

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ガドビスト静注1.0 mol/L 7.5 mL、同静注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

[一 般 名] ガドブトロール

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 6 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 2 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 27 年 2 月 2 日

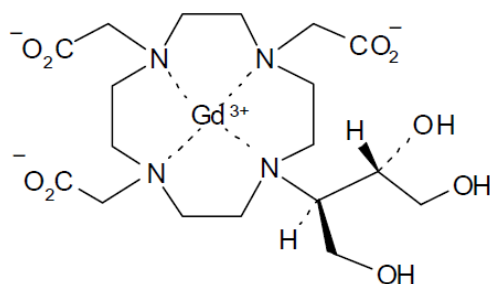
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	①ガドビスト静注 1.0 mol/L 7.5 mL ②ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL ③ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL ④ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 10 mL
〔一 般 名〕	ガドブトロール
〔申 請 者 名〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 6 月 26 日
〔剤形・含量〕	①1 バイアル（7.5 mL）中、ガドブトロールを 4535.4 mg 含有する注射剤 ②③④1 シリンジ（5 mL、7.5 mL 又は 10 mL）中、ガドブトロールを 3023.6 mg、4535.4 mg 又は 6047.2 mg 含有する注射剤

〔化 学 構 造〕
構造式：



及び鏡像異性体

分子式：	$C_{18}H_{31}GdN_4O_9$
分子量：	604.71
化学名：	
（日本名）	[10-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i>)-2,3-ジヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-トリアセタト(3-)]ガドリニウム
（英名）	[10-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i>)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 2 月 2 日

[販 売 名] ①ガドビスト静注 1.0 mol/L 7.5 mL
 ②ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL
 ③ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL
 ④ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 10 mL

[一 般 名] ガドブトロール

[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 6 月 26 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、ショック、アナフィラキシー、痙攣発作、腎性全身性線維症等の発現状況に関しては、製造販売後調査等において検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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

[用法・用量] 通常、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。

[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。

審查報告 (1)

平成 26 年 12 月 3 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①ガドビスト静注 1.0 mol/L 7.5 mL ②ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL ③ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL ④ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 10 mL
〔一 般 名〕	ガドブトロール
〔申 請 者 名〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 6 月 26 日
〔剤形・含量〕	①1 バイアル（7.5 mL）中、ガドブトロールを 4535.4 mg 含有する注射剤 ②③④1 シリンジ（5 mL、7.5 mL 又は 10 mL）中、ガドブトロールを 3023.6 mg、 4535.4 mg 又は 6047.2 mg 含有する注射剤
〔申請時効能・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
〔申請時用法・用量〕	通常、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ガドブトロール（以下、「本薬」）は、ドイツ Schering 社（現 Bayer HealthCare 社）により合成されたガドリニウム（以下、「Gd」）キレート化合物である。希土類元素である常磁性金属 Gd は、水素原子核の T₁（縦緩和時間）及び T₂（横緩和時間）を短縮させる作用を有し、本薬 1.0 mmol/mL 製剤（以下、「本剤」）は、他の Gd 含有造影剤と同様に、磁気共鳴コンピューター断層撮影(magnetic resonance imaging、以下、「MRI」）用 Gd 含有造影剤である。

本剤は、欧州では、まず 1998 年に「脳・脊髄の MRI における造影」の適応でスイスで承認された後、当該効能の他に、2002 年に「磁気共鳴血管撮影における造影」、2006 年に「良悪性の鑑別診断を必要とする限局性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI」の適応が承認され、2012 年には「全身における病変の造影 MRI」に適応拡大された。また、2009 年に 7 歳以上の小児、2012 年に 2 歳～6 歳の幼児での使用が認められた。米国では、2011 年に「脳・脊髄の MRI における造影」の適応で承認され、2013 年に乳腺の MRI における造影についての適応を追加する申請が行われた。2014 年 10 月現在、本剤は、欧米やアジアを含む 100 カ国以上で承認されている。

本邦においては、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び軀幹部・四肢造影」の承認取得を目的とし、[REDACTED] 年より [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]承認申請には至らなかった。その後、MRI 機器の性能の向上に伴う撮像の高速化を生かすボーラス投与に適した高濃度製剤の開発意義が高まり、本薬の濃度を 1.0 mmol/mL とした本剤について [REDACTED]
年より「転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者における造影 MRI」を対象とした開発が開始された。

その後、[] 年 [] 月に製造販売承認申請が行われたが、当該申請は、[]
[] 年 [] 月に取下げられた。また、[] 年 [] 月に、[]
[] を効能・効果と
する製造販売承認申請が行われたが、当該申請は、[]
[] 年 [] 月に取下げられた。

今般、20[] 年から追加で実施された脳・脊髄造影に関する臨床試験成績、及び 20[] 年から実施され
た躯幹部・四肢造影に関する臨床試験成績に基づき、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記
造影：脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」を効能・効果とした製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は結晶性の白色粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、解離定数、分配係数及び安定度定数につ
いて検討されている。原薬は 2 種類の結晶形（結晶形 I 及び II）又はこれらの [] であり、結晶形
によらず []、[] 等の性質は同等である。

原薬の化学構造は、質量スペクトル（MS）、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（以
下、「IR」）及び粉末 X 線回折により確認されている。原薬は、2 種類の鏡像異性体のラセミ化合物
である。

2) 製造方法

原薬は、[] を出発物質として、反応工程 1～[]、[] 工程及び []
工程を経て合成される。なお、最終の [] 工程が重要工程として設定され、工程管理項目及び工程管
理値、並びに重要中間体は設定されていない。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（IR）、旋光度、純度試験〔溶状、
重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、エタノール（ガスクロマトグラ
フィー）、[]（滴定）〕、水分、エンドトキシン、[] 含量（誘導結合プラズマ発光分光分析法）
及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であつ
た。

表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	アルミラミネートポリエチレン袋	60 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、アルミラミネートポリエチレン袋に入れて室温保存するとき、■ カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 mL 中に原薬 604.720 mg を含有する水性注射剤であり、ガラス製バイアルへ充填した 7.5 mL 入り製剤、ガラス製シリンジ又はプラスチック製シリンジへ充填した 5 mL、7.5 mL 及び 10 mL 入り製剤の計 7 製剤がある。製剤には、カルコプトロールナトリウム、トロメタモール、■ 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は溶液 I ～■ 調製、溶解、pH 調整、■ 調整、ろ過 (1)、限外ろ過、ろ過 (2) ～ (■)、充填、滅菌、包装からなる工程により製造される。なお、■、■ 及び滅菌工程が重要工程と設定され、■、■、■、■、■、■、■ 及び滅菌工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー、HPLC）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）、■（比色）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、■ 含量（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

ガラス製バイアル製剤、ガラス製シリンジ製剤及びプラスチック製シリンジ製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、いずれの製剤も光に安定であった。なお、7.5 mL プラスチックシリンジ製製剤についてはブラケットティング法が適用されている。

表 2：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット 実生産 1 ロット	25℃	60%RH	7.5 mL 無色ガラス製バイアル	60 カ月
	パイロット 3 ロット			5、7.5 及び 10 mL 無色ガラス製シリンジ	
	実生産 3 ロット	30℃	35%RH	5 及び 10 mL 無色プラスチック製シリンジ	■ カ月 ^a
加速試験	パイロット 3 ロット 実生産 1 ロット	40℃	75%RH	7.5 mL 無色ガラス製バイアル	6 カ月
	パイロット 3 ロット			5、7.5 及び 10 mL 無色ガラス製シリンジ	
	実生産 3 ロット	40℃	25%RH	5 及び 10 mL 無色プラスチック製シリンジ	6 カ月

a：■ カ月まで継続予定

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）」及び「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績

の取扱いについて」（平成3年2月15日付 薬審第43号）に基づき、室温保存するとき36ヵ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、以下の点を含めて原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 新添加剤について

製剤には、使用前例のない新添加剤であるカルコブトロールナトリウム（以下、「本添加剤」）が使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

本添加剤は、██████工程において製剤原料である██████及び日本薬局方「██████」をモル比██████:██████で反応させて得られる██████生成物であり、██████中にのみ存在し、██████されない。このため、本添加剤の規格及び試験方法に代わり、██████の規格及び試験方法が設定された。

機構は、提出された資料より、██████の規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

2) 安全性について

本添加剤の安全性は、主として、本添加剤を含有する製剤の毒性試験にて評価された。

機構は、本添加剤の今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した（「(iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 添加剤カルコブトロールナトリウムについて」の項参照）。

なお、本添加剤は、長期間反復投与した際に、ガドリニウム以外の生体金属イオンとの置換の可能性及び安全性上の問題が生じる可能性が否定できない。したがって、本添加剤については、基本的には単回使用が想定される本剤に限って使用を認めるべきであると考えられ、使用前例としない取扱いとすることが妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① *In vitro* における緩和時間短縮作用（4.2.1.1.1～4）

ガドブトロール（以下、「本薬」）（0.25～1.0 mmol/L）及びガドペンテト酸メグルミン（以下、「GadM」）（0.25～1.0 mmol/L）の水及び血漿中における縦緩和時間（以下、「T₁」）及び横緩和時間（以下、「T₂」）を、0.47 T NMR 装置、1.5 及び 2.0 T MRI 装置を用いて測定し、その結果から T₁ 及び T₂ の緩和度（以

下、「 r_1 」及び「 r_2 」を算出した。 T_1 は反転回復法、 T_2 は Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) 法により測定した。本薬は T_1 及び T_2 を短縮し、本薬の水中における r_1 は 3.6、3.3 及び 4.3 L/mmol·sec (0.47、1.5 及び 2.0 T、以下同順)、 r_2 は 4.0、3.9 及び 5.1 L/mmol·sec であり、血漿中における r_1 は 5.6、5.2 及び 6.7 L/mmol·sec、 r_2 は 6.5、6.1 及び 9.2 L/mmol·sec であった。GadM の水中における r_1 は 3.7、3.3 及び 3.7 L/mmol·sec、 r_2 は 4.1、3.9 及び 4.5 L/mmol·sec であり、血漿中における r_1 は 5.0、4.1 及び 5.3 L/mmol·sec、 r_2 は 5.7、4.6 及び 6.8 L/mmol·sec であった。

2) *In vivo* 試験

① 病態モデルにおける造影効果 (4.2.1.1.5)

以下に示す種々の病態モデルラットに本薬 0.1 mmol/kg を静脈内投与し、その 20 分後に 0.3 mmol/kg を追加で静脈内投与した。本薬投与前、0.1 及び 0.3 mmol/kg 投与 1 分後に MRI 撮像 (2.0 T) を行い、 T_1 強調画像を得た。信号強度の変化は、読影者の目視観察により定性的に評価した。病変部位と正常部位のコントラストは、病変部位の「辺縁」又は「大きさ (範囲)」の明瞭さを視覚的に評価し、コントラストの向上の有無を判断した。

i) 脳障害モデルラット

脳表面から約 3 mm の位置に Novikoff Hepatoma 細胞 (約 1.0×10^5 個) を移植した脳腫瘍モデルラット (雌性、Wistar、体重約 190 g) を用いて、本薬による脳腫瘍の造影効果を検討した ($n=3$)。2 例において、本薬 0.1 mmol/kg で腫瘍部位の信号強度が上昇し、0.3 mmol/kg で信号強度のさらなる上昇と正常部位とのコントラストの向上が認められ、腫瘍部位の辺縁が明瞭化された。一方、1 例では腫瘍部位の信号強度の上昇が 0.1 mmol/kg では認められず、0.3 mmol/kg で認められたものの、腫瘍の辺縁の明瞭化には至らなかった。なお、本試験で用いた脳腫瘍モデルでは、腫瘍部位が高信号領域として描出され、正常部位の信号強度はほとんど変化しなかった。

光感受性色素であるローズベンガル 20 mg/kg を静脈内投与した直後に、十字縫合の近縁の領域に励起光を 20 分間照射し、血小板凝集及び血栓形成を誘発した脳梗塞モデルラット (雌性、Wistar、体重 170~180 g) を用いて、本薬による脳梗塞の造影効果を検討した ($n=3$)。本薬 0.1 mmol/kg で梗塞巣辺縁の一部において信号強度の増加と脳実質とのコントラストの向上が認められ、0.3 mmol/kg で信号強度のさらなる増加とその領域の拡大が認められた。本試験で用いた脳梗塞モデルでは、梗塞巣の辺縁が高信号領域として描出され、梗塞巣の中心の信号強度はほとんど変化しなかった。

ii) 肝臓腫瘍モデルラット

肝臓左葉内に Novikoff Hepatoma 細胞 (約 1.0×10^6 個) を移植し、腫瘍を形成させた肝臓腫瘍モデルラット (雌性、Wistar、体重約 180 g) を用いて、本薬による肝臓腫瘍の造影効果を検討した ($n=3$)。本薬 0.1 mmol/kg 投与により腫瘍部位及び正常部位の信号強度の増加と、腫瘍部位と正常部位とのコントラストの向上が認められ、0.3 mmol/kg 投与によりさらなる信号強度の増加とコントラストの向上が認められた。本試験で用いた肝臓腫瘍モデルでは、腫瘍部位は高信号領域と低信号領域が混在した不均一な画像として描出された。

iii) 筋肉内腫瘍モデルラット

左後脚の筋肉内に Brown Pearce 腫瘍（類表皮癌）の細片を移植した筋肉内腫瘍モデルラット（雌性、Lew/Mol、体重 170～210 g）を用いて、本薬による筋肉内腫瘍の造影効果を検討した（n=3）。本薬 0.1 mmol/kg で腫瘍部位及び正常部位の信号強度の増加と、腫瘍部位と正常部位とのコントラストの向上が認められ、0.3 mmol/kg でさらなる信号強度の増加とコントラストの向上が認められた。なお、本試験で用いた筋肉内腫瘍モデルでは、腫瘍部位は高信号領域と低信号領域が混在した不均一な画像として描出された。

② 造影効果の用量依存性（4.2.1.1.6）

右後脚の筋肉内に Novikoff Hepatoma 細胞（約 1.0×10^5 個）を移植した筋肉内腫瘍モデルラット（雌性、Wistar、体重 195～215 g）を用いて、本薬又は GadM 0.1 mmol/kg を静脈内投与し、続いて 5 分間隔で各被験薬 0.2 mmol/kg を 2 回追加静脈内投与した。本薬又は GadM の投与前及び各被験薬投与の 1 分後に MRI 撮像（2.0 T）を行い、 T_1 強調画像を得た後、腫瘍部位における被験薬投与前に対する投与後の相対信号強度を算出した（n=5）。本薬及び GadM の投与により、用量依存的に腫瘍部位の相対信号強度の増加が認められた。

③ 種々の器官及び体内領域における造影効果、動態及び分布（4.2.1.1.8）

雄性 New Zealand White ウサギ（体重 2.7～3.2 kg）に本薬、GadM 及びガドテル酸メグルミン 0.1 mmol/kg を急速静脈内投与した。各被験薬の投与前及び投与後に頭頸部（脳、咬筋、舌及び脛筋）、腹部（血液、脾臓及び肝臓）及び骨盤部領域（前立腺及び四肢筋）の高速 MRI 撮像（1.5 T）を行い、 T_1 強調画像を得た後、各被験薬投与前後の信号強度の変化量を測定した（各部それぞれ投与前 1 時点及び投与 22 分後までの 6 時点、n=6）。検討したすべての組織及び器官において、各被験薬投与後に信号強度は速やかに増加し、経時的に減少した。信号強度の変化量の時間的推移に被験薬間差はみられなかった。各被験薬における投与前からの信号強度の最大変化量は、血液、脾臓、肝臓、舌、前立腺の順で大きく、咬筋、頸筋、四肢筋及び脳においては小さかった。

各被験薬投与 30 分後、脳、舌、肝臓、脾臓、前立腺、四肢筋、心筋、膀胱及び大腸を摘出し、それぞれ 3 ヶ所の組織片を収集後、各組織中の Gd 濃度を測定したところ、各組織中の Gd 濃度に被験薬間差はみられなかった。また、脾臓を除く組織及び器官において、いずれの被験薬でも Gd 濃度と信号強度変化量の最終測定値（各被験薬投与 19.7～22.2 分後）には線形の相関が認められた。

④ 肝臓腫瘍モデルラットにおける 0.5 及び 1.0 mmol/mL 製剤の造影効果（4.2.1.1.7）

0.02%の N-ニトロソモルホリンを含む水を与えて肝臓腫瘍を誘発させた肝臓腫瘍モデルラット（雄性、Wistar、体重 250～350 g）を用いて、本薬の 0.5 及び 1.0 mmol/mL 製剤をそれぞれ 0.1 mmol/kg の用量で急速静脈内投与した。本薬投与前、投与 1 分後まで 2 秒ごと、並びに投与 2、3、4、5 及び 10 分後に高速 MRI 撮像（4.7 T）を実施し、正常部位（n=8）及び腫瘍部位（n=7）それぞれについて、得られた T_1 強調画像から本薬投与前後の信号強度増強率を算出した。正常部位の信号強度増強率に両製剤で明らかな差は認められなかった一方で、腫瘍部位の信号強度増強率は、投与 30 秒後～2 分後及び投与 4～10 分後において、0.5 mmol/mL 製剤に比べて 1.0 mmol/mL 製剤で有意に大きかった。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

① 行動及び一般症状 (4.2.1.3.1)

雄性 ICR マウス (体重 27~32 g) に本薬 2.5、5 及び 10 mmol/kg 又は生理食塩液を静脈内投与後、行動及び一般症状への影響を Irwin 法にて検討した (n=5~6)。5 mmol/kg 投与群では、投与 10 分後に自発運動量の減少、呼吸数減少、皮膚の発赤及び下肢の腫脹が認められ、投与 30 分後に自発運動量の減少が認められた。10 mmol/kg 投与群では、投与 10 分後に自発運動量の減少、呼吸数減少、皮膚の発赤及び下肢の腫脹が認められ、投与 30 分後に呼吸数減少、自発運動量の減少、twitching、低体温及び下肢の腫脹が認められた。これらの症状は投与 4 時間後までに回復した。死亡例は認められなかった。

② 痙攣 (4.2.1.3.2~5)

雄性 ICR マウス (体重 27~31 g) に本薬 2.5 及び 5 mmol/kg 又は生理食塩液を静脈内投与し、投与 5 分後に電撃 (16 mA、800 V、0.2 秒) を与えた (n=5~6)。本薬は電撃による強直性及び間代性痙攣の出現例数に影響を及ぼさなかったが、5 mmol/kg 投与群で電撃後の死亡数が増加した。上記とは別に電撃に関する試験を 2 試験実施した結果、1.0 mmol/mL 製剤の投与では、10 mmol/kg まで強直性及び間代性痙攣、並びに死亡数に影響を及ぼさないことが確認された。

雄性 ICR マウス (体重 26~31 g) に本薬 1、2.5 及び 5 mmol/kg 又は生理食塩液を静脈内投与し、その直後にペンチレンテトラゾールを静脈内投与した (n=6~7)。本薬は、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に影響を及ぼさなかった。

③ 脳槽内投与 (4.2.1.3.6、4.3.20)

雌雄 Wistar ラット (体重 130~170 g) に、後頭下穿刺により本薬を 1.2、3.6、6.0 及び 10.8 μ mol/動物の用量で脳槽内投与した (雌雄各 n=5)。1.2 μ mol/動物群で 10 例中 2 例に握力の低下、正向反射の消失、運動協調性の低下がみられたが、痙攣及び死亡は認められなかった。3.6 μ mol/動物以上の投与群において、運動機能障害 (握力低下、正向反射消失及び運動協調性低下)、痙攣及び死亡が用量依存的に認められた。

25%マンニトール溶液の内頸動脈内投与により血液-脳関門損傷を誘発したラット (雄性、Wistar、体重 300~350 g) に、本薬、ガドテリドール及びガドジアミド水和物それぞれ 1 mmol/kg を静脈内投与し、行動観察を行った (n=10)。本薬投与後の機能障害発現の程度はガドテリドールに比べて軽度であり、ガドジアミド水和物と同程度であった。

2) 心血管系に及ぼす作用

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3.7~8)

Human ether-a-go-go-related gene (hERG) 遺伝子導入 CHO 細胞を用い、本薬、ガドジアミド水和物、ガドテリドール及びイオメプロールをそれぞれ 10、30 及び 100 mmol/L の濃度で灌流し、hERG 電流を測定した (3~8 細胞/群)。本薬 30 mmol/L は hERG 電流を 20%阻害し、100 mmol/L は hERG 電流

を 45%阻害した。hERG 電流の抑制は、ガドジアミド水和物、ガドテリドール及びイオメプロールにおいても、それぞれ各濃度で同程度認められた。また、各被験薬 100 mmol/L による hERG 電流への影響は、洗浄後も回復しなかった。

雄性 Hartley モルモット（体重 280～380 g）の乳頭筋標本を、最終濃度 0.5、5 及び 50 mmol/L となるよう本薬を添加した Tyrode 液中で 30 分間インキュベートした後に、30、60、90%の各再分極時における活動電位持続時間、最大立ち上がり速度、活動電位振幅及び拡張期膜電位を測定した（6 標本/群）。本薬は、50 mmol/L まで乳頭筋の活動電位に影響を及ぼさなかった。

