

## 審査報告書

平成 29 年 2 月 13 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] ①オブチレイ 350 注 20 mL、②同 350 注 50 mL、③同 350 注 100 mL、  
④同 350 注シリンジ 100 mL、⑤同 350 注シリンジ 135 mL
- [一 般 名] イオベルソール
- [申 請 者] 富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 5 月 16 日
- [剤形・含量] 1 mL 中にイオベルソール 741 mg（ヨード量として 350 mg に相当する）を含有する注射剤
- [申請区分] ①～④医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
⑤ 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の腹部領域におけるコンピューター断層撮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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

- ①～④ 血管心臓撮影、大動脈撮影、選択的血管撮影、腹部のコンピューター断層撮影における造影  
(下線部追加)
- ⑤ 腹部のコンピューター断層撮影における造影

#### [用法及び用量]

- ①～④ 通常、成人 1 回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。
- |        |          |
|--------|----------|
| 血管心臓撮影 |          |
| 心腔内撮影  | 20～40 mL |
| 冠状動脈撮影 | 3～8 mL   |
| 大動脈撮影  | 30～50 mL |

選択的血管撮影

5～60 mL

腹部のコンピューター断層撮影における造影

90～150 mL\*

\* 体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与する。1  
回量は 150 mL を超えないこと。

(下線部追加)

⑤ 通常、成人 1 回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

腹部のコンピューター断層撮影における造影

90～150 mL\*

\* 体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与する。1  
回量は 150 mL を超えないこと。

## 審査報告 (1)

平成 28 年 12 月 7 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] ①オブチレイ 350 注 20 mL、②同 350 注 50 mL、③同 350 注 100 mL、  
④同 350 注シリンジ 100 mL、⑤同 350 注シリンジ 135 mL
- [一 般 名] イオベルソール
- [申 請 者] 富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 5 月 16 日
- [剤形・含量] 1 mL 中にイオベルソール 741 mg (ヨード量として 350 mg に相当する) を含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] ①～④ 血管心臓撮影、大動脈撮影、選択的血管撮影、腹部におけるコンピューター断層撮影時の造影  
(下線部追加)

⑤ 腹部におけるコンピューター断層撮影時の造影

- [申請時の用法及び用量] ①～④ 通常、成人 1 回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。
- |                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| 血管心臓撮影                       |                   |
| 心腔内撮影                        | 20～40 mL          |
| 冠状動脈撮影                       | 3～8 mL            |
| 大動脈撮影                        | 30～50 mL          |
| 選択的血管撮影                      | 5～60 mL           |
| <u>腹部におけるコンピューター断層撮影時の造影</u> | <u>90～150 mL*</u> |
- \* 体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与する。  
(下線部追加)

- ⑤ 通常、成人 1 回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。
- |                       |            |
|-----------------------|------------|
| 腹部におけるコンピューター断層撮影時の造影 | 90～150 mL* |
|-----------------------|------------|
- \* 体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与する。

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....3

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
8. 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.....	11
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	11

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under concentration-time curve up to infinity	0 から無限大までの濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL <sub>R</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
CL <sub>tot</sub>	Total clearance	全身クリアランス
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過率
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体濾過率
gI	g (Iodine content)	g (ヨード量として)
mgI	mg (Iodine content)	mg (ヨード量として)
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オプチレイ 350 注 (350 mgI/mL)

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、有効成分であるイオベルソールをヨード量として 350 mgI/mL 含有する非イオン性ヨード造影剤であり、本邦においては「血管心臓撮影」、「大動脈撮影」及び「選択的血管撮影」を効能・効果としてバイアル製剤（20 mL、50 mL 及び 100 mL）及びシリンジ製剤（50 mL 及び 100 mL）が承認されている。また、本剤より低濃度のイオベルソールを含有するオプチレイ 320 注（320 mgI/mL）が「コンピューター断層撮影における造影」の効能・効果にて、1 回投与量 50～100 mL で承認されている。

