



神保保予第5342号-2
平成31年3月13日

公益社団法人神戸市民間病院協会
会長 西 昂 様

神戸市保健所長 神戸市
伊地智 昭 保健所
長之印

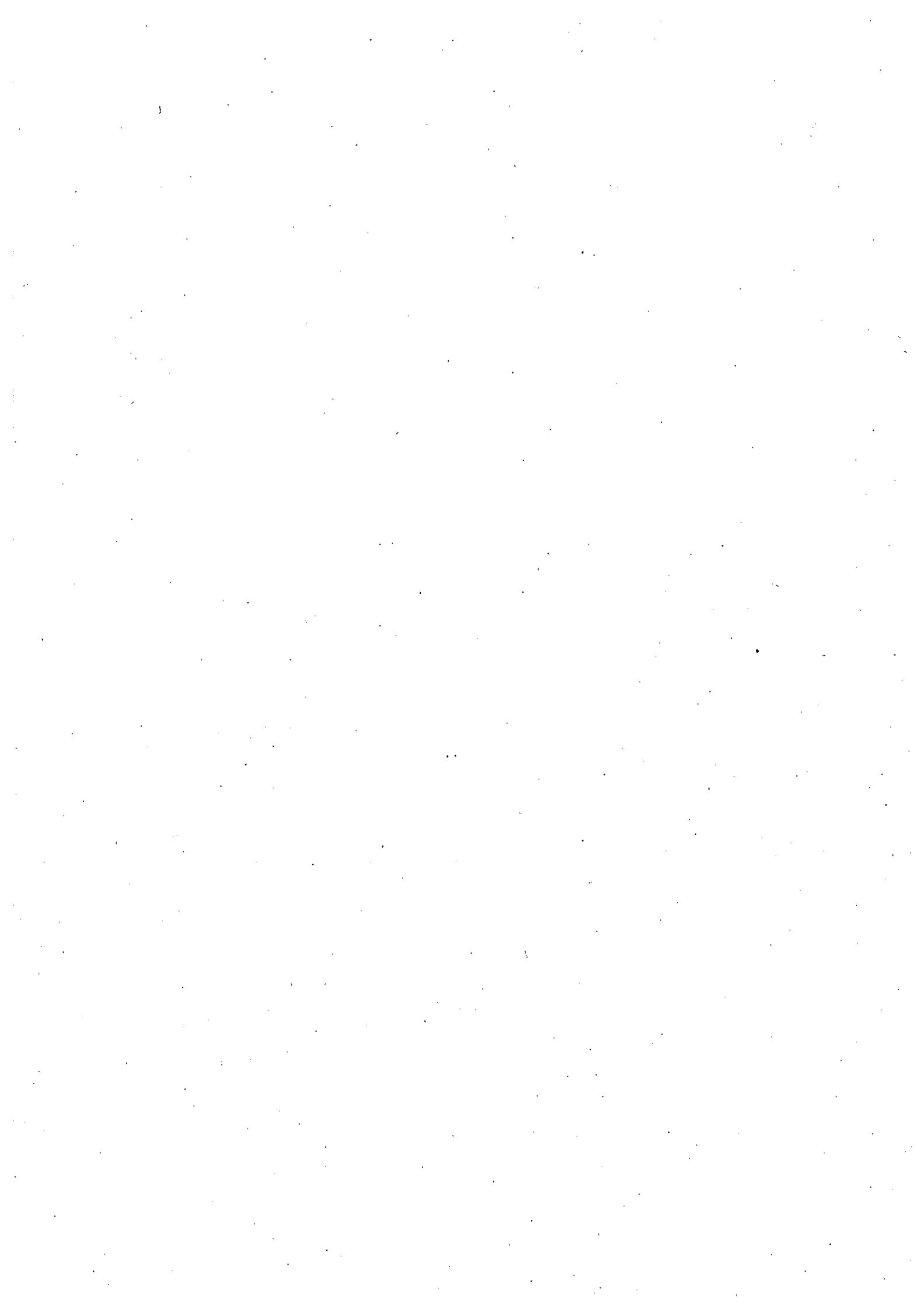
オシメルチニブメシリ酸塩製剤の使用成績調査の結果について

平素は本市保健行政にご理解・ご協力いただき厚くお礼申し上げます。

この度、みだしのことについて平成31年2月28日付け薬生安発0228第2号にて厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より通知がありましたのでお知らせします。

つきましては、本通知の内容について、貴会会員へ周知いただきますようよろしくお願いします。

担当：予防衛生課医務薬務係 松本
TEL：322-6796



薬生安発 0228 第 2 号
平成 31 年 2 月 28 日

各 都道府県
保健所設置市
特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

オシメルチニブメシリ酸塩製剤の使用成績調査の結果について（周知依頼）

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

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

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

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

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



1

数据性體解剖／チロシンキナーゼ阻害剤

タブレットノルモジン錠40mg
タブレットノルモジン錠80mg

TAGRISSO® Tablets 40mg

報告結果 最終調查成績使用

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

卷三

弊社は弊社製品につき格別のご高配を賜り厚く御礼申

さて、タグリッソ館は、2016年3月25日の発売日より約2年を経ました2018年8月31日で、使用成績調査の最終報告のデータロックを迎えることになりました。先生方におかげましては、使用成績調査へのご協力をお賜り、重ねて御礼申し上げます。

承認日（2016年3月28日）から発売開始2年間の使用成績調査において、特に間質性肺疾患(IID)の発現因子を含めた安全性及び有効性を確認する作成いたしましたので、ご報告申しあげます。

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

4

製造販売元
了ストーラヤ本社株式会社

019年2月28日



本件は新の副作用情報は、弊社ホームページよりご覧いただけます。

六
IBI

■ 使用成績調査	最終報告期間の調査結果	2
■ ■ 症例構成		2
■ ■ 効果作用・感染症の発現状況		2
■ ■ 重要な特定されたリスク		3
1. 間質性肺疾患		3
△ 間質性肺疾患の発現状況（担当医判定）		3
△ 死亡例発現状況		4
△ 間質性肺疾患の発現因子に関する集計・解析結果（ID専門家委員会判定）		4
△ IDに関するまとめ		9
2. QT間隔延長		10
△ 肝障害		11
△ 血液毒性		12
■ ■ 重要な潜在的リスク		13
△ 心臓障害（QT間隔延長を除く）		13
△ 感染症		14
△ 血栓塞栓症		14
△ 角膜障害		14
■ ■ その他の重点調査項目		15
△ 下痢（Grade3以上）		15
△ 皮膚障害（Grade3以上）		15
△ 刮痕炎（Grade3以上）		15
■ ■ ID以外のまとめ		15
■ ■ 有効性		15
■ ■ まとめ		15
別表1	使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表	16
別表2	IDで輸送死亡の差別一覧（安全性解析対象症例）	22
別表3	ニボカルマブ前治療歴に関する患者背景因子別 ID 発現状況（ID 専門家委員会判定）	26
別表4	患者背景因子別 ID 発現状況（ID 専門家委員会判定）	28
別表5	患者背景因子別輸送死亡の ID 発現状況（ID 専門家委員会判定、ID 効率結果を対象）	32
別表6	患者背景因子別輸送死亡の ID 発現状況（ID 専門家委員会判定、安全性解析対象症例を対象）	36

卷之三

タグリッシュ館の承認。(2016年3月26日)から最終報告データーロック(2018年8月31日)までの期間に本剖35
と並んで、定期的に監査を行っている。本剖の実験監査が施設(37施設)を対象に、2016年3月28
月24日以降に実施していき、倫理的・質的・操作的・組織的・設備的・情報的・精神的・社会的・法的等の観点で評価され、問題点が指摘されると、直ちに改善が求められる。また、監査結果は、監査報告書として提出される。
本剖は、監査結果に基づいて、適切な改進策を講じることで、より良い医療環境の実現を目指す。
本剖は、監査結果に基づいて、適切な改進策を講じることで、より良い医療環境の実現を目指す。

卷之三

症例構成

最終報告収集基準36292例を対象に、2018年8月31日迄に固定したデータを解析が終りました。

36292例のうち、使用成績調査の症例取り扱い基準に規定している除外基準に合致した患者²を除いた3578例を
安全分析用データベースとして、(図1)表1。

卷之三

安全性解析検査症例 n=3578						
	男数	女数	件数	回復	難扶	未回復
合計	2079 (58.1)	4255	624 (30.0)	825 (39.7)	547 (26.3)	9 (0.4)
副作用発現率の割合比較(%)は性別による割合を分子とし、性別による割合を分母として算出した。						

著者側の作用範囲を定めた際には、下記参考文献によると記述を示した。結果不明である事象には星印が付いた。参考文献には、研究対象が従事者によっていつからいつまで何種類かで複数回記載された。

音韻學研究

同上

如上表例
■茶葉 1
■本章 2

3629例

安全性解析対象症例	
除外理由	除外症例
重複症例	・過去過去既往歴症例
	・以前に本剤を服用したことがある症例

卷之三

第1章 研究の背景

安全分析評議会実績						
	開催数	件数	回復	解決	未回復	後遺症あり
合計	2079 (58.1)	4225	624 (30.0)	825 (39.7)	547 (26.3)	9 (0.4)
						32 (0.5)

それが主副作用の差異例を分離して算出した。

重要な特徴されたリスク

1. 間質性肺疾患
2. 間質性肺疾患の発現状況（担当医判定）

第1章 リロイ技術の実現（担当医担当）

山光見より正文中に「医師が安全な治療方針を確立するための参考」として用いた。しかし、これは事業者の「効果発現を分母として算出した」。

各教科の評価用語を熟練した程度については、下記優先順位に基づき評価を表示しました。
Grade: Grade 3 以上Grade 3 未満

ILDの本利設与開始から初回発現までの期間は、安全性解析対象例における245例では、中央値は63.0日(5

表1-2. II群の初期整理までの期間(日) (担当医判定)

变量名	n	Mean	SD	Min	Median	Max
ILD	245	94.6	90.4	5	63.0	410

表 1-3 多变量统计分析模型 (续)

因子	比数	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニカルマップ前治療歴	有/無	2.84	(1.98, 4.07)
間質性肺疾患の既歴	有/無	3.51	(2.10, 5.87)

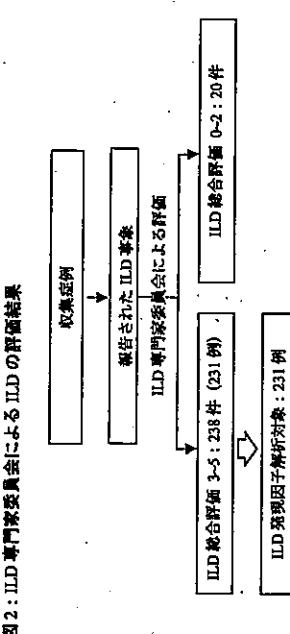
LILD発現因子に関する感度解析として、粗オッズ比が算出された30因子のうち25因子を考慮した多変量ロジスティック回帰モデルによる解釈を実施しました。結果は表14の通りでした。

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
年齢	65歳以上 vs 65歳未満	1.71	(1.12, 2.60)
入院・外来	外来 vs 入院	0.66	(0.45, 0.95)
ニボラマブ前治療歴	有 vs 無	3.69	(2.39, 5.70)
腫瘍治療歴	有 vs 無	0.31	(0.12, 0.78)
腎臓性膀胱癌の既歴	有 vs 無	2.76	(1.45, 5.24)
心疾患の既歴	有 vs 無	1.86	(1.32, 2.64)
妊娠中の既歴	有 vs 無	—	—
妊娠中の既往	有 vs 無	—	—

ニボルマップは免疫チェックポイント阻害剤であり、ニボルマップ新付文書の重要な基本的注意（1）において、「本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や障害があらわれることがある。」『また、本剤投与終了後に重要な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も細胞免疫による「重大な副作用」の現象を監視されたい。このことから、ニボルマップ前治LD発現状況の期間別統計を実施しました。（別表3参照）。

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

新潟県立高田高等学校



卷之三

LD専門家委員会で総合評議會3以上と評価された231例をILD発現症例として、患者背景因子別ILD発現状況を統計表によって示しました。その30因子について、相オツ比層別にILD発現症例が少くとも5例あつた因子は、36因子中30因子とも粗層別にILD発現症例を算出しています。またその漸近的95%信頼区間の下限値が一定基準(1組)を満たし、かつその漸近的95%信頼区間にILD発現症例が一定基準(0.5未満)を満たし、かつその漸近的95%信頼区間にILD発現症例が一定基準(0.5未満)を満たす因子、または相オツ比の基準値が一定基準(0.5未満)を満たす因子は、4因子(「ニカルマ前治療症」、「病歴・既往・合併症」、「間質性肺疾患の病歴」、「COPDの病歴」)ありました。ILDの発現因子に関する主要分析として、相オツ比による解釈を実施しました。結果は表1-3の通りでした。

