

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023 年 6 月時点報告)

2023 年 6 月 28 日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価（シグナル検出）②																
調査対象品目	チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）（以下、「エバシエルド」）																
調査目的	エバシエルド処方後の臨床検査値異常の発現頻度をペラミビル水和物^{*1}（以下、「ペラミビル」）処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。 ^{*1} ペラミビルの注意事項等情報において本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する副作用は 2023 年 6 月 15 日時点で下表のとおり注意喚起されている。 <table border="1"> <tr> <th>アウトカムの系統</th><th>アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起</th><th>アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起</th></tr> <tr> <td>肝機能</td><td>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸</td><td>AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇</td></tr> <tr> <td>腎機能</td><td>急性腎障害</td><td>蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇、BUN 上昇</td></tr> <tr> <td>血液</td><td>白血球減少、好中球減少、血小板減少</td><td>好酸球増加、血小板減少</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>（アウトカムに関連する記載なし）</td><td>（アウトカムに関連する記載なし）</td></tr> </table>		アウトカムの系統	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起	肝機能	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	腎機能	急性腎障害	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇、BUN 上昇	血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少	好酸球増加、血小板減少	その他	（アウトカムに関連する記載なし）	（アウトカムに関連する記載なし）
アウトカムの系統	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起															
肝機能	劇症肝炎、肝機能障害、黄疸	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇															
腎機能	急性腎障害	蛋白尿、尿中 β_2 ミクログロブリン上昇、NAG 上昇、BUN 上昇															
血液	白血球減少、好中球減少、血小板減少	好酸球増加、血小板減少															
その他	（アウトカムに関連する記載なし）	（アウトカムに関連する記載なし）															
データソース	MID-NET® （データ期間：2016 年 1 月 1 日～2023 年 5 月 10 日）																
調査方法の概略	■ 調査対象集団 ＜全体集団＞ データ期間中に曝露医薬品（エバシエルド）又は対照医薬品（ペラミビル）が新規処方^{*2}された患者（ただし、初回処方日にエバシエルド及びペラミビルの両方が処方された患者は除く）を全体集団とした^{*3}。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（エバシエルド群）と対照群（ペラミビル群）に分類した。 ^{*2} エバシエルド又はペラミビルの初回処方日前の 90 日間にエバシエルド又はペラミビルの処方記録がない場合に新規処方とした。 ^{*3} ベースライン検査値に関する条件がないため、ベースライン検査値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者も含まれる。 ＜サブグループ 1＞ 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲又は欠測の患者をサブグループ 1 とした。																

	<サブグループ 2> 全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン検査値が基準範囲内の患者をサブグループ 2 とした。 ■ アウトカム 肝機能、腎機能、血液及びその他の 4 系統に分類した各種臨床検査値異常 ■ 追跡期間 追跡開始日：初回処方日 追跡終了日：次のうち最も早い日 ・処方継続期間^{*3}の終了日 ・アウトカムの発現日 ・他群に属する医薬品の処方日 ・データ期間中の最後の診療記録日 ^{*3} 1 つの処方期間（処方日＋処方日数）とその後の処方日までの間隔が 30 日以内であれば、処方は継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに 30 日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。 ■ 解析項目 全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象に、以下の指標を算出した。 ・曝露群及び対照群における発現率 ・対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比 本調査では、上記の解析を、以下のとおりデータ期間を拡大しながら繰り返し実施しており、本概要では 3 回目までの結果を含めている。なお、今後、MID-NET[®]の活用期間の範囲内で更にデータ期間を拡大した解析を実施する予定である。 <データ期間> 1 回目：2016 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日 2 回目：2016 年 1 月 1 日～2023 年 2 月 28 日 3 回目：2016 年 1 月 1 日～2023 年 5 月 10 日 ■ 評価 性・年齢調整ハザード比に関する 3 回目の解析結果並びに必要なに応じて 1 回目から 3 回目までの性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を基に、対照医薬品であるペラミビルの注意事項等情報における、本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する情報の記載状況を踏まえて、曝露医薬品の安全性シグナルである可能性について考察した。
調査結果の概略	2023 年 6 月 15 日時点で得られている 3 回目までの主な解析結果は、以下のとおりで

ある。なお、本概要では、ベースライン検査値が基準値範囲内であったことが確認できているコホートであるサブグループ 2 での結果を主として述べ、必要に応じて全体集団など他のコホートでの結果を記載している（図は、下部参照）。

■ 肝機能に関する結果

- 3 回目の解析における性・年齢調整ハザード比は図 1-1 のとおりであり、AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考：サブグループ 2）、ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上：全体集団）並びに ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上：全体集団）に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値はそれぞれ 1.05、1.30 及び 1.10 であった（図 1-1）。
- AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）について、サブグループ 2 での 2 回目と 3 回目で、ハザード比の点推定値の傾向は逆転しており一貫していなかったが（図 1-2）、発現率は曝露群で増加傾向が認められた。
- ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）について、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）の発現率は曝露群で徐々に増加傾向であったが、ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）の発現は曝露群で認められなかった（図 1-2）。

■ 腎機能に関する結果

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比（サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比）の点推定値は 0.90 を下回っていた（図 2-1）。

■ 血液に関する結果

＜白血球関連の評価＞

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）及びリンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）を除くいずれのアウトカム（サブグループ 2）についても性・年齢調整ハザード比の点推定値は 0.90 以上であった（図 3-1）。
- 白血球減少（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）について、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は 1 に近づく方向で推移していたが、白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）では、いずれの回においても 95%信頼区間の下限は 0.90 を超えていた（図 3-2）。
- 好中球減少（CTCAE Grade 3 以上及び CTCAE Grade 4）について、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は 1 に近づく方向で推移しており、95%信頼区間の幅は広く変化が認められなかった（図

3-2)

- 好酸球増加について、サブグループ 2 で 2 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は 1 に近づく方向で推移しており、95%信頼区間の幅は広く変化が認められなかった (図 3-2)。また、曝露群の発現率は、1 回目から 3 回目にかけて一貫して高い傾向は認められなかった (図 3-2)。
- リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上) は、サブグループ 2 で 1 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値は減少し、3 回目では 1.00 を下回っており傾向が異なった (図 3-2)。

<ヘモグロビンの評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 0.90 を下回っていた (図 3-1)。

<血小板の評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上) 及び血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値はそれぞれ 2.02 及び 2.99 であった (図 3-1)。
- より重症な指標である血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) は、サブグループ 2 で 2 回目から 3 回目にかけて、ハザード比の点推定値はいずれも 3 付近で推移しており、95%信頼区間の下限は 1.00 を超えていた (図 3-2)。なお、血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上) においても、血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上) の場合と同様に、ハザード比の点推定値は減少傾向ではあったが 2 付近で推移していた。 (図 3-2)。

■ その他に関する結果

<間質性肺炎バイオマーカー及びナトリウムの評価>

- 3 回目のサブグループ 2 を対象とした解析において、いずれのアウトカムについても、性・年齢調整ハザード比 (サブグループ 2 において推定値が得られなかったアウトカムについては、全体集団又はサブグループ 1 における性・年齢調整ハザード比) の点推定値は 1.00 を下回っていた (図 4-1)。

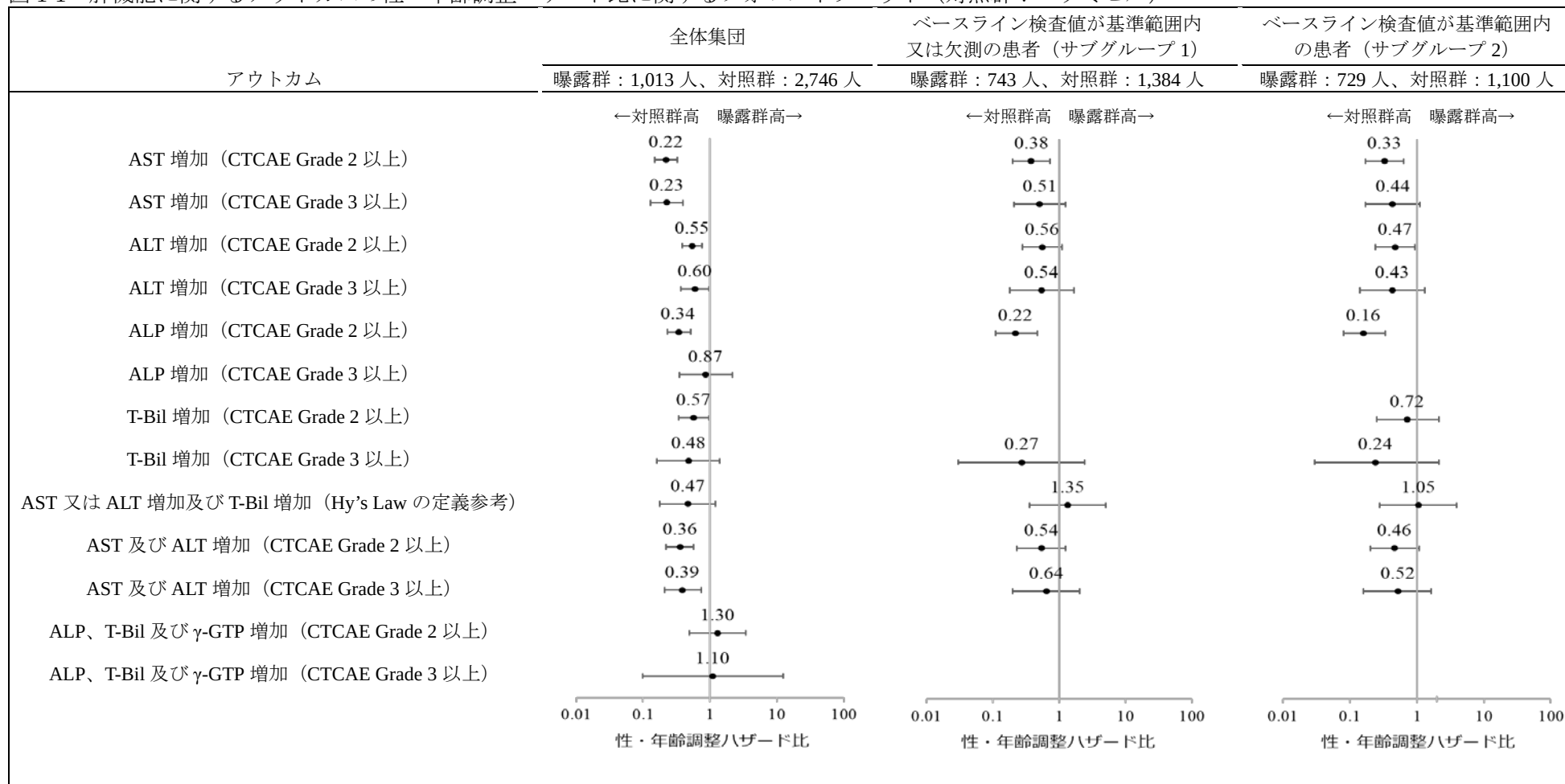
なお、1 回目から 3 回目までの、全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象とした解析における、各アウトカムに関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移については、別添に示す。

■ 結果を踏まえた考察

エバシエルド処方患者において、白血球減少及び血小板数減少に関する安全性シグナルが認められた。なお、本結果はモニタリング継続中の一時点の結果であり、白血球減少及び血小板数減少を含め本剤の安全性について引き続き検討が必要である。

調査の留意事項	• 本調査は、医薬品と関連する可能性がある事象（シグナル）を速やかに把握する目的で実施しており、患者背景を厳密に調整しておらず、探索的な調査であるため、シグナルが認められたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、また、シグナルが認められなかったことが医薬品の安全性を示すものでもない。 • 本調査におけるアウトカムの発現率は、シグナルの有無を判定するための指標の一つであり、調査対象となった集団の特徴（性別、年齢、合併症、併用薬等）による影響を受けるとともに、本邦における新型コロナウイルス感染症の流行状況及び流行株等によっても集団の特徴は変化し得る。したがって、本調査におけるアウトカムの発現率は、本調査の対象集団とは異なる集団も含めた一般的な集団での発現率を必ずしも示すものではなく、曝露群又は対照群の一方の発現率のみから医薬品と有害事象の関連を検討することは困難である。
---------	---

図 1-1 肝機能に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット（対照群：ペラミビル）



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 1-2 サブグループ 2 における AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加 (Hy's Law の定義参考) 並びに ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上) に関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移 (対照群：ペラミビル)

