

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	バイエル薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-54
	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
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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 (要望された 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るわけではない

		<p>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 検査コンセンサステートメント【要望書文献 1,13】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【要望書文献 20-22】。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>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>		<p>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p><input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし)</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>意思 企業としての開発の</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>医療上の必要性が高いと判断された場合には、既存のエビデンスに基づき、公知申請として開発する意思あり。</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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

日本消化器がん検診学会から提出された要望書（以下、要望書）に記載されているように、日本では大腸がんによる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公表の最新（2018年）がん統計予測においても、大腸がんは予測罹患数最多で15万2100人、死亡数予測では肺がんに次いで2番目に多く5万3500人となっており、現在でも大腸がんは生命に重大な影響を及ぼす疾患であると考えられる。

また、大腸がん患者の生存率は診断時の病期進行度に大きく依存することが知られている。全国がんセンター協議会の生存率共同調査（2018年6月集計）によると、大腸がんの病期別5年相対生存率（2007～2009年に診断を受けた患者対象）はステージⅠ：97.6%、ステージⅡ：90.0%、ステージⅢ：84.2%、ステージⅣ：20.2%となっており、病期進行に伴う生存率の著しい低下が見られる。その一方で、ステージⅠ・Ⅱでは5年相対生存率が90%以上を示していることから、大腸がんの早期診断・治療は患者にとって重要である。

しかしながら、今回要望された効能・効果は「大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識」であり、大腸がんに対する治療薬としての適応ではなく、大腸疾患の検診、診断等に使用される造影剤であることを勘案すると、適応疾病の重篤性には該当しないと考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

要望書にも引用されているように、大腸CT検査の腸管前処置で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）として、本邦ではバリウム製剤（コロنفォート内用懸濁液25%）^{〔企業文献1〕}が「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」を効能・効果として2016年に承認され、既に臨床で使用されている。よって、本項の選択肢の中にある『既存の療法』とは、バリウム製剤を使用したタギングによる大腸CT検査を指すものと考え、本項分類の根拠を以下に記載する。

要望書にも引用されているように、大腸内視鏡検査に対する大腸 CT 検査の非劣性試験【要望書文献 2-6, 23】が報告されており、大腸 CT 検査は大腸がん患者の精密検査又は検診において有用であることが示されている。

大腸 CT 検査において実施される腸管前処置の特徴は、要望書に記載されているように、腸管洗浄剤や下剤とともに、少量の造影剤をあわせて服用することである。造影剤服用で腸管内残渣を標識（タギング）することで、腫瘍性病変等の軟部組織と残渣との間で CT 値の差異が生じ、病変鑑別が可能となる。

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は主に以下の 2 種類に大別される。

1. ヨード造影剤（本剤はここに含まれる）
2. バリウム製剤（コロنفォートはここに含まれる）

この 2 種類の造影剤の比較試験では、本剤の用法・用量が今回要望された用法・用量とは異なるものの、ヨード造影剤のタギングの質（homogeneity）はバリウム製剤と比較し有意に優れていた（ $P < 0.001$ ）【要望書文献 10】。

大腸 CT 検査における腸管前処置では、便や腸液等の腸管内容物と造影剤が均一に混合されることが、腫瘍性病変と腸管内容物との明瞭な鑑別のために重要である。不溶性であるバリウム製剤を使用した場合、腸管内容物と均一に混じらずバリウムが沈殿等することで、診断に支障があることも明らかとなっている。

これらのことから、タギングにおけるヨード造影剤の有用性は明らかであり、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【要望書文献 4, 5, 11】。

大腸 CT 検査用バリウム製剤（コロنفォート内用懸濁液 25%）の国内第Ⅲ相臨床試験（1 施設、73 名を対象）では、長径 6 mm 以上の隆起性病変を有する患者における診断精度は感度が 77.8%、特異度が 94.5%であった【企業文献 1】。また、イオン性ヨード造影剤（本剤）を使用した国内多施設共同臨床試験（14 施設、1,257 名を対象）【要望書文献 2】、及び非イオン性ヨード造影剤を使用した国内多施設共同臨床試験（7 施設、321 名を対象）【要望書文献 3】では、感度がそれぞれ 86~90%、90%、特異度がそれぞれ 90~93%、93%であった。これらの臨床試験成績から、直接比較ではないものの、国内医療環境においても、ヨード造影剤は、既存の大腸 CT 検査用バリウム製剤よりも診断精度が高いことが期待される。

以上の国内外における臨床試験成績を踏まえ、日本消化器がん検診学会大腸がん検診精度管理委員会から 2016 年に公表された委員会報告「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）。』

