

再審査報告書

平成 22 年 5 月 17 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フィブラストスプレー250 フィブラストスプレー500
有効成分名	トラフェルミン（遺伝子組換え）
申請者名	科研製薬株式会社
承認の 効能・効果	褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）
承認の 用法・用量	添付溶解液 1mL 当たりトラフェルミン（遺伝子組換え）として 100 μ g を用時溶解し、潰瘍面を清拭後、本剤専用の噴霧器を用い、1 日 1 回、潰瘍の最大径が 6cm 以内の場合は、潰瘍面から約 5cm 離して 5 噴霧（トラフェルミン（遺伝子組換え）として 30 μ g）する。潰瘍の最大径が 6cm を超える場合は、薬剤が同一潰瘍面に 5 噴霧されるよう、潰瘍面から約 5cm 離して同様の操作を繰り返す。
承認年月日	平成 13 年 4 月 4 日
再審査期間	8 年*
備 考	* 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件及び製造販売後臨床試験1件を実施した。

使用成績調査					
目的	承認条件1（「8. その他（承認条件）」の項参照）に基づき、使用実態下における本剤の安全性、有効性、投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現状況等を検討した。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	2001年6月～2006年8月	標準的観察期間	本剤投与終了後3年間まで
調査予定症例数	3,000例	解析対象症例数	安全性：3,411例		
回収症例数	3,452例		有効性：2,761例		
製造販売後臨床試験					
目的	承認条件2（「8. その他（承認条件）」の項参照）に基づき、本剤の腎機能への影響について検討した。				
調査方式	多施設共同、非盲検、無対照	試験期間	2001年7月～2002年8月	投与期間	4週間
目標症例数	30例	解析対象症例数	安全性：26例		
投与症例数	30例		有効性：該当せず		

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

申請者は、調査票を回収した3,452例のうち、計41例（登録違反3例、初回処方以降来院せず37例、投与後の来院時期不明1例）を除外して3,411例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は3.7%（125/3,411例）、発現件数は142件であった。主な副作用は、器官別大分類別では、「皮膚および皮下組織障害」69例、「全身障害および投与局所様態」34例、「感染症および寄生虫症」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」が各9例であった。副作用の種類では、「過剰肉芽組織」35件、「肥厚性癬痕」17件、「原因不明の死亡」、「適用部位疼痛」が各8件等であった。

本調査で収集した副作用のうち、重篤な副作用は32件（『投与期間中』の副作用8件、『追跡調査』での副作用24件）であり、そのうち「使用上の注意」から予測できない副作用（以下、「未知の副作用」という。）は31件（『投与期間中』の副作用7件、『追跡調査』での副作用24件）であった。また、非重篤な副作用は110件（『投与期間中』に収集した副作用92件、『追跡調査』で収集した副作用18件）であり、そのうち「未知」の副作用は41件（『投与期間中』の副作用25件、『追跡調査』での副作用16件）であった。

投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率7.0%（51/729例）を上回ることはなかった。

なお、安全性解析除外症例において副作用の発現は認められなかった。

重点調査項目として申請者は「投与局所における過剰反応及び悪性腫瘍等の異常所見の発現」を設定した。

- ・**悪性腫瘍**：本剤投与開始後に新たに悪性腫瘍の存在が確認された症例は29例で、そのうち本剤投与との因果関係が否定されなかったものは、「肺癌」2件、「多発性骨髄腫」、「食道癌」、「喉頭癌」、「悪性リンパ腫」、「直腸癌」が各1件の計7例であり、全て『追跡調査』で認められた事象であった。「多発性骨髄腫」を発現した症例は、下腿潰瘍に本剤を46日間使用し、潰瘍治癒により本剤を中止した。中止後1年以上経過後、「多発性骨髄腫」を発症した。「喉頭癌」を発現した症例は、下腿潰瘍に対して本剤を約5ヵ月間使用後中止し、その後半年以上経てから「喉頭癌」を発症した。本剤投与開始時点での喉頭の状態は不明であった。「肺癌」を発現した症例の1例目は、右第4趾に発現した糖尿病性潰瘍に対して本剤を14日間使用し、治癒したため本剤投与を終了した。投与終了後3年目の追跡調査中に「肺癌」を発症した。2例目は、下腿潰瘍に本剤を投与（投与期間不明）し、本剤投与終了から2ヵ月後に「肺癌」を発症した。「食道癌」を発現した症例は、熱傷潰瘍（右足背）に本剤を使用（投与期間不明）し、本剤投与終了から約4ヵ月後に「食道癌」にて死亡した。「直腸癌」を発現した症例は、下腿潰瘍に本剤を98日間使用し、追跡調査期間中に「直腸癌」を発症し、在宅で死亡した。「悪性リンパ腫」を発現した症例は、下腿潰瘍に対して本剤を32日間投与し、投与終了3ヵ月後に「悪性リンパ腫」にて死亡した。当該症例は、本剤投与開

