

テモダール点滴静注用 100 mg

第2部 CTDの概要

(5) 臨床に関する概括評価

シェリング・プラウ株式会社

目次

略語一覧.....	3
2.5 臨床に関する概括評価.....	4
2.5.1 製品開発の根拠.....	4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	5
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	7
2.5.4 有効性の概括評価.....	7
2.5.5 安全性の概括評価.....	7
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....	47
2.5.7 参考文献.....	48

略語一覧

略語	定義
AA	退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma)
ALT	アラニントランスフェラーゼ (alanine transaminase)
AIC	5-amino-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide
AUC	濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
BE	生物学的同等性 (bioequivalence)
CI	信頼区間 (confidence interval)
C _{max}	最高濃度 (maximum observed plasma drug concentration)
ECG	心電図 (electrocardiogram)
EU	欧州連合 (European Union)
KPS	カルノフスキ－活動度指数 (Karnofsky Performance Status)
MTIC	5-[(1 <i>Z</i>)-3-methyltriazen-1-yl]-1 <i>H</i> -imidazole-4-carboxamide

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

テモゾロミド (JAN) は、ミトゾロミドの 3-メチルアナログである経口投与用の細胞毒性アルキル化剤であり、細胞毒性を持つ 5-[*(1Z)-3-methyltriazen-1-yl*]-1*H*-imidazole-4-carboxamide (MTIC) のプロドラッグである¹⁾。テモゾロミドのカプセル剤は、80 カ国以上で販売承認を得ている（テモゾロミドは、アメリカでは TEMODAR[®]、欧州連合及び日本では TEMODAL[®] という商品名で販売承認されている）。テモゾロミドは、日本において、新規に悪性神経膠腫と診断された患者における放射線照射との併用及びその後の単独療法、及び再発した悪性神経膠腫の患者に対する単独療法で承認されている²⁾。一方、欧州連合 (EU) においては、新規に膠芽腫と診断された患者における放射線照射との併用及びその後の単独療法、及び標準療法後に再発または進行した膠芽腫または退形成性星細胞腫 (AA) 等の悪性神経膠腫の患者の治療薬として承認されている³⁾。また、米国では、新規に膠芽腫と診断された成人患者における放射線照射との併用及びその後の維持療法として、またニトロソウレアとプロカルバジンを含む化学療法を施行したにも関わらず進行し初回再発した難治性 AA の成人患者の治療薬として販売承認されている⁴⁾。日本、EU 及び米国以外では、テモゾロミドは 20 カ国以上で転移性メラノーマの効能・効果で承認されている。

テモゾロミドの注射剤は、頭蓋内圧上昇に伴う恶心・嘔吐によりテモゾロミドカプセル剤が飲み込めない患者や、カプセル剤の嚥下が困難である患者のために、カプセル剤に代わる製剤として開発された。

臨床試験は、テモゾロミド及び MTIC の薬物動態プロフィール (C_{max} 及び AUC) に関し、テモゾロミドの注射剤とカプセル剤が生物学的に同等であることを明らかにし、注射部位での局所忍容性を十分に評価できるようなデザインとした。

日本で承認された単独療法は、「再発した悪性神経膠腫患者において、初回サイクルの 28 日間中の 5 日間に $150\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 投与し、2 回目のサイクルでは $200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に增量できる。」である。

被験者 13 名を対象としたバイオアベイラビリティ試験（パイロット試験；P02466）及び被験者 22 名を対象とした生物学的同等性試験（BE 試験；P02467）の 2 試験を海外で実施し申請する。両試験とも、非盲検、順序固定/クロスオーバー試験であり、原発性中枢神経系悪性腫瘍（原発性中枢神経系リンパ腫を除く）患者に 28 日間のうち 5 日間にテモゾロミドを投与した。

テモゾロミドの注射剤のパイロット試験及び BE 試験の 2 試験では、原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした。被験者には、薬物動態を評価しない 3 日間（1, 2 及び 5 日目）は $200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量で経口投与し、薬物動態を評価する 2 日間は $150\text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量で投与した。ランダムコードに従って、3 日目に注射剤を投与し 4 日目にカプセル剤を投与する、または 3 日目にカプセル剤を投与し 4 日目に注射剤を投与するといういずれかの群に被験者を無作為に割り付けた。

被験者が感じる不便さを最小限に抑えるため、また、この試験を実施した時点では注射剤とカプセル剤の生物学的同等性が確認されていなかったことから、テモゾロミドの投与

を静脈内投与 1 回及び経口投与 4 回とした。したがって、テモゾロミドの承認された経路での投与を可能な限り長く（つまり、4 日間）行い、検討する静脈内経路では 1 日しか投与しなかった。パイロット試験の成績により、BE 試験における注射剤の最適な注入時間と症例数を設定した。これら 2 試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施された。

パイロット試験では、注射剤は AUC に関して生物学的同等性の基準を満たした。BE 試験では、AUC と C_{max} とともにテモゾロミド及び MTIC における点推定値（注射剤／カプセル剤）の 90%信頼区間（CI）が生物学的同等性の基準（90%CI：80%～125%）を満たした。これらの 2 試験では、新たな安全性の問題は見られず、局所忍容性は許容できるものであった。

これらテモゾロミドの注射剤のパイロット試験及び BE 試験は外国人を対象に実施された試験である。しかしながら、テモゾロミドの特異的な薬物動態学的特性（経口投与のバイオアベイラビリティがほぼ 100%であること、 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ までの広い用量範囲で線形性を有すること、テモゾロミドの主要な生体内変換は非酵素的な化学分解反応であることなど）、テモゾロミドは体表面積によって用量を調整すること、日本人における薬物動態パラメータは外国人における試験データの範囲内に収まっていたことなどから、本剤の薬物動態は人種差等の生物学的要因によって影響を受け難いと考えられた。したがって、海外で外国人の患者を対象として実施された上記の 2 試験は、今回の日本での「テモダール点滴静注用」の申請においても適用可能と判断した。

本申請の根拠となるパイロット試験及び BE 試験を要約した表を「CTD 2.7.6 臨床概要」に記載している。本申請資料を支持する他の薬物動態試験は実施されていないため、CTD 5 「臨床試験報告書」の 5.3.1.1, 5.3.1.3, 5.3.1.4, 5.3.2 及び 5.3.3 には試験成績は記載されていない。同様に、CTD 5.3.4 及び 5.3.5 にも試験成績は記載されていない。テモゾロミドの注射剤は臨床試験以外では用いられていないため、CTD 5.3.6 に記載するような注射剤の市販後報告はない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

テモゾロミドの非臨床試験において、ラット⁵⁾及びイヌ⁶⁾に経口投与した際のバイオアベイラビリティはほぼ 100%であることが示されている。また、Newlands らは、今回申請する注射用製剤とは異なる製剤（テモゾロミドをジメチルスルフォキシドに溶解した製剤）を用いた試験成績であるが、5 名の患者にテモゾロミドを経口投与した際の絶対バイオアベイラビリティは平均 109%であったと報告している⁷⁾。これらの非臨床試験及び臨床試験データから、テモゾロミドを経口投与した場合、ほぼ完全に全身循環血中に移行することが確認された。

テモゾロミド注射剤の申請に際して、海外で外国人の患者を対象とした「バイオアベイラビリティ比較試験（パイロット試験：P02466）」及び「生物学的同等性試験（BE 試験：P02467）」の 2 つの臨床試験が計画された。

原発性中枢神経系悪性腫瘍の患者 13 名を対象とした第 I 相試験として、順序固定によ

るバイオアベイラビリティ比較試験（パイロット試験：P02466）を実施した。その結果、既承認のテモゾロミドカプセル剤を経口投与した際とテモゾロミド注射剤を1時間静脈内投与した際のテモゾロミド及びMTICの曝露は、AUCに基づいて評価した場合、生物学的同等性の基準（母平均の比の90%信頼区間：80%～125%）を満たしていた。この試験におけるテモゾロミド経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは96%であり、その90%信頼区間は89%～103%であった。

テモゾロミド注射剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（BE試験）のデザイン作成に際し、テモゾロミドの経口投与におけるテモゾロミド及びMTICの薬物動態プロファイルを記述するための母集団薬物動態モデルを確立した⁸⁾。この経口投与モデルに基づいて静脈内投与における母集団薬物動態モデルを確立し、テモゾロミドを経口投与及び静脈内投与した際のテモゾロミド及びMTICの薬物動態プロファイルを比較するクロスオーバー生物学的同等性試験を最適なデザインで実施するために、モンテカルロシミュレーションを行った。これらのシミュレーション結果から、テモゾロミド注射剤の持続注入時間は1.5時間が最適であると算出され、また、BE試験に必要とされる被験者数は約20人と推定された。

原発性中枢神経系悪性腫瘍の患者22名を対象とした第I相試験として、クロスオーバー法による生物学的同等性試験（BE試験：P02467）を実施した。この試験では、既承認のテモゾロミドカプセル剤とテモゾロミド注射剤との生物学的同等性について検討した。なお、上述のパイロット試験データ等を用いた薬物動態モデルの構築及びシミュレーションの結果に基づいて、BE試験における注射剤の持続注入時間は1.5時間とした。その結果、テモゾロミドの注射剤はカプセル剤との比較において生物学的に同等であることが確認された。すなわち、テモゾロミド及びMTICそれぞれのAUC及びC_{max}について、母平均の比の90%信頼区間は生物学的同等性の許容範囲である80%～125%の基準を満たしていた。

この試験結果より、カプセル剤と注射剤の生物学的同等性が示されたため、カプセル剤の申請時に実施している広範な非臨床及び臨床試験のデータベースが今回の注射剤の申請に利用可能であると考えられた。

また、テモゾロミドを同一の用法・用量で投与した場合、テモゾロミド投与後のバイオアベイラビリティ（全身曝露の程度）及び薬物動態プロファイルについて、日本人と外国人で明確な相違はないものと考えられた。すなわち、テモゾロミドの薬物動態について日本人と外国人との比較を行った結果、血漿中テモゾロミド及びMTIC濃度-時間推移は日本人と外国人でほぼ同様であり、日本人における薬物動態パラメータはテモゾロミド及びMTICとともに、外国人における試験データの範囲内に収まっていた（詳細は「テモダールカプセル承認時のCTD 2.7.2.3.4 日本人と外国人の薬物動態の類似性」参照）⁹⁾。また、テモゾロミドの薬物動態学的特性として、経口投与時におけるバイオアベイラビリティがほぼ100%であること、薬物動態は広い用量範囲で線形性が認められること、胃内pHなどの生理的要因によってバイオアベイラビリティの量に明確な変化がみられないこと、テモゾロミドからMTICへの変換及びMTICからAICとメチルジアゾニウムイオンの生成はすべて非酵素的な化学分解反応であることなどが挙げられる。これらの特性を踏まえ、かつ、本剤が体表面積によって用量を調整することを考え合わせると、テモゾロミドの薬

物動態は人種差等の生物学的要因によって影響を受け難いと判断された。また、このような薬物動態の類似性に基づき、本剤の国内における用法・用量は海外と同様に設定し得るものと考えられた。

以上のことから、海外で外国人の患者を対象として実施された上記の「バイオアベイラビリティ比較試験（パイロット試験：P02466）」及び「生物学的同等性試験（BE 試験：P02467）」の成績は、今回の日本での「テモダール点滴静注用」の申請においても適用可能と判断した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

テモゾロミドを単回及び反復投与した際の薬物動態ならびにテモゾロミドの全身曝露に及ぼす内因性及び外因性因子の影響については、既に承認されている「テモダールカプセル」の申請時において評価されている。

したがって、今回の「テモダール点滴静注用」の申請では、新たな臨床薬物動態試験は実施していない。このため、本項（臨床薬理に関する概括評価）については記載を省略した。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請のために実施した新たな有効性を指標とした臨床試験は実施していない。このため、本項（有効性の概括評価）については記載を省略した。

2.5.5 安全性の概括評価

テモゾロミドは、経口投与用の細胞毒性型アルキル化剤であり、新規に診断された及び再発した悪性神経膠腫患者において抗癌作用を示しており、安全性プロフィールは許容可能なものである。

一連の前臨床毒性試験は、テモゾロミドのカプセル剤の承認申請を目的に実施済みである。テモゾロミド注射剤の開発計画及び承認のために、反復静脈内投与による毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。これらの試験の詳細に関しては、「2.4 非臨床に関する概括評価」の 2.4.4 項に示した。局所刺激性試験の結果から、一過性の刺激性が認められたものの、注射部位の組織が損傷を受けることはなく、その刺激性は、本注射剤に必要なやや酸性の pH (pH = 4) に起因することが示された。これらの試験により、新たな毒性の問題は認められず、注射剤のペネフィットに対するリスクは許容できる範囲と考えられた（「2.4 非臨床に関する概括評価」の 2.4.6 項参照）。

パイロット試験（P02466）及び BE 試験（P02467）で認められた有害事象は、静脈内投与経路に関連した局所反応（ほとんどが軽度で一過性であった）を除くと、悪性神経膠腫患者を対象にテモゾロミドを経口投与した場合の過去の報告と一致していた²⁾。本概括評価では、テモゾロミドの注射剤を支持する非常に重要な臨床での安全性情報を記載す

る。

記載した安全性情報は、原発性中枢神経系悪性腫瘍患者を対象とした注射剤と現在市販されているカプセル剤とのバイオアベイラビリティの比較試験（パイロット試験；P02466）及び生物学的同等性を検討する試験（BE 試験；P02467）の 2 試験に基づいている（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.1.1.2 項参照）。本項では、P02466 試験をパイロット試験、P02467 試験を BE 試験として記載する。

パイロット試験と BE 試験では、カプセル剤の承認の根拠となった投与方法（5 日間反復投与後に 23 日間休薬する）で実施した（詳細は、「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.1.1.2 項参照）。

全ての適格性要件を満たした被験者を、治験依頼者が提供したランダムコードに従って 5 日間の投与試験に組み入れた。1, 2 及び 5 日目には、全ての被験者がテモゾロミド（200 mg/m²/日）の経口投与を受けた。3 及び 4 日目には、被験者は、ランダムコードに従って、そのうち 1 日はテモゾロミド（150 mg/m²/日）の経口投与を受け、もう 1 日には静脈内投与を受けた。前述の通り、試験デザインは、被験者数（パイロット試験では 13 名、BE 試験では 22 名）及び投与方法（パイロット試験ではテモゾロミドを 1 時間かけて静脈内投与、BE 試験では 1.5 時間かけて静脈内投与）の違い以外は、両試験で同様であった。これらの試験に参加するためには、被験者は経口投与が可能であり、静脈内投与に同意しなければならなかつた。

