2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 5

2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2　申請効能・効果 7
2.5.1.3　科学的背景 7
2.5.1.4　ガドクアトランの用量設定根拠 8
2.5.1.5　臨床開発プログラム 9
2.5.1.6　民族的要因の考察 11
2.5.1.6.1　内因性要因 12
2.5.1.6.2　外因性要因 12
2.5.1.7　規制当局との協議 12

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1　製剤開発 14
2.5.2.2　生体試料分析法 15
2.5.2.3　生物薬剤学 16

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1　薬物動態学的特性 17
2.5.3.1.1　吸収 17
2.5.3.1.2　分布 17
2.5.3.1.3　代謝 19
2.5.3.1.4　排泄 20
2.5.3.1.5　用量依存性及び時間依存性 20
2.5.3.1.6　薬物動態における内因性要因の影響 20
2.5.3.1.7　薬物動態の外因性要因の影響 25
2.5.3.2　薬力学的特性 25

2.5.4　有効性の概括評価 27
2.5.4.1　有効性評価に関連する試験 27
2.5.4.1.1　成人を対象としたピボタル試験 28
2.5.4.1.2　小児を対象としたピボタル試験 30
2.5.4.2　試験対象集団 31
2.5.4.3　有効性の結果 31
2.5.4.3.1　ピボタル試験である試験 21181 及び試験 21197 32
2.5.4.3.2　試験 21196 40
2.5.4.3.3　日本人における有効性 41

2.5.5 安全性の概括評価 42
2.5.5.1 曝露状況及び被験者の内訳 42
2.5.5.2 被験者集団の特性 43
2.5.5.3 有害事象 44
2.5.5.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象 44
2.5.5.3.2 治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象 45
2.5.5.3.3 特に注目すべき有害事象 46
2.5.5.4 臨床検査値 46
2.5.5.5 バイタルサイン、理学的検査及び安全性に関連する他の観察項目 46
2.5.5.6 心臓に関連する安全性 46
2.5.5.7 日本人における安全性 47
2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 47
2.5.5.8.1 内因性要因 47
2.5.5.8.2 外因性要因 49
2.5.5.8.3 薬物－薬物相互作用及びその他の相互作用に関連する安全性 49
2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用 50
2.5.5.8.5 過量投与 50
2.5.5.8.6 薬物乱用 50
2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象 50
2.5.5.9 市販後データ 51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 治療の背景 52
2.5.6.1.1 疾患又は症状 52
2.5.6.1.2 現在の診断における選択肢 52
2.5.6.2 ベネフィット 53
2.5.6.2.1 良好な効果 53
2.5.6.2.2 良好な効果についての不確定要素及び制限 54
2.5.6.3 リスク 54
2.5.6.3.1 好ましくない影響 54
2.5.6.3.2 好ましくない影響についての不確定要素及び制限 55
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 55
2.5.6.5 補遺 56
2.5.7 参考文献 57

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	Area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	ドイツ連邦医薬品医療機器庁
BICR	Blinded independent central review	独立盲検中央読影医
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/BW	Body weight normalized clearance	体重で標準化した全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C-QTc	Concentration-QTc	薬物濃度－補正QT間隔
cSoT	Composite standard of truth	複合的な真の基準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA/EMEA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FiH	First in human	ヒト初回投与
GBCA	Gadolinium-based contrast agent	ガドリニウム造影剤
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

略語	英語名称	日本語名称
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
iPSP	initial Pediatric Study Plans	初期小児研究計画
LBM	Lean body mass	除脂肪体重
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LGE	Late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出トランスポーター
mGBCA	Macrocyclic gadolinium-based contrast agent	マクロ環構造の GBCA
MPA	Läkemedelsverket (Medical Products Agency)	スウェーデン医薬品庁
MRA	Magnetic resonance angiography	磁気共鳴コンピューター断層血管造影
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
NSF	Nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OBR	Other body regions	CNS 以外の身体領域
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
pH	Negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PIP	Pediatric Investigation Plan	小児医薬品開発計画
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔

略語	英語名称	日本語名称
r1	T1 relaxivity: change of longitudinal relaxation time of a solution as a function of concentration	T1 緩和度:濃度に応じた溶液中の縦緩和時間の変化
RSE	Relative signal enhancement	相対的信号強度
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2,eff}$	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
V_{ss}/BW	Body weight normalized volume of distribution at steady state	体重で標準化した定常状態における分布容積

用語の定義一覧

臨床試験の略称

略称	試験番号 （治験総括報告書番号）	試験の標題
第Ⅱ相試験		
用量設定	試験 20241 (PH-42391)	中枢神経系（CNS）の造影磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査が適用となる CNS 病変を有する又は強く疑われる成人患者を対象として盲検読影を行う、ガドクアトラン（以下、本剤）単回静脈内投与の多施設共同、単盲検、用量設定試験
第Ⅲ相試験		
QUANTI CNS	試験 21181 (B003181)	CNS 病変を有する又は疑われる成人患者を対象に MRI 検査における本剤 0.04mmol Gd/kg の有効性及び安全性について既承認のマクロ環構造のガドリニウム造影剤（mGBCA）0.1mmol Gd/kg を対照に検討する多施設共同、無作為化、前向き、クロスオーバー、第Ⅲ相、二重盲検試験
QUANTI OBR	試験 21197 (B003180)	CNS 以外の身体領域（OBR）に病変を有する又は疑われる成人患者を対象に MRI 検査における本剤 0.04mmol Gd/kg の有効性及び安全性について既承認の mGBCA 0.1mmol Gd/kg を対照に検討する多施設共同、無作為化、前向き、クロスオーバー、第Ⅲ相、二重盲検試験
QUANTI Pediatric[1]	試験 21196 (B003284)	造影 MRI 検査を受ける小児患者（0～18 歳未満）を対象に本剤の薬物動態及び安全性を検討する多施設共同、前向き、非盲検試験

1: 本試験は第Ⅰ/Ⅲ相試験

解析対象集団の定義

解析対象集団	説明
拡大した最大の解析対象集団（拡大 FAS）	以下の事項を満たすすべての無作為割付け例 • 盲検読影に適した造影 MRI/MRA 画像セットがある • 本剤及び対照薬（標準薬とされている既承認の GBCA[1]）投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である
安全性解析対象集団（SAF）	投与量を問わず本剤又は対照薬を投与されたすべての無作為割付け例

FAS：最大の解析対象集団、mGBCA：マクロ環構造のガドリニウム造影剤、MRA：磁気共鳴コンピューター断層血管造影、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影、SAF：安全性解析対象集団

1：標準薬とされている既承認の mGBCA で、日常診療における造影 MRI/MRA 検査での有効性、安全性及び忍容性が実証されているもの（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール）

評価項目に関連する用語の定義

標準薬とされている既承認の GBCA	日常診療における造影 MRI/MRA 検査での有効性、安全性及び忍容性が実証されている標準薬とされている既承認のマクロ環構造の GBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）
描出パラメータ	描出パラメータは造影効果、辺縁明瞭度、及び内部構造の評価を含む。これらの描出パラメータは、すべての疾患及び構造的異常又は正常組織（病変や構造的異常がない場合）を評価できるよう、それぞれに合わせた文言とした。 以下に定義される描出パラメータである造影効果、辺縁明瞭度、及び内部構造の用語が使用される。 • 実質病変（例：腫瘍、転移巣、膿瘍、感染、炎症などの腫瘍状又は炎症性と思われる病変） A. 病変の造影効果 B. 病変の辺縁明瞭度 C. 病変の内部構造 • 血管病変〔例：血管内腔の病的所見（動脈狭窄、動脈瘤など）〕 A. 血管内腔の造影効果 B. 血管の辺縁明瞭度 C. 血管径/寸法（内部構造） • 心臓病変〔（非）虚血性/心筋症又は炎症性心筋疾患の評価など、試験 21197 のみ〕 A. 病変の造影効果 B. 病変の辺縁明瞭度 C. 病変の鑑別 • 正常組織（例：肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、関節包などの正常臓器の実質） A. 正常組織の造影効果 B. 正常組織の辺縁明瞭度 C. 正常組織の内部構造
病変	外傷又は疾患が原因となって組織中に生じた、限局的で臨床的に関連性のある病理学的変化を病変と定義する。医療画像検査において、MRI によって描出される可能性がある限局した病的所見を病変と定義する。MR 画像で認められた病的所見を指す場合に病変という用語を用いる。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

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であり、ガドブトロールなどの他の MRI 造影剤と同様に、常磁性の希土類元素（ランタニド）であるガドリニウム（Gd）を含有する。本剤は電気的に中性のマクロ環構造を有する化合物であり、四量体構造で 1 分子中に四つの Gd イオンを含有する。マクロ環構造の本剤は安定性が高い。また、本剤は緩和度も高いため、現在市販されているガドリニウム造影剤（GBCA）（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）より大幅に低い用量の Gd でも同程度の診断能が得られる。

2.5.1.2 申請効能・効果

成人及び小児患者を対象に、中枢神経系（以下、CNS）及び CNS 以外の身体領域（以下、OBR）での本剤による造影 MRI 検査を評価した臨床試験成績に基づいて、以下の承認申請を行うこととした。

申請時「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

申請時「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。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。

2.5.1.3 科学的背景

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、臨床的な有用性は十分に確立されている[1, 2, 3]。既存のマクロ環構造の GBCA（mGBCA）は、いずれもほぼ同等の安全性プロファイルを有し、有害事象のほとんどが非重篤、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・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。重度腎機能不全を有する患者に対して、GBCA 投与と NSF の関連性が 2006 年から報告されるようになった[1, 2, 3]。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 の排泄遅延により、体内でキレートから遊離した Gd イオンが何らかの物質と結合し、これに対する異物反応と考えられている。NSF の発生は、キレートの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。これに対して、mGBCA 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、mGBCA 投与後に NSF が発生した例も報告されている[4]。また、近年、主に直鎖構造の GBCA を使用した造影 MRI 検査を繰り返し行った患者に非造影 MR 画像上の歯状核及び淡蒼球の部位で信号上昇がみられたことや、脳内及び体内の Gd 残存に関する報告がされており[5,6]、研究者、製造販売業者及び規制当局による研究・調査が強化されている。

上述したような脳内に Gd が存在する潜在的リスクにより、第一世代の直鎖構造の GBCA には、EU において一時的な使用制限あるいは承認差し止めが行われた[7]。本邦においても、NSF の発症リスクが考慮され、直鎖構造の GBCA であるガドジアミド水和物及びガドペンテト酸メグルミンは販売中止となっている[8]。これらのことから、現在では、より安定性の高い第二世代の mGBCA が幅広く使用されている。このように、多くの場合 mGBCA の投与が行われているものの、mGBCA でもこれらのリスクが完全に排除されているわけではない。欧米のガイドライン[3, 9]では NSF 発症の潜在的リスク軽減の観点から、低用量の GBCA の投与が推奨されており、特に小児患者、腎障害患者、連続的/複数回の造影 MRI 検査を必要とする患者（がん患者の経過観察など）をはじめとする脆弱な患者では、Gd への曝露を低減させるというメディカルニーズが高まっている。

本剤は、マクロ環構造で 1 分子につき 4 つの Gd イオンをもつ四量体構造であり、安定性が高く、Gd 原子あたりの緩和度は、既存の GBCA に比べて高い（2.5.1.4）。そのため、既存の mGBCA より低い Gd 用量で同程度の診断能が得られると考えられる。また、脳内及び体内の Gd 残存リスクは、GBCA の Gd 用量及びキレートの安定性に関連していることから、GBCA の Gd 用量を下げることで、前述した潜在的リスクを軽減できると考えられる。更に、本剤は既存の GBCA よりも浸透圧が低く、血液に近い浸透圧溶液として注入されるため、急速注入時のより良い忍容性が期待できる。

2.5.1.4　ガドクアトランの用量設定根拠

本剤の推奨用法・用量は 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg 相当）の静脈内投与である。また、注射用量は 0.1mL/kg である。

本剤は、標準薬である GBCA（第二世代 mGBCA、すなわち、ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール）と同等の有効性及び安全性を得るために開発され、その高い緩和度により、一回当たりの造影 MRI 検査での Gd の投与量を大幅に少なくすることが可能である。本剤の緩和度（r1）は標準薬である GBCA よりも約 10～14 倍（Gd 原子当たり 2.5～3.6 倍）高い。

本剤の試験計画の立案にあたっては、臨床用量の選択及び確認を含めて、本剤の作用機序及び物理化学的特性、並びに本剤以外の GBCA から得られた利用可能なデータを考慮した。

様々な民族（白人、中国人及び日本人）の健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験において、本剤の薬物動態及び安全性が評価された結果、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相用量反応試験（試験 19325）では、本剤の 3 用量（0.01、0.03、0.06mmol Gd/kg）と、ガドブトロールの標準用量（0.1mmol Gd/kg）が評価された。本剤は、頭頸部組織において用量線形性及びおおむね用量に比例した相対的信号強度（以下、RSE）を示し、用量反応曲線が確立された。本剤はそのより高い緩和度により、ガドブトロールと比較して半量以下の Gd 用量で同等の RSE を達成し、第Ⅱ相用量設定試験（試験 20241）での本剤の開始用量を 0.04mmol Gd/kg とした。

第Ⅱ相用量設定試験（試験 20241）では、Gd 用量が少ない（0.04mmol Gd/kg）本剤が、ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）と同様の診断選好率を示し、病変の描出能において、ガドブトロールに対して非劣性を示した。また、両剤は非造影 MRI と比較して病変検出能を改善した。結果として、0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）が、第Ⅲ相臨床試験（試験 21181 及び試験 21197）における本剤の用量として選択された。

第Ⅲ相臨床試験では、主要評価項目である 3 つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）において、本剤（0.04mmol Gd/kg）のガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）に対する非劣性が示された。この用量は標準的な GBCA と比較して、物質量での 90%の低減及び Gd 用量の 60%の低減となる。詳細は 2.7.3.4 を参照のこと。

小児患者を対象とした試験 21196 についても同用量〔0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）〕を選択した。他の GBCA と同様に、本剤でも、体重で調整する同用量における薬物動態が、小児患者と成人患者の間で同様であることが予想された。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[10] 及び ICH E11（R1）補遺[11] 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。

用量設定及び用量選択の詳細については、2.7.3.4 項を参照のこと。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

本剤の臨床開発プログラムは、GBCA 及び Gd の用量を適切に減量し、従来と同様の信号強度及び臨床的有効性を実証するようにデザインされた。用量反応試験（試験 19325）で選択された用量〔0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）〕は、造影 MRI 検査が適用となる CNS 病変を有する又は有することが強く疑われる成人患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（試験 20241）において、ガドブトロールを標準用量 0.1mmol Gd/kg で投与したときと同様の診断選好を示した。また、有効性においても非劣性を示した。なお、ガドブトロール以外の標準診断薬である GBCA（ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）でも、0.1mmol Gd/kg が標準的な用量である。

臨床開発プログラム全体は、5 つの第Ⅰ相試験（試験 19324、試験 19414、試験 19730、試験 19325 及び試験 21180）、1 つの第Ⅱ相試験（試験 20241）、2 つの第Ⅲ相成人試験〔QUANTI CNS 試験（試験 21181）及び QUANTI OBR 試験（試験 21197）〕、及び 1 つの第Ⅰ/Ⅲ相小児試験〔QUANTI 小児試験（試験 21196）〕から構成される。

第Ⅰ相試験

健康な白人被験者（男性及び女性）、日本人被験者（男性）及び中国人被験者（男性）、並びに腎機能障害の被験者（男性及び女性）を対象とした 5 つの第Ⅰ相臨床試験が完了している。このうち健康な白人被験者を対象とした第Ⅰ相試験では、単回投与（用量漸増）試験とクロスオーバー試験が実施され、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学が検討された。また、ガドブトロールの標準用量に対して、頸動脈の代表的組織/構造における投与量に関連した本剤の RSE、並びに初回通過ダイナミック磁気共鳴コンピューター断層血管造影（MRA）における本剤の信号強度についても比較検討された。

第Ⅰ相試験の結果の概要は、生物薬剤学については 2.5.2 項に、薬物動態については 2.5.3.1 項に、薬力学については 2.5.3.2 に記載されている。第Ⅰ相試験の概要表を 2.7.2.1.2、表 2.7.2.1-1 に示す。

第Ⅱ相試験

造影 MRI 検査が適用となる CNS 病変を有する又は有することが強く疑われる成人患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（試験 20241）が実施された。

この第Ⅱ相試験から得られた結果は、その後の本剤の開発のための用量を選択する上での基礎となった。対照薬ガドブトロールと同様の総合的な診断選好率を有する本剤の用量を決定するための主要評価項目は、本試験での本剤の開始用量である 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）で達成された。有効性の副次的評価項目である描出パラメータの結果は、主要評価項目での結果を裏付けた。また、本剤の安全性及び良好な忍容性が認められた。詳細は、2.7.3.2.3.1、2.7.3.3.4 及び 2.7.4 の該当する項に記載した。

第Ⅲ相試験

本剤による造影 MRI 検査の安全性及び有効性を検討するため、CNS 病変を有する又は有することが疑われる成人患者を対象とした第Ⅲ相試験 21181 及び OBR 病変を有する又は有することが疑われる成人患者を対象とした第Ⅲ相試験 21197 が実施された。また、造影 MRI 検査の臨床的適応を有する 0～18 歳未満の小児患者を対象に、主に薬物動態及び安全性を評価する第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）も実施され、上記 2 試験と合わせて計 3 つのピボタル試験が実施された。その結果、0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）の用量で本剤の有効性及び安全性が確認された。詳細は、2.7.3.2、2.7.3.3 及び 2.7.4 の該当する項に記載した。

本邦での製造販売承認申請に使用する臨床試験の一覧表を表 2.5.1-1 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.5.1-1　本剤を用いた造影 MRI 検査の臨床試験の概略

略称/ 試験番号/ 報告書番号/ 参照項目/ 資料区分	試験デザイン	対象	用法・用量	組入れた 被験者数（SAF）[1]
第Ⅲ相－ピボタル試験				
QUANTI CNS/ 21181/ B003181/ 5.3.5.1.2/ 2.7.6.7/ 評価資料	無作為化、前向き、クロスオーバー、二重盲検	CNS 病変を有する又は有することが疑われる成人患者	本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与 標準薬とされている既承認の mGBCA 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	303 例（本剤 299 例、SoC GBCAs 299 例） うち日本人 32 例（本剤 31 例、SoC GBCAs 32 例）
QUANTI OBR 21197/ B003180 5.3.5.1.3/ 2.7.6.8/ 評価資料	無作為化、前向き、クロスオーバー、二重盲検	CNS 以外の身体領域に病変を有する又は有することが疑われる成人患者	本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与 標準薬とされている既承認の mGBCA 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	405 例（本剤 398 例、SoC GBCAs 400 例） うち日本人 48 例（本剤 48 例、SoC GBCAs 48 例）
第Ⅰ/Ⅲ相－小児を対象としたピボタル試験				
QUANTI Ped 21196/ B003284/ 5.3.5.2.1/ 2.7.6.9/ 評価資料	前向き、非盲検	造影 MRI 検査を受ける小児患者（0～18 歳未満）	本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与	93 例（本剤 93 例） うち日本人 19 例（本剤 19 例）

