

審査報告書

平成 22 年 2 月 5 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〕	フェリセルツ散 20%
〔一 般 名〕	クエン酸鉄アンモニウム
〔申 請 者 名〕	大塚製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 包（3g）中クエン酸鉄アンモニウム 600mg を含有する散剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 2 月 5 日

[販 売 名] フェリセルツ散 20%
[一 般 名] クエン酸鉄アンモニウム
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における胆道膵管撮影時の消化管陰性造影に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における 下記造影
 ・ 消化管（胃，十二指腸，空腸）造影
 ・ 胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

（下線部今回追加）

[用法・用量] ・ 消化管（胃，十二指腸，空腸）造影
 通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 600mg（1 包）を 300mL の水に溶かし経口投与する。なお，必要に応じて 1,200mg（2 包）まで増量する。
 ・ 胆道膵管撮影時の消化管陰性造影
 通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 1,200mg（2 包）を 150mL の水に溶かし経口投与する。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 21 年 12 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フェリセルツ散 20%
[一 般 名]	クエン酸鉄アンモニウム
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 7 月 27 日
[剤形・含量]	1 包 (3g) 中クエン酸鉄アンモニウム 600mg を含有する散剤
[申請時効能・効果]	腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における <u>下記造影</u>

- ・消化管（胃，十二指腸，空腸）陽性造影
- ・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

(下線部今回追加)

[申請時用法・用量]	・ <u>消化管（胃，十二指腸，空腸）陽性造影</u> 通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 600mg (1 包) を 300mL の水に溶かし経口投与する。なお，必要に応じて 1200mg (2 包) まで増量する。 ・ <u>胆道膵管撮影時の消化管陰性造影</u> <u>通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 1200mg (2 包) を 150mL の水に溶かし経口投与する。</u>
------------	---

(下線部今回追加)

[特 記 事 項]	なし
-----------	----

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

フェリセルツ散 20% (以下、本剤) は、磁気共鳴コンピューター断層撮影 (Magnetic Resonance Imaging、以下、MRI) 用の経口消化管造影剤である。本剤は、大塚製薬株式会社により、腹部臓器の診断能の向上に寄与する造影剤として開発され、効能・効果を「腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における消化管（胃、十二指腸、空腸）造影」として 1993 年 7 月 2 日に承認されている。

近年の MRI 装置の進歩や撮像技術の向上により、MR 胆道膵管撮像 (Magnetic Resonance cholangio-pancreatography、以下、MRCP) が行われるようになったが、MRCP は T₂ 強調画像を利用した撮像方法であるため、消化管内の溶液も高信号を呈し、消化管と重なる胆道・膵管の描出が不良となる場合がある。本剤は T₂ 緩和時間を短縮する効果を有し、消化管内容物からのプロトン信号を低下させる効果を有することから、明瞭に胆道・膵管を描出できることが 1995 年に報告された (日本医放会誌 55: 697-9, 1995)。また、日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001 (膵臓 16: 560-1, 2001) の MRCP に関する解説には、撮影条件不良時の対応として「経口陰性造影剤による消化管由来の信号抑制」の記載があり、本剤投与により消化管信号を消す工夫が必要とされている (膵臓 16: 543-9, 2001)。

以上を踏まえ、申請者は、MRCP 撮像を予定している患者を対象とした臨床試験を実施し、今般、効能・効果及び用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、2009 年 12 月現在、本剤は既承認の効能・効果では欧米 12 カ国で製造販売承認されているが、販売はされていない。なお、申請効能・効果では海外において製造販売承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

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要>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 陰性造影効果（添付資料4.2.1.1-1）

本剤の高濃度（クエン酸鉄アンモニウムとして 1,200mg/150mL）、中濃度（同 1,200mg/300mL）、低濃度（同 600mg/300mL）の溶液及び対照（蒸留水）を試料としてファントムサンプルを作成し、MRCP で使用されている撮像シーケンスである高速スピネコー法（繰り返し時間（ T_R ）=15,000ms、エコースペース 100ms、エコートレイン 16）を用いて、実効エコー時間（ T_E ）100ms、200ms、400ms、600ms 及び 800ms における陰性造影効果を評価した。（各群 n=3、使用 MRI 装置：Inova 300 Imaging System（7T）（Varian, Inc., Palo Alto, CA. USA）、使用プローブ：Quadrature Coil（Varian, Inc., Palo Alto, CA. USA）、内径 6.2cm）

本剤を含む溶液の信号強度は本剤の濃度が高いほど、また、実効 T_E が長いほど減弱した。本剤溶液の対照（蒸留水）の信号強度に対する相対強度（%）は、表 1 のとおりであった。

<表 1 本剤溶液の蒸留水信号強度に対する相対強度（%）>

	$T_E=100\text{ms}$	$T_E=200\text{ms}$	$T_E=400\text{ms}$	$T_E=600\text{ms}$	$T_E=800\text{ms}$
低濃度	70±0.6	47±1.1	21±0.7	10±0.4	5±0.2
中濃度	53±3.0	27±2.2	6±0.5	2±0.1	1±0.1
高濃度	28±1.0	7±0.6	1±0.1	1±0.0	1±0.0

平均値±標準偏差（n=3）

以上より、高濃度では実効 $T_E=400\text{ms}$ 以上で相対強度は 1%であり、本剤の強い陰性造影効果が確認された。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、効力を裏付ける試験の成績を踏まえ、本剤の用量反応関係について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。効力を裏付ける試験から得られた成績は、陰性造影効果を蒸留水の信号強度に対する相対強度の評価結果から、通常 MRCP を撮像する条件である実効 $T_E=500\text{ms}$ 以上では、高濃度、中濃度とも陰性造影効果が示されたものとする。しかし、本剤溶液を患者に経口投与した場合、胃内容物の量には個人差があり、内容物の多い患者においては、有効成分であるクエン酸鉄アンモニウムが胃内で希釈されることを考慮すると、高濃度の本剤を経口投与すれば、内容物の多い患者においても、クエン酸鉄アンモニウムの十分な陰性効果が保持されると推測され、患者の個人差によらない、良好な胆道・膵管撮影時の消化管陰性造影が期待される。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、中濃度以上で本剤の陰性造影効果は示されたとする申請者の回答は了承できる。なお、本剤の高濃度（ $1,200\text{mg}/150\text{mL}$ ）のみを申請用量とすることの妥当性については、臨床試験の項で検討する（「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、審査の概略、（6）用法・用量について」の項参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験の概要