腹部領域のダイナミック造影 CT において十分な造影効果を得るためには、肝臓では 520～600 mgI/kg、膵臓では 450～600 mgI/kg（300 mgI/mL を 1.5～2.0 mL/kg）をそれぞれ 30 秒で投与することが推奨されているが（画像診断ガイドライン 2013 年版. 日本医学放射線学会・日本放射線専門医会編. 金原出版; 2013, p210-2, 294-5）、既承認のオプチレイ 320 注（320 mgI/mL）では体重 54 kg 以上の患者には 600 mgI/kg を投与することができないため、高体重の患者では十分な造影効果が得られない可能性がある。このような状況を踏まえ、今般、腹部腫瘍が疑われる患者を対象とした第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤に「腹部におけるコンピューター断層撮影時の造影」の効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請並びに本剤 135 mL シリンジ製剤の製造販売承認申請がなされた。

なお、海外において、本剤を含むイオベルソール製剤は 1988 年に米国で承認されて以来、2016 年 10 月現在で 74 カ国において承認されている。また、本剤は、米国、英国、ドイツ、フランス等において、腹部領域の造影 CT を含む「体部 CT」の効能・効果に対して 150 mL までの用量が承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び「オプチレイ 350 注シリンジ 135 mL」の剤形追加に係るものであり、「品質に関する資料」が提出されているが、機構において追加される剤形の品質について審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験は実施されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人における最大臨床用量投与時の薬物動態について

申請者は、日本人にイオベルソールを最大臨床用量（ヨード量）である 52.5 gI（350 mgI/mL 製剤を 150 mL）静脈内投与したときの薬物動態について、以下のように説明した。

イオベルソールはほぼ 100%が未変化体として尿中に排泄されること（「オプチレイ」初回承認申請時添付資料）から、 $CL_{tot}$ は $CL_R$ に等しいと考えられる。日本人健康成人におけるイオベルソールの $CL_{tot}$ は101～105 mL/min（「オプチレイ」初回承認申請時添付資料）であり、この値は本薬の血漿蛋白非結合型分率（0.87～0.91）（「オプチレイ」初回承認申請時添付資料）に健康成人のGFRの正常値を乗じた値（104～109 mL/min）と同程度である。したがって、イオベルソールの体内からの消失は大部分が糸球体濾過によると考えられ、薬物動態の国内外差の要因となる薬物代謝酵素及びトランスポーターの関与はほとんどないと考えられる。また、日本人健康成人にイオベルソール 8 gI（320 mgI/mL 製剤を 25 mL）及び 16 gI（320 mgI/mL 製剤を 50 mL）を静脈内投与したときの血清中未変化体濃度、並びに外国人健康成人にイオベルソール 16 gI（320 mgI/mL 製剤を 50 mL）及び 48 gI（320 mgI/mL 製剤を 150 mL）を静脈内投与したときの血液中ヨード濃度のいずれについても、 $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加し、 $CL_{tot}$ は投与量によらず概ね一定であることから（「オプチレイ」初回承認申請時添付資料、Invest Radiol 1989; 24: 781-8）、最大臨床用量である 52.5 gI 付近の投与量まで薬物動態は概ね線形であることが示されている。

以上より、イオベルソールの排泄経路及び健康成人における薬物動態パラメータと投与量の関係を踏まえると、イオベルソールの薬物動態は広い用量範囲で概ね線形であると想定されることから、日本人にイオベルソールを最大臨床用量で投与したときの薬物動態パラメータは推定可能と考える。

機構は、日本人にイオベルソールを最大臨床用量である 52.5 gI まで静脈内投与したときの薬物動態を検討した臨床試験は実施されていないが、日本人におけるイオベルソールの曝露量は、最大臨床用量まで線形的に増加するものと推定した申請者の説明は妥当と考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 第Ⅲ相試験（FSN-012P-03 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間20■■年■■月～20■■年■■月）

