アムベルビスト静注 2mL
アムベルビスト静注シリンジ 5mL
アムベルビスト静注シリンジ 7.5mL
アムベルビスト静注シリンジ 10mL
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります. 当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません.

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　造影 MRI 検査における課題 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　品質に関する試験 3
1.5.3.2　非臨床試験 3
1.5.3.3　臨床試験の概要 5
1.5.3.3.1　第Ⅰ相試験（海外及び国内試験） 6
1.5.3.3.2　第Ⅱ相試験国際共同試験 7
1.5.3.3.3　第Ⅲ相試験国際共同試験 7
1.5.3.3.4　第Ⅰ/Ⅲ相試験国際共同試験（小児試験） 8
1.5.4　特徴及び有用性 9
1.5.5　医薬品製造販売承認申請 9

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

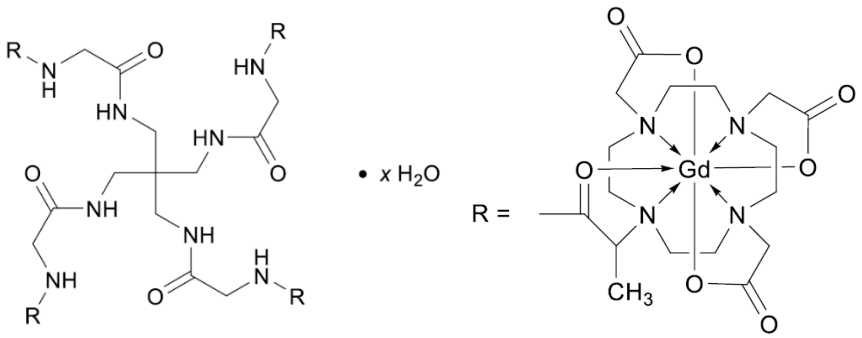
1.5.1　起原又は発見の経緯

本剤について

ガドクアトラン（BAY 1747846、以下、本剤）は、磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査での使用を目的とする細胞外液性造影剤として開発された。本剤は、環状型非イオン性 MRI 用造影剤であり、環状構造を有するガドリニウム（Gd）キレートを、１分子中に四つ有する四量体である。本剤は、環状構造を有するためキレート安定性が高い。また、緩和度が高いため、現在市販されているガドリニウム造影剤（GBCA）と比べて大幅に低い Gd 用量で、同程度の診断能を得ることができる。ガドクアトラン水和物の構造式を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1　ガドクアトラン水和物

構造式：



JAN：　（日本名）ガドクアトラン水和物
（英名）Gadoquatrane Hydrate

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

1.5.2　造影 MRI 検査における課題

参照項目：2.5

細胞外液性 GBCA を用いた造影 MRI 検査は、35 年以上にわたり様々な適応症や患者集団を対象に幅広く実施されており、その臨床的な有用性は確立されている。既存の環状型 GBCA（mGBCA）は、いずれもほぼ同等の安全性プロファイルを有しており、投与時の有害事象のほとんどが非重篤で、軽度又は中等度の一過性のものである。

細胞外液性 GBCA の潜在的リスクは、過敏症／アナフィラキシー様反応（主に皮膚、呼吸器及び心血管系の症状）、腎性全身性線維症（NSF）及び脳内・身体内の Gd 残存である。このうち NSF は、主に重度の腎機能障害患者に発症する全身性の硬化性粘液水腫様線維化疾患である。2006 年から、重度腎機能不全を有する患者において、GBCA 投与と NSF の関連性が報告されるようになった。NSF の発生機序や原因は不明であるが、腎機能障害による GBCA の排泄遅延がおこり、体内でキレートから遊離した Gd イオンが何らかの物質と結合し、異物反応を惹起すると考えられている。実際に、NSF はキレート安定性が低い直鎖構造の GBCA の使用において多く報告さ

れている。環状構造を有する mGBCA では、キレートの安定性が高く Gd イオンの遊離は少ないものの、NSF の発生例が報告されている。脳内・身体内の Gd 残存については、近年、主に直鎖構造の GBCA による造影 MRI 検査を繰り返し行った患者において、非造影 MRI 画像上で歯状核及び淡蒼球の部位に信号上昇がみられることが報告がされたため、研究者、製造販売業者及び規制当局による研究・調査が強化されている。

上述した NSF への懸念や、脳内・身体内の Gd 残存による潜在的リスクといった観点から、本邦や諸外国では直鎖構造の GBCA ではなく安定性の高い第二世代の mGBCA が幅広く使用されるようになった（本邦では、直鎖構造の GBCA であるガドジアミド水和物及びガドペンテト酸メグルミンは販売が中止された）。しかしながら、mGBCA でもこれらのリスクが完全に排除されていないため、特に小児患者、腎障害患者、連続的/複数回の造影 MRI 検査が必要な患者では、Gd に対する曝露を低減させるというメディカルニーズが存在する。

本剤は、環状構造を有する mGBCA であることから安定性が高く、既存の GBCA より Gd 原子あたりの緩和度が大幅に高い新規 mGBCA である。本剤による造影 MRI 検査では、その高い緩和度により、既存の mGBCA より低い Gd 用量で同程度の診断能を得ることができる（標準薬として使用されている既承認の mGBCA の用量 0.1mmol Gd/kg に対し、本剤の申請用量は 0.04mmol Gd/kg）。mGBCA における脳内及び体内の Gd 残存リスクは、GBCA の Gd 用量及びキレートの安定性に関連していることから、Gd 用量を下げることにより、前述した潜在的リスクを軽減できると考えられる。更に、本剤は既存の GBCA よりも浸透圧が低く、血液に近い浸透圧であるため、急速注入時のより良い忍容性が期待できる。

以上より、本剤は新規 mGBCA として造影 MRI 検査における新たな選択肢になると考えられる。

1.5.3　開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験

参照項目：2.3.S、2.3.P

原薬に関して、化学構造の確認及び物理的化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。原薬の長期保存試験及び加速試験等の結果を考慮し、室温保存におけるリテスト期間を 36 ヵ月に設定した。

本剤の市販製剤として、バイアル製剤（2mL）及びシリンジ製剤（5mL/7.5mL/10mL の 3 規格）を開発した。これらの製剤は、1mL 当たりガドクアトラン水和物（無水物として）を 257.9mg 含有する。現在までに製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性等を検討した。製剤の長期保存試験、加速試験等の結果を考慮し、室温保存における貯蔵方法及び有効期間を、バイアル製剤は「密封容器、30 ヵ月」、シリンジ製剤は「気密容器、30 ヵ月」と設定した。

1.5.3.2 非臨床試験

参照項目：2.4.2、2.4.3、2.4.4、2.4.5

本剤の薬力学的特性、薬物動態プロファイル、安全性薬理及び毒性プロファイルを明らかにするため、一連の非臨床試験を実施した。

効力を裏付ける試験では、*in vitro* 試験において、本剤の物理化学的性質（緩和度）を検討し、*in vivo* 試験において、種々の正常動物及び腫瘍移植動物モデルにおける造影効果を検討した。

本剤の造影効果を検討した試験では、他の mGBCA の標準用量と比較して Gd 用量を減量した場合でも、頭頸部領域、胸腹部領域及び下肢領域における標的臓器、組織及び病変の信号強度の上昇やコントラストの増強効果は、本剤と他の mGBCA で類似していた。

副次的薬理試験として、本剤の特異性、心臓イオンチャネル及びヒト赤血球に対する影響を評価する *in vitro* 試験、並びにヒスタミン遊離作用を評価する *ex vivo* 試験を実施した。特異性を検討した *in vitro* 試験では、77 種類の標的のうち 73 種類の標的に対し 10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）の濃度まで、オフターゲット作用が認められなかった。ブタの Na^+/K^+－ATPase、ウサギのアンギオテンシン変換酵素、ラットの NMDA 型グルタミン酸受容体及びラットのプリン作動性 P2Y 受容体に対して有意な相互作用（＞50％の阻害）を示した。心臓イオンチャネルに対する影響を評価した *in vitro* 試験では、10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）の濃度までヒト電位依存性ナトリウムチャネル（hNav）1.5 に対する弱い活性化作用と、L 型のヒト電位依存性カルシウムチャネル（hCav）1.2 に対する弱い阻害作用を示した。ヒト赤血球に対する影響を評価した *in vitro* 試験では、ヒト赤血球の形態に影響を及ぼさなかった。ヒスタミン遊離作用を評価した *ex vivo* 試験では、ラットの腹腔内細胞に対してヒスタミン遊離作用を示さなかった。

安全性薬理試験では、本剤が生命維持に重要な器官系機能（中枢神経系、心電図所見を含む心血管系、呼吸器系）及び補足的器官系機能（腎機能、血液凝固、脂質）に及ぼす影響を、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で検討した。ラットでは、C_{max} 4.13mmol Gd/L まで投与に関連した中枢神経系機能、呼吸器系機能及び腎機能への影響は認められなかった。また、カニクイザルにおいても、C_{max} 9.4mmol Gd/L まで投与に関連した中枢神経系機能、呼吸器系機能及び心血管系機能への影響は認められなかった。このラット及びサルの C_{max} は成人に予定臨床用量（0.04mmol Gd/kg）投与後の C_{max} と比べて、それぞれ 10 及び 24 倍であった。これらの結果から、予定臨床用量をヒトに単回静脈内投与した際に、生命維持に重要な器官系機能及び腎機能に対して生理学的に問題となる急性の影響を及ぼす可能性は低く、また、QT 間隔延長リスクも低いと考えられた。

本剤の薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）及び毒性プロファイルを検討するため、ラット、ウサギ、及びサルを用いて試験を実施した。更に、血漿タンパク結合及び薬物動態学的薬物相互作用の可能性を検討するため、*in vitro* 試験を実施した。

本剤の薬物動態はガドブトロール等の既承認の GBCA と同様であった。すなわち、血中濃度推移は同様であり、糸球体ろ過速度に従う腎排泄によりほとんどすべてが、数日以内に未変化体として速やかに尿中に排泄された（ラット、ウサギ及びサル）。ガドクアトランの全身曝露に反復投与による影響は認められず、ラット及びサルに反復投与した後の全身曝露は初回投与後と同様であった。*In vitro* 試験において、タンパク結合は極めて低く、肝細胞には取り込まれず、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性は示されなかった。

ラット及びサルを用いた拡張型単回静脈内投与試験の結果、致死量はラットで 6mmol Gd/kg（3868mg/kg）超、サルで 3mmol Gd/kg（1930mg/kg）超であった。これら単回静脈内投与可能な最大用量までの投与において毒性所見を誘発せず、良好な忍容性が認められた。

ラット及びサルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験では、最高用量まで毒性所見を惹起しなかった〔最高用量はラットでは限界用量 1000mg/kg（1.55mmol Gd/kg に相当）、カニクイザルでは 1006mg/kg（1.56mmol Gd/kg に相当）〕。投与終了時に観察された投与に関連した所見は尿細管上皮の空胞化のみであった。この腎尿細管上皮の空胞化は、市販の GBCA の毒性試験のほか、高張輸液の大量投与時にも観察される。当該変化は腎機能への影響を伴わず、休薬により回復する可逆性変化であり、毒性とみなされていない。サルへの 4 週間反復静脈内投与試験でも、尿細管上皮の空胞化はみとめられたものの、最高用量 1.56mmol Gd/kg（1006mg/kg）まで毒性所見は認められず、忍容性は良好であった。

一連の標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果、ガドクアトランに遺伝毒性は認められなかった。

すべての生殖発生毒性試験の結果、ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験の最高用量1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）で胚生存に対する雌介在性のボーダーライン的な影響（胚死亡数及び着床後死亡率の増加傾向）がみられたことを除き、投与に関連する可能性のある毒性所見は観察されなかった。ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験、並びにラット出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験における F_0 及び F_1 に対する無毒性量は最高用量1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

幼若動物を用いた毒性試験（4日齢ラットを用いた拡張型単回静脈内投与試験及び10日齢ラットを用いた短期反復投与試験）において、ガドクアトラン投与による忍容性は良好であり、無毒性量は両試験共に検討した最高用量である1.8mmol Gd/kg（1158又は1160mg/kg）であった。これらの試験の結果から、小児患者へのリスクとなるような所見は認められなかった。

ガドクアトランは290～700nmの可視光範囲において吸収はほとんど認められず、モル吸光係数が $1000Lmol^{-1}cm^{-1}$ 未満であったことから、光毒性を引き起こすような光反応性は示唆されない。

総じて、本剤の非臨床プロファイルは、造影MRI検査における安全な使用を支持するものと考えられた。

1.5.3.3 臨床試験の概要

参照項目：2.5.1、2.5.3、2.5.4、2.5.5、2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6

非臨床試験において、本剤の造影効果が示されたこと、また、臨床使用にあたり問題となる所見が認められなかったことから、本剤の臨床開発を開始した。本剤の臨床開発プログラムは、標準薬とされている既承認のmGBCAと比べ、本剤のGd用量を減量しつつ、同様の臨床的有効性を実証するようにデザインした。なお、現在の標準診断薬であるmGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）の承認用量0.1mL/kgにおけるGd用量は0.1mmol Gd/kgである。

本申請の臨床データパッケージは、以下の試験より構成した。

- 第Ⅰ相試験：5試験（試験19324、試験19325、試験19414、試験19730及び試験21180）
- 第Ⅱ相試験：1試験（試験20241）
- 第Ⅲ相試験：2試験（試験21181及び試験21197）
- 第Ⅰ/Ⅲ相小児試験：1試験（試験21196）

臨床開発プログラムの検討にあたり、本邦では以下2つの治験相談を実施した。

[redacted]相談（[redacted]）（相談実施日：20[redacted]年[redacted]月、[redacted]：[redacted]）では、主に、[redacted]である[redacted]について議論を行った。相談の結果、[redacted]から、[redacted]し、[redacted]方針について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の同意を得た。

小児用医薬品開発計画確認相談（オーファン以外）（相談受付日：20■年■月、相談番号：小確 1）では、「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日付医薬薬審発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、本剤の小児開発計画について PMDA の確認を受けた。

以下に、各臨床試験の結果の概略を記載する。

1.5.3.3.1 第Ⅰ相試験（海外及び国内試験）

第Ⅰ相臨床試験として、健康な白人被験者を対象としたヒト初回投与試験（試験 19324）、健康な白人被験者を対象とした本剤及びガドブトロールのクロスオーバー試験（試験 19325）、日本人被験者を対象とした試験（試験 19414）、中国人被験者を対象とした試験（試験 19730）、及び腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（試験 21180）の5試験を実施した。

ヒト初回投与試験である試験 19324 では、本剤 0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg の静脈内投与に加え、本剤 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg の急速静脈内投与を行った。本剤の薬物動態プロファイルは、他の既知の GBCA の対応するプロファイルと同様であり、静脈内投与直後から血漿中Gd濃度の急速な低下を示し、投与後12時間以内に投与量の81%～101%が尿中に回収された。また 0.2mmol Gd/kg までの用量で本剤の安全性及び忍容性は良好であった。

日本人を対象とした試験 19414（本剤 0.01、0.03 又は 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与）及び中国人被験者を対象とした試験 19730（本剤 0.03 又は 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与）の結果、両試験で得られた薬物動態プロファイルは白人のものと類似していた。他の GBCA と同様に、本剤の薬物動態プロファイルにおける民族差はないと考えられた。また、両試験において本剤の安全性及び忍容性は良好であった。

腎機能障害を有する被験者を対象とした試験 21180 では、正常腎機能群、軽度腎機能障害群〔推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60～89mL/min/1.73m^2〕及び中等度腎機能障害群（eGFR が 30～59mL/min/1.73m^2）に、本剤 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。ほとんどの被験者で投与5分後に C_{max} が観察され、投与後30分以内に急速な低下を示した。その後、軽度又は中等度腎機能障害群では、正常腎機能群と比較して血漿中 Gd 濃度の低下がわずかに鈍化した。本剤は、腎臓から急速に排泄され、いずれの群においても大部分が 24 時間以内に排泄された（算術平均で正常腎機能群 92%、軽度腎機能障害群 90%、中等度腎機能障害群 95%）。軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者において、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。被験者の腎機能に臨床的に意味のある変化は認められず、臨床検査値、バイタルサイン又は ECG 所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

試験 19325 は、健康被験者を対象として、本剤3用量（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）及びガドブトロール 1 用量（0.1mmol Gd/kg、承認用量）を投与する無作為化、単盲検、4×4 クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は、本剤用量に対する本剤の RSE を測定し、標準薬であるガドブトロールの承認用量における RSE と比較することであった。頭頸部の代表的な組織/構造（内頸動脈、耳下腺、上矢状静脈洞、S 状静脈洞及び顎下腺）における RSE の解析により、本剤は、検討した用量範囲で用量線形性及び用量に比例した RSE を示すことが明らかになった。また、本剤は、ガドブトロール 0.1mmol Gd/kg と比較して半量を下回る Gd 用量で同等の RSE を示した。本剤 0.06mmol Gd/kg までの用量の安全性及び忍容性は良好であった。本試験で得られた RSE の用量反応曲線を元に、第Ⅱ相試験の開始用量 0.04mmol Gd/kg を設定した。

1.5.3.3.2 第Ⅱ相試験国際共同試験

試験 20241 は、国際共同第Ⅱ相、多施設共同、単盲検、クロスオーバーデザイン、用量設定試験であった。本試験は CNS における病変又はその疑いのため造影 MRI 検査を受ける患者を対象とし、対照薬ガドブトロールと同様の総合的な診断選好率を有する本剤の用量を設定することを目的とした。

CNS 病変を有する又は有することが強く疑われ、ベースライン時に eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上であり、CNS の造影 MRI 検査が適用となる 18 歳以上の被験者に、ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg、最初のコホート）及び本剤（0.04mmol Gd/kg）を単回静脈内投与した。開始用量は、用量反応試験である試験 19325 の結果をもとに設定した。本剤の用量調節が必要と判断された場合には、最大 3 コホートまで評価可能としていた。

計 62 例がスクリーニングを受け、そのうち 57 例（日本人 22 例）がガドブトロールの投与を受け1回目のMRI検査を受けた。その後、52例が本剤の投与を受け、2回目のMRI検査を受けた。計 7 例が FAS から除外され、FAS に適格な被験者は 50 例であった。

主要評価項目である診断選好率（BICR による造影画像の 5 段階評価）において、3 名の独立盲検読影医（BICR）のうち 2 名が、本剤 0.04mmol Gd/kg から用量調節は行わないことを推奨すると判定した。したがって、開始用量である 0.04mmol Gd/kg で本試験の目的は達成された。有効性の副次評価項目では、ガドブトロールと本剤の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造からなる描出パラメータの平均値にほとんど差はなく、主要評価項目の結果を支持するものであった。本剤及びガドブトロール投与後の検出病変数の合計は同様で、3 名の BICR 全員で本剤とガドブトロールの差はほぼ 0 であった。

本剤の安全性及び有効性は良好であり、ガドブトロールと比べて新たな安全性の懸念は認められなかった。

1.5.3.3.3 第Ⅲ相試験国際共同試験

試験 21181 は CNS に、試験 21197 は CNS 以外の身体領域（OBR）に病変又はその疑いを有する成人被験者を対象とした国際共同第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、前向き、二重盲検、クロスオーバー試験であった。両試験は、対象となる疾患の身体領域が異なるものの、その他の試験デザインはほぼ共通であった。18 歳以上の各被験者に、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び対照薬として標準薬とされている既承認の mGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドールのいずれか） 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、本剤の対照薬 mGBCA に対する非劣性を検証した。主要評価項目は、BICR による 3 つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）の評価であった。

試験 21181 では、計 321 例がスクリーニングを受け、そのうち 305 例が投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA を投与される群（グループ 1）又は投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤を投与される群（グループ 2）に 1：1 の割合で無作為割付けされた。303 例（日本人 32 例）が治験薬の投与を受け安全性解析対象集団（SAF）に含められ、294 例が 2 つの投与期を完了した。いずれの描出パラメータでも、スコアの平均値の差の 95%信頼区間（CI）の上限が事前に設定した非劣性マージン 0.35 を下回り、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 mGBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では 0.09～0.13、辺縁明瞭度では 0.01～0.07 及び内部構造では 0.02～0.04 であった。主な副次目的である病変検出における診断能でも非劣性が示された（診断能のうち、感度は BICR 全員で、特異度は 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的な要件を満たした）。

試験 21197 では、計 439 例がスクリーニングを受け、そのうち 410 例がグループ 1 又はグループ 2 に 1：1 の割合で無作為割付けされた。405 例（日本人 48 例）が治験薬の投与を受け SAF に含められ、386 例が 2 つの投与期を完了した。いずれの描出パラメータでも、スコアの平均値の差の 95%信頼区間（CI）の上限が事前に設定した非劣性マージン 0.35 を下回り、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 mGBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では－0.06～0.03、辺縁明瞭度では－0.06～0.02 及び内部構造では－0.05～－0.01 であった。主な副次目的である病変検出における診断能でも非劣性が示された（診断能のうち、感度は BICR 全員で、特異度は 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的な要件を満たした）。

両試験における安全性評価の結果は、前相までの結果から想定される本剤の全般的な安全性プロファイルと一致しており、既承認の mGBCA と同様であった。本剤と標準薬 mGBCA の間や、部分集団解析（年齢、性別、人種、ベースライン時の腎機能及び心臓）において、臨床的に意味のある安全性プロファイルの差は認められなかった。

また、有効性及び安全性において、日本人集団と全体集団の結果の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

1.5.3.3.4 第Ⅰ/Ⅲ相試験国際共同試験（小児試験）

試験 21196 は、造影 MRI 検査を受ける適応を有する小児（0～18 歳未満）を対象に、本剤の血漿中薬物動態及び安全性を評価する、国際共同、多施設、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅲ相試験であった。本試験の主要目的は薬物動態の評価であり、有効性に関連する探索的目的/評価項目として、MR 画像セットの定性的な評価による造影 MRI の評価を行った。0～18 歳未満の被験者を対象に、本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。

計 105 例がスクリーニングを受け、そのうち 93 例（日本人 19 例）がスクリーニングを通過し本剤の投与を受けた。MRI 検査を実施した標的器官・臓器は、脳（62.4%）が最も多く、次いで腹部（10.8%）及び脊髄（8.6%）、四肢（7.5%）であった。本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中 Gd 濃度及び薬物動態パラメータは予想された範囲であり、3 つの年齢層で臨床的に意味のある差はなかった。本剤（0.04mmol Gd/kg）投与 10、20 及び 30 分後の血漿中濃度（C_{10}、C_{20} 及び C_{30}）の予測値は、すべての年齢層で同様で、5～95 パーセンタイルは広く重なっていた。小児における本剤の薬物動態プロファイルは成人と同様であった。有効性の評価では、すべての被験者でコントラストの質の評価は「5＝Excellent：質が非常に高い」（74.2%）又は「4＝Good：質が高い」（25.8%）であった。診断の確信度は、「3＝Confident：自信がある」又は「4＝Very confident：非常に自信がある」が非造影 MR 画像と比較して投与前後の MR 画像の組合せで増加した（79.6%対 97.8%）。3 つの描出パラメータのスコアの平均値はいずれも、すべての病変（又は正常組織）及び年齢において、非造影 MR 画像と比較して投与前後の MR 画像の組合せで増加した。本試験の安全性の結果は、既承認の mGBCA で確立された安全性プロファイルと一致しており、年齢層間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

以上の結果より、小児及び成人を対象とした造影MRI検査における、本剤0.04mmol Gd/kg （ガドクアトランとして 0.01mmol/kg、投与容量として 0.1mL/kg）の静脈内投与の有効性及び安全性が示されたと判断し、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.4　特徴及び有用性

本剤は、環状構造のため安定性が高く、特徴的な四量体構造から既存の GBCA より Gd 原子あたりの緩和度が大幅に高い、新規 mGBCA である。本剤による造影 MRI 検査では、その高い緩和度により、既存の mGBCA より低い Gd 用量で同程度の診断能を得ることができる。

