

表 3-2 アリムタ注射用の特定使用成績調査（悪性胸膜中皮腫，全例調査）における特定の臓器別の安全性情報
（文献 2 を一部改変）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n（%）
感染症および寄生虫症	52 (5.8)
アスペルギルス症	1 (0.1)
気管支炎	2 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.1)
胃腸感染	1 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.2)
帯状疱疹	4 (0.4)
眼帯状疱疹	1 (0.1)
感染	3 (0.3)
ヘルペス性角膜炎	1 (0.1)
鼻咽頭炎	6 (0.7)
食道カンジダ症	1 (0.1)
口腔カンジダ症	3 (0.3)
中耳炎	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
肺炎	15 (1.7)
ブドウ球菌性肺炎	1 (0.1)
* 偽膜性大腸炎	1 (0.1)
膿胸	1 (0.1)
* 敗血症	3 (0.3)
足部白癬	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.1)
* シュードモナス性敗血症	1 (0.1)
細菌性肺炎	3 (0.3)
ウイルス性腸炎	1 (0.1)
気道感染	1 (0.1)
口腔ヘルペス	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	256 (28.3)
貧血	219 (24.3)
* 播種性血管内凝固	3 (0.3)
発熱性好中球減少症	16 (1.8)
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)
白血球減少症	6 (0.7)
リンパ球減少症	3 (0.3)
好中球減少症	7 (0.8)
汎血球減少症	6 (0.7)
血小板減少症	8 (0.9)
骨髄機能不全	14 (1.6)
代謝および栄養障害	244 (27.0)
食欲不振	147 (16.3)
* 悪液質	1 (0.1)
脱水	15 (1.7)
高カルシウム血症	1 (0.1)
高カリウム血症	14 (1.6)
低アルブミン血症	9 (1.0)
低クロール血症	1 (0.1)
低カリウム血症	3 (0.3)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 n (%)
低ナトリウム血症	11 (1.2)
低蛋白血症	1 (0.1)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.2)
食欲減退	69 (7.6)
精神障害	18 (2.0)
* 不安	1 (0.1)
* 錯乱状態	1 (0.1)
* 譫妄	1 (0.1)
* うつ病	1 (0.1)
* 摂食障害	1 (0.1)
不眠症	11 (1.2)
* 神経症	1 (0.1)
* 落ち着きのなさ	1 (0.1)
* 抑うつ症状	2 (0.2)
神経系障害	49 (5.4)
* 意識変容状態	1 (0.1)
* 脳梗塞	1 (0.1)
* 痙攣	1 (0.1)
* 認知症	1 (0.1)
浮動性めまい	6 (0.7)
体位性めまい	1 (0.1)
味覚異常	17 (1.9)
頭痛	8 (0.9)
感覚鈍麻	9 (1.0)
嗜眠	1 (0.1)
* 意識消失	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
* パーキンソニズム	1 (0.1)
嗅覚錯誤	2 (0.2)
多発ニューロパチー	1 (0.1)
感覚障害	2 (0.2)
眼障害	9 (1.0)
結膜炎	3 (0.3)
眼瞼浮腫	2 (0.2)
流涙増加	1 (0.1)
* 羞明	2 (0.2)
* 視力障害	1 (0.1)
* 硝子体剥離	1 (0.1)
耳および迷路障害	5 (0.6)
* 感音性難聴	1 (0.1)
* 耳鳴	1 (0.1)
* 聴力低下	1 (0.1)
* 聴覚不全	1 (0.1)
* 耳不快感	1 (0.1)
心臓障害	14 (1.6)
* 急性心筋梗塞	1 (0.1)
上室性不整脈	1 (0.1)
心房細動	5 (0.6)
心房粗動	1 (0.1)
* 心不全	2 (0.2)
動悸	2 (0.2)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 n (%)
上室性頻脈	1 (0.1)
発作性頻脈	1 (0.1)
心室性頻脈	1 (0.1)
* ストレス心筋症	1 (0.1)
血管障害	14 (1.6)
* 動脈瘤	1 (0.1)
潮紅	2 (0.2)
高血圧	5 (0.6)
* 頸静脈血栓症	1 (0.1)
* 起立性低血圧	1 (0.1)
* ショック	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)
* 四肢静脈血栓症	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	87 (9.6)
* 喘息	1 (0.1)
咳嗽	5 (0.6)
呼吸困難	3 (0.3)
鼻出血	3 (0.3)
* 血胸	1 (0.1)
しゃっくり	55 (6.1)
間質性肺疾患	8 (0.9)
* 肺浸潤	1 (0.1)
* 胸膜炎	3 (0.3)
* 気胸	1 (0.1)
* 肺水腫	1 (0.1)
上気道の炎症	3 (0.3)
* 気縦隔症	1 (0.1)
* 口腔咽頭不快感	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)
胃腸障害	423 (46.8)
腹部不快感	6 (0.7)
* 腹部膨満	5 (0.6)
腹痛	8 (0.9)
上腹部痛	8 (0.9)
アフタ性口内炎	1 (0.1)
口唇炎	2 (0.2)
便秘	109 (12.1)
下痢	50 (5.5)
* 嚥下障害	1 (0.1)
* 腸炎	1 (0.1)
* 硬便	1 (0.1)
* 鼓腸	1 (0.1)
* 胃潰瘍	4 (0.4)
* 出血性胃潰瘍	1 (0.1)
胃炎)	7 (0.8)
出血性胃炎	1 (0.1)
* 消化管穿孔	1 (0.1)
* 舌炎	1 (0.1)
* 痔核	4 (0.4)
* 麻痺性イレウス)	2 (0.2)
* 大腸穿孔	1 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)
* メレナ	1 (0.1)
悪心	331 (36.7)
* 腹膜炎	1 (0.1)
* 逆流性食道炎	2 (0.2)
口内炎	23 (2.5)
嘔吐	161 (17.8)
* 亜イレウス	1 (0.1)
肝胆道系障害	18 (2.0)
* 胆嚢炎	1 (0.1)
* 胆汁うっ滞	1 (0.1)
* 肝機能異常	11 (1.2)
高ビリルビン血症	1 (0.1)
* 肝障害	4 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	75 (8.3)
* ざ瘡	1 (0.1)
脱毛症	8 (0.9)
* 冷汗	1 (0.1)
* 皮膚嚢腫	1 (0.1)
* アトピー性皮膚炎	1 (0.1)
* 接触性皮膚炎.)	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
* 皮膚乾燥	2 (0.2)
湿疹	1 (0.1)
紅斑	2 (0.2)
* 多汗症	1 (0.1)
そう痒症	4 (0.4)
発疹	45 (5.0)
全身性皮疹	2 (0.2)
丘疹	1 (0.1)
そう痒性皮疹)	3 (0.3)
蕁麻疹	4 (0.4)
色素沈着障害	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)
* 背部痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	71 (7.9)
急性腎前性腎不全	1 (0.1)
* 高窒素血症	1 (0.1)
* 頻尿	2 (0.2)
腎障害	7 (0.8)
腎不全	1 (0.1)
急性腎不全	1 (0.1)
* 尿閉	1 (0.1)
* 尿細管間質性腎炎	1 (0.1)
腎機能障害	56 (6.2)
全身障害および投与局所様態	122 (13.5)
胸痛	3 (0.3)
顔面浮腫	5 (0.6)
疲労	8 (0.9)
熱感	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)
高熱	1 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 n (%)
注射部位紅斑	1 (0.1)
* 注射部位静脈炎	1 (0.1)
* 局所腫脹	1 (0.1)
倦怠感	59 (6.5)
浮腫	11 (1.2)
末梢性浮腫	2 (0.2)
* 疼痛	1 (0.1)
発熱	43 (4.8)
限局性浮腫	1 (0.1)
* 炎症	1 (0.1)
臨床検査	518 (57.4)
アロン・アミトランスフェラーゼ増加	13 (1.4)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	17 (1.9)
* 血中アルブミン異常	1 (0.1)
血中アルブミン減少	20 (2.2)
血中ビリルビン増加	7 (0.8)
血中カルシウム減少	1 (0.1)
血中クロール減少	1 (0.1)
* 血中コリンエステラーゼ減少	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	49 (5.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (2.1)
血中マグネシウム減少	1 (0.1)
血中カリウム減少	2 (0.2)
血中カリウム増加	4 (0.4)
血圧上昇	2 (0.2)
血中ナトリウム減少	4 (0.4)
血中尿素増加	107 (11.8)
* 血中尿酸増加	3 (0.3)
C-反応性蛋白増加	23 (2.5)
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	10 (1.1)
* 好酸球数増加	2 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1.0)
顆粒球数減少	3 (0.3)
ヘマトクリット減少	32 (3.5)
ヘモグロビン減少	72 (8.0)
肝機能検査異常	19 (2.1)
リンパ球数減少	108 (12.0)
好中球数減少	276 (30.6)
血小板数減少	126 (14.0)
赤血球数減少	27 (3.0)
体重減少	34 (3.8)
* 体重増加	4 (0.4)
白血球数減少	307 (34.0)
白血球数増加	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (0.7)
* 尿量減少	4 (0.4)
腎機能検査異常	50 (5.5)
肝酵素異常	1 (0.1)
* クロストリジウム・テイフイル毒素検査陽性	1 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)
* 放射線性肺臓炎	1 (0.1)

