

再審査報告書

令和 6 年 7 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL ② ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL ③ ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 10 mL ④ ガドビスト静注 1.0 mol/L 2 mL
有 効 成 分 名	ガドブトロール
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 効 果	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影
承 認 の 用 量	通常、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。
承 認 年 月 日	1. ①②③ 平成 27 年 3 月 26 日 2. ④ 平成 30 年 2 月 8 日
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1 の残余期間（平成 30 年 2 月 8 日～令和 5 年 3 月 25 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	①②③と同時に承認されたガドビスト静注 1.0 mol/L 7.5 mL は、令和 6 年 6 月 5 日付けで承認整理された。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ガドピスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL、同静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL、同静注 1.0 mol/L シリンジ 10 mL 及び同静注 1.0 mol/L 2mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクに「ガドリニウムの脳などの組織への残存による影響」が追加された（4.1 参照）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク※	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・痙攣発作 ・腎性全身性線維症	・急性腎不全 ・ガドリニウムの脳などの組織への残存による影響	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における有効性		

※：再審査申請後の令和 6 年 7 月 18 日付けで急性呼吸窮迫症候群、肺水腫が追記された。

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査	・磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。 ・未知の副作用等 ・医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握 ・安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・ショック、アナフィラキシー ・痙攣発作 ・腎性全身性線維症 <重要な潜在的リスク> ・急性腎不全
有効性に関する検討事項	使用実態下での磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影における有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影を必要とする患者
実施期間	2015 年 6 月 30 日～2017 年 11 月 2 日
目標症例数	3,300 例（解析対象として 3,000 例）
観察期間	本剤投与後 3 日間
実施施設数	163 施設
収集症例数	3,357 例
安全性解析対象症例数	3,289 例
有効性解析対象症例数	3,289 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 3,289 例のうち 33 例に副作用が認められ、発現した副作用は、悪心 8 例、発疹 4 例等であった。副作用発現割合は 1.0% (33/3,289 例) であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合 4.3% (24/555 例) を上回ることはなかった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 4 のとおりであり、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

なお、外国の措置報告 (6 参照) を踏まえ、使用成績調査終了後にガドリニウムの脳などの組織への残存について、医薬品安全性リスク管理計画の重要な潜在的リスクへの追加するとともに、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項に追記して注意喚起を行っている。使用成績調査において、ガドリニウムの脳などの組織への残存によると考えられる副作用は認められず、ガドリニウム造影剤の投与歴の有無及び当該造影剤の投与時期別で副作用発現割合に明確な差は認められなかった。

表 4 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	3,289 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
ショック、アナフィラキシー	1 (<0.1%)	11 (0.3%)
痙攣発作	0	0
腎性全身性線維症	0	0
重要な潜在的リスク		
急性腎不全	0	0

安全性検討事項の定義は別添参照

以上のことから、安全性検討事項について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 189 例 227 件、予測できない重篤な副作用は 60 例 99 件、予測できない非重篤な副作用は 234 例 271 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。「使用上の注意」の改訂等の対応を検討

¹⁾ 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験、国際共同第Ⅲ相試験の日本人症例を併合

した結果、本剤との因果関係が否定できない重篤症例の集積状況を考慮し、再審査申請後に「重大な副作用」の項に急性呼吸窮迫症候群を追記し、肺水腫についてはショック、アナフィラキシー関連としての記載から、急性呼吸窮迫症候群と合わせて独立した項目とする改訂を行った（令和6年7月）。その他の副作用については、多くが既知の副作用として注意喚起されているショック、アナフィラキシー及び過敏症（アレルギー反応）と共に報告されており、それらによる症状と考えられることから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	278	370	60	99	234	271
神経系障害	19	23	6	9	13	14
感覚鈍麻	10	11	0	0	10	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	130	151	32	38	98	113
急性呼吸窮迫症候群	8	8	8	8	0	0
発声障害	10	10	2	2	8	8
鼻閉	14	14	2	2	12	12
非心原性肺水腫	7	7	7	7	0	0
肺水腫	9	9	9	9	0	0
鼻漏	12	12	0	0	12	12
咽喉刺激感	15	15	1	1	14	14
口腔咽頭不快感	53	54	1	1	52	53
胃腸障害	21	25	8	10	13	15
腹痛	5	5	1	1	4	4
嘔吐※	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	86	93	8	8	80	85
異常感	75	76	2	2	73	74

