

## 審議結果報告書

令和 8 年 3 月 10 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アムベルビスト静注 2 mL、同静注シリンジ 5 mL、同静注シリンジ 7.5 mL、同静注シリンジ 10 mL  
[一 般 名] ガドクアトラン水和物  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 5 月 29 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 3 月 5 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、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬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

令和8年2月13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アムベルピスト静注 2 mL

②同静注シリンジ 5 mL

③同静注シリンジ 7.5 mL

④同静注シリンジ 10 mL

[一般名] ガドクアトラン水和物

[申請者] バイエル薬品株式会社

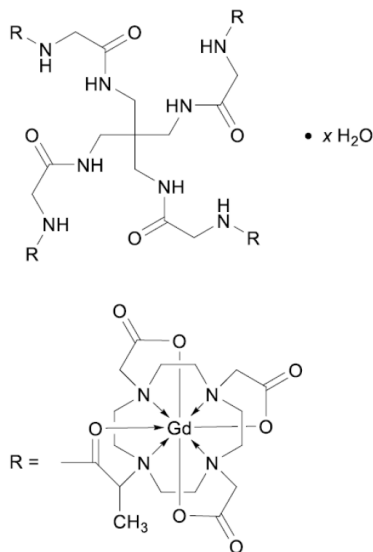
[申請年月日] 令和7年5月29日

[剤形・含量] ①1 バイアル (2 mL) 中にガドクアトラン水和物を無水物として 515.8 mg 含有する注射剤

②③④1 シリンジ(5、7.5 又は 10 mL) 中にガドクアトラン水和物を無水物として 1289.5、1934.3 又は 2579.0 mg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式：  $C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32} \cdot xH_2O$

分子量： 2579.02（無水物）

化学名：

(日 本 名) *rac*-[ $\{\mu_4-2,2',2'',2''',2''''-\{[(2R,16E)-3,6,12,15\text{-テトラオキソ-}1\kappa O^3:2\kappa O^{15}\text{-}9,9\text{-ビス}[(2E)-2\text{-}[4,7,10\text{-トリス(カルボキシ-}3\kappa^3 O^4, O^7, O^{10}:4\kappa^3 O^4, O^7, O^{10}\text{-メチル)}-1,4,7,10\text{-テトラアザシクロドデカン-1-イル-}3\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10}:4\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10}]\text{-プロパンアミド-}3\kappa O:4\kappa O'\}\text{アセトアミド)メチル}]-4,7,11,14\text{-テトラアザヘプタデカン-}2,16\text{-ジイル}\}\text{ビス}(1,4,7,10\text{-テトラアザシクロドデカン-}10,1,4,7\text{-テトライル-}1\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10}:2\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10})\}\text{ヘキサアセタト-}1\kappa^3 O^1, O^4, O^7:2\kappa^3 O^1, O^4, O^7\}\text{(12-)}]$ 四ガドリニウム 水和物

(英 名) *rac*-[ $\{\mu_4-2,2',2'',2''',2''''-\{[(2R,16E)-3,6,12,15\text{-Tetraoxo-}1\kappa O^3:2\kappa O^{15}\text{-}9,9\text{-bis}[(2E)-2\text{-}[4,7,10\text{-tris(carboxy-}3\kappa^3 O^4, O^7, O^{10}:4\kappa^3 O^4, O^7, O^{10}\text{-methyl)}-1,4,7,10\text{-tetraazacyclododecan-1-yl-}3\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10}:4\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10}]\text{-propanamido-}3\kappa O:4\kappa O'\}\text{acetamido)methyl}]-4,7,11,14\text{-tetraazaheptadecane-}2,16\text{-diyl}\}\text{bis}(1,4,7,10\text{-tetraazacyclododecane-}10,1,4,7\text{-tetrayl-}1\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10}:2\kappa^4 N^1, N^4, N^7, N^{10})\}\text{hexaacetato-}1\kappa^3 O^1, O^4, O^7:2\kappa^3 O^1, O^4, O^7\}\text{(12-)}]$ tetragadolinium hydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の脳・脊髄及び躯幹部・四肢の造影に対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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人及び小児には、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。

## 審査報告(1)

令和7年12月22日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ①アムベルピスト静注 2 mL  
②同静注シリンジ 5 mL  
③同静注シリンジ 7.5 mL  
④同静注シリンジ 10 mL
- [一般名] ガドクアトラン水和物
- [申請者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和7年5月29日
- [剤形・含量] ①1 バイアル (2 mL) 中にガドクアトラン水和物を無水物として 515.8 mg 含有する注射剤  
②③④1 シリンジ(5、7.5 又は 10 mL) 中にガドクアトラン水和物を無水物として 1289.5、1934.3 又は 2579.0 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・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

## [申請時の用法・用量]

通常、成人及び小児には、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。本剤 0.1 mL/kg はガドクアトラン 0.01 mmol/kg (ガドリニウムとして 0.04 mmol Gd/kg 相当) である。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 ..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 ..... 13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... 23

8. 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 .....	41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	42

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Bayer 社により創製された、環状構造の非イオン性ガドリニウムキレートをもとに 1 分子中に 4 つ有する細胞外液性 mGBCA である。本薬は、含有する常磁性の  $Gd^{3+}$  により、水素原子核の緩和時間を短縮させ、MRI 画像における信号強度を上昇させることで、造影効果を示す。本薬は、四量体構造により高い緩和能を有するため、既承認の mGBCA の標準的な Gd 用量 (0.1 mmol Gd/kg) よりも低い Gd 用量 (0.04 mmol Gd/kg) で同程度の診断能が得られる MRI 検査用造影剤として開発された。

本薬の臨床開発は、2018 年から開始され、2025 年 12 月現在、欧米において承認審査中である。

本邦では、2019 年から本薬の臨床開発が開始され、今般、申請者により、脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影に関する国際共同臨床試験成績等に基づき、「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」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は、白色の結晶性の粉末であり、性状、比旋光度、pH、密度、吸湿性、結晶多形及び溶解性について検討されている。原薬には 4 種類の結晶多形 ( ) が確認されているが、実生産における製造方法では のみが生成される。

原薬の化学構造は、IR、ラマンスペクトル、UV/VIS、MS、元素分析及び X 線結晶構造解析により確認されている。また、原薬はラセミ体の混合物である。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、<sup>1)</sup> 及び を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- CPP の特定

<sup>1)</sup> )



## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (2 mL) 又は 1 シリンジ (5、7.5 又は 10 mL) 中に原薬を無水物として 515.8、1289.5、1934.3 又は 2579.0 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、カルコプトロール、塩化ナトリウム、トロメタモール、XXXXXXXXXX及び注射用水が添加剤として含まれる。なお、シリンジ製剤は、プラスチック製シリンジに充填されたコンビネーション製品 (キット製品) である。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、溶液調製、pH 調整、XXXXXXXXXX、ろ過、充填、滅菌、包装・表示、及び保管・試験工程により製造される。XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXX工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX及びXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定
- CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	規格及び試験方法
エンドトキシン	規格及び試験方法
採取容量	規格及び試験方法
不溶性異物	規格及び試験方法
不溶性微粒子	規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> ( <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> のみ)	製造方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (UV/VIS、HPLC)、浸透圧、pH、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX)]、エンドトキシン (比濁法)、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、XXXXXXXXXX (XXXX) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験	製剤規格	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	2 mL	実生産 3ロット	30°C	75%RH	2 mL ガラス製バイアル+プロモブチルゴム栓 <sup>a</sup>	18 カ月
	5 mL				10 mL プラスチック製シリンジ <sup>a</sup> +カバー キャップ+プランジャーストッパー <sup>a</sup>	
	7.5 mL		30°C	35%RH		
	10 mL					
加速試験	2 mL	実生産 3ロット	40°C	75%RH	2 mL ガラス製バイアル+プロモブチルゴム栓 <sup>a</sup>	6 カ月
	5 mL				10 mL プラスチック製シリンジ <sup>a</sup> +カバー キャップ+プランジャーストッパー <sup>a</sup>	
	7.5 mL		40°C	25%RH 未満		
	10 mL					

a : ██████████

以上より、バイアル製剤及びシリンジ製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、それぞれガラス製バイアル及びプロモブチルゴム栓、又はプラスチック製シリンジ、カバーキャップ及びプランジャーストッパーを用いて、室温で保存するとき、いずれも 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験はバイアル製剤では █████ 月、シリンジ製剤では █████ 月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、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。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤であるカルコブトロールが含有されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

提出された資料から、機構は、カルコブトロールの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

提出された資料から、機構は、カルコブトロールの今回の使用量及び使用方法における安全性上の問題はないと判断した。

なお、本添加剤は、長期間反復投与した際に、Gd 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ことから、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り、使用前例として取り扱わないことが妥当と判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の投与量及び濃度は、ガドクアトランを Gd としての投与量及び濃度に換算した値で示す<sup>5)</sup>。

<sup>5)</sup> 本薬は生体内では代謝されず、本薬の 1 分子内には 4 個の Gd<sup>3+</sup>を含むことから、Gd のモル濃度と本薬のモル濃度は 4 : 1 の関係にある。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 緩和時間短縮作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

本薬 (0.5~1.0 mmol Gd/L) 及びガドブトロール (0.5~1.0 mmol Gd/L) のヒト血漿中における T1 及び T2 が、1.41 T NMR 装置及び 3.0 T MRI 装置を用いて測定<sup>6)</sup> され、その結果から  $r_1$  及び  $r_2$  が算出された。本薬は T1 及び T2 を短縮し、 $r_1$  は 11.8 及び 10.5 L/mmol·s (1.41 及び 3.0 T、以下同順)、 $r_2$  は 14.7 及び 13.4 L/mmol·s であった。ガドブトロールの  $r_1$  は 5.7 及び 4.8 L/mmol·s、 $r_2$  は 7.3 及び 5.6 L/mmol·s であった。

#### 3.1.2 *In vivo* 試験

##### 3.1.2.1 正常及び病態モデルにおける造影効果

###### 3.1.2.1.1 正常ウサギ (CTD 4.2.1.1.2 (参考資料))

雄性ウサギ (3 例) にガドブトロール 0.03 mmol Gd/kg、本薬 0.03 mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg が 20~30 分の投与間隔で順に急速静脈内投与された。各被験薬の投与前及び投与直後に胸腹部領域の T1 強調 MRA 撮像 (1.5 T) が実施され、頸動脈、大動脈及び腎動脈の ROI における信号強度が測定された。その結果、本薬投与後の各 ROI の信号強度及びコントラストは本薬投与前と比較して増加し、ガドブトロール投与時においても同様であった。

###### 3.1.2.1.2 中枢神経腫瘍モデルラット (CTD 4.2.1.1.3)

脳内に神経膠芽腫細胞株 GS9L が移植された雄性ラット (6 例) に、本薬 0.025 mmol Gd/kg 及び対照薬 (ガドテル酸メグルミン 0.1 mmol Gd/kg 又はガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg のいずれか) が投与 1 日目に 60 分の投与間隔で順に静脈内投与され、投与 2 日目に本薬及び投与 1 日目に投与されなかった対照薬が 60 分の投与間隔で順に静脈内投与された。各被験薬の投与前及び投与後 (5、10 及び 15 分) に MRI 撮像 (1.5 T) が実施され、腫瘍及び腫瘍周辺の正常脳組織に設定した ROI における信号強度の測定、及び CNR の算出が行われた。その結果、本薬投与後の信号強度及びコントラストは、投与前と比較して増加した。また、本薬投与 5 分後の CNR はガドブトロール投与時と比較してやや小さく、ガドテル酸メグルミン投与時と同程度であった。

###### 3.1.2.1.3 末梢腫瘍モデルウサギ (CTD 4.2.1.1.4)

左大腿筋に VX2 腫瘍が移植された雄性ウサギ (4 例) に、本薬 0.03 mmol Gd/kg 又はガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg が投与間隔 1 日で順に静脈内投与された。各被験薬の投与前に MRI 撮像、投与後 6~8 秒からダイナミック MRI 撮像 (3.0 T)<sup>7)</sup> がそれぞれ実施され、腫瘍の辺縁部、腫瘍の中心部及び右大腿筋 (正常筋肉組織) に設定した ROI における信号強度の測定、及び CNR の算出が行われた。その結果、本薬投与後の信号強度は、腫瘍の辺縁部では上昇が認められた一方で、中心部では顕著な上昇は認められなかった。また、本薬投与 4 分後の腫瘍の辺縁部及び中心部の CNR は、いずれもガドブトロール投与時と同程度であった。

<sup>6)</sup> T1 は反転回復法、T2 は Carr-Purcell-Meiboom-Gill 法又は Turbo Spin Echo 法によりそれぞれ測定された。

<sup>7)</sup> 1 画像あたり 59 秒の時間分解能で 12 枚の T1 強調画像を取得した。

#### 3.1.2.1.4 正常ミニブタ (CTD 4.2.1.1.5 (参考資料)、CTD 4.2.1.1.6 (参考資料))

雌雄ミニブタ (5例) に本薬 0.025、0.03 mmol Gd/kg、ガドテル酸メグルミン 0.1 mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg が投与間隔 45~60 分が無作為化された順序で静脈内投与された。各被験薬の投与後に胸腹部の MRA 撮像 (1.5 T) が実施され、6 つの動脈 (上行大動脈、腕頭動脈、下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈、腹部大動脈) 及び 2 つの静脈 (下大静脈、門脈) に設定した ROI における信号強度が測定された。その結果、本薬投与後の各血管領域の信号強度上昇の時間推移はガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与時と同様であり、本薬 0.03 mmol Gd/kg 投与時の各血管領域の最大信号強度の上昇はガドブトロール投与時と比較してやや小さく、ガドテル酸メグルミン投与時と同程度であった。

