

審査報告書

平成 28 年 2 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〕	コロنفォート内用懸濁液 25%
〔一 般 名〕	硫酸バリウム
〔申 請 者 名〕	株式会社伏見製薬所
〔申請年月日〕	平成 27 年 4 月 24 日
〔剤形・含量〕	1 本（32 mL）中、硫酸バリウム 8 g を含有する水性懸濁剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤型追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 28 年 2 月 3 日

〔販 売 名〕 コロンフォート内用懸濁液 25%

〔一 般 名〕 硫酸バリウム

〔申 請 者 名〕 株式会社伏見製薬所

〔申請年月日〕 平成 27 年 4 月 24 日

〔審 査 結 果〕

提出された資料から、本剤の大腸コンピューター断層撮像時の腸内容物の標識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〕 腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助

〔用法・用量〕 通常、成人には、本剤 1 回 32 mL（硫酸バリウムとして 8 g）を検査前日から毎食後に 3 回経口投与する。

審査報告 (1)

平成 27 年 11 月 26 日

I. 申請品目

- [販 売 名] コロンフォート内用液 25w/v%
(「コロンフォート内用懸濁液 25%」に変更予定)
- [一 般 名] 硫酸バリウム
- [申 請 者 名] 株式会社伏見製薬所
- [申請年月日] 平成 27 年 4 月 24 日
- [剤形・含量] 32 mL 中に硫酸バリウム 8 g を含有する経口造影剤
- [申請時効能・効果] コンピューター断層撮影における腸内容物の標識
- [申請時用法・用量] 通常、成人には本剤 1 回 32 mL (硫酸バリウムとして 8 g) を検査前日から検査までの毎食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

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

コロンフォート内用液 25w/v%（以下、「本剤」）は、硫酸バリウムを有効成分とする陽性経口造影剤であり、大腸 CT 検査の前処置として検査前に食後に投与することで腸管内の残液・残渣を標識 (tagging) して、腹部組織との識別を可能とする。大腸の画像診断法としては、大腸 CT 検査、全大腸内視鏡検査、注腸 X 線検査等があるが、これらの検査の前処置として行われている峻下剤による腸管洗浄は被検者の身体的・精神的負担や偶発症の要因となっている。これに対し、大腸 CT 検査の前処置として本剤を適用することにより、腸管内残渣を腹部組織と識別することが可能となることから、腸管洗浄が不要となる。2015 年 11 月現在、本剤はいずれの国又は地域においても承認されていないが、米国では、本剤と同様に大腸 CT 検査に適用する硫酸バリウム製剤が市販されている。申請者は 20 年より本剤の開発に着手し、20 年から日本人の便潜血陽性者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験を開始した。今般、当該試験の成績を含む臨床試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬の硫酸バリウムは日本薬局方収載医薬品であり により原薬等登録原簿(以下、「MF」)に登録されている (MF 登録番号:)。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1本（32 mL¹）あたり、原薬 8 g を含有する水性懸濁剤である。製剤には、キサンタンガム、カルメロースナトリウム、ポリソルベート 80、シリコーン樹脂エマルジョン、プロピレングリコール、ソルビン酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、キシリトール、D-ソルビトール、サッカリンナトリウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウム、香料及び精製水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は[]、[]、[]、[]及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、[]、[]及び[]工程が重要工程とされ、重要工程及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（定性反応）、pH、粒子径分布（[]）、粘度（[]）、製剤均一性（含量均一性）、微生物限度、再分散性及び定量法（質量測定）が設定されている。[]の規格及び試験方法については、[]工程に設定された工程管理試験により代替されている。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	30℃、65%RH	ポリプロピレン製ボトル+	36 ヶ月
加速試験		40℃、75%RH	ポリエチレン製キャップ	6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリプロピレン製ボトルに充填しポリエチレン製キャップで施栓して室温で保存するとき 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

(1) 最終製品の[]に係る出荷試験を工程管理試験で代替することについて

[]機構は、その理由及び最終製品の[]に係る出荷試験を工

¹ 服用時に容器内に製剤が残留するため、出し容量が 32 mL となるよう過量充てん（[] mL）されている。

工程管理試験で代替することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

工程管理試験を最終製品の出荷試験の代替とすることに問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明に加え、

考慮すると、

の規格及び試験方法を工程管理試験により管理することは可能と判断した。

(2) 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例を超える新添加剤であるキサンタンガムが含有されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

提出された資料から、機構は、キサンタンガムの規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2) 安全性について

提出された資料から、機構は、キサンタンガムの今回の使用量及び使用方法では安全性に特段の問題はないものと判断した。

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＞

(1) 効力を裏付ける試験

ファントムを用いた硫酸バリウム濃度と の検討 (4.2.1.1-1、EXP01 試験)

硫酸バリウムをヒトに投与した際の、大腸内硫酸バリウム濃度と、 を検討することを目的とし、直径 mm のアクリル樹脂製の円筒の内部に、直径 mm のアクリル樹脂製の試験筒を配置したファントムを用いて試験を実施した。

ファントムにおいて、アクリル樹脂製の試験筒 (CT 値 HU) を 硫酸バリウムの懸濁液 (v/v%) 又はブランク液 (分散剤等の添加剤を硫酸バリウムの懸濁液と同濃度含む液) を入れ、 を試験筒の周囲に満たして CT 値 HU) とした。ファントムの CT 撮像により得られた画像から の CT 値を算出した。

硫酸バリウム濃度 (w/v%) を横軸、CT 値 (HU) を縦軸として、各濃度の平均 CT 値をプロットしたところ、硫酸バリウム濃度が約 15w/v%以上となると傾きがやや小さくなる傾向が認められたもの

の、高い直線性が認められ、回帰直線は $y=108.5+112.2x$ 、相関係数は $r=0.997$ であった。

硫酸バリウム濃度の下限値及び上限値を探索するため、ファントムにおける を評価した。

以上より、腸内容物中の硫酸バリウム濃度の下限値は $\text{w/v}\%$ と申請者は判断した。

以上より、腸内容物中の硫酸バリウム濃度の上限値は、 $\text{w/v}\%$ と申請者は判断した。

(2) 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(4) 薬力学的相互作用

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

(1) ファントムを用いた *in vitro* 試験により効力を裏付ける作用を検討したことについて

申請者は、動物を用いた薬理試験を行わず、アクリル樹脂製のファントムを用いた試験（以下、「ファントム試験」）から硫酸バリウム濃度と CT 値の関係、及び

を検討した理由について、以下のように説明した。硫酸バリウムの大腸 CT 検査における有効性は、バリウム原子が X 線に対して有する物理的性質に由来するものであり、この物理的性質は体内分布により変化を受けない。