本申請にあたり、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

本剤の申請用法・用量は、既承認時に比べ溶解水量が少なく高濃度であるものの、投与される用量は既承認の範囲内であることから、機構は、本申請にあたり新たな薬物動態試験が実施されていないことは受け入れ可能と考える。

また、申請者は、本申請において、最新の文献考察を基に、本剤の薬物動態や薬物相互作用に関して以下の検討を行った。

鉄は 1 日 $12\sim15\text{mg}$ が食事により摂取されるが、実際の鉄の吸収は、生体が必要とする鉄量として 1 日約 1mg である（食品添加物公定書解説書 第 8 版: 465-7, 2005）。血清鉄濃度の正常値は、男性で 44

～192µg/100mL、女性で 29～164µg/100mL とされている（臨床検査法提要 改訂第 32 版: 1793-8, 2005）。8 例の健康成人にクエン酸鉄アンモニウム（鉄として 6mg）を経口投与したとき、投与前に比較して、投与 2 時間後に 20～30µg/100mL の血清鉄の上昇が報告されている（*J Nutr Sci Vitaminol* 37: 161-71, 1991）。また、外国人健康成人にクエン酸鉄アンモニウム（鉄として 250mg）を単回経口投与したとき、投与 4 時間後の血清鉄濃度は投与前より 60µg/100mL の血清鉄濃度の上昇を示したが、このときの投与前の平均血清鉄濃度は 110µg/100mL であり（*Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 25: 420-6, 1975）、血清鉄の上昇は正常値の範囲内であると推察される。以上の報告より、クエン酸鉄アンモニウムの投与量が増えても、それに応じた血清鉄の上昇はないものと推察される。また、健康成人 6 例に ⁵⁸Fe で標識したクエン酸鉄アンモニウム（鉄として 6mg）を単回経口投与した時の吸収率は 15.2±5.5%であった（*J Nutr Sci Vitaminol* 38: 435-9, 1992）。

本剤の薬物相互作用について、鉄剤等の金属カチオン含有製剤は、テトラサイクリン系経口抗生物質及びニューキノロン系経口抗菌剤との併用により消化管内で金属カチオンと難溶性のキレートを形成しこれらの医薬品の吸収を阻害することが知られている（月刊薬事 38: 569-77, 1996）。また、鉄製剤とセフェム系抗生物質セフジニルを併用した場合、鉄キレートを形成し、セフジニルの利用率が大きく低下することが報告されている（*Clin Pharmacol Ther* 54: 473-5, 1993）。以上を踏まえ、本剤と上記の薬剤との併用について添付文書に注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。申請者は、上記検討をもとに添付文書の薬物動態の項に情報提供する旨の添付文書（案）を示している。しかしながら、申請者が引用した文献は、ヒトにクエン酸鉄アンモニウムを投与した際の吸収に関する参考情報にはなるものの、本剤を投与した際の薬物動態に関する試験成績ではないことから、添付文書の薬物動態の項において、上記の文献の内容を記載することは適切ではないと考える。一方、薬物相互作用について、テトラサイクリン系経口抗生物質、ニューキノロン系経口抗菌剤及びセフジニルの添付文書では、鉄剤との併用に関する注意喚起がなされていること、及び鉄を含有する薬剤でも同様に上記の薬剤との併用が注意喚起されていることを踏まえ、本剤の添付文書においても上記の薬剤との併用を注意喚起することは妥当と考える。

（iii）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＞

（1）第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: OMR-06-001（以下、06）試験＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

MRCP 撮像を予定している患者を対象に、本剤の消化管信号低減作用に基づく MRCP 撮像時の胆道・膵管描出能について、本剤高濃度群の低濃度群に対する優越性を検証することを目的として、非盲検並行群間比較試験が国内 5 施設で実施された（目標症例数：計 90 例、低濃度群、中濃度群、高濃度群の各群 30 例）。

試験スケジュールは、撮像前 4 時間以上の絶食、撮像前 2 時間の絶水として MRCP¹撮像し、その後、本剤（低濃度群：本剤 1 包（600mg）を 300mL の水で溶解、中濃度群：本剤 2 包（1,200mg）を 300mL の水で溶解、高濃度群：本剤 2 包（1,200mg）を 150mL の水で溶解）を投与し、投与後 20 分以内に再度

¹ 撮像は、磁場強度 1.5T 以上の MRI 装置で T_E（エコー時間）が 500msec 以上と設定され、2 回とも同一条件の高速スピンエコー法にて 2 次元 MRCP 撮像が実施された。スライス厚は 5cm とされ、その他の撮像条件は施設のパラメータに設定された。

MRCP を撮像し、撮影後に終了時検査を実施することとされた。また、治験薬投与後 8～15 日目に事後検査が実施された。

登録された 85 例のうち 3 例が治験薬投与前に同意撤回し、治験薬が投与された 82 例（低濃度群 27 例、中濃度群 28 例、高濃度群 27 例）全例が有効性の最大解析対象集団及び安全性解析集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「胆道・膵管描出能」は、有効性評価委員会において以下のように判定された。被験者毎に本剤投与前後の 2 枚の MRCP 画像フィルム（投与前後の画像を盲検化し、各画像を A 又は B と規定した。）を比較し、どちらか一方の描出効果が優れている場合は、優れている画像の詳細により表 2 のように 3 段階で判定し、双方の描出効果に差がなかった場合は「4」と判定された。なお、有効性評価委員会は治験責任医師及び治験分担医師とは独立した 3 名の有効性評価委員より構成され、各委員は盲検下にて被験者毎の画像の評価を行った。各委員による判定内容に基づき有効性評価委員会における判定結果が決定²した後に、盲検が解除され、最終的に有効性評価委員会の判定結果は表 3 のように 7 段階に分類された。