* 添付文書の「使用上の注意」項に記載されていない副作用

(MedDRA/J Ver12.0)

表 4-1-1 アリムタ注射用の特定使用成績調査（非小細胞肺癌）における副作用発現状況（文献 3 を一部改変）

	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
調査施設数	104		109		111	
調査症例数/登録症例数	343/353		340/346		683/699	
副作用等の発現症例数	281	66	243	57	524	123
副作用等の発現件数	1106	103	870	93	1976	196
副作用等の発現症例率	81.9%	19.2%	71.5%	16.8%	76.7%	18.0%

表 4-1-2 アリムタ注射用の特定使用成績調査（非小細胞肺癌）における主な副作用発現状況（文献 3 を一部改変）

	副作用発現症例率 n (%)					
	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
白血球数減少	91 (26.5)	5 (1.5)	92 (27.1)	2 (0.6)	183 (26.8)	7 (1.0)
好中球数減少	82 (23.9)	16 (4.7)	91 (26.8)	13 (3.8)	173 (25.3)	29 (4.2)
貧血	75 (21.9)	12 (3.5)	56 (16.5)	8 (2.4)	131 (19.2)	20 (2.9)
血小板数減少	67 (19.5)	10 (2.9)	49 (14.4)	6 (1.8)	116 (17.0)	16 (2.3)
発熱性好中球減少症	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.8)	6 (1.8)	11 (1.6)	9 (1.3)
悪心	109 (31.8)	4 (1.2)	48 (14.1)	3 (0.9)	157 (23.0)	7 (1.0)
食欲減退	56 (16.3)	4 (1.2)	44 (12.9)	6 (1.8)	100 (14.6)	10 (1.5)
発疹	36 (10.5)	0 (0.0)	53 (15.6)	2 (0.6)	89 (13.0)	2 (0.3)
便秘	53 (15.5)	0 (0.0)	32 (9.4)	0 (0.0)	85 (12.4)	0 (0.0)
倦怠感/疲労	28 (8.2)	0 (0.0)	16 (4.7)	0 (0.0)	44 (6.4)	0 (0.0)
発熱	9 (2.6)	1 (0.3)	19 (5.6)	5 (1.5)	28 (4.1)	6 (0.9)
肝機能検査異常	15 (4.4)	2 (0.6)	27 (7.9)	2 (0.6)	42 (6.1)	4 (0.6)
アミノ・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.8)	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	24 (3.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (4.1)	0 (0.0)	8 (2.4)	0 (0.0)	22 (3.2)	0 (0.0)
間質性肺疾患	9 (2.6)	7 (2.0)	9 (2.6)	5 (1.5)	18 (2.6)	12 (1.8)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)

