

処方せん医薬品

経皮的エタノール注入療法用剤

# 無水エタノール注「フソー」

— 再審査結果のまとめ —

2012年



扶桑薬品工業株式会社

## 《目 次》

1. 再審査結果	1
2. 再審査結果のまとめ（安全性・有効性）	2
1) 使用成績調査について	2
(1) 実施計画	2
(2) 集計対象症例	2
2) 使用成績調査における安全性について	3
(1) 副作用発現状況	3
(2) 副作用発現に影響を及ぼす要因	3
(3) 重篤な副作用	3
(4) 未知の副作用	3
(5) 相互作用	3
(6) 特別な背景を有する患者	3
(7) 長期投与に関する情報	3
(8) PEIT による合併症	4
付表：表 1～表 5	5
3) 使用成績調査における有効性について	12
(1) 評価基準	12
(2) 評価結果	12
① 直接治療効果度 (TE)	12
i 有効性判定結果	12
ii 有効性に影響を及ぼす要因	12
iii 特別な背景を有する患者	12
② 総合評価	13
i 有効性判定結果	13
ii 有効性に影響を及ぼす要因	13
iii 特別な背景を有する患者	13
付表：表 7～表 12	14
4) 再審査期間中の安全性情報	25
(1) 副作用（自発報告を含む）	25
① 重篤な副作用	25
② 未知の副作用	25
③ 感染症	25
④ 安全性に関する重大な措置	25
⑤ 研究報告	25
付表：表 13～表 14	26
(2) 使用上の注意改訂	27
① 平成 21 年 5 月	27
② 今後の予定	27

経皮的エタノール注入療法用剤  
無水エタノール注「フソー」

1. 再審査結果

平成 23 年 12 月 21 日付 厚生労働省発薬食 1221 第 1 号により、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のイからハまでのいずれにも該当しない（カテゴリー 1）との再審査結果が通知されました。

効能・効果、用法・用量に変更はありませんでした。

効能・効果	肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法
用法・用量	腫瘍病変毎に対して、総注入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 年間（平成 16 年 10 月 22 日～平成 22 年 10 月 21 日）
再審査結果通知年月日	平成 23 年 12 月 21 日

## 2. 再審査結果のまとめ（安全性・有効性）

### 1) 使用成績調査について

#### (1) 実施計画

調査目的	無水エタノール注「フソー」の使用成績調査は、(1) 未知の副作用（特に重要な副作用について）の把握、(2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、(3) 安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因を把握することを目的とした。
対象症例	肝細胞がん患者のうち、経皮的エタノール注入療法を施行する患者
調査実施期間	平成 18 年 1 月 1 日～平成 22 年 6 月 30 日
調査方式	連続調査方式
観察期間	直接治療効果度(TE)判定： 治療終了後 1～3 ヶ月 治療効果の総合判定： 投与期間が 2 ヶ月以内の場合は治療終了後 6 ヶ月（投与期間が 2 ヶ月以上に及ぶ場合は、投与後 8 ヶ月）

#### (2) 集計対象症例

安全性解析対象症例	316 例
有効性解析対象腫瘍	直接治療効果度(TE)判定：242 個 （安全性解析対象で収集した腫瘍 636 個のうち、適応外使用腫瘍及び有効性判定不能（治療終了後 31～90 日で評価されていない）腫瘍を除いた。）
有効性解析対象症例	治療効果の総合判定：223 例 （安全性解析対象症例 316 例のうち、適応外使用例及び有効性判定不能（治療終了後 165 日以降で評価されていない）例を除いた。）

## 2) 使用成績調査における安全性について

### (1) 副作用発現状況<表1>

安全性については、収集された319例のうち登録前に本剤が投与された3例を除外した316例を解析対象としました。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」）は62.66%でした。主な副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加36.4%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加30.1%、C-反応性蛋白増加21.8%、発熱19.0%、疼痛16.8%、血中乳酸脱水素酵素増加7.0%、悪心5.7%、血中アルブミン減少4.7%、血中ビリルビン増加4.7%でした。また、重篤な副作用として、ショックが2例認められましたが、死亡に至る副作用は認められませんでした。

### (2) 副作用発現に影響を及ぼす要因<表2>

外来患者、他科での治療有、既往歴有、併用薬有で有意に副作用発現症例率が高くなりました。

腫瘍個数、本剤投与腫瘍個数、本剤の一回平均投与量、総投与量、投与期間、投与回数は多くなるほど有意に副作用発現症例率が高くなる傾向が見られました。本剤が用量依存的に細胞を障害し、副作用が発現していると考えられました。

### (3) 重篤な副作用

重篤な副作用を発現した例数は2例で、ショック2例が収集されました。

### (4) 未知の副作用

低カリウム血症1例、背部痛1例、血尿1例、心拍数減少1例、血中フィブリノゲン増加1例、血中クレアチニン増加2例、血中尿素増加1例が収集されました。全て非重篤でした。

### (5) 相互作用<表2>

併用薬剤の有無で検討した結果、副作用発現症例率は無で35.29%、有で64.21%と有意差がみられました。その要因として併用薬の薬理作用も関連すると考えられる副作用もみられましたが、多くの副作用の発現の要因は不明でした。ただ、併用薬無の症例数が少ないことが影響した可能性も考えられたため、相互作用によると思われる要因は特定できませんでした。

### (6) 特別な背景を有する患者<表3>

#### ① 高齢者

高齢者250例と高齢者以外の患者66例の副作用発現症例率は、高齢者64.00%、高齢者以外57.58%と有意差はみられませんでした。

#### ② 腎臓障害を有する患者

腎機能障害を有する患者7例と有しない患者309例の副作用発現症例率は、腎機能障害を有する患者71.43%、腎機能障害を有しない患者で62.46%と有意差はみられませんでした。

### (7) 長期投与に関する情報<表4>

60日以下と61日以上で副作用発現症例率を比較しました。副作用発現症例率は61日以上で57.14%、60日以下で62.91%であり、61日以上の方で、副作用発現症例率が低くなりました。

**(8)PEITによる合併症<表5>**

PEITによる合併症の発現症例率は、4.43%でした。

主なPEITによる合併症は、穿刺部位疼痛 0.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.9%でした。

