

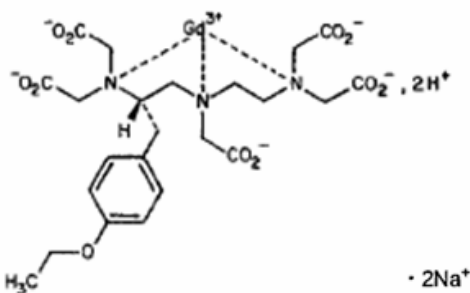
審査報告書

平成 19 年 7 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	プリモビスト注シリンジ(EOB・プリモビスト注シリンジに変更予定)
[一般名]	ガドキセト酸ナトリウム
[申請者]	バイエル薬品株式会社(申請時:日本シエーリング株式会社)
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 9 日(輸入承認申請)
[剤型・含量]	シリンジ:内容量 5、10mL 1mL 中、ガドキセト酸ナトリウムを 181.43mg 含有する注射剤
[化学構造]	



分子式: $C_{23}H_{28}GdN_3Na_2O_{11}$
分子量: 725.71

[化学名]	日本名: N-{(2S)-2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]-3-(4-エトキシフェニル)プロピル}-N-{2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル}グリシナト(5-)ガドリニウム酸(2-)二ナトリウム塩 英名: Disodium N-{(2S)-2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-(4-ethoxyphenyl)propyl}-N-{2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl}glycinato(5-)gadoliniate(2-)
[申請区分]	医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 7 月 11 日

[販 売 名] プリモビスト注シリンジ(EOB・プリモビスト注シリンジに変更予定)
[一 般 名] ガドキシト酸ナトリウム
[申 請 者] バイエル薬品株式会社（申請時：日本シエーリング株式会社）
[申請年月日] 平成 16 年 7 月 9 日（輸入承認申請）

[審査結果]

国内第Ⅲ相試験において、プリモビスト注シリンジ（本剤 25 μ mol/kg）は主要評価項目であるあらかじめ規定した SOR（Standard Of Reference）により確認された病巣に基づく「病巣検出における sensitivity」及び「病巣鑑別における SOR との一致率」の 2 項目について、対照である造影らせん走査型コンピューター断層撮影（CT）検査と同程度の有効性が示されていると考える。しかし、病巣鑑別については本剤による磁気コンピューター断層撮影（MRI）検査のみで、病巣の鑑別診断ができるものではなく、他の造影検査や臨床情報も加えた総合的な判断により確定診断に至ると考えられ、国内第Ⅲ相試験成績からも本剤のみで鑑別診断を行うことは困難であると判断されることから、本剤の効能・効果は「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影」が妥当であると判断した。

安全性については、臨床試験成績からは重篤な有害事象は認められていないが、ガドリニウム含有 MRI 造影剤使用後に腎性全身性線維症（NSF）の発現が報告されている旨を添付文書において情報提供するとともに、製造販売後に本剤の安全性情報の収集が行われる必要があると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で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造影

[用法・用量] 通常、成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 19 年 6 月 14 日

I. 申請品目

[販売名]	①プリモビスト注、②プリモビスト注シリンジ
[一般名]	ガドキセト酸ナトリウム
[申請者]	日本シエーリング株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 9 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量]	1mL 中、ガドキセト酸ナトリウムを 181.43mg 含有する注射剤
[申請時効能・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検出並びに鑑別のための造影
[申請時用法・用量]	通常、成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

肝腫瘍性病変の診断は、通常単純超音波検査によりスクリーニングが行われ、その後 X 線コンピューター断層撮影 (CT) 検査、磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI) 検査が実施されている。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)、経動脈性肝動脈造影下 CT (CTA)、生検等が実施され、確定診断や治療方針の決定が行われる。CT 検査、MRI 検査においては、細胞外液に非特異的に分布する造影剤を急速静注した後の動脈相、門脈相及び平衡相の画像をもとに、造影剤の血流動態による腫瘍性病変の診断が行われている。肝細胞の Kupffer 細胞に取り込まれることを利用した肝特異性 MRI 造影剤による診断方法もある。

プリモビスト注及びプリモビスト注シリンジ (以下、本剤) は、ドイツの Schering AG 社 (現 Bayer Schering Pharma 社) で開発されたガドリニウム造影剤に分類される MRI 用造影剤で、ガドキセト酸ナトリウム (以下、Gd-EOB-DTPA) を有効成分とし、従来の細胞外液性 MRI 造影剤のガドペンテト酸分子に脂溶性側鎖であるエトキシベンジル基が導入された構造を有する。本剤は静脈内投与後、投与量の約 50% は細胞外液性造影剤と同様に血管内並びに細胞間隙に非特異的に分布するため、腫瘍性病変の血流情報が得られる。残る約 50% は分子に導入された脂溶性基であるエトキシベンジル基の効果により、正常肝細胞内に取り込まれる。したがって、悪性腫瘍など肝細胞機能が消失あるいは極めて低下している肝病巣には取り込まれないため、正常の肝実質と病変部のコントラストが増強される。既存の造影剤では、血流情報と肝細胞機能の情報を同時に評価することは困難であるが、本剤は 1 度の造影で両者の情報を得ることができ、肝腫瘍の診断に役立つことが期待できる。

本剤は、平成 19 年 6 月現在、英国、ドイツ、スウェーデン、スイス、韓国等 35 カ国で承認されている。米国では、20 年 第 II 四半期に申請予定である。本邦では肝特異性造影剤として、フェルカルボトラン (リゾビスト®注) が「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」の効能・効果で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

開発当初、原薬である Gd-EOB-DTPA は、
反応により生成した Gd-EOB-DTPA を
とし、原薬と 剤であるカルキセト酸三ナトリウム（以下、Ca-EOB-DTPA）を に
溶解し、 溶液及び薄めた塩酸により した後、
いた。すなわち、 反応により
Gd-EOB-DTPA を生成した 後、
（ X*製法 ）。その後、開発後期になって、
工程を確立（ Y*製法
）した。 Y*製法 での製造方法は以下のとおりである。
し、Gd-EOB-DTPA を生成する。
次に
する。
する。
の工程が、
した。これらの異なる 2 工程により製造された製剤の品質は同程度であること
が確認されている。なお、 及び について本反応の出発物質として
管理項目が設定されている。

原薬の構造について、元素分析、赤外吸収スペクトル(IR)、紫外可視吸収スペクトル(UV)、
核磁気共鳴スペクトル (^1H 及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル (MS) 及び X 線結晶構造解析
により確認した。立体構造は の合成経路（出発物質：
）から確認したところ、 は分子構造中に不斉炭素原子
を一つ有するために、理論上二つの光学異性体（鏡像異性体）が存在するが、本剤の製造
工程においては出発物質
、S-体のみが合成されている。なお、 Y*製法 では
ため、
を検討した。標準物質の規格及び試験方法としては、確認試験（元素分析
法及び IR）、類縁物質、残留溶媒、 又は 並びに含量が設定
されている。

(2) 製剤

本剤はGd-EOB-DTPAを有効成分とする水性の注射剤であり、包装形態の異なるバイアル製
剤とシリンジ製剤がある。直接容器の素材は、ガラス（日局適合品）及び
製である。

製剤の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（UV、薄層クロマトグラフィー）、pH、色（肉眼観察）、類縁物質/分解生成物（液体クロマトグラフィー（HPLC））、XXXXXXXXXX、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、採取容量及び含量が設定されている。

安定性については、Y*製法 で製造したバイアル製剤及びシリンジ製剤について、規格試験項目である性状（肉眼観察）、pH、純度試験（色、類縁物質/分解生成物）、XXXXXXXXXX、含量（HPLC）、及び規格試験項目ではないが安定性を評価する測定項目としてXXXXXXXXXX並びにXXXXXXXXXXを測定項目として、長期保存試験（25℃/60%RH/12 ヶ月）、加速試験（40℃/75%RH/6 ヶ月）及び苛酷試験（温度：40℃/暗所/1 ヶ月、60℃/暗所/1 ヶ月、80℃/暗所/1 ヶ月、光：室温/水銀ランプ/2 万 Lx/64 時間）が実施された。なお、苛酷試験については 10mL のバイアル製剤のみ検討されている。バイアル及びシリンジ製剤ともに、暗所、25℃/60%RH で保存した結果、少なくとも 1 年間は安定であり、加速条件（40℃/75%RH）下で 6 ヶ月間安定であった。また、苛酷試験においても、規格値の範囲内の変動であった。なお、長期保存試験は現在継続して実施中であるが、現在までの試験結果に基づき、暫定的に有効期間を 1 年とした。

申請後に長期保存試験成績（60 ヶ月）が追加提出された。当該成績はいずれの測定項目においても規格値の範囲内の変動であった。追加提出された長期保存試験の成績により、有効期間は、バイアル製剤では室温で 5 年、シリンジ製剤では同 3 年とした。

<審査の概略>

機構は、pH の実測値がXXXX～XXXX（43 ロット）であったこと、及び製剤製造工程においてXXXXXXXXXXとXXXXを加えて pH をXXXX～XXXXに調整していることを踏まえ pH の規格値（XXXX～XXXX）について再検討するよう求め、申請者は、規格値を 6.8～8.0 に改めた。

機構は、標準物質の含量の規格値をXXXX%以上と設定するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本標準物質の含量はXXXXXXXXXXにより設定しており、申請時に示した含量測定値はXXXX%を示したが、リテスト時にはXXXX%とばらつきが認められた。本試験法はXXXXXXXXXX処理が必要で、XXXXXXXXXXの可能性が十分あることから、標準物質の含量測定法としては十分な精度を有さない方法であると考え。さらに、製造元においてXXXXXXXXXXとして使用している別の 1 ロットを用いて、試験法の室内再現精度試験時の実測値を確認したところ、12 回の測定値はXXXX～XXXX%であり、最大でXXXX%のばらつきの幅が認められた。以上を踏まえ、申請時に得た実測値XXXX%に基づき、含量規格をXXXX%以上と設定することは困難であり、本試験法は標準物質の含量測定法としては不適切であると判断した。したがって、含量の項を削除することとし、代わりに、Bayer Schering Pharma 社において定量試験での含量算出時に適用されている標準物質のマスバランス法による「純度」を規定する。

機構は、原薬及び製剤の規格及び試験方法において、標準物質の含量規格については、申請者からの回答を待って最終的に判断する必要があるが、それ以外の項目については大きな問題はないと考える。また、追加提出された安定性試験成績から判断して、貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬理試験は主に SH L569A (Gd-EOB-DTPA 0.5mmol/mL 製剤) 又は SH L569B (Gd-EOB-DTPA 0.25mmol/mL 製剤:本剤) を用いて実施された。なお、緩和時間短縮作用 (報告書 9627、A212)、腫瘍移植モデルラットの肝腫瘍性病変の描出 (報告書 9947)、鏡像異性体の緩和度、タンパク結合率に及ぼす影響 (報告書 9936)、鏡像異性体の単回脳槽内投与 (報告書 A238)、消化器系に及ぼす影響 (報告書 A00182)、補体活性化、溶血阻害、リゾチーム抑制及びヒスタミン遊離 (報告書 9863) の試験については、研究用調製物 (Gd-EOB-DTPA 0.1mmol/mL 又は 0.5mmol/mL) を用いて実施された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 緩和時間短縮作用 (報告書 9627、A212)

0.47T (40°Cの温度条件下) と 2.0T (室温条件下) 磁場下で、Gd-EOB-DTPA (S-体) 及びガドペンテト酸メグルミン (対照薬、既承認薬マグネビスト®の有効成分) について、MRI 造影剤の信号増強効果の指標である水プロトンの縦緩和時間緩和度 (R1) 及び横緩和時間緩和度 (R2) を、水中及び血漿中で測定した。Gd-EOB-DTPA は対照薬に比較して高い R1 及び R2 値を示し、特に血漿中では Gd-EOB-DTPA の R1 及び R2 は高値を示した。これは、Gd-EOB-DTPA の Gd キレートであるガドキセト酸の分子量が、ガドペンテト酸メグルミンの Gd キレートであるガドペンテト酸より大きいこと、及び Gd-EOB-DTPA がわずかにタンパク結合性を有することによると申請者は考察した。なお、2種類の磁場強度間 (0.47T 及び 2.0T) において、Gd-EOB-DTPA の血漿中での R1 に差は認められなかった。

2) 腫瘍移植モデルラットの肝臓腫瘍性病変の描出 (報告書 9947)

腫瘍移植モデルラット (Han-Wist、雌性、n=3) に Gd-EOB-DTPA 10、20、30 及び 60µmol/kg を単回静脈内投与し、その前後に MRI 撮像 (2.0T) を行った。投与 5 分後では、10~30µmol/kg で用量依存的に肝実質と腫瘍のコントラストの増強が認められたが、60µmol/kg では用量依存的なコントラストの増強が認められなかったことから、30µmol/kg が肝臓腫瘍のコントラスト増強 MRI に適した投与用量であると考えられた。一方、60µmol/kg の投与用量以外のすべての用量において、投与 5 分後に比べ投与 30 分後でコントラストは低下し、60µmol/kg では投与 30 分後でもコントラストの増強が維持されたことから、60µmol/kg のコントラスト増強における有効性が確認された。したがって、最低用量 (10µmol/kg) より用量依存的に腫瘍と肝実質のコントラストが増強し、至適用量は 30~60µmol/kg であると申請者は考察した。

3) 鏡像異性体の緩和度、タンパク結合率に及ぼす影響 (報告書 9936)

Gd-EOB-DTPA の二つの鏡像異性体 (S-体及び R-体) で、MRI 信号増強効果の指標である緩和度に違いは認められず、タンパク結合率はともに約 10%であった。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 AB40、A238、A00165、A00176～A00180)

マウスにおいて、SH L569B は 1.1mmol/kg (静脈内投与) まで、行動及び一般症状に影響を及ぼさず、中枢神経系への作用は認められなかった。

ラットに Gd-EOB-DTPA の二つの鏡像異性体 (S-体及び R-体) を化合物あたり 3 用量 (16、40 及び 72 μ mol/kg) で後頭下穿刺により単回脳槽内投与し、Gd-EOB-DTPA の中枢神経系への作用 (握力の低下、正向反射の消失、運動協調性の低下又は痙攣) について、ガドペンテト酸メグルミン (72 μ mol/kg) を対照薬として評価した。すなわち、S-体と R-体について、各々半数 (50%) の動物にいずれか一つでも中枢神経系の作用が発現した用量を算出し、これをこれを 50%作用発現用量 (ED₅₀) として評価した。その結果、痙攣や死亡などの症状は認められず、ラットにおける脳槽内投与後の神経系への作用は、二つの鏡像異性体間で有意差は認められなかった (S-体及び R-体の ED₅₀ はそれぞれ 34 及び 39 μ mol/kg)。申請者は、Gd-EOB-DTPA の ED₅₀ は、ガドペンテト酸メグルミンの約 1/2 であったが、市販されている他のガドリニウム系 MRI 用造影剤ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンの ED₅₀ (それぞれ 25 及び 30 μ mol/kg) と同程度であったこと、並びに Gd-EOB-DTPA の臨床推定用量 (0.025mmol/kg) が他のガドリニウム系 MRI 用造影剤の臨床用量 (0.05～0.2mmol/kg) の 1/8～1/2 と低いことから、Gd-EOB-DTPA が中枢神経系に対し臨床問題となるような影響を及ぼす可能性は低いと考察した。

マウス又はラットにおいて、SH L569B は 1.0mmol/kg (静脈内投与) まで鎮痛作用、抗痙攣作用、麻酔及び痙攣誘発作用を示さず、自発運動量に影響を及ぼさなかった。また、1.0mmol/kg でヘキシバルビタール睡眠増強作用が認められたが、0.3mmol/kg (臨床推定用量の約 12 倍) では睡眠時間を延長させなかった。

2) 自律神経系・平滑筋に及ぼす影響 (報告書 A00181)

SH L569A (本剤の 2 倍高濃度の製剤) は、5.0mmol/L までモルモット摘出回腸の筋緊張に対して作用を示さず、回腸のアセチルコリン収縮、ヒスタミン収縮、セロトニン収縮及び塩化バリウム収縮にも影響を及ぼさなかった。

3) 心血管系に及ぼす影響

①hERG カリウムチャネルに及ぼす影響 (報告書 A08413)

hERG を発現させた CHO 細胞を用いて、ホールセルパッチ・クランプ法により SH L569B (1、10、50 及び 100mmol/L) のヒトカリウムチャネルに及ぼす影響を検討した。SH L569B 50 及び 100mmol/L はカリウム電流を急速かつ顕著に増大させた後、対照電流以下まで濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ は 31mmol/L であり、ヒトに 25 μ mol/kg 投与後 2 分の血清中濃度 0.259mmol/L (A336、臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の項参照、以下、臨床投与後血中濃度) の約 120 倍であった。

②摘出乳頭筋における心臓活動電位 (報告書 A08301)

モルモット摘出乳頭筋標本を用いて、SH L569B (0.1、1 及び 10mmol/L) が活動電位に及ぼす影響について、ソタロールを陽性対照として検討した。SH L569B は 10mmol/L (臨床投与後血中濃度の約 40 倍) で 1Hz の電気刺激で膜電位を -86.2mV から -90.7mV まで有意に変化させ、30%再分極までの活動電位持続時間 (30%活動電位持続時間、以下同様) はソタロ

ールと同程度の延長が認められたが、60%及び90%活動電位持続時間には影響は認められなかった。また、これらの変化は対照群（生理食塩液）との間に有意差はなかった。

③心・血行動態に及ぼす影響（報告書 A879）

麻酔イヌにおいて、SH L569A 0.05 及び 0.25mmol/kg を静脈内投与した。SH L569A は心・血行動態の測定項目（血圧、左心室拡張終期圧、中心静脈圧、左心室圧変化率（LV dP/dt：心筋収縮力の指標）、心拍数及び心拍出量）に影響を及ぼさなかった。一方、ガドペンテト酸メグルミン 0.5mmol/kg 投与直後には、血圧の一過性の下降がみられた。