表 4-2 アリムタ注射用の特定使用成績調査（非小細胞肺癌）における特定の臓器別の安全性情報

（文献 3 を一部改変）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)					
	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
感染症および寄生虫症	30 (8.7)	6 (1.7)	17 (5.0)	9 (2.6)	47 (6.9)	15 (2.2)
気管支炎	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (0.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.1)
口腔カンジダ症	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺炎	6 (1.7)	1 (0.3)	9 (2.6)	6 (1.8)	15 (2.2)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	7 (1.0)
股部白癬	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
尿路感染	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
抗酸性桿菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
腸球菌性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
細菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
軟部組織感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
気道感染	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
口唇感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
感染性胸水	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリープを含む）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腫瘍熱	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	100 (29.2)	19 (5.5)	77 (22.6)	16 (4.7)	177 (25.9)	35 (5.1)
貧血	75 (21.9)	12 (3.5)	56 (16.5)	8 (2.4)	131 (19.2)	20 (2.9)
播種性血管内凝固	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.4)
赤血球減少症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.8)	6 (1.8)	11 (1.6)	9 (1.3)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球減少症	3 (0.9)	0 (0.0)	5 (1.5)	1 (0.3)	8 (1.2)	1 (0.1)
骨髄機能不全	23 (6.7)	3 (0.9)	16 (4.7)	3 (0.9)	39 (5.7)	6 (0.9)
免疫系障害	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
アナフィラキシーショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
アナフィラキシー様ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	70 (20.4)	5 (1.5)	54 (15.9)	6 (1.8)	124 (18.2)	11 (1.6)
脱水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
電解質失調	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
痛風	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
高カリウム血症	4 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.5)	0 (0.0)	9 (1.3)	0 (0.0)
高尿酸血症	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)					
	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
低アルブミン血症	9 (2.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0 (0.0)	13 (1.9)	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0 (0.0)	6 (0.9)	1 (0.1)
低蛋白血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
食欲減退	56 (16.3)	4 (1.2)	44 (12.9)	6 (1.8)	100 (14.6)	10 (1.5)
精神障害	11 (3.2)	0 (0.0)	5 (1.5)	0 (0.0)	16 (2.3)	0 (0.0)
不眠症	10 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	14 (2.0)	0 (0.0)
神経症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
不安障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	14 (4.1)	2 (0.6)	14 (4.1)	3 (0.9)	28 (4.1)	5 (0.7)
脳出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
味覚異常	6 (1.7)	0 (0.0)	5 (1.5)	1 (0.3)	11 (1.6)	1 (0.1)
頭痛	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
感覚鈍麻	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
てんかん重積状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
突発難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心臓障害	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.7)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
心筋症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	8 (2.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	11 (1.6)	4 (0.6)
大動脈解離	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
潮紅	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
血管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
大静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢血管塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (9.6)	10 (2.9)	19 (5.6)	8 (2.4)	52 (7.6)	18 (2.6)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性気管支炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
喀血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
しゃっくり	19 (5.5)	0 (0.0)	6 (1.8)	0 (0.0)	25 (3.7)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
間質性肺疾患	9 (2.6)	7 (2.0)	9 (2.6)	5 (1.5)	18 (2.6)	12 (1.8)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)					
	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
胸膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
気胸	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
肺動脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
肺血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	158 (46.1)	9 (2.6)	82 (24.1)	4 (1.2)	240 (35.1)	13 (1.9)
腹部不快感	2 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.5)	0 (0.0)	7 (1.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
上腹部痛	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
便秘	53 (15.5)	0 (0.0)	32 (9.4)	0 (0.0)	85 (12.4)	0 (0.0)
下痢	9 (2.6)	0 (0.0)	7 (2.1)	0 (0.0)	16 (2.3)	0 (0.0)
出血性腸憩室	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
消化不良	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	5 (0.7)	0 (0.0)
出血性胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
胃炎	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.9)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
痔核	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.1)
悪心	109 (31.8)	4 (1.2)	48 (14.1)	3 (0.9)	157 (23.0)	7 (1.0)
食道炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
口内炎	15 (4.4)	0 (0.0)	9 (2.6)	0 (0.0)	24 (3.5)	0 (0.0)
嘔吐	44 (12.8)	2 (0.6)	12 (3.5)	0 (0.0)	56 (8.2)	2 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	7 (2.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	11(1.6)	0 (0.0)
肝機能異常	5 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	8 (1.2)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	52 (15.2)	1 (0.3)	68 (20.0)	2 (0.6)	120 (17.6)	3 (0.4)
脱毛症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	0 (0.0)	5 (0.7)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
湿疹	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
そう痒症	8 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	12 (1.8)	0 (0.0)
発疹	36 (10.5)	0 (0.0)	53 (15.6)	2 (0.6)	89 (13.0)	2 (0.3)
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)					
	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
全身紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
中毒性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
色素沈着障害	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
関節リウマチ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	10 (2.9)	4 (1.2)	2 (0.6)	0 (0.0)	12 (1.8)	4 (0.6)
排尿困難	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	1 (0.1)
急性腎不全	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
尿失禁	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎機能障害	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (12.5)	1 (0.3)	37 (10.9)	6 (1.8)	80 (11.7)	7 (1.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
倦怠感	28 (8.2)	0 (0.0)	14 (4.1)	0 (0.0)	42 (6.1)	0 (0.0)
浮腫	6 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (1.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
発熱	9 (2.6)	1 (0.3)	19 (5.6)	5 (1.5)	28 (4.1)	6 (0.9)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	170 (49.6)	28 (8.2)	163 (47.9)	25 (7.4)	333 (48.8)	53 (7.8)
アラニミアミトランスフェラーゼ ⁺ 増加	13 (3.8)	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	24 (3.5)	0 (0.0)
アスパ ⁺ ラキノン酸アミトランスフェラーゼ ⁺ 増加	14 (4.1)	0 (0.0)	8 (2.4)	0 (0.0)	22 (3.2)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	3 (0.9)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	7 (1.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	6 (0.9)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	15 (4.4)	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	18 (2.6)	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (2.6)	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	20 (2.9)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	6 (1.7)	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	17 (2.5)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	4 (1.2)	0 (0.0)	13 (3.8)	3 (0.9)	17 (2.5)	3 (0.4)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
γ-グ ⁺ ルタミトランスフェラーゼ ⁺ 増加	9 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.3)	12 (1.8)	1 (0.1)
顆粒球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	14 (4.1)	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	25 (3.7)	0 (0.0)
ヘモグロビン	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 n (%)					
	化学療法未治療		化学療法既治療		合計	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
ヘモグロビン減少	22 (6.4)	0 (0.0)	15 (4.4)	0 (0.0)	37 (5.4)	0 (0.0)
肝機能検査異常	15 (4.4)	2 (0.6)	27 (7.9)	2 (0.6)	42 (6.1)	4 (0.6)
リンパ球数減少	19 (5.5)	1 (0.3)	29 (8.5)	1 (0.3)	48 (7.0)	2 (0.3)
好中球数減少	82 (23.9)	16 (4.7)	91 (26.8)	13 (3.8)	173 (25.3)	29 (4.2)
血小板数減少	67 (19.5)	10 (2.9)	49 (14.4)	6 (1.8)	116 (17.0)	16 (2.3)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
赤血球数減少	9 (2.6)	0 (0.0)	9 (2.6)	0 (0.0)	18 (2.6)	0 (0.0)
体重減少	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
白血球数減少	91 (26.5)	5 (1.5)	92 (27.1)	2 (0.6)	183 (26.8)	7 (1.0)
白血球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (1.2)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
腎機能検査異常	12 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)