始時点で悪性腫瘍に関する精査は行っていなかった。以上より、悪性腫瘍発現と本剤投与との因果関係は、いずれも評価材料不足により「不明」と申請者は考察した。

本剤投与開始時点で悪性腫瘍を併発していた症例は5例あり、そのうち1例（原発巣不明の癌）は全身転移により死亡しており、複数の部位での悪性腫瘍の増大に対する本剤投与の関連性は否定できない症例とされた。他の4例は、悪性腫瘍の進行が予想された範囲であったこと、本剤投与部位とは異なる部位での悪性腫瘍であったことから本剤投与との因果関係は否定されている。

本調査で本剤投与開始後に新たに悪性腫瘍の存在が確認された症例における悪性腫瘍発現率（本剤と悪性腫瘍発現との因果関係を否定した症例も含む）を、一般的な悪性腫瘍発現率と比較した。一般的な悪性腫瘍発現率として、国立がんセンター（癌対策情報センター）の「最新癌統計/地域癌登録全国推計による癌罹患データ（2003年）」の集計結果を対照資料とした。年齢層別に年齢構成比及び悪性腫瘍発現率を算出し、対照資料と比較検討したところ、本剤投与例については、「60歳以上」の占める割合が約69%であり、対照資料とは異なった年齢分布を示した（表1）。そこで、対象資料の罹病率に対する本剤使用成績調査の発現率について、各年齢層におけるオッズ比、全対象者における罹病率及び発現率についてのロジット推定量及びMantel-Haenszel推定量を検討した。その結果、本剤投与による悪性腫瘍発現率の上昇を示唆する結果は得られなかった（表1）。

表1 使用成績調査における悪性腫瘍発現率と一般的な癌の発現率の比較

年齢層	国立がんセンター癌情報対策センター (A)				使用成績調査 (B)				Aに対するBのオッズ比 (95%信頼区間)
	国内人口 (千人)	構成比 (%)	悪性腫瘍 罹患数	罹病率 (%)	症例数 (人)	構成比 (%)	悪性腫瘍 発現症例数	発現率 (%)	
0～19歳	24,902	19.5	2,449	0.01	136	4.0	0	0.00	-
20～39歳	35,134	27.5	19,988	0.06	297	8.7	1	0.34	5.94 (0.83-42.28)
40～59歳	34,971	27.4	126,654	0.36	635	18.7	4	0.63	1.74 (0.65-4.66)
60～79歳	26,965	21.1	360,975	1.34	1,446	42.5	16	1.11	0.83 (0.50-1.35)
80歳以上	5,651	4.4	131,530	2.33	889	26.1	8	0.90	0.38 (0.19-0.75)*
合計	127,623	100.0	641,596	0.50	3,403	100.0	29	0.85	①0.85 (0.59-1.22) ②0.68 (0.47-0.98)*