CNS 及び OBR における病変を対象とした２つの国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与時の有効性が、既存の標準薬である mGBCA の承認用量 0.1mmol Gd/kg 投与と非劣性であることが示された。

- 本剤により、既存の mGBCA と比べ、造影 MRI 検査における Gd への曝露を 60%低減できる。
- GBCA で知られている、NSF や脳内及び体内の Gd 残存リスクは、Gd 用量及びキレートの安定性に関連していると考えらえる。従って、本剤による Gd 用量の低減は、これらのリスクの軽減に寄与すると考えられる。
- 特に、小児患者、腎障害患者、連続/複数の造影 MRI 検査を必要とする患者では、本剤は有用な選択肢になると考えられる。

小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相国際共同試験では、日本人を含む小児集団において、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与時の薬物動態及び安全性が確認された。また、この結果より、成人を対象とした試験の結果を小児集団に外挿することが支持された。

- これまで、日本人小児被験者を対象とした臨床試験を申請データパッケージに含む既承認の mGBCA は存在しない。
- 本剤の臨床開発計画では、日本人の小児被験者を対象とした試験を計画し、小児用医薬品開発計画確認相談（オーファン以外）において、当該計画に対する PMDA の確認を受けた。

更に、本剤は既存の GBCA よりも浸透圧が低く、血液に近い浸透圧に調整されていることから、急速注入時のより良い忍容性が期待できる。

以上の特徴及び有用性により、本剤は小児及び成人を対象とした造影 MRI 検査における、新たな治療の選択肢となると考えられる。

1.5.5　医薬品製造販売承認申請

以上より、表 1.5-1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　申請の概要

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	アムベルビスト静注 2mL アムベルビスト静注シリンジ 5mL アムベルビスト静注シリンジ 7.5mL アムベルビスト静注シリンジ 10mL
一般名	ガドクアトラン水和物（JAN）
申請効能・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 〇脳・脊髄造影 〇躯幹部・四肢造影
申請用法・用量	通常、成人及び小児には、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。本剤0.1mL/kgはガドクアトラン 0.01mmol/kg（ガドリニウムとして 0.04mmol Gd/kg 相当）である。

図 1.5-2　本剤の開発の経緯

項目		実施場所
品質	物理化学的特性	国外
	規格及び試験方法	国外
安定性	原薬	国外
	製剤	国外
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	国外
	安全性薬理	国外
薬物動態	分析方法	国外
	吸収	国外
	分布	国外
	代謝	国外
	排泄	国外
	その他	国外
毒性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	国外
	遺伝毒性	国外
	生殖発生毒性	国外
	その他	国外
臨床	第Ⅰ相試験	国外
		国内
	第Ⅱ相試験	国際共同
	第Ⅲ相試験	国際共同
	第Ⅰ/Ⅲ相試験（小児試験）	国際共同

[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

環状型非イオン性 MRI 用造影剤であるガドクアトラン（バイアル及びシリンジ製剤）は、いずれの国においても承認されていない。2025 年 6 月に米国、7 月に欧州連合において、承認申請を行った。2025 年 12 月時点で、カナダ、オーストラリアを含む 6 ヵ国でも承認申請が行われ、審査中である。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

Company Core Data Sheet
AMBELVIST*

Gadoquatrane

0.1 mmol/mL Solution for injection

Version [redacted]

[redacted]: [redacted] 20[redacted]

For information only

<Italic text in brackets is explanatory only>

<Section numbering is optional>
<If a statement is valid for <u>one indication</u> only, this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the chapter is relevant for <u>all indications</u>>

* examples for national product trade names (PTN):

2～12頁目は非公表のため省略

1.7　同種同効品一覧表

本申請製剤と同様、環状型 MRI 用造影剤であり、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・四肢造影の適応を有する「ガドビスト静注 1.0mol/L 2mL」、「ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL／同 7.5mL／同 10mL」、「マグネスコープ静注 38%シリンジ 10mL／同 11mL／同 13mL／同 15mL／同 20mL」及び「プロハンス静注 5mL／同 10mL／同 15mL／同 20mL／同シリンジ 13mL／同シリンジ 17mL」を同種同効品として選択する。

以上の同種同効品一覧を表 1.7- 1 に示し、添付文書を添付する。

表 1.7- 1　同種同効品一覧表

販売名	アムベルビスト®静注 2mL アムベルビスト®静注 シリンジ 5mL アムベルビスト®静注 シリンジ 7.5mL アムベルビスト®静注 シリンジ 10mL	ガドビスト®静注 1.0mol/L 2mL ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 5mL ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL ガドビスト®静注 1.0mol/L シリンジ 10mL	マグネスコープ®静注 38%シリンジ 10mL マグネスコープ®静注 38%シリンジ 11mL マグネスコープ®静注 38%シリンジ 13mL マグネスコープ®静注 38%シリンジ 15mL マグネスコープ®静注 38%シリンジ 20mL	プロハンス®静注 5mL プロハンス®静注 10mL プロハンス®静注 15mL プロハンス®静注 20mL プロハンス®静注 シリンジ 13mL プロハンス®静注 シリンジ 17mL
一般名	ガドクアトラン水和物	ガドブトロール	ガドテル酸メグルミン	ガドテリドール
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	ゲルベ・ジャパン株式会社	ブラッコ・ジャパン株式会社
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	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	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	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 ○軀幹部・四肢造影
添付文書 改訂日	―	2024 年 9 月	2023 年 7 月	2025 年 10 月
備考	―	―	―	―

2024年9月改訂（第3版、再審査結果）
＊2024年7月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：48ヵ月

日本標準商品分類番号
87729

承認番号	販売開始
23000AMX00189000	2018年8月

環状型非イオン性MRI用造影剤
ガドブトロール注射液
処方箋医薬品注)

ガドビスト® 静注1.0mol/L 2mL

Gadovist iv injection 1.0mol/L

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。［14.1.1参照］

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。［9.2.1-9.2.3、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ガドビスト静注1.0mol/L 2mL
内容量	2mL
有効成分	1mL中ガドブトロール604.720mg含有
1瓶中の成分量	1209.44mg
添加剤	1mL中 トロメタモール：1.211mg カルコブトロールナトリウム：0.513mg pH調整剤：適量

3.2 製剤の性状

販売名	ガドビスト静注1.0mol/L 2mL
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	6.6～8.0
浸透圧比	約6（生理食塩液に対する比）

4．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

5．効能又は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。

6．用法及び用量

通常、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。［9.1.2-9.1.5参照］

8.2 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。［11.1.1参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

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。

9.1.2 気管支喘息の患者

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。ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1参照］

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1参照］

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

［8.1参照］

9.1.6 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

痙攣があらわれることがある。［11.1.2参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。［1.2、11.1.3参照］

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m^{2}未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。［1.2、11.1.3参照］

9.2.3 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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。 排泄が遅延するおそれがある。［1.2、11.1.3、16.6.1参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。ラット[1]及びウサギ[2]の胚・胎児発生に

関する試験において、母動物に重度の全身毒性を発現する用量(10mmol/kg)を反復静脈内投与した場合に、ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が、ウサギでは流産及び早産の軽度増加、胎児に軽度な骨変異の増加が観察された。健康成人での曝露量(Cmax及びAUC)と比較した安全域は、ラットで5.3及び2.6、ウサギで7.1及び7.5であった[3]。また、サルの胚・胎児発生に関する試験[4]において、2.5mmol/kg(通常臨床用量の25倍)を投与した場合に流産の増加傾向が観察された。

9.6 授乳婦

診断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。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

2～17歳の患者を対象とした臨床試験では、138例中8例(5.8%)に副作用が認められた。発現した主な副作用は、味覚異常2例(1.4%)、熱感2例(1.4%)であった[5]。また、0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では、44例中1例(2.3%)に嘔吐が認められた[6](外国人データ)。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等)があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.1.2 痙攣発作(頻度不明)

痙攣発作(意識消失を伴う場合がある)等を起こすことがあるので、発現した場合はフェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパム等を投与すること。[9.1.6参照]

11.1.3 腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF)(頻度不明)

外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤投与後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。[1.2、9.2.1-9.2.3参照]

＊11.1.4 急性呼吸窮迫症候群、肺水腫(いずれも頻度不明)

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、潮紅、じん麻疹	血管浮腫、紅斑、そう痒感
精神神経系	頭痛	めまい
感覚器		結膜炎、味覚異常、錯感覚、嗅覚錯誤
消化器	嘔気、嘔吐、口内乾燥	
循環器	血圧上昇、頻脈	蒼白、チアノーゼ、動悸
呼吸器		気管支痙攣、咳嗽、くしゃみ、呼吸困難
自律神経系		多汗症
その他	熱感、注射部位反応	胸痛、倦怠感、冷感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。[1.1参照]

14.1.2 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.1.3 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

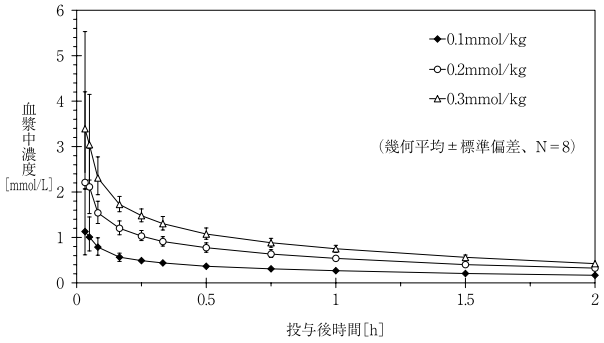
14.2 薬剤投与後の注意

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子に本剤0.1、0.2[注)]及び0.3[注)]mmol/kgを単回静脈内投与したところ、血漿中ガドリニウム濃度は2相性の消失を示し、最終相半減期は約1.8時間であった[7]。



16.3 分布

健康成人男子に本剤0.1、0.2[注)]及び0.3[注)]mmol/kgを単回静脈内投与したところ、ガドブトロールの定常状態における分布容積は体重の約20%であり、細胞外液量とおおむね一致していることから、ガドブトロールは主に細胞外液中に分布するものと考えられた[7]。*In vitro*において、ガドブトロールのヒト血漿タンパクとの明らかな結合は認められなかった(タンパク結合率の実測値は3～5%)[8]。

16.4 代謝

ガドブトロールは代謝を受けない[9]。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤0.1、0.2[注)]及び0.3[注)]mmol/kgを単回静脈内投与したところ、ガドブトロールの尿中排泄は投与後12時間までにほぼ完了し、投与量の90%以上が尿中に排泄された。ガドブトロールの全身クリアランスは1.63～1.78mL/min/kgであり、腎クリアランス(1.49～1.79mL/min/kg)及びクレアチニンクリアランスと同程度であったことから、ガドブトロールの主排泄経路は尿中排泄であり、主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されるものと考えられた[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害を有する患者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、腎障害の程度が重いほど血清中からのガドブトロールの消失は遅延した。平均最終相半減期は、軽度から中等度(クレアチニンクリアランス：30～80mL/min/1.73m^2)の腎障害患者では5.8時間、重度(クレアチニンクリアランス：30mL/min/1.73m^{2}未満、透析不要)の腎障害患者では17.6時間であった。全身クリアランスは、軽度から中等度の腎障害患者では0.49mL/min/kg、重度の腎障害患者では0.16mL/min/kgに低下した。軽度から中等度の腎障害患者では、投与後72時間までにガドブトロールの尿中排泄は完了した。重度の腎障害患者では、投与後5日までの尿中排泄は投与量の約80%であった。透析患者では、3回の透析により約

98%のガドブトロールが血清中より除去された[10](外国人データ)。[9.2.3参照]

16.6.2 新生児、乳幼児及び小児患者

0～17歳の新生児、乳幼児及び小児患者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、健康成人男子と同様の薬物動態を示した[5),6)]。2～17歳の患者において、本剤投与後6時間までに投与量の94%以上が尿中にガドブトロールとして排泄された[5)](外国人データ)。

16.6.3 高齢者

65歳以上の健康高齢者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、健康非高齢者に比べて平均最終相半減期は、男性では約33%、女性では約58%延長した。全身クリアランスは、男性では約25%、女性では約35%低下した。ガドブトロールの尿中排泄は投与後24時間までに完了した[11)](外国人データ)。

注)本剤の承認用量は、0.1mL/kg(0.1mmol/kg)である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳・脊髄造影〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相単盲検クロスオーバー試験

転移性脳腫瘍を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる患者151例において、造影MRIでの検出病変個数(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)について、本剤0.1mmol/kgのガドテリドール0.2mmol/kgに対する非劣性が示された。

	ガドブトロール (0.1mmol/kg)	ガドテリドール (0.2mmol/kg)	差
検出病変個数	6.28	6.87	−0.58

(注：差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン-1を上回った)

副作用は161例中7例(4.3%)に認められた。副作用は、下痢、注射部位反応、筋痙縮、湿疹、発疹、じん麻疹、ALT増加、AST増加が各1例(0.6%)であった[12)]。

17.1.2 国内第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる患者において、本剤0.1mmol/kgを投与したMRI検査での造影効果、辺縁明瞭度、内部構造についてスコア化し、検出病変個数を記録した。その結果(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)、非造影MRIと比較して、非造影MRIと造影MRIの組み合せにおいて、検出病変個数では非劣性が検証され、その他の評価項目では有意に優れていることが示された。

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	221	0.95	2.87	1.91*
辺縁明瞭度		2.14	3.20	1.06*
内部構造		1.15	2.28	1.13*
検出病変個数		10.79	11.09	0.30**

(注：*p<0.0001、**95%信頼区間の下限は非劣性マージン-0.35を上回った)

副作用は223例中6例(2.7%)に認められた。副作用は、ほてり2例(0.9%)、口内乾燥、悪心、嘔吐、注射部位熱感、紅斑、発疹が各1例(0.4%)であった[13)]。

17.1.3 国外第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる患者において、本剤0.1mmol/kgを投与したMRI検査での造影効果、辺縁明瞭度、内部構造についてスコア化し、検出病変個数を記録した。その結果(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)、非造影MRIと比較して、非造影MRIと造影MRIの組み合せにおいて、検出病変個数では非劣性が検証され、その他の評価項目では有意に優れていることが示された(外国人データ)。

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	311	0.93	2.86	1.94*
辺縁明瞭度		1.92	2.94	1.02*
内部構造		1.57	2.35	0.78*
検出病変個数	321	2.65	2.97	0.32**

(注：*p<0.0001、**95%信頼区間の下限は非劣性マージン-0.35を上回った)

副作用は343例中14例(4.1%)に認められた。主な副作用は、悪心6例(1.7%)、下痢、嘔吐、胸部不快感、熱感、血圧上昇等が各1例(0.3%)であった[14)]。

〈躯幹部・四肢造影〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相比較試験

乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤又は四肢の造影MRI検査が適応となる患者の造影MRIにおいて、病変の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造についてスコア化した。その結果(被験者ごとの3名の読影医の平均値を合計した総スコアの平均)、非造影MRIと造影MRIの組み合せにおいて、本剤0.1mmol/kgのガドペンテト酸メグルミン0.1mmol/kgに対する非劣性が示された。

	ガドブトロール (0.1mmol/kg)	ガドペンテト酸メグルミン (0.1mmol/kg)	差
総スコア	9.39(164)	9.34(174)	0.05

(注：( )は評価対象とした例数、差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン-1.2を上回った)

副作用(臨床検査値異常を含む)は178例中7例(3.9%)に認められた。副作用は、熱感2例(1.1%)、口内乾燥、発熱、頭痛、発疹、尿中タンパク陽性が各1例(0.6%)であった[15)]。

18. 薬効薬理

18.1 測定法

本剤中のガドリニウムイオン(Gd^{3+})は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核(プロトン)の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT1強調MR画像上でコントラストが増強する[16),17)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガドブトロール(Gadobutrol)

化学名：[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium

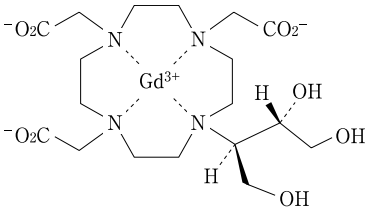
分子式：$C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.71

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

化学構造式：



及び鏡像異性体

22. 包装

2mL[3瓶]

23．主要文献

1)社内資料: ラット胚・胎児発生に関する試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
2)社内資料: ウサギ胚・胎児発生に関する試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.2)
3)社内資料: 生殖発生毒性試験の無毒性量と予定臨床用量の動態パラメータ比較(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.4)
4)社内資料: サル胚・胎児発生に関する試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.3)
5)社内資料: 2～17歳の患者の第Ⅰ/Ⅲ相試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.6.8)
6)社内資料: 2歳未満の患者の第Ⅰ相試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.6.22)
7)社内資料: 健康成人の薬物動態試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1)
8)社内資料: 血漿タンパク結合試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4.3)
9)社内資料: 外国人健康成人男性を対象とした単回投与試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.5)
10)社内資料: 腎障害患者の薬物動態試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.6.6)
11)社内資料: 高齢者の薬物動態試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.6.7)
12)Katakami N, et al.: Invest Radiol. 2011; 46: 411-418
13)社内資料: 国内第Ⅲ相非盲検試験(ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ2015年3月26日承認、CTD2.7.6.9)
14)Gutierrez JE, et al.: J Magn Reson Imaging. 2015; 41: 788-796
15)Kuwatsuru R, et al.: J Magn Reson Imaging. 2015; 41: 404-413
16)倉内万佐代他: 画像診断. 1988; 8: 450-453
17)Brasch RC: Radiology. 1983; 147: 781-788

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

2024年9月改訂（第3版、再審査結果）
＊2024年7月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87729

環状型非イオン性MRI用造影剤
ガドブトロール注射液
処方箋医薬品注)

ガドビスト® 静注1.0mol/L シリンジ5mL
ガドビスト® 静注1.0mol/L シリンジ7.5mL
ガドビスト® 静注1.0mol/L シリンジ10mL

Gadovist iv injection 1.0mol/L syringes

	承認番号	販売開始
シリンジ5mL	22700AMX00651000	2015年6月
シリンジ7.5mL	22700AMX00652000	2015年6月
シリンジ10mL	22700AMX00653000	2015年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D1

1．警告

1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。［14.1.1参照］

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。［9.2.1-9.2.3、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ5mL	ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ7.5mL	ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ10mL
内容量	5mL	7.5mL	10mL
有効成分	1mL中ガドブトロール604.720mg含有		
1シリンジ中の成分量	3023.6mg	4535.4mg	6047.2mg
添加剤	1mL中 トロメタモール：1.211mg カルコブトロールナトリウム：0.513mg pH調整剤：適量		

3.2 製剤の性状

販売名	ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ5mL	ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ7.5mL	ガドビスト静注1.0mol/Lシリンジ10mL
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液		
pH	6.6～8.0		
浸透圧比	約6（生理食塩液に対する比）		

4．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

5．効能又は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。

6．用法及び用量

通常、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。［9.1.2-9.1.5参照］

8.2 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。［11.1.1参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

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。

9.1.2 気管支喘息の患者

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。ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。［8.1、11.1.1参照］

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1参照］

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1参照］

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

［8.1参照］

9.1.6 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

痙攣があらわれることがある。［11.1.2参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。［1.2、11.1.3参照］

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。［1.2、11.1.3参照］

9.2.3 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(重篤な腎障害のある患者を除く)

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。排泄が遅延するおそれがある。[1.2、11.1.3、16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。ラット[1]及びウサギ[2]の胚・胎児発生に関する試験において、母動物に重度の全身毒性を発現する用量(10mmol/kg)を反復静脈内投与した場合に、ラットでは胎児に軽度な骨変異の増加が、ウサギでは流産及び早産の軽度増加、胎児に軽度な骨変異の増加が観察された。健康成人での曝露量(Cmax及びAUC)と比較した安全域は、ラットで5.3及び2.6、ウサギで7.1及び7.5であった[3]。また、サルの胚・胎児発生に関する試験[4]において、2.5mmol/kg(通常臨床用量の25倍)を投与した場合に流産の増加傾向が観察された。

9.6 授乳婦

診断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。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

2～17歳の患者を対象とした臨床試験では、138例中8例(5.8%)に副作用が認められた。発現した主な副作用は、味覚異常2例(1.4%)、熱感2例(1.4%)であった[5]。また、0～2歳未満の患者を対象とした臨床試験では、44例中1例(2.3%)に嘔吐が認められた[6](外国人データ)。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等)があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.1.2 痙攣発作(頻度不明)

痙攣発作(意識消失を伴う場合がある)等を起こすことがあるので、発現した場合はフェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパム等を投与すること。[9.1.6参照]

11.1.3 腎性全身性線維症(Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF)(頻度不明)

外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤投与後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。[1.2、9.2.1-9.2.3参照]

＊11.1.4 急性呼吸窮迫症候群、肺水腫(いずれも頻度不明)

急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、潮紅、じん麻疹	血管浮腫、紅斑、そう痒感
精神神経系	頭痛	めまい
感覚器		結膜炎、味覚異常、錯感覚、嗅覚錯誤
消化器	嘔気、嘔吐、口内乾燥	
循環器	血圧上昇、頻脈	蒼白、チアノーゼ、動悸
呼吸器		気管支痙攣、咳嗽、くしゃみ、呼吸困難
自律神経系		多汗症
その他	熱感、注射部位反応	胸痛、倦怠感、冷感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。[1.1参照]

14.1.2 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.1.3 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

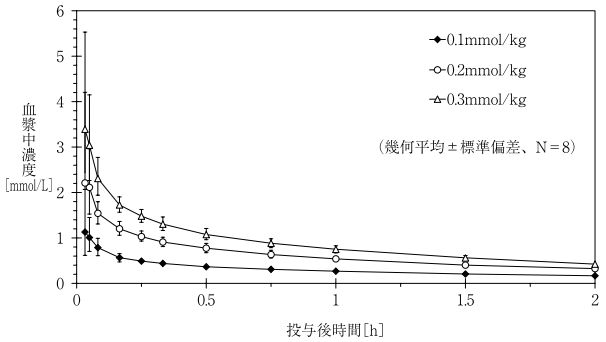
14.2 薬剤投与後の注意

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子に本剤0.1、0.2[注)]及び0.3[注)]mmol/kgを単回静脈内投与したところ、血漿中ガドリニウム濃度は2相性の消失を示し、最終相半減期は約1.8時間であった[7]。



16.3 分布

健康成人男子に本剤0.1、0.2[注)]及び0.3[注)]mmol/kgを単回静脈内投与したところ、ガドブトロールの定常状態における分布容積は体重の約20%であり、細胞外液量とおおむね一致していることから、ガドブトロールは主に細胞外液中に分布するものと考えられた[7]。*In vitro*において、ガドブトロールのヒト血漿タンパクとの明らかな結合は認められなかった(タンパク結合率の実測値は3～5%)[8]。

16.4 代謝

ガドブトロールは代謝を受けない[9]。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤0.1、0.2[注)]及び0.3[注)]mmol/kgを単回静脈内投与したところ、ガドブトロールの尿中排泄は投与後12時間までにほぼ完了し、投与量の90%以上が尿中に排泄された。ガドブトロールの全身クリアランスは1.63～1.78mL/min/kgであり、腎クリアランス(1.49～1.79mL/min/kg)及びクレアチニンクリアランスと同程度であったことから、ガドブトロールの主排泄経路は尿中排泄であり、主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されるものと考えられた[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

腎障害を有する患者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、腎障害の程度が重いほど血清中からのガドブトロールの消失は遅延した。平均最終相半減期

は、軽度から中等度(クレアチニンクリアランス：30～80mL/min/1.73m²)の腎障害患者では5.8時間、重度(クレアチニンクリアランス：30mL/min/1.73m²未満、透析不要)の腎障害患者では17.6時間であった。全身クリアランスは、軽度から中等度の腎障害患者では0.49mL/min/kg、重度の腎障害患者では0.16mL/min/kgに低下した。軽度から中等度の腎障害患者では、投与後72時間までにガドブトロールの尿中排泄は完了した。重度の腎障害患者では、投与後5日までの尿中排泄は投与量の約80%であった。透析患者では、3回の透析により約98%のガドブトロールが血清中より除去された[10](外国人データ)。[9.2.3参照]

