

## 審査報告書

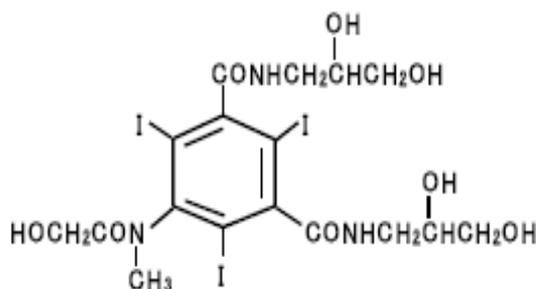
平成 20 年 4 月 8 日

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] ①イオメロン 350  
②イオメロン 350 シリンジ
- [一 般 名] イオメプロール
- [申 請 者] ブラック・エーザイ株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 3 月 28 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [剤型・含量] 1mL 中にイオメプロール 714.4mg (ヨード量として 350mg に相当する) を含有する注射剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、医療用医薬品 (7 の 2) 剤型追加に係わる医薬品
- [化学構造]



分子式 :  $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$

分子量 : 777.09

- [化 学 名] 日本名 : *N, N'*-ビス (2,3-ジヒドロキシプロピル) -5- [ (ヒドロキシアセチル)メチルアミノ ] -2,4,6-トリヨード-1,3-ベンゼンジカルボキサミド  
英 名 : diastereomeric mixture of *N, N'*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-5-[(hydroxyacetyl)methylamino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarboxamide

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成20年 4月 8日

[販売名] ①イオメロン350 ②イオメロン350 シリンジ  
[一般名] イオメプロール  
[申請者] ブラック・エーザイ株式会社  
[申請年月日] 平成19年3月28日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)

### [審査結果]

有効性について、第Ⅱ/Ⅲ相試験(以下、151試験)において、本剤の体重比用量(1.8mL/kg)では固定用量(100mL:既承認最高用量)に比較して有意に高い造影効果が示されたことから、高体重の患者に対する申請用量である体重比用量(1.8mL/kg)の有効性が示されたと考える。

安全性については、体重比用量(1.8mL/kg)でも固定用量(100mL:既承認最高用量)と同程度であり、適切な注意喚起のもとで使用されれば、大きな懸念事項はないものと考えられる。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で報告されることが妥当と判断した。

### 【効能・効果】

心臓血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影

### 【用法・用量】

コンピューター断層撮影における造影：40～100mL

肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には、体重に応じて1.8mL/kgを静脈内投与することができる(最大投与量は135mLとする)。

(下線部追加)

## 審査報告（1）

平成 19 年 12 月 21 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①イオメロン 350、②イオメロン 350 シリンジ
[一 般 名]	イオメプロール
[申 請 者]	ブラッコ・エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 28 日（医薬品製造販売承認申請）
[剤型・含量]	1mL 中にイオメプロール 714.4mg（ヨード量として 350mg に相当する）を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	心臓血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影、デジタル X 線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影
[申請時用法・用量]	撮影の種類：コンピューター断層撮影における造影 40～100mL* 投与するときは、適宜点滴静注等とする。 <u>*なお、肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には投与速度を調節して、体重に応じて1.8mL/kgを静脈内投与することができる。</u>

（下線部追加）

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

#### 1. 起原又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

イオメロン350及びイオメロン350シリンジは、イタリアのブラッコ社で開発された非イオン性ヨード造影剤であり、本邦では1994年にイオメロン350（バイアル製剤）が「心臓血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影（Computed Tomography、以下、CT）における造影、静脈性尿路撮影」の効能・効果で承認された。その後、医療現場における造影剤調製時の負担軽減、細菌汚染・異物混入の防止を目的にシリンジ製剤が開発され、1996年にはイオメロン350シリンジが上記のバイアル製剤と同様の効能・効果で承認された。

肝臓領域の造影CTとして、動脈優位相（腹部大動脈から肝内細動脈を描出）、門脈相（門脈、肝臓実質を描出）及び平衡相（肝臓実質、肝静脈を描出）を経時的に撮像するダイナミックCT撮像法（以下、肝臓ダイナミックCT）が用いられている。近年、X線検出器を多列化したマルチスライスCTの普及に伴い、肝臓ダイナミックCTでは肝臓すべての領域を1回の呼吸停止下で撮像することができ、短時間で高い造影効果を得ることが可能となった。さらに、肝臓ダイナミックCTにおける造影剤の至適投与方法に関する多くの研究が行われ、動脈優位相の良好な造影効果を得るには単位時間あたりのヨード投与量（投与速度）を0.90～1.75gI/

秒の範囲に設定する必要性があること、及び門脈相の良好な造影効果を得るには体重あたりのヨード投与量を520～600mgI/kgの範囲に設定する必要性があることが報告されている（Radiology227:883-9,2003、Eur Radiol 12 Suppl2:S5-10,2002、Radiology 224:757-63,2002、Radiology 218:763-7,2001、Radiology 216:718-23,2000、Abdom Imaging 24:473-80,1999、Radiology 195:353-7,1995）。しかしながら、イオメロン350の開発時の臨床試験では、最大投与速度として3.0mL/秒（1.05gI/秒）までしか評価されておらず、最大承認用量は100mLであることから、既承認の用法・用量では高体重の患者に対する肝臓ダイナミックCTにおいて十分な造影効果が得られない可能性がある。以上を踏まえ、肝臓ダイナミックCTにおいて十分な造影効果を得るための体重比用量の開発を行うにあたり、既承認のイオメロン製剤（イオメロン300、350、400）のうち、CTにおける造影の効能・効果を有し、比較的低浸透圧及び低粘度で総投与量の増加及び急速投与に対応可能なイオメロン350が検討製剤として選択された。イオメロン350について、上記報告に対応する投与量及び投与速度における有効性及び安全性を検討する国内臨床試験2試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験）が実施され、今般、イオメロン350及びイオメロン350シリンジを対象とした用法・用量の一部変更並びにイオメロン350シリンジの高容量製剤（135mL）の剤形追加に係る一部変更承認申請がなされた。

イオメロン350は、平成19年12月現在41ヵ国で承認され、プレフィルドシリンジ製剤は、国内でのみ承認、販売されている。

## 2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、既承認製剤であるイオメロン 350 シリンジ（表示容量 50、75 及び 100mL）と同一の成分及び分量比であるイオメロン 350 シリンジ（表示容量 135mL）を追加する一部変更承認申請がなされている。

原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法等について、本剤の品質には影響しない二次包装の変更、第十五改正日本薬局方に対応する記載整備等がなされた以外は以前の一変承認時（2002年3月）の内容と変更はない。

新たに剤型追加されたイオメロン 350 シリンジ（表示容量 135mL）の安定性については、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成3年2月15日付 薬審第43号）に基づき、市販予定の包装（ポリオレフィン系樹脂シリンジ（UV カットラベル貼付）/紙箱）による加速試験（40℃/75%RH、6ヵ月間）が実施された。評価項目として性状（外観）、確認試験（加熱分解及び薄層クロマトグラフィー）、pH、純度試験（ヨウ素及び無機ヨウ素）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量並びに水分損失が設定された。加速試験の結果、すべての測定項目について経時的な変化は認められなかったことから、イオメロン 350 シリンジ（表示容量 135mL）の貯法及び有効期間は、既承認製剤の表示容量（50、75 及び 100mL）と同様に室温保存で3年間とした。

### <審査の概略>

以前の承認申請時にイオメロン 350 及びイオメロン 350 シリンジの品質に関する審査は終了しており、機構は、本申請においては、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、安定性等に関して本剤の品質に影響を及ぼす変更がないことから、以前の承認申請時の審査の

結果に変更はないものと判断した。また、イオメロン 350 シリンジ（表示容量 135mL）の貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

該当する新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

該当する新たな試験成績は提出されていない。

#### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請にあたり有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。以下に主な試験成績について記述する。

#### (1) 第Ⅱ相試験

##### 1) 至適投与速度設定試験（試験番号 141 試験、添付資料 5.3.5.1-1、<20 年 月 日～20 年 月 日>）

肝臓に病変（腫瘍性病変、血管性病変、炎症性病変）を有する患者に対するイオメロン 350 及びイオメロン 350 シリンジ（以下、本剤）の肝臓ダイナミック CT における至適投与速度を設定することを目的として、多施設共同無作為化非盲検試験（目標症例数：各群 6 例、計 60 例）が国内 5 施設で実施された。

