

-医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。-

新医薬品の「使用上の注意」の解説

処方箋医薬品

注意-医師等の処方箋により使用すること

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」

Anhydrous Ethanol Injection “Fuso”

【警告】

経皮的エタノール注入療法は、緊急時に十分処置できる医療施設及び経皮的エタノール注入療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。（「重要な基本的注意」、「副作用」、「その他の注意」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

エタノールに対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- (1) 総ビリルビン値が 3mg/dL 以上の患者又は管理困難な腹水を有する等、重篤な肝障害を有する患者 [肝不全を起こす可能性がある。]
- (2) 重篤な出血傾向を有する患者 [重篤な出血を起こす可能性がある。]

製造販売元



扶桑薬品工業株式会社

本冊子は日本製薬工業協会医薬品評価委員会の新医薬品の「使用上の注意」の解説作成の手引き（平成9年6月）に準じて作成した。

【はじめに】

経皮的エタノール注入療法（Percutaneous Ethanol Injection Therapy ; PEIT）は、エタノールの脱水固定作用（蛋白変性作用）を応用した肝細胞癌の治療法であります。

PEIT は、1983 年に千葉大学第一内科の杉浦らにより最初に報告され、現在では医科診療報酬点数表 第 9 部処置の項に「J017 エタノールの局所注入」として収載されており、「第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告（1998～1999）」によれば、肝細胞癌に対する治療において 25.7%（4130 例/16055 例）の施行率を占め、現在に至るまで長期間施行されています。

このように、PEIT は、医学薬学上公知の療法であるにもかかわらず、本治療法に使用されるエタノールは医薬品として既承認品がなく、医療現場において無水エタノールを調製しているのが実情であり、調製の煩雑さ等、種々の問題点が指摘されていました。

このような状況を踏まえ、無水エタノールの PEIT への適用が、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に該当するとして、厚生労働省に社団法人日本病院薬剤師会（平成 12 年 11 月 15 日付）および日本肝癌研究会（平成 13 年 4 月 3 日付）から肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法に対する効能・効果の追加について、検討要望書が提出されました。

上記要望をふまえて、扶桑薬品工業（株）、メルク・ホエイ（株）および清水製薬（株）は、上記の「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知に基づき、「肝細胞癌におけるエタノール注入療法」の効能で本剤の製造承認を共同で申請しました。（申請日：平成 14 年 12 月 25 日 扶桑、メルク・ホエイ；平成 15 年 1 月 7 日 清水製薬）

平成 16 年 10 月 22 日付で製造承認を取得し、扶桑薬品工業ならびにメルク・ホエイ[現：マイラン製薬]の 2 社で発売しました。

このたび、平成 23 年 12 月 21 日付、旧・薬事法第 14 条の 4 第 3 項の規定による再審査が終了し、再審査結果が通知されました。【効能・効果】、【用法・用量】に変更はなく、再審査結果に伴い、使用上の注意を自主改訂しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

【目次】

【効能・効果】	1
【用法・用量】	1
【警告】	2
【禁忌】	2
【原則禁忌】	2
<用法・用量に関連する使用上の注意>	4
【使用上の注意】	6
1. 重要な基本的注意	6
2. 副作用	8
3. 妊婦、妊産婦、授乳婦等への投与	10
4. 小児等への投与	10
5. 適用上の注意	10
6. その他の注意	12

【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。

【警告】

【警告】

経皮的エタノール注入療法は、緊急時に十分処置できる医療施設及び経皮的エタノール注入療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。（「重要な基本的注意」、「副作用」、「その他の注意」の項参照）

【禁忌】

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

エタノールに対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- (1) 総ビリルビン値が 3mg/dL 以上の患者又は管理困難な腹水を有する等、重篤な肝障害を有する患者 [肝不全を起こす可能性がある。]
- (2) 重篤な出血傾向を有する患者 [重篤な出血を起こす可能性がある。]

【警告】

〈解説〉

経皮的エタノール注入療法の手技に関連した重篤な合併症が認められていることから設定しました。

エタノール注入後に生じる一過性の灼熱感、疼痛、発熱など以外に、大網損傷による腹腔内出血、胆管損傷、肝梗塞、肝静脈の閉塞、一過性の血圧低下、一過性のAST(GOT)の上昇、糖尿病の悪化といった重大な合併症が報告¹⁾されています。

