

再審査報告書

平成 25 年 2 月 22 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リゾビスト注
有 効 成 分 名	フェルカルボトラン
申 請 者 名	アイロム製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の局在診断のための肝臓造影
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には本剤0.016 mL/kg（鉄として0.45 mg/kg=8 μ mol/kg）を静脈内投与する。ただし、投与量は1.4 mLまでとする。過剰量の投与あるいは追加投与はしないこと。
承 認 年 月 日	平成14年10月8日
再 審 査 期 間 *	8年
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号、0401002 号、0401003 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、リゾビスト注（以下、「本剤」という。）の使用実態下における安全性・有効性に関する情報を収集すること、及び承認時までに本剤の繰り返し投与された症例の試験成績は得られていなかったことを踏まえて本剤が同一患者に繰り返し投与された症例における本剤の安全性・有効性について検討することを目的に、連続調査方式にて平成 14 年 12 月から平成 17 年 11 月までの期間に調査予定症例数を 1,000 例（本剤反復投与例 100 例以上）として実施され、国内 74 施設から 981 例が収集された。

特定使用成績調査（有効性調査）は、承認時までの第Ⅲ相試験では体重の範囲ごとに一定の投与量が設定されており、12 μ mol Fe/kg までの投与が可能であったこと等を踏まえ、使用実態下において承認用量である本剤 8 μ mol Fe/kg の有効性を確認することを目的に、連続調査方式にて平成 14 年 12 月から平成 17 年 11 月までの期間に調査予定症例数を 100 例として実施され、国内 9 施設から 120 例が収集された。

特定使用成績調査（安全性調査）は、承認時までの臨床試験において本剤が血液凝固因子に影響を及ぼすことが明らかになったことを踏まえ、本剤の使用実態下において出血傾向を重点調査項目とした安全性に関する調査を行うことを目的に、連続調査方式にて平成 14 年 12 月から平成 19 年 11 月までの期間に調査予定症例数を 350 例として実施され、国内 35 施設から 399 例が収集された。

なお、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 981 例のうち、契約期間外に本剤が投与された症例 9 例が除外され、972 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 1.6%（16/972 例、28 件）であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験、

以下同様)における副作用発現率 2.8% (15/542 例、21 件)と比較して高くなかった。安全性解析対象症例 972 例における主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査 0.7% (7 例 11 件、内訳：アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」という。) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」という。) 増加及び白血球数減少各 3 件等)、皮膚及び皮下組織障害 0.3% (3 例 3 件、内訳：発疹、顔面発赤及び皮膚のつぶり感各 1 件)、胃腸障害 0.2% (2 例 3 件、内訳：嘔気 2 件及び嘔吐 1 件)、全身障害及び投与局所様態 0.2% (2 例 3 件、内訳：胸部圧迫感、悪寒及びさむけ各 1 件)、並びに筋骨格系及び結合組織障害 0.2% (2 例 3 件、内訳：背部痛 2 件及び肩痛 1 件)であり、重篤な副作用はなかった。また、安全性解析対象除外症例 9 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因子として、入院・外来区分、性別、年齢、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症の有無、出血傾向既往歴の有無、投与前出血傾向の有無、既往歴の有無、本剤投与歴の有無、本剤を含む超常磁性酸化鉄 (Superparamagnetic Iron Oxide、以下、「SPIO」という。) 製剤投与歴の有無、過敏症素因の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、及び本剤投与量が検討された。その結果、いずれの背景因子の違いによっても、副作用発現率に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はないと考えるが、今後も慎重に情報収集に努めると説明し、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 972 例のうち、有効性判定不能症例 29 例、適応外使用症例 9 例 (肝包虫症疑い及び肝膿瘍各 2 例、肝嚢胞、自己免疫性膵炎疑い、脾過誤腫、脂肪肝及び脾内副脾各 1 例) 及び病巣が存在しなかった症例 4 例の計 41 例 (重複症例有り) が除外され、931 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤を用いた造影による診断能の向上性の総合評価について、担当医により存在診断¹、拡がり診断²及び質的診断³の観点から「+++：大きく向上した、++：向上した、+：やや向上した、±：向上しなかった、－：低下した、×：判定不能」の 5 段階 6 区分で総合的に評価され、有効性解析対象症例に占める「++」以上の症例の割合が有効率とされた。使用成績調査における有効率は 74.7% (695/931 例) であり、承認時までの臨床試験における有効率⁴ 86.0% (462/537 例) と比較して低かった。なお、総合評価が「－」とされた症例はなかった。