本試験は、本剤投与時間を 30 秒に固定し、投与速度及び投与量を変化させる試験系Ⅰと、総投与量を 100mL に固定して投与速度を変化させる試験系Ⅱの 2 通りの方法で実施された。

文書同意を得た 68 例のうち、投与前観察期間に適格性等が判定された登録症例は 65 例（表 1 参照）であった。なお、本試験では、被験者の体重（65kg 未満と 65kg 以上）と施設を因子とした動的割付けが行われた。登録症例のうち「治験薬投与前に同意を撤回した」1 例（B 群）を除く 64 例が安全性解析対象集団とされ、さらに「自動注入機エラーのため、総投与量約 50mL での投与となった」1 例（H 群）及び「治験薬投与中、被験者の皮下内部への治験薬液漏れ」1 例（H 群）を除いた 62 例が有効性解析対象集団とされた。以下に各群（試験系Ⅰは A から E 群の 5 群、試験系Ⅱは F から J 群の 5 群）の用法・用量及び登録症例数を示す。

表 1 141 試験における投与群

【試験系Ⅰ】 (投与時間を 30 秒に固定)	A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
注入速度 (mL/秒)	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
総投与量 (mL)	90	105	120	135	150
登録症例数 (例)	6	7	7	6	7
【試験系Ⅱ】 (総投与量を 100mL に固定)	F 群	G 群	H 群	I 群	J 群
注入速度 (mL/秒)	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0
総投与量 (mL)	100	100	100	100	100
登録症例数 (例)	7	6	7	6	6

肝臓ダイナミック CT 検査では、治験実施医療機関で使用している高速らせん CT（原則としてマルチスライス CT）の各機種に合わせて治験依頼者が定めた設定条件に従って、CT 機器の設定が行なわれた。撮像は、automatic start 法により、動脈優位相では注入時間に応じて腹部単純 CT の腹部動脈の CT 値 (HU) に対して 100HU 上昇した時点から、10~20 秒後に開始された。また、門脈相については、治験薬投与開始 70 秒後から撮像が開始された。ただし、CT の機種により治験薬投与開始 70 秒後から撮像を開始できない場合には、治験薬投与開始 60~80 秒後に撮像することとされた。

有効性の主要評価項目は、動脈優位相の造影効果とされ、「不良 (-)」、「やや良好 (+)」、「良好 (++)」、「極めて良好 (+++)」の 4 段階で評価された。副次評価項目は、造影効果 (CT 値変化量 [本剤投与後の CT 値 (HU) - 投与前の CT 値 (HU)]) 及び門脈相の造影効果 (判定方法は動脈優位相の造影効果と同様の 4 段階評価) とされた。

造影効果は、3 名の CT 読影判定委員による読影判定委員会において、盲検化された CT 画像の読影により評価された。なお、被験者の臨床情報は提供されず、CT 画像フィルムのみで判定が実施された。すべての読影判定委員の判定が一致しなかった画像については 3 名の委員の合議により判定された。

主要評価項目である動脈優位相の造影効果における動脈優位相有効率（「極めて良好 (+++)」及び「良好 (++)」と判定された被験者の割合）は、G 群 83.3%、その他すべての群で 100% であり、試験系 I、試験系 II のいずれの投与群においても投与速度の変化 (3.0、3.5、4.0、4.5 及び 5.0mL/秒) による差は認められなかった。判定別では、「極めて良好」と判定された被験者の割合は 14.3~66.7% であったが、投与速度との関係は認められなかった。

副次評価項目のうち、動脈優位相における肝動脈の CT 値変化量 (HU) 及び門脈相における肝臓内の門脈の CT 値変化量 (HU) は表 2 の通りであった。また、門脈相の造影効果における門脈相有効率（「極めて良好 (+++)」及び「良好 (++)」と判定された被験者の割合）は、F 群 85.7%、I 群 83.3%、J 群 83.3% で、その他すべての群で 100% であった。

表 2 動脈優位相における肝動脈の CT 値変化量及び門脈相における肝臓内の門脈の CT 値変化量

【試験系 I】	A 群	B 群	C 群	D 群	E 群
動脈優位相の CT 値変化量 (HU)	202.0±29.8	224.5±21.1	234.1±24.9	266.3±45.0	272.4±40.8
門脈相の CT 値変化量 (HU)	114.8±5.6	136.3±8.0	142.7±14.6	148.2±10.6	178.9±12.0
【試験系 II】	F 群	G 群	H 群	I 群	J 群
動脈優位相の CT 値変化量 (HU)	237.4±28.3	188.5±23.8	245.6±27.2	278.6±32.4	258.7±45.6
門脈相の CT 値変化量 (HU)	133.3±11.2	121.0±5.7	123.0±9.4	108.8±7.0	111.3±10.6

変化量 (HU) : 平均値±標準誤差

安全性の主要評価項目は、熱感、血管性疼痛に特定した有害事象及び副作用とされ、副次評価項目は、熱感、血管性疼痛を除く有害事象及び副作用とされた。

安全性解析対象集団 64 例における熱感の発現率は、試験系 I で 93.8% (30/32 例)、試験系 II で 96.9% (31/32 例) であり、また、血管性疼痛の発現率は、それぞれ 3.1% (1/32 例)、

3.1% (1/32 例) であった。熱感及び血管性疼痛はすべて治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）に集計された。熱感の発現率は、投与群別では、試験系 I において、A 群 83.3% (5/6 例)、B 群 100.0% (6/6 例)、C 群 85.7% (6/7 例)、D 群 100.0% (6/6 例) 及び E 群 100.0% (7/7 例) であり、また、試験系 II においては、F 群 100.0% (7/7 例)、G 群 100.0% (6/6 例)、H 群 85.7% (6/7 例)、I 群 100.0% (6/6 例) 及び J 群 100.0% (6/6 例) であった。熱感の程度は、大多数が軽度で、中等度と判定されたのは、B 群 1 例、E 群 1 例及び G 群 1 例であり、発現したすべての熱感は無処置にて発現から約 30 分以内に回復した。なお、高度と判定された症例はなかった。血管性疼痛は、D 群 1 例 16.7% (1/6 例) 及び F 群 1 例 14.3% (1/7 例) に認められたが、2 例とも軽度で、無処置にて発現から約 30 分以内に回復した。

副次評価項目である熱感、血管性疼痛を除く有害事象発現率は、試験系 I で 43.8% (14/32 例)、試験系 II で 40.6% (13/32 例) であり、副作用の発現率は、試験系 I で 34.4% (11/32 例)、試験系 II で 28.1% (9/32 例) であった。発現率の高い事象は、白血球数減少 9.4% (6/64 例)、血中カリウム増加 7.8% (5/64 例)、上気道の炎症 4.7% (3/64 例)、そう痒症 4.7% (3/64 例)、鼻咽頭炎 3.1% (2/64 例)、頭痛 3.1% (2/64 例) 及び発疹 3.1% (2/64 例) であった。

本試験において、試験系及び投与群間での有害事象発現率に差はなく、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

## (2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験

### 1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号 151 試験、添付資料 5.3.5.1-2、<20 年 月 日～20 年 月 日>）

肝臓に腫瘍性病変を有する患者を対象に、肝臓ダイナミック CT における腫瘍性病変の造影効果を主要評価項目とし、承認用量上限である固定用量 100mL に対する体重比用量 1.8mL/kg の優越性を検証することを目的に、本剤の体重比用量（2 用量）と固定用量の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化非盲検試験（目標症例数：1 群 64 例、計 192 例）が国内 15 施設で実施された。