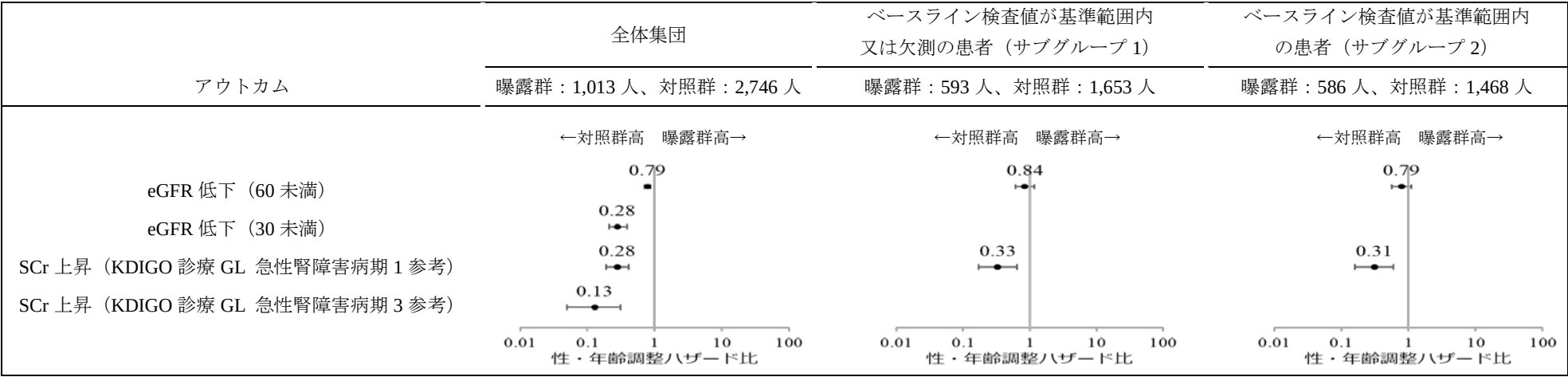
アウトカム	ペラミビルの注意事項等情報における、アウトカムに関連する副作用の記載	性・年齢調整ハザード比	発現率																																				
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加 (Hy's Law の定義参考)	重大な副作用：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 その他の副作用：AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	性・年齢調整ハザード比 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>0.76 (0.14-3.96)</td> <td>1.05 (0.28-3.96)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	0.76 (0.14-3.96)	1.05 (0.28-3.96)	発現率 (/1000人月) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>3.62</td> <td>5.46</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>4.98</td> <td>4.94</td> <td>4.88</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	3.62	5.46	対照群	4.98	4.94	4.88
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	0.76 (0.14-3.96)	1.05 (0.28-3.96)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
発現率 曝露群	0	3.62	5.46																																				
対照群	4.98	4.94	4.88																																				
ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加 (CTCAE Grade 2 以上)	重大な副作用：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 その他の副作用：AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇、ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	性・年齢調整ハザード比 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> <td>算出不可</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	発現率 (/1000人月) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>348</td> <td>672</td> <td>729</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1065</td> <td>1087</td> <td>1100</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>3.62</td> <td>4.09</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1.99</td> <td>1.97</td> <td>1.95</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	3.62	4.09	対照群	1.99	1.97	1.95
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	348	672	729																																				
対照群	1065	1087	1100																																				
発現率 曝露群	0	3.62	4.09																																				
対照群	1.99	1.97	1.95																																				

ALP、T-Bil 及び γ-GTP 増 加 (CTCAE Grade 3 以上)	重大な副作用：劇症肝炎、 肝機能障害、黄疸 その他の副作用：AST 上 昇、ALT 上昇、LDH 上昇、 ALP 上昇、ビリルビン上 昇、γ-GTP 上昇	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	発現率 (/1000人月) 10 8 6 4 2 0 ● 曝露群 □ 対照群 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0.99 0.99 0.97
--	--	--	---

※3 回目のサブグループ 2（サブグループ 2 において推定値が得られなかった場合は、全体集団又はサブグループ 1）を対象とした解析において、性・年齢調整ハザード比の点推定値が 0.90 以上のアウトカムに関するサブグループ 2 における性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を示している。

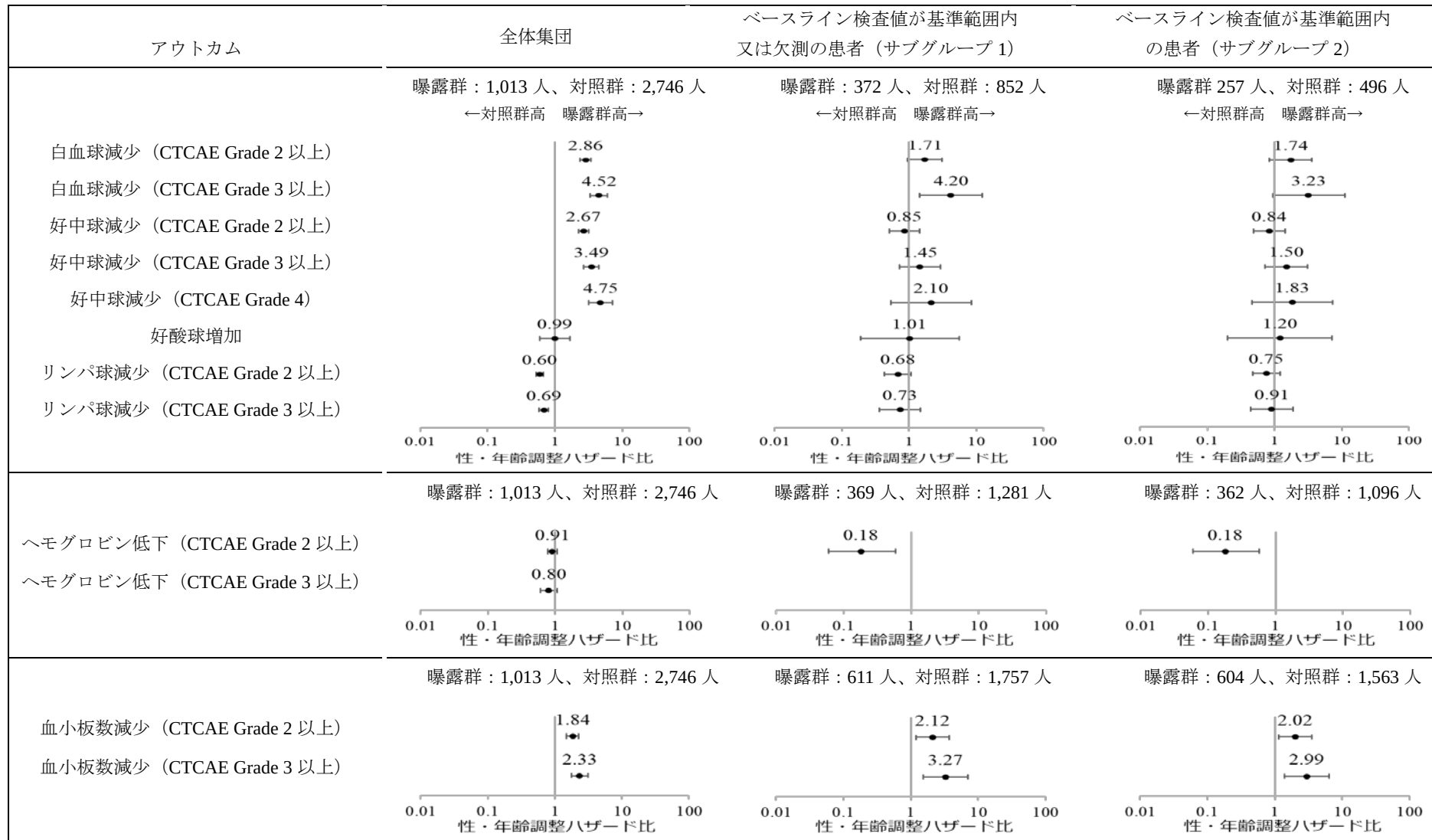
※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 2-1 腎機能に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット（対照群：ペラミビル）



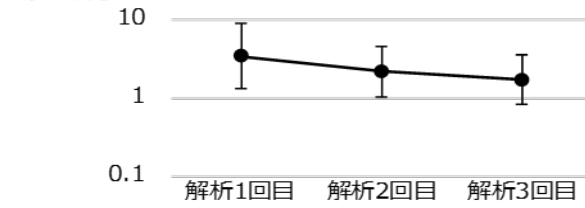
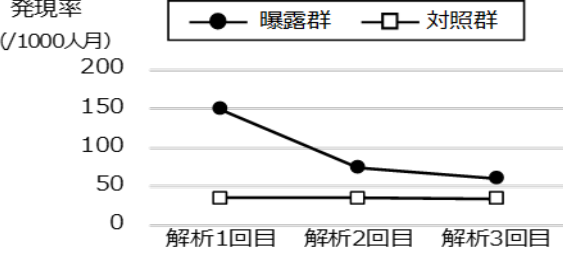
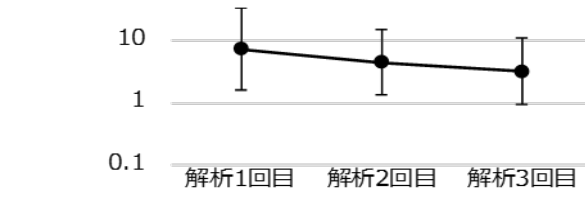
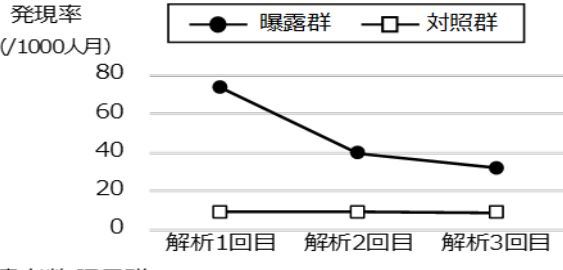
※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

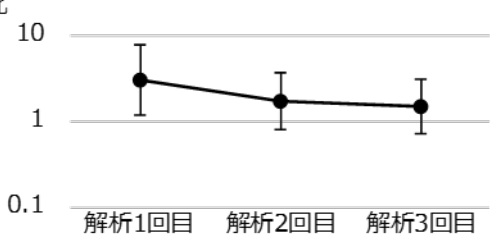
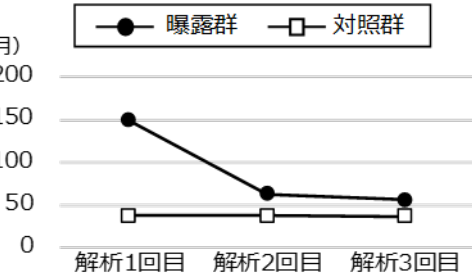
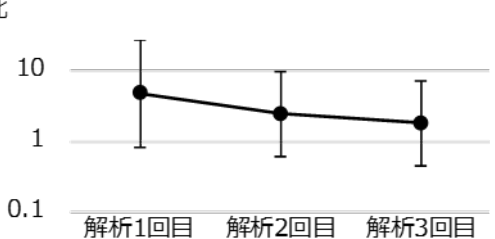
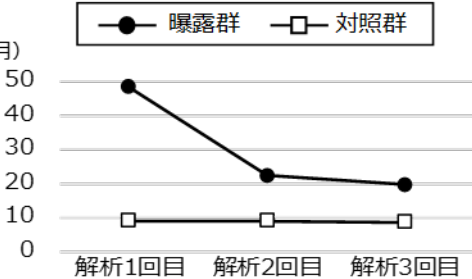
図 3-1 血液に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット（対照群：ペラミビル）



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 3-2 サブグループ 2 における白血球減少（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）、好中球減少（CTCAE Grade 3 以上及び CTCAE Grade 4）、好酸球増加、リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）並びに血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上及び CTCAE Grade 3 以上）に関する性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移（対照群：ペラミビル）

アウトカム	ペラミビルの注意事項等情報における、アウトカムに関連する副作用の記載	性・年齢調整ハザード比	発現率																																				
白血球減少 (CTCAE Grade 2 以上)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	性・年齢調整ハザード比  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.48 (1.33-9.10)</td> <td>2.21 (1.05-4.65)</td> <td>1.74 (0.84-3.60)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	3.48 (1.33-9.10)	2.21 (1.05-4.65)	1.74 (0.84-3.60)	発現率 (/1000人月)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>149.82</td> <td>74.55</td> <td>60.16</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>35.23</td> <td>34.94</td> <td>34.37</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	149.82	74.55	60.16	対照群	35.23	34.94	34.37
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.48 (1.33-9.10)	2.21 (1.05-4.65)	1.74 (0.84-3.60)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	149.82	74.55	60.16																																				
対照群	35.23	34.94	34.37																																				
白血球減少 (CTCAE Grade 3 以上)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	性・年齢調整ハザード比  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>7.28 (1.58-33.51)</td> <td>4.50 (1.32-15.36)</td> <td>3.23 (0.95-11.04)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	7.28 (1.58-33.51)	4.50 (1.32-15.36)	3.23 (0.95-11.04)	発現率 (/1000人月)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>73.64</td> <td>39.69</td> <td>31.76</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>9.18</td> <td>9.11</td> <td>8.96</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	73.64	39.69	31.76	対照群	9.18	9.11	8.96
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	7.28 (1.58-33.51)	4.50 (1.32-15.36)	3.23 (0.95-11.04)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	73.64	39.69	31.76																																				
対照群	9.18	9.11	8.96																																				

