

(別添様式 1-1)

## 未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 一般社団法人 日本消化器がん検診学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
要 望 する 医 薬 品	成 分 名 (一 般 名)	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液
	販 売 名	ガストログラフィン経口・注腸用
	会 社 名	バイエル薬品株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要 望 内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	大腸 CT 検査の前処置における腸管内残渣の標識
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人には本剤 20mL に対して腸管洗浄剤 (ポリエチレングリコール等張液またはクエン酸マグネシウム等張液) 380mL を混合した溶液を投与する。混合溶液は 2000mL (うち本剤 100mL) まで増量可能である。
	備 考	(特記事項等) イオン性ヨード造影剤であるガストログラフインは世界 48 各国で販売承認され、米国、カナダ、ドイツ、フランス、イギリス、オーストラリアなど欧米主要国ではガストログラフインの適応として CT 検査への使用が特定の用法・用量で認められており、上部消化管に限定されているわけではなく、CT 検査における下部消化管造影に広く使用されている。大腸 CT 検査 (CT colonography) への適応が明確に記述されてい

		<p>るわけではないが、一定のエビデンスに基づき、大腸 CT 検査におけるタギングとして広く使用されており、欧米の大腸 CT 検査コンセンサスステートメント<sup>1, 13)</sup>や検診ガイドラインによりその使用が推奨されていることが明記されている<sup>20-22)</sup>。さらに、大腸 CT 検査でタギング製剤として使用された場合に、欧米主要国では保険償還されている。一方、日本においては CT の場合、上部消化管に限定されている。以上の状況を踏まえて、(2) 適応外薬対象品目に該当すると判断し、要望書を提出するに至った。</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 _____ 人 &lt;推定方法&gt;</p>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>		<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>■ 効能・効果</p> <p>消化管撮影</p> <p>下記の場合における消化管造影</p> <p>狭窄の疑いのあるとき</p> <p>急性出血</p> <p>穿孔の恐れのあるとき(消化器潰瘍, 憩室)</p> <p>その他, 外科手術を要する急性症状時</p> <p>胃及び腸切除後(穿孔の危険, 縫合不全)</p> <p>内視鏡検査法実施前の異物及び腫瘍の造影</p>

	<p>胃・腸瘻孔の造影          コンピューター断層撮影における上部消化管造影</p> <p>■ 用法・用量          (経口)          消化管撮影          通常成人 1 回 60mL (レリーフ造影には, 10~30mL) を経口投与する.          コンピューター断層撮影における上部消化管造影          通常成人 30~50 倍量の水で希釈し, 250~300mL を経口投与する.          (注腸)          通常成人 3 ~ 4 倍量の水で希釈し, 最高 500mL を注腸投与する.</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性          (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記す。複数の目該す場合は、最も適切な 1 つに</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患          (上記の基準に該当すると考えた根拠)          日本では大腸がん死亡率は漸減傾向にあるもののなお高い水準にあり、高齢化に伴い大腸がん死亡者数が増加している。国立がん研究センターの 2015 年のがん統計予測によると、予測罹患数が最も多いがんは大腸がんの 13 万 5800 人である。死亡数予測では、肺がんに次いで 2 番目に多いのが大腸がん          で 5 万 600 人となっており、大腸がんはいまだ生命に重大な影響がある疾患である。大腸内視鏡検査は精密検査あるいは検診 (任意型検診、職域検診) として重要な位置を占めるが、厚生労働省による医療施設調査や保健請求ベースのデータによると、大腸内視鏡検査のキャパシティは上限に近付きつつあり、大腸内視鏡検査の件数を大幅に増加することは困難である。そのような中、全大腸内視鏡検査を補完する検査として、大腸 CT 検査が近年普及しつつある。大腸 CT 検査の精度は全大腸内視鏡検査に対し非劣性であり、受診者の身体的・精神的負担も少ない特徴がある<sup>2-6)</sup>。そのため、大腸 CT 検査の導入は大腸がん検査の受診機会の拡大につながるデータも示されている<sup>7)</sup>。          大腸がんの生存率は診断時の進行度に大きく依存している。大腸 CT 検査は、より早期の段階で受容性が高く現在の医療資源を有効活用するために有用であり、大腸 CT 検査の精度高い実施にはアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液 (ガストログラフィン) は欠かせないと判断される<sup>8-12)</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>

チェックする。)

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

大腸 CT 検査の腸管前処置の特徴は、腸管洗浄剤や下剤だけではなく、少量の造影剤をあわせて服用することである。腸管内残渣を造影剤によって標識 (タギング) することで、腫瘍性病変などの軟部組織と残渣の CT 値の間に違いが生じ病変の鑑別を可能にする。大腸 CT 検査では腸管内を完全に洗浄する必要はなく、造影剤と残渣が均一に混合されれば読影が可能となる。低用量あるいは腸管洗浄剤を使用しない大腸 CT の精度が担保されるのはタギングのお陰である。

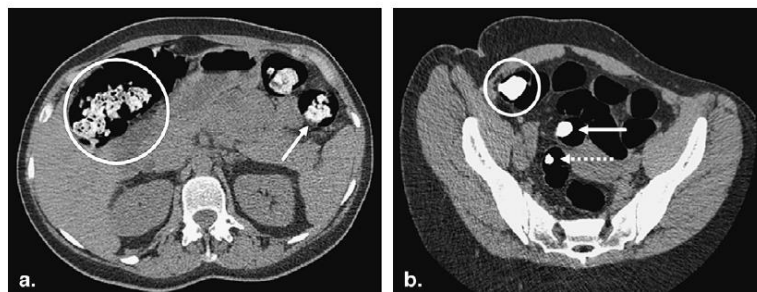
大腸 CT 検査の腸管前処置の際に使用されるタギング製剤 (腸管内残渣と混ぜるための造影剤) は 1. イオン性ヨード造影剤、2. 非イオン性ヨード造影剤、3. バリウムに大別される。この 3 種類の造影剤の薬物動態の比較試験は下記のように実施されている<sup>8-10)</sup>。いずれの試験でも、既存の造影剤 (バリウム) のタギング性能はヨード造影剤に比べて劣ることが証明されている。

造影剤の役割として、従来の注腸 X 線検査や胃透視検査では、バリウムを腸管壁や胃壁に貼り付けることが目的であったが、大腸 CT 検査では造影剤を便や腸液などの腸管内容物に溶かす (均一に混合する) ことが目的である。そのため、不溶性であるバリウムを大腸 CT 検査で使用すると不溶性のため腸管内容物と均一に混じらず、まだらになったり、沈殿してしまったりすることが明らかになっている。そのため、バリウムの大腸 CT 検査における臨床応用には注意が必要である。一方、水溶性であるヨード造影剤は腸管内容物と容易に均一に混じる性質がある。

下記図の左図はバリウムを使用した検査 (便とバリウムが均一に混じっていないために診断に支障がある)。右図はヨード造影剤であり、便が均一に白く染まっている (文献 10) より引用)。

Academic Radiology, Vol 16, No 11, November 2009

FECAL-TAGGING QUALITY IN CT COLONOGRAPHY



**Figure 1.** Examples of the scoring of the presence of residual stool and fluid and their tagging quality. (a) In the transverse colon (*circle*), residual stool and fluid were scored 3 (large stool) and 0 (no fluid), respectively. Tagging homogeneity was scored 1 (poor tagging) by two of three readers. In the descending colon (*arrow*), residual stool and fluid were scored 3 and 0, respectively. Tagging homogeneity was scored 2 (inhomogeneous tagging) by two of three readers. (b) In the cecum (*circle*), sigmoid colon (*arrow*), and rectum (*broken arrow*), residual stool were scored 3 (large stool), 3, and 2 (moderate-size stool), respectively. Scores for residual fluid were all 0 (no fluid). Tagging homogeneities were all scored 4 (excellent tagging) by all three readers.

	<p>これは、造影剤別に病変の検出精度の成績を比較するとさらに分かりやすい。既存の造影剤（バリウム製剤：コロンフォート®）の国内 III 相試験（国内 1 施設、73 名を対象）では 6 ミリ以上の隆起性病変の感度 77.8%であったのに対して、イオン性ヨード造影剤を使用した多施設共同臨床試験（国内 14 施設、1,257 名）<sup>2)</sup>の感度 86~90%、非イオン性ヨード造影剤を使用した多施設共同臨床試験（国内 7 施設、321 名を対象）<sup>3)</sup>の感度 90%であり、このことからヨード造影剤の有用性が明らかである。大腸 CT 検査の精度検証に関する海外の臨床試験においても、ヨード造影剤は必ず使用されている<sup>4,5,11)</sup>。</p> <p>以上を踏まえて、一般社団法人日本消化器がん検診学会の委員会報告「精密検査の手法として大腸 CT 検査の位置づけおよび必要条件と課題」では、腸管前処置では水溶性造影剤を服用してタギングを行うことが推奨される（Level III）、と明記されている<sup>11)</sup>。</p> <p>European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) による大腸 CT 検査コンセンサス要綱（The second ESGAR consensus statement on CT colonography）においても、次のように明記されている<sup>1)</sup>。</p> <p>1. ヨード造影剤は腸管内残渣を均一にタギングできるので、読影に適する。 2. バリウムによるタギングは不均一になることがある。3. バリウムを使用すると腸管粘膜にバリウムが付着するため、同日の大腸内視鏡検査による精査加療はできない。病変が検出された際、別日に大腸内視鏡検査を行う場合には、再度の前処置を要する。これは、医療経済的にも患者負担の側面からも好ましいことではない。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での承認内容]	
	欧米等6か国において、適応として「タギング」という明確な記述はなく、用法用量にもそれに該当するようなものはない。適応としては（腹部）CTにおける消化管造影（日本のように上部消化管に限定されていない）として承認されている。しかしながら、大腸CT検査でタギング製剤として使用された場合にCT撮影のコンピューター断層撮影における下部消化管造影として欧米主要国では保険償還されている。その根拠となる文献とその内容について、米国、英国、独国、および参考としてイタリアの事例について記載する。	
	大腸CT検査におけるタギング製剤の保険償還は海外におけるガイドラインに明記されていることから、一定のエビデンスに基づいて使用されている。	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米 国	販 売 名 （ 企 業 名）	Gastrografin (Bracco Diagnostics Inc.)
	効 能 ・ 効 果	CTにおける消化管造影
	用 法 ・ 用 量	通常成人 本剤 25mL~77ml を 1L の水で希釈し、240ml を経口投与する
	備 考	CTの適応は上部消化管に限定されていない。使用される材料・造影剤等は、大腸CT検査の検査代に含まれている。 【文献14】経口造影剤のコストは検査代に含まれていると記載されている（P2968、右中段黄色ハイライト部分）。 "The recommended cathartic agents are the same as those for OC bowel preparation. Oral contrast tagging agents are included in the CTC fee, and no extra amounts for the tagging agents are billable to Medicare or the patient."