本試験では、固定用量 100mL、体重比用量 1.5mL/kg (525mgI/kg) 及び体重比用量 1.8mL/kg (630mgI/kg) の 3 群が設定され、1.8mL/kg で投与量が 100mL を上回る体重 55.6kg 以上、シリンジ容量による最大投与量 190mL に対応する体重 105kg 未満の被験者が対象とされた。いずれの群も本剤の投与時間は 30 秒に設定されたが、総投与量が 151mL 以上の場合（1.5mL/kg 群で体重 100.4kg 以上、1.8mL/kg 群で体重 83.7kg 以上）は、投与速度を 5.0mL/秒に固定して投与時間が延長された。なお、実際に、投与速度を 5.0mL/秒とし、投与に 30 秒以上を要した症例は 1.5mL/kg 群 1 例及び 1.8mL/kg 群 3 例であり、本剤の総投与量の範囲は、84～180mL であった。また、肝臓ダイナミック CT 検査における撮像は、動脈優位相では automatic start 法により治験薬投与前の CT 値 (HU) に対して 100HU 上昇した時点から原則として 20 秒後から、門脈相については原則として治験薬投与開始 70 秒後から、平衡相については原則として 150～180 秒後から開始された。

文書同意を得た 187 例のうち、投与前観察期間に適格性等が判定された登録症例は 180 例（100mL 群：58 例、1.5mL/kg 群：61 例、1.8mL/kg 群 61 例）であった。なお、本試験では、被験者の体重（67.0kg 未満と 67.0kg 以上）と施設を因子とした動的割付けが行われた。登録症例のうち治験薬が投与されなかった 7 例（選択基準違反：2 例、除外基準抵触：3 例、治験

参加継続拒否：2例）を除く173例（100mL群：58例、1.5mL/kg群：57例、1.8mL/kg群：58例）が、Full Analysis Set（以下、FAS）及び安全性解析対象集団とされた。FASのうち用法・用量に逸脱のあった2例（1.5mL/kg群1例及び1.8mL/kg群1例）を除く171例がPer Protocol Set（以下、PPS）とされた。なお、有効性に関する主要な解析対象集団はFASとされた。

有効性の主要評価項目は、腹部単純CTと肝臓ダイナミックCTの動脈優位相、門脈相及び平衡相における腫瘍病変の画像から総合的に評価される腫瘍性病変の造影効果（「不良（0）」、「やや良好（1）」、「良好（2）」、「極めて良好（3）」の4段階評価）とされ、副次評価項目は造影効果（CT値変化量（HU）：門脈相（門脈、肝実質の左葉及び右葉の門脈）、動脈優位相（肝動脈））とされた。

造影効果は、3名のCT読影判定委員による読影判定委員会において、盲検化されたCT画像の読影により評価された。なお、被験者の臨床情報は提供されず、CT画像フィルムのみで判定が実施された。すべての読影判定委員の判定が一致しなかった画像については3名の委員の合議による判定がなされた。

有効性の主要評価項目とされた腫瘍性病変の造影効果は表3の通りであった。主解析である100mL群と1.8mL/kg群の対比較において、群間に有意差がみられた（ $p=0.010$ ；2標本Wilcoxon検定、以下同様）。また、副次解析である1.5mL/kg群と1.8mL/kg群の対比較においても、群間で有意差がみられた（ $p=0.001$ ）。1.8mL/kg群において、「極めて良好（3）」と判定された症例の割合は、他の2群に比較して高く、100mL群と1.5mL/kg群では100mL群の方がやや高い値を示した。また、良好以上（「良好（2）」又は「極めて良好（3）」）と判定された症例の割合は、3群間でほぼ同様であった。なお、3名の各CT読影判定委員の評価においても、主要評価項目における100mL群と1.8mL/kg群の対比較ではそれぞれ有意差が認められた。また、3名の各CT読影判定委員の判定において「極めて良好（3）」と判定された症例の割合は、100mL群29.3～60.3%（58例中17～35例）、1.5mL/kg群29.8～56.1%（57例中17～32例）及び1.8mL/kg群51.7～79.3%（58例中30～46例）であった。

表3 合議により統一された腫瘍性病変の造影効果（FAS）

評価	極めて良好 (3)	良好 (2)	やや良好 (1)	不良 (0)	合計	100mL群と 1.8mL/kg群 との対比較 <sup>a)</sup>	1.5mL/kg群と 1.8mL/kg群と の対比較 <sup>a)</sup>	良好以上 <sup>b)</sup>	良好以上の 割合の95% 信頼区間(%)
100mL群	37 (63.8)	20 (34.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	58 (100.0)	$p=0.010$	$p=0.001$	57 (98.3)	90.8～100.0
1.5mL/kg群	33 (57.9)	24 (42.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (100.0)			57 (100.0)	93.7～100.0
1.8mL/kg群	49 (84.5)	9 (15.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (100.0)			58 (100.0)	93.8～100.0

評価に対する数値は例数（%）を示す。

a) 2標本Wilcoxon検定

b) 良好以上（2及び3）の例数及び解析対象例数に対する割合（%）

体重66.7kg以上の部分集団（1.5mL/kg群において投与量が100mLを超える集団）における腫瘍性病変の造影効果を投与群別に検討した結果、「極めて良好（3）」と判定された症例の割合は、100mL群51.9%（14/27例）、1.5mL/kg群52.0%（13/52例）及び1.8mL/kg群88.9%（24/27例）であり、1.8mL/kg群における割合が他の2群と比較して高かった。同様に、3

名の各CT読影判定委員の判定において、「極めて良好(3)」と判定された症例の割合は、100mL群 11.1～48.1% (27例中 3～13例)、1.5mL/kg群 20.0～48.0% (25例中 5～12例)及び1.8mL/kg群 55.6～81.5% (27例中 15～22例)であり、1.8mL/kg群における造影効果が他の2群より高かった。

副次評価項目のうち、動脈優位相における肝動脈のCT値変化量及び門脈相における肝臓内の門脈のCT値変化量〔本剤投与後のCT値(HU)－投与前のCT値(HU)〕は表4の通りであった。

表4 動脈優位相における肝動脈のCT値変化量及び門脈相における肝臓内の門脈のCT値変化量

投与群	100mL群	1.5mL/kg群	1.8mL/kg群
動脈優位相のCT値変化量(HU)	150.29±6.99	154.72±7.18	180.28±7.91
門脈相のCT値変化量(HU)	112.16±4.43	113.45±3.51	132.27±3.89

CT機器の機種間で補正した値を使用 変化量(HU)：平均値±標準誤差

安全性に関して、熱感の発現率、血管性疼痛の発現率及び熱感、血管性疼痛を除く有害事象発現率は表5の通りであり、100mL群と各投与群間との対比較で有意差は認められなかった。

表5 投与群ごとの有害事象発現割合(%)

投与群	100mL群	1.5mL/kg群	1.8mL/kg群	全体
熱感の発現率	74.1% (43/58例)	75.4% (43/57例)	79.3% (46/58例)	76.3% (132/173例)
血管性疼痛の発現率	0% (0/58例)	1.8% (1/57例)	3.4% (2/58例)	1.7% (3/173例)
熱感、血管性疼痛を除く発現率	29.3% (17/58例)	28.1% (16/57例)	24.1% (14/58例)	27.2% (47/173例)

熱感、血管性疼痛を除く有害事象で発現頻度が高い事象は、血中ビリルビン増加 5.8% (10/173例)、白血球数減少 4.0% (7/173例)、血圧上昇 1.7% (3/173例)及び鼻咽頭炎、紅斑、倦怠感、ALT増加、心拍数減少が各 1.2% (2/173例)であった。血中ビリルビン増加の有害事象発現率は、100mL群 3.4% (2/58例)、1.5mL/kg群 5.3% (3/57例)及び1.8mL/kg群 8.6% (5/58例)であり、1.5mL/kg群の1例を除き治験薬との因果関係は否定された。また、白血球数減少は、100mL群 5.2% (3/58例)及び1.8mL/kg群 6.9% (4/58例)であり、100mL群の2例を除き治験薬との因果関係は否定された。血圧上昇は、100mL群 1.7% (1/58例)及び1.5mL/kg群 3.5% (2/57例)であり、いずれも副作用と判断された。本試験で死亡例は認めなかった。その他の重篤な有害事象が100mL群で1例1件(肝の悪性新生物)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の用量追加による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。体重比用量(1.8mL/kg)を高体重患者に適用することにより、①投与方法の利便性及び②診断能の向上の2点が期待される。