16.6.2 新生児、乳幼児及び小児患者

0～17歳の新生児、乳幼児及び小児患者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、健康成人男子と同様の薬物動態を示した[5),6)]。2～17歳の患者において、本剤投与後6時間までに投与量の94%以上が尿中にガドブトロールとして排泄された[5)](外国人データ)。

16.6.3 高齢者

65歳以上の健康高齢者に本剤0.1mmol/kgを単回静脈内投与したところ、健康非高齢者に比べて平均最終相半減期は、男性では約33%、女性では約58%延長した。全身クリアランスは、男性では約25%、女性では約35%低下した。ガドブトロールの尿中排泄は投与後24時間までに完了した[11)](外国人データ)。

注)本剤の承認用量は、0.1mL/kg(0.1mmol/kg)である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳・脊髄造影〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相単盲検クロスオーバー試験

転移性脳腫瘍を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる患者151例において、造影MRIでの検出病変個数(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)について、本剤0.1mmol/kgのガドテリドール0.2mmol/kgに対する非劣性が示された。

	ガドブトロール(0.1mmol/kg)	ガドテリドール(0.2mmol/kg)	差
検出病変個数	6.28	6.87	−0.58

(注：差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン−1を上回った)

副作用は161例中7例(4.3%)に認められた。副作用は、下痢、注射部位反応、筋痙縮、湿疹、発疹、じん麻疹、ALT増加、AST増加が各1例(0.6%)であった[12)]。

17.1.2 国内第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる患者において、本剤0.1mmol/kgを投与したMRI検査での造影効果、辺縁明瞭度、内部構造についてスコア化し、検出病変個数を記録した。その結果(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)、非造影MRIと比較して、非造影MRIと造影MRIの組み合せにおいて、検出病変個数では非劣性が検証され、その他の評価項目では有意に優れていることが示された。

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	221	0.95	2.87	1.91*
辺縁明瞭度		2.14	3.20	1.06*
内部構造		1.15	2.28	1.13*
検出病変個数		10.79	11.09	0.30**

(注：*p<0.0001、**95%信頼区間の下限は非劣性マージン−0.35を上回った)

副作用は223例中6例(2.7%)に認められた。副作用は、ほてり2例(0.9%)、口内乾燥、悪心、嘔吐、注射部位熱感、紅斑、発疹が各1例(0.4%)であった[13)]。

17.1.3 国外第Ⅲ相非盲検試験

脳・脊髄病変を有する又は疑いのある造影MRI検査が適応となる患者において、本剤0.1mmol/kgを投与したMRI検査での造影効果、辺縁明瞭度、内部構造についてスコア化し、検出病変個数を記録した。その結果(被験者ごとの3名の読影医の平均値の平均)、非造影MRIと比較して、非造影MRIと造影MRIの組み合せにおいて、検出病変個数では非劣性が検証され、その他の評価項目では有意に優れていることが示された(外国人データ)。

	例数	非造影	組み合せ	差
造影効果	311	0.93	2.86	1.94*
辺縁明瞭度		1.92	2.94	1.02*
内部構造		1.57	2.35	0.78*
検出病変個数	321	2.65	2.97	0.32**

(注：*p<0.0001、**95%信頼区間の下限は非劣性マージン−0.35を上回った)

副作用は343例中14例(4.1%)に認められた。主な副作用は、悪心6例(1.7%)、下痢、嘔吐、胸部不快感、熱感、血圧上昇等が各1例(0.3%)であった[14)]。

〈躯幹部・四肢造影〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相比較試験

乳腺、心臓、腹部、腎、骨盤又は四肢の造影MRI検査が適応となる患者の造影MRIにおいて、病変の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造についてスコア化した。その結果(被験者ごとの3名の読影医の平均値を合計した総スコアの平均)、非造影MRIと造影MRIの組み合せにおいて、本剤0.1mmol/kgのガドペンテト酸メグルミン0.1mmol/kgに対する非劣性が示された。

	ガドブトロール(0.1mmol/kg)	ガドペンテト酸メグルミン(0.1mmol/kg)	差
総スコア	9.39(164)	9.34(174)	0.05

(注：(　)は評価対象とした例数、差の95%信頼区間の下限は非劣性マージン−1.2を上回った)

副作用(臨床検査値異常を含む)は178例中7例(3.9%)に認められた。副作用は、熱感2例(1.1%)、口内乾燥、発熱、頭痛、発疹、尿中タンパク陽性が各1例(0.6%)であった[15)]。

18．薬効薬理

18.1 測定法

本剤中のガドリニウムイオン(Gd^{3+})は常磁性を示すため、磁気共鳴現象において水素原子核(プロトン)の緩和を促進し、緩和時間を短縮する。このため特にT1強調MR画像上でコントラストが増強する[16),17)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガドブトロール(Gadobutrol)

化学名：[10-[(1*RS*,2*SR*)-2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium

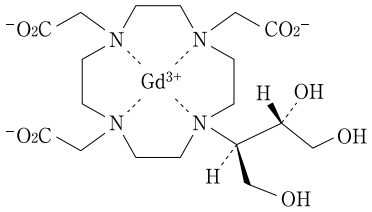
分子式：$C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.71

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

化学構造式：



及び鏡像異性体

22．包装

5mL[5シリンジ]
7.5mL[5シリンジ]
10mL[5シリンジ]

23．主要文献

1)社内資料: ラット胚・胎児発生に関する試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
2)社内資料: ウサギ胚・胎児発生に関する試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.2)
3)社内資料: 生殖発生毒性試験の無毒性量と予定臨床用量の動態パラメータ比較(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.4)
4)社内資料: サル胚・胎児発生に関する試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6.2.3)
5)社内資料: 2～17歳の患者の第Ⅰ/Ⅲ相試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.8)
6)社内資料: 2歳未満の患者の第Ⅰ相試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.22)
7)社内資料: 健康成人の薬物動態試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1)
8)社内資料: 血漿タンパク結合試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.4.4.3)
9)社内資料: 外国人健康成人男性を対象とした単回投与試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.5)
10)社内資料: 腎障害患者の薬物動態試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.6)
11)社内資料: 高齢者の薬物動態試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.7)
12)Katakami N, et al.: Invest Radiol. 2011; 46: 411-418
13)社内資料: 国内第Ⅲ相非盲検試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.9)
14)Gutierrez JE, et al.: J Magn Reson Imaging. 2015; 41: 788-796
15)Kuwatsuru R, et al.: J Magn Reson Imaging. 2015; 41: 404-413
16)倉内万佐代他: 画像診断. 1988; 8: 450-453
17)Brasch RC: Radiology. 1983; 147: 781-788

24．文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

＊2023年７月改訂（第１版）

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

日本標準商品分類番号
87729

	シリンジ10mL	シリンジ15mL	シリンジ20mL
承認番号	22300AMX00405	22300AMX00406	22300AMX00407
販売開始	2001年４月		

	シリンジ11mL	シリンジ13mL
承認番号	22600AMX00981	22600AMX00982
販売開始	2014年12月	

環状型MRI用造影剤
ガドテル酸メグルミン注射液
処方箋医薬品[注)]

マグネスコープ®静注38%シリンジ10mL
マグネスコープ®静注38%シリンジ11mL
マグネスコープ®静注38%シリンジ13mL
マグネスコープ®静注38%シリンジ15mL
マグネスコープ®静注38%シリンジ20mL
Magnescope® iv injection 38% Syringes

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。[14.1.1参照]

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。[9.2.1-9.2.3、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	マグネスコープ静注38%シリンジ				
	10mL	11mL	13mL	15mL	20mL
有 効 成 分	ガドテル酸メグルミン				
１シリンジ中の分量（g）	3.7695	4.1465	4.9004	5.6543	7.5390

3.2 製剤の性状

販　売　名	マグネスコープ静注38%シリンジ				
	10mL	11mL	13mL	15mL	20mL
剤　　形	注射剤（シリンジ）				
pH	6.9～7.9				
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約４※				
粘度（mPa･s, 37℃）	約1.9				
色調・性状	無色澄明の液				

※本剤を４倍希釈して測定し、希釈倍数を乗じて求めた。

4. 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

5. 効能又は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。

6. 用法及び用量

通常、成人には本剤0.2mL/kgを静脈内注射する。腎臓を対象とする場合は、0.1mL/kgを静脈内注射するが、必要に応じて、0.2mL/kgまで増量することができる。

8. 重要な基本的注意

8.1 過敏反応に備え、使用に際しては十分な問診を行うこと。[9.1.2-9.1.5 参照]

8.2 ショック、アナフィラキシー等が発現することがあるので、本剤の投与に際しては必ず救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より１時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。[11.1.1 参照]

8.3 通常、コントラストは本剤投与直後から約45分後まで持続する。追加投与によって有効性が向上するとは限らないので追加投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者
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。

9.1.2 気管支喘息のある患者
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。類薬でショック、アナフィラキシーが報告されている。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
[8.1 参照]

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、蕁麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者
[8.1 参照]

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者
[8.1 参照]

9.1.6 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者
類薬で痙攣が報告されている。

9.2 腎機能障害患者

＊9.2.1 重篤な腎障害のある患者
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。本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低

下患者では排泄遅延から急性腎障害等の症状が悪化するおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

＊9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。[1.2、11.1.2 参照]

9.2.3 腎機能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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。腎機能が悪化するおそれがある。[1.2、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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。肝機能に影響を及ぼすおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。

9.6 授乳婦

診断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。動物試験（ヤギ静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度を維持するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、意識消失、呼吸困難、喉頭浮腫、顔面浮腫、全身の潮紅、蕁麻疹等があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）（頻度不明）

外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。[1.2、9.2.1-9.2.3 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～0.5%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒症	顔面浮腫、血管浮腫、潮紅、紅斑、眼瞼浮腫、蕁麻疹
循環器		血圧上昇、血圧低下
呼吸器		呼吸困難、口腔咽頭不快感、鼻閉、咳嗽、くしゃみ
消化器	悪心、嘔吐	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい
眼	眼の異物感	眼充血、眼そう痒症
その他	熱感、味覚異常、胸部不快感	感覚鈍麻、冷感、多汗症、異常感

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は血清鉄の測定値に影響を与えることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。[1.1 参照]

14.1.2 注射に際しては血管外に漏出しないよう十分注意する。血管外に漏出した場合には、注射部疼痛や腫脹があらわれることがある。

14.2 薬剤投与後の注意

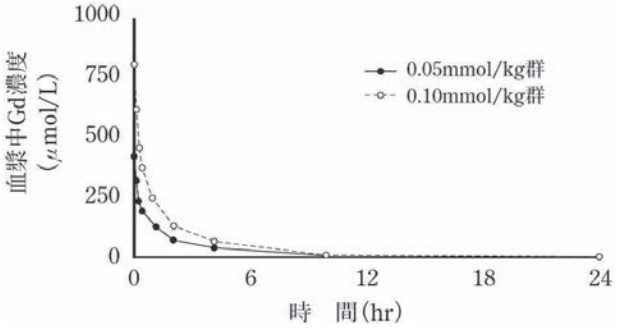
1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性各5例に、本剤0.1mL/kg（0.05mmol/kg）、0.2mL/kg（0.10mmol/kg）を静脈内投与したところ、血中からの分布相半減期及び消失相半減期はそれぞれ5.0～5.9分、72.0～72.6分であった[1)]。

血漿中Gd濃度の推移



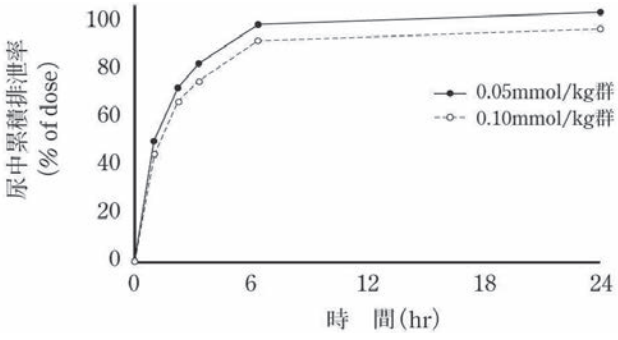
静脈内投与後の血漿中薬物速度論的パラメータ

	投与量	
	0.05mmol/kg	0.10mmol/kg
$t_{1/2\alpha}$（min）	5.0±1.2	5.9±3.2
$t_{1/2\beta}$（hr）	1.20±0.19	1.21±0.16
$AUC_{0-\infty}$（nmol･hr/mL）	530.2±97.9	994.8±105.7

16.5 排泄

健康成人男性各5例に、本剤0.1mL/kg（0.05mmol/kg）、0.2mL/kg（0.10mmol/kg）を静脈内単回投与したところ、6時間後までに投与量の89%以上が、24時間後までに95%以上が尿中に排泄された。HPLC法を用いた尿中代謝物の分析において未変化体のみが検出されたことから、本剤は静脈内投与後に代謝されず未変化体のまま尿中に排泄されることが示唆された[1)]。

尿中累積排泄率



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

(1) 比較臨床試験

第Ⅱ相臨床試験[2)]で臨床至適投与量として妥当とされた0.1mmol/kg投与における本剤の造影効果、安全性及び臨床的有用性を客観的に検討することを目的とした[3)]。

なお、腎臓を撮像部位とした場合の用量は、比較対照薬の許可用量である0.05mmol/kgとした。本剤投与群の総合的有効性における解析対象146例の有効率は92.5%であった。また、腎臓を撮像部位とした場合の有効率は100%であった。

本剤投与群の概括安全度の解析対象152例において、2例（1.3%）に3件の副作用が発現した。内訳は嘔気、発疹、そう痒感が各1件認められたがいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動は、本剤投与群では血清鉄9例など16例（21件）に認められた。

造影効果

総合的有効性：T1強調画像、Dynamic撮影における診断能の向上性の総合評価
（T1強調画像を必須とし、可能な場合はDynamic撮影も実施）

［読影委員会評価］

	領域	投与群	計	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率※1（%）（補正値）※2
全解析対象	脳・脊髄	ガドテル酸メグルミン群	38	16	18	4	0	0	89.5
	心臓・胸部	ガドテル酸メグルミン群	32	10	17	4	1	0	84.4
	腹部・四肢	ガドテル酸メグルミン群	76	47	27	2	0	0	97.4
	合計	ガドテル酸メグルミン群	146	73	62	10	1	0	92.5（92.4）
※3	合計	ガドテル酸メグルミン群	135	68	58	8	1	0	93.3（93.3）
※4	合計	ガドテル酸メグルミン群	130	62	57	10	1	0	91.5（91.5）
※5	合計	ガドテル酸メグルミン群	122	58	55	8	1	0	92.6（92.6）

※1 有効率：「有効」以上の評価された割合
※2 （ ）内はWoolson & Beanの方法により領域別の成績を補正した場合
※3 読影委員会評価と治験担当医師評価との間に2段階以上の乖離がみられた症例の評価を除いた解析
※4 腎臓を撮像対象とした症例（投与量：0.1mL/kg（0.05mmol/kg））を除いた解析
※5 ※3及び※4の除外症例を除いた解析

(2) 一般臨床試験

第Ⅱ相臨床試験[2]で臨床至適投与量として妥当とされた0.1mmol/kg投与における本剤の造影効果、安全性及び臨床的有用性をさらに多くの対象で検討することを目的とした[4)-22)]。424例を対象として、T1強調画像もしくはDynamic撮影において本剤0.1mmol/kgを投与した。総合的有効性における解析対象例数402例において、有効率は88.8%であった。概括安全度の解析対象例数402例において、5例（1.2%）9件に副作用が発現した。内訳は頭痛、熱感、発疹各2件、眼の異物感、嘔気、嘔吐が各1件であった。いずれも軽度で、投薬により消失した頭痛1例を除いて、処置なく自然回復した。臨床検査値の異常変動は、24例31項目に認められ、血清鉄11件、フェリチン1件等であり、臨床的に特に問題はなかった。

18. 薬効薬理

18.1 測定法

本剤はその構造にキレート化したGdイオンを有しており常磁性を示す。MRI検査において本剤を投与すると、Gdイオンの強い磁気モーメントにより組織中の水プロトンの緩和時間が短縮し、MR画像上で組織及び病変部のコントラスト増強効果が得られる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

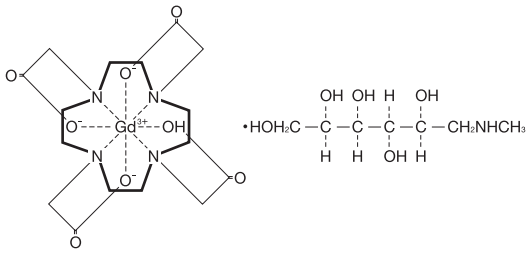
一般的名称：ガドテル酸メグルミン（meglumine gadoterate）

化学名：(-)-1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol hydrogen［1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetato(4-)］gadolinate(1-)(1:1)

分子式：$C_{16}H_{25}GdN_4O_8 \cdot C_7H_{17}NO_5$

分子量：753.86

化学構造式：



22. 包装

〈マグネスコープ静注38%シリンジ 10mL〉
5本
〈マグネスコープ静注38%シリンジ 11mL〉
5本
〈マグネスコープ静注38%シリンジ 13mL〉
5本
〈マグネスコープ静注38%シリンジ 15mL〉
5本
〈マグネスコープ静注38%シリンジ 20mL〉
5本

23. 主要文献

1)松山真記子ほか：診療と新薬. 1994；31（3）：513-521
2)谷本伸弘ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：571-590
3)谷本伸弘ほか：診療と新薬. 1996；33（9）：1367-1389
4)秋葉英成ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：591-601
5)伊藤直記ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：715-726
6)信澤宏ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：695-704
7)堀地悌ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：603-613
8)深津博ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：615-624
9)河村泰孝ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：625-635
10)板金宏ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：657-665
11)北野悟ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：763-770
12)杉原修司ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：677-686
13)興梠征典ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：637-648
14)村上卓道ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：727-741
15)瀬尾善宣ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：649-655
16)五味達哉ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：771-775
17)白川久美子ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：687-694
18)伊藤亨ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：705-714
19)揖靖ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：777-784
20)三木均ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：743-756
21)廣橋伸治ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：757-761
22)蒲田敏文ほか：診療と新薬. 1996；33（4）：667-676

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゲルベ・ジャパン株式会社
〒102-0083 東京都千代田区麹町6丁目4番6号
フリーダイヤル 0120-693-180

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゲルベ・ジャパン株式会社
東京都千代田区麹町6丁目4番6号

製造販売元 Guerbet
ゲルベ・ジャパン株式会社
東京都千代田区麹町6丁目4番6号

マグネスコープ、Magnescopeはゲルベ・ジャパン株式会社の登録商標です。

＊＊2025年10月改訂（第5版）
＊2024年6月改訂

日本標準商品分類番号
87729

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

環状型非イオン性MRI用造影剤
ガドテリドール注射液

処方箋医薬品注）

プロハンス®静注5mL
プロハンス®静注10mL
プロハンス®静注15mL
プロハンス®静注20mL
プロハンス®静注シリンジ13mL
プロハンス®静注シリンジ17mL

ProHance® injections
ProHance® syringes

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	静注5mL	静注10mL	静注15mL
承認番号	22100AMX00462000	22100AMX00499000	22100AMX00500000
販売開始	1994年7月	1997年1月	1994年7月

	静注20mL	静注シリンジ13mL	静注シリンジ17mL
承認番号	22100AMX00461000	22100AMX00463000	22100AMX00464000
販売開始	1994年7月	2002年7月	

1. 警告

1.1 本剤を脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがあるので、脳･脊髄腔内には投与しないこと。［14.1.1参照］

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。［9.2.1-9.2.3、11.1.3参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤投与により重篤な副作用がみられた患者［重篤な副作用があらわれる可能性が考えられる］

2.2 本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

＊＊3.1 組成

本剤は1バイアル、1シリンジ中に以下の成分を含有する。

販売名		プロハンス静注				プロハンス静注シリンジ	
		5mL	10mL	15mL	20mL	13mL	17mL
有効成分	ガドテリドール	1396.5mg	2793.0mg	4189.5mg	5586.0mg	3630.90mg	4748.10mg
添加剤	カルテリドールカルシウム	1.15mg	2.30mg	3.45mg	4.60mg	2.99mg	3.91mg
	トロメタモール	6.05mg	12.10mg	18.15mg	24.20mg	15.73mg	20.57mg
	塩酸	－				適量	
	希塩酸	適量				－	
	水酸化ナトリウム	適量					

3.2 製剤の性状

販売名	プロハンス静注				プロハンス静注シリンジ	
	5mL	10mL	15mL	20mL	13mL	17mL
性状	本剤は無色澄明の液である。					
pH	6.5～8.0					
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約2					
粘度（37℃，mPa･s）	1.3					

4. 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

○軀幹部・四肢造影

5. 効能又は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。

6. 用法及び用量

〈効能共通（腎臓造影を除く）〉

通常、成人には本剤0.2mL／kgを静脈内注射する。

なお、転移性脳腫瘍が疑われる患者において0.2mL／kg初回投与後、腫瘍が検出されないか、または検出されても造影効果が不十分であった場合には、初回投与後30分以内に0.2mL／kgを追加投与することができる。

〈腎臓造影〉

成人には0.1mL／kgを静脈内注射する。

8. 重要な基本的注意

8.1 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、ショック、アナフィラキシー等の発現に備え、救急処置の準備を行うこと。また、類薬において投与開始より1時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれるとの報告があるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。［11.1.1参照］

8.2 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質について十分な問診を行うこと。［9.1.2、9.1.4-9.1.6参照］

8.3 通常、コントラストは本剤投与直後から約45分後まで持続する。追加投与によってコントラストの向上が得られるとは限らないので、コントラストが持続している場合は漫然と追加投与しないこと（転移性脳腫瘍が疑われる患者を除く）。転移性脳腫瘍が疑われる患者への追加投与は、初回投与の結果をみた上で判断すること。［17.1.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

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。

9.1.2 気管支喘息のある患者

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。アナフィラキシーがあらわれることがある。

類薬のガドリニウムMRI用造影剤（ガドペンテト酸ジメグルミン）で、気管支喘息の患者では、それ以外の患者よりも高い頻度でショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現するおそれのあることが報告されている。[8.2、11.1.1参照]

9.1.3 初回投与時に副作用（重篤な副作用を除く）がみられ、追加投与を行う必要がある患者

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。

9.1.4 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.2参照]

9.1.5 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

[8.2参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.2参照]

9.1.7 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

痙攣があらわれることがある。[11.1.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。

本剤の主要排泄経路は腎臓であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.3参照]

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL／min／1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。

ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。[1.2、11.1.3参照]

9.2.3 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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。[1.2、11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。

9.6 授乳婦

診断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。

動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般に生理機能が低下していることが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショックを起こすことがある。呼吸困難、失神、昏迷、意識消失、呼吸停止、心停止、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等のアナフィラキシーを伴うことがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 痙攣発作（0.1%未満）

発現した場合にはフェノバルビタール等バルビツール酸誘導体又はジアゼパムを投与するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.7参照]

11.1.3 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF）（頻度不明）

外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。[1.2、9.2.1-9.2.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	じん麻疹	ほてり	そう痒、発疹、潮紅
循環器			動悸、血圧低下、血圧上昇
呼吸器		咳嗽	くしゃみ、嗄声、咽喉頭不快感、鼻炎、喘息
消化器	嘔気・嘔吐		口渇、腹痛
精神神経系		めまい感、頭痛	しびれ感、振戦、一過性意識消失
血液系			白血球増加、血小板増加
肝臓・胆管系			肝機能異常、AST増加、ALT増加
投与部位		血管痛	疼痛
その他	熱感		血清カリウム増加、気分不良、BUN増加、胸痛、血清鉄低下、血中クレアチニン増加、冷感、多汗、味覚異常、眼の異常、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 脳・脊髄腔内投与は行わないこと。[1.1参照]