以上、調査を通して安全性に重大な影響を及ぼす要因は特に認められませんでした。

表1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表(1)

時期	承認時迄の状況 <sup>注1,2)</sup> (発現率)	使用成績調査の累計	
①調査症例数	-	316	
②副作用等の発現症例数	-	198	
③副作用等の発現症例率(②/①×100)	-	62.66%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現件数 (率(%))		
代謝および栄養障害	-	13	(4.1)
食欲減退	(22.2)	12	(3.8)
* 低カリウム血症	-	1	(0.3)
神経系障害	-	-	-
灼熱感	(27.8)	-	-
心臓障害	-	-	-
心筋梗塞	(0.1)	-	-
血管障害	-	4	(1.3)
低血圧	-	1	(0.3)
ショック	(頻度不明)	2	(0.6)
高血圧	-	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-
咳嗽	(1.5)	-	-
胃腸障害	-	19	(6.0)
下痢	(2.8~8)	1	(0.3)
悪心	(3~23.6)	18	(5.7)
嘔吐	(3~23.6)	11	(3.5)
出血性十二指腸潰瘍	(3.7)	-	-
皮膚および皮下組織障害	-	2	(0.6)
そう痒症	(1.4)	2	(0.6)
発疹	(1.4)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	-	1	(0.3)
* 背部痛	-	1	(0.3)
腎および尿路障害	-	1	(0.3)
* 血尿	-	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	98	(31.0)
発熱	(6.7~54)	60	(19.0)
酩酊感	(7~27.8)	5	(1.6)
倦怠感	(1.5)	7	(2.2)
疼痛	(10~16.7)	53	(16.8)
臨床検査	-	160	(50.6)
心血管系検査(酵素検査を除く)	-	6	(1.9)
血圧低下	(1~26.7)	3	(0.9)
血圧上昇	(20~29.6)	2	(0.6)
* 心拍数減少	-	1	(0.3)
酵素検査NEC	-	30	(9.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	(7)	22	(7.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	(9.9)	12	(3.8)
血液学的検査(血液型検査を含む)	-	12	(3.8)
* 血中フィブリノゲン増加	-	1	(0.3)
凝固第V I I I因子量減少	(1%未満)	-	-
ヘマトクリット減少	(2.8)	-	-
ヘモグロビン減少	-	1	(0.3)
血小板数減少	(2.8)	5	(1.6)
赤血球数減少	(2.8)	-	-
白血球数減少	(1.4)	2	(0.6)
白血球数増加	(11)	5	(1.6)

\*：使用上の注意から予測できない副作用等

注1) 本剤は申請時に臨床試験を行っていないため、文献に記載されている当該副作用等の発現頻度のみを記載する。

注2) 承認時迄の状況の器官別(SOC別)大分類の副作用・感染症発現症例率については、文献に記載されている頻度のため記載されていない。

表1 使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表(2)

時期	承認時迄の状況 <sup>注1,2)</sup> (発現率)	使用成績調査の累計	
肝胆道系検査	-	124	(39.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	(8~37.9)	95	(30.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	(1.2~15)	115	(36.4)
抱合ビリルビン増加	(5.7)	5	(1.6)
血中ビリルビン増加	(7.1)	15	(4.7)
血中コリンエステラーゼ減少	(4.2)	3	(0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	(1.4)	7	(2.2)
ヘパプラスチン減少	(3.8)	1	(0.3)
肝機能検査異常	(7.7)	-	
トランスアミナーゼ上昇	-	1	(0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	(3.1)	-	
脂質検査	-	-	
血中コレステロール減少	(5.6)	-	
代謝、栄養学のおよび血液ガス検査	-	1	(0.3)
血中ブドウ糖減少	(1.7)	1	(0.3)
血中ブドウ糖増加	(1.5~3.4)	-	
血中尿酸増加	(1.7)	-	
蛋白および化学的検査NEC	-	78	(24.7)
血中アルブミン減少	(7)	15	(4.7)
C-反応性蛋白増加	-	69	(21.8)
総蛋白減少	(5.6)	6	(1.9)
総蛋白増加	(1.4)	-	
腎尿路系検査および尿検査	-	2	(0.6)
* 血中クレアチニン増加	-	2	(0.6)
* 血中尿素増加	-	1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	(6.2)	-	
尿中蛋白陽性	(1.5)	-	

\*：使用上の注意から予測できない副作用等

注1) 本剤は申請時に臨床試験を行っていないため、文献に記載されている当該副作用等の発現頻度のみを記載する。

注2) 承認時迄の状況の器官別 (SOC 別) 大分類の副作用・感染症発現症例率については、文献に記載されている頻度のため記載されていない。

表2 患者背景別 副作用発現症例率(1)

要 因		調 査 症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
年齢 (歳)	～15 歳	0	0	0.00	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	16 歳～39 歳	0	0	0.00	
	40 歳～49 歳	3	3	100.00	
	50 歳～59 歳	26	12	46.15	
	60 歳～69 歳	94	60	63.83	
	70 歳～79 歳	153	99	64.71	
	80 歳～	40	24	60.00	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	70.9±8.0			
	Min. ～Max.	46.0～90.0			
Median	72				
性別	男性	200	121	60.50	Fisher 直接確率法 n. s.
	女性	116	77	66.38	
	不明	0	0	0.00	
妊娠の有無	無	116	77	66.38	Fisher 直接確率法 検定不能
	有	0	0	0.00	
	不明	0	0	0.00	
入院・外来	入院	245	148	60.41	分割表 $\chi^2$ 検定 $p < 0.05$
	外来	10	10	100.00	
	入院⇔外来	61	40	65.57	
	不明	0	0	0.00	
原疾患	肝細胞癌	315	198	62.86	Fisher 直接確率法 n. s.
	その他	1	0	0.00	
	不明	0	0	0.00	
肝細胞癌の 初発・再発	初発	81	49	60.49	Fisher 直接確率法 n. s.
	再発	234	149	63.68	
	不明	1	0	0.00	
罹病期間 (年)	1 年未満	67	44	65.67	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	1 年以上 2 年未満	22	13	59.09	
	2 年以上 3 年未満	19	14	73.68	
	3 年以上 4 年未満	19	14	73.68	
	4 年以上 5 年未満	7	5	71.43	
	5 年以上	22	16	72.73	
	不明	160	92	57.50	
	n	156			
	Mean±SD	1.9±2.5			
	Min. ～Max.	0.0～17.0			
Median	1				
他科での治療	無	228	132	57.89	Fisher 直接確率法 $p < 0.01$
	有	85	65	76.47	
	不明	3	1	33.33	
医薬品 副作用歴	無	294	186	63.27	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	19	10	52.63	
	不明	3	2	66.67	
合併症	無	13	6	46.15	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	303	192	63.37	
	不明	0	0	0.00	

