

Ambelvist®
Gadoquatrane

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.gs1.jp/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> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)



PP-AMB-JP-0011-17-03

資材記号 **AMB262801**

日本標準商品分類番号 87729

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間



総合製品情報概要

発売
準備中

環状型非イオン性MRI用造影剤〈ガドクアトラン注射液〉

アムベルビスト® 静注 2mL
シリンジ 5mL/7.5mL/10mL

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準未収載

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

Ambelvist®
Gadoquatrane

I. 開発の経緯	1	V. 薬物動態	33
II. 特性	2	血中濃度	33
III. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	3	分布	34
警告	3	代謝	35
禁忌	3	排泄	35
組成・性状	3	VI. 薬効薬理	38
効能又は効果	4	作用機序	38
効能又は効果に関連する注意	4	非臨床試験 [緩和時間短縮作用 (<i>in vitro</i>)]	38
用法及び用量	4	VII. 安全性薬理試験及び毒性試験	39
重要な基本的注意	5	安全性薬理試験	39
特定の背景を有する患者に関する注意	5	毒性試験	40
副作用	6	VIII. 有効成分に関する理化学的知見	43
適用上の注意	6	IX. 製剤学的事項	44
IV. 臨床成績	7	製剤の安定性	44
第 I 相試験 [健康成人を対象とした用量反応試験] (海外データ)	7	X. 取扱い上の注意	44
国際共同第 II 相試験 [用量設定試験] (海外データ、日本人データを含む)	11	アムベルビスト®静注シリンジの取扱い方法	45
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) ＜脳・脊髄造影における有効性＞	15	XI. 包装	46
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) ＜躯幹部・四肢造影における有効性＞	20	XII. 関連情報	46
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) ＜小児の脳・脊髄・躯幹部・四肢造影における薬物動態及び安全性＞	25	XIII. 主要文献	47
副作用	28	XIV. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	48
症例紹介	29		

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造影剤です。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ます。

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(Gd³⁺)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ます。既存の環状型Gd造影剤は、Gdキレート安定性が高いため、Gd³⁺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ます。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ますが、これらのリスクは完全には排除されていません。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ます。

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ました。アムベルビストの化学構造は、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倍の分子量を有します。分子が大きくなると分子のタンプリングレート(回転速度:1/T_R^{*})が低下するため、高い緩和度を示すと報告されています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ました。

アムベルビストの臨床開発は、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)が実施されました。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検査におけるアムベルビストの有効性評価試験が行われました。また、小児を対象とした国際共同第I/III相試験では、アムベルビスト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)が行われました。

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、軀幹部・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ました。

※ T_R: 回転相関時間

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。

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]

1. 既存の細胞外液性Gd造影剤※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)における非劣性が検証されました〔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)〕。

17、22頁参照

2. 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ました(*in vitro*試験)。

38、43頁参照

3. Gdキレート安定性が高い環状型の非イオン性MRI用造影剤です。

43頁参照

4. 血液に近い浸透圧を示す製剤です。

3頁参照

5. 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ります。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)でした。詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※ ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

2026年3月作成(第1版)

1. 警告

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

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vist静注 2mL	アムベルvist静注 シリンジ5mL	アムベルvist静注 シリンジ7.5mL	アムベルvist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 カルコプトロール: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vist静注 2mL	アムベルvist静注 シリンジ5mL	アムベルvist静注 シリンジ7.5mL	アムベルvist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

- 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、成人及び小児には、本剤0.1mL/kgを静脈内投与する。

■ 体重別用量換算表と該当バイアル/シリンジ

体重(kg)	用量(mL)	該当バイアル/ シリンジ	体重(kg)	用量(mL)	該当シリンジ
5	0.5	バイアル 2mL	55	5.5	シリンジ 7.5mL
10	1.0		60	6.0	
15	1.5		65	6.5	
20	2.0		70	7.0	
25	2.5		75	7.5	
30	3.0	シリンジ 5mL	80	8.0	シリンジ 10mL
35	3.5		85	8.5	
40	4.0		90	9.0	
45	4.5		95	9.5	
50	5.0		100	10.0	

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

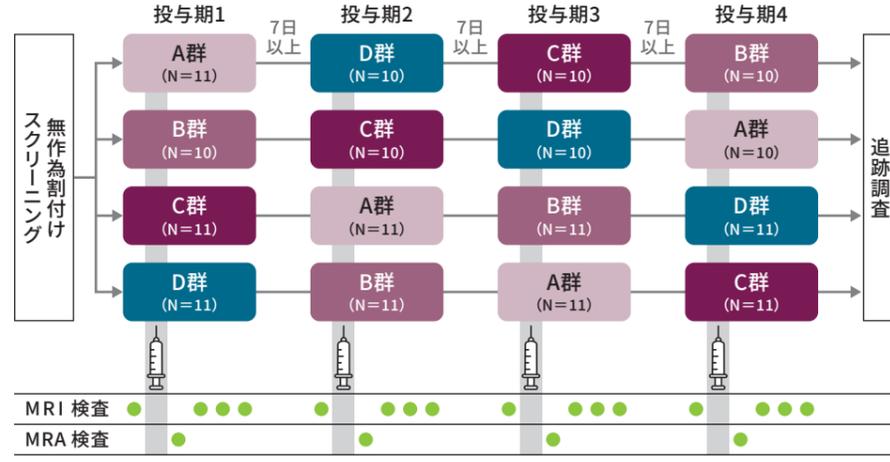
1回の検査にのみ使用し、余剰の溶液は廃棄すること。

第1相試験 [健康成人を対象とした用量反応試験] (海外データ)^{4,5)}

4) バイエル薬品社内資料 [海外第1相試験: 用量反応試験 (試験番号19325)] (承認時評価資料)
5) Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59(12): 845-853

[利益相反] 本研究はバイエルの資金により実施された。本論文の著者のうち6名はバイエルの社員である。

試験概要

目的	アムベルビスト (0.01、0.03及び0.06mmol Gd/kg) による相対的信号強度 (RSE) 及び安全性についてガドブトロール (0.1mmol Gd/kg) と比較する。
試験デザイン	無作為化、単盲検、4×4クロスオーバー、1ヵ国 (ドイツ) 1施設
対象・例数 (解析時)	健康成人 FAS: 42例、SAF: 43例
試験方法	<p>各被験者を4群 (A～D群) に無作為割付けし、4つの投与期にアムベルビスト (0.01、0.03及び0.06mmol Gd/kg) を3回及びガドブトロール (0.1mmol Gd/kg) を1回投与する4×4クロスオーバーで実施した。個々の被験者に対する4回の治験薬投与の間には少なくとも7日間の休薬期間を設けた。各造影剤を1mL/秒の注入速度で自動注入器を使用して単回静脈内投与後、生理食塩液20mLによるフラッシュを行った。各造影剤の投与直前5分以内に非造影T1強調画像 (ベースライン) を撮像後、投与開始2分間で頸動脈の造影ダイナミックMRA (4D-MRA) を、更に投与5、10、15分後に頭頸部の造影T1強調画像を撮像した。得られた画像を1名の読影医により評価した。非造影T1強調画像及び造影T1強調画像は、Gradient Echo法による同一パラメータで撮像した。</p> <p>A群: アムベルビスト0.01mmol Gd/kg B群: アムベルビスト0.03mmol Gd/kg C群: アムベルビスト0.06mmol Gd/kg D群: ガドブトロール0.1mmol Gd/kg</p> 

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。

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。

有効性評価項目	<p>頭頸部の5つの主要器官 (内頸動脈、耳下腺、上矢状静脈洞、S状静脈洞、顎下腺) におけるRSE</p> $RSE = (SI_{post} - SI_{pre}) / SI_{pre}$ <p>SI_{pre}: 造影前信号強度 (ベースライン)、SI_{post}: 各造影剤投与5分後の信号強度</p>
薬物動態評価項目	血漿中ガドリニウム濃度
安全性評価項目	有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサイン
解析計画	<p>【有効性評価項目】 [頭頸部の5つの主要器官におけるRSE] FASを対象とした。組織/構造及び投与群ごとに、記述統計量を用いてRSEを要約した。アムベルビストの用量反応曲線 (用量対RSE) を線形回帰により推定した。更に、各組織/構造について、比較対照のガドブトロールと同程度のRSEになるようなアムベルビストの用量 (等価用量) 及び90%信頼区間を算出した。また、事前分布を想定したベイズ逆回帰法を用い、等価用量が0.05mmol Gd/kgより小さくなる事後確率を推定した。</p> <p>【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等の発現割合並びに偶発的な所見について評価した*。安全性パラメータは、定性的なデータについては頻度表を、定量的なデータについては記述統計量を用いて評価した。</p>

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 (4回の投与期のうち2回以上治験薬の投与を受け、少なくとも1つの対象の組織/構造について、RSEの評価が可能であったすべての被験者)

◆SAF (Safety analysis set): 安全性解析対象集団 (治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者)

