction)の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
Infusion reaction	202例	185 (91.58)	0	16 (7.92)	0	1 (0.50)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表61 (Infusion reaction)の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
Infusion reaction	185例 (91.58)	182	3	42.5	±	70.7	4.5	1	373

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

(14) 心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)

安全性解析対象症例3,606例における〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕27例について、Grade別の副作用発現状況を表62に示します。各Gradeの副作用発現割合は、Grade1が0.22%(8/3,606例)、Grade2が0.14%(5/3,606例)、Grade3が0.17%(6/3,606例)、Grade4が0.06%(2/3,606例)、Grade5が0.08%(3/3,606例)でした。

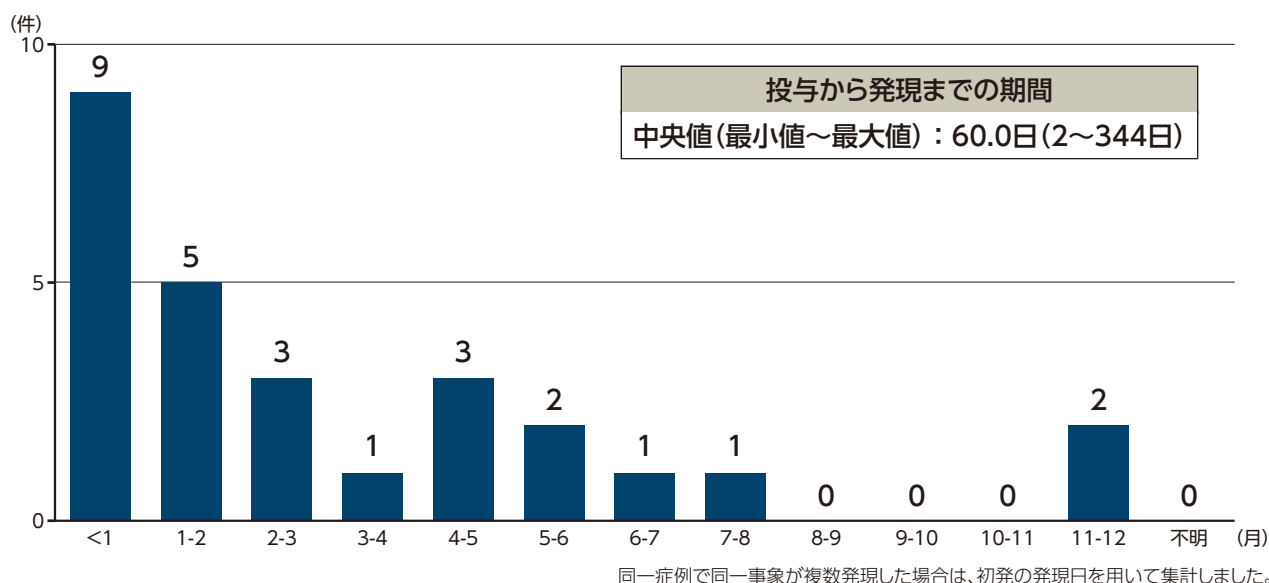
■ 表62 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕のGrade別副作用発現状況

重点調査項目 (SOC・PT)	症例数(%)						
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	不明	計
心臓障害	8 (0.22)	5 (0.14)	6 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.08)	27 (0.75)
心臓障害	8 (0.22)	5 (0.14)	6 (0.17)	2 (0.06)	3 (0.08)	3 (0.08)	27 (0.75)
急性心筋梗塞	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)
不安定狭心症	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
不整脈	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
心房細動	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	3 (0.08)
心房粗動	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
第二度房室ブロック	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)
徐脈	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)
心不全	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
急性心不全	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
慢性心不全	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
高拍出性心不全	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
動悸	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
心嚢液貯留	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	1 (0.03)	2 (0.06)
上室性頻脈	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
心室性期外収縮	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	2 (0.06)
頻脈性不整脈	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
左室機能不全	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)
急性冠動脈症候群	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	1 (0.03)	0 -	2 (0.06)
心障害	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)	0 -	1 (0.03)
非感染性心内膜炎	0 -	1 (0.03)	0 -	0 -	0 -	0 -	1 (0.03)

同じ副作用が複数回発現している症例は、最も高いGradeのカテゴリーに含めて集計しました。

①発現時期

〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕を発現した27例27件の本剤の投与開始から発現までの期間を図23に示します。本剤の投与初期だけではなく、12カ月の観察期間を通じて発現が認められました。



■ 図23 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕の時期別発現件数

②転帰

〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕を発現した27例における転帰の状況を表63に、また、転帰が回復、軽快となった症例について発現から転帰までの期間を表64に示します。

■ 表63 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕の転帰

重点調査項目	発現症例数	転帰：症例数(%)				
		改善(回復、軽快)	回復したが後遺症あり	未回復(生存)	死亡	不明
心臓障害	27例	18 (66.67)	1 (3.70)	4 (14.81)	3 (11.11)	1 (3.70)

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

■ 表64 〔心臓障害(心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)〕の転帰(回復、軽快)までの期間

重点調査項目	回復、軽快 (%)	転帰(回復、軽快)までの期間(日)							
		N	欠測数	平均値	±	標準偏差	中央値	最小値	最大値
心臓障害	18例 (66.67)	16	2	90.6	±	102.2	28.0	4	254

同一症例内で同一事象が2回以上発現した場合は、以下の優先順位で集計しました。
最悪Grade>最悪転帰(本事象により死亡>回復したが後遺症あり>未回復>軽快・回復)>早い発現日

製造販売

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1-8-2

プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

〒163-1328 東京都新宿区西新宿 6-5-1