略称/ 試験番号/ 報告書番号/ 参照項目/ 資料区分	試験デザイン	対象	用法・用量	組入れた 被験者数（SAF）[1]
第Ⅱ相－用量設定試験				
20241/ PH-42391 5.3.5.1.1/ 2.7.6.6/ 評価資料	単盲検	CNS の造影 MRI 検査が適用となる CNS 病変を有する又は有することが強く疑われる成人患者	本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与 ガドブトロール 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	57 例（本剤 52 例、ガドブトロール 57 例） うち日本人 22 例（本剤 21 例、ガドブトロール 22 例）
第Ⅰ相－臨床薬理試験				
19324/ PH-41019/ 5.3.3.1.1/ 2.7.6.1/ 参考資料	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与	健康成人男性及び女性	本剤 0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与（5 分間かけて投与）、又は本剤 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg を単回静脈内投与（2mL/秒で投与）	49 例（本剤 36 例、プラセボ 13 例）
19414 PH-41061/ 5.3.3.1.3/ 2.7.6.3/ 評価資料	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与	健康成人男性（日本人）	本剤 0.01、0.03 又は 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	25 例（本剤 19 例、プラセボ 6 例）
19730/ PH-42241/ 5.3.3.1.4/ 2.7.6.4/ 参考資料	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与	健康成人男性（中国人）	本剤 0.03 又は 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	23 例（本剤 17 例、プラセボ 6 例）
19325/ PH-41342/ 5.3.3.1.2/ 2.7.6.2/ 評価資料	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	本剤 0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg を単回静脈内投与、及びガドブトロール（対照薬）0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	43 例（本剤 43 例、ガドブトロール 42 例）
21180/ PH-42494/ 5.3.3.3.1/ 2.7.6.5/ 参考資料	非盲検、単回投与	腎機能障害を有する男性及び女性	本剤 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与	24 例

CNS：中枢神経系、Gd：ガドリニウム、mGBCA：マクロ環構造のガドリニウム造影剤、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影、SAF：安全性解析対象集団、SoC GBCAs：標準薬とされている既承認の GBCA
1：括弧内は、それぞれの治験薬を投与された被験者数を示した（例：「本剤 299 例」は、いずれかの投与期において本剤が投与された被験者の合計を示す）。

2.5.1.6 民族的要因の考察

国際共同試験（試験 20241、試験 21181、試験 21197 及び試験 21196）に日本が参加するにあたり、民族的要因（内因性要因及び外因性要因）について、以下の検討を行った。

2.5.1.6.1　内因性要因

本剤は、非臨床試験成績及び第Ⅰ相試験の薬物動態の成績から、体内で代謝されず未変化体として尿中排泄される薬物動態の特性を有していることが示されている。また、第Ⅰ相試験である試験 19324、試験 19414 及び試験 19730（2.7.2.2.1）において、白人の男性及び女性並びに日本人及び中国人の男性の健康な成人被験者を対象に薬物動態が検討され、民族、性別及び年齢層間の意味のある差は特定されなかった（2.7.2.3.2.7）。標準的に使用される GBCA との比較では、薬物動態及び安全性プロファイルは本質的に同じであることが示された。試験 19324 と試験 19414 の比較から、薬物動態に関して国内外で同様の傾向が示された。以上のことから、日本人被験者に対して非日本人被験者と同じ用法・用量を用い、国際共同試験に日本が参加することは妥当であると考えられた。

2.5.1.6.2　外因性要因

造影 MRI 検査の対象となる患者集団は、中枢神経系では主に腫瘍性疾患、躯幹部・四肢では心臓以外は主に腫瘍性あるいは炎症性疾患が疑われる患者であり、心臓では心筋梗塞が疑われる患者であることは国内外で共通している。造影 MRA の対象が狭窄、閉塞あるいは動脈瘤等の血管性病変が疑われる患者であることも、国内外で共通している。また、MRI あるいは MRA 画像の読影に基づく腫瘍性病変、炎症性病変及び血管性病変等の検出及び鑑別診断の診断基準に、国内外で差は認められない。

2.5.1.7　規制当局との協議

本申請時点（2025 年 5 月）において、本邦以外の国・地域では、本剤の製造販売承認申請は行われていない。

本邦では、本剤の開発計画について、以下の 2 つの治験相談を実施した。

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

小児用医薬品開発計画確認相談（オーファン以外）（相談受付日：20[redacted]年[redacted]月、相談番号：小確 1）では、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付医薬薬審発 0112 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）に基づき、本剤の小児開発計画について PMDA の確認を受けた。

海外では、[redacted]である 20[redacted]年から 20[redacted]年の間に、[redacted]、[redacted]、[redacted]と相談を実施し、[redacted]、[redacted]、[redacted]等について議論を行った。また、[redacted]には、[redacted]（20[redacted]年）及び[redacted]（20[redacted]年）と相談を行ったほか、20[redacted]年に[redacted]及び[redacted]と[redacted]相談を行った。これらの相談の主な論点の一つは、[redacted]に関するものであった。Bayer 社は当初、[redacted]として、[redacted]を計画していた。[redacted]、[redacted]があった。[redacted]ため、[redacted]

[redacted]こととし、[redacted]こととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は MRI 検査での使用を目的とする細胞外液性の mGBCA で、その物理化学的性質、薬理学的特性、薬物動態特性及び診断特性は他の MRI 造影剤であるガドブトロール又はガドテル酸メグルミンなどと非常に類似している。しかし、本剤は、特徴的な四量体構造を有しており、4 つの Gd イオンを含有し、市販の mGBCA と比較して約 4 倍大きい分子量を有する非常に安定な分子であり、高い緩和度を有している。本剤により、適切に低下させた Gd 用量で市販の GBCA の標準用量と同様の診断における効果を得ることが可能である。

成人及び小児集団を対象とした造影 MRI 検査のための臨床開発に使用した本剤 0.075 及び 0.1mol/L（0.3 及び 0.4mol Gd/L に相当）濃度の静脈内投与製剤の *in vitro* 及び *in vivo* における生物薬剤学的特性、並びにヒト血漿、尿及び糞便中の本剤の定量に使用した生体試料分析法を以下に要約し、詳細は 2.7.1 に示す。

本剤は静脈内投与用製剤であることから、生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.5.2.1 製剤開発

参照項目：2.7.1.1.3

本剤は無菌製剤であり、血液に近い浸透圧の静脈内投与用注射液として開発された。臨床試験で使用した製剤は 2 種類であり、1mL 中にガドクアトラン 193.4 又は 257.9mg（それぞれガドクアトラン 0.075 又は 0.1mmol に相当）を含有する。他の GBCA 製剤との比較を容易にするために、濃度は 1mL あたりのガドクアトランの量（mg 及び mmol）だけでなく、1mL あたりの Gd の量（mg 及び mmol）でも表記する。本剤の評価を目的とする完了した臨床試験で使用した製剤の濃度を表 2.5.2-1 に示す。

表 2.5.2-1 臨床試験で使用したガドクアトラン製剤

Formulation (concentration)		Study no.
Gadoquatrane	Gadolinium	
0.075 mmol/mL 193.4 mg/mL	0.3 mmol Gd/mL 47.175 mg/mL	19324, 19325, 19414, 19730 (Phase 1) 20241 (Phase 2)
0.1 mmol/mL 257.9 mg/mL	0.4 mmol Gd/mL 62.90 mg/mL	21180 (Phase 1) 21181, 21196, 21197 (Phase 3)

両製剤の定性的な組成は同じである。濃度 0.075mmol/mL（0.3mmol Gd/mL）の製剤は早期臨床試験で使用したが、その後使用を中止した。ピボタル試験である第Ⅲ相臨床試験は、市販予定製剤である 0.1mmol/mL（0.4mmol Gd/mL）製剤を用いて実施した。最終製剤の詳細な組成は 2.3.P.1 を参照のこと。

製剤には安定剤としてカルコブトロールを少量加えており、カルコブトロール 0.196mg/mL [redacted] は製剤中の Gd 濃度[redacted]%と同等である。これは広く使用されている GBCA であるガドブトロールの製剤（ガドビスト）と[redacted]、Gd のような遊離重金属イオンが存在することが避けられることを示す。遊離 Gd イオンの有無は、出荷時及び安定性試験中に製剤ロットごとに厳密に試験する。

リガンド系（butrol）のカルシウム錯体であるカルコブトロールナトリウムの特性は十分に知られており、ガドブトロールのリガンド系と同じであり、臨床での使用における安定性及び安全性が確立されている。トロメタモールは、製剤の水素イオン濃度指数（pH）を生理学的範囲内に維持する緩衝剤として用いられる。

本製剤は以下の形状で供給される。

- バイアル：栓及び封印で密封した無色のガラス製バイアル
- シリンジ：栓及びチップキャップを施した無色のプラスチック製シリンジ

製剤は、すぐに使用可能な静脈内注射用の水溶液であり、標準的な工程で製造され、最終的に滅菌される。製品の品質特性（物理化学的性質及び微生物学的特性を含む）は、様々な分析法によって規定され、規格の概要は 2.3.P.5.1 に示した。有効期間を確立するために製剤の安定性試験が実施されており、その詳細は 2.3.P.8 に示した。

2.5.2.2 生体試料分析法

参照項目：2.7.1.1.4

ヒト血漿、尿及び糞便中の本剤に含まれる Gd を定量し、*in vivo* 及び *in vitro* での本剤の分解の検討及びその構造を確認するために、高感度で特異的な測定法を開発した。

臨床試験で用いた生体試料分析法及びバリデーションの概要をそれぞれ表 2.7.1.1-2 及び表 2.7.1.1-3 に示す。

臨床試験において薬物動態解析用に採取した検体を適切に調製して得た血漿及び尿中の Gd 濃度を測定するために、フルバリデーションした誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を開発した。糞便中の Gd の分析法は、簡略化したバリデーションで適格性を確認した。本剤投与後 3～7 日の基質濃度は測定可能範囲内であった。Gd の定量下限（LLOQ）は、ヒト血漿中で 0.0318μmol Gd/L、尿中で 0.0636μmol Gd/L、糞便中では 0.19μmol Gd/kg であった。

本剤の投与後 6 ヵ月までに採取した血漿及び尿中の Gd を測定するため、より感度の高い ICP-MS を確立した。LLOQ は 0.000636μmol Gd/L であった。これは、投与初日に測定した血漿及び尿中の Gd の定量における LLOQ の 1/50 及び 1/100 であった。

いずれのヒトマトリックスにおいても、すべての分析法で、Gd 測定における精度は 15%以下、真度は 85%～115%（LLOQ で 80%～120%）であった。ヒトマトリックス中の Gd の分析法の仕様の概要（測定範囲、精度、真度）は表 2.7.1.1-5 に示す。

代謝プロファイルの検討は、逆相カラム上でギ酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリルを用いてグラジエント溶離する逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及びオンライン ICP-MS 検出を用いて実施した。構造の解析・確認には、質量分析法〔高分解能液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）〕を用いた。LC-MS では、未処理の検体又は精製画分を HPLC で直接分離し、溶出液を質量分析インターフェースに接続した。

なお、*in vitro* 及び *in vivo* で本剤の分解が示されなかったことから、Gd 濃度の測定は、本剤分子の測定の代用として使用される。

本剤のために開発された生体試料分析法は、頑健性がありバリデートされ、ヒトマトリックス全体での精度及び真度の高い定量法を確立した。これらの分析法は、信頼できる薬物動態評価を支持し、国際的な標準の遵守を確保し、本剤の臨床的な使用の包括的な評価に寄与する。

2.5.2.3 生物薬剤学

参照項目：2.7.1.1.5

本剤は、詳細を表 2.7.1.1-6 に示したとおり、他の mGBCA と同様の物理化学的性質を示す。Gd を有するマクロ環構造のキレート部分が 4 つ結合する四量体構造のため、本剤の分子量はガドブトロール、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドールのような単量体の mGBCA と比較して約 4 倍大きい。分子の大きさによって分子のタンブリング速度が低下し、その結果、r1 は市販の mGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール）より 10～14 倍高くなる。1Gd 原子あたりでは、r1 はガドブトロール、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドールと比較して 2.5～3.6 倍高い（測定試験の条件によって緩和度は異なる）。これらの内因性の違いは薬物動態特性に影響を及ぼさないことが、非臨床試験及び臨床試験のいずれのデータからも示された。

本製剤の粘度は低く 1.76mPa･s で、浸透圧は 320mOsmol/kg で、血液に近い浸透圧であり、粘度が 1.3～7.6mPa･s 及び浸透圧が 630～1,600mOsmol/kg である他の mGBCA よりも低い粘度、浸透圧を有する。

In vitro 生理的条件下及びより過酷な条件下（pH 1.2）並びに長期の動物試験[12, 13]で、本剤の錯体の安定性は他の mGBCA とともに検討されている。これらすべての比較検討から、本剤は、*in vitro* 及び *in vivo* で極めて高い錯体安定性を示しており、他の承認された mGBCA と同様又はそれ以上の安定性を有していた。

低い粘度及び浸透圧、その四量体構造による高い緩和度及び非常に高い錯体安定性などの本剤の物理化学的性質は、他の mGBCA と比較してその薬物動態プロファイルに影響を及ぼさない。低い Gd 用量で高い緩和度を示す造影剤である本剤は、臨床上有用であると考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的特性

参照項目：2.7.2.2

対象集団における本剤の薬物動態プロファイル及び共変量の薬物動態への影響についてより総合的な理解を得るため、多数回採血（試験 19324、試験 19730、試験 19414 及び試験 21180）又は少数回採血（試験 19325、試験 20241、試験 21181、試験 21196 及び試験 21197）のいずれかを用いて各臨床試験で血漿検体を収集した。本剤の排泄について検討するために、試験 19324、試験 19730、試験 19414 及び試験 21180（本剤投与後 6 ヵ月までの検体採取を含む）で尿検体並びに試験 19324 で糞便検体を収集した。

第Ⅰ相試験 4 試験（試験 19324、試験 19414、試験 19730 及び試験 21180）では、ノンコンパートメント解析をそれぞれの治験総括報告書に記載した内容のとおり実施した。

統合母集団薬物動態モデルは、広い年齢層、異なる人種/民族、性別及び様々な程度の腎機能障害を有する健康被験者及び患者を含む成人被験者 871 例の血漿中濃度データを用いて構築した。これは薬物動態パラメータ及び共変量の評価について主な情報源となっている。モデルは、中心コンパートメントからの消失を伴う線形の 3－コンパートメントモデルである。全体として、薬物動態パラメータの推定値は予想されたとおり、ガドブトロール及び他の細胞外液性 GBCA と非常に類似していた。小児の母集団薬物動態モデルは、成人における統合母集団薬物動態モデルを基に構築した。

統合母集団薬物動態解析の詳細は 2.7.2.2.5.1.2 に示す。

小児における有効性を成人から外挿することの妥当性の根拠となる小児の母集団薬物動態評価の詳細は 2.7.2.2.5.1.3 に示す。

2.5.3.1.1 吸収

該当なし。本剤は静脈内投与する。

2.5.3.1.2 分布

参照項目：2.7.2.3.2.3

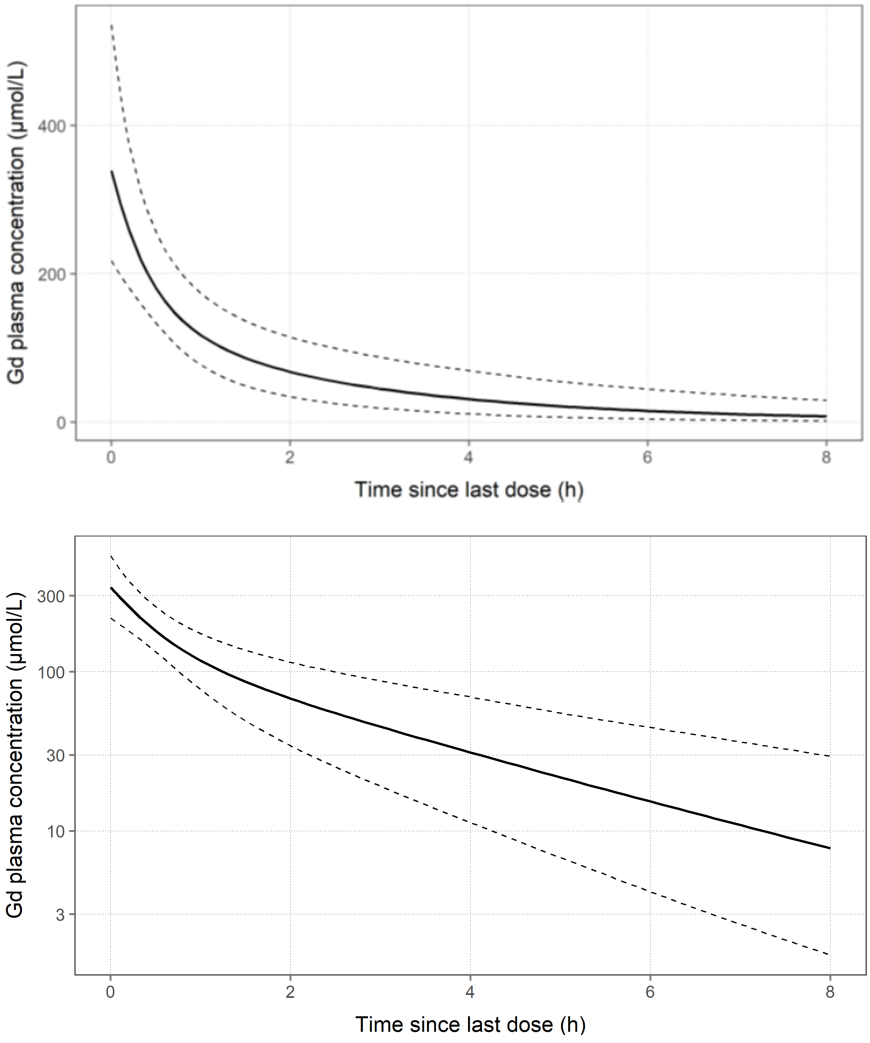
本剤は静脈内投与後、血管系から細胞外液へ急速に分布し、血漿中濃度が急速に低下する。投与後の血漿中濃度の推移は健康な白人（男性及び女性）、日本人（男性）及び中国人（男性）被験者を対象として評価した。LLOQ は 0.0318μmol Gd/L であり、最高用量 0.2mmol Gd/kg 投与後の最高濃度（C_{max}）と比較し極めて低く（約 1/60,000）、72～168 時間にわたる血漿中濃度の評価が可能であった。

血漿中濃度は投与後、最初の 24 時間で急速に低下し、低用量では投与後 24 時間前後で LLOQ に達し、高用量では投与後 2～3 日で LLOQ に達した。第Ⅰ相試験（試験 19324、試験 19414 及び試験 19730）のノンコンパートメント解析から得られた主要な薬物動態パラメータは、表 2.7.2.3-2 に用量ごとに要約した。Gd の C_{max} は、検体採取計画に依存し、おおむね投与後 2～5 分の間に観察された。第Ⅰ相試験における個々の C_{max} の測定値（77 例）から算出した投与量及び体重で標準化した C_{max} の幾何平均値 9.93kg/L、変動係数（CV）30.0％を基に推定した、臨床用量 0.04mmol Gd/kg 投与後の C_{max} の平均値は約 400μmol Gd/L である。

