

審査報告（2）

平成 16 年 8 月 4 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕 無水エタノール注「シミズ」¹⁾、無水エタノール注「メルク」²⁾、
無水エタノール注「フソー」³⁾

〔一 般 名〕 無水エタノール

〔申 請 者〕 清水製薬株式会社¹⁾、メルク・ホエイ株式会社²⁾、
扶桑薬品工業株式会社³⁾

〔申請年月日〕 平成 14 年 12 月 25 日²⁾・³⁾、平成 15 年 1 月 7 日¹⁾

2. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員の意見を踏まえた機構の審査内容を以下に報告する。

1) 臨床に関する資料について

(1) 経皮的エタノール注入療法（PEIT）の臨床的位置付けについて

肝細胞癌に対する局所療法としてラジオ波焼灼療法やマイクロ波焼灼療法等の新たな治療法が報告されてきており、これらの治療法に対する本治療法の位置付け或いはこれらの治療法と併用する場合の本治療法の位置付けについては明確ではないものの、肝細胞癌に対する本治療法の位置付けは、国内外の代表的な教科書に多くの記載が認められること、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査報告により国内での使用実績が明らかであることから、既に一定の評価が得られているとの機構の判断は専門委員により支持された。加えて、PEITは肝細胞癌の内科的治療における基盤技術として位置付けられるものであるとの意見も出された。また、緊急時に十分な措置が行える医療施設で本領域に十分な知識を持った医師によって施行するように注意喚起することは、極めて妥当であると支持された。

(2) PEIT の適応について

PEIT の適応となる病期について、肝障害度 C に該当するような肝予備能が低下している症例においてはそもそも治療の選択肢が限られていることから、適応を肝障害度 A、B に規定せず、成書での記載を踏まえて、総ビリルビン値 3mg/dL 以上の患者、管理困難な腹水を有する患者、重篤な肝障害を有する患者、重篤な出血傾向を有する患者を添付文書において原則禁忌とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、PEIT の適応となる腫瘍径は「3cm 以下」とした点について、海外において異なる記載が認められるものの、国内の成書の多くで適応となる腫瘍径は「3cm 以下」との記載があること及び、腫瘍径 3cm を超える病変に対しては有効性が低下する可能性が指摘されていることを踏まえ、原則として腫瘍径 3cm 以下の病変に対して施行することが適切であるとする機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 効能・効果について

今回提出された申請内容が PEIT を前提としたものであることから、効能・効果は「肝細胞癌におけるエタノール注入療法」より「肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法」が適切であると考え、申請者に改めるよう指示を行った。

(4) 用法・用量について

使用経験の観点から、文献等により報告されている用法・用量を参考に、本治療を週に 2 回まで、原則として 1 日最大注入量を 10mL 以内と規定することは妥当であるとする機構の判断は、専門委員により支持された。また、添付文書における用法・用量の記載表現については、誤解を招く恐れがあることから記載整備が必要であるとする機構の判断は、専門委員により支持された。一方、専門委員より、総注入量を規定する計算式については、科学的な根拠に基づくものではないことから、断定的な表現を使用することには問題があるとの意見が出された。これを踏まえ、機構は、以下のように総注入量の規定は使用上の注意に目安として記載し、添付文書を整備するよう申請者に指示を行った。

【用法・用量】

腫瘍病変毎に対して、総注入量は腫瘍体積により決定する。患者当たり 1 日注入量は最大 10mL 以内を原則とする。総注入量が 1 日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、通常、週 2 回の注入手技を限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 1 日注入量が 10mL を超える場合の安全性は確立されていないので、それ以上の注入量が必要な際は、慎重に注入すること。
2. 総注入量は、 $\frac{4}{3}\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ ($r + 0.5$: 腫瘍の最大径の半分 + 安全域 cm) の計算式を目安として求めること。