② *In vivo* 試験

i) 覚醒イヌ (4.2.1.3.9)

雄性ビーグルイヌ（体重 13.9～16.9 kg）に覚醒下で、1 日目に生理食塩液、2 日目に本薬 0.1 mmol/kg、6 日目に 0.5 mmol/kg、9 日目に 2.5 mmol/kg を静脈内投与し、血圧、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 持続時間及び QT 間隔並びに心電図の波形異常及びリズム異常の有無を評価した（n=4）。本薬は 2.5 mmol/kg の用量まで血圧、PR 間隔、QRS 持続時間、心電図波形及びリズムに影響を及ぼさなかった。0.1 及び 0.5 mmol/kg 投与群では投与 2.5 分後に一過性の心拍数の増加が認められたが、試験 1 日目の生理食塩液投与時の結果と比べて有意差は認められなかった。2.5 mmol/kg 投与群では投与 1～20 分後に軽度～中等度の心拍数の増加が認められ、投与 2.5 分後に心拍数の増加量が最大となった。0.1 及び 0.5 mmol/kg の投与 2.5 分後、並びに 2.5 mmol/kg の投与 1～10 分後に RR 間隔の短縮が認められた。RR 間隔の短縮により、0.5 mmol/kg の投与 0.5 分後及び 2.5 mmol/kg の投与 0.5～2.5 分後に、QTcF 及び QTcQ 間隔は対照群に比べて有意に長かった。本薬投与後にみられた QTcF 及び QTcQ 間隔の一過性の延長は、心拍数の一過性増加に伴った見かけ上の延長である可能性が示唆されたことから、QT/RR hysteresis（履歴現象）を QT 間隔補正に適用し再解析を行った結果、QTc 間隔は本薬 2.5 mmol/kg の用量まで、対照群と比べて有意差は認められなかった。

ii) 麻酔イヌ (4.2.1.3.10)

雄性雑種イヌ（体重 14.0～15.8 kg）をペントバルビタールで麻酔した後、本薬 0.25 及び 1.25 mmol/kg 又は生理食塩液を静脈内に持続投与し、血圧、左心室拡張終期圧、中心静脈圧、左心室圧変化率（以下、「LV+dP/dt」）及び心拍数を測定した（n=5）。本薬 0.25 mmol/kg 投与群の投与 30 秒後～15 分後、及び 1.25 mmol/kg 投与群の投与 30 秒後～5 分後に、対照群に比べて平均血圧が有意に高かった（投与前値に対する変化率はそれぞれ 5～6%及び 16～17%、以下同様）。また、本薬 0.25 及び 1.25 mmol/kg 投与群では、投与 30 秒後～15 分後に、対照群に比べて LV+dP/dt が有意に大きかった（それぞれ 5～6%及び 23～25%）。本薬は、左心室拡張終期圧、中心静脈圧及び心拍数には影響を及ぼさなかった。

iii) 麻酔ウサギ (4.2.1.3.11)

雄性日本白色種ウサギ（体重 2.9～3.1 kg）をウレタンで麻酔した後、本薬 0.15、0.5 及び 1.5 mmol/kg 又は生理食塩液を静脈内投与し、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図 PQ 間隔、QRS 持続時間、QT 間隔、P 波、QRS 及び T 波振幅を測定した（n=5）。本薬 0.15 mmol/kg 投与群では、各パラメータに影響は認められなかった。0.5 及び 1.5 mmol/kg 投与群では、投与前に比べて投与直後～5 分後に心拍数の有意な減少、大腿動脈血流量及び QRS 振幅の有意な増加が認められ、1.5 mmol/kg 投与群では、

投与前に比べて投与直後に P 波振幅の有意な減少が認められた。血圧及び QT 間隔について、いずれの投与量でも影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.12)

雄性 New Zealand White ウサギ (体重 2.5~3.0 kg) をプロポフォールで麻酔した後、本薬 0.1、0.5 及び 2.5 mmol/kg 又は生理食塩液を静脈内投与し、呼吸機能 (呼吸回数、1 回換気量、食道内圧差、コンプライアンス及び呼吸抵抗)、血圧及び心拍数を測定した (n=8)。0.1 及び 0.5 mmol/kg 投与群では、呼吸機能に影響は認められなかった。2.5 mmol/kg 投与群では、対照群に比べて投与直後に 1 回換気量が有意に少なく (投与前値に対する変化率は 14%、以下同様)、投与 30 秒後に呼吸回数が有意に多く、呼吸抵抗は有意に少なく (それぞれ 85% 及び 25%)、投与 3 分後に食道内圧差が有意に少なかった (15%)。血圧及び心拍数について、0.1 及び 0.5 mmol/kg 投与群では変化は認められず、2.5 mmol/kg 投与群では投与直後に心拍数が有意に少なく (14%)、投与 30 秒後に平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧が有意に低かった (それぞれ 12%、12% 及び 17%)。いずれの変化も投与直後~3 分後に最大となり、10~40 分後にはほぼ投与前値まで回復した。

4) その他の器官・機能に及ぼす影響 (4.2.1.3.13~4.2.1.3.18)

本薬の腎機能 (ラット)、出血時間 (ラット)、赤血球形態 (イヌのヘパリン加血液) 及びヒスタミン遊離 (ラットの肥満細胞) に及ぼす作用が検討されたが、いずれも本薬による特段の影響は認められなかった。

(4) 薬力学的相互作用

該当する試験は実施していない。

<審査の概略>

本薬の MRI 造影効果を検討するための動物モデルの妥当性について

申請者は、本薬の造影効果を説明するために選択した各動物モデルの妥当性について、以下のよう

に説明した。脳・脊髄領域においては、細胞外液性 MRI 造影剤は神経膠腫、転移性脳腫瘍及び脳炎等の疾患に用いられ、血液脳関門を損傷又は欠如した血管から漏出することにより周辺の病変部位に移行し、病変部位を描出する。したがって、血液脳関門の損傷又は欠如した血管領域を有する動物モデルである、ラットの脳血管に光感受性色素を用いて血栓を誘発させた脳梗塞モデル及び脳内に腫瘍細胞 (Novikoff hepatoma 細胞) を移植した脳腫瘍モデルを用いた。腹部領域及び下肢領域においては、細胞外液性 MRI 造影剤は肝細胞癌、乳癌及び骨軟部腫瘍等の疾患に用いられ、組織における血流状態を造影剤の灌流量として描出することにより、血流量の異なる病変部位を描出する。したがって、正常部位とは血流状態が異なるような多血性又は乏血性の病変部位を有する動物モデルである、ラットの肝臓に腫瘍細胞 (Novikoff hepatoma 細胞) を移植した肝臓腫瘍モデル及び大腿筋に腫瘍 (Brown Pearce 腫瘍) を移植した筋肉内腫瘍モデルを用いた。脳梗塞モデル、脳腫瘍モデル及び筋肉内腫瘍モデルについては、本薬の類薬である GadM の評価に類似の動物モデルが用いられていること、各動物モデルにおいて本薬による病変部位の描出及び用量依存的な造影効果の増強が確認されたことから、各動物モデルを本薬の造影効果の評価に用いたことは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。脳・脊髄、腹部及び下肢領域において細胞外液性 MRI 造影剤に期待される効果を踏まえると、効力を裏付ける試験に各動物モデルを用いた申請者の判断は理解できる。当該試験において、本薬投与により、いずれの動物モデルにおいても病変部位の信号強度の上昇及び病変部位と正常部位のコントラストの向上が認められていることから、MRI 検査における脳・脊髄、腹部及び下肢領域の病変の造影に寄与する本薬の作用は示されている。また、肝臓腫瘍モデルラットにおける 0.5 及び 1.0 mmol/mL 製剤の造影効果を検討した試験（添付資料 4.2.1.1.7）において、両製剤を同用量（0.1 mmol/kg）投与したとき、腫瘍部位での投与前後の信号強度増強率は 0.5 mmol/mL 製剤に比べて 1.0 mmol/mL 製剤で高く、正常部位では両製剤で大きな差は認められなかったことを踏まえると、本薬 0.5 mmol/mL 製剤に比較し 1.0 mmol/mL 製剤により高い造影効果が得られる可能性はあるが、本剤の濃度を 1.0 mmol/mL としたことがヒトにおける有効性及び安全性に及ぼす影響については、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）臨床的位置付けについて」の項で議論する。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

薬物動態の検討には、本薬及び本薬の ^{153}Gd -標識体が用いられた。本薬は生体内では代謝されず、Gd のモル濃度は本薬のモル濃度と同一であることから、Gd が測定対象とされた。本薬投与後の生体試料中における本薬の濃度は、誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS）、誘導結合プラズマ発光分光計（ICP-AES）を用いて測定された。血漿中 Gd 濃度の定量下限は、ラット、ウサギ及びサルでいずれも 0.032 $\mu\text{mol/L}$ であった。本薬の ^{153}Gd -標識体投与後の放射能はガンマカウンターを用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で記す。

（1）吸収

1) 単回投与（4.2.2.2.1、4.2.2.2.3～5）

雄性白色ラット（ $n=4$ ）に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.1 又は 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 13.4 ± 2.8 及び 13.0 ± 3.1 分（0.1 及び 0.5 mmol/kg、以下同順）であり、本薬投与 6 時間後にはいずれも定量下限未満に減少した。全身クリアランス（以下、「CL」）は 13.1 ± 1.6 及び 15.6 ± 2.8 mL/min/kg、分布容積は 0.25 ± 0.04 及び 0.28 ± 0.03 L/kg、投与後無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ 」）は 6.49 ± 0.74 及び 31.0 ± 6.6 $\mu\text{mol eq}\cdot\text{min/mL}$ であった。

妊娠ウサギ（ $n=4$ ）に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 37.2 ± 7.4 分であり、本剤投与 6 時間後には定量下限未満に減少した。CL は 4.11 ± 0.42 mL/min/kg、分布容積は 0.22 ± 0.04 L/kg、 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ は 120.0 ± 11.5 $\mu\text{mol eq}\cdot\text{min/mL}$ であった。

雌性イヌ（ $n=5$ ）に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.05、0.25 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 37.2 ± 4.2 及び 45.0 ± 3.6 分（0.05 及び 0.25 mmol/kg、以下同順）、CL は 4.36 ± 0.58 及び 3.75 ± 0.30 mL/min/kg、分布容積は 0.233 ± 0.028 及び 0.23 ± 0.02 L/kg、 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ は 11.6 ± 1.40 及び 67.2 ± 5.4 $\mu\text{mol eq}\cdot\text{min/mL}$ であった。腎クリアランス（以下、「 CL_R 」）は 4.21 ± 0.73 及び 3.53 ± 0.46 mL/min/kg と、CL と類似した値を示し、イヌリンの ^3H -標識体（50 mg/kg を本薬の ^{153}Gd -標識体 0.05 mmol/kg 投与時に同時投与）により求めたイヌリンクリアランス 3.54 ± 0.38 mL/min/kg とも類似していた。

雌性サル (n=5) に本薬 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 Gd 濃度の $t_{1/2}$ は 59.2 ± 4.6 分、CL は 1.33 ± 0.16 mL/min/kg、定常状態における分布容積は 0.12 ± 0.01 L/kg、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は 378.8 ± 44.0 $\mu\text{mol eq} \cdot \text{min/mL}$ であった。

2) 反復投与 (4.2.2.2.6、4.2.3.2.1、4.2.3.2.6)

雄性ラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 2.5 mmol/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与したとき、初回投与時と 5 日目投与時の血漿中放射能濃度は同様であった。

雌雄ラット (n=10) に本薬 0.6、1.2 及び 3.0 mmol/kg を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したトキシコキネティクス (以下、「TK」) 解析において、初回投与時の $t_{1/2}$ は 0.301、0.329 及び 0.313 時間 (0.6、1.2 及び 3.0 mmol/kg、以下同順)、分布容積は 0.155、0.152 及び 0.156 L/kg、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は 1.40、2.85 及び 7.45 mmol·h/L であった。28 日目の反復投与時について、 $t_{1/2}$ は「測定せず」、0.305 及び 0.347 時間、分布容積は「測定せず」、0.133 及び 0.149 L/kg、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は「測定せず」、3.23 及び 8.59 mmol·h/L であった。本薬の反復投与による蓄積性は認められず、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ の性差も認められなかった。

雌雄イヌ (n=3~5) に本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mmol/kg を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与した TK 解析において、初回投与時の $t_{1/2}$ は 0.717、0.671 及び 0.719 時間、分布容積は 0.154、0.159 及び 0.151 L/kg、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は 1.71、5.18 及び 18.8 mmol·h/L であった。28 日目の反復投与時について、 $t_{1/2}$ は 0.711、0.658 及び 0.713 時間、分布容積は 0.157、0.153 及び 0.150 L/kg、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は 1.68、5.23 及び 19.4 mmol·h/L であった。本薬の反復投与による蓄積性は認められず、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ の性差も認められなかった。

(2) 分布

1) 単回投与

① 臓器・組織内分布 (4.2.2.3.1、4.2.2.3.3、4.2.2.3.6)

雄性ラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.1 及び 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与し、投与 0.25、1、3、6、24、360 及び 720 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した。放射能は全身に速やかに分布し、投与 0.25 時間後の放射能濃度が高かった組織等は、腎臓 (555.5 ± 125.5 及び 2738 ± 581 nmol eq/g (0.1 及び 0.5 mmol/kg、以下同順))、血漿 (183.4 ± 36.3 及び 904.7 ± 46.4 nmol eq/mL)、血液 (125.6 ± 27.5 及び 596.1 ± 41.4 nmol eq/mL) であった。血液及び血漿中放射能濃度は速やかに減少し、3 又は 6 時間後には定量下限未満となった。一方、臓器・組織中放射能濃度の減少は、血液及び血漿中放射能濃度と比較して緩やかであり、投与 24 時間後も多くの臓器・組織で放射能が検出された。投与 0.25 時間後の脳における放射能濃度は 2.9 ± 0.6 及び 16.4 ± 3.9 nmol eq/g であり、投与 24 時間後ではいずれも定量下限未満であった。投与 30 日後における放射能濃度は腎臓及び骨を除く全ての臓器・組織で定量下限未満であり、腎臓及び骨における残存放射能もそれぞれ投与量の 0.1% 未満であった。

雌雄ラット (n=5) に本薬 0.25 mmol/kg を単回静脈内投与し、雌ラットについては投与 24 時間後、雄ラットについては投与 7 日後の肝臓、腎臓、脾臓、血液、骨、脳、精巣、心臓、肺、消化管及び屍体の Gd 濃度を測定した。投与 24 時間後 (雌) の Gd 濃度は腎臓で最も高く、その他の臓器・組織中濃度は腎臓の 10% 未満であった。本薬投与 7 日後 (雄) の Gd 濃度は腎臓で最も高く、消化管及び精巣における Gd 濃度は腎臓の約 10 及び約 1% であり、その他の臓器・組織中濃度は定量下限未満であった。

雌雄ラット (n=4~5) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与し、投与 0.05、0.25、2、24 及び 168 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した。投与 0.05 時間後には、放射能は全身に分布し、腎臓に最も多く分布したが、脳及び脊髄にはほとんど分布しなかった。投与 24 時間後には、腎臓を除く臓器・組織中の放射能はほぼ消失した。

2) 反復投与 (4.2.2.3.2)

雄性ラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.1、0.5 又は 2.5 mmol/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与し、本薬投与 48 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した。最も高い放射能濃度を示した臓器・組織は腎臓であり、 163.1 ± 21.2 、 1127 ± 234 及び 6298 ± 2124 nmol eq/g (0.1、0.5 及び 2.5 mmol/kg) であった。その他の臓器・組織中の放射能濃度は腎臓の 5%未満であった。

3) 血球移行性 (4.2.2.3.1)

雄性ラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.1 又は 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与した。本薬の血液中濃度に対する血漿中濃度比は 1.46~1.57 であった。

4) 胎盤移行性 (4.2.2.3.3、4.2.2.3.5)

妊娠ウサギ (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与した。投与 10 分後の血漿中放射能濃度は $2.2 \mu\text{mol eq/mL}$ であり、胎児中放射能濃度は $0.02 \mu\text{mol eq/g}$ 、羊水中放射能濃度は定量下限未満であった。本薬投与 24 時間後に、胎児において投与量の 0.01%の放射能が認められた。

(3) 代謝

1) *In vivo* 代謝 (4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)

雄性ラット (n=3) に本薬 2.5 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、投与 3 時間後までのラット尿中に本薬未変化体以外は検出されなかった。

雌性イヌ (n=3) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.25 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、投与 2 時間後のイヌ血漿及び 24 時間までの尿中に本薬未変化体以外は検出されなかった。

(4) 排泄

1) 単回投与 (4.2.2.5.1、4.2.2.5.3)

雄性ラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.1 又は 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに排泄された放射能は、尿中が総投与放射能量の 82.7 ± 10.9 及び $93.7 \pm 14.3\%$ (0.1 及び 0.5 mmol/kg、以下同順)、糞中が総投与放射能量の 5.3 ± 4.6 及び $2.8 \pm 3.2\%$ であった。投与 72 時間後では、尿中が 87.7 ± 7.7 及び $100.4 \pm 7.2\%$ 、糞中が 9.1 ± 4.6 及び $3.5 \pm 3.5\%$ であった。

雌性イヌ (n=5) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.05 又は 0.25 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに排泄された放射能は、尿中が総投与放射能量の 92.0 ± 4.4 及び $97.5 \pm 1.4\%$ (0.05 及び 0.25 mmol/kg、以下同順)、糞中が総投与放射能量の 0.21 ± 0.20 及び $0.11 \pm 0.07\%$ であった。投与 168 時間後では、尿中が 92.7 ± 4.4 及び $98.0 \pm 1.4\%$ 、糞中が 0.36 ± 0.18 及び $0.28 \pm 0.09\%$ であった。

2) 反復投与 (4.2.2.5.4)

雄性ラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.1、0.5 又は 2.5 mmol/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与したとき、最終投与 24 時間後までに排泄された放射能は、尿中が総投与放射エネルギーの 91.5 ± 2.9 、 86.5 ± 3.2 及び $89.1 \pm 2.4\%$ (0.1、0.5 及び 2.5 mmol/kg、以下同順) であり、糞中が 8.3 ± 2.0 、 11.2 ± 4.9 及び $7.1 \pm 1.5\%$ であった。

3) 乳汁中分泌 (4.2.2.5.5)

哺乳中のラット (n=4) に本薬の ^{153}Gd -標識体 0.5 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、母ラットの乳汁を摂取している新生児ラット胃内の乳汁に放射能が検出された (総投与放射エネルギーの 0.02% 未満)。新生児ラット胃内の乳汁中放射能濃度は、3、6 及び 24 時間哺乳でそれぞれ 59.0 ± 58.4 nmol eq/g、 18.7 ± 3.7 nmol eq/g 及び 3.0 ± 1.8 nmol eq/g であった。

(5) その他の薬物動態試験

1) 新生児ラットでの臓器・組織曝露量 (4.2.3.5.4.1)

生後 4 日の新生児ラット (n=10) に本薬 0.6、2 及び 6 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24}$ 」) 及び投与 24 時間後の血漿中濃度を用量で標準化すると、新生児ラットでは成熟ラットと比較して、 $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24}$ は約 1.1~2.3 倍、血漿中濃度は 6.4~12.9 倍の高値を示した。また、単回投与後の臓器・組織中濃度を用量で標準化すると、新生児ラットでは成熟ラットと比較して、皮膚と肝臓で約 3 倍、心臓で約 2 倍の濃度を示したが、腎臓では同様の濃度であった。

2) 新生児ラットの発育に伴う本薬の臓器・組織曝露量の変化 (4.2.3.5.4.2)

生後 10 及び 24 日の雌雄ラット (n=6) に本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mmol/kg を 3 日間反復静脈内投与したとき、生後 24 日目のラットの $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24}$ は生後 10 日目のラットの 40~50% であった。また、皮膚、肝臓、心臓、大腿骨、脳の $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24}$ も生後 24 日目のラットで生後 10 日目のラットと比較して低かったが、腎臓では同程度であった。また、脳の $\text{AUC}_{0 \rightarrow 24}$ はクリアランスの増加から予測されるよりも低下の割合が大きかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の腎臓での長期残存によるリスクについて

機構は、ラットで本薬は腎臓に長期間残存したことに關して、このような本薬の特性により、ヒトで副作用が生じる懸念はないか、現在までに得られている本薬の非臨床及び臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びイヌの 4 週間反復投与毒性試験において、腎尿細管上皮の空胞化 (ラット、イヌ)、尿細管上皮の単細胞壊死 (ラット) が認められた。腎尿細管上皮の空胞化は全ての投与群で認められたが、当該変化は腎機能障害を示唆する所見を伴わず、休薬により回復性が認められる可逆性の変化であった (「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>

(2) 反復投与毒性試験」の項参照)。類薬 (ガドリニウム含有 MRI 造影剤)、ヨード X 線造影剤の毒性試験及び高張な多糖類溶液の大量投与時にも同様の変化が認められ (武田量雄ら、診療と新薬 11: 1962-1986, 1991、Oberto G et al. *Prog.Med.* 12(S2): 1690-1699, 1992)、造影剤分子の取り込みや再吸収に