MedDRA/J version 25.1

※：「使用上の注意」に記載しているものの、重篤な症例は予測されなかったため、未知の副作用として報告された。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象 3,289 例のうち、造影効果の総合判定²⁾は表 6 のとおりであった。承認時までの臨床試験では主要評価項目を検出病変個数及び／又は造影効果、辺縁明瞭度、内部構造のスコアとしており、直接の比較は困難であるが、非造影時に比べて診断能が向上した症例の割合が 91.1%であった。検査部位別における非造影時と比べて診断能の向上した割合は表 7 のとおりであり、最も低い呼吸器においても 85.9%の割合で向上しており、全体の 91.1%と大きく異ならなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下での有効性に特段の問題はないと考えた。

²⁾ 造影磁気共鳴コンピューター断層撮影検査実施施設の担当医師により、造影 T1 強調像に対する評価を「非造影に比べて造影により診断能は大きく向上した（大きく向上）」、「非造影に比べて造影により診断能は向上した（向上）」、「非造影に比べて造影により診断能は向上しなかった（変化なし）」、「非造影に比べて造影により診断能は低下した（低下）」、「判定不能」と評価された。造影磁気共鳴血管撮影の場合は、評価対象動脈の描出の程度及び形態診断の可否で判断された。

表 6 造影効果の総合判定

	有効性解析対象 3,289 例						
	総合判定（造影 T1 強調像）						
	診断能が向上した症例			診断能が向上しなかった症例			
	大きく向上	向上	小計	変化なし	低下	判定不能※	小計
症例数	1,327	1,669	2,996	243	2	48	293
割合（%）	40.3%	50.7%	91.1%	7.4%	0.1%	1.5%	8.9%

※：病変なしと報告された 33 例を含む。

表 7 検査部位別の診断能が向上した割合

		有効性解析対象 3,289 例							
検査部位		脳・脊髄	生殖器・尿路	乳房	頭頸部	四肢・血管	消化器	心血管	呼吸器
症例数		1,615	664	295	250	146	142	118	78
診断能が向上した	症例	1,455	598	287	221	132	138	114	67
	割合	90.1%	90.1%	97.3%	88.4%	90.4%	97.2%	96.6%	85.9%

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 6 件であり、研究報告はなかった（表 8）。措置報告②については、平成 29 年 11 月に「効能・効果に関連する注意」の項で脳組織へのガドリニウム残存を注意喚起する添付文書の改訂を行っている。その他の措置報告については、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① Health Canada のホームページにガドリニウム造影剤（以下、「GBCA」）の脳内への蓄積に関する安全性情報が掲載され、リスクベネフィット評価に基づく適正使用に努めるよう医療専門家に勧告を行った（カナダ、平成 29 年 1 月） ② 欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会は、ガドリニウムが遊離しやすい一部の線状型 GBCA について、販売中止を勧告し、残りの線状型及び環状型 GBCA（本剤を含む）には添付文書改訂の勧告を行い、当該勧告は欧州医薬品委員会にも支持された（英国、4 件、平成 29 年 3 月～12 月） ③ Health Canada が、妊娠中の GBCA 投与について潜在的リスク評価を行い、予防的措置として Canadian Product Monograph に先天異常、死産及び新生児死亡の可能性のある旨を追記した（カナダ、令和 3 年 10 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項等の定義

