

衛研発第2676号

平成12年7月17日

厚生省医薬安全局長 殿

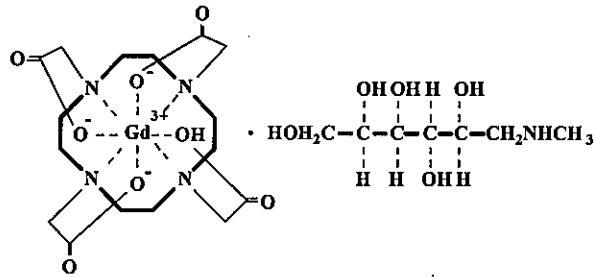
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

- [販売名] マグネスコープ、マグネスコープシリンジ
[一般名] ガドテル酸メグルミン
[申請年月日] 平成8年8月30日
[申請者] 栄研化学株式会社
[剤型・含量] 1mL中、ガドテル酸メグルミン 376.95mg含有
[申請区分] 医療用医薬品(1)
[化学構造]



化学名：(日本名) (－)・1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-グルシトールハイドロゲン[1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトラアセテート(4－)]ガドリネート(1－)(1:1)
(英名) (－)・1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol hydrogen[1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetato(4－)]gadolinato(1－)(1:1)

- [審査担当部] 審査第三部
[調査会] 新医薬品第一調査会

審査結果

平成12年7月17日

[販売名] マグネスコープ、マグネスコープシリンジ
[一般名] ガドテル酸メグルミン
[申請年月日] 平成8年8月30日
[申請者] 栄研化学株式会社

[審査結果]

本剤に関し、医薬品医療機器審査センターによる審査、及び新医薬品第一調査会による審議の結果、承認して差し支えないと判断した。

[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 を静脈内注射するが、必要に応じて、0.2mL/kg まで増量することができる。

審査報告 (1)

平成 12 年 4 月 17 日作成

1. 品目の概要

- [販売名]: マグネスコープ、マグネスコープシリンジ
[一般名]: ガドテル酸メグルミン
[申請年月日]: 平成 8 年 8 月 30 日
[申請者]: 栄研化学株式会社
[剤型・含量]: 1mL 中ガドテル酸メグルミン 376.95mg を含有する。
[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 または 0.2mL/kg を静脈内注射する。
*ガドテル酸メグルミン 0.1mmol/kg に相当
[特記事項]: なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

(本品目については審査センターにおける審査の他、新医薬品第一調査会で審議されている。)

イ. 起原又は発見の経緯及び外国の使用状況等に関する資料

本薬、ガドテル酸メグルミンは、ガドリニウム (Gd) イオンとマクロ環構造をもつ DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) との錯体のメグルミン塩であり、常磁性の Gd イオンが有する磁気共鳴下におけるプロトンの緩和時間の短縮効果により、撮像コントラストを増強させる、磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI) 用造影剤である。

Gd イオンは急性毒性が強いため、そのまま生体内に投与することは安全性上の問題があるが、Gd キレート化合物を用いることで Gd イオンの遊離を抑制し、その毒性を軽減させることにより、最初の MRI 用造影剤であるガドペンテト酸ジメグルミン (Gd-DTPA) が開発された。Gd-DTPA は本邦において 1989 年に承認されている。本薬は、当時、開発が先行していた Gd-DTPA に比較し、①マクロ環構造をもつ DOTA と Gd イオンにおける極めて安定的な錯体の形成により Gd イオンの遊離を抑制する、②単回使用される造影剤の毒性パラメータとして重要である急性毒性が弱い、③浸透圧が低い、等の利点が期待されるものとして、1980 年代以降、フランスの Laboratoire Guerbet において開発がすすめられ、1989 年にフランスで承認されて以降、欧州諸国を中心に上市がなされている (2000 年 3 月現在 40 カ国)。本邦においては、国内における非臨床試験及び臨床試験が実施され、今般、これらの成績をもって、本薬のバイアル製剤及びシリンジキット製剤の製造承認申請がなされたものである。なお、本邦においては、Gd を用いた MRI 用造影剤は既に 3 品目が承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬ガドテル酸メグルミンは、3 価の Gd イオンと DOTA との錯体（ガドテル酸）のメグルミン塩であり、によって
得られる。海外に

における本剤開発時の検討結果によると、ガドテル酸のキレート安定度定数は 10^{28} 、0.1mol/L 塩酸中での半減期は 1 カ月以上であり、類薬であるガドペンテト酸ジメグルミン（キレート安定度定数 10^{23} 、0.1mol/L 塩酸中での半減期 10 分）に比べて、キレート安定性が高いとされている。

ガドテル酸メグルミンの結晶及び凍結乾燥品は潮解性が強く不安定であったことから、製剤の製造に際しては、原薬を単離せず、反応によって得られたガドテル酸メグルミン を、所定濃度（0.5mmol/mL）まで、日本薬局方製剤総則注射剤の製法により最終的な製剤（ガラスバイアル、プラスチックシリンジ（いずれも 10mL、15mL、20mL 製剤））としている。

