2.2 緒言

参照項目：2.5、2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6

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。

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。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、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。環状構造の 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 検査を繰り返し受けた患者で、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された。このことから、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。

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。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。

本剤はこのようなメディカルニーズに応えるために開発された新規 mGBCA である。本剤の市販製剤として、バイアル製剤（2mL）及びプレフィルドシリンジ製剤（5mL/7.5mL/10mL の 3 規格）を開発した。

本剤の非臨床試験の結果は、Gd 用量を減量した本剤の造影効果が、既存の承認用量での mGBCA の造影効果と同様であることを示唆し、本剤の臨床仕様における安全性を支持するものであった。

本剤の臨床試験として、4 つの海外及び国内第 I 相試験（試験 19324、試験 19325、試験 19414、試験 19730 及び試験 21180）、1 つの国際共同第Ⅱ相試験（試験 20241）、2 つの国際共同第Ⅲ相試験（試験 21181 及び試験 21197）、及び 1 つの国際共同第 I/Ⅲ相小児試験（試験 21196）を実施した。

第 I 相試験は、海外ヒト初回投与試験（試験 19324）、日本人を対象とした国内第 I 相試験（試験 19414）、中国人を対象とした海外第 I 相試験（試験 19730）、腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（試験 21180）、及び、用量反応性を検討する海外第 I 相試験（試験 19325）を実施した。

試験 19325 では、本剤の複数用量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、第Ⅱ相試験（試験 20241）の開始用量を 0.04mmol Gd/kg とした。

試験 20241 では、中枢神経系（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。本試験の結果、開始用量の 0.04mmol Gd/kg で、主要評価項目である診断選好率のガドブトロール 0.1mmol Gd/kg に対する非劣性が示された。このことから、2 つの国際共同第Ⅲ相試験及び 1 つの国際共同第 I/Ⅲ相小児試験の用量として 0.04mmol Gd/kg を設定した。

国際共同第Ⅲ相試験である 21181 及び試験 21197 では、それぞれ 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。両試験の主要目的は、本剤の対照薬 GBCA に対する本剤の非劣性を示すことであり、独立盲検中央読影医（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。

両試験のすべての描出パラメータで、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。また、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かった。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。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。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。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 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。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。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。薬物動態の解析の結果は、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。探索的な有効性評価の結果は、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。以上、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。

以上より、表 2.2-1 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 2.2-1 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。