

上で重要となる。

特に、がん化学療法では、市販後で複数の抗がん剤と併用されることが多く、また、最善の治療方法は次々と更新されるため、市販前の臨床試験で得られた有効性及び安全性と必ずしも同じとは限らない。

本邦において再審査制度は、新医薬品等の承認時に得られた有効性及び安全性等を再確認するために、昭和 54 年 10 月の薬事法改正により新設され、薬事法第 14 条の 2（新医薬品等の再審査）として法制化され、昭和 55 年 4 月に施行された。新医薬品等の再審査期間中においては、製造販売業者等により、使用成績調査、製造販売後臨床試験等が実施される。

本年度の研究では、断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値を推定するためにはどのような点に留意する必要があるのかについて、再審査期間中に企業により実施された使用成績調査等の安全性データ（公開情報）を用い検討した。

B. 研究方法

1. 調査対象品目の選定

断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値を推定するためにはどのような点に留意する必要があるのかについて、パイロット的に検討するため、近年承認された抗癌剤で、以下の 3 つの条件を満たす薬剤を、今回検討を行う薬剤として選定した。

条件①：調査時点で製造販売後調査が終了している可能性のある品目もしくは全例調査が解除されており、安全性データが公開されている可能性のある品目（2001 年度から 2007 年度に承認された抗癌剤）

条件②：同一の癌腫でかつ非分子標的薬と分子標的薬の双方が承認されている領域であること。

条件③：本研究班の班員間で情報共有、検討が可能なように、本研究班の班員の専門領域が含まれていること。

2. 公開安全性データを用いた検討

断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値を推定するためにはどのような点に留意する必要があるのかについて、上記で選定した品目について検討した。

C. 研究結果

1. 調査対象品目の選定

2001 年度から 2007 年度に承認された抗癌剤とその承認内容の概略を表 1 に示す。

表 1 の前述の条件②及び条件③を満たす薬剤は、「カルセド注射用」、「アリムタ皮下注」、「イレッサ錠」であった。

このうち、今回の研究目的を鑑み、一般的に製造販売後に収集される安全性情報と考えられた「カルセド注射用」、「アリムタ皮下注」の肺癌治療薬 2 剤を選定した。

2. 公開安全性データを用いた検討

● 「カルセド注射用」の公開安全性データについて

企業が実施した製造販売後調査は、特定使用成績調査（心毒性に関する調査）¹⁾のみであった。

当該調査は、中央登録方式で実施され、登録症例数は 530 例（105 施設）であり、そのうち、安全性解析対象例数は 477 例（6 カ月調査票）であった（表 2-1）。

副作用発現率は 89.1% (425/475 例) で、20%以上の発現頻度の副作用は、白血球数減少 88.5% (422/477 例)、好中球数減少 77.1% (368/477 例)、血小板数減少 46.8% (223/477 例)、貧血 22.4% (107/477 例)、ヘモグロビン減少 22.0% (105/477 例) であった (表 2-1, 表 2-2-2)。有害事象発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率に関する情報は公開されていなかった。

G-CSF 剤併用については、医師が調査票に記載した重篤な血液毒性の発現日までに G-CSF 剤投与を開始した症例を併用「有」と集計されていた。G-CSF 剤「有」群が「無」群と比較して重篤な血液毒性の副作用発現率が高かった (Fisher の正確確率検定, 表 2-5-2)。企業はこの理由として、G-CSF 剤「有」群は「無」群と比較して、G-CSF 剤を投与しても重篤化する症例が多かったためと考察していた。

他の抗癌剤併用の「無」群が「有」群と比較して、重篤な血液毒性の発現率が高くなっていた (Fisher の正確確率検定, 表 2-5-2)。企業はこの理由として、①併用「無」群と「有」群で最大投与量が 40mg/m² 以下の累積症例数の割合はそれぞれ 61%

(236/390 例) と 85% (68/80 例) で、「有」群には最大投与量の低い症例が多かったこと (表 2-5-2, 表 2-6)、②投与量を補正した Mantel-Haenszel 検定では、他の抗癌剤併用の有無で重篤な血液毒性の発現の差は認められていないことから (p=0.378)、投与量が影響していると考察していた。

また、併用放射線療法「有」群が「無」群と比較して副作用発現率が低かった (Fisher の正確確率検定, 表 2-5-2)。企業はこの理由として、放射線療法は骨髄機能に

