

抗がん剤併用療法実態把握調査

総括報告書

平成 21 年 3 月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

安全部 調査分析課

略号一覧

略号	正式名称または内容
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events 有害事象共通用語規準
ID	Identification 識別番号
IRB	Institutional Review Board 治験審査委員会
LLT	Lowest Level Term MedDRA における下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term MedDRA における基本語
SOC	System Organ Class MedDRA における器官別大分類

用語一覧

用語	定義
有害事象	医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該医薬品との因果関係があるののみを指すわけではない。
副作用	有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの。
レジメン	医薬品の投与計画。本報告書においては、治療対象のがんに対する抗がん剤の用法・用量を指し、併用抗がん剤がある場合はそれらの用法・用量の組み合わせを指す。
規定薬	本調査の対象となっている各化学療法において使用される医薬品
規定外薬	規定薬以外の医薬品
調査台帳	本調査において使用した医療機関で患者を登録するための書類
共通連絡票	本調査において使用した医療機関が有害事象を報告するための書類
台帳管理者	本調査において、各医療機関の調査台帳および共通連絡票を管理する担当者
未知	有害事象、副作用が当該医薬品の添付文書の使用上の注意に記載がないこと。
既知	有害事象、副作用が当該医薬品の添付文書の使用上の注意に記載があること。

目 次

1. 調査概要.....	6
2. はじめに.....	8
3. 目的.....	9
4. 調査対象療法.....	9
5. 調査拠点医療機関.....	19
6. 方法.....	21
6.1 調査方法	
6.2 集計方法	
7. 結果・考察.....	28
〈第一レジメン群〉	
7.1 療法 1. AC 療法(乳がん)	
7.1.1 登録症例に関する集計	
7.1.2 有害事象の報告	
7.2 療法 2. パミドロン酸ナトリウム(乳がん)	
7.2.1 登録症例に関する集計	
7.2.2 有害事象の報告	
7.3 療法 3. イホスファミド・ドキシソルビシン(骨・軟部腫瘍)	
7.3.1 登録症例に関する集計	
7.3.2 有害事象の報告	
7.4 療法 5. AP 療法(子宮体がん)	
7.4.1 登録症例に関する集計	
7.4.2 有害事象の報告	
7.5 療法 6. シスプラチン(悪性骨腫瘍)	
7.5.1 登録症例に関する集計	
7.5.2 有害事象の報告	
7.6 療法 8. VAD 療法(骨髄腫)	
7.6.1 登録症例に関する集計	
7.6.2 有害事象の報告	
7.7 療法 9. フルオロウラシル(頭頸部がん)	
7.7.1 登録症例に関する集計	
7.7.2 有害事象の報告	
7.8 療法 10. プロカルバジン・ビンクリスチン(脳腫瘍)	
7.8.1 登録症例に関する集計	
7.8.2 有害事象の報告	
7.9 療法 11. フルオロウラシル・レボホリナート(大腸がん)	
7.9.1 登録症例に関する集計	

7.9.2 有害事象の報告	
〈第二レジメン群〉	
7.10 療法 7. ESHAP 療法・DHAP 療法(悪性リンパ腫)	
7.10.1 登録症例に関する集計	
7.10.2 有害事象の報告	
7.11 療法 4・12・13. イホスファミド他(小児固形腫瘍他)	
7.11.1 登録症例に関する集計	
7.11.2 有害事象の報告	
7.12 療法 14. EC 療法・CEF 療法(乳がん)	
7.12.1 登録症例に関する集計	
7.12.2 有害事象の報告	
8. 医療機関に対するアンケート調査.....	104
9. 総括.....	107
10. 参考資料.....	109

1. 調査概要

目的	抗がん剤併用療法の安全性に係る情報を医療機関から収集、分析し、抗がん剤治療の安全性を確保すること
調査対象療法	22 療法（表 4 参照） ----- ・第一レジメン群 14 療法 ・第二レジメン群 8 療法
調査実施期間	平成 17 年 4 月 1 日～平成 19 年 6 月 22 日
調査実施医療機関数	75 施設（少なくとも 1 症例を登録した医療機関数）
登録症例数	3,505 症例（調査対象薬が少なくとも一度投与された患者数）
調査方法	<u>患者の登録</u> ・担当医は、平成 17 年 4 月 1 日以降に調査対象の療法を実施するすべての患者について、台帳管理者へ連絡。 ・台帳管理者は連絡を受けた患者について、調査台帳に記入。 ・台帳管理者は調査台帳を毎月集計し、集計票を PMDA に連絡。 ・各医療機関において、各レジメン群で調査開始月を定め、開始後 9 ヶ月を患者登録期間とし、調査開始後 1 年間を目処に患者ごとに追跡。 ----- <u>有害事象発生時</u> ・重篤な有害事象が発生した場合、担当医は共通連絡票（有害事象自発報告）に記載し、台帳管理者に伝達。 ・台帳管理者はその共通連絡票に整理番号を振り、PMDA に送付すると共に調査台帳と併せて保存し、当該医薬品製造販売企業の詳細調査に備える。 ・PMDA は送付された共通連絡票の情報を当該企業に連絡。 ・当該企業の担当者は当該医療機関において詳細調査を実施し、薬事法に基づく副作用報告を PMDA に対して行う。その際、当該患者が識別できるように共通連絡票の整理番号も別途報告。
インフォームド・コンセント	本調査は「疫学研究に関する倫理指針」における既存資料等のみを用いる観察研究に該当することから、インフォームド・コンセントは不要とし、医薬品医療機器情報提供ホームページにて概要を公開。
個人情報の保護	本調査は連結可能匿名化方式で実施し、符号表は医療機関の台帳管理者が管理し、PMDA には匿名化された情報のみ報告された。
調査項目	<u>調査台帳</u> ・性別、年代、各併用療法の薬剤の用法・用量、コースの期間、継続・中止の別、特記事項等 ・平成 18 年 4 月 25 日に調査台帳を一部改訂し、各コースの投与開始日

	を記入欄として追加。
	<p>共通連絡票</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗がん剤併用療法の種類、有害事象名、発現日、報告区分※、被疑薬名、転帰、コメント等
集計方法	<ul style="list-style-type: none"> ・22 の併用療法を 13 の療法群に再分類して集計した(表 6 参照)。 ・登録患者の背景(性別、年代、併用薬、治療コース、抗がん剤投与量)および有害事象(有害事象報告施設、有害事象発現件数/例数)について集計を実施した。
結果概要	<ul style="list-style-type: none"> ・22 療法全体で、集計対象症例数は計 3,505 例、有害事象延べ 276 例、563 件(MedDRA PT ベース)のデータが収集された。 ・全療法を通して、新たな重大な有害事象は認められず、本調査結果からは、新たな安全対策の必要性はないと考えられた。

- ※ 報告区分: 1=米国がんセンター有害事象共通用語規準(CTCAE)V3.0 でグレード 4 以上の症例
 2=上記 1 以外の有害事象のうち、添付文書又は抗がん剤併用療法検討会報告書に記載のない未知の副作用(軽微なものを除く)
 3=その他、例えば CTCAE グレード 4 未満の有害事象などで、特に担当医が該当企業に対し有害事象の連絡を必要と判断したもの

2. はじめに

「がん」は、近年我が国の死亡原因の第一位を占めており、生命にかかわる重篤な疾患として認識されている。化学療法は、その治療法の一つとして重要な役割を果たしているが、抗がん剤の中には治療に有効との知見があるものの、適応等が承認されておらず使用できない場合がある。このような問題を解決するために、国内において未承認であるが、国内外において有効性及び安全性に関する根拠があるような抗がん剤に関して、その適応追加の承認申請及び審査を迅速かつ円滑に行わせることができるよう、平成16年1月に「抗がん剤併用療法に関する検討会」が厚生労働省（以下、厚労省）医政局及び医薬食品局に設置され、その有効性及び安全性に関する根拠情報を速やかに収集することとされた。

同検討会で収集された抗がん剤併用療法における有効性及び安全性に関する情報は、平成16年5月から平成17年1月にかけて、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において一定の根拠として適当であると評価され、平成17年1月に医政局及び医薬食品局の2局長通知により、製造業者等に対し、速やかに適応を取得するよう促された。

その後該当する抗がん剤については、平成17年2月または平成17年9月のいずれかで当該適応外使用に係る効能追加の承認を取得した。

このような背景から、「抗がん剤併用療法」の適応外使用における有効性・安全性については、主に海外における使用実績をもとに評価がなされ、国内臨床試験による十分な証拠が少なくことから、これらの安全対策を図るため、早い段階で医療現場での使用実態を把握し、安全性に係る情報を収集する必要があると考えられた。

このため、平成17年3月、厚労省より要請を受け、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が副作用情報の収集に係る拠点医療機関ネットワーク構築に向けたモデル事業の一環として、「抗がん剤併用療法実態把握調査」（以下、本調査）を実施することとなった。

平成17年2月に承認された併用療法（第一レジメン群 14療法）については、平成17年4月1日、また平成17年9月に承認された併用療法（第二レジメン群 8療法）については、平成17年9月1日をそれぞれ調査開始日とし、患者登録期間を9ヶ月、最短追跡期間を3ヶ月と設定した1年間の前向き調査として、がん治療に携わる国内の主要な175の医療機関に調査への参加を依頼した。

なお、実施に当たっては、日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会他関連学会等の協力を得た。

調査の途中結果は、中間集計として平成18年9月21日に医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>) に公開した。中間集計結果からは、安全対策上、問題となるような事例はなかった。

調査は最終的に平成19年6月を以って、すべての患者の追跡を終え、参加75施設より登録3505症例、有害事象延べ276例、563件（MedDRA PTベース）のデータが収集された。

3. 目的

本調査は、平成 17 年に適応外使用に係る効能効果の承認を得た併用療法について、承認後の使用実態や有害事象の報告等安全性に関する情報を医療機関から収集、分析し、安全性を確保することを目的とする。具体的には、抗がん剤治療を実施している主な医療機関より使用実態と有害事象に関する情報を入手し、「抗がん剤併用療法に関する検討会」においてまとめられた「抗がん剤報告書」における安全性に関する記載と本調査結果を比較し、報告書では示されていないような新たな安全性に関する知見等について評価し、新たな安全対策の必要性について検討する。

4. 調査対象療法

調査対象とする抗がん剤併用療法は、表 4 に示す適応外使用に係る効能追加の承認を取得した 22 療法とした。承認時期からこれらの療法は大きく二つに分類され、平成 17 年 2 月に承認された併用療法は、「第一レジメン群」とし、14 療法が該当する。また、平成 17 年 9 月に承認された併用療法は「第二レジメン群」とし、8 療法が該当する。なお、表 4 に示す適応症、用法・用量は添付文書から抜粋した。

本報告書においては、各療法で使用される表 4 に示した医薬品を「規定薬」、それ以外に併用される医薬品を「規定外薬」とする。

表 4. 調査対象療法

第一レジメン群【平成 17 年 2 月承認】

番号		
1	療法名	AC 療法(乳がん)
	医薬品	塩酸ドキソルビシン、シクロホスファミド
	適応症	乳癌
	用法・用量	塩酸ドキソルビシン： シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として 60mg(力価)/m ² (体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回静脈内投与後、20 日間休薬する。 この方法を 1 クールとし、4 クール繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価)/m ² (体表面積)以下とする。 シクロホスファミド： ドキソルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの

		<p>投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回600mg/m²(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>
2	療法名	パミドロン酸ナトリウム(乳がん)
	医薬品	パミドロン酸二ナトリウム
	適応症	乳癌の溶骨性骨転移
	用法・用量	<p>通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として90mgを4時間以上かけて、4週間間隔で点滴静脈内投与する。</p> <p>本剤の用量は90mgを超えないこと。〔腎機能が悪化するおそれがある。〕</p>
3(1)	療法名	イホスファミド単独療法(骨・軟部腫瘍)
	医薬品	イホスファミド
	適応症	悪性骨・軟部腫瘍
	用法・用量	<p>イホスファミド:</p> <p>本剤の単独投与において、成人には、1コースは、イホスファミドとして総投与量14g/m²までを点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って反復投与する。</p>
3(2)	療法名	ドキシソルビシン単独療法(骨・軟部腫瘍)
	医薬品	塩酸ドキシソルビシン
	適応症	悪性骨・軟部腫瘍
	用法・用量	<p>1日量、ドキシソルビシン塩酸塩として20mg~30mg(0.4~0.6mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。</p> <p>この方法を1クールとし、2~3クール繰り返す。</p> <p>総投与量はドキシソルビシン塩酸塩として500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。</p>
3(3)	療法名	イホスファミド及びドキシソルビシン併用療法(骨・軟部腫瘍)
	医薬品	イホスファミド、塩酸ドキシソルビシン
	適応症	悪性骨・軟部腫瘍
	用法・用量	<p>イホスファミド:</p> <p>塩酸ドキシソルビシンとの併用において、成人には、通常1コースは、イホスファミドとして1日1.5~3g/m²(体表面積)を3~5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。</p> <p>総投与量は、イホスファミドとして1コース10g/m²以下とする。</p> <p>なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>塩酸ドキシソルビシン:</p>

		イホスファミドとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量、ドキソルビシン塩酸塩として $20\sim 30\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1 日 1 回 3 日間連続で静脈内投与し、その後休薬し 3~4 週毎繰り返す。なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)以下とする。
4 (1)	療法名	イホスファミド(小児固形腫瘍)
	医薬品	イホスファミド
	適応症	小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)
	用法・用量	イホスファミド: (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして 1 日 $1.5\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積)を 3~5 日間連日点滴静注する。これを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3~4 週間ごとに反復投与する。 なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。 (2) 総投与量はイホスファミドとして 1 コース $10\text{g}/\text{m}^2$ 以下、全治療コース $80\text{g}/\text{m}^2$ 以下とする。 小児の場合、本剤投与時には、1 日 $2000\sim 3000\text{mL}/\text{m}^2$ (体表面積)の適当な輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
4 (2)	療法名	ドキソルビシン(小児固形腫瘍)
	医薬品	塩酸ドキソルビシン
	適応症	小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)
	用法・用量	(1) 1 日 $20\sim 40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)を 24 時間持続点滴 1 コース $20\sim 80\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)を 24~96 時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。1 日投与量は最大 $40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)とする。 (2) 1 日 1 回 $20\sim 40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)を静注または点滴静注 1 コース $20\sim 80\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)を投与し、繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。1 日投与量は最大 $40\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)とする。 投与に際しては、日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液により希釈する。なお、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量する。また、ドキソルビシン塩酸塩の総投与量は $500\text{mg}(\text{力価})/\text{m}^2$ (体表面積)以下とする。
4 (3)	療法名	エトポシド(小児固形腫瘍)
	医薬品	エトポシド

	適応症	小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）
	用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、エトポシドの投与量及び投与方法は、1日量 100～150mg/m ² (体表面積)を3～5日間連続点滴静注し、3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。
5	療法名	AP療法(子宮体がん)
	医薬品	塩酸ドキソルビシン、シスプラチン
	適応症	子宮体癌
	用法・用量	<p>塩酸ドキソルビシン： シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として60mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回静脈内投与し、その後休薬し3週間繰り返す。 なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。</p> <p>シスプラチン： 塩酸ドキソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は症状により適宜減量する。</p>
6	療法名	シスプラチン(悪性骨腫瘍)
	医薬品†	塩酸ドキソルビシン、シスプラチン
	適応症	悪性骨腫瘍
	用法・用量	<p>塩酸ドキソルビシン： シスプラチンとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1日量、ドキソルビシン塩酸塩として20mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回3日間連続で静脈内投与または点滴静注し、その後3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、疾患、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。</p> <p>シスプラチン： 塩酸ドキソルビシンとの併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は症状により適宜減量する。</p>

8	療法名	VAD 療法(骨髄腫)
	医薬品	硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルビシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム
	適応症	多発性骨髄腫
	用法・用量	<p>リン酸デキサメタゾンナトリウム(点滴静脈内注射):</p> <p>硫酸ビンクリスチン、塩酸ドキソルビシンとの併用において、リン酸デキサメタゾンの投与量及び投与法は、通常 1 日量リン酸デキサメタゾンを 40mg とし、21 日から 28 日を 1クールとして、第 1 日目から第 4 日目、第 9 日目から第 12 日目、第 17 日目から第 20 日目に、投与する。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は、年齢、患者の状態により適宜減ずる。</p> <p>塩酸ドキソルビシン:</p> <p>ビンクリスチン硫酸塩、リン酸デキサメタゾンナトリウムとの併用において、標準的なドキソルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量ドキソルビシン塩酸塩として 9mg(力価)/m²(体表面積)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、必要に応じて輸液に希釈して24時間持続静注する。これを4日間連続で行う。その後休薬し、3~4 週毎繰り返す方法を 1クールとする。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。またドキソルビシン塩酸塩の総投与量は 500mg(力価)/m²(体表面積)以下とする。</p> <p>硫酸ビンクリスチン:</p> <p>ドキソルビシン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとの併用において、標準的なビンクリスチン硫酸塩の投与量及び投与方法は、1 日量 0.4mg を 24 時間持続静脈注射する。これを 4 日間連続で行い、その後 17~24 日間休薬する。これを 1クールとし、投与を繰り返す。中心静脈カテーテルを留置して投与すること。</p>
9	療法名	フルオロウラシル(頭頸部がん)
	医薬品	フルオロウラシル
	適応症	頭頸部癌
	用法・用量	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして 1 日 1000 mg/m²(体表面積)までを、4~5 日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも 3 週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p>
10	療法名	プロカルバジン・ビンクリスチン(脳腫瘍)[PAV 療法]
	医薬品†	塩酸プロカルバジン、塩酸ニムスチン、硫酸ビンクリスチン
	適応症	脳腫瘍 (悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫)
	用法・用量	<p>塩酸プロカルバジン:</p> <p>プロカルバジンとして 1 日量 60~75mg/m²を 14 日間経口投与し、これを</p>

		<p>6～8週毎に繰り返す。体表面積より算出されたプロカルバジンの1日量が75mg未満の場合は、50mg(1カプセル)、75mg以上125mg未満となった場合は100mg(2カプセル)、125mg以上175mg未満となった場合は150mg(3カプセル)を1日1～3回に分割して投与する。</p> <p>塩酸ニムスチン： 塩酸ニムスチン(1回投与量 70mg/m² x 1日間、初日、静注)</p> <p>硫酸ビンクリスチン： ビンクリスチン硫酸塩として1.4mg/m²(体表面積)を、2回静脈注射する。1回目の投与の3週間後に2回目の投与を行い、6～8週を1クールとし、投与を繰り返す。 ただし、副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。</p>
11	療法名	フルオロウラシル・アイソボリン(大腸がん)
	医薬品	フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム
	適応症	結腸・直腸癌
	用法・用量	<p>(1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100 mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400 mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 600 mg/m²(体表面積)を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。</p> <p>(2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250 mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 2600 mg/m²(体表面積)を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。</p> <p>(3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして通常成人 400 mg/m²(体表面積)を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして 2400～3000mg/m²(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。</p> <p>なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。</p>

† 下線____を付した薬剤は、適応外使用に係る承認以前に当該効能を既に有していたもの。

第二レジメン群〔平成 17 年 9 月承認〕

番号		
7 (1)	療法名	ESHAP 療法(悪性リンパ腫)
	医薬品†	<u>エトポシド</u> 、 <u>コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム</u> 、 <u>シタラビン</u> 、 <u>シスプラチン</u>
	適応症	悪性リンパ腫
	用法・用量	<p>エトポシド： 40mg/m² 点滴 IV 4日間 (days 1-4)。</p> <p>コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム： 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量及び投与方法はメチルプレドニゾロンとして 250～500mg を 1 日 1 回 5 日間、緩徐に静注又は点滴静注する。これを 1 コースとして、3～4 週ごとに繰り返す</p> <p>シタラビン： 通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300～500mL とし、1 日 1～2 回3時間かけて点滴で 1～2 日間(最大 2 回)連日静脈内投与する。小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。</p> <p>シスプラチン： 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1 日量 100mg/m²(体表面積) を 1 日間持続静注し、少なくとも 20 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。または 1 日量 25mg/m²(体表面積) を 4 日間連続持続静注し、少なくとも 17 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p>
7 (2)	療法名	DHAP 療法(悪性リンパ腫)
	医薬品†	<u>デキサメタゾン</u> (経口または静注)、 <u>シスプラチン</u> 、 <u>シタラビン</u>
	適応症	悪性リンパ腫
	用法・用量	<p>デキサメタゾン(経口)： 抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)の場合：通常、成人にはデキサメタゾンとして 1 日 4～20mg(本剤 8～40錠) を 1～2 回に分割経口投与する。 ただし、1 日最大 20mg までとする。</p> <p>リン酸デキサメタゾンナトリウム(静脈内注射、点滴静脈内注射)： 通常、成人には 1 日 4～20mg を、1 日 1 回又は 2 回に分割して投与する</p>

		<p>(最大 20mg まで)。</p> <p>シスプラチン:</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1 日量 100mg/m²(体表面積) を 1 日間持続静注し、少なくとも 20 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。または 1 日量 25mg/m²(体表面積) を 4 日間連続持続静注し、少なくとも 17 日間休薬し、これを 1 クールとして投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>シタラビン:</p> <p>通常、成人には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² を 5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液に混合して 300~500mL とし、1 日 1~2 回 3 時間かけて点滴で 1~2 日間(最大 2 回)連日静脈内投与する。小児に投与する場合には、他の抗腫瘍剤と併用し、シタラビンとして 1 回 2g/m² を 12 時間毎に 3 時間かけて点滴で 3 日間連日静脈内投与する。なお、患者の年齢、末梢血及び骨髄の状態等により適宜減量する。</p>
12 (1)	療法名	シスプラチン(小児固形腫瘍)
	医薬品	シスプラチン
	適応症	小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)
	用法・用量	<p>シスプラチン:</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 60~100mg/m²(体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして 20mg/m²(体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p>
12 (2)	療法名	カルボプラチン(小児固形腫瘍)
	医薬品	カルボプラチン
	適応症	小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等)
	用法・用量	(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

		<p>イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $635\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日間点滴静注又は $400\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 2 日間点滴静注し、少なくとも 3~4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>また、1 歳未満もしくは体重 10kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>硫酸ビンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして $560\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日間点滴静注し、少なくとも 3~4 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>ただし、36 ヶ月齢以下の患児にはカルボプラチンを $18.6\text{mg}/\text{kg}$ とする。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p>
12 (3)	療法名	シスプラチン(髄芽腫)
	医薬品	シスプラチン
	適応症	髄芽腫
	用法・用量	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回投与し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして $20\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 日 1 回、5 日間連続投与し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p>
13	療法名	アクチノマイシン(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍等)
	医薬品	アクチノマイシン D
	適応症	小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)
	用法・用量	<p>(1) 1 回投与方法</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1 日 1 回 $1.25\sim 1.35\text{mg}/\text{m}^2$ (体重 30kg 以上: 1 日最大投与量 2.3mg) または $0.045\text{mg}/\text{kg}$ (体重 30kg 未満) を静注または点滴静注とする。</p> <p>(2) 分割投与方法</p>