申請者は、使用成績調査における有効率が、承認時までの臨床試験における有効率を下回った理由について、以下のように説明した。有効性の評価について、使用成績調査及び承認時までの臨床試験のうち前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験－2 及び第Ⅲ相試験 (一般臨床試験及び造影 CT との比較試験) では担当医が有効性評価を行ったのに対し、後期第Ⅱ相試験－1 及び第Ⅲ相試験

¹ 病変の検出、存在の有無の明瞭性及びコントラストの向上性について判定された。

² 病変の拡がり、形態、位置等の診断能の向上性について判定された。

³ 病変の質的診断 (鑑別診断) 能の向上性について判定された。

⁴ 前期第Ⅱ相試験においては、存在診断、拡がり診断及び質的診断を個々に行うことなく、造影剤の診断能の向上性について 5 段階 6 区分で評価された。後期第Ⅱ相試験においては、存在診断について 4 段階 5 区分、及び拡がり診断、質的診断及び総合評価について 5 段階 6 区分で評価された。第Ⅲ相試験においては存在診断、拡がり診断、質的診断及び総合評価について 5 段階 6 区分で評価された。

（単純 MRI との比較試験）では、担当医と読影医がそれぞれ有効性評価を行い、読影医の判定を優先した。また、特定使用成績調査（有効性調査）（「3. 特定使用成績調査（有効性調査）の概要」の項参照。）において、担当医評価の有効率 67.8%（60/86 例）と比べて、読影医評価の有効率は 87.2%（75/86 例）と高かった。これらのことより、使用成績調査における有効率についても、読影医より低く評価する傾向のある担当医の評価が影響を及ぼしたと考えられた。また組み入れられた症例の背景因子の観点から検討したところ、承認時までの臨床試験と使用成績調査では組み入れられた症例の対象疾患の種類や合併症の有無の比率が異なっているものの、背景因子別の有効率にはほとんど差がなかった（後述）。以上より、使用成績調査における有効率が、承認時までの臨床試験における有効率を下回った理由を明確に説明することはできないが、判定医の違いが有効性の評価に影響を及ぼしたと推測し、新たな対応の必要性はないと考える。

また、使用成績調査において有効性に影響を及ぼす背景因子として、入院・外来区分、性別、年齢、対象疾患（転移性肝癌、肝細胞癌）、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症の有無、出血傾向既往歴の有無、投与前出血傾向の有無、既往歴の有無、本剤投与歴の有無、SPIO 製剤投与歴の有無、過敏症素因の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、及び本剤投与量が検討された。その結果、いずれの背景因子の違いによっても、有効率に有意差は認められなかった。

機構は、以下のように考える。承認時までに実施された臨床試験での有効性の評価においては、読影医又は担当医への追加の画像の有無や主病巣に関連する情報が試験によって異なっており、読影医又は担当医による有効率のいずれが高いか一定の傾向は認められず、判定医の違いのみが使用成績調査における有効率が承認時までの臨床試験における有効率を下回ったことの理由とは考えられない。しかしながら、使用成績調査において有効率が低かった明確な理由が抽出されていないこと、及び有効の判定方法も異なる評価結果を比較すること自体に限界があることを踏まえると、使用成績調査での有効率（74.7%）は承認時までの臨床試験での成績（79.1～93.2%）より著しく低いとまでは言えないことから、本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要となる程の問題は認められていないものと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）が、使用成績調査で収集された症例より抽出され、それぞれの患者における本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、使用成績調査において小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 555 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 1.8%（10/555 例）であり、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 1.4%（6/417 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者において認められた副作用は、背部痛及び嘔気各 2 件、顔面発赤、肩痛、さむけ、悪寒、嘔吐、皮膚のつっぱり感、結膜浮腫、流涙、肝機能低下、ALT 増加、AST 増加、白血球数減少及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」という。）延長各 1 件であり、いずれも重篤度は非重篤、転帰は回復又は軽快であった。有効性解析対象症例としては 534 例が収集された。高齢者の有効率は 75.8%（405/534 例）であり、非高齢者の有効率 73.0%（290/397 例）と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 480 例が収集された。肝機能障害「有」の症例の副作用発現率は 1.9%（9/480 例）であり、肝機能障害「無」の症例の副作用発現率 1.4%

