

## 再審査報告書

平成 28 年 12 月 26 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	EOB・プリモビスト注シリンジ
有 効 成 分 名	ガドキセト酸ナトリウム
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
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造影
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	8 年間

### 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査（以下、「本調査」）は、磁気共鳴画像法（以下、「MRI」）用肝臓造影剤 EOB・プリモビスト注シリンジ（以下、「本剤」）の未知の副作用の検出、使用実態下での副作用の発生状況の把握、安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因について調査することを目的に、連続調査方式により、調査予定症例数を 2,000 例、観察期間を本剤投与後 7 日目までとして、平成 20 年 1 月から平成 22 年 12 月まで実施された。本調査では、国内 137 施設から 2,030 例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、米国での承認審査過程で、小児における安全性及び診断情報を収集するために行われた小児を対象とした国際共同試験（以下、「本試験」）に参加した。本試験では、肝の MRI を受けた生後 2 カ月超～18 歳未満の小児患者が、4 カ国の 7 施設で 52 例（うち本邦では 1 施設 12 例）組み入れられた。

なお、特定使用成績調査は実施されていない。

### 2. 使用成績調査の概要

#### 2-1 安全性

##### 2-1-1 副作用全体

収集された 2,030 例から、35 例（契約期間外 35 例、未投与症例 1 例 重複あり）を除外した 1,995 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 3.4%（67/1,995 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 4.3%（76/1,755 例）と比べて高くはなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「臨床検査」1.8%（35 例 61 件、内訳：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 各 18 件、血中ビリルビン増加 10 件等）、「肝胆道系障害」0.7%（13 例 13 件、内訳：肝機能異常 8 件、肝障害 5 件）及び「腎および尿路障害」0.5%（9 例 9 件、内訳：腎機能障害 6 件、腎障害 3 件）であった。また、安全性解析対象除外症例 35 例のうち 1 例において、悪心及び発疹が各 1 件認められたが、いずれも非重篤であった。承認時までに発現が認められていない「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」の副作用について、申請者は以下のように説明した。

「肝胆道系障害」の副作用発現例 13 例では、いずれも肝疾患の合併又は本剤投与前から検査値異常が認められていた。「腎および尿路障害」の副作用発現例 9 例は、投与前の検査値情報がない症例 1 例を除き、投与前から検査値異常が認められた症例が 6 例、僅かな検査値の変動であり本剤との関連は考えにくいと評価された症例が 2 例であった。これらの報告症例については背景要因の影響が考えられ、現時点では特別な注意喚起は不要と考える。

### 2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、受診区分、年齢、性別、体重、腎機能障害の有無、投与前腎機能検査値異常の有無、肝機能障害の有無、投与前肝機能検査値異常の有無、心疾患合併の有無、その他の合併症の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無、造影剤副作用歴の有無、ガドリニウム（以下、「Gd」）造影剤投与歴の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無の区分毎の副作用発現率及びその 95%信頼区間が検討された。また、算出可能なデータを有する症例については、クレアチンクリアランス、推算糸球体濾過量、本剤投与状況（自動注入器の使用の有無、投与量、投与速度、生食フラッシュの有無）を要因とした検討もされた。その結果、区分毎の副作用発現率の 95%信頼区間に重なりがなく、副作用発現率に有意差が認められた因子は、受診区分、併用薬剤の有無、クレアチンクリアランスであった。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

受診区分では、入院患者の副作用発現率は 5.7% (29/513 例) であり、外来患者の 2.6% (38/1,482 例) より高かったものの、入院患者に特徴的に発現した副作用は認められず、現時点では特別な注意喚起は不要と考える。

併用薬剤の有無では、「併用あり」患者の副作用発現率は 4.4% (54/1,229 例) であり、「併用なし」の 1.7% (13/763 例) より高かったものの、「併用あり」患者に特徴的に発現した副作用は認められず、現時点では特別な注意喚起は不要と考える。

クレアチンクリアランス別では、「30mL/min 未満」、「30mL/min 以上、50mL/min 未満」、「50mL/min 以上、70mL/min 未満」、「70mL/min 以上、90mL/min 未満」及び「90mL/min 以上」の患者の副作用発現率はそれぞれ 6.0% (3/50 例)、7.2% (16/222 例)、3.2% (14/432 例)、1.4% (6/420 例) 及び 4.1% (20/488 例) であった。クレアチンクリアランスが低い (50mL/min 未満) 患者で「腎および尿路障害」に関連する副作用の発現率が高い傾向が認められた他に、特徴的に発現が偏った副作用は認められなかった。すでに「慎重投与」として「腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者」が設定されていること、また「重要な基本的注意」には「腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること」と注意喚起されていることから、現時点では更なる注意喚起は不要と考える。

