

再審査報告書

平成 27 年 9 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ソナゾイド注射用 16 μ L*
有 効 成 分 名	ペルフルブタン
申 請 者 名	第一三共株式会社
承認の効能・効果**	超音波検査における下記造影 肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変
承認の用法・用量	ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2 mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015 mL/kg を静脈内投与する。
承認年月日 承認事項一部変更 承認年月日	① 平成 18 年 10 月 20 日** ② 平成 24 年 8 月 10 日
再 審 査 期 間	① 8 年*** ② 4 年
備 考	*ソナゾイド注射用 16 μ L は、医療事故防止に係る販売名変更に伴う代替新規申請により、平成 20 年 4 月 4 日付で「ソナゾイド注射用」から変更された。 **承認時の効能・効果は「超音波検査における肝腫瘍性病変の造影」 ***「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ソナゾイド注射用 16 μ L（以下、「本剤」）を肝腫瘍性病変の造影超音波検査に使用した患者について、使用実態下における未知の副作用の検出、副作用発生状況及び安全性又は有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を把握することを目的とし、連続調査方式により、調査予定症例数 3,000 例、標準的な観察期間 3 日間として、平成 19 年 9 月から平成 21 年 8 月までの調査期間で実施された。国内 257 施設から 3,660 例が収集された。

特定使用成績調査は、肝腫瘍性病変にラジオ波焼灼療法（以下、「RFA」）を実施する患者を対象に、本剤を用いた造影超音波ガイド下での RFA 施行時における安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的とし、連続調査方式により、調査予定症例数 600 例（本剤群 300 例、コントロール群¹⁾ 300 例）、標準的な観察期間 3 日間として、平成 20 年 2 月から平成 22 年 1 月までの調査期間で実施された。国内 33 施設から 668 例（本剤群 328 例、コントロール群 340 例）が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用全体

収集された 3,660 例から契約期間外 3 例及び重複症例（複数回投与症例の 2 回目以降ののべ調査票数）235 例を除く 3,422 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 0.5%（17/3,422 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び治療効果判定試験）における副作用発現率 6.3%（25/397 例）と比較して高くなかった。なお、安全性解析除外症例 238 例において副作用は 2 例（発熱及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、いずれも本剤を複数回投与された 2 回目以降に発現した。

安全性解析対象症例における主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、内訳）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.2%（6 例、内訳：倦怠感 2 件等）、「胃腸障害」

1) コントロール群は、医師の判断で本剤を使用せず RFA を施行した症例とされた。

0.1% (5 例、内訳：下痢及び嘔吐 各 2 件等) 及び「皮膚および皮下組織障害」0.1% (5 例、内訳：湿疹、そう痒症及び蕁麻疹 各 2 件) であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、アレルギー歴の有無、血管障害の既往の有無、合併症の有無及び各合併症（肝機能障害、腎機能障害、呼吸器疾患、消化器疾患、心血管系疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、その他）の有無、血管障害の既往もしくは心血管系疾患の合併の有無、超音波造影剤投与歴の有無及び各造影剤（本剤、レボビスト²⁾）投与歴の有無、併用薬剤の有無、侵襲を伴う検査・処置等の有無、注入回数（1 回又は 2 回以上）、総投与量（0.5 mL 未満、0.5 mL 以上 1 mL 未満、1 mL 以上 1.5 mL 未満、1.5 mL 以上 2 mL 未満及び 2 mL 以上）、注入 1 回あたりの投与量³⁾（0.5 mL 未満、0.5 mL 以上 0.75 mL 未満及び 0.75 mL 以上）、注射針の種類（22G、21G、20G、その他）及び本剤投与後のフラッシュの有無が検討され、年齢、アレルギー歴の有無及び合併症（脂質異常症及びその他）の有無により副作用発現率に有意差が認められた（Fisher の直接確率検定）。申請者は、副作用発現率に有意差が認められた要因について、以下のように説明した。