④血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（報告書 A08354）

無麻酔下、テレメーター装着ビーグル犬において、SH L569B 0.025、0.1 及び 0.5mmol/kg を静脈内持続投与した。SH L569B は 0.5mmol/kg まで、収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数に顕著な影響を及ぼさず、0.1mmol/kg まで、心電図（第Ⅱ誘導）に影響を及ぼさなかった。0.5mmol/kg では、対照群（生理食塩液）と比較して、投与 30 秒及び 1 分後に QT 間隔（QTcF 及び QTcQ 間隔）の有意な延長が（それぞれ $p < 0.05$ ；Dunnett 型多重比較、以下同じ）、投与 20 分後に QTcQ 間隔の延長（ $p < 0.05$ ）が認められた。

4) 呼吸器系に及ぼす影響（報告書 A02938）

麻酔ウサギに本剤 0.1、0.3 及び 1.0mmol/kg を静脈内持続投与した。0.1 及び 0.3mmol/kg では呼吸機能に影響を及ぼさなかったが、1.0mmol/kg では対照群（生理食塩液）と比較して、投与開始 10 分後（持続投与終了時）に呼吸回数の増加及び一回換気量の減少（それぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$ ；Dunnett 型多重比較）、並びに呼吸抵抗の減少（有意差なし）が最大変化として認められた。

5) 腎臓能に及ぼす影響（報告書 A02741、A878、A264）

ラット及びウサギに、SH L569B 又は SH L569A（最高用量 1mmol/kg）を静脈内投与した。

ラットにおいて、SH L569B 投与後、尿量、尿中電解質排泄量、クレアチニンクリアランス（CCr）及び血中尿素窒素（BUN）に影響を及ぼさなかった試験成績と、SH L569A 投与後、尿中ナトリウム排泄量が一過性に増加し、尿量、尿中カリウム排泄量及び尿中蛋白質排泄量には影響を及ぼさなかった別の試験成績が得られた。

ウサギにおいては、SH L569A 投与は血清クレアチニン、AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GT、尿中蛋白質排泄量、 β -D-N アセチルグルコサミニダーゼ（ β -NAG）、 γ -GT 及び LDH（尿中に排泄された酵素活性）に影響を及ぼさなかったが、薬剤投与後の浸透圧増加に起因すると考えられる尿量の増加がみられた。また、組織学的検討においても、異常は認められなかった。腎組織中ガドリニウム濃度は 2 μ g/g 未満で、骨中では検出下限以下であった。投与量に対する割合は腎、肝臓、骨のいずれにおいても 0.1% 以下であった。

6) 消化器系に及ぼす影響（報告書 A00182）

Gd-EOB-DTPA（0.1mmol/mL）は 1.0mmol/kg（静脈内投与）まで、マウスの腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。

7) 血液凝固系に及ぼす影響（報告書 A262）

ラットにおいて、SH L569A 及びガドペンテト酸メグルミン 0.5mmol/kg の静脈内投与時に、生理食塩液に比し 15% 程度の出血時間の延長が認められたものの、その影響はガドペンテト酸メグルミンと同程度であり、Gd-EOB-DTPA 0.5mmol/kg は臨床推定用量の 20 倍高用量であ

ること、並びに Gd-EOB-DTPA の臨床推定用量がガドペンテト酸メグルミンの臨床用量 (0.05 ~0.2mmol/kg) に比し低いことから、Gd-EOB-DTPA が血液凝固因子に対し臨床問題となるような影響を及ぼす可能性は低いと考察した。

8) 肝機能に及ぼす影響 (報告書 AW19、AW23)

肝炎又は肝硬変モデルラットにおいて、SH L569B_0.3mmol/kg の静脈内投与は、血漿中 AST (GOT)、ALT (GPT)、コリンエステラーゼ (ChE) 及びアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性、総ビリルビン及び総タンパク値に影響を及ぼさなかった。

9) その他の試験

①補体活性化、溶血阻害、リゾチーム抑制及びヒスタミン遊離 (報告書 9863)

Gd-EOB-DTPA の補体の活性化、溶血阻害、リゾチームの酵素活性阻害及び肥満細胞からのヒスタミン遊離作用に対する影響を検討した結果、各々の 50%作用濃度は、Gd-EOB-DTPA の臨床投与後血中濃度を 40~500 倍上回る濃度であった。

②赤血球形態に及ぼす影響 (報告書 A263)

SH L569A (最終濃度: 14、43 及び 71mmol/L) はイヌ赤血球形態にほとんど影響を及ぼさず、その程度はガドペンテト酸メグルミンの影響と同様であった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

ラット (Han-Wist、雌性、n=3-6) において、Gd-EOB-DTPA の肝臓への取り込みに対する薬剤併用の影響について、T1 強調画像を指標に検討した。併用薬を静脈内投与した 30 分後に SH L569B を静脈内投与し、肝臓を 60 分間連続的に撮像した。

臭化ブチルスコポラミン (2.5mg/kg) 及びテオフィリン (15mg/kg) は、Gd-EOB-DTPA の信号増強作用に影響を及ぼさなかった。プレドニゾロン (40mg/kg)、シスプラチン (2mg/kg)、ドキシソルピシン (7mg/kg) 及び塩酸プロプラノロール (4mg/kg) は信号をやや増強し、毛細胆管側細胞膜から胆汁への Gd-EOB-DTPA の輸送を担う膜タンパクであるエネルギー依存性の cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) が一過性に阻害されたため、肝臓における Gd-EOB-DTPA の蓄積を増加させたものと考えられた。また、リファンピシン (40mg/kg) は、肝細胞の類洞側細胞膜に局在する有機アニオン輸送担体の阻害を介し、Gd-EOB-DTPA による肝臓の信号増強効果を抑制したことから (Clin Pharmacokinetics 3(2):108-127, 1978、Biochem Pharmacol 28(13):2065-2069, 1979、Hepatology 32(1):82-86, 2000)、Gd-EOB-DTPA の肝臓への取り込みを阻害することが示唆された。

<審査の概略>

機構は、無麻酔下イヌにおいて、0.5mmol/kg (臨床推定用量の 20 倍) 投与で QT 間隔の延長が認められていることを踏まえ、SH L569B の心室再分極に及ぼす影響に関して申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。QTcQ 間隔の投与前値を比較すると、生理食塩液投与群 4 例で 15 分前から 1 分前にそれぞれ 28.5、16.3、6.1 及び 9.8msec の短縮がみられた。一方、SH L569B 0.5mmol/kg の投与 15 分前及び 1 分前には QTcQ 間隔の変化はほとんど認められず、生理食塩液群の QTcQ 間隔が SH L569B 0.5mmol/kg 群に比較して投与 1 分前値で平均

10.5msec 低かった。したがって、0.5mmol/kg 投与時に認められた QT 間隔 (QTcF 及び QTcQ 間隔) の延長は、対照群の投与前値 (投与 1 分前値) が低値を示したことも一因と考えられた。また、hERG を発現させた CHO 細胞を用いた試験では、SH L569B 50 及び 100mmol/L においてのみ hERG カリウムチャネルの抑制が認められたこと、及びモルモット摘出乳頭筋において、10mmol/L (臨床投与後血中濃度の約 40 倍) で 60% 及び 90% 活動電位持続時間に影響が認められなかったことから、SH L569B が心筋活動電位の第 3 相 (活動電位の持続する下向き波形と後期再分極相は遅延整流カリウムチャネルを介したカリウムイオン流出) に影響を及ぼさないと考えられ、SH L569B が心室再分極過程を遅延させる可能性は極めて低いと考えられる。

機構は、リファンピシンの併用に関する注意喚起の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本剤とリファンピシンを併用投与した場合、間質腔から肝細胞への本剤の取り込みが阻害されるため、肝臓の造影効果が低下すると考えられている。本剤は静脈内投与後、肝臓及び腎臓を介して排泄され、胆管結紮ラットに本剤を投与したとき、投与 8 時間後までに投与量の 90% 以上が尿中から排泄されたことから、本剤の胆汁中への排泄が完全に阻害された場合には代償的に腎臓から排泄され、全身循環血中に長期間滞留することはないと考えられる。臨床推定用量 0.025mmol/kg の本剤をヒトに静脈内投与したとき、糞及び尿中への排泄率はそれぞれ投与量の約 50% になる。リファンピシンを併用投与することにより、間質腔から肝細胞への本剤の取り込みが阻害された場合、腎臓を介して排泄される薬剤量は最大で 2 倍程度に増加すると考えられる。しかしながら、臨床第 I 相試験において本剤 0.025~0.1mmol/kg を投与後、尿糞中への排泄率及び腎クリアランスは変わらなかったこと、0.1mmol/kg を投与した 18 例で問題となる有害事象は認められなかったことから、0.025mmol/kg 投与時に本剤の消失が腎排泄のみであったとしても、臨床において安全性の懸念が生じるとは考えられない。しかし、動物実験において本剤投与後に肝信号増強が抑制されることから、「動物実験でリファンピシン類の投与により本剤の肝細胞への取り込みが阻害され、肝実質の造影効果が低下することが示されている。」旨を添付文書の「適用上の注意 (1) 投与前」に記載し、注意喚起を図ることとする。

機構は、本剤の薬理試験成績から、本剤の効果が類薬と同程度以上であることは示されたと考える。また、QT 間隔延長について、臨床推定用量投与時の安全性の-margin が取られていること等からも、ヒトに本剤を投与したときの安全性については担保されているものと判断した。さらに、薬力学的相互作用に関して、リファンピシンの併用投与に対する注意喚起についての申請者の対応は妥当なものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態の検討には非標識体 (Gd-EOB-DTPA : Ca-EOB-DTPA : 以下、安定剤) 及び標識体 (¹⁵³Gd-EOB-DTPA) が用いられた。Gd-EOB-DTPA の非標識体の投与には SH L569A (0.5mmol/mL 製剤、A435 及び A436 で使用) 又は研究用調製物 (0.5mmol/mL、その他のすべての試験で使用) が用いられた。薬物濃度は、誘導結合プラズマ発光分析法 (ICP-AES)、オートラジオグラフィー又は γ カウンティングを用いて測定された。ICP-AES による血清中

ガドリニウムの定量下限は0.10 $\mu\text{mol/L}$ (16ng/mL) であった。

(1) 吸収 (報告書 9981、9816、9937、A436)

ラットに標識体 0.5mmol/kg を静脈内投与したとき、AUC は 0.34 $\mu\text{mol} \cdot \text{h/mL}$ 、消失半減期は 18.9min であった。

イヌ及びサルに Gd-EOB-DTPA 0.25mmol/kg を静脈内投与したとき、血漿中濃度は二相性の濃度減衰を示し、AUC、全身クリアランス (CL)、腎クリアランス (CLr)、終末相の消失半減期はそれぞれ 0.345 $\mu\text{mol} \cdot \text{h/mL}$ 及び 1.66 $\mu\text{mol} \cdot \text{h/mL}$ 、12.2mL/min 及び 2.93mL/min、3.88mL/min 及び 1.01mL/min、0.87h 及び 1.05h であった。Gd-EOB-DTPA の消失は腎及び肝胆汁性排泄に依存した。

(2) 分布

1) 単回投与

①臓器・組織内分布 (報告書 A579、9937、A264、A752、A502)

ラットに標識体 50 $\mu\text{mol/kg}$ を静脈内投与し 72 時間後までの組織中の放射能濃度を測定した。投与 5 分後における濃度は、肝臓で 309nmol/g、腎臓で 137nmol/g であり、血中濃度の 24 nmol/mL に比して高い放射能濃度を示したが、投与 1 時間後以降の放射能濃度は急速に低下し 72 時間後は腎臓 (2.7nmol/g) 以外の組織で検出されなかった。

サルに Gd-EOB-DTPA 250 $\mu\text{mol/kg}$ を静脈内投与 7 日後の組織中分布では、投与量の 0.40% が肝臓、0.08% が腎臓に認められた。

以上より、Gd-EOB-DTPA は肝臓と腎臓中に選択的に分布し他の組織における蓄積はほとんど認められないと考えられた。

ウサギに Gd-EOB-DTPA 1000 $\mu\text{mol/kg}$ を静脈内投与し、投与 7 日後に組織分布を検討した。肝臓及び腎臓では、いずれも投与量の 0.1% 未満であり、骨中の濃度は、5 例中 4 例で検出下限以下、残りの 1 例で 0.1% 未満であり、蓄積傾向は認められなかった。

ラットに Gd-EOB-DTPA 50 $\mu\text{mol/kg}$ を静脈内投与し、投与 1 及び 7 日後に組織分布及び排泄を検討した。投与 1 日後では、腎臓 (2.9nmol/g、投与量の 0.07%) 及び腸 (9.0nmol/g、投与量の 0.76%) に分布がみられ、投与 7 日後では、腎臓 (0.97nmol/g)、肝臓 (0.03nmol/g) 及び総量は 1.32nmol/g (投与量の 0.08%) であった。

妊娠雌ラット及び雄ラットに標識体 500 $\mu\text{mol/kg}$ を静脈内投与したオートラジオグラフィ試験では、血液脳関門や血液胎盤関門の通過を示す脳、脊髄及び胎児での放射能は検出されず、その他の体内各組織に急速に分布した。排泄臓器である肝臓と腎臓では高い放射能濃度を示したが 3 日以内に消失した。分布における雌雄ラットの差は認められず、長期間の蓄積傾向も認められなかった。

②肝臓への取り込み阻害 (報告書 9816)

ラットに標識体 500 $\mu\text{mol/kg}$ を静脈内投与し、タウログリコール酸塩及びスルホプロモフタレインをそれぞれ併用投与し肝臓への取り込みと最大胆汁輸送量を検討した。最大胆汁輸送量は、これらの阻害剤の非併用投与時に 4.34 $\mu\text{mol/min} \cdot \text{kg}$ 、タウログリコール酸塩併用時に 3.77 $\mu\text{mol/min} \cdot \text{kg}$ 及びスルホプロモフタレイン併用投与時に 2.43 $\mu\text{mol/min} \cdot \text{kg}$ であった。

また、リファンピシンを併用投与した場合に Gd-EOB-DTPA の肝臓への取り込み低下が認められた。

以上より、Gd-EOB-DTPA の取り込み機序には有機アニオン輸送担体の関与が示唆された。

2) 反復投与 (A580)

ラットに標識体 50 μ mol/kg を 5 日間静脈内反復投与し、最終投与の 3、7、14 及び 21 日後に、臓器分布と尿及び糞中への排泄を検討した。その結果、投与 3 日後では腎臓の放射能濃度が最も高かった (8.5nmol/g、投与量の 0.03%) が、肝臓では投与 3 日後には検出下限以下となった。反復静脈内投与後は速やかにかつ完全に体内から消失し、長期間の蓄積は認められなかった。

3) タンパク結合率 (報告書 9816、9935、9937、AZ95)

ラット、イヌ及びサルにおける血漿蛋白結合率 (*in vitro*、1.0mmol/L) は、それぞれ 10.3%、10.0%及び 17.5%であった。

4) 妊娠又は授乳動物

①胎盤移行性 (報告書 A06906)

妊娠ラットに標識体 100 μ mol/kg を静脈内投与し、投与 10 分、1 時間、3 時間、24 時間及び 48 時間後に、各組織中の放射能濃度を測定した結果、投与 10 分後に母体組織 (子宮、卵巣及び胎盤)、血液及び胎児における放射能濃度は最高値を示した。胎児及び羊水中の濃度は、母動物血漿中濃度の 1/100 以下であった。

②乳汁排泄 (報告書 A06904)

授乳中のラットに標識体 100 μ mol/kg を静脈内投与したとき、投与 1 時間後から 48 時間後まで、乳児における乳汁中及び乳児消化管の放射能濃度は投与量の 0.1%未満であり、肝臓及び腎臓の濃度は検出下限以下であった。

(3) 代謝 (報告書 9816、9935)

ラットに標識体を 0.5mmol/kg 投与した後の尿及び胆汁試料、及びイヌに標識体を 0.25mmol/kg 投与した後の尿及び血漿試料において代謝物は検出されなかった。

(4) 排泄

1) 単回投与 (報告書 A752、9816、9935~9937、A435)

ラット、ウサギ、イヌ及びサルに Gd-EOB-DTPA を静脈内投与したときの排泄挙動は下表のとおりであった。

表 1 各動物に Gd-EOB-DTPA を静脈内投与したときの排泄挙動

	ラット (N=5)	ウサギ (N=10)	イヌ (N=5)	サル (N=6)
報告書番号	A752	9936	9935	9937
採取期間 [日]	0-1	0-3	0-7	0-7
用量 [μ mol/kg]	50	100	30	250
尿中排泄率[%]	24.9	29.1	27.1	44.0
糞中排泄率[%]	73.6	50.9	70.1	32.1

表中の値は、算術平均値を表す

総胆管又は腎臓動静脈を結紮したラットに Gd-EOB-DTPA 0.1mmol/kg を静脈内投与し、投与 8 時間後までの胆汁と尿を採取した結果、投与 8 時間後までの総回収率はいずれの群においても 90%を超え、Gd-EOB-DTPA は投与 8 時間後までにほぼ体内から消失した。

ヒトに SH L569B (25µmol/kg) を静脈内投与したときの尿及び糞中への Gd-EOB-DTPA 排泄率は、それぞれ投与量の 49.3%及び 41.6%であった (A336、臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の項参照)。検討した動物種及びヒトにおいて、同様に尿中排泄及び胆汁を介する糞中への排泄挙動を示し、肝臓又は腎臓の機能低下が認められる場合にも、残存する一方の排泄経路によって排泄されるものと考えられた。

2) 反復投与 (報告書 A580)

ラットに Gd-EOB-DTPA 50µmol/kg を 5 日間連続の静脈内反復投与 (総投与量 250µmol/kg) したとき、投与 3 日後にはほぼ完全に尿及び糞中に排泄され、高用量投与時にも長期間の蓄積は認められなかった。

(5) その他の薬物動態試験

1) 鏡像異性体の薬物動態 (報告書 9936)

ウサギを用いて、Gd-EOB-DTPA (S-体及び R 体) の静脈内投与後における薬物動態特性を比較検討した結果、腎クリアランス、AUC 及び尿中排泄率に差が認められた (Schuirmann's two one-sided t test, $p < 0.05$)。

