

## 審査報告書

平成 19 年 3 月 29 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[ 販売名 ] マグネビスト、 マグネビストシリンジ

[ 一般名 ] ガドペンテト酸メグルミン

[ 申請者 ] 日本シエーリング株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 17 年 4 月 28 日

[ 剤型・含量 ] 注射剤

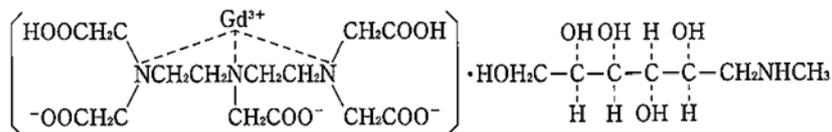
瓶：内容量 10、15、20、30mL

1mL 中、ガドペンテト酸メグルミン 371.40mg ( ガドペンテト酸ジメグルミンとして 469.00mg ) を含有

シリンジ：内容量 5、10、15、20mL

1mL 中、ガドペンテト酸メグルミン 371.40mg ( ガドペンテト酸ジメグルミンとして 469.00mg ) を含有

[ 化学構造 ]



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>GdN<sub>3</sub>O<sub>10</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>

分子量：：742.79

[ 化 学 名 ] 日本名：(-)-1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール 二水素[N,N-ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]グリシナト(5-)]ガドリナート(2-)  
(1:1)

英 名： (-)-1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol dihydrogen [N,N-bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycinato(5-)]gadolate(2-) (1:1)

[ 申請区分 ] 医療用医薬品 ( 6 ) 新用量医薬品

[ 特記事項 ] なし

[ 審査担当部 ] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 19 年 3 月 29 日

[ 販売名 ]            マグネビスト、 マグネビストシリンジ  
[ 一般名 ]            ガドペンテト酸メグルミン  
[ 申請者 ]            日本シエーリング株式会社  
[ 申請年月日 ]      平成 17 年 4 月 28 日

### [ 審査結果 ]

本申請は、1 回の造影磁気共鳴血管撮影 (MRA) 検査で、腹部から下腿部の複数領域を連続的に造影する場合、撮像対象となる動脈も長く、撮像時間が延長するため、本剤の既承認用量 (0.2mL/kg(0.1mmol/kg) 投与) では良好な画像が得られないことから、用量 (0.4mL/kg(0.2mmol/kg) 投与) を追加することを目的としたものである。

国内第 相試験、及び第 相試験実施後に、腹部から下腿部にかけての複数領域の撮像に必要な用量の確認を目的として、患者を対象に実施された国内第 相試験等の結果から、腹部から下腿部にかけての動脈の形態異常の画像診断における 0.4mL/kg (0.2mmol/kg) 投与の有効性は示されていると判断した。また、MRA 検査には放射線被曝がないという利点もあり、第 相試験における比較の対照とされた経動脈性 X 線血管造影検査である IADSA( Intra-Arterial Digital Subtraction Angiography) 検査は比較的侵襲性が高いこと等も踏まえ、腹部から下腿部にかけての動脈の形態異常の画像診断における本剤 0.4mL/kg (0.2mmol/kg) 投与の有用性はあると判断した。なお、臨床試験では本剤 0.4mL/kg (0.2mmol/kg) 投与で重篤な有害事象は認められていないが、海外で、重篤な腎障害のある患者 (本邦では原則禁忌) への本剤使用後に腎性全身性線維症 (NSF) の発現が報告されていることから、その旨添付文書において注意喚起がなされ、また、腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) が極めて稀な有害事象であることにも留意して、製造販売後に本剤の安全性情報の収集が行われる予定である。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告することが妥当と判断した。

[ 効能・効果 ] 磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

脳・脊髄造影

躯幹部・四肢造影

[ 用法・用量 ] 通常、成人には本剤 0.2mL/kg を静脈内注射する。

腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg を静脈内注射する。

腹部から下肢までを連続して血管撮影する場合は、0.4mL/kg を静脈内注射する。

( 下線部今回追加 )

## 審査報告(1)

平成 19 年 2 月 19 日

### ・申請品目

[販売名] マグネビスト、 マグネビストシリンジ

[一般名] ガドペンテト酸メグルミン

[申請者] 日本シエーリング株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 4 月 28 日

[剤型・含量] 注射剤

瓶：内容量 10、15、20、30mL

1mL 中、ガドペンテト酸メグルミン 371.40mg (ガドペンテト酸ジメグルミンとして 469.00mg) を含有

シリンジ：内容量 5、10、15、20mL

1mL 中、ガドペンテト酸メグルミン 371.40mg (ガドペンテト酸ジメグルミンとして 469.00mg) を含有

[申請時効能・効果] 磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

脳・脊髄造影

躯幹部・四肢造影

[申請時用法・用量] 通常、成人には本剤 0.2mL/kg を静脈内注射する。

腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg を静脈内注射する。

なお、腹部から下肢を対象とする血管撮影の場合は、0.4mL/kg を静脈内注射できる。

(下線部今回追加)

[特記事項] なし

### ・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

マグネビスト及びマグネビストシリンジ（以下、本剤）は、ドイツのシエーリング社で開発されたガドリニウム造影剤に分類される磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic Resonance Imaging：MRI）用造影剤で、本邦では、昭和 63 年に「磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影：脳・脊髄造影」を効能・効果として承認され、平成 3 年に「躯幹部・四肢造影」の効能追加がなされた。

動脈瘤や閉塞性動脈硬化症等の動脈疾患を有する患者に対しては、まず問診、視診及び触診の他、超音波検査等が実施され、診断の確定には、ヨード系造影剤を用いた経動脈性 X 線血管造影検査である IADSA（Intra-Arterial Digital Subtraction Angiography）検査が実施される。ガドリニウム造影剤を用いた造影磁気共鳴血管撮影（Magnetic Resonance Angiography：MRA）検査は、カテ

ーテルを必要とせず、造影剤の静注により検査が可能であることから IADSA 検査よりも侵襲性が低いとされている。スクリーニング検査として、本剤を用いた腹部から下腿部領域の造影 MRA 検査を行う場合、腹部、大腿部及び下腿部のうち一領域が撮像対象であれば、現行の承認用量 0.2mL/kg (0.1mmol/kg) の投与で病変の存在診断のみならず血流動態の把握も可能であるが、複数領域を連続的に造影する場合、撮像対象となる動脈も長く、撮像時間が延長するため、既承認用量では良好な画像が得られないとの報告がある。複数領域の造影 MRA 検査を実施した国内外の論文調査の結果、現行の承認用量の 1.5~2 倍程度を投与して撮像しているものが多くを占めたことから、腹部から下腿部領域の複数領域を連続して撮像する場合の本剤の適切な用量を検討する臨床試験が実施され、今般、0.4mL/kg (0.2mmol/kg) 投与を追加する用法・用量の一部変更承認申請がなされた。

本剤は、平成 19 年 1 月現在 108 カ国・地域で承認されており、海外における主な最大承認投与量は、米国では 0.2mL/kg (0.1mmol/kg)、カナダ、スペイン、ロシアでは 0.4mL/kg (0.2mmol/kg)、英国、ドイツ、フランスでは 0.6mL/kg (0.3mmol/kg) である。

## 2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、既承認の製剤 (10、15 及び 20mL の各バイアル、5、10、15 及び 20mL の各シリンジ) に加え、30mL バイアルが申請された。30mL バイアルの規格及び試験方法は、基本的に既承認の製剤の規格及び試験方法に基づき、性状 (色・澄明性・粘性)、確認試験 (紫外吸収スペクトル及び薄層クロマトグラフィー)、旋光度、pH、エンドトキシン試験法、採取容量試験法、不溶性異物検査法、不溶性微粒子試験法、無菌試験法、定量法が設定された。今回、既承認の規格及び試験方法の発熱性物質試験法に代わりエンドトキシン試験法、及びバイアル製剤用に不溶性微粒子試験法が新規設定され、一方、削除された試験項目は、性状 (浸透圧比)、確認試験 ( ) である。また、確認試験 (紫外吸収スペクトル) では、紫外吸収スペクトル測定時の を「 nm」から「 nm 以下」に変更し、標準溶液の調製には、 を採用した。確認試験 (薄層クロマトグラフィー) では、標準溶液の調製に、 を採用した。定量法について、誘導結合プラズマ発光分光分析法から液体クロマトグラフィーに変更し、 を設定した。

30mL バイアルの追加に伴い、安定性試験として長期保存試験 (暗所、25 /60%RH、 ヲ月) 及び加速試験 (暗所、40 /75%RH、6 ヲ月) が実施された。いずれの試験でも、性状 (色及び澄明性)、旋光度、pH、含量 (液体クロマトグラフィー) 及び分解生成物 (薄層クロマトグラフィー) の測定項目について経時変化は認められなかった。

機構は、本剤の品質について、特段の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (1) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、心血管系への影響に関する試験結果が追加提出された。hERG を発現した CHO 細胞のカリウム電流に対する本剤の 50%抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) は 47mmol/L であった。本剤は

