

再審査報告書

平成 21 年 10 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	マグネスコープシリンジ
有効成分名	ガドテル酸メグルミン
申請者名	ゲルベ・ジャパン株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人には本剤 0.2 mL/kg を静脈内注射する。腎臓を対象とする場合は、0.1 mL/kg を静脈注射するが、必要に応じて、0.2 mL/kg まで増量することができる。
承認年月日	平成 12 年 9 月 22 日
再審査期間	6 年

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は使用実態下での副作用発現状況を把握すること等を目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 13 年 4 月 20 日から平成 16 年 4 月 19 日までの 3 年間に連続調査方式にて実施され、国内 127 施設から 3,480 例の症例が収集された。

なお、特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,480 例から連続症例証明不可症例 30 例、調査契約期間外症例 4 例、同一検査重複記載症例 2 例の計 36 例を除外した 3,444 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 0.9 %（32/3,444 例）であり、承認時までの試験の副作用発現率 1.3 %（11/829 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 0.5 %（16 例）、臨床検査 0.2 %（6 例）、皮膚及び皮下組織障害 0.1 %（5 例）で、発現した主な副作用は、悪心 14 件、嘔吐 3 件であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 36 例において発現した副作用は 2 例 2 件（悪心及び注射部位炎症各 1 件）で、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、性別、年齢別、体重別、受診区分別、使用理由別（脳・脊髄、躯幹部・四肢、脳・脊髄 + 躯幹部・四肢）、一般状態別（良好、普通、不良、極めて不良）、肝機能障害の有無・疾患・要因・重症度別、腎機能障害の有無・疾患・要因別、合併症の有無別、アレルギー歴・医薬品副作用歴の有無別、治療薬剤の有無・薬効群・治療薬数別、前投薬の有無別及び投与量別について解析が行われた。その結果、一般状態別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、合併症の有無別、治療薬剤の有無別及び投与量別における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

一般状態別の副作用発現率は、「良好」0.5 %（8/1,610 例）、「普通」1.2 %（19/1,596 例）、「不良」2.1 %（5/233 例）及び「極めて不良」0 %（0/4 例）で一般状態が悪いほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。いずれの一般状態別においても主な副作用は悪心（嘔吐含む）であったが、当該副作用の一般状態別（良好、普通及び不良）における発現頻度は、それぞれ 0.2 %（3 件/1,610 例）、0.7 %（11 件/1,596 例）及び 1.3 %（3/233 例）であり、一般状態が悪化すると悪心（嘔吐含む）の発現頻度が高くなる傾向が認められ、これが一般状態別の副作用発現率に影響を与えている可能性が考えられた。なお、一般状態の極度に悪い患者については、使用上の注意の「原則禁忌」の項に記載し、注意喚起を行なっている。

合併症の有無別の副作用発現率は、「有」の症例で 1.8 %（21/1,142 例）、「無」の症例で 0.5 %（9/1,873 例）であり、合併症「有」の症例で高かった。合併症「有」症例から肝機能障害、又は腎機能障害を有する患者を除いた際の副作用発現率は 0.5 %（4/757 例）で、合併症「無」症例との間に有意差は認められなかったことから、合併症の有無別で副作用発現率に有意差が認

められた一因として、肝機能障害者及び腎機能障害者が影響している可能性が考えられた。

腎機能障害の有無については、腎機能障害を有する患者の副作用発現率 8.2 % (8/98 例) が、腎機能障害を有しない患者の 0.8 % (23/2,936 例) に比べて高かった。腎機能障害を有する患者において発現した 8 例 10 件の副作用は、腎機能関連副作用 6 件 (腎機能障害及び血中クレアチニン増加各 2 件、腎機能検査異常及び血中尿素増加)、悪心 2 件、肝機能検査異常及びくしゃみ各 1 件で、いずれも非重篤で、転帰は未回復 5 件、回復 4 件及び透析導入 1 件であった。副作用 10 件中 6 件は腎機能関連の副作用であり、これら腎機能関連の副作用を認めた症例は、本剤投与前から検査値が上昇傾向にある症例、本剤投与前後で同じような変動を示している症例、原疾患による影響が大きいとされた症例等であり、腎機能関連の副作用の発現は本剤以外の要因が高いものであった。なお、重篤な腎機能障害を有する患者及び腎機能が低下している患者への投与に関しては、既に使用上の注意の「原則禁忌」及び「慎重投与」の項に記載し注意を喚起しており、新たな対応は必要ないと考えられた。