① ロジット推定量、②Mantel-Haenszel推定量、*95%信頼区間に1を含まない

- ・ **その他の異常所見**：『追跡調査』において15例18件の異常所見が認められた。主な症状は「肥厚性瘢痕」11件であり、全て非重篤であった。『投与期間中の調査』において認められた副作用における異常所見の主な症状は「過剰肉芽組織」35件、「肥厚性瘢痕」6件、「肉芽腫病変」5件、「ケロイド」4件等の局所症状であった。
- ・ **死亡例**：本剤投与中及び投与終了後の追跡調査において751例の死亡が確認された。大半は加齢或いは原疾患、合併症の進行によるものであり、本剤投与との因果関係が否定されなかったものは計20例（『投与期間中』4例、『追跡調査』16例）であった。『投与期間中の調査』において副作用を発現して転帰が死亡であった症例の副作用の内訳は、「呼吸停止」、「心不全」、「急性肺炎」、「嚥下性肺炎」が各1例、追跡調査において副作用を発現して転帰が死亡であった症例の副作用の内訳は、「原因不明の死亡」8例、「心筋梗塞」、「敗血症」、「原発巣不明の癌」、「悪性リンパ腫」、「食道癌」、「直腸癌」、「急性呼吸不全」、「胸膜炎」が各1例であった。「原因不明の死亡」の1例以外は高齢の患者であったこと、「原因不明の死亡」の3例以外は基礎疾患又は合併症を有しており、死亡と本剤投与の関連性が示唆された症例はないと申請者は考察した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、性別、使用理由、基礎疾患の有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、悪性腫瘍の有無、既往歴の有無、医薬品副作用歴の有無、アレルギー体質の有無、入院・外来区分、投与部位、発現区分、ポケット形成の有無、潰瘍の程度、前治療薬剤の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、デブリドマンの有無、理学療法の有無、その他併用療法の有無、投与期間、総投与量、潰瘍面積について検討した。その結果、有意差の認められた要因は、「使用理由」、「合併症の有無」、「投与部位」、「投与期間」、「総投与量」、「潰瘍面積」であった。

「投与部位」別の副作用発現症例率は「肩」が 14.3% (2/14 例)、「肩甲部」では 5 例中 1 例に副作用が発現したためカテゴリー群間で有意差が認められたものと考えられたが、該当症例が少数であったため結果的に高い発現症例率となったものであると申請者は考察した。

「投与期間」別の副作用発現症例率について、『投与期間中の調査』における副作用 (92 例 100 件) の発現は、投与開始「14 日未満」の発現 (31%) が最も多く、次いで「14 日以上 28 日未満」21%、「28 日以上 42 日未満」21%であり、以下経時的に発現件数率の低下が認められた。『追跡調査』における副作用 (36 例 42 件) の発現は、投与終了後「4 週以上 8 週未満」の発現 (16.7%) が最も多く、その他の期間における副作用発現件数は「4 週未満」の 1 件以外は 3 件から 5 件であった。「総投与量」は「投与期間」に連動して同様の差を生じたものと申請者は考察した。

「使用理由」別の副作用発現症例率は、『褥瘡』が『熱傷潰瘍』、『下腿潰瘍』、『その他』より低かった。潰瘍発症の経緯に相違点があることが影響したと推察されたため、更に層別解析を行ったところ、『熱傷潰瘍』では、「併用療法の有無」及び「デブリドマンの有無」の 2 項目に有意差が認められ、いずれも「有」が「無」より副作用発現症例率が高かった。デブリドマン施行により肉芽形成における良好な環境が整備され、その状態で本剤が投与されたことにより、結果的にデブリドマン未施行例に比べ高率で過剰肉芽等の副作用が発現した可能性があるとして申請者は推察した。『下腿潰瘍』では、「発現区分」の「初発」に比べ「再発」における副作用発現症例率が高かった。本調査において『下腿潰瘍』症例では、他の使用理由の症例に比べ「再発」する症例が多く認められていたが、これは下腿潰瘍が基礎疾患に伴い発症するため、再発についても基礎疾患の影響を受けたことによるものと申請者は推察した。

「潰瘍面積」別の副作用発現症例率には、一定の傾向は認められなかった。「合併症」無が「有」より副作用発現症例率が高かったが、理由は不明であった。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全対策上新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 3,411 例中計 650 例 (効能・効果外使用 508 例*、未判定 23 例、判定不能 119 例) を除外して 2,761 例を有効性解析対象症例とした (*使用理由：皮膚潰瘍 131 例、潰瘍 90 例、糖尿病性潰瘍 53 例、足の潰瘍 51 例、皮膚欠損 46 例等)。

有効性の評価は、投与 4 週後 (全般改善度) 及び投与終了時 (最終全般改善度) に、有効性解析対象とした「潰瘍の大きさ」、「深さ」及び「性状」等について投与前と比較した全般的な判断により評価された。全般改善度は「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階にて担当医師により判定され、「著明改善、改善」症例を有効例として改善率を算出した。