安全性評価のために、投与終了後 23 日間は被験者を追跡した。この安全性評価のために、理学的検査、定期的な臨床検査値の評価、有害事象の評価、局所忍容性に対する注射部位の評価、カルノフスキー活動度指数（KPS）、心電図（ECG）及びバイタルサインを測定した。

両試験では、全ての被験者が、治験実施計画書で定められたテモゾロミドの全ての用量の投与を受けた（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.1.1.2 項参照）。

2.5.5.1 局所反応及び局所忍容性

注射部位における局所反応のほとんどが軽度であり、一過性であった。静脈内投与開始後に局所刺激性が認められたのは、35 名中 5 名のみであったことから、局所忍容性は許容可能なものであった（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.1.2 項参照）。注射部位に圧痛、紅斑及びある程度の腫脹が認められたとの報告はあるが、注射部位における硬結、触知可能な静脈索静脈血栓症の報告はなかった。静脈カニューレの挿入及び静脈内経路での投与により、ある程度の注射部位における局所反応が予想される。局所部位における有害事象の長期的な影響は認められなかつた。

両試験では、注射部位における局所反応は、中等度の注射部位疼痛が認められた（局所忍容性評価では、注射部位の圧痛なし、紅斑なし、腫脹なし、硬結なし、触知可能な静脈索なしと評価された）1 名を除くと、全て軽度の事象であった（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.1 項参照）。

パイロット試験では、注射部位の有害事象が投与当日に被験者 3 名 4 件に認められた。これらの有害事象の重症度は全て軽度で、投与当日に消失し、処置を要さなかつた。

BE 試験では、局所の注射部位/皮膚に関する有害事象はほとんどが一過性であった。被

験者 9 名 10 件に認められた有害事象は、静脈内投与当日中に消失し（持続時間は 1 分未満～6 分が 5 件、15～62 分が 4 件、131 分が 1 件），残り 1 件の有害事象（注入部位腫脹）は投与翌日に消失した（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.1.1 項参照）。

BE 試験において、これらの事象に対して、注射部位の氷冷、注射部位への包帯使用、及び／または注射部位の変更という局所処置を必要としたのは 3 名のみであった（CTD 5.3.1.2.2 参照）。BE 試験においては、1 名が注射部位を 2 回変更したが、注射部位の有害事象のために、静脈内への注入または投与を完了できなかった被験者はいなかった。

認められた有害事象とテモゾロミドとの因果関係は、ほとんどが「おそらく関連性あり（Probably）」であった（詳細は、「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.1.1 項参照）。

2.5.5.2 注射及び注入に関連した有害事象を除いた有害事象

パイロット試験及び BE 試験で認められた有害事象は、静脈内投与経路に関連した局所反応を除くと、悪性神経膠腫患者を対象にテモゾロミドを経口投与した場合の過去の報告と一致していた（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.2.2 項参照）。

両試験において認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であり、テモゾロミドとの因果関係は「関連性があるかもしれない（Possibly）」または「おそらく関連性あり（Probably）」であった。新たな安全性の問題を示す徵候は認められなかった。

表 2.5- 1 2 名以上に報告された有害事象
(注射及び注入に関連した有害事象を除く)

試験番号 P02466 及び P02467

有害事象	被験者数(%)	
	パイロット試験 (P02466) (n=13)	BE 試験 (P02467) (n=22)
有害事象を報告した被験者 ^a	8 (62)	21 (95)
頭痛	5 (38)	9 (41)
恶心	4 (31)	9 (41)
便秘	1 (8)	6 (27)
貧血	-	5 (23)
嘔吐	2 (15)	5 (23)
白血球減少症	-	4 (18)
浮動性めまい	1 (8)	4 (18)
好中球減少症	-	3 (14)
血小板減少症	-	3 (14)
血腫	-	2 (9)
点状出血	-	2 (9)
痙攣	-	2 (9)
ALT 増加	2 (15)	-
低血圧	2 (15) ^b	-

ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ

a:被験者は複数の有害事象を報告可能であった。

b:両被験者において、一過性の低血圧が認められたが処置なく消失した。また、両被験者は低血圧に関連する薬剤を使用していた。

ソースデータ: CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2

パイロット試験で発現頻度が高かった有害事象は、頭痛及び恶心であり、BE 試験で発現頻度が高かった有害事象は、頭痛、恶心、便秘、貧血及び嘔吐であった（表 2.5- 1）。

これらの有害事象は、テモゾロミドを経口投与した時によく報告される有害事象と一致している（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.2.1 項参照）。

2 日間の薬物動態試験日に発現した有害事象を評価するために、BE 試験における投与 3 日目及び 4 日目に発現した有害事象を投与経路別に統合して示した（表 2.5- 2）。3/4 日目にテモゾロミドのカプセル剤を投与された全ての被験者は、経口投与群の統合データに含まれ、3/4 日目にテモゾロミドの注射剤を投与された全ての被験者は、静脈内投与群の統合データに含まれている。したがって、経口投与群及び静脈内投与群の統合データには、3/4 日目にテモゾロミドのカプセル剤及び注射剤を投与された全ての被験者が含まれる。被験者 14 名（64%）が 3/4 日目のみに注射部位及び注入部位の反応と関連のない有害事象を発現し、経口投与群の統合データ中の被験者 8 名（36%）及び静脈内投与群の統合データ中の被験者 10 名（45%）が 3/4 日目のみに注射部位及び注入部位の反応と関連のない有害事象を発現した（表 2.5- 2）。全ての有害事象は、テモゾロミドに関連して既知のものである、またはこののような患者集団あるいは原疾患と一致しており、静脈内投与と経口投与の間に被験者 2 名以上の差異は認められなかった。

表 2.5- 2 投与経路別（経口投与 3/4 日目、静脈内投与 3/4 日目）の有害事象
(注射及び注入に関連した有害事象を除く)

試験番号 P02467

有害事象	被験者数(%)、3 日目及び 4 日目のみ ^a		
	投与方法		
	経口投与群の 統合データ (n=22)	静脈内投与群の 統合データ (n=22)	経口投与群/静脈内投与 群の統合データ (n=22)
有害事象を報告した被験者	8 (36)	10 (45)	14 (64)
頭痛	3 (14)	4 (18)	6 (27)
浮動性めまい	2 (9)	1 (5)	3 (14)
恶心	1 (5)	2 (9)	3 (14)
嘔吐	1 (5)	2 (9)	3 (14)
灼熱感 ^b	0	1 (5)	1 (5)
便秘	0	1 (5)	1 (5)
消化不良	1 (5)	0	1 (5)
鼻出血	0	1 (5)	1 (5)
熱感	0	1 (5)	1 (5)
紅潮	0	1 (5)	1 (5)
四肢痛	1 (5)	0	1 (5)
前立腺症	1 (5)	0	1 (5)
そう痒症 ^c	0	1 (5)	1 (5)
歯痛	0	1 (5)	1 (5)
血管穿刺部位反応 ^d	1 (5)	0	1 (5)

a: 1 日目及び 2 日目に報告されなかつた有害事象のみ収集した。

b: 被験者番号111（A群）は3日目に顔面の灼熱感を報告し、テモゾロミド注入開始5分後に見られ始めた。顔面の灼熱感は器官別分類「神経系障害」で報告されたが、実際には「皮膚及び皮下組織障害」であった。

c: 被験者番号116（B群）は、投与当日（4日目；静脈内投与）に注入部位にそう痒症を報告した。そう痒症は器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類されたが、局所以外の反応として記載されている（CTD 5.3.1.2.2）。

d: 被験者番号102（B群）は、静脈内投与非実施日（3日目；経口投与）に薬物動態試験用の採血に起因する血管穿刺部位反応が生じ、器官別分類では「皮膚及び皮下組織障害」に分類された（CTD 5.3.1.2.2）。

ソースデータ : CTD 5.3.1.2.2

予想された通り、パイロット試験及び BE 試験において認められた多くの有害事象は、承認されている 28 日間中 5 日間経口投与するという投与方法でよく認められた有害事象と同様であった²⁾。新たな安全性の問題を示す徵候は認められなかった。

2.5.5.3 重度または生命を脅かす有害事象

パイロット試験では、重度の有害事象を発現した被験者は 1 名のみであった。本被験者は、7 日目に重度の恶心及び嘔吐を発現し、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性あり（Probably）」であった（CTD 5.3.1.2.1 参照）。これらの有害事象は処置なく消失した。投与期間中または投与終了後 30 日以内において、重度及び生命を脅かす有害事象はこの他に認められなかった。しかし、パイロット試験において投与終了後 30 日以上経過した後に、被験者 2 名において重度及び生命を脅かす有害事象が発現した。1 名は、投与終了後 46 日目に、生命を脅かす痙攣及び心肺停止を発現し（本被験者は死亡した）、もう 1 名は、投与終了後 32 日目に、重度の痙攣を発現した。これらの事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.2.2 項参照）。

BE 試験では、被験者 4 名において重度または生命を脅かす有害事象 12 件が認められた（CTD 5.3.1.2.2 参照）。これらの有害事象は、頭痛、血液学的な有害事象（テモゾロミドで既知の用量制限毒性）、水頭症及び虫垂炎（両事象とも同一被験者に発現し、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった）、及び痙攣（原疾患に起因するため、テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった）であった。3 日目及び 4 日目には、重度または生命を脅かす有害事象は報告されず、これらの重度または生命を脅かす有害事象は、テモゾロミドに関して新たな症候を示唆するものではなかった（詳細は、「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.2.2 項参照）。

細胞毒性を有する多くの化学療法薬と同様、テモゾロミドの投与により骨髄抑制が報告されている²⁾。テモゾロミドの添付文書で報告されている最もよく認められる（発現率 ≥10%）グレード 3 及び 4 の血液学的検査の検査値の異常は、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び白血球減少症である。予想された通り、同様の事象が、パイロット試験及び BE 試験でも認められている。

BE 試験では、抗凝固薬の投与を受けていた被験者で重度の血小板減少症を発現し、鼻出血/血腫が認められた 1 名、及びグレード 4 の血小板減少症を発現し、点状出血と血腫が認められ、血小板の投与を必要とした 1 名を除くと、感染症または出血は認められなかった（CTD 5.3.1.2.2 参照）。

リンパ球減少症は、テモゾロミドの経口投与で以前から報告されているが、パイロット試験及び BE 試験の実施期間中には有害事象として報告されなかつたが、臨床検査結果で認められた（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.3 項参照）。パイロット試験では、リンパ球減少症が被験者 4 名に認められた（CTD 5.3.1.2.1 参照）。これらの被験者 4 名中 2 名は、試験期間中にリンパ球減少症（グレード 2）を発現し、両被験者において、試験終了時までに投与前値まで回復した。BE 試験において、試験期間中に 2 名でリンパ球減少症が認められた。両被験者とも、グレード 1 のリンパ球減少症を発現した（CTD

5.3.1.2.2 参照)。また、投与開始前に、別の被験者 5 名でリンパ球減少症が認められたが、試験期間中に改善または安定していた。日和見感染の報告はなく、安全性の問題を示す徵候はなかった。

要約すると、パイロット試験及び BE 試験の 2 試験で認められた血液学的毒性は、テモゾロミドのカプセル剤で過去に報告されたものと一致していた（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.3 項参照）。

2.5.5.4 重篤な有害事象及び死亡

パイロット試験及び BE 試験において、4 件の重篤な有害事象が発現した。パイロット試験の追跡調査が終了後 30 日以内に、2 名の被験者において痙攣が発現し、重篤な有害事象として報告された。両被験者とも痙攣の発作歴があった。BE 試験では、1 名の被験者が、9 日目（投与終了から 4 日目）に水頭症及び 22 日目（投与終了から 17 日目）に虫垂炎を発現し重篤な有害事象として報告された。両事象とテモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.3 項参照）。

両試験において、5 日間の投与期間及び 23 日間の追跡調査期間において、死亡は報告されなかった（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.2 項参照）。しかし、パイロット試験で、追跡調査の終了後 30 日以内に、痙攣発作から心肺停止に至り死亡した 1 件が報告された。テモゾロミドとの因果関係は「おそらく関連性なし（Unlikely）」であった。

2.5.5.5 安全性に関連する他の観察項目

理学的検査、KPS、ECG、及びバイタルサインの評価により、テモゾロミドの投与に関して、安全性の問題を示す徵候は認められなかった（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.4 項参照）。このような安全性成績のリストは、個々の試験報告書に記載している（CTD 5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.2 参照）。

2.5.5.6 市販後の使用成績

承認（2006 年 7 月 26 日）以降、現在までに計 4 回、テモダールカプセルの安全性定期報告を医薬品医療機器総合機構に提出している。これら 4 つの報告を市販後の使用成績としてまとめた。

2.5.5.6.1 特定使用成績調査の概略

2006 年 9 月より悪性神経膠腫に対するカプセル剤の安全性及び有効性を検討するため全例調査（特定使用成績調査）を実施している。2008 年 7 月 12 日までに 507 施設から 1720 例が登録され、1276 例の調査票が収集された。なお、2008 年 7 月 12 日までに調査票の固定に至っていない。1276 例のうち、9 例は「服薬せず」のため、1267 例を安全性集計対象とした（図 2.5-1）。

図 2.5-1 特定使用成績調査症例の内訳（2008年7月12日現在）

全登録症例数			
症例	初発全体	928	例
	初発 AA	311	例
	再発	792	例
計		1,720	例

調査票未収集症例数			
症例	初発全体	325	例
	初発 AA	178	例
	再発	119	例
計		444	例

調査票収集症例数			
症例	初発全体	603	例
	初発 AA	133	例
	再発	673	例
計		1,276	例

安全性集計除外症例数（服薬せず）			
症例	初発全体	5	例
	初発 AA	1	例
	再発	4	例
計		9	例

安全性集計対象症例数			
症例	初発全体	598	例
	初発 AA	132	例
	再発	669	例
計		1,267	例

注) 初発 AA : 初発の退形成性星細胞腫

2.5.5.6.1.1 特定使用成績調査における副作用と背景因子について

副作用は、1,267例中832例(65.67%)2,605件、初発例では598例中405例(67.73%)1,335件、再発例では669例中427例(63.83%)1,270件の発現であった。また、重篤な副作用は、1,267例中194例(15.31%)438件、初発例では598例中105例(17.56%)259件、再発例では669例中89例(13.30%)179件の発現であった。初発例・再発例別でみると、「重篤な副作用」の発現率の差は、「副作用」の発現率の差より大きかった(表2.5-3)。

表 2.5-3 特定使用成績調査における有害事象発現率

		初発例	再発例	計
患者数		598	669	1267
副作用	例数	405 (67.73%)	427 (63.83%)	832 (65.67%)
	件数	1335	1270	2605
重篤な副作用	例数	105 (17.56%)	89 (13.30%)	194 (15.31%)
	件数	259	179	438

患者背景別の安全性に影響を与える要因については、性別(女性)、高齢者、既往歴有り、合併症有り、アレルギー歴有り、テモダール投与開始時のPerformance Status、その他の併用療法有り、併用薬剤有りで副作用の発現率が高くなる傾向が認められた(表

2.5.-8 参照) .

