

再審査報告書

平成 29 年 7 月 31 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。

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」）を乳房腫瘍性病変の造影超音波検査に使用した患者を対象に、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 3,000 例、標準的な観察期間を本剤投与後 3 日間（鑑別診断を目的とした症例の最終診断に関する観察期間は本剤投与による造影超音波検査後 2 カ月まで）として、平成 25 年 4 月から平成 27 年 5 月までの調査期間で実施され、国内 87 施設から 3,733 例が収集された。

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. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 3,733 例から複数回投与 302 例¹⁾ 及び契約違反等 17 例²⁾ を除いた 3,414 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 0.3%（10/3,414 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）における副作用発現率 3.9%（8/206 例）と比較して高くなかった。安全性解析対象症例に認められた副作用は、高血圧、血管痛、ほてり、腹痛、放屁、悪心、嘔吐、消化管運動過剰、紅斑、そう痒症、蕁麻疹、咳嗽、呼吸困難、頭痛及び異常感（各 1 件）であった。なお、安全性解析対象除外症例のうち、契約違反等の 17 例に副作用は認められなかった。また、複数回投与症例 302 例の内訳は、投与回数 2 回目 226 例、3 回目 58 例、4 回目 15 例及び 5 回目以上 3 例であったが、いずれの症例においても副作用は認められなかった。

¹⁾ 複数回の検査時に本剤を投与された症例のうち、2 回目以降の投与例。

²⁾ 症例追加契約違反 9 例、同一症例同一検査症例 4 例、調査期間外 2 例、契約期間外 2 例

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、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（腎機能障害、肝機能障害、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、血管障害の既往又は心血管系疾患の合併の有無、過去の本剤投与歴の有無、併用薬剤の有無、本剤投与当日における侵襲を伴う検査・施術等の有無、本剤の注入回数、総投与量、注入1回あたりの投与量（体重60 kg換算）、注射針のサイズ及び本剤投与後のフラッシュの有無が検討されたが、副作用発現率に有意差が認められた因子はなかった（Fisherの直接確率法）。

申請者は、「2-1 安全性」の項で示された調査結果から、本剤の安全性について現時点で新たな安全対策は不要と考えたと説明し、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

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例から計46例（有効性評価不能例35例、適応外使用例11例³⁾）を除いた3,368例が有効性解析対象症例とされた。本剤による造影効果の有効性は、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段階で判定され、有効率は、有効性評価対象症例数に対する「有効」と評価された症例数の割合（%）とされた。

有効性解析対象症例における有効率は90.3%（3,042/3,368例）であり、造影超音波検査の目的が鑑別診断であった患者における有効率は88.7%（1,461/1,647例）であった。造影超音波検査の目的が鑑別診断であった患者のうち、最終診断確定前に本剤を投与した1,559例における本剤を用いた造影超音波検査の鑑別診断能について、申請者は以下のように説明した。1,559例の対象病変の腫瘍サイズの平均は1.77 cmであり、悪性腫瘍の占める割合は46.6%（727/1,559例）であった。病理検査の実施「無」の患者は302例（19.4%）、病理検査の実施「有」の患者は1,240例（79.5%）（組織診1,081例、細胞診386例）であった。病理検査の実施「有」の患者のうち、最終診断が未記載の2例を除く1,238例の造影超音波検査による鑑別診断能は、正診率⁴⁾が88.0%（1,015/1,153例）、感度⁵⁾が94.6%（651/688例）、特異度⁶⁾が78.3%（364/465例）であった。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験）ではブラインドリーダーによる中央判定を行っており、本調査と診断状況が異なるが、本調査の正診率及び感度は、承認時までの臨床試験の結果（正診率：87.2%、感度：91.4%）と同程度であった。本調査の特異度は、承認時までの臨床試験の特異度（85.4%）より低かったが、これは、臨床試験では全例で病理検査が実施されたのに対し、一般診療では画像診断等で良性腫瘍の可能性が高いと判定される場合は病理検査が実施されないことが多く、本調査の病理検査実施例では他の画像診断で鑑別が難しい症例の割合が高くなったことによる影響と考える。また、20例以上収集された腫瘍組織型（良性・悪性の混在する葉状腫瘍を除く）について、造影超音波検査による診断結果と最終診断（病理検査による診断）結果の一致率を検討したところ、粘液癌（26例）及び浸潤性小葉癌（23例）では100%、硬癌（211例）、乳頭腺管癌（175例）及び充実腺管癌（88例）では約95%、非浸潤性乳管癌（114例）では86.7%であった。乳腺症（145例）での一致率は82.7%であったが、乳管内乳頭腫（57例）での一致率は53.8%と最も低く、次いで線維腺腫（131例）での一致率が