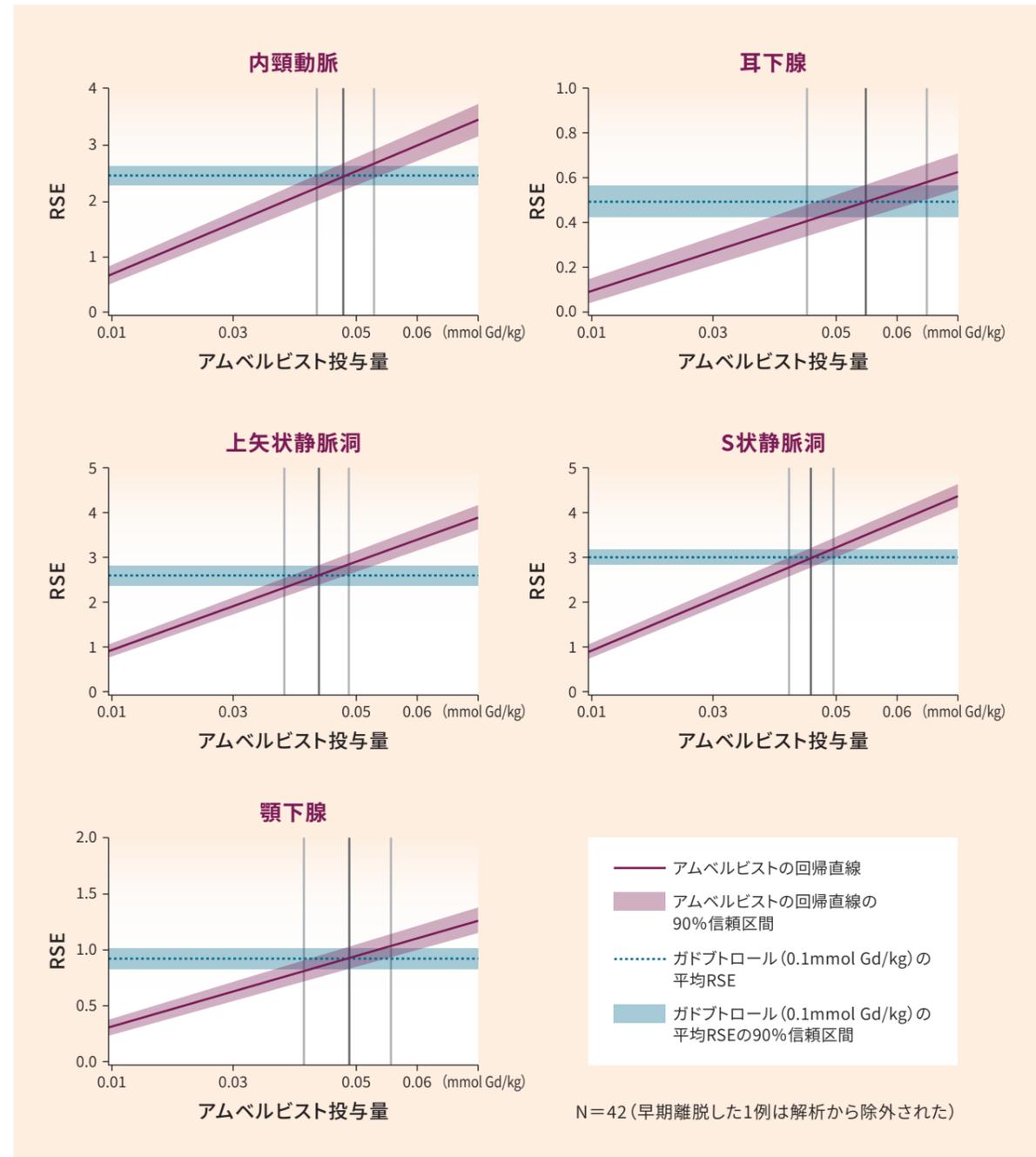
※ 安全性の結果では、治験薬と関連のあるTEAEを「副作用」と表記した。

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

◆ 頭頸部の5つの主要器官におけるRSE【有効性評価項目】

頭頸部の5つの主要器官（内頸動脈、耳下腺、上矢状静脈洞、S状静脈洞、顎下腺）において、アムベルビストは検討した用量範囲で概ね用量に比例したRSEを示し、各主要器官で同様の用量反応曲線が確立されました。また、ベイズ逆回帰法によるアムベルビストの推定等価用量は、耳下腺を除く4つの主要器官で0.05mmol Gd/kgを下回り、ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）と同程度となるRSEが得られました。これらの結果から、国際共同第II相試験（用量設定試験）の開始用量（0.04mmol Gd/kg）が設定されました。

投与5分後におけるアムベルビストの用量反応曲線（用量対RSE）*とガドブトロール投与後のRSEの比較（ベイズ逆回帰法）（FAS）



* 組織/構造及び投与群ごとに、記述統計量を用いてRSEを要約し、アムベルビストの用量反応曲線（用量対RSE）を線形回帰により推定した。

頭頸部の5つの主要器官におけるアムベルビスト及びガドブトロール投与後（5、10、15分）のRSEの推移（FAS）

時間 (分)	治験薬	用量 (mmol Gd/kg)	各主要器官におけるRSE ^{※1} (N=42) ^{※2}						
			内頸動脈	耳下腺	上矢状静脈洞	S状静脈洞	顎下腺		
5	アムベルビスト	0.01	0.67 (21.7)	0.12 (29.7)	0.79 (15.6)	0.84 (12.5)	0.23 (24.8)		
		0.03	1.89 (16.3)	0.34 (24.4)	2.11 (13.5)	2.23 (9.4)	0.62 (18.9)		
		0.06	3.01 (11.6)	0.57 (25.4)	3.31 (9.2)	3.75 (10.0)	1.03 (17.5)		
	ガドブトロール	0.1	2.39 (13.8)	0.48 (30.4)	2.55 (17.2)	2.85 (11.8)	0.89 (20.0)		
		10	アムベルビスト	0.01	0.53 (25.6)	0.09 (31.5)	0.63 (14.3)	0.65 (12.7)	0.17 (35.8)
				0.03	1.55 (18.9)	0.28 (24.7)	1.74 (14.8)	1.81 (9.6)	0.51 (22.5)
0.06	2.56 (12.5)		0.48 (25.6)	2.82 (10.4)	3.18 (9.9)	0.86 (17.9)			
ガドブトロール	0.1	1.99 (13.2)	0.40 (23.4)	2.15 (13.4)	2.39 (10.7)	0.75 (18.2)			
	15	アムベルビスト	0.01	0.44 (36.6)	0.08 (58.6)	0.53 (18.3)	0.57 (19.5)	0.15 (35.1)	
			0.03	1.32 (18.9)	0.24 (25.3)	1.53 (14.8)	1.57 (9.3)	0.44 (22.7)	
0.06		2.29 (12.7)	0.43 (25.2)	2.51 (9.8)	2.83 (10.7)	0.78 (19.3)			
ガドブトロール	0.1	1.81 (13.7)	0.36 (23.4)	1.94 (16.5)	2.15 (11.3)	0.67 (19.2)			

※1 算術平均によるRSEとし、表中のカッコ内は変動係数を示す。

※2 早期離脱した1例は解析から除外された。

頭頸部の5つの主要器官におけるアムベルビストの推定等価用量（FAS）

主要器官 (N=42) ^{※1}	推定 (平均) 等価用量 ^{※2} (mmol Gd/kg)	90%信頼区間 ^{※2}		等価用量が0.05mmol Gd/kgを下回る事後確率 (%) ^{※3}
		下限値	上限値	
内頸動脈	0.048	0.0436	0.0530	72.96
耳下腺	0.055	0.0453	0.0649	19.91
上矢状静脈洞	0.044	0.0383	0.0489	97.59
S状静脈洞	0.046	0.0424	0.0497	96.14
顎下腺	0.049	0.0416	0.0557	62.64

※1 早期離脱した1例は解析から除外された。

※2 各組織/構造について、比較対照のガドブトロールと同程度のRSEになるようなアムベルビストの用量（等価用量）及び90%信頼区間を算出した。

※3 事前分布を想定したベイズ逆回帰法を用い、等価用量が0.05mmol Gd/kgより小さくなる事後確率を推定した。

◆ 安全性 (SAF)

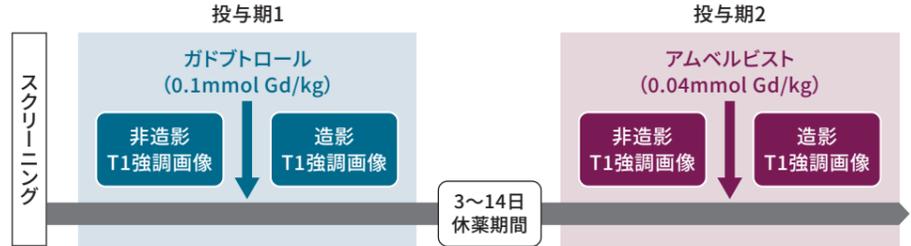
副作用は、アムベルビスト群 (0.01mmol Gd/kg投与) では43例中2例 (4.7%) に発現し、浮動性めまいが2件、頭痛が1件に認められ、アムベルビスト群 (0.06mmol Gd/kg投与) では42例中1例 (4.7%) に発現し、悪心、頭痛が認められました。アムベルビスト群 (0.03mmol Gd/kg投与) では認められませんでした。ガドブトロール群では42例中1例 (2.4%) に発現し、無力症、浮動性めまい、錯感覚が認められました。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

国際共同第II相試験[用量設定試験] (海外データ、日本人データを含む)⁶⁾

6) 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)

◆試験概要

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、アムベルピスト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カ国(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 (アムベルピスト投与:52例、ガドブトロール投与:57例) (うち日本人22例(アムベルピスト投与:21例、ガドブトロール投与:22例))
試験方法	<p>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でアムベルピスト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日間の休業期間を設けた。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。</p> <p>[撮像画像] 非造影画像:T1強調画像 造影画像:アムベルピスト及びガドブトロール投与後のT1強調画像</p> 
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(アムベルピストが非常に好ましい、アムベルピストが好ましい、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
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 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) <p><段階的スコア></p> <ul style="list-style-type: none"> ■造影効果(4段階) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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	<p>【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、アムベルピストの造影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(「アムベルピストが非常に好ましい/アムベルピストが好ましい」、「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。「アムベルピストが非常に好ましい/アムベルピストが好ましい」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。</p> <p>【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。</p> <p>【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}。</p>

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。

◆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【主要評価項目】

アムベルピスト(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ました。投与5分後の総合的な診断選好率の評価の結果、アムベルピストの国際共同第III相試験における用量(0.04mmol Gd/kg)が特定されました。

アムベルピストとガドブトロールの5段階評価(3つのカテゴリ)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)
「アムベルピストが非常に好ましい/ アムベルピストが好ましい」 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
名目上のp値 (McNemar検定) ^{*2}	<0.0001	0.5775	0.3173