		<p>【文献 14】内の P2968 に「Guidelines recommend that CTC bowel prep includes the use of cathartic and oral contrast tagging agents [23, 26, 27].」の記載がある。この根拠文献 26 を本要望書の【文献 32】として引用する。この【文献 32】の P1077 左下～中央上に、「検査の前夜に diatrizoate meglumine and sodium diatrizoate (ガストログラフィン) 5～60mL を 177mL に溶解して服用する」という用法・用量が以下のように明記されている。The final step was to ingest a 6-oz (177-mL) glass of liquid containing at least 5 mL and up to 60 mL of water-soluble iodinated oral contrast material (diatrizoate meglumine and sodium diatrizoate, Gastroview, Mallinckrodt Imaging) the night before the examination to label any residual colonic fluid.</p> <p>米国保険福祉局 Centers for Medicare and Medicaid Services の HP 上で保険償還されていることが下記のように明記されている。</p> <p>Group 1 Codes: 74262 COMPUTED TOMOGRAPHIC (CT) COLONOGRAPHY, DIAGNOSTIC, INCLUDING IMAGE POSTPROCESSING; WITH CONTRAST MATERIAL(S) INCLUDING NON-CONTRAST IMAGES, IF PERFORMED</p> <p>非血管造影撮影の大腸 CT 検査 (CT colonography) において造影剤を使用することが保険償還されていること、大腸 CT 検査におけるタギング (経口造影剤の使用) の必要性の根拠として上記記載内容のソース内の文献で明示されている。本要望書内の参考文献 13),23) が共通の根拠となるソースとして該当している。保険償還上は前述のように、「非血管造影撮影の大腸 CT 検査における造影剤の使用」といった表現となっている。造影剤の種類については特に制限されていない。大腸 CT 検査で経口造影剤が使用されたら保険で認められる。なお、上記記載内容文末のソース内でガストログラフィンが有用であることが明記されており大腸 CT 検査で使用することが推奨されている。以上が、ガストログラフィンが米国保険福祉局で保険償還されていることを示す明確な証拠である。</p> <p>米国保険福祉局 Centers for Medicare and Medicaid Services の HP <a href="https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search/advanced-search.aspx">https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search/advanced-search.aspx</a></p>
英国	販売名 (企業名)	GASTROGRAFIN® GASTROENTERAL SOLUTION (Bayer plc)

		<p>効能・効果 腹部 CT における消化管造影</p> <p>用法・用量 通常成人 本剤を 3%に希釈した水 0.5~1.5L を経口投与する(本剤 30ml を 1L の水で希釈)</p> <p>備考 CT の適応は上部消化管に限定されていない。CT での腹部(骨盤)消化管撮影に含まれていると解釈されている。The British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (BSGAR) and The Royal College of Radiologists が出しているガイダンスに、大腸 CT 検査の費用に関して以下の記載があり、タギング製剤も償還されている(文献 15、P14 下部)。  “Consumables  The costs of materials can be calculated. One examination might require faecal tagging agent, laxative, rectal catheter, CO2 for bowel insufflation, intravenous buscopan and intravenous contrast.  英国国立臨床研究所(NICE)の HP 上にある資料に以下のように“タギングのためにヨード造影剤を使用する”旨が明記されている。  Faecal tagging requires the patient to ingest an iodinated contrast agent with meals approximately 48 hours before the scan.  英国では大腸 CT 検査で使用する経口造影剤をヨード造影剤、つまりガストログラフィンに限定している。  さらに、HP 上には保険償還コードが下記のように明記されている。  Coding recommendations  U17.5 Computed tomography of colon  Y97. Radiology with contrast  Y98.1 Radiology of one body area (or &lt; twenty minutes)  Note: A code from category Y97.- Radiology with contrast is only assigned if contrast is used  英国国立臨床研究所 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)の HP  <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></p>
	独 国 販 売 名 ( 企 業	Gastrografin® (Bayer Vital GmbH)



	名)	
	効能・効果	腹部 CT における消化管造影
	用法・用量	通常成人 本剤を 3% に希釈した水 0.5~1.5L を経口投与する(本剤 30ml を 1L の水で希釈)
	備考	CT の適応は上部消化管に限定されていない。 ドイツ国民の大半をカバーしている法的強制医療保険 (National health insurance) では、スクリーニング目的では大腸 CT 検査はサポートされないものの、内視鏡検査の実施が困難な場合は National health insurance でカバーされる。検査費用は造影剤を含めて 300~800 ユーロ。償還価格に関する新聞記事等引用先リンクおよび記事がドイツ語のため、英語の要約文をつけた資料を別に提出する。
仏国	販売名 (企業名)	Gastrografine 370 mg d'iode/mL (BAYER HEALTHCARE)
	効能・効果	消化管造影
	用法・用量	経口または注腸。用量は撮像方法、患者の体重や全身状態によって厳密に決定される。
	備考	全体的に適応や用法用量の詳細な記述はない。
加国	販売名 (企業名)	Gastrografin (Bracco Diagnostics Inc.)

	名)	
	効能・効果	CTにおける消化管造影
	用法・用量	通常成人 本剤 25mL～77ml を 1L の水で希釈し、240ml を経口投与する
	備考	CT の適応は上部消化管に限定されていない
豪州	販売名（企業名）	Gastrografin® (Bayer Australia Ltd)
	効能・効果	腹部 CT における消化管造影
	用法・用量	通常成人 本剤を 3% に希釈した水 0.5～1.5L を経口投与する(本剤 30ml を 1L の水で希釈)
	備考	<p>CT の適応は上部消化管に限定されていない。</p> <p>オーストラリア保健省 Australian Government Department of Health の HP 上の資料「1269-CTC-FinalDAP」の Page 9, 13 に以下のように“タギングのためにバリウムまたはヨード造影剤を使用する”と明記されている。</p> <p>Where faecal tagging is carried out laxation is not necessary, but the patient is required to add a barium or iodinated contrast medium to their meals for 48 hours prior to the scan (NICE 2005).</p> <p>オーストラリア保健省 Australian Government Department of Health の HP</p> <p><a href="http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/Home-1">http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/Home-1</a></p> <p>Medicare Benefits Schedule (MBS)においては、以下のように CT colonography の保険償還としての MBS items が明記されている。</p>

		<p>CT Colonography is covered by items 56553 and 56555.                  Computed Tomography of the Colon (Items 56553 and 56555)                  Medicare Benefits Schedule (MBS) Online  <a href="http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Home">http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Home</a></p>
参考	備考	<p>【文献 16】 イタリアの SAVE study によるコスト分析のなかでヨード造影剤のコストが記載されている (P5 左中段(3)ハイライト)。                  “As specific goods we intend laxatives, insufflation tubes and iodinated oral contrast agent.”                  さらに、Gastrografin のコストとして 4.23 ユーロの記載がある(文献 16、P10, Table 3 ハイライト)。</p> <p>【文献 16】 P3 左段中に、「検査の前夜に diatrizoate meglumine and sodium diatrizoate (ガストログラフィン) 70mL を大腸 CT 検査の 3 時間前に服用する」という用法・用量が以下のように明記されている。                  Fecal tagging was obtained with 70 ml of iodinated oral contrast agent (<u>GASTROGRAFIN</u>, Bayer Schering PharmaAG, Berlin, Germany) administered 3 h before the procedure.</p>
欧米等 6 国での標準的使用状況 (欧米等 6 国で要望内容に関する承認がな	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>〔欧米等 6 国での標準的使用内容〕                  根拠となる大腸 CT 検査コンセンサスステートメント<sup>1, 13)</sup>や検診ガイドライン<sup>20-22)</sup>について国別に下記に記載する。                  現在の日本の「ガストログラフィン経口・注腸用」の(注腸造影)に対する用法・用量は「通常成人 3~4 倍量の水で希釈し、最高 500mL を注腸投与する。」という記載になっている。大腸 CT 検査のタギング目的の使用においても、腸管の長さは個人差が大きく一定以上の CT 値 (200HU~800HU 程度) が得られれば適切な検査の実施が可能である。そのため、欧米のガイドラインの中でもガストログラフィンの細かい使用法までは言及されていない。たとえば、イギリスの大腸がん検診ガイドライン<sup>20)</sup>では、臨床で幅広い使用法で活用されている現状に鑑みて、具体的な用法・用量を提示するのではなく、各施設でローカルに使用しているタギングの提供方法を患者に提示するよう求めているにとどまっている (英国の欄参照)。                  ガイドラインの中で引用されている根拠となる文献には、ガストログラフィンの具体的な使用法の記載が多数みられることから、下記に併せて記載する。その記載内容については、消化管造影で使用するという特質上幅広い使用法となっているのが現状である。</p>	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
米	ガ	【文献 22】 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al; American Cancer