本薬の構造決定に関して、紫外吸収スペクトル及び質量分析については、本薬（凍結乾燥品）のデータが提出されたが、元素分析、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル（ ^1H ）については、上述の理由から、原薬を得る際の反応と同様にして得られる安定なガドテル酸ナトリウム 5 水塩のデータが提出された。本薬、またはガドテル酸ナトリウム 5 水塩について得られたデータは、いずれもそれらの構造を支持した。

本薬の物理的・化学的性質に関して、製剤は原薬の水溶液であり、添加剤が加えられていないことから、性状、比重、粘度、pH、浸透圧比、旋光度、磁化率、緩和度等について、製剤のデータが示されている。本薬の各種 pH 緩衝液中での安定性について検討された結果、pH4.70～9.73 の範囲においては、40℃、24 時間の保存条件で、外観の変化、ガドテル酸の含量低下及び DOTA の遊離が認められず、安定であることが示された。なお、DOTA は、アルカリ性溶液（0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液）中では、100℃、5 時間の条件で、僅かに含量が低下するものの、酸性溶液（0.1mol/L 塩酸）及び中性溶液（リン酸緩衝液、pH7.0）中では含量の低下がみられず、安定であると判断されている。

原薬は安定に単離できず、製剤の製造工程においても、原薬は単離されていないことから、原薬の規格及び試験方法は設定されず、原料であるに関して、それ

ぞれ規格及び試験方法が設定された。また、製剤については、性状、確認試験（）、浸透圧比、旋光度、pH、純度試験（
、遊離 DOTA）、エンドトキシン試験、実容量試験、不溶性異物検査、無菌試験、及び
含量（による定量）の規格及び試験方法が設定された。

審査センターは、申請者に対して、本薬の製造方法について詳しく説明した上で、製剤の純度試験（遊離 DOTA）の規格値設定根拠に関して、特に遊離 DOTA の安全性面も踏まえて詳述するよう求めた。これに対して、申請者から、DOTA の LD_{50} は約 70mg/kg との報告があること、及び本剤のラットでの急性毒性試験において、毒性学的に特記すべき所見が認められなかった投与量から算出した遊離 DOTA 量から、本剤の臨床用量において、規格上限値の遊離 DOTA が含まれている場合であっても、本剤中の遊離 DOTA が毒性学的に問題になることはないと考えられ、本剤における遊離 DOTA の実測値、安定性試験結果、試験方法の検出限界及び製造上コントロール可能な限界値を踏まえると、設定された規格値は妥当と考えられるとの回答が提出され

て、審査センターはこれを了承した。また、審査センターは、製剤の pH 規格、規格及び規格に関して、実測値に基づいて、規格値設定根拠を詳しく説明するよう求めたところ、いずれの点についても、規格値の見直しを含む適切な回答が得られたことから、これらを了承した。

さらに、審査センターは、申請者に対して、製剤の規格及び試験方法に関して、①確認試験において Gd を確認し得る方法を設定すること、②日本薬局方の改正に伴って不溶性微粒子試験を追加設定すること、及び③旋光度の規格を比旋光度の規格に改めること、並びにガドテル酸標準品（ガドテル酸ナトリウム 5 水塩）の確認試験に関して、ガドテル酸の化学構造が厳密に確認できる方法を設定するよう求めた。これに対して、製剤の確認試験に関しては、

法の試験方法をガドテル酸標準品を対照とした法に改めて、Gd に特徴的なパターンによって Gd の確認を行う、ガドテル酸標準品については、法による確認試験を設定する等、いずれの点についても、適切な対応がなされたことから、これらを了承した。また、生体中に存在するカルシウム、ナトリウム、カリウム等のイオンの共存下におけるガドテル酸の安定性を説明するよう申請者に求めたところ、文献的考察の結果から、ガドテル酸中の Gd が生体内で他のイオンに交換することは、實際上、起こり得ないと考えられるとの回答が示されて、これを了承した。

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。

なお、審査の過程で、シリンジ製剤に関して、上市後のの関係から、プラスチックシリンジ容器をほぼ同等の材質で作られた別会社の製品に切り換えたいとの申し出が申請者からなされ、本剤を充填した新旧シリンジの予備安定性試験（60℃、30 日間）及び重量変化試験、水を充填した新旧シリンジの溶出性試験、並びに新旧シリンジ容器の透明性試験、燃焼性試験及び摺動性試験の成績が提出された。これらの結果から、新旧シリンジ容器は、本剤の容器として同等であると判断された。さらに、審査センターは、シリンジ容器からの溶出物について、細胞毒性試験等によって安全性の確認を行うよう申請者に求めた。新旧シリンジに充填したウシ胎児血清培地を用いた細胞毒性試験が実施され、これらに細胞毒性作用がないことが示されたことから、審査センターは、両シリンジは安全性上も特に問題はないものと判断した。