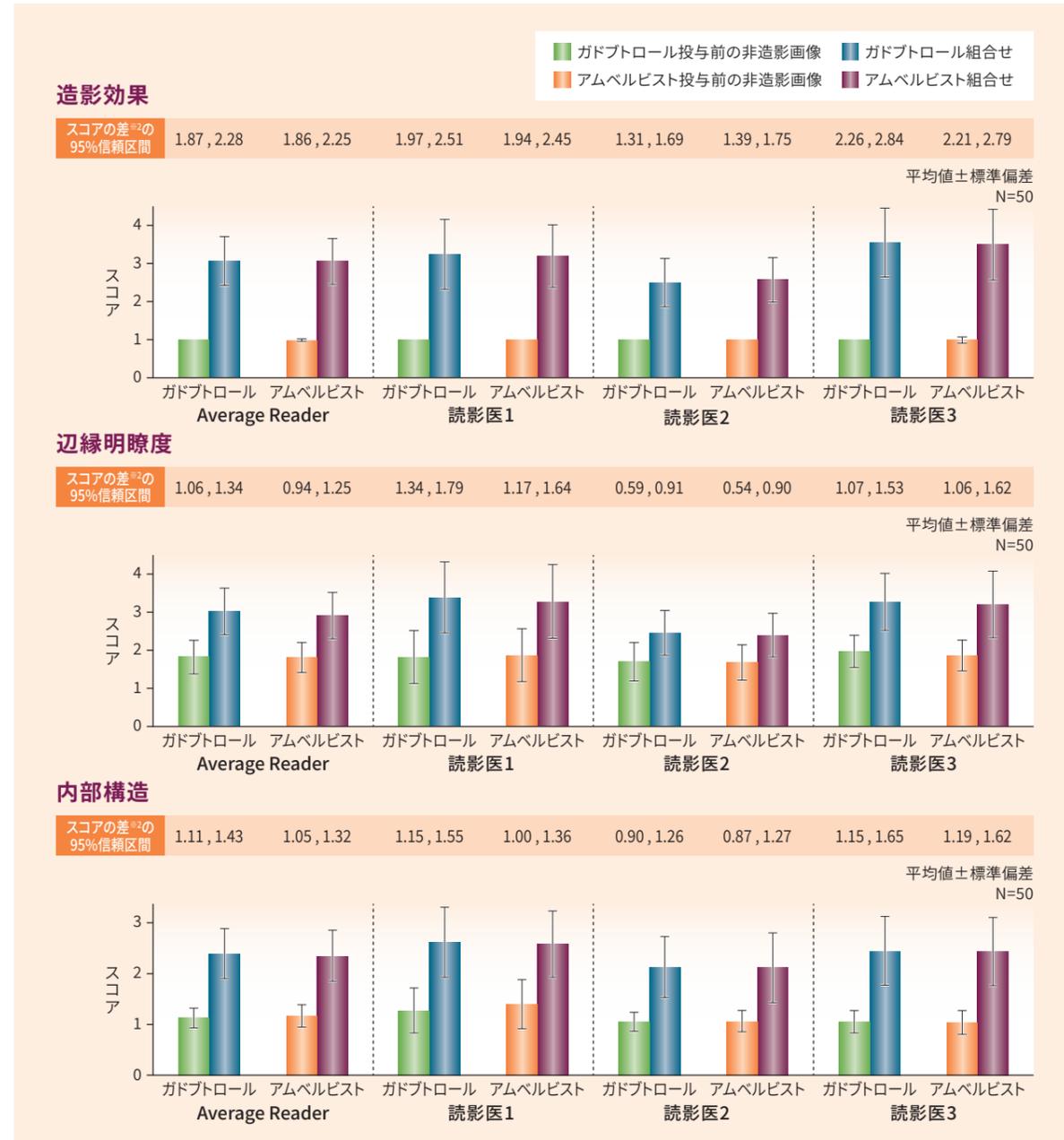
※1 3名の読影医が造影効果、辺縁明瞭度、内部構造の総合的な主観的解釈に基づいて、アムベルピストの造影T1強調画像及びガドブトロール造影T1強調画像の相対的な画質を比較して評価した。2又は3名の読影医が推奨される対応(用量調節は不要、増量の必要あり、減量の必要あり)に関して同じ結論に至る場合、推奨される対応を行うこととした。
※2 3つのカテゴリ(「アムベルピストが非常に好ましい/アムベルピストが好ましい」、「どちらでもよい」及び「ガドブトロールが非常に好ましい/ガドブトロールが好ましい」)を示す被験者の割合及び対応する95%信頼区間を算出し、「アムベルピストが非常に好ましい/アムベルピストが好ましい」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。

開発の経緯
特
性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

◆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)【副次評価項目】

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)でのアムベルピスト(0.04mmol Gd/kg)とガドブトロール(0.1mmol Gd/kg)のスコアの差の平均は、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、アムベルピストとガドブトロールの間に差異は認められませんでした。

アムベルピスト及びガドブトロール投与5分後に評価した組合せ画像における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*1 (FAS)



*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、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【副次評価項目】(FAS)

アムベルピスト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示した。

◆安全性(SAF)

副作用は、アムベルピスト群で57例中1例(1.8%)に発現し、歯痛が認められました。ガドブトロール群では認められませんでした。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

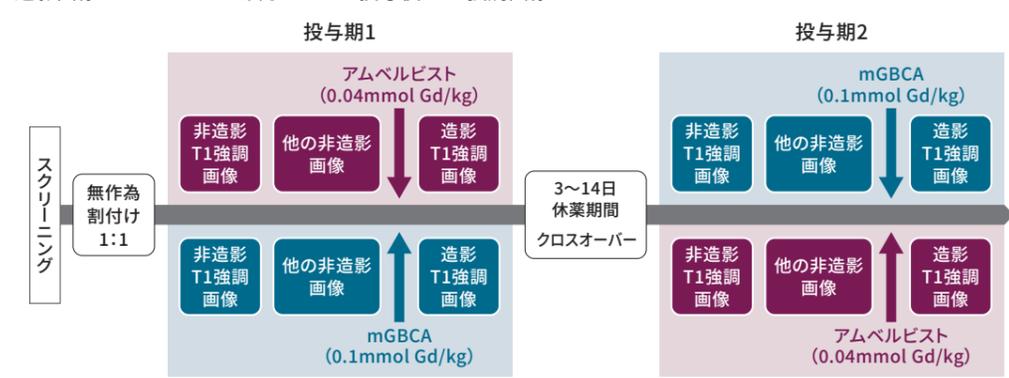
MedDRA version 25.1

QUANTI CNS 試験

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) <脳・脊髄造影における有効性>⁷⁾

7) 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)

試験概要

目的	CNS病変を有する又は疑われる成人患者における、アムベルピスト (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カ国 (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 (アムベルピスト投与: 31例、mGBCA投与: 32例))
試験方法	<p>各被験者をアムベルピスト (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つの投与期にアムベルピスト又は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。</p> <p>[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: アムベルピスト及びmGBCA投与後のT1強調画像*2</p> 
主要評価項目	<p>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) [アムベルピスト組合せ*3のmGBCA組合せ*3に対する非劣性] (検証的解析項目)</p> <p><段階的スコア></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 造影効果 (4段階) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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

QUANTI CNS 試験

主な副次評価項目	病変検出能の感度及び特異度 [アムベルピスト組合せ*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) [アムベルピスト組合せ*3の非造影画像に対する優越性] 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
解析計画	<p>● 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。アムベルピスト組合せ及び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、アムベルピスト組合せと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、アムベルピスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されるものとした。</p> <p>● 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、アムベルピスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されるものとした。</p> <p>【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。アムベルピスト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、アムベルピスト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、アムベルピスト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。</p> <p>【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。</p>

CNS (Central nervous system): 中枢神経系
mGBCA (Macrocytic gadolinium-based contrast agent): 環状型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」「アムベルピスト組合せ及び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 (アムベルピスト又は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 アムベルピスト組合せ: アムベルピスト (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。

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

QUANTI CNS 試験

◆ 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) [アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性]【主要評価項目 (検証的解析結果)】

3つの描出パラメータにおけるアムベルビスト組合せと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でした。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、アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されました。

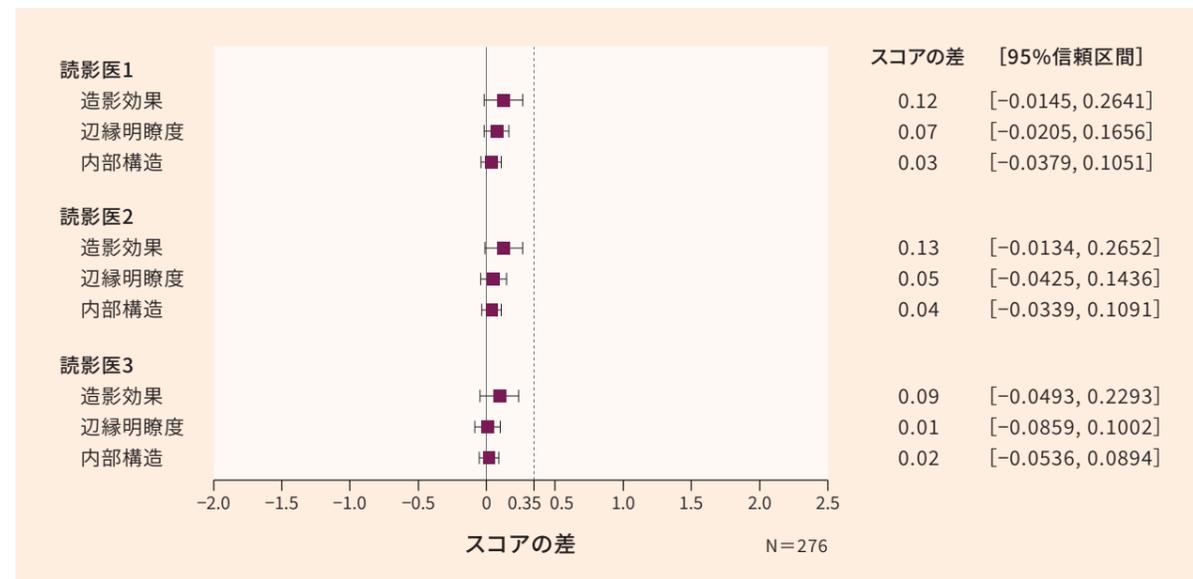
アムベルビスト組合せ及びmGBCA組合せにおける3つの描出パラメータ (造影効果、辺縁明瞭度、内部構造) のスコア* (拡大FAS)

		アムベルビスト組合せ (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、アムベルビスト組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値及び標準誤差を推定した。

アムベルビスト組合せ及び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)



