# MID-NET<sup>®</sup>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

	2023年6月28日
調査・研究の名	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)
称	による臨床検査値異常のリスク評価(シグナル検出)①
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、「エバシェ
	ルド」)
調査目的	エバシェルド処方後の臨床検査値異常の発現頻度をイムデビマブ (遺伝子組換え)・
	カシリビマブ(遺伝子組換え)*1(以下、「ロナプリーブ」)処方後の臨床検査値異常
	の発現頻度と比較する。
	*1 本調査で対象とする臨床検査値異常に関するロナプリーブのリスクは明らかではないものの、
	2023 年 6 月 15 日時点のロナプリーブ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
	値異常に関連する情報は記載されていない。
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 (エバシェルド) 又は対照医薬品 (ロナプリーブ) が新規
	処方 *2された患者 (ただし、初回処方日にエバシェルド及びロナプリーブの両方が処
	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(エバシェルド群)と対照群(ロナプリーブ群)に分類した。
	*2 エバシェルド又はロナプリーブの初回処方日前の 90 日間にエバシェルド又はロナプリーブの
	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\*4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
- \*4 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、MID-NET®の利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、対照医薬品であるロナプリーブ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、サ

ブグループ 2 を対象とした解析において、AST 増加(CTCAE Grade 2 以上: サブグループ 2)に関する性・年齢調整ハザード比の点推定値は 1.60 であった(図 1-1)。

• AST 増加(CTCAE Grade 2以上)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わずかに増加したが、95%信頼区間の幅は広く変化が認められなかった(図1-2)。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1.00を下回っていた(図2-1)。

#### ■ 血液に関する結果

< 白血球関連及び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1.00を下回っていた(図3-1)。

#### <血小板の評価>

- 3回目の全体集団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 2.46 及び 2.09 であり、そのうち血小板数減少(CTCAE Grade 2以上:全体集団)については 95%信頼区間の下限が 1.00を超えていた(図 3-1)。
- 血小板数減少について、より重症の指標である血小板数減少(CTCAE Grade 3以上)は、サブグループ2を対象とした1回目から3回目にかけて、アウトカムの発現は曝露群のみに認められたため性・年齢調整ハザード比は算出できなかったが、曝露群の発現率は減少傾向ではあったものの対照群よりも高値で推移した(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、サブグループ2での発現率は減少傾向ではあったものの対照群よりも高値で推移した(図3-2)。

## ■ その他に関する結果

<間質性肺炎バイオマーカ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

エバシェルド処方患者において、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、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:ロナプリーブ)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内 又は欠測の患者(サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内の 患者(サブグループ 2)
アウトカム	曝露群:1,016人、対照群:152人	曝露群:746人、対照群:98人	曝露群:732人、対照群:86人
	←対照群高 曝露群高→	←対照群高 曝露群高→	←対照群高 曝露群高→
AST 增加(CTCAE Grade 2 以上)	0.53	1.74	1.60
AST 增加(CTCAE Grade 3 以上)	0.48	0.98	0.91
ALT 增加(CTCAE Grade 2 以上)	1 28	1.39	1.30
ALT 增加(CTCAE Grade 3 以上)	0.76		
ALP 增加(CTCAE Grade 2 以上)	1.77	1.07	0.97
ALP 增加(CTCAE Grade 3 以上)	0.93		
T-Bil 増加(CTCAE Grade 2 以上)	0.78		
T-Bil 增加(CTCAE Grade 3 以上)	0.26		
AST 又は ALT 増加及び T-Bil 増加(Hy's Law の定義参考)	0.45		
AST 及び ALT 増加(CTCAE Grade 2 以上)	0.60	1 15	1.06
AST 及び ALT 増加(CTCAE Grade 3 以上)	0.82		
ALP、T-Bil 及び γ-GTP 増加(CTCAE Grade 2 以上)	0.98		
ALP、T-Bil 及び γ-GTP 増加(CTCAE Grade 3 以上)			
	0.01 0.1 1 10 100	0.01 0.1 1 10 100	0.01 0.1 1 10 10
	性・年齢調整八ザード比	性・年齢調整八ザード比	性・年齢調整八ザード比

図 1-2 サブグループ 2 における AST 増加 (CTCAE Grade 2 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:ロナプリーブ)

△ 1-2 / / / / V	7 2 (CAOT) S ABI PERM (CIC	or the Grade 2 to the	L/ (- X)/	<u> А ІТ І ІН</u>	州正 / 1	起及し 元先手の	1ED (21)W	<b>(4)「・・・//</b>	/ //
アウトカム	ロナプリーブの注意事項等	性	• 年齢調整	をハザード比			発現	率	
	情報における、アウトカム								
	に関連する副作用の記載								
AST 増加	関連する記載なし	性・年齢調整				発現率	_● 曝	<b>野</b>	対照群
(CTCAE Grade		ハザード比				(/1000人月)	—— 吗(s)		XJ HR GT
		10		T		20 –	•		
2以上)						15 -		<u> </u>	
		1		•		10 =	<u> </u>		
						5 -			
		0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 –	解析1回目	解析2回目	解析3回目
		患者数 曝露群	350	675	732	患者数 曝露群	350	675	732
		対照群	85	86	86	対照群	85	86	86
		調整八ザード比		1.50	1.60	発現率 曝露群	18.90	12.67	15.01
		(95% CI)	算出不可	(0.18-12.36)	(0.20-12.49)	対照群	13.40	13.22	13.22

※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 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。

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:ロナプリーブ)

	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内 又は欠測の患者 (サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内 の患者(サブグループ 2)
アウトカム	曝露群:1,016人、対照群:152人	曝露群:594人、対照群:91人	曝露群:587人、対照群:79人
	←対照群高 曝露群高→	←対照群高 曝露群高→	←対照群高 曝露群高→
eGFR 低下(60 未満) eGFR 低下(30 未満) SCr 上昇(KDIGO 診療 GL 急性腎障害病期 1 参考) SCr 上昇(KDIGO 診療 GL 急性腎障害病期 3 参考)	0.78 0.26 0.32 0.07 0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.70 0.43 0.01 0.1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.91 0.40 0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比

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:ロナプリーブ)

	人从供用	ベースライン検査値が基準範囲内	ベースライン検査値が基準範囲内
アウトカム	全体集団	又は欠測の患者(サブグループ1)	の患者(サブグループ 2)
	曝露群:1,016人、対照群:152人	曝露群:374人、対照群:63人	曝露群 257 人、対照群:41 人
	←対照群高 曝露群高→	←対照群高 曝露群高→	←対照群高 曝露群高→
白血球減少(CTCAE Grade 2 以上)	0.89	0.27	0.31
白血球減少(CTCAE Grade 3 以上)	3.26	0.56	0.37
好中球減少(CTCAE Grade 2 以上)	1.05	0.41	0.45
好中球減少(CTCAE Grade 3 以上)	1.88	0.59	0.67
好中球減少(CTCAE Grade 4)	1.71	0.41	0.47
好酸球増加	0.36		
リンパ球減少(CTCAE Grade 2 以上)	0.67	0.33	0.33
リンパ球減少(CTCAE Grade 3 以上)	0.61	0.19	0.20
	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比
	曝露群:1,016人、対照群:152人	曝露群:370人、対照群:90人	曝露群:363人、対照群:78人
ヘモグロビン低下(CTCAE Grade 2 以上) ヘモグロビン低下(CTCAE Grade 3 以上)	1.50	0.23	0.23
(CICAL Glade 3 M.L.)	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比
	曝露群:1,016人、対照群:152人	曝露群:613人、対照群:97人	曝露群:606人、対照群:85人
血小板数減少(CTCAE Grade 2 以上) 血小板数減少(CTCAE Grade 3 以上)	2.46		
	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比