起因する適応性変化と考えられている。尿細管上皮の単細胞壊死は、臨床投与量（0.1 mmol/kg）の 30 倍の高用量で認められた変化であり、本薬は単回投与されることから临床上問題となる所見ではないと考える。以上より、非臨床試験において、本薬の腎臓への曝露に起因してヒトでの副作用を示唆する所見は認められなかった。

臨床試験においては、第Ⅱ相～第Ⅳ相臨床試験の併合解析の結果、本薬 1.0 mmol/mL 製剤（以下、「本剤」）群での腎臓に関連した有害事象の発現割合はいずれの事象も 0.1%未満であり、重篤な有害事象も尿中結晶を呈した 1 例のみであった。推定糸球体ろ過量（eGFR: 30 mL/min 未満 43 例、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満 551 例、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満 1660 例、90 mL/min 以上 2124 例）別の有害事象の発現割合についても集団間で差はみられず、eGFR 30 mL/min 未満の集団及び 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の集団でのいずれの事象の発現割合も 0.4%以下であった。

腎機能障害患者に本剤を投与したとき、本剤の尿中排泄は、グループⅠ（CL_{cr} 30 mL/min 超 80 mL/min 未満の被験者）では本剤投与 72 時間後に完了したが、グループⅡ（CL_{cr} 30 mL/min 未満の被験者）では本剤投与 120 時間後でも完了しなかった（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（3）特別な集団を対象とした薬物動態試験 1）腎機能障害患者を対象とした試験（5.3.3.3.1：95062 試験）」の項参照）。グループⅢ（透析中の被験者）では、本剤投与 96 時間後に実施した 3 回目の透析後に、本剤はほぼ完全に血清中より除去された。安全性については、グループⅠで 0.3 mmol/kg 投与後に腎機能異常が 1 例報告され、クレアチニン、尿中 α₁ マイクログロブリン、尿中 NAG、C 反応性タンパクに臨床的に意味のある変化が認められたが、腎盂腎炎の再発が原因である可能性が高いと判断された。また、上記の 1 例のほかに CL_{cr} の低下が 2 例に認められたが、治験医師により、原疾患の悪化あるいは不十分な採尿による変動であり、本剤投与に関連しないと評価された。以上のように、本剤 0.3 mmol/kg までの投与量は、腎機能障害患者及び透析患者においても副作用及び腎臓への影響が認められず、本剤の排泄が遅延しても安全性への影響はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤が腎臓に長期間残存することによる影響は明らかではないが、臨床試験における腎臓に関する有害事象の発現割合等を踏まえると、現時点では、既存の MRI 造影剤と比べて本剤においてリスクが高まるとはいえない。

（2）本剤の薬物相互作用について

申請者は、トランスポーターを介した相互作用により、本薬が併用薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。本薬は、ヒト及び動物に静脈内投与後ほとんど全てが腎臓から排泄されるが、本薬のヒトにおける腎クリアランスと糸球体ろ過速度は一致しており、能動分泌及び再吸収は示唆されなかった。ラットを用いた本薬の分布試験において腎臓に高濃度の放射能が認められたが、この現象は毒性試験で認められた腎上皮細胞の空胞化に関連するエンドサイトーシスなどの食作用を示唆するものと考えられたことも踏まえると、本薬は腎尿細管上皮細胞の血管側膜に発現する取り込みトランスポーターの基質とはならず、これらトランスポーターに対して競合阻害作用を示す可能性はほとんどないと考えられる。一方、本薬が非競合阻害作用によって血管側膜に発現するトランスポーターを阻害する可能性は否定できないが、本薬は単回投与で使用されること、投与後血液中から急速に消失すること、血漿蛋白及び組織に対する親和性は低いと考えられることから、血漿中又は細胞外液に存在する本薬が非競合阻害作用を示す可能性は低く、当該作用を示すとしても、一過性で臨床的には問題にならないと考える。また、本薬の親水性は極めて高く、受動拡散により細胞内に取り込

まれてトランスポーター近傍に到達することも考えにくいことから、尿細管上皮細胞の刷子縁膜に存在する排泄トランスポーターに対しても、阻害形式によらず阻害作用を示す可能性は極めて低いと考える。原尿中にろ過された本薬によってトランスポーターが阻害を受ける可能性はあるが、本薬単回投与後の尿中への排泄は速やかであることから、トランスポーターの阻害があるとしても一過性のものとする。

腎臓以外の器官については、ラットを用いた本薬の分布試験において、肝臓、消化管に高濃度の放射性は認められなかったことから、本薬が肝臓の取り込みトランスポーター、小腸に発現する排泄トランスポーター（P 糖タンパク（P-gp）及び breast cancer resistant protein（BCRP））を競合的に阻害する可能性はほとんどないと考えられる。また、本薬は単回投与されること、血漿及び体内から速やかに尿中に排泄されること、及び親水性が極めて高いこと等を踏まえると、肝臓、小腸及び脳のいずれにおいても、腎臓と同様に、本薬が取り込み又は排泄トランスポーターを非競合的に阻害する可能性は低く、阻害するとしても一過性であると考えられる。

以上より、血漿及び細胞外液に接する血管側膜のトランスポーターに対する本薬の阻害作用、及び本薬を含む原尿に接する腎尿細管上皮細胞の刷子縁膜に存在するトランスポーターに対する本薬の阻害作用について完全に否定することはできないが、トランスポーターを介した相互作用により本薬が臨床的に問題となる相互作用を引き起こすリスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験が実施された。

（1）単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、マウス、ラット及びイヌにおける静脈内投与試験、マウス及びラットにおける経口投与試験が実施された。

1) マウスにおける単回投与試験（4.2.3.1.1～3、4.2.3.7.7.1）

雌雄 MMRI 又は雌雄 ICR マウスに本薬 25 mmol/kg 又は生理食塩水を単回静脈内投与したとき、ICR マウスの本薬投与群に死亡が認められ、マウスへの静脈内投与時の概略の致死量は 25 mmol/kg（15100 mg/kg）とされた。本薬投与後の症状として、活動性の減少、痙攣、呼吸不整、排尿、アパシー等が認められた。

雄性 ICR マウスに本薬 25 mmol/kg を経口投与したとき、死亡及び毒性徴候は認められず、マウスへの経口投与時の概略の致死量は 25 mmol/kg 超（15100 mg/kg 超）とされた。

2) ラットにおける単回投与試験（4.2.3.1.4～9）

雌雄 Wistar ラットに本薬 2、6 及び 20 mmol/kg 又は生理食塩水を単回静脈内投与したとき、20 mmol/kg 群で死亡が認められ、ラットへの静脈内投与時の概略の致死量は 20 mmol/kg（12100 mg/kg）

とされた。本薬投与後の症状として痙攣、呼吸不整、振戦、失調性歩行、アパシー、投与部位反応（投与部位の変色、血管周囲の出血、血管炎、血管周囲炎）等が認められた。

雄 Wistar ラットに本薬 20 mmol/kg を経口投与したとき、死亡及び毒性徴候は認められず、ラットへの経口投与時の概略の致死量は 20 mmol/kg 超（12100 mg/kg 超）とされた。

3) イヌにおける単回投与試験（4.2.3.1.10～12）

雌雄ビーグルイヌに本薬を 0.3、1.7 及び 10 mmol/kg 又は生理食塩水を単回静脈内投与したとき、死亡は認められず、イヌへの静脈内投与時の概略の致死量は 10 mmol/kg 超（6000 mg/kg 超）とされた。本薬投与後の症状として嘔吐、アパシー、粘膜及び皮膚の発赤、頭部腫脹、収縮期血圧の減少、心拍数の増加等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（4 週間）及びイヌ（4 週間）における静脈内投与毒性試験が実施された。本薬の毒性の主な標的臓器は、本薬の主排泄器官である腎臓（ラット、イヌ）であった。なお、腎臓における尿細管上皮の空胞化は、本薬投与後のすべての動物種のすべての投与群で認められたが、尿細管上皮による造影剤分子のエンドサイトーシスによる取り込み又は再吸収に起因した一過性の貯蔵像と考えられること、腎機能検査値への影響は認められていないこと、透過型電子顕微鏡による観察で尿細管上皮細胞の微細構造に変性や壊死性組織変化は認められていないこと、及び休薬により回復性が認められることから、申請者は毒性所見とは判断していない。ラット 4 週間及びイヌ 4 週間反復投与での無毒性量（それぞれ 1.2 及び 1.0 mg/kg/日）の投与時における本薬の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は、ヒトに臨床推奨投与量を投与した際の AUC のそれぞれ 3.2 倍及び 5.1 倍であった。

1) ラットにおける 4 週間反復投与試験（4.2.3.2.1）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0.6、1.2 及び 3.0 mmol/kg/日又は生理食塩水 3.0 mL/kg/日を 4 週間静脈内投与したとき（雌雄各 n=10）、0.6 mmol/kg 以上の群の雌雄で腎臓の相対及び絶対重量の増加又は増加傾向、腎尿細管上皮、膀胱上皮及び尿管上皮の空胞化、雌で β グロブリンの減少、3.0 mmol/kg 群の雌雄で腎臓の退色、雄で腎臓の腫大、腎尿細管上皮の空胞化（重度）及び単細胞壊死、雌で α グロブリンの減少が認められた。投与期間中に認められた変化は、10 週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。 α グロブリン及び β グロブリンの減少は軽度な変化であり、申請者は毒性所見とは判断しなかった。

以上より、無毒性量は、腎尿細管上皮の単細胞壊死を指標に、雄では 1.2 mmol/kg、雌では 3.0 mmol/kg と判断された。

2) イヌにおける 4 週間反復投与試験（4.2.3.2.6）

雌雄ビーグルイヌに本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mmol/kg/日又は生理食塩水 3.0 mL/kg を 4 週間静脈内投与したとき（雌雄各 n=3～5）、0.3 mmol/kg 以上の群の雌雄で、腎尿細管上皮の空胞化、1.0 mmol/kg 以上の雌雄でリッキング、嘔吐、尿比重の上昇、雌で尿中 NAG 及び γ -GT の増加、腎臓の淡明化、3.0 mmol/kg 群の雌雄でアパシー、可視粘膜の赤色化、耳介内面の発赤、閉眼、心拍数の増加、腎臓の淡明化が認められた。投与期間中に認められた変化は 10 週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。なお、尿中 NAG 又は γ -GT の増加は、本薬投与時には本薬が近位尿細管上皮細胞に取り込まれること

から、それぞれ近位尿細管上皮細胞でのライソゾーム活性上昇、又は近位尿細管上皮細胞の冊子縁の障害を示唆する可能性がある。しかしながら、血中尿素窒素やクレアチニン値等に腎臓機能への影響を示唆する所見は認められていないこと、病理組織学的検査において冊子縁も含め尿細管上皮での変性又は壊死性変化、核濃縮又は核崩壊等は認められていないこと、及び休薬後すべてに回復が認められていることから、申請者は尿中 NAG 及び γ -GT の増加は毒性所見とは判断しなかった。

以上より、無毒性量は、一般症状及び心拍数増加を指標に 1.0 mmol/kg と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1～3、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰変異原性試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスターV79 培養細胞を用いる HPRT 試験、マウス骨髄小核試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が得られた。

(4) がん原性試験

該当する試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、ウサギ、サル、の胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。本薬投与に関連した変化として、流産（ウサギ、サル）、早産（ウサギ）、全胚吸収（ラット）、胎児への影響として骨変異（ラット、ウサギ）が認められている。胚・胎児発生に関する無毒性量投与時の本薬の曝露量（AUC）は、最大臨床推奨用量投与時に比較し、ラットで 2.6 倍、ウサギで 7.5 倍であった。なお、ラットにおいて、本薬の胎児移行性及び乳汁移行性が示されている。（「(ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）分布」及び「(ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（4）排泄」の項参照）

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雌雄 Wistar ラットに本薬 0.6、2.2 及び 7.5 mmol/kg/日又は生理食塩水 7.5 mL/kg を、雄では交配前 4 週間から交配期間終了日まで、雌では交配前 2 週間から妊娠 7 日目まで静脈内投与したとき（雄 n=20、雌 n=20～22）、7.5 mmol/kg 群の雌で一般状態の悪化を伴う死亡（2/22 例）が認められた。雄では 2.2 mg/kg 以上の群で腎臓重量の増加、腎臓の腫脹、及び投与部位反応（投与部位の変色、痂皮、損傷等）、雌では 2.2 mg/kg 以上の群で投与部位反応（投与部位の変色、痂皮、損傷等）、7.5 mmol/kg 群で痙攣、呼吸困難等の一般状態の変化、腎臓重量の増加、及び腎臓の腫脹が認められた。腎臓重量の増加及び腎臓の腫脹については、反復投与毒性試験と同様、申請者は毒性所見と判断していない。また、交配成績、妊娠、生殖パラメータに投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に対して雄で 7.5 mmol/kg、雌で 2.2 mmol/kg、生殖能に対しては雌雄ともに 7.5 mmol/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 Wistar ラットに本薬 5.0、7.5 及び 10 mmol/kg/日又は生理食塩水 10 mL/kg を妊娠 6 日から 17 日目まで静脈内投与したとき（各 n=19～20）、10 mmol/kg 群で一般状態の悪化を伴う死亡（1/20 例）が

認められた。母動物への影響として、7.5 mmol/kg 以上の群でアパシー、痙攣等の一般状態の変化、及び投与部位反応（蒼白化、痂皮、損傷、滲出液等）、10 mmol/kg 群で振戦、呼吸促拍又は呼吸不整、並びに摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。胎児への影響として、7.5 mmol/kg 以上の群で骨変異（近位指及び趾節骨の未骨化、波状肋骨等）、10 mmol/kg 群で体重の減少、骨変異（下顎骨及び頬骨の不完全骨化、踵骨の骨化頻度減少等）が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 5.0 mmol/kg、生殖能に対して 7.5 mmol/kg、胎児に対して 5.0 mmol/kg と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.5）

妊娠 NZW ウサギに本薬 2.5、5.0、及び 10 mmol/kg/日又は生理食塩水 10 mL/kg を妊娠 6 日目から 18 日目まで静脈内投与したとき（各 n=19~20）、10 mmol/kg 群で 3 例が死亡、1 例が妊娠中に切迫屠殺され、これらの動物においては痙攣、振戦、アパシー等の一般状態の変化、排便の欠如、血尿、及び腎臓の蒼白化が認められた。母動物への影響として、2.5 mmol/kg 以上の群で腎臓の蒼白化、5 mmol/kg 群で腎臓重量の増加、10 mmol/kg 群で流産、早産、排便の減少又は消失、摂餌量、体重増加量及び体重の減少、腎臓の腫脹、並びに投与部位反応（蒼白化、痂皮）が認められた。胎児への影響として、2.5 mmol/kg 以上の群で骨変異（未骨化及び不完全骨化等）が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に対して 5.0 mmol/kg、胎児に対して 2.5 mmol/kg 未満と判断された。なお、流産については、本剤と処方及び濃度の異なる製剤を用いたウサギ胚・胎児試験（4.2.3.5.2.7）での 5.0 mmol/kg 投与時にも認められた。

4) サル胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.8）

妊娠カニクイザルに本薬 0.75 及び 2.5 mmol/kg/日又は生理食塩水 5 mL/kg を妊娠 20 日目から 50 日目まで静脈内投与した（各 n=12）。母動物への影響として、2.5 mmol/kg 群で流産が認められ、胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 2.5 mmol/kg、生殖能に対して 0.75 mmol/kg、胎児に対して 0.75 mmol/kg と判断された。

5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.2）

妊娠 Wistar ラットに本薬 0.6、2.2 及び 7.5 mmol/kg/日又は生理食塩水 7.5 mL/kg を妊娠 6 日目から分娩後 21 日目まで反復静脈内投与したとき（n=20）、7.5 mmol/kg 群の 2 例において全胚吸収が認められたため切迫屠殺された。母動物への影響として、2.2 mmol/kg 以上の群で振戦、腎臓重量の増加、及び腎臓の腫大、7.5 mmol/kg 群で全胚吸収、運動性低下、痙攣、呼吸不整等の一般状態の変化、及び投与部位反応、出生児への影響として、7.5 mmol/kg 群で生後 4 日までの生存率の減少、生存出産児体重の軽微な減少、milkspot の視認困難な出産児の増加、皮膚の蒼白化等が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 0.6 mmol/kg、生殖能に対して 2.2 mmol/kg、出生児に対して 2.2 mmol/kg と判断された。

(6) 局所刺激性試験（4.2.3.6.1~10）

局所刺激性試験として、静脈内投与、動脈内投与、静脈周囲投与、筋肉内投与、及び肝実質内投与による局所刺激性試験が実施された。ウサギ及びイヌに本薬を単回静脈内投与したとき、ウサギにおいて投与部位の発赤及び腫脹が認められ、ウサギ及びラットに本薬を単回動脈内投与したとき、ウサギにおいて投与部位の蒼白化及び発赤が認められたが、いずれも病理組織学的検査では異常所見は認

められなかった。ウサギに本薬を右伏在静脈周囲へ単回投与したとき、投与部位の発赤、腫脹、蒼白化及び後肢全体の腫脹、病理組織学的検査で軽度浮腫、線維細胞、並びに繊維芽細胞及び白血球浸潤等炎症反応が観察された。また、ウサギに本薬を単回筋肉内投与、又はラットに麻酔開腹下で肝臓実質内単回投与したとき、本薬投与に関連した所見は認められなかった。以上、本薬の局所刺激性として、静脈内及び動脈内投与時に軽度な刺激性、静脈周囲投与において軽度から中等度の刺激性が認められた。

(7) その他の毒性試験

1) 幼若動物を用いた毒性試験 (4.2.3.5.4.1～2)

4日齢の雌雄 Wistar ラットに本薬 0.6、2.0 及び 6.0 mmol/kg 又は生理食塩水 6.0 mL/kg を単回静脈内投与したとき（雌雄各 n=10）、2.0 mmol/kg 以上の群で腎皮質尿管の空胞化、並びに大脳小膠細胞の腫大及び増加、6.0 mmol/kg 群の雄で血漿たん白の減少、雌で体重増加抑制が認められた。また、雌雄 Wistar ラットに本薬 0.3、1.0 及び 3.0 mmol/kg 又は生理食塩水 3.0 mL/kg を生後 10、17 及び 24 日目に計 3 回静脈内投与したとき（雌雄各 n=12）、0.3 mmol/kg 以上の群で明細胞性尿細管、1.0 mmol/kg 以上の群の腎皮質尿管上皮の空胞化、3.0 mmol/kg 群の雄で白血球、好塩基球及び単球数の増加、ALP 増加が認められた。腎臓での明細胞性尿細管、並びに大脳での小膠細胞の腫大及び増加が、成熟動物でみられず新生児ラットにおいてのみ所見として認められたが、申請者は、いずれもラット新生児の腎臓及び血液脳関門は未発達であることに起因する変化と考え、ヒトでは妊娠末期までにはいずれも発達完了することから、これらの所見は乳幼児への本剤投与にあたってリスクとなるものではないと考察した。

2) 抗原性及び接触皮膚感作性試験

モルモットを用いた ASA 試験及び同種 PCA 試験、マウスラット系 PCA 試験、イヌを用いた抗原性試験、モルモットを用いた接触皮膚感作性試験が実施され、本薬に抗原性及び皮膚感作性は認められなかった。

① ASA 試験及び同種 PCA 試験 (4.2.3.7.1.1)

雄性モルモットに本薬をフロイント完全アジュバントとともに 15 日間に 5 回皮下投与し、最終感作後 21 日目に本薬を静脈内投与したとき、アナフィラキシー反応は認められなかった。また、最終感作 14 日後に採取した血清を無処置の雄モルモットに皮内投与し、投与 4 時間後及び 24 時間後に本薬をエバンスブルー0.5%含有溶液とともに静脈内投与したとき、PCA 反応は認められなかった。

② マウスラット系 PCA 試験 (4.2.3.7.1.2)

雄性マウスに本薬を水酸化アルミニウムゲルとともに 28 日間に 2 回皮下投与し、最終感作後 14 日目に血清を採取し、雄ラットに皮内投与した。ラットへの皮内投与翌日に本薬をエバンスブルー0.5%含有溶液とともに静脈内投与した結果、PCA 反応は認められなかった。

③ イヌ抗原性試験 (4.2.3.7.1.3)

イヌ反復投与試験において認められた可視粘膜及び耳介内面の発赤に関し、I 型過敏反応の関与の有無を検討した。雌性ビーグルイヌに本薬 3.0 mmol/kg/日の用量で 4 週間静脈内投与し、その 1 週間

後に本薬 3.0 mmol/kg を単回投与したとき、4 週間静脈内反復投与後に耳介内面皮膚、歯肉、上唇、結膜における発赤、嘔気、並びに摂餌量及び体重増加量の減少が認められ、その 1 週間後の単回投与後に耳介内面皮膚及び結膜における発赤、血圧の減少傾向、並びに心拍の増加傾向が認められた。しかしながら、血漿中ヒスタミン濃度、補体活性、特異抗体の産生等 I 型過敏反応に関連した免疫学的検査項目に本薬投与の影響は認められず、申請者は、可視粘膜及び耳介内面の発赤については特異的反応を介している可能性は低いと考察した。