ハ、安定性に関する資料

製剤（ガラスバイアル 10mL 製剤）に関して、横倒した状態で、暗所、25℃、なりゆき湿度の条件で長期保存試験（39 カ月）が実施された。保存前後で浸透圧比の増加が認められたが、保存前後の試料を注射用水にて希釈して再測定した結果、両者に差は認められなかったことから、測定誤差と結論された。規格及び試験方法に設定された他の測定項目及び重量変化試験については、保存前と変化を認めず、安定であったことから、本品は通常の流通条件下では長期間安定であると判断された。

ガラスバイアル 10mL 製剤に関して、横倒した状態で、暗所、40℃、75%RH の条件で加速試験（6 カ月）が実施された。その結果、全試験項目において、保存前後で変化を認めず、安定であった。また、ガラスバイアル 15mL 製剤、同 20mL 製剤、プラスチックシリンジ 10mL 製剤、同 15mL 製剤及び同 20mL 製剤についても、横倒した状態で、暗所、40℃、75%RH の条

件で、ガラスバイアル 10mL 製剤との相対比較試験（3 カ月）が実施された。その結果、全ての製剤において、全試験項目で変化を認めず、安定であった。

以上の結果から、ガラスバイアル及びプラスチックシリンジの全ての製剤において、本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。

二. 毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施され、概略の致死量はラットで 15mmol/kg 以上、イヌで 10mmol/kg 以上であった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて 4 週間静脈内投与により実施された。毒性所見としては、雌ラットで尿中の鉄排泄量の増加及び雌イヌの pH 値低下、病理組織学的検査でラット及びイヌにおける腎尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。また、これらの所見は休薬により消失ないしは軽減する可逆的变化であった。無毒性量はラット及びイヌともに 1.5mmol/kg/日であった。さらに、腎毒性に関して、11 週間投与した Seg. I 試験の雄ラットを用いて病理組織学的に検討された。その結果、0.8mmol/kg 以上の群で尿細管上皮細胞の空胞化がみられ、その程度は用量増加とともに強くなるが、休薬により軽減する可逆性の変化とみなされた。

生殖・発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施された。ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験で影響は認められなかった。ラット及びウサギの胎児器官形成期投与では胎児の致死、催奇形及び発育抑制は認められなかったが、ラットの出生児では 0.8mmol/kg 群で母動物の哺育能に影響された発育不良が認められた。周産期及び授乳期投与による母動物の生殖機能及び出生児への影響は認められなかった。

抗原性試験はモルモットを用いて I 型アレルギー反応及び皮膚感作性試験が実施されたが、抗原性は認められなかった。

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て実施されており、軽度な刺激性が認められた。

なお、依存性試験及びがん原性試験は毒性所見及び臨床投与期間を勘案して実施されていない。

本薬投与に起因する変化として腎尿細管上皮細胞の空胞化が観察されていることから、Seg. I 試験の動物を用いて腎臓の電顕による形態変化を調べているが、本試験は最低用量のみを対象としていることから、調査会は本試験の目的及び結果の危険度評価について説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。すなわち、反復投与での光顕レベルの組織変化はすでに把握されており、光顕レベルで変化のみられない用量における細胞微細構造への変化及び回復性を調べるものである。その結果、アモルファスマトリックスを含む尿細管上皮細胞の空胞化が投与終了直後では認められているが、回復群で消失しており、ピノサイトーシス亢進で腎尿細管に取り込まれた本薬が細胞壊死を生じるものではないことが確認されたとの回答が得られ、これを了承した。

さらに、調査会では Seg. I 試験でみられた精巣の脆弱化を説明すると共に本薬投与群に精巣及び精巣上体の変化が観察されていることを踏まえ、本薬のヒトにおける安全性について考察を求めた。申請者は、精巣の脆弱化とは外表面の張りが緩み、卵形が軟弱化して小型化する形態学的な変化を意味するもので、通常精細管が変性し精子形成不全を伴うものであり、このような変化を両側性に示す場合、交尾能は有するが、脆弱化の程度により受胎能が欠如することもあると

回答した。また、本薬のヒトにおける安全性については、本事象は用量依存性がなく、その発現頻度からも本薬投与に起因する所見とは判断しなかった。さらに本薬が連続投与される薬剤ではないためヒトにおける安全性は問題ないものと考えられるとの回答が得られ、調査会はこれを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、*in vitro*での緩和度及び信号強度の変化、並びに病態モデル動物での造影効果の検討が行われた。*in vivo*での本剤の R_1 (T_1 緩和度)及び R_2 (T_2 緩和度)は、3種の既存Gd製剤と同等であった。濃度依存性の検討では、0.01mmol/L以上2mmol/Lの範囲で、 T_1 短縮効果による濃度依存的な信号強度の増強がみられたが、5mmol/L以上では、 T_1 緩和効果が優勢となって信号強度は急速に低下した。脳浮腫モデルラット、血液-脳関門損傷モデルラット、心筋梗塞モデルウサギ、腎虚血モデルラット、肝臓腫瘍モデルマウス及び筋肉腫瘍モデルウサギにおいて、本薬0.1mmol/kg (0.2mL/kgに相当)投与により、いずれの場合もコントラストの増強が確認された。このコントラスト増強効果は、全てが腫瘍組織と考えられた肝臓腫瘍モデルマウスを除く、実施した病態モデルにおいて、少なくとも投与後45分間は持続することが確認された。一般薬理試験においては、高濃度で血液凝固系、補体活性化系、腎・泌尿器系への影響がみられたが、いずれも既存薬より軽度あるいは同等であった。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