MedDRA/J ver.15.0

表4-3 アリムタ注射用の特定使用成績調査（非小細胞肺癌）において間質性肺疾患として報告された症例一覧
（文献3を一部改変）

No	性別	開始時 年齢 (歳)	本剤 治療 ライン	臨床 病期	開始時 PS	開始時 ILD 所見	喫煙歴 の有無	初回投与 日から発 現までの 期間(日)	直近の 最終投 与から 発現ま での期 間(日)	初回投与 日から発 現までの 投与回数	初回投与日 から発現ま での本剤の 総投与量 (mg)	併用抗癌剤	重篤性	転帰
1	男	50代	1st line	IV	0	なし	有	55	8	3	2400	カルボプラチン	重篤	回復
2	男	60代	1st line	IV	1	なし	有	126	56	4	3600	シスプラチン	重篤	死亡
3	男	60代	1st line	IV	1	あり	有	33	13	2	1900	カルボプラチン	重篤	軽快
4	男	60代	1st line	IV	2	なし	有	38	7	2	1200	カルボプラチン	非重篤	回復
5	男	70代	1st line	IIIb	0	なし	有	188	14	9	7596	シスプラチン	重篤	軽快
6	男	70代	1st line	IV	1	あり	有	15	15	1	844	シスプラチン	重篤	回復/後遺症
7	男	70代	1st line	IV	0	あり	有	22	22	1	800		重篤	軽快
8	男	80代	1st line	IV	1	なし	有	63	14	3	2050		重篤	未回復
9	男	80代	1st line	IV	0	なし	有	106	22	4	3292		非重篤	軽快
10	男	70代	2nd line	IV	0	あり	有	235	24	8	6381	シスプラチン	非重篤	軽快
11	男	70代	2nd line	IV	1	なし	有	65	21	3	2356		重篤	軽快
12	男	70代	2nd line	IV	0	なし	有	99	15	4	3000		重篤	回復/後遺症
13	男	70代	2nd line	IV	0	なし	有	36	14	2	1754		非重篤	軽快
14	男	60代	3rd line	IIIb	1	あり	有	110	43	4	3460	シスプラチン	重篤	軽快
15	女	60代	3rd line	IV	1	なし	不明	85	15	4	2677		非重篤	回復
16	男	70代	3rd line	IV	1	あり	有	79	9	4	3079		重篤	回復
17	男	60代	4th line	IV	1	なし	有	102	38	3	2550		非重篤	未回復
18	男	60代	7th line	IV	1	なし	有	57	15	3	2620		重篤	軽快
19*	男	70代	2nd line	IV	1	あり	有	428	42	9	5020		非重篤	軽快

*:解析除外症例

表4-3 アリムタ注射用の特定使用成績調査における特定のステージ別の安全性情報
(文献3を一部改変)

項目		化学療法未治療	化学療法既治療
		副作用発現症例率 n (%)	
臨床病期	Ia - IIIa	8 (2.3)	11(3.2)
	IIIb	47 (13.7)	49 (14.4)
	IV	288 (84.0)	280 (82.4)