14.1.2 静脈内投与により血管痛があらわれることがある。

14.1.3 誤って血管外に造影剤が漏出した場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

14.2 薬剤投与後の注意

1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子に本剤0.1、0.2、0.4[注)]、0.5[注)]、0.6[注)] mL／kg（0.05、0.1、0.2、0.25、0.3mmol／kg）を静脈内投与したところ、血中からの消失半減期は1.09～1.66時間であった[1),2)]。

注）本剤の承認用量は、通常、0.2mL／kg（0.1mmol／kg）、腎臓造影においては、0.1mL／kg（0.05mmol／kg）である。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤0.1、0.2、0.4[注)]、0.5[注)]、0.6[注)] mL／kg（0.05、0.1、0.2、0.25、0.3mmol／kg）を静脈内投与したところ、投与後24時間以内に84.8～106.8%が尿中に排泄された[1),2)]。

注）本剤の承認用量は、通常、0.2mL／kg（0.1mmol／kg）、腎臓造影においては、0.1mL／kg（0.05mmol／kg）である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳・脊髄造影〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

承認用量で造影効果を判定し得た78例の有効率は、71.8%（56／78）であった。副作用は2.4%（2／84）に認められ、いずれも嘔気であった[3]。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

造影効果を判定し得た122例の有効率は、71.3%（87／122）であった。副作用は2.3%（3／130）に認められ、熱感･悪心、嘔吐、悪心各1例であった[4]。

17.1.3 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

転移性脳腫瘍が疑われる患者を対象とした臨床試験において、本剤0.2mL／kg投与後さらに0.2mL／kgを追加投与した群のうち、診断能が初回投与後に比べ向上した症例は30.0%（21／70）であった。副作用は2.8%（2／72）に認められ、痙攣、熱感・嘔気各1例であった[5]。[8.3参照]

〈軀幹部・四肢造影〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

400例を対象とした用量設定試験（承認用量、その半量、及び倍量の3群）において、有効性評価対象392例のコントラスト増強効果を「著しく増強」「増強」「やや増強」「不変」「低下」「判定不能」の6段階で評価した時、「増強」以上と評価されたものは表1に示すとおりであった。なお、領域によっては本剤の効果に用量相関性は認められなかった。

表1．コントラスト増強効果

領　域	投与量（mL／kg）	「増強」以上
頭頸部	0.1	83.3%（15／18）
	0.2注）	94.1%（16／17）
	0.4	88.9%（16／18）
胸　部	0.1	60.0%（12／20）
	0.2注）	78.9%（15／19）
	0.4	94.7%（18／19）
心　臓	0.1	80.0%（16／20）
	0.2注）	89.5%（17／19）
	0.4	59.1%（13／22）
肝　臓	0.1	42.1%（ 8／19）
	0.2注）	84.2%（16／19）
	0.4	89.5%（17／19）
骨盤内	0.1	66.7%（12／18）
	0.2注）	87.5%（14／16）
	0.4	93.8%（15／16）
骨軟部	0.1	61.1%（11／18）
	0.2注）	83.3%（15／18）
	0.4	78.9%（15／19）
腎　臓	0.05	57.9%（11／19）
	0.1注）	85.0%（17／20）
	0.2	78.9%（15／19）

注）承認用量

また、診断能の向上性については、「著しく向上」「向上」「やや向上」「向上せず」「判定不能」の5段階で評価した時、「向上」以上であった328例における診断的意義の内訳は表2のとおりであった。

表2．診断的意義

領　域	投与量（mL／kg）	A	B	C	D	E	F	対象例数
頭頸部	0.1	0	3	12	8	2	0	16
	0.2注）	0	5	11	1	2	0	13
	0.4	0	5	13	7	2	0	16
胸　部	0.1	0	4	11	11	2	0	14
	0.2注）	0	2	9	11	4	0	14
	0.4	0	3	14	12	3	0	17
心　臓	0.1	0	10	15	3	2	0	16
	0.2注）	0	14	18	3	0	1	19
	0.4	1	10	16	3	1	1	19
肝　臓	0.1	1	2	1	8	12	0	13
	0.2注）	2	7	7	11	14	1	17
	0.4	2	10	10	10	13	0	18
骨盤内	0.1	1	5	9	5	6	0	13
	0.2注）	0	3	4	4	5	0	13
	0.4	1	5	7	8	5	0	16
骨軟部	0.1	0	3	7	11	8	1	12
	0.2注）	0	6	13	13	8	2	17
	0.4	2	6	10	13	9	1	15
腎　臓	0.05	0	4	5	7	5	0	14
	0.1注）	0	5	9	14	5	0	18
	0.2	2	9	8	10	2	0	18

診断的意義は重複選択を可能とした。

注）承認用量

A：新病変の検出　　B：病変存在の明瞭化

C：拡がり・進展範囲明瞭化　　D：内部構造明瞭化

E：鑑別診断　　F：その他

副作用は1.3%（5／397）に認められ、承認用量群において嘔気・嘔吐、じん麻疹各1例、承認倍量群において悪心1例、嘔気2例であった[6]。

17.1.5 国内第Ⅲ相比較試験

肝臓領域を対象としたガドペンテト酸ジメグルミンとの比較試験の総合評価（有効性）において、「著効」「有効」「やや有効」「無効」「判定不能」の5段階で評価した時、「有効」以上と評価されたものは表3に示すとおりで、本剤はガドペンテト酸ジメグルミンと同等性が検証された。ガドテリドール群（122例）において、副作用は認められなかった[7]。

表3．総合評価（有効性）　（読影委員会判定）

薬　剤	「有効」以上	Exact test
ガドテリドール	96.6%（114／118）	p=0.539
ガドペンテト酸ジメグルミン	94.2%（113／120）	

17.1.6 国内第Ⅲ相オープン試験

175例を対象としたオープン試験において、有効性評価対象170例のコントラスト増強効果及び診断能の向上性を加味した総合評価（有効性）を「著効」「有効」「やや有効」「無効」「判定不能」の5段階で評価した時、「有効」以上と評価されたものは表4に示すとおりであった。副作用は3.5%（6／171）に認められ、嘔気2例、顔面潮紅・咳嗽、熱感、悪心、注射部位血管痛各1例であった[8]。

表4．総合評価（有効性）

領　域	「有効」以上
頭　頸　部	85.2%（23／27）
胸　　部	93.1%（27／29）
心　　臓	92.6%（25／27）
骨　盤　内	85.7%（24／28）
骨　軟　部	78.8%（26／33）
腎　　臓	88.5%（23／26）

18．薬効薬理

18.1 測定法

ガドリニウムイオンは常磁性を示し、磁気共鳴現象において水素原子核（プロトン）の緩和を促進し、緩和時間を短縮する能力をもつ。

本剤は常磁性金属ガドリニウムイオンのキレート化合物であり、MRI撮像において縦緩和時間（T1）を短縮することにより組織及び病変部のコントラストを増強する。

19．有効成分に関する理化学的知見

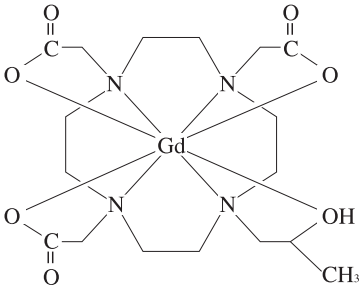
一 般 名：ガドテリドール（Gadoteridol）

化 学 名：(±)-10-(2-hydroxypropyl)-1，4，7，10-tetraazacyclododecane-1，4，7-triacetatogadolinium［Ⅲ］

分 子 式：$C_{17}H_{29}GdN_4O_7$

分 子 量：558.68

構 造 式：



物理化学的性状：

ガドテリドールは白色の結晶性の粉末で、においはない。本品は水に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品の水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

22．包装

〈プロハンス静注5mL〉

5瓶

〈プロハンス静注10mL〉

5瓶

〈プロハンス静注15mL〉

5瓶

〈プロハンス静注20mL〉

5瓶

〈プロハンス静注シリンジ13mL〉

1筒、5筒

〈プロハンス静注シリンジ17mL〉

1筒、5筒

23．主要文献

1）吉川宏起 他．診療と新薬．1991；28(5)：803-812 ［PRO-0061］

2）柴田久雄 他．診療と新薬．1993；30(10)：1863-1872 ［PRO-0073］

3）吉川宏起 他．診療と新薬．1991；28(11)：1987-1999 ［PRO-0062］

4）吉川宏起 他．診療と新薬．1992；29(5)：1119-1137 ［PRO-0063］

5）興梠征典 他．診療と新薬．1994；31(8)：1361-1376 ［PRO-0069］

6）内藤博昭 他．診療と新薬．1995；32(4)：715-737 ［PRO-0084］

7）廣橋伸治 他．診療と新薬．1996；33(2)：233-245 ［PRO-0077］

8）内藤博昭 他．診療と新薬．1996；33(2)：217-232 ［PRO-0076］

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブラッコ・ジャパン株式会社

〒171-0022

東京都豊島区南池袋1-13-21

フリーダイヤル　0120-318-170

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元（輸入元）

ブラッコ・ジャパン株式会社

東京都豊島区南池袋 1-13-21

26.2 提携先

ブラッコ スイス株式会社

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87729

環状型非イオン性 MRI 用造影剤

貯法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

承認番号	販売開始
XXX	—

ガドクアトラン注射液
処方箋医薬品[注)]

アムベルビスト静注 2mL

Ambelvist iv injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

1. 警告

1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。［14.1.1 参照］

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。［9.2.1-9.2.3、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アムベルビスト静注 2mL
内容量	2mL
有効成分	1mL 中ガドクアトラン水和物（無水物として）257.9mg 含有
1 バイアル中の成分量	515.8mg
添加剤	1mL 中 カルコブトロール：0.196mg 塩化ナトリウム：3.14mg トロメタモール：1.21mg pH 調整剤：適量

3.2 製剤の性状

販売名	アムベルビスト静注 2mL
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液
pH	6.9～7.9
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 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
〇脳・脊髄造影
〇躯幹部・四肢造影

5. 効能又は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。

6. 用法及び用量

通常、成人及び小児には、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。［9.1.2-9.1.5 参照］

8.2 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、投与開始より 1 時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

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。

9.1.2 気管支喘息の患者

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。ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。［8.1、11.1.1 参照］

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1 参照］

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1 参照］

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

［8.1 参照］

9.1.6 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

類薬で痙攣が報告されている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。臨床試験では除外されている。［1.2、11.1.2、16.6.1 参照］

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が 30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。［1.2、11.1.2 参照］

9.2.3 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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。［1.2、11.1.2、16.6.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。

9.6 授乳婦

診断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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等）があらわれることがある。［8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）（頻度不明）

外国において、重篤な腎障害のある患者への類薬の投与後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。［1.2、9.2.1-9.2.3 参照］

11.2 その他の副作用

	1%未満
精神神経系	浮動性めまい、頭痛
投与部位	注射部位反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。［1.1 参照］

14.1.2 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.1.3 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

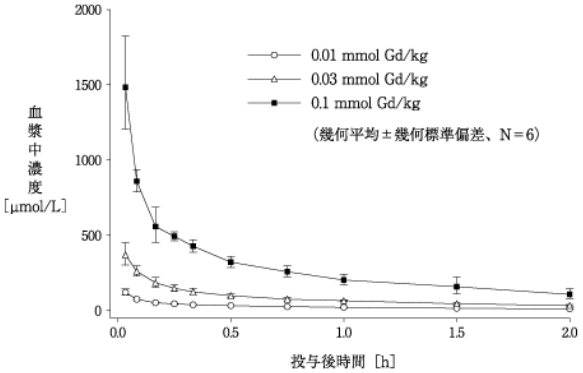
14.2 薬剤投与後の注意

1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤 0.01 注）、0.03 注）及び 0.1 注）mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの血漿中ガドリニウム（Gd）濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、本剤 0.01 注）～0.1 注）mmol Gd/kg の用量範囲で、Gd の曝露量は用量に比例した増加を示した[1]。



投与量（mmol Gd/kg）	0.01	0.03	0.1
例数	6	6	6
AUC（μmol Gd*h/L）	83.4（12.9）	248（15.7）	861（18.2）
V_{ss}（L/kg）	0.236（7.86）	0.228（12.9）	0.227（16.3）
CL（L/h/kg）	0.119（13.4）	0.121（15.7）	0.116（18.1）
$t_{1/2,eff}$（h）	1.37（11.4）	1.30（6.78）	1.36（22.5）

幾何平均値（幾何 CV%）

健康成人及び腎機能が正常な造影 MRI 検査が適応となる患者に本剤 0.04 注）mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの母集団薬物動態モデルに基づき推定した Gd の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

	例数	中央値（5～95 パーセンタイル）
AUC（μmol Gd*h/L）	527	421（308-651）
V_{ss}（L/kg）		0.205（0.157-0.249）
CL（L/h/kg）		0.0949（0.0617-0.130）
$t_{1/2,eff}$（h）		1.47（1.16-2.24）

16.3 分布

ガドクアトランは静脈内投与後、速やかに血管から細胞外液へ移行する。血漿タンパク結合率は 0.8%であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

臨床試験において、血漿及び尿中にガドクアトランの代謝物及びフリー体の Gd は検出されていない[4]（外国人データ）。

16.5 排泄

日本人健康成人男性 17 例に本剤 0.01 注）～0.1 注）mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、投与 12 時間後までに投与量の約 90%が尿中に排泄された。全身クリアランスが腎クリアランス及びイヌリンクリアランスと同程度であったことから、ガドクアトランは、主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されると考えられる[1]。なお、外国人健康成人男性 30 例に 0.025 注）～0.2 注）mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの糞中の排泄率は 1%未満であった[4]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（eGFR：60～89mL/min/1.73m²、8 例）及び中等度（eGFR：30～59mL/min/1.73m²、7 例）腎機能障害患者に本剤 0.1 注）mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとこ

ろ、軽度及び中等度腎機能障害患者の AUC はそれぞれ腎機能正常者（eGFR：90mL/min/1.73m^{2}以上、8 例）の 1.3 倍及び 1.7 倍であった。また、有効半減期の幾何平均値は、腎機能正常者では 2.6 時間であったのに対し、軽度の腎機能障害患者では 3.0 時間、中等度の腎機能障害患者では 4.1 時間であり、腎機能の低下に伴い、ガドクアトランの消失の遅延が認められた。軽度及び中等度腎機能障害患者において、投与 24 時間後までに投与量の約 90%が尿中に排泄された[5]（外国人データ）。

16.6.2 小児

0～18 歳未満の小児患者 92 例に本剤 0.04[注)] mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの母集団薬物動態モデルに基づき推定した Gd の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6]。

	0-2 歳未満	2-12 歳未満	12-18 歳未満
例数	23	45	24
AUC（μmol Gd*h/L）	287（214-353）	250（200-342）	347（264-460）
V_{ss}（L/kg）	0.245（0.226-0.259）	0.233（0.199-0.244）	0.198（0.171-0.230）
CL（L/h/kg）	0.139（0.113-0.190）	0.160（0.116-0.202）	0.115（0.0869-0.150）
$t_{1/2,eff}$（h）	1.19（0.928-1.52）	1.01（0.829-1.28）	1.15（1.04-1.34）

中央値（5～95 パーセンタイル）

注）本剤の承認用量は、0.1mL/kg である。本剤 0.1mL/kg はガドリニウムとして 0.04mmol Gd/kg（ガドクアトランとして 0.01mmol/kg）に相当する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳・脊髄造影〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相比較試験

脳・脊髄病変を有する又は有することが疑われ、造影 MRI 検査が適応となる成人患者 303 例（うち日本人 32 例）の造影 MRI において、本剤 0.04[注1)] mmol Gd/kg 及び対照薬[注2)]をクロスオーバーで投与した。276 例（うち日本人 31 例）[注3)]における MRI 検査での造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造のスコアは下表のとおりであった。3 つのスコアにおいて 3 名全員の読影医による評価で、対照薬と本剤のスコアの差（対照薬－本剤）の 95%信頼区間の上限が非劣性限界値（0.35）を下回ったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が示された。

		本剤[a、b]（N=276）	対照薬[a、b]（N=276）	差[b、c]
読影医 1	造影効果[d]	2.33±0.066	2.45±0.066	0.12（－0.0145～0.2641）
	辺縁明瞭度[e]	3.34±0.037	3.41±0.037	0.07（－0.0205～0.1656）
	内部構造[f]	2.68±0.028	2.71±0.028	0.03（－0.0379～0.1051）
読影医 2	造影効果[d]	2.59±0.066	2.72±0.066	0.13（－0.0134～0.2652）
	辺縁明瞭度[e]	3.63±0.037	3.68±0.037	0.05（－0.0425～0.1436）
	内部構造[f]	2.87±0.028	2.91±0.028	0.04（－0.0339～0.1091）
読影医 3	造影効果[d]	2.15±0.066	2.24±0.066	0.09（－0.0493～0.2293）
	辺縁明瞭度[e]	2.17±0.037	2.18±0.037	0.01（－0.0859～0.1002）
	内部構造[f]	1.68±0.028	1.70±0.028	0.02（－0.0536～0.0894）

a：最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3 名の読影医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、部位ごと（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。

b：治験薬、読影医及び治験薬と読影医の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線型混合効果モデル。

c：最小二乗平均値（95%信頼区間）

d：部位ごとに 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。

e：部位ごとに 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。

f：部位ごとに 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。

副作用は 299 例中 15 例（5.0%）に認められた。主な副作用は、浮動性めまい 5 例（1.7%）、熱感 3 例（1.0%）、頭痛 2 例（0.7%）、そう痒症 2 例（0.7%）、錯感覚 2 例（0.7%）であった[7]。

〈躯幹部・四肢造影〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相比較試験

頭頸部、胸部、腹部、骨盤又は四肢の病変を有する又は有することが疑われ、造影 MRI 検査が適応となる成人患者 405 例（うち日本人 48 例）の造影 MRI において、本剤 0.04[注1)] mmol Gd/kg 及び対照薬[注2)]をクロスオーバーで投与した。378 例（うち日本人 47 例）[注3)]における MRI 検査での造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造のスコアは下表のとおりであった。3 つのスコアにおいて 3 名全員の読影医による評価で、対照薬と本剤のスコアの差（対照薬－本剤）の 95%信頼区間の上限が非劣性限界値（0.35）を下回ったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が示された。

		本剤[a、b]（N=378）	対照薬[a、b]（N=378）	差[b、c]
読影医 1	造影効果[d]	3.63±0.048	3.57±0.048	－0.06（－0.1811～0.0622）
	辺縁明瞭度[e]	3.68±0.039	3.62±0.039	－0.06（－0.1545～0.0415）
	内部構造[f]	2.85±0.026	2.80±0.026	－0.05（－0.1200～0.0168）
読影医 2	造影効果[d]	3.11±0.048	3.13±0.048	0.03（－0.0943～0.1490）
	辺縁明瞭度[e]	3.63±0.039	3.65±0.039	0.02（－0.0747～0.1213）
	内部構造[f]	2.75±0.026	2.74±0.026	－0.01（－0.0800～0.0568）
読影医 3	造影効果[d]	3.26±0.048	3.23±0.048	－0.03（－0.1498～0.0935）
	辺縁明瞭度[e]	3.38±0.039	3.35±0.039	－0.03（－0.1308～0.0652）
	内部構造[f]	2.74±0.026	2.73±0.026	－0.01（－0.0790～0.0578）

a：最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3 名の読影医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、部位ごと（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。

b：治験薬、読影医及び治験薬と読影医の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線型混合効果モデル。
c：最小二乗平均値（95%信頼区間）
d：部位ごとに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。
e：部位ごとに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。
f：部位ごとに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。

副作用は398例中16例（4.0%）に認められた。主な副作用は、頭痛5例（1.3%）、悪心3例（0.8%）、嘔吐2例（0.5%）、浮動性めまい2例（0.5%）であった[8]。

〈小児の脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影〉

17.1.3 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相非盲検試験

造影MRI検査が適応となる小児患者（0～18歳未満）93例（うち日本人19例）の造影MRIにおいて、本剤0.04[注1)] mmol Gd/kgを投与した。探索的に検討した造影効果、辺縁明瞭度、内部構造等のスコアの結果から、小児におけるガドクアトランの描出能が示唆された。

副作用は93例中5例（5.4%）に認められ、発熱、過敏症、血小板数減少、紅斑、発疹が各1例（1.1%）であった[9]。

注1）ガドリニウムとしての投与量。なお、本剤0.1mL/kgはガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg（ガドクアトランとして0.01mmol/kg）に相当する。
注2）ガドブトロール0.1mmol Gd/kg、ガドテル酸メグルミン0.1mmol Gd/kg又はガドテリドール0.1mmol Gd/kgのいずれか
注3）盲検読影が可能な造影MRI又は造影MRA画像が得られ、本剤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被験者での評価例数

18. 薬効薬理

18.1 測定法

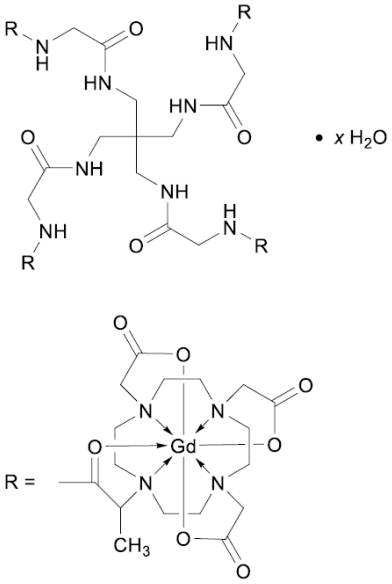
本剤は常磁性のGd^{3+}を含む環状構造の非イオン性ガドリニウムキレート4分子を有する四量体であり、水素原子核の緩和時間を短縮させることにより、磁気共鳴画像の信号強度を上昇させる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガドクアトラン水和物（Gadoquatrane Hydrate）

化学名：*rac*-[{μ_4-2,2',2'',2''',2'''',2''''',2'''''''-[{(2*R*,16*Ξ*)-3,6,12,15-Tetraoxo-1κO^3:2κO^{15}-9,9-bis[(2-{(2*Ξ*)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ^3O^4,O^7,O^{10}:4$\kappa^3O^{4'}$,$O^{7'}$,$O^{10'}$-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:4$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$]-propanamido-3κO:4$\kappa O'$}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:2$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$)]hexaacetato-1κ^3O^1,O^4,O^7:2$\kappa^3O^{1'}$,$O^{4'}$,$O^{7'}$}(12-)]tetragadolinium hydrate

分子式：$C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32}$・$xH_2O$
分子量：2579.02（無水物）
性状：本品は白色の結晶性の粉末である。
化学構造式：



22. 包装

2mL［3バイアル］

23. 主要文献

1) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3）
2) 社内資料：成人における母集団薬物動態解析（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.5.1.2）
3) 社内資料：血漿タンパク結合試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.1）
4) Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59: 140-149
5) 社内資料: 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.5）
6) 社内資料: 小児における母集団薬物動態解析（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.5.1.3）
7) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（QUANTI CNS試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.7）
8) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（QUANTI OBR試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.8）
9) 社内資料：日本人を含む第Ⅰ/Ⅲ相国際共同試験（QUANTI Pediatric試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.9）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87729

環状型非イオン性 MRI 用造影剤

貯法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

	承認番号	販売開始
シリンジ 5mL	XXX	—
シリンジ 7.5mL	XXX	—
シリンジ 10mL	XXX	—

ガドクアトラン注射液
処方箋医薬品[注)]

アムベルビスト静注シリンジ 5mL
アムベルビスト静注シリンジ 7.5mL
アムベルビスト静注シリンジ 10mL

Ambelvist iv injection syringes

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

1. 警告

1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。［14.1.1 参照］

1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。［9.2.1-9.2.3、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アムベルビスト静注シリンジ 5mL	アムベルビスト静注シリンジ 7.5mL	アムベルビスト静注シリンジ 10mL
内容量	5mL	7.5mL	10mL
有効成分	1mL 中ガドクアトラン水和物（無水物として）257.9mg 含有		
1 シリンジ中の成分量	1289.5mg	1934.3mg	2579.0mg
添加剤	1mL 中 カルコブトロール：0.196mg 塩化ナトリウム：3.14mg トロメタモール：1.21mg pH 調整剤：適量		