2) 安定剤 (Ca-EOB-DTPA) の薬物動態 (A00326、A859)

ラットを用いて、安定剤の薬物動態について検討した。¹⁴C-Ca-EOB-DTPA を 1、10 及び 25µmol/kg の用量でラット静脈内に投与した結果、血漿中 Ca-EOB-DTPA 濃度は約 10 分の消失半減期で低下した。定常状態における分布容積は 0.3~0.45L/kg であり、間質腔以外 (肝胆汁系) への Ca-EOB-DTPA の分布を示唆していると考えられた。Ca-EOB-DTPA の薬物動態パラメータは、Gd-EOB-DTPA で得られた値と同程度であった。

<審査の概略>

機構は、Gd-EOB-DTPA の鏡像異性体 (S-体及び R 体) の薬物動態の差異が薬理学的性質や臨床における診断能に影響を及ぼさないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ウサギ 10 例に S-体及び R-体 0.1mmol/kg をクロスオーバーにて単回静脈内投与した時、S-体は R-体に比較して高い血漿中濃度で推移し、S-体の AUC は R-体の約 1.2 倍となり統計学的に有意な差が認められた。また、R-体と比較して S-体の腎クリアランスは有意に低く、腎排泄率は有意に高い値を示したが、糞中排泄率において鏡像異性体間に差は認められなかったことから、血漿中濃度推移の差異は、各々の鏡像異性体の腎クリアランスの違いに関係することが示唆された。一方、鏡像異性体を用いたその他の非臨床試験においても、マウスにおける LD₅₀ 及びラットにおける神経系への作用に鏡像異性体間の差は認められなかった。したがって、ウサギでは、鏡像異性体間の薬物動態に差は認められるものの、安全性及び薬理学的性質について大きな差はないと考える。また、本剤における S-体の鏡像異性体純度の規格が 99.0%以上であること、ヒトでは体内でキラル中心の配座変化は認められていないことから、R-体の存在はヒトにおける本剤の薬理学的性質

や臨床における診断能に影響を及ぼさないと判断した。

機構は、以上の回答について了承した（薬理、毒性、臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の項参照）。

機構は、Gd-EOB-DTPA の排泄挙動に種差が認められ、ラット、ウサギ及びイヌでは糞中への排泄が、サル及びヒトでは尿中への排泄が高い理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。Gd-EOB-DTPA0.05 及び 0.5mmol/kg をラットに、0.03 及び 0.25mmol/kg をイヌに、本剤 0.01~0.5mmol/kg をヒトにそれぞれ静脈内投与したとき、AUC は用量比以上に上昇した。腎クリアランスは用量に依存せず、それぞれラット及びイヌの糸球体ろ過速度とほぼ同じ値を示したが、総クリアランス及び腎外クリアランス（肝クリアランス）は用量の増加により低下し、糞中排泄率も用量の増加に依存して低下したことから、用量比以上の AUC の増大の理由は、肝クリアランスの飽和に起因すると考える。Gd-EOB-DTPA の肝臓への取り込み及び胆汁への排泄には、いずれもトランスポーターの関与が示唆され、尿糞中排泄率の差異は、トランスポーターを介する肝への取り込み及び胆汁排泄における固有の輸送能力の種差並びに各動物種の糸球体ろ過速度の違いにより生じたものと考えられる。

機構は、Gd-EOB-DTPA の排泄過程には種差があること、投与量に応じて腎クリアランスと肝クリアランスの比率が変化すること等を踏まえ、腎障害患者及び肝障害患者における排泄挙動及び安全性については、臨床薬物動態試験成績に基づき慎重に判断する必要があると考える。（「臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の項」参照）

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

開発初期の毒性試験は SH L569A（Gd-EOB-DTPA 0.5mmol/mL 製剤）を用いて実施されたが、その後、局所刺激性は SH L569B（Gd-EOB-DTPA 0.25mmol/mL 製剤：本剤）の方が低いことが明らかとなり、当該製剤の開発が進められたことから、申請製剤の毒性は SH L569A あるいは SH L569B を用いた試験により評価されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いた静脈内投与、あるいはマウス及びラットを用いた経口（胃内）投与にて実施された。いずれの試験も SH L569A が用いられた。

マウス単回静脈内投与試験（5、7.5、10、12.5 及び 15mmol/kg）では、雄の 15mmol/kg 群で、雌の 10mmol/kg 以上の群で死亡例がみられた。投与直後から 2 日目までに観察された一般症状は、10mmol/kg 以上の群での運動性の低下及び呼吸障害、雄の 15mmol/kg 群での眼瞼閉鎖であった。また、雄では、体重増加抑制が 12.5mmol/kg 以上の群の全例で観察期間終了時まで認められた。概略の致死量は雄で 15mmol/kg、雌で 10mmol/kg と推定された。

雄ラット単回静脈内投与試験（7.5、10 及び 12.5mmol/kg）では、12.5mmol/kg 群に死亡例がみられた。7.5mmol/kg 以上の群で運動性の低下及び呼吸障害、10mmol/kg 以上の群で体重増加抑制がみられた。概略の致死量は 12.5mmol/kg と推定された。

離乳雄ラット単回静脈内投与試験（5及び7.5mmol/kg）では、7.5mmol/kg群に投与直後に死亡例がみられた。5mmol/kg以上が投与されたその他の動物では、運動性の低下等が観察された。5mmol/kg群と7.5mmol/kg群の生存例では、体重増加抑制がみられた。概略の致死量は7.5mmol/kgと推定された。

マウス及びラットの経口（胃内）投与試験では、それぞれ25mmol/kg、20mmol/kgが投与されたが、死亡例はみられなかった。概略の致死量はマウスで25mmol/kgより大きく、ラットで20mmol/kgより大きいと推定された。

イヌ単回静脈内投与試験（3mmol/kg）では、死亡例はみられなかったが、雌に嘔吐が観察された。概略の致死量は3mmol/kgより大きいと推定された。

（2）反復投与毒性試験

反復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た。SH L569AとSH L569Bの両製剤が用いられた。SH L569Aを用いた試験は、週5回4週間投与され、SH L569Bの週7回4週間投与試験が追加実施された。

ラット4週間投与毒性試験（SH L569B）では、0.2、0.6及び2mmol/kgが投与された。0.6mmol/kg以上の群では軽微～軽度な尿細管空胞化が認められ、2mmol/kg群では腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。また、病理組織学的所見としては、中等度～顕著な尿細管空胞化が認められた。12週間の休薬期間終了後の2mmol/kg群では、雄で腎臓の絶対及び相対重量のわずかな増加が認められ、病理組織学的検査では極めて軽度な空胞化が雌で認められた。以上の結果から、上記の腎臓の変化は可逆性変化であると考えられ、尿細管空胞化及び腎重量増加は毒性所見と判断されなかったことから、無毒性量は2mmol/kg/日と推定された。

ラット4週間投与毒性試験（SH L569A）では、0.1、0.5及び1mmol/kgが投与された。全投与群にA/G比の減少が観察された。その他、雄の0.5mmol/kg以上の群ではHb及びHtの減少が、さらに1mmol/kg群では、赤血球数、平均赤血球容積の減少及びその代償性反応と考えられる網状赤血球数と血小板数の増加が認められた。また、軽微～顕著な近位尿細管細胞の空胞化が0.5mmol/kg以上の群に認められた。9週間の休薬期間終了後では、上記の所見は認められなかったことから、これらは可逆性変化であると考えられた。1mmol/kg群でみられた血液パラメータへの影響から、無毒性量は0.5mmol/kg/日と推定された。

イヌ4週間投与毒性試験（SH L569B）では、0.1、0.3及び1mmol/kgが投与され、全投与群に嘔吐が散発的に認められた。0.3mmol/kg以上の群で体重及び平均摂餌量に用量依存性の減少が観察された。1mmol/kg群では、APTTの軽度な延長とαグロブリンの軽度な減少が観察された。また、雄では肝臓の絶対及び相対重量の減少が認められたが、組織学的検査にて肝細胞にグリコーゲンの蓄積減少も認められたことから、この変化は摂餌量の減少が顕著であった結果と考えられた。さらに、腎臓に極めて軽度～軽度な細尿管空胞化が認められた。0.3mmol/kg以上の群に認められた体重及び摂餌量の減少から、無毒性量は0.1mmol/kg/日と推定された。

イヌ4週間投与毒性試験（SH L569A）では、0.1、0.5及び1mmol/kgが投与され、軽度～顕著な流涎とリックグが0.1mmol/kg以上の群で観察された。1mmol/kg群に雌で摂餌量の

減少等、雌雄で体重の軽度の減少等が観察された。1mmol/kg 群に認められた摂餌量及び体重減少から、無毒性量は 0.5mmol/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた DNA 修復合成試験、マウス小核試験及びラット UDS 試験が実施され、結果はすべての試験が陰性であった。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて静脈内投与により実施された。

ラット受胎能と初期胚発生に関する試験 (SH L569B) では、0.1、0.3 及び 1mmol/kg が投与され、毒性所見は認められなかったことから、雌雄親動物の一般毒性学的及び生殖能、並びに胎児に対する無毒性量はともに 1mmol/kg/日と推定された。

ラット胚・胎児発生に関する試験 (SH L569A) では、0.1、0.5 及び 5mmol/kg が投与された。5mmol/kg 群では、母動物に運動性の低下及び体重増加抑制等が観察された。さらに、投与期間中に死亡例がみられた。その他、被験製剤と関連する影響は観察されなかった。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量は 0.5mmol/kg/日、胎児及び出生児に対する無毒性量は 5mmol/kg/日と推定された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (SH L569A) では、0.1、0.5 及び 2mmol/kg が投与された。2mmol/kg 群では着床後死亡率及び流産率の増加が観察された。母動物への毒性は観察されなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 2mmol/kg/日、母動物の生殖能並びに胎児に対する無毒性量は 0.5mmol/kg/日と推定された。

ラット周産期及び出生後発生に関する試験 (SH L569A) では、0.4、1.2 及び 3.6mmol/kg が投与された。3.6mmol/kg 群では、母動物に投与部位での大量出血、運動性の低下及び体重と摂餌量のわずかな減少が認められた。その他、被験製剤投与に関連する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 1.2mmol/kg/日、母動物の生殖能及び胎児・出生児に対する無毒性量は 3.6mmol/kg/日と推定された。

(5) 局所刺激性試験

ウサギ非うっ血耳介辺縁静脈内に SH L569A 0.5mL が単回投与されたが、被験製剤と関連する所見は認められなかった。また、うっ血耳介辺縁静脈内に SH L569A 0.5mL が単回投与された後、軽度～中等度の発赤及び充血が発現したが、これらの影響は一過性であった。組織学的検査では被験製剤と関連する刺激性所見は認められなかった。さらに、SH L569B 0.5mL をうっ血耳介辺縁静脈内に単回投与しても被験製剤と関連する局所刺激性所見は観察されなかったことから、SH L569B は SH L569A よりも刺激性が低いことが示された。

誤投与により Gd-EOB-DTPA と接触する可能性のある動脈や組織（筋肉、静脈近傍）に対しても局所刺激性試験が実施された。ウサギ耳介中心動脈内への SH L569A 0.5mL の単回投与で、一過性で軽度な発赤及び充血度の増加が投与日に発現した。組織学的検査では被験製

剤と関連する影響は認められなかった。ラット左後肢大腿動脈内への SH L569A 及び SH L569B 0.1mL の単回投与では、SH L569A 投与後に姿勢保持と掌握反射の喪失及び歩行障害が認められた。ウサギ仙棘筋への SH L569A 及び SH L569B 1mL の単回投与では、SH L569A の投与部位において肉眼的に軽微～軽度な発赤及び軽度～中等度の大理石様変化が認められた。一方、SH L569B 投与後にも軽度な発赤及び中等度の出血が観察された。組織学的検査では、軽微～中等度の間質の出血、軽度～中等度の浮腫及び軽微～中等度の巣状筋線維壊死も観察された。ウサギ外側伏在静脈近傍への SH L569A 1mL の単回投与では、投与部位に軽度～中等度の発赤及び腫脹、投与部位から下の脚全体の発赤、腫脹及び皮膚の変色がみられた。組織学的検査では、投与部位に巣状壊死及び炎症反応が確認された。局所刺激性反応が認められたため、低濃度の SH L569B を用いて試験が実施された。その結果、組織学的検査では、投与部位の皮下組織で軽度の線維芽細胞の増殖巣が認められたが、この所見は被験製剤によるものか、投与手技によるものかは確認できなかった。

Gd-EOB-DTPA は肝臓、乳腺、あるいは前立腺のレーザー治療等に使用される可能性があるため、造影剤が障害を受けた血管から漏れ、健康な組織と接触する可能性が考えられる。このような直接接触による局所刺激性を確認するため、特殊な局所刺激性試験が実施された。ラットの肝臓実質、乳腺集合体又は前立腺への SH L569A（それぞれ 0.03、0.1 又は 0.02mL）の単回投与試験の結果、被験製剤と関連する所見は認められなかった。

(6) その他の毒性試験

抗原性と感作性について、モルモット能動的全身性アナフィラキシー試験（ASA）、モルモット及びマウスラット系受身皮膚アナフィラキシー試験（PCA）及びモルモットオプティマイゼーション試験が実施された。いずれの試験においても Gd-EOB-DTPA の抗原性及び接触感作性を示す所見は認められなかった。

不純物 A*（規格限度 〇%）について、予想される臨床での最大投与量 〇 μ mol/kg（臨床推定用量 25 μ mol/kg から算定）の 〇～〇倍までの用量を含む SH L569A または SH L569B でラット及びイヌの前記反復投与毒性試験（週 5 回及び週 7 回）が実施された。その結果、本剤の臨床推定用量では、当該不純物がヒトに悪影響を及ぼす可能性を示す所見は認められなかった。

不純物 B* について、規格限度 〇%の妥当性を確認するため、ラットに B* を 2 及び 10mg/kg の用量で 14 日間静脈内投与する反復投与毒性試験が実施された。臨床推定用量である 25 μ mol/kg の SH L569B を投与した場合、規格限度 〇%では、B* はヒトに対して最大限 〇 μ mol/kg が負荷されることになり、B* 2 及び 10mg/kg の用量は、予想される臨床での最大投与量の 4 倍と 2 倍に相当する。この結果、雄の 10mg/kg 群で、血清総 β グロブリンの減少に伴う A/G 比の増加、トロンビン時間及びトロンボプラスチン時間の増加が観察された。また、B* はラット及びイヌの反復投与毒性試験（週 7 回投与）で投与した SH L569B のロットにも 〇%含有されており、それらの試験では

B* の予想される臨床での最大投与量 〇 μ mol/kg（臨床推定用量 25 μ mol/kg から算定）の 22.2 倍（ラット）及び 1.1 倍（イヌ）の用量を 4 週間反復投与しても関連する毒性所見は認められなかったことから、B* のみを用いた試験及び SH L569B を用いたラット及び

イヌの反復投与毒性試験の結果を考え併せると、臨床推定用量 25 μ mol/kg において、当該不純物がヒトに悪影響を及ぼす可能性は考えられなかった。

B* の遺伝毒性について、Ames 試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が B* を 100%含有した SH L569B を用いて実施されたが、これら試験結果はいずれも陰性であったことから、不純物 B* が遺伝毒性を示す可能性は認められないと考えられた。

<審査の概略>

機構は、ラット及びイヌ反復投与試験でみられた尿細管上皮細胞空胞化に関し、本剤の腎機能への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿細管上皮細胞の空胞化は、イヌにおいて、SH L569A の 5 回/週反復投与試験では観察されず、SH L569B の 7 回/週反復投与試験の最高用量 1mmol/kg 群の雄 2/3 例及び雌 1/3 例に軽微又は軽度に認められた。一方、尿細管上皮細胞の空胞化は、ラットにおいて、SH L569A の 5 回/週反復投与試験では 0.5mmol/kg 群（雄 7/10 例及び雌 1/10 例）及び 1mmol/kg 群（雌雄 10 例全例）に、SH L569B の 7 回/週反復投与試験では 0.6mmol/kg 群及び 2mmol/kg 群全例に各々軽微から重度の変化が観察された。なお、イヌ及びラットいずれの試験においても 0.1mmol/kg 群ではこの変化は観察されなかった。腎組織には高用量群においても尿細管上皮細胞の空胞化以外には、壊死等の退行性変化は認められなかった。また、SH L569A のラット 5 回/週反復投与試験では、9 週間の休薬後には 1mmol/kg 群で投与終了時に認められた空胞化の所見は全て消失回復し、SH L569B のラット 7 回/週反復投与試験では 12 週間の休薬後に 2mmol/kg 群の雌 1/10 例に軽微な空胞が残存した以外は、全ての例で消失回復した。以上から、当該所見は休薬により回復する可逆性変化であることが確認されたと考える。

イヌ 7 回/週投与試験にて、全動物を対象に 24 時間蓄積尿を用いた尿検査及び血液生化学的検査を実施したが、空胞化が認められた動物に腎機能障害を示唆する検査値の変化は認められなかった。ラットでは、5 回/週及び 7 回/週反復投与試験ともに、1 群あたり 4~10 例の 24 時間蓄積尿を用いた尿検査及び各群雌雄 5~10 例の血液化学的検査を実施したが、イヌと同様に腎機能検査値への影響は認められなかった。また、ラット及びウサギを用いた安全性薬理試験にて、SH L569B は 1mmol/kg の単回静脈内投与後、ラットの尿量等及びウサギの血清クレアチニン等に影響を及ぼさなかった。以上のように、SH L569A 及び SH L569B の毒性試験においては、腎毒性を示唆する病理組織学的所見及び各検査値の変化は認められておらず、反復投与毒性試験で認められた尿細管上皮の空胞化は、高粘度・高浸透圧物質が反復大量静脈内投与されたことに対する生理的な pinocytosis であると考えられた。また、尿細管空胞化は、類薬のラット及びイヌの反復投与毒性試験で共通して認められており、概して毒性的意義が乏しい適応性変化であると考えられている。さらに、尿細管空胞化は SH L569B の 4 週間反復静脈内投与試験において、ラットでは 0.2mmol/kg（臨床推定用量の 8 倍）、イヌでは 0.3mmol/kg（同 12 倍）まで認められなかったことから、本剤の臨床での用量（25 μ mol/kg）及び用法（通常単回）を考慮すると、ヒトでは起こり難い変化であると推察された。