表4-4 アリムタ注射用の特定使用成績調査における併用抗癌剤別の安全性情報
(文献3を一部改変)

	化学療法未治療 (n=343)				化学療法既治療 (n=340)	
	Mono ^a	CDDP	CBDCA	Others	Mono ^a	All ^b
調査症例数	48	149	111	35	271	69
副作用等の発現症例数	37	124	90	29	193	49
副作用等の発現症例率	77.1%	83.2%	81.1%	82.9%	71.2%	71.0%
副作用	副作用発現症例率 n (%)					
悪心	5 (10.4)	64 (43.0)	21 (18.9)	18 (51.4)	32 (11.8)	16 (23.2)
好中球数減少	7 (14.6)	36 (24.2)	29 (26.1)	10 (28.6)	72 (26.6)	18 (26.1)
貧血	2 (4.2)	36 (24.2)	23 (20.7)	14 (40.0)	42 (15.5)	14 (20.3)
白血球数減少	10 (20.8)	35 (23.5)	35 (31.5)	11 (31.4)	75 (27.7)	17 (24.6)
嘔吐	1 (2.1)	30 (20.1)	7 (6.3)	6 (17.1)	7 (2.6)	5 (7.2)
便秘	4 (8.3)	28 (18.8)	15 (13.5)	6 (17.1)	23 (8.5)	9 (13.0)
食欲減退	6 (12.5)	26 (17.4)	17 (15.3)	7 (20.0)	35 (12.9)	9 (13.0)
血小板数減少	5 (10.4)	19 (12.8)	31 (27.9)	12 (34.3)	36 (13.3)	13 (18.8)
倦怠感/疲労	2 (4.2)	15 (10.1)	8 (7.2)	3 (8.6)	12 (4.4)	4 (5.8)
発疹	8 (16.7)	14 (9.4)	11 (9.9)	2 (5.7)	48 (17.7)	5 (7.2)
肝機能検査異常	1 (2.1)	6 (4.0)	6 (5.4)	2 (5.7)	24 (8.9)	2 (2.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ ^c 増加	3 (6.3)	6 (4.0)	3 (2.7)	1 (2.9)	10 (3.7)	1 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ^c 増加	4 (8.3)	6 (4.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	8 (3.0)	0 (0.0)
発熱	2 (4.2)	4 (2.7)	3 (2.7)	0 (0.0)	17 (6.3)	2 (2.9)
間質性肺疾患	3 (6.3)	3 (2.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	7 (2.6)	2 (2.9)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (3.6)	0 (0.0)	6 (2.2)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.5)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.4)	0 (0.0)

CDDP：シスプラチン，CBDCA：カルボプラチン

a: アリムタ単剤. b: CDDP のみ併用 24 例、CBDCA のみ併用 19 例、その他の抗癌剤併用 6 例

国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査
—欧州における医薬品のベネフィット・リスク評価の現状に関する調査—

研究分担者 松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授

薬効評価の基本であるベネフィット・リスク評価について、欧州の状況を調査した。欧州では、2006年より、一貫性があり客観的かつ関係者と情報共有し易いベネフィット・リスク評価を目指し、現状調査やモデルの作成等が行われ、既にパイロットモデルを用いた実用化の段階に達していた。検討に際しては、アカデミアを規制当局のスタッフとして迎え、効率的な作業を実施するなど、人材の有効活用も垣間見られた。本邦においても、リスクマネジメントプランが公表されるなど、リスク・ベネフィットバランスについて従前以上に関心が高まっている今日、欧州の動向にも注視しつつ、一貫性のある客観的なベネフィット・リスク評価実施に向けて行動を開始することが重要であると考えられる。

協力研究者

佐藤 淳子 独立行政法人医薬品医療機器総合
機構国際部 調査役(欧州医薬品庁
出向中)

A. 研究目的

従前は、有効性評価、安全性評価という言葉が用いられていたように、医薬品の有効性と安全性は個別に評価されている感が否めなかった。しかしながら、ICH-E2E や ICH-E2C(R1)にもあるとおり、ベネフィットとリスクのバランスに基づいて医薬品の有効性及び安全性の包括的な評価を行うことが国際的に薬効評価の主流となってきた。欧州では、アカデミア等の関係者も交え、ベネフィット・リスクバランス評価に関する具体的な手法等の検討がなされている。本邦においても、薬効評価において、概念的にはベネフィット・リスク評価が実施されていることが読み取れる審査報告書が公表されるようになってきているが、具体的なバランス評価方法については公表されていない。医療環境等も異なることから、ベネフィッ

ト・リスクバランス評価の評価結果については、欧州と本邦では異なることもあるかもしれない。しかしながら、欧州で検討されている内容を踏まえ、本邦における評価方法を検討することは、効果的な評価方法の確立のみならず、今後の国際協力に向けての第一歩としても有益であると考えられることから、その端緒として直近の欧州のベネフィット・リスクバランス評価に関する検討状況について調査を行った。

B. 研究方法

欧州における医薬品規制当局である European Medicine Agency (EMA) が公表している報告書や、EMA 担当者へのインタビューを踏まえ、EMA におけるベネフィット・リスクバランス評価についての検討状況並びに今後の方向性について、調査を行った。

