

## 再審査報告書

平成 24 年 4 月 11 日  
医薬品医療機器総合機構

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名              | ① 動注用アイエーコール 100mg<br>② 動注用アイエーコール 50mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 有 効 成 分 名          | シスプラチン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 申 請 者 名            | 日本化薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 効 果 | 肝細胞癌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | 1. シスプラチン 100mg あたり 70mL の生理食塩液を加えて溶解し、65mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を肝動脈内に挿入されたカテーテルから、1 日 1 回肝動脈内に 20～40 分間で投与し、4～6 週間休薬する。これを 1 クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は症状等により適宜減量する。<br>2. 本薬の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。<br>本薬投与前、1,000～2,000mL の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与する。<br>本薬投与時から投与終了後、1,500～3,000mL の適当な輸液を 6 時間以上かけて投与する。<br>本薬投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。 |
| 承 認 年 月 日          | ① 平成 16 年 1 月 29 日<br>② 平成 17 年 3 月 14 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 再 審 査 期 間          | 4 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 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. 製造販売後調査の概略

動注用アイエーコール 50mg、同 100mg（以下、「本薬」）の製造販売後調査として、肝細胞癌患者を対象とした使用成績調査（以下、「本調査」）が 1 調査実施された。

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

本調査は、肝細胞癌患者における本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報等を把握することを目的として、中央登録方式（調査予定症例数 300 例）にて、平成 17 年 12 月から平成 19 年 10 月までに全国 69 施設で実施された。本調査には 349 例が登録され、このうち医師の協力が得られない等の理由で、再審査期間中に調査票が未回収であった 16 例を除く 333 例から調査票が収集された。

##### (1) 安全性

再審査期間中に調査票が収集された 333 例から、10 例（登録期間外に登録された症例 9 例、適応外症例 1 例）を除外した 323 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 323 例のうち 133 例 368 件に認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 41.2%（133 例）であった。発現率 2%以上の副作用は、発熱 14.6%（47 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加 13.9%（45 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 11.2%（36 例）、悪心 9.9%（32 例）、血小板数減少 7.1%（23 例）、血中ビリルビン増加 5.9%（19 例）、食欲不振 4.3%（14 例）、血中乳酸脱水素酵素増加及び肝障害各 3.7%（12 例）、肝機能異常、好中球数増加及び嘔吐各 2.8%（9 例）、腹痛及び白血球数増加各 2.5%（8 例）、血中アルブミン減少及び白血球数減少各 2.2%（7 例）であった。

重篤な副作用は 10 例 19 件に認められ、重篤な副作用発現率は 3.1% (10/323 例) であった。内訳は、血小板数減少 5 件、血小板減少症 2 件、発熱、白血球数減少、低アルブミン血症、腎機能障害、播種性血管内凝固、特発性血小板減少性紫斑病、好中球数減少、食道静脈瘤出血、敗血症、胆管拡張、肝酵素上昇及び胃粘膜病変各 1 件であった。このうち、食道静脈瘤出血の転帰は死亡であった。

安全性解析対象から除外された 10 例のうち、副作用は 5 例 9 件に認められた。このうち重篤な副作用は 5 件で、内訳は AST 増加、ALT 増加、腎機能障害、食道静脈瘤出血及び肝性脳症が各 1 件であり、食道静脈瘤出血の転帰は死亡であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、診療区分、年齢、体表面積、肝細胞癌の初発・再発、肝障害度、Child-Pugh 分類、進行度分類、Performance Status (以下、「PS」)、合併症 (腎機能障害、肝硬変、B 型肝炎、C 型肝炎及びその他) の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無及び前治療の有無、並びに本薬の投与状況として、1 日投与量、クール数、投与時間、本薬投与前・後の輸液投与の有無、併用療法 (放射線照射療法、塞栓療法及びその他) の有無、併用薬剤 (造影剤、抗悪性腫瘍剤及びその他の薬剤) (注: ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルは造影剤だが、使用目的が異なるため、「その他の薬剤」に含めた) の有無について検討された。その結果、その他の合併症有り ( $p<0.001$ :  $\chi^2$  検定)、既往歴有り ( $p=0.002$ :  $\chi^2$  検定)、本薬投与後の輸液投与有り ( $p=0.042$ :  $\chi^2$  検定)、塞栓療法有り ( $p=0.035$ :  $\chi^2$  検定)、併用薬剤有り ( $p=0.025$ :  $\chi^2$  検定) 及びその他の併用薬剤 (ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル、抗生物質、制吐剤等) 有り ( $p=0.009$ :  $\chi^2$  検定) に該当する患者でそれぞれ副作用発現率が高かった。また、投与時間 ( $p=0.003$ :  $\chi^2$  検定) によって副作用発現率に差が認められ、投与時間 40 分以上で副作用発現率が高い傾向にあった。

