

調査・研究の名称	MID-NET®を用いた免疫チェックポイント阻害剤処方患者における間質性肺炎の発現状況の評価
調査対象品目	<p>以下のプログラム細胞死 1 に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクロナール抗体（以下、「抗 PD-1 抗体医薬品」）</p> <ul style="list-style-type: none"> • ヒト型抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体：セミプリマブ（遺伝子組換え） • ヒト型抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体：ニボルマブ（遺伝子組換え） • ヒト化抗ヒト PD-1 モノクロナール抗体：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） <p>以下のプログラム細胞死リガンド 1 に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 モノクロナール抗体（以下、「抗 PD-L1 抗体医薬品」）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 抗 PD-L1 ヒト化モノクロナール抗体：アテゾリズマブ（遺伝子組換え） • ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクロナール抗体：アベルマブ（遺伝子組換え） • ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクロナール抗体：デュルバルマブ（遺伝子組換え）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本邦では一部の抗悪性腫瘍剤において、諸外国に比べて間質性肺炎の発現率が高いことが報告されており、2004 年から 2017 年に厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構に報告された間質性肺炎の副作用が疑われる症例報告の約 50%では、抗悪性腫瘍剤が被疑薬として含まれている。 ■ 抗悪性腫瘍剤の中でも、免疫チェックポイント阻害剤は作用機序の観点から間質性肺炎を含む免疫関連有害事象が懸念されている。間質性肺炎については、本邦で製造販売承認を受けた全ての抗 PD-1 抗体医薬品及び抗 PD-L1 抗体医薬品において、使用上の注意の警告の項等にて注意喚起が行われており、一定程度の副作用報告が集積している。 ■ 抗 PD-1 抗体医薬品及び抗 PD-L1 抗体医薬品の処方後における、間質性肺炎の発現に影響を及ぼす因子に関する網羅的な情報は、副作用の早期発見による重症化の予防といったリスク最小化策の検討に資する可能性がある。
調査目的	抗 PD-1 抗体医薬品又は PD-L1 抗体医薬品が処方されたがん患者における、間質性肺炎の発現に影響を及ぼす因子を探索的に評価する。
MID-NET®の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：バリデーションされたアウトカム定義が利用可能であることに加え、臨床検査値を用いた評価を実施するために選択</p> <p>データ期間：2009年1月1日～2023年12月31日</p> <p>データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関（10 拠点 31 病院）のデータを利用</p>
調査方法の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査対象集団 <p>2014年9月2日から2023年12月31日までの期間（組入れ期間）に調査対象品目が初めて処方され、その処方日（以下、「新規処方日」）の前後 30 日以内のがんに関する傷病名を有する患者を組み入れ、以下の除外基準に該当しなかった患者を本調査の対象集団とした。</p> <p><除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ① 以下の a 及び b の両方の基準に該当する患者。 <ol style="list-style-type: none"> a) 新規処方日の 91 日以前に、医療情報を有さない。 b) 新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までの期間に、病理検査の実施がない。 ② 新規処方日に、2 剤以上の調査対象品目の処方がある患者。

- ③ 新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間（Look back 期間）に、副次アウトカム 1（詳細な定義はアウトカムの項を参照）の発現日がある患者。
- ④ 新規処方日の翌日以降の追跡が不能であった患者。
- ⑤ 新規処方日時点で、18 歳未満である患者。

■ 追跡期間

追跡期間の開始日と終了日を以下のとおり設定した。

- 追跡期間の開始日：新規処方日の翌日
- 追跡期間の終了日：以下のうち、最も早い日
 - ①アウトカムの発現日、②処方継続期間の終了日*、③新規処方日時点の調査対象品目とは異なる調査対象品目が処方された日の前日、④新規処方日時点の併用薬剤（調査対象品目を除く全ての抗悪性腫瘍剤）とは異なる併用薬剤（調査対象品目を除く全ての抗悪性腫瘍剤）が処方された日の前日、⑤肺に関する手術が実施された日の前日、⑥医療情報が発生した最後の日

