市販直後調査
2026年5月～2026年11月

2026 年 10 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
87729

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

環状型非イオン性MRI用造影剤
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 シリンジ5mL/7.5mL/10mL

Ambelvist iv injection
Ambelvist iv injection syringes

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1mL中、ガドクアトラン水和物（無水物として）257.9mg含有
一般名	和名：ガドクアトラン水和物（JAN） 洋名：Gadoquatrane Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	販売名 / 製造販売承認年月日 / 薬価基準収載年月日 / 販売開始年月日 アムベルビスト®静注2mL / 2026年3月23日 / 2026年5月20日 / 2026年5月26日 アムベルビスト®静注シリンジ 5mL/ 7.5mL/ 10mL / 2026年3月23日 / 2026年5月20日 / 2026年5月26日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～12：30 / 13：30～17：30 （土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2026年4月改訂（アムベルビスト静注2mL第2版及びアムベルビスト静注シリンジ5mL/7.5mL/10mL第2版）の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
(1)承認条件..... 3
(2)流通・使用上の制限事項 3
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 4
(1)和名..... 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来..... 4
２．一般名 4
(1)和名（命名法）..... 4
(2)洋名（命名法）..... 4
(3)ステム..... 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 4
５．化学名（命名法）又は本質..... 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 6
(1)外観・性状..... 6
(2)溶解性..... 6
(3)吸湿性..... 6
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 6
(5)酸塩基解離定数..... 6
(6)分配係数..... 6
(7)その他の主な示性値..... 6
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 6
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 6

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
(1)剤形の区別..... 7
(2)製剤の外観及び性状..... 7
(3)識別コード..... 7
(4)製剤の物性..... 7
(5)その他..... 7
２．製剤の組成 8
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 ... 8
(2)電解質等の濃度..... 8
(3)熱量..... 8
３．添付溶解液の組成及び容量..... 8
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物..... 8
６．製剤の各種条件下における安定性..... 9
７．調製法及び溶解後の安定性..... 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 9
９．溶出性 9
10．容器・包装 10
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 10
(2)包装 10
(3)予備容量 10
(4)容器の材質 10
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 11
２．効能又は効果に関連する注意 11
３．用法及び用量 11
(1)用法及び用量の解説 11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 11
４．用法及び用量に関連する注意..... 12
５．臨床成績 13
(1)臨床データパッケージ 13
(2)臨床薬理試験 14
(3)用量設定試験 15
(4)検証的試験 19
1)有効性検証試験 19
2)安全性試験 28
(5)患者・病態別試験 29
(6)治療的使用 32
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 32
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 32
(7)その他 32

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 33
２．薬理作用 33
(1)作用部位・作用機序 33
(2)薬効を裏付ける試験成績 33
(3)作用発現時間・持続時間 33

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 34
(1)治療上有効な血中濃度 34
(2)臨床試験で確認された血中濃度 34
(3)中毒域 35
(4)食事・併用薬の影響 35
２．薬物速度論的パラメータ 35
(1)解析方法 35
(2)吸収速度定数 35
(3)消失速度定数 35
(4)クリアランス 35
(5)分布容積 35
(6)その他 35

目　次

３．母集団（ポピュレーション）解析 36
(1)解析方法 36
(2)パラメータ変動要因 36
４．吸収 36
５．分布 36
(1)血液－脳関門通過性 36
(2)血液－胎盤関門通過性 36
(3)乳汁への移行性 36
(4)髄液への移行性 37
(5)その他の組織への移行性 37
(6)血漿蛋白結合率 37
６．代謝 38
(1)代謝部位及び代謝経路 38
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 38
(3)初回通過効果の有無及びその割合 38
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 38
７．排泄 38
８．トランスポーターに関する情報 39
９．透析等による除去率 40
10．特定の背景を有する患者 40
(1)腎機能障害患者 40
(2)小児 41
11．その他 41

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
１．警告内容とその理由 42
２．禁忌内容とその理由 42
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 ... 42
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 ... 42
５．重要な基本的注意とその理由 43
６．特定の背景を有する患者に関する注意 44
(1)合併症・既往歴等のある患者 44
(2)腎機能障害患者 45
(3)肝機能障害患者 45
(4)生殖能を有する者 45
(5)妊婦 45
(6)授乳婦 46
(7)小児等 46
(8)高齢者 46
７．相互作用 46
(1)併用禁忌とその理由 46
(2)併用注意とその理由 46
８．副作用 47
(1)重大な副作用と初期症状 47
(2)その他の副作用 47
９．臨床検査結果に及ぼす影響 49
10．過量投与 49
11．適用上の注意 49
12．その他の注意 49
(1)臨床使用に基づく情報 49
(2)非臨床試験に基づく情報 49

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 50
(1)薬効薬理試験 50
(2)安全性薬理試験 50
(3)その他の薬理試験 51
２．毒性試験 52
(1)単回投与毒性試験 52
(2)反復投与毒性試験 52
(3)遺伝毒性試験 52
(4)がん原性試験 53
(5)生殖発生毒性試験 53
(6)局所刺激性試験 53
(7)その他の特殊毒性 54

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 55
２．有効期間 55
３．包装状態での貯法 55
４．取扱い上の注意 55
５．患者向け資材 55
６．同一成分・同効薬 55
７．国際誕生年月日 55
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 56
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 56
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 56
11．再審査期間 56
12．投薬期間制限に関する情報 56
13．各種コード 56
14．保険給付上の注意 56

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 57
２．その他の参考文献 58

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況 59
２．海外における臨床支援情報 60
(1) 妊婦等への投与に関する海外情報 60
(2) 小児等への投与に関する海外情報 62

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 63
(1)粉砕 63
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 63
２．その他の関連資料 63

略語表

略語	略語内容
AUC	薬物濃度－時間曲線下面積（Area under the concentration）
BCRP	乳癌耐性タンパク（Breast cancer resistance protein）
C_{20}	投与20分後の血漿中濃度（Plasma concentration at 20 minutes after administration）
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来（Chinese hamster ovary）
CL/BW	体重で標準化した全身クリアランス（Body weight normalized CL）
CNS	中枢神経系（Central nervous system）
cSoT	複合的な真の基準（Composite standard of truth）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GBCA	ガドリニウム造影剤（Gadolinium-based contrast agent）
Gd	ガドリニウム（Gadolinium）
hCav	ヒト電位依存性カルシウムチャネル（Human voltage-gated calcium channel）
HEK	ヒト胎児腎臓（Human embryonic kidney）
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（Human ether-a-go-go related gene）
hNav	ヒト電位依存性ナトリウムチャネル（Human voltage-gated sodium channel）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
ICP-MS	誘導結合プラズマ質量分析法（Inductively coupled plasma mass spectrometry）
IR	反転回復（Inversion recovery）
LGE	遅延ガドリニウム造影（Late gadolinium enhancement）
MATE	多剤排出トランスポーター（Multidrug and toxic compound extrusion）
mGBCA	環状型ガドリニウム造影剤（Macrocyclic gadolinium-based contrast agent）
MRA	磁気共鳴コンピューター断層血管造影（Magnetic resonance angiography）
MRI	磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic resonance imaging）
MRP	多剤耐性関連タンパク（Multidrug resistance-associated protein）
MRT	平均滞留時間（Mean residence time）
NMR	核磁気共鳴（Nuclear magnetic resonance）
NSF	腎性全身性線維症（Nephrogenic systemic fibrosis）
NZW	ニュージーランドホワイト（New Zealand White）
OAT	有機アニオントランスポーター（Organic anion transporter）
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド（Organic anion transporting polypeptide）
OBR	CNS以外の身体領域（Other body regions）
OCT	有機カチオントランスポーター（Organic cation transporter）
P-gp	P-糖タンパク（P-glycoprotein）
PR	PR間隔（PR interval）
QT	QT間隔（QT interval）
QTc	補正QT間隔（Corrected QT interval）
QTcF	補正QT間隔（Fridericia法）（QT interval corrected by Fridericia's formula）
r_1	T1緩和度（T1 relaxivity）
r_2	T2緩和度（T2 relaxivity）
RH	相対湿度（Relative humidity）
RR	RR間隔（RR interval）
RSE	相対的信号強度（Relative signal enhancement）
SAF	安全性解析対象集団（Safety analysis set）
T1	縦緩和時間（Longitudinal relaxation time）
$t_{1/2,eff}$	有効半減期（Effective half-life）
T2	横緩和時間（Transverse relaxation time）
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象（Treatment-emergent adverse event）
V_{ss}/BW	体重で標準化した定常状態における分布容積（Body weight normalized V_{ss}）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アムベルビスト®（一般名：ガドクアトラン水和物）は、Bayer社によって開発されたガドリニウム（Gd）キレート化合物を含有する注射剤であり、磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）での使用を目的とする細胞外液性Gd造影剤である。ガドクアトラン水和物は、MRIにおける水素原子核（プロトン）のT1（縦緩和時間）及びT2（横緩和時間）を短縮する作用を有している。

Gd造影剤の重度腎障害患者への投与は、重篤な疾患である腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF）の発症リスクであり、また生体内におけるガドリニウムイオン（Gd^{3+}）の遊離のしやすさがそのリスク要因の1つであることが示唆されている。既存の環状型Gd造影剤は、Gdキレート安定性が高いため、Gd^{3+}の遊離の可能性は低く、線状型Gd造影剤（現在、国内では販売されていない）と比べて相対的にNSFの報告が少ないことが知られている。また、造影MRI検査を複数回受けた患者で、非造影MRI画像上にて小脳歯状核及び淡蒼球等での高信号化や脳の剖検組織からのGdの検出が知られており、このようなNSF発症に対する懸念や脳内等のGd残存による潜在的リスクといった観点から、国内外問わずGdキレート安定性の高い環状型Gd造影剤が広く使用されているが、これらのリスクは完全には排除されていない。また、欧米のガイドライン[1,2]では、NSF発症の潜在的リスク軽減の観点から、必要最小限のGd造影剤投与が推奨されている。

そこで、これらの潜在的リスクを軽減するため、Gd含有量を減量した低用量Gd造影剤の開発が進められた。本剤の化学構造は、Gdキレート安定性が高い環状型であり、更にそのGdキレートを1分子中に4つ有する四量体であるため、現在国内で販売されているガドブトロール（細胞外液性Gd造影剤）と比べて、約4倍の分子量を有する。分子が大きくなると分子のタンブリングレート（回転速度：$1/\tau_R$※）が低下するため、高い緩和度を示すと報告されている[3]。その高い緩和度により、既存の細胞外液性Gd造影剤より低いGd用量（Gd量を60％低減）で同様の有効性（非劣性の検証）及び安全性を得るためのMRI用造影剤として開発が行われた。

本剤の臨床開発は、2018年に開始され、4つの海外及び1つの国内第Ⅰ相試験のほか、1つの国際共同第Ⅱ相試験（用量設定試験）が実施された。用量設定試験の結果で得られた用量（0.04mmol Gd/kg）をもとに、国際共同第Ⅲ相試験（2試験）として、中枢神経系領域及び中枢神経系領域以外の身体領域を対象とした成人患者での造影MRI検査における本剤の有効性評価試験が行われた。また、小児を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験では、本剤の成人患者における臨床試験での有効性の外挿の可能性を評価するための薬物動態評価並びに安全性評価試験（探索的な有効性評価試験を含む）が行われた。

以上の臨床試験から、2026年3月、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影、躯幹部・四肢造影」の効能又は効果を有するMRI用造影剤として承認された。

※ τ_R：回転相関時間

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

1. 既存の細胞外液性Gd造影剤※1に対して、低いGd用量〔0.04mmol Gd/kg（Gd量を60％低減）〕で有効性（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）における非劣性※2が検証された〔国際共同第Ⅲ相試験：QUANTI CNS/OBR試験、主要評価項目（検証的解析結果）〕。［「Ⅴ.5.(4).検証的試験」の項参照］
2. 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、腎性全身性線維症（頻度不明）があらわれることがある。［「Ⅷ.8.(1).重大な副作用と初期症状」の項参照］
   主な副作用は、浮動性めまい、頭痛、注射部位反応（いずれも1％未満）であった。
   ［「Ⅷ.8.(2).その他の副作用」の項参照］

※1 ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール
※2 主要評価項目である3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のすべてにおいて、読影医3名全員の評価で、既存薬と本剤のスコアの差の95％信頼区間の上限値が非劣性マージン（0.35）を下回った。

３．製品の製剤学的特性

1. 1分子中に4つの環状型非イオン性Gdキレートを有する四量体構造で、ガドブトロールよりも高い緩和度を示した。［「Ⅱ.3.構造式又は示性式」「Ⅵ.2.(2).薬効を裏付ける試験成績」の項参照］
2. Gdキレート安定性が高い環状型の非イオン性MRI用造影剤である。［「Ⅱ.3.構造式又は示性式」の項参照］
3. 血液に近い浸透圧を示す製剤である。［「Ⅳ.1.(4).製剤の物性」の項参照］

Ⅰ．概要に関する項目

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	［「Ⅰ.6. RMPの概要」の項参照］
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。［「Ⅰ.6.RMPの概要」の項参照］

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：2026年3月）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	・腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis、NSF） ・脳内及び脳以外の臓器・組織におけるガドリニウム残存による臨床的影響 ・ショック、アナフィラキシー ・痙攣発作	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報等より報告される有害事象及び外国措置報告等の収集/確認/評価/分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及びその改訂による情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Ambelvist iv injection、Ambelvist iv injection syringes

(3) 名称の由来

Ambel（アムベル）は琥珀を意味する“Amber”に由来し、「抱きしめる」「新しい物事を積極的に受け入れる」「包含する」といった意味が込められており、Vist（ビスト）は、目に見えることをあらわす語幹である“Vista”にちなんで名付けられた。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