投与 4 週後の改善率は表 2 のとおりであり、投与終了時の改善率は有効性解析対象症例全体で 78.0% (2,153/2,761 例)、使用理由別では『褥瘡』72.8% (1,036/1,424 例)、『熱傷潰瘍』90.5% (554/612 例)、『下腿潰瘍』77.7% (563/725 例) であった。

表 2 改善率の比較 (全般改善度の 4 週時評価)

	使用成績調査			第Ⅲ相比較試験 (参考)		
	総症例数	有効症例数	改善率 (%)	総症例数	有効症例数	改善率 (%)
褥瘡	1,283	852	66.4	31	25	80.7
熱傷潰瘍	579	511	88.3	41	41	100.0
下腿潰瘍	666	482	72.4	32	27	84.4
合計	2,528	1,845	73.0	104	93	89.4

表 3 承認時の除外基準に合わせた改善率 (使用成績調査・全般改善度の 4 週時評価)

	総症例数	有効症例数	改善率 (%)
褥瘡	130	97	74.6
熱傷潰瘍	34	30	88.2
下腿潰瘍	103	85	82.5
合計	267	212	79.4

患者背景、併用療法等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における改善率は第Ⅲ相比較試験より低かった。参考までに、第Ⅲ相比較試験と同様な背景の患者を抽出し、全般

改善度（4週評価）について比較した結果、各使用理由における改善率は第Ⅲ相比較試験の改善率と近いものとなった（表3）。

有効性に影響を及ぼす要因については、最終全般改善度において「不変、悪化」と評価された症例を無効症例とし、その比率を無効率として、安全性に影響を及ぼす要因と同一の要因について検討したところ、有意差の認められた要因は、「年齢」、「使用理由」、「基礎疾患の有無」、「合併症の有無」、「腎機能障害の有無」、「入院・外来区分」、「発現区分」、「潰瘍の程度」、「併用療法の有無」、「その他併用療法の有無」、「投与期間」、「総投与量」であった。なお、「年齢」、「腎機能障害の有無」については「特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

「投与期間」及び「総投与量」については、「効果がない」或いは「副作用の発現」のため早期に投与中止に至り、結果として「42日未満」（投与期間）及びそれに連動して「210回未満」（総投与量）で高い無効率が認められたものと申請者は推察した。

「使用理由」別で無効率に有意な差が認められているので、更に背景要因別の層別解析を行った。『褥瘡』で有意差が認められた要因は「併用療法の有無」、「投与期間」、「総投与量」であった。「併用療法」有りの症例は、無しの症例と比較して潰瘍の状態が不良であったと考えられ、そのためにより高い無効率を示したものと申請者は推察した。『熱傷潰瘍』で有意差が認められた要因は、「腎機能障害の有無」、「その他併用療法の有無」、「投与期間」、「総投与量」であった。「その他併用療法」有りの症例は、褥瘡症例と同様に、無しの症例と比較して潰瘍の状態が不良であったと申請者は推察した。『下腿潰瘍』で有意差が認められた要因は「性別」、「基礎疾患の有無」、「潰瘍面積」であった。『下腿潰瘍』での潰瘍の成因として静脈閉塞症等の基礎疾患を有するものが多く、潰瘍治療と同時に基礎疾患の治療を要するため、他の皮膚潰瘍に比べ難治性を呈するものが多い。また、潰瘍径（潰瘍面積）が大きい潰瘍で有効性が低下するのは一般的な現象であると申請者は考察した。「性別」では、男性に比べ女性の無効率が高かった。「性別」と他の背景要因の関係を検討したところ、「潰瘍面積」について、女性が男性より大きい傾向が認められた。

その他、有意差の認められた要因に関して、特別に高い無効率を示した背景要因はなく、特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性を検討した。なお、妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

