

審議結果報告書

平成 24 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ソナゾイド注射用16 μ L

〔一 般 名〕 ペルフルブタン

〔申 請 者〕 第一三共株式会社

〔申請年月日〕 平成23年12月19日

〔審 議 結 果〕

平成 24 年 7 月 20 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 24 年 7 月 3 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]	ソナゾイド注射用 16 μ L
[一 般 名]	ペルフルブタン
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、ペルフルブタンマイクロバブルを 16 μ L 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 24 年 7 月 3 日

[販 売 名] ソナゾイド注射用 16 μ L
[一 般 名] ペルフルブタン
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 19 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ソナゾイド注射用 16 μ L の超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影での有効性は示され、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。なお、本剤を臨床現場に提供するにあたり、本剤を用いた造影超音波検査の適正使用を徹底するための情報提供等をするとともに、製造販売後調査では、腫瘍の組織学的分類別の有効性等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、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] 超音波検査における下記造影
 肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変

(下線部追加又は変更)

[用法・用量] ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2 mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015 mL/kg を静脈内投与する。

審査報告 (1)

平成 24 年 5 月 23 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ソナゾイド注射用 16 μ L
〔一 般 名〕	ペルフルブタン
〔申 請 者 名〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 12 月 19 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中、ペルフルブタンマイクロバブルを 16 μ L 含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	超音波検査における <u>下記造影</u> <u>肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変</u> <div style="text-align: right;">(下線部追加又は変更)</div>
〔用法・用量〕	ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L (1 バイアル) を添付の注射用水 2 mL で懸濁し、通常、成人 1 回、懸濁液として 0.015 mL/kg を静脈内投与する。

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

ソナゾイド注射用 16 μ L（以下、「本剤」）は、1990 年にノルウェーの Nycomed 社（現 GE Healthcare AS 社）により創製された超音波診断用造影剤であり、安定化剤である水素添加卵黄ホスファチジルセリンナトリウムで構成されたシェル内に化学的に安定なガスであるペルフルブタン（以下、「PFB」）を内包させた平均粒子径 2～3 μ m の PFB マイクロバブル（微小気泡）を含有する。凍結乾燥製剤である本剤に注射用水を加えてマイクロバブルの再懸濁液として静脈内投与し、超音波を照射すると、血管内のマイクロバブルが超音波を反射散乱し、血流シグナルが増強する。本邦において、第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）により本剤を転移性肝癌、良性腫瘍も含めた肝腫瘍性病変の超音波診断に用いる開発が行われ、2006 年 10 月に「超音波検査における肝腫瘍性病変の造影」を効能・効果として承認された。

本申請の効能・効果である超音波検査時の乳房腫瘍性病変の超音波診断に本剤を用いる開発は、第一三共株式会社により行われ、2009 年より単純超音波検査にて未治療の腫瘍像が認められる乳腺腫瘍を有する患者を対象とした臨床試験が開始された。今般、国内臨床試験成績等を基に製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、海外では、乳房腫瘍性病変の造影に関する効能・効果について承認されておらず、開発もされていない。一方、2012 年 4 月現在、韓国において肝腫瘍性病変の造影に関する効能・効果について承認されており、 及び で肝腫瘍性病変の造影に関する 試験を計画中である。

2. 品質に関する資料

本申請にあたり、新たな試験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) ウサギ乳腺内移植腫瘍モデルにおける造影効果 (添付資料4.2.1.1-1)

ウサギ扁平上皮癌VX-2の細胞を、Kbl:NZW系ウサギ (入荷時10週齢、各n=8) の右乳頭基部に移植し、移植7日後に単純超音波画像を撮像した後、本剤0.024、0.12又は0.60 $\mu\text{L MB/kg}$ (体重1 kgあたりに投与される本剤の有効成分ペルフルブタンマイクロバブルとしての体積、以下同様) を静脈内投与し、造影超音波画像を撮像した。単純超音波画像及び造影超音波画像における腫瘍描出能スコア並びに造影超音波画像における造影効果グレードを各々3段階で、3名のブラインドリーダーにより独立して評価した。腫瘍描出スコア改善度及び造影効果グレードの結果はそれぞれ表1及び表2のとおりであり、腫瘍描出能スコアは、単純超音波画像と比べて、造影超音波画像のすべての投与量群で統計学的に有意に高かった (Wilcoxon符号付き順位検定、 $p=0.0078$)。造影効果グレードにおける有効率 (グレードAの割合) は、すべてのブラインドリーダーで0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ 群が最も高かった (75.0~87.5%)。

表1 腫瘍描出スコア改善度 (頻度表)

投与量群 ($\mu\text{L MB/kg}$)	腫瘍描出能スコアの改善度*			合計 (匹)
	0	1	2	
0.024	0 (0%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	8
0.12	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8
0.60	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8

*3名のブラインドリーダーにおける単純超音波と造影超音波の腫瘍描出スコアの差の中央値 (匹数 (%)) を示す。
腫瘍描出能スコアについては、単純超音波及び造影超音波画像を以下の基準に則って判定した。

スコア2: 腫瘍の存在が確認でき、かつ腫瘍全体が明瞭に描出された。

スコア1: 腫瘍の存在は認識できるが、腫瘍の境界は不明瞭であった。

スコア0: 腫瘍の存在が認識できなかった。

表2 造影効果グレード (頻度表)

ブラインド リーダー	投与量群 ($\mu\text{L MB/kg}$)	造影効果グレード*			合計 (匹)	有効率 (%) ** (95%信頼区間)
		A	B	C		
S	0.024	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8	0.0 (0.0, 36.9)
	0.12	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	8	87.5 (47.3, 99.7)
	0.60	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0 (0%)	8	37.5 (8.5, 75.5)
T	0.024	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8	0.0 (0.0, 36.9)
	0.12	7 (87.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	8	87.5 (47.3, 99.7)
	0.60	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0 (0%)	8	37.5 (8.5, 75.5)
I	0.024	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8	0.0 (0.0, 36.9)
	0.12	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0 (0%)	8	75 (34.9, 96.8)
	0.60	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0 (0%)	8	12.5 (0.3, 52.7)