機構は、本剤の腎機能への影響について、毒性試験における申請者の考察は妥当なものであると判断するが、毒性試験で用いられた動物は、健常動物であり、腎機能障害患者に対する外挿性は不十分と考えられることから、当該患者への安全性については、更に臨床の項にて検討する必要があると考える。

4.臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法

ヒト血清、血漿、尿及び糞試料の薬物濃度の測定には、誘導結合プラズマ発光分析法 (ICP-AES) 及び液体クロマトグラフィー (HPLC) が用いられた。

1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (報告書 AZ95、A336)

本剤の血漿タンパク結合率を添加濃度 0.01~1.0mmol/L で検討したところ、タンパク結合率は 7.7~9.1% であり、各濃度間で有意な差は認められなかった。

本剤 50 及び 100 μ mol/kg を投与した健康成人の血清 (投与 0.5 時間後) 及び尿分画 (投与 0~2 時間及び 4~6 時間) 中に代謝物は認められなかった。また、キラル HPLC カラムで尿分画 (4~6 時間) を分析したが、本剤のキラル中心における配座変化は認められなかった。

2) 健康被験者を対象とした薬物動態試験

①国内第 I 相試験 (報告書 AZ98)

日本人健康成人男性 24 例 (各用量 6 例) を対象とし、プラセボ、本剤 25、50 及び 100 μ mol/kg を単回静脈内投与したときの Gd-EOB-DTPA の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 2 日本人健康成人男性における薬物動態パラメータ (単回静脈内投与)

	25 μ mol/kg (N=6)	50 μ mol/kg (N=6)	100 μ mol/kg (N=6)
C _{max} [μ mol/L]	326 (96)	467 (108)	1351 (641)
AUC [μ mol \cdot h/L]	150 (25)	278 (39)	587 (51)
t _{1/2} [h]	1.4 (0.06)	1.4 (0.19)	1.6 (0.19)
Vd [L/kg]	0.22 (0.04)	0.24 (0.03)	0.23 (0.05)
CL _t [mL/min]	187 (36)	194 (14)	188 (15)
尿中排泄率 [%]	56.6 (4.6)	54.4 (6.6)	53.1 (3.7)
糞中排泄率 [%]	39.3 (7.1)	32.1 (8.3)	37.0 (5.9)

表中の値は、算術平均値 (標準偏差) を表す。

C_{max} : 最高血漿中薬物濃度 (投与 2 分後の値)、

AUC : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、t_{1/2 β} : 終末相半減期、

Vd : 分布容積、CL_t : 全身クリアランス

本剤 25~100 μ mol/kg までの用量範囲において用量と AUC はほぼ比例するとされた。血漿中濃度は、投与後速やかに消失し 25 μ mol/kg では 12 時間後、50 μ mol/kg 及び 100 μ mol/kg 投与では 24 時間後に定量下限 (0.5 μ mol/L) 以下となった。排泄物には代謝物は検出されず、投与 4 日目までの糞中排泄は約 32~39% であったが、4 日以降も糞中への排泄は続き、最終的に糞中排泄と尿中排泄の比は約 1 : 1 と考えられた。

②海外第 I 相試験 (A336)

外国人健康成人男性 32 例を対象とし本剤 10、25、50 及び 100 $\mu\text{mol/kg}$ を単回静脈内投与したときの Gd-EOB-DTPA の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、100 $\mu\text{mol/kg}$ までの用量において線形性を示すと考えられた。

表 3 外国人健康成人男性における薬物動態パラメータ (単回静脈内投与)

	10 $\mu\text{mol/kg}$ (N=8)	25 $\mu\text{mol/kg}$ (N=8)	50 $\mu\text{mol/kg}$ (N=8)	100 $\mu\text{mol/kg}$ (N=8)
C_{max} [$\mu\text{mol/L}$]	101 (11.8)	259 (76.3)	478 (118)	883 (356)
AUC [$\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$]	48.3 (6.4)	142 (20.7)	300 (49.2)	569 (75.4)
$t_{1/2}$ [h]	1.14 (0.17)	1.41 (0.25)	1.43 (0.15)	1.65 (0.23)
CL_t [mL/min]	272 (27)	242 (29)	232 (39)	224 (39)
CL_r [mL/min]	116 (11)	117 (14)	104 (29)	118 (22)
Vd [L/kg]	0.28 (0.04)	0.25 (0.03)	0.24 (0.03)	0.26 (0.02)
尿中排泄率 [%]	43.1 (3.1)	49.3 (8.0)	47.7 (3.8)	53.2 (4.8)
糞中排泄率 [%]	51.2 (9.2)	41.6 (13.1)	46.6 (4.0)	48.2 (4.7)

表中の値は、算術平均値 (標準偏差) を表す。

C_{max} : 最高血清中薬物濃度 (投与 2 分後の値)、

AUC : 血清中薬物濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2\beta}$: 終末相半減期、

Vd : 分布容積、 CL_t : 全身クリアランス、 CL_r : 腎クリアランス

③特別な集団を対象とした薬物動態試験 (報告書 A04410)

特別な背景因子を有する外国人患者集団 (第 1 群 : 軽度肝障害・Child-Pugh 分類 A、6 例、第 2 群 : 中等度肝障害・Child-Pugh 分類 B、6 例、第 3 群 : 重度肝障害・Child-Pugh 分類 C、6 例、第 4 群 : 中等度腎障害・クレアチニンクリアランス 30-50mL/min、6 例、第 5a 群 : 末期腎不全・透析の合間、4 例、第 5b 群 : 末期腎不全・透析 1 時間前、2 例、第 6 群 : 中等度肝障害及び中等度腎障害合併、4 例、第 7 群 : 対照群・肝及び腎に障害のない被験者、6 例、第 8 群 : 高齢者 (65 歳以上)、男女各 3 例、第 9 群 : 肝及び腎に障害のない被験者 (65 歳未満) で第 7 群とあわせて男女各 6 例となるよう補完) に対し、本剤 25 $\mu\text{mol/kg}$ を単回静脈内投与したときの Gd-EOB-DTPA の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表4 25 μ mol/kg 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	第1群	第2群	第3群	第4群	第5a群	第5b群 ¹⁾	第6群	第7群	第8群	非高齢者 ²⁾
Cmax* [μ mol/L]	210 (72.1)	202 (69.8)	174 (59.2)	170 (40.2)	161 (26.3)	167,337	172 (61.4)	195 (82.5)	225 (132)	179 (74.1)
AUC [μ mol \cdot h/L]	252 (63.3)	210 (48.9)	259 (80.6)	237 (69.0)	903 (275)	604, 345	245 (95.4)	160 (20.4)	197 (50.7)	153 (16.3)
CLt [mL/min]	122 (30.7)	170 (46.1)	140 (44.7)	150 (61.0)	36.0 (10.2)	40.7, 87.0	165 (73.2)	209 (36.6)	163 (29.6)	210 (37.2)
CLr [mL/min]	72.8 (14.4)	97.3 (46.8)	90.9 (48.8)	69.6 (39.7)	—	—, —	81.2 (29.2)	101 (21.0)	76.1 (18.3)	92.2 (20.1)
t _{1/2β} [h]	2.01 (0.290)	1.88 (0.332)	2.62 (0.923)	2.15 (0.953)	20.4 (6.85)	23.0, 7.28	2.75 (0.362)	1.76 (0.219)	2.25 (0.569)	1.57 (0.355)
Vd [L]	16.9 (2.71)	19.3 (3.66)	20.1 (3.58)	18.2 (2.14)	36.9 (18.3)	52.1, 28.6	19.4 (5.16)	19.5 (4.84)	20.4 (5.15)	19.2 (3.91)
尿中排泄率 [%]	64.5 (23.1)	56.2 (22.9)	61.3 (19.5)	43.6 (15.3)	—	—, —	53.8 (17.9)	48.4 (5.20)	47.1 (6.70)	44.2 (6.91)
糞中排泄率 [%]	20.7 (14.0)	20.7 (17.3)	5.73 (7.32)	39.4 (14.2)	54.9 (25.9)	51.9, 61.8	25.2 (13.4)	31.3 (17.1)	41.1 (4.87)	35.1 (15.4)
総排泄率 [%]	85.3 (19.0)	76.9 (18.1)	67.1 (17.8)	83.1 (13.5)	54.9 (25.9)	51.9, 61.8	79.0 (6.16)	79.2 (13.6)	88.1 (6.73)	79.3 (14.5)

1) : 個々の被験者のデータを表す、2) : 第7及び9群の被験者 (65歳未満、N=12)

表中の値は、算術平均値 (標準偏差) を表す。

Cmax : 最高血清中薬物濃度 (最初に採血した時点の濃度)、AUC : 血清中薬物濃度-時間曲線下面積、

t_{1/2 β} : 終末相半減期、Vd : 分布容積、CLt : 全身クリアランス、CLr : 腎クリアランス

i) 薬物動態

イ) 肝障害が薬物動態に及ぼす影響

第1~3群 (肝障害患者) の AUC、全身クリアランス (CLt) 及び t_{1/2 β} は同程度であり Child-Pugh 分類による肝障害の程度との関連性は認められなかった。第1~3群の AUC は対照群に比べて高値を示し、CLt は低値を示した。Cmax、CLr、t_{1/2 β} 、Vd、尿中排泄率及び総排泄率の値は同程度であった。重度肝障害の6例のうち4例での糞中排泄率は5%未満であり、糞中排泄率が0.5%未満であった3症例 (第2群1例、第3群2例) では、血清ビリルビン値が3 mg/dL を超え、AUC は対照群に比べて1.17~1.86倍の上昇が認められた。

以上より、肝障害は本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられた。

ロ) 腎障害が薬物動態に及ぼす影響

第4群の AUC は、対照群に比較して48%上昇したが、他の薬物動態パラメータでは第7群とほぼ同程度であった。第5a群の AUC は第7群の値よりも5.6倍高かった。Cmax 及び総排泄率は第4群、第5a群と対照群の群間でほぼ同程度であったが、第5a群の t_{1/2 β} は20.4時間と有意に長く、他の群の6倍以上であった。また、第5a群の CLt は36.0 mL/min と他の群の1/6~1/4程度に低下し、有意に低値を示した (p<0.05 ; Wilcoxon の順位和検定)。尿試料が得られた被験者を対象として、本剤の CLr と CCr との関係を回帰分析により検討したところ、CLr と CCr との間に相関が認められた。

以上より、腎障害は本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられた。

ハ) 血液透析が薬物動態に及ぼす影響

末期腎不全患者 (第5b群) 2例に本剤を投与し、投与1時間後に透析を実施した。透析による除去率を検討したところ、約3時間の透析で本剤の投与量に対して約30%が除去された。

ニ) 年齢、性別が薬物動態に及ぼす影響

非高齢被験者（65歳未満）に比較して高齢被験者（65歳以上）では、AUC（+29%）、CLt（-20%）及び $t_{1/2\beta}$ （+43%）に有意差が認められた（ $p < 0.05$ ；Kruskal-Wallis検定、以下同様）。

男性被験者に比較して女性被験者ではクリアランスが低く、CLt（-22%）及びCLr（-30%）で有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。

以上より、高齢者及び女性は全身クリアランスが低く曝露が高かったが、これは加齢による腎クリアランスの低下及び性別間の腎クリアランスの相違に起因するものと考えられた。

ii) 信号強度

外部標準物質（ガドペンテト酸メグルミン 0.25mmol/L）及び脊髄近傍筋肉の信号強度に対する肝臓の信号強度を算出し、投与前に対する投与後の信号強度の増強率として解析した。

イ) 肝障害が信号強度に及ぼす影響

第1群及び第2群の患者における信号増強率は、対照群とほぼ同程度であったが、第3群では、他の群に比べて各時点の信号増強率が低下しており、ビリルビン値が正常範囲の上限を超えていた症例における肝臓の信号増強率は、低くなる傾向が認められた。

ロ) 腎障害が信号強度に及ぼす影響

第4群（中等度腎障害）における信号増強率は、対照群と同程度であったが、第5a群（末期腎不全）では対照群に比べて、顕著な信号増強率の低下を示した。一方、血清フェリチン値が高い患者における信号増強率は低くなる傾向が認められた。

ハ) 年齢が信号強度に及ぼす影響

第7群及び第9群（年齢65歳未満の肝及び腎に障害のない非高齢者）と第8群（65歳以上の肝及び腎に障害のない高齢者）では信号増強率に差は認められなかった。

ニ) 性別が信号強度に及ぼす影響

性別の肝臓の信号増強率は、すべての時点で同程度であった。

④T1強調画像における信号強度の検討（報告書 A337）

外国人健康成人男性16例を対象とし、本剤10、25、50及び100 μ mol/kgを単回静脈内投与したときの肝臓のMRI画像における信号強度を、スピンエコー法及びグラディエントエコー法を用いたT1画像撮像により比較した。信号強度の標準化には、外部標準物質又は筋肉の信号強度を用いた。いずれの撮像法においても50 μ mol/kgまでの用量において用量依存的な信号強度の増大が認められたが、100 μ mol/kg投与では磁化率効果によると考えられる信号強度の低下が認められ過量と判断された。

<審査の概略>

(1) 肝障害患者に対する投与について

機構は、肝機能障害を有する患者では対照群と比較してAUCが増加したことを踏まえ、肝障害患者への投与に関する注意喚起について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物動態試験（報告書 A04410）において、第1群、第

2群及び第3群の肝機能障害を有する患者のAUCは対照群に比して、平均でそれぞれ58%、31%及び62%増加したが、それらの症例で有害事象及び臨床検査値異常は認められていない。また、本剤の国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、肝硬変を有する患者は489例（Child-Pugh分類C 24例を含む）が組入れられたが、有害事象発現率は、肝硬変あり（11.5%）及び肝硬変なし（9.9%）で差は認められなかった。臨床検査値について、肝硬変の有無及びChild-Pugh分類別の部分集団解析も実施したが、本剤投与による変動を示す所見は認められなかった。さらに、国内外の第Ⅱ相試験で2倍量の50 μ mol/kgが投与された141例（肝硬変を合併した症例47例を含む）において有害事象及び臨床検査値異常の発現率及びその内容には25 μ mol/kg投与例と差が認められなかった。以上より、重度肝障害例における安全性の観点から、本剤の用量調節を行う必要はないものと考えた。また、血清ビリルビン高値（>3.0mg/dL）を示す症例（第3群）で肝の信号増強率の低下がみられており、「適用上の注意（2）投与前」において、「血清ビリルビン値が3mg/dLを超える患者では、本剤投与後の肝実質における信号増強の低下（あるいは減弱）がみられる可能性があるため、本剤投与の適否を判断すること」とする現行の記載が情報提供として妥当と考える。

機構は、肝障害患者では曝露の上昇が認められるものの、臨床試験において、肝硬変の有無と有害事象発現率等に関連は認められなかったこと、信号増強率の情報に基づき、血清ビリルビン高値の患者に対して注意喚起が行われていることを踏まえ、以上の申請者の回答は概ね妥当であると判断しているが、今回の申請における本剤投与の対象は肝細胞癌患者であり、肝硬変を有する肝機能低下症例が対象となることから、肝障害患者への投与に関する注意喚起の内容全般については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

（2）腎障害患者に対する投与について

機構は、腎障害患者に対する適切な注意喚起について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物動態試験（報告書A04410）では、末期腎不全患者で有害事象及び臨床検査値異常は認められず、安全性に関して用量調節の必要性はないと考えたが、末期腎不全の患者では排泄及び全身曝露量が著しく増加したことから、重篤な腎障害のある患者については、添付文書案の使用上の注意において慎重投与とした。

機構は、以上の説明に対し、海外では患者の特性による影響として、腎障害による半減期や全身曝露の著しい変化について定量的な情報提供がなされていることを踏まえ、本邦の添付文書においても腎障害患者の薬物動態に係わる適切な情報提供を行うよう申請者に求めるとともに、類薬では、重篤な腎障害を有する患者において腎性全身性線維症（NSF）発現例が報告されていることから、重篤な腎障害への本剤投与について、より一層の注意喚起の必要がないか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。腎障害患者における本剤の薬物動態に関する情報として、程度の異なる腎障害患者に本剤0.1mL/kgを静脈内投与したとき、血液透析を必要とする重篤な腎障害のある患者では、健康成人に比べてAUCが6倍に上昇し、血漿中半減期が著明に延長した（外国データ）旨を添付文書において記載する。また、本剤を投与された患者におけるNSFや同様の重度の皮膚障害の副作用は、海外での市販後及び文献も含めて、現在まで報告はない。しかし、欧州での類薬及び本剤の添付文書において、NSFに関する情報が

追記されることを踏まえ、「その他の注意」の項において情報提供を行う。

機構は、以上の申請者の回答を概ね妥当と考えるが、腎障害患者に対する適切な注意喚起及び NSF/NFD に関する添付文書の記載については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。（「有効性及び安全性試験成績の項、(6) 安全性について、(7) 腎性全身性線維症及び腎性線維化性皮膚症について」参照）

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり有効性及び安全性の評価資料として国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 2 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 2 試験、国内第 III 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 5 試験が提出された。参考資料としては、海外 2 試験が提出された。以下に主な試験成績について記述する。

(1) 第 I 相試験

1) 国内単回静脈内投与試験 (試験番号 A19BPB、報告書 A08607、添付資料 5.3.3.1.2、<19 年 月 月>)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 25、50 又は 100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (本剤投与群各 6 例及びプラセボ投与群 6 例) を単回静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ (生理食塩液) 対照無作為化二重盲検試験が実施された。