図 3-2 サブグループ 2 における血小板数減少 (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:ロナプリーブ)

アウトカム	ロナプリーブの注意事項等	性	• 年齢調整	ハザード比			発現	 率	
	情報における、アウトカム								
	に関連する副作用の記載								
血小板数減少	関連する記載なし	性・年齢調整 ハザード比				発現率 (/1000人月)	_● 曝露	露群 —□— 3	対照群
(CTCAE Grade		10				80 –			
2以上)						60 –	•		
		1				40 <i>–</i> 20 <i>–</i>		•	•
		0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目
		患者数 曝露群	303	545	606	患者数 曝露群	303	545	606
		対照群	85	85	85	対照群	85	85	85
		調整ハザード比	77 <del></del>	77.1. <del></del>	<i>**</i> **********************************	発現率 曝露群	65.43	39.38	37.22
		(95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	対照群	0	0	0
血小板数減少	関連する記載なし	性・年齢調整 ハ <del>ザ</del> ード比				発現率 (/1000人月)	—●— 曝調	客群 —□— :	対照群
(CTCAE Grade		10				40 – 30 –	•		
3以上)		1				20 =		•	-
		-				10 -			
		0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 –	解析回目	解析2回目	解析3回目
		患者数 曝露群	303	545	606	患者数 曝露群	303	545	606
		対照群	85	85	85	対照群	85	85	85
		調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	発現率 曝露群	32.43	25.27	25.21
		(95% CI)	异山小川	异山小凹	异山小凹	対照群	0	0	0

※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 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。

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:ロナプリーブ)

アウトカム	全体集団	ベースライン検査値が基準範囲内 又は欠測の患者(サブグループ 1)	ベースライン検査値が基準範囲内 の患者(サブグループ2)
	曝露群:1,016 人、対照群:152 人 ←対照群高 曝露群高→ 0.09	曝露群:985 人、対照群:143 人 ←対照群高 曝露群高→	曝露群 0 人、対照群:<10 人* ←対照群高 曝露群高→ 
SP-A 上昇	0.77		
SP-D 上昇	<b>⊢</b>		
KL-6 上昇	0.32	0.33	
SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇	0.28	0.33	
	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比
	曝露群:1,016人、対照群:152人	曝露群:966人、対照群:128人	曝露群 950 人、対照群:114 人
ナトリウム低下	0.19 → 0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比	0.16 	0.16 0.01 0.1 1 10 100 性・年齢調整八ザード比

<sup>\*</sup>MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

<sup>※</sup>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) ①

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)

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イムデビマブ(遺伝子組換

え)・カシリビマブ(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:イムデビマブ(遺伝子組換え)・カシリビマブ(遺伝子組換え)) アウトカム: AST 増加(CTCAE Grade 2 以上)

		全体集	i i		ベースライン	検査値が基	準範囲内又は	は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲	内の集団	
		王 149	€四			(サブグ)	レープ 1)		(サブグループ 2)				
	性・年齢調整				性・年齢調整				性・年齢調整				
	ハザード比 10 -				ハザード比			_	ハザード比			_	
	10				10		-T $-$		10		Ī		
	1 -	Т	т	т —	1		-		1		-		
性•年齢調整		-		<del></del>	1								
ハザード比	0.1	1			0.1			1	0.1				
,		解析1回目	解析2回目	解析3回目		解析1回目	解析2回目	解析3回目		解析1回目	解析2回目	解析3回目	
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732	
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86	
	調整八ザード比	0.44	0.49	0.53	調整八ザード比		1.61	1.74	調整八ザード比		1.50	1.60	
	(95% CI)	(0.14-1.35)	(0.21-1.13)	(0.24-1.19)	(95% CI)	算出不可	(0.20-13.27	)(0.22-13.58)	(95% CI)	算出不可	(0.18-12.36)	(0.20-12.49)	
	発現率		露群 一口—	対照群	発現率	曝	露群 →□→シ	対照群	発現率		露群 —□—>	付昭群	
	(/1000人月) <b>80</b>				(/1000人月) <b>20</b> -				(/1000人月) 20 -		.041 0 /	3/11	
	60	<u> </u>			15	•		_	15 =	^			
	40	_			10		<u> </u>	<b>—</b>	10	D		<u>~</u> ŏ	
	20	•	•	<b>—•</b>	5 -				5 -				
発現率	0	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732	
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86	
	発現率 曝露群	36.41	27.43	27.92	発現率 曝露群	18.37	12.47	14.77	発現率 曝露群	18.90	12.67	15.01	
	対照群	68.59	66.95	66.28	対照群	12.68	12.37	12.37	対照群	13.40	13.22	13.22	

アウトカム: AST 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	. <del>च</del>		ベースライン	検査値が基 (サブグル		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値 (サブグ <i>)</i>	が基準範囲  レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 が 患者数 曝露群 対照群	新1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 358 97	解析2回目 688 98	解析3回目 746 98	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 350 85	解析2回目 675 86	解析3回目 732 86
	調整ハザード比 (95% CI) (0.	0.40	0.46	0.48	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	0.86	0.98 (0.12-8.29)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	0.80	0.91 (0.11-7.63)
発現率	発現率 (/1000人月) 40 30 20 10		器群 -□	対照群□	発現率 (/1000人月) 20 - 15 - 10 - 5 -	_ <b>←</b> 曝記	器群 →□→対	対照群 	発現率 (/1000人月) 20 - 15 - 10 - 5 -	<b>-</b> ◆- 曝記	群 ——-	対照群
	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	新1回目 501 151 18.18 33.49	解析2回目 924 152 14.30 32.71	解析3回目 1016 152 13.86 32.39	0 = 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 358 97 9.17 12.65	解析2回目 688 98 7.12 12.34	解析3回目 746 98 8.04 12.34	0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 350 85 9.43 13.36	解析2回目 675 86 7.23 13.18	解析3回目 732 86 8.17 13.18

アウトカム: ALT 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

		全体集	<b>美</b> 団		ベースライン	検査値が基		は欠測の集団	ベースラ		[が基準範囲 ループ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 501 151 1.30	解析2回目 924 152 1.35	解析3回目 1016 152 1.28	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比	解析1回目 358 97 2.33	解析2回目 688 98 1.63	解析3回目 746 98 1.39	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 350 85 2.28	解析2回目 675 86 1.55	解析3回目 732 86 1.30
発現率	発現率 (/1000人月) 100 80 60 40 20		(0.53-3.48) 露群 一口一 解析2回目 924 152 47.70 41.36	対照群 対照群 解析3回目 1016 152 41.39 40.94	(95% CI)  発現率 (/1000人月) 30 20 10 0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	(0.22-24.61 		所新3回目 746 98 14.80 12.37	(95% CI) ( 発現率 (/1000人月) 30 - 20 - 10 = 0 - 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	の.22-24.04) ————————————————————————————————————		(0.16-10.31) 対照群 解析3回目 732 86 15.03 13.22

