

イレッサ[®]錠 250 プロスペクティブ調査(特別調査)に関する結果と考察

平成 16 年 8 月

アストラゼネカ株式会社

本報告は、イレッサ[®]錠 250 プロスペクティブ調査(特別調査)(以下「本調査」)で検討された本剤の安全性及び本調査により報告された急性肺障害・間質性肺炎の個別症例の評価を行った外部の放射線診断専門家、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家より構成される「市販後調査における急性肺障害・間質性肺炎判定委員会」(以下「判定委員会」)(別添 1 参照)による判定内容に基づく社内検討結果について、結果と考察を述べるものである。

平成 15 年 6 月から平成 15 年 12 月の間に、698 施設(841 診療科)と契約を締結し、615 施設(722 診療科)から 3,354 名の患者が登録された。調査期間は平成 16 年 3 月に終了し、その後、データ収集が完了したのは 3,350 例(4 例がデータ収集不能)、このうち 3,322 例が安全性評価対象症例であった。

なお、本調査報告書作成にあたり、外部の疫学専門家、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家から構成されたアドバイザリーボード及び判定委員会の協力を得て集計・解析を実施した(別添 1 参照)。

1. 目的

ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子(発生危険因子、予後因子)をできるだけ速やかに明らかにする。

具体的には：

- 日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ[®]投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現危険因子及び患者背景を調査する。
- 日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ[®]投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現率を調査する。
- 皮膚障害(光線過敏症を含む)、肝障害、下痢等の消化器障害等の副作用発現例についても、その発現率を調査する。

2. 総括

- 1) 本調査は、大規模なプロスペクティブ調査として実施され、平成 15 年 6 月から平成 15 年 12 月の間に登録された 3,354 例のうちの安全性評価対象症例 3,322 例について副作用発現頻度及び危険因子の検討が行われた。また特定の患者群(肝障害合併症例、腎障害合併症例、特発性肺線維症の合併症例)を含んだ初めての調査である。今回の調査により、本剤の安全性に関する有用なデータ・情報が得られた。
- 2) 本調査から得られた本剤の全体的な安全性プロファイルは、これまでに臨床試験、市販直後調査等から得られていたものと同様であることが確認された。
- 3) 本剤の副作用発現状況について、個々の副作用の発現率を得ることが出来た。また、急性肺障害・間質性肺炎の発現率に関しては、今までに知られている他の調査^{1)・14)}の結果と大きな差異が無いことが確認された。
- 4) Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析(以下「多変量解析」)によって得られた急性肺障害・間質性肺炎の発現に影響を与える因子(以下「発現因子」)は、他の調査^{1)・4)}において指摘されているものと同様のものが確認された。また、化学療法歴が発現因子である可能性が示唆されたが、これは本調査により初めて示唆された。
- 5) 多変量解析によって得られた急性肺障害・間質性肺炎の予後(転帰死亡)に影響を与える因子(以下「予後不良因子(転帰死亡)」)については、弊社が平成 14 年 12 月から実施した外部の臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家、放射線診断専門家、病理診断専門家による自発報告の収集データの検討を行った「ゲフィチニブ(イレッサ[®]錠 250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議」(以下「専門家会議」)¹⁴⁾で示されたものと、同様であった。
- 6) 病巣部位別の 1 ポイントによる奏効率(CR+PR)は、良好な結果が得られた。

3. 結果

本調査において、調査を完了した 3,350 例のデータ解析からの知見は、以下のとおりである。また、判定委員会については、主治医より報告を受けた急性肺障害・間質性肺炎発現症例のうち、画像が入手できた 140 例を対象に、急性肺障害・間質性肺炎の有無を検討した。

- 1) 安全性評価対象症例 3,322 例に対する急性肺障害・間質性肺炎の発現率は、主治医判定では 6.47%(215 例/3,322 例)(信頼区間 5.659 - 7.363)であった。判定委員会による個別の症例記録と X 線又は CT 画像を総合的に評価した結果に基づく急性肺障害・間質性肺炎の発現率は 5.81%(193 例/3,322 例)であった(別添 2 参照)。これらの数値は、今まで知られている調査^{1)・14)}で報告されている数値(1.6% - 11.8%)と大きな差異はないと考

- えられた。また、死亡率に関しては、発現症例中の死亡の割合は 38.6%(83 例/215 例)、安全性評価対象症例中の死亡例の割合は 2.5%(83 例/3,322 例)であった(別添 4 参照)。
- 2) 薬物血中濃度評価対象症例 758 例(急性肺障害・間質性肺炎の発現 47 例を含む)において、本剤の定常状態におけるトラフ血中濃度と、急性肺障害・間質性肺炎の発現に関連性はみられなかった(別添 3 参照)。
 - 3) 急性肺障害・間質性肺炎の発現因子の検討を多変量解析にて検討した結果、PS2 以上の症例($p=0.000$)、喫煙歴を有する症例($p=0.004$)、本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例($p=0.016$)、化学療法歴を有する症例($p=0.032$)で発現率が高くなることが示唆された(別添 2 参照)。これらの発現因子は、今までに報告されている他の調査¹⁾・⁴⁾において指摘されているものだが、化学療法歴については本調査で初めて示唆された発現因子である。
 - 4) 急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子(転帰死亡)を多変量解析にて検討した結果、男性の症例($p=0.006$)、PS2 以上の症例($p=0.020$)で、急性肺障害・間質性肺炎による死亡率が高くなることが示唆された(別添 2 参照)。上記因子は専門家会議で示された予後不良因子(転帰死亡)と同様であった¹⁴⁾。また、投与開始後 4 週以内の発現症例で死亡率がやや高い傾向が観察された(別添 4 参照)。
 - 5) 発疹(17.10%)、肝機能異常(11.11%)、下痢(11.05%)等の消化器障害等の副作用発現率に関しても、これまでに知られているものと大きな差はなかった(別添 5 参照)。
また、光線過敏症は認められなかった。
 - 6) 1 ポイントの評価における肺病巣の奏効率(CR+PR)は 24.1%であった。肺病巣に対する効果発現までの期間は 36.7 ± 29.5 日(平均 $\pm$ S.D.)であった。

4. 急性肺障害・間質性肺炎に関する考察

急性肺障害・間質性肺炎の診断は必ずしも容易ではなく、様々な他の疾患や障害が含まれている場合がある。本調査では、判定委員会の協力を頂き、明確な基準を使用して急性肺障害・間質性肺炎の正確な診断を試みた(別添 2 参照)。また、判定委員会の結果を基に本剤の発現因子および予後不良因子について検討した。なお、判定委員会は、主治医より報告を受けた急性肺障害・間質性肺炎発現症例のうち、画像が入手できた 140 例を対象に検討を行った。

1) 発現率

本調査では、主治医判定における急性肺障害・間質性肺炎の発現率は 6.47%(215 例/3,322 例)であった。一般に、急性肺障害・間質性肺炎は診断が困難であることが知られており、今までに報告されている他の調査においても、主治医判定にて急性肺障害・間質性肺炎と診断された症例のうち、専門家による判定で、20.9%(19 例(判定不能含め