³⁾ 非腫瘍性病変の造影6例、リンパ節の造影4例及び甲状腺病変の造影1例

⁴⁾ 各画像検査の診断結果と最終診断結果が一致した症例の割合（鑑別不能を除く）

⁵⁾ 最終診断結果「悪性腫瘍」を各画像検査により「悪性腫瘍」と診断した割合（鑑別不能を除く）

⁶⁾ 最終診断結果「良性腫瘍」を各画像検査により「良性腫瘍」と診断した割合（鑑別不能を除く）

76.4%と低かった。乳管内乳頭腫は、画像診断による良悪性の鑑別診断が難しい組織型であることが知られており（Acta Radiol 2015; 56: 276-83 等）、本調査結果からも、複数の検査法による診断が必要な組織型であることが示された。線維腺腫は、主に良性所見である均一の染影を示すが、一部は染影が不均一となり、良悪性の鑑別が困難な線維腺腫が存在するため、本調査では、そのような鑑別が困難な組織像を呈する線維腺腫に対する本剤使用例が多かったことが影響した可能性があると考ええる。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同じ因子が検討され、年齢、各合併症（高血圧、脂質異常症）の有無、本剤投与当日における侵襲を伴う検査・施術等の有無、本剤の注入回数、総投与量、注入1回あたりの投与量（体重 60 kg 換算）及び本剤投与後のフラッシュの有無により全目的の有効率に有意差が認められた（Fisher の直接確率法）。申請者は、これらの要因について、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 89.3%（2,070/2,317 例）であり、「65 歳以上」の患者における有効率 92.5%（972/1,051 例）より低かった。また、「50 歳未満」の患者における有効率は 87.8%（1,083/1,234 例）であり、「50 歳以上」の患者における有効率 91.8%（1,959/2,134 例）より低かった。「20 歳未満」から「75 歳以上」の 8 区分に分けて有効率を検討したところ、「40 歳以上 50 歳未満」の患者における有効率 86.5%（776/897 例）が最も低かった。これは、一般に 40 歳代では乳腺密度が高く、良性腫瘍の割合も高いために、鑑別診断が難しいことが一因と考える。

合併症（高血圧）「有」の患者における有効率は 93.3%（512/549 例）であり、「無」の患者における有効率 89.7%（2,497/2,783 例）より高かった。また、合併症（脂質異常症）「有」の患者における有効率は 93.3%（346/371 例）であり、「無」の患者における有効率 89.9%（2,663/2,961 例）より高かった。高血圧及び脂質異常症は、一般に年齢が高い（50 歳以上）と罹患率が高いことから、年齢と交絡する可能性が考えられたため、50 歳未満と 50 歳以上に分けて、各合併症（高血圧、脂質異常症）の有無別の有効率を検討したところ、いずれにも有意差は認められなかった（Fisher の直接確率法）。

本剤投与当日における侵襲を伴う検査・施術等「有」の患者における有効率は 88.4%（1,144/1,294 例）であり、「無」の患者における有効率 91.5%（1,898/2,074 例）より低かった。侵襲を伴う検査・施術等の内訳として病理検査が最も多く（67.6%（875/1,294 例））、病理検査実施例の有効率が 87.3%（764/875 例）と比較的低かった。これは、病理検査が必要とされる症例では診断が難しかったためと考えられ、検査・施術による影響は低いと考える。