また、雌性ミニブタ (7例) に本薬 0.01、0.03、0.06 mmol Gd/kg、ガドテル酸メグルミン 0.1 mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg が週 1 回、無作為化された順序で静脈内投与された。各被験薬の投与前及び投与後 (4.5、11.5、18.25、25、32.5 分) に頭頸部の MRI 撮像 (1.5 T) が実施され、血管 (海綿静脈洞、矢状静脈洞、顎静脈)、腺 (顎下腺、耳下腺) 及び筋肉 (咬筋) に設定した ROI における信号強度の測定、及び相対的信号強度上昇率の算出が行われた。その結果、本薬投与後の各領域の信号強度上昇率の時間推移はガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与時と同様であり、本薬 0.03 mmol Gd/kg 投与時の各領域の相対的信号強度上昇率はガドブトロール投与時と比較して小さく、ガドテル酸メグルミン投与時と同程度であった。

#### 3.1.2.1.5 正常ラット (CTD 4.2.1.1.7 (参考資料))

雄性ラット (各群 18 例) に本薬 0.2、0.6 mmol Gd/kg、ガドブトロール 0.6 mmol Gd/kg、ガドジアミド 0.6 mmol Gd/kg 又は生理食塩液 (2 mL/kg) を 11 日間の投与期間中に計 8 回静脈内投与された。各被験薬の投与後 5、26 及び 52 週に脳の MRI 撮像 (1.5 T) が実施され、脳の左右両半球の深部小脳核及び脳幹に設定した ROI における平均信号強度の測定、及び深部小脳核/脳幹信号強度比の算出が行われた。その結果、ガドジアミド投与時は、いずれの時点においても深部小脳核に信号強度の上昇が認められたが、本薬、ガドブトロール及び生理食塩液の投与時には、いずれの時点においても各領域の信号強度に変化は認められなかった。また、ガドジアミド投与後の深部小脳核/脳幹信号強度比は生理食塩液投与後と比較して高値であったが、本薬及びガドブトロール投与後の深部小脳核/脳幹信号強度比はいずれの時点においても変化は認められず生理食塩液投与後と同程度であり、本薬は脳内に蓄積しないことが示唆された。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1 (参考資料))

77 種類の酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬 (0.04~40 mmol Gd/L) の阻害作用が検討された。その結果、ブタの  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase、ウサギのアンジオテンシン変換酵素、ラットの NMDA 型グルタミン酸受容体において、 $\text{IC}_{50}$  は臨床用量投与時の本薬の  $\text{C}_{\text{max}}$ <sup>8)</sup> のそれぞれ 0.85、3.99 及び 98.6 倍であり、ラットのプリン作動性 P2Y 受容体では、 $\text{C}_{\text{max}}$  の 100.7 倍において 69% の阻害作用が認められた。

<sup>8)</sup> 本薬臨床用量投与時の曝露量 ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) は 397.2  $\mu\text{mol Gd/L}$

### 3.2.2 心臓イオンチャンネルに対する影響（CTD 4.2.1.2.2（参考資料））

hNav1.5 チャンネルを発現させた HEK293 細胞又は hCav1.2 チャンネルを発現させた CHO 細胞を用いて、ホールセルパッチ・クランプ法により本薬（0.4～40 mmol Gd/L）の各チャンネルへの作用が検討された。その結果、灌流前と比較した hNav1.5 電流値は本薬 0.4、4 及び 40 mmol Gd/L であり、それぞれ 3.4%、10.5% 及び 14.6% 増加した。また、灌流前と比較した hCav1.2 電流値は本薬 4 及び 40 mmol Gd/L であり、それぞれ 12.6% 及び 33.0% 減少し、IC<sub>50</sub> は 80 mmol Gd/L であった。

### 3.2.3 ヒスタミン遊離作用（CTD 4.2.1.2.3（参考資料））

雄性ラット（18 例）の腹腔内液から遠心分離により得られた細胞に、本薬 0.2、1、4 及び 20 mmol Gd/L が添加され、添加 10 分後のヒスタミン濃度が ELISA 法により測定された。その結果、本薬によるヒスタミン遊離は認められなかった。

### 3.2.4 赤血球の形態に対する作用（CTD 4.2.1.2.4（参考資料））

ヒトから採取した血液に本薬 75 及び 250 mmol Gd/L が添加され、添加直後、添加 1 時間後及び 2 時間後に顕微鏡下で赤血球形態の変化が観察された。その結果、本薬によるヒトの赤血球形態への影響は認められなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (雄 1 群 6 例)	一般症状、自発運動量、体温	0 <sup>a</sup> 、0.2、0.6、1.6 mmol Gd/kg	静脈内	影響なし <sup>b</sup>	4.2.1.3-2
	カニクイザル (雄 1 群 4 例)	Irwin 変法	0 <sup>c</sup> 、0.2、0.5、1.2 mmol Gd/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系	hERG チャンネル安定発現 CHO 細胞	hERG 電流	0.4、4.0、40 mmol Gd/L	<i>in vitro</i>	40 mmol Gd/L : 21.3% 阻害	4.2.1.3-1
	カニクイザル (雄 1 群 4 例)	左心室圧、動脈圧、心拍数及び心電図	0 <sup>c</sup> 、0.2、0.5、1.2 mmol Gd/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
呼吸系	ラット (雄 1 群 8 例)	呼吸数、換気量	0 <sup>a</sup> 、0.2、0.6、1.6 mmol Gd/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-4
	カニクイザル (雄 1 群 4 例)	呼吸数	0 <sup>c</sup> 、0.2、0.5、1.2 mmol Gd/kg	静脈内	影響なし	4.2.1.3-3
腎機能	ラット (雄 1 群 9 例)	尿量、電解質、クレアチニン濃度、尿素濃度、尿浸透圧、腎障害マーカー	0 <sup>a</sup> 、0.2、0.6、1.6 mmol Gd/kg	静脈内	0.6 mmol Gd/kg : 軽度の尿量増加及び尿中電解質低下	4.2.1.3-5

a : カルコプトロール 0.147 mg/mL、塩化ナトリウム 8.6 mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10 mmol/L、pH7.4

b : 本薬投与群で軟便及び尿量の増加が認められたが、対照群でも認められ、症状はそれぞれ一過性及び散発的であったことから、本薬投与による影響の可能性は低いと申請者は説明している。

c : カルコプトロール 0.3 mmol/L、0.9% 塩化ナトリウム、Tris 塩酸緩衝液 10 mmol/L、pH7.4

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の造影効果について

申請者は、本薬の脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影に関する薬理作用について、以下のように説明した。本薬は、常磁性の  $Gd^{3+}$  を有するため、体内において周辺の水素原子核の緩和を促進し、緩和時間を短縮させることにより信号強度を上昇させると考えられる。効力を裏付ける試験の結果から、いずれの動物モデルにおいても標的臓器、組織及び病変部位の信号強度の上昇、並びにコントラストの向上が認められていることから、MRI 検査において、本薬の投与により脳・脊髄、腹部及び下肢領域の病変の造影効果が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の投与量及び濃度は、ガドクアトランを Gd としての投与量及び濃度に換算した値で示す<sup>5)</sup>。

生体試料中の Gd 濃度は、ICP-MS により測定され、ラット、ウサギ及びサルにおける血漿中又は血液中 Gd 濃度の定量下限は、それぞれ 32~100、1~10 及び 5~32 nmol Gd/L であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値又は幾何平均値（幾何標準偏差）で示す。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.5）

雄性ラット、雄性ウサギ及び雌性サルに本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

動物種	投与量 ( $\mu\text{mol Gd/kg}$ )	例数	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{mol Gd}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$t_{1/2\gamma}$ (h)	CL (L/h/kg)	$V_{ss}$ (L/kg)
ラット	100	3	193 (1.08)	2.69 (1.73)	21.1 (1.24)	10.3 (1.32)	0.517 (1.08)	0.299 (1.12)
ウサギ	30	3	141 (1.04)	1.95 (1.31)	37.7 (1.15)	14.3 (1.52)	0.213 (1.04)	0.218 (1.16)
サル	100	3	874 (1.34)	3.39 (1.80)	61.6 (1.10)	25.3 (1.16)	0.114 (1.34)	0.169 (1.18)

##### 4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.4）

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表7 本薬を反復静脈内投与したときのPKパラメータ

動物種	投与量 (mmol Gd/kg/日)	例数	性別	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (µg/L)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/L)
ラット	0.20	3~4/時点	雄	1	34400	24600
				21	54900	35300
			雌	1	45100	21200
				21	87800	34900
	0.60	3~4/時点	雄	1	145000	75300
				21	169000	107000
			雌	1	209000	78500
				21	253000	113000
	1.55	3~4/時点	雄	1	650000	312000
				21	730000	355000
			雌	1	556000	215000
				21	609000	247000
サル	0.15	3	雌雄	1	119000 (1.15)	114000 (1.15)
				28	118000 (1.11)	112000 (1.14)
	0.45	3	雌雄	1	365000 (1.18)	297000 (1.18)
				28	327000 (1.12)	290000 (1.10)
	1.56	5	雌雄	1	1180000 (1.13)	1090000 (1.16)
				28	1090000 (1.12)	1050000 (1.13)

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.3)

雄性白色ラットに本薬の <sup>153</sup>Gd-標識体 0.09 mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、投与 0.033、1、4、7、24 及び 48 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィで測定した (1 例/時点)。最高放射能濃度が血液中 (心血液: 2.00% ID/mL) と比較して高かった組織は、腎臓 (腎髄質内層: 28.6% ID/mL、腎髄質外層: 6.35% ID/mL、腎皮質: 3.14% ID/mL) 及び膀胱壁 (22.8% ID/mL) であった。放射能濃度は、検討された全ての組織で投与 0.033 時間後に最高値を示し、大部分の組織で投与 1 時間後には放射能濃度は定量下限 (0.08% ID/mL) 未満となった。投与 48 時間後に放射能が認められた組織は腎皮質 (0.21% ID/mL) のみであった。

雄性有色ラットに本薬の <sup>153</sup>Gd-標識体 0.09 mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、投与 24、168 及び 672 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィで測定した (1 例/時点)。投与 24 及び 168 時間後に放射能濃度が認められた組織は腎皮質 (それぞれ 0.27% ID 及び 0.09% ID) のみであり、投与 672 時間後には検討された全ての組織で放射能濃度は定量下限 (0.08% ID/mL) 未満となった。メラニン含有組織 (褐色脂肪、眼球壁、有色皮膚) における放射能の分布は認められなかった。

### 4.2.2 血漿タンパク結合、血球移行性 (CTD 4.2.2.3.1)

ラット、ウサギ及びサルの血漿に本薬 500 µmol Gd/L を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 9.0%、11.2% 及び 8.0% であった。

ラットの血漿に本薬 500 µmol Gd/L を添加したとき、本薬の血液/血漿中濃度比は、0.613 であった。

#### 4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.3)

妊娠ラットに本薬の  $^{153}\text{Gd}$ -標識体 0.09 mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、投与 0.067、1、4、7、24 及び 48 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィで測定したとき (1 例/時点)、いずれの測定時点においても胎児組織中の放射能濃度は定量下限 (0.08%ID/mL) 未満であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (Invest Radiol 2022; 57: 629-38)

ラットの肝細胞に本薬 10  $\mu\text{mol}$  Gd/L を添加したとき、本薬の代謝物は認められなかった。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.5)

雌性ラット (3 例) に本薬 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 日後までの尿中に本薬の代謝物は認められなかった。

雌性サル (3 例) に本薬 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 日後までの血漿中及び尿中に本薬の代謝物は認められなかった。

### 4.4 排泄

#### 4.4.1 尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5.1、4.2.2.5.2)

雌性ラット (3 例) に本薬 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 日後までの本薬の尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、算術平均値) は、それぞれ 96.9% 及び 1.35% であった。

雌性サル (3 例) に本薬 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 日後までの本薬の尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、算術平均値) は、それぞれ 87.4% 及び 0.4% であった。

#### 4.4.2 乳汁移行性 (CTD 4.2.3.5.3.2)

妊娠ラット (3 例) に本薬 1.55 mmol Gd/kg を、妊娠 6 日目から授乳開始 20 日目まで 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、授乳開始 4 及び 20 日目における本薬の乳汁/血漿中濃度比 (算術平均値) は、それぞれ 0.0247 及び 0.0097 であった。

### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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、局所刺激性試験の成績が提出された。特記しない限り、本薬の毒性試験では溶媒として生理食塩液が用いられた。また、本薬の投与量及び濃度は、ガドクアトランを Gd としての投与量及び濃度に換算した値で示す<sup>5)</sup>。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた拡張型単回投与毒性試験（表 8）から、本薬の急性毒性が評価された。いずれの試験においても死亡は認められなかったことから、概略の致死量はそれぞれ 6 mmol Gd/kg 超及び 3 mmol Gd/kg 超と判断された。

表 8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mmol Gd/kg)	主な所見	概略の致死量 (mmol Gd/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	0、0.6、1.8、6	≥1.8：腎皮質近位尿細管上皮細胞の空胞化 回復性：あり	>6	4.2.3.1.2
雄カニクイザル	静脈内	0、1、3	特記所見なし	>3	4.2.3.1.4