④ 皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1.5)

雌雄モルモットに、本薬をフロイント完全アジュバントとともに 3 週間に 10 回皮下投与し、試験開始後 32 及び 45 日目に本薬を皮内投与したとき、本薬投与に関連する皮膚反応は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、以下の検討も踏まえ、本薬の毒性評価に関し臨床上特段の問題はないと判断した。

(1) 添加剤カルコブトロールナトリウムについて

申請者は、本剤に含まれる新添加剤であるカルコブトロールナトリウム（以下、「本添加剤」）の使用目的について、製剤中で生じた遊離 Gd を捕捉し、本剤の毒性を低下させるための補助錯化剤（安定剤）として添加していると説明しており、その配合量の適切性については以下のように説明した。本剤中の本添加剤の処方量 0.513 mg/mL は、製造に用いる原薬及び製剤中の重金属の規格（ $\blacksquare$ ppm $\blacksquare$ ）に対し、これらの重金属を捕捉するために必要な量に基づき設定している。遊離 Gd の毒性として、ラットに塩化 Gd を単回静脈内投与したとき、血中グルコースの低下を伴うコレステロール値の上昇、リンパ球及び多形核白血球数の増加、肺及び腎臓の毛細血管床への鉍質沈着、腺胃粘膜鉍質化及び粘膜過形成、肝及び脾細胞壊死等が観察されることが報告されているが（Spencer AJ et al. *Toxicol Pathol* 25: 245-255, 1997）、本添加剤を添加した本薬を用いた毒性試験においては、遊離 Gd に由来するこれらの所見はいずれも観察されていない。また、本添加剤の配合量は、臨床使用用量として 0.0001 mmol/kg に相当する量であるが、本添加剤を用いたマウスの単回静脈内投与試験（4.2.3.7.7.1 : SG/130 試験）における最大非致死量である 5 mmol/kg に対し 50000 倍（体重換算）の安全域を有している。

機構は、本添加剤にキレートされる可能性のある物質及びそれらの物質の Gd と比較した本添加剤との結合・解離のしやすさについて説明した上で、本添加剤が体内の微量金属をキレートすることによる毒性発現の可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。各種金属イオンに対する共通リガンドであるブトロールのカルシウムイオン、ナトリウムイオン、鉄イオン、銅イオン、亜鉛イオン及び Gd イオンに対するキレート安定度定数（ $\log K_{ML}$ 値）は、それぞれ 14.3、2.32、25.7、21.1、19.0 及び 20.8 である（Toth E et al. *Inorganica Chimica Acta* 249: 191-199, 1996）。生体内金属イオンである鉄イオン、銅イオン、亜鉛イオンのブトロールとのキレート安定度定数は、カルシウムイオンのキレート安定度定数より高く、これらの生体内金属イオンがカルコブトロール中のカルシウムイオンと置換される可能性がある。しかしながら、これらの金属イオンは生体内では通常遊離イオンとしては存在せず、トランスポーターや酵素に非常に高い安定度係数で結合して存在することから、その可能性は低いと考える。

また、臨床使用されているガドジアミド水和物（Gd-DTPA-BMA）をラットに 4 週間静脈内反復投与したとき、亜急性胃炎、精細胞変性、皮膚炎、血中亜鉛濃度の変化等の亜鉛欠乏を示唆する所見が

みられており (Harpur ES et al. *Invest Radiol* 28: S28-S43, 1993)、ガドジアミド水和物製剤に含有される添加剤であるカルジアミドナトリウム内のカルシウムイオンが生体内亜鉛イオンと置換した反応に起因すると考えられているが、本添加剤を含有する本剤を用いたラット及びイヌ 4 週間反復投与毒性試験においては、亜鉛の欠乏を示唆する所見は認められていない。さらに、本添加剤を含む本剤をラット 4 週間反復投与後、皮膚、肝臓、大腿骨を採取してこれらの臓器中の亜鉛、銅、Gd 濃度を測定した結果、本剤投与による重金属濃度の変化は認められていない。以上から、本添加剤が生体内の微量元素をキレートすることによる毒性発現の可能性は極めて低いと考える。

機構は、以下のように考える。本添加剤と生体内に存在する金属イオンがキレートを形成することにより、ガドジアミド水和物製剤に含有される添加剤カルジアミドナトリウムと同様に、本添加剤も生体内イオンとの置換反応を起こす可能性は否定できない。しかしながら、本添加剤の安全性については本薬とともに投与された一連の毒性試験及び臨床試験結果から確認されており、本剤における本添加剤の含有量は、本剤の臨床使用上問題となる用量ではないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

健康成人を対象とした国内臨床試験 (93016 試験) 及び海外臨床試験 (92001 試験) ではガドブトロール (以下、「本薬」) 0.5 mmol/mL 製剤が用いられ、それ以外の臨床試験では本薬 1.0 mmol/mL 製剤 (以下、「本剤」) が用いられた。本剤及び本薬 0.5 mmol/mL 製剤は静脈内注射用製剤であり、有効成分であるガドブトロールの薬物動態は製剤の違いによる影響を受けないと申請者は説明している。血漿中、血清中及び尿中ガドリニウム (以下、「Gd」) 濃度の測定には、誘導結合プラズマ発光分光分析計 (ICP-AES) 又は誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) が用いられ、定量下限は 0.064~6.4 µmol/L であった。

なお、本申請にあたり、生物薬剤学試験は実施されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で記す。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

1) 血漿蛋白結合試験 (4.2.2.3.4)

ヒト血漿に本薬を 1 mmol/L (最終濃度) 添加したとき、蛋白結合率は 2.7~5.4%であった。

(2) 健康成人における検討

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : 310865 試験)

日本人健康成人男性 31 例に本剤 0.1、0.2 及び 0.3 mmol/kg を単回静脈内投与、又は 0.1 mmol/kg を 30 分間隔で 2 回 (以下、「0.1+0.1 mmol/kg」) 静脈内投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3：日本人健康成人男性に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	0.1 mmol/kg (n=8)	0.2 mmol/kg (n=8)	0.3 mmol/kg (n=8)	0.1+0.1 mmol/kg (n=7)
C _{max} (μmol/L)	1218	2508	3586	1792
AUC _{0→∞} (μmol·h/L)	1026	2008	2812	2070
t _{1/2} (h)	1.82	1.77	1.82	1.78
CL (mL/min/kg)	1.63	1.66	1.78	1.61
CL _R (mL/min/kg)	1.49	1.65	1.79	1.53
A _{E, ur} (0-12) (%)	90.4	97.7	99.3	93.4

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0→∞}：投与後無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス、CL_R：腎クリアランス、A_{E, ur} (0-12)：本薬投与 12 時間後までの累積尿中排泄率

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.4 : 93016 試験)

日本人健康成人男性 24 例に本薬 0.5 mmol/mL 製剤 0.05、0.1、0.2 及び 0.4 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：日本人健康成人男性に本薬 0.5 mmol/mL 製剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	0.05 mmol/kg (n=6)	0.1 mmol/kg (n=6)	0.2 mmol/kg (n=6)	0.4 mmol/kg (n=6)
AUC _{0→∞} (μmol·h/L)	391.4	861.4 ^c	1690.2	3648.0
t _{1/2α} (min)	8.62	17.99 ^c	9.54	3.79
t _{1/2β} (h)	1.59	2.30	1.32	1.19
CL (mL/h/kg)	129.7	114.3	119.8	111.7
V _c (mL/kg)	116.0	148.8 ^c	112.0	78.3
A _{E, ur} (0-48) (%)	99.6 ^b	97.4 ^a	107.2	103.1 ^c

a : n=3、b : n=4、c : n=5

V_c：中央コンパートメントの分布容積、A_{E, ur} (0-48)：本薬投与 48 時間後までの累積尿中排泄率

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : 97113 試験)

外国人健康成人男性 6 例に本剤 0.3 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、C_{max}、AUC_{0→∞}、t_{1/2}、CL 及び CL_R は、2563 μmol/L、3645 μmol·h/L、2.01 時間、1.39 mL/min/kg 及び 1.39 mL/min/kg であった。本剤投与 72 時間後の累積尿中排泄率は、投与量の 99.2%であった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.5 : 92001 試験)

外国人健康成人男性 24 例に本薬 0.5 mmol/mL 製剤 0.04、0.1 及び 0.4 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：外国人健康成人男性に本薬 0.5 mmol/mL 製剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	0.04 mmol/kg (n=8)	0.1 mmol/kg (n=8)	0.4 mmol/kg (n=8)
AUC _{0→∞} (μmol・h/L)	429	1117	4954
t _{1/2} (h)	1.87	1.88	1.69
CL (mL/min/kg)	1.56	1.50	1.37
CL _R (mL/min/kg)	1.52 ^a	1.50 ^b	1.34
V _{ss} (L/kg)	0.21	0.21	0.17
A _{E,ur} (0-72) (%)	94.4 ^a	100.3	99.5

a : n=5, b : n=7

V_{ss} : 定常状態における分布容積、A_{E,ur} (0-72) : 本薬投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

5) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)

国内外の第 I 相試験 5 試験 (310865、93016、97113、307362 及び 92001 試験) の対象患者 146 例から得られた 3639 点の血漿又は血清中本薬濃度データ及び 522 点の尿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子の分布は、年齢 29 [19~60] 歳 (中央値 [最小値~最大値]、以下同様)、体重 75.1 [46.5~115] kg、身長 172 [155.2~201] cm、体表面積 1.9 [1.5~2.4] m²、除脂肪体重 (以下、「LBM」) 54.2 [39.4~79] kg、体脂肪 (以下、「FAT」) 18.1 [5.6~58.9] kg、血清クレアチニン 0.8 [0.5~1.3] mg/dL、クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{cr}」) 127 [83~244] mL/min であった。民族は日本人 55 例、日本人以外のアジア人 4 例、白人 51 例、黒人 33 例、ヒスパニック 1 例、その他 2 例であった。

本剤の薬物動態は、基本モデルとして 2-コンパートメントモデル及び 3-コンパートメントモデルが選択され、上記のうち血清クレアチニンを除く背景因子全てが共変量の候補とされた。濃度推移の適合性を検討した結果、最終モデルとして 3-コンパートメントモデルが選択され、有意な影響を及ぼす共変量として、腎クリアランス (以下、「CL_R」)、中央コンパートメントにおける分布容積 (以下、「V₁」) 並びに末梢コンパートメント 2 における分布容積 (以下、「V₂」) 及び末梢コンパートメント 3 における分布容積 (V₃) に対し体重が、CL_R に対し年齢が、また、V₁ 及び V₂ に対しアジア人が選択された。

最終モデルに基づき、日本人及び白人における本薬の AUC_{0→∞}並びに本剤又は本薬 0.5 mmol/mL 製剤投与 20 及び 30 分後の平均血漿中 Gd 濃度を予測するシミュレーションが実施された。体重及び年齢差を考慮した場合、推定された投与 20 及び 30 分後の血漿中の Gd 濃度に日本人と白人とで差は認められなかった。また、体重 (50~59、60~69、70~79 及び 80~89 kg) 及び年齢 (20~24、25~29 及び 30~34 歳) カテゴリー別に部分集団解析を実施した結果、各部分集団の AUC_{0→∞}について日本人と白人で差は認められなかった。

(3) 特別な集団を対象とした薬物動態試験

1) 腎機能障害患者を対象とした試験 (5.3.3.3.1 : 95062 試験)

外国人腎機能障害患者 (グループ I (CL_{cr}30 mL/min/1.73 m² 超 80 mL/min/1.73 m² 未満の患者)、グループ II (CL_{cr} 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者) 及びグループ III (透析患者)) に本剤 0.1 及び 0.3 mmol/kg を単回静脈内投与したとき、グループ I 及びグループ II の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであっ

た。グループⅢの本剤投与 96 時間後の透析後における血清の本剤除去率は、0.1 mmol/kg が投与された集団 (n=5) で 98.8%、0.3 mmol/kg が投与された集団 (n=6) で 97.4%であった。

表 6：腎機能障害患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	グループⅠ		グループⅡ	
	0.1 mmol/kg (n=6)	0.3 mmol/kg (n=6)	0.1 mmol/kg (n=5)	0.3 mmol/kg (n=3)
AUC _{0→∞} (μmol・h/L)	4015±1818	10339±2466	11531±4255	45677±34576
t _{1/2α} (h)	0.21±0.47	0.13±0.15	0.079±0.078	0.29±0.42
t _{1/2β} (h)	5.81±2.41	5.32±1.43	17.60±6.16	24.79±17.40
V _{ss} (L/kg)	0.20±0.042	0.22±0.046	0.22±0.042	0.24±0.017
CL (mL/min/kg)	0.49±0.21	0.51±0.14	0.16±0.058	0.15±0.091
CL _R (mL/min/kg)	0.51±0.22	0.48±0.12	0.12±0.043	0.13±0.099
A _{E,ur} (0-t) (%) ^a	104.7±13.7	92.8±9.1	77.3±7.4	76.5±25.6

a：A_{E,ur}(0-t) (%) は、グループⅠでは本薬投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、グループⅡでは本薬投与 120 時間後までの累積尿中排泄率

2) 高齢及び非高齢健康男性及び女性を対象とした試験 (5.3.3.3.2：91798 試験)

外国人健康非高齢男性及び女性 (18～45 歳)、並びに高齢男性及び女性 (65 歳以上) に、本剤 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与したとき (各群 n=8、高齢女性のみ n=7)、投与後薬物濃度が測定された無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0→∞}) の幾何平均値 (変動係数%) は、891 (20.8%)、1183 (12.4%)、849 (12.7%) 及び 1306 (20.1%) μmol・h/L (非高齢男性、高齢男性、非高齢女性及び高齢女性、以下同順)、CL の幾何平均値 (変動係数%) は、8.88 (22.0%)、6.68 (7.25%)、7.76 (14.4%) 及び 4.85 (14.2%) L/h、t_{1/2} の幾何平均値 (変動係数%) は、2.12 (14.1%)、2.81 (8.55%)、1.81 (8.26%) 及び 2.86 (14.8%) 時間、本剤投与 48 時間後の累積尿中排泄率の算術平均値±標準偏差は、投与量の 106±13.5、102±4.69、101±5.15 及び 97.8±6.41%であった。

3) 小児及び若年患者を対象とした試験 (5.3.3.3.3：310788 試験)

脳、脊髄、肝臓又は腎臓の Gd 造影 MRI 又は血管撮影 (以下、「MRA」) 検査適応となる 2～17 歳の小児及び若年者 130 例 (2～6 歳の被験者 45 例、7～11 歳の被験者 39 例、12～17 歳の被験者 46 例) に、本剤 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与し、本剤投与前、投与 15～60 分後、投与 2～4 時間後及び 6～8 時間後の血漿中 Gd 濃度が測定された。本剤が投与された 130 例から得られた 390 点の血漿中 Gd 濃度を用いて PPK 解析が実施された。

解析対象の患者背景は、年齢 9 [2～17] 歳 (中央値 [最小値～最大値]、以下同様)、体重 31.3 [10.7～96.9] kg、身長 135 [87～187] cm、血清クレアチニン 0.475 [0.136～0.995] mg/dL、推定 GFR 132 [74～321] mL/min/1.73 m²、体表面積 (BSA) 1.105 [0.5～2.150] m²、LBM 27.5 [9.2～68.7] kg であった。民族は白人 126 例、黒人 1 例、アジア人 1 例、その他 2 例、性別は男性 78 例、女性 52 例であった。

本剤の薬物動態は、中央コンパートメントからの消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、上記の背景因子全てが共変量の候補とされた。なお、小児では成人の場合と異なり、初期分布相 (投与後 15 分以内) における血漿中本薬濃度が測定されていなかったため、2-コンパートメントモデルによる記述が最適と判断された。PPK 解析の最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対し体重、V₁ に対し体重が選択された。

PPK 解析に含まれた全小児及び若年被験者における個々の post hoc 推定値から算出した年齢カテゴリーごとの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：小児/若年被験者集団における個々の post hoc 推定値から算出した薬物動態パラメータ

	年齢層 2～6 歳：n=45 7～11 歳：n=39 12～17 歳：n=46	中央値
AUC _{0→∞} (μmol・h/L)	全年齢層 (2～17 歳)	999
	2～6 歳	815
	7～11 歳	969
	12～17 歳	1167
t _{1/2} (h)	全年齢層 (2～17 歳)	1.69
	2～6 歳	1.75
	7～11 歳	1.61
	12～17 歳	1.65
CL/kg (L/h/kg)	全年齢層 (2～17 歳)	0.10
	2～6 歳	0.13
	7～11 歳	0.10
	12～17 歳	0.09
V _{ss} /kg (L/kg)	全年齢層 (2～17 歳)	0.20
	2～6 歳	0.24
	7～11 歳	0.19
	12～17 歳	0.18

(4) QT/QTc 評価試験 (5.3.3.1.3：307362 試験)

外国人健康成人 64 例を対象に、本剤 0.1 mmol/kg、0.3 mmol/kg、0.5 mmol/kg、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボ（生理食塩水）を単回静脈内投与する 5 群 5 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4～14 日間）。

本剤投与 15 分後の、Fridericia 法により補正した QTc 間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差は、本剤 0.1 mmol/kg 群で -0.3 msec、本剤 0.3 mmol/kg 群で 2.8 msec、本剤 0.5 mmol/kg 投与群で 4.2 msec であり、両側 95%信頼区間の上限はいずれの投与群でも 10 msec を下回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与後 15 分間の QTcF のベースラインからの平均変化量はプラセボに対して有意に大きく、その差は 13.4 msec であった。

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人との薬物動態の類似性について

日本人と外国人の薬物動態の類似性について、申請者は以下のように説明した。

本剤又は本薬 0.5 mmol/mL 製剤を用いた国内外第 I 相試験 5 試験について、日本人と外国人の被験者背景及び薬物動態パラメータを比較した。本剤を静脈内投与したとき、日本人と外国人の間で本薬の t_{1/2} 及び V_{ss} に差は認められず、代謝及び排泄についても、本薬は代謝を受けず、未変化体として投与 12 時間後までにほぼ完全に尿中へ排泄されることから、日本人と外国人の間で差は認められなかった。投与量補正後の AUC_{0→∞} は日本人では 942～1034 μmol・h/L（310865 試験、投与量 0.1～0.3 mmol/kg）、外国人では 1215～1271 μmol・h/L（97113 及び 307362 試験、投与量 0.1～0.5 mmol/kg）で

あり、静脈内投与後の全身曝露は外国人に比して日本人で小さいことが示唆された。また、 $t_{1/2}$ 及び V_{ss} については日本人と外国人との差は認められず、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ が日本人においてやや小さいことを反映し、 CL は外国人 (1.39~1.43 mL/min/kg) に比して日本人 (1.64~1.79 mL/min/kg) で大きかった。海外試験に参加した被験者は国内試験に参加した被験者と比較して体重が重く、年齢が高かったことから、これらの背景因子 (体重及び年齢) が本剤の AUC や CL に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本薬の薬物動態への年齢及び体重の影響を検討するため、国内外第 I 相試験 5 試験から得られたデータを用いて PPK 解析を実施した (「<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討 5) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1)」の項参照)。最終モデルより得られた体重の共変量効果を補正したモデルデータでは、 V_1 及び V_2 で日本人、日本人以外のアジア人と非アジア人の間にわずかな差が検出され、 V_1 の中央値は他の人種と比較してアジア人 (日本人及び非日本人) で小さかった。 V_2 については、アジア人のうち日本人のみで大きい傾向が認められた。しかしながら、投与 5 分及び 10 分後の血漿中 Gd 濃度の実測データを試験間で比較したところ、中央値及び分布は国内試験と海外試験で同程度であり、初期分布相において人種間での曝露に差はないことが示唆された。

また、最終モデルに基づき日本人及び白人における $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 並びに投与 20 分及び 30 分後の平均血漿中 Gd 濃度を予測するシミュレーションを行った結果は図 1 のとおりであり、血漿中 Gd 濃度に日本人と白人で差は認められなかった。 AUC についても、体重及び年齢カテゴリー別にサブグループ解析を行った結果、各サブグループでの日本人と白人の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ に差は認められなかった。なお、日本人部分集団の平均体重 62.3 kg から白人被験者集団の平均体重 78.2 kg への増加により、又は、日本人被験者集団の平均年齢 23.5 歳から白人被験者集団の平均年齢 32.6 歳への増加により、 AUC はそれぞれ約 12%又は約 6%増加すると推定された。以上より、日本人と白人との間で認められた AUC の差異は、日本人と白人の被験者集団の体重及び年齢の差に起因すると考えられた。