		<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1日1回 0.015mg/kg (1日最大投与量 0.5mg) を静注または点滴静注、5日間連続投与とする。</p> <p>休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によって中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。</p> <p>年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。</p>
14 (1)	療法名	EC 療法(乳がん)
	医薬品	塩酸エピルビシン、シクロホスファミド
	適応症	乳癌
	用法・用量	<p>塩酸エピルビシン:</p> <p>シクロホスファミド水和物との併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として 100mg(力価)/m²(体表面積)を約 20mL の日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。</p> <p>シクロホスファミド:</p> <p>エピルビシン塩酸塩との併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回 600mg/m²(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>
14 (2)	療法名	CEF 療法(乳がん)
	医薬品†	シクロホスファミド、塩酸エピルビシン、フルオロウラシル
	適応症	乳癌
	用法・用量	<p>シクロホスファミド:</p> <p>エピルビシン塩酸塩、フルオロウラシルとの併用において、標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回 500mg/m²(体表面積)を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4~6クール繰り返す。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜減量する。</p> <p>塩酸エピルビシン:</p> <p>シクロホスファミド水和物、フルオロウラシルとの併用において、標準的なエピルビシン塩酸塩の投与量及び投与方法は、エピルビシン塩酸塩として 100mg(力価)/m²(体表面積)を約 20mL の日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4~6クール反復する。</p> <p>フルオロウラシル:</p>

		500mg/m ² 、3 週間隔投与、4～6 コース反復。
--	--	--

† 下線 を付した薬剤は、適応外使用に係る承認以前に当該効能を既に有していたもの。

5. 調査拠点医療機関

「特定機能病院」、「地域がん拠点病院」、「全国がん（成人病）センター協議会」のいずれかに属する医療機関計 175 施設を調査対象として選定し、調査協力依頼に向けた説明会への参加を要請した。

説明会に参加し、協力意志を示した医療機関のうち、最終的に、本調査において少なくとも 1 症例を登録した医療機関が本調査における調査拠点医療機関に相当し、その数は 75 施設であった。表 5 にその医療機関を示す。

表 5. 調査拠点医療機関

登録患者数	医療機関 (ID, 施設名)	施設数
300症例以上	053. 国立がんセンター中央病院	1
200症例以上	041. 国立がんセンター東病院 059. 慶應義塾大学病院 088. 愛知県がんセンター中央病院 152. 国立病院機構九州がんセンター	4
100症例以上	086. 静岡県立総合病院 160. 九州大学病院	2
50症例以上	009. 宮城県立がんセンター 028. 栃木県立がんセンター 031. 群馬県立がんセンター 039. 亀田総合病院 052. 青梅市立総合病院 061. 杏林大学医学部付属病院 078. 福井県済生会病院 079. 福井赤十字病院 084. 岐阜大学医学部附属病院 090. 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院 095. 名古屋市立大学病院 137. 岡山大学医学部・歯学部附属病院 141. 総合病院社会保険徳山中央病院	13
50症例未満	024. 茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院土浦協同病院 026. 筑波大学附属病院 030. 獨協医科大学病院 038. 労働者健康福祉機構千葉労災病院 042. 国保直営総合病院君津中央病院 043. 成田赤十字病院 045. 東京都立駒込病院 048. 日本赤十字社東京都支部武蔵野赤十字病院 050. 日本医科大学付属多摩永山病院 054. 順天堂大学医学部附属順天堂医院 056. 東邦大学医療センター大森病院 057. 東京医科大学病院 058. 東京慈恵会医科大学附属病院 060. 昭和大学病院 062. 帝京大学医学部附属病院 069. 横浜市立大学附属病院 073. 富山大学附属病院 077. 福井県立病院 080. 福井大学医学部附属病院 087. 浜松医科大学附属病院 093. 藤田保健衛生大学病院 097. 三重県立総合医療センター 099. 三重大学医学部附属病院 100. 大津赤十字病院 101. 滋賀県立成人病センター 102. 滋賀医科大学医学部附属病院 105. 大阪府立成人病センター 108. 市立岸和田市民病院 110. 国立病院機構大阪南医療センター 111. 高槻赤十字病院 114. 東大阪市立総合病院 118. 大阪医科大学附属病院 123. 神戸大学医学部附属病院 124. 兵庫県立成人病センター 128. 鳥取県立厚生病院 129. 鳥取大学医学部附属病院 133. 岡山済生会総合病院 134. 総合病院岡山赤十字病院 135. 財団法人倉敷中央病院 138. 広島大学病院 139. 国立病院機構呉医療センター中国がんセンター 140. 国立病院機構岩国医療センター 145. 徳島大学医学部・歯学部附属病院 146. 三豊総合病院 149. 愛媛大学医学部附属病院 151. 高知大学医学部附属病院 153. 北九州市立医療センター 158. 福岡大学病院 161. 佐賀県立病院好生館 162. 佐賀大学医学部附属病院 165. 日本赤十字社長崎原爆病院 166. 長崎大学医学部・歯学部附属病院 167. 熊本大学医学部附属病院 170. 大分大学医学部附属病院 175. 琉球大学医学部附属病院	
合計		55 75

6. 方法

6.1 調査方法

6.1.1 対象患者と登録

調査拠点医療機関においては、施設ごとに「台帳管理者」を一名置き、台帳管理者は、調査台帳および共通連絡票を管理し、また、PMDA との連絡の窓口となった。

調査対象者は、表 4 に示した本調査対象の併用療法を調査開始以後、各医療機関で任意に設定した登録期間（9 ヶ月間）内に新規に実施する全ての患者とし、台帳管理者は担当医からの連絡により、患者の個人情報を除いた情報を調査台帳等に記入し、PMDA に連絡した。

図 6 に本調査に関与する組織の関係を示した。

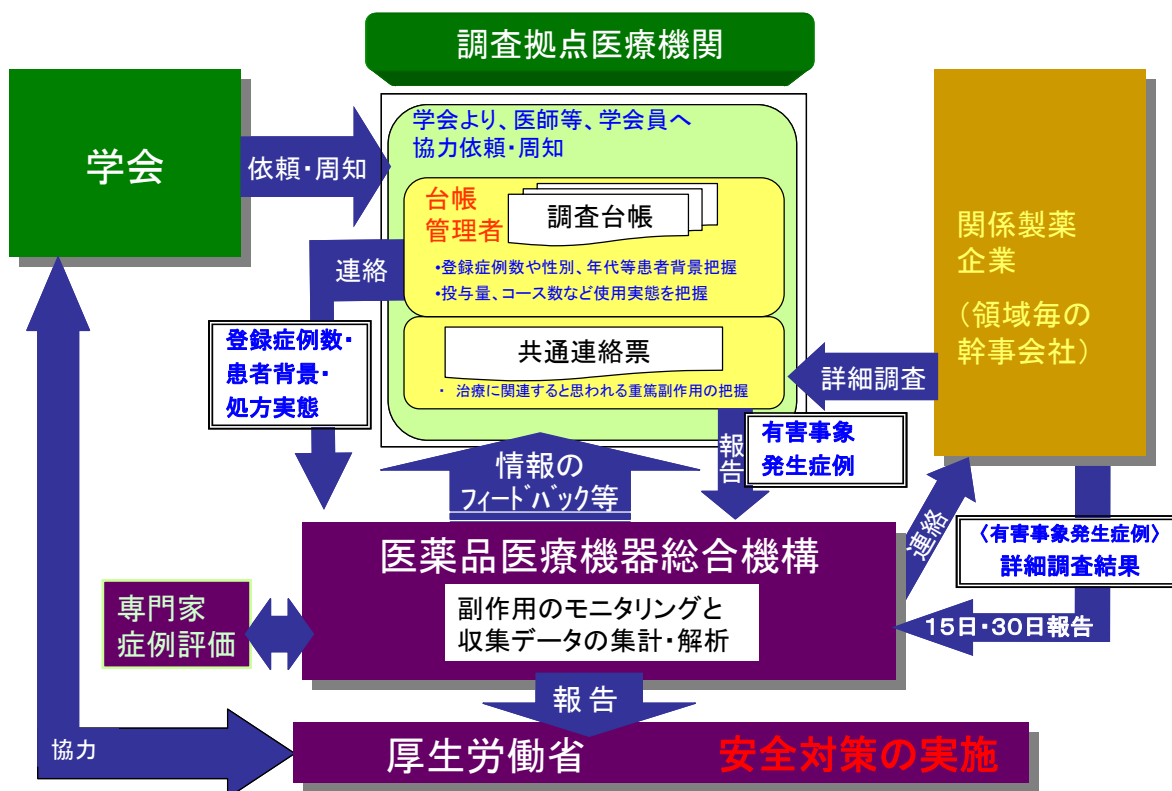


図 6. 調査に関与する組織の関係図

6.1.2 インフォームド・コンセント

本調査の実施に当たっては、通常診療行為の中で、本調査の対象となる療法を実施した患者の医薬品の使用概要及び有害事象等について、個人情報の取り扱いに注意し、診療記録（カルテ）に記載される情報の範囲で情報を収集するものであり、「疫学研究

に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)における「観察研究」の中の「人体から採取された試料を用いない場合」の「既存資料等のみを用いる観察研究」と考えられることから、インフォームド・コンセントを必要としない研究に該当すると考えた。また、医薬品医療機器情報提供ホームページにおいて本調査の目的、方法等の概要と調査実施医療機関名を公開した(平成17年9月29日)。

6.1.3 有害事象の報告

- ① 登録患者において重篤な有害事象(米国がんセンター有害事象共通用語規準(CTCAE) v3.0 の grade4 以上)が発生した場合、担当医は速やかに共通連絡票に記載し、台帳管理者に伝達する。
- ② 台帳管理者は調査台帳に登録した患者であることを確認の上、速やかに担当医の記載した共通連絡票をPMDAに送付するとともに調査台帳とあわせて保存する。
- ③ PMDAは受領した共通連絡票に基づき、当該医薬品を販売する企業に連絡する。連絡を受けた企業の担当者は、薬事法に基づく副作用報告を行うため、当該医療機関を訪問し当該有害事象に係る詳細な調査を実施する。
- ④ 調査台帳の「医療機関整理番号」と共通連絡票の「共通連絡票整理番号」は、調査台帳と共通連絡票の双方の情報から個人を特定できる可能性があるため、個人情報保護の観点からPMDAにおいて両者の番号は連結不可能とする。

6.1.4 調査台帳の取り扱い

- ① 調査台帳は台帳管理者が新規登録患者ごとに記載し、情報の追加が発生したときは適宜調査台帳を更新する。
- ② 台帳管理者は、調査台帳を毎月集計し、集計票をFAXにてPMDAに連絡する。なお、当該期間に新規登録患者がない場合も、登録患者がない旨、PMDAに連絡する。
- ③ 台帳管理者は3ヶ月ごとに新規登録患者の調査台帳について、その写しを、FAXあるいは郵送にてPMDAに送付する。
- ④ 調査台帳は調査期間終了後、PMDAに提出する。

6.1.5 共通連絡票の取り扱い

- ① 共通連絡票は、登録患者で有害事象が発生した場合に担当医が記載し、台帳管理者が管理する。
- ② 台帳管理者は、担当医の記載した共通連絡票をPMDAに連絡するとともに医療機関において保存する。

- ③ 共通連絡票は調査期間終了後に調査台帳と合わせてPMDAに提出する。

6.2 集計方法

6.2.1 集計対象症例

- 登録された患者は、コースの途中で調査対象の併用療法のうち別の療法、あるいは調査対象外の療法に切り替わった場合があるが、原則として登録時の各療法の登録症例としてすべて集計対象に含めた（ただし、調査対象の別の併用療法に切り替わった場合に、その療法の登録患者として再登録される場合もあるため、調査対象の療法間で重複していることが判明した症例は15例）。
- 調査期間よりも前に治療を開始された患者が登録されたが、PMDAにおいて登録症例と有害事象報告患者を連結不可能としたため、有害事象の報告があった場合に患者の特定ができず有害事象発現症例から除くことができないことから、集計対象に含めた。
- 療法11（大腸がん）などにおいて、規定薬の他に規定外の抗がん剤も併用したケースが多数の症例においてみられたが、すべて集計に含め、併用された抗がん剤については、別途集計した。
- 承認された用法・用量と異なる使い方をした症例が多数存在するが、医療機関によりレジメンに違いがあること、実情を把握する必要があることから、すべて集計に含めた。

6.2.2 集計除外症例

医療機関の台帳管理者より調査対象外であることを認知しており、登録を抹消してほしい旨連絡のあった計8例の症例については、すべての集計より除外した。

調査対象外となった理由は、治療開始日が調査対象期間よりも前であった症例が2例、適応症不適格症例が1例、規定の用量よりも少ない用量を投与された症例が5例であった。

6.2.3 集計時の療法再分類

療法3(1)、3(2)、3(3)は、骨・軟部腫瘍に対するイホスファミド単独、塩酸ドキシルビシン単独、またはこれらの併用療法で、計画段階ではそれぞれ独立した調査を行う予定であったが、症例登録を開始したところ、同一患者が単独療法と併用療法を繰り返している場合があったため、明確な区別がつかず、登録症例に関する集計は療法3としてまとめて実施した。有害事象については、各医療機関の担当者がどの療法を実施していたのかを判断し、療法3(1)、3(2)、3(3)を区別して報告されたので、その報

告に従い集計した。

療法 4(1)、4(2)、4(3)、12(1)、12(2)、12(3)、13 は、いずれも小児固形腫瘍に対する療法で、各療法で定められたレジメンではなく、これらの規定薬を組み合わせた様々なレジメンで施行されている症例が多かったため、全ての療法をまとめて 1 つのグループとして集計を行った。従って、1 人の患者が療法 4(1)、4(2)、4(3)、12(1)、12(2)、12(3)、13 のうち、複数の療法に登録された場合、重複は除外して 1 症例として集計した。なお、これらの療法については、調査の途中（平成 17 年 9 月 29 日）に調査台帳を 1 つにまとめたものに変更した。

療法 14(1)、14(2)は、乳がんに対する塩酸エピルビシン、シクロホスファミドの併用またはそれにフルオロウラシルを追加した併用療法で、対象となる患者の適応等患者背景は共通と考えられるため、登録症例に関する集計の一部は療法 14 としてまとめて集計を行った。また、有害事象については、共通連絡票が、療法 14(1)と 14(2)を区別して報告を求める設計ではなかったため、報告された内容がどちらの療法であるのか区別がつかず、まとめて集計した。

表 6 に再分類を示す。調査開始時は 22 療法であったが、集計時には 13 療法にまとめた。

表 6. 療法の集計用分類

療法番号	療法名	再分類
1	AC 療法	変更なし
2	パミドロン酸ナトリウム	変更なし
3	(1) イホスファミド単独療法	・登録症例に関しては、 「療法 3」としてまとめて集計
	(2) ドキソルビシン単独療法	
	(3) イホスファミド及びドキソルビシン併用療法	
5	AP 療法	変更なし
6	シスプラチン（ドキソルビシンとの併用療法のみ）	変更なし
7	(1) ESHAP	変更なし
	(2) DHAP	変更なし
8	VAD 療法	変更なし
9	フルオロウラシル	変更なし
10	プロカルバジン・ビンクリスチン	変更なし
11	フルオロウラシル・レボホリナート	変更なし
4	(1) イホスファミド	「療法 4・12・13」として まとめて集計
	(2) ドキソルビシン	
	(3) エトポシド	
12	(1) シスプラチン（小児固形腫瘍）	
	(2) カルボプラチン	
	(3) シスプラチン（髄芽腫）	
13	アクチノマイシン	
14	(1) EC 療法	・登録症例に関しては、一 部まとめて集計 ・有害事象はまとめて集計
	(2) CEF 療法	

6.2.4 登録症例に関する集計

各項目の集計は、医療機関において登録台帳に記載された情報を集計対象とした。以下に各集計における特記事項を示す。

- 登録症例数・有害事象報告数：施設名は番号に置換して示した。登録症例数、有害事象報告数の各々で施設の報告数の割合を示した。
- 併用薬：同一症例で複数の併用薬がある場合は、各医薬品について集計した。
- コース数：他の療法への切り替え、休薬期間の長短、有害事象発現あるいは死亡による中止、調査期間満了による打ち切りなど、様々な理由によってコース数は変わり得るが、詳細については検討せずに単純集計のみ行った。なお、「コース」については、調査実施計画書に明確な定義を示していなかったため、療法 11（大腸がん）などでその概念に関して、医療機関の間で認識に違いが生じた。例えば、当時国内において承認されていた療法 11 の Roswell Park 療法では、フルオロウラシル 600mg/m² とレボホリナート 500mg/m² 毎週投与を 6 回投与後 2 週休薬するが、その中の各一週間を 1 コースととる場合と、8 週間全体を 1 コースととる場合とが混在していた。
- 総コース期間：上述のように、医療機関により 1 コースの定義が異なり、また、登録台帳への記載方法も統一されていなかったが、台帳に記載された情報を基に不足している情報を算出し集計を行った。例えば、登録台帳にコース開始日および終了日の記載がある場合はその日数から総コース期間を算出し、日付の記載がなく、コース数のみ記載されている場合はコース数から総コース期間を算出し、さらに、投与開始日のみ記載がある場合は、その日から添付文書に記載されたとおりのコースを実施したものとして日数を算出した。総コース期間には、コース終了日までを含めており、投与終了後の休薬期間も含まれる。このような情報が不足しており、総コース期間を算出できない症例は、集計対象から除外した。
- 投与量の分類：第一コースの投与量について、各薬剤の添付文書に記載された標準的な用量との量的な比較を行い、低用量、標準用量、高用量の 3 段階に分類した。
- 総投与量：調査台帳に記載された各コースの投与量から算出した。ただし、投与量の単位が体表面積当たりで記載されており換算不能であったものは計算不能として集計から除いた。

6.2.5 有害事象に関する集計

有害事象名は、共通連絡票に記載された有害事象名を、国際医薬品用語集 (MedDRA) 日本語版バージョン 9.0 の下層語 (LLT) でコード化した後、基本語 (PT) で集計した。

これらの事象には、被疑薬と報告された医薬品の製造販売企業が医療機関において有害事象の詳細調査を行った結果、既知あるいは軽微などの理由により薬事法に基づく副作用報告は不要とされたものも含まれていたが、集計は医療機関より共通連絡票で報告された症例を対象とし、企業からの報告がなかった症例もすべて含めた。また、薬事法に基づく副作用報告における副作用/有害事象名が医療機関から報告された用語と異なる場合もあったが、医療機関からの報告事象名 (基本語) に従った。

併用療法の区分は、医療機関が共通連絡票の該当欄に○印を付した療法に従った。

療法ごとに、報告された有害事象の発現件数、全件数に対する割合、発現症例数を集計した。「発現件数」は、報告された有害事象名を基本語に置き換えた後の事象件数の合計であり、同一症例中に同じ有害事象が複数回報告された場合なども各有害事象を集計対象としている。「発現症例数」は、同一の症例について同一の有害事象が複数回報告されている場合、同一症例と特定できた場合には重複を除いている。従って、MedDRA の器官別大分類 (SOC) に基づいて分類された集計欄では、各有害事象の合計に対して、「事象延べ数」は一致するが、「発現症例数」は合計よりも少ない場合がある。

本調査対象療法の合計算出時にも、療法間で重複していることが明らかであった 15 症例の重複は除いた。

7. 結果・考察

表7に各療法における調査実施施設数、登録症例数、有害事象報告症例数を示す。調査実施施設は、少なくとも1症例を登録した施設の数を示す。登録症例数は療法によりばらつきがあり、300例以上登録されたのは療法1、療法2、療法9、療法11、療法14であったが、登録症例が50例に満たないのは療法5、療法6、療法7(2)であった。また、有害事象の報告は最も多いものが療法11の52例で、少ないものは療法3(2)、療法7(2)、療法10、療法2などで2~4例であった。

表7. 各療法における調査実施施設数、登録症例数、有害事象報告症例数

	調査実施施設数	登録症例数	有害事象報告症例数
合計	75 ^{*1}	3505 ^{*2}	276
療法1	30	536	18
療法2	43	434	4
療法3(1)	-	-	24
療法3(2)	-	-	2
療法3(3)	-	-	22
療法3	23	118	48
療法5	7	39	6
療法6	6	40	22
療法7(1)	24	99	23
療法7(2)	4	7	3
療法8	44	179	24
療法9	25	310	9
療法10	19	64	3
療法11	44	855	52
療法14	45	752	40
療法4・12・13	19	87	30

*1 重複を除いた本調査における調査実施施設数合計

*2 療法間における重複を除いた本調査における登録症例数合計

〈第一レジメン群〉

7.1 療法 1 AC 療法 (乳がん)

乳がんに対する AC (ドキシソルビシン/シクロホスファミド) 療法の安全性について調査を行った。本併用療法の登録症例数は 536 例、30 施設より登録があった (表 7-1-1)。医療機関 1 と 2 で登録症例の約 50%を占めた。有害事象は医療機関 5 からの報告が最も多かった。

表 7-1-1 施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録 症例数	割合 (%)	有害事象 報告症例数
1	140	26.1	3
2	121	22.6	0
3	28	5.2	3
4	28	5.2	0
5	27	5.0	7
6	23	4.3	1
7	20	3.7	0
8	15	2.8	0
9	15	2.8	3
10	14	2.6	0
11	14	2.6	0
12	11	2.1	0
13	9	1.7	0
14	9	1.7	0
15	8	1.5	0
16	8	1.5	0
17	7	1.3	0
18	6	1.1	0
19	5	0.9	0
20	5	0.9	0
21	4	0.7	0
22	4	0.7	0
23	3	0.6	0
24	3	0.6	0
25	2	0.4	0
26	2	0.4	0
27	2	0.4	1
28	1	0.2	0
29	1	0.2	0
30	1	0.2	0
計	536	100.0	18

7.1.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-1-2 に性別、年代別の登録症例を示す。性別は女性が約 97%であるが、男性で 2 症例の登録があった。平均年齢は約 53 歳、40～60 歳代が全体の 85%程度を占めた。

