

再審査報告書

平成 23 年 6 月 1 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ボースデル内用液 10
有効成分名	塩化マンガン四水和物
申請者名	株式会社明治
承認の効能・効果	磁気共鳴胆道膵管撮影における消化管陰性造影
承認の用法・用量	通常、成人には 1 袋 250mL（塩化マンガン四水和物 36mg（マンガンとして 10mg）を含む）を経口投与する。
承認年月日	平成 18 年 4 月 20 日
再審査期間	4 年

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ボースデル内用液 10（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握することを目的に、中央登録方式にて平成 19 年 1 月 5 日から平成 20 年 12 月 31 日までに調査予定症例数を 600 例として実施され、国内 137 施設から 1,198 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 1,198 例のうち、有害事象発現の有無不明又は未記載の症例 25 例、本剤服用状況不明症例 23 例及び登録違反（調査票記載の本剤服用日が調査又は契約期間外或いは登録票受領日より 4 日以上前）症例 4 例の計 31 例（除外理由の重複有り）が除外され、1,167 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 0.9%（11/1,167 例、14 件）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）における副作用発現率 17.8%（38/213 例、43 件）と比べて高くはなかった。器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、胃腸障害 0.9%（10/1,167 例）、神経系障害 0.2%（2/1,167 例）、並びに全身障害及び投与局所様態 0.1%（1/1,167 例）であり、発現した副作用の種類は下痢 8 件、頭痛、傾眠、腹部膨満、腹痛、胃腸音異常及び冷感各 1 件であった。承認時までの臨床試験の器官別大分類別の副作用発現状況は、胃腸障害 13.1%（28/213 例）、臨床検査 3.8%（8/213 例）及び神経系障害 0.9%（2/213 例）で、主な副作用の種類は下痢 20 件、血中鉄減少 6 件、胃腸音異常 3 件、傾眠、下腹部痛、悪心及び血清フェリチン減少各 2 件であった。以上より、使用成績調査で認められた器官別大分類別の副作用及び副作用の種類は、承認時までの臨床試験と比べて大きく異なるものではなかった。なお、安全性解析対象除外症例 31 例のうち、本剤を服用した 4 例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景要因として、性別、年齢、診療区分（入院又は外来）、現病歴（有無及び種類）、既往歴の有無、消化管の手術歴（有無及び部位）、検査部位、検査前 6 時間以内の飲食（有無及び種類）、服用状況（全量服用又は服用残有）、併用薬の有無について検討された。その結果、いずれの背景要因別副作用発現率にも有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 1,167 例のうち、検査翌日以降に登録された症例 41 例、服用途中で

中止した症例 2 例（痴呆のため嚥下困難及び誤飲の可能性があった症例 1 例、高齢のため服用困難であった症例 1 例）、検査不能症例 2 例（閉所恐怖症 1 例、体動 1 例）及び有効性評価未記載症例 1 例の計 46 例が除外され、1,121 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤服用後の磁気共鳴胆道膵管造影（以下、「MRCP」という。）画像における胆道及び膵管の造影効果について担当医の判断により「良好（全体像明瞭、診断容易）、やや良好（一部不明瞭、診断可能）、不良（不明瞭、診断不可能）」の 3 段階で評価され、「良好」のみを有効として、その症例比率が有効率とされた。使用成績調査における有効性評価結果を表 1 に示す。一方、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験）における有効性は、本剤投与前と比較した投与後の造影効果について、読影委員会の判断により「3+ 著しく向上した、2+ 向上した、+ やや向上した、± 変化しなかった、- 低下した」の 5 段階で評価され、「2+」以上を有効としてその症例比率が有効率とされた。有効性評価基準は異なるが、使用成績調査における有効率は 88.0%（987/1,121 例）であり、承認時までの臨床試験における有効率 78.8%（26/33 例）を下回ることにはなかった。また、承認時までの第Ⅲ相試験における有効性は、本剤投与前と比較した投与後の MRCP 画像の造影効果が、盲検下で実施された読影委員会において「+2 投与後画像の方が優れている、+1 投与後画像の方がやや優れている、0 投与後画像と投与前画像は変わらない、-1 投与前画像の方がやや優れている、-2 投与前画像の方が優れている」の 5 段階で評価され、「+1」以上の症例比率が優越率とされた。その結果、優越率は 90.5%（95/105 例）であり、使用成績調査における有効率 88.0%（987/1,121 例）と同程度であった。

表 1 有効性評価結果

有効性解析 対象症例数	有効性評価結果		
	良好	やや良好	不良
1,121 例	987 例 (88.0%)	131 例 (11.7%)	3 例 (0.3%)

なお、使用成績調査における「不良」と評価された 3 例について、申請者は、1 例は高齢で検査時の息止めができず、更に検査前 6 時間以内の食事により消化管内に食物が残っていたため、他 2 例では腹水の貯留のため、診断が妨げられた可能性が考えられると説明した。