^{14}C 標識した本剤をラット、イヌに静脈内投与したところ、血漿中放射能濃度はそれぞれ約20分、約50分の $t_{1/2}$ で減少し、主に血漿及び組織間液中に分布して血球への分布は少ないと考えられた。血漿及び尿中の放射能のほとんどがGd- ^{14}C -DOTAであることから、本薬は生体内においてはほとんど代謝されず、Gdイオンの遊離が起こる可能性は少ないと考えられた。また、投与120時間までにほとんどが尿中に排泄された。ラットの全身オートラジオグラフィにおいて、本薬は投与5分で全身組織に分布するが特に腎での分布が多く、その後経時的に減少した。妊娠ラットに投与した場合、胎児への移行性は低かった。健常成人での検討において、本薬は静脈内投与後速やかに2相性を示しながら減少し、投与10時間後に血中からほぼ消失した。また投与6時間後までに89%、24時間後までに95%以上が尿中に排泄された。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第I相臨床試験は、健常成人男子20例を対象に、0.05、0.1、0.2、0.3mmol/kgの4用量の静脈内単回投与により本剤の安全性、忍容性を検討した。その結果、副作用として0.2mmol/kg投与群の1例に軽度な頭痛と、0.3mmol/kg投与群の1例に本剤との関連があると思われる軽度な嘔気と異味感(一連の消化器症状)を認めた。また、臨床検査値変動として投与4時間後に血清鉄の上昇がみられたが、正常範囲内の変動で用量群間にも有意差が認められなかった。これら以外に自覚症状に異常は認められず、安全性、忍容性が確認され、第II相臨床試験への移行は科学的・倫理的に妥当と判断された。

1992年当時、MRI装置の性能や撮像技術の進歩により、造影剤投与直後からの動的な変化を観察するDynamic撮影が、診断の精度を高める重要な検査項目として日常的に行われるように

なっていた。このような臨床現場の状況を踏まえて、第Ⅱ相臨床試験以降の各試験における有効性（造影効果）については、本剤の薬効機序を考え、従来の T₁強調画像で検討するとともに、Dynamic 撮影を施行し、両撮影各々において、コントラスト増強効果、そして存在診断・拡がり診断と質的診断での診断能の向上性を評価し、さらにこれらを総合的に勘案した本剤投与による総合的有効性を評価した。これらの評価は第Ⅲ相一般臨床試験を除き、治験担当医師と読影委員の両方で別途実施した。

まず臨床至適投与量設定を目的とした第Ⅱ相臨床試験は、①本剤は静脈内投与後、細胞外液に分布し、未変化体のまま速やかに尿中に排泄される、②コントラスト増強効果の機序は各臓器・組織において同一である、③従来の T₁強調画像では腎臓を対象とした場合、濃縮効果を考慮して別途検討がなされていたが、投与直後から撮像を行う Dynamic 撮影においては区別する必要がない、④海外においては腎臓を含め用量は部位により変わることはないとの理由から対象部位を区別することなく、一括して用量設定を行えろとし、脳・脊髄、心臓・胸部及び腹部・四肢に病巣が確認され、診断上 MRI 検査を必要とする入院患者を対象として、1993 年 6 月より全国 14 施設において実施された。用量は第Ⅰ相臨床試験の結果及びフランスでの臨床用量を勘案し、0.05、0.1、0.2mmol/kg の 3 用量群とした。そして、総合的有効性を主要評価項目とし、3 用量群間の成績を比較するため、検定は一様性検定として Kruskal-Wallis 検定 (H 検定) を、多重性検定として Mann-Whitney 検定 (U 検定) を実施した。158 例に投与された結果、読影委員会の総合的有効性は、有効率（「有効」以上の割合）が 0.05mmol/kg 投与群 95.6% (43/45)、0.1mmol/kg 投与群 97.9% (47/48)、0.2mmol/kg 投与群 96.0% (48/50) であり、3 用量群間に有意差は認められなかった (H 検定)。しかし、有効性評価の基となる指標のうち、T₁強調画像のコントラスト増強効果において、0.05mmol/kg 投与群が 0.1mmol/kg 投与群及び 0.2mmol/kg 投与群に比べて有意に劣り (H 検定：p=0.001、U 検定：p=0.046、p<0.001)、Dynamic 撮影のコントラスト増強効果において、0.05mmol/kg 投与群が 0.1mmol/kg 投与群に比べて有意に劣り (H 検定：p=0.016、U 検定：p=0.003)、両撮像評価のコントラスト増強効果は 0.1mmol/kg 投与群と 0.2mmol/kg 投与群との間に差は認められなかった。さらに T₁強調画像の質的診断において、0.05mmol/kg 投与群が 0.1mmol/kg 投与群及び 0.2mmol/kg 投与群に比べて有意に劣り (H 検定：p=0.037、U 検定：p=0.031、p=0.024)、0.1mmol/kg 投与群と 0.2mmol/kg 投与群との間に差は認められなかった。また、T₁強調画像の存在診断・拡がり診断、Dynamic 撮影の存在診断・拡がり診断ならびに質的診断においては、「++」（診断能は向上した）の占める割合及びそれ以上の占める割合も 0.1mmol/kg 投与群及び 0.2mmol/kg 投与群に比べて 0.05mmol/kg 投与群が低い傾向にあった。これらのことから、読影委員会判定において 0.05mmol/kg 投与群が劣り、0.1mmol/kg 投与群と 0.2mmol/kg 投与群との間に差がないと判断された。