検定結果…n.s. : 有意差なし

表2 患者背景別 副作用発現症例率(2)

要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
既往歴	無	135	76	56.30	Fisher 直接確率法 p< 0.05
	有	179	122	68.16	
	不明	2	0	0.00	
アレルギー歴	無	287	182	63.41	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	25	14	56.00	
	不明	4	2	50.00	
肝障害度	A	173	105	60.69	分割表 $\chi^2$ 検定 n. s.
	B	104	65	62.50	
	C	23	16	69.57	
	不明	16	12	75.00	
腫瘍被膜形成 <sup>(注)</sup>	—	272	179	65.81	Fisher 直接確率法 n. s.
	+	157	100	63.69	
	不明	207	140	67.63	
腫瘍隔壁形成 <sup>(注)</sup>	—	392	250	63.78	Fisher 直接確率法 n. s.
	+	51	39	76.47	
	不明	193	130	67.36	
腫瘍個数 (個)	1 個	164	91	55.49	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.01
	2 個	88	57	64.77	
	3 個	31	22	70.97	
	4 個	17	15	88.24	
	5 個以上	14	11	78.57	
	不明	2	2	100.00	
	n	314			
	Mean±SD	2.0±2.5			
	Min. ~Max.	1.0~30.0			
	Median	1			
	本剤投与腫瘍 個数 (個)	1 個	247	142	
2 個		49	38	77.55	
3 個		9	7	77.78	
4 個		7	7	100.00	
5 個以上		4	4	100.00	
不明		0	0	0.00	
n		316			
Mean±SD		1.3±0.8			
Min. ~Max.		1.0~6.0			
Median		1			
本剤投与腫瘍中 最大腫瘍径 (cm)	1cm 以下	53	35	66.04	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	175	103	58.86	
	3cm 以下	64	45	70.31	
	5cm 以下	17	10	58.82	
	5cm 超過	7	5	71.43	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	1.916±1.053			
	Min. ~Max.	0.300~8.500			
	Median	1.7			

検定結果…n.s.: 有意差なし

(注: 各腫瘍ごとにカウントするため、集計対象が腫瘍数となる。)

表2 患者背景別 副作用発現症例率(3)

要 因		調 査 症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
PEIT 単独治療 における 本剤投与腫瘍中 最大腫瘍径 (cm)	1cm 以下	29	19	65.52	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	99	56	56.57	
	3cm 以下	32	22	68.75	
	5cm 以下	5	3	60.00	
	5cm 超過	2	2	100.00	
	不明	0	0	0.00	
	n	167			
	Mean±SD	1.8±0.8			
	Min. ~Max.	0.8~5.8			
	Median	1.5			
全腫瘍中最大 腫瘍径 (cm)	1cm 以下	41	25	60.98	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	167	98	58.68	
	3cm 以下	72	52	72.22	
	5cm 以下	27	16	59.26	
	5cm 超過	9	7	77.78	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	2.110±1.299			
	Min. ~Max.	0.300~13.100			
	Median	1.935			
前治療の有無	無	45	28	62.22	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	271	170	62.73	
	不明	0	0	0.00	
一回平均投与量 (mL)	2mL 以下	84	41	48.81	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.001
	4mL 以下	137	83	60.58	
	6mL 以下	47	31	65.96	
	8mL 以下	16	16	100.00	
	10mL 以下	14	12	85.71	
	10mL 超過	18	15	83.33	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	4.345±4.393			
	Min. ~Max.	0.450~33.500			
Median	3				
総投与量 (mL)	10mL 以下	217	123	56.68	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.001
	20mL 以下	67	46	68.66	
	30mL 以下	18	16	88.89	
	40mL 以下	6	6	100.00	
	50mL 以下	1	1	100.00	
	50mL 超過	7	6	85.71	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	10.872±14.673			
	Min. ~Max.	0.800~183.800			
Median	7.4				

検定結果…n.s.: 有意差なし

表2 患者背景別 副作用発現症例率(4)

要 因		調 査 症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
投与期間 (日)	1~7 日	161	88	54.66	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.01
	8~14 日	108	72	66.67	
	15~21 日	26	25	96.15	
	22~28 日	5	3	60.00	
	29~60 日	2	2	100.00	
	61 日以上	14	8	57.14	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	11.7±23.3			
	Min. ~Max.	1.0~183.0			
Median	7				
投与回数 (回)	1 回	72	38	52.78	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.01
	2 回	102	59	57.84	
	3 回	81	57	70.37	
	4 回	40	27	67.50	
	5 回以上	21	17	80.95	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	2.5±1.4			
	Min. ~Max.	1.0~10.0			
	Median	2			
他の治療法の 有無	無	167	102	61.08	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	149	96	64.43	
	不明	0	0	0.00	
併用薬の有無	無	17	6	35.29	Fisher 直接確率法 p< 0.05
	有	299	192	64.21	
	不明	0	0	0.00	

検定結果…n.s. : 有意差なし

表3 特別な背景を有する患者の副作用発現症例率

		調 査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	検定結果
年 齢 ( 歳 )	高齢者	250	160	64.00	Fisher 直接確率法 n. s.
	高齢者以外	66	38	57.58	
	不明	0	0	0.00	
	n	316			
	Mean±SD	70.9±8.0			
	Min. ~Max.	46.0~90.0			
	Median	72			
腎機能障害の有無	有	7	5	71.43	Fisher 直接確率法 n. s.
	無	309	193	62.46	
	不明	0	0	0.00	