ず)/91 例)²⁾、26.3%(5 例/19 例)³⁾、63.6%(14 例/22 例)¹²⁾及び 15.7%(21 例(判定不能含めず)/134 例)¹⁴⁾ が否定されている。本調査においても可能な限り、専門家による正確な判定に基づく評価・解析を行う目的で、急性肺障害・間質性肺炎発現例における発現前後の X 線及び CT 画像を収集し、画像及び臨床専門家からなる判定委員会による判定を実施した。

その結果、画像を入手した140例のうち22例(15.7%)で急性肺障害・間質性肺炎が否定された。これら22例の急性肺障害・間質性肺炎否定例を除いた場合、発現率は5.81%(193例/3,322例)となった。これらの数値は、今まで知られている調査^{1)・14)}で報告されている数値(1.6% - 11.8%)と大きな差異はないと考えられた。

2) 発現因子

本調査で明らかになった急性肺障害・間質性肺炎の発現因子は、これまでに明らかになっているものと同様であった。本調査においては多変量解析の結果、PS2 以上の症例 ($p=0.000$)、喫煙歴を有する症例 ($p=0.004$)、本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例 ($p=0.016$)、化学療法歴を有する ($p=0.032$) で発現率が高くなることが示唆された。これらの発現因子は、今までに報告されている他の調査^{1)・4)}と同様のもののほか、化学療法歴については、本調査で初めて示唆された発現因子である。今後、化学療法歴が発現因子である可能性については、さらに検討が必要と考える。

3) 予後不良因子(転帰死亡)

予後不良因子(転帰死亡)については、男性の症例 ($p=0.006$)、PS2 以上の症例 ($p=0.020$)、で、死亡に至る確率が高いことが示唆された。組織型については、以前に開催された専門家会議¹⁴⁾においては、扁平上皮癌が予後不良因子(転帰死亡)であることが示されているが、本調査では、組織型が腺癌の症例で $p=0.061$ であった。また、本剤投与開始時の間質性肺疾患合併については有意差が得られなかったが、専門家会議では特発性肺線維症の合併が予後不良因子(転帰死亡)として示唆されており、今後も引き続き検討の必要な因子のひとつであると考ええる。

今回の予後不良因子(転帰死亡)の検討については、対象症例数が 101 例と少ないため、選択された因子について明確に断言できるものではないと考える。

4) 今回見出された発現因子及び予後不良因子(転帰死亡)について

これらの因子は本剤使用時におけるさらなる安全性確保にとって非常に有益な知見であると考えられる。一方、そのいくつかは肺癌の発現因子であるといわれているものと同様であること、本調査は本剤投与例のみを対象とした調査であったこと、さらには予後不良因子(転帰死亡)に関しては検討症例数が 101 例と少数であったことから、本調査結果をもって、これらの危険因子が本剤に特異的なものであると断定することは困難

である。今後、現在実施中であるコホート内ケースコントロールスタディ終了時等に、再度検証する必要があると考える。

5) 血中濃度

本剤の定常状態におけるトラフ血中濃度と急性肺障害・間質性肺炎の発現に、関連性はみられなかった。今後、コホート内ケースコントロールスタディにより、さらにデータが得られると考える。

5. 安全対策

本調査結果に基づく添付文書改訂等の対応に関しては、今後早急に厚生労働省医薬食品局安全対策課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議し、必要に応じて医療機関に情報を提供する予定である。

6. 結語

- 1) 本調査は、全国 698 施設(841 診療科)と契約を締結し、615 施設(722 診療科)から、3,000 例以上の症例を 7 ヶ月間で登録した大規模なプロスペクティブ調査であり、有益な知見が得られた。
- 2) 本調査から得られた本剤の全体的な安全性プロファイルは、これまでに臨床試験、市販直後調査等から得られていたものと同様であることが確認された。
- 3) 急性肺障害・間質性肺炎の発現率に関しては、主治医判定結果では 6.47%(215 例/3,322 例)であったが、判定委員会結果では、画像情報が入手された 140 例中 22 例が急性肺障害・間質性肺炎ではないと判定され、発現率は 5.81%(193 例/3,322 例)となった。
- 4) 今回の調査により、PS2 以上の症例($p=0.000$)、喫煙歴を有する症例($p=0.004$)、本剤投与時に間質性肺疾患を合併している症例($p=0.016$)、化学療法歴を有する症例($p=0.032$)において、急性肺障害・間質性肺炎の発現率が高くなることが示唆された。化学療法歴については、本調査が初めて示した発現因子である。

予後不良因子(転帰死亡)については、男性の症例($p=0.006$)、PS2 以上の症例($p=0.020$)で、死亡に至る確率が高いことが示唆されたが、今回の予後不良因子(転帰死亡)の検討については、対象症例数が少ないため、選択された因子について明確に断言できるものではないと考える。

また、本調査は本剤投与例のみを対象としたものであることから、本調査の結果のみで断定することは困難であり、予後不良因子(転帰死亡)の検討も含め、今後のコホート内ケースコントロールスタディ等の結果により検証する必要があると考える。

文献

- 1) Seto, T. et al. (West Japan Thoracic Oncology Group: WJTOG) : Interstitial lung diseases (ILD) induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) epidemiological survey. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 23, Abs. 7064, 2004.
- 2) 特定非営利活動法人 西日本胸部腫瘍臨床研究機構：ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の調査研究中間報告(平成 15 年 7 月 18 日東京) .西日本胸部腫瘍臨床研究機構<http://www.wjtog.org/>, 2003.
- 3) Hotta, K. et al. (Okayama University Medical School) : Interstitial lung disease (ILD) during gefitinib treatment in Japanese patients with non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) : Okayama Lung Cancer Study Group. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 23, Abs. 7063, 2004.
- 4) 大江 裕一郎(国立がんセンター中央病院)：イレッサ投与症例の臨床的検討．厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-1, 2003.
- 5) 東京医科大学外科 1 講座：東京医大外科における IRESSA の使用経験(第 136 回日本肺癌学会関東部会：平成 15 年 3 月 8 日)．厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-2, 2003.
- 6) 近畿大学：(第 43 回日本呼吸器学会総会：平成 15 年 3 月 13 日～15 日) .厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-2, 2003.
- 7) 福田 正明ら(長崎原爆病院呼吸器科・長崎胸部腫瘍研究グループ(NTOG))：新規分子標的薬イレッサによる肺癌の治療(第 49 回日本呼吸器学会九州地方会：平成 14 年 11 月 8 日)．厚生労働省「ゲフィチニブ安全性問題検討会」(平成 15 年 5 月 2 日), 資料 No.7-2, 2003.
- 8) 斎藤 龍生ら(群馬肺癌研究会)：群馬県における Gefitinib 使用症例の効果,副作用の検討．第 44 回日本肺癌学会総会(平成 15 年 11 月 6 日～7 日), Abs. P-421, 2003.
- 9) 長谷川 浩嗣ら(袋井市民病院・静岡肺癌化学療法研究グループ)：イレッサ使用症例の臨床的検討 第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日～4 月 2 日), Abs. P-189, 2004.
- 10) Inomata, S. et al. (Sapporo Medical University) : Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. Anti-Cancer Drugs 15 No5, 461-467, 2004.
- 11) 竹内 広史ら(国立療養所近畿中央病院内科)：当院における Gefitinib(Iressa)投与症例の臨床的検討．第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日～4 月 2 日), Abs.393, 2004.
- 12) 片岡 健介ら(名古屋大学呼吸器内科)：ゲフィチニブによる間質性肺炎の検討．第 44 回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日～4 月 2 日), Abs.102, 2004.

