

承認内容の要旨

一般名： イオジキサノール
販売名： ビジパーク
ビジパーク 200、同 270、同 320

承認取得者名： 第一製薬株式会社

承認日： 平成 12 年 7 月 3 日

効能・効果：

ビジパーク 200 逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影
ビジパーク 270 脳血管撮影、四肢血管撮影、逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膵胆管撮影
ビジパーク 320 四肢血管撮影

調査報告書

平成11年10月25日
新医薬品第一調査会

調査品目	一般名	イोजキサノール
	販売名	原薬：ビジパーク 製剤：ビジパーク 200、同 270、同 320
製造・輸入承認を申請した会社名	第一製薬株式会社	
<p>調査の概要</p> <p><調査品目の概要></p> <p>本剤、すなわちイोजキサノールはノルウェーのニコメッド社により開発された非イオン性ダイマー型のヨード造影剤である。X線造影には、従来より、高浸透圧のイオン性モノマー型あるいは低浸透圧の非イオン性モノマー型ヨード造影剤が使用されているが、低浸透圧のものでさえ、その浸透圧は対ヒト血漿比が3付近のため、造影剤注入時の熱感・疼痛を訴える患者がしばしばみられる状況にある。このような状況を改善する目的から、ニコメッド社は、既承認の非イオン性モノマー型ヨード造影剤であるイオヘキソールの2量体型であり、等浸透圧である本剤を開発するに至った。申請者はニコメッド社と本剤についてのライセンス契約を行った後、本邦における非臨床試験及び臨床試験の実施を行い、今般、以下の効能・効果を対象に原薬の輸入承認申請及び製剤の製造承認申請がなされたものである。</p> <p>脳血管撮影 血管心臓撮影* 胸部血管撮影* 腹部血管撮影* 四肢血管撮影 デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影* デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影* コンピューター断層撮影における造影（造影CT）* 静脈性尿路撮影* 逆行性尿路撮影 内視鏡的逆行性膵胆管撮影（ERCP）</p> <p>*：審議の過程で取り下げられた効能・効果</p> <p>なお、外国における使用状況に関しては、1999年10月現在、本剤は米国、英国、ドイツ等35カ国以上で発売されている。</p>		

本邦においては、非イオン性ダイマー型のヨード造影剤イオトロランが既に承認されているが、遅発性副作用の発現により、脳血管撮影、静脈性尿路撮影等の動脈並びに静脈投与による造影は既に承認整理されており、現在は脊髄撮影、コンピューター断層造影における脳室・脳槽・脊髄撮影、関節撮影及び子宮卵管撮影のみが適応の対象となっている。本剤は非イオン性ダイマー型のヨード造影剤として本邦で2番目の申請である。

<物理的・化学的性質並びに規格及び試験法>

原薬イオジキサノール（製剤名：ビジパーク）は、非イオン性モノマー型造影剤であるイオヘキソール（製剤名：オムニパーク）2分子から、グリセロールが脱離し縮合した形の構造式をもつ非イオン性ダイマー型造影剤であり、イオヘキソールを2量体化することによって、1分子あたりのヨード含量を増やし、等浸透圧化が図られたものである。

イオジキサノールは結晶としても存在するが、本原薬は非晶質であり、明確な融点を示さない。原薬は水に溶けやすく、その溶解度はpH3.0～11.0の範囲内で変化しない。原薬は吸湿性であり、その水分含量は相対湿度の増減とともに可逆的に変動し、また、相対湿度93%以上では固体から液体に変化する。原薬の水分含量が一定となる相対湿度範囲は認められず、吸湿によって特定の水和物を形成することはない。原薬は、光学異性及び回轉異性に由来する多数の異性体の混合物であり、原薬の5w/v%水溶液は旋光性を示さない。

原薬中に混在する類縁物質の分離について検討された結果、液体クロマトグラフ法による2種の条件が設定された（第1法、第2法）。原薬及びイオヘキソールを含む類縁物質の多くは、2法のいずれにおいても、複数のピークとして溶出し、さらに、両条件でのクロマトグラムにおいて、原薬や類縁物質間でピークの重なりがみられている。

本剤の製剤設計に関して、ヨード濃度については、イオヘキソールのヨード濃度とほぼ同程度で、かつ従来モノマー型造影剤と同程度の粘度を有する濃度として、200、270及び320mgI/mLの3濃度（それぞれ原薬として407.2、549.7及び651.5mg/mL）が設定された。また、製剤化に際して、本剤を投与した際の熱感・疼痛の発現頻度や刺激性の低減を目的として、製剤の浸透圧比が1.0付近に、かつpHが7.0付近になるよう処方上の工夫がなされている。本剤は、バイアル製剤として開発されており、臨床上の使用目的を踏まえて、各濃度について3種類の容量（200mgI/mLについては50、150及び200mL、270及び320mgI/mLについては20、50及び100mL）が設定されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験

