2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 3
用語の定義一覧 4
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.3.1.2　有効性評価項目 9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1　成人を対象とした第III相試験の記述的説明 12
2.7.3.2.1.1　試験 21181 12
2.7.3.2.1.2　試験 21197 14
2.7.3.2.2　小児を対象とした第I/III相試験の記述的説明 15
2.7.3.2.2.1　試験 21196 15
2.7.3.2.3　支持的な試験の記述的説明 17
2.7.3.2.3.1　第II相用量設定試験（試験 20241） 17
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1　試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1　選択基準／除外基準 18
2.7.3.3.1.2　解析対象集団 19
2.7.3.3.1.3　服薬遵守率 19
2.7.3.3.1.4　試験の中止 20
2.7.3.3.1.5　人口統計学的及びベースライン特性 20
2.7.3.3.1.6　MRI 検査を実施した理由 23
2.7.3.3.1.7　病歴及び手術歴 23
2.7.3.3.1.8　前治療及び併用薬 24
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.3.2.1　概要 25
2.7.3.3.2.2　有効性主要評価項目 25
2.7.3.3.2.3　主な有効性副次評価項目 33
2.7.3.3.2.4　有効性副次評価項目 35
2.7.3.3.2.5　その他の有効性副次評価項目 37
2.7.3.3.3　小児における支持的なデータ 39
2.7.3.3.4　支持的な第II相試験データ 41
2.7.3.3.5　部分集団における結果の比較 45
2.7.3.3.5.1　標的器官・臓器及び身体領域 45
2.7.3.3.5.2　部分集団 52

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析..... 53
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性..... 55
2.7.3.6　付録..... 56
参考文献一覧..... 58

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AMR	Arlington Medical Resources	－
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification system	解剖治療化学分類法
BICR	Blinded independent central review	独立盲検中央読影医
C_{10}	Plasma concentration at 10 minutes after administration	投与 10 分後の血漿中濃度
C_{20}	Plasma concentration at 20 minutes after administration	投与 20 分後の血漿中濃度
C_{30}	Plasma concentration at 30 minutes after administration	投与 30 分後の血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CNS	Central nervous system	中枢神経系
cSoT	Composite standard of truth	複合的な真の基準
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GBCA	Gadolinium-based contrast agent	ガドリニウム造影剤
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LGE	Late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
mGBCA	Macrocyclic gadolinium-based contrast agent	マクロ環構造の GBCA
MRA	Magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
OBR	Other body regions	CNS 以外の身体領域
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

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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

臨床的有効性の項の目的は、すべての年齢の成人及び小児患者を対象とした、中枢神経系（CNS）及び CNS 以外の身体領域（OBR）の病変又はその疑いを検出及び描出する造影磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）でのガドクアトラン（以下、本剤）の医薬品製造販売承認申請を裏付ける臨床的有効性データを要約することである。

本剤は、新規マクロ環構造のガドリニウム造影剤（GBCA）であり、四量体構造をとり、1 分子中に 4 つのガドリニウム（Gd）イオンを含有する。本剤は、すべての年齢（成人及び小児患者）及び適応症における造影 MRI で使用可能な、高い緩和度を有する次世代のマクロ環構造の GBCA（mGBCA）である。本剤は、高い緩和度を有するため、低用量での造影 MRI を可能にする（2.7.1 及び 2.7.2）。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、様々な適応症及び年齢集団において 35 年以上にわたり小児患者での 1,600 万件を含む約 8 億件以上の造影 MRI 検査で実証されている（Clarivate 社による AMR 画像市場ガイド、IQVIA 社及び WW 社による造影剤詳細市場データに基づくバイエル社の推定）。

臨床的有効性の項では、成人を対象とした以下の第Ⅲ相試験及び小児患者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験の有効性の結果について記述する。第Ⅱ相試験の結果は、第Ⅲ相試験の結果を支持するデータとして示す。

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。

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

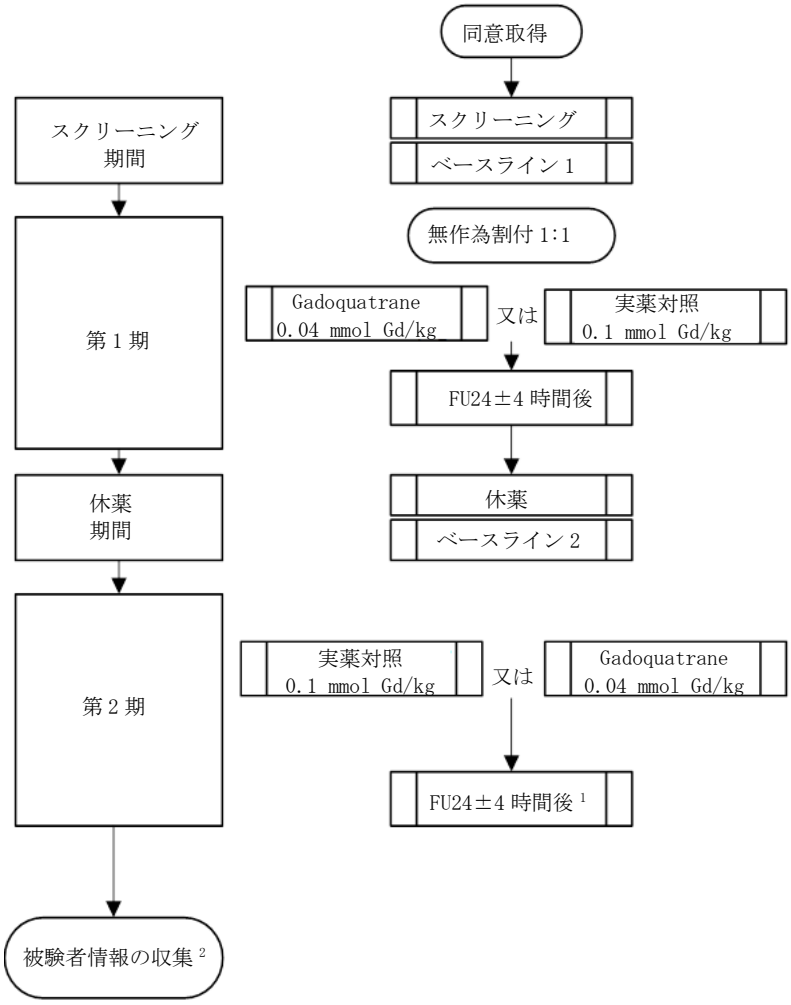
有効性評価に用いた主な試験の概要を表 2.7.3.1-1 に、有効性に関する解析の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。