- 13) Tomioka, H. et al. (Nishi-Kobe Medical Center, Respiratory Medicine) :
Gefitinib-induced interstitial pneumonia : A multicenter retrospective study. 第 44
回日本呼吸器学会学術講演会(平成 16 年 3 月 31 日～4 月 2 日), Abs.EPD-3-6, 2004.
- 14) アストラゼネカ株式会社：ゲフィチニブ(イレッサ[®]錠 250)の急性肺障害・間質性肺炎
(ILD)に関する専門家会議最終報告(2003 年 3 月 26 日), 2003.

別添 1

判定委員会メンバー、特別調査アドバイザーボード(敬称略)

判定委員会組織構成

判定委員長 [呼吸器内科専門家]

工藤 翔二 日本医科大学 内科学第四講座 主任教授

判定委員

[臨床腫瘍学専門家]

大江 裕一郎 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13A 病棟 医長

[呼吸器内科専門家]

吉村 明修 日本医科大学 第 4 内科 兼 教育推進室 講師

弦間 昭彦 日本医科大学 第 4 内科 講師

[放射線診断専門家]

特定非営利活動法人日本放射線医学研究機構

理事 上甲 剛 大阪大学大学院医学系研究科・機能診断科学(医用物理学)講座 教授

理事 酒井 文和 東京都立駒込病院 放射線科 医長

会員 楠本 昌彦 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 気道縦隔科 医長

会員 高橋 雅士 滋賀医科大学医学部附属病院 放射線部 助教授・副部長

会員 大野 良治 神戸大学大学院医学系研究科 生体情報医学講座 放射線医学分野 助教授

会員 荒川 浩明 獨協医科大学放射線医学教室 講師

特別調査アドバイザーボード

[疫学専門家]

嶽崎 俊郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 国際島嶼医療学 教授

小笹 晃太郎 京都府立医科大学 大学院医学研究科 地域保健医療疫学 助教授

安藤 昌彦 京都大学保健管理センター 助手

[臨床腫瘍学専門家]

大江 裕一郎 国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 13A 病棟 医長

[呼吸器内科専門家]

吉村 明修 日本医科大学 第 4 内科 兼 教育推進室 講師

弦間 昭彦 日本医科大学 第 4 内科 講師

別添 2

判定委員会の判定結果に基づく急性肺障害・間質性肺炎の発現因子及び予後不良因子(転帰死亡)の検討結果

1. 検討の目的

先の専門家会議結果でも報告したように、本剤は、肺内に進行する原疾患を有し、その関連病変も発症しやすい肺癌を対象として用いられているため、肺内に発生する有害事象、急性肺障害・間質性肺炎を診断することは必ずしも容易ではない。今回、主治医より報告を受けた急性肺障害・間質性肺炎発現症例のうち、画像が入手できた 140 例を対象に、外部の放射線診断専門家、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家により組織された判定委員会において判定を行った。本検討では、判定委員会により急性肺障害・間質性肺炎であると判断された症例を対象に、急性肺障害・間質性肺炎の発現又は発現後の予後(転帰死亡)に影響を与えると考えられる因子の検討を行うことを目的とした。

2. 判定方法

2.1 事前検討(第 1 段階)

放射線診断専門家により下記の分類によって症例の評価を行った。

- ☐ 急性肺障害・間質性肺炎である(可能性が否定できない)
- ☐ 急性肺障害・間質性肺炎ではない(他の肺疾患、事象なし)
- ☐ 評価不能

2.2 事前検討(第 2 段階)

放射線診断専門家により ☐ 及び ☐ と判定された症例について、第 2 段階として、2 名の呼吸器内科専門家により、画像情報(フィルム)及び臨床情報を基に事前検討を実施した。なお判定結果は第 1 段階と同じ ☐ - ☐ の 3 段階とした。

2.3 委員会判定

第 2 段階の事前検討にて、☐ 及び ☐ と判定された症例について、判定委員会を開催し、画像情報(フィルム)及び臨床情報を基に検討を実施した。判定基準については、急性肺障害・間質性肺炎の確実性をより高めるために、以下の画像判定基準及び臨床診断基準を定め、検討を実施した。なお、画像及び臨床診断判定基準において、異なる判定結果となった場合には、判定委員による協議の上、判定を決定した。

[画像判定基準]

- [] 急性肺障害・間質性肺炎である、可能性がある、可能性が否定できない
 - ・ 両側性あるいは片側性で非区域性のすりガラス影
 - ・ コンソリデーション
 - ・ 網状影
 - ・ 両側広範な小葉中心性陰影
 - ・ 両側に区域性陰影(3 区域以上)
- [] 急性肺障害・間質性肺炎ではない(他の肺疾患、事象なし)
 - ・ 区域性陰影(局所に限局)
 - ・ 細気管支病変(局所に限局)
 - ・ 抗菌薬治療で陰影改善
 - ・ 放射線照射野のみ陰影
 - ・ 心陰影拡大
 - ・ 肺塞栓症に対する肺換気血流(V/Q)スキャン陽性
 - ・ 癌の進行(胸水、癌性リンパ管症、肺原発巣の増大)
- [] 評価不能
 - ・ 画像情報不足
 - ・ 画質不良

[臨床診断基準]

- [] 急性肺障害・間質性肺炎である、可能性がある、可能性が否定できない
 - ・ LDH、SP-A、SP-D、KL-6 の増加
 - ・ ステロイド療法で奏効
 - ・ 病原体の培養検査陰性
 - ・ 肺生検あるいは剖検から採取された組織検査で急性肺障害・間質性肺炎が診断された
- [] 急性肺障害・間質性肺炎ではない(他の肺疾患、事象なし)
 - ・ 抗菌薬治療が奏効
 - ・ 血液あるいは喀痰から病原体検出
 - ・ 心不全の兆候がある
 - ・ 肺梗塞の所見がある
 - ・ 肺生検あるいは剖検から採取された組織検査で急性肺障害・間質性肺炎が診断されなかった
 - ・ イレッサ[®]錠 250 服用中に自然軽快
- [] 評価不能
 - ・ 急性肺障害・間質性肺炎を裏付ける臨床データがない