<表 2 胆道・膵管描出能の判定基準>

判定	胆道・膵管描出能	A (B) の画像の詳細
1 (7)	B (A) に比べて A (B) の画像が優れている	胆道・膵管の描出は明瞭である。 胆道・膵管と重なっている消化管及び周辺の消化管からの信号が殆ど認められない。
2 (6)	B (A) に比べて A (B) の画像が優れている	胆道・膵管の描出は明瞭である。 胆道・膵管と重なっている消化管又は周辺の消化管からの信号が認められるが、消化管からの信号が胆道・膵管の信号より低い。
3 (5)	B (A) に比べて A (B) の画像が優れている	胆道・膵管の描出は明瞭である。 胆道・膵管と重なっている消化管又は周辺の消化管からの信号が認められるが、周辺の消化管からの信号が胆道・膵管の信号と同等である。
4	B (A) と A (B) の画像で差がない	胆道・膵管の描出には差がない。 (2 枚の画像とも胆道・膵管の描出が不明瞭を含む。)

<表 3 胆道・膵管描出能の判定結果分類>

胆道・膵管描出能の判定	1	2	3	4	5	6	7
A が本剤の投与後の場合	3+	2+	+	±	-	2-	3-
B が本剤の投与後の場合	3-	2-	-	±	+	2+	3+

表 3 の判定結果分類において「3+」及び「2+」とされた症例は有効症例と定義され、有効率は有効症例数を評価対象症例数で除したものとされた。

「胆道・膵管描出能の有効率」を表 4 に示す。高濃度群と低濃度群の有効率に、有意差は認められなかった (p=0.1917、Fisher の直接確率検定)。

<表 4 胆道・膵管描出能に対する有効性評価委員会判定の有効率>

群 (例数)	胆道・膵管描出能の委員会判定例数							有効率 (例数)	95%信頼区間
	3+	2+	+	±	-	2-	3-		
低濃度群 (27)	1	21	1	4	0	0	0	81.5% (22)	61.9, 93.7
中濃度群 (28)	16	12	0	0	0	0	0	100.0% (28)	87.7, 100.0
高濃度群 (27)	20	6	0	1	0	0	0	96.3% (26)	81.0, 99.9

² 2 委員以上が一致した判定を採用。「委員ごとの判定結果が 2 委員で一致していたが、他の 1 委員と 2 段階以上の乖離があった場合」、「委員ごとの判定結果において、2 委員が (判定不能) 又は (評価できず) とした場合」及び「委員ごとの判定結果が 3 委員とも不一致の場合」には、3 委員は判定根拠を明らかにし、協議のうえ委員会判定を決定することとされた。

安全性について、有害事象は 20.7%（17/82 例）24 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、9.8%（8/82 例）8 件に認められた。有害事象の内訳を表 5、副作用の内訳を表 6 に示す。死亡例は認められず、重篤な有害事象は中濃度群で 1 例（胆石症）に認められたが、治験薬との関連性は否定された。

<表 5 有害事象の発現状況（06 試験）>

有害事象名 MedDRA/J ver.9.1	低濃度群（27 例）		中濃度群（28 例）		高濃度群（27 例）		全体（82 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	25.9%	7	21.4%	6	14.8%	4	20.7%	17
重篤な有害事象	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
下痢	3.7%	1	3.6%	1	7.4%	2	4.9%	4
血中カリウム増加	3.7%	1	0%	0	3.7%	1	2.4%	2
発熱	0%	0	0%	0	3.7%	1	1.2%	1
胆嚢炎	0%	0	0%	0	3.7%	1	1.2%	1
白血球数減少	0%	0	0%	0	3.7%	1	1.2%	1
白血球数増加	0%	0	0%	0	3.7%	1	1.2%	1
接触性皮膚炎	0%	0	0%	0	3.7%	1	1.2%	1
そう痒症	0%	0	0%	0	3.7%	1	1.2%	1
便秘	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
排便障害	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
胆石症	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
尿中血陽性	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
尿中ウロビリן陽性	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
紅斑	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
消化不良	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
血中鉄減少	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
総鉄結合能増加	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
不飽和鉄結合能増加	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
浮動性めまい	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
湿疹	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1

<表 6 副作用の発現状況（06 試験）>

副作用名	低濃度群（27 例）		中濃度群（28 例）		高濃度群（27 例）		全体（82 例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全副作用	14.8%	4	7.1%	2	7.4%	2	9.8%	8
重篤な副作用	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
下痢	3.7%	1	3.6%	1	7.4%	2	4.9%	4
紅斑	0%	0	3.6%	1	0%	0	1.2%	1
血中カリウム増加	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
消化不良	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1
血中鉄減少	3.7%	1	0%	0	0%	0	1.2%	1

2) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-4: OMR-07-001（以下、07）試験：<20 年 月～20 年 月>）

MRCP 撮像を予定している患者を対象に、本剤の消化管信号低減作用に基づく MRCP 撮像時の胆道・膵管描出能について、本剤投与時の無投与時に対する優越性を検証することを目的として、非盲検試験が国内 4 施設で実施された（目標症例数：40 例）。

試験スケジュールは、撮像前 4 時間以上の絶食、撮像前 2 時間の絶水として MRCP³撮像（無投与時）し、その後、本剤 2 包（1,200mg）を 150mL の水で溶解して投与し、投与後 20 分以内に再度 MRCP を撮像（投与時）し、撮影後に終了時検査を実施することとされた。また、治験薬投与後 8～15 日目に事後検査が実施された。