## ①投与方法の利便性

肝臓ダイナミック CT において十分な腫瘍性病変の造影効果を得るためには、患者の体重の増加とともに造影剤の総投与量を増加する必要があり、近年、医療現場ではマルチスライス CT が導入され、造影剤を急速投与する方法（患者に必要な総投与量を約 30 秒間で投与する方法）が普及している。これらの方法では、高体重の患者における造影剤の総投与量は 100mL 以上となり、3.0mL/秒以上の急速投与が必要となるが、この急速投与法の有効性及び安全性に関して科学的に検証したデータはほとんど無く、医療現場では文献に基づいて投与速度及び総投与量（体重比用量）を算出し、造影剤の濃度及び投与方法を設定している。第 II/III 相試験（以下、151 試験）の結果から、本剤の体重比用量 1.8mL/kg（630mg/kg）は、固定用量 100mL よりも造影効果に優れ、安全性においても問題がないことが確認できた。この結果により、高体重の患者における肝臓ダイナミック CT（マルチスライス CT を使用）に対応した投与方法を設定することが可能である。

## ② 診断能の向上

151 試験において、腫瘍性病変の造影効果を体重ごとの部分集団で検討した結果、体重 60.0kg 以上では、「極めて良好」と判定された被験者の割合は、100mL 群と比較し、1.8mL/kg 群で高く、体重が重い部分集団の方がその差が大きいことが確認された。この結果は、現行の承認用量の上限を 100mL とした投与と比較し、体重比用量（1.8mL/mg）は高体重患者において良好な画像が得られる用法であることを示唆している。

機構は、類薬において得られている承認内容と比較して、本剤の特徴について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の特徴を① 投与時間、② 総ヨード投与量及び③ 粘度及び浸透圧の 3 点について類薬と比較し説明する。

### ① 投与時間

第 II 相試験（以下、141 試験）の結果は、本剤の投与速度は 5.0mL/秒までを上限とすることが可能であることを示しており、例えば、本剤を類薬のイオパミロン注 300 の最大投与量と同量の 45gI を投与する場合には、25.7 秒で投与できる。一方、イオパミロン注 300 は投与速度の上限が 4.0mL/秒とされており、同じ 45gI を投与するのに 37.5 秒を要する。CT 機器の進歩により、造影剤の投与時間及び撮像時間が短縮していることを踏まえると、今回申請した用法・用量により、肝臓ダイナミック CT における動脈優位相、門脈相の CT 値のピーク（最大造影効果）に達する時間が短縮し、検査時間が短縮することによる患者への負担の軽減化、並びに CT 機器の進歩に即していると考ええる。

### ② 総ヨード投与量

イオパミロン注 300 やオムニパーク 300 の最大承認用量は 150mL であることから、これらの類薬は総ヨード量 45gI までの投与が可能である。一方、本剤は、151 試験の結果より、少なくとも類薬と同程度以上の総ヨード量の投与が可能となると考える（「(3) 3) 1.8mL/kg 体重比用量の最大投与量について」の項参照）。

### ③ 粘度及び浸透圧

本剤の粘度及び浸透圧（7.5mPa・s及び 0.62 Osmol/kg/H<sub>2</sub>O、37°C）は、類薬の高濃度製剤であるオムニパーク 350（10.7mPa・s及び 0.83 Osmol/kg/H<sub>2</sub>O）やイオパミロン注 370（9.4mPa・s及び 0.80 Osmol/kg/H<sub>2</sub>O）よりも低値である（Eur J Radiol 18 Suppl 1:S1-12,1994）。ヨード造影

剤の投与速度を速くした際に、造影剤の浸透圧の影響で、熱感、血管性疼痛の発現頻度は高くなることが予想されており（日獨医報 48(3):447-51,2003）、造影剤を急速又は大量に投与する際には、造影剤の粘度が高いと注入圧の増加をもたらす、血管外への漏出、刺入点やコネクタ部分の外れ等が懸念されている（日獨医報 42(1):83-8,1997）。本剤と類薬について、浸透圧及び粘度に起因する安全性を詳細に比較検討した報告はないが、上記の観点からは、本剤では副作用の発現は低いと考えられる。このように、本剤は、類薬と比較しても有用性の高い薬剤であると考えられる。

機構は、本剤の用量追加による臨床的位置付けについて、以下のように判断している。本剤の用量追加により、既存の類薬に比してより短時間で高用量の投与が可能となれば、CT機器の進歩に対応した投与法の設定による造影能の向上や注入時間の短縮による患者負担軽減等が利点になると考えられる。しかし、浸透圧及び粘度と安全性の関係については、類薬との比較試験が実施されておらず、文献からの推測の域を出ないことから、類薬と比較して本剤の浸透圧及び粘度が低いことを以て安全性を主張することは困難である。本剤と類薬の有効性及び安全性を直接比較した成績はないものの、高体重患者を対象とした151試験において、本剤の体重比用量（1.8mL/kg）の造影効果は、既承認時の最高用量（100mL）に比し優れるとの成績が得られており、高体重の患者にマルチスライスCTによるダイナミックCT撮像を行う場合には、申請用量である体重比用量（1.8mL/kg）を適用する臨床的意義はある。

## （2） 有効性について

機構は、141試験と151試験は、それぞれ試験の目的、対象患者及び主要評価項目が異なっていることから、各試験成績から導かれる有効性を明確に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝臓は、他の実質臓器と異なり、肝動脈と門脈の二重の血液支配を受けており、血管増生度の高い肝細胞癌や原発性腫瘍では肝動脈血流が優位で、転移性肝癌では門脈相の造影で主に診断される。肝臓ダイナミックCTは、短時間にヨード濃度を高めることにより動脈優位相の描出能を向上させ、また、ヨード投与量を多くすることで門脈相と平衡相の描出能を向上させることができる。そのために肝臓ダイナミックCTでは、動脈優位相の良好な造影効果を得るために単位時間あたりのヨード投与量を0.90～1.75gI/秒に設定する必要があるとの報告（Radiology 227:883-9,2003、Eur Radiol 12 Suppl2:S5-10,2002、Radiology 224:757-63,2002、Radiology 218:763-7,2001、Abdom Imaging 24:473-80,1999、Radiology 195:353-7,1995）があり、これらの報告に基づくと本剤（ヨード濃度350mgI/mL）を使用した場合には、投与速度を2.6～5.0mL/秒に設定して投与する必要がある。なお、本剤開発時の臨床試験では、2.0～3.0mL/秒までしか評価されていなかったため、141試験を本剤3.0mL/秒以上の急速投与時の安全性及び有効性を探索的に検討する試験として実施した。141試験では、単位時間あたりのヨード投与量により影響を受ける動脈優位相の造影効果を主要評価項目に設定したため、肝臓に病変（腫瘍性病変、血管性病変、炎症性病変）を有する患者を対象とし、対象疾患は特定しなかった。一方、151試験は、141試験で急速投与時の有効性が確認されたことより、実際の医療現場で検査対象の中心となる肝臓に腫瘍性病変のある患者及び病変が疑われる患者を対象に、本剤の体重比用量の固定用量に対する有効性を検証する試験として実施した。したがって、本試験の有効性の主要評価項目は、診断上の有用性が高い肝臓の腫瘍性病変の造影効果とし、動脈優位相、門脈相及び平衡相の全ての画像を用いた総合評価とした。

機構は、探索的試験として実施された 141 試験において、5.0mL/秒までの急速投与における動脈優位相の造影効果が示され、急速投与及び最大投与量の増量に対する検証試験として実施された 151 試験において、本剤の体重比用量（1.8mL/kg）は固定用量（100mL：既承認時の最高用量）に比して主要評価項目である腫瘍性病変の造影効果が優れていることが示されたものと判断し、各試験の有効性を説明した申請者の回答を了承した。

### (3) 用法・用量について

#### 1) 動脈優位相に対する投与速度について

機構は、動脈優位相の造影効果に及ぼす本剤の投与速度の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。141 試験では、試験系 I において動脈優位相における肝動脈の CT 値変化量は、投与速度及び総投与量の増加とともに増加する傾向がみられたが、有効性の主要評価項目とした動脈優位相の造影効果については、有効率に差はみられず、試験系 II においても投与速度と CT 値変化量に相関はみられなかった。151 試験においても、肝動脈の CT 値変化量は、投与速度によって差は認めなかったが、いずれも高い造影効果が示されており、本剤の推奨投与速度は総投与量に関係なく、3.0～5.0mL であると考え。また、135mL を最大投与量とするとき、30 秒間で投与するとすれば、4.5mL/秒となるが、初期の肝細胞癌の診断時のように、投与速度を速めることで肝動脈の細血管を鮮明に造影できることから、投与速度 5.0mL/秒の投与も必要と考える。