50mmol/L の濃度でモルモット摘出乳頭筋の活動電位パラメータに影響を及ぼしたが、この濃度は申請用量 (0.2mmol/kg) 静脈内投与後の血漿中濃度 (投与 15 分後で約 1mmol/L) の約 50 倍の濃度であった。また、本剤 2.5mmol/kg (申請用量の 12.5 倍) で麻酔イヌに心行動態パラメータへの影響が認められたが、浸透圧対照群 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン群) でも認められたことから、本剤特有の作用ではないと考えられた。本剤は 2.5mmol/kg (申請用量の 12.5 倍) までテレメーターを装着した覚醒イヌの心電図 QT 間隔に影響を及ぼさなかった。

機構は、薬理試験の結果からは申請された用法・用量において、臨床的に問題となる QT 間隔の延長を来す懸念は少ないと判断した。

## (2) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

## (3) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験において、高用量の投与量で追加試験を実施している。

New Zealand White (NZW) 妊娠ウサギ (1 群 18~22 例) を用いて、本剤 0.3、1.0 及び 3.0mmol/kg 及び陰性対象として生理食塩液を、妊娠 6~18 日まで耳介静脈内に 1 日 1 回反復投与した結果、3.0mmol/kg 投与母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、死亡 (1 例、妊娠 21 日)、流産 (4 例) 並びに妊娠末期の剖検で肝臓表面に限局的陥凹巣 (5 例) が認められた。同群胎児には体重の減少及び骨化遅延 (舌骨及び距骨の未骨化、頸椎体及び恥骨の不完全骨化の増加) が認められた。3.0mmol/kg の高用量群母動物の剖検時に観察された肝臓表面の陥凹巣については、病理組織学的に被膜下の線維化、肝細胞壊死、出血及び肝細胞肥大であった。成因は、反復投与した際の肝臓への過負荷の可能性が示唆された。1.0mmol/kg 以下の群 (母動物及び胎児) では本剤投与に関連する影響は認められなかった。以上のことから、本試験の無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対して、いずれも 1.0mmol/kg/日であると結論された。なお、胎児に対して、本追加試験では 1.0mmol/kg においても影響は認められなかったが、初回承認時試験では 0.75mmol/kg で軽度な影響が認められた (0.25mmol/kg では影響なし) ことから、両試験成績を総合的に判断し、胎児に対する無毒性量は、より低い用量である 0.25mmol/kg/日と推定された。

機構は、毒性試験の結果から特段の問題は認められないと判断した。

## 4. 臨床に関する資料

### ( ) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

#### 海外第 相臨床薬理試験 試験番号 307261

今回の申請に際し、米国において肝機能障害者及び高齢者を対象に薬物動態を検討した試験成績が参考資料として提出された (有害事象等の成績は「( ) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

中等度の肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例 (A)、A と年齢、人種、性別及び体重を対応させた健康被験者 8 例 (B)、及び健康被験者 16 例 (B の被験者と合わせた場合に、非高齢男性 8 例 (C)、非高齢女性 8 例 (D)、高齢者 (65 歳以上) 8 例 (E、全員男性) となるよう構成さ

れた補足群)を対象に、本剤 0.3mmol/kg が単回静脈内急速投与され、本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害、性別及び年齢の影響が検討された。肝機能障害及び性別は本剤の薬物動態に影響しなかったが、E群ではC群に比較して、本剤の総クリアランス及び腎クリアランスが低値を示し(1.08対1.61mL/min/kg及び同0.892対1.43mL/min/kg、平均値)、消失相の半減期が延長する傾向がみられた(2.28対1.76時間、平均値)。高齢者では、一般的に腎機能が低下していることから、本剤の消失が遅延したものと考えられた。

機構は、高齢者への投与に関する注意喚起は既に行われており、薬物動態の観点からは高用量による本試験結果を勘案しても更なる注意喚起等の必要はないものと判断した。

## ( ) 有効性及び安全性試験成績の概要

### < 提出された臨床試験結果の概略 >

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内第 相試験 2 試験(試験番号 303527 及び 308612)、第 相試験 1 試験(試験番号 303528、追加読影評価 308614)の成績が提出された。また、参考資料として、国内臨床試験 3 試験及び海外臨床試験 1 試験が提出された。

なお、国内第 相試験(試験番号 303527)に続いて第 相試験(試験番号 303528)が実施された時点で、患者を対象として再度用量を確認する必要があるとされたことから、引き続き第 相試験の追加読影評価(追加読影評価 308614)、患者を対象とした第 相試験(試験番号 308612)が追加で実施された。

### (1) 国内第 相試験 試験番号 303527

(添付資料 5.3.5.1.1、<20 年 月 ~ 20 年 月>、

添付資料 5.3.5.1.2、<20 年 月 ~ 20 年 月> - 信号強度再測定(追加解析) - )

本剤 0.1 又は 0.2mmol/kg を静脈内単回投与した際の動脈描出能の比較及び 0.2mmol/kg 投与の安全性を検討する目的で、健康成人を対象とした 2 群 2 期交差投与による無作為化非盲検用量比較試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量として、本剤 0.1 及び 0.2mmol/kg が、それぞれ自動注入器を用いて 1mL/秒で投与された。なお、交差投与の間隔は 48 時間以上 2 週間以内とされた。

本試験では、健康成人の血管に対し、本剤の有効性として血管内腔が連続的に描出されること(連続性描出能)及び血管壁の辺縁が明瞭に描出されること(辺縁明瞭度)が必要であると考えたことから、これら二項目をそれぞれ 4 段階評価(excellent、good、poor 及び not seen、下表参照)し、いずれか評価の低い方の結果を「動脈描出能」と定義した。excellent 及び good を「有効」、poor 又は not seen は「無効」としてとした。腹部から下腿部までの 3 撮像領域の各動脈描出を目的とした造影 MRA 検査を行い、読影判定において被験者毎に求められた大腿部及び下腿部領域の 12 動脈の「動脈描出能」の平均有効率(3 名の読影医それぞれが同一被験者に対して求めた有効率(「有効」と判定された動脈の割合)の平均)を主要評価項目とした。なお、読影判定は、治験薬投与施設以外から選定された 3 名の読影医により、個々に独立して実施された。

表：有効性の判定基準

判定*	評価	連続性描出能	辺縁明瞭度
有効	excellent	動脈は連続的に描出された	動脈辺縁は明瞭であった
	good	動脈は一部 intensity が不均一であったが、連続的に描出された	動脈辺縁は一部不明瞭であったが、描出された
無効	poor	動脈は一部のみ描出された	動脈辺縁は不明瞭であった
	not seen	描出されず	描出されず

\*：動脈描出能（主要評価項目）では、連続性描出能及び辺縁明瞭度の判定のうち、評価の低い判定が採用された

本試験では、目標症例数 12 例のところ 16 例が組み入れられ、安全性解析対象とされた。そのうち第 1 回投与後に採取した血液検体が溶血していた 2 例（0.2mmol/kg 投与のみ）、両用量投与での MRI 撮像条件が不一致となった 1 例（両用量投与）、装置トラブルのため第 1 回目の撮像ができなかった 1 例（0.2mmol/kg 投与のみ）を除く 12 例が有効性解析対象とされた。被験者の年齢及び体重の平均値は、それぞれ 26.7 歳及び 61.6kg であった。

有効性について、主要評価項目である被験者毎の平均有効率（最小値～最大値、以下同様）は、0.1mmol/kg では 55.6～88.9%、0.2mmol/kg では 77.8～100.0% であり、用量間に有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、用量、投与時期及び投与順序を因子とした分散分析、以下、分散分析）。

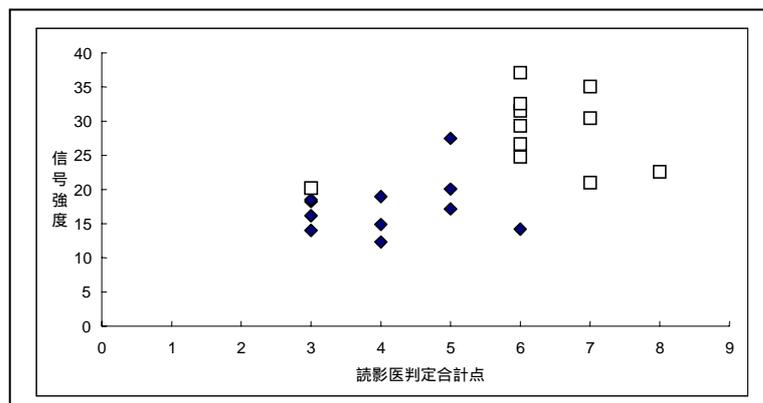
副次評価項目として設定された連続性描出能における被験者毎の平均有効率は、0.1mmol/kg では 58.3～97.2%、0.2mmol/kg では 83.3～100.0% であり（ $p < 0.001$ 、分散分析）、辺縁明瞭度における被験者毎の平均有効率は、0.1mmol/kg では 55.6～88.9%、0.2mmol/kg では 77.8～100.0% であった（ $p < 0.001$ 、分散分析）。さらに、腹大動脈、左右の大腿動脈及び後脛骨動脈において、測定された信号強度の平均値（標準偏差）は、0.1mmol/kg において腹大動脈 133.4（58.17）、大腿動脈 99.5（13.67）及び後脛骨動脈 46.8（17.80）であり、0.2mmol/kg ではそれぞれ 155.6（43.60）、150.5（18.00）及び 59.3（21.95）で、すべての領域において 0.2mmol/kg の信号強度は 0.1mmol/kg に比べて有意に高い値を示した（腹大動脈： $p=0.036$ 、大腿動脈： $p < 0.001$ 、後脛骨動脈： $p=0.025$ 、対応のある t 検定）。信号強度から推定された血中ガドリニウム濃度の平均値（標準偏差）は、0.1mmol/kg において腹大動脈 1.74（0.94）mmol/L、大腿動脈 1.17（0.21）mmol/L 及び後脛骨動脈 0.50（0.23）mmol/L であり、0.2mmol/kg ではそれぞれ 2.18（0.75）mmol/L、2.04（0.33）mmol/L 及び 0.70（0.34）mmol/L で、すべての領域において 0.2mmol/kg の推定血中濃度は 0.1mmol/kg に比べて有意に高い値を示した（腹大動脈： $p=0.030$ 、大腿動脈： $p < 0.001$  及び後脛骨動脈： $p=0.039$ 、対応のある t 検定）。