### 2-1-3 重点調査項目

**腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症の発現の有無**：本調査では腎性全身性線維症（以下、「NSF」）/腎性線維化性皮膚症の発現は認められなかった。

重篤な腎障害のある患者への Gd 造影剤使用に関連して NSF の発症が報告されていることから、本調査実施中の平成 21 年 9 月に公表された「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に關す

るガイドライン（第 2 版）」（日本医学放射線学会・日本腎臓学会）では、推算糸球体ろ過値が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましいことが注意喚起されている。申請者は、以下のように説明した。本調査では、推算糸球体ろ過値が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> を下回る 49 例の患者に対して本剤が投与されており、そのうち副作用が認められた症例は 3 例 5 件（内訳：腎機能障害 2 件、AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加 各 1 件）であった。また、当該ガイドラインの公表後に投与された患者は 2 名のみ（いずれも平成 21 年 11 月に投与）であり、当該ガイドラインの注意喚起が浸透し、本剤の使用について適正化が図られたことを示唆している。なお、本調査終了後の平成 23 年 9 月に添付文書を改訂し、NSF に関する記載を「その他の注意」から「重大な副作用（類薬）」に移動して注意喚起を強めるとともに、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に対して本剤を使用する際には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与するよう、「警告」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」で注意喚起していることから、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

**本剤投与 1 時間以降に発現した遅発性副作用の有無：**「投与後 1 時間以降 7 日以内」に発現した副作用発現率は 1.3%（26/1,995 例）であり、「本剤投与中」の 0.1%（2/1,995 例）及び「本剤投与後 1 時間未満」の 0.6%（11/1,995 例）と比較して高かった。「本剤投与後 1 時間未満」までに認められず、「本剤投与後 1 時間以降 7 日以内」に認められた副作用は AST 増加 11 件、ALT 増加 9 件、肝機能異常 5 件、肝障害、腎機能障害及び血中ビリルビン増加 各 3 件、発熱、腎障害及び C-反応性蛋白増加 各 2 件、貧血、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿酸脱水素酵素増加、血中尿素異常、血中尿素減少及び血中尿素増加 各 1 件であった。申請者は、当該副作用は本剤との関連性を強く示唆するものではなく、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える」と説明した。

以上より、申請者は、本調査にて得られた本剤の安全性に関する成績について、現時点では添付文書の「使用上の注意」の改訂等の対応を講ずる必要はないと考えたと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、これを了承した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 有効性全体

安全性解析対象症例 1,995 例の全例が有効性解析対象とされた。本調査における有効性の指標として、造影効果の総合評価<sup>1)</sup> が用いられた。有効性解析対象症例のうち有効性の総合評価で「判定できず」とされた 13 例を除いた 1,982 例において、総合評価で「造影により診断能は大きく向上した」及び「向上した」と評価された症例を有効例とし、有効例の割合を有効率として算出した結果は 83.2%（1,649/1,982 例）であった。本調査と同様に造影効果の総合評価を有効性の指標とした国内第 II 相臨床試験での有効率は、承認用量である 25µmol/kg 投与群で 86.0%（49/57 例）であり、本調査結果は承認時までには得られた臨床試験の結果と大きな違いはなかった。

<sup>1)</sup> 「造影により診断能は大きく向上した」、「向上した」、「やや向上した」、「向上しなかった」、「低下した」の 5 段階、及び「判定できず」で評価した。

## 2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、受診区分、年齢、性別、体重、対象疾患<sup>2)</sup>（鑑別診断後の疾患名）、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、心疾患合併の有無、既往歴の有無、Gd 造影剤投与歴の有無、併用薬剤の有無及び併用療法の有無の区分毎の有効率及びその 95%信頼区間が検討された。また、本剤投与状況（自動注入器の使用の有無、投与量、投与速度、生食フラッシュの有無）を要因とした検討もされた。その結果、区分毎の有効率の 95%信頼区間に重なりがなく、有効率に有意差が認められた因子は、心疾患合併の有無、自動注入器の使用の有無、投与量、生食フラッシュの有無であった。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

心疾患合併の有無では、心疾患「合併あり」の患者の有効率は 73.7% (132/179 例) であり、「合併なし」の 84.4% (1,420/1,682 例) より低かった。心疾患合併の有無の有効率に有意差が認められた要因を特定することはできなかったが、これまでのところ心疾患の合併が本剤の有効性に影響を与えることを示唆する研究報告はなく、現時点で新たな対策を講じる必要はないと考える。