アウトカム: ALT 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	<b>€</b> 団		ベースライン村	検査値が基 (サブグル		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲レープ 2)	内の集団
	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 -	I	I		性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10			
性・年齢調整ハザード比	0.1 - 0.01 -		_ I	I	0.1				0.1			
, <u>-</u>	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 358 97	解析2回目 688 98	解析3回目 746 98	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 350 85	解析2回目 675 86	解析3回目 732 86
	調整ハザード比 (95% CI)	0.36 (0.07-1.72)	0.74 (0.24-2.25)	0.76 (0.26-2.25)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可
	発現率 (/1000人月) 40 =	—— 曝	露群 ——	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	_● 曝露	群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	—— 曝露	聲群 — <b>□</b> —ў	照群
	30 = 20 = 10 =	•	•		15 - 10 - 5 -	<u> </u>			15 - 10 - 5 -			
発現率	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群 対照群	501 151	924 152	1016 152	患者数 曝露群 対照群	358 97	688 98	746 98	患者数 曝露群 対照群	350 85	675 86	732 86
	発現率 曝露群 対照群	18.18 33.55	20.89 32.76	19.90 32.44	発現率 曝露群 対照群	9.17 12.65	5.34 12.34	5.36 12.34	発現率 曝露群 対照群	9.43 13.36	5.42 13.18	5.44 13.18

アウトカム: ALP 増加(CTCAE Grade 2 以上)

		全体集[	寸		ベースライン	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲[ レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	患者数 曝露群 対照群	析1回目 501 151 1.71	解析2回目 924 152 1.75	解析3回目 1016 152 1.77	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 358 97	解析2回目 688 98 1.16	解析3回目 746 98 1.07	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 350 85	解析2回目 675 86 1.05	解析3回目 732 86 0.97
発現率	(95% CI) (0 発現率 (/1000人月) 40 30 20 10 0 解 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	33-8.87)(	0.40-7.59)	(0.42-7.58)	(95% CI) 発現率 (/1000人月) 20 - 15 - 10 - 5 - 0 - 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	算出不可 <b>解析1回目</b> 358 97 18.29 12.78	(0.14-9.65)	(0.13-8.73)	(95% CI) 発現率 (/1000人月) 20 - 15 - 10 - 5 - 0 - 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	算出不可 ■ 曝露 解析1回目 350 85 18.81 13.50	(0.13-8.77)	(0.12-7.89)

アウトカム: ALP 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	<b>基団</b>		ベースライン	検査値が基 (サブグル		は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 0.01 - 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 358 97	解析2回目 688 98	解析3回目 746 98	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 350 85	解析2回目 675 86	解析3回目 732 86
	調整八ザード比 (95% CI) (	0.93 0.05-17.71)	0.99 (0.11-8.70)	0.93 (0.11-7.91)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	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) 10 - 8 - 6 - 4 - 2 -	<b>-</b> → 曝	器群 —□—┆	対照群	発現率 (/1000人月) 20 - 15 - 10 - 5 -	曝露	群 -□-対	□□□	発現率 (/1000人月) 20 - 15 - 10 - 5 -	-●- 曝	整群 <b>一</b> ロージ	対照群
Jujum	0 — 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 501 151 6.00 8.18	解析2回目 924 152 6.46 8.00	解析3回目 1016 152 5.91 7.92	0 = 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 358 97 0 12.66	解析2回目 688 98 5.33 12.35	解析3回目 746 98 5.35 12.35	0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 350 85 0 13.37	解析2回目 675 86 5.41 13.19	解析3回目 732 86 5.43 13.19

アウトカム: T-Bil 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

		全体集	<b>美団</b>		ベースライン	検査値が基 (サブグ)		は欠測の集団	ベースラ		Iが基準範囲 ループ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 0.01 - 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	I 解析3回目 1016 152	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 358 97	解析2回目 688 98	解析3回目 746 98	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 350 85	解析2回目 675 86	解析3回目 732 86
	調整八ザード比 (95% CI)	0.26 (0.04-1.65)	0.68 (0.19-2.48)	0.78 (0.22-2.70)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 30 - 20 - 10 -	<b>→</b> 曝			発現率 (/1000人月) 10 - 8 - 6 - 4 - 2 - 0 -	<b>→</b> 曝		•	発現率 (/1000人月) 10 - 8 - 6 - 4 - 2 - 0 -	<b>一</b> 曝		•
	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501	解析2回目 924	解析3回目 1016	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 358 97	解析2回目 688 98	解析3回目 746 98	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 350 85	解析2回目 675 86	解析3回目 732 86
	対照群 発現率 曝露群 対照群	151 12.00 24.88	152 15.56 24.30	152 16.83 24.07	対照辞 発現率 曝露群 対照群	97 0 0	98 7.11 0	98 6.70 0	対照群 発現率 曝露群 対照群	0 0	7.22 0	6.80 0

アウトカム: T-Bil 増加 (CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	<b>基団</b>		ベースライン村	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲 レープ 2)	内の集団
	性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10 -				性・年齢調整 ハザード比 10 -			
性・年齢調整	0.1				1 -				1 -			
ハザード比	0.01 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群 対照群	501 151	924 152	1016 152	患者数 曝露群 対照群	358 97	688 98	746 98	患者数 曝露群 対照群	350 85	675 86	732 86
	調整ハザード比 (95% CI)	0.20 (0.02-2.32)	0.16 (0.02-1.20)	0.26 (0.05-1.50)	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	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) 20	—— 曝	露群 —ロージ	対照群	発現率 (/1000人月) 10 -	_● 曝露	群 —□—対	烘群 二	発現率 (/1000人月) 10 -	——— 曝罩	零群 —□→対	対照群
	10 -	<u> </u>			8 - 6 - 4 -				8 - 6 - 4 -			
発現率	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	発現率 曝露群	6.00	2.58	3.94	発現率 曝露群	0	0	1.34	発現率 曝露群	0	0	1.36
	対照群	16.50	16.12	15.97	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0

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	इस		ベースライン	検査値が基	準範囲内又は	は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲	内の集団
		土件矛	€IJ			(サブグル	ノープ 1)			(サブグ)	レープ 2)	
	性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10 -			
性・年齢調整 ハザード比	0.1				0.1				0.1 -			
7	患者数 曝露群	解析1回目 501	解析2回目 924	解析3回目 1016	患者数 曝露群	解析1回目 358	解析2回目 688	解析3回目 746	患者数 曝露群	解析1回目 350	解析2回目 675	解析3回目 732
	対照群 調整八ザード比 (95% CI)	151 0.20 (0.02-2.34)	0.32 (0.05-1.94)	152 0.45 (0.09-2.38)	対照群 調整八ザード比 (95% CI)	97 算出不可	98	98 算出不可	対照群 調整八ザード比 (95% CI)	85 算出不可	86 算出不可	86 算出不可
	発現率 (/1000人月) 20	_— 曝	露群 —ロージ	対照群	発現率 (/1000人月) 10 -	曝露	群 —□—対	<b>対照群</b>	発現率 (/1000人月) 10 -	—●— 曝蓋	零群 —□—対	対照群
	10 -				8 - 6 - 4 -			_	8 - 6 - 4 -			_
発現率	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	発現率 曝露群	6.00	3.88	4.92	発現率 曝露群	0	3.55	5.35	発現率 曝露群	0	3.61	5.44
	対照群	16.50	16.12	15.97	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0