統合母集団薬物動態モデルから得られた正常な腎機能を有する成人〔推算糸球体ろ過量（eGFR）が 90mL/min/1.73m^{2}超〕に本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中濃度推移を図 2.5.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.5.3-1 に示す。図は、このクラスの医薬品で知られているとおり、早期の高い血漿中 Gd 濃度を伴った急速な分布及び排泄を示した。本剤投与後 8 時間以内に血漿中 Gd 濃度の中央値は 339μmol Gd/L から 10μmol Gd/L 未満に低下した。MRI 撮像に重要な早期の血漿中濃度の中央値は、投与 10 分後では 268μmol Gd/L であり、投与 20 分後では 216μmol Gd/L に低下した。

有効半減期（$t_{1/2,eff}$）の中央値は約 1.47 時間と短く、予想された範囲内であった。体重で標準化した定常状態における分布容積（V_{ss}/BW）の中央値は 0.205L/kg で、検討した用量範囲で一定であり、細胞外液へ急速に分布することを示している。

図 2.5.3-1　本剤 0.04mmol Gd/kg 投与でシミュレーションした撮像に関連する時間帯の血漿中 Gd 濃度



Solid line: median of the simulated Gd plasma concentrations per time point, dashed lines: the 5th and 95th percentile of the simulated Gd plasma concentrations per time point; (top: linear scale, bottom: semi-logarithmic scale). n=10.000 virtual patients were simulated and covariates were sampled from the final analysis dataset (eGFR: median 95.1 (5th-95th percentile 29.0-148) mL/min/1.73 m^2)
Source: B003468/Figure 7.3:6

表 2.5.3-1 統合母集団薬物動態解析に基づく本剤 0.04mmol Gd/kg を投与したときの正常な腎機能を有する成人での主要な薬物動態パラメータ〔中央値（5～95 パーセンタイル）〕

Parameter	Unit	Participants with normal renal function
N		527
eGFR	mL/min/1.73 m²	105 [91.5-126]
AUC	(µmol Gd·h)/L	421 [308-651]
CL/BW	L/(h·kg)	0.095 [0.0617-0.130]
V_{ss}/BW	L/kg	0.205 [0.157-0.249]
MRT	h	2.13 [1.67-3.23]
$t_{1/2,eff}$	h	1.47 [1.16-2.24]
C_{10}	µmol Gd/L	268 [209-374]
C_{20}	µmol Gd/L	216 [171-295]

Source: B003468/Tables 11.3:38, 11.3:45

健康な被験者及び患者の薬物動態プロファイルに意味のある差は認められなかった。体重で標準化した全身クリアランス（CL/BW）の中央値は健康成人に比べ患者でやや低く、これは eGFR の中央値が患者群でやや低いためと考えられたが、健康成人及び患者でのパラメータの範囲は広く重なっていた（表 2.7.2.3-1）。

平衡透析法を用いて検討した *in vitro* 試験（2.6.4.4.1）で、本剤とヒト血漿タンパク質との結合はごくわずか（1%未満）であることが明らかとなり、ヒト血清アルブミン又はα1-酸性糖タンパク質のような特定のタンパク質との意味のある結合は認められなかった。本剤 500µmol Gd/L でのヒト血液中濃度/血漿中濃度比は 0.667 であり、本剤が血液細胞に分布しないことを示している。

2.5.3.1.3 代謝

参照項目：2.7.2.3.2.4

本剤の大部分が静脈内投与後、尿中に急速に排泄される（糞便中での本剤の検出は 1%未満）ため、本剤の代謝分解はヒト初回投与（FiH）試験である試験 19324 で採取したヒト血漿及び尿検体で検討した。

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た。ヒト血漿中の代謝物プロファイルから、ほぼすべてが未変化体であることが明らかになった。既知の 2 種類の単量体が非常に低濃度で検出された。これらは同様の量が試験 19324 で用いた静脈内投与製剤中でも検出され、*in vivo* の代謝過程では生成されないことが示された。

総投与量の大部分（90%超）は、投与後 48 時間以内に尿中に排泄された。血漿中と同様に、ヒト尿中の代謝物プロファイルから、ほぼすべてが未変化体であることが明らかになった。

全体として、本剤が生体内で代謝によって分解されることを示す結果はなかった。更に、検討した血漿又は尿検体のいずれにも遊離 Gd が存在しないことから、ヒトへの投与後に検出可能な量での Gd の遊離はないことが示された。

2.5.3.1.4 排泄

参照項目：2.7.2.3.2.5

本剤の CL/BW の中央値は約 0.095L/h/kg であり、他の市販の mGBCA と一致し、糸球体ろ過を介してほぼすべて排泄されることを示している。尿を定量的に採取した試験（試験 19324、試験 19414 及び試験 19730）において、腎クリアランス（体重で標準化した腎クリアランスの範囲：0.07～0.12L/h/kg）及び全身クリアランス（CL）が類似していることも、糸球体ろ過による腎臓を介した排泄を支持するものであった。

選択した第Ⅰ相試験の統合解析では、本剤は 90.7%（平均値、範囲：74.2%～97%）が投与後 12 時間以内に迅速に尿中に排泄され、投与後 24～72 時間では更に 1.1%が排泄され、合計で 91.8%（平均値）に達した（表 2.5.3-2）。一部の被験者で、初回採尿時間帯での尿中回収が低く、これは採取中の尿の損失による可能性が高いと考えられ、投与量に対する全体的な尿中回収は更に高い可能性がある。

糞便中にはごくわずかな Gd が認められたものの、異なる用量群又は民族で一貫して、そのほとんどが腎臓を介して尿中に排泄されていることを考慮すると、これは胆汁を介した排泄ではなく、尿による糞便の汚染に起因するものであることが示唆された。

表 2.5.3-2 本剤を異なる用量で静脈内投与後の投与量に対する尿中の累積排泄割合（%）〔算術平均（CV%）〕の統合解析

Collection Interval	N	$A_{e,u}$ [% of dose (CV%)]
0-2 h	71	63.4 (20.6)
0-4 h	70	79.9 (14.6)
0-6 h	70	86.1 (13.4)
0-12 h	70	90.7 (12.7)
0-24 h	70	91.4 (12.7)
0-48 h	69	91.6 (12.7)
0-72 h	69	91.8 (12.8)

Source: B003824/Table 8.1/3

2.5.3.1.5 用量依存性及び時間依存性

参照項目：2.7.2.3.2.6

全身曝露量〔C_{max}及び投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC）〕は、検討した用量範囲（0.01～0.2mmol Gd/kg）内で用量に比例していた。

本剤は単回投与のため、時間依存性は検討しなかった。

2.5.3.1.6 薬物動態における内因性要因の影響

本剤は人種、性別、年齢及び腎機能のような内因性要因において類似した薬物動態特性を示し、予測可能な挙動及び有効なクリアランスを有する。薬物動態に影響する主要な共変量は eGFR で示される腎機能である。これらの結果は、特定の用量調節を必要とせずに多様な患者集団に使用可能であり、日常診療での利便性を示すと考える。ただし、重度腎機能障害患者においては、本剤の投与経験がなく、排泄遅延が予測されるため、やむを得ず使用する場合はその必要性を十分に考慮すべきである。

2.5.3.1.6.1　人種及び民族

参照項目：2.7.2.3.2.7.1

第Ⅰ相試験での本剤の薬物動態の比較は、白人（試験 19324）、日本人（試験 19414）及び中国人（試験 19730）被験者間で実施した。

尿中排泄率も含む主要な薬物動態パラメータは、人種又は民族間で同様であった。

統合母集団薬物動態解析においても、民族を共変量として評価したものの、本剤の薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

上記のとおり、本剤は異なる人種及び民族間で一貫した薬物動態プロファイルを示し、すべての試験対象集団において腎排泄による速い消失が認められた。これらの結果は、本剤が人種を問わず使用できることを示している。

2.5.3.1.6.2　性別

参照項目：2.7.2.3.2.7.2

FiH 試験（試験 19324）で健康な男性及び女性被験者に 0.025～0.2mmol Gd/kg 単回静脈内投与後の薬物動態を評価した。ノンコンパートメント解析を用いた薬物動態の評価において、薬物動態プロファイルに性別間で意味のある差は示されず、他の市販の GBCA での知見と一致していた。

主要な薬物動態パラメータの比較の詳細は図 2.7.2.3-7、図 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-7 に示す。

共変量として eGFR 及び除脂肪体重（LBM）を含む統合母集団薬物動態モデルを用い、性別を考慮した更なる解析で、本剤の曝露量（AUC 及び初期濃度）は男性及び女性被験者間で同様であることが確認された（2.7.2.2.5.1.2）。

上記のとおり、本剤は性別間で類似した薬物動態プロファイルを示し、曝露又は消失パターンに臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの結果は日常診療で性別を問わず使用可能であることを示している。

2.5.3.1.6.3　高齢患者

参照項目：2.7.2.3.2.7.3

高齢者の腎機能は加齢に応じて生理的に低下する。市販の GBCA でも、加齢に伴う腎機能の低下とクリアランスの低下は相関しており、結果として GBCA の全身曝露量は増加するものの、造影 MRI で重要となる初期の血漿中濃度及び分布容積は変化しないことが示されている。

共変量として eGFR 及び LBM を含む統合母集団薬物動態解析を用いて、本剤の薬物動態における年齢の影響を共変量として評価した（2.7.2.2.5.1.2）。

本解析の対象集団に含めた 871 例の年齢の中央値は 55 歳で、そのうち、246 例は 65 歳以上、75 例は 75 歳以上であった。CL、AUC 及び初期濃度への年齢の影響は限定的であり、これらの加齢による変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

本剤は年齢層間で一貫した薬物動態特性を維持し、加齢に伴う腎機能の低下による、造影 MRI において重要な薬物動態パラメータへの意味のある影響は認められなかった。結果として、高齢患者に対しても、用量調節をせずに使用可能なことが確認された。

2.5.3.1.6.4 小児患者

参照項目：2.7.2.3.2.7.4

小児における本剤の評価に関しては、それぞれ EMA 及び FDA によって承認されている、小児医薬品開発計画（PIP）及び初期小児研究計画（iPSP）に従って実施した。他の GBCA と同様に、小児患者における本剤の薬物動態は成人の薬物動態と同様であり、すべての年齢にわたり同じ体重（kg）あたりの標準用量の使用を支持する。

小児を対象とした薬物動態及び安全性を検討する試験（試験 21196）では 0～18 歳未満の 93 例を含め、体重で調節した用量である 0.04mmol Gd/kg、すなわち成人と同じ用量を投与した。薬物動態評価には、投与 8 時間後までに事前に規定した時間帯で 3 検体を採取した少数回採血に基づく母集団薬物動態モデルを用いた。小児の母集団薬物動態最終モデルにおいて、年齢層間及び成人との間での薬物動態の中央値の差はわずかであり、5～95 パーセンタイルが重なっていることが示された（表 2.5.3-3）。

表 2.5.3-3 本剤 0.04mmol Gd/kg を投与したときの小児及び成人患者における主要な薬物動態パラメータ〔中央値（5～95 パーセンタイル）〕

	0 to <2years	2-<12 years	12-<18 years	0 - <18 years	Adults (eGFR ≥ 72)*
N	23	45	24	92	727
eGFR (mL/min/1.73m²)	131 (74.7-179)	141 (101-192)	116 (85.6-155)	134 (85.1-186)	98.7 (76.6-124)
AUC (μmol Gd*h/L)	287 (214-353)	250 (200-342)	347 (264-460)	284 (203-398)	462 (316-766)
CL/BW (L/h/kg)	0.139 (0.113-0.190)	0.160 (0.116-0.202)	0.115 (0.087-0.150)	0.142 (0.100-0.194)	0.087 (0.052-0.127)
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)	0.205 (0.157-0.252)
$t_{1/2,eff}$ (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)	1.57 (1.18-2.60)
C_{10} (μmol Gd/L)	184 (167-199)	190 (175-228)	236 (193-268)	193 (168-261)	269 (209-375)
C_{20} (μmol Gd/L)	153 (135-164)	156 (139-193)	200 (161-228)	160 (136-220)	220 (172-299)

* Adults with an eGFR of ≥72 mL/min/1.73m² (>80% of normal renal function) as the definition for inclusion of pediatric participants was ≥80% of age related normal renal function. AUC parameters for adults were normalized to a dose level of 0.04 mmol/kg.
Source: B003494/Table 11.3:19

全体として、主要な薬物動態パラメータについて 3 つの年齢層の中央値の差はわずかであり、90%区間（5～95 パーセンタイル）は大きく重なっていた。2～12 歳未満の年齢層で AUC が最も低く、これは eGFR 及び CL/BW が最も高いことと一致する。

V_{ss}/BW の中央値は、最も若い年齢層（0～2 歳未満）で 0.245L/kg と最も高く、年齢が高くなるにつれて低下した（2～12 歳未満及び 12～18 歳未満の中央値は、それぞれ 0.233L/kg 及び

0.198L/kg）。これらの小さな差は、加齢に伴う小児の体組成の変化を反映している。新生児では、細胞外液量は約 37%であり、加齢とともに低下し、1 歳までに成人の値である約 20%に達する。

造影 MRI における本剤の有効性に関連するパラメータとみなされる初期濃度の予測値は、予想された範囲内であり、年齢層間でほぼ同様であった。最も高い年齢層と比較して、2 つの若い年齢層でわずかに初期濃度が低い傾向は、前述のように、加齢に伴う V_{ss}/BW の低下を反映していた。

本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の小児及び成人患者における血漿中濃度推移は、全体として重なっており、特に MRI の撮像に重要な初期の時間帯で重なっていた。より遅い時間帯では、小児の血漿中濃度は成人の濃度よりも低いかわずかに低い程度であった。本剤の血漿中濃度は標準的な GBCA であるガドブトロールの血漿中濃度とも類似していた。

ガドブトロールのような他の市販の GBCA と同様に、小児患者における本剤の薬物動態プロファイルは成人と類似しており、小児患者における体重以外の用量調節は必要ないと考えられる。試験 21196 は薬物動態及び安全性データの頑健性を示し、ICH E11 ガイドラインによる成人の有効性を小児へ外挿する根拠となり、小児のすべての年齢層における本剤の安定性を支持した。

2.5.3.1.6.5　腎機能障害及び透析性

参照項目：2.7.2.3.2.7.5

本剤を含む細胞外液性 GBCA の薬物動態は血管から細胞外液への急速な分布及び未変化体での糸球体ろ過を介した腎臓からの急速な消失を特徴とする。試験 21180（PH-42494）の臨床試験データを用いて、軽度及び中等度腎機能障害患者における薬物動態について評価し、同様に、モデリング及びシミュレーションアプローチを用いて重度腎機能障害患者における薬物動態を外挿評価した。更に、*in vitro* 試験で透析性をガドブトロールと比較して検討した。

本剤（0.1mmol Gd/kg 投与）の血漿中濃度は最初の 20～30 分間に主として細胞外液への分布により急速に低下し、すべての群で同様であることが示された。投与 30 分後では、腎機能障害の程度に基づく初期血漿中濃度の相違が認められた。腎機能障害と関連する腎クリアランスの低下を反映し、腎機能障害の程度が重度になるほどその後の濃度の低下は抑制された。投与 7 日後では、血漿中濃度の平均値は正常な腎機能を有する被験者では LLOQ 0.0318μmol Gd/L 未満、軽度腎機能障害を有する被験者でわずかに LLOQ を超えるが 0.1μmol Gd/L 未満、中等度腎機能障害を有する被験者では 0.1～0.2μmol Gd/L で、いずれも LLOQ 付近であった。重度腎機能障害を有する患者における投与 7 日後の平均血漿中濃度の予測値は 1μmol Gd/L 未満であり、C_{max} の 1/1,000 未満であった。なお、本剤は用量に比例して暴露が増加するため、予定される臨床用量 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中 Gd 濃度は、これらの値から約 60%低くなると考えられる。

重度腎機能障害患者におけるシミュレーション結果を含む、異なる腎機能を有する集団に本剤 0.04mmol Gd/kg 投与したときの主要な薬物動態パラメータ及び初期血漿中濃度の要約を表 2.5.3-4 に示す。腎機能の低下に伴い CL/BW は低下し AUC は増加したものの、本剤投与 10 及び 20 分後での初期血漿中濃度に大きな違いはなかった。本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の中等度腎機能障害を有する患者での全身曝露量は、0.04mmol Gd/kg 投与後の重度腎機能障害を有する患者における全身曝露量のシミュレーション値より 28%高かった。

表 2.5.3-4 本剤 0.04mmol Gd/kg を投与したときの正常な腎機能及び腎機能障害を有する成人における主要な薬物動態パラメータ〔中央値（5～95 パーセンタイル）〕

	Normal renal function eGFR ≥90 [mL/min/1.73 m²]	Mild renal impairment eGFR ≥60-89 [mL/min/1.73 m²]	Moderate renal impairment eGFR ≥30-59 [mL/min/1.73 m²]	Severe renal impairment eGFR <30 [mL/min/1.73 m²]
AUC (μmol Gd*h/L)	421 (308, 651)	576 (423, 908)	851 (579, 1315)	2016 (1252, 4283)[a]
V_{ss}/BW (L/kg)	0.205 (0.157, 0.249)	0.202 (0.158, 0.253)	0.193 (0.164, 0.226)	0.335 (0.246, 0.391)
CL/BW (L/h/kg)	0.095 (0.062, 0.130)	0.070 (0.044, 0.095)	0.047 (0.031, 0.069)	0.0198 (0.00934, 0.0320)
$t_{1/2,eff}$ (h)	1.47 (1.16, 2.24)	1.97 (1.51, 3.25)	2.94 (1.84, 5.05)	11.3 (7.25, 24.0)
C_{10} (μmol Gd/L)	268 (209, 374)	279 (216, 382)	303 (242, 367)	304 (232, 427)[a]
C_{20} (μmol Gd/L)	216 (171, 295)	235 (186, 311)	266 (211, 314)	258 (204, 355)[a]

a Normalized to a dose level of 0.04 mmol Gd/kg
Source: B003468/Tables 11.3:38, 11.3:45 and 7.3:10

安全性の評価では治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は極めて少なく、予定される臨床用量よりも高い用量での投与においても予期しない安全性所見は認められなかった。薬物動態データから、異なる腎機能群間で細胞外液への分布による血漿中濃度の急速な低下を伴う一貫した濃度－時間プロファイルが示された。また、尿中データからすべての群で 24 時間以内に腎臓を介して急速にかつほぼ完全に排泄されることが示された。軽度又は中等度腎機能障害を有する患者では、本剤投与量の約 90%が 24 時間以内に回収された。重度腎機能障害を有する患者では、他の GBCA と同様に、投与後 5～7 日以内に類似した量が尿中に回収されると予測された。