有効性に影響を及ぼす要因について、性別、年齢、診療区分（入院又は外来）、現病歴（有無及び種類）、消化管の手術歴（有無及び部位）、検査部位、検査前 6 時間以内の飲食（有無及び種類）、服用状況（全量服用又は服用残有）、併用薬の有無が検討された。そのうち、年齢及び服用状況において有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢について、15 歳未満では 0%（0/1 例）、15 歳以上 40 歳未満では 81.6%（71/87 例）、40 歳以上 65 歳未満では 89.3%（376/421 例）、65 歳以上 75 歳未満では 89.4%（287/321 例）、75 歳以上では 86.9%（253/291 例）が有効とされた。年齢別の有効率に有意差が認められた理由として、15 歳未満の症例 1 例の有効性が無効と評価され、当該症例での有効率が 0%となったためと考えられる。

服用状況について、全量服用では 88.8%（929/1,046 例）、服用残有では 77.3%（58/75 例）が有効とされた。

表 2 服用状況別有効率

服用状況	有効性解析 対象症例数	有効性評価結果		
		良好	やや良好	不良
全量服用	1,046 例	929 例 (88.8%)	114 例 (10.9%)	3 例 (0.3%)
服用残有	75 例	58 例 (77.3%)	17 例 (22.7%)	0 例 (0.0%)

服用状況別の有効率に有意差が認められた理由として、本剤はマンガン濃度が低下すると陰性造影効果が減弱することから、服用量が少ない場合に胃液等の消化液により本剤が希釈され、陰性造影効果が低下し、有効率が低下したためと考えられる。

以上より、申請者は、有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性について検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）：小児は、安全性解析対象症例、有効性解析対象症例ともに1例（9歳）であった。当該症例では副作用の発現はみられず、有効性について「やや良好」と判定された。

高齢者（65歳以上）：高齢者は、安全性解析対象症例638例、有効性解析対象症例612例が収集された。副作用発現率は高齢者で0.6%（4/638例）、非高齢者（65歳未満）で1.3%（7/529例）であり、高齢者と非高齢者の副作用発現率に有意差は認められなかった。高齢者で発現した副作用は下痢が4例4件であり、いずれも非重篤であった。高齢者の下痢の発現率（0.6%、4/638例）は非高齢者の下痢の発現率（0.8%、4/529例）と比べて高くはなかった。有効性について、有効率は高齢者で88.2%（540/612例）、非高齢者で87.8%（447/509例）であり、高齢者と非高齢者の有効率に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例、有効性解析対象症例ともに20例が収集され、副作用の発現はみられなかった。有効性について、有効率は腎機能障害「有」の症例で90.0%（18/20例）、腎機能障害「無」の症例で88.0%（955/1,085例）であり、腎機能障害の有無別で有効率に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例121例、有効性解析対象症例115例が収集された。副作用発現率は肝機能障害「有」の症例で1.7%（2/121例）、肝機能障害「無」の症例で0.9%（9/1,029例）であり、肝機能障害の有無別で副作用発現率に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の症例で発現した副作用は冷感1例1件、下痢1例1件で、いずれも非重篤であった。冷感については、使用上の注意から予測できない副作用であるが、1件のみの事象であり、発現した症例は肝機能障害（アルコール性肝疾患）以外に胆嚢炎及び過形成性胆嚢症に罹患していたことから、肝機能障害の有無と当該事象との関連性を評価することは困難であると申請者は説明した。また、有効性について、有効率は肝機能障害「有」の症例で87.0%（100/115例）、肝機能障害「無」の症例で88.2%（873/990例）であり、肝機能障害の有無別で有効率に有意差は認められなかった。

以上より機構は、小児症例は1例のみであり評価は困難と考えるが、その他の特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性については、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、既知・重篤な副作用は機構に報告されなかった。

再審査期間中に収集された未知の副作用は、使用成績調査で1例1件、自発報告で8例11件の計9例12件であり、いずれも非重篤であった。その内訳は、紅斑2件、熱感2件、高血糖2件、血中ブドウ糖増加、潮紅、ほてり、そう痒症、冷感及び圧迫感各1件であり、転帰はほてり及び冷感の不明を除きいずれも回復又は軽快であった。なお、承認時までの試験からは収集されず、未知の副作用であった蕁麻疹及び発疹が、再審査期間中に収集さ

れた報告（蕁麻疹 5 件、発疹 1 件）に基づいて使用上の注意の「副作用」の項に追記され、平成 20 年 5 月から予測できる副作用として収集されている。収集された未知の副作用はいずれも集積件数が少ないことから、現時点では新たに使用上の注意への反映は行わず、今後も同様の症例収集に努め、十分な安全性評価を行うと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。なお、再審査期間中、感染症に関する情報はなかった。

4. 相互作用

再審査期間中、使用成績調査、自発報告、文献報告等の調査結果から、相互作用によると思われる副作用発現症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は国内のみで承認及び販売されており、国内において、再審査期間中に重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省に報告された安全性に関する研究報告及び有効性に影響を与えるような研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上