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。

本調査における全体の副作用発現率は、承認時の副作用発現率 99.0% (103/104 例) と比較して上回る傾向は認められず、承認時よりも特定の事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。なお、本調査で発現した承認時に未知であった副作用について、自発報告からの情報も併せて検討した結果、現時点で新たな対応が必要となる事象はないと考える。

また、患者背景因子及び本薬の投与状況別の副作用発現率において、統計学的な有意差が認められた因子について詳細な検討を行った。塞栓療法の有無別割合はそれぞれ「あり」44.9% (145 例/323 例) 及び「なし」55.1% (178/323 例) であり、「あり」の症例で発現した主な副作用は AST 増加、発熱、ALT 増加、血中ビリルビン増加等であった。その他の併用薬剤のうち、最も多く併用されたヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの有無別割合はそれぞれ「あり」49.5% (160/323 例) 及び「なし」50.5% (163/323 例) であり、ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルの併用の有無別では、副作用発現率に統計学的な有意差は認められなかった。副作用発現率に統計学的な有意差が認められた因子については有無別の症例割合に大きな偏りがあったことや他の要因等が影響した可能性もあると考える。以上の内容を踏まえると、本調査結果から、安全性に重大な影響を及ぼす因子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は、添付文書に反映し、情報提供する予定である。

## (2) 有効性

安全性解析対象症例から、担当医師が有効性について評価不能と判断した 30 例を除いた 293 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性については、肝癌化学療法効果判定基準 (癌と化学療法 13:3081-3092,1986) を参考として「著効、有効、不変、進行、又は評価不能」の 5 段階で担当医師による総合判定が行われ、著効率 13.3% (39/293 例)、奏効 (著効及び有効) 率 45.7% (134/293 例) であった。

有効性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、診療区分、年齢、体表面積、肝細胞癌の初発・再発、肝障害度、Child-Pugh、進行度分類、Performance Status、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、前治療 (手術、放射線療法、化学療法、塞栓療法、経皮的局所療法) の有無、並びに本薬の投与状況として、1 日投与量、クール数、投与時間、本薬投与前後

の輸液の有無、併用療法（放射線、塞栓療法及びその他）の有無、併用薬剤（造影剤、抗がん剤及びその他薬剤）の有無について検討された。

申請者は、本調査の結果から、使用実態下における本薬の有効性について以下のように説明している。

本調査では本剤の一定の有効性が確認されており、承認時に確認された本薬の有効性を否定する結果は得られていないと考える。また、患者背景因子及び本薬の投与状況別の奏効率について、統計学的な有意差が認められた因子はあったものの、他の要因等が影響した可能性もあると考えること等から、本調査において本薬の有効性に重大な影響を及ぼす因子は推定されなかったと考える。

以上より、本調査結果から、本薬の有効性について新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本薬の安全性及び有効性に関する申請者の説明は了承した。

### **(3) 特別な背景を有する患者**

特別な背景を有する患者として、高齢者（65歳以上）、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における安全性について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦については、本調査に登録されなかった。

高齢者（65歳以上）及び非高齢者（64歳以下）の副作用発現率は、それぞれ41.3%（95/230例）及び40.9%（38/93例）で、副作用発現率に差は認められず、高齢者で発現した副作用の種類は、非高齢者と概ね同様であった。また、高齢者における重篤な副作用発現率は3.9%（9/323例）であり、非高齢者の発現率1.1%（1/93例）と比較して高くなる傾向であったが、有意差は認められなかった。

腎機能障害の有無別での副作用発現率は、それぞれ「あり」28.6%（2/7例）及び「なし」41.5%（131/316例）で、副作用発現率に有意差は認められなかった。腎機能障害を有する患者において発現した副作用は、AST増加及びALT増加各2件、腎機能障害1件であり、重篤な副作用は認められなかった。