<p>い適 応外 薬に つい ての み、 該当 国に チェ ック し、 該当 国の 標準 的使 用内 容を 記載 する。）</p>	<p>国</p>	<p>イ ド ラ イ ン 名</p>	<p>Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin 2008; 58: 130-60.</p> <p>【文献 13】ACR-SAR-SCBT-MR practice parameter for the performance of Computed Tomography (CT) colonography in adults.  <a href="https://www.acr.org/~media/A81531ACA92F45058A83B5281E8FE826.pdf">https://www.acr.org/~media/A81531ACA92F45058A83B5281E8FE826.pdf</a>        (August 4, 2017, accessed)</p>
		<p>効 能 ・効 果 （ また は効 能 ・効 果に 関連 のあ る記 載箇 所）</p>	<p>米国の検診ガイドライン<sup>22)</sup>において、タギングは広く使用されており、最新の検査方法としてはタギングを行うことが記載されている。</p> <p>P148 右上段 ; Tagging of residual solid stool and fluid with barium and/or iodine oral contrast agents is being increasingly used and validated in large trials.</p> <p>P148 右下段 ; Pickhardt et al studied 1,233 asymptomatic adults and introduced the techniques of stool tagging and primary 3D polyp detection, neither of which were used in the 2 earlier multi-institutional trials.<sup>167</sup></p> <p>P149 左中段 ; State-of-the-art techniques included oral contrast tagging.</p> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>において、患者が拒否あるいは使用できない場合を除いては水溶性（ヨード）造影剤を使用することを推奨している。</p> <p>P6. A. Colon Preparation 第 2 段落 ; When feasible, the use of tagging is recommended unless the patient refuses or cannot comply. The use of water-soluble contrast alone or in combination with low-volume barium is the preferred tagging method.</p>
		<p>用 法 ・用 量 （ また は用 法 ・用 量に 関連 のあ</p>	<p>米国の検診ガイドライン<sup>22)</sup>内の P148 右下部分の根拠文献 167 を本要望書の【文献 23】として引用する。</p> <p>P2192 右上段に下記のようにガストログラフインの用法・用量として「ガストログラフイン 120mL を内服する」と記載されている。</p> <p>Patients also consumed 500 ml of barium (2.1 percent by weight; Scan C, Lafayette Pharmaceuticals) for solid-stool tagging and 120 ml of diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium (<u>Gastrografin</u>, Bracco Diagnostics) for the opacification of luminal fluid.</p> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>内の P6 該当部分の根拠文献 36（前向き比較研究）を本要望書の【文献 24】として引用する。</p> <p>【文献 24】P3113 左下段に下記のようにガストログラフインの用法・用</p>

	る記載箇所)	<p>量として「ガストログラフインを院内薬局にて 20mg/mL (11.7mg I/mL) に調剤し、朝食時と昼食時にそれぞれ 100mL、夕食時に 300mL を内服する」と記載されている。</p> <p>Patients were asked to ingest amidotrizoic acid (20 mg/ml, made by the hospital pharmacy, 11.7 mg I/ml; corresponding to approximately 30 times diluted <u>Gastrografin</u>370®) three times a day (100 ml at breakfast and lunch, 300 ml at dinner) with a low-fiber diet (well cooked vegetables and meat, no fibrous fruit, no whole-wheat products, no nuts) starting 2 days prior to CTC..</p> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>内の P6 該当部分の根拠文献 32 (前向き比較研究) を本要望書の【文献 25】として引用する。</p> <p>【文献 25】P1301 左下段に下記のようにガストログラフインの用法・用量として「ガストログラフイン 20mL をグラス一杯の水に溶解し 1 日 5 回、検査前の 2 日間 (合計 200mL) 内服する」と記載されている。</p> <p>For fecal tagging, an oral iodinated contrast agent (diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium with an iodine concentration of 370 mg/mL, <u>Gastrografin</u>; Schering, Berlin, Germany) was administered in a total dose of 200 mL. Specifically, patients were asked to drink 20 mL of the contrast agent diluted in a glass of water at each of 5 principal meals beginning 48 hours before CTC (ie, 100 mL/day).</p> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>内の P6 該当部分の根拠文献 35 (前向き比較研究) を本要望書の【文献 26】として引用する。</p> <p>【文献 26】P705 左段下から中段上に下記のようにガストログラフインの用法・用量として「ガストログラフイン 120mL を大腸 CT 検査前夜に 4L のポリエチレングリコール (PEG) 溶液とともに服用する (ガストログラフイン濃度約 3%)」と記載されている。</p> <p>Patients were randomly assigned to undergo either the standard bowel preparation only or the standard bowel preparation with 120 mL of oral iodinated contrast medium (diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium, <u>Gastrografin</u>; Bracco Diagnostics, Princeton, NJ) the night before CT colonography. The standard bowel preparation consisted of 4 L of polyethylene glycol solution (GoLYTELY; Braintree Laboratories, Braintree, Mass) and two 5-mg bisacodyl tablets.</p> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>内の P6 該当部分の根拠文献 37 (前向き比較研究) を本要望書の【文献 27】として引用する。</p> <p>【文献 27】P147 に下記のように diatrizoate meglumine (ガストログラフイン) の用法・用量として「希釈した 180mL (200mg/mL) の diatrizoate</p>
--	--------	--

		<p>meglumine を 80mL のバリウムとともに大腸 CT 検査の前日及び当日に服用する」と記載されている。</p> <p>A combination of 80 ml barium sulphate suspension (Tagitol V, E-Z-EM Inc., Westbury, USA) and 180ml <u>diatrizoate meglumine</u> (200mg/ml, hospital pharmacy) was prescribed for faecal tagging. Bisacodyl (hospital pharmacy) was given the day before and on the day of the examination to reduce the amount of faeces in the colon (Fig. 1).</p> <div style="text-align: center;"> <table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">3 x 20 ml barium 3 x 20 ml diatrizoate meglumine 1 x 20 ml Barium</td> <td style="text-align: center;">3 x 20 ml diatrizoate meglumine 1 x 20 mg bisacodyl</td> <td style="text-align: center;">only liquids 2 x 60 ml diatrizoate meglumine 1 x 10 mg bisacodyl</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↑</td> <td style="text-align: center;">↑</td> <td></td> <td style="text-align: center;">↑</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 days before CTC</td> <td></td> <td style="text-align: center;">1 day before CTC</td> <td style="text-align: center;">day of CTC</td> </tr> </table> <p>*no fibrous vegetables and fruit, no whole-wheat cereal products, no nuts</p> </div> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>内の P6 該当部分の根拠文献 38 (前向き比較研究) を本要望書の【文献 28】として引用する。</p> <p>【文献 28】P705 に下記のようにガストログラフィンの用法・用量として「ガストログラフィン 60mL を大腸 CT 検査前夜にバリウムとともに服用する」と記載されている。</p> <p>Fecal tagging was achieved by using barium sulfate suspension (Tagitol V; E-Z-Em, Westbury, NY), and residual fluid tagging was achieved with diatrizoate meglumine (<u>Gastrografin</u>; Mallinckrodt, St Louis, Mo) with a protocol identical to that used in the American College of Radiology Imaging Network 6664 National CT Colonography Trial (10). ⇒ Fluid Tagging (the evening prior to exam.) 60 ml diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium (Gastrografin) (ACRIN6664 から)</p> <p>米国の大腸 CT 検査臨床指針ガイドライン<sup>13)</sup>内の P6 該当部分の根拠文献 31 (後ろ向き研究) を本要望書の【文献 29】として引用する。</p> <p>【文献 29】P140 に下記のように sodium diatrizoate/diatrizoate meglumine (ガストログラフィン) の用法・用量として「60mL の sodium diatrizoate/diatrizoate meglumine をバリウム服用の 2-3 時間後に服用する」と記載されている。</p> <p>Both patient groups were also given 250 mL of 2% wt/vol barium sulfate (Readi-cat 2; E-ZEm, Lake Success, NY) and one bottle (60 mL) of <u>sodium diatrizoate/diatrizoate meglumine</u> (MD-Gastroview; Mallinckrodt, Hazelwood, Mo), which was taken 2–3 hours after the barium sulfate.</p>		3 x 20 ml barium 3 x 20 ml diatrizoate meglumine 1 x 20 ml Barium	3 x 20 ml diatrizoate meglumine 1 x 20 mg bisacodyl	only liquids 2 x 60 ml diatrizoate meglumine 1 x 10 mg bisacodyl	↑	↑		↑	2 days before CTC		1 day before CTC	day of CTC
	3 x 20 ml barium 3 x 20 ml diatrizoate meglumine 1 x 20 ml Barium	3 x 20 ml diatrizoate meglumine 1 x 20 mg bisacodyl	only liquids 2 x 60 ml diatrizoate meglumine 1 x 10 mg bisacodyl											
↑	↑		↑											
2 days before CTC		1 day before CTC	day of CTC											
ガイ		【文献 23】 Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic												

	ドラインの根拠論文	<p>virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med 2003; 349: 2191-2200.</p> <p>【文献 24】 Florie J, van Gelder RE, Schutter MP, et al. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. Eur Radiol 2007; 17: 3112-3122.</p> <p>【文献 25】 Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. Gastroenterology 2004; 127: 1300-1311.</p> <p>【文献 26】 Fletcher JG, Johnson C.D, Welch T.J., et al. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. Radiology 2000; 216: 704-711.</p> <p>【文献 27】 Jensch S, Bipat S, Peringa J, et al. CT colonography with limited bowel preparation: prospective assessment of patient experience and preference in comparison to optical colonoscopy with cathartic bowel preparation. Eur Radiol 2010; 20: 146-156.</p> <p>【文献 28】 Keedy AW, Yee J, Aslam R, et al. Reduced cathartic bowel preparation for CT colonography: prospective comparison of 2-L polyethylene glycol and magnesium citrate. Radiology 2011; 261: 156-164.</p> <p>【文献 29】 Borden ZS, Pickhardt PJ, Kim DH, et al. Bowel preparation for CT colonography: blinded comparison of magnesium citrate and sodium phosphate for catharsis. Radiology 2010; 254: 138-144.</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<p>【文献 20】 Guidelines for the use of imaging in the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Second edition.  <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/423848/nhsbcsp05.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/423848/nhsbcsp05.pdf</a>  (March 15, 2018, accessed)</p> <p>【文献 15】 The British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (BSGAR) and The Royal College of Radiologists. Guidance on the use of CT colonography for suspected colorectal cancer.  <a href="https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/BFCR(14)9_COLON.pdf">https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/BFCR(14)9_COLON.pdf</a>  (December 12, 2017, accessed)</p>
	効能・効果（ま	<p>イギリスの大腸がん検診ガイドライン<sup>20)</sup>において、診断精度向上のためにすべての患者に対して、ルーチンでタギングを行うことが推奨されている。さらに、幅広い使用法が実施されている現状から、ガイドラインでは具体的な使用法を述べるのではなく、各施設でローカルに使用しているタギングの提供方法を患者に提示するよう求めている</p>