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された（表 9）。本薬投与に伴う毒性所見は認められなかった。ラットの無毒性量（1.55 mmol Gd/kg）における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 2257 μmol Gd・h/L（雄）及び 1571 μmol Gd・h/L（雌）、並びにカニクイザルの無毒性量（1.56 mmol Gd/kg）における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は 6741 μmol Gd・h/L（雄）及び 6613 Gd・h/L（雌）であり、それぞれヒトに本薬 0.04 mmol Gd/kg を静脈内投与したときの曝露量 AUC<sub>0-24h</sub>（421 μmol Gd・h/L）の約 5 倍（雄）及び約 4 倍（雌）、並びに約 16 倍（雌雄）であった。

表 9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mmol Gd/kg)	主な所見	無毒性量 (mmol Gd/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	静脈内	4 週間 (1 日 1 回) + 8 週間休薬	0、0.2、0.6、1.55	≥0.2：腎皮質近位尿細管拡張を伴う上皮細胞の空胞化（雌） ≥0.6 腎皮質近位尿細管拡張を伴う上皮細胞の空胞化（雄）・近位尿細管上皮細胞の細胞質明瞭化（雄） 1.55：近位尿細管上皮細胞の細胞質明瞭化（雌） 回復性：あり	1.55 <sup>a</sup>	4.2.3.2.2
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間 (1 日 1 回) + 8 週間休薬	0、0.15、0.45、1.56	≥0.45：腎近位尿細管上皮の空胞化 回復性：あり	1.56 <sup>a</sup>	4.2.3.2.4

a：当該試験で認められた所見は、GBCA、ヨード造影剤等の投与時に観察される尿細管上皮細胞への造影剤分子の取込み又は再吸収による貯蔵現象であり、腎機能への影響も伴っていないことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた小核試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であった（表 10）。

表 10 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mmol Gd/kg)	試験結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰 突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537	S9-	0 <sup>a</sup> 、16、50、160、500、1600、5000	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+			
<i>in vitro</i>	哺乳類細胞を用いた 小核試験	チャイニーズハムス ターV79細胞	S9+ (4時間)	0 <sup>a</sup> 、100、250、500	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (4時間)			
			S9- (20時間)			
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雌雄ラット (Wistar) 末梢血	/	0、0.2、0.6、1.55 (静脈内、1日1回4週間)	陰性	4.2.3.3.2.1

a：脱イオン水

#### 5.4 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、表 11 及び表 12 に示す試験が実施された。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において胚死亡数及び着床後死亡率の高値が認められ、雌生殖能に対する無毒性量 (0.56 mmol Gd/kg) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は 1720 µmol Gd・h/L であり、ヒト臨床用量における AUC<sub>0-24h</sub> (421 µmol Gd・h/L) の 4 倍であった。また、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において特段の胚胎児発生毒性は認められず、各試験の無毒性量 (1.55 mmol Gd/kg) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は 7490 µmol Gd・h/L (ラット) 及び 9680 µmol Gd・h/L (ウサギ) であり、ヒト臨床用量における AUC<sub>0-24h</sub> (421 µmol Gd・h/L) の 18 倍及び 23 倍であった。

以上の試験成績等を踏まえ、申請者は、添付文書において以下の内容を注意喚起する旨を説明している。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること
- 本薬は乳汁移行性が示されていることから (4.4.2 項参照)、授乳中の女性に対して治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること

表 11 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mmol Gd/kg)	主な所見	無毒性量 (mmol Gd/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄 ラット (Wistar)	静脈内	交配前 14 日 ～剖検前日 (1 回/日)	0、0.19、0.56、 1.55	特記所見なし	一般毒性：1.55 生殖能：1.55	4.2.3.5.1.1
	雌 ラット (Wistar)		交配前 15 日 ～妊娠 7 日 (1 回/日)		≥0.56：胚死亡数及び着床後死亡率の高値		
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	静脈内	妊娠 6～17 日	0、0.19、0.56、 1.55	母動物： 特記所見なし  胚・胎児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）： 1.55  胚・胎児発生：1.55	4.2.3.5.2.2
	雌 ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6～19 日	0、0.19、0.56、 1.55	母動物： 特記所見なし  胚・胎児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）： 1.55  胚・胎児発生：1.55	4.2.3.5.2.4
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	雌 ラット (Wistar)	静脈内	妊娠 6 日～ 授乳 20 日	0、0.19、0.56、 1.55	母動物： 特記所見なし  F1 出生児： ≥0.56：正常精子数の低 値、異常精子割合の高値	母動物（一般毒性）： 1.55  F1 出生児：1.55 <sup>b</sup>	4.2.3.5.4.2

a：0.56 mmol Gd/kg 群で認められた胚死亡数及び着床後死亡率の高値について、全胚死亡が認められた母動物が 1 例存在したことに起因したと考えられ、3 例以下の胚死亡を有した母動物の割合は施設の背景値と同程度であったことから、被験物質投与に関連した所見ではないと申請者は説明している。

b：0.56 mmol Gd/kg 以上の群で認められた所見について、F1 出生児の生殖能及び妊娠転帰に影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

表 12 幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mmol Gd/kg)	主な所見	無毒性量 (mmol Gd/kg)	添付資料 CTD
幼若 雌雄 ラット (Wistar)	静脈内	出生後 4 日 拡張型単回 <sup>a</sup>	0、0.2、0.6、1.8	特記所見なし	1.8	4.2.3.5.4.1 <sup>b</sup>
幼若 雌雄 ラット (Wistar)	静脈内	出生後 10、17、24 日 (3 回/2 週間) + 8 週間休薬	0、0.2、0.6、1.8	≥0.2：体重増加量の低値、 脾臓重量高値・髄外造血亢進	1.8 <sup>c</sup>	4.2.3.5.4.2 <sup>d</sup>

a：静脈内投与 2 日後又は 4 週間後に安楽殺した。

b：検査項目：生存率、体重、一般症状、臨床病理学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査

c：0.2 mmol Gd/kg 以上の群で認められた所見について、平均体重は対照群との差が認められなかったこと、脾臓の所見は幼若動物に特徴的なばらつきと適応性変化を反映したものと考えられることから、毒性学的意義は低いと申請者は判断している。

d：検査項目：生存率、一般症状、摂餌量、性成熟、行動検査、水迷路検査、機能観察総合評価、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び剖検、器官重量及び病理組織学的検査

## 5.5 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈内及び静脈周囲投与による局所刺激性試験が実施され（表 13）、静脈内及び静脈周囲投与により、本薬投与に関連した異常所見は認められなかった。

表 13 局所刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 ウサギ (NZW)	本薬 0.3 mmol Gd/mL 製剤又は生理食塩液 0.5 mL を後肢伏在静脈近傍に単回投与し、投与 2 日後又は 5 日後に剖検した。	投与手技に関連した非特異的反応（発赤、血腫、混合細胞浸潤、出血、潰瘍、痲痺等）が認められたものの、本薬投与に関連した所見は認められなかった。	4.2.3.6.1
雌 ウサギ (NZW)	本薬 0.4 mmol Gd/mL 製剤又は生理食塩液 0.1 mL を耳介周縁静脈の耳先端側上半分の静脈周囲に単回投与、又は 0.5 mL を耳介周縁静脈の耳根部側下半分位置へ単回静脈内投与し、投与 3 日後又は 8 日後に剖検した。	いずれの部位への投与においても、毒性とはみなされない軽微かつ可逆的な組織所見（真皮の出血及び混合型炎症細胞浸潤、並びに表皮の萎縮又は過形成）が認められた。	4.2.3.6.2

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 不純物の安全性評価

原薬及び製剤に含まれる不純物のうち、ICH Q3A ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物として不純物 1<sup>9)</sup>、不純物 2<sup>10)</sup>、不純物 3<sup>11)</sup> 及び不純物 4<sup>12)</sup> の安全性が評価された。上記の不純物を含む原薬を用いたラット及びサル の 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 項参照) において一般毒性が評価された結果、当該原薬投与に伴う毒性所見は認められなかった。臨床使用時の当該不純物の投与量は、反復投与毒性試験の無毒性量 (それぞれ 1.55 mmol Gd/kg 及び 1.56 mmol Gd/kg) における不純物の投与量を十分に下回っていることから、申請者は、これらの不純物に起因する安全性上の懸念は低いと説明している。また、各不純物は細菌を用いた復帰突然変異原性試験において陰性が示されている化合物と同一の警告構造のみを有することが (Q)SAR 法において示されていること、及びこれらの不純物を含有する原薬ロットを用いて実施したラットを用いた小核試験の試験結果は陰性であったことから、遺伝毒性のリスクは低いと考えられる旨を説明している。

9) [Redacted]

10) [Redacted]

11) [Redacted]

12) [Redacted]

ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超える不純物として、不純物 5<sup>13)</sup>、不純物 6<sup>14)</sup> 及び不純物 7<sup>15)</sup> が含まれる。これらの不純物は本薬の部分構造を有する化合物であり、本薬と物理化学的性質が類似することから、安全性上の懸念は低いと申請者は説明している。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験の結果から、本薬の臨床使用にあたって特段の懸念は示唆されていないと判断する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは幾何平均値又は幾何平均値（幾何 CV%）で示す。また、本薬の投与量及び濃度は、6.2.1.3 及び 6.2.1.4 項を除き、Gd の投与量及び濃度で示す<sup>5)</sup>。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Gd の血漿中濃度は、ICP-MS により測定され、定量下限は 0.000636～0.0318 µmol Gd/L であった。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

##### 6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.1)

ヒトの血漿に本薬 500 µmol Gd/L を添加したとき、血漿タンパク結合率は 0.8% であった。

##### 6.2.1.2 *In vitro* 代謝 (Invest Radiol 2022; 57: 629-38)

ヒトの肝細胞に本薬 10 µmol Gd/L を添加したとき、本薬の代謝物は認められなかった。

##### 6.2.1.3 酵素阻害

###### 6.2.1.3.1 CYP 分子種に対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6.4)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の基質<sup>16)</sup> を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.16～5 mmol/L の阻害作用を検討した。本薬はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> : 5 mmol/L 超)。

13) [Redacted]  
14) [Redacted]  
15) [Redacted]

16) 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : フェナセチン (45 µmol/L)、CYP2B6 : プロピオン (100 µmol/L)、CYP2C8 : アモジアキン (2 µmol/L)、CYP2C9 : ジクロフェナク (4 µmol/L)、CYP2C19 : S-メフェニトイン (50 µmol/L)、CYP2D6 : デキストロメトルファン (5 µmol/L)、CYP3A4 : ミダゾラム (2.5 µmol/L) 及びテストステロン (50 µmol/L)

### 6.2.1.4 トランスポーターに関する検討

#### 6.2.1.4.1 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 4.2.2.6.1~3)

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 50~500  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の排出比 ( $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ ) はコントロール細胞と同程度であった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞に本薬 200 又は 500  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の排出比 ( $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ ) はコントロール細胞と同程度であった。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬 200 又は 500  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の細胞内取込み量はコントロール細胞と同程度であった。

#### 6.2.1.4.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6.5)

P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK 細胞又は OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、及び各トランスポーターの基質<sup>17)</sup> を用いて、各トランスポーターに対する本薬 2 又は 20  $\text{mmol/L}$  の阻害作用を検討した。本薬はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$  : 20  $\text{mmol/L}$  超)。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 海外第 I 相試験 (試験 19324、CTD 5.3.3.1.1 (参考資料)、実施期間 2018 年 7 月~2019 年 2 月)

外国人健康成人に、本薬 0.025、0.03、0.05、0.1 又は 0.2  $\text{mmol Gd/kg}$  を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 ( $\text{mmol Gd/kg}$ )	例数	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{mol Gd/L}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\mu\text{mol Gd}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2,\text{eff}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	$V_{\text{ss}}$ (L)	$\text{Ae}_{0-72\text{h}}^{\text{a}}$ (%)
0.025 <sup>b</sup>	6	209 (16.4)	254 (8.57)	1.51 (5.33)	2.74 (15.6)	7.25 (20.4)	15.8 (18.3)	89.3 (5.34)
0.05 <sup>b</sup>	6	464 (21.2)	489 (8.61)	1.39 (11.3)	2.93 (6.54)	6.88 (14.3)	13.8 (17.0)	90.0 (8.89)
0.1 <sup>b</sup>	6	827 (17.3)	1070 (11.4)	1.53 (17.9)	10.3 (87.3)	6.67 (17.4)	14.8 (21.1)	85.1 (20.6)
0.03 <sup>c</sup>	6	250 (11.8)	293 (16.9)	1.46 (10.5)	2.65 (15.7)	7.23 (14.3)	15.2 (17.1)	102 (5.04)
0.1 <sup>c</sup>	6	948 (34.3)	1020 (22.1)	1.54 (17.3)	6.95 (117)	6.60 (16.8)	14.7 (9.49)	96.0 (3.46)
0.2 <sup>c</sup>	6	1780 (25.6)	2050 (12.0)	1.73 (5.84)	46.0 (38.8)	6.58 (10.7)	16.4 (14.9)	75.2 (24.1)

a : 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率 (投与量に対する割合、算術平均値 (CV%))

b : 5 分間かけて投与

c : 急速投与

<sup>17)</sup> 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp : ジゴキシシン (10  $\mu\text{mol/L}$ )、BCRP : クラドリピン (10  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT1 : *p*-アミノ馬尿酸 (10  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT3 : フロセミド (5  $\mu\text{mol/L}$ )、OATP1B1、OATP1B3 : アトルバスタチン (0.15  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT2 : MPP<sup>+</sup> (5  $\mu\text{mol/L}$ )