また治験担当医師の総合的有効性評価では、0.05mmol/kg 投与群が 0.1mmol/kg 投与群及び 0.2mmol/kg 投与群に比べて有意に劣り、読影委員会判定と相違は認められなかった。さらに 0.05mmol/kg 投与群ではコントラスト増強効果不足により追加投与を必要とした例（脳・脊髄領域）が 2 例あった。

安全性については総投与症例 158 例中 2 例に副作用（0.05mmol/kg 投与群：胸内苦悶感、0.2mmol/kg 投与群：異味感）が発現したが、いずれも軽度で処置を要することなく 1 分以内に

自然回復した。また、臨床検査値に関しては、血清鉄の変動が 4 例に認められた。臨床検査値の変動及び随伴症状を総合的に勘案した概括安全度で 3 用量群間に有意差は認められず、概括安全度と総合的有効性を総合的に勘案した臨床的有用性は、0.05mmol/kg 投与群に比べて 0.1mmol/kg 投与群及び 0.2mmol/kg 投与群が有意に優れていた (H 検定： $p=0.017$ 、U 検定： $p=0.010$ 、 $p=0.022$)。以上により、有効性においては、0.05mmol/kg 投与群が 0.1mmol/kg 投与群及び 0.2mmol/kg 投与群に比べて劣り、0.1mmol/kg 投与群と 0.2mmol/kg 投与群に差が認められず、安全性においては 3 用量群間に差が認められなかったことから、より少ない量で十分な有効性が得られる用量である 0.1mmol/kg が臨床至適投与量として妥当であると結論された。

第Ⅱ相臨床試験では臨床至適投与量設定試験以外に、 T_1 強調画像、Dynamic 撮影、さらに通常実施されることの少ない Delayed 撮影を必須とした臨床試験を実施した。これは同種同効品において、投与量の増量や撮像手法の追加により転移巣などの小さな腫瘍の検出力が高まり診断能が向上したと報告されていたためである。試験は、1993 年 7 月より 3 施設において、脳・脊髄疾患及び肝疾患を対象を絞って実施し、0.1mmol/kg と 0.2mmol/kg の 2 用量群で Delayed 撮影での評価を加えて 3 種類の撮像の有効性を総合的に勘案して総合的有効性を評価した。その結果、読影委員の総合的有効性において、有効率（「有効」以上）は 0.1mmol/kg 投与群で 100% (15/15)、0.2mmol/kg 投与群で 86.7% (13/15) であり、2 用量群間に有意差が認められなかった (U 検定)。副作用の発現は総投与症例 32 例中 1 例もみられず、臨床検査値の異常変動は 1 例に血清鉄の低下が認められた。以上、有効性、安全性とも 2 用量群間に有意差は認められず、Delayed 撮影を含めた MRI 検査においても、0.1mmol/kg 投与で十分な診断情報が得られた。