C. 研究結果

1. ベネフィット・リスク評価方法プロジェクト設立の経緯¹

医薬品規制の判断においては、一貫性があり、かつ透明性の高いベネフィット・リスクバランス

評価の実施が求められる。しかしながら、欧州のみならず、米国や日本においても医薬品のベネフィット・リスクバランス評価に関する標準的な評価方法等が確立していないのが実情である。EMAにて、医薬品の承認審査に関わる委員会である Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) は、一貫性があり、透明性が高い定量的なベネフィット・リスク評価を目指して、現在のプロジェクトの前身となるワーキンググループを 2006 年に立ち上げた。このワーキンググループは、当時CHMPにて実施されていたベネフィット・リスク評価についてレビューを行い、2008 年 3 月に、①CHMPが作成する審査報告書のテンプレートの改訂、ならびに、②専門家も交えた上での、ベネフィット・リスクバランス評価方法に関する更なる検討の 2 点をCHMPに提案している²。

この提案を受け、より一貫性及び透明性の高い規制判断を行うべく、意思決定モデル (Decision-making models) を作成するために、EMA は 2009 年にベネフィット・リスク評価プロジェクトを立ち上げた。

2. ベネフィット・リスク評価方法プロジェクトについて

ベネフィット・リスク評価方法プロジェクトは、既に欧州内で利用されているベネフィット・リスク評価モデルとその適切性について評価を行った上で、①最も適切と思われるモデルの選択と選択されたモデルのテスト、②テスト結果に基づくモデルの改訂・最終化、③最終化されたモデル使用に関する審査員向けトレーニングを実施することを目的として設立された。

このプロジェクトには、EMA のみならず、フランス、オランダ、スペイン、スウェーデン、イギリスの規制当局からの担当者に加え、アカデミアから専門家を迎えて検討が行われている。アカデミアの中には、3 年間の契約で EMA にてスタッフとして常勤し、このプロジェクトに取り組んでいる者もいる。2012 年 2 月にパイロットモデルの最終化が終了し、現在は、欧州内審査員のトレーニ

ング期間とされている。

1) 欧州内で利用されているベネフィット・リスク評価モデルとその適切性について評価プロジェクトに参加したフランス、オランダ、スペイン、スウェーデン、イギリスの 5 カ国を対象に現状の組織体制や審査の流れ、ベネフィット・リスクに関する審査員の認識について調査が実施された。その結果、組織体制や審査の流れについては、規制当局ごとに若干の相違があること、「ベネフィット」及び「リスク」という用語が意味する内容については個々の審査員ごとに相違があり、その相違は「ベネフィット」より「リスク」において多様性があることが明らかとなった。この結果を踏まえ、ベネフィットについては「favourable effects」、リスクについては、「unfavourable effects」と定義し、2010 年 9 月にCHMP Day 80 AR Overview Guidanceが変更されている³。

ベネフィット・リスクバランスの評価は専門家の判断する内容であり、承認審査過程において最も難しい判断を要求されるという点については、各規制当局共通の認識であった。特にバランス評価が困難を極めており、リスクについて患者に簡単には説明できない場合、効果は期待できるが重篤な副作用がある場合、ベネフィットが期待よりは小さい場合などが特に評価が困難であるケースとして挙げられた。最終的にはベネフィット・リスクバランス評価については、会議を開催して結論付けている規制当局と、審査チームからのインプットを基に上位の審査員が判断している規制当局が見受けられた。

いずれの規制当局においても評価の一貫性が重要であると考えられており、その為には、EMA のガイドラインが有益とされた。

調査が実施された 2009 年の段階において、CHMP Day 80 AR のための Template-Guidance が唯一構造化されたベネフィット・リスク評価をサポートする物であり、ベネフィット・バランス評価のためのシステムやモデルを有する規制当局はなか

った。調査の対象となった審査員より、ベネフィット・リスクを決定する過程においては、適切なテンプレート、ベネフィットもしくはリスクとしてリストアップする基準、Good things もしくは Bad things のチェックリスト等が有益であるとの意見が寄せられている。

この調査の結果、曖昧さがなく、監査が可能である透明性が高いベネフィット・リスク評価を実施するためにはモデルの存在は重要であり、モデルの活用は、規制当局内、規制当局間のみならず、規制当局と製薬企業や一般とのコミュニケーション向上にも有用であると結論付けられている。

2) Framework、モデルの策定

1) の調査結果ならびにいくつかの研究グループ等が公表している方法を参考に、ベネフィット・リスク評価における定量的なアプローチについても検討がなされた。その結果、審査過程において定性的に構造化された意思決定のガイドとしては、8段階の ProACT-URL framework (Problem formulation, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-Offs, Uncertainties, Risk Attitude and Linked Decisions)がベネフィット・リスク評価に適していると判断された。また、ツールとしては、定性的な評価に用いる Effects table と定量的な評価に用いる Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) based approach の2つが開発された。Effects Table は有効性に関する情報を完結にまとめたものであり、評価者がベネフィット・リスクバランスに影響を与えると考えた好ましい効果 (favourable effects) と好ましくない効果 (unfavourable effects) が一覧できる。MCDA については、Effects Table にまとめられた有効性に関する情報に加え、挙げられた問題点の重み付けが含まれるなど、より高度の正確性や感度分析にも考慮したモデルとなっている。

本プロジェクトに参加した各国規制当局が実際に各規制当局にて審査中の品目を用いてこれらのツールについてテストを行った結果、ProACT-URL については、ベネフィット・リスク

プロファイルを評価する際の Quantitive model を作成するか否かを判断する際に有用であったとされている。Effects Table については、ProACT-URL の Step 6 において必要判断されたものについて作成されるものであり、透明性、一貫性、コミュニケーションの向上に有益であると考えられている。MCDA については、ベネフィット・リスクバランスを判断する上で考慮しなくてはならない要因について、複合的な検討を可能とするものではあるものの、重要度の重み付け等については評価者間で異なり、人による重み付け調整等が必要となる場合もあることから、モデルの確立に向けては更なる検討が必要であるとされている。