アウトカム: AST 及び ALT 増加 (CTCAE Grade 2 以上)

		全体集	<b>富</b> 研		ベースライン	検査値が基	準範囲内又	は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	[が基準範囲	内の集団
		<u> </u>	<u></u>			(サブグ)	レープ 1)			(サブグ	ループ 2)	
	性・年齢調整 ハザード比 10 ~				性・年齢調整 ハザード比 10		Ī		性・年齢調整 ハザード比 10 -		T	T
性・年齢調整	0.1		1	<u>-</u>	1				1 -			_
ハザード比	0.01 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	調整八ザード比 (95% CI)	0.32 (0.07-1.41)	0.59 (0.21-1.64)	0.60 (0.22-1.63)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	1.32 (0.16-11.12	1.15 ) (0.14-9.48)	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	1.22 (0.14-10.27)	1.06 (0.13-8.68)
	発現率 (/1000人月) 50 -	——— 曝	露群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	—●— 曝露	零群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	<b>●</b> 曝	零群 —□—ў	対照群
	40 = 30 = 20 =	-			15 - 10 -		0		15 - 10 -	D	0	
発現率	10 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	5 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	5 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	発現率 曝露群	18.18	20.84	19.88	発現率 曝露群	9.17	10.68	9.39	発現率 曝露群	9.43	10.86	9.54
	対照群	42.10	41.11	40.70	対照群	12.68	12.37	12.37	対照群	13.40	13.22	13.22

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

		全体集	<b>美団</b>		ベースライン			は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲	内の集団
						(サブグ)	レープ 1)			(サブグ)	レープ 2)	
	性・年齢調整 ハザード比 10	Т			性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10 -			
性・年齢調整	1	_			1				1 -			
ハザード比	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	調整八ザード比 (95% CI)	1.00 (0.15-6.75)	0.85 (0.18-4.04)	0.82 (0.18-3.77)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	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) 20 -	—— 曝	露群 —ロージ	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	—●— 曝露	露群 —□—Ў	対照群	発現率 (/1000人月) 20 =	—— 曝露	\$群 <b>—□</b> →	対照群
	10 -	•		<b></b> □	15 - 10 - 5 -				15 - 10 - 5 -		 •	
発現率	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	発現率 曝露群	18.18	11.70	10.88	発現率 曝露群	9.17	5.34	5.36	発現率 曝露群	9.43	5.42	5.44
	対照群	16.50	16.12	15.96	対照群	12.65	12.34	12.34	対照群	13.36	13.18	13.18

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

		全体集	<b>毫</b> 団		ベースライン			は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲	内の集団
						(サブグ)	ノーフ 1)			(サブク)	ループ 2)	
	性・年齢調整				性・年齢調整				性・年齢調整			
	ハザード比 10 -	T	T	T	ハザード比 10 -				ハザード比 10 -			
	1 -		<del></del>		1 -				1 -			
性・年齢調整	0.1			1								
ハザード比	0.01	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	調整八ザード比	0.40	1.01	0.98	調整八ザード比				調整八ザード比			
	(95% CI)	(0.02-7.18)	(0.12-8.92)	(0.12-8.30)	(95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	(95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可
	発現率 (/1000人月) 10 -	_●_ 曝氲	翻 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 10 -	—— 曝	魯群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 10 -	_●— 曝記	露群 —□—ダ	対照群
	8 =				8 =				8 =			
	6 -	•	-	-	6 –				6 -			
	4 -				4 -		_	-	4 -		_	_
発現率	0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	発現率 曝露群	6.00	6.47	5.91	発現率 曝露群	0	3.55	4.01	発現率 曝露群	0	3.61	4.08
	対照群	8.18	8.00	7.92	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0

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

		全体缜	<b></b>		ベースライン	検査値が基	準範囲内又は	は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲	内の集団
		<b>⊥</b> i⊤.⊿	RD.			(サブグ)	レープ 1)			(サブグ	ループ 2)	
	性・年齢調整				性・年齢調整				性・年齢調整			
	ハザード比 10				ハザード比 10				ハザード比 10 -			
	1				1 -				1			
性・年齢調整												
ハザード比	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	調整八ザード比				調整八ザード比				調整八ザード比			
	(95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	(95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	(95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可
	発現率	—●— 曝	露群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月)	_● 曝露	群 —□—対	対照群	発現率	—— 曝	図群 —□—対	対照群
	(/1000人月) 10				(/1000XA) 10 =				(/1000人月) 10 -			
	8				8 =				8 -			
	6	$\overline{}$			6 -				6 -			
<b>3</b> /> 1H 3 <del>/</del> 2	2				2 =				2 =			
発現率	0	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	358	688	746	患者数 曝露群	350	675	732
	対照群	151	152	152	対照群	97	98	98	対照群	85	86	86
	発現率 曝露群	6.00	1.29	0.98	発現率 曝露群	0	0	0	発現率 曝露群	0	0	0
	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0

アウトカム: eGFR 低下(60 未満)

		全体集	包括		ベースライン	<sub>倹査値が基</sub> (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲	内の集団
	性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10			
性・年齢調整	1	<u> </u>	<u> </u>	<b>_</b>	1		I		1 -		1	
ハザード比	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	308	534	594	患者数 曝露群	303	528	587
	対照群	151	152	152	対照群	90	91	91	対照群	78	79	79
	調整ハザード比 (95% CI)	0.86 (0.63-1.16)	0.83 (0.63-1.10)	0.78 (0.60-1.03)	調整八ザード比 (95% CI)	0.89 (0.32-2.45)	0.73 (0.32-1.66)	0.70 (0.31-1.57)	調整八ザード比 (95% CI)	1.22 (0.39-3.78)	0.94 (0.37-2.42)	0.91 (0.36-2.30)
	発現率 (/1000人月) 2000	—— 曝	\$群 <b>—</b> □— <sup>ў</sup>	村照群	発現率 (/1000人月) 200 -	<b>—</b> ●— 曝露	\$群 <b>—</b> □—	対照群	発現率 (/1000人月) 200 -	—●— 曝露	聲群 —□—対	<b>対照群</b>
	1500				150 -				150 -			
	1000 -				100 -	-			100 -		_	
発現率	500				50 =				50 =			
76.76-	0	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	308	534	594	患者数 曝露群	303	528	587
	対照群	151	152	152	対照群	90	91	91	対照群	78	79	79
	発現率 曝露群	1424.77	716.36	605.30	発現率 曝露群	107.45	92.07	89.03	発現率 曝露群	108.35	92.68	89.73
	対照群	830.24	799.63	799.63	対照群	108.59	103.98	103.98	対照群	81.47	79.02	79.02