成人患者を対象とした第Ⅲ相試験

試験 21181（5.3.5.1.2 B003181）及び試験 21197（5.3.5.1.3 B003180）は、それぞれ CNS 及び OBR のいずれかの病変又はその疑いの検出及び描出を目的とした造影 MRI 検査における 0.04mmol Gd/kg の用量での本剤の効果を評価する、成人を対象としたピボタル第Ⅲ相試験である。両試験は、多施設共同、無作為化、前向き、クロスオーバー、二重盲検試験であった。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 及び対照薬（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール、以下対照薬 GBCA）0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。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 2.7.3.1-1 に示す。

図 2.7.3.1-1　試験概略図（試験 21181 及び試験 21197）



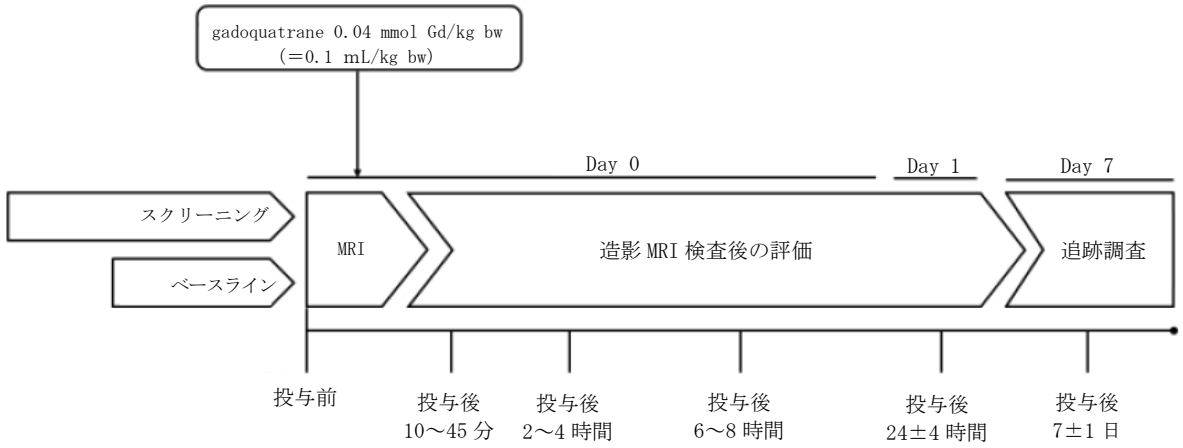
FU：追跡調査、Gd：ガドリニウム、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影
1.　第 2 期の 2 回目の MRI 検査後 24±4 時間時点の追跡調査を含め、試験のすべての段階を完了した被験者を、試験を完了したとみなす。
2.　本試験の 2 回目の MRI 検査から約 4 週間後に、紹介医から cSoT 評価を収集し、最終診断名を特定する（各試験の治験実施計画書 8.2.1.4 項参照）。

小児患者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験

試験 21196（5.3.5.2.1　B003284）は、造影 MRI 検査の適応となる小児患者（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、国際共同、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅲ相試験であった。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用量での投与（本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与）を受けた。

試験 21196 の概略図を図 2.7.3.1-2 に示す。

図 2.7.3.1-2　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

本剤の用量（0.04mmol Gd/kg を静脈内投与）は、用量反応試験である試験 19235 を含む第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相用量設定試験である試験 20241 で得られた結果に基づき設定した。この用量選択方法は、ピボタル第Ⅲ相試験並びに小児患者を対象とした薬物動態及び安全性を検討する試験を含む本剤の更なる開発において用量を決定するために用いた（2.7.3.4 及び 2.7.3.2.3.1）。診断における効果は投与 20～30 分後までの初期血漿中濃度によりもたらされることから、選択した体重あたりの用量は、すべての患者集団で同じである。

本剤の用量設定及び有効性の検証を目的とした臨床試験の要約を表 2.7.3.1-1 に、有効性に関する解析の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。

資料一覧（第5部添付資料へのリンク）

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験

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	解析対象集団の被験者数
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	276例（拡大FAS） 日本人集団 31例（拡大FAS）
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	OBR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	379例[1]（拡大FAS） 日本人集団 47例（拡大FAS）
QUANTI Ped[2]/ 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	92例（FAS） 日本人集団 19例（FAS）
第Ⅱ相－支持的な試験				
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	50例（FAS） 日本人集団 21例（FAS）

CNS：中枢神経系、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、MRI：磁気共鳴コンピューター断層撮影、OBR：CNS以外の身体領域
1：拡大FASの379例中、独立盲検中央読影医（BICR）の評価が実施されたのは378例
2：第Ⅰ/Ⅲ相試験