安全性について、安全性解析対象 16 例のうち、本剤 0.1mmol/kg が投与された 13 例中 1 例（7.7%）に 1 件の有害事象が、0.2mmol/kg が投与された 16 例中 2 例（12.5%）に 2 件の有害事象が認められた。これらの有害事象は、同一症例で 0.1 及び 0.2mmol/kg の両用量投与後に認められたくしゃみ、並びに 0.2mmol/kg 投与直後に認められた悪心であった。有害事象は、すべて軽度で無処置にて回復した。本剤との因果関係はすべて「明らかに関連性あり」と判定された。バイタルサイン、理学的検査、臨床検査において、異常変動は認められなかった。

本試験終了後の 2001 年 2 月に行われた医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構での治験相談において、血中濃度と造影能の関係について検討するよう指摘された。本試験で推定された血中ガドリニウム濃度については、下腿部領域においては測定対象となった後脛骨動脈の径が小さか

ったことによる信号強度への影響の可能性、大腿動脈及び後脛骨動脈では、同一スライス面に両側の動脈が存在する部位で両側の動脈での信号強度の平均値を測定値としたため、測定部位がスライス面に依存し被験者間にばらつきが生じた可能性が考えられた。これらを踏まえ、治験実施計画書において解析予定はなかったが、実施医療機関 3 施設中 2 施設で実施された臨床試験の画像（各施設 6 名、合計 12 名）を用い、下肢部の膝窩動脈におけるガドリニウム濃度の再測定及び信号強度と「動脈描出能」の相関性の検討が、追加解析として実施された。

被験者毎の膝窩動脈の推定血中ガドリニウム濃度の平均値（標準偏差）は、0.1mmol/kg では 0.84mmol/L (0.17)、0.2mmol/kg では 1.36mmol/L (0.30) であり、0.2mmol/kg は 0.1mmol/kg に比べて有意に高い値であった（ $p < 0.001$ 、Student の  $t$  検定）。また、下腿部領域の後脛骨動脈の信号強度と「動脈描出能」スコア（4 段階評価を 3~0 とスコア化した、読影医評価の合計スコア）の相関性を検討した結果、関係は下図の通りであり、ピアソンの相関係数が 0.6167、スピアマンの順位相関係数が 0.6528 であった。後脛骨動脈の 0.2mmol/kg における「動脈描出能」スコアは 0.1mmol/kg に比べて有意に高値で（ $p=0.001$ 、Wilcoxon 検定）、0.2mmol/kg 投与時の後脛骨動脈の信号強度は 0.1mmol/kg に比べて有意に高い値となった（ $p < 0.001$ 、Student の  $t$  検定）。なお、腹大動脈及び大腿動脈については 0.1mmol/kg の 1 例を除いて読影医評価の合計スコアが 8 又は 9 であったため、相関性については検討しなかった。



図：後脛骨動脈の信号強度と「動脈描出能」スコアの関係

## (2) 国内第 相試験 試験番号 303528

(添付資料 5.3.5.2.1、<20■年■月~20■年■月>)

腹部から下腿部領域の動脈疾患を有する、又は疑われ、その領域の IADSA 検査を MRA 検査後 4 週間以内に施行予定の成人患者において、本剤 0.2mmol/kg 静脈内単回投与による造影 MRA 検査の有効性を IADSA 検査の結果との比較により検証し、併せて安全性についても検討する多施設共同非盲検試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量として、本剤 0.2mmol/kg を自動注入器で注入速度 1mL/秒、患者の状態により下限を 0.5mL/秒として静脈内単回投与した。

有効性の主要評価項目設定に際し、異常所見の認められない動脈における診断の specificity (特異度) を検討することが重要であると考え、主要評価項目として、3 名の読影医による腹部から

下腿部領域の3領域での造影MRA検査における21動脈の異常所見(50%を超える狭窄、閉塞、瘤又は解離)の有無の判定と、gold standardであるIADSA検査における同様の判定をもとに算出されるspecificityを設定し、その95%信頼区間の下限が80%を超えることを検証することとされた。また、副次評価項目としてsensitivity(感度)及びaccuracy(正診率)を設定し、specificityと同様に論文報告から、95%信頼区間の下限が80%を超えることが目標とされた。standard of reference(SOR)としての診断精度を向上させるため、IADSA画像の評価は、確定診断結果及び被験者の情報(既往歴、理学的検査、臨床検査値、他の画像検査結果等)がマスキングされた下、別の3名の読影医により合議で実施された。

本試験においては、目標症例数110例に対し110例が組み入れられ、そのうち患者の状態の悪化により治験薬が投与されなかった2例を除き108例に本剤が投与され、107例が治験を完了した。本剤が投与された108例が安全性解析対象として、患者の同意撤回によりIADSA検査が実施されなかった1例を除いた107例がFull Analysis Set(FAS)解析対象として、さらに造影MRA検査方法違反例5例及び読影不能例1例を除いた101例がPer Protocol Set(PPS)解析対象として採用され、PPS解析対象が有効性の主要な解析対象とされた。年齢及び体重の平均値は、69.3歳及び57.6kgで、60歳以上の患者が84.1%を占めた。IADSA検査によって確定診断がなされた結果、78.2%が閉塞性動脈硬化症、23.8%が動脈瘤ありと診断された。

有効性について、主要評価項目であるPPS解析対象集団におけるspecificity(95%信頼区間)は読影医1で95.2%(93.8~96.6%)、読影医2で93.1%(91.3~94.9%)、読影医3で91.8%(89.9~93.7%)であった。副次評価項目であるPPS解析対象集団における3領域の血管の「異常所見の有無」に関するsensitivity及びaccuracyについて、sensitivity(95%信頼区間)は読影医1で78.6%(73.2~84.0%)、読影医2で71.8%(66.5~77.1%)、読影医3で74.5%(69.1~79.9%)であった。以下同様に、accuracy(95%信頼区間)はそれぞれ91.2%(89.3~93.1%)、87.9%(85.9~89.9%)及び87.7%(85.7~89.7%)であった。領域別では、腹部領域におけるspecificityは各読影医でそれぞれ93.2、90.1及び87.2%、sensitivityは83.9、84.5及び84.8%、accuracyは90.9、88.7及び86.6%であった。大腿部領域におけるspecificityは96.4、93.6及び92.4%、sensitivityは83.0、85.0及び79.0%、accuracyは93.1、91.4及び89.1%であった。下腿部領域におけるspecificityは96.8、96.2及び96.7%、sensitivityは68.8、45.6及び56.3%、accuracyは90.7、85.0及び88.3%であった。specificity及びaccuracyは、領域による明らかな差は認められなかったが、sensitivityに関しては領域により差が認められ、下腿部領域のsensitivityが腹部及び大腿部領域に比べて低い値となった。副次評価項目として、治験責任/分担医師が「造影効果」、「IADSA検査に対する優劣」及び「治療方針への寄与」について評価した。PPS解析対象集団で本剤0.2mmol/kgによる造影MRA検査の造影効果がgood又はexcellentと判定された画像は全領域で90%を超え、個々の患者の臨床情報も知った上(非盲検)で、「当該造影MRA画像が診断精度においてIADSA画像と同等以上」と評価されたものは、腹部領域55.4%、大腿部領域74.3%、下腿部領域61.4%で、以下同様に、「造影MRA検査がIADSA検査に比べて、診断精度で優れていた」と評価されたものは、4.0、5.0及び18.8%、「当該造影MRA画像はIADSA画像に比べて診断精度で劣るが、検査の目的は達成できた」と評価されたものも含めると96.0、100.0及び98.0%であった。造影MRA検査は動脈の形態異常の有無を検索することを目的とした検査と考えられるが、「治療方針の決定への判断材料が得られ、結果的にIADSA検査が不要である」とされた症例は42.6%で、「詳細な形態診断を行うために

IADSA 検査は必要であるものの、治療方針の決定の判断材料が得られた」とされた症例は 53.5% であった。

安全性について、安全性解析対象症例 108 例中 14 例 (13.0%) に 24 件の有害事象が発現し、その内訳は白血球数増加が 4 件 (3.7%)、血中鉄増加が 3 件 (2.8%)、AST 増加が 2 件 (1.9%)、下痢、悪心、熱感、発熱、頭痛、血圧上昇、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、ALT 増加、LDH 増加、尿中カリウム増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中たん白陽性、CRP 増加が各 1 件 (0.9%) であった。重篤な有害事象はなく、程度が「中等度」とされた有害事象は下痢の 1 件のみで、その他はすべて「軽度」であった。白血球数増加の 1 例については追跡調査が行われなかったため転帰が不明となり、下痢の 1 件は止痢剤投与、発熱の 1 例は解熱鎮痛薬投与にて回復した。その他の症例は無処置にて回復した。有害事象により治験を中止した症例はなかった。