各検討事項の定義において、MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ とする。	
安全性検討事項等	定義
ショック、 アナフィラキシー	PT：後天性 C1 インヒビター欠損、急性呼吸不全、アレルギー性浮腫、賦形剤アレルギー反応、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー性輸血反応、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、喘息、耳介腫脹、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、乳房浮腫、乳房腫脹、気管支浮腫、気管支痙攣、心停止、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、胸部不快感、息詰まり、息詰まり感、循環虚脱、口周囲浮腫、口周囲腫脹、結膜浮腫、アレルギー性結膜炎、造影剤アレルギー、角膜浮腫、咳嗽、咳喘息、交差感受性反応、チアノーゼ、透析膜反応、拡張期低血圧、使用製品に対する記録された過敏症、薬疹、薬物過敏症、呼吸困難、耳部腫脹、気管内挿管、喉頭蓋浮腫、紅斑、眼球浮腫、眼そう痒症、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、潮紅、包皮浮腫、消化管浮腫、全身性浮腫、性器腫脹、歯肉浮腫、歯肉腫脹、グライヒ症候群、遺伝性血管浮腫、C1 エステラーゼインヒビター欠損を伴う遺伝性血管浮腫、正常 C1 エステラーゼインヒビターを伴う遺伝性血管浮腫、過敏症、過換気、低血圧、低血圧クリーゼ、特発性血管浮腫、特発性蕁麻疹、注射部位過敏反応、注射部位蕁麻疹、腸管血管浮腫、不規則呼吸、コーニス症候群、喉頭不快感、喉頭障害による呼吸困難、喉頭閉塞、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、輪部腫脹、口唇浮腫、口唇腫脹、限局性浮腫、意識消失、口腔腫脹、鼻閉、鼻の炎症、鼻閉塞、鼻浮腫、乳頭浮腫、乳頭腫脹、結節性発疹、閉塞性気道障害、眼充血、眼呼吸器症候群、浮腫、水疱性浮腫、性器浮腫、口腔浮腫、粘膜浮腫、新生児浮腫、末梢性浮腫、眼窩浮腫、口腔咽頭浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、口蓋浮腫、口蓋腫脹、陰茎浮腫、陰茎腫脹、腎周囲浮腫、眼窩周囲浮腫、眼窩周囲腫脹、新生児末梢性浮腫、末梢腫脹、咽頭浮腫、咽頭腫脹、処置後低血圧、処置によるショック、そう痒症、アレルギー性そう痒症、脈拍欠損、発疹、紅斑性皮膚疹、そう痒性皮膚疹、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、可逆性気道閉塞、強膜浮腫、陰嚢浮腫、陰嚢腫脹、異物感、ショック、ショック症状、皮膚浮腫、皮膚腫脹、くしゃみ、軟部組織腫脹、上気道性喘鳴、窒息感、腫脹、顔面腫脹、眼瞼腫脹、舌腫脹、対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹、失神、頻呼吸、咽喉絞扼感、舌浮腫、気管閉塞、気管浮腫、気管切開、1 型過敏症、上気道閉塞、蕁麻疹、コリン性蕁麻疹、慢性蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、ワクチン関連呼吸器疾患増強、腔浮腫、内臓浮腫、外陰浮腫、外陰腔腫脹、喘鳴
痙攣発作	SMQ：「痙攣」（広域）に包含される PT
腎性全身性線維症	PT：腎原性全身性線維症
急性腎不全	SMQ：「急性腎不全」（広域）に包含される PT 又は PT：腎障害、腎症
ガドリニウムの脳などの組織への残存による影響	PT：ガドリニウム沈着症、造影剤沈着、脳深部核高信号強度、血中非治療薬陽性、尿中非治療薬陽性、磁気共鳴画像異常、脳磁気共鳴画像異常、残留製品存在、金属中毒、毛髪中金属検査異常、便中重金属陽性、薬物クリアランス減少、各種物質毒性、重金属異常、重金属増加