表 2.7.3.1-2 有効性に関する解析一覧（上記以外）

添付資料番号	名称・内容	試験番号	略称
5.3.3.1.1	治験総括報告書	19324	PH-41019
5.3.3.1.2	治験総括報告書	19325	PH-41342
5.3.3.1.3	治験総括報告書	19414	PH-41061
5.3.3.1.4	治験総括報告書	19730	PH-42241
5.3.5.1.4	20241 J-subgroup 解析結果	20241	20241_JP
5.3.5.1.5	21181 J-subgroup 解析結果	21181	21181_JP
5.3.5.1.6	21197 J-subgroup 解析結果	21197	21197_JP
5.3.5.2.2	21196 J-subgroup 解析結果	21196	21196_JP
5.3.5.3.4	21181、21197 の併合解析（事後解析）	21191、21197	B004087

本申請に含めたすべての試験の一覧表は 5.2 に示す。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

成人における有効性評価

地域（米国以外及び米国）によって承認申請のための規制当局の要求事項が異なるため[a]、各治験実施計画書にそれぞれの要件に応じた 2 つの異なる解析計画をあらかじめ規定した（B003181/Section 10.1.1/Section 9.3、B003180/Section 10.1.1/Section 9.3）。詳細は統計解析計画書の最終版に記載した（B003181/Section 10.1.9/Section 4、B003180/Section 10.1.9/Section 4）。本臨床的有効性の項では、米国以外で適用となる解析計画に基づき評価を行った。

成人を対象とした CNS 又は OBR のいずれかでの病変若しくはその疑いの検出及び描出を目的とした造影 MRI 検査における有効性主要評価項目、主な副次評価項目及び副次評価項目を、表 2.7.3.1-3 に示す。評価項目に関連する用語の定義を表 2.7.3.1-4 に、解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-5 に示す。

磁気共鳴血管造影（MRA）検査実施例の最大の解析対象集団 1（以降、MRA-FAS1[b]）及び MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 2（以降、MRA-FAS2[c]）のそれぞれについて、試験 21181 と試験 21197 を併合した、血管を標的器官・臓器とした有効性の解析を事後的に実施した（2.7.3.3.1.2）。なお、本項（臨床的有効性）では MRA-FAS2 について両試験を併合した結果を示す（2.7.3.3.5.1.4）。

---

[a] 医薬品規制調和国際会議（ICH）E17 の国際共同治験に関するガイダンスに従い、異なる主要評価項目及び主な副次評価項目が設定された。

[b] MRA-FAS1 の定義については、表 2.7.3.6-2 を参照のこと。

[c] MRA-FAS2 の定義については、表 2.7.3.6-2 を参照のこと。

表 2.7.3.1-3　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
主要目的 有効性に関して、本剤の対照薬 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 による本剤及び対照薬 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、本剤の対照薬 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 による本剤及び対照薬 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 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、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。

なお、米国における有効性評価項目及び解析対象集団は、表 2.7.3.6-1 を参照のこと。

有効性の主解析及び副次解析に加え、試験 21181 及び試験 21197 の治験総括報告書には、以下の有効性解析の結果を記述した。

- 追加の部分集団解析（B003181/Section 5.1.1.2.4、B003180/Section 5.1.1.2.4）
- その他の副次評価項目（B003181/Section 5.1.1.4、B003180/Section 5.1.1.4）
- 探索的評価項目（B003181/Section 5.1.3、B003180/Section 5.1.3）
- FAS1 及び FAS2 に基づく解析（B003181/Section 5.1.1.2.2、5.1.1.2.3、5.1.4、B003180/Section 5.1.1.2.2、5.1.1.2.3、5.1.4）

CNS における病変又はその疑いのある成人を対象とした第Ⅱ相試験 20241（PH-42391）の有効性評価の結果は、第Ⅲ相試験の結果を裏付けるデータとして 2.7.3.2.3.1 に示す。

表 2.7.3.1-4 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 mGBCA	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（前記ではない）正常組織を評価できるよう、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。

表 2.7.3.1-5 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 GBCA 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（標準薬とされている既承認の mGBCA[1]）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、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 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）

小児における有効性評価

小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験である試験 21196 は、本剤を成人に用いた用量と同じ用量（0.04mmol Gd/kg）で静脈内投与したときの本剤の薬物動態及び安全性を評価するためにデザインされた（2.7.2.2.4.1、2.7.2.2.5.1.3、2.7.2.3.2.7.4 及び B003284）。

小児については、医薬品規制調和国際会議（ICH）E11 ガイドライン[1] 及び ICH E11（R1）補遺[2] に従い、造影 MRI における本剤の有効性を外挿した。すなわち、i）造影 MRI の対象となる適応症、ii）薬物動態プロファイル及び iii）安全性プロファイルにおいて、成人及び小児のすべての年齢で類似していることが示されれば、成人から小児に有効性を外挿することが可能である。

外挿を更に支持するために、試験 21196 において、探索的目的及び探索的評価項目として MR 画像セットの定性的な評価を含む造影 MRI の評価を実施し、支持的なデータとして含めた（B003284/Section 5.3）。

支持的な有効性解析

第Ⅰ相試験 19325 及び第Ⅱ相試験 20241 における用量反応及び用量設定に関連する結果は、2.7.3.2.3.1 及び 2.7.3.4 並びに 2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.5.1 に詳述する。更に詳細については、個々の治験総括報告書を参照のこと（PH-41342、PH-42391）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 成人を対象とした第Ⅲ相試験の記述的説明

2.7.3.2.1.1 試験 21181

試験 21181 は、CNS における病変又はその疑いの検出及び描出を目的とした造影 MRI 検査における本剤の臨床的有効性を評価する、成人を対象とした第Ⅲ相試験である。多施設共同、無作為化、前向き、二重盲検、クロスオーバー試験デザインであった。

