

衛研発 第 2919 号
平成 14 年 6 月 19 日

厚生労働省医薬局長 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下記のとおり報告する。

記

[販売名] リゾビスト

[一般名] フェルカルボトラン

[申請者名] 日本シエーリング株式会社

[申請年月日] 平成 10 年 9 月 10 日（輸入承認申請）

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[分子式] $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6\text{-(C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$

[本 質] 日本名：カルボキシデキストランで被覆された超常磁性酸化鉄の親水性コロイド液
英 名:Hydrophilic colloidal solution of superparamagnetic iron oxide coated with carboxydextran

[特記事項] なし

[審査担当部] 審査第三部

審査結果

平成 14 年 6 月 19 日作成

[販売名] リゾビスト

[一般名] フェルカルボトラン

[申請者名] 日本シエーリング株式会社

[申請年月日] 平成 10 年 9 月 10 日（輸入承認申請）

[審査結果] 以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の
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
第一部会で審議され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肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影

<用法・用量>

通常、成人には、本剤 0.016mL/kg（鉄として 0.45mg/kg=8 μ mol/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量は 1.4mL までとする。過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。

審査報告(1)

平成 12 年 6 月 22 日作成

1. 品目の概要

[販 売 名]: リゾビスト、リゾビストシリンジ

[一 般 名]: フェルカルボトラン

[申請年月日]: 平成 10 年 9 月 10 日

[申 請 者]: 日本シエーリング株式会社

[申請時効能・効果]:

磁気共鳴コンピューター断層撮影による肝腫瘍の診断のための
造影

[申請時用法・用量]:

通常、体重 45kg 以上 70kg 未満の成人には 1.1mL を静脈内投与する。なお、体重 30kg 以上 45kg 未満の成人には 0.7mL、体重 70kg 以上の成人には 1.4mL を静脈内投与する。

過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。

[剤型・含量]: 1mL 中、フェルカルボトランを 540mg (鉄として 27.9mg に相当)
含有する注射剤

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

イ. 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

本薬、すなわちフェルカルボトランは、カルボキシデキストラン (CDx) で被覆された超常磁性酸化鉄の親水性コロイド液で、磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI) における肝腫瘍の診断に用いられる造影剤である。

我が国においては、肝細胞癌、胆道細胞癌などの原発性肝癌や転移性肝癌などの悪性肝腫瘍の治療に際して、近年では、外科的切除の他に、局所エタノール注入療法や動脈塞栓療法などの非外科的治療法も普及してきているが、患者の予後は依然望ましいものではなく、例えば、肝細胞癌では肝切除を受けた症例の 5 年生存率が 48.2%、局所エタノール注入療法におけるそれは 40.8%であるとの報告がある。さらに、当該報告において、肝切除を受けた症例のうち、癌の径が 2cm 以下の症例では、5 年生存率が 64.1%と高く、また、局所エタノール注入療法を受けた症例のうち、1 症例あたりの腫瘍の個数が 4 個以上の症例では、5 年生存率が 30%以下に過ぎないとの調査結果が示されていることから、早期に良性、悪性の判断を含めた的確な診断を行って、最適な治療方針を決定することが、患者の予後及び QOL の改善のために重要である。

通常、肝腫瘍性病変の診断には、超音波検査で診断が確定する場合を除いては、単純または造影剤を使用した X 線コンピューター断層撮影 (CT) による検査が行われる場合が多いが、CT に代わって MRI による検査が実施される場合もあり、さらに、精査が必要な場合には、血管造影、経動脈性門脈造影下 CT (CTAP)、術中超音波診断等の侵襲性の高い検査が

行われる。

MRI は、CT と比較したとき、軟組織のコントラスト分解能が高い、被曝がない等の特長を有するとされている。MRI による肝腫瘍性病変の診断には、通常、プロトンの T_1 （縦緩和時間）短縮効果を有する陽性造影剤であるガドリニウム造影剤が用いられている。ガドリニウム造影剤を用いる検査では、当該薬剤が、静脈内投与後、血管内及び細胞外液に非特異的に分布した後、速やかに腎から排泄されるという当該薬剤の薬物動態学的性質を利用して、造影剤急速静脈内投与後の動脈相及び門脈相の画像が撮影され（ダイナミック MRI）、それらの情報に基づいて診断が行われている。X 線造影剤を用いてのダイナミック CT の場合も、基本的には同様に、造影剤の非特異的な体内動態を利用して、肝腫瘍性病変の診断が行われている。しかしながら、これらの検査においては、①特に動脈相については、最適なコントラストが得られる時間が投与後 1 分間程度と短いこと、②腫瘍の血管増殖の程度が低い小結節（微小肝転移巣や肝細胞癌の娘結節など）では、造影剤が十分に分布しないために診断能が低下するおそれがあること、③動脈－門脈短絡などの血流異常が偽病巣として描出される可能性があること、等の問題点があることから、肝特異性 MRI 造影剤、すなわち肝実質細胞または細網内皮系細胞であるクッパー細胞に取り込まれる MRI 造影剤の開発が行われてきた。

^{99m}Tc 等の放射性同位元素標識コロイド粒子は、①粒子径 10～1000nm 程度の血液中のコロイド粒子がクッパー細胞の貪食作用によって細胞内に効率的に取り込まれること（なお、粒子径 1000nm 以上のコロイド粒子は主に脾臓に、10nm 以下では主に骨髄に取り込まれる）、及び②悪性の肝腫瘍の多くはクッパー細胞を有しないことの 2 点に基づいて、肝シンチグラフィによる肝腫瘍病変の検査用医薬品として用いられている（しかしながら、肝シンチグラフィでは、空間分解能が低いため、微小な肝腫瘍の検出が困難である）。これと同様の原理に基づいて、最初に開発、上市された肝特異的 MRI 造影剤が、デキストランで被覆された超常磁性酸化鉄のコロイド粒子を有効成分とするフェルモキシデスである。フェルモキシデスは、米国で平成 8 年に、本邦では平成 9 年に承認された。

超常磁性とは、外部から磁場をかけた場合に限り、磁化されるという磁氣的性質のことである（口項参照）。フェルモキシデスは、静脈内投与後、クッパー細胞に主に取り込まれるが、MRI 装置により外部磁場を加えられることによって強く磁化されて、その周辺の磁場を乱す（磁化率効果）。これにより、付近のプロトンの T_2 （横緩和時間）及び T_2^* （見かけの横緩和時間）を短縮し、クッパー細胞の分布する肝組織（限局性結節性過形成などの良性腫瘍及び腺腫様過形成も含む）の MR 信号を数時間にわたって低下させることによって、相対的に肝の悪性腫瘍を高信号領域として描出する。

一方、本剤は、ドイツのシェーリング AG により、フェルモキシデスと同様の原理に基づいて開発が進められたものであり、物理的・化学的性質、規格及び試験方法、安定性、動物における毒性、薬理効果、薬物動態等の検討、さらに、限局性肝病変を対象とした臨床試験が実施され、平成 年、米国及び欧州でそれぞれ承認申請がなされている。本邦においては、別途、国内で非臨床試験及び臨床試験が実施され、これらの成績をもって、今般、本剤の輸入承認申請がなされたものである。

本剤では、フェルモキシデスに比べてコロイド粒子の安定性が高められていることから、

フェルモキシデスでは使用前にアンプルをよく転倒混和する必要があったが、本剤ではその操作が不要であること等、本剤は造影検査の際の簡便性に優れているとされている。

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

原薬フェルカルボトランは、直鎖デキストランの末端ブドウ糖をグルコメタサッカリン酸とした CDx で被覆された超常磁性酸化鉄マグヘマイト ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) の安定な親水性コロイド液であり、高い正の磁化率を示す。酸化鉄は、結晶形の違い、すなわち結晶構造中での鉄原子の配列の違いによって、磁氣的性質が異なっており、マグヘマイト及びマグネタイト (Fe_3O_4) は強く磁化される強磁性物質であり、一方、自然界に広く存在するヘマタイト ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) は磁性を示さない。また、マグヘマイト等の強磁性体においても、その結晶が大きい (粒子径 > 約 100nm) 場合には、結晶中で多磁区構造をとり、物質全体では磁気モーメントが打ち消し合うことになるが、粒子径が約 10～約 100nm の場合には、単磁区構造となり、一度磁化されると強力な微小永久磁石となる。さらに粒子径が小さい (粒子径 < 約 10nm) 場合には、粒子内の磁気モーメントが熱運動により自由に回転できるようになることから、外部磁場が印加された状況では、磁気モーメントの方向が揃って、大きな飽和磁化を示すが、外部磁場の存在しない状況では、磁気モーメントの方向が揃うことはない (超常磁性)。

フェルカルボトランのマグヘマイト部分については、赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回折及びメスバウアースペクトルによる結晶構造の確認が行われ、また、CDx 部分については、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (NMR) 及び質量スペクトルによる構造確認が行われた結果、いずれの試験結果も本薬の構造を支持していた。さらに、メスバウアースペクトルの結果から、価鉄の含量は多くとも %を超えないこと、並びに本薬中に強磁性体及び超常磁性体が存在することが示された。

原薬に含まれる酸化鉄微粒子の粒子径は、透過型電子顕微鏡下での観察により測定された結果、個々の単分散粒子の %以上が nm 以下であった。また、光子相関分光法 (動的光散乱法) から求められた散乱強度平均粒子径は約 nm、及びサイズ排除クロマトグラフィーにおける溶出ピークの散乱光強度から求められた平均粒子径は約 nm であり、これらの実測値は、CDx が被覆した酸化鉄微粒子に、さらに水分子が水和した状態での粒子径であると考察されている。

原薬の磁氣的性質に関して、37℃及び-268℃における磁化曲線並びに磁化率が測定された結果、本薬が超常磁性物質の性質を示すこと、及び磁気異方性や形状異方性がほとんどない非常に小さな酸化鉄微粒子によって構成されていることが確認された。フェルカルボトランは、磁場中で磁化されて、その周辺の磁場を不均一とし、プロトンの T_2 または T_2^* を短縮させることを踏まえて、本薬の T_1 緩和度及び T_2 緩和度が測定された。また、高温条件 (50～90℃) 下に保存した試料を用いて T_2 緩和度及び磁化率を測定した結果からは、 T_2 緩和度の変化と磁化率の変化との間に相関がみられている。

原薬に含まれる CDx に関しては、分子量分布、末端カルボキシル基数、異性体等について検討がなされ、CDx 分子につきカルボキシル基が つ存在し、ブドウ糖及びグルコメタサッカリン酸合わせて平均約 10 単位が、主に直鎖状に 位結合で重合しているものであ

ることが確認された（数平均分子量：約 kDa、重量平均分子量：約 kDa）。

原薬のコロイド分散系に関する検討として、ゼータ電位の測定が行われ、フェルカルボトランのコロイド粒子表面は、中性領域では負に荷電していることが示された。また、熱量分析等の結果から、CDx の吸着形態として、酸化鉄微粒子の表面に

静電的に配向

している CDx 層があり、コロイド分散系の安定性に寄与していると推察されている。

製剤（1.6mL バイアル、1.1mL シリンジ、1.4mL シリンジ）は、原薬に pH 調節剤及び等張化剤を加えた後、蒸気滅菌を行うことによって製造される。

原薬の規格試験項目として、性状（色、形状、溶解性）、確認試験（鉄（鉄）、CDx）、pH、密度、磁化率、粒子径（平均粒子径、多分散性指数；光子相関分光法）、純度試験（塩化物、重金属、鉄、遊離鉄（鉄）、シュウ酸、ギ酸、乳酸（グリコール酸を含む）、酒石酸、その他の既知の有機酸、未知の有機酸、有機酸総量）、微生物限度試験及び含量（鉄（鉄及び鉄）、CDx；いずれも呈色反応法による定量）が設定され、また、製剤の規格試験項目として、性状（色、形状、密度）、確認試験（鉄（鉄）、CDx）、pH、磁化率、粒子径（平均粒子径、多分散性指数；光子相関分光法）、純度試験（鉄、遊離鉄（鉄）、シュウ酸、ギ酸、グリコール酸、酒石酸、その他の有機酸、有機酸総量）、エンドトキシン、無菌試験、不溶性微粒子試験、実容量試験及び含量（鉄（鉄及び鉄）、CDx；いずれも呈色反応法による定量）が設定された。

審査センターは、本薬が主として肝臓のクッパー細胞に取り込まれることによって、プロトンの T_2 または T_2^* を短縮して造影効果を発揮することから、原薬及び製剤の規格項目として、MRI の感度を決定する直接的パラメータである T_2 緩和度を設定せずに、磁化率を設定した理由を尋ねた。これに対して、申請者から、実際の試験結果において T_2 緩和度と磁化率との間に正の相関が認められていることから、測定の簡便な磁化率を規格項目として設定したとの回答が得られ、審査センターはこれを了承した。また、原薬及び製剤の規格項目として設定されている粒子径に関して、審査センターは、粒子径分布の上限を規定する必要性について尋ねたところ、申請者から、光子相関分光法によって測定される平均粒子径及び多分散性指数（粒子径の分散を示す指標）を規格に設定することによって、粒子径分布についての品質の一貫性を十分に管理し得るとの回答が得られたことから、審査センターはこれを了承した。