	<p>たは効能・効果に関連のある記載箇所)</p> <p>用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> <p>ガイドラインの根拠論文</p> <p>備</p>	<p>【文献 20】 P5. 4.1 ; International consensus supports the use of faecal tagging in all patients to increase diagnostic accuracy.<sup>3</sup> Faecal tagging also permits reduced laxative regimens, which may be more appropriate for frail patients. Although faecal tagging may add to the cost and complexity of patient preparation, routine use is recommended. Local protocols should detail methods for the provision of tagging agents to patients.</p> <p>また、イギリスの放射線系大腸 CT 検査ガイドライン<sup>15)</sup> において、以下のようにガストログラフィン<sup>®</sup>をタギング製剤として使用することにより 99% の大腸 CT 検査が適正に実施することを可能にしていると明記されている。</p> <p>【文献 15】 P9. Bowel preparation Many UK centres use faecal tagging and low residue diet alone with excellent results; for example, a recent UK audit found examination adequacy rates of 99% with <u>gastrografin</u> alone and other centres have found similar results with other faecal tagging agents.</p> <p>イギリスの大腸がん検診ガイドライン<sup>20)</sup> の上記該当部分の根拠文献 3 を本要望書の【文献 1】として引用しており、各施設のローカルな方法でのタギングの実施を容認している。</p> <p>【文献 1】 P727. 右中段 : All panellists agreed that faecal tagging should be used routinely. Different preferences for specific laxative and tagging agents were expressed (for example sodium phosphate, magnesium citrate, polyethylene glycol for cleansing, and barium, <u>iodine</u> or a combination of both agents for tagging), reflecting local practice [62–75].</p> <p>【文献 1】 の P722 では、“Cleansing and tagging agents” 選択肢の一つとして下記のように“Gastrografin” が明示されている。しかし、具体的な使用法までは記載していない。</p> <p>Cleansing and tagging agents: PEG/MACROGOL, Phosphosoda, <u>Gastrografin</u>, Barium alone, Iodine alone, Barium and iodine,</p> <p>【文献 1】 Neri E, Halligan S, Hellström M, et al; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. Eur Radiol 2013; 23: 720-729.</p>
--	--	--



	考	
独 国	ガイ ド ラ イ ン 名	<p>【文献 21】 Spada C, Stoker J, Alarcon O, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol 2015; 25: 331-45.</p> <p>【文献 1】 Neri E, Halligan S, Hellström M, et al; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. Eur Radiol 2013; 23: 720-729.</p>
	効 能 ・効 果 ( ま た は 効 能 ・効 果 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	<p>欧州の検診ガイドライン<sup>21)</sup>において、タギングは必須であると明記されている。</p> <p>【文献 21】 P340. Fecal tagging ; Fecal tagging with oral barium or hyperosmolar/iso-osmolar iodine solutions or both is now considered mandatory for CTC.</p> <p>欧州の大腸 CT 検査コンセンサスステートメントガイドライン<sup>1)</sup>において、ルーチンでタギングを行うことが推奨されている。</p> <p>【文献 1】 P727. 右中段 : ; All panellists agreed that faecal tagging should be used routinely. Different preferences for specific laxative and tagging agents were expressed (for example sodium phosphate, magnesium citrate, polyethylene glycol for cleansing, and barium, <u>iodine</u> or a combination of both agents for tagging), reflecting local practice [62-75].</p> <p>【文献 1】 の P722 では、“Cleansing and tagging agents” 選択肢の一つとして下記のように“Gastrografin” が明示されている。しかし、具体的な使用法までは記載していない。</p> <p>Cleansing and tagging agents: PEG/MACROGOL, Phosphosoda, <u>Gastrografin</u>, Barium alone, Iodine alone, Barium and iodine,</p>
	用 法 ・用 量 ( ま た は 用 法 ・用 量 に 関 連 の あ	<p>欧州の大腸 CT 検査コンセンサスステートメントガイドライン<sup>1)</sup>内の P727 該当部分の根拠文献 63 (前向き比較研究) を本要望書の【文献 25】として引用する。</p> <p>【文献 25】 P1301 左下段に下記のようにガストログラフィンの用法・用量として「ガストログラフィン 20mL をグラス一杯の水に溶解し 1 日 5 回、検査前の 2 日間 (合計 200mL) 内服する」と記載されている。</p> <p>For fecal tagging, an oral iodinated contrast agent (diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium with an iodine concentration of 370 mg/mL, <u>Gastrografin</u>; Schering, Berlin, Germany) was administered in a total dose of 200 mL. Specifically, patients were asked to drink 20 mL of the contrast agent diluted in a glass of water at each of 5 principal meals beginning 48 hours before CTC (ie, 100 mL/day).</p>

	る記載箇所)	<p>欧州の大腸CT検査コンセンサスステートメントガイドライン<sup>1)</sup>内のP727 該当部分の根拠文献 68 (後ろ向き研究) を本要望書の【文献 30】として引用する。</p> <p>【文献 30】P545 左下段に下記のようにガストログラフィンの用法・用量として「ガストログラフィン 5mL を水 300mL に溶解し検査の 2-3 日前から朝と晩に内服する」と記載されている。</p> <p>5 ml of diatrizoate meglumine (<u>Gastrografin</u>, Schering, UK) diluted with 300 ml of water in the evening 2 days prior to the study, morning and evening doses the day before, a morning dose on the day of the study, a dose 30 min before the study and the last dose just before the study. The decision was made to add an extra day of oral contrast ingestion; thus, for the 3-day regimen, extra doses were given in the evening 3 days before imaging and in the morning 2 days before.</p> <p>欧州の大腸CT検査コンセンサスステートメントガイドライン<sup>1)</sup>内のP727 該当部分の根拠文献 71 (前向き比較研究) を本要望書の【文献 31】として引用する。</p> <p>【文献 31】P350 左段に下記のようにガストログラフィンの用法・用量としてレジメ 1 「ガストログラフィン 100mL を水 1.5L に溶解し、検査の 2 日前から 250mL ずつ、昼食以降毎食後に内服し、最後の 250mL は検査当日の 2 時間前に服用する」と記載されている。</p> <p>An iodine-based solution was prepared by diluting a commercially available solution of 100 ml sodium diatrizoate and meglumine diatrizoate (iodine concentration 370 mg/ml; total iodine load 37 g; <u>Gastrografin</u>, Bayer Schering Pharma, Milan, Italy) in 1.5 l water. Subjects were asked to ingest 250 ml of the solution at each of the three main meals starting at lunchtime 2 days before CTC; the last dose was administered 2 h before CTC.</p> <p>レジメ 2 と 3 も同様にガストログラフィン (sodium diatrizoate and meglumine diatrizoate) を使用しているが、本文献ではレジメ 1 がタギング能と患者の受容性に優れている結論なので、レジメ 1 のみの記載とした。</p> <p>欧州の大腸CT検査コンセンサスステートメントガイドライン<sup>1)</sup>内のP727 該当部分の根拠文献 72 (後ろ向き研究) を本要望書の【文献 9】として引用している。</p> <p>【文献 9】P1196 右段中に下記のようにガストログラフィンの用法・用量として、「検査 2 日前は水 250mL にガストログラフィン 7.5mL を溶解したものを昼から 3 回、検査前日は朝から 5 回服用する。ガストログラフィンを合計 60mL、42 時間かけて服用する」と記載されている。</p>
--	--------	--

		<p>For faecal tagging, an oral iodinate contrast agent (diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium) with an iodine concentration of 370 mg/ml (Gastrografin; Schering, Berlin, Germany, supplied by the hospital pharmacy), was administered at a total dose of 60 ml (22.2 g of iodine) over 42 h according to the following pattern: First day, low fibre diet; second day, low fibre diet and a dose of Gastrografin (7.5 ml) diluted in 250 ml of water at each of the three main meals starting at lunch time (lunch, snack and dinner); third day, enteral liquid diet (300 ml) and a dose of Gastrografin (7.5 ml) diluted in 250 ml of water at each of the five main meals (breakfast, lunch, dinner, mid morning and mid-afternoon snacks). At least, 2 L of water per day must be drunk. No full cathartic preparation was used before CTC. Trained nurses, dedicated to CTC, thoroughly instructed patients on this preparation (typical instruction time was <math>\leq 5</math> min).</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>【文献 9】. Zueco Zueco C, Sobrido Sampedro C, Corroto JD, et al. CT colonography without cathartic preparation: positive predictive value and patient experience in clinical practice. <i>Eur Radiol</i> 2012; 22: 1195–1204.</p> <p>【文献 25】 Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. <i>Gastroenterology</i> 2004; 127: 1300-1311.</p> <p>【文献 30】 Slater A, Planner A, Bungay HK, et al. Threeday regimen improves faecal tagging for minimal preparation CT examination of the colon. <i>Br J Radiol</i> 2009; 82: 545–548.</p> <p>【文献 31】 Campanella D, Morra L, Delsanto S et al. Comparison of three different iodine-based bowel regimens for CT colonography. <i>Eur Radiol</i> 2010; 20: 348–358.</p>
	備考	
仏国	ガイドライン名	<p>【文献 21】 Spada C, Stoker J, Alarcon O, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. <i>Eur Radiol</i> 2015; 25: 331-45.</p> <p>【文献 1】 Neri E, Halligan S, Hellström M, et al; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. <i>Eur Radiol</i> 2013; 23: 720-729.</p>
	効能・効	<p>欧州の検診ガイドライン 21)および欧州の大腸 CT 検査コンセンサステーマメントガイドライン 1)の内容は前述の独国の内容と同じ。</p>