検定結果…n.s. : 有意差なし

表4 投与期間別の副作用発現症例率

	調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
60日以下	302	190	62.91
61日以上	14	8	57.14

表5 PEITによる合併症の種類別発現症例率

時期	累計
①調査症例数	316
②合併症の発現症例数	14
③合併症の発現症例率(②/①×100)	4.43%
合併症の種類	PEITによる合併症の種類別 発現件数 (率(%))
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6)
胸水	2 (0.6)
胃腸障害	3 (0.9)
腹痛	1 (0.3)
上腹部痛	2 (0.6)
肝胆道系障害	2 (0.6)
胆嚢炎	1 (0.3)
肝梗塞	1 (0.3)
血性胆汁	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.3)
穿刺部位疼痛	3 (0.9)
発熱	1 (0.3)
臨床検査	5 (1.6)
酵素検査NEC	2 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)
血液学的検査(血液型検査を含む)	1 (0.3)
ヘマトクリット減少	1 (0.3)
赤血球数減少	1 (0.3)
肝胆道系検査	4 (1.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
蛋白および化学的検査NEC	2 (0.6)
C-反応性蛋白増加	2 (0.6)

### 3) 使用成績調査における有効性について

#### (1) 評価基準

本剤の有効性の判定は、日本肝癌研究会(肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会)が作成した「肝癌治療直接効果判定基準(2004年改訂版)」に準拠し、本剤を投与した腫瘍を個々に評価する直接治療効果度(TE)、本剤を投与した全ての腫瘍を総合的に評価する総合評価の2判定を行ないました。各評価基準については表6の通りです。

表6 直接治療効果度(TE)、総合評価の評価基準

直接治療効果度(TE)	総合評価	評価基準
TE4	CR	腫瘍壊死効果 100%または腫瘍縮小率 100%
TE3	PR	腫瘍壊死効果 50%以上、100%未満または縮小率 50%以上、100%未満
TE2	SD	直接治療効果度:TE3 および TE1 以外の効果 総合評価:PR、PD 以外の効果
TE1	PD	壊死効果にかかわらず、腫瘍が 25%以上増大
判定不能	判定不能	

また、有効率は以下の式より算出しました。

有効率：

$$\text{直接治療効果度(TE)} = ((\text{TE4} + \text{TE3}) / (\text{TE4} + \text{TE3} + \text{TE2} + \text{TE1})) \times 100$$

$$\text{治療効果の総合判定} = ((\text{CR} + \text{PR}) / (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD} + \text{PD})) \times 100$$

#### (2) 評価結果

##### ① 直接治療効果度(TE)

###### i 有効性判定結果<表7>

有効性集計対象腫瘍は 242 個で、このうち判定不能は 13 個でした。

有効 (TE4 又は TE3) 率は、79.91%でした。

###### ii 有効性に影響を及ぼす要因<表8>

肝障害度が高くなるほど有効率は低くなりました。

腫瘍個数が多いほど有効率が低くなる傾向が見られました。

総投与量が多いほど有効率が高くなりました。

投与期間は期間が長くなるほど、投与回数は投与回数が増えるほど有効率が高くなる傾向が見られました。

他の治療法なしで有効率が高くなりました。

上記 6 項目で有意差がみられましたが、原因を推定して有効性に影響を及ぼす要因は特に認められませんでした。

###### iii 特別な背景を有する患者<表9>

###### i) 高齢者

高齢者での腫瘍 186 個と高齢者以外の患者での腫瘍 56 個の有効率は、高齢者で 79.66%、高齢

者以外で 80.77%と有意差はみられませんでした。

ii) 腎臓障害を有する患者

腎機能障害を有する患者での腫瘍 3 個と有しない患者での腫瘍 239 個の有効率は、腎機能障害を有する患者で 66.67%、腎機能障害を有しない患者で 80.09%と有意差は見られませんでした。

## ② 総合評価

i 有効性判定結果<表 10>

有効性集計対象症例 223 例で、このうち判定不能は 18 例でした。

有効 (CR 又は PR) 率は、75.61%でした。

ii 有効性に影響を及ぼす要因<表 11>

肝細胞癌の再発、既往歴有、前治療有で有効率が低くなりました。

肝障害度が高くなるほど、有効率が低くなりました。

腫瘍被膜形成有、腫瘍隔壁形成有で有効率が低くなりました。

腫瘍個数は多くなるほど有効率が低くなる傾向が見られました。

上記 7 項目で有意差がみられましたが、原因を推定して有効性に影響を及ぼす要因は特に認められませんでした。

iii 特別な背景を有する患者<表 12>

i) 高齢者

高齢者 174 例と高齢者以外の患者 49 例の有効率は、高齢者で 74.23%、高齢者以外で 80.95%と有意差はみられませんでした。

ii) 腎臓障害を有する患者

腎機能障害を有する患者 3 例と有しない患者 220 例の有効率は、腎機能障害を有する患者で 33.33%、腎機能障害を有しない患者で 76.24%と有意差は見られませんでした。

以上、調査を通して有効性に重大な影響を及ぼす要因は特に認められませんでした。

表 7 直接治療効果度(TE)の有効率

TE 4	TE 3	TE 2	TE 1	判定不能	合計	有効率(%)
133 (58.08)	50 (21.83)	28 (12.23)	18 (7.86)	13	229	79.91

※合計:判定不能を除く腫瘍個数

※( ):合計に対する%

※有効率= $(TE4+TE3) / (TE4+TE3+TE2+TE1) \times 100$

表8 患者背景別 有効率 (直接治療効果度 (TE)) (1)