In vitro 試験から、本剤はガドブトロールと同様の有効な透析性が示され、血液透析により血液から除去されることが示唆された。この結果は、造影 MRI 検査が不要な末期腎不全（ESRD）を有する患者で詳細な臨床試験は不要であるとの決定を支持した。

すべての細胞外液性 GBCA では、eGFR で定義される腎機能が薬物動態特性に影響を与える主要な共変量である。本剤においても、母集団薬物動態解析により外挿評価した重度腎機能障害患者を含め、腎機能障害を有する患者において予測された薬物動態特性が示された。また、本剤の透析性及び良好な安全性プロファイルから、日常診療で腎機能障害患者にも本剤が使用可能なことが示された。ただし、重度腎機能障害患者においては、本剤の投与経験がなく、排泄遅延が予測されるため、やむを得ず使用する場合はその必要性を十分に考慮すべきである。

2.5.3.1.6.6 肝機能障害

本剤の利用可能な薬物動態データから、他の GBCA と同様に、本剤はほぼすべて未変化体として腎排泄されることが確認された。したがって、肝機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験は実施しなかった。

2.5.3.1.6.7 その他の内因性及び外因性要因

他の既知の GBCA で利用可能なデータと同様に、遺伝子型、喫煙又は食事などのような他の内因性及び外因性要因は、本剤の薬物動態プロファイルに影響しないと予想され、そのため、詳細

な解析は実施しなかった。本剤はこのクラスの他の GBCA と同様に、体重で補正した用量で静脈内投与され、代謝的に非常に安定であり、糸球体ろ過を介して急速かつほぼ完全に排泄される。薬物－薬物相互作用に関する検討の詳細は、2.5.3.1.7.1 に示す。

2.5.3.1.7 薬物動態の外因性要因の影響

2.5.3.1.7.1 薬物－薬物相互作用

参照項目：2.7.2.3.2.8.1

In vitro 試験では、本剤とタンパク質との結合は無視できる程度で、代謝安定性が高く、薬物－薬物相互作用の可能性はないことが示された。本剤は、50%阻害濃度（IC_{50}）が 5mM 超までチトクローム P450（CYP）1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4 を含む CYP への阻害能は示さず、直接的に作用する阻害能は認められないことを示した。更に、本剤はこれらの酵素により触媒される生体内変換反応に対する重要な代謝依存性の阻害能はないことが示された。

本剤は、主な排出トランスポーターである P-糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）及び多剤耐性関連タンパク質（MRP）2、取込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤排出トランスポーター（MATE）1 又は MATE2K の基質でもなく、阻害剤でもない。*In vivo* 試験で、本剤は細胞外液にのみ分布し、未変化体で腎臓を介して急速に排泄されることが確認された。

これらの結果に基づいて、臨床での相互作用試験は必要ないと判断した。更に、本剤の単回投与後に CYP 誘導は生じないと予想されることから、CYP 誘導の検討は不要とした。

本剤は主な酵素及びトランスポーターとの相互作用がなく、投与後、速やかに腎臓から排泄されることから、臨床的に意味のある薬物－薬物相互作用の可能性はないと考えられた。2.6.4 で詳細を示したとおり、非臨床試験の結果から、他の薬剤との相互作用の懸念がなく、臨床での使用における本剤の安定性が示された。

2.5.3.2 薬力学的特性

参照項目：2.7.2.3.1

本剤のような GBCA は、薬理学的な作用を及ぼすことなく、信号強度及び組織のコントラストを増強することにより画像診断を改善するように設計されている。作用機序は、2.7.2.1.2 に示すとおり、プロトン緩和時間を短縮し、MRI での臓器、組織及び病変を造影する。

本剤を含む GBCA は特異な血管内の分布（造影剤が投与後最初の数秒以内は血管内で留まっているため、初回通過画像と呼ばれる）、血液関門の破壊による漏出、又は細胞外液への分布を示すことにより、病変の造影効果を増強又は血管系を造影し、特定の特徴を持つ病理/病変の検出及び描出を改善する。本剤の高い緩和度により、Gd 用量を低減しても他の GBCA と同様の信号強度が得られる。

健康な被験者を対象として MRI 検査を実施した試験で、本剤の用量反応関係を評価し、ガドブトロールを標準用量 0.1mmol Gd/kg で投与したときの RSE とも比較した。頭頸部の 5 つの造影領域で RSE を測定し、様々な構造及び潜在的な病変の評価の代用とした。投与 5、10 及び 15 分後の時点で確立された用量反応曲線から、本剤の用量に比例して RSE が増加することを示した。矢状静脈洞を造影した例示的な画像を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-6 に示す。

この試験から、本剤の高い緩和度と一致して、本剤はガドブトロールの半量を下回る Gd 用量で同等の RSE が得られることが示された。これらの定量的な結果及び緩和度のデータに基づいて、当該用量での有効性及び安全性を確認する第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での開始用量（0.04mmol Gd/kg）を選択した（2.7.3.4）。

本剤は、信号強度及び組織のコントラストを増加することにより効果的に MR 画像を造影し、RSE は用量に比例して増加する。本剤の高い緩和度は、他の GBCA と比較して本剤及び Gd それぞれの用量を低減しながら同程度の造影効果を確保する。これらの結果も、その後の検証的な臨床試験で確認された推奨用量を支持するものである。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価では、主に以下の点を検討した。

- すべての描出パラメータにおける、標準薬とされている既承認の GBCA に対する本剤の非劣性（2.7.3.3.2.2）
- 病変検出での本剤の診断能（感度及び特異度）における、標準薬とされている既承認の GBCA に対する本剤の非劣性（2.7.3.3.2.3）
- すべての描出パラメータにおける、非造影 MR 画像に対する本剤の優越性（2.7.3.3.2.4）
- 身体領域及び標的器官・臓器を含む様々な部分集団での結果の一貫性（2.7.3.3.5.1）
- 本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 間で診断能（悪性病変検出における感度及び特異度）が同様であること（2.7.3.3.2.5）

成人集団：

本剤を 0.04mmol Gd/kg 投与したときの有効性は、CNS 又は OBR のいずれかの造影 MRI 検査において、標準薬とされている既承認の GBCA と比較する、無作為化、ピボタル第Ⅲ相試験の 2 試験（試験 21181 及び試験 21197）で評価した。

両試験で成人被験者計 680 例（試験 21181 の 294 例、試験 21197 の 386 例）が 2 つの投与期を完了した。有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は、評価可能な造影 MRI/MRA 画像セットがある被験者で実施した（試験 21181 では 276 例、試験 21197 では 379 例）。

造影 MRA を受けた被験者からなる部分集団は、試験 21181 では 14 例、試験 21197 では 20 例であった。

被験者は、1 回目の造影 MRI において本剤（0.04mmol Gd/kg 投与）又は標準薬とされている既承認の GBCA 0.1mmol Gd/kg の投与に 1：1 の割合で無作為割付けされ、2 回目の造影 MRI では 1 回目とは逆の GBCA を投与された（2.7.3.2.1）。

小児集団：

小児（0～18 歳未満）について、有効性評価を主目的とする臨床試験は実施していない。造影 MRI における本剤の有効性は、ICH の各ガイドライン〔ICH E11 ガイドライン[10] 及び ICH E11（R1）補遺[11]〕に従って外挿した。

第Ⅰ/Ⅲ相試験である試験 21196 では小児を対象として本剤の薬物動態及び安全性を評価した。本試験には、いずれかの身体領域の造影 MRI 検査の適応となる小児被験者 105 例中 93 例が、本剤 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg に相当）を単回静脈内投与された（2.7.3.2.2.1、2.7.2.2.4.1、2.7.2.2.5.1.3、2.7.2.3.2.7.4）。成人からの外挿を更に支持するために、有効性について、探索的目的で MR 画像セットの定性的な評価を実施した。

2.5.4.1 有効性評価に関連する試験

造影 MRI 検査における本剤 0.04mmol Gd/kg の臨床的有効性は、成人を対象とした 2 つのピボタル第Ⅲ相試験 21181 及び試験 21197 に基づき評価した。小児を対象としたピボタル第Ⅰ/Ⅲ相試験 21196 の有効性データを、本剤の有効性を裏付けるデータとして収集した。これらのピボタル試験の有効性の結果を、試験ごとに要約する。

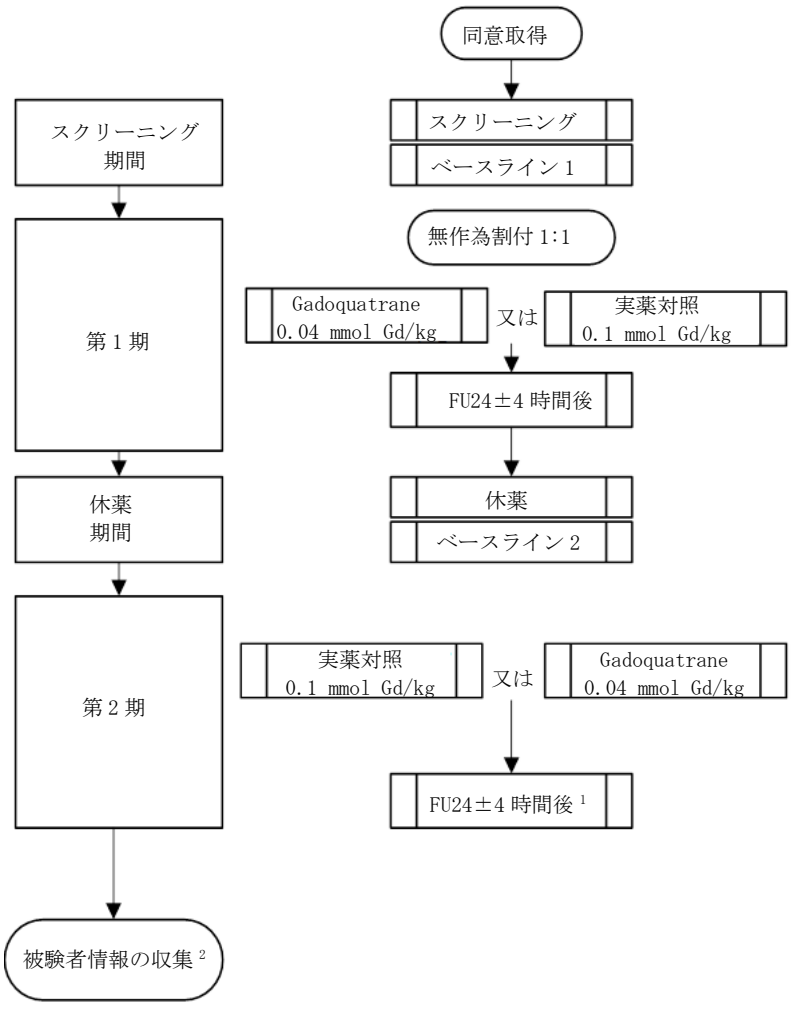
2.5.4.1.1　　成人を対象としたピボタル試験

参照項目：2.7.3.1.1
2.7.3.2.1.1
2.7.3.2.1.2

試験 21181 及び試験 21197 は、多施設共同、無作為化、前向き、クロスオーバー、二重盲検試験である。CNS 又は OBR のいずれかに病変を有する又は有することが疑われる成人に、本剤 0.04mmol Gd/kg 又は標準薬とされている既承認の GBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。両試験は、病変又はその疑いのある領域（CNS 又は OBR）を除いて同一の試験デザインであった。

試験 21181 及び試験 21197 の試験概略図を、図 2.5.4-1 に示す。

図 2.5.4-1　試験概略図（試験 21181 及び試験 21197）



cSoT：複合的な真の基準、FU：追跡調査、Gd：ガドリニウム、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影
1：第 2 期の 2 回目の MRI 検査後 24±4 時間時点の追跡調査を含め、試験のすべての段階を完了した被験者を、試験を完了したとみなす。
2：本試験の 2 回目の MRI 検査から約 4 週間後に、紹介医から cSoT 評価を収集し、最終診断名を特定する（各試験の治験実施計画書 8.2.1.4 項参照）。

2.5.4.1.1.1 有効性評価項目

参照項目：2.7.3.1.2

本剤の有効性及び診断能を示すためのピボタル試験の 2 試験における主要評価項目、主な副次評価項目及びその他の副次評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

主要評価項目及び主な副次評価項目は統計解析計画に含めた。主要評価項目を構成する 3 つの描出パラメータすべてが統計学的に有意であることを条件としており、intersection-union の原則に基づいて、多重性の調整は実施しなかった。

表 2.5.4-1 主な有効性評価項目及び解析対象集団（米国以外の全地域）

目的	評価項目	解析対象集団[4]
主要目的 有効性に関して、本剤の標準薬とされている既承認の GBCA[1]に対する非劣性を証明する	主要評価項目 3 つの描出パラメータ[2]（造影効果に関する 4 段階評価、辺縁明瞭度に関する 4 段階評価、内部構造に関する 3 段階評価）：BICR による本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA[1]のそれぞれの投与前後の MR 画像の組合せによる盲検下での個別評価	拡大 FAS
主な副次目的 診断能に関して、本剤の標準薬とされている既承認の GBCA[1]に対する非劣性を証明する	主な副次評価項目 病変[3]検出能の感度及び特異度：BICR による本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA[1]のそれぞれの投与前後の MR 画像の組合せによる評価	拡大 FAS
副次目的 有効性に関して、本剤の非造影 MRI に対する優越性を証明する	副次評価項目 3 つの描出パラメータ[2]（造影効果に関する 4 段階評価、辺縁明瞭度に関する 4 段階評価、内部構造に関する 3 段階評価）：BICR による非造影 MR 画像及び本剤投与前後の MR 画像の組合せによる盲検下での個別評価	拡大 FAS

BICR：独立盲検中央読影医、FAS：最大の解析対象集団、GBCA：ガドリニウム造影剤、mGBCA：マクロ環構造のガドリニウム造影剤、MRA：磁気共鳴血管造影、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影
1：標準薬とされている既承認の GBCA で、日常診療における造影 MRI/MRA 検査での有効性、安全性及び忍容性が実証されているもの（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）
2：描出パラメータは、すべての疾患と異常又は正常組織（病変や構造的異常がない場合）を評価できるよう、それぞれに合わせた文言とする。
3：外傷又は疾患が原因となって組織中に生じた、MR 画像上視認できる限局的で臨床的に関連性ある病理学的変化と定義する。

2.5.4.1.1.2 解析手法

試験 21181 及び試験 21197 では、主な estimand は、造影 MRI 検査で標準薬とされている既承認の GBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）の標準用量 0.1mmol Gd/kg に対する本剤 0.04mmol Gd/kg の有効性を比較し、すべての中間事象（MRI 撮像前の早期中止又は試験中止のため投与期 2 を実施できない）を含めて評価した。評価は、造影 MRI 検査の適応となり、更に選択及び除外基準により定義された基準を満たし、各 MR 画像セットにおいて描出パラメータに対応する病変/血管領域/病的又は正常に造影される組織を有する患者で実施した。無作為化し、盲検下で評価した、描出パラメータである造影効果、辺縁明瞭度、内部構造それぞれの平均スコアの、本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び対照薬 GBCA の投与前後の MR 画像の組合せとの差を要約指標として用いた。

非劣性マージンである 0.35 は、FDA のガイダンス「Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness」に従っており、また、近年欧米で承認を取得した gadopiclenol を含

む過去に実施された同様の試験[a]に基づいている[14)]。ガイドラインでは、一般的に非劣性マージンは対照薬とプラセボの差の95%信頼区間（CI）の下限値の約半分とすべきとされている。マージン M1 は、以前に実施した第Ⅱ相試験での本剤の試験結果における実薬対照薬（ガドブトロール）の効果の推定値に基づいている。ガドブトロールの造影 MR 画像と非造影 MR 画像の比較において、描出パラメータの推定された Average reader の平均の差と 95%CI は、造影効果で 2.07（1.87、2.28）、辺縁明瞭度で 1.20（1.06、1.34）、内部構造で 1.27（1.11、1.43）であった。マージン M2 は、3 つの描出パラメータの 95%CI の下限値に基づくと、その 1/2、すなわち M2＝M1/2＝1.06/2＝0.53 となる。本試験で設定した非劣性マージン：0.35 は、これらの計算から得られた値よりも保守的であり、規制当局の承認を裏付ける他の mGBCA の試験で用いられたマージンと同一である。描出パラメータのスコアの比較における非劣性マージンも、平均スコアを 3.5（4 段階評価）と仮定し、10%以下の差は臨床的に重要ではないという仮定に基づいて決定した。

2.5.4.1.2　　小児を対象としたピボタル試験

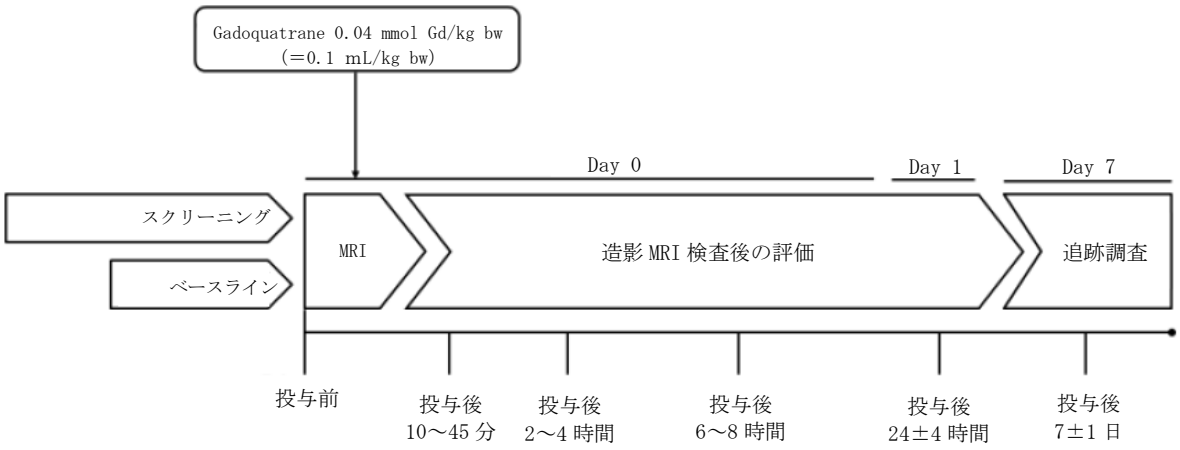
参照項目： 2.7.3.1.1
2.7.3.2.2

試験 21196 は、いずれかの身体領域で造影 MRI 検査の適応となる小児（0～18 歳未満）を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を評価する、多施設共同、国際共同、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅲ相試験である。更に、探索的目的として有効性を評価するため、造影 MRI 検査を受ける小児被験者に本剤を単回静脈内投与したときの MR 画像セットを評価した。小児被験者は、第Ⅲ相試験での成人と同じ体重あたりの用量（本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与）で投与を受けた。

本剤の作用機序に基づいて試験デザインを選択し、成人及び小児における適応の類似性から ICH E11 ガイドライン[10)] 及び ICH E11（R1）補遺[11)] に従い、成人及び小児での薬物動態及び安全性が類似していることが示されれば、造影 MRI における本剤の有効性を外挿することが可能である。