³ 06 試験と同一の撮影条件とされた。

登録された 42 例のうち 1 例が同意撤回し、1 例が除外基準に抵触（心臓血管手術に用いられた弁形成リングに金属が使用されていた）することが判明し、治験薬が投与された 40 例が安全性解析集団とされた。さらに、治験薬投与前の MRCP 画像が得られなかった 1 例を除く 39 例が有効性の最大解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「MRCP における胆道・膵管描出能」は、有効性評価委員会において表 7 の判定基準に従って画像毎に評価された⁴。なお、有効性評価委員会は治験責任医師及び治験分担医師とは独立した 3 名の有効性評価委員より構成され、各委員は盲検下にて各画像の評価を行った。表 7 の判定基準において「判定 3」及び「判定 2」とされた症例は有効症例と定義され、有効率は有効症例数を評価対象症例数で除したものとされた。

＜表 7 MRCP における胆道・膵管描出能の判定基準＞

判定	詳細
3	胆道・膵管と重なっている消化管及び周辺の消化管からの信号が殆ど認められない。
2	胆道・膵管と重なっている消化管又は周辺の消化管からの信号が認められるが、消化管からの信号が胆道・膵管の信号より低い。
1	胆道・膵管と重なっている消化管又は周辺の消化管からの信号が認められるが、周辺の消化管からの信号が胆道・膵管の信号と同等である。
0	胆道・膵管と消化管又は周辺の消化管からの信号が重なっており、胆道・膵管の信号が認められない。（判定不能を含む。）

「MRCP における胆道・膵管描出能」の結果を表 8 に示す。「MRCP における胆道・膵管描出能」の有効率 [95%信頼区間] は、投与時 97.4% (38/39 例) [86.5, 99.9]、無投与時 0% (0/39 例) [0.0, 9.0] であり、投与時の無投与時に対する優越性が示された ($p < 0.0001$ 、McNemar 検定)。

＜表 8 MRCP における胆道・膵管描出能に対する有効性評価委員会判定＞

群 (例数)	判定結果				有効率 (例数)	95%信頼区間
	3	2	1	0		
投与時 (39)	25	13	0	1	97.4% (38)	86.5, 99.9
無投与時 (39)	0	0	5	34	0% (0)	0.0, 9.0

安全性について、有害事象は 40.0% (16/40 例) 25 件、副作用は、20.0% (8/40 例) 8 件に認められた。有害事象及び副作用の内訳を表 9 に示す。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜表 9 有害事象及び副作用の発現状況 (07 試験) ＞

事象名 MedDRA/J ver.11.0	有害事象 (40 例)		副作用 (40 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全事象	40.0%	16	20.0%	8
重篤な事象	0%	0	0%	0
鼻咽頭炎	10.0%	4	0%	0
下痢	7.5%	3	7.5%	3
肝障害	5.0%	2	0%	0
薬物過敏症	2.5%	1	2.5%	1
血中ビリルビン増加	2.5%	1	2.5%	1
血清フェリチン増加	2.5%	1	2.5%	1
血小板数増加	2.5%	1	2.5%	1

⁴ 2 委員以上が一致した判定を採用。「委員ごとの判定結果が 2 委員で一致していたが、他の 1 委員と 2 段階以上の乖離があった場合」、「委員ごとの判定結果において、1 委員以上が (判定 0) のうち、(判定不能) とした場合」及び「委員ごとの判定結果が 3 委員とも不一致の場合」には、3 委員は判定根拠を明らかにし、協議のうえ委員会判定を決定することとされた。

事象名 MedDRA/J ver.11.0	有害事象 (40 例)		副作用 (40 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
筋骨格痛	2.5%	1	2.5%	1
カテーテル留置部位疼痛	2.5%	1	0%	0
胆管炎	2.5%	1	0%	0
麦粒腫	2.5%	1	0%	0
γ-GTP 増加	2.5%	1	0%	0
尿中血陽性	2.5%	1	0%	0
血中 ALP 増加	2.5%	1	0%	0
非感染性膀胱炎	2.5%	1	0%	0
喘息	2.5%	1	0%	0
皮膚囊腫	2.5%	1	0%	0
接触性皮膚炎	2.5%	1	0%	0
そう痒症	2.5%	1	0%	0

<審査の概要>

(1) 06 試験結果と 07 試験が施行された経緯について

申請者は、06 試験結果を踏まえ、07 試験の実施に至った経緯について、以下のように説明している。

臨床現場において、MRCP 撮像時に本剤が既承認用法・用量より高濃度⁵で投与され陰性造影剤として利用されている実態を踏まえ、本剤高濃度投与時の有効性及び安全性を確認する必要があると考え、本剤の陰性造影効果及び用法を検証することを目的とし、06 試験を実施した。06 試験では低濃度群、中濃度群、高濃度群の 3 群を設定し、本剤投与前後に MRCP 撮像を行った。その結果、主要評価項目の主たる解析として規定した、有効性評価委員会による胆道・膵管描出能の判定における有効(「3+」及び「2+」)及び有効以外の例数の分布に関する高濃度群と低濃度群の比較において、高濃度群の低濃度群に対する優越性は検証できなかった。その原因は、低濃度群においても一定の陰性造影効果が発揮されたためと考えられた。ただし、臨床上意義が高いと考えられる「3+」の割合は高濃度群が最も高く、有効性評価委員間の判定の一致率も高濃度群が最も高かったこと等(「(6) 用法・用量について」の項参照)、06 試験における追加の検討結果を総合的に踏まえると、高濃度群の有用性が期待された。以上より、本剤投与時の無投与時に対する優越性を検証する目的で、本剤の用法・用量として 06 試験の高濃度群と同一である「本剤 2 包 (1,200mg) を 150mL の水で溶解」を選択し、無投与時(薬剤を投与せずに MRCP を撮像する群)を対照とした 07 試験を実施することとした。