年齢に関して、「65 歳未満」の患者における副作用発現率は 0.9% (10/1,172 例) であり、「65 歳以上」の患者の 0.3% (7/2,250 例) より高かったが、副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。

アレルギー歴「有」の患者における副作用発現率は 2.4% (6/254 例) であり、「無」の患者の 0.3% (11/3,145 例) より高かった。アレルギー歴「有」の患者のうち、湿疹を発現した 2 例は、元来湿疹を有することが確認されており、本剤との因果関係が明確ではないこと、及びアレルギー要因と発現した副作用に特徴的な傾向は認められていないことから、新たな対応は不要と考えた。

合併症（脂質異常症）「有」の患者における副作用発現率は 1.9% (3/162 例) であり、「無」の患者の 0.4% (14/3,248 例) より高かったが、合併症（脂質異常症）「有」の患者において発現した副作用（発熱、血管痛及び悪心・嘔吐 各 1 例）に特徴的な傾向は認められなかった。また、合併症（その他）「有」の患者における副作用発現率は 1.2% (8/680 例) であり、「無」の患者の 0.3% (9/2,730 例) より高かったが、合併症（その他）の内容と発現した副作用に特徴的な傾向は認められなかった。

本剤の審査時に遅発性副作用の発現状況について情報収集することが必要と判断されたことから、本剤投与 1 時間後以降に発現した副作用が遅発性副作用として収集された。安全性解析対象症例における遅発性副作用の発現率は、0.3% (11 例 13 件、内訳：頭痛、下痢及び倦怠感 各 2 件、腹痛、嘔吐、湿疹、そう痒症、蕁麻疹、発熱及び注射部位紅斑 各 1 件) であり、申請者は、いずれも非重篤で、一週間以内にすべて回復又は軽快したと説明した。

本調査では、本剤を複数回投与した際の安全性を検討するため、同一症例の登録を許容し、本調査内外における本剤使用経験を調査した結果、本調査外において本剤の使用経験がある症例 488 例、本調査内での複数回投与例 199 例 (235 調査票) が集積された。複数回投与時の安全性について、申請者は以下のように説明した。本調査外において本剤の使用経験がある症例で 2 例 (5 件：そう痒症、頭痛、下痢、注射部位疼痛及び蕁麻疹 各 1 件)、本調査内での複数回投与例では 2 例 (2 件：発熱及び蕁麻疹 各 1 件) にそれぞれ副作用が発現したが、いずれも非重篤で回復しており、本剤の使用経験がある場合、又は投与回数が増えることにより、副作用発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

2-1-2 重点調査項目

本調査では、以下の 2 項目が重点調査項目に設定され、申請者は以下のように説明した。

2-1-2-1 呼吸器疾患又は消化器疾患を有する患者における副作用発現状況の把握

合併症（呼吸器疾患）「有」の患者 (137 例) に副作用は認められなかった。また、合併症（消化器疾患）「有」の患者及び「無」の患者における副作用発現率はそれぞれ 0.8% (8/977 例) 及び 0.4% (9/2,433 例) であり、副作用発現率に特段の差は認められなかった。また、合併症（消化器