(2) 医療死亡の ILD 発現に関する解析 (ILD 専門家委員会判定)

LD 異常症例のうち LD 異常症例を解析対象とした解析

ID専門家委員会報告書(上)と解説文を計321頁のうち

（委員会）金判定、IPD構造症例を対象にした解析

		安全性解析対象症例のうちILD発現症例n=231		軽微死亡のILD発現症例(95%信頼区間)		軽微死亡のILD未発現症例(95%信頼区間)		リスク差(95%信頼区間)		オッズ比(95%信頼区間)	
性別		男	89 (38.5)	16	18.0 (10.6, 27.5)	-	Ref	-	Ref	-	
肺の手術歴		女	142 (61.5)	11	7.7 (3.9, 13.4)	-10.2 (-19.3, -1.1)	0.38 (0.17, 0.87)	-	-	-	
肺の手術歴：	肺癌切除術	無	164 (71.0)	13	7.9 (4.3, 13.2)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	67 (29.0)	14	20.9 (11.9, 32.6)	13.0 (2.4, 29.5)	3.07 (1.35, 6.55)	-	-	-	-	
肺の手術歴：	肺葉切除術	無	174 (75.3)	16	9.2 (5.3, 14.5)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	57 (24.7)	11	19.3 (10.0, 31.9)	10.1 (-1.0, 21.2)	2.36 (1.02, 5.54)	-	-	-	-	
肺の放射線照射歴		無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)	-	-	-	-	
間質性肺疾患の病歴		無	211 (91.3)	21	10.0 (6.3, 14.8)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	20 (8.7)	6	30.0 (11.9, 54.3)	20.0 (-0.4, 40.5)	3.88 (1.35, 11.16)	-	-	-	-	
心疾患の病歴		無	146 (63.2)	11	7.5 (3.8, 13.1)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	85 (36.8)	16	18.6 (11.2, 28.8)	11.3 (1.9, 20.6)	2.55 (1.25, 6.47)	-	-	-	-	
糖尿病の病歴		無	213 (92.2)	22	10.3 (6.6, 15.2)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	18 (7.8)	5	27.8 (9.7, 53.5)	17.4 (-3.6, 38.5)	3.34 (1.08, 10.25)	-	-	-	-	
呼吸器疾患の既往歴(慢性的疾患、発作性疾患を除く)		無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	-	Ref	-	Ref	-	
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)	-	-	-	-	
疾患の状況：膀胱穿刺	無	144 (62.3)	22	15.3 (9.8, 22.2)	-	Ref	-	Ref	-	-	
	有	86 (37.2)	5	5.8 (1.9, 13.0)	-	Ref	-	Ref	-	-	

益率比例割合(%)は安全も考慮した結果得られたもので、JLD実測割合は23.1%を分子として算出した。
また、JLD実測割合は、JLD実測割合に対するオーバーに対するオーバーの比率を示す指標である。このJLD実測割合は、JLD実測割合に対するオーバーに対するオーバーの比率を示す指標である。

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

表 1-6 多变量ロジスティック回帰モデル(例を対象にした解析)一主要解釈

表 1-6 多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡の ILD 症例に関する解析（委員会判定、ILD 発現症

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

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

安全性解析対象症例を解析対象とした解析
では安全性解析対象 3578 例のうち、転帰死亡の症例は 27 例（0.8%、95%信頼区間：0.5-1.1%）でした。安全性
解析対象症例 3578 例を対象に、患者背景因子別転帰死亡に於ける ILD 発現状況の集計を実施しました。
この結果、ILD 発現率が最も高かった因子は「既往歴（既往疾患）」で、5 例であったことと、他の因子と比較して、
その発現率が有意差を示す傾向が見出されました。

2. QT 間隔延長

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

使用成績調査における QT 間隔延長の発現割合 1.3% (45/3578)、Grade3 以上の QT 間隔延長の発現割合 0.1% (5/3578、転帰に無し) は、肝障害 (AURA1, AURA2, FLAURA) の安全性評価解析における QT 間隔延長の発現割合 5.0% (57/1142)、Grade3 以上の QT 間隔延長の発現割合 0.9% (10/1142、転帰死亡無し) から増加は認められておりません。更に、添付文書に記載している第Ⅲ相臨床試験 (AURA3, FLAURA) の併合解析における QT 間隔延長の発現割合 6.1% (34/558) を超えるものではありませんでした。

表 2-1 QT 間隔延長の発現状況

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

QT 間隔延長の発現割合 5.0% は安全性解析対象例を分母として算出した。

それ以外は事象毎の QT 間隔延長の発現割合を分母とした結果でした。
事象名 (PT): MediRAI version 21.0
同一症例で同一の副作用 (合併症あるいは PT レベル) が複数回認めた場合は 1 件とした。

複数の副作用が発現した場合に、下記記述順位に基づき件数を表示した。
Grade: Grade 3 以上 > Grade 3 未満、転帰: 死亡=非直毒性、経持=死因不明として算出した。
発生頻度は合併症、薬理作用によるもののみと算出しました。
QT 間隔延長は以下の点を含む。心電図 QT 間隔異常、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 延長

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

表 2-2 QT 間隔延長の初回発現までの期間 (日)

事象名	n	Mean	SD	Min	Median	Max	直毒性		転帰	
							Grade 3 以上 未満	Grade 3 以上	未回復	経持
QT 間隔延長	45	100.5	127.1	4	56.0	548				
QT 間隔延長は以下の事象を含む。心電図 QT 間隔異常、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 延長										
表 2-3 に示すとおり、安全性解析対象 3578 例中、心疾患の既往歴・合併症「有」の患者は 345 例認められ、それら患者における QT 間隔延長をまとめたところ、心電図 QT 延長が 18 例 (2.1%) に認められ、そのうち Grade3 以上の副作用は心電図 QT 延長の 2 例でした。また、転帰の内訳は、「回復」12 例、「経持」4 例、「未回復」及び「不明」各 1 例でした。										

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

事象名	解析対象例 n = 845	Grade	直毒性		転帰		未回復	経持	後遺症 あり	死亡	不明
			件数	Grade 3 以上 未満	件数	Grade 3 以上					
合計	18 (2.1)	18 16 (88.9)	2 (11.1)	0 (100.0)	18 (66.7)	4 (22.2)	1 (5.6)	0 (5.6)	0 (5.6)	1 (5.6)	0 (5.6)
心電図 QT 延長	18 (2.1)	18 16 (88.9)	2 (11.1)	0 (100.0)	18 (66.7)	4 (22.2)	1 (5.6)	0 (5.6)	0 (5.6)	1 (5.6)	0 (5.6)

QT 間隔延長の既往歴の症例別割合は解析対象例を分母として算出した。

それは事象毎の QT 間隔延長の既往歴を含む割合には、PT レベルが複数回認めた場合は 1 件とした。

同一症例で同一の副作用 (合併症あるいは PT レベル) が複数回認めた場合は 1 件とした。

複数の副作用が発現した場合は、下記記述順位に基づき件数を表示した。

Grade: Grade 3 以上 > Grade 3 未満、直毒性: 死亡=非直毒性、経持: 死亡=非直毒性、転帰: 死因不明として算出した。
QT 間隔延長は以下の事象を含む。心電図 QT 延長異常、先天性 QT 延長症候群、心電図 QT 延長

表 3-1 肝障害関連事象の発現状況

事象名	安全性能解析対象 症例 n = 3578	Grade	直毒性		転帰		未回復	経持	後遺症 あり	死亡	不明
			例数	件数 Grade 3 以上 未満	例数	件数 Grade 3 以上					
合計	212 (5.9)	212 257 (83.5)	35 (11.3)	24 (88.7)	177 (16.5)	35 (11.3)	149 (70.3)	46 (21.7)	16 (7.5)	0 (0.5)	1 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	50 (1.4)	50 43 (86.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	49 (98.0)	1 (2.0)	5 (80.0)	5 (10.0)	5 (10.0)	0 0	0 0
アスペラギンアミノトランスフェラーゼ	54 (1.5)	54 47 (87.0)	7 (13.0)	1 (1.9)	53 (98.1)	7 (13.0)	3 (6.2)	3 (6.2)	3 (6.2)	0 0	0 0
血中ビリルビン	增加 (0.1)	4 4 (100.0)	4 0	0 0	4 0	4 0	3 (100.0)	3 (75.0)	0 0	1 0	0 0
肝機能異常	1 (0.03)	1 0	1 (100.0)	1 0	1 (100.0)	1 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0
肝機能異常	65 (1.8)	65 52 (80.0)	13 (20.0)	8 (12.3)	57 (87.7)	13 (20.0)	15 (69.2)	15 (23.1)	5 (7.7)	0 0	0 0
肝障害	81 (2.3)	81 68 (84.0)	13 (16.0)	14 (17.3)	67 (82.7)	13 (16.0)	25 (64.2)	25 (30.9)	4 (4.9)	0 0	0 0
薬物性肝障害	2 (0.1)	2 2 (100.0)	2 0	0 0	2 0	2 0	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0

肝障害関連事象の発現割合は安全性能解析対象例の既往歴を分母として算出した。

率 3-1 に示すとおり、肝障害関連事象は安全性能解析対象 3578 例中 212 例 (5.9%) に認められ、そのうち Grade3 以上的副作用は 5 例でした。

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

また、肝障害関連事象の発現割合 5.9% (212/3578)、Grade3 以上の肝障害関連事象の発現割合 1.6% (34/212)、Grade3 以上の肝障害の発現割合 1.6% (18/1142、転帰死なし) は、既往歴 (AURA1, AURA2, FLAURA) の併合解析における肝障害関連事象の発現割合 5.0% (57/1142)、Grade3 以上の肝障害の発現割合 1.6% (18/1142、転帰死なし) は、既往歴 (AURA3, FLAURA) の併合解析における肝障害関連事象の発現割合 8.7% (39/458) を超えるものではありませんでした。

表 3-2 肝障害関連事象の初回発現までの期間 (日)

事象名	n	Mean	SD	Min	Median	Max	直毒性		転帰	
							Grade 3 以上 未満	Grade 3 以上	未回復	経持
肝障害関連事象	212	56.6	84.3	2	25.0	472				

率 3-2 に示すとおり、肝障害関連事象は安全性能解析対象 3578 例中 212 例 (5.9%) に認められ、そのうち Grade3 以上的副作用は 5 例でした。

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

Grade: Grade 3 以上 > Grade 3 未満、直毒性: 死亡=非直毒性、経持: 死亡=非直毒性、転帰: 死因不明として算出した。

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

6. 感染症

感染症関連事象は安全性解析対象 3578 例中 79 例 (2.2%) に認められ、Grade3 以上の事象は 19 例で、転帰は「回復」47 例、「経快」17 例、「未回復」5 例、「後遺症」1 例、「死亡」4 例及び「不明」5 例でした。また、感染症関連事象の内訳は、肺炎 11 例、細菌性肺炎 8 例（転帰死亡 1 例を含む）、帯状疱疹 5 例、口角口唇炎、気管支炎、膀胱炎及び尿路感染が各 4 例、上咽頭炎、咽喉炎、皮膚感染が各 3 例、胃腸炎、腹痛等、上気道感染、感染性腸炎及び肺感染が各 2 例、異型肺炎、結膜炎、インフルエンザ、鼻前庭炎、鼻カクランジダ症、中耳炎、インフルエンザ性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、ワイルス性肺炎、ウィンソンソン症候群、皮下組織膿瘍、リソバ筋感染、B 型肝炎再活性化、細菌感染、肺感染、非定型マイコバクテリア感染、化膿、気道感染、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス性咽頭炎、細菌性腸炎、ヘルペス性甲頭炎、細菌性肺炎及びニューモシスチス・イロベイ肺炎が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における感染症関連事象の発現割合 2.2% (79/3578)、Grade3 以上の感染症の発現割合 0.5% (19/3578)、転帰死亡 4 例) は、臨床試験 (AURA、AUR2、AURA3、FLAURA) の安全性併用解析における感染症関連事象の発現割合 7.1% (81/1142)、Grade3 以上の感染症関連事象の発現割合 0.5% (6/1142、転帰死亡無し) から著明な変化は認められていません。

感染症関連事象 79 例¹⁾について本剤投与開始から初回発現までの期間をみたところ、中央値は 54.5 日 (4~611 日) でした。²⁾初回発現時の期間が不明の 1 例を除く。