(7/492 例)と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の症例において認められた副作用は、ALT 増加、AST 増加及び白血球数減少各 3 件、背部痛、肝機能低下、プロトロンビン時間延長、手指のしびれ感及び発疹各 1 件であり、重篤度はいずれも非重篤、転帰については ALT 増加、AST 増加及びプロトロンビン時間延長各 1 件が未回復、白血球数減少 1 件が不明であり、それ以外の副作用はいずれも回復又は軽快であった。有効性解析対象症例としては 465 例が収集された。肝機能障害「有」の症例の有効率は 75.3% (350/465 例)であり、肝機能障害「無」の症例の有効率 74.0% (345/466 例)と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 53 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては 51 例が収集された。腎機能障害「有」の症例の有効率は 82.4% (42/51 例)であり、腎機能障害「無」の症例の有効率 74.2% (653/880 例)と比較して有意差は認められなかった。

申請者は、使用成績調査の結果より、高齢者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者に対する安全性並びに有効性に関し、新たな対応が必要な問題点はないと考えるが、今後とも慎重に情報収集に努めると説明し、機構はこれを了承した。

また、申請者は、本剤承認時の不足情報及び懸念事項を踏まえ、使用成績調査で収集された症例より、本剤投与歴を有する患者、SPIO 製剤投与歴を有する患者、出血傾向既往歴を有する患者及び投与前出血傾向を有する患者を抽出し、当該患者における本剤の安全性及び有効性について以下のとおり検討した。

本剤投与歴を有する患者：安全性解析対象症例として 120 例が収集された。本剤投与歴「有」の症例における副作用発現率は 2.5% (3/120 例)であり、本剤投与歴「無」の症例の副作用発現率 1.4% (12/842 例)と比較して有意差は認められなかった。本剤投与歴「有」の症例において認められた副作用は白血球数減少 2 件及び背部痛 1 件であり、重篤度はいずれも非重篤、転帰は白血球数減少 2 件が不明及び回復、背部痛 1 件が軽快であった。有効性解析対象症例としては 113 例が収集された。本剤投与歴「有」の症例における有効率は 75.2% (85/113 例)であり、本剤投与歴「無」の症例における有効率 74.6% (603/808 例)と比較して有意差は認められなかった。本剤投与歴「有」の症例のうち、本剤再投与までの間隔 (3 週間未満、3 週間以上 2 ヶ月未満、2 ヶ月以上)について層別して解析した結果、再投与までの間隔が「3 週間以上 2 ヶ月未満」の症例における有効率は 45.5% (5/11 例)であり、再投与までの間隔が「2 ヶ月以上」の症例における有効率 78.4% (80/102 例)を下回っていた。なお、再投与までの間隔が 3 週間未満であった患者はいなかった。総合評価が「++」以上でなかった本剤の再投与症例(「3 週間以上 2 ヶ月未満」の 6 症例、「2 ヶ月以上」の 22 症例)について検討したところ、全症例で総合評価は「+」であり、前回投与した SPIO 製剤の影響は「無」であった。また、対象疾患については「3 週間以上 2 ヶ月未満」の症例において肝細胞癌 3 例及び転移性肝癌 3 例、「2 ヶ月以上」の症例において肝細胞癌 8 例及び転移性肝癌 14 例であった。再投与までの間隔により有効率に差が認められた原因は不明だが、総合評価が「++」以上でなかった再投与症例全例について、前回投与した SPIO 製剤の影響が「無」と評価されていることから、新たな対応については必要ないとする。しかしながら、再投与までの間隔が「3 週間以上 2 ヶ月未満」の症例は収集症例数が少ないことから、当該期間で再投与された場合の有効性については十分検討できていないと考えられるため、今後も情報収

集に努め、必要に応じて対応を検討する。

SPIO 製剤投与歴を有する患者：安全性解析対象症例として 153 例が収集された。SPIO 製剤投与歴「有」の症例における副作用発現率は 2.0% (3/153 例) であり、SPIO 製剤投与歴「無」の症例の副作用発現率 1.5% (12/811 例) と比較して有意差は認められなかった。SPIO 製剤投与歴「有」の症例において認められた副作用の種類、重篤度及び転帰は、上述の本剤投与歴「有」の症例と同一であった。有効性解析対象症例としては 143 例が収集された。SPIO 製剤投与歴「有」の症例における有効率は 76.2% (109/143 例) であり、SPIO 製剤投与歴「無」の症例における有効率 74.5% (581/780 例) と比較して有意差は認められなかった。