原体及び製剤の有機酸に関する純度試験の規格において、当初、申請者から提出された資料では、シュウ酸、その他の有機酸及び有機酸総量が規定されていたのみであったことから、審査センターは、ギ酸についても規格を設定するよう求めたところ、申請者から、上記のとおり、ギ酸をはじめとする各種の有機酸に対しても、個別に規格を設定するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。また、本剤は注射剤であるにもかかわらず、当初、原体及び製剤のいずれにおいても、エンドトキシン試験が規格に設定されていなかったことから、審査センターは、当該試験の規格化を検討するよう指摘したところ、製剤において、エンドトキシン試験が新たな規格として設定された。さらに、本剤は赤褐色のコロイド溶液であり、肉眼での観察によって不溶性異物を検査することが困難であるため、不溶性異物試

験が規格として設定されていなかったことから、審査センターは、不溶性微粒子試験の規格中に、例えば「 μm 以上の不溶性微粒子を認めない」旨の記載を追加するよう求めたところ、申請者から、本剤の使用時には、ポアサイズ $5\mu\text{m}$ のカートリッジ型メンブレンフィルター（ポリアミド製）を必ず接続することとしているため、当該内容については、特に規格化を行わなくても、安全性上の問題はないと考えられるとの回答が得られ、審査センターはこれを了承した。

その他、審査センターは、申請者に対して、pH、粒子径、純度試験、磁化率及び含量に関する規格について、分析法バリデーション結果が示されていない項目については、それを示した上で、規格設定用ロットでの実測値、分析法バリデーション結果、安定性試験成績等のデータに基づいて、規格値設定根拠を詳しく説明し、必要に応じて、規格値を見直すよう求めたところ、規格値の変更を含めて、いずれの項目についても適切な規格値が設定されていると判断されたことから、これらを了承した。また、規格及び試験方法の記載の整備、規格試験に用いられる試薬についての品質の規定等を求め、適切に対応されたことから、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。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、無色ガラスバイアル（閉栓）中、倒立状態、暗所、 25°C 、60%RH の条件で長期保存試験（12 カ月）を実施したところ、pH のわずかな低下、並びにシュウ酸等の有機酸及び鉄含量の増加が認められたが、いずれも規格値の範囲内の変化であり、また、磁化率、粒子径及びカルボデキストラン含量等には、経時変化は認められなかった（なお、鉄含量は測定されていない）。苛酷試験の結果、本薬は温度に対して不安定であり、無色ガラスバイアル（閉栓）中、倒立状態、暗所、 30°C 、35%RH の条件での加速試験では、12 カ月後の鉄含量が、一部のロットで規格値を上回った。以上の結果から、原薬の貯蔵方法は密封容器、 22°C 、有効期間は 1 年間とされた。

3 種の申請製剤（1.6mL バイアル、1.1mL シリンジ、1.4mL シリンジ）及び未申請包装単位の製剤である 0.9mL シリンジに関して、バイアルまたはシリンジの直接包装での長期保存試験（48 カ月）が、暗所、 25°C 、60%RH の条件で実施されており、現時点では、1.6mL バイアル、0.9mL シリンジ及び 1.4mL シリンジについては、各 3 ロットのデータが 36 カ月目まで、また、1.1mL シリンジについては、3 ロットのデータが 25 カ月目まで取得されている。その結果、pH、シュウ酸等の有機酸にわずかな変化を認めたが、いずれも申請製剤の規格値の範囲内の変化であり、安定であった。また、申請製剤 3 種に関して、暗所、 40°C 、75%RH の条件での加速試験（6 カ月）が実施され、pH、並びにシュウ酸等の有機酸、鉄及び遊離鉄の含量にわずかな変化を認めたが、いずれの変化も規格値の範囲内であった。以上の成績から、1.6mL バイアル及び 1.4mL シリンジについては、当該製剤の長期保存試験成績に基づいて、また、1.1mL シリンジについては、当該製剤での 25 カ月目までの長期保存試験成績、並びに 1.4mL シリンジ及び未申請包装単位の製剤である 0.9mL シリンジの 36 カ月目までの長期保存試験成績に基づいて、製剤の貯蔵方法は室温、有効期間は 3 年間とされた。

審査センターは、申請当初、25℃とされていた原薬の貯蔵方法に関して、30℃における加速試験成績を踏まえると、原薬は熱に不安定であると判断されることから、見直す必要がないか申請者に尋ねた。これに対して、申請者から、保存条件を 22℃に変更するとの回答を得たことから、審査センターでは、原薬の保存は申請者自身が行うことを踏まえて、これを了承した。

また、審査センターは、本剤投与時にフラッシュに用いる生理食塩液、及びライン内で混和する可能性のある輸液製剤について、配合変化を起こす可能性がないか尋ねたところ、申請者から、本剤が配合変化を起こす可能性を完全には否定できないことから、使用上の注意中、適用上の注意として、「他の薬剤を併用する場合は、別々に投与すること」と記載するとの回答が示された上、さらに、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、70%ブドウ糖注射液または電解質輸液（ソリター-T3 号）を本剤と 1：1 で混合し、1 時間後までの経時変化を観察した成績が新たに提出された。それによると、いずれの混和液においても、性状、pH、粒子径、遊離鉄含量及び不溶性微粒子数に特段の変化は認められなかったことから、審査センターは、これらの回答を了承した。

ニ．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で実施され、概略の致死量は雌雄ともにラットで 5000 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 、イヌで 1250 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上と判断されている。一般状態の変化としては、鉄による肺の血管内塞栓による血液循環障害、重度の鉄沈着、血液凝固時間の延長などが認められ、また、ラットでの死亡例では、肝臓の広範壊死、腎尿細管変性などが認められている。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて 4 週間反復静脈内投与で実施されている。ラットでは、投与量に応じた尾の変色、細網内皮系組織の鉄沈着、肝重量の増加などが、さらに最高用量（1000 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ ）群では、肝細胞壊死、GOT 上昇などが認められている。イヌでは、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長、一過性の血小板数の減少、肝臓の腫大、鉄沈着などが認められている。ラット及びイヌの無毒性量は、それぞれ 300、250 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ と判断されている。

生殖・発生毒性試験は静脈内投与によりラット及びウサギを用いて実施されている。その結果、催奇形性は認められないが、器官形成期投与試験において、ラットでは、500 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ 群で胎児死亡率の増加、出生児の発育抑制傾向など、ウサギでは 800 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ 群で胎児死亡率の増加傾向、胎児の発育抑制が認められている。ラットの母動物の生殖能に対する無毒性量は 500 $\mu\text{mol Fe/kg/日}$ であった。

抗原性試験は、モルモットを用いた ASA 及び PCA 反応試験、マキシマイゼーション試験、マウスラット系を用いた PCA 反応試験のいずれにおいても、陰性と判断されている。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球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が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

局所刺激性試験はウサギ及びモルモットを用いて行われており、その結果、刺激性がほとんどなし、または軽微～中等度の刺激性が認められているが、本薬成分が投与部位に長期間

滞留することによる局所炎症反応は認められていない。

不純物及び分解生成物の毒性に関しては、CDx 由来の類縁物質としてのシュウ酸及びその他の有機酸（酒石酸、リンゴ酸等）、並びに酸化鉄由来の類縁物質としての鉄及び遊離鉄（鉄）について、それぞれ安全性の検討が行われている。CDx 由来の各種有機酸については、製剤におけるこれら有機酸の規格限度値から算出される投与量と文献的に知られている静脈投与時の LD₅₀ 値を比較し、臨床上問題はないと推察されている。同様に、製剤における遊離鉄の規格限度値から算出される投与量は鉄の毒性量に比べて微量であり、また、ラットの単回投与試験、ラット及びイヌでの反復投与試験などの無毒性量に含まれる鉄量は、製剤における規格限度値から算出される鉄の 1 日最大投与量の 10～68 倍であり、臨床使用時に鉄によって毒性が発現する可能性はほとんどないと推察されている。

審査センターは、単回投与毒性試験でみられた鉄による肺細血管塞栓の機序、並びに鉄沈着と肝細胞壊死及び腎尿細管変性との関連性について申請者に説明を求めた。それに対して、申請者から、その詳細な成因は明らかではないが、鉄集合物の肺への沈着及び塞栓は静脈内投与用鉄剤においても観察されており、その発生は網内系で処理しきれない大量の鉄コロイドが血流中に注入されることにより生じたもので、本試験で観察された所見も、同様な機序で発現したものと推察される。また、肝細胞壊死及び腎尿細管変性の発現機序に関しては、今回の試験では、炎症性反応を伴っておらず、鉄沈着部位との関連性もみられないことから、肝細胞壊死及び腎尿細管変性は、肺血管内での鉄集合物の沈着が誘因となって生じた血液循環障害によって全身的な酸素欠乏が引き起こされ、それにより酸素要求量の高いこれら臓器で生じた 2 次的変化と考えられる。さらに、ラット単回投与毒性試験でみられた肺への鉄集合物の沈着は、臨床用量の 400 倍以上の本薬を急速（2mL/分）に投与した条件下でのみ認められていること等の理由から、本剤の臨床用法・用量の範囲では、肺への鉄沈着が発現する可能性はないものと判断したとの説明がなされた。審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、反復投与毒性試験でみられた種々の毒性所見についてヒトでの安全性に関する説明を求めた。さらに、実験動物では、鉄投与により、その沈着部位に脂質過酸化及び酸化的 DNA 損傷を介した腫瘍が発生するとの報告がされていることから、今回観察された肝病変の発生機序とともに、本薬による腫瘍誘発の可能性について考察を求めた。これに対して、申請者から、以下の回答が提出された。反復投与毒性試験でみられた各所見に関して、鉄の毒性に関する文献及び類薬での知見等から、これらはいずれも本薬特有の毒性所見ではなく、類薬を含めて鉄剤を過剰に投与した際に認められるものであると推察され、また、血液パラメータの変動は、臨床用量またはその数倍付近から観察されるが、肝または腎機能障害を示唆する所見は、臨床用量の 2000 倍以上の鉄を反復的に負荷した際に初めて観察される変化であり、臨床試験でも肝機能障害を示唆する臨床検査値の変動が認められていないことから、本薬を臨床用量・用法の範囲で使用する限り、類薬と比べて、ヒトに対する安全性の面で特段の問題はないと考える。さらに、腫瘍誘発の可能性に関しては、腫瘍を誘発するとされる脂質過酸化の発生の程度と鉄負荷との関連について、文献的には評価が定まっていないようであるが、本剤は原則単回投与されるものであり、長期投与される可能性がほとんどないこと等から、臨床上、本薬が腫瘍を誘発する可能性は極めて低いと考える。以上の回答が得られ、審査センターはこれらを了承した。

また、生殖・発生毒性試験における母動物の無毒性量が反復投与毒性試験より低いことから、ヒトでの安全性について更なる考察を求めた。申請者より、認められた毒性所見は体重に影響のない摂餌量減少または体重増加抑制であり、いずれも反復投与毒性試験で認められた毒性より軽微な変化であり、妊娠動物への、もしくは妊娠前後期への本薬投与が非妊娠時と比べて強い毒性を示すことはないと考えたとの回答が得られ、審査センターはこれを了承した。また、審査センターは、提出された海外でのラット胎児器官形成期投与試験における骨格異常及び骨格変異の発現率が、日本での当該試験と比較して全体に高いことについて説明を求めた。ドイツシェーリング AG で実施された試験での発現率が高かった成因としては、日本での試験と異なり、骨化不全に基づく所見が骨異常として、日本では一般的に化骨進行度として評価されるものを骨変異として評価したためと推定されたとの申請者からの回答を、審査センターは了承した。

遺伝毒性に関しては、試験の再現性確認のため、細菌を用いた復帰突然変異試験の用量設定試験の結果を概要に反映させた。

当初提出された資料においては、不純物及び分解生成物に関する安全性が検討されていなかったことから、審査センターは、これらの試験を実施していないことの妥当性について申請者に説明を求めた。これに対して、申請者より、上記の通り、今回の各種毒性試験の結果及び文献を用いた考察から、本薬の不純物及び分解生成物の毒性は、臨床上問題とはならないものと考えたとの回答が得られ、これを了承した。

また、デキストランに起因するアナフィラキシーの発生が知られていることから、審査センターは、本薬中の CDx がアナフィラキシーショックを誘発する可能性について、申請者に説明を求めたところ、申請者から、高分子デキストラン感作イヌに対する単回投与免疫耐性試験及び本薬の免疫系への影響に関する試験成績が参考資料として提出された。その結果、高分子デキストラン感作イヌにおいて本薬投与後の過敏性反応は高分子デキストラン(分子量 60kDa) 投与後に比べて軽度であったことから、本剤が投与された場合に発現する可能性のある反応は、医療用デキストラン(分子量 40 または 70kDa) 投与の場合に稀に発現するアナフィラキシー様反応の程度と比較して弱く、かつその頻度もより低いものと判断された。その他、本薬の免疫系への影響に関する試験においても、問題となる毒性所見はみられなかったことから、審査センターはこれを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の効力を裏付ける試験として、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* での MRI 診断効力が検討された。*in vitro* 試験、すなわち本薬そのものについて、NMR 装置を用いて T_1 及び T_2 を測定したところ、本薬はフェルモキシデスより高い T_2 緩和度及び T_2 緩和度/ T_1 緩和度比を示した。また、本薬 100 μ mol Fe/kg 静脈内投与 5 分後に屠殺したラットの摘出肝臓及び脾臓を用いた *ex vivo* 試験において、本薬投与群の T_2 は、本薬非投与群の約 1/2 に短縮された。*in vivo* 試験として、①正常ラット、肝炎モデルラット及び肝硬変モデルラットの肝における MR 信号強度の経時的変化、②正常ラット及び肝硬変モデルラットの肝における MR 信号強度変化の用量依存性、③転移性肝癌モデルラット、原発性肝癌モデルラット、及び原発性肝癌モデルマウスにおける造影効果、並びに④正常ブタにおける門脈造影効果についての検討