表 7-1-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	536	100.0%	2	0.4%	519	96.8%	15	2.8%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	6	1.1%	1	50.0%	5	1.0%	0	0.0%
30～39歳	47	8.8%	0	0.0%	47	9.1%	0	0.0%
40～49歳	133	24.8%	0	0.0%	127	24.5%	6	40.0%
50～59歳	183	34.1%	0	0.0%	178	34.3%	5	33.3%
60～69歳	135	25.2%	1	50.0%	133	25.6%	1	6.7%
70～79歳	28	5.2%	0	0.0%	26	5.0%	2	13.3%
80～89歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明	4	0.7%	0	0.0%	3	0.6%	1	6.7%
合計	536	100.0%	2	100.0%	519	100.0%	15	100.0%
平均±SD (歳)	53.4±10.39		45±24.04		53.4±10.34		53.4±11.04	
25%点 (歳)	46		37		47		45	
中央値 (歳)	54		45		54		52	
75%点 (歳)	61		54		61		56	

● 併用薬

表 7-1-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。併用がない症例がほとんどであったが、アナストロゾール、クエン酸タモキシフェンといったホルモン製剤の使用がごく少数見られた。

表 7-1-3. 併用薬

療法 1
規定薬: ドキソルビシン, シクロホスファミド

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合 (%)
なし	527	98.3%
アナストロゾール	4	0.7%
クエン酸タモキシフェン	2	0.4%
ドキシフルリジン	1	0.2%
塩酸イリノテカン	1	0.2%
エキセメスタン	1	0.2%
登録症例数	536	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-1-4 に示すように、第 4 コースまで実施したのが全体の 80%程度で、本併用療法を実施した期間の平均は 83 日間（最短 21 日間、最長 310 日間）であった。

表 7-1-4. コース数・総コース期間

コース

登録症例数	536	100.0%
-------	-----	--------

	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	1986	370.5%
第1コース(1回目)	536	100.0%
第2コース(2回目)	500	93.3%
第3コース(3回目)	461	86.0%
第4コース(4回目)	417	77.8%
第5コース(5回目)	37	6.9%
第6コース(6回目)	25	4.7%
第7コース(7回目)	5	0.9%
第8コース(8回目)	2	0.4%
第9コース(9回目)	1	0.2%
第10コース(10回目)	1	0.2%
第11コース(11回目)	1	0.2%

総コース期間

集計対象症例数	439
---------	-----

	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	83±27
中央値	84
最小～最大	21～310

● 投与量

集計が可能であったのは総症例 536 例のうち 262 例で、シクロホスファミド、ドキソルビシンともに添付文書に記載された用量(標準量)で使用されたのが全体の約 85%、両者とも標準量より少ない使用が約 12%であった(表 7-1-5)。

表 7-1-5. 投与量

標準用量 ドキソルビシン : $60\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{コース} = 240\text{mg}/\text{m}^2$
シクロホスファミド : $600\text{mg}/\text{m}^2 \times 4 \text{コース} = 2400\text{mg}/\text{m}^2$

ドキソルビシン	シクロホスファミド						計	
	低い		標準		高い		例数	%
	例数	%	例数	%	例数	%		
低い	32	12.2	-	-	-	-	32	12.2
標準	3	1.1	223	85.1	-	-	226	86.3
高い	-	-	-	-	4	1.5	4	1.5
計	35	13.4	223	85.1	4	1.5	262	100

※274 例は投与量が mg/body で記載されており、 mg/m^2 に換算できないため判定不能

7.1.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は18例、6施設より報告があった(表7-1-1)。報告された有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、発熱性好中球減少症の血液系障害、悪心、嘔吐、口内炎の胃腸障害、霰粒腫、脳虚血(表7-1-6)であり、転帰は回復、軽快または不明であった。

「抗がん剤報告書」では、AC療法(ドキシソルビシン $60\text{mg}/\text{m}^2$ +シクロホスファミド $600\text{mg}/\text{m}^2$ 、3週間隔投与×4コース)において、主な有害事象は悪心、嘔吐、脱毛、白血球減少であり、その他に認められた有害事象は、発熱性好中球減少、感染、口内炎、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着、爪の変色であると報告されている。また、治療晩期に認められる有害事象として、心不全、無月経、治療関連白血病の記載がある。

本調査で報告された有害事象は、「抗がん剤報告書」に記載されている主な有害事象と同様、血液障害、胃腸障害が多く、特に血液障害が報告された副作用の8割を占めていた。その一方で、感染、出血性膀胱炎、肝機能異常、皮膚の色素沈着、爪の変色、心不全、無月経、治療関連白血病の報告は認められなかった。心不全は、一般に総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると発現しやすいといわれているが、本調査に登録された症例の総投与量は、集計可能な症例において $40\text{mg}/\text{m}^2$ から $480\text{mg}/\text{m}^2$ の間にあり、 $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超える症例は認められなかった。

本調査で報告された霰粒腫、脳虚血は「抗がん剤報告書」に記載されていない事象であった。霰粒腫は、企業からの報告では副作用として記載されておらず、本療法実施中のイベントとして経過に霰粒腫の発症が記載されており、発現から約1ヶ月後に回復していた。企業報告においては、霰粒腫と本併用療法の因果関係について担当医からのコメントは特に記載されていなかった。また、脳虚血については、調査医療機関より有害事象として報告されたが、「基礎疾患による可能性が大きく、AC療法との因果関係は低いと思われる」との記載があり、担当医は本療法によるものとは考えていないようであった。

企業報告において、医療機関から報告された有害事象に追加して、間質性肺疾患が記載された症例があった。本併用療法中に乾性咳嗽が発現し、一週間後に胸部CTにて間質性陰影を認め、ステロイド投与により改善した。担当医は、因果関係は確実とは言い切れないが、否定もできず、また、検査未実施のため真菌以外の感染も否定しきれないと述べていた。本症例は非重篤ではあったが、ドキシソルビシンの添付文書には間質性肺疾患が記載されておらず、今後も同様の報告に注意していく必要があると考えられる。なお、シクロホスファミドについては、添付文書の重大な副作用の項において既に注意喚起がなされている。

以上より、本調査で得られた情報からは、新規の重篤な副作用は認められず、「抗がん剤報告書」に記載されているような既に知られている情報と変化はないと考えられる。従って、本療法の安全性は確保されており、新たな特段の措置は必要ないと考えられる。

表 7-1-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数
		件	%	例
臨床検査	好中球数減少	13	52.0%	11
	白血球数減少	3	12.0%	3
	ヘモグロビン減少	1	4.0%	1
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	3	12.0%	3
眼障害	霰粒腫	1	4.0%	1
胃腸障害	悪心	1	4.0%	1
	口内炎	1	4.0%	1
	嘔吐	1	4.0%	1
神経系障害	脳虚血	1	4.0%	1
計		25	100%	18*

*本療法における総発現症例数

7.2 療法2 パミドロン酸二ナトリウム（乳がん）

乳がんの溶骨性骨転移に対するパミドロン酸二ナトリウムの安全性について、調査を行った。本併用療法の登録症例数は434例、43施設より登録があった（表6-2-1）。医療機関1の登録が全体の約30%を占めた。

表 7-2-1 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象被報告患者数
1	120	27.6	0
2	28	6.5	1
3	23	5.3	0
4	18	4.1	0
5	15	3.5	0
6	15	3.5	0
7	15	3.5	0
8	13	3.0	0
9	13	3.0	0
10	13	3.0	0
11	11	2.5	0
12	10	2.3	0
13	9	2.1	0
14	9	2.1	0
15	8	1.8	1
16	8	1.8	0
17	8	1.8	1
18	7	1.6	0
19	7	1.6	0
20	7	1.6	0
21	7	1.6	0
22	6	1.4	0
23	5	1.2	0
24	5	1.2	0
25	5	1.2	1
26	5	1.2	0
27	5	1.2	0
28	5	1.2	0
29	4	0.9	0
30	4	0.9	0
31	3	0.7	0
32	3	0.7	0
33	3	0.7	0
34	3	0.7	0
35	3	0.7	0
36	2	0.5	0
37	2	0.5	0
38	2	0.5	0
39	1	0.2	0
40	1	0.2	0
41	1	0.2	0
42	1	0.2	0
43	1	0.2	0
計	434	100.0	4

7.2.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-2-2 に性別、年代別の登録症例を示す。女性が約 98%であるが、男性で 3 例の登録があった。全体の平均年齢は約 58 歳、特に 50～60 歳代が多く約 55%を占めた。

表 7-2-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	434	100.0%	3	0.7%	425	97.9%	6	1.4%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	1	0.2%	0	0.0%	1	0.2%	0	0.0%
30～39歳	32	7.4%	0	0.0%	32	7.5%	0	0.0%
40～49歳	72	16.6%	0	0.0%	72	16.9%	0	0.0%
50～59歳	132	30.4%	0	0.0%	132	31.1%	0	0.0%
60～69歳	109	25.1%	1	33.3%	107	25.2%	1	16.7%
70～79歳	74	17.1%	2	66.7%	72	16.9%	0	0.0%
80～89歳	9	2.1%	0	0.0%	7	1.6%	2	33.3%
不明	5	1.2%	0	0.0%	2	0.5%	3	50.0%
合計	434	100.0%	3	0.7%	425	97.9%	6	1.4%
平均±SD (歳)	57.9±12.05		73.7±4.51		57.7±11.91		77.3±12.42	
25%点 (歳)	50		72		50		74	
中央値 (歳)	57		74		57		84	
75%点 (歳)	67		76		67		85	

● 併用薬

表 7-2-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。併用がない症例がほとんどであったが、パクリタキセル、アナストロゾール、酒石酸ビノレルビンなどの使用が一部に見られた。

表 7-2-3. 併用薬

療法2
規定薬: パミドロン酸二ナトリウム

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	342	78.8%
パクリタキセル	24	5.5%
アナストロゾール	21	4.8%
酒石酸ビノレルビン	15	3.5%
エキセメスタン	15	3.5%
カペシタビン	13	3.0%
トラスツズマブ	13	3.0%
シクロホスファミド	6	1.4%
フルオロウラシル	6	1.4%
塩酸エピルビシン	5	1.2%
ドセタキセル水和物	4	0.9%
クエン酸タモキシフェン	4	0.9%
酢酸メドロキシprogesteron	2	0.5%
酢酸ゴナドレリン	2	0.5%
酢酸リュープロレリン	2	0.5%
クエン酸トレミフェン	2	0.5%
ジクロフェナクナトリウム	1	0.2%
酢酸ゴセレリン	1	0.2%
ゾレドロン酸水和物	1	0.2%
ドキシフルリジン	1	0.2%
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合	1	0.2%
塩酸ドキシソルビシン	1	0.2%
登録症例数	434	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-2-4 に示すように、第 4 コースまで実施したのが全体の 70%程度で、10 コース以上実施した症例も 20%程度あり、最長で第 19 コースまで実施していた。本併用療法を実施した期間の平均は 179 日間（最短 28 日間、最長 547 日間）であった。他の化学療法よりも比較的長期に渡り使用されることが多いようであった。

表 7-2-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	434	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	2570	592.2%
第1コース(1回目)	434	100.0%
第2コース(2回目)	380	87.6%
第3コース(3回目)	346	79.7%
第4コース(4回目)	300	69.1%
第5コース(5回目)	249	57.4%
第6コース(6回目)	214	49.3%
第7コース(7回目)	173	39.9%
第8コース(8回目)	143	32.9%
第9コース(9回目)	115	26.5%
第10コース(10回目)	83	19.1%
第11コース(11回目)	60	13.8%
第12コース(12回目)	38	8.8%
第13コース(13回目)	13	3.0%
第14コース(14回目)	7	1.6%
第15コース(15回目)	4	0.9%
第16コース(16回目)	4	0.9%
第17コース(17回目)	3	0.7%
第18コース(18回目)	3	0.7%
第19コース(19回目)	1	0.2%

総コース期間	
集計対象症例数	288
総コース期間(日)	
平均値±標準偏差	179±114
中央値	175
最小～最大	28～547

● 投与量

パミドロン酸二ナトリウムの添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項には「乳がんの溶骨性骨転移の患者に本剤を投与する場合、本剤の用量は90mgを超えないこと」との記載があるが、本調査においては、表7-2-5に示すとおり、標準量で使用されたのが全体の97%、低用量が3%で、標準量を超えた症例はなかった。

表 7-2-5. 投与量

標準用量 パミドロン酸二ナトリウム：90mg×12コースの場合＝1080mg
90mg×24コースの場合＝2160mg

パミドロン酸 二ナトリウム	低い		標準		高い		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	13	3.0	421	97.0	-	-	434	100

7.2.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は4例、4施設より報告があった(表7-2-1)。報告された有害事象は、呼吸不全、好中球数減少、高カリウム血症、状態悪化、発熱が各1件であった(表7-2-6)。転帰は回復または不明であった。

「抗がん剤報告書」では、それまでに報告された臨床試験の結果より、パミドロン酸二ナトリウム(90mg、4週間隔投与)において認められる主な有害事象は、発熱、骨痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、悪心、貧血、血小板減少、腎障害、低カルシウム血症であり、また、長期投与に起因すると考えられる重篤な有害事象は報告されていないが、腎機能の変動等に十分に注意し、長期投与の安全性についての情報を収集する必要があると考えられると記載されている。また、本剤の承認時に、「低カルシウム血症、腎機能障害、血小板減少の副作用発現を重点項目として調査を実施すること。また、2年を越えて継続投与した際の安全性情報について、収集をはかること。」が指示されている。

本調査で報告された有害事象のうち、「抗がん剤報告書」に記載された主な有害事象に該当するのは発熱のみであり、承認時に指示された重点項目を含めその他の有害事象は報告されなかった。また、本併用療法において、1年以上投与が継続された症例は6例あり、最長期間は547日間であった。企業報告のあった有害事象発現症例について、投与期間を調べたところ、これらの長期投与の症例は含まれていないようであった。つまり、長期投与症例において、有害事象は報告されなかったようであった。

本調査で報告された、呼吸不全、好中球数減少、高カリウム血症、状態悪化については、「抗がん剤報告書」に記載されていない事象であった。状態悪化と呼吸不全は同一症例で転帰死亡であり、共通連絡票には高度進行乳がんとのコメントがあった。企業報告では副作用名は乳がんと貧血と記載されており、担当医は、貧血は骨転移による造血障害と考え

られ、また、初診時よりがんが進行していたことから、乳がんの悪化により死亡したと考えるのが適当であると述べていた。つまり、いずれの有害事象・副作用とも原疾患の悪化によるもので本剤による副作用とは考えていなかった。この症例は、併用療法2の他に、併用療法14 EC療法/CEF療法が施行されていた。

高カリウム血症の症例は、企業報告によると、本剤を3回投与後腎不全を生じ次第に悪化して死亡したと記載されていた。担当医は、高齢による腎機能低下に本剤の使用が加わったためと考え、関連があると述べていた。パミドロン酸二ナトリウムの添付文書には、「重大な副作用」の項に「急性腎不全」、「その他の副作用」の項に「高カリウム血症」が既に記載され、注意喚起がなされているため、特段の対応は必要ないと考えられる。

好中球数減少についても、既にパミドロン酸二ナトリウムの添付文書に記載されている。

以上より、本調査で得られた有害事象は「抗がん剤報告書」に記載されているような既に知られている事象、もしくは、報告書に記載はないものの規定薬の添付文書に既に記載され、注意喚起がなされている事象であり、新たな安全対策の必要はないと考えられる。

表 7-2-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数
		件	%	例
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	1	20.0%	1
臨床検査	好中球数減少	1	20.0%	1
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1	20.0%	1
全身障害および投与局所様態	状態悪化	1	20.0%	1
	発熱	1	20.0%	1
計		5	100.0%	4*

*本療法における総発現症例数

7.3 療法3 イホスファミド・ドキシソルビシン (骨・軟部腫瘍)

療法3では、悪性骨・軟部腫瘍に対する(1)イホスファミド単独療法、(2)ドキシソルビシン単独療法、(3)イホスファミド・ドキシソルビシン併用療法の安全性について調査を行った。これら3療法の合計登録症例数は118例、23施設より登録があった(表7-3-1)。

表7-3-1 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象被報告患者数
1	16	13.6	11
2	11	9.3	0
3	10	8.5	0
4	10	8.5	8
5	8	6.8	4
6	7	5.9	0
7	7	5.9	0
8	7	5.9	6
9	6	5.1	8
10	5	4.2	1
11	4	3.4	1
12	4	3.4	1
13	4	3.4	0
14	4	3.4	0
15	3	2.5	0
16	2	1.7	0
17	2	1.7	4
18	2	1.7	2
19	2	1.7	0
20	1	0.8	0
21	1	0.8	0
22	1	0.8	2
23	1	0.8	0
計	118	100.0	48

7.3.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-3-2 に性別、年代別の登録症例を示す。男女の割合はほぼ半分で、平均年齢は男女とも約 40 歳と比較的若く、年代は 10 歳代から 60 歳代に幅広く分布していた。70 歳代以上の登録はほとんど認められなかった。

表 7-3-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	118	100.0%	61	51.7%	53	44.9%	4	3.4%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	19	16.1%	9	14.8%	9	17.0%	1	25.0%
20～29歳	24	20.3%	10	16.4%	12	22.6%	2	50.0%
30～39歳	20	16.9%	11	18.0%	8	15.1%	1	25.0%
40～49歳	11	9.3%	8	13.1%	3	5.7%	0	0.0%
50～59歳	21	17.8%	10	16.4%	11	20.8%	0	0.0%
60～69歳	18	15.3%	11	18.0%	7	13.2%	0	0.0%
70～79歳	5	4.2%	2	3.3%	3	5.7%	0	0.0%
80～89歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計	118	100.0%	61	100.0%	53	100.0%	4	100.0%
平均±SD (歳)	39.8±18.17		41.0±17.47		39.6±19.13		25.25±10.53	
25%点 (歳)	23		28		23		20	
中央値 (歳)	37		41		36		26	
75%点 (歳)	56		56		56		31	

● 併用薬

表 7-3-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。併用がない症例が薬 65%であったが、併用薬の中では塩酸ピラルビシンが最も多く約 20%を占め、エトポシド、ダカルバジンの併用も 10%程度認められた。また、イホスファミドによる出血性膀胱炎の発現予防のため、メスナの投与をするよう添付文書に記載されているが、併用の記載があったのは 10%のみであった。

表 7-3-3. 併用薬

療法3

3(1) 規定薬:イホスファミド(単独)

3(2) 規定薬:ドキソルビシン(単独)

3(3) 規定薬:イホスファミド,ドキソルビシン(併用)

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	77	65.3%
塩酸ピラルビシン	23	19.5%
エトポシド	15	12.7%
メスナ	12	10.2%
ダカルバジン	12	10.2%
フィルグラスチム	8	6.8%
シスプラチン	6	5.1%
硫酸ビンクリスチン	3	2.5%
メトトレキサート	2	1.7%
シクロホスファミド	2	1.7%
カルボプラチン	2	1.7%
レノグラスチム	1	0.8%
アクチノマイシンD	1	0.8%
登録症例数	118	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-3-4 に示すように、第 2 コースまで実施したのが全体の 80%程度で、第 4 コースまで実施したのは全体の 30%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は 116 日間(最短 29 日間、最長 714 日間)であった。714 日間は全併用療法を通して最も長い治療期間で、調査開始日(平成 17 年 4 月 1 日)より以前に投与を開始した症例であった。

表 7-3-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	118	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	357	302.5%
第1コース(1回目)	118	100.0%
第2コース(2回目)	93	78.8%
第3コース(3回目)	65	55.1%
第4コース(4回目)	38	32.2%
第5コース(5回目)	22	18.6%
第6コース(6回目)	8	6.8%
第7コース(7回目)	5	4.2%
第8コース(8回目)	3	2.5%
第9コース(9回目)	2	1.7%
第10コース(10回目)	1	0.8%
第11コース(11回目)	1	0.8%
第12コース(12回目)	1	0.8%

総コース期間	
集計対象症例数	72
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	116±114
中央値	87
最小～最大	29～714

● 投与量

イホスファミド、ドキソルビシンとも標準もしくは低用量で使用された症例が多く、高用量の症例はほとんど認められなかった(表7-3-5)。

表7-3-5. 投与量

療法3(1)

標準用量 イホスファミド：総投与量14g/m²/1コース

	低い		標準		高い	
	例数	%	例数	%	例数	%
イホスファミド	1	1.6	57	91.9	4	6.5

療法3(2)

標準用量 ドキソルビシン塩酸塩：20mg~30mg/日×3日×2~3コース

	低い		標準		高い	
	例数	%	例数	%	例数	%
ドキソルビシン	2	66.7	1	33.3	-	-

療法3(3)

標準用量 イホスファミド：1.5~3.0g/m²/日×(3~5日)×コース数=4.5~15.0g/m²×コース数
 ドキソルビシン塩酸塩：20~30mg/m²/日×3日×コース数=60~90mg/m²×コース数

イホスファミド	ドキソルビシン						計	
	低い		標準		高い			
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
低い	6	12.0	-	-	-	-	6	12.0
標準	11	22.0	30	60.0	1	2.0	42	84.0
高い	1	2.0	1	2.0	-	-	2	4.0
計	18	36.0	31	62.0	1	2.0	50	100

※3例は投与量がmg/bodyで記載されており、mg/m²に換算できないため判定不能

7.3.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は併用療法3(1)～(3)を合わせて48例、11施設より報告があった(表7-3-1)。報告された有害事象について(1)～(3)を分けて表7-3-6に示す。

療法3(1)イホスファミド単独療法は、白血球減少症、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、悪心、嘔吐で、ほとんどが血液系障害であり、そのうち白血球減少症、白血球数減少が全件数の約80%を占めていた。転帰は回復、軽快、不明および未回復であった。未回復の症例が数例あったが、企業報告ではいずれも回復、軽快となっていた。療法3(2)ドキソルビシン単独療法は、白血球数減少、好中球数減少が各1件報告され、転帰は軽快または不明であった。療法3(3)イホスファミド・ドキソルビシン併用療法は、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、骨髄機能不全、意識レベルの低下、関節腫脹、発疹が報告され、白血球数減少と好中球数減少が各々約40%を占めた。転帰は回復、軽快、不明、また、未回復が1例あったが、この症例も企業報告では回復となっていた。

「抗がん剤報告書」では、イホスファミドの主な有害事象として、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器系障害、出血性膀胱炎・排尿障害等の泌尿器系障害、白血球減少が挙げられ、その他、中枢神経障害や腎障害等が見られると記載されている。また、出血性膀胱炎は、イホスファミドの代謝産物であるacroleinなどにより引き起こされるが、メスナ投与により抑制可能とされている。また、ドキソルビシンでは白血球減少、血小板減少等の血液系障害が主な有害事象として記載されている。