ガドクアトラン水和物（JAN）

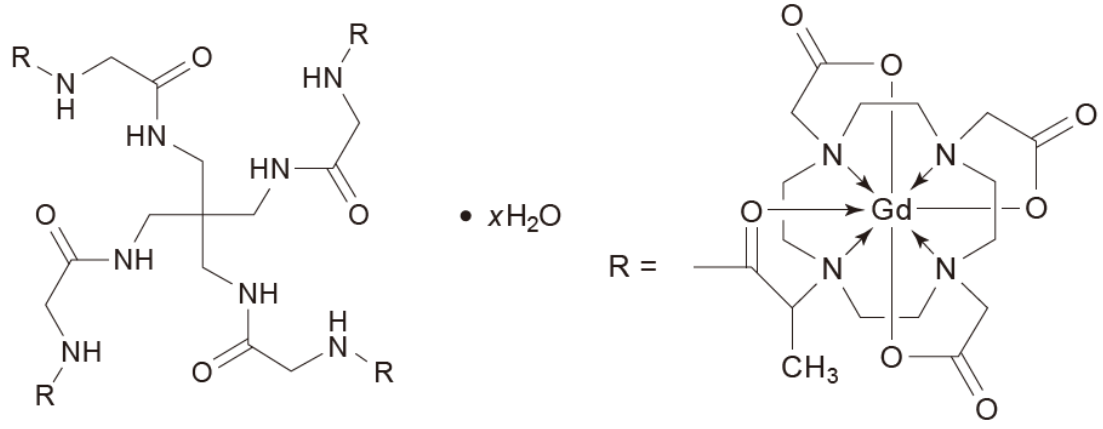
(2) 洋名（命名法）

Gadoquatrane Hydrate（JAN）
Gadoquatrane（INN）

(3) ステム

gado-：診断薬、ガドリニウム誘導体

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32}$・$xH_2O$
分子量：2579.02（無水物）

Ⅱ．名称に関する項目

５．化学名（命名法）又は本質

rac-[{μ$_4$-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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BAY 1747846

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は水に溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

本品は高い吸湿性を示した（20℃/80%RHにおいて15%を超える質量増加）。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：ラセミ体混合物であり、比旋光度はほぼ0

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	ポリプロピレン袋（内袋）及びアルミラミネートポリエチレン袋（外袋） アルミラミネートポリプロピレン袋（内袋及び外袋）	24ヵ月	24ヵ月まで規格内
加速試験		40℃ 75%RH	ポリプロピレン袋（内袋）及びアルミラミネートポリエチレン袋（外袋） アルミラミネートポリプロピレン袋（内袋及び外袋）	6ヵ月	6ヵ月まで規格内
苛酷試験	光（固体）	キセノンランプ	石英セル	29時間	430.5万lx･h及び1720W･h/m²まで安定
	光（溶液）		石英セル	9時間	130万lx･h及び520W･h/m²まで安定

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、定量法等

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（参照スペクトル又は標準物質のスペクトルと一致）及び液体クロマトグラフィー（試料溶液及び標準溶液の保持時間が一致）

定量法

液体クロマトグラフィー

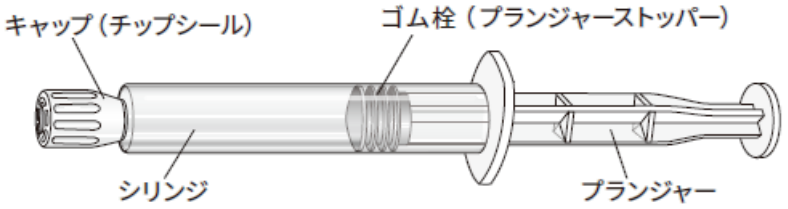
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

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
シリンジの 外観※				
性状	無色～微黄色澄明の注射液			

※ シリンジは5mL、7.5mL、10mLのみ（2mLはバイアル）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.9～7.9
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1
粘度	2.55mPa･s（20℃）、1.76mPa･s（37℃）

(5) その他

注射剤中の特殊な気体なし、シリンジ内圧（大気圧よりやや高圧；データなし）

Ⅳ. 製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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
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バイアル又は1シリンジ中の成分量	515.8mg	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			

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	2mLガラス製バイアル	24ヵ月	24ヵ月まで規格内
	30℃/35%RH	10mLプラスチック製シリンジ		
加速試験	40℃/75%RH	2mLガラス製バイアル	6ヵ月	6ヵ月まで規格内
	40℃/25%RH未満	10mLプラスチック製シリンジ		
苛酷試験（光）	キセノンランプ	石英セル	13時間※	規格内

※ 総照度：1.365×10^6lx·h、総近紫外放射エネルギー：599W·h/m^2照射

試験項目：性状、pH、純度試験（類縁物質）、定量法等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

アムベルビスト®静注2mL［3バイアル］
アムベルビスト®静注シリンジ5mL［5シリンジ］
アムベルビスト®静注シリンジ7.5mL［5シリンジ］
アムベルビスト®静注シリンジ10mL［5シリンジ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラス製バイアル
バイアル（無色透明）：ガラス
ゴム栓：ブロモブチルゴム
プラスチック製シリンジ
シリンジ（外筒）：環状ポリオレフィン樹脂
プランジャー：ポリプロピレン
プランジャーストッパー：ブロモブチルゴム
チップシール（キャップ）：環状ポリオレフィン樹脂、
熱可塑性エラストマー（薬液との接触部分）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．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

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。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び小児には、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、既承認の環状型細胞外液性ガドリニウム造影剤（mGBCA：ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール）と同等の有効性及び安全性を得るために開発された。本剤の緩和度（r_1）は既存のmGBCAよりも約10～14倍（Gd原子当たり2.5～3.6倍）高い。その高い緩和度により、1回当たりの造影MRI検査でのGd投与量を低減することが可能である。［「Ⅵ.2.(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照］

各種民族（白人、日本人及び中国人）での健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験（試験19324、試験19414及び試験19730）において、本剤の薬物動態及び安全性を評価した結果、投与群間で薬物動態及び安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。全体として、健康成人被験者を対象に検討した用量は0.01～0.2mmol Gd/kgであった。第Ⅰ相試験〔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）とを評価した結果、本剤は頭頸部組織において用量線形性及び概ね用量に比例した相対的信号強度（RSE）を示し、用量反応曲線が確立された。本剤は、当該用量反応試験の結果、ガドブトロールと比較して半量以下のGd用量で同程度のRSEを達成し、国際共同第Ⅱ相試験〔用量設定試験（試験20241）〕での本剤の開始用量を0.04mmol Gd/kgとした。［「Ⅴ.5.(2) 臨床薬理試験」の項参照］

脳・脊髄造影における国際共同第Ⅱ相試験〔用量設定試験（試験20241）〕では、本剤（0.04mmol Gd/kg）とガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）で同様の診断選好率を示した。結果として、本剤0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）が、国際共同第Ⅲ相試験（試験21181及び試験21197）における用量として選択された。［「Ⅴ.5.(3) 用量設定試験」の項参照］

脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影における国際共同第Ⅲ相試験では、主要評価項目である3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）において、本剤（0.04mmol Gd/kg）の既承認のmGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール；各0.1mmol Gd/kg）に対する非劣性が検証された。［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照］

また、小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験21196）においても同用量〔0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）〕を選択した。本試験の薬物動態の解析結果から、体重で調整した用量が、成人と同様に全年齢（出生から18歳未満）の小児患者に対しても適切であることが示され、有効性（描出パラメータ、診断の確信度及び全般的な診断の臨床的価値）の結果もそれを支持するものであった。これらのことから、医薬品規制調和国際会議（ICH）E11ガイドラインに従い、成人患者における有効性データを小児集団に外挿することが可能と考えられた。［「Ⅴ.5.(5) 患者・病態別試験」の項参照］

以上の結果から、本剤の用法及び用量を「通常、成人及び小児には、本剤0.1mL/kg※を静脈内投与する。」とした。

※ ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

⑴臨床データパッケージ

下記の資料をもとに承認された。

試験番号	相	試験デザイン	対象集団 （主な実施国/地域）	資料区分
19324	Ⅰ	海外、無作為化、単盲検、プラセボ対照	健康成人男性及び女性（ドイツ）49例	○
19414	Ⅰ	国内、無作為化、単盲検、プラセボ対照	健康成人男性（日本）25例	◎
19730	Ⅰ	海外、無作為化、単盲検、プラセボ対照	健康成人男性（中国）23例	○
19325	Ⅰ	海外、無作為化、単盲検、4×4クロスオーバー	健康成人男性及び女性（ドイツ）43例	◎
21180	Ⅰ	海外、非盲検	腎機能障害を有する男性及び女性（米国）24例	○
20241	Ⅱ	国際共同、単盲検	中枢神経系（CNS）の造影MRI検査が適応となるCNS病変を有する又は強く疑われる成人患者（4ヵ国：ブルガリア、ドイツ、日本、米国）57例（日本人22例）	◎
21181	Ⅲ	国際共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー	CNS病変を有する又は疑われる成人患者（15ヵ国：アジア、欧州、北米、南米）303例（日本人32例）	◎
21197	Ⅲ	国際共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー	CNS以外の身体領域に病変を有する又は疑われる成人患者（16ヵ国：アジア、欧州、北米、南米）405例（日本人48例）	◎
21196	Ⅰ/Ⅲ	国際共同、非盲検	造影MRI検査を受ける小児患者（0～18歳未満）（10ヵ国：アジア、欧州、北米、南米）93例（日本人19例）	◎

◎：評価資料、○：参考資料

Ⅴ. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：単回投与試験（試験番号19414）[4)]

日本人健康成人男性を対象に本剤0.01、0.03及び0.1mmol Gd/kgを単回静脈内投与した〔0.01、0.03mmol Gd/kg投与群各8例（本剤6例、プラセボ2例）、0.1mmol Gd/kg投与群9例（本剤7例、プラセボ2例）〕。その結果、本剤の単回静脈内投与において、副作用は報告されなかった。更に、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図所見を含む有害事象の発現割合に明らかな影響を及ぼさなかった。本試験において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡例は認められなかった。なお、1例（4.0%）に1件の有害事象（咽頭炎）が報告されたが本剤との関連性は否定された。

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

2) Gd濃度-補正QT間隔の関係解析（試験番号19414）[4)]

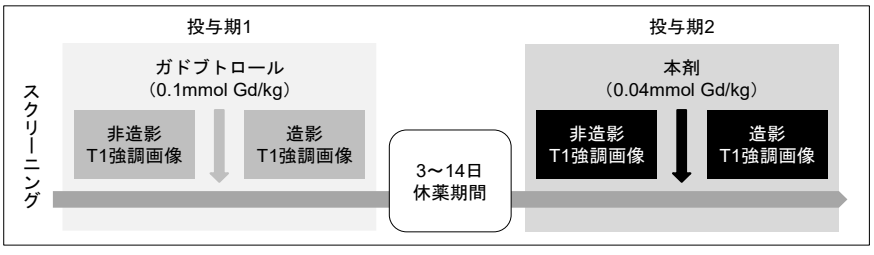
日本人健康成人男性を対象に本剤0.01、0.03及び0.1mmol Gd/kgを単回静脈内投与し〔各投与群8例（本剤6例、プラセボ2例）〕、血漿中Gd濃度及び補正QT間隔（Fridericia法）（QTcF）の関係を事前に設定した線形混合モデル[5,6)]を用いて解析した。最高用量群である0.1mmol Gd/kgは、本剤の診断を目的として使用される用量0.04mmol Gd/kgの2.5倍であるため、本解析では陽性対照は必要なかった。その結果、Gd濃度に対するΔΔQTcF（ベースライン及びプラセボからの変化量）の直線の傾き（点推定値）は極めて小さく、傾きの両側90%信頼区間（−0.00192～0.0042）に0を含むことから、本剤のQTcに対する有意な影響は認められなかった。また、最高用量0.1mmol Gd/kg群で観察された最高血漿中Gd濃度1,970μmol/Lにおいて、推定されたΔΔQTcFの両側90%信頼区間の上限値は10ミリ秒よりも小さかった。以上より、診断目的で使用される0.04mmol Gd/kgの用量は、本解析における最高用量0.1mmol Gd/kgから60%低く、+10ミリ秒の閾値を超えるリスクを排除することが可能と考えられた。

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

Ⅴ. 治療に関する項目

(3) 用量設定試験

国際共同第Ⅱ相試験（海外データ、日本人データを含む）（試験番号20241）[7)]

目的	CNSの造影MRI検査が適応となるCNS病変を有する又は強く疑われる成人患者において、本剤の総合的な診断選好率が対照薬であるガドブトロールと同程度となる用量を設定する。
試験デザイン	多施設共同、単盲検、4ヵ国（ブルガリア、ドイツ、日本、米国）17施設
対象	CNSの造影MRI検査が適応となるCNS病変を有する又は強く疑われる成人患者
例数（解析時）	FAS：50例、SAF：57例 （本剤投与：52例、ガドブトロール投与：57例） 〔うち日本人22例（本剤投与：21例、ガドブトロール投与：22例）〕
主な選択基準	・18歳以上の患者 ・CNSの造影MRI検査が適応となるCNS病変を有する又は強く疑われる患者 ・ベースライン時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が60mL/min/1.73m²以上である患者
主な除外基準	・重度の心血管系疾患を有する患者 ・薬剤、造影剤などを含むアレルゲンに対して重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の既往歴のある患者 ・アレルギー性喘息及び/又はアトピー性皮膚炎の既往歴のある患者 ・本試験のMRI検査の72時間前までに造影剤の投与を受けた患者、又は本試験の2回目のMRI検査を受けてから72時間以内に造影剤の投与が予定されている患者 ・本試験の1回目のMRI検査から2回目のMRI検査後24時間までの間に関心領域の生検又は介入的処置を受けることが計画又は予想される患者 ・本試験の2回のMRI検査間で画像の比較可能性に影響を及ぼす可能性がある治療又は手順の変更（例：2回のMRI検査間でのステロイド薬及び/又は化学療法の変更）が計画又は予想される患者 ・各国の製品ラベルに明記されているとおり、ガドブトロールの投与が禁忌の患者（例：ガドブトロールに対する重度過敏症反応の既往歴のある患者）
試験方法	各被験者に投与期1でガドブトロール0.1mmol Gd/kgを、投与期2で本剤0.04mmol Gd/kg※1を単回静脈内投与した。1回目と2回目の造影MRI検査の間には3～14日間の休薬期間を設けた。 各造影剤の投与前後にMRIを撮像し、非造影画像及び造影画像を取得した。得られた画像を盲検化した状態で独立した3名の読影医により評価した。 ［撮像画像］ 非造影画像：T1強調画像 造影画像：本剤及びガドブトロール投与後のT1強調画像 
主要評価項目	投与5分後の造影画像を用いた5段階評価（本剤が非常に好ましい、本剤が好ましい、どちらでもよい、ガドブトロールが好ましい、ガドブトロールが非常に好ましい）による総合的な診断選好率