、純度試験

、水分、強熱残分、及び含量

が設定され、また、製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験

、浸透圧比、pH、純度試験

、実容量試験、発熱性物質試験、不溶性異物検査、無菌試験、及び含量

が、設定された。

初回調査会審議時以後の審査の過程において、上記液体クロマトグラフ法（第1法、第2法）による原薬の純度試験の規格に関して、①個別規格が設定された各類縁物質の含量及び類縁物質総量を求める際に用いられる換算係数の算出根拠、②個別規格が設定された類縁物質について、実測値からみた規格値設定根拠の妥当性、③第2法で分離され得る類

縁物質 を規格に設定しなかった妥当性、④個別規格が設定された類縁物質以外の類縁物質について、 規格を設定しなかった妥当性、並びに⑤規格値上限レベルでの類縁物質の安全性の 5 点について説明するよう申請者に求めた。これに対して、申請者から、①に関しては、クロマトグラムにおける原薬や類縁物質相互のピークの重なりを補正して真のピーク面積を求める目的で類縁物質含量の換算係数を設定したとの回答が示された。また、②～④に関しては、

最近製造された原薬の実測値に基づいて、類縁物質に関する一連の規格値を再設定するとの回答が提出された。さらに、⑤に関しては、本剤のラット及びサルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の結果からみて、本剤の成人での最大 1 回使用量における類縁物質の安全性は、特に問題がないものと考えられると回答されたことから、以上①～⑤に関する申請者からの回答を了承した。

さらに、申請者に対して、製剤の規格及び試験方法として分解生成物に関する規格を設定しなかった妥当性について説明を求めた。申請者からは、製剤の安定性試験の結果、

製剤の規格試験項目として、「純度試験」を設定したとの回答が示されたことから、この回答を了承した。

その他、規格及び試験方法に関する分析法バリデーション結果の提出、原薬の確認試験における参照スペクトル法の採用、並びに規格及び試験方法中で用いられている有害試液であるクロロホルムの変更の検討等を申請者に求め、いずれの点についても、適切な説明及び対応がなされたことから、これらを了承した。

以上の回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

<安定性>

原薬に関して、缶中、ポリエチレン袋（二重）に入れた状態で、暗所、25℃、75%RH の条件で長期保存試験（36 カ月）が実施された。その結果、36 カ月の保存により、水分の増加（約 3%）及び類縁物質総量の僅かな増加を認めたが、いずれの変化も本薬の品質に特段の影響を与えるものではなく、また、他の試験項目では変化を認めなかったことから、原薬は通常の流通条件下で長期間安定であると判断された。

製剤に関して、本剤には濃度別、容量別に 9 種類の剤型があるが、それら他に、開発の初期段階では 150mgI/mL 製剤も検討されており、苛酷条件下での予備試験結果から、光に対して最も不安定と推定された 150mgI/mL 製剤で長期保存試験が実施された。150mgI/mL 製剤（50mL）について、暗所、25℃、75%RH の条件で実施された長期保存試験（36 カ月）の結果では、いずれの試験項目においても、保存中に変化を認めず、安定であった。さらに、上市予定の 9 剤型のうち、200mgI/mL 製剤（200mL）を除いた 8 剤型、及び 150mgI/mL（50mL）について、暗所、40℃、75%RH の条件で相対比較試験（6 カ月）が実施された。その結果、ヨウ化物の僅かな増加及び pH の僅かな低下傾向がみられたが、その他の試験項目においては変化を認めず、かつ剤型間での安定性の差も認められなかった。これらの結果から、上市予定の各種濃度、各種容量の製剤は、通常の流通条件下で長期間安定であると判断された。

<毒性>

単回静脈内投与毒性試験はラット、マウス及びサルを用いて実施された。LD₅₀ 値はラットで 18.8~22.0gI/kg、マウスで 16.2~17.9gI/kg、サルの概略の致死量は 10gI/kg より大きいものであった。さらに、ラットの膵胆管内に単回投与した試験での概略の致死量は 2gI/kg より大きく、またラットの尿路に逆行性に単回投与した試験での概略の致死量は 1.6gI/kg より大きいものであった。

反復静脈内投与毒性試験はラット及びサルを用いて 4 週間投与で実施された。毒性所見としては腎、肝及びリンパ節に空胞化が観察されたが、休薬により空胞化の程度は軽減された。これらの空胞化は本薬剤を排泄あるいは除去するための適応反応であり、いずれも可逆性の変化であることから、毒性学的意義は少ないものと考えられ、無毒性量はラット及びサルともに 3.0gI/kg と判断した。X 線造影剤の投与による腎臓への影響が報告されていることから、ラット、サル及びウサギに本薬あるいは類薬を単回静脈内投与し、腎に及ぼす影響が調べられた。その結果、類薬を含めて、腎近位尿細管の空胞化が認められ、本薬と類薬は同用量で同程度の影響であった。また、腎近位尿細管の空胞化は可逆性の変化であり、尿細管に空胞化が存在しても腎機能には影響を及ぼさないものと判断した。