* 処方継続期間の終了日は、新規処方日を起点とし、先行する処方日と後続の処方日の間隔が Gap period（60 日）以下であれば、処方が継続していると判断し、最終の処方日に Grace period（100 日）を加えた日と定義した。

■ アウトカムの定義

アウトカムは間質性肺炎とし、病名、医薬品、画像検査、検査値等の条件を組み合わせ、以下の主要アウトカム[†]、副次アウトカム 1[†]、副次アウトカム 2 のとおり設定した。

† 「国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 MID-NET[®]データの特性解析及びデータ抽出条件・解析手法等に関する研究」にて作成された、治療を要する間質性肺炎（ただし、放射線肺炎、放射線肺線維症は除く）の定義を用いた。

<主要アウトカム[†]>

以下の全ての条件に合致すること。

- 1) 間質性肺炎に関する確定病名を有すること（病名の開始日を「Index date」とする）。
- 2) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、ステロイド、免疫抑制剤又は抗線維化剤の処方があること。
- 3) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、コンピュータ断層撮影（以下、「CT」）検査の実施又は CT 読影料の加算があること。
- 4) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、Krebs von den Lungen-6（以下、「KL-6」）の検査値が 450 U/mL 以上又は肺サーファクタントプロテイン D（以下、「SP-D」）の検査値が 110 ng/mL 以上に該当すること。

<副次アウトカム 1[†]>

以下の全ての条件に合致すること。

- 1) 間質性肺炎に関する病名（疑い病名も含む）を有すること（病名の開始日を「Index date」とする）。
- 2) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、ステロイド、免疫抑制剤又は抗線維化剤の処方があること。
- 3) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、CT 検査の実施又は CT 読影料の加算があること。
- 4) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、KL-6 の検査値が 450 U/mL 以

	<p>上又は SP-D の検査値が 110 ng/mL 以上に該当すること。</p> <p><副次アウトカム 2> 以下の全ての条件に合致すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 間質性肺炎に関する確定病名を有すること（病名の開始日を「Index date」とする）。 2) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、ステロイド、免疫抑制剤又は抗線維化剤の処方があること。 3) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、CT 検査の実施又は CT 読影料の加算があること。 4) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、KL-6 の検査値が 450 U/mL 以上又は SP-D の検査値が 110 ng/mL 以上に該当すること。 5) Index date の 30 日前から病名の終了日の 30 日後以内に、酸素吸入に関する診療行為が実施されていること。 <p>■ 統計解析</p> <p>全体集団及び調査対象医薬品ごとに、患者数、各アウトカムの発現数及び発現割合を集計した。また、以下の主解析、副次解析、サブグループ解析及び追加解析を実施した。</p> <p><主解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 全体集団において、主要アウトカムについて、Cox 比例ハザードモデルを用いて、各因子（別添 1）のハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。ハザード比については、粗ハザード比に加えて、全ての因子を独立変数として加えたモデルで推定した調整ハザード比を推定した。なお、調査対象医薬品については、ニボルマブ（遺伝子組換え）に対するハザード比を推定した。 <p><副次解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 副次アウトカム 1 及び副次アウトカム 2 について、主解析と同様の解析を実施した。 <p><サブグループ解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 全体集団から、新規処方日の前後 30 日以内に非小細胞肺癌に関連する病名を有する患者に限定して、主解析と同様の解析を実施した[‡]。 <p style="margin-left: 2em;">[‡] がん種（①肺癌／②その他のがん）については、調整ハザード比を推定するモデルの独立変数から除いた。</p> <p><追加解析></p> <ul style="list-style-type: none"> • 上記の解析（主解析、副次解析及びサブグループ解析）の結果を踏まえて、独立変数にがんに対する放射線療法を追加し、上記の解析と同様の解析を実施した。
<p>調査結果の概略</p>	<p>■ 調査対象集団</p> <p>組入れ基準を満たす患者は 15,195 人であり、そのうち除外基準に該当せず、本調査の対象集団として含まれた患者は 12,905 人であった。全体集団及び各医薬品の患者数、各アウトカムの発現数及び発現割合は別添 2 のとおりであり、全体集団における各アウトカムの発現割合は、主要アウトカムで 3.00%、副次アウトカム 1 で 7.99%、副次アウトカム 2 で 1.70%であった。</p> <p>全体集団におけるアウトカムの発現までの日数の中央値と四分位範囲は、主要アウトカムで 85.0 日（44.0 日 - 169.0 日）、副次アウトカム 1 で 77.0 日（35.0 日 - 147.0 日）、副次アウトカム 2 で 79.0 日（35.0 日 - 148.5 日）であった。なお、アベルマブ（遺伝子組換え）及びセミプリマブ（遺伝子組換え）の群では、主要アウトカムが発現していなかったため、当</p>