が実施された。①に関して、正常ラット、肝炎モデルラット及び肝硬変モデルラットに本薬 10 μ mol Fe/kg を静脈内投与して肝の MRI 撮像[Spin Echo 法 (SE 法)]を行ったところ、いずれのモデルにおいても、投与直後から肝 MR 信号強度が低下し、投与 15 分後から 60 分後まで安定した信号強度低下がみられた。投与前に比べての投与 15 分後の信号低下率は、各々のモデルでそれぞれ 60、45、35%であった。②に関して、正常ラット及び肝硬変モデルラットに本薬 1~40 μ mol Fe/kg 静脈内投与して肝の MRI 撮像 (SE 法、T₁強調 a、T₁強調 b、T₂強調)を行ったところ、正常肝ラットでは、いずれの撮像条件においても用量が増加するに従って信号強度が低下し、20 μ mol Fe/kg 以上でほぼ最大となった。また、効力の消失半減期も用量の増加に伴って延長した。一方、肝硬変モデルラットにおいては、いずれの撮像法でも、信号強度低下作用は、正常ラットに比べて小さいものの、用量の増加に伴って増大し、また、効力の消失半減期も、正常ラットに比べて短い傾向があるものの、用量の増加に伴って延長した。③に関して、転移性肝癌モデルラットを用いて、本薬投与後、MRI 撮像 (SE 法)を行った際の肝腫瘍と肝実質との MR 信号強度の差 (コントラスト)を観察したところ、本薬 5 μ mol Fe/kg の最低用量の投与でも、投与前に比べてコントラストは確実に増強され、20 μ mol Fe/kg 以上の投与でほぼ最大の増強効果がみられた。原発性肝癌モデルラットにおいても、病理検索で確認された低・中分化型肝細胞癌 (n=23)、高分化型肝細胞癌 (n=7) 及び良性の結節である過形成結節 (n=31) と肝実質とのコントラストは、いずれも本薬 10 μ mol Fe/kg の投与により増強された。さらに、信号強度については、本薬の投与前後を比較したとき、低・中分化型肝細胞癌及び高分化型肝細胞癌では変化せず、過形成結節においてのみ低下したことから、本薬は、悪性腫瘍内には取り込まれないが、過形成結節内には取り込まれることが明らかとなり、本薬投与前後の信号強度を比較することによって、悪性腫瘍と良性結節を鑑別できる可能性が示唆された。原発性肝癌モデルマウス 18 例を用いた試験では、病理検索で確認された総数 66 個の腫瘍のうち、本薬投与前には 32 個が確認されたが、投与後には 46 個が高信号領域として確認され、特に、径が 2mm 以上 4mm 未満の腫瘍 35 個に関して、投与前には 5 個が確認されていたところ、投与後には 15 個が確認され、特に微小な肝癌の検出に本薬は有効であると判断された。④に関して、正常ブタに本薬を 10~40 μ mol Fe/kg 静脈内投与し、MRI 装置を用いて門脈領域の MR アンギオグラフィー (MRA、2D-TOF FLASH 法)を行ったところ、門脈主幹と肝実質とのコントラストは、本薬投与前に比べて投与後で用量依存的に増強され、本薬 20 μ mol Fe/kg の投与で、コントラスト増強効果はほぼ飽和に達した。このことから、門脈においても、本薬が MR 造影能を向上させると判断された。

一般薬理試験において、一般症状及び行動 (本薬投与量 100 μ mol Fe/kg まで)、中枢神経系 (同 300 μ mol Fe/kg まで)、消化器系 (同 200 μ mol Fe/kg)、並びに腎機能 (同 200 μ mol Fe/kg まで) に対しては本薬による影響はみられなかったが、血液脳関門破綻モデルラットに本薬を 100 μ mol Fe/kg 静脈内投与した群に正向反射の消失がみられた。肝機能に対しては、本薬 0.5mmol Fe/L または 100 μ mol Fe/kg の投与による影響はみられなかった。自律神経系及び平滑筋に対しては、本薬 5mmol Fe/L によって、モルモットの摘出回腸及び摘出血管では影響がみられなかったが、モルモットの摘出心房では収縮力及び仕事量の一過性の低下が認められた。呼吸及び循環器系に対する本薬の作用として、ラットに本薬 300 μ mol Fe/kg を静脈

内投与した際に、動脈圧の上昇及び PR 時間に軽度の短縮が、また、参考資料ではあるが、ヒツジに本薬 45 μ mol Fe/kg を 1mL/分で静脈内投与した際に、投与 5 分後に平均動脈圧及び末梢血管抵抗の一過性の軽度低下がみられている。血液系に対する作用が *in vitro* で検討され、ADP 惹起血小板凝集（本薬濃度 30mmol Fe/L まで）（ウサギ）、赤血球形態（同 40mmol Fe/L まで）（イヌ）及び肥満細胞（ラット）のヒスタミン遊離（同 250mmol Fe/L）に対して本薬は影響を与えず、また、赤血球（ウサギ）では 10mmol Fe/L で約 5%の溶血がみられている。また、溶血抑制、補体活性化及びリゾチーム抑制（イヌ）の IC₅₀ は、それぞれ 10.5、16 及び 2.7mmol Fe/L であった。血液凝固に対しては、本薬が高濃度の場合に影響がみられている。ウサギ血液凝固系では本薬 3mmol/mL 以上で濃度依存的な凝固時間の延長が *in vitro* の試験系で観察された。その際、プロトロンビン時間は延長させずに、APTT 及びトロンビン時間を延長させたことから、本薬は血液凝固第Ⅷ、第Ⅸ、第Ⅺ、及び第Ⅻ因子のいずれかに影響すると推測された。また、線溶抑制に対する作用として、ウサギ血漿の α_2 -プラスミンインヒビター活性に対して、本薬 7.5mmol Fe/L で約 20%の活性阻害が認められた。本薬をラットに静脈内投与して、出血時間に対する影響を調べた結果、100 μ mol Fe/kg を投与した際に投与 5 分後で 10～20%の、300 μ mol Fe/kg を投与した際に 100%の出血時間延長がみられた。

審査センターは、本薬の血液凝固系への影響に関して、作用が観察されるのは臨床用量又は臨床血漿中濃度に比較して高用量投与時ではあるものの、参考資料として提出された単回投与毒性試験（ラット；臨床用量の 21 倍以上、イヌ；4 倍以上）において APTT など血液凝固パラメータの延長がみられていること、並びに臨床試験においても APTT の延長及び血液凝固第Ⅺ因子（以下、第Ⅺ因子と略す）活性の低下が高頻度に観察されていることから、本薬投与による第Ⅺ因子活性低下について、考えられるメカニズムを説明するよう申請者に求めた。それに対して、ドイツで実施された第Ⅰ相試験（参考資料）において、本剤 40 μ mol Fe/kg を投与した際、第Ⅺ因子活性は投与 30 分後または 1 時間後にほぼ最大の低下に達し、投与 24 時間後まで持続したが、この低下時期が本剤の血漿中濃度が低下する時期に重なっていたこと、及び本薬中の酸化鉄を限外濾過によって除いた CDx を含む液性成分（原液 50 μ mol Fe/kg 相当）では、イヌ凝固系に対する影響はみられなかったことから、酸化鉄を含むコロイド粒子がクッパー細胞に取り込まれることが第Ⅺ因子活性の低下に関連している可能性があると考えられるが、それ以外にも、デキストラン硫酸が *in vitro* で第Ⅺ因子の自己活性化を惹起するとの報告もあることから、本薬中の CDx が第Ⅺ因子に影響している可能性も否定できないとの回答を得た。審査センターは、第Ⅺ因子活性の一過性の低下及び APTT の一過性の延長については、使用上の注意において既に注意喚起されていること、及び臨床試験において出血の副作用が報告されていないことから、これを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の吸収に関して、ラットを用い、⁵⁹Fe 標識した酸化鉄を用いたフェルカルボトラン（⁵⁹Fe 標識体）、及び ³H 標識 CDx（³H-CDx）で酸化鉄を被覆したフェルカルボトラン（³H 標識体）を用いた検討が行われた。⁵⁹Fe 標識体 10、20 μ mol Fe/kg をラットに単回静脈内投与したところ、血漿中放射能濃度は半減期 2.3～2.8 分（ α 相）及び 34.8～40.1 分（ β 相）で

二相性に減少し、投与 6 時間以内にほぼ消失した。投与量に依存して血漿中放射能濃度は増加し、100 μ mol Fe/kg 投与では、10、20 μ mol Fe/kg を投与した際に比べて、半減期の延長及び総クリアランスの低下がみられた。血液中放射能濃度は、いずれの投与量においても血漿中放射能濃度の約 2/3 で推移し、投与 6 時間以内にほぼ消失したが、投与 1 日以降再び上昇し、14～21 日後に最高値（およそ投与 5～10 分後の値）に達した。また、イヌに ^{59}Fe 標識体 20、200 μ mol Fe/kg を静脈内投与した結果では、血液中放射能の半減期は 18～24 分で減少した後、投与 3 日目以後上昇し、約 2 カ月後には投与量の約 40～60%に達した。この血液中に増加した放射能は、赤血球にのみ認められた。非標識製剤をラットに投与し、血液の T_2 を指標として、本薬中の酸化鉄（超常磁性をもつ）の動態を検討したところ、血液中酸化鉄は半減期約 10 分で低下して、4 時間でほぼベースライン値となり、その後上昇することはなかった。これらの成績から、 ^{59}Fe 標識体投与の際にみられる投与 1 日以降の血液中放射能濃度上昇は、 ^{59}Fe 標識体中の酸化鉄から代謝されて生じた ^{59}Fe がヘモグロビン中に取り込まれたことによるものであると推察された。

本薬の分布に関して、ラットに 20 μ mol Fe/kg の ^{59}Fe 標識体を静脈内投与した際の組織中放射能は、肝臓及び脾臓等、細網内皮系細胞を有する組織で高く、特に、肝臓においては、投与 10 分後から 24 時間後までの間、投与量の 60～78%に相当する ^{59}Fe 放射能が持続して検出され、半減期 5、39 日の二相性で減少した。また、脾臓における ^{59}Fe 放射能半減期は 25 日であった。一方、ラットに非標識製剤 100 μ mol Fe/kg を単回静脈内投与して、肝臓及び脾臓の T_2 を測定した結果、酸化鉄半減期は、それぞれ 63 及び 61 時間であったことから、組織中 ^{59}Fe 放射能は、酸化鉄粒子のみならず、代謝物を反映するものと考察された。なお、本薬 50 μ mol Fe/kg をラットに静脈内投与した 1 時間後において、肝クッパー細胞のライゾゾーム内に、酸化鉄粒子と考えられる黒点が電子顕微鏡により観察されている。

ラットに ^3H 標識体 108 μ mol Fe/kg（5.6mg CDx/kg に相当）を静脈内投与した際の投与 10 分後の放射能は、腎臓で最も高く、次いで肝臓、脾臓の順に高かった。その後、腎臓中濃度は時間とともに減少し、一方、肝臓及び脾臓では投与 1～4 時間後に最高値（それぞれ投与量の 15.8、1.5%）を示した。ラットに ^3H -CDx を 5.6mg CDx/kg 静脈内投与した時の放射能濃度は腎臓で最も高く、全ての組織中放射能濃度は血液中濃度の減少とともに減少した。 ^{59}Fe 標識体投与時には、投与した放射能の約 90%が肝臓及び脾臓に検出されたのに対して、 ^3H 標識体投与時には約 17%しか検出されず、さらに、 ^3H -CDx 投与時にはこれら臓器への分布がほとんど認められなかったことから、本薬に含まれる CDx のうち約 17%が、酸化鉄とともに肝臓及び脾臓に取り込まれるものと考えられた。

妊娠ラットに ^{59}Fe 標識体 100 μ mol Fe/kg を単回静脈内投与したところ、経時的に胎児中放射能が増加し、投与 24 時間後の胎児 1 匹当たりの放射能は、投与放射能の約 0.2%であった。

本薬は肝臓のクッパー細胞に取り込まれることから、細網内皮系に影響を及ぼすと報告されている薬物（ヒドロコルチゾン、デキストラン（分子量 60kDa）、ドキシサイクリン）の併用が本薬の肝臓への分布に与える影響について、ラットを用いた検討がなされた。これら薬物または生理食塩水を投与して 15 分後に本薬 250 μ mol Fe/kg を静脈内投与し、本薬投与 30 分後の肝臓の T_2 を測定した結果、いずれの群でも T_2 に差は認められなかったことから、