要 因		調 査 腫瘍数	直接治療効果度 (TE)					有効率 (%)	検定結果	
			TE4	TE3	TE2	TE1	判定不能			
年齢 (歳)	～15 歳	0	0	0	0	0	0	0.00	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.	
	16 歳～39 歳	0	0	0	0	0	0	0.00		
	40 歳～49 歳	4	2	2	0	0	0	100.00		
	50 歳～59 歳	23	14	5	2	1	1	86.36		
	60 歳～69 歳	74	37	15	9	9	4	74.29		
	70 歳～79 歳	102	61	20	7	8	6	84.38		
	80 歳～	39	19	8	10	0	2	72.97		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		
	n	242								
	Mean±SD	70.6±8.7								
Min.～Max.	46.0～90.0									
Median	72									
性別	男性	164	89	38	16	14	7	80.89	Fisher 直接確率法 n. s.	
	女性	78	44	12	12	4	6	77.78		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		
妊娠の有無	無	78	44	12	12	4	6	77.78	Fisher 直接確率法 検定不能	
	有	0	0	0	0	0	0	0.00		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		
入院・外来	入院	191	104	41	20	17	9	79.67	分割表 $\chi^2$ 検定 n. s.	
	外来	9	7	0	0	0	2	100.00		
	入院⇔外来	42	22	9	8	1	2	77.50		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		
原疾患	肝細胞癌	242	133	50	28	18	13	79.91	Fisher 直接確率法 検定不能	
	その他	0	0	0	0	0	0	0.00		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		
肝細胞癌の 初発・再発	初発	53	32	11	1	6	3	86.00	Fisher 直接確率法 n. s.	
	再発	189	101	39	27	12	10	78.21		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		
罹病期間 (年)	1 年未満	45	29	8	0	6	2	86.05	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.	
	1 年以上 2 年未満	20	17	2	0	1	0	95.00		
	2 年以上 3 年未満	23	4	9	8	2	0	56.52		
	3 年以上 4 年未満	15	8	3	1	3	0	73.33		
	4 年以上 5 年未満	2	1	0	0	0	1	100.00		
	5 年以上	21	9	7	2	0	3	88.89		
	不明	116	65	21	17	6	7	78.90		
	n	126								
	Mean±SD	2.0±2.3								
	Min.～Max.	0.0～9.0								
Median	1									
他科での 治療	無	175	93	40	22	11	9	80.12	Fisher 直接確率法 n. s.	
	有	65	39	10	6	6	4	80.33		
	不明	2	1	0	0	1	0	50.00		
医薬品 副作用歴	無	221	123	47	27	15	9	80.19	Fisher 直接確率法 n. s.	
	有	19	10	2	1	2	4	80.00		
	不明	2	0	1	0	1	0	50.00		
合併症	無	14	10	3	0	0	1	100.00	Fisher 直接確率法 n. s.	
	有	228	123	47	28	18	12	78.70		
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00		

検定結果…n.s. : 有意差なし

表8 患者背景別 有効率 (直接治療効果度 (TE)) (2)

要因	調査 腫瘍数	直接治療効果度 (TE)					有効率 (%)	検定結果	
		TE4	TE3	TE2	TE1	判定不能			
既往歴	無	97	58	19	6	6	8	86.52	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	143	75	30	22	11	5	76.09	
	不明	2	0	1	0	1	0	50.00	
アレルギー 歴	無	213	115	48	27	13	10	80.30	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	28	18	2	1	4	3	80.00	
	不明	1	0	0	0	1	0	0.00	
肝障害度	A	129	83	28	10	5	3	88.10	分割表 $\chi^2$ 検定 p< 0.001
	B	84	39	20	14	6	5	74.68	
	C	14	6	1	4	3	0	50.00	
	不明	15	5	1	0	4	5	60.00	
腫瘍被膜 形成 (注)	－	104	63	18	13	3	7	83.51	Fisher 直接確率法 n. s.
	＋	68	38	16	6	7	1	80.60	
	不明	70	32	16	9	8	5	73.85	
腫瘍隔壁 形成 (注)	－	158	94	28	20	8	8	81.33	Fisher 直接確率法 n. s.
	＋	25	11	7	3	4	0	72.00	
	不明	59	28	15	5	6	5	79.63	
腫瘍個数 (個)	1個	89	53	24	5	5	2	88.51	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.01
	2個	71	41	11	9	2	8	82.54	
	3個	27	15	3	3	3	3	75.00	
	4個	28	13	4	5	6	0	60.71	
	5個以上	25	11	8	5	1	0	76.00	
	不明	2	0	0	1	1	0	0.00	
	n	240							
	Mean±SD	2.4±2.2							
	Min.～Max.	1.0～26.0							
	Median	2							
本剤投与 腫瘍個数 (個)	1個	138	81	32	14	7	4	84.33	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2個	56	28	10	7	5	6	76.00	
	3個	12	4	0	3	2	3	44.44	
	4個	20	11	5	0	4	0	80.00	
	5個以上	16	9	3	4	0	0	75.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	1.9±1.3							
	Min.～Max.	1.0～6.0							
	Median	1							
本剤投与 腫瘍中 最大腫瘍径 (cm)	1cm以下	32	20	2	4	4	2	73.33	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm以下	149	83	30	17	10	9	80.71	
	3cm以下	48	27	11	6	2	2	82.61	
	5cm以下	9	2	5	1	1	0	77.78	
	5cm超過	4	1	2	0	1	0	75.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	1.836±0.907							
	Min.～Max.	0.600～8.100							
	Median	1.6							

検定結果…n.s.:有意差なし

(注:各腫瘍ごとにカウントするため、集計対象が腫瘍数となる。)

表 8 患者背景別 有効率 (直接治療効果度 (TE)) (3)