Ⅴ．治療に関する項目

副次評価項目	・非造影画像及び造影前後（投与5分後）を組合せた画像上の3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造） ＜段階的スコア＞ ■造影効果（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭に高信号に造影されている Good（スコア3）：明瞭に造影されている Moderate（スコア2）：弱く造影されている No（スコア1）：造影されていない ■辺縁明瞭度（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる Good（スコア3）：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない Moderate（スコア2）：境界が部分的に確認できる None（スコア1）：境界がない又は不明瞭 ■内部構造（3段階） Good（スコア3）：十分に評価できる Moderate（スコア2）：部分的に評価できる Poor（スコア1）：よく評価できない ・非造影画像及び造影前後（投与5分後）を組合せた画像上の病変数 など
安全性評価項目	有害事象、臨床検査（血液及び尿）、バイタルサイン、心電図
解析計画	【主要評価項目】 ［投与5分後の造影画像を用いた5段階評価による総合的な診断選好率］ FASを対象とした。3名の読影医が造影効果、辺縁明瞭度、内部構造の総合的な主観的解釈に基づいて、本剤の造影T1強調画像及びガドブトロールの造影T1強調画像の相対的な画質を比較して評価した。3つのカテゴリー（「本剤が非常に好ましい/本剤が好ましい」、「どちらでもよい」及び「ガドブトロールが非常に好ましい/ガドブトロールが好ましい」）を示す被験者の割合及び対応する95%信頼区間を算出した。「本剤が非常に好ましい/本剤が好ましい」及び「ガドブトロールが非常に好ましい/ガドブトロールが好ましい」の差をMcNemar検定により探索的に解析した。2又は3名の読影医が推奨される対応（用量調節は不要、増量の必要あり、減量の必要あり）に関して同じ結論に至る場合、推奨される対応を行うこととした。 【副次評価項目】 ［非造影画像及び造影前後を組合せた画像上の3つの描出パラメータ］ FASを対象とした。3名の読影医が非造影画像及び造影前後を組合せた画像を用いて、3つの描出パラメータを比較した。実スコア並びに非造影画像と造影前後を組合せた画像との差の要約統計量を、読影医ごと及び3名の平均値（Average reader）として示し、非造影画像と造影前後を組合せた画像との差の95%信頼区間を算出した。 ［非造影画像及び造影前後を組合せた画像上の病変数］ FASを対象とした。非造影画像及び造影前後を組合せた画像別に検出した病変数が異なる頻度及び割合を示し、2つの画像セットで検出された病変数の差の信頼区間を算出した。 【安全性評価項目】 SAFを対象とした。TEAE及び治験薬と関連のあるTEAEの発現割合について記述的に評価した※2。

CNS（Central nervous system）：中枢神経系
TEAE（Treatment-emergent adverse event）：治験薬投与下で発現した有害事象
◆FAS（Full analysis set）：最大の解析対象集団（盲検読影に適した完全なMRI画像データセットが備わっているすべての被験者）
◆SAF（Safety analysis set）：安全性解析対象集団（治験薬投与を受けたすべての被験者）
※1 本試験は、コホート1（用量：0.04mmol Gd/kg）として実施した。コホート1の用量で主要目的が達成されたため、コホート2～3（高用量コホート又は低用量コホート）は実施しなかった。
※2 安全性の結果では、治験薬と関連のあるTEAEを「副作用」と表記した。

Ⅴ. 治療に関する項目

①有効性の結果

【主要評価項目】

■投与5分後の造影画像を用いた5段階評価による総合的な診断選好率（FAS）

本剤（0.04mmol Gd/kg）とガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）の比較において、読影医3名中2名が用量調節は不要と判定した。投与5分後の総合的な診断選好率の評価の結果、本剤の国際共同第Ⅲ相試験における用量（0.04mmol Gd/kg）が特定された。

表Ⅴ-1　本剤とガドブトロールの5段階評価（3つのカテゴリー）による診断選好率（FAS）

	読影医1 （N=50）	読影医2 （N=50）	読影医3 （N=50）
「本剤が非常に好ましい/本剤が好ましい」 例数（%）［95%信頼区間］	5（10.0） ［1.68, 18.32］	13（26.0） ［13.84, 38.16］	15（30.0） ［17.30, 42.70］
「どちらでもよい」 例数（%）［95%信頼区間］	17（34.0） ［20.87, 47.13］	21（42.0） ［28.32, 55.68］	14（28.0） ［15.55, 40.45］
「ガドブトロールが非常に好ましい/ガドブトロールが好ましい」 例数（%）［95%信頼区間］	28（56.0） ［42.24, 69.76］	16（32.0） ［19.07, 44.93］	21（42.0） ［28.32, 55.68］
用量調節※1	増量の必要あり	不要	不要
p値（McNemar検定）※2	<0.0001	0.5775	0.3173

※1 3名の読影医が造影効果、辺縁明瞭度、内部構造の総合的な主観的解釈に基づいて、本剤の造影T1強調画像及びガドブトロール造影T1強調画像の相対的な画質を比較して評価した。2又は3名の読影医が推奨される対応（用量調節は不要、増量の必要あり、減量の必要あり）に関して同じ結論に至る場合、推奨される対応を行うこととした。

※2 3つのカテゴリー（「本剤が非常に好ましい/本剤が好ましい」、「どちらでもよい」及び「ガドブトロールが非常に好ましい/ガドブトロールが好ましい」）を示す被験者の割合及び対応する95%信頼区間を算出し、「本剤が非常に好ましい/本剤が好ましい」及び「ガドブトロールが非常に好ましい/ガドブトロールが好ましい」の差をMcNemar検定により探索的に解析した。

【副次評価項目】

■非造影画像及び造影前後（投与5分後）を組合せた画像上の3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）（FAS）

3名の読影医において、非造影画像と比較したすべての描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）での本剤（0.04mmol Gd/kg）とガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）のスコア※1の差※2の平均は、投与5分後の造影画像で、すべての読影医及びAverage readerのいずれにおいても同程度であり、本剤とガドブトロールの間に差異は認められなかった。

※1 造影効果及び辺縁明瞭度は4段階、内部構造は3段階で評価した。

※2 実スコア並びに非造影画像と造影前後を組合せた画像との差の要約統計量を、読影医ごと及び3名の平均値（Average reader）として示し、非造影画像と造影前後を組合せた画像との差の95%信頼区間を示した。

■非造影画像及び造影前後（投与5分後）を組合せた画像上の病変数（FAS）

本剤又はガドブトロールにより検出された病変数の総数は、3名の読影医でいずれも同程度であった※。

※ 非造影画像及び造影前後を組合せた画像別に検出した病変数が異なる頻度及び割合を示し、2つの画像セットで検出された病変数の差の信頼区間を示した。

②安全性の結果（SAF）

【安全性評価項目】

副作用は、本剤群で57例中1例（1.8%）に発現し、歯痛が認められた。ガドブトロール群では認められなかった。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

MedDRA version 25.1

Ⅴ. 治療に関する項目

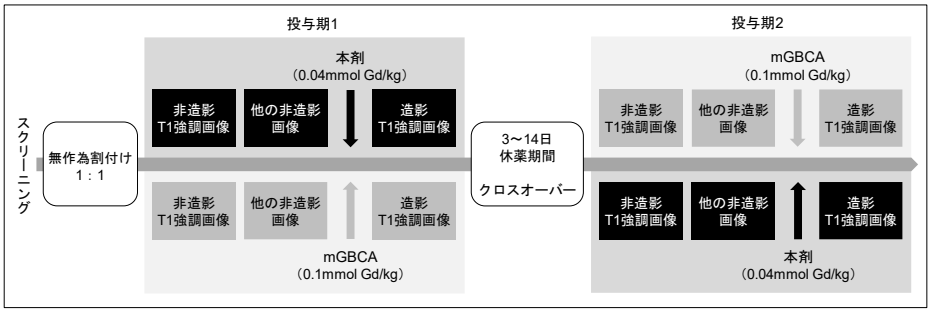
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国際共同第Ⅲ相試験：QUANTI CNS試験（海外データ、日本人データを含む）（試験番号21181）＜脳・脊髄造影＞[8)]

目的	CNS病変を有する又は疑われる成人患者における、本剤（0.04mmol Gd/kg）の既承認mGBCA（0.1mmol Gd/kg；対照薬は試験方法を参照）に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、15ヵ国（アジア、欧州、北米、南米）71施設
対象	CNS病変を有する又は疑われる成人患者
例数（解析時）	拡大FAS：276例、SAF：303例 〔うち日本人32例（本剤投与：31例、mGBCA投与：32例）〕
選択基準	・18歳以上の患者 ・既知又は疑いのあるCNS 病変に対して、日常診療として造影MRI/MRA検査に標準的に使用され、有効性、安全性及び忍容性が実証されているmGBCAを用いた造影MRI検査（MRA検査を含む）の適応となる患者 ・2回の造影MRI検査（本剤を使用した検査1回とmGBCAを使用した検査1回）をはじめとする試験手順を実施できると本人及び治験責任（分担）医師が判断した患者
除外基準	・重度の腎機能障害〔本試験における1回目の造影剤投与前48時間以内に採取した検体の血清又は血漿クレアチニン値に基づく推算糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min/1.73m²未満〕を有する患者 ・eGFRの値にかかわらず、急性腎障害（急性腎不全など）を有する患者 ・いずれかのGBCAに対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のある患者 ・気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を最近変更した患者 ・本試験のMRI検査の72時間前までに造影剤の投与を受けた患者、又は本試験の2回目のMRI検査を受けてから24±4時間後までに造影剤の投与が予定されている患者 ・本試験の1回目のMRI検査から2回目のMRI検査後24時間までの間に、本試験における2回のMRI検査による画像やその他の評価パラメータ〔安全性/有害事象（評価を妨げる有害事象や手術又は化学療法に起因する安全性事象など）、薬物動態パラメータ〕の比較可能性に著しく影響する診断、若しくは治療を目的とする介入的処置（関心領域の生検又は手術など）、又は治療の変更（化学療法又は抗血管新生療法の開始、ステロイド薬の用量変更など）を受けることが計画又は予想される患者 ・mGBCAの投与が禁忌の患者（各国の添付文書の記載に従う）、又は本剤に対する副作用の既往歴がある患者
試験方法	各被験者を本剤（0.04mmol Gd/kg）又はmGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール：各0.1mmol Gd/kg）のいずれかに1：1の割合で無作為割付けし、2つの投与期に本剤又はmGBCAをクロスオーバーで単回静脈内投与した。1回目と2回目の造影MRI検査の間には3～14日間の休薬期間を設けた。 各造影剤の投与前後にMRIを撮像し、非造影画像及び造影画像を取得した。得られた画像を盲検化した状態で独立した3名の読影医及び治験責任（分担）医師により評価した。評価は、MRI検査来院日（投与前から投与後6～8時間）に行った。

Ⅴ．治療に関する項目

	［撮像画像］ 非造影画像：T1強調画像、他の非造影画像（T2強調画像、FLAIR画像など）※1 造影画像：本剤及びmGBCA投与後のT1強調画像※2 
主要評価項目	段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せ※3のmGBCA組合せ※3に対する非劣性］（検証的解析項目） ＜段階的スコア＞ ■造影効果（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭に高信号に造影されている Good（スコア3）：明瞭に造影されている Moderate（スコア2）：弱く造影されている No（スコア1）：造影されていない ■辺縁明瞭度（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる Good（スコア3）：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない Moderate（スコア2）：境界が部分的に確認できる None（スコア1）：境界がない又は不明瞭 ■内部構造（3段階） Good（スコア3）：十分に評価できる Moderate（スコア2）：部分的に評価できる Poor（スコア1）：よく評価できない
主な副次評価項目	病変検出能の感度及び特異度［本剤組合せ※3のmGBCA組合せ※3に対する非劣性］
副次評価項目	・段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せ※3の非造影画像に対する優越性］ ・全般的な画像診断の臨床的価値 ・悪性病変検出能の感度及び特異度 ・診断結果 ・診断の確信度 ・病変数 ・造影病変数 ・投与後24±4時間以内に治験責任（分担）医師が報告したTEAEの件数（重篤な有害事象を含む）及び重症度の比較 など
安全性評価項目	有害事象、理学的検査（視診、触診及び聴診）、バイタルサイン、臨床検査

Ⅴ．治療に関する項目

解析計画	●検証的解析 【主要評価項目】 ［段階的スコアによる3つの描出パラメータ（非劣性試験）］ 拡大FASを対象とした。各読影医による3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアを線形混合効果モデル（主効果に治験薬、読影医、治験薬と読影医の交互作用を、変量効果に被験者を設定）により解析した。本剤組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間並びに標準誤差を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せとmGBCA組合せのスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されるものとした。 ●探索的解析 【主な副次評価項目】 ［病変検出能の感度及び特異度］ 拡大FASを対象とした。感度は読影医によって病変を有すると判定された被験者数をcSoTでの病変を有する被験者の総数で割った値として算出し、特異度は読影医によって病変がないと判定された被験者数をcSoTでの病変がない被験者の総数で割った値として算出した。各読影医の感度、特異度及び読影医ごとのこれらの割合の差についてMcNemar検定に基づく95%信頼区間を算出した。3名の読影医のうち2名の評価において、その95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.1（10%）を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されるものとした。 【副次評価項目】 ［段階的スコアによる3つの描出パラメータ（優越性試験）］ 拡大FASを対象とした。各読影医による3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアを線形混合効果モデル（主効果に治験薬、読影医、治験薬と読影医の交互作用を、変量効果に被験者を設定）により解析した。本剤組合せ及び非造影画像の最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間並びに標準誤差を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せと非造影画像のスコアの差が0より大きく、統計学的に有意（片側有意水準：0.025）であった場合、本剤組合せの非造影画像に対する優越性が示されるものとした。 【安全性評価項目】 SAFを対象とした。本試験全体及び治験薬ごとのTEAE、重篤なTEAE、投与中止に至ったTEAE、投与中止に至った重篤なTEAE、治験薬と関連のあるTEAE、治験薬と関連のある重篤なTEAE等について記述的に評価した※4。