自動注入器の使用の有無では、「使用あり」の患者の有効率は 85.0% (1,532/1,802 例) であり、「使用なし」の 64.8% (116/179 例) より高かった。生食フラッシュの有無では、「あり」の患者の有効率は 84.1% (1,602/1,905 例) であり、「なし」の 60.5% (46/76 例) より高かった。造影効果を高めるために、生食フラッシュを取り入れることが一般に推奨されており、本調査でも生食フラッシュ「あり」の患者の有効率が高い結果が得られた。自動注入器の「使用なし」の患者と比較して「使用あり」の方が、生食フラッシュを使用している割合が高かったことにより、自動注入器の使用の有無による有効率に差が認められたものとする。今後、本剤を用いる医師等へ本調査結果を情報提供し、生食フラッシュの使用を推進することとする。

投与量別では、「0.075mL/kg 未満」、「0.075mL/kg 以上、0.1mL/kg 未満」、「0.1mL/kg 以上、0.125mL/kg 未満」、「0.125mL/kg 以上、0.15mL/kg 未満」、「0.15mL/kg 以上、0.175mL/kg 未満」、「0.175mL/kg 以上、0.2mL/kg 未満」、「0.2mL/kg 以上」の患者の有効率は、それぞれ 66.7% (4/6 例)、74.0% (168/227 例)、82.6% (982/1,189 例)、91.3% (116/127 例)、87.4% (132/151 例)、89.6% (95/106 例)、88.9% (72/81 例) であった。承認時の臨床試験成績に基づき、本剤の用法・用量は「通常、成人には本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する」とされていることから、0.1mL/kg 未満で適切な画像が得られにくくなった理由は、適切な投与量で実施されていなかったことによるものとする。本剤の投与量として 0.1mL/kg 未満が用いられた理由は不明であるが、今後、本剤を用いる医師等へ本調査結果を情報提供した上で、承認用法・用量よりも低用量で使用した場合には有効性が十分に認められない可能性がある一方で、承認用法・用量よりも高用量で使用した場合には腫瘍内造影が遷延する可能性があることも併せて注意喚起し、承認用法・用量に従った適正使用を推進することとする。

機構は、本調査で得られた本剤の有効性に関する成績についての申請者の説明を了承した。

## 2-3 特別な背景を有する患者

<sup>2)</sup> 対象疾患については、重複記載例を含む集計をしているため、有意差検定は行われなかった。

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、肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査として収集した症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。申請者は、以下のように説明した。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児（15歳未満）：**安全性解析対象症例として3例が収集され、副作用は1例（AST増加）で認められた。小児における有効率は100%（3/3例）であった。症例数が少なく小児における安全性及び有効性について、詳細に検討することは困難であった。

**高齢者（65歳以上）：**高齢者の副作用発現率は3.5%（42/1,191例、63件）であり、非高齢者の3.1%（25/804例、39件）と比較して有意差は認められなかった。高齢者に認められた主な副作用はAST増加12件、ALT増加11件、血中ビリルビン増加8件、肝機能異常6件、腎機能障害5件、肝障害及び血中クレアチニン増加各3件であり、高齢者に特徴的な副作用は認められなかった。高齢者における有効率は82.4%（974/1,182例）であり、非高齢者の有効率84.4%（675/800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：**腎機能障害を有する患者の副作用発現率は5.2%（7/135例、10件）であり、腎機能障害を有しない患者の3.1%（57/1,816例、89件）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における有効率は83.5%（111/133例）であり、腎機能障害を有しない患者の有効率83.3%（1,504/1,806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：**肝機能障害を有する患者の副作用発現率は4.0%（49/1,234例、75件）であり、肝機能障害を有しない患者の2.5%（18/724例、27件）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に認められた主な副作用は、ALT増加11件、AST増加10件、血中ビリルビン増加7件、腎機能障害6件、肝機能異常及び肝障害各5件、腎障害、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加各3件であり、肝機能障害を有しない患者と比較して発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。肝機能障害を有する患者における有効率は82.5%（1,011/1,225例）であり、肝機能障害を有しない患者の有効率84.3%（607/720例）と比較して有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な患者背景を有する患者について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

生後2カ月超～18歳未満の患者を対象に、本剤投与前の肝臓MRI画像と本剤投与前後の肝臓MRIの組み合わせ画像を比較し、本剤造影により得られた追加診断情報の評価を行うとともに本剤の安全性を評価することを目的として、4カ国（米国、台湾、イタリア、日本）の7医療機関で多施設共同観察試験が実施された。