2.5.5.6.1.2 特定使用成績調査における重篤な有害事象について

重篤な有害事象は、安全性集計対象の 1,267 例中 480 例 (37.88%) 975 件の発現であった。主な内訳は疾患進行 319 件 (25.18%)，血小板数減少 53 件 (4.18%)，白血球数減少 33 件 (2.60%)，肺炎 27 件 (2.13%)，リンパ球数減少 26 件 (2.05%)，C-反応性蛋白增加 22 件 (1.74%)，肝機能異常 20 件 (1.58%)，痙攣 19 件 (1.50%) 等であった (表 2.5.-9 参照) .

2.5.5.6.1.3 特定使用成績調査における重篤な有害事象の重点調査項目について

安全性集計対象の 1267 例において重点調査項目のニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (PCP)，二次性悪性腫瘍，骨髄機能抑制および肝機能障害の症例の収集状況を以下に記載する。

2.5.5.6.1.3.1 ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (PCP)

本調査において有害事象として報告された PCP は 9 例 (0.71%) であった。これまでに収集された 9 例のうち，予防投与なしの症例は 8 例，予防投与ありの症例は 1 例であった (概要を 2.5.5.6.2.2 に示す) .

2.5.5.6.1.3.2 二次性悪性腫瘍

本調査において有害事象として報告された悪性新生物は 9 件であった。そのうち，二次性悪性腫瘍として報告されたのは胃癌，肺の悪性新生物，乳癌，脳新生物の 4 件であった。

2.5.5.6.1.3.3 骨髄機能抑制

本調査において有害事象として報告された主な骨髄機能抑制 (全グレード) は貧血 88 件(6.95%)，血小板減少症 25 件(1.97%)，リンパ球減少症 24 件(1.89%)，白血球減少症 17 件(1.34%)，骨髄機能不全 14 件(1.10%)，好中球減少症 9 件(0.71%)，汎血球減少症 7 件 (0.55%) であった。

また，有害事象として報告された骨髄抑制に関する主な臨床検査値異常変動 (全グレード) はリンパ球数減少 254 件(20.05%)，白血球数減少 242 件(19.10%)，血小板数減少 216 件(17.05%)，好中球数減少 86 件(6.79%)，赤血球数減少 42 件(3.31%)，ヘモグロビン減少 31 件(2.45%)，ヘマトクリット減少 27 件(2.13%)，リンパ球百分率減少 13 件 (1.03%)，好中球百分率減少 4 件(0.32%) であった。

2.5.5.6.1.3.4 肝機能障害

本調査において有害事象として報告された肝胆道系障害は 154 件(12.15%)で，主な内訳は肝機能異常 134 件(10.58%)，肝障害 13 件(1.03%) であった。

また，有害事象として報告された肝機能に関する主な臨床検査値異常変動はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 64 件(5.05%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 30 件(2.37%) であった。

2.5.5.6.1.4 死亡症例

本調査において死亡症例数は、安全性集計対象の 1,267 例中 268 例 (21.15%) で、本剤との因果関係を否定された 221 例 (82.46%) を含む。47 例については本剤との因果関係が否定できないとされた。死因として、脳腫瘍による死亡（増悪・再発を含む）227 例 (84.70%)、他のがんまたは臓器転移による死亡 5 例 (1.87%)、事故あるいは他病死 18 例 (6.72%)、テモダール以外の治療に起因する死亡 1 例 (0.37%)、その他 19 例 (7.09%) だった（複数死因の症例を含む）。

2.5.5.6.2 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告の発現状況の概略

カプセル剤の承認（2006 年 7 月 26 日）から 2008 年 7 月 12 日まで（以降、当該期間）に医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告（特定使用成績調査及び自発報告による）の発現状況を 4 回の安全性定期報告ごとに一覧表として表 2.5.-9 に示した。

2.5.5.6.2.1 死亡として報告した副作用について

当該期間に特定使用成績調査及び自発報告により集積され報告した副作用・感染症のうち、転帰：死亡として報告した副作用を以下に示す。（MedDRA Ver.11.0）

肺塞栓症、気管支肺アスペルギルス症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、急性心不全、B 型肝炎、肺炎、ブドウ球菌性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、頭蓋内腫瘍出血、骨髄異形成症候群、肺の悪性新生物（調査中）、播種性血管内凝固、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、胸水、嚥下性肺炎、呼吸不全、胃腸出血、消化管穿孔、メレナ、多臓器不全、疾患進行、血中クロール減少、血中ブドウ糖増加、血中ナトリウム減少、血小板数減少、白血球数減少、播種性結核、感染、サイトメガロウイルス性肺炎、細菌性気管支炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、胃癌、汎血球減少症、意識レベルの低下、脳浮腫、神経学的症状、低血圧、ショック、深部静脈血栓症、肺障害、胃腸障害、肝硬変、肝機能異常、死亡、突然死、C-反応性蛋白增加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少

2.5.5.6.2.2 PCP について

PCP については当該期間に計 13 件を報告している。報告症例の一覧を表 2.5- 4 に示す。なお、本項に示した症例は当該期間に医薬品医療機器総合機構に報告した症例であり、特定使用成績調査で収集された症例とは一致しない。

表 2.5- 4 PCP 症例一覧

No.	性別	年齢	転帰	初発/再発	PS*	放射線併用	PCP 予防	ステロイド併用	リンパ球数	発現時期
1	女	65	回復	初発	4	あり	なし	あり	発現 5 日前 531/mm ³	投与開始 54 日目
2	女	68	死亡	初発	3	あり	なし	あり	発現当日 637/mm ³	投与開始 50 日目

Temozolomide-IV
Section 2.5 Clinical Overview

No.	性別	年齢	転帰	初発/再発	PS*	放射線併用	PCP予防	ステロイド併用	リンパ球数	発現時期
3	女	61	回復	初発	3	あり	あり	あり	発現 16日前 161/mm ³	投与開始 51日目
4	女	70	死亡	初発	1	あり	なし	なし	発現 1ヶ月後 476/mm ³	不明
5	男	47	後遺症	初発	1	あり	なし	あり	発現当日 594/mm ³	投与開始 44日目
6	女	59	軽快	初発	不明	あり	なし	あり	発現当日 349/mm ³	不明
7	男	64	死亡	再発	3	なし	なし	あり	発現当日 250/mm ³	投与開始 50日目
8	女	72	回復	再発	3	なし	なし	なし	発現当日 440/mm ³	投与開始 21日目
9	女	67	回復	初発	2	あり	なし	あり	発現 14日前 239/mm ³	投与開始 51日目
10	男	65	死亡	再発	2	なし	なし	なし	発現前日 566/mm ³	投与開始 100日目
11	女	65	死亡	初発	2	あり	なし	あり	発現 2日前 264/mm ³	投与開始 66日目
12	男	62	回復	再発	1	なし	なし	あり	発現 30日前 980/mm ³	投与開始 11日目
13	女	77	回復	初発	3	あり	なし	あり	発現 3日前 1065/mm ³	投与開始 6日目

*Performance Status

カプセル剤の発売開始以降、PCP の症例が報告されたため、2007年1月より資材を用いて PCP 予防の重要性及び具体的な予防方法について注意喚起を行った。これ以降にカプセル剤の投与が開始された患者で PCP が発現した症例は 1 例のみであり、PCP 発現症例数は減少傾向にあると考えられる。PCP を発現した患者は PCP 予防としてスルファメトキサゾール・トリメトプリムの併用投与を受けていた。併用投与および放射線療法開始 1.5 ヶ月後に軽度の PCP を発現したが、すみやかに回復した。

なお、平成 21 年 7 月 12 日までに入手した自発報告（文献学会情報を含む）症例を以下の表に示した。

表 2.5- 5 PCP 症例一覧（自発報告）

No. **	性別	年齢	転帰	初発/再発	PS*	放射線併用	PCP予防	ステロイド併用	発現時期	識別番号 (報告日)
1 (13)	女	77	回復	初発	3	あり	なし	あり	投与開始 6日目	B-06018992 (H19.1.12)
2 (4)	女	70	死亡	初発	1	あり	なし	なし	不明	B-07021020 (H20.1.24)
3 (2)	女	68	死亡	初発	3	あり	なし	あり	投与開始 50日目	B-06019756 (H20.3.10)
4 (6)	女	58	未回復	再発	3	なし	なし	あり	投与開始 211日目	B-08002934 (H21.2.16)
5	女	71	軽快	初発	3	あり	あり	あり	投与開始 127日目	B-09007543 (H21.6.23)

* : Performance Status,

報告日順

** () は表 2.5-4 での症例 No を示した。

一覧表に示したように、自発報告5例のうち4例は本剤と放射線との併用例で認められており、PCP予防措置が講じられていない患者が多い。また、これはPCPの発現増加傾向を示すものではないと考える。

なお、PCPは添付文書に記載済であり、本剤と放射線との併用期間中はPCPに対しあらかじめ適切な措置を講ずるよう記載している。

2.5.5.6.2.3 悪性新生物について

特定使用成績調査及び自発報告により入手した症例のうち本剤との因果関係が否定できないものとして計8例（うち死亡例4例）の悪性新生物を報告している。死亡例の内訳はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、胃癌、骨髄異形性症候群、肺の悪性新生物であった。その報告症例の一覧及び各症例の概略を表2.5-6に示す。

表2.5-6 悪性新生物症例一覧

No.	副作用名 (MedDRA Ver.11.0)	性別	年齢	転帰	初発/ 再発	PS*	放射線 併用	化学療法 歴	発現時期
1	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	男	60	死亡	不明	不明	あり	あり	不明
2	胃癌	男	33	死亡	再発	不明	なし	あり	投与開始約2ヶ月
3	骨髄異形性症候群	男	63	死亡	再発	1	なし	あり	投与開始476日目
4	肺の悪性新生物	男	64	死亡	再発	4	なし	あり	投与開始117日目
5	前駆Bリンパ芽球性 リンパ腫	男	47	未回復	再発	1	なし	あり	投与開始588日目
6	脳新生物	女	74	未回復	初発	1	なし	なし	投与開始114日目
7	乳癌	女	73	回復	初発	0	あり	なし	投与開始約4ヶ月
8	急性リンパ性白血病	男	60代	不明	不明	不明	不明	不明	不明

*Performance Status

これらはいずれも初めて報告された症例であり、同一の悪性新生物の報告はなかった。胃癌、肺の悪性新生物及び乳癌については、テモダール投与開始から発現までの期間がそれぞれ約2ヶ月、4ヶ月、4ヶ月と比較的短く、この期間で診断可能となる癌が発生するとは考え難いことから、当社はテモダールとの関連性はないと考える。

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫及び骨髄異形成症候群については、いずれも時間的経過からは本剤との関連性を否定できないが、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫及び骨髄異形成症候群の症例ではテモダール投与開始前からPAV療法（硫酸ビンクリスチン+塩酸プロカルバジン+硫酸ニムスチン）などの化学療法が実施されており、また、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫ではテモダール投与中止後に塩酸ニムスチン、ステロイドが投与されており、これらの薬剤との関連も疑われるため、当社は

テモダールとの関連性は不明であると考える。

急性リンパ性白血病については、報告医がテモダールとの因果関係を否定しているため報告医の協力が得られず、情報が不足しており、テモダールとの関連性は不明である。脳新生物については脳腫瘍の進行と考えられるが、報告医がテモダールの投与を継続していること、テモダールが疾患の進行を促進したとは考えにくいことから、当社はテモダールとの関連性は不明であると考える。

なお、平成 21 年 7 月 12 日までに入手した自発報告（文献学会情報を含む）症例を以下の表に示した。

表 2.5-7 悪性新生物一覧（自発報告）

No***	性別	年齢	PT 名称	転帰	識別番号（報告日）
1 (8)	男性	60 代	急性リンパ性白血病	不明	B-07014967 (H19.10.22)
2 (1)	男性	60	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	死亡	B-08006937 (H20.11.12)
3	男性	39	胃癌	回復	B-08018938 (H21.5.18)
4	男性	60	膀胱癌	未回復	B-09010171 (H21.7.21)

** () は表 2.5-6 での症例 No を示した。

報告日順

4 例のうち、2 例は固形癌、2 例は血液癌であった。急性リンパ性白血病の症例については、担当医は本剤との因果関係を否定している。症例数は少なく、本剤の安全性プロファイルが変わるものではないと考える。

2.5.5.6.2.4 その他注目した副作用について

死亡例、PCP および悪性新生物以外で注目した副作用は、間質性肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、肝機能異常関連副作用である。

2.5.5.6.2.4.1 間質性肺炎について

当該期間に計 5 件（うち死亡例 1 例）を報告している。

これまでに集積している症例はほとんどが本剤との関連性が低いものの、関連性を完全に否定できないこと、当該期間後（2008 年 9 月）に CCDS に追記されたことから、2009 年 1 月、国内の添付文書への追記を行った。