CT 値は X 線の光路に存在する原子の X 線吸収によるものであり、アクリル樹脂製のファントムであっても生体であってもこの原理は変わらない。以上を踏まえると、生体の代用としてアクリル樹脂製のファントムを用いて硫酸バリウム濃度と CT 値の関係、及び

アクリル樹脂製の

のファントムを用いて

はファントム試験によって検討可能であり、動物を用いた薬理試験は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。硫酸バリウムの効力は、体内に吸収されない硫酸バリウムの物理的性質と X 線の関係に基づくものであることに加え、
[redacted] アクリル樹脂製のファントムを用いた試験によって硫酸バリウムの大腸 CT 検査に寄与する度合いを検討したことは妥当である。また、当該試験成績により、硫酸バリウムの濃度依存的に CT 値が増加すること、及び硫酸バリウムの添加により [redacted] が増加することが確認されていることから、大腸 CT 検査に硫酸バリウムが寄与する可能性は示されていると判断した。

(2) 腸内容物中の硫酸バリウムの至適濃度範囲について

申請者は、[redacted] を [redacted] と設定し、腸内容物中の硫酸バリウムの至適濃度範囲を検討したことの妥当性について、以下のように説明した。
[redacted] の妥当性を確認することを目的として、硫酸バリウム濃度 [redacted] w/v% の試料液を用いて撮像した [redacted] の異なる画像を作製し、[redacted] を 10 名の評価者によって判定した ([redacted])。その結果、硫酸バリウム濃度 [redacted] w/v% では [redacted] と [redacted] との間に明確な関係は認められなかったが、硫酸バリウム濃度 [redacted] w/v% では [redacted] の増加にしたがって [redacted] が上昇し、[redacted] が [redacted] 以上では全ての評価者が有効と判定したことから、硫酸バリウム濃度が [redacted] w/v% 程度以上のとき、[redacted] が [redacted] 以上であれば [redacted] が高いと判断できるものと考えた。[redacted] が [redacted] 以上のとき、[redacted] となり、[redacted] 以上であればさらに [redacted] が高いと判断できることから、[redacted] を [redacted] としたことは妥当であると判断した。したがって、当該限界値に基づき腸内容物中の硫酸バリウム濃度の上限値及び下限値を検討し、腸内容物中の硫酸バリウムの至適濃度範囲を [redacted] ～ [redacted] w/v% と判断したことに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。[redacted] の下限値の設定方法に特段の問題はなく、[redacted] に基づき腸内容物中の硫酸バリウムの至適濃度範囲を検討することは可能と判断した。また、腸内容物中の硫酸バリウム濃度の下限値は [redacted] 場合に、上限値は [redacted] 場合にそれぞれ着目して検討したことは妥当である。以上より、腸内容物中の硫酸バリウムの至適濃度範囲を [redacted] ～ [redacted] w/v% と推定した申請者の判断に特段の問題はないものと判断した。ファントム試験の成績に基づく当該濃度範囲をヒトに適用することで適切な臨床用量が設定できるのかについては、当該濃度範囲に基づき設定した投与量で検討を行った臨床試験成績を踏まえて最終的に判断する（「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> (5) 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、新たな試験は実施されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

本剤の用法・用量設定について

申請者は、第Ⅲ相試験で用いた用法・用量の設定方法について、以下のように説明した。経口投与した硫酸バリウムは基本的には全てが大腸に至るため、投与量から大腸での硫酸バリウム濃度を推定することが可能である。また、アクリル樹脂製のファントムを用いた試験（以下、「ファントム試験」）

（「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>（1）効力を裏付ける試験」の項参照）において、硫酸バリウム濃度と効果（CT 値）には一定の関係があることに加え、
硫酸バリウム濃度も明らかとなったことから、大腸での硫酸バリウムの推奨される局所濃度を明らかにできれば、硫酸バリウムの推奨用量を推定することが可能であると考え、以下のとおり検討した。

経口投与された硫酸バリウムは、他の消化物と共に胃・十二指腸及び小腸において消化液の分泌を受け、小腸・大腸において水分は再吸収される。

以上より、硫酸バリウムを 1 日 1 g 投与したときの硫酸バリウム濃度は、
w/v% となる。

ファントム試験の成績に基づき、硫酸バリウム濃度の範囲は ~ w/v% と算出されたことから、この局所濃度を与える硫酸バリウム経口投与量の範囲を次のように算出した。硫酸バリウム用量の下限値については、
ときの腸管内での標識便の硫酸バリウム濃度が w/v% となると考えられることから、約 g () と算出された。硫酸バリウム用量の上限値については、

w/v% となると考えられることから、約 g ()

と算出された。以上より、1 検査あたりの適正な硫酸バリウム用量の範囲は 24 g と算出された。大腸 CT 検査に適用する硫酸バリウム用量としては、24 g を一日用量として設定し、実際には、1 日 3 回 1 回 8 g を検査前日の食後に投与することとした。当該用量は通常の消化管 X 線検査で使われる量（200～300 g）の 1/10 程度であり、安全性に問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性は硫酸バリウムの物理的性質によるものであり、かつその体内分布は消化管内に限定されていることを踏まえると、ファントム試験で得られた硫酸バリウム濃度をもとに臨床用量を検討したことは妥当であり、当該試験の成績をみる限り硫酸バリウム 24 g を一日用量として設定することは可能と判断できる。なお、設定した用法・用量の妥当性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (5) 用法・用量について」の項参照）。

(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第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1、試験番号 CTC-2310/P301、<2017 年 1 月～2018 年 1 月>、評価資料)

便潜血検査（免疫法）陽性であり全大腸内視鏡検査を実施する予定の被験者を対象として、全大腸内視鏡検査に対する本剤を用いた大腸 CT 検査の正診率を検討する目的で、国内 1 施設において評価者盲検試験（目標症例数：73 例）が実施された。