アウトカム: eGFR 低下(30 未満)

		全体集	氢团		ベースライン	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲 ループ 2)	内の集団
	性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10			
性・年齢調整	1 -	<u> </u>	<del>-</del>		1 -				1 -			
ハザード比	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群 対照群	501 151	924 152	1016 152	患者数 曝露群 対照群	308 90	534 91	594 91	患者数 曝露群 対照群	303 78	528 79	587 79
	調整八ザード比	0.29	0.27 (0.16-0.46)	0.26	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	<sub>対照研</sub> 調整八ザード比 (95% CI)	, -	算出不可	算出不可
	発現率 (/1000人月) 300 -	—●— 曝露	聲群 —□—┆	対照群	発現率 (/1000人月) 10 -	——— 曝露	聲群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 10 -	_● 曝靄	<b>喜群 —□</b> —対	烘群
	200 -				8 = 6 =				8 = 6 =			
	100 -	_			4 =				4 =			
発現率	0 -	解析1回目	解析2回目	——● 解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	308	534	594	患者数 曝露群	303	528	587
	対照群	151	152	152	対照群	90	91	91	対照群	78	79	79
	発現率 曝露群	117.35	52.02	43.80	発現率 曝露群	0	0	0	発現率 曝露群	0	0	0
	対照群	211.84	206.17	203.84	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0

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	<del>T</del>		ベースライン検	査値が基準	範囲内又は	欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲区	内の集団
		主件来	[7]			(サブグル・	ープ 1)			(サブグル	レープ 2)	
性・年齢調整	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 -	Ţ			性・年齢調整 ハザード比 10 1				性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 -		<u> </u>	<u> </u>
ハザード比	0.1 - 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比	解析1回目 501 151 0.50	解析2回目 924 152 0.34 (0.17-0.69)	解析3回目 1016 152 0.32	0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 308 90 算出不可	解析2回目 534 91 0.42	解析3回目 594 91 0.43 (0.12-1.62)	0.01 - 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 303 78	解析2回目 528 79 0.39	解析3回目 587 79 0.40
	発現率 (/1000人月) 200 - 150 - 100 -	_● 曝露			発現率 (/1000人月) 50 40 30 20	<b>→</b> 曝			発現率 (/1000人月) 50 - 40 - 30 - 20 -	■■曝露	(0.10-1.51)	
発現率	50 = 0 = 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	解析1回目 501 151 42.51	解析2回目 924 152 30.01	解析3回目 1016 152 27.84	10 0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	解析1回目 308 90 28.62	解析2回目 534 91 17.52	解析3回目 594 91 16.95	10 - 0	解析1回目 303 78 28.85	解析2回目 528 79 17.63	解析3回目 587 79 17.08
	対照群	103.59	110.31	109.19	対照群	29.37	42.79	42.79	対照群	31.30	46.19	46.19

<sup>\*</sup> 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 10 ————————————————————————————————————	性・年齢調整 八ザード比 10 ————————————————————————————————————	性・年齢調整 ハザード比 10 —————
性・年齢調整	0.1	1	1
ハザード比	0.01 解析1回目 解析2回目 解析3回目	0.1 解析1回目 解析2回目 解析3回目	0.1 解析1回目解析2回目解析3回目
	患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152	患者数 曝露群 308 534 594 対照群 90 91 91	患者数 曝露群 303 528 587 対照群 78 79 79
	調整八ザード比 0.07 0.08 0.07 (95% CI) (0.02-0.33) (0.03-0.23) (0.02-0.19)	調整八ザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整八ザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可
	発現率 (/1000人月) 200	発現率 (/1000人月) 10	発現率 (/1000人月) 10
	150	8 ————	8 —————————————————————————————————————
発現率	50 —	2 0 解析1回目 解析2回目 解析3回目	2
	患者数 曝露群 501 924 1016	患者数 曝露群 308 534 594	患者数 曝露群 303 528 587
	対照群 151 152 152	対照群 90 91 91	対照群 78 79 79
	発現率 曝露群   12.05     6.47     4.93	発現率 曝露群   0   0	発現率 曝露群 0 0 0
	対照群 115.56 112.70 111.52	対照群 0 0 0	対照群 0 0 0

<sup>\*</sup> 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	包括		ベースライン	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値 (サブグ)	が基準範囲P レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1	ŧ	Ŧ		性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1		1	<u> </u>	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 -			
, , , ,	患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比	解析1回目 501 151 1.11 (0.73-1.69)	解析2回目 924 152 0.95 (0.66-1.37)	解析3回目 1016 152 0.89 (0.62-1.28)	患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比	解析1回目 208 63 0.66 (0.22-1.96)	解析2回目 342 63 0.34 (0.14-0.84)	解析3回目 374 63 0.27 (0.11-0.65)	患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比	解析1回目 128 41 1.10 (0.28-4.32)	解析2回目 234 41 0.42 (0.13-1.33)	解析3回目 257 41 0.31 (0.10-0.99)
発現率	発現率 (/1000人月) 600 400 200	- 曝露	群 ——— 対		発現率 (/1000人月) 200 150 100 50		器群		発現率 (/1000人月) 200 - 150 - 100 - 50 - 0 -	<b>→</b> 曝	群 一一 対	
	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 501 151 573.11 343.51	解析2回目 924 152 326.90 347.16	解析3回目 1016 152 281.47 342.90	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 208 63 123.86 176.08	解析2回目 342 63 71.03 168.30	解析3回目 374 63 58.04 168.30	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 128 41 149.82 141.73	解析2回目 234 41 74.55 137.42	解析3回目 257 41 60.16 137.42

アウトカム: 白血球減少 (CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	對		ベースライン	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲[ レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 = 1 = 0.1 = 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 208 63	解析2回目 342 63	解析3回目 374 63	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 0.01 - 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 128 41	解析2回目 234 41	解析3回目 257 41
	調整八ザード比 (95% CI) (	4.73 1.58-14.12)	3.27 (1.33-8.09)	3.26 (1.32-8.00)	調整八ザード比 (95% CI)	2.13 (0.35-12.96	0.74 ) (0.16-3.47)	0.56 (0.12-2.62)	調整八ザード比 (95% CI) (	1.62 0.24-11.03)	0.53 (0.10-2.67)	0.37 (0.07-1.88)
発現率	発現率 (/1000人月) 200 - 150 - 100 -		8群 — □ — 対	<b>□</b>	発現率 (/1000人月) 80 60 40 20	<b>-</b> ● 曝露	器群 ————————————————————————————————————	対照群	発現率 (/1000人月) 80 - 60 - 40 - 20 -	■曝	翻 ————————————————————————————————————	→
	0 — 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	解析1回目 501 151 183.28	解析2回目 924 152 133.46	解析3回目 1016 152 124.32	8 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	解析1回目 208 63 60.88	解析2回目 342 63 36.88	解析3回目 374 63 30.05	0 - 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	解析1回目 128 41 73.64	解析2回目 234 41 39.69	解析3回目 257 41 31.76
	対照群	33.44	41.15	40.75	対照群	45.50	43.67	43.67	対照群	66.10	64.21	64.21

