

再審査報告書

平成 23 年 11 月 24 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	無水エタノール注「フソー」
有 効 成 分 名	無水エタノール
申 請 者 名	扶桑薬品工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法
承 認 の 用 法 ・ 用 量	腫瘍病変毎に対して、総投与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。
承 認 年 月 日	平成 16 年 10 月 22 日
再 審 査 期 間	6 年（平成 22 年 10 月 21 日まで）
備 考	

I. 再審査申請資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における再審査の概略

1. 製造販売後調査全般について

無水エタノール注「フソー」（以下、「本薬」）の製造販売後調査として、肝細胞癌を対象とした使用成績調査が実施された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

使用成績調査（以下、「本調査」）は、経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection therapy、以下、「PEIT」）を施行する肝細胞癌患者において、本薬の未知の副作用の把握等を目的として、連続調査方式（調査予定症例数 300 例）にて平成 18 年 1 月 1 日から平成 22 年 6 月 30 日まで実施された。その結果、全国 42 施設から 339 例が登録され、医師の協力が得られなかった 3 施設 20 例を除く 319 例の調査票が収集された。

（1）安全性

調査票が収集された 319 例のうち、登録前に本薬が投与された 3 例を除外した 316 例が安全性解析対象症例とされた。

本調査において、副作用は 198 例 567 件に認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 62.7%（198/316 例）であった。本調査において認められた副作用 567 件のうち、発現率 10%以上の事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加

36.4% (115 件)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 30.1% (95 件)、C-反応性蛋白 (以下、「CRP」) 増加 21.8% (69 件)、発熱 19.0% (60 件)、疼痛 16.8% (53 件) であった。また、重篤な副作用として、ショックが 2 例 2 件に認められたが、死亡に至る副作用は認められなかった。

なお、安全性解析対象から除外された 3 例では、全例に 12 件の副作用 (発熱、血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少及び CRP 増加各 2 件、血中乳酸脱水素酵素増加、AST 増加、ALT 増加及び総蛋白減少各 1 件) が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、性別、妊娠の有無、入院・外来区分、原疾患、肝細胞癌の初発・再発、罹病期間、他の診療科での治療、医薬品副作用歴、合併症、既往歴、アレルギー歴、肝障害度、腫瘍被膜形成の有無と腫瘍隔壁形成の有無、全腫瘍個数、本薬投与腫瘍個数、本薬投与腫瘍中最大腫瘍径、PEIT 単独治療における本薬投与腫瘍中最大腫瘍径、全腫瘍中最大腫瘍径、前治療の有無、一回平均投与量、総投与量、投与期間、投与回数、他の治療法の有無、併用薬の有無について検討された。その結果、外来 ($p=0.035$: χ^2 検定)、他の診療科での治療有り ($p=0.002$: Fisher 直接確率法)、既往歴有り ($p=0.034$: Fisher 直接確率法) 及び併用薬有り ($p=0.021$: Fisher 直接確率法) に該当する患者でそれぞれ副作用発現率が統計学的に有意に高かった。また、全腫瘍個数 ($p=0.002$: Wilcoxon 2 標本検定)、本薬投与腫瘍個数 ($p<0.001$: Wilcoxon 2 標本検定)、一回平均投与量 ($p<0.001$: Wilcoxon 2 標本検定)、総投与量 ($p<0.001$: Wilcoxon 2 標本検定)、投与期間 ($p=0.001$: Wilcoxon 2 標本検定) 及び投与回数 ($p=0.004$: Wilcoxon 2 標本検定) の要因において副作用発現率に統計学的に有意な差異が認められた。

申請者は、本調査で得られた本薬の安全性について、以下のとおり説明している。

本調査で認められた副作用のうち、CRP 増加については平成 21 年 5 月に添付文書の「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行ったが、それ以外の事象については特段の対応は不要と考えた。本薬は、平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号・医薬審第 104 号厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて承認申請しており、承認時に提出した国内の公表文献における副作用発現率と比較検討したところ、AST 増加のみ、当該文献における発現率 1.2～15% よりも、本調査での発現率が高かった。本調査における AST 増加の発現率が承認時の公表文献よりも高値となった要因は特定できなかったものの、AST 増加を含め、本調査で得られた副作用発現率は添付文書に反映し、情報提供する予定である。

なお、投与状況別の副作用発現率について、統計学的な有意差が認められた因子の詳細な検討を行ったところ、本薬の投与量や投与回数が多くなると副作用発現率が高くなる傾向が認められた。また、患者背景別の副作用発現率について、統計学的な有意差が認められた患者背景はあるものの、検討症例の不均衡が影響した可能性もあると考える。以上の検討を踏まえると、安全性に重大な影響を及ぼす要因は特定されなかったと考える。

以上より、本調査結果に基づき、新たな注意喚起は不要と考えるが、本調査で得られた副作用発現率については、添付文書に反映する予定である。

(2) 有効性

有効性については、本薬を投与した腫瘍を個々に評価する直接治療効果度（主治医判定）（TE：TE4（著効）、TE3（有効）、TE2（不変）、TE1（進行）の4段階で評価）及び本薬を投与した全ての腫瘍を症例毎に総合的に評価する治療効果の総合判定（主治医判定）（CR（著効）、PR（有効）、SD（不変）、PD（進行）の4段階で評価）の2判定が行われた。

直接治療効果度について、安全性解析対象症例 316 例が有する腫瘍 636 個から、評価基準（治療終了後 31～90 日で評価）を満たさない 394 個（転移性肝癌への適応外使用 1 個含む）、判定不能であった 13 個（画像なし 5 個、画像による判定困難 4 個、多発再発で判定困難 2 個、転院 1 個及び不来院 1 個）を除いた 229 個における有効（TE4 又は TE3）率は 79.9%（183/229 個）であった。