生殖毒性試験はラット及びウサギを用いて静脈内投与で実施された。その結果、親動物において腎の肥大及び重量の増加が認められたが、生殖能、催奇形作用、胎児に対する影響、出生児の発育及び生殖機能に影響は認められず、無毒性量は 2gI/kg と判断された。

抗原性試験では全身性アナフィラキシー反応 (SA) 及び受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA) でいずれも陰性の結果を示した。しかしながら、Maximization test 法を用いて皮膚感作性試験を実施したところ、陽性結果を示した。同様に、類薬であるイオヘキソール及びイオトロランについても検討されたが、いずれも陽性を示し、その発現頻度、強さはほぼ同等であった。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陰性の結果が得られた。

局所刺激性試験はウサギを用いた静脈内局所刺激性、動脈内局所刺激性、筋肉内局所刺激性、眼刺激性及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、いずれの試験においても本薬投与と関連する局所刺激性は認められなかった。

分解物の毒性に関しては、本薬の強制分解物に関する検討において確認された分解生成物のうち、2 種類について検討が行われた。これらの物質をマウスに単回腹腔内投与し、毒性を調べた結果、両分解物ともに本剤よりも強い毒性を示したが、長期安定性試験の条件下 (遮光、25℃、36 カ月) では、製剤中での含有率が 0.4%以下と低いことから本剤の毒性に影響を及ぼさないと考えられた。

調査会は、生殖毒性に関して、Seg. I、Seg. III 試験の高用量群で親動物の腎重量が有意に増加しているにもかかわらず、毒性徴候ではないとしていることの根拠及び妥当性について説明を求めた。申請者から、腎に及ぼす影響の試験において腎重量の増加は認められるものの、用量依存性はなく、腎機能の低下を示唆する変化がみられないこと、及び排泄に関連した腎尿細管細胞の空胞化のみ観察されることから、腎重量増加のメカニズムは明確ではないものの、毒性学的意義はないものと考えた。また、一般毒性試験で認められた腎尿細管空胞化は、腎排泄

過程において、尿細管上皮細胞のエンドサイトーシスにより本薬が細胞内に取り込まれた後、エキソサイトーシスによって細胞外に排出されるのが通常であるが、反復投与により本薬が近位尿細管に集積した結果、空胞化として顕性化したもので、この空胞化は可逆性の変化であり、腎機能には影響を及ぼさないことから、毒性徴候としなかった。以上のことから、生殖毒性試験で認められた腎重量の増加は、一般毒性試験で認められた毒性学的に意義がないと結論された腎空胞化と同質と考えられ、毒性徴候ではないと判断したとの回答が得られ、これを了承した。さらに、ラット Seg. I、Seg. III 及びウサギ Seg. II 試験の高用量群で親動物の毒性徴候が観察されていないことから、これらの試験の妥当性について説明を求めたところ、3gI/kg 以上の用量を投与すると本薬の物理的な性状である粘稠性により母動物の哺育能力等に影響を及ぼすことから、2gI/kg を最高用量としたとの回答が得られ、これを了承した。

調査会では細菌を用いた復帰突然変異試験の再現性を確認するために、2 回目の試験結果を概要へ反映させた。さらに、染色体異常試験及び小核試験の考察において、海外で行われた試験の結果が記載されていたことから、これらの試験成績を提出させるとともに、その要約を概要へ反映させた。

調査会は、類薬の毒性との比較を含め、本薬の毒性について特段の問題はないものと判断した。

<薬理>

X 線造影検査は、病変組織と正常組織のコントラストを利用して診断を行うものであり、非イオン性ダイマー型ヨード造影剤の本薬は、撮像部位におけるヨード濃度に依存して X 線を吸収することによりコントラストを増強する。

効力を裏付ける試験として、モノマー型造影剤のイオヘキソールを対照とし、イヌ大腿動脈塞栓モデルを用いた四肢血管撮影が行われ、各 5.0mL の投与において、本薬 320mgI/mL と対照薬 350mgI/mL とは塞栓部位の同定に十分なコントラストを示し、同程度の造影効果が得られた。

一般薬理試験においては、最大臨床用量（約 1.6gI/kg 静脈内投与）以下の用量では軽微な利尿作用あるいは尿中 Na^+ 及び Cl^- 排泄減少（ラット）、大腿動脈血管拡張（イヌ）及び心拍出量増加に起因すると思われる血圧上昇あるいは肺動脈圧上昇（ブタ）を示した。3.2gI/kg においては、大腿動脈血管拡張及び呼吸興奮（イヌ）、自発運動量減少（マウス）、尿中 Na^+ 及び Cl^- 排泄減少を伴う尿量減少（ラット）を示した。また、中枢神経系、動脈内投与時の循環器系への作用、血管痛誘発活性等について、既存の造影剤との比較を行ったところ、既存の造影剤と類似した特性を示したがその作用強度は同等あるいはより軽微であった。