### 6.2.2.2 国内第 I 相試験（試験 19414、CTD 5.3.3.1.3、実施期間 2019 年 4 月～2019 年 6 月）

日本人健康成人男性に、本薬 0.01、0.03 又は 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mmol Gd/kg)	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol Gd/L}$ )	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu\text{mol Gd}\cdot\text{h/L}$ )	t <sub>1/2,eff</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)	A <sub>e,0-72h</sub> <sup>a</sup> (%)
0.01 <sup>b</sup>	6	121 (17.5)	83.4 (12.9)	1.37 (11.4)	2.21 (13.2)	6.96 (18.1)	13.7 (13.4)	81.6 (7.30) <sup>c</sup>
0.03 <sup>b</sup>	6	373 (19.1)	248 (15.7)	1.30 (6.78)	2.40 (45.3)	7.40 (15.2)	13.9 (10.7)	93.9 (6.05)
0.1 <sup>b</sup>	6	1480 (21.2)	861 (18.2)	1.36 (22.5)	4.82 (63.7)	7.60 (24.1)	14.9 (15.9)	95.0 (11.7)

a：投与 72 時間後までの累積尿中排泄率（投与量に対する割合、算術平均値（CV%））

b：急速投与

c：5 例

### 6.2.3 内因性要因の検討

#### 6.2.3.1 腎機能の影響（試験 21180、CTD 5.3.3.3.1、試験期間 2021 年 10 月～2022 年 9 月）

外国人の軽度（eGFR：60～89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）及び中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害患者、並びに性別、年齢及び体重が同様の正常な腎機能（eGFR：90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上）を有する被験者を対象に、本薬 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

対象	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol Gd/L}$ )	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu\text{mol Gd}\cdot\text{h/L}$ )	t <sub>1/2,eff</sub> (h)	CL (L/h)	V <sub>ss</sub> (L)	A <sub>e,0-24h</sub> <sup>a</sup> (%)
正常な腎機能を有する被験者	8	905 (23.3)	1460 (8.88)	2.62 (41.2)	5.68 (14.8)	21.4 (42.2)	91.879 (12.01)
軽度腎機能障害患者	8	1110 (21.1)	1840 (14.8)	3.04 (35.0)	4.30 (18.4)	18.8 (37.4)	89.849 (16.02)
中等度腎機能障害患者	7	1040 (25.8)	2530 (37.6)	4.08 (31.2)	3.39 (40.7)	19.9 (19.2)	94.967 (22.32)

a：投与 24 時間後までの累積尿中排泄率（投与量に対する割合、算術平均値（CV%））

### 6.2.4 PPK 解析

#### 6.2.4.1 成人データを用いた PPK 解析（CTD 5.3.3.5.6）

成人を対象とした国内外の臨床試験（試験 19324、試験 19325、試験 19414、試験 19730、試験 21180、試験 20241、試験 21181 及び試験 21197）の被験者 871 例から得られた 4054 時点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（NONMEM Version 7.5.1）。

解析対象集団の主な背景因子は、LBM は 51.0 [30.6, 85.2] kg（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）、eGFR は 95.1 [29.0, 148] mL/min/1.73m<sup>2</sup>、体重は 72.0 [35.0, 170] kg、身長は 167 [138, 198] cm、FFM は 19.0 [3.47, 85.5] kg、BMI は 25.7 [15.6, 47.1] kg/m<sup>2</sup>、BSA は 1.82 [1.23, 2.86] m<sup>2</sup>、年齢は 55.0 [18.0, 89.0] 歳、性別は男性 422 例、女性 449 例、健康状態は健康被験者 139 例、患者 732 例、民族はコーカ

シアン 580 例、アジア人 251 例、アフリカ系アメリカ人 17 例、Multiple 2 例、不明 21 例であり、これらの背景因子が共変量候補とされた。

本薬の PK は、中心コンパートメントからの 1 次消失過程を伴う 3 コンパートメントモデルで記述され、モデルパラメータには、中心コンパートメントの分布容積 (V1)、末梢コンパートメント 1 の分布容積 (V2)、末梢コンパートメント 2 の分布容積 (V3)、中心コンパートメントからのクリアランス (CL)、中心コンパートメントと末梢コンパートメント 1 との間のクリアランス (Q2)、中心コンパートメントと末梢コンパートメント 2 との間のクリアランス (Q3) が含まれた。

最終 PPK モデルには、共変量として、V1 に対して LBM 及び性別、V2 に対して LBM、CL に対して eGFR、LBM、性別及び年齢、Q2 に対して LBM の影響が組み込まれた。

最終 PPK モデルを用いて、本薬 0.04 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの投与初期の血漿中濃度及び PK パラメータを、腎機能障害の区分別に推定した結果は表 17 のとおりであった。

表 17 本薬を単回静脈内投与したときの投与初期の血漿中濃度及び PK パラメータの推定値

対象	例数	投与初期の血漿中濃度 (µmol Gd/L)			AUC <sub>0-∞</sub> (µmol Gd·h/L)	t <sub>1/2,eff</sub> (h)	CL/BW (L/ (h·kg) )	V <sub>ss</sub> /BW (L/kg)
		C <sub>10</sub>	C <sub>20</sub>	C <sub>30</sub>				
正常な腎機能を有する被験者 <sup>a</sup>	527	268 [209, 374]	216 [171, 295]	178 [142, 239]	421 [308, 651]	1.47 [1.16, 2.24]	0.095 [0.062, 0.130]	0.205 [0.157, 0.249]
軽度腎機能障害患者 <sup>b</sup>	285	279 [216, 382]	235 [186, 311]	199 [163, 262]	576 [423, 908]	1.97 [1.51, 3.25]	0.070 [0.044, 0.095]	0.202 [0.158, 0.253]
中等度腎機能障害患者 <sup>c</sup>	58	303 [242, 367]	266 [211, 314]	229 [185, 274]	851 [579, 1315]	2.94 [1.84, 5.05]	0.047 [0.031, 0.069]	0.193 [0.164, 0.226]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

a : eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 90 以上

b : eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 60 以上 90 未満

c : eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 30 以上 60 未満

#### 6.2.4.2 小児データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.5)

0 歳以上 18 歳未満の小児を対象とした国際共同第 I / III 相試験 (試験 21196) における被験者 92 例から得られた 276 時点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM Version 7.5.1)。

解析対象集団の主な背景因子は、LBM は 19.1 [3.57, 61.7] kg (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、eGFR は 134 [72.9, 226] mL/min/1.73m<sup>2</sup>、年齢は 6.42 [0.0800, 18.0] 歳、性別は男性 54 例、女性 38 例、民族はコーカシアン 53 例、アジア人 35 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、不明 3 例であり、これらの背景因子が共変量候補とされた。

本薬の PK は、中心コンパートメントからの 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述され、モデルパラメータには、中心コンパートメントの分布容積 (V1)、末梢コンパートメントの分布容積 (V2)、中心コンパートメントからのクリアランス (CL)、中心コンパートメントと末梢コンパートメントとの間のクリアランス (Q2) が含まれた。

最終 PPK モデルには、共変量として、V1、V2、及び Q2 に対して LBM、CL に対して LBM 及び成熟関数<sup>18)</sup> の影響が組み込まれた。

<sup>18)</sup> 成熟関数 = (月経後年齢)<sup>γ</sup> / [ (50%まで成熟するまでの月経後年齢)<sup>γ</sup> + (月経後年齢)<sup>γ</sup> ] γ : Hill 係数

最終 PPK モデルにおいて、50%まで成熟するまでの月経後年齢及び Hill 係数の母集団平均は、それぞれ 462 日及び 1.34 と推定された。

最終 PPK モデルを用いて、0 歳以上 18 歳未満の小児に、本薬 0.04 mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの投与初期の本薬の血漿中濃度及び本薬の PK パラメータを、年齢層別に推定した結果は表 18 のとおりであった。

表 18 本薬を単回静脈内投与したときの投与初期の血漿中濃度及び PK パラメータの推定値

対象	例数	投与初期の血漿中濃度 (μmol Gd/L)			AUC <sub>0-∞</sub> (μmol Gd·h/L)	t <sub>1/2,eff</sub> (h)	CL/BW (L/ (h·kg) )	V <sub>ss</sub> /BW (L/kg)
		C <sub>10</sub>	C <sub>20</sub>	C <sub>30</sub>				
0 歳以上 2 歳未満	23	184 [167, 199]	153 [135, 164]	127 [111, 140]	287 [214, 353]	1.19 [0.928, 1.52]	0.139 [0.113, 0.190]	0.245 [0.226, 0.259]
2 歳以上 12 歳未満	45	190 [175, 228]	156 [139, 193]	128 [109, 163]	250 [200, 342]	1.01 [0.829, 1.28]	0.160 [0.116, 0.202]	0.233 [0.199, 0.244]
12 歳以上 18 歳未満	24	236 [193, 268]	200 [161, 228]	169 [134, 195]	347 [264, 460]	1.15 [1.04, 1.34]	0.115 [0.0869, 0.150]	0.198 [0.171, 0.230]
成人 <sup>a</sup>	727	269 [209, 375]	220 [172, 299]	181 [144, 246]	462 [316, 766]	1.57 [1.18, 2.60]	0.087 [0.052, 0.127]	0.205 [0.157, 0.252]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

a : 成人の PPK モデル (6.2.4.1 項参照) を用いて推定

### 6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連 (CTD 5.3.3.5.1~3)

国内外の第 I 相試験 (試験 19414、試験 19324 及び試験 19730<sup>19)</sup>) のデータに基づき、各試験における血漿中本薬濃度と ΔΔQTcF の関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、いずれの試験についても、検討された血漿中本薬濃度の範囲内において ΔΔQTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。成人 (6.2.4.1 項参照) 及び小児 (6.2.4.2 項参照) の PPK モデルを用いて、成人及び小児に本薬 0.04 mmol Gd/kg を単回静脈内投与した際の投与初期の血漿中濃度 (C<sub>10</sub>、C<sub>20</sub> 及び C<sub>30</sub>) 及び AUC<sub>0-∞</sub> を推定した結果はそれぞれ表 19 及び表 20 のとおりであり、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える。

表 19 成人における本薬の投与初期の血漿中濃度及び AUC<sub>0-∞</sub> (PPK モデルに基づく推定値)

	例数	C <sub>10</sub> (μmol Gd/L)	C <sub>20</sub> (μmol Gd/L)	C <sub>30</sub> (μmol Gd/L)	AUC <sub>0-∞</sub> (μmol Gd·h/L)
日本人成人	117	256 [204, 310]	207 [170, 262]	171 [141, 226]	432 [300, 753]
外国人成人	754	277 [211, 381]	227 [177, 306]	190 [148, 255]	495 [327, 952]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

<sup>19)</sup> 中国人健康成人男性 (各群 11~12 例) を対象に、プラセボ、本薬 0.03 又は 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与した試験。

表 20 小児における本薬の投与初期の血漿中濃度及び AUC<sub>0-∞</sub> (PPK モデルに基づく推定値)

	例数	C <sub>10</sub> (μmol Gd/L)	C <sub>20</sub> (μmol Gd/L)	C <sub>30</sub> (μmol Gd/L)	AUC <sub>0-∞</sub> (μmol Gd·h/L)
日本人小児	19	187 [171, 249]	153 [136, 211]	125 [108, 179]	246 [191, 374]
外国人小児	73	194 [167, 262]	162 [137, 223]	134 [112, 189]	292 [208, 412]

中央値 [5 パーセントイル, 95 パーセントイル]

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 重度腎機能障害患者への投与について

機構は、軽度及び中等度の腎機能障害患者では本薬の曝露量 (AUC<sub>0-∞</sub>) は、正常な腎機能を有する被験者と比較して高値を示したこと (6.2.3.1 及び 6.2.4.1 項参照)、並びに重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されていないことを踏まえ、重度腎機能障害患者において、本薬の曝露量増加により安全性上の懸念が認められる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外第 I 相試験 (試験 21180) では、中等度腎機能障害患者に本薬 0.1 mmol Gd/kg を投与したときの安全性及び忍容性が確認されている。成人の PPK モデルを用いたシミュレーションにより推定された、重度腎機能障害患者に本薬を臨床用量 (0.04 mmol Gd/kg) で投与した際の AUC<sub>0-∞</sub> は 2016 μmol Gd·h/L であり、海外第 I 相試験 (試験 21180) における中等度腎機能障害患者の AUC<sub>0-∞</sub> (2530 μmol Gd·h/L) を超えなかった。したがって、重度腎機能障害患者において、本薬投与による安全性上の懸念が認められる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。シミュレーションに用いられた PPK モデルには重度腎機能障害患者のデータが含まれていないため、当該患者の曝露量を精度よく推定することは困難と考えるが、以下の点を踏まえると、重度腎機能障害患者において、本薬の曝露量増加による安全性上の懸念が認められる可能性は低いと考える。

- 国内外の第 I 相試験において、本薬の用量に依存して有害事象の重症度又は発現割合が増加する傾向は認められていないこと。
- 既承認の mGBCA であるガドブトロールの臨床試験において、当該推定値を大幅に上回る Gd 曝露量 (45677 μmol Gd·h/L) で、重度腎機能障害患者で忍容性が確認されていること (「ガドビスト静注」審査報告書 (平成 27 年 2 月 2 日付け))。

ただし、腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性については、NSF のリスクの観点も踏まえて検討する必要がある (7.R.2 項参照)。

### 6.R.3 小児における用量について

機構は、本薬の小児における用量について、以下のように考える。申請用法・用量では、いずれの年齢区分の小児に対しても成人と同一用量が設定されているが、国際共同第 I/III 相試験 (試験 21196) の小児データを用いた PPK 解析の結果、0 歳以上 2 歳未満及び 2 歳以上 12 歳未満の小児では、投与初期の本薬の血漿中濃度が成人と比較して低値を示す傾向が推定されていることから (6.2.4.2 項参照)、薬物動態の観点からは、当該年齢区分の小児に対する申請用量を支持する根拠は十分ではない。したがっ