好中球減少 (CTCAE Grade 3以上)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	性・年齢調整 ハザード比  <table border="1" data-bbox="761 502 1366 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.08 (1.19-7.97)</td> <td>1.74 (0.81-3.76)</td> <td>1.50 (0.72-3.12)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	3.08 (1.19-7.97)	1.74 (0.81-3.76)	1.50 (0.72-3.12)	発現率 (/1000人月)  <table border="1" data-bbox="1400 502 1982 662"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>149.33</td> <td>62.85</td> <td>56.13</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>37.60</td> <td>37.29</td> <td>36.69</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	149.33	62.85	56.13	対照群	37.60	37.29	36.69
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.08 (1.19-7.97)	1.74 (0.81-3.76)	1.50 (0.72-3.12)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	149.33	62.85	56.13																																				
対照群	37.60	37.29	36.69																																				
好中球減少 (CTCAE Grade 4)	重大な副作用：白血球減少、好中球減少 その他の副作用：関連する記載なし	性・年齢調整 ハザード比  <table border="1" data-bbox="761 981 1366 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>4.80 (0.85-27.17)</td> <td>2.49 (0.62-9.99)</td> <td>1.83 (0.46-7.31)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	4.80 (0.85-27.17)	2.49 (0.62-9.99)	1.83 (0.46-7.31)	発現率 (/1000人月)  <table border="1" data-bbox="1400 981 1982 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>48.54</td> <td>22.45</td> <td>19.71</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>9.20</td> <td>9.13</td> <td>8.98</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	48.54	22.45	19.71	対照群	9.20	9.13	8.98
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	4.80 (0.85-27.17)	2.49 (0.62-9.99)	1.83 (0.46-7.31)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	48.54	22.45	19.71																																				
対照群	9.20	9.13	8.98																																				

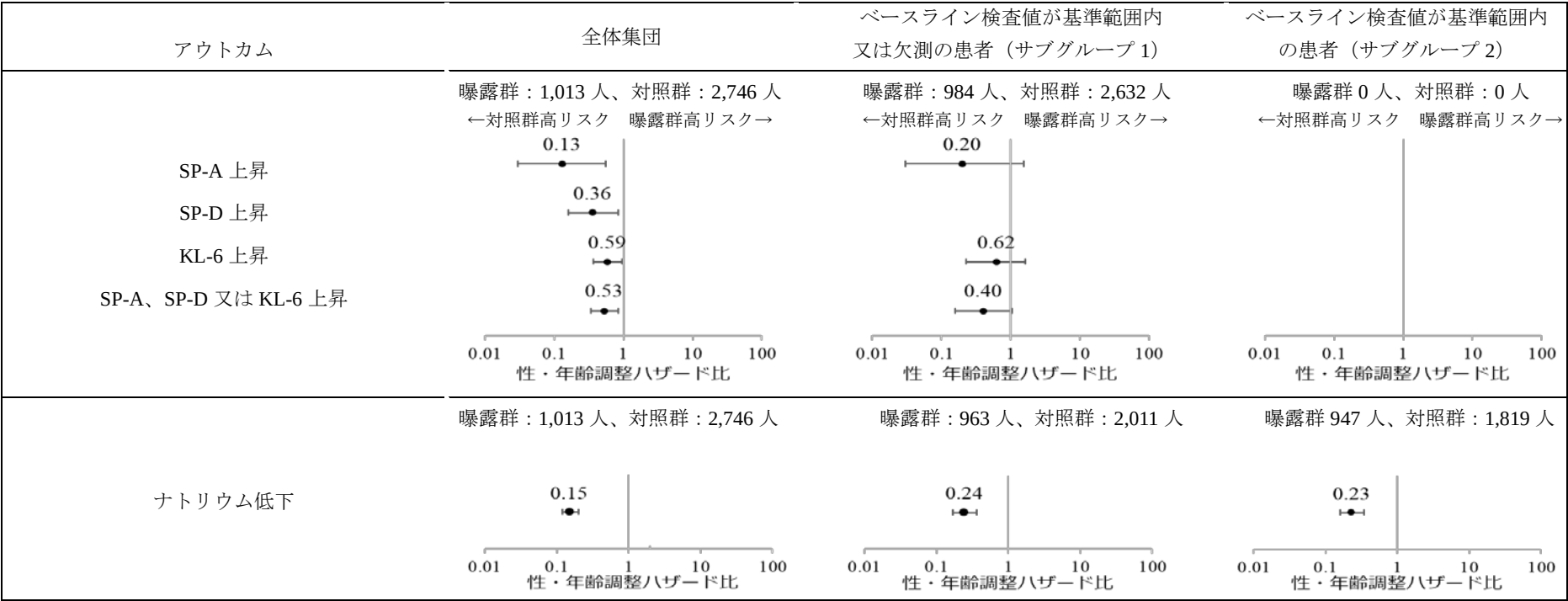
好酸球増加	重大な副作用：関連する記載なし その他の副作用：好酸球増加	性・年齢調整 ハザード比 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>算出不可</td> <td>1.71 (0.28-10.21)</td> <td>1.20 (0.20-7.19)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.71 (0.28-10.21)	1.20 (0.20-7.19)	発現率 (/1000人月) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>0</td> <td>11.20</td> <td>7.88</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>6.86</td> <td>6.80</td> <td>6.69</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	0	11.20	7.88	対照群	6.86	6.80	6.69
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.71 (0.28-10.21)	1.20 (0.20-7.19)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	0	11.20	7.88																																				
対照群	6.86	6.80	6.69																																				
リンパ球減少 (CTCAE Grade 3 以上)	重大な副作用：白血球減少 その他の副作用：関連する記載なし	性・年齢調整 ハザード比 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>1.43 (0.49-4.21)</td> <td>1.13 (0.53-2.42)</td> <td>0.91 (0.44-1.90)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	調整ハザード比 (95% CI)	1.43 (0.49-4.21)	1.13 (0.53-2.42)	0.91 (0.44-1.90)	発現率 (/1000人月) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>128</td> <td>234</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>480</td> <td>489</td> <td>496</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>99.06</td> <td>62.78</td> <td>47.94</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>49.34</td> <td>48.93</td> <td>48.14</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	128	234	257	対照群	480	489	496	発現率 曝露群	99.06	62.78	47.94	対照群	49.34	48.93	48.14
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
調整ハザード比 (95% CI)	1.43 (0.49-4.21)	1.13 (0.53-2.42)	0.91 (0.44-1.90)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	128	234	257																																				
対照群	480	489	496																																				
発現率 曝露群	99.06	62.78	47.94																																				
対照群	49.34	48.93	48.14																																				

血小板数減少 (CTCAE Grade 2 以上)	重大な副作用：白血球減少 その他の副作用：関連する 記載なし	性・年齢調整 ハザード比 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.17 (1.28-7.85)</td> <td>2.16 (1.17-4.01)</td> <td>2.02 (1.14-3.56)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	調整ハザード比 (95% CI)	3.17 (1.28-7.85)	2.16 (1.17-4.01)	2.02 (1.14-3.56)	発現率 (/1000人月) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>65.81</td> <td>39.48</td> <td>37.35</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>18.41</td> <td>18.18</td> <td>18.58</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	発現率 曝露群	65.81	39.48	37.35	対照群	18.41	18.18	18.58
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.17 (1.28-7.85)	2.16 (1.17-4.01)	2.02 (1.14-3.56)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
発現率 曝露群	65.81	39.48	37.35																																				
対照群	18.41	18.18	18.58																																				
血小板数減少 (CTCAE Grade 3 以上)	重大な副作用：白血球減少 その他の副作用：関連する 記載なし	性・年齢調整 ハザード比 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td> <td>3.64 (1.00-13.23)</td> <td>2.94 (1.30-6.67)</td> <td>2.99 (1.40-6.40)</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	調整ハザード比 (95% CI)	3.64 (1.00-13.23)	2.94 (1.30-6.67)	2.99 (1.40-6.40)	発現率 (/1000人月) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>解析1回目</th> <th>解析2回目</th> <th>解析3回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td> <td>301</td> <td>543</td> <td>604</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>1496</td> <td>1534</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td> <td>32.61</td> <td>25.34</td> <td>25.30</td> </tr> <tr> <td>対照群</td> <td>8.78</td> <td>8.67</td> <td>8.52</td> </tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	301	543	604	対照群	1496	1534	1563	発現率 曝露群	32.61	25.34	25.30	対照群	8.78	8.67	8.52
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
調整ハザード比 (95% CI)	3.64 (1.00-13.23)	2.94 (1.30-6.67)	2.99 (1.40-6.40)																																				
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																				
患者数 曝露群	301	543	604																																				
対照群	1496	1534	1563																																				
発現率 曝露群	32.61	25.34	25.30																																				
対照群	8.78	8.67	8.52																																				

※3 回目のサブグループ 2（サブグループ 2 において推定値が得られなかった場合は、全体集団又はサブグループ 1）を対象とした解析において、白血球関連及び血小板に関するアウトカムについては性・年齢調整ハザード比の点推定値が 0.90 以上、ヘモグロビンに関するアウトカムについては性・年齢調整ハザード比の点推定値が 1.50 以上のアウトカムに関するサブグループ 2 における性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移を示している。

※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

図 4-1 その他に関するアウトカムの性・年齢調整ハザード比に関するフォレストプロット（対照群：ペラミビル）



※性・年齢調整ハザード比の推定値が得られなかった場合は、結果を記載していない。

別添

MID-NET®を用いた調査結果の概要
(2023 年 6 月時点報告)

2023 年 6 月 28 日

調査・研究の名称： MID-NET®を用いたチキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）による臨床検査値異常のリスク評価（シグナル検出）②

調査対象品目： 曝露群：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）、対照群：ペラミビル水和物

調査目的： チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）処方後の臨床検査値異常の発現頻度をペラミビル水和物処方後の臨床検査値異常の発現頻度と比較する。

データソース： MID-NET®

＜データ期間＞

1 回目：2016 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日

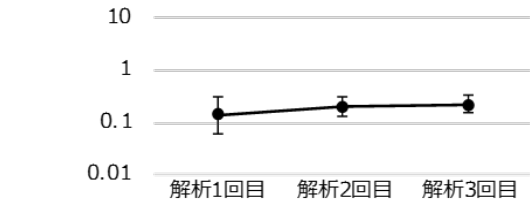
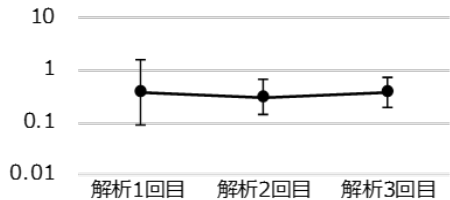
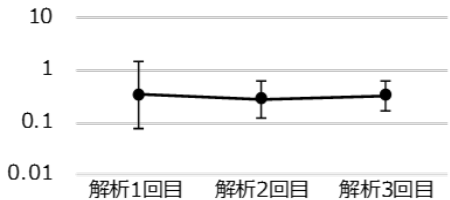
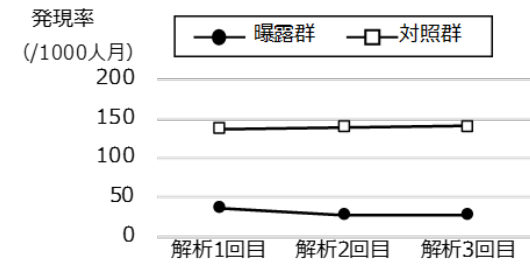
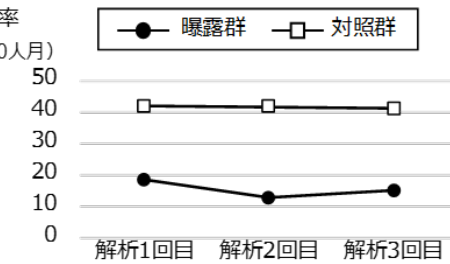
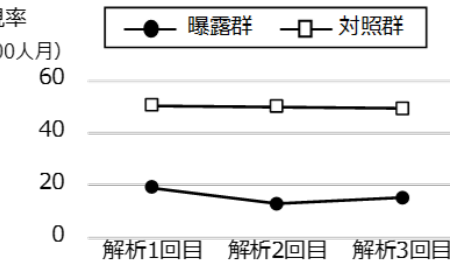
2 回目：2016 年 1 月 1 日～2023 年 2 月 28 日