腹部（肝領域又は膵領域）腫瘍が疑われる患者を対象に、本剤又は対照薬として既承認のイオヘキソール 300 mgI/mL 製剤を投与したときの有効性及び安全性を比較することを目的とした、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 13 施設で実施された（目標症例数：本剤群 70 例（肝領域 35 例、膵領域 35 例）、対照群 70 例（肝領域 35 例、膵領域 35 例））。

本剤 1.71 mL/kg 又は対照薬 2.0 mL/kg が投与時間 30 秒間（一定）及び投与速度 3～5 mL/秒で静脈内投与された。なお、計算値から求められる投与量が 150 mL を超える患者（本剤群又は対照群でそれぞれ体重が 87.7 kg 又は 75 kg を超える患者）に対しては、本剤又は対照薬 150 mL が 5 mL/秒で投与された。治験薬の投与前に単純 CT が撮影され、投与後にダイナミック造影 CT（撮影時相：①動脈優位相（肝領域）又は膵実質相（膵領域）、②門脈相、③平衡相）が撮影された。

主な選択基準は、精査目的でダイナミック造影 CT を必要とする 20 歳以上 85 歳未満、体重 53.0 kg 以上の患者とされ、肝領域のダイナミック造影 CT を撮影するグループでは、画像検査結果に基づき、肝腫瘍性病変が確認された患者、膵領域のダイナミック造影 CT を撮影するグループでは、臨床検査値や臨床症状、画像検査結果等に基づき、膵腫瘍が疑われる患者とされた。本試験では、年齢（65 歳未満、65 歳以上）及び体重（75 kg 未満、75 kg 以上）を因子とした動的割付が実施された。

#### ① 肝領域のダイナミック造影 CT を撮影するグループ

無作為化された 71 例（本剤群 36 例、対照群 35 例、以下同順）の全例に治験薬が投与され、SAS とされた。そのうち、有効性の評価がなされなかった 2 例（1 例、1 例）及び造影タイミング不良であった 1 例（1 例、0 例）を除く 68 例（34 例、34 例）が FAS とされ、さらに、読影委員会のトレーニング用として採用された 5 例（4 例、1 例）を除く 63 例（30 例、33 例）が PPS とされた。有効性の主要な解析対象集団は PPS とされた。

主要評価項目は独立した読影委員会による造影効果の評価とされた。撮影された画像データは、独立した評価者 3 名により盲検下で造影効果（表 1）が判定され、評価者 3 名の判定結果の多数決による判定に基づいて評価された。造影効果の有効率（「++」以上と判定された被験者の割合）は、表 2 のとおりであった。群間差の 95%CI の下限値は事前に設定した非劣性限界値（-4%）を下回っており、非劣性は示されなかった。

表 1 造影効果の判定基準

+++	コントラストがよく診断が容易なもの
++	コントラストはやや劣るが診断が比較的容易なもの
+	コントラストが劣るが診断が可能なもの
-	コントラストが悪く診断が不可能なもの
×	判定不能（CT 装置の故障等、治験薬以外の原因のもの）

表 2 造影効果の有効率（PPS）

	本剤群	対照群
造影効果の有効率	100 (30/30)	100 (33/33)
本剤群と対照群の有効率の差 [95%CI] <sup>a</sup>	0 [-11.35, 10.43]	

%（例数）

a：事前に計画された方法での 95%CI（Wald CI）は算出不能であったため、事後的にスコア型の 95%CI が算出された。

安全性について、有害事象が認められた症例の割合は、本剤群 36.1%（13/36 例）、対照群 31.4%（11/35 例）であった。いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、悪心 2 例（本剤群 0 例、対照群 2 例、以下同順）及び四肢痛 2 例（0 例、2 例）であった。重篤な有害事象は、本剤群で処置後出血 1 例が認められたが、大腸ポリペクトミーによるものであることが明らかであったため、治験薬との関連なしとされた。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