*造影効果グレードについては、造影超音波画像を以下の基準に則って判定した (匹数 (%))。

グレードA: 腫瘍血管あるいは灌流が造影され、正常組織と区別できる十分なコントラストが得られた。

グレードB: 腫瘍血管あるいは灌流、及び正常組織とも造影効果が強すぎて、両者を容易に区別できるコントラストが得られなかった。

グレードC: 腫瘍血管あるいは灌流の造影が不十分で、正常組織と容易に区別できるコントラストが得られなかった。

**造影効果グレードAの割合 (各投与量、各ブラインドリーダーで算出)

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験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、新たな試験は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験（添付資料 4.2.1.1-1）においてウサギ扁平上皮癌乳腺内移植モデルを選択した理由を説明し、当該試験結果から乳癌一般での効力を適切に推定できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。乳腺腫瘍における本剤の効力は、正常乳腺組織とは異なる異常な血流を検出することであり、正常乳腺組織の血流が造影されることが前提条件となるため、正常乳腺組織の中に存在する腫瘍モデルを使う必要があるが、マウス又はラットの乳腺組織では小さすぎるため腫瘍モデルとしては不適切である。マウス又はラットより大きい実験動物に使用でき、移植可能な腫瘍細胞がライン化され、再現性が得られる腫瘍モデルはウサギ扁平上皮癌 VX-2 のみであるため、本腫瘍モデルを選択した。正常乳腺組織と腫瘍の血流の違いを識別することで腫瘍部位を同定した本試験は、乳癌を含む体表癌における本剤の効力を推定するのに適切なモデルであると考えた。

機構は、以下のように考える。ヒトでは乳癌に占める扁平上皮癌の割合は低いことが報告（「全国乳がん患者登録調査報告―暫定版―第 40 号 2009 年次症例」（日本乳癌学会、2009 年））されているものの、本剤に期待される効果は正常乳腺組織と腫瘍の血流の違いの識別であることを踏まえると、効力を裏付ける試験で用いる腫瘍モデルとしてウサギ扁平上皮癌乳腺内移植モデルを用いた申請者の判断は理解できるものであり、当該試験において、超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影に寄与する本剤の薬理作用は示されていると判断する。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験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、新たな試験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、新たな試験は提出されていない。

(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>

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 2 試験の成績が提出された。

1) 第Ⅱ相試験（添付資料 5.3.5.1-1、試験番号 DD723-B-J202、2009 年 4 月～2009 年 12 月）

単純超音波検査にて乳腺に未治療の腫瘍像（関心病変）が認められ、病理検査（細胞診又は組織診）を実施予定の患者を対象に、本剤 0.024、0.12 又は 0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ （体重 1 kg あたりに投与される本剤の有効成分ペルフルブタンマイクロバブルとしての体積、以下同様）を静脈内単回投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、国内 5 施設において無作為化単盲検並行群間比較試験（目標症例数 75 例（うち、有効性評価対象被験者数計 60 例、各群 20 例））が実施された。超音波検査は本剤投与前後に実施され、単純超音波イメージング及び造影超音波イメージングの画像が録画撮影された。同意取得後から本剤投与 3 日前又は本剤投与 3 日後から 30 日後までに造影 MRI 検査が実施され、造影 MRI 検査後でかつ本剤投与 3 日後以降に病理検査（細胞診又は組織診）が実施された。病理検査の結果は standard of truth とされた。

登録された 86 例が無作為割付され、被験者から中止の申し出があった 3 例を除く 83 例（0.024 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 28 例、0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 28 例、0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 27 例）に本剤が投与された。本剤が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、トレーニング会及び評価者間信頼性確認のための評価会対象被験者 15 例（各群 5 例）及び超音波イメージング画像録画なしの 1 例（0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ 群）を除く 67 例（0.024 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 23 例、0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 23 例、0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 21 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPS が主要な解析対象集団とされた。さらに、病理診断が「鑑別困難」の 1 例（0.024 $\mu\text{L MB/kg}$ 群）を除く 66 例（0.024 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 22 例、0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 23 例、0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ 群 21 例）が副次評価項目とされた鑑別診断等の解析対象集団とされた。

有効性の評価では、超音波画像を評価するブラインドリーダー及び MRI 画像を評価するブラインドリーダーが各 3 名ずつ設置され、それぞれ 3 名が独立して判定した。評価開始前にトレーニング会及び評価者間信頼性確認のための評価会を行うことで判定の統一が図られた。評価に際しては画像の被験者情報は盲検化され、画像の評価順序はブラインドリーダー毎に無作為化された。3 名のブラインドリーダーの判定多数の結果に基づき、総合造影効果及び総合鑑別診断能が集計された。

主要評価項目とされた、造影超音波検査における総合造影効果の有効率は、表 3 のとおりであった。

表 3 総合造影効果（PPS）

投与群	造影効果*					合計	有効率** [95%信頼区間]	検定***
	a	b	c	d	不一致			
0.024 $\mu\text{L MB/kg}$ 群	6 (26.1)	17 (73.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23	26.1% [8.1、44.0]	$p<0.001$
0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ 群	22 (95.7)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23	95.7% [87.3、100.0]	
0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ 群	17 (81.0)	1 (4.8)	3 (14.3)	0 (0)	0 (0)	21	81.0% [64.2、97.7]	

* 造影効果は下記基準に従って判定し、値は被験者数 (%) を示す。

a: 診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変並びにその周辺の血管の造影が十分得られた。

b: 診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトを示すことはなかったが、関心病変並びにその周辺の血管の造影を得るには不十分であった。

c: 造影剤によるアーチファクトあるいは組織全体の造影が強すぎ、関心病変並びにその周辺の血管の造影による診断が困難になった。

d: 造影効果は得られなかった。（撮影条件の設定ミス、超音波装置の故障など）

不一致: ブラインドリーダー 3 名の判定結果がすべて異なった。

**3 名のブラインドリーダーの判定多数の結果で、造影効果の有効率 = $a / (a+b+c+不一致)$ （判定 (d) は分母から除く）

***Cochran-Armitage 検定、対比係数 (-2, 1, 1)

副次評価項目とされた、病理検査の診断結果を standard of truth とした場合の、各検査法における総合鑑別診断能（正診率、感度及び特異度）は表 4 のとおりであった。