7. 血栓塞栓症

血栓塞栓症関連事象は安全性解析対象 3578 例中 45 例 (1.3%) に認められ、Grade3 以上の事象は 29 例で、転帰は「回復」14 例、「経快」15 例、「未回復」9 例、「後遺症あり」2 例、「死亡」4 例及び「不明」1 例でした。また、血栓塞栓症関連事象の内訳は、深部静脈血栓症 13 例、肺塞栓症 9 例(転帰死亡 1 例を含む)、四肢靜脈血栓症及び肺動脈血栓症 (転帰死亡 1 例を含む) が各 5 例、脛膜静脈が 4 例、靜脈性血管内瘤形成症 3 例、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び心室症が各 2 例、腎血管作ラグナ梗塞、茎栓性脳梗塞及び血栓塞栓症が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における血栓塞栓症関連事象の発現割合 1.3% (45/3578)、Grade3 以上の血栓塞栓症関連事象の発現割合 0.8% (39/3578、転帰死亡 4 例) は、臨床試験 (AURA、AUR2、AURA3、FLAURA) の安全性併用解析における血栓塞栓症関連事象の発現割合 1.5% (17/1142)、Grade3 以上の血栓塞栓症関連事象の発現割合 0.6% (7/1142、転帰死亡無し) から著明な変化は認められていません。

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

8. 角膜障害

角膜障害をより広く眼瞼障害関連事象で算入したところ安全性解析対象 3578 例中 20 例 (0.6%) に認められ、Grade3 以上の事象は 3 例で、転帰は「回復」及び「不明」2 例でした。また、関連事象の内訳は、流涙増加 4 例、眼脂及び眼瞼浮腫が各 3 例、白内障、結膜出血、結膜炎、角膜びらん、眼痛、角膜炎、点状角膜炎、葉状角膜炎、結膜剥離、硝子体浮遊物、眼瞼びらん及び眼瞼充血が各 1 例でした。

なお、使用成績調査における角膜障害関連事象の発現割合 0.6% (20/3578)、Grade3 以上の角膜障害関連事象の発現割合 0.1% (3/3578、転帰死亡無し) は、臨床試験 (AURA、AUR2、AURA3、FLAURA) の安全性併用解析における角膜障害関連事象の発現割合 0.4% (5/1142)、Grade3 以上の角膜障害関連事象の発現割合は 0.1% (1/1142) でした。

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

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

■ その他の重点調査項目

9. 下痢 (Grade3 以上)

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

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

10. 皮膚障害 (Grade3 以上)

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

11. 爪固着 (Grade3 以上)

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

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

■ ILD 以外のまとめ

ILD 以外の重点調査項目として QT 間隔延長、心臓障害、血栓塞栓症、心臓障害 (QT 間隔延長を除く) 感染症、血栓塞栓症、角膜障害、Grade3 以上の下痢皮膚障害が爪固着をそれぞれ検討しました。その結果、それぞれの発現例数及び出現割合は QT 間隔延長 1.3% (45/3578)、血栓塞栓症 5.0% (212/3578)、血栓塞栓症 11.4% (409/3578)、心臓障害 (QT 間隔延長を除く) 2.8% (101/3578)、感染症 2.2% (79/3578)、血栓塞栓症 1.3% (45/3578)、角膜障害 0.6% (20/3578)、Grade3 以上 (25/3578)、Grade3 以上的下痢 0.7% (16/3578)、Grade3 以上的皮膚障害 0.7% (26/3578) 及び Grade3 以上 (16/3578) でした。

■ 有効性

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

・抗腫瘍効果：最良総合効果は「完全消失」119 例、「部分効果」2373 例であり、奏効率 (完全消失+部分効果) は 69.9% (2402/3563 例)、95%信頼区間 : 68.4~71.4% でした。

・病勢コントロール率：病勢コントロール率 (完全消失+部分奏効+安定) は 86.7% (3090/3563 例) 95%信頼区間 : 85.6~87.8% でした。

■ まとめ

今回の最終報告結果において本剤のペネフィットリストランクス評価に影響を与えるよう新たな見解は認められていませんが、実臨床に参考となる本調査結果については、適切に情報提供を行っていきます。

別表 1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

	副作用等の種類	副作用等の種類 発現割合(発現割合: %)
安全性解析対象症例数	3578	細菌性腸炎 1(0.03)
副作用等の発現症例数	2079	ヘルペス性咽頭炎 1(0.03)
副作用等の発現割合	58.1	細菌性胸膜感染 1(0.03)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現 症例数(発現割合: %)	ニューモシスチス・イロベイ肺炎 1(0.03)
感染症および寄生虫症	442(12.4)	良性、悪性および酵母不明の新生物 (細胞およびリープを含む) 4(0.1)
口角部腫炎	4(0.1)	日細胞性リンパ腫 1(0.03)
異型肺炎	1(0.03)	脛筋炎 1(0.03)
気管支炎	4(0.1)	腫瘍性疣 1(0.03)
結膜炎	1(0.03)	悪性肉芽腫 1(0.03)
膀胱炎	4(0.1)	血栓およびリンパ系障害 122(3.4)
毛包炎	3(0.1)	貧血 73(2.0)
胃腸炎	2(0.1)	特発性血管内凝固 3(0.1)
帯状疱疹	5(0.1)	発熱性好中球減少症 1(0.03)
膿瘍瘻	2(0.1)	颗粒球減少症 1(0.03)
インフルエンザ	1(0.03)	貧乏性貧血 2(0.1)
鼻前庭炎	1(0.03)	白血球減少症 5(0.1)
上咽頭炎	3(0.1)	好中球減少症 11(0.3)
口腔カンジダ症	1(0.03)	汎血球減少症 3(0.1)
中耳炎	1(0.03)	赤血球增加症 1(0.03)
爪黽炎	370(10.3)	血小板減少症 24(0.7)
眼瞼炎	3(0.1)	腎挫創血 1(0.03)
肺炎	11(0.3)	血流悪化 2(0.1)
インフルエンザ性肺炎	1(0.03)	骨髄機能不全 3(0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1(0.03)	内分泌障害 2(0.1)
ワイルス性肺炎	1(0.03)	甲状腺機能亢進症 1(0.03)
進行性多葉性白質病	1(0.03)	抗利尿ホルモン不適合分泌 1(0.03)
偽膜性大腸炎	1(0.03)	代謝および栄養障害 244(6.8)
膿瘍性皮膚	3(0.1)	脱水 6(0.2)
敗血症性ショック	1(0.03)	癇風 1(0.03)
皮膚感染	3(0.1)	高カリウム血症 2(0.1)
皮下組織感染	1(0.03)	高トリクリセリド血症 1(0.03)
B型肺炎再活性化	1(0.03)	高尿酸血症 1(0.03)
上気道感染	2(0.1)	低アルミニウム血症 3(0.1)
尿路感染	4(0.1)	高カリウム血症 6(0.2)
リンパ液感染	1(0.03)	低カルシウム血症 4(0.1)
皮下組織感染	1(0.03)	低カリウム血症 4(0.1)
B型肺炎再活性化	1(0.03)	低ナトリウム血症 18(0.5)
感染性腸炎	2(0.1)	食欲減退 207(5.8)
細菌感染	1(0.03)	精神障害 4(0.1)
化膿	1(0.03)	うつ病 3(0.1)
気道感染	1(0.03)	
ヘルペス性皮膚炎	1(0.03)	

抗原性強制剤/チロシンキナーザ阻害剤
タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg
オシムルチニブメシル酸塩錠
TAGRISSO® Tablets 40mg:80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告
別表 1 使用成績調査における副作用・感染症の
発現状況一覧表

アストラゼネカ株式会社

副作用等の種類	副作用等の現象		副作用等の現象別発現率 症例数(発現割合%)	副作用等の現象別発現 症例数(発現割合%)		
	発現割合(発現割合%)	症例数(発現割合%)				
抑うつ症状	1 (0.03)	1 (0.03)	頭位性回転性めまい	1 (0.03)		
神経系障害	88 (2.5)	1 (0.03)	能力低下	1 (0.03)		
意識変容状態	1 (0.03)	59 (1.6)	心臓疼痛	2 (0.1)		
尿出血	1 (0.03)	2 (0.1)	急性心筋梗塞	1 (0.03)		
筋痙攣	4 (0.1)	1 (0.03)	不整脈	1 (0.03)		
筋血管狭窄	1 (0.03)	7 (0.2)	心筋細動	1 (0.03)		
認知症	1 (0.03)	17 (0.5)	心不全	1 (0.03)		
浮動感がまい	20 (0.6)	1 (0.03)	急性心不全	1 (0.03)		
味覚異常	34 (1.0)	2 (0.1)	慢性心不全	4 (0.1)		
ジスキネシア	1 (0.03)	1 (0.03)	うつ血性心不全	1 (0.03)		
顔面神経	1 (0.03)	1 (0.03)	心肺停止	1 (0.03)		
頭痛	11 (0.3)	1 (0.03)	心肺大	1 (0.03)		
水頭症	1 (0.03)	Q-T延長症候群	1 (0.03)	QT延長症候群	1 (0.03)	
感覺異常	2 (0.1)	2 (0.1)	心筋梗塞	2 (0.1)		
白質脳症	1 (0.03)	心筋炎	1 (0.03)	無新生筋炎	2 (0.1)	
意識消失	2 (0.1)	5 (0.1)	筋膜炎	8 (0.2)		
末梢性ニューロパシー	4 (0.1)	洞性眼瞼	1 (0.03)	気胸	4 (0.1)	
粘膜真珠状乾燥	1 (0.03)	洞性眼瞼	1 (0.03)	肺胞出血	2 (0.1)	
末梢性乾燥性ニユーロパシー	2 (0.1)	上室性鼻外吸縮	1 (0.03)	肺動脈血栓症	5 (0.1)	
失神	1 (0.03)	上室性眼瞼	3 (0.1)	肺塞栓症	9 (0.3)	
緊張性頭痛	1 (0.03)	網膜	2 (0.1)	肺出血	1 (0.03)	
振戻	2 (0.1)	心室細動	5 (0.1)	肺水腫	1 (0.03)	
ラクナ性梗塞	1 (0.03)	心室運動低下	1 (0.03)	呼吸不全	1 (0.03)	
著性性別差異	1 (0.03)	心瓣音	1 (0.03)	鼻漏	1 (0.03)	
血栓性栓子梗塞	1 (0.03)	ストレス心筋症	3 (0.1)	上気道の炎症	1 (0.03)	
ホームズ病	1 (0.03)	血管障害	29 (0.8)	咽喉紅斑	1 (0.03)	
頭痛	20 (0.6)	洞紅	1 (0.03)	鼻粘膜障害	1 (0.03)	
白内障	1 (0.03)	高血压	3 (0.1)	肺毒性	9 (0.3)	
結膜出血	1 (0.03)	低血圧	2 (0.1)	星状化静脈	2 (0.1)	
角膜びらん	1 (0.03)	角膜	1 (0.03)	口腔咽喉癌	2 (0.1)	
眼精	3 (0.1)	深部靜脈血栓症	13 (0.4)	皮膚癌	582 (16.3)	
眼精	1 (0.03)	ほてり	1 (0.03)	腹部不快感	1 (0.03)	
眼精浮腫	3 (0.1)	トルソ一筋膜群	1 (0.03)	直腸癌	1 (0.03)	
角膜炎	1 (0.03)	塞栓症	2 (0.1)	アレルギー一皮膚癌	5 (0.1)	
涙液増加	4 (0.1)	四肢靜脈血栓症	5 (0.1)	全身性剥脱性皮膚炎	3 (0.1)	
点状角膜炎	1 (0.03)	呼吸器、肺部および喉頭障害	305 (8.5)	アフタ性潰瘍	2 (0.1)	
糸状性網膜剥離	1 (0.03)	1 (0.03)	口唇炎	7 (0.2)		
视力障害	1 (0.03)	角膜炎	3 (0.1)	皮膚乾燥	142 (4.0)	
精子浮遊力	1 (0.03)	眼瞼	1 (0.03)	過敏	2 (0.1)	
眼精炎症	1 (0.03)	喉頭	1 (0.03)	下痢	390 (10.9)	
耳および炎症障害	5 (0.1)	四肢靜脈血栓症	5 (0.1)	鼻竇	25 (0.7)	
難聴	1 (0.03)	呼吸器、肺部および喉頭障害	1 (0.03)	多形紅斑	4 (0.1)	
回転性めまい	2 (0.1)	1 (0.03)	消化不良	1 (0.03)	結膜性紅斑	1 (0.03)
				膿瘍	2 (0.1)	
				多汗症	1 (0.03)	
				嵌入爪	5 (0.1)	
				汗疹	1 (0.03)	