- ・ **小児（15歳未満）**：小児の副作用発現症例率は5.4%（5/92例）であり、成人での発現症例率3.6%（120/3,311例）と有意な差は認められなかった。また、有効性について、小児の改善率は87.5%（70/80例）であり、成人の改善率77.7%（2,078/2,675例）と比較して有意差は認められなかった。
- ・ **高齢者（65歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は3.2%（67/2,064例）であり、非高齢者の発現症例率4.3%（58/1,339例）と比較して有意差は認められなかった。また、改善率は高齢者75.7%（1,310/1,730例）が非高齢者81.8%（838/1,025例）より有意に低かった。高齢者と非高齢者における使用理由別の有効率で最も大きな差が認められたのは『下腿潰瘍』であり、潰瘍の発症要因である基礎疾患の病態を含め潰瘍治療が全身状態の影響を受けるため、他の使用理由に比べ高齢者で有効性の低下が認められたものと申請者は考察した。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は3.4%（4/117例）であり、「無」の発現症例率3.7%（121/3,294例）と比較して有意差は認められなかった。また、改善率は「有」79.4%（77/97例）、「無」77.9%（2,076/2,664例）であり、有意差は認められなかった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は5.6%（11/197例）であり、「無」の発現症例率3.5%（114/3,214例）と比較して有意差は認められなかった。また、改善率は「有」67.8%（101/149例）が「無」78.6%（2,052/2,612例）より有意に低かった。使用理由別では、『熱傷潰瘍』において腎機能障害の有無別で無効率に有意な差が認められたが、有効性が低くなった理由は不明であった。
- ・ **長期使用（12週以上）の患者**：長期使用患者の副作用発現症例率は2.2%（13/592例）であり、12週未満の使用患者の発現症例率4.0%（112/2,788例）と比較して有意に低かった。安

全性に影響を及ぼす要因の項にて述べたように、本調査では比較的投与初期に副作用の発現が認められており、長期使用患者で副作用発現症例率の低下が認められたものと申請者は考察した。なお、長期使用例でのみ発現が認められた副作用は5例9件であり、内訳は「敗血症」、「喉頭癌」、「直腸癌」、「胸水」、「腹水」、「下肢浮腫」、「黒色便」、「肝機能障害」及び「適用部位乾燥」が各1件であった。9件中6件は『追跡調査』において収集された事象で、本剤投与終了後7ヵ月～2年1ヵ月後に発現したものであり、本剤との因果関係はいずれも「不明」と評価された。他の3件（黒色便、肝機能障害及び適用部位乾燥）については、いずれも12週未満（投与6日後～1ヵ月後）に発現しており、発現後も本剤投与は継続され結果的に長期投与に至ったものであった。また、改善率は長期使用患者76.6%（386/504例）と12週未満の使用患者78.2%（1,751/2,240例）で有意な差はなかった。

以上より、特別な背景を有する患者について特段の対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本特定使用成績調査において、本剤の安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3. 製造販売後臨床試験の概要

承認時までの動物試験において腎臓の炎症性病変、尿蛋白、及び尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ（以下、「NAG」という。）の上昇が認められたこと、承認時までの臨床試験において729例中2例に蛋白尿が出現し、本剤の腎機能への影響が懸念されたことから、承認条件（「8. その他（承認条件）」の項参照）が付帯された。

3-1. 試験計画の概要

試験の目的	承認条件に基づき褥瘡或いは皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）患者を対象として、本剤の腎機能に対する影響を検討した。
試験期間	2001年10月（最初の被験者の組入れ日）～2002年8月（最後の被験者の完了日）
試験デザイン	多施設共同、無対照、非盲検
目標症例数	30例
選択基準	(1) 下記の疾患を有し、潰瘍の面積（長径×短径）が1,600 mm ² 以上で1日投与量がトラフェルミン（遺伝子組換え）として1,000 µgを超えない患者 ① 褥瘡 ② 皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍） なお、潰瘍が多発している場合は観察部位として最も重症度の高い部位の一つを選択し、観察する（試験薬の投与は観察部位以外の部位も可とする）。 (2) 年齢：20歳以上 (3) 性別、入院・外来：不問 (4) 本人より文書で同意が得られた患者
除外基準	(1) 骨組織まで達する深い潰瘍を有する患者 (2) 悪性腫瘍を合併している患者又はその既往歴のある患者 (3) 悪性腫瘍による難治性皮膚潰瘍の可能性のある患者 (4) 抗癌剤の投与及び潰瘍部位に放射線療法を受けている患者 (5) 腎疾患、肝疾患、心疾患、血液疾患、内分泌疾患（厚生省「副作用の重篤度分類基準」で腎疾患はグレード1以上、その他の疾患はグレード2以上）等を合併している患者 なお、この診断は登録前の臨床検査値等により判断する。 (6) 全身状態が極度に悪化している患者 (7) 薬物（特に蛋白製剤）による過敏症の既往のある患者 (8) 精神障害、意識障害を合併している患者 (9) 最近*1ヵ月以内に200 mL以上の採血或いは輸血を受けた患者 *：試験薬投与開始（予定）日を起点とする。 (10) 本剤で治療中の患者 (11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び本試験期間中に妊娠を希望している患者 (12) 同意能力に欠けると判断される患者 (13) その他、試験責任医師又は試験分担医師が、本試験の対象として不適当と判断した患者
試験薬の用法・用量	試験薬：フィブラストスプレー-500 投与方法：溶解液5 mLあたりトラフェルミン（遺伝子組換え）として500 µgを用時溶解し、潰瘍