これら薬物が本薬の肝への取り込みに影響することはないと判断された。

本薬の排泄に関して、ラットに ^{59}Fe 標識体 10、100 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を静脈内投与したとき、投与 42 日後までの累積尿中及び糞中放射能排泄率は、投与量のそれぞれ 1%未満及び 8~10%であった。また、イヌに ^{59}Fe 標識体 20、200 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を静脈内投与したとき、投与 54 日後までの尿糞中に放射能は検出されなかった。一方、ラットに ^3H 標識体 108 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を静脈内投与した際には、投与 7 日後までに 70.3%の放射能が尿中に排泄された。また、ラットにおいて、胆汁中への排泄及び乳汁への移行は認められなかった。

健康成人 6 名に本剤 10、20 及び 40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を漸増法で投与した後、血漿 T_2 を測定することで血漿中酸化鉄濃度を経時的に測定したところ、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量に比例して増加し、 α 相及び β 相の半減期はそれぞれ 0.09~0.11 及び 2.51~3.52 時間、また総クリアランスは 2.60~3.02L/時間であり、急速静脈内投与 2 コンパートメントモデルに適合した。また、10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与 5 分後の血漿中酸化鉄濃度は 0.167 $\mu\text{mol Fe 当量/mL}$ であった。さらに、血漿中総鉄濃度（本薬の代謝物を含む。内因性の鉄については補正）を ICP-AES で測定したところ、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加し、 α 相及び β 相の半減期並びに総クリアランスは、用量によらずほぼ一定であった（それぞれ 0.20~0.28、8.04~11.51 時間、0.41~0.56L/時間）。以上から、10~40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の範囲では、本薬の体内動態に線形性があることが示された。また、本剤投与後、血清鉄濃度及び血清中フェリチン濃度の上昇がみられたが、これらは鉄代謝に関連する因子であり、ヒトに投与された本剤中の酸化鉄は、動物と同様に体内で代謝されることを示唆するものと考えられた（ト項参照）。

審査センターは、本薬の代謝に関して、本薬は主に肝臓の細網内皮系で超常磁性を有しない鉄に代謝され、生体内の鉄の代謝経路に入ると推察されると説明されていたことから、この点について、試験成績を踏まえた詳細な説明を申請者に求めたところ、以下の回答を得て了承した。すなわち、肝臓における T_2 の測定から求めた酸化鉄半減期と ^{59}Fe 標識体投与時の肝での放射能消失半減期との乖離、本剤を投与した際に肝臓中総鉄濃度の上昇及びフェリチン濃度の上昇傾向が認められたこと、電子顕微鏡により肝クッパー細胞のライソゾーム中に観察された超常磁性酸化鉄と思われる黒点が投与 6 日及び 14 日後には減少したこと、並びに ^{59}Fe 標識体投与 1 日後以降、血液中には超常磁性酸化鉄が検出されなかったが、放射能は赤血球に認められたことから、クッパー細胞に取り込まれた超常磁性酸化鉄粒子は、ライソゾーム内で酸性条件及び酵素により溶解あるいは代謝され、それにより結晶構造を失うにつれて超常磁性を消失し、さらに、ライソゾーム中で遊離した鉄は、フェリチンに組み込まれた後、クッパー細胞から肝実質細胞に放出されて、肝実質細胞内で貯蔵、またはフェリチンが凝集した形であるヘモジデリンとして存在するものと推察された。また、肝クッパー細胞ライソゾーム中で遊離した鉄の一部は、トランスフェリンと結合して、クッパー細胞から血液中に放出され、骨髄で赤血球合成に利用されるものと考えられた。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1. 第 I 相試験

国内第 I 相試験は、本剤のマウス静脈内投与による LD_{50} [10mmol Fe/kg 以上 (10mmol Fe/kg の 1/600 は 16.7 $\mu\text{mol Fe/kg}$)] 及びドイツでの第 I 相試験 (5~40 $\mu\text{mol Fe/kg}$) の結果

を参考として、10、20、40 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の投与（漸増法）での安全性と薬物動態についての検討、及び腹部のMRI撮像が行われた。注入速度は2mL/分で行われ、各ステップは、本剤投与群6名、生理食塩液投与のプラセボ群2名で行われた。本剤に起因する有害事象はいずれの用量でも認められず、血圧、脈拍数及び心電図においても変動は認められなかった。臨床検査では、血清鉄の上昇、不飽和鉄結合能（UIBC）の低下、及びフェリチンの正常範囲内での上昇が認められた。また、投与4時間後に、APTTの延長及び第XI因子活性の低下が一過性に認められた。

2. 第II相試験

前期第II相試験は、19例の肝細胞癌患者を対象に、第I相試験において十分な肝信号低下が認められた10 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の投与で実施された。至適撮像時間は、投与1時間後の撮像を基準とし、投与10、25、40分後の撮像と比較した。投与1時間後までの担当医判定による「造影による診断能の向上性」は有効率（「造影により診断能は向上した」以上）がプロトン密度強調Spin Echo法（PD-SE）及びT₂強調Spin Echo法（T₂-SE）においてそれぞれ89.5～94.7%及び78.9～84.2%と高く、10分後からの撮像で十分な造影効果が得られた。安全性では、軽度の副作用が1例に認められ、当該患者は臨床検査において、鉄関連項目の変動及び及び第XI因子活性の一過性の低下が認められ、APTTの変動は認められなかった。

後期第II相試験は、4、8、16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ を漸増法で投与したヨーロッパの第II相試験で効力に用量差が認められたことから、当該試験と同一の用量で悪性肝腫瘍が疑われる患者188例を対象にして実施された。読影医判定による「肝実質の信号低下度」については「造影による肝実質の信号低下は、良好でほぼ一定である」以上の割合が4、8及び16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ でPD-SEではそれぞれ81.4%（35/43）、95.0%（38/40）及び90.5%（38/42）、T₂-SEではそれぞれ83.9%（52/62）、96.9%（56/58）及び95.2%（59/62）であり、8及び16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群は4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群に比べて高かった。読影医判定による「造影による診断能の向上性」の項目である存在診断、拡がり診断、質的診断及び総合評価はそれぞれ58.1～71.0%、58.1～72.1%、79.0～85.2%及び74.2～83.9%となり用量間で差は認められなかったが、担当医判定では、拡がり診断、質的診断及び総合評価において4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群は16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群に比べて有効率が低かった。また、4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群では、他の投与群に比べて肝信号低下の不良例が多かった。これらの結果から、有効用量は8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上と考えられた。副作用については、187例中8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群の1例で胸部熱感が認められたが、バイタルサインには薬剤投与による変動は認められなかった。臨床検査では、血清鉄、UIBC、フェリチン及び第XI因子活性に用量依存性の変動が認められ、また、APTTでは用量に依存しないわずかな延長が認められた。16 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 群では、他群に比べて異常変動の発現率が高く、第XI因子活性低下の回復も遅延した。以上の結果から、検討した用量の中では8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ が至適用量と結論された。

3. 第III相試験

本剤はFe濃度として0.5mmol/mLであり、後期第II相試験での至適投与量8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ は0.016mL/kgと換算される。第III相試験の用量設定にあたって、体重当たりの用量設定で

は、本剤の投与用量の計算が煩雑であり、かつ正確な用量の投与が困難であることから、後期第Ⅱ相試験での有効用量が $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上であること、及び臨床検査項目において $16\mu\text{mol Fe/kg}$ が $8\mu\text{mol Fe/kg}$ より異常変動の発現率が高かったことなどを考慮して、第Ⅲ相試験では、おおむね $8\mu\text{mol Fe/kg}$ から $12\mu\text{mol Fe/kg}$ までの範囲となるように、体重 45kg 未満では 0.7mL 、 45kg 以上 70kg 未満では 1.1mL 、 70kg 以上では 1.4mL との用量が設定された。悪性肝腫瘍が疑われる患者を対象として、本剤投与後の造影 MRI を単純 MRI または造影 CT と比較する試験と、さらに一般臨床試験として本剤の 1.1mL プレフィルドシリンジを用いる試験がそれぞれ実施された。なお、これらの第Ⅲ相試験が計画された時点において、超常磁性酸化鉄製剤としての類薬であるフェルモキシデスが無承認であったため、当該薬を対照とした比較試験は実施されていない。

単純 MRI 検査との比較試験は、137 例を対象として実施され、解析対象は 134 例であった。その結果、読影医による「造影による診断能の向上性」の総合評価で 93.2% ($124/133$) の有効率が得られた。存在診断において「新たな病巣が検出できた」とされたのは 21.6% ($29/134$) であった。拡がり診断（「病変の拡がり及び位置が明確になった」以上）及び質的診断の向上性（「病変の質的診断の情報が向上した」以上）の有効率はそれぞれ 66.4% ($83/125$)、 96.0% ($119/124$) であり、質的診断での有効性が優れていた。担当医が評価した本剤の臨床的意義は、「治療方針の妥当性が確認できる診断情報が得られた」(44.8%)、「治療方針を決定できる診断情報が得られた」(41.8%) などであった（アンケート回答）。また、20 例 (14.9%) では、本剤が細網内皮系機能により病巣内に取り込まれたことから、本剤での検査結果から悪性腫瘍が否定されたとしている。

造影 CT との比較試験は 64 例を対象として行われ、1 例を除く 63 例について造影 CT と比較が行われた。本剤を投与した造影 MRI、単純 MRI、平衡相造影 CT について 63 例に対し、読影医判定での累積病巣検出数はそれぞれ 368、203、276 であり、個体毎に検出数を順位付けし平均順位について比較した場合に、造影 MRI 腫瘍検出能は単純 MRI 及び平衡相造影 CT に比べて有意に高かった（それぞれ $p=0.009$ 、 $p=0.034$ 、Tukey 多重比較）。平衡相造影 CT での検出数をもとにした造影 MRI の sensitivity（感度）は、病巣ベースで 88.4% ($244/276$)、症例ベースで 78.2% ($43/55$) であった。動脈相造影 CT が実施された症例 30 例における動脈相造影 CT、単純 MRI 及び造影 MRI の腫瘍検出数について同様の解析が行われたが、検査法間に差は見られなかった。動脈相造影 CT での検出数をもとにした造影 MRI の sensitivity は、病巣ベースで 63.7% ($86/135$)、症例ベースで 63.0% ($17/27$) であった。また、経動脈性門脈造影下 CT (CTAP) が実施された症例 32 例における CTAP と造影 MRI の病巣検出能には、有意差はなかった。CTAP での検出数をもとにした造影 MRI の sensitivity は、病巣ベースで 86.3% ($88/102$)、症例ベースで 76.7% ($23/30$) であった。

プレフィルドシリンジを用いた一般臨床試験が MRI 検査を必要とする肝腫瘍が疑われる患者 63 例を対象として実施され、担当医による「造影による診断能の向上性」の総合評価では 92.1% ($58/63$) の有効率が得られた。肝の造影に合わせて 53 例で実施された MR 血管造影 (MRA) では 39.6% ($21/53$) で十分な MRA 画質の向上が認められ、腫瘍と肝内血管との位置関係の把握に有用と評価された。シリンジの有用性を従来の MRI 造影剤バイアル製剤の使用経験と比較したところ、簡便性については 73.0% ($46/63$) で、衛生性では 84.1%

(53/63) でそれぞれ従来製剤より向上したと評価された (アンケート回答)。

第Ⅲ相試験の計 252 例中 6 例 (2.4%) に副作用を認めた。バイタルサインには特に変動を認めなかった。臨床検査では、血清鉄及びフェリチンの上昇及び第 XI 因子活性の低下を認めたが、APTT に影響はなかった。

審査センターは、以下の点を中心に審査した。

臨床試験の各相における MRI 撮像法の変遷について

今般の治験においては、MRI 撮像法として、T₂-SE、PD-SE、T₂強調 Fast Spin Echo 法 (T₂-FSE) 及び T₂強調 Gradient Echo 法 (T₂-GRE) が主に使用された。当初、申請者は MRI 撮像技術の進歩により、各々の治験における撮像法が変遷したとしていた。しかしながら、第 I 相及び前期第 II 相試験においては、T₂-SE/PD-SE が用いられた後、後期第 II 相試験においては、T₂-SE/PD-SE あるいは T₂-FSE が使用され、その後の第Ⅲ相試験においては、造影 CT との比較試験で T₂-SE/PD-SE が、単純 MRI との比較試験及び一般臨床試験では T₂-SE/PD-SE あるいは T₂-FSE が用いられていたことから、審査センターは、各試験で撮像法が異なる理由及びその妥当性について、申請者の見解を求めた。申請者からは、T₂-FSE は短時間で撮像でき、患者の負担も軽減されるため、従来の T₂-SE/PD-SE に代わり普及してきているものの、第Ⅲ相試験開始時には、従来の SE 法を継続使用する施設と FSE 法に切り替えた施設が共存しており、6 施設で実施した造影 CT との比較試験では、治験開始時に、投与前後の撮像法として従来の SE 法を採用することが参加全施設間で合意されたため、このような規定となったとの回答を得た。また、本剤投与前・後に撮像する T₂強調 SE/FSE 法のパルス系列として、治験施設で T₂強調画像として使用されており、使用及び評価の経験が十分にあるパルス系列を撮像法として採用することとしていたため、本試験は SE 法のための撮像となったものであり、撮像法としては妥当であるとの回答が提出された。審査センターはこれらの回答を了承した。