3) ベネフィット・リスクプロジェクトの対象について

現在、ベネフィット・リスクプロジェクトにて検討の対象としているのは、承認審査中の医薬品であり、承認後の医薬品のベネフィット・リスク評価は検討の対象とされていない。市販後の医薬品についてもこのような客観的なベネフィット・リスク評価は重要であると考えられており、将来的には、市販後の医薬品のベネフィット・リスク評価についても、モデルを作成することを考慮している。しかしながら、開発段階のデータと市販後のデータでは、定量化に際して異なる点が多いため別途検討が必要であるとされている。

現在、Innovative Medicines Initiative (IMI) ⁴ のプロジェクトの一つとして、Pharmacoepidemiological Research on outcomes of therapeutics by a European Consortium (PROTECT) ⁵ が立ち上げられている。IMIは、European CommissionとThe European Union and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)より各々10億円の投資がなされ20億円の予算にて運営されているEUで最大のPublic-Private Partnershipである。このプロジェクトはEMAのプロジェクトではないものの、EMA他、欧州の規制当局から複数の職員がその検討に

参加をしている。検討成果についても、ウェブサイト上で公開されている。

このプロジェクトでは、薬剤疫学研究など市販後のデータを活用したベネフィット・リスク評価についても検討が進められている。IMI において検討された結果を、規制として導入するか否かについては現段階では決まっていない。現段階においては、IMI の検討はあくまでも研究レベルであり、EMA において検討されている承認審査におけるベネフィット・リスク評価の検討とは一線を画している。

4) 今後の予定について

テストとして、Framework、モデルを利用した評価を実施した申請品目については、80 days Rapporteurs' Assessment Report (非公開) には Effects Table を含む Framework 及びモデルによる評価結果を掲載しているが、European Public Assessment Report (EPAR) (公開されている審査報告書) に掲載するか否かについては、議論の途上であり、未だ確定していない。

現在、これまでに作成されたモデルをパイロットモデルとして、Effects Table 等を利用した審査、80 days Rapporteurs' Assessment Report の作成が進められている。2013 年第三四半期には、このパイロット結果を踏まえ、CHMP としてのモデルを確定し、同年第四四半期には確定が目指されているが、確定までの間に Public Consultation の実施も検討されている。また、モデルが確定した後にも、引き続き検討を継続し、より適切なモデル作成に努めることが予定されている。

D. 考察

医薬品の薬効評価は、ベネフィットとリスクのバランスの評価であることは疑いの余地がない。抗がん剤のように重篤な副作用が一定の割合で発現する医薬品であっても医薬品として承認されるのは、得られる生存期間の延長等、得られるベネフィットが予測される副作用を上回ると判断されているからである。抗がん剤と同じような

副作用が発現する経口抗菌薬であれば、得られるベネフィットが発現が予測される副作用を上回ると判断することは困難であろう。この事例をみても分るとおり、長年に渡り、医薬品の承認審査は、ベネフィットとリスクのバランスを考慮して行われてきている。しかしながら、どのような点について、どの程度の物として評価して、ベネフィットがリスクを上回ると判断されたのかについては、明示的に表されて来ていないことも事実である。これまでも、ベネフィット・リスクバランスの定量化について、検討を試みた規制当局はあったが、結果が公表されないままに今日を迎えているように思われる。今回、調査を行ったベネフィット・リスクプロジェクトでは、前身となるワーキンググループ立ち上げの段階から、年の単位で計画的に目標設定を行い、若干の遅延はあるものの、策定されたモデルに基づく審査が実際の承認審査にパイロットとして取り入れられる段階まで到達している。本プロジェクトが着実に歩みを進められている理由の一つとしては、アカデミアとの効果的な協力が挙げられる。この領域に関する専門領域を有したアカデミアの職員を規制当局のスタッフとして迎え、規制と最新の科学をうまく融合させたことが功を奏したものと考える。

医薬品をより適切に評価していくためには、客観的な評価が重要である。その意味では、このプロジェクトで検討されている Effects Table や MDCA のようなデータの可視化は有益であると考えられる。本邦においては、まだこのような取り組みは始められていないと認識しているが、これまでに様々な立場の人が積み重ねてきた様々な経験叢智を集結し、本邦においても医薬品ベネフィット・リスクバランス評価の可視化が一日も早く開始されることを切望して止まない。

E. 結論

欧州にて検討が進められているベネフィット・リスク評価の状況について調査を行った。経験、叢智を効果的に集約し、現状の問題点を解決

すべく Framework やモデルの作成が進んでいることが明らかとなった。モデルについては、パイロットではあるものの、既に審査報告書にも掲載される状況となっており、日本においてもベネフィット・リスクバランス評価の可視化に向けて一日も早く検討を始めることが必須と考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

pean Medicine Agency.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004800.pdf

⁴ Innovative Medicines Initiative

<http://www.imi.europa.eu/content/home>

⁵Pharmacoepidemiological Research on outcomes of therapeutics by a European Consortium (PROTECT), Innovative Medicines Initiative

<http://www.imi-protect.eu/>

¹ Benefit-risk methodology、European Medicine Agency
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000314.jsp&mid=WC0b01ac0580223ed6

² Reflection Paper on Benefit-Risk Assessment
Methods in the Context of the Evaluation of Marketing Authorisation Applications of Medicinal Products for Human Use, 19 March 2008
Doc. Ref. EMEA/CHMP/15404/2007
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf

³ Guidance document on the content of the <Co-> Rapporteur day 80 critical assessment report Euro-