副作用等の種類	副作用等の現象		副作用等の現象別発現率 症例数(発現割合%)	副作用等の現象別発現 症例数(発現割合%)	
	発現割合(発現割合%)	症例数(発現割合%)			
頭位性回転性めまい	1 (0.03)	1 (0.03)	頭位性回転性めまい	1 (0.03)	
能力低下	88 (2.5)	1 (0.03)	心臓疼痛	59 (1.6)	
心臓疼痛	1 (0.03)	2 (0.1)	急性心筋梗塞	2 (0.1)	
尿出血	1 (0.03)	1 (0.03)	不整脈	1 (0.03)	
筋痙攣	4 (0.1)	1 (0.03)	心筋細動	1 (0.03)	
筋血管狭窄	1 (0.03)	7 (0.2)	心不全	1 (0.03)	
認知症	1 (0.03)	17 (0.5)	心筋炎	1 (0.03)	
浮動感がまい	20 (0.6)	1 (0.03)	急性心不全	1 (0.03)	
味覚異常	34 (1.0)	2 (0.1)	慢性心不全	4 (0.1)	
ジスキネシア	1 (0.03)	4 (0.1)	うつ血性心不全	1 (0.03)	
顔面神経	1 (0.03)	1 (0.03)	心肺停止	1 (0.03)	
頭痛	11 (0.3)	1 (0.03)	心肺大	1 (0.03)	
水頭症	1 (0.03)	Q-T延長症候群	1 (0.03)	QT延長症候群	1 (0.03)
感覺異常	2 (0.1)	2 (0.1)	心筋梗塞	2 (0.1)	
白質脳症	1 (0.03)	心筋炎	1 (0.03)	無新生筋炎	2 (0.1)
意識消失	2 (0.1)	筋膜炎	1 (0.03)	十二指腸炎	1 (0.03)
末梢性ニューロパシー	4 (0.1)	洞性眼瞼	1 (0.03)	急性心筋梗塞	1 (0.03)
粘膜真珠状乾燥	1 (0.03)	洞性眼瞼	1 (0.03)	皮膚癌	66 (1.8)
末梢性乾燥性ニユーロパシー	2 (0.1)	上室性鼻外吸縮	1 (0.03)	鼻漏	6 (0.2)
失神	1 (0.03)	上室性眼瞼	3 (0.1)	肝臓	81 (2.3)
緊張性頭痛	1 (0.03)	網膜	2 (0.1)	胆道炎	1 (0.03)
振戻	2 (0.1)	心室細動	5 (0.1)	薬物性肝障害	2 (0.1)
ラクナ性梗塞	1 (0.03)	心室運動低下	1 (0.03)	皮膚癌	760 (21.2)
著性性別差異	1 (0.03)	心瓣音	1 (0.03)	筋膜炎	6 (0.2)
血栓性栓子梗塞	1 (0.03)	ストレス心筋症	3 (0.1)	眼精	8 (0.2)
ホームズ病	1 (0.03)	血管障害	29 (0.8)	眼精	8 (0.2)
頭痛	20 (0.6)	洞紅	1 (0.03)	皮膚癌	8 (0.2)
白内障	1 (0.03)	高血压	3 (0.1)	筋膜炎	132 (3.7)
結膜出血	1 (0.03)	低血圧	2 (0.1)	アレルギー一皮膚癌	1 (0.03)
角膜びらん	1 (0.03)	角膜	1 (0.03)	全身性剥脱性皮膚炎	3 (0.1)
眼精	3 (0.1)	深部靜脈血栓症	13 (0.4)	アフタ性潰瘍	5 (0.1)
眼精	1 (0.03)	ほてり	1 (0.03)	皮膚癌	2 (0.1)
眼精	1 (0.03)	トルソ一筋膜群	1 (0.03)	鼻竇	4 (0.1)
角膜炎	1 (0.03)	塞栓症	2 (0.1)	多形紅斑	142 (4.0)
涙液増加	4 (0.1)	四肢靜脈血栓症	5 (0.1)	皮膚乾燥	142 (4.0)
点状角膜炎	1 (0.03)	呼吸器、肺部および喉頭障害	305 (8.5)	過敏	24 (0.7)
糸状性網膜剥離	1 (0.03)	1 (0.03)	角膜炎	12 (0.3)	
视力障害	1 (0.03)	角膜	1 (0.03)	便祕	2 (0.1)
精子浮遊力	1 (0.03)	眼精	1 (0.03)	下痢	390 (10.9)
眼精炎症	1 (0.03)	喉頭	1 (0.03)	紅斑	25 (0.7)
耳および炎症障害	5 (0.1)	四肢靜脈血栓症	5 (0.1)	薬物	6 (0.2)
難聴	1 (0.03)	呼吸器、肺部および喉頭障害	1 (0.03)	消化不良	1 (0.03)
回転性めまい	2 (0.1)	1 (0.03)	皮膚癌	1 (0.03)	
				膿瘍	2 (0.1)
				多汗症	1 (0.03)
				嵌入爪	5 (0.1)
				汗疹	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現 症例数(発現割合: %)	副作用等の種類 症例数(発現割合: %)	副作用等の種類 症例数(発現割合: %)
爪の障害	6 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.03)
掌汗	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
手掌・足底乾燥症不全症候群	3 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
丘疹	3 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
脂溢性皮膚炎	1 (0.03)	3 (0.1)	4 (0.1)
うず症	67 (1.9)	42 (1.2)	1 (0.03)
紫斑	6 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.1)
蕁瘡	304 (8.5)	1 (0.03)	1 (0.03)
紅斑性皮膚炎	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
全身性皮膚	7 (0.2)	4 (0.1)	1 (0.03)
角状皮膚	2 (0.1)	8 (0.2)	44 (1.2)
炎症丘疹状皮膚	11 (0.3)	1 (0.03)	3 (0.1)
丘疹性皮膚	4 (0.1)	1 (0.03)	2 (0.1)
そり症性皮膚	18 (0.5)	1 (0.03)	9 (0.3)
湿疹	1 (0.03)	24 (0.7)	3 (0.1)
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚萎縮	1 (0.03)	2 (0.1)	5 (0.1)
皮膚障害	16 (0.4)	1 (0.03)	88 (2.5)
皮膚びらん	6 (0.2)	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚剥脱	15 (0.4)	195 (5.4)	221 (6.2)
皮膚亀裂	23 (0.6)	2 (0.1)	1 (0.03)
皮膚色素過剰	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚潰瘍	6 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.03)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.03)	17 (0.5)	1 (0.03)
裂毛	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
尋常疹	17 (0.5)	96 (2.7)	96 (2.7)
乾皮症	9 (0.3)	3 (0.1)	1 (0.03)
爪破損	6 (0.2)	14 (0.4)	14 (0.4)
爪甲脱落症	1 (0.03)	2 (0.1)	2 (0.1)
全身紅斑	2 (0.1)	61 (1.7)	61 (1.7)
全身性うつ病	2 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
皮脂欠乏症	2 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
手皮膚炎	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
過剰内耳組織	2 (0.1)	517 (14.4)	517 (14.4)
爪味の炎症	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
蝶形皮疹	1 (0.03)	アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	50 (1.4)
乾燥性皮膚炎および結合組織障害	38 (1.1)	アミラーゼ増加	11 (0.3)
関節痛	7 (0.2)	アスペラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	54 (1.5)
関節炎	1 (0.03)	血中アルブミン減少	1 (0.03)
筋痛	8 (0.2)	血中ヒリビン増加	4 (0.1)
筋弛緩	1 (0.03)	血中クロロール減少	1 (0.03)
筋肉痛	15 (0.4)	血中クロロール増加	1 (0.03)
筋炎	3 (0.1)	筋炎	1 (0.03)

MedDRA 稽查別別分類 (SOC) 及び条目名 (PT) で集計した。
MedDRA version 21.0

副作用等の種類	副作用等の種類別発現 症例数(発現割合: %)	副作用等の種類 症例数(発現割合: %)	副作用等の種類 症例数(発現割合: %)
爪の障害	6 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.03)
掌汗	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
機械筋筋膜症	3 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
頭頸部筋症候群	3 (0.1)	1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.03)	3 (0.1)	4 (0.1)
脳および脊髄障害	-	-	1 (0.03)
血圧	-	-	1 (0.03)
水腎症	-	-	1 (0.03)
網膜	-	-	1 (0.03)
蛋白尿	-	-	1 (0.03)
心電図QT延長	-	-	1 (0.03)
好酸球增多	-	-	1 (0.03)
C-反応性蛋白増加	-	-	1 (0.03)
新生物活性原増加	-	-	1 (0.03)
心電図QT延長	-	-	1 (0.03)
頭頸部異常	-	-	1 (0.03)
肝機能検査上昇	-	-	1 (0.03)
筋管、中葉および胆嚢合併症	-	-	1 (0.03)
転倒	-	-	3 (0.1)
裂傷	-	-	1 (0.03)
筋断裂	-	-	1 (0.03)
爪剥離	-	-	1 (0.03)
筋筋膜和皮底下	-	-	1 (0.03)
血小板減少	-	-	1 (0.03)
絶対白血球減少	-	-	1 (0.03)
プロトロンビン時間延長	-	-	1 (0.03)

No.	性別	年齢	PS	本剤治療 導入時期	導入量	本剤の 投与回数	投与量	二重錠剥離、薬液泄漏、心 臓膜炎、(乳化栓)、胃漏症、 手術後	LD測定 心率測定	心率変動	最高値	効果	効果有無	効果進行	
1	女	80歳代	1	4	回復性肺病 肺炎	12日	投与中止	2重錠剥離、薬液泄漏、心 臓膜炎、(乳化栓)、胃漏症、 手術後	有	有	不規	呼吸不全	有	部分効果	
2	男	70歳代	1	6	回復性肺病 肺炎	24日	投与中止	回復性肺病 肺炎	CO2P、貧血、腹水等、寒 冷感	有	(合併)	有	部分効果	有	
3	女	80歳代	0	6	回復性肺病 肺炎	56日	投与中止	高血圧、頭痛症、意識障 害、回復性肺病 肺炎	有	有	部分効果	有	部分効果	有	
4	女	60歳代	1	6	肺腫瘍	199日	投与中止	一							
5	男	70歳代	1	3	回復性肺病 肺炎	10日	投与中止	意識障害、不眠症、精神 錯乱、頭痛等、回復性肺病 肺炎	有	有	完全	有	部分効果	有	
6	女	80歳代	1	3	ARDS	70日	投与中止	不整脈(操作上止血後)	有	有	部分効果	有	部分効果	有	
7	男	60歳代	1	2	肺塞栓	33日	投与中止	意識障害、心電波、高血圧症、 頭痛等	有	有	完全	有	部分効果	有	
8	男	70歳代	0	8	肺塞栓	318日	投与中止	意識障害、水増性脱水症、 頭痛等	有	有	完全	有	部分効果	有	
9	男	80歳代	1	2	回復性肺病 肺炎	120日	投与中止	高血圧症、水増性脱水症、 頭痛等	有	有	完全	有	部分効果	有	
10	女	90歳代	3	5	回復性肺病 肺炎	56日	投与中止	大葉性肺炎(广泛大葉性肺炎) 5T右大葉肺炎(广泛大葉性肺炎)、 胸膜炎	有	有	部分効果	有	部分効果	有	
11	男	80歳代	0	5	回復性肺病 肺炎	44日	投与中止	高血圧症、意識障害、 頭痛等	有	有	部分効果	有	部分効果	有	
12	男	60歳代	0	17	回復性肺病 肺炎	95日	投与中止	肝機能障害、意識障 害、頭痛等	有	有	部分効果	有	部分効果	有	

別表2 LDで転帰死亡の症例一覧(安全性解析対象症例)

抗酸性胃酸剤/チロシンキナーゼ阻害剤
タグリソノ®錠40mg
タグリソノ®錠80mg
 オシメルチニブミル酸塩
 TAGRISSO® Tablets 40mg/80mg

別表2 LDで転帰死亡の症例一覧
(安全性解析対象症例)
使用成績調査 最終報告 結果報告

No.	性别	年龄	P/S	本利洁膜 专家名	观察量 之日数*	本期之 总价值	合併金	多此款 额之款额	新洁膜 专家名	手折量 额之款额	ILD 借款 利息额	呆账金 额之款额	呆账行 额之款额
25	男	60 岁代	1	10	137 日	因實性肺 疾患	多此款 額之款額	新洁膜 专家名	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	ILD 借款 利息额	呆账金 额之款额	呆账行 额之款额
26	女	70 岁代	3	3	13 日	因實性肺 疾患	多此款 額之款額	新洁膜 专家名	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账行 额之款额
27	女	80 岁代	2	4	395 日	因實性肺 疾患	多此款 額之款額	新洁膜 专家名	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账行 额之款额
28	男	70 岁代	0	2	98 日	因實性肺 疾患	多此款 額之款額	新洁膜 专家名	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账行 额之款额
29	男	80 岁代	1	2	13 日	因實性肺 疾患	多此款 額之款額	新洁膜 专家名	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账金 额之款额	呆账行 额之款额