3 回目：2016 年 1 月 1 日～2023 年 5 月 10 日

性・年齢調整ハザード比及び発現率の推移

(曝露群：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）・シルガビマブ（遺伝子組換え）、対照群：ペラミビル水和物）

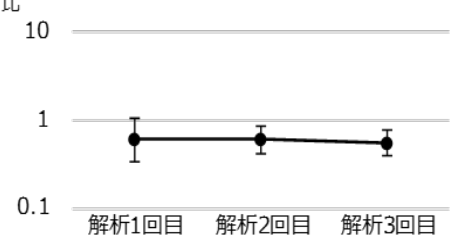
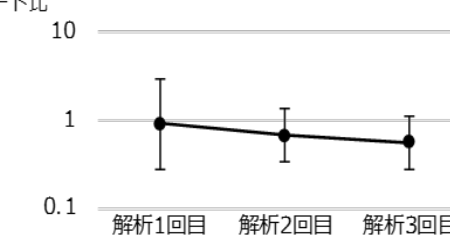
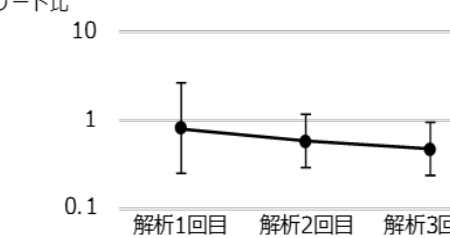
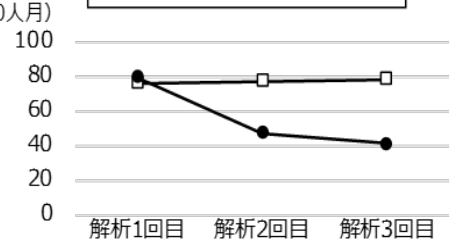
アウトカム：AST 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.14 0.20 0.22 (95% CI) (0.06-0.32) (0.13-0.31) (0.15-0.33)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.38 0.31 0.38 (95% CI) (0.09-1.57) (0.14-0.69) (0.20-0.73)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.35 0.28 0.33 (95% CI) (0.08-1.44) (0.12-0.61) (0.17-0.64)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 36.53 27.50 28.01 対照群 137.98 139.88 140.97	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 18.46 12.52 14.83 対照群 41.86 41.62 41.12	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 18.99 12.72 15.07 対照群 50.37 49.89 49.29

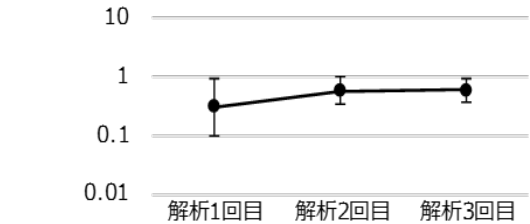
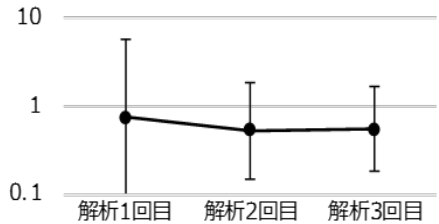
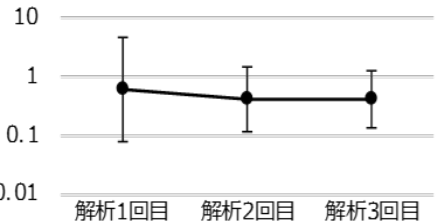
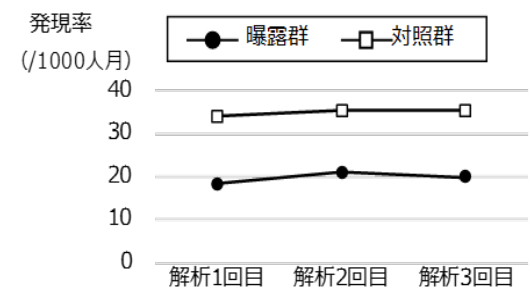
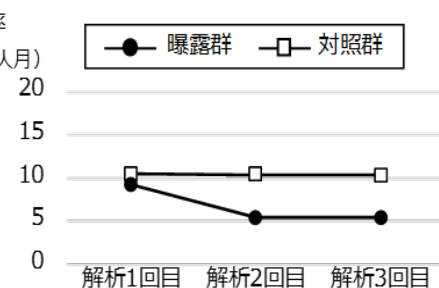
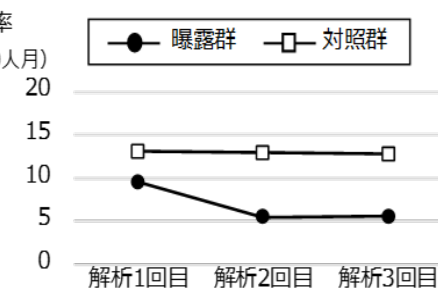
アウトカム：AST 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.15 0.22 0.23 (95% CI) (0.05-0.47) (0.12-0.40) (0.13-0.40)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.44 0.44 0.51 (95% CI) (0.06-3.26) (0.15-1.29) (0.21-1.26)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.40 0.39 0.44 (95% CI) (0.05-3.00) (0.13-1.15) (0.17-1.10)
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 18.24 14.33 13.90 対照群 65.63 66.72 67.43	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 9.22 7.14 8.08 対照群 16.95 16.86 16.66	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 9.48 7.26 8.21 対照群 20.15 19.96 19.73

アウトカム：ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.60 0.60 0.55 (95% CI) (0.34-1.07) (0.42-0.86) (0.39-0.77)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.92 0.68 0.56 (95% CI) (0.28-3.00) (0.34-1.38) (0.28-1.10)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.81 0.58 0.47 (95% CI) (0.25-2.67) (0.29-1.19) (0.24-0.94)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 80.28 47.82 41.52 対照群 76.83 77.80 79.19	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 27.85 17.93 14.86 対照群 27.61 27.46 27.95	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 28.65 18.22 15.10 対照群 33.50 33.19 33.81

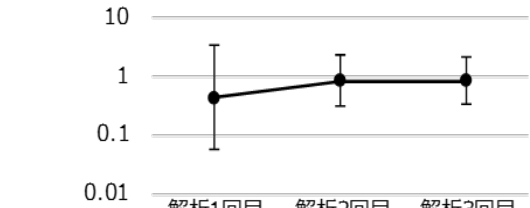
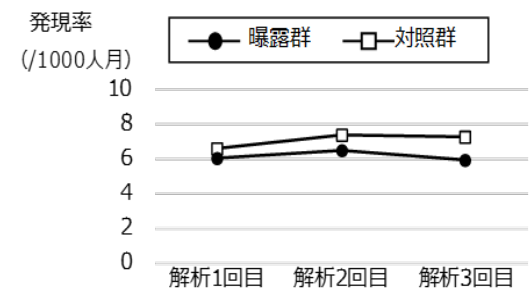
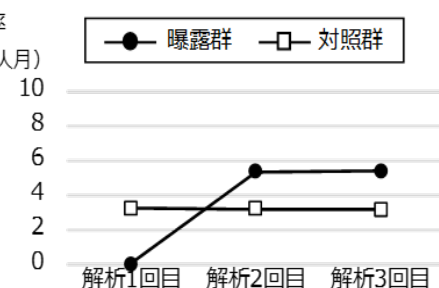
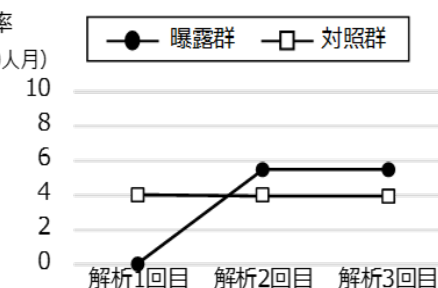
アウトカム：ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.31 0.58 0.60 (95% CI) (0.10-0.97) (0.34-0.99) (0.37-0.97)	 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.74 0.53 0.54 (95% CI) (0.10-5.70) (0.15-1.85) (0.18-1.67)	 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.62 0.42 0.43 (95% CI) (0.08-4.77) (0.12-1.49) (0.14-1.33)
発現率	 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 18.24 20.95 19.97 対照群 34.13 35.48 35.36	 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 9.21 5.36 5.38 対照群 10.45 10.39 10.27	 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 9.48 5.44 5.47 対照群 13.04 12.92 12.76

アウトカム：ALP 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.22 0.33 0.34 (95% CI) (0.10-0.50) (0.21-0.52) (0.23-0.52)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.16 0.23 0.22 (95% CI) (0.04-0.65) (0.10-0.50) (0.11-0.47)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.12 0.17 0.16 (95% CI) (0.03-0.48) (0.08-0.37) (0.08-0.34)
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 36.24 26.22 25.00 対照群 69.90 73.63 75.21	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 18.38 12.54 10.79 対照群 43.72 46.83 47.16	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 18.91 12.74 10.97 対照群 50.62 53.32 53.79

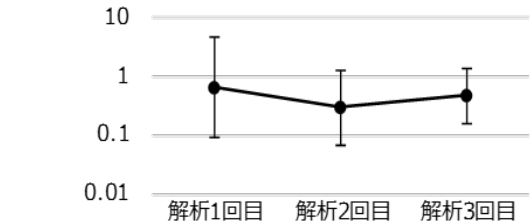
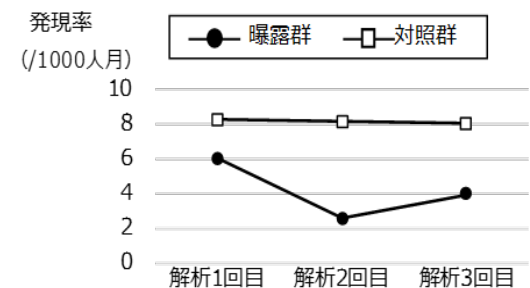
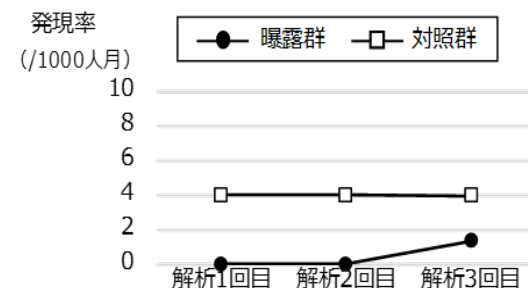
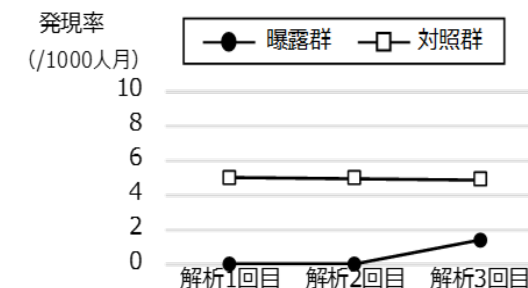
アウトカム：ALP 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.45 0.87 0.87 (95% CI) (0.06-3.44) (0.32-2.34) (0.35-2.20)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 6.02 6.48 5.93 対照群 6.62 7.38 7.27	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 0 5.34 5.37 対照群 3.20 3.18 3.15	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 0 5.43 5.46 対照群 3.99 3.95 3.91

アウトカム：T-Bil 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.22 0.50 0.57 (95% CI) (0.05-0.91) (0.27-0.92) (0.34-0.97)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 算出不可 0.95 0.87 (95% CI) 算出不可 (0.30-3.02) (0.30-2.55)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 算出不可 0.80 0.72 (95% CI) 算出不可 (0.25-2.57) (0.25-2.14)
発現率	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 12.04 15.60 16.88 対照群 32.02 31.69 32.03	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 0 7.13 6.72 対照群 8.01 7.97 7.88	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 0 7.25 6.83 対照群 9.99 9.90 9.79