と記載されている【要望書文献 11】。

	<p>また、European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) で 2013 年に公表された「大腸 CT 検査コンセンサス要綱 (The second ESGAR consensus statement on CT colonography) 【要望書文献 1】」においても、以下のように記載されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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（腸管粘膜へのバリウム付着により）同日の大腸内視鏡検査による精査加療はできない。 <p>特に 3 番目の記載に関しては、バリウム製剤による大腸 CT 検査での病変検出後、別日に大腸内視鏡検査を行う場合は再度の前処置が必要であることを意味しており、医療経済・患者負担軽減の観点からも決して適切とは言えない。</p> <p>さらに、本剤をタギングで使用した際の有用性・安全性が、計 6 試験（無作為化比較試験 2 試験、非劣性試験 4 試験。これらのうち国内試験 3 試験を含む）【要望書文献 2, 4, 5, 17, 18, 23】で確認されている。</p> <p>以上のことから、本項は「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられており、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」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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	要望書の記載から追加すべきものはなかった。												
	<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〕												
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="252 1691 359 1892" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="359 1691 1402 1747">販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1747 1402 1803">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1803 1402 1859">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1859 1402 1892">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="252 1892 359 2029" rowspan="3">英国</td> <td data-bbox="359 1892 1402 1948">販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1948 1402 2004">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 2004 1402 2029">用法・用量</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	販売名（企業名）	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名（企業名）	効能・効果	用法・用量
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）												
	米国	販売名（企業名）											
		効能・効果											
		用法・用量											
		備考											
	英国	販売名（企業名）											
効能・効果													
用法・用量													

当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況（欧米等6か国で要望内容	要望書の記載から追加すべきものはなかった。 ただし、要望書14頁の「欧米等6か国での標準的使用内容：米国」で挙げられている【文献28】の記載内容において修正すべき箇所が見られたため、補足としてその修正内容を以下に示す。 < 要望書14頁【文献28】修正後内容（該当部分のみ抜粋） > 【文献28】P158 ^{注1)} 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。 ……(中略)……⇒ Fluid Tagging (the evening prior to exam.) 60 ml diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium (Gastroview ^{注2)}) 注1) 要望書ではP705となっていたが、P158が正しい。 注2) 要望書ではGastrografinとなっていたが、引用している〔要望書文献4〕Appendixの記載に合わせた。 なお、大腸CT検査でのタギングを目的としたガストログラフィンの適用が保険償還されるかどうかについて、欧米等6か国での情報について改めて確認を行ったところ、米国、英国及び豪州で保険償還されていることを確認したので、各国の備考欄にその内容を記載する。 <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か国での標準的使用内容〕		
		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）	

<p>に関する承認がない適応外薬についてののみ、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>米国</p>	<p>ガイドライン名</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>用法・用量（または用法・用量に関連のある記載</p>	

	箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<p><保険償還に関する確認内容></p> <p>米国保険福祉局 Center for Medicare & Medicaid Service の Web Site にて、大腸 CT 検査の保険償還に関する文書 (National and Local Coverage Document) を検索した (検索用語 “CT colonography”) 結果、CPT/HCPCS Codes 74262 に以下の記載を確認した。</p> <p>【CPT/HCPCS Codes 74262 原文より】</p> <p>74262 COMPUTED TOMOGRAPHIC (CT) COLONOGRAPHY, DIAGNOSTIC, INCLUDING IMAGE POSTPROCESSING; WITH CONTRAST MATERIAL(S) INCLUDING NON-CONTRAST IMAGES, IF PERFORMED</p> <p>ここでは造影剤の種類に関する規定はないが、本コードにより、「非血管造影撮影の大腸 CT 検査における造影剤の使用」は保険償還の対象となる。</p> <p>一方、本コードの根拠文献として ACR 診療指針及び Pickhardt らの大腸 CT 検査非劣性試験に関する報告【要望書文献 13, 23】が引用されている。ACR 診療指針では、大腸 CT 検査におけるタギング実施が推奨され、水溶性造影剤単独又は水溶性造影剤と少量のバリウムとの混合がタギング方法として好ましいとされている【要望書文献 13】。また、Pickhardt らの報告では、タギング目的でガストログラフィンが使用され、その有用性が示されている【要望書文献 23】。</p> <p>以上のことから、大腸 CT 検査におけるタギング目的でガストログラフィンが使用された場合、保険償還の対象となることがわかる。</p> <p>※アメリカ保険福祉局 Center for Medicare & Medicaid Service の Web Site https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search/advanced-search.aspx</p> <p>CPT : Common Procedure Terminology HCPCS : Healthcare Common Procedure Coding System</p>
英国	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 用 法 ・ 用 量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所）	