٢٧

No.	性别	年龄	PS	本病治疗方案	单剂量	本剂量的 日剂量	药物	治疗效果	副作用	治疗周期	治疗次数	治疗效果	治疗进行	有	执行	部分数据	不取
13	女	60	40	阿莫西林 36日	2	阿莫西林 36日	青霉素类	头孢菌素	头孢菌素耐药	1LD剂量	心率慢	心率慢的 次数	数据丢失	0	进行	进行	有
14	男	60	2	阿莫西林 37日	12	阿莫西林 37日	抗生素	抗生素、青霉素、不耐	过敏症	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、不耐	数据丢失	0	不用	部分数据	数据不能
15	女	70	2	阿莫西林 245日	2	阿莫西林 245日	抗生素	抗生素、多环类抗生素	过敏症	执行中止	执行中止	抗生素、多环类抗生素	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
16	女	40	1	阿莫西林 42日	4	阿莫西林 42日	抗生素	抗生素、青霉素、	过敏症	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	进行	进行	有
17	男	60	1	阿莫西林 57日	3	阿莫西林 57日	抗生素	抗生素、青霉素、	COPD、青霉素、糖尿病、	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、COPD、青霉素、糖尿病、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
18	男	60	0	阿莫西林 296日	3	阿莫西林 296日	抗生素	抗生素、青霉素、	—	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
19	女	70	2	阿莫西林 44日	11	阿莫西林 44日	抗生素	抗生素、青霉素、	—	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
20	男	80	1	阿莫西林 42日	2	阿莫西林 42日	抗生素	抗生素、青霉素、	COPD	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
21	男	60	1	阿莫西林 8日	10	阿莫西林 8日	抗生素	抗生素、青霉素、	—	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
22	男	70	1	阿莫西林 58日	9	阿莫西林 58日	抗生素	抗生素、青霉素、	—	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
23	女	80	0	阿莫西林 52日	6	阿莫西林 52日	抗生素	抗生素、青霉素、	—	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能
24	男	60	1	阿莫西林 8日	1	阿莫西林 8日	抗生素	抗生素、青霉素、	—	执行中止	执行中止	抗生素、青霉素、	数据丢失	0	部分数据	部分数据	数据不能

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

背景因子	背景因子別 患者数 n = 3578	安全性解析 対象者例		ILD 発現 症例 (95% 信頼区間)*		リスク差 (95% 信頼区間)*		オッズ比 (95% 信頼区間)*
		ILD 発現 (%)	無 有(1ヶ月未満) 有(1ヶ月以上2ヶ月未満) 有(2ヶ月以上3ヶ月未満) 有(3ヶ月以上4ヶ月未満) 有(4ヶ月以上5ヶ月未満) 有(5ヶ月以上6ヶ月未満) 有(6ヶ月以上)	ILD 発現 (%)	無 有(1ヶ月未満) 有(1ヶ月以上2ヶ月未満) 有(2ヶ月以上3ヶ月未満) 有(3ヶ月以上4ヶ月未満) 有(4ヶ月以上5ヶ月未満) 有(5ヶ月以上6ヶ月未満) 有(6ヶ月以上)	ILD 発現 (%)	無 有(1ヶ月未満) 有(1ヶ月以上2ヶ月未満) 有(2ヶ月以上3ヶ月未満) 有(3ヶ月以上4ヶ月未満) 有(4ヶ月以上5ヶ月未満) 有(5ヶ月以上6ヶ月未満) 有(6ヶ月以上)	ILD 発現 (%)
既往歴:								
既往歴:	無	329 (92.0)	188	5.7 (5.9, 6.6)	Ref	Ref	Ref	Ref
既往歴:	有(1ヶ月未満)	72 (2.0)	20	27.8 (17.9, 39.6)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	有(1ヶ月以上2ヶ月未満)	86 (2.4)	13	15.1 (8.3, 24.5)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	有(2ヶ月以上3ヶ月未満)	34 (1.0)	4	11.8 (3.3, 27.5)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	有(3ヶ月以上4ヶ月未満)	26 (0.7)	2	7.7 (0.9, 25.1)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	有(4ヶ月以上5ヶ月未満)	19 (0.5)	2	10.5 (0.3, 33.1)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	有(5ヶ月以上6ヶ月未満)	8 (0.2)	0	0.0 (0.0, 36.9)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	有(6ヶ月以上)	31 (0.9)	1	3.2 (0.1, 16.7)	NC	NC	NC	NC
既往歴:	未記載	11 (0.3)	1	-	-	-	-	-

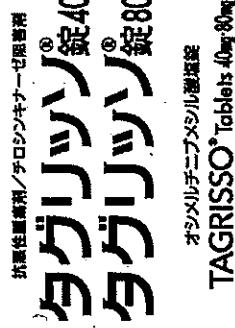
*安全性解析を分母として算出した。

ILD 発現症例はカテゴリー毎の既往歴別に算出した。

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準時の水準

NC: Not calculated

*カテゴリーやたり 5 割以上の ILD 発現症例が 6 例以上の ILD 発現症例が算出された場合算出した。



使用成績調査 最終報告 結果報告

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

アストラゼネカ株式会社

別表 4 患者背景因子別 ILD 発現状況 (ILD 専門家委員会判定)

	安全性解析群 症例 n = 3578	ILD 発現 症例 (65% 陰性区間)	ILD 発現率 (65% 信頼区間)%	リスク差 (95% 信頼区間)%	オッズ比 (95% 信頼区間)*
性別	男	1207 (33.7)	89	7.4 (6.0, 9.0)	Ref
	女	2371 (66.3)	142	6.0 (5.1, 7.0)	-1.4 (-3.1, 0.4) 0.80 (0.61, 1.05)
年齢	65歳未満	1005 (28.1)	52	5.2 (3.9, 6.7)	Ref
	65歳以上	2573 (71.9)	179	7.0 (6.0, 8.0)	1.37 (1.00, 1.88)
体重 (kg)	50kg未満	1606 (44.9)	89	5.5 (4.5, 6.8)	Ref
	50kg以上	1714 (47.9)	95	5.5 (4.5, 6.7)	0.0 (-1.6, 1.6) 1.00 (0.74, 1.35)
BMI (kg/m ²)	未記載	258 (7.2)	47	-	-
	18.5未満	883 (24.7)	46	5.2 (3.8, 6.9)	Ref
18.5以上-25未満	2023 (56.5)	118	5.8 (4.9, 6.9)	NC	NC
	25以上-30未満	355 (9.9)	20	5.6 (3.5, 8.0)	NC
30以上-35未満	40 (1.1)	0	0.0 (0.0, 8.8)	NC	NC
	35以上	5 (0.1)	0	0.0 (0.0, 52.2)	NC
喫煙習慣	未記載	272 (7.6)	47	-	-
	無	2513 (70.2)	154	6.1 (5.2, 7.1)	Ref
有	1063 (29.7)	77	7.2 (5.8, 9.0)	1.1 (-0.7, 2.9) 1.20 (0.90, 1.59)	Ref
	未記載	2 (0.1)	0	-	-
Pack-years	0 (喫煙習慣無の症例を含む)	2527 (70.6)	155	6.1 (5.2, 7.1)	Ref
	0超-10未満	108 (3.0)	10	9.2 (4.5, 16.4)*	3.1 (-2.4, 8.7) 1.56 (0.80, 3.05)
10以上	863 (24.1)	56	6.5 (4.9, 8.3)	0.4 (-1.5, 2.2) 1.06 (0.77, 1.46)	Ref
	未記載	80 (2.2)	10	-	-
WHO performance status	I以下	2904 (81.2)	189	6.5 (5.6, 7.5)	Ref
	2以上	674 (18.8)	42	6.2 (4.5, 8.3)	0.3 (-2.3, 1.8) 0.95 (0.68, 1.35)
入院・外来	入院	2288 (63.9)	165	7.2 (6.2, 8.3)	Ref
	外来	1288 (36.0)	66	5.1 (4.0, 6.5)	-2.1 (-3.7, -0.5) 0.70 (0.52, 0.93)
本剤の治療ライン	3次治療以下	1794 (50.1)	102	5.7 (4.7, 6.9)	Ref
	4次治療以降	1760 (49.2)	129	7.3 (6.2, 8.6)	1.6 (0.0, 3.3) 1.31 (1.00, 1.72)
原疾患に対する抗がん剤投与歴：EGFR-TKI	無	24 (0.7)	0	-	-
	有	86 (2.4)	2	2.3 (0.3, 8.1)	Ref
原疾患に対する抗がん剤投与歴：化学療法	無	3492 (97.6)	229	6.6 (5.8, 7.4)	NC
	有	1307 (36.5)	76	5.8 (4.6, 7.2)	Ref
原疾患に対する抗がん剤投与歴：免疫チェックポイント阻害剤(ニカルマブ(達伝子組換え))	無	2271 (63.5)	155	6.8 (5.8, 7.9)	Ref
	有	3291 (92.0)	188	5.7 (4.9, 6.6)	Ref
原疾患に対する抗がん剤投与歴：免疫チェックポイント阻害剤(ニカルマブ(達伝子組換え))(1)	無	287 (8.0)	43	15.0 (11.1, 19.0)	9.3 (5.1, 13.5) 2.91 (2.04, 4.15)
	有	3291 (92.0)	188	5.7 (4.9, 6.6)	Ref
原疾患に対する抗がん剤投与歴：免疫チェックポイント阻害剤(ニカルマブ(達伝子組換え))(2)	無	237 (6.6)	41	17.3 (12.7, 22.7)	NC
	有	39 (1.1)	1	2.6 (0.1, 13.5)	NC
胸部 CT検査の実施	未記載	11 (0.3)	1	-	-
	無	27 (0.8)	4	14.8 (4.2, 33.7)	Ref
有	3551 (99.2)	227	6.6 (5.6, 7.2)	NC	NC

タグリソノ®錠40mg タグリソノ®錠80mg

オジメリチニフェミル酸塩
TAGRISSO® Tablets 40mg/80mg

別表 4 患者背景因子別 ILD 発現状況 (ILD 専門家委員会判定)