<吸収、分布、代謝、排泄>

ラットに ^{125}I 標識した本薬 0.3gI/kg を単回静脈内投与したところ、血中放射能濃度は速やかに減少し、投与 2 時間後以降は検出限界以下であった。血漿中半減期は 0.3 時間、分布容積は 0.27L/kg、全身クリアランスは 10.07mL/min/kg であった。体内分布に関しては、腎、甲状腺に高濃度に分布したが、それ以外の大部分の組織では速やかに減少し、最も減衰の遅い腎において投与 3 週間後の分布率は 0.2% であった。 ^{125}I の甲状腺への蓄積に関しては、 ^{125}I でラベルした化合物投与時に共通して認められる現象であるが、 ^{14}C 標識体を用いた検討により、これ

は投与液中に微量存在していた遊離 ^{125}I によることが示唆された。ラットでの血漿蛋白結合率及び血球への移行性は低く、また、ラットにおいて投与 72 時間後までに尿中に 88.3%、糞中に 5.9%が排泄された。妊娠ラットを用いた検討では、本薬は胎盤通過性が低いことが示されたが、哺乳中ラットでは乳汁中放射能濃度は投与 4 時間で最高濃度 $20.2\mu\text{gI/mL}$ を示し、血中よりも緩やかに減衰し、投与後 24 時間での濃度は検出限界以下であることが示された。本成績から、イोजキサノールは乳汁中に移行するものの、その濃度は低く、乳汁を介して哺育児の体内に取り込まれる量は少ないと推察されている。ラット胆管に本薬を投与した場合、腎、膀胱をはじめ他の組織に分布が認められ、本薬は胆管内に投与した時、胆管及び周辺組織から移行することが示された。ラット及びサルに ^{125}I 標識した本薬を静脈内投与後、尿を用いて HPLC により代謝物を検索したところ、検出限界を超える代謝物は認められず、本薬はほとんど代謝されないと考えられた。本薬は極めて水溶性が高く、尿中に速やかに回収されること、及び静脈内投与後の分布容積から、本薬は細胞膜を通過しないと推定されることから、薬物代謝酵素に対する作用は少ないと推察された。

健常人において、本剤 0.3gI/kg を投与速度 20mL/min で (グループ 1、6 例)、または本剤 0.6gI/kg を投与速度 20mL/min で (グループ 2、5 例)、あるいは同用量を投与速度 50mL/min で (グループ 3、4 例)、静脈内に投与した際、投与 1 分後の血漿中濃度は、グループ 1 では 2.9mgI/mL 、グループ 2 及び 3 では 5.3mgI/mL であり、いずれのグループにおいても、その後急速に減少し、投与 24 時間後では検出限界付近まで低下した。本薬の血漿中濃度推移を解析したところ、半減期は β 相で 1.2~1.4 時間であり、投与量及び投与速度によって変化しなかった。AUC は投与量に比例して増加し、用量相関性が認められた。分布容積は $13.9\sim 14.7\text{L/body}$ とグループ間で差がなく、この値は血液を含む細胞外液量に匹敵すると考えられることから、本薬は細胞内に分布しないことが示唆された。いずれのグループにおいても、投与 24 時間後までに 95%以上が未変化体として尿中に排泄され、また、本薬の腎クリアランスと全身クリアランス (それぞれ約 100mL/min) の比が $0.93\sim 1.00$ であったことから、本薬は腎主導型で排泄され、その中でも糸球体ろ過が主な経路と考えられた。さらに、*in vitro* 血漿蛋白結合率は 1.4% 以下と低値を示した。なお、参考資料ではあるものの、健常人各 10 例に対して、本剤 0.3 、 0.6 、 0.9 または 1.2gI/kg を静脈内投与した成績が示されており、それによると、投与後の血清中濃度推移から求められた β 相の半減期及び分布容積は、投与量 1.2gI/kg まで変化せず (それぞれ約 2.1 時間、約 0.26L/kg)、少なくとも 1.2gI/kg の投与量までは体内動態に線形性が認められている。

高齢者 7 例に本剤 0.45gI/kg を静脈内投与したところ、本薬の血漿中濃度の半減期 (4.46 時間) は、健常人での成績 (2.70 時間) と比較して有意に長く、また、累積尿中排泄率については、健常人と差は認められなかったものの、投与後初期での排泄速度は、健常人に比較して遅延する傾向がみられた。尿中への排泄速度はクレアチニンクリアランスと相関し、クレアチニンクリアランスが低下した高齢者では排泄速度の低下が認められた。なお、本剤の使用上の注意において、重篤な腎障害 (無尿等) のある患者は「原則禁忌」、腎機能が低下している患者は「慎重投与」とされており、また、「高齢者への投与」の項において、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すべきである旨、注意喚起がなされている。