	果 ( または 効能・効 果に 関連の ある 記載 箇所)	
	用 法 ・用 量 ( または 用法・用 量に 関連の ある 記載 箇所)	欧州の検診ガイドライン 21)および欧州の大腸 CT 検査コンセンサスステートメントガイドライン 1)の内容は前述の独国の内容と同じ
	ガイ ド ライ ンの 根 拠論 文	欧州の検診ガイドライン 21)および欧州の大腸 CT 検査コンセンサスステートメントガイドライン 1)の内容は前述の独国の内容と同じ
	備 考	
加 国	ガイ	

	ド ラ イ ン 名	
	効 能 ・効 果 ( また は効 能 ・効 果に 関連 のある 記載 箇所)	
	用 法 ・用 量 ( また は効 能 ・効 果に 関連 のある 記載 箇所)	
	ガイ ドラ	

		イン の根 拠論 文	
		備 考	
	豪 州	ガ イ ド ラ イ ン 名	
		効 能 ・効 果 (ま たは 効 能 ・効 果に 関 連の ある 記 載 箇 所)	
		用 法 ・用 量 (ま たは 用 法 ・用 量に 関	

	連 の あ る 記 載 箇 所)	
	ガイ ドラ イン の根 拠論 文	
	備 考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

アメリカ国立医学図書館生命科学や生物医学に関する参考文献や要約を掲載するMEDLINEなどへの検索エンジンであるPubMedに掲載されていること、臨床試験の精度管理の担保として臨床試験登録がされていること、科学的信頼性の担保として十分なimpact factorを有するPeer-reviewed journal（文献2掲載の「American Journal of Gastroenterology」の2015 Impact Factorは10.383、文献3掲載の「Radiology」の2015 Impact Factorは6.798）に掲載されていること、そして日本の消化器内視鏡専門医の診断をゴールドスタンダードとした大腸CT検査の精度検証された研究であることを条件に、前述の要望内容に係るエビデンスの状況として2文献を挙げた（文献2, 3, 10）。この2文献は、日本国内で実施され、用法・用量が細かく記載されていることから引用に適していると判断した。さらに海外の文献として同様に、科学的信頼性の高い雑誌から、造影剤別のタギング精度を比較した海外の2つの臨床試験を取り上げた（文献8, 9）。なお、文献10は日米の共同研究であるが、日本の臨床試験に組み入れた。

<海外における臨床試験等>

#### 【文献8】

- ・試験デザイン：前向き3群ランダム化比較試験。群1：バリウム群。群2：非イオン性ヨード造影剤群（下剤なし）。群3：非イオン性ヨード造影剤群（少量の下剤あり）。

- ・対象：50-70歳の大腸がんに対するリスクが平均～中の68症例（群1：25

症例、群 2 : 21 例、群 3 : 22 例)。

・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：

「群 1 : バリウム群」

検査の 2 日前および前日にバリウム溶液 150mL (2%) を毎食後服用。検査当日の朝 (検査の 3 時間前) にバリウム溶液 700mL (2%) を服用。

「群 2 : 非イオン性ヨード造影剤群 (下剤なし)」

検査の 2 日前および前日に非イオン性ヨード造影剤 (300 mg/mL) 10mL を毎食後服用。検査当日の朝 (検査の 3 時間前) に非イオン性ヨード造影剤 (300 mg/mL) 30mL を 700mL の水に溶解して服用。

「群 3 : 非イオン性ヨード造影剤群 (少量の下剤あり)」

検査の 2 日前および前日に非イオン性ヨード造影剤 (300 mg/mL) 10mL を毎食後服用。検査前日の夜にクエン酸マグネシウム 34g を服用。検査当日の朝 (検査の 3 時間前) に非イオン性ヨード造影剤 (300 mg/mL) 30mL を 700mL の水に溶解して服用。

・有効性評価：大腸 CT 検査の前処置薬としてバリウムと非イオン性ヨード造影剤を使用したタギングの質の直接比較評価を実施。読影医による腸管の画質評価は群 3 が他の 2 群に比較して優位に優れていた。タギングの精度を示すタギングの均一性 (腸管内残渣に造影剤がどれほど均一に混じるか) は、腸管内残渣の CT 値のばらつき (ROI の測定に基づく mean SD) で評価され、群 1 (バリウム) は 161 と値が大きくばらついていることを示したが、群 2 (ヨード造影剤群) は 83、群 3 (ヨード造影剤群) は 78 とばらつきが少なかった。群 1 のバリウムによるタギングの均一性は群 2 と群 3 に比較して有意に劣っていた。群 2 と群 3 の間の比較では差を認めなかった。以上から、大腸 CT 検査で使用する造影剤として、非イオン性ヨード造影剤はバリウムに比較して有意に優れている。

・安全性評価等：68 名に対して各造影剤を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。

#### 【文献 9】

・試験デザイン：後ろ向き観察研究。

・対象：50-79 歳の無症状者 1,600 症例および軽度の腹部症状を有する 29-90 歳の 320 症例。

・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：検査 2 日前は水 250mL にイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) 7.5mL を溶解したものを昼から 3 回、検査前日は朝から 5 回服用する。

・有効性評価：大腸 CT 検査の前処置薬としてアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液を使用した精度検証を実施。陽性適中率は 6 ミリ以上の大腸腫瘍性病変に対して 94.3% と良好であった。以上から、大腸 CT 検査で使用する造影剤として、イオン性ヨード造影剤は適している。

・安全性評価等：腸管前処置に伴う下痢は 7.4% に認めたものの、1,920 名に



対してイオン性ヨード造影剤を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。

<日本における臨床試験等\* >

**【文献 2】**

臨床試験登録 ID: UMIN000002097 (UMIN 試験 ID)および NCT00997802 (ClinicalTrials.gov)

- ・試験デザイン：前向き単群非ランダム化試験。コントロールは群内のため、対照群は存在しない。つまり、大腸内視鏡検査に対する非劣性試験として、被検者は大腸 CT 検査と大腸内視鏡検査の両方を受ける。

- ・対象：医師が大腸腫瘍性病変の存在を疑い大腸内視鏡検査の保険適応があると判断した 20 歳以上の外来患者 1,257 症例。

- ・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：ポリエチレングリコール溶液 (PEG 溶液) 2,000mL の内、最初に腸管洗浄を目的に PEG 溶液 1,620mL を服用し、その後タギング目的に PEG 溶液 380mL とイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) 20mL (腸管洗浄剤の容量に対し 5%) を服用する。

- ・有効性評価：大腸 CT 検査の前処置薬としてアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液を使用した精度検証を実施。その精度は 6 ミリ以上の大腸腫瘍性病変に対して感度 86-90%、特異度 90-93%と良好であった。さらに、タギング不良または不十分な腸管拡張 (1 大腸区分以上が 2 体位ともに虚脱) により不適切な検査と判断されたのは 1.1%(13/1,177)にすぎなかった。

既存の造影剤 (バリウム製剤：コロنفォート®) の国内 III 相試験ではタギング有効率が 77.3%に過ぎず、不適切の判定が 2 割を超えていることから、ヨード造影剤の有効性が勝っていることが明らかである。さらに、既存のバリウム製剤の国内 III 相試験における 6 ミリ以上の隆起性病変 (高さが 2 ミリ以上に限定されており精度が高く見積もられる) の感度は 77.8%に過ぎず、文献 2 の臨床試験においてアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液を使用した場合の検査精度が優れていることが明らかである。

- ・安全性評価等：1,257 名に対してアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。なお、既存の造影剤 (バリウム製剤：コロنفォート®) の国内 III 相試験では 1 施設 73 名の評価にすぎない。

**【文献 3】**

臨床試験登録 ID: UMIN000006665 (UMIN 試験 ID)

- ・試験デザイン：前向き単群非ランダム化試験。コントロールは群内のため、対照群は存在しない。大腸内視鏡検査に対する非劣性試験として、被検者は大腸 CT 検査と大腸内視鏡検査の両方を受ける。

- ・対象：40歳以上の便潜血陽性者 321 症例。
  - ・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：検査前日の朝食後と夕食後にそれぞれ PEG 溶液 380mL と非イオン性ヨード造影剤(300 mg/mL ) 20mL (腸管洗浄剤の容量に対し 5%)、および消化管運動促進薬のモサプリド 20mg を服用する。眠前には排便状況に応じて大腸刺激性下剤のピコスルファートナトリウム内用液 5~20mL を服用し、検査当日の朝は追加の前処置は無く絶食のまま来院し大腸 CT 検査の撮影を行う。
  - ・有効性評価：大腸 CT 検査の前処置薬として非イオン性ヨード造影剤を使用した精度検証を実施。その精度は 6 ミリ以上の大腸腫瘍性病変に対して感度 90%、特異度 93%と良好であった。さらに、タギング不良または不十分な腸管拡張 (1 大腸区分以上が 2 体位ともに虚脱) により不適切な検査と判断されたのは 0.7%(2/304)にすぎなかった。
- 既存の造影剤 (バリウム製剤：コロنفォート®) の国内 III 相試験ではタギング有効率が 77.3%に過ぎず、不適切の判定が 2 割を超えていることから、ヨード造影剤の有効性が勝っていることが明らかである。
- ・安全性評価等：321 名に対して非イオン性ヨード造影剤を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。