表 4 総合鑑別診断能（PPS）

	診断能	造影超音波検査	単純超音波検査	造影 MRI 検査
全被験者	正診率	90.9% [84.0, 97.8] (60/66 例)	78.8% [68.9, 88.7] (52/66 例)	75.8% [65.4, 86.1] (50/66 例)
	感度	96.2% [88.8, 100.0] (25/26 例)	84.6% [70.7, 98.5] (22/26 例)	96.2% [88.8, 100.0] (25/26 例)
	特異度	87.5% [77.3, 97.7] (35/40 例)	75.0% [61.6, 88.4] (30/40 例)	62.5% [47.5, 77.5] (25/40 例)
0.024 μ L MB/kg 群	正診率	90.9% [78.9, 100.0] (20/22 例)	77.3% [59.8, 94.8] (17/22 例)	81.8% [65.7, 97.9] (18/22 例)
	感度	90.0% [71.4, 100.0] (9/10 例)	80.0% [55.2, 100.0] (8/10 例)	90.0% [71.4, 100.0] (9/10 例)
	特異度	91.7% [76.0, 100.0] (11/12 例)	75.0% [50.5, 99.5] (9/12 例)	75.0% [50.5, 99.5] (9/12 例)
0.12 μ L MB/kg 群	正診率	82.6% [67.1, 98.1] (19/23 例)	73.9% [56.0, 91.9] (17/23 例)	78.3% [61.4, 95.1] (18/23 例)
	感度	100.0% [100.0, 100.0] (7/7 例)	100.0% [100.0, 100.0] (7/7 例)	100.0% [100.0, 100.0] (7/7 例)
	特異度	75.0% [53.8, 96.2] (12/16 例)	62.5% [38.8, 86.2] (10/16 例)	68.8% [46.0, 91.5] (11/16 例)
0.36 μ L MB/kg 群	正診率	100.0% [100.0, 100.0] (21/21 例)	85.7% [70.7, 100.0] (18/21 例)	66.7% [46.5, 86.8] (14/21 例)
	感度	100.0% [100.0, 100.0] (9/9 例)	77.8% [50.6, 100.0] (7/9 例)	100.0% [100.0, 100.0] (9/9 例)
	特異度	100.0% [100.0, 100.0] (12/12 例)	91.7% [76.0, 100.0] (11/12 例)	41.7% [13.8, 69.6] (5/12 例)

統計量 (%) [95%信頼区間]、(被験者数で表示した割合)

安全性について、死亡例、重篤な有害事象や有害事象により治験中止に至った例はなかった。有害事象の発現頻度は全体で6.0% (5/83例)、0.024 μ L MB/kg群で7.1% (2/28例)、0.12 μ L MB/kg群で3.6% (1/28例)、0.36 μ L MB/kg群で7.4% (2/27例) であった。発現した有害事象は、0.024 μ L MB/kg群で頭痛、下痢、発疹各1例（頭痛・発疹は同一被験者）、0.12 μ L MB/kg群で注射部位疼痛、倦怠感各1例（同一被験者）、0.36 μ L MB/kg群で上腹部痛、注射部位疼痛各1例であった。有害事象の重症度はすべて軽度であり、上腹部痛以外はいずれも無処置で回復した。

2) 第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.1-2、試験番号 DD723-B-J302、20 年 月～20 年 月）

単純超音波検査にて乳腺に未治療の腫瘍像（関心病変）が認められ、病理検査（細胞診又は組織診）を実施予定の患者を対象に、本剤 0.12 μ L MB/kg を静脈内単回投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、国内 5 施設において非盲検試験（目標症例数 120 例）が実施された。超音波検査は本剤投与前後に実施され、単純超音波イメージング及び造影超音波イメージングの画像が録画撮影された。同意取得後から本剤投与 3 日前又は本剤投与 3 日後から 30 日後までに造影 MRI 検査が実施され、造影 MRI 検査後かつ本剤投与 3 日後以降に病理検査（細胞診又は組織診）が実施された。病理検査の結果が standard of truth とされた。

登録された 127 例のうち、被験者から中止の申し出があった 2 例、選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した 1 例、その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した 1 例を除く 123 例に本剤が投与された。本剤が投与された全例が安全性解析対象集団とされ、このうち「病理結果が正常あるいは良性/悪性以外」の 5 例及び「病理検査未実施」の 1 例を除外した 117 例が FAS 及び PPS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の評価では、超音波画像を評価するブラインドリーダー及びMRI画像を評価するブラインドリーダーが各3名ずつ設置され、それぞれ3名が独立して判定した。評価開始前に第Ⅱ相試験の画像を用いてトレーニング会及び評価者間信頼性の確保のための評価会を行うことで判定の統一が図られた。評価に際しては画像の被験者情報は盲検化され、画像の評価順序はブラインドリーダー毎に無作為化された。また、同一被験者に対して3名のブラインドリーダーによる評価が実施されるため、データに被験者内で相関が生じることから、これらを考慮した一般化推定方程式 (generalized estimating equation、以下、「GEE」) を用いた解析が行われた。

FASの117例における病理診断は、悪性が35例、良性が82例であった。FASの117例の被験者に対して、3名のブラインドリーダーが有効性を判定した、のべ351の判定結果を解析に用いた。

主要評価項目とされた、病理検査の診断結果を standard of truth とした場合の、単純超音波検査及び造影超音波検査における正診率は、造影超音波検査が 87.2% (306/351)、単純超音波検査が 65.5% (230/351) であり (表 5)、両検査法間の正診率に有意差が認められた ($p<0.001$ 、GEE を用いて被験者をクラスターとみなした解析)。なお、両検査法間の正診率のオッズ比は 3.577 (95%信頼区間: [2.339, 5.471]) であった。

副次評価項目とされた、病理検査の診断結果を standard of truth とした場合の、造影超音波検査、単純超音波検査及び造影 MRI 検査の鑑別診断能 (正診率、感度及び特異度) は表 5 のとおりであった。

表 5 鑑別診断能 (FAS)

	造影超音波検査	単純超音波検査	造影 MRI 検査
正診率	87.2% [81.6, 91.3] (306/351)	65.5% [58.5, 71.9] (230/351)	69.5% [63.5, 75.0] (244/351)
感度	91.4% [79.2, 96.8] (96/105)	83.8% [72.3, 91.1] (88/105)	84.8% [75.5, 90.9] (89/105)
特異度	85.4% [78.5, 90.3] (210/246)	57.7% [49.4, 65.6] (142/246)	63.0% [55.6, 69.8] (155/246)

統計量 (%) [95%信頼区間]、(被験者 1 名に対し 3 名のブラインドリーダーによるのべ判定数で表示した割合)

また、造影超音波検査における造影効果の有効率 (「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変並びにその周辺の血管の造影が十分得られた」と判定された割合) は、92.6% (325/351、95%信頼区間: [88.9, 95.1]) であった。

安全性について、死亡例、重篤な有害事象や有害事象により治験中止に至った例はなかった。有害事象は 11.4% (14/123 例) に発現し、重症度はすべて軽度であった。発現した有害事象は下痢 4 例、鼻咽頭炎、嘔吐各 2 例、頭痛、末梢冷感、腹痛、下腹部痛、歯肉出血、血便排泄、関節痛、胸部不快感、尿中蛋白陽性各 1 例であった。鼻咽頭炎の 2 例中 1 例は処置を行ったが他はいずれも無処置で回復した。