本試験では、実施医療機関内の診療記録に基づき本剤の投与を受けた患者が抽出され、そのうち組入れ基準<sup>3)</sup>を満たした患者が登録された。本試験に登録された患者52例全例が安全性解析対

---

<sup>3)</sup>・本剤による造影MRIの時点で年齢2カ月を超え18歳未満  
・局限性肝病変又はその疑いのために本剤を用いたMRIを受けたもの  
・安全性データが評価可能であること  
・有効性データが評価可能であること（造影前後のMRI画像が調査可能であること）

象例とされ、造影前画像がない 1 例を除く 51 例が有効性解析対象とされた。52 例の年齢の内訳は、2 カ月超～2 歳以下が 14 例、2 歳超～12 歳以下が 25 例、12 歳超～18 歳未満が 13 例であった。人種の内訳は、白人 35 例、アジア人 13 例（日本人 12 例を含む）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 3 例、不明（記録なし）1 例であった。

安全性解析対象例のいずれにおいても副作用は認められなかった。

主要な有効性評価項目は、造影前画像単独の場合と比較して、造影前後の画像を組み合わせた場合に追加診断情報（病巣検出数の変化、主要病巣の辺縁の描出の改善、主要病変のバックグラウンドに対するコントラストの向上、腫瘍病巣の大きさの変化、病巣鑑別（病変タイプ）に関する情報の変化<sup>4)</sup>）が得られた患者の割合とされた。造影前後の組み合わせ画像では、造影前画像と比較して 86.3%（44/51 例）で追加診断情報が得られ、本剤の有効性が確認された。追加診断情報の内容は、70.6%（36/51 例）で主要病巣の辺縁の描出の改善、78.4%（40/51 例）で主要病巣のバックグラウンドに対するコントラストの向上、76.5%（39/51 例）で病巣鑑別（病変タイプ）に関する情報の変化が認められた。

以上より、申請者は、現時点において特段の対応が必要となるような問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、44 例 63 件であり、主な副作用は、アナフィラキシーショック 11 件、血圧低下 5 件、アナフィラキシー様反応及び意識レベルの低下 各 3 件、浮動性めまい、蕁麻疹、発熱及び腎機能障害 各 2 件等であった。重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

既知かつ重篤な副作用は 23 例 31 件であり、転帰の内訳は回復 27 件及び軽快 4 件であった。このうち 2 件以上収集した副作用はアナフィラキシーショック 11 件、血圧低下 5 件、アナフィラキシー様反応 3 件、蕁麻疹及び意識レベルの低下 各 2 件であった。これらの副作用は現行の添付文書の記載において注意喚起されており、現時点では更なる注意喚起は不要と考える。

未知かつ重篤な副作用は 23 例 32 件であり、転帰の内訳は回復 14 件、軽快 5 件、未回復 5 件、死亡 1 件及び不明 7 件であった。転帰死亡の 1 例（肺胞出血）は、結腸癌、回腸癌、盲腸癌を合併している 73 歳の女性で、本剤投与 3 日目に肺胞出血と診断された。本剤との関連性は否定できないが、投与同日に咳嗽が出現していることから、肺に何らかの異常を発現していた可能性があり、原疾患の影響や感染症の可能性も考えられること、及び本事象は 1 件のみの収集であることから、現時点では新たな注意喚起は不要と考える。また、2 件以上収集した未知かつ重篤な副作用は発熱 2 例 2 件、腎機能障害 2 例 2 件であり、これらの副作用について以下のように考える。

発熱について、1 件は大腸癌患者において本剤投与 8 時間後に蕁麻疹とともに発現しており、大腸癌に併発した感染症が要因と考えるが、遅発性アレルギー反応の可能性も否定できない。他の 1 件は B 型肝炎を合併した肝細胞癌患者において本剤投与 1 時間半後に発現しており、同時に

---

<sup>4)</sup> 病巣検出数の変化は「減少した」、「同じ」、「増加した」、主要病巣の辺縁の描出の改善は「改善した」、「改善していない」、主要バックグラウンドに対するコントラストの向上は「向上した」、「向上していない」、主要病巣の大きさの変化は「大きくなった」、「小さくなった」、「同じ」、病巣鑑別（病変タイプ）に関する情報の変化は「向上した」、「変化なし」、「悪くなった」でそれぞれ評価した。