出血傾向既往歴を有する患者：安全性解析対象症例として 13 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては 10 例が収集された。出血傾向既往歴「有」の症例の有効率は 70.0% (7/10 例) であり、出血傾向既往歴「無」の症例の有効率 74.7% (688/921 例) と比較して有意差は認められなかった。

投与前出血傾向を有する患者：安全性解析対象症例として 5 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては 1 例が収集され、有効と評価された。

申請者は、使用成績調査の結果より、本剤投与歴を有する患者、SPIO 製剤投与歴を有する患者、出血傾向既往歴を有する患者及び投与前出血傾向を有する患者における本剤の安全性及び有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題は認められていないと考えるが、今後とも慎重に情報収集に努めると説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査（有効性調査）の概要

収集された 120 例のうち、契約期間外に本剤が投与された症例 2 例が除外され、118 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 118 例のうち、造影前後の MRI 撮像フィルムが入手できなかった症例 20 例、病巣が存在しなかった症例 8 例、有効性判定不能症例 6 例及び適応外使用症例 5 例（肝嚢胞 2 例、肝エキノコックス症、胆管拡張・膵管拡張及び胃手術後イレウス各 1 例）の計 32 例（重複症例有り）が除外され、86 例が有効性解析対象症例とされた。

3-1 有効性

有効性の評価は、使用成績調査の有効性の項と同様の評価基準により、担当医及び 2 名の読影医が評価を行い、総合評価における「++」以上を有効として有効率が算出された。なお、2 名の読影医は調査実施施設以外に所属する肝 MRI 画像診断に精通した医師とされ、患者情報及び施設情報を盲検化した撮像フィルムに基づき、それぞれ独立して有効性を評価した。読影医 2 名の評価が「++」以上と「+」以下に分かれた場合は合議判定により評価を行い、読影医 2 名の評価がいずれも「++」以上又は「+」以下の範囲で評価が一致しない場合にはより低い評価を採用した。また、担当医と読影医の評価が一致しない場合には読影医の評価を採用した。有効性調査における有効率は 87.2% (75/86 例) であり、承認時までの臨床試験における有効率 86.0% (462/537 例) と比較して低くなかった。なお、有効性調査において総合評価が「-」とされた症例はなかった。

有効性に及ぼす影響を、使用成績調査で有効性について検討した背景因子と同一の背景因子について検討した結果、年齢について、65 歳未満の症例における有効率は 97.0% (32/33 例)、65 歳以上の症例における有効率は 81.1% (43/53 例) であり、有効率に有意差が認められた。申請者は

この結果について、以下のように説明した。65 歳未満及び 65 歳以上の患者において、年齢以外の背景因子についても両群間で比較したところ、既往歴の有無及び併用療法の有無に偏りが認められ、年齢別の既往歴の有無及び併用療法の有無の偏りが年齢別の有効率に影響した可能性は否定できないが、症例数が少ないこともあり、有意差は認められたものの重大な差であるとは考えにくく、特段の対応等は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。65 歳以上の症例における有効率が 65 歳未満の症例における有効率より有意に低かった理由と意義については、対象症例数が少ないこともあり判断できる状況に至っていない。しかし、65 歳以上の症例における有効率 81.1%は、承認時までの臨床試験における有効率 86.0%と比較して低かったものの、使用成績調査における有効率の 74.7%を下回っていないこと、対象症例数がより多い使用成績調査では年齢について特に問題のある傾向は認められていないことから、現時点で特段の対応が必要となる程の問題は認められていないものと判断した。

本剤 8.0 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与の有効性を確認するため、有効性調査において本剤が 8.0 $\mu\text{mol Fe/kg}$ の前後 5% (7.6 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上、8.4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 未満) の範囲で投与された症例が抽出され、有効率が算出された。本剤 8.0 $\mu\text{mol Fe/kg} \pm 5\%$ が投与された症例 69 例における有効率は 87.0% (60/69 例) であり、承認時までの臨床試験で本剤 8.0 $\mu\text{mol Fe/kg}$ が投与された症例 94 例における有効率 81.9% (77/94 例) と比較して低くなかった。

また、本剤 8.0 $\mu\text{mol Fe/kg} \pm 5\%$ の範囲外の使用例について、7.6 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 未満が投与された症例 6 例の有効率は 83.3% (5/6 例)、8.4 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 以上が投与された症例 11 例の有効率は 90.9% (10/11 例) であり、投与量別の有効率に大きな差は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤 8 $\mu\text{mol Fe/kg}$ 投与の有効性について現時点で特段の対応が必要な問題は認められていないと説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