<機構における審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本剤を用いた造影超音波検査は、乳腺腫瘍の精密検査で鑑別診断に用いられることが想定される。造影超音波検査は、本申請に際し実施された第Ⅱ相試験（試験番号DD723-B-J202）及び第Ⅲ相試験（試験番号DD723-B-J302）において単純超音波検査より良好な鑑別診断能を示したことから、乳腺腫瘍の鑑別診断に新しい選択肢を提供する画像診断法となることが期待できる。また、造影超音波検査は、第Ⅲ相試験において造影MRI検査と同等以上の鑑別診断能を有していることが示されており、良悪性の鑑別に苦慮する場合の追加の画像診断法として新しい選択肢を提供できる。造影超音波検査は85%以上の特異度及び90%以上の感度を示すため、特に除外診断に優れた画像診断法であり、侵襲を伴う細胞診・組織診を行わず経過観察となる患者が増加するといった診断上の利益が期待できる。また、再来院が必要な細胞診・組織診や、施設あたりの設置台数が少ないため検査枠に限られる造影MRI検査と比較して、造影超音波検査は外来等で即時に検査を実施できる利点を有する。精密検査を受診する患者にとって、造影超音波検査によって迅速な鑑別診断が可能であることは、心理的負担を軽減したり以後の再来院を削減できる可能性がある。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験において、超音波検査による乳房腫瘍性病変の良悪性の鑑別診断の正診率について本剤を用いた造影超音波検査の単純超音波検査に対する優越性が検証されたことから、本剤を用いた造影超音波検査は良悪性鑑別のための有用な情報を提供する新たな検査法であると考えられ、本剤を用いた造影超音波検査の結果により、患者によっては細胞診・組織診を施行しない方針となる可能性はあるとはいえ、第Ⅲ相試験で示された診断能自体を踏まえると、本剤を用いた造影超音波検査は細胞診・組織診に置き換わる位置付けとまではなり得ず、あくまでも問診・視触診、他の画像診断等と併せて細胞診・組織診の施行の判断を補助するために行われる検査と位置付けられるものと考えられる。

（2）有効性について

1) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。造影剤を用いた診断は最適な造影効果のもとで行われるべきであることから、臨床推奨用量の探索を目的とした第Ⅱ相試験では、造影効果を指標として本剤 0.024、0.12 及び 0.36 $\mu\text{L MB/kg}$ 投与時の用量反応関係を検討した。その結果、主要評価項目とされた総合造影効果の有効率は、それぞれ 26.1、95.7 及び 81.0%と 0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ 投与群が最大の有効率を示し、当該用量で造影効果が飽和するプロファイルが認められた。第Ⅱ相試験の結果から、臨床推奨用量は 0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ であると判断し、第Ⅲ相試験では当該用量を検討用量として設定することとした。本剤の画像診断薬としての有効性を検証することを目的とした第Ⅲ相試験では、本剤を用いた造影超音波検査の鑑別診断能と既存の単純超音波検査の鑑別診断能を比較する必要があると考え、病理検査の診断結果を standard of truth とした場合の、単純超音波検査及び造影超音波検査における良悪性の鑑別診断の正診率を主要評価項目として設定し、両検査法の正診率を比較することにより、本剤の有効性を検証した。その結果、本剤 0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ を静脈内単回投与した際の造影超音波検査の正診率は 87.2%となり、単純超音波検査の正診率（65.5%）に比し有意に高かった。以上より、本剤 0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ を静脈内単回投与した際の造影超音波検査の有効性は検証されたものとする。

機構は、以下のように考える。申請者が、造影剤を用いた診断は最適な造影効果のもとで行われるべきであると考え、用量設定を目的とした第Ⅱ相試験の主要評価項目を造影効果の有効率（「診断の妨げとなる造影剤によるアーチファクトをほとんど示さず、関心病変並びにその周辺の血管の造影が十分得られた」と判定された割合）と設定したことは受け入れ可能であり、第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、本剤

0.12 μ L MB/kg を第Ⅲ相試験の検討用量として選択したことも妥当と考える。また、本剤の画像診断薬としての有効性を検討するために第Ⅲ相試験の主要評価項目を良悪性の鑑別診断の正診率としたことは受け入れ可能であり、当該試験では本剤 0.12 μ L MB/kg 投与時の造影超音波検査の正診率は単純超音波検査の正診率に比し有意に高かったことから、超音波検査時に良悪性鑑別のための有用な情報を提供するという観点からの本剤の有効性は示されていると判断した。

2) 腫瘍の組織学的分類別の有効性について

機構は、本剤の有効性について、腫瘍の組織学的分類別の部分集団解析結果を示した上で、腫瘍の組織学的分類と本剤の有効性の関係を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で得られた、単純超音波検査及び本剤による造影超音波検査における鑑別診断の正診率を腫瘍の組織学的分類別に層別した結果を表6に示す。

表6 組織学的分類別 鑑別診断の正診率

	組織学的分類 ^{a)}			第Ⅱ相試験			第Ⅲ相試験			合計		
				被験者数 ^{b)}	正診率 ^{b)}		被験者数 ^{b)}	正診率 ^{b)}		被験者数 ^{b)}	正診率 ^{b)}	
					単純超音波検査	造影超音波検査		単純超音波検査	造影超音波検査		単純超音波検査	造影超音波検査
良 性	線維腺腫			21	65.1% (41/63)	79.4% (50/63)	27	60.5% (49/81)	85.2% (69/81)	48	62.5% (90/144)	82.6% (119/144)
	乳腺症			8	70.8% (17/24)	79.2% (19/24)	28	63.1% (53/84)	88.1% (74/84)	36	64.8% (70/108)	86.1% (93/108)
	腺腫			0	—	—	2	50.0% (3/6)	100.0% (6/6)	2	50.0% (3/6)	100.0% (6/6)
	葉状腫瘍			0	—	—	2	0% (0/6)	100.0% (6/6)	2	0% (0/6)	100.0% (6/6)
	乳管内乳頭腫			1	100.0% (3/3)	66.7% (2/3)	1	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)	2	66.7% (4/6)	50.0% (3/6)
	乳管腺腫			0	—	—	1	0% (0/3)	100.0% (3/3)	1	0% (0/3)	100.0% (3/3)
	軟部腫瘍			1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)	0	—	—	1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)
	分類不能腫瘍			1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)	0	—	—	1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)
	炎症性偽腫瘍			0	—	—	1	33.3% (1/3)	100.0% (3/3)	1	33.3% (1/3)	100.0% (3/3)
	腫瘍様病変（その他）			0	—	—	1	66.7% (2/3)	100.0% (3/3)	1	66.7% (2/3)	100.0% (3/3)
悪 性	浸潤性乳管癌	硬癌	14	88.1% (37/42)	92.9% (39/42)	19	91.2% (52/57)	100.0% (57/57)	33	89.9% (89/99)	97.0% (96/99)	
		乳頭腺管癌	8	91.7% (22/24)	100.0% (24/24)	7	90.5% (19/21)	90.5% (19/21)	15	91.1% (41/45)	95.6% (43/45)	
		充実腺管癌	10	90.0% (27/30)	90.0% (27/30)	5	80.0% (12/15)	100.0% (15/15)	15	86.7% (39/45)	93.3% (42/45)	
	特殊型	浸潤性小葉癌	3	66.7% (6/9)	100.0% (9/9)	1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)	4	75.0% (9/12)	100.0% (12/12)	
		アポクリン癌	2	100.0% (6/6)	100.0% (6/6)	0	—	—	2	100.0% (6/6)	100.0% (6/6)	
		管状癌	1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)	0	—	—	1	100.0% (3/3)	100.0% (3/3)	
		粘液癌	0	—	—	1	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	1	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	
	非浸潤癌		非浸潤性乳管癌	0	—	—	4	58.3% (7/12)	58.3% (7/12)	4	58.3% (7/12)	58.3% (7/12)