機構は、06 試験を用量設探索的な試験として位置付け、その結果を踏まえて検証的試験として 07 試験を施行し、本承認申請に至ったことは理解できると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) ～3) より、本剤の有効性は示されたと考える。

1) 評価方法について

06 試験と 07 試験では、有効性の評価方法が異なっていたことを踏まえ、有効性評価に関連した試験デザインの変更点とその理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

06 試験では、高濃度群の比較対照として、陰性造影効果が殆ど期待できないと推測された低濃度群を設定し、各群において本剤投与前後の 2 枚の撮像フィルムを相対的に評価した結果を群間比較したが、低濃度群の胆道・膵管描出能の有効率が 81.5%と高く、有効濃度として設定した高濃度群の低濃度群に

⁵ 本剤 2 包を 100～200mL の水に溶解

に対する優越性は検証されなかった。そこで、06 試験で得られた 164 枚（82 例分）の MRCP 撮像フィルムの再評価（3 名の評価委員が各撮像フィルムを「3.明瞭」、「2.やや明瞭」、「1.明瞭さに欠ける」、「0.不明瞭又は判定不能」の 4 段階で判定）を実施したところ、投与前画像の有効率（「3.明瞭」又は「2.やや明瞭」の割合）は 50.0%（41/82 例）、投与後画像の有効率は 91.5%（75/82 例）であった。したがって、07 試験では無効能群として無投与時を設定し、本剤投与前（無投与時）の撮像フィルムと本剤投与後の撮像フィルムについてそれぞれ絶対的な評価を実施することにより、本剤の胆道・膵管描出能の有効率について検証するデザインとした。MRCP の場合、臨床現場では造影剤投与前後での比較を行っていないことを踏まえると、07 試験における絶対的な評価方法は実際の臨床現場に則した評価方法であると考ええる。

機構は、07 試験における評価方法によって本剤の有効性を検証することは許容できると判断した。

さらに機構は、06 試験で得られた 164 枚（82 例分）の MRCP 撮像フィルムに対して実施された 3 名の評価委員による再評価⁶の総合評価⁷によると投与前画像で判定が「2」以上であった割合が群別で 42.9～63.0%であったのに対し、07 試験での MRCP における胆道・膵管描出能に対する委員会判定では無投与時で判定が「2」以上であった割合が 0%であったことを踏まえ、これら 2 試験間で投与前画像の有効性成績に大きな違いが見られた理由を説明し、評価の信頼性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。06 試験における投与前画像の画像再評価の総合評価と 07 試験における投与前画像の胆道・膵管描出能に対する委員会判定との間において、判定が「2」以上であった（有効と判定された）割合に差異が認められたことの理由は、各委員の関心領域が異なることに対して判定方法の統一化が行われたか否かの違いによって説明ができると考える。06 試験では、各委員の関心領域、つまり、胆道・膵管と、胃、十二指腸球部、下行部、水平部、上行部等のどの部分を比較するかについて委員間でばらつきが生じていたが、07 試験においては、各委員による評価を統一するために、20 年 月 日に開催された第 回有効性評価委員の打ち合わせ会のコンセンサスとして ことが規定された。その結果、06 試験の 82 枚の投与前画像では表 10 のように 3 委員の判定が一致した例数が少なかったが、07 試験の 39 枚の投与前画像を絶対評価した結果では、26 枚の画像において 3 委員の判定が一致した。さらに 07 試験では 2 委員が一致した画像は 11 枚あり、うち 8 枚は有効以外の「判定 1」と「判定 0」の違いであり、残り 3 枚は「判定 2」と「判定 0」の違いであったが、消化管（関心領域）の評価する部位の違いに基づく判定の違いであった。07 試験において 3 委員が不一致となった画像は 2 枚であったが、いずれも消化管の評価する部位の違いに基づく判定の違いであった。

<表 10 投与前画像の絶対評価結果（06 試験・再評価の総合評価）>

群	3 委員一致した例数	2 委員一致した例数	3 委員とも不一致であった例数	合計
低濃度群	6	19	2	27
中濃度群	9	18	1	28
高濃度群	7	20	0	27

⁶ 07 試験立案に供する基礎情報の収集を目的として、06 試験画像の再評価が行われた。

⁷ 投与前後の各画像を判定。2 委員以上が一致した判定を採用。3 委員とも一致しなかった場合、投与前のフィルムでは一番高い判定結果を、投与後のフィルムでは一番低い判定結果を採用。

このように、判定のばらつきは、07 試験では有効性評価委員会の各委員間の判定方法の統一化が図られたことにより少なくなった。統一した基準によって消化管内に存在する水成分由来の信号を抑制する効果を客観的に判定することが可能となったことから、07 試験の評価結果は信頼できるものとする。

機構は、07 試験の評価資料である MRCP 画像を申請者より入手し、XXXXXXXXXXとした評価方法に従った判定結果に問題がないことを個々の画像について確認した。以上より機構は、評価基準を明確にしたことが評価者によるばらつきを防ぐことにつながったとする申請者の説明は受け入れ可能であり、07 試験の結果をもって本剤の有効性を判断することに問題ないとする。

2) 主要評価項目について

07 試験において、「MRCP における胆道・膵管描出能」の有効率は、投与時 97.4% (38/39 例)、無投与時 0% (0/39 例) であり、投与時の無投与時に対する優越性が示された。

また、主要評価項目の副次的解析により求められた、描出能向上率（「胆道・膵管描出能」について、投与後の判定が投与前の判定を上回る例数の割合）は 97.4% (38/39 例) であった。

以上より機構は、本剤の有効性は示されたと考える。

3) 副次的評価項目について

07 試験において、治験責任・分担医師が被験者ごとに本剤投与前後の MRCP 撮像フィルムを比較し、臨床的寄与⁸の有無を評価した結果、臨床的寄与率 [95%信頼区間] は、82.1% (32/39 例) [66.5, 92.5] であった。