CNS（Central nervous system）：中枢神経系
mGBCA（Macrocyclic gadolinium-based contrast agent）：環状型Gd造影剤
GBCA（Gadolinium-based contrast agent）：Gd造影剤
cSoT（Composite standard of truth）：複合的な真の基準
TEAE（Treatment-emergent adverse event）：治験薬投与下で発現した有害事象
◆拡大FAS（Full analysis set）：拡大した最大の解析対象集団（「盲検読影に適した造影MRI/MRA画像セットがある」「本剤組合せ及びmGBCA組合せの両方が評価可能である」の両方を満たすすべての無作為割付けされた被験者）
◆SAF（Safety analysis set）：安全性解析対象集団（本剤又はmGBCAを投与されたすべての無作為割付けされた被験者）
※1 標的臓器の造影MRI検査の照会のために施設の標準治療方針に従って撮像した。
※2 施設の標準治療方針に従い、投与期1・2を通じて可能な限り同一条件（タイミング）で撮像した。
※3 本剤組合せ：本剤（0.04mmol Gd/kg）投与前後の組合せ画像、mGBCA組合せ：mGBCA（0.1mmol Gd/kg）投与前後の組合せ画像
※4 安全性の結果では、治験薬と関連のあるTEAEを「副作用」と表記した。

Ⅴ. 治療に関する項目

①有効性の結果

【主要評価項目（検証的解析結果）】

■段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性］（拡大FAS）

3つの描出パラメータにおける本剤組合せとmGBCA組合せのスコアの差（最小二乗平均値）は、造影効果で0.09～0.13、辺縁明瞭度で0.01～0.07、内部構造で0.02～0.04であった。3名の読影医において、3つの描出パラメータはいずれもスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回り、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証された。

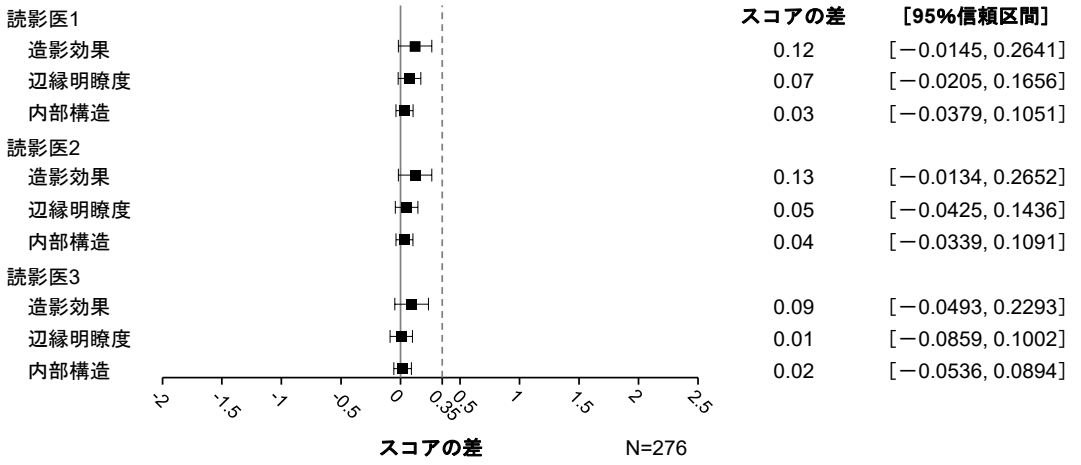
表Ⅴ-2　本剤組合せ及びmGBCA組合せにおける3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコア※（拡大FAS）

		本剤組合せ （N=276）	mGBCA組合せ （N=276）
読影医1	造影効果	2.33±0.066	2.45±0.066
	辺縁明瞭度	3.34±0.037	3.41±0.037
	内部構造	2.68±0.028	2.71±0.028
読影医2	造影効果	2.59±0.066	2.72±0.066
	辺縁明瞭度	3.63±0.037	3.68±0.037
	内部構造	2.87±0.028	2.91±0.028
読影医3	造影効果	2.15±0.066	2.24±0.066
	辺縁明瞭度	2.17±0.037	2.18±0.037
	内部構造	1.68±0.028	1.70±0.028

最小二乗平均値±標準誤差

※ 造影効果及び辺縁明瞭度は4段階、内部構造は3段階で評価した。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析し、本剤組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値及び標準誤差を推定した。

図Ⅴ-1　本剤組合せ及びmGBCA組合せにおける3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアの差※（拡大FAS）



※ mGBCA組合せ－本剤組合せ。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析した。本剤組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せとmGBCA組合せのスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されるものとした。

Ⅴ．治療に関する項目

【主な副次評価項目】

■病変検出能の感度及び特異度［本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性］（拡大FAS）

本剤組合せとmGBCA組合せの感度※1の差※2の95%信頼区間の上限値は、読影医1で1.54%、読影医2で4.56%、読影医3で1.54%であり、いずれも非劣性マージンである0.1（10%）を下回り、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示された。本剤組合せとmGBCA組合せの特異度※3の差※2の95%信頼区間の上限値は、読影医1で6.40%、読影医2で5.14%、読影医3で17.19%であり、3名の読影医のうち2名において、非劣性マージンである0.1（10%）を下回り、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示された。

※1 読影医によって病変を有すると判定された被験者数をcSoTでの病変を有する被験者の総数で割った値として算出した。
※2 mGBCA組合せ－本剤組合せ。読影医ごとに割合の差についてMcNemar検定に基づく95%信頼区間を算出した。3名の読影医のうち2名の評価において、その95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.1（10%）を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されるものとした。
※3 読影医によって病変がないと判定された被験者数をcSoTでの病変がない被験者の総数で割った値として算出した。

【副次評価項目】

■段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せの非造影画像に対する優越性］（拡大FAS）

3名の読影医において、3つの描出パラメータのスコアの差（最小二乗平均値）※1は0.22～1.64であり、いずれも統計学的に有意であったため〔$p<0.0001$（片側有意水準：0.025）、線形混合効果モデル〕、本剤組合せの非造影画像に対する優越性が示された※2。

※1 本剤組合せ－非造影画像。造影効果及び辺縁明瞭度は4段階、内部構造は3段階で評価した。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析した。本剤組合せ及び非造影画像の最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間並びに標準誤差を推定した。
※2 3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せと非造影画像のスコアの差が0より大きく、統計学的に有意（片側有意水準：0.025）であった場合、本剤組合せの非造影画像に対する優越性が示されるものとした。

②安全性の結果（SAF）

【安全性評価項目】

副作用は、本剤群では299例中15例（5.0%）に発現し、主な症状として浮動性めまいが5例（1.7%）、熱感が3例（1.0%）、頭痛、そう痒症、錯感覚が各2例（0.7%）に認められた。mGBCA群では299例中17例（5.7%）に発現し、主な症状として浮動性めまいが4例（1.3%）、熱感が2例（0.7%）に認められた。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

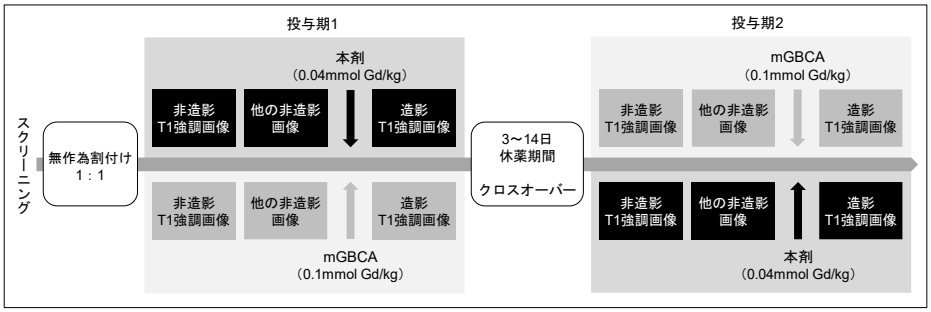
MedDRA version 27.1

Ⅴ. 治療に関する項目

2. 国際共同第Ⅲ相試験：QUANTI OBR試験（海外データ、日本人データを含む）（試験番号21197）＜躯幹部・四肢造影＞[9)]

目的	CNS以外の身体領域に病変を有する又は疑われる成人患者における、本剤（0.04mmol Gd/kg）の既承認mGBCA（0.1mmol Gd/kg；対照薬は試験方法を参照）に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、16ヵ国（アジア、欧州、北米、南米）75施設
対象	CNS以外の身体領域に病変を有する又は疑われる成人患者
例数（解析時）	拡大FAS：379例[※1]、SAF：405例 〔うち日本人48例（本剤投与：48例、mGBCA投与：48例）〕
選択基準	・18 歳以上の患者 ・頭頸部（CNS以外）、胸部（乳房、心臓、胸壁など）、腹部（肝臓、腎臓、膵臓など）、骨盤（前立腺、子宮、卵巣など）、四肢（上肢及び下肢）など、既知又は疑いのあるいずれかの身体領域の病変に対して、日常診療として造影MRI/MRA検査に標準的に使用され、有効性、安全性及び忍容性が実証されているmGBCAを用いた造影MRI検査（MRA検査を含む）の適応となる患者 ・2回の造影MRI検査（本剤を使用した検査1回とmGBCAを使用した検査1回）をはじめとする試験手順を実施できると本人及び治験責任（分担）医師が判断した患者
除外基準	・重度の腎機能障害〔本試験における1 回目の造影剤投与前48時間以内に採取した検体の血清又は血漿クレアチニン値に基づく推算糸球体ろ過量（eGFR）が30mL/min/1.73m²未満〕を有する患者 ・eGFRの値にかかわらず、急性腎障害（急性腎不全など）を有する患者 ・いずれかのGBCAに対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のある患者 ・気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を最近変更した患者 ・本試験のMRI検査の72時間前までに造影剤の投与を受けた患者、又は本試験の2回目のMRI検査を受けてから24±4時間後までに造影剤の投与が予定されている患者 ・本試験の1回目のMRI検査から2回目のMRI検査後24時間までの間に、本試験における2回のMRI検査による画像やその他の評価パラメータ〔安全性/有害事象（評価を妨げる有害事象や手術又は化学療法に起因する安全性事象など）、薬物動態パラメータ〕の比較可能性に著しく影響する診断、若しくは治療を目的とする介入的処置（関心領域の生検又は手術など）、又は治療の変更（化学療法又は抗血管新生療法の開始、ステロイド薬の用量変更など）を受けることが計画又は予想される患者 ・mGBCAの投与が禁忌の患者（各国の添付文書の記載に従う）、又は本剤に対する副作用の既往歴がある患者
試験方法	各被験者を本剤（0.04mmol Gd/kg）又はmGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン又はガドテリドール：各0.1mmol Gd/kg）のいずれかに1：1の割合で無作為割付けし、2つの投与期に本剤又はmGBCAをクロスオーバーで単回静脈内投与した。1回目と2回目の造影MRI検査の間には3～14日間の休薬期間を設けた。 各造影剤の投与前後にMRIを撮像し、非造影画像及び造影画像を取得した。得られた画像を盲検化した状態で独立した3名の読影医及び治験責任（分担）医師により評価した。評価は、MRI検査来院日（投与前から投与後6～8時間）に行った。

Ⅴ．治療に関する項目

	［撮像画像］ 非造影画像：T1強調画像、他の非造影画像（T2強調画像、FLAIR画像など）※2 造影画像：本剤及びmGBCA投与後のT1強調画像※3 
主要評価項目	段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せ※4のmGBCA組合せ※4に対する非劣性］（検証的解析項目） ＜段階的スコア＞ ■造影効果（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭に高信号に造影されている Good（スコア3）：明瞭に造影されている Moderate（スコア2）：弱く造影されている No（スコア1）：造影されていない ■辺縁明瞭度（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる Good（スコア3）：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない Moderate（スコア2）：境界が部分的に確認できる None（スコア1）：境界がない又は不明瞭 ■内部構造（3段階） Good（スコア3）：十分に評価できる Moderate（スコア2）：部分的に評価できる Poor（スコア1）：よく評価できない
主な副次評価項目	病変検出能の感度及び特異度［本剤組合せ※4のmGBCA組合せ※4に対する非劣性］
副次評価項目	・段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せ※4の非造影画像に対する優越性］ ・全般的な画像診断の臨床的価値 ・悪性病変検出能の感度及び特異度 ・診断結果 ・診断の確信度 ・病変数 ・造影病変数 ・投与後24±4 時間以内に治験責任（分担）医師が報告したTEAEの件数（重篤な有害事象を含む）及び重症度の比較 など
安全性評価項目	有害事象、理学的検査（視診、触診及び聴診）、バイタルサイン、臨床検査

Ⅴ．治療に関する項目

解析計画	●検証的解析 【主要評価項目】 ［段階的スコアによる3つの描出パラメータ（非劣性試験）］ 拡大FASを対象とした。各読影医による3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアを線形混合効果モデル（主効果に治験薬、読影医、治験薬と読影医の交互作用を、変量効果に被験者を設定）により解析した。本剤組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間並びに標準誤差を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せとmGBCA組合せのスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されるものとした。 ●探索的解析 【主な副次評価項目】 ［病変検出能の感度及び特異度］ 拡大FASを対象とした。感度は読影医によって病変を有すると判定された被験者数をcSoTでの病変を有する被験者の総数で割った値として算出し、特異度は読影医によって病変がないと判定された被験者数をcSoTでの病変がない被験者の総数で割った値として算出した。各読影医の感度、特異度及び読影医ごとのこれらの割合の差についてMcNemar検定に基づく95%信頼区間を算出した。3名の読影医のうち2名の評価において、その95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.1（10%）を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されるものとした。 【副次評価項目】 ［段階的スコアによる3つの描出パラメータ（優越性試験）］ 拡大FASを対象とした。各読影医による3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアを線形混合効果モデル（主効果に治験薬、読影医、治験薬と読影医の交互作用を、変量効果に被験者を設定）により解析した。本剤組合せ及び非造影画像の最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間並びに標準誤差を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せと非造影画像のスコアの差が0より大きく、統計学的に有意（片側有意水準：0.025）であった場合、本剤組合せの非造影画像に対する優越性が示されるものとした。 【安全性評価項目】 SAFを対象とした。本試験全体及び治験薬ごとのTEAE、重篤なTEAE、投与中止に至ったTEAE、投与中止に至った重篤なTEAE、治験薬と関連のあるTEAE、治験薬と関連のある重篤なTEAE等について記述的に評価した※5。