て、特に 0 歳以上 12 歳未満の小児に対する用量の適切性については、試験 21196 における有効性及び安全性の結果等も踏まえて検討する必要がある（7.R.4 項参照）。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す 6 試験が提出された。なお、本薬の投与量及び濃度は、Gd の投与量及び濃度で示す<sup>5)</sup>。

表 21 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	試験 19414 (NCT0612 5366)	I	健康成人男性	25 例	本薬 0.01、0.03、0.1 mmol Gd/kg 又はプラセボを単回静脈内投与	安全性 PK
	海外	試験 19325 (EudraCT 2018-002426-23)	I	健康成人	43 例	本薬 0.01、0.03、0.06 mmol Gd/kg 又はガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	試験 20241 (jRCT2080 225116)	II	CNS 病変を有する又は有することが疑われる成人患者	57 例	本薬 0.04 mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与	有効性 安全性
		試験 21181 (jRCT2011 230023)	III	CNS 病変を有する又は有することが疑われる成人患者	303 例	本薬 0.04 mmol Gd/kg 及び対照薬 (ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール) 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与	有効性 安全性
		試験 21197 (jRCT2011 230025)	III	CNS 以外の身体領域に病変を有する又は有することが疑われる成人患者	405 例	本薬 0.04 mmol Gd/kg 及び対照薬 (ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール) 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与	有効性 安全性
		試験 21196 (jRCT2011 230024)	I / III	造影 MRI 検査を受ける小児患者	93 例	本薬 0.04 mmol Gd/kg を単回静脈内投与	PK 安全性 忍容性 有効性

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 国内第 I 相試験（試験 19414、CTD 5.3.3.1.3、実施期間 2019 年 4 月～6 月）

日本人健康成人男性を対象に、本薬の安全性及び PK を検討する目的で、無作為化単盲検プラセボ対照試験が国内 1 施設で実施された [目標症例数：24 例（各群 8 例）]。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.01、0.03 又は 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与することとされた。

無作為化された 25 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例であり、治験手順の逸脱<sup>20)</sup>により、本薬 0.1 mmol Gd/kg 投与後に試験が中止された。

安全性について、有害事象は本薬 0.01 mmol Gd/kg 群に咽頭炎 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

<sup>20)</sup> 静脈内投与中に、技術的な問題により実薬の投与量が不明で部分的な投与となった。

### 7.1.2 海外第 I 相試験（試験 19325、CTD 5.3.3.1.2、実施期間 2019 年 5 月～8 月）

外国人健康成人を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、無作為化単盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された [目標症例数：40 例<sup>21)</sup>（各群 10 例）]。

用法・用量は、本薬 0.01、0.03、0.06 mmol Gd/kg 又はガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与することとされた。本薬の各用量及びガドブトロールの投与順序は無作為化され、4 回の造影剤投与の各間隔は 7 日以上とされた。

無作為化された 43 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、1 回以上本薬及びガドブトロールの投与を受け、少なくとも 1 つの対象組織／構造の RSE の評価が可能であった 42 例が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例であり、MRI 検査により本薬投与前から発現していた可能性のある病変が偶発的に認められたことを考慮し、本薬 0.01 mmol Gd/kg 投与後に試験が中止された。

有効性について、主要評価項目とされた頭頸部の 5 つの主要器官（上矢状静脈洞、S 状静脈洞、耳下腺、顎下腺、内頸動脈）に設定した ROI における本薬及びガドブトロール投与 5 分後の RSE<sup>22)</sup> は、本薬の用量に伴い線形的に増加し、各 ROI で同様の用量反応曲線が得られた。上矢状静脈洞、S 状静脈洞、耳下腺、顎下腺及び内頸動脈において、ガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg と同等の RSE が得られる本薬の用量をベイズ流解析により推定した結果、それぞれ 0.044、0.046、0.055、0.049 及び 0.048 mmol Gd/kg であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、表 22 のとおりであり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 22 有害事象の発現割合<sup>a</sup>（安全性解析対象集団）

	本薬 0.01 mmol Gd/kg (43 例)	本薬 0.03 mmol Gd/kg (42 例)	本薬 0.06 mmol Gd/kg (42 例)	ガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg (42 例)
すべての有害事象	16.3 (7)	14.3 (6)	9.5 (4)	11.9 (5)
主な有害事象 <sup>b</sup>				
頭痛	4.7 (2)	2.4 (1)	4.8 (2)	2.4 (1)
鼻咽頭炎	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 CPK 増加	2.3 (1)	4.8 (2)	0 (0)	2.4 (1)
めまい	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)

%（例数）

a：各治験薬の投与 7 日後までに発現又は悪化した有害事象

b：いずれかの用量で 2 例以上に発現した有害事象

<sup>21)</sup> 主要評価項目である頭頸部の 5 つの主要器官（上矢状静脈洞、S 状静脈洞、耳下腺、顎下腺、内頸動脈）に設定した ROI における GBCA 投与 5 分後の RSE について、ベイズ流の方法を用いて解析することを前提に、本試験の目標症例数が設定された。本薬がガドブトロールと同等の診断能を有すると判断する基準を RSE の差が 0.05 以下とし、この基準を満たす事後確率が 70%以上となるよう目標症例数を設定した。ミニプタを用いた非臨床試験（3.1.2.1.4 項参照）を踏まえ、被験者数を 40 例とした場合、1 つの組織／構造において基準を満たす確率は 97%超と推定され、5 つの組織／構造すべてにおいて基準を満たす確率は 85%と推定された。

<sup>22)</sup> 非造影時の信号強度 (SI(pre)) 及び GBCA 投与後の信号強度 (SI(post)) に基づき、次式により算出された：

$$RSE = [SI(post) - SI(pre)] / SI(pre)$$

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 国際共同第Ⅱ相試験（試験 20241、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2020 年 11 月～2022 年 9 月）

造影 MRI 検査の適応となる CNS 病変を有する又は有することが疑われる 18 歳以上の患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化単盲検試験が国内外 17 施設で実施された [目標症例数：60 例<sup>23)</sup>]

用法・用量は、ガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、3～14 日間の休薬後、同一被験者に本薬 0.04 mmol Gd/kg を単回静脈内投与することとされ、治験薬投与前及び投与 5 分後に MRI 検査を実施することとされた。

無作為化された 57 例（日本人 22 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、盲検読影に適した MRI 画像が得られた 50 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造に基づく総合的な評価とされ、3 名の BICR により本薬とガドブトロールの描出能が比較評価された。結果は表 23 のとおりであった。

表 23 3 名の BICR による描出能の比較（FAS：50 例）

	BICR1	BICR2	BICR3
本薬による造影画像が非常に好ましい	0 (0)	0 (0)	0 (0)
本薬による造影画像が好ましい	5 (10.0)	13 (26.0)	15 (30.0)
どちらでもよい	17 (34.0)	21 (42.0)	14 (28.0)
ガドブトロールによる造影画像が好ましい	17 (34.0)	16 (32.0)	19 (38.0)
ガドブトロールによる造影画像が非常に好ましい	11 (22.0)	0 (0)	2 (4.0)

例数 (%)

安全性について、有害事象（各治験薬の投与 24±4 時間後までに発現又は悪化した有害事象）の発現割合は、本薬投与時 3.8% (2/52 例<sup>24)</sup>) 及びガドブトロール投与時 5.3% (3/57 例) であり、2 例以上に認められた事象はなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<sup>23)</sup> 事前の計画では、本薬 0.04 mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与（コホート 1）、本薬 0.04 +0.005 又は 0.04-0.005 mmol Gd/kg、及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与（コホート 2）、本薬 0.04 +0.01 又は 0.04-0.01 mmol Gd/kg、及びガドブトロール 0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与（コホート 3）することとされ、目標症例数は各コホート 60 例、計 180 例とされた。しかしながら、コホート 1 を終了した時点で、ガドブトロールと同程度の描出能を示す本薬の用量を特定するという主要目的が達成されたため、コホート 2 及び 3 は行われなかった。

<sup>24)</sup> 投与期 1 でガドブトロールが投与されたのち中止し、投与期 2 で本薬が投与されなかった 5 例（被験者の都合 2 例、中止基準に抵触 2 例、原疾患の増悪 1 例）は除外された。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験 21181、CTD 5.3.5.1.2、実施期間 2023 年 7 月～2024 年 5 月）

造影 MRI 検査（MRA 検査を含む）の適応となる CNS 病変を有する又は有することが疑われる 18 歳以上の患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内外 71 施設で実施された〔目標症例数：295 例<sup>25)</sup>〕。

用法・用量は、本薬 0.04 mmol Gd/kg 及び対照薬（標準的な mGBCA：ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール）0.1 mmol Gd/kg を単回静脈内投与することとされ、治験薬投与前及び投与 5 分後<sup>26)</sup> に MRI 検査を実施することとされた。本薬及び対照薬の投与順序は無作為化され、2 回の造影剤投与の間隔は 3 日以上 14 日以内とされた。

#### <全体集団>

無作為化された 305 例のうち 303 例（うち日本人は 32 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、盲検読影に適した MRI/MRA 画像が得られ、本薬及び対照薬それぞれの投与前後の画像が評価可能である 276 例（うち日本人は 31 例）が拡大 FAS とされ、拡大 FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた<sup>27)</sup>。

有効性について、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、造影画像及び非造影画像は 3 名の BICR により読影された。結果は表 24 のとおりであり、3 名の BICR それぞれで各評価項目の本薬と対照薬のスコアの差（対照薬－本薬）の 95%CI の上限は、事前に設定した非劣性マージン（0.35）を下回り、対照薬に対する本薬の非劣性が示された<sup>28)</sup>。

<sup>25)</sup> 主要評価項目である造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造それぞれについて、本薬と対照薬のスコアの差（対照薬－本薬）を 0、スコアの差の標準偏差を 1.5 と仮定し、非劣性マージン 0.35 及び有意水準 2.5%（片側）のもと、対照薬に対する本薬の非劣性を示すための同時検出力を 90%以上確保可能な症例数は 264 例であった。脱落を考慮し、目標症例数は 295 例とされた。

<sup>26)</sup> 投与後の MRI の撮像開始時点は適応症に応じて決定することとされ、2 回の MRI 検査で同一とすることとされた。

<sup>27)</sup> 本試験の米国向けの主要な評価として造影画像と非造影画像の比較が計画され、主要な解析対象集団として FAS1（盲検読影に適した MRI 画像が得られ、本薬投与前後の画像が評価可能であり、両画像間で 1 名以上の BICR において対になる病変を 1 つ以上有する集団）が別途定義された。

<sup>28)</sup> 本薬投与前後の画像の対照薬投与前後の画像に対する非劣性を検証することとされ、3 名の BICR のうち少なくとも 2 名で、3 つの主要評価項目すべてで対照薬に対する本薬の非劣性が示されることが本試験の成功基準であった。

表 24 3名の BICR により評価された造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造（拡大 FAS：276 例）

BICR	治験薬	造影効果 <sup>a</sup>		辺縁明瞭度 <sup>b</sup>		内部構造 <sup>c</sup>	
		スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>	スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>	スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>
1	本薬	2.33±0.066	0.12±0.071	3.34±0.037	0.07±0.047	2.68±0.028	0.03±0.036
	対照薬	2.45±0.066	[-0.0145, 0.2641]	3.41±0.037	[-0.0205, 0.1656]	2.71±0.028	[-0.0379, 0.1051]
2	本薬	2.59±0.066	0.13±0.071	3.63±0.037	0.05±0.047	2.87±0.028	0.04±0.036
	対照薬	2.72±0.066	[-0.0134, 0.2652]	3.68±0.037	[-0.0425, 0.1436]	2.91±0.028	[-0.0339, 0.1091]
3	本薬	2.15±0.066	0.09±0.071	2.17±0.037	0.01±0.047	1.68±0.028	0.02±0.036
	対照薬	2.24±0.066	[-0.0493, 0.2293]	2.18±0.037	[-0.0859, 0.1002]	1.70±0.028	[-0.0536, 0.0894]

- a：「造影効果」は、部位毎に 1（造影されていない）、2（弱く造影されている）、3（明瞭に造影されている）、4（明瞭に高信号に造影されている）の 4 段階で評価された。
- b：「辺縁明瞭度」は、部位毎に 1（境界がない又は不明瞭）、2（境界が部分的に確認できる）、3（ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない）、4（明瞭であり、辺縁が完全に確認できる）の 4 段階で評価された。
- c：「内部構造」は、部位毎に 1（よく評価できない）、2（部分的に評価できる）、3（十分に評価できる）の 3 段階で評価された。
- d：最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3名の BICR 別に各被験者のスコアに基づき算出され、各被験者のスコアは、部位毎（最大 5カ所の病変又は正常組織）のスコアの平均値を算出したものとされた。
- e：治験薬、BICR 及び治験薬と BICR の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル。
- f：最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]

安全性について、有害事象の発現割合は表 25 のとおりであった。

表 25 有害事象の発現割合<sup>a</sup>（安全性解析対象集団）

	本薬 (299 例 <sup>b</sup> )	対照薬 (299 例 <sup>c</sup> )
すべての有害事象	14.0 (42)	14.7 (44)
主な有害事象 <sup>d</sup>		
浮動性めまい	2.7 (8)	2.0 (6)
頭痛	1.3 (4)	1.7 (5)
熱感	1.0 (3)	0.7 (2)
そう痒症	0.7 (2)	0.3 (1)
注射部位疼痛	0.7 (2)	0 (0)
上気道感染	0.7 (2)	0 (0)
尿路感染	0.7 (2)	0 (0)
尿中血陽性	0.7 (2)	0 (0)
錯感覚	0.7 (2)	0 (0)
下痢	0.3 (1)	0.7 (2)
血腫	0.3 (1)	0.7 (2)