	ガイド ドラ イン の根 拠論 文	
	備考	<p>< 保険償還に関する確認内容 ></p> <p>英国国立臨床研究所 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) の Web Site にて、大腸 CT 検査について検索した（検索用語 “CT colonography”）結果、Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) に以下の記載を確認した。</p> <p>【Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) 原文より】</p> <p>Faecal tagging requires the patient to ingest an iodinated contrast agent with meals approximately 48 hours before the scan. (Guidance / 2 The procedure /2.2 Outline of the procedure / 2.2.2)</p> <p style="text-align: center;">IPG : Interventional Procedures Guidance</p> <p>すなわち、「タギングのためにヨード造影剤の経口摂取が必要」であることが明記されている。</p> <p>また、この Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) において、大腸 CT 検査の保険償還コードが以下のように記載されていることを確認した。</p> <p>【Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) 原文より】</p> <p>Coding recommendations</p> <p>U17.5 Computed tomography of colon</p> <p>Y97. Radiology with contrast</p> <p>Y98.1 Radiology of one body area (or < twenty minutes)</p> <p>Note: A code from category Y97. - Radiology with contrast is only assigned if contrast is used (Guidance / Overview)</p> <p>ここでは造影剤の種類に関する規定はないが、これらのコードにより、「非血管造影撮影の大腸 CT 検査における造影剤の使用」は保険償還の対象となる。</p>

		<p>さらに、この Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) の Supporting evidence の中で、Pickhardt らの大腸 CT 検査非劣性試験に関する報告【要望書文献 23】が引用されている。本報告ではタギング目的でガストログラフィンが使用され、その有用性が示されている。</p> <p>以上のことから、大腸 CT 検査におけるタギング目的でガストログラフィンが使用された場合、保険償還の対象となることがわかる。</p> <p>※英国国立臨床研究所 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) の Web Site https://www.nice.org.uk/</p> <p>※Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) の表示 Web Page https://www.nice.org.uk/guidance/ipg129</p> <p>※Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) (IPG129) の Supporting evidence の表示 Web Page https://www.nice.org.uk/guidance/ipg129/evidence</p>
独 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	
仏国		ガイドライン名	
		効能・	

	効果（または効能・効果に関する記載箇所）	
	用法・用量（または用法・用量に関する記載箇所）	
	ガイドラインの根拠論文	
	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	

	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	
豪州	ガイドライン名	
	効能・効果	

	<p>(または効能・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)</p>	

	箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	<p><保険償還に関する確認内容></p> <p>豪州保健省 Australian Government Department of Health の Medical Services Advisory Committee Web Site にて、大腸 CT 検査の保険償還について検索した(検索用語“CT colonography”)結果、“1269 - Computed Tomography Colonography” に以下の記載を確認した。</p> <p>【原文】</p> <p>Description of Medical Service</p> <p>Computed Tomography Colonography (CTC) involves the use of a computed tomography (CT) scanner to image the patients colon. . . . (中略) . . . <u>CTC is currently subject to a Medicare rebate in Australia</u>, but for only limited indications. The applicants are seeking to expand the indications to reflect current ‘best practice’ .</p> <p>すなわち、「CT colonography は保険償還の対象になる」ことが明記されている。</p> <p>また、“1269 - Computed Tomography Colonography” の関連資料「Final Decision Analytic Protocol (DAP)」の 9 頁及び 13 頁において、英国国立臨床研究所 (NICE) の IPG129 を引用しつつ、それぞれ以下のように記載されていることを確認した。</p> <p>【原文 : Final Decision Analytic Protocol (DAP) 9 頁 上段より】</p> <p>. Where faecal tagging is carried out laxation is not necessary, but <u>the patient is required to add a barium or iodinated contrast medium</u> to their meals for 48 hours prior to the scan (NICE</p>

2005).

【原文：Final Decision Analytic Protocol (DAP) 13 頁 中段より】
.....Full laxation alone requires administration of a purgative such as polyethylene glycol electrolyte solution or magnesium citrate solution, whereas faecal tagging requires the addition of a barium or iodinated contrast medium to the diet of the patient approximately 48 hours before the scan. (NICE 2005).

すなわち、「タギングのためにバリウム又はヨード造影剤の服用が必要」であることが明記されている。

同じく、“1269 - Computed Tomography Colonography” の関連資料 “Assessment Report” 及び “Public Summary Document” の中で、タギング目的でガストログラフィンが使用された Neri らの報告【企業文献 2】及び von Wagner らの報告【企業文献 3】が引用されている。

さらに、同省の Medicare Benefits Schedule (MBS) Online Web Site にて、大腸 CT 検査の保険償還について検索した（検索用語 “CT colonography”）結果、これに相当する MBS items が以下のように記載されていることを確認した。

【原文：Medicare Benefits Schedule - Note IN.0.12 後半より】

Upper abdomen and pelvis

Items 56501, 56507, 56541 and 56547 are not eligible for Medicare Benefits if performed for the purpose of performing a virtual colonoscopy (otherwise known as CT colonography and CT colography). CT Colonography is covered by items 56553 and 56555.