OBR（Other body regions）：CNS以外の身体領域
CNS（Central nervous system）：中枢神経系
mGBCA（Macrocyclic gadolinium-based contrast agent）：環状型Gd造影剤
GBCA（Gadolinium-based contrast agent）：Gd造影剤
cSoT（Composite standard of truth）：複合的な真の基準
TEAE（Treatment-emergent adverse event）：治験薬投与下で発現した有害事象
◆拡大FAS（Full analysis set）：拡大した最大の解析対象集団（「盲検読影に適した造影MRI/MRA画像セットがある」「本剤組合せ及びmGBCA組合せの両方が評価可能である」の両方を満たすすべての無作為割付けされた被験者）
◆SAF（Safety analysis set）：安全性解析対象集団（本剤又はmGBCAを投与されたすべての無作為割付けされた被験者）
※1 拡大FASの379例中、読影医の評価が実施されたのは378例
※2 標的臓器の造影MRI検査の照会のために施設の標準治療方針に従って撮像した。
※3 施設の標準治療方針に従い、投与期1・2を通じて可能な限り同一条件（タイミング）で撮像した〔心臓MRIには2D/3D-反転回復（IR）又は位相補正IR T1強調画像による遅延ガドリニウム造影（LGE）画像を使用した〕。
※4 本剤組合せ：本剤（0.04mmol Gd/kg）投与前後の組合せ画像、mGBCA組合せ：mGBCA（0.1mmol Gd/kg）投与前後の組合せ画像
※5 安全性の結果では、治験薬と関連のあるTEAEを「副作用」と表記した。

Ⅴ. 治療に関する項目

①有効性の結果

【主要評価項目（検証的解析結果）】

■段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性］（拡大FAS）

3つの描出パラメータにおける本剤組合せとmGBCA組合せのスコアの差（最小二乗平均値）は、造影効果で−0.06～0.03、辺縁明瞭度で−0.06～0.02、内部構造で−0.05～−0.01であった。3名の読影医において、3つの描出パラメータはいずれもスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回り、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証された。

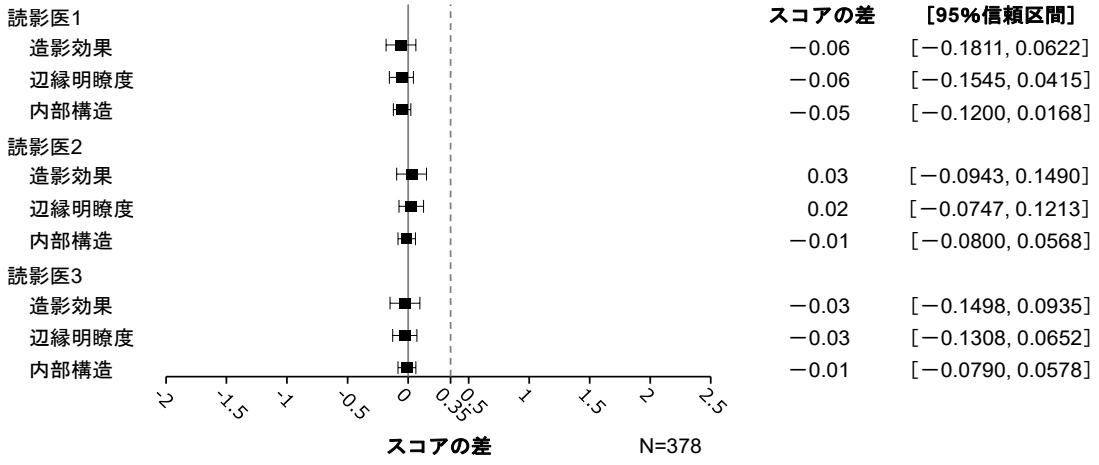
表Ⅴ-3　本剤組合せ及びmGBCA組合せにおける3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコア※（拡大FAS）

		本剤組合せ （N=378）	mGBCA組合せ （N=378）
読影医1	造影効果	3.63±0.048	3.57±0.048
	辺縁明瞭度	3.68±0.039	3.62±0.039
	内部構造	2.85±0.026	2.80±0.026
読影医2	造影効果	3.11±0.048	3.13±0.048
	辺縁明瞭度	3.63±0.039	3.65±0.039
	内部構造	2.75±0.026	2.74±0.026
読影医3	造影効果	3.26±0.048	3.23±0.048
	辺縁明瞭度	3.38±0.039	3.35±0.039
	内部構造	2.74±0.026	2.73±0.026

最小二乗平均値±標準誤差

※ 造影効果及び辺縁明瞭度は4段階、内部構造は3段階で評価した。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析し、本剤組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値及び標準誤差を推定した。

図Ⅴ-2　本剤組合せ及びmGBCA組合せにおける3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアの差※（拡大FAS）



※ mGBCA組合せ−本剤組合せ。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析した。本剤組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せとmGBCA組合せのスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されるものとした。

Ⅴ. 治療に関する項目

【主な副次評価項目】

■病変検出能の感度及び特異度［本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性］（拡大FAS）

本剤組合せとmGBCA組合せの感度※1の差※2の95%信頼区間の上限値は、読影医1で4.41%、読影医2で2.38%、読影医3で5.86%であり、いずれも非劣性マージンである0.1（10%）を下回り、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示された。本剤組合せとmGBCA組合せの特異度※3の差※2の95%信頼区間の上限値は、読影医1で9.33%、読影医2で9.73%、読影医3で18.51%であり、3名の読影医のうち2名において、非劣性マージンである0.1（10%）を下回り、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示された。

※1 読影医によって病変を有すると判定された被験者数をcSoTでの病変を有する被験者の総数で割った値として算出した。
※2 mGBCA組合せ－本剤組合せ。読影医ごとに割合の差についてMcNemar検定に基づく95%信頼区間を算出した。3名の読影医のうち2名の評価において、その95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.1（10%）を下回る場合、本剤組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されるものとした。
※3 読影医によって病変がないと判定された被験者数をcSoTでの病変がない被験者の総数で割った値として算出した。

【副次評価項目】

■段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）［本剤組合せの非造影画像に対する優越性］（拡大FAS）

3名の読影医において、3つの描出パラメータのスコアの差（最小二乗平均値）※1は0.90～2.70であり、いずれも統計学的に有意であったため〔$p<0.0001$（片側有意水準：0.025）、線形混合効果モデル〕、本剤組合せの非造影画像に対する優越性が示された※2。

※1 本剤組合せ－非造影画像。造影効果及び辺縁明瞭度は4段階、内部構造は3段階で評価した。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析した。本剤組合せ及び非造影画像の最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間並びに標準誤差を推定した。
※2 3名の読影医のうち同じ2名の評価において、本剤組合せと非造影画像のスコアの差が0より大きく、統計学的に有意（片側有意水準：0.025）であった場合、本剤組合せの非造影画像に対する優越性が示されるものとした。

②安全性の結果（SAF）

【安全性評価項目】

副作用は、本剤群では398例中16例（4.0%）に発現し、主な症状として頭痛が5例（1.3%）、悪心が3例（0.8%）、嘔吐、浮動性めまいが各2例（0.5%）に認められた。mGBCA群では400例中19例（4.8%）に発現し、主な症状として頭痛が6例（1.5%）、悪心が5例（1.3%）、排尿障害が2例（0.5%）に認められた。重篤な副作用として、mGBCA群で腎不全が1例に認められた。本試験において、投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

MedDRA version 27.1

2）安全性試験

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1. 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験：QUANTI Pediatric試験（海外データ、日本人データを含む）（試験番号21196） ＜小児の脳・脊髄・躯幹部・四肢造影＞[10)]

目的	造影MRI検査を受ける小児患者を対象とした本剤（0.04mmol Gd/kg）の薬物動態及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、10ヵ国（アジア、欧州、北米、南米）29施設
対象	造影MRI検査を受ける小児患者（0～18歳未満）
例数（解析時）	FAS：92例、SAF：93例、MRI解析対象集団：93例 〔うち日本人19例（本剤投与：19例）〕
選択基準	・0～18歳未満の患者 ・いずれかの身体領域の臨床症状について造影MRI検査が必要であり、試験手順を実施できると治験責任（分担）医師が判断した患者
除外基準	・スクリーニング時及びベースライン時の体重が2,500g未満の患者 ・医学的状態及び/又は各国における小児被験者からの採血量の上限が、診療・手技で必要となると予想される採血の妨げとなることなく試験手順（薬物動態及び安全性評価のための採血を含む）を行う上で適当でない患者 ・急性腎障害（急性腎不全）を有する患者 ・本剤投与前2週間以内に測定した血清又は血漿クレアチニン値に基づき、年齢で補正した腎機能が「低下」している（年齢で補正した腎機能正常値の80%未満）と治験責任（分担）医師が判断した患者 ・いずれかのGBCAに対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のある患者 ・気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を4週間以内に大きく変更した患者 ・重度の循環器疾患を有する患者〔臨床的に妥当と治験責任（分担）医師が判断する心臓又は血管のMRI検査は除く〕 ・本剤の投与後24±4時間の追跡調査まで、試験パラメータ〔安全性/有害事象（交絡する有害事象、手術や化学療法による安全性イベント）、薬物動態パラメータ〕に有意な影響を与える、あるいは被験者が試験手順を実施することができなくなるような計画又は予想される介入（例：治療又は処置）、又は治療の変更（例：化学療法の開始）がある患者 ・被験者が試験手順を実施する妨げとなると考えられる又は本剤の薬物動態パラメータに影響する可能性がある介入（治療又は手技など）が、本剤の投与後24±4時間以内に予定されている患者 ・本剤の投与前72時間から投与後72時間までの期間に、他の造影剤を投与された又は投与される予定のある患者 ・GBCAの投与が禁忌の患者（各国の添付文書の記載に従う）、又はGBCAに対する副作用の既往歴がある患者
試験方法	被験者を0～2歳未満、2～12歳未満、12～18歳未満の3つの年齢層に分類し、すべての年齢層の患者における薬物動態及び安全性を確認した。 本剤0.04mmol Gd/kgを単回静脈内投与し、投与前及び投与後10分以内（疾患や器官に応じて異なり、実施医療機関の標準的な手順に従う）にMRIを撮像した。MRI検査後評価として、本剤投与後に合計3回（投与後10～45分、2～4時間及び6～8時間）採血した。 

Ⅴ．治療に関する項目

主要評価項目 （薬物動態）	母集団薬物動態モデルに基づき算出したAUC、CL/BW、V_{ss}/BW、MRT、$t_{1/2,eff}$、C_{20} など
副次評価項目 （安全性）	有害事象、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査
探索的評価項目 （有効性）	・全体的な技術品質 ・コントラストの質 ・病変の有無 ・全般的な診断の臨床的価値（非造影画像及び本剤組合せ※1の対比） ・患者管理（非造影画像及び本剤組合せの個別の評価） ・診断の確信度（非造影画像及び本剤組合せの個別の評価） ・段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造） ＜段階的スコア＞ ■造影効果（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭に高信号に造影されている Good（スコア3）：明瞭に造影されている Moderate（スコア2）：弱く造影されている No（スコア1）：造影されていない ■辺縁明瞭度（4段階） Excellent（スコア4）：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる Good（スコア3）：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない Moderate（スコア2）：境界が部分的に確認できる None（スコア1）：境界がない又は不明瞭 ■内部構造（3段階） Good（スコア3）：十分に評価できる Moderate（スコア2）：部分的に評価できる Poor（スコア1）：よく評価できない ・病変の検出及び数 ・診断
解析計画	【主要評価項目（薬物動態）】 FASを対象とした。各被験者の少数回採血による薬物濃度データに基づき母集団薬物動態モデルを構築した。クリアランス及び分布容積に関連するすべてのパラメータに除脂肪体重によるスケーリング、クリアランスに成熟化因子及び個体間変動を含めた線形2-コンパートメントモデルを用いて解析した。 【副次評価項目（安全性）】 SAFを対象とした。TEAE及び治験薬と関連のあるTEAE等について記述的に評価した※2。 【探索的評価項目（有効性）】 MRI解析対象集団を対象とした。非造影画像及び本剤組合せにおける各描出パラメータのスコアについて要約統計量を算出した。

GBCA（Gadolinium-based contrast agent）：Gd造影剤
AUC（Area under the concentration）：薬物濃度－時間曲線下面積
CL/BW（Body weight normalized CL）：体重で標準化した全身クリアランス
V_{ss}/BW（Body weight normalized V_{ss}）：体重で標準化した定常状態における分布容積
MRT（Mean residence time）：平均滞留時間
$t_{1/2,eff}$（Effective half-life）：有効半減期
C_{20}（Plasma concentration at 20 minutes after administration）：投与20分後の血漿中濃度
TEAE（Treatment-emergent adverse event）：治験薬投与下で発現した有害事象
◆FAS（Full analysis set）：最大の解析対象集団（本剤を投与され、少なくとも1時点の有効な血漿中Gd濃度データが得られたすべての被験者）
◆SAF（Safety analysis set）：安全性解析対象集団（本剤を投与されたすべての被験者）
◆MRI解析対象集団：本剤を投与され、評価可能なMRI画像が得られたすべての被験者
※1 本剤（0.04mmol Gd/kg）投与前後の組合せ画像
※2 安全性の結果では、治験薬と関連のあるTEAEを「副作用」と表記した。

Ⅴ. 治療に関する項目

①薬物動態の結果

【主要評価項目】

■母集団薬物動態モデルに基づき算出したAUC、CL/BW、V_{ss}/BW、MRT、$t_{1/2,eff}$、C_{20}（FAS）

0～18歳未満の小児患者92例に本剤0.04mmol 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。また、本剤投与後の初期血漿中濃度の推定値は、すべての年齢層で同程度であった。

※ クリアランス及び分布容積に関連するすべてのパラメータに除脂肪体重によるスケーリング、クリアランスに成熟化因子及び個体間変動を含めた線形2-コンパートメントモデルを用いて解析した。各被験者の少数回採血による薬物濃度データに基づき母集団薬物動態モデルを構築した。

表Ⅴ-4　小児患者における本剤0.04mmol Gd/kg投与後の薬物動態パラメータ（FAS）

	0～2歳未満	2～12歳未満	12～18歳未満	0～18歳未満
例数（%）	23（25.0）	45（48.9）	24（26.1）	92（100）
AUC（μmol Gd･h/L）	287（214-353）	250（200-342）	347（264-460）	284（203-398）
CL/BW（L/h/kg）	0.139（0.113-0.190）	0.160（0.116-0.202）	0.115（0.0869-0.150）	0.142（0.100-0.194）
V_{ss}/BW（L/kg）	0.245（0.226-0.259）	0.233（0.199-0.244）	0.198（0.171-0.230）	0.230（0.175-0.251）
MRT（h）	1.72（1.34-2.20）	1.45（1.20-1.84）	1.66（1.50-1.93）	1.55（1.22-2.02）
$t_{1/2,eff}$（h）	1.19（0.928-1.52）	1.01（0.829-1.28）	1.15（1.04-1.34）	1.07（0.844-1.40）