試験 21196 の概略図を、図 2.5.4-2 に示す。

図 2.5.4-2　試験概略図（試験 21196）



bw：体重、Gd：ガドリニウム、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影

[a] CSR A47567: Study 310123 (CTD-Gadovist 2.7.6.13/5.3.5.1.5)

2.5.4.2 試験対象集団

成人を対象としたピボタル第Ⅲ相試験である試験 21181 及び試験 21197 のいずれにおいても、異なる投与順序に無作為に割付けられた試験対象集団の特性は類似しており、MRI 検査の対象となる集団を代表していると考えられる。

試験 21181 には、CNS（脳、脊髄及び頭蓋内血管）に病変を有する又は有することが疑われる患者が含まれた。これには、様々な、脳実質内及び実質外の CNS 病変、良性及び悪性腫瘍、原発性及び続発性腫瘍、炎症、血管病変が含まれた。

試験 21197 には、OBR に病変を有する又は有することが疑われる患者が含まれた。検討した身体領域は頭頸部、胸部、腹部、骨盤及び四肢で、標的器官・臓器は肝臓、腎臓、心臓、血管及び他の臓器であった。病変には、肝臓、乳房、腎臓、膵臓、前立腺及び他の臓器の良性及び悪性腫瘍が含まれた。

試験 21181 及び試験 21197 の男性及び女性被験者の計 715 例が、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び対照薬として標準薬とされている既承認の GBCA 0.1mmol Gd/kg の単回静脈内投与に無作為割付けされた（試験 21181 の 305 例、試験 21197 の 410 例）（2.7.3.2.1）。

2 試験ともに、女性の割合が高く（試験 21181：58.4%、試験 21197：51.1%）、平均年齢は約 56 歳〔平均値±標準偏差（SD）：55.6±14.6 歳（範囲：20～86 歳）、56.2±15.0 歳（範囲：18～89 歳）〕であり、被験者のそれぞれ 70.6%及び 66.2%が 18～65 歳未満で、10.6%及び 9.6%が 75 歳以上であった。ほとんどの被験者が白人（64.7%、69.6%）若しくはアジア人（29.0%、26.7%）であった。被験者のそれぞれ 12.2%及び 9.1%は、ヒスパニック又はラテン系であった（2.7.3.3.1.5）。

試験 21181 及び試験 21197 で報告された病歴及び手術歴は類似しており、クロスオーバーデザインのため予想されたとおり両試験ともに本剤及び対照薬間で良好に均衡していた。試験 21181 では、最も多かった病歴は、高血圧（35.6%）で、次いで髄膜腫（27.1%）及び高脂血症（9.9%）であった。試験 21197 で最も多かった病歴は高血圧（35.1%）で、次いで高脂血症（10.4%）及び閉経（8.4%）であった（2.7.3.3.1.7）。

MRI 検査を実施する理由は、試験 21181 では、脳腫瘍（37.4%）、そのうち髄膜腫（25.6%）が最も多く、次いで聴神経腫（6.2%）が多かった。その他で多く見られたものは多発性硬化症（6.6%）及び中枢神経系転移（6.2%）であった。試験 21197 では肝腫瘍（12.3%）が最も多く、次いで前立腺腫瘍（9.4%）、乳房腫瘍（8.9%）、心臓障害（8.1%、心筋症 3.2%を含む）及び膵臓病変（7.4%）であった（2.7.3.3.1.6）。

試験 21196 では、人口統計学的特性、ベースライン特性及び病歴は MRI 検査の対象となる小児集団を代表するものであり、年齢層間でおおむね同様であった。全体として、被験者の 59.1%が男性で、年齢の中央値は 6.0 歳であった。MRI 検査を実施する理由は、脳腫瘍（31.2%）、腹腔腫瘍/転移（9.7%）、その他の腫瘍（7.5%）及びてんかん/痙攣発作（7.5%）が多かった（2.7.3.2.2.1）。

2.5.4.3 有効性の結果

成人における有効性は、2 つのピボタル試験、第Ⅲ相試験 21181（CNS）及び試験 21197（OBR）に基づいて評価した。

CNS 又は OBR のいずれかに病変若しくはその疑いのある病変を有する被験者に、2 回の造影 MRI（本剤及び対照薬 GBCA を各 1 回）を実施し、得られた MR 画像セットについて、独立盲検中央読

影医（BICR）による主要評価、副次評価及び探索的有効性評価を実施した。更に、治験責任（分担）医師による副次的及び探索的評価を実施した。本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性を検証するための主解析では、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た。描出パラメータは、MR 画像における病変及び正常構造の評価を行ううえで、GBCA がどの程度画像診断を補助したかを測るために用いた。更に、病変及び悪性病変の検出/除外における感度及び特異度、病変数、診断の確信度など、その他の有効性評価項目についても評価した。第Ⅲ相試験で用いたこれらの評価項目は、日常診療における造影 MRI の評価を反映したものであり、患者の臨床診断に直結している。

試験 21181 及び試験 21197 で使用された解析対象集団の説明を用語の定義一覧に示し、有効性の主要目的、主な副次目的及びその他の副次目的の解析で用いられた解析対象集団を表 2.5.4-1 に示す。

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は、評価可能な造影 MRI/MRA 画像セットがある拡大した最大の解析対象集団（FAS）（以下、拡大 FAS）を対象に実施し、試験 21181 では 276 例、試験 21197 では 379 例[b]で比較した（2.7.3.3.1.2）。

血管描出のために MRA を実施した被験者については、本剤投与前の MR 画像及び投与前後の MR 画像の組合せの両方が評価可能である被験者を MRA-FAS1 とし（試験 21181 では 14 例、試験 21197 では 19 例）、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの両方が評価可能である被験者を MRA-FAS2 とした（試験 21181 では 13 例、試験 21197 では 19 例）。

試験 21181 及び試験 21197 のいずれも、無作為割付けされた被験者の大部分（試験 21181 では 97.0%及び試験 21197 では 95.3%）が試験を完了した（2.7.3.3.1.4）。治験薬投与の遵守率は高く、GBCA 成分としての投与量及び Gd 相当量での投与量のいずれにおいても、本剤及び対照薬 GBCA を規定された用量の 90%～110%投与された被験者が試験 21181 では 99.3%以上、試験 21197 では 98.8%以上であった（2.7.3.3.1.3）。

支持的な有効性の解析は成人被験者を対象にピボタル試験で実施し、試験 21196 における探索的な有効性の解析は、治験薬を投与され評価可能な MR 画像が得られたすべての被験者（93 例、2.7.3.3.1.2）で実施した。93 例中 92 例（98.9%）が試験を完了し、すべての被験者で規定どおりの治験薬投与が遵守された（B003284/Section 4.1、4.6.2）。

2.5.4.3.1 ピボタル試験である試験 21181 及び試験 21197

試験 21181 及び試験 21197 の主要評価項目、主な副次評価項目及び副次評価項目について、事前に設定されたすべての仮説において統計学的に有意な結果が示された。以下に、両試験の主な結果を示す。

- CNS 及び OBR の描出パラメータに基づく評価において、造影 MRI/MRA 検査での標準薬とされている既承認の GBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）に対する本剤の非劣性が示された。

- 病変の検出（感度）及び正確な除外（特異度）において、標準薬とされている既承認の GBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）に対して本剤の非劣性が示された。

[b] 拡大 FAS の 379 例中、BICR の評価が実施されたのは 378 例

- 主な標的器官（CNS、頭頸部、胸部、腹部、骨盤、四肢、筋骨格系）及び臓器（脳、肝臓、腎臓、血管、心臓など）における本剤による造影 MRI で、対照薬 GBCA による造影 MRI と同様の結果が示された。

- 非造影 MR 画像と比較して、本剤を用いた造影 MR 画像では、病変数、造影病変及び悪性病変の検出/除外、診断の確信度などについて、対照薬 GBCA による造影 MRI と同様の結果が示された。

- 非造影 MRI と比較して、本剤による造影 MRI では、病変の検出及び評価において付加価値が示された。

両試験における本剤と対照薬 GBCA の有効性の比較結果を以下に示す。

2.5.4.3.1.1 有効性の主要目的：標準薬とされている既承認の GBCA に対する本剤の非劣性

参照項目：2.7.3.3.2.2

ピボタル試験の 2 試験の主要目的は、拡大 FAS において造影 MRI での本剤の対照薬（標準薬とされている既承認の GBCA）に対する非劣性を示すことであった。これは、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評価した。

両試験（試験 21181 の 276 例、試験 21197 の 378 例）において、BICR 全員の評価で、すべての描出パラメータの非劣性が確認され、本剤と対照薬 GBCA の平均値の差の 95%CI の上限が 0.35 未満であった。それぞれの試験の結果の要約を表 2.5.4-2 及び図 2.5.4-3 に示す。

両試験の拡大 FAS において、3 つの描出パラメータの結果は、いずれも本剤及び対照薬 GBCA が同様の性能であることを示していた。

両試験における主要な身体領域及び標的器官・臓器ごとの部分集団解析は、すべての解剖学的な部位にわたり本剤及び対照薬 GBCA 間で同様の有効性を示し、主解析を支持した。詳細は 2.5.4.3.1.4 に示す。

試験 21181 及び試験 21197 の両試験で、すべての人口統計学的な部分集団において、描出パラメータのスコアより、本剤及び対照薬 GBCA 間で同様の有効性が示された（2.7.3.3.5.2）。

更に、主要評価項目の結果である非劣性の頑健性は、評価された病変数の相違の潜在的な影響を評価するための他の補完アプローチを含む、複数の感度分析及び事後解析を通して確認された。両試験において、結果はそれぞれの主解析と一致しており、BICR 全員でいずれの描出パラメータでも非劣性が示された。

表 2.5.4-2 対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せに対する本剤投与前後の MR 画像の組合せの非劣性（試験 21181：N＝276、試験 21197：N＝378）

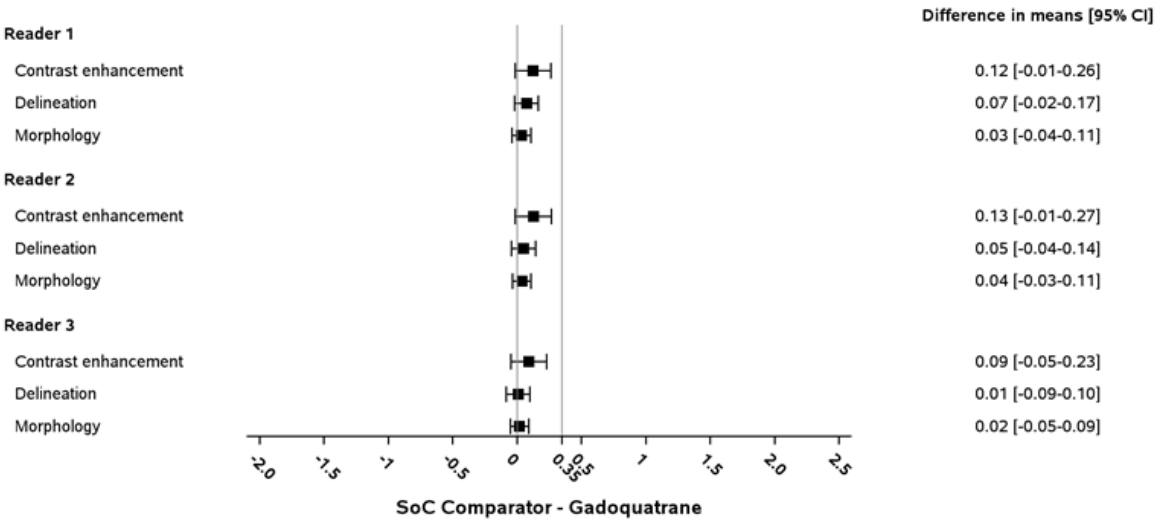
Reader	Treatment	Contrast Enhancement		Delineation		Morphology	
		Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI)*	Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI)*	Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI)*
1	Gadoquatrane CNS	2.33 (0.066)		3.34 (0.037)		2.68 (0.028)	
	OBR	3.63 (0.048)		3.68 (0.039)		2.85 (0.026)	

Reader	Treatment	Contrast Enhancement		Delineation		Morphology	
		Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI) *	Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI) *	Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI) *
	Comparator CNS	2.45 (0.066)		3.41 (0.037)		2.71 (0.028)	
	OBR	3.57 (0.048)		3.62 (0.039)		2.80 (0.026)	
	Difference ** CNS	0.12 (0.071)	YES (-0.015, 0.264)	0.07 (0.047)	YES (-0.021, 0.166)	0.03 (0.036)	YES (-0.038, 0.105)
	OBR	-0.059 (0.062)	YES (-0.181, 0.062)	-0.057 (0.050)	YES (-0.155, 0.042)	-0.052 (0.035)	YES (-0.120, 0.017)
2	Gadoquatrane CNS	2.59 (0.066)		3.63 (0.037)		2.87 (0.028)	
	OBR	3.11 (0.048)		3.63 (0.039)		2.75 (0.026)	
	Comparator CNS	2.72 (0.066)		3.68 (0.037)		2.91 (0.028)	
	OBR	3.13 (0.048)		3.65 (0.039)		2.74 (0.026)	
	Difference ** CNS	0.13 (0.071)	YES (-0.013, 0.265)	0.05 (0.047)	YES (-0.043, 0.144)	0.04 (0.036)	YES (-0.034, 0.109)
	OBR	0.027 (0.062)	YES (-0.094, 0.149)	0.023 (0.050)	YES (-0.075, 0.121)	-0.012 (0.035)	YES (-0.080, 0.057)
3	Gadoquatrane CNS	2.15 (0.066)		2.17 (0.037)		1.68 (0.028)	
	OBR	3.26 (0.048)		3.38 (0.039)		2.74 (0.026)	
	Comparator CNS	2.24 (0.066)		2.18 (0.037)		1.70 (0.028)	
	OBR	3.23 (0.048)		3.35 (0.039)		2.73 (0.026)	
	Difference ** CNS	0.09 (0.071)	YES (-0.049, 0.229)	0.01 (0.047)	YES (-0.086, 0.100)	0.02 (0.036)	YES (-0.054, 0.089)
	OBR	-0.028 (0.062)	YES (-0.150, 0.094)	-0.033 (0.050)	YES (-0.131, 0.065)	-0.011 (0.035)	YES (-0.079, 0.058)

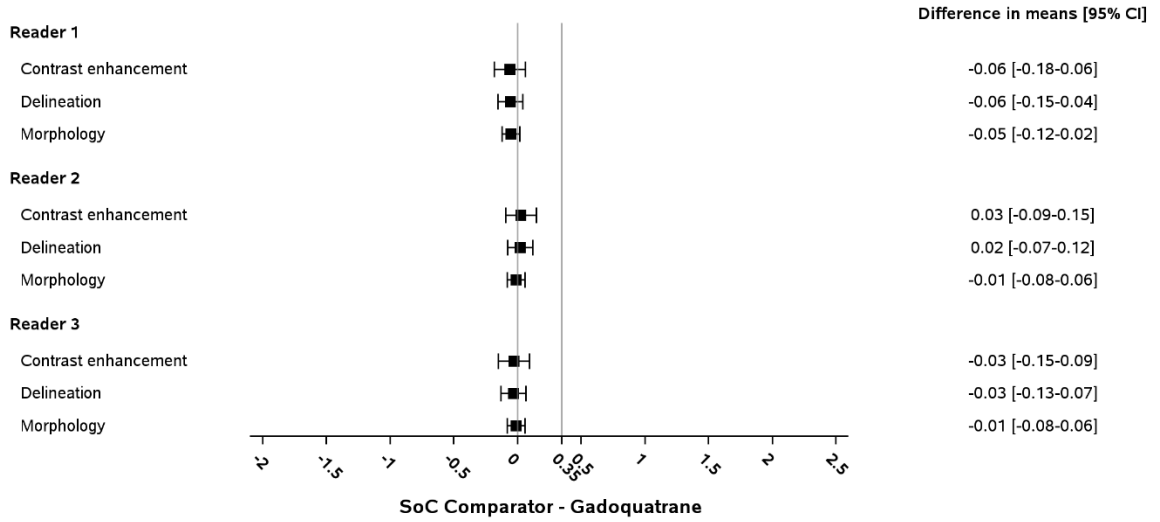
SE: Standard Error, OBR: other body regions
* Lower & upper Limit of 95% Confidence Interval. Non inferiority is achieved when upper limit of the confidence interval for the difference is <0.35 (non- inferiority margin)
** Comparator GBCA minus Gadoquatrane
Source: B003181 Table 8.2.1.1/3, B003180 Table 8.2.1.1/3

図 2.5.4-3 試験 21181 及び試験 21197：本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの描出パラメータのスコアの平均値の差のフォレストプロット（拡大 FAS）

試験 21181 (N=276)



試験 21197 (N=378)



Results are based on a linear mixed effects model with treatment, reader and treatment by reader interaction as covariates and participant as a random effect.
Non-inferiority is demonstrated if the upper limit of the 95% CI of the mean treatment difference is <0.35.
The average score across all lesions, blood vessels, or normal structures for each visualization parameter per reader for each participant was used in the model.
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Scoring scales: Contrast enhancement and delineation (4-point scale: 1=none to 4=excellent); morphology (3-point scale: 1=poor to 3=good). Higher scores indicate better visualization.
Source: B003181 Figure 8.2.1.5/1, B003180 Figure 8.2.1.5/1

2.5.4.3.1.2 有効性の主な副次目的：造影 MRI での診断能における標準薬とされている既承認の GBCA に対する本剤の非劣性

参照項目：2.7.3.3.2.3

ピボタル試験 2 試験の主な副次目的は、拡大 FAS を用いて本剤の標準薬とされている既承認の GBCA に対する診断能の非劣性を評価することであった。本評価項目では、複合的な真の基準[c]（cSoT）と比較して、3 名の BICR が病変を検出した感度と、病変が存在しないことを正しく診断した特異度を評価した。非劣性は、本剤と標準薬とされている既承認の GBCA の差の 95%CI の上限について非劣性マージン 10%を用いて評価した。

試験 21181 では、感度の差は－0.46%～0.00%であり、BICR 全員の評価で上限が非劣性マージンを下回り、非劣性が示された。本剤及び対照薬 GBCA のいずれも感度は高かった。特異度は、2 名の BICR の評価では非劣性マージンを満たしたが、1 名の BICR では満たさなかった。特異度の絶対値はより大きなばらつきが認められた。試験 21197 では、感度の差は－0.63%～1.88%であり、BICR 全員の評価で非劣性が示された。本剤及び対照薬 GBCA のいずれも感度は高かったが、特異度は試験 21181 と同様で、1 名の BICR では非劣性を満たさなかった。

特異度の評価における結果のばらつきや非劣性マージンを満たさない BICR がいたことは、本試験のデザイン（描出パラメータを主要評価項目として、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性を示すデザイン）に起因する可能性がある。つまり、描出パラメータの評価に病変を有する被験者が一定数必要であることから、選択バイアスにつながった可能性がある。また、病変の個数の評価では、BICR がすべての病変を検出するようトレーニングをされていることにより、病変なしと判定された被験者が少なくなった可能性も考えられる。これらの理由により特異度の値が低くなり、更にばらつきが生じた可能性があるものの、本剤群と対照薬 GBCA 群の特異度の結果は同様であった。