(5) 添付文書の副作用の項について

機構は、現在設定されている重大な副作用及びその他の副作用の項では、「手技に伴う副作用」としている部分は PEIT の手技に伴う事象（合併症）であり、これらの事象と薬剤の副作用とを明確に分ける必要があると考えた。機構は、添付文書で記載した手技に伴う合併症の内容を整理し、重要な基本的注意の項に「手技に伴う合併症」として当該内容を整備すること、及び重大な副作用の項では、本薬との関連性が否定できない致死的な副作用のみを記載し、整備するよう申請者に求めた。

申請者は、重大な副作用の項では、「手技に伴う副作用」としている部分については、重要な基本的注意の項に手技に伴う合併症として整備した。なお、その中で、本薬との関連性が否定できず致死的でないと判断した合併症については、「その他の合併症」として記載すること、並びに、添付文書の「その他の注意」の項中にある「PEIT の手技に伴う合併症」と類似した部分は記載整備する旨の回答をし、機構はこの回答を了承した。

3. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起が実施され、PEITの手技を実施する者がこれを遵守するのであれば、申請時の効能・効果、用法・用量、警告、用法・用量に関連する使用上の注意及び重大な副作用を下記のように変更した上で、本薬を承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は6年とすることが適当であり、原体及び製剤は毒薬・劇薬に該当しないと判断する。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しないと判断する。

〔効能・効果〕

肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法

〔用法・用量〕

腫瘍病変毎に対して、総注入量は腫瘍体積により決定する。患者当たり 1 日注入量は最大 10mL 以内を原則とする。総注入量が 1 日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、通常、週 2 回の注入手技を限度とする。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 1 日注入量が 10mL を超える場合の安全性は確立されていないので、それ以上の注入量が必要な際は、慎重に注入すること。
2. 総注入量は、 $\frac{4}{3}\pi(r+0.5)^3$ mL ($r + 0.5$: 腫瘍の最大径の半分 + 安全域 cm) の計算式を目安として求めること。

〔警告〕

経皮的エタノール注入療法は、緊急時に十分処置できる医療施設及び経皮的エタノール注入療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の全体像が超音波で描出できない場合又は安全な穿刺ルートを確保できない場合には経皮的エタノール注入療法を施行しないこと。
- (2) 経皮的エタノール注入療法単独による治療は、最大腫瘍径 3cm 以内の病変を原則とし、3cm を超える病変に対して治療を行う場合には、他の治療法との併用を考慮するなど、慎重に実施すること。
- (3) 腫瘍細胞が一部残存する恐れがあるので、CT 等で確認すること。
- (4) 経皮的エタノール注入療法に伴う以下の合併症が報告されているため、十分注意を払い実施すること。

1) 重篤な合併症

・肝癌破裂

肝表面から突出している腫瘍に対するエタノールの注入により、肝癌破裂が起こる

可能性があるので、注入方法、適応に関して十分に考慮し、異常が認められた場合には適切に処置すること。

・肝梗塞

肝梗塞を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合は適切に処置すること。

・肝不全

肝不全を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合は適切に処置すること。

2) その他の合併症

	症状
肝臓	肝内胆汁性嚢胞、肝被膜下血腫、門脈内の血栓、肝静脈閉塞、閉塞性黄疸、肝外 A-V シヤント形成、肝膿瘍
胆のう、胆管	胆管気管支瘻、胆管損傷、胆のう炎、胆管内出血、胆道出血
呼吸器	気胸、胸水発現、血胸、胸腔内出血、呼吸苦
精神神経系	迷走神経反射
その他	炎症波及、穿刺部疼痛、腹腔内播種、腹膜炎、腹壁播種、リンパ節転移、転移（穿刺ルート）、心窩部痛、右季肋部痛、右肩痛、腹水発現、皮下出血、腹腔内出血

2. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないので、文献に記載されている発現頻度を記載した。

(1) 重大な副作用

1) ショック（頻度不明）

ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 心筋梗塞（0.1%）

心筋梗塞を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状が現れた場合は適切に処置すること。

(2) その他の副作用

	1%以上又は頻度不明	1%未満
循環器	血圧上昇（20～29.6%）、血圧低下（1～26.7%）	
肝臓	AST 上昇（1.2～15%）、ALT 上昇（8～37.9%）、Al-P 上昇（9.9%）、LDH 上昇（7%）、 γ -GTP 上昇（1.4%）、ChE 低下（4.2%）、総ビリルビン上昇（7.1%）、直接ビリルビン上昇（5.7%）、ウロビリノーゲン陽性（3.1%）、HPT 値減少（3.8%）、ICGR ₁₅ 増加（7.7%）	