検査前日の朝昼夕食後に本剤各 1 本（32 mL、硫酸バリウムとして 8 g）が経口投与された。検査 2 日前の就寝前にセンノシド錠（センノシド A・B として 24 mg、排便状況に応じて適宜増減）、検査前日の 19～21 時頃にクエン酸マグネシウム製剤（クエン酸マグネシウムとして 34 g）、就寝前にピコスルファートナトリウム水和物製剤（排便状況に応じて適宜増減）が経口投与された。検査前日の昼食、間食、夕食及び検査当日の朝食は検査食とされた。大腸 CT 検査の撮影時間は原則として午前 8 時～12 時とされ、検査時に鎮痙剤としてチメピジウム臭化物水和物製剤又はグルカゴン、医療用ガスとして二酸化炭素、粘滑剤としてリドカインゼリーが投与された。大腸 CT の撮影条件について、CT スキャナは東芝スキャナ Aquilion TSX-101A（64 列）を使用した。大腸 CT 検査を行った同日、又は 7～50 日後に、真のスタンダードとして全大腸内視鏡検査が全例で実施された。全大腸内視鏡検査は、治験実施機関の手順で実施され、腸管前処置に下剤及び腸管洗浄剤が、前投薬に鎮痙剤、鎮静剤等が投与された。

本剤が投与された 73 例が安全性解析対象集団とされ、全例から大腸 CT 検査及び全大腸内視鏡検査の両方の結果が得られたことから、73 例全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされた。有効性の主要な解析集団は PPS とされた。

有効性の主要評価項目は、長径 6 mm 以上、高さ 2 mm 以上の隆起性病変を評価対象としたときの、被験者毎の正診率とされた。大腸 CT 検査の読影はザイオステーション 2PLUS を使用して、3 名の独立した中央判定委員により盲検下で行われ、病変の位置、サイズ等が評価された。すべての被験者の中央判定終了後、中央判定委員の記録内容における病変の一致・不一致を評価した。判定は多数決と

し、記録された病変順序を入れ替えず、測定体位、指摘部位（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸）が同じであって、病変の位置（X、Y、Z座標）が10mm以内の場合を一致と判断した。その後、3名の評価が一致した場合はその評価を採用し、3名中2名の評価が一致し、1名が異なる場合は2名が一致した評価を採用することとし、3名の評価が異なる場合は、合議により病変の有無、部位及びサイズ（病変有りの場合）を決定することとした。全大腸内視鏡検査及び診断は、治験責任医師により行われた。病変毎の判定結果については、病変照合の判定結果に基づき、真陽性（「全大腸内視鏡検査、大腸CT検査ともにあり」の病変）、偽陽性（「大腸CT検査のみあり」の病変）、偽陰性（「全大腸内視鏡検査のみあり」の病変）に分類した（真陰性は評価しなかった）。大腸CT読影と全大腸内視鏡結果の病変照合においては、全ての病変に関して治験責任医師及び3名の中央判定委員により再調査を行い、必要に応じ修正して判定結果を確定した。なお、大腸CT検査の診断結果は、再調査結果に関わらず原則として修正しないこととした。被験者毎の判定結果については、病変毎の判定結果に基づき、真陽性（病変ごとの結果判定で、「一致（全大腸内視鏡検査、大腸CT検査ともにあり）」が1つ以上ある症例）、偽陽性（病変ごとの結果判定で、「不一致（大腸CT検査のみあり）」がある症例）、偽陰性（病変ごとの結果判定で、「不一致（全大腸内視鏡検査のみあり）」がある症例）、真陰性（全大腸内視鏡検査及び大腸CT検査の両方で病変が指摘されなかった症例）に分類した。なお、複数の判定結果の病変が混在する場合、「真陽性」が一つでもある症例は「真陽性」、「偽陽性」と「偽陰性」がある症例は「偽陽性」とした。

有効性の主要評価項目は、被験者毎の大腸内視鏡検査結果に対する大腸CT検査の正診率とされた。大腸CT検査の正診率[95%信頼区間]は0.904(66/73例)[0.837, 0.972]であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した許容限界値0.783を上回った。

被験者毎の大腸内視鏡検査結果に対する大腸CT検査の結果は、表2のとおりであった。感度は0.778(14/18例)、特異度は0.945(52/55例)、陽性的中率は0.824(14/17例)、陰性的中率は0.929(52/56例)であった。

表2：被験者毎の大腸内視鏡検査結果に対する大腸CT検査の結果（PPS）

		全大腸内視鏡検査		計
		病変あり	病変なし	
大腸CT検査	陽性	14例	3例	17例
	陰性	4例	52例	56例
計		18例	55例	73例

安全性について、有害事象の発現割合は19.2%(14/73例)であり、発現した有害事象と発現頻度は表3のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表3：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	発現例数（発現割合（%）） n=73
腹痛	3（4.1%）
血中ビリルビン増加	2（2.7%）
血中ブドウ糖増加	2（2.7%）
上腹部痛	1（1.4%）
低血糖症	1（1.4%）
悪寒	1（1.4%）
頭痛	1（1.4%）
血中クレアチニン増加	1（1.4%）
尿中蛋白陽性	1（1.4%）
総蛋白減少	1（1.4%）
γグルタミルトランスフェラーゼ増加	1（1.4%）
血中尿酸増加	1（1.4%）

＜審査の概略＞

（1）本剤の臨床的意義について

申請者は、大腸CT検査及び本剤の意義について、以下のように説明した。大腸癌の検診において、便潜血検査陽性者の大部分を占める正常者を大腸CT検査により除き、病変が認められた患者に対して全大腸内視鏡での精査を行なうという一連の検査が想定される。現在、大腸CTを撮像する場合には、腸管洗浄により腸管内の残渣を全て取り除く必要があり、ポリエチレングリコール製剤又は浸透圧性下剤と食事制限を組み合わせるブラウン変法が用いられているが、腸管内に残渣が残留した場合には、CT画像上で残渣と腸管組織の識別ができないため、診断精度は下がる。また、腸管洗浄剤が腸管内に多量に残留した場合も、それによって診断精度が下がる。一方で、本剤を大腸CT検査前の食後に投与し、大腸CTを撮像する場合は、本剤が残渣のCT値を高めるため、腸管内に残渣が残留した状態でも、残渣と腸管組織の識別が可能となる。以上のように、本剤を使用することにより前処置にて腸管洗浄剤で残渣を除く必要がなくなり、患者負担を軽減すると共に、腸管洗浄剤使用に伴う偶発症も避けられる。本剤は、便標識に用いる造影剤として第一選択となると考える。