投 与 期 間	面を清拭後、本剤専用の噴霧器を用い、1日1回、潰瘍の最大径が6cm以内の場合は、潰瘍面から約5cm離して5噴霧〔トラフェルミン（遺伝子組換え）として30μg〕した。潰瘍の最大径が6cmを超える場合は、薬剤が同一潰瘍面に5噴霧されるよう、潰瘍面から約5cm離して同様の操作を繰り返した。 投与期間：4週間
併 用 療 法	試験責任医師又は試験分担医師が必要と認めた場合は、デブリドマン及び理学的療法等の併用療法を可とした。
評 価 項 目	主要評価項目： (1)血液生化学検査（クレアチニン、BUN、Na、K、Cl）の異常変動の有無 (2)尿検査〔尿蛋白（定量）、尿中クレアチニン、β ₂ -ミクログロブリン、NAG、糖（定性）、比重〕の異常変動の有無 副次評価項目：副作用の発現の有無

3-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

調査票を収集した30例中4例にGCP違反が認められたため除外し、26例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例26例中、男性は12例、女性は14例であり、平均年齢（標準偏差）は61.5±16.7歳、全例が基礎疾患を有しており、合併症を有している患者が73.1%あり、疾患名の内訳は『褥瘡』6例、『熱傷潰瘍』9例、『下腿潰瘍』11例であった。

3-3. 安全性

主要評価項目である血液生化学検査及び尿検査に、異常変動は認められなかった。

個々の検査項目では高齢のためと考えられる軽度の変動が観察されるものがあったが、明らかに本剤が腎機能へ影響を及ぼしていることを示唆する症例は認められなかった。腎機能の指標の一つであるクレアチニークリアランスにも異常変動は認められなかった。

臨床検査（血液学検査、血液生化学検査、尿検査）において26例中1例に血中ビリルビン増加が認められた。臨床検査値の増加1例を含め、本剤と有害事象11例17件（主な症状：発熱3件）との因果関係は全例において否定された。したがって、本剤の腎機能に対する影響はないと申請者は考察した。

なお、安全性解析対象から除外した4例中3例に有害事象として「発熱」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、及び「紅斑」が各1件認められたが、何れも本剤投与との因果関係は否定された。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

申請者が再審査期間中に厚生労働省/機構に報告した副作用は52例60件であった。

申請者が再審査期間中に収集した重篤な副作用は42例49件であり、「使用上の注意」から予測できる副作用は6例7件（悪性新生物増殖亢進3件、過剰肉芽組織、適用部位疼痛、適用部位刺激感、湿疹が各1件）であった。副作用発現までの日数は1～40日（「悪性新生物増殖亢進」発現の1例の本剤投与期間は不明）であり、いずれも転帰は軽快又は回復しており、新たな対応は不要と申請者は考察した。

未知の重篤な副作用は37例42件であり、主なものは、「原因不明の死亡」8件、「肝機能障害」3件、「骨形成増加」、「適用部位壊死」、「肺癌」が各2件であった。多くの症例は軽快又は回復した（転帰死亡例については次段にて述べる）。悪性腫瘍関連の重篤な副作用として、「肺癌」2例、「悪性リンパ腫」、「原発巣不明の癌」、「喉頭癌」、「食道癌」、「多発性骨髄腫」、「直腸癌」が各1例収集されているが、いずれも使用成績調査において収集された症例であり、「2.使用成績調査の概要」の項の重点調査項目にて詳述した。