3.2 製剤の性状

販売名	アムベルビスト静注シリンジ 5mL	アムベルビスト静注シリンジ 7.5mL	アムベルビスト静注シリンジ 10mL
色・性状	無色～微黄色澄明の注射液		
pH	6.9～7.9		
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）		

4. 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
〇脳・脊髄造影
〇躯幹部・四肢造影

5. 効能又は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。

6. 用法及び用量

通常、成人及び小児には、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。［9.1.2-9.1.5 参照］

8.2 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、投与開始より 1 時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。［11.1.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 一般状態の極度に悪い患者

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。

9.1.2 気管支喘息の患者

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。ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。［8.1、11.1.1 参照］

9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1 参照］

9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者

［8.1 参照］

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者

［8.1 参照］

9.1.6 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者

類薬で痙攣が報告されている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

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。本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。臨床試験では除外されている。［1.2、11.1.2、16.6.1 参照］

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が 30mL/min/1.73m² 未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。［1.2、11.1.2 参照］

9.2.3 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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。［1.2、11.1.2、16.6.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。

9.6 授乳婦

診断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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等）があらわれることがある。［8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）（頻度不明）

外国において、重篤な腎障害のある患者への類薬の投与後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。［1.2、9.2.1-9.2.3 参照］

11.2 その他の副作用

	1%未満
精神神経系	浮動性めまい、頭痛
投与部位	注射部位反応

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。［1.1 参照］

14.1.2 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14.1.3 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。

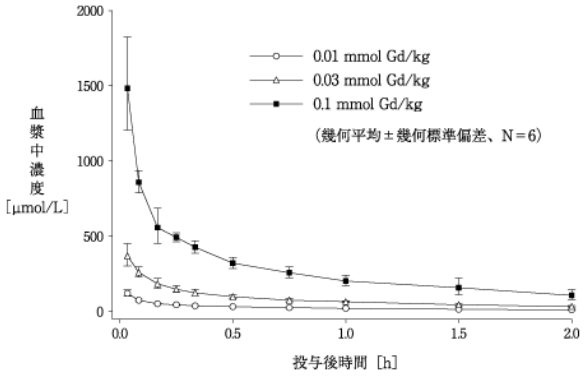
14.2 薬剤投与後の注意

1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤 0.01 注) 、0.03 注) 及び 0.1 注) mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの血漿中ガドリニウム（Gd）濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、本剤 0.01 注) ～0.1 注) mmol Gd/kg の用量範囲で、Gd の曝露量は用量に比例した増加を示した[1]。



投与量（mmol Gd/kg）	0.01	0.03	0.1
例数	6	6	6
AUC（μmol Gd*h/L）	83.4（12.9）	248（15.7）	861（18.2）
V_{ss}（L/kg）	0.236（7.86）	0.228（12.9）	0.227（16.3）
CL（L/h/kg）	0.119（13.4）	0.121（15.7）	0.116（18.1）
$t_{1/2,eff}$（h）	1.37（11.4）	1.30（6.78）	1.36（22.5）

幾何平均値（幾何 CV%）

健康成人及び腎機能が正常な造影 MRI 検査が適応となる患者に本剤 0.04 注) mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの母集団薬物動態モデルに基づき推定した Gd の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

	例数	中央値（5～95 パーセンタイル）
AUC（μmol Gd*h/L）	527	421（308-651）
V_{ss}（L/kg）		0.205（0.157-0.249）
CL（L/h/kg）		0.0949（0.0617-0.130）
$t_{1/2,eff}$（h）		1.47（1.16-2.24）

16.3 分布

ガドクアトランは静脈内投与後、速やかに血管から細胞外液へ移行する。血漿タンパク結合率は 0.8%であった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

臨床試験において、血漿及び尿中にガドクアトランの代謝物及びフリー体の Gd は検出されていない[4]（外国人データ）。

16.5 排泄

日本人健康成人男性 17 例に本剤 0.01 注) ～0.1 注) mmol Gd/kg を単回静脈内投与したとき、投与 12 時間後までに投与量の約 90%が尿中に排泄された。全身クリアランスが腎クリアランス及びイヌリンクリアランスと同程度であったことから、ガドクアトランは、主に糸球体ろ過により未変化体として尿中に排泄されると考えられる[1]。なお、外国人健康成人男性 30 例に 0.025 注) ～0.2 注) mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの糞中の排泄率は 1%未満であった[4]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（eGFR：60～89mL/min/1.73m^2、8例）及び中等度（eGFR：30～59mL/min/1.73m^2、7例）腎機能障害患者に本剤0.1[注)] mmol Gd/kgを単回静脈内投与したところ、軽度及び中等度腎機能障害患者のAUCはそれぞれ腎機能正常者（eGFR：90mL/min/1.73m^{2}以上、8例）の1.3倍及び1.7倍であった。また、有効半減期の幾何平均値は、腎機能正常者では2.6時間であったのに対し、軽度の腎機能障害患者では3.0時間、中等度の腎機能障害患者では4.1時間であり、腎機能の低下に伴い、ガドクアトランの消失の遅延が認められた。軽度及び中等度腎機能障害患者において、投与24時間後までに投与量の約90%が尿中に排泄された[5)]（外国人データ）。

16.6.2 小児

0～18歳未満の小児患者92例に本剤0.04[注)] mmol Gd/kgを単回静脈内投与したときの母集団薬物動態モデルに基づき推定したGdの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6)]。

	0-2歳未満	2-12歳未満	12-18歳未満
例数	23	45	24
AUC（μmol Gd*h/L）	287（214-353）	250（200-342）	347（264-460）
V_{ss}（L/kg）	0.245（0.226-0.259）	0.233（0.199-0.244）	0.198（0.171-0.230）
CL（L/h/kg）	0.139（0.113-0.190）	0.160（0.116-0.202）	0.115（0.0869-0.150）
$t_{1/2,eff}$（h）	1.19（0.928-1.52）	1.01（0.829-1.28）	1.15（1.04-1.34）

中央値（5～95パーセンタイル）

注）本剤の承認用量は、0.1mL/kgである。本剤0.1mL/kgはガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg（ガドクアトランとして0.01mmol/kg）に相当する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳・脊髄造影〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相比較試験

脳・脊髄病変を有する又は有することが疑われ、造影MRI検査が適応となる成人患者303例（うち日本人32例）の造影MRIにおいて、本剤0.04[注1)] mmol Gd/kg及び対照薬[注2)]をクロスオーバーで投与した。276例（うち日本人31例）[注3)]におけるMRI検査での造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造のスコアは下表のとおりであった。3つのスコアにおいて3名全員の読影医による評価で、対照薬と本剤のスコアの差（対照薬－本剤）の95%信頼区間の上限が非劣性限界値（0.35）を下回ったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が示された。

		本剤[a、b]（N=276）	対照薬[a、b]（N=276）	差[b、c]
読影医1	造影効果[d]	2.33±0.066	2.45±0.066	0.12（－0.0145～0.2641）
	辺縁明瞭度[e]	3.34±0.037	3.41±0.037	0.07（－0.0205～0.1656）
	内部構造[f]	2.68±0.028	2.71±0.028	0.03（－0.0379～0.1051）
読影医2	造影効果[d]	2.59±0.066	2.72±0.066	0.13（－0.0134～0.2652）
	辺縁明瞭度[e]	3.63±0.037	3.68±0.037	0.05（－0.0425～0.1436）
	内部構造[f]	2.87±0.028	2.91±0.028	0.04（－0.0339～0.1091）
読影医3	造影効果[d]	2.15±0.066	2.24±0.066	0.09（－0.0493～0.2293）
	辺縁明瞭度[e]	2.17±0.037	2.18±0.037	0.01（－0.0859～0.1002）
	内部構造[f]	1.68±0.028	1.70±0.028	0.02（－0.0536～0.0894）

a：最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3名の読影医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、部位ごと（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。

b：治験薬、読影医及び治験薬と読影医の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線型混合効果モデル。

c：最小二乗平均値（95%信頼区間）

d：部位ごとに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。

e：部位ごとに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。

f：部位ごとに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。

副作用は299例中15例（5.0%）に認められた。主な副作用は、浮動性めまい5例（1.7%）、熱感3例（1.0%）、頭痛2例（0.7%）、そう痒症2例（0.7%）、錯感覚2例（0.7%）であった[7)]。

〈躯幹部・四肢造影〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相比較試験

頭頸部、胸部、腹部、骨盤又は四肢の病変を有する又は有することが疑われ、造影MRI検査が適応となる成人患者405例（うち日本人48例）の造影MRIにおいて、本剤0.04[注1)] mmol Gd/kg及び対照薬[注2)]をクロスオーバーで投与した。378例（うち日本人47例）[注3)]におけるMRI検査での造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造のスコアは下表のとおりであった。3つのスコアにおいて3名全員の読影医による評価で、対照薬と本剤のスコアの差（対照薬－本剤）の95%信頼区間の上限が非劣性限界値（0.35）を下回ったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が示された。

		本剤[a、b]（N=378）	対照薬[a、b]（N=378）	差[b、c]
読影医1	造影効果[d]	3.63±0.048	3.57±0.048	－0.06（－0.1811～0.0622）
	辺縁明瞭度[e]	3.68±0.039	3.62±0.039	－0.06（－0.1545～0.0415）
	内部構造[f]	2.85±0.026	2.80±0.026	－0.05（－0.1200～0.0168）
読影医2	造影効果[d]	3.11±0.048	3.13±0.048	0.03（－0.0943～0.1490）
	辺縁明瞭度[e]	3.63±0.039	3.65±0.039	0.02（－0.0747～0.1213）
	内部構造[f]	2.75±0.026	2.74±0.026	－0.01（－0.0800～0.0568）
読影	造影効果[d]	3.26±0.048	3.23±0.048	－0.03（－0.1498～0.0935）

		本剤[a、b] (N=378)	対照薬[a、b] (N=378)	差[b、c]
医3	辺縁明瞭度[e]	3.38±0.039	3.35±0.039	−0.03 (−0.1308～0.0652)
	内部構造[f]	2.74±0.026	2.73±0.026	−0.01 (−0.0790～0.0578)

a：最小二乗平均値±標準誤差、各評価項目のスコアは、3名の読影医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、部位ごと（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。
b：治験薬、読影医及び治験薬と読影医の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線型混合効果モデル。
c：最小二乗平均値（95%信頼区間）
d：部位ごとに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。
e：部位ごとに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。
f：部位ごとに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。

副作用は398例中16例（4.0%）に認められた。主な副作用は、頭痛5例（1.3%）、悪心3例（0.8%）、嘔吐2例（0.5%）、浮動性めまい2例（0.5%）であった[8)]。

〈小児の脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影〉

17.1.3 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相非盲検試験

造影MRI検査が適応となる小児患者（0～18歳未満）93例（うち日本人19例）の造影MRIにおいて、本剤0.04[注1)] mmol Gd/kgを投与した。探索的に検討した造影効果、辺縁明瞭度、内部構造等のスコアの結果から、小児におけるガドクアトランの描出能が示唆された。

副作用は93例中5例（5.4%）に認められ、発熱、過敏症、血小板数減少、紅斑、発疹が各1例（1.1%）であった[9)]。

注1）ガドリニウムとしての投与量。なお、本剤0.1mL/kgはガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg（ガドクアトランとして0.01mmol/kg）に相当する。
注2）ガドブトロール0.1mmol Gd/kg、ガドテル酸メグルミン0.1mmol Gd/kg又はガドテリドール0.1mmol Gd/kgのいずれか
注3）盲検読影が可能な造影MRI又は造影MRA画像が得られ、本剤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被験者での評価例数

18. 薬効薬理

18.1 測定法

本剤は常磁性のGd^{3+}を含む環状構造の非イオン性ガドリニウムキレート4分子を有する四量体であり、水素原子核の緩和時間を短縮させることにより、磁気共鳴画像の信号強度を上昇させる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガドクアトラン水和物（Gadoquatrane Hydrate）

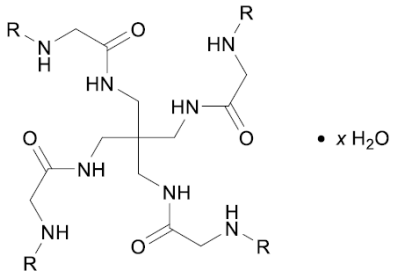
化学名：*rac*-[{μ_4-2,2',2'',2''',2'''',2'''''-[{(2*R*,16*Ξ*)-3,6,12,15-Tetraoxo-1κO^3:2κO^{15}-9,9-bis[(2-{(2*Ξ*)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ^3O^4,O^7,O^{10}:4$\kappa^3O^{4'}$,$O^{7'}$,$O^{10'}$-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:4$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$]-propanamido-3κO:4$\kappa O'$}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:2$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$)]hexaacetato-1κ^3O^1,O^4,O^7:2$\kappa^3O^{1'}$,$O^{4'}$,$O^{7'}$}(12-)]tetragadolinium hydrate

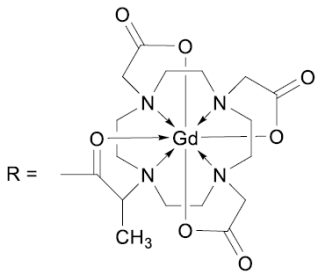
分子式：$C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32}\cdot xH_2O$

分子量：2579.02（無水物）

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

化学構造式：





22. 包装

5mL［5シリンジ］
7.5mL［5シリンジ］
10mL［5シリンジ］

23. 主要文献

1) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.3）
2) 社内資料：成人における母集団薬物動態解析（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.5.1.2）
3) 社内資料：血漿タンパク結合試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.1）
4) Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59: 140-149
5) 社内資料: 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.5）
6) 社内資料: 小児における母集団薬物動態解析（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.5.1.3）
7) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（QUANTI CNS試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.7）
8) 社内資料：日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（QUANTI OBR試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.8）
9) 社内資料：日本人を含む第Ⅰ/Ⅲ相国際共同試験（QUANTI Pediatric試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.9）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

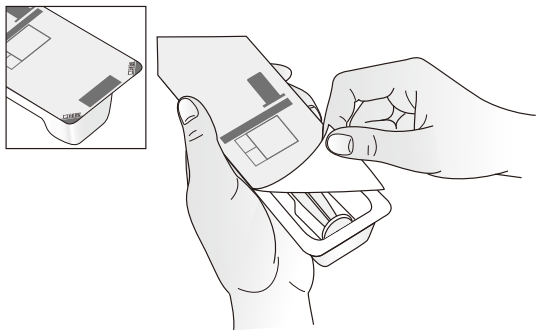
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

アムベルビスト®静注シリンジの取扱い方法

本剤の注入法について，自動注入器及び用手注入による方法を示します．

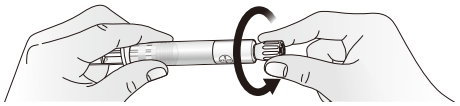
共通の手順

■ 開封部よりシールをはがし，
シリンジ本体を取り出してください．

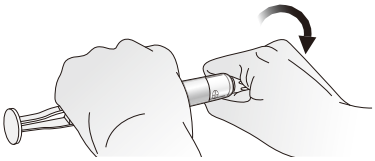


- 破損や液漏れの有無，プランジャーがしっかり装着されているかをご確認ください．
- 異常が認められた場合には使用しないでください．
- 電子レンジおよび湿式・温水中での加温はしないでください．

■ キャップを矢印の方向に回転させて取り外してください※．



■ キャップが取り外しづらい場合は，キャップを深めに握って回転させてください．



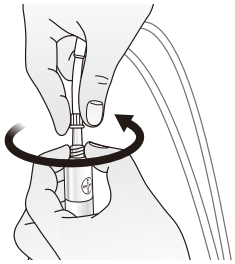
- キャップを取り外す際，薬液が飛び散る可能性がありますので，ご注意ください．

※ キャップは，三方活栓，延長チューブ等に装着する直前まで取り外さないでください．

自動注入器による注入法

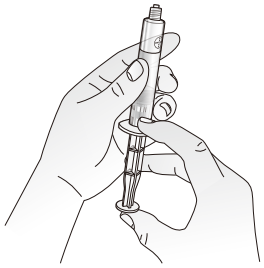
■ 自動注入器用延長チューブを速やかに装着してください．

- 自動注入器用延長チューブには
シリンジ本体をしっかり保持した状態で装着してください．
  - 自動注入器用延長チューブは，耐圧・ロック式のものをご使用ください．
  - 自動注入器への装着は，自動注入器メーカーの取扱い説明書をご参照ください．



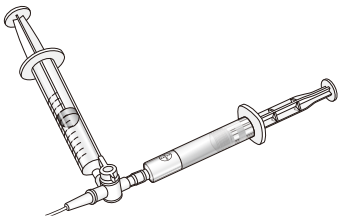
用手注入による注入法

■ 投与前にはあらかじめエア抜きを実施してください．



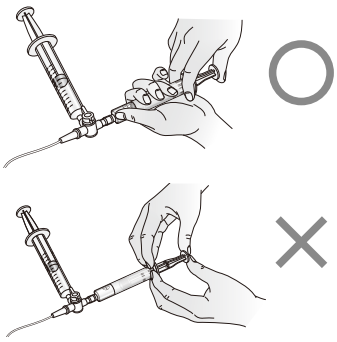
- 同様に，三方活栓，延長チューブ内のエア抜きを実施してください．

■ 三方活栓，延長チューブ等は速やかに装着してください．

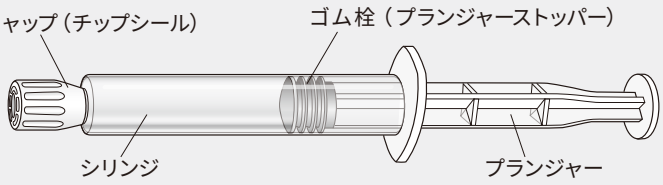


- 接続に際し，少し抵抗を感じた時点で締め込みを止めてください．
締め込み過ぎはロック部分の破損につながるおそれがありますので，ご注意ください．

■ シリンジ本体をしっかり保持してプランジャーを押してください．



■ 各部位の名称



1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠 2
1.8.1.1.1　効能又は効果 2
1.8.1.1.2　設定根拠 2
1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意 3
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠 3
1.8.1.2.1　用法及び用量 3
1.8.1.2.2　設定根拠 4
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.1.3.1　警告 6
1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと） 6
1.8.1.3.3　重要な基本的注意 7
1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意 8
1.8.1.3.5　副作用 10
1.8.1.3.6　適用上の注意 11

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）	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

1.8.1.1.2　設定根拠

ガドクアトラン（以下、本剤）の有効性は、第Ⅲ相試験である試験 21181 と試験 21197 により評価した（2.7.3.1.1）。

試験 21181 及び試験 21197 は、それぞれ中枢神経系（CNS）及び CNS 以外の身体領域（OBR）を対象とした造影 MRI 検査における本剤の臨床的有効性評価を目的とした、多施設共同、無作為化、前向き、二重盲検、クロスオーバー、国際共同第Ⅲ相試験であった。

これらの試験では、18 歳以上で、CNS 又は OBR に病変又はその疑いを有し造影 MRI 検査（MRA を含む）の適応となる被験者を対象として、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び既承認の標準薬である対照薬（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール、以下、対照薬 GBCA） 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、造影 MRI 検査を行った。

両試験の主要目的は対照薬 GBCA に対する本剤の非劣性を示すことであり、主要評価項目は、独立盲検中央読影医（BICR）による 3 つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）の評価であった。

以下に、それぞれの試験における有効性の結果の概略を示す。これらの試験結果より CNS 及び OBR を対象とした造影 MRI 検査における本剤の有効性が示されたことから、本剤の効能又は効果（案）を設定した。

試験 21181（脳・脊髄造影）

計 321 例がスクリーニングを受け、そのうち 305 例がグループ 1 又はグループ 2 に 1：1 の割合で無作為割付けされた。クロスオーバーデザインのため、両グループ間で本剤と対照薬の投与順序が異なるものの、両グループとも本剤及び治験薬の投与を受けた（2.7.3.2.1.1）。

拡大 FAS（276 例）において、いずれの描出パラメータでも、BICR 全員の評価で本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では 0.09～0.13、辺縁明瞭度では 0.01～0.07 及び内部構造では 0.02～0.04 であった。BICR 全員の評価で、いずれの描出パラメータでもスコアの平均値の差の 95%信頼区間（CI）の上限が、事前に設定した非劣性マージンである 0.35 を下回った。

また、主な副次目的である診断能についても本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。感度については BICR 全員で、特異度については 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的な要件を満たした。

試験 21197（躯幹部・四肢造影）

計 439 例がスクリーニングを受け、そのうち 410 例がグループ 1 又はグループ 2 に 1：1 の割合で無作為割付けされた。

拡大 FAS（378 例）において、いずれの描出パラメータでも、BICR 全員の評価で本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では－0.06～0.03、辺縁明瞭度では－0.06～0.02 及び内部構造では－0.05～－0.01 であった。BICR 全員の評価で、いずれの描出パラメータでもスコアの平均値の差の 95%CI の上限が、事前に設定した非劣性マージンである 0.35 を下回った（2.7.3.2.1.2）。

また、主な副次目的である診断能についても本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。感度については BICR 全員で、特異度については 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的な要件を満たした。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
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。	以下の報告をもとに既承認の類薬に対し追加された注意を、本剤にも設定した（2017 年 11 月 28 日付　薬生安発 1128 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。 ● 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 ● 脳の剖検組織からガドリニウムが検出されたとの報告 なお、ラットを用いた前臨床試験において、本剤及び既存のガドリニウム造影剤の反復投与を行った。当該試験で本剤及び既存のガドリニウム造影剤を同一の Gd 用量で投与した結果、本剤投与後の脳の Gd 濃度は、ガドブトロールと類似しており、直鎖構造を有する GBCA より明らかに低かった（2.6.4.9）。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法及び用量

6.用法及び用量（案）	通常、成人及び小児には、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。

1.8.1.2.2　設定根拠

本剤の用法及び用量は主に、用量反応試験である試験 19325、用量設定試験である試験 20241、成人を対象とした第Ⅲ相試験である試験 21181 及び試験 21197、小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験である試験 21196 の結果から設定した（2.7.3.4）。なお、国際共同試験である試験 20241 の実施に先立ち、日本人を対象とした第Ⅰ相試験である試験 19414 を実施し、日本人における薬物動態及び安全性の評価に基づき国際共同試験に参加することの妥当性を確認した。

試験 19325（海外第Ⅰ相用量反応試験）

試験 19325 では、本剤の 3 用量（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）とガドブトロールの標準用量 0.1mmol Gd/kg の投与を比較した。有効性の代替評価項目として用いられた相対的信号強度（RSE）の頭頸部の組織/構造における解析で、本剤は用量線形性及び用量に比例した RSE を示し、用量反応曲線が確立された。この用量反応曲線に基づき、試験 20241 の開始用量を 0.04mmol Gd/kg とした。

試験 20241（国際共同第Ⅱ相用量設定試験）

試験 20241 では、CNS を対象とした造影 MRI 検査において、対照薬であるガドブトロールと同様の総合的な診断選好率を有する本剤の用量を検討した。本剤の開始用量は 0.04mmol Gd/kg であった（2.7.3.2.3）。

主要評価項目である 5 段階の診断選好率において、3 名の BICR のうち 2 名が、本剤 0.04mmol Gd/kg とガドブトロール 0.1mmol Gd/kg の投与による造影 MRI 画像を比較して、用量変更の必要なしと判定した。また、主な有効性副次評価項目である描出パラメータ等の評価結果も、主要評価項目を支持するものであった。以上より、第Ⅲ相試験の用量として 0.04mmol Gd/kg を設定した。