2.5.5.6.2.4.2 スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）について

当該期間に SJS を計 3 件報告している。いずれも抗けいれん剤が併用されており、抗けいれん剤との関連性があると報告されている。

さらに、海外でも収集された SJS/中毒性皮膚壞死症の多くが抗けいれん剤と併用されていた。

2.5.5.6.2.4.3 肝機能異常関連副作用について

当該期間に 36 例 42 件を報告しているが、AST/ALT が 500IU/L 以上の症例は 12 例で

あった。これらの症例は終末期の全身状態の悪化に伴うもの、併用被疑薬が関与したと考えられるものなど、テモダール以外の要因が考えられるものがほとんどであった。

2.5.5.6.2.5 使用上の注意の改訂に関する検討

当該期間において、早急に「使用上の注意」への追記が必要であると考えられる事象はなかったが、間質性肺炎については、CCDSへの追記が行われたことから国内添付文書への追記を行った。

2.5.5.6.2.6 PSURについて

2008年5月25日までに得た情報に基づき、MAH（Market Authorization Holder）はCCDS及び欧州製品概要（SmPC）への間質性肺炎/肺臓炎の追記を決定し、2008年9月にCCDSの改訂を行った。国内添付文書についても間質性肺炎の追記を行った。これ以外については新たな安全性上の問題は認められず、テモダールのベネフィット・リスクプロファイルは良好であると記載されている。また、MAHは心障害、肝細胞障害、二次性悪性腫瘍、薬物相互作用に関して、今後も事象の特性、新たなシグナルに注意して詳細なモニタリングを継続する、としている。なお、2008年1月15日にテモダールのCCDSの改訂が行われ、本邦、米国、欧州で同時開発中の注射剤に関する内容が追記されたが、カプセル剤の安全性・有効性に関する追記はなかった。

2.5.5.6.3まとめ

カプセル剤の治験時及び市販後に集積された全ての副作用について「使用上の注意」への追記の必要性を検討した。その結果、間質性肺炎については、グローバルのデータベースへの集積に基づいて行ったCCDSの改訂及び国内における集積に基づき、添付文書の「重大な副作用」の項への追記を行った。これ以外に集積した副作用については、原因薬剤の特定が困難である、詳細情報の不足、原疾患の増悪等の自然発症の可能性が考えられる、CCDSに記載がない等の理由から、現時点で早急に追記が必要と考えられる副作用はなかった。

2.5.5.6.4 二次性悪性腫瘍の発現について

2008年7月12日現在、全例調査（特定使用成績調査）では二次性悪性腫瘍として報告されたのは1276例中4件で、発現率は0.3%であった。しかし、現在までに収集されている調査票のほとんどは投与開始24週までのものであり、最終転帰や二次性悪性腫瘍の発現状況についての情報は十分に得られていないため、現段階ではカプセル剤投与例での二次性悪性腫瘍の発現について、NIH SEER databaseから推定した発現率と比較して結果を導くことは困難であり、更なる集積に基づく検討が必要であると考える。2008年7月12日以降新たに2例の自発報告を受け、2008年11月4日までに10例10件の悪性新生物を集積しているが、二次性か否かの確認ができていないこと、各事象1～2件ずつの報告であること、テモダールとの因果関係も不明あるいは関連性なしとされている報告がほとんどであることからも、現段階でカプセル剤投与による二次性悪性腫瘍の発現について結論を導くことは困難であると考える。

表 2.5- 8 全例特定使用成績調査 患者背景要因別副作用の発現状況 (1 of 2)

項目	カテゴリー / 要約統計量	症例 n=1267	副作用発現		
			例 数	件 数	発現率(%)
初発/再発	初発	598(47.20)	405	1335	67.73
	再発	669(52.80)	427	1270	63.83
性別	男	726(57.30)	452	1339	62.26
	女	541(42.70)	380	1266	70.24
年齢 (歳)	症例数	1267			
	平均値	52.21			
	標準偏差	18.00			
	中央値	56.00			
	最小値	0.00			
	最大値	87.00			
	< 10	30(2.37)	17	63	56.67
	10 ≤ < 20	44(3.47)	30	84	68.18
	20 ≤ < 30	81(6.39)	43	134	53.09
	30 ≤ < 40	155(12.23)	100	336	64.52
小児<15 歳未満> (歳)	40 ≤ < 50	170(13.42)	120	344	70.59
	50 ≤ < 60	291(22.97)	186	540	63.92
	60 ≤ < 70	275(21.70)	188	631	68.36
高齢者<65 歳以上> (歳)	70 ≤	221(17.44)	148	473	66.97
	未記載	0(0.00)	-	-	-
組織診断名	< 15	52(4.10)	34	110	65.38
	15 ≤	1215(95.90)	798	2495	65.68
	未記載	0(0.00)	-	-	-
個人輸入/治験参加	< 65	910(71.82)	582	1814	63.96
	65 ≤	357(28.18)	250	791	70.03
	未記載	0(0.00)	-	-	-
	退形成性星細胞腫 (AA)	320(25.26)	213	628	66.56
	膠芽腫 (GBM)	683(53.91)	446	1435	65.30
	退形成性乏突起膠腫	120(9.47)	81	257	67.50
	退形成性上衣腫	10(0.79)	7	13	70.00
	退形成性星細胞腫+ 膠芽腫	0(0.00)	-	-	-
	退形成性星細胞腫+ 退形成性乏突起膠腫	0(0.00)	-	-	-
	退形成性星細胞腫+ 退形成性上衣腫	0(0.00)	-	-	-
<個人輸入/治験参加 有を対象*> テモダール投与開始時 Performance Status	膠芽腫+退形成性乏突起膠腫	1(0.08)	1	1	100.00
	膠芽腫+退形成性上衣腫	0(0.00)	-	-	-
	退形成性乏突起膠腫+退形成性上衣腫	0(0.00)	-	-	-
	その他	133(10.50)	84	271	63.16
	未記載	0(0.00)	-	-	-
個人輸入/治験参加	有	207(16.34)	125	418	60.39
	無	1060(83.66)	707	2187	66.70
<個人輸入/治験参加 有を対象*> テモダール投与開始時 Performance Status	0	42(20.29)	22	79	52.38
	1	68(32.85)	40	113	58.82
	2	41(19.81)	29	98	70.73
	3	38(18.36)	21	68	55.26
	4	10(4.83)	7	39	70.00
	未記載	8(3.86)	6	21	75.00

表 2.5- 9 全例特定使用成績調査 患者背景要因別副作用の発現状況 (2 of 2)

項目	カテゴリー／ 要約統計量	症例 n=1267	副作用発現		
			例 数	件 数	発現率(%)
<個人輸入/治験参加 無を対象*> テモダール投与開始時 Performance Status	0	207(19.53)	131	335	63.29
	1	316(29.81)	206	647	65.19
	2	193(18.21)	120	386	62.18
	3	244(23.02)	181	577	74.18
	4	66(6.23)	45	180	68.18
	未記載	34(3.21)	24	62	70.59
合併症	有	725(57.22)	537	1804	74.07
	無	542(42.78)	295	801	54.43
既往歴	有	218(17.21)	172	602	78.90
	無	1049(82.79)	660	2003	62.92
アレルギー歴	有	124(9.79)	97	333	78.23
	無	1072(84.61)	696	2165	64.93
	不明	40(3.16)	25	69	62.50
	未記載	31(2.45)	14	38	45.16
その他の抗悪性腫瘍剤の使用歴 (テモダール以外)	有	638(50.36)	405	1215	63.48
	無	629(49.64)	427	1390	67.89
摘出術 (再発症例は初回治療時)	有	1099(86.74)	721	2260	65.61
	無	134(10.58)	91	290	67.91
	不明	3(0.24)	0	0	0.00
	未記載	31(2.45)	20	55	64.52
テモダール投与開始時 PS	0	249(19.65)	153	414	61.45
	1	384(30.31)	246	760	64.06
	2	234(18.47)	149	484	63.68
	3	282(22.26)	202	645	71.63
	4	76(6.00)	52	219	68.42
	未記載	42(3.31)	30	83	71.43
テモダール投与開始時 放射線療法	有	450(35.52)	304	1027	67.56
	無	793(62.59)	511	1530	64.44
	未記載	24(1.89)	17	48	70.83
テモダール投与開始時 その他の併用療法	あり	167(13.18)	132	443	79.04
	なし	1067(84.21)	680	2109	63.73
	未記載	31(2.45)	19	50	61.29
テモダール投与開始時 その他の抗悪性腫瘍剤 (テモダール以外)	有	127(10.02)	87	334	68.50
	無	1112(87.77)	727	2223	65.38
	未記載	28(2.21)	18	48	64.29
テモダール投与期間中 併用薬剤	有	1163(91.79)	790	2513	67.93
	無	57(4.50)	18	31	31.58
	未記載	47(3.71)	24	61	51.06

*個人輸入/治験参加の有無のそれぞれの症例数を分母とする。

表 2.5- 10 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (1 of 5)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査
調査施設数	13	322
調査症例数	38	1,267
発現症例数	9	480
発現件数	17	975
発現症例率	23.68%	37.88%
有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例(件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	3 (7.89)	68 (5.37)
脳膿瘍		1 (0.08)
気管支炎		1 (0.08)
* 気管支肺アスペルギルス症		1 (0.08)
カテーテル関連感染		1 (0.08)
蜂巣炎	1 (2.63)	
* 播種性結核		1 (0.08)
* B型肝炎		2 (0.16)
ヘルペスウイルス感染		1 (0.08)
帯状疱疹	1 (2.63)	1 (0.08)
膿瘍		1 (0.08)
* 感染		2 (0.16)
インフルエンザ		1 (0.08)
髄膜炎		1 (0.08)
無菌性髄膜炎		1 (0.08)
骨髄炎		1 (0.08)
* 肺炎		27 (2.13)
* サイトメガロウイルス性肺炎		2 (0.16)
肺炎球菌性肺炎		1 (0.08)
* ブドウ球菌性肺炎		2 (0.16)
術後創感染		1 (0.08)
肺結核		1 (0.08)
* 敗血症	1 (2.63)	8 (0.63)
* 敗血症性ショック		2 (0.16)
皮下組織膿瘍		1 (0.08)
ウイルス感染		1 (0.08)
ブドウ球菌性敗血症		1 (0.08)
感染性腸炎		1 (0.08)
細菌感染		1 (0.08)
細菌性肺炎		3 (0.24)
* 細菌性気管支炎		1 (0.08)
* ダニ皮膚炎		1 (0.08)
* ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (2.63)	9 (0.71)
細菌性腸炎		1 (0.08)
* 咽頭膿瘍		1 (0.08)

表 2.5- 11 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (2 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例(件数)	率 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびボリープを含む）	20	(1.58)
* 乳癌	1	(0.08)
* 胃癌	1	(0.08)
* 頭蓋内腫瘍出血	11	(0.87)
* 肝転移	1	(0.08)
* 骨髄異形成症候群	1	(0.08)
* 前駆Bリンパ芽球性リンパ腫	1	(0.08)
* 転移性肺癌	1	(0.08)
* 肺の悪性新生物	1	(0.08)
* 脳新生物	1	(0.08)
* 転移性新生物	1	(0.08)
血液およびリンパ系障害	1 (2.63)	24 (1.89)
* 貧血		4 (0.32)
* 播種性血管内凝固	1 (2.63)	11 (0.87)
白血球減少症		2 (0.16)
リンパ球減少症		2 (0.16)
好中球減少症		1 (0.08)
* 汗血球減少症	1 (2.63)	4 (0.32)
血小板減少症		5 (0.39)
* 骨髄機能不全		2 (0.16)
免疫系障害		4 (0.32)
* 薬物過敏症		2 (0.16)
* 過敏症		1 (0.08)
* 低γグロブリン血症		1 (0.08)
代謝および栄養障害		30 (2.37)
* 食欲不振		8 (0.63)
* 脱水		6 (0.47)
* 電解質失調		3 (0.24)
* 高血糖		3 (0.24)
* 高カリウム血症		1 (0.08)
* 高ナトリウム血症		5 (0.39)
* 低アルブミン血症		3 (0.24)
* 低クロール血症		1 (0.08)
* 低ナトリウム血症		3 (0.24)
* 低蛋白血症		1 (0.08)
* 栄養障害		1 (0.08)
* 食欲減退		1 (0.08)
精神障害		6 (0.47)
* 謂妄		1 (0.08)
* 不眠症		1 (0.08)
* 気力低下		1 (0.08)
* 気分動搖		1 (0.08)
* 落ち着きのなさ		1 (0.08)
* 自殺企図		1 (0.08)
* 抑うつ症状		1 (0.08)

表 2.5- 12 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (3 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数)	率 (%)
神経系障害	7 (18.42)	52 (4.10)
* 意識変容状態	1 (2.63)	17 (1.34)
* 失語症		3 (0.24)
* 小脳性運動失調		1 (0.08)
脳出血		2 (0.16)
* 脳梗塞		2 (0.16)
* 痙攣	2 (5.26)	19 (1.50)
* 意識レベルの低下	2 (5.26)	3 (0.24)
* 糖尿病性高浸透圧性昏睡		1 (0.08)
* 構語障害		2 (0.16)
てんかん		1 (0.08)
* 頭痛		4 (0.32)
片麻痺		5 (0.39)
* 水頭症		3 (0.24)
* 感覚鈍麻		1 (0.08)
* 頭蓋内圧上昇		1 (0.08)
脳室内出血	1 (2.63)	
不全麻痺		2 (0.16)
* くも膜下出血		1 (0.08)
* 硬膜下ヒグローマ		1 (0.08)
* 脳浮腫		6 (0.47)
* 神経学的症状	1 (2.63)	1 (0.08)
* 脳損傷	1 (2.63)	
心臓障害		6 (0.47)
* 心停止		1 (0.08)
* 心不全		1 (0.08)
* 急性心不全		2 (0.16)
* 心肺停止		1 (0.08)
* 心筋梗塞		1 (0.08)
血管障害		10 (0.79)
* 低血圧		1 (0.08)
* ショック		3 (0.24)
* 静脈血栓症		1 (0.08)
* 出血性ショック		1 (0.08)
* 深部静脈血栓症		3 (0.24)
* 四肢静脈血栓症		1 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.63)	37 (2.92)
* 急性呼吸窮迫症候群		2 (0.16)
* 誤嚥		1 (0.08)
* 慢性閉塞性肺疾患		1 (0.08)
* 間質性肺疾患		2 (0.16)
* 肺障害		1 (0.08)
* 胸水		1 (0.08)
* 嘸下性肺炎		16 (1.26)
* 肺動脈血栓症		1 (0.08)
* 肺塞栓症		7 (0.55)
* 肺梗塞		1 (0.08)
* 呼吸停止		1 (0.08)
* 呼吸不全	1 (2.63)	4 (0.32)
* 喘鳴		1 (0.08)
上気道の炎症		1 (0.08)
* 痰貯留		1 (0.08)