注入回数が「1 回」、「2 回」、「3 回」及び「4 回」の患者における有効率はそれぞれ 89.1%（1,955/2,195 例）、93.1%（1,003/1,077 例）、85.0%（68/80 例）及び 100%（16/16 例）であった。注入回数と有効率との間に相関は認められていないことから、臨床的に特に問題とはならないと考えた。

総投与量が「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」の患者における有効率はそれぞれ 73.9%（17/23 例）、89.4%（1,779/1,991 例）、91.8%（692/754 例）、93.8%（466/497 例）及び 85.4%（88/103 例）であった。本剤は体重換算で投与量を決定する薬剤であることから、体重 60 kg 換算で検討したところ、注入1回あたりの投与量（体重 60 kg 換算）が「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 93.4%（253/271 例）、93.4%（341/365 例）

及び 89.6% (2,310/2,579 例) であり、「0.75 mL 以上」の患者でやや低かった。注入 1 回あたりの投与量が「0.75 mL 以上」の患者では多くが注入回数 1 回であったのに対し、「0.5 mL 未満」及び「0.5 mL 以上 0.75 mL 未満」の患者では注入回数 2 回の患者が多かった。注入回数が 2 回の場合、より正確な画像診断結果を得るために造影モードを変えて複数回の観察が行われていると考えられ、実際に注入回数 2 回の患者における有効率は比較的高かったことにより、結果的に「0.75 mL 以上」の患者の有効率が低くなったと考える。

本剤投与後のフラッシュ「有」の患者における有効率は 90.1% (2,954/3,279 例) であり、「無」の患者における有効率 98.9% (88/89 例) より低かった。フラッシュ「無」の患者の症例数が少なく、かつ偶発的に有効と判断された症例が多かったことによる影響と考えるが、いずれの患者の有効率も 90%以上であり、臨床的に特に問題とはならないと考えた。

申請者は、「2-2 有効性」の項で示された調査結果から、本剤の有効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見出されなかったと説明し、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患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）が、本調査におい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、小児（15 歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 1,065 例収集された。高齢者における副作用発現率は 0.3% (3/1,065 例) であり、65 歳未満の患者における副作用発現率 0.3% (7/2,349 例) と比較して有意差はなかった。有効性解析対象症例として 1,051 例収集された。高齢者における全目的での有効率は 65 歳未満の患者の有効率より高かった（「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項を参照）。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 28 例収集され、1 例に 2 件（放屁、消化管運動過剰）の副作用が報告された。有効性解析対象症例として 28 例収集された。腎機能障害「有」患者における全目的での有効率は 100% (28/28 例) であり、腎機能障害「無」患者における有効率 90.2% (2,981/3,304 例) と比較して有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 44 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 42 例収集された。肝機能障害「有」患者における全目的での有効率は 90.5% (38/42 例) であり、肝機能障害「無」患者における有効率 90.3% (2,971/3,290 例) と比較して有意差はなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者（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、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 1 例 1 件（自発報告）であり、申請者は以下のように説明した。適応外使用（頸動脈超音波検査）の症例で認められた、再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用（下痢）であり、転帰は回復であった。偶発的な感染性腸炎である可能性が高く、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

再審査期間中に収集された再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 4 例 5 件（意識レベルの低下、呼吸困難、鼓腸、消化管運動過剰、異常感 各 1 件）であった。申請者は、いずれも本剤との関連性が明確ではなかったことから、現時点で新たな安全対策は不要と考えると説明した。

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。

4. 相互作用

再審査期間中に、本剤の相互作用によると考えられる副作用は報告されなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 28 年 8 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。再審査期間中に、国内外において、回収、出荷停止等の措置は実施されなかった。

6. 研究報告

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