18 歳以上で、CNS に病変又はその疑いを有し、標準薬とされている既承認の mGBCA を用いた造影 MRI 検査（MRA を含む）の適応となる被験者に、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び対照薬として標準薬とされている既承認の mGBCA 0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。

試験 21181 はアジア、欧州、北米及び南米の 15 ヵ国 71 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露状況

計 321 例がスクリーニングを受け、そのうち 305 例が投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA を投与される群（グループ 1）及び投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤を投与される群（グループ 2）に 1：1 の割合で無作為割付けされた。

294 例が 2 つの投与期を完了し、グループ 1 に無作為割付けされた 145 例（97.3%）、グループ 2 に無作為割付けされた 149 例（96.8%）が完了した。最も多かった試験期間を完了しなかった理由は被験者の判断（2.3%）であった（2.7.3.3.1.4）。

無作為化された群の人口統計学的特性及びベースラインの特性は良好に均衡していたが、女性被験者の割合はグループ 2（64.9%）の方がグループ 1（51.7%）よりも高かった。人種は、白人（64.7%）が最も多く、次いでアジア人（29.0%）であった。年齢の平均値〔標準偏差（SD）〕は 55.6（14.6）歳であった。多くの被験者が 65 歳未満で、75 歳以上は 10.6%であっ

た。クロスオーバーデザインのため、無作為割付けされ本剤を投与された被験者及び対照薬GBCAを投与された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性は良好に均衡していた（2.7.3.3.1.5）。

MRI 検査の標的器官・臓器は、脳（89.4%）が最も多く、次いで脊髄（5.0%）及び血管（4.6%）であった。

MRI 検査を実施する理由は、病変を有する又は有することが疑われる脳腫瘍（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%）であった。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（2.7.3.3.1.6）。

有効性評価

主要目的は、造影 MRI における対照薬 GBCA に対する本剤の非劣性を示すことであった。これは、独立盲検中央読影医（BICR）の評価による 3 つの描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）を主要評価項目として評価した。

拡大 FAS（276 例）において、描出パラメータのいずれも、BICR 全員の評価で、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では 0.09～0.13、辺縁明瞭度では 0.01～0.07 及び内部構造では 0.02～0.04 であった。BICR 全員の評価で、描出パラメータはいずれもスコアの平均値の差の 95%信頼区間（CI）の上限が事前に設定した非劣性マージン 0.35 を下回った（2.7.3.3.2.2）。

主な副次目的である病変検出における診断能の非劣性も示された。感度については BICR 全員で、特異度については 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的な要件を満たした（2.7.3.3.2.3）。

複数の感度分析（B003181/Section 5.1.1.2.2）及び標的器官・臓器の血管（MRA 部分集団）を含むすべての解析対象集団における一貫した結果より、これらの結果の頑健性が確認された（B003181/Section 5.1.1.2.3、5.1.1.2.4）。他の副次的及び探索的評価項目並びに部分集団又は標的器官・臓器ごとの解析を含む更なる有効性の解析については、B003181/Section 5.1.1.4、5.1.3 を参照のこと。

なお、米国での申請用の解析において、本剤は造影剤投与前の MRI に対し、すべての描出パラメータにおいて優れた有効性を示し（$p<0.001$）、造影効果（差：1.08～2.03）、辺縁明瞭度（0.20～1.33）及び内部構造（0.36～1.04）において顕著な改善を示した。米国での申請用の有効性解析結果[d]に関する詳細は、B003181/Section 5.1.2 を参照のこと。

その他の評価

安全性データの要約を 2.7.4.1.1.3.1.1 に、関連する母集団薬物動態評価を 2.7.2.2.5.1.2 に示す。

[d] 米国向けの解析に用いた解析対象集団 FAS1 において、症例採否に関する不備があったものの、有効性評価の結論に影響がないという判断に基づき Data base re-open は実施しなかった。本段落の数値は、この不備を修正した事後解析結果に基づくため、治験総括報告書の数値とは一致していない。

2.7.3.2.1.2 試験 21197

試験 21197 は、OBR のいずれかにおける病変又はその疑いについて造影 MRI での検出及び描出を目的とした本剤の臨床的有効性を評価する、成人を対象とした第Ⅲ相試験である。多施設共同、無作為化、前向き、二重盲検、クロスオーバー試験デザインであった。本試験では、CNS を除くあらゆる身体部位、頭頸部、胸部、腹部、骨盤、四肢、筋骨格系及び乳房、心臓、肝臓、腎臓、膵臓、前立腺、血管などの標的器官・臓器における既知又は疑いのある病変の造影 MRI による検出及び描出における本剤の臨床的有効性を評価した。

18 歳以上で、OBR のいずれかに病変又はその疑いを有し、いずれかの標準薬とされている既承認の mGBCA を用いた造影 MRI 検査（MRA を含む）の適応となる被験者に、本剤（0.04mmol Gd/kg）及び対照薬として標準薬とされている既承認の mGBCA（0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与した。

試験 21197 はアジア、欧州、北米及び南米の 16 ヵ国 73 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露状況

計 439 例がスクリーニングを受け、そのうち 410 例が投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA を投与される群（グループ 1）及び投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤を投与される群（グループ 2）に 1：1 の割合で無作為割付けされた。

計 386 例が 2 つの投与期を完了し、グループ 1 は 194 例（96.5%）、グループ 2 は 192 例（94.1%）が完了した。最も多かった試験期間を完了しなかった理由は被験者の判断（3.0%）であった（2.7.3.3.1.4）。