用法・用量設定の根拠について

国内前期第 II 相試験では本剤 10μmol Fe/kg 単一用量での検討が行われたが、後期第 II 相試験では、ヨーロッパで先行して実施された 4、8、16μmol Fe/kg の試験を参考とし、その 8μmol Fe/kg における症例画像は、本邦における 10μmol Fe/kg における症例画像とほぼ同様な造影効果が得られていると判断したのち、ヨーロッパと同様の 3 用量で試験が実施された。後期第 II 相試験の結果から、有効用量は 8μmol Fe/kg 以上、安全性の面から至適用量は 8μmol Fe/kg と結論されている。しかしながら、第Ⅲ相試験では、8μmol Fe/kg を下限とし 12μmol Fe/kg を上限とする体重範囲ごとの一定容量の用量を設定することとしていることから、審査センターは 8μmol Fe/kg 以上での安全性について問題がないか追加検討させた。申請者は、第Ⅲ相試験 3 試験 (ト-4、-5、-6) において、後期第 II 相試験の用量範囲において用量依存的な変動が示唆された第 XI 因子、APTT、血清鉄、フェリチンの本剤投与前・後の変動量及び異常変動の発現率について、実際に投与された 6.6μmol Fe/kg から 12.2μmol Fe/kg

までの範囲での用量と変動量の相関の検討及び 1.0 μ mol Fe/kg ごとに投与量で層別した検討を行った。その結果、12 μ mol Fe/kg までの投与量範囲では変動量、異常変動発現率が用量依存的に増加する傾向は認められなかったこと、高用量群として 11~12 μ mol Fe/kg 群、低用量群として 8~9 μ mol Fe/kg 群との差について検討しても変動量及び異常変動の発現率には差が認められなかったこと、比較的高用量である 11.5 μ mol Fe/kg 以上の投与例（15 例）について検討しても問題となる所見が認められなかったこと等から、高用量の安全性に問題はないと判断すると回答した。

第Ⅲ相試験 3 試験において共通に評価した「造影による診断能の向上性」総合評価について結果的には投与用量（0.7mL、1.1mL、1.4mL）に関して有効率に差はみられていない。

審査センターは、本剤の開発において国内試験では試験毎に異なる用量が設定されていたが、8、10 μ mol Fe/kg における有効性、安全性の比較検討が第Ⅲ相試験への移行時に行われていたことから大きな問題はないと考えている。また、申請用量の各体重群の上限用量に相当する 12 μ mol Fe/kg までの安全性についても、第Ⅲ相試験の解析より問題は少ないと考えている。

読影医判定及び担当医判定における差異について

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験において、「造影による診断能の向上性（存在診断、拡がり診断、質的診断、総合診断）」あるいは「病巣検出能」に関して、読影医判定と担当医判定に差異が認められたことから、審査センターは、これらの評価における読影医判定と担当医判定のクロス表の提出を求めた。単純 MRI との比較試験では、「造影による診断能の向上性」はそれぞれ約 6 割の一致率が認められた。造影 CT との比較試験では、検出個数の一致症例は 40~60%であったが、読影医が見落とししたと思われる病巣数はほとんどが 1 個であり、見落とし病巣が多くみられた例は病巣数の多い症例であった。しかしながら、後期第Ⅱ相試験では、「造影による診断能の向上性」における読影医判定と担当医判定の一致率はいずれも約 4 割と低値を示し、存在診断及び拡がり診断では担当医判定が読影医判定を上回り、質的診断では逆の傾向が認められたため、さらにこれらの判定の妥当性について申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。読影医判定では本剤投与前後の主病巣の 1 スライスを判定に供しているのに対し、担当医は当該スライスの前後のスライス及び他病巣のスライスも踏まえたうえで評価しており、さらに他の検査結果から、どこに注目すべきかの情報もあり、微小な病巣にも注意をして評価されており、これらが存在診断及び拡がり診断での評価の差の原因と考えられる。一方、質的診断では、読影医は本剤の病巣内へ取り込みの有無のみから診断するのに対して、担当医は各症例の MRI 検査前の臨床情報及び他の画像検査結果を知っているため質的診断上は新たな情報はないという判断がなされることもある。したがって、これらは情報量の違いに起因する判定不一致と考えられることから、いずれの判定結果も妥当なものであると考えられる。また、総合評価については、存在診断、拡がり診断及び質的診断の評価を踏まえたマトリックスから成る評価手法を読影医、担当医ともに採用しており、評価は妥当であると考えられる。また、判定を有効と有効でない判定に分けて各評価項目での一致率を検討したところ、7 割以上の一致率がみられた。以上の回答を

審査センターは了承した。

読影医判定及び担当医判定の取扱いについて

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験（単純 MRI との比較）においては、読影医判定による造影効果を、第Ⅲ相比較試験（造影 CT との比較）においては、担当医判定による造影効果をもとにした有効性の検討結果が示されていたが、審査センターは、薬剤投与にブラインドがかかっていない試験成績であることから、造影 CT との比較試験についても、読影医判定による検討結果の提出を求め、これらを併せて評価した。

第Ⅲ相比較試験（造影 CT との比較）における gold standard の取扱いについて

本試験においては、撮像の必須項目である、単純 MRI、造影 MRI 及び平衡相造影 CT の画像から同定できる病巣数を gold standard とし、動脈相造影 CT が実施された症例については、本動脈相造影 CT でのみ得られた病巣をこの gold standard に加えた「動脈相造影 CT を含めた gold standard」として設定し、造影 MRI と造影 CT の比較検討が行われていた。審査センターは、gold standard は、本来、検出病巣数を独立した検査方法で評価し、比較の対象（この場合、造影 MRI 及び造影 CT）それぞれの gold standard に対する一致率を算出すべきであると考えた。申請者は、本治験の計画時において、gold standard の候補として動脈相造影 CT が検討されたが、いずれの施設においても実施可能である検査とはならなかったために本法が計画されたと回答した。審査センターは、gold standard に比較の対象が含まれることは適切であるとはいえないと考え、担当医判定及び読影医判定両者における、病巣検出数に関する、平衡相造影 CT と造影 MRI 及び動脈相造影 CT と造影 MRI の比較を指示した。また、平衡相及び動脈相造影 CT での検出数をもとにした単純 MRI 及び造影 MRI の sensitivity を算出するように指示した。審査センターは提出されたこれらの評価結果をもって、本剤の造影 CT との比較による有効性の評価は可能と判断した。

本剤による診断能の向上性と病巣検出能について

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験での有効率（「造影により診断能は向上した」以上の率）は 86.4%（399/462）であった。単純 MRI との比較において、約 2 割の症例で本剤投与後に新病巣が検出されている。

また、造影 CT との比較では、担当医及び読影医とも造影 MRI の方が検出数が有意に多かったが、動脈相造影 CT との差はなかった。担当医が造影 CT（平衡相、動脈相）及び CTAP で同定できた病巣数をもとに算出した造影 MRI の sensitivity は、平衡相造影 CT をもとにした場合には症例ベース及び病巣ベースの sensitivity は 98%以上で、動脈相造影 CT をもとにした場合には 88%以上、CTAP をもとにした場合には 77%（症例ベース）、86%（病巣ベース）であった。また、単純 MRI に比べ造影 MRI ではいずれの sensitivity も 10%以上の向上を示した。

本剤投与後の偽陽性病巣出現率に関し、他の画像を参考とした担当医判定を基準に読影医判定の偽陽性率を検討している。造影 MRI 8.9%、平衡相造影 CT 14.6%、動脈相造影 CT

34.5%であり、本剤による造影 MRI は動脈相造影 CT に比べ偽陽性率が低いことが示唆された。

以上より、本剤による造影 MRI は造影 CT とほぼ同様の病巣検出能を有し、偽陽性、偽陰性とも比較的少なく腫瘍病巣の検出に有効であると審査センターは判断している。

腫瘍の良悪性鑑別診断について

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において主病巣の病理診断が行われている症例計 129 例において、担当医の MRI 診断名と病理診断結果の一致率から、sensitivity（感度）、specificity（特異度）及び accuracy（正診率）を算出し、それぞれ 98.3%（116/118）、72.7%（8/11）、96.1%（124/129）と高い値を示したとしている。しかし、これらの値は、読影医ではなく MRI 以外の情報を有している担当医による MRI 診断名であること、MRI で「肝細胞癌疑い」あるいは「肝細胞あるいは腺腫過形成」と診断された症例を悪性診断として取り扱っていることなどから、審査センターは、本結果の解釈については慎重であるべきであると考えている。さらに、より客観的な病巣内への取り込みの有無に基づく良悪性と病理診断との一致率についても検討され、sensitivity 94.9%（111/117）、specificity 63.6%（7/11）、accuracy 92.2%（118/128）としているが、偽陰性 6 例、偽陽性 4 例を認めていること及びこの病巣内への取り込みの判断も担当医によるものであることから、本剤の肝悪性腫瘍における良悪性鑑別診断能が高いとは断言できないと考え、他の画像診断なども合わせた総合的診断を行うべきであると審査センターは判断している。

本剤投与前後で病巣が検出されなかった症例（偽陰性症例）について

悪性病巣の存在が他の検査で確認されている症例であるにもかかわらず、本剤による造影 MRI にて担当医あるいは読影医とも病巣描出を確認できなかった偽陰性症例は後期第Ⅱ相試験で 182 例中 5 例（全例肝細胞癌）、第Ⅲ相試験の単純 MRI との比較試験において 134 例中 6 例（4 例肝細胞癌）、及び第Ⅲ相一般臨床試験 63 例中 1 例（肝細胞癌）に CTAP で確認できた病巣があり、433 例中 12 例（2.7%）の偽陰性診断となった症例があった。

本剤の投与後に不明瞭となった肝細胞癌症例について

肝細胞癌の一部には本剤を取り込み、投与後病巣が不明瞭になる症例があり、このような症例では投与後の MRI 画像のみでの診断では偽陰性診断をする可能性がある。後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相 3 試験における肝細胞癌症例 335 例中、投与後に不明瞭となった肝細胞癌症例は 335 例中 13 例（3.9%）認められた。したがって、審査センターは、このような偽陰性診断を回避する目的から、本剤投与前の単純 MRI 画像を参考として診断する注意喚起を、使用上の注意（案）の「8. 適用上の注意（6）読影時」に記載させた。

本剤投与による造影 MRI の臨床的意義について

検出及び鑑別診断での偽陰性診断例に偽陰性診断する可能性のある症例を加えると計 443 例中 24 例（5.4%）であった。このことから、本剤投与前後に病巣描出がない場合に悪性腫瘍がないと最終的に診断する場合には、投与前の単純 MRI 所見や他の画像診断検査を参考

にして慎重に診断を行うことが必要であると審査センターは判断している。

一方、第Ⅲ相試験の全症例の 20%では単純 MRI で検出できなかった病巣が検出され、また 10%において本検査前に疑われていた悪性腫瘍病巣が否定できたことから臨床上の意義はあると考えている。

MRA の画質向上性について

MRA での投与後の画質向上性が 53 例中 21 例（39.6%）で認められ、本剤投与後（10 分～30 分）の T_2 （ T_2^* ）強調画像撮影に加えて MRA 撮影を行うことで治療に必要な腫瘍と血管の位置関係の情報が得られたとされているが、本結果は、一般臨床試験における探索的、かつ主観的な評価であることから、審査センターは、この点に関する有用性は示唆されるものの、十分には検証されていないと判断した。

安全性について

副作用は第Ⅱ相試験 206 例、第Ⅲ相試験 252 例の計 458 例で解析され、8 例（1.7%）に 12 件認められた。皮膚 3 件、熱感 3 件、上背部痛、腰痛、後頭部痛、嘔気、胸膜刺激症状、倦怠感各 1 件であった。高齢者（65 歳以上：2.9%[6/208 例]）、転移性肝癌例（6.5%[3/46 例]）、アレルギー歴あり例（7.1%[2/28 例]）で発現率が高い傾向がみられた。投与量や注入時間と関連して発現率が増加することはなかった。また、12 件中 8 件は投与後 1 時間以内の発現であり、計 3 例でみられた発疹、腰痛、胸膜刺激症状及びけん怠感は投与後 24 時間の発現であった。なお、海外治験においては 1,053 例中 59 例で副作用が認められ、発現率は 5.6%であった。また重篤な副作用として 1 例にアナフィラキシー様症状が認められている。また、アレルギー性反応の既往の有る患者では有害事象の頻度は 18.0%と既往無し患者の 8.6%より高い傾向が認められ、これは国内と同様の傾向であった（7.1% 対 1.4%）。

臨床検査値異常（解析対象 462 例中、全異常変動の発現は 310 例[67.1%]）は、鉄関連項目、第 XI 因子活性低下、APTT 延長が主なものであった。第 XI 因子活性及び APTT の本剤投与前後値、変動量、及び異常変動発現率と、肝硬変なし、あり及び Child 分類との関連を検討したが、いずれも統計学的に有意差は認められなかった。

以上のことから、本剤の投与に際しては、アレルギー歴について十分な問診を実施し、投与後も十分な観察を行うことが必要であると審査センターは判断している。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画からの逸脱）があったが、提出された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審査センターの判断

GCP 評価会議の結果適合とされ、提出された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。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、本剤による造影 MRI は、造影 CT とほぼ同様の病巣検出能を有するとともに、偽陰性及び偽陽性の診断の確率が比較的少なく、肝腫瘍病巣の診断に有効であり、また、安全性においては、アレルギー歴の問診に関する注意喚起を含めて、使用上の注意（案）の記載により現時点における安全対策は十分対応されていると判断し、本剤の承認は可能であると考えている。