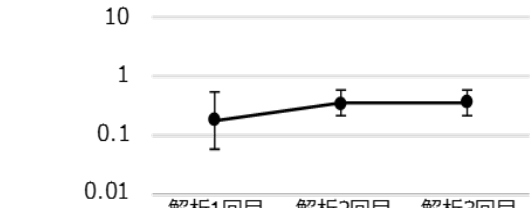
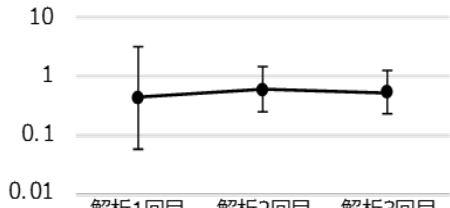
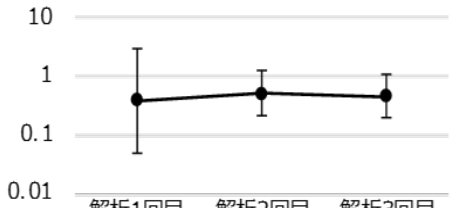
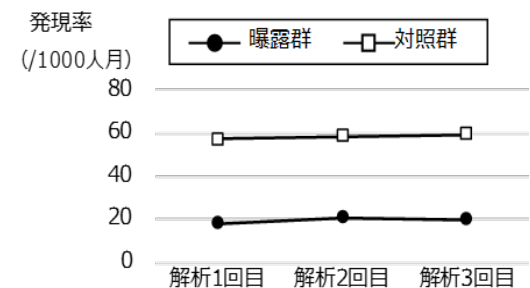
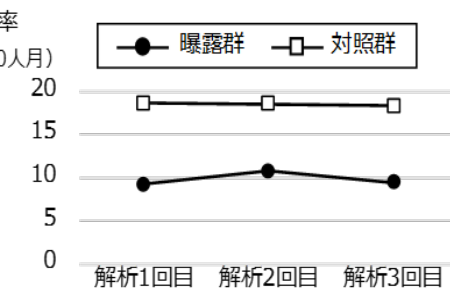
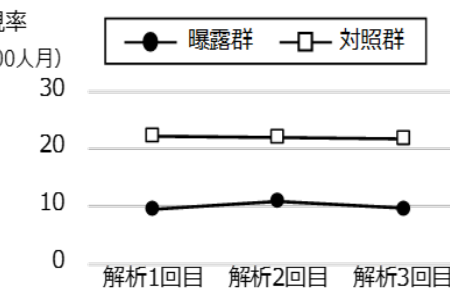
アウトカム：T-Bil 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.65 0.30 0.48 (95% CI) (0.09-4.92) (0.07-1.28) (0.16-1.40)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 算出不可 算出不可 0.27 (95% CI) 算出不可 算出不可 (0.03-2.41)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 算出不可 算出不可 0.24 (95% CI) 算出不可 算出不可 (0.03-2.13)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 6.02 2.59 3.95 対照群 8.27 8.18 8.06	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 0 0 1.34 対照群 4.00 3.97 3.93	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 0 0 1.36 対照群 4.98 4.93 4.88

アウトカム：AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加（Hy's Law の定義参考）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.36 0.35 0.47 (95% CI) (0.05-2.65) (0.10-1.14) (0.18-1.21)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 算出不可 0.93 1.35 (95% CI) 算出不可 (0.18-4.78) (0.36-5.03)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 算出不可 0.76 1.05 (95% CI) 算出不可 (0.14-3.96) (0.28-3.96)
発現率	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 6.02 3.89 4.94 対照群 11.61 11.50 11.32	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 0 3.57 5.38 対照群 4.00 3.98 3.93	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 0 3.62 5.46 対照群 4.98 4.94 4.88

アウトカム：AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.18 0.35 0.36 (95% CI) (0.06-0.55) (0.21-0.59) (0.22-0.57)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.44 0.60 0.54 (95% CI) (0.06-3.27) (0.25-1.49) (0.23-1.26)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.40 0.52 0.46 (95% CI) (0.05-3.01) (0.21-1.30) (0.20-1.09)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 18.24 20.90 19.95 対照群 57.49 58.64 59.42	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 9.22 10.72 9.43 対照群 18.59 18.48 18.27	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 9.48 10.89 9.58 対照群 22.20 21.99 21.73

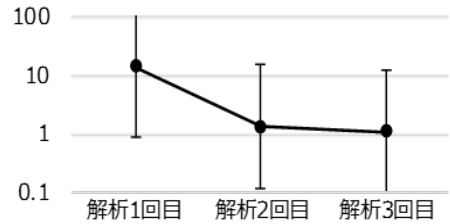
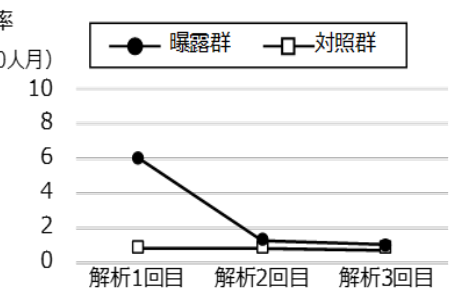
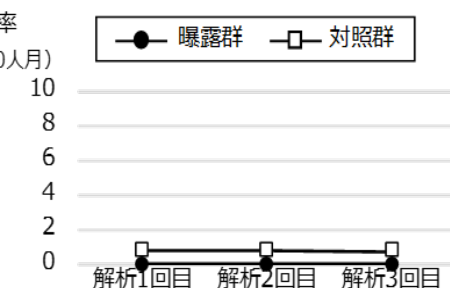
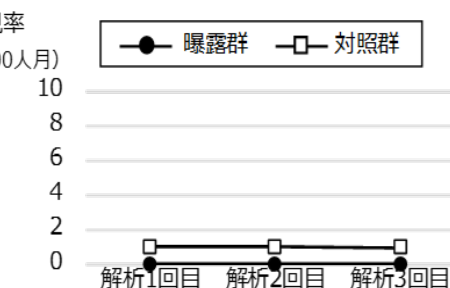
アウトカム：AST 及び ALT 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.36 0.39 0.39 (95% CI) (0.11-1.16) (0.19-0.78) (0.21-0.74)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 0.85 0.62 0.64 (95% CI) (0.11-6.63) (0.17-2.24) (0.20-2.03)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 0.73 0.51 0.52 (95% CI) (0.09-5.70) (0.14-1.84) (0.16-1.64)
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 18.24 11.72 10.91 対照群 28.56 29.96 29.92	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 9.21 5.36 5.38 対照群 8.83 8.78 8.68	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 9.48 5.44 5.47 対照群 11.02 10.92 10.79

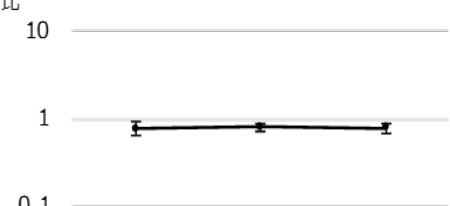
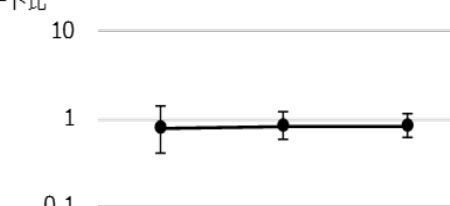
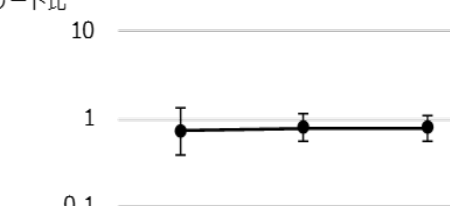
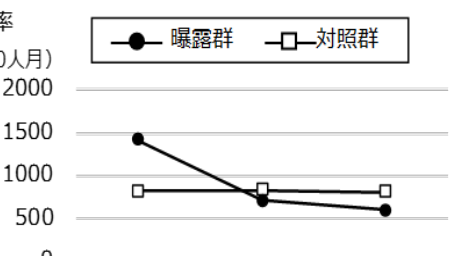
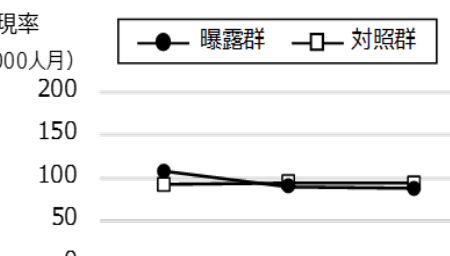
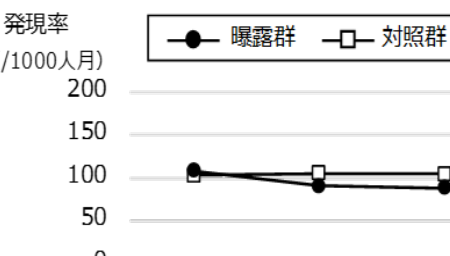
アウトカム：ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.87 1.48 1.30 (95% CI) (0.11-6.88) (0.51-4.25) (0.49-3.47)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 6.02 6.48 5.93 対照群 4.55 4.50 4.83	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 356 685 743 対照群 1340 1369 1384 発現率 曝露群 0 3.56 4.03 対照群 1.60 1.59 1.57	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 348 672 729 対照群 1065 1087 1100 発現率 曝露群 0 3.62 4.09 対照群 1.99 1.97 1.95

アウトカム：ALP、T-Bil 及び γ -GTP 増加（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)																																																												
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>解析1回目</th><th>解析2回目</th><th>解析3回目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td><td>499</td><td>921</td><td>1013</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>2639</td><td>2707</td><td>2746</td></tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td><td>14.25 (0.88-231.66)</td><td>1.36 (0.12-15.43)</td><td>1.10 (0.10-12.39)</td></tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	調整ハザード比 (95% CI)	14.25 (0.88-231.66)	1.36 (0.12-15.43)	1.10 (0.10-12.39)	性・年齢調整 ハザード比  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>解析1回目</th><th>解析2回目</th><th>解析3回目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td><td>356</td><td>685</td><td>743</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>1340</td><td>1369</td><td>1384</td></tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td><td>算出不可</td><td>算出不可</td><td>算出不可</td></tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	性・年齢調整 ハザード比  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>解析1回目</th><th>解析2回目</th><th>解析3回目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td><td>348</td><td>672</td><td>729</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>1065</td><td>1087</td><td>1100</td></tr> <tr> <td>調整ハザード比 (95% CI)</td><td>算出不可</td><td>算出不可</td><td>算出不可</td></tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可												
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																																												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																												
対照群	2639	2707	2746																																																												
調整ハザード比 (95% CI)	14.25 (0.88-231.66)	1.36 (0.12-15.43)	1.10 (0.10-12.39)																																																												
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																																												
患者数 曝露群	356	685	743																																																												
対照群	1340	1369	1384																																																												
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																												
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																																												
患者数 曝露群	348	672	729																																																												
対照群	1065	1087	1100																																																												
調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可																																																												
発現率	発現率 (/1000人月)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>解析1回目</th><th>解析2回目</th><th>解析3回目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td><td>499</td><td>921</td><td>1013</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>2639</td><td>2707</td><td>2746</td></tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td><td>6.02</td><td>1.29</td><td>0.99</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>0.82</td><td>0.82</td><td>0.80</td></tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	499	921	1013	対照群	2639	2707	2746	発現率 曝露群	6.02	1.29	0.99	対照群	0.82	0.82	0.80	発現率 (/1000人月)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>解析1回目</th><th>解析2回目</th><th>解析3回目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td><td>356</td><td>685</td><td>743</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>1340</td><td>1369</td><td>1384</td></tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>0.80</td><td>0.79</td><td>0.78</td></tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	356	685	743	対照群	1340	1369	1384	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0.80	0.79	0.78	発現率 (/1000人月)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>解析1回目</th><th>解析2回目</th><th>解析3回目</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数 曝露群</td><td>348</td><td>672</td><td>729</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>1065</td><td>1087</td><td>1100</td></tr> <tr> <td>発現率 曝露群</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr> <td>対照群</td><td>0.99</td><td>0.99</td><td>0.97</td></tr> </tbody> </table>		解析1回目	解析2回目	解析3回目	患者数 曝露群	348	672	729	対照群	1065	1087	1100	発現率 曝露群	0	0	0	対照群	0.99	0.99	0.97
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																																												
患者数 曝露群	499	921	1013																																																												
対照群	2639	2707	2746																																																												
発現率 曝露群	6.02	1.29	0.99																																																												
対照群	0.82	0.82	0.80																																																												
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																																												
患者数 曝露群	356	685	743																																																												
対照群	1340	1369	1384																																																												
発現率 曝露群	0	0	0																																																												
対照群	0.80	0.79	0.78																																																												
	解析1回目	解析2回目	解析3回目																																																												
患者数 曝露群	348	672	729																																																												
対照群	1065	1087	1100																																																												
発現率 曝露群	0	0	0																																																												
対照群	0.99	0.99	0.97																																																												