本剤が投与された 3 例に 3 例に有害事象が認められ、その内訳は、頭痛、咳嗽増加及びめまい (各 1 例) であった。頭痛とめまいについては本剤との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は発現せず、試験中止に至った被験者は認められなかった。理学所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 海外単回静脈内投与試験 (試験番号 MEC *043_KMC *043、報告書 A336、添付資料 5.3.3.1.1、<19 年 月 月>)

ドイツにおいて、健康成人男性 44 例を対象に、本剤 10、25、50 又は 100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (本剤投与群各 8 例及びプラセボ投与群 12 例) を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ (生理食塩液) 対照無作為化二重盲検試験が実施された。本剤投与群では 28 件 (13/32 例、40.6%)、プラセボ投与群では 8 件 (3/12 例、25.0%) の有害事象が認められた。重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した症例はなかった。本剤投与群で、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象が、7 例に 10 件 (7/32 例、21.9%) (注射部位疼痛 2 件、嗅覚錯誤、味覚倒錯、錯感覚、悪心、めまい、頭痛、注射部位炎症及び背部痛各 1 件) 認められた。バイタルサイン及び心電図に特に問題となる変動は認められなかった。また、臨床検査においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

1) 国内第 II 相試験 (試験番号 D *356、報告書 BA13、添付資料 5.3.5.1.3、<19 年 月 月>)

年 月 >)

肝腫瘍を有することが超音波やCTなどで確認されておりMRI検査を必要とする患者（以下、肝腫瘍患者）を対象に、本剤（12.5、25又は50 $\mu\text{mol/kg}$ ）を静脈内投与したときの肝MRI検査における至適用量、並びに本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検用量設定試験（目標症例数：各群60例、計180例）が、国内22施設で実施された。本試験に組み入れられた186例（12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群61例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群62例及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群63例）全員に本剤が投与され、全例がIntention-To-Treat（ITT）採用症例及び安全性解析対象とされた。ITT採用症例のうち、7例（投薬順序の違反12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群1例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群1例、50 $\mu\text{mol/kg}$ 群3例、アーチファクトによる判定不能25 $\mu\text{mol/kg}$ 群1例及び病巣が認められなかった50 $\mu\text{mol/kg}$ 群1例）を除いた179例（12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群60例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群60例及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群59例）がPer Protocol Set（PPS）採用症例とされ、有効性に関する主要な解析対象とされた。

本剤の有効性を評価するにあたり、次のタイミングでMRI撮像が実施された[①投与前、及び投与後、②動脈相（投与直後～30秒）、③門脈相（投与後1～2分）、④平衡相（1）（投与後4～5分）、⑤平衡相（2）（投与後6～10分）、⑥肝胆道分布相（以下、肝細胞相）（投与後10～15分、20～40分、60～120分）]。有効性の主要評価項目として、読影判定委員会により「造影による診断能の向上性の総合評価（以下、「総合評価」）」が盲検下で評価された。なお、「総合評価」は、ダイナミック相と肝細胞相に分けてそれぞれ評価された肝病巣の存在診断及び拡がり診断の向上、及び経時的な造影の変化から評価された質的診断を総合的に判定する評価とされた。また、副次的評価項目として、読影判定委員会及び治験担当医師によってそれぞれ「造影による診断能の向上性（存在診断、拡がり診断及び質的診断）」、「肝と病変のコントラスト」、「肝実質の信号上昇度」及び「腫瘍内の染まりの評価」が評価された。さらに、治験担当医師により「総合評価」、「MR信号強度比」、「遅延相（以下、肝細胞相）及びダイナミック画像の評価」及び「造影による診断能向上性評価の内容」が、その他の副次的評価項目として評価された。なお、データの客観性を確保するため、読影判定委員会は各2名からなる3組の読影医で構成され、個々の症例の情報及び用量の盲検下、各組が合議方式で全症例の画像を分けて評価した。

主要評価項目である「総合評価」の有効率（「+++」又は「++」と判定された割合、下表参照）は、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群87.3%（48/55例）、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群86.0%（49/57例）及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群93.0%（53/57例）であり、用量間で有意差は認められなかった（ $p=0.086$ ；用量、時期、及び用量と時期の交互作用項を要因とした分散分析、なお、本試験では中間検討を行ったことからその影響の確認のため、検討の前後を時期として考慮した解析を実施したが、時期及び用量との交互作用は認められなかった）。

表 5 「総合評価」 (読影判定委員による判定、PPS 採用症例)

用量 [$\mu\text{mol/kg}$]	+++	++	+	±	—	解析対 象例数	有効例数 (%)	有効率の 95% 信頼区間
12.5	14	34	7	0	0	55	48(87.3)	75.5~94.7
25	18	31	7	1	0	57	49(86.0)	74.2~93.7
50	25	28	3	1	0	57	53(93.0)	83.0~98.1

表中の値は例数を表す

+++：造影により診断能は大きく向上した、++：造影により診断能は向上した

+：造影により診断能はやや向上した、±：造影により診断能は向上しなかった

—：造影により診断能は低下した

一方、副次的評価項目のうち、「質的診断」の有効率は 12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 85.5% (47/55 例)、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 89.5% (51/57 例) 及び 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群 87.7% (50/57 例)、ダイナミック相での「拡がり診断 (投与直後~10 分)」の有効率は 12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 34.5% (20/58 例)、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 42.1% (24/57 例) 及び 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群 56.9% (33/58 例)、及び動脈相 (投与直後から 30 秒の間に撮像開始) での「肝と病変のコントラスト」の有効率は 12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群で 53.4%、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群で 67.9% 及び 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群で 77.2% であった。以上、三つの副次評価項目の評価 (読影判定委員会の判定) の分布については、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群と 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群との間にそれぞれ有意差が認められ ($p=0.007$ 、 $p=0.042$ 及び $p=0.035$; Tukey-Kramer 型多重比較、以下同様)、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群の評価は 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群に比べ低かった。「質的診断」は有効率では 3 用量間の差はほとんど認められなかったが、動脈相での「肝と病変のコントラスト」の有効率は 25 $\mu\text{mol/kg}$ 以上で向上した。

さらに、本邦においては肝腫瘍として検査される場合の多くが肝硬変を伴った肝細胞癌であることから、最終診断名が肝細胞癌 (HCC : hepatocellular carcinoma) である患者及び合併症に肝硬変を有する患者の部分集団 (肝細胞癌 : 12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 38 例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 42 例及び 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群 44 例、肝硬変 : 12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 29 例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 33 例及び 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群 32 例) において有効性に関する追加解析をそれぞれ行った結果、いずれの患者群でも副次的評価項目のうち「質的診断」(読影判定委員会の判定) の評価において 12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群と 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群との間 ($p=0.013$ 及び $p=0.001$) 及び 25 $\mu\text{mol/kg}$ 群と 50 $\mu\text{mol/kg}$ 群との間 ($p=0.009$ 及び $p=0.002$) で有意差が認められた。

さらに、本試験では、本剤による肝細胞相における至適撮像開始時間を検討するために、読影判定委員会による「肝と病変のコントラスト」、「肝実質の信号上昇度」、「存在診断」及び「拡がり診断」の門脈相以降 (投与後 1 分~120 分) の評価における最短撮像開始可能時間が検討され、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群及び 25 $\mu\text{mol/kg}$ 群では上記 4 評価項目について投与後 20~40 分が、50 $\mu\text{mol/kg}$ 群では「肝と病変のコントラスト」及び「肝実質の信号上昇度」について投与後 4~5 分、「存在診断」及び「拡がり診断」について投与後 20~40 分が最短撮像開始可能時間とされた。

以上より、本剤 25 $\mu\text{mol/kg}$ を用いる場合、本剤投与 20~40 分後が肝細胞相の至適撮像開始時間として適切であると結論された。

有害事象は、7例に10件(7/186例、3.8%)発現し、程度はいずれも軽度であった。発現率は12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群で3.3%(2/61例)、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群で3.2%(2/62例)及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群で4.8%(3/63例)で、群間に有意な差は認められなかった。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象(副作用)は3例に3件(3/186例、1.6%)、用量別の発現率は12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群で1.6%(1/61例)、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群で1.6%(1/62例)及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群で1.6%(1/63例)で、群間に有意な差は認められなかった。事象は、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群で「異臭感」1件、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群で「異臭感」1件及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群で「血圧上昇」1件であった。

安全性において、本剤3用量群間に差はなく、副作用及び本剤に起因する臨床検査、バイタルサインの異常変動が認められるものの、すべて軽度なもので処置無く自然軽快し、造影剤として問題となるショック、皮疹、及び臨床検査やバイタルサインについて臨床的に問題となるような急激な変動はなかった。肝硬変の有無で層別し検討した肝機能項目についても問題となる違いは認められなかった。

2) 欧州第Ⅱ相試験(試験番号C*051、報告書AH34、添付資料5.3.5.1.1、<19■■年■■月~19■■年■■月>)

1種類以上の診断法(造影CT/らせんCT等)により限局性肝病巣を有するとされた患者を対象に、本剤3用量(12.5、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$)静脈内単回投与による診断の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同無作為化二重盲検用量設定試験が、欧州10施設で実施された。本試験に組み入れられた233例のうち同意撤回した2例を除く231例(12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群75例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群78例及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群78例、以下同順)に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。このうち投与量が不正確であった等の10例(3例、4例及び3例)を除いた221例(72例、74例及び75例)がPPS採用症例とされ、有効性に関する解析対象とされた。

主要評価項目として、すべての「投与前MRI」と「投与後MRI」画像を比較した場合の主要な病変タイプに関する「診断の確信度の変化」が評価された。なお、「診断の確信度の変化」とは、患者がMRIを受ける根拠となった臨床像全体、すなわち、「主要な病変」に対してMRIで得ることができるすべての情報(病巣数、大きさ及び位置、視覚的評価、病変タイプの鑑別及び診断の変化等)に基づき評価したとき、何らかの付加的及び/又は詳細な情報が得られた場合、又は上記項目のいずれかに関する印象が強くなった場合と定義された。

主要評価項目の「診断の確信度」の向上が「良好」又は「著しい」と判定された患者は3用量群すべてで認められた(12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群54.2%(39/72例)、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群54.1%(40/74例)及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群60.0%(45/75例))が、用量群間に統計的有意差は認められなかった。

有害事象は15例に15件(15/231例、6.5%)認められた(12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群2例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群6例及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群7例)。このうち5件は「忍容性の指標」とみなされた血管拡張4件及び錯感覚1件であった。治験担当医師により、有害事象15件中7件(血管拡張3件、頭痛2件、血圧上昇1件、吐き気1件)は治験薬との関連性が否定されなかった有害事象(副作用)と判定された。重度の有害事象1件(血圧上昇、治験薬との関連性なし)が報告されたが、残る有害事象はすべて軽度又は中等度であり、重篤な有害事象、投与の中断又は治験参

加の中止にいたる有害事象が報告された患者は認められなかった。いずれの用量群の臨床検査値にも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 欧州第Ⅱ相試験 (試験番号 D*058、報告書 AI94、添付資料 5.3.5.1.2、<19■■年■■月～19■■年■■月>)

1 種類以上の診断法 (超音波、CT/らせん CT 等) により限局性肝病巣を有するとされた患者を対象に、本剤 4 用量 (3、6、12.5 及び 25 $\mu\text{mol/kg}$) 静脈内単回投与による診断的有効性及び安全性を評価する目的で、プラセボ (生理食塩液) 対照多施設共同無作為化二重盲検用量設定試験が欧州 7 施設で実施された。本試験に組み入れられた 173 例のうち、同意撤回した 2 例を除く 171 例 (3 $\mu\text{mol/kg}$ 群 33 例、6 $\mu\text{mol/kg}$ 群 34 例、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 34 例、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 35 例及びプラセボ投与群 35 例、以下同順) に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。このうち、誤った用量を投与された 2 例を除く 169 例 (32 例、33 例、34 例、35 例及び 35 例) が PPS 採用症例とされ、有効性に関する解析対象とされた。

主要評価項目は、すべての「投与前 MRI」と「投与後 MRI」画像を比較した場合の主要な病変タイプに関する「診断の確信度の変化」とされた。

有効性の主要評価項目である「診断の確信度」は、用量が増加するほど向上し、向上を示した患者の割合は、3 $\mu\text{mol/kg}$ 群 45.5% (15/33 例)、6 $\mu\text{mol/kg}$ 群 75.0% (24/32 例)、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 82.4% (28/34 例)、25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 91.2% (31/34 例)、プラセボ群 2.9% (1/35 例) であった。「診断の確信度」の変化 (「良好な向上」又は「著しい向上」とされた患者の割合) については、12.5 及び 25 $\mu\text{mol/kg}$ 群ではそれぞれ 67.7% (23/34 例)、41.2% (14/34 例) であり、プラセボ群 (0.0% (0/35 例)) との間に統計的有意差 (それぞれ $p < 0.001$; Fisher の直接確率法) が認められた。

有害事象は 6 例に 8 件 (6/171 例、3.5%) 認められた (プラセボ群 1 例 1 件、3 $\mu\text{mol/kg}$ 群 2 例 3 件、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群 2 例 2 件及び 25 $\mu\text{mol/kg}$ 群 1 例 2 件)。このうち、造影剤投与後に発現した有害事象 7 件中 4 件は、治験責任医師により、関連性が否定されなかった有害事象 (副作用) と判定された。重度の有害事象は 1 件 (プラセボ群、不安、治験薬との「関連なし」) が報告されたが、残る有害事象はすべて軽度又は中等度であり、重篤な有害事象、投与中断又は本治験への参加中止にいたるような有害事象が報告された患者は認められなかった。いずれの用量群の理学的所見、バイタルサイン、臨床検査値にも臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

<病巣検出能評価試験>

1) 国内第Ⅲ相試験 (試験番号 300820、報告書 A05868、添付資料 5.3.5.1.8、<20■■年■■月～20■■年■■月>)

限局性悪性肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与 (25 $\mu\text{mol/kg}$) による造影 MRI 検査の有効性 (病巣の検出及び病巣の鑑別) 及び安全性を評価する目的で、造影らせん走査型 CT 検査 (以下、s-CT) を対照とした群内比較により検討する多施設共同非盲検試験 (目標症例数: 180 例) が国内 15 施設で実施された。

対象は、所定期間（MRI 検査の前後 4 週間）内に肝 s-CT（動脈相、門脈相及び平衡相）及び本剤投与前及び投与後肝 MRI が予定され、MRI 検査前後の所定期間内に Standard Of Reference（SOR）とされる病巣検出並びに病巣鑑別のための検査（後述）を受ける患者とされた。組み入れられた患者 178 例全例に本剤が投与されたため全例が安全性解析対象とされたが、SOR 検査が未実施又は不完全であった症例及び GCP 実施調査で GCP 不適合とされた選択基準違反 18 例を除く、160 例が Full Analysis Set（FAS）採用症例とされた。さらに、主要な選択・除外基準違反及び動脈相 MRI 撮像が未実施・評価不能であった 9 例を除く 151 例が PPS 採用症例とされ、有効性の主要解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、あらかじめ規定した SOR により確認された病巣に基づく「病巣検出における sensitivity」及び「病巣鑑別における SOR との一致率」（病巣鑑別に関する試験成績は「病巣鑑別能評価試験」の項参照）の 2 項目とされ、副次評価項目は、「病巣の総数及び大きさ」、「偽陽性病巣」、及び「肝区域の罹患の有無」等とされた。有効性に関する主要な評価は、治験で得られた画像セットを無作為化した上、あらゆる臨床情報に対して盲検下された条件の下で、独立した 3 名の読影医により実施された。なお、病巣検出においては、切除肝の病理診断と術中超音波（Intraoperative US、IOUS）によって得られる診断を標準的 SOR とし、代替 SOR としては CT arteriography（CTA）及び CT arterio-portography（CTAP）の組み合わせ等が設定された。この結果、適切な SOR が得られた病巣は PPS 解析対象集団 151 例の 366 病巣であった。

有効性に関する主要評価項目である「病巣検出における sensitivity」について、投与前・後 MRI では s-CT に比べ概ね高い sensitivity を示した（表 6-1 及び 6-2 参照）。

表 6-1 2 検査法（本剤投与前・後 MRI、s-CT）の患者ごとの sensitivity の比較

判定者	検査法	症例数	sensitivity ¹⁾
読影医 1	MRI	149	0.8011±0.2990
	s-CT	151	0.7752±0.3135
読影医 2	MRI	149	0.7869±0.2942
	s-CT	149	0.7902±0.3092
読影医 3	MRI	149	0.8101±0.2823
	s-CT	150	0.7677±0.3120

¹⁾: 平均値±標準偏差

表 6-2 2 検査法（本剤投与前・後 MRI、s-CT）の全ての病巣に対する sensitivity の比較

判定者	症例数 ¹⁾	sensitivity ²⁾	
		MRI	s-CT
読影医 1	149 (343)	0.662 (227/343)	0.606 (208/343)
読影医 2	147 (347)	0.671 (233/347)	0.631 (219/347)
読影医 3	148 (340)	0.691 (235/340)	0.576 (196/340)

¹⁾: 両検査法で検査された症例数、() 内は SOR で検出された総病巣数

²⁾: 各検査法で正しく検出された総病巣数 / SOR で検出された総病巣数

さらに、副次的な解析として、PPS 採用症例のうち標準的 SOR に加えてフェルモキシデス造影 MRI が実施された部分集団（フェルモキシデス解析集団、19 例、29 病巣）を対象に、主要評価項目の一つであった sensitivity について、「投与前・後 MRI」と「フェルモキシデス

造影 MRI」及び「フェルモキシデス造影 MRI+s-CT」との比較を実施したところ、「投与前・後 MRI」の sensitivity は読影医 1～3 でそれぞれ 0.828 (24/29)、0.759 (22/29)、0.724 (21/29) であり、「フェルモキシデス造影 MRI」での 0.586 (17/29)、0.690 (20/29)、0.690 (20/29) と比較して若干高く、「フェルモキシデス造影 MRI+s-CT」でのそれぞれ 0.759 (22/29)、0.793 (23/29)、0.759 (22/29) と比較して同程度であった。