しかしながら、申請者が主張する、①肝腫瘍の良悪性の識別に関する有用性、及び②MRA による腫瘍と血管の位置関係の把握に関する有用性の 2 点については、十分には検証されていないと判断した。

審査報告(2)

平成 14 年 3 月 8 日作成

[販 売 名]: リゾビスト、リゾビストシリンジ
[一 般 名]: フェルカルボトラン
[申請年月日]: 平成 10 年 9 月 10 日
[申 請 者]: 日本シエーリング株式会社

1. 審査の概略

審査センターは、審査報告(1)をもとに専門委員の意見を求め、以下の論点を中心に検討を行った。

用法・用量の設定について

体重当たりの投与量で実施された後期第Ⅱ相試験において、有効性及び安全性の観点から本剤の至適用量は $8\mu\text{mol Fe/kg}$ とされたにもかかわらず、体重範囲別に投与量が決められた第Ⅲ相試験では、結果的に $12\mu\text{mol Fe/kg}$ までの投与が可能とされたことに関して、専門委員よりその用量での安全性が十分に確認されていなかったのではないかとの懸念が示され、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ までの投与の安全性が十分担保されていないままで、第Ⅲ相試験において体重別に用量設定されたことは妥当とは思われないとの意見が出された。

投与間隔について

専門委員より、有効性・安全性の観点から本剤が体内に滞留する時間と効果を考慮し、本剤の投与間隔の目安となる情報を提供すべきとの意見が出された。

本剤による肝腫瘍の良悪性の鑑別について

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において検討された病理診断結果と本剤による MRI 診断の結果から得られた一致率に関しては、本剤投与によりある程度診断能の向上は認められるものの、MRI 以外の情報を有している担当医の判定は読影医による判定に比べ客観性に劣る可能性があり、本試験の結果の解釈には慎重であるべきとした審査センターの判断は専門委員から支持された。また、画像診断薬としての本剤の限界も含めた有用性を明確にすべきであるとの意見が出された。

MRA の画質向上性について

提出された資料からは、MRA 撮影を行うことで治療に必要な腫瘍と血管の位置関係の情報が得られるという有用性は示唆されるものの、当該成績は一般臨床試験における探索的、かつ主観的な評価であることから、MRA の画質向上性については十分には検証されていないとした審査センターの判断は専門委員から支持された。

遅発性の副作用（副作用や検査値の時間的推移）について

専門委員より、第Ⅲ相試験では投与後 96 時間まで随伴症状が観察はされてはいるものの、遅発性副作用はそれ以降に遅れて発現する可能性も考えられることから、本剤による遅発性副作用発現の可能性についての懸念が示された。

以上の専門協議における議論を踏まえ、審査センターは、後期第Ⅱ相から第Ⅲ相試験へのプロセスに問題があり、12 μ mol Fe/kg までの安全性と有効性の検討は十分ではなかったと判断し、体重範囲別に用量が設定されて実施された第Ⅲ相試験の結果から臨床上の有用性を検討するための前提として、後追いの的ではあるが、12 μ mol Fe/kg までの安全性・有効性を確認するための追加データを要求することが必要であると判断した。

審査センターは、以下に示す 4 点についての追加データと考察の提示を申請者に求めた。

- ・ 安全性・有効性を評価項目とした、8 μ mol Fe/kg 投与及び 12 μ mol Fe/kg 投与の 2 用量群間比較試験の実施
- ・ 本剤による肝腫瘍の良悪性の鑑別についての見解
- ・ 科学的根拠に基づいた投与間隔に関する考察
- ・ 遅発性副作用の発現に関する考察（投与後 5 日以降の安全性情報及び海外における安全性情報）

今回新たに提出された資料の概略

1) 安全性・有効性を評価項目とした 8 μ mol Fe/kg、12 μ mol Fe/kg の 2 用量群間比較試験の実施：後期第Ⅱ相試験-2（追加資料ト-1）

4、8 及び 16 μ mol Fe/kg の用量で実施された用量設定試験（以下、後期第Ⅱ相試験-1）において、本剤 8 μ mol Fe/kg 投与が至適用量とされたにもかかわらず、第Ⅲ相試験では 8 μ mol Fe/kg 投与を下限用量とし、12 μ mol Fe/kg までの投与が可能とされたことから、投与後 4～6 時間の APTT 及び第 XI 因子活性の変動量を主要評価項目として安全性を検討し、後期第Ⅱ相試験-1 と同じ評価項目で有効性を検討する 8 μ mol Fe/kg 投与群と 12 μ mol Fe/kg 投与群の 2 用量群間の無作為化比較試験（以下、後期第Ⅱ相試験-2）が新たに実施された。

安全性の主要評価項目の解析方法として、APTT については、8 μ mol Fe/kg 投与と 12 μ mol Fe/kg 投与との平均変動量の差の 90%信頼区間の上限が臨床的に許容される差 Δ として設定された 10 秒以下であることとされ、第 XI 因子については、両群の平均変動量の差の 90%信頼区間が 0 を含むこととされた。注入速度については特に制限は設けられなかった。

割付けられた症例のうち、安全性の検討のための解析対象集団として、本剤の投与された集団が FAS（Full Analysis Set）と定義された。FAS のうち、主要評価項目の解析集団は PPS-P（Per Protocol Set of Subjects for Primary Variables）とされ、有効性の解析集団は PPS-E（Per Protocol Set for Efficacy）と定義された。

試験に組み入れられ本剤を投与された 84 例全例（8 μ mol Fe/kg 投与群 42 例、12 μ mol Fe/kg

投与群 42 例) が FAS とされた。そのうち誤って $8\mu\text{mol Fe/kg}$ を投与された $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群の 1 例は PPS-P 及び PPS-E から除外され、FAS には $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群として採用された。また、疑われた悪性腫瘍が MRI 検査により否定された 6 例 ($8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群 5 例、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群 1 例) 及び投与前後で撮像方法の異なる $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群 1 例が PPS-E から除外された。本試験において、第 XI 因子活性の値が定量上限を超える「200%以上」となった症例が 6 例に認められ、これらの症例のうち、臨床検査の全測定ポイント〔投与前、投与後 4～6 時間及び投与後 72 ± 4 時間（「休日の場合は投与後 96 ± 4 時間」、以下投与後 72 時間）〕で第 XI 因子活性の値が「200%以上」を示した 2 例は、見かけ上の変動量が「0%」となることから、PPS-P の解析のうち、第 XI 因子の解析対象から除外された。それ以外の 4 例については、定量上限を超える「200%以上」の値を「200%」とみなすこととされ、主要評価項目の解析に組み入れられた。

①主要評価項目について（本剤投与後 4～6 時間の APTT 及び第 XI 因子活性の変動量）

APTT における本剤投与後 4～6 時間の平均変動量は、8 及び $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群でそれぞれ 0.2 ± 1.93 秒及び 0.6 ± 2.80 秒であり、両群間の平均変動量の差は 0.4 秒で、その 90% 信頼区間は $-0.5\sim 1.3$ 秒と、信頼区間の上限（1.3 秒）は Δ （10 秒）以内であった。第 XI 因子活性の本剤投与後 4～6 時間の平均変動量は、8 及び $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群それぞれ $-12.0\pm 17.9\%$ 及び $-16.7\pm 19.3\%$ であり、両群間の平均変動量の差は -4.7% で、その 90% 信頼区間は $-11.5\sim 2.2\%$ であった。

しかしながら、APTT 及び第 XI 因子活性の投与前の値について用量間で有意差（それぞれ $p=0.069$ ；対応のない t 検定、 $p=0.023$ ；Welch test）が認められたため、投与前値を共変量とした共分散分析を用いて調整した各用量間の投与後の値が検討された。APTT における共分散分析の結果、投与後 4～6 時間の 8 及び $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群の調整済み平均は、それぞれ 31.8 ± 0.35 秒及び 32.5 ± 0.34 秒であり、投与前総平均（31.7 秒）から、 $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群で 0.1 秒の、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群では 0.8 秒の APTT の延長を認めたが、両群間の差の 90% 信頼区間は $-0.1\sim 1.5$ 秒であり、信頼区間の上限（1.5 秒）は Δ （10 秒）を下回っていた。しかし、第 XI 因子では、調整済み平均は、 $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群で $63.5\pm 1.75\%$ であったのに対し、 $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群では $57.0\pm 1.77\%$ であり、投与前総平均（71.7%）から、8 及び $12\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群でそれぞれ 8.2% 及び 14.7% の第 XI 因子の活性値低下を認め、両群間の差は $-6.5\pm 2.53\%$ でその 90% 信頼区間は $-10.7\sim -2.3\%$ と両群間に有意差が認められた（ $p=0.013$ ）。一方、主要評価項目に準ずる評価項目とした投与後 72 時間の調整済み平均においては、APTT 及び第 XI 因子活性ともに、両群間の差の 90% 信頼区間は $-1.6\sim 0.5$ 秒及び $-2.7\sim 5.0\%$ であった。

また、4、8 及び $16\mu\text{mol Fe/kg}$ の投与量で行われた後期第 II 相試験-1 の第 XI 因子の結果と、追加実施された本試験（後期第 II 相試験-2）での 8 及び $12\mu\text{mol Fe/kg}$ における結果が比較検討された。本試験における第 XI 因子活性の $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群での投与前値の分布及び投与前後の測定値の変化は、後期第 II 相試験-1 における $8\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与群でのそれと異なったことから、前回の 3 用量と今回の 2 用量を別の群とした 5 群における検討が共分散分析により行われた。本剤投与後 4～6 時間の第 XI 因子活性の比較検討では、本試験 $12\mu\text{mol}$

Fe/kg 投与群の調整済み平均は後期第Ⅱ相試験-1の8 μ mol Fe/kg 投与群とは有意差が認められず、16 μ mol Fe/kg 投与群と比較した場合は有意に凝固因子活性値が高かった。投与後 72 時間での共分散分析においても、5 群についてそれぞれ異なる投与前値で調整した調整済み平均を用いた検討がなされ、16 μ mol Fe/kg 投与群と比較して、12 μ mol Fe/kg 投与群の調整済み平均は有意に高かった。

さらに、12 μ mol Fe/kg 投与群において第 XI 因子の活性が投与前から低値を示す可能性のある肝硬変あり群の集団と肝硬変なし群とを比較した場合は、肝硬変あり群では第 XI 因子活性の投与後 4～6 時間の低下量はむしろ小さく、72 時間後の回復の過程が遅れるという傾向は認められなかった。

②安全性

本剤投与から投与後 72 時間の臨床検査採血までの観察期間中に認められた有害事象（随伴症状）は、84 例中 11 例（13.1%）16 件であり、8 μ mol Fe/kg 投与群 8 例（19.0%）13 件、12 μ mol Fe/kg 投与群 3 例（7.1%）3 件に認められたが、重篤な有害事象はみられなかった。これらの有害事象のうち、治験実施計画書の規定（「関連性の可能性あり」以上を副作用とする）に基づく副作用は、4 例 6 件で、用量別では 8 μ mol Fe/kg 投与群 3 例 5 件、12 μ mol Fe/kg 投与群 1 例 1 件であった。8 μ mol Fe/kg 投与群の副作用は、頭痛 1 例、血圧上昇 1 例、全身けん怠感・冷汗及び下肢のしびれ 1 例であり、12 μ mol Fe/kg 投与群では、鼻出血 1 例であった。ただし、血圧上昇 1 例は中等度と判定され、本剤投与翌日の降圧剤の投与により本剤投与後 48 時間に前値に回復した。その他の副作用は、全て軽度であり、特に処置もなく消失した。その他に認められた有害事象（冷汗、不眠、めまい、立ちくらみ、そう痒感、蕁麻疹、腰痛、便意、手のしびれ、鼻出血の各 1 件）については、他の原因等が考えられたことから、本剤投与との関連性は否定的とされた。

本剤投与後の臨床検査値は 4～6 時間後及び 72 時間後に測定され、その異常変動の発現率は 8 μ mol Fe/kg 投与群で 42 例中 17 例（40.5%）25 件、12 μ mol Fe/kg 投与群で 42 例中 26 例（61.9%）40 件であった。発現件数が多かった異常変動は、両群とも第 XI 因子 [8 μ mol Fe/kg : 22.0% (9/41 例)、12 μ mol Fe/kg : 29.3% (12/41 例)] とフェリチン [8 μ mol Fe/kg : 16.7% (7/42 例)、12 μ mol Fe/kg : 26.2% (11/42 例)] であった。また、副作用（本剤投与と関連のある異常変動）発現率は、8 μ mol Fe/kg 投与群 42 例中 16 例（38.1%）24 件、12 μ mol Fe/kg 投与群 42 例中 25 例（59.5%）36 件であった。

凝固系の項目（APTT 及び第 XI 因子）で認められた異常変動は、全て本剤投与と関連性がある異常変動と判定された。APTT 延長は 8 μ mol Fe/kg 投与群 2 例であり、第 XI 因子活性低下は 8 μ mol Fe/kg 投与群 9 例、12 μ mol Fe/kg 投与群 12 例であった。