障害が生じる可能性があるため、問題のない症例に放射線療法が実施されやすいためと考察していた。

● 「アリムタ注射用」の公開安全性データについて

企業が実施した製造販売後調査は、悪性胸膜中皮腫に関する特定使用成績調査 (全例調査)²⁾と非小細胞肺癌に関する特定使用成績調査³⁾であった。

悪性胸膜中皮腫に関する特定使用成績調査 (全例調査)²⁾は、中央登録方式で実施され、登録症例数は 963 例であり、そのうち、解析対象例数は 903 例であった (表 3-1-1)。観察期間は本剤投与開始から最大 6 カ月間で、本剤の投与を中止した場合は最終投与日から 1 カ月後を観察期間終了日とされていた。

副作用発現率は 84.2% (760/903 例)、死亡例⁴⁾ (本剤と因果関係が否定されない症例) は 7 例 (0.8%) で、20%以上の発現頻度の副作用は、悪心 36.7% (331/903 例)、白血球数減少 34.0% (307/903 例)、好中球数減少 30.6% (276/903 例)、貧血 24.3%

(219/903 例) であった (表 3-1-1, 表 3-1-2, 表 3-2)。有害事象発現率、重篤な有害事象発現率、重篤な副作用発現率 (ただし、10%以上の発現頻度の副作用のうち、重篤な副作用の発現率については公開されている) に関する情報は公開されていなかった。

重点調査項目である間質性肺疾患の副作用発現率 (観察期間: 本剤の最終投与後 30 日以内) は 0.9% (8/903 例) であった (表 3-2)。観察期間外に本剤と因果関係を否定できない間質性肺疾患は 6 例で、観察期間内外あわせて間質性肺疾患の副作用発現率

は 1.6% (14/903 例) であった。

非小細胞肺癌に関する特定使用成績調査³⁾は、連続登録方式で実施され、登録症例数は 699 例 (化学療法未治療 353 例、化学療法既治療 346 例) であり、そのうち、解析対象例数は 683 例 (化学療法未治療 343 例、化学療法既治療 340 例) であった (表 4-1-1)。観察期間は本剤投与開始から最大 12 カ月間で、本剤の投与を中止した場合は最終投与日から 60 日後を観察期間終了日とされていた。

全体の副作用発現率は 76.7% (524/683 例)、重篤な副作用発現率は 18.0% (123/683 例) で、2%以上に発現した重篤な副作用は好中球減少 4.2% (29/683 例)、貧血 2.9% (20/683 例)、血小板数減少 2.3% (16/683 例) であった (表 4-1-1, 表 4-1-2, 表 4-2)。

企業により特に注目して解析されている間質性肺疾患の副作用発現率は 2.6%

(18/683 例) であり、そのうち 12 例 (1.8%) が重篤例、うち 1 例が死亡例であった (表 4-1-2, 表 4-2)。間質性肺疾患の副作用発現状況は、未治療群と既治療群で同程度であり、患者背景要因については、18 例中 17 例が 60 歳以上の症例であり、6 例で投与開始前の間質性肺疾患所見が認められていた (表 4-1-2, 表 4-2, 表 4-3)。いずれも既に間質性肺疾患所見のリスク要因として知られているものであった。間質性肺疾患の副作用発現は、投与回数が 4 回までの症例が多いが、9 回投与後に発現した症例も認められていた (表 4-3)。また、最終投与から 56 日後に間質性肺疾患の副作用が発現している症例も認められていた (表 4-3)。

D. 考察

併用薬・併用療法について

「カルセド注射用 (非小細胞肺癌、小細胞肺癌)」の特定使用成績調査において、他の抗癌剤併用の「無」群が「有」群と比較し、重篤な血液毒性の副作用発現症例率が高いことが報告¹⁾されている (表 2-5-2)。このように、他の抗癌剤の併用により副作用発現症例率が低下した理由として、投与量の影響と考察されている¹⁾。

「カルセド注射用 (非小細胞肺癌、小細胞肺癌)」の特定使用成績調査において、併用放射線療法「有」群が「無」群と比較し、重篤な血液毒性の副作用発現症例率が低いことが報告¹⁾されている (表 2-5-2)。

また、「アリムタ注射用」の非小細胞肺癌に関する特定使用成績調査において、シスプラチンを併用した場合は悪心及び嘔吐の副作用発現頻度が、カルボプラチンを併用した場合は白血球数減少及び血小板減少の副作用発現頻度が高い傾向が認められたと報告³⁾されている (表 4-4)。

以上のことから、抗癌剤の副作用発現頻度は、抗癌剤の投与量、他の抗癌剤の併用、抗癌剤以外の併用薬及び併用療法の影響を受ける可能性があるため、副作用発現率の全国値を推計する際には、調査標本において、抗癌剤の投与量、併用薬及び併用療法の種類の情報も入手する必要があると考えられた。