3. 判定委員会検討結果

3.1 急性肺障害・間質性肺炎判定状況

画像が入手できた 140 例に対する判定委員会の判定結果は、以下のとおりであった。

急性肺障害・間質性肺炎の報告あり	:	215 例
[] 急性肺障害・間質性肺炎である(可能性が否定できないを含む)	:	113 例
[] 急性肺障害・間質性肺炎でない(他の肺疾患、事象なし)	:	22 例
[] 評価不能	:	5 例
[] 画像情報(フィルム)未入手	:	75 例

[] と判定された 22 例の理由の内訳は、肺感染症 10 例、肺感染症 + 心不全 1 例、肺感染症 + 肺水腫 1 例、放射線性肺炎 2 例、閉塞性肺炎 + 胸水(随伴性)1 例、原疾患の増悪 3 例、心不全 1 例、心のう液貯留 1 例、事象なし 2 例であった。[] と判定された 5 例の理由の内訳は、画像情報不足 5 例であった。

22 例は [] の急性肺障害・間質性肺炎ではないと判定されたため、除外された。その結果、発現率は 5.81% [(215 例 - 22 例)/(3,322 例)] であった。

なお、判定委員会による急性肺障害・間質性肺炎否定例 22 例を除いた急性肺障害・間質性肺炎 193 例における死亡数は 75 例であった。

4. 急性肺障害・間質性肺炎の発現及び転帰に影響を与える因子の検討

4.1 急性肺障害・間質性肺炎の発現に影響を与える因子の推定

説明変数データを全て有する症例を解析対象とした。多変量解析の結果、急性肺障害・間質性肺炎の発現に影響を与える因子として、PS 区分、喫煙歴有無、肺の合併症 / 間質性肺疾患有無、化学療法有無が選択された($p < 0.05$) (表 2.4.1)。

表 2.4.1 急性肺障害・間質性肺炎の発現因子の推定

説明変数	基準変数	評価変数	p値	ハザード比	95%信頼区間	
					下側	上側
PS区分	0,1	2,3,4	0.000	2.154	1.444	3.213
喫煙歴有無	無	有	0.004	1.987	1.250	3.158
肺の合併症/間質性肺疾患	無	有	0.016	2.498	1.182	5.276
化学療法有無	無	有	0.032	1.789	1.053	3.041
放射線療法有無(肺の部位)	無	有	0.057	0.595	0.348	1.015
肺の合併症/COPD	無	有	0.062	1.890	0.969	3.685
組織型区分	腺癌	腺癌以外	0.067	1.535	0.970	2.427
腎障害の合併有無	無	有	0.109	0.317	0.078	1.293
肝障害の合併有無	無	有	0.140	1.474	0.880	2.467

本解析では、変数を投入除去する p 値の基準を 0.2 とした

4.2 急性肺障害・間質性肺炎の予後(転帰死亡)に影響を与える因子の推定

説明変数データを全て有する症例中、急性肺障害・間質性肺炎が発現した症例 101 例を解析対象とした。多変量解析の結果、急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子(転帰死亡)として、性別及び PS 区分が選択された($p < 0.05$)(表 2.4.2)。

表 2.4.2 急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子(転帰死亡)の推定

説明変数	基準変数	評価変数	p値	ハザード比	95%信頼区間	
					下側	上側
性別	男	女	0.006	0.274	0.109	0.690
PS区分	0,1	2,3,4	0.020	2.323	1.141	4.731
組織型区分	腺癌	腺癌以外	0.061	0.454	0.199	1.036

本解析では、変数を投入除去する p 値の基準を 0.2 とした

別添 3

本剤血中濃度と急性肺障害・間質性肺炎

採血までに連続 9 日間以上本剤を 250mg/日服薬した症例で、採血直前の本剤服薬から採血までの時間が 20 時間以上 32 時間未満の症例を採用し解析を行った。

薬物血中濃度評価対象症例 758 例について、本剤血中濃度別急性肺障害・間質性肺炎発現状況を表 3.1 に示した。急性肺障害・間質性肺炎を発現していない症例における血中濃度は $362.1 \pm 201.3 \text{ ng/mL}$ (平均 $\pm$ S.D.) であったのに対し、急性肺障害・間質性肺炎発現症例における血中濃度は $367.9 \pm 217.4 \text{ ng/mL}$ (平均 $\pm$ S.D.) であった。定常状態におけるトラフ血中濃度と急性肺障害・間質性肺炎の発現に関連性は見られなかった。

表 3.1 本剤血中濃度別急性肺障害・間質性肺炎発現状況

項 目		安全性評価対象症例		急性肺障害・間質性肺炎				発現件数
				なし		あり		
		3322		3107 (93.5)		215 (6.5)		
薬物血中濃度評価対象症例		758	100%	711	100%	47	100%	49
服薬後20～32時間 以内の血中濃度 (単位:ng/mL)	100未満	37	4.9%	35	4.9%	2	4.3%	2
	100以上200未満	124	16.4%	114	16.0%	10	21.3%	11
	200以上300未満	174	23.0%	164	23.1%	10	21.3%	10
	300以上400未満	151	19.9%	143	20.1%	8	17.0%	8
	400以上500未満	112	14.8%	107	15.0%	5	10.6%	5
	500以上600未満	79	10.4%	71	10.0%	8	17.0%	8
	600以上	81	10.7%	77	10.8%	4	8.5%	5
		薬物血中濃度 (ng/mL)						
min-max	6.0-1630.1		6.0-1630.1		47.2-1088.0			
mean±S.D.	362.5±202.2		362.1±201.3		367.9±217.4			
median	330.4		330.4		327.6			

():%

別添 4

急性肺障害・間質性肺炎の転帰

1. 急性肺障害・間質性肺炎の転帰

急性肺障害・間質性肺炎 220 件(215 例)の転帰を表 4.1 に示した。発現した急性肺障害・間質性肺炎の 50.9%(112 件)は回復又は軽快に至ったが、38.6%(85 件)は急性肺障害・間質性肺炎により死亡した。

表 4.1 急性肺障害・間質性肺炎の転帰

	急性肺障害・ 間質性肺炎件数	回復	軽快	不変	悪化	死亡	後遺症	不明
急性肺障害・ 間質性肺炎	220	41 (18.6)	71 (32.3)	10 (4.5)	7 (3.2)	85 (38.6)	2 (0.9)	4 (1.8)

():%

2. 急性肺障害・間質性肺炎の発現時期と転帰

観察期間別の急性肺障害・間質性肺炎の発現状況と転帰について解析を行った。発生率とは、各観察期間でその副作用が発現した症例数を、その観察期間の観察人日 [全症例の観察期間(日数)の合計] で割った値であり、「/100 人週」(100 人 1 週間あたり)に換算して示した。急性肺障害・間質性肺炎の発生率(/100 人週)は、4 週以内で 1.0 - 1.3、6 週以降で 0.2 - 0.7 であった。また急性肺障害・間質性肺炎のうち、転帰死亡の発生率(/100 人週)は、4 週以内で 0.4 - 0.6、6 週以降で 0.1 - 0.3 であった(表 4.2)。