Computed Tomography of the Colon (Items 56553 and 56555)

In items 56553 and 56555 the terms 'high risk' and 'incomplete colonoscopy' are defined as follows:.....(略)

ここでは造影剤の種類に関する規定はないが、コード 56553 及び 56555 により、「非血管造影撮影の大腸 CT 検査における造影剤の使用」は保険償還の対象となる。

以上のことから、大腸 CT 検査におけるタギング目的でガストログラフィンが使用された場合、保険償還の対象となることがわかる。

※豪州保健省 Australian Government Department of Health の Medical

		<p>Services Advisory Committee の Web Site http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/Home-1</p> <p>※同省 “1269 - Computed Tomography Colonography” http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1269-public (Final Decision Analytic Protocol (DAP)は同頁後半に掲載)</p> <p>※同省の Medicare Benefits Schedule (MBS)の Online Web Site http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Home</p> <p>※同省の Medicare Benefits Schedule (MBS) Online - NoteIN.0.12 http://www9.health.gov.au/mbs/fullDisplay.cfm?type=note&q=IN.0.12&qt=noteID&criteria=CT%20colonography</p>
--	--	--

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>

要望書記載内容とは別に、海外及び日本における臨床試験成績等の新規公表文献及び要望書記載以外の文献の有無を確認するため、以下の検索を行った（2019年1月中旬に実施）。

アメリカ国立医学図書館生命科学、生物医学に関する参考文献及び要約を掲載するMEDLINE等への検索エンジンであるPubMedを用い、以下の用語の組み合わせごとに文献検索を行った。なお、各用語組み合わせの右端の数値は、検索でリストアップされた文献数である。

- (1) CT colonography, randomized controlled trial [81 文献]
- (2) CT colonography, randomized clinical trial [78 文献]
- (3) CT colonography, randomized trial [85 文献]
- (4) CT colonography, randomized controlled study [63 文献]
- (5) CT colonography, randomized clinical study [81 文献]
- (6) CT colonography, randomized study [82 文献]

さらに、各検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確認し、タギング製剤（「医療上の必要性に係る基準」への該当性：2. 医療上の有用性を参照）間の比較試験に関する文献で、要望書に記載されている本剤の用法・用量に対応するものの有無を調べたが、既に要望書で挙げられている文献を除き、該当するものはなかった。

<海外における臨床試験等>

上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

<日本における臨床試験等^{*}>

上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

なお、要望書 27 頁の<日本における臨床試験等^{*}>【文献 17】の記載内容において修正すべき箇所が見られたため、補足としてその修正内容を改めて以下に示す。

<要望書 27 頁【文献 17】修正後内容（該当部分のみ抜粋）>

・有効性評価：・・・(中略)・・・一方、イオン性ヨード造影剤を使用したタギング群では、病変の検出及び全体の描出共に 100% (50/50) ^{注 3)}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。

注 3) 要望書では 100% (51/51) となっていたが、100% (50/50) が正しい。

※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

要望書記載内容とは別に、海外及び日本におけるメタ・アナリシス等のレビュー文献新規公表や要望書記載以外の文献の有無を確認するため、以下の検索を行った(2019年1月中旬に実施)。

3. (1)と同様、PubMedを用い、以下の用語の組み合わせごとに文献検索を行った。なお、各用語組み合わせの右端の数値は、検索でリストアップされた文献数である。

- (1) CT colonography, systematic review [36 文献]
- (2) CT colonography, systematic review, tagging [1 文献]
- (3) CT colonography, meta analysis [51 文献]
- (4) CT colonography, meta analysis, tagging [3 文献]

各検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確認し、タギング製剤(「医療上の必要性に係る基準」への該当性：2. 医療上の有用性を参照)に関するレビュー文献の有無を調べたが、該当するものはなかった。

上記検索結果から、要望書に追加すべきものはなかった。

(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>

要望書の記載から追加すべきものはなかった。

<日本における教科書等>

要望書の記載から追加すべきものはなかった。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

要望書記載内容とは別に、海外及び日本それぞれにおけるガイドライン等に関する新規公表文献や要望書記載以外の文献の有無を確認するため、以下の検索を行った(2019年1月中旬に実施)。

<海外におけるガイドライン等>

3. (1)と同様、PubMedを用い、“CT colonography”、“guideline”を検索用語に指定して検索すると、104文献がリストアップされた。この検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確認し、「海外のガイドライン等である／英語／タギングを含む大腸CT検査に関する記載あり」に該当する文献を抽出した上で、「要望書で引用済み／2009年以前の文献(ガイドライン等が年々更新される点を考慮)」にあてはまるものを対象外とした。その結果、以下の2文献が本項目に該当した。