全体として、両試験において本剤及び対照薬GBCA間で同様の診断能が示された（図 2.5.4-4）。

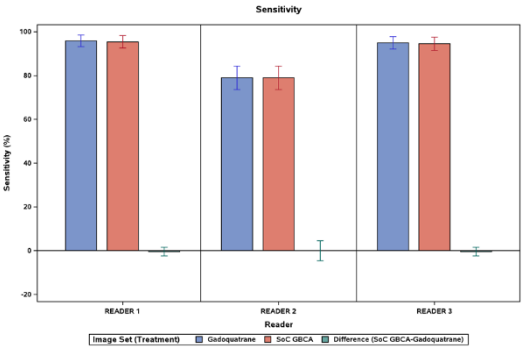
身体領域及び標的器官・臓器での例数の多い部分集団解析において、感度及び特異度の結果は全体での解析結果とおおむね一致しており、本剤及び対照薬 GBCA 間で同様の診断能であった。

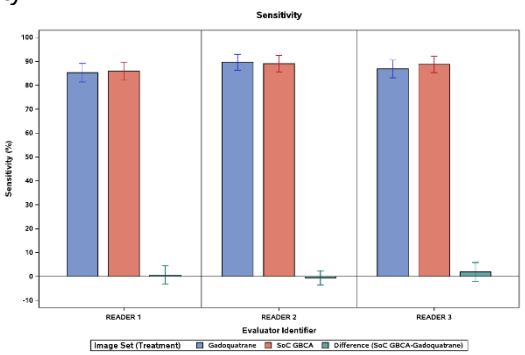
[c] 複合的な真の基準は、MRI を実施する理由となった臨床情報から試験に関連した MRI の最後の手順後約 4 週間までのすべての利用可能な臨床情報を総合した情報に基づいた。MRI を実施する理由は利用可能なすべての臨床情報に基づいて診断され、被験者ごとに記録された（詳細は試験 21181 及び試験 21197 の治験実施計画書 8.2.1.4）。

図 2.5.4-4　試験 21181 及び試験 21197：BICR による本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せでの病変検出の診断能〔感度及び特異度（95%CI）〕の要約（拡大 FAS）

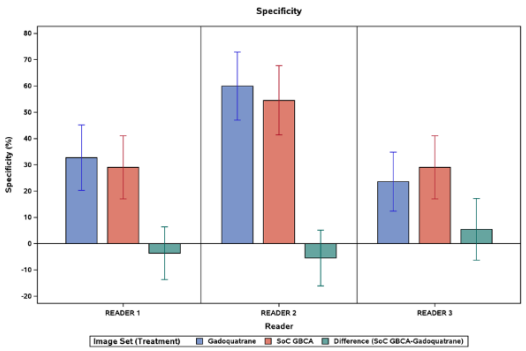
試験 21181 (N=276)　　試験 21197 (N=378)

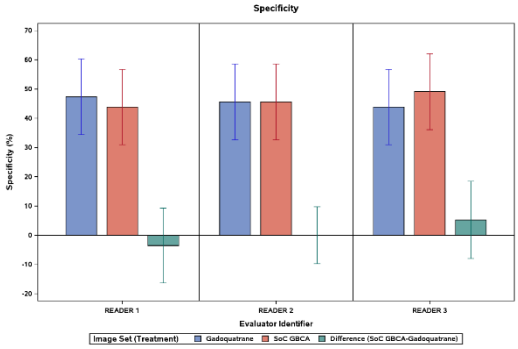
Sensitivity





Specificity





Error bars represent 95% confidence intervals (CI)
Source: B003181 Figure 8.2.1.3/1, B003180 Figure 8.2.1.3/1

2.5.4.3.1.3　有効性のその他の副次目的

参照項目：　2.7.3.3.2.4
2.7.3.3.2.5

非造影 MR 画像に対する本剤の優越性

拡大 FAS を用いた非造影 MR 画像に対する本剤の優越性の解析は、ピボタル試験のいずれにおいても重要な副次目的である。

本評価項目の解析は、主要評価項目で BICR が評価する 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）を用いて評価した。

試験 21181 及び試験 21197 の両試験で、本剤は非造影 MR 画像と比較してすべての描出パラメータで臨床的に意味のある向上を示した。試験 21181 では、平均値の差はいずれの描出パラメータでも、BICR 全員で 0.22～1.64 であった。試験 21197 では更に大きな向上を示し、平均値の差は 0.90～2.70 であった。すべての差は統計学的に有意であり（$p<0.0001$）、95%CI の下限は一貫して 0 を上回り、BICR 全員で一貫した造影効果が確認された。

標準薬とされている既承認の GBCA と本剤の診断能（悪性病変検出における感度及び特異度）の比較

本評価項目の解析は、拡大 FAS を用いて、悪性病変検出について標準薬とされている既承認の GBCA に対する本剤の診断能を評価した。

両試験のいずれにおいても、本剤及び対照薬 GBCA 間で同様の診断能が示された。両試験において、本剤及び対照薬 GBCA ともに BICR 全員で陰性的中率が高く（90%超）、本剤と対照薬 GBCA との間に臨床的に意味のある差はなかった。

非造影 MR 画像及び標準薬とされている既承認の GBCA 及び本剤の造影画像における病変数の比較

本解析は、拡大 FAS を用いて、非造影 MR 画像と本剤投与前後の MR 画像の組合せとの病変数の差を評価し、更に本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与前後の MR 画像の組合せとの差を評価した。本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せはいずれも、非造影 MR 画像と比較して、病変数がわずかに増加した。本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの直接比較でも、同様の有効性が示された。

拡大 FAS での別の解析では、病変検出における本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 間の差を評価した。治験薬間の造影病変数の相違について、標準化[d]した判定プロセスを用いて再評価を行った。標準化した結果では、本剤と対照薬 GBCA との間での診断又は管理に影響を及ぼす可能性のある臨床的に意味のある相違はわずかであり、造影病変のある被験者のうち試験 21181 では 6.8%（14/205 例）、試験 21197 では 1%（3/303 例）で認められたのみであった。

更に探索的解析については、B003181/Section 5.1.3 及び B003180/Section 5.1.3 を参照のこと。

2.5.4.3.1.4 標的器官・臓器及び身体領域ごとの部分集団を対象とした有効性

参照項目：2.7.3.3.5.1

標的器官・臓器及び身体領域：全体

標的器官・臓器及び身体領域ごとの描出パラメータの探索的な解析は、両試験で拡大 FAS において線形混合効果モデルを用いて実施した。これらの解析には非劣性の評価における主解析と同じ解析方法を用いたが、統計学的検定は実施しなかった。

EMA のガイダンス[15)] で示されている標的器官・臓器（脳、肝臓、腎臓及び血管）を含む主要な標的器官・臓器ごとの部分集団解析について、以下に示す。

更に、心臓が標的器官・臓器の場合について、既知又は疑いのある心臓病変の評価のために、ガドリニウム遅延造影（LGE）を用いた心臓 MRI 検査を受けた被験者を対象とした評価を、以下に示す。

試験 21181 では、本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せ間ですべての解剖学的な部位にわたり描出パラメータのスコアの平均値が同様であり、同様の

[d] 標準化とは、造影病変数の評価を実施していない 3 人目の BICR が、病変の数に本当に違いがあるか、又は技術的要因による違い（例えば被験者の位置決めのわずかな違いによる部分容積効果）のための数の不一致であったのかを確認するため、造影画像セットを対比較により検討することをいう。

有効性が示された。更に、すべての標的器官・臓器において、描出パラメータのスコアは、非造影 MR 画像に対する本剤投与前後の MR 画像の組合せで明らかな向上を示した。

試験 21197 では、本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せ間ですべての解剖学的な部位にわたり描出パラメータのスコアの平均値が同様であり、同様の有効性が示された。更に、すべての標的器官・臓器又は身体領域について、描出パラメータのスコアの平均値は、非造影 MR 画像に対する本剤投与前後の MR 画像の組合せで明らかな向上を示した。

対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せと本剤投与前後の MR 画像の組合せを比較した身体領域又は標的器官・臓器の更なる評価はすべて同様の結果を示し、描出パラメータのスコアの平均値の差は 0 に近かった。被験者数が少ない部分集団では信頼区間が広かった。

2.5.4.3.1.4.1 標的器官・臓器：脳

標的器官・臓器である脳については、拡大 FAS の 247 例が評価対象であった。本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの比較では、描出パラメータのスコアの平均値の差は 3 名の BICR 及び 3 つの描出パラメータすべてにおいてほぼ 0 に近く、95%CI の上限は、造影効果で最大 0.304、辺縁明瞭度で最大 0.263、内部構造で最大 0.169 であった。この結果は、B003181/Figure 8.2.1.5/1 に示したとおり、全体的な主要評価項目の結果と明らかに一致していた。

2.5.4.3.1.4.2 標的器官・臓器：肝臓

標的器官・臓器である肝臓については、拡大 FAS の 81 例が評価対象であった。本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの比較では、描出パラメータのスコアの平均値の差は 3 名の BICR 及び 3 つの描出パラメータすべてにおいてほぼ 0 に近く、95%CI の上限は、造影効果で最大 0.299、辺縁明瞭度で最大 0.149、内部構造で最大 0.104 であった。この結果は、B003180/Figure 8.2.1.5/1 に示したとおり、全体的な主要評価項目の結果と明らかに一致していた。

2.5.4.3.1.4.3 標的器官・臓器：腎臓

標的器官・臓器である腎臓については、拡大 FAS の 30 例が評価対象であった。本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの比較では、描出パラメータのスコアの平均値の差は 3 名の BICR 及び 3 つの描出パラメータすべてにおいてほぼ 0 に近く、95%CI の上限は、造影効果で最大 0.494、辺縁明瞭度で最大 0.380、内部構造で最大 0.274 であった。この結果は、B003180/Figure 8.2.1.5/1 に示したとおり、全体的な主要評価項目の結果と明らかに一致していた。

2.5.4.3.1.4.4 標的器官・臓器：血管（事後併合解析）

標的器官・臓器である血管については、試験 21181 及び試験 21197 の両試験で検討された唯一の器官・臓器であった。血管の評価は BICR で MR 画像が評価可能であった計 34 例を評価対象として実施され、試験 21181 で 13 例、試験 21197 で 20 例であった。血管の評価では、血管内腔の造影効果、血管の辺縁明瞭度、血管径/寸法（内部構造）の 3 つの描出パラメータを、4 段階又は 3 段階で評価した。

造影 MRA は、その高い信号ノイズ比、空間分解能及び血流に関連するアーティファクトの影響が比較的少ないことから、体内のほとんどの血管系を評価するための最適な手法である。したがって、MRA-FAS1 及び MRA-FAS2 を用いて事後併合解析を実施した。また、MRA-FAS2 の 32 例に

ついて、本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せを比較し、MRA-FAS1 の 33 例について、非造影 MR 画像と本剤投与前後の MR 画像の組合せを比較した。

本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの描出パラメータのスコアの平均値の差は、3 つの描出パラメータすべてにおいて、併合した 3 名の BICR 及び average reader（3 名の BICR による評価の平均値）でほぼ 0 に近かった。95%CI の上限は、造影効果で最大 0.49（3 名の併合した BICR の平均：0.16）、辺縁明瞭度で 0.39（3 名の併合した BICR の平均：0.14）、内部構造で 0.21（3 名の併合した BICR の平均：0.08）であった。

更に、本剤投与前後の MR 画像の組合せは、非造影 MR 画像と比較して明らかな改善が見られ、描出パラメータのスコアの平均値の差は、造影効果で 2.0 以上、辺縁明瞭度では 1.1 以上、内部構造では 0.9 以上であった。

これらの結果は、ウサギ及びミニブタにおける MRA を検討した非臨床試験、並びに健康被験者で GBCA の急速投与後すぐに実施したダイナミック造影 MRA の定量的結果と一致していた。この探索的で定量的な分析には、4 次元－MRA を用いた内頸動脈内での初回及び 2 回目の急速な通過（再循環）の平均信号強度の測定値が含まれた。測定結果（PH-41342/Table 9-3）で、本剤の用量増加に伴いピーク信号強度が増強することが示され、中用量（0.03mmol Gd/kg）ではガドブトロールの標準用量と同様のピーク信号強度に達することが示された。

2.5.4.3.1.4.5 標的器官・臓器：心臓

心臓に病変を有する又は有することが疑われるために LGE を用いた心臓 MRI 検査を受けた 36 例において、主要評価項目と同じ線形混合効果モデルを用いて本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せを比較した。描出パラメータのスコアの平均値の差は、3 名の BICR 全員でほぼ 0 に近かった。95%CI の上限は、造影効果で最大 0.602、辺縁明瞭度で最大 0.557、内部構造で最大 0.415 であった。本解析の解析対象集団に含めた被験者は少なく、そのため全体集団と比較して信頼区間が広くなったが、この結果は、LGE による心臓病変の描出において、本剤及び対照薬 GBCA は同様であることを示している。

2.5.4.3.2 試験 21196

参照項目： 2.7.3.2.2.1
2.7.3.3.3

本試験では、本剤の薬物動態及び安全性プロファイルの評価に加え、探索的目的として有効性評価を実施した。非造影 MR 画像と本剤造影 MR 画像のセットについて、描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）、診断の確信度及び全般的な診断の臨床的価値を評価した。

小児集団において、標的器官・臓器は、脳（58/93 例、62.4%）が最も多く、次いで腹腔（10/93 例、10.8%）、脊髄（8/93 例、8.6%）、四肢（7/93 例、7.5%）、頭頸部（3/93 例、3.2%）、骨盤（3/93 例、3.2%）、胸部（2/93 例、2.2%）及びその他（2/93 例、2.2%）であった（B003284/Section 4.4.2）。MRI 検査を実施する理由は、脳腫瘍（29/93 例、31.2%）、腹腔腫瘍/転移（9/93 例、9.7%）、その他の腫瘍（7/93 例、7.5%）、てんかん/痙攣発作（7/93 例、7.5%）、脊髄腫瘍（6/93 例、6.5%）、四肢の腫瘍（5/93 例、5.4%）、多発性硬化症/脱髄疾患（4/93 例、4.3%）、神経線維腫症Ⅰ型（3/93 例、3.2%）及びその他（23/93 例、24.7%）であった。本試験における探索的有効性評価の結果、非造影 MR 画像と比較して本剤造影 MR 画像の描出パラメータのスコアが増加したことから、本剤造影 MRI が小児集団における臨床診断及び患者管理において、診断の確信度の向上（97.8%対 79.6%）に貢献することが示された。

2.5.4.3.3　　日本人における有効性

日本人集団では、試験 21181（31 例）及び試験 21197（47 例）において、主要評価項目を構成する 3 つの描出パラメータのいずれも、本剤と対照薬 GBCA の平均値の差は全体集団と同様に小さかった（試験 21181：－0.13～0.07、試験 21197：－0.13～0.12）。両試験で、3 つの描出パラメータの結果はいずれも本剤と対照薬 GBCA が同様の性能であることを示した。投与前後の MR 画像の組合せのスコアの平均値は、投与前のスコアと比較したところ、すべての描出パラメータで明らかな改善が示された。両試験で、3 つの描出パラメータはすべて、本剤と対照薬 GBCA の平均値の差において、全体集団との明らかな違いはなかった（2.7.3.3.2.2）。

日本人集団における感度分析においても、全体集団と同様の結果が得られた（2.7.3.3.2.2.1）。

診断能（感度及び特異度）について、両試験で感度は本剤及び対照薬 GBCA で 90%以上と高く、特異度は試験 21181 では本剤及び対照薬 GBCA のいずれも低く、試験 21197 では、ばらつきが大きかった（2.7.3.3.2.3）。

非造影 MR 画像に対する優越性について、両試験で本剤は非造影 MR 画像と比較してすべての描出パラメータで臨床的に意味のある向上を示した（2.7.3.3.2.4）。

悪性病変検出の診断能について、両試験で本剤及び対照薬 GBCA 間で同様であることが示された（2.7.3.3.2.5.1）。

病変数について、本剤投与前後の MR 画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの直接比較では、おおむね全体集団と同様の性能を示した。標準化した判定プロセスを用いての再評価後では、本剤と対照薬 GBCA 間で診断や管理に影響を及ぼす可能性のある臨床的に意味のある相違は、試験 21181 では 16.7%（30 例中 5 例）で認められたが、試験 21197 では臨床的に意味のある相違は認められなかった（2.7.3.3.2.5.2）。

標的器官・臓器ごとの部分集団は、該当する被験者数が少なく評価できない器官・臓器が多かったが、標的器官・臓器の脳では、全体的な主要評価項目の結果と一致していた（2.7.3.3.5.1）。

全体として、日本人集団の結果は全体集団の結果とおおむね一致していた。

2.5.5 安全性の概括評価

主な安全性の結果：

- 本剤は、臨床用量 0.04mmol Gd/kg で良好な安全性プロファイルを示した。
- 有害事象のほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度で、24±4 時間以内に回復した。
- 安全性プロファイルは標準薬とされている既承認の mGBCA と同様であった。
- 死亡の報告はなかった。
- 新たな安全性上の懸念は認められなかった。

本剤の安全性評価は、第Ⅲ相試験の 2 試験（試験 21181 及び試験 21197）、第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）及び第Ⅱ相試験（試験 20241）において、本剤を臨床用量で投与した 842 例（成人 749 例、小児 93 例）のデータに基づいた。健康被験者及び軽度又は中等度腎機能障害を有する患者を対象とした第Ⅰ相試験の 5 試験から、更なる支持的な結果が得られた。

安全性プロファイルは、すべての開発段階で一貫しており、市販後 35 年以上で 8 億件を超える投与実績のある GBCA 全体で確立された安全性所見と同様であった。

2.5.5.1 曝露状況及び被験者の内訳

参照項目：2.7.4.1.2

臨床的安全性の項（2.7.4）で示した本剤の主な安全性評価は、後期開発試験である第Ⅱ相試験（試験 20241）、第Ⅲ相試験（試験 21181 及び試験 21197）及び第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）を併合した安全性データに基づいている。

これらの試験の対象集団は本剤を用いた造影 MRI 検査を受ける対象集団を代表しており、CNS 又は OBR のいずれかに病変を有する又は有することが疑われるために細胞外液性 mGBCA を用いた造影 MRI 検査を受けるすべての年齢の成人及び小児患者であることから、これらの試験を併合した。成人を対象とした 3 試験（試験 21181、試験 21197 及び試験 20241）は、本剤の想定される臨床用量（0.01mmol/kg）及び標準薬とされている既承認の mGBCA の標準用量（0.1mmol/kg）を投与するクロスオーバー試験であった。小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）の被験者には、成人と同様に体重で調整した用量（0.01mmol/kg）で本剤を投与した。