<臨床>

臨床試験は、イオジキサノール 200、270、320mgI/mL 各製剤の診断的有用性を検討する目的で行われた。

- 1) 第Ⅰ相試験：健常成人男子 19 例を対象とし、単回投与試験（イオジキサノール 300mgI/mL；0.3、0.6gI/kg 体重、静脈内投与、3 ステップ）が実施された。発赤、蕁麻疹等の皮膚反応 3 例、嘔吐 1 例の計 4 例の副作用が認められたが、これらはいずれも軽度であった。薬物動態解析では、既存の非イオン性造影剤と同様に、24 時間後には 95%以上が未変化体のまま尿中排泄された。
- 2) 前期第Ⅱ相試験（イオジキサノール 270mgI/mL）：汎用が予想される 270mgI/mL 製剤を用いて脳血管撮影 5 例、四肢血管撮影 5 例、造影 CT 39 例、静脈性尿路撮影 20 例の計 69 例を対象として造影効果、安全性が検討された。総合造影効果は、いずれの造影検査でも全例「++」（診断は十分であった）以上であった。副作用の発現率は即時性が 4.3%（3/69 例）、遅発性が 2.9%（2/69 例）であり、既存の非イオン性造影剤と同程度の頻度であった。熱感の発現頻度は 2.7%（3/111 注入）であった。
- 3) 後期第Ⅱ相試験（イオジキサノール 200、270、320mgI/mL）：10 種類の造影検査（脳、心臓、胸部、腹部、四肢の血管撮影、造影 CT、デジタル X 線撮影法による血管撮影（動脈性及び静脈性）、静脈性尿路撮影、逆行性尿路撮影並びに ERCP）を対象とし、イオジキサノールの 3 濃度（200、270、320mgI/mL）における造影効果、安全性及び至適用量幅が検討された。造影剤の濃度及び用法・用量は目的とする撮影部位により確立されているので、イオヘキサノールを参考に以下のように決定した。脳血管撮影では 270mgI/mL、血管心臓撮影では 320mgI/mL、胸部血管撮影では 270、320mgI/mL、腹部血管撮影では 320mgI/mL、四肢血管撮影では 270、320mgI/mL、デジタル X 線撮影法による血管撮影では 200、270、320mgI/mL、造影 CT では 200、270、320mgI/mL、静脈性尿路撮影では 200、270、320mgI/mL、逆行性尿路撮影では 200mgI/mL、ERCP では 270mgI/mL の各製剤を用いた。また、本試験での用法・用量は、「造影剤マニュアル」（片山ら、金原出版 1991 年）及び海外で実施された第Ⅰ相試験の成績を参考として設定した。①脳血管撮影 50 例、②血管心臓撮影 25 例、③胸部血管撮影 48 例（270mgI/mL：16 例、320mgI/mL：28 例、270+320mgI/mL 併用：4 例）、④腹部血管撮影 30 例、⑤四肢血管撮影 64 例（270mgI/mL：31 例、320mgI/mL：28 例、270+320mgI/mL 併用：4 例）、⑥デジタル X 線撮影法による血管撮影 123 例（200mgI/mL：29 例、270mgI/mL：35 例、320mgI/mL：54 例、270+320mgI/mL 併用：5 例）、⑦造影 CT 235 例（200mgI/mL：79 例、270mgI/mL：86 例、320mgI/mL：70 例）、⑧静脈性尿路撮影 173 例（200mgI/mL：57 例、270mgI/mL：56 例、320mgI/mL：60 例）、⑨逆行性尿路撮影 22 例、⑩ERCP 21 例で造影効果、至適用量幅、副作用（即時性、遅発性）について検討された。その結果、本剤の 98%以上の総合造影効果（⑦造影 CT、⑨逆行性尿路撮影、⑩ERCP では造影効果）が示され、10 種類の検査それぞれにおいて、1 回注入量の頻度分布を調べ、大きく外れている注入量を除外して注入量の範囲を求め、さらに臨床的判断を加え、造影効果を確認して至適用量幅を決定した。副作用の内容、頻度も既存の非イオン性造影剤で報告されている範囲内と考えられたことから、第Ⅲ相試験に移行することとされた。
- 4) 第Ⅲ相試験：後期第Ⅱ相試験の 10 検査を撮影手法から、①血管撮影、②実質臓器の撮影、

③排泄系臓器の撮影、④管腔臓器の撮影に分類した上で、①では脳、心臓、四肢血管の3領域での撮影、②ではコンピューター断層撮影、③では静脈性尿路撮影において、イオヘキソールとの二重盲検比較試験を行うとともに、④では ERCP を代表として、イオン性のイオタラム酸メグルミンと無作為化比較試験を実施した。本剤の第Ⅲ相試験では本薬と対照薬(イオヘキソール)の粘度が近接しており、さらにコントローラーにより識別不能性が確認されたので、二重盲検比較試験として実施された。このため、これらの試験では、主要評価項目として担当医判定による総合造影効果を採用した。しかしながら、管腔臓器の代表として比較試験を実施した ERCP では、対照薬(イオタラム酸メグルミン)と本薬の粘度が大きく異なるため、無作為化比較試験として実施し、主要評価項目は委員会判定による総合造影効果を採用した。