表 2.5- 13 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (4 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数)	率 (%)
胃腸障害	38	(3.00)
* 上腹部痛	1	(0.08)
下痢	1	(0.08)
* 嘉下障害	10	(0.79)
* 胃穿孔	1	(0.08)
* 胃潰瘍	1	(0.08)
* 胃腸出血	2	(0.16)
* 消化管穿孔	1	(0.08)
* メレナ	2	(0.16)
* 悪心	7	(0.55)
* 急性膵炎	1	(0.08)
* 嘔吐	12	(0.95)
* 嘉下不能	3	(0.24)
肝胆道系障害	25	(1.97)
* 胆囊炎	1	(0.08)
* 肝硬変	1	(0.08)
* 肝機能異常	20	(1.58)
* 肝炎	1	(0.08)
* 肝障害	2	(0.16)
皮膚および皮下組織障害	14	(1.10)
* 横瘡性潰瘍	1	(0.08)
* 皮膚炎	1	(0.08)
* 薬疹	2	(0.16)
* 紅斑	1	(0.08)
* 発疹	3	(0.24)
* スティーブンス・ジョンソン症候群	2	(0.16)
* 莽麻疹	1	(0.08)
* 中毒性皮疹	3	(0.24)
* 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹	1	(0.08)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.16)
* 骨粗鬆症性骨折	1	(0.08)
* 椎間板突出	1	(0.08)
腎および尿路障害	1 (2.63)	2 (0.16)
急性腎不全	1 (2.63)	1 (0.08)
* 尿閉		1 (0.08)
全身障害および投与局所様態	333	(26.28)
* 死亡	2	(0.16)
* 顔面浮腫	1	(0.08)
* 歩行障害	1	(0.08)
* 倦怠感	1	(0.08)
* 多臓器不全	2	(0.16)
* 発熱	8	(0.63)
* 突然死	1	(0.08)
* 全身健康状態低下	8	(0.63)
* 炎症	1	(0.08)
* 疾患進行	319	(25.18)

表 2.5- 14 全例特定使用成績調査 重篤な有害事象の発現状況 (5 of 5)

有害事象等の種類 (MedDRA Ver 11.0)	有害事象等の種類別発現症例 (件数)	率 (%)
臨床検査	1 (2.63)	110 (8.68)
* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.24)	
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.16)	
* 好塩基球数増加	1 (0.08)	
* 血中アルブミン減少	5 (0.39)	
* 血中クロール減少	3 (0.24)	
* 血中クロール増加	1 (0.08)	
* 血中クレアチニン増加	1 (0.08)	
* 血中フィブリノゲン増加	1 (0.08)	
* 血中ブドウ糖増加	3 (0.24)	
* 血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.16)	
* 血中カリウム減少	2 (0.16)	
* 血圧低下	1 (2.63)	2 (0.16)
* 血中ナトリウム減少	2 (0.16)	
* 血中ナトリウム増加	2 (0.16)	
* 血中尿素増加	2 (0.16)	
* C-反応性蛋白増加	22 (1.74)	
* フィブリン分解産物増加	1 (0.08)	
* ギーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.16)	
* ヘマトクリット減少	2 (0.16)	
* 尿中血陽性	1 (0.08)	
* ヘモグロビン減少	3 (0.24)	
リンパ球数減少	26 (2.05)	
好中球数減少	18 (1.42)	
* 好中球数増加	2 (0.16)	
* 血小板数減少	53 (4.18)	
* 総蛋白減少	6 (0.47)	
* 尿蛋白	1 (0.08)	
* 赤血球数減少	2 (0.16)	
* 白血球数減少	33 (2.60)	
* 白血球数増加	5 (0.39)	
* 尿中バニリルマンデル酸増加	1 (0.08)	
血中β-D-グルカン増加	1 (0.08)	
* 好酸球百分率増加	1 (0.08)	
好中球百分率減少	2 (0.16)	
好中球百分率増加	1 (0.08)	
リンパ球百分率減少	2 (0.16)	
* 血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.16)	
* 内分泌検査異常	1 (0.08)	
* 神経特異性エノラーゼ増加	1 (0.08)	
* 肝酵素上昇	1 (0.08)	
傷害、中毒および処置合併症		8 (0.63)
* 圧迫骨折	1 (0.08)	
* 薬物毒性	1 (0.08)	
* 大腿骨骨折	2 (0.16)	
* 手骨折	1 (0.08)	
* 放射線損傷	1 (0.08)	
* 硬膜下血腫	3 (0.24)	
* 尾骨骨折	1 (0.08)	
外科および内科処置		1 (0.08)
* 中心静脈カテーテル留置		1 (0.08)

* : 未知の有害事象

表 2.5- 15 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (1 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第一回	1	感染症および寄生虫症	ニューキシスティスジロヴェシ肺炎	女	77	18.02.26	1	副作用	文献・学会情報
	2	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	女	51	18.11.19	3	副作用	自発報告
	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	女	56	18.07.	3	副作用	製造販売後臨床試験
	3	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	女	56	18.07.15	5	副作用	製造販売後臨床試験
	4	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	60	不明	3	副作用	特定使用成績調査
	5	肝胆道系障害	* 肝毒性	男	19	17.07.11	1	副作用	自発報告
	6	肝胆道系障害	* 肝毒性	男	38	16.08.30	6	副作用	自発報告
第二回	7	感染症および寄生虫症	* 気管支肺アスペルギルス症	男	68	18.10.16	5	副作用	特定使用成績調査
	8	感染症および寄生虫症	肺炎	男	46	18.10.12	2	副作用	特定使用成績調査
	9	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	男	52	18.10.23	1	副作用	特定使用成績調査
	10	感染症および寄生虫症	ニューキシスティスジロヴェシ肺炎	男	62	18.10.15	1	副作用	特定使用成績調査
	11	感染症および寄生虫症	* ニューキシスティスジロヴェシ肺炎	女	65	18.10.22	5	副作用	特定使用成績調査
	12	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	女	60	19.01.31	4	副作用	特定使用成績調査
	13	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	女	49	18.10.23	3	副作用	特定使用成績調査
	13	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	49	18.10.18	3	副作用	特定使用成績調査
	14	心臓障害	* 急性心不全	女	44	18.11.21	5	副作用	特定使用成績調査
	15	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	男	59	不明	6	副作用	文献・学会情報
	16	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 呼吸不全	男	58	19.02.19	2	副作用	製造販売後臨床試験
	17	胃腸障害	* 吐血	男	7	19.02.19	1	副作用	自発報告
	18	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	56	18.11.20	2	副作用	厚生労働省
	19	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	58	19.03.19	1	副作用	自発報告
	20	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	60	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	21	皮膚および皮下組織障害	* スティーブンス・ジョンソン症候群	女	42	19.02.24	1	副作用	自発報告
	22	皮膚および皮下組織障害	* 中毒性皮疹	女	70	18.12.19	1	副作用	特定使用成績調査
	23	臨床検査	リンパ球数減少	男	56	18.12.14	3	副作用	製造販売後臨床試験
	24	臨床検査	好中球数減少	女	65	19.03.14	1	副作用	自発報告
	25	臨床検査	血小板数減少	女	79	18.12.04	1	副作用	特定使用成績調査
	26	臨床検査	血小板数減少	男	36	18.07.04	2	副作用	文献・学会情報
	12	臨床検査	血小板数減少	女	60	19.01.31	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 16 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (2 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第二回	27	臨床検査	血小板数減少	女	30	18.11.21	3	副作用	特定使用成績調査
	25	臨床検査	白血球数減少	女	79	18.12.11	1	副作用	特定使用成績調査
	28	臨床検査	白血球数減少	女	18	18.09.27	1	副作用	特定使用成績調査
	25	臨床検査	好中球百分率減少	女	79	18.12.11	1	副作用	特定使用成績調査
	29	臨床検査	好中球百分率減少	女	21	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	30	臨床検査	リンパ球百分率減少	女	65	18.11.06	3	副作用	特定使用成績調査
	28	臨床検査	リンパ球百分率減少	女	18	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	28	臨床検査	リンパ球百分率減少	女	18	19.01.10	3	副作用	特定使用成績調査
第三回	31	感染症および寄生虫症	気管支炎	男	74	18.10.30	2	副作用	特定使用成績調査
	32	感染症および寄生虫症	* B型肝炎	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	33	感染症および寄生虫症	* B型肝炎	女	41	19.04.23	5	副作用	特定使用成績調査
	34	感染症および寄生虫症	帶状疱疹	女	79	19.05.19	2	副作用	特定使用成績調査
	35	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	59	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	36	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	83	18.11.02	5	副作用	特定使用成績調査
	37	感染症および寄生虫症	肺炎	男	53	18.11.17	1	副作用	特定使用成績調査
	38	感染症および寄生虫症	肺炎	男	64	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査
	39	感染症および寄生虫症	肺炎	女	73	19.03.10	1	副作用	特定使用成績調査
	40	感染症および寄生虫症	肺炎	男	24	18.11.25	1	副作用	特定使用成績調査
	41	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	76	19.08.20	5	副作用	自発報告
	42	感染症および寄生虫症	肺炎	男	71	19.05.25	3	副作用	特定使用成績調査
	43	感染症および寄生虫症	肺炎	男	66	19.01.29	1	副作用	特定使用成績調査
	44	感染症および寄生虫症	肺炎球菌性肺炎	男	71	19.02.22	1	副作用	特定使用成績調査
	45	感染症および寄生虫症	* ブドウ球菌性肺炎	男	64	19.01.13	5	副作用	特定使用成績調査
	46	感染症および寄生虫症	肺結核	女	31	19.05.30	3	副作用	特定使用成績調査
	47	感染症および寄生虫症	* 敗血症	女	80	19.02.19	5	副作用	特定使用成績調査
	48	感染症および寄生虫症	* 敗血症	男	77	19.01.15	5	副作用	特定使用成績調査
	49	感染症および寄生虫症	敗血症	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	50	感染症および寄生虫症	敗血症	男	63	18.11.27	1	副作用	特定使用成績調査
	51	感染症および寄生虫症	* 敗血症性ショック	男	67	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	52	感染症および寄生虫症	感染性腸炎	女	32	18.12.27	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 17 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (3 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	53	感染症および寄生虫症	細菌感染	男	82	18.11.22	1	副作用	特定使用成績調査
	53	感染症および寄生虫症	細菌感染	男	82	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	54	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	男	6	18.10.23	3	副作用	特定使用成績調査
	55	感染症および寄生虫症	* ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	男	65	19.02.09	5	副作用	特定使用成績調査
	56	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	女	67	19.01.09	1	副作用	特定使用成績調査
	57	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 急性リンパ性白血病	男	60	不明	6	副作用	自発報告
	58	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 乳癌	女	73	19.03.	1	副作用	特定使用成績調査
	59	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	80	18.10.01	2	副作用	特定使用成績調査
	60	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	女	42	19.01.06	3	副作用	特定使用成績調査
	37	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	53	18.12.22	4	副作用	特定使用成績調査
	61	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	46	19.03.15	6	副作用	特定使用成績調査
	62	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	女	41	19.11.14	5	副作用	自発報告
	42	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	71	19.04.15	3	副作用	特定使用成績調査
	63	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	66	19.01.22	5	副作用	特定使用成績調査
	64	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 骨髄異形成症候群	男	63	19.11.09	5	副作用	特定使用成績調査
	45	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 肺の悪性新生物	男	64	19.01.22	5	副作用	特定使用成績調査
	65	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	男	48	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	66	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	男	61	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	49	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	67	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	74	19.01.17	1	副作用	自発報告
	68	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	5	18.10.30	1	副作用	特定使用成績調査
	68	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	5	19.01.22	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.5-18 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (4 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	69	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	75	19.04.09	3	副作用	特定使用成績調査
	70	血液およびリンパ系障害	骨髄機能不全	女	69	18.12.25	2	副作用	特定使用成績調査
	71	免疫系障害	* 低γグロブリン血症	男	8	19.02.27	3	副作用	特定使用成績調査
	72	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	56	19.01.13	2	副作用	特定使用成績調査
	59	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	80	18.11.08	3	副作用	特定使用成績調査
	73	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	9	19.05.12	2	副作用	特定使用成績調査
	41	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	76	19.07.17	3	副作用	自発報告
	74	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	64	18.12.09	3	副作用	特定使用成績調査
	75	代謝および栄養障害	* 食欲不振	男	73	19.02.14	1	副作用	特定使用成績調査
	37	代謝および栄養障害	* 脱水	男	53	18.11.	1	副作用	特定使用成績調査
	52	代謝および栄養障害	脱水	女	32	18.12.27	1	副作用	特定使用成績調査
	54	代謝および栄養障害	* 高ナトリウム血症	男	6	18.09.29	3	副作用	特定使用成績調査
	41	代謝および栄養障害	* 栄養障害	男	76	不明	2	副作用	自発報告
	74	精神障害	* 気力低下	女	64	18.12.09	3	副作用	特定使用成績調査
	76	神経系障害	痙攣	男	13	18.12.07	1	副作用	特定使用成績調査
	64	神経系障害	痙攣	男	63	19.01.24	1	副作用	特定使用成績調査
	77	心臓障害	* 急性心不全	女	75	19.02.10	5	副作用	特定使用成績調査
	66	心臓障害	* 心肺停止	男	61	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	66	血管障害	* ショック	男	61	18.12.26	1	副作用	特定使用成績調査
	78	血管障害	* 深部静脈血栓症	男	74	19.03.01	3	副作用	自発報告
	37	血管障害	* 深部静脈血栓症	男	53	18.11.25	3	副作用	特定使用成績調査
	44	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 急性呼吸窮迫症候群	男	71	19.04.22	5	副作用	特定使用成績調査
	55	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	男	65	19.02.09	5	副作用	特定使用成績調査
	79	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	女	76	19.02.14	2	副作用	特定使用成績調査
	45	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 胸水	男	64	19.01.13	5	副作用	特定使用成績調査
	80	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	男	45	18.10.02	1	副作用	特定使用成績調査
	81	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	男	66	19.01.10	1	副作用	特定使用成績調査
	70	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	女	69	18.12.25	5	副作用	特定使用成績調査
	44	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	男	71	19.04.22	5	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 19 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (5 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	49	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	74	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	女	64	19.05.09	2	副作用	特定使用成績調査
	82	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺動脈血栓症	女	77	19.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	83	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	男	53	19.03.04	5	副作用	特定使用成績調査
	84	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	男	72	19.02.09	1	副作用	特定使用成績調査
	85	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺梗塞	女	72	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	86	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺水腫	不明	74	19.07.20	1	副作用	自発報告
	83	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 呼吸不全	男	53	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	73	胃腸障害	* 上腹部痛	男	9	19.05.12	2	副作用	特定使用成績調査
	52	胃腸障害	下痢	女	32	18.12.27	1	副作用	特定使用成績調査
	70	胃腸障害	* 胃腸出血	女	69	18.12.25	5	副作用	特定使用成績調査
	51	胃腸障害	* 消化管穿孔	男	67	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	70	胃腸障害	* メレナ	女	69	18.12.25	5	副作用	特定使用成績調査
	50	胃腸障害	* 悪心	男	63	18.11.27	2	副作用	特定使用成績調査
	87	胃腸障害	* 嘔吐	女	35	19.03.02	6	副作用	特定使用成績調査
	49	胃腸障害	* 嘔吐	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	88	胃腸障害	* 嘔吐	女	44	19.05.02	1	副作用	特定使用成績調査
	50	胃腸障害	* 嘔吐	男	63	18.11.27	2	副作用	特定使用成績調査
	89	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	48	18.11.09	1	副作用	特定使用成績調査
	90	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	55	19.05.15	1	副作用	自発報告
	67	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	74	19.01.17	1	副作用	自発報告
	80	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	45	18.09.22	3	副作用	特定使用成績調査
	91	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	79	19.04.10	1	副作用	特定使用成績調査
	60	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	42	19.01.11	3	副作用	特定使用成績調査
	70	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	69	18.12.25	2	副作用	特定使用成績調査
	32	肝胆道系障害	* 肝炎	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	50	肝胆道系障害	* 肝障害	男	63	18.10.31	2	副作用	特定使用成績調査
	76	皮膚および皮下組織障害	* 皮膚炎	男	13	18.12.08	1	副作用	特定使用成績調査
	92	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	男	68	19.01.16	2	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 20 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (6 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	32	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	93	皮膚および皮下組織障害	* スティーブンス・ジョンソン症候群	女	76	19.08.06	4	副作用	自発報告
	76	全身障害および投与局所様態	* 顔面浮腫	男	13	18.11.10	1	副作用	特定使用成績調査
	55	全身障害および投与局所様態	* 多臓器不全	男	65	19.02.23	5	副作用	特定使用成績調査
	94	全身障害および投与局所様態	* 発熱	男	49	18.11.07	1	副作用	特定使用成績調査
	73	全身障害および投与局所様態	* 発熱	男	9	19.05.12	2	副作用	特定使用成績調査
	95	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	81	19.08.03	1	副作用	自発報告
	96	全身障害および投与局所様態	* 炎症	男	25	不明	6	副作用	特定使用成績調査
	55	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	65	19.03.07	5	副作用	特定使用成績調査
	97	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	60	19.03.10	5	副作用	特定使用成績調査
	98	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	69	19.03.16	5	副作用	特定使用成績調査
	96	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	25	18.12.11	5	副作用	特定使用成績調査
	42	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	71	19.05.25	5	副作用	特定使用成績調査
	99	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	56	19.06.09	5	副作用	特定使用成績調査
	100	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	80	19.04.02	5	副作用	特定使用成績調査
	32	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	101	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	男	18	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	32	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	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	101	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	男	18	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	102	臨床検査	* 血中アルブミン減少	男	80	19.01.12	3	副作用	特定使用成績調査
	50	臨床検査	* 血中アルブミン減少	男	63	18.11.27	2	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血中クロール減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	37	臨床検査	* 血中フィブリノゲン増加	男	53	18.11.22	2	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血中ブドウ糖増加	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	49	臨床検査	血圧低下	男	60	18.09.22	1	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血中ナトリウム減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	77	臨床検査	* 血中ナトリウム増加	女	75	19.02.10	6	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	* 血中尿素增加	男	6	18.10.23	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 21 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (7 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	85	臨床検査	* C-反応性蛋白增加	女	72	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	80	臨床検査	* C-反応性蛋白增加	男	45	18.10.02	1	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	77	19.01.15	3	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	6	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	56	臨床検査	* C-反応性蛋白增加	女	67	18.12.31	6	副作用	特定使用成績調査
	43	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	66	19.01.29	1	副作用	特定使用成績調査
	37	臨床検査	* フィブリン分解産物增加	男	53	18.11.22	2	副作用	特定使用成績調査
	32	臨床検査	* γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	男	63	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	103	臨床検査	リンパ球数減少	女	74	19.01.24	6	副作用	特定使用成績調査
	34	臨床検査	リンパ球数減少	女	79	19.02.02	2	副作用	特定使用成績調査
	47	臨床検査	リンパ球数減少	女	80	19.02.09	3	副作用	特定使用成績調査
	71	臨床検査	リンパ球数減少	男	8	19.02.20	2	副作用	特定使用成績調査
	59	臨床検査	リンパ球数減少	男	80	18.10.20	3	副作用	特定使用成績調査
	80	臨床検査	リンパ球数減少	男	45	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	104	臨床検査	リンパ球数減少	女	19	18.10.24	3	副作用	特定使用成績調査
	105	臨床検査	リンパ球数減少	女	57	18.12.05	1	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	リンパ球数減少	男	6	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	106	臨床検査	リンパ球数減少	男	33	18.12.07	1	副作用	特定使用成績調査
	56	臨床検査	リンパ球数減少	女	67	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	79	臨床検査	リンパ球数減少	女	76	19.02.14	1	副作用	特定使用成績調査
	107	臨床検査	リンパ球数減少	女	65	19.05.02	1	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	好中球数減少	男	6	18.10.19	3	副作用	特定使用成績調査
	91	臨床検査	好中球数減少	女	79	19.04.03	2	副作用	特定使用成績調査
	108	臨床検査	好中球数減少	男	不明	19.05.22	1	副作用	自発報告
	109	臨床検査	好中球数減少	女	75	18.11.10	2	副作用	特定使用成績調査
	110	臨床検査	好中球数減少	男	52	19.04.02	3	副作用	特定使用成績調査
	111	臨床検査	好中球数減少	男	42	19.07.17	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	19.01.26	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	18.11.10	2	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 22 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (8 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	19.02.20	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	好中球数減少	男	63	19.04.13	3	副作用	特定使用成績調査
	112	臨床検査	血小板数減少	男	7	19.02.21	1	副作用	特定使用成績調査
	113	臨床検査	血小板数減少	女	41	18.09.27	1	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	血小板数減少	男	9	18.09.19	3	副作用	特定使用成績調査
	115	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.01.30	1	副作用	特定使用成績調査
	77	臨床検査	血小板数減少	女	75	19.02.06	6	副作用	特定使用成績調査
	116	臨床検査	血小板数減少	女	13	19.03.03	1	副作用	特定使用成績調査
	117	臨床検査	血小板数減少	男	74	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査
	118	臨床検査	血小板数減少	女	15	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	血小板数減少	男	77	19.01.04	3	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	血小板数減少	男	6	18.10.19	3	副作用	特定使用成績調査
	119	臨床検査	* 血小板数減少	男	30	18.12.01	3	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 血小板数減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	120	臨床検査	血小板数減少	女	57	18.11.29	1	副作用	特定使用成績調査
	39	臨床検査	血小板数減少	女	73	19.01.30	1	副作用	特定使用成績調査
	121	臨床検査	血小板数減少	女	52	19.02.06	2	副作用	特定使用成績調査
	121	臨床検査	血小板数減少	女	52	19.04.03	3	副作用	特定使用成績調査
	111	臨床検査	血小板数減少	男	42	19.07.17	2	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	血小板数減少	男	63	18.10.27	3	副作用	特定使用成績調査
	122	臨床検査	血小板数減少	男	22	19.02.23	3	副作用	特定使用成績調査
	50	臨床検査	血小板数減少	男	63	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	123	臨床検査	血小板数減少	男	76	18.12.02	1	副作用	特定使用成績調査
	123	臨床検査	血小板数減少	男	76	19.01.12	2	副作用	特定使用成績調査
	124	臨床検査	血小板数減少	男	20	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	102	臨床検査	* 総蛋白減少	男	80	19.01.12	3	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	赤血球数減少	男	77	19.01.09	3	副作用	特定使用成績調査
	125	臨床検査	白血球数減少	女	33	18.06.15	1	副作用	自発報告