無作為化された群の人口統計学的特性及びベースラインの特性は良好に均衡していた。全体として、被験者の 51.1%が女性であった。人種は、白人（69.6%）が最も多く、次いでアジア人（26.7%）であった。年齢の平均値（SD）は 56.2（15.0）歳であった。多くの被験者が 65 歳未満で、75 歳以上は 9.6%であった。クロスオーバーデザインのため、無作為割付けされた本剤を投与された被験者及び対照薬 GBCA を投与された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性は良好に均衡していた（2.7.3.3.1.5）。

MRI 検査を受けた身体領域は、腹部（41.2%）が最も多く、次いで骨盤（23.7%）、胸部（22.2%）、頭頸部（7.9%）並びに四肢（4.7%）であった。標的器官・臓器は肝臓（20.7%）が最も多く、次いで前立腺（10.9%）、乳房（9.9%）、心臓（9.1%）、膵臓（8.6%）及び腎臓（7.4%）であった。筋肉骨格系（6.7%）及び血管（6.2%）は複数の身体領域にわたる検査であった。

MRI 検査を受けた理由は、肝腫瘍が最も多く（12.3%）、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）。

有効性評価

主要目的は、造影 MRI における対照薬 GBCA に対する本剤の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。

拡大 FAS（378 例）において、描出パラメータのいずれも、BICR 全員の評価で、本剤の対照薬 GBCA に対する非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、0 に近く、造影効果では－0.06～0.03、辺縁明瞭度では－0.06～0.02 及び内部構造では－0.05～

－0.01 であった。描出パラメータはいずれも、BICR 全員の評価で、スコアの平均値の差の 95% CI の上限が事前に設定された非劣性マージン 0.35 を下回った（2.7.3.3.2.2）。

主な副次目的である病変検出における診断能の非劣性も示された。感度については BICR 全員で、特異度については 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的な要件を満たした（2.7.3.3.2.3）。

他の副次的及び探索的評価項目並びに部分集団又は標的器官・臓器ごとの解析を含む更なる有効性の解析は、B003180/Section 5.1.1.4、5.1.3 に示す。

複数の感度分析及び MRA 部分集団を含むすべての解析対象集団における一貫した結果より、これらの結果の頑健性が確認された（B003180/Section 5.1.1.2.2、5.1.1.2.3、5.1.1.2.4）。他の副次的及び探索的評価項目並びに部分集団解析又は標的器官・臓器ごとの解析を含む更なる有効性の解析については、B003180/Section 5.1.1.4、5.1.3、5.1.1.2.3 を参照のこと。

なお、米国での申請用の解析において、本剤は造影剤投与前の MRI に対し、すべての描出パラメータにおいて優れた有効性を示し（p＜0.0001）、造影効果（差：1.68～2.28）、辺縁明瞭度（0.63～2.16）及び内部構造（0.63～1.46）において顕著な改善を示した。米国での申請用の有効性解析結果[e]に関する詳細は、B003180/Section 5.1.2 を参照のこと。

その他の評価

安全性データの要約を 2.7.4.1.1.3.1.2 に、関連する母集団薬物動態評価を 2.7.2.2.5.1.2 に示す。

2.7.3.2.2　小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験の記述的説明

2.7.3.2.2.1　試験 21196

試験 21196 は、造影 MRI 検査を受ける何らかの適応を有する小児（0～18 歳未満）を対象に、本剤の血漿中薬物動態及び安全性を評価する第Ⅰ/Ⅲ相試験である。更に、探索的目的/評価項目として、MR 画像セットの定性的な評価による造影 MRI の評価を含めた。本試験は、多施設共同、国際共同、非盲検、単群試験デザインであった。

0～18 歳未満で、いずれかの身体領域における臨床症状のため造影 MRI 検査（MRA を含む）の適応となる被験者に、本剤（0.04mmol Gd/kg）を単回静脈内投与した。

試験 21196 はアジア、欧州、北米及び南米の 10 ヵ国 29 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露状況

計 105 例が組入れられ、スクリーニングを受けた。これらの 105 例のうち、93 例がスクリーニングを通過し本剤の投与を受けた。本剤の投与を受けた 93 例全例（100%）が安全性解析対象集団（SAF）に含まれた。最大の解析対象集団（FAS）は 92 例であった（B003284/Section 4.3）。

---

[e] 米国向けの解析に用いた解析対象集団 FAS1 において、症例採否に関する不備があったものの、有効性評価の結論に影響がないという判断に基づき Data base re-open は実施しなかった。本段落の数値は、この不備を修正した事後解析結果に基づくため、治験総括報告書の数値とは一致していない。

105 例中 93 例（88.6%）に本剤を単回静脈内投与した。93 例中 92 例（98.9%）が試験を完了した。

人口統計学的特性、ベースライン特性及び病歴は意図した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%が男性であった。年齢の中央値は 6.0 歳であった。人種は、白人（57.0%）が最も多く、次いでアジア人（37.6%）、民族はヒスパニック又はラテン系が 14.0%であった（B003284/Section 4.4）。

MRI 検査を実施した標的器官・臓器は、脳（62.4%）が最も多く、次いで腹腔（10.8%）及び脊髄（8.6%）であった。

MRI 検査を実施する理由は、脳腫瘍（31.2%）が最も多く、次いで腹腔腫瘍/転移（9.7%）、その他の腫瘍（7.5%）、てんかん/痙攣発作（7.5%）、脊髄腫瘍（6.5%）及び四肢の腫瘍（5.4%）であった。

本試験の主要目的は、小児被験者（0～18 歳未満）に本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与後の血漿中薬物動態を評価することであった。薬物動態に焦点を当てた本試験の要約は 2.7.2.2.4.1、2.7.2.2.5.1.3 及び 2.7.2.3.2.7.4 並びに B003284/Section 5.1 に示す。簡略して要約すると、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中 Gd 濃度及び薬物動態パラメータは予想された範囲であり、3 つの年齢層で臨床的に意味のある差はなかった。本剤（0.04mmol Gd/kg）投与 10、20 及び 30 分後の血漿中濃度（C_{10}、C_{20} 及び C_{30}）の予測値は、すべての年齢層で同様で、5～95 パーセンタイルは広く重なっていた。