機構は、141 試験の成績からは、投与速度と動脈優位相における造影効果の関係は明確には示されていないものの、副次評価項目である肝動脈優位相における肝動脈 CT 値変化量では、投与速度に依存した CT 値変化量の増大が認められていることから、高濃度製剤を急速投与することにより、動脈優位相における造影能の向上は期待できると考えます。また、5.0mL/秒の最大投与速度においても、安全性に大きな問題は認められていないこと、臨床現場では測定機器の進歩等により投与速度の高速化が求められており、必要な投与量を約 30 秒間で投与する投与方法が用いられていることから、推奨投与速度を 3.0～5.0mL/秒とするという申請者の回答を了承した。

#### 2) 門脈相に対する投与量について

機構は、門脈相の良好な造影効果を得るための体重換算比のヨード投与用量範囲として 520～600mgI/kg が必要と判断した根拠について、また、141 試験及び 151 試験で設定した用量では、目標値上限である 600mgI/kg を上回る 1.8mL/kg (630mgI/kg) を設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腹部（肝臓）ダイナミック CT において、体重換算したヨード投与量について検討された 3 報（①Radiology 218:763-7,2001、②Radiology 216:718-23,2000、③Radiology 224:757-63,2002）の報告がある。②の Yamashita らの報告では、肝動脈の CT 値を 450mgI/kg、600mgI/kg、750mgI/kg 及び 100mL 固定用量で比較した結果、450mgI/kg と比較し、他の投与方法では有意に優れた造影効果が認められ、600mgI/kg と 750mgI/kg 間では有意差は認められなかったこと、一方、肝実質及び門脈相の CT 値については 750mgI/kg で、他の投与方法と比較し、有意に優れた造影効果が認められたこと、また、CT 画像による肝実質の視覚的評価については、5 段階評価（Excellent、Good、Fair、Poor、

Unacceptable) の Good 以上の割合が、450mgI/kg 群 64% (36/56 例)、600mgI/kg 群 85% (46/54 例) 及び 750mgI/kg 群 94% (51/54 例) で、600mgI/kg 群と 750mgI/kg 群で高い値を示したことが報告された。他の 2 報では、体重比用量 520mgI/kg 又は 600mgI/kg で肝臓病変の描出又は肝細胞癌の検出を検討し、それぞれ良好な造影効果が認められたとしている。これらの報告に加え、肝実質の造影に必要な CT 値 (50HU) に達するためには、総投与量 520mgI/kg が必要という報告 (Radiology 195:353-7,1995) もあり、門脈相に対する投与量を 520~600mgI/kg と設定した。

一方で、141 試験及び 151 試験で設定した用量である 1.8mL/kg は 630mgI/kg となるが、前述の Yamashita らの報告 (Radiology 216:718-23,2000) では、動脈優位相における肝動脈の CT 値及び視覚的評価は 600mgI/kg 群と 750mgI/kg 群でほぼ同様の効果が得られたものの、肝実質及び門脈の造影効果は CT 値及び視覚的評価とともに、600mgI/kg 群と比較し 750mgI/kg 群で良好な成績が得られており、診断に十分な情報を得るためには 600mgI/kg に満たない 1.7mL/kg (595mgI/kg) を選択するより、1.8mL/kg (630mgI/kg) を体重比用量として設定する方が好ましいと判断した。

機構は、151 試験では門脈相における造影効果の視覚的評価が評価項目として設定されておらず、体重比用量による投与量の増加が門脈相の診断能に及ぼす影響について検討されていないものの、主要評価項目である「腫瘍性病変の造影効果」は動脈優位相、門脈相及び平衡相における腫瘍病変の画像から総合的に評価された項目であり、100mL に比べ 1.8mL/kg で腫瘍性病変について良好な造影効果が示されている。また、門脈相 CT 値変化量について、141 試験において、投与速度及び総投与量の増加とともに高値を示しており、151 試験では既承認時の最高用量である 100mL に比べ 1.8mL/kg で高値が認められている。これらの成績を踏まえると、投与速度を 3.0~5.0mL/秒に高め、体重比用量 1.8mL/kg を適用し投与量を増やすことにより、造影能を高め、良好な画像診断結果が得られるという申請者の回答は概ね妥当と考えるが、1.8mL/kg を選択した妥当性については、専門協議における議論を踏まえて判断したい。

### 3) 1.8mL/kg 体重比用量の最大投与量について

機構は、臨床現場において本剤の投与が想定される体重範囲を踏まえて、1.8mL/kg の体重比用量の最大投与量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。類薬であるイオパミロン注 300 及びオムニパーク 300 の肝臓の造影 CT における最大承認用量 150mL (45gI) を投与する場合、肝臓のダイナミック CT において十分な診断を行うために必要と考えられる体重比用量 600~630mgI/kg の範囲に含まれるのは、体重 71.4~75.0kg の患者となる。本剤の最大投与量を 135mL (47.25gI) とした場合、体重比用量 600~630mgI/kg の範囲に含まれるのは、体重 75.0~78.8kg の患者までとなり、少なくとも類薬と同程度以上の体重の患者に対応が可能となる。また、151 試験における体重 75.0kg 未満の患者が占める割合は全体の 84.4% (146/173 例) であり、イオメロン市販後使用成績調査 (1994 年 6 月 1 日~1997 年 6 月 30 日) の腹部 CT における体重 75.0kg 未満の患者の割合はイオメロン 300 及びイオメロン 350 でそれぞれ 93.1% (543/583 例)、88.6% (117/132 例) であったことから、1.8mL/kg の体重比用量において 135mL 以上が投与されるケース (体重 75.0kg 以上の患者) は限られると予測される。体重 75.0kg を超える患者に対する本剤の有効性については、135mL を投与量上限とすることで 1.8mL/kg の体重比用

量で投与した場合と比較して「極めて良好」の割合が低くなる可能性が考えられるものの、151 試験における体重 75.0kg 以上の部分集団での造影効果について、100mL 群において「極めて良好」の割合は 38.5% (5/13 例) であったのに比べて、100mL 超が投与された患者における割合は 57.1% (8/14) と高かったこと、及び 135mL は、体重 90.0kg までの患者においては、151 試験での造影効果がいずれも「良好」以上であった 1.5mL/kg の体重比用量を超える用量に該当することから、少なくとも既存の承認用量の 100mL に比べて造影効果は良好である可能性が高いと考えられる。その一方で、安全性に関しては、1.8mL/kg 投与群で 135mL を超えて投与された症例 (8/58 例) において認められた有害事象は、熱感が 7 例 (投与量 136、137、155、176、180mL 各 1 例及び 143mL 2 例)、血中ビリルビン増加が 1 例 (投与量 150mL)、白血球数減少 1 例 (投与量 136mL) であり特に問題は認められなかった。しかしながら、1.8mL/kg 投与群で 135mL を超える本剤投与症例は 8 例と限られており、100mL を超える本剤投与量の安全性に関する成績が 141 及び 151 試験以外からは得られていないことを考慮すると、135mL を超える本剤投与の安全性を担保する成績は必ずしも十分とはいえない可能性も考えられた。以上を踏まえ、本剤の肝臓ダイナミック CT 断層撮影における投与量の上限を 135mL に設定するのが妥当であると考えられる。

機構は、135mL を超えて投与された場合の安全性及び最大投与量を 135mL とした場合の 75.0kg 超の高体重患者に対する有効性は十分に検討されていないと考えられるものの、類薬の最大投与量、臨床現場における患者集団の体重分布及び 75.0kg 超の高体重患者におけるリスク・ベネフィットバランスを考慮し、本剤の最大投与量を 135mL とした申請者の主張は概ね妥当と考えるが、これらの最大投与量の設定に係る検討については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 4) 低体重の患者に対する投与量について、1.8mL/kg と既存の投与量 (40~100mL) との関係について