アウトカム：eGFR 低下（60 未満）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.78 0.81 0.79 (95% CI) (0.67-0.92) (0.73-0.91) (0.70-0.88)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 調整ハザード比 0.79 0.84 0.84 (95% CI) (0.42-1.46) (0.59-1.20) (0.61-1.17)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 調整ハザード比 0.74 0.79 0.79 (95% CI) (0.40-1.38) (0.55-1.13) (0.57-1.10)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 1418.27 713.93 604.17 対照群 829.74 833.61 825.36	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 発現率 曝露群 107.45 90.00 87.41 対照群 92.20 94.08 93.83	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 発現率 曝露群 108.35 90.59 88.10 対照群 103.08 104.82 104.39

アウトカム：eGFR 低下（30 未満）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.32 0.30 0.28 (95% CI) (0.20-0.51) (0.21-0.41) (0.21-0.39)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 117.73 52.16 43.94 対照群 177.40 178.92 177.43	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 13.32 13.16 13.61	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 15.04 14.80 15.28

アウトカム：SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン* 急性腎障害病期 1 参考）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.31 0.29 0.28 (95% CI) (0.15-0.66) (0.19-0.45) (0.19-0.41)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 調整ハザード比 0.43 0.33 0.33 (95% CI) (0.14-1.38) (0.16-0.70) (0.17-0.64)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 調整ハザード比 0.41 0.31 0.31 (95% CI) (0.13-1.29) (0.15-0.65) (0.16-0.60)
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 42.65 30.08 27.93 対照群 108.48 109.14 108.29	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 発現率 曝露群 28.62 17.55 16.98 対照群 50.20 49.57 50.08	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 発現率 曝露群 28.85 17.66 17.11 対照群 55.96 55.05 55.56

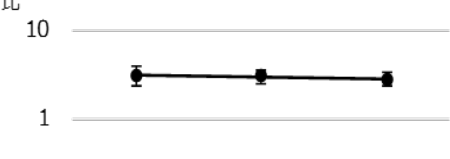
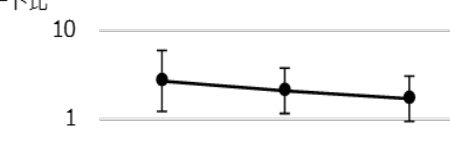
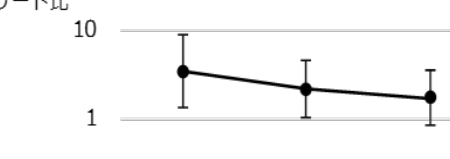
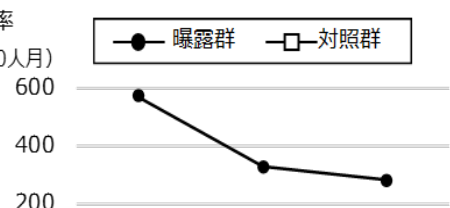
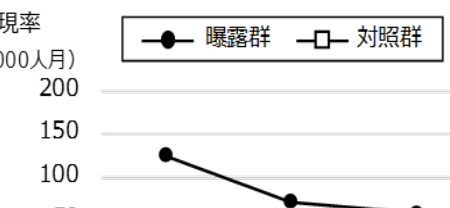
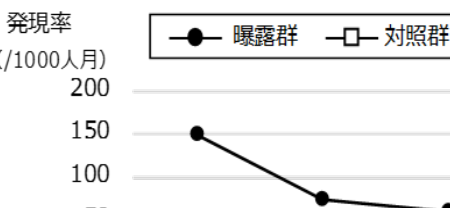
* 急性腎障害のための KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）診療ガイドライン

アウトカム：SCr 上昇（KDIGO 診療ガイドライン* 急性腎障害病期 3 参考）

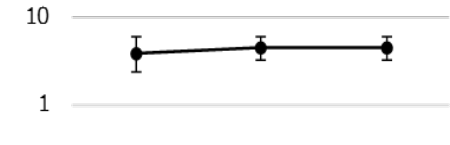
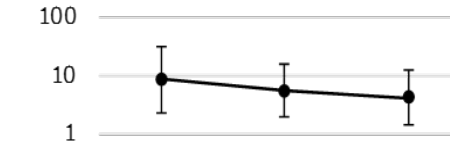
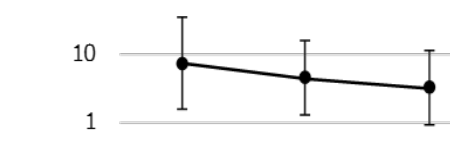
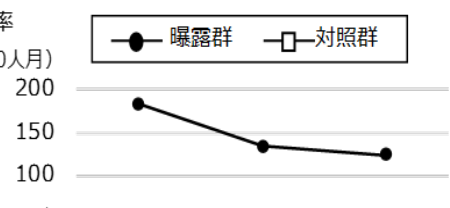
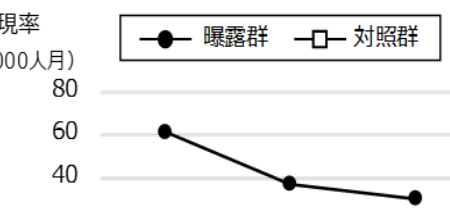
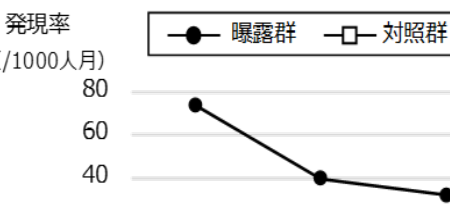
	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.15 0.15 0.13 (95% CI) (0.04-0.59) (0.06-0.37) (0.05-0.31)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 12.09 6.49 4.95 対照群 42.57 42.97 43.15	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 308 533 593 対照群 1568 1621 1653 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 9.11 9.00 9.52	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 303 527 586 対照群 1386 1436 1468 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 10.28 10.12 10.69

* 急性腎障害のための KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）診療ガイドライン

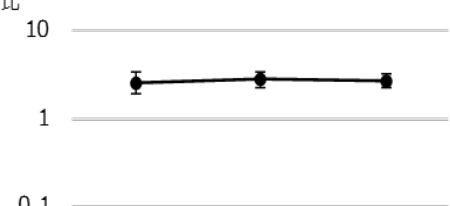
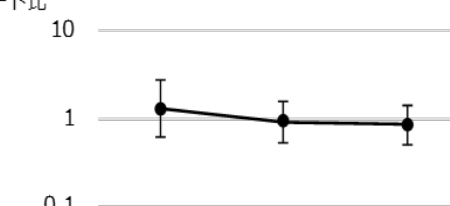
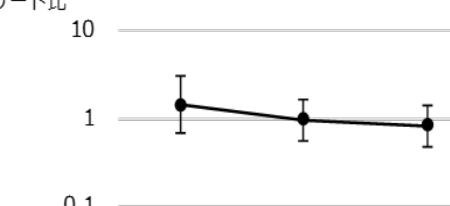
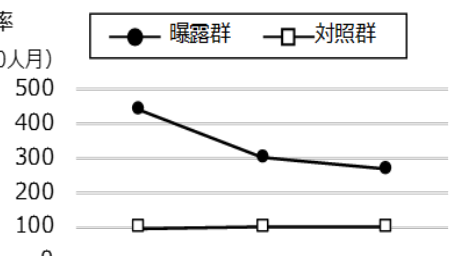
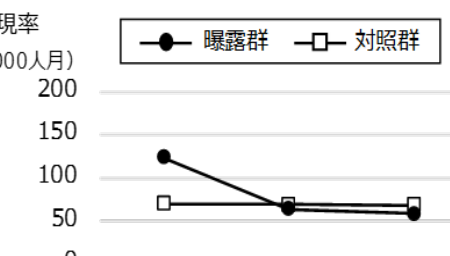
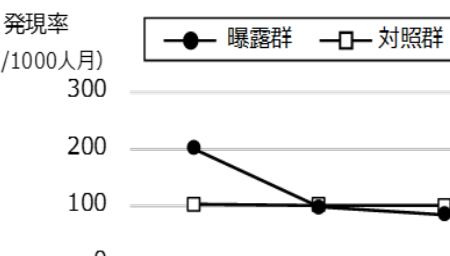
アウトカム：白血球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 3.16 3.07 2.86 (95% CI) (2.43-4.09) (2.55-3.71) (2.39-3.43)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 2.75 2.13 1.71 (95% CI) (1.23-6.18) (1.17-3.90) (0.94-3.11)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 3.48 2.21 1.74 (95% CI) (1.33-9.10) (1.05-4.65) (0.84-3.60)
発現率	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 575.22 327.89 282.52 対照群 98.23 100.43 100.59	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 124.87 71.32 58.38 対照群 33.22 33.06 32.51	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 149.82 74.55 60.16 対照群 35.23 34.94 34.37

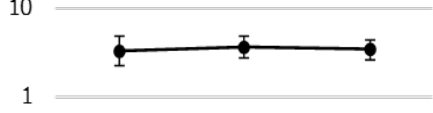
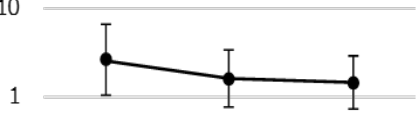
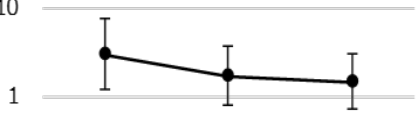
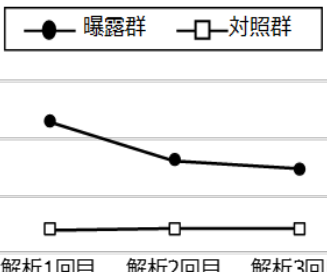
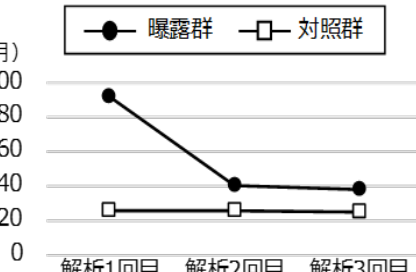
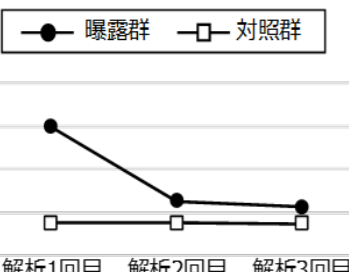
アウトカム：白血球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 3.84 4.56 4.52 (95% CI) (2.45-6.04) (3.34-6.23) (3.35-6.08)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 8.63 5.53 4.20 (95% CI) (2.25-33.09)(1.89-16.19)(1.44-12.30)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 7.28 4.50 3.23 (95% CI) (1.58-33.51)(1.32-15.36)(0.95-11.04)
発現率	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 183.89 133.82 124.74 対照群 28.17 28.31 28.28	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 61.37 37.02 30.22 対照群 6.76 6.73 6.62	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 73.64 39.69 31.76 対照群 9.18 9.11 8.96

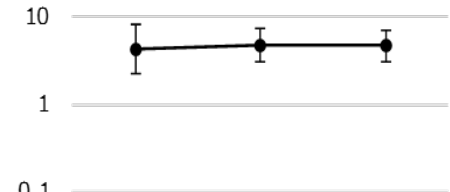
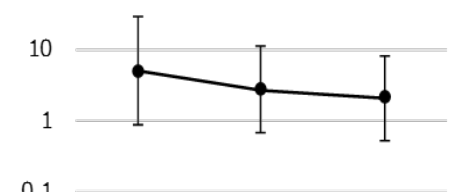
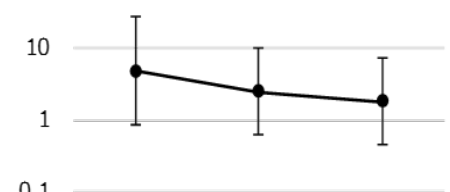
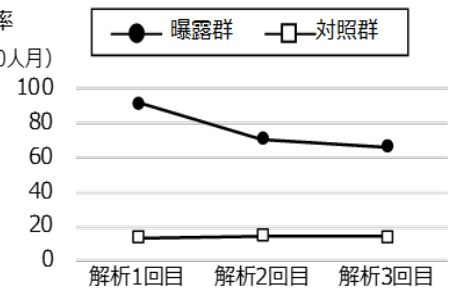
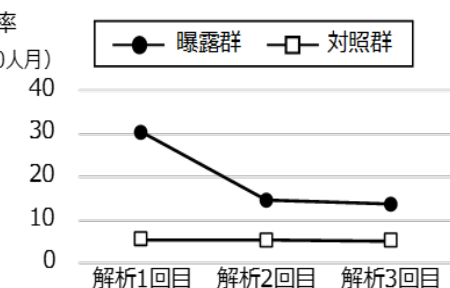
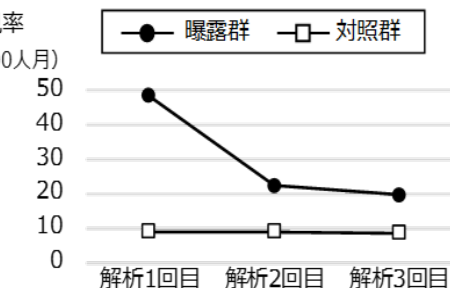
アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 2.56 2.82 2.67 (95% CI) (1.94-3.39) (2.33-3.40) (2.23-3.19)	 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 1.29 0.93 0.85 (95% CI) (0.61-2.73) (0.54-1.62) (0.51-1.43)	 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 1.45 0.97 0.84 (95% CI) (0.68-3.10) (0.55-1.70) (0.49-1.44)
発現率	 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 446.34 306.32 272.32 対照群 102.02 103.71 103.78	 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 123.86 63.67 58.40 対照群 69.42 69.08 67.92	 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 200.91 99.11 85.49 対照群 103.29 102.41 100.67