間質性肺疾患について

「カルセド注射用 (非小細胞肺癌、小細胞肺癌)」¹⁾、「アリムタ注射用 (悪性胸膜中皮腫)」²⁾、「アリムタ注射用 (非小細胞肺癌)」³⁾の各特定使用成績調査において、企業により注目して解析されている間質性肺疾患の

副作用発現頻度はそれぞれ2.7% (13例/477例)、0.9% (8例/903例)、2.6% (18例/683例)であった(表2-2-2, 表3-2, 表4-1-2, 表4-2, 表4-4)。間質性肺疾患の副作用の発現頻度は高くはないため、間質性肺疾患の副作用発現頻度の全国値を正確に推定するためには、ある程度大きなサンプルサイズの標本が必要となると考えられた。

「アリムタ注射用」の非小細胞肺癌に関する特定使用成績調査³⁾(観察期間は本剤投与開始から最大12カ月間で、本剤の投与を中止した場合は最終投与日から60日後を観察期間終了日)において、間質性肺疾患として報告された症例は19例で、初回投与日から84.1±56.9日(解析症例を除く18例の平均±標準偏差)に間質性肺疾患が発現しており、報告症例19例中3例が初回投与日から180日(6カ月)以降に発現していた(表4-3)。「アリムタ注射用」の悪性胸膜中皮腫に関する特定使用成績調査²⁾においては、観察期間(投与開始から最大6カ月間、ただし、本剤投与中止した場合は最終投与日から1カ月後を観察期間終了日とする)外に本剤と因果関係を否定できない間質性肺疾患が6例報告されており、また、「アリムタ注射用」の非小細胞肺癌に関する特定使用成績調査³⁾では、投与開始180日以後にも間質性肺疾患の発現が認められていることから、間質性肺疾患の発現率の全国値を推計する際には、観察期間(最終投与後の期間も含む)が適切に設定されているか否かを十分に確認する必要があると考えられた。

化学療法未治療と既治療について

「アリムタ注射用」の非小細胞肺癌に関

する特定使用成績調査³⁾において、化学療法未治療患者における副作用及び重篤な副作用発現症例率が高い傾向がみられている(表4-1-1)。このことから、抗癌剤の副作用発現頻度は、化学療法未治療患者と化学療法既治療患者とで、副作用発現率が異なる可能性が考えられるため、副作用発現率の全国値を推計する際には、調査標本において、患者背景の情報(化学療法未治療、既治療の情報等)も入手する必要があると考えられた。

対象疾患について

「アリムタ注射用」の悪性胸膜中皮腫²⁾と非小細胞肺癌³⁾に関する特定使用成績調査について、主な副作用を比較した場合、下表のように対象疾患が異なると、副作用発現率が異なる場合が存在する可能性が示唆された。抗癌剤の副作用発現頻度は、同じ抗癌剤でも適応疾患が異なると副作用発現率が異なる可能性があるため、副作用発現率の全国値を推計する際には、抗癌剤の適応疾患についての情報も入手する必要があると考えられた。

表 「アリムタ注射用」の主な副作用の比較

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)			
	悪性胸膜中皮腫 ²⁾		非小細胞肺癌 ³⁾	
	副作用	重篤な副作用	副作用	重篤な副作用
貧血	24.3	8.1	19.2	2.9
悪心	36.7	3.8	23.0	1.0
好中球減少	30.6	11.0	25.3	4.2
白血球減少	34.0	8.4	26.8	1.0
間質性肺疾患	0.9*	0.8*	2.6	1.8

*観察期間内に発現した症例

E. 結論

今回の研究では、断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値をある程度精度を担保しながら推定するためには、少なくとも併用薬、併用療法、投与量、対象疾患、患者背景の情報（化学療法未治療、既治療等）の情報が必要と考えられた。

また、間質性肺疾患等の副作用発現頻度が低いことが想定される事象の全国値を正確に推定するためには、ある程度大きなサンプルサイズの標本が必要となると考えられた。

また、今回の調査でみられた間質性肺疾患のように発現時期が一樣でない事象の安全性データの全国値を推計する際には、標本の観察期間（最終投与後の期間も含む）が適切に設定されているか否かを十分に確認する必要があると考えられた。

今回の研究では、「カルセド注射用」及び「アリムタ皮下注」の2剤の公開安全性データをもとに検討を行ったが、今後、さらに多くの抗癌剤で、断片的に存在する安全性情報をもとに安全性データの全国値をある程度精度を担保しながら推定するための留意点について検討を行う必要があると考えられた。