国内外での安全性情報の収集・評価に関する調査
—米国における医薬品のベネフィット・リスク評価の現状に関する調査—

研究分担者 松田 勉 山形大学大学院医学系研究科 教授

概要

医薬品の有効性、安全性を包括的に評価するベネフィット-リスク評価については、ICH-E2E, E2C (R2) でもその考え方が取り入れられ、米国においても手法も含め精力的に検討がなされている。本調査では、直近の米国の取り組み状況について、発出されているガイダンス、FDA が公表している報告書、ミーティング等での FDA の発言等を踏まえて、ベネフィット-リスク評価についての FDA での検討状況、今後の方向性について、特に行政的な対応の面からとりまとめた。米国の状況は、本邦における今後の医薬品のベネフィット-リスク評価のあり方の参考になると考えられる。

後の方向性について、特に行政的な対応の面からとりまとめた。

協力研究者

福田英理子 独立行政法人医薬品医療機器総合
機構国際部 調査役 (United States
Pharmacopoeia 出向中)

C. 研究結果

1. ベネフィット-リスクの評価ポイント

FDA/CDER は医薬品の開発・承認審査において、リスクベネフィット評価の際に検討すべき重要なポイントについて、学会や FDA 主催のパブリックミーティング等で、繰り返し述べている^{1) 2) 3)}。それらをまとめると、骨子は以下のようになる。

医薬品のベネフィット・リスクアセスメントには5つの重要ポイントがあり、それらは①病態の分析、②既存の治療法、③ベネフィット、④リスク、⑤リスクマネジメントである。

ポイント①病態の分析については、症状、自然経過や予後 (natural history)、疾患のサブ集団における病態の相違の有無などが該当する。②既存の治療法については、標準治療法、既承認医薬品、オフラベルでの治療、薬理作用以外の治療等を含め、現在実施されている治療法、また、これらの

A. 研究目的

医薬品の有効性、安全性を包括的に評価するベネフィット-リスク評価については、ICH-E2E, E2C (R2) でもその考え方が取り入れられ、特に欧米では手法も含め精力的に検討がなされている。我が国でも近い将来、欧米に遅れることなく医薬品の評価にベネフィット-リスク評価を導入する必要があり、今回、その端緒として、直近の米国の取り組み状況を調査する。

B. 研究方法

FDA が公表している報告書、ミーティング等での FDA の発言等を踏まえて、ベネフィット-リスク評価についての FDA での検討状況、今

治療法はどの程度医学的に受け入れられているか及びそれらの治療法の効果についての情報を含む。①②は、リスクベネフィット評価における製品の臨床的位置づけを明確にするために必要な情報である。③ベネフィットについては、有効性の検証のための試験の妥当性について、エンドポイントとその臨床的意義等を検討し、例えば疾患のサブ集団によってベネフィットが異なるか等も評価のポイントとなる。④リスク評価については、臨床試験で特定された安全性懸念について検討し、さらに試験におけるリスクの発現率と、それがサブ集団において変化するかどうか、またリスクの重篤度、当該医薬品の継続使用によってそれが変化するか、使用中止すれば可逆的吗、市販後にリスク発現率は変化するか、リスク特定にはさらに検討が必要か等を含めて評価する必要がある。⑤リスクマネジメントについては、③④の評価結果に基づき市販後のリスク軽減措置が必要か、あるいは更なるリスク特定が必要か評価を行う。リスクマネジメントプランの成功（目標達成）の判断基準および、その目標に達しなかった場合の対応策等も含めて評価する必要がある。

これらがFDAの考えるベネフィット-リスク評価のポイントとして挙げられている。③④⑤については各種関連ガイダンス等が発出されており、後述する。

FDAでは、Prescription Drug User Fee Act (PDUFA V)に基づき、上記の①～⑤のベネフィット-リスク評価のポイントを盛り込んだStructured Benefit-risk frameworkの作成を進めている⁴⁾。このBenefit-risk framework作成の目的は、ベネフィット-リスクに関する重要ポイントを明確にすること、FDAの意思決定過程の透明性を高めること、審査過程においてベネフィット-リスクを常に念頭に置き、医薬品ライフサイクルを通してベネフィット-リスク評価は変化することを認識することである。FDAでは現在、

審査品目についてケーススタディを重ね、ベネフィット-リスク評価における重要事項を抽出する作業を進めている。それに基づきBenefit-risk frameworkを適切に運用するためのプランや具体的な審査テンプレート等を作成し、2013年9月30日までにStructured Benefit-risk frameworkの運用を開始することを予定している。PDUFA Vには患者の立場に立った医薬品開発についても述べられており、FDAは積極的に患者からのインプットを求めており、患者擁護団体等とのミーティングの機会を設け、今後5年間で4回のパブリックミーティングの開催が予定されている。

2. 法令、ガイダンス

2-1. ICH-E2 シリーズ

1997年、ICH-E2C (R1)により、市販医薬品に関する定期的安全性最新報告 (PSUR) が導入された⁵⁾。新しい医薬品は承認時までにはその有効性の証明と安全性の評価に限られており、例えば危険性が考えられる患者、長期の治療経験、併用療法等に関する評価に限られているため、稀な副作用を検出し、確認することが極めて困難である。そのためPSURを行うことにより、安全性の全体像を把握し、製品情報に変更を加える必要性について明らかにするという考え方が示された。

2005年のICH-E2Eには、医薬品安全性監視について述べられている⁶⁾。市販後に得られた情報により、医薬品のベネフィット-リスクが変化する。したがって医薬品安全性監視活動を通して得られた情報を評価し、適切に医薬品使用者への情報提供等に反映する等、効果的な医薬品安全性監視活動を行うことにより、患者のリスクを軽減し、ベネフィット-リスクバランスを改善することができる。医薬品安全監視活動計画は医薬品が承認される時点で作成されている必要があり、計画作成にあたっては、リスクの洗い出し、それに対する対策、情報収集の手法と得られた結果の評価方法等を盛り込むこととされている。