アストラゼネカ株式会社

		安全性解析対象 症例 n = 3578		ILD発現 症例 (95%信頼区間)*		リスク差 (95%信頼区間)*		オッズ比 (95%信頼区間)*		オッズ比 (95%信頼区間)*		
肺の手術歴	無	2438 (68.7)	164	6.7 (5.7, 7.7)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴	有	1120 (31.3)	67	6.0 (4.7, 7.5)	-0.7 (-2.4, 1.0)	0.89 (0.66, 1.19)	26 (5.3)	11	4.9 (2.5, 8.5)	-0.9 (-4.0, 2.2)	0.84 (0.43, 1.61)	
肺の手術歴：肺全摘除	無	3561 (99.5)	230	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：肺全摘除	有	17 (0.5)	1	5.9 (6.1, 28.7)	NC	NC	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：解剖切除術	無	2618 (73.2)	174	6.6 (5.7, 7.7)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：解剖切除術	有	960 (25.8)	57	5.9 (4.5, 7.6)	-0.7 (-2.5, 1.1)	0.89 (0.65, 1.21)	24 (8.6)	24	7.8 (5.1, 11.4)	2.1 (-1.2, 5.4)	1.39 (0.86, 2.26)	
肺の手術歴：縮小手術	無	3502 (97.9)	226	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の放射線照射歴	有	76 (2.1)	5	6.6 (2.2, 14.7)	0.1 (-5.5, 5.8)	1.02 (0.41, 2.55)	24 (2.0)	5	-	-	-	
肺の放射線照射歴	無	3325 (92.9)	215	6.5 (5.7, 7.4)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺癌治療歴	有	253 (7.1)	16	6.3 (3.7, 10.1)	-0.1 (-3.3, 3.6)	0.98 (0.58, 1.65)	142 (4.0)	9	6.3 (2.9, 11.7)	Ref	Ref	
肺癌治療歴	無	3328 (93.0)	216	6.5 (5.7, 7.4)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺癌治療歴	有	214 (6.0)	13	6.1 (3.3, 10.2)	-0.4 (-3.7, 2.9)	0.93 (0.52, 1.66)	245 (79.5)	170	6.0 (5.1, 6.9)	Ref	Ref	
肺癌治療歴	不明	36 (1.0)	2	-	-	-	655 (18.3)	60	9.2 (7.1, 11.6)	3.2 (0.8, 5.6)	1.59 (1.17, 2.16)	
病歴(既往症・合併症)	無	1404 (39.2)	54	3.8 (2.9, 5.0)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
病歴(既往症・合併症)	有	2154 (60.2)	177	8.2 (7.1, 9.5)	4.4 (2.8, 5.9)	2.24 (1.64, 3.06)	77 (2.2)	1	-	-	-	
病歴(既往症・合併症)	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	未記載	0	-	-	-	
肝機能障害の病歴	無	3111 (86.9)	193	6.2 (5.4, 7.1)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肝機能障害の病歴	有	447 (12.5)	38	8.5 (6.1, 11.5)	2.3 (-0.4, 5.0)	1.40 (0.98, 2.02)	2387 (66.7)	144	6.0 (5.1, 7.1)	Ref	Ref	
肝機能障害の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	無	1165 (32.5)	86	7.4 (6.0, 9.1)	1.4 (0.4, 3.1)	
腎機能障害の病歴	無	3091 (86.4)	197	6.4 (5.5, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
腎機能障害の病歴	有	467 (13.1)	34	7.3 (5.1, 10.0)	0.9 (-1.6, 3.4)	1.15 (0.79, 1.68)	3145 (87.9)	203	6.5 (5.6, 7.4)	Ref	Ref	
腎機能障害の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	有	404 (11.3)	27	6.7 (4.5, 9.6)	0.2 (2.4, 2.8)	
間質性肺疾患の病歴	無	3454 (96.5)	211	6.1 (5.3, 7.0)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
間質性肺疾患の病歴	有	104 (2.9)	20	19.2 (12.2, 28.1)	13.1 (5.5, 20.7)	3.66 (2.20, 6.08)	311 (9.8)	1	-	-	-	
間質性肺疾患の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	無	3411 (93.3)	215	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref
喘息の病歴	無	3550 (99.2)	230	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
喘息の病歴	有	8 (0.2)	1	12.5 (0.3, 52.7)	NC	NC	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
喘息の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	無	136 (3.8)	15	11.0 (6.4, 17.5)	4.7 (0.6, 10.1)	1.84 (1.06, 3.21)
COPDの病歴	無	3477 (97.2)	221	6.4 (5.6, 7.2)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
COPDの病歴	有	81 (2.3)	10	12.3 (6.1, 21.5)	6.0 (-1.2, 13.2)	2.08 (1.06, 4.08)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
COPDの病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
心室嚢の病歴	無	2713 (75.8)	146	5.4 (4.6, 6.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
心室嚢の病歴	有	845 (23.6)	85	10.1 (8.1, 12.3)	4.7 (2.5, 6.9)	1.97 (1.49, 2.60)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
心室嚢の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
糖尿病の病歴	無	3323 (92.9)	213	6.4 (5.6, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
糖尿病の病歴	有	235 (6.6)	18	7.7 (4.6, 11.8)	1.2 (-2.3, 4.8)	1.21 (0.73, 2.09)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、支氣管炎、支氣管哮喘及びCOPDを除く)	無	3397 (94.9)	215	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、支氣管炎、支氣管哮喘及びCOPDを除く)	有	161 (4.5)	16	9.9 (5.8, 15.6)	3.6 (-1.1, 8.3)	1.63 (0.96, 2.79)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、支氣管炎、支氣管哮喘及びCOPDを除く)	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	

安全性解析対象
症例 n = 3578
ILD発現
症例
(95%信頼区間)*

本剤使用理由となつたがんの
6ヶ月未満
6ヶ月以上
12ヶ月未満
12ヶ月以上
18ヶ月未満
18ヶ月以上
24ヶ月未満
24ヶ月以上
不明

ILD発現
症例
(95%信頼区間)*

他の状況：

低アルブミン血症

胸腔穿刺

胸腔鏡下肺摘出手術

心臓疾患

ILD発現症例がなされた場合算出した。

ILD発現症例はカテーテル一管の完全燃焼に対する症例の水準

NC: Not calculated

		安全性解析対象 症例 n = 3578		ILD発現 症例 (95%信頼区間)*		リスク差 (95%信頼区間)*		オッズ比 (95%信頼区間)*		オッズ比 (95%信頼区間)*		
肺の手術歴	無	2438 (68.7)	164	6.7 (5.7, 7.7)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴	有	1120 (31.3)	67	6.0 (4.7, 7.5)	-0.7 (-2.4, 1.0)	0.89 (0.66, 1.19)	26 (5.3)	11	4.9 (2.5, 8.5)	-0.9 (-4.0, 2.2)	0.84 (0.43, 1.61)	
肺の手術歴：肺全摘除	無	3561 (99.5)	230	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：肺全摘除	有	17 (0.5)	1	5.9 (6.1, 28.7)	NC	NC	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：解剖切除術	無	2618 (73.2)	174	6.6 (5.7, 7.7)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：解剖切除術	有	960 (25.8)	57	5.9 (4.5, 7.6)	-0.7 (-2.5, 1.1)	0.89 (0.65, 1.21)	24 (8.6)	24	7.8 (5.1, 11.4)	2.1 (-1.2, 5.4)	1.39 (0.86, 2.26)	
肺の手術歴：縮小手術	無	3502 (97.9)	226	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の手術歴：縮小手術	有	76 (2.1)	5	6.6 (2.2, 14.7)	0.1 (-5.5, 5.8)	1.02 (0.41, 2.55)	24 (2.0)	5	-	-	-	
肺の放射線照射歴	無	3325 (92.9)	215	6.5 (5.7, 7.4)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺の放射線照射歴	有	253 (7.1)	16	6.3 (3.7, 10.1)	-0.1 (-3.3, 3.6)	0.98 (0.58, 1.65)	142 (4.0)	9	6.3 (2.9, 11.7)	Ref	Ref	
肺癌治療歴	無	3328 (93.0)	216	6.5 (5.7, 7.4)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺癌治療歴	有	214 (6.0)	13	6.1 (3.3, 10.2)	-0.4 (-3.7, 2.9)	0.93 (0.52, 1.66)	245 (79.5)	170	6.0 (5.1, 6.9)	Ref	Ref	
肺癌治療歴	不明	36 (1.0)	2	-	-	-	655 (18.3)	60	9.2 (7.1, 11.6)	3.2 (0.8, 5.6)	1.59 (1.17, 2.16)	
肺癌治療歴	不明	1404 (39.2)	54	3.8 (2.9, 5.0)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肺癌治療歴	有	2154 (60.2)	177	8.2 (7.1, 9.5)	4.4 (2.8, 5.9)	2.24 (1.64, 3.06)	77 (2.2)	1	-	-	-	
肺癌治療歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	未記載	0	-	-	-	
肝機能障害の病歴	無	3111 (86.9)	193	6.2 (5.4, 7.1)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
肝機能障害の病歴	有	447 (12.5)	38	8.5 (6.1, 11.5)	2.3 (-0.4, 5.0)	1.40 (0.98, 2.02)	2387 (66.7)	144	6.0 (5.1, 7.1)	Ref	Ref	
肝機能障害の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	無	1165 (32.5)	86	7.4 (6.0, 9.1)	1.4 (0.4, 3.1)	
腎機能障害の病歴	無	3091 (86.4)	197	6.4 (5.5, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
腎機能障害の病歴	有	467 (13.1)	34	7.3 (5.1, 10.0)	0.9 (-1.6, 3.4)	1.15 (0.79, 1.68)	3145 (87.9)	203	6.5 (5.6, 7.4)	Ref	Ref	
腎機能障害の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	有	404 (11.3)	27	6.7 (4.5, 9.6)	0.2 (2.4, 2.8)	
間質性肺疾患の病歴	無	3454 (96.5)	211	6.1 (5.3, 7.0)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
間質性肺疾患の病歴	有	104 (2.9)	20	19.2 (12.2, 28.1)	13.1 (5.5, 20.7)	3.66 (2.20, 6.08)	311 (9.8)	1	-	-	-	
間質性肺疾患の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	無	3411 (93.3)	215	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref
喘息の病歴	無	3550 (99.2)	230	6.5 (5.7, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
喘息の病歴	有	8 (0.2)	1	12.5 (0.3, 52.7)	NC	NC	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
喘息の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	無	136 (3.8)	15	11.0 (6.4, 17.5)	4.7 (0.6, 10.1)	1.84 (1.06, 3.21)
COPDの病歴	無	3435 (96.0)	217	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
COPDの病歴	有	123 (3.4)	14	11.4 (6.4, 18.4)	5.1 (-0.6, 10.7)	1.90 (1.07, 3.38)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
COPDの病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
心室嚢の病歴	無	2713 (75.8)	146	5.4 (4.6, 6.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
心室嚢の病歴	有	845 (23.6)	85	10.1 (8.1, 12.3)	4.7 (2.5, 6.9)	1.97 (1.49, 2.60)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
心室嚢の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
糖尿病の病歴	無	3323 (92.9)	213	6.4 (5.6, 7.3)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
糖尿病の病歴	有	235 (6.6)	18	7.7 (4.6, 11.8)	1.2 (-2.3, 4.8)	1.21 (0.73, 2.09)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
糖尿病の病歴	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、支氣管炎、支氣管哮喘及びCOPDを除く)	無	3397 (94.9)	215	6.3 (5.5, 7.2)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、支氣管炎、支氣管哮喘及びCOPDを除く)	有	161 (4.5)	16	9.9 (5.8, 15.6)	3.6 (-1.1, 8.3)	1.63 (0.96, 2.79)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、支氣管炎、支氣管哮喘及びCOPDを除く)	不明	20 (0.6)	0	-	-	-	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	

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

	安全性解析 対象症例のうち n = 231	ILD 発現 症例	ILD 発現症例の (95%信頼区間) リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
性別				
男	89 (38.5)	16	18.0 (10.6, 27.5)	Ref
女	142 (61.5)	11	7.7 (3.9, 13.4) -0.2 (-19.3, -1.1)	0.38 (0.17, 0.87)
年齢				
65歳未満	52 (22.5)	5	9.6 (3.2, 21.0)	Ref
65歳以上	179 (77.5)	22	12.3 (7.9, 18.0) 2.7 (-6.7, 12.0)	1.32 (0.47, 3.67)
体重 (kg)				
50kg未満	89 (38.5)	10	11.2 (6.5, 19.7)	Ref
50kg以上	95 (41.1)	10	10.5 (5.2, 18.5) -0.7 (-9.7, 8.3)	0.93 (0.37, 2.35)
未記載	47 (20.3)	7	-	-
BMI (kg/m ²)				
18.5未満	46 (19.9)	5	10.9 (3.6, 23.6)	Ref
18.5以上25未満	118 (51.1)	13	11.0 (6.0, 18.1)	NC
25以上30未満	20 (8.7)	2	10.0 (1.2, 31.7)	NC
30以上35未満	0	0	-	NC
35以上	0	0	-	NC
未記載	47 (20.3)	7	-	-
喫煙習慣				
無	154 (68.7)	16	10.4 (6.1, 16.3)	Ref
有	77 (33.3)	11	14.3 (7.4, 24.1) 3.9 (+5.3, 13.1)	1.44 (0.63, 3.27)
Pack-years				
0 (既往喫煙の既 例を含む)	155 (67.1)	16	10.3 (6.0, 16.2)	Ref
0超-10未満	10 (4.3)	0	0.0 (0.0, 30.8)	Ref
10以上	56 (24.2)	9	16.1 (7.6, 28.3)	NC
未記載	10 (4.3)	2	-	NC
WHO performance status				
1以下	189 (81.8)	21	11.1 (7.0, 16.5)	Ref
2以上	42 (18.2)	6	14.3 (5.4, 28.5) 3.2 (-8.3, 14.7)	1.33 (0.50, 3.54)
入院・外来				
入院	165 (71.4)	19	11.5 (7.1, 17.4)	Ref
外来	66 (28.6)	8	12.1 (5.4, 22.5) 0.6 (-8.7, 9.9)	1.06 (0.44, 2.56)
本剤の治療ライン				
1次治療以下	102 (44.2)	10	9.8 (4.8, 17.3)	Ref
4次治療以降	129 (55.8)	17	13.2 (7.9, 20.3) 3.4 (-4.8, 11.6)	1.40 (0.61, 3.20)
原疾患に対する抗がん剤				
投与量: EGFR-TKI	無	2 (0.9)	2	100.0 (15.8, 100.0)
有	229 (99.1)	25	10.9 (7.2, 15.7)	NC
原疾患に対する抗がん剤				
投与量: 化学療法	無	76 (32.9)	7	9.2 (3.8, 18.1)
有	155 (67.1)	20	12.9 (8.1, 19.2) 3.7 (-4.7, 12.1)	1.46 (0.59, 3.62)
原疾患に対する抗がん剤				
投与量: 免疫チェックボ イント阻害剤 (ニガルマ ブ(達伝子組換え)) (1)	無	188 (81.4)	20	10.6 (6.6, 16.0)
有	43 (18.6)	7	16.3 (6.8, 30.7) 5.6 (-6.2, 17.5)	1.63 (0.64, 4.15)
原疾患に対する抗がん剤				
投与量: 免疫チェックボ イント阻害剤 (ニガルマ ブ(達伝子組換え)) (2)	無	188 (81.4)	20	10.6 (6.6, 16.0)
有	41 (17.7)	7	17.1 (7.2, 32.1)	NC
未記載	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC
胸部 CT 檢査の実施				
無	4 (1.7)	0	0.0 (0.0, 60.2)	Ref
有	227 (98.3)	27	11.9 (8.0, 16.8)	NC
術の手術歴				
無	164 (71.0)	13	7.9 (4.3, 13.2)	Ref
有	67 (29.0)	14	20.9 (11.9, 32.6) 13.0 (2.4, 23.5)	3.07 (1.36, 6.95)