PEIT療法を行った594例のうち腹腔内出血で輸血を必要としたのが9例、胆管内出血による閉塞性黄疸でドレナージを必要としたのが7例、腹壁播種が4例、腹腔内播種が4例、広範囲な肝梗塞が3例、血胸で輸血を必要としたのが2例、肝膿瘍が2例、肝被膜下血腫が1例、胆管内出血で輸血を必要としたのが1例、血胸でドレナージを行ったのが1例、胸水貯留でドレナージを行ったのが1例、bilomaが1例、胆管気管支瘻が1例、心筋梗塞が1例、血液凝固第Ⅷ因子低下が1例、術死が3例と報告²⁾されています。

1) 佐藤博道ほか：肝腫瘍生検およびPEITの合併症. 肝腫瘍生検と画像 3, 159-165, 1990

2) 椎名秀一朗ほか：肝細胞癌 PEIT. プラクティカル内科シリーズ9, 110-116, 2000

【禁忌】

〈解説〉

アルコール過敏症の患者では、嘔気、嘔吐が出現したり、重症ではショック症状を呈するとの報告³⁾がされていることから設定しました。

3) 望月 圭ほか：PEIT(CT下PEITを含む). 肝癌の低侵襲治療, 93-115, 1999

【原則禁忌】

〈解説〉

- (1) 重篤な肝障害が存在する場合増悪するおそれがあることから設定しました。
- (2) 穿刺により重篤な出血を起こす可能性があることから設定しました。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 1日注入量が10mLを超える場合の安全性は確立されていないので、それ以上の注入量が必要な際は、慎重に注入すること。
2. 総注入量は、 $4/3\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ ($r+0.5$: 腫瘍の最大径の半分+安全域 cm) の計算式を目安として求めること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

<解説>

本剤に対する臨床試験は実施していないので、肝細胞癌に対するエタノール注入療法として報告されている文献等より、用法・用量に関連する使用上の注意を設定しました。

1. 大きな腫瘍では、1回の注入量が10mL以上とする報告⁴⁾や1日の総注入量は20～30mL以内に行っているとの報告⁵⁾もありますが、一般的には1日最大注入量は10mL⁶⁾もしくは、10mL前後の注入に留めておく方が無難とされています³⁾。よって、1日注入量が10mLを超える場合の安全性は確立しているといえないことから、注意喚起の必要性があると判断し、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に設定しました。
2. 文献報告によると、1腫瘍に対する総注入量は、腫瘍を球体と考えて、その最大半径 r に安全域 (safety margin) を加えた球体の体積分に相当する量とされています。安全域は腫瘍の周辺肝組織まで壊死することにより根治性が高まるという考えから0.5cm程度とし、総注入量を $4/3\pi(r+0.5)^3$ mL としています^{3),7)}。本計算式より算出した総注入量を用いて肝細胞癌患者282例にPEITを施行した結果、1年生存率86%、3年生存率53%、5年生存率33%との報告もされています。

3) 望月 圭ほか：PEIT(CT下PEITを含む). 肝癌の低侵襲治療, 93-115, 1999

4) 池田健次：エタノール局注療法とマイクロ波凝固療法. 肝細胞癌の予知・診断・治療 <改訂版>, 124-144, 1999

5) 古瀬純司：経皮的エタノール注入療法(PEI). 肝癌診療 A to Z - 国立がんセンター東病院の治療戦略, 100-108, 2001

6) 杉浦信之ほか：早期肝細胞癌に対するPEI. 肝癌 診断と治療, 271-278, 1997

7) 黒川典枝：肝癌. コンセンサス肝疾患2002, 199-204, 2002

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の全体像が超音波で描出できない場合又は安全な穿刺ルートを確認できない場合には経皮的エタノール注入療法を施行しないこと。
- (2) 経皮的エタノール注入療法単独による治療は、最大腫瘍径 3cm 以内の病変を原則とし、3cm を超える病変に対して治療を行う場合には、他の治療法との併用を考慮するなど、慎重に実施すること。
- (3) 腫瘍細胞が一部残存するおそれがあるので、CT 等で確認すること。
- (4) 経皮的エタノール注入療法に伴う以下の合併症が報告されているため、十分注意を払い実施すること。

1) 重篤な合併症

・ 肝癌破裂

肝表面から突出している腫瘍に対するエタノールの注入により、肝癌破裂が起こる可能性があるため、注入方法、適応に関して十分に考慮し、異常が認められた場合には適切に処置すること。