#### ② 膵領域のダイナミック造影 CT を撮影するグループ

無作為化された 76 例（本剤群 39 例、対照群 37 例、以下同順）のうち、72 例（36 例、36 例）に治験薬が投与され、SAS とされた。そのうち、有効性の評価がなされなかった 3 例（2 例、1 例）を除く 69 例（34 例、35 例）が FAS とされ、さらに、読影委員会のトレーニング用として採用された 5 例（2 例、

3例)を除く64例(32例、32例)がPPSとされた。有効性の主要な解析対象集団はPPSとされた。

主要評価項目である独立した読影委員会による造影効果(表1)の評価について、造影効果の有効率は表3のとおりであった。群間差の95%CIの下限值は事前に設定した非劣性限界値(-4%)を下回っており、非劣性は示されなかった。

表3 造影効果の有効率(PPS)

	本剤群	対照群
造影効果の有効率	100 (32/32)	100 (32/32)
本剤群と対照群の有効率の差 [95%CI] <sup>a</sup>	0 [-10.72, 10.72]	

% (例数)

a: 事前に計画された方法での95%CI(Wald CI)は算出不能であったため、事後的にスコア型の95%CIが算出された。

安全性について、有害事象が認められた症例の割合は、本剤群25.0%(9/36例)、対照群19.4%(7/36例)であった。いずれかの群で2例以上発現した有害事象は、倦怠感2例(本剤群0例、対照群2例、以下同順)及び咳嗽2例(2例、0例)であった。本試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.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。本邦の画像診断ガイドライン2013年版(日本医学放射線学会・日本放射線専門医会編. 金原出版; 2013, p210-2, 294-5)において、肝臓では520~600mgI/kg、膵臓では450~600mgI/kgの造影剤を30秒で投与することが推奨されている。しかしながら、本剤よりも低濃度のイオベルソールを含有するオプチレイ320注(320mgI/mL)の造影CTに関する承認用量は50~100mLであり、54kg以上の患者には当該ガイドラインの推奨用量である600mgI/kgを投与できない。したがって、より高体重の患者に対して当該ガイドラインの推奨用量を投与することが可能となるよう、高濃度造影剤(350mgI/mL)である本剤を腹部領域における造影CTの造影剤の一つとして医療現場に提供することは意義があると考ええる。

機構は、申請者の説明するように、高体重の患者に対しても当該ガイドラインの推奨用量を投与することが可能となる本剤を医療現場に提供することは有用と考える。

### 7.R.2 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。ヨード造影剤の造影効果が撮影部位におけるヨード濃度に依存することは画像診断に関わる放射線科医のコンセンサスである。また、他の非イオン性ヨード造影剤においてヨード投与量に依存した造影効果の上昇が報告されていること(映像情報1999; 33: 1261-74)を踏まえると、既に造影CTに関する効能・効果を有するオプチレイ320注よりもヨード濃度が高い本剤は、腹部領域での造影CTにおいて十分な造影効果が期待できると考えられ、本剤の有効性を検討する第Ⅲ相試験を実施した。

第Ⅲ相試験は、造影効果の有効率の群間差の95%CIに基づいて本剤群の対照群に対する非劣性を評価する計画としていた。第Ⅲ相試験において主要評価項目とされた造影効果の有効率は両群ともに100%

であった。この場合、事前に計画された方法での造影効果の有効率の群間差の 95%CI (Wald CI) は算出不能となるが、本剤群の対照群に対する非劣性が示されたと判断する計画としていた。なお、事後的にスコア型の 95%CI を算出したところ、95%CI の下限値は事前に設定した非劣性限界値 (-4%) を下回っていたが、本剤群及び対照群の全ての症例で有効な造影効果が確認されており、本剤は対照薬と劣らない程度の有効性を有することが示されていると考える。