呼吸器	咳嗽 (1.5%)	
血液	白血球増加 (11%)、白血球減少 (1.4%)、赤血球減少 (2.8%)、ヘマトクリット低下 (2.8%)、血小板減少 (2.8%)	血液凝固第Ⅷ因子低下
消化器	嘔気・嘔吐 (3～23.6%)、下痢 (2.8～8%)、出血性十二指腸潰瘍 (3.7%)、食欲不振 (22.2%)	
代謝	尿酸上昇 (1.7%)、血糖上昇 (1.5～3.4%)、血糖低下 (1.7%)、尿蛋白陽性 (1.5%)、尿糖陽性 (6.2%)、血清総蛋白上昇 (1.4%)、血清総蛋白低下 (5.6%)、アルブミン低下 (7%)、総コレステロール低下 (5.6%)	
皮膚	発疹・掻痒感 (1.4%)	
その他	腹部疼痛 (10～16.7%)、発熱 (6.7～54%)、酩酊感 (7～27.8%)、灼熱感 (27.8%)、倦怠感 (1.5%)、血痰 (頻度不明)	

6. その他の注意

- (6) 本剤に局所麻酔剤を加えて使用する場合、腫瘍壊死効果が確認されているエタノール濃度 (90%以上) で使用すること。

4. 審査報告 (1) の訂正

- 1) p.13 下から 12 行目及び p.26 上から 9 行目の腹膜播種は腹壁播種に訂正する。

審査報告 (3)

平成 16 年 8 月 9 日

1. 審査報告 (1) の訂正

- 1) p.3 [申請年月日] 平成 14 年 12 月 25 日は [申請年月日] 平成 14 年 12 月 25 日²⁾、³⁾、平成 15 年 1 月 7 日¹⁾ に訂正する。
- 2) p.6 下から 17 行目 99.5% > 90% > 80.0 の順は 99.5% > 90% > 80.0% の順に訂正する。
- 3) p.7 下から 11 行目、p.8 上から 5 行目の繊維化は線維化に訂正する。
- 4) p.12 の文献 18 及び 19 の表題の胆・肝・膵フロンティア□肝細胞癌は胆・肝・膵フロンティア⑤肝細胞癌に訂正する。
- 5) p.13、p.14 及び p.17 表の CR、PR、MR、NC 及び PD はそれぞれ CR、PR、MR、NC 及び PD に訂正する。
- 6) p.15 上から 6 行目及び p.27 下から 10 行目の腹膜播種は腹壁播種に訂正する。
- 7) p.18 下から 4 行目の (日本肝癌研究会:73-75,2002) は削除する。
- 8) p.21 上から 9 行目の肝癌細胞は肝細胞癌に訂正する。
- 9) p.21 下から 6 行目の「組織を凝固する」は「組織を凝固させる」に訂正する。
- 10) p.28 (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断の項は、薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が可能であった資料について調査を実施した結果、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障は無いものと判断した。に改訂する。
- 11) p.29 上から 9 行目の「専門協議での」は「専門協議で」に訂正する。
- 12) p.29 上から 14 行目の「得られているとた」は「得られている」に訂正する。
- 13) p.29 下から 13 行目の「考えいること」は「考えること」に訂正する。

2. 審査報告 (2) の訂正

- 1) p.32 下から 5 行目の「本薬との関連性が否定できず致死的でない」は「致死的でない」に訂正する。
- 2) p.35 6. その他の注意の項の (6) は (4) に訂正する。
- 3) p.35 4. 審査報告 (1) の訂正の項の、「p.13 下から 12 行目及び p.26 上から 9 行目」は「p.15 上から 6 行目及び p.27 下から 10 行目」に訂正する。