機構は、本邦において、大腸CT検査は便潜血陽性患者に対する精査等の目的で実施されており、本剤を用いた場合でも診断精度が確保されることも踏まえると（「（2）有効性について 3）第Ⅲ相試験の結果について」の項参照）、これまで大腸CT検査に伴い行われてきた腸管洗浄剤による前処置の負担を本剤の使用により軽減できることには意義があると考ええる。

（2）有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験における主要評価項目の妥当性について

①真のスタンダード及び病変照合の適切性について

申請者は、全大腸内視鏡検査を真のスタンダードとしたことの妥当性について、以下のように説明した。全大腸内視鏡検査は、大腸ポリープ診療ガイドライン2014（日本消化器病学会編集）においても大腸腫瘍のスクリーニング検査の中で最も高い感度を有することが示されており（大腸癌及び1 cm以上の腺腫を対象とした場合の感度は79～100%）、十分な検査精度を有しているものと判断できる。また、大腸内視鏡検査の結果は大腸CT検査に直接影響されない。したがって、国内第Ⅲ相試験におい

て、全大腸内視鏡検査の結果を真のスタンダードとしたことは適切であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、病変照合の際に、大腸CT検査の結果も確認した上で全大腸内視鏡の結果を修正可能とされていた規定の妥当性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。国内第Ⅲ相試験では、全大腸内視鏡を真のスタンダードとして本剤を用いた大腸CT検査の精度を評価したが、内視鏡での所見を修正し、CTの結果を正しく評価するために本規定を設定した。病変照合の際の修正対象の検討は、内視鏡の静止画像、動画等を用いて治験責任医師、内視鏡施行医、CTの読影医の合議により行われ、修正が行われた病変は5/89病変であった。これらの病変は、内視鏡検査の結果及びCT検査画像において、病変の形態や周囲の立体構造より同一の病変であると考えられたものの、指摘されている部位が異なった。仮想注腸像を用いて大腸全体を俯瞰できるCT検査は、病変部位の判定に関しては内視鏡検査よりも客観性が高く、指摘されたそれぞれの病変が部位の境界に認められていることから、内視鏡検査結果の部位を修正することで一致病変であるとした。病変の形態や周囲の立体構造を比較することで病変の一致は判定できており、評価方法に問題はないと考える。なお、内視鏡検査結果の部位の修正を行っていないデータを解析しても、正診率〔95%信頼区間〕は0.890〔0.819, 0.962〕であり、95%信頼区間の下限値は許容限界値0.783を上回っていた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、大腸検査の真のスタンダードとして大腸内視鏡を設定したことは妥当である。一方で、病変の照合にあたっては、CT検査及び内視鏡検査の結果を両方確認した結果とCTの結果を比べたことにより評価にバイアスが混入した可能性があり、結果を慎重に評価する必要がある。しかしながら、この修正による変更は、境界領域にある病変に限りその部位が修正されたのみであり、形態的な特徴の一致は確認されていること、修正しない場合の結果でも十分な正診率が得られていると考えられることから、本剤の有効性に疑義はないものと判断した。

②主要評価項目を正診率としたことの妥当性について

申請者は、本剤の臨床的位置付けを考慮すると、国内第Ⅲ相試験において主要評価項目を感度及び特異度の両方からなる正診率としたことは妥当であると説明した。

機構は、以下のように考える。本剤は、大腸CT検査に必要とされる既存の確立した前処置方法である腸管洗浄を必要としない検査方法を提供するものであることから、腸管洗浄による大腸CT検査結果に比較し、感度及び特異度が共に同程度以上であることが必要とされる。したがって、感度及び特異度の個別の結果についても、臨床使用上問題がないことを確認する必要があるものの、主要評価項目として両パラメータから構成される正診率を選択したことは妥当と判断できる。

③評価対象とした病変の大きさの適切性について

申請者は、長径6 mm以上、高さ2 mm以上の病変を主たる解析において評価したことの妥当性について、以下のように説明した。腺腫の担癌率は一般的に病変の大きさに依存し、大腸ポリープ診療ガイドライン2014(日本消化器病学会編集)では、径5 mm以下での担癌率は0.46%、径6～9 mmでは3.3%、径10 mm以上では28.2%との文献報告を引用している。大腸CT検査で検出された病変は、全大腸内視

鏡検査による組織診断を受け、必要に応じて内視鏡的摘除を受けることとなるが、径5 mm以下の微小病変の取扱いについて、当該ガイドラインでは、過形成性病変を疑う病変は原則経過観察でよいとされ、隆起型腺腫のうち癌の所見を呈さない病変も原則経過観察が容認されるとされている。さらに、現時点の大腸CT検査では長径5 mm以下の病変は描出能が低いとされていること（野崎ら、胃と腸 47: 34-45, 2012）、類似の臨床研究においても5～6 mm以上の病変に着目していること（Johnson CD et al. *N Eng J Med* 359: 1207-17, 2008、Pickhardt PJ et al. *N Eng J Med* 349: 2191-200, 2003、Regge D et al. *JAMA* 301: 2453-61, 2009等）も踏まえると、評価対象を長径6 mm以上の病変としたことは適切であると考ええる。また、病変の高さについて、腫瘍高2 mm未満の病変が必ずしも臨床的に重要でないとはいえないが、大腸CT検査では平坦病変の描出は困難とされ、側方発育型腫瘍に関して腫瘍高2 mm未満では描出能が低いとの報告がある（阿部ら、胃と腸 47: 87-94, 2012）ことから、大腸CT検査の検出限界を考慮して除外したことは適切であると考ええる。

機構は、本剤の使用目的は大腸CT検査の前処置であることから、現在の大腸CT検査で検出できる病変に関して評価を行ったことは合理的であり、申請者が説明するように、臨床的な観点及び大腸CT検査の検出限界を考慮すると、評価対象の病変を長径6 mm以上、高さ2 mm以上としたことは妥当な判断であったと考える。