表 4.2 急性肺障害・間質性肺炎の発現時期と転帰

項 目	安全性評価 対象症例	観察人日	発見症例数	発生率 (/100人週)	転帰死亡以外		転帰死亡		安全性評価 対象症例 中の割合%	死亡となった 副作用の 発生率 (/100人週)	
					症例数	発見症例数 中の割合%	症例数	発見症例数 中の割合%			
	3322	206035	215	(0.7)	132	(61.4)	83	(38.6)	(25)	(0.3)	
観察期間	2週	3322	44433	63	(1.0)	39	(61.9)	24	(38.1)	(0.7)	(0.4)
	4週	2945	38247	72	(1.3)	38	(52.8)	34	(47.2)	(1.2)	(0.6)
	6週	2470	31527	30	(0.7)	18	(60.0)	12	(40.0)	(0.5)	(0.3)
	8週	2029	26338	28	(0.7)	20	(71.4)	8	(28.6)	(0.4)	(0.2)
	8週超	1633	65490	22	(0.2)	17	(77.3)	5	(22.7)	(0.3)	(0.1)
	不明	0		0		0		0			
	観察期間(日)		発見までの期間(日)								
	min-max	1.0-281.0		20-1500		20-1500		20-1000			
	mean±SD	62.0±45.0		28.6±23.6		31.1±25.7		24.5±19.3			
	median	56.0		22.0		23.5		21.0			

別添 5

副作用発現状況

1. 副作用発現状況

本調査で報告された副作用症例数、件数、発現症例率及び発現率 1%以上の副作用を表 5.1 に示した。

副作用とは、本剤との因果関係が否定できない(本剤との因果関係不明を含む)、本剤の投与中・後に発現したあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候(臨床検査値の異常を含む)、症状または病気のことである。

安全性評価対象症例 3,322 例のうち、1,867 例(3,194 件)に副作用が認められた。副作用発現率は 56.20%であった。主な副作用は、発疹 568 件(17.10%)、肝機能異常 369 件(11.11%)及び下痢 367 件(11.05%)であった。これら以外の副作用では、いずれも 5.0%未満の副作用発現率であった。

腎障害、肝障害及び特発性肺線維症を合併している症例における副作用発現率は、それぞれ 62.09%(113 例/182 例)、56.37%(230 例/408 例)及び 83.33%(25 例/30 例)であった。各症例における主な副作用はいずれも発疹、肝機能異常、下痢等であり、安全性評価対象症例で発現した副作用と同様の傾向であった。

本調査における急性肺障害・間質性肺炎の副作用の発現率は 6.47%(215 例/3,322 例)であった。主な急性肺障害・間質性肺炎の副作用は、間質性肺炎 148 件(4.46%)、肺障害 37 件(1.11%)、肺炎 19 件(0.57%)、放射線性肺臓炎 3 件(「放射線性肺臓炎の増悪」2 件を含む)、急性呼吸不全 2 件(0.06%)、低酸素症 2 件(0.06%)、肺臓炎 2 件(0.06%)であった。

腎障害、肝障害及び特発性肺線維症を合併している症例における急性肺障害・間質性肺炎の発現率は、それぞれ 8.24%(15 例/182 例)、8.58%(35 例/408 例)及び 26.67%(8 例/30 例)であった。

表 5.1 副作用発現状況一覧表(発現率 1%以上)

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特発性 肺線維症 合併例
調査診療科数	718	143	267	28
調査症例数	3322	182	408	30
副作用の発現症例数	1867	113	230	25
副作用の発現件数	3194	199	406	40
副作用の発現症例率	56.20%	62.09%	56.37%	83.33%
発現率 1%以上の副作用の種類別発現率 ():%				
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	48 (1.44)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)
代謝および栄養障害				
食欲不振	48 (1.44)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
間質性肺疾患	148 (4.46)	10 (5.49)	24 (5.88)	5 (16.67)
肺障害	38 (1.14)	2 (1.10)	6 (1.47)	2 (6.67)
胃腸障害				
悪心	70 (2.11)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
下痢	367 (11.05)	17 (9.34)	36 (8.82)	4 (13.33)
口内炎	89 (2.68)	4 (2.20)	6 (1.47)	1 (3.33)
嘔吐	44 (1.32)	6 (3.30)	5 (1.23)	0 (0.00)
肝胆道系障害				
肝機能異常	369 (11.11)	25 (13.74)	54 (13.24)	1 (3.33)
肝障害	120 (3.61)	9 (4.95)	24 (5.88)	1 (3.33)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	34 (1.02)	2 (1.10)	2 (0.49)	0 (0.00)
ざ瘡様皮膚炎	34 (1.02)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
そう痒症	73 (2.20)	8 (4.40)	5 (1.23)	2 (6.67)
湿疹	65 (1.96)	4 (2.20)	11 (2.70)	0 (0.00)
発疹	568 (17.10)	25 (13.74)	66 (16.18)	7 (23.33)
皮膚乾燥	73 (2.20)	2 (1.10)	8 (1.96)	1 (3.33)
腎および尿路障害				
* 腎機能障害	38 (1.14)	7 (3.85)	6 (1.47)	0 (0.00)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (1.63)	4 (2.20)	7 (1.72)	1 (3.33)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55 (1.66)	3 (1.65)	5 (1.23)	0 (0.00)
* 血中尿素増加	44 (1.32)	1 (0.55)	4 (0.98)	1 (3.33)

MedDRA ver 7.0 で集計

*は、使用上の注意から予測できない副作用

2. 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因別の副作用発現状況は、間質性肺疾患の合併症無の症例(副作用発現率 55.7%、1,787 例/3,209 例)よりも、間質性肺疾患の合併症有の症例(副作用発現率 70.8%、80 例/113 例)に副作用が多く発現する傾向がみられた。

また、アレルギー無の症例(副作用発現率 55.5%、1,637 例/2,950 例)よりもアレルギー有の症例(副作用発現率 64.7%、161 例/249 例)に、併用薬剤無の症例(副作用発現率 44.8%、146 例/326 例)よりも、併用薬剤有の症例(副作用発現率 57.5%、1,721 例/2,995 例)に副作用が多く発現する傾向がみられた。

3. 副作用の転帰

発現した副作用の 72.0%(2,299 件/3,194 件)は回復又は軽快したが、3.1%(99 件/3,194 件)は死亡に至った(表 5.2)。死亡は 90 例であったが、主な死亡に至った副作用は、急性肺障害・間質性肺炎によるものが 83 例であった。