試験 21181 及び試験 21197（国際共同第Ⅲ相検証試験）

試験 21181 及び試験 21197 では、それぞれ CNS 及び OBR を対象とした造影 MRI 検査における本剤の臨床的有効性を評価した。これらの試験では、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び既承認の標準薬である対照薬 GBCA 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与し、造影 MRI 検査を行った（2.7.3.1.1）。

両試験の主要目的は対照薬 GBCA に対する本剤の非劣性を示すことであり、BICR の評価による 3 つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）を主要評価項目として有効性を評価した。

試験 21181 の拡大 FAS（276 例）において、いずれの描出パラメータでも、BICR 全員の評価で本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では 0.09～0.13、辺縁明瞭度では 0.01～0.07 及び内部構造では 0.02～0.04 であった。BICR 全員の評価で、いずれの描出パラメータでもスコアの平均値の差の 95%CI の上限が、事前に設定した非劣性マージンである 0.35 を下回った（2.7.3.2.1.1）。

試験 21197 の拡大 FAS（378 例）において、いずれの描出パラメータでも、BICR 全員の評価で本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では－0.06～0.03、辺縁明瞭度では－0.06～0.02 及び内部構造では－0.05～－0.01 であった。BICR 全員の評価で、いずれの描出パラメータでもスコアの平均値の差の 95%CI の上限が、事前に設定した非劣性マージンである 0.35 を下回った（2.7.3.2.1.2）。

また、両試験の主な副次評価項目である診断能及び感度の評価は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

なお、両試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、日本人部分集団と全体集団のとの間に臨床的に意味のある差はみられなかった（2.7.3.3.2.2、2.7.3.3.2.3）。

安全性について、両試験における本剤の安全性の結果は良好であり、本剤と対照薬 GBCA の間に臨床的に意味の安全性プロファイルの差は認められなかった。また、日本人の部分集団において全体集団と比べて臨床的に意味のある安全性の違いは認められなかった（2.7.4）。

以上、第Ⅲ相試験である 21181 及び試験 21197 の結果より、成人における本剤 0.04mmol Gd/kg の有効性及び安全性が示された。

試験 21196（国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験）

試験 21196 は、造影 MRI 検査を受ける小児（0～18 歳未満）を対象として、本剤の血漿中薬物動態及び安全性を評価する第Ⅰ/Ⅲ相試験であった。また、探索的目的/評価項目として、MRI 画像セットの定性的な評価による造影 MRI の評価を行った。0～18 歳未満の被験者に、本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与した（2.7.3.2.2.1）。

スクリーニングを通過し本剤の投与を受けた小児患者は 93 例で、25 例は 12～18 歳未満、45 例は 2～12 歳未満、23 例は 0～2 歳未満の年齢層であった。

0～18 歳未満の小児集団における本剤の薬物動態特性は線形 2－コンパートメントモデルにより適切に記述された。本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中 Gd 濃度及び薬物動態パラメータは予想された範囲であり、3 つの年齢層で臨床的に意味のある差はなかった。本剤投与 10、20 及び 30 分後の血漿中濃度（C_{10}、C_{20}、C_{30}）の予測値は、すべての年齢層で広く重なっていた（2.7.2.2.4.1、2.7.2.3.2.7.4）。

また、薬物動態の解析は、小児における本剤の薬物動態挙動が成人と類似していることを示すものであった（2.7.2.3.2.7.4、小児集団を対象とした母集団薬物動態解析は 2.7.2.2.5.1.3）。更に、探索的な有効性評価の結果も、本剤が小児の臨床診断に有用であることを示すものであった。安全性について、本剤の安全性の結果は良好であり、本剤の安全性プロファイルは既承認のガドリニウム造影剤のものと一致しており、新たな懸念は認められなかった（2.7.4.1.1.3.2）。

以上より、成人を対象とした臨床試験の結果は小児集団に外挿可能であり、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与は小児の用法及び用量としても適切であると考えられた。

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1　警告

1.警告（案）	設定根拠
1.1 本剤を髄腔内に投与すると重篤な副作用を発現するおそれがあるので、髄腔内には投与しないこと。［14.1.1 参照］ 1.2 重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、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、十分留意すること。［9.2.1-9.2.3、11.1.2 参照］	本剤は静脈内投与による造影剤であり、脳・脊髄腔内に投与すると重篤な副作用が発現するおそれがある。 腎性全身性繊維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）はガドリニウム造影剤で特定された重要なリスクの一つであり、その発現には遊離したガドリニウムイオンが関与していることが示唆されている。NSF 発現は本剤では重要な潜在的なリスクであること、他のガドリニウム含有造影剤においても重要な特定されたリスクの一つであることを踏まえ、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を設定した（2011 年 9 月 20 日付　薬食安発 0920 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。

1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はガドリニウム造影剤に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

1.8.1.3.3　　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.1 本剤の投与にあたっては、気管支喘息等のアレルギー体質等について十分な問診を行うこと。［9.1.2-9.1.5 参照］ 8.2 ショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現することがあるので、本剤の投与にあたっては、救急処置の準備を行うこと。また、投与開始より 1 時間～数日後にも遅発性副作用（発熱、発疹、悪心、血圧低下、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後も患者の状態を十分に観察すること。患者に対して、上記の症状があらわれた場合には速やかに主治医等に連絡するよう指導するなど適切な対応をとること。［11.1.1 参照］	気管支喘息の患者やアレルギー体質の患者について投与前に把握するために、十分な問診が必要である。 本剤においては遅発性の過敏症の報告はないが、類薬の記載を参考に救急処置の準備と遅発性副作用について注意を記載した。

1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 一般状態の極度に悪い患者 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。	一般状態の極度に悪い患者では、本剤投与の影響により症状の悪化や、副作用が発現するなどの危険性が高くなると考えられる。
9.1.2 気管支喘息の患者 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。ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。また、喘息発作を誘発することがある。［8.1、11.1.1 参照］	類薬で、喘息の既往歴がある患者に本剤を投与して、ショック、アナフィラキシー、喘息発作等が発現したという報告があるため、本剤でも同様に設定した。
9.1.3 アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者 ［8.1 参照］	類薬でアレルギー体質の患者への投与後にアナフィラキシーショックが発現したという報告があるため、同様に設定した。
9.1.4 両親、兄弟に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、発疹、じん麻疹等を起こしやすいアレルギー体質を有する患者 ［8.1 参照］	両親、兄弟にアレルギー体質のある患者では、本人もその体質を有している可能性が高く、アレルギー性素因の家族歴についても注意を記載した。
9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者 ［8.1 参照］	薬物過敏症の既往歴のある患者では、他の薬物に対しても副作用を発現する可能性が高いと考えられるため、類薬と同様に設定した。
9.1.6 既往歴を含めて、痙攣、てんかん及びその素質のある患者 類薬で痙攣が報告されている。	痙攣、てんかんの既往歴のある患者では痙攣発作を起こしやすいことが知られている。また、これらの患者で類薬の投与後に痙攣があらわれたとの報告がある。

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重篤な腎障害のある患者 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。本剤の主要排泄経路であり、排泄遅延と腎機能を悪化させるおそれがある。臨床試験では除外されている。［1.2、11.1.2、16.6.1 参照］	本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能障害の程度に応じて、本剤の排泄が遅延する（2.7.2.2.3）。また、腎機能低下患者では腎機能を悪化させるおそれがあるため、他のガドリニウム含有造影剤と同じく設定した。
9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が 30mL/min/1.73m^{2}未満の慢性腎障害、急性腎障害の患者（重篤な腎障害のある患者を除く） 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。ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されている。［1.2、11.1.2 参照］	長期透析が行われている終末期腎障害、慢性腎障害、急性腎不全の患者では NSF 発現のリスクが上昇する。他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した（2011 年 9 月 20 日付　薬食安発 0920 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。
9.2.3 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（重篤な腎障害のある患者を除く） 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。。［1.2、11.1.2、16.6.1 参照］	本剤の主たる排泄臓器は腎臓である（2.7.2.2.3）。NSF のリスクの観点から、他のマクロ環構造のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した（2011 年 9 月 20 日付 薬食安発 0920 第 1 号通知「『使用上の注意』の改訂について」）。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。	動物実験より、胎児への影響は見られておらず、また本剤の妊婦、産婦、授乳婦等を対象とした試験は実施していないため、記載要領に基づき設定した。
9.6 授乳婦 診断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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。	ラットでの試験において乳汁中への移行が認められており、有益性を判断したうえで授乳の継続可否を検討させる必要があるため、設定した。
9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。

1.8.1.3.5　副作用

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
ショック、アナフィラキシー（血圧低下、呼吸困難、意識消失、咽・喉頭浮腫、顔面浮腫、呼吸停止、心停止等）があらわれることがある。［8.2、9.1.2 参照］
11.1.2 腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）（頻度不明）
外国において、重篤な腎障害のある患者への類薬の投与後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。［1.2、9.2.1-9.2.3 参照］</td><td>ガドリニウム含有造影剤においてショック、アナフィラキシーの報告があるため、他のガドリニウム含有造影剤の記載を参考に注意を記載した。

ガドリニウム含有造影剤の重篤な腎障害患者への投与後に NSF 発症が報告されているため、他のガドリニウム含有造影剤の記載を参考に注意を記載した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%未満</th></tr><tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい、頭痛</td></tr><tr><td>投与部位</td><td>注射部位反応</td></tr></table></td><td>国際共同第Ⅲ相試験〔試験 21181（QUANTI CNS 試験）及び試験 21197（QUANTI OBR 試験）〕及び第Ⅰ/Ⅲ相小児試験〔QUANTI 小児試験（試験 21196）〕)において、治験担当医師により本剤の投与と関連があると判断された副作用*のうち、CCDS に記載されている事象を記載した。
＊治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）で、本剤との関連性ありとされたもの。
なお、以下の事象については、同類事象も統合した発現頻度を用いた。
• 注射部位反応：注射部位冷感、注射部位紅斑、注射部位疼痛</td></tr>
</table>

1.8.1.3.6　適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 髄腔内投与は行わないこと。［1.1 参照］	本剤の投与経路は静脈内投与であり、髄腔内に投与すると重篤な副作用を引き起こすおそれがあるため記載した。
14.1.2 静脈内投与により血管痛、静脈炎があらわれることがある。 14.1.3 誤って血管外に造影剤を漏出させた場合には、発赤、腫脹、水疱、疼痛等があらわれることがあるので、注入時に十分注意すること。	本剤は静脈内投与で用いられるので、他のガドリニウム含有造影剤と同様の注意を記載した。
14.2 薬剤投与後の注意 1 回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。	本剤は無菌製剤であり分注不可であるため、取扱い上の注意を記載した。

表 1.8-1 国際共同第Ⅲ相試験〔試験 21181（QUANTI CNS 試験）及び試験 21197（QUANTI OBR 試験）〕及び第 I/Ⅲ相小児試験〔QUANTI 小児試験（試験 21196）〕で報告された副作用（N＝790）

大分類 (SOC)	基本語（PT） MedDRA Version 27.1	試験 21181 N=299(100%)	試験 21197 N=398(100%)	試験 21196 N=93(100%)	Total N=790(100%)
全体（何らかの副作用の発現例数）		15 (5.0%)	16 (4.0%)	5 (5.4%)	36 (4.6%)
耳および迷路障害		1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
	回転性めまい	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害		3 (1.0%)	3 (0.8%)	0	6 (0.8%)
	腹部不快感	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
	悪心	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0	4 (0.5%)
	嘔吐	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		6 (2.0%)	3 (0.8%)	1 (1.1%)	10 (1.3%)
	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	冷感	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
	熱感	3 (1.0%)	0	0	3 (0.4%)
	注射部位冷感	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
	注射部位紅斑	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)
	発熱	0	0	1 (1.1%)	1 (0.1%)
肝胆道系障害		1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
	高ビリルビン血症	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害		0	0	1 (1.1%)	1 (0.1%)
	過敏症	0	0	1 (1.1%)	1 (0.1%)
臨床検査		0	2 (0.5%)	1 (1.1%)	3 (0.4%)
	糸球体濾過率減少	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	血小板数減少	0	0	1 (1.1%)	1 (0.1%)
	尿沈渣陽性	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	尿中白血球陽性	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)
	関節痛	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)
	四肢不快感	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
神経系障害		8 (2.7%)	6 (1.5%)	0	14 (1.8%)
	浮動性めまい	5 (1.7%)	2 (0.5%)	0	7 (0.9%)
	頭痛	2 (0.7%)	5 (1.3%)	0	7 (0.9%)
	錯感覚	2 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)
腎および尿路障害		0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	血尿	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	2 (0.5%)	0	2 (0.3%)
	呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
	鼻痛	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害		2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (2.2%)	5 (0.6%)
	紅斑	1 (0.3%)	0	1 (1.1%)	2 (0.3%)
	そう痒症	2 (0.7%)	0	0	2 (0.3%)
	発疹	0	0	1 (1.1%)	1 (0.1%)
	蕁麻疹	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

1.9　一般的名称に係る文書

(1)　一般的名称（JAN）

JAN を表 1.9- 1 に示した。
〔医薬品の一般的名称について、医薬薬審発 0507 第 1 号（令和 6 年 5 月 7 日）〕

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］ガドクアトラン水和物 ［英　名］Gadoquatrane Hydrate
化学名	［日本名］ *rac*-[{μ4-2,2',2",2'",2"",2"""-[{(2*R*,16Ξ)-3,6,12,15-テトラオキソ-1κ*O*3:2κ*O*15-9,9-ビス[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-トリス(カルボキシ-3κ3*O*4,*O*7,*O*10:4κ3*O*4',*O*7',*O*10'-メチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル-3κ4*N*1,*N*4,*N*7,*N*10:4κ4*N*1',*N*4',*N*7',*N*10']-プロパンアミド-3κ*O*:4κ*O*'}アセトアミド)メチル]-4,7,11,14-テトラアザヘプタデカン-2,16-ジイル}ビス(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-10,1,4,7-テトライル-1κ4*N*1,*N*4,*N*7,*N*10:2κ4*N*1',*N*4',*N*7',*N*10')]ヘキサアセタト-1κ3*O*1,*O*4,*O*7:2κ3*O*1',*O*4',*O*7'}(12−)]四ガドリニウム　水和物 ［英　名］ *rac*-[{μ4-2,2',2",2'",2"",2"""-[{(2*R*,16Ξ)-3,6,12,15-Tetraoxo-1κ*O*3:2κ*O*15-9,9-bis[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ3*O*4,*O*7,*O*10:4κ3*O*4',*O*7',*O*10'-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ4*N*1,*N*4,*N*7,*N*10:4κ4*N*1',*N*4',*N*7',*N*10']-propanamido-3κ*O*:4κ*O*'}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ4*N*1,*N*4,*N*7,*N*10:2κ4*N*1',*N*4',*N*7',*N*10')]hexaacetato-1κ3*O*1,*O*4,*O*7:2κ3*O*1',*O*4',*O*7'}(12−)]tetragadolinium hydrate

(2)　国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2 に示した。
〔Recommended INN: List 87, WHO Drug Information 2022:36(1)〕

表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	gadoquatrane
化学名	*rac*-[{μ4-2,2',2'',2''',2'''',2'''''-[{(2*R*,16Ξ)-3,6,12,15-tetraoxo-1κ*O*3:2κ*O*15-9,9-bis[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ3*O*4,*O*7,*O*10:4κ3*O*4',*O*7',*O*10'-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ4*N*1,*N*4,*N*7,*N*10:4κ4*N*1',*N*4',*N*7',*N*10']-propanamido-3κ*O*:4κ*O*'}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ4*N*1,*N*4,*N*7,*N*10:2κ4*N*1',*N*4',*N*7',*N*10')]hexaacetato-1κ3*O*1,*O*4,*O*7:-2κ3*O*1',*O*4',*O*7'}(12−)]tetragadolinium

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、医薬薬審発 0507 第 1 号（令和 6 年 5 月 7 日）
2)　Recommended INN: List 87, WHO Drug Information 2022:36(1)

医薬薬審発 0507 第１号
令 和 ６ 年 ５ 月 ７ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

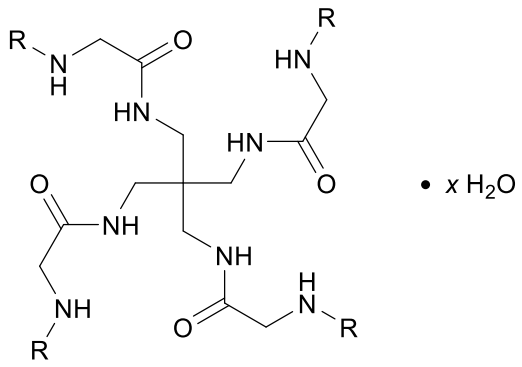
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

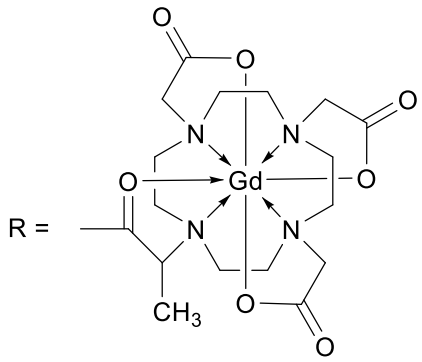
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 305-1-B11

JAN（日本名）：ガドクアトラン水和物

JAN（英　名）：Gadoquatrane Hydrate





$C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32}$・$xH_2O$

rac-[{μ4-2,2',2'',2''',2'''',2'''''-[{(2*R*,16*Ξ*)-3,6,12,15-テトラオキソ-1κ*O*^{3}:2κ*O*^{15}-9,9-ビス[(2-{(2*Ξ*)-2-[4,7,10-トリス(カルボキシ-3κ^{3}*O*^{4},*O*^{7},*O*^{10}:4κ^{3}*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$,*O*$^{10'}$-メチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル-3κ^{4}*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:4κ^{4}*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$]-プロパンアミド-3κ*O*:4κ*O*'}アセトアミド)メチル]-4,7,11,14-テトラアザヘプタデカン-2,16-ジイル}ビス(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-10,1,4,7-テトライル-1κ^{4}*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:2κ^{4}*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$)]ヘキサアセタト-1κ^{3}*O*^{1},*O*^{4},*O*^{7}:2κ^{3}*O*$^{1'}$,*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$}(12−)]四ガドリニウム　水和物

rac-[{μ4-2,2',2'',2''',2'''',2'''''-[{(2*R*,16*Ξ*)-3,6,12,15-Tetraoxo-1κ*O*^{3}:2κ*O*^{15}-9,9-bis[(2-{(2*Ξ*)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ^{3}*O*^{4},*O*^{7},*O*^{10}:4κ^{3}*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$,*O*$^{10'}$-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ^{4}*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:4κ^{4}*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$]-propanamido-3κ*O*:4κ*O*'}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ^{4}*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:2κ^{4}*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$)]hexaacetato-1κ^{3}*O*^{1},*O*^{4},*O*^{7}:2κ^{3}*O*$^{1'}$,*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$}(12−)]tetragadolinium hydrate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 87

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 87

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 87

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

acmucabtagenum autoleucelum #

acmucabtagene autoleucel	autologous T cells obtained from peripheral blood mononuclear cells by leukapheresis, transduced with a self-inactivating, non-replicating lentiviral vector, encoding a chimeric antigen receptor (CAR) targeting B-lymphocyte antigen CD19 (also known as B-Lymphocyte surface antigen B4) under control of the murine stem cell virus promoter. The transgene is a T cell antigen coupler (TAC) which has three components: (i) an extracellular antigen-binding domain (anti-human CD19; FMC63 single chain variable fragment (scFv)), (ii) an extracellular T cell receptor (TCR) recruitment domain (anti-human CD3ε; UCHT1 scFv [Y177T]), and (iii) a membrane-anchoring co-receptor domain that consists of the transmembrane and cytoplasmic domains of CD4. The vector genome is flanked by 5' and 3' long terminal repeats (LTRs) and contains also a ψ packaging signal, a Rev response element (RRE), a central polypurine tract (cPPT) sequence and the Woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element (WPRE). The leukapheresis material is enriched for CD4/CD8 T cells by positive immunoselection. T cells are cultured in the presence serum-free medium containing IL-2 and IL-7, and activated using a CD3/CD28/CD2 soluble activator. The T cells (>70%, generally ≥99%) are predominantly CD4 and CD8 T cells, with >10% viable CD3+TAC+ cells.
acmucabtagène autoleucel	lymphocytes T autologues obtenus à partir de cellules mononucléaires de sang périphérique par leucaphérèse, transduits avec un vecteur lentiviral auto-inactivant, non répliquant, codant un récepteur antigénique chimérique (CAR) ciblant l'antigène des lymphocytes B CD19 (également connu comme antigène de surface des lymphocytes B B4) sous le contrôle du promoteur du virus des cellules souches murines. Le transgène est un coupleur d'antigène de lymphocyte T (TAC) qui a trois composants: (i) un domaine extracellulaire de liaison à l'antigène (anti-CD19 humain; fragment variable à chaîne unique (scFv) FMC63), (ii) un domaine extracellulaire de recrutement du récepteur des lymphocytes T (TCR) (anti-CD3ε humain; UCHT1 scFv [Y177T]), et (iii) un domaine de corécepteur d'ancrage à la membrane, constitué des domaines transmembranaires et cytoplasmiques du CD4. Le génome du vecteur est flanqué de longues répétitions terminales (LTRs) en 5' et 3' et contient également un signal d'encapsidation ψ, un élément de réponse Rev (RRE), une séquence du tractus polypurine central (cPPT) et l'élément régulateur post-transcriptionnel du virus de l'hépatite de Woodchuck (WPRE). Le matériel de leucaphérèse est enrichi en lymphocytes T CD4/CD8 par immunosélection positive. Les

thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-[(1*S*)-éthane-1,1-diyl]-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-[(1*S*)-éthane-1,1-diyl]guanosine

frenlosirsén

todo-P-ambo-2'-*O*,4'-*C*-[(1*S*)-etano-1,1-diil]-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-[(1*S*)-etano-1,1-diil]-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-5-metil-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-[(1*S*)-etano-1,1-diil]-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*,4'-*C*-[(1*S*)-etano-1,1-diil]guanosina

$C_{177}H_{226}N_{63}O_{89}P_{15}S_{15}$

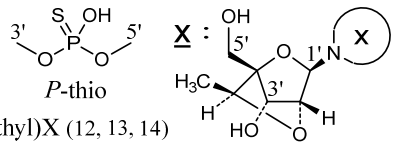
(3'-5')(*P*-thio)[A-G-d(T-T-G-T-A-A-A-T-G)-A-G-m^{5}U-m^{5}C-G]
1 3 12 14 16

Legend :

dX : 2'-deoxyX

m^{5}X : 5-methylX

X : 2'-*O*-(2-methoxyethyl)X (12, 13, 14)



fuzuloparibum

fuzuloparib

4-({4-fluoro-3-[2-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazine-7(8*H*)-carbonyl]phenyl}methyl)phthalazin-1(2*H*)-one

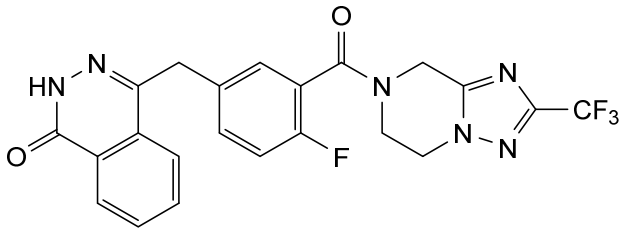
fuzuloparib

4-({4-fluoro-3-[2-(trifluorométhyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrazine-7(8*H*)-carbonyl]phényl}méthyl)phtalazin-1(2*H*)-one

fuzuloparib

4-({4-fluoro-3-[2-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina-7(8*H*)-carbonil]fenil}metil)ftalazin-1(2*H*)-ona