MR 画像は探索的評価項目として評価され、結果は以下に要約する。

有効性評価（探索的）

本試験では、探索的目的として治験責任（分担）医師により MR 画像セットを評価した（B003284/Section 5.3）。

全体として、すべての被験者において、コントラストの質の評価は「5＝Excellent：質が非常に高い」（74.2%）又は「4＝Good：質が高い」（25.8%）であった。診断の確信度のスコアは、「3＝Confident：自信がある」又は「4＝Very confident：非常に自信がある」が非造影 MR 画像（79.6%）と比較して投与前後の MR 画像の組合せ（97.8%）で増加した。

全体として、3 つの描出パラメータのスコアの平均値はいずれも、すべての病変（又は正常組織）及び年齢において、非造影 MR 画像と比較して投与前後の MR 画像の組合せで増加した。スコアの平均値は、造影効果では 1.0 から 3.3 に、辺縁明瞭度では 3.2 から 3.7 に、内部構造では 2.7 から 2.9 に増加した。

病変又は正常組織は、非造影 MR 画像で 106 ヵ所及び投与前後の MR 画像の組合せで 104 ヵ所の描出パラメータを評価した（被験者あたり最大 3 ヵ所）。投与前後の MR 画像の組合せでは、造影効果は、評価された組織の 79.8%が「3＝Good：明瞭に造影されている」又は「4＝Excellent：明瞭に高信号に造影されている」であった。辺縁明瞭度は、「3＝Good：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない」又は「4＝Excellent：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる」の割合が非造影 MR 画像（78.3%）と比較して、投与前後の MR 画像の組合せ（97.1%）で高かった。内部構造は、「3＝Good：十分に評価できる」の割合が非造影 MR 画像（74.5%）と比較して、投与前後の MR 画像の組合せ（87.5%）で高かった。

その他の評価

副次評価項目は安全性であった。安全性データの要約は、2.7.4.1.1.3.2.1 及び B003284/Section 5.2 に示す。

2.7.3.2.3 支持的な試験の記述的説明

2.7.3.2.3.1 第Ⅱ相用量設定試験（試験 20241）

成人を対象とした第Ⅱ相試験 20241 では、CNS における病変又はその疑いの造影 MRI での検出及び描出に関して、対照薬ガドブトロール（日常診療で標準薬とされている既承認の mGBCA）と同様の総合的な診断選好率を有する本剤の用量を設定することとした。多施設共同、単盲検、クロスオーバー試験デザインを用いた用量設定試験として実施し、中央盲検読影を行った。

CNS 病変を有する又は有することが強く疑われ、ベースライン時に推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^2 以上であり、CNS の造影 MRI 検査が適用となる 18 歳以上の被験者に、ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg、最初のコホート）及び本剤（0.04mmol Gd/kg）を単回静脈内投与した。開始用量は、用量反応試験である試験 19325 の結果をもとに設定した（2.7.3.4）。用量調節が必要な場合には、最大 3 つのコホートまで評価可能としていた。

試験 20241 はブルガリア、ドイツ、日本及び米国の 4 ヵ国 17 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露状況

計 62 例がスクリーニングを受け、そのうち 57 例が登録された（PH-42391/Table 14.1/4）。登録された 57 例全例がガドブトロールの投与から開始し、SAF として妥当であった。その後、52 例が引き続き 2 回目の MRI 検査を実施し、本剤の投与を受けた（PH 42391/Table 14.1/3）。計 7 例が FAS から除外され、FAS に妥当な被験者は 50 例であった。

全体として、被験者の 59.6%が女性であった。最も割合が高かったのは白人（56.1%）で、次いでアジア人（40.4%）であった。被験者集団の平均年齢（±SD）は 55.9±13.6 歳であった。被験者のほとんどが 18～64 歳（68.4%）であり、次いで 65～84 歳（28.1%）であった（PH-42391/Section 8.5）。

有効性評価

第Ⅱ相試験である試験 20241 における有効性は、CNS 病変を有する又は有することが強く疑われ、CNS の造影 MRI 検査が適用となる成人患者で評価した。BICR による定性及び定量評価を含めた。

診断選好率において、対照薬であるガドブトロールと同程度となる本剤の用量を特定するための有効性の主要目的は、3 名の BICR のうち 2 名が、ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）と比較したとき、本剤の 0.04mmol Gd/kg からの用量調節は行わないことを推奨すると判定したことで達成された。

有効性の副次評価項目は主要な結果を支持し、ガドブトロールと本剤の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造からなる描出パラメータの平均値にほとんど差は認められなかった。本剤及びガドブトロール投与後の病変数の合計は同様で、3 名の BICR 全員で本剤とガドブトロールの間の差はほぼ 0 であった。

安全性評価

安全性データの要約を 2.7.4.1.1.3.3.1 及び PH-42391/Section 10 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

以下に、成人を対象としたピボタル第Ⅲ相試験 2 試験（試験 21181 及び試験 21197）の結果を示し、考察する。両試験はすべての身体領域及び標的器官・臓器での造影 MRI を対象とし、同一の試験デザイン及び評価項目（2.7.3.1.2）を用いている。造影 MRI の標的器官・臓器が血管であった被験者のデータを統合し、事後的に解析した（2.7.3.3.5.1.4）。更に、小児及び第Ⅱ相試験のデータを補足データとして示す（2.7.3.3.3、2.7.3.3.4）。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準／除外基準