一方、急性肺障害・間質性肺炎が関与しない死亡例 7 例の主な副作用は、急性心筋梗塞、心不全、急性心不全、無力症、腎機能不全、イレウス、脳出血であった。

表 5.2 副作用の転帰

	副作用件数	回復	軽快	不変	悪化	死亡	後遺症	不明
副作用	3194	1123 (35.2)	1176 (36.8)	569 (17.8)	96 (3.0)	99 (3.1)	5 (0.2)	126 (3.9)
腎障害合併例	199	71 (35.7)	65 (32.7)	32 (16.1)	6 (3.0)	11 (5.5)	1 (0.5)	13 (6.5)
肝障害合併例	406	111 (27.3)	166 (40.9)	65 (16.0)	22 (5.4)	13 (3.2)	1 (0.2)	28 (6.9)
特発性肺線維症合併例	40	16 (40.0)	17 (42.5)	2 (5.0)	1 (2.5)	2 (5.0)	0	2 (5.0)

():%

症例登録施設一覧(五十音順)

愛知医科大学附属病院	医療法人近森会近森病院
愛知県がんセンター	医療法人鉄蕉会亀田総合病院
愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院	医療法人同愛会博愛病院
愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院	医療法人刀仁会 坂戸中央病院
愛知県厚生農業協同組合連合会加茂病院	医療法人同心会古賀総合病院
愛知県厚生農業協同組合連合会昭和病院	医療法人同仁会耳原総合病院
愛知県厚生農業協同組合連合会知多厚生病院	医療法人遠山病院
青森県立中央病院	医療法人豊田会刈谷総合病院
青森市民病院	医療法人長門莫記念会長門記念病院
秋田赤十字病院	医療法人博愛会一関病院
赤穂市民病院	医療法人白十字会佐世保中央病院
朝日大学歯学部附属村上記念病院	医療法人東札幌病院
麻生飯塚病院	医療法人北晨会恵み野病院
飯富病院	医療法人明德会総合新川橋病院
石川県済生会金沢病院	医療法人明和会中通総合病院
石川県立中央病院	医療法人友愛会豊見城中央病院
伊勢崎佐波医療事務市町村組合伊勢崎市民病院	いわき市立総合磐城共立病院
一宮市立市民病院	磐田市立総合病院
出水市立病院	岩手医科大学附属病院
引佐赤十字病院	岩手県立北上病院
井上クリニック	岩手県立二戸病院
茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院土浦協同病院	岩手県立宮古病院
茨城県立中央病院	岩見沢市立総合病院
医療法人愛敬会緒長病院	因島市医師会病院
医療法人愛仁会高槻病院	宇和島社会保険病院
医療法人愛仁会千船病院	N T T 西日本大阪病院
医療法人王子総合病院	N T T 東日本札幌病院
医療法人岡田病院	愛媛県立今治病院
医療法人湊仁会手稲湊仁会病院	愛媛県立中央病院
医療法人社団恵仁会牧田病院	江別市立病院
医療法人宏潤会大同病院	青梅市立総合病院
医療法人恒昭会藍野病院	大分県立病院
医療法人公仁会前澤病院	大垣市民病院
医療法人財団河北総合病院	大阪医科大学附属病院
医療法人財団順和会山王病院	大阪警察病院
医療法人財団大和会東大和病院	大阪厚生年金病院
医療法人社団こうかん会日本鋼管病院	大阪市立住吉市民病院
医療法人社団三思会島田記念病院	大阪市立総合医療センター
医療法人社団順江会江東病院	大阪市立大学医学部附属病院
医療法人社団松和会池上総合病院	大阪赤十字病院
医療法人社団神鋼会神鋼病院	大阪鉄道病院
医療法人社団新日鐵室蘭総合病院	大阪府済生会中津病院
医療法人社団仁和会竹内病院	大阪府立急性期・総合医療センター
医療法人社団翠明会山王病院	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
医療法人社団日本鋼管福山病院	大阪府立成人病センター
医療法人社団武蔵野会新座志木中央総合病院	大津市民病院
医療法人社団明芳会横浜旭中央総合病院	大津赤十字病院
医療法人社団洛和会洛和会音羽病院	大宮医師会市民病院
医療法人社団和楽辰口芳珠記念病院	岡崎市民病院
医療法人新医療会所沢明生病院	沖縄赤十字病院
医療法人尽誠会山近記念総合病院	小田原市立病院
医療法人清恵会清恵会病院	尾道市立市民病院
医療法人静便堂白石共立病院	香川県立中央病院
医療法人大雄会総合大雄会病院	掛川市立総合病院
医療法人立川メディカルセンター立川総合病院	加古川市民病院

鹿児島厚生連病院	公立学校共済組合近畿中央病院
鹿児島市立病院	公立学校共済組合中国中央病院
笠岡市立市民病院	公立学校共済組合東海中央病院
春日部市立病院	公立学校共済組合東北中央病院
神奈川県立がんセンター	公立学校共済組合北陸中央病院
神奈川県立循環器呼吸器病センター	公立刈田綜合病院
金沢医科大学病院	公立湖北綜合病院
金沢市立病院	公立昭和病院
金沢赤十字病院	公立玉名中央病院
要町病院	公立陶生病院
株式会社日立製作所 日立綜合病院	公立豊岡病院
釜石市民病院	公立那賀病院
蒲郡市民病院	公立能登綜合病院
唐津赤十字病院	公立福生病院
川崎医科大学附属川崎病院	国保直営綜合病院君津中央病院
川崎市立井田病院	国保松戸市立病院
川崎市立川崎病院	国民健康保険富士吉田市立病院
関西医科大学附属香里病院	国立がんセンター中央病院
関西医科大学附属病院	国立がんセンター東病院
関西電力病院	国立国際医療センター
喜多医師会立内山病院	国立大学法人秋田大学医学部附属病院
北九州市立医療センター	国立大学法人愛媛大学医学部附属病院
北里研究所メディカルセンター病院	国立大学法人大分大学医学部附属病院
北里大学病院	国立大学法人大阪大学医学部附属病院
紀南病院	国立大学法人岡山大学医学部・歯学部附属病院
岐阜県立多治見病院	国立大学法人香川大学医学部附属病院
岐阜市民病院	国立大学法人金沢大学医学部附属病院
岐阜赤十字病院	国立大学法人九州大学病院
京都桂病院	国立大学法人熊本大学医学部附属病院
京都大学医学部附属病院	国立大学法人群馬大学医学部附属病院
京都府立医科大学附属病院	国立大学法人高知大学医学部附属病院
杏林大学医学部附属病院	国立大学法人神戸大学医学部附属病院
桐生市外六箇町村医療事務組合桐生厚生綜合病院	国立大学法人佐賀大学医学部附属病院
近畿大学医学部附属病院	国立大学法人滋賀医科大学附属病院
熊本市立熊本市市民病院	国立大学法人信州大学医学部附属病院
熊本赤十字病院	国立大学法人筑波大学附属病院
久留米大学病院	国立大学法人東京医科歯科大学医学部附属病院
黒石市国民健康保険黒石病院	国立大学法人東北大学病院
黒部市民病院	国立大学法人徳島大学病院
群馬県立がんセンター	国立大学法人鳥取大学医学部附属病院
慶應義塾大学病院	国立大学法人富山医科薬科大学附属病院
健康保険岡谷塩嶺病院	国立大学法人名古屋大学医学部附属病院
健康保険組合連合会大阪中央病院	国立大学法人浜松医科大学附属病院
健康保険南海病院	国立大学法人北海道大学病院
健康保険八代綜合病院	国立大学法人三重大学医学部附属病院
県西綜合病院	国立大学法人宮崎大学医学部附属病院
県立愛知病院	国立大学法人山形大学医学部附属病院
厚生中央病院	国立大学法人山口大学医学部附属病院
厚生連糸魚川綜合病院	国立大学法人山梨大学医学部附属病院
厚生連刈羽郡綜合病院	国立大学法人琉球大学医学部附属病院
厚生連高岡病院	国立長寿医療センター
高知県立安芸病院	越谷市立病院
高知県立幡多けんみん病院	国家公務員共済組合連合会大手前病院
高知市民病院	国家公務員共済組合連合会九段坂病院
高知生協病院	国家公務員共済組合連合会熊本中央病院
高知中央病院	国家公務員共済組合連合会呉共済病院
神戸市立中央市民病院	国家公務員共済組合連合会幌南病院
神戸市立西市民病院	国家公務員共済組合連合会佐世保共済病院
公立学校共済組合関東中央病院	国家公務員共済組合連合会新別府病院