転帰死亡の症例は、「原因不明の死亡」8例の他に「心不全」、「心筋梗塞」、「壊疽」、「敗血症」、「急性肺炎」、「原発巣不明の癌」、「悪性リンパ腫」、「食道癌」、「直腸癌」、「急性呼吸不全」、「胸膜炎」、「嚥下性肺炎」、「呼吸停止」が各1例の計21例であった。「壊疽」を発現した症例以外は全て使用成績調査により収集された症例であった（「2-1.安全性」の項参照）。「壊疽」を発現して転帰が死亡であった症例は、本剤を約1ヵ月間投与後に急激な血圧上昇が発現し、両下肢がチアノーゼとなり、その5～6時間後に両下肢に「壊疽」が発現したため本

剤の投与を中止した。本剤投与約 3 ヶ月後に全身状態不良となり死亡した。「壊疽」と本剤との関連性は不明とされた。

申請者が再審査期間中に収集した未知の副作用は 85 例 96 件であった。このうち非重篤な未知の副作用は 52 例 54 件であった。主な非重篤の未知の副作用は、「肥厚性癬痕」18 件、「肉芽腫病変」、「ケロイド」が各 6 件であった。原疾患の影響が考えられる症例、本剤の積極的な関与を疑う症例が少ないことから、申請者は今後の自発報告の集積状況に注視して必要に応じて適切な措置を検討することとした。

なお、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は報告されなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省/機構に報告した研究報告等は「安全性」に関する 7 報であった。いずれも動物試験又は *in vitro* 試験成績に関するものであり、6 報は、腫瘍内、腫瘍部周囲及び浸潤性扁平上皮癌に塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF: basic fibroblast growth factor) を投与すると、その腫瘍や癌細胞を増加させることを示していたが、発癌作用を示すものではなかった。このうち 5 件の報告に基づき、2004 年 11 月に「使用上の注意」の「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項を改訂した。他の 1 報は、低濃度のトラフェルミンでは大動脈瘤進展抑制効果が認められたが、高濃度では出血死が多く認められ、トラフェルミンが血管壁を破壊する方向へと導く可能性も示唆された。しかしながら、現時点で「使用上の注意」の記載に影響を与える内容ではないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、本剤の使用に関して、重大な措置がとられたことはなかった。なお、本剤は日本の他、韓国のみで承認 (2008 年 7 月承認)、販売している。

8. その他 (承認条件)

本剤に関しては、承認審査時に以下の理由から承認条件が付帯され、また③に関連した指摘事項が付された。

- ①承認時までの国内臨床試験では、プラセボに対する優越性は直接検証されていなかったものの、第Ⅱ相二重盲検比較試験では、低用量群 (0.001%) 及び高用量群 (0.1%) より承認の用量群 (0.01%) において有意に優れる有効性が認められ、軽症から中等症の各種皮膚潰瘍患者を対象とした実薬 (白糖・ポビドンヨード配合剤) 対照の非盲検第Ⅲ相比較試験において対照群に対する非劣性が示された。一方、米国では、潰瘍ステージⅢ及びⅣの患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 0.05% 群及び 0.2% 群はプラセボに対する優越性が検証できなかったため開発が中止されたこと。
- ②承認時までの臨床試験における本剤の最長投与期間は 12 週間であり、安全性に関する第Ⅲ相試験症例の追加調査として最長 48 ヶ月まで追跡した成績を有しているものの、本剤投与群の評価症例数 (180 例) が限定されていたため、製造販売後において更に多数の症例における安全性を確認する必要があるとされたこと。
- ③トラフェルミンは、ヒト型 bFGF であり、創傷治癒に関わる種々の細胞に対して FGF 受容体を介して遊走や増殖を促進する他に、*in vitro* 試験において皮膚癌由来細胞の一部に bFGF 添加による増殖促進が認められており、本剤投与による発癌のプロモーション作用が懸念され

た。しかしながら、本剤はヒト化した遺伝子組換え医薬品であるため、動物試験では抗体産生に伴う腎病変が発現し、試験実施が不可能として長期癌原性試験は実施されていなかったこと。

- ④動物試験において腎臓の炎症性病変、尿蛋白、及び尿中 NAG の上昇が認められたこと、臨床試験において 729 例中 2 例に蛋白尿が出現したこと。

【承認条件】

1. 使用実態下における本薬の安全性・有効性並びに投与終了後の悪性腫瘍等、異常所見の発現について可能な限り本薬投与終了後の患者を対象に、3年間の追跡調査を行うこと。
2. 本薬の臨床における腎機能（糸球体機能・尿管機能）への影響について検討し、速やかにその結果を報告すること。