$C_{22}H_{16}F_4N_6O_2$



gadoquatranum

gadoquatrane

rac-[{μ$_4$-2,2',2'',2''',2'''',2'''''-[{(2*R*,16Ξ)-3,6,12,15-tetraoxo-1κ*O*^{3}:2κ*O*^{15}-9,9-bis[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ^3*O*^{4},*O*^{7},*O*^{10}:4κ^3*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$,*O*$^{10'}$-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ^4*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:4κ^4*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$]-propanamido-3κ*O*:4κ*O*'}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ^4*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:2κ^4*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$)]hexaacetato-1κ^3*O*^{1},*O*^{4},*O*^{7}:-2κ^3*O*$^{1'}$,*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$}(12−)]tetragadolinium

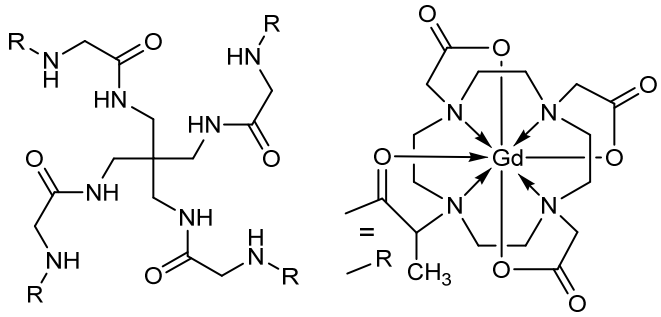
gadoquatrane

rac-[{μ$_4$-2,2',2'',2''',2'''',2''''-[{(2*R*,16Ξ)-3,6,12,15-tétraoxo-1κ*O*^{3}:2κ*O*^{15}-9,9-bis[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ^3*O*^{4},*O*^{7},*O*^{10}:4κ^3*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$,*O*$^{10'}$-méthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl-3κ^4*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:4κ^4*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$]-propanamido-3κ*O*:4κ*O*'}acétamido)méthyl]-4,7,11,14-tétraazaheptaadécane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tétraazacyclododécane-10,1,4,7-tétrayl-1κ^4*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:2κ^4*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$)]hexaacétato-1κ^3*O*^{1},*O*^{4},*O*^{7}:-2κ^3*O*$^{1'}$,*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$}(12−)]tétragadolinium

gadocuatrano

rac-[{μ$_4$-2,2',2'',2''',2'''',2''''-[{(2*R*,16Ξ)-3,6,12,15-tetraoxo-1κ*O*^{3}:2κ*O*^{15}-9,9-bis[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-tris(carboxi-3κ^3*O*^{4},*O*^{7},*O*^{10}:4κ^3*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$,*O*$^{10'}$-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il-3κ^4*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:4κ^4*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$]-propanamido-3κ*O*:4κ*O*'}acetamido)metil]-4,7,11,14-tetraazaheptadecano-2,16-diil}bis(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10,1,4,7-tetrail-1κ^4*N*^{1},*N*^{4},*N*^{7},*N*^{10}:2κ^4*N*$^{1'}$,*N*$^{4'}$,*N*$^{7'}$,*N*$^{10'}$)]hexaacetato-1κ^3*O*^{1},*O*^{4},*O*^{7}:-2κ^3*O*$^{1'}$,*O*$^{4'}$,*O*$^{7'}$}(12−)]tetragadolinio

$C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32}$



galegenimabum #

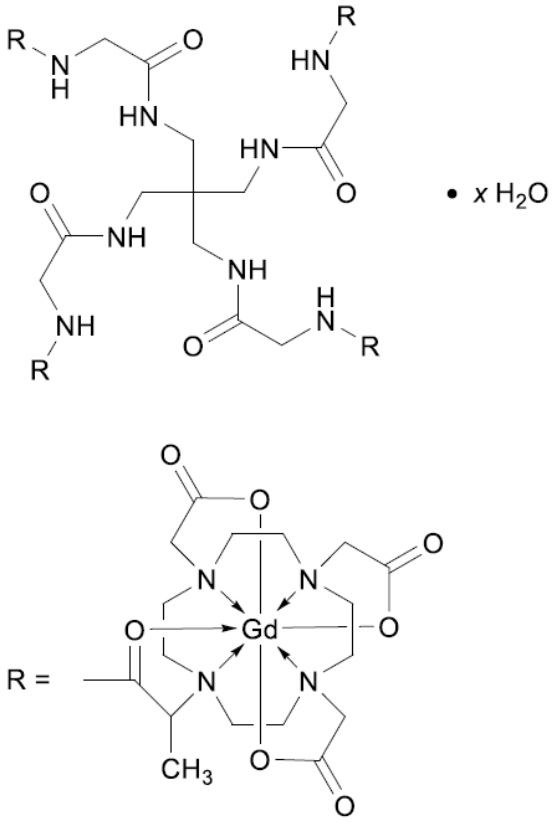
galegenimab

immunoglobulin Fab G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* HTRA1 (HtrA serine peptidase 1, protease serine 11 (IGF binding), PRSS11, IGFBP5-protease, ARMD7)], humanized monoclonal antibody;
VH-(CH1-hinge) gamma1 heavy chain humanized (1-223) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (77.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%), CDR-IMGT [8.8.12] (26-33.51-58.97-108)) (1-119) -CH1-hinge (*Homo sapiens* IGHG1*01 (100%), G1m17 (CH1 K120 (216) (120-217), hinge 1-7 (218-223)) (120-223)], (222-213')-disulfide with kappa light chain humanized (1'-213') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.2%) -IGKJ1*01 (100%), CDR-IMGT [5.3.9] (27-31.49-51.88-96)) (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (152), V101 (190) (107'-213')], produced in the bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*), non-glycosylated

galégénimab

immunoglobuline Fab G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* HTRA1 (HtrA sérine peptidase 1, sérine protéase 11 (se liant à l'IGF), PRSS11, protéase IGFBP5, ARMD7)], anticorps monoclonal humanisé;
VH-(CH1-charnière) chaîne lourde gamma1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*rac*-[{μ_4-2,2',2'',2''',2'''',2'''''-[{(2*R*,16*Ξ*)-3,6,12,15-テトラオキソ-1κO^3:2κO^{15}-9,9-ビス[(2-{(2*Ξ*)-2-[4,7,10-トリス(カルボキシ-3$\kappa^3 O^4$,O^7,O^{10}:4$\kappa^3 O^{4'}$,$O^{7'}$,$O^{10'}$-メチル)-1,4,7,10-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$\kappa^4 N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$]-プロパンアミド-3κO:4$\kappa O'$}アセトアミド)メチル]-4,7,11,14-テトラアザヘプタデカン-2,16-ジイル}ビス(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-10,1,4,7-テトライル-1$\kappa^4 N^1$,N^4,N^7,N^{10}:2$\kappa^4 N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$)]ヘキサアセタト-1$\kappa^3 O^1$,O^4,O^7:2$\kappa^3 O^{1'}$,$O^{4'}$,$O^{7'}$}(12-)]四ガドリニウム(別名ガドクアトラン)及びその製剤
構造式	
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 0.1mL/kg を静脈内投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ガドクアトラン水和物 製剤：アムベルビスト静注 2mL アムベルビスト静注シリンジ 5mL アムベルビスト静注シリンジ 7.5mL アムベルビスト静注シリンジ 10mL [1mL 中ガドクアトラン水和物（無水物として）257.9mg 含有]

毒性

急性：

動物種		概略の致死量(g/kg) 静脈内
ラット	♂,♀	3.868 より大
サル	♂	1.93 より大

亜急性：

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	4［投与回数］28～31 7回／週	静脈内	0, 129, 386, 1000	♂♀：1000	129mg/kg 以上で腎尿細管上皮空胞化。空胞化がみられた一部尿細管の拡張。8 週間の休薬後軽減又は消失。
サル	4［投与回数］28 7回／週	静脈内	0, 97, 290, 1006	♂♀：1006	290mg/kg 以上で腎尿細管上皮空胞化。8 週間の休薬後消失。

副作用

ピボタル試験である第Ⅲ相試験の 2 試験（試験 21181[*1] 及び試験 21197[*2]）及び小児患者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相小児試験（試験 21196[*3]）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 790 例中 36 例（4.6%）に認められた。

副作用発現率　36/790＝4.6%

副作用の種類	例数	（発現割合）
浮動性めまい	7	(0.9%)
頭痛	7	(0.9%)
悪心	4	(0.5%)
嘔吐	3	(0.4%)
熱感	3	(0.4%)
		等

(MedDRA Version 27.1の基本語)

*1) Central Nervous System(CNS)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無作為化、前向き、クロスオーバー、二重盲検、第Ⅲ相臨床試験
*2) 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無作為化、前向き、クロスオーバー、二重盲検、第Ⅲ相臨床試験
*3) 造影磁気共鳴コンピューター断層撮影(MRI)検査を受ける小児患者（0～18 歳未満）を対象とした前向き、非盲検、第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験

会社

バイエル薬品株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Gadoquatrane drug substance	S.1.1.01_022990717_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / Gadoquatrane drug substance	S.1.2.01_022990718_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / Gadoquatrane drug substance	S.1.3.01_022992477_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / Gadoquatrane drug substance	S.2.1.01_022990721_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / Gadoquatrane drug substance	S.2.2.01_022991029_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.2.2	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]1* ([redacted] route)	S.2.2.02_022991627_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.2.3	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted]1* ([redacted] route)	S.2.2.02_022991626_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.2.4	改訂(0003)	Manufacturing Process - Description / [redacted]2*	S.2.2.02_IQMS-265235_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.2.5	改訂(0003)	Manufacturing Process - Description / [redacted]2*	S.2.2.02_IQMS-262879_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.2.6	改訂(0003)	Manufacturing Process - Description / Gadoquatrane drug substance	S.2.2.02_IQMS-262880_3.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Justification of the Starting Materials / Gadoquatrane drug substance	S.2.3.03_022992841_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.04_022990725_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.04_022990724_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04_022990726_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04_022990723_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.04_022990728_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.04_022990727_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08_022991268_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08_022991553_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08_022991128_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08_022959922_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Batch Analyses / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.10_022992309_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Batch Analyses / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.10_022992367_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Batch Analyses / [redacted] chemical	S.2.3.10_022992310_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.15	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Batch Analyses / [redacted] chemical	S.2.3.10_022992013_02	ー	ー	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.16	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Batch Analyses / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.10_022992677_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.17	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Batch Analyses / [redacted] chemical ([redacted] route)	S.2.3.10_022992676_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.18	変更なし	Raw Materials / Gadoquatrane drug substance	S.2.3.01_022990982_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.19	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991188_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.20	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991184_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.21	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991191_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.22	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006099024_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.23	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991320_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.24	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991190_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.25	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] solution ([redacted])	S.2.3.02_022991176_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.26	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_IQMS-427535_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.27	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991187_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.28	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991183_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.29	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991182_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.30	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991185_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.31	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991179_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.32	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991237_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.33	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991177_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.34	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991189_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.35	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] excipient ([redacted])	S.2.3.02_IQMS-427553_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.36	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_IQMS-427538_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.37	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical [redacted] % ([redacted])	S.2.3.02_022991168_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.38	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991319_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.39	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991180_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.40	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_IQMS-427560_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.41	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991178_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.42	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991173_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.43	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022991186_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.44	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006467209_01	ー	ー	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.45	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted]l chemical	S.2.3.02_022960681_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.46	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_022951262_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.47	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_022960683_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.48	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_022960682_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.49	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical (Site [redacted])	S.2.3.02_015927554_03	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.50	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#016936092_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.51	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] solution [redacted] %	S.2.3.02#006099271_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.52	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_IQMS-427547_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.53	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical (Site [redacted])	S.2.3.02_017872224_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.54	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] chemical (Site [redacted])	S.2.3.02_IQMS-427565_3.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.55	改訂(0003)	Raw Material - Specification / [redacted] chemical (Site [redacted])	S.2.3.02_IQMS-427563_3.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.3.56	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02#006867833_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.1	改訂(0003)	Discussion and Control of Critical Steps / Gadoquatrane drug substance	S.2.4.01_IQMS-427516_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	List of Intermediates / Gadoquatrane drug substance	S.2.4.02_022990729_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.3	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] گ ف1*	S.2.4.03_022991309_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.4	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] گ ف2*	S.2.4.03_022990892_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.5	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] گ ف2*	S.2.4.03_022952922_03	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.6	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] گ ف1*	S.2.4.05_022992015_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.7	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] گ ف2*	S.2.4.05_022992014_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.4.8	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] گ ف2*	S.2.4.05_022991026_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.2.6.1	改訂(0003)	Manufacturing Process Development / Gadoquatrane drug substance	S.2.6.01_IQMS-404822_2.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.3.1.1	変更なし	Structure Elucidation and other Characteristics / Gadoquatrane drug substance	S.3.1.01_022992478_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Impurities / Gadoquatrane drug substance	S.3.2.01_022992669_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Gadoquatrane drug substance	S.3.2.03_022992709_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.3	変更なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / Gadoquatrane drug substance	S.3.2.05_022992549_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.4	変更なし	Risk Assessment on Nitrosamines / Gadoquatrane drug substance	S.3.2.07_022992936_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂(0003)	Specification / Gadoquatrane drug substance	S.4.1.01_IQMS-427572_6.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂(0003)	Test Procedure / Gadoquatrane drug substance	S.4.2.01_IQMS-259360_6.0	ー	ー	海外	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.01_022992303_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadoquatrane drug substance (purity)	S.4.3.01_022992803_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test Methods - Residual Solvents / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.03_022991418_02	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