a: 乳癌取扱い規約（日本乳癌学会編）に従う〔第Ⅱ相試験；第15版、第Ⅲ相試験；第16版〕

b: 組織診実施被験者を対象（重複集計有り）

統計量（％）、（被験者1名に対しブラインドリーダー3名によるのべ判定数で表示した割合）

有効性解析対象集団のうち、組織診実施被験者 153 例（第Ⅱ相試験 57 例、第Ⅲ相試験 96 例）を対象とし、組織学的分類については重複集計としている。「全国乳がん患者登録調査報告—暫定版—第 40 号 2009 年次症例」（日本乳癌学会、2009 年）によると、乳腺の良性腫瘍は、線維腺腫、乳腺症が大半を占め、悪性腫瘍は浸潤癌（84.8%：全体に占める割合、以下同様）と非浸潤癌（14.3%）に大別される。また、浸潤癌はさらに浸潤性乳管癌（75.0%）、特殊型（9.8%）他に分類される。悪性腫瘍のうち、浸潤性乳管癌に分類される硬癌（31.7%：全体に占める割合、以下同様）、乳頭腺管癌（25.5%）及び充実腺管癌（13.6%）は乳癌の大半を占める。第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験においても乳癌に占める浸潤性乳管癌の割合は高く、上記の全国乳がん患者登録調査報告（2009 年）と類似した分布を示し、これら代表的な組織型における造影超音波検査での鑑別診断の正診率は、造影超音波検査が単純超音波検査を上回っていた。

一方で、造影超音波検査での鑑別診断の正診率が 80%を下回っていた組織学的分類での正診率は、良性腫瘍の乳管内乳頭腫で 50.0%、悪性腫瘍の非浸潤性乳管癌で 58.3%、粘液癌で 33.3%であり、評価被験者数はそれぞれ、組織診実施被験者 153 例中 2 例、4 例、1 例であった。部分集団解析結果として評価被験者数が極めて少数で、その評価に限界があるものの、第Ⅲ相試験終了後に、治験調整医師並びにブラインドリーダー 3 名により超音波画像を精査した結果、良性腫瘍である乳管内乳頭腫については、造影超音波検査により不均一な染色と捉えられた部分が造影剤によるアーチファクトであることが確認でき、正しく良性と判定できる症例であった。また、非浸潤性乳管癌 4 例のうち造影超音波検査で良性と判定した 2 例及び粘液癌の 1 例については、造影超音波画像により単純超音波画像で捉えていた病変範囲よりもさらに広範囲であることが確認でき、その病変の造影所見が不均一な染色を呈することから、正しく悪性と判定できる症例であったことが確認された。以上のように、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌においては良好な鑑別診断の正診率は認められなかったものの、これら希少な組織学的分類に属する疾患においても、評価後の精査により正しく診断できることが確認され、また、今後これらの疾患の造影超音波検査を積み重ねることで、これらの疾患の特徴がより明確になり、診断精度が向上することが期待できると考えられる。したがって、腫瘍の組織学的分類の違いによって本剤の有効性が大きく異なることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、乳癌に占める割合の高い浸潤性乳管癌並びに代表的な良性腫瘍である線維腺腫及び乳腺症の鑑別診断については、造影超音波検査により、高い正診率が認められた。その一方で、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌における造影超音波検査による鑑別診断の正診率は低かった。申請者は、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌の集団について、造影超音波検査で偽陽性又は偽陰性であった症例の超音波画像の再読影結果を用いて判断すれば正しく診断可能であると説明しているが、試験終了後の盲検解除後に実施された追加の検討に基づく考察はあくまで事後的なものであり、当該少数例の集団における本剤の有用性を評価することには限界があると考えられる。本剤の作用機序や第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の成績を踏まえると、これら正診率が低かった組織学的分類の被験者での使用は極めて少数であることから、現時点で本剤の使用が不適切とまで言えるような組織学的分類はないものの、腫瘍の組織学的分類の違いにより、本剤の有効性に差異が存在する可能性は否定できない。以上より、造影超音波検査での鑑別診断が難しい組織型が存在する可能性及び現段階では被験者数が少ないために正診率に関する情報が不十分である組織型が存在することを情報提供資料等を用いて現場に提供するとともに、製造販売後調査で組織学分類別の有効性に

についての情報を蓄積する必要があると考えるが、具体的な内容については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

機構は、第Ⅲ相試験において、単純超音波検査にて未治療の腫瘍像が認められる乳腺腫瘍を有する患者を対象とし、本剤を用いた造影超音波検査における有効性が示されたことから、本剤の効能・効果を、申請時効能・効果と同様に、以下のとおり設定することが妥当と判断した。

＜効能・効果＞（下線部追加又は変更）

超音波検査における下記造影

肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変

(4) 用法・用量について

機構は、第Ⅱ相試験の成績を基に検討用量を定めた第Ⅲ相試験において本剤0.12 μL MB/kgの投与による有効性が示されたことを踏まえ、本剤の用法・用量として、既承認効能・効果である肝臓腫瘍性病変の造影の用法・用量と同一の「ペルフルブタンマイクロバブルとして16 μL（1バイアル）を添付の注射用水2 mLで懸濁し、通常、成人1回、懸濁液として0.015 mL/kgを静脈内投与する。」と設定することが妥当と判断した。