【指摘事項】

中期癌原性試験においては本剤の癌原性を示唆する所見は認められないが、本剤が細胞増殖因子の一種であることから、適切な動物実験系を用いて、本剤の長期使用における安全性を裏付ける試験を実施し、速やかに結果を報告すること。

申請者は、これらの承認条件及び指摘事項に対して、使用成績調査（「2. 使用成績調査の概要」の項参照）、製造販売後臨床試験（「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照）、及び安全性試験 6 件¹を実施した。申請者は、製造販売後臨床試験結果については 2003 年 10 月に、安全性試験については 2004 年 3 月に医薬品医療機器審査センターに資料を提出し、報告した。安全性試験結果において、本剤の発癌性を示唆する所見は認められなかったが、当該成績については 2004 年 11 月に本剤の添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に追記し、注意を喚起している。

8-2. 機構の判断

8-2-1. 承認条件 1

- ・ **本剤の有効性**：現時点においてトラフェルミン 0.01% 製剤の『褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）』に対する有効性を否定する論文等は存在せず、使用成績調査においても本剤の有効性が検討されており、これらにおいて特段の対応が必要な問題点はないと判断した。
- ・ **本剤の安全性**：本剤の長期投与による安全性に関して、使用成績調査の結果において本剤投与 12 週間以降に認められた副作用は発現件数が少なく、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。
- ・ **悪性腫瘍等、異常所見発現の可能性**：本剤投与が悪性腫瘍の発現に影響を与えないと仮定すれば、使用成績調査における因果関係の有無に関らない悪性腫瘍発現率は一般的な癌発現率と同程度となると推定される。表 1 より、本剤の使用成績調査と国立がんセンターの調査では年齢分布が異なっており、合計における悪性腫瘍発現率は国立がんセンターの調査と比較して使用成績調査がやや高い傾向を示したものの、統計学的には有意な差ではなく、本剤投与による悪性腫瘍の発現を示唆する結果は得られなかった。ただし、本剤は細胞増殖作用を有しているため、患者において潜在的に存在した悪性腫瘍の増殖を本剤が亢進する可能性は否定できない。なお、本剤の添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項にて注意を喚起しており、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

¹ ・ヌードマウスを用いた 18 ヶ月間反復皮下投与毒性試験

- ・ B16-BL6 melanoma 細胞 foot pad 移植肺転移モデルを用いた移植・転移部位より遠隔部位にトラフェルミンを皮下投与した際の細胞増殖及び肺転移巣形成に対する影響
- ・ B16-BL6 melanoma 細胞右後肢 foot pad 移植肺転移モデルを用いた腫瘍増殖・肺転移促進作用に対する VEGF 抗体及び合成副腎皮質ホルモンの影響
- ・ B16-BL6 melanoma 細胞背部皮下移植における腫瘍増殖促進作用に対する間葉系細胞増殖及び血管新生促進作用の影響
- ・ B16-BL6 melanoma 細胞背部皮下移植肺転移モデルを用いた腫瘍増殖及び皮下リンパ節・肺転移に対する影響
- ・ ラット肝二段階発癌モデルを用いたトラフェルミンの肝発癌に及ぼす影響

8-2-2. 承認条件 2

製造販売後臨床試験から得られた成績の範囲において、血液生化学検査及び尿検査値に異常変動は認められなかったこと。また、使用成績調査及び自発報告症例から得られた成績の範囲において、腎機能への影響に関連した副作用は認められなかったことから、現時点において本剤がヒトの腎機能に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

8-2-3. 指摘事項

申請者が実施した安全性試験から得られた成績の範囲において、トラフェルミンは典型的な発癌プロモーション作用を示す薬物と比較して明確な作用は示していないものの、腫瘍周囲の新生血管密度を増加させることにより腫瘍細胞の増殖及びその転移を促進することは示唆された。

使用成績調査の結果も含めて、本剤投与による悪性腫瘍増悪の危険要因は依然として排除できないため、今後も添付文書において悪性腫瘍発生に関連した注意喚起を行うことが必要であると判断した。

なお、申請者は、承認条件に基づき使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施しており、一定の成績が得られたものと機構は考える。したがって、機構は承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。