アウトカム:好中球減少(CTCAE Grade 2以上)

		全体集	亳団		ベースライン			は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲! レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比	解析1回目 501 151 1.22 (0.76-1.97)	解析2回目 924 152 1.11 (0.74-1.66)	解析3回目 1016 152 1.05 (0.70-1.58)	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比 (95% CI)	解析1回目 208 63 1.09	解析2回目 342 63 0.47	解析3回目 374 63 0.41 (0.14-1.26)	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 128 41 1.35 (0.38-4.84)	解析2回目 234 41 0.53 (0.17-1.62)	解析3回目 257 41 0.45 (0.15-1.36)
発現率	発現率 (/1000人月) 500 = 400 = 300 = 200 = 100 = 0 = 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	FF US	解析2回目 924 152 305.42 261.14	解析3回目 1016 152 271.33 258.11	発現率 (/1000人月) 200 150 100 50 0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	解析1回目 208 63 122.86 94.89	解析2回目 342 63 63.41 90.93	解析3回目 374 63 58.06 90.93	発現率 (/1000人月) 300 - 200 - 100 - 0 - 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 128 41 200.91 140.59	解析2回目 234 41 99.11 136.34	解析3回目 257 41 85.49 136.34

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 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値 (サブグ <i>)</i>	が基準範囲F レープ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 ー 1 ー 0.1 ー 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 208 63	解析2回目 342 63	解析3回目 374 63	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 0.1 - 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 128 41	解析2回目 234 41	解析3回目 257 41
	調整八ザード比 (95% CI) (:	2.42 1.08-5.43)	1.90 (0.96-3.78)	1.88 (0.95-3.71)	調整八ザード比 (95% CI)	2.38 (0.43-13.18	0.63 ) (0.13-2.97)	0.59 (0.13-2.74)	調整八ザード比 (95% CI) (	2.93 0.54-15.83)	0.76 (0.16-3.53)	0.67 (0.15-3.07)
発現率	発現率 (/1000人月) 300 — 200 — 100 —	→ 曝露	翻 -0-対	<b>措</b> 	発現率 (/1000人月) 100 80 60 40 20		8群 一口一夕	村照群	発現率 (/1000人月) 200 - 150 - 100 -	<b>──</b> 曝	器 ————————————————————————————————————	対照群
	0 一 計 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	8 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 208 63	解析2回目 342 63	解析3回目 374 63	0 = 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 128 41	解析2回目 234 41	解析3回目 257 41
	発現率 曝露群 対照群	228.71 68.67	162.12 76.03	145.70 75.26	発現率 曝露群 対照群	91.63 45.50	40.50 43.67	38.31 43.67	発現率 曝露群 対照群	149.33 66.10	62.85 64.21	56.13 64.21

アウトカム:好中球減少(CTCAE Grade 4)

		全体集	<b>美</b> 団		ベースライン	険査値が基 (サブグ)		は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲 ループ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 - 息者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 501 151 2.51	解析2回目 924 152 1.69	解析3回目 1016 152 1.71	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 208 63	解析2回目 342 63 0.56	解析3回目 374 63 0.41	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 128 41	解析2回目 234 41 0.68	解析3回目 257 41 0.47
発現率	(95% CI) 発現率 (/1000人月) 100 - 80 - 60 - 40 - 20 -		(0.67-4.27)	(0.68-4.28)	(95% CI) 発現率 (/1000人月) 40 30 20 10 0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	算出不可 <b>一 — 曝 a a b a b a b a b a a b a a b</b>	(0.06-5.53)	(0.04-4.17)	(95% CI)  発現率 (/1000人月) 50	算出不可 <b>解析1回目</b> 128 41 48.54 32.11	(0.07-6.65)	(0.05-4.63)

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 (サブグル		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲I	内の集団
性・年齢調整	性・年齢調整 八ザード比 10 1	<u> </u>		性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10 1			
ハザード比	0.1 解析1 患者数 曝露群 50 対照群 15 調整八ザード比 0.3 (95% CI) (0.14-	1 924 1 152	解析3回目 1016 152 0.36 (0.16-0.80)	0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 208 63 算出不可	解析2回目 342 63 算出不可	解析3回目 374 63 算出不可	0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 128 41 算出不可	解析2回目 234 41 算出不可	解析3回目 257 41 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 80 60 40 20 0	- 曝露群 -□-:	対照群	発現率 (/1000人月) 30 - 20 - 10 -	□■・曝露		対照群	発現率 (/1000人月) 40 - 30 - 20 - 10 -			対照群
	解析1 患者数 曝露群 50 対照群 15 発現率 曝露群 42. 対照群 76.	1 924 1 152 54 23.64	解析3回目 1016 152 19.98 74.00	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 208 63 0 22.71	解析2回目 342 63 7.27 21.80	解析3回目 374 63 5.41 21.80	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 128 41 0 32.98	解析2回目 234 41 11.20 32.04	解析3回目 257 41 7.88 32.04

アウトカム:リンパ球減少(CTCAE Grade 2以上)

		全体集	氢团		ベースライン	検査値が基 (サブグ)		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	が基準範囲 P	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	新和回目 501 151	¥ 解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群 対照群	解析1回目 208 63	解析2回目 342 63	所3回目 374 63	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 128 41	解析2回目 234 41	所析3回目 257 41
発現率	調整ハザード比 (95% CI) 発現率 (/1000人月) 1000 800 600 400 200 0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	0.76 (0.55-1.06) ——— 曝露 解析1回目 501 151 965.75 733.43	0.70 (0.53-0.94) 翻样 一口一次 解析2回目 924 152 479.53 728.66		調整ハザード比 (95% CI) 発現率 (/1000人月) 200 150 100 50 0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群	0.65 (0.22-1.92) ————————————————————————————————————		0.33 (0.14-0.80) 対照群 の 解析3回目 374 63 69.21 170.04	調整ハザード比 (95% CI) 発現率 (/1000人月) 300 - 200 - 100 - 0 - 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	0.79 (0.27-2.29)  ——— 曝露  解析1回目 128 41 232.15 273.16	0.40 (0.16-0.97) 露群 一〇一次 解析2回目 234 41 128.82 264.02	

アウトカム:リンパ球減少(CTCAE Grade 3以上)

		全体集	包括		ベースライン	検査値が基		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値 (サブグ <i>)</i>	が基準範囲[ レープ 2)	内の集団
性・年齢調整	性・年齢調整 ハザード比 10 - 1 -	<u> </u>	<u> </u>		性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1		1	<u> </u>	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1	<u> </u>		
ハザード比	患者数 曝露群 対照群 調整ハザード比	解析1回目 501 151 0.58 (0.37-0.92)	解析2回目 924 152 0.62 (0.42-0.90)	解析3回目 1016 152 0.61 (0.42-0.89)	0.01 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	63 0.41	解析2回目 342 63 0.22 (0.07-0.68)	解析3回目 374 63 0.19 (0.06-0.58)	0.01 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 128 41 0.51 (0.12-2.16)	解析2回目 234 41 0.25 (0.08-0.76)	解析3回目 257 41 0.20 (0.07-0.61)
発現率	発現率 (/1000人月) 400 - 300 - 200 - 100 - 0 -	₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩	解析2回目	射照群	発現率 (/1000人月) 200 150 100 50	□── 曝露	解析2回目	対照群	発現率 (/1000人月) 200 - 150 - 100 - 50 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	501 151 348.05 349.73	924 152 213.15 353.32	1016 152 195.53 348.91	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	208 63 60.91 120.12	342 63 40.48 115.03	374 63 32.75 115.03	患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	128 41 99.06 179.04	234 41 62.78 173.53	257 41 47.94 173.53