1) 英国・アイルランド大腸肛門病協会ガイドライン【企業文献4】

「大腸CT検査は、下剤による腸管前処置・タギング製剤(経口造影剤)投与後に行われる。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)のようなくつかのタギング製剤が下剤効果を持ち、腸管洗浄・タギングを兼ねた製剤として使用される。」と記載されている。

11頁 左下段～右上段: CT Colonography (CTC) The examination may be performed following full purgative bowel preparation and administration of a faecal tagging agent (oral contrast medium administered several hours prior to the investigation). Some faecal tagging agents such as sodium amidotrizoate/meglumine amidotrizoate (Gastrografin) also have a laxative effect and can be used as a combined cleansing/tagging agent.

2) 韓国大腸がんスクリーニング・ポリープ検出ガイドライン(総説)【企業文献5】

「大腸CT検査の前に、患者は大腸の適正洗浄のために下剤を服用すべきであり、腸管内容物のラベル(タギング)のために造影剤が投与されるべきである。」と記載されている。

33頁 左下段: 2) CT Colonography Before the CT colonography examination, the patient should take laxatives for proper cleansing of the colon, and radioopaque contrast media should be given to label the residual fluid and fecal material.

上記 2 文献以外に、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

<日本におけるガイドライン等>

3. (1) と同様、PubMed を用い、“CT colonography”, guideline” を検索用語に指定して検索すると、104 文献がリストアップされた。この検索結果の文献タイトル及びアブストラクト、必要に応じて原文を確認し、「日本のガイドライン等である／日本語又は英語／タギングを含む大腸 CT 検査に関する記載あり」に当てはまるものを探したが、該当する文献は見当たらなかった。

また、医中誌 WEB データベースを用い、以下の用語の組み合わせごとに文献検索を行った。なお、各用語組み合わせの右端の数値は、検索でリストアップされた文献数である。

- (1) CT colonography, guideline [4 文献]
- (2) CT colonography, ガイドライン [13 文献]
- (3) 大腸 CT, guideline [17 文献]
- (4) 大腸 CT, ガイドライン [30 文献]

このリストアップされた文献について「日本のガイドライン等である／日本語又は英語／タギングを含む大腸 CT 検査に関する記載あり」に当てはまるものを探したが、該当する文献は見当たらなかった。

上記検索結果から、要望書の記載から追加すべきものはなかった。

(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

要望書上の本項内容に追加すべきものはなかった。

ただし、要望書で引用されている「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」について、同様の内容の日本語論文が 2018 年に公表されていたため、これを参考文献^{【企業文献 6】}として挙げておく。

(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>

要望された効能・効果は、「大腸 CT 検査の前処置における腸管内残渣の標識」であるが、大腸 CT 検査における腸内容物の標識を適応として 2016 年に製造販売承認を取得したコロンフォート内用懸濁液 25%^{【企業文献 1】}の承認効能・効果に従い、「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」とすることが適当と考える。

<要望用法・用量について>

学会から要望された用法・用量 「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 (PEG) またはクエン酸マグネシウム等張液 (MP)]

380mL を混合した溶液を投与する。混合液は 2000mL（うち本剤 100mL）まで増量可能である。」に対して、1) 本剤 20mL と腸管洗浄剤（PEG 又は MP）380mL を混合し、混合溶液 400mL を 1 回用量とすること、2) 混合溶液を最大 2000mL（うち本剤 100mL）まで増量可能とすることの妥当性について検討した。

1) 本剤 20mL と腸管洗浄剤（PEG 又は MP）380mL を混合し、混合溶液 400mL を 1 回用量とすることの妥当性について

大腸 CT 検査における前処置法として、少量の水溶性ヨード造影剤（C）と PEG 溶液 2000mL*を服用する方法（PEG-C 法）又は MP 等張液 1800mL を服用する方法（MP-C 法）が用いられている【要望書文献 19】、【企業文献 7】。

*：腸管洗浄目的で 1620mL 服用後、タギング目的で 380mL 服用する。

日本人患者（100 例）を対象に PEG-C 法を用いた臨床試験【要望書文献 17】が報告されている。被験者はタギング有り及び無しの群にそれぞれ 1:1 の割合で割り付けられ、大腸 CT 検査の前処置として、無タギング群では検査当日に PEG 溶液 2000mL、タギング群では検査当日に PEG 溶液 1620mL を服用後、タギングを目的に PEG 溶液 380mL と本剤 20mL を混合した混合液 400mL を服用した。病変の検出率及び病変全体の抽出率は、無タギング群ではそれぞれ 96%、18%であったのに対し、タギング群では共に 100% であり、タギング群の有用性が確認された。また、腸管前処置に関連する有害事象（嘔吐、腸閉塞症、腸穿孔）の報告はなかった。また、本試験では、混合液（本剤+PEG 溶液）の安全性についても検討されており、本剤 20mL と PEG 溶液 380mL を混合して使用しても安全性が担保されることが確認されている【要望書文献 17】。