第Ⅲ相比較臨床試験は、脳・脊髄、心臓・胸部及び腹部・四肢に病巣の存在が確認されているか、又は疑われる、診断上 MRI 検査を必要とする患者を対象として、対照薬にガドペンテ酸ジメグルミン (Gd-DTPA) 注射液を選定し、電話法による無作為割付にて 1994 年 9 月より全国 17 施設において実施された。投与量は第Ⅱ相臨床試験で臨床至適投与量として妥当であると判断された 0.1mmol/kg で実施された。ただし、腎臓を撮像する場合の用量は、比較対照薬の承認用量と本剤の用量設定試験での至適用量を慎重に検討した結果、部位における薬物濃度が直接造影効果に影響することから、比較試験の公平性を重視し、比較対照薬の承認用量である 0.05mmol/kg とした。その結果、 T_1 強調画像及び Dynamic 撮影各々におけるコントラスト増強効果、存在診断・拡がり診断及び質的診断の有効性に両薬剤間に有意差は認められなかった (U 検定)。主要評価項目である読影委員会の総合的有効性も、有効率が本剤群 92.5% (135/146)、Gd-DTPA 群 95.2% (140/147) で有意差が認められず、臨床的に同等とみなせる差 (Δ) を 10% として同等性の検証を行ったところ、両薬剤群間の有効率の差は -2.8% で、その 90% 信頼区間は「-7.4%~1.8%」となり同等性が検証された。また、腎臓を撮像部位とした時の読影委員会の総合的有効性は、有効率が本剤群 100.0% (16/16)、Gd-DTPA 群 100.0% (16/16) で、両薬剤間に有意差は認められなかった (U 検定)。安全性については、随伴症状が Gd-DTPA 群に 1 例 (ふらふら感—偶発症)、本剤群に 2 例 (嘔気、発疹・搔痒感) 発現したが、いずれも軽度で、副作用症例発現率では両薬剤群間に有意差が認められなかった。臨床検査値の異常変動は、本剤群で 16 例 21 件に認められ Gd-DTPA 群では 19 例 20 件に認められた。その主たるものは血清鉄であり、その変動は本剤群の方が小さく、対照群との間に有意差が認められた。概括安全度

でも両薬剤群間に有意差が認められず、総合的有効性と概括安全度を総合的に勘案した臨床的有用性も両薬剤群間に有意差が認められなかった。以上により、脳・脊髄疾患、心臓・胸部疾患及び腹部・四肢疾患のMRI検査において本剤は比較対照薬であるGd-DTPAと同等の有効性が期待できるものと考えられた。なお、有効性の解析から除外された2例（本剤群、Gd-DTPA群それぞれ1例）は腎臓を撮像部位としたものであり、治験実施計画書に定められた投与量0.05mmol/kgでは造影効果が得にくいとする医師の判断により、0.1mmol/kgが投与されたものである。

第Ⅲ相一般臨床試験は、比較試験と同じ対象で1994年7月より全国27施設において実施された。投与量は、腎臓を撮像部位とした場合も含めて第Ⅱ相臨床試験において臨床至適投与量と設定された0.1mmol/kgとした。424例に本剤が投与されたが、このうち1施設の20例全例については、臨床検査がプロトコルに従って十分実施されておらず、安全性評価が確実になされていなかった。そこで、治験総括医師によりプロトコルが遵守されていないと判断され、集計・解析から除外された。最終的に解析対象402例での総合的有効性の有効率は、88.8% (355/400)であった。随伴症状は7例に発現したが、このうち2例（痙攣、嘔気）はともに本剤投与前より発現していた症状で偶発症であった。その他の5例（発疹、眼の異物感・頭痛、熱感、頭痛、熱感・嘔気・嘔吐・発疹）は本剤投与との因果関係がある副作用で、いずれも軽度であり、投薬により頭痛が消失した1例を除いて処置なく自然回復した。臨床検査値の異常変動は、血清鉄やLDHなどに24例31項目に認められたが、臨床特に関心はなかった。概括安全度では97.0% (390/402)で「安全性に問題はなかった」と評価された。更に、臨床的有用性では89.5% (356/398)で「有用」以上と評価された。これらの成績により第Ⅱ相臨床試験で設定された0.1mmol/kgでの有効性、安全性及び臨床的有用性が確認された。

さらに、第Ⅲ相一般臨床試験27施設中の12施設において、シリンジキット製剤を用いて臨床試験が実施された。従来のバイアル製剤での使用経験と比較して、簡便性、衛生面で向上したと評価した割合が各々72.8% (118/162)、75.9% (123/162)であった。

また、第Ⅲ相試験の一部として脳・脊髄疾患に対象を絞り、追加投与によってT₁強調画像の有効性が向上するか否かを検討する臨床試験を1994年12月から全国12施設で実施した。63例において検討された結果、読影委員会の有効性評価において0.1mmol/kgの追加投与による有効性は明らかでなかった。

臨床試験全体では、総合的有効性の有効率90.3% (706/782)、副作用発現症例率は1.3% (11/829)であった。臨床至適投与量0.1mmol/kgでの有効率は89.9% (533/593)であった。高齢者と非高齢者との層別解析では安全性に有意差は認められなかった。

以上より、ガドテル酸メグルミンはMRI撮影における造影で優れた有効性（造影効果）を有し、安全性も高く、臨床的に有用な造影剤と結論されている。

調査会においては以下の4点について主に審議された。

- 1) 本剤の有効性について：第Ⅲ相比較試験において主要評価項目の総合的有効性では同等性が検証されたとしているが、有効率及び有効率の差の90%信頼区間からみて本剤が対照薬より劣る可能性が否定できない。
- 2) 解析・試験の質について：コントラスト判定不能のため解析除外とされた症例が本剤群に多