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 10 1 単析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 186 331 370 対照群 90 90 90	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 0.01 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 181 325 363 対照群 78 78 78
	調整八ザード比 1.99 1.60 1.50 (95% CI) (1.19-3.32) (1.00-2.55) (0.94-2.38)	調整八ザード比 0.80 0.34 0.23 (95% CI) (0.07-9.54) (0.05-2.12) (0.04-1.45)	調整八ザード比 0.77 0.33 0.23 (95% CI) (0.06-9.07) (0.05-2.06) (0.04-1.41)
	発現率 (/1000人月) 800	発現率 (/1000人月) 40	発現率 (/1000人月) 40
<b>у</b> у н ф	400	20	20
発現率	0 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 501 924 1016	0 - 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 186 331 370	0
	対照群 151 152 152	対照群 90 90 90	対照群 78 78 78
	発現率 曝露群 638.60 301.72 256.35	発現率 曝露群 19.85 11.71 8.35	発現率 曝露群 20.20 11.84 8.45
	対照群 179.94 186.11 184.02	対照群 30.11 29.30 28.89	対照群 32.14 31.69 31.22

アウトカム: ヘモグロビン低下 (CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	<b>美</b> 団		ベースライン	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	ベースラ		Iが基準範囲 ループ 2)	内の集団
	性・年齢調整 八ザード比 10	Į	1		性・年齢調整 ハザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10			
性・年齢調整ハザード比	0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 501 151 1.39 (0.53-3.67)	解析2回目 924 152 1.18 (0.53-2.64)	解析3回目 1016 152 1.23 (0.56-2.71)	0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 186 90	解析2回目 331 90	解析3回目 370 90 算出不可	0.1 患者数 曝露群 対照群 調整八ザード比 (95% CI)	解析1回目 181 78 算出不可	解析2回目 325 78	解析3回目 363 78 算出不可
発現率	発現率 (/1000人月) 200 = 150 = 100 = 50 =	● 曝露	零群 <b>-□</b> 対	対照群	発現率 (/1000人月) 10 - 8 - 6 - 4 - 2 - 0 -	<b>-</b> → 曝露 解析1回目	群 <b>-□</b> -対	照群 解析3回目	発現率 (/1000人月) 10 = 8 = 6 = 4 = 2 = 0 =	₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩₩	解 <b>——</b> ——————————————————————————————————	照群 解析3回目
	患者数 曝露群 対照群	501 151	924 152	1016 152	患者数 曝露群 対照群	186 90	331 90	370 90	患者数 曝露群 対照群	181 78	325 78	363 78
	発現率 曝露群	105.06	68.68	66.89	発現率 曝露群	0	0	0	発現率 曝露群	0	0	0
	対照群	51.08	58.66	58.07	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0

アウトカム:血小板数減少(CTCAE Grade 2以上)

		全体集	<b>≅</b> [⊒]		ベースライン	検査値が基	準範囲内又(	は欠測の集団	ベースラ	イン検査値	直が基準範囲	内の集団
		土件牙	€131			(サブグ)	レープ 1)			(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				性・年齢調整 ハザード比			
₩. Fr It∧ 3EE 라	10	<u> </u>	1	<u>-</u>	10				10			
性・年齢調整ハザード比	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群 対照群	501 151	924 152	152	患者数 曝露群 対照群	308 97	551 97	613 97	患者数 曝露群 対照群	303 85	545 85	606 85
	調整ハザード比 (95% CI) (	4.89 (2.14-11.20)	2.56 (1.24-5.27)	2.46 (1.20-5.04)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可
	発現率 (/1000人月) 400	_● 曝	露群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 80	—— 曝露	<b>雲群 —□</b> —対	対照群	発現率 (/1000人月) 80 -	● 曝露	群 —□—対	照群
	300				60 =	_			60 =	_		
発現率	200 - 100 -	Π	-		40 = 20 =		•	-	40 = 20 =		•	•
光光平	0	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	<b></b> 解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	308	551	613	患者数 曝露群	303	545	606
	対照群	151	152	152	対照群	97	97	97	対照群	85	85	85
	発現率 曝露群 対照群	358.40 59.66	166.91 67.12	148.93 66.44	発現率 曝露群 対照群	64.83 0	39.12 0	36.94 0	発現率 曝露群 対照群	65.43 0	39.38 0	37.22 0

アウトカム:血小板数減少(CTCAE Grade 3 以上)

		全体集	<b>基</b> 団		ベースライン	<sub>倹査値が基</sub> (サブグ)		は欠測の集団	ベースラ		が基準範囲 ループ 2)	内の集団
性・年齢調整ハザード比	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群	解析1回目 501	解析2回目 924	解析3回目 1016	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群	解析1回目 308	解析2回目	解析3回目	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 患者数 曝露群	解析1回目 303	解析2回目	解析3回目
	対照群 調整八ザード比	151 2.91	152 2.07 (0.90-4.80)	152 2.09	対照群 調整八ザード比 (95% CI)	97	97	97	対照群 調整ハザード比 (95% CI)	85 算出不可	85 算出不可	85 算出不可
36 1H 45	発現率 (/1000人月) 200 = 150 = 100 =	<b>●</b> 曝露	翻 一口一次	照群	発現率 (/1000人月) 40 = 30 = 20 - 10 -	<b>→</b> 曝露	<b>翻</b> —□—対	→	発現率 (/1000人月) 40 30 20 10	<b>→</b> 曝®	器群 一二一	対照群
発現率	0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 501 151 177.07 41.98	解析2回目 924 152 103.23 49.60	解析3回目 1016 152 94.05 49.11	<ul><li>0 =</li><li>患者数 曝露群 対照群</li><li>発現率 曝露群 対照群</li></ul>	解析1回目 308 97 32.13 0	解析2回目 551 97 25.10 0	解析3回目 613 97 25.02 0	0 患者数 曝露群 対照群 発現率 曝露群 対照群	解析1回目 303 85 32.43 0	解析2回目 545 85 25.27 0	解析3回目 606 85 25.21 0