#### 【文献 10】

- ・試験デザイン：後ろ向き 3 群比較試験。群 1：バリウム群。群 2：非イオン性ヨード造影剤群。群 3：イオン性ヨード造影剤群。3 種類の造影剤によるタギング能を比較・評価した。
- ・対象：51-74 歳の大腸がんに対するリスクが平均～中の 70 症例 (群 1：24 症例、群 2：22 例、群 3：24 例)。
- ・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：
  - 「群 1：バリウム群」
  - 検査の 2 日前および前日にバリウム溶液 150mL (2%) を毎食後服用。検査当日の朝 (検査の 3 時間前) にバリウム溶液 700mL (2%) を服用。
  - 「群 2：非イオン性ヨード造影剤群」
  - 検査の 2 日前および前日に非イオン性ヨード造影剤 (300 mg/mL ) 10mL を毎食後服用。検査当日の朝 (検査の 3 時間前) に非イオン性ヨード造影剤 (300 mg/mL ) 30mL を 700mL の水に溶解して服用。
  - 「群 3：イオン性ヨード造影剤群」
  - 検査の 3 日前から毎食後にイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) 5mL を服用。検査前日の夜はピコスルファートナトリウム内容液 10mL を服用。
- ・有効性評価：大腸 CT 検査の前処置薬としてバリウム、非イオン性ヨード造影剤、およびイオン性ヨード造影剤を使用したタギングの質の直接比較評価を実施。タギングの均一性を腸管区分ごとに 4 段階評価 (4 点：均一、0 点：不

均一) したところ、バリウム群は 2.4 点だったのに対し、非イオン性ヨード造影剤群は 3.4 点、イオン性ヨード造影剤群は 3.6 点であり、バリウムに比べてヨード造影剤は有意にタギングの質が優れていた。以上から、大腸 CT 検査で使用する造影剤として、ヨード造影剤 (イオン性、非イオン性ともに) はバリウムと比較して有意に優れている。

・安全性評価等: 70 名に対して各造影剤を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。

#### 【文献 17】

・試験デザイン: 前向き準ランダム化 2 群比較試験。群 1: 無タギング群。群 2: イオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) によるタギング群。タギングの有無による病変描出能の比較評価、および、腸管洗浄剤に造影剤を混ぜて使用した場合の安全性評価をおこなった。

・対象: 41-88 歳の大腸がん術前の 100 症例 (群 1: 50 症例、群 2: 50 例、を交互に割付)。

・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量:

「群 1: 無タギング群」

検査当日にポリエチレングリコール溶液 (PEG 溶液) 2,000mL を服用。

「群 2: タギング群」

検査当日にポリエチレングリコール溶液 (PEG 溶液) 2,000mL の内、最初に腸管洗浄を目的に PEG 溶液 1,620mL を服用し、その後タギング目的に PEG 溶液 380mL とイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) 20mL (腸管洗浄剤の容量に対し 5%) を服用 (文献 2 と同一の PEG-C 法)。

・有効性評価: 術前大腸 CT 検査の前処置として無タギング群とタギング群とで、対象病変の描出能の比較評価を実施。無タギング群では病変の検出が 96% (48/50) で、病変全体が描出できたのは 18% (9/50) に過ぎなかった。一方、イオン性ヨード造影剤を使用したタギング群では、病変の検出および全体の描出共に 100% (51/51) であった。ヨード造影剤によるタギングは病変の描出に優れていた。以上から、大腸 CT 検査で使用する造影剤として、イオン性ヨード造影剤は妥当である。

・安全性評価等: 50 名に対して各造影剤を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。

さらに本研究では、PEG-C 溶液の安全性についても調査・報告している (P72、Results の第 1 段落および Table 2、ハイライト部分)。PEG-C 溶液の浸透圧は、 $384 \pm 3.3 \text{mOsm/l} (\text{mean} \pm \text{SD})$  であり、生理食塩水と比較した浸透圧比は  $1.337 \pm 0.012$  であった。糞便と混合し 2 時間経過した PEG-C 溶液の水素発生は 824 ~ 845ppm に過ぎず、爆発する可能性のある最低水素濃度 ( $> 40,000 \text{ppm}$ ) の 50 分の 1 に過ぎなかった。8 時間経過しても水素発生は 1306 ~ 1445ppm と十分に低い値であり、腸管洗浄剤とイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) を混ぜて使用しても安全性が担保されることが示されてい

る。

**【文献 18】**

・試験デザイン：前向き準ランダム化 2 群比較試験。群 1：ポリエチレングリコール溶液（PEG 溶液）2,000mL にイオン性ヨード造影剤（アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液）を混ぜた群（PEG-C 法）。群 2：腸管洗浄剤は一切使用せず、イオン性ヨード造影剤（アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液）を食後に服用した群（Dry 変法）。タギングを行ったうえでの、腸管洗浄剤の有無による病変の検出精度とタギング有効率の評価を行った。

・対象：18-90 歳の大腸がんに対しハイリスクな 101 症例（群 1：51 症例、群 2：50 例）。

・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：

「群 1：PEG-C 法群」

検査当日にポリエチレングリコール溶液（PEG 溶液）2,000mL の内、最初に腸管洗浄を目的に PEG 溶液 1,620mL を服用し、その後タギング目的に PEG 溶液 380mL とイオン性ヨード造影剤（アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液）20mL（腸管洗浄剤の容量に対し 5%）を服用（文献 2 および文献 17 の群 2 と同一の PEG-C 法）。

「群 2：Dry 変法群」

検査の 3 日前から低残渣食とし、毎食後にイオン性ヨード造影剤（アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液）5mL を服用する（3 日間のイオン性ヨード造影剤の服用量の合計は 45mL）。検査前夜の眠前に下剤ピコスルファートナトリウム水和物を 10mL 服用する。

・有効性評価：精度は 6 ミリ以上の大腸腫瘍性病変に対して、PEG-C 法群で感度 97%、特異度 92%、Dry 変法群で感度 88%、特異度 68%と共に良好であった。既存のバリウム製剤（コロنفォート®）の国内 III 相試験における 6 ミリ以上の隆起性病変（高さが 2 ミリ以上に限定されており精度が高く見積もられる）の感度は 77.8%に過ぎず、文献 18 の臨床試験においてアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液を使用した場合の検査精度が優れていることが明らかである。

タギング有効率は PEG-C 法群で 94.6%、Dry 変法群で 76.1%であった。腸管洗浄剤を使用しない Dry 変法群は既存のバリウム製剤（コロنفォート®）の国内 III 相試験のタギング有効率が 77.3%と同等であったが、PEG-C 法群は既存のバリウム製剤に比較し優れていることが明らかである。

・安全性評価等：101 名に対してイオン性ヨード造影剤を使用した前処置による有害事象の報告は無かった。

**【文献 19】**

・試験デザイン：後ろ向き 2 群比較試験。群 1：ポリエチレングリコール溶液（PEG 溶液）2,000mL にイオン性ヨード造影剤（アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液）を混ぜた群（PEG-C 法）。群 2：クエン酸マグネシウム（MP）

溶液 1,800mL にイオン性ヨード造影剤を混ぜた群 (MP-C 法)。大腸 CT 検査における腸管前処置の質に関して、MP-C 法の PEG-C 法に対する有意差検定を行った。

- ・対象：大腸がんに対する平均的リスクの 96 症例 (群 1 は平均年齢 61.7 歳の 48 症例、群 2 は平均年齢 48.8 歳の 48 例)。

- ・CT 検査の前処置として使用した薬剤及び用法、用量：

「群 1：PEG 溶液群」

検査当日にポリエチレングリコール溶液 (PEG 溶液) 2,000mL の内、最初に腸管洗浄を目的に PEG 溶液 1,620mL を服用し、その後タギング目的に PEG 溶液 380mL とイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) 20mL (腸管洗浄剤の容量に対し 5%) を服用 (文献 2、文献 17 の群 2 および文献 18 の群 1 と同一の PEG-C 法)。

「群 2：MP-C 溶液群」

検査当日にクエン酸マグネシウム等張液 1800 mL に水溶性ヨード造影剤 60mL を混和した MP-C 溶液を服用した。

- ・有効性評価：腸管内液体残渣量・固形残渣量・タギングの質について、いずれも MP-C 群が PEG-C 群に劣っている結果は認められず、PEG-C 法および MP-C 法は大腸 CT 検査の腸管前処置として、腸管洗浄程

度とタギングの質の観点から妥当であることが明らかになった。とくにタギングの質として、両群共に全大腸区分の CT 値の平均が 240-350HU の範囲に収まる CT 値で良好であった。

- ・安全性評価等：全 96 症例において、両前処置法による有害事象の報告はなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) 【文献 11】

国内学会で唯一、大腸 CT 検査の位置づけを提言した Peer-reviewed journal の総説として挙げた。ここでは、「腸管前処置では水溶性造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液：ガストログラフィン) を服用してタギングを行うことが推奨される (Level III)」と明記されている。

### 2) 【文献 1】

欧州の大腸 CT 検査のコンセンサス要綱として Peer-reviewed journal に掲載されたものとして引用した。ここでは、「1. ヨード造影剤は腸管内残渣を均一にタギングできる。2. バリウムによるタギングは不均一になることがある。3. バリウムを使用すると同日の大腸内視鏡検査はできない。」と明記されている。

なお、タギング製剤に関するメタ・アナリシスの報告は 2017 年 8 月 4 日現在までに PubMed に収載されていない。

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Rogalla, P., Terwisscha van Scheltinga, J., Hamm, B. (Eds.). Virtual Endoscopy and Related 3D Techniques. Springer, Verlag Berlin Heidelberg, p115, 2001.

(115 頁) 便を識別するためのタギングとして、水溶性ヨード造影剤 30mL を大腸 CT 検査の 1-2 時間前に服用する。

<日本における教科書等>

1) 消化管先進画像診断研究会編集. 大腸 CT テキスト. 南江堂、東京、20-30: 2015.