また、本剤の体部 (胸部、腹部及び骨盤内) CT における有効性等を評価することを目的として、米国で実施された 2 つの海外第 II 相非盲検非対照試験 (Study 273 及び Study 274) において、Study 273 では本剤 100~150 mL (平均 141.0 mL)、Study 274 では本剤 75~150 mL (平均 143.3 mL) が急速静注にて投与された結果、全例で「診断可能」と評価された。本剤の有効性が確認された当該試験成績等に基づき、本剤は主要国 (米国、英国、ドイツ、フランス等) において腹部領域を含む CT 造影に関する効能・効果に対して 150 mL までの用量が承認されている。加えて、腹部造影 CT において本剤が 70~150 mL の範囲で使用されていることについては、公表文献からも確認されている (Radiology 1995; 195: 353-7、J Comput Assist Tomogr 2015; 39: 907-13 等)。したがって、本剤が対照薬と劣らない程度の有効性を有することは、第 III 相試験成績に加えて、海外での承認申請に際して実施された海外臨床試験及び公表論文等で確認されている使用実態からも支持されたと考えた。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験は事前に造影効果の有効率の群間差の 95%CI に基づいて本剤群の対照群に対する非劣性を評価する計画とされていたことから、両群の造影効果の有効率が 100% であった場合でも群間差の 95%CI を算出して非劣性が評価できる計画としておくことが適切であり、事後的に算出された造影効果の有効率の群間差の 95%CI の下限値は、肝領域及び膵領域ともに計画時に設定した非劣性限界値 (-4%) を下回っていたことも踏まえると、第 III 相試験において本剤群の対照群に対する非劣性が検証されたと判断することは適切ではない。しかしながら、第 III 相試験における肝領域の造影効果の有効率は本剤群 100% (30/30 例) 及び対照群 100% (33/33 例)、膵領域の造影効果の有効率は本剤群 100% (32/32 例) 及び対照群 100% (32/32 例) であり、本剤の有効性が対照群と比較して劣る可能性を示唆する結果ではなかった。また、非イオン性ヨード造影剤の造影効果はヨード投与量に依存して上昇するとの報告 (映像情報 1999; 33: 1261-74) も考慮した上で、本邦で既に造影 CT に関する効能・効果を有しているオプチレイ 320 注よりヨード濃度が高い本剤について開発を行った旨の申請者の説明、並びに本邦の画像診断ガイドライン 2013 年版により腹部領域の造影 CT で十分な造影効果を得るために必要とされているヨード投与量 (600 mgI/kg) は確立されていると考えられることも踏まえると、海外における本剤の臨床試験成績や公表文献を含めて本剤の有効性を総合的に評価することは可能と判断した。

海外での承認申請に際して実施された臨床試験において一定の造影効果が確認され、海外では腹部領域を含む CT 造影に関する効能・効果に対して 150 mL までの用量が承認されていること、並びに公表論文等から本剤の腹部 CT 造影における使用実態が確認され、有効性に関して特段の問題は認められていないことを踏まえると、本剤は対照薬と劣らない程度の有効性を有するものとした申請者の説明は理解できるものであった。以上より、第 III 相試験の結果及び他の情報を総合的に評価した結果、本剤は腹部領域の造影 CT において臨床上期待される有効性を有しているものと判断した。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況について

申請者は、第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。第Ⅲ相試験（肝領域及び膵領域）における有害事象の発現割合は本剤群 30.6%（22/72 例）、対照群 25.4%（18/71 例）であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（SAS）

有害事象	本剤群（72 例）	対照群（71 例）
注射部位漏出	2（2.8%）	1（1.4%）
発疹	2（2.8%）	1（1.4%）
腹痛	2（2.8%）	0（0%）
咳嗽	2（2.8%）	0（0%）
そう痒症	2（2.8%）	0（0%）
悪心	1（1.4%）	3（4.2%）
下痢	1（1.4%）	2（2.8%）
倦怠感	1（1.4%）	2（2.8%）
熱感	0（0%）	2（2.8%）
四肢痛	0（0%）	2（2.8%）
浮動性めまい	0（0%）	2（2.8%）