機構は、低体重の患者に対する用法・用量の設定根拠とその妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。151 試験では体重 55.6kg 以上の患者を対象として実施しており、55.6kg 未満の患者に対する投与速度及び体重比用量の有効性及び安全性については検討していない。また、55.6kg 未満の低体重患者に対し今回の 1.8mL/kg の体重比用量による投与量を適用すると、ほとんどの場合、既承認の用量である 40~100mL の範囲に含まれる。さらに、体重の表記 (55.6kg) を 0.1kg 単位とすることは、診療上の判断基準として覚えにくいことから確認が煩雑となる懸念があり、本剤の適正使用の観点から好ましくないと考えられたため、「56kg 以上」と表記することが妥当と考えた。なお、以上の観点及び最大投与量を 135mL とすることより、添付文書 (案) の記載を以下のように変更したい。

##### 【申請用法・用量】

コンピューター断層撮影における造影：40~100mL\*

\*なお、肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には投与速度を調節して、体重に応じて 1.8mL/kg を静脈内投与することができる。

【変更後】 (下線部は変更箇所を示す)

コンピューター断層撮影における造影：40～100mL\*

\*肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には投与速度を調節して、40～100mLを静脈投与する。なお、体重 56kg以上の患者では1.8mL/kgを静脈内投与することができる（最大投与量は135mLとする）。

機構は、低体重に対する投与量については既存の用法・用量内であるため特段の問題はないと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 安全性について

##### 1) 腎障害患者について

機構は、腎障害患者に本剤を投与した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎障害患者については、141 試験において、「軽度腎障害」の症例は E 群 1 例及び I 群 1 例の 2 例、「中等度腎障害」の症例は A 群 1 例及び J 群 1 例の 2 例であった。これらの 4 例のうち、有害事象は 3 例に 5 件（上気道の炎症、白血球数の減少、血中カリウム増加、倦怠感及び頭痛、各 1 件）発現したが、5 件はそれぞれ単一症例での発現であり、腎機能障害の重症度との明らかな関連性は認めなかった。なお、I 群の 1 例にみられた「血中カリウム増加」は、腎機能に関する臨床検査値の異常変動に該当する事象であるが、腎機能障害を有する他の 3 例では、腎機能に関する臨床検査値の異常変動はみられなかった。151 試験では、腎機能が「正常」、「軽度腎障害」、「中等度腎障害」及び「高度腎障害」の症例における有害事象は表 6 の通りであり、腎障害の重症度と有害事象発現率との関連性について、特段の傾向は見られていないものとする。

表 6 151 試験における腎障害の重症度別有害事象

	正常	軽度腎障害	中等度腎障害	高度腎障害
100mL 群	27.1% (13/48 例)	50.0% (2/4 例)	20.0% (1/5 例)	100.0% (1/1 例)
1.5mL/kg 群	28.8% (15/52 例)	25.0% (1/4 例)	0.0% (0/1 例)	該当症例無し
1.8mL/kg 群	19.6% (9/46 例)	42.9% (3/7 例)	40.0% (2/5 例)	該当症例無し

機構は、141 及び 151 試験には腎障害患者が少数例しか組み入れられなかったことより、以上の試験成績から腎障害患者に本剤を投与した際の安全性について検討するには限界があると考えられる。そこで、腎機能が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果があれば提示し、腎機能障害の程度による薬物動態に関して、更なる情報提供の必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国の健康成人（GFR >100mL/分/1.73m<sup>2</sup>、GFRはイヌリンクリアランス測定法による）及び腎障害患者（軽度：GFR 51～75mL/分/1.73m<sup>2</sup>、中等度：GFR 26～50mL/分/1.73m<sup>2</sup>、重度：GFR <25mL/分/1.73m<sup>2</sup>）を対象にイオメプロール製剤 400mg/mL 20gI 静脈内投与時の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、腎障害患者では、健康成人と比較して腎障害の程度と対応して消失半減期が延長し、腎クリアランス及び糸球体ろ過率の低下が認められた。投与 120 時間後までの尿中排泄率も同様であり、健康成人の値（93.5%）と比較して重度の腎障害患者では 68.3%と低下した。なお、軽度及び中等

度の腎障害患者の尿中排泄率は、それぞれ 90.4%及び 85.1%であった（Invest Radiol 36(6):309-16,2001）。腎障害を有する患者においては本剤の排泄が遅延する可能性があることから、添付文書（案）の「薬物動態」の項に参考情報として、腎障害患者の薬物動態データを追記する。

機構は、腎障害患者への投与について以下のように考える。臨床試験（141 試験及び 151 試験）において、本剤を種々の用法・用量で腎障害患者に投与したときの有害事象等の検討を踏まえ、腎機能が低下している患者には慎重投与、このうち重篤な障害のある患者では原則禁忌とする現在の注意喚起のもとで申請用法・用量での臨床使用は可能と考える。しかしながら、本剤の主な排泄経路は腎であることから、腎障害患者に対して今回変更予定の用法・用量で投与した場合の安全性については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。この機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 2) 肝障害患者について

機構は、肝障害患者に本剤を投与した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

肝障害患者については、141 試験において、肝機能が「正常」、「軽度肝障害」、「中等度肝障害」及び「高度肝障害」の症例における有害事象発現率は、試験系 I で 62.5%（5/8 例）、50.0%（3/6 例）、33.3%（1/3 例）及び 33.3%（5/15 例）、試験系 II で 37.5%（3/8 例）、50.0%（1/2 例）、50.0%（1/2 例）及び 40.0%（8/20 例）であった。151 試験では、肝機能が「正常」、「軽度肝障害」、「中等度肝障害」及び「高度肝障害」の被験者における有害事象発現率は表 7 の通りであり、肝機能の重症度と有害事象発現率との関連性について、特段の傾向は見られていないものとする。

表 7 151 試験における肝障害の重症度別有害事象

	正常	軽度肝障害	中等度肝障害	高度肝障害
100mL 群	12.5%（1/8 例）	0.0%（0/3 例）	100.0%（1/1 例）	32.6%（15/46 例）
1.5mL/kg 群	45.5%（5/11 例）	75.0%（3/4 例）	該当症例無し	19.0%（8/42 例）
1.8mL/kg 群	0.0%（0/7 例）	25.0%（1/4 例）	25.0%（1/4 例）	27.9%（12/43 例）

機構は、151 試験において本剤の固定用量（100mL：既承認最高用量）と比較して体重比用量（1.8mL/kg）で有害事象発現率が高くなる傾向は認められていないことから、肝機能が低下している患者には慎重投与、このうち重篤な障害のある患者では原則禁忌とする現在の注意喚起のもとで申請用法・用量での臨床使用は可能と考える。しかしながら、肝臓の造影 CT 検査が必要とされる患者には、肝機能が低下している肝炎及び肝硬変患者が多く含まれることから、肝障害患者に対して今回変更予定の用法・用量で投与した場合の有害事象の発現については、製造販売後調査において確認する必要があると考える。この機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 3) 遅発性副作用について

機構は、既承認時の添付文書において、遅発性副作用（ショックを含む）に関する注意喚

起がなされていることを踏まえ、遅発性副作用発現と本剤の投与速度及び総投与量の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。151 試験において、遅発性副作用は、主に総投与量 95mL 超～110mL 以下（投与速度 3.2～3.7mL/秒）の被験者に発現し、総投与量が 120mL 超（投与速度 4.0mL/秒超）の比較的高用量が投与された被験者 29 例では、遅発性副作用の発現は認められなかった。さらに、投与 1 時間以降に発現した副作用 12 件を事象単位でみた場合、白血球数減少が 2 件認められた以外はすべて 1 件ずつの発現であり、また、白血球数減少について発現した 2 件ともに「総投与量 95mL 超～100mL 以下（投与速度 3.2mL/秒超～3.3mL/秒以下）」の比較的低用量が投与された被験者であり、「投与量（投与速度）の増加に伴い特定の事象の発現が高くなる」などの一定の傾向は認められなかった。以上より、遅発性副作用発現と投与速度及び総投与量の関連性は低いものとする。

機構は、本剤の既承認時の臨床試験と比較し、151 試験における遅発性有害事象の発現率が高いことについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認時の臨床試験では遅発性有害事象に関する情報収集体制が異なっていたと考える。すなわち、既承認時の臨床試験では、治験薬投与後のフォローアップ期間を設定せず、投与 1 日後以降に発現した有害事象については被験者からの自発報告に基づき収集した。また、治験薬投与後の臨床検査値異常を副作用として集計していなかった。これらの理由により、本剤による遅発性有害事象が的確に収集されなかったと考える。