さらに、大腸 CT 検査の精度検証を目的として日本人 1257 例を対象に実施された多施設共同臨床試験（大腸内視鏡検査に対する非劣性試験）【要望書文献 2】では、腸管前処置として PEG 溶液 1620mL を服用後、タギングを目的に PEG 溶液 380mL と本剤 20mL を混合した混合液 400mL を服用するレジメンが用いられた。大腸 CT 検査の検査精度は、6mm 以上の大腸腫瘍病変に対して感度 86~90%、特異度 90~93%と良好であり、大腸 CT 検査が大腸内視鏡検査に対して非劣性であることが報告された。また、安全性に関しても本剤と因果関係のある有害事象の報告はなかった。

大腸 CT 検査の腸管前処置法として、MP 溶液と PEG 溶液の違いが大腸 CT 検査における腸管前処置の質に影響するかを検討した臨床試験【要望書文献 19】では、日本人 96 例を対象とし、48 例の PEG-C 法〔検査当日に腸管洗浄目的の PEG 溶液 1620mL 服用後、タギング目的の PEG-C 溶液 400mL（本剤 20mL+PEG 溶液 380mL）を服用〕と 48 例の MP-C 法〔検査当日に MP-C 溶液（本剤 60mL+MP 溶液 1800mL）を服用〕の両群に対し、大腸内の液体・固形残渣量（0 点：残渣なし、3 点：残渣多い）及び残渣のタギングの質を評価した。大腸内液体残渣の全体の平均は PEG-C 法で 2.27 点、MP-C 法で 2.02 点、固形残渣量はそれぞれ 0.27 点、0.17 点、残渣のタギングは両群ともに全腸管区分で 200HU 以上の CT 値であり、両群共に大腸 CT 検査の腸管前処置として、腸管洗浄過程とタギングの質の観点から妥当であることが明らかとなった。

和田らが報告した臨床試験【要望書文献 19】では、MP-C 法として、本剤 60mL と MP 溶液 1800mL が用いられている一方で、学会からは、本剤 20mL と MP 溶液 380mL の混合溶液

400mLが要望されている(本剤の濃度:和田らの臨床試験3.23%、学会からの要望5%)。腸管洗浄剤の量は、受診者の排便習慣によって適宜調整する必要があるものの、タギングの際に重要となるのが本剤の濃度である。腸管内の残渣が少ない場合には、腸管洗浄剤の量及び本剤の量も少量でタギングが可能となるが、残渣をCT画像上で白く描出させるには、本剤の濃度が3%以上必要であることが報告されている【要望書文献24, 25】、【企業文献8-10】。さらには、ヨード含有量が18~19mg/mLに調整された350~450mLの液状の製剤は、腸管洗浄液の液状残渣留意部を良好に描出し、また患者の造影服用の負担も少なく好ましいとの報告もある【企業文献11】。

本剤と腸管洗浄剤の様々な組み合わせ(種類・混合割合)が臨床試験で検討されており、本邦で実施された大規模臨床試験【要望書文献2】では、本剤20mL及びPEG溶液380mLの混合溶液(PEG-C 400mL:本剤の濃度は5%に相当)が用いられ、その有効性及び安全性が確認されている。しかしながら、本剤20mL及びMP溶液380mLの混合溶液(MP-C 400mL)を用い、その有効性及び安全性を直接検討した臨床試験の成績がないことを考慮すると、本剤の用法・用量は、有効性及び安全性が確認されている本剤20mLと腸管洗浄剤(PEG)380mLの混合溶液400mLを1回用量とすることが適当と考える。

2) 混合溶液を最大2000mL(うち本剤100mL)まで増量可能とすることについて

学会からの要望書21頁に記載されているように、本邦で実施された大腸CT検査の精度を検討した大規模臨床試験【要望書文献2】では、腸管前処置としてPEG溶液1620mLを服用後、タギングを目的に本剤20mLとPEG溶液380mLを混合した混合液400mLを内服するレジメンが用いられ、また、担当医師が追加の前処置が必要と判断した患者には、PEG-C溶液400mLの追加内服可能と規定していた。公表論文においては、確認できないものの、学会からの要望書内では、最高で合計5回(PEG-C混合溶液2000mL)まで内服が可能と記載されている。本試験に組み入れられた日本人患者1257例において、本剤を使用した前処置による有害事象の報告はない。また、海外で実施された臨床試験【要望書文献24】、【企業文献9】では、タギングを目的として本剤1日100~400mLまで使用されており、本剤を使用した前処置による有害事象の報告もなく、大腸CT検査に有用であることが報告されている。