要 因	調 査 腫瘍数	直接治療効果度 (TE)					有効率 (%)	検定結果	
		TE4	TE3	TE2	TE1	判定不能			
全腫瘍中 最大腫瘍径 (cm)	1cm 以下	23	16	1	2	2	2	80.95	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	138	79	26	17	7	9	81.40	
	3cm 以下	57	33	13	5	4	2	83.64	
	5cm 以下	17	4	8	4	1	0	70.59	
	5cm 超過	7	1	2	0	4	0	42.86	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	2.081±1.284							
	Min. ~Max.	0.800~13.100							
Median	1.875								
PEIT 単独治 療における 本剤投与 腫瘍中最大 腫瘍径 (cm)	1cm 以下	18	14	0	1	1	2	87.50	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	83	49	20	6	3	5	88.46	
	3cm 以下	24	14	7	1	0	2	95.45	
	5cm 以下	2	0	1	1	0	0	50.00	
	5cm 超過	2	1	1	0	0	0	100.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	129							
	Mean±SD	1.8±0.9							
	Min. ~Max.	0.8~5.8							
Median	1.5								
前治療の 有無	無	35	21	7	0	4	3	87.50	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	207	112	43	28	14	10	78.68	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
一回平均 投与量 (mL)	2mL 以下	57	31	13	4	3	6	86.27	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	4mL 以下	105	58	19	17	8	3	75.49	
	6mL 以下	43	25	10	6	2	0	81.40	
	8mL 以下	12	4	0	1	5	2	40.00	
	10mL 以下	8	4	2	0	0	2	100.00	
	10mL 超過	17	11	6	0	0	0	100.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	4.460±4.109							
Min. ~Max.	0.450~33.500								
Median	3.633								
総投与量 (mL)	10mL 以下	141	73	31	19	13	5	76.47	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.05
	20mL 以下	74	47	9	9	5	4	80.00	
	30mL 以下	18	12	4	0	0	2	100.00	
	40mL 以下	5	1	4	0	0	0	100.00	
	50mL 以下	0	0	0	0	0	0	0.00	
	50mL 超過	4	0	2	0	0	2	100.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	11.236±9.718							
Min. ~Max.	0.800~67.000								
Median	8.85								

検定結果…n.s.: 有意差なし

表8 患者背景別 有効率 (直接治療効果度 (TE)) (4)

要因		調査腫瘍数	直接治療効果度 (TE)					有効率 (%)	検定結果
			TE4	TE3	TE2	TE1	判定不能		
投与期間 (日)	1~7日	113	64	17	18	13	1	72.32	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.05
	8~14日	77	45	18	3	5	6	88.73	
	15~21日	41	23	11	6	0	1	85.00	
	22~28日	3	1	2	0	0	0	100.00	
	29~60日	2	0	1	1	0	0	50.00	
	61日以上	6	0	1	0	0	5	100.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	9.8±12.9							
	Min. ~Max.	1.0~119.0							
Median	8								
投与回数 (回)	1回	36	25	5	5	1	0	83.33	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.05
	2回	82	33	20	13	15	1	65.43	
	3回	64	41	13	3	1	6	93.10	
	4回	29	17	4	6	1	1	75.00	
	5回以上	31	17	8	1	0	5	96.15	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	2.8±1.3							
	Min. ~Max.	1.0~8.0							
	Median	3							
他の治療法の有無	無	129	78	29	9	4	9	89.17	Fisher 直接確率法 p< 0.001
	有	113	55	21	19	14	4	69.72	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
併用薬の有無	無	15	10	2	2	0	1	85.71	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	227	123	48	26	18	12	79.53	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	

検定結果…n.s.:有意差なし

表 9 特別な背景を有する患者の有効率 直接治療効果度(TE)

	調査腫瘍数	直接治療効果度(TE)					有効率(%)	検定結果	
		TE4	TE3	TE2	TE1	判定不能			
年齢(歳)	高齢者	186	102	39	23	13	9	79.66	Fisher 直接確率法 n. s.
	高齢者以外	56	31	11	5	5	4	80.77	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	242							
	Mean±SD	70.6±8.7							
	Min. ~Max.	46.0~90.0							
	Median	72							
腎機能障害の有無	有	3	2	0	1	0	0	66.67	Fisher 直接確率法 n. s.
	無	239	131	50	27	18	13	80.09	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	

検定結果…n.s.:有意差なし

表 10 治療効果の総合判定の有効率

CR	PR	SD	PD	判定不能	合計	有効率(%)
116 (56.59)	39 (19.02)	16 (7.80)	34 (16.59)	18	205	75.61

※合計:判定不能を除く症例数

※( ):合計に対する%

※有効率= $((CR+PR)/(CR+PR+SD+PD)) \times 100$

表 11 患者背景別 有効率 (治療効果の総合判定) (1)

要 因		調 査 症例数	治療効果の総合判定					有効率 (%)	検定結果
			CR	PR	SD	PD	判定不能		
年齢 (歳)	～15 歳	0	0	0	0	0	0	0.00	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	16 歳～39 歳	0	0	0	0	0	0	0.00	
	40 歳～49 歳	2	1	0	0	1	0	50.00	
	50 歳～59 歳	22	13	2	0	4	3	78.95	
	60 歳～69 歳	67	38	10	5	8	6	78.69	
	70 歳～79 歳	103	49	23	8	15	8	75.79	
	80 歳～	29	15	4	3	6	1	67.86	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	70.8±8.3							
Min. ～Max.	46.0～90.0								
Median	72								
性別	男性	144	74	27	9	21	13	77.10	Fisher 直接確率法 n. s.
	女性	79	42	12	7	13	5	72.97	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
妊娠の有無	無	79	42	12	7	13	5	72.97	Fisher 直接確率法 検定不能
	有	0	0	0	0	0	0	0.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
入院・外来	入院	168	84	30	15	26	13	73.55	分割表 $\chi^2$ 検定 n. s.
	外来	7	5	2	0	0	0	100.00	
	入院⇔外来	48	27	7	1	8	5	79.07	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
原疾患	肝細胞癌	223	116	39	16	34	18	75.61	Fisher 直接確率法 検定不能
	その他	0	0	0	0	0	0	0.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
肝細胞癌の 初発・再発	初発	54	40	5	2	3	4	90.00	Fisher 直接確率法 p< 0.01
	再発	169	76	34	14	31	14	70.97	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
罹病期間 (年)	1 年未満	42	29	5	3	3	2	85.00	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	1 年以上 2 年未満	16	7	5	0	2	2	85.71	
	2 年以上 3 年未満	15	5	4	0	4	2	69.23	
	3 年以上 4 年未満	17	11	1	1	4	0	70.59	
	4 年以上 5 年未満	5	2	1	0	0	2	100.00	
	5 年以上	17	8	2	3	2	2	66.67	
	不明	111	54	21	9	19	8	72.82	
	n	112							
	Mean±SD	2.1±2.6							
	Min. ～Max.	0.0～17.0							
Median	1								
他科での 治療	無	158	84	27	11	25	11	75.51	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	63	30	12	5	9	7	75.00	
	不明	2	2	0	0	0	0	100.00	
医薬品 副作用歴	無	207	109	35	14	34	15	75.00	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	15	7	4	1	0	3	91.67	
	不明	1	0	0	1	0	0	0.00	
合併症	無	7	4	1	2	0	0	71.43	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	216	112	38	14	34	18	75.76	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	