2) 超音波診断用造影剤であるガラクトース・パルミチン酸混合物 (999 : 1) の商品名

3) 下記の計算式により、体重 60kg 換算でも同様に検討された（ただし、体重不明の 16 例を除く）。

$$[\text{総投与量}] \div [\text{注入回数}] \div [\text{体重}] \times 60\text{kg}$$

疾患)「有」の患者において発現した副作用は、倦怠感、発熱、嘔吐、腹痛、湿疹、蕁麻疹、眼の異常感及び血管痛(各1例)であり、特徴的な傾向はなかった。

2-1-2-2 心血管系疾患の合併又は血管障害の既往を有する患者における副作用発現状況の把握
合併症(心血管系疾患)「有」の患者及び「無」の患者における副作用発現率はそれぞれ0.3%(1/383例)及び0.5%(16/3,027例)であり、血管障害の既往「有」の患者及び「無」の患者における副作用発現率はそれぞれ0.4%(1/225例)及び0.5%(16/3,176例)であった。合併症(心血管系疾患)「有」もしくは血管障害の既往「有」の患者において発現した副作用は、倦怠感及び下痢(各1例)であり、合併症や既往による特段の影響は認められなかった。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと説明し、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)はこれを了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例(3,422例)から135例(適応外使用症例131例⁴⁾及び有効性評価が確定できなかった4例)を除く3,287例が有効性解析対象症例とされた。本調査では、有効性を血管イメージングにおける造影効果、クッパーイメーシングにおける造影効果及び各検査目的における総合評価により評価した。有効性評価は、担当医師による主観的評価により、「有効」、「無効」及び「評価不能」の3段階で行い、有効率は、それぞれの検査及び総合評価について、有効性評価対象症例数から未実施及び評価不能であった症例を除いた症例数に対して「有効」と評価された症例数の割合(%)とした。

有効性解析対象症例3,287例における血管イメージング及びクッパーイメーシングの実施率及び有効率並びに総合評価の有効率は表1のとおりであった。申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。承認時までの第Ⅲ相試験では単純超音波検査との比較を主要評価としており、総合評価は行っていないことから承認時における有効性との比較は困難であった。本調査において「無効」と評価された症例の多くは、「病変部位が深い」といった病変位置や病変の性質、体型、背景肝の状況等の患者側の要因が理由となっており、本剤以外の要因の影響が考えられた。本調査において、全目的での血管イメージング、クッパーイメーシング及び総合評価の有効率は、それぞれ92.5%(2,832/3,061例)、93.2%(2,968/3,184例)及び94.1%(3,085/3,278例)であり、使用実態下においても本剤の有効性が確認されたものと考えた。

表1 目的別イメージング実施率及び有効率

項目	目 的										
	目的A.		目的A.		目的B.		目的C.		目的D.		全目的
	スクリーニング		精査・確定診断		局所治療における 造影超音波ガイド		局所治療後の 治療効果判定		治療後フォロー (再発の有無の判定)		合計
有効性評価対象例数	412		2,207		226		173		269		3,287
総合評価有効率(%) ^{*1}	400/412	(97.1)	2,065/2,199	(93.9)	197/225	(87.6)	166/173	(96.0)	257/269	(95.5)	3,085/3,278 (94.1)
血管イメージング											
実施率(%) ^{*2}	308/412	(74.8)	2,146/2,207	(97.2)	196/226	(86.7)	168/173	(97.1)	258/269	(95.9)	3,076/3,287 (93.6)
有効率(%) ^{*3}	294/308	(95.5)	1,974/2,136	(92.4)	161/194	(83.0)	159/166	(95.8)	244/257	(94.9)	2,832/3,061 (92.5)
有効率の95%信頼区間	(92.5, 97.5)		(91.2, 93.5)		(76.9, 88.0)		(91.5, 98.3)		(91.5, 97.3)		(91.5, 93.4)
クッパーイメージング											
実施率(%) ^{*2}	407/412	(98.8)	2,152/2,207	(97.5)	215/226	(95.1)	158/173	(91.3)	258/269	(95.9)	3,190/3,287 (97.0)
有効率(%) ^{*3}	395/407	(97.1)	1,993/2,147	(92.8)	184/214	(86.0)	154/158	(97.5)	242/258	(93.8)	2,968/3,184 (93.2)
有効率の95%信頼区間	(94.9, 98.5)		(91.7, 93.9)		(80.6, 90.3)		(93.6, 99.3)		(90.1, 96.4)		(92.3, 94.1)

*1: [有効]/([有効性評価対象症例数]-[評価不能])

*2: [実施]/([有効性評価対象症例数])

*3: [有効]/([有効性評価対象症例数]-[未実施]-[評価不能])