該群の患者を除外した 12,640 人で以降の解析を実施した。

■ 各因子とアウトカムとの関連

全体集団における、各因子の患者数、各アウトカムの発現数、発現割合並びにハザード比及びその 95%信頼区間は別添 3 のとおりであった。

検討した因子のうち、調査対象医薬品以外の因子とアウトカムとの関連について、主解析では、特に、以下の因子のハザード比が高い値を示した：男性（1.30 [0.99-1.70]）、65 歳以上の患者（1.41 [1.10-1.81]）、肺癌の病名を有する患者（1.67 [1.30-2.16]）、抗細胞殺傷性 T リンパ球抗原 4（以下、「CTLA-4」）医薬品の処方がある患者（2.20 [1.49-3.24]）、間質性肺炎の既往を有する患者（1.68 [1.32-2.15]）、肺病変の既往を有する患者（1.25 [1.00-1.56]）、C 反応性蛋白が高値の患者（0.3~1.0 mg/dL : 1.28 [0.97-1.67]、1.0 mg/dL 以上 : 1.45 [1.13-1.86]）、乳酸脱水素酵素が 222 mg/dl より高い患者（1.51 [1.23-1.86]）。副次解析、サブグループ解析、追加解析でも同様の傾向が示された。

調査対象医薬品とアウトカムとの関連について、主解析におけるニボルマブ（遺伝子組換え）に対する調整ハザード比は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）で 1.32 [1.01-1.72]、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）で 0.64 [0.41-0.98]、デュルバルマブ（遺伝子組換え）で 1.11 [0.74-1.67] であった。副次解析（副次アウトカム 1 及び副次アウトカム 2）の結果は、主解析の結果と同様の傾向が認められた。また、非小細胞肺癌の病名を有する集団（サブグループ解析）における調整ハザード比は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）では主解析の結果と同様の傾向が認められたが、デュルバルマブ（遺伝子組換え）では 2.40 [1.26-4.54] と主解析よりも高い値を示した。一方、主要アウトカムに関する追加解析において、主解析（全体集団）では、ニボルマブ（遺伝子組換え）に対する調整ハザード比は、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）で 1.28 [0.98-1.68]、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）で 0.63 [0.41-0.98]、デュルバルマブ（遺伝子組換え）で 0.93 [0.61-1.44] であり、サブグループ解析では、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）で 1.57 [0.93-2.65]、アテゾリズマブ（遺伝子組換え）で 0.64 [0.29-1.41]、デュルバルマブ（遺伝子組換え）で 1.66 [0.83-3.35] であった。

■ 結果を踏まえた考察

- 本調査は、探索的な検討ではあるものの、抗 PD-1 抗体医薬品及又は PD-L1 抗体医薬品が処方されたがん患者における間質性肺炎の発現に関わる多くの因子の候補が特定された。具体的には、男性、65 歳以上の患者、肺癌の病名を有する患者、抗 CTLA-4 医薬品の処方がある患者、間質性肺炎の既往を有する患者、肺病変の既往を有する患者、C 反応性蛋白が高値の患者、乳酸脱水素酵素が 222 mg/dl より高い患者において間質性肺炎の発現リスクが高い傾向が示唆された。
- また、調査対象医薬品間の間質性肺炎の発現リスクについては、ニボルマブ（遺伝子組換え）と比較して、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の発現リスクが高い傾向が示唆された。非小細胞肺癌の病名を有する患者に限定したサブグループ解析では、ニボルマブ（遺伝子組換え）と比較して、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）のみならず、デュルバルマブ（遺伝子組換え）についても発現リスクが高い傾向が示唆された。しかしながら、追加解析において、がんに対する放射線療法の有無についても調整した結果、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の調整ハザード比は 2.40 から 1.66 に低下した。非小細胞肺