F. 参考文献

1. 日本化薬株式会社、大日本住友株式会社、カルセド注射用 20mg, 50mg 特定使用成績調査のまとめー心毒性に関する調査ー
2. 日本イーライリリー株式会社、アリムタ注射用 500mg 特定使用成績調査（悪

性胸膜中皮腫）全例調査最終集計結果のまとめ

3. 日本イーライリリー株式会社、アリムタ特定使用成績調査（非小細胞肺癌）最終解析報告
4. Kuribayashi K et al., *Lung Cancer* 2012; 75:353-9.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 2001 年度から 2007 年度に承認された抗癌剤

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
2001	ハーセプチン注射用	トラスズマブ (遺伝子組換え)	抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体	中外製薬	○HER2 過剰発現が確認された乳癌 ○HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2001 年 4 月 4 日	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌: 2001 年 4 月 4 日～2011 年 4 月 3 日 (10 年間) HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法: 2008 年 2 月 29 日～2011 年 4 月 3 日 (残余期間) HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌: 2011 年 3 月 10 日～2011 年 4 月 3 日 (残余期間)	承認時 (HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌) 本適応に対する本剤の国内における臨床的有効性及び安全性をより明確にすることを目的として、国内で適切な市販後臨床試験を行い、その結果を含めた市販後調査結果を報告すること。
2001	リツキサン注	リツキシマブ (遺伝子組換え)	抗 CD20 モノクローナル抗体	中外製薬	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○インジウム (111In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びビットリウム (90Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与前投与	2001 年 6 月 20 日	2001 年 6 月 20 日～2011 年 6 月 19 日	使用成績調査について、提出された市販後調査に関する計画の概要を踏まえ、速やかに調査成績をとりまとめて提出すること。
2001	グリベック錠	イマチニブメシル酸塩	チロシンキナーゼインヒビター	ノバルティスファーマ	1. 慢性骨髄性白血病 2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 4. FIP1L1-PDGFRα 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2003 年 7 月 17 日	慢性骨髄性白血病: 2001 年 11 月 21 日～2011 年 11 月 20 日 KI (CD117) 陽性消化管間質腫瘍: 2003 年 7 月 17 日～2013 年 7 月 16 日 フィラデルフィア染色体	該当しない

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
							陽性急性リンパ性白血病：2007年1月31日～2011年11月20日 FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病：2012年2月22日～2022年2月21日	
2001	ロイスタチン注	クラドリピン	deoxycytidine kinase 活性が高く 5'-nucleotidase 活性の低い細胞（リンパ球、単球）に対する選択的な殺細胞効果	ヤンセンファーマ	ヘアリーセル白血病 再発・再燃又は治療抵抗性の下記疾患 低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫	2002年1月17日	10年 終了期日：2012年1月16日	〈「再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫」の7日間持続点滴静注承認時の承認条件） 再発・再燃又は治療抵抗性の低悪性度又はろ胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした適切な市販後臨床試験を国内で実施すること。
2002	カルセド注射液	アムルピシン塩酸塩	DNA インターカレーション活性、トポイソメラーゼ II 阻害作用、DNA 切断作用、ラジカル産生作用	大日本住友製薬	非小細胞肺癌、小細胞肺癌	2002年4月11日	8年間(2002年4月11日～2010年4月10日)	該当しない
2002	アロマシン錠	エキセメスタン	アロマターゼ阻害剤	ファイザー	閉経後乳癌	2002年7月5日	8年(2002年7月5日～2010年7月4日)	閉経後乳癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
2002	イレッサ錠	ゲフィチニブ	上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤	アストラゼネカ	EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	2002年7月5日	2002年7月5日～2010年7月4日 (満了)	該当しない