安全性について、有害事象は 45 例に 70 件 (45/178 例、25.3%) 認められた。有害事象 70 件はいずれも軽度 (62 件) 又は中等度 (8 件) と評価され、死亡例及び重度の有害事象はなかった。重篤な有害事象は 1 例で発現した貧血 (治験薬投与前に発現した有害事象) 及び血圧低下が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象を理由に治験薬投与を中止した症例はなかった。関連性が否定されなかった有害事象 (副作用) が、17 例に 21 件 (悪心 3 件、投与部位の疼痛及びそう痒各 2 件、嗅覚倒錯、嘔吐、下痢、浮動性めまい、頭痛、血圧上昇、倦怠感、発疹、口内炎、白血球減少、血小板数減少、アミラーゼ増加、トロンボプラスチン減少、及びプロトロンビン減少が各 1 件) 発現した。発現頻度の最も高かった有害事象は悪心 (5 例、2.8%) であり、次いで血圧上昇及び嘔吐 (各 4 例、2.2%)、めまい、下痢及びそう痒 (各 3 例、1.7%) であった。有害事象 70 件のうち、17 例 (9.6%) 26 件の有害事象に対し、何らかの処置が施された。3 件 (糖尿[尿糖増加]、ビリルビン血症[ビリルビン値上昇]及び腹痛、各 1 例) は、不変又は軽快と判定された。、臨床的に問題となる検査値の変動は 11 例で 13 件報告されたが、いずれも軽度又は中等度であり、血中尿素窒素 (BUN) 上昇についてのみ処置が施された (利尿剤の減量)。

有害事象として報告されたバイタルサインは、5 例に 6 件 (血圧上昇 5 件及び血圧低下 1 件) であった。これらの 5 例中 3 例では、基礎疾患として高血圧を認めた。いずれも軽度又は中等度の有害事象であり、処置の有無にかかわらず回復した。

2) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 E*129、報告書 A00518、添付資料 5.3.5.1.4、<19■■年■■月～19■■年■■月>

良性又は悪性の肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与 (25μmol/kg) による限局性肝病巣の検出に関する造影 MRI 検査の診断的有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同非盲検試験 (目標症例数 : 170 例) が欧州 14 施設で実施された。

組み入れ症例は 6 週間以内にルーチンの s-CT、本剤投与前及び投与後肝 MRI 及び肝手術が予定された者とされ、SOR として切除肝の病理診断結果とともに残存肝に対して行う IOUS 又は 3 ヶ月以内のフォローアップ画像検査による確定診断を受けなければならないこととされた。組み入れ患者 169 例中、脱落例 7 例を除く 162 例に本剤が投与され安全性解析対象とされた。162 例中 SOR が未実施又は不適切であった症例 (25 例) 及び同意撤回した症例 1 例を除く 136 例が FAS 採用症例とされ、そのうち投与量の逸脱例、MRI 検査の逸脱例等 5 例を除く 131 例が PPS 採用症例とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。なお、PPS 解析対象 131 例に 302 個の肝病巣が SOR により検出された。

有効性の主要評価項目として、「各検査法の病巣検出能に関する患者ごとの sensitivity」が評価された。主要評価項目の主解析として、「投与前・後 MRI」と、「投与前 MRI」の病巣

検出能の sensitivity (3名の読影医)を比較したところ、「投与前 MRI」よりも「投与前・後 MRI」において sensitivity が高くなる傾向が各読影医評価で認められた。sensitivity が両者で異なった被験者のうち 68~75%で、「投与前・後 MRI」は「投与前 MRI」に比べて sensitivity が高い、すなわち、SOR との一致病巣の割合が高かった。

安全性について、有害事象が 11 例に 21 件 (11/162 例、6.8%) 認められた。21 件中 3 件は本剤投与前に発現し、投与後に発現した有害事象は 10 例 18 件 (10/162 例、6.2%) であった。死亡例又は治験薬の投与中止にいたるような有害事象は報告されなかった。これら有害事象のうち 3 件 (血管拡張 2 件及び投与部位疼痛 1 件) は「忍容性の指標」とみなされた。最も高頻度に報告された有害事象は悪心 (5 件) であり、呼吸困難 (3 件)、頭痛 (3 件) 及び血管拡張 (2 件) がこれに次いだ。重度かつ重篤な有害事象が 2 例 3 件 (腹膜炎、心血管疾患及び呼吸困難) 発現したが、治験薬との「関連性はなし」と判定された。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。治験担当医師により報告された有害事象 21 件のうち、治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (副作用) は 13 件であった。臨床検査値で、臨床的に有意な変動は 2 例 (ヘモグロビン及びヘマトクリット値低下、ビリルビン上昇) 認められたが、治験薬との関連性は否定された。本剤投与後のバイタルサインには、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 F*160、報告書 A03779、添付資料 5.3.5.1.5、<19■■年■■月~20■■年■■月>)

良性又は悪性の肝病変を有することが既知又は疑われる成人患者を対象に、本剤単回静脈内投与 (25µmol/kg) による限局性肝病巣の検出に関する造影 MRI 検査の診断的有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同非盲検試験 (目標症例数: 170 例) が米国 12 施設で実施された。

対象は、6 週間以内にルーチンの s-CT、本剤投与前及び投与後肝 MRI 及び肝手術が予定された患者とされ、切除肝の病理診断結果とともに残存肝に対して行う IOUS 又は 3 ヶ月以内のフォローアップ画像検査による確定診断を受けなければならないとされた。組み入れ症例 172 例中、脱落例 3 例を除く 169 例に本剤が投与され安全性解析対象とされた。また、169 例中 SOR が未実施又は不適切であった症例 (31 例) を除く 138 例が FAS 採用症例とされ、そのうち 7 例 (追跡検査不実施 3 例、肝細胞相が撮像されなかった 2 例、投与量の逸脱 1 例、肝切除が 6 週を超えた 1 例) の計 7 例を除いた 131 例が PPS 採用症例とされ、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。なお、PPS 解析対象 131 例に 316 個の肝病巣が SOR により検出された。

有効性の主要評価項目として、「各検査法の病巣検出能に関する患者ごとの sensitivity」が評価された。主要評価項目の主解析では、「投与前・後 MRI」と、「投与前 MRI」の病巣検出能の sensitivity (3名の読影医)を比較したところ、3名いずれの読影医でも「投与前・後 MRI」における sensitivity のほうが高くなる傾向が認められた。sensitivity が両者で異なった患者のうち 71~77%において、「投与前・後 MRI」は「投与前 MRI」に比べて sensitivity が高く、一致病巣の割合がより高かった。

安全性について、有害事象が 21 例に 37 件 (21/169 例、12.4%) 認められた。そのうち 8 例 9 件の有害事象は本剤投与前に既に発現し、本剤投与後に発現した有害事象は 10.1% (17/169 例) であった。これら有害事象のうち 3 件 (血管拡張 2 件及び投与部位疼痛 1 件) は「忍容性の指標」とみなされた。最も高頻度に報告された有害事象は血管拡張、浮動性めまい及び背部痛 (各 4 例) であり、次いで頭痛 (各 3 例)、腹痛及び肩痛 (各 2 例) であった。有害事象 1 件は重度 (膿瘍、治験薬との関連性なし) であったが、その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。治験担当医師により、有害事象 37 件のうち治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (副作用) は 15 件であった。治験薬の投与中止にいたるような有害事象は報告されなかった。臨床検査値については、7 例で有意な変動が認められたが、基礎疾患に起因するものとして、治験薬との因果関係は否定された。本剤投与後のバイタルサインには、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

<病巣鑑別能評価試験>

4) 国内第Ⅲ相試験 (試験番号 300820、報告書 A05868、添付資料 5.3.5.1.8、<20 年 月～20 年 月>)

本試験は、<病巣検出能評価試験> 1) 国内第Ⅲ相試験 (300820 試験) の中で、同時に実施された。

(試験方法、安全性については 1)国内第Ⅲ相試験 (300820 試験) の項目を参照)

病巣鑑別能における有効性の主要評価項目は、読影医における「病変タイプが正しく鑑別された割合 (病巣鑑別における SOR との一致率)」とされた。なお、有効性に関する主たる評価は、治験で得られた画像セットを無作為化した上で、あらゆる臨床情報に対して盲検化された条件の下で、独立した 3 名の読影医により実施された。

本剤の病巣鑑別における有効性の評価では、病変タイプごとに設定された SOR を用い、「投与前・後 MRI」と s-CT との比較が実施された。なお、病巣鑑別における SOR は、悪性病巣では病理診断を標準的 SOR とし、代替 SOR としては悪性病巣では CTA 及び CTAP との組み合わせが設定され、良性病巣では標準的 SOR 又は代替 SOR として非特異的 Gd 造影 MRI 等の非侵襲的画像診断法が設定された。この結果、適切な SOR が得られた病巣は PPS 解析対象集団 151 例の 326 病巣であった。病巣の内訳は、HCC279 病巣 (86%)、転移性肝癌 19 病巣 (6%)、腺腫様過形成 10 病巣 (3%) 及び肝嚢胞 9 病巣 (3%) で、これら以外の病変タイプは 2 病巣以下であった。

有効性の主要評価項目である「病巣鑑別における SOR との一致率」について、投与前・後 MRI と s-CT の結果は同様であった。

表 7 2 検査法 (本剤投与前・後 MRI、s-CT) で正しく鑑別診断された病巣の割合の比較

判定者	症例数 ¹⁾	一致率 ²⁾	
		MRI	s-CT
読影医 1	149 (314)	0.506 (159/314)	0.490 (154/314)
読影医 2	147 (318)	0.597 (190/318)	0.572 (182/318)
読影医 3	148 (311)	0.601 (187/311)	0.527 (164/311)

¹⁾：両検査法で検査された症例数、() 内は SOR で鑑別診断された総病巣数

²⁾：各検査法で正しく鑑別診断された総病巣数 / SOR で鑑別診断された総病巣数

5) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 012387、報告書 A05742、添付資料 5.3.5.1.6、<20■■年■■月～20■■年■■月>）

良性又は悪性の局限性肝病変を有することが既知又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与（25μmol/kg）により肝病巣の鑑別診断に付加的情報を提供することができるかどうかを評価するとともに安全性を評価する目的で、多施設共同非盲検試験（目標症例数：200例）が欧州 15 施設で実施された。

組み入れ症例は、6 週間以内にルーチンの s-CT、本剤投与前及び投与後肝 MRI 及び肝手術が予定された者とされ、患者は MRI 検査前後の所定期間内に容認される病巣鑑別のための SOR として、生検を含む組織病理学的検査（悪性病巣等）又は他の病変タイプごとに設定された検査による確定診断を受けなければならないとされた。組み入れられた患者 235 例中脱落例 4 例を除く 231 例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。また、231 例中少なくとも 1 病巣について有効な SOR 検査が実施された 202 例が FAS 採用症例とされ、202 例のうち 182 例が PPS 採用症例とされ、有効性に関する主要な解析対象とされた。

有効性に関する主要評価項目は、担当医評価及び読影医評価により「病変タイプが正しく鑑別された肝病巣」とされ、「投与前・後 MRI」及び「投与前 MRI」の鑑別診断が SOR と一致した割合を比較することとされた。なお、病変タイプごとに、最も適切でかつ倫理的に妥当な SOR が優先検査法として用いられた。

担当医評価において「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後 MRI」で 89%（SOR で実証された病巣 259 個中 230 個）であった。これは「投与前 MRI」にて病変タイプが正しく鑑別された割合（80%、SOR で実証された病巣 259 個中 208 個）に比べて有意に高かった（ $p=0.0002$ ；McNemar 検定）。読影医評価においても、「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後 MRI」では「投与前 MRI」に比べて読影医 3 名全員で高かった（読影医 1:67% vs. 51%、読影医 2:76% vs. 59%、読影医 3:58% vs. 53%）。

安全性について、有害事象が、安全性評価対象集団の患者 18 例に 31 件（18/231 例、7.8%）認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は 2 例 4 件（1 例は気胸、1 例は呼吸困難・腹水・血胸）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。最も多い有害事象は頭痛（4 例）と錯感覚（3 例）で、続いて腹部痛、振戦及び呼吸困難が各 2 例、その他の有害事象はすべて各 1 例で報告された。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象（副作用）は 7 例 8 件報告され、軽度ないし中等度であった。

臨床検査値の異常変動は 5 例（ビリルビン上昇 4 例及び鉄上昇 1 例）認められた。本剤投与後のバイタルサインには、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図は 3 例で臨床上有意な変動（心室性期外収縮、PQ 間隔延長、徐脈）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

6) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 014763、報告書 A01908、添付資料 5.3.5.1.7、<20■■年■■月～20■■年■■月>）

良性又は悪性の局限性肝病変を有することが既知及び/又は疑われる患者を対象に、本剤単回静脈内投与（25μmol/kg）後における肝病巣の鑑別診断に付加的情報を提供することが可能か否かを評価するとともに、本 MRI 造影剤の安全性を評価する目的で、多施設共同非盲検試

験（目標症例数：250例）が米国18施設で実施された。組み入れ症例は、6週間以内にルーチンのs-CT、本剤投与前及び投与後肝MRI及び肝手術が予定された者とされ、患者はMRI検査前後の所定期間内に容認される病巣鑑別のためのSORとして、生検を含む組織病理学的検査（悪性病巣等）又は他の病変タイプごとに設定された検査による確定診断を受けなければならないとされた。組み入れられた患者240例中235例に本剤が投与され安全性解析対象とされた。また、235例のうち少なくとも1個の病巣がSOR検査で実証された197例がFAS採用症例とされ、197例のうち（MRIで必須とする撮像が得られなかった15例、投与量の逸脱3例、SORの実施時期の逸脱3例[重複例あり]の計20例を除く177例がPPS採用症例とされ有効性に関する主要な解析対象とされた。

有効性に関する主要評価項目は、担当医評価及び読影医評価により「病変タイプが正しく鑑別された肝病巣」の割合とされ、「投与前・後MRI」及び「投与前MRI」の鑑別診断がSORと一致した割合を比較することとされた。なお、病変タイプごとに、最も適切でかつ倫理的に妥当なSORが優先検査法として用いられた。

有効性に関する主要評価項目の主解析の結果、担当医評価における「病変タイプが正しく鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」が96%（実証された病巣269個中257個）であった。これは「投与前MRI」画像単独を用いて病変タイプが正しく鑑別された割合（84%、実証された病巣269個中227個）に比べて有意に高かった（ $p=0.0002$ ；McNemar検定、以下同様）。読影医評価においても、「正しく病変タイプが鑑別された病巣」の割合は、「投与前・後MRI」は「投与前MRI」に比べて高かった（読影医1：61% vs. 60%、読影医2：76% vs. 65%、読影医3：67% vs. 48%）。

安全性について、有害事象が、安全性評価対象患者39例に53件（39/235例、16.6%）認められた。このうち1件は治験薬投与前に発現した。死亡例は認められず、重篤な有害事象1件（膿瘍）が発現したが、治験薬との関連性は否定された。最も高頻度に発現した有害事象は、背部痛5例（2.1%）、頭痛5例（2.1%）、下痢、悪心及び味覚倒錯各4例（各1.7%）、腹部痛及び発疹各3例（各1.3%）、並びに消化不良及び浮動性めまい各2例（各0.9%）であった。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象（副作用）は12例14件認められ、そのうち1件（頭痛）は重度であったが、その他は軽度ないし中等度であった。

臨床検査データ及びバイタルサインに臨床的に有意な変動は認められなかった。心電図では、1例で投与72時間後に左脚ブロックが認められた。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤と既承認薬との使い分けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝腫瘍の画像診断において、造影CT及び細胞外液性造影剤又は肝特異的造影剤を用いたMRIは、スクリーニング検査として行われる超音波検査に引き続いて実施される非侵襲的な精密検査として位置付けられている。その中でも、造影CTと細胞外液性造影剤投与のMRIは局在診断能に差がないと考えられているが、本邦では

造影 CT が日常臨床において第一選択として実施されている。造影 CT や細胞外液性造影剤を用いた MRI 検査は、機器の性能の向上により腫瘍の検出能は向上しているものの、侵襲的な精密検査法である CTA/CTAP あるいは IOUS に比べて微小病巣の検出能が低く（日本大腸肛門病会誌 54:8-17, 2001）、更なる診断能の向上が求められている。また、最近マルチスライス CT（マルチディスクター・ロウ CT）による画像診断も行われるようになってきたが、MRI 検査は放射線被曝を伴わないことから有用であると考えられる。

肝腫瘍の画像診断では、病巣検出とともに病巣鑑別が求められることもある。本剤による造影 MRI 検査はこの両方の診断能を有すると期待できることから、既存薬より優先されて用いられるものと考えられる。すなわち、フェルモキシデスなどの超常磁性酸化鉄（以下、SPIO）は、肝臓に存在する Kupffer 細胞を標的細胞とし、血管内にとどまり、細胞外液には分布しないことから、肝細胞相（Kupffer 細胞に取り込まれた相）のみを読影する。一方、本剤は肝細胞を標的細胞とし、血管内から細胞外液まで分布することで、コントラストを増強する肝細胞相のみならず病巣の血流情報としてダイナミック相も読影可能であることから、本剤ではフェルモキシデスと異なり、悪性腫瘍の鑑別診断上、又は治療方針の決定に欠かせない病巣の血流情報が得られると考える。

他方で、病巣検出能について、国内第Ⅲ相試験（300820 試験）の結果から、本剤は特に多血性とともに乏血性病巣を伴う HCC では病巣検出能が高かった。一方、SPIO は乏血性腫瘍、特に転移性肝癌においては検出能が高く、実際にフェルカルボトランでは、肝細胞相の画像が造影 10 分後より撮影でき、本剤（20～40 分後）より早く撮影を開始できることから、転移性肝癌の病巣検出を主目的とする検査においては優先して使用されることが考えられる。また、血流情報のみが得られる細胞外液性造影剤は、細胞外液性の血行動態を示し、造影により得られる病巣内の血流情報は CT で使われるヨード造影剤と同様と考えられている（中山善晴他、消化器画像 2:203-301,2000）。したがって、細胞外液性造影剤は、多血性腫瘍（特に多血性 HCC）の検出においては今後も使用される可能性が高いと考える。