例数（%）

ヨード造影剤の特徴的な有害事象として知られている過敏症/アナフィラキシー様症状、甲状腺への影響、腎機能への影響、血管外漏出、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、急性汎発性発疹性膿疱症、多形紅斑及び皮膚症状を含め、本剤群と対照群の間で発現割合に大きな差異が認められた有害事象はなかったこと、並びにグループ別（肝領域、膵領域）、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）及び体重別（75kg 未満、75kg 以上）の有害事象の発現割合についても、本剤群と対照群の間に差異は認められなかったことから、対照群と比較し、本剤群について安全性上の問題はないと考えた。

なお、国内においてイオベルソール製剤の使用実態下で報告された副作用（集積期間：2013 年 9 月 1 日～2016 年 9 月 30 日）153 例 263 件のうち、主なものは「皮膚及び皮下組織障害」78 件（内訳：発疹 22 件、そう痒症 18 件、蕁麻疹 16 件等）、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」49 件（内訳：咳嗽 13 件、くしゃみ 13 件等）及び「胃腸障害」42 件（内訳：悪心 21 件、嘔吐 17 件等）であり、重篤度別では非重篤 182 件及び重篤 81 件、主な重篤な副作用は「免疫系障害」26 件（内訳：アナフィラキシーショック 19 件等）であった。海外においてイオベルソール製剤の使用実態下で報告された重篤な副作用（集積期間：2014 年 12 月 30 日～2015 年 12 月 29 日）168 例 349 件のうち、主なものは「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」75 件（内訳：呼吸困難 17 件等）、「皮膚及び皮下組織障害」66 件（内訳：蕁麻疹 20 件、そう痒症 14 件等）、「免疫系障害」53 件（内訳：アナフィラキシー反応 16 件、アナフィラキシーショック 16 件等）であった。以上より、第Ⅲ相試験の本剤群における副作用の発現状況は、国内外の使用実態下において知られているイオベルソール製剤の安全性プロファイルと乖離する結果ではなかったことから、本剤を腹部領域の造影 CT に用いた場合に新たな安全性上の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験で認められた有害事象の発現状況について、次項において「皮膚及び皮下組織障害」及び「腎機能への影響」に関する詳細な検討を行った結果を含め、本剤群と対照群との間に大きな差異は認められなかったこと、及び国内外の医療現場において本剤を含むイオベ

ルソール製剤は豊富な使用経験があるが、その使用実態下において知られている安全性プロファイルと比較して新たな問題は認められていないことを踏まえると、現行の注意喚起の下で使用されるのであれば、本剤の安全性は他のヨード造影剤と同様に許容可能と判断した。

### 7.R.3.2 皮膚及び皮下組織障害について

機構は、ヨード造影剤の特徴的な有害事象として知られる「皮膚及び皮下組織障害」について、第Ⅲ相試験の本剤群における発現割合は 11.1% (8/72 例) であり、対照群の 4.2% (3/71 例) と比較して高かったことから、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅲ相試験で認められた「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象について、本剤群の内訳はそう痒感、接触性皮膚炎、手掌発疹、右前腕部表皮剥離、湿疹、発疹、薬疹及び皮膚の痒みが各 1 例で、重症度別では中等度 1.4% (1/72 例) 及び軽度 9.7% (7/72 例)、転帰別では回復 8.3% (6/72 例) 及び軽快 2.8% (2/72 例)、治験薬との関連性の有無別ではあり 6.9% (5/72 例) 及びなし 4.2% (3/72 例) であった。対照群の内訳は発疹、湿疹及び薬疹が各 1 例で、重症度別では 3 例全例が軽度 4.2% (3/71 例)、転帰別では回復 2.8% (2/71 例) 及び軽快 1.4% (1/71 例)、治験薬との関連性の有無別ではあり 2.8% (2/71 例) 及びなし 1.4% (1/71 例) であった。当該有害事象の重症度等に関して両群間に偏りは認められていないことから、本剤の投与による「皮膚及び皮下組織障害」に関連した安全性上のリスクは対照薬と比較して高くないと考える。また、第Ⅲ相試験において造影剤アレルギーに関連する有害事象の発現は認められず、本剤の投与による造影剤アレルギーに関連した安全性上のリスクも対照薬と比較して高くないと考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験の本剤群における「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象の発現割合は対照群と比較して高かったものの、本剤群で発現した事象のほとんどは軽度で、転帰は回復又は軽快であり、症例経過等の詳細からも本剤のみに懸念される安全性上のリスクは示されていないことから、本剤を腹部領域の造影 CT に用いた場合でも、現行の注意喚起の下で「皮膚及び皮下組織障害」の有害事象は管理可能と判断した。