国家公務員共済組合連合会総合病院三宿病院
 国家公務員共済組合連合会高松病院
 国家公務員共済組合連合会立川病院
 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
 国家公務員共済組合連合会浜の町病院
 国家公務員共済組合連合会平塚共済病院
 国家公務員共済組合連合会名城病院
 国家公務員共済組合連合会横須賀北部共済病院
 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院
 済生会山口総合病院
 埼玉医科大学総合医療センター
 埼玉医科大学附属病院
 埼玉県立がんセンター
 埼玉県立循環器・呼吸器病センター
 埼玉社会保険病院
 さいたま赤十字病院
 財団法人近江兄弟社ヴォーリス記念病院
 財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院
 財団法人大原総合病院
 財団法人岡山県健康づくり財団附属病院
 財団法人温知会会津中央病院
 財団法人神奈川県警友会けいけいゆう病院
 財団法人癌研究会附属病院
 財団法人倉敷中央病院
 財団法人結核予防会大阪府支部大阪病院
 財団法人結核予防会複十字病院
 財団法人厚生会仙台厚生病院
 財団法人甲南病院加古川病院
 財団法人神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター
 財団法人慈山会医学研究所附属坪井病院
 財団法人秀芳園弘前中央病院
 財団法人昭和会今給黎総合病院
 財団法人住友病院
 財団法人積善会付属十全総合病院
 財団法人竹田総合病院
 財団法人田附興風会医学研究所北野病院
 財団法人筑波メディカルセンター
 財団法人筑波麓仁会筑波学園病院
 財団法人津山慈風会津山中央病院
 財団法人天理よろづ相談所病院
 財団法人同友会藤沢湘南台病院
 財団法人豊郷病院
 財団法人長野市保健医療公社長野市民病院
 財団法人日産厚生会玉川病院
 財団法人日本生命済生会附属日生病院
 財団法人脳神経疾患研究所附属総合南東北病院
 財団法人福岡県社会保険医療協会社会保険
 大牟田天領病院
 財団法人山梨厚生会山梨厚生病院
 佐賀県立病院好生館
 佐賀社会保険病院
 佐々木研究所附属杏雲堂病院
 佐世保市立総合病院
 札幌医科大学附属病院
 産業医科大学病院
 J R 札幌鉄道病院
 J R 東海総合病院
 J R 東京総合病院
 J A 秋田県厚生農業協同組合連合会秋田組合総合病院

J A 秋田県厚生農業協同組合連合会山本組合総合病院
 J A 北海道厚生農業協同組合連合会帯広厚生病院
 J A 北海道厚生農業協同組合連合会札幌厚生病院
 J A 北海道厚生連旭川厚生病院
 J A 尾道総合病院
 J A 岐阜厚生連久美愛病院
 滋賀県立成人病センター
 静岡県立静岡がんセンター
 静岡県立総合病院
 静岡市立静岡病院
 静岡市立清水病院
 静岡赤十字病院
 自治医科大学附属病院
 島根県立中央病院
 島村記念病院
 下関市立中央病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会北上済生会病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会滋賀県病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会支部大分県済生会日田病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会支部埼玉県済生会栗橋病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会支部東京都済生会中央病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会支部栃木県済生会宇都宮病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会川内病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会野江病院
 社会福祉法人恩賜財団済生会兵庫県病院
 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院
 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院
 社会福祉法人同愛記念病院財団同愛記念病院
 社会福祉法人北海道社会事業協会小樽病院
 社会福祉法人北海道社会事業協会帯広病院
 社会保険神戸中央病院
 社会保険小倉記念病院
 社会保険滋賀病院
 社会保険田川病院
 社会保険船橋中央病院
 社団医療法人盛岡繋温泉病院
 社団法人大分市医師会立アルメイダ病院
 社団法人北里研究所病院
 社団法人熊本市医師会熊本地域医療センター
 社団法人全国社会保険協会連合会東北厚生年金病院
 社団法人日本海員救済会名古屋救済会病院
 順天堂大学医学部附属順天堂医院
 順天堂大学医学部附属順天堂伊豆長岡病院
 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院
 昭和大学病院
 昭和大学藤が丘病院
 昭和大学横浜市北部病院
 市立宇和島病院
 市立大町総合病院
 市立小樽病院
 市立加西病院
 市立堺病院
 市立札幌病院
 市立島田市民病院
 市立千歳市民病院
 市立砺波総合病院
 市立函館病院
 市立枚方市民病院

市立三次中央病院
 市立輪島病院
 鈴鹿中央総合病院
 須玉町外一ヶ村病院組合塩川病院
 砂川市立病院
 住友別子病院
 聖マリアンナ医科大学東横病院
 聖マリアンナ医科大学病院
 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
 聖路加国際病院
 全国社会保険協会連合会宮崎社会保険病院
 仙北組合総合病院
 せんぼ東京高輪病院
 総合病院旭川赤十字病院
 総合病院北見赤十字病院
 総合病院国保旭中央病院
 総合病院社会保険徳山中央病院
 総合病院仙台赤十字病院
 総合病院伊達赤十字病院
 総合病院取手協同病院
 総合病院水戸協同病院
 総合病院山口赤十字病院
 高槻赤十字病院
 高松赤十字病院
 宝塚市立病院
 滝宮総合病院
 武雄市立武雄市民病院
 多野藤岡医療事務市町村組合公立藤岡総合病院
 茅ヶ崎市立病院
 茅野市諏訪市原村組合立諏訪中央病院
 千葉県がんセンター
 千葉労災病院
 帝京大学医学部附属病院
 天神会古賀病院 2 1
 東海市民病院
 東海大学医学部付属大磯病院
 東海大学医学部付属病院
 東京医科大学霞ヶ浦病院
 東京医科大学八王子医療センター
 東京医科大学病院
 東京厚生年金病院
 東京慈恵会医科大学附属青戸病院
 東京慈恵会医科大学附属第三病院
 東京慈恵会医科大学附属病院
 東京女子医科大学病院
 東京通信病院
 東京都立荏原病院
 東京都立豊島病院
 東京都立府中病院
 東京都老人医療センター
 東芝病院
 東邦大学医学部付属大森病院
 東邦大学医学部付属佐倉病院
 土岐市立総合病院
 徳島県立中央病院
 特定医療法人興生会相模台病院
 特定医療法人社団三思会東名厚木病院
 特定医療法人生長会ペルランド総合病院
 特定医療法人北楡会札幌北楡病院