本剤との因果関係が否定されない有害事象 (副作用) は、12 例 (11.1%) に 18 件発現し、その内訳は白血球数増加、血中鉄増加が各 3 件 (12.5%)、AST 増加が 2 件 (8.3%)、その他は下痢、悪心、熱感、発熱、頭痛、血圧上昇、ALT 増加、LDH 増加、尿中カリウム増加、尿中たん白陽性が各 1 件 (4.2%) であった。

### (3) 国内第 相試験 - 追加読影評価 (追加解析) - 試験番号 308614

(添付資料 5.3.5.2.2、<20■年■月~20■年■月>)

第 相試験 (試験番号 303528) において下腿部領域の sensitivity が他の領域に比べ低かった理由の一つとして、盲検下で読影が実施されたことが考えられたことから、下腿部領域の 8 動脈について、臨床情報を把握した上での読影 (非盲検下での読影) を追加評価として実施した。治験実施施設における治験責任/分担医師又は治験責任医師が指名したそれぞれ異なる医師が MRA 読影医及び SOR 作成医とされた。MRA 読影医は、画像を除く症例報告書に記録されている患者の臨床情報 (患者背景、理学所見、動脈疾患に関する臨床症状等) を参考に読影を行い、異常所見の有無を判定した。SOR 作成医は、治験実施施設で保管されている第 相試験の治験薬投与前までの臨床情報 (既往歴、理学的検査、臨床検査値、他の画像検査結果等) 及び IADSA 検査の撮影条件も考慮した上で、IADSA 画像の評価を行った。この SOR 作成医による読影結果を「新たな SOR」として、本剤 0.2mmol/kg の診断能 (specificity、sensitivity 及び accuracy) を評価した。

第 相試験 (試験番号 303528) における PPS (101 例) が主たる解析対象集団とされた。MRA 読影医による造影 MRA 読影結果を、新たな SOR に基づき評価した場合、「臨床的に有意な異常所見の有無」についての specificity 及び sensitivity はそれぞれ 98.0 及び 87.8%、accuracy は 96.0% であった。また、当該試験で得られていた盲検下での造影 MRA 読影結果 (3 名の読影医による盲検評価) を、新たな SOR に基づき評価した場合、「臨床的に有意な異常所見の有無」についての specificity は各読影医でそれぞれ 96.5、96.6 及び 96.7% (読影医平均 96.6%)、sensitivity はそれぞれ 77.9、52.6 及び 64.6% (読影医平均 65.0%)、accuracy はそれぞれ 92.9、88.0 及び 90.8% (読影医平均 90.6%) であった。なお、当該試験の IADSA 画像を盲検下で読影した際に「閉塞」と判定されていた下腿部領域の 135 動脈について、IADSA 再評価医 (第 相試験の治験実施施設に所属せず、かつ読影医でない放射線科の医師) が、当該患者の MRA 画像を参照したところ、60 動脈 (44.4%) の造影 MRA 画像で血流が確認され「閉塞ではない」と再評価された。

(4) 国内第 相試験 試験番号 308612

(添付資料 5.3.5.1.3、<20 年 月 ~ 20 年 月 > )

本剤 0.1 及び 0.2mmol/kg を静脈内単回投与した際の病的所見の診断の可否についての比較及び 0.2mmol/kg 投与の安全性を検討する目的で、腹部から下腿部領域に動脈疾患を有する患者を対象とした 2 群 2 期交差投与による無作為化非盲検用量比較試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量として、本剤 0.1 及び 0.2mmol/kg を 1mL/秒で自動注入器を用いて投与し、腹部から下腿部までの 3 撮像領域の各動脈描出を目的とした造影 MRA 検査を行った。なお、交差投与の間隔は 24 時間以上 2 週間以内とされた。

有効性の主要評価項目は、独立した 3 名の読影医が腹部から下腿部領域の 21 動脈において「病的所見の診断」を盲検下で評価した際に「造影剤が原因で診断不可能」と判定した動脈数の患者毎の割合 (3 名の読影医の平均) とした。

目標症例数 12 例に対して 13 例が組み入れられたが、1 例が患者の同意撤回により脱落した。治験薬が投与された 12 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。本剤が投与された患者の 83.3% (10/12 例) が男性であり、年齢及び体重の平均値は、71.4 歳及び 54.7kg であった。組み入れられた患者はすべて閉塞性動脈硬化症を有しており、動脈瘤を合併している患者は 1 例であった。

主要評価項目である「造影剤が原因で診断不可能」と判定された動脈数の患者毎の割合 (3 名の読影医の平均及び最小値 ~ 最大値) を下表に示す。全体では、0.1mmol/kg が 16.2% (0.0 ~ 33.9%)、0.2mmol/kg が 1.9% (0.0 ~ 6.3%) であり、有意差が認められた (p=0.001、用量、投与時期及び投与順序を因子とした分散分析、以下、分散分析)。領域別の検討では、腹部及び大腿部では「造影剤が原因で診断不可能」と判定された動脈数の患者毎の割合 (3 名の読影医の平均) は、いずれの用量群でも平均 1% 以下であり、両群間に有意差は認められなかった。しかし、下腿部領域では、0.1mmol/kg で 39.9% であったのに対し、0.2mmol/kg では 4.9% であり、両群間に有意差が認められた (p=0.001、分散分析)。動脈別では、両群間の差は膝窩動脈以外の下腿部領域の動脈に認められた。

表 「造影剤が原因で診断不可能」と判定された動脈数の患者毎の割合

領域	用量	例数	読影医 1 (%) * <sup>1</sup>	読影医 2 (%) * <sup>1</sup>	読影医 3 (%) * <sup>1</sup>	読影医の平均 (%) * <sup>1</sup>	P 値 * <sup>2</sup>
全体	0.1mmol/kg	12	12.7 (0.0 ~ 31.6)	18.7 (0.0 ~ 40.0)	17.2 (0.0 ~ 31.6)	16.2 (0.0 ~ 33.9)	0.001
	0.2mmol/kg	12	0.4 (0.0 ~ 5.3)	2.0 (0.0 ~ 15.0)	3.2 (0.0 ~ 19.0)	1.9 (0.0 ~ 6.3)	
腹部	0.1mmol/kg	12	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	---
	0.2mmol/kg	12	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	
大腿部	0.1mmol/kg	12	2.1 (0.0 ~ 25.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.7 (0.0 ~ 8.3)	0.341
	0.2mmol/kg	12	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	
下腿部	0.1mmol/kg	12	30.2 (0.0 ~ 75.0)	46.9 (0.0 ~ 100.0)	42.7 (0.0 ~ 75.0)	39.9 (0.0 ~ 83.3)	0.001
	0.2mmol/kg	12	1.0 (0.0 ~ 12.5)	5.2 (0.0 ~ 37.5)	8.3 (0.0 ~ 50.0)	4.9 (0.0 ~ 16.7)	

患者毎の割合：「造影剤が原因で診断不可能」とされた動脈数 / (評価対象動脈数 - 「その他の原因で診断不可能」と判断された動脈数)

読影医の平均：患者毎の動脈数の割合の和 / 3 (読影医の数)

\*<sup>1</sup>：平均値 (最小値 ~ 最大値)

\*<sup>2</sup>：用量、投与時期及び投与順序を因子とした分散分析

安全性について、安全性解析対象 12 例中重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象により治験を中止した症例もなかった。0.1mmol/kg 投与後 2 例 (16.7%) に 2 件 ( 血圧上昇及び血中鉄減少)、0.2mmol/kg 投与後 3 例 (25.0%) に 4 件 ( 不眠症、血中鉄減少、鼻咽頭炎及び白血球数増加) の有害事象が認められた。すべての有害事象は「軽度」と判定され、本治験終了までに回復した。このうち本剤との関連性が否定できなかった有害事象 (副作用) は、0.1mmol/kg で 1 例 (8.3%) 1 件 ( 血圧上昇)、0.2mmol/kg で 2 例 (16.7%) 3 件 ( 血中鉄減少、鼻咽頭炎及び白血球数増加) であった。

## 【参考資料】

### (5) 海外第 相臨床薬理試験 試験番号 307261

(添付資料 5.3.3.3.1、<20■年■月~■月、米国>)

中等度肝機能障害者、対応する健康被験者群、健康非高齢男女及び健康高齢者を対象に、本剤 0.3mmol/kg を単回静脈内投与した際の安全性と薬物動態について検討したところ、中等度肝機能障害被験者 8 例中 2 例 (25.0%) 2 件、健康男性被験者 9 例中 1 例 (11.1%) 2 件、健康女性被験者 8 例中 2 例 (25.0%) 2 件の有害事象が認められた。高齢被験者 8 例には有害事象は認められなかった。事象の内訳は、頭痛が 2 件 (肝機能障害者、健康女性被験者各 1 件)、口渇 (肝機能障害者)、浮動性めまい (健康男性被験者)、悪心 (健康男性被験者)、兪径部痛 (健康女性被験者) が各 1 件であった。いずれの有害事象も軽度であり、無処置にて回復した。本試験では、死亡又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。(薬物動態成績については「( ) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)。