### 7.R.3.3 腎機能への影響について

機構は、ヨード造影剤の特徴的な有害事象として知られる「腎機能への影響」について、第Ⅲ相試験の結果を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅲ相試験において、腎機能障害に関連する有害事象は認められなかった。治験薬の投与量別 (100 mL 未満、100 mL 以上 110 mL 未満、110 mL 以上 120 mL 未満、120 mL 以上 130 mL 未満、130 mL 以上 140 mL 未満及び 140 mL 以上) に血清クレアチニン値及び BUN 値の変動 (前観察時から投与 3 日後及び投与 1 週間後までの変化量) を評価した結果、いずれの投与量においても臨床上問題となる変動は認められなかった。投与前の腎機能 (eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)) 別 (45 以上 60 未満、60 以上 90 未満及び 90 以上) に有害事象の発現割合を評価した結果、いずれのカテゴリーにおいても本剤群と対照群の間に差異は認められなかった。また、腎機能別の血清クレアチニン値及び BUN 値の変動について、本剤群と対照群の間に一定の傾向は認められなかった。したがって、本剤を腹部領域の造影 CT において申請用法・用量で投与した際の腎機能への影響について、対照薬と比較して、特段の問題はないと考える。

機構は、第Ⅲ相試験成績からは、本剤を申請用法・用量で投与した際に、対照薬と比較して腎機能障害の発現リスクが高くなる可能性は示唆されていないものの、造影剤腎症は臨床上重要な副作用であることから、本剤を腹部領域の造影 CT において申請用法・用量で投与する際には、既承認内容で使用する場合と同様に、投与前後の腎機能について十分な配慮が必要と考える。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明した。本邦の画像診断ガイドライン 2013 年版によると、ダイナミック造影 CT において十分な造影効果を得るためには肝臓では 520~600 mgI/kg、膵臓では 450~600 mgI/kg の造影剤をそれぞれ 30 秒で投与することが推奨されていることに加え、通常の造影 CT においても肝臓、門脈、膵臓、大動脈領域について十分な造影効果を得るためには 600 mgI/kg 以上の投与が必要とされている。また、公表文献において、肝臓及び膵臓のダイナミック造影 CT 撮影時の造影剤投与量について 600 mgI/kg の妥当性が報告されている (Radiology 2000; 216: 718-23、Radiology 2007; 245: 475-82)。そのため、第Ⅲ相試験における本剤又はイオヘキソール 300 mgI/mL 製剤の用量は、ヨード量として 600 mgI/kg (それぞれ 1.71 mL/kg 又は 2.0 mL/kg) を静脈内投与することとした。ただし、体重換算で投与量が 90 mL 未満になる患者は臨床試験から除外し、150 mL を超える患者に対しては 150 mL を投与することとした。投与時間は血管外漏出リスクを考慮して 30 秒 (3~5 mL/秒) とした。以上の用法・用量で実施した第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の用法・用量は第Ⅲ相試験と同一とした。なお、申請用法・用量では、1 回投与量の上限が不明確であったため、用量は 150 mL を超えない旨を明記する。