3-2 安全性

安全性解析対象症例における副作用発現率は 3.4% (4/118 例、7 件) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 2.8% (15/542 例、21 件) と比較して高かった。有効性調査において認められた副作用は、ALT 増加及び AST 増加各 2 件、貧血、APTT 延長及び血中ビリルビン増加各 1 件であり、重篤な副作用は認められなかった。なお、安全性解析除外症例 2 例に副作用は認められなかった。安全性に及ぼす影響を、使用成績調査の安全性について検討した背景因子と同一の背景因子について検討した結果、いずれの背景因子の違いによっても、副作用発現率に有意差は認められなかった。

申請者は、有効性調査における副作用発現率は、承認時の臨床試験における副作用発現率を上回ったものの大きく異なるものではなく、当該調査において認められた副作用はいずれも非重篤であり特定の傾向は認められていないことから、本剤の安全性について特段の対応が必要な問題は認められていないと考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討すると説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、本剤投与歴を有する患者、SPIO 製剤投与歴を有する患者、出血傾向既往歴を有する患者及び投与前出血傾向を有する患者）が、有効性調査で収集された症例より抽出され、それぞれの患者における本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 72 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 2.8%（2/72 例）であり、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 4.3%（2/46 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者において認められた副作用は ALT 増加、AST 増加及び APTT 延長各 1 件であり、重篤度はいずれも非重篤、転帰は APTT 延長 1 件が不明の他は回復であった。有効性解析対象症例としては 53 例が収集され、高齢者の有効率は 81.1%（43/53 例）であり、非高齢者の有効率 97.0%（32/33 例）と比較して有意に低かったが、特段の問題はないと考える（「3-1 有効性」の項参照）。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 68 例が収集された。肝機能障害「有」の症例の副作用発現率は 2.9%（2/68 例）であり、肝機能障害「無」の症例の副作用発現率 4.0%（2/50 例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の症例において認められた副作用は、血中ビリルビン増加、ALT 増加及び AST 増加各 1 件であり、いずれも重篤度は非重篤、転帰は回復であった。有効性解析対象症例としては 50 例が収集された。肝機能障害「有」の症例の有効率は 92.0%（46/50 例）であり、肝機能障害「無」の症例の有効率 80.6%（29/36 例）と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 11 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては 7 例が収集された。腎機能障害「有」の症例の有効率は 85.7%（6/7 例）であり、腎機能障害「無」の症例の有効率 87.3%（69/79 例）と比較して有意差は認められなかった。

本剤投与歴を有する患者：安全性解析対象症例として 23 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては 17 例が収集され、本剤投与歴「有」の症例における有効率は 88.2%（15/17 例）であり、本剤投与歴「無」の症例における有効率 87.7%（57/65 例）と比較して有意差は認められなかった。

SPIO 製剤投与歴を有する患者：安全性解析対象症例として 30 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例としては 24 例が収集され、SPIO 製剤投与歴「有」の症例における有効率は 87.5%（21/24 例）であり、SPIO 製剤投与歴「無」の症例における有効率 86.7%（52/60 例）と比較して有意差は認められなかった。

出血傾向既往歴を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 4 例が収集され、副作用は認められず、いずれの症例でも有効性評価は有効であった。

投与前出血傾向を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として 1 例が収集され、副作用は認められず、有効性評価は有効であった。

機構は、特定使用成績調査（有効性調査）の結果より、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、本剤投与歴を有する患者、SPIO 製剤投与歴を有する患者、出血傾向既往歴を有する患者及び投与前出血傾向を有する患者）における本剤の安全性及び有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題は認められていないと判断した。

4. 特定使用成績調査（安全性調査）の概要

4-1 安全性

収集された 399 例のうち、外来の症例 11 例及び契約期間外に本剤が投与された症例 1 例の計 12 例が除外され、387 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 2.1% (8/387 例、11 件) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 2.8% (15/542 例、21 件) と比較して高くなかった。安全性調査において認められた副作用は、狭心症発作、肝機能障害、皮下血腫、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加、赤血球数減少、赤血球数増加、血小板数増加、血中アルカリホスファターゼ増加、顔面皮疹及び皮下出血各 1 件であり、そのうち狭心症発作 1 件は重篤であった（「5. 副作用及び感染症」の項参照）。なお、安全性解析対象除外症例 12 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因子の検討にあたり、安全性調査では調査対象を入院患者に限定したことから、入院・外来区分の背景因子を除いて、使用成績調査で安全性について検討した背景因子と同一の背景因子について各患者背景別の副作用発現状況を比較検討した。その結果、いずれの背景因子の違いによっても副作用発現率に有意差は認められなかった。