%（例数）

- a：各治験薬の投与 24±4 時間後までに発現又は悪化した有害事象
- b：投与期 1 で対照薬が投与されたのち中止し、投与期 2 で本薬が投与されなかった 4 例（いずれも被験者の都合）は除外された。
- c：投与期 1 で本薬が投与されたのち中止し、投与期 2 で対照薬が投与されなかった 4 例（被験者の都合 3 例、有害事象 1 例）は除外された。
- d：いずれかの治験薬投与時に 2 例以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬投与時に 2 例（頭蓋内出血、処置後出血、各 1 例）で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は上記の本薬投与時に発現した頭蓋内出血 1 例であった。

<日本人集団>

有効性について、主要評価項目とされた造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造の結果は表 26 のとおりであった。

表 26 3名の BICR により評価された造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造  
(拡大 FAS、日本人集団：31 例)

BICR	治験薬	造影効果 <sup>a</sup>		辺縁明瞭度 <sup>b</sup>		内部構造 <sup>c</sup>	
		スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>	スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>	スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>
1	本薬	2.42±0.164	0.01±0.154	3.50±0.127	0.02±0.142	2.74±0.099	0.02±0.111
	対照薬	2.43±0.164	[-0.2937, 0.3130]	3.51±0.127	[-0.2648, 0.2960]	2.76±0.099	[-0.1971, 0.2423]
2	本薬	3.08±0.164	0.03±0.154	3.31±0.127	0.04±0.142	2.63±0.099	0.07±0.111
	対照薬	3.11±0.164	[-0.2684, 0.3383]	3.35±0.127	[-0.2428, 0.3180]	2.70±0.099	[-0.1498, 0.2896]
3	本薬	2.29±0.164	0.04±0.154	2.41±0.127	-0.13±0.142	2.01±0.099	-0.09±0.111
	対照薬	2.33±0.164	[-0.2630, 0.3437]	2.28±0.127	[-0.4111, 0.1498]	1.92±0.099	[-0.3068, 0.1326]

- a: 「造影効果」は、部位毎に 1 (造影されていない)、2 (弱く造影されている)、3 (明瞭に造影されている)、4 (明瞭に高信号に造影されている) の 4 段階で評価された。
- b: 「辺縁明瞭度」は、部位毎に 1 (境界がない又は不明瞭)、2 (境界が部分的に確認できる)、3 (ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない)、4 (明瞭であり、辺縁が完全に確認できる) の 4 段階で評価された。
- c: 「内部構造」は、部位毎に 1 (よく評価できない)、2 (部分的に評価できる)、3 (十分に評価できる) の 3 段階で評価された。
- d: 最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3名の BICR 別に各被験者のスコアに基づき算出され、各被験者のスコアは、部位毎 (最大 5 カ所の病変又は正常組織) のスコアの平均値を算出したものとされた。
- e: 治験薬、BICR 及び治験薬と BICR の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル。
- f: 最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]

安全性について、有害事象 (各治験薬の投与 24±4 時間後までに発現又は悪化した有害事象) の発現割合は、本薬投与時 3.2% (1/31 例<sup>29)</sup>) 及び対照薬投与時 15.6% (5/32 例) であり、2 例以上に認められた有害事象はなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (試験 21197、CTD 5.3.5.1.3、実施期間 2023 年 7 月～2024 年 6 月)

造影 MRI 検査 (MRA 検査を含む) の適応となる CNS 以外の身体領域 (頭頸部、胸部、腹部、骨盤、四肢) の病変を有する又は有することが疑われる 18 歳以上の患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内外 73 施設で実施された [目標症例数：390 例<sup>30)</sup>]。

用法・用量は、本薬 0.04 mmol Gd/kg 及び対照薬 (標準的な mGBCA：ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール) 0.1 mmol Gd/kg が単回静脈内投与することとされ、治験薬投与前及び投与 5 分後<sup>26)</sup> に MRI 検査を実施することとされた。本薬及び対照薬の投与順序は無作為化され、2 回の造影剤投与の間隔は 3 日以上 14 日以内とされた。

#### <全体集団>

<sup>29)</sup> 投与期 1 で対照薬が投与されたのち中止し、投与期 2 で本薬が投与されなかった 1 例 (被験者の都合) は除外された。

<sup>30)</sup> 主要評価項目である造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造それぞれについて、本薬と対照薬のスコアの差 (対照薬一本薬) を 0、スコアの差の標準偏差を 1.7 と仮定し、非劣性マージン 0.35 及び有意水準 2.5% (片側) のもと、対照薬に対する本薬の非劣性を示すための同時検出力を 90%以上確保可能な症例数は 338 例であった。脱落を考慮し、目標症例数は 390 例とされた。

無作為化された 410 例のうち 405 例（うち日本人は 48 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、盲検読影に適した MRI/MRA 画像が得られ、本薬及び対照薬それぞれの投与前後の画像が評価可能である 379 例（うち日本人は 47 例）が拡大 FAS とされ、拡大 FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた<sup>27)</sup>。

有効性について、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、造影画像及び非造影画像は 3 名の BICR により読影された。結果は表 27 のとおりであり、3 名の BICR それぞれで各評価項目の本薬と対照薬のスコアの差（対照薬－本薬）の 95%CI の上限は、事前に設定した非劣性マージン（0.35）を下回り、対照薬に対する本薬の非劣性が示された<sup>31)</sup>。

表 27 3 名の BICR により評価された造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造  
(拡大 FAS : 378 例<sup>a)</sup>)

BICR	治験薬	造影効果 <sup>b</sup>		辺縁明瞭度 <sup>c</sup>		内部構造 <sup>d</sup>	
		スコア <sup>e,f</sup>	差 <sup>f,g</sup>	スコア <sup>e,f</sup>	差 <sup>f,g</sup>	スコア <sup>e,f</sup>	差 <sup>f,g</sup>
1	本薬	3.63±0.048	-0.06±0.062	3.68±0.039	-0.06±0.050	2.85±0.026	-0.05±0.035
	対照薬	3.57±0.048	[-0.1811, 0.0622]	3.62±0.039	[-0.1545, 0.0415]	2.80±0.026	[-0.1200, 0.0168]
2	本薬	3.11±0.048	0.03±0.062	3.63±0.039	0.02±0.050	2.75±0.026	-0.01±0.035
	対照薬	3.13±0.048	[-0.0943, 0.1490]	3.65±0.039	[-0.0747, 0.1213]	2.74±0.026	[-0.0800, 0.0568]
3	本薬	3.26±0.048	-0.03±0.062	3.38±0.039	-0.03±0.050	2.74±0.026	-0.01±0.035
	対照薬	3.23±0.048	[-0.1498, 0.0935]	3.35±0.039	[-0.1308, 0.0652]	2.73±0.026	[-0.0790, 0.0578]

- a : 拡大 FAS の 379 例のうち、重大なプロトコール逸脱（対照薬の投与量が規定の半量となった）が認められた 1 例を除く 378 例で BICR による評価が実施された。
- b : 「造影効果」は、部位毎に 1（造影されていない）、2（弱く造影されている）、3（明瞭に造影されている）、4（明瞭に高信号に造影されている）の 4 段階で評価された。
- c : 「辺縁明瞭度」は、部位毎に 1（境界がない又は不明瞭）、2（境界が部分的に確認できる）、3（ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない）、4（明瞭であり、辺縁が完全に確認できる）の 4 段階で評価された。
- d : 「内部構造」は、部位毎に 1（よく評価できない）、2（部分的に評価できる）、3（十分に評価できる）の 3 段階で評価された。
- e : 最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3 名の BICR 別に各被験者のスコアに基づき算出され、各被験者のスコアは、部位毎（最大 5 カ所の病変又は正常組織）のスコアの平均値を算出したものとされた。
- f : 治験薬、BICR 及び治験薬と BICR の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル。
- g : 最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]

安全性について、有害事象の発現割合は、表 28 のとおりであった。

<sup>31)</sup> 本薬投与前後の画像の対照薬投与前後の画像に対する非劣性を検証することとされ、3 名の BICR のうち少なくとも 2 名で、3 つの主要評価項目すべてで対照薬に対する本薬の非劣性が示されることが本試験の成功基準であった。

表 28 有害事象の発現割合<sup>a</sup> (安全性解析対象集団)

	本薬 (398 例 <sup>b</sup> )	対照薬 (400 例 <sup>c</sup> )
すべての有害事象	13.1 (52)	13.0 (52)
主な有害事象 <sup>d</sup>		
頭痛	3.3 (13)	3.0 (12)
悪心	1.3 (5)	2.0 (8)
浮動性めまい	1.3 (5)	1.5 (6)
無症候性細菌尿	0.5 (2)	0.3 (1)
血腫	0.5 (2)	0.3 (1)
嘔吐	0.5 (2)	0 (0)
カテーテル留置部位血腫	0.5 (2)	0 (0)
血管穿刺部位内出血	0.5 (2)	0 (0)
呼吸困難	0.5 (2)	0 (0)
紅斑	0.3 (1)	0.5 (2)
発熱	0 (0)	0.5 (2)
排尿困難	0 (0)	0.5 (2)
そう痒症	0 (0)	0.5 (2)
高血圧	0 (0)	0.5 (2)

a: 各治験薬の投与 24±4 時間後までに発現又は悪化した有害事象

b: 投与期 1 で対照薬が投与されたのち中止し、投与期 2 で本薬が投与されなかった 7 例 (被験者の都合 6 例、試験不遵守 1 例) は除外された。

c: 投与期 1 で本薬が投与されたのち中止し、投与期 2 で対照薬が投与されなかった 5 例 (被験者の都合 3 例、医師の判断、誤った無作為化、各 1 例) は除外された。

d: いずれかの治験薬投与時に 2 例以上に発現した有害事象

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は対照薬投与時に 1 例 (腎不全) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### <日本人集団>

有効性について、主要評価項目とされた造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造の結果は表 29 のとおりであった。

表 29 3名の BICR により評価された造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造  
(拡大 FAS、日本人集団：47 例)

BICR	治験薬	造影効果 <sup>a</sup>		辺縁明瞭度 <sup>b</sup>		内部構造 <sup>c</sup>	
		スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>	スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>	スコア <sup>d,e</sup>	差 <sup>e,f</sup>
1	本薬	3.68±0.142	-0.06±0.181	3.75±0.102	-0.13±0.136	2.86±0.075	-0.08±0.097
	対照薬	3.62±0.142	[-0.4124, 0.2996]	3.62±0.102	[-0.3957, 0.1383]	2.78±0.075	[-0.2689, 0.1143]
2	本薬	2.88±0.142	0.12±0.181	3.68±0.102	-0.02±0.136	2.71±0.075	-0.03±0.097
	対照薬	3.00±0.142	[-0.2411, 0.4709]	3.66±0.102	[-0.2911, 0.2429]	2.68±0.075	[-0.2214, 0.1618]
3	本薬	3.34±0.142	-0.12±0.181	3.55±0.102	-0.13±0.136	2.79±0.075	-0.05±0.097
	対照薬	3.23±0.142	[-0.4744, 0.2376]	3.42±0.102	[-0.3940, 0.1401]	2.74±0.075	[-0.2363, 0.1469]

a: 「造影効果」は、部位毎に 1 (造影されていない)、2 (弱く造影されている)、3 (明瞭に造影されている)、4 (明瞭に高信号に造影されている) の 4 段階で評価された。

b: 「辺縁明瞭度」は、部位毎に 1 (境界がない又は不明瞭)、2 (境界が部分的に確認できる)、3 (ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない)、4 (明瞭であり、辺縁が完全に確認できる) の 4 段階で評価された。

c: 「内部構造」は、部位毎に 1 (よく評価できない)、2 (部分的に評価できる)、3 (十分に評価できる) の 3 段階で評価された。

d: 最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3名の BICR 別に各被験者のスコアに基づき算出され、各被験者のスコアは、部位毎 (最大 5 カ所の病変又は正常組織) のスコアの平均値を算出したものとされた。

e: 治験薬、BICR 及び治験薬と BICR の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル。

f: 最小二乗平均値±標準誤差 [95%CI]

安全性について、有害事象 (各治験薬の投与 24±4 時間後までに発現した有害事象) の発現割合は、本薬投与時 12.5% (6/48 例) 及び対照薬投与時 6.3% (3/48 例) であり、本薬投与時に認められた血管穿刺部位内出血 (2 例) を除き、複数例に認められた事象はなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.3 国際共同第 I/III 相試験 (試験 21196、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2023 年 8 月～2024 年 9 月)

いずれかの身体領域の臨床症状について造影 MRI 検査が必要と判断された日本人及び外国人の 0 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に、本薬の PK、安全性、忍容性及び有効性を評価する目的で、非盲検非対照試験が国内外 29 施設で実施された [目標症例数 100 例<sup>32)</sup>]。

用法・用量は、本薬 0.04 mmol Gd/kg を単回静脈内投与することとされ、治験薬投与前及び投与後 10 分以内<sup>33)</sup> に MRI 検査を実施することとされた。

登録され同意を取得した 93 例 (うち日本人は 19 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。評価可能な MRI 画像が得られた 93 例全例が MRI 解析対象集団とされ、MRI 解析対象集団が有効性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、表 30 のとおりであった。