・ 肝梗塞

肝梗塞を起こすことがあるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合は適切に処置すること。

・ 肝不全

肝不全を起こすことがあるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合は適切に処置すること。

2) その他の合併症

	症 状
肝 臓	肝内胆汁性のう胞，肝被膜下血腫，門脈内の血栓，肝静脈閉塞，閉塞性黄疸，肝外A-Vシャント形成，肝膿瘍
胆のう，胆管	胆管気管支瘻，胆管損傷，胆のう炎，胆管内出血，胆道出血
呼吸器	気胸，胸水発現，血胸，胸腔内出血，呼吸困難
精神神経系	迷走神経反射
その他	炎症波及，穿刺部疼痛，腹腔内播種，腹膜炎，腹壁播種，リンパ節転移，転移（穿刺ルート），心窩部痛，右季肋部痛，右肩痛，腹水発現，皮下出血，腹腔内出血

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

〈解説〉

- (1) 腫瘍全体にエタノールが行き渡ったことが確認できないため設定しました³⁾。
- (2) 腫瘍径が3cmを超えた場合の他治療法との併用に関する有用性は多数報告^{8)~11)}されているため設定しました。
- (3) 治療後の効果判定が重要であるとされているため設定しました⁶⁾。
- (4) 文献^{12)~25)}調査の結果及び医薬品・医療用具等安全情報²⁶⁾により設定しました。

3) 望月 圭ほか：PEIT(CT下PEITを含む). 肝癌の低侵襲治療, 93-115, 1999

6) 杉浦信之ほか：早期肝細胞癌に対するPEI. 肝癌 診断と治療, 271-278, 1997

8) Bartolozzi, C. et al. Radiology : 97(3), 812-818, 1995

9) Tanaka, K. et al. Radiology : 179(3), 713-717, 1991

10) Tanaka, K. et al. Cancer : 82(1), 78-85, 1998

11) Lencioni, R. et al. Eur. Radiol. : 8(3), 439-444, 1998

12) 孝田雅彦ほか：肝細胞癌に対する超音波映像下エタノール局注療法. 大阪回生病院臨床集報, 149, 33-38, 1989

13) 谷川久一ほか：新しい治療法 肝癌に対するエタノール注入療法(PEIT). 臨床医, 14, 976-978, 1988

14) 肝腫瘍生検研究会：アンケート調査 肝腫瘍生検ならびにエタノール局注療法(PEIT)の合併症アンケート調査報告. 肝腫瘍生検と画像, 3, 209-211, 1990

15) 佐藤博道ほか：肝腫瘍生検およびPEIT 合併症. 肝腫瘍生検と画像, 3, 159-165, 1990

16) 山田俊彦ほか：PEITによる合併症. 肝腫瘍生検と画像, 3, 172-177, 1990

17) 峯村正実ほか：PEITの合併症の検討. 肝臓, 40 suppl. (3), 166, 1999

18) 井内英人ほか：肝細胞癌に対する経皮的経波熱凝固療法と経皮的エタノール注入療法の合併症の比較検討. 肝臓, 40 suppl. (3), 76, 1999

19) 椎名秀一朗ほか：肝腫瘍に対する局所療法 経皮的エタノール注入療法(PEIT). 臨床画像, 17, 868-876, 2001

20) 小橋春彦ほか：肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法(PEIT)に伴う合併症と対策. 肝臓, 40 suppl. (3), 168, 1999

21) 中村佳子ほか：当院における肝細胞癌(HCC)に対するエタノール局所療法(PEIT)の合併症. 肝臓, 40 suppl. (3), 167, 1999

22) 金 守良ほか：肝細胞癌(HCC)に対するエタノール注入療法(PEIT)の合併症－肝外播種性転移例と肝外A-Vシャント例について－. 肝臓, 40 suppl. (3), 167, 1999