機構は、本剤の遅発性副作用に関する情報収集は重要であり、今回申請された投与方法についても実施することは必須と考え、製造販売後に的確に情報を収集するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。治験薬投与後の被験者の来院時に医師が問診する方法、医師が被験者に電話で調査する方法、被験者がアンケート用紙に記入し医師へ送付する方法等が考えられる。医師が問診又は電話で調査を行った場合は、収集する事象名、重症度、薬剤との因果関係等の判断基準は医師ごとに一定に保たれるが、被験者に判断を一任するアンケート調査では、判断基準を一定に保つことは困難であり、収集方法としては、医師が被験者の来院時に問診で調査する方法、又は医師が被験者に電話で調査する方法が適切と考える。また、遅発性副作用についての統一された定義はなく、造影剤投与後 1 時間からおおよそ 7 日間以内に発現する造影剤に起因する副作用とするのが一般的であるとする。151 試験では、遅発性副作用が 12 件発現し、その発現時期の内訳は投与 1 時間超～24 時間後：1 件、投与 1 日後超～2 日後：5 件、投与 2 日後超～3 日後：2 件、投与 3 日後超～4 日後：3 件、投与 4 日後超～5 日後：1 件であった。151 試験では最終観察日を投与 8 日後に設定していたが、5 日後以降の副作用の発現は認められなかった。本剤のバイアル製剤及びシリンジ製剤の使用成績調査では、遅発性副作用が 98 件発現した。その発現時期は、投与 1 時間以降～24 時間未満：36 件、投与 1 日後～2 日未満：35 件、投与 2 日後～3 日未満：3 件、投与 3 日後～4 日未満：1 件、投与 4 日後～5 日未満 9 件、投与 5 日後～6 日未満：2 件、投与 6 日後～7 日未満：1 件、投与 7 日後以降：11 件であった。投与 7 日後以降の 11 件は、何れも臨床検査値異常で、検査が 7 日以降に実施されたことより、7 日後以降とされたが、投与 7 日以内に検査が実施されていれば、投与 7 日以内の副作用とされた可能性が高いと考える。以上より、収集期間は、投与後 1 週間程度とすることが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を妥当なものとして判断するが、製造販売後調査の内容及び実施体制については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい（「(5) 製造販売後調査」の項参照）。

#### (5) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の実施計画について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝臓領域のダイナミック CT 断層撮影における造影の際に、本剤の 100mL 以上を投与された患者（体重 56kg 以上）を対象に、2 年間の連続調査方式により、本剤の遅発性副作用及び腎障害患者に対する安全性の調査を行う。重点調査項目として、腎機能への影響及び遅発性副作用の発現状況を検討し、遅発性副作用の情報を収集できるように、標準観察期間は本剤投与後 7 日間とする。過去に実施した本剤の使用成績調査（1994 年 6 月 1 日～1997 年 6 月 30 日）における副作用発現率は 4.4%（236/5358 例）であり、また、腎障害患者の割合は収集症例数全体の 9.4%（505/5358 例）であった。これに基づき、4.4%の副作用を 95%の確率で少なくとも 1 例検出するために必要な症例数は 67 例であり、腎障害患者の割合を約 10%と仮定すると、700 例を目標症例数とすることにより腎機能への影響を検討できると判断した。一方、遅発性副作用に関しては、151 試験において 6.9%（12/173 件）発現していたことより、700 例の症例数設定で十分検出可能と判断した。

機構は、申請者より提出された調査計画の方針は概ね妥当と判断しているが、肝機能への影響、血管性病変及び炎症性病変の診断に対する有効性及び安全性についても調査項目として検討することが望ましいと考えており、製造販売後の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て最終的に判断したい。

### Ⅲ. 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った結果、有効性については、第Ⅱ/Ⅲ相試験（151 試験）の主要評価項目とされた「腫瘍性病変の造影効果」において、本剤の体重比用量（1.8mL/kg）は固定用量（100mL：既承認時の最高用量）に対する優越性が示されたことから、本剤の体重比用量（1.8mL/kg）の有効性は認められたと考える。また、安全性については、国内臨床試験において特段問題となる有害事象は認められなかったことから、現段階において承認に大きな支障はないものとする。今回の用量追加により新たに必要となる注意喚起や製造販売後に必要な情報収集等に関しては、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

## 審査報告 (2)

平成 20 年 4 月 8 日

### 1. 申請品目

[販売名]	①イオメロン 350、②イオメロン 350 シリンジ
[一般名]	イオメプロール
[申請者]	ブラッコエーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 28 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[特記事項]	なし

### II. 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。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 臨床的位置付け及び有効性について

イオメロン 350 及びイオメロン 350 シリンジ (以下、本剤) の既承認時の臨床試験では、最大投与速度として 3.0mL/秒までの成績しか得られていなかったが、至適投与速度を検討するために実施された第Ⅱ相試験 (以下、141 試験) において、5.0mL/秒までの急速投与における動脈優位相の造影効果が示された。また、高体重の患者を対象に急速投与及び体重比用量の有効性を検証するために実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験 (以下、151 試験) では、主要評価項目である「腫瘍性病変の造影効果」について、本剤の体重比用量 (1.8mL/kg) では固定用量 (100mL : 既承認最高用量) に比して有意に高い造影効果が示された。以上より、高体重の患者に対してマルチスライス CT による肝臓ダイナミック CT 撮像を行う場合には、今回の申請用量である体重比用量 (1.8mL/kg) を適用する臨床的意義はあるとの機構の判断は専門委員に支持された。

#### (2) 安全性について

##### 1) 腎障害患者について

141 試験及び 151 試験における、本剤を腎障害患者に投与したときの有害事象等の成績を踏まえると、腎機能が低下している患者には慎重投与、このうち重篤な腎障害のある患者では原則禁忌とする現在の注意喚起のもとで、今回の申請用法・用量での臨床使用は可能と考える。しかしながら、本剤の主な排泄経路は腎であることから、用量及び投与速度の増大により、腎障害患者においては本剤の排泄が遅延する可能性が懸念される等、本剤の使用に係る安全性については十分留意する必要がある、本剤の投与量及び投与速度と腎機能に関連した有害事象の発現について、製造販売後調査において確認する必要があると考える。以上の機構の判断は専門委員より支持された。

## 2) 肝障害患者について

151 試験の対象の多くは高度肝障害患者であり、本試験において、本剤の体重比用量（1.8mL/kg）の有害事象発現率が固定用量（100mL：既承認最高用量）よりも高くなる傾向は認められていないことから、肝機能が低下している患者には慎重投与、このうち重篤な障害のある患者では原則禁忌とする現在の注意喚起のもとで申請用法・用量の臨床使用は可能と考える。しかしながら、肝臓の造影 CT 検査が必要とされる患者には、肝機能が低下している肝炎及び肝硬変患者が多く含まれることが想定されるため、本剤の投与量及び投与速度と肝機能に関連した有害事象の発現について、製造販売後調査において確認する必要があると考える。以上の機構の判断は専門委員より支持された。

## 3) 遅発性副作用について

今回の申請用法・用量では、既承認時の用法・用量と比較して遅発性有害事象の発現率が高くなっているものの、今回申請時と既承認時における遅発性有害事象の収集体制には相違があったこと、今までに実施された試験では遅発性有害事象について検討するための十分な後観察期間が設けられていたとは言い難いこと等から、遅発性有害事象の発現率及び発現時期は明確ではない。また、投与速度及び投与量の増加による安全性の懸念からも、本剤投与による潜在的な遅発性副作用のリスク及びその対処方法について事前に十分に説明し、適切に注意喚起しておく必要がある。以上より、製造販売後調査においても遅発性副作用に関する情報を積極的に収集すべきとの機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員より、遅発性副作用は、事前の注意喚起や患者の認識が十分でない場合、検査から数日後に発現したとしても検査の際の造影剤投与による遅発性副作用であることを患者自身が把握することが困難であること、まれにショック症状発現等により重篤化する症例もあることから、十分な説明と注意喚起が必要との意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、遅発性副作用について、患者及び医療関係者への適切な情報提供と注意喚起に関する方策を検討するよう申請者に求めたところ、申請者から適切に対応する旨の回答を得たため、機構は了承した。