療法3(1)～(3)の調査において報告された有害事象は、関節腫脹と発疹を除き、「抗がん剤報告書」に記載された有害事象に該当した。療法3(3)で報告された関節腫脹は、企業の詳細調査によると、担当医より、腫脹は皮疹の随伴症状で非重篤であったと判断された。

また、療法3(3)で報告された意識レベルの低下はドキソルビシンの添付文書に記載のない未知の事象であった。この症例は、2コース目投与終了の翌日に強直性痙攣、意識消失発作がみられ、その後回復しており、担当医は、イホスファミド脳症^註が疑われ、意識障害の程度は非重篤であったと述べていた。(注：医療機関からの報告において、有害事象名が「意識障害」であったため、「意識レベルの低下」にコーディングされた。)従って、ドキソルビシンによるものとは考えていなかったと思われた。

また、本調査において、イホスファミドによる出血性膀胱炎の報告はなかった。メスナの投与状況は、企業の詳細調査により報告された情報では、療法3(1)イホスファミド単独療法で17例、療法3(3)イホスファミド・ドキソルビシン併用療法で13例であった。医療機関より提出された登録台帳にメスナの併用が記載されていたのは(1)と(3)合わせて12例のみであったが、企業が詳細調査を実施した有害事象報告症例では(1)と(3)合わせて30例で併用されていたことから、実際は多くの症例で併用されていたと推測される。

以上より、本調査で得られた情報からは、新規の重篤な副作用は認められず、本併用療法の安全性については、「抗がん剤報告書」に記載されているような既に知られている情報と変化はないと考えられる。従って、本療法の安全性は確保されており、新たな特段の措

置は必要ないと考えられる。

表 7-3-6. 有害事象一覧

療法3(1)

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	2	4.3%	2
臨床検査	白血球数減少	36	76.6%	23
	好中球数減少	6	12.8%	3
	血小板数減少	1	2.1%	1
胃腸障害	悪心	1	2.1%	1
	嘔吐	1	2.1%	1
計		47	100.0%	24*

*本療法における総発現症例数

療法3(2)

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	白血球数減少	1	50.0%	1
	好中球数減少	1	50.0%	1
計		2	100.0%	2*

*本療法における総発現症例数

療法3(3)

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数
		件	%	例
臨床検査	白血球数減少	26	38.8%	16
	好中球数減少	25	37.3%	11
	血小板数減少	2	3.0%	2
	ヘモグロビン減少	1	1.5%	1
血液およびリンパ系障害	骨髓機能不全	10	14.9%	3
神経系障害	意識レベルの低下	1	1.5%	1
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	1	1.5%	1
皮膚および皮下組織障害	発疹	1	1.5%	1
計		67	100.0%	22*

*本療法における総発現症例数

7.4 療法5 AP療法（子宮体がん）

子宮体がんに対するAP療法の安全性について、調査を行った。本併用療法の登録症例数は39例、7施設より登録があった（表7-4-1）。医療機関1と2からの登録が約85%であった。登録数としては39例と他の調査対象療法と比較して少なかった。

表7-4-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	17	43.6	3
2	16	41.0	3
3	2	5.1	0
4	1	2.6	0
5	1	2.6	0
6	1	2.6	0
7	1	2.6	0
計	39	100.0	6

7.4.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表7-4-2に性別、年代別の登録症例を示す。当然ながらすべて女性の登録で、平均年齢は約57歳、50歳代が53.8%と過半数を占め、続いて60歳代（23.1%）、40歳代（12.8%）の登録が多かった。

表7-4-2. 性別・年代

	女	
	登録数	割合
性別	39	100.0%
0～9歳	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%
20～29歳	0	0.0%
30～39歳	1	2.6%
40～49歳	5	12.8%
50～59歳	21	53.8%
60～69歳	9	23.1%
70～79歳	2	5.1%
80～89歳	1	2.6%
不明	0	0.0%
合計	39	100.0%
平均±SD（歳）	56.7±8.50	
25%点（歳）	52	
中央値（歳）	57	
75%点（歳）	60	

● 併用薬

表7-4-3に規定薬以外に併用された医薬品を示す。登録症例39例中、36例は併用がなく、シクロホスファミドの使用が2例、イホスファミドの使用が1例であった。「抗がん剤報告書」によると、国内においては、AP療法にシクロホスファミドを追加したCAP療法が広く行われていると記載されているが、今回の調査においては、ほとんどがAP療法として実施された症例であった。実際にAP療法とCAP療法のどちらが多く採用されているのかは、今回の調査では推測することはできなかった。

表7-4-3. 併用薬

療法5
規定薬:ドキシソルビシン, シスプラチン

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	36	92.3%
シクロホスファミド	2	5.1%
イホスファミド	1	2.6%
登録症例数	39	100.0%

● コース数・総コース期間

第3コースまで実施したのが全体の70%程度で、第6コースまで実施したのは全体の30%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は114日間（最短21日間、最長252日間）であった（表7-4-4）。

表7-4-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	39	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	157	402.6%
第1コース(1回目)	39	100.0%
第2コース(2回目)	31	79.5%
第3コース(3回目)	28	71.8%
第4コース(4回目)	25	64.1%
第5コース(5回目)	18	46.2%
第6コース(6回目)	11	28.2%
第7コース(7回目)	3	7.7%
第8コース(8回目)	2	5.1%

総コース期間	
集計対象症例数	31
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	114±57
中央値	112
最小～最大	21～252

● 投与量

シスプラチン、ドキソルビシンとも標準の投与量で使用されたのが全体の約80%であったが、ドキソルビシンを減量して使用している症例が約15%見られた（表7-4-5）。

表7-4-5. 投与量

標準用量 ドキソルビシン：60mg/m²×コース数
シスプラチン：50mg/m²×コース数

ドキソルビシン	シスプラチン						計	
	低い		標準		高い			
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
低い	1	2.6	4	10.3	1	2.6	6	15.3
標準	1	2.6	32	82.1	-	-	33	84.7
高い	-	-	-	-	-	-	-	-
計	2	5.1	36	92.3	1	2.6	39	100

7.4.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は6例、2施設より報告があった（表7-4-1）。報告された有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、発熱性好中球減少症、血小板減少症、ヘモグロビン減少、下痢であった（表7-4-6）。また、転帰は回復または不明であった。

「抗がん剤報告書」では、骨髄抑制、悪心、嘔吐が主な副作用であると記載されており、本調査で報告された有害事象も下痢以外は血液系障害であり、報告書の主な副作用と共通の事象であった。また、血液系障害、下痢はドキソルビシン、シスプラチンの添付文書にも記載され、注意喚起されている。

本調査は登録症例数が少なく規模は小さいが、少なくとも本調査で得られた情報からは、新規の重篤な副作用は認められず、AP療法の安全性については、「抗がん剤報告書」に記載されているような既に知られている情報と変化はないと考えられる。今後も新規の副作用について注視は必要であるものの、現時点では新たな安全対策の必要性はないと考えられる。

表 7-4-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数
		件	%	例
臨床検査	白血球数減少	1	12.5%	1
	好中球数減少	3	37.5%	3
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	1	12.5%	1
	血小板減少症	1	12.5%	1
	ヘモグロビン減少	1	12.5%	1
胃腸障害	下痢	1	12.5%	1
計		8	100%	6*

*本療法における総発現症例数

7.5 療法6 シスプラチン（悪性骨腫瘍）

悪性骨腫瘍に対するシスプラチン・ドキソルビシン併用療法の安全性について、調査を行った。本併用療法の登録症例数は40例、6施設より登録があった（表7-5-1）。医療機関1からの登録が全体の約70%を占め、合計登録症例数が40例と他の調査対象療法と比較して少なかった。

表 7-5-1 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	27	67.5	16
2	6	15.0	5
3	3	7.5	0
4	2	5.0	0
5	1	2.5	1
6	1	2.5	0
計	40	100.0	22

7.5.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表7-5-2に性別、年代別の登録症例を示す。性別は、男性が約63%、女性が35%で男性の登録がやや多かった。平均年齢は男性約35歳、女性約39歳で女性の方がやや高く、年代分布は男性では10歳代(35%)、30歳代(20%)が多く、女性では10歳代(35.7%)、50歳代(35.7%)が多かった。

表 7-5-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	40	100.0%	25	62.5%	14	35.0%	1	2.5%
0～9歳	1	2.5%	1	4.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	14	35.0%	8	32.0%	5	35.7%	1	100.0%
20～29歳	2	5.0%	1	4.0%	1	7.1%	0	0.0%
30～39歳	8	20.0%	7	28.0%	1	7.1%	0	0.0%
40～49歳	2	5.0%	2	8.0%	0	0.0%	0	0.0%
50～59歳	6	15.0%	1	4.0%	5	35.7%	0	0.0%
60～69歳	4	10.0%	2	8.0%	2	14.3%	0	0.0%
70～79歳	3	7.5%	3	12.0%	0	0.0%	0	0.0%
80～89歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計	40	100.0%	25	100.0%	14	100.0%	1	100.0%
平均±SD（歳）	36.0±20.84		35.2±20.73		38.9±21.32		12	
25%点（歳）	16		16		16		-	
中央値（歳）	35		34		46		-	
75%点（歳）	56		47		57		-	

● 併用薬

表 7-5-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。登録症例 40 例中、併用薬がない症例が 85%とほとんどであるが、メトトレキサート、イホスファミド、塩酸ピラルビシン、塩酸ビンクリスチン、エトポシドの使用が 1～4 例認められた。

表 7-5-3. 併用薬

療法6
規定薬:ドキシソルビシン, シスプラチン

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	34	85.0%
メトトレキサート	4	10.0%
イホスファミド	3	7.5%
塩酸ピラルビシン	3	7.5%
硫酸ビンクリスチン	3	7.5%
エトポシド	1	2.5%
登録症例数	40	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-5-4 に示すように、第 2 コースまで実施したのが全体の 80%程度で、第 4 コースまで実施したのは全体の 35%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は 116 日間（最短 21 日間、最長 327 日間）であった。

表 7-5-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	40	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	120	300.0%
第1コース(1回目)	40	100.0%
第2コース(2回目)	32	80.0%
第3コース(3回目)	26	65.0%
第4コース(4回目)	14	35.0%
第5コース(5回目)	7	17.5%
第6コース(6回目)	1	2.5%
総コース期間		
集計対象症例数	38	
	総コース期間(日)	
平均値±標準偏差	116±90	
中央値	100	
最小～最大	21～327	

● 投与量

ドキシソルビシンは標準量、シスプラチンは標準より高い用量で使用している場合が最も多く約 44%を占めた。続いてドキシソルビシンは標準量でシスプラチンは低用量、または標準量が多かった。

表 7-5-5. 投与量

標準用量 シスプラチン : $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 1 \text{日} \times \text{コース数}$
 ドキシソルビシン : $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 3 \text{日} \times \text{コース数}$

シスプラチン	ドキシソルビシン						計	
	低い		標準		高い		例数	%
	例数	%	例数	%	例数	%		
低い	2	5.6	9	25.0	-	-	11	30.6
標準	-	-	7	19.4	-	-	7	19.4
高い	1	2.8	16	44.4	1	2.8	18	50.0
計	3	8.4	32	88.8	1	2.8	36	100

※4例は投与量が mg/body で記載されており、 mg/m^2 に換算できないため判定不能

7.5.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は22例、3施設より報告があった(表7-5-1)。報告された有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、血液障害と肝障害であった(表7-5-6)。好中球数減少の報告が最も多く、約53%と過半数を占めた。これらの事象は全て既知であり、また転帰は回復、軽快または不明であった。

「抗がん剤報告書」では、有害事象として神経毒性、消化器症状、骨髄抑制、粘膜障害、感染、脱毛、腎機能障害、心毒性等が記載されており、本調査における血液障害は骨髄抑制と共通の事象であった。しかし、本調査では神経毒性、消化器症状、粘膜障害等の報告はなかった。また、登録症例の集計では、シスプラチンの投与量が承認用量よりも高い症例が50%あったが、企業より有害事象が報告された症例において、投与量を確認したところ、高用量での使用が明らかに有害事象に寄与していると考えられるような症例は見当たらなかった。

本調査は登録症例数が少なく規模は小さいが、少なくとも本調査で得られた情報からは、新たな重篤な副作用は認められず、本併用療法の安全性については、「抗がん剤報告書」に記載されているような既に知られている情報と変化はないと考えられる。今後も新規の副作用について注視は必要であるものの、現時点では新たな安全対策の必要性はないと考えられる。

表7-5-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	好中球数減少	37	52.9%	19
	白血球数減少	21	30.0%	13
	ヘモグロビン減少	5	7.1%	3
	血小板数減少	5	7.1%	3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.4%	1
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.4%	1
計		70	100%	22*

*本療法における総発現症例数

7.6 療法8 VAD療法（骨髄腫）

骨髄腫に対するVAD療法（ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン）の安全性について、調査を行った。登録症例数は179例、44施設より登録があった（表7-6-1）。

表7-6-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	14	7.8	15
2	12	6.7	0
3	12	6.7	0
4	10	5.6	1
5	9	5.0	0
6	9	5.0	0
7	8	4.5	2
8	7	3.9	0
9	7	3.9	0
10	6	3.4	5
11	5	2.8	0
12	5	2.8	0
13	4	2.2	0
14	4	2.2	0
15	4	2.2	0
16	4	2.2	0
17	4	2.2	0
18	4	2.2	0
19	3	1.7	0
20	3	1.7	0
21	3	1.7	0
22	3	1.7	0
23	3	1.7	0
24	3	1.7	0
25	3	1.7	0
26	3	1.7	0
27	3	1.7	0
28	3	1.7	0
29	2	1.1	0
30	2	1.1	0
31	2	1.1	0
32	2	1.1	0
33	2	1.1	0
34	1	0.6	0
35	1	0.6	1
36	1	0.6	0
37	1	0.6	0
38	1	0.6	0
39	1	0.6	0
40	1	0.6	0
41	1	0.6	0
42	1	0.6	0
43	1	0.6	0
44	1	0.6	0
計	179	100.0	24

7.6.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-6-2 に性別、年代別の登録症例を示す。男女の割合はほぼ半分で、平均年齢も男女それぞれ 62 歳と 63 歳でほぼ同じであった。男性は 50 歳代～60 歳代が 75%を占め、女性は 60 歳代が約 50%、50 歳代、70 歳代が約 20%を占めた。

表 7-6-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	179	100.0%	100	55.9%	76	42.5%	3	1.7%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
30～39歳	1	0.6%	0	0.0%	1	1.3%	0	0.0%
40～49歳	14	7.8%	8	8.0%	6	7.9%	0	0.0%
50～59歳	49	27.4%	33	33.0%	15	19.7%	1	33.3%
60～69歳	78	43.6%	42	42.0%	36	47.4%	0	0.0%
70～79歳	32	17.9%	15	15.0%	16	21.1%	1	33.3%
80～89歳	4	2.2%	2	2.0%	2	2.6%	0	0.0%
不明	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%	1	33.3%
合計	179	100.0%	100	100.0%	76	100.0%	3	100.0%
平均±SD（歳）	62.4±8.83		62.1±8.76		62.7±9.00		63.5±9.19	
25%点（歳）	57		56		59		60	
中央値（歳）	63		62		63		64	
75%点（歳）	68		68		68		67	

● 併用薬

表 7-6-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。登録症例 179 例中、併用薬がない症例が 92%とほとんどであるが、他の抗がん剤が併用されたのは、シクロホスファミドが 8 例、塩酸エピルビシンが 3 例、サリドマイドが 1 例であった。

表 7-6-3. 併用薬

療法8

規定薬：デキサメタゾン、ドキシソルビシン、ビンクリスチン

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	165	92.2%
シクロホスファミド	8	4.5%
塩酸エピルビシン	3	1.7%
プレドニゾン	2	1.1%
コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム	1	0.6%
フィルグラスチム	1	0.6%
メルファラン	1	0.6%
インターフェロン アルファ	1	0.6%
サリドマイド	1	0.6%
登録症例数	179	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-6-4 に示すように、第 2 コースまで実施したのが全体の 70%程度で、第 4 コースまで実施したのは全体の 10%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は 69 日間（最短 28 日間、最長 303 日間）であった。

表 7-6-4. コース数・総コース期間

コース

登録症例数	179	100.0%
-------	-----	--------

	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	415	231.8%
第1コース(1回目)	179	100.0%
第2コース(2回目)	129	72.1%
第3コース(3回目)	83	46.4%
第4コース(4回目)	20	11.2%
第5コース(5回目)	3	1.7%
第6コース(6回目)	1	0.6%

総コース期間

集計対象症例数	76
---------	----

	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	69±47
中央値	64
最小～最大	28～303

● 投与量

集計可能であった症例は総症例 179 例のうち 114 例で、このうちデキサメタゾンは全て

低用量で使用されており、ビンクリスチン、ドキソルビシンが標準量で使用された症例が約50%を占め、ビンクリスチンが標準量、ドキソルビシンが高用量で使用された症例が約20%を占めた（表7-6-5）。

表7-6-5. 投与量

標準用量 ビンクリスチン：0.4mg/m²/日×4日×（3～4コース）＝4.8～6.4mg/m²
 ドキソルビシン：10mg/m²/日×4日×（3～4コース）＝120～160mg/m²
 デキサメタゾン：40mg/日×4日×（3～4コース）＝480～640mg/body

ビンクリスチン	ドキソルビシン	デキサメタゾン	例数	%
低い	低い	低い	11	9.6
	高い	低い	1	0.9
標準	低い	低い	7	6.1
	標準	低い	60	52.6
	高い	低い	27	23.7
高い	高い	低い	8	7.0
計			114	100

※65例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量の単位に換算できないため判定不能

7.6.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は24例、5施設より報告があった（表7-6-1）。報告された有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、顆粒球数減少、血中カルシウム減少、好中球減少性感染、高尿酸血症、大腸穿孔、微小血管症であった（表7-6-6）。

「抗がん剤報告書」では、主な有害事象は、骨髄抑制、感染症、嘔気・嘔吐、脱毛、肝障害、腎障害、心障害、神経障害等であり、特に感染症の合併には注意を要すると記載されている。

本調査において報告された有害事象は、骨髄抑制が大半を占め、転帰は、回復、軽快または不明であった。感染症の合併は1例に認められ、好中球数減少性感染の症例で、転帰は死亡であった。企業報告によると、VAD療法施行中に好中球減少症を生じ、血液培養よりMRSAが検出され、その後肺炎が確認され、最終的に肺炎と腎障害により死亡に至った症例であった。担当医は、肺炎については、高齢、他の合併疾患による全身状態の悪化、および化学療法による低γグロブリン血症をベースに感染を生じたと考えており、また、腎障害はファンギソンが原因と考えていた。

今回の調査では、「抗がん剤報告書」に記載されている肝障害、腎障害、心障害、神経障害等は認められなかった。また、登録症例の集計では、ドキソルビシンの投与量が承認用量よりも高い症例が約24%あったが、心障害の報告はなく、さらに有害事象が報告され

た症例について投与量を確認したところ、高用量での使用が明らかに有害事象に寄与していると考えられるような症例は見当たらなかった。

本調査では、血中カルシウム減少、高尿酸血症、微小血管症が各1件報告されたが、これらは、本療法の規定薬3剤の添付文書に記載されておらず、大腸穿孔については、ドキシソルビシンの添付文書に記載がない事象であった。企業報告によると、血中カルシウム減少の症例は、本併用療法期間中に血清カルシウム減少が生じているが、担当医は、エルシトニン使用や全身状態悪化に伴う吸収障害が主に関与したと考えていた。つまり、規定薬との関連性については指摘されていなかった。高尿酸血症と微小血管症は同一症例であり、担当医は高尿酸血症は腫瘍崩壊症候群に伴うものと述べているが、企業からは報告が得られておらず、詳細については不明であった。大腸穿孔の症例は、企業報告によると本療法施行20日後に、腹痛、白血球上昇、CRP上昇があり、CTにてS状結腸憩室穿孔が認められ、緊急手術にて人工肛門を作成し、転帰は後遺症となっていた。担当医は、「もともとCTにて憩室を確認しており、本療法との因果関係は不明」と述べていた。なお、この症例はVAD療法にシクロホスファミドが併用されており、大腸穿孔が発現する可能性のある薬剤が併用されていた。

また、医療機関よりヘモグロビン減少と報告されたが、企業による詳細調査の結果、胃潰瘍、胃腸出血に変更された症例があった。VAD療法終了後、黒色便があり、胃カメラにより胃潰瘍が確認され、約3ヶ月の入院加療により経口摂取可能となった。担当医は、潰瘍形成にステロイド大量使用が関与した可能性があるとして述べている。ビンクリスチン、デキサメタゾンの添付文書の重大な副作用の項には、それぞれ消化管出血、消化管穿孔および消化性潰瘍、消化管穿孔の記載があり、既に注意喚起がなされている。しかし、ドキシソルビシンの添付文書には、関連する記載はない。VAD療法により3剤を併用して胃潰瘍が発現した場合、原因薬の特定は難しく、今後同様の報告が集積した場合はドキシソルビシンの添付文書において注意喚起することを検討すべきと考えられる。今後もVAD療法における消化管潰瘍の副作用報告には注視する必要がある。

本調査で得られたその他の安全性に関する情報については、「抗がん剤報告書」に記載された情報と同様であるか、異なる場合でも既に添付文書による注意喚起がなされており、安全性は確保されていると考えられる。従って、特段の安全対策措置は必要ないと思われる。

表 7-6-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	好中球数減少	18	36.7%	13
	白血球数減少	12	24.5%	9
	血小板数減少	6	12.2%	5
	ヘモグロビン減少	3	6.1%	3
	リンパ球数減少	3	6.1%	3
	顆粒球数減少	2	4.1%	1
	血中カルシウム減少	1	2.0%	1
感染症および寄生虫症	好中球減少性感染	1	2.0%	1
代謝および栄養障害	高尿酸血症	1	2.0%	1
胃腸障害	大腸穿孔	1	2.0%	1
血管障害	微小血管症	1	2.0%	1
計		49	100%	24*

*本療法における総発現症例数

7.7. 療法9 フルオロウラシル（頭頸部がん）

頭頸部がんに対して、放射線療法、化学療法と併用するフルオロウラシルの安全性について、調査を行った。登録症例数は310例、25施設より登録があった（表7-7-1）。

表7-7-1 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	60	19.4	1
2	34	11.0	0
3	28	9.0	2
4	27	8.7	3
5	25	8.1	2
6	20	6.5	0
7	15	4.8	0
8	14	4.5	0
9	14	4.5	0
10	14	4.5	0
11	9	2.9	0
12	8	2.6	0
13	7	2.3	0
14	7	2.3	0
15	5	1.6	0
16	4	1.3	0
17	4	1.3	1
18	3	1.0	0
19	3	1.0	0
20	2	0.6	0
21	2	0.6	0
22	2	0.6	0
23	1	0.3	0
24	1	0.3	0
25	1	0.3	0
計	310	100.0	9