有効性を評価するために組入れた試験対象集団は、それぞれの身体領域における何らかの臨床症状のため造影 MRI 検査（MRA を含む）の適応となる患者を代表する集団であった。選択及び除外基準は、MRI 検査の理由となった診断（CNS 又は OBR）及び年齢（試験 21181 及び試験 21197 では 18 歳以上の被験者、試験 21196 では 0～18 歳未満の小児被験者）を除いて、第Ⅲ相試験 2 試験（試験 21181 及び試験 21197）及び第Ⅰ/Ⅲ相試験（試験 21196）でほぼ同一であった。主な選択及び除外基準を以下に示す。

成人を対象とした試験である試験 21181 及び試験 21197 の主な選択基準：

- CNS（試験 21181）又は OBR（試験 21197）における何らかの臨床症状のため造影 MRI 検査の適応となるもの
- 男性又は女性

成人を対象とした試験である試験 21181 及び試験 21197 における主な除外基準：

- 臨床的に不安定と考えられるもの又は併存症を有しており、MRI 検査による画像やパラメータの比較可能性に著しく影響するもの
- 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満）を有する又は eGFR にかかわらず、急性腎傷害（急性腎不全など）を有するもの
- 気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を最近変更したもの
- いずれかの GBCA に対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のあるもの

小児を対象とした試験である試験 21196 の主な選択基準：

- いずれかの身体領域における何らかの臨床症状のため造影 MRI 検査の適応となるもの
- 0～18 歳未満までのもの

小児を対象とした試験である試験 21196 の主な除外基準：

- スクリーニング時及びベースライン時の体重が 2,500g 未満のもの
- 急性腎傷害（急性腎不全）
- eGFR が年齢で補正した腎機能正常値の 80%未満
- いずれかの GBCA に対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のあるもの

各試験のすべての選択及び除外基準は、各試験の治験実施計画書に示す（B003181/Section 10.1.1/Section 5.1、5.2、B003180/Section 10.1.1 /Section 5.1、5.2、B003284/Section 10.1.1/Section 5.1、5.2）。

2.7.3.3.1.2 解析対象集団

試験 21181 及び試験 21197 で使用された様々な解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-5 に示す。主な有効性評価項目及び解析対象集団を表 2.7.3.1-3 に示す。

有効性解析は、盲検読影の条件に適した造影 MRI/MRA 画像セットがあり、本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能であるすべての無作為割付けされた被験者からなる拡大 FAS を対象に実施した。その結果、拡大 FAS は、試験 21181 で 276 例、試験 21197 で 379 例であった（B003181/Table 8.1.2/6、B003180/Table 8.1/6）。日本人集団の拡大FASは、試験21181で 31 例、試験 21197 で 47 例であった（21181_JP/Table 8.1.2/6、21197_JP/Table 8.1/6）。

解析対象集団の FAS1 及び FAS2 では、病変のない被験者（健康な組織のみが評価対象）と、標的器官・臓器である血管の評価のために造影 MRI 検査を受けた被験者は除外された。

標的器官・臓器である血管の描出のために MRA 検査を受けた被験者からなる部分集団において、本剤投与前後の MR 画像の組合せと非造影 MR 画像の比較のため、盲検読影の条件に適しており、標的器官・臓器の血管に対する本剤投与前並びに投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である MR 画像セットについて記述統計を用いて解析した。MRA-FAS1[f]は、試験 21181 では 14 例及び試験 21197 では 20 例で構成され、各試験で解析された（B003181/Section 5.1.1.2.3、5.1.2.2.3 及び B003180/Section 5.1.1.2.3、5.1.2.2.3）。

本剤及び対照薬 GBCA の投与前後の MR 画像の組合せを比較するために、MRA-FAS2[g]は、血管の描出のために MRA 検査を受け、盲検読影の条件に適しており、本剤及び対照薬 GBCA の投与前後の MR 画像の組合せの両方が評価可能である MR 画像セットを有するすべての無作為割付けされた被験者で構成された。結果として MRA-FAS2 は、試験 21181 の 13 例及び試験 21197 の 19 例で構成された（B004087/Section 1.2）。

更に、MRA-FAS1 及び MRA-FAS2 のいずれにおいても、試験 21181 及び試験 21197 の併合解析を実施した。これらの併合解析では、個別の読影者の結果と average reader の結果を示した（B004087）。

試験 21196 における探索的な有効性解析は、治験総括報告書に記載されているように、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（MRI 解析対象集団）である 93 例で実施した（B003284/Section 4.3）。本試験は、日本人集団での有効性の解析を実施しなかった。支持的な試験である第Ⅱ相試験 20241 の有効性評価は 50 例で実施し、要約を 2.7.3.2.3.1 に、詳細を PH-42391/Section 9.2 に示す。このうち、日本人集団は 21 例であった（20241_JP/Table 14.1/2）。

2.7.3.3.1.3 服薬遵守率

試験 21181 及び試験 21197 のいずれにおいても、被験者は各投与期の第 1 日に治験責任（分担）医師により、本剤又は対照薬 GBCA の静脈内投与を受けた。

---

[f] MRA-FAS1 の定義については、表 2.7.3.6-2 を参照のこと。

[g] MRA-FAS2 の定義については、表 2.7.3.6-2 を参照のこと。

有効成分の投与量及び 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。

治験薬の投与に関連した逸脱（規定された用量の 90%未満又は 110%超）は、試験 21181 では 2 例（いずれも対照薬 GBCA が規定された 0.1mmol Gd/kg ではなく、0.05mmol Gd/kg を投与された）、試験 21197 では 4 例に認められた〔3 例は本剤が規定された用量よりも高用量（0.076～0.080mmol Gd/kg）及び対照薬 GBCA が低用量（0.047～0.061mmol Gd/kg）で投与され、別の 1 例は対照薬 GBCA が規定よりも低用量（0.061mmol Gd/kg）で投与された〕。詳細は、試験 21181 は B003181/Section 4.6、試験 21197 は B003180/Section 4.6 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団では、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 100%、試験 21197 で 97.9%以上であった（21181_JP/Table 8.3.1/1、21197_JP/Table 8.3.1/1）。治験薬の投与に関連した逸脱（規定された用量の 90%未満又は 110%超）は、試験 21181 では認められず、試験 21197 では対照薬 GBCA 群で 1 例に認められた。