肝機能障害の有無別については、肝機能障害を有する患者の副作用発現率 3.7 % (12/328 例) が、肝機能障害を有しない患者の 0.7 % (18/2,658 例) に比べて高かった。肝機能障害を有する患者において発現した 12 例 15 件の副作用は、肝機能関連副作用 6 件 (肝機能異常及び肝機能検査異常各 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件)、悪心 4 件、腎機能検査異常、腎機能障害、異常感、発疹及び薬疹各 1 件で、いずれも非重篤であり、転帰は未回復 5 件以外を除いていずれも回復又は軽快であった。肝機能障害を有する患者においては、肝機能関連の副作用が特異的に認められたが、原疾患である肝機能障害の自然経過が副作用として報告された可能性等が考えられる。なお、肝機能障害を有する患者への投与に関しては、既に使用上の注意の「原則禁忌」の項に「重篤な肝障害のある患者 [肝機能に影響を及ぼすおそれがある]」と記載して注意を喚起しており、新たな対応は必要ないと考えられた。

治療薬の有無別の副作用発現率は、「有」の症例で 1.7 % (20/1,160 例)、「無」の症例で 0.5 % (12/2,278 例) であり、治療薬「有」の症例で高かった。副作用発現例 20 例に投与されていた治療薬剤の種類は、消化性潰瘍用剤 7 例、副腎ホルモン剤 5 例及び血管拡張剤 4 例等であった。薬効群別の副作用発現状況について検討したが、薬効群特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、治療薬「有」の症例から肝機能障害、又は腎機能障害を有する症例を除いた際の副作用発現率は 0.8 % (8/955 例) で、「無」の症例の 0.3 % (7/2,087 例) との間に有意差は認められなかったことから、治療薬の有無別で副作用発現率に有意差が認められた一因として、肝機能障害者及び腎機能障害者が影響している可能性が考えられた。

本剤の投与量別の副作用発現率は、「0.1mL/kg 以下」12.5 % (1/8 例)、「0.1mL/kg 超～0.2mL/kg 以下」0.9 % (18/1,941 例) 及び「0.2mL/kg 超」0.8 % (12/1,437 例) であり、「0.1mL/kg 以下」の症例で高かった。症例数が少なく有意差が認められた要因は不明であったが、投与量に依存して副作用発現率が高くなる傾向は認められなかったことから、特段の問題はないと考えられた。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、現時点において安全性について新たな対応が必要な特段の問題点はないものと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 (3,444 例) から有効性評価判定不能症例 18 例を除いた 3,426 例が解析対象とされ、担当医師により本剤投与後の診断能の向上について「著効、有効、無効、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価され、「有効」以上を有効例、「無効」を無効例として、それぞれの割合が有効率及び無効率とされた。なお、解析に際して判定不能症例 18 例は除外されている。一方、承認時までの試験における有効性の評価は、担当医師により造影効果が「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価され、「有効」以上を有効例として、その割合が有効率とされており、本試験とは評価基準等が異なるため有効性を直接比較することは困難と考えられるが、参考までに比較したところ、下表に示すように本調査における有効率は、承認時までの試験の有効率を下回ることにはなかった。

表 承認時までの試験と使用成績調査での有効率の比較

使用理由	承認時までの試験	使用成績調査
脳・脊髄	94.2 % (210/223 例)	99.7 % (2,038/2,044 例)
躯幹部・四肢	87.9 % (343/390 例)	99.3 % (1,367/1,377 例)
脳・脊髄 + 躯幹部・四肢	—	100 % (5/5 例)
合計	90.2 % (553/613 例)	99.5 % (3,410/3,426 例)

有効性（無効率）に影響を及ぼす背景因子については、性別、年齢別、体重別、使用理由別、肝機能障害の有無別、腎機能障害の有無別、本剤の投与量別（腎臓以外）、本剤の投与量別（腎臓）について解析が行われた。その結果、腎機能障害の有無別で有意差が認められた。腎障害を有する患者の無効率は 2.1 % (2/96 例) で、腎機能障害を有しない患者の 0.4 % (13/2,923 例) に比べて高かった。申請者は、腎機能障害を有する患者の無効率が 2 例と少ないことから、無効率に有意差が認められた要因は不明であったが、承認時までの試験における全体の無効率 9.8 % (60/613 例) より高くなる傾向は認められず、臨床上特に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点において有効性について新たな対応が必要な特段の問題点はないものと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）については、安全性及び有効性解析対象症例として 41 例（乳児 1 例、幼児 4 例及び小児 36 例）が収集された。これらの症例に副作用発現例及び無効例はなかった。