7.7.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表7-7-2に性別、年代別の登録症例を示す。性別は、男性が約80%と多く、女性は16%であった。平均年齢は男性61歳、女性55歳で男性の方がやや高かった。年代の分布は、男性は50歳代～60歳代が70%程度を占め、女性は30歳代と50歳代～70歳代が20%前後であった。

表 7-7-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	310	100.0%	256	82.6%	50	16.1%	4	1.3%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	3	1.0%	1	0.4%	2	4.0%	0	0.0%
20～29歳	5	1.6%	4	1.6%	1	2.0%	0	0.0%
30～39歳	17	5.5%	7	2.7%	10	20.0%	0	0.0%
40～49歳	21	6.8%	16	6.3%	5	10.0%	0	0.0%
50～59歳	85	27.4%	76	29.7%	9	18.0%	0	0.0%
60～69歳	123	39.7%	110	43.0%	12	24.0%	1	25.0%
70～79歳	50	16.1%	40	15.6%	10	20.0%	0	0.0%
80～89歳	3	1.0%	2	0.8%	1	2.0%	0	0.0%
不明	3	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	75.0%
合計	310	100.0%	256	100.0%	50	100.0%	4	100.0%
平均±SD（歳）	59.7±11.74		60.7±10.30		54.7±16.62		64	
25%点（歳）	54		55		41		-	
中央値（歳）	62		62		57		-	
75%点（歳）	67		67		67		-	

● 併用薬

表 7-7-3 にフルオロウラシルに併用された医薬品を示す。シスプラチンの使用が最も多く、約 60%であった。次に併用薬がない症例が多く約 30%、ドセタキセルの使用が約 10%あった。

表 7-7-3. 併用薬

療法9
規定薬：フルオロウラシル

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	99	31.9%
シスプラチン	180	58.1%
ドセタキセル水和物	38	12.3%
ネダプラチン	23	7.4%
メトレキサート	9	2.9%
ホリナートカルシウム	7	2.3%
カルボプラチン	7	2.3%
塩酸ピラルビシン	3	1.0%
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合	1	0.3%
登録症例数	310	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-7-4 に示すように、第 2 コースまで実施したのが全体の 60%程度で、第 4 コースまで実施したのは全体の 10%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は 63 日間（最短 21 日間、最長 277 日間）と他の併用療法と比べて短かった。

表 7-7-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	310	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	631	203.5%
第1コース(1回目)	310	100.0%
第2コース(2回目)	184	59.4%
第3コース(3回目)	80	25.8%
第4コース(4回目)	34	11.0%
第5コース(5回目)	11	3.5%
第6コース(6回目)	8	2.6%
第7コース(7回目)	2	0.6%
第8コース(8回目)	1	0.3%
第9コース(9回目)	1	0.3%

総コース期間	
集計対象症例数	170
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	63±58
中央値	21
最小～最大	21～277

● 投与量

登録症例 310 例のうち集計可能であった 217 例において、標準用量が「最大 1000mg/m²/日」であるため、1000mg/m²/日以下は全て低用量に分類し、74%がこれに該当した。最大投与量に相当する 1000mg/m²程度が使用されたのは約 25%であった。

表 7-7-5. 総投与量

標準用量 フルオロウラシル：最大1000mg/m²/日 × (4～5日) × コース数

フルオロウラシル	低い		標準		高い		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
	161	74.2	56	25.8	-	-	217	100

※93例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量に換算できないため判定不能

7.7.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は9例、5施設より報告があった（表7-7-1）。本療法では、登録症例に対して有害事象報告例が特に少なかった。

報告された有害事象は、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、好中球減少症、抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症であり（表7-7-6）、転帰は、回復、軽快または不明であった。

「抗がん剤報告書」では、主な有害事象として、白血球減少、好中球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少等の血液障害と口内炎、下痢、悪心、嘔吐等の胃腸障害が挙げられている。本調査で報告された有害事象は血液障害が大半を占め、「抗がん剤報告書」と共通の事象であった。

また、「抗がん剤報告書」によると、頭頸部がんの治療では、手術よりも放射線治療が優れており、これと化学療法を併用する場合も多く、併用した方が副作用の発現頻度は高いと記載されている。本調査において企業より有害事象が報告された症例のうち、放射線療法が併用されていたのは2例のみであり、白血球数減少とヘモグロビン減少の症例であった。両症例とも転帰は回復であった。

フルオロウラシルにシスプラチン、ドセタキセルを併用し好中球減少症が発現した症例が報告された。医療機関からの報告では転帰軽快であったが、企業報告では転帰死亡であった。企業報告によると、併用療法終了4日後、好中球減少を認め、G-CSF製剤及び抗菌薬を投与したが、肺炎を生じその悪化が進みDICも併発して症状の改善なく死亡に至ったとのことであった。この症例に対する担当医からのコメントは得られていなかった。なお、フルオロウラシルの添付文書において、フルオロウラシルを含むがん化学療法に対して警告がなされ、さらに、好中球減少は重大な副作用の項に記載され、注意喚起がなされている。

本調査において得られた有害事象のうち、抗利尿ホルモン不適合分泌(SIADH)、低ナトリウム血症はフルオロウラシルの添付文書に記載されていない未知の事象であった。SIADHは、併用薬であるシスプラチン投与後に発現し、フルオロウラシルは未投与であったこと、また、シスプラチンの添付文書にはSIADHの記載があることから、シスプラチンによる可能性が考えられた。また、低ナトリウム血症の症例は、フルオロウラシル、シスプラチンおよびドセタキセルの併用療法終了2日後、低ナトリウム血症が発現し、浮腫、脱水、腎機能障害が生じたが、約1ヶ月後に回復した。担当医は、低ナトリウム血症はシスプラチンによるSIADHが関与している可能性が高いと述べていた。

医療機関から白血球数減少、ヘモグロビン減少と報告された症例について、企業報告では血小板減少、感染性腸炎、イレウスが追加された。企業報告による経過としては、放射線療法との併用で、フルオロウラシル、シスプラチンおよびドセタキセルの化学療法施行中に白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板減少が発現したが、2、3日で回復し、その直後にイレウス、感染性腸炎を発現し一週間程度で回復していた。担当医は、感染性腸炎は骨髄抑制から二次的に生じたもので、イレウスは腸炎の随伴症状であると述べていた。

フルオロウラシルの添付文書に感染性腸炎の記載はないが、骨髄抑制、感染症に関する注意喚起がなされている。

以上より、本調査で得られた情報からは、新たな安全対策措置は必要ないと考えられ、これまでの対応により本療法の安全性は確保されていると思われる。

表 7-7-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	白血球数減少	4	40.0%	4
	ヘモグロビン減少	2	20.0%	2
	好中球数減少	1	10.0%	1
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	1	10.0%	1
内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	1	10.0%	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1	10.0%	1
計		10	100%	9

*本療法における総発現症例数

7.8 療法10 プロカルバジン・ビンクリスチン (脳腫瘍)

本療法は、国内においてはプロカルバジン、ビンクリスチンにニムスチンを加えた PAV 療法として使用されている。脳腫瘍に対する PAV 療法の安全性について、調査を行った。登録症例数は 64 例、19 施設で比較的症例数が少なかった (表 7-8-1)。

表 7-8-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合 (%)	有害事象報告患者数
1	12	18.8	2
2	9	14.1	0
3	8	12.5	0
4	6	9.4	1
5	6	9.4	0
6	5	7.8	0
7	3	4.7	0
8	3	4.7	0
9	2	3.1	0
10	1	1.6	0
11	1	1.6	0
12	1	1.6	0
13	1	1.6	0
14	1	1.6	0
15	1	1.6	0
16	1	1.6	0
17	1	1.6	0
18	1	1.6	0
19	1	1.6	0
計	64	100.0	3

7.8.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-8-2 に性別、年代別の登録症例を示す。性別は、男性が約 60%、女性が約 35%であった。平均年齢は男性が 43 歳、女性が 47 歳で、女性の方がやや高かった。年代分布は、男性は 20 歳代～30 歳代および 50 歳代で 70%程度を占め、女性は 30 歳代～50 歳代で 90%程度を占めた。

表 7-8-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	64	100.0%	38	59.4%	23	35.9%	3	4.7%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	12	18.8%	11	28.9%	1	4.3%	0	0.0%
30～39歳	15	23.4%	9	23.7%	5	21.7%	1	33.3%
40～49歳	12	18.8%	3	7.9%	7	30.4%	2	66.7%
50～59歳	16	25.0%	8	21.1%	8	34.8%	0	0.0%
60～69歳	6	9.4%	5	13.2%	1	4.3%	0	0.0%
70～79歳	3	4.7%	2	5.3%	1	4.3%	0	0.0%
80～89歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計	64	100.0%	38	100.0%	23	100.0%	3	100.0%
平均±SD (歳)	44.4±14.10		43.1±16.00		47.0±11.13		40.7±5.03	
25%点 (歳)	33		29		40		38	
中央値 (歳)	45		38		46		40	
75%点 (歳)	55		57		54		43	

● 併用薬

表 7-8-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。併用薬がない症例が約 90%を占め、それ以外ではラニムスチンの使用が 10%程度認められた。

表 7-8-3. 併用薬

療法10

規定薬: ニムスチン, ビンクリスチン, プロカルバジン

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合 (%)
なし	57	89.1%
ラニムスチン	7	10.9%
登録症例数	64	100.0%

● コース数・総コース期間

第2コースまで実施したのが全体の70%程度で、第4コースまで実施したのは全体の20%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は151日間(最短56日間、最長371日間)であった(表7-8-4)。

表7-8-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	64	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	158	246.9%
第1コース(1回目)	64	100.0%
第2コース(2回目)	45	70.3%
第3コース(3回目)	26	40.6%
第4コース(4回目)	15	23.4%
第5コース(5回目)	5	7.8%
第6コース(6回目)	3	4.7%

総コース期間	
集計対象症例数	39
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	151±93
中央値	133
最小～最大	56～371

● 投与量

登録症例 64 例中 41 例のみが集計対象であったが、3 剤とも標準量で使用した症例は約 27%、ビンクリスチン、プロカルバジンが低用量でニムスチンが高用量での使用は約 20%、3 剤とも低用量での使用が約 17%であった (表 7-8-5)。

表 7-8-5. 投与量

標準用量 ビンクリスチン : $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{回} \times 2\text{回} / 3\text{週} \times (6 \sim 8\text{週}) = 8.4 \sim 11.2\text{mg}/\text{m}^2 \times (6 \sim 8\text{週})$
 プロカルバジン : $60 \sim 75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \times 14\text{日} \times (6 \sim 8\text{週}) = 840 \sim 1050\text{mg}/\text{m}^2 \times (6 \sim 8\text{週})$
 ニムスチン : $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{回} \times 1\text{回} \times (6 \sim 8\text{週}) = 70\text{mg}/\text{mg}/\text{m}^2 \times (6 \sim 8\text{週})$

ビンクリスチン	プロカルバジン	ニムスチン	例数	%
低い	低い	低い	7	17.1
		標準	1	2.4
		高い	8	19.5
	標準	標準	4	9.8
		高い	2	4.9
		高い	1	2.4
標準	低い	低い	2	4.9
	標準	低い	1	2.4
		標準	11	26.8
		高い	2	4.9
	高い	高い	1	2.4
高い	標準	低い	1	2.4
計			41	100

※23 例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量の単位に換算できないため判定不能

7.8.2 有害事象の報告

有害事象の症例数は 3 例、2 施設より報告があった (表 7-8-1)。報告された有害事象は、白血球数減少、血小板数減少、貧血、全身性皮疹、敗血症性ショックであった (表 7-8-6)。

「抗がん剤報告書」では、海外においてはニムスチンの代わりにロムスチンを使用した PCV 療法が標準であり、その主な有害事象は、白血球減少、血小板減少、皮疹、悪心、嘔吐、知覚障害等と記載されている。また、国内で実施された PAV 療法では、白血球減少、血小板減少、皮疹が認められたと記載されている。本調査において、報告された有害事象はこれらとほぼ一致した。なお、PAV 療法は国内での使用実績が明らかでないことから、承認後全例調査を行うことが承認条件として付与された。

敗血症性ショックは転帰死亡として報告された。共通連絡票には、「長期に渡る闘病治療であったため (大量メトトレキサート、CHOP 療法等) により、高度の骨髄抑制が出現した

と考えられる」とのコメントがあり、骨髄抑制により敗血症を生じ死亡に至ったものと推測される。これについては、プロカルバジンとビンクリスチンの添付文書において、骨髄抑制に関して注意喚起がなされている。

また、登録症例の集計では、ニムスチンの投与量が承認用量よりも高い症例が約20%あったが、企業より有害事象が報告された症例において投与量を確認したところ、高用量での使用が明らかに有害事象に寄与していると考えられるような症例は見当たらなかった。

本調査は登録症例数が比較的少なく規模は小さいが、少なくとも本調査で得られた情報からは、新規の重篤な副作用は認められず、PAV療法の安全性については、「抗がん剤報告書」に記載されているような既に知られている情報と変化はないと考えられる。今後も新規の副作用について注視は必要であるものの、現時点では新たな安全対策の必要性はないと考えられる。

表 7-8-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	血小板数減少	2	33.3%	2
	白血球数減少	1	16.7%	1
血液およびリンパ系障害	貧血	1	16.7%	1
皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹	1	16.7%	1
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	1	16.7%	1
計		6	100%	3*

*本療法における総発現症例数

7.9 療法11 フルオロウラシル・レボホリナート (大腸がん)

大腸がんに対するフルオロウラシル、レボホリナート併用療法の安全性について、調査を行った。登録症例数は855例、44施設より登録があった(表7-9-1)。登録症例数は全療法を通して最も多かった。

表7-9-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	79	9.2	13
2	63	7.4	1
3	47	5.5	9
4	45	5.3	0
5	43	5.0	3
6	42	4.9	8
7	37	4.3	0
8	31	3.6	2
9	31	3.6	0
10	28	3.3	4
11	27	3.2	0
12	26	3.0	1
13	25	2.9	0
14	22	2.6	0
15	22	2.6	0
16	21	2.5	0
17	21	2.5	0
18	19	2.2	0
19	17	2.0	0
20	15	1.8	0
21	14	1.6	0
22	13	1.5	0
23	13	1.5	1
24	13	1.5	0
25	12	1.4	1
26	12	1.4	1
27	11	1.3	2
28	11	1.3	2
29	10	1.2	0
30	9	1.1	1
31	9	1.1	0
32	9	1.1	0
33	8	0.9	0
34	8	0.9	0
35	8	0.9	3
36	7	0.8	0
37	6	0.7	0
38	6	0.7	0
39	5	0.6	0
40	4	0.5	0
41	3	0.4	0
42	1	0.1	0
43	1	0.1	0
44	1	0.1	0
計	855	100.0	52

7.9.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-9-2 に性別、年代別の登録症例を示す。性別は、男性が約 60%、女性が約 38%であった。平均年齢は男女とも約 60 歳であり、年代分布は、男女ともに 60 歳代が最も多く約 30～40%、次に 50 歳代が多く 30%程度、次に 70 歳代が多く 20%程度であった。

表 7-9-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	855	100.0%	514	60.1%	321	37.5%	20	2.3%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	7	0.8%	3	0.6%	4	1.2%	0	0.0%
30～39歳	22	2.6%	10	1.9%	11	3.4%	1	5.0%
40～49歳	76	8.9%	40	7.8%	35	10.9%	1	5.0%
50～59歳	241	28.2%	137	26.7%	96	29.9%	8	40.0%
60～69歳	307	35.9%	199	38.7%	103	32.1%	5	25.0%
70～79歳	180	21.1%	115	22.4%	61	19.0%	4	20.0%
80～89歳	16	1.9%	8	1.6%	8	2.5%	0	0.0%
不明	6	0.7%	2	0.4%	3	0.9%	1	5.0%
合計	855	100.0%	514	100.0%	321	100.0%	20	100.0%
平均±SD (歳)	61.3±10.53		62.1±10.09		60.1±11.12		60.53±10.30	
25%点 (歳)	55		56		54		56	
中央値 (歳)	62		63		61		59	
75%点 (歳)	69		69		68		68	

● 併用薬

表 7-9-3-1 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。オキサリプラチンを併用した件数が全体の約 70%、塩酸イリノテカンを併用した件数が約 30%を占め、併用薬がない症例は約 20%であった。表 6-9-3-2 に示すとおり、オキサリプラチン、塩酸イリノテカンが併用された件数のうち、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法を施行していたのは各々 610 件中 608 件、227 件中 184 件であった。本調査開始直前にオキサリプラチンが承認されたことから、規定薬であるフルオロウラシル・レボホリナートにオキサリプラチンを加えた併用療法が広く実施され、それらの症例が本調査に登録されたものと推測される。

参考までに、レジメン細分類の施行パターンと治療期間についても集計し(参考 1、2)、参考 3 にレジメン細分類の内容を示した。レジメン細分類 1 種類のみでの施行が最も多く、約 80%を占めた。また、治療期間は sLVFU2 療法、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法が約 100 日間と他のレジメンと比較して長かった。

表 7-9-3-1. 併用薬

療法11

規定薬:レボホリナート, フルオロウラシル急速静注, フルオロウラシル持続静注

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
オキサリプラチン	611	71.5%
塩酸イリノテカン	228	26.7%
フィルグラステム	4	0.5%
テガフル・ウラシル配合	1	0.1%
ホリナートカルシウム	1	0.1%
なし	155	18.1%
登録症例数	855	100.0%

表 7-9-3-2. 登録症例のレジメン細分類

No.	レジメン細分類	含まれる療法	症例数	%
1	RPMI類	RPMI, RPMI+CPT11	43	5.0%
2	A10類	A10, A10+CPT11	5	0.6%
3	de Gramont類	deGramont, deGramont+CPT11	72	8.4%
4	sLV5FU2類	sLV5FU2, sLV5FU2(w/o bolus)	134	15.7%
5	FOLFOX類	FOLFOX4, FOLFOX4(w/o bolus), FOLFOX6, FOLFOX6(w/o bolus)	608	71.1%
6	FOLFIRI類	FOLFIRI, FOLFIRI(w/o bolus), FOLFIRI2, FOLFIRI2(w/o bolus), FOLFIRI3(w/o bolus)	184	21.5%
7	その他	以下の6パターン: 1) 放射線 (Day1~5), LV 25mg/m ² (Day8~12), 5FU持続 250mg/m ² (Day8~12), 5FU急速なし, 2週間隔 2) LV 100mg/m ² (Day1, 8, 15, 22), 5FU持続 500mg/m ² (Day1, 8, 15, 22), 5FU急速なし, CPT11 100mg/m ² (Day1, 8, 15, 22) 3) deGramont+CPT11療法中の第2コース目のみ LV 100mg/m ² , CPT11 80mg/m ² (Day1のみ) 4) LV 200mg/m ² , 5FU急速 300mg/m ² , 5FU持続 1000mg/m ² (22hr) 5) LV 209mg/m ² , 5FU急速 522mg/m ² , 5FU持続なし 6) mFOLFOX6療法中の第7コース目のみ LV, L-OHPを各半量に減量し, 5FUは無投与	6	0.7%
合計(延べ)			1052	

w/o=without

集計対象症例数 N=855

(参考 1) レジメン細分類の施行パターン

療法細分類	レジメン類			症例数	%
1 種類	(1) RPMI 類			37	4.3%
	(2) AIO 類			3	0.4%
	(3) de Gramont 類			38	4.4%
	(4) sLV5FU2 類			89	10.4%
	(5) FOLFOX 類			434	50.8%
	(6) FOLFIRI 類			67	7.8%
	(7) その他			2	0.2%
	小計			670	78.4%
2 種類	(1) RPMI 類	(4) sLV5FU2 類		1	0.1%
	(1) RPMI 類	(5) FOLFOX 類		4	0.5%
	(2) AIO 類	(5) FOLFOX 類		2	0.2%
	(3) de Gramont 類	(4) sLV5FU2 類		2	0.2%
	(3) de Gramont 類	(5) FOLFOX 類		29	3.4%
	(3) de Gramont 類	(6) FOLFIRI 類		1	0.1%
	(4) sLV5FU2 類	(5) FOLFOX 類		27	3.2%
	(4) sLV5FU2 類	(6) FOLFIRI 類		6	0.7%
	(5) FOLFOX 類	(6) FOLFIRI 類		98	11.5%
	(5) FOLFOX 類	(7) その他		2	0.2%
	(6) FOLFIRI 類	(7) その他		1	0.1%
	小計			173	20.2%
3 種類	(1) RPMI 類	(5) FOLFOX 類	(6) FOLFIRI 類	1	0.1%
	(3) de Gramont 類	(5) FOLFOX 類	(6) FOLFIRI 類	1	0.1%
	(3) de Gramont 類	(5) FOLFOX 類	(7) その他	1	0.1%
	(4) sLV5FU2 類	(5) FOLFOX 類	(6) FOLFIRI 類	9	1.1%
	小計			12	1.4%
合計			855	100.0%	

(参考 2) レジメン細分類の治療期間

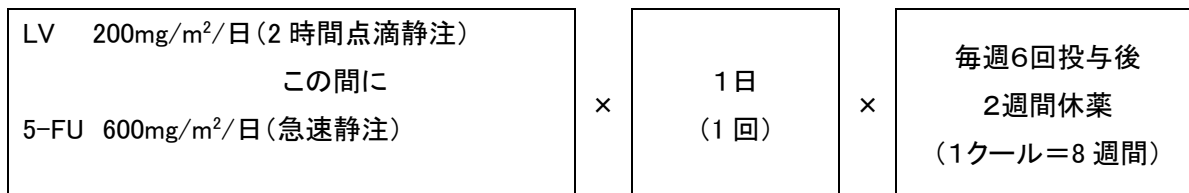
No.	レジメン類	延べ症例数	治療期間 (単位: 日)				
			平均	標準偏差	最小	中央値	最大
1	RPMI 類	44	67.0	64.5	7	52.5	223
2	AIO 類	5	27.8	28.6	7	7.0	63
3	de Gramont 類	75	65.1	55.3	14	56.0	312
4	sLV5FU2 類	136	101.7	79.7	14	84.5	369
5	FOLFOX 類	625	107.0	69.3	2	98.0	346
6	FOLFIRI 類	190	96.1	69.5	12	83.5	350
7	その他	6	21.3	21.6	7	14.0	65
合計 (延べ)		1081					

注) 同一患者内で、A→B→Aのようなレジメン順序で治療された場合、レジメンAについては延べ2症例、レジメンBについては1症例として数え上げ、各治療期間(日数)を計算に用いた。