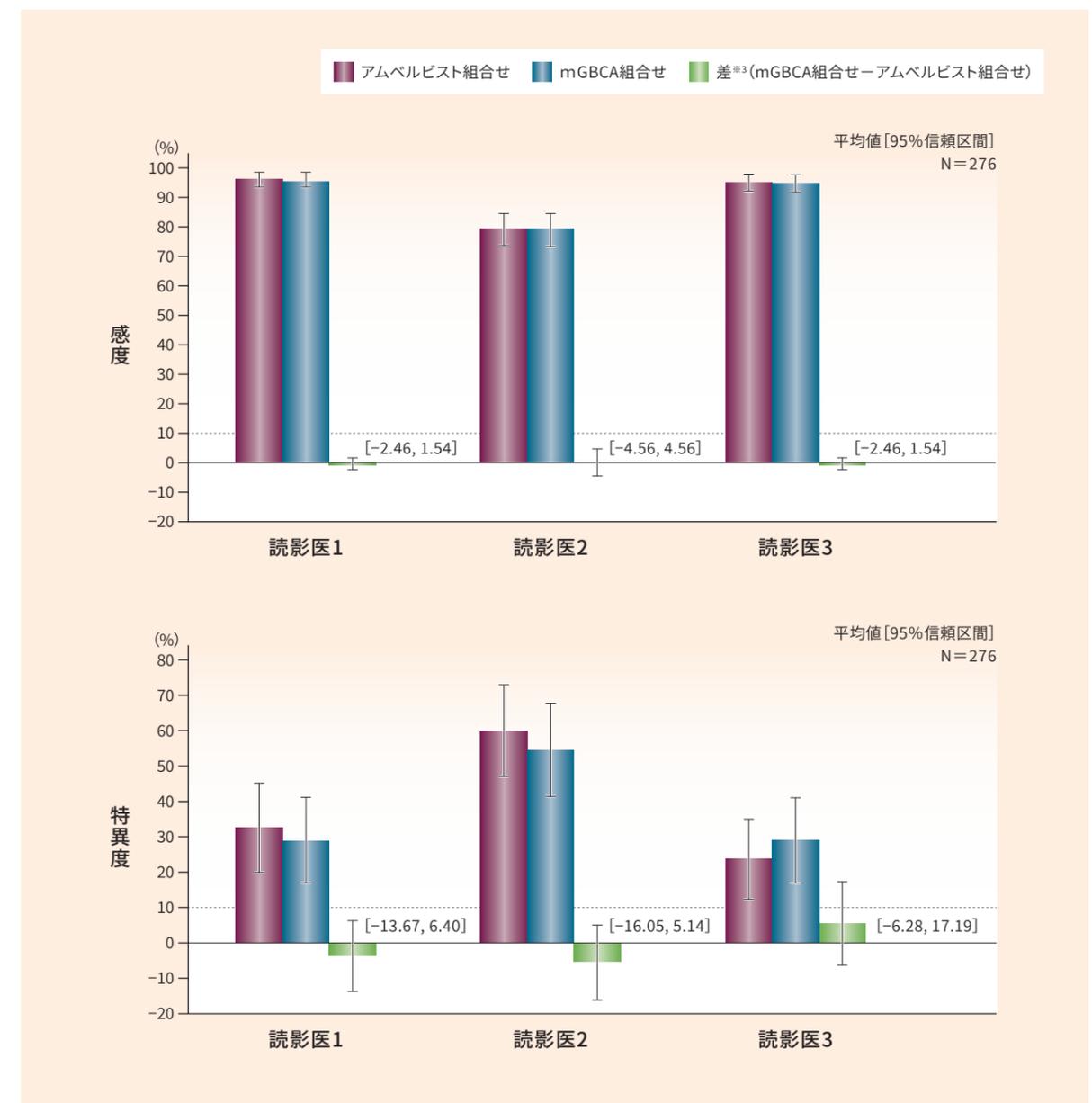
* mGBCA組合せ-アムベルビスト組合せ。3つの描出パラメータのスコアを線形混合効果モデルにより解析した。アムベルビスト組合せ及びmGBCA組合せの最小二乗平均値を推定し、更に各投与群間のスコアの差及びその95%信頼区間を推定した。3名の読影医のうち同じ2名の評価において、アムベルビスト組合せとmGBCA組合せのスコアの差の95%信頼区間の上限値が非劣性マージンである0.35を下回る場合、アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されるものとした。

QUANTI CNS 試験

◆ 病変検出能の感度及び特異度 [アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性]【主な副次評価項目】

アムベルビスト組合せとmGBCA組合せの感度の差の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、アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されました。アムベルビスト組合せとmGBCA組合せの特異度の差の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、アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されました。

アムベルビスト組合せ及びmGBCA組合せにおける病変検出能の感度*¹及び特異度*² (拡大FAS)



*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 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。
 *³ mGBCA組合せ-アムベルビスト組合せ。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、アムベルビスト組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されるものとした。

開発の経緯
 特性
 製品情報
 臨床成績
 薬物動態
 薬効薬理
 安全性薬理試験
 及び毒性試験
 有効成分に関する
 理化学的知見
 製剤学的事項
 取扱い上の注意
 包装
 関連情報
 主要文献
 製造販売業者の氏名
 又は名称及び住所

QUANTI CNS試験

◆ 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) [アムベルビスト組合せの非造影画像に対する優越性] 【副次評価項目】

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)、名目上のp値、線形混合効果モデル)、アムベルビスト組合せの非造影画像に対する優越性が示されました*2。

*1 アムベルビスト組合せ-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。アムベルビスト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、アムベルビスト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、アムベルビスト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。

アムベルビスト組合せ及び非造影画像における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)

	スコアの差		
	読影医1 (N=276)	読影医2 (N=276)	読影医3 (N=276)
造影効果	1.36±0.061	1.64±0.061	1.17±0.061
辺縁明瞭度	1.08±0.045	1.14±0.045	0.22±0.045
内部構造	0.94±0.042	0.72±0.042	0.36±0.042

最小二乗平均値±標準誤差

◆ 安全性 (SAF)

副作用は、アムベルビスト群では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%) に認められました。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%) に認められました。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

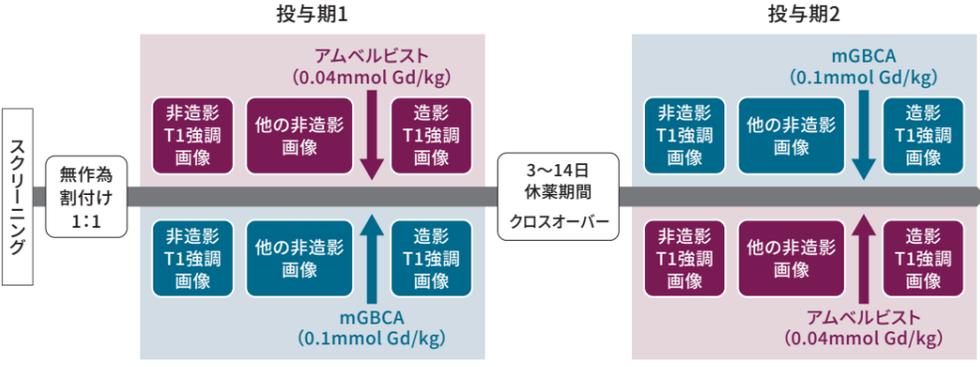
MedDRA version 27.1

QUANTI OBR試験

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) < 躯幹部・四肢造影における有効性 > *8)

8) 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)

◆ 試験概要

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、アムベルビスト (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 (アムベルビスト投与: 48例、mGBCA投与: 48例))
試験方法	<p>各被験者をアムベルビスト (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つの投与期にアムベルビスト又は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日間の休業期間を設けた。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。</p> <p>[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: アムベルビスト及びmGBCA投与後のT1強調画像*3</p> 
主要評価項目	<p>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) [アムベルビスト組合せ*4のmGBCA組合せ*4に対する非劣性] (検証的解析項目)</p> <p>< 段階的スコア ></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 造影効果 (4段階) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

QUANTI OBR 試験

主な副次評価項目	病変検出能の感度及び特異度 [アムベルvist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) [アムベルvist組合せ*4の非造影画像に対する優越性] 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
解析計画	<p>● 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。アムベルvist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、アムベルvist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、アムベルvist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。</p> <p>● 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、アムベルvist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。</p> <p>【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。アムベルvist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、アムベルvist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、アムベルvist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。</p> <p>【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。</p>

OBR (Other body regions) : CNS以外の身体領域
 CNS (Central nervous system) : 中枢神経系
 mGBCA (Macrocytic gadolinium-based contrast agent) : 環状型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」アムベルvist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 (アムベルvist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 アムベルvist組合せ: アムベルvist (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。

QUANTI OBR 試験

◆ 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) [アムベルvist組合せのmGBCA組合せに対する非劣性] 【主要評価項目 (検証的解析結果)】

3つの描出パラメータにおけるアムベルvist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でした。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、アムベルvist組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が検証されました。

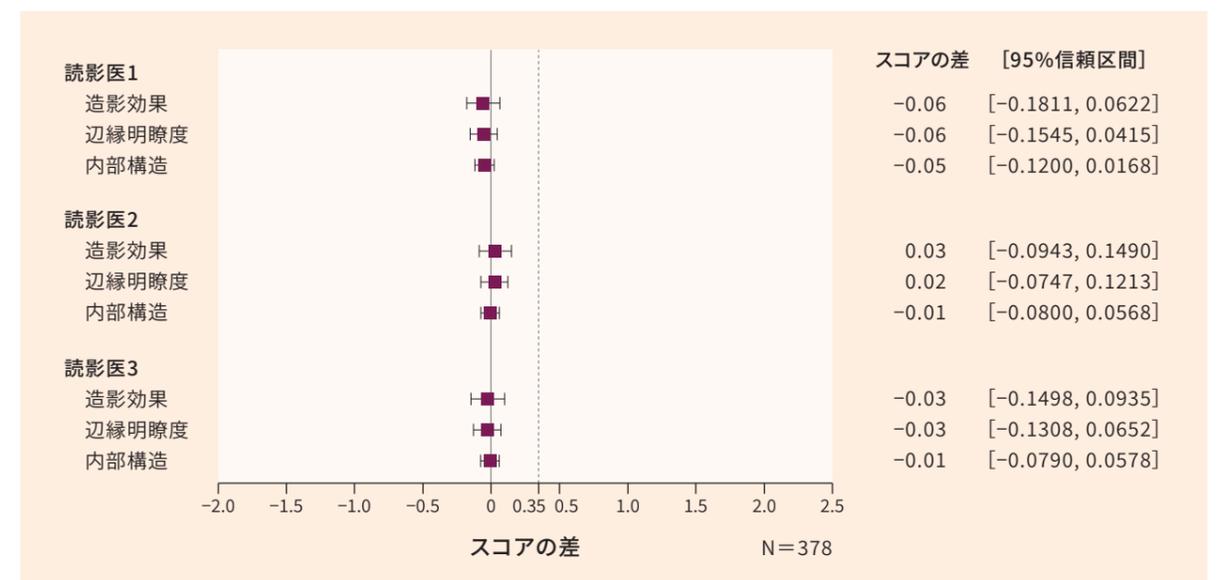
アムベルvist組合せ及びmGBCA組合せにおける3つの描出パラメータ (造影効果、辺縁明瞭度、内部構造) のスコア* (拡大FAS)

		アムベルvist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、アムベルvist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。

アムベルvist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-アムベルvist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。アムベルvist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、アムベルvist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、アムベルvist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。