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性と同じ要因が検討され、年齢、体重、超音波

4) すい臓53例、胆のう・胆管32例、乳腺19例、腎臓8例及びその他19例

造影剤（レボビスト）投与歴の有無、注入回数及び注入 1 回あたりの投与量により有効率（全目的の総合評価）に有意差が認められた（Fisher の直接確率検定）。申請者は、有効率に有意差が認められた要因について、以下のように説明した。

年齢について、「65 歳未満」の患者における有効率は 92.8%（1,026/1,106 例）であり、「65 歳以上」の患者の 94.8%（2,059/2,172 例）より低かったが、いずれも有効率は 90%以上であり、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

体重について、「40 kg 未満」、「40 kg 以上 50 kg 未満」、「50 kg 以上 60 kg 未満」、「60 kg 以上 70 kg 未満」及び「70 kg 以上」の患者における有効率はそれぞれ 93.8%（60/64 例）、95.4%（542/568 例）、95.5%（1,121/1,174 例）、93.7%（901/962 例）及び 90.1%（445/494 例）であった。いずれの体重区分でも有効率は 90%以上であり、体重が重くなるに伴い有効率が低下するような傾向は認められなかったことから、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

超音波造影剤（レボビスト）投与歴について、レボビストの投与歴「有」の患者における有効率は 97.8%（135/138 例）であり、「無」の患者の 94.0%（2,917/3,103 例）より高かった。レボビストの投与歴「有」の患者は、本剤による造影超音波が導入される以前よりレボビストを用いた造影超音波を実施していた施設の症例であることが想定され、そのような施設では造影超音波の取扱い、撮像条件等に関する習熟度が高く、本剤を用いた造影超音波においても有効率が高くなった可能性が考えられる。レボビスト投与歴「無」の患者においても、有効性解析対象症例全体の有効率（94.1%）と同等の有効率が得られており、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

本剤の注入回数が「2 回以上」の患者における有効率は 95.3%（1,089/1,143 例）であり、「1 回」の患者の 93.5%（1,996/2,135 例）より高かったが、「1 回」の患者の有効率も 90%以上であり、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

注入 1 回あたりの投与量について、「0.5 mL 未満」、「0.5 mL 以上 0.75 mL 未満」及び「0.75 mL 以上」の患者における有効率はそれぞれ 96.4%（428/444 例）、94.1%（1,628/1,730 例）及び 93.2%（1,029/1,104 例）であり、注入 1 回あたりの投与量が多いほど有効率が低下する傾向が認められた。しかしながら、本剤は、体重に応じて投与量を調節する用法・用量となっており、「注入 1 回あたりの投与量（体重 60 kg 換算）」で検討した場合には同様の傾向は認められず、有意差もなかったことから、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

以上を踏まえ、申請者は本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要となるような問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する症例（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）が、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について、申請者は、以下のように説明した。なお、本調査において、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：本調査では 1 例収集された。生後 10 ヶ月（9 kg）の男児に対して本剤 0.4 mL が投与されたが、副作用は認められなかった。有効性については、血管イメージング、クーパーイメージング及び総合評価のいずれにおいても「有効」と評価され、問題点は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 2,250 例収集され、高齢者における安全性に問題点は認められなかった（2-1-1 項を参照）。有効性解析対象症例として 2,178 例収集され、高齢者における有効性に問題点は認められなかった（2-2 項を参照）。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 149 例収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 145 例収集された。腎機能障害「有」及び腎機能障害「無」の患者における有効率（全目的の総合評価）はそれぞれ 92.4%（133/144 例）及び 94.2%（2,941/3,123 例）であり、有意差はなかった。腎機能障害を有する患者においても 90%以上の有効率が示されており、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 2,185 例収集された。肝機能障害「有」及び肝機能障害「無」の患者における副作用発現率はそれぞれ 0.3%（7/2,185 例）及び 0.8%（10/1,225 例）であり、有意差はなかった。また、肝機能障害を有する患者において、特徴的な副作用の発現は認められなかった。有効性解析対象症例として 2,160 例収集された。肝機能障害「有」及び肝機能障害「無」の患者における有効率（全目的の総合評価）はそれぞれ 93.6%（2,016/2,154 例）及