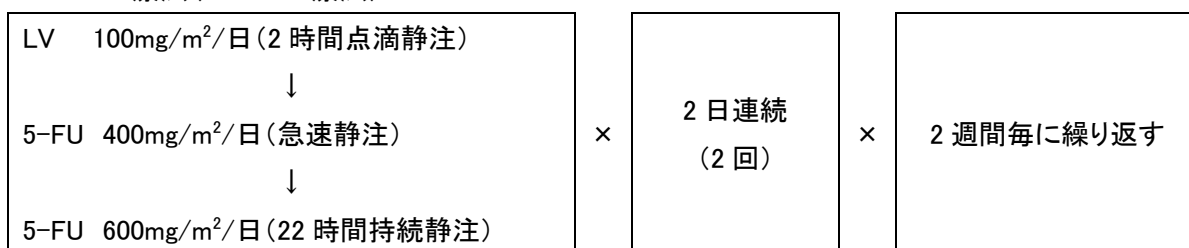
(参考 3) レジメン細分類の内容

フルオロウラシル/レボホリナート併用療法

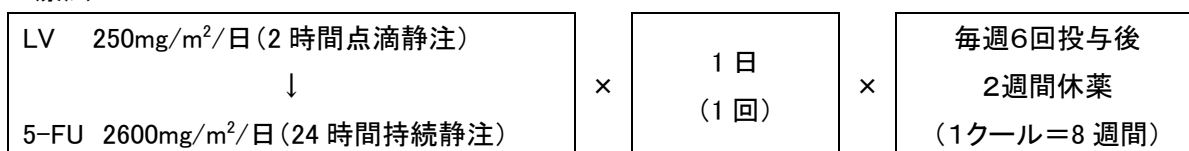
1) Roswell Park 療法 (RPMI 療法) [日本で調査開始当時承認されていた唯一の大腸がん療法]



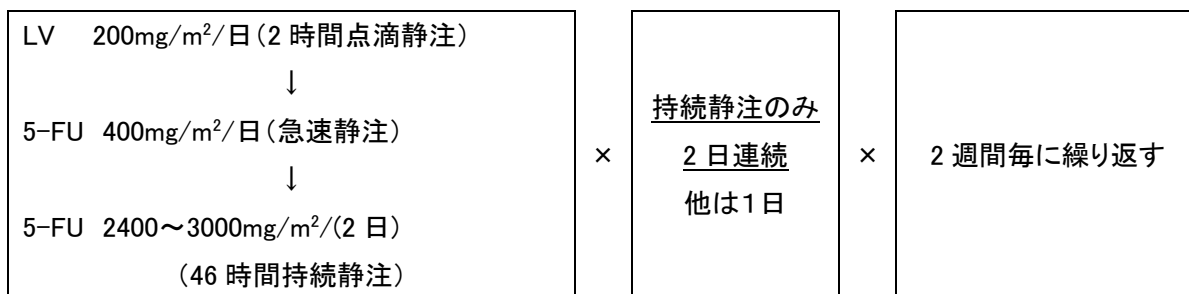
2) de Gramont 療法 (LV5FU2 療法)



3) AIO 療法



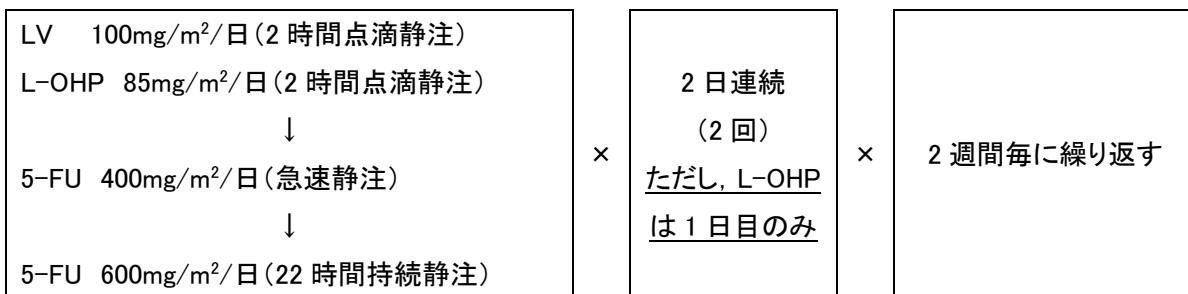
4) sLVFU2 療法 (sLV5FU2 療法)



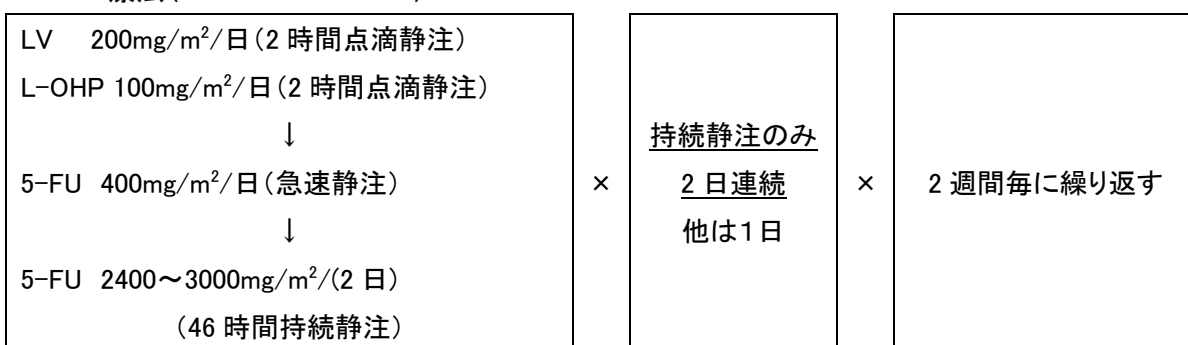
注) s = simplified

フルオロウラシル/レボホリナート/オキサリプラチン・カンプトテシン併用療法

5) FOLFOX4 療法 (LV5FU2 + L-OHP)

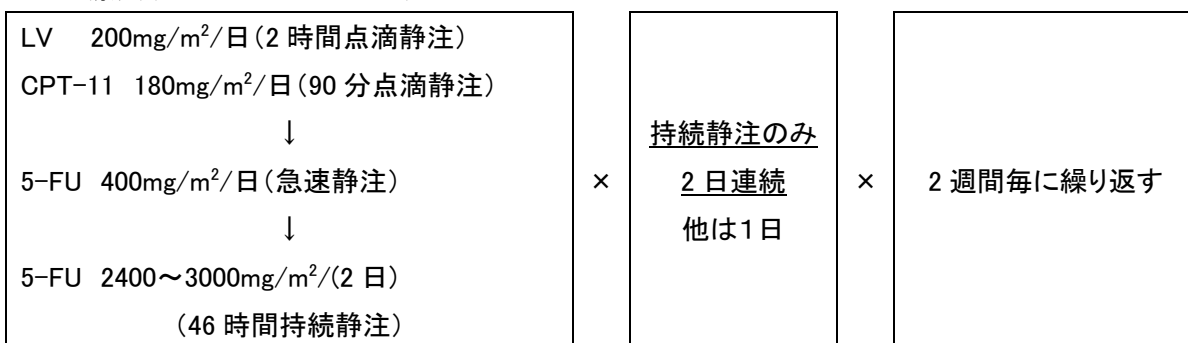


6) FOLFOX6 療法 (sLV5FU2 + L-OHP)



注) L-OHP 100mg/m²/日 → 85mg/m²/日 としたものが mFOLFOX6

7) FOLFIRI 療法 (sLV5FU2 + CPT-11)



● コース数・総コース期間

第3コースまで実施したのが全体の80%程度で、第6コースまで実施したのは全体の60%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は101日間(最短14日間、最長364日間)であった(表7-9-4)。

表 7-9-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	855	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	6240	729.8%
第1コース(1回目)	855	100.0%
第2コース(2回目)	769	89.9%
第3コース(3回目)	698	81.6%
第4コース(4回目)	624	73.0%
第5コース(5回目)	550	64.3%
第6コース(6回目)	499	58.4%
第7コース(7回目)	434	50.8%
第8コース(8回目)	381	44.6%
第9コース(9回目)	323	37.8%
第10コース(10回目)	266	31.1%
第11コース(11回目)	213	24.9%
第12コース(12回目)	167	19.5%
第13コース(13回目)	123	14.4%
第14コース(14回目)	93	10.9%
第15コース(15回目)	71	8.3%
第16コース(16回目)	54	6.3%
第17コース(17回目)	40	4.7%
第18コース(18回目)	26	3.0%
第19コース(19回目)	21	2.5%
第20コース(20回目)	13	1.5%
第21コース(21回目)	8	0.9%
第22コース(22回目)	5	0.6%
第23コース(23回目)	3	0.4%
第24コース(24回目)	1	0.1%
第25コース(25回目)	1	0.1%
第26コース(26回目)	1	0.1%
第27コース(27回目)	1	0.1%

総コース期間	
症例数	486
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	101±67
中央値	92
最小～最大	14～364

● 投与量

レボホリナート低用量、フルオロウラシル（急速静注）標準量、フルオロウラシル（持続静注）標準量の使用が最も多く約 50%、次に 3 剤とも低用量が多く約 20%、その次に 3 剤とも標準量が約 10%あった（表 7-9-5）。

表 7-9-5. 投与量

標準用量

レボホリナート : 療法により 200~400mg/m², 1クール（8週）あたり 600~1500mg/m²
 フルオロウラシル急速静注 : 療法により 400~800mg/m², 1クール（8週）あたり 2400~3600mg/m²
 フルオロウラシル持続静注 : 療法により 400~800mg/m², 1クール（8週）あたり 2400~3600mg/m²

レボホリナート	フルオロウラシル (急速静注)	フルオロウラシル (持続静注)	例数	%
低い	低い	低い	147	19.9
		標準	6	0.8
		高い	10	1.4
	標準	低い	41	5.6
		標準	393	53.3
		高い	1	0.1
	高い	低い	4	0.5
		標準	3	0.4
		高い	9	1.2
標準	低い	低い	8	1.1
		標準	2	0.3
		高い	2	0.3
	標準	低い	2	0.3
		標準	96	13.0
		高い	1	0.1
高い	標準	低い	1	0.1
		標準	8	1.1
		高い	1	0.1
	高い	標準	1	0.1
		高い	1	0.1
計			738	100

※117 例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量の単位に換算できないため判定不能

7.9.2 有害事象の報告

有害事象の報告症例数は 52 例、15 施設より報告があった（表 7-9-1）。前述のように、登録された症例は大半が FOLFOX もしくは FOLFIRI 療法が施行されており、有害事象が報告された症例においても、41 例が FOLFOX 療法、6 例が FOLFIRI 療法であった。

報告された有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、好中球減少症、骨髄機能不全、血小板減少症、白血球減少症、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー反応、過敏症、薬物過敏症、下痢、腸管閉塞、イレウス、胃腸出血、口内炎、肝障害、腎障害、間質性肺疾患、呼吸困難、急性心筋梗塞、倦怠感、状態悪化、発熱、腫瘍性塞栓症であった（表 7-9-6）。好中球数減少が最も多く約 40%を占めた。

「抗がん剤報告書」では、フルオロウラシル点滴静注とレボホリナートの併用療法においてみられる副作用は、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎等と記載されている。本調査で報告された有害事象は血液障害が最も多く、これは「抗がん剤報告書」と同様の有害事象であった。本調査では、他にアナフィラキシー様反応といった SOC が免疫系障害に属する報告があり、これは、「抗がん剤報告書」とは異なる有害事象でその報告数も 5 例と比較的多かった。5 例中 4 例はオキサリプラチンとレボホリナート投与中にアナフィラキシー様反応等が発現しており、医療機関よりオキサリプラチンが被疑薬と報告されていた。残り 1 例は、発赤、紅潮が生じた症例で、オキサリプラチン、レボホリナート、セロトニン、アザセトロン、デキサメタゾンが被疑薬とされていた。このように、免疫系障害、特にアナフィラキシー様反応等が報告された症例については、被疑薬としてオキサリプラチンの可能性が高いと担当医により考えられていたことから、フルオロウラシルとレボホリナートによるものとは考えにくい。従って、フルオロウラシルとレボホリナートについては、「抗がん剤報告書」に記載された有害事象と、今回の調査において報告された有害事象は同様であったと考えることができる。

また、医療機関より「オキサリプラチンによる呼吸困難」として報告された症例は、企業報告においては、アナフィラキシー様反応による呼吸困難として報告された。つまり、医療機関からアナフィラキシー様反応等で報告された 4 例に 1 例追加して合計 5 例の報告があったと考えることができる。

オキサリプラチンの添付文書には、がん化学療法に関する警告、および、ショック、アナフィラキシー様反応に関する警告があり、また、ショック、アナフィラキシー様症状は、重要な基本的注意および重大な副作用の項においても注意喚起がなされている。

転帰死亡は 5 例あり、有害事象名は、血小板数減少、骨髄機能不全、間質性肺疾患、急性心筋梗塞、状態悪化であった。血小板数減少の症例は、医療機関より肺炎球菌による敗血症により死亡と報告されており、企業報告では、FOLFOX6 施行後発熱、DIC 発現、肺炎により死亡とあった。また、担当医の意見として、原疾患による体力低下に加え、化学療法等による免疫力の低下などから肺炎を発症し、二次的に生じた呼吸不全、播種性血管内凝固 (DIC) により死亡に至ったと考えられる旨記載されていた。骨髄機能不全の症例は、企業報告によると、FOLFOX4 に引き続いてフルオロウラシル・レボホリナートの併用投与後、

白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少、クレアチニン上昇を認め、次第に悪化し、胸部 X 線にて肺炎を認め、その後多臓器不全に陥り死亡と報告された。担当医は、「PS3 ではあったが白血球数、血小板数は正常範囲にあったため、減量の上 FOLFOX4 を行うも、前治療があったためか骨髄抑制が強く発現した。フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンと副作用、死亡との因果関係はあると考える」と述べていた。間質性肺疾患の症例は、企業報告によると、FOLFOX4 が施行され、4 コース終了した 2 週間後に胸部 CT により両肺に間質性肺炎が認められ、ステロイド投与が開始されたが、発現から 10 日後に間質性肺炎による全身状態の悪化により死亡とあった。担当医は、フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンと副作用、死亡との因果関係はあると考えていた。急性心筋梗塞の症例は、医療機関と企業からの報告によると、FOLFOX6 1 回目施行翌日、朝、夕に胸痛を認め、同日夜に突然心停止、気管内挿管、人工呼吸器装着、エピネフリン投与するも反応せず死亡、血液検査の結果より急性心筋梗塞と診断された。また、この患者は糖尿病、高血圧症を合併していた。担当医は、フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンと副作用、死亡との因果関係は、判定不能であり、薬剤アレルギーの可能性は、投与時期からすると否定的と述べていた。状態悪化の症例は、担当医より原病悪化による死亡で医薬品との関連性なしと判断された。

以上のように、骨髄抑制と間質性肺炎の症例については、担当医より、フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンの併用療法との因果関係があると判断された。これら 3 剤の添付文書では既に、本剤を含むがん化学療法に関する警告、3 剤の併用療法における死亡例に関する警告がなされ、骨髄抑制と間質性肺疾患は重大な副作用の項において注意喚起がなされている。

また、本調査で報告された有害事象のうち腫瘍性塞栓は、フルオロウラシル、レボホリナートの添付文書に記載されていない未知の事象であったが、企業による詳細調査によると、担当医は、CT にて腫瘍塊を認めており、それが肺で塞栓したものと考えられ、医薬品との関連性なしと判断していた。その他の報告された有害事象は全て既知であった。

以上より、本調査においては、死亡例や、「抗がん剤報告書」に記載されていない有害事象等が報告されたが、関連する医薬品の添付文書上で注意喚起がなされていることから、今回の調査結果をもって新たな安全対策が必要であるとは考えがたい。ただし、FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法等による副作用の報告については、今後も継続して注目していく必要があると考えられる。

表 7-9-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	好中球数減少	25	41.7%	21
	白血球数減少	5	8.3%	5
	血小板数減少	2	3.3%	2
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	4	6.7%	4
	骨髄機能不全	1	1.7%	1
	血小板減少症	1	1.7%	1
	白血球減少症	1	1.7%	1
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	2	3.3%	2
	アナフィラキシー反応	1	1.7%	1
	過敏症	1	1.7%	1
	薬物過敏症	1	1.7%	1
胃腸障害	下痢	2	3.3%	2
	腸管閉塞	2	3.3%	2
	イレウス	1	1.7%	1
	胃腸出血	1	1.7%	1
	口内炎	1	1.7%	1
肝胆道系障害	肝障害	1	1.7%	1
腎および尿路障害	腎障害	1	1.7%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	1	1.7%	1
	呼吸困難	1	1.7%	1
心臓障害	急性心筋梗塞	1	1.7%	1
全身障害および投与局所様態	倦怠感	1	1.7%	1
	状態悪化	1	1.7%	1
	発熱	1	1.7%	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	腫瘍性塞栓症	1	1.7%	1
計		60	100.0%	52*

*本療法における総発現症例数

〈第二レジメン〉

7.10 療法7 (1) ESHAP 療法 (2) DHAP 療法 (悪性リンパ腫)

悪性リンパ腫に対する ESHAP、DHAP 療法の安全性について、調査を行った。ESHAP、DHAP の登録症例数はそれぞれ 99 例、24 施設または、7 例、4 施設より登録があった(表 7-10-1)。

表 7-10-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

療法7(1)

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	21	21.2	9
2	12	12.1	6
3	8	8.1	0
4	8	8.1	0
5	6	6.1	0
6	6	6.1	0
7	5	5.1	0
8	4	4.0	0
9	3	3.0	0
10	3	3.0	2
11	3	3.0	0
12	2	2.0	0
13	2	2.0	0
14	2	2.0	1
15	2	2.0	0
16	2	2.0	0
17	2	2.0	0
18	2	2.0	1
19	1	1.0	0
20	1	1.0	1
21	1	1.0	1
22	1	1.0	1
23	1	1.0	1
24	1	1.0	0
計	99	100.0	23

療法7(2)

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	4	57.1	3
2	1	14.3	0
3	1	14.3	0
4	1	14.3	0
計	7	100.0	3

7.10.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-10-2 に性別、年代別の登録症例を示す。7(1)は男女の割合はほぼ半分で、平均年齢は、男性約 60 歳、女性約 56 歳と男性の方がやや高く、年代分布で見ると、男性は 50 歳代～70 歳代が約 80%を占め、女性は 50 歳代～60 歳代が 60%を占めた。7(2)は登録症例数が 7 例と少なく、男性 3 例、女性 4 例、平均年齢は約 56 歳であった。

表 7-10-2. 性別・年代

療法7(1)						
	合計		男		女	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	99	100.0%	53	53.5%	46	46.5%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	4	4.0%	0	0.0%	4	8.7%
30～39歳	6	6.1%	4	7.5%	2	4.3%
40～49歳	11	11.1%	7	13.2%	4	8.7%
50～59歳	23	23.2%	12	22.6%	11	23.9%
60～69歳	30	30.3%	13	24.5%	17	37.0%
70～79歳	25	25.3%	17	32.1%	8	17.4%
80～89歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計	99	100.0%	53	100.0%	46	100.0%
平均±SD (歳)	58.5±13.14		60.5±12.59		56.1±13.50	
25%点 (歳)	51		52		50	
中央値 (歳)	61		64		60	
75%点 (歳)	70		71		65	

療法7(2)

	合計		男		女	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	7	100.0%	3	42.9%	4	57.1%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
20～29歳	1	14.3%	0	0.0%	1	25.0%
30～39歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
40～49歳	2	28.6%	0	0.0%	2	50.0%
50～59歳	1	14.3%	1	33.3%	0	0.0%
60～69歳	1	14.3%	1	33.3%	0	0.0%
70～79歳	2	28.6%	1	33.3%	1	25.0%
80～89歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計	7	100.0%	3	100.0%	4	100.0%
平均±SD (歳)	55.7±18.42		66.0±11.00		48.0±20.31	
25%点 (歳)	46		61		39	
中央値 (歳)	55		66		46	
75%点 (歳)	71		72		55	

● 併用薬

表 7-10-3 に規定薬以外に併用された医薬品を示す。併用薬がない症例がほとんどであるが、7(1)、(2)ともリツキシマブが併用されている症例が一部に認められた。

表 7-10-3. 併用薬

療法7(1) [ESHAP療法]

規定薬: メチルプレドニゾロン, シタラビン, エトポシド, シスプラチン持続点滴

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	79	79.8%
リツキシマブ	17	17.2%
リン酸デキサメタゾンナトリウム	2	2.0%
プレドニゾロン	1	1.0%
フィルグラスチム	1	1.0%
シクロホスファミド	1	1.0%
塩酸ドキシソルビシン	1	1.0%
硫酸ビンクリスチン	1	1.0%
カルボプラチン	1	1.0%
登録症例数	99	100.0%

療法7(2) [DHAP療法]

規定薬: デキサメタゾン(経口または静注), シタラビン, シスプラチン持続点滴

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	5	71.4%
リツキシマブ	2	28.6%
登録症例数	7	100.0%

● コース数・総コース期間

表 7-10-4 に示すように、7(1)は第2コースまで実施したのが全体の60%程度で、第4コースまで実施したのは全体の10%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は68日間(最短28日間、最長187日間)であった。7(2)は7例中2例が第3コースまで実施し、残り5例は第1コースのみであった。本併用療法を実施した期間が算出可能であったのは1例のみであり、その期間は28日間であった。

表 7-10-4. コース数・総コース期間

療法7(1)

コース

登録症例数	99	100.0%
-------	----	--------

	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	208	210.1%
第1コース(1回目)	99	100.0%
第2コース(2回目)	61	61.6%
第3コース(3回目)	31	31.3%
第4コース(4回目)	10	10.1%
第5コース(5回目)	3	3.0%
第6コース(6回目)	3	3.0%
第7コース(7回目)	1	1.0%

総コース期間

集計対象症例数	58
---------	----

	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	68±37
中央値	60
最小～最大	28～187

療法7(2)

コース

登録症例数	7	100.0%
-------	---	--------

	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	11	157.1%
第1コース(1回目)	7	100.0%
第2コース(2回目)	2	28.6%
第3コース(3回目)	2	28.6%

総コース期間

集計対象症例数	1
---------	---

	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	28
中央値	28
最小～最大	28～28

● 投与量

7(1)は、4剤とも標準量で使用したケースが最も多く全体の60%程度であった。また、メチルプレドニゾロンのみ標準量で、その他は低用量または高用量で使用したケースが各々約10%であった。7(2)は、3剤とも低用量で使用したケースと、標準量で使用したケースが半分ずつであった(表7-10-5)。