表 2.5- 23 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (9 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第三回	47	臨床検査	白血球数減少	女	80	19.02.19	3	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	白血球数減少	男	9	18.09.25	1	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	白血球数減少	男	9	18.11.14	1	副作用	特定使用成績調査
	114	臨床検査	白血球数減少	男	9	19.01.22	2	副作用	特定使用成績調査
	71	臨床検査	白血球数減少	男	8	19.01.22	3	副作用	特定使用成績調査
	115	臨床検査	白血球数減少	女	58	19.02.05	1	副作用	特定使用成績調査
	48	臨床検査	白血球数減少	男	77	18.12.18	1	副作用	特定使用成績調査
	54	臨床検査	白血球数減少	男	6	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	91	臨床検査	白血球数減少	女	79	19.04.03	2	副作用	特定使用成績調査
	101	臨床検査	白血球数減少	男	18	18.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	65	臨床検査	* 白血球数減少	男	48	19.03.03	5	副作用	特定使用成績調査
	110	臨床検査	白血球数減少	男	52	18.10.12	3	副作用	特定使用成績調査
	111	臨床検査	白血球数減少	男	42	19.04.14	2	副作用	特定使用成績調査
	126	臨床検査	白血球数減少	女	73	19.04.24	3	副作用	自発報告
	64	臨床検査	白血球数減少	男	63	18.10.27	1	副作用	特定使用成績調査
	64	臨床検査	白血球数減少	男	63	19.02.16	3	副作用	特定使用成績調査
	122	臨床検査	白血球数減少	男	22	19.02.23	3	副作用	特定使用成績調査
	80	臨床検査	* 白血球数増加	男	45	18.10.02	1	副作用	特定使用成績調査
	75	臨床検査	* 好酸球百分率増加	男	73	19.02.05	1	副作用	特定使用成績調査
	120	傷害、中毒および処置合併症	* 硬膜下血腫	女	57	18.12.20	2	副作用	特定使用成績調査
第四回	127	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	男	67	19.07.31	4	副作用	自発報告
	128	感染症および寄生虫症	* 播種性結核	女	69	19.06.22	5	副作用	特定使用成績調査
	129	感染症および寄生虫症	* B型肝炎	女	33	19.08.08	1	副作用	自発報告
	130	感染症および寄生虫症	ヘルペスウイルス感染	男	55	19.04.01	1	副作用	特定使用成績調査
	130	感染症および寄生虫症	膿瘍	男	55	19.04.01	1	副作用	特定使用成績調査
	131	感染症および寄生虫症	* 感染	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	132	感染症および寄生虫症	感染	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省
	133	感染症および寄生虫症	無菌性髄膜炎	女	36	18.11.21	1	副作用	特定使用成績調査
	134	感染症および寄生虫症	肺炎	女	71	19.02.03	1	副作用	特定使用成績調査
	135	感染症および寄生虫症	肺炎	男	73	19.05.28	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 24 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (10 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	136	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	80	18.12.08	5	副作用	特定使用成績調査
	137	感染症および寄生虫症	肺炎	男	80	18.11.20	3	副作用	特定使用成績調査
	138	感染症および寄生虫症	肺炎	女	59	19.03.25	2	副作用	特定使用成績調査
	139	感染症および寄生虫症	肺炎	男	76	18.12.13	2	副作用	特定使用成績調査
	131	感染症および寄生虫症	* 肺炎	女	70	不明	5	副作用	特定使用成績調査
	140	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	76	19.02.26	5	副作用	特定使用成績調査
	141	感染症および寄生虫症	肺炎	男	64	19.05.03	3	副作用	特定使用成績調査
	142	感染症および寄生虫症	* 肺炎	男	63	18.10.10	5	副作用	特定使用成績調査
	143	感染症および寄生虫症	* 肺炎	女	65	19.04.29	5	副作用	特定使用成績調査
	144	感染症および寄生虫症	* サイトメガロウイルス性肺炎	男	67	18.12.12	5	副作用	特定使用成績調査
	145	感染症および寄生虫症	* サイトメガロウイルス性肺炎	男	64	18.12.18	5	副作用	特定使用成績調査
	146	感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性肺炎	男	71	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	147	感染症および寄生虫症	腎孟腎炎	女	71	19.10.04	1	副作用	自発報告
	148	感染症および寄生虫症	* 敗血症	女	28	19.03.15	5	副作用	特定使用成績調査
	127	感染症および寄生虫症	敗血症	男	67	19.07.31	1	副作用	自発報告
	149	感染症および寄生虫症	* 敗血症	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	143	感染症および寄生虫症	敗血症	女	65	19.02.13	1	副作用	特定使用成績調査
	131	感染症および寄生虫症	* 敗血症性ショック	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	147	感染症および寄生虫症	尿路感染	女	71	19.10.04	1	副作用	自発報告
	130	感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性敗血症	男	55	19.04.07	1	副作用	特定使用成績調査
	150	感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	女	55	20.01.	1	副作用	特定使用成績調査
	145	感染症および寄生虫症	* 細菌性気管支炎	男	64	19.01.05	5	副作用	特定使用成績調査
	151	感染症および寄生虫症	硬膜外膿瘍	女	43	19.02.18	4	副作用	特定使用成績調査
	137	感染症および寄生虫症	* ダニ皮膚炎	男	80	19.01.05	2	副作用	特定使用成績調査
	152	感染症および寄生虫症	* ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	女	70	19.11.	5	副作用	自発報告
	153	感染症および寄生虫症	* ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	女	68	18.11.30	5	副作用	文献・学会情報
	154	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	男	47	18.12.04	4	副作用	特定使用成績調査
	155	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	女	61	19.04.25	1	副作用	特定使用成績調査
	156	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	女	59	20.04.23	2	副作用	自発報告