### (6) 国内第 相試験 -転移性脳腫瘍患者- 試験番号 305624

(添付資料 5.3.5.4.1、<20■年■月~20■年■月>)

転移性脳腫瘍を有する患者を対象に、本剤 0.1mmol/kg 初回投与後と、更に 0.1mmol/kg 追加投与後 (総投与量として 0.2mmol/kg) の造影 MRI における病巣検出能を比較する試験を実施したところ、安全性について、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。安全性解析対象集団 43 例中 8 例 (18.6%) 13 件の有害事象が認められた。その内訳は、悪心及び浮動性めまいが各 2 件 (4.7%)、異常感、熱感、肝機能異常、血圧上昇、不眠症、会話障害、呼吸困難、咽頭不快感、及び投与部位挫傷が各 1 件 (2.3%) であった。重症度は、4 件の有害事象 (浮動性めまい、不眠症、会話障害及び呼吸困難) が中等度であり、その他はすべて軽度であった。

## < 機構における審査の概略 >

### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、下肢動脈疾患における造影 MRA 検査の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。下肢動脈硬化症治療の国際的なガイドラインとして 2000 年に “Management of Peripheral Arterial Disease (PAD) (J Vasc Surg 2000:31(1, Part 2):S65-S77)” が発表され、本ガイドラインは本邦においても日本脈管学会により「下肢閉塞性動脈硬化症の診断治療指針 (バイオメディスインターナショナル社、2000 年出版)」とされている。本ガイドライン

では、末梢動脈疾患の患者に対する診断方法として、超音波検査、造影 MRA 検査及び IADSA 検査が挙げられており、血管内治療を計画するにあたって閉塞性動脈の位置や狭窄率を特定し、評価する必要がある場合は、IADSA 検査前の非侵襲検査として、超音波検査や造影 MRA 検査を実施することが推奨されている。また、欧米では、造影 MRA 検査が症例によっては IADSA 検査と同程度の診断能を有する場合もあることから、IADSA 検査に替わる検査となる可能性があると考えられており、本邦においても造影 MRA 検査は超音波検査等の無侵襲検査と IADSA 検査との中間の検査と位置付けられており、今後は、下肢動脈疾患を有する患者に対する動脈病変の診断は IADSA 検査から造影 MRA 検査に替わると考えられている。

機構は、造影 MRA 検査と IADSA 検査の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦における実際の動脈疾患の診断プロセスにおいて、閉塞性動脈疾患を例にとると、冷感、間欠性跛行、疼痛等の臨床症状が問診・視診・触診により確認され、足関節・上腕血圧比 (Ankle Brachial Pressure Index、ABPI) や超音波等の無侵襲な血行動態検査により血流状態に異常 (例えば、安静時 ABPI が 0.9 未満又は運動負荷時 ABPI が 0.8 未満) が認められる患者が造影 MRA 検査の対象となる。造影 MRA 検査の結果、臨床的に有意な異常所見 (50% を超える狭窄、閉塞、50% 以上拡張した瘤、解離等) が認められなかった患者には、薬物療法又は経過観察が行われる。臨床的に有意な異常所見が認められ、中枢側に広範囲又は複数の狭窄又は閉塞が認められた場合は基本的には外科的手術の適応となり、限局性の病変であれば血管内治療が優先される。バイパス術等の外科的手術が適応となる患者では、下腿部領域の動脈の開存、末梢までの血液循環の確認が行われ、バイパス吻合部を決定するため病変のある動脈の中枢側、末梢側及び周辺動脈等の広範囲にわたる血管の形態学的情報も必要とされる。造影 MRA 検査でこれらの情報が得られた患者には外科的手術が実施され、吻合部等に対してより空間分解能の高い画像が必要である患者には必要な部位に限定して IADSA 検査が実施される。ステント留置術、血管拡張術等の血管内治療が適応となる患者では、病変部の狭窄率や狭窄範囲の詳細な情報が重要であることから、造影 MRA 検査より空間分解能が高い IADSA 検査が病変部に限定して実施される。造影 MRA 検査で下腿部領域の動脈に対して治療が必要ないと判断された場合は、下腿部までカテーテルを進めて IADSA 検査を行うことはない。治療前の IADSA 検査を実施せず、血管内治療を同時に一連の検査として実施される場合が増えてきているが、一部の施設では診断と治療が別々に実施され、計 2 回の IADSA 検査が行われている。造影 MRA 検査は、IADSA 検査を実施する部位を限定する目的でも実施され、IADSA 検査に匹敵する画像が得られれば、造影 MRA 検査のみで外科的手術又は血管内治療に至る場合もある。IADSA 検査は、動脈にカテーテルを挿入するため術後の止血が必要であり、血管損傷等のリスクがあり、放射線被曝を受けることから、造影 MRA 検査に比べて侵襲性の高い検査であり、大量のヨード造影剤を使用することから、腎機能障害を有する患者、ヨード造影剤禁忌の患者、更にカテーテル挿入部位に閉塞があるためにセルジンガー法によるカテーテル挿入が困難な患者等については、IADSA 検査を実施することのリスク・ベネフィットが考慮された上で、検査の実施の可否が決定されている。

機構は、MRI 画像診断機器の進歩や解析システムの改良に伴って、造影 MRA 検査から得られる情報量は確実に増加していること、及び比較的侵襲性の高い IADSA 検査は必要最小限にすべきであることも踏まえると、造影 MRA 検査の必要性は高いものと考え、以上の回答を概ね妥当なものとする。しかしながら、下肢動脈疾患の画像診断が IADSA 検査から造影 MRA 検査に完全

に置き替わるものではなく、あくまでも、本剤を用いた造影 MRA 検査と IADSA 検査は、患者の状況や治療方針等、必要に応じて適切に使い分けられるべきものとする。

## (2) 有効性について

機構は、国内第 相試験（試験番号 303527）において、健康成人を対象とした有効性の主要評価項目として「動脈描出能の有効率」を設定したことの妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。造影 MRA 検査の対象となる閉塞性動脈疾患の患者における主な血管病変は、狭窄、閉塞、瘤及び解離で、血管壁の解剖学的変化から起こるものであるが、検査画像では血管壁の内腔の輪郭を描出することにより、血管像の視認が可能である。造影 MRA 検査は IADSA 検査による確定診断の前に実施され、実際の臨床診断では正常血管像を確認することとなり、確認できない部分については異常を強く疑う。したがって、造影 MRA 検査では正常血管に対して、正常血管像が確実に得られ、正確な診断が可能であることが重要であり、当該試験では、健康成人の正常血管に対して、本剤による造影 MRA 画像で正常血管像が理想的に描出されることを検討することが重要と考えた。そこで主要評価項目を「動脈描出能の有効率」とし、閉塞の所見を想定し血管内腔が連続的に描出されていることを評価する「連続性描出能」及び狭窄又は瘤等の所見を想定し血管壁の辺縁が明瞭に描出されていることに注目した「辺縁明瞭度」の二つの変数を評価し、そのうち評価が低い方を「動脈描出能」とした。以上より、閉塞性動脈疾患患者における造影 MRA 検査での診断方法を考慮した上で、造影 MRA 画像に求められる最も重要な変数として、「動脈描出能」を設定した。

機構は、さらに、国内第 相試験（試験番号 303528）の有効性評価における、IADSA 検査での異常所見の判定に対する specificity 等の目標値の設定根拠について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。当該試験では、異常所見の認められない動脈における診断の正確性を検討することが重要であると考え、主要評価項目は、腹部から下腿部の 21 動脈について臨床的に有意な異常所見の有無の検出における specificity とした。試験計画時において、造影 MRA 検査の有効性について X 線血管造影検査を対照として検討した臨床論文（Radiology 2000;216:909-915、Eur Radiol 2000;10:725-732 を含めた 12 論文）では、specificity は 78～100%と報告されていたことから、本剤 0.2mmol/kg 投与による造影 MRA 検査ではそれらの報告と同程度の specificity が期待できると判断し、主要な解析として specificity の 95%信頼区間の下限値が 80%を超えることを検討することとした。さらに、副次的な評価として、sensitivity 及び accuracy についても同様の目標を設定した。以上のように、当該試験での目標値は、すでに医療現場で有用性が確立している造影 MRA 検査について臨床論文で報告されている診断能を参考に設定した。臨床研究では患者の臨床情報に関して完全な盲検下で読影評価が実施されたわけではないと考えられるが、本剤の臨床試験では、盲検下かつ治験という厳しい条件下で有効性評価が行われ、目標として設定した診断能（sensitivity を除く）を示すことができた。比較的数値の低かった下腿部領域に関しては追加読影評価（試験番号 308614）を別途実施し、有用性を示すことができたと考えられる。

機構は以下のように考える。提出された各臨床試験においては、それぞれ異なる有効性の主要評価項目が設定されていた。用量の検討として、当初は健康成人の正常血管が正常血管画像として得られるかを検討することによる造影 MRA 検査の有効性評価を実施し、その結果から本剤