中央値（5-95パーセンタイル）

表Ⅴ-5　小児患者における本剤0.04mmol Gd/kg投与10分、20分及び30分後（C_{10}、C_{20}及びC_{30}）の血漿中Gd濃度の推定値（μmol Gd/L）（FAS）

	0～2歳未満	2～12歳未満	12～18歳未満	0～18歳未満
例数（%）	23（25.0）	45（48.9）	24（26.1）	92（100）
C_{10}（μmol Gd/L）	184（167-199）	190（175-228）	236（193-268）	193（168-261）
C_{20}（μmol Gd/L）	153（135-164）	156（139-193）	200（161-228）	160（136-220）
C_{30}（μmol Gd/L）	127（111-140）	128（109-163）	169（134-195）	134（110-186）

中央値（5-95パーセンタイル）

②安全性の結果（SAF）

【副次評価項目】

副作用は、93例中5例（5.4%）に発現し、発熱、過敏症、血小板数減少、紅斑、発疹が各1例（1.1%）に認められた。そのうち重篤な副作用として、発熱、過敏症が各1例に認められた。本試験において、投与中止に至った副作用、死亡例は認められなかった。

MedDRA version 27.1

③有効性の結果

【探索的評価項目】

■段階的スコアによる3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）（MRI解析対象集団）

3つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコア※の平均は、非造影画像でそれぞれ1.0、3.2、2.7、本剤組合せで3.3、3.7、2.9であった。

※ 造影効果及び辺縁明瞭度は4段階、内部構造は3段階で評価した。非造影画像及び本剤組合せにおける各描出パラメータのスコアについて要約統計量を算出した。

(6)治療的使用

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

常磁性物質（遷移金属Cr^{3+}、Mn^{2+}、Fe^{2+}、Fe^{3+}、希土類金属Gd^{3+}、Dy^{3+} 等）

ガドブトロール

ガドテリドール

ガドテル酸メグルミン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：生体内成分（主に水）中の水素原子核

作用機序：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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）緩和時間短縮作用（*in vitro*）[11)]

本剤及びガドブトロールの血漿中におけるT1緩和度（r_1値）及びT2緩和度（r_2値）について、1.41テスラ（T）NMR装置（MiniSpec mq60、60MHz）又は3.0T MRI装置を用いて37℃条件下で測定した。その結果、血漿中のガドクアトランのr_1値は11.8及び10.5（1.41T及び3.0T）を示し、一方、ガドブトロールのr_1値は5.7及び4.8（1.41T及び3.0T）を示した。

表Ⅵ-1　本剤及びガドブトロールのr_1値※及びr_2値※〔$sec^{-1}\cdot(mmol/L)^{-1}$〕

溶媒	造影剤	1.41T（37℃）		3.0T（37℃）	
		r_1	r_2	r_1	r_2
ヒト血漿	ガドクアトラン	11.8	14.7	10.5	13.4
	ガドブトロール	5.7	7.3	4.8	5.6

平均値

※ r_1値及びr_2値はT1及びT2の逆数（緩和速度）を造影剤濃度に対してプロットし、その回帰直線の傾きから算出した。T1は反転回復法により、T2はCarr-Purcell-Meiboom-Gill（CPMG）法又はTurbo Spin Echo法によりそれぞれ測定した。

2）病態モデルにおける造影効果[12)]

正常動物及び腫瘍移植動物モデル（ラット、ウサギ及びミニブタ）にガドクアトラン投与後の初回通過時（MRA）及び定常状態（頭部/中枢神経系及び腫瘍）における*in vivo*造影効果について、臨床用MRI装置（1.5T又は3.0T）を用いて信号強度の上昇及びコントラストの増強効果を評価した。いずれの試験においても、ガドクアトランは既承認のmGBCAの承認用量（0.1mmol Gd/kg）と比較して、低用量（0.025～0.045mmol Gd/kg）を用いた場合でも、標的臓器、組織又は病変における信号強度の上昇及びコントラストの増強効果が類似していた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

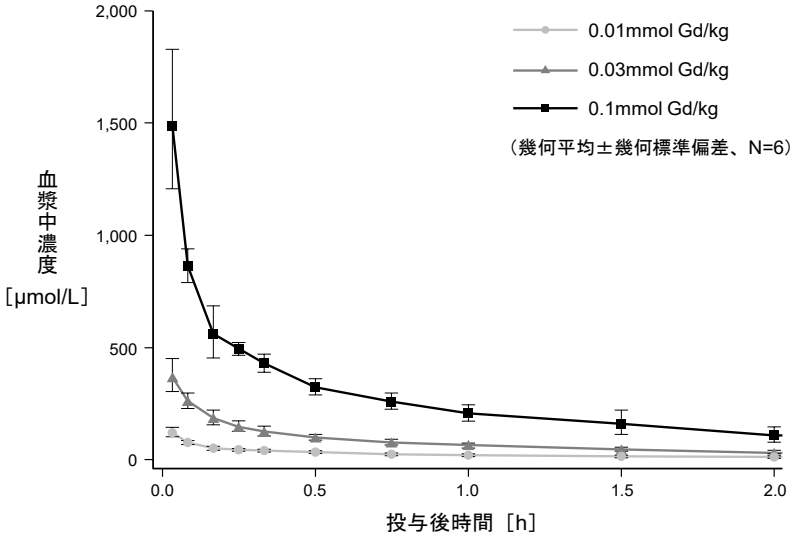
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度[4,13)]

日本人健康成人男性に本剤0.01、0.03及び0.1mmol 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0.01～0.1mmol 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。

図Ⅶ-1　本剤を単回静脈内投与したときの血漿中Gd濃度推移



表Ⅶ-1　本剤を単回静脈内投与したときのGdの薬物動態パラメータ

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0.04mmol 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。

表Ⅶ-2　本剤0.04mmol Gd/kgを単回静脈内投与したときの母集団薬物動態解析※により推定したGdの薬物動態パラメータ

パラメータ	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）

※ 健康成人及び腎機能が正常な造影MRI検査の適応となった患者データに基づくモデル解析

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス[4)]
日本人健康成人男性（各6例）に本剤0.0025、0.0075及び0.025mmol/kg（0.01、0.03及び0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与したときの全身クリアランス（CL/BW、幾何平均値）は、それぞれ0.119、0.121及び0.116L/h/kgであった。

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

(5) 分布容積[4)]
日本人健康成人男性（各6例）に本剤0.0025、0.0075及び0.025mmol/kg（0.01、0.03及び0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}/BW、幾何平均値）は、それぞれ0.236、0.228及び0.227L/kgであった。

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

(6) その他
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

3-コンパートメントモデル[13)]

(2) パラメータ変動要因[13)]

本剤の薬物動態に対する主要な被験者背景〔性別、年齢、体重、人種/民族及び腎機能障害の程度（eGFR）〕の共変量効果を検討するため、成人を対象とした国内外すべての第Ⅰ相～第Ⅲ相試験（試験19324、試験19325、試験19414、試験19730、試験20241、試験21180、試験21181及び試験21197）より得られた871例の血漿中Gd濃度（総数4,054点）を用いた母集団薬物動態解析を実施した。その結果、本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量として全身クリアランスに対しては性別及び年齢、中心コンパートメントの分布容積（V1）に対しては性別が特定された。

４．吸収

該当しない

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[14)]

[^{153}Gd]ガドクアトランを妊娠ラット（妊娠19日目）に0.09mmol Gd/kgの用量で単回静脈内投与し、胎仔及び母動物の臓器・組織中放射能濃度を検討した。妊娠ラットの羊膜における放射能濃度のC_{max}は投与1時間後に認められ、約5μg Gd/mL（0.03μmol Gd/mL又は0.12%投与量/mL）であった。また、検討したいずれの時点（投与後4分～2日）においても胎仔の臓器・組織に放射能は認められなかった。子宮、膣、卵巣及び胎盤などの雌の生殖器官に対して、放射能の特異的な親和性は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[15)]

ガドクアトランを妊娠ラットに妊娠6日目から授乳開始20日目まで0、120、360及び1000mg/kg/日（それぞれ0、0.19、0.56及び1.55mmol Gd/kg/日に相当）の用量で連日静脈内投与し、授乳開始後4及び20日目に乳汁（投与24時間後の単一時点採取）及び血漿試料を採取した。授乳開始後4及び20日目の乳汁中Gd濃度の平均値は、用量の増加と共に増加し、120、360及び1000mg/kg/日の投与群でそれぞれ約0.615、0.945及び2.67μmol Gd/Lであり、血漿中濃度の5%未満であった。授乳開始4日目から20日目までに乳汁中Gd濃度の明らかな増加又は減少傾向は認められなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[16)]

ラット3匹にガドクアトラン0.1mmol Gd/kgを単回静脈内投与し、臓器・組織中Gd濃度を誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）で測定した。また参照化合物として既承認のmGBCAであるガドブトロールについても同様に評価した。その結果、ガドクアトラン投与7日後における体内のGd残存割合は屍体及び摘出臓器・組織を含めても投与量の0.5%であった。Gdの最高濃度は腎臓で認められ、残存するGdが持続的に排泄されていることが示唆された。

表Ⅶ-3　ガドクアトラン及びガドブトロール（各0.1mmol Gd/kg）単回静脈内投与7日後の臓器・組織中Gd残存割合

臓器/組織	投与量に対するGd残存割合（%）	
	ガドクアトラン（N=3）	ガドブトロール（N=3）
血液	定量下限未満	定量下限未満
肝臓	0.028	0.017
腎臓	0.218	0.215
脾臓	0.002	0.001
心臓	0.001	0.001
肺	0.003	0.002
脳	0.001未満	定量下限未満
腸間膜リンパ節	0.002	0.001
筋肉	0.001	0.001
皮膚	0.002	0.001
胃	0.002	0.001
腸	0.016	0.026
骨	0.003	0.039
骨髄	0.0001	0.0002
屍体	0.213	0.194

平均値

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

(6) 血漿蛋白結合率

＜参考：*in vitro*試験＞[17)]

ヒト血漿にガドクアトランを125μmol/L（500μmol Gd/L）の濃度で添加し、平衡透析法を用いて血漿蛋白との結合率を測定した。その結果、ガドクアトランと血漿蛋白との結合率は0.8%であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）[18)]

健康な男性及び女性各3例に本剤0.03、0.1及び0.2mmol Gd/kgを単回静脈内投与し、投与72時間後までの血漿及び尿中の代謝物プロファイルを確認した。糞便中で測定したGdは投与量の1%未満であったため、ヒト糞便中の代謝物プロファイルは検討しなかった。その結果、総投与量の大部分は投与後12時間以内に血漿中から消失し、ほぼすべてが本剤の未変化体であることが明らかになった。血漿及び尿中に遊離Gdは検出されなかった。

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

７．排泄

①排泄部位及び経路：主として腎臓

②排泄率（国内及び外国人データの統合解析データを含む）[4,18,19)]

日本人健康成人男性17例に本剤0.01～0.1mmol 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、本剤は、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。なお、外国人健康成人男性30例に0.025～0.2mmol 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。

表Ⅶ-4　本剤を異なる用量で静脈内投与したときの投与量に対する累積尿中排泄率（国内及び外国人データの統合解析データ）

採取時間（h）	例数	投与量に対する累積尿中排泄率（%）※
0－2	71	63.4（20.6）
0－4	70	79.9（14.6）
0－6	70	86.1（13.4）
0－12	70	90.7（12.7）
0－24	70	91.4（12.7）
0－48	69	91.6（12.7）
0－72	69	91.8（12.8）

※ 算術平均による尿中排泄率とし、表中のカッコ内は変動係数を示す。

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

８．トランスポーターに関する情報

＜参考：*in vitro*試験＞[20)]

ガドクアトランの排出トランスポーター（P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K及びMRP2）に対する基質特性を、トランスポーターをトランスフェクトした細胞及びその対照細胞を用いて検討した結果、ガドクアトランはP-gp、BCRP、MATE1、MATE2K及びMRP2の基質ではなかった。

ガドクアトランの取り込みトランスポーター（OAT1、OAT3及びOCT2）に対する基質特性を、トランスポーターをトランスフェクトした細胞及びその対照細胞を用いて検討した結果、ガドクアドランはOAT1、OAT3及びOCT2の基質ではなかった。

＜参考：*in vitro*試験＞[21)]

ガドクアトランの排出トランスポーター（P-gp、BCRP、MATE1及びMATE2K）に対する阻害作用を、トランスポーターの過剰発現細胞及びその対照細胞を用いて検討した結果、ガドクアトランは検討した最高濃度の20mMまで、各トランスポーターを介する典型基質薬の輸送に対して明らかな阻害作用を示さなかった。

ガドクアトランの取り込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1及びOCT2）に対する阻害作用を、トランスポーターをトランスフェクトした細胞及びその対照細胞を用いて検討した結果、ガドクアトランは検討した最高濃度の20mMまで、各トランスポーターを介する典型基質薬の輸送に対して明らかな阻害作用を示さなかった。

P-gp（P-glycoprotein）：P-糖タンパク
BCRP（Breast cancer resistance protein）：乳癌耐性タンパク
MATE（Multidrug and toxic compound extrusion）：多剤排出トランスポーター
MRP（Multidrug resistance-associated protein）：多剤耐性関連タンパク
OATP（Organic anion transporting polypeptide）：有機アニオン輸送ポリペプチド
OAT（Organic anion transporter）：有機アニオントランスポーター
OCT（Organic cation transporter）：有機カチオントランスポーター

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

＜参考：*in vitro*試験＞[22)]

ガドクアトランの透析による除去の可能性について、ヒト全血を用いた*in vitro*試験でガドブトロールと比較して検討した。透析によるヒト血液中からのガドクアトランの除去半減期の平均値は、血液流量100mL/minで12.8分、200mL/minで11.5分であった。ガドブトロールの除去半減期の平均値は、血液流量100mL/minで12.2分、200mL/minで12.6分であった。ガドクアトランは、ガドブトロールと比較して分子量が大きいにもかかわらず、ガドブトロールと同様に透析膜を透過できることが*in vitro*試験で示された。

表Ⅶ-5　透析によるガドクアトラン及びガドブトロールのヒト血液中からの除去半減期

造影剤	回数	血液流量（mL/min）	Gd初期濃度（μmol Gd/L）	除去半減期	
				平均値±標準偏差（min）	変動係数（%）
ガドクアトラン	3	100	500	12.8±1.36	10.7
	3	200	500	11.5±0.66	5.7
ガドブトロール	3	100	500	12.2±0.87	7.2
	3	200	500	12.6±0.05	0.4