高齢者（65 歳以上）については、安全性解析対象症例として 1,388 例、有効性解析対象症例として 1,377 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 0.8 % (11/1,388 例) であり、非高齢者の 1.0 % (21/2,056 例) に比べて高くなる傾向は認められなかった。高齢者において発現した副作用（14 件）のうち主なものは、悪心 4 件、腎機能関連副作用 5 件（血中クレアチニン増加 2 件、血中尿素増加、腎機能検査異常及び腎機能障害各 1 件）で、14 件いずれの副作用も非重篤であり、転帰は未回復 5 件を除いた 9 件は回復又は軽快であった。高齢者において、腎機能関連副作用の発現が多いことについて申請者は、腎機能関連副作用が発現したすべての症例が腎関連の合併症を有していたため、患者背景である腎機能障害又は高齢に伴う腎機能障害が副作用の発現に影響した可能性が考えられると説明し、機構は、これを了承した。なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に記載して注意が喚起されている。一方、有効性については、高齢者における無効率は 0.7 % (9/1,377 例) であり、非高齢者の 0.3 % (7/2,049 例) と同程度であった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 98 例、有効性解析対象症例として 96 例が収集された。腎機能障害を有する患者の安全性及び有効性については、「2-1 安全性」及び「2-2 有効性」の項に記載したとおりである。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 328 例、有効性解析対象症例として 327 例が収集された。肝機能障害を有する患者の安全性については、「2-1 安全性」の項に記載したとおりである。一方、有効性については、肝機能障害を有する患者における無効率は 0.9 % (3/327 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 0.4 % (11/2,644 例) と同程度であった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において特段の問題点は認められないものと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 11 例 11 件で、いずれも自発報告からであった。発現した重篤な副作用は、アナフィラキシー様反応 4 件、アナフィラキシーショック 3 件、ショック 2 件、アナフィラキシー反応及び頭痛が各 1 件であり、転帰は、死亡 1 件（ショック）以外はいずれも回復又は軽快であった。転帰死亡の症例は、原疾患に肺癌を有する 70 歳代男性で、転移性脳腫瘍検査を目的に本剤 10 mL が静脈内投与され、脳 MRI 検査終了時（本剤投与 3 分後）に心肺停止状態で発見され、その後死亡した症例である。時間的關係から本剤との関連性が疑われるが、担当医師により、患者が高齢であること、肺癌末期状態による全身状態の悪化等による可能性も否定できないとコメントされている症例であった。これらの重篤な副作用については添付文書への記載など既に必要な対応を行っていることから、新たな対応は必要ないと考えたと申請者は説明した。

再審査期間中に報告された未知の副作用は、使用成績調査で 11 例 15 件、自発報告から 19 例 28 件の計 30 例 43 件で、いずれも非重篤であり、主な未知の副作用は、異常感 3 件、感覚鈍麻、鼻閉、冷汗、腎機能障害、血中クレアチニン増加及び肝機能検査異常各 2 件であった。また、再審査期間終了後から 2009 年 8 月 15 日時点までに、自発報告により国内において 36 例 67 件の副作用が集積され、主な未知の副作用は、血圧低下 3 件、意識消失及び眼そう痒症各 2 件であった。これら未知の副作用について申請者は、再審査期間及び再審査期間終了後から 2009 年 8 月 15 日時点までに未知の副作用として、異常感及び血圧低下各 4 件、感覚鈍麻、意識消失、鼻閉、口腔咽頭不快感及び眼そう痒症各 3 件が集積され、意識消失以外のいずれの症例も本剤との因果關係が疑われることから、使用上の注意へ追記して注意喚起する予定である。その他の未知の副作用については、症例数が少ないことなどの理由から現段階で特段の対応は必要ないと考えるが、今後も同種副作用の発現に留意し、情報収集に努める所存である旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用について

再審査期間中に相互作用によると考えられる副作用の報告は認められなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は現時点（2009 年 8 月 15 日）で、フランスをはじめ世界 40 ヶ国で承認、24 ヶ国で販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかったが 1 報の措置報告が行われた。本件は、2006 年 6 月に米 FDA が磁気共鳴血管造影法（MRA）に高用量で使用されるガドリニウム含有製剤への暴露と腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis : NSF）もしくは腎性線維化性皮膚症（Nephrogenic fibrosing dermopathy : NFD）とが関連があるかもしれないとの注意喚起を行なったことに関する報告である。なお、海外で重篤な腎障害を有する患者にガドリニウム造影剤を使用したところ、NSF が認められたとの報告があったため、Summary of Product Characteristics (SPC) の改訂が行われ、Special warnings and special precautions for use の項に NSF が追記された。本邦では現在のところ、NSF は認められていないが、2007 年 5 月に、海外での情報として NSF の発現に関する記載が、使用上の注意の「その他の注意」の項に追記され、注意喚起が行われた。

6. 研究報告について

本剤の安全性に関する報告及び有効性に関する報告の集積はなく、特段の問題点は抽出されなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上