2) 国内第Ⅲ相試験を非対照試験として実施したことの妥当性について

①対照群を設定しなかったことの妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験デザインについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験で対照群を設定する場合は、本剤を用いた大腸CT群と従前の大腸CT群の比較となるが、対照群である後者の診断精度については、既に海外における大規模臨床試験の結果が複数公表されている。したがって、それらの結果から妥当な許容限界値を設定することが可能と判断し、本試験を非対照試験とした。

機構は、以下のように考える。本剤は、大腸CT検査に必要とされる既存の前処置方法である腸管洗浄を必要としない検査方法で使用する薬剤である。同一被験者において、本剤を用いた大腸CT検査と腸管洗浄を用いた大腸CT検査を実施し、2つの診断能が同程度であることが示されれば、本剤の有効性はあると判断できるが、同一患者において同時期に2回大腸CTを撮ることには、被ばくの観点から倫理的に問題があり、患者の同意が得られにくいことも想定される。また、腸管洗浄を用いた大腸CT検査を行う群を対照群とし、本剤を用いた大腸CT検査を行う群と比較することであれば比較試験を実施することは可能であったが、次項で述べるとおり腸管洗浄を用いた大腸CT検査が一定の診断能を有することについて広く合意が得られていると判断できることから、国内第Ⅲ相試験を非対照試験としても本剤の有効性を説明することは可能である。安全性については、本剤の投与量や濃度等を考慮すると既に確立している既承認の硫酸バリウム製剤の安全性の範囲内であると推定できることから（「(3) 安全性について」の項参照）、国内第Ⅲ相試験において比較対照を設定しなくても本剤の安全性を評価することは可能であったと判断できる。

②許容限界値の妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における正診率の許容限界値について、実臨床で十分な有用性を有する

ことを示す値として、海外ACRIN 6664試験における6 mm以上の隆起性病変を対象とした場合の正診率である0.87を用い、誤差変動として10%を考慮した0.783 (0.87×0.9) を上回るべき許容限界値としたと説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験における許容限界値を、ACRIN 6664試験の結果を基に設定したことの妥当性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。ACRIN6664試験は、大腸CTの検査精度を検証するために米国放射線医学会により実施された大規模臨床試験であり、50歳以上の無症状の全大腸内視鏡受診予定者2531例が対象とされ、米国15施設で、16～64列のCTを用いて検査が行なわれた。前処置は、下剤としてPEG液、リン酸ナトリウム溶液等が用いられ、造影剤として硫酸バリウム及びイオン性ヨード造影剤が用いられた。主要評価項目は、直径10 mm以上の病変を1つ以上有する被験者における大腸CT検査の感度とされた。当該試験結果も踏まえて米国の大腸がんスクリーニングのガイドラインに大腸CT検査が掲載されたこと（Levin B et al. *CA Cancer J Clin* 58: 130-60, 2008）、大腸CT検査の有用性を検討した試験の中で最も規模が大きいこと等から、ACRIN 6664試験の正診率0.87を参考に、本試験の有効性を評価するための基準を設定した。同様のデザインにより大腸CT検査方法の有効性及び有用性を示した文献における正診率は0.8～0.9であり、ACRIN 6664試験の結果と同様であった（Pickhardt PJ et al. *N Engl J Med* 349: 2191-200, 2003、Regge D et al. *JAMA* 301: 2453-61, 2009）。以上より、ACRIN 6664試験の結果を基に国内第Ⅲ相試験の許容限界値を設定したことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験とACRIN 6664試験の対象患者は完全には一致していないが、大腸疾患の有無が確定していない患者であるという点では同様であり、病変の検出能を評価するという状況は類似していると考えられること、本剤は吸収されずに消化管内に存在することで効果を発揮するため内因性民族的要因により有効性が影響を受ける可能性は大きくないと考えられることに加え、ACRIN 6664試験は多施設にて十分な有効性評価が行える規模で実施された試験であったことも考慮すると、腸管洗浄を用いた大腸CT検査の診断能を検討したACRIN 6664試験の結果を参考に許容限界値を設定することは可能と判断できる。さらに、大腸CT検査方法の有効性及び有用性を示したその他の文献の内容も踏まえると、臨床的には許容限界値を0.783としたことは妥当と判断できる。

3) 国内第Ⅲ相試験の結果について

①主要評価項目の結果について

機構は、国内第Ⅲ相試験の結果、正診率の95%信頼区間の下限値は事前に設定した許容限界値を上回っており、得られた診断能（正診率、感度及び特異度はそれぞれ0.904、0.778及び0.945、以下同順）は、ACRIN 6664試験で得られた腸管洗浄を用いた大腸CT検査の診断能（0.87、0.78及び0.88）と大きく異なるものではなく、本剤を前処置に用いた大腸CT検査の診断能は、既存の腸管洗浄を前処置とした大腸CT検査の診断能と同程度と判断できることから、本剤の有効性は示されたものと判断した。

②偽陰性となった病変について

申請者は、国内第Ⅲ相試験において、5病変が大腸CT検査で偽陰性となったことについて、以下のように説明した。該当した5病変（肉眼的分類はⅠsが3病変、Ⅱaが2病変）はいずれも長径6 mmと、現行の大腸CT検査でも検出できる境界の大きさ・形状であり、現行の大腸CT検査と比較して本剤の有用

性に問題があることを示す結果ではないと考える。また、国内第Ⅲ相試験における病変ごとの感度は0.808であり、腸管洗浄による大腸CT検査の診断能を検討した海外大規模臨床試験であるACRIN 6664試験での感度0.70、IMPACT試験（Regge D et al. *JAMA* 301: 2453-2461, 2009）での感度0.764のいずれをも上回っていたことから、少なくとも同程度の感度を有していると考ええる。したがって、国内第Ⅲ相試験において偽陰性病変は認められたが、本剤を用いた大腸CT検査は腸管洗浄を行った大腸CT検査に比べて病変の検出に問題があることを示唆する結果ではないと考える。

機構は、本剤を用いた大腸CT検査において偽陰性は最小限に留められることが望ましいものの、申請者の説明を踏まえると、本剤を用いた大腸CT検査の診断能は、腸管洗浄剤を使用した場合の大腸CT検査と比較して劣る結果ではないと判断できることから、臨床的に許容可能な有効性は担保できていると考える。