表 7-10-5. 投与量

療法7(1)

標準用量

エトポシド : 40mg/m²/日×4日×(3~4コース) = 480~640 mg/m²
 シスプラチン持続点滴 : 25mg/m²/日×4日×(3~4コース) = 300~400 mg/m²
 シタラビン : 2g/m²/日×1日×(3~4コース) = 6~8 g/m²
 メチルプレドニゾロン : 250~500mg/日×5日×(3~4コース) = 3750~10000mg/m²

エトポシド	シスプラチン	シタラビン	メチルプレドニゾロン	例数	%
低い	低い	低い	低い	2	3.1
			標準	7	10.8
		標準	標準	3	4.6
標準	低い	標準	標準	3	4.6
		低い	標準	3	4.6
	標準	標準	低い	2	3.1
			標準	37	56.9
		高い	高い	1	1.5
高い	低い	低い	標準	1	1.5
	高い	高い	標準	6	9.2
計				65	100

※34例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量の単位に換算できないため判定不能

療法7(2)

標準用量 シスプラチン持続点滴 : 100mg/m²/日×1日×(3~4コース) = 300~400mg/m²
 シタラビン : 4g/m²/日×1日×(3~4コース) = 12~16g/m²
 デキサメタゾン : 40mg/日×4日×(3~4コース) = 480~640mg/body

シスプラチン	シタラビン	デキサメタゾン	例数	%
低い	低い	低い	3	42.9
標準	標準	標準	4	57.1
計			7	100

7.10.2 有害事象の報告

有害事象発現症例は7(1)ESHAP 療法では23例、9施設、7(2)DHAP 療法では3例、1施設であった(表7-10-1)。また、報告された有害事象は、ESHAP 療法では、血小板数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球減少症、骨髄機能不全、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、敗血症性ショックであった。また、DHAP 療法では、血小板数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、白血球減少症、低カリウム血症であった(表7-10-6)。7(1)では血小板数減少と白血球数減少がそれぞれ全件数の約30%、7(2)では血小板数減少が約38%、白血球数減少が約25%と多かった。全て転帰は回復、軽快または不明であった。これらの有害事象は全て添付文書に記載のある既知の事象であった。

「抗がん剤報告書」には主な有害事象として、骨髄抑制、クレアチニン上昇、脱力、末梢神経炎等が記載されているが、本調査においては血液障害がほとんどであり、クレアチニン上昇、脱力、末梢神経炎の報告は認められなかった。また、「抗がん剤報告書」では、骨髄抑制に伴う重症感染症により死亡する例があったが、G-CSF が承認され使用されるようになってからは、重症感染症は十分に対応可能となったと記載されている。本調査においては、7(1)ESHAP 療法において敗血症性ショックが1例報告された。企業報告によると、本併用療法終了一週間後に発熱し、抗菌薬の投与が開始され、本併用療法終了10日後、輸血の後に血圧低下・皮疹を生じ、輸血によるアナフィラキシーショックもしくは敗血症性ショックが疑われた。血液培養から原因菌は特定されておらず、血圧低下は発現から1時間半後に回復した。担当医は、輸血によるアナフィラキシーショックもしくはESHAP 療法による骨髄抑制後の敗血症性ショックを疑ったと記載されていた。シスプラチン、シタラビンおよびエトポシドは、添付文書の重大な副作用の項において、骨髄抑制に関して既に注意喚起がなされている。

登録症例の集計において、エトポシド、シスプラチン、シタラビンが高用量で使用された症例が10%程度であったが、企業より有害事象が報告された症例について投与量を確認したところ、高用量での使用が明らかに有害事象発現に寄与していると考えられるような症例は見当たらなかった。

医療機関より低ナトリウム血症と報告された症例は、企業報告では、副作用名に抗利尿ホルモン不適合分泌(SIADH)が追加された。ESHAP 療法開始3日後、低ナトリウム血症が発現し、尿・便失禁、低浸透圧血症を認め、SIADHと診断されたが、水分制限、Na 負荷により徐々に改善し、2週間後に回復した。因果関係について担当医からのコメントは特になかった。なお、SIADHはシスプラチンの添付文書の重大な副作用の項に記載されており、注意喚起は既になされている。

また、医療機関よりヘモグロビン減少で報告された症例は、企業報告では、副作用名に胃腸出血が追加された。エトポシド、シスプラチン投与翌日に血尿があり、その後10日間程度貧血が認められた。担当医は、治療前から認められた血尿の悪化と多発性の消化管潰瘍からの出血が原因で、抗がん剤との因果関係は完全に否定できないと述べている。なお、胃腸出血はシスプラチンの添付文書の重大な副作用の項に記載され、注意喚起がなされて

いる。

さらに、医療機関より、ヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少で報告された症例は、企業報告では、副作用名に静脈閉塞性肝疾患 (VOD) が追加された。本症例は、ESHAP 療法にリツキサンが併用 (R-ESHAP 療法) されており、4 コース目終了 17 日後にヘモグロビン減少、白血球減少、血小板減少が発現したが、その後白血球減少、血小板減少は回復、R-ESHAP 療法終了約 3 ヶ月後に、ラニムスチン、カルボプラチン、エトポシド、シクロホスファミド (MCEC 療法) の VOD により死亡したと報告された。担当医は、データの経過などから R-ESHAP 療法後に投与した MCEC 療法の後 VOD を起こして死亡したのではないかと推測している。従って、VOD 発現は、R-ESHAP 療法終了から時間が経過していることや担当医のコメントから、R-ESHAP 療法との関連性は低いと考えられる。

以上のように企業報告により、SIADH、胃腸出血、VOD が報告され、これらは「抗がん剤報告書」には特に記載のない事象であったが、既に関連する医薬品の添付文書に記載され、注意喚起がなされているか、担当医より他の併用療法が原因で本併用療法との関連は指摘されていなかった。その他には本調査において新規の重篤な副作用は認められず、本併用療法の安全性は確保されていると考えられ、新たな安全対策の必要性はないと思われる。

表 7-10-6. 有害事象一覧

療法7(1)

器 官 別 大 分 類 (SOC)	有 害 事 象 (PT)	発 現 件 数		発 現 症 例 数 例
		件	%	
臨床検査	血小板数減少	12	33.3%	11
	白血球数減少	11	30.6%	11
	ヘモグロビン減少	4	11.1%	4
	好中球数減少	2	5.6%	2
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	3	8.3%	3
	骨髄機能不全	1	2.8%	1
	発熱性好中球減少症	1	2.8%	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1	2.8%	1
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	1	2.8%	1
計		36	100%	23*

*本療法における総発現症例数

療法7(2)

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数
		件	%	例
臨床検査	血小板数減少	3	37.5%	3
	白血球数減少	2	25.0%	2
	ヘモグロビン減少	1	12.5%	1
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	1	12.5%	1
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1	12.5%	1
計		8	100%	3*

*本療法における総発現症例数

7.11 療法4・12・13 イホスファミド他(小児固形腫瘍他)

小児固形腫瘍、髄芽腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍等に対するイホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、アクチノマイシンの併用療法の安全性について、調査を行った。計画段階においては、療法4、12、13について、それぞれ別の調査を考えていたが、実際は療法4、12、13の抗がん剤は様々な組み合わせで使用されており、療法の区別が困難であったことから、集計はすべてまとめて実施した。登録症例数は87例、19施設より登録があった(表7-11-1)。登録症例は、医療機関1と2で全体の約45%を占めていた。

表7-11-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	21	24.1	0
2	18	20.7	12
3	9	10.3	9
4	6	6.9	0
5	5	5.7	0
6	4	4.6	0
7	4	4.6	0
8	3	3.4	0
9	3	3.4	0
10	2	2.3	0
11	2	2.3	0
12	2	2.3	6
13	2	2.3	0
14	1	1.1	1
15	1	1.1	0
16	1	1.1	0
17	1	1.1	0
18	1	1.1	1
19	1	1.1	1
計	87	100.0	30

7.11.1 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表7-11-2に性別、年代別の登録症例を示す。性別は、男性が約64%。女性が約36%で男性の方がやや多かった。平均年齢は、男性約15歳、女性約9歳で男性の方が6歳高かった。また、年代分布は、男性は2歳から11歳が最も多く約39%、次いで19歳以上が37.5%、12歳から18歳が約16%であった。女性は0歳から1歳が約39%で最も多く、次に2歳から11歳が約29%、12歳から18歳が約23%であった。

表 7-11-2. 性別・年代

	合計		男		女	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	87	100.0%	56	64.4%	31	35.6%
0～1歳	16	18.4%	4	7.1%	12	38.7%
2～11歳	31	35.6%	22	39.3%	9	29.0%
12～18歳	16	18.4%	9	16.1%	7	22.6%
19歳以上	24	27.6%	21	37.5%	3	9.7%
合計	87	100.0%	56	100.0%	31	100.0%
平均±SD (歳)	13.1±13.99		15.4±14.56		9.1±12.09	
25%点 (歳)	3		4		1	
中央値 (歳)	8		13		5	
75%点 (歳)	20		21		14	

● 併用薬

表 7-11-3-1 に併用された医薬品を示す。規定薬以外に使用された抗がん剤として、硫酸ビクリスチンが約 50%、シクロホスファミドが約 40%、塩酸ピラルビシンが約 20%の症例に使用されていた。

また、療法4・12・13 に登録された症例において、併用された抗がん剤と適応がんを表 7-11-3-2 にまとめた。抗がん剤の組み合わせとしては、イホスファミド・エトポシドが比較的多く、この2剤にドキソルビシン、カルボプラチン、アクチノマイシン、シスプラチンなどを加えたものも多く見られた。また、登録時の併用薬記載漏れの可能性もあるが、アクチノマイシン単独、シスプラチン単独の症例も比較的多かった。適応がんとしては、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫などが多かった。

表 7-11-3-1. 併用薬

療法4・12・13

規定薬: イホスファミド, アクチノマイシンD, 塩酸ドキソルビシン, エト
シスプラチン, カルボプラチン

その他の併用薬	併用症例数	症例数に対する割合(%)
なし	33	37.9%
硫酸ビクリスチン	46	52.9%
シクロホスファミド	37	42.5%
塩酸ピラルビシン	14	16.1%
メトトレキサート	3	3.4%
チオテパ	2	2.3%
メルファラン	2	2.3%
シタラビン	2	2.3%
登録症例数	87	100.0%

表 7-11-3-2. 併用抗がん剤の組み合わせと適応がん

No.	No.	医薬品名	疾患名	症例数	
6	1	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド	ユーイング肉腫	2	11
			神経芽細胞腫	1	
			不詳	8	
16	2	13 アクチノマイシン	横紋筋肉腫	4	10
			不詳	6	
9	3	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 4(2) ドキソルビシン	ユーイング肉腫	2	9
			ウイルムス腫瘍	1	
			不詳	6	
5	4	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 12(2) カルボプラチン	神経芽細胞腫	1	7
			下垂体胚細胞腫瘍	1	
			神経葉細胞腫	1	
			松果体腫瘍	1	
			ラブドイド腫瘍	1	
			不詳	2	
2	5	12(1)(3)シスプラチン	神経芽細胞腫	4	6
			不詳	2	
7	6	4(3) エトポシド 12(2) カルボプラチン	網膜芽細胞腫	2	6
			神経芽細胞腫	1	
			ユーイング肉腫	1	
			脳胚細胞腫	1	
			不詳	1	
14	7	4(3) エトポシド 12(1)(3)シスプラチン	脳腫瘍	1	5
			脳胚細胞腫	1	
			不詳	3	
19	8	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 13 アクチノマイシン	不詳	5	5
8	9	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 4(2) ドキソルビシン 13 アクチノマイシン	ユーイング肉腫	3	4
			ウイルムス腫瘍	1	
22	10	4(2) ドキソルビシン	不詳	4	4

No.	No.	医薬品名	疾患名	症例数	
4	11	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 12(1)(3)シスプラチン 12(2) カルボプラチン	神経芽細胞腫	1	3
			胚芽腫	1	
			肝芽腫	1	
15	12	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 12(1)(3)シスプラチン	髄芽腫	1	3
			不詳	2	
23	13	4(3) エトポシド	不詳	3	3
17	14	4(1) イホスファミド 4(2) ドキソルビシン	大腿部脂肪肉腫	1	2
			不詳	1	
1	15	12(1)(3)シスプラチン 12(2) カルボプラチン	神経芽細胞腫	1	1
3	16	4(1) イホスファミド 4(3) エトポシド 12(1)(3)シスプラチン 12(2) カルボプラチン 13 アクチノマイシン	神経芽細胞腫 横紋筋肉腫	1	1
10	17	4(1) イホスファミド 4(2) ドキソルビシン 13 アクチノマイシン	ユーイング肉腫	1	1
11	18	4(2) ドキソルビシン 12(1)(3)シスプラチン 13 アクチノマイシン	ウイルス腫瘍 肝腫瘍	1	1
12	19	12(2) カルボプラチン	脳腫瘍	1	1
13	20	4(2) ドキソルビシン 12(1)(3)シスプラチン	脳腫瘍	1	1
18	21	4(1) イホスファミド 4(2) ドキソルビシン 12(1)(3)シスプラチン	不詳	1	1
20	22	4(2) ドキソルビシン 12(1)(3)シスプラチン 12(2) カルボプラチン	不詳	1	1
21	23	4(1) イホスファミド	不詳	1	1

● コース数・総コース期間

第3コースまで実施したのが全体の70%程度で、第6コースまで実施したのは全体の30%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は118日間（最短1日間、最長278日間）であった（表7-11-4）。

表7-11-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	87	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	388	446.0%
第1コース(1回目)	87	100.0%
第2コース(2回目)	71	81.6%
第3コース(3回目)	59	67.8%
第4コース(4回目)	48	55.2%
第5コース(5回目)	36	41.4%
第6コース(6回目)	26	29.9%
第7コース(7回目)	14	16.1%
第8コース(8回目)	12	13.8%
第9コース(9回目)	9	10.3%
第10コース(10回目)	8	9.2%
第11コース(11回目)	7	8.0%
第12コース(12回目)	6	6.9%
第13コース(13回目)	3	3.4%
第14コース(14回目)	2	2.3%

総コース期間	
症例数	35
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	118±75
中央値	106
最小～最大	1～278

● 投与量

抗がん剤の組み合わせが多数存在し、また、投与量も様々であったため、集計が不可能であった。

7.11.2 有害事象の報告

有害事象は30例、6施設より報告があった(表7-11-1)。報告された有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球減少症、骨髄機能不全、血小板減少症ですべて血液系障害であった(表7-11-6)。白血球数減少が56%と最も多かった。

「抗がん剤報告書」に記載された主な有害事象は、療法4では、骨髄抑制、感染症の他、イホスファミドによる出血性膀胱炎、腎障害、ドキシソルピシンによる致死的な心毒性、エトポシドによる二次発がん、さらに、イホスファミドやエトポシド投与例において、腹部照射が肝中心静脈閉塞症(VOD)の発生病因因子であることが記載されている。また、イホスファミドによる出血性膀胱炎は、メスナの投与により抑制可能であると述べられている。療法12では、骨髄抑制、腎障害等が有害事象として記載され、療法13では、骨髄抑制やアクチノマイシンがVOD発症に関連しているとの記載がある。

今回の調査で得られた有害事象は、全て血液系障害であり、療法4、12、13の各々の「抗がん剤報告書」に記載された有害事象に一致し、転帰は、未回復が2例、不明が2例、その他は回復または軽快であった。未回復の症例は、白血球数減少と血小板数減少が報告されており、企業が詳細調査を行ったところ、医師より情報を得ることができなかつたとあり、発現前後の詳細な状況や最終的な転帰等については不明であった。今回の調査においては、腎障害や心毒性、VODなどの報告はなかった。また、イホスファミド投与症例において、メスナの併用が記載されていたのは、1例のみであった。なお、報告された事象はすべての規定薬の添付文書にも記載されていた。

有害事象が報告された症例において、小児・大人の内訳は、小児が11例、大人が10例、不明が9例であった。登録症例の集計では、小児が約6割、大人が約4割であったが、有害事象が報告された数はほぼ半数ずつであった。年齢不明の症例が9例あったことから、実際は小児と大人のどちらの報告が多かったのかは分からなかった。大人の症例について、企業報告によると、適応がんはユーイング肉腫等本調査対象の小児固形腫瘍であったが、1症例のみ本調査対象外のがん(脂肪肉腫)が報告されていた。

小児の有害事象発現症例について、企業報告を基に詳細に見ていくと、1例目は、ユーイング肉腫に対し、イホスファミド1020mg/日とエトポシド100mg/日の併用を3日間、続いてエトポシド単独を2日間施行し、投与終了4日後に白血球数減少が発現、白血球数回復後に再投与再発現が見られた。イホスファミドが被疑薬とされていた。医療機関からの報告ではイホスファミドとエトポシドが被疑薬とされていた。2例目は、肝芽腫に対し、イホスファミド900mg/日、エトポシド75mg/日の併用を2日間、続いてエトポシド単独を3日間施行し、投与終了5日後に好中球数減少が発現、レノグラステム投与により9日後に回復した。医療機関からの報告及び企業報告において担当医から被疑薬について意見は述べられていなかった。3例目は、神経芽腫に対し、イホスファミド900mg/日、エトポシド36mg/日の併用を5日間施行し、投与終了6日後に白血球数減少を発現、G-CSF投与等により10日後に回復した。医療機関からの報告では被疑薬はイホスファミドとエトポシド、企業報告ではイホスファミドと白血球数減少とは明らかに関連ありと記載されていた。4

例目は、神経芽腫に対し、シスプラチン 9mg/日、ビンクリスチン 0.75mg/日、シクロホスファミド 600mg/日、ドキシソルビシン 20mg/日の併用療法施行、投与開始から 6 日後に汎血球減少症を発現、G-CSF 投与、輸血等により発現から 7 日後に回復。担当医からは化学療法の影響として想定範囲の事象とのコメントがあり、化学療法と汎血球減少症との因果関係はありとされていた。医療機関からの報告では、シスプラチン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシンが被疑薬とされていた。5 例目は、ユーイング肉腫に対し、イホスファミド 1100mg/日、エトポシド 63mg/日、シタラビン 20mg/日、メトトレキサート 8mg/日、ヒドロコルチゾンナトリウム 30mg/日の併用療法施行、投与開始から 8 日後に白血球減少症発現、発現から 7 日後に回復した。担当医はイホスファミドを被疑薬としていた。医療機関からの報告ではイホスファミド、エトポシドが被疑薬とされていた。6 例目は、ユーイング肉腫に対し、イホスファミド 1700mg/日、エトポシド 100mg/日の併用を 5 日間施行し、投与終了 7 日後に白血球数減少、好中球数減少を発現、3 日後に回復した。その後再投与再発現が見られた。医療機関からの報告では、イホスファミドとエトポシドが被疑薬とされ、企業報告において明らかに関連ありと記載されていた。残りの症例については、詳細な経過が得られておらず、適応症、投与量、投与から発現までの日数等は不明であった。

詳細な情報が得られた症例からは、小児特異的な有害事象の発現状況などは推測されず、また、いずれも発現から約一週間以内に回復しており、大人の症例を含めて、「抗がん剤報告書」に記載されていないような新たな有害事象は認められなかった。なお、因果関係ありと評価された有害事象については、既に添付文書上で注意喚起がなされている。従って、本調査結果からは新たな安全対策は必要ないと考えられる。

表 7-11-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数 例
		件	%	
臨床検査	白血球数減少	63	56.3%	22
	好中球数減少	37	33.0%	11
	血小板数減少	3	2.7%	3
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	4	3.6%	4
	骨髄機能不全	3	2.7%	2
	血小板減少症	2	1.8%	2
計		112	100.0%	30*

*本療法における総発現症例数

7.12 療法14(1)EC療法 (2)CEF療法 (乳がん)

乳がんに対する14(1)EC (エピルビシン・シクロホスファミド)療法、14(2)CEF (シクロホスファミド・エピルビシン・フルオロウラシル)療法の安全性について、調査を行った。計画段階においては、療法14(1)、(2)について、それぞれ別の調査を考えており、症例登録は分けて実施されたが、共通連絡票において療法14(1)、(2)を区別する様式にしていなかったことから、両者は区別されずに報告された。従って、有害事象の集計は両者をまとめて実施した。登録症例数は752例、45施設より登録があった(表7-12-1)。

表 7-12-1. 登録施設別登録症例数・有害事象報告数

医療機関	登録患者数	割合(%)	有害事象報告患者数
1	121	16.1	3
2	60	8.0	18
3	57	7.6	1
4	54	7.2	0
5	30	4.0	0
6	28	3.7	2
7	22	2.9	0
8	21	2.8	0
9	21	2.8	5
10	21	2.8	0
11	18	2.4	0
12	17	2.3	0
13	17	2.3	0
14	17	2.3	0
15	16	2.1	0
16	15	2.0	1
17	15	2.0	8
18	14	1.9	0
19	13	1.7	0
20	13	1.7	0
21	13	1.7	1
22	12	1.6	0
23	11	1.5	0
24	11	1.5	0
25	11	1.5	0
26	10	1.3	0
27	10	1.3	0
28	10	1.3	0
29	10	1.3	0
30	9	1.2	0
31	8	1.1	0
32	7	0.9	0
33	7	0.9	0
34	6	0.8	0
35	6	0.8	0
36	5	0.7	0
37	4	0.5	1
38	3	0.4	0
39	2	0.3	0
40	2	0.3	0
41	1	0.1	0
42	1	0.1	0
43	1	0.1	0
44	1	0.1	0
45	1	0.1	0
計	752	100.0	40

7.11.3 登録症例に関する集計

● 性別・年代

表 7-12-2 に療法 14(1) (2) をまとめた性別、年代別の登録症例を示す。性別は、男性が 0.4%、女性が 97.9%で、不明が 1.7%であった。平均年齢は男女とも約 53 歳、年代分布を見ると、男性は 3 例とも 50 歳代、女性は 50 歳代が約 37%と最も多く、次いで 40 歳代が約 25%、60 歳代が 20%、30 歳代が 10%であった。