(5) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。乳房腫瘍性病変の造影での第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を併合した有害事象発現率は9.2%（19/206例）、副作用発現率は3.9%（8/206例）で、発現した有害事象は下痢が2.4%（5/206例）、鼻咽頭炎、頭痛、嘔吐、注射部位疼痛が各1.0%（2/206例）、末梢冷感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、歯肉出血、血便排泄、発疹、関節痛、胸部不快感、倦怠感、尿中蛋白陽性が各0.5%（1/206例）とすべて軽度の事象であり、重篤又は投与中止に至った事象も発現しておらず、忍容性は良好であった。また、乳房腫瘍性病変の造影に関する臨床試験における有害事象発現率は既承認・効能効果である肝腫瘍性病変の造影に関する臨床試験における有害事象発現率40.3%（160/397例）よりも約30%低かった。肝腫瘍性病変の造影に関する臨床試験では有害事象観察期間内に

原疾患に対する治療・検査又はラジオ波熱凝固療法（Radio Frequency Ablation、以下、「RFA」）の施行を許可した試験が含まれているのに対し、乳房腫瘍性病変の造影に関する臨床試験では有害事象観察期間には侵襲を伴う治療・検査を禁止していたことから、肝腫瘍性病変の造影に関する臨床試験において有害事象観察期間内に原疾患に対する治療・検査又はRFAを行った被験者を除外し、乳房腫瘍性病変造影に関する臨床試験の対象と肝腫瘍性病変の造影に関する臨床試験における肝臓無治療集団の有害事象発現率を比較したところ、それぞれ9.2%（19/206例）と28.9%（85/294例）であったものの、依然として差異が認められた。この差異は、原疾患に対する侵襲の有無以外に、被験者背景の違いが影響している可能性が考えられる。乳房腫瘍性病変での臨床試験の被験者は、良悪性の鑑別診断を目的とし、全員が外来で精密検査を行った女性であり、合併症ありの被験者が53.4%（110/206例）、併用薬ありの被験者が42.2%（87/206例）認められた。これに対して、肝腫瘍性病変での臨床試験の被験者は、肝硬変（C型肝炎）がある原発性肝癌や転移性肝癌と確定診断された入院患者86.1%（342/397例）、合併症ありの患者97.2%（386/397例）、及び併用薬ありの患者90.9%（361/397例）が多数登録された。また、年齢分布にも差異が認められ、平均年齢は乳房腫瘍性病変が49.2歳、肝腫瘍性病変が64.1歳であった。乳房腫瘍

性病変では、一般的に有害事象発現のリスクファクターと考えられる生命予後に影響がある合併症・原疾患をもつ被験者が少ないこと、臨床試験の対象となった被験者が低い年齢層であったことが、肝腫瘍性病変での臨床試験と比較して有害事象発現率が低くなった要因と考えられる。乳房腫瘍性病変と肝腫瘍性病変での臨床試験における副作用発現率は、有害事象観察期間内に原疾患に対する治療・検査又はRFAを行った被験者を除外すると、3.9%（8/206例）と5.4%（16/294例）となり差異は小さくなった。事象ごとの有害事象を比較すると、発現率に2%以上差異があった有害事象として、下痢が乳房腫瘍性病変での対象及び肝腫瘍性病変での対象の肝臓無治療集団で2.4%（5/206例）及び5.4%（16/294例）（以下、同順）、頭痛が1.0%（2/206例）及び6.1%（18/294例）、倦怠感が0.5%（1/206例）及び3.1%（9/294例）認められたものの、事象ごとの副作用では発現率は同程度であり、領域特異的な副作用は認められなかった。また、肝臓無治療集団では中等度の有害事象が認められたが、すべて因果関係が否定されており、副作用の重症度ではいずれの領域もすべて軽度であった。以上より、乳房腫瘍性病変と肝腫瘍性病変での臨床試験における有害事象発現率に差異が認められるものの、その原因は原疾患に対する侵襲の有無及び被験者背景の違いである可能性があった。副作用としては発現率の差異は小さく、重症度は同程度であるため、安全性プロファイルは同様と推察することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。乳房腫瘍性病変の造影に関する第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤投与による死亡・重篤又は重度の有害事象は認められず、乳房腫瘍性病変の造影に特異的な有害事象も認められなかったことを踏まえると、本剤により得られるベネフィット（「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項参照）を考慮し、本剤を用いた乳房腫瘍性病変の造影超音波検査における安全性は臨床的に許容されるものと考え。また、申請者が考察したように乳房腫瘍性病変での造影と既承認効能・効果である肝腫瘍性病変での造影で有害事象発現率に差異が認められた原因は、原疾患に対する侵襲の有無及び被験者背景の違いが一因である可能性はあるものと考えられ、乳房腫瘍性病変での臨床試験における有害事象発現率は肝腫瘍性病変での臨床試験と比較して低かったことから、乳房腫瘍性病変での本剤投与のリスクは肝腫瘍性病変での本剤投与のリスクの範囲内であり、本剤の安全性について臨床上新たな問題が生じる可能性は低いと判断でき、添付文書上に新たな注意喚起等を追記する必要はないと考える。

（6）製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。乳房腫瘍性病変の超音波検査における造影の目的で本剤を投与した患者を対象として、使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点の把握を目的とした使用成績調査を計画した。調査予定期間は2年間、調査予定例数は3,000例であり、症例毎の観察期間については、有害事象の標準的な観察期間は本剤投与後3日間、鑑別診断を目的とした症例の最終診断に関する調査期間は本剤投与による造影超音波検査後2ヵ月までである。乳房腫瘍性病変での臨床試験では、乳房腫瘍性病変の造影に特異的な有害事象は認められず、肝腫瘍性病変の造影と同一の用法・用量での臨床使用により、いずれの対象でも本剤の安全性プロファイルに差異がないと考えられることから、乳房腫瘍性病変の造影における副作用発現率を肝腫瘍性病変の造影〔使用成績調査結果:0.5%（17/3,423例）〕と同等の0.5%と仮定した。3,000例の集積により、副作用発現率について±0.25%の精度（95%信頼区間幅）をもった推定が可能であるため、調査予定症例数3,000例と設定した。また、当該調査では、患者背景及び安全性に関する情報等を収集するほか、造影超音波検査の目的（鑑別診断、術前の広がり診断、術前化学療法の効果判定、その他）、各目的における造影効果、鑑別診断の目的で本剤を投与された症例については各種検査の診断結果に関する情報を収集する予定である。

機構は、上記の計画においては、臨床試験での集積が不十分と考えられた組織学的分類の有効性についての情報の収集も必要と考えるものの、申請者より提示された製造販売後調査計画（案）の骨子については概ね妥当と考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断することとしたい。