③部位別のタギング有効率について

機構は、盲腸、上行結腸及び直腸のタギング有効率（中央判定委員により残渣が認められた部位を分母とした場合の識別性が良好とされた部位の割合）が、0.630（126/200）、0.683（136/199）及び0.759（129/170）であり、他部位（横行結腸0.871（162/186）、下行結腸0.868（145/167）、S状結腸0.852（156/183））と比較して低かった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。食物が消化管を進むにつれて吸収とともに本剤との混和がより進む。したがって、大腸の口側にあたる盲腸及び上行結腸では硫酸バリウム濃度は、横行結腸、下行結腸、S状結腸と比較して低めとなり、直腸では残便の水分の吸収の程度の違いが生じて不均一になる傾向があるため、タギング有効率が低下したものと推測される。タギング不良残渣を少なくするためには、検査前は非消化性の食物を除いた食事とし、食後すみやかに本剤を服用する必要がある。なお、用法・用量において本剤の投与は毎食後と規定している。

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序を考慮すると、申請者が説明するように、腸管の部位によって腸管内容物の状況が異なるため、標識能、標識の均一性等が部位の影響を受けることはやむを得ない。臨床上想定される条件下では、臨床的に必要とされる有効性は担保される必要があるが、国内第Ⅲ相試験ではタギング有効率が高くなかった盲腸、上行結腸及び直腸において、偽陰性となった病変は認められなかったことから、本剤を国内第Ⅲ相試験の用法・用量に準じて使用するのであれば、盲腸、上行結腸及び直腸においても、既存の前処置方法での大腸CT検査に求められている程度の病変検出能を発揮できるものと推定される。

4) 臨床試験とは異なるCT機器等の使用可能性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において使用されたCTスキャナは64列の1機種であり、ワークステーション、撮影条件、画像表示条件等も規定されていたが、医療現場では他の条件での撮影も予想されることから、本剤使用時の機器の性能や撮影条件について留意すべき点があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。CTの性能について、大腸CT撮影において保険点数で診断料が加算される16列以上のCTスキャナでは、十分な時間分解能、空間分解能が得られるため、大腸CT撮影に使用されるCT間で本剤の効果が大きく異なる可能性は少ないと考える。X線管電圧、X線管電流、撮

影スライス厚、ビームピッチ等の撮影条件はCT画像の画質を直接的に決める因子であるが、国内第Ⅲ相試験では、治験実施医療機関において本剤を用いない場合と同様の大腸CT検査の撮影条件で撮像されており、ACRIN 6664試験でも類似の条件が使用されている。医療現場では、本剤使用の有無に関わらず、大腸CT検査の目的に合わせて撮影条件が決定され则认为。ワークステーションは、メーカー、機種、ソフトウェアバージョンによって仮想三次元画像の表示方法や色調等に違いがあるものの、大腸CT検査で表示が必要とされる画像は、仮想内視鏡像、仮想注腸像といった基本的な仮想三次元画像と任意の断面像（Multi-planar reconstruction（以下、「MPR」）像）であり、MPR像では本剤により標識された残渣はそのCT値に基づいて表示されることを考慮すると、ワークステーションの違いは本剤の有効性に大きな影響を及ぼさないと考える。また、国内第Ⅲ相試験における画像表示条件は、タギング性能における表示条件の統一のために設定したものであるが、同一条件での表示を必須とするものではなく、任意に設定することで差し支えない。したがって、大腸CT検査に用いる機器等に関して、本剤の使用時に特有の注意事項はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験は、使用機器、撮影条件等が一定であったため、他の条件での撮影におけるデータはない。しかしながら、本剤を用いた大腸CT検査の画像は、本剤のCT値を元に、残渣を消去する比較的単純な加工により作成されており、現在本邦において大腸CTの撮影に使用される機器で対応困難となることは想定しにくい。したがって、本剤使用時に国内第Ⅲ相試験で使用された機器等の使用を指定する必要は特段なく、大腸CTが実施可能な施設であれば、大きな問題なく本剤を使用できるものと判断した。

(3) 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。国内第Ⅲ相試験において認められた有害事象は全て治験薬との因果関係が否定され、また、重篤な有害事象は認められなかった。

既存の消化管X線造影剤として用いる硫酸バリウムの添付文書で注意喚起されている重大な副作用は、バリウム腹膜炎、消化管穿孔、アナフィラキシー等である。バリウム腹膜炎は、硫酸バリウムが消化管に停留することにより消化管穿孔が生じ、穿孔に続いて腸管内容物とともに硫酸バリウムが腹腔内に漏出することにより発現するが、致命的な転帰に至ることも報告されている。既存の消化管X線造影検査時には硫酸バリウムが1回に200～300 g投与されるのに対し、本剤ではその10分の1程度である24 gの硫酸バリウムが1日で投与される。バリウムを含んだ便の硬軟は摂取した硫酸バリウムの重量に影響を受けるが、50 g程度では日常の排便と変わりなく、220 g以上の摂取で著明に硬結するとの報告もあり（新妻、臨床放射線 12: 248-60, 1967）、本剤にて腸管内での硫酸バリウムの硬結に関連する症状が生じるリスクが既存の消化管X線造影剤よりも増す可能性は低い。大腸CT検査では、カテーテルを用いて炭酸ガス又は空気を送り腸管を拡張する前処置が行われ、この前処置に伴う腸管内圧上昇や外傷に起因する穿孔と腹膜炎の発現が報告されていることから、当該患者でバリウム腹膜炎が生じる可能性はあるが、大腸CT検査前処置に伴う穿孔や腹膜炎については検査中や検査後の画像診断中に早期に発見される可能性が高いこと、腹腔内への漏出量も少ないと考えられることから、既存の消化管X線造影剤を超えるリスクが生じることはないと考える。

アナフィラキシーについては、既存の消化管X線造影剤の臨床使用において報告されており、本剤においても同様の発生リスクがあると考ええる。本剤は、患者が分服するという点で、検査直前に単回