以上の結果は、本剤の投与によって、MRCP の胆道・膵管描出率が向上することにより、臨床診断に寄与することが示唆されていると考える。

(3) 安全性について

06 試験及び 07 試験において、死亡例は認められず、重篤な有害事象は 06 試験の中濃度群で認められた胆石症の 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されている。また、06 試験及び 07 試験の成績を併合した結果、下痢が 5.7% (7/122 例) に認められた以外はいずれの有害事象発現率も 5%未満であり、特段問題となるような事象は認められなかった（各試験の成績については表 5、6、9 参照）。用法・用量別の有害事象発現状況は、下痢が低濃度群 3.7% (1/27 例)、中濃度群 3.6% (1/28 例)、高濃度群 7.5% (5/67 例) と、高濃度群で発現率が高い傾向が認められたものの、いずれも軽度であった。

本剤の、既承認の効能・効果である「腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における消化管（胃、十二指腸、空腸）造影」の臨床試験における副作用⁹は、0.75% (2/265 例) のみで、いずれも重篤ではなかった。なお、既承認効能・効果の臨床試験において、副作用としては取り扱っていなかった臨床検査値異常として血清ビリルビン増加 7 例、血中カリウム増加及び血小板数増加各 5 例が認められた。

⁸ 以下の①、②のいずれかに該当する場合、本剤の臨床的寄与「あり」と判定。

① 本剤投与により、CT、超音波検査及び患者背景等で得られた基礎疾患（疑いを含む）情報について確認又はは否定が容易になった。

② 本剤投与により、CT、超音波検査及び患者背景等で得られた基礎疾患（疑いを含む）情報以外の新たな所見が確認された。

⁹ 既承認における申請時（平成 3 年 5 月 21 日）の臨床試験では、有害事象又は副作用を区別して収集していなかった。

本剤の使用成績調査¹⁰における副作用発現状況は、0.23%（7/3,062 例）9 件であり、内訳は下痢 4 件、発疹、嘔気、嘔吐、軟便、食欲減退各 1 件であった。また、使用成績調査を除いた、2009 年 3 月 31 日までの自発報告等を含めた製造販売後調査では、有害事象は 35 例 54 件報告されたが、3 件以上報告された事象は、下痢 4 件、嘔気、舌変色及び腹痛各 3 件であった。重篤な有害事象は薬疹、痙攣発作、意識障害、意識低下、口内炎、血圧低下、咽喉頭症状及び後腹膜出血各 1 件で、いずれも因果関係はありとされた。

以上より機構は、06 試験及び 07 試験において、特段問題となるような有害事象は認められなかったこと、これまでに得られている使用成績調査及び製造販売後調査（自発報告を含む）の結果から新たな対応が必要な問題は認められないことから、本剤は現在の添付文書の注意喚起に準じて使用することで、安全性上新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

（4）本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の MRCP 撮像における位置付けについて、類薬を踏まえて説明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。本剤の有効成分はクエン酸鉄アンモニウムであるが、鉄イオン (Fe^{3+}) の T_2 緩和度（信号抑制効果）は周波数による変化が小さく、磁場依存性は低い。一方、類薬である **塩化マンガン製剤*** の有効成分は塩化マンガン四水和物であるが、マンガンイオン (Mn^{2+}) の T_2 緩和度は周波数による変化が大きく、磁場依存性は高い。このように、磁場依存性及び T_2 緩和度（信号抑制強度）において本剤と **塩化マンガン製剤*** は異なる特徴を有する。鉄イオンとマンガンイオンの T_2 緩和度を比較すると鉄イオンの方が低いが、本剤の水信号強度の抑制作用は適切な強さであると考えている。臨床現場では 1.0~3.0T の MRI 装置が使用されているが、本剤は磁場強度に依存しない明瞭な画像が得られる。

安全性については、06 試験及び 07 試験における副作用発現が 122 例中 16 例（13.1%）であり、主なものは「下痢」の 7/122 例（5.7%）であった。既知の副作用である下痢の発現頻度が高いもののいずれも軽度であり、本剤を使用する上で特に問題ないと考える。さらに、本剤に関しては、1993 年の製造承認時及びその後の使用成績調査における調査症例 3,327 例のデータがある。一方、**塩化マンガン製剤*** については、「承認時において、213 例中の副作用の発現例数は 38 例（発現率 17.8%）44 件であった。主な副作用は軟便 16 件（7.5%）、下痢 5 件（2.3%）、腹痛 3 件（1.4%）、腹鳴 3 件（1.4%）、血清鉄低下 6 件（4.8%）、血清フェリチン減少 2 件（2.6%）であった。（血清鉄検査実施例数 125 例）（血清フェリチン検査実施例数 78 例）」と添付文書に記載されている。以上の結果から、副作用の発現率は両剤でほぼ同じであり、安全性についても同等と考えた。

現在までに得られている臨床試験での安全性は本剤及び **塩化マンガン製剤*** は同様であるが、磁場依存性及び T_2 緩和度（信号抑制強度）において **塩化マンガン製剤*** とは異なる特徴を有するという点で、本剤の臨床的位置付けは高いと考える。

機構は、以下のように考える。本剤と **塩化マンガン製剤*** の有効性及び安全性については、直接比較した試験成績はなく本剤の臨床的位置付けが高いとする申請者の説明根拠は不十分である。安全性の観

¹⁰ 調査時期；第 1 回：平成 5 年 12 月 1 日~平成 6 年 9 月 30 日、第 2 回：平成 6 年 12 月 1 日~平成 7 年 9 月 30 日、第 3 回：平成 7 年 12 月 1 日~平成 8 年 9 月 30 日。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

点からは、本剤は既存薬である **塩化マンガン製剤^{*}** と臨床的に問題となるような差はないと推測され、同様の位置付けとなると推測されるが、類薬とは有効成分に加え剤形等で異なる点があり、個々の臨床現場の状況によっていずれの薬剤を選択することも可能と考える。