癌の病名を有する患者において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の処方患者の多くは、がんに対する放射線療法を有しており、根治的化学放射線療法後の維持療法の患者であることが想定されるところ、追加解析結果を踏まえると、放射線療法による肺臓炎の影響で、ニボルマブ（遺伝子組換え）と比較してデュルバルマブ（遺伝子組換え）における発現リスクが高い傾向となった可能性が考えられた。

- 本調査では、探索的調査の結果であり、がんのステージ、治療ライン、効能又は効果等が考慮できていないことや医薬品によっては患者数が少なく、十分な精度が担保できていないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。また、同時期に取得した因子又は取得時期の前後関係が不明である因子を同時に評価しているため、適切に評価できていない因子がある可能性は否定できない。具体的には、喫煙については、間質性肺炎の既往、肺病変の既往や肺癌等の中間因子の可能性のある因子と同時に評価しているため、発現リスクを過小評価している可能性があると考ええる。

表 1. 医薬品と患者背景因子

因子	特定時期	特定方法	カテゴリー
医薬品群	新規処方日	医薬品の処方情報から特定した。	①ニボルマブ（遺伝子組換え）／②ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）／③アベルマブ（遺伝子組換え）／④アテゾリズマブ（遺伝子組換え）／⑤デュルバルマブ（遺伝子組換え）／⑥セミプリマブ（遺伝子組換え）
性別	新規処方日		①男性／②女性
年齢	新規処方日		①65歳未満／②65歳以上
がん種	新規処方日の前後 30 日以内	肺癌に関連する病名（疑い病名を含む）の付与状況から特定した。	①肺癌／②その他
新規処方時期	新規処方日		①COVID-19 流行以前の期間（2020 年 1 月 15 日以前の期間）／②流行後の期間（2020 年 1 月 15 日より後の期間）
免疫チェックポイント阻害剤以外の抗悪性腫瘍剤	新規処方日	抗 PD-1 抗体医薬品、抗 PD-L1 抗体薬品及び抗 CTLA-4 抗体医薬品以外の抗悪性腫瘍剤の処方から特定した。	①あり／②なし
抗 CTLA-4 抗体医薬品	新規処方日		①あり／②なし
抗 PD-1 抗体医薬品／抗 PD-L1 抗体薬品以外の抗悪性腫瘍剤	新規処方日の 90 日前から新規処方日の前日までの期間	抗 PD-1 抗体医薬品及び抗 PD-L1 抗体薬品以外の抗悪性腫瘍剤の処方から特定した（抗 CTLA-4 抗体医薬品を含む）。	①あり／②なし
腎機能	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	期間における新規処方日に最も近い検査日の情報から特定した。	①60 mL/min/1.73 m ² 以上（欠測含む）／②30 以上 60 未満／③30 未満
がんに対する手術*	新規処方日の 90 日前から新規処方日まで		①あり／②なし
肺に関する手術	データ期間の開始日から新規処方日の前日までの期間		①あり／②なし
胸部癌に対する放射線療法	データ期間の開始日から新規処方日までの期間		①あり／②なし
間質性肺炎の既往	データ期間の開始日から新規処方日までの期間	間質性肺炎の確定病名が付与されているか	①あり／②なし
肺病変の既往	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	間質性肺炎、肺癌、感染症以外の肺病変に関する病名（疑い病名を含む）が付与されているか	①あり／②なし
喫煙	データ期間の開始日から新規処方日までの期間	入院情報から特定した。なお、特定期間に入院記録が 1 度もない患者は「②なし」に分類した。	①あり／②なし
自己免疫疾患の既往	データ期間の開始日から新規処方日までの期間	病名（疑い病名を含む）が付与されているか**	①あり／②なし
好中球リンパ球比	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	新規処方日に最も近い検査日の好中球数とリンパ球数の情報から特定した。	①3 以下（欠測含む）／②3 超
C 反応性蛋白	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	新規処方日に最も近い検査日の情報から特定した。	①0.3 mg/dL 以下（欠測含む）／②0.3～1.0／③1.0 以上
乳酸脱水素酵素	新規処方日の 90 日前から新規処方日までの期間	新規処方日に最も近い検査日の情報から特定した。	①222 IU/L 以下（欠測含む）／②222 超
がんに対する放射線療法***	新規処方日の 90 日前から新規処方日まで		①あり／②なし