投与される既存製剤と異なるが、既存製剤についても逐年の胃がん検診にて多くの受診者が複数回曝露を受けており、その際のアナフィラキシーの報告件数は10年間で18件と、適用患者（平成16年時点で年間約1,750万人と推計）に対して発生頻度は非常に小さい。また、日本消化器がん検診学会による調査結果によると、アナフィラキシーを含む過敏症の発生件数に増加傾向は認められていない。以上より、本剤によるアナフィラキシーの発生リスクが既存の硫酸バリウム製剤と比較して増大する可能性はないものとする。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、従来の硫酸バリウム製剤と比較して本剤特有のリスクは示唆されていない。また、従来の硫酸バリウム製剤と比較して使用量の総量は少ないことも考慮すると、消化管に関する副作用についてリスクが増すことはないとの申請者の考察、及び投与回数が複数回となるものの、既存の情報から複数回投与時のアナフィラキシー発生のリスクが増大する可能性は小さいとの申請者の考察は妥当である。以上より、本剤について従来の硫酸バリウム製剤を超えるリスクは想定されず、本剤を使用することにより得られるベネフィットを踏まえると本剤の安全性は許容可能と判断できる。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果を「コンピューター断層撮影における腸内容物の標識」としていることについて、本剤の投与対象及び臨床での使用目的がより具体的となるよう修正するよう求めた。

申請者は、効能・効果（案）を以下のとおりとすると回答した。

【効能・効果】

「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」

機構は、申請者が新たに提示した効能・効果は適切と考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本剤の作用はX線の吸収という硫酸バリウムの物理化学的性質によるため、投与量は*in vitro*の試験系にて評価することが妥当と考えた。ファントム試験において、XXXXXXXXXX硫酸バリウム濃度の範囲はXXXX～XXXXw/v%と算出され（「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＞（1）効力を裏付ける試験」の項参照）、また、この大腸局所濃度に達する硫酸バリウム経口投与量の範囲はXXXX～XXXXgと算出されたことから、XXXXXX24gを一日用量として設定した（「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。この用量は、通常の消化管X線検査で使われる硫酸バリウム量200～300gの1/10程度であることから安全性においても問題はないと考え、海外でも同様の用途及び用量で硫酸バリウム製剤が使用されていることも加味して妥当と考えた。また、効果的な識別のためには、硫酸バリウムが腸内容物に適切なCT値を与える濃度で混ざっていることが望ましいため、食事と同じタイミングでの投与が合理的と考え、大腸CT検査前の食後に服用することとした。以上より、国内第Ⅲ相試験では、検査前日の朝昼夕食後に、計3回、本剤32mL（硫酸バリウムとして8g）を投与する規定とした。ただし、申請用法・用量は、排便習慣の個人差に対応するために、「年齢、症状に

より適宜増減する」とし、2日間6回程度の投与も可能とした。

機構は、申請用法・用量では、服薬回数及び検査のタイミングと服薬タイミングの関係が不明瞭であること、及び国内第Ⅲ相試験で評価されていない用法・用量での投与も可能とすることが妥当とは判断できないことも踏まえ、用法・用量の適切性を再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。小腸内容物は、通常食後4～15時間で回腸の下部に達し、この部で長く停留し、時々起こる強い蠕動により回盲部弁を通過して盲腸に移送される（中川編、図解生理学第2版 医学書院 2000年）。そのため、内容物が大腸に至るまでには少なくとも5時間程度を要すると考える。国内第Ⅲ相試験では、大腸CT検査時間は午前中と規定されており、朝食として摂取された消化物が大腸に至るのは5時間後以降であることから、検査直前の食事（検査当日の朝）の際の本剤の服用は不要と判断した。実際の臨床では、午後からの検査も想定されるため、直前の食事である検査当日の昼食を除く3食、つまり、検査前日の昼、夜及び検査当日の朝に本剤を服用することが適切と考える。これらの可能性を考慮すると「検査前の食後」と規定することがより適切と考えるため、この本剤使用のタイミングについて、具体的に情報提供することとする。投与量については、上述の検討の結果、1回32 mL（硫酸バリウムとして8 g）の1用量とすることが妥当と判断したので、「年齢、症状により適宜増減」は削除する。投与回数については、国内第Ⅲ相試験では、前々日の非標識の便を確実に排泄するために、検査2日前の夜に緩下剤及び検査前日の夜に浸透圧性下剤を併用した上で、本剤の服用回数を3回に統一したが、実際の臨床現場では、下剤の併用は患者の状況（日常の排便習慣や下剤の適用の可否等）により判断される。下剤が適用されない又は十分でない患者、毎日の排便習慣のない患者では、1日間計3回の本剤投与では非標識の便が標識便に置き換わらない懸念があり、その場合、2日間計6回の投与が有効と考える。海外における検討例では、2日間の投与例も報告され、同等のタギング効果が得られていることから（Callstrom MR et al. *Radiology* 219: 693-8, 2001、Lefere P et al. *Am J Roentgenology* 183: 945-8, 2004）、本剤の作用機序も踏まえると、有効性及び安全性に問題はなく、1検査当たり3～6回と規定することは可能と考える。本剤の国内第Ⅲ相試験は1用量で行なったが、本剤は治療薬ではなく造影剤であり、吸収された薬剤が人体に作用して薬効を得ているわけではないこと、また、本剤を用いて実施される大腸CT検査の対象患者及び実施目的は種々であること等から、用法・用量には説明可能な範囲で幅を設けることが望ましいと考える。以上より、用法・用量（案）を、以下のように変更する。

【申請者用法・用量案（変更後）】

「通常、成人には、本剤1回32 mL（硫酸バリウムとして8 g）を、1検査当たり3～6回、検査前の食後に経口投与する。」

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験での1回の投与量は、ファントム試験から算出した1日用量を3で除した量であり、臨床試験で用量間の比較等を行なった結果に基づくものではないが、本剤は体内に吸収されないこと、及びその作用は物理化学的な作用に基づくことから、非臨床試験で算出した用量をもとに臨床試験を行ったこと自体は理解できる。また、その結果、国内第Ⅲ相試験において良好な結果が得られていること、及び海外でも同程度の量で硫酸バリウム製剤が使用されていることから、1回8 gとの設定は妥当と判断できる。本剤を食後に投与することについては、本剤が摂取物と混和されることで摂取物が標識されるという作用機序を考慮すると、大腸CT撮影時に大腸内に存