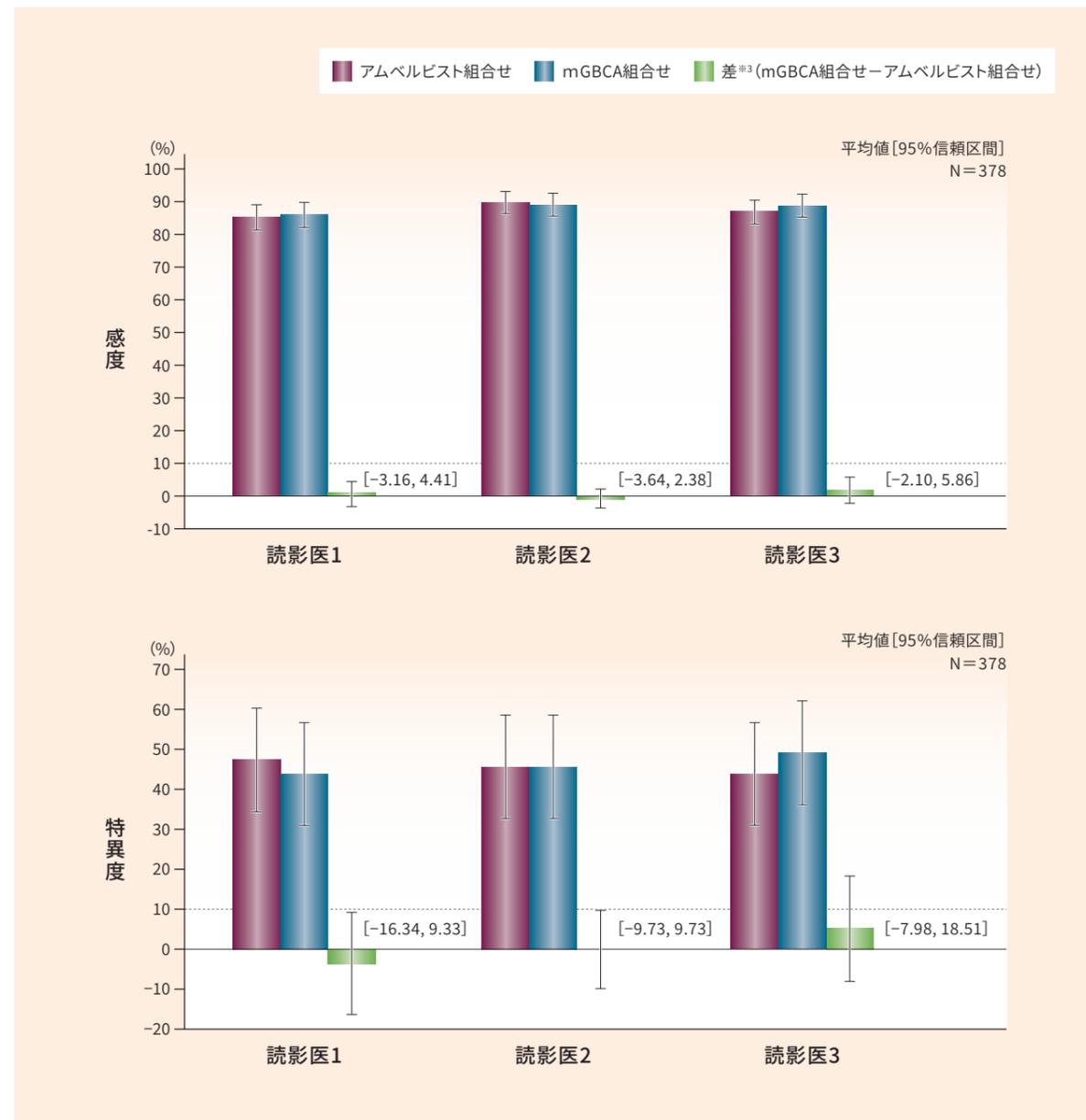
開発の経緯
 特性
 製品情報
 臨床成績
 薬物動態
 薬効薬理
 安全性薬理試験
 及び毒性試験
 有効成分に関する
 理化学的知見
 製剤学的事項
 取扱い上の注意
 包装
 関連情報
 主要文献
 製造販売業者の氏名
 又は名称及び住所

QUANTI OBR 試験

◆病変検出能の感度及び特異度 [アムベルvist組合せのmGBCA組合せに対する非劣性]【主な副次評価項目】

アムベルvist組合せとmGBCA組合せの感度の差の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、アムベルvist組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されました。アムベルvist組合せとmGBCA組合せの特異度の差の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、アムベルvist組合せのmGBCA組合せに対する非劣性が示されました。

アムベルvist組合せ及びmGBCA組合せにおける病変検出能の感度^{*1}及び特異度^{*2} (拡大FAS)



*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 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。
 *3 mGBCA組合せ-アムベルvist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、アムベルvist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。

QUANTI OBR 試験

◆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) [アムベルvist組合せの非造影画像に対する優越性]【副次評価項目】

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)、名目上のp値、線形混合効果モデル)、アムベルvist組合せの非造影画像に対する優越性が示されました^{*2}。

*1 アムベルvist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。アムベルvist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、アムベルvist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、アムベルvist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。

アムベルvist組合せ及び非造影画像における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)

	スコアの差		
	読影医1 (N=378)	読影医2 (N=378)	読影医3 (N=378)
造影効果	2.70±0.05	2.12±0.05	2.35±0.05
辺縁明瞭度	2.46±0.05	1.08±0.05	1.86±0.05
内部構造	1.70±0.03	0.90±0.03	1.67±0.03

最小二乗平均値±標準誤差

◆安全性 (SAF)

副作用は、アムベルvist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%) に認められました。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%) に認められました。重篤な副作用として、mGBCA群で腎不全が1例に認められました。本試験において、投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

MedDRA version 27.1

開発の経緯
 特性
 製品情報
 臨床成績
 薬物動態
 薬効薬理
 安全性薬理試験
 有効成分に関する理化学的知見
 製剤学的事項
 取扱い上の注意
 包装
 関連情報
 主要文献
 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

QUANTI Pediatric 試験

QUANTI Pediatric 試験

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) <小児の脳・脊髄・躯幹部・四肢造影における薬物動態及び安全性>⁹⁾

9) 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)

試験概要

目的	造影MRI検査を受ける小児患者を対象としたアムベルピスト (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カ国 (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 (アムベルピスト投与: 19例)]
試験方法	<p>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。</p> <p>アムベルピスト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、アムベルピスト投与後に合計3回 (投与後10~45分、2~4時間及び6~8時間) 採血した。</p>
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} 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)	<ul style="list-style-type: none"> ●コントラストの質 ●診断の確信度 (非造影画像及びアムベルピスト組合せ^{*1}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) など <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><段階的スコア> ■ 造影効果 (4段階)</p> <p>Excellent (スコア4): 明瞭に高信号に造影されている</p> <p>Good (スコア3): 明瞭に造影されている</p> <p>Moderate (スコア2): 弱く造影されている</p> <p>No (スコア1): 造影されていない</p> <p>■ 辺縁明瞭度 (4段階)</p> <p>Excellent (スコア4): 明瞭であり、辺縁が完全に確認できる</p> <p>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</p> <p>Moderate (スコア2): 境界が部分的に確認できる</p> <p>None (スコア1): 境界がない又は不明瞭</p> <p>■ 内部構造 (3段階)</p> <p>Good (スコア3): 十分に評価できる</p> <p>Moderate (スコア2): 部分的に評価できる</p> <p>Poor (スコア1): よく評価できない</p> </div>

解析計画	<p>【主要評価項目 (薬物動態)】</p> <p>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ルリング、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。</p> <p>【副次評価項目 (安全性)】</p> <p>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}。</p> <p>【探索的評価項目 (有効性)】</p> <p>MRI解析対象集団を対象とした。コントラストの質は、5段階評価 (1=None: なし (造影効果が認められない)、2=Poor: 不良、3=Moderate: 中等度、4=Good: 質が高い、5=Excellent: 質が非常に高い) を用いて評価した。診断の確信度は、4段階評価 (1=Not confident: 自信がない、2=Somewhat confident: わずかに自信がない、3=Confident: 自信がある、4=Very confident: 非常に自信がある) を用いて評価した。非造影画像及びアムベルピスト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。</p>
------	--

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
 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 (アムベルピストを投与され、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 (アムベルピストを投与されたすべての被験者)
 ◆MRI解析対象集団: アムベルピストを投与され、評価可能なMRI画像が得られたすべての被験者
 ※1 アムベルピスト (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。

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} 【主要評価項目 (薬物動態)】

0~18歳未満の小児患者92例にアムベルピスト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した。

小児患者におけるアムベルピスト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)

※ 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ルリング、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。

開発の経緯
 特性
 製品情報
 臨床成績
 薬物動態
 薬効薬理
 安全性薬理試験
 有効成分に関する理化学的知見
 製剤学的事項
 取扱い上の注意
 包装
 関連情報
 主要文献
 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

QUANTI Pediatric 試験

◆安全性【副次評価項目】(SAF)

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%)に認められました。そのうち重篤な副作用として、発熱、過敏症が各1例に認められました。本試験において、投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

MedDRA version 27.1

◆コントラストの質、診断の確信度(非造影画像とアムベルビスト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)【探索的評価項目(有効性)】(MRI解析対象集団)

コントラストの質^{※1}は、すべての被験者において「5=Excellent:質が非常に高い」又は「4=Good:質が高い」と評価され、その割合はそれぞれ74.2%(93例中69例)、25.8%(93例中24例)でした。

診断の確信度^{※2}において、「3=自信がある」又は「4=非常に自信がある」と評価された割合は、非造影画像で79.6%(93例中74例)、アムベルビスト組合せで97.8%(93例中91例)でした。

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^{※3}の平均は、非造影画像でそれぞれ1.0、3.2、2.7、アムベルビスト組合せで3.3、3.7、2.9でした。

※1 コントラストの質は、5段階評価(1=None:なし(造影効果が認められない)、2=Poor:不良、3=Moderate:中等度、4=Good:質が高い、5=Excellent:質が非常に高い)を用いて評価した。

※2 診断の確信度は、4段階評価(1=Not confident:自信がない、2=Somewhat confident:わずかに自信がない、3=Confident:自信がある、4=Very confident:非常に自信がある)を用いて評価した。

※3 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。非造影画像及びアムベルビスト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。

副作用

国際共同第III相試験(QUANTI CNS試験、QUANTI OBR試験)及び国際共同第I/III相試験(QUANTI Pediatric試験)の計3試験において、アムベルビスト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ました。

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 N=299 (100%)	QUANTI OBR N=398 (100%)	QUANTI Pediatric 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%)

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したものであり、すべての症例が同様の結果を示すわけではありません。