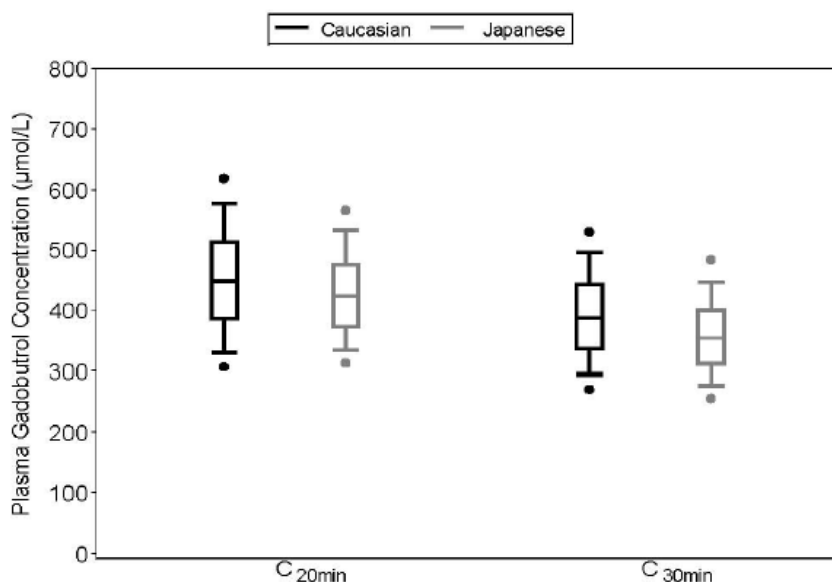


図 1：日本人及び白人における本剤 0.1 mmol/kg 静脈内投与 20 分後及び 30 分後の血漿中 Gd 濃度のシミュレーション結果

C20min: 本剤投与 20 分後の血漿中 Gd 濃度、C30min: 本剤投与 30 分後の血漿中 Gd 濃度

機構は、以下のように考える。健康成人では本剤の曝露量（AUC）は白人（1215～1271 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）より日本人（942～1034 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）で低い傾向を示したものの、MRI の撮像において重要と考えられる初期の平均血漿中 Gd 濃度については、日本人と白人との間で同様であると判断できる。したがって、本剤の薬物動態の観点からは、国内外で同一の用量を設定することは可能と考える。

（2）小児及び若年患者に対する投与について

機構は、日本人小児の用法・用量を成人と同じとすることの妥当性を、薬物動態の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外における本剤の標準用量 0.1 mmol/kg を小児及び若年被験者（2～17 歳）に投与したときの薬物動態を PPK 解析により評価したところ、体重が CL 及び V_1 に対する主要な共変量であった。小児及び若年被験者集団（以下、「小児集団」）における体重補正した CL 及び V_{ss} の推定値を成人被験者集団の値と比較した場合、中央値は同程度であり、分布範囲も類似していた。小児集団の年齢層別の CL は、2～6 歳では 0.13 L/h/kg、7～11 歳では 0.10 L/h/kg 及び 12～17 歳では 0.09 L/h/kg（以下同順）、 V_{ss} は 0.24 L/kg、0.19 L/kg 及び 0.18 L/kg と、成人とほぼ一致しており、分布範囲も同様であった。本剤 0.1 mmol/kg 投与後の $AUC_{0\rightarrow\infty}$ の推定値は、小児集団では 999 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ と成人被験者集団（1110 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ）より約 11% 小さかったが、分布範囲は両集団で同様であった。小児集団の年齢層別の AUC は、815 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 、969 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び 1167 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、成人に比べて小児集団のより若い年齢層ではやや大きい CL 及びやや低い $AUC_{0\rightarrow\infty}$ を示すと考えられた。

シミュレーションにより得られた投与 20 及び 30 分後における血漿中 Gd 濃度については、小児集団と成人集団間の中央値はほぼ一致しており、投与 20 分後には小児集団で 490 $\mu\text{mol/L}$ （2 歳集団 414 $\mu\text{mol/L}$ 、7 歳集団 498 $\mu\text{mol/L}$ 、12 歳集団 523 $\mu\text{mol/L}$ 、17 歳集団 518 $\mu\text{mol/L}$ 、以下同順）、成人集団で 444 $\mu\text{mol/L}$ であり、投与 30 分後には小児集団で 404 $\mu\text{mol/L}$ （325 $\mu\text{mol/L}$ 、400 $\mu\text{mol/L}$ 、430 $\mu\text{mol/L}$ 、476 $\mu\text{mol/L}$ ）、成人集団で 382 $\mu\text{mol/L}$ であった。血漿中 Gd 濃度の被験者間変動は大きいこと、小児集団と成人集団間で同様な分布範囲を示していることも踏まえると、MRI の撮像において重要となる初期分布相の血漿中 Gd 濃度についても両集団間に問題となる差はないと考えられた。以上より、小児及び若年被験者に本剤 0.1 mmol/kg を静脈内投与したときの MRI 撮像時の血漿中本薬濃度は成人被験者と同程度であると予測されたことから、本剤を小児及び若年患者に適用する場合、更なる用量調整の必要はなく、外国人成人において至適と判断された用法・用量は外国人小児でも適切であると判断した。

本薬は、投与後ほとんど代謝されずに速やかに尿中へ排泄され、投与 12 時間後までに投与量のほぼ全量が尿中に排泄される。したがって、腎臓が本剤の消失に最も重要な臓器であり、 CL_R と CL_{cr} は同程度であったことから、本剤の腎排泄の機序は主に糸球体ろ過によるものと考えられる。定常状態における分布容積は体重の約 20% であり、細胞外液量と概ね一致していることから、本剤は主に細胞外液中に分布すると考えられる。外国人成人及び小児において至適と判断された用法・用量が、日本人小児に対する本剤の用法・用量として適切か否か判断するため、体格、本剤の排泄臓器である腎臓及び本剤の体内分布に影響を及ぼすと考えられる主要臓器の発達について、日本人と外国人での違いを疫学データに基づいて検討した。性別ごとの年齢と体重の関係について、18 歳までの日本人の疫学データ（Ogiu N et al. *Health Phys* 72: 368-383, 1997）を、国際放射線防護委員会（International Commission on Radiological Protection、以下、「ICRP」）が発表した白人のデータ（Valentin J. *Ann ICRP* 32: 5-265, 2002）と比較したところ、成人男性の平均体重は日本人で 61.9 kg、白人で 73.0 kg と白人で 18% 重く、

成人女性の平均体重は日本人で 51.7 kg、白人で 60.0 kg と白人の方が 16%重かった。しかし、15 歳までの年齢では、男女とも日本人と白人の間で体重の増加曲線にほとんど違いは認められなかった。また、20 歳までの日本人のデータ (Ogiu N et al. *Health Phys* 72: 368-383, 1997) を米国疾病対策予防センターが発表した白人のデータ (Kuczmarski RJ et al. *Vital Health Stat* 11: 1-190, 2002) と比較したところ、15 歳までの年齢では、男女とも日本人と白人の体重増加曲線はほぼ同様であった。さらに、年齢ごとの各臓器 (腎臓、肝臓、心臓、脂肪組織) の発達についても、日本人 (Ogiu N et al. *Health Phys* 72: 368-383, 1997) と白人 (Valentin J. *Ann ICRP* 32: 5-265, 2002、Kuczmarski RJ et al. *Vital Health Stat* 11: 1-190, 2002) の間に臨床的に問題となるような差は認められなかった。

以上より、成人での薬物動態の国内外差の検討において、体重及び年齢を考慮すると日本人と外国人で本剤の曝露量について大きな差は認められない (「<審査の概略> (1) 日本人と外国人との薬物動態の類似性について」の項参照) ことも踏まえると、薬物動態の観点から、外国人成人における標準用量 (0.1 mmol/kg) は日本人成人及び小児においても適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本剤は投与後ほとんど代謝されず、主に細胞外液中に分布し、糸球体ろ過により腎排泄されること、日本人成人と外国人成人の曝露量は体重別、年齢別で比較した場合には大きな差が認められないこと、並びに 15 歳までの年齢では日本人小児と外国人 (白人) 小児の間で体格及び主要臓器の発達に大きな差異はないとの申請者の説明を踏まえると、日本人小児における本剤の血中濃度推移は外国人小児と大きく異ならないものと推測される。したがって、本剤が単回投与されることも踏まえると、日本人小児の用法・用量を外国人小児と同じとすることは可能と考える。一方で、シミュレーションの結果から、外国人小児及び若年被験者集団のうち 2~6 歳の被験者集団では、成人被験者と比較して曝露量が低くなると推定されており、外国人成人と外国人小児では本薬の薬物動態が異なる可能性は否定できない。したがって日本人においても、小児では成人と比較して本剤の曝露量が低くなる可能性は否定できず、薬物動態からの検討のみでは日本人小児及び若年患者の用法・用量の妥当性を判断することはできない。日本人小児及び若年患者の用法・用量については、国内外の小児及び成人の有効性・安全性の成績を検討した上で判断する。(「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 用量について」の項参照)

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II/III 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I/III 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験、海外第 III 相試験 5 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 3 試験、海外第 III 相試験 4 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 健康成人における臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : 310865 試験<2007 年 6 月~2007 年 10 月>、評価資料)

日本人健康成人男性を対象として、本剤又はプラセボ (生理食塩水) を 2.0 mL/秒で静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討する無作為化単盲検プラセボ対照試験 (目標症例数 : 各群 8 例、計

40 例) が、国内単一施設で実施された。本剤は、0.1、0.2 又は 0.3 mmol/kg を単回静脈内投与、あるいは 0.1 mmol/kg を 30 分間隔で 2 回 (以下、「0.1+0.1 mmol/kg」) 静脈内投与することとされた。

有害事象の発現割合は 20% (8/40 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、蕁麻疹 (0.3 mmol/kg 群 2 例、0.1+0.1 mmol/kg 群 1 例) 及び鼻漏 (0.1+0.1 mmol/kg 群 2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.4 : 93016 試験<1992 年 10 月~1992 年 11 月>、参考資料)

日本人健康成人男性を対象として、本薬 0.5 mmol/mL 製剤 0.05、0.1、0.2、0.4 mmol/kg 又はプラセボ (生理食塩水) を単回静脈内投与したときの安全性等を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (目標症例数 : 本薬群各群 6 例、プラセボ群各群 2 例、計 32 例) が、国内単一施設で実施された。

因果関係ありと判定された自他覚症状は本薬群 24 例中 7 例に 9 件認められ、内訳は、異臭感及び酸味臭 6 件、薬剤注射部位痛 2 件等であった。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : 97113 試験<1998 年 10 月~1999 年 2 月>、参考資料)

ドイツ人健康成人男性を対象として、本剤 0.3、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5 mmol/kg 又はプラセボ (生理食塩水) を単回静脈内投与したときの安全性等を検討する二重盲検プラセボ対照試験 (各用量群内でのみ無作為化、目標症例数 : 本剤群各群 6 例、プラセボ群 12 例、計 48 例) が、海外 1 施設で実施された。

有害事象の発現割合は 58.3% (28/48 例) であり、本剤群では 58.3% (21/36 例)、プラセボ群では 58.3% (7/12 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、錯感覚 (本剤 0.3 mmol/kg 群 1 例、0.5 mmol/kg 群 1 例、0.75 mmol/kg 群 1 例、1.0 mmol/kg 群 3 例、1.25 mmol/kg 群 1 例、1.5 mmol/kg 群 1 例、プラセボ 3 例、以下同順)、熱感 (0 例、0 例、3 例、4 例、2 例、1 例、0 例)、味覚倒錯 (0 例、0 例、2 例、3 例、0 例、1 例、1 例)、頭痛 (1 例、0 例、1 例、0 例、1 例、2 例、1 例)、悪心 (2 例、0 例、1 例、0 例、1 例、0 例、0 例)、浮動性めまい (0 例、0 例、1 例、0 例、0 例、2 例、1 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 脳・脊髄病変に関する臨床試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 16260 試験<2012 年 9 月~2013 年 6 月>、評価資料)

脳・脊髄の造影 MRI 検査の適応となる日本人患者を対象に、本剤 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検試験 (目標症例数 : 約 220 例) が、国内 15 施設で実施された。

主な選択基準は、18 歳以上で、臨床症状又はこれまでの画像検査に基づいて脳・脊髄の造影 MRI 検査が適応となる患者とされた。

本剤 0.1 mmol/kg が単回静脈内投与され、本剤投与 4 分後に MRI が開始され、本剤投与後の定常状態の T₁ 強調画像が得られた。非造影については本剤投与前に MRI が行われ、T₁ 強調、T₂ 強調及び fluid-attenuated inversion recovery (以下、「FLAIR」) 又は short inversion-time inversion recovery (以下、「STIR」) 画像が得られた。

登録された 227 例のうち、選択基準を満たさなかった 4 例を除外した 223 例に本剤が投与され、本剤が投与された全例が安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set、以下、「SAF」) とされた。SAF から脳の撮像範囲が不完全であった 1 例を除外した 222 例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、

有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、主な最終臨床診断名¹⁾は、髄膜腫 22.1% (49 例)、転移 16.2% (36 例)、病変なし 14.9% (33 例)、小脳橋角部腫瘍 12.2% (27 例)、下垂体腺腫 12.2% (27 例)、神経膠腫（高悪性度）7.2% (16 例) であった。

有効性について、主要評価項目は造影効果、辺縁明瞭度、内部構造及び検出病変個数とされた。造影画像及び非造影画像は、トレーニングを受けた独立した 3 名の専門医により、盲検下で読影された。造影効果、辺縁明瞭度は 4 段階（1=None、2=Moderate、3=Good、4=Excellent）で、内部構造は 3 段階（1=Poor、2=Moderate、3=Good）で、病変（最大 5 個）及び脳内の正常構造のそれぞれが評価された。各評価項目で、被験者毎に正常構造及び病変のスコアの平均値を算出し、それらをさらに平均したものが各被験者の全体平均とされた。正常構造のみ、あるいは病変のみが評価された場合は、その平均値が全体平均とされた。検出病変個数については、検出病変個数が 30 を超えた場合には、検出病変個数は「30」とされた。各評価項目について、3 名の盲検読影医それぞれによる全体平均を平均したものが average reader による評価とされ、主要な解析に用いられた。造影効果、辺縁明瞭度、内部構造については、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」（以下、「組み合わせ」）の「非造影画像」に対する優越性を、検出病変個数については「組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性を検証することとされた。

その結果、造影効果、辺縁明瞭度、内部構造について、「組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性が示された（表 8）。

表 8：Average reader による「非造影画像」と比較した「組み合わせ」の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造（FAS：提出資料一部改変）

評価項目		例数 ^a	スコア		p 値 ^b
			平均値 [95%信頼区間]	標準偏差	
造影効果	非造影画像	221	0.95	0.09	<.0001
	組み合わせ	221	2.87	0.46	
	差	221	1.91 [1.847, 1.979]	0.50	
辺縁明瞭度	非造影画像	221	2.14	0.26	<.0001
	組み合わせ	221	3.20	0.32	
	差	221	1.06 [1.007, 1.115]	0.40	
内部構造	非造影画像	221	1.15	0.17	<.0001
	組み合わせ	221	2.28	0.29	
	差	221	1.13 [1.088, 1.168]	0.30	

a：1 例は、システムエラーのため盲検読影医 2 名に全画像が呈示されなかったことから除外された。

b：対応のある t 検定

検出病変個数（平均値±標準偏差、以下同様）は「組み合わせ」で 11.09±10.07、「非造影画像」で 10.79±10.18 であり、差 [95%信頼区間] は 0.30 [-0.067, 0.661] であった。95%信頼区間の下限値（-0.067）はあらかじめ設定した非劣性マージンである -0.35 を上回り、「組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性が示された。

¹ 2 名の医師からなる独立した truth committee により、3 ヶ月の追跡期間中に得られた所見（本試験で規定した非造影及び造影 MR 画像は除く）を評価し、合議で診断した結果を最終臨床診断とした。

有害事象の発現割合は 8.5% (19/223 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、悪心 (3 例)、頭痛 (3 例)、嘔吐 (2 例)、浮動性めまい (2 例) 及びほてり (2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.3 : 308200 試験<2005 年 8 月~2007 年 3 月>、評価資料)

脳・脊髄の限局性血液脳関門障害及び/又は血管分布異常を有する又は強く疑われる患者を対象に、本剤の 3 用量 (0.03、0.1、0.3 mmol/kg) を単回静脈内投与し、至適用量を確認する無作為化二重盲検並行群間用量比較試験 (目標症例数: 各群 75 例、計 225 例) が、米国等海外 4 ヶ国 20 施設で実施された。

同一患者に、本剤 0.03、0.1、0.3 mmol/kg のいずれかの用量及び Gd 含有造影剤である gadoversetamide (国内未承認、以下、「Gad」) 0.1 mmol/kg が単回静脈内投与された。本剤及び Gad の投与順序は無作為化され、Gad を用いた撮像は本剤を用いた撮像の 30~48 時間前、又は 72 時間~30 日後に行うこととされた。

主な選択基準は、18 歳以上で、これまでの画像検査結果に基づき脳・脊髄に限局性血液脳関門障害及び/又は血管分布異常の病変を有する又は強く疑われ、かつ無治療の原発性又は二次性脳腫瘍がある場合、Gd 造影 MRI 検査後 30 日以内に生検又は手術の実施後に組織病理学的な試料の採取/検査を行う見込みがある患者であり、治療歴のある原発性又は二次性脳腫瘍の場合、本試験終了後の組織病理学的な試料の採取/検査の予定の有無にかかわらず本試験開始の 3 ヶ月以上前に化学療法、局所切除及び/又は局所放射線療法が実施された患者とされた。

登録された 242 例のうち、13 例 (同意撤回 5 例、選択・除外基準を満たさない 4 例、静脈確保不可 2 例、管理上の問題 1 例、MRI 検査時に静止できず 1 例) を除外した 229 例にいずれかの治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が SAF とされた。SAF 229 例 (本剤 0.03 mmol/kg 群 70 例、本剤 0.1 mmol/kg 群 90 例、本剤 0.3 mmol/kg 群 69 例、以下同順) のうち、盲検読影のトレーニングに画像データが使用された 19 例が除外され、その残りのうち「非造影画像」、「組み合わせ」、「非造影画像と Gad による造影画像の組み合わせ」が症例報告書に記載され画像が全て入手可能であった 206 例 (70 例、69 例、67 例) が FAS とされた。FAS のうち、計画された用量から $\pm 10\%$ 以内の用量が投与され、重大なプロトコル逸脱又は MRI 手順の逸脱が認められない 173 例 (61 例、56 例、56 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、検出病変個数、辺縁明瞭度、造影効果、内部構造、及び白質と灰白質のコントラストノイズ比 (Contrast to Noise Ratio、以下、「CNR」) が主要評価項目とされ、本剤 3 用量のうち、0.03 及び 0.1 mmol/kg、0.1 及び 0.3 mmol/kg が比較された。造影画像及び非造影画像は、トレーニングを受けた独立した 3 名の専門医により、盲検下で読影された。造影効果、辺縁明瞭度は 4 段階 (1=None、2=Moderate、3=Good、4=Excellent) で、内部構造は 3 段階 (1=Poor、2=Moderate、3=Good) で評価された。各被験者について、4 つの主要評価項目 (検出病変個数、辺縁明瞭度、造影効果及び内部構造) の結果に基づき、Categorical Visualization Score [(非造影画像と比して組み合わせでスコアが増加したカテゴリーの数) - (非造影画像と比して組み合わせでスコアが減少したカテゴリーの数)]

(以下、「CVS」) を算出した。3 名の盲検読影医による CVS を平均したものが average reader による評価とされた。白質と灰白質の CNR は、本剤による MRI 灌流画像における白質と灰白質の信号強度の差を白質の信号強度の標準偏差で除した値と定義され、独立した放射線科医が中央で一括測定した。

その結果、PPS における average reader による 4 つの主要評価項目を要約した CVS は、表 9 のとおりであった。

表 9 : Average reader による CVS (PPS : 提出資料一部改変)

	本剤 0.03 mmol/kg 群 (N=61)	本剤 0.1 mmol/kg 群 (N=55) ^b	本剤 0.3 mmol/kg 群 (N=56)
平均値	1.43	2.02	1.98
標準偏差	1.07	1.04	1.20
p 値 ^a	0.003		0.844

a : t 検定

b : 1 例は、非造影画像が治験実施計画書で規定された横断面でなく冠状断であったことから除外された。

灌流画像における白質と灰白質の CNR は、表 10 のとおりであった。

表 10 : 灌流画像における白質と灰白質の CNR (PPS : 提出資料一部改変)

	本剤 0.03 mmol/kg 群 (N=60) ^a	本剤 0.1 mmol/kg 群 (N=56)	本剤 0.3 mmol/kg 群 (N=55) ^a
平均値	9.42	27.0	22.2
標準偏差	11.4	75.6	15.2
差 [95%信頼区間]	-17.54 [-37.11, 2.022]		4.7421 [-15.86, 25.347]

a : 各 1 例は、灌流画像が得られていなかったことから除外された。

有害事象の発現割合は、本剤投与後が 35.1% (79/225 例)、Gad 投与後が 22.9% (52/227 例) であった。本剤のいずれかの用量又は Gad 投与後 2 例以上に発現した有害事象は表 11 のとおりであった。重篤な有害事象は、本剤 0.1 mmol/kg 群で 1 例認められ、脳浮腫の悪化、頭蓋内圧上昇、神経学的症状が発現したが、いずれも中等度で治験薬との関連性はないと判断された。試験期間中に死亡は報告されず、有害事象により治験薬投与を中止した被験者もいなかった。

表 11 : 本剤又は Gad 投与後 2 例以上に発現した有害事象 (SAF : 提出資料一部改変)