(21 頁) タギングに用いる造影剤として 3 種類あげられる。水溶性造影剤には、イオン性ヨード系造影剤と非イオン性ヨード系造影剤がある。水溶性造影剤は残渣・残液と均一に混ざりやすい性質があり、タギングに適している。欧米で実施された大腸 CT の大規模精度検証において、タギングには水溶性造影剤が使用されており、バリウム単独では実施されていない。このことから、水溶性造影剤はタギングに必須といえよう。一方、バリウムは残渣と均一になりやすく、比重の関係から腸管内で分離し層を形成することがあり、また CT 値が高くなる傾向になるなどの欠点がある。バリウムを使用する場合には、先行する大規模臨床試験に倣い、水溶性造影剤との併用が望ましい。

(24 頁) 現在、大腸 CT 検査でコンセンサスが得られている大腸内視鏡と同量の腸管洗浄剤および少量の水溶性造影剤を服用する、PEG-C 法を紹介する。ポリエチレングルコール（ニフレック）に水溶性造影剤（ガストログラフィン）を加えた方法で、腸管剤残液は水溶性造影剤でタギングされる。水溶性造影剤はバリウムと比較して、残液と均一に混合され良好なタギングを得ることができる。

2) 消化管先進画像診断研究会編集. 大腸 CT を身につける！症例で学ぶ大腸 CT 診断. シービーアール、東京、7: 2014.

(7-8 頁) スクリーニングを目的とする大腸 CT の前処置法は、全大腸を評価する必要があるために腸管洗浄に加えてタギングを行うことが重要となります。タギングとは経口的に造影剤を服用し、腸管内残渣や残液の CT 値を上昇させ、残液内の腫瘍性病変の拾い上げや、残渣と腫瘍性病変の鑑別を容易にする方法です。タギングに用いる造影剤はバリウムと水溶性ヨード造影剤の 2 種類ありますが、現在、国内では大腸 CT 用のバリウムは発売しておらず、水溶性ヨード造影剤（ガストログラフィン®）を使用することが一般的です。

PEG-C 2000mL:2000mL の PEG 溶液の内、腸管洗浄を目的として 1620mL を先に服用します。その後残り 380mL の PEG 溶液に 20mL の水溶性ヨード

造影剤を混ぜた 400mL の PEG-C 溶液をタギング目的に服用します。

PEG-CM 800mL:この前処置法は腸管洗浄用の PEG 液単独の服用はありません。タギング用の PEG-C 溶液 400mL を消化管運動機能改善薬のモサプリド 20mg とともに、前日の朝食後と夕食後の 2 回服用します。

3) 杉本英治監修. これ 1 冊でわかる! 大腸 CT プロフェッショナル 100 のレシピ. メディカルアイ、東京、40-41: 2015.

(40-41 頁) イオン性水溶性ヨード造影剤 (ガストログラフィン®):イオン性水溶性ヨード造影剤は 1960 年に開発された造影剤で、ヨード系の造影剤では経口摂取の適応が唯一あります。本邦で行われた大規模臨床研究はイオン性水溶性ヨード造影剤を使用して行われ、検査精度も良好でした。利点は効果を均一にしやすく、透明であるため同日中に内視鏡検査が可能な点です。当日中に内視鏡を行う可能性がある施設ではイオン性水溶性ヨード造影剤以外の選択肢はありません。下剤としての作用もあるため、残渣の減少にも寄与します。欠点として、苦味が強いため摂取時の受容性に問題がある点です。非常にまれではありますが、経口摂取であってもヨードに対するアレルギー反応が報告されています。しかし、大腸 CT で使用しやすい経口造影剤です。

非イオン性ヨード造影剤:本邦で行われた臨床研究では非イオン性ヨード造影剤を用いて良好な結果が報告されました。非イオン性ヨード造影剤は価格が高いのが難点ですが、味が甘いため飲みやすく受容性や安全性は高いです。しかし、わが国では経口投与の適応がないため、現状では利用できません。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

##### 1) 米国放射線学会の大腸 CT 検査診療指針<sup>13)</sup>

(6 頁) 検査食や下剤そして低用量のポリエチレングリコールを組み合わせさせた腸管洗浄を行うこととタギングを併用することが推奨されている。タギングには水溶性ヨード造影剤単独かあるいは、水溶性ヨード造影剤と少量のバリウムの併用が推奨されている。

##### 2) 欧州大腸 CT 検査コンセンサスステートメント<sup>1)</sup>

(5 頁) 大腸 CT 検査のタギングのために、水溶性ヨード造影剤の使用が推奨されている

1. ヨード造影剤は腸管内残渣を均一にタギングできるので、読影に適する。  
2. バリウムによるタギングは不均一になることがある。3. バリウムを使用すると腸管粘膜にバリウムが付着するため、同日の大腸内視鏡検査による精査加療はできない。病変が検出された際、別日に大腸内視鏡検査を行う場合には、再度の前処置を要する。これは、医療経済的にも患者負担の側面からも好ましいことではない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 一般社団法人 日本消化器がん検診学会大腸がん検診精度管理委員会の委員会報告<sup>11)</sup>

(8頁)

Pointとして「腸管前処置では水溶性造影剤を服用してタギングを行うことが推奨される (Level III)」と明記されている。

そのうえで、解説として以下のように記載されている。最も重要なこととして、精検方法 (診断法) としての大腸 CT 検査では精度を保つためにタギングは必須の手法である。タギングとは、ガストログラフィン<sup>®</sup>などの水溶性造影剤を服用することで、腸管内の残渣を造影剤でタグをつけることである。タギングを行わない大腸 CT 検査は、残渣と病変の区別が困難となり精度が低下する。したがって、タギングは精検方法 (診断法) としての大腸 CT 検査では原則として行う必要がある。欧米のガイドライン等でも、タギングの実施が推奨されている (Level III)。タギングの実施に際して、あらかじめヨードアレルギーの有無は事前に聴取しておかなければならない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 一般社団法人日本消化器がん検診学会 大腸がん検診精度管理委員会および消化管先進画像診断研究会の共催で、大腸 CT 検査の実施状況および偶発症に関する実態全国調査を実施し<sup>12)</sup>。全国 742 施設に調査依頼を行い 489 施設 (66%) から回答を得た。大腸 CT 検査を実施していた施設は 431 施設で、検査数の全合計は 147,439 件であった。この調査においては大腸 CT 検査の前処置薬としてアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液 (ガストログラフィン) の使用状況についても調査しており、使用施設は 64% (275/431 施設) であり、対象患者数で見ると 147,439 件の 64% で約 94,361 人に使用されてきたと推定することができる。なお、本実態全国調査は英文誌<sup>12)</sup>で公表されている。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 大腸 CT 検査の前処置における腸管内残渣の標識

<要望用法・用量について>

通常、成人には本剤 20mL に対して腸管洗浄剤 (ポリエチレングリコール等張液またはクエン酸マグネシウム等張液) 380mL を混合した溶液を投与する。混合溶液は 2000mL (うち本剤 100mL) まで増量可能である。

①国内での本剤の投与方法に関する実態

i 希釈の有無と希釈方法

国内の複数の臨床試験【文献 2, 3, 17, 18, 19】に基づき、本剤 20mL に対して腸管洗浄剤ポリエチレングリコール溶液 380mL を混合した PEG-C 溶液を投与する。PEG-C 溶液は 2000mL まで増量可能である。



ただし、希釈が困難な場合には、国内の複数の臨床試験【文献 10, 18】に基づき、本剤のみの投与も可能である。

ii 本剤と混ぜて服用される腸管洗浄剤

国内の複数の臨床試験【文献 2, 3, 17, 18, 19】に基づき、本剤 20mL に対してポリエチレングリコール（ニフレック）溶液 380mL を混ぜて投与する。

さらに、最新の知見【文献 18】に基づき、本剤 60mL に対してクエン酸マグネシウム（マグコロール P）等張液 1800 mL を混ぜて投与することも可能である。

iii 腸管洗浄剤と混ぜずに本剤のみ（もしくは本剤を希釈したもの）が投与について：

希釈が困難な場合には、国内の複数の臨床試験【文献 10, 18】に基づき、本剤のみの投与も可能である。

②国内外における用法・用量（腸管洗浄剤との同時服用の有無や① i ~ iii に示すような投与方法に関する違いも含む）の違いについて：

大腸内視鏡検査や注腸 X 線検査と異なり、大腸 CT 検査の腸管前処置の目的は、腸管内を完全に洗浄することが目的ではなく、造影剤と腸管内残渣を十分に混和することが目的である。そのため、高齢者など腸管洗浄剤の多量服用が困難な場合には主治医の判断のもと容量の調整が可能である。このような理由から、海外における文献 8、9、および日本における文献 2、3、10,17、18、19 にあるように腸管洗浄剤の使用の有無と使用する場合の用量にばらつきが生じている。

③上記①及び②の記載内容も踏まえた上で、要望用法・用量の妥当性について：今までの複数の臨床試験で用法・用量にばらつきはあるものの、タギングの質の担保から、腸管洗浄剤との同時服用が好ましいため、「本剤 20mL に対して腸管洗浄剤ポリエチレングリコール溶液 380mL を混合した PEG-C 溶液を投与する。PEG-C 溶液は 2000mL まで増量可能である。また、腸管洗浄剤にはクエン酸マグネシウム（マグコロール P）等張液の使用も可能である」とするのが妥当だと考えられる。

【要望用法・用量の根拠】

用法・用量が細かく記載されている文献 2 と文献 3 の臨床試験での前処置方法に倣った用法・用量である。これは、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」でも記載している通り、有効性評価と安全性評価に優れているものであることから根拠とした。

<臨床的位置づけについて>

1) 一般社団法人日本消化器がん検診学会の委員会報告「精密検査の手法として大腸 CT 検査の位置づけおよび必要条件と課題」では、「精密検査を全大腸内視鏡検査で行うことが困難な場合は、大腸 CT 検査あるいは、S 状結腸内視鏡検査と注腸 X 線検査の併用法のいずれかを実施する。」という趣旨に変更（大