* サブグループ解析では、特定時期を「新規処方日の 250 日前から新規処方日まで」としている。

** 自己免疫疾患に分類され得る疾患を広く特定できるよう、広範な定義を用いている。なお、代表的な疾患として、以下の疾患を含めている：溶血性貧血、抗リン脂質抗体症候群、特発性血小板減少性紫斑病、サルコイドーシス、パセドウ病を含む甲状腺炎、1 型糖尿病、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、天疱瘡、乾癬、エリテマトーデス、関節リウマチ、ベーチェット病、膠原病、等。

*** 追加解析のみで考慮した因子である。なお、サブグループ解析では、特定時期を「新規処方日の 50 日前から新規処方日まで」としている。

表 2. 全体集団及び各調査対象医薬品の患者数、各アウトカムの発現数及び発現割合

	患者数	主要アウトカム		副次アウトカム 1		副次アウトカム 2	
		発現数	(割合)	発現数	(割合)	発現数	(割合)
全体集団	12,905	387	(3.00)	1,031	(7.99)	220	(1.70)
ニボルマブ (遺伝子組換え)	5,525	148	(2.68)	320	(5.79)	83	(1.50)
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)	4,402	171	(3.88)	451	(10.25)	98	(2.23)
アベルマブ (遺伝子組換え)	234	0	(0.00)	<10*	(-)	0	(0.00)
アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	1,757	31	(1.76)	131	(7.46)	18	(1.02)
デュルバルマブ (遺伝子組換え)	956	37	(3.87)	123	(12.87)	21	(2.20)
セミプリマブ (遺伝子組換え)	31	0	(0.00)	<10*	(-)	0	(0.00)