特別医療法人財団董仙会恵寿総合病院
 特別医療法人社団即仁会北広島病院
 独立行政法人国立病院機構茨城東病院
 独立行政法人国立病院機構指宿病院
 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター
 独立行政法人国立病院機構愛媛病院
 独立行政法人国立病院機構大分医療センター
 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
 独立行政法人国立病院機構大牟田病院
 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
 独立行政法人国立病院機構沖縄病院
 独立行政法人国立病院機構岐阜病院
 独立行政法人国立病院機構九州医療センター
 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター
 独立行政法人国立病院機構九州循環器病センター
 独立行政法人国立病院機構京都医療センター
 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院
 独立行政法人国立病院機構呉医療センター
 独立行政法人国立病院機構高知病院
 独立行政法人国立病院機構神戸医療センター
 独立行政法人国立病院機構小倉病院
 独立行政法人国立病院機構佐賀病院
 独立行政法人国立病院機構山陽病院
 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター
 独立行政法人国立病院機構善通寺病院
 独立行政法人国立病院機構千葉医療センター
 独立行政法人国立病院機構千葉東病院
 独立行政法人国立病院機構中信松本病院
 独立行政法人国立病院機構東京医療センター
 独立行政法人国立病院機構東京病院
 独立行政法人国立病院機構道北病院
 独立行政法人国立病院機構栃木病院
 独立行政法人国立病院機構刀根山病院
 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
 独立行政法人国立病院機構西群馬病院
 独立行政法人国立病院機構西札幌病院
 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院
 独立行政法人国立病院機構沼田病院
 独立行政法人国立病院機構函館病院
 独立行政法人国立病院機構浜田医療センター
 独立行政法人国立病院機構東広島医療センター
 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター
 独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院
 独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター
 独立行政法人国立病院機構福岡病院
 独立行政法人国立病院機構福山医療センター
 独立行政法人国立病院機構別府医療センター
 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター
 独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター
 独立行政法人国立病院機構松江病院
 独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター
 独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター
 独立行政法人国立病院機構南九州病院
 独立行政法人国立病院機構南京都病院
 独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター

独立行政法人国立病院機構宮崎病院
独立行政法人国立病院機構米子医療センター
独立行政法人国立病院機構和歌山病院
独立行政法人労働者健康福祉機構青森労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構岩見沢労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構香川労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構中部労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構東京労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構長崎労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構浜松労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院
独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山労災病院
常滑市民病院
栃木県立がんセンター
獨協医科大学越谷病院
獨協医科大学病院
鳥取県立厚生病院
鳥取県立中央病院
鳥取市立病院
鳥取赤十字病院
富山県立中央病院
富山赤十字病院
豊岡第一病院
豊川市民病院
トヨタ記念病院
豊橋市民病院
長岡赤十字病院
長崎市立病院成人病センター
長崎県離島医療圏組合五島中央病院
長崎市立市民病院
中津市立中津市民病院
長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院
長野県厚生農業協同組合連合会長野松代総合病院
長野県厚生連北信総合病院
長野赤十字病院
長浜赤十字病院
名古屋市立大学病院
名古屋市立東市民病院
名古屋市立緑市民病院
名古屋第一赤十字病院
名古屋第二赤十字病院
奈良県立医科大学附属病院
奈良県立奈良病院
新潟県済生会新潟第二病院
新潟県立がんセンター新潟病院
新潟県立坂町病院
新潟県立新発田病院
新潟市民病院
西尾市民病院
西宮市立中央病院
日本医科大学付属第二病院
日本医科大学付属多摩永山病院
日本医科大学付属千葉北総病院
日本医科大学付属病院
日本私立学校振興・共済事業団東京臨海病院

日本赤十字社医療センター
日本赤十字社東京都支部武蔵野赤十字病院
日本赤十字社栃木県支部足利赤十字病院
日本赤十字社長崎原爆病院
日本赤十字社和歌山医療センター
日本大学医学部附属板橋病院
日本大学医学部付属練馬光が丘病院
練馬総合病院
能代山本医師会病院
八戸市立市民病院
八戸赤十字病院
半田市立半田病院
東大阪市立総合病院
東神戸病院
日野市立病院
氷見市民病院
兵庫医科大学病院
兵庫県立尼崎病院
兵庫県立淡路病院
兵庫県立成人病センター
兵庫県立塚口病院
平鹿総合病院
平塚市民病院
弘前大学医学部附属病院
広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院
広島市立安佐市民病院
広島市立広島市民病院
広島赤十字・原爆病院
広島大学病院
福井県済生会病院
福井赤十字病院
福井大学医学部附属病院
福岡大学病院
福島県厚生農業協同組合連合会白河厚生総合病院
福島県立医科大学医学部附属病院
福知山市民病院
福山市民病院
袋井市立袋井市民病院
藤枝市立総合病院
藤沢市民病院
富士重工業健康保険組合総合太田病院
藤田保健衛生大学病院
府立与謝の海病院
碧南市民病院
星ヶ丘厚生年金病院
北海道社会保険病院
前橋赤十字病院
益田赤十字病院
町田市民病院
松江市立病院
松江赤十字病院
松山赤十字病院
三重県厚生農業協同組合連合会菰野厚生病院
三重県立総合医療センター
三木市立三木市民病院
三菱神戸病院
三菱三原病院
水戸赤十字病院
三豊総合病院

箕面市立病院
三原市医師会病院
宮城県立がんセンター
宮城県立日南病院
宮城県立宮崎病院
名鉄病院
盛岡赤十字病院
焼津市立総合病院
山形県立河北病院
山形県立新庄病院
山形県立中央病院
山形県立日本海病院
山口県厚生農業協同組合連合会長門総合病院
山口県済生会下関総合病院
山口県立中央病院
山口病院
山田赤十字病院
山梨県立中央病院
山梨赤十字病院
横須賀市立市民病院
横浜市立市民病院
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
横浜市立大学医学部附属病院
横浜赤十字病院
淀川キリスト教病院
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院
留萌市立病院
和歌山県立医科大学附属病院

他 6 施設