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
2002	イムシスト 膀胱注用	BCG・コンノ ート株	マクロファージ やTリンパ球な どの免疫担当細 胞の活性化	日本化薬	表在性膀胱癌、膀胱上皮内癌	2002年12 月6日	10年(2012年10月満了)	該当しない
2003	ゼローダ錠	カペシタ ピン	チミジル酸合成 を抑制すること によるDNA合成 阻害 腫瘍組織に高レ ベルで存在する チミジンホスホ リラーゼにより 活性化体である 5-FUに変換。	中外製薬	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸癌における術後補助化学 療法 ○治癒切除不能な進行・再発の 結腸・直腸癌 ○治癒切除不能な進行・再発の 胃癌	2003年4 月16日	・手術不能又は再発乳癌(A 法)2003年4月16日～ 2011年4月15日 ・手術不能又は再発乳癌(B 法)2007年12月12日～ 2011年4月15日 ・結腸癌における術後補助 化学療法(B法)2007年12 月12日～2011年4月15日 ・治癒切除不能な進行・再 発の結腸・直腸癌(C法) 2009年9月18日～2011年 4月15日 ・治癒切除不能な進行・再 発の胃癌(C法)2011年2 月23日～2011年4月15日	該当しない
2003	注射用レザ フィリン	タラポルフ インナトリ ウム	本剤にレーザー光 を照射すること で発生する一重 項酸素が腫瘍細 胞に障害を与え る、あるいは腫瘍 血管に障害を与 える。	Meiji Seika ファルマ	外科的切除等の他の根治的治 療が不可能な場合、あるいは、 肺機能温存が必要な患者に他 の治療法が使用できない場合 で、かつ、内視鏡的に病巣全容 が観察でき、レーザー光照射が可 能な下記疾患。 早期肺癌(病期0期又はI期 肺癌)	2003年10 月16日	8年(2003年10月16日～ 2011年10月15日まで)	1. 承認から3年間は可能な限り 全投与症例を市販後調査の対象 とし、本薬による光線力学的療法 施行後の再発、生存期間等、長期 的な予後について検討すること。 調査結果について、手術等の他の 治療法における成績と比較した 結果をとりまとめて提出するこ と。 2. 本薬による光線力学的療法に ついての講習を受け、当該療法に 関する十分な知識・経験のある医 師のみによって用いられるよう、 必要な措置をとること。
2004	エルプラッ ト点滴静注 液	オキサリプ ラチン	DNA鎖内及び鎖 間に白金-DNA 架橋を形成し、	ヤクルト	治癒切除不能な進行・再発の結 腸・直腸癌治癒切除不能な進 行・再発の結腸・直腸癌	2005年3 月18日	8年(2005年3月18日～ 2013年3月17日)	1. 市販後の一定期間は、投与症 例について全例を登録して、本剤 の安全性及び有効性を検討でき

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
			DNA の複製及び転写を阻害					<p>るような使用成績調査を行うこと。調査にあたっては、血液系障害、消化器系障害、神経系障害、腎機能障害、心循環器系障害等の有害事象並びに症例の転帰を把握する適切な措置を講じ、集積された結果については定期的に報告するとともに、公表すること。</p> <p>2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした臨床試験により、本剤とレボホリナートおよびフルオロウラシルの静脈内持続投与方法との併用療法に関して、日本人での至適用法・用量の更なる検討を行うこと。</p>
2005	アムノレイク錠	タミバロテン	合成レチノイド	東光薬品工業	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	2005年4月11日	2005年4月11日～2015年4月10日	<p>市販後の一定期間は、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、有効性及び安全性について調査するとともに、レチノイン酸症候群、播種性血管内凝固症候群、総コレステロール値、トリグリセリド値、クレアチンキナーゼ値、アミラーゼ値、皮膚症状、肝機能障害、視覚障害、骨痛、高脂血症用剤と本剤との相互作用について、重点的に調査すること。</p>
2005	マイロターグ注射用	ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）	抗腫瘍性抗生物質結合抗CD33モノクローナル抗体	ファイザー	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病	2005年7月25日	10年（2005年7月25日～2015年7月24日）	<p>国内での治験症例が極めて限られており、また、治験において感染症、出血、肝機能障害等の重篤な副作用の発生が認められていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を登録した使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の</p>

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
								適正使用に必要な措置を講じること。
2005	フェマーラ錠	レトロゾール	アロマターゼ阻害剤	ノバルティスファーマ	閉経後乳癌	2006年1月23日	2006年1月23日～2014年1月22日	
2006	テモダールカプセル	テモゾロミド	アルキル化剤	MSD	悪性神経膠腫	2006年7月26日	10年：2016年7月25日満了	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。
2006	ベルケイド注射用	ボルテゾミブ	プロテアソーム阻害剤	ヤンセンファーマ	再発又は難治性の多発性骨髄腫	2006年10月20日	10年（2006年10月～2016年10月）	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本薬使用患者の背景情報を把握するとともに、本薬の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本薬の適正使用に必要な措置を講じること。
2006	アリムタ注射用	ペメトレキセドナトリウム水和物	葉酸代謝酵素を阻害することにより、細胞内のヌクレオチドプールバランスを崩してDNA、RNAの合成を阻害し、増殖阻害や細胞死を誘発	日本イーライリリー	悪性胸膜中皮腫	2007年1月4日	悪性胸膜中皮腫：2007年1月4日～2015年1月3日	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2007	アバスタチン点滴静注用	ベバシズマブ（遺伝子組	抗 VEGF ヒト化モノクローナル	中外製薬	治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌	2007年4月18日	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
		換え)	抗体				<p>2007年4月18日～2015年4月17日(8年間)</p> <p>扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌： 2009年11月6日～2015年4月17日(残余期間)</p> <p>手術不能又は再発乳癌 2011年9月26日～2015年4月17日(残余期間)</p>	一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。
2007	タルセバ錠	エルロチニブ	上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤	中外製薬	切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌	2007年10月19日	<p>切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌： 2007年10月19日～2015年10月18日(8年間)</p> <p>治癒切除不能な膵癌(タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg)： 2011年7月1日～2015年10月18日(残余期間)</p>	<p>1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。</p> <p>2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。</p>
2007	アラノンジ一静注用	ネララビン	DNA合成阻害	グラクソ・スミスクライン	再発又は難治性の下記疾患： ・T細胞急性リンパ性白血病、 ・T細胞リンパ芽球性リンパ腫	2007年10月19日	10年間(2007年10月19日～2017年10月18日)	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