本剤投与後 4～6 時間における血清鉄の平均上昇量の差は 25.1 μ g/dL（90%信頼区間 [10.5～39.8 μ g/dL]）であり、12 μ mol Fe/kg 投与群の上昇が 8 μ mol Fe/kg 投与群と比べ有意に大きかったが、投与後 72 時間においては -4.1 μ g/dL（90%信頼区間 [-21.4～13.2 μ g/dL]）となり差は認められなかった。不飽和鉄結合能（UIBC）では血清鉄の一過性の上昇に伴い、本剤投与後 4～6 時間で 12 μ mol Fe/kg 投与群が 8 μ mol Fe/kg 投与群と比べ有意な低下を示したが、72 時間後には両群間に差は認められなかった。フェリチンは、本剤投与後 72 時間

に 12 μ mol Fe/kg 投与群が 8 μ mol Fe/kg 投与群と比べ有意な上昇を示したが、異常変動の発現率には両群で有意差は認められなかった。

③有効性

有効性評価では、MR 信号強度比以外の評価項目（肝実質と病巣のコントラスト、肝実質の信号強度低下度及び造影による診断能の向上性）に関しては、投与用量を盲検化した読影医判定が優先され、3 名の読影医により独立に実施された。読影医判定に先立ち、コントローラーによりフィルムが無作為に 3 群（A、B 及び C 群）に割り付けられ、各読影医によりそれぞれ 3 群のフィルムが順に読影された。

読影医判定による造影による診断能の向上性に関して両投与群を比較すると、存在診断での有効率（「+：病変の存在はやや明瞭となった」以上の率）の各読影医の結果は、8 μ mol Fe/kg 投与群では 8.3%～33.3%であり、12 μ mol Fe/kg 投与群では 15.0%～42.5%であった。また、拡がり診断においては、各読影医の有効率（「++：病変の拡がり及び位置が明瞭となった」以上の率）の結果は、8 μ mol Fe/kg 投与群で 13.9%～48.6%、12 μ mol Fe/kg 投与群で 15.8%～56.8%であった。質的診断の有効率（「++：病変の質的診断の情報が向上した」以上の率）の各読影医の結果は、8 μ mol Fe/kg 投与群 82.9%～100.0%、12 μ mol Fe/kg 投与群 80.0%～100.0%と両群において高い向上性を示した。総合評価での各読影医の有効率は、8 μ mol Fe/kg 投与群で 63.9%～97.2%、12 μ mol Fe/kg 投与群で 52.5%～95.0%であった。

3 名の読影医の判定結果において、3 者の間で一貫した傾向が認められた項目は、肝実質の信号低下度及び、投与後の肝実質と病巣のコントラストであった。肝実質の信号低下度では、12 μ mol Fe/kg 投与群の有効率がわずかに高い傾向であったが、肝実質と病巣のコントラストでは、逆に 12 μ mol Fe/kg 投与群の有効率が軽度ではあるが一貫して低かった。診断能の向上性の各評価項目に関しては、用量間に一定の傾向は認められなかった。定量的評価である信号ノイズ比（SNR）及びコントラストノイズ比（CNR）の投与前後比に関して、SNR の投与前後比では両群間に差は認められなかった。一方、CNR の投与前後比においては、12 μ mol Fe/kg 投与群で投与後の CNR の上昇が 8 μ mol Fe/kg 投与群と比較して有意に大きかったが、CNR の上昇に対応する評価項目である「肝実質と病巣のコントラスト」での向上の程度では、このような用量間の差は認められなかった。

以上の結果より、申請者は、本剤の 12 μ mol Fe/kg 投与は 8 μ mol Fe/kg 投与と比較して、安全性及び有効性に差がないと結論し、本剤の第Ⅲ相試験で用いた固定用量、すなわち、体重換算量の上限と設定した 12 μ mol Fe/kg までの安全性及び有効性が確認されたとした。

審査センターは以下のように審査した。

・後期第Ⅱ相試験-1 と同-2 試験間の第 XI 因子の結果の比較について

審査センターは、主要評価項目（第 XI 因子）の解析において、 年 月～ 月に実施された後期第Ⅱ相試験（後期第Ⅱ相試験-1）と今回実施した後期第Ⅱ相試験（後期第Ⅱ相試験-2）の用量群の比較がされていることについて、この解析における試験間の差がどのよう

に反映されているのか尋ねた。

申請者は、第 XI 因子活性の測定データにおいて、測定法の違いに起因する可能性のある差が 2 試験間で認められたため、試験間の調整を行うよりも投与前値のみで調整した解析の方が良いと判断し、測定法の違いを含む試験間の違いと用量の違いをありのままに示すことに意味があると考えたと回答した。

審査センターは、測定法の違い等に起因して 2 つの試験間で得られたデータが異なる可能性があるのであれば、異なる試験間の用量群の比較を行うことは、用量の違いのみの比較にはならないと判断した。したがって、試験間の違いが示唆されるデータについて、試験間の違いを考慮することなく異なる試験間の用量群の比較を行った解析を、審査センターは妥当と判断していない。

・凝固系（APTT、第 XI 因子）及び鉄関連（血清鉄、UIBC、フェリチン）の臨床検査値の変動について

審査センターは、APTT、第 XI 因子と血清鉄、UIBC、フェリチンについて、①後期第 II 相試験-1 の 8 μ mol Fe/kg 投与群と 16 μ mol Fe/kg 投与群の比較及び後期第 II 相試験-2 の 8 μ mol Fe/kg 投与群と 12 μ mol Fe/kg 投与群の比較、②各症例の経時変化の検討、③投与 72 時間後にも回復傾向がみられない個々の症例における安全性についての検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 12 μ mol Fe/kg 投与は、8 μ mol Fe/kg 投与に比べ投与後 4～6 時間で第 XI 因子活性に有意な低下を認めるものの、APTT においては差が認められず、投与後 72 時間の第 XI 因子活性の調整済み平均で有意差が認められないことから、臨床的に有意な差はないものとする。また、血清鉄及び UIBC で投与後 4～6 時間に用量増加に伴った変動を示し、8 μ mol Fe/kg と比べて 12 μ mol Fe/kg に有意に大きい変動が認められたが、投与後 72 時間には用量間の差は認められなかった。フェリチンについては、投与後 72 時間で 8 μ mol Fe/kg と比べ、12 μ mol Fe/kg で有意に大きい上昇が認められたが、貧血用鉄剤の静脈内投与後にも、貯蔵鉄が十分補充されていないにもかかわらず血清フェリチンがしばらく一過性の高値を示すことが知られていることから、この上昇は安全性の面で特に問題となるものではないと考える。これらのことから 8 μ mol Fe/kg と 12 μ mol Fe/kg では、検討したいいずれの項目においても、臨床的に問題となる差は認められないと考える。また、回復傾向について申請者は、APTT、第 XI 因子、血清鉄及び UIBC について検討した結果、投与後 72 時間において半数以上の症例に回復が認められており、回復が認められない症例もその後比較的短期間で回復するものと考えられる。フェリチンについては、回復が確認された時期に違いが認められるものの、追跡検査が行われている 17 例中 10 例で最終的には投与前に近い値に復していたとし、回復時期が被験者によりばらついた理由として、フェリチンは体内の貯蔵鉄量を反映するのみならず、肝臓を含む悪性腫瘍の腫瘍マーカーでもあり、また、肝炎、肝硬変、感染症等では炎症その他の理由で細胞からフェリチンが血中に逸脱し、高値を示すこともあるためであるとする。健康成人での臨床第 I 相試験では、本剤 10 μ mol Fe/kg を投与したところ、投与後 2 週間には投与前の値に回復していることから、肝腫瘍を有する患者においても、投与後 72 時間以降に認められる本剤投与に起因したフェリチンの上昇は、投与後 2 週間程度のうちに回復すると推測される。

これらの回答を得て、審査センターは、本剤 8 及び 12 μ mol Fe/kg 投与後 72 時間で APTT、第 XI 因子、血清鉄及び UIBC はほぼ回復すると推測した申請者の見解は妥当であろうと考えるが、第 XI 因子に関しては、後述のように本剤 12 μ mol Fe/kg 投与群で出血傾向（鼻出血）が認められていることを踏まえると、両投与群において、投与後 4～6 時間では投与群間で有意な差も認められていることから、投与後 72 時間で第 XI 因子活性に有意差がないことをもって両投与群で臨床的に有意な差はないと考えた申請者の見解は適切とは言えないと考える。なお、フェリチンの回復に関しては、臨床的な問題は少ないと考える。

・ 12 μ mol Fe/kg 投与の安全性について

本試験における副作用の定義は、有害事象の治験薬との関連性（「関連性なし」、「関連性は考えにくい」、「関連性の可能性あり」、「おそらく関連性あり」、「明らかに関連性あり」）において、「関連性の可能性あり」以上とされており、「関連性を否定できない」事象を副作用とする通常の定義とは異なっていた。このため、審査センターは、副作用とみなされなかった有害事象 7 例 10 件（冷汗、不眠、めまい、立ちくらみ、そう痒感、蕁麻疹、腰痛、便意、手のしびれ、鼻出血の各 1 件）について、各症例の検討を行った。その結果、これらの有害事象のうち、本剤 8 μ mol Fe/kg 投与の蕁麻疹、手のしびれ及び 12 μ mol Fe/kg 投与の鼻出血の 3 件は、時間的關係等の有害事象発現状況から本剤との関連を否定できないものであり、本剤の副作用であると判断した。特に、鼻出血を発症した症例の発症時間は、本剤投与後 40 時間であり、投与後 4～6 時間の第 XI 因子活性は 50% 以下に低下していた症例である。この症例を含めると、本剤 12 μ mol Fe/kg 投与群で発現した出血傾向（鼻出血）は 2 例（4.8% [2/42 例]）となり、本剤による第 XI 因子活性の低下作用が考えられること、また、対象患者が肝硬変を合併している等により肝機能低下をおこしている場合は、その他の血液凝固因子低下をきたしている可能性も考えられることから、審査センターは本剤投与による血液凝固系に関連した副作用を特に重要な副作用と考え、本剤 12 μ mol Fe/kg 投与における安全性と 8 μ mol Fe/kg 投与における安全性とを同等とみなすべきではないと判断した。したがって、審査センターは、安全性の観点から本剤 12 μ mol Fe/kg 投与は妥当でないと考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断を下したい。また、8 μ mol Fe/kg の用量でも、本剤が血液凝固因子に影響を与えることは明らかであることから、仮に本剤が承認された場合は、添付文書による注意喚起に加え、市販後において、本剤投与による出血傾向に関する重点的な調査・検討が必要であると考ええる。

2) 本剤による肝腫瘍の良悪性の鑑別についての見解

審査センターは、本剤の効能・効果に関して、腫瘍性病変の確定診断（病理学的診断）と比較した読影医判定による良悪性の鑑別の検討がされていないことから、本剤投与による「質的診断能の向上」に関して申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤による良悪性の鑑別が必要とされる腫瘍においては、有効性は示唆されるものの、良悪性の鑑別で特に問題となる高分化型肝癌や腺腫様過形成での鑑別能の検討がされておらず、更なる検討が必要と考えられることから、効能・効果を局在診断とし、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影」と変更する旨回答

した。

審査センターは、申請者の回答を妥当と判断した。

3) 科学的根拠に基づいた投与間隔に関する考察

審査センターは、【使用上の注意】の重要な基本的注意として、本剤を再度投与して検査を行う場合には、前回投与より 2 週間経過してから行うこととされていることについて、投与間隔の「2 週間」が十分であるか申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の臨床検査値（特に血清鉄及びフェリチン）に及ぼす影響及び MRI 肝信号への影響を参考に再投与までの期間を設定した。血清鉄や UIBC は、健康成人及び肝硬変合併肝細胞癌患者で、投与後 96 時間以内に投与前値レベルにまで回復した。一方、フェリチンについては、健康成人と肝硬変合併肝細胞癌患者の間で、投与後 96 時間までの平均上昇量には差がなかったが、健康成人は $10\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与後 2 週以内に投与前レベルに回復しているのに対し、肝硬変合併肝細胞癌患者では投与前レベルが高く、投与後 2 週間以降も上昇している症例が存在した。また、MRI 信号強度において、肝硬変合併肝細胞癌患者では、網内系の機能低下から健常肝と比べ肝信号低下が小さく、肝信号の回復が早いとされている。 $10\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与において、海外第 I 相試験では投与後 14 日に投与前値の平均 86%まで、国内第 I 相試験では投与後 21 日に投与前値の平均 87%まで回復した。また、国内前期第 II 相試験では、肝硬変合併肝細胞癌患者で投与後 24、48 時間に、投与前値のそれぞれ平均 53%、63%であったため、肝硬変合併肝細胞癌患者の肝信号低下の回復が正常肝（約 21 日）よりも早期（約 14 日）と予想できると考えられた。以上の臨床検査値に及ぼす影響、MRI 肝信号への影響から、本剤の再度投与の場合に加え、類薬投与後に本剤を投与して検査する場合も「2 週間以上経過してから行うこと」とした。

審査センターは、肝硬変合併肝細胞癌患者の一部に投与後 2 週間で臨床検査値が投与前まで回復していない症例が存在すること、国内第 I 相臨床試験において、MRI 肝信号の回復が投与後 21 日（3 週間）で投与前の平均 87%であること、本邦における MRI 肝信号の投与後 14 日（2 週間）のデータは存在せず、MRI 肝信号の回復程度は不明であり、投与間隔を「2 週間以上」とする根拠がないこと並びに背景肝実質が原発性肝癌（主に肝硬変）と転移性肝癌（主に健常）で異なることを踏まえると、投与間隔は「2 週間以上」ではなく「3 週間以上」にすべきであると考え、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。また、本剤は同一患者に反復投与される場合が想定されるが、反復投与の安全性・有効性は全く検討されていないことから、仮に本剤が承認された場合は、市販後において十分な調査・検討が必要であると考え。