有害事象	本剤投与後 発現例数 (発現割合 (%))			Gad 投与後 発現例数 (発現割合) (N=227) ^a
	本剤 0.03 mmol/kg 群 (N=67) ^a	本剤 0.1 mmol/kg 群 (N=90)	本剤 0.3 mmol/kg 群 (N=68) ^a	
頭痛	8 (11.9%)	7 (7.8%)	3 (4.4%)	11 (4.8%)
浮動性めまい	2 (3.0%)	2 (2.2%)	1 (1.5%)	4 (1.8%)
悪心	0 (0.0%)	3 (3.3%)	1 (1.5%)	3 (1.3%)
下痢	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (2.9%)	3 (1.3%)
発疹	1 (1.5%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
錯感覚	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	2 (0.9%)
挫傷	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
紅斑	2 (3.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
尿路感染	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	1 (0.4%)
味覚異常	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
喘鳴	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
注射部位紅斑	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
排尿困難	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	0 (0.0%)

a : 計 6 例 (本剤投与後 : 2 例、Gad 投与後 : 4 例) は 1 回目の治験薬投与後に試験が中止されたことから除外された。

3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.5 : 310123 試験<2008 年 6 月～2009 年 4 月>、参考資料)

脳・脊髄の造影 MRI 検査の適応となる患者を対象に、本剤 0.1 mmol/kg 及びガドテリドール 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検クロスオーバー第Ⅲ相試験 (目標症例数: 350 例、日本では最大 110 例) が、米国、ドイツ、日本等国内外 7 カ国の計 51 施設で実施された。

主な選択基準は、18 歳以上で、本試験組み入れ前 2 週間以内に得た血清クレアチニンの結果からの推定 eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上、かつ臨床症状又はこれまでの画像検査に基づいて脳・脊髄の造影 MRI 検査の適応となる患者とされた。

本剤及びガドテリドールが単回静脈内投与され、治験薬投与 4 分後に MRI が開始され、治験薬投与後の定常状態の T₁ 強調画像が得られた。非造影については本剤及びガドテリドール投与前に MRI が行われ、T₁ 強調、T₂ 強調及び FLAIR 又は STIR 画像が得られた。本剤及びガドテリドールの投与順序は無作為化され、2 回の造影剤投与の間隔は 24 時間以上 15 日以内とされた。

登録された 419 例のうち、選択基準を満たさなかった 17 例を除外した 402 例 (本剤投与例として 399 例、ガドテリドール投与例として 393 例) に治験薬が投与され、いずれかの治験薬が投与された 402 例全例が SAF とされた。SAF のうち、盲検読影のトレーニングに画像データが使用された 54 例が除外され、残りのうち「非造影画像」、「組み合わせ」及び「非造影画像とガドテリドールによる造影画像の組み合わせ」が得られた 336 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、主な最終臨床診断名²は、病変なし 23.2% (78 例)、転移 16.1% (54 例)、多発性硬化症 13.4% (45 例)、評価不能 12.5% (42 例)、髄膜腫 10.7% (36 例)、神経膠腫 (高悪性度) 6.3% (21 例) であった。

有効性について、主要評価項目は造影効果、辺縁明瞭度、内部構造及び検出病変個数とされた。造影画像及び非造影画像は、トレーニングを受けた独立した 3 名の専門医により、盲検下で読影された。造影効果及び辺縁明瞭度は 4 段階 (1=None、2=Moderate、3=Good、4=Excellent) で、内部構造は 3 段階 (1=Poor、2=Moderate、3=Good) で、病変 (最大 5 個) 及び脳内の正常構造それぞれについて評価された。各評価項目について、被験者毎に正常構造及び病変のスコアの平均値を算出し、それらをさらに平均したものが各被験者の全体平均とされた。正常構造のみ、あるいは病変のみが評価された場合は、その平均が全体平均とされた。各評価項目について、3 名の盲検読影医それぞれによる全体平均を平均したものが average reader による評価とされ、主要な解析に用いられた。造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造については、「組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性を、検出病変個数については「組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性を検証することとされた。

その結果、造影効果、辺縁明瞭度、内部構造について、「組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性が示された (表 12)。

² 2 名の医師からなる独立した truth committee により、3 カ月の追跡期間中に得られた所見 (本試験で規定した非造影及び造影 MR 画像は除く) を評価し、合議で診断した結果を最終臨床診断とした。

表 12 : Average reader による「非造影画像」と比較した「組み合わせ」の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造 (FAS : 提出資料一部改変)

		例数 ^a	スコア		p 値 ^b
			平均値 [95%信頼区間]	標準偏差	
造影効果	非造影画像	316	0.97	0.15	<.0001
	組み合わせ	316	2.26	0.52	
	差	316	1.29 [1.228, 1.351]	0.56	
辺縁明瞭度	非造影画像	316	1.98	0.30	<.0001
	組み合わせ	316	2.58	0.43	
	差	316	0.60 [0.537, 0.654]	0.53	
内部構造	非造影画像	316	1.32	0.24	<.0001
	組み合わせ	316	1.93	0.36	
	差	316	0.61 [0.562, 0.655]	0.42	

a : 撮像部位が脊髄で、盲検読影医が「非造影画像」及び「組み合わせ」のいずれでも「病変なし」と評価した症例は除外された。

b : 対応のある t 検定

また、副次的な解析である「組み合わせ」と「非造影画像とガドテリドールによる造影画像の組み合わせ」の比較の結果は表 13 のとおりであった。

表 13 : Average reader による「非造影画像とガドテリドールによる造影画像の組み合わせ」と比較した「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の主要評価項目の結果 (FAS : 提出資料一部改変)

		例数 ^c	スコア	
			平均値 [95%信頼区間]	標準偏差
造影効果	本剤 ^a	315	2.28	0.51
	ガドテリドール ^b	315	2.24	0.49
	差	315	0.04 [0.004, 0.078]	0.33
辺縁明瞭度	本剤 ^a	315	2.60	0.39
	ガドテリドール ^b	315	2.56	0.39
	差	315	0.04 [-0.009, 0.082]	0.41
内部構造	本剤 ^a	316	1.94	0.34
	ガドテリドール ^b	316	1.91	0.34
	差	316	0.03 [-0.006, 0.059]	0.29
検出病変個数	本剤 ^a	336	8.25	11.40
	ガドテリドール ^b	336	8.24	11.79
	差	336	0.01 [-0.601, 0.622]	5.70

a : 非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ

b : 非造影画像とガドテリドールによる造影画像の組み合わせ

c : 撮像部位が脊髄で、盲検読影医が「非造影画像」、「非造影画像と本剤による組み合わせ」及び「非造影画像とガドテリドールによる造影画像の組み合わせ」のいずれでも「病変なし」と評価した症例は除外された。

検出病変個数（平均値±標準偏差、以下同様）は「非造影画像」で 8.08±12.39、「組み合わせ」で 8.25±11.40 であり、差 [95%信頼区間] は 0.17 [-0.439, 0.780] であった。95%信頼区間の下限値 (-0.439) は、あらかじめ設定した非劣性マージンである -0.35 を下回り、「組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性は示されなかった。

有害事象の発現割合は、本剤投与後が 25.1% (100/399 例)、ガドテリドール投与後が 24.4% (96/393 例) であった。本剤又はガドテリドール投与後 1%以上で発現した有害事象は表 14 のとおりであった。重篤な有害事象は、本剤投与後で 2 例 2 件（転移性脳腫瘍、水頭症の悪化）、ガドテリドール投与後で 1 例 2 件（全身状態の悪化、傾眠）に発現したが、いずれの事象も治験薬と関連性なしと判断された。試験期間中に死亡は認められなかったが、観察期間後に 1 例死亡が認められた。当該症例はガドテリドールの次に本剤が投与された症例で、全身状態の悪化及び傾眠が発現した症例であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 14：本剤又はガドテリドール投与後 1%以上で発現した有害事象（SAF：提出資料一部改変）

有害事象	本剤投与後 (N=399)	ガドテリドール投与後 (N=393)
悪心	11 (2.8%)	17 (4.3%)
下痢	7 (1.8%)	5 (1.3%)
嘔吐	3 (0.8%)	4 (1.0%)
疲労	4 (1.0%)	1 (0.3%)
血中ブドウ糖増加	4 (1.0%)	0 (0.0%)
頭痛	13 (3.3%)	10 (2.5%)
浮動性めまい	7 (1.8%)	5 (1.3%)
味覚異常	5 (1.3%)	3 (0.8%)
斑状出血	2 (0.5%)	5 (1.3%)

(3) 転移性脳腫瘍に関する臨床試験

1) 国内Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1.4：310864 試験＜2007 年 8 月～2008 年 8 月＞、評価資料）

転移性脳腫瘍を有する又は疑われる日本人患者を対象に、本剤 0.1、0.2 mmol/kg 及びガドテリドール 0.2 mmol/kg を静脈内投与したときの本剤の有効性及び安全性を検討する無作為化単盲検クロスオーバー第Ⅱ/Ⅲ相試験（目標症例数：160 例）が、国内 20 施設で実施された。

主な選択基準は、20 歳以上で、原発腫瘍が診断されている患者であり、かつ組み入れ前 6 週以内のコンピューター断層撮影（computed tomography、以下、「CT」）又は MRI で転移性脳腫瘍が認められる患者、あるいは頭痛等の臨床症状から転移性脳腫瘍が強く疑われる患者とされた。

本剤投与時には、本剤 0.1 mmol/kg が単回静脈内投与され、投与開始 10 分後に MRI が開始され、投与開始から 13～15 分後に本剤 0.1 mmol/kg がさらに投与され、追加投与開始 2～3 分後に MRI が行われた。ガドテリドール投与時には、ガドテリドール 0.1 mmol/kg が単回静脈内投与され、投与開始から 13～15 分後にガドテリドール 0.1 mmol/kg がさらに投与され、追加投与開始 2～3 分後に MRI が開始された。本剤及びガドテリドール投与後には T₁ 強調画像が得られ、非造影については本剤及びガドテリドール投与前に MRI が行われ、T₁ 強調、T₂ 強調及び FLAIR 画像が得られた。本剤及びガドテリドールの投与順序は無作為化され、2 回の造影剤投与の間隔は 24 時間以上 2 週間以内とされた。

登録された 175 例のうち、11 例（同意撤回 4 例、ベースライン所見による 4 例、原疾患の悪化 2 例、手順完了不可と判断 1 例）を除外した 164 例に少なくとも 1 回の治験薬が投与され、SAF とされた。SAF のうち、全盲検読影医が病変なしと判断した 4 例を除く 160 例が FAS とされた。FAS のうち、治

験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 4 例、いずれかの検査時期の画像データがない 5 例の計 9 例を除く 151 例が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、検出病変個数とされた。本剤又はガドテリドール投与時の MRI 画像は、トレーニングを受けた独立した 3 名の専門医により、盲検下で読影され、3 名の盲検読影医の検出病変個数の平均値を被験者毎に算出し、これをさらに平均したものが average reader による評価とされた。検出病変個数について、本剤 0.1 mmol/kg 及び本剤 0.2 mmol/kg のガドテリドール 0.2 mmol/kg に対する非劣性が検討された。

PPS (151 例) について、average reader による被験者あたりの検出病変個数 (平均値±標準偏差、以下同様) は、本剤 0.1 mmol/kg 投与後が 6.28±8.31、本剤 0.2 mmol/kg 投与後が 6.92±8.69、ガドテリドール 0.2 mmol/kg 投与後が 6.87±8.65 であった。本剤 0.1 mmol/kg 投与後とガドテリドール 0.2 mmol/kg 投与後の差 (平均値 [95%信頼区間]、以下同様) は -0.58 [-0.87, -0.29]、本剤 0.2 mmol/kg 投与後とガドテリドール 0.2 mmol/kg 投与後の差は 0.06 [-0.23, 0.36] であり、本剤のいずれの用量においても、差の 95%信頼区間の下限値は、事前に定められた非劣性マージンの -1 を上回り、本剤の各用量のガドテリドール 0.2 mmol/kg に対する非劣性が示された (投与順序、時期及び薬剤を固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデル、多重性を考慮した Dunnett 型 95%信頼区間)。

有害事象の発現割合は、本剤投与後が 10.6% (17/161 例)、ガドテリドール投与後が 11.7% (19/162 例) であった。本剤又はガドテリドール投与後 1%以上に発現した有害事象は表 15 のとおりであった。死亡が 1 例、死亡以外の重篤な有害事象が 1 例認められた。死亡の 1 例は、ガドテリドール投与 1 日後に全身状態の悪化が認められ、投与 4 日後に死亡した。当該症例はガドテリドールが先に投与された症例 (本剤未投与) で、本剤との因果関係はなしと判断された。重篤な有害事象の 1 例は、ガドテリドール投与 2 日後 (本剤未投与) に胆管結石が発現し、投与中止に至ったが、対照薬との因果関係はなしと判断された。

表 15 : 本剤又はガドテリドール投与後 1%以上に発現した有害事象 (SAF : 提出資料一部改変)

有害事象	本剤投与後 (N=161) ^a	ガドテリドール投与後 (N=162) ^a
悪心	0 (0.0%)	2 (1.2%)
嘔吐	1 (0.6%)	2 (1.2%)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	2 (1.2%)
頭痛	0 (0.0%)	2 (1.2%)
発疹	1 (0.6%)	2 (1.2%)

a : 計 5 例 (本剤投与後に中止 : 2 例、ガドテリドール投与後に中止 : 3 例) は、いずれかの治験薬投与後に試験が中止となったため除外された。

(4) 躯幹部・四肢病変に関する臨床試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.6 : 13297 試験<2010 年 1 月～2011 年 4 月>、評価資料)

躯幹部・四肢 (乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤又は四肢) の造影 MRI 検査の適応となる患者を対象に、本剤 0.1 mmol/kg あるいはガドペンテト酸メグルミン (以下、「GadM」) 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与したときの本剤の有効性及び安全性を検討する国際共同無作為化単盲検第Ⅲ相比較試験 (目標症例数 : 各群 180 例、計 360 例) が、日本、中国、韓国の国内外 3 カ国 17 施設で実施された。各身体領域 (乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤又は四肢) について最小 40 例、最大 80 例の被験者を評価することと

し、身体領域と組入れ時に疑われた疾患（乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤、四肢）を因子として、被験者を無作為に本剤群又は GadM 群のいずれかに層別割付けした。

主な選択基準は、20 歳以上で、現在の臨床症状又はこれまでの画像検査結果に基づいて躯幹部・四肢の造影 MRI 検査の適応となる患者とされた。

本剤又は GadM が単回静脈内投与され、治験薬投与後の MRI により定常状態の T₁ 強調画像が得られた。乳腺、腹部、腎、骨盤及び四肢ではダイナミック撮像（T₁ 強調画像）も行われ、心臓では治験薬投与後約 10 分の遅延造影 MRI が行われた。非造影については本剤投与前に MRI が行われ、T₁ 強調及び T₂ 強調画像（心臓は T₁ 強調画像のみ）が得られた。

無作為化された 370 例のうち、本剤群の 7 例（同意撤回 5 例、技術的な問題 1 例、他の理由 1 例）を除外した 363 例（本剤群 178 例、GadM 群 185 例、以下同順）に治験薬が投与され、治験薬が投与された 363 例全例が SAF とされた。SAF のうち、評価可能な画質の画像が得られた 359 例（176 例、183 例）が FAS とされた。有効性の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった 346 例（168 例、178 例）が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。主な最終臨床診断名³は、心筋梗塞 13.0%（45 例）、乳癌 12.1%（42 例）、腎細胞癌 8.7%（30 例）、肝細胞癌 7.8%（27 例）であった。

有効性の主要評価項目は、造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造とされた。造影画像及び非造影画像は、トレーニングを受けた独立した 3 名の専門医により、盲検下で読影された。造影効果及び辺縁明瞭度は 4 段階（1=None、2=Moderate、3=Good、4=Excellent）で、内部構造は 3 段階（1=Poor、2=Moderate、3=Good）で評価された。各項目について被験者毎に病変（最大 5 個）の平均スコアを算出し、3 名の盲検読影医の平均スコアを平均したものが average reader による評価とされた。Average reader による 3 つの主要評価項目の総スコアについて GadM 群に対する本剤群の非劣性を検証することとされた。

「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の average reader における 3 つの視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）の総スコア（平均値±標準偏差）は、本剤群（164 例）で 9.39±1.06、GadM 群（174 例）で 9.34±1.23 であった。本剤群と GadM 群の差（本剤群－GadM 群）〔95%信頼区間〕は 0.05 [‐0.195, 0.298] であり、95%信頼区間の下限値は事前に定められた非劣性マージンである ‐1.2 を上回り、本剤群の GadM 群に対する非劣性が示された。

「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の average reader における 3 つの視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）それぞれの結果は表 16 のとおりであった。

³ 被験者の主治医により、造影 MRI 検査依頼から試験後 3 ヶ月以内に得られた被験者の関連情報を評価し、最終臨床診断とした。

表 16：average reader による、「非造影画像」と比較した「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造（PPS：提出資料一部改変）

評価項目	群		例数 ^a	平均値	標準偏差
造影効果	本剤	非造影画像	146	1.00	0.06
		組み合わせ	164	2.94	0.99
		差	146	1.85	1.01
	GadM	非造影画像	155	1.01	0.08
		組み合わせ	174	3.07	0.89
		差	154	2.02	0.89
辺縁明瞭度	本剤	非造影画像	146	3.35	0.62
		組み合わせ	164	3.61	0.45
		差	146	0.28	0.54
	GadM	非造影画像	155	3.28	0.63
		組み合わせ	174	3.46	0.61
		差	154	0.23	0.56
内部構造	本剤	非造影画像	146	2.23	0.41
		組み合わせ	164	2.85	0.24
		差	146	0.64	0.45
	GadM	非造影画像	155	2.18	0.34
		組み合わせ	174	2.81	0.28
		差	154	0.67	0.39

a：病変が検出されなかった被験者は除外された

有害事象の発現割合は、本剤群 7.3%（13/178 例）、GadM 群 8.6%（16/185 例）であった。本剤群又は GadM 群のいずれかで 1%以上に発現した有害事象は表 17 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 17：本剤群又は GadM 群で 1%以上に発現した有害事象（SAF：提出資料一部改変）

有害事象	本剤投与後 (N=178)	ガドテリドール投与後 (N=185)
耳不快感	0 (0.0%)	2 (1.1%)
熱感	2 (1.1%)	0 (0.0%)
発熱	1 (0.6%)	2 (1.1%)
尿中蛋白陽性	2 (1.1%)	1 (0.5%)

日本人部分集団と全体集団における「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の average reader における 3 つの視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）の総スコアは表 18 のとおりであった。

表 18：日本人部分集団と全体集団における Average reader による「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の総スコア（PPS：提出資料一部改変）

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤	GadM	差	本剤	GadM	差
組み合わせ画像の総スコア 平均値±標準偏差（症例数）	9.39±1.06 (164 例)	9.34±1.23 (174 例)	0.05±1.15	9.31±1.04 (61 例)	9.45±1.13 (55 例)	-0.14±1.08

日本人部分集団について、「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の average reader における 3 つの視覚パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）それぞれの結果は表 19 のとおりであった。

表 19：日本人部分集団における、average reader による「非造影画像」と比較した「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造（PPS：提出資料一部改変）

評価項目	群		例数 ^a	平均値	標準偏差
造影効果	本剤	非造影画像	52	1.00	0.00
		組み合わせ	61	2.95	0.95
		差	52	1.85	0.98
	GadM	非造影画像	51	1.00	0.00
		組み合わせ	55	3.09	0.82
		差	51	2.04	0.82
辺縁明瞭度	本剤	非造影画像	52	3.26	0.61
		組み合わせ	61	3.56	0.47
		差	52	0.34	0.53
	GadM	非造影画像	51	3.28	0.66
		組み合わせ	55	3.53	0.56
		差	51	0.24	0.54
内部構造	本剤	非造影画像	52	2.15	0.41
		組み合わせ	61	2.80	0.26
		差	52	0.67	0.55
	GadM	非造影画像	51	2.19	0.26
		組み合わせ	55	2.83	0.26
		差	51	0.63	0.30

a：病変が検出されなかった被験者は除外された

日本人部分集団における有害事象の発現割合は、本剤群 12.7%（8/63 例）及び GadM 群 10.5%（6/57 例）であった。日本人部分集団においていずれかの群で 2%以上に発現した事象は熱感のみであり、本剤群 3.2%（2/63 例）及び GadM 群 0.0%（0/57 例）であった。

（5）小児における臨床試験

1）小児及び若年者を対象とした第 I /Ⅲ相臨床試験（5.3.3.3.3：310788 試験＜2007 年 5 月～2008 年 4 月＞、評価資料）

脳、脊髄、肝臓又は腎臓の Gd 造影 MRI 又は MRA 検査の適応となる 2～17 歳の小児及び若年者（2～6 歳、7～11 歳、12～17 歳の被験者）を対象に、本剤 0.1 mmol/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討する非盲検試験（目標症例数：評価可能症例として各年齢層 40 例、計 120 例）が、海外 4 カ国 14 施設で実施された。