アウトカム: SP-A 上昇

		全体缜	集団		ベースライン材	検査値が基 (サブグ <i>)</i>		は欠測の集団	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 10				性・年齢調整 ハザード比 10 -				性・年齢調整 ハザード比 10				
性・年齢調整	0.1				1 -				1				
ハザード比	0.01	解析1回目	   解析2回目	 解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目	
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	485	895	370	患者数* 曝露群	0	0	0	
	対照群	151	152	152	対照群	142	143	90	対照群	<10	<10	<10	
	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	0.06 (0.00-0.69)	0.09 (0.01-0.68)	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	算出不可	算出不可	
	発現率 (/1000人月) 20 -	_—— 曝	露群 —□—対	村照群	発現率 (/1000人月) 10 -	_●_ 曝露	喜群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 10	-●- 曝	露群 ———	対照群	
	15 -	D			8 -				8				
	10 -				6 = 4 =				6 4				
発現率	5 -				2 =				2				
光光平	0	解析1回目	——● 解析2回目	——● 解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	———— 解析3回目	0	解析1回目	解析2回目	解析3回目	
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	485	895	985	患者数* 曝露群	0	0	0	
	対照群	151	152	152	対照群	142	143	143	対照群	<10	<10	<10	
	発現率 曝露群	0	1.29	1.97	発現率 曝露群	0	1.33	1.01	発現率 曝露群	0	0	0	
	対照群	16.48	16.10	15.94	対照群	0	0	0	対照群	0	0	0	

<sup>\*</sup> MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

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	患者数 曝露群 501 924 1	性・年齢調整 ハザード比 10 1 3回目 0.1 解析1回目 解析2回目 解析3回目 116 患者数 曝露群 485 895 985 52 対照群 142 143 143	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 0 0 0 0 対照群 <10 <10 <10				
	調整八ザード比 0.37 0.86 0 (95% CI) (0.02-6.37) (0.10-7.59) (0.09	77 調整ハザード比 -6.66) (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可	調整八ザード比 (95% CI) 算出不可 算出不可 算出不可				
発現率	発現率 (/1000人月) 10 8 6 4 2 0	発現率     (/1000人月)       10     8       6     4       2     0	発現率 (/1000人月) 10 8 6 4 2 0 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■				
	解析1回目     解析2回目     解析       患者数 曝露群     501     924     10       対照群     151     152     1       発現率 曝露群     5.99     6.48     5	B回目     解析1回目     解析2回目     解析3回目       16     患者数 曝露群     485     895     985       52     対照群     142     143     143       92     発現率 曝露群     0     0     0       97     対照群     0     0     0	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     <10				

<sup>\*</sup> MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

アウトカム: KL-6 上昇

		全体集	<u></u>		ベースライン	食査値が基 (サブグル		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値ス	が基準範囲内 ノープ 2)	の集団
	性・年齢調整 ハザード比 10 -				性・年齢調整 八ザード比 10				性・年齢調整 ハザード比 10			
性・年齢調整	1 -	<u> </u>	1		0.1				1			
ハザード比	0.1 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.01	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0.1	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	485	895	985	患者数* 曝露群	0	0	0
	対照群	151	152	152	対照群	142	143 0.43	143	対照群	<10	<10	<10
	調整八ザード比 (95% CI)	0.29 (0.11-0.81)	0.37 (0.16-0.86)	0.32 (0.14-0.74)	調整ハザード比 (95% CI)	算出不可		0.33 (0.06-1.81)	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) 80 -	—●— 曝露	聲群 <b>一□</b> ── <sup>対</sup>	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	_● 曝露	器群 —□—対	対照群	発現率 (/1000人月) 10	<b>-</b> — 曝	露群 ———	対照群
	60 =	<u> </u>	<del></del> 0		15 -		0		8			
	40 –				10 -	•			6 4			
発現率	20 –			_	5 -		-	<b>—</b>	2			
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0 -	解析1回目	解析2回目	解析3回目	0	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	485	895	985	患者数* 曝露群	6 0	0	0
	対照群	151	152	152	対照群	142	143	143	対照群	<10	<10	<10
	発現率 曝露群	48.76	28.79	22.97	発現率 曝露群	12.41	6.66	5.08	発現率 曝露群		0	0
	対照群	68.80	67.15	66.48	対照群	17.63	17.20	17.02	対照群	0	0	0

<sup>\*</sup> MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

アウトカム: SP-A、SP-D 又は KL-6 上昇

		全体集	<b></b> 团		ベースライン権	食査値が基準 (サブグル		は欠測の集団	ベースラ	イン検査値だ (サブグル	ぶ基準範囲内 ープ 2)	の集団
	性・年齢調整 八ザード比 10 —				性・年齢調整 八ザード比 10 1		I		性・年齢調整 八ザード比 10			
性・年齢調整ハザード比	0.1				0.1	ānic . C.C.			0.1	hale. C.C.	hales 55	halse 22
	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 501 151	解析2回目 924 152	解析3回目 1016 152	患者数 曝露群 対照群	解析1回目 485 142	解析2回目 895 143	解析3回目 985 143	患者数 <sup>*</sup> 曝露群 対照群		解析2回目 0 <10	解析3回目 0 <10
	調整八ザード比 (95% CI) (	0.25 0.10-0.65)	0.33 (0.15-0.70)	0.28 (0.13-0.60)	調整八ザード比 (95% CI)	算出不可	0.43 (0.08-2.34)	0.33 (0.06-1.81)	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) 100 —	曝露	群 —□—Ў	対照群	発現率 (/1000人月) 20 -	_● 曝	露群 —□—Ў	対照群	発現率 (/1000人月) 10	_● 曝	露群 ———	対照群
	80 — 60 — 40 —	•			15 = 10 -				8 6 4			
発現率	20 —	解析1回目	解析2回目	解析3回目	5 = 0 =	解析1回目	解析2回目	解析3回目	2	解析1回目	解析2回目	解析3回目
	患者数 曝露群	501	924	1016	患者数 曝露群	485	895	985	患者数* 曝露群		0	0
	対照群 発現率 曝露群	151 54.88	152 31.47	152 25.01	対照群 発現率 曝露群	142 12.41	143 6.66	143 5.08	対照群 発現率 曝露群		<10 0	<10 0
	対照群	86.79	84.69	83.83	対照群	17.63	17.20	17.02	対照群		0	0

<sup>\*</sup> MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

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 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 501 924 1016 対照群 151 152 152 調整ハザード比 0.20 0.20 0.19 (95% CI) (0.11-0.34) (0.13-0.30) (0.12-0.28)	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 1 0.01 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 478 877 966 対照群 127 128 128 調整ハザード比 0.18 0.15 0.16 (95% CI) (0.07-0.44) (0.08-0.28) (0.09-0.29)	性・年齢調整 ハザード比 10 1 0.1 1 0.01 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数曝露群 470 864 950 対照群 113 114 114 調整ハザード比 0.18 0.15 0.16 (95% CI) (0.07-0.45) (0.08-0.28) (0.08-0.28)			
発現率	発現率 (/1000人月) 600  400  200  解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 501 924 1016 対照群 151 152 152 発現率 曝露群 130.10 72.58 63.54 対照群 450.03 451.40 451.40	発現率 (/1000人月) 300 200 0 100 0 解析1回目 解析2回目 解析3回目 患者数 曝露群 478 877 966 対照群 127 128 128 発現率 曝露群 44.30 31.50 31.41 対照群 205.04 211.76 211.76	発現率 (/1000人月) 300       → 曝露群 → □→対照群         200       □         100       0         解析1回目 解析2回目 解析3回目         患者数 曝露群 470 864 950         対照群 113 114 114         発現率 曝露群 44.70 31.82 31.82         対照群 206.31 215.87 215.87			