今回実施された臨床試験の結果では、細胞外液性造影剤との直接比較のデータは限られるものの、造影 CT と細胞外液性造影剤による造影 MRI の診断能には差がないとされていることから（Am. J Roentgen. 180:455-460,2003）、細胞外液性造影剤と同様に、本剤投与により病巣検出能の向上が期待できる。また、細胞外液性造影剤によるダイナミック MRI は、撮像タイミングのずれ、患者の息止めが不十分であった場合には検査目的を十分達成できないが、本剤投与後の肝細胞相の撮像は、薬剤投与後 20 分後から 40 分後まで、比較的長時間可能なことより、肝腫瘍の局在診断の診断率を高められると考えられる。

機構は、本剤と既承認の細胞外液性造影剤との直接比較データはないものの、従来の細胞外液性造影剤と同様に血流情報が得られることに加え、肝細胞相の撮像可能時間が長いことから、同程度の有効性は期待できるものと考えられる。一方、肝特異性造影剤である SPIO と比較すると、本剤では病巣の血流量の多寡による血流情報も得られることより、HCC 等の多血性腫瘍での検出能向上が期待されるものの、乏血性腫瘍である転移性肝癌では、肝特異性が高く速やかな肝細胞相の撮像が得られる SPIO が優先されることが予想される。

国内第Ⅲ相試験（300820 試験）において、本剤「投与前・後 MRI」と「フェルモキシデス造影 MRI」及び「フェルモキシデス造影 MRI+s-CT」を比較した成績を以て、本剤による検

出能は SPIO と同程度であるとの申請者の主張に対し、本剤の「投与前・後 MRI」とフェルモキシデス造影 MRI を同時期に行える施設が少なく、限られた少数例での比較であることから、本剤が SPIO と同程度の検出能を有するという根拠は乏しいものと考えている。

しかし、本剤が細胞外液性造影剤で得られる血流情報と SPIO 等の肝特異性造影剤で得られる造影効果の双方の特性を併せ持つ薬剤であるとの説明は妥当であり、本剤は、臨床現場における肝腫瘍診断を目的とした MRI 造影剤の選択肢を増やすものと考えられ、患者の状況や治療方針等で、既存の診断法と必要に応じて使い分けられるべきものとする。

本剤の臨床的位置付けについては、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

(2) 有効性について

1) CTAP 及び CTA 等を組み合わせた代替 SOR を設定する妥当性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（300820 試験）において海外で使用されていた SOR の他に代替 SOR を設定した理由、及び使用することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内では、病巣が切除可能な肝区域に限定して存在し、かつ肝予備能が良好な患者では肝切除が優先されるが、複数病巣を有し、肝予備能がより不良な患者では通常、経皮的局所療法や肝動脈塞栓療法（TAE）が行われているため、HCC 患者で外科的手術が実施される割合は低い。よって、国内第Ⅲ相試験（300820 試験）では、本剤を用いた MRI 検査により肝病巣の診断が行われると考えられる、より広範囲な HCC 患者を対象として有効性を検討するために、外科的手術のみならず経皮的局所療法や TAE が適応となる患者に関しても、治療前の精査として実施されている CTA 及び CTAP を代替 SOR に設定することにより、これらの検査が予定される患者であれば本試験に組み入れられることとした。

さらに、代替 SOR の妥当性について文献による検索を行った。その結果、HCC が主な患者集団での IOUS と CTAP の検出能を比較検討した報告はみいれず、転移性肝癌での検出能を比較した報告では sensitivity についてはほぼ同程度であり、CTA+CTAP+SPIO-MRI 群が IOUS に比べてより微小で多発する病変を検出する傾向があった。specificity（特異度）については CTAP が IOUS に比較して劣る報告もあるものの、「CTA+CTAP」の組み合わせの HCC 及び転移性肝癌における sensitivity 及び specificity は、HCC で 90.8%及び 96.2%、肝転移病巣で 93.1%及び 95.8%と、いずれも十分高いという報告がある（J Gastroenterol 40:371-380, 2005）。また、代替 SOR として用いた「CTA+CTAP」の悪性病巣の検出における偽陽性病巣（非腫瘍性の血流動態異常）を除去するために「CTA+CTAP」で検出された病巣については、フェルモキシデス造影 MRI による追跡調査を 3～6 ヶ月後に行い、その結果と合わせて SOR の診断結果とした。フェルモキシデス造影 MRI では、血流動態異常や肝硬変に多い微小な A-P シャントは病巣として描出されず除外診断でき、更に 3～6 ヶ月後の追跡検査として実施することから、悪性病巣は病巣径の拡大により、良性病巣は病巣径の変わらないことにより確認できる。「CTA+CTAP」検査で悪性腫瘍と診断された病巣はすべて治療され、経過観察は行われていないが、このように「CTA+CTAP」の検出病巣については治療の有無を個々に確認し、治療の事実又はフェルモキシデス造影 MRI による追跡調査で確認された病変のみを病巣検出の解析対象とすることにより、代替 SOR を用いることは可能であるとする。なお、

標準的 SOR と代替 SOR (CTA+CTAP) のそれぞれにおける「症例ごとの最小病巣の径」を検討した結果、その差は認められず、いずれの SOR でも同様に径の小さい病巣が検出されたと考えられた。以上より、標準的 SOR と代替 SOR との間で検出精度に差はなかったものと考えられた。

機構は、国内においては、肝腫瘍に対する治療方法として、手術以外の経皮的局所療法や TAE が選択される症例が多いことは理解する。したがって、手術例のみでは症例数が限られ、他に代用できる優れた方法もないことから CTA+CTAP を代替 SOR に設定したことはやむを得ないと判断し、申請者の回答を了承した。

2) 病巣鑑別能について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (300820 試験) では、対象症例中、HCC 症例が 86%、転移性肝癌症例は 6% であり、良性疾患はほとんど含まれず疾患に偏りがみられていることを踏まえ、本試験で病巣鑑別能が検討可能とした背景について申請書に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (300820 試験) では、病巣検出能と鑑別能を一つの治験実施計画の中で個別に評価した。その中で、全肝における検出能が検討できる SOR を実施する必要から、対象患者は悪性肝腫瘍 (疑いを含む) を有する患者に限定した。良性の肝病変については、これらの患者で偶然みつかると肝のう胞、肝血管腫や肝硬変での腺腫様過形成結節等のわずかな例に限定されると予想され、良性病変との鑑別については欧米の鑑別能検討試験 (012387 試験及び 014763 試験) の結果を利用して検討した。また、国内第Ⅲ相試験 (300820 試験) では転移性肝癌の「病巣鑑別のための SOR」を病理診断のみとしたため、転移性肝癌は手術予定例しか組み入れることができず、症例に偏りがみられた。しかし、主要評価項目の読影評価については、対象患者について「限局性肝悪性病変を有する (又は疑い) 患者」と読影医に伝えたのみで、病変タイプ (HCC、転移性肝癌等) の割合等は伝えておらず、読影医は、転移性肝癌は HCC と同様に鑑別すべき悪性病変として常に認識しており、本試験における HCC と転移性肝癌の相対的頻度が読影医の鑑別診断に影響することはないと考える。以上のことより、症例の偏りがあるとしても、本剤の病巣鑑別能を検討する際に支障はなかったと考える。

機構は、HCC と転移性肝癌との鑑別は本剤投与のみでは画像上鑑別困難であり、国内第Ⅲ相試験 (300820 試験) においても、65 例については、試験の組み入れまでに、腫瘍マーカー検査 (主に AFP、PIVKA-II) が 89%、超音波検査が 72%、s-CT 検査が 95% の患者で診断が行われ、代替 SOR にそれらの臨床情報を必要としていたと述べられており、臨床現場では種々の検査結果情報があっても腫瘍の鑑別に苦慮することが多いことから、国内第Ⅲ相試験成績に基づき、本剤の病巣鑑別能評価を論じることは困難であると考え。 (効能・効果については下記参照)

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は、限局性肝病巣 (肝腫瘍) の診断に有効な検査法と考え、効能・効果として「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の検出並び

に鑑別のための造影」として申請した。当時、画像診断における肝腫瘍の鑑別診断は、HCC、転移性肝癌、血管腫、のう胞といった病変タイプの診断を意味すると、放射線科医には広く理解されており、誤解はないものと考えていたが、「鑑別診断」自体が確定診断の意味ととらえかねないことから、申請効能・効果を以下のように変更したい。

効能・効果

[変更前]磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の検出並びに鑑別のための造影

[変更後]磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍診断のための造影

機構は、本剤の効能・効果に関し、以下のように考える。欧米の病巣検出能について検討した試験（012387 試験及び 014763 試験）の読影医 6 名中 5 名は、正しく鑑別されなかった HCC の大半（67～100%）を欧米で頻度が高い転移性肝癌と判断している。このことは、患者の臨床情報が提供されない読影医にとって、評価が各地域の罹患率に影響され、臨床情報を把握している担当医と読影医の間に鑑別能の差がみられている原因と考えられる。このように病巣鑑別の診断確信度が低かった場合に罹患率や画像から得られる基礎となる肝疾患（例えば肝硬変等）の有無の情報は読影に影響を及ぼす可能性がある。また、良悪性の鑑別であれば、本剤投与前に行われる腹部超音波検査や腫瘍マーカー検査でもある程度は推定することが可能である。本申請において、申請者は「鑑別」の定義として HCC、転移性肝癌、血管腫などの肝腫瘍の病変タイプを鑑別することとしているが、上記の背景を踏まえると日常臨床において「鑑別」が本剤投与時の画像のみで行われることは考えにくい。通常は、臨床情報等も含めた総合的な判断がなされるものであり、鑑別が困難な症例であるほど患者背景、臨床検査、複数の画像検査等の様々な臨床情報を組み合わせて診断を行うと考えられる。

申請者は、誤解を避けるため、効能・効果における表現を「肝腫瘍診断のための造影」と修正する旨回答している。機構は、効能・効果は、適用となる対象・使用目的を具体的に明記すべきであると考え。また、今回提出された試験結果からは、申請用法・用量での使用において、類薬と同様の有効性は期待できることから、類薬の効能・効果における表現「肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影」との設定が、臨床現場にも受け入れられ、効能・効果として妥当であると考え。

本剤の効能・効果については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(4) 用量設定について

機構は、本邦における臨床用量を 25 μ mol/kg と設定した根拠及び妥当性について、本剤の有効性及び安全性の観点から申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。門脈相以降の相における病巣の造影においては、造影剤は wash out されるか、又は造影が一部持続するだけであり、陰性の造影効果となるだけで、用量には依存しない。一方、動脈相については、陽性造影効果であり、投与された薬剤用量に依存するため、動脈相に着目した用量設定を、国内第 II 相試験（D*356 試験）成績等に基づき行うこととした。

まず、動脈相で「明瞭」以上の「肝と病巣のコントラスト」が得られた症例の割合を、投与前と比較すると、12.5 μ mol/kg 群では増加しなかったが、25 及び 50 μ mol/kg 群では約 20%

増加した。また、動脈相における「肝と病巣のコントラスト」の判定が、投与前と比べて2段階向上した症例の割合は、12.5、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群でそれぞれ5、18及び19%であり、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群は同程度であった。肝硬変を合併した患者において同様の検討を行った結果、動脈相で「明瞭」以上の「肝と病変のコントラスト」が得られた割合は、12.5、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ の各群でそれぞれ45、69及び74%であり、投与前と比較した同割合の増加は、それぞれ5、35及び26%であった。次に、ダイナミック相における「腫瘍内の染まり」に関する評価の結果、全く染まりが認められなかった割合は、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群では10~12%であったが、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ 群では24%認められ、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 群と比べ10%以上高かった。一方、肝細胞相における「腫瘍内の染まり」の評価結果において、50 $\mu\text{mol/kg}$ では投与量が多すぎるため、ダイナミック相の腫瘍内造影が肝細胞相まで遷延する症例が少数例認められた。

以上より、動脈相においては、12.5 $\mu\text{mol/kg}$ は25 $\mu\text{mol/kg}$ 以上の用量と比べて不十分なことが示唆され、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ では同程度の有効性が示されているが、50 $\mu\text{mol/kg}$ における肝細胞相での腫瘍内造影の遷延のリスクを総合的に判断し、25 $\mu\text{mol/kg}$ を推定臨床用量とすることに矛盾はないと考えた。

また、安全性に関しては、国内第II相試験(D*356試験)で副作用が各用量群に1例ずつ認められた。その内容は注入時の異臭感2件(12.5及び25 $\mu\text{mol/kg}$ 群各1件)、血圧上昇1件(50 $\mu\text{mol/kg}$ 群)であり、問題となる副作用は認められなかった。さらに、有害事象、臨床検査値異常、バイタルサインについて、各用量群で問題となる事象、変動は認められなかった。以上、これらの有効性及び安全性のデータから、本剤25 $\mu\text{mol/kg}$ を推定臨床用量とした(本剤の安全性については「(6)安全性について」の項参照)。

機構は、本剤の用量について、以下のように考える。25 $\mu\text{mol/kg}$ と50 $\mu\text{mol/kg}$ との有効性に関する比較検討が十分行われたとはいえないが、動脈相での造影効果は「肝と病変のコントラスト」ではわずかに50 $\mu\text{mol/kg}$ が優る傾向があるものの、25 $\mu\text{mol/kg}$ と50 $\mu\text{mol/kg}$ ではほぼ同様であり明らかな増量効果は認められず、50 $\mu\text{mol/kg}$ における肝細胞相での腫瘍内造影の遷延も考慮すると、25 $\mu\text{mol/kg}$ との用量設定で臨床診断上大きな問題はないと考える。以上を踏まえ、臨床用量25 $\mu\text{mol/kg}$ との設定については妥当と判断した。

(5) 本剤投与後の撮影タイミングについて

機構は、国内第II相試験及び第III相試験(D*356試験及び300820試験)における本剤投与後の撮影タイミングの検討結果について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。MRIのダイナミック撮影では造影剤のボース投与(2~3ml/秒)及び生理食塩液によるフラッシュが必須とされている。国内第II相試験(D*356試験)では本剤を2ml/秒にて投与し、投与終了時からの時間で撮影時間を検討した。本剤の投与に要した時間は12.5、25及び50 $\mu\text{mol/kg}$ 投与でそれぞれ5.6、6.4及び8.3秒であり、動脈相と門脈相の撮像開始タイミング(平均±標準偏差)の投与後21±9秒、83±22秒は投与開始直後からはそれぞれ約27~29秒後及び約90秒後であった。これらの相の撮影時間は、細胞外液性造影剤で一般的に行われているタイミングと同様であった。また、肝細胞相とし

ては 25 μ mol/kg 投与群において、投与後 20～40 分及び投与後 60 分～120 分の画像について、4 評価項目（肝と病変のコントラスト、肝実質の信号上昇度、存在診断及び拡がり診断）の検討結果より、投与後 20～40 分が最短で適切な撮像時間と結論した。この国内第Ⅱ相試験（D*356 試験）の結果から、国内第Ⅲ相試験（300820 試験）では、ダイナミック撮影の動脈相を「投与開始後 20～35 秒」、門脈相を「投与開始後 70～90 秒」平衡相を「投与開始後 4～5 分後」とし、肝細胞相の撮像は「投与開始後 20～40 分後」と規定した。今回の国内第Ⅲ相試験（300820 試験）では、撮影開始時間に関するデータは収集していないが、試験で得られた画像より、それぞれの相に応じた適切な造影効果が得られたものとする。また、肝細胞相の撮影は投与後 20 分から少なくとも 2 時間後まで撮影可能であり、撮影タイミングは問題となることは少ないと考える。

機構は、申請者の画像撮影タイミングに関する上記の回答を概ね了解するものの、肝細胞相の撮影は「投与開始後 20～40 分後」がより適切であることを含めて、臨床現場には撮影タイミングについての適切な情報提供が行われることが必要であると考え。また、国内第Ⅲ相試験では、撮影開始時間に関するデータを確認していないことから、製造販売後には撮影タイミングについて、データを収集し確認することが望ましいと考える（「(9) 製造販売後の調査等について」参照）。

(6) 安全性について

機構は、本剤の日本人に対する安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。総計 1839 例の健康人又は患者が本剤の投与を受け、272 件の有害事象が観察された。日本での発現率は 14.3%、米国での発現率は 14.0%及びヨーロッパでは 7.0%であった。人種別ではアジア人が最も多かった。欧米での第Ⅲ相試験における「関連性あり」の有害事象の発現率は 4 試験で 3.7～5.9%であり、日本では第Ⅲ相試験で 9.6%（17/178 例）であった。アレルギー反応の既往がある患者は 308 例でこの集団での有害事象発現率は 12.7%であり、アレルギー既往のない群での発現率は 9.8%であった。1%を超える発現率が認められた有害事象は頭痛 3.2%（10 件）、悪心 1.9%（6 件）、浮動性めまい及び発疹各 1.3%（各 4 件）であった。重篤な有害事象はなく、造影剤に対してアレルギー歴のある 16 例の解析では有害事象はなかった。試験後の死亡例は 6 例であったが、本剤との「関連性はなし」と評価された。本剤の心臓血管系に及ぼす影響、特に催不整脈作用を評価したが、非臨床及び臨床試験においてリスクを示唆する臨床的に意味のある変化は認められなかった。抗不整脈薬服用中の患者 265 例の解析においてもリスクと同定されるものはなかった。臨床検査値においては第Ⅰ相試験での高用量投与群において「わずかで一過性の血清鉄の上昇」とこれに起因した「遊離鉄結合能」の低下のみであった。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では血清鉄の平均値は正常範囲内にとどまっていた。また、肝硬変や肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与においても臨床検査値において特異的な変動は示さなかった。しかし血液透析を必要とするような末期腎不全患者に対する 25 μ mol/kg の薬物動態プロフィールでは、終末相半減期が延長し、全身曝露量も増加したため、その旨添付文書に反映する。