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

＜参考：外国人データ＞[23)]

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0.1mmol 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/1.73m²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、本剤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。

［「Ⅷ.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照］

表Ⅶ-6　本剤0.1mmol Gd/kgを腎機能障害患者及び腎機能正常者に単回静脈内投与したときのAUC及び有効半減期

パラメータ	腎機能の程度	例数	幾何平均値±標準偏差
AUC（μmol Gd･h/L）	正常	8	1,460±1.09
	軽度	8	1,840±1.16
	中等度	7	2,530±1.44
$t_{1/2,eff}$（h）	正常	8	2.62±1.49
	軽度	8	3.04±1.40
	中等度	7	4.08±1.36

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

表Ⅶ-7　本剤0.1mmol Gd/kgの投与後12、24及び168時間におけるGdの累積尿中排泄率

腎機能の程度	投与量に対する累積尿中排泄率（%）※			
	0-12h	0-24h	24-168h	0-168h
正常	88.8 (11.8)	91.9 (12.0)	0.94 (0.42-1.66)	92.8 (12.0)
軽度	85.3 (17.1)	89.8 (16.0)	1.78 (0.88-3.04)	91.6 (16.0)
中等度	87.8 (26.2)	95.0 (22.3)	2.26 (1.27-5.10)	97.2 (21.3)

※ 算術平均による尿中排泄率とし、表中のカッコ内は変動係数を示す（但し、24-168hのカッコ内は範囲を示す）。

また、母集団薬物動態モデルを用いて重度の腎機能障害患者（eGFR：30mL/min/1.73m²未満）における薬物動態を外挿評価したところ、重度の腎機能障害患者において投与量の約90%が排泄されるまでにかかる期間は5～7日と予測された。
［「Ⅶ.6.(2) 腎機能障害患者」の項参照］

注）本剤の承認用量は0.1mL/kg（ガドリニウムとして0.04mmol Gd/kg相当）である。

(2) 小児

［「Ⅴ.5.(5) 患者・病態別試験」の項参照］

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

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］

【解説】

1.1 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。

1.2 腎性全身性線維症（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1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1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」）。

２．禁忌内容とその理由

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

【解説】

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。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

５．重要な基本的注意とその理由

重要な基本的注意

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］

【解説】

8.1 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。

8.2 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

６．特定の背景を有する患者に関する注意

⑴合併症・既往歴等のある患者

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。

【解説】

9.1.1 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 類薬で、喘息の既往歴がある患者に当該薬を投与して、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 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 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2)腎機能障害患者

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/1.73㎡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］

【解説】

9.2.1 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。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様の注意を記載した。

9.2.2 長期透析が行われている終末期腎障害、慢性腎障害、急性腎障害の患者では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 本剤の主たる排泄臓器は腎臓である。NSFのリスクの観点から、他の環状型ガドリニウム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」）。

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。

【解説】

動物実験より、胎児への影響はみられておらず、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。

［「Ⅸ.2.(5) 生殖発生毒性試験」の項参照］

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

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。

【解説】

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、有益性を判断した上で授乳の継続可否の検討が必要であるため、設定した。

［「Ⅶ.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照］

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

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。

【解説】

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。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

８．副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

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］

【解説】
11.1.1 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。
11.1.2 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。

(2)その他の副作用

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

承認までの臨床試験結果

国際共同第Ⅲ相試験〔QUANTI CNS試験（試験21181）、QUANTI OBR試験（試験21197）〕及び国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験〔QUANTI Pediatric試験（試験21196）〕の計3試験において、本剤が投与された症例を合算して以下のとおり副作用の頻度を算出した。

調査症例数	**790例**
副作用発現例数	**36例**
副作用発現割合	**4.6%**

副作用名	QUANTI CNS（試験21181）N=299（100%）	QUANTI OBR（試験21197）N=398（100%）	QUANTI Pediatric（試験21196）N=93（100%）	全体 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）**
耳及び迷路障害	**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・全身障害及び投与部位の状態	**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）
筋骨格系及び結合組織障害	**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）
腎及び尿路障害	**0**	**1（0.3）**	**0**	**1（0.1）**
血尿	0	1（0.3）	0	1（0.1）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**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）
皮膚及び皮下組織障害	**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）

MedDRA version 27.1　　発現例数（発現割合%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

【解説】

14.1.1 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、14.1.3 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。

【解説】

14.2 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。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[24,25]

中枢神経系、心電図所見を含む心血管系、呼吸器系並びに腎機能、血液及びヒスタミン遊離に及ぼすガドクアトランの影響を*in vitro*及び*in vivo*試験で検討した。

	試験項目	動物種	性別 (n/群)	投与 経路	投与量・濃度	試験成績
中枢神経系	一般症状、自発運動量及び体温に及ぼす影響	ラット	雄 (6)	静脈内	0.2、0.6及び1.6mmol Gd/kg	1.6mmol Gd/kgまで、一般症状、自発運動量及び体温に影響を及ぼさなかった。
	神経学的行動及び体温に及ぼす影響	カニクイザル	雄 (4)	静脈内	0.2、0.5及び1.2mmol Gd/kg	1.2mmol Gd/kgまで、神経学的行動及び体温に影響を及ぼさなかった。
心血管系	左心室圧、収縮期と拡張期動脈圧、心拍数及び心電図（心電図波形、RR間隔、PR間隔及びQT/QTc間隔など）への影響	カニクイザル	雄 (4)	静脈内	0.2、0.5及び1.2mmol Gd/kg	1.2mmol Gd/kgまで、左心室圧、収縮期及び拡張期動脈圧、心拍数、心電図（心電図波形、RR間隔、PR間隔及びQT/QTc間隔など）に影響を及ぼさなかった。
	ヒトナトリウムチャネル1.5（hNav1.5）への影響	hNav1.5遺伝子導入HEK293細胞	－	*in vitro*	0.1、1.0及び10mmol/L（0.4、4.0及び40mmol Gd/Lに相当）	0.1、1.0及び10mmol/Lの灌流後の電流値はそれぞれ3.4%、10.5%及び14.6％の増加が認められ、hNav1.5電流に対するわずかな活性化が認められた。
	ヒトカルシウムチャネル1.2（hCav1.2）への影響	hCav1.2遺伝子導入CHO細胞	－	*in vitro*	1.0及び10mmol/L（4.0及び40mmol Gd/Lに相当）	1.0及び10mmol/Lの灌流後の電流値はそれぞれ12.6%及び33.0%の減少が認められ、hCav1.2電流に対する阻害作用が認められた。
	ヒトカリウムチャネルへの影響	hERG遺伝子導入CHO細胞	－	*in vitro*	0.1、1.0及び10mmol/L（0.4、4.0及び40mmol Gd/Lに相当）	10mmol/Lの灌流後のhERGチャネル阻害率は21.3％であり、hERGチャネルに対して弱い阻害作用を示すと考えられた。
呼吸器系	呼吸数、一回換気量及び分時換気量への影響	ラット	雄 (8)	静脈内	0.2、0.6及び1.6mmol Gd/kg	1.6mmol Gd/kgまで、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。
	呼吸数への影響	カニクイザル	雄 (4)	静脈内	0.2、0.5及び1.2mmol Gd/kg	1.2mmol Gd/kgまで、呼吸数に影響を及ぼさなかった。
その他	腎機能への影響	ラット	雄 (9)	静脈内	0.2、0.6及び1.6mmol Gd/kg	1.6mmol Gd/kgまで、尿中のクレアチニン濃度、尿素濃度、クレアチニンクリアランス及び腎障害マーカー、血中の電解質濃度、血液学的検査、血液凝固検査及び脂質検査に影響を及ぼさなかった。軽度の尿量の増加及び尿中電解質の低下が認められたが、生理学的に問題となる可能性は低いと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

	試験項目	動物種	性別 (n/群)	投与 経路	投与量・濃度	試験成績
	赤血球形態への影響	ヒト	男女 (各1)	*in vitro*	18.75及び62.5mmol/L（75及び250mmol Gd/Lに相当）	18.75及び62.5mmol/L添加群と生理食塩液添加群又はガドブトロール添加群の間で赤血球の形態変化に差はみられなかった。
	ヒスタミン遊離への影響	ラット （腹腔内細胞）	雄 (18)	*ex vivo*	0.05、0.25、1及び5mmol/L（0.2、1.0、4.0及び20mmol Gd/Lに相当）	5mmol/Lまでラットの腹腔内細胞でヒスタミン遊離作用は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

２．毒性試験

⑴ 単回投与毒性試験（ラット、カニクイザル）[26,27]

各群雌雄各8匹のWistar系ラットに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、0.6、1.8及び6mmol Gd/kgの用量で単回静脈内投与し、試験3日目及び4週間後に評価した。その結果、1.8mmol Gd/kg以上の群に軽微又は軽度の腎皮質近位尿細管上皮の空胞化がみられたが、腎機能パラメータへの影響は認められず、4週間の休薬後にはほとんどが回復した可逆性変化であったことから、毒性所見とは判断しなかった。よって、ガドクアトラン投与による毒性所見はいずれの投与群にも認められず、ラットにおける無毒性量は最高用量の6mmol Gd/kg/日と判断された。

各群各6又は3匹の雄性カニクイザルに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、1及び3mmol Gd/kgの用量で単回静脈内投与し、試験3日目又は4日目、及び29日目に評価した。その結果、試験3日目又は4日目に3mmol Gd/kg群3匹中2匹に腎臓尿細管上皮細胞に軽微な細胞質変化がみられたが、試験29日目には認められなかった。また、試験3日目又は4日目に対照群を含む全動物の投与部位に局所所見（軽度までの混合細胞性炎症細胞浸潤及び/又は中等度までの出血）がみられ、ガドクアトラン投与群では対照群と比べて発生率及び程度がわずかに高かったが、試験29日目には完全に消失したことから、ガドクアトランによる可逆的かつ軽度な局所刺激性が示唆された。よって、ガドクアトラン投与による毒性所見はいずれの投与群にも認められず、カニクイザルにおける概略の致死量は3mmol Gd/kg超と判断された。

⑵ 反復投与毒性試験（ラット、カニクイザル）[28,29]

各群雌雄各10匹のWistar系ラットにガドクアトランを0（生理食塩液）、0.2、0.6及び1.55mmol Gd/kgの用量で4週間反復静脈内投与した。更に、対照（生理食塩液）及び高用量（1.55mmol Gd/kg）群には、各群雌雄各6匹を8週間の休薬期間終了後に回復性を評価した。その結果、雌では0.2mmol Gd/kg以上、雄では0.6mmol Gd/kg以上から腎皮質近位尿細管の空胞化が観察され、これらの空胞化がみられた一部の腎皮質尿細管に拡張がみられたが、変性所見は認められなかった。休薬期間終了後に尿細管の空胞化は部分的に回復し、尿細管拡張は完全に回復した。よって、最高用量1.55mmol Gd/kg群まで毒性所見は認められず、ラットにおける無毒性量は雌雄共に1.55mmol Gd/kg/日と判断された。

各群雌雄各3匹のカニクイザルにガドクアトランを0（生理食塩液）、0.15、0.45及び1.56mmol Gd/kgの用量で4週間反復静脈内投与した。更に、対照（生理食塩液）群及び高用量（1.56mmol Gd/kg）群には各群雌雄各2匹を8週間の休薬期間終了後に回復性を評価した。その結果、0.45mmol Gd/kg以上の投与群において、近位尿細管の空胞化が観察されたが、尿検査及び腎機能検査パラメータへの影響は認められなかったこと、また、腎臓の透過型電子顕微鏡検査において近位尿細管上皮細胞には膜結合性の種々の大きさの空胞が観察されたが、細胞内微小器官に超微形態学的異常は観察されなかったことから、空胞化は毒性所見とは判断しなかった。いずれの病理組織学的変化も8週間の休薬期間終了時に消失・回復し、可逆的変化と考えられた。よって、最高用量1.56mmol Gd/kg群まで毒性所見は認められず、カニクイザルにおける無毒性量は雌雄共に1.56mmol Gd/kg/日と判断された。

⑶ 遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[30]

*In vitro*試験としてネズミチフス菌〔ヒスチジン要求株5菌種（TA1535、TA100、TA1537、TA98及びTA102）〕を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた小核試験、並びに*in vivo*試験としてWistar系ラットの網状赤血球を用いた小核試験を実施した。いずれの試験においてもガドクアトランに遺伝毒性は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤はMRI用造影剤であり、臨床上長期にわたって連続投与されることはない（原則単回投与）。ガドクアトランは静脈内投与後速やかに尿中排泄され、蓄積性は認められていない。更に、遺伝毒性も認められず、がん原性は懸念されないことから、がん原性試験は実施しなかった[31]。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）[32]

各群雌雄各22匹のWistar系ラットにガドクアトランを0（生理食塩液）、0.19、0.56及び1.55mmol Gd/kgの用量で反復静脈内投与した。雄には交配前14日目から交配期間中及び剖検前日まで、雌には交配前15日目から交配期間中及び妊娠7日目まで投与した。その結果、雌雄の一般毒性学的無毒性量及び雄の生殖能に対する無毒性量は1.55mmol Gd/kg/日、雌の生殖能に対する無毒性量は0.56mmol Gd/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[33,34]

各群30匹の交尾の成立したWistar系雌ラットに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、0.19、0.56及び1.55mmol Gd/kgの用量で、妊娠6～17日まで反復静脈内投与した。その結果、ラット胚・胎児発生における母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児に対する無毒性量はいずれも最高用量1.55mmol Gd/kg/日と判断された。

各群22匹の交尾の成立したNew Zealand White（NZW）系雌ウサギに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、0.19、0.56及び1.55mmol Gd/kgの用量で、妊娠6～19日目まで反復静脈内投与した。その結果、ウサギ胚・胎児発生における母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児に対する無毒性量はいずれも最高用量1.55mmol Gd/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）[35]

各群22匹の交尾の成立したWistar系雌ラットに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、0.19、0.56及び1.55mmol Gd/kgの用量で、妊娠6日目から分娩後20日目まで1日1回連日静脈内ボーラス投与した。その結果、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも最高用量1.55mmol Gd/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験（ウサギ）[36]