治療効果の総合判定について、安全性解析対象症例 316 例から、評価基準（治療終了後 165 日以降で評価）を満たさない 93 例（転移性肝癌への適応外使用 1 例含む）、判定不能であった 18 例（画像なし 6 例、2 カ月以上の PEIT 実施で観察期間内の判定困難 5 例、転院 2 例、画像による判定困難 2 例、再発で判定困難 2 例、他の治療法実施で判定困難 1 例）を除いた 205 例における有効（CR 又は PR）率は 75.6%（155/205 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、性別、妊娠の有無、入院・外来区分、原疾患、肝細胞癌の初発・再発、罹病期間、他の診療科での治療、医薬品副作用歴、合併症、既往歴、アレルギー歴、肝障害度、腫瘍被膜形成の有無と腫瘍隔壁形成の有無、全腫瘍個数、本薬投与腫瘍個数、本薬投与腫瘍中最大腫瘍径、全腫瘍中最大腫瘍径、PEIT 単独治療における本薬投与腫瘍中最大腫瘍径、前治療の有無、一回平均投与量、総投与量、投与期間、投与回数、他の治療法の有無、併用薬の有無について検討された。

申請者は、本調査の結果から医薬品の使用実態下においても本薬による一定の腫瘍壊死効果等が確認されており、本薬の有効性について特段の問題はないと考えた。また、本調査において本薬の有効性に重大な影響を及ぼす要因は推定されなかったため、新たな対応は不要と考えた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本薬の安全性に関する申請者の以上の説明は了承可能であり、本薬の安全性プロファイルは、承認時と大きな相違は認められないと考える。また、本薬の有効性についても、否定する情報は得られていないと判断した。加えて、別途実施された同一の効能・効果及び用法・用量で承認されている他の無水エタノール製剤の使用成績調査結果（平成 23 年 11 月 24 日付再審査報告書 無水エタノール注「マイラン」参照）等を踏まえて、現時点で本薬の安全性及び有効性について新たな措置を講

じる必要はないと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

本調査において、小児及び妊産婦で本薬が投与された症例はなかった。また、全症例が肝機能障害を有する患者であったため、特別な背景を有する患者として、高齢者（65 歳以上）及び腎機能障害を有する患者を抽出し、安全性について検討が行われた。

高齢者（65 歳以上）における副作用発現率は 64.0%（160/250 例）であり、非高齢者 57.6%（38/66 例）と比較して統計学的な有意差は認められなかった。また、腎機能障害を有する患者を対象とした副作用発現率は 71.4%（5/7 例）であり、腎機能障害なしの患者 62.5%（193/309 例）と比較して統計学的な有意差は認められなかった。さらに、発現した副作用の種類、重篤度及び転帰についても、高齢者と非高齢者及び腎機能障害を有する患者と腎機能障害なしの患者で比較したところ、大きな相違は認められなかった。

以上、特別な背景を有する患者（高齢者及び腎機能障害を有する患者）において、安全性に関して特別な対応の必要はないと申請者は考察している。

機構は、本調査で収集された特別な背景を有する患者の症例数が少ないものの、同一の効能・効果及び用法・用量で承認されている他の無水エタノール製剤における使用成績調査結果（平成 23 年 11 月 24 日付再審査報告書 無水エタノール注「マイラン」参照）等を踏まえても、現時点では高齢者及び腎機能障害を有する患者に対する新たな注意喚起等の対応は必要ないと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中において機構に報告された既知・重篤な副作用はショック 2 例であり、未知・重篤な副作用は副神経障害、門脈血栓症及び耳部損傷各 1 例であった。

また、再審査期間終了以降、平成 23 年 6 月 30 日までに、機構に心筋梗塞 1 例が副作用として報告された。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 23 年 6 月 30 日までに、感染症に関する症例報告はなかった。

申請者は、機構に報告した副作用について、以下のとおり説明している。

未知・重篤な副作用のうち、心筋梗塞については詳細情報が不明で、評価困難であると考え。一方、副神経障害については、側頸嚢胞に対して PEIT 施行後、隣接の副神経組織の損傷を来したことによる脱神経性変化と診断されており、耳部損傷についても左耳介一左深頸部動脈奇形に対して本薬を直接穿刺硬化療法として使用後、左耳介壊死と診断されている。また、門脈血栓症は胆管癌に対して経皮経肝門脈枝塞栓術として本薬使用後に血

栓が発現している症例である。したがって、いずれの症例においても本薬との因果関係は否定できないものの、本薬を適応外で用いたために発現した事象と考えられ、当該症例をもってこれらの事象を本薬の副作用として、添付文書上で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能であり、同一の効能・効果及び用法・用量で承認されている他の無水エタノール製剤の副作用報告（平成23年11月24日付再審査報告書 無水エタノール注「マイラン」参照）の内容を踏まえても、現時点で、新たに講じるべき安全性に関する特段の措置はないと考える。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成23年6月30日までに、副作用・感染症自発報告、研究報告で相互作用に関する報告はなかった。また、使用成績調査において、他の薬剤を併用している患者は、非併用患者と比較して、副作用発現率が高かったが、相互作用によると思われる要因は特定できなかったと説明している（「2. 使用成績調査について」の項参照）。

5. 重大な措置、海外からの情報について

再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成23年6月30日までに、国内において重大な措置は講じられていない。また、本薬は国内のみで承認されており、海外における措置についても報告されていない。

6. 研究報告について

再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成23年6月30日までに、研究報告は報告されていない。

II. 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。

以上