(5) 効能・効果について

機構は、06 試験及び 07 試験において、MRCP 撮像が必要な患者を対象とし、本剤の消化管陰性造影効果が示されたことから、本剤の効能・効果を以下のようにすることが適当と考える。

＜効能・効果＞ （下線部今回追加）

腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

・消化管（胃、十二指腸、空腸）造影

・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

なお、申請者（案）では、既承認の効能・効果を「消化管（胃、十二指腸、空腸）陽性造影」とされていたが、通常、造影とは陽性（強調）目的でなされるものであることから、機構は、あえて「陽性」を加える必要は無いと考える。

(6) 用法・用量について

07 試験における本剤の用量設定について、申請者は以下のように説明している。

1995 年以降臨床現場では MRCP において本剤が陰性造影剤として利用され始め、本剤の陰性造影剤としての有効性及び安全性を確認する目的で 06 試験が立案された。試験立案時点に臨床報告を調査したところ、臨床現場で陰性造影剤として多く使用されている用法・用量は、「本剤 2 包（1,200mg）を 100～200mL の水に溶解し、投与する方法」であった。そのため、陰性造影剤としての申請予定用法・用量を「本剤 2 包（1,200mg）を 150mL の水に溶解」と設定した。また、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（20 年 月 日）で現行の承認用法・用量と比較を勧められたことから、現行の承認用量（本剤 1 包又は 2 包を 300mL の水に溶解して投与する）群（低濃度群、中濃度群）を追加し、胆道・膵管描出能について低濃度群に対する高濃度群の優越性を検証することを目的に 06 試験を実施した。

06 試験では、陰性造影効果がほとんど期待できないと推測していた低濃度において一定の陰性造影効果が認められ（有効率 81.5%）、主要評価項目の委員会判定における「胆道・膵管描出能」の有効率では、高濃度群の低濃度群に対する優越性は検証できなかった。しかし、06 試験成績に対する追加解析において、胆道・膵管描出能で特に臨床的価値が高いと考えられる判定「3+」の割合（例数）を求めたところ、低濃度群 3.7%（1/27 例）、中濃度群 57.1%（16/28 例）及び高濃度群 74.1%（20/27 例）であり、高濃度群が最も高かった。さらに、06 試験成績に対する追加解析において、3 人の有効性評価委員の判定結果（3+、2+、+、±）の一致率を 2 委員ずつ 3 通りの組み合わせで検討したところ、低濃度群 40.7～70.4%、中濃度群 50.0～71.4%、高濃度群 74.1～85.2%と、濃度が高い群ほど判定結果の一致率が高いことが示された。なお、安全性解析の結果、副作用は低濃度群及び中濃度群に比べて高濃度群で頻度が高くなることはなかった。

以上より、07 試験の本剤の用量を 06 試験の高濃度群と同様とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

臨床現場では、画像診断においては、診断精度を高めるために少しでも質の高い画像が望まれることから、安全性に問題が無い場合は、より明瞭な画像が描出できる可能性が高い用量を選択するという考え方は理解可能である。06 試験では高濃度群の低濃度群に対する優越性は検証されなかったものの、様々な検討結果から、07 試験の本剤の用量として「2 包 (1,200mg) を 150mL の水で溶解して経口投与」を選択したことは許容可能と考える。その結果、07 試験の主要評価項目とされた「MRCP における胆道・膵管描出能」の有効率において本剤投与時の無投与時に対する優越性が示され、安全性上も特段の問題は認められなかったことから、本剤の用法・用量を以下のようにすることが妥当と考える。

＜用法・用量＞ （下線部今回追加）

・消化管（胃，十二指腸，空腸）造影

通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 600mg（1 包）を 300mL の水に溶かし経口投与する。なお，必要に応じて 1,200mg（2 包）まで増量する。

・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 1,200mg（2 包）を 150mL の水に溶かし経口投与する。

（7）製造販売後の対応について

機構は、製造販売後の対応について見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

今回実施した臨床試験においては、既承認の試験・調査に比べ、副作用として「下痢」の副作用発現率は高かったものの重篤な例は認められておらず、また、その他の副作用は各 1 例であり副作用発現状況が大きく変化したと考えられない（「（3）安全性について」の項参照）一方、既承認の効能・効果、用法・用量で発現している副作用について、既承認時の臨床試験では 265 例中 2 例（0.75%）で下痢が認められたのみであった。また、使用成績調査では本剤が投与された 3,062 例が評価対象となったが、特段の問題は認められていない。今回の臨床試験においてみられ、既承認の臨床試験・調査、製造販売後自発報告で見られていない副作用は、消化不良、薬物過敏症、筋骨格痛、紅斑、血清鉄減少、血清フェリチン増加であったが、いずれの副作用も非重篤であり、発現例数は各 1 例であった。

製造販売後に自発報告で認められた重篤な副作用（6 例 8 件）について個々に検討した結果、6 例中 3 例は本剤との因果関係は「多分なし」と考えられ、他の 3 例についても現時点で使用上の注意を改訂すべき情報ではなかった。

今回承認申請の効能に対する使用は、既承認の用量の範囲内であり、薬剤に曝露される部位も同じである。以上より、今回の承認申請の用法・用量での安全性プロファイルは確認されていると考えられることから、現時点では新たに製造販売後調査を実施する必要性はないと考える。

機構は、申請者の説明は了承可能であり、本申請において製造販売後調査を実施する意義は低いと考えるが、製造販売後調査の要否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。

Ⅲ．総合評価

提出された資料から、本剤の MRCP 時の消化管陰性造影効果は示され、安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 5 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	フェリセルツ散 20%
〔一 般 名〕	クエン酸鉄アンモニウム
〔申 請 者 名〕	大塚製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 有効性について