承認年度	販売名	一般名	作用機序	企業名	承認効能・効果	承認年月日	再審査期間	承認条件
2007	ネクスバル錠	ソラフェニブトシル酸塩	キナーゼ阻害剤	バイエル薬品	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	2008年1月25日	8年:2008年1月25日～2016年1月24日	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2007	ゼヴァリン イットリウム(90Y) 静注用セット	イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え) 塩化イットリウム(90Y)	放射標識抗CD20モノクローナル抗体	バイエル薬品	CD20陽性の再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫	2008年1月25日	2018年1月24日(10年)	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、イットリウム(90Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)使用患者の背景情報を把握するとともに、イットリウム(90Y)イブリツモマブチウキセタン(遺伝子組換え)の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、イットリウム(90Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の適正使用に必要な措置を講じること。

表 2-1 カルセド注射用の特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況
(文献 1 を一部改変)

項目	特定使用成績調査	
調査施設数/登録施設数	102/105	
調査症例数/登録症例数	477/530	
	発現症例数 (件数)	発現症例率
副作用・感染症	425 (2063)	89.1%

表 2-2-1 カルセド注射用の特定使用成績調査における特定の臓器別の安全性情報 (1)
(文献 1 を一部改変)

項目	特定使用成績調査	
調査症例数	477	
	発現症例数 (件数)	発現症例率
心毒性	34 (46)	7.1%
重篤な血液毒性	284 (748)	59.5%

表 2-2-2 カルセド注射用の特定使用成績調査における特定の臓器別の安全性情報 (2)
(文献 1 を一部改変)

副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 n (%)
感染症および寄生虫症	41 (8.6)
細菌性肺炎	1 (0.2)
口腔カンジダ症	1 (0.2)
ニューモシテリス/ロウレン肺炎	1 (0.2)
感染	1 (0.2)
日和見感染	1 (0.2)
好中球減少性感染	5 (1.0)
気道感染	1 (0.2)
気管支炎	8 (1.7)
肺炎	27 (5.7)
敗血症ショック	1 (0.2)
肺結核	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.2)
帯状疱疹	3 (0.6)
口腔ヘルペス	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害	169 (35.4)
貧血	107 (22.4)
骨髄機能不全	43 (9.0)
血小板減少症	18 (3.8)
赤血球減少症	2 (0.4)
白血球減少症	22 (4.6)

副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 n (%)
発熱性好中球減少症	32 (6.7)
顆粒球減少症	2 (0.4)
好中球減少症	59 (12.4)
播種性血管内凝固	2 (0.4)
代謝および栄養障害	50 (10.5)
食欲減退	56 (11.7)
高カルシウム血症	1 (0.2)
低ナトリウム血症	2 (0.4)
脱水	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.2)
精神障害	4 (0.8)
せん妄	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)
躁病	1 (0.2)
不眠症	2 (0.4)
神経系障害	7 (1.5)
小脳出血	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.2)
頭痛	5 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)
視力障害	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)
心臓障害	30 (6.3)
# 不整脈	2 (0.4)
# 徐脈	1 (0.2)
# 頻脈	3 (0.6)
# 上室性不整脈	3 (0.6)
# 心房細動	10 (2.1)
# 洞性頻脈	1 (0.2)
# 上室性期外収縮	1 (0.2)
# 心室性不整脈	1 (0.2)
# 心室性期外収縮	3 (0.6)
# 動悸	3 (0.6)
# 心不全	1 (0.2)
# 右室不全	2 (0.4)
# 左室機能不全	8 (1.7)
血管障害	10 (2.1)
(#) 低血圧	3 (0.6)
血管障害	1 (0.2)
血管炎	4 (0.8)
動脈炎	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (5.0)
間質性肺疾患	12 (2.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)
肺水腫	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)
低酸素症	2 (0.4)
咳嗽	1 (0.2)