本邦における本剤の承認用法・用量は、「消化管造影」に対する経口投与の場合には「通常成人1回60mL」、「CTにおける上部消化管造影」に対する経口投与の場合には「通常成人30~50倍量の水で希釈し、250~300mL*」となっている。一方、海外における「消化管造影」に対する経口投与の場合には、造影する標的部位により用法・用量が異なるものの、最大100mLまでの用量が認められている国もある。

*: 本剤およそ5~10mLに相当する。

以上のことから、PEG-C混合溶液400mLを最大2000mL(うち本剤100mL)まで増量することについては、既存の大規模臨床試験、並びに海外では効能・効果は異なるものの、本剤100mLの用法・用量が承認されていることから、その安全性は既存のデータで確認できると考える。本邦で実施された大規模臨床試験【要望書文献2】では、腸管前処置としてPEG溶液1620mLを服用後、タギングを目的に本剤20mLとPEG溶液380mL

を混合した混合液 400mL を内服するレジメンが基本的に用いられ、担当医が追加の前処置が必要と判断した場合には、PEG-C 溶液 400mL の追加内服が行われた。しかしながら、本試験【要望書文献 2】の公表論文においては、本剤 20mL 及び PEG 溶液 380mL の混合溶液 400mL の追加内服した被験者の割合や投与回数別の詳細なデータがないため、本剤の追加投与に関する至適用量を検討することが現時点では困難と考える。また、追加投与に関しては、医師が患者の状態を鑑み慎重に投与する必要があることも考慮すると、本剤の至適用量として最大用量 100mL が妥当であるかは、既存の臨床試験では検証しがたいと考える。そのため、これまでに得られている公表論文から検討した結果、現時点では、混合溶液 400mL (うち本剤 20mL) に限定することが適当と考える。

また、当該効能・効果に対する投与経路が経口であることから、本剤の用法・用量は、「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) 380mL を混合した溶液を経口投与する。」が適当と考える。

<臨床的位置づけについて>

現在、大腸癌・腺腫に対する検査のゴールドスタンダードは、大腸内視鏡検査である。しかしながら、日本消化器がん検診学会の要望書に記載されているように、本邦における大腸内視鏡検査のキャパシティは上限に近づきつつあり、全大腸内視鏡検査を補完する検査法として大腸 CT 検査が近年普及しつつあると報告されている。数多くの臨床試験において、大腸 CT 検査の精度は全大腸内視鏡検査に対し非劣性を示しており、また、検査技術が比較的容易かつ受診者の身体的・精神的負担も少ないといった特徴がある【要望書文献 2-6】。

大腸 CT 検査において、経口造影剤による腸管前処置 (タギング) は、精度を保つために必須の手法である。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【要望書文献 4, 23】、【企業文献 12-14】。したがって、精検方法 (診断法) としての大腸 CT 検査では原則としてタギングを行う必要があり、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【要望書文献 1, 13, 20-22】。また、日本消化器がん検診学会の委員会報告においても、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ている【要望書文献 11】。

本邦においては、2016 年にコロنفォート内用懸濁液 25% (バリウム製剤) が「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」を効能・効果として承認された。コロنفォートの製造販売承認申請時に提出された第Ⅲ相臨床試験は、便潜血検査陽性の患者 73 例を対象にコロنفォート (1 回 32mL、硫酸バリウムとして 8g) を 3 回経口投与して行った大腸 CT 検査結果と全大腸内視鏡検査結果を比較したものであり、長径 6mm 以上の隆起性病変の診断精度は感度 0.778 (14/18)、特異度 0.945 (52/55)、正診率 0.904 (66/73) であった【企業文献 1】。

大腸 CT 検査を予定する患者 (70 例) を対象に、異なる 3 種類の造影剤 [バリウム製剤: 24 例、非イオン性ヨード造影剤: 22 例、イオン性ヨード造影剤 (本剤): 24 例] のタギング能を比較した臨床試験では、タギングの均一性を腸管区分ごとに 4 段階評

価（0点：不均一、4点：均一）したところ、バリウム群 2.4点、非イオン性ヨード造影剤 3.4点、イオン性ヨード造影剤 3.6点であり、ヨード造影剤のタギングの質はバリウム製剤と比較し有意に優れていた（ $P < 0.001$ ）【要望書文献 10】。