なお、本安全性調査において、有効性評価は実施されなかった。

4-2 重点調査項目

安全性解析対象症例 387 例において、重点調査項目とされた出血傾向に関連する有害事象は 2 例 3 件認められた。1 例では本剤投与 1 日後に皮下出血、投与 10 日後に赤血球数減少が認められた。投与 3 日前及び投与 10 日後の血液一般及び凝固系に関連する臨床検査値は、赤血球数が $398 \times 10^4/\text{mm}^3$ 及び $350 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、APTT が 24.6 秒及び 30.1 秒、プロトロンビン時間が 13.3 秒及び 12.1 秒であった。他の 1 例では本剤投与 4 日後に皮下血腫が認められた。投与前日及び投与 7 日後の赤血球数、APTT 及びプロトロンビン時間はそれぞれ $440 \times 10^4/\text{mm}^3$ 及び $430 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、30.0 秒及び未測定、13.2 秒及び 13.6 秒であった。

また、安全性解析対象症例 387 例のうち、造影検査前後で凝固系の臨床検査（APTT、プロトロンビン時間及び凝固第 XI 因子）が実施された症例（それぞれ 64 例、81 例及び 20 例（重複症例有り））を対象に、凝固系臨床検査値の異常変動の有無及び変動率が調査された。

異常変動の有無の調査では、APTT 及びプロトロンビン時間について、同一の症例（1 例）で異常変動が認められたが、当該症例の担当医のコメントとして「異常変動は原疾患によるもの」と記載されており、これらの異常変動は副作用として扱われなかった。なお、凝固第 XI 因子の検査では異常変動「有」の症例はなかった。

凝固系臨床検査値の変動率について、本剤投与後に APTT が 20%以上延長した症例の割合は 7.8% (5/64 例) であったが、上述の異常変動「有」の 1 例以外には本剤投与後における APTT の異常例は認められなかった。また、プロトロンビン時間が 20%以上延長した症例は認められず、APTT 及びプロトロンビン時間が共に 10%以上延長した症例は上述の異常変動「有」の 1 例以外には認められなかった。凝固第 XI 因子が 20%以上減少した症例の割合は 20.0% (4/20 例) であったが、各症例に対する担当医のコメントは、「誤差範囲内」2 件、「正常をわずかに下回る程度であり異常変動とはとらえない」及び「もともと肝硬変でやや低値傾向、今回も有意な変化ではな

い」各 1 件であり、特に問題とされていなかった。

申請者は、出血傾向に対する新たな対応の必要性について、以下のように説明した。皮下血腫の発現により赤血球数が減少し、出血傾向の増悪が示唆された症例が 1 例あったが、出血傾向に関連する有害事象の発現率は低く、本剤による出血傾向への影響はほとんどないと考えられた。また、凝固系臨床検査値の変動が認められたものの異常変動と判定された症例は、原疾患に由来するとされた 1 例以外認められていない。出血傾向について現時点で特段の対応が必要な問題は認められていないと考えるが、今後も出血傾向に関する有害事象について慎重に情報収集に努める。

機構は申請者の説明を了承した。

4-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、本剤投与歴を有する患者、SPIO 製剤投与歴を有する患者、出血傾向既往歴を有する患者及び投与前出血傾向を有する患者）が、安全性調査で収集された症例より抽出され、それぞれの患者における本剤の安全性が検討された。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 226 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 1.3%（3/226 例）であり、非高齢者（65 歳未満）の副作用発現率 3.1%（5/161 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者において認められた副作用は血中乳酸脱水素酵素増加、肝機能障害及び顔面皮疹各 1 件であり、いずれも重篤度は非重篤、転帰は回復であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 187 例が収集された。肝機能障害「有」症例における副作用発現率は 3.2%（6/187 例）であり、肝機能障害「無」症例の副作用発現率 1.0%（2/200 例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能障害「有」症例において認められた副作用は、皮下出血、赤血球数減少、血中乳酸脱水素酵素増加、狭心症発作、肝機能障害、皮下血腫及び顔面皮疹各 1 件であり、重篤度は狭心症発作 1 件が重篤であることを除きいずれも非重篤、転帰はいずれも回復であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 20 例が収集された。腎機能障害「有」症例における副作用発現率は 5.0%（1/20 例）であり、腎機能障害「無」症例の副作用発現率 1.9%（7/366 例）と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害「有」症例において認められた副作用は狭心症発作 1 件（重篤な副作用、肝機能障害「有」症例と重複）であった。