副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 n (%)
しゃっくり	2 (0.4)
胸膜痛	1 (0.2)
上気道の炎症	3 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.2)
鼻出血	3 (0.6)
鼻閉	1 (0.2)
胃腸障害	87 (18.2)
胃炎	1 (0.2)
出血性胃炎	1 (0.2)
下痢	22 (4.6)
便秘	24 (5.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)
腹部膨満	1 (0.2)
腹痛	1 (0.2)
下腹部痛	1 (0.2)
上腹部痛	3 (0.6)
腹部不快感	4 (0.8)
急性腹症	1 (0.2)
悪心	79 (16.6)
嘔吐	20 (4.2)
肛門潰瘍	1 (0.2)
十二指腸潰瘍	1 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.2)
痔核	1 (0.2)
口唇炎	2 (0.4)
口内炎	10 (2.1)
舌炎	1 (0.2)
肝胆道系障害	10 (2.1)
高ビリルビン血症	1 (0.2)
肝機能異常	17 (3.6)
肝障害	3 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	28 (5.9)
蕁麻疹	2 (0.4)
皮膚炎	1 (0.2)
湿疹	1 (0.2)
紅斑	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (0.2)
そう痒症	2 (0.4)
発疹	9 (1.9)
脱毛症	18 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.8)
関節痛	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.2)
背部痛	2 (0.4)
腎および尿路障害	2 (0.4)
腎機能障害	1 (0.2)
排尿困難	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	47 (9.9)
注射部位反応	2 (0.4)
注射部位腫脹	1 (0.2)

副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 n (%)
発熱	26 (5.5)
無力症	1 (0.2)
疲労	10 (2.1)
倦怠感	10 (2.1)
歩行障害	1 (0.2)
全身健康状態低下	1 (0.2)
全身性炎症反応性症候群	1 (0.2)
顔面浮腫	3 (0.6)
(#) 浮腫	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.2)
胸部不快感	3 (0.6)
悪寒	1 (0.2)
臨床検査	350 (73.4)
# 駆出率減少	2 (0.4)
# 心電図 T 波逆転	1 (0.2)
# 心電図異常 T 波	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.0)
血小板数減少	223 (46.8)
血小板数増加	1 (0.2)
ヘマクリット減少	6 (1.3)
ヘモグロビン減少	105 (22.0)
赤血球数減少	32 (6.7)
白血球百分率数異常	1 (0.2)
顆粒球数減少	3 (0.6)
リンパ球数減少	4 (0.8)
単球数減少	1 (0.2)
好中球数減少	368 (77.1)
白血球数減少	422 (88.5)
白血球数増加	1 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (4.6)
血中ビリルビン増加	8 (1.7)
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	3 (0.6)
血中尿素減少	2 (0.4)
血中尿素増加	19 (4.0)
血中カルシウム減少	1 (0.2)
血中クロール減少	1 (0.2)
血中カリウム減少	1 (0.2)
血中カリウム増加	1 (0.2)

MedDRA/J (Ver.12.1)

: 本調査にて企業が心毒性として集計した副作用

(#) : 医師の判断に基づき本調査にて企業が心毒性として集計した副作用

表 2-3-1 カルセド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 (1)
(文献 1 を一部改変)

項目		例数	心毒性発現 例数	発現症例率 (%)	検定
安全性解析対象症例		477	34	7.1	NS*
Stage	1A	3	0	0.0	
	1B	4	1	25.0	
	2A	1	0	0.0	
	2B	5	0	0.0	
	3A	30	1	3.3	
	3B	65	10	15.4	
	4	367	22	6.1	
不明	2	0	0.0		

NS：有意差なし

*：傾向性（コクラン・アーミテージ）検定

表 2-3-2 カルセド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 (2)
(文献 1 を一部改変)

項目		例数	重篤な血液毒性 発現例数	発現症例率 (%)	検定
安全性解析対象症例		477	284	59.5	NS*
Stage	1A	3	2	66.7	
	1B	4	1	25.0	
	2A	1	1	100.0	
	2B	5	3	60.0	
	3A	30	15	50.0	
	3B	65	41	63.1	
	4	367	221	60.2	
不明	2	0	0.0		

NS：有意差なし

*：傾向性（コクラン・アーミテージ）検定

表 2-4-1 カルセド注射用の特定使用成績調査における再発別の安全性情報 (1)
(文献 1 を一部改変)

項目		例数	心毒性発現例数	発現症例率 (%)	検定
安全性解析対象症例		477	34	7.1	NS*
初発再発	初発	120	7	5.8	
	再発	357	27	7.6	