検定結果…n.s. : 有意差なし

表 11 患者背景別 有効率 (治療効果の総合判定) (2)

要 因		調 査 症例数	治療効果の総合判定					有効率 (%)	検定結果
			CR	PR	SD	PD	判定不能		
既往歴	無	92	57	19	3	7	6	88.37	Fisher 直接確率法 p< 0.001
	有	131	59	20	13	27	12	66.39	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
アレルギー 歴	無	201	105	34	15	32	15	74.73	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	20	11	4	1	1	3	88.24	
	不明	2	0	1	0	1	0	50.00	
肝障害度	A	131	79	21	8	15	8	81.30	分割表 $\chi^2$ 検定 p< 0.001
	B	71	33	15	6	12	5	72.73	
	C	10	1	0	2	3	4	16.67	
	不明	11	3	3	0	4	1	60.00	
腫瘍被膜 形成 (注)	-	185	102	33	8	28	14	78.95	Fisher 直接確率法 p< 0.01
	+	98	31	24	11	25	7	60.44	
	不明	150	54	15	9	50	22	53.91	
腫瘍隔壁 形成 (注)	-	271	130	49	17	49	26	73.06	Fisher 直接確率法 p< 0.001
	+	35	7	6	7	11	4	41.94	
	不明	127	50	17	4	43	13	58.77	
腫瘍個数 (個)	1 個	115	71	18	9	11	6	81.65	Wilcoxon 2 標本検定 p< 0.01
	2 個	63	31	14	4	9	5	77.59	
	3 個	23	9	4	2	5	3	65.00	
	4 個	11	2	1	0	6	2	33.33	
	5 個以上	9	2	2	1	2	2	57.14	
	不明	2	1	0	0	1	0	50.00	
	n	221							
	Mean±SD	1.9±2.0							
	Min. ~Max.	1.0~26.0							
	Median	1							
本剤投与 腫瘍個数 (個)	1 個	174	97	28	13	24	12	77.16	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2 個	37	18	7	3	6	3	73.53	
	3 個	5	0	1	0	2	2	33.33	
	4 個	4	1	1	0	2	0	50.00	
	5 個以上	3	0	2	0	0	1	100.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	1.3±0.7							
	Min. ~Max.	1.0~5.0							
	Median	1							
本剤投与 腫瘍中 最大腫瘍径 (cm)	1cm 以下	40	20	5	8	7	0	62.50	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	126	72	21	6	15	12	81.58	
	3cm 以下	49	23	9	1	10	6	74.42	
	5cm 以下	7	1	4	0	2	0	71.43	
	5cm 超過	1	0	0	1	0	0	0.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	1.779±0.756							
	Min. ~Max.	0.300~5.400							
	Median	1.6							

検定結果…n.s.: 有意差なし

(注: 各腫瘍ごとにカウントするため、集計対象が腫瘍数となる。)

表 11 患者背景別 有効率 (治療効果の総合判定) (3)

要 因	調 査 症例数	治療効果の総合判定					有効率 (%)	検定結果	
		CR	PR	SD	PD	判定不能			
全腫瘍中 最大腫瘍径 (cm)	1cm 以下	31	18	3	6	4	0	67.74	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	120	67	21	7	13	12	81.48	
	3cm 以下	54	28	8	2	10	6	75.00	
	5cm 以下	15	3	7	0	5	0	66.67	
	5cm 超過	3	0	0	1	2	0	0.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	1.993±1.169							
	Min. ~Max.	0.300~13.100							
Median	1.8								
PEIT 単独治 療における 本剤投与 腫瘍中最大 腫瘍径 (cm)	1cm 以下	24	15	3	3	3	0	75.00	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2cm 以下	70	39	13	5	7	6	81.25	
	3cm 以下	27	14	6	0	5	2	80.00	
	5cm 以下	3	0	2	0	1	0	66.67	
	5cm 超過	1	0	0	1	0	0	0.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	125							
	Mean±SD	1.8±0.8							
	Min. ~Max.	0.8~5.4							
Median	1.6								
前治療の 有無	無	30	23	2	0	2	3	92.59	Fisher 直接確率法 p< 0.05
	有	193	93	37	16	32	15	73.03	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
一回平均 投与量 (mL)	2mL 以下	60	34	6	6	9	5	72.73	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	4mL 以下	97	50	18	5	18	6	74.73	
	6mL 以下	36	16	13	3	2	2	85.29	
	8mL 以下	12	7	0	1	3	1	63.64	
	10mL 以下	7	4	0	0	1	2	80.00	
	10mL 超過	11	5	2	1	1	2	77.78	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	4.076±3.736							
Min. ~Max.	0.450~28.500								
Median	3								
総投与量 (mL)	10mL 以下	158	81	27	12	25	13	74.48	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	20mL 以下	48	26	11	3	7	1	78.72	
	30mL 以下	12	8	1	0	1	2	90.00	
	40mL 以下	1	0	0	0	1	0	0.00	
	50mL 以下	1	1	0	0	0	0	100.00	
	50mL 超過	3	0	0	1	0	2	0.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	9.435±9.121							
Min. ~Max.	0.800~67.900								
Median	7								

検定結果…n.s.: 有意差なし

表 11 患者背景別 有効率 (治療効果の総合判定) (4)