機構は、用量の下限を 90 mL と設定した理由、及び体重換算で投与量が 90 mL 未満となる患者への本剤の投与の可否について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。腹部領域のダイナミック造影 CT における造影剤の投与方法としては、画像診断ガイドライン 2013 年版により総投与量を約 30 秒間で投与することが推奨されており、3~5 mL/秒の速度で投与することが一般的である (肝胆膵の画像診断—CT・MRI を中心に—。集潤社; 2013, p56-63、NCCN clinical practice guidelines in oncology: pancreatic adenocarcinoma, Version 2.2015. National comprehensive cancer network)。この場合、投与量として 3 mL/秒×30 秒=90 mL 以上が必要となるため、第Ⅲ相試験では本剤の投与量が 90 mL 未満である体重 53 kg 未満の患者を除外しており、当該患者における有効性及び安全性については検討していないことから、本剤の用量の下限を 90 mL とすることは妥当と考える。なお、本剤の臨床的位置付けを考慮すると、体重 53 kg 未満の患者には本剤ではなく、オプチレイ 320 注を使用し、600 mgI/kg 投与した際の投与量が 90 mL 以上になるよう調整することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内外におけるヨード造影剤の使用状況等を勘案し、第Ⅲ相試験において本剤の用量を 600 mgI/kg となる 1.71 mL/kg と設定したことは妥当であった。第Ⅲ相試験の結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を第Ⅲ相試験と同一の用量である 90~150 mL の範囲で体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与すること、並びに用量は 150 mL を超えないことを設定することは妥当と判断した。

### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、申請時の効能・効果の設定理由について、以下のように説明した。腹部における造影 CT の主な対象患者である肝腫瘍又は膵腫瘍が疑われる患者を対象とした第Ⅲ相試験成績に加え、海外における本剤の承認状況や公表文献等も含めて、腹部における造影 CT に関する本剤の有効性は示されていると考えたことから、申請時の効能・効果を「腹部におけるコンピューター断層撮影時の造影」と設定した。

機構は、第Ⅲ相試験の結果、腹部領域における造影 CT の代表的な対象臓器である肝臓及び膵臓で対照薬と劣らない程度の造影効果が得られることが確認できたことに加え、海外における承認状況や公表文献等を踏まえると、申請効能・効果は妥当と考える。

### 7.R.6 製造販売後調査等について

機構は、第Ⅲ相試験の結果、対照薬と比較して、本剤において安全性上の問題は認められなかったことに加え、国内外の本剤を含むイオベルソール製剤の使用実態下において知られている安全性プロファイルと比較して新たな問題は認められていないことを踏まえると（7.R.3 参照）、現時点で本申請に関する医薬品リスク管理計画において追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は不要と考える。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の腹部領域におけるコンピューター断層撮影に関する造影効果は示され、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ことから、本剤を腹部領域におけるコンピューター断層撮影の造影剤の一つとして医療現場に提供する意義はあると考える。

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 29 年 2 月 13 日

### 申請品目

- [販 売 名] ①オプチレイ 350 注 20 mL、②同 350 注 50 mL、③同 350 注 100 mL、  
④同 350 注シリンジ 100 mL、⑤同 350 注シリンジ 135 mL
- [一 般 名] イオベルソール
- [申 請 者] 富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 5 月 16 日

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。

### 2. 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

#### 2.1 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。

#### 2.2 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 (CTD 5.3.5.1) 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。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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。

[効能又は効果]

- ①～④ 血管心臓撮影、大動脈撮影、選択的血管撮影、腹部のコンピューター断層撮影における造影  
(下線部追加)

- ⑤ 腹部のコンピューター断層撮影における造影

[用法及び用量]

①～④ 通常、成人1回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

血管心臓撮影

心腔内撮影 20～40 mL

冠状動脈撮影 3～8 mL

大動脈撮影 30～50 mL

選択的血管撮影 5～60 mL

腹部のコンピューター断層撮影における造影 90～150 mL<sup>\*</sup>

\* 体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与する。1  
回量は 150 mL を超えないこと。

(下線部追加)

⑤ 通常、成人1回下記量を使用する。なお、年齢、体重、症状、目的により適宜増減する。

腹部のコンピューター断層撮影における造影 90～150 mL<sup>\*</sup>

\* 体重に応じて 1.71 mL/kg を静脈内投与する。1  
回量は 150 mL を超えないこと。

以上