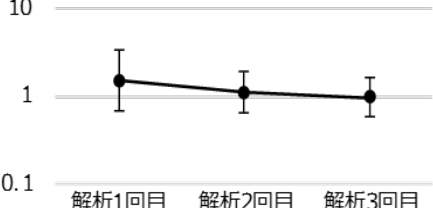
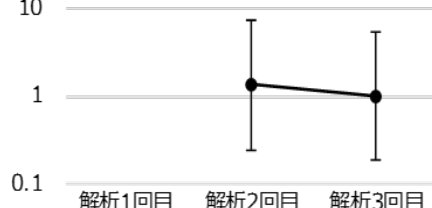
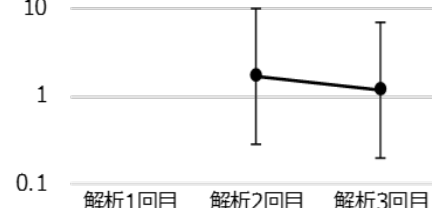
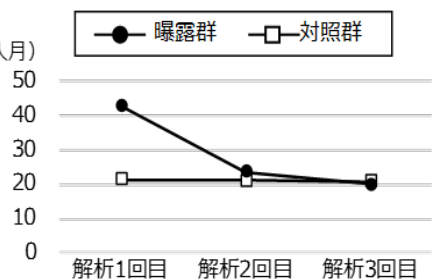
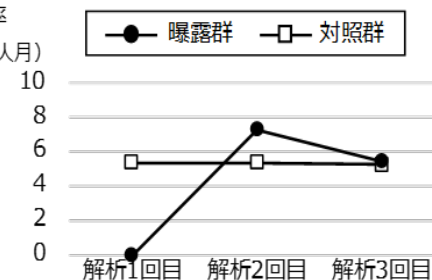
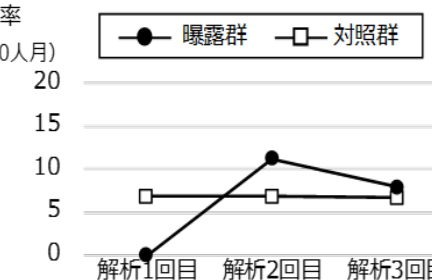
アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 3.31 3.70 3.49 (95% CI) (2.24-4.90) (2.83-4.84) (2.70-4.51)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 2.63 1.60 1.45 (95% CI) (1.04-6.64) (0.76-3.36) (0.72-2.95)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 3.08 1.74 1.50 (95% CI) (1.19-7.97) (0.81-3.76) (0.72-3.12)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 229.48 162.56 146.19 対照群 41.67 42.54 42.71	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 92.37 40.67 38.53 対照群 26.12 25.99 25.57	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 149.33 62.85 56.13 対照群 37.60 37.29 36.69

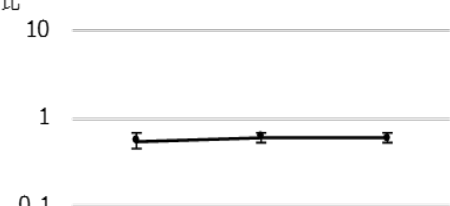
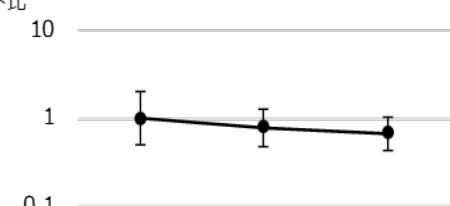
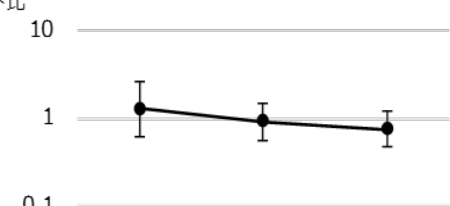
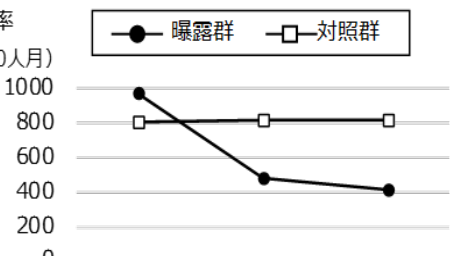
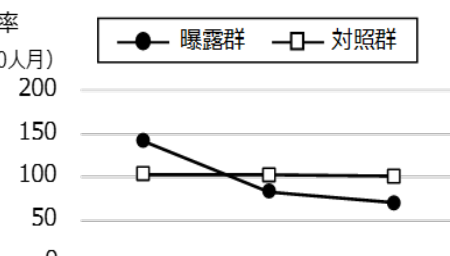
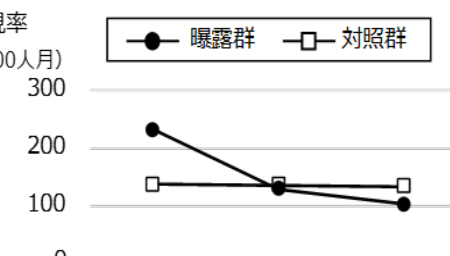
アウトカム：好中球減少（CTCAE Grade 4）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 4.32 4.81 4.75 (95% CI) (2.30-8.10) (3.14-7.38) (3.15-7.17)	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 5.03 2.74 2.10 (95% CI) (0.89-28.38)(0.69-10.97) (0.53-8.40)	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 4.80 2.49 1.83 (95% CI) (0.85-27.17) (0.62-9.99) (0.46-7.31)
発現率	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 91.92 71.01 66.52 対照群 14.15 14.42 14.20	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 30.32 14.62 13.60 対照群 5.41 5.38 5.30	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 48.54 22.45 19.71 対照群 9.20 9.13 8.98

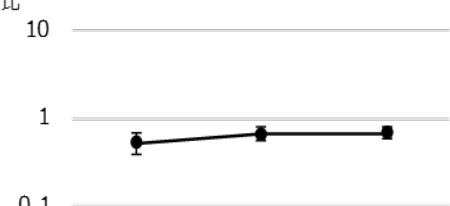
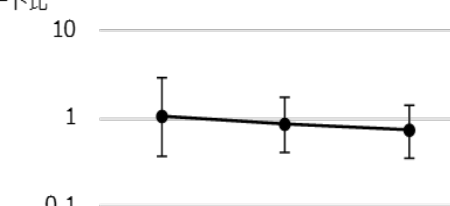
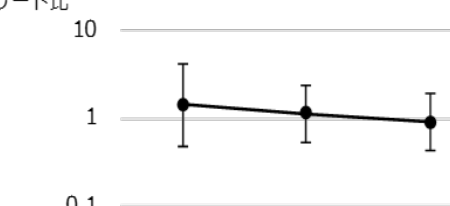
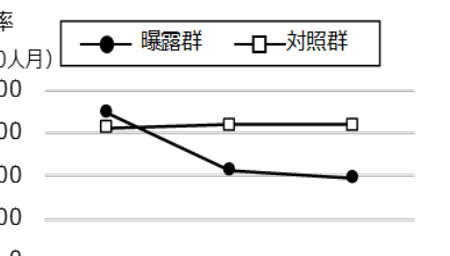
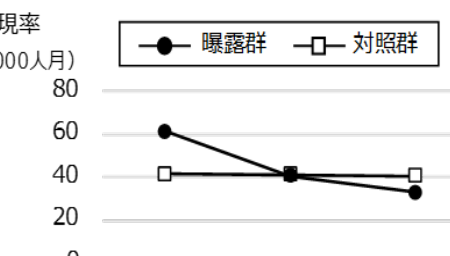
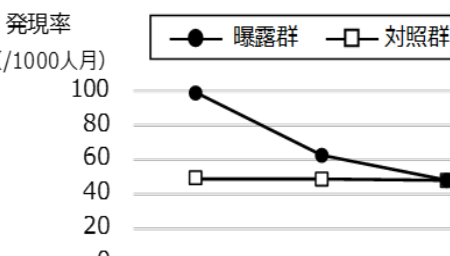
アウトカム：好酸球増加

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 1.54 1.11 0.99 (95% CI) (0.69-3.45) (0.65-1.91) (0.59-1.67)	性・年齢調整 ハザード比  患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 算出不可 1.38 1.01 (95% CI) 算出不可 (0.25-7.52) (0.19-5.53)	性・年齢調整 ハザード比  患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 算出不可 1.71 1.20 (95% CI) 算出不可 (0.28-10.21) (0.20-7.19)
発現率	発現率 (/1000人月)  患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 42.67 23.70 20.04 対照群 21.27 21.06 20.73	発現率 (/1000人月)  患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 0 7.30 5.44 対照群 5.39 5.37 5.28	発現率 (/1000人月)  患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 0 11.20 7.88 対照群 6.86 6.80 6.69

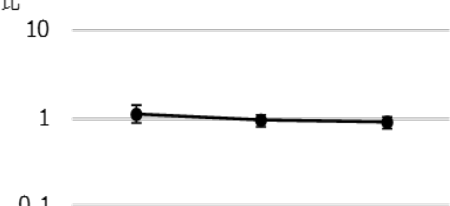
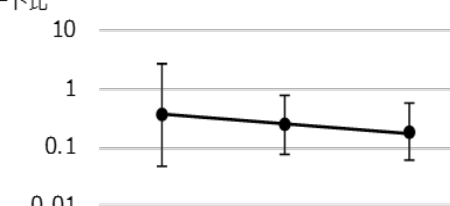
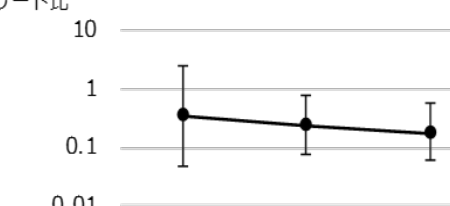
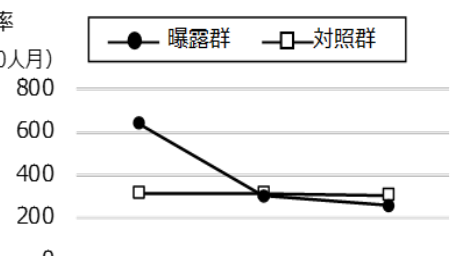
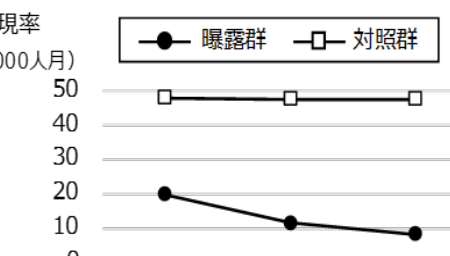
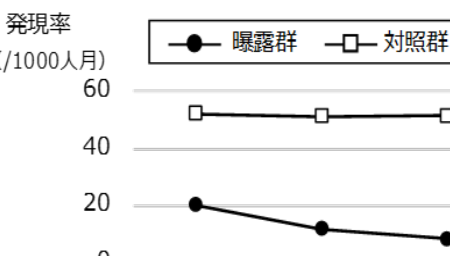
アウトカム：リンパ球減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.56 0.61 0.60 (95% CI) (0.46-0.68) (0.54-0.70) (0.53-0.68)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 1.01 0.79 0.68 (95% CI) (0.50-2.02) (0.49-1.28) (0.43-1.07)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 1.29 0.92 0.75 (95% CI) (0.63-2.62) (0.55-1.52) (0.47-1.22)
発現率	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 969.92 481.14 411.79 対照群 802.45 816.09 813.96	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 141.64 82.63 69.62 対照群 102.72 102.20 100.45	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 232.15 128.82 101.98 対照群 137.51 136.31 133.96