症例紹介

Case Presentation

聴神経腫瘍

症例* 40歳代 女性

【画像提供】独立行政法人 国立病院機構 関門医療センター 脳神経外科
山下 勝弘 先生

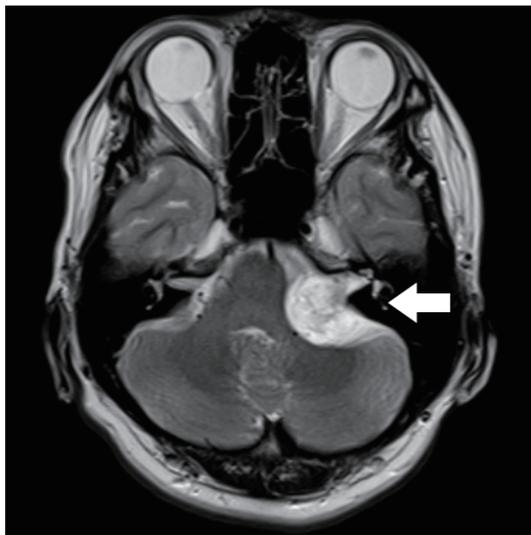


図1. T2強調画像 (横断像)

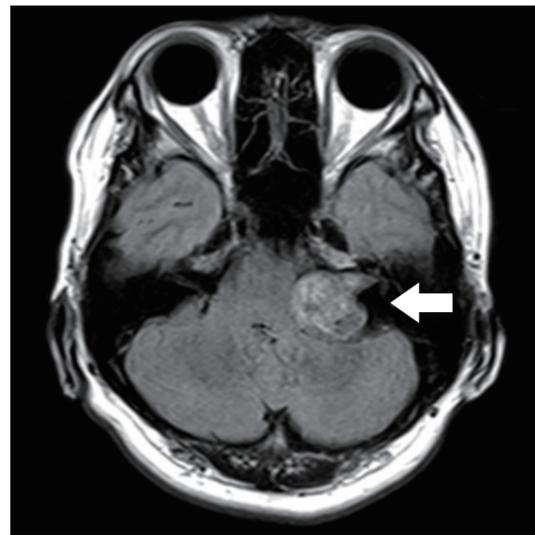


図2. FLAIR画像 (横断像)

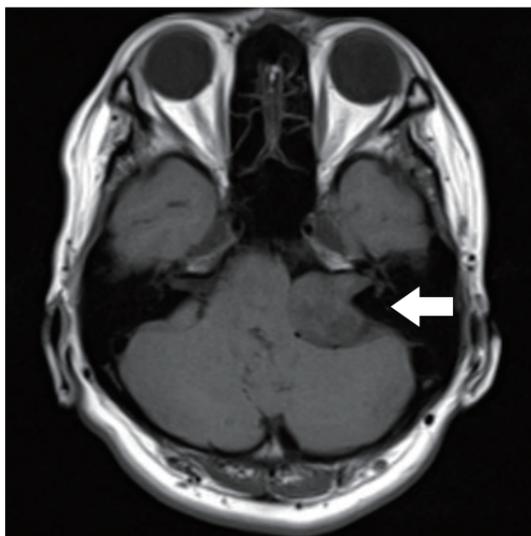


図3. T1強調画像 (横断像)



図4. 造影T1強調画像 (横断像)



図5. 造影T1強調画像 (冠状断像)

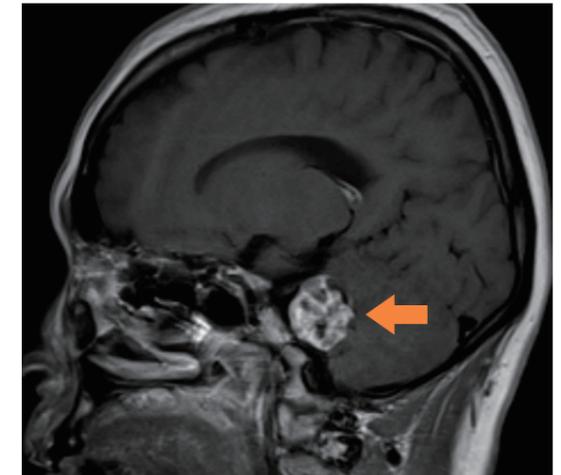


図6. 造影T1強調画像 (矢状断像)

【患者背景】

数年前から左耳の難聴を自覚するようになり、難聴は徐々に増悪した。
耳鼻咽喉科を受診し、聴力検査で左耳の感音性難聴を指摘されたため、MRIによる精査を行うこととなった。

【画像所見】

図1~3(←):
左小脳橋角部から左内耳道にかけてほぼ等信号の腫瘍を認めた。

図4~6(→):
造影後(投与5分後)、腫瘍は高信号に増強され、腫瘍内部には多数の微小嚢胞を認めた。

【撮像パラメータ及び各種関連事項】

撮像法	撮像時間	TR (msec)	TE (msec)	TI (msec)	Flip Angle (Degree)	ETL	FOV (mm)	Matrix	Slice厚 (mm)	Gap (mm)	Slice枚数	NEX
T1強調画像	2' 11"	581	16	-	80	1	220	256×202	6	1.2	21	1
T2強調画像	1' 00"	4,000	89	-	160	10	220	320×196	6	1.2	21	1
FLAIR画像	1' 52"	8,000	106	2,370	170	16	220	256×168	6	1.2	21	1
造影T1強調画像	2' 11"	581	16	-	80	1	220	256×202	6	1.2	21	1

MRI機器名	使用コイル	自動注入器
MAGNETOM Avanto 1.5T (SIEMENS社)	HEAD MATRIX	SSMR 300EP (MEDRAD社)

	投与量	投与速度
アムベルビスト	0.1mL/kg	1.0mL/sec
後押し用生理食塩液	30mL	

* 承認時評価資料である国際共同第III相試験での症例画像

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

ご紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したものであり、すべての症例が同様の結果を示すわけではありません。

Case Presentation

乳癌

症例* 40歳代 女性

【画像提供】日本赤十字社 高松赤十字病院 放射線科
外山 芳弘 先生

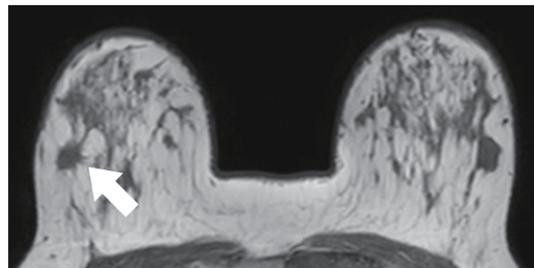


図1. T1強調画像(横断像)

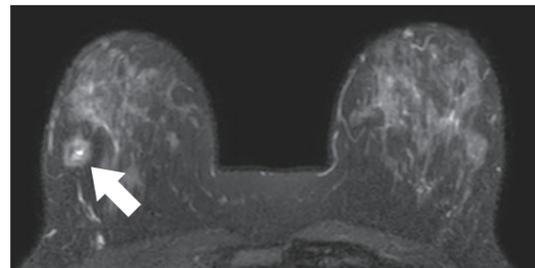


図2. 脂肪抑制T2強調画像(横断像)



図3. 拡散強調画像(横断像)

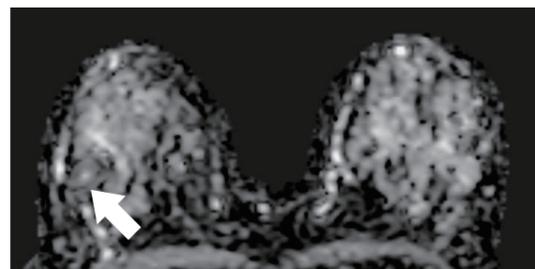


図4. ADC map(横断像)

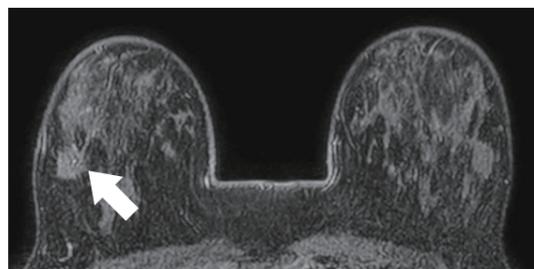


図5. ダイナミック造影MRI(造影前、横断像)

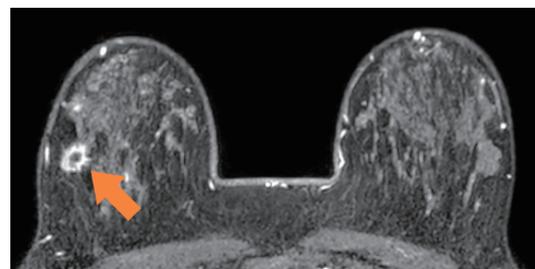


図6. ダイナミック造影MRI(投与1分後、横断像)

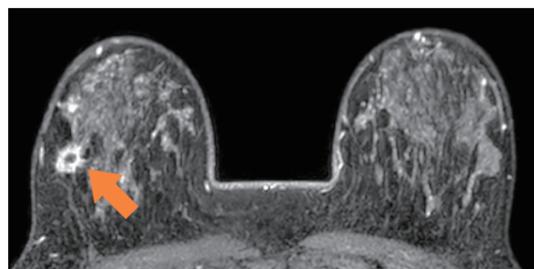


図7. ダイナミック造影MRI(投与2分後、横断像)

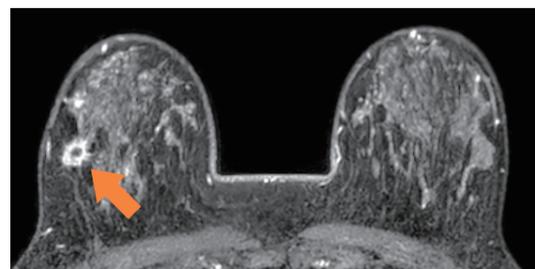


図8. ダイナミック造影MRI(投与6分後、横断像)

* 承認時評価資料である国際共同第III相試験での症例画像

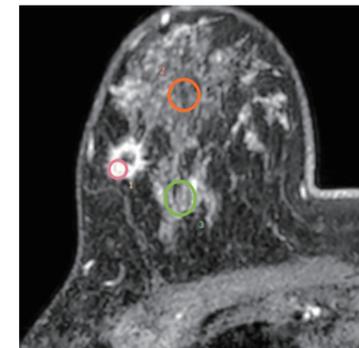


図9. ダイナミック造影MRI
(Region of Interest)

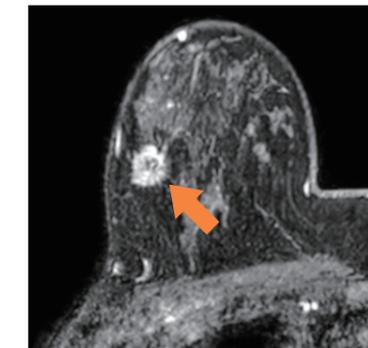


図10. 脂肪抑制造影T1強調画像
(横断像)