一血管撮影

1. 脳血管撮影(イोजキサノール 270mgI/mL、イオヘキソール 300mgI/mL)：総合造影効果は本剤群 99.3% (148/149 例)、対照群 100% (144/144 例) で、両群の効果の同等性が確認された。即時性副作用は本剤群 2.0% (3/151 例)、対照群 2.1% (3/146 例) で、両群間で差はなかったが、遅発性副作用は本剤群 6.0% (9/151 例)、対照群 1.4% (2/146 例) であり、両群間に有意差が認められた (χ^2 検定； $p=0.036$)。熱感の発現頻度は本剤群 2.5% (27/1083 注入)、対照群 10.5% (112/1062 注入) であり、有意に本剤群で低かった (χ^2 検定； $p<0.001$)。また、疼痛の発現頻度は本剤群 0.3% (3/1083 注入)、対照群 2.6% (28/1062 注入) であり、本剤群で有意に低かった (χ^2 検定； $p<0.001$)。
2. 血管心臓撮影(イोजキサノール 320mgI/mL、イオヘキソール 350mgI/mL)：総合造影効果は本剤群 99.0% (100/101 例)、対照群 100% (96/96 例) で、両群の効果の同等性が確認された。即時性副作用は本剤群 6.9% (7/101 例)、対照群 2.1% (2/96 例) であり、遅発性副作用は本剤群 5.0% (5/101 例)、対照群 3.1% (3/96 例) で、いずれの副作用においても両群間に有意差は認められなかった。熱感の本剤群で有意に低かった (χ^2 検定； $p=0.013$)。
3. 四肢血管撮影(イोजキサノール 320mgI/mL、イオヘキソール 350mgI/mL)：総合造影効果は本剤群 98.0% (148/151 例)、対照群 98.0% (145/148 例) で、両群の効果の同等性が確認された。即時性副作用は本剤群 3.3% (5/152 例)、対照群 2.0% (3/151 例) であり、遅発性副作用は本剤群 3.9% (6/152 例)、対照群 4.6% (7/151 例) で、いずれの副作用においても両群間に有意差は認められなかった。熱感の発現頻度は片上肢、腹部・骨盤、両下肢、片下肢いずれの部位においても本剤群が有意に低く (χ^2 検定； $p=0.001$ 又は $p<0.001$)、同様に疼痛の発現頻度もいずれの部位でも本剤群で有意に低かった (χ^2 検定； $p=0.002$ または $p<0.001$)。熱感、疼痛については本剤群でそれぞれ 11.0% (60/547 回)、2.9% (16/547 回)、対照群でそれぞれ 37.2% (188/505 回)、23.1% (117/505 回) であり、本剤群で有意に低かった (χ^2 検定； $p<0.001$ 、 $p<0.001$)。

一実質臓器の造影

4. 造影 CT(イोजキサノール 270mgI/mL、イオヘキソール 300mgI/mL)：造影効果は本剤群 98.8% (161/163 例)、対照群 97.6% (163/167 例) で、両群の効果の同等性が確認された。即時性副作用は本剤群 4.3% (7/163 例)、対照群 4.8% (8/167 例) であり、遅発性副作用は本剤群 3.7% (6/163 例)、対照群 1.8% (3/167 例) で、いずれの副作用にお

いても両群間に有意差は認められなかった。熱感 は本剤群で有意に低かった (χ^2 検定; $p=0.040$)。

－排泄系臓器の造影

5. 静脈性尿路撮影 (イोजキサノール 270mgI/mL、イオヘキソール 300mgI/mL) : 総合造影効果は本剤群 98.1% (159/162 例)、対照群 98.7% (154/156 例) で、両群の効果の同等性が確認された。即時性副作用は本剤群 2.5% (4/162 例)、対照群 2.6% (4/156 例) であり、遅発性副作用は本剤群 3.1% (5/162 例)、対照群 2.6% (4/156 例) で、いずれの副作用においても両群間に有意差は認められなかった。

－管腔臓器の撮影

6. ERCP (イोजキサノール 270mgI/mL、イオタラム酸メグルミン 282mgI/mL) : 総合造影効果は本剤群 100% (71/71 例)、対照群 95.4% (62/65 例) で、両群の効果の同等性が確認された。副作用は対照群に遅発性副作用が 3.1% (2/65 例) 認められたが、本剤群では認められなかった (0/72 例)。薬剤注入に伴う灼熱感の発現頻度は本剤群 1.4% (1/72 例)、対照群 1.5% (1/65 例) であり、両群とも低頻度であった。

以上より、イोजキサノール 270、320mgI/mL は、血管撮影、造影 CT、静脈性尿路撮影及び ERCP において、対照薬と同等の造影効果を示し、熱感・疼痛の発現が少ない造影剤と評価された。