表 2.5- 25 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (11 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	157	感染症および寄生虫症	ニューキシスティスジロヴェシ肺炎	女	72	19.01.09	1	副作用	特定使用成績調査
	143	感染症および寄生虫症	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	女	65	19.02.13	1	副作用	特定使用成績調査
	145	感染症および寄生虫症	* ニューキシスティスジロヴェシ肺炎	男	64	18.12.18	5	副作用	特定使用成績調査
	158	感染症および寄生虫症	細菌性腸炎	男	71	18.10.11	1	副作用	特定使用成績調査
	159	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	男	60	不明	5	副作用	文献・学会情報
	160	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 胃癌	男	33	19.03.	5	副作用	特定使用成績調査
	161	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	28	18.11.24	5	副作用	特定使用成績調査
	162	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	74	20.05.06	5	副作用	自発報告
	141	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 頭蓋内腫瘍出血	男	64	19.05.03	5	副作用	特定使用成績調査
	163	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	頭蓋内腫瘍出血	男	75	18.11.23	4	副作用	特定使用成績調査
	164	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 前駆Bリンパ芽球性リンパ腫	男	47	20.05.09	3	副作用	特定使用成績調査
	165	良性、悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)	* 脳新生物	女	74	19.07.19	3	副作用	特定使用成績調査
	166	血液およびリンパ系障害	貧血	女	64	18.12.29	1	副作用	特定使用成績調査
	131	血液およびリンパ系障害	* 貧血	女	70	19.03.14	5	副作用	特定使用成績調査
	132	血液およびリンパ系障害	貧血	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省
	162	血液およびリンパ系障害	貧血	男	74	20.04.11	3	副作用	自発報告
	143	血液およびリンパ系障害	貧血	女	65	19.02.14	1	副作用	特定使用成績調査
	143	血液およびリンパ系障害	貧血	女	65	19.04.20	2	副作用	特定使用成績調査
	127	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	67	不明	1	副作用	自発報告
	137	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	80	19.01.02	2	副作用	特定使用成績調査
	146	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	男	71	19.01.12	3	副作用	特定使用成績調査
	138	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	女	59	19.03.30	2	副作用	特定使用成績調査
	131	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	132	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省

表 2.5- 26 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (12 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	167	血液およびリンパ系障害	* 播種性血管内凝固	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	168	血液およびリンパ系障害	* 溶血性貧血	女	58	19.07.19	1	副作用	自発報告
	166	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	女	64	19.01.03	1	副作用	特定使用成績調査
	162	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	男	74	20.03.24	1	副作用	自発報告
	128	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	女	69	19.01.04	1	副作用	特定使用成績調査
	169	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	女	31	20.03.18	1	副作用	自発報告
	130	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	男	55	19.04.07	1	副作用	特定使用成績調査
	170	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	男	57	19.02.15	1	副作用	特定使用成績調査
	153	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	68	18.11.13	2	副作用	文献・学会情報
	171	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	男	9	18.10.16	3	副作用	特定使用成績調査
	172	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	50	19.12.	1	副作用	自発報告
	138	血液およびリンパ系障害	汎血球減少症	女	59	19.04.01	2	副作用	特定使用成績調査
	149	血液およびリンパ系障害	* 汎血球減少症	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	173	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	男	69	18.10.23	6	副作用	特定使用成績調査
	174	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	56	19.02.26	3	副作用	特定使用成績調査
	166	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	女	64	18.12.29	1	副作用	特定使用成績調査
	162	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	男	74	20.04.05	3	副作用	自発報告
	175	血液およびリンパ系障害	骨髄機能不全	女	72	19.11.21	1	副作用	自発報告
	176	免疫系障害	* 薬物過敏症	女	65	19.05.11	2	副作用	特定使用成績調査
	177	免疫系障害	* 薬物過敏症	男	34	19.06.04	1	副作用	特定使用成績調査
	178	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	63	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	149	代謝および栄養障害	* 食欲不振	女	62	18.10.05	3	副作用	特定使用成績調査
	179	代謝および栄養障害	* 脱水	女	38	19.02.11	2	副作用	特定使用成績調査
	138	代謝および栄養障害	* 電解質失調	女	59	19.03.26	1	副作用	特定使用成績調査
	130	代謝および栄養障害	* 高血糖	男	55	19.04.13	1	副作用	特定使用成績調査
	143	代謝および栄養障害	* 高カリウム血症	女	65	19.01.04	1	副作用	特定使用成績調査
	136	代謝および栄養障害	* 低アルブミン血症	男	80	18.11.20	3	副作用	特定使用成績調査
	146	代謝および栄養障害	* 低ナトリウム血症	男	71	18.12.22	1	副作用	特定使用成績調査
	180	代謝および栄養障害	* 低ナトリウム血症	女	57	19.06.11	2	副作用	特定使用成績調査
	132	代謝および栄養障害	* 低蛋白血症	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省

表 2.5- 27 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (13 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	181	代謝および栄養障害	* 食欲減退	男	37	19.07.12	1	副作用	特定使用成績調査
	182	精神障害	* 自殺企図	男	79	19.05.09	2	副作用	特定使用成績調査
	163	神経系障害	意識変容状態	男	75	18.11.23	3	副作用	特定使用成績調査
	183	神経系障害	脳出血	女	54	18.11.19	3	副作用	特定使用成績調査
	184	神経系障害	* 脳梗塞	男	43	18.12.31	4	副作用	特定使用成績調査
	185	神経系障害	痙攣	女	79	19.01.20	2	副作用	特定使用成績調査
	186	神経系障害	痙攣	女	59	19.01.12	1	副作用	特定使用成績調査
	187	神経系障害	痙攣	女	35	18.10.20	3	副作用	特定使用成績調査
	188	神経系障害	痙攣	女	56	19.07.05	3	副作用	特定使用成績調査
	179	神経系障害	痙攣	女	38	19.01.27	1	副作用	特定使用成績調査
	136	神経系障害	* 意識レベルの低下	男	80	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	149	神経系障害	* 意識レベルの低下	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	179	神経系障害	* 頭痛	女	38	18.11.26	1	副作用	特定使用成績調査
	148	神経系障害	* 脳浮腫	女	28	18.12.01	3	副作用	特定使用成績調査
	189	神経系障害	* 脳浮腫	男	56	18.12.26	5	副作用	特定使用成績調査
	190	神経系障害	* 脳浮腫	男	52	19.04.24	3	副作用	特定使用成績調査
	158	神経系障害	* 神経学的症状	男	71	18.10.22	5	副作用	特定使用成績調査
	191	耳および迷路障害	* 聴覚障害	男	48	19.04.	3	副作用	自発報告
	127	心臓障害	* 不整脈	男	67	19.07.31	1	副作用	自発報告
	143	心臓障害	* 心不全	女	65	19.04.30	5	副作用	特定使用成績調査
	127	心臓障害	* 動悸	男	67	19.07.	1	副作用	自発報告
	127	心臓障害	* 心室細動	男	67	19.08.01	1	副作用	自発報告
	144	血管障害	* 低血圧	男	67	18.12.15	5	副作用	特定使用成績調査
	142	血管障害	* ショック	男	63	18.10.13	5	副作用	特定使用成績調査
	163	血管障害	* ショック	男	75	18.12.19	5	副作用	特定使用成績調査
	192	血管障害	* 静脈血栓症	男	58	19.07.25	2	副作用	特定使用成績調査
	193	血管障害	* 深部静脈血栓症	男	70	20.01.09	1	副作用	自発報告
	167	血管障害	* 深部静脈血栓症	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	131	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 急性呼吸窮迫症候群	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	194	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 咳嗽	男	59	20.04.	2	副作用	自発報告
	194	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 間質性肺疾患	男	59	20.05.22	2	副作用	自発報告