4) 遅発性副作用の発現に関する考察

審査センターは、投与後 5 日以降の国内外の安全性情報から遅発性副作用の発現に関する考察を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では、副作用の観察期間である投与後 96 時間以内で、8 例 12 件に副作用が認められた。このうち、投与後 1 時間未満の発現が 8 件、24 時間以降 48 時間未満が 4 件、48 時間以降の発現は 0 件であった。しかし、治験責任医師

の判断で投与後最低 7 日の観察を行っている台湾の臨床試験を調査したところ、投与後 4 日目に血圧上昇（中等度、持続 1 日）を認めた 1 例が存在した。また、申請者より、今回の追加臨床試験において、投与後 4 日目（投与後 91.5 時間後）に副作用として鼻出血が認められていることから、申請者は、【使用上の注意】の重要な基本的注意事項として、当初、「本剤投与開始より 1～24 時間後にも遅発性副作用・・・」としていた記載を、「本剤投与開始より 1 時間～数日後にも遅発性副作用・・・」という記載に変更するとの見解が示された。

審査センターは、申請者の見解を妥当と判断し、遅発性副作用発現の可能性は低いと考えられること、また重篤な副作用が報告されていないことから、遅発性副作用に関して、申請者から示された使用上の注意への記載変更の他に現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

5) 8 μ mol Fe/kg 投与の有効性評価について

上述したように、審査センターは、今回追加された後期第Ⅱ相試験で得られた結果より安全性の観点から本剤 12 μ mol Fe/kg の投与は妥当ではないと考えている。一方、体重範囲別に投与量が決められた第Ⅲ相試験では、12 μ mol Fe/kg までの投与が可能な試験であり、ほとんどの症例で 8 μ mol Fe/kg を超えて本剤が投与されている。第Ⅲ相試験における 8 μ mol Fe/kg 以下及び 8 μ mol Fe/kg を超えた用量での診断能の向上性（総合評価）有効率は、単純 MRI との比較試験でそれぞれ 66.7%（2/3 例）及び 93.8%（122/130 例）、CT との比較試験でそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 89.7%（52/58 例）、PFS 試験でそれぞれ 85.7%（6/7 例）及び 92.9%（52/56 例）であり、投与量の増加に伴い有効率は高くなる傾向がみられた。また、この傾向は後期第Ⅱ相試験-1、後期第Ⅱ相試験-2 でも認められている。以上の結果より、現時点では第Ⅲ相試験の結果から本剤 8 μ mol Fe/kg での有効性を明確に示した結果はないと判断している。しかしながら、審査センターは、上記の層別解析と 2 つの後期第Ⅱ相試験における本剤 8 μ mol Fe/kg 投与の結果から、本剤 8 μ mol Fe/kg 投与が MRI 造影剤としての有効性を示すには十分な用量であると判断しており、明確な有効性に関する成績を市販後に検討することで問題はないと考えている。なお、本剤 8 μ mol Fe/kg 投与の有効性については専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

追加後期第Ⅱ相試験（追トー1）について、審査センターで GCP 実地調査を実施した結果、特に重大な逸脱等はなく、GCP 適合と判断した。

3. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本剤 12 μ mol Fe/kg 投与は、8 μ mol Fe/kg 投与に比べ血液凝固系に関連した副作用の発現が懸念されるため、安全性の観点から妥当ではなく、一方、8 μ mol Fe/kg 投与については有効性を示す明確な成績は得られていないものの、実施された臨床試験成績からこの投与量での有効性を推測することは可能と判断し、市販後に 8 μ mol Fe/kg 投与における出血傾向を重点項目とした安全性に関する調査及び当該用量での明確な有効性の検討を求め、本剤の用量を 8 μ mol Fe/kg 投

与とすることで承認して差し支えないと考える。また、本剤の繰り返し投与における成績は得られていないことから、同一患者に対する繰り返し投与の安全性及び有効性の検討についても市販後の調査が必要であると考え。なお、以上について最終的な判断は専門協議の議論を踏まえて行いたい。

審査報告(3)

平成 14 年 6 月 19 日作成

[販 売 名]: リゾビスト、リゾビストシリンジ
[一 般 名]: フェルカルボトラン
[申請年月日]: 平成 10 年 9 月 10 日
[申 請 者]: 日本シエーリング株式会社

1. 審査の概要

審査センターは、審査報告(1)及び(2)をもとに専門委員に意見を求めた。委員との協議を踏まえた結果を以下のとおり報告する。

本剤による肝腫瘍の良悪性の鑑別と本剤の効能・効果を「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影」に変更することについて

本剤による肝腫瘍の良悪性の鑑別については十分な検討がなされているとは考えられず、「肝腫瘍の診断」を「肝腫瘍の局在診断」と変更とした申請者の見解を妥当と考えた審査センターの判断は専門委員からも支持された。

12 μ mol Fe/kg 投与の安全性と申請時の用法・用量:「通常、体重 45kg 以上 70kg 未満の成人には 1.1mL を静脈内投与する。なお、体重 30kg 以上 45kg 未満の成人には 0.7mL、体重 70kg 以上の成人には 1.4mL を静脈内投与する。過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。」について

専門委員より、本剤はクッパー細胞に取り込まれることを勘案すると、本剤の投与量はできるだけ少なくすべきであるとの意見が出され、APTT 及び血液凝固第 XI 因子活性の推移をみると、後期第 II 相試験-2 で認められた 12 μ mol Fe/kg 投与群の 2 例の鼻出血は出血傾向として重視すべき有害事象であり、本剤 12 μ mol Fe/kg 投与は 8 μ mol Fe/kg 投与に比べ安全性で劣ると考えられたことから、本剤 12 μ mol Fe/kg 投与は妥当ではないとする審査センターの判断は専門委員から支持された。また、有効性に関しては、本剤 8 μ mol Fe/kg の投与量での有効性を示す明確な成績は得られていないが、後期第 II 相試験-2 で、8 μ mol Fe/kg 投与と 12 μ mol Fe/kg 投与との間での有効性に差は認められなかったことを踏まえ、第 III 相試験成績の層別解析と二つの後期第 II 相試験成績から、8 μ mol Fe/kg の投与量での有効性を推測することは可能であり、市販後調査において、8 μ mol Fe/kg 投与の有効性を確認するための調査及び出血傾向を重点調査項目とした安全性に関する調査の実施を求め、本剤の用量を 8 μ mol Fe/kg 投与とすること及び用量に上限 (1.4mL) を設けることで、本剤を承認して差し支えないとする審査センターの判断は専門委員から支持された。以上の判断を踏まえ、審査センターは、申請者に対し本剤の用法・用量を再検討するよう求めた。

申請者より、本剤の用法・用量を「通常、成人には、本剤 0.016mL/kg (鉄として 0.45mg/kg=8 μ mol/kg) を静脈内投与する。ただし、投与量は 1.4mL までとする。過剰量の

投与あるいは追加投与はしないこと。」に変更するとの回答が示され、審査センターはこれを了承した。なお、市販後調査については後述する。

本剤の投与間隔について

本邦における本剤投与後 2 週間の MRI 肝信号の回復データはないが、投与後 3 週間のデータから推測すると、投与後 2 週間では回復が不十分であると考えられ、投与間隔は 3 週間以上とすべきであり、また、市販後調査において、同一患者に対する繰り返し投与が行われた場合の安全性・有効性のデータを収集する調査を実施すべきであるとする審査センターの判断は専門委員より支持された。審査センターは、本剤の投与間隔について再考するよう申請者に求めたところ、申請者より本剤の投与間隔を 3 週間以上に変更するとの見解が示され、審査センターはこれを了承した。なお、市販後調査については後述する。

添付文書（案）について

申請者から提出された添付文書（案）に関して、【禁忌】の項に、「ヘマクロマトーシス等鉄過剰症の患者」、「一般状態の極度に悪い患者」及び「出血している患者」を記載すべきであるかどうか、専門協議の議論を踏まえて検討することとした。

審査センター及び専門委員は、ヘマクロマトーシスについては、海外において 6 例の使用例が報告されているが、安全性が確認されているとは判断できず、鉄過剰症の患者に本剤を投与してリスクを増やすべきではないと判断し、また、一般状態の極度に悪い患者及び出血している患者にも本剤を投与すべきではないと判断した。審査センターは、申請者に対し【禁忌】の項の記載について再検討するよう求めたところ、申請者より上記患者をいずれも【禁忌】の項に記載するとの回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

シリンジ製剤について

キット製品については、医療上のメリット、すなわち、①細菌汚染・異物混入の防止、②投薬調整時の過誤の防止、③救急使用時の迅速対応を可能にすること及び④治療の質を高めることが期待される。審査センターは、今般申請されたキット製品：「リゾビストシリンジ」については、用法・用量として設定された 0.016mL/kg 投与が医療現場で遵守されない可能性があること、本シリンジ製剤の使用に際してはシリンジ内の余剰の注射液を排除する操作があること、また、今般の申請に際しては、0.016mL/kg 投与の用法・用量におけるキット製品の医療上のメリットを裏付ける資料も提出されていないことから、今般申請された形態のシリンジ製剤はキット製品として適切ではないと考え、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとした。

専門委員からは、本剤の用法・用量（8μmol Fe/kg）からみて目盛のないシリンジ製剤（1.1mL、1.4mL）は適切ではないとの意見が出され、当該シリンジの承認は困難であると考えた審査センターの判断は専門委員より支持された。審査センターはこの旨申請者に伝えたところ、申請者より、0.1mL 単位の日盛を貼付し、余剰分を事前に排除する操作を周知徹底することにより用法・用量の遵守は可能と考えられるものの、今般の設定用法・用量（0.016mL/kg）並びに医療安全の観点から更なる検討が必要であると考え、シリンジ製剤の

申請を取り下げることとする旨が回答された。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

市販後調査について

審査センターは、専門協議における議論を踏まえた市販後調査の計画案を提出するよう申請者に求めたところ、申請者より以下のような計画の骨子が示された。

- i) 放射線科を主たる調査依頼科として特別調査を実施することにより、本剤 8 μ mol Fe/kg 投与の有効性を確認するための調査を行う（目標症例数： 例）。造影前後の MRI 画像を比較し、造影による診断能の向上性を存在診断、拡がり診断、質的診断及び総合評価について、担当医及び 2 名の読影医によって評価判定する。読影医は患者情報及び施設名を盲検化したフィルムをそれぞれ独立して画像を評価し、読影医間で乖離が認められる場合には合議によって最終判定を決定する。担当医評価と読影医評価の一致性を確認し、乖離が認められる場合は読影医の判定を最終判定とする。
- ii) 出血傾向を重点調査項目とした安全性については、入院患者を観察可能な病床保有の内科、外科等を中心に特別調査を実施することにより行う（目標症例数： 例）。本剤投与後原則 7 日間、脳内出血に起因すると疑われる症状、鼻出血、歯肉出血、紫斑等の出血症状の有無を重点調査項目として調査し、凝固系関連の臨床検査値については、測定データが存在する場合はその結果を臨床検査値記入欄に記入を求め、投与前後を比較することにより変動の有無を評価する。
- iii) 調査期間 3 年間で回収目標症例数を 例とした使用成績調査を実施することにより本剤の反復投与例（目標症例数： 例）を収集する。反復投与例における本剤の有効性については、担当医が造影前後の MRI 画像を比較し、存在診断、拡がり診断、質的診断及び総合評価について評価判定を行う。安全性については出血傾向を重点調査項目として調査する。患者背景として、SPIO (superparamagnetic iron oxide) 製剤投与歴の有無、検査回数、直近の検査実施日・投与造影剤名・有害事象の有無等を調査し、これらの要因により層別解析を行うことで反復投与の安全性・有効性を評価する。

審査センターは、申請者より提出された本剤の市販後調査計画案は適切なものと判断し、これらを了承した。

2. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、提出された資料について、本剤：「リゾビスト」の効能・効果及び用法・用量を以下のように改め、以下の指導事項を付した上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審議されることが妥当であると判断した。また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、本剤の再審査期間は 6 年とすることが妥当であると判断する。なお、本剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

<変更後の効能・効果>

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影

<変更後の用法・用量>

通常、成人には 0.016mL/kg（鉄として 0.45mg/kg=8 μ mol/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量は 1.4mL までとする。過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。

[指導事項]

市販後調査において、

- i) 本剤 8 μ mol Fe/kg 投与の有効性を確認するための調査を行うこと。
- ii) 出血傾向を重点調査項目とした本剤の安全性に関する調査を行うこと。
- iii) 本剤が同一患者に繰り返し投与された症例の収集に努め、本剤の安全性・有効性についての検討を行うこと。

審査報告書(2)

[販 売 名]: リゾビスト

[一 般 名]: フェルカルボトラン

[申請年月日]: 平成 10 年 9 月 10 日

[申 請 者]: 日本シエーリング株式会社

[審査結果]

フェルカルボトランの販売名については、販売名に剤型が含まれることが適切であると
考えられるので、以下のように変更する。

<変更前>

販売名 : リゾビスト

<変更後>

販売名 : リゾビスト注

なお、この修正による審査結果の変更はない。