### (3) 用法・用量について

#### 1) 投与速度及び投与量について

投与速度について、141 試験の成績からは、投与速度と動脈優位相における造影効果の関係は明確には示されていないものの、副次評価項目である肝動脈優位相における肝動脈 CT 値変化量では、投与速度に依存した CT 値変化量の増大が認められていること、5.0mL/秒の最大投与速度においても、安全性に大きな問題は認められていないこと、臨床現場では測定機器の進歩等により投与速度の高速化が求められており、必要な投与量を約 30 秒間で投与する投与方法が用いられていること等から、本剤の投与速度 3.0～5.0mL/秒は妥当であるとする機構の判断は専門委員より支持された。

また、投与量については、151 試験の主要評価項目である「腫瘍性病変の造影効果」において、固定用量（100mL）に比べ体重比用量（1.8mL/kg）で良好な造影効果が示されていること、門脈相 CT 値変化量は 141 試験では総投与量の増加とともに高値を示し、151 試験でも固定用量（100mL）に比べ体重比用量（1.8mL/kg）で高値を示していたことから、固定用

量（100mL）に比べ体重比用量（1.8mL/kg）を適用し投与量を増やすことにより、造影能が高まり、良好な画像診断結果が得られることが示されている。これらの成績から、本剤の投与量 1.8mL/kg は妥当であるとする機構の判断は専門委員より支持された。

## 2) 最大投与量（135mL）について

申請者より、本剤の最大投与量を 135mL とすると回答されたことに対し、専門委員より、最大投与量を 135mL とする根拠が不明確であるとの意見等が出された。協議の結果、135mL を最大投与量とする根拠は不明確であり、より高体重（75kg 超）の患者においては 135mL を超える投与量で造影能が向上する可能性はあるものの、135mL を超える用量の安全性が明確ではなく、135mL を超える用量を推奨する理由がないこと、臨床現場における患者集団の体重分布より 135mL を上限用量としても大部分の患者に体重比用量を（1.8mL/kg）を適用することが可能であり、135mL の固定用量でも高体重（75kg 超）の患者においては従来の用量（100mL）より増量されることで増量効果が期待できることから、本剤の最大投与量を 135mL とすることは妥当であるとする機構の判断は専門委員より支持された。

## 3) 用法・用量の記載について

体重 55.6kg 以上の患者を対象として 151 試験を実施したことに基づいて申請者が提示した、体重 56kg 以上の患者には体重比用量（1.8mL/kg）を適用し、最大投与量を 135mL とする用法・用量（案）に対し、専門委員より、体重比用量の適用外となる低体重患者の用量を考慮すべきとの意見、臨床現場では厳密な体重比用量は用いられていないため、体重比用量の導入に際しては実態を考慮した適切な配慮が必要との意見、体重毎に 3 通り（56kg 未満：40~100mL、56~75kg：1.8mL/kg、75kg 以上：135mL）の用量を用いることになるため、用法・用量の記載については、用量選択の判断基準となる体重範囲の記載することを検討すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に用法・用量の見直しを求めた。

申請者は、以下のように回答した。用法・用量の記載を「肝臓領域のダイナミックコンピュータ断層撮影における造影の場合には、体重に応じて 1.8mL/kg を静脈内投与することができる（最大投与量は 135mL とする）。」とし、体重比用量（1.8mL/kg）を適用する体重範囲を「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載する。また、体重 56kg 以上の患者の体重別の上限投与量を記載することで、医療現場では体重に応じて、体重比用量（1.8mL/kg）と従来の幅記載の用量（40~100mL）とを適切に選択できると考えられる。別途、体重 56~75kg における投与量換算表を作成し、医療機関に情報提供を行い、適正使用に努めることとする。

### 【用法・用量（案）】

コンピュータ断層撮影における造影：40~100mL\*

\*肝臓領域のダイナミックコンピュータ断層撮影における造影の場合には投与速度を調節して、40~100mL を静脈投与する。なお、体重 56kg 以上の患者では 1.8mL/kg を静脈内投与することができる（最大投与量は 135mL とする）。

### 【変更後】（下線部は変更箇所を示す）

コンピュータ断層撮影における造影：40~100mL

肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には、体重に応じて 1.8mL/kgを静脈内投与することができる（最大投与量は 135mLとする）。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (4) 製造販売後調査について

今回申請された用法・用量は、既承認用法・用量に比して投与速度及び投与量が増大することから、腎障害患者及び肝障害患者における安全性、血管性病変及び炎症性病変に対する有効性及び安全性、遅発性副作用について、製造販売後調査において確認することが適当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。また、申請者より提示された製造販売後調査計画の骨子（案）について、専門委員より、遅発性副作用の発現プロファイルを踏まえると、8 日間の標準観察期間以後の有害事象に関する情報収集すべきとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は製造販売後調査の実施計画案の骨子の提出を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査においては、腎機能及び肝機能への影響、遅発性副作用、血管外漏出等の発現が危惧される副作用又は有害事象についてそれぞれ検討可能な症例数として、1,200 例を調査予定症例数と設定した。また、腎機能への影響及び遅発性副作用に加え、肝機能への影響も重点調査項目として設定する。さらに、前回設定した標準観察期間（8 日間）後に遅発性副作用及び有害事象が発現した場合にも情報収集できるよう、標準観察期間を 4 週間に延長して調査を実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (5) 審査報告書 (1) の訂正

審査報告書 (1)を以下の通り訂正する。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 9 行目 医薬品製造販売承認申請 →医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

5 頁 20 行目 投与速度及び投与量を変化させる →投与速度及び総投与量を変化させる

6 頁 16～17 行目及び 23 行目

動脈優位相有効率（「極めて良好（+++）」及び「良好（++）」と判定された被験者の割合）→動脈優位相有効率（解析対象例数に対する「極めて良好（+++）」及び「良好（++）」と判定された被験者の割合）

6 頁 17～18 行目 G群 83.3%、その他すべての群で 100%であり、→G群 83.3% (5/6 例)、その他すべての群で 100% (H群 5/5 例、A、B、D、I、J群 6/6 例、C、E、F群 7/7 例) であり、

6 頁 20 行目 14.3～66.7%であったが、→14.3% (1/7 例) ～66.7% (4/6 例) であったが、

6 頁 20 行目 投与速度との関係は認められなかった。→投与速度の変化による差は認められなかった。

6 頁 24 行目 F群 85.7%、I群 83.3%、J群 83.3%で、その他すべての群で 100%であった。→F群 85.7% (6/7 例)、I群 83.3% (5/6 例)、J群 83.3% (5/6 例) で、その他すべての群で 100% (H群 5/5 例、A、B、D、G群 6/6 例、C、E群 7/7 例) であった。

7 頁 31 行目 症例は 1.5mL/kg 群 1 例及び 1.8mL/kg 群 3 例であり、本剤の総投与量の範囲

は 84～180mL であった。

→症例は 1.5mL/kg群 1 例及び 1.8mL/kg群 3 例であった。本剤の総投与量の範囲は 84～180mL であった。

12 頁 14 行目 3.0～5.0mL であると考え →3.0～5.0mL/秒 であると考え

12 頁 21 行目 考えます →考えた

18 頁 5 行目 肝臓領域のダイナミックCT断層撮影における造影  
→肝臓領域のダイナミック CT における造影

18 頁 15 行目 6.6% (12/173 件) → 6.6% (12件/173例)

### Ⅲ. 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、機構としては、承認審査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 (5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、GCP 第 28 条第 1 項第 5 号に規定する治験審査委員会の委員として指名された者が適切とは言いがたいこと、治験実施計画書からの逸脱 (薬物過敏症既往歴にかかる除外基準違反) が認められたこと、治験依頼者において上記 GCP 第 28 条第 1 項第 5 号に規定する治験審査委員会の委員として指名について適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいことが認められたが、大きな問題は認められていないことから、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。

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・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]

心臓血管撮影、胸部血管撮影、腹部血管撮影、四肢血管撮影、デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影、デジタル X 線撮影法による動脈性血管撮影、コンピューター断層撮影における造影、静脈性尿路撮影

#### [用法・用量]

コンピューター断層撮影における造影：40～100mL

肝臓領域のダイナミックコンピューター断層撮影における造影の場合には、体重に応じて 1.8mL/kg を静脈内投与することができる (最大投与量は 135mL とする)。