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判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影に関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考える。本剤を用いた造影超音波検査には、問診・視触診、他の画像診断等と併せて細胞診・組織診の施行の判断を補助するための新たな情報を提供する意義があると考ええる。なお、腫瘍の組織学的分類の有効性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

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 24 年 7 月 3 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ソナゾイド注射用 16 μ L
〔一 般 名〕	ペルフルブタン
〔申 請 者 名〕	第一三共株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 12 月 19 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. 臨床的位置付けについて

本剤を用いた造影超音波検査は良悪性鑑別のための有用な情報を提供する新たな検査法であると考えられるものの、第Ⅲ相試験で得られた診断能の結果自体を踏まえると、本剤を用いた造影超音波検査は細胞診・組織診に置き換わる位置付けとまではなり得ず、問診・視触診、他の画像診断等と併せて細胞診・組織診の施行の判断を補助するために行われる検査と位置付けられるとした機構の判断について、議論された。

専門委員より、臨床試験で本剤を用いた造影超音波検査で単純超音波検査と比較した感度及び特異度の向上が示されており、本剤を用いた造影超音波検査は乳腺腫瘍の鑑別診断に新しい情報を提供するものの、乳腺領域で鑑別診断における有用性が確立している針生検に替わる検査にはなり得ず、乳腺領域に関しては、既承認の肝臓領域のように本剤を用いた造影超音波検査がラジオ波熱凝固療法の追加焼灼の必要性の判断に寄与するといった利点もないため、肝臓領域と比べれば本剤の臨床的意義は低いとの意見、乳腺腫瘍は病変が表在性で生検が比較的容易であること、本剤を用いた造影超音波検査では正診率が 100%に届かない上に軽微とはいえ本剤の投与に起因する有害事象が発現する可能性のあることから、乳腺領域において単純超音波検査ではなく本剤を用いた造影超音波検査を選択するメリットは多くはないとの意見、ヨード造影剤を用いることの出来ない患者に対して簡便に腫瘍血流を評価する手法として本剤の有用性が高いものの、細胞診・組織診を省略できるか否かは個々の症例での臨床的な判断の範疇であり、今回の試験結果から導き出せる内容ではないとの意見、診断補助のために本剤を用いることに異論はないが、超音波検査は施行する術者により診断結果が左右されるため、他の診断方法で明らかに悪性とされた場合、本剤の使用は不必要であるとの意見が出され、本剤を用いた造影超音波検査は、細胞診・組織診の施行の判断又は診断結果の解釈の補助と位置付けるべきであるとの意見で専門委員の意見は一致した。また、専門委員より、乳腺疾患は多種多様であり、良悪性の病変が類似した形態を示すことがあるため、画像により良悪性を鑑別することが難しい場合があるにもかかわらず、超音波検査に関わる医師あるいは技師が必ずしも乳腺専門ではないこと、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験ではそもそも

乳癌が疑われる被験者が対象とされていたこと、本剤による有害事象のリスクもあること、及び超音波検査の機器自体が改良され診断能が向上している現状もあることを踏まえると、第Ⅲ相試験で単純超音波検査より高い正診率が示されたことを以て、本剤を用いた造影超音波検査がスクリーニング目的で安易に実施されることは不適切との意見で専門委員の意見は一致した。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、臨床現場で本剤が上記臨床的位置付けに見合う使われ方で適正に使用されるよう具体的な方策を検討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。本剤を用いた造影超音波検査は、乳癌のスクリーニング目的で実施される検査とは想定しておらず、乳房にしこり等の症状を有する被験者、又は検診で要精査となった被験者において、問診・視触診、単純超音波検査・マンモグラフィ等の画像診断を実施した結果、良悪性の判定に苦慮する又は乳癌が疑われる場合等に、細胞診・組織診施行の判断の目的又は細胞診・組織診の検査結果の解釈を補助する目的で実施される、精密検査の画像診断ツールの一つであるとする。本剤の適正使用のための方策として、本剤の使用開始時に使用する医療機関向けの情報提供資料を作成し、このような本剤の臨床的位置付けを臨床現場に周知することとする。また、関連学会・研究会に対して本剤に関連するシンポジウム、教育セミナー、講習会等の開催を働きかけ、その中で本剤の臨床的位置付けを周知することにより、本剤の適正使用を図る。

機構は、申請者の対応を了承した。

2. 有効性について

(1) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における有効性について

主要評価項目を総合造影効果の有効率とした第Ⅱ相試験の結果を踏まえ本剤0.12 $\mu\text{L MB/kg}$ を第Ⅲ相試験の検討用量として選択したこと、及び第Ⅲ相試験の主要評価項目を良悪性の鑑別診断の正診率としたことは妥当とした機構の判断、また、第Ⅲ相試験で本剤を用いた造影超音波検査の正診率は単純超音波検査の正診率に比し有意に高かったことから本剤の有効性は示されているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

さらに、専門委員より、臨床試験では実際の画像に基づきブラインドリーダーのトレーニング会及び評価会が実施された上で良好な有効性に関する成績が得られているが、臨床現場で本剤を使用する際の評価基準に関する情報が明確になっているとは言い難く、臨床現場においても臨床試験で示された有効性が再現される保証はないとの意見、本剤の有効性は画像評価のトレーニングに依存しているため製造販売後には適切な判定方法を情報提供する必要があるとの意見が出され、臨床現場に本剤を用いた造影超音波検査に係る講習会やトレーニング資料の提供等を行うとともに、評価方法の周知及び適正使用の徹底を行う必要があるとの意見で一致した。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、本剤を臨床現場に提供するにあたり、本剤を用いた造影超音波検査により臨床試験成績に見合う適切な診断がなされるための方策をとるよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。臨床現場に、第Ⅲ相試験での評価に使用した造影超音波検査における鑑別診断の診断基準、及び診断基準に対応する臨床試験で得られた実際の造影超音波動画像を提示し、診断法に関する解説を行う。また、本剤の承認後に得られた本剤使用例の造影超音波動画像を収載したDVD等を作成し、造影超音波検査に関わる医師又は技師に情報提供する。さらに、関連学会・研究会での本剤に関連するシンポジウム、教育セミナー、講習会等を通じて、造影超音波検査手法の技術及び診断基準の理解が広く周知されるよう働きかけを行う。なお、安定した造影超音波画像を得るためには、最適な機器設定での検査が必要となることから、超音波機器メーカーに対して、既承認の肝腫瘍性

病変の造影超音波検査と同様に、本剤使用施設での造影用の超音波機器設定のサポートを依頼する。
機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 腫瘍の組織学的分類の有効性について