5) 一般臨床試験 : ①造影 CT (シリンジ製剤) 149 例、②静脈性尿路撮影 (シリンジ製剤) 143 例、③高速ラセン CT における用量の検討 42 例、④静脈性尿路撮影における 200mgI/mL 製剤と 270mgI/mL 製剤の比較検討 69 例、⑤腎機能に及ぼす影響の検討 27 例、⑥高齢者における体内動態 12 例、⑦逆行性尿路撮影 60 例、⑧ERCP 24 例、⑨甲状腺機能検査に及ぼす影響の検討 10 例の一般臨床試験が行われた。

これらのうち、第 I 相～第 III 相試験で検討された領域以外の主な試験結果は以下の通りである。

腎機能に及ぼす影響の群間比較 (270mgI/mL と 320mgI/mL) では、総合造影効果では全例「++」以上であった。腎機能に関する尿検査ではいずれの濃度においても尿浸透圧、 β_2 -MG、血液生化学検査に変化は認められなかった。即時性副作用は 320mgI/mL で 23.1% (3/13 例) に発現したが、遅発性副作用はいずれの濃度においても発現しなかった。以上より、本剤の 2 濃度は腎機能に及ぼす影響が少ないと判断された。

高齢者における体内動態 (270mgI/mL) では、健常人に比べ血中半減期が有意に長く、若干排泄が遅延する傾向が認められたが、投与 24 時間後には体内からほぼ完全に排泄された。また、総合造影効果も全例「++」以上であり、高齢者における本剤の安全性、有効性が確認された。

甲状腺機能検査成績に及ぼす影響 (270mgI/mL) では、本剤 100mL を 15 分以内に投与し、放射性ヨード摂取率及び甲状腺ホルモン類 (T_4 、 T_3 、 FT_4 、 FT_3 、 rT_3 、TSH) への影響が検討され、本剤の甲状腺機能検査へ及ぼす影響は 2 週間後には回復するものと判断された。

6) 副作用のまとめ : 本剤の全臨床試験 (第 I 相試験、甲状腺機能検査成績におよぼす影響を除く) における即時性副作用 (投与後 2 時間以内に発現)、遅発性副作用 (投与後 2 時間を越えて発現) は、それぞれ 2.8% (61/2156 例)、4.3% (91/2104 例) であり、非イオン性モ

ノマー型造影剤で報告されている範囲内であった。重篤な副作用として、血管心臓撮影、四肢血管撮影、腹部血管撮影に各1例ずつショックが認められたがいずれも適切な処置により回復した。イオヘキソールとの二重盲検比較試験では即時性副作用は本剤 3.6% (26/729 例)、イオヘキソール群 2.8% (20/716 例) で両群間に有意差は認められなかった。遅発性副作用では、本剤群 4.3% (31/729 例)、イオヘキソール群 2.7% (19/716 例) で、本剤群に高い傾向があった ($p=0.098$)。遅発性の皮膚症状に限ると、本剤群 4.0% (29/729 例)、イオヘキソール群 1.3% (9/716 例) と有意に高値であった。また、臨床検査値異常変動発現率については、本剤群 3.2% (22/696 例)、イオヘキソール群 1.5% (10/673 例) であり、本剤群で有意に高かった。

- 7) 本試験の臨床的有用性：本剤の臨床試験は前述の 11 領域の効能・効果を目標として行われた。第 I 相試験を除いた全臨床試験において、全解析対象症例数 2157 例、計 5532 回の撮影が行われ、有効性（造影効果）は 98.4%を示したものの、安全性については、5 領域でのイオヘキソールとの二重盲検比較試験において遅発性副作用の頻度は本剤群で高い傾向が認められた。そのうち、皮膚症状（発疹、蕁麻疹、痒痒感など）では本剤群が有意に高頻度であった ($p=0.001$)。一方、熱感・疼痛は 4 領域（脳血管、血管心臓、四肢血管、コンピューター断層撮影）、疼痛は、実際に発現がみられた 2 領域（脳血管、四肢血管）で本剤群が有意に低頻度であった。

調査会は、平成 10 年 7 月 13 日の第 1 回審議において、遅発性副作用や臨床検査値異常等の頻度が高いにもかかわらず、従来の非イオン性造影剤（イオヘキソール）と比較した場合の本剤の優位性及び使用すべき対象が明確に示されていないこと等から、「本剤の有用性は動脈内投与を行う血管造影法及び管腔内投与に限られると考えられる」ことについて、申請者の見解を求めるとともに、複数回使用症例における副作用の発現について調査・報告すること等の指示事項を出した。