表 2.5- 28 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (14 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	142	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺障害	男	63	18.10.10	5	副作用	特定使用成績調査
	148	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	女	28	19.03.15	5	副作用	特定使用成績調査
	195	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	女	36	19.01.15	5	副作用	特定使用成績調査
	196	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	女	78	19.09.10	2	副作用	特定使用成績調査
	163	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 嘸下性肺炎	男	75	18.12.17	5	副作用	特定使用成績調査
	193	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	男	70	20.01.09	1	副作用	自発報告
	167	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 肺塞栓症	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	176	呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 喘鳴	女	65	19.05.11	2	副作用	特定使用成績調査
	132	胃腸障害	* 腹水	男	84	不明	6	副作用	厚生労働省
	132	胃腸障害	* 胃腸障害	男	84	不明	5	副作用	厚生労働省
	143	胃腸障害	* 胃腸出血	女	65	19.04.22	5	副作用	特定使用成績調査
	173	胃腸障害	* メレナ	男	69	18.10.23	6	副作用	特定使用成績調査
	178	胃腸障害	* 悪心	女	63	18.11.15	1	副作用	特定使用成績調査
	197	胃腸障害	* 悪心	男	38	18.10.18	1	副作用	特定使用成績調査
	198	胃腸障害	* 悪心	女	51	18.12.02	1	副作用	特定使用成績調査
	199	胃腸障害	* 悪心	女	59	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	179	胃腸障害	* 悪心	女	38	18.11.26	2	副作用	特定使用成績調査
	200	胃腸障害	* 悪心	女	57	19.03.27	1	副作用	特定使用成績調査
	201	胃腸障害	* 急性膵炎	女	7	19.05.02	3	副作用	特定使用成績調査
	198	胃腸障害	* 嘔吐	女	51	18.12.02	1	副作用	特定使用成績調査
	181	胃腸障害	* 嘔吐	男	37	19.07.12	1	副作用	特定使用成績調査
	202	胃腸障害	* 嘔吐	男	70	18.09.27	3	副作用	特定使用成績調査
	179	胃腸障害	* 嘔吐	女	38	18.11.26	2	副作用	特定使用成績調査
	149	胃腸障害	* 嘔吐	女	62	18.10.05	3	副作用	特定使用成績調査
	203	胃腸障害	* 嘸下不能	男	82	18.10.30	2	副作用	特定使用成績調査
	204	胃腸障害	* 胃腸粘膜障害	女	36	20.02.27	3	副作用	自発報告
	205	肝胆道系障害	* 肝硬変	女	82	18.11.16	5	副作用	特定使用成績調査
	147	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	71	19.10.04	1	副作用	自発報告
	197	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	38	18.11.14	3	副作用	特定使用成績調査
	137	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	80	18.10.20	1	副作用	特定使用成績調査
	206	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	68	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 29 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (15 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	207	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	22	19.05.02	3	副作用	特定使用成績調査
	160	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	33	19.05.	1	副作用	特定使用成績調査
	208	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	不明	20.04.02	3	副作用	自発報告
	131	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	70	19.03.27	5	副作用	特定使用成績調査
	209	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	53	18.10.18	1	副作用	特定使用成績調査
	141	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	64	19.03.02	3	副作用	特定使用成績調査
	130	肝胆道系障害	* 肝機能異常	男	55	19.04.11	1	副作用	特定使用成績調査
	210	肝胆道系障害	* 肝機能異常	女	77	19.11.01	1	副作用	自発報告
	211	肝胆道系障害	* 肝障害	女	42	不明	3	副作用	特定使用成績調査
	212	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	男	78	19.08.20	2	副作用	自発報告
	213	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	男	69	20.02.27	2	副作用	自発報告
	175	皮膚および皮下組織障害	* 薬疹	女	72	19.11.21	1	副作用	自発報告
	214	皮膚および皮下組織障害	* 紅斑	男	58	18.11.29	1	副作用	特定使用成績調査
	214	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	男	58	18.11.29	1	副作用	特定使用成績調査
	206	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	男	68	19.02.19	1	副作用	特定使用成績調査
	210	皮膚および皮下組織障害	* 発疹	女	77	19.11.07	1	副作用	自発報告
	215	皮膚および皮下組織障害	* 紅斑性皮疹	男	64	20.01.23	1	副作用	自発報告
	216	皮膚および皮下組織障害	* スティーブンス・ジョンソン症候群	女	56	18.11.08	2	副作用	特定使用成績調査
	217	皮膚および皮下組織障害	* 中毒性皮疹	男	65	19.12.07	1	副作用	自発報告
	127	腎および尿路障害	腎不全	男	67	19.08.01	2	副作用	自発報告
	138	腎および尿路障害	急性腎不全	女	59	19.03.29	1	副作用	特定使用成績調査
	218	全身障害および投与局所様態	* 死亡	女	71	19.11.02	5	副作用	特定使用成績調査
	219	全身障害および投与局所様態	* 死亡	男	63	19.03.16	5	副作用	特定使用成績調査
	149	全身障害および投与局所様態	* 倦怠感	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査
	206	全身障害および投与局所様態	* 発熱	男	68	19.03.25	1	副作用	特定使用成績調査
	138	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	59	19.03.22	2	副作用	特定使用成績調査
	179	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	38	19.02.10	1	副作用	特定使用成績調査
	131	全身障害および投与局所様態	* 発熱	女	70	19.03.12	2	副作用	特定使用成績調査
	220	全身障害および投与局所様態	* 突然死	男	54	19.04.10	5	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 30 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (16 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	221	全身障害および投与局所様態	* 全身健康状態低下	男	70	19.03.10	6	副作用	特定使用成績調査
	199	全身障害および投与局所様態	* 全身健康状態低下	女	59	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	148	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	28	18.12.14	3	副作用	特定使用成績調査
	222	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	75	19.07.09	5	副作用	特定使用成績調査
	223	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	61	19.10.13	5	副作用	特定使用成績調査
	224	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	74	19.04.28	5	副作用	特定使用成績調査
	154	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	47	19.03.29	5	副作用	特定使用成績調査
	225	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	50	20.01.05	5	副作用	特定使用成績調査
	226	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	女	78	19.11.19	5	副作用	特定使用成績調査
	202	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	70	18.11.04	5	副作用	特定使用成績調査
	227	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	41	19.06.05	3	副作用	特定使用成績調査
	228	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	66	19.09.08	5	副作用	特定使用成績調査
	141	全身障害および投与局所様態	* 疾患進行	男	64	19.05.12	5	副作用	特定使用成績調査
	168	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	女	58	19.07.16	1	副作用	自発報告
	202	臨床検査	* アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	168	臨床検査	* アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	女	58	19.07.16	1	副作用	自発報告
	130	臨床検査	* 好塩基球数増加	男	55	19.03.28	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血中アルブミン減少	女	62	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	* 血中アルブミン減少	女	65	18.12.31	2	副作用	特定使用成績調査
	229	臨床検査	* 血中クロール減少	女	74	19.04.30	3	副作用	特定使用成績調査
	202	臨床検査	* 血中クロール減少	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	163	臨床検査	* 血中クロール減少	男	75	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血中クレアチニン増加	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査
	202	臨床検査	* 血中ブドウ糖増加	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	202	臨床検査	* 血中カリウム減少	男	70	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血中カリウム減少	女	62	18.12.11	3	副作用	特定使用成績調査
	229	臨床検査	* 血中ナトリウム減少	女	74	19.04.30	3	副作用	特定使用成績調査
	163	臨床検査	* 血中ナトリウム減少	男	75	18.11.28	1	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 31 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (17 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	158	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	71	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	154	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	47	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	146	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	71	18.11.30	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* C-反応性蛋白增加	女	62	18.10.18	5	副作用	特定使用成績調査
	144	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	67	18.12.15	3	副作用	特定使用成績調査
	163	臨床検査	C-反応性蛋白增加	男	75	18.11.28	3	副作用	特定使用成績調査
	210	臨床検査	全血球数減少	女	77	19.10.18	1	副作用	自発報告
	149	臨床検査	* ヘマトクリット減少	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* ヘモグロビン減少	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	148	臨床検査	リンパ球数減少	女	28	18.11.15	3	副作用	特定使用成績調査
	198	臨床検査	リンパ球数減少	女	51	18.10.30	1	副作用	特定使用成績調査
	230	臨床検査	リンパ球数減少	男	77	19.02.07	2	副作用	特定使用成績調査
	230	臨床検査	リンパ球数減少	男	77	19.06.27	3	副作用	特定使用成績調査
	146	臨床検査	リンパ球数減少	男	71	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	231	臨床検査	リンパ球数減少	男	26	不明	6	副作用	特定使用成績調査
	232	臨床検査	リンパ球数減少	女	58	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	140	臨床検査	リンパ球数減少	男	76	18.11.27	3	副作用	特定使用成績調査
	233	臨床検査	リンパ球数減少	男	39	18.12.11	1	副作用	特定使用成績調査
	234	臨床検査	リンパ球数減少	女	18	19.01.11	2	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	リンパ球数減少	女	65	19.01.25	1	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	リンパ球数減少	女	47	19.08.02	2	副作用	特定使用成績調査
	236	臨床検査	リンパ球数減少	女	12	19.08.01	2	副作用	特定使用成績調査
	216	臨床検査	リンパ球数減少	女	56	18.11.13	2	副作用	特定使用成績調査
	145	臨床検査	リンパ球数減少	男	64	18.11.07	3	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	好中球数減少	女	48	18.11.02	2	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	好中球数減少	女	48	19.03.27	3	副作用	特定使用成績調査
	238	臨床検査	好中球数減少	男	64	18.10.17	2	副作用	特定使用成績調査
	239	臨床検査	好中球数減少	男	52	19.03.12	3	副作用	特定使用成績調査
	240	臨床検査	好中球数減少	男	71	19.06.05	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 32 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (18 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	241	臨床検査	好中球数減少	男	68	19.04.17	1	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	好中球数減少	女	41	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	160	臨床検査	好中球数減少	男	33	19.01.	1	副作用	特定使用成績調査
	179	臨床検査	好中球数減少	女	38	18.11.09	1	副作用	特定使用成績調査
	192	臨床検査	好中球数減少	男	58	19.01.23	1	副作用	特定使用成績調査
	243	臨床検査	好中球数減少	女	52	18.12.05	2	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	好中球数減少	女	65	19.01.25	1	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	好中球数減少	女	47	19.09.06	3	副作用	特定使用成績調査
	244	臨床検査	好中球数減少	男	77	20.05.16	3	副作用	自発報告
	236	臨床検査	好中球数減少	女	12	19.08.01	2	副作用	特定使用成績調査
	200	臨床検査	好中球数減少	女	57	19.03.22	1	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	血小板数減少	女	48	18.10.11	2	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	血小板数減少	女	48	19.04.03	3	副作用	特定使用成績調査
	238	臨床検査	血小板数減少	男	64	18.10.24	3	副作用	特定使用成績調査
	137	臨床検査	血小板数減少	男	80	19.01.01	1	副作用	特定使用成績調査
	240	臨床検査	血小板数減少	男	71	19.04.10	3	副作用	特定使用成績調査
	245	臨床検査	血小板数減少	男	72	19.01.19	1	副作用	特定使用成績調査
	246	臨床検査	血小板数減少	男	55	18.10.11	1	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	血小板数減少	女	41	18.10.03	2	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	血小板数減少	女	41	19.04.17	3	副作用	特定使用成績調査
	207	臨床検査	血小板数減少	男	22	18.11.10	1	副作用	特定使用成績調査
	160	臨床検査	血小板数減少	男	33	19.03.	6	副作用	特定使用成績調査
	247	臨床検査	血小板数減少	女	56	18.12.26	3	副作用	特定使用成績調査
	208	臨床検査	血小板数減少	男	不明	20.03.31	3	副作用	自発報告
	248	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.03.08	1	副作用	特定使用成績調査
	248	臨床検査	血小板数減少	女	58	18	1	副作用	特定使用成績調査
	248	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.01.18	1	副作用	特定使用成績調査
	249	臨床検査	血小板数減少	女	58	19.01.05	1	副作用	特定使用成績調査
	179	臨床検査	血小板数減少	女	38	18.10.26	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 33 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (19 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	192	臨床検査	血小板数減少	男	58	19.01.23	1	副作用	特定使用成績調査
	131	臨床検査	* 血小板数減少	女	70	19.03.13	5	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 血小板数減少	女	62	18.12.11	5	副作用	特定使用成績調査
	243	臨床検査	血小板数減少	女	52	18.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	250	臨床検査	血小板数減少	女	64	19.03.12	3	副作用	特定使用成績調査
	251	臨床検査	血小板数減少	男	73	18.10.24	2	副作用	特定使用成績調査
	251	臨床検査	血小板数減少	男	73	19.04.09	2	副作用	特定使用成績調査
	142	臨床検査	血小板数減少	男	63	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	血小板数減少	女	65	19.01.25	3	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	血小板数減少	女	47	19.11.15	2	副作用	特定使用成績調査
	236	臨床検査	血小板数減少	女	12	19.09.04	2	副作用	特定使用成績調査
	216	臨床検査	血小板数減少	女	56	18.11.16	1	副作用	特定使用成績調査
	130	臨床検査	血小板数減少	男	55	19.04.11	1	副作用	特定使用成績調査
	229	臨床検査	* 総蛋白減少	女	74	19.04.18	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 総蛋白減少	女	62	18.11.01	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	* 総蛋白減少	女	65	18.12.31	2	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 赤血球数減少	女	62	18.12.16	5	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	白血球数減少	女	48	18.10.27	2	副作用	特定使用成績調査
	237	臨床検査	白血球数減少	女	48	19.03.27	3	副作用	特定使用成績調査
	252	臨床検査	白血球数減少	男	51	18.10.16	1	副作用	自発報告
	238	臨床検査	白血球数減少	男	64	18.10.10	3	副作用	特定使用成績調査
	147	臨床検査	白血球数減少	女	71	19.09.28	1	副作用	自発報告
	253	臨床検査	白血球数減少	男	67	19.12.10	1	副作用	自発報告
	239	臨床検査	白血球数減少	男	52	19.03.12	3	副作用	特定使用成績調査
	154	臨床検査	白血球数減少	男	47	18.12.04	3	副作用	特定使用成績調査
	240	臨床検査	白血球数減少	男	71	19.04.10	3	副作用	特定使用成績調査
	245	臨床検査	白血球数減少	男	72	19.01.19	1	副作用	特定使用成績調査
	241	臨床検査	白血球数減少	男	68	19.04.17	1	副作用	特定使用成績調査
	242	臨床検査	白血球数減少	女	41	18.10.03	3	副作用	特定使用成績調査
	179	臨床検査	白血球数減少	女	38	18.11.09	3	副作用	特定使用成績調査

表 2.5- 34 医薬品医療機器総合機構に提出した副作用・感染症報告 (20 of 20)

回数	番号	副作用・感染症の種類		性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	副作用・感染症の区分	調査名
		器官別大分類	基本語又は慣用語						
第四回	192	臨床検査	白血球数減少	男	58	18.10.31	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 白血球数減少	女	62	18.11.01	5	副作用	特定使用成績調査
	243	臨床検査	白血球数減少	女	52	18.12.05	3	副作用	特定使用成績調査
	167	臨床検査	* 白血球数減少	女	65	19.01.29	5	副作用	特定使用成績調査
	142	臨床検査	白血球数減少	男	63	18.10.02	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	白血球数減少	女	65	19.01.25	1	副作用	特定使用成績調査
	235	臨床検査	白血球数減少	女	47	19.08.15	3	副作用	特定使用成績調査
	244	臨床検査	白血球数減少	男	77	20.05.16	3	副作用	自発報告
	236	臨床検査	白血球数減少	女	12	19.08.01	3	副作用	特定使用成績調査
	216	臨床検査	白血球数減少	女	56	18.11.13	1	副作用	特定使用成績調査
	200	臨床検査	白血球数減少	女	57	19.03.22	1	副作用	特定使用成績調査
	158	臨床検査	白血球数増加	男	71	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	血中β-D-グルカノン增加	女	65	19.02.13	1	副作用	特定使用成績調査
	158	臨床検査	好中球百分率増加	男	71	18.10.13	1	副作用	特定使用成績調査
	146	臨床検査	* 血中アルカリホスファターゼ増加	男	71	18.12.29	3	副作用	特定使用成績調査
	143	臨床検査	* 血中アルカリホスファターゼ増加	女	65	18.12.31	1	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 肝酵素上昇	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査
	149	臨床検査	* 肝酵素上昇	女	62	18.12.16	3	副作用	特定使用成績調査

2.5.5.7 安全性に関する結論

以下のような結論を得ることができる。

- 原発性中枢神経系悪性腫瘍患者にテモゾロミド（150 または 200 mg/m²/日）を 5 日間投与（経口投与で 4 日間、静脈内投与で 1 日間）した時に認められた有害事象（局所反応を除く）は、テモゾロミドのカプセル剤を投与した悪性神経膠腫患者で報告されたものと一致していた。
- BE 試験の投与 3 日目及び 4 日目に報告された投与経路別（静脈内投与、経口投与）に示した有害事象において、局所反応を除くと、静脈内投与と経口投与の間に被験者 2 名以上の差異は認められなかった。
- 注射部位における局所反応は、ほとんどが軽度で一過性のものであった。局所忍容性は許容範囲内のものであり、静脈内投与の完了を妨げるものではなかった。

テモゾロミドの注射剤は、テモゾロミドのカプセル剤を飲み込むのが困難な患者に対して、合理的かつ安全な治療薬である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本申請の根拠となるパイロット試験及び BE 試験において、テモゾロミドの注射剤とカプセル剤が、生物学的同等性の基準を満たしていることが示された（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」参照）。これら 2 試験により、悪性神経膠腫患者にテモゾロミドを 28 日間のうち 5 日間経口投与した時と一致した安全性成績が得られた。一部、投与経路に関連する注射部位の局所反応が認められたが、ほとんどが軽度で一過性であり、局所忍容性は許容可能であることを示した（「2.7.4 臨床的安全性の概要」の 2.7.4.2.1.1.1 項参照）。しかし、実際の医療現場において、テモゾロミドの静脈内投与を行った際に、これらの 2 試験で認められた注射部位に関連する局所反応がより多く認められる可能性がある。この場合、一般的な注射剤における化学療法と同様に、より大きな静脈に投与する等の選択肢があることも特記すべきである。

テモゾロミドの投与適用患者であるにもかかわらず医学的な問題からカプセル剤を使用できない、または注射剤が望ましいとされる生命を脅かす疾患を持つ患者（例：脳幹部分の腫瘍により嚥下障害の可能性がある患者、頭蓋内圧上昇に伴い恶心及び嘔吐が認められる患者、カプセル剤が飲み込めない患者）に対する治療の選択肢として注射剤は有益である。

本申請に含まれる試験結果は、テモゾロミドの注射剤に関し、カプセル剤にて既承認の適応症に対する申請の根拠として十分であり、その成績により、テモゾロミド注射剤の良好なベネフィット・リスク評価結果が示されている。

2.5.7 参考文献

1. Stevens MFG, Hickman JA, Landon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-(2 chloroethyl) imidazo [5, 1, d]-1,2,3,5-tetrazin-4 (3H) one (CCRG 81045; M & B 39831) a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47:5846.
2. テモダール® カプセル 20 mg/テモダール®カプセル 100 mg 添付文書 2006 年 7 月.
3. Temodal hard capsules (summary of product characteristics). Bruxelles, Belgium: SP Europe; 25 JUL 2007.
4. TEMODAR® (temozolomide) capsules. Full Prescribing Information. Kenilworth (NJ): Schering Corporation; November 2006.
5. SN [REDACTED] 384 (P05864): SCH 52365: Pharmacokinetics of SCH 52365 in rats following a single oral gavage or intravenous dose. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; November 19[REDACTED]. (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
6. SN [REDACTED] 385 (P05892): SCH 52365: Pharmacokinetics of SCH 52365 in beagle dogs following a single oral gavage or a single intravenous cross over study. Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; October 19[REDACTED]. (テモゾロミドカプセル剤申請時に提出済み)
7. Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, Rustin GJS, Smith DB, Stuart NSA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992;65:287-91.
8. SCH 52365: Population PK modeling and simulation of temozolomide for IV administration (Study No. DM27510). Kenilworth (NJ, USA): Schering-Plough Research Institute; 27 NOV 20[REDACTED].
9. Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, Nojima K, Mishima K, Adachi J, et al. Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-day schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians. *Int J Clin Oncol* 2007;12:341-9.