*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マスクしている。

表3. 各因子のハザード比及びその95%信頼区間

	全体集団										サブグループ [†]					
	患者数	主要アウトカム				副次アウトカム1				副次アウトカム2				主要アウトカム		
		cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	cHR [95%信頼区間]	aHR [95%信頼区間]	患者数	aHR [95%信頼区間]			
全体集団	12,640											3,077				
調査対象医薬品																
ニボルマブ (遺伝子組換え)	5,525	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	739	1.00				
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)	4,402	1.31 [1.05 - 1.64]	1.32 [1.01 - 1.72]	1.65 [1.43 - 1.90]	1.40 [1.18 - 1.66]	1.36 [1.01 - 1.82]	1.42 [0.99 - 2.03]	1,471	1.68 [1.01 - 2.80]							
アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	1,757	0.63 [0.42 - 0.92]	0.64 [0.41 - 0.98]	1.23 [1.01 - 1.51]	0.89 [0.70 - 1.13]	0.65 [0.39 - 1.08]	0.71 [0.40 - 1.27]	482	0.65 [0.30 - 1.42]							
デュルバルマブ (遺伝子組換え)	956	1.39 [0.97 - 2.00]	1.11 [0.74 - 1.67]	2.18 [1.77 - 2.68]	1.44 [1.13 - 1.82]	1.39 [0.86 - 2.25]	1.24 [0.72 - 2.12]	385	2.40 [1.26 - 4.54]							
性別																
女性	3,669	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	755	1.00							
男性	8,971	1.57 [1.23 - 2.02]	1.30 [0.99 - 1.70]	1.33 [1.15 - 1.54]	1.19 [1.02 - 1.39]	1.97 [1.39 - 2.81]	1.55 [1.06 - 2.26]	2,322	1.00 [0.67 - 1.48]							
年齢																
65歳未満	3,740	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	777	1.00							
65歳以上	8,900	1.46 [1.15 - 1.86]	1.41 [1.10 - 1.81]	1.23 [1.07 - 1.42]	1.17 [1.01 - 1.35]	1.44 [1.04 - 1.97]	1.40 [1.01 - 1.94]	2,300	1.24 [0.85 - 1.81]							
がん種																
その他のがん	7,606	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00									
肺癌	5,034	2.33 [1.90 - 2.86]	1.67 [1.30 - 2.16]	2.61 [2.29 - 2.96]	2.02 [1.73 - 2.37]	2.55 [1.94 - 3.36]	1.60 [1.14 - 2.24]									
初回処方時期																
COVID-19流行前	3,569	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1,240	1.00							
COVID-19流行後	9,071	0.76 [0.62 - 0.94]	0.89 [0.70 - 1.12]	0.93 [0.82 - 1.06]	0.90 [0.78 - 1.05]	0.67 [0.51 - 0.88]	0.75 [0.55 - 1.03]	1,837	0.81 [0.57 - 1.15]							
免疫チェックポイント阻害剤以外の抗悪性腫瘍剤 (t ₀)																
なし	8,308	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2,094	1.00							
あり	4,332	0.79 [0.63 - 0.98]	0.91 [0.70 - 1.18]	1.40 [1.24 - 1.59]	1.48 [1.27 - 1.72]	0.82 [0.61 - 1.09]	1.03 [0.73 - 1.46]	983	0.95 [0.65 - 1.38]							
抗CTLA-4抗体医薬品 (t ₀)																
なし	11,774	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2,890	1.00							
あり	866	1.79 [1.29 - 2.48]	2.20 [1.49 - 3.24]	1.26 [1.00 - 1.59]	1.71 [1.31 - 2.24]	1.94 [1.28 - 2.94]	2.71 [1.64 - 4.50]	187	2.75 [1.33 - 5.69]							
抗PD-1抗体医薬品/抗PD-L1抗体医薬品以外の抗悪性腫瘍剤 (t ₀ の前90日)																
なし	6,884	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1,717	1.00							
あり	5,756	0.94 [0.77 - 1.15]	1.07 [0.84 - 1.34]	0.91 [0.80 - 1.03]	1.14 [0.99 - 1.31]	0.98 [0.75 - 1.28]	1.14 [0.84 - 1.56]	1,360	0.79 [0.53 - 1.17]							
腎機能																
60mL/min/1.73 m ² 以上 (不明を含む)	8,090	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2,133	1.00							
30以上60未満	4,091	0.99 [0.80 - 1.22]	0.98 [0.79 - 1.22]	0.88 [0.77 - 1.00]	0.99 [0.87 - 1.14]	0.99 [0.75 - 1.32]	1.01 [0.76 - 1.36]	883	1.17 [0.84 - 1.63]							
30未満	459	0.69 [0.37 - 1.29]	0.67 [0.35 - 1.27]	0.82 [0.58 - 1.16]	1.00 [0.70 - 1.43]	0.98 [0.48 - 2.01]	0.97 [0.47 - 2.01]	61	* [* - *]							

cHR:粗ハザード比、aHR:調整ハザード比

*推定不能であった。

†全体集団から、新規処方日の前後30日以内に非小細胞肺癌に関連する病名を有する患者に限定して評価した。

表3. 各因子のハザード比及びその95%信頼区間(続き)