いこと、及び担当医判定と読影委員会判定に2段階以上乖離がみられた症例数が多いことから、これらの症例について撮像フィルムの提出を求めた。

- 3) 類薬と比較した本剤の臨床的有用性について
- 4) 腎領域の用量について

1) 本剤は第Ⅲ相比較試験において、有効率では対照薬との同等性が検証されており、概括安全度についても有意差は認められていないと申請者は回答した。しかし、調査会は、第Ⅲ相比較試験成績では、本剤が対照薬より劣る印象が否めないことから、より厳密な同等性を検証する目的で、第Ⅲ相比較試験結果について、担当医判定と読影委員会判定に2段階以上乖離がみられた症例を除外した場合、用量の異なっていた腎領域での結果を除外した場合、及びその両方を除外した場合について、さらに有効性の追加解析を行わせた。これに対し、申請者は指示された全ての場合について、読影委員会判定、治験担当医判定ともにいずれの有効性評価項目に関しても対照薬との間に有意差は認められず、総合的有効性では同等性が検証されたと回答した。調査会はこの解析結果を踏まえ、本剤と対照薬との同等性が検証されたと判断した。

2) コントラスト判定不能のため解析除外とされた症例は、疑われた病変が存在しなかった例、投薬前後で撮影条件が異なっていた例及び評価に必要な画像が不足していた例で、有効性評価基準を適用できずに治験実施計画書の規定に従い解析除外とした扱いは妥当であるとの回答であった。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験における評価乖離症例及び解析除外症例について、各症例の病変部位を示した画像スケッチと画像、造影前後での改善点を踏まえた治験担当医師及び読影委員会の評価経過、並びに評価の乖離理由が示された。調査会は、解析除外された症例が本来治験の対象でない例まで含まれており、治験の質について問題を指摘したものの、乖離症例を詳細に検討した結果、及び撮像フィルムを検討した結果から、本剤の臨床試験結果は評価可能なものであると判断した。

3) 申請者は、以下の点を本剤の臨床的有用性として挙げた。

① Gd 系造影剤のコントラスト増強効果の機序、体内動態は既存薬と同じであり、理論的に同等と推測される。

② 本薬は極めて安定な錯体を形成することから、本剤は臨床的に有用であると考えられる。

③ 動物試験及び第Ⅲ相比較試験における血清鉄の変動が少ないことから、キレート安定性の向上により安全性に関する潜在的リスクが軽減された。

④ 本剤の腎臓を撮像する場合の用量は0.05mmol/kgまたは0.1mmol/kgの2用量であるが既存薬では本剤の0.05mmol/kgに相当する1用量のみであることから、腎臓領域で診断目的に応じた用量の選択が可能である。

⑤ シリンジキットのシリンジにはポリエチレン系樹脂を用いており、輸送・取扱い時における使用性及び廃棄物処理の観点からも配慮されている。

申請者の挙げた臨床的有用性①から③については非臨床試験から推測されるが、臨床試験結果では明らかでない。また、⑤は本剤の有用性の本質的なものではない。以上のことから、4)で後述する④を除き、類薬と比較して本剤の臨床的有用性を積極的に支持する臨床試験結果は示されていないと調査会は判断した。

- 4) 申請者は本剤の腎臓領域における用量が2用量選択できることを臨床的有用性に挙げているが、この2用量については直接の用量比較試験は行っておらず、第Ⅲ相比較試験において対照薬と同じ 0.05mmol/kg を用いて試験を行ったこと、及び第Ⅲ相一般臨床試験において他領域と同じ 0.1mmol/kg を投与したことにより設定されたものである。従って、そもそも腎臓での用量設定の妥当性に疑問があると考えられる。これに対して申請者は、①本薬は臓器非特異的造影剤であり、近年の MRI 装置の進歩により腎臓での本剤の濃縮効果を考慮せずに投与直後の撮像が可能となったことから、第Ⅱ相臨床試験においては腎臓を含む全部位について一括して用量検討を行い、0.1mmol/kg を至適用量と結論したこと、②第Ⅲ相比較試験において対照薬の用量と同じ 0.05mmol/kg で試験を行い、総合的有効性で対照薬との間に有意差が認められなかったこと、③腎腫瘍性病変の診断のためには造影剤投与直後に撮像する必要があり、0.05mmol/kg では十分な性状の明確化がなされない場合があること等を理由に挙げ、医療現場のニーズに合わせて医師の裁量で用量を選択できるよう、0.05mmol/kg または 0.1mmol/kg を申請用量とした旨回答した。調査会では、申請者の主張も理解できるものの、腎臓領域における厳密な用量比較試験が行われていないことから、当該用量における有効性に関する情報を海外データも含め収集するように指示した。