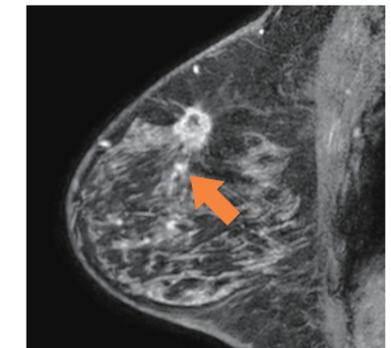


図11. 脂肪抑制造影T1強調画像
(矢状断像)

【患者背景】

これまで乳癌検診では異常を指摘されなかったが、1カ月前より右胸にしこりを自覚したため受診。マンモグラフィーで右乳房C領域にspiculaを伴う2cm大の腫瘤影と構築の乱れが認められ、針生検により乳癌と診断された。

【画像所見】

図1、2(←)、図10(←)：

右乳房C領域に、辺縁不整でspiculaを伴う長径2cm大の腫瘤影を認めた。

図3、4(←)：

腫瘤内部は拡散制限を示した(ADC値: $0.89 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)。

図5(←)、図6~8(←)、図9、図12：

腫瘤は早期から著明な造影効果を示したが、washoutはなく、漸増性に造影された。

図11：

中心部には壊死領域と思われるT2強調像で高信号を示す、造影効果の乏しい領域を認めた。更に腫瘤の尾側に数珠状の造影効果を認め、乳管内進展が疑われた(←)。

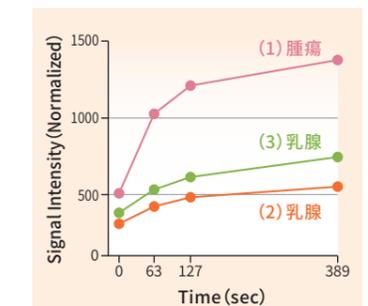


図12. Time intensity curve

BI-RADS: カテゴリー6と判定	病理診断
Oval shape, irregular & spiculated margin, heterogeneous & rim enhancement Dynamic pattern: Rapid & persistent pattern Dark internal septation (+) Heterogenous FGT & mild~moderate BPE	浸潤性乳管癌(硬性型)、pT1c pN0 (sn) Ly0 V1 浸潤径: 18×15mm、浸潤径+乳管内進展巣: 20×15mm ER: 陽性率90%以上、PgR: 陽性率90%以上、 HER2: score 1+、Ki-67: 陽性率30%

右乳房切除術後、病理組織との対比では、腫瘤内部には浮腫を伴う線維化があり、ダイナミック造影パターンやDark internal septationはこの組織像を反映していたと考えられた。更にMRIで指摘されたように、腫瘤尾側に乳管内進展を認めた。

【撮像パラメータ及び各種関連事項】

撮像法	撮像時間	TR (msec)	TE (msec)	Flip Angle (Degree)	ETL	FOV (mm)	Matrix	Slice厚 (mm)	Gap (mm)	Slice枚数	NEX	脂肪抑制
T1強調画像	1' 43"	613.5	10.4	90	3	34×38	320×256	3	3	50	1	
T2強調画像	3' 13"	5,358.4	90	90	25	34×38	368×294	3	3	50	1	+
拡散強調画像	3' 31"	10,058.8	80	90	-	34×38	112×146	3	3	52	2	
Dynamic Study	4' 1"*	3.8	2.0	11	26	34×38	368×368	2	1	53	1	+

* 1スキャンあたり約60秒

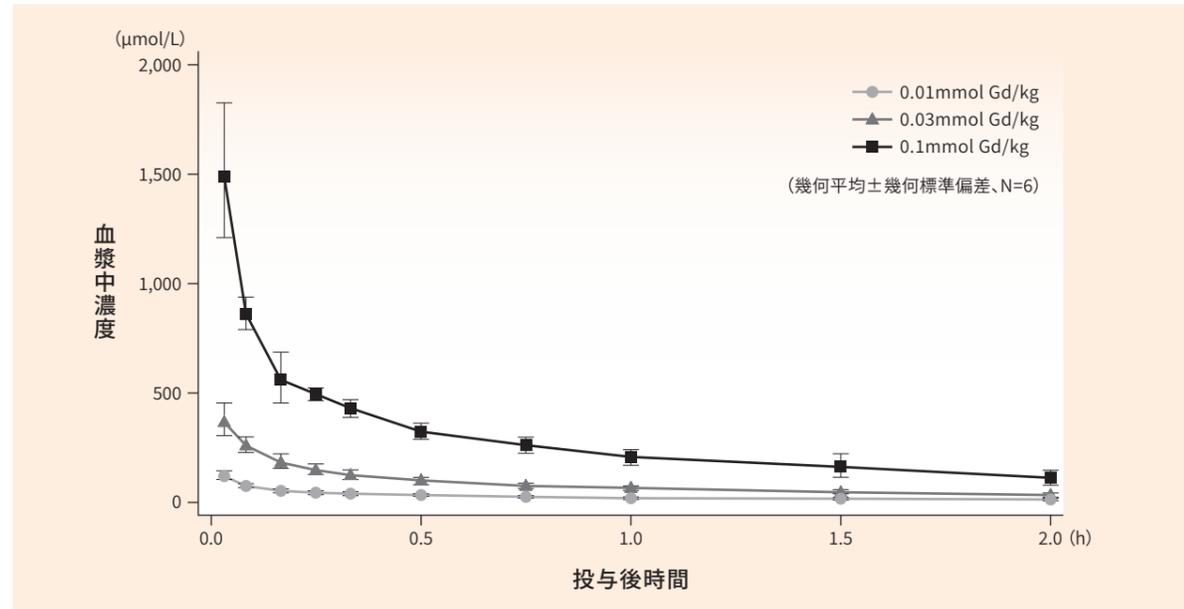
MRI機器名	使用コイル	自動注入器	投与量	投与速度
Ingenia Elition 3.0T (PHILIPS社)	7ch Sense Breast Coil	Sonic Shot GX (株式会社根本杏林堂)	0.1mL/kg、7.5mL	1.5mL/sec
			後押し用生理食塩液 40mL	

開発の経緯
特性
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

血中濃度^{10,11)}

日本人健康成人男性にアムベルピスト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した。また、アムベルピスト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ました。

アムベルピストを単回静脈内投与したときの血漿中Gd濃度推移



アムベルピスト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アムベルピスト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した。

アムベルピスト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

10) He X, et al.: Eur J Pharma Sci. 2024; 196: 106749 [利益相反]本研究はバイエルの資金により実施された。本論文の著者のうち5名はバイエルの社員である。

分布

◆分布容積¹⁰⁾

日本人健康成人男性(各6例)にアムベルピスト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でした。

◆臓器・組織分布(ラット)¹²⁾

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)で測定しました。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ました。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%でした。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ました。

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

◆血液-胎盤関門通過性(ラット)¹³⁾

[¹⁵³Gd]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ました。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)でした。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ませんでした。子宮、膈、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ませんでした。

10) He X, et al.: Eur J Pharma Sci. 2024; 196: 106749 [利益相反]本研究はバイエルの資金により実施された。本論文の著者のうち5名はバイエルの社員である。

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。

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。

◆ 乳汁への移行性 (ラット) ¹⁴⁾

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ました。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%未満でした。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ませんでした。

◆ 血漿タンパク結合 (*in vitro*) ¹⁵⁾

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タンパクとの結合率を測定しました。その結果、ガドクアトランと血漿タンパクとの結合率は0.8%でした。

代謝 (外国人データ) ¹⁶⁾

健康な男性及び女性各3例にアムベルピスト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ました。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ませんでした。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、ほぼすべてがアムベルピストの未変化体であることが明らかになりました。血漿及び尿中に遊離Gdは検出されませんでした。

排泄

◆ 尿中排泄 (国内及び外国人データの統合解析データを含む) ^{10,16,17)}

日本人健康成人男性17例にアムベルピスト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%が尿中に排泄されました。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、アムベルピストは、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ます。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%未満でした。

アムベルピスト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。

10) He X, et al.: Eur J Pharma Sci. 2024; 196: 106749 [利益相反]本研究はバイエルの資金により実施された。本論文の著者のうち5名はバイエルの社員である。
16) Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59(2): 140-149 [利益相反]本研究はバイエルの資金により実施された。本論文の著者7名はバイエルの社員である。

◆ 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) ¹⁸⁾

軽度 (eGFR: 60~89mL/min/1.73m²、8例) 及び中等度 (eGFR: 30~59mL/min/1.73m²、7例) 腎機能障害患者にアムベルピスト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倍でした。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、アムベルピストの消失の遅延が認められました。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%が尿中に排泄されました。

アムベルピスト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

アムベルピスト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日と予測されました。

1. 警告 (抜粋)
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]

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。

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。

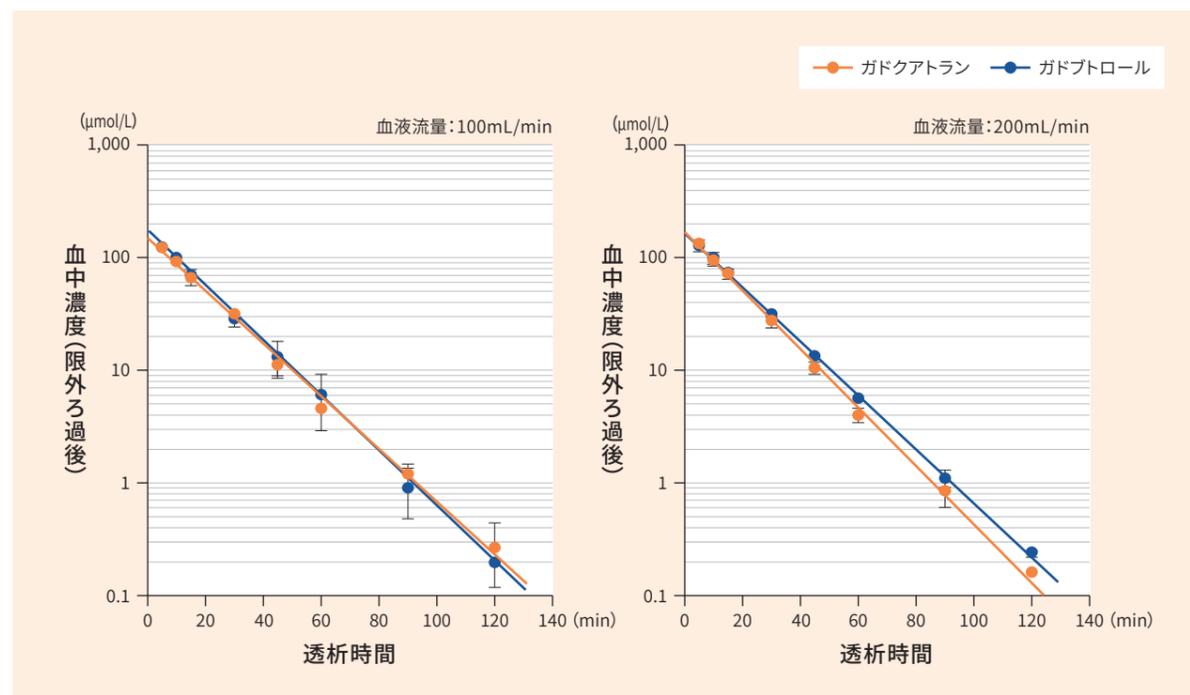
◆透析による除去 (*in vitro*)¹⁹⁾

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* 試験でガドプトロールと比較して検討しました。透析によるヒト血液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分でした。ガドプ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分でした。ガドクアトランは、ガドプトロールと比較して分子量が大きいにもかかわらず、ガドプトロールと同様に透析膜を透過できることが *in vitro* 試験で示されました。