	全体集団										サブグループ [†]											
	患者数	主要アウトカム				副次アウトカム1				副次アウトカム2				主要アウトカム								
		cHR	95%信頼区間		aHR	95%信頼区間		cHR	95%信頼区間		aHR	95%信頼区間		cHR	95%信頼区間		患者数	aHR	95%信頼区間			
がんに対する手術																						
なし	11,411	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			2,736	1.00				
あり	1,229	0.66	[0.45 - 0.98]		0.80	[0.53 - 1.19]		0.60	[0.47 - 0.77]		0.77	[0.60 - 0.99]		0.70	[0.42 - 1.17]		0.89	[0.53 - 1.50]		341	0.75	[0.43 - 1.33]
肺に関する手術																						
なし	11,451	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			2,509	1.00				
あり	1,189	1.32	[0.99 - 1.77]		0.96	[0.70 - 1.30]		1.02	[0.84 - 1.24]		0.77	[0.63 - 0.95]		1.39	[0.95 - 2.04]		1.03	[0.69 - 1.54]		568	0.85	[0.54 - 1.33]
胸部癌に対する放射線療法																						
なし	9,573	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			1,874	1.00				
あり	3,067	1.39	[1.13 - 1.73]		1.06	[0.83 - 1.34]		1.25	[1.10 - 1.44]		1.02	[0.87 - 1.18]		1.49	[1.13 - 1.98]		1.12	[0.82 - 1.53]		1,203	0.77	[0.53 - 1.11]
間質性肺炎の既往																						
なし	11,013	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			2,509	1.00				
あり	1,627	1.93	[1.52 - 2.44]		1.68	[1.32 - 2.15]		1.16	[0.97 - 1.37]		1.09	[0.91 - 1.30]		2.35	[1.74 - 3.17]		2.09	[1.53 - 2.85]		568	2.06	[1.45 - 2.91]
肺病変の既往																						
なし	8,335	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			1,237	1.00				
あり	4,305	1.84	[1.50 - 2.24]		1.25	[1.00 - 1.56]		1.80	[1.59 - 2.03]		1.29	[1.12 - 1.47]		1.95	[1.50 - 2.54]		1.25	[0.94 - 1.67]		1,840	1.16	[0.83 - 1.60]
喫煙																						
なし	5,513	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			940	1.00				
あり	7,127	1.59	[1.28 - 1.97]		1.15	[0.90 - 1.46]		1.35	[1.19 - 1.53]		1.02	[0.88 - 1.17]		1.76	[1.31 - 2.34]		1.14	[0.83 - 1.58]		2,137	1.20	[0.82 - 1.74]
自己免疫疾患の既往																						
なし	3,280	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			659	1.00				
あり	9,360	1.16	[0.92 - 1.48]		1.04	[0.81 - 1.32]		1.03	[0.89 - 1.19]		0.96	[0.83 - 1.10]		1.08	[0.79 - 1.47]		0.94	[0.68 - 1.29]		2,418	0.97	[0.66 - 1.42]
好中球リンパ球比																						
3以下(欠測含む)	5,489	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			1,174	1.00				
3超	7,151	1.23	[1.00 - 1.50]		0.95	[0.76 - 1.18]		1.16	[1.02 - 1.31]		0.91	[0.80 - 1.04]		1.38	[1.05 - 1.81]		0.93	[0.70 - 1.25]		1,903	0.91	[0.65 - 1.27]
C反応性蛋白																						
0.3 mg/dL以下(欠測含む)	5,248	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			1,045	1.00				
0.3~1.0	2,681	1.48	[1.14 - 1.94]		1.28	[0.97 - 1.67]		1.32	[1.12 - 1.56]		1.15	[0.97 - 1.36]		2.12	[1.46 - 3.09]		1.77	[1.21 - 2.59]		630	1.09	[0.70 - 1.69]
1.0以上	4,711	1.80	[1.43 - 2.27]		1.45	[1.13 - 1.86]		1.68	[1.46 - 1.94]		1.34	[1.15 - 1.56]		2.89	[2.09 - 4.00]		2.28	[1.61 - 3.23]		1,402	1.58	[1.08 - 2.31]
乳酸脱水素酵素																						
222 IU/L以下(欠測含む)	8,170	1.00			1.00			1.00			1.00			1.00			1,821	1.00				
222超	4,470	1.59	[1.30 - 1.94]		1.51	[1.23 - 1.86]		1.57	[1.39 - 1.78]		1.40	[1.24 - 1.60]		1.88	[1.44 - 2.45]		1.73	[1.32 - 2.27]		1,256	1.42	[1.04 - 1.93]

cHR:粗ハザード比、aHR:調整ハザード比

*推定不能であった。

†全体集団から、新規処方日の前後30日以内に非小細胞肺癌に関連する病名を有する患者に限定して評価した。