試験 21181、試験 21197、試験 21196 及び試験 20241 に組入れられた 927 例のうち、858 例が安全性評価に適格であった（すなわち、本剤又は対照薬 GBCA の投与を少なくとも 1 回受けた）。そのうち、842 例（98.1%）が本剤の投与を受け、756 例（88.1%）が対照薬 GBCA（ガドブトロール：61.7%、ガドテル酸メグルミン：23.9%及びガドテリドール：13.2%）の投与を受けた。

更に、139 例の被験者（健康被験者と軽度及び中等度の腎機能障害のある被験者を含む）が 5 つの第Ⅰ相試験において、本剤 0.01～0.2mmol Gd/kg の投与を受けた。

安全性の併合解析

併合解析に含めた成人を対象とした 3 試験（試験 21181、試験 21197 及び試験 20241）のすべてで、被験者は造影 MRI 検査を 2 回受け、それぞれの造影 MRI 検査において本剤 0.04mmol Gd/kg 及び対照薬 GBCA 0.1mmol Gd/kg のいずれかの投与を 1 回ずつ受けた。

試験 20241 では 57 例が 1 回目の造影 MRI で対照薬ガドブトロールの投与を受け、そのうち 52 例が 2 回目の造影 MRI で本剤の投与を受けた。

成人を対象としたピボタル第Ⅲ相試験は二重盲検、無作為化、クロスオーバーデザインであった。被験者は投与期 1 で本剤又は対照薬 GBCA（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）のいずれかを投与する群に 1：1 の割合で無作為割付けされ、投与期 2 ではもう一方の治験薬の投与を受けた。

SAF における治験薬投与の遵守は本剤投与及び対照薬 GBCA 投与のいずれも高く、投与量の平均値は本剤が 0.01mmol/kg、ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸及びガドテリドールがいずれも 0.1mmol/kg であった。

小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験である試験 21196 は、成人と同じ用量（0.04mmol Gd/kg）で本剤を単回投与する、非盲検デザインであった。作用機序及び適応症が同じであることから、有効性は成人の結果を外挿することとし、小児の負担を最小限に抑えた。

2.5.5.2　被験者集団の特性

参照項目：2.7.4.1.3.1

安全性の評価に用いた併合解析データでは、様々な地域（欧州 47.9%、アジア 29.1%、北米及び南米 19.0%、その他 4.0%）の MRI 検査の対象となる CNS 又は OBR の疾患を有する 858 例の被験者（本剤群 842 例：成人 749 例、小児 93 例を含む）の結果を統合した。この解析により、想定される適応症における本剤の安全性プロファイルを検討した。

SAF〔併合解析集団（成人及び小児）〕を構成する 858 例のうち、被験者の 53.1%が女性であった。成人を対象とした試験ではわずかに女性（54.6%）が多く、小児集団（試験 21196）ではわずかに男性（59.1%）が多かった。

併合解析集団（成人及び小児）で最も割合が高かった人種は、白人（65.6%）で、次いでアジア人（29.6%）であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人は 1.4%であった。民族は、10.1%がヒスパニック又はラテン系であった。

併合解析集団（成人）の年齢（平均値±SD）は 55.95±14.71 歳（範囲 18～89 歳）であった。被験者の多くは 18 歳以上 65 歳未満（60.7%）であり、75 歳以上は 8.9%、18 歳未満は 10.8%であった。被験者の 50.5%は正常な腎機能（eGFR が 90mL/min/1.73m²以上）を有し、41.2%は軽度腎機能障害（eGFR が 60～89mL/min/1.73m²）、8.0%は中等度腎機能障害（eGFR が 30～59mL/min/1.73m²）を有していた。

5 つの第Ⅰ相試験において、0.01～0.2mmol Gd/kg の用量で本剤を投与された 139 例の被験者の多くは白人（68.3%）で、次いでアジア人（26.6%）、黒人（5.0%）であった。ヒスパニック又はラテン系の民族は、10.8%であった。年齢は 18 歳以上 65 歳未満が 128 例、65 歳以上 79 歳以下が 11 例であった。

被験者が本剤及び対照薬のいずれの投与も受けるクロスオーバー試験デザインで予想されたとおり、人口統計学的特性及び他のベースライン特性は併合解析集団（成人）で同様であった。

小児については2.7.4.1.1.3.2.1を参照のこと。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 治験薬投与下で発現した有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1

成人を対象とした3試験の併合解析において、本剤投与後にTEAEを発現した被験者の割合は12.8%であった。ほとんどのTEAEの重症度は軽度（10.9%）又は中等度（1.7%）であり、高度のTEAEは1件（0.1%、頭蓋内出血、治験薬と関連なし）のみであった。高度のTEAEの1件は重篤なTEAEと判断され、特に注目すべき有害事象（AESI）及び試験中止に至ったTEAEでもあった（2.5.5.3.3）。

併合解析集団（成人）において、少なくとも1件のTEAEを発現した被験者の割合は本剤及び対照薬GBCAで同程度（本剤：12.8%、対照薬GBCA：13.0%）であり、小児集団（17.2%）とも同様であった。小児集団では、TEAEの重症度はほとんどが軽度（11.8%）であり、中等度のTEAEは4.3%であった。更に、高度のTEAE（本剤と関連のある過敏症）が1件報告され、当該事象は重篤（生命を脅かす可能性がある）かつAESIと判定された。

治験薬と関連のあるTEAEを発現した被験者は少なく、本剤及び対照薬GBCAで同程度であり（本剤：4.3%、対照薬GBCA：4.8%）、成人と小児においても同程度であった（4.3%、5.4%）。

計6例（0.7%）の被験者に重篤なTEAEが発現した。このうち3例（本剤群2例、対照薬GBCA群1例）は併合解析集団（成人）、他の3例（0.3%）は小児集団であった。6例のうち4例は入院を必要とする重篤なTEAEであった。入院を必要とする重篤なTEAEは、併合解析集団（成人）の本剤群と小児集団で各2例であった。小児集団の2例は生命を脅かす可能性のある重篤なTEAE（過敏症、水頭症が各1例）を発現し、そのうち1例（過敏症）は治験責任（分担）医師により本剤と関連ありと判定された。重篤なTEAEのうち3例は治験責任（分担）医師により、治験薬と関連ありと判定された。そのうち2例は本剤（過敏症及び発熱）、他の1例は対照薬GBCA（腎不全）に関連すると判定された（2.5.5.3.2）。治験薬と関連のない重篤なTEAE（3例）については、2.7.4.2.1.6.1を参照のこと。

死亡に至ったTEAEの発現はなかった（2.7.4.2.1.5）。試験中止に至ったTEAEが本剤群で1例（試験21181、頭蓋内出血）報告されたが、当該事象は治験薬と関連なしと判定された（2.7.4.2.1.7.1.1）。

全体として、TEAE及び本剤と関連のあるTEAEを部分集団（性別、年齢、人種、民族及びベースラインの腎機能）について比較した場合、並びに併合解析集団全体で対照薬GBCAと比較した場合、いずれも臨床的に意味のある差は認められなかった。本剤及び対照薬GBCAで最も発現割合が高かった治験薬と関連のあるTEAEの基本語は、浮動性めまい及び頭痛で、次いで悪心、嘔吐及び熱感であった。

ほとんどのTEAEは投与後30分以内に発現し（被験者の5.2%及びTEAEの36.2%）、本剤及び対照薬GBCAで発現時期及びその分布は同様であった。

試験を併合した安全性データは本剤の忍容性がおおむね良好であることを示した。

支持的な第Ⅰ相試験で報告された TEAE は、本剤及びガドブトロール間で意味のある差は認められなかった。更に、発現した TEAE のうち治験薬と関連ありと判定されたのは、わずかであった。TEAE の発現割合が最も高かったのはプラセボ群であった。大部分の TEAE の重症度は軽度であった。

2.5.5.3.2　治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.2

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、本剤群及び対照薬 GBCA 群で同程度であった〔併合解析集団（成人及び小児）の本剤群で 37 例（4.4%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 32 例（4.3%）、対照薬 GBCA 群で 36 例（4.8%）〕。小児集団では、治験薬と関連のある TEAE は 5 例（5.4%）に見られ、併合解析集団（成人）の本剤群 32 例（4.3%）と同程度であった。

本剤及び対照薬 GBCA のいずれにおいても、治験薬と関連のある TEAE の発現例数は少なく、各併合解析集団において、器官別大分類及び基本語別の TEAE の発現例数に臨床的に意味のある差は認められなかった。

併合解析集団（成人及び小児）で、本剤及び対照薬 GBCA で発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、器官別大分類ごとでは神経系障害〔本剤：14 例（1.7%）、対照薬 GBCA：14 例（1.9%）〕、一般・全身障害および投与部位の状態〔10 例（1.2%）、4 例（0.5%）〕及び胃腸障害〔7 例（0.8%）、7 例（0.9%）〕であった。本剤及び対照薬 GBCA で最も発現割合が高かった治験薬と関連のある TEAE は、基本語ごとでは浮動性めまい及び頭痛であり、次いで悪心、嘔吐及び熱感であった。

2 例を除き、治験薬と関連のある TEAE の重症度は軽度〔併合解析集団（成人）の本剤群 3.6%、対照薬 GBCA 群 4.0%〕又は中等度〔併合解析集団（成人）の本剤群 0.7%、対照薬 GBCA 群 0.7%〕であり、両群間で均衡していた。治験薬と関連のある重症度が高度の 2 例の TEAE は、以下で詳述するように、対照薬 GBCA 投与後に発現した腎不全と小児集団に発現した過敏症であった。

併合解析集団（成人及び小児）で、重篤な TEAE を発現した 6 例（0.7%）のうち、3 例（0.3%）は治験責任（分担）医師によって治験薬と関連ありと判定され、内訳は、本剤群で 2 例（過敏症及び発熱）、対照薬 GBCA 群で 1 例（腎不全）であった。

- 過敏症：[redacted]週（[redacted]日）齢の女性で、病歴は痙攣発作、静脈洞血栓症及び脳出血で、脳の造影 MRI 検査が目的であった。治験責任（分担）医師は過敏症と報告し、重症度は高度で、生命を脅かすため重篤であり、治験薬と関連ありと判断した。
- 発熱：[redacted]歳の女性で髄芽腫による脳の MRI 検査のため本剤を投与後 16 時間以降に発熱（38.5℃）した。治験責任（分担）医師は当該事象を入院期間延長のため重篤であり、時間的関連により治験薬と関連ありと判断した。
- 腎不全：5[redacted]歳の男性被験者で、病歴は心筋症及び腎不全で、対照薬 GBCA（ガドテル酸メグルミン）投与を受けた 1 日後及び本剤の投与を受けた 8 日後に腎不全を発現した。治験責任（分担）医師は、腎不全と報告し、重症度は高度で、医学的に重篤であり、治験薬と関連ありと判断した。

治験薬と関連のない重篤な TEAE が他の 3 例に発現した（2.7.4.2.1.6.1）。

支持的な第Ⅰ相試験のデータでは本剤と関連のある TEAE はすべて非重篤であった。TEAE のほとんどは軽度、数件が中等度であり、高度の TEAE の発現はなかった。すべての TEAE は回復した。

2.5.5.3.3 特に注目すべき有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.7.2

AESI は、重篤性及び因果関係とは関係なく重症度が高度の TEAE と定義した。AESI は 3 例（過敏症、頭蓋内出血及び腎不全）に発現し、そのうち 2 例は治験薬と関連があった。これらの TEAE は更に治験責任（分担）医師によって重篤な TEAE と判定された。詳細は 2.5.5.3.2 に示す。

2.5.5.4 臨床検査値

参照項目：2.7.4.3

血液学的検査、生化学検査又は尿検査において本剤及び対照薬 GBCA の投与による臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ほとんどの臨床検査値は基準範囲内で推移し、治験責任（分担）医師により臨床的に意味のある変化と判断されるベースラインからの臨床検査値の変化は 1.4%のみであった。本剤と対照薬 GBCA を比較したとき、これらの臨床検査値の変化に重要な差は認められなかった（それぞれ 1.2%及び 1.5%）。

特に、腎臓関連の臨床検査値（血中尿素窒素及び血清クレアチニン）に関して、臨床的に意味のある変化及び異常は認められなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン、理学的検査及び安全性に関連する他の観察項目

参照項目：2.7.4.4

いずれの項目にも臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.5.5.6 心臓に関連する安全性

参照項目：2.7.4.4.2

本剤について、非臨床試験及び第Ⅰ相試験の 5 試験（試験 19324、試験 19325、試験 19414、試験 19730 及び試験 21180）及び試験 20241 において、臨床用量（0.04mmol Gd/kg）の 5 倍までを含む検討した用量で、QTc への影響は認められていない。第Ⅰ相試験の薬物濃度－補正 QT 間隔（C-QTc）解析から本剤の臨床用量において臨床的に意味のある QT/QTc 延長は一貫して除外され、催不整脈作用を示唆する有害事象はなかった。試験 20241 では、心拍数、PR 間隔、QRS 時間又は QT 間隔に重要な変化はなかった。心電図パラメータのベースラインからの変化はいずれも軽微で、治験責任（分担）医師により臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

第Ⅲ相試験 21197 において、心臓疾患で MRI 検査を受けた 36 例中 9 例の被験者が少なくとも 1 つの TEAE 又は治験薬投与後の有害事象（PTAE）を発現した。そのうち 1 例は、対照薬 GBCA 投与後、重篤な腎不全を発現した。当該事象は、治験薬との関連ありと判定された（2.7.4.2.1.2.1）。

併合解析集団（SAF、858 例）において、心臓障害を示唆する既往歴（器官別大分類で「心臓障害」を 1 つ以上）を有する被験者は計 101 例（11.8%）であった。101 例中 23 例（22.8%）で計 37 件の TEAE が認められ、そのうち 18 件は本剤投与後に、19 件は対照薬 GBCA 投与後に発現した。複数報告された TEAE は、頭痛（本剤群 3 例、対照薬 GBCA 群 1 例）、熱感（本剤群 1 例、対照薬 GBCA 群 1 例）、注射部位疼痛（本剤群 1 例、対照薬 GBCA 群 1 例、同一症例）及び悪心（本剤群 1 例、対照薬 GBCA 群 1 例）であった。

本剤の心臓に関連する安全性プロファイルは、市販の GBCA の臨床診療における多数（世界中

で 8 億件を超える造影 MRI 検査）の使用実績によって十分に支持されている。これらの造影剤は様々な患者集団において補正 QT 間隔（QTc）に影響を及ぼさない。

結論として、本剤は心臓に関連する安全性に臨床的に意味のある影響を示さず、GBCA の確立された安全性プロファイルと一致した。この結論は、予定される臨床用量の 5 倍までの用量での評価を含む、複数の臨床試験から得られた包括的な心電図データによって支持された。

2.5.5.7 日本人における安全性

参照項目： 2.7.4.2.1.1.1
2.7.4.3
2.7.4.4

日本人集団の併合解析集団で、有害事象及び TEAE を発現した被験者数は、本剤及び対照薬 GBCA 投与後で同程度であった。

治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者数は、本剤及び対照薬 GBCA 投与後のいずれも少なく、同程度であり、重症度はいずれも軽度であった。

治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE を発現した被験者数は、本剤及び対照薬 GBCA 投与後のいずれも少なかった。

死亡に至った TEAE の発現はなかった。重篤な TEAE は小児集団（試験 21196）で 1 例に発現し、治験薬と関連のある重篤な TEAE であった。AESI の発現はなかった。

被験者数が少ないため解釈には注意を要するが、部分集団において治験薬間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

臨床検査値の評価で本剤投与時及び対照薬 GBCA 投与時でベースラインからの変化に臨床的に意味のある差は認められなかった。また、腎臓関連の臨床検査値（血中尿素窒素及び血清クレアチニン）に関して併合解析の結果、いずれの臨床検査値においても臨床的に意味のある変化及び異常は認められなかった。

バイタルサイン、理学的検査及び安全性に関連する他の観察項目において臨床的に意味のある変化又は異常は認められなかった。

全体として、日本人集団における結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 内因性要因

2.5.5.8.1.1 腎機能障害

本剤は、正常腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する被験者において、良好な忍容性及び安全性が示された。治験薬と関連のある TEAE の種類及び発現割合、並びに本剤の全体的な安全性プロファイルは、正常腎機能及び腎機能障害の被験者間で同様であった。

腎機能障害のある被験者を対象とした第 I 相試験 21180 において、本剤は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に、想定臨床用量の最大 2.5 倍の用量（0.025mmol/kg、0.1mmol Gd/kg に相当）で安全かつ良好な忍容性を示し、正常腎機能を有する対照群と同様の安全性プロファイルを示した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析では、腎機能低下に伴う TEAE の発現割合の増加は認められなかった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全体的に低く、正常腎機能の本剤群 380 例のうち 4.5%（対照薬 GBCA 群 4.0%）、軽度腎機能障害の本剤群 307 例のうち 4.6%（対照薬 GBCA 群 6.4%）、中等度腎機能障害の本剤群 59 例のうち 1.7%（対照薬 GBCA 群 1.6%）であった。

これらの知見は、様々な程度の腎機能障害で有害事象の発現割合の増加が認められなかったという、mGBCA に関する報告〔Tombach ら[16]、Chachuat ら[17]及び Michaely ら[18)]〕と一致している。急性腎障害又は重度の慢性腎臓病を有する患者で、GBCA に対する急性副反応のリスクが高いといった報告はない。

安全性評価に加え、本剤は、正常腎機能（投与量の 92.8%）、軽度腎機能障害（投与量の 91.6%）及び中等度腎機能障害（投与量の 97.2%）の被験者において、投与後 7 日以内にほぼ完全に排泄され、その後も継続的に微量のガドクアトランが腎臓を介して血漿から排出され、腎機能に応じて投与後 1～6 ヵ月で高感度の生体試料分析法の定量下限に達することが示された（2.7.2.3.2.7.5.1）。

非臨床複合体安定性試験（2.7.1.1.5）では、本剤は *in vitro* 及び *in vivo* において非常に高い安定性を示しており、他の既承認の mGBCA と同等又はそれ以上であることが示された。したがって、他の mGBCA と同様に、中等度の腎機能障害患者等におけるガドクアトランの消失時間の延長による安全性プロファイルの変化は生じないと推察された。

本剤の作用機序に基づき、他の GBCA と同様に、有効性は投与初期の血漿中濃度に依存する。腎機能障害の程度に関わらず血漿中濃度は有意に変化せず、腎機能低下に伴う全身曝露量の増加による安全性プロファイルの差異も認められなかったため、腎機能障害の程度に関わらず、用量調節は不要と考えられた。

2.5.5.8.1.2 肝機能障害

参照項目：2.7.4.5.1.2

本剤の利用可能な薬物動態データから、本剤はほとんどが未変化体で腎臓から排泄され、他の GBCA と一致していることが確認された。したがって、異なる肝機能障害の程度を有する被験者での詳細な試験は実施しなかった。

肝機能障害のある被験者は、肝移植を受けている場合（第Ⅱ相用量設定試験）、又は併発疾患が試験要件の遵守に影響を与える可能性があると治験責任（分担）医師が判断した場合を除き、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から除外されなかった。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に含まれた肝機能障害患者のデータから安全性に懸念はなく、この集団における用量調節は不要である。