タグリジン®錠40mg タグリジン®錠80mg

オシメルチニブメシリ酸塩錠
TAGRISSO® tablets 40mg/80mg

使用成績調査 最終報告 結果報告

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

アストラゼネカ株式会社

		転帰死亡の ILD発現例 n = 231	転帰死亡の ILD発現例 (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)
肺の手術：肺全摘	無	230 (99.6)	27	11.7 (7.9, 16.6)	Ref	Ref	Ref
肺の手術：有	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC	NC	NC
肺の手術：肺葉切除	無	174 (75.3)	16	9.2 (5.3, 14.5)	Ref	Ref	-
肺の手術：有	57 (24.7)	11	19.3 (10.0, 31.9)	10.1 (-0.2, 21.2)	2.36 (1.02, 5.44)	-	-
肺の手術：縮小手術	無	226 (97.8)	26	11.5 (7.7, 16.4)	Ref	Ref	Ref
肺の手術：有	5 (2.2)	1	20.0 (0.5, 71.6)	NC	NC	-	-
肺の放射線照射歴	無	215 (91.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref	-
肺の放射線照射歴 有	16 (6.9)	7	45.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)	-	-
肺癌治療歴	無	216 (92.5)	23	10.6 (6.9, 15.5)	Ref	Ref	-
肺癌治療歴 有	13 (5.0)	4	30.8 (9.1, 61.4)	NC	NC	-	-
肺癌治療歴 不明	2 (0.9)	0	-	-	-	-	-
病歴(既往症・合併症)	無	54 (23.4)	1	1.9 (0.0, 9.9)	Ref	Ref	-
病歴(既往症・合併症) 有	177 (76.6)	26	14.7 (9.8, 20.8)	NC	NC	-	-
肝臓肥厚者の病歴	無	193 (85.3)	21	10.9 (6.9, 16.2)	Ref	Ref	-
肝臓肥厚者の病歴 有	38 (16.5)	6	15.8 (6.0, 31.3)	4.9 (-7.5, 17.3)	1.54 (0.57, 4.10)	-	-
腎機能障害者の病歴	無	197 (83.3)	22	11.2 (7.1, 16.4)	Ref	Ref	-
腎機能障害者の病歴 有	34 (14.7)	5	14.7 (5.0, 31.1)	3.5 (-9.2, 16.2)	1.37 (0.48, 3.91)	-	-
間質性肺疾患の病歴	無	211 (91.3)	21	10.0 (6.3, 14.8)	Ref	Ref	-
間質性肺疾患の病歴 有	20 (8.7)	6	30.0 (11.9, 54.3)	20.0 (-0.4, 40.5)	3.88 (1.35, 11.16)	-	-
放射線性肺膿瘍の病歴	無	230 (99.6)	27	11.7 (7.9, 16.6)	Ref	Ref	-
喘息の病歴	無	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC	-
喘息の病歴 有	217 (93.5)	26	12.0 (8.0, 17.1)	Ref	Ref	-	-
COPDの病歴	無	14 (6.1)	1	7.1 (0.2, 33.9)	NC	NC	-
COPDの病歴 有	221 (95.7)	24	10.9 (7.1, 15.7)	Ref	Ref	-	-
心疾患の病歴	無	10 (4.3)	3	30.0 (6.7, 63.2)	NC	NC	-
心疾患の病歴 有	146 (65.2)	11	7.5 (3.8, 13.1)	Ref	Ref	-	-
糖尿病の病歴	無	85 (36.8)	16	18.8 (11.2, 28.8)	11.3 (1.9, 20.6)	2.85 (1.25, 6.67)	-
糖尿病の病歴 有	213 (92.2)	22	10.3 (6.6, 15.2)	Ref	Ref	-	-
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線生肺障害、癌、喘息及びCOPD等)	無	18 (7.8)	5	27.8 (9.7, 53.5)	17.4 (-3.6, 38.5)	3.34 (1.09, 10.25)	-
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線生肺障害、癌、喘息及びCOPD等) 有	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref	-	-
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線生肺障害、癌、喘息及びCOPD等) 無	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)	-	-
本邦使用理由となつたが んの診断時期から後の期間 (月)	6ヶ月以上	65 (28.1)	5	7.7 (2.5, 17.0)	Ref	Ref	-
6ヶ月以上 12ヶ月未満	11 (4.8)	1	9.1 (0.2, 41.3)	NC	NC	-	-
12ヶ月以上 18ヶ月未満	17 (7.4)	0	0.0 (0.0, 19.5)	NC	NC	-	-
18ヶ月以上 24ヶ月未満	24 (10.4)	3	12.5 (2.7, 32.4)	NC	NC	-	-
24ヶ月以上 不明	109 (47.2)	18	16.5 (10.1, 24.8)	NC	NC	-	-
24ヶ月以上 不明	5 (2.2)	0	-	-	-	-	-

*安全性解析における安全生存率のうちILD発現症例(n = 231)とILD非発現症例(n = 23)との差。
**転帰死亡のILD発現症例に対する率を分母として算出した。
Ref:リスク差及びオッズ比算出時の水準
NC: Not calculated
*:カテゴリあたり6例以上の転帰死亡のILD発現症例及び6例以下の転帰死亡のILD非発現症例が収集された場合算出した。

		転帰死亡の ILD発現例 n = 231	転帰死亡の ILD発現例 (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)
肺の手術：肺全摘	無	230 (99.6)	27	11.7 (7.9, 16.6)	Ref	Ref	Ref
肺の手術：有	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC	NC	NC
肺の手術：肺葉切除	無	174 (75.3)	16	9.2 (5.3, 14.5)	Ref	Ref	-
肺の手術：有	57 (24.7)	11	19.3 (10.0, 31.9)	10.1 (-0.2, 21.2)	2.36 (1.02, 5.44)	-	-
肺の手術：縮小手術	無	226 (97.8)	26	11.5 (7.7, 16.4)	Ref	Ref	Ref
肺の手術：有	5 (2.2)	1	20.0 (0.5, 71.6)	NC	NC	-	-
肺の放射線照射歴	無	215 (91.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref	-
肺の放射線照射歴 有	16 (6.9)	7	45.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)	-	-
肺癌治療歴	無	216 (92.5)	23	10.6 (6.9, 15.5)	Ref	Ref	-
肺癌治療歴 有	13 (5.0)	4	30.8 (9.1, 61.4)	NC	NC	-	-
肺癌治療歴 不明	2 (0.9)	0	-	-	-	-	-
病歴(既往症・合併症)	無	54 (23.4)	1	1.9 (0.0, 9.9)	Ref	Ref	-
病歴(既往症・合併症) 有	177 (76.6)	26	14.7 (9.8, 20.8)	NC	NC	-	-
肝臓肥厚者の病歴	無	193 (85.3)	21	10.9 (6.9, 16.2)	Ref	Ref	-
肝臓肥厚者の病歴 有	38 (16.5)	6	15.8 (6.0, 31.3)	4.9 (-7.5, 17.3)	1.54 (0.57, 4.10)	-	-
腎機能障害者の病歴	無	197 (83.3)	22	11.2 (7.1, 16.4)	Ref	Ref	-
腎機能障害者の病歴 有	34 (14.7)	5	14.7 (5.0, 31.1)	3.5 (-9.2, 16.2)	1.37 (0.48, 3.91)	-	-
間質性肺疾患の病歴	無	211 (91.3)	21	10.0 (6.3, 14.8)	Ref	Ref	-
間質性肺疾患の病歴 有	20 (8.7)	6	30.0 (11.9, 54.3)	20.0 (-0.4, 40.5)	3.88 (1.35, 11.16)	-	-
放射線性肺膿瘍の病歴	無	230 (99.6)	27	11.7 (7.9, 16.6)	Ref	Ref	-
喘息の病歴	無	1 (0.4)	0	0.0 (0.0, 97.5)	NC	NC	-
喘息の病歴 有	217 (93.5)	26	12.0 (8.0, 17.1)	Ref	Ref	-	-
COPDの病歴	無	14 (6.1)	1	7.1 (0.2, 33.9)	NC	NC	-
COPDの病歴 有	221 (95.7)	24	10.9 (7.1, 15.7)	Ref	Ref	-	-
心疾患の病歴	無	10 (4.3)	3	30.0 (6.7, 63.2)	NC	NC	-
心疾患の病歴 有	146 (65.2)	11	7.5 (3.8, 13.1)	Ref	Ref	-	-
糖尿病の病歴	無	85 (36.8)	16	18.8 (11.2, 28.8)	11.3 (1.9, 20.6)	2.85 (1.25, 6.67)	-
糖尿病の病歴 有	213 (92.2)	22	10.3 (6.6, 15.2)	Ref	Ref	-	-
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線生肺障害、癌、喘息及びCOPD等)	無	18 (7.8)	5	27.8 (9.7, 53.5)	17.4 (-3.6, 38.5)	3.34 (1.09, 10.25)	-
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線生肺障害、癌、喘息及びCOPD等) 有	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref	-	-
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線生肺障害、癌、喘息及びCOPD等) 無	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)	-	-
本邦使用理由となつたが んの診断時期から後の期間 (月)	6ヶ月以上	65 (28.1)	5	7.7 (2.5, 17.0)	Ref	Ref	-
6ヶ月以上 12ヶ月未満	11 (4.8)	1	9.1 (0.2, 41.3)	NC	NC	-	-
12ヶ月以上 18ヶ月未満	17 (7.4)	0	0.0 (0.0, 19.5)	NC	NC	-	-
18ヶ月以上 24ヶ月未満	24 (10.4)	3	12.5 (2.7, 32.4)	NC	NC	-	-
24ヶ月以上 不明	109 (47.2)	18	16.5 (10.1, 24.8)	NC	NC	-	-
24ヶ月以上 不明	5 (2.2)	0	-	-	-	-	-

別表 6 患者背景因子別転帰死亡の ILD 発現状況 (ILD 専門家委員会判定、安全性解析対象症例を対象)						
	安全生解析対象 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例 (95%信頼区間)	転帰死亡の ILD 対照症例 (95%信頼区間)	リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*	
性別	男	1207 (33.7)	16	1.3 (0.8, 2.1)	Ref	Ref
	女	2371 (66.3)	11	0.5 (0.2, 0.8)	-0.9 (-1.6, -0.2)	0.35 (0.16, 0.75)
年齢	65 歳未満	1005 (28.1)	5	0.5 (0.2, 1.2)	Ref	Ref
	65 歳以上	2573 (71.9)	22	0.9 (0.5, 1.3)	0.4 (-0.2, 0.9)	1.72 (0.65, 4.7)
体重 (kg)	50kg 未満	1606 (44.9)	10	0.6 (0.3, 1.1)	Ref	Ref
	50kg 以上	1714 (47.9)	10	0.6 (0.3, 1.1)	-0.9 (-0.6, 0.5)	0.94 (0.39, 2.6)
BMI (kg/m ²)	未記載	238 (7.2)	7	-	-	-
	18.5 未満	883 (24.7)	5	0.6 (0.2, 1.3)	Ref	Ref
18.5 以上 25 未満	2023 (56.5)	13	0.6 (0.3, 1.1)	NC	NC	NC
	25 以上 30 未満	355 (9.9)	2	0.6 (0.1, 2.0)	NC	NC
30 以上 35 未満	40 (1.1)	0	0.0 (0.0, 8.8)	NC	NC	NC
	35 以上	5 (0.1)	0	0.0 (0.0, 52.2)	NC	NC
喫煙習慣	未記載	272 (7.6)	7	-	-	-
	無	2513 (70.2)	16	0.6 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
有	1063 (29.7)	11	1.0 (0.5, 1.8)	0.4 (-0.3, 1.1)	1.63 (0.75, 3.3)	-
	未記載	2 (0.1)	0	-	-	-
Pack-years (喫煙習慣の累 計を含む)	0	257 (70.6)	16	0.6 (0.4, 1.0)	Ref	Ref
	0 程-10 未満	108 (3.0)	0	0.0 (0.0, 3.4)	NC	NC
10 以上	863 (24.1)	9	1.0 (0.5, 2.0)	NC	NC	NC
	未記載	80 (2.2)	2	-	-	-
WHO performance status	1 以下	2904 (81.2)	21	0.7 (0.4, 1.1)	Ref	Ref
	2 以上	674 (18.8)	6	0.9 (0.3, 1.9)	0.2 (-0.6, 0.9)	1.23 (0.50, 3.07)
入院・外来	入院	2288 (63.9)	19	0.8 (0.5, 1.3)	Ref	Ref
	外来	1288 (36.0)	8	0.6 (0.3, 1.2)	-0.2 (-0.8, 0.4)	0.75 (0.33, 1.71)
本剤の治療ライン	未記載	2 (0.1)	0	-	-	-
	3 次治療以下	1794 (50.1)	10	0.6 (0.3, 1.0)	Ref	Ref
4 次治療以降	未記載	1760 (49.2)	17	1.0 (0.6, 1.5)	0.4 (-0.2, 1.0)	1.74 (0.79, 3.81)
	不明	24 (0.7)	0	-	-	-
原疾患に対する抗がん 剤投与歴： EGFR-TKI	無	86 (2.4)	2	2.3 (0.3, 8.1)	Ref	Ref
	有	3492 (97.6)	25	0.7 (0.5, 1.1)	NC	NC
原疾患に対する抗がん 剤投与歴： 化学療法	無	1307 (36.5)	7	0.5 (0.2, 1.1)	Ref	Ref
	有	2271 (63.5)	20	0.9 (0.5, 1.4)	0.3 (-0.2, 0.9)	1.65 (0.70, 3.91)
原疾患に対する抗がん 剤投与歴： 免疫チエック ボイントチラセリブ (オムニ カルマブ) (遺伝子組換え) (1)	無	3291 (92.0)	20	0.6 (0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	287 (8.0)	7	2.4 (1.0, 5.0)	1.8 (0.0, 3.6)	4.09 (1.71, 9.75)