0.2mmol/kg 投与の有効性が示されたとして国内第 相試験 (試験番号 303528) が実施されている。当該第 相試験の IADSA 検査結果に基づく本剤 0.2mmol/kg を用いた造影 MRA 検査の評価においては、特に下腿部領域の sensitivity が低い値を示しており (「(3) 用量について」参照)、実施された非盲検下の追加読影もあくまでも参考的位置付けとして評価されるべきものであるが、前述の通り IADSA 検査及び MRA 検査はそれぞれの臨床的位置付けを踏まえて使い分けがなされるものであると考えている。その後実施された、腹部から下腿部領域に動脈疾患を有する患者を対象とし、腹部から下腿部にかけての複数領域の撮像に必要な用量の検討が行われた国内第 相試験 (試験番号 308612) において、主要評価項目である「造影剤が原因で診断不可能」と判定された動脈数の患者毎の割合は 0.1mmol/kg で 16.2%、0.2mmol/kg で 1.9% であり、本剤 0.2mmol/kg を用いた造影 MRA 検査は、0.1mmol/kg に比して造影効果が優れており、腹部から下腿部にかけての動脈における形態異常の診断における 0.2mmol/kg の有効性は示されたと思うが、この点については専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したい。

### (3) 用量について

機構は、申請用量 0.2mmol/kg の設定根拠と妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。動脈疾患を有する、又は疑われる患者に対して複数領域の血管を連続的に撮像する場合、医療現場では本剤の既承認用量を超える用量が投与されることがあり、また、「健康な人で不足する用量を患者に使用しても診断は不可能である」との報告 (Prince MR, 3D contrast MR Angiography 2nd, Springer 1999:19-20) を踏まえ、本剤の既承認用量を超える用量について検討を行った。臨床試験計画当時、国内外で造影 MRA 検査における 3 撮像領域 (腹部、大腿部及び下腿部) での臨床用量を検討した報告はなかったが、国内の文献調査によると造影剤の最大のバイアル又はシリンジ単位である 20mL 製剤全量 (体重を 60kg とした場合、0.17mmol/kg に相当) が用いられており、また、30mL を使用した報告もあった (日本医放会誌 1999:59 臨時増刊号:398 (S150)、日磁医誌 1999:19 Supplement I-A-18:121)。以上より、少なくとも 20mL の用量が必要と判断し、被験用量として 0.15mmol/kg は設定しなかった。海外では 3 撮像領域を対象とした造影 MRA 検査で 0.2~0.3mmol/kg の用量が使用されており、本剤 36~40mL (体重を 75kg とした場合、0.24~0.27mmol/kg に相当) 又は 0.3mmol/kg を用いた報告では、異常所見の有無に対する造影 MRA 検査の specificity は 85~98%、sensitivity は 81~100% であった (J Endovasc Ther 2004:11:294-301、Eur Radiol 2000:10:725-732、Radiology 1999:211:59-67、Röfo 1999:171:442-449)。0.2mmol/kg を用いた報告でも、specificity は 78~100%、sensitivity は 89~97% であった (Radiology 1999:210:683-688、Röfo 1999:171:240-243、JMRI 1998:8:1066-1072)。これらの成績は臨床研究で得られたもので、直接用量を比較検討したものではないが、腹部から下腿部領域を撮像する造影 MRA 検査において 0.2mmol/kg を超える用量を用いることが 0.2mmol/kg に比べ診断能を臨床的に有意に向上させることを示唆する根拠はなく、有効性の観点及び医療現場での使用状況を考慮して被験用量として 0.2mmol/kg を選択した。

健康成人を対象とした国内第 相試験 (試験番号 303527) の結果より、既承認用量の 0.1mmol/kg では下腿部領域の血管の描出が不十分で、被験用量の 0.2mmol/kg が必要であることが明らかとなった。また、下腿部領域の血中ガドリニウム濃度について、0.2mmol/kg 投与では造影 MRA 検査の血管描出に必要と考える濃度である「1mmol/L 以上」の推定値を得たが、0.1mmol/kg ではそれ

未満であったことから、0.1mmol/kg を臨床用量とするのは不適切と類推した。さらに、腹部から下腿部領域に動脈疾患を有する患者を対象とした国内第 相試験（試験番号 308612）の結果、造影 MRA 検査において本剤 0.2mmol/kg は腹部から下腿部領域の血管を良好に描出し、ほとんどの血管の形態診断を可能としたが、本剤 0.1mmol/kg では、診断不可能な動脈が 0.2mmol/kg よりも有意に多く出現し、0.1mmol/kg では用量が不足していた。腹部から下腿部領域の動脈疾患を有する、又は疑われる成人患者を対象とした国内第 相試験（試験番号 303528）では、本剤 0.2mmol/kg を用いた造影 MRA 検査の診断能につき IADSA 画像の盲検下での読影結果を SOR として検討した結果、specificity は 3 名の読影医でそれぞれ 95.2、93.1 及び 91.8% であり、95% 信頼区間の下限は 80% を超え仮説は検証された。また、accuracy の 95% 信頼区間の下限は 85.7 ~ 89.3% であった。一方、sensitivity の 95% 信頼区間の下限は 66.5 ~ 73.2% であり、特に下腿部領域の sensitivity (45.6 ~ 68.8%) が他の領域に比べ低かったが、下腿部領域について、SOR 作成医が患者の臨床情報を知った上で読影した IADSA 画像の読影結果を「新たな SOR」とし、各治験実施施設に属する別の MRA 読影医による造影 MRA 画像の読影評価から求めた診断能（追加読影評価：試験番号 308614）は、specificity が 98.0%、sensitivity が 87.8%、accuracy は 96.0% と臨床使用に十分なものであった。以上の臨床試験の結果から、腹部から下腿部領域における造影 MRA 検査における本剤の臨床用量は 0.2mmol/kg であると結論付けた。

機構は、さらに、申請用量は現時点までの撮像機器の進歩を踏まえても適切な用量であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。撮像機器の進歩に関連して、造影剤を減量できる可能性のある因子として撮像時間及び撮像範囲が考えられる。撮像時間に関しては、撮像を高速化するためにパルスシーケンスの改良、傾斜磁場システムの強化が行われてきており、パラレルイメージングと呼ばれる複数のラジオ波コイルを使用することによって撮像時間の大幅な短縮を可能とする高速撮像技術が開発されているが、この技術を搭載した機種は現在広くは普及していないことに加えて、パラレルイメージングが導入された場合でも、撮像時間の短縮より空間分解能の向上が優先され、データ収集速度が速くなると造影剤から得られる信号が十分に検出されないため、造影剤の減量につながらない。一方、撮像範囲に関しては、現在の最大撮像範囲は 50cm で、腹部から下腿部を撮像する時には 3 回に分けた撮像が必要である。この撮像では撮像範囲を最大にする必要があり、静磁場の均一性の限界により撮像領域の両端の信号は中央部に比較して不均一になることから、コイル等のハード面の改良が行われな限りこれ以上の撮像範囲の拡大は期待できず、1 検査での撮像回数も減少しないと考えている。造影 MRA 検査においては、動脈硬化を基盤とする患者において血管形態の全体像を知ることが重要であるため、除外診断の目的で検査を行う場合には、対象範囲をあえて下腿部等に限局するメリットはなく、基本的には 3 領域の造影 MRA 検査が行われている。なお、動脈疾患患者を対象とした第 相試験（試験番号 308612）では 3 施設でそれぞれ異なる撮像機器が使用されていたが、比較的新しい撮像機器を使用した施設も含め、0.1mmol/kg 投与に比較して 0.2mmol/kg 投与でより臨床上支障なく診断が可能であることが示された。以上より、最新技術を用いても使用する造影剤の減量に直接寄与しないこと、撮像領域数として 3 撮像領域が必要であること、及び臨床試験において本剤 0.1mmol/kg では下腿部領域の動脈の画像診断が不可能な場合が多かったことから、撮像機器の進歩を踏まえても、腹部から下肢を対象とする血管撮影の場合は、本剤 0.2mmol/kg が臨床用量として妥当と考えられた。

機構は、腹部から下腿部にかけての撮像に必要な用量の検討が行われた国内第 相試験（試験番号 308612）において、0.1mmol/kg に比し 0.2mmol/kg の造影効果が優れていることは確認されていると考える（「（2）有効性について」参照）。画像診断においては「病的所見（狭窄、閉塞、拡張・瘤、屈曲・蛇行）あり」の有無の判定のみならず、病変を疑う血管の全体像掌握から病変部の形態診断、病変のある動脈の中枢側、末梢側、周辺動脈などの広範囲にわたる血管の形態学的情報等、治療方針の決定にも有用な情報が得られるべきであり、造影剤が原因で診断不可能とされる検査が行われ、再検査やより侵襲性の高い検査が計画されることを避けるためには、適切な用量の造影剤によって 1 回の撮像で確実に診断可能な画像を得るべきであり、0.2mmol/kg は臨床用量として妥当であると判断した。