2.5.5.8.1.3 人種及び民族

参照項目：2.7.4.5.1.3

併合した安全性データから、人種及び民族間で治験薬と関連のある TEAE 及び治験実施計画書で規定された手順と関連のある TEAE に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

投与 5 分後の用量で補正した血漿中 Gd 濃度の比較では、人種及び民族間で明らかな差が認められず、白人、日本人及び中国人で一貫した薬物動態特性が示された。

2.5.5.8.1.4　　人口統計学的特性（性別及び年齢）

参照項目：2.7.4.5.1.4

小児及び高齢者を含む安全性併合解析において、性別及び年齢別に TEAE の発現割合を解析した。全体として、TEAE の発現割合は低く、性別及び年齢別による TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差は認められなかった。治験薬又は治験手順と関連のある TEAE についても、本剤投与後の発現割合は低く、男性及び女性、並びに小児を含む若い被験者と高齢の被験者との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった。これは、mGBCA の既知の安全性プロファイルと一致していた。

性別に関しては、本剤と関連のある TEAE は男性で 4.9%、女性で 3.8%に見られた。

0 歳から 75 歳以上までの年齢層では、本剤と関連のある TEAE の発現割合は一貫して低く、年齢区分別で発現割合が最も低かった 75 歳以上で 1.3%、発現割合が最も高かった 2～12 歳未満で 6.7%であった。この低い発現割合におけるわずかな変動は、各年齢別部分集団に含まれる被験者数の違いに起因することが示唆された。

安全性併合解析では、小児と成人を併せて併合解析集団（成人及び小児）として解析し、併合解析集団（成人）の本剤と比較するために、小児集団として分けて解析した（2.7.4.2.1）。TEAE の発現割合、重症度、治験薬との関連性、発現時期、並びに器官別大分類又は基本語別に関して、臨床的に意味のある差は認められなかった。

性別及び年齢群間に臨床的に意味のある差が認められないことを示唆する安全性の併合解析結果は、薬物動態の結果により裏付けられる。主な薬物動態パラメータにおいて、男女間（2.7.2.3.2.7.2）及び年齢間（2.7.2.3.2.7.3）、更に小児集団（2.7.2.3.2.7.4）間で臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、性別又は年齢（小児及び高齢者を含む）に基づく用量調節は不要である。

2.5.5.8.2　　外因性要因

参照項目：2.7.4.5.2

静脈内投与され、糸球体濾過によって腎臓から未変化体のまま速やかに排泄される細胞外 mGBCA である本剤の物理化学的特性に基づき（2.7.1、2.7.2）、患者の生活環境に関連する外因性因子（他の薬剤の使用、喫煙、アルコール及び食習慣）については調査していない。これらの因子の影響は、同クラスの他の製品では観察されていない。

本剤のデータから他の部分集団に関連する差異が見られなかったため、特別な集団についての分析は実施していない。

2.5.5.8.3　　薬物－薬物相互作用及びその他の相互作用に関連する安全性

参照項目：2.7.4.5.3

正式な薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。

非臨床試験における *in vivo* 及び *in vitro* 試験では、薬物相互作用の可能性は示されなかった（詳細は 2.7.2.3.2.8.1）。なお、市販されている GBCA でも薬物相互作用は示されていない。

2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用

参照項目：2.7.4.5.4

妊娠中の女性を対象とした本剤の比較試験は実施していない。

GBCA の非臨床試験から微量の造影剤が胎盤を通過する可能性が示されているが、臨床的に意味のある用量での生殖毒性はない。GBCA による造影 MRI を受けた女性の母乳中にも少量の造影剤が出現することがある。

妊娠時の GBCA への曝露に関して、限定的なヒトでの公表データが得られており、矛盾した結果が示された。Ray らによる後ろ向きコホート研究[19] では、造影 MRI 曝露による特定の条件でのリスク増加が示唆されたが、Winterstein らによる Medicaid のデータに基づいたより大規模な研究[20] では、GBCA 曝露と胎児又は新生児死亡との間に関連は認められなかった。

本剤は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において検討された。これらの試験では、高用量まで有害反応が認められなかったことから、胚・胎児毒性、出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日（1.55mmol Gd/kg/日）であった。この用量では、胚・胎児発生に対する安全域は 18～23、出生前及び出生後の発生に対する安全域は 12～38 となる（2.6.6.8）。

他の GBCA と同様に、本剤は臨床的に必要でない限り妊娠中に使用すべきではない。また、本剤投与後 24 時間の間、授乳の中断を考慮すべきである。

2.5.5.8.5 過量投与

参照項目：2.7.4.5.5

ヒトに投与した本剤の最大用量は、推奨用量の 5 倍である 0.05mmol/kg（0.2mmol Gd/kg に相当）であり、最大用量投与時の忍容性は良好で、用量を最大に上げることにより TEAE のプロファイルに変化は見られなかった。

試験 21197 において、予定される臨床用量の約 2 倍の用量（0.076～0.080mmol Gd/kg）が 3 例の被験者に投与された。3 例中 1 例に、治験薬と関連のない有害事象（鼻出血）が発現した。

これまで臨床での使用において過量投与による毒性の兆候は報告されていない。本剤は血液透析により除去することができる。

2.5.5.8.6 薬物乱用

参照項目：2.7.4.5.6

本剤は造影 MRI 検査において静脈内投与される細胞外液性の mGBCA であり、MRI 検査中に医療従事者により投与される。他の GBCA と同様に、本剤には CNS を活性化する作用はなく、薬物乱用の可能性はない。

2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象

参照項目：2.7.4.5.7

本剤は診断の目的でのみに使用され、医療従事者により静脈内投与される。したがって、このクラスの他の薬剤と同様に、離脱症状及び反跳現象は想定されていない。

2.5.5.9　市販後データ

本剤は、いずれの国又は地域においても市販されていない。したがって、本申請では市販後データは対象外である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

造影 MRI 検査における GBCA の臨床的有用性は十分に確立されており、様々な適応症及び集団において 35 年以上にわたる 8 億件以上（小児患者での 1,600 万件を含む）の造影 MRI 検査で実証されている。

GBCA を用いた造影 MRI 検査は、脳・脊髄及び躯幹部・四肢における、以下の障害を含む様々な病変及びその疑いの診断に用いられる。

- 神経障害
- 血管異常
- 実質臓器及び腺臓器障害（肝臓、腎臓、乳房、心臓、前立腺など）
- 筋骨格系及び四肢障害

造影 MRI 検査の適応となるこれらの疾患の種類及び経過は多岐にわたり、病的状態がない又は軽い良性疾患や、病的状態が悪く死亡率が高い悪性疾患、びまん性疾患、全身性疾患等が含まれる。

GBCA を用いた造影 MRI 検査では、MR 画像におけるコントラストの増幅やその有無により、これらの疾患の病変検出や臨床評価に関する、正確で有用な所見を得ることができる。したがって、造影 MRI 検査は、上記のような広範な疾患において、病変の早期発見や、治療方針の検討や患者管理のための診断の補助など、患者の転帰に影響する重要な役割を果たしている。

2.5.6.1.2 現在の診断における選択肢

現在の診断の選択肢

現在、脳・脊髄及び躯幹部・四肢に利用可能な既承認の MRI 造影剤は、以下のとおりである。

- 直鎖構造の GBCA（ガドペンテト酸メグルミン、ガドベン酸、ガドジアミド水和物、ガドベルセタミド、ただしこれらは本邦では使用されていない）
- mGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸、ガドテリドール）

なお、欧米では、高い緩和度を特徴とする mGBCA である Gadopiclenol（海外の承認用量：0.05mmol Gd/kg）が、CNS 及び OBR の「病変の描出」において承認されている。

既承認の造影剤を用いた造影 MRI 検査の他に、現在利用可能な診断方法には、非造影 MRI 検査、超音波（US）検査、コンピューター断層撮影（CT）検査、単一光子放射断層撮影（SPECT）検査、陽電子放出断層撮影（PET）検査等がある。

診断の見逃しや治療の遅れといった患者の不利益を避けるため、これらの画像診断から、最も適切な診断方法を選択する必要がある。造影 MRI 検査は、中枢神経系に影響を及ぼす疾患（痙攣発作障害、脳腫瘍及び多発性硬化症等）や、他の多くの疾患及び病態において、特に有用な画像診断法である。

医療ニーズ

前述のように、直鎖構造の GBCA は、NSF や脳内の Gd 残存の潜在的リスクのため、現在本邦では販売されていない（2.5.1.3）。また、近年、同じ理由から諸外国においても、mGBCA への移行が顕著に認められる。mGBCA では、これらのリスクは直鎖構造の GBCA に比べて非常に低いものの、完全には排除されていない。実際に、欧米のガイドラインでは、NSF 発症の潜在的リスク軽減の観点から、低用量の mGBCA の投与が推奨されている。また、特に、小児患者、腎障害患者、連続的/複数回の造影 MRI 検査（腫瘍疾患における治療モニタリング等）を必要とする患者などの脆弱性の高い集団では、Gd に対する曝露量を低減することが望ましいと考えられる。

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。本剤は、あらゆる年齢の患者を対象とした、脳・脊髄及び躯幹部・四肢における造影 MRI で使用可能である。本剤は、mGBCA として高い安定性を保ちつつ、現在市販されている他の mGBCA よりも高い緩和度を有し、既存の mGBCA と比較して大幅に低い Gd 用量（0.04mmol Gd/kg、Gd 用量で 60%の低減）で同様の診断能を有する。したがって、本剤は、造影 MRI 検査全般において Gd 用量低減というアンメットニーズを満たすとともに、特に、小児患者、腎障害患者、連続/複数の造影 MRI 検査を必要とする患者における、有用な選択肢になると考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 良好な効果

試験 21181 及び試験 21197 のいずれにおいても有効性の主要評価項目で BICR 全員の評価により、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、両試験間で一貫した結果が確認された。

また、試験 21181 及び試験 21197 の主な副次的評価項目においても、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示され、両試験で一貫した結果が示された。

病変を検出した感度では、BICR 全員の評価で本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。また、病変が存在しないことを正しく診断した特異度では、BICR 3 名中 2 名の評価で非劣性が示された。特異度が感度よりも全般的に低値であったことは、画像診断では病変の検出に重点を置く保守的な傾向が反映された可能性が高いと考えられる。

更に、試験 21181 及び試験 21197 のいずれにおいても、有効性の副次評価項目で、BICR 全員の評価により、すべての描出パラメータで本剤を用いた MRI の非造影 MRI に対する優越性が示され、両試験で一貫した結果が確認された。

試験 21181 及び試験 21197 の探索的解析の結果、脳、肝臓、腎臓、乳房、心臓及び血管などの身体領域あるいは標的臓器を含む様々な部分集団において、主要評価項目及び主な副次評価項目で本剤の有効性が一貫して示された。

試験 21181 及び試験 21197 における有効性の主要評価項目の結果は、両試験間及び人口統計学的特性に基づく部分集団間で一貫していた。これら両試験における良好な有効性の結果を支持するものとして、試験 21196 における有効性の探索的評価(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)より、本剤が小児集団における臨床診断及び患者管理の信頼度の向上に寄与する結果が示された。

これらの試験の日本人集団の有効性評価の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。

GBCA を用いた造影 MRI の有用性は、あらゆる適応症や集団で確立され、医学会や放射線学会によって世界的に広く支持されている。Gd の用量が低い本剤は、このような GBCA の臨床的ベネフィットに沿うものである。

2.5.6.2.2 良好な効果についての不確定要素及び制限

試験 21181 及び試験 21197 はクロスオーバーデザインであり、これらの試験に組入れられた被験者は、本剤及び対照薬である既承認の mGBCA による造影 MRI 検査を受けた。

選択バイアス

- 2 回の造影 MRI 検査と、臨床試験で規定された他の検査を実施するための来院は、被験者に追加負担を要し、わずかな患者選択バイアスをもたらした可能性がある。このような追加負担が許容できない重症で臨床的に不安定な患者は、組入れ対象から除外された。したがって、実臨床で造影 MRI 検査が必要となる全ての患者を、臨床試験の組入れ対象とすることはできなかった。

- 両試験の主要評価項目は描出パラメータであった。描出パラメータの評価のため、病変を有する患者を多く組入れる必要があり、被験者の選択バイアスにつながった可能性がある。その結果、主な副次評価項目である病変検出能において、特異度の評価対象となる被験者（病変のない被験者）の数が限られ、評価に影響を与えた可能性がある。

特定の器官・臓器

- 両試験には、様々な標的器官・臓器を有する被験者が含まれていたが、以下の部分集団の被験者数が限られていた：

    - 試験 21181：脊髄又は血管に病変を有する患者

    - 試験 21197：頭頸部、膵臓、腎臓、四肢、骨格筋系又は血管に病変を有する患者

また、両試験のプロトコールにおいて、薬物動態の評価の為に造影剤投与後の 3 回の採血が規定されていたため、患者の組入れに制限が加わった可能性がある。

両試験で上述した有効性評価に影響を及ぼすバイアスが存在する可能性は考えられるものの、いずれの部分集団（性別、年齢、人種、民族、標的器官・臓器）においても、主要評価項目、主な副次評価項目等で全体集団との一貫性が認められた。総じて、良好な効果に関する不確定要素及び制限は観察されていない。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 好ましくない影響

成人患者及び小児患者の併合解析集団（試験 21181、試験 21197、試験 21196 及び試験 20241）では 842 例の被験者が治験薬の投与を受けた。本併合解析の結果、本剤（0.04mmol Gd/kg）は良好な安全性プロファイルを示し、忍容性も良好であり、新たな安全性上の問題は認められなかった。

本剤の安全性プロファイルは、標準薬とされている既承認の mGBCA の安全性プロファイルと非常に類似しており、ほとんどの TEAE は重篤ではなく、重症度は軽度から中等度で一過性であり、広義の過敏症又は生理学的反応に該当した。本剤投与による重篤な TEAE は 5 例（0.6%）であり、

うち 2 例（0.2%）が治験薬と関連していた。治験薬と関連のある有害事象による試験中止はなかった。

試験 21181 及び試験 21197 で報告された最も発現割合が高かった TEAE は、浮動性めまい及び頭痛であり、ほとんどが軽度で、中等度は少なかった。なお、安全性成績を含むガドブトロールの過去の報告でも、最も発現割合の高い有害事象は、頭痛、悪心及び浮動性めまいで、0.5～3.3%であった[21, 22]。

非臨床試験成績及び上述した臨床試験成績から、本剤の安全性プロファイルは良好であることが示された。日本人集団の安全性評価の結果においても、全体集団の結果とおおむね同様であった。他の mGBCA と同様に、本剤は市販後も継続して良好な安全性プロファイルを示す可能性が高いと考えられる。また、用量に関連した有害事象や用量との関連が懸念される潜在的リスクを最小限に抑えることで、さらなるベネフィットをもたらすことが期待される。

2.5.6.3.2 好ましくない影響についての不確定要素及び制限

本剤の臨床開発プログラム全体を通じて、安全性に関して、重要な特定されたリスクは認められなかった。GBCA クラスに共通する重要な潜在的リスクには、主に、重度の腎機能障害を有する患者における NSF と、脳内及び身体内の Gd 残存がある。なお、GBCA に関するこれまでの臨床試験、並びに 35 年以上にわたる GBCA の市販後経験では、腎機能が正常な患者における Gd の残存が関連する有害事象は確認されていない。

妊娠中及び授乳中の女性における本剤への曝露の影響と同様に、脳内及び身体内の Gd 残存の臨床的影響については、情報が限られており、結論が得られていない。

全体として、好ましくない影響について不確定要素及び制限は観察されていない。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

成人を対象としたピボタル試験である、第Ⅲ相試験の 2 試験（試験 21181 及び試験 21197）では、描出パラメータのいずれにおいても BICR 全員の評価で、本剤（0.04mmol Gd/kg）の対照薬 GBCA（0.1mmol Gd/kg）に対する非劣性が示された。更に、主な副次評価項目である病変の検出における感度及び特異度では、本剤は対照薬 GBCA に対して非劣性の診断能を示した。両試験において、本剤は良好な安全性プロファイルを有し、忍容性も良好であることが示された。

小児患者（0 歳から 18 歳未満）を対象とした試験 21196 における薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態プロファイルはすべての年代において成人と類似していた。安全性の評価結果も、成人における本剤の良好な安全性プロファイルを支持するものであった。探索的な有効性の評価では、小児集団において本剤が臨床診断及び患者管理に対する高い信頼度に寄与することが示された。これらの結果は、成人患者での有効性データを小児集団へ外挿することを支持するものである（2.5.4.1.2）。

本剤は、GBCA の使用に伴う NSF の発生、脳内及び体内における Gd 残存などの潜在的リスクを軽減する臨床的ニーズに応えるべく開発され、本剤を用いることにより、既存の GBCA に対して Gd 用量が 60%低減する 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg 相当）の用量で診断が可能となる。また、本剤では Gd 用量が大幅に減少するため、特に、小児患者、腎障害患者、並びに連続/複数の造影 MRI 検査を必要とする患者（腫瘍患者等）のような脆弱な集団に対しては安全性の観点からより有用性が高まるものと考えられる。

これらのデータに基づき、Gd用量が低い本剤（標準薬mGBCA：0.1mmol Gd/kg、本剤：0.04mmol Gd/kg）は、現在利用可能な標準薬とされている mGBCA に加え、あらゆる身体部位及び集団の病態に対する造影MRI検査における新規の重要な選択肢となりうる。

総じて、申請者は、本剤のリスクは許容範囲内であり、予測されるベネフィットは、これまでに確認されたリスクを上回ると判断する。

2.5.6.5　補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

1) Grobner T, Nephrol Dial Transplant 2006:21:1104–1108

2) Wang Y et al., Radiology 2011:260:105-111

3) European Society of Urogenital Radiology, ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0 2018

4) Elmholdt TR et al., NDT Plus 2010:3:285–287

5) Kanda T et al., Radiology 2014:270:834-841

6) Errante Y, Invest Radiol 2014:49:685-690

7) EMA, EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans 23/11/2017

8) 日本医学放射線学会ら、腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン 第3版 2024

9) American College of Radiology, ACR Manual On Contrast Media 2024

10) EMA, CPMP/ICH/2711/99, 2001

11) EMA, EMA/CPMP/ICH/2711/1999. Rev. 1 (addendum), 2017

12) Lohrke J et al., Invest Radiol 2022:57:629-638

13) Gruendemann S et al., Invest Radiol 2025:doi: 10.1097/RLI.0000000000001195., early online:1-10

14) Loevner LA et al., Invest Radiol 2023:58:307-313

15) EMA, EMEA/CHMP/EWP/321180/2008, 2009

16) Tombach B et al., Invest Radiol 2000:35:35-40

17) Chachuat A et al., Eur Radiol 1992:2:326-329

18) Michaely HJ et al., Invest Radiol 2017:52:55-60

19) Ray J et al., JAMA 2016:316:952-961

20) Winterstein AG et al., Am J Obstet Gynecol 2023:228:465.e1-.e11

21) Gutierrez JE et al., Magn Reson Insights 2015:8:1-10

22) Endrikat J et al., Invest Radiol 2024:59:605-613