23) 江原正明ほか：肝細胞癌に対するPEI. 癌の臨床, 47, 1073-1079, 2001

24) 市田文弘ほか：肝細胞癌患者を対象とした経皮的エタノール注入療法におけるF0-439の一般臨床試験. 基礎と臨床, 30, 703-726, 1996

25) 山本晋一郎：肝細胞癌のエタノール注入療法(PEIT)合併症と対策. 総合臨床, 47, 1017-1018, 1998

26) 厚生省医薬安全局：医薬品・医療用具等安全性情報(No. 161), 21, 2000

2. 副作用

本剤は承認時までには副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。使用成績調査で316例中198例(62.7%)に副作用が認められている。主な副作用としてはAST(GOT)上昇116例(36.7%)、ALT(GPT)上昇96例(30.4%)、CRP上昇69例(21.8%)、発熱60例(19.0%)、腹部疼痛53例(16.8%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック (0.6%)**^{3, 25, 27)} : ショックを起こすことがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **心筋梗塞 (頻度不明*)**¹⁹⁾ : 心筋梗塞を起こすことがあるので、観察を十分にいき、症状があらわれた場合は適切に処置すること。

(2) その他の副作用^{3), 12)~19), 21)~29)}

次のような副作用が認められた場合は必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明*
循環器	血圧低下	血圧上昇	
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH上昇, 総ビリルビン上昇, Al-P上昇, γ -GTP上昇, 直接ビリルビン上昇	ChE低下, HPT値減少	ICGR ₁₅ 増加, ウロビリノーゲン陽性
呼吸器			咳嗽
血液	白血球増加, 血小板減少	白血球減少	赤血球減少, ヘマトクリット低下, 血液凝固第VIII因子低下
消化器	嘔気, 嘔吐, 食欲不振	下痢	出血性十二指腸潰瘍
代謝	アルブミン低下, 血清総蛋白低下	血糖低下	尿糖陽性, 総コレステロール低下, 尿酸上昇, 血糖上昇, 尿蛋白陽性, 血清総蛋白上昇
皮膚		発疹, そう痒感	
その他	CRP上昇, 発熱, 腹部疼痛, 倦怠感, 酩酊感		灼熱感

* : 承認時に提出された文献で認められた副作用については頻度不明とした。

2. 副作用

<解説>

国内症例集積による自主改訂：2009年5月改訂

国内における使用成績調査による症例が集積したため、CRP 上昇を追記しました。

再審査結果に伴う自主改訂：2012年1月改訂

無水エタノール注「フソー」は臨床試験を実施していないため、副作用及び発現頻度については、文献情報^{3), 12)~19), 21)~29)}をもとに記載していましたが、製造販売後調査(使用成績調査)を行い、その情報をもとに改訂しました。

①副作用の概要：使用成績調査で得られた主な副作用及びその発現頻度を追記しました。

②「重大な副作用」及び「その他の副作用」：副作用を、その発現頻度から「1%以上」または「1%未満」に区分し、承認時に文献で認められ、使用成績調査で認められなかった副作用は、「頻度不明」としました。

なお、AST 上昇、ALT 上昇は、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇として表記しました。

3) 望月 圭ほか：PEIT (CT 下 PEIT を含む) . 肝癌の低侵襲治療, 93-115, 1999

12) 孝田雅彦ほか：肝細胞癌に対する超音波映像下エタノール局注療法. 大阪回生病院臨床集報, 149, 33-38, 1989

13) 谷川久一ほか：新しい治療法 肝癌に対するエタノール注入療法 (PEIT). 臨床医, 14, 976-978, 1988

14) 肝腫瘍生検研究会：アンケート調査 肝腫瘍生検ならびにエタノール局注療法 (PEIT) の合併症アンケート調査報告. 肝腫瘍生検と画像, 3, 209-211, 1990

15) 佐藤博道ほか：肝腫瘍生検および PEIT 合併症. 肝腫瘍生検と画像, 3, 159-165, 1990

16) 山田俊彦ほか：PEIT による合併症. 肝腫瘍生検と画像, 3, 172-177, 1990

17) 峯村正実ほか：PEIT の合併症の検討. 肝臓, 40 suppl. (3), 166, 1999

18) 井内英人ほか：肝細胞癌に対する経皮的経波熱凝固療法と経皮的エタノール注入療法の合併症の比較検討. 肝臓, 40 suppl. (3), 76, 1999

19) 椎名秀一朗ほか：肝腫瘍に対する局所療法 経皮的エタノール注入療法 (PEIT). 臨床画像, 17, 868-876, 2001

21) 中村佳子ほか：当院における肝細胞癌 (HCC) に対するエタノール局所療法 (PEIT) の合併症. 肝臓, 40 suppl. (3), 167, 1999