腸 CT 検査を追加) することが妥当だと記載されている<sup>11)</sup>。さらに、前述のように「腸管前処置では水溶性造影剤を服用してタギングを行うことが推奨される (Level III)」と明記されている<sup>11)</sup>。

【イオン性ヨード造影剤の位置付け】水溶性造影剤であるイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) の効能・効果に「大腸 CT 検査の前処置における腸管内残渣の標識」を追加すべきである。

非イオン性ヨード造影剤ではなくイオン性ヨード造影剤が必要と判断した理由: 本邦では経口摂取可能な非イオン性ヨード造影剤が存在しないことから、ヨード造影剤によるタギング製剤として、イオン性ヨード造影剤の申請がより優先されると判断した。

【非イオン性ヨード造影剤の位置付け】水溶性造影剤である非イオン性ヨード造影剤を使用した国内の臨床試験<sup>3)</sup>および米国の臨床試験<sup>6)</sup>において、有効性評価・安全性評価が優れていること、そして使用実績があることが臨床的に使用することが可能である根拠である。さらに、非イオン性ヨード造影剤は、イオン性ヨード造影剤のような苦味が無く、苦味を理由に服用できない患者への選択肢を提示できる。

【要望用量の根拠】3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等についての「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」<日本における臨床試験等※>に記載されている臨床試験<sup>2)</sup>で採用された腸管前処置法 PEG-C 法では、ポリエチレングリコール溶液として全量服用量は 2000mL である。その内訳としては、最後にイオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) 20ml を含む PEG-C 溶液 400ml を服用する方法となる。ただし、便秘症例などではポリエチレングリコール溶液 2000mL は必ずしも十分ではない。そのため、経口腸管洗浄剤ポリエチレングリコール溶液の添付文書では、【用法及び用量】に「通常、成人には、1 回溶解液 2~4L を 1 時間あたり約 1 L の速度で経口投与する。」と記載されている。

そのため、臨床試験<sup>2)</sup>のプロトコル (20 頁) では、「担当医が被験者に対して追加の前処置が可能であると判断した場合 (腹部所見などを確認の後)、再度 PEG-C 法を腸管前処置として行う。例: PEG-C 法を行なった後に、医師の判断でさらに PEG-C 溶液 400mL を追加で内服する」と定めており、PEG-C 溶液 400mL が最高で 5 回内服する規定で実施された。つまり、ポリエチレングリコール溶液の最高服用量は添付文書に従い 4L、イオン性ヨード造影剤 (アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液) は最低で 20mL、最高で 100mL の使用量とした。この臨床試験の実績に基づき、要望する用量を、「本剤 20-100mL (腸管洗浄剤の容量に対し本剤 5%程度)」とした。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦で初めて行われた大規模な大腸 CT 検査の精度検証 Japanese National CT Colonography Trial (UMIN 試験 ID: UMIN000002097, ClinicalTrials.gov

ID: NCT00997802, Phase II) <sup>2)</sup>は大腸がんに対するリスクが平均~高の 1,257 名を前向きにリクルートして、全国 14 施設で実施された。本臨床試験では、イオン性ヨード造影剤：アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液（ガストログラフィン）を前処置薬として腸管洗浄剤と共に全例に経口投与し、精度の高い大腸 CT 検査の実施が可能であることが示された <sup>2)</sup>。またイオン性ヨード造影剤：アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液（ガストログラフィン）使用において、1,257 名全例において偶発症や副作用などを一切認めず、安全性において問題がないことも実証された。以上から、アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液（ガストログラフィン）の大腸 CT 検査における腸管前処置への臨床応用は可能であることが証明されている。

さらに、文献 10,17,18,19 においてもイオン性ヨード造影剤：アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液（ガストログラフィン）を腸管洗浄剤と共に使用して安全であったことが確かめられている。

とくに文献 17 では、腸管洗浄剤にアミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン液を混ぜて使用した場合の水素ガスの発生や浸透圧に関する重要な安全性評価データも報告している。

したがって、追加の臨床試験は不要であると考えられる。

## 5. 備考

## 6. 参考文献一覧

- 1) Neri E, Halligan S, Hellström M, et al; ESGAR CT Colonography Working Group. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2013; 23: 720-729.
- 2) Nagata K, Endo S, Honda T, et al. Accuracy of CT Colonography for Detection of Polypoid and Nonpolypoid Neoplasia by Gastroenterologists and Radiologists: A Nationwide Multicenter Study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 163-171.
- 3) Utano K, Nagata K, Honda T, et al. Diagnostic Performance and Patient Acceptance of Reduced-Laxative CT Colonography for the Detection of Polypoid and Non-Polypoid Neoplasms: A Multicenter Prospective Trial. *Radiology* 2017; 282: 399-407.
- 4) Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207-1217.
- 5) Regge D, Laudi C, Galatola G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 301: 2453-2461.
- 6) Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free

- computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med* 2012; 156: 692-702.
- 7) Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 55-64.
  - 8) Zalis ME, Perumpillichira JJ, Magee C, et al. Tagging based, electronically cleansed CT colonography: evaluation of patient comfort and image readability. *Radiology* 2006; 239: 149-159.
  - 9) Zueco Zueco C, Sobrido Sampedro C, Corroto JD, et al.: CT colonography without cathartic preparation: positive predictive value and patient experience in clinical practice. *Eur Radiol* 2012; 22: 1195-1204.
  - 10) Nagata K, Singh AK, Sangwaiya MJ, et al. Comparative Evaluation of the Fecal-Tagging Quality in CT Colonography Barium vs. Iodinated Oral Contrast Agent. *Acad Radiol* 2009; 16: 1393-1399.
  - 11) 大腸がん検診精度管理検討研究会. 精密検査の手法として大腸 CT 検査の位置づけおよび必要条件と課題. *日消がん検診誌* 2016; 54: 425-441.
  - 12) Nagata K, Takabayashi K, Yasuda T, et al. Adverse events during CT colonography for screening, diagnosis, and preoperative staging of colorectal cancer: A Japanese National Survey. *Eur Radiol* 2017; 27: 4970-4978.
  - 13) ACR-SAR-SCBT-MR practice parameter for the performance of Computed Tomography (CT) colonography in adults. <https://www.acr.org/~media/A81531ACA92F45058A83B5281E8FE826.pdf> (August 4, 2017, accessed)
  - 14) Pyenson B, Pickhardt PJ, Sawhney TG, et al. Medicare cost of colorectal cancer screening: CT colonography vs. optical colonoscopy. *Abdom Imaging* 2015;40:2966-2976.
  - 15) The British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (BSGAR) and The Royal College of Radiologists. Guidance on the use of CT colonography for suspected colorectal cancer. [https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field\\_publication\\_files/BFCR\(14\)\\_9\\_COLON.pdf](https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/BFCR(14)_9_COLON.pdf) (December 12, 2017, accessed)
  - 16) Mantellini P, Lippi G, Sali L, et al. Cost analysis of colorectal cancer screening with CT colonography in Italy. *Eur J Health Econ* 2017 [Epub ahead of print]
  - 17) Nagata K, Endo S, Ichikawa T, et al. Polyethylene glycol solution (PEG) plus contrast medium vs PEG alone preparation for CT colonography and conventional colonoscopy in preoperative colorectal cancer staging. *Int J*

- Colorectal Dis 2007; 22: 69-76.
- 18) Nagata K, Okawa T, Honma A, et al. Full-laxative versus minimum-laxative fecal-tagging CT colonography using 64-detector row CT: prospective blinded comparison of diagnostic performance, tagging quality, and patient acceptance. *Acad Radiol* 2009; 16: 780-9.
  - 19) 和田幸司、永田浩一、伊山篤、他. 大腸 CT 検査における腸管前処置 PEG-C 法と MP-C 法の比較試験. *日消がん検診誌* 2017; 55: 349-358.
  - 20) Guidelines for the use of imaging in the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Second edition.  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/423848/nhsbcsp05.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/423848/nhsbcsp05.pdf)  
(March 15, 2018, accessed)
  - 21) Spada C, Stoker J, Alarcon O, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. *Eur Radiol* 2015; 25: 331-45.
  - 22) Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130-160.
  - 23) Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191–2200.
  - 24) Florie J, van Gelder RE, Schutter MP, et al. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. *Eur Radiol* 2007; 17: 3112-3122.
  - 25) Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: 1300-1311.
  - 26) Fletcher JG, Johnson C.D, Welch T.J., et al. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000; 216: 704-711.
  - 27) Jensch S, Bipat S, Peringa J, et al. CT colonography with limited bowel preparation: prospective assessment of patient experience and preference in comparison to optical colonoscopy with cathartic bowel preparation. *Eur Radiol* 2010; 20: 146-156.
  - 28) Keedy AW, Yee J, Aslam R, et al. Reduced cathartic bowel preparation for CT

- colonography: prospective comparison of 2-L polyethylene glycol and magnesium citrate. *Radiology* 2011; 261: 156-164.
- 29) Borden ZS, Pickhardt PJ, Kim DH, et al. Bowel preparation for CT colonography: blinded comparison of magnesium citrate and sodium phosphate for catharsis. *Radiology* 2010; 254: 138-144.
- 30) Slater A, Planner A, Bungay HK, et al. Three-day regimen improves faecal tagging for minimal preparation CT examination of the colon. *Br J Radiol* 2009; 82: 545–548.
- 31) Campanella D, Morra L, Delsanto S et al. Comparison of three different iodine-based bowel regimens for CT colonography. *Eur Radiol* 2010; 20: 348–358.
- 32) Hara K, Kuo MD, Blevins M, et al. National CT colonography trial (ACRIN 6664): comparison of three full-laxative bowel preparations in more than 2500 average-risk patients. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1076–1082.