ض ⌐

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test for Microbial Purity / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.06_022990275_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Validation of Test for Endotoxins / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.07_022991308_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Validation of Test for Endotoxins / Gadoquatrane drug substance ([redacted])	S.4.3.07_022992805_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.7	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Gadoquatrane drug substance (Water determination)	S.4.3.08_022991261_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.8	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.08_022991991_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.9	変更なし	Method Development / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.20_022992601_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / Gadoquatrane drug substance (development)	S.4.4.01_022992907_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses / Gadoquatrane drug substance	S.4.4.01_022992937_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂(0003)	Justification of Specification and Skip Testing / Gadoquatrane drug substance	S.4.5.01_IQMS-427595_3.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.1	変更なし	Reference Standard / Gadoquatrane drug substance	S.5.01_022992843_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.2	変更なし	Reference Standards - Impurities / Gadoquatrane drug substance	S.5.03_022992602_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.3	改訂(0003)	Specification and Testing of Reference Standard / Gadoquatrane drug substance	S.5.06_IQMS-259049_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.5.4	変更なし	Specification and Testing of Reference Standards - Impurities / Gadoquatrane drug substance	S.5.07_022990730_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / Gadoquatrane drug substance	S.6.01_022990731_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.6.2	変更なし	Description of Primary Packaging Material / Foil bag [redacted]/1[redacted]/7[redacted] µm [redacted]/Al/[redacted] ([redacted]) packaging	S.6.02#005032098_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.6.3	変更なし	Description of Primary Packaging Material / Foil bag [redacted]/[redacted]/[redacted] µm [redacted]/Al/PP ([redacted]) packaging	S.6.02_022986712_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.6.4	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil bag [redacted] µm PP colorless transparent ([redacted]) packaging	T.11.04#000223307_09	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂(0002)	Stability Summary and Conclusion / Gadoquatrane drug substance	S.7.1.01_IQMS-263024_4.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / Gadoquatrane drug substance	S.7.1.02_022992982_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Gadoquatrane drug substance	S.7.2.01_022992940_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.3.1	改訂(0002)	Stability Data / Gadoquatrane drug substance	S.7.3.01_IQMS-260286_4.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data / Gadoquatrane drug substance	S.7.3.01_022993055_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data / Gadoquatrane drug substance	S.7.3.01_022993021_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.4	変更なし	Stability Data - Photostability / Gadoquatrane drug substance	S.7.3.05_022992909_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.5	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Gadoquatrane drug substance	S.7.3.04_022992908_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.6	変更なし	Method Development / Gadoquatrane drug substance	S.4.3.20_022992601_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description and Composition of the Drug Product / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.1.01_022991590_01	―	―	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.1.2	変更なし	Description and Composition of the Drug Product / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.1.01_022991591_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.1.01_022992894_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.1.01_022992894_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.2.01_022992895_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.2.01_022992895_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.2.01_022992895_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.3.01_022992732_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.3.2	改訂(0003)	Shelf Life Specification / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.5.1.02_IQMS-260567_4.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.3.3	改訂(0003)	Test Procedure / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.2.01_IQMS-260579_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.2.4.01_022990682_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.2.4.01_022990684_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.3	変更なし	Container Closure Integrity/Functionality / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.2.4.02_022990708_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.4	変更なし	Container Closure Integrity/Functionality / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.2.4.02_022991597_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.5	変更なし	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.2.4.05_022990713_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.6	変更なし	Compatibility of Drug Product with Packaging Materials / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.2.4.05_022990715_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.7	変更なし	Extraction Studies / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial or bottle for injection	P.2.4.06_022988887_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.8	変更なし	Migration Studies / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial or bottle for injection	P.2.4.07_022990804_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.9	変更なし	Extraction Studies / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.2.4.06_022988898_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.10	変更なし	Migration Studies / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.2.4.07_022991069_01	―	―	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.2.6.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.2.6.01_022993053_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.3.1.01_022991311_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.3.2.01_022992352_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂(0003)	Manufacturing Process and Process Controls / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.3.3.01_IQMS-264039_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂(0003)	Manufacturing Process and Process Controls / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.3.3.01_IQMS-261611_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.3.3	改訂(0003)	Manufacturing Process and Process Controls / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.3.3.01_IQMS-261612_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.3.4	変更なし	Packaging Process / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.3.3.04_022991887_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial or bottle for injection	P.3.4.01_022990874_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.4.2	変更なし	Control of Critical Steps / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.3.4.01_022991619_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection (bulk)	P.3.5.01_022992905_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.5.2	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.3.5.01_022992924_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.5.3	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in 10 mL | [redacted] mL | [redacted] mL vial or bottle for injection	P.3.5.01_022992903_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.5.4	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in 2 mL vial for injection (bulk and filling)	P.3.5.01_022992904_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.5.5	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection (Sterilization)	P.3.5.01_022992945_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference / Sodium chloride excipient	P.4.1.01#012388669_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / Trometamol excipient	P.4.1.01#004953147_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / [redacted] excipient [redacted]%	P.4.1.01#007575018_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Water for Injections excipient	P.4.1.01#006643404_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.4.1	変更なし	Excipients - Release Results of Several Batches / Sodium chloride excipient	P.4.4.02_022993270_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.4.2	変更なし	Excipients - Release Results of Several Batches / Trometamol excipient	P.4.4.02_022981514_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.4.3	変更なし	Excipients - Release Results of Several Batches / [redacted] excipient [redacted]%	P.4.4.02_022981518_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.4.4	変更なし	Excipients - Release Results of Several Batches / Water for injections excipient (Site [redacted])	P.4.4.02_022981461_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	Excipients of Human or Animal Origin / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.4.5.01_022992526_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.6.1	変更なし	Novel Excipients - Evaluation / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.4.6.01_022990881_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂(0003)	Shelf Life Specification / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in 2 mL vial for injection	P.5.1.02_IQMS-264194_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.1.2	改訂(0003)	Shelf Life Specification / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.5.1.02_IQMS-260567_4.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂(0003)	Test Procedure / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.2.01_IQMS-260579_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection (HPLC method 1)	P.5.3.01_022991933_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test for Identity / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.3.04_022990884_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.3	変更なし	Validation of Test for Sterility / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.3.05_022990885_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for Endotoxins / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.3.07_022992543_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection ([redacted])	P.5.3.08_022991803_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.6	変更なし	Method Development / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection (HPLC method 1)	P.5.3.20_022992780_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection (Development)	P.5.4.01_022992687_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial or prefilled syringe for injection (Technical batches)	P.5.4.01_022992941_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.3	変更なし	Batch Analyses / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial or prefilled syringe for injection	P.5.4.01_022993119_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.1	改訂(0003)	Impurities in the Drug Product / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.5.01_IQMS-425573_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.5.02_022991415_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.5.3	変更なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.5.05_022991416_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.4	変更なし	Risk Assessment on Nitrosamines / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.5.07_022992827_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂(0003)	Justification of Specification / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.5.6.01_IQMS-263334_3.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.5.6.2	変更なし	Justification of Specification / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection (Parametric Release)	P.5.6.01_022993012_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.6.1	変更なし	Reference Standard / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.6.01_022990947_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.7.01_022991390_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Packaging Materials / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.7.01_022991392_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Description of Packaging Material / Vial 2 mL glass type 1 colorless for injection ([redacted]) packaging	P.7.02_006040270_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Description of Packaging Material / Flanged closure Al button PP center tear-off color coded for injection ([redacted]) packaging	P.7.02_022972331_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.5	改訂(0003)	Description of Packaging Material / Plastic barrel 10 mL cycloolefin polymer colorless with TPE tip seal ([redacted]) packaging	P.7.02_IQMS-260374_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Description of Packaging Material / Stopper bromobutyl gray for injection ([redacted]) packaging	P.7.02_022968859_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.7	改訂(0003)	Description of Packaging Material / Plunger bromobutyl gray [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.02_IQMS-260378_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.8	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Vial 2 mL glass type 1 colorless for injection ([redacted]) packaging	P.7.03_007263232_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.9	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Stopper bromobutyl gray for injection ([redacted]) packaging	P.7.03_022969991_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.10	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Plastic barrel 10 mL cycloolefin polymer colorless with TPE tip seal ([redacted]) packaging	P.7.03#008137369_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.11	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Plunger bromobutyl gray [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.03_007522204_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.12	変更なし	Drawings of Packaging Materials (Primary Container / Functional Secondary Container) / Plastic barrel 10 mL cycloolefin polymer colorless with TPE tip seal ([redacted]) packaging with Plunger bromobutyl gray [redacted] ([redacted]) packaging	P.7.04_008227502_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂(0002)	Stability Summary and Conclusion / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial and prefilled syringe for injection	P.8.1.01_IQMS-265607_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.1.2	改訂(0002)	Shelf Life / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.8.1.02_IQMS-259118_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.8.2.01_022992746_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.2.2	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.8.2.01_022992751_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.3.1	変更なし	Stability Data - Additional data / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.8.3.11_022992673_01	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.2	改訂(0002)	Stability Data / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in vial for injection	P.8.3.01_IQMS-259329_2.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.3	改訂(0002)	Stability Data / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL in prefilled syringe for injection	P.8.3.01_IQMS-259328_2.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.4	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.8.3.04_022992548_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.5	変更なし	Stability Data - Photostability / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	P.8.3.05_022992715_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment - Substance / Gadoquatrane drug substance	A.2.02_022991565_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.A.2.2	変更なし	TSE Assessment / Gadoquatrane solution 0.4 mmol Gd/mL for injection	A.2.01_022992960_01	ー	ー	海外	評価資料
3.2.A.3.1	変更なし	Specification / Calcobutrol excipient	A.3.4.1.01#008185902_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.A.3.2	変更なし	Test Procedure / Calcobutrol excipient	A.3.4.2.01#008185903_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.A.3.3	変更なし	Reference Standard / Calcobutrol excipient	A.3.5.01_008013278_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.A.3.4	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard / Calcobutrol excipient	S.5.06_022987549_02	ー	ー	海外	評価資料
3.2.A.3.5	変更なし	Retest Period / Calcobutrol excipient	A.3.7.1.02_022991345_01	ー	ー	海外	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Relaxivity of BAY 1747846 at 1.41 and 3 Tesla	PH-40378	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.2	MR-Angiography with BAY 1747846 in rabbits	PH-40550	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.3	Brain tumor MRI with BAY 1747846 in rats	PH-40561	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.1.4	Tumor MRI with BAY 1747846 in a VX2 rabbit model	PH-40547	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.1.5	Time-resolved MR-Angiography with BAY 1747846 in minipigs	PH-40546	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.6	Three-phase liver and steady state head MRI with BAY 1747846 in minipigs	PH-40545	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.7	Long-term elimination of BAY 1747846 from the brain, skin and bone after repeated administration in rats	PH-41587	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.2.1	[redacted] Data Report for Pharmacology Services(Bayer SafetyScreen) on Compound CHH008-2016	R-12101	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Taiwan [redacted]	海外	－	参考資料
4.2.1.2.2	Effects of BAY 1747846 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-40081	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.2.3	Evaluation of Histamine Release from Rat Peritoneal Cells	R-12100	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	－	参考資料
4.2.1.2.4	Erythrocyte Morphology, Study KM16028	PH-40351	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.3.1	Effect of BAY 1747846 on hERG Currents Recorded from Stably Transfected CHO Cells	R-12574	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] United Kingdom	海外	－	評価資料
4.2.1.3.2	Effect of a single intravenous administration of BAY 1747846 on CNS function (behavior, locomotor activity, body temperature) of rats	PH-40153	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.3.3	Cardiovascular safety pharmacology investigations using radio-telemetry in the conscious cynomolgus monkey following intravenous administration	R-11888	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.3.4	Effects of BAY 1747846 on pulmonary function in conscious male rats after single intravenous administration	PH-40069	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.3.5	Effect of a single intravenous administration of BAY 1747846 in rats on renal function and related parameters in urine and blood	PH-40241	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.1.1	Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in rat blood plasma	R-12530	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.2	Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in monkey blood plasma	R-12556	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.3	Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in Tyrode’s solution	R-12126	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.4	Full Method Validation for Quantification of Gadolinium in rabbit plasma; Method No.: AS-BA-0302	B002948	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] United Kingdom	海外	－	参考資料
4.2.2.1.5	Scientific Method Validation for Quantification of Gadolinium in Rat Milk	R-14350	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] United Kingdom	海外	－	参考資料
4.2.2.1.6	Scientific Validation of an ICP-MS assay for the Quantitation of Gadolinium in Rat and Rabbit Tissue	B002178	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] United Kingdom	海外	－	参考資料
4.2.2.1.7	Full Method Validation for Quantification of Gadolinium in Rat Plasma, Method No.: AS-BA-0264	B002209	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] United Kingdom	海外	－	参考資料
4.2.2.2.1	Gadoquatrane: Pharmacokinetics of BAY 1747846 in Rats After Single iv Injection, Study KM14031	PH-40366	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of Three Diastereomers of BAY 1747846 in Rats After Single iv Injection. Study KM19083	PH-42114	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.2.3	Gadoquatrane: Pharmacokinetics of BAY 1747846 in Rabbits After Single iv Injection, Study KM16005	PH-40372	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.2.4	Gadoquatrane: Bioanalytical Report. Pharmacokinetics, Excretion and Organ Distribution of BAY 1747846 in Monkeys (Cynomolgus) After Single iv Injection. Study: KM16079	PH-40371	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics, Excretion and Organ Distribution of BAY 1747846, ZK 155767 and BAY 2612767 in Female Cynomolgus Monkeys After Single Intravenous Administration	PH-41033	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.1	In Vitro Protein Binding of BAY 1747846 in Plasma from Various Species, Protein Solutions, Human Liver Microsomes, and Insect Microsomes, as well as In Vitro Distribution in Whole Blood from Human, Dog, and Rat	B003453	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.2	Gadoquatrane: Long-term elimination of BAY 1747846 from the brain, skin and bone after repeated administration in rats. Study KM17076	PH-41587	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.3	153Gd-Radiolabeling of BAY1747846, and Biodistribution of intravenously administered [153Gd]BAY1747846 in naïve rat by Quantitative Whole-Body Autoradiography	R-13766	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	－	参考資料
4.2.2.4.1	Gadoquatrane: Biotransformation in Rat	B002253	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.4.2	Gadoquatrane: Biotransformation in Monkey	PH-40748	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.4.3	Gadoquatrane: Structure Elucidation Summary	PH-41565	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.4.4	Determination of BAY 1747846 degradation products in plasma samples from study 19324 with LC-ICP-MS	R-13435	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] The Netherlands	海外	－	評価資料
4.2.2.4.5	Determination of BAY 1747846 degradation products in urine samples from study 19324 with LC-ICP-MS	R-13433	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] The Netherlands	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.6	Evaluation of an alternative LC-ICP-MS method for the metabolite profiling of BAY 1747846 in human urine	R-13431	－	20[redacted]	[redacted] The Netherlands	海外	－	評価資料
4.2.2.4.7	Full Method Qualification for Quantification of BAY 1747846, BAY 1169599 and BAY 2409318 in Human K3-EDTA plasma	R-13454	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] The Netherlands	海外	－	評価資料
4.2.2.4.8	Full Method Qualification for Quantification of BAY 1747846, BAY 1169599 and BAY 2409318 in Human Urine	R-13455	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] The Netherlands	海外	－	評価資料
4.2.2.5.1	Gadoquatrane: Elimination and Body Retention of BAY 1747846 in Rats, 7 Days After Single iv Injection. Study KM14042	PH-40367	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.1	Gadoquatrane: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the Substrate Characteristics towards P-gp	B003521	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.2	Gadoquatrane: In Vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics towards BCRP	B003504	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.3	BAY 1747846: In Vitro Study to Determine the Substrate Characteristics of BAY 1747846 towards Human Transporters hOCT2, hOAT1, hOAT3, hMATE1, hMATE2K and hMRP2 in HEK293 Overexpressing Cells, Respectively	R-13375	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.4	BAY 1747846: Determination of the Inhibitory Potency of BAY 1747846 Towards Human CYP Isoforms In Vitro	PH-42221	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.5	BAY 1747846: In vitro Studies to investigate the inhibitory potential of BAY 1747846 toward uptake/efflux transporters P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K, BSEP, and MRP2	R-13924	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	－	評価資料
4.2.2.7.1	Assessment of the Dialyzability of BAY 1747846. An in vitro study in human whole blood. Study KM20097	PH-42116	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.3.1.1	Non-GLP Report Version 1 Pilot systemic toxicity study in the male rat after single intravenous (tail vein) administration followed by a 2 days treatment free period	PH-40629	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.3.1.2	First Amendment to Final Report Extended Single Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats with intravenous administration followed by a 2 days and 4 week treatment free observation period	PH-40089	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.1.3	Non-GLP Report Version 1 BAY 1747846: Pilot systemic toxicity study in Cynomolgus monkeys after single intravenous administration followed by a 2 days observation period	PH-40636	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.3.1.4	First Amendment to Final Report Extended single dose (i.v.) in cynomolgus monkeys (M) followed by 2 and 28 days observation period	PH-40862	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.2.1	Non GLP Report Version 1 BAY 1747846: Pilot systemic toxicity study in the male rats after repeated intravenous (tail vein) administration over 14 days	PH-40632	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.2	First Amendment to Final Report Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (4-Weeks Daily Intravenous Administration Followed by a 8-Weeks Recovery Period)	PH-40648	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.2.3	Non-GLP Report Version 1 1-week systemic toxicity study in monkeys (M/F) with daily intravenous administration	PH-40634	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.3.2.4	Final Report (incl. First Amendment to Final Report) 4-Week Toxicity Study by the Intravenous Route (Bolus) in Cynomolgus Monkeys Followed by an 8-Week Treatment-Free Period	R-12743	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	[redacted] France	海外	－	評価資料
4.2.3.3.1.1	Final Report Salmonella/Microsome Test Preincubation Method	PH-39999	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.3.1.2	Final Report In Vitro Micronucleus Test With Chinese Hamster V79 Cells	PH-40155	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.3.2.1	First Amendment to Final Report Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (4-Weeks Daily Intravenous Administration Followed by a 8-Weeks Recovery Period)	PH-40648	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.5.1.1	Final Report A Fertility and Early Embryonic Development Study of BAY 1747846 Administered by Intravenous (Bolus) Injection in Rats	B002441	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] US	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2.1	Final Report A GLP Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of BAY1747846 by Intravenous Injection in Rats	R-14150	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] US	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2.2	First Amendment to Final Report* An Embryo-fetal Development Study of BAY1747846 by Intravenous Injection in Rats	R-14243	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	[redacted] US	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2.3	First Amendment to Final Report* A GLP Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of BAY1747846 by Intravenous Infusion in Rabbits	R-14147	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] US	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2.4	Final Report(including First Amendment to Final Report) An Embryo-fetal Development Study of BAY1747846 by Intravenous Infusion in Rabbits	R-14319	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	[redacted] US	海外	－	評価資料
4.2.3.5.3.1	Non GLP Report Version 1 A Dose Range-Finding Developmental and Prenatal/Postnatal Reproduction Study of BAY1747846 by Intravenous Injection in Rats	R-14123	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] US	海外	－	参考資料
4.2.3.5.3.2	First Amendment to Final Report An Intravenous (Bolus) Injection Study of the Effects of BAY1747846 on Pre-and Postnatal Development, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation in Rats	B003819	－	20[redacted] - 20[redacted] (Amendment 20[redacted])	[redacted] US	海外	－	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.4.1	Final Report Extended Single Dose Toxicity Study in Neonatal Wistar Rats (Single Intravenous Administration Followed by a 4-Weeks Recovery Period)	PH-41897	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.5.4.2	Final Report An Intravenous 2-Week Repeat Dose Toxicity Study of BAY1747846 in Juvenile Rats with a 8-week Recovery Period	R-13613	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] US	海外	－	評価資料
4.2.3.6.1	Final Report Local tolerance study after single paravenous (hind leg) administration in rabbits	PH-40538	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.6.2	Final Report A Local Tolerance Study of BAY 1747846 by Single Dose Intravenous and Perivascular Administration in New Zealand White Rabbits - Followed by a 2- to 7-Day Observation Period	B003706	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] France	海外	－	評価資料
4.3.1	Preclinical Profile of Gadoquatrane A Novel Tetrameric, Macrocyclic High Relaxivity Gadolinium-Based Contrast Agent	Lohrke J et al., Invest Radiol 2022:57(10):629-638	Lohrke J	－	－	－	Invest Radiol 2022:57(10):629-638	－
4.3.2	Comparison of the Relaxivities of Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents in Human Plasma at 1.5, 3, and 7 T, and Blood at 3 T	Szomolanyi P et al., Invest Radiol 2019:54(9):559-564	Szomolanyi P	－	－	－	Invest Radiol 2019:54(9):559-564	－
4.3.3	Justification for a read-across between Gadoquatrane (CAS 2048221-65-2) as source and Degradation Products [redacted] amide as targets	Berndt S., Toxicology Assessment of Degradation Products: 2025 (Bayer AG社内資料)	[redacted]	20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	Expert Statement in Bayer AG 2025	－
4.3.4	Preclinical Safety Assessment of Gadopiclenol: A High-Relaxivity Macrocyclic Gadolinium-Based MRI Contrast Agent	Gendron C et al., Invest Radiol 2024:59:108-123	Gendron C	－	－	－	Invest Radiol 2024:59:108-123	－
4.3.5	Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration	Davies J et al., Archives Toxicol 2022:96:403-429	Davies J	－	－	－	Archives Toxicol 2022:96:403-429	－
4.3.6	Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development	Zoetis T and Hurtt ME, Birth Defects Research (Part B) 2003:68:111-120	Zoetis T and Hurtt ME	－	－	－	Birth Defects Research (Part B) 2003:68:111-120	－
4.3.7	Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age	Rhodin MM et al., Paediatr Nephrol 2009:24:67-76	Rhodin MM	－	－	－	Paediatr Nephrol 2009:24:67-76	－
4.3.8	DISCUSSION PAPER ON THE IMPACT OF RENAL IMMATURITY WHEN INVESTIGATING MEDICINAL PRODUCTS INTENDED FOR PAEDIATRIC USE	EMA CPMP/PEG/35132/03, 2004: Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use	-	－	－	－	EMA Scientific discussion 2004	－
4.3.9	At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby?	Romijn HJ et al., Early Human Development 1991:26:61-67	Romijn HJ	－	－	－	Early Human Development 1999:26:61-67	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.10	Expression of GFRa-1, receptor for GDNF, in rat brain capillary during postnatal development of the BBB	Utsumi H et al., Am J Physiol Cell Physiol 2000:279:C361-C368	Utsumi H	－	－	－	Am J Physiol Cell Physiol 2000:279: C361-C368	－
4.3.11	Prenatal Development of the Human Blood-Brain Barrier	Cucullo L., Prenatal Development of the Human Blood-Brain Barrier. D. Janigro (ed.), Mammalian Brain Development, Contemporary Neuroscience 2009	Cucullo L	－	－	－	Mammalian Brain Development, Contemporary Neuroscience 2009: D. Janigro (ed.)	－
4.3.12	Using highly concentrated gadobutrol as an MR contrast agent in patients also requiring hemodialysis: safety and dialysability	Tombach B et al., AJR Am J Roentgenol 2002:178:105-109	Tombach B	－	－	－	AJR Am J Roentgenol 2002:178:105-109	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	変更なし	Validation of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Plasma by ICP-MS	R-12593	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.2	変更なし	Qualification of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Urine by LC-ICP-MS	R-12879	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.3	変更なし	Method Qualification for Quantification of Gadolinium in Human feces	R-13025	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.4	変更なし	Full Method Validation of an ICP-MS for Quantitation of Gadolinium in human plasma	B002946	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.5	変更なし	Full Method Validation of an ICP-MS for the Quantitation of Gadolinium in human urine	R-14347	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.6	変更なし	Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human plasma	R-13845	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.7	変更なし	Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human urine	R-13846	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.8	変更なし	Determination of gadolinium stability in human blood using an ICPMS assay for quantitation of gadolinium in plasma derived from blood	R-14072	—	20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.9	変更なし	Validation of method C02 for the quantitative determination of gadolinium in human K3-EDTA plasma by ICP-SFMS	B003083	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.1.4.10	変更なし	Cross validation of the validated bioanalytical methods for the quantitative determination of gadolinium (Gd) in human K3-EDTA plasma by ICP-MS	B003196	—	20[redacted] - 20[redacted]	海外	—	参考資料	提出なし
5.3.3.1.1	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, escalating single dose study of safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenously administered BAY 1747846 in healthy women and men	PH-41019	—	2018.07 - 2019.02	海外	—	参考資料	提出あり
5.3.3.1.2	改訂	A randomized, single-blind, 4 x 4 cross-over, dose-response-study of single intravenous injections of three different doses of BAY 1747846 compared to gadobutrol in healthy subjects	PH-41342	—	2019.05 - 2019.08	海外	—	評価資料	提出あり
5.3.3.1.3	改訂	Randomized, single-blind, placebo-controlled, escalating single-dose study to investigate safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenously administered BAY 1747846 in Japanese healthy male subjects	PH-41061	—	2019.04 - 2019.06	国内	—	評価資料	提出あり

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1.4	変更なし	Randomized, single-blind, placebo-controlled, escalating single-dose study of safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenously administered BAY 1747846 in healthy Chinese men	PH-42241	－	2020.08 - 2021.02	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.3.1	変更なし	Open-label, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of BAY 1747846 in participants with impaired renal function in comparison to matched participants with normal renal function	PH-42494	－	2021.10 - 2022.09	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.1	変更なし	Exploratory analysis of the gadolinium concentration-QTc relationship to estimate the risk of QTc prolongation based on paired concentration-QTc measurements in study 19414 after administration of BAY 1747846	PH-41321	－	－	－	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.2	変更なし	Exploratory analysis of the gadolinium concentration-QTc relationship to estimate the risk of QTc prolongation based on paired concentration-QTc measurements in study 19324 after administration of BAY 1747846	PH-41324	－	－	－	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.3	変更なし	Exploratory analysis of the gadolinium concentration-QTc relationship to estimate the risk of QTc prolongation based on paired concentration-QTc measurements in study 19730 after administration of BAY 1747846	PH-42259	－	－	－	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.4	変更なし	Population Pharmacokinetic Analysis of BAY 1747846 in Healthy Volunteers	R-13054	－	－	－	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.5	変更なし	Population PK analysis of gadoquatrane in the Phase 1/3 study 21196 in paediatric participants 0 to <18 years of age	B003494	－	－	－	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.6	変更なし	Population PK analysis of gadoquatrane in adult participants, including covariate analysis and comparison to established GBCAs	B003468	－	－	－	－	参考資料	提出あり
5.3.5.1.1	改訂	Multicenter, single-blind, adaptive dose finding study of single intravenous injections of BAY 1747846 with corresponding blinded read in adult participants with known or highly suspected CNS lesions referred for contrast-enhanced MRI of the CNS	PH-42391	－	2020.11 - 2022.09	国際共同	－	評価資料	提出あり

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.2	改訂	A multicenter, randomized, prospective double-blind, cross-over Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 0.04 mmol Gd/kg body weight of gadoquatrane for MRI in adults with known or suspected pathology of the central nervous system (CNS), compared to 0.1 mmol Gd/kg approved macrocyclic gadolinium-based contrast agents (GBCAs)	B003181	－	2023.07 - 2024.05	国際共同	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.3	改訂	A multicenter, randomized, prospective double-blind, cross-over Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 0.04 mmol Gd/kg body weight of gadoquatrane for MRI in adults with known or suspected pathology of any body region (except CNS), compared to 0.1 mmol Gd/kg approved macrocyclic gadolinium-based contrast agents (GBCAs)	B003180	－	2023.07 - 2024.06	国際共同	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.4	変更なし	20241 J-subgroup解析結果	20241_JP	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.5	変更なし	21181 J-subgroup解析結果	21181_JP	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.6	変更なし	21197 J-subgroup解析結果	21197_JP	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.7	変更なし	フォーマット通知用解析結果	J-CTD	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.8	変更なし	フォーマット通知用解析結果	J-CTD	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.2.1	改訂	A multicenter, prospective, open-label study to evaluate the pharmacokinetics and safety of gadoquatrane in pediatric participants (from birth to <18 years) undergoing contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI)	B003284	－	2023.08 - 2024.09	国際共同	－	評価資料	提出あり
5.3.5.2.2	変更なし	21196 J-subgroup解析結果	21196_JP	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.2.3	変更なし	フォーマット通知用解析結果	J-CTD	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.1	変更なし	Global IA	B003624	－	－	－	－	評価資料	提出あり
5.3.5.3.2	変更なし	Japan IA	B003625	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.3	変更なし	Global IA_Ph1	B003824	－	－	－	－	参考資料	提出なし

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.4	変更なし	Global IA_post-hoc	B004087	－	－	－	－	評価資料	提出あり
5.4.1	変更なし	Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?	Grobner T, Nephrol Dial Transplant 2006:21:1104-1108	Grobner T	－	海外	Nephrol Dial Transplant 2006:21:1104-1108	参考資料	－
5.4.2	変更なし	Incidence of Nephrogenic Systemic Fibrosis after Adoption of Restrictive Gadolinium-based Contrast Agent Guidelines	Wang Y et al., Radiology 2011:260:105-111	Wang Y	－	海外	Radiology 2011:260:105-111	参考資料	－
5.4.3	変更なし	ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0	European Society of Urogenital Radiology, ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0 2018	European Society of Urogenital Radiology	－	海外	ESUR guidelines on Contrast Agents 10.0	参考資料	－
5.4.4	変更なし	Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol	Elmholdt TR et al., NDT Plus 2010:3:285-287	Elmholdt TR	－	海外	NDT Plus 2010:3:285-287	参考資料	－
5.4.5	変更なし	High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material	Kanda T et al., Radiology 2014:270:834-841	Kanda T	－	海外	Radiology 2014:270:834-841	参考資料	－
5.4.6	変更なし	Progressive Increase of T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus on Unenhanced Magnetic Resonance Images Is Associated With Cumulative Doses of Intravenously Administered Gadodiamide in Patients With Normal Renal Function, Suggesting Dechelation	Errante Y, Invest Radiol 2014:49:685-690	Errante Y	－	海外	Invest Radiol 2014:49:685-690	参考資料	－
5.4.7	変更なし	EMA’s final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans	EMA, EMA’s final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans 23/11/2017	EMA	－	海外	EMA/625317/2017	参考資料	－
5.4.8	変更なし	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（第3版: 2024年5月20日改訂）	日本医学放射線学会ら、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第3版 2024	日本医学放射線学会	－	国内	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第3版 2024	参考資料	－
5.4.9	変更なし	ACR Manual on Contrast Media 2024	American College of Radiology, ACR Manual On Contrast Media 2024	American College of Radiology	－	海外	ACR Manual On Contrast Media 2024	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.10	変更なし	ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population Step 5	EMA, CPMP/ICH/2711/99, 2001	EMA	－	海外	CPMP/ICH/2711/99, 2001	参考資料	－
5.4.11	変更なし	ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population Step 5	EMA, EMA/CPMP/ICH/2711/1999. Rev. 1 (addendum), 2017	EMA	－	海外	EMA/CPMP/ICH/2711/1999. Rev. 1 (addendum), 2017	参考資料	－
5.4.12	変更なし	Preclinical Profile of Gadoquatrane A Novel Tetrameric, Macrocyclic High Relaxivity Gadolinium-Based Contrast Agent	Lohrke J et al., Invest Radiol 2022:57:629-638	Lohrke J	－	海外	Invest Radiol 2022:57:629-638	参考資料	－
5.4.13	変更なし	In Vitro and In Vivo Stability Assessment of the Novel, Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadoquatrane	Gruendemann S et al., Invest Radiol 2025:doi: 10.1097/RLI.0000000000001195., early online:1-10	Gruendemann S	－	海外	Invest Radiol 2025:doi: 10.1097/RLI.0000000000001195., early online:1-10	参考資料	－
5.4.14	変更なし	Efficacy and Safety of Gadopiclenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System The PICTURE Randomized Clinical Trial	Loevner LA et al., Invest Radiol 2023:58:307-313	Loevner LA	－	海外	Invest Radiol 2023:58:307-313	参考資料	－
5.4.15	変更なし	APPENDIX 1 TO THE GUIDELINE ON CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC AGENTS (CPMP/EWP/1119/98 REV. 1) ON IMAGING AGENTS	EMA, EMEA/CHMP/EWP/321180/2008, 2009	EMA	－	海外	EMEA/CHMP/EWP/321180/2008, 2009	参考資料	－
5.4.16	変更なし	Pharmacokinetics of 1M Gadobutrol in Patients with Chronic Renal Failure	Tombach B et al., Invest Radiol 2000:35:35-40	Tombach B	－	海外	Invest Radiol 2000:35:35-40	参考資料	－
5.4.17	変更なし	Pharmacokinetics and tolerance of Gd-DOTA (DOTAREM) in healthy volunteers and in patients with chronic renal failure	Chachuat A et al., Eur Radiol 1992:2:326-329	Chachuat A	－	海外	Eur Radiol 1992:2:326-329	参考資料	－
5.4.18	変更なし	Gadobutrol in Renally Impaired Patients Results of the GRIP Study	Michaely HJ et al., Invest Radiol 2017:52:55-60	Michaely HJ	－	海外	Invest Radiol 2017:52:55-60	参考資料	－
5.4.19	変更なし	Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes	Ray J et al., JAMA 2016:316:952-961	Ray J	－	海外	JAMA 2016:316:952-961	参考資料	－
5.4.20	変更なし	Risk of fetal or neonatal death or neonatal intensive care unit admission associated with gadolinium magnetic resonance imaging exposure during pregnancy	Winterstein AG et al., Am J Obstet Gynecol 2023:228:465.e1-.e11	Winterstein AG	－	海外	Am J Obstet Gynecol 2023:228:465.e1-.e11	参考資料	－
5.4.21	変更なし	Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study	Gutierrez JE et al., Magn Reson Insights 2015:8:1-10	Gutierrez JE	－	海外	Magn Reson Insights 2015:8:1-10	参考資料	－
5.4.22	変更なし	Clinical Safety of Gadobutrol: Review of Over 25 Years of Use Exceeding 100 Million Administrations	Endrikat J et al., Invest Radiol 2024:59:605-613	Endrikat J	－	海外	Invest Radiol 2024:59:605-613	参考資料	－