在すると考えられる食物残渣に標識するという観点から妥当と判断できる。一方で、国内第Ⅲ相試験では検査の1日前から3回の食事の食後の摂取のみしか評価されていないにもかかわらず、便秘等の患者の状態によっては2日前から6回使用することも可能とするとの主張については、申請者が引用した海外文献での製剤濃度や投与タイミングが本剤の設定と異なり、本剤の3回投与では十分にタギングできないことが想定される便秘患者等に対して本剤を6回投与した際の有効性及び安全性を担保する臨床試験成績はないことから、本剤の投与回数は3回とすることが適切である。以上より、本剤の用法・用量は、以下のとおり国内第Ⅲ相試験での用法・用量と同様とすることが適当である。

【用法・用量】

「通常、成人には、本剤1回32 mL（硫酸バリウムとして8 g）を検査前日から毎食後に3回経口投与する。」

なお、国内第Ⅲ相試験における大腸CTの検査時間は午前中であつたが、実際の医療現場では午後からの検査も想定されることから、適切な検査のタイミングと本剤の投与タイミングについて医療現場に情報提供する必要がある。また、国内第Ⅲ相試験において本剤投与前の非標識便を排泄するため緩下剤が併用されていたこと、及び便秘患者等については本剤の3回投与では十分にタギングできない可能性があることも、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

本剤の用法・用量等については専門協議における議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の臨床試験成績において安全性上特段の問題は認められていないことに加え、国内外の医療現場において硫酸バリウム製剤を本剤使用時より多量に経口投与した際の消化管撮影での使用については豊富な経験があること等を踏まえると、新たな安全性上の懸念はないと判断できることから、本申請に関する医薬品リスク管理計画における追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

(7) 販売名称について

機構は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付、医薬発第935号）に基づき、本剤の販売名を再検討することを求めたところ、申請者より「コロンフォート内用懸濁液25%」に販売名を変更するとの回答が得られたことから、機構はこれらの対応は妥当と判断した。

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）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。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の大腸CT検査時の腸内容物の標識に関する有効性は示され、本剤を使用することにより得られるベネフィットを踏まえると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 28 年 2 月 3 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	コロنفォート内用懸濁液 25%
〔一 般 名〕	硫酸バリウム
〔申 請 者 名〕	株式会社伏見製薬所
〔申請年月日〕	平成 27 年 4 月 24 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

本邦において便潜血陽性患者に対する精査等の目的で実施される大腸 CT 検査の前処置として、本剤を用いた場合でも腸管洗浄を用いる既存の方法と同程度の診断精度が確保されることを踏まえると、腸管洗浄剤による患者負担を軽減できる本剤を用いた前処置を医療現場に提供することには意義があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

国内第Ⅲ相試験に比較対照が設定されていなかったものの、設定された主要評価項目及び許容限界値は妥当であり、当該試験成績から本剤の有効性は評価可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、国内第Ⅲ相試験における正診率の 95%信頼区間の下限值が事前に設定した許容限界値を上回っていたことに加え、得られた診断能（正診率、感度及び特異度）は、海外 ACRIN 6664 試験における腸管洗浄を用いた大腸 CT 検査の診断能と大きく異なるものではないことから、本剤の有効性は示されたと判断できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

なお、医療現場で本剤を使用する際に特定の CT 機器等を指定する必要はないとした機構の判断も、専門委員より支持された。

3. 安全性について

国内第Ⅲ相試験において従来の硫酸バリウム製剤と比較して本剤特有のリスクは示唆されていないこと、従来の消化管 X 線造影剤として用いる硫酸バリウム製剤の添付文書で注意喚起されている消化管穿孔、バリウム腹膜炎及びアナフィラキシーについては、1 回の検査における総投与量や従来の硫酸バリウム製剤の情報等を基に、本剤でこれらのリスクが従来の硫酸バリウム製剤より増大する可能性は低いとした申請者の考察は妥当であり、本剤で従来の硫酸バリウム製剤を超えるリスクは想定されないことから、従来の硫酸バリウム製剤と同様の注意喚起等を行えば、本剤の安全性は臨床的に許容可能である

とした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 効能・効果について

国内第Ⅲ相試験において示された本剤の有効性及び安全性を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のとおり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。

〔効能・効果〕

「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」

5. 用法・用量について

海外でも当該試験での1回投与量の8gと同程度の用量で硫酸バリウム製剤が腸内残渣の標識に使用されていること、本剤が摂取物を標識する機序が摂取物との混和であること、本剤の有効性及び安全性を確認した国内第Ⅲ相試験において良好な結果が得られていることから、国内第Ⅲ相試験での設定と同じく、以下のとおり用法・用量を設定することが適当とした機構の判断は専門委員により支持された。

〔用法・用量〕

「通常、成人には、本剤1回32 mL（硫酸バリウムとして8g）を検査前日から毎食後に3回経口投与する。」

また、重度の便秘患者等については本剤の3回投与では十分にタギングできない可能性があること、国内第Ⅲ相試験において本剤投与前の非標識便を排泄するために緩下剤が併用されていたこと、及び検査予定時間に応じて本剤の投与タイミングを適切に設定する必要があること、国内第Ⅲ相試験では大腸への内容物の到達時間を考慮して本剤を検査直前の食事（検査当日の朝）には投与せず、検査前日の朝昼晩に投与したことについて、適切に医療現場に情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、申請者に上記に関する適切な情報提供を求めたところ、申請者より、添付文書及び医療従事者・患者向け資材で情報提供を行う旨回答が得られ、機構はこれを了承した。

6. 製造販売後の検討事項について

国内外の医療現場において既存の硫酸バリウム製剤を本剤使用时より高濃度かつ多量に経口投与した上で消化管撮影することについては豊富な経験があること、本剤の臨床試験成績では、既存の硫酸バリウム製剤投与時との比較において安全性上より懸念される問題は認められていないこと等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画に、現時点でさらに追加すべき安全性監視活動及びリスク最小化活動はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

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	訂正前	訂正後
17	16	、残渣を消去する比較的単純な加工により作成されており	作成されており

IV. 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、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]	腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助
[用法・用量]	通常、成人には、本剤1回32 mL（硫酸バリウムとして8 g）を検査前日から毎食後に3回経口投与する。