<sup>32)</sup> 小児における本薬の薬物動態及び安全性の評価を行うために必要な症例数は 80 例以上 (2 歳未満 20 例以上、2 歳以上 12 歳未満 40 例以上、12 歳以上 18 歳未満 20 例以上) とされ、脱落を考慮し、目標症例数は 100 例とされた。

<sup>33)</sup> 投与後の MRI の撮像開始時点は適応症又は器官に応じて、実施医療機関の標準的な手順に従い決定することとされた。

表 30 有害事象の発現割合<sup>a</sup> (安全性解析対象集団)

	0 歳以上 2 歳未満 (23 例)	2 歳以上 12 歳未満 (45 例)	12 歳以上 18 歳未満 (25 例)
すべての有害事象	17.4 (4)	17.8 (8)	16.0 (4)
有害事象の内訳			
肝病変	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
過敏症	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
挫傷	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
水頭症	4.3 (1)	0 (0)	0 (0)
発熱性好中球減少症	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)
眼瞼腫脹	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
口内炎	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)
注入部位疼痛	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)
注射部位血種	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
発熱	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)
血小板数減少	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)
食欲減退	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
紅斑	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
発疹	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
高血圧	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)

% (例数)

a : 治験薬の投与 24±4 時間後までに発現又は悪化した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（発熱、過敏症、水頭症、各 1 例）に認められ、発熱及び過敏症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

有効性について、造影画像及び非造影画像は治験担当医師により読影され、探索的に評価された。結果は表 31 のとおりであった。

表 31 有効性の結果 (MRI 解析対象集団)

		0 歳以上 2 歳未満 (23 例、25 部位)	2 歳以上 12 歳未満 (45 例、49 部位)	12 歳以上 18 歳未満 (25 例、30 部位 <sup>a</sup> )	合計 (93 例、104 部位 <sup>b</sup> )	
コントラスト の質 <sup>c</sup>	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	4	26.1 (6)	28.9 (13)	20.0 (5)	25.8 (24)	
	5	73.9 (17)	71.1 (32)	80.0 (20)	74.2 (69)	
診断の確信度 <sup>d</sup>	1	非造影	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)	4.3 (4)
		造影 <sup>e</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2	非造影	13.0 (3)	17.8 (8)	16.0 (4)	16.1 (15)
		造影 <sup>e</sup>	0 (0)	2.2 (1)	4.0 (1)	2.2 (2)
	3	非造影	43.5 (10)	15.6 (7)	24.0 (6)	24.7 (23)
		造影 <sup>e</sup>	39.1 (9)	20.0 (9)	20.0 (5)	24.7 (23)
	4	非造影	43.5 (10)	57.8 (26)	60.0 (15)	54.8 (51)
		造影 <sup>e</sup>	60.9 (14)	77.8 (35)	76.0 (19)	73.1 (68)
造影効果 <sup>f</sup>	1	非造影	100.0 (25)	100.0 (49)	100.0 (32)	100.0 (106)
		造影 <sup>e</sup>	12.0 (3)	12.2 (6)	16.7 (5)	13.5 (14)
	2	非造影	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		造影 <sup>e</sup>	12.0 (3)	4.1 (2)	6.7 (2)	6.7 (7)
	3	非造影	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		造影 <sup>e</sup>	28.0 (7)	20.4 (10)	10.0 (3)	19.2 (20)
	4	非造影	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		造影 <sup>e</sup>	48.0 (12)	63.3 (31)	66.7 (20)	60.6 (63)
辺縁明瞭度 <sup>g</sup>	1	非造影	12.0 (3)	4.1 (2)	6.3 (2)	6.6 (7)
		造影 <sup>e</sup>	0 (0)	0 (0)	3.3 (1)	1.0 (1)
	2	非造影	32.0 (8)	12.2 (6)	6.3 (2)	15.1 (16)
		造影 <sup>e</sup>	8.0 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (1.9)
	3	非造影	32.0 (8)	28.6 (14)	15.6 (5)	25.5 (27)
		造影 <sup>e</sup>	24.0 (6)	24.5 (12)	13.3 (4)	21.2 (22)
	4	非造影	24.0 (6)	55.1 (27)	71.9 (23)	52.8 (56)
		造影 <sup>e</sup>	68.0 (17)	75.5 (37)	83.3 (25)	76.0 (79)
内部構造 <sup>h</sup>	1	非造影	8.0 (2)	4.1 (2)	0 (0)	3.8 (4)
		造影 <sup>e</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2	非造影	20.0 (5)	28.6 (14)	12.5 (4)	21.7 (23)
		造影 <sup>e</sup>	20.0 (5)	10.2 (5)	10.0 (3)	12.5 (13)
	3	非造影	72.0 (18)	67.3 (33)	87.5 (28)	74.5 (79)
		造影 <sup>e</sup>	80.0 (20)	89.8 (44)	90.0 (27)	87.5 (91)

% (例数又は部位数)

a: 非造影では 32 部位

b: 非造影では 106 部位

c: 「コントラストの質」は、症例毎に 1 (造影効果が認められない)、2 (質が不良)、3 (質がやや高い)、4 (質が高い)、5 (質が非常に高い) の 5 段階で評価された。

d: 「診断の確信度」は、症例毎に 1 (自信がない)、2 (やや自信がある)、3 (自信がある)、4 (非常に自信がある) の 4 段階で評価された。

e: 投与前後の MRI 画像

f: 「造影効果」は、部位毎に 1 (造影されていない)、2 (弱く造影されている)、3 (明瞭に造影されている)、4 (明瞭に高信号に造影されている) の 4 段階で評価された。

g: 「辺縁明瞭度」は、部位毎に 1 (境界がない又は不明瞭)、2 (境界が部分的に確認できる)、3 (ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない)、4 (明瞭であり、辺縁が完全に確認できる) の 4 段階で評価された。

h: 「内部構造」は、部位毎に 1 (よく評価できない)、2 (部分的に評価できる)、3 (十分に評価できる) の 3 段階で評価された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の項に示す検討の結果、脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影に対する本薬の有効性は示され、小児患者においても本薬の有効性は期待できると判断する。

#### 7.R.1.1 国際共同第Ⅲ相試験のデザイン及び有効性の評価方針について

##### 1) 国際共同第Ⅲ相試験のデザインの妥当性について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（試験 21181 及び試験 21197）の主要評価項目、対照薬及び非劣性マージンの設定根拠について、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験では、「造影効果」、「辺縁明瞭度」及び「内部構造」の3つの描出パラメータを主要評価項目として設定した。「造影効果」については、血液脳関門の破綻、病変と周囲組織の血流の差異、細胞外液腔の容積の違いを反映した、造影剤の組織への移行及び分布の程度が評価された。「辺縁明瞭度」については、病変又は正常組織の辺縁の描出の程度、「内部構造」については、病変内部の組織の均一性/不均一性、壊死部・嚢胞等の構造的特徴に関する情報が得られる程度が、それぞれ評価された。これらの描出パラメータは、実臨床において各領域の画像診断時に評価されている信号強度、辺縁性状（整、不整、境界が不明瞭等）、内部性状（均一、不均一、構成組織の類推等）（画像診断ガイドライン 2021 年版（第 3 版））を反映した指標であることから、MRI 検査用造影剤としての本薬の有効性を評価する上で適切な指標であると考えた。

また、国際共同第Ⅲ相試験の対照薬は、国内外で MRI 検査用造影剤として標準的に使用されている mGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール）を設定することとした。

非劣性マージンは、国際共同第Ⅱ相試験（試験 20241）における非造影時とガドブトロールによる造影時の各描出パラメータのスコアの差（造影効果：2.07、辺縁明瞭度：1.20、内部構造：1.27、いずれも3名の BICR の平均値）より十分に小さく、かつ整数で評価されるスコアの1段階の差未満の値として0.35を設定した。

##### 2) 国際共同第Ⅲ相試験に基づき日本人における本薬の有効性を評価することの妥当性について

申請者は、以下の点を踏まえると、内因性及び外因性民族的要因が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いことから、国際共同第Ⅲ相試験に基づき日本人における本薬の有効性を評価することは妥当と考える旨説明した。

- 国内外の第Ⅰ相試験（試験 19414 及び試験 19324）において、本薬の PK に明らかな国内外差は認められなかったこと（6.2.2 項参照）。
- 脳・脊髄及び躯幹部・四肢造影において、造影 MRI 検査及び MRA 検査の対象となる患者集団、画像の読影に基づく腫瘍性病変、炎症性病変及び血管性病変等の検出、並びに鑑別診断の診断基準に国内外で差は認められないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、脳・脊髄及び躯幹部・四肢の造影に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。CNS 病変又は CNS 以外の身体領域に病変を有する又は有することが疑われる成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 21181 及び試験 21197）において、対照薬に対する本薬の非劣性が示された（7.3.1 及び 7.3.2 項参照）。また、日本人集団における主要評価項目の結果は、いずれの試験においても全体集団と同様の傾向であったことから（表 26 及び表 29）、日本人においても本薬の有効性が期待できると考える。さらに、小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）の結果、探索的に検討した描出パラメータ等から本薬の描出能が示唆されていることから（7.3.3 項参照）、小児においても本薬の有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は NSF、脳内及び脳以外の臓器・組織における Gd の残存、並びにアナフィラキシーであり、本薬投与にあたっては当該事象の発現に注意する必要があると考えるが、既承認の mGBCA と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、造影 MRI 検査を受ける成人及び小児患者における本薬の安全性は許容可能と判断した。

申請者は、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況、並びに GBCA との関連が報告されている NSF、脳内及び脳以外の臓器・組織における Gd の残存、アナフィラキシー、痙攣発作等について、以下のように説明した。

#### 1) 臨床試験における有害事象の発現状況について

国際共同第Ⅲ相試験（試験 21181 及び試験 21197）、国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）及び国際共同第Ⅱ相試験（試験 20241）の併合解析の結果、有害事象の発現割合は表 32 のとおりであり、成人患者と小児患者との間で明らかな差は認められず、対照薬と比較して、本薬で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 32 有害事象の発現割合<sup>a</sup> (安全性解析対象集団)

	成人及び小児	成人		小児
	本薬 (842 例)	本薬 (749 例)	対照薬 (756 例)	本薬 (93 例)
すべての有害事象	13.3 (112)	12.8 (96)	13.0 (98)	17.2 (16)
主な有害事象 <sup>b</sup>				
頭痛	2.0 (17)	2.3 (17)	2.2 (17)	0 (0)
浮動性めまい	1.7 (14)	1.7 (13)	1.6 (12)	1.1 (1)
悪心	0.7 (6)	0.8 (6)	1.2 (9)	0 (0)
熱感	0.5 (4)	0.5 (4)	0.3 (2)	0 (0)
嘔吐	0.4 (3)	0.4 (3)	0.1 (1)	0 (0)
カテーテル留置部位血種	0.4 (3)	0.4 (3)	0.1 (1)	0 (0)
注射部位血種	0.4 (3)	0.3 (2)	0 (0)	1.1 (1)
注射部位疼痛	0.4 (3)	0.4 (3)	0.1 (1)	0 (0)
血管穿刺部位内出血	0.4 (3)	0.4 (3)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	0.4 (3)	0.4 (3)	0 (0)	0 (0)
紅斑	0.4 (3)	0.3 (2)	0.3 (2)	1.1 (1)
発疹	0.4 (3)	0.3 (2)	0.1 (1)	1.1 (1)
血種	0.4 (3)	0.4 (3)	0.4 (3)	0 (0)
回転性めまい	0.2 (2)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)
注射部位内出血	0.2 (2)	0.3 (2)	0.3 (2)	0 (0)
血管穿刺部位血種	0.2 (2)	0.3 (2)	0.1 (1)	0 (0)
無症候性細菌尿	0.2 (2)	0.3 (2)	0.1 (1)	0 (0)
上気道感染	0.2 (2)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)
尿中血陽性	0.2 (2)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)
錯感覚	0.2 (2)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	0.2 (2)	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	0.2 (2)	0.3 (2)	0.4 (3)	0 (0)
下痢	0.1 (1)	0.1 (1)	0.3 (2)	0 (0)
発熱	0.1 (1)	0 (0)	0.4 (3)	1.1 (1)
関節痛	0.1 (1)	0.1 (1)	0.3 (2)	0 (0)
高血圧	0.1 (1)	0 (0)	0.3 (2)	1.1 (1)
味覚不全	0 (0)	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)
排尿困難	0 (0)	0 (0)	0.3 (2)	0 (0)

% (例数)

a : 治験薬の投与 24±4 時間後までに発現又は悪化した有害事象

b : いずれかの治験薬投与時に 2 例以上に発現した有害事象

本薬投与時に、死亡は認められず、重篤な有害事象は 5 例（過敏症、発熱、処置後出血、頭蓋内出血、水頭症、各 1 例）に認められ、このうち過敏症及び発熱は本薬との因果関係が否定されなかった。過敏症は、本薬投与後に中枢性チアノーゼを発現し血中酸素飽和度が低下したものの、その他に過敏症症状が認められていないことから併用薬であるプロポフォールが影響した可能性がある。また、発熱の重症度は軽度であった。

また、日本人集団の安全性プロファイルは全体集団と同様であり、併合解析集団（成人）における有害事象の発現割合は本薬投与時 9.0% (9/100 例) 及び対照薬投与時 9.8% (10/102 例) であった。また、併合解析集団（成人及び小児）で、日本人において本薬投与時に 2 例以上に認められた事象は注射部位内出血、血管穿刺部位内出血が各 2 例（1.7%）であった。