機構は、申請者の高度腎障害者に対する注意喚起を行うという回答を了承した。また、ヨ

ードアレルギーのため造影 CT を実施できない症例に対して、ダイナミック撮影を行う目的で本剤が使用される可能性があることから、造影剤アレルギーの既往がある患者に対する安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験に組み入れられた造影剤アレルギー歴のある症例 16 例では副作用は報告されていないが、最新の PSUR の報告期間である平成 18 年 3 月 25 日の時点で、欧州においてヨードアレルギーを有する症例 2 例で副作用が報告された。このような症例は副作用発現のリスクが高いことが示唆されるが、2 例で認められた副作用はアレルギー反応やアレルギー様症状ではなかった。しかし、細胞外液性造影剤であるガドペンテト酸メグルミン（マグネビスト[®]）においてもヨード造影剤の副作用歴がある症例での副作用発現率（6.3%）は副作用歴のない症例での発現率より高いとされていることから、同様なリスクは本剤でも否定できず、薬物過敏症の既往がある症例として「使用上の注意」として注意喚起を促す。

機構は、細胞外液性造影剤と同様の注意喚起を行うとする上記の回答を了承した。

(7) 腎性全身性線維症及び腎性線維化性皮膚症について

機構は、2006 年 12 月 22 日 FDA より出されたガドリニウム含有 MRI 造影剤についての「腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症（以下、NSF/NFD）に関する警告」を踏まえ、本剤の腎機能障害患者に対する安全性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。海外の市販後調査において、本剤使用後に NSF を発現した症例は現在まで報告されていないが、類薬（ガドリニウム含有 MRI 造影剤）であるマグネビスト[®]（ガドペンテト酸メグルミン）において NSF が海外で報告されており、欧州でのマグネビスト[®]及び本剤の添付文書（Section 4.4 Special warnings and precautions for use）において、NSF に関する情報の追記に向けて手続きが行われていることを踏まえ、本剤の添付文書に新たに「その他の注意」の項を設定し、外国で、重篤な腎障害のある患者において類薬（ガドペンテト酸メグルミン）使用後に腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）を発現した症例が報告されている旨記載する。

さらに、機構は、NSF に関し製造販売後にどのような調査を行う予定であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後の調査として腎機能に着目した使用成績調査を実施し、収集された症例の中から腎機能障害を有する患者を抽出するなどして、腎機能障害を有する患者での安全性及び本剤が腎機能に及ぼす影響について検討する。調査にあたっては、調査担当医に対して、中等度から重篤な腎機能障害を有する患者におけるガドリニウム含有 MRI 造影剤の投与に関連した NSF/NFD 発現の可能性について注意喚起を行い、調査担当医を通じて患者に対して、本剤投与後に NSF/NFD を疑う症状がみられた場合には、調査担当医あるいは主治医に連絡するように、調査担当医から指導する。

機構は、以上の申請者の回答を概ね妥当と考えるが、NSF/NFD に関する添付文書の記載については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(8) その他

機構は、申請された販売名には、名称が類似した既存薬が存在することから、販売名の再検討を申請者に求めた。

申請者は、事務連絡「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改定について」（平成17年10月17日付）を考慮し、他薬剤との識別が可能なよう、本剤の構造式にあるエトキシベンジル基の略号「EOB」を接頭語として付加した、「EOB・プリモビスト注／EOB・プリモビスト注シリンジ」（呼称：イーオービー・プリモビスト）に変更する旨回答した。

機構は、申請者の対応を了承した。

(9) 製造販売後の調査等について

機構は、製造販売後調査計画の骨子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍診断のための造影を必要とする患者を対象に、3年間の連続症例一覧表を用いた連続調査方式により、本剤の未知の副作用（特に重要な副作用）の検出、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えられ考えられる要因について調査を行う。このとき、発現率0.2%の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数約1500例に脱落症例等を鑑み、回収目標症例数を2000例とした。特に、腎機能については収集された症例の中から腎機能障害を有する患者を抽出するなどして本剤が腎機能に及ぼす影響について検討し、また、NSF/NFDの報告を受けた場合は、その診断根拠、診断に至るまでの経過、転記について詳細を追跡調査する。

機構は、申請者より提出された調査計画の方針は概ね妥当と判断しているが、ダイナミック相及び肝細胞相の撮影開始時間と撮影された画像の造影効果及び病巣診断能についても調査項目として検討することが望ましいと考えており、製造販売後の調査内容の詳細については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、第I相試験の総括報告書として提出された資料が最終総括報告書ではなかったこと、及び第II相試験で担当医と読影判定医との読影評価判定に乖離が認められた場合の措置に問題は認められたが、重大な違反は認められなかったことから、機構としては、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.3.1.2及び5.3.5.1.3）に対してGCP実地調査が実施され、その結果、モニタリング及び監査の不備（以上治験依頼者）、一部の実施医療機関において治験実施計画書に規定された被験者選択基準違反、治験実施体制の不備、症例報告書と原資料の不整合、治験実施計画書に規定された検査の未実施等（以上、実施医療施設）が認められ、被験者選択基準に違反した症例をGCP違反として承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、提出された臨床試験成績から本剤 25 μ mol/kg の有効性及び安全性は確認され、国内臨床現場における肝腫瘍診断を目的とした MRI 造影剤の選択肢を増やすものと考えことから、本剤の臨床的意義は認められると判断している。

国内における本剤の臨床的位置付け、効能・効果の設定、肝障害患者及び腎障害患者に対するより適切な注意喚起の必要性、製造販売後の調査内容の詳細については専門協議による議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 7 月 11 日

1. 申請品目

[販 売 名]	プリモビスト注シリンジ (EOB・プリモビスト注シリンジに変更予定)
[一 般 名]	ガドキセト酸ナトリウム
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社 (申請時：日本シエーリング株式会社)
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 9 日 (輸入承認申請)
[特 記 事 項]	なし

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2(1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、患者の状態、臨床的情報、治療方針等を踏まえ、既存の診断法と適切に使い分けられることにより、肝腫瘍造影を目的とした MRI 造影剤の選択肢の一つになり得るものと考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、本剤による MRI 検査は二次的な検査の位置付けが妥当であり、肝腫瘍の検査、特に術前検査として有用との意見、造影 CT に比べ X 線被曝がない MRI 検査の選択肢を増やす臨床的意義はあるとの意見、ダイナミック相での血流情報のみならず、肝細胞相での腫瘍描出が得られる点は有用との意見等が出され、機構の判断は専門協議において支持された。

(2) 効能・効果について

申請者より提出された変更案「磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍診断のための造影」に対し、機構は、検出及び特徴描写という本剤の特性及び類薬の効能・効果における表現も踏まえると「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」との効能・効果の設定が適切であると考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、造影 CT、細胞外液性造影剤及び肝特異性造影剤による MRI のうち単一の検査では鑑別診断は困難であり、本剤の臨床試験成績からも、鑑別診断を主張する根拠は得られていないとの意見、局在診断ではあるものの、血流量を含め質的診断も一部可能であることから質的診断を記載すべき又は肝腫瘍の造影とすることが適切との意見等が出された。

機構は、本剤による MRI 検査のみで、病巣の鑑別診断ができるものではなく、他の造影検査や臨床情報も加えた総合的な判断により確定診断に至るものと考え、専門委員の意見を踏まえ、効能・効果については「磁気共鳴コンピューター断層撮影におけ

る肝腫瘍の造影」とすることが適当であると判断し、効能・効果を以下とするよう申請者に求め、申請者はこれに同意した。

【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造影」

(3) 肝障害患者に対する投与について

機構は、本剤投与の対象は肝細胞癌患者であり、肝硬変を有する肝機能低下症例が対象となること、臨床薬理試験において血清ビリルビン値が 3mg/dL を超える患者では、本剤投与後の肝実質における信号増強の低下が認められていることを踏まえ、重度肝障害患者への投与に関する注意喚起について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、血清ビリルビンが高値を示す要因を考慮した上で、本剤による MRI 検査の必要性を判断すべきとの意見、また、予後不良の重度肝障害患者に対し漫然と検査が実施されないよう注意喚起が必要との意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、重度肝障害患者に対する投与については、信号減弱により撮像結果が不良となる可能性が懸念されるため、信号減弱の機序を含めた判断基準及び重度肝機能障害患者へ適正に使用されるための注意喚起について添付文書に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度肝障害患者においては、個々の病態を考慮したリスク・ベネフィットの評価を踏まえ、本剤による MRI 検査の必要性について慎重に判断すべきと考える。また、ビリルビン値が高値を示す患者での信号減弱については、信号減弱の機序を踏まえて注意喚起するとともに、信号減弱が認められた場合においても、追加投与をしない旨を添付文書中に以下のように記載する。

7.適用上の注意 (2) 投与前

3) 血清ビリルビン値が 3mg/dL を超える患者において、本剤投与後の肝実質の信号増強効果が減弱したとの報告がある（薬物動態の項参照）。

このような患者で信号増強効果の減弱が見られた場合であっても、追加投与はしないこと。

[本剤は有機アニオン輸送担体により肝細胞に取り込まれるため、ビリルビンと競合すると考えられる。]

以上の通り、適用上の注意 (2) 投与前において薬物動態の項参照とし、同項目に肝障害患者における PK 及び PD の情報の記載を追加することにより、重度肝障害患者への適正使用のための薬物動態の情報を補足する。

【薬物動態】 2. 排泄

肝障害患者における排泄

程度の異なる肝障害患者各 6 例に本剤 0.1mL/kg を静脈内投与したとき、軽度及び中等度肝障害（Child-Pugh 分類 A 及び B）患者では、糞中への排泄率は 21%と健康成人の 31%と比べて低かったが、有意な肝実質の信号増強効果の減弱はみられなかった。重度肝障害（Child-Pugh 分類 C）患者では糞中への排泄率は 6%まで低下した。血清ビリルビン値が 3mg/dL を超えた患者では糞中排泄率は 0.5%未満に低下し、肝実質の信

号増強効果の減弱が認められた（外国データ）。」
機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(4) 腎障害患者に対する投与について

腎障害患者に対する注意喚起として、重篤な腎障害のある患者を慎重投与とするとともに、外国において、血液透析を必要とする重篤な腎障害のある患者への投与によって曝露量の大幅な増加と血漿中半減期の著明な延長が見られた旨の情報提供を行うことが必要との機構の判断は専門協議において支持された。

(5) 腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症（NSF/NFD）について

本剤使用後に腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症（NSF/NFD）を発現した症例は、海外も含め現時点においては報告されていないが、類薬（ガドリニウム含有 MRI 造影剤）のマグネビスト（ガドペンテト酸メグルミン）において NSF が海外で報告されていることを踏まえ、添付文書において、外国で重篤な腎障害のある患者において類薬（ガドペンテト酸メグルミン）使用後に NSF を発現した症例が報告されている旨を記載し、注意喚起を行うことは必要であるとの機構の判断は専門協議において支持された。

機構は、以上を踏まえ、添付文書における NSF に関する注意喚起の記載について再検討を求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ添付文書の修正案を提出した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(6) 製造販売後の調査について

申請者より、本剤の未知の副作用の検出、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与える要因について検討することを目的に、下記の調査項目を重点項目とし、目標症例数 2000 例、調査期間 3 年の調査を行う旨の製造販売後の調査計画案が提出されている。

- ① 血清クレアチニン、BUN、血清シスタチン C 等の腎機能の指標となる臨床検査値の情報収集
- ② 「腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症」が報告された場合、診断根拠、経過、転帰等の詳細な追跡調査

機構は、ダイナミック相及び肝細胞相の撮影開始時間と撮影された画像の造影効果及び病巣診断能を調査項目とする必要性について、専門委員の意見を求めた。

専門委員より、最適な撮像開始時間については、MRI 装置の性能や撮像条件の設定により異なると考えられることより、情報収集後のデータ解析は非常に難しいとの意見、撮像開始時間の検討を調査項目として設定するには、その結果の妥当性を含め評価する必要があるため、得られる情報と必要なリソースのバランスを考慮して判断すべきとの意見等が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、撮像開始時間の検討を調査項目として設定する必要はないと判断した。

また、専門委員から、遅延性の副作用を重点調査項目として設定すべきであるとの意見、

本剤は肝細胞に取り込まれることから、肝機能についての調査項目を設定すべきとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、申請者に遅延性副作用を重点調査項目、肝機能を調査項目として加えた、製造販売後調査計画案の提出を求めた。

申請者は、機構の判断に従い製造販売後調査計画案を提示した。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査計画案は妥当であると判断した。

(7) 標準物質について

機構は、標準物質の定量法として設定している[]の特異性について説明を求め、標準物質に対する特異性が十分でない場合は、[]以外にマスバランス法による純度の設定を求めた。

申請者は、以下のように回答した。標準物質の定量法として設定している試験方法は、[]
[]
[]
[]含量を算出している。したがって、この試験方法では、[]
[]
[]ことから、設定している試験方法は標準物質に対する[]が十分
であるとは考えられない。よって、[]に加え、[]
[]による[]も設定する。また、[]
[]
[]

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(8) その他

本剤は、バイアル及びシリンジの両製剤が申請されたが、バイアル製剤「プリモビスト注」については、申請が取り下げられた。

(9) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

3 頁 36 行目 第Ⅱ四半期 → [] 月

5 頁 23 行目 [] → []

7 頁 9 行目 これをこれを → これを

7 頁 10 行目 作用発現用量 → 作用発現用量

7 頁 16 行目 0.2mm0l/kg → 0.2mmol/kg

8 頁 16 行目 本剤 → SH L569B

9 頁 5 行目 SH L569B_0.3→SH L569B 0.3

11 頁 38 行目 タウログリコール酸塩 → タウログリコール酸塩

13 頁 16、27 行目 R 体 → R-体
15 頁 35 行目 細尿管 → 尿細管
19 頁 25 行目、20 頁 8 行目、21 頁 表 4、5 行目 $t_{1/2\beta}$ → $t_{1/2}$
20 頁 1 行目 (A336) → (報告書 A336)
21 頁 表 4 C_{max}^* → C_{max}
23 頁 11 行目 (第 3 群) → (第 2、3 群)
24 頁 20 行目 3 例に 3 件に → 3 例に 3 件の
30 頁 17 行目 判定された。に → 判定された。
31 頁 30 行目 1 例の計 7 例を除いた → 1 例の計 7 例をを除いた
32 頁 25 行目 代替 SOR としては悪性病巣では → HCC では代替 SOR として
34 頁 8 行目 計 20 例を除く 177 例が → 計 20 例を除くに 177 例が
35 頁 5 行目 マルチディスクター・ロウ CT → マルチディテクター・ロウ CT
35 頁 22 行目 消化器画像 2:203-301 → 消化器画像 2:203-211
35 頁 32 行目 データはないもの → データは限られるもの
36 頁 36 行目 病巣はすべて治療され、 → 病巣は、治療された場合には、
37 頁 29 行目 65 例 → 代替 SOR で HCC と診断された 65 例
38 頁 9 行目 (012387 試験及び 014763 試験) → (E *129 試験及び F *160 試験)
40 頁 22 行目 アジア人が最も多かった。 → アジア人での発現率が最も高かった。
40 頁 23 行目 9.6% → 9.6%
40 頁 25 行目 1%を超える → アレルギー既往のある患者で 1%を超える
40 頁 19 行目 転記 → 転帰

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断する。

なお、本剤は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。また、原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品に該当しないと判断する。

【効能・効果】

磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影

【用法・用量】

通常、成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

審査報告書 (2)

平成 19 年 9 月 25 日作成

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] EOB・プリモビスト注シリンジ
[一 般 名] ガドキシト酸ナトリウム
[申請年月日] 平成 16 年 7 月 9 日 (輸入承認申請)
[申 請 者] バイエル薬品株式会社 (申請時：日本シエーリング株式会社)

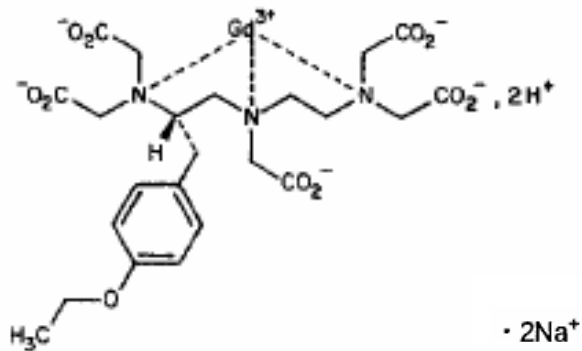
[審 査 結 果]

平成 19 年 7 月 26 日に薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて審議した本品目の審査報告書を下記のように訂正する。なお、訂正による審査結果の変更はない。

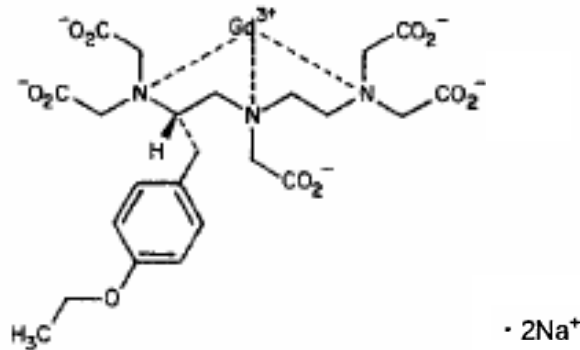
記

1. 審査報告書 (p. 1) [化学構造] の項に記載されている構造式 (誤) を構造式 (正) へ訂正する。

(誤)



(正)



2. 審査報告 (1) 及び (2) に関して以下のように訂正する。

① p4、22 行目 (誤) 酸化ガドリウム → (正) 酸化ガドリニウム

- ② p11、30 行目 (誤) 500μmol/kg → (正) 100μmol/kg
- ③ p24、25 行目 (誤) MED*043 → (正) MEG*104
- ④ p32、14 行目 (誤) 20■年■月～ → (正) 20■年■月～
- ⑤ p37、13 行目 (誤) 申請書 → (正) 申請者
- ⑥ p42、下から 6 行目 (誤) (CTD5.3.3.1.2及び5.3.5.1.3)
→ (正) (CTD5.3.3.1.2、5.3.5.1.3及び5.3.5.1.8)
- ⑦ p48、21 行目 (誤) 40頁 19 行目 → (正) 42頁 19 行目

以上

* 新薬承認情報提供時に置き換えた。