本剤投与歴を有する患者：安全性解析対象症例として 46 例が収集され、副作用は認められなかった。

SPIO 製剤投与歴を有する患者：安全性解析対象症例として 46 例が収集され、副作用は認められなかった。

出血傾向既往歴を有する患者：安全性解析対象症例として 8 例が収集され、副作用は認められなかった。

投与前出血傾向を有する患者：安全性解析対象症例として 3 例が収集され、副作用は認められなかった。

機構は、特定使用成績調査（安全性調査）の結果より、特別な背景を有する患者（高齢者、肝

機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、本剤投与歴を有する患者、SPIO 製剤投与歴を有する患者、出血傾向既往歴を有する患者及び投与前出血傾向を有する患者）における本剤の安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題は認められていないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は 28 例 42 件（使用成績調査 1 例 1 件、特定使用成績調査（安全性調査）1 例 1 件、自発報告 26 例 40 件）であり、そのうち重篤な副作用は、18 例 23 件（特定使用成績調査（安全性調査）1 例 1 件、自発報告 17 例 22 件）であった。

申請者は、本剤の重篤な副作用について以下のように説明した。重篤な副作用のうち、使用上の注意に記載のある副作用は 10 例 10 件であり、その内訳はアナフィラキシーショック 4 件、血圧低下及びショック各 2 件、血圧測定不能及び呼吸困難各 1 件であった。また、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用は 11 例 13 件であり、その内訳は、狭心症発作、心肺停止、冠動脈攣縮、下痢、悪寒、血圧低下、動脈血酸素飽和度低下、痙攣、意識レベルの低下、意識消失、強直性痙攣、喉頭浮腫及び中毒性表皮壊死融解症各 1 件であった。狭心症発作 1 件が報告された症例では、本剤投与終了約 10 分後に胸痛、呼吸苦、冷感、嘔吐、酸素飽和度低下が認められ、担当医は「本剤が狭心症誘発の原因になったと思われる」とコメントし、本剤と当該事象との関連性を「関連あり」と判断した。心肺停止 1 件が発現した症例は、MRI 検査の終了後、更衣中に倒れているところを発見された。当該事象は一次蘇生（前胸部殴打 1 回）にて回復し、薬剤治療は必要としなかったが、経過観察のため入院した。担当医は本剤と当該事象との関連性について、当該症例には以前にも心肺停止の既往があること、本剤投与から 15 分以上経過してからの発症であることから「関連性は考えにくい」と判断した。冠動脈攣縮 1 件が報告された症例は、本剤投与後に咳、顔面潮紅が発現し、胸部苦悶感を訴え、この時点で血圧が 180/60 mmHg であったが、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムを投与後、生あくびが出現し、血圧測定不能状態となり、心電図検査にて ST 上昇がみられた。担当医は本剤と当該事象との関連性について、本剤投与直後に発現していることから「関連あるかもしれない」と判断した。下痢 1 件が認められた症例は、本剤投与 10 分後に気分不良にて嘔吐し、その 5 分後に顔面蒼白及び激しい下痢を発現した。担当医は本剤と当該事象との関連性について、「多分関係あり」と判断した。悪寒 1 件が発現した症例は、本剤を投与し、撮像後に血圧低下が発現し、乳酸リンゲル液を投与し、臥位にて改善した。その後、既往症である慢性 C 型肝炎に対してグリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物を投与したところ、注射中に悪寒が発現した。担当医は本剤と当該事象との関連性について、経過から「多分関係あり」と判断した。血圧低下及び強直性痙攣各 1 件は、同一の症例で認められた事象であった。血圧低下は、「その他の副作用」の項に記載があるが、重篤性が予測できなかったため使用上の注意から予測できない副作用と判断した。当該事象が発現した症例は、本剤投与後に強直性痙攣を発現し、冷感及び眼球上転を伴い、収縮期血圧が 90 mmHg まで低下した。担当医は本剤と血圧低下及び強直性痙攣各 1 件との関連性について、どちらも「関連あるかもしれない」と判断した。動脈血酸素飽和度低下及び意識レベルの低下各 1 件は、同一の症例で認められた事象であった。当該症例はグリベンクラミド錠を服用しており、造影検査前の血糖値は 170 mg/dL 台であった。本剤投与後に血圧は 150/100 mmHg