以上より、造影 MRI 検査を受ける成人及び小児患者における本薬の安全性は許容可能と考える。

## 2) 腎機能障害患者への投与及び NSF について

併合解析集団(成人)における腎機能別の有害事象の発現割合は、正常な腎機能を有する被験者(eGFR: 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)、軽度腎機能障害患者(eGFR: 60~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、中等度腎機能障害患者(eGFR: 30~59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)でそれぞれ本薬投与時 13.2% (50/380 例) 及び対照薬投与時 9.8% (37/378 例) (以下、同順)、13.7% (42/307 例) 及び 16.6% (52/314 例)、6.8% (4/59 例) 及び 14.8% (9/61 例) であり、腎機能低下に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

また、主に重度腎機能障害患者への線状型 GBCA 投与との関連が報告されている(ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0 2018 等) NSF については、以下の点等から、安全性上の懸念が認められる可能性は低いと考える。

- 本薬の国内外の臨床試験において NSF の発現は認められていないこと。
- GBCA の高用量又は累積的な投与が NSF のリスク因子の 1 つであることが知られているが(J Magn Reson Imaging 2009; 30: 1298-1308、Best Pract Res Clin Rheumatol 2012; 26: 489-503 等)、本薬の臨床用量における Gd 用量(0.04 mmol Gd/kg)は、既承認の mGBCA (ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン及びガドテリドール)の標準用量における Gd 用量(0.1 mmol Gd/kg)よりも低いこと。
- 既承認の mGBCA における NSF の発現は、下記の報告等から極めて稀と考えられること。
  - ガドブトロールの販売開始後 27 年間で 1 億 [REDACTED] 万回を超える投与に対して NSF の発現が報告されたのは 4 件であった。また、企業主導の観察研究において、ガドブトロールが投与された腎機能障害患者 908 例(うち 284 例は重度)の最大 2 年間の追跡調査期間中に NSF の発現は認められなかった(Invest Radiol 2017; 52: 55-60)。
  - 16 研究を対象としたメタアナリシスにおいて、ACR グループ II の GBCA (ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール又は Gadobenate dimeglumine) が投与されたステージ 4 又は 5 の CKD 患者 4931 例における NSF の発現割合は 0% (95%CI の上限 0.07%) であった(JAMA Intern Med 2020; 180: 223-30)。

しかしながら、mGBCA である本薬について、特に腎機能障害患者における NSF の発現リスクを完全に否定することはできないことから、引き続き情報収集を行うとともに、既承認の mGBCA と同様に、添付文書において、以下の旨について注意喚起を行う。

- 重篤な腎障害のある患者において、GBCA による NSF の発現リスクが上昇することが報告されていること。
- 重篤な腎障害のある患者では、診断上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。
- 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の慢性腎障害、急性腎障害の患者では、本薬の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましいこと。
- 腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

## 3) 脳内及び脳以外の臓器・組織における Gd の残存について

GBCA 投与後の Gd の残存による臨床上的リスクは特定されていないものの、投与後に脳、骨、皮膚等の様々な臓器・組織に Gd が残存することが示唆されている(Radiology 2014; 270: 834-41、Invest

Radiol 2014 ; 49: 685-90)。本薬について、軽度及び中等度腎機能障害患者、並びに正常な腎機能を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（試験 21180）において、本薬 0.1 mmol Gd/kg を投与した際に、24 時間以内に投与量の概ね 90% 以上が排泄され（6.2.3.1 項参照）、本薬投与 6 カ月後までの追跡調査では、臨床的な所見は認められず、残存する Gd が継続的に減少することが示された。以上を踏まえ、脳内及び脳以外の臓器・組織における Gd 残存による臨床的影響について、引き続き情報収集を行うとともに、既承認の mGBCA と同様に、添付文書において、GBCA を用いた検査の必要性を慎重に判断する旨について注意喚起を行う。

#### 4) その他の GBCA で発現が懸念されている事象について

本薬の臨床試験において、アナフィラキシーの発現は認められていないが、本薬と因果関係の否定できない重篤な過敏症が 1 例報告されている。また、アナフィラキシーについては、既承認のすべての mGBCA の添付文書で重大な副作用として注意喚起されており、mGBCA 投与により起こりうる事象であることが知られている。以上を踏まえ、添付文書において、アナフィラキシーがあらわれることがある旨について注意喚起する。

本薬の臨床試験において、痙攣発作の発現は認められなかった。一部の既承認の mGBCA の添付文書で重大な副作用として痙攣発作が注意喚起されているものの、これまでに報告された症例の多くは患者の中樞神経系の基礎疾患による影響が疑われるものであった。以上を踏まえ、添付文書において、痙攣、てんかんの既往歴のある患者等において類薬で痙攣が報告されている旨を注意喚起する。

なお、ガドブトロールでは、市販後の症例集積に基づき、添付文書の重大な副作用の項で急性呼吸窮迫症候群・肺水腫が注意喚起されているものの、報告数が少なく情報が限定的であり、mGBCA のクラスエフェクトとして認識されていないこと、本薬の臨床試験において発現は認められていないことを踏まえると、現時点で当該事象について注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。GBCA を用いた造影 MRI 検査は、脳・脊髄及び躯幹部・四肢における様々な病変及びその疑いの診断に用いられている。mGBCA は、線状型 GBCA と比較して NSF の発現リスクが低いものの、そのリスクは完全には否定できないため、欧米のガイドラインにおいて、診断に必要な最小限の用量で使用すべきとされており（ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. European Society of Urogenital Radiology; 2018、ACR Manual On Contrast Media. American College of Radiology; 2024）、Gd 用量を低減することは NSF や脳内及び脳以外の臓器・組織における Gd の残存のリスクの軽減に寄与すると考える。以上を踏まえ、本薬は既承認の mGBCA よりも低い Gd 用量で同程度の診断能を有する mGBCA として開発された。

国際共同第 III 相試験（試験 21181 及び試験 21197）、国際共同第 I / III 相試験（試験 21196）等の結果、成人及び小児における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影に対する本薬の臨床的有用性が示された（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）。したがって、本薬の効能・効果は、既承認の mGBCA と同一とすることが妥当で

あり、本薬は、特に Gd に対する曝露量を低減することが望ましいと考えられる小児患者、腎機能障害患者、連続/複数の造影 MRI 検査を必要とする患者において有用な選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、本薬はより低い Gd 用量で既承認の mGBCA に劣らない診断能を有し、安全性は許容可能と判断できることから (7.R.1 及び 7.R.2 項参照)、MRI 検査用造影剤の選択肢の 1 つとして、本薬を臨床現場に提供する意義はあると考える。

以上及び 7.R.2 項における検討を踏まえ、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断する。

#### [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

#### [効能・効果に関連する注意]

ガドリニウム造影剤を複数回投与した患者において、非造影 T1 強調 MR 画像上、小脳歯状核、淡蒼球等に高信号が認められたとの報告や脳の剖検組織からガドリニウムが検出されたとの報告があるので、ガドリニウム造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断すること。

### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。国内外第 I 相試験 (試験 19414 及び試験 19324) において、本薬の PK に明らかな国内外差は認められなかったこと (6.2.2 項参照)、並びに海外第 I 相試験 (試験 19325) 及び国際共同第 II 相試験 (試験 20241) において、本薬 0.04 mmol Gd/kg の投与によりガドブトロールの標準用量 (0.1 mmol Gd/kg) と同程度の診断能が得られることが示唆されたこと (7.1.2 及び 7.2.1 項参照) に基づき、国際共同第 III 相試験 (試験 21181 及び試験 21197) における本薬の検討用量を 0.04 mmol Gd/kg と設定した。当該試験において、脳・脊髄及び躯幹部・四肢の造影に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから (7.R.1 及び 7.R.2 項参照)、本薬の成人における用量は 0.04 mmol Gd/kg とすることが適切と考えた。

また、既承認の GBCA と同様に、体重換算用量で本薬を小児に投与した場合の PK は成人と同様であることが予想されたことから、小児患者を対象とした国際共同第 I/III 相試験 (試験 21196) における本薬の用量は成人患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (試験 21181 及び試験 21197) と同一の 0.04 mmol Gd/kg とした。国際共同第 I/III 相試験 (試験 21196) の結果、描出能に関連する投与初期の本薬の血漿中濃度は、0 歳以上 18 歳未満の小児と成人で概ね類似しており (6.2.4.2 項参照)、探索的に検討した有効性 (描出パラメータ、診断の確信度等) の結果、小児患者における本薬の描出能が示唆され、安全性に特段の懸念は認められていないことから (7.3.3 及び 7.R.2 項参照)、本薬の小児における用量は成人と同一の 0.04 mmol Gd/kg とすることが適切と考えた。

以上より、本薬の用法・用量を、「通常、成人及び小児には、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。本剤 0.1 mL/kg はガドクアトラン 0.01 mmol/kg（ガドリニウムとして 0.04 mmol Gd/kg 相当）である。」と設定した。

機構は、以下のように考える。0 歳以上 12 歳未満の小児における投与初期の本薬の血漿中濃度は成人と比較して低値を示す傾向が認められていると考えるものの（6.R.3 項参照）、国際共同第Ⅲ相試験（試験 21181 及び試験 21197）において成人患者に対する本薬の臨床的有用性が示され、国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）において小児患者に対する本薬の臨床的有用性が示唆されていることを踏まえると（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、成人及び小児のいずれに対しても、本薬の用量を 0.04 mmol Gd/kg（本剤 0.1 mL/kg）とすることは妥当と判断する。また、用量あたりの Gd の物質量を用法・用量欄に記載する必要はないことから、本薬の用法・用量を以下のとおり整備して設定することが妥当と考える。

#### [用法・用量]

通常、成人及び小児には、本剤 0.1 mL/kg を静脈内投与する。

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。

機構は、以下の点を踏まえると、製造販売後調査で検討すべき事項は認められないことから、現時点では製造販売後調査を実施せず、市販直後調査及び通常的安全性監視活動により本薬の安全性について情報収集し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否を検討することで差し支えないと判断する。

- 既承認の複数の mGBCA の使用実績から、mGBCA の安全性プロファイルは明らかになっていること。
- 本薬の臨床試験の結果から、既承認の mGBCA と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されていないこと。

### 7.R.6 小児開発について

本品目は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日医薬薬審発 0112 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）に基づき、機構の対面助言（対面助言番号：小確 1）において小児開発計画を確認済みである。

## 8. 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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3）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。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のMRIにおける脳・脊髄及び躯幹部・四肢の造影に対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考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目はmGBCAであり、MRI検査用造影剤における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 2 月 13 日

### 申請品目

[販 売 名] ①アムベルピスト静注 2 mL  
②同静注シリンジ 5 mL  
③同静注シリンジ 7.5 mL  
④同静注シリンジ 10 mL

[一 般 名] ガドクアトラン水和物

[申 請 者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 5 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の 7.R.5 項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 33 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 33 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	・NSF ・脳内及び脳以外の臓器・組織における Gd 残存による臨床的影響 ・ショック、アナフィラキシー ・痙攣発作	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 34 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追加の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	・市販直後調査による情報提供

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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する。また、本品目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、成人及び小児には、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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Radiology	米国放射線学会
AUC	Area under the concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BICR	Blinded independent central review	独立盲検中央読影医
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
C <sub>10</sub>	—	投与 10 分後の血漿中濃度
C <sub>20</sub>	—	投与 20 分後の血漿中濃度
C <sub>30</sub>	—	投与 30 分後の血漿中濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximal drug plasma concentration	最高血漿中濃度
CNR	Contrast to noise ratio	コントラスト対ノイズ比
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FFM	Fat free body mass	除脂肪体重
GBCA	Gadolinium-based contrast agent	ガドリニウム造影剤
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
hCav1.2	Human voltage-gated (L-type) calcium channel/current isoform 1.2	ヒト電位依存性 (L 型) カルシウムチャネル／電流アイソフォーム 1.2
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hNav1.5	Human sodium channel/current isoform 1.5	ヒトナトリウムチャネル／電流アイソフォーム 1.5
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50% 阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「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 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定につ

		いて」の一部改定について」（平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号）
ICH Q3B ガイドライン	－	「「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について」（平成 18 年 7 月 3 日付け薬食審査発第 0703004 号）
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
%ID	Percentage injected dose	投与放射能に対する割合
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LBM	Lean body mass	除脂肪体重
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
mGBCA	Macrocyclic GBCA	環状型ガドリニウム造影剤
MR	Magnetic resonance	磁気共鳴
MRA	Magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管撮影
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	－
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSF	Nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性繊維症
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app} A \rightarrow B$	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの膜透過係数
$P_{app} B \rightarrow A$	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数
PE	Polyethylene	ポリエチレン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PP	Polypropylene	ポリプロピレン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QT	Interval between the Q and T waves on an electrocardiogram trace	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
ROI	Region of interest	関心領域
RSE	Relative signal enhancement	相対的信号強度
T1	Longitudinal relaxation time	縦緩和時間
T2	Transverse relaxation time	横緩和時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
$r_1$	T1 relaxivity	T1 緩和度
$r_2$	T2 relaxivity	T2 緩和度
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2,eff}$	Effective half-life	実効半減期
$t_{1/2\alpha}$	－	$\alpha$ 相の消失半減期

$t_{1/2\beta}$	—	$\beta$ 相の消失半減期
$t_{1/2\gamma}$	—	$\gamma$ 相の消失半減期
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アムベルピスト静注 2 mL、同静注シリンジ 5 mL、同静注シリンジ 7.5 mL、同静注シリンジ 10 mL
本薬	—	ガドクアトラン水和物