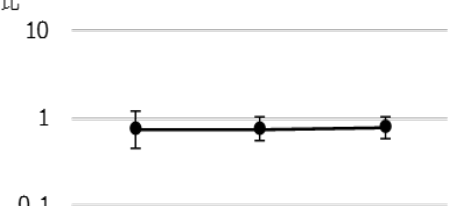
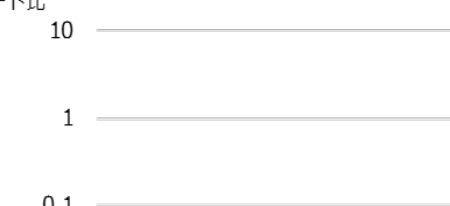
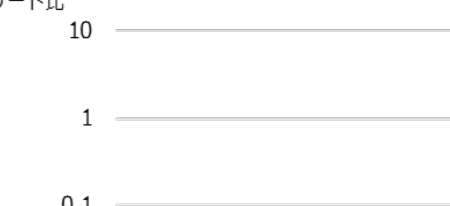
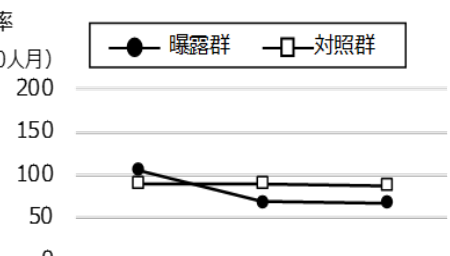
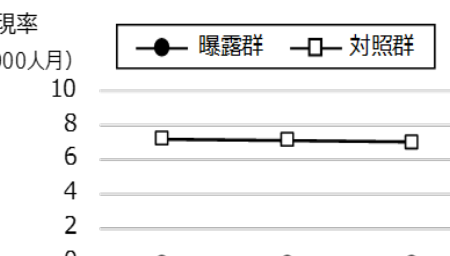
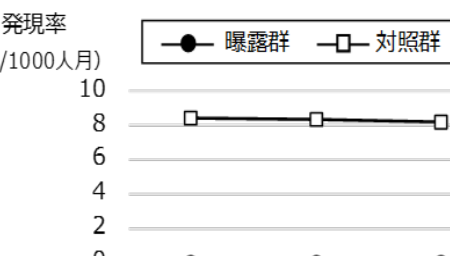
アウトカム：リンパ球減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.52 0.66 0.69 (95% CI) (0.39-0.69) (0.55-0.79) (0.58-0.81)	 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 調整ハザード比 1.05 0.87 0.73 (95% CI) (0.37-2.98) (0.42-1.78) (0.36-1.46)	 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 調整ハザード比 1.43 1.13 0.91 (95% CI) (0.49-4.21) (0.53-2.42) (0.44-1.90)
発現率	 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 349.31 213.76 196.22 対照群 314.37 321.12 320.37	 患者数 曝露群 206 340 372 対照群 822 840 852 発現率 曝露群 61.40 40.64 32.94 対照群 41.45 41.26 40.58	 患者数 曝露群 128 234 257 対照群 480 489 496 発現率 曝露群 99.06 62.78 47.94 対照群 49.34 48.93 48.14

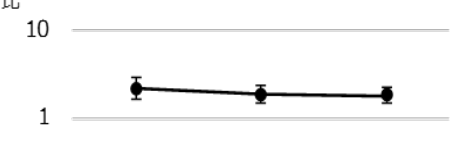
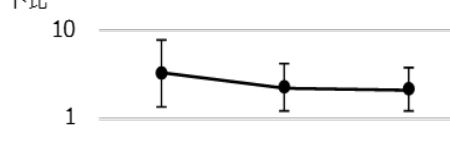
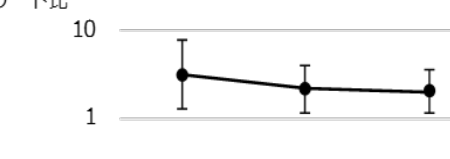
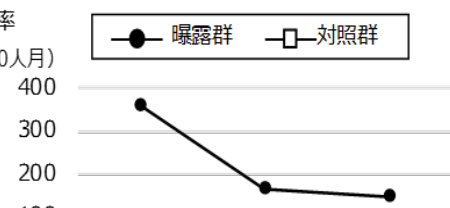
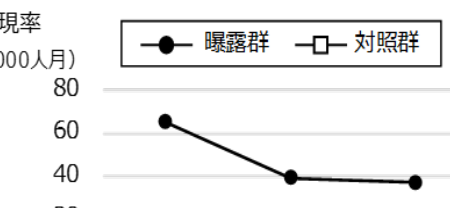
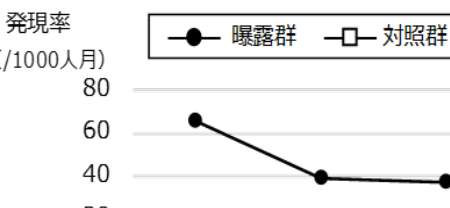
アウトカム：ヘモグロビン低下（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 1.11 0.96 0.91 (95% CI) (0.88-1.39) (0.81-1.12) (0.78-1.06)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281 調整ハザード比 0.37 0.25 0.18 (95% CI) (0.05-2.68) (0.08-0.80) (0.06-0.58)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096 調整ハザード比 0.36 0.24 0.18 (95% CI) (0.05-2.62) (0.08-0.79) (0.06-0.57)
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 641.10 302.63 257.30 対照群 313.58 313.87 310.99	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281 発現率 曝露群 19.87 11.71 8.37 対照群 48.12 47.67 47.80	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096 発現率 曝露群 20.21 11.84 8.48 対照群 52.10 51.37 51.50

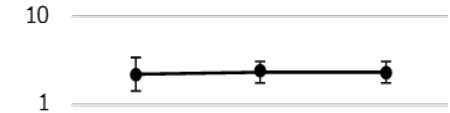
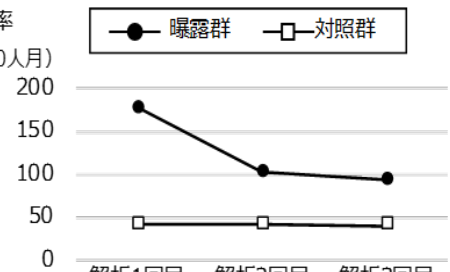
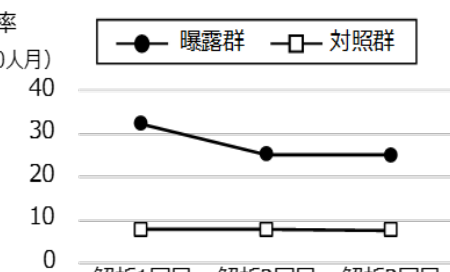
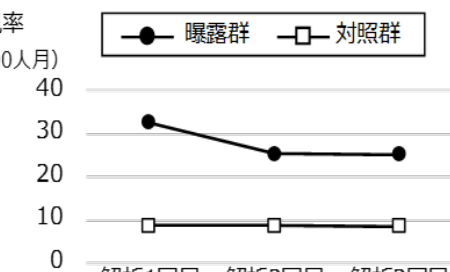
アウトカム：ヘモグロビン低下（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.76 0.76 0.80 (95% CI) (0.46-1.25) (0.56-1.04) (0.60-1.06)	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	性・年齢調整 ハザード比  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 105.41 68.86 67.10 対照群 90.15 89.66 88.68	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 185 330 369 対照群 1226 1261 1281 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 7.22 7.15 7.04	発現率 (/1000人月)  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 180 324 362 対照群 1044 1076 1096 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 8.45 8.33 8.19

アウトカム：血小板数減少（CTCAE Grade 2 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 2.21 1.88 1.84 (95% CI) (1.63-3.00) (1.50-2.37) (1.48-2.29)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 306 549 611 対照群 1678 1725 1757 調整ハザード比 3.27 2.26 2.12 (95% CI) (1.33-8.07) (1.23-4.17) (1.21-3.73)	 性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 301 543 604 対照群 1496 1534 1563 調整ハザード比 3.17 2.16 2.02 (95% CI) (1.28-7.85) (1.17-4.01) (1.14-3.56)
発現率	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 359.66 167.38 149.44 対照群 85.64 85.67 85.59	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 306 549 611 対照群 1678 1725 1757 発現率 曝露群 65.20 39.22 37.07 対照群 17.11 16.93 17.27	 発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 301 543 604 対照群 1496 1534 1563 発現率 曝露群 65.81 39.48 37.35 対照群 18.41 18.18 18.58

アウトカム：血小板数減少（CTCAE Grade 3 以上）

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 2.21 2.35 2.33 (95% CI) (1.45-3.39) (1.74-3.17) (1.75-3.09)	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 306 549 611 対照群 1678 1725 1757 調整ハザード比 3.94 3.19 3.27 (95% CI) (1.09-14.33) (1.40-7.23) (1.53-6.99)	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 301 543 604 対照群 1496 1534 1563 調整ハザード比 3.64 2.94 2.99 (95% CI) (1.00-13.23) (1.30-6.67) (1.40-6.40)
発現率	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 177.66 103.51 94.36 対照群 43.01 43.00 42.75	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 306 549 611 対照群 1678 1725 1757 発現率 曝露群 32.31 25.17 25.11 対照群 7.85 7.77 7.63	 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 301 543 604 対照群 1496 1534 1563 発現率 曝露群 32.61 25.34 25.30 対照群 8.78 8.67 8.52

アウトカム：SP-A 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 (0.01-0.57) (0.03-0.55)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 (0.03-1.93) (0.03-1.55)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 0.00 1.29 1.97 対照群 17.09 16.92 16.66	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 発現率 曝露群 0 1.33 1.01 対照群 5.63 5.57 5.49	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

アウトカム：SP-D 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 (95% CI) 0.21 (0.03-1.51) 0.37 (0.14-0.92) 0.36 (0.16-0.85)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 6.01 6.49 5.94 対照群 18.36 18.17 17.89	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 5.19 5.14 5.06	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

アウトカム：KL-6 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.62 0.67 0.59 (95% CI) (0.29-1.34) (0.41-1.08) (0.37-0.95)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 調整ハザード比 1.04 0.78 0.62 (95% CI) (0.24-4.45) (0.29-2.06) (0.23-1.64)	性・年齢調整 ハザード比 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 調整ハザード比 算出不可 算出不可 算出不可 (95% CI)
発現率	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 42.71 26.18 21.00 対照群 39.08 39.95 39.34	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 発現率 曝露群 12.42 6.66 5.08 対照群 9.11 9.02 8.89	発現率 (/1000人月) 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

アウトカム：SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.56 0.60 0.53 (95% CI) (0.27-1.16) (0.38-0.95) (0.34-0.84)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 調整ハザード比 0.65 0.50 0.40 (95% CI) (0.16-2.72) (0.20-1.30) (0.16-1.04)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 調整ハザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 48.83 28.86 23.04 対照群 47.92 48.71 47.96	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 484 894 984 対照群 2529 2593 2632 発現率 曝露群 12.42 6.66 5.08 対照群 13.94 13.80 13.59	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0 発現率 曝露群 0 0 0 対照群 0 0 0

アウトカム：ナトリウム低下

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内又は欠測の集団 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の集団 (サブグループ 2)
性・年齢調整 ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 調整ハザード比 0.13 0.16 0.15 (95% CI) (0.09-0.21) (0.12-0.20) (0.12-0.20)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 476 874 963 対照群 1939 1988 2011 調整ハザード比 0.27 0.24 0.24 (95% CI) (0.13-0.57) (0.15-0.36) (0.17-0.36)	性・年齢調整 ハザード比 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 468 861 947 対照群 1750 1796 1819 調整ハザード比 0.25 0.22 0.23 (95% CI) (0.12-0.54) (0.14-0.34) (0.16-0.34)
発現率	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 499 921 1013 対照群 2639 2707 2746 発現率 曝露群 130.53 72.77 63.75 対照群 503.97 511.61 512.69	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 476 874 963 対照群 1939 1988 2011 発現率 曝露群 44.44 31.59 31.52 対照群 138.92 139.50 137.93	発現率 (/1000人月) 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 468 861 947 対照群 1750 1796 1819 発現率 曝露群 44.85 31.91 31.93 対照群 154.16 154.37 152.46