大腸 CT 検査における腸管前処置を目的とした造影剤の役割は、便や腸液等の腸管内容物と造影剤を均一に混合することであり、これは、腫瘍性病変と腸管内容物との明瞭な鑑別のために重要となる。不溶性であるバリウム製剤を使用した場合、腸管内容物と均一に混じらずバリウムが沈殿等することで、診断に支障があることも明らかとなっている。実際に、日本人 1257 例を対象にイオン性ヨード造影剤である本剤を腸管前処置として使用した際の大腸 CT 検査と大腸内視鏡検査の検査精度を比較した臨床試験では、6mm 以上の大腸腫瘍病変に対しては感度 86～90%、特異度 90～93% であり、大腸内視鏡検査に対する大腸 CT 検査の非劣性が証明されている【要望書文献 2】。コロフオートの第Ⅲ相臨床試験成績（感度 0.778、特異度 0.945）【企業文献 1】と比べても、本剤を腸管前処置として使用した場合の大腸 CT 検査の精度が高いことが期待されている。

大腸 CT 検査における腸管前処置法としては、高い安全性、忍容性、質の担保及び操作性だけでなく、費用対効果の良さも求められる【要望書文献 10】。2019 年 2 月時点における薬価は、本剤 14.4 円/mL、コロフオート 497.1 円/瓶であり、本適応に対する 1 回の検査の薬剤費は、本剤 288 円/20mL、コロフオート 1491.3 円/3 瓶となる。

以上のことから、今後、イオン性ヨード造影剤である本剤は「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」に対する第一選択薬の一つになると考えられ、日本消化器がん検診学会から提案された本剤の効能・効果の追加は、臨床的に意義があると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

腸管前処置を目的として本剤を使用した臨床試験は、これまでに数多く報告されており、主要な論文に掲載された臨床試験だけでも 1 万例以上の投与経験が報告されている【要望書文献 2, 4, 5, 23】、【企業文献 15-18】。腸管前処置を目的として本剤を使用した場合の大腸 CT 検査の検査精度を大腸癌・腺腫に対する検査のゴールドスタンダードである大腸内視鏡検査と比較した複数の臨床試験においても、大腸内視鏡検査との非劣性が証明されている【要望書文献 11】。「腸内容物の標識による大腸コンピューター断層撮像の補助」に対する本剤の用法・用量「通常、成人には本剤 20mL に対して腸管洗浄剤（PEG）380mL を混合した溶液を経口投与する。」に対しては、国内外で実施された多くの臨床試験において有効性及び安全性が十分確認されており、新たな臨床試験は不要と考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

<企業見解で追加した文献>

- 1) コロンフォート内用懸濁液 25% 添付文書
- 2) Neri E, et al. CT colonography versus double-contrast barium enema for screening of colorectal cancer: comparison of radiation burden. *Abdom Imaging*. 2010; 35: 596-601
- 3) von Wagner C, et al. Patient acceptability of CT colonography compared with double contrast barium enema: results from a multicentre randomised controlled trial of symptomatic patients. *Eur Radiol*. 2011; 21: 2046-2055
- 4) Cunningham C, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Diagnosis, Investigations and Screening. *Colorectal Dis*. 2017; 19(S1): 9-17.
- 5) Lee BI, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Clin Endosc*. 2012; 45: 25-43.
- 6) 高林健、他. 大腸 CT 検査の腸管前処置方法に関して：実態全国調査からの報告. *日消がん検診誌*. 2018; 56: 498-507
- 7) 永田浩一、他. 大腸 CT 検査を用いた大腸がん検診. *臨牀消化器内科* 2014; 29: 1337-1346
- 8) Sali L, et al. Patients' experience of screening CT Colonography with resuced and full bowe preparation in a randomized trial. *Eur Radiol*. 2018; doi: 10.1007/s00330-018-5808-1
- 9) Fini L, et al. Noncathartic CT Colonography to Screen for Colorectal Neoplasia in Subjects with a Family History of Colorectal Cancer. *Radiology*; 270: 784-790
- 10) 光島徹、他. 大腸がん検診における精検受診率向上の方策. *日消がん検診誌* 2012; 50: 351-363
- 11) 特許公報 (2011年4月13日発行)：特許第467022911
- 12) Johnson CD, et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 311 - 319
- 13) Cotton PB, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) : a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 2004 ; 291 : 1713 - 1719
- 14) Rockey DC, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy : prospective comparison. *Lancet* 2005 ; 365 : 305 - 311

- 15) Sali L, et al. Reduced and Full-Preparation CT Colonography, Fecal Immunochemical Test, and Colonoscopy for Population Screening of Colorectal Cancer: A Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(2): djv319
- 16) Regge D, et al. Comparing CT colonography and flexible sigmoidoscopy: a randomised trial within a population-based screening programme. *Gut.* 2017; 66: 1434-1440
- 17) You JJ, et al. Virtual colonoscopy, optical colonoscopy, or fecal occult blood testing for colorectal cancer screening: results of a pilot randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 296
- 18) Heresbach D, et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. *Gut.* 2011; 60: 658-665