主な選択基準は、脳、脊髄、肝臓又は腎臓の Gd 造影 MRI 又は MRA（1 撮像領域）の適応となる患者とされた。

本剤 0.1 mmol/kg が単回静脈内投与され、本剤投与後速やかに MRI が行われた。非造影については本剤投与前に MRI が行われた。

登録された 140 例のうち、2 例を除外した 138 例（2～6 歳：46 例、7～11 歳：44 例、12～17 歳：48 例）に本剤が投与され、本剤が投与された全例が FAS とされた。MRI の適応であった患者は 97.8%（135 例）、MRA の適応であった患者は 2.2%（3 例）であった。撮像部位は、頭部 83.3%（115 例）、

脊髄 10.1% (14 例)、腎臓 6.5% (9 例)、肝臓 2.9% (4 例)、不明 2.2% (3 例) であった。FAS における有効性及び安全性の結果を以下に示す。

本試験での主要評価項目は血漿中薬物動態パラメータとされ、有効性については、画質、造影能及びその他の画像パラメータ（病変の有無、造影効果等）の定性的評価が、本試験の副次評価項目とされた。治験担当医師により、画質は 4 段階（1＝画質を劣化させ、画像の解釈を困難にするアーチファクトを伴う、2＝一部のみ評価が可能であり、解剖学的に十分カバーしていない、3＝部分的に画質を劣化させるアーチファクトを伴うが、評価及び診断は可能である、4＝明瞭に視覚化され、画質が優れている）で、造影能は 5 段階（造影効果なし、Poor、Moderate、Good、Excellent）で評価された。その他の画像パラメータについては、治験担当医師によりそれぞれの病変、臓器又は組織（脳、脊髄、肝臓又は腎臓）及び血管の関心領域において、診断及びあらかじめ定めたスコアを用いた定性的評価が実施され、「造影画像」と「非造影画像」（MRA 画像を除く）が比較された。

画質は、138 例中 98 例（71.0%）で「明瞭に視覚化され、画質が優れている」と評価され、39 例（28.3%）で「部分的に画質を劣化させるアーチファクトを伴うが、評価及び診断は可能である」と評価された。本剤投与後の全般的な造影能については、被験者の 135 例（97.9%）で good 又は excellent と評価された。いずれも被験者の年齢による大きな違いは認められなかった。

病変が認められた例数は、「非造影画像」では 74 例（53.6%）、「造影画像」では 77 例（55.8%）であった。本剤による造影効果については、122 病変中 46 病変（37.7%）で excellent、9 病変（7.4%）で good、6 病変（4.9%）で moderate、5 病変（4.1%）で評価不能と判定され、56 病変（45.9%）では認められなかった。

有害事象の発現割合は、35.5% (49/138 例) であった。1%以上に発現した有害事象は、悪心（3.6%）、回転性めまい（2.2%）、胃腸炎（2.2%）、背部痛（2.2%）、上腹部痛（1.4%）、胃不快感（1.4%）、熱感（1.4%）、鼻咽頭炎（1.4%）、鼻炎（1.4%）、上気道感染（1.4%）、味覚異常（1.4%）及び発疹（1.4%）であった。死亡は認められなかったが、2 例（1.4%）3 件に重篤な有害事象が発現し、うち 1 例 1 件（尿中結晶）は治験薬と関連性あり、2 例 2 件（肺炎、髄膜炎）は治験薬と関連性なしと判断された。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、造影 MRI 検査における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、GadM やガドテリドール等と同じく Gd 含有細胞外液性造影剤であるが、それらの特性は、主に有効性については T₁ 緩和度（T₁ 短縮効果）により、安全性については化学構造により異なる。本剤は 1.0 mmol/mL 製剤であり、国内の既存薬（0.5 mmol/mL 製剤）のいずれと比べても高い T₁ 短縮効果を有し、より高信号で、より高いコントラストノイズ比の造影効果を有すると考える。したがって、造影 MRA のように血管の初回通過時にダイナミック撮像を行う検査において、明瞭に血管腔を描出した高画質の画像が得られると考える。化学構造については、本剤は安定性が高いマクロ環構造の Gd キレートの有効成分とする製剤であり、Gd が遊離しにくいことから、腎性全身性線維症（nephrogenic systemic fibrosis、以下、「NSF」）のリスクが重度腎障害の患者においても低く、また、造影検査を繰り返した場合でも体内に Gd が蓄積しにくいと考える。このように、本剤は、安全性及び有効性の両者において既存の MRI 造影剤と比べて優れた特性を有する造影剤であり、現時点において最も有用性の高い造影剤の一つに位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の既存薬との Gd 濃度及び化学構造の違いによる有効性及び安全性上のメリットは、理論上は期待しうるものであるが、有効性に関して臨床試験において主に評価された内容は、脳・脊髄及び躯幹部・四肢領域の造影における、非造影時に対する優越性又は非劣性、既存薬に対する非劣性であり、既存薬剤よりも本剤を推奨できる根拠が得られているとはいえない（「(2) 有効性について」の項参照）。また、安全性に関しても、既存薬に比較して明らかに優れているとの成績は得られていない（「(4) 安全性について」の項参照）。一方で、臨床試験成績から、本剤の造影剤としての有効性及び安全性は既存薬に劣らないことが期待できると判断できるため、MRI 造影剤における選択肢の 1 つとして、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。

(2) 有効性について

1) 脳・脊髄造影

機構は、脳・脊髄病変に関する国内第Ⅲ相試験（16260 試験）における有効性の主要評価項目を「造影効果」、「辺縁明瞭度」、「内部構造」及び「検出病変個数」としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。「造影効果」は、脳・脊髄の病変において、血液脳関門の破綻により造影される程度を造影能として直接評価するものである。「辺縁明瞭度」は、病変及び脳内の正常構造の辺縁の描出の程度を評価するもので、病変の拡がり診断能を反映する評価項目であり、病変と周辺の浮腫との境界を明らかにできるという点で、治療計画の立案や治療効果の判定上重要である。「内部構造」は、病変及び脳内の正常構造の内部構造について、均一な構造であるか、壊死部や嚢胞を伴うか等の情報が得られる程度を評価するものであり、病変の鑑別診断や腫瘍の治療効果判定上重要である。「検出病変個数」は、特に転移性脳腫瘍においては、ガンマナイフ等の定位放射線照射の対象となるか否かの判断や照射治療計画に影響を及ぼすこともあるため重要である。以上のことから、有効性の主要評価項目を「造影効果」、「辺縁明瞭度」、「内部構造」及び「検出病変個数」とした。

機構は、有効性の主要評価項目の 1 つである「検出病変個数」について、海外第Ⅲ相試験（310124 試験）及び国内第Ⅲ相試験（16260 試験）では「組み合わせ」の「非造影画像」に対する非劣性が示された一方、日本も参加した国際共同第Ⅲ相試験（310123 試験）では非劣性が示されなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。各試験の被験者の疾患分布（転移性脳腫瘍の割合、多発性硬化症の割合等）に関して、310123 試験で特有の傾向はなく、16260 試験及び 310124 試験と比べて特に異なる点はないと考える。また、病変個数の分布も 3 試験で同様の傾向を示しており、310123 試験に特有の検出病変個数の分布は認めなかった。一方で、各盲検読影医の「非造影画像」及び「組み合わせ」の検出病変個数をみると、310123 試験の盲検読影医 2 では「非造影画像」あるいは「組み合わせ」の正負いずれも認められる差が目立って大きく、盲検読影医 2 で認めた想定外のばらつきが、310123 試験の average reader による「組み合わせ」と「非造影画像」の差の信頼区間を広くしたため、非劣性が示されなかったと考えた。なお、16260 試験では、310123 試験でみられた検出病変個数のばらつきを考慮し、海外脳・脊髄第Ⅱ相試験（308200 試験）及び国内転移性脳腫瘍第Ⅱ/Ⅲ相試験（310864 試験）と同様に、計数上限 30 個を設定することとした。16260 試験の計画時には、病変個数を 100 個まで計数した 310123 試験及び 310124 試験において、30 個を超える検出病変個数を 30 個として算出した average reader における「非造影画像」と「組み合わせ」の検出病変個数の差の平均値が 0.39～0.40、標準偏差が 2.66～3.12

であったことを参考に、16260試験における「非造影画像」と「組み合わせ」の検出病変個数の差の平均値を0.39、標準偏差を3.12と想定した。16260試験で得られた「非造影画像」と「組み合わせ」の検出病変個数の差の平均値及び標準偏差は、それぞれ0.30及び2.75であり、想定に近い結果であった。また、検出病変個数の上限を30個としたことについて、臨床的には、脳・脊髄造影で病変個数が重要であるのは転移性脳腫瘍であり、治療方針を判断するのに重要であるのは10個までと考え、また、盲検医の読影で重複して計測するなどの技術的限界を考慮しても妥当であったと考える。

機構は、脳・脊髄造影における本剤の有効性について、以下のように考える。16260 試験における主要評価項目（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造及び検出病変個数）は、MRI 造影剤の臨床的意義を踏まえると妥当である。310123 試験で検出病変個数に関する本剤の対照薬に対する非劣性が示せなかったことに関する申請者の考察については、病変個数の読影医によるばらつきの影響は十分にあり得るといえる。また、実臨床においては一般的には 30 を超えて脳病変個数を数えることが重要視されているとは考えにくく、臨床的な意義も大きくないと考えることを踏まえると、16260 試験における検出病変個数の計数上限を 30 個としたことは受け入れられる。16260 試験の結果として、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の、造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造についての「非造影画像」に対する優越性を示しており、検出病変個数についても非劣性が示されていることから、本邦における本剤の脳・脊髄造影に対する有効性は示されている。また、国内第Ⅲ相試験（16260 試験）では、実薬対照は設定されていないが、310123 試験では、主要評価項目である造影効果、辺縁明瞭度、内部構造及び検出病変個数について、本剤と対照薬であるガドテリドールとではほぼ同様の結果が得られていること、転移性脳腫瘍を対象とした国内転移性脳腫瘍第Ⅱ/Ⅲ相試験（310864 試験）では、主要評価項目である検出病変個数について、本剤 0.1 mmol/kg のガドテリドールに対する非劣性が示されていることを踏まえると、本剤の有効性は類薬と比較して大きく劣るものではないものとする。

2) 躯幹部・四肢造影

機構は、躯幹部・四肢病変に関する国際共同第Ⅲ相試験（13297 試験）における有効性の主要評価項目を「造影効果」、「辺縁明瞭度」及び「内部構造」としたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。躯幹部・四肢では、病変は、病変と周囲組織の血流状態や細胞外液腔の容積の違いにより造影され、「造影効果」はその程度を直接評価したものであり、鑑別診断上重要な情報である。「辺縁明瞭度」は、病変の辺縁の描出の程度を評価したもので、病変の拡がり診断能を反映する評価項目である。「内部構造」は、脳・脊髄と同様に、病変の内部構造について均一な構造であるか、壊死部、嚢胞や線維化した部分を伴うかなどの情報が得られる程度を評価したものであり重要な情報である。躯幹部・四肢の腫瘍性病変ではダイナミック撮像が行われ、得られた病変内の血流評価と内部構造に関する情報は、病変の良悪性の鑑別診断や病変タイプの鑑別診断において重要な情報となる。以上より、「造影効果」、「辺縁明瞭度」及び「内部構造」は、躯幹部・四肢造影における造影剤の有効性の最も基本的な指標であり、これらを主要評価項目としたことは妥当と考える。なお、「検出病変個数」については、脳・脊髄病変とは異なり、躯幹部・四肢の造影 MRI で多発性病変の多くは腎臓や肝臓の嚢胞等、臨床的に意味のない病変であり、多発性病変をより多く検出できることが治療法や治療範囲の選択に影響する疾患は、乳癌、原発性肝癌、転移性肝腫瘍など一部に限られることから、副次評価項目とした。

機構は、13297 試験を国際共同治験として実施したことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、投与後速やかに体内に分布し、腎より排泄され、また、血漿たん白結合率が低く、代謝を受けない。日本人と白人の薬物動態の人種差を解析した結果、本剤を静脈内投与したときの血中薬物動態に本質的な人種差はないと判断した。また、日本人及び白人集団で、脳腫瘍あるいは転移性脳腫瘍の正常脳組織に対するコントラストノイズ比（CNR）について同様の緩やかな薬力学－用量関係が認められ、国内外の類似性が示されている。さらに、疾患の診断及び治療、MRI 機器や撮像条件についても、13297 試験に参加した中国及び韓国では日本と異ならないと考える。以上より、内因性要因及び外因性要因に関して日本人集団と他の地域の被験者集団の間に特記すべき重要な違いはなく、13297 試験を国際共同治験としたことは妥当である。また、結果として、本剤群と対照群である GadM 群の「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の総スコアの全体集団と日本人部分集団の成績は類似しており、「非造影画像」と比較した「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の総スコアの向上についても、日本人部分集団と全体集団とは類似していた。有害事象の発現状況についても、本剤群及び GadM 群の日本人部分集団と全体集団で、有害事象の発現割合、重症度に差はないと考えられた。以上のように、13297 試験において、日本人集団と全体集団の有効性及び安全性の成績には一貫性が認められ、13297 試験を国際共同治験として実施したことは妥当と考える。

機構は、躯幹部・四肢造影における本剤の有効性について、以下のように考える。13297 試験において造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造を主要評価項目と設定したことについては、脳・脊髄造影と同様に、MRI 造影剤の臨床的意義を踏まえると妥当である。病変の検出個数については、躯幹部・四肢造影の対象疾患を考えると、脳・脊髄造影とは臨床的意義が異なると考えられることから、副次評価項目としたことも妥当である。また、検証試験を国際共同治験として実施したことについては、国内外で評価を困難にするような内因性及び外因性民族的要因の差は認められておらず、日本人集団と全体集団の主な試験成績についても、本剤群と対照群の関係が大きく異なることはなかった。以上も踏まえ、13297 試験において、各主要評価項目の「非造影画像と造影画像の組み合わせ」について、本剤群の GadM 群に対する非劣性が示されたことから、本邦における本剤の躯幹部・四肢造影に対する有効性は示されている。

(3) 用量について

1) 脳・脊髄造影

申請者は、検証試験である 16260 試験において本剤の用量を 0.1 mmol/kg とした理由及び申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。海外脳・脊髄第Ⅱ相試験（308200 試験）において、本剤 0.03、0.1 及び 0.3 mmol/kg 群を設定したが、4 つの視覚パラメータから算出された複合スコアの 3 名の盲検読影医の平均において、0.1 mmol/kg の結果は 0.03 mmol/kg より有意に高く、0.3 mmol/kg との差は認められなかった。この結果から、本剤 0.1 mmol/kg を第Ⅲ相試験（310124 試験、310123 試験及び 16260 試験）の用量として設定した。国内脳・脊髄第Ⅲ相試験（16260 試験）及び海外脳・脊髄第Ⅲ相試験（310124 試験）それぞれにおいて本剤 0.1 mmol/kg の有効性が確認された。また、転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者を対象とした国内転移性脳腫瘍第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験 310864）においても、0.1 mmol/kg の有効性が示された。安全性についても、本剤 0.1 mmol/kg における高い忍容性が

示され、有害事象のプロファイルは他の Gd 含有細胞外液性造影剤と同様であった。これらの結果から、本剤の脳・脊髄における MRI 造影に対する申請用量を 0.1 mL/kg (0.1 mmol/kg に相当) とした。

機構は、国内転移性脳腫瘍第Ⅱ/Ⅲ相試験 (310864 試験) において、主要評価項目に関して本剤 0.1 mmol/kg 群及び本剤 0.2 mmol/kg 群の対照群に対する非劣性が示されているとはいえ、その点推定値は対照群に比べて本剤 0.1 mmol/kg 群で小さかったことも踏まえて、0.1 mmol/kg で十分と考える理由を再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の推奨用量を検討する際には、治療の選択等に必要な診断上重要な情報が得られ、一方でリスクが最小の用量を探る方針としていた。転移性脳腫瘍を対象とした 310864 試験においては、本剤 0.1 mmol/kg における検出病変個数の点推定値は 6.28 と、対照群であるガドテリドール 0.2 mmol/kg における 6.87 及び本剤 0.2 mmol/kg における 6.92 を下回っていたが、臨床的に意味のある差ではないと考え、本剤 0.1 mmol/kg は臨床用量として十分であると判断した。310864 試験で評価された全病変 (306 個) の CNR (平均値±標準偏差) は、本剤 0.1 mmol/kg で 36.7 ± 47.8 、本剤 0.2 mmol/kg で 60.1 ± 67.4 、ガドテリドール 0.2 mmol/kg で 53.0 ± 56.2 と用量依存性が示され、高用量ほど CNR が高くなったが、画像から定位放射線照射の適応と判断された被験者において、本剤と対照薬の造影画像の優劣を評価した結果では、本剤 0.2 mmol/kg で 0.1 mmol/kg と比べて優れるとの結果ではなかった。以上より、本剤 0.1 mmol/kg は十分な有効性を示していると考ええる。

機構は、以下のように考える。血中から病変へ Gd が移行することにより造影されるという原理を踏まえると本剤の有効性は初期の血漿中 Gd 濃度に大きく依存すると考えられること、投与後 20 分後及び 30 分後の血漿中 Gd 濃度は日本人と外国人で同様であること、及び海外脳・脊髄第Ⅱ相試験 (308200 試験) の結果から、0.1 mmol/kg を検証試験の用量としたことは適切であった。一方で、国内転移性脳腫瘍第Ⅱ/Ⅲ相試験 (310864 試験) においても複数の用法が検討されており、310864 試験の結果を踏まえると、有効性の観点からは 0.2 mmol/kg も選択しうる用量ではあった。ただし、有効性について 0.1 mmol/kg 群と 0.2 mmol/kg 群の間で臨床的に問題となる差は認めないと判断できることから、検証試験である 16260 試験において本剤群の用量として 0.1 mmol/kg のみを設定したことは、潜在的な用量依存のリスクを低減するという意味でも理解できる。16260 試験において本剤 0.1 mmol/kg の有効性は示されたことから、本剤の脳・脊髄造影における用量を 0.1 mmol/kg とすることは妥当である。

2) 躯幹部・四肢造影

申請者は、13297試験における本剤の検討用量について、海外脳・脊髄第Ⅱ相試験 (308200試験) の成績により有効性が確認されていること、及び既存のGd含有細胞外液性造影剤の躯幹部・四肢の造影MRIにおけるGd量として確立されていることから、0.1 mmol/kgとしたと説明した。

機構は、脳・脊髄の試験成績を躯幹部・四肢造影の用法・用量設定の根拠にできると考えた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。造影 MRI 画像において、造影され、高信号に描出された腫瘍等の病変内での本剤の分布濃度には、脳・脊髄と躯幹部・四肢で大きな差はないと考える。また、本剤を含めて、Gd 含有細胞外液性造影剤は静脈内投与後に細胞外液中に分布するため、全身のいずれの部位の造影も可能であり、海外脳・脊髄第Ⅱ相試験 (308200 試験) で有効性が示された本剤 0.1 mmol/kg は躯幹部・四肢でも有効であると考えた。なお、対照薬については、腎臓の撮像における承認用量が

0.1 mL/kg (0.05 mmol/kg に相当) と、躯幹部・四肢のその他の身体領域における承認用量とは異なるが、現在では、腎の腫瘍性病変が疑われる場合にも他の躯幹部・四肢の身体領域と同様にダイナミック撮像が行われることが一般的であり、この撮像方法では他の身体部位での腫瘍の血流評価と同様に 0.1 mmol/kg が有効量であると考え、腎臓も含めて 0.1 mmol/kg で検討を行った。

機構は、以下のように考える。本剤の作用機序、及び他の Gd 造影剤の使用実績を踏まえると、撮像対象の臓器別に用量設定試験が必要であるとは考えにくい。1) で述べたとおり、海外脳・脊髄第Ⅱ相試験 (308200 試験) の結果からは本剤の至適用量として 0.1 mmol/kg が推奨されており、脳・脊髄領域においては日本人における至適用量が 0.1 mmol/kg であることが示されていることを踏まえると、13297 試験における本剤の用量を 0.1 mmol/kg と設定したことは妥当と判断できる。検証試験である 13297 試験で本剤の有効性は示されていることから、本剤の躯幹部・四肢造影における用量を 0.1 mmol/kg とすることは妥当である。

3) 小児における使用について

申請者は、小児及び若年者における本剤の使用について、以下のように説明した。2～17 歳の小児及び若年患者に本剤を投与した試験 (310788 試験) で得られたデータを基に、当該患者での本剤の薬物動態を PPK 解析により評価したところ、本剤を小児及び若年患者に適用する場合においても成人と同じ用法・用量で使用できるものと考えられた (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (2) 小児及び若年患者に対する投与について」の項参照)。有効性については、画質、造影能及びその他の画像パラメータ (病変の有無、造影効果等) が評価され、診断決定が可能となる良質な画像が得られた。安全性については、310788 試験の有害事象発現割合は、2～6 歳、7～11 歳及び 12～17 歳の各部分集団でそれぞれ 37.0% (17/46 例)、36.4% (16/44 例) 及び 33.3% (16/48 例) と、第Ⅱ相～第Ⅳ相試験を併合した結果よりも高率であったが、発現割合が高かった有害事象は、悪心、嘔吐、発熱 (各 5 例)、頭痛 (4 例) 等であり、事象名から、MRI 検査の実施手順である鎮静に関連した有害事象も多いと考える。よって、2～17 歳の小児及び若年者においても、本剤 0.1 mmol/kg は安全かつ有効である。