に保たれていたが、動脈血酸素飽和度（以下、「SaO₂」という。）は 60%台と低値を示し、意識レベル（Japan Coma Scale）はⅡ－20、血糖値は 50 mg/dL 台と低下した。担当医は本剤と動脈血酸素飽和度低下及び意識レベルの低下各 1 件との関連性について、どちらも「関連あるかもしれない」と判断した。痙攣 1 件が発現した症例は、本剤投与直後に、咽頭浮腫に起因する呼吸困難と共に発現した。当該事象は造影剤に対するアナフィラキシー様症状と考えられ、担当医は本剤と当該事象との関連性について「多分関係あり」と判断した。意識消失 1 件が発現した症例は、本剤投与 1 分後に呼吸苦を訴え、2 分後に意識消失し、いびき様呼吸になった。本剤投与 3 分後に意識回復したが、錯乱状態となった。その後 1 分程度で正常の意識状態に回復したが、意識消失後の経過の記憶はなかった。回復までの間にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 300 mg を静注した。意識回復 2 分後のバイタルサインは正常範囲内（血圧 104/50 mmHg、SpO₂97%）であった。担当医は当該症例における一連の症状をアナフィラキシー様反応による機序により発現したものと判断し、本剤と意識消失との関連性について「関連あり」と判断した。喉頭浮腫 1 件が発現した症例は、本剤投与直後から気分不快及び発疹が認められ、その後呼吸困難を発現し、上気道狭窄を疑う所見が確認され、喉頭浮腫と診断された。担当医は本剤と当該事象との関連性について、経過から「関連あり」と判断した。中毒性表皮壊死融解症 1 件が発現した症例は、合併症に腸閉塞、既往歴に心房細動及び MRSA 肺炎を有していた。本剤投与数時間後に発疹、翌日に小紅斑、6 日後に多形滲出性紅斑及び発熱、8 日後に水疱形成及びびらんが発現し、病理組織から中毒性表皮壊死症と診断された。Nikolsky 現象は陽性であった。当該症例では副作用として中毒性表皮壊死融解症が既知であるメロペネム三水合物、クリンダマイシンリン酸エステル及びバンコマイシン塩酸塩の 3 種類が併用薬剤として服用されていたが、担当医は本剤と当該事象との関連性について、経過から「おそらく関連あり」と判断した。以上の未知・重篤な副作用 13 件の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。以上、使用上の注意から予測できない重篤な副作用については集積が少ないことにより現時点では特に対応の必要はないと考えるが、今後とも慎重に情報収集に努める。

機構は、以上の重篤な副作用のうち、痙攣、強直性痙攣、喉頭浮腫及び中毒性表皮壊死融解症各 1 件については本剤投与後から発現までの時間経過が明らかであることから、これらの副作用を添付文書の使用上の注意に記載するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。機構の指摘を踏まえ、痙攣、強直性痙攣及び喉頭浮腫は、時間的関連性からアナフィラキシー様症状と考えられることから、「重大な副作用」の「ショック・アナフィラキシー様症状」の項に発現する症状として追記する。また、中毒性表皮壊死融解症について「重大な副作用」にて注意喚起を行う。なお、痙攣、強直性痙攣、喉頭浮腫及び中毒性表皮壊死融解症以外の未知・重篤な副作用については、いずれも発現件数が各 1 件と少ないことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考えるが、今後も慎重に情報収集に努め、必要に応じて措置を検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

再審査期間中に収集された副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用は 110 件であり、主な副作用は、顔面潮紅、ALT 増加及び AST 増加各 5 件、胸内苦悶感及び発汗各 4 件、悪寒、白血球数減少、意識レベルの低下及びあくび各 3 件等であった。転帰は未回復 4 件、不明 3 件の

他はすべて回復又は軽快であった。

申請者は、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用について、集積数が少なく、現時点では「使用上の注意」の改訂等の安全対策を講じる必要はないと考えるが、今後も慎重に情報収集に努めると説明した。

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、感染症に関する報告はなかった。

6. 相互作用

再審査期間中、使用成績調査、自発報告又は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。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 22 年 9 月時点で本邦を含め 13 カ国で承認が維持され 9 カ国で販売されている。再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された安全性又は有効性に関する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、カテゴリー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