肝機能障害（合併症に肝硬変、B型肝炎及びC型肝炎のいずれかを有する症例、及び肝障害度C（原発性肝癌取り扱い規約第4版、2000年11月、日本肝癌研究会編、金原出版）の症例）の有無別での副作用発現率は、それぞれ「あり」40.1%（116/289例）及び「なし」50.0%（17/34例）で、副作用発現率に有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者において発現した副作用の種類及び重症度は、肝機能障害のない患者と概ね同様であった。

申請者は、特別な背景を有する患者における本薬の安全性について、現行の添付文書の注意喚起に加えて、新たな対応は不要と説明している。

機構は、本調査で収集された特別な背景を有する患者のうち、腎機能障害を有する患者の症例数は限られていたものの、本調査結果に基づき、現行の添付文書における注意喚起の内容に加えて、新たな注意喚起の実施等の対応は不要と判断した。

## **4. 副作用及び感染症**

再審査期間中（平成16年1月29日～平成20年1月28日）に機構に報告された重篤な副作用は211例313件（外国症例を除く）であった。このうち、未知の副作用は59例78件であり、2件以上集積された事象（注：使用上の注意に記載済みだが、死亡に至る旨が記載していないことから、未知の副作用と判断されたものは除く。以下の未知の副作用に関する記載も同様。）は、播種性血管内凝固5件、敗血症4件、食道静脈瘤出血及び肝性脳症各3件、消化管壊死、悪寒、死亡、胆管炎、肝壊死、胆汁性嚢胞、及び胸水各2件であった。59例78件のうち、死亡に至った未知の副作用は28例37件であり、このうち2件以上集積された事象は、播種性血管内凝固、食道静脈瘤出血、死亡及び胆管炎各2件であった。重篤な副作用のうち、既知の副作用は166例235件であり、10件以上集積がある事象は、血小板数減少40件、急性腎不全17件、アナフィラキシーショック11件、ショック10件であった。166例235

件のうち、死亡に至った既知の副作用は 3 例 3 件であり、内訳は、肝不全 2 件、急性腎不全 1 件であった。

また、再審査期間終了以降、平成 23 年 12 月 31 日までに機構に報告された重篤な副作用は 195 例 249 件（外国症例を除く）であった。このうち、未知の副作用は 41 例 48 件であり、2 件以上集積された事象は、肝膿瘍 7 件、胆汁性嚢胞 4 件、急性呼吸窮迫症候群 2 件であった。41 例 48 件のうち、死亡に至った未知の副作用は 15 例 16 件であり、このうち 2 件以上集積された事象は認められなかった。重篤な副作用のうち、既知の副作用は 162 例 201 件であり、10 件以上集積された事象は、アナフィラキシーショック 46 件、血小板数減少 34 件、ALT 増加及び AST 増加各 13 件であった。162 例 201 件のうち、死亡に至った既知の副作用は認められなかった。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 23 年 12 月 31 日までに感染症報告は報告されていない。

申請者は、再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 23 年 12 月 31 日までに機構に報告した副作用報告について、以下のとおり説明している。

未知の副作用のうち、肝膿瘍及び胆汁性嚢胞等の肝胆道障害については、平成 23 年 5 月に添付文書に追記し注意喚起を図っている。その他の未知の副作用については、いずれも原疾患や既に注意喚起している事象に起因した病態である等、他の要因による影響が考えられたことから、現時点で新たな安全性確保措置は必要ないと判断した。

既知の副作用のうち、血小板減少については、骨髓抑制とは異なる機序と考えられる症例が報告されたことから、平成 17 年 6 月に、添付文書に「本薬投与開始後 1～4 日で急激な血小板減少が発現する」旨を記載し、注意喚起を行った。アナフィラキシー関連の副作用については、集積件数が多いこと等から、平成 20 年 10 月に情報提供用資材を配布した。その後も多数のアナフィラキシー関連副作用症例が集積し、かつ死亡例も認められたことから、集積した症例の詳細を検討した結果を踏まえ、平成 23 年 11 月に、添付文書に「複数回投与後に発現する場合もある」旨を記載して、注意喚起の徹底を図った。その他の既知の副作用については、現時点において、更なる注意喚起の必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明は了承可能であり、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。

## 5. 相互作用

再審査期間中及び再審査終了以降、平成 23 年 12 月 31 日までに、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はない。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 23 年 12 月 31 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、肝動注用シスプラチン製剤は本邦のみで承認されており、海外における措置はない。

## 7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降、平成 23 年 12 月 31 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 イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上