機構は、外国人の小児及び若年患者を対象とした試験 (310788 試験) において、有効性の評価項目のうち、「画質」については 71.0% が excellent と評価され、全般的な「造影能」も 97.9% で good 又は excellent と評価されている一方、「造影効果」については good 又は excellent と判定された病変が半数に達していなかった理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。小児では成人とは対象疾患が異なり、310788 試験において診断名から造影効果が期待できないと推定される患者の割合が 73.2% (101/138 例) であったことが、「造影効果」について good 又は excellent と判定された病変が半数に達していなかった理由と考えられる。ただし、造影効果がないことの確認も診断過程で有用であると考えられること、「診断の確信度」の評価では 91.3% (126/138 例) の患者で造影後に確信度が向上したと評価されていること等から、当該試験でみられた本剤の小児における有効性は臨床的に十分有意義である。

機構は、以下のように考える。310788 試験における薬物動態の検討からは外国人成人と外国人小児で本薬の薬物動態が異なる可能性は否定できないものの、同試験において、成人と同じ用量である本剤 0.1 mmol/kg の外国人小児への投与により、臨床上期待される有効性が示されており、安全性についても特段の問題は認められていないといえる。また、1) 及び 2) の検討から、成人では本剤 0.1 mmol/kg

が国内でも海外と同様に使用可能と考えられること、国内外で小児での血中濃度推移は大きく異なることはないと推測されること、小児において国内特有の撮像環境等が存在するとは考えにくいことも踏まえると、本邦の小児患者にも本剤 0.1 mmol/kg が使用可能と考える。

機構は、1) ～3) での検討を踏まえると、本剤の用法・用量を 0.1 mL/kg (0.1 mmol/kg に相当) とすることは妥当と考える。また、2～17 歳の小児及び若年者における有効性及び安全性も示されていることから、当該年齢層の患者に対しても 0.1 mL/kg が推奨できると考える。

(4) 安全性について

1) 腎機能障害患者に対する投与及び腎性全身性線維症について

機構は、腎機能障害患者における本剤の安全性について、特に中等度・高度腎機能障害者に関して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。16260 試験及び 13297 試験では、eGFR (単位: mL/min/1.73m²、以下特記しない場合同様) 30 未満の患者は除外されていた。各試験における eGFR 60 未満及び以上の有害事象の発現状況は、以下のとおりであった。16260 試験で、いずれかのカテゴリーで 2% 以上に発現した事象の発現割合は、悪心が eGFR 60 未満で 2.2% (1/45 例) 及び 60 以上で 1.1% (2/178 例) (以下同様)、嘔吐及び浮動性めまいがいずれも 2.2% (1/45 例) 及び 0.6% (1/178 例)、動悸、下痢、脳梗塞及び構語障害がいずれも 2.2% (1/45 例) 及び 0.0% (0/178 例) であった。13297 試験で、eGFR 60 未満のいずれかの群で 1 例以上に認められた事象は、発熱 (本剤群 1.9% (1/53 例)、GadM 群 0.0% (0/47 例)、以下同順)、熱感、背部痛、頭痛、胃腸出血、疲労及び意識消失 (1.9% (1/53 例)、0.0% (0/47 例))、期外収縮、口唇炎、悪心、嘔吐、胸部不快感、白血球数減少、四肢不快感、不眠症及び冷汗 (0.0% (0/53 例)、2.1% (1/47 例)) であった。

重篤な腎障害のある患者については、本邦の添付文書において、本剤と同じマクロ環構造の Gd キレートであるガドテリドール、ガドテル酸メグルミンでは「原則禁忌」とされ、直鎖型構造の Gd キレートである GadM 及びガドジアミド水和物では「禁忌」とされている。ACR Manual on Contrast Media 2013 (第 9 版) では、慢性維持透析患者に対して造影検査が必要と判断される場合にはまず造影 CT 検査を考慮し、造影 MRI 検査が必要と判断される場合には、MRI 造影剤グループ I (ガドジアミド水和物、GadM 及び Gad) 以外の造影剤を必要最少量で用いて透析の直前に実施することが推奨されている。また、腎機能が残存する慢性腎臓病ステージ 5 又は 4 の患者 (eGFR30 未満) に対しても、造影 MRI 検査が必要と判断された場合には造影剤グループ I 以外の造影剤を診断に必要な最少量使用することが推奨されている。「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン (日本医学放射線学会・日本腎臓学会) 第 2 版」でも、長期透析が行われている終末期腎障害、非透析例で eGFR が 30 未満の慢性腎不全及び急性腎不全患者では、原則として Gd 造影剤を使用せず他の検査法で代替すべきとしたうえで、当該患者でやむを得ず Gd 造影剤を使用しなければならない場合には、NSF 発症報告の多い製剤の使用を避けるのが望ましいとされている。本薬の第 II 相～第 IV 相試験併合解析で、eGFR が 30 未満の被験者は 43/6286 例であり、類薬 (対照薬) を投与された被験者は GadM が 5 例、ガドテリドールが 1 例と少なかったため有害事象の発現割合等を比較して考察することはできなかったが、類薬を上回るリスクは示唆されていない。以上より、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.285 (2011 年 11 月)」に示された、マクロ環構造のガドテリドール及びガドテル酸メグルミンの使用上の注意の改訂も参考として、重篤な腎障害のある患者を「原則禁忌」とし、「重要な基本的

注意」に「長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による NSF の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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」と記載した。

また、本剤の NSF リスクに関しては、NSF 発症に Gd 造影剤投与が関連する可能性についての報告等を踏まえ、2007 年以降に開始した臨床試験では、eGFR が 30 未満の患者又は重篤な腎障害を有する患者は除外された。国内外で実施した本剤のいずれの臨床試験においても NSF は認められていない。海外における本剤の NSF についての定期報告（2013 年 月 日～2014 年 月 日）によると、本剤は販売開始後 16 年間で 万回以上投与されており、本剤投与後に 11 例の NSF 又は NSF 様症状の発現が報告された（7 例では、他の Gd 造影剤も使用）。申請者が販売している GadM では、販売開始後 26 年間で 1 億 万回以上の投与に対して 例報告（ 例では、他の Gd 造影剤も使用）されていることを踏まえると、本剤の頻度は高くない。また、欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下、「EMA」）の医薬品委員会は、欧州連合で承認されている Gd 造影剤 9 製剤について、NSF 発症リスクに応じて 3 段階に分類しているが（EMA、Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents (EMA/740640/2010)）、本剤は低リスクとされている。また、NSF 発症リスクを調査するために中等度及び重度腎障害の患者を対象として海外で実施中の製造販売後臨床試験（13273 試験）の結果、20 年 月までに組み入れられた 例のうち、中等度腎障害患者は 例、重度腎障害患者は 例であるが、20 年 月の時点で、NSF あるいは NSF を示唆する皮膚症状は報告されていない（2 年の追跡調査を完了した中等度及び重度腎障害の患者は、 例及び 例）。本剤がマクロ環構造の造影剤であることも踏まえると、本剤投与により NSF が発症するリスクは低いと考える。

機構は、腎機能障害者に対する本剤投与について、以下のように考える。NSF の一般的な発現頻度を考えると、提出された臨床試験成績からは本剤の NSF リスクが既存の Gd 含有細胞外液性造影剤と比較した場合に低いとまでは判断できないため、基本的には腎機能障害者への投与については、既存薬と同様に、造影 MRI 検査によって得られる情報の重要性和副作用のリスクを考慮して判断されるべきである。一方で、本剤の NSF リスクが既存薬より高まることを示唆する調査結果等も認められず、本剤が MRI 造影剤の中でも比較的 NSF リスクが低いと考えられているマクロ環構造の MRI 造影剤であることも踏まえると、本剤において、既存のマクロ環構造の MRI 造影剤の添付文書と同等の注意喚起等を添付文書に記載するとの申請者の方針は妥当である。

2) その他の副作用について

申請者は、NSF 以外の副作用について、以下のように説明した。本剤で認められた副作用とその発現割合を含む安全性のプロファイルは、他の Gd 含有細胞外液性造影剤のプロファイルとよく一致していた。本薬の第Ⅱ相～第Ⅳ相試験併合解析で本薬が投与された 6286 例において発現割合が 0.1%以上であった治験薬と関連性のある有害事象は、悪心、嘔吐、熱感、注射部位疼痛、浮動性めまい、味覚異常、頭痛、発疹及び蕁麻疹であったが、これらの事象について、GadM 及びガドリドールを上回る傾向は示唆されなかった。アナフィラキシーについて、本剤の第Ⅰ相試験においてアナフィラキシー様反応が 1 例（国内被験者、試験 310865）で発現したが、第Ⅱ相～第Ⅳ相試験併合解析（本薬群 6286 例）においては報告されなかった。本剤及び既存薬の海外製造販売後調査、製造販売後臨床試験での発現状況をみても、本剤において類薬を上回るリスクは認められなかった。

機構は、本剤使用時の NSF 以外の副作用について、MRI 造影剤の副作用として一般的に知られている、アナフィラキシー、ショック、消化器症状（悪心、嘔吐等）、皮疹等についても、既存薬を上回るリスクは示唆されておらず、既存の MRI 造影剤と同等の注意喚起等を添付文書に記載するとの申請者の方針は妥当と考える。

(5) 効能・効果について

機構は、脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影に関する検証試験の結果、本剤の MRI 造影剤としての有効性はいずれの領域でも示されており、安全性は許容可能であること（「(2) 有効性について」、
「(4) 安全性について」の項参照）を踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果と同様に以下のとおりとすることが妥当と考える。

[効能・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」

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、MRIにおける脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影を行う患者（目標症例数3300例、解析対象として3000例）を対象として、使用実態下での有害事象の発現状況並びに患者背景による安全性及び有効性への影響を検討する。症例数については、国内外で実施された第Ⅱ相～第Ⅳ相試験における主な治験薬と関連性のある有害事象は、悪心0.7%、味覚異常0.4%、頭痛0.3%、熱感0.3%、注射部位疼痛0.2%、発疹0.2%、浮動性めまい0.1%、嘔吐0.1%等であったことから、0.1%以上の副作用に着目し、0.1%の頻度で発生する副作用を95%以上の確率で少なくとも1例検出するために必要な解析対象症例として3000例を設定した。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は、概ね妥当と考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であり、MRI 造影剤の選択肢の一つとして、本剤を本邦の医療現場に提供する意義はあると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 1 月 28 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①ガドビスト静注 1.0 mol/L 7.5 mL ②ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 5 mL ③ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 7.5 mL ④ガドビスト静注 1.0 mol/L シリンジ 10 mL
〔一 般 名〕	ガドブトロール
〔申 請 者 名〕	バイエル薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 6 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

ガドブトロール 1.0 mmol/mL 製剤（以下、「本剤」）について、脳・脊髄及び躯幹部・四肢領域の造影に関する検証的試験において期待する有効性が示され、安全性に関しても、既存薬と同様と判断できる成績は得られたことから、本剤を既存薬と並ぶ磁気共鳴コンピューター断層撮影（以下、「MRI」）の造影剤における選択肢の 1 つとして医療現場に提供することは妥当であり、既存薬と化学構造及びガドリニウム（以下、「Gd」）濃度が異なることで期待される有効性及び安全性上のメリットは、臨床試験では示されていないものの、既存薬とは異なる特性を有する本剤を提供することに意義はあるとした機構の判断について、議論された。専門委員より、機構の判断を支持するとの意見、既存薬と同程度の有効性及び安全性が示されたのみであり、本剤にどのようなメリットがあるのかは明らかになっていないとの意見、Gd 濃度や化学構造の違いによる有効性及び安全性上のメリットは不明であることからそれらを誇張するべきではないとの意見が出されたが、専門委員の意見は、最終的に本剤を医療現場に提供することには、選択肢を増やすという観点で一定の意義はあるとのことで一致した。

2. 有効性について

脳・脊髄造影に関する国内第Ⅲ相試験（16260 試験）、及び躯幹部・四肢造影に関する国際共同第Ⅲ相試験（13297 試験）における主要評価項目の設定は妥当であり、両試験から、「非造影画像と本剤による造影画像の組み合わせ」の「非造影画像」に対する優越性、又は対照薬に対する非劣性が示されたことから、本邦における本剤の脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影に対する有効性は示されているものとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 用量について

1) 脳・脊髄造影について

血中から病変へ Gd が移行することにより造影されるという原理を踏まえると本剤の有効性は初期の血漿中 Gd 濃度に大きく依存すると考えられること、投与 20 分後及び 30 分後の血漿中 Gd 濃度は日本人と外国人で同様であったこと、並びに海外脳・脊髄第Ⅱ相試験（308200 試験）の結果から、検証試験である脳・脊髄造影に関する国内第Ⅲ相試験（16260 試験）の用量を海外と同様に 0.1 mmol/kg にしたことは適切であり、また、16260 試験において本剤 0.1 mmol/kg の有効性は示されたことから、本剤の脳・脊髄造影における用量を 0.1 mmol/kg とすることは妥当とした機構の判断について、議論された。専門委員より、国内転移性脳腫瘍第Ⅱ/Ⅲ相試験（310864 試験）で対照薬に用いられたガドテリドールでは脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影での通常用量は 0.1 mmol/kg である一方、転移性脳腫瘍の検出においては、0.1 mmol/kg の追加投与も認められており、本剤においても 0.1 mmol/kg の単独投与時に比較して 0.1 mmol/kg を追加投与した際の転移性脳腫瘍の検出能力が優れているのであれば、転移性脳腫瘍に限っては 0.1 mmol/kg の追加投与を許容することの検討が必要ではないかとの意見が出されたが、310864 試験においては本剤 0.1 mmol/kg の投与により転移性脳腫瘍での投与方法（0.1 mmol/kg の追加投与）のガドテリドールに対する非劣性が示されたこと等を踏まえ、専門委員の意見は、最終的に本剤の脳・脊髄造影における用量を 0.1 mmol/kg とすることは妥当とのことで一致した。

2) 躯幹部・四肢造影について

躯幹部・四肢造影に関しては、国内外ともに用量設定試験は実施されていないが、本剤の作用機序や、海外脳・脊髄第Ⅱ相試験（308200 試験）及び脳・脊髄造影に関する国内第Ⅲ相試験（16260 試験）の結果を踏まえると、躯幹部・四肢造影に関する国際共同第Ⅲ相試験（13297 試験）における本剤の用量を 0.1 mmol/kg と設定したことは妥当であり、また、当該試験で本剤の有効性は示されていることから、本剤の躯幹部・四肢造影における用量を 0.1 mmol/kg とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 小児における使用について

2～17 歳の小児及び若年外国人患者に本剤を投与した試験（310788 試験）における薬物動態の検討からは、外国人成人と外国人小児で本薬の薬物動態が異なる可能性は否定できないが、当該試験において、成人と同じ用量である本剤 0.1 mmol/kg の外国人小児への投与により、臨床上期待される有効性が示されており、安全性についても特段の問題は認められていないこと、成人では本剤 0.1 mmol/kg が国内でも海外と同様に使用可能と考えられること、国内外で小児での血中濃度推移は大きく異なることはないことと推測されること、及び小児において国内特有の撮像環境等が存在するとは考えにくいことを踏まえ、本邦の小児患者にも本剤 0.1 mmol/kg は使用可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

4) 本剤の用法・用量について

以上、1) ～3) の検討を踏まえると、本剤の用法・用量を申請時用法・用量のとおり、以下のとおりとすることは適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

通常、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。

4. 安全性について

Gd 造影剤投与に起因して生じるとされる腎性全身性線維症（以下、「NSF」）や、MRI 造影剤の副作用として一般的に知られている、アナフィラキシー、ショック、消化器症状（悪心、嘔吐等）、皮疹等について、提出された臨床試験成績等を踏まえ、本剤の添付文書では、本剤と同様のマクロ環構造を有する既存の MRI 造影剤と同等の注意喚起等を記載するとの申請者の方針は妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、本剤により遅発性の副作用が生じる場合があることを患者に情報提供する必要があるとの意見が出されたことから、機構は、申請者に患者向けの資材を作成し、遅発性の副作用が生じる場合があることや、当該副作用が発現した際の対処等を情報提供するよう求めたところ、申請者より適切な対応がなされたことから、機構はこれを了承した。

5. 効能・効果について

脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影に関する検証試験の結果、本剤の MRI 造影剤としての有効性はいずれの領域でも示されており、安全性は許容可能と考えられることから、本剤の効能・効果は申請の通り、以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・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

6. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「Ⅱ. 4. （iii）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討に関して、専門委員より、悪性腫瘍患者等では繰り返し造影 MRI が実施されることがあるため、そのような患者での蓄積毒性を評価することが必要との意見が出され、機構は、過去の本剤又は Gd を含有する MRI 造影剤の投与経験の有無及び投与時期についても情報収集するよう申請者に求めた。当該調査項目の追加も含め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 20）が提出された。

表 20 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での有害事象の発現状況並びに患者背景による安全性及び有効性への影響を検討する。
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
観察期間	3 日間
予定症例数	3,300 例（解析対象として 3,000 例）
主な調査項目	・患者背景（本剤又は Gd を含有する MRI 造影剤の投与経験の有無及び投与時期を含む） ・本剤の使用状況 ・MRI 撮像法 ・造影効果判定（総合判定、MRI で得られた診断名、良悪性） ・確定診断情報（最終診断の有無、最終診断の根拠となったモダリティ、確定診断名、良悪性等） ・有害事象

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 2 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 3 に示す追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 21 及び 22 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性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 ・NSF	・急性腎不全	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		

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.6）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後														
16	5～6	本薬 1.0 mmol/mL 製剤（以下、「本剤」）群	本薬群														
16	11	本剤を投与	本薬 1.0 mmol/mL 製剤（以下、「本剤」）を投与														
21	34	2 回皮下投与し、	2 回腹腔内投与し、														
24	1	本剤を単回静脈内投与したときの	本剤を単回又は 2 回静脈内投与したときの														
25	9	3639 点の血漿又は血清中本薬濃度データ及び 522 点の尿中本薬濃度データを用いて、	3639 点の血漿又は血清中 <u>Gd</u> 濃度データ及び 522 点の尿中 <u>Gd</u> 濃度データを用いて、														
29	1	白人（1215～1271 μmol・h/L）	外国人（1215～1271 μmol・h/L）														
29	3	日本人と白人との間で同様である	日本人と外国人との間で同様である														
30	33	海外第 I 相試験 3 試験、	海外第 I 相試験 <u>4</u> 試験、														
31	16～17	二重盲検プラセボ対照試験（各用量群内でのみ無作為化、目標症例数：	無作為化二重盲検プラセボ対照試験（目標症例数：														
36	表 13	<table><tr><td rowspan="3">内部構造</td><td>本剤^a</td><td>316</td></tr><tr><td>ガドテリドール^b</td><td>316</td></tr><tr><td>差</td><td>316</td></tr></table>	内部構造	本剤 ^a	316	ガドテリドール ^b	316	差	316	<table><tr><td rowspan="3">内部構造</td><td>本剤^a</td><td><u>315</u></td></tr><tr><td>ガドテリドール^b</td><td><u>315</u></td></tr><tr><td>差</td><td><u>315</u></td></tr></table>	内部構造	本剤 ^a	<u>315</u>	ガドテリドール ^b	<u>315</u>	差	<u>315</u>
内部構造	本剤 ^a	316															
	ガドテリドール ^b	316															
	差	316															
内部構造	本剤 ^a	<u>315</u>															
	ガドテリドール ^b	<u>315</u>															
	差	<u>315</u>															
36	19	盲検読影医が「非造影画像」、「非造影画像と本剤による組み合わせ」及び	盲検読影医が「非造影画像と本剤による <u>造影画像の組み合わせ</u> 」及び														
38	表 15	<table><tr><td>血中ブドウ糖増加</td><td>0 (0.0%)</td></tr></table>	血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)	<table><tr><td><u>尿中ブドウ糖陽性</u></td><td>0 (0.0%)</td></tr></table>	<u>尿中ブドウ糖陽性</u>	0 (0.0%)										
血中ブドウ糖増加	0 (0.0%)																
<u>尿中ブドウ糖陽性</u>	0 (0.0%)																
41	18～19	（目標症例数：評価可能症例として各年齢層 40 例、計 120 例）	（目標症例数：最大 <u>140 例</u> （評価可能症例として各年齢層 40 例、計 120 例））														
42	20～21	悪心（3.6%）、回転性めまい（2.2%）、	悪心（3.6%）、嘔吐（3.6%）、発熱（3.6%）、頭痛（2.9%）、回転性めまい（2.2%）、														
44	5～6	盲検医の読影で	盲検下の読影で														
44	10	310123 試験で検出病変個数に関する本剤の対照薬に対する非劣性が	310123 試験で検出病変個数に関して「 <u>組み合わせ</u> 」の「非造影画像」に対する非劣性が														
45	25	、各主要評価項目の	、 <u>3 つの主要評価項目の総スコアの</u>														

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・用量] 通常、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。

[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。