表 7-12-2. 性別・年代

	合計		男		女		不明	
	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合	登録数	割合
性別	752	100.0%	3	0.4%	736	97.9%	13	1.7%
0～9歳	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
10～19歳	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%
20～29歳	7	0.9%	0	0.0%	7	1.0%	0	0.0%
30～39歳	75	10.0%	0	0.0%	74	10.1%	1	7.7%
40～49歳	190	25.3%	0	0.0%	188	25.5%	2	15.4%
50～59歳	277	36.8%	3	100.0%	272	37.0%	2	15.4%
60～69歳	154	20.5%	0	0.0%	150	20.4%	4	30.8%
70～79歳	36	4.8%	0	0.0%	36	4.9%	0	0.0%
80～89歳	1	0.1%	0	0.0%	1	0.1%	0	0.0%
不明	11	1.5%	0	0.0%	7	1.0%	4	30.8%
合計	752	100.0%	3	100.0%	736	100.0%	13	100.0%
平均±SD (歳)	52.7±10.46		53.0±2.00		52.7±10.48		54.1±10.82	
25%点 (歳)	45		52		45		49	
中央値 (歳)	54		53		54		57	
75%点 (歳)	60		54		60		61	

● 併用薬

表 7-12-3 に療法 14(1) と (2) において規定薬以外に併用された抗がん剤を示す。各療法において併用のない症例が全体の約 99%、86%を占めた。

表 7-12-3. 併用薬

療法14(1) [乳癌 EC療法]

規定薬: シクロホスファミド, 塩酸エピルビシン

その他の併用薬	併用症例数	全症例数に対する割合 (%)
なし	393	97.8%
トリアムシノロンアセトニド	1	0.2%
酢酸ジフロラゾン	1	0.2%
フィルグラスチム	1	0.2%
レノグラスチム	4	1.0%
テガフル・ウラシル配合	1	0.2%
クエン酸タモキシフェン	1	0.2%
エキセメスタン	1	0.2%
登録症例数	402	100.0%

療法14(2) [乳癌 CEF療法]

規定薬: シクロホスファミド, フルオロウラシル, 塩酸エピルビシン

その他の併用薬	併用症例数	全症例数に対する割合 (%)
なし	331	94.6%
フィルグラスチム	7	2.0%
パミドロン酸二ナトリウム	3	0.9%
インカドロン酸二ナトリウム	1	0.3%
ゾレドロン酸水和物	1	0.3%
シクロホスファミド	5	1.4%
ドセタキセル水和物	1	0.3%
アナストロゾール	1	0.3%
合計	350	100.0%

●コース数・総コース期間

療法14(1)と(2)では、本調査における標準の用法(承認された用法)のクール数が同一であったため、まとめて集計を行った。第4コースまで実施したのが全体の80%程度で、第6コースまで実施したのは全体の20%程度であった。本併用療法を実施した期間の平均は86日間(最短21日間、最長266日間)であった(表7-12-4)。

表7-12-4. コース数・総コース期間

コース		
登録症例数	752	100.0%
	症例数	登録症例数に対する割合(%)
延べコース数合計	2987	397.2%
第1コース(1回目)	752	100.0%
第2コース(2回目)	700	93.1%
第3コース(3回目)	655	87.1%
第4コース(4回目)	589	78.3%
第5コース(5回目)	151	20.1%
第6コース(6回目)	114	15.2%
第7コース(7回目)	14	1.9%
第8コース(8回目)	7	0.9%
第9コース(9回目)	4	0.5%
第10コース(10回目)	1	0.1%

総コース期間	
症例数	434
	総コース期間(日)
平均値±標準偏差	86±38
中央値	84
最小～最大	21～266

●投与量

表7-12-5に療法14(1)と(2)における投与量の分類を示す。療法14(1)では、エピルビシンの投与量が低く、シクロホスファミドの投与量が標準の組み合わせが多く、全症例の78%であった。療法14(2)でも、エピルビシンの投与量が低く、シクロホスファミドとフルオロウラシルの投与量が標準の組み合わせが最も多く、約47%であった。次に、3剤とも標準量の組み合わせが約34%であった。

表7-12-5. 投与量

療法14 (1)

標準用量 エピルビシン : $100\text{mg}/\text{m}^2 \times (4 \sim 6 \text{コース}) = 400 \sim 600 \text{mg}/\text{m}^2$
シクロホスファミド : $600\text{mg}/\text{m}^2 \times (4 \sim 6 \text{コース}) = 2400 \sim 3600\text{mg}/\text{m}^2$

エピルビシン	シクロホスファミド						計	
	低い		標準		高い			
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
低い	32	8.7	286	78.1	2	0.5	320	87.4
標準	2	0.5	44	12.0			46	12.6
計	34	9.3	330	90.2	2	0.5	366	100

※36例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量の単位に換算できないため判定不能

療法14 (2)

標準用量 シクロホスファミド : $500\text{mg}/\text{m}^2 \times (4 \sim 6 \text{コース}) = 2000 \sim 3000\text{mg}/\text{m}^2$
エピルビシン : $100\text{mg}/\text{m}^2 \times (4 \sim 6 \text{コース}) = 400 \sim 600 \text{mg}/\text{m}^2$
フルオロウラシル : $500\text{mg}/\text{m}^2 \times (4 \sim 6 \text{コース}) = 2000 \sim 3000\text{mg}/\text{m}^2$

シクロホスファミド	エピルビシン	フルオロウラシル	例数	%
低い	低い	低い	26	8.4
		高い	1	0.3
標準	低い	低い	4	1.3
		標準	146	47.2
		高い	8	2.6
	標準	104	33.7	
高い	低い	低い	1	0.3
		標準	1	0.3
		高い	11	3.6
	標準	3	1.0	
判定不可	低い	標準	4	1.3
計			309	100

※41例は投与量が他の単位で記載されており、標準用量の単位に換算できないため判定不能

7.11.4 有害事象の報告

有害事象は40例、9施設より報告があった(表7-12-1)。報告された有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、発熱性好中球減少症、食欲不振、悪心、嘔吐、呼吸不全、状態悪化で、好中球数減少が最も多かった(表7-12-6)。好中球数減少が最も多く、全件数の77%を占めた。転帰は呼吸不全、状態悪化を除いて回復または軽快であった。

「抗がん剤報告書」に記載された主な有害事象は、白血球減少、感染、口内炎、悪心、嘔吐、脱毛等であり、晩期に認められる有害事象として、心不全、無月経、二次性白血病の記載がある。今回の調査で得られた有害事象は、ほとんどがこれらに含まれる事象であったが、一方で心不全、無月経、二次性白血病については、本調査では報告されなかった。また、「抗がん剤報告書」に記載されていない有害事象である状態悪化、呼吸不全は同一症例で、転帰は死亡であった。本症例は療法2においても登録されていた。企業報告によると、担当医は原病(乳がん)の悪化による死亡と述べていた。

また、「抗がん剤報告書」においてエピルピシンは、総投与量が900~1000mg/m²を超えると心不全を発症する頻度が高くなると記載されていたが、本調査では、表7-12-5に示したとおり、標準用量とした400~600mg/m²と同等か低い量が使われており、心不全発現のリスクは低いものと考えられた。

以上より、本調査で得られた情報からは、新規の重篤な副作用は認められず、ESHAP療法、DHAP療法の安全性に関する情報については、「抗がん剤報告書」に記載された情報と変化はないと考えられ、新たな安全対策の必要性はないと考えられる。

表7-12-6. 有害事象一覧

器官別大分類(SOC)	有害事象(PT)	発現件数		発現症例数
		件	(%)	例
臨床検査	白血球数減少	5	8.1%	5
	好中球数減少	48	77.4%	34
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	3	4.8%	2
代謝および栄養障害	食欲不振	2	3.2%	2
胃腸障害	悪心	1	1.6%	1
	嘔吐	1	1.6%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	1	1.6%	1
全身障害および投与局所様態	状態悪化	1	1.6%	1
計		57	100.0%	40*

*本療法における総発現症例数

8. 医療機関に対するアンケート調査

本調査の問題点を抽出し、今後新たな調査実施の際の参考とするため、医療機関に対してアンケート調査を実施した。対象医療機関は本調査に参加した79施設（調査を中止した施設を含む）とし、70施設より回答があった。集計はPMDAにおいて実施した。

集計結果を表8に示す。

表8. 抗がん剤併用療法実態把握調査に関するアンケート調査の集計結果

●対象患者の登録について

1 調査対象患者(候補)を抽出するための①情報源 ②担当者 ③調査台帳作成担当者は？ <複数回答>			
①情報源：			
カルテ	31	44.3%	
処方箋	18	25.7%	
処方オーダーリングデータ	35	50.0%	
医事課データ	7	10.0%	
その他（内容）	21	30.0%	
無記載	0	0.0%	
②対象抽出作業担当 ③調査台帳作成担当：		②対象抽出作業担当	③調査台帳作成担当
台帳管理者	29	41.4%	43 61.4%
台帳管理者以外	56	80.0%	38 54.3%
医師	31		9
薬剤師	32		27
看護師	1		0
事務担当者	4		4
その他（内容）	4		3
無記載	0	0.0%	1 1.4%
2 患者登録期間中(9ヶ月)に、調査対象とする療法の新規患者がいましたか？			
はい	68	97.1%	
いいえ	2	2.9%	
無記載	0	0.0%	
「はい」の場合		(N=68)	
2-1 その調査対象患者を全て登録（調査台帳によりPMDAに報告）しましたか？			
全例登録 ※ただし、対象外とした療法がある7施設を含む	45	66.2%	
一部登録	20	29.4%	
登録せず	3	4.4%	
無記載	0	0.0%	
「一部登録」「登録せず」の場合		(N=23)	
対象患者を全て登録していない理由は何ですか？ <複数回答>			
1. 調査対象患者が多い	4	17.4%	
2. 協力体制の確立が困難	16	69.6%	
診療科の協力を得るのが難しい	5		
医師の協力を得るのが難しい	15		
薬剤師の協力を得るのが難しい	6		
その他（内容）	1		
3. その他（内容）	13	56.5%	
対象外として調査を実施していない特定の療法がありますか？			
「一部登録」「登録せず」の場合			
はい	7	30.4%	
いいえ	15	65.2%	
無記載	1	4.3%	
「全例登録」※注（一部の療法のみ実施）			
はい	7		
いいえ	27		
無記載	11		

「はい」の場合 (N=14)	
貴施設で、調査の対象外とした療法にチェックして下さい。	
1	AC療法（乳がん） 1
2	パミドロン酸ナトリウム（乳がん） 2
3(1)	イホスファミド単独療法（骨・軟部腫瘍） 8
3(2)	ドキシソルピシン単独療法（骨・軟部腫瘍） 9
3(3)	イホスファミド及びドキシソルピシン併用療法（骨・軟部腫瘍） 9
4(1)	イホスファミド（小児悪性固形腫瘍） 8
4(2)	ドキシソルピシン（小児悪性固形腫瘍） 8
4(3)	エトポシド（小児悪性固形腫瘍） 8
5	AP療法（子宮体がん） 8
6	シスプラチン（悪性骨腫瘍） 7
7(1)	ESHAP療法（悪性リンパ腫） 6
7(2)	DHAP療法（悪性リンパ腫） 8
8	VAD療法（骨髄腫） 3
9	フルオロウラシル（頭頸部がん） 6
10	プロカルバジン・ピンクリスチン（脳腫瘍） 4
11	フルオロウラシル・アイソボリン（大腸癌） 5
12(1)	シスプラチン（小児悪性固形腫瘍） 6
12(2)	カルボプラチン（小児悪性固形腫瘍） 7
12(3)	シスプラチン（髄芽腫） 9
13	アクチノマイシン（ユースティング肉腫ファミリー腫瘍等） 6
14	EC療法/CEF療法（乳がん） 2
2-2 調査対象患者の選択基準や登録にあたり問題等がございましたらご記入下さい。 <自由記載>	
無記載	56 82.4%
記載あり	12 17.6%
(報告対象が否か判断困難、診療科等の理解・協力が困難、報告もれの可能性有 等)	

●有害事象の報告について

1 調査期間中(1年間)、登録患者の有害事象について全てフォローできましたか？			
はい	38	54.3%	
いいえ	30	42.9%	
無記載	2	2.9%	
「いいえ」の場合 (N=30)			
1-1 全てフォローすることが難しい理由は何ですか？ <自由記載>			
無記載	2	6.7%	
記載あり（院内の協力体制がない、報告体制がない 等）	28	93.3%	
2 有害事象を調査するための①情報源 ②担当者 ③共通連絡票作成者 ④作業時間は？ <複数回答>			
①情報源：			
日常診療	27	38.6%	
カルテ	33	47.1%	
看護記録	7	10.0%	
電子カルテ	16	22.9%	
その他（内容）	18	25.7%	
無記載	5	7.1%	
②調査担当 ③調査票作成担当：		②調査担当	③調査票作成担当
台帳管理者	27	38.6%	34 48.6%
台帳管理者以外	53	75.7%	41 58.6%
医師	35		18
薬剤師	27		24
看護師	5		0
事務担当者	3		3
その他（内容）	2		3
無記載	4	5.7%	5 7.1%
④作業時間： 平均時間/症例 <②調査と③調査票作成に要す1症例1報告当りのおおよその時間>			
30分以下	6		
1～2時間	34		
6時間、8時間、16時間、30時間	各1		
その他（症例報告なし、不明、無記載）	26		

3 登録患者において報告対象となる有害事象が発生しましたか？		
はい	38	54.3%
いいえ	28	40.0%
無記載	4	5.7%
「はい」の場合 (N=38)		
3-1 その有害事象を全てPMDAへ報告しましたか？		
全て報告	29	76.3%
一部報告	5	13.2%
報告せず	4	10.5%
「一部報告」「報告せず」の場合 (N=9)		
報告対象外とした理由、報告漏れの原因は何ですか？〈複数回答〉		
1. 協力体制の確立が困難	6	15.8%
診療科の協力を得るのが難しい	3	
医師の協力を得るのが難しい	5	
薬剤師の協力を得るのが難しい	2	
2. 報告対象となる有害事象が多い	1	2.6%
3. 同一患者で頻回に発生する	0	0.0%
4. 日常業務に追われて、つい忘れた	4	10.5%
5. その他（内容）	2	5.3%
4 登録患者のフォローや有害事象の報告にあたり問題等ございましたらご記入下さい。〈自由記載〉		
無記載	54	77.1%
記載あり（過小報告の可能性ある、報告すべきか判断困難 等）	16	22.9%

対象患者の登録においては、調査対象期間中に本調査の対象となる患者がいたにも関わらず、一部あるいは全例登録しなかったと回答した施設が 23 施設（約 30%）存在した。その原因として、「医療機関内の協力体制の確立が困難」であったことが挙げられた。有害事象の報告においては、1 年間の調査期間中、登録患者の有害事象がフォローできたかという問いに対し、「できた」と回答した施設が 38 施設（約 54%）、「できなかった」と回答した施設が 30 施設（約 43%）であった。できなかった理由として、「医療機関内の協力体制がなかったこと」、「有害事象報告体制の不備」、「報告数が多く作業が困難」、「対象レジメン・有害事象区分の判別が困難」等が挙げられた。有害事象を認めた場合、全て報告した施設は 29 施設（約 76%）、一部報告・報告していない施設は 9 施設（約 24%）であり、その理由は、「協力体制の確立が困難」であった。以上のように、各診療科、薬局、台帳管理者等の間での協力体制確立が困難であったことが、主に患者登録・有害事象報告の妨げとなったことが明らかとなった。

また、表 8 に結果は掲載していないが、本調査参加後に調査継続が困難になる等、障害になった問題があったかという問いに対し、「はい」と回答した施設が 44 施設（約 63%）であった。問題の内容としては、担当者の負担が大きい、協力体制の確立・維持が困難、調査実施期間が長い、担当者の異動により後任がいなくなった等であった。

以上より、今回のような大規模な調査を長期に渡り実施するに当たっては、参加医療機関への十分な説明を行い、調査目的・方法の理解を深め、協力体制を確立してもらうことが重要であることが分かった。また、担当者の負担を軽減するような調査方法を検討する必要もあると考えられた。

さらに、このアンケート調査により、対象患者の登録・有害事象の報告について実態を把握することができ、必ずしも全ての対象となる患者が登録された訳ではないこと、有害事象が生じても全てが報告された訳ではないことが明らかとなった。

9. 総括

抗がん剤併用療法の適応外使用に係る効能効果の承認を受けた22の併用療法について、承認後の安全性に関する情報収集を行うため、厚生労働省からの要請を受け、PMDAにおいて平成17年より本調査が始められた。本事業はPMDA中期計画における「拠点医療機関ネットワーク構築」へ向けた業務の一環として実施された。

調査を開始するに当たり説明会を開催し、その結果、最終的に75医療機関より総計3,505例の症例が登録され、また有害事象が報告されたのは276例、563件であった。調査対象となった22療法のうち、登録症例数が多い療法では300～850症例であったが、少ない療法は50症例以下しか登録がなく、療法によりばらつきが生じた。集計に際しては一部の併用療法をまとめ、最終的に13療法とした。また、療法11フルオロウラシル・レボホリナート療法では、本調査開始と同時期に販売開始されたオキサリプラチンを併用したFOLFOX療法が治療の主体となったことから、登録症例の7割を占め、当初予定していたフルオロウラシル・レボホリナート療法とは異なる併用療法の調査となった。

各療法において、規定薬は基本的に承認された用量の範囲内で使用されており、使用状況としては問題がないと思われた。承認用量を超えて使用した症例が療法6、7(1)、8、10において見られたが、いずれも過量投与という訳ではなかったことから、患者状態に応じた処方量の調節範囲内であると推測された。高用量での使用が有害事象の発現に明らかに寄与したと思われるような症例は見あたらなかった。

各療法において報告された有害事象は、全体を通して血液障害が多く、続いて胃腸障害が比較的多かった。「抗がん剤報告書」に記載された有害事象と同様の事象がほとんどであったが、一部には記載されていない有害事象や死亡症例も認められた。これらは、担当医より因果関係が否定されたり、原病の関与が大きいと判断されたものが多いが、中には因果関係が否定できない症例も含まれていた。これらについては、今後同様な報告がないか注視していく必要がある。しかし、全療法を通して新たな重篤な副作用は認められず、各併用療法における安全性について、これまでと傾向に変化はないと思われる。従って、本調査結果からは、新たな安全対策の必要性はなく、これまでの対応により安全性は確保されていると考えられる。

本調査では、PMDAにおいて登録症例と有害事象発現症例を連結不可能としたため、有害事象発現症例の登録状況の確認や登録時の投与量、コース数等の情報を得ることができなかった。そのため、登録症例よりも多くの有害事象症例が報告されるといった現象が生じた。また、アンケート調査の結果、実際に有害事象が生じても報告されなかったケースがあることが明らかとなった。このように、登録症例と有害事象の発現が正確に把握できなかったことから、本調査では最終的に発現率は算出できなかった。さらにアンケート調査結果から、医療機関内における協力体制の確立が困難であったため、有害事象が生じても、担当者へ連絡されなかった場合も考えられる。従って、本調査で得られた結果は、必ずしも現状を反映しているとは考えがたく、その点を考慮して結果を解釈する必要があると考

える。

本調査は、PMDA における初めての試みであり、本調査を通じて反省点が多々存在した。これは、本調査を実施するために必要な知識、経験、技術、PMDA 内の体制が十分ではなかったにも関わらず、対応策をきちんと検討する余裕がないままに調査が開始されてしまったことが根本的な原因であったと考えられる。例えば、計画時の検討が不十分であったため、複数の調査対象療法を途中から一つにまとめるといった計画変更が強いられたり、登録台帳や共通連絡票の様式に不備があり、それが原因で集計に支障を来したりした。また、医療機関への説明が不十分であったため、調査対象外の症例における有害事象が報告されたり、担当企業が詳細調査に行っても協力が得られず、詳しい情報が報告されなかったといった問題も生じた。

また、本調査の参加医療機関の対応は様々で、非常に熱心に協力的に取り組む施設があった一方、症例登録されても情報に乏しかったり、登録症例数に対して有害事象報告が非常に少なかったりとあまり協力が得られない施設もあった。原因としては、担当者の負担が大きく調査に時間を費やすことができなかったことや施設内での協力体制不備等様々であったと思われるが、第一に調査開始前に本調査の目的についてきちんと理解が得られるような説明を PMDA より行う必要があったと考えられる。その上で、調査実施に際して課題となる点について解決方法を検討し、調査体制がしっかりと構築された上で調査を開始すべきであったと思われる。

これらについては十分反省し、今後の調査計画にしっかりと生かしていく必要があると考える。

10. 参考資料

本調査において、考察の際参考とした「抗がん剤報告書」の一覧を以下に示す。

(抗がん剤報告書：抗がん剤併用療法に関する検討会においてまとめられ、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において一定の根拠として適当であるとの評価を受けたもの)

以下の報告書は、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>) において公開されている。

本調査対象併用療法	対応する「抗がん剤報告書」
第一レジメン群	
療法 1 AC 療法 (乳がん)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ドキソルビシン (乳がん AC 療法) ・ シクロホスファミド (乳がん AC 療法)
療法 2 パミドロン酸ナトリウム (乳がん)	<ul style="list-style-type: none"> ・ パミドロネート (乳がん)
療法 3 イホスファミド・ドキソルビシン (骨・軟部腫瘍)	<ul style="list-style-type: none"> ・ イホスファミド (骨・軟部腫瘍) ・ ドキソルビシン (骨・軟部腫瘍)
療法 5 AP 療法 (子宮体がん)	<ul style="list-style-type: none"> ・ シスプラチン及びドキソルビシン (子宮体がん)
療法 6 シスプラチン (悪性骨腫瘍)	<ul style="list-style-type: none"> ・ シスプラチン (悪性骨腫瘍)
療法 8 VAD 療法 (骨髄腫)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ビンクリスチン、ドキソルビシン及びメチルプレドニゾロン (骨髄腫)
療法 9 フルオロウラシル (頭頸部がん)	<ul style="list-style-type: none"> ・ フルオロウラシル (頭頸部がん)
療法 10 プロカルバジン・ビンクリスチン (脳腫瘍)	<ul style="list-style-type: none"> ・ プロカルバジン (脳腫瘍) ・ ビンクリスチン (脳腫瘍)
療法 11 フルオロウラシル・レボホリナート (大腸がん)	<ul style="list-style-type: none"> ・ フルオロウラシル及びアイソボリン (大腸がん)
第二レジメン群	
療法 7 (1)ESHAP 療法、(2)DHAP 療法 (悪性リンパ腫)	<ul style="list-style-type: none"> ・ シスプラチン (悪性リンパ腫) ・ メチルプレドニゾロン (悪性リンパ腫)
療法 4・12・13 イホスファミド他 (小児固形腫瘍・髄芽腫・ユーイング肉腫ファミリー腫瘍等)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ドキソルビシン (小児) ・ エトポシド (小児) ・ イホスファミド (小児) ・ シスプラチン (小児) ・ カルボプラチン (小児) ・ アクチノマイシン D (小児)
療法 14 (1)EC 療法、(2)CEF 療法 (乳がん)	<ul style="list-style-type: none"> ・ エピルビシン (乳がん) ・ シクロホスファミド (乳がん)