#### （4）安全性について

一般に動脈撮影、コンピューター断層撮影（CT：Computed Tomography）、経静脈性の腎盂造影等においては、ヨード造影剤による腎不全の発現率が高いとされていること、腎機能障害患者に関してはヨード造影剤よりも本剤の方が腎機能に及ぼす影響が少ないと考えられていること等から、本剤が腎機能障害患者で使用される可能性は高いと機構は考える。国内臨床試験においては、血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 以上の高度腎機能障害患者は対象に含まれておらず、当該患者における本剤の安全性は不明であることを踏まえ、申請用量における腎機能障害患者に対する安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。動脈疾患を有する患者を対象にした国内第 相試験（試験番号 308612）及び国内第 相試験（試験番号 303528）において、腎機能障害を有する患者の安全性について、血清クレアチニン値をもとに検討した。各治験実施施設の基準値範囲内の患者は「正常」、基準値を超え 3.0mg/dL 未満は「中等度腎機能障害」、3.0mg/dL 以上は「高度腎機能障害」と定義したところ、0.1mmol/kg 投与及び 0.2mmol/kg 投与で腎機能が正常な症例はそれぞれ 11 例（91.7%）及び 106 例（88.3%）、中等度腎機能障害患者は 1 例（8.3%）及び 14 例（11.7%）で、高度腎機能障害患者は含まれていなかった。0.2mmol/kg 投与における腎機能正常患者と中等度腎機能障害患者の有害事象の発現率はそれぞれ 14.2%（15/106 例）と 14.3%（2/14 例）で差は認められなかった。中等度腎機能障害患者のうち有害事象が認められたのは 0.1mmol/kg 投与及び 0.2mmol/kg 投与でそれぞれ 1 例及び 2 例であった。これらの結果より、本剤 0.2mmol/kg 投与時に腎機能正常患者に比べて腎機能障害患者に有害事象発現のリスクが高くなることはないと考えた。国内第 相試験（試験番号 303528）は IADSA 検査を予定する患者を対象としており、IADSA 検査にはヨード造影剤が用いられるため高度腎機能障害患者は登録されなかったが、国内第 相試験及び国内第 相試験では、Cockcroft-Gault の推定式による換算クレアチンクリアランスが 40mL/分以下の重度な腎障害と考えられる患者がそれぞれ 16.7%（2/12 例）及び 12.0%（13/108 例）組み入れられており、副作用が認められた症例は 1 例（白血球数増加及び血中カリウム増加）のみであった。これら重度の腎障害患者 15 例に本剤投与後に 0.5mg/dL を超えるような血清クレアチニン値の変動は認められなかった。以上の検討より、本剤投与前の血清クレアチニン値にかかわらず腎機能障害患者に対する本剤 0.2mmol/kg 投与に、特に安全性上の問題はないと判断した。なお、本剤の現行の添付文書には、重篤な腎機能障害の患者を「原則禁忌」としており、これらの症例に本剤を投与する際は、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与することとしている

が、この記載は新用量においても適切であると考えられる。

さらに、機構は、2006年12月22日FDAより出されたガドリニウム含有MRI造影剤についての「腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症(NSF/NFD)に関する警告」を踏まえ、本剤の腎機能障害患者に対する安全性について、更なる注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。エール大学の管理する International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) への登録によると、2007年1月13日までに腎疾患患者における NSF/NFD として 215 例が確認されている。215 例中 75 例では、MRI 造影剤は同定されておらず調査中であるものの、NSF/NFD 発症前に全症例でガドリニウム含有 MRI 造影剤が投与されていたことが確認されている。NSF/NFD 発症に性差はなく、様々な地域より報告されているのが現状である。2007年1月5日に提出した最新の陳述では、ガドリニウム含有 MRI 造影剤に関連する NSF/NFD 症例として 90 例が FDA に報告されている。2007年1月25日時点で、申請者は本剤投与後に NSF/NFD が発症したとの報告を 13 例受けたが、2 例は本剤投与前の発症で関連性なしと判定された。他の 10 例では、皮下組織の生検や病理所見による NSF/NFD の診断がなされていない、本剤投与の事実が記録で確認されない等、本剤投与との関連性が不明である。しかし、これらの症例で皮膚の変化が現れる前に本剤投与がなかったとは完全に否定できない。残り 1 例については本剤投与との関連性について「可能性あり」と評価された。これらの症例について更に調査を行っており、新たな情報は得られ次第、各国規制当局に報告することとしている。

以上より、現在得られたすべての情報に基づいて検討した結果、本剤の安全性プロファイルを変える必要はなく、現在の添付文書(案)には現行の添付文書と同様に原則禁忌として「重篤な腎障害のある患者」を記載して注意喚起を行っており、新たに追加する注意喚起はないと考える。しかし、NSF に関しては、海外の状況も踏まえ、本邦の規制当局の今後の指導等に基づき、適切に対応していく予定である。また、包括的な臨床データの収集や非臨床試験の実施を積極的に進め、新規の疾患としての病理学的な解明や様々なガドリニウム含有 MRI 造影剤におけるリスクの相違に関する解明に努めており、今後、非臨床試験及び症例報告に関する追加の情報も継続的に提供していく。さらに、医薬情報担当者により最新情報を医療関係者に提供し、医療機関から重要な情報の収集を継続して行う方針である。NSF/NFD に関連する本剤及び販売している全ガドリニウム含有 MRI 造影剤の自発報告を、これまでと同様に今後も継続して分析する。なお、2007年2月7日に EU 各国の規制当局よりガドリニウム含有 MRI 造影剤及び NSF に関して、「パブリックアセスメントレポート」が公表され、EU 各国の添付文書における具体的な追加記載について助言が示された。当該助言を受けて、申請者は本剤をはじめとするガドリニウム含有 MRI 造影剤について、EU 各国の添付文書への NSF 発症に関する記載を検討中である。

機構は、提出された臨床試験成績において、本剤 0.2mmol/kg 投与で重篤な有害事象は認められておらず、本剤の安全性に関し、以上の申請者の回答を概ね了承するが、造影 MRA 検査の臨床的位置付けを踏まえると、本剤の適応となる患者として、大量のヨード造影剤を使用する IADSA 検査を行うことのできない腎機能障害を有する患者が想定されることから、これらの患者に対する適切な注意喚起が必要であると考えられる。この点については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

#### (5) 申請用法・用量の対象について

機構は、本申請用量の適応とされる「腹部から下肢を対象とする血管造影」について、具体的に対象となる疾患を示した上で、新用量を使用する利点について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。腹部から下腿部の広範囲を対象とする造影 MRA 検査の対象疾患を以下に示す。主な対象疾患は閉塞性動脈硬化症及び動脈瘤である。

- ・動脈硬化症（閉塞性動脈硬化症、中膜石灰化硬化症）
- ・動脈瘤
- ・仮性瘤
- ・動脈解離症
- ・炎症性動脈疾患（感染性動脈炎、結節性動脈周囲炎、バージャー病、川崎病）
- ・非炎症性動脈疾患（線維筋性異形成）
- ・奇形（動静脈瘻、Klippel-Trenauney-Weber 病）
- ・その他（急性動脈外傷，レイノー病，急性動脈閉塞）

これらの疾患を有する、又は疑われる患者に対する除外診断に加えて、動脈内血栓溶解療法、動脈バイパス術、ステント・グラフト留置術等の術式計画、IADSA 検査前のロードマップ、及び術後のフォローアップ検査も検査対象となり、これらの場合も治療を行う動脈に対して広い範囲の情報を必要とするため、腹部から下腿部領域が検査対象となる。動脈疾患は全身性の疾患であり、広範囲の血管に対する形態診断が必要であり、今回の申請用量 0.2mmol/kg を用いると、腹部から下腿部すべての領域の撮像を 1 回の検査で実施できるという利点がある。また、仮に 0.1mmol/kg を用いて 3 撮像領域を 1 撮像領域毎に検査を行うと計 0.3mmol/kg の造影剤が必要となり、更に検査時間も長くなることから、本剤 0.2mmol/kg を用いることは有用と考える。

機構は、この回答を妥当であると考え、本申請用量が腹部から下肢を連続して撮像する場合のものであることを明確にすべきと考える。このため、用法・用量の規定は「腹部から下肢までを連続して血管撮影する場合は、0.4mL/kg (0.2mmol/kg) を静脈内注射する。」とすべきと考えるが、この点については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

#### (6) 製造販売後調査について

機構は、海外において「腎性全身性線維症 / 腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) に関する警告」が出されていることを踏まえ、本剤の高用量における安全性について、特に、本剤の腎機能に及ぼす影響について、今後確認するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。本申請が高用量の追加申請であることから、投与量が安全性に及ぼす影響について腎機能に着目した使用成績調査を実施する。具体的には、磁気共鳴コンピュータ断層撮影において、腹部から下肢までの連続した血管撮影を必要とし、本剤 0.1mmol/kg を超えて投与する患者 2000 例を対象に、以下の項目を調査項目として、3 年間の連続調査方式による使用成績調査を実施する。また、NSF/NFD の報告を受けた場合は、その診断に至るまでの経過、診断根拠等について追跡調査を実施する。

血清クレアチニン等、腎機能の指標となる項目を重点調査項目として実施要綱に明記し、臨床検査を実施している場合は、検査前後の情報を収集する。

本剤投与後に有害事象が認められた場合は、有害事象欄に詳細を記入する。NSF/NFD の報告を受けた場合は、その診断に至るまでの経過及び診断根拠等について追跡調査する。