び 95.1% (1,058/1,113 例) であり、有意差はなかった。肝機能障害を有する患者においても 90% 以上の有効率が示されており、臨床的に特段の問題とはならないと考えた。

以上を踏まえ、特別な背景を有する症例（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、本剤の安全性及び有効性に関して現時点で新たな対応が必要な問題点はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 安全性

収集された 668 例（本剤群 328 例、コントロール群¹⁾ 340 例）のうち、本剤群では RFA 施行後 3 日以内に本剤が投与⁵⁾された 27 例及び重複症例 3 例を除く 298 例、コントロール群では契約期間外 1 例及び RFA 施行後 3 日以内に本剤が投与された 17 例を除く 322 例がそれぞれ安全性解析対象症例とされた。本剤群の安全性解析対象症例における副作用発現率は 0.3% (1/298 例) であり、1 例に 2 件（悪心及び嘔吐 各 1 件）の副作用が認められた。なお、本剤群の安全性解析除外症例 30 例において副作用は認められなかった。申請者は、以下のように説明した。本剤を用いた造影超音波像を RFA 施行時のガイドとして用いた場合に、特定の副作用が増加することはなかった。また、有害事象の発現症例率は、本剤群及びコントロール群でそれぞれ 67.1% (200/298 例) 及び 69.3% (223/322 例) であった。RFA 施行時に本剤を使用しないコントロール群と比較して、RFA 施行の合併症を含め、本剤群において問題となる有害事象の増加は認められなかった。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 620 例（本剤群 298 例、コントロール群 322 例）全例が有効性解析対象症例とされた。本調査では、病変の視認性（病変ごとの評価、本剤群では本剤の投与前後で比較）、本剤による造影での新規病変の描出（病変ごとの評価）、本剤を用いた造影超音波像の RFA ガイドとしての総合評価（症例単位での評価）及び RFA 成功率（治療効果判定結果）（病変ごとの評価）が実施された。

病変の視認性に関して、申請者は以下のように説明した。非造影下における通常の超音波検査撮像モード（以下、「B モード」）での視認性が、RFA 施行時に本剤を使用するか否かの主な判断基準であることから、本剤群とコントロール群における B モードでの病変の視認性を「明瞭に描出」、「施行可能な程に描出」及び「視認性不十分」の 3 段階で評価した。その結果、本剤群（評価対象病変：397 病変）とコントロール群（評価対象病変：397 病変）における、「明瞭に描出」、「施行可能な程に描出」及び「視認性不十分」と評価された病変数の割合は、それぞれ 14.6% (58/397 病変)、35.3% (140/397 病変) 及び 50.1% (199/397 病変)、並びに 67.0% (266/397 病変)、30.5% (121/397 病変) 及び 2.5% (10/397 病変) であり、B モードでの視認性に差異が認められた。本剤群について、本剤投与時（造影モード）における病変（評価対象病変：392 病変）の視認性を本剤投与前（B モード）と比較した結果、表 2 のとおり、本剤投与時に視認性の向上が認められた。また、本剤群での 6 例において、RFA 施行時に新規に 10 病変が検出された。

表 2 病変の視認性の向上

		本剤投与時 病変数 (%)			合計
		明瞭に描出	施行可能な 程に描出	視認性 不十分	
投与前 (B モード)	明瞭に描出	46 (11.7%)	0 (0.0%)	9 (2.3%)	55 (14.0%)
	施行可能な程に描出	112 (28.6%)	21 (5.4%)	5 (1.3%)	138 (35.2%)
	視認性不十分	114 (29.1%)	68 (17.3%)	17 (4.3%)	199 (50.8%)
	合計	272 (69.4%)	89 (22.7%)	31 (7.9%)	392 (100%)

RFA 成功率（治療効果判定結果）に関して、申請者は以下のように説明した。B モードでの病

5) 有害事象観察期間は RFA 施行後 3 日間と設定されており、その間に本剤が投与された症例は、発現した有害事象が RFA 施行後の本剤投与による影響を受けている可能性があるため、除外された。