平成 11 年 5 月 10 日の第 2 回審議において、申請者は、申請効能・効果について、本剤の臨床的有用性を再検討し、当初の 11 領域から、デジタル X 線撮影法による静脈性血管撮影、造影 CT、静脈性尿路撮影の 3 領域を取り下げるとの回答を提出した。さらに、血管心臓撮影は、本剤の有効性評価における総合造影効果「+++」（コントラストが良く、診断が可能である。）の頻度がイオヘキソールより低く、造影効果が劣る傾向が認められたことから、有用性が低いと判断し、当該適応も取り下げることとした。申請者は、本剤は既承認のイオヘキソールより熱感・疼痛の発現頻度が低く、イオヘキソール投与による熱感・疼痛を回避できない入院患者では、遅発性副作用のリスクを考慮してもベネフィットが優ると考え、また、遅発性副作用の発生機序解明とその対策確立に長時間を要すると予想されたため、効能・効果を限定したとしている。

さらに、調査会は、本剤の遅発性副作用（特に皮膚症状）の増加と、本剤の特徴とされる熱感・疼痛の減少との比較検討を行うとともに、本剤の安全性（本剤は検査薬であり、治療薬に比べてより厳格な安全性が要求される）について十分な考察を行うよう指示した。すなわち、複数回投与の安全性確認を行うこと、本剤の臨床試験成績から遅発性副作用発現頻度の適切な上限値を設定し総投与量を設定すること、臨床検査値異常変動を示した症例数について頻度を再解析することを指示した。また、複数回使用症例における副作用の発現に関しては、

複数回投与のデータがないとの申請者の回答は不十分として再調査の指示を出した。

平成 11 年 10 月 25 日の第 3 回審議において、申請者は、本剤のベネフィットは等浸透圧性を有することによる動脈注入時の熱感・疼痛の発現が既存の造影剤より少ないことであり、脳、四肢血管撮影では、イオヘキソールと比べてその発現頻度が明らかに少ないことが確認されていることから、本剤の血管内投与における適用を当該撮影領域に絞るべきと判断した旨回答し、調査会はこれを了承した。これより最終的な申請効能・効果は血管内投与では熱感・疼痛軽減が明確に認められた脳血管撮影、四肢血管撮影及び非血管内投与ではイオヘキソールで承認されておらず副作用の発現のなかった ERCP 及び逆行性尿路撮影の 4 領域となった。また、安全性の再検討については、非イオン性モノマー造影剤の遅発性副作用発現頻度を 9.3%とした報告に基づき、これを上回らない 9.0%を遅発性副作用発現頻度の許容しうる上限値と設定してロジスティック回帰分析を行った。遅発性副作用発現頻度が 9.0%を上回る確率が 5%以下である本剤の総投与量上限を算出した結果、「血管内に投与する場合の総投与量は 270mgI/mL 製剤は 180mL、320mgI/mL 製剤は 150mL までとする」との用法・用量の変更を回答し、調査会はこれを了承した。また、遅発性副作用は 48 時間以内に 95%発現していることから「投与後 48 時間は観察すること」と使用上の注意に追記するとの回答を了承した。さらに、複数回使用症例における副作用の発現については、ニコメッド社から提供された市販後自発報告からの複数回投与例 57 例についての解析結果と、

から、本剤の複数回投与時の副作用発現頻度が初回投与時より上昇する懸念を否定できないとして、複数回投与の際の安全性について重要な基本的注意として「血管内に複数回投与した場合の副作用の発現に関しては、その頻度が高くなることが懸念されるので、アレルギー既往歴、過去の造影検査歴等の問診を行い、副作用の発現の可能性が高いと判断したときは再投与しないこと」と使用上の注意に追記するとの回答を了承した。また、臨床検査値の異常変動の発現についても使用上の注意に適切に反映させた。さらに、本剤の複数回投与時の副作用発現頻度については国内での市販後調査において情報収集する旨を回答し、調査会はこれを了承した。また、ヨード造影剤投与歴のある患者に対する本剤投与の安全性についても調査する必要があると指摘した。

<結論>

以上の調査会審議の結果、本剤を特別部会に上程して差し支えないとの結論に至った。
なお、原薬及び製剤は、毒薬及び劇薬に該当しない。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
ビジバーク ビジバーク200 ビジバーク270 ビジバーク320	第一製薬(株)	<p>5,5'-[(2-ヒドロキシ-1,3-プロパンジイル)ビス(アセチル)]ビス[N,N'-ビス(2,3-ジヒドロプロピル)-2,4,6-トリヨード-1,3-ベンゼンジカボキサミド]のジアステレオ異性体の混合物</p> <p>a diastereomeric mixture of 5,5'-[(2-hydroxytrimethylene)bis(acetylmino)]bis[N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarboxamide]</p> <p>(一般的名称:イオジキサノール iodixanol)</p> <p>1mL中、イオジキサノールを407.2mg、549.7mg、又は651.5mg含有する注射剤</p> <p>効能・効果は 「ビジバーク200:逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性膽膵管撮影 ビジバーク270:脳血管撮影、四肢血管撮影、逆行性尿路撮影、内視鏡的逆行性胆膵管撮影 ビジバーク320:四肢血管撮影」</p> <p>(X線造影剤:721)</p>	6年 規制区分 指定医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法

施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。