機構は、以上の申請者の回答を概ね妥当と考えるが、NSF/NFD に関する情報提供・注意喚起等とも関連する事項であるため、調査内容の詳細については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

**・ 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

**1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

**2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

**・ 総合評価**

機構は、提出された資料について以上のような審査を行い、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の用法・用量の一部変更を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告(2)

平成 19 年 3 月 29 日

### 1. 申請品目

- [販売名] マグネビスト、 マグネビストシリンジ
- [一般名] ガドペンテト酸メグルミン
- [申請者] 日本シエーリング株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 4 月 28 日

### 2. 審査内容

機構は審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### (1) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、IADSA 検査及び MRA 検査は、それぞれの臨床的位置付けを踏まえて、目的に応じて使い分けされると考えられ、本剤 0.2mmol/kg を用いた国内第 相試験(試験番号 303528)、第 相試験実施後に、腹部から下腿部にかけての複数領域の撮像に必要な用量の比較を目的として、患者を対象に実施された国内第 相試験(試験番号 308612)等の結果から、腹部から下腿部にかけての複数領域を連続的に造影する動脈の形態異常の画像診断における 0.2mmol/kg の有効性は示されていると考え、専門委員の意見を求めた。

本剤 0.2mmol/kg 投与に関し、専門委員から、MRA の連続撮影では血管内の造影剤濃度の高い方が造影効果に優れていることは一般的であり、国内第 相試験(試験番号 308612)の結果から 0.1mmol/kg 投与より有効と判断できるとの意見、下肢動脈疾患に関し、撮像機器の進歩も踏まえ、診断のみを目的とするのであれば MRA 検査は第 相試験における比較の対照とされた IADSA 検査よりも有用と考えるとの意見、MRA 検査によるスクリーニング後に、手術に必要な情報を得ることを目的として、造影部位を限定した IADSA 検査を実施することが考えられるとの意見、MRA 検査を選択すると、IADSA 検査のヨード造影剤使用及び放射線被曝のリスクが回避できる利点があるとの意見等が出され、機構の考えは支持された。

#### (2) 用法・用量について

用法・用量に関し、専門委員から、連続した撮像を目的としない場合、既承認用量 0.1mmol/kg でも十分な造影効果が得られる腹部腫瘍等に 0.2mmol/kg を使用するべきではなく、新用量の対象については、下肢動脈疾患を有する又は疑われる患者に限定してはどうかとの意見、動脈以外の情報も得られることから限定は好ましくないとの意見等が出された。機構は、議論を踏まえ、追加される用法・用量は「腹部から下肢までを連続して血管撮影する場合は、0.4mL/kg を静脈内注射する。」が妥当と判断し、機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、用法・用量を修正した関係資料の提出を求め、申請者は適切に対応した。

#### (3) 安全性について

## 1) 腎障害患者に対する注意喚起について

専門委員から、本剤 0.2mmol/kg 投与に際しては、軽度から中等度の腎障害患者の場合でも、クレアチニンクリアランス等の腎機能を評価した上で、慎重に投与することが望ましい等の注意喚起をすべきとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、腎機能障害のある患者に本剤 0.2mmol/kg を用いる場合には、腎機能を評価した上で慎重に投与することが望ましい旨、注意喚起することについて検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は重篤な腎障害のある患者への投与は原則禁忌であること、主に腎から排泄されるため腎機能低下症例では障害の程度に応じ本剤の血中消失半減期が延長することから、高用量を用いる場合は腎機能障害のある患者への注意喚起として、重要な基本的注意の項に、腎障害のある患者に高用量（0.4mL/kg）を用いる場合には、腎機能を評価した上で、慎重に投与することが望ましい旨記載する。

機構は、申請者の対応を了承した。

また、専門委員から、添付文書中の薬物動態の項にクレアチニンクリアランスが 20mL/分未満の腎障害患者に対する血液透析についての記載があるが、原則禁忌に該当する腎障害患者への本剤投与に関して誤解が生じるのではないかと意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、原則禁忌に関して誤解が生じることがないように添付文書の記載の整備を求めた。

申請者は、誤解が生じないように、添付文書中の薬物動態の項の該当する記載を削除した。

機構は、申請者の対応を了承した。

## 2) 腎性全身性線維症 / 腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) について

ガドリニウム含有 MRI 造影剤使用後の NSF/NFD の発現に関し、専門委員から、NSF/NFD は、現在、国際的に問題となっており、現時点でその発現機序は不明で、頻度の低い稀な事象とされているが、死亡例も報告されており、重篤な転帰となる割合が高いことから、注意喚起は必要との意見、NSF/NFD が問題視されている時期にこれまでよりも増量投与を認めるのであれば、少なくとも今後とも海外の情報等が迅速に臨床現場に提供されることは必要との意見等があった。

以上の議論を踏まえ、機構は、申請者に、添付文書における NSF/NFD に関する情報提供・注意喚起について検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現時点では、NSF/NFD 発現とガドリニウム含有 MRI 造影剤の投与量の関係については明確ではなく、新用量に関連した注意喚起は考慮していないが、NSF/NFD 発現に関する情報提供は安全対策上必要と考え、添付文書のその他の注意として、外国で、重篤な腎障害のある患者において本剤使用後に腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF）を発現した症例が報告されている旨記載する。

機構は、現時点における情報提供・注意喚起として、申請者の対応は妥当であると判断した。

さらに、機構は、NSF/NFD に関し、海外も含め、学会発表や文献等に関する情報収集、及び副作用報告等があった場合も含め、追跡調査等の対応について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国外での対応としては、グループ会社が連携して、世界各国で、安全性について継続的に且つ慎重にモニタリングを行っており、規制当局と密に連携し、最新情報を提供し、また、本疾患の発現機序や関与の可能性がある因子に関する科学データの収集

に努めており、更に、包括的な臨床データの収集や非臨床試験を実施している。国内での対応としては、今後も医薬情報担当者を通じ最新情報を医療関係者に提供し、医療機関から重要な情報の収集を継続して行う。NSF/NFD に関連する本剤（及びグループ会社が販売している全ガドリニウム含有 MRI 造影剤）の自発報告をこれまでと同様に今後も継続して分析する。特に、国内で本剤投与後に NSF/NFD が発現したとの報告を受けた場合には、その情報に基づき副作用症例報告を速やかに行うとともに、安全性情報の収集に使用している通常の詳細調査票に加え、本事象の検討や評価に必要な追加情報の入手を目的とした専用の調査票を別途準備し、適切に情報を収集するよう努める。なお、別途作成する調査票には患者の投与前の腎機能に関する情報、本剤を含めたガドリニウム造影剤の使用経験に関する情報、NSF/NFD の診断に至った経過並びに診断根拠等を盛り込むよう検討する。

機構は、カナダの規制当局が 2007 年 3 月 9 日に、腎障害患者へのガドリニウム造影剤使用後の NSF/NFD に関し、本剤が使用された可能性のある NSF/NFD の症例が 11 例あること、他のガドリニウム造影剤では用量相関を示す報告があること等を踏まえ、重篤な腎障害（ $GFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）のある患者には他の画像診断法を用いるべきであり、中等度の腎障害（ $GFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）のある患者ではなるべく最低用量を臨床的必要性がある場合にのみ用いるべきとの注意喚起を行っていることを確認した。NSF/NFD に関しては、海外の状況も含め、継続的な情報収集・検討が必要であり、今後とも適切に対応していく必要があると考えるが、申請者の対応について、現時点において妥当なものと判断した。

#### （４）製造販売後調査について

製造販売後調査に関し、専門委員から、重点的に調査すべき項目として、腎機能の指標となる血清クレアチニン、BUN 及び血清シスタチン C が示され、更に、NSF/NFD の発症に関して、経過や転帰についても詳細に把握できるようにすべきであるとの意見が出された。

機構は、上記の項目について情報を収集することが可能な製造販売後調査について検討するよう申請者に求め、申請者から、これらを踏まえた製造販売後調査（使用成績調査）の骨子（案）が提出された。

機構は、NSF/NFD について、その発現頻度が低いことから、使用成績調査の他、副作用症例報告等による情報収集が重要と考えるが、前述のように、海外情報の収集、副作用報告への対応等、申請者の対応は現時点において妥当なものと判断した。また、製造販売後の調査に関し、細部に関する検討は今後必要であるが、製造販売後調査の骨子（案）については、基本的に妥当なものと判断した。

#### （５）審査報告（１）の訂正

審査報告（１）を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

- |           |                                |                       |
|-----------|--------------------------------|-----------------------|
| 3 頁 30 行目 | 1.起原 <u>または</u> 発見の経緯          | 1.起原又は発見の経緯           |
| 3 頁 34 行目 | る <u>下記造影</u> ：脳・脊髄造影」を        | る脳・脊髄造影」を             |
| 9 頁 15 行目 | 60 歳以上の患者が 84. <u>1</u> %を占めた。 | 60 歳以上の患者が 84.2%を占めた。 |

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において報告されることが妥当であると判断した。

[ 効能・効果 ] 磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

脳・脊髄造影

躯幹部・四肢造影

[ 用法・用量 ] 通常、成人には本剤 0.2mL/kg を静脈内注射する。

腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg を静脈内注射する。

腹部から下肢までを連続して血管撮影する場合は、0.4mL/kg を静脈内注射する。