22) 金 守良ほか：肝細胞癌 (HCC) に対するエタノール注入療法 (PEIT) の合併症—肝外播種性転移例と肝外 A-V シェント例について—. 肝臓, 40 suppl. (3), 167, 1999

23) 江原正明ほか：肝細胞癌に対する PEI. 癌の臨床, 47, 1073-1079, 2001

24) 市田文弘ほか：肝細胞癌患者を対象とした経皮的エタノール注入療法における FO-439 の一般臨床試験. 基礎と臨床, 30, 703-726, 1996

25) 山本晋一郎：肝細胞癌のエタノール注入療法 (PEIT) 合併症と対策. 総合臨床, 47, 1017-1018, 1998

26) 厚生省医薬安全局：医薬品・医療用具等安全性情報 (No. 161) : 21, 2000

27) 谷川久一ほか：早期肝細胞癌に対するエタノール注入療法 (PEIT). 消化器外科, 16, 63-68, 1993

28) 山本晋一郎ほか：エタノール大量局注による肝細胞癌治療法の検討. 川崎医学会誌, 16, 23-28, 1990

29) 森近 茂ほか：肝細胞癌に対する超音波ガイド下穿刺による経皮的エタノール注入療法の臨床的検討. 福山医学, 1, 63-68, 1991

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

4. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5. 適用上の注意

- (1) **投与経路**：経皮的エタノール注入療法（腫瘍内注入）のみに使用し、その他の投与経路（血管内、脊髄腔内、皮下、筋肉内等）での投与を行わないこと。
- (2) **アンプルカット時**：本剤にはアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないクリーンカットアンプル（ワンポイントカットアンプル）を使用しているが、さらに安全に使用するため、従来どおりエタノール綿等で清拭することが望ましい。
- (3) **使用時**：眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合は直ちによく水洗すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

<解説>

(1) 飲酒により催奇形性の可能性が報告されているため設定しました³⁰⁾。

(2) 飲酒により摂取されたアルコールが母乳中に移行することが知られているため設定しました³¹⁾。

30) 高折修二ほか：グッドマン・ギルマン薬理書第9版 廣川書店：509-510, 1999

31) 菅原和信ほか：薬剤の母乳への移行 第3版 南山堂：399-400, 1997

4. 小児等への投与

<解説>

小児等を対象とした症例報告がないことから設定しました。

5. 適用上の注意

<解説>

(1) 本剤は細胞壊死作用があるため設定しました。

(2) アンプルカット時の異物混入に対する注意を喚起するために設定しました。

(3) 殺菌消毒剤 日本薬局方無水エタノールの添付文書を参考に設定しました。

6. その他の注意

- (1) 無水エタノールは外用には刺激が強く、殺菌力が劣ることが知られているので外用には使用しないこと。
- (2) 本剤は引火性、爆発性があるため、火気（電気メス使用等を含む）には十分に注意すること。
- (3) エタノール蒸気に大量に又は繰り返しさらされた場合、粘膜への刺激、頭痛等を起こすことがあるので、蒸気の吸入に注意すること。
- (4) 本剤に局所麻酔剤を加えて使用する場合、腫瘍壊死効果が確認されているエタノール濃度（90%以上）で使用する。
- (5) アルコール代謝能の低い患者では、全身状態の変化に十分注意すること。

6. その他の注意

<解説>

- (1) 日本薬局方³²⁾の無水エタノール及び消毒用エタノールの項を参考に設定しました。
- (2) 殺菌消毒剤 日本薬局方無水エタノールの添付文書を参考に設定しました。
- (3) 殺菌消毒剤 日本薬局方無水エタノールの添付文書を参考に設定しました。
- (4) 90%エタノールと99.5%エタノールの腫瘍壊死効果には、差がないことが知られていることから設定しました^{3),7),13)}。
- (5) 本剤をアルコール代謝能の低い患者に使用した場合、代謝の遅延により酩酊感、嘔気・嘔吐等を発現する可能性があるため設定しました。

3) 望月 圭ほか：PEIT(CT下PEITを含む). 肝癌の低侵襲治療, 93-115, 1999

7) 黒川典枝：肝癌. コンセンサス肝疾患2002, 199-204, 2002

13) 谷川久一ほか：新しい治療法 肝癌に対するエタノール注入療法 (PEIT). 臨床医, 14, 976-978, 1988

32) 第14改正日本薬局方解説書 廣川書店：D-110～D-114, 2001