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌における造影超音波検査による鑑別診断の正診率が他の組織型と比較して低かったことを踏まえ、造影超音波検査での鑑別診断が困難である組織型が存在する可能性について情報提供資材等を用いて臨床現場に提供するとともに、製造販売後調査で組織学的分類の有効性についての情報を蓄積する必要があるとした機構の判断について議論された。専門委員より、正診率の低かった上記の組織型はそもそも鑑別診断が困難な組織型であり、本剤を用いても他の組織型ほどの正診率が得られるとは考えられず情報を蓄積する意義は低いとの意見が出された一方、これらの組織型は、臨床現場において最も診断に苦慮する組織型であり、鑑別に多くの情報が必要な主たる対象となるため、当該症例を一定数以上収集する必要があるとの意見も出され、最終的に機構の意見は専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌における造影超音波検査による鑑別診断の正診率が他の組織型と比較して低かったことについて、情報提供資材等を用いて臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査で組織学的分類の有効性についての情報を収集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。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における組織学的分類の造影超音波検査による鑑別診断の正診率、及び本剤を用いた造影超音波検査での鑑別診断が困難である組織型が存在する可能性について情報提供資材等を用いて現場に提供する。製造販売後調査では、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌等を有する症例をプロスペクティブに一定数以上収集するために、使用成績調査の目標症例数を 3,000 例とする。本剤を使用する目的が鑑別診断として収集される症例の割合を約 90%と仮定し、さらに良性腫瘍の乳管内乳頭腫については、組織型の割合を 1.1%と仮定、悪性腫瘍の非浸潤性乳管癌及び粘液癌については、収集する症例のうち悪性腫瘍を有する症例の割合を約 30%と仮定し、そのうち非浸潤性乳管癌及び粘液癌の組織型の割合を 14.1%及び 3.0%と仮定すると、乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌の収集例数は各々 30 例、114 例及び 24 例と想定される。

機構は、申請者より回答された製造販売後調査における乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌での本剤の有効性の調査方法について、概ね妥当なものであると考えられることから、申請者の回答を了承した。（製造販売後調査計画については、「6. 製造販売後調査について」の項参照。）

3. 効能・効果について

提出された臨床試験の成績に鑑み、本剤の効能・効果を以下のとおり設定することが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

＜効能・効果＞（下線部追加又は変更）

超音波検査における下記造影

肝腫瘍性病変、乳房腫瘍性病変

4. 用法・用量について

本剤の用法・用量は、既承認効能・効果である肝腫瘍性病変の造影の用法・用量と同一の「ペルフルブタンマイクロバブルとして 16 μ L（1 バイアル）を添付の注射用水 2 mL で懸濁し、通常、成人 1 回、

懸濁液として 0.015 mL/kg を静脈内投与する。」とすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 安全性について

乳房腫瘍性病変に関する第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での有効性と安全性の成績を踏まえると、本剤を用いた乳房腫瘍性病変の造影超音波検査における安全性は臨床的に許容されたとした機構の判断、及び乳房腫瘍性病変での本剤に起因するリスクは肝腫瘍性病変での本剤によるリスクの範囲内であり、安全性について臨床上新たな問題が生じる可能性は低いと考えられ、現時点で添付文書上に新たな追記を要する注意喚起等はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

6. 製造販売後調査について

申請者より提示された使用成績調査計画（案）について、専門委員より、臨床試験で正診率が低かった乳管内乳頭腫、非浸潤性乳管癌及び粘液癌等の当該症例を一定数以上収集し正診率に関する情報を収集する必要があるとの意見（「2. 有効性について（2）腫瘍の組織学的分類の有効性について」の項参照）、安全性については肝腫瘍性病変での使用で確認できていることから、調査予定数を絞って、組織学的分類の本剤の正診率等の情報を蓄積すべきとの意見、第Ⅲ相試験では 50 歳以上に比べ 50 歳未満で正診率が低く、50 歳未満の症例では良性疾患が多く鑑別に苦慮する場合もあると考えられることから、当該症例での情報収集が必要との意見が出された。

機構は、「1. 臨床的位置付けについて」の項で示した本剤を用いた造影超音波検査の臨床的位置付けを踏まえ、製造販売後調査の目標症例数を再度検討すると共に、以上の専門協議の議論を踏まえ製造販売後調査の計画を再検討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。本剤が適切な臨床的位置付け（「1. 臨床的位置付けについて」の項参照）の乳房腫瘍性病変の造影超音波検査で使用される使用実態下での情報を集積する。年間の乳癌手術が 100 件を超える専門施設数及び乳腺専門医が所属する施設数等を考慮すると、本剤の適正使用下で、申請当初計画した目標症例数 3,000 例の収集は可能と考える。申請当初は安全性情報の収集の観点から目標症例数 3,000 例の設定根拠を提示したが、本調査の実施にあたっては有効性に関する情報の集積も重要であると認識している。診療実態下での病理診断の実施率は、少なくとも臨床試験における悪性腫瘍の割合に相当する 30%を超えるものと想定し、3,000 例を収集することによって、約 1,000 例以上の症例について病理検査結果との比較による鑑別診断能（正診率等）の検討が可能となると考える。また、臨床試験においては集積が困難であった希少な組織型の腫瘍を有する症例については、3,000 例規模の症例数の調査を行うことで一定数確保し、評価できると考えている（「2. 有効性について、（2）腫瘍の組織学的分類の有効性について」の項参照）。50 歳未満の症例については、鑑別診断能に関するサブグループ解析を行う旨実施計画書に明記することとする。当該症例は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での組入れ割合（56.8%）と同等の割合で使用成績調査に組み入れられると想定され、本剤を使用する目的が鑑別診断として収集される症例の割合を約 90%、生検実施率を約 30%と仮定すると、約 460 例の病理検査実施例が収集されることとなる。

機構は、本剤の適正使用のための方策を適切に実施した上で実施される申請者の製造販売後調査の計画に関する回答を了承した。

Ⅲ. 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
9	13	第Ⅲ相試験において	第Ⅲ相試験において
12	23	既承認・効能効果	既承認効能・効果
13	17	「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」の項	「(1) 臨床的位置付けについて」の項

Ⅳ. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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、5.3.5.1-2)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認しても差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年とすることが妥当であると判断する。

[効能・効果] 超音波検査における下記造影
肝腫瘤性病変、乳房腫瘤性病変

(下線部追加又は変更)

[用法・用量] ペルフルブタンマイクロバブルとして16 µL(1バイアル)を添付の注射用水2 mLで懸濁し、通常、成人1回、懸濁液として0.015 mL/kgを静脈内投与する。