透析によるガドクアトラン及びガドプトロールのヒト血液からの除去半減期

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
ガドプトロール	3	100	500	12.2±0.87	7.2
	3	200	500	12.6±0.05	0.4

ガドクアトラン及びガドプトロールの透析中の平均血中濃度推移 (片対数スケール)



◆小児患者における薬物動態

「IV.臨床成績」の項(26頁)を参照

作用機序

アムベルビストは常磁性のGd³⁺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。

非臨床試験 [緩和時間短縮作用 (*in vitro*)]²⁰⁾

ガドクアトラン及びガドプトロールの血漿中におけるT1緩和度 (r₁値) 及びT2緩和度 (r₂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°C条件下で測定しました。その結果、血漿中のガドクアトランのr₁値は11.8及び10.5 (1.41T及び3.0T) を示し、一方、ガドプトロールのr₁値は5.7及び4.8 (1.41T及び3.0T) を示しました。

ガドクアトラン及びガドプトロールのr₁値*及びr₂値* [sec⁻¹ · (mmol/L)⁻¹]

溶媒	造影剤	1.41T (37°C)		3.0T (37°C)	
		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
	ガドプトロール	5.7	7.3	4.8	5.6

平均値

* r₁値及びr₂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。

安全性薬理試験^{21,22)}

	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ンネル1.5 (hNav1.5) への影響	hNav1.5遺伝子導入HEK293細胞	—	<i>in vitro</i>	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ンネル1.2 (hCav1.2) への影響	hCav1.2遺伝子導入CHO細胞	—	<i>in vitro</i>	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。
	ヒトカリウムチャンネルへの影響	hERG遺伝子導入CHO細胞	—	<i>in vitro</i>	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チャンネル阻害率は21.3%であり、hERGチャン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。

	試験項目	動物種	性別 (n/群)	投与経路	投与量・濃度	試験成績
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。
	赤血球形態への影響	ヒト	男女 (各1)	<i>in vitro</i>	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)	<i>ex vivo</i>	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。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験 (ラット、カニクイザル)^{23,24)}

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週間後に評価しました。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ましたが、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ませんでした。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/日と判断されました。

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日目に評価しました。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ましたが、試験29日目には認められませんでした。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ものの、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ました。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超と判断されました。

2. 反復投与毒性試験 (ラット、カニクイザル)^{25,26)}

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ました。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ました。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ましたが、変性所見は認められませんでした。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ました。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/日と判断されました。

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ました。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ました。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ましたが、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ましたが、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ませんでした。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、可逆的变化と考えられました。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/日と判断されました。

3. 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)²⁷⁾

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ました。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日目まで投与しました。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/日と判断されました。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)^{28,29)}

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ました。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/日と判断されました。

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ました。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/日と判断されました。

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)³⁰⁾

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回連日静脈内ボラス投与しました。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/日と判断されました。

4. その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)³¹⁾

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ました。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ませんでした。

2) 局所刺激性試験 (ウサギ)³²⁾

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ました。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日目に評価しました。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) が観察されました。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ました。

3) 幼若動物における試験 (ラット)^{33,34)}

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週間後に評価しました。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/日と判断されました。

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ました。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/日と判断されました。

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)

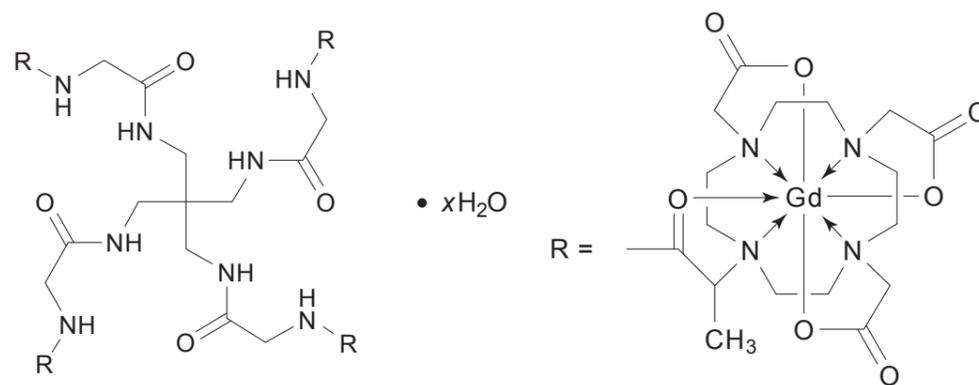
化学名：*rac*-[$\{\mu_4-2,2',2'',2''',2''''-[(2R,16E)-3,6,12,15\text{-Tetraoxo-}1\kappa O^3:2\kappa O^{15}\text{-}9,9\text{-bis}[(2-\{(2E)-2-[4,7,10\text{-tris(carboxy-}3\kappa^3 O^4, O^7, O^{10}:4\kappa^3 O^4, O^7, O^{10}\text{-methyl)-}1,4,7,10\text{-tetraazacyclododecan-}1\text{-yl-}3\kappa^4 N^1, N^4,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

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：



製剤学的事項

◆製剤の安定性

各種条件下における製剤の安定性試験結果は以下のとおりです。

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	2mLガラス製バイアル	18ヵ月	18ヵ月まで規格内
	30°C/35%RH	10mLプラスチック製シリンジ		
加速試験	40°C/75%RH	2mLガラス製バイアル	6ヵ月	6ヵ月まで規格内
	40°C/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：1.365×10⁶lx-h、総近紫外放射エネルギー：599W-h/m²照射
試験項目：性状、pH、純度試験(類縁物質)、定量法等

取扱い上の注意

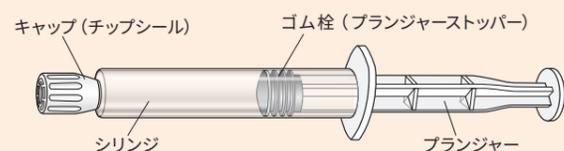
規制区分：処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法：室温保存

有効期間：30ヵ月

アムベルビスト®静注シリンジの取扱い方法

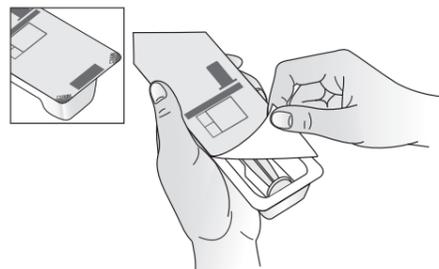
■各部位の名称



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。

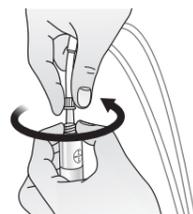


- キャップを取り外す際、薬液が飛び散る可能性がありますので、ご注意ください。
- ※ キャップは、三方活栓、延長チューブ等に装着する直前まで取り外さないでください。

自動注入器による注入法

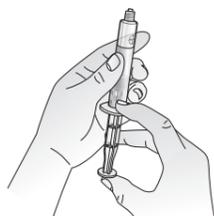
■自動注入器用延長チューブを速やかに装着してください。

- 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。



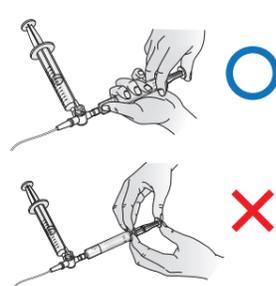
- 同様に、三方活栓、延長チューブ内のエア抜きを実施してください。

■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。



包装

- 2mL [3バイアル]
- 5mL [5シリンジ]
- 7.5mL [5シリンジ]
- 10mL [5シリンジ]

関連情報

承認番号：アムベルビスト®静注2mL：30800AMX00115000
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

承認年月：2026年3月

国際誕生年月：2026年3月

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販売開始年月：発売準備中

再審査期間満了年月：2036年3月(10年)

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。

主要文献

- 1) ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media, p70,75-84, American College of Radiology, 2025 (<https://edge.sitecorecloud.io/americancoldf5f-acrorgf92a-productioncb02-3650/media/ACR/Files/Clinical/Contrast-Manual/ACR-Manual-on-Contrast-Media.pdf>:2026年3月アクセス)
- 2) Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines 2025, p24-26,29, European Society of Urogenital Radiology, 2025 (<https://www.esur.org/wp-content/uploads/2025/12/Guidelines-2025-ESUR-vf-1.pdf>:2026年3月アクセス)
- 3) Jacques V, et al.: Invest Radiol. 2010; 45(10): 613-624
- 4) バイエル薬品社内資料[海外第 I 相試験:用量反応試験(試験番号19325)](承認時評価資料)
- 5) Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59(12): 845-853
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) He X, et al.: Eur J Pharma Sci. 2024; 196: 106749
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) バイエル薬品社内資料[排泄:乳汁中排泄](承認時評価資料)
- 15) 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)
- 16) Hofmann BM, et al.: Invest Radiol. 2024; 59(2): 140-149
- 17) バイエル薬品社内資料[排泄](承認時評価資料)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験](承認時評価資料)
- 22) バイエル薬品社内資料[副次的薬理試験](承認時評価資料)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) バイエル薬品社内資料[遺伝毒性試験](承認時評価資料)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

- 製造販売元: バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号
- 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
- お問い合わせ先: バイエル薬品株式会社 コンタクトセンター
フリーダイヤル 0120-106-398
受付時間: 9:00-17:30 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

開発の経緯

特性

製品情報
(製品名・商品名)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所