調査会における審議の後、申請者より、海外データでは腎臓領域に特化した臨床試験は行われておらず、体幹部でのデータとして纏められているため、詳細は不明であるとの回答を得た。このため、審査センターは、腎臓領域の用量について用量比較試験が行われていない 0.1mmol/kg を用法・用量に含むことは難しいと判断する。

3. 資料適合性

本品目の資料適合性については、審査センターが書面調査及び GCP 実地調査を行ったが、特に問題となる事項は認められなかった。

4. 審査センターの総合判断

本品目に関しては、これまで新医薬品第一調査会にて 4 回審議が行われた。審査センターでは、第 4 回調査会指示事項に対する申請者の回答を基に、本剤の有効性、安全性を総合的に評価した結果、以下のとおり判断する。

- 1) 総合的にみて第Ⅲ相比較試験において本剤と対照薬との間で同等性が検証されている。
- 2) 腎臓領域での用量については、既存薬で検討されている腎臓領域に特化した至適投与量設定試験が本剤では行われておらず、腎臓領域の用量に関しては 0.05mmol/kg のみとすべきである。

審査報告 (2)

平成 12 年 7 月 5 日作成

本品目は新医薬品第一調査会で審議されていたものであり、専門協議においては、以下のとおり、腎領域における用量について検討が行われた。

調査会の指示事項に対して、申請者より、海外においては腎領域に特化した臨床試験データはないとの回答を得たこと、さらに、申請資料においては、本剤の第Ⅱ相試験では腎領域を対象とした用量設定試験を実施していないことから、対照薬との同等性を検証した第Ⅲ相比較臨床試験の成績を基に、本剤の腎領域の用量については、類薬と同様に 0.1mmol/kg ではなく、0.05mmol/kg のみが適切であると審査センターは考えた。

専門委員からは、腎領域において 0.05mmol/kg と 0.1mmol/kg との比較試験が行われていないこと、及び海外臨床試験における腎機能低下例への投与 (0.1mmol/kg) で有意差は認められないものの血清クレアチニン濃度の上昇がみられることから、0.05mmol/kg のみの適応とし、0.1mmol/kg については、用量追加のための比較試験を実施すべきであるとの意見が出された。一方で、第Ⅱ相試験で当該領域における用量比較試験は行われていないものの、0.1mmol/kg の安全性については他の領域のデータで十分に確認できており、有効性については第Ⅲ相一般試験の 58 例で確認されているとの意見も専門委員より出された。また、腎領域に関しては、最近の MRI 機器の進歩からも、0.05mmol/kg の用量を主とし、必要があれば 0.1mmol/kg まで増量できるという用量設定も考えられるとの意見も出された。

審査センターは、これら専門委員の意見を参考にし、0.05mmol/kg の用量を用いた第Ⅲ相比較臨床試験の成績及び 0.1mmol/kg の用量を用いた第Ⅲ相一般臨床試験の成績から、本剤の腎領域における撮像時の用量は、0.05mmol/kg を基本とし、必要に応じて 0.1mmol/kg まで増量できるとすることが妥当と判断した。したがって、用法・用量については、当初、申請者が主張していた「腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg または 0.2mL/kg を静脈内注射する。」から「腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kg を静脈内注射するが、必要に応じて、0.2mL/kg まで増量することができる。」へと変更することが適切であると判断した。

また、専門委員より、腎機能低下例で血清クレアチニンの上昇が認められていることから、添付文書 (案) の原則禁忌欄「(4) 重篤な腎障害のある患者 (本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある)」に加え、重篤でない腎機能低下患者についても、本剤の投与後の十分な観察が必要と考えられるとの意見が出された。

審査センターは、専門委員の意見を参考にし、腎機能低下患者に対して、十分な観察及び適切な指導を促す記載が必要であると判断し、添付文書 (案) の慎重投与欄に、「腎機能が低下している患者 [腎機能が悪化するおそれがある。]」との記載を追記させた。

以上のような審査の結果、審査センターは本剤を承認して差し支えないものと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが適切であると判断した。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年、また、毒薬及び劇薬の指定については、急性毒性試験の成績等から、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないものと判断した。

3. 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9月22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
マグネスコロップ マグネスコロップシリンジ	栄研化学(株)	(-)-1-デオキシ-1-メチルアミノ-D-ガラクトヘpta(1,4,7,10-テトラアセテート(4-))ガドリネト(1-) (1:1) (-)-1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol hydrogen[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetato(4-)]gadolinolate(1-)(1:1) (一般的な名称: ガドテラ酸メグルミン meglumine gadoterate) 1mL中、ガドリ酸メグルミンを376.95mg含有する注射剤 効能・効果は 「磁気共鳴コンピュータ断層撮影における下記造影 脳・脊髓造影 躯幹部・四肢造影」 (その他の診断用薬(体外診断用薬を除く): 729)	6年 規制区分 指定医薬品 要指示医薬品	(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1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。