機構は、MR 胆道膵管撮像（Magnetic Resonance cholangiopancreatography、以下、MRCP）を予定している患者を対象とした OMR-07-001（以下、07）試験において主要評価項目である「MRCP における胆道・膵管描出能」の有効率は、投与時 97.4%（38/39 例）、無投与時 0%（0/39 例）であり、投与時の無投与時に対する優越性が示されたこと、主要評価項目の副次的解析により求められた、描出能向上率（「MRCP における胆道・膵管描出能」について、投与後の判定が投与前の判定を上回る例数の割合）は 97.4%（38/39 例）であったことから、本剤の MRCP における陰性造影剤としての有効性は示されているものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 安全性について

機構は、OMR-06-001（以下、06）試験及び 07 試験において、特段問題となるような有害事象は認められなかったこと、及び、これまでに得られている使用成績調査及び製造販売後調査（自発報告を含む）の結果から新たな対応が必要な問題は認められないことから、本剤は現在の添付文書の注意喚起に準じて使用することで、安全性上新たな問題が生じる可能性は低いと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

3. 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関し、類薬である **塩化マンガン製剤^{*}** と直接比較した試験成績はなく、類薬との有効性及び安全性の関係は不明であるものの、本剤の臨床試験成績から有効性及び安全性に問題はないことが示されていること等を勘案すると、MRCP 撮像における陰性造影剤の選択肢の一つとして本剤を臨床現場に供することは可能と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、本来であれば、本剤の承認に際し、類薬である **塩化マンガン製剤^{*}** との比較試験を実施することにより両薬剤の臨床的位置付けを明らかにすべきであったと

の意見、本申請にあたって本剤と類薬である **塩化マンガン製剤*** との比較試験は実施されなかったものの、06 試験及び 07 試験において本剤の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、MRCP 撮像における陰性造影剤の選択肢を増やすといった観点から本剤を臨床現場に供することには一定の意義があると考えられるとの意見等が出された。

機構は、以下のように考える。一般的に、新たな薬剤の開発において、臨床現場で同様の位置付けで標準的に使用されている既存薬がある場合には、開発薬と既存薬の有効性及び安全性を比較するための臨床試験を実施することによって両薬剤の臨床的位置付けを明らかにする必要があると考える。ただし、本剤については、臨床現場における陰性造影剤としての相当数の使用実績を基に開発がなされた経緯があること等を踏まえると、上述したように、本申請における臨床データパッケージを以って、本剤による MRCP 撮像の臨床的意義は確認されたと考えられることから、画像診断薬としての本剤の承認は可能と判断する。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

4. 効能・効果について

機構は、06 試験及び 07 試験において、MRCP 撮像が必要な患者を対象とし、本剤の消化管陰性造影効果が示されたことから、本剤の効能・効果を以下のようにすることが妥当と判断した。なお、申請者（案）では、既承認の効能・効果を「消化管（胃、十二指腸、空腸）陽性造影」とされていたが、通常、消化管造影は陽性（強調）目的でなされるものであることから、機構は、あえて「陽性」を加える必要はないと判断した。

＜効能・効果＞ （下線部今回追加）

腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

・消化管（胃，十二指腸，空腸）造影

・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

5. 用法・用量について

機構は、06 試験では高濃度群の低濃度群に対する優越性は検証されなかったものの、画像診断においては、診断精度を高めるために少しでも質の高い画像が望まれることから、安全性に問題がない場合は、より明瞭な画像が描出できる可能性が高い用量を選択するという申請者の説明は理解可能であり、様々な検討結果から、06 試験の高濃度群である「2 包（1,200mg）を 150mL の水で溶解して経口投与」を 07 試験の本剤の用量として選択したことは妥当と考える。また、当該用法・用量の有効性及び安全性を検討した 07 試験では、主要評価項目とされた「MRCP における胆道・膵管描出能」の有効率において本剤投与時の無投与時に対する優越性が示され、安全性上も特段の問題は認められなかったことから、本剤の用法・用量を以下のようにすることが妥当と判断した。

＜用法・用量＞ （下線部今回追加）

・消化管（胃，十二指腸，空腸）造影

通常、成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 600mg (1 包) を 300mL の水に溶かし経口投与する。
なお、必要に応じて 1,200mg (2 包) まで増量する。

・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

通常、成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 1,200mg (2 包) を 150mL の水に溶かし経口投与する。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

6. 製造販売後調査等について

機構は、06 試験及び 07 試験においては、既承認効能の試験・調査成績と比較し、「下痢」の副作用発現率は高かったものの重篤な例は認められず、副作用発現プロファイルは同様と考えられること、今回承認申請の効能に対する使用は、既承認用量の範囲内であり、薬剤に曝露される部位も同じであることから、本申請において製造販売後調査を実施する必要はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

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、特に問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

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 (5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-4) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

Ⅳ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
5	5	効力を裏付ける試験から得られた成績は、陰性造影効果を蒸留水の信号強度に対する相対強度の評価結果から、	効力を裏付ける試験での陰性造影効果を蒸留水の信号強度に対する相対強度で評価した結果から、
5	39	食品添加物公定書解説書 第 8 版: 465-7, 2005	食品添加物公定書解説書 第 8 版: 465-7, 2007
10	19	06 試験を用量設探索的な	06 試験を用量探索的な
13	4	嘔気	嘔吐
15	24	自発報告で見られていない副作用は	自発報告でみられていない副作用は、
15	24	血清鉄減少	血中鉄減少

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 腹部磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影

- ・消化管（胃，十二指腸，空腸）造影
- ・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

(下線部今回追加)

[用法・用量] ・消化管（胃，十二指腸，空腸）造影

通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 600mg（1 包）を 300mL の水に溶かし経口投与する。なお，必要に応じて 1,200mg（2 包）まで増量する。

・胆道膵管撮影時の消化管陰性造影

通常，成人にはクエン酸鉄アンモニウムとして 1,200mg（2 包）を 150mL の水に溶かし経口投与する。

(下線部今回追加)