行われた臨床検査で血小板数減少も確認された。本事象はアレルギー反応または原疾患や合併症に起因して発現した可能性がある。「ショック、アナフィラキシー様症状」は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にすでに注意喚起されていることから、現時点では新たな注意喚起は不要と考える。腎機能障害について、1件は本剤投与37日後に認められた。当該患者は約8年前の肝破裂手術以降、徐々に腎障害が進行していたが、腎機能障害の原因として疑われる特段の処置や処方等がないことから、本剤との関連ありと報告された。他の1件は本剤投与6日後に発現が認められたが、報告者は他剤との関連性を疑い本剤との因果関係は否定的と報告した。これらの副作用はいずれも発現件数が各2件と少なく、本剤以外の要因も考えられること、及び情報が不十分であり本剤との関連性が明らかではないことから、現時点では新たな注意喚起は不要と考えられるが、今後も情報収集に努め、慎重に評価・検討し、必要に応じて安全対策を講じることとする。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤な副作用を除く）は87例125件であった。このうち5件以上認められた副作用は、AST増加17件、ALT増加17件、肝機能異常8件、眼瞼浮腫7件、肝障害5件、腎機能障害5件であり、申請者はこれらの副作用について以下のように説明した。肝機能に関連する副作用（AST増加、ALT増加、肝機能異常、肝障害）は、基礎疾患として肝障害を有しており、本剤以外の要因も疑われることから、本剤投与との関連性は明らかではないと考える。現時点では新たな注意喚起は不要と考えるが、引き続き情報収集に努め、慎重に評価・検討し、必要に応じて安全対策を講じることとする。眼瞼浮腫は、いずれの症例もそう痒症や蕁麻疹等の皮膚症状やくしゃみ、鼻漏等を併発しており、アレルギー反応によるものと考えられる。本剤ではアナフィラキシー様症状を添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起していることから、現時点では更なる注意喚起は不要と考える。腎機能障害は、本剤投与前から腎機能検査値に異常が確認されているものも多く、本剤以外の要因も疑われることから、本剤投与との関連性は明らかではないと考える。現時点では新たな注意喚起は不要と考えるが、引き続き情報収集に努め、慎重に評価・検討し、必要に応じて安全対策を講じることとする。

上記以外の未知の副作用については、収集数が少なく、現時点では新たな注意喚起は不要と考える。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用報告はなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年4月現在、米国、欧州を含め60カ国で承認されている。国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

再審査期間中に機構に報告された国外の措置情報は6件であった。申請者はこれらの報告について以下のように説明した。

1報目は、オーストラリア厚生当局がすべてのGd造影剤の販売企業に対して、腎不全患者では

NSF のリスクが増大することを警告として記載するよう要請した報告である（平成 20 年 10 月）。本邦の添付文書では、承認時より「その他の注意」に外国での報告として「腎性全身性線維症」を記載していたことから、この情報による対応は不要と考える。

2 報目は、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）のヒト用医薬品委員会（以下、「CHMP」）が、NSF の発症リスクに応じて Gd 造影剤を 3 つのカテゴリー（高リスク群、中リスク群、低リスク群）に分類し、本剤が中リスク群に分類された（平成 21 年 11 月）ことに基づく EMA の要求に従い、Summary of Product Characteristics と Package leaflet での NSF に関する注意喚起を強化した報告、及び今後 3 年間の年間集積データを検討した CHMP への年次報告や、ヒトの骨に対する Gd の長期間の影響調査の要求に対して、欧州連合内のいくつかの規制当局に対して Referral procedure を提供した報告である（平成 22 年 7 月）。

3 報目は、米国食品医薬品局が一部の腎機能障害患者による Gd 造影剤の使用における NSF の発症リスクを最小化するために、「使用上の注意」の記載変更を要請し、それに対応した報告である（平成 22 年 9 月）。

2 報目及び 3 報目の欧米の対応を踏まえ、本邦の添付文書では NSF に関する情報を「その他の注意」から「重大な副作用（類薬）」の項に移し、あらためて注意喚起した（平成 23 年 9 月）。

4 報目は、トルコ規制当局の要請により、NSF の発症リスクに関して Dear Healthcare Professional Letter を発行した報告である（平成 25 年 9 月）。

5 報目は、カナダ規制当局により、「ガドリニウム含有造影剤－腎性全身性線維症／腎性線維化性皮膚症に関する最新情報」として Notice to Hospitals が発行された報告である（平成 25 年 11 月）。

4 報目及び 5 報目は、2 報目と 3 報目で報告された欧米での対応を踏まえた措置であり、新たな情報はなく、本邦における更なる注意喚起は不要と考える。

6 報目は、本剤の Patient Information Leaflet の用量に誤記載があり、自主回収が行われた報告である（平成 25 年）。当該製品の納品先はマルタの 2 施設に限定されており、国内での対応は不要であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、機構へ報告が行われた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（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。