要 因	調 査 症例数	治療効果の総合判定					有効率 (%)	検定結果	
		CR	PR	SD	PD	判定不能			
投与期間 (日)	1~7日	123	65	19	10	23	6	71.79	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	8~14日	70	40	13	3	8	6	82.81	
	15~21日	20	10	6	2	2	0	80.00	
	22~28日	1	0	1	0	0	0	100.00	
	29~60日	2	0	0	1	1	0	0.00	
	61日以上	7	1	0	0	0	6	100.00	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	9.5±17.0							
	Min. ~Max.	1.0~125.0							
Median	5								
投与回数 (回)	1回	54	29	9	7	6	3	74.51	Wilcoxon 2 標本検定 n. s.
	2回	73	36	12	3	15	7	72.73	
	3回	56	28	12	3	9	4	76.92	
	4回	26	18	4	1	1	2	91.67	
	5回以上	14	5	2	2	3	2	58.33	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	2.5±1.3							
	Min. ~Max.	1.0~10.0							
	Median	2							
他の治療法 の有無	無	125	68	24	9	16	8	78.63	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	98	48	15	7	18	10	71.59	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
併用薬の 有無	無	12	7	4	1	0	0	91.67	Fisher 直接確率法 n. s.
	有	211	109	35	15	34	18	74.61	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	

検定結果…n.s.: 有意差なし

表 12 特別な背景を有する患者の有効率 治療効果の総合判定

	調査 症例数	治療効果の総合判定					有効率 (%)	検定結果	
		CR	PR	SD	PD	判定不能			
年齢(歳)	高齢者	174	85	36	14	28	11	74.23	Fisher 直接確率法 n. s.
	高齢者以外	49	31	3	2	6	7	80.95	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	
	n	223							
	Mean±SD	70.8±8.3							
	Min. ~Max.	46.0~90.0							
	Median	72							
腎機能障害の 有無	有	3	1	0	0	2	0	33.33	Fisher 直接確率法 n. s.
	無	220	115	39	16	32	18	76.24	
	不明	0	0	0	0	0	0	0.00	

検定結果…n.s. : 有意差なし

#### 4) 再審査期間中の安全性情報

##### (1) 副作用（自発報告を含む）

再審査期間中(平成 16 年 10 月 22 日から平成 22 年 10 月 21 日まで)に収集された重篤な副作用、未知の副作用を示します。なお、再審査期間終了後（平成 22 年 10 月 22 日から平成 23 年 6 月 30 日現在まで）に、未知・重篤な副作用として心筋梗塞 1 例（適応外使用）が収集されました。

##### ① 重篤な副作用＜表 13＞

既知・重篤な副作用は、ショック症例が 2 例収集されました。

未知・重篤な副作用は、副神経障害が 1 例、門脈血栓症が 1 例、耳部損傷が 1 例収集されました（すべて適応外使用）。

##### ② 未知の副作用＜表 14＞

未知・重篤な副作用は、副神経障害が 1 例、門脈血栓症が 1 例、耳部損傷が 1 例収集されました（すべて適応外使用）。

未知・非重篤な副作用は、血中クレアチニン増加 2 例、血中尿素増加 1 例、血尿 1 例、意識消失 1 例、胃潰瘍 1 例、血中フィブリノゲン増加 1 例、頻脈 1 例、潮紅 1 例、背部痛 1 例、低カリウム血症 1 例、心拍数減少 1 例を収集しました。

なお、未知・非重篤な副作用として、C-反応性蛋白増加症例の集積が平成 20 年 10 月 21 日までに 19 件あり、平成 21 年 5 月に添付文書の使用上の注意（その他の副作用の項に「CRP 上昇（頻度不明）」を追記）を改訂し、未知から既知となりました。

収集症例数が少ないため、今後も同様の報告の収集に努めます。

##### ③ 感染症

感染症症例報告はありませんでした。

##### ④ 安全性に関する重大な措置

国内外の重大な措置はありませんでした。

##### ⑤ 研究報告

研究報告はありませんでした。

表 13 重篤な副作用

副作用等の種類	年齢	性別	副作用発現までの日数	既知・未知	転帰	継続/中止	再投与	死亡の有無
ショック	71	男	0日	既知	回復	継続	あり	なし
ショック	46	男	0日	既知	回復	継続	あり	なし
副神経障害	35	男	0日	未知	未回復	1回のみ投与	なし	なし
門脈血栓症	67	男	0日	未知	回復	中止により副作用改善	なし	なし
耳部損傷	53	男	18日	未知	軽快	1回のみ投与	なし	なし

表 14 未知の副作用

副作用等の種類	年齢	性別	副作用発現までの日数	重篤性	転帰	継続/中止	再投与	死亡の有無
副神経障害	35	男	0日	重篤	未回復	1回のみ投与	なし	なし
門脈血栓症	67	男	0日	重篤	回復	中止により副作用改善	なし	なし
耳部損傷	53	男	18日	重篤	軽快	1回のみ投与	なし	なし
血中クレアチニン増加	59	女	3日	非重篤	回復	継続	あり	なし
血中クレアチニン増加	73	男	4日	非重篤	回復	1回のみ投与	なし	なし
血中尿素増加	73	男	4日	非重篤	回復	1回のみ投与	なし	なし
血尿	69	男	1日	非重篤	回復	1回のみ投与	なし	なし
意識消失	80	男	2回目投与後0日	非重篤	回復	継続	あり	なし
胃潰瘍	40歳代	男	0日	非重篤	軽快	1回のみ投与	なし	なし
血中フィブリノゲン増加	57	女	2回目投与後1日	非重篤	回復	継続	あり	なし
頻脈	91	女	90分後	非重篤	回復	1回投与のみ	なし	なし
潮紅	91	女	90分後	非重篤	回復	1回投与のみ	なし	なし
背部痛	62	男	0日	非重篤	軽快	継続	あり	なし
低カリウム血症	83	男	1日目	非重篤	回復	1回のみ投与	なし	なし
心拍数減少	77	男	0日	非重篤	回復	1回のみ投与	なし	なし

## **(2) 使用上の注意改訂**

### **① 平成 21 年 5 月**

未知・非重篤な副作用として、因果関係が否定できないと判断された C-反応性蛋白増加症例の集積が平成 20 年 10 月 21 日までに 19 件あり、平成 21 年 5 月に添付文書の使用上の注意（その他の副作用の項に「CRP 上昇（頻度不明）」を追記）を改訂しました（自主改訂）。調査期間中に集積された C-反応性蛋白増加は 69 件でした。

### **② 今後の予定**

今後、使用成績調査の結果を反映させて、添付文書の使用上の注意の改訂を行う予定。