NS : 有意差なし

* : Fisher の正確確率検定

表 2-4-2 カルセド注射用の特定使用成績調査における再発別の安全性情報 (2)
(文献 1 を一部改変)

項目		例数	重篤な血液毒性発現例数	発現症例率 (%)	検定
安全性解析対象症例		477	284	59.5	NS*
初発再発	初発	120	62	51.7	
	再発	357	222	62.2	

NS : 有意差なし

* : Fisher の正確確率検定

表 2-5-1 カルセド注射用の特定使用成績調査における併用薬・併用療法別の安全性情報 (1)
(文献 1 を一部改変)

項目		例数	心毒性発現例数	発現症例率 (%)	検定
安全性解析対象症例		477	34	7.1	NS*
併用薬の有無	なし	24	1	4.2	
		あり	453	33	7.3
他の抗癌剤の併用有無	なし	345	28	8.1	NS*
	あり	132	6	4.5	
併用療法の有無	なし	329	27	8.2	NS*
	あり	148	7	4.7	
手術の有無	なし	471	33	7.0	NS*
	あり	6	1	16.7	
放射線療法の有無	なし	395	31	7.8	NS*
	あり	82	3	3.7	
輸血の有無	なし	401	30	7.5	NS*
	あり	76	4	5.3	

NS : 有意差なし

* : Fisher の正確確率検定

表 2-5-2 カルセド注射用の特定使用成績調査における併用薬・併用療法別の安全性情報(2)
(文献 1 を一部改変)

項目		例数	重篤な血液毒性発 現例数	発現症例率 (%)	検定
安全性解析対象症例		477	284	59.5	
併用薬の有無	なし	27	15	55.6	NS*
	あり	450	269	59.8	
G-CSF 剤の併用 有無	なし	303	148	48.8	P<0.001*
	あり	174	136	78.2	
他の抗癌剤の併 用有無	なし	394	244	61.9	P=0.026
	あり	83	40	48.2	
併用療法の有無	なし	408	246	60.3	NS*
	あり	68	37	54.4	
	不明	1	1	100.0	
手術の有無	なし	475	283	59.6	NS*
	あり	2	1	50.0	
放射線療法の有 無	なし	431	265	61.5	P=0.011*
	あり	46	19	41.3	
輸血の有無	なし	454	268	59.0	NS*
	あり	22	15	68.2	
	不明	1	1	100.0	

NS：有意差なし

*：Fisher の正確確率検定

表 2-6 カルセド注射用の特定使用成績調査における体表面積あたりの最大投与量と重篤な血液毒性発現状況 (文献 1 を一部改変)

最大投与量 (単位：mg/m ²)	併用抗癌剤なし			併用抗癌剤あり		
	例数	重篤な血 液毒性発 現例数	発現症例率 (%)	例数	重篤な血 液毒性発 現例数	発現症例率 (%)
15< ≤20	2	0	0.0	2	0	0.0
20< ≤25	10	3	30.0	5	2	40.0
25< ≤30	27	9	33.3	14	6	42.9
30< ≤35	65	34	52.3	19	9	47.4
35< ≤40	132	81	61.4	28	16	57.1
40< ≤45	110	84	76.4	11	6	54.6
45< ≤50	42	29	69.1	1	0	0.0
50< ≤55	1	1	100.0	0	0	0.0
55< ≤60	0	0	-	0	0	-
60< ≤65	0	0	-	0	0	-
65< ≤70	1	0	100.0	0	0	0.0

表 3-1-1 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）における副作用発現状況

（文献 2 を一部改変）

項目	特定使用成績調査	
解析対象症例数/登録症例数	903/953	
	発現例数（発現件数）	発現症例率（%）
副作用・感染症	760（3239）	84.2

表 3-1-2 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）における主な副作用発現状況

（文献 2 を一部改変）

発現頻度 10%以上の副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）	
		発現例数	うち重篤例数
血液およびリンパ系障害	貧血	219 (24.3)	73 (8.1)
代謝および栄養障害	食欲不振	147 (16.3)	21 (2.3)
胃腸障害	便秘	109 (12.1)	2 (0.2)
	悪心	331 (36.7)	34 (3.8)
	嘔吐	161 (17.8)	34 (3.8)
臨床検査	血中尿素増加	107 (11.8)	5 (0.6)
	リンパ球数減少	108 (12.0)	28 (3.1)
	好中球数減少	276 (30.6)	99 (11.0)
	血小板数減少	126 (14.0)	42 (4.7)
	白血球数減少	307 (34.0)	76 (8.4)

MedDRA/J version 12.0