タグリツソノ錠40mg
タグリツソノ錠80mg
 オシメルチニクメシル酸塗封
TAGRISSO® Tablets (40mg/80mg)

使用成績調査 最終報告 結果報告

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

アストラゼネカ株式会社

	安全性解析対象 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例 (95%信頼区間)		リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
		安全性能解析 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例 (95%信頼区間)		
原疾患に対する抗がん 投与歴：免疫チェックポイント阻害剤(ニーグルマブ)(遠伝子組換え)	無 329 (92.0) 有 (5ヵ月未満) 337 (6.6) 有 (5ヵ月以上) 39 (1.1) 有 (5ヵ月未満) (2)	20 0.6 (0.4, 0.9) 7 3.0 (1.2, 6.0) 0 0.0 (0.0, 0.9) 0 0.0 (0.0, 1.1) 11 (0.3) 0 - -	Ref Ref NC NC NC NC	Ref Ref	Ref Ref
胸部CT検査の実施	無 27 (0.8) 有 3551 (99.2)	0 0.0 (0.0, 12.8) 27 0.8 (0.5, 1.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴	無 2458 (68.7) 有 1120 (31.3)	13 0.5 (0.3, 0.9) 14 1.3 (0.7, 2.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴： 肺全摘除	無 3561 (99.5) 有 17 (0.5)	27 0.8 (0.5, 1.1) 0 0.0 (0.0, 19.5)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴： 肺葉切除術	無 2618 (73.2) 有 960 (26.8)	16 0.6 (0.3, 1.0) 11 1.1 (0.6, 2.0)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴： 一端小手術	無 3502 (97.9) 有 76 (2.1)	26 0.7 (0.5, 1.1) 1 1.3 (0.0, 7.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の放射線照射歴	無 3325 (92.9) 有 253 (7.1)	20 0.6 (0.4, 0.9) 7 2.8 (1.1, 5.6)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺癌治療歴	無 3328 (91.0) 有 214 (6.0)	23 0.7 (0.4, 1.0) 4 1.9 (0.5, 4.7)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
病歴(既往歴・合併症)	不明 36 (1.0) 有 1404 (35.2) 无 2154 (66.2)	0 0.1 (0.0, 0.4) 1 1.2 (0.8, 1.8)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肝機能障害の病歴	無 3111 (85.9) 有 467 (13.1)	21 0.7 (0.4, 1.0) 6 1.3 (0.5, 2.9)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
腎機能障害の病歴	無 3091 (85.4) 有 104 (2.9)	22 0.7 (0.4, 1.1) 6 5.8 (2.1, 12.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
放射線性肺癆の病歴	無 3454 (95.5) 有 20 (0.6)	21 0.6 (0.4, 0.9) 0 0.4 (0.3, 1.3)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
喘息の病歴	無 3435 (95.0) 有 123 (3.4)	26 0.8 (0.5, 1.1) 1 0.8 (0.0, 4.4)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
	不明 20 (0.6)	0 - -	- -	- -	- -
COPDの病歴	無 3477 (97.2) 有 81 (2.3)	24 0.7 (0.4, 1.0) 3 3.7 (0.8, 10.4)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
心疾患の病歴	無 2713 (75.8) 有 845 (23.6)	11 0.4 (0.2, 0.7) 16 1.9 (1.1, 3.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
糖尿病の病歴	無 323 (92.9) 有 235 (6.6)	22 0.7 (0.4, 1.0) 5 2.1 (0.7, 4.9)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
呼吸器系統の疾患(例質 生肺疾患、放射線性肺 炎、喘息及びCOPDを 除く)	無 3397 (94.9) 有 161 (4.5)	20 0.6 (0.4, 0.9) 7 4.3 (1.8, 8.8)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
本邦被用理由となった がんの診断時期から 期間(月)	6ヵ月未満 12ヵ月以上 12ヵ月未満 18ヵ月未満 18ヵ月以上 24ヵ月未満 24ヵ月以上	1128 (31.5) 226 (6.3) 12ヵ月以上 339 (9.2) 18ヵ月以上 306 (8.6) 1519 (42.5)	5 1 0 0	0.4 (0.1, 1.0) 0.4 (0.0, 2.4) 0.0 (0.0, 1.1) 1.2 (0.7, 1.9)	Ref Ref NC NC NC NC
臨床期別	IIB 142 (4.0) IV 3086 (86.2)	1 21 5 17	0.7 (0.0, 3.9) 0.7 (0.4, 1.0) 1.4 (0.5, 3.3) 0.6 (0.3, 1.0)	Ref Ref NC NC NC NC	Ref Ref
疾患の状況：	無 655 (18.3) 有 163 (32.5)	10 5	0.9 (0.1, 1.9) 0.4 (0.1, 1.0)	Ref Ref NC NC NC NC	Ref Ref
腎機能障害の病歴	無 330 (9.8) 有 1 (0.03)	17 0	0.46 (0.18, 1.23)	- -	- -
間質性肺疾患の病歴	無 3145 (87.9) 有 28 (0.8)	25 0	0.8 (0.5, 1.2)	Ref Ref NC NC	Ref Ref
放射線性肺癆の病歴	無 3411 (95.3) 有 136 (3.8)	27 0	0.0 (0.0, 2.7)	Ref Ref NC NC	Ref Ref
喘息の病歴	無 31 (0.9) 有 29 (0.8)	0 0	- -	- -	- -

安全性解析対象が安全性能解析対象を分母として算出した。
転帰死亡のILD発現症例はカテゴリー別の累積の水準
Ref: リスク差及びオッズ比は出力の累積の水準
NC: Not calculated
*: カテゴリーやより5例以上の転帰死亡のILD発現症例が収集された場合算出した。

	安全性解析対象 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例 (95%信頼区間)		リスク差 (95%信頼区間)*	オッズ比 (95%信頼区間)*
		安全性能解析 症例 n = 3578	転帰死亡の ILD 発現症例 (95%信頼区間)		
原疾患に対する抗がん 投与歴：免疫チェック ポイント阻害剤(ニーグ ルマブ)(遠伝子組換え)	無 329 (92.0) 有 (5ヵ月未満) 337 (6.6) 有 (5ヵ月以上) 39 (1.1) 有 (5ヵ月未満) (2)	20 0.6 (0.4, 0.9) 7 3.0 (1.2, 6.0) 0 0.0 (0.0, 0.9) 0 0.0 (0.0, 1.1) 11 (0.3) 0 - -	Ref Ref NC NC NC NC	Ref Ref	Ref Ref
胸部CT検査の実施	無 27 (0.8) 有 3551 (99.2)	0 0.0 (0.0, 12.8) 27 0.8 (0.5, 1.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴	無 2458 (68.7) 有 1120 (31.3)	13 0.5 (0.3, 0.9) 14 1.3 (0.7, 2.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴： 肺全摘除	無 3561 (99.5) 有 17 (0.5)	27 0.8 (0.5, 1.1) 0 0.0 (0.0, 19.5)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴： 肺葉切除術	無 2618 (73.2) 有 960 (26.8)	16 0.6 (0.3, 1.0) 11 1.1 (0.6, 2.0)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の手術歴： 一端小手術	無 3502 (97.9) 有 76 (2.1)	26 0.7 (0.5, 1.1) 1 1.3 (0.0, 7.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺の放射線照射歴	無 3325 (92.9) 有 253 (7.1)	20 0.6 (0.4, 0.9) 7 2.8 (1.1, 5.6)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肺癌治療歴	無 3328 (91.0) 有 214 (6.0)	23 0.7 (0.4, 1.0) 4 1.9 (0.5, 4.7)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
病歴(既往歴・合併症)	不明 36 (1.0) 有 1404 (35.2) 无 2154 (66.2)	0 0.1 (0.0, 0.4) 1 1.2 (0.8, 1.8)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
肝機能障害の病歴	無 3111 (85.9) 有 467 (13.1)	21 0.7 (0.4, 1.0) 6 1.3 (0.5, 2.9)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
腎機能障害の病歴	無 3091 (85.4) 有 104 (2.9)	22 0.7 (0.4, 1.1) 6 5.8 (2.1, 12.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
放射線性肺癆の病歴	無 3454 (95.5) 有 20 (0.6)	21 0.6 (0.4, 0.9) 0 0.4 (0.3, 1.3)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
喘息の病歴	無 3435 (95.0) 有 123 (3.4)	26 0.8 (0.5, 1.1) 1 0.8 (0.0, 4.4)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
	不明 20 (0.6)	0 - -	- -	- -	- -
COPDの病歴	無 3477 (97.2) 有 81 (2.3)	24 0.7 (0.4, 1.0) 3 3.7 (0.8, 10.4)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
心疾患の病歴	無 2713 (75.8) 有 845 (23.6)	11 0.4 (0.2, 0.7) 16 1.9 (1.1, 3.1)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
糖尿病の病歴	無 323 (92.9) 有 235 (6.6)	22 0.7 (0.4, 1.0) 5 2.1 (0.7, 4.9)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
呼吸器系統の疾患(例質 生肺疾患、放射線性肺 炎、喘息及びCOPDを 除く)	無 3397 (94.9) 有 161 (4.5)	20 0.6 (0.4, 0.9) 7 4.3 (1.8, 8.8)	Ref Ref NC NC	Ref Ref	Ref Ref
本邦被用理由となった がんの診断時期から 期間(月)	6ヵ月未満 12ヵ月以上 12ヵ月未満 18ヵ月未満 18ヵ月以上 24ヵ月未満 24ヵ月以上	1128 (31.5) 226 (6.3) 12ヵ月以上 339 (9.2) 18ヵ月以上 306 (8.6) 1519 (42.5)	5 1 0 0	0.4 (0.1, 1.0) 0.4 (0.0, 2.4) 0.0 (0.0, 1.1) 1.2 (0.7, 1.9)	Ref Ref NC NC NC NC
臨床期別	IIB 142 (4.0) IV 3086 (86.2)	1 21 5 17	0.7 (0.0, 3.9) 0.7 (0.4, 1.0) 1.4 (0.5, 3.3) 0.6 (0.3, 1.0)	Ref Ref NC NC NC NC	Ref Ref
疾患の状況：	無 655 (18.3) 有 163 (32.5)	10 5	0.9 (0.1, 1.9) 0.4 (0.1, 1.0)	Ref Ref NC NC NC NC	Ref Ref
腎機能障害の病歴	無 330 (9.8) 有 1 (0.03)	17 0	0.46 (0.18, 1.23)	- -	- -
間質性肺疾患の病歴	無 3145 (87.9) 有 28 (0.8)	25 0	0.8 (0.5, 1.2)	Ref Ref NC NC	Ref Ref
放射線性肺癆の病歴	無 3411 (95.3) 有 136 (3.8)	27 0	0.0 (0.0, 2.7)	Ref Ref NC NC	Ref Ref
喘息の病歴	無 31 (0.9) 有 29 (0.8)	0 0	- -	- -	- -





別紙2

オシメルチニブメシル酸塩

下線部改訂箇所

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