雌雄各4匹のNZW系ウサギにガドクアトラン0.4M製剤を左側耳介周縁静脈の耳先端側上半分の静脈周囲に0.1mL/動物の容量で単回投与した。また、同製剤を左側耳介周縁静脈の耳根部側下半分位置へ0.5mL/動物の容量で単回静脈内投与し、雌雄各2匹を試験3日目に、残りの雌雄各2匹を8日目に評価した。その結果、主として静脈周囲に投与した場合、投与部位周辺組織に毒性とはみなされない軽微かつ可逆的な組織所見（真皮の出血及び混合型炎症細胞浸潤、並びに表皮の萎縮又は過形成）が観察された。いずれの所見も8日目には回復又は軽減し、ガドクアトランの血管外漏出に関連した軽度な局所組織損傷と考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物における試験（ラット）[37,38]

各群雌雄各32匹の生後4日齢Wistar系ラットに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、0.2、0.6 及び1.8mmol Gd/kgの用量で単回静脈内投与し、試験2日目及び4週間後に評価した。その結果、生後4日齢Wistar系ラットの単回静脈内投与における無毒性量は雌雄共に最高用量1.8mmol Gd/kg/日と判断された。

各群雌雄各24匹の生後10～24日齢Wistar系ラットに、ガドクアトランを0（生理食塩液）、0.18、0.6及び1.8mmol Gd/kgの用量で、生後10、17及び24日目の計3回反復静脈内投与し、各群雌雄各12匹を生後32又は33日目に、残りの各群雌雄各12匹を8週間の休薬期間終了後に評価した。その結果、生後10～24日齢Wistar系ラットの短期反復静脈内投与における無毒性量は最高用量1.8mmol Gd/kg/日と判断された。

2) 光毒性試験

該当資料なし

なお、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、モル吸収係数が1000$Lmol^{-1}cm^{-1}$未満であり、光毒性のリスクはないと考えられた[39]。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤　：アムベルビスト®静注2mL｜処方箋医薬品[注)]

アムベルビスト®静注シリンジ5mL、7.5mL、10mL｜処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

２．有効期間

36ヵ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ガドブトロール（ガドビスト®静注）

ガドテリドール（プロハンス®静注）

ガドテル酸メグルミン（マグネスコープ®静注）

７．国際誕生年月日

2026年3月23日（日本）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
アムベルビスト®静注 2mL	2026年3月23日	30800AMX00115000	2026年5月20日	2026年5月26日
アムベルビスト®静注 シリンジ5mL		30800AMX00116000		
アムベルビスト®静注 シリンジ7.5mL		30800AMX00117000		
アムベルビスト®静注 シリンジ10mL		30800AMX00118000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2026年3月23日～2036年3月22日［厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知（医薬薬審発0323第13号）によって、再審査期間の延長が認められている］

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算 コード
アムベルビスト®静注 2mL	7290419A1026	7290419A1026	1301243010101	623012401
アムベルビスト®静注 シリンジ5mL	7290419G1029	7290419G1029	1301250010101	623012501
アムベルビスト®静注 シリンジ7.5mL	7290419G2025	7290419G2025	1301267010101	623012601
アムベルビスト®静注 シリンジ10mL	7290419G3021	7290419G3021	1301274010101	623012701

14. 保険給付上の注意

特になし

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID
1)	ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media, p80, American College of Radiology, 2026（https://edge.sitecorecloud.io/americancoldf5f-acrorgf92a-productioncb02-3650/media/ACR/Files/Clinical/Contrast-Manual/ACR-Manual-on-Contrast-Media.pdf：2026年9月アクセス）	
2)	Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines 2025, p24, European Society of Urogenital Radiology, 2025（https://www.esur.org/wp-content/uploads/2025/12/Guidelines-2025-ESUR-vf-1.pdf：2026年9月アクセス）	
3)	Jacques V, et al.: Invest Radiol. 2010; 45(10): 613-624	20808234
4)	He X, et al.: Eur J Pharma Sci. 2024; 196: 106749	38499113
5)	Garnett C, et al.: J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018; 45(3): 383-397	29209907
6)	Garnett C, et al.: J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018; 45(3): 399	29330761
7)	バイエル薬品社内資料［国際共同第Ⅱ相試験：用量設定試験（試験番号20241）］（承認時評価資料、CTD2.7.6.6）2026年3月23日承認	–
8)	バイエル薬品社内資料［国際共同第Ⅲ相試験：QUANTI CNS試験（試験番号21181）］（承認時評価資料、CTD2.7.6.7）2026年3月23日承認	–
9)	バイエル薬品社内資料［国際共同第Ⅲ相試験：QUANTI OBR試験（試験番号21197）］（承認時評価資料、CTD2.7.6.8）2026年3月23日承認	–
10)	バイエル薬品社内資料［国際共同第Ⅰ/Ⅲ相試験：QUANTI Pediatric試験（試験番号21196）］（承認時評価資料、CTD2.7.6.9）2026年3月23日承認	–
11)	バイエル薬品社内資料［効力を裏付ける試験：*In vitro*における緩和時間短縮作用］（承認時評価資料、CTD2.6.2.2.1）2026年3月23日承認	–
12)	バイエル薬品社内資料［効力を裏付ける試験：正常及び病態モデルにおける造影効果］（承認時評価資料、CTD2.6.2.2.2.1）2026年3月23日承認	–
13)	バイエル薬品社内資料［母集団薬物動態解析］（承認時評価資料、CTD2.7.2.2.5.1）2026年3月23日承認	–
14)	バイエル薬品社内資料［分布：ラットにおける定量的オートラジオグラフィ］（承認時評価資料、CTD2.6.4.4.2.1）2026年3月23日承認	–
15)	バイエル薬品社内資料［排泄：乳汁中排泄］（承認時評価資料、CTD2.6.4.6.3）2026年3月23日承認	–
16)	バイエル薬品社内資料［分布：ラットにおける単回投与後の臓器・組織分布］（承認時評価資料、CTD2.6.4.4.2.3）2026年3月23日承認	–
17)	バイエル薬品社内資料［分布：血漿タンパク結合試験］（承認時評価資料、CTD2.6.4.4.1）2026年3月23日承認	–
18)	Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59(2): 140-149	37921759
19)	バイエル薬品社内資料［排泄］（承認時評価資料、CTD2.7.2.3.2.5）2026年3月23日承認	–
20)	バイエル薬品社内資料［薬物動態学的薬物相互作用：膜透過性及び薬物トランスポーターに関する試験］（承認時評価資料、CTD2.6.4.7.2）2026年3月23日承認	–
21)	バイエル薬品社内資料［薬物動態学的薬物相互作用：薬物トランスポーターに対する阻害作用］（承認時評価資料、CTD2.6.4.7.4）2026年3月23日承認	–
22)	バイエル薬品社内資料［*In vitro*で透析性を検討する試験］（承認時評価資料、CTD2.7.2.2.3.2）2026年3月23日承認	–
23)	バイエル薬品社内資料［腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験番号21180）］（承認時評価資料、CTD2.7.2.2.3.1）2026年3月23日承認	–
24)	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（承認時評価資料、CTD2.6.2.4）2026年3月23日承認	–

XI．文　献

番号	書　誌　事　項	PMID
25)	バイエル薬品社内資料［副次的薬理試験］（承認時評価資料、CTD2.6.2.3）2026年3月23日承認	–
26)	バイエル薬品社内資料［雌雄ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.2.2）2026年3月23日承認	–
27)	バイエル薬品社内資料［雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.2.4）2026年3月23日承認	–
28)	バイエル薬品社内資料［雌雄ラットを用いた4週間反復静脈内投与及び8週間回復性試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.3.1.2）2026年3月23日承認	–
29)	バイエル薬品社内資料［雌雄カニクイザルを用いた4週間反復静脈内投与及び8週間回復性試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.3.2.2）2026年3月23日承認	–
30)	バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.4）2026年3月23日承認	–
31)	バイエル薬品社内資料［がん原性試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.5）2026年3月23日承認	–
32)	バイエル薬品社内資料［ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.1）2026年3月23日承認	–
33)	バイエル薬品社内資料［ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.2.2）2026年3月23日承認	–
34)	バイエル薬品社内資料［ウサギを用いた胚・胎児に関する試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.2.4）2026年3月23日承認	–
35)	バイエル薬品社内資料［ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.3.2）2026年3月23日承認	–
36)	バイエル薬品社内資料［ウサギ静脈内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験（0.4M製剤）］（承認時評価資料、CTD2.6.6.7.2）2026年3月23日承認	–
37)	バイエル薬品社内資料［新生児ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.4.1）2026年3月23日承認	–
38)	バイエル薬品社内資料［幼若ラットを用いた短期反復静脈内投与試験］（承認時評価資料、CTD2.6.6.6.4.2）2026年3月23日承認	–
39)	バイエル薬品社内資料［光毒性］（承認時評価資料、CTD2.6.6.8.4）2026年3月23日承認	–

2．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国において発売されている（2026年8月時点）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、米国での承認状況とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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

【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。

米国における添付文書の概要

販売名	AMBELVIST
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
発売年	2026年
剤形・規格	注射剤（0.1mmol/mL）： バイアル：2mL、7.5mL、10mL、15mL シリンジ：7.5mL、10mL、15mL 医薬品バルクパッケージ：30mL、65mL イメージングバルクパッケージ：30mL、65mL
効能・効果	成人及び小児（新生児を含む）を対象に、MRIによる以下の部位での異常血管分布を伴う病変の検出及び可視化を目的に使用される。 ・中枢神経系（脳・脊髄、及び関連組織） ・躯幹部（頭頸部、胸部、腹部、骨盤部、及び筋骨格系）
用法・用量	成人及び小児（新生児を含む）の推奨用量は0.1mL/kg（0.01mmol/kg）である。

（2026年8月時点）

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における電子添文の記載

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。

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary
There are no available data on AMBELVIST use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. GBCAs cross the placenta and result in fetal exposure. In human placental imaging studies, contrast was visualized in the placenta and fetal tissues after maternal GBCA administration. Based on animal studies, use of GBCAs during pregnancy may result in fetal gadolinium retention.
Published epidemiological studies on the association between GBCAs and adverse fetal outcomes have reported inconsistent findings and have important methodological limitations.
In animal reproduction studies, there were no adverse developmental effects observed in rats or rabbits with intravenous administration of gadoquatrane during organogenesis. Because of the potential risks of gadolinium to the fetus,use AMBELVIST only if imaging is essential during pregnancy and cannot be delayed.
The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data
Human Data
Available data regarding exposure to GBCAs during pregnancy from published epidemiological studies are not sufficient to assess the risk of adverse fetal and neonatal effects that may be associated with GBCAs. A retrospective cohort study of over 1.4 million pregnancies in Ontario, Canada, comparing pregnant women who had a GBCA MRI to pregnant women who did not have an MRI, reported a higher occurrence of stillbirths and neonatal deaths in the group receiving GBCA MRI. Limitations of this study include a lack of comparison with non-contrast MRI and lack of information about the maternal indication for MRI. Another retrospective cohort study of over 11 million pregnancies in the Medicaid database found no increased risk of fetal or neonatal death or Neonatal Intensive Care Unit admission when comparing pregnancies exposed to GBCA MRI versus non-contrast MRI. These two retrospective observational studies assessed a limited number of potential pregnancy outcomes and did not evaluate the full spectrum of potential fetal risk.

Animal Data
Gadolinium Retention
GBCAs administered to pregnant non-human primates (0.1 mmol Gd/kg on gestational days 85 and 135) result in measurable gadolinium concentration in the offspring in bone, brain, skin, liver, kidney, and spleen for at least 7 months. GBCAs administered to pregnant mice (2 mmol Gd/kg daily on gestational days 16 through 19) result in measurable gadolinium concentrations in the pups in bone, brain, kidney, liver, blood, muscle, and spleen at one-month postnatal age.

Reproductive Toxicology
Gadoquatrane had no effect on embryo-fetal development in rats and rabbits at dose levels of up to 1.55 mmol Gd/kg/day (corresponding to 18 and 23 times the human exposure in rats and rabbits, respectively). When rats were treated through pregnancy and lactation at dose levels of up to 1.56 mmol Gd/kg/day (39 times the recommended human dose), there were no adverse effects observed on survival, growth, sexual maturation, or neurobehavioral and reproductive function in the offspring. The exposure at the highest dose corresponded to 38 times (Lactation Day 4) and 12 times (Lactation Day 20) the exposure in terms of AUC in humans.

8.2 Lactation

Risk Summary
There are no data on the presence of gadoquatrane in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, published lactation data on other GBCAs indicate that 0.01% to 0.04% of the maternal gadolinium dose is present in breast milk, and there is limited GBCA gastrointestinal absorption in the breast-fed infant. Gadoquatrane is present in rat milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AMBELVIST and any potential adverse effects on the breastfed infant from AMBELVIST or from the underlying maternal condition.

Data
In lactating rats that received intravenous gadoquatrane at up to 1.56 mmol Gd/kg/day (39 times the recommended human dose), small amounts of gadoquatrane were excreted in rat milk. The concentration of gadolinium in animal milk does not necessarily predict the concentration of gadolinium in human milk.

（2026年8月時点）

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項では記載がないが、米国の添付文書では以下のとおり記載されている。

FDA（米国添付文書の記載）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of AMBELVIST for use with MRI to detect and visualize lesions with abnormal vascularity in the CNS (brain, spine, and associated tissues) and the body (head and neck, thorax, abdomen, pelvis, and musculoskeletal system) have been established in pediatric patients, including term neonates. Use of AMBELVIST in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of AMBELVIST in adults, with additional pharmacokinetic and safety data from 93 pediatric patients aged 28 days to less than 18 years who received one 0.01 mmol/kg dose of AMBELVIST and underwent MRI of any body region.
Adverse reactions in pediatrics included an episode of apnea in a 4-week-old patient with a history of cerebral vein thrombosis, seizures, and cerebral hemorrhage, occurring one minute after receiving AMBELVIST 0.01 mmol/kg (0.44 mL) at a rate of 0.8 mL/sec. The patient experienced sudden blood oxygen desaturation to 65% which returned to 100% within 11 minutes after the inhaled oxygen flow rate increased.
The safety of AMBELVIST has not been established in preterm neonates.

（2026年8月時点）

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アムベルビスト静注
電子添文

(01)14987341114333

アムベルビスト静注シリンジ
電子添文

(01)14987341114357

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
＜受付時間＞
9:00～12:30 / 13:30～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-AMB-JP-0009-30-08

（202610）AMB-10.0（IS/HH）

資材記号 AMB262804