変の視認性については本剤群とコントロール群（C 群）とで大きな差があるため、両群の治療効果（「成功」、「焼灼不十分」及び「不成功」の3段階で判定）はBモードでの病変の視認性で層別して検討した。Bモードでの病変の視認性が「施行可能な程度抽出」及び「視認性不十分」である場合、本剤群においてRFAの成功率が高い傾向が認められ（表3）、RFA施行時に本剤を用いることにより、RFA成功率の向上も期待できることが示唆された。

表3 RFA成功率

Bモードの 病変視認性	群	評価 病変数	治療効果判定結果 病変数 (%)		
			成功	焼灼不十分	不成功
明瞭に抽出	本剤群	44	40 (90.9%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)
	C群	266	243 (91.4%)	21 (7.9%)	2 (0.8%)
施行可能な 程度抽出	本剤群	124	116 (93.5%)	8 (6.5%)	0 (0.0%)
	C群	119	89 (74.8%)	20 (16.8%)	10 (8.4%)
視認性 不十分	本剤群	189	164 (86.8%)	19 (10.1%)	6 (3.2%)
	C群	10	5 (50.0%)	2 (20.0%)	3 (30.0%)

本剤群のRFAガイドとしての本剤の総合評価は、担当医師による主観的評価により「有効」、「無効」及び「判定不能」の3段階で行った結果、90.9%（271/298例）の症例において「有効」と判断された。

以上を踏まえ、肝腫瘍性病変にRFAを実施する患者を対象に、本剤を用いた造影超音波ガイド下でのRFA施行時における安全性及び有効性に関する問題点を検討した結果、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に機構に報告された本再審査対象（乳房腫瘍性病変以外）の重篤な副作用は6例6件（すべて自発報告）であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用が4例4件（アナフィラキシー様反応2件、アナフィラキシーショック及びショック各1件）報告され、転帰は4例全例で回復であった。申請者は、これらの副作用の集積状況を踏まえて、平成23年1月に「使用上の注意」改訂を行い、「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー様症状」を追記し、医療機関に対し情報提供を行った。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、肝炎ウイルス関連腎症及び発疹各1件であり、申請者は以下のように説明した。肝炎ウイルス関連腎症を発現した症例は、C型肝炎ウイルス（以下、「HCV」）性肝硬変を有しており、HCV性肝硬変から急激な経過により肝炎ウイルス関連腎症に至ったと考えられることから、本剤との因果関係はないと考える。発疹を発現した症例は、本剤投与4日前にイオパミドール（ヨード造影剤）と3日前にフェルカルボトラン（MRI用造影剤）を投与されており、両剤の遅発性反応の可能性も否定できないが、本剤投与当日からそう痒感が発現し、翌日に皮疹が発現していることから、本剤の関与も考えられる。累積件数が少ないことから、現時点では新たな安全対策は必要ないと判断したが、今後も情報収集に努める。

本再審査対象（乳房腫瘍性病変以外）の未知・非重篤な副作用は11例14件集積され、内訳は倦怠感3件、発熱2件、高アミラーゼ血症、眼の異常感、結膜充血、喘息、門脈ガス血症、無力症、注射部位硬結、注射部位腫脹及び注入部位血管外漏出各1件であった。申請者は、いずれも累積件数は少なく、本剤との関連性が不明又は低いと考えられる症例もあり、現時点で特段の安全性確保のための措置は必要ないと判断したが、今後も情報収集に努めると説明した。

なお、感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用について

再審査期間中に、本剤との相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

6. 重大な措置、海外からの情報について

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置に該当する事項はなかった。

平成 27 年 1 月現在、本剤は韓国及びノルウェーで承認され、販売されているが、再審査期間中に海外で回収、出荷停止等の措置は行われていない。

7. 研究報告について

再審査期間中に、機構へ報告された研究報告はなかった。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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