2.7.3.3.1.4 試験の中止

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%、試験 21197 では 95.3%）が試験を完了した。試験を完了した被験者は、治験薬の投与を中止したか否かにかかわらず試験期間を通して追跡調査された。

試験 21181 では、無作為割付けされた 305 例中 294 例（投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA の投与順が 145 例、投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤の投与順が 149 例）が試験を完了した。対照薬 GBCA の投与後に投与期を完了しなかった被験者は 4 例（いずれも投与期 1 で中止）であった。試験を中止した 11 例のうち、最も多かった中止理由は被験者の判断（2.3%）で、次いで同意の撤回（0.7%）であった（B003181/Listing 10.2.1.2/1）。2 例は無作為割付けされたが、治験薬の投与を受けなかった（B003181/Table 8.1.2/9）。

試験 21197 では、無作為割付けされた 410 例中 386 例（投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA の投与順が 194 例、投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤の投与順が 192 例）が試験を完了した。試験を中止した 19 例のうち、10 例は本剤投与後に、9 例は対照薬 GBCA の投与後に試験を中止した（B003180/Listing 10.2.1.2/1）。最も多かった中止理由は被験者の判断（3.0%）で、次いで同意の撤回（0.7%）であった（B003180/Table 8.1/9）。

日本人集団では、試験 21181 で無作為割付けされた 32 例中 31 例（投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA の投与順が 13 例、投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤の投与順が 18 例）が試験を完了した。投与期 1 で 1 例が対照薬 GBCA の投与後に試験を中止した（21181_JP/Table 8.1.2/8）。試験を中止した理由は被験者の判断による同意の撤回（3.1%）であった（21181_JP/Table 8.1.2/9）。試験 21197 では、無作為割付けされた 48 例全例（投与期 1 で本剤、投与期 2 で対照薬 GBCA の投与順が 23 例、投与期 1 で対照薬 GBCA、投与期 2 で本剤の投与順が 25 例）が試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった（21197_JP/Table 8.1/9）。

2.7.3.3.1.5 人口統計学的及びベースライン特性

試験 21181 及び試験 21197 の SAF での主な人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に要約する。

両試験を通して、無作為割付けされた群の人口統計学的特性は良好に均衡していた。

性別の分布（女性が、試験 21181 では 58.4%、試験 21197 では 51.1%）以外は、被験者の人口統計学的特性に関して、2 試験間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

両試験では、被験者の約 3 分の 2 が白人で、民族は約 80%が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。18 歳未満の被験者はいなかった。個々の試験間で体重に関して臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.3.3-1 試験 21181 及び試験 21197：無作為割付けされた群ごとの人口統計学的特性（SAF）

	21181			21197		
	RG 1 N=149 (100%)	**RG 2 N=154 (100%)**	**Total N=303 (100%)**	**RG 1 N=201 (100%)**	**RG 2 N=204 (100%)**	**Total N=405 (100%)**
Sex						
Female	77 (51.7%)	100 (64.9%)	177 (58.4%)	105 (52.2%)	102 (50.0%)	207 (51.1%)
Male	72 (48.3%)	54 (35.1%)	126 (41.6%)	96 (47.8%)	102 (50.0%)	198 (48.9%)
Race						
Asian	46 (30.9%)	42 (27.3%)	88 (29.0%)	53 (26.4%)	55 (27.0%)	108 (26.7%)
Black or African American	1 (0.7%)	6 (3.9%)	7 (2.3%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	--	--	--	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
White	97 (65.1%)	99 (64.3%)	196 (64.7%)	144 (71.6%)	138 (67.6%)	282 (69.6%)
Multiple	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	--	--	--
Not reported	5 (3.4%)	6 (3.9%)	11 (3.6%)	2 (1.0%)	7 (3.4%)	9 (2.2%)
Missing	--	--	--	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
Ethnicity						
Hispanic or latino	17 (11.4%)	20 (13.0%)	37 (12.2%)	20 (10.0%)	17 (8.3%)	37 (9.1%)
Not hispanic or latino	119 (79.9%)	123 (79.9%)	242 (79.9%)	167 (83.1%)	166 (81.4%)	333 (82.2%)
Not reported	13 (8.7%)	11 (7.1%)	24 (7.9%)	14 (7.0%)	21 (10.3%)	35 (8.6%)
Age (years)						
n	149	154	303	201	204	405
Mean (SD)	55.9 (14.8)	55.2 (14.4)	55.6 (14.6)	55.7 (15.5)	56.7 (14.4)	56.2 (15.0)
Median	56.0	55.0	56.0	59.0	58.5	59.0
Min, Max	20, 86	20, 83	20, 86	18, 89	20, 84	18, 89
Age group						
<65 years	102 (68.5%)	112 (72.7%)	214 (70.6%)	137 (68.2%)	131 (64.2%)	268 (66.2%)
≥65 years	47 (31.5%)	42 (27.3%)	89 (29.4%)	64 (31.8%)	73 (35.8%)	137 (33.8%)
<75 years	133 (89.3%)	138 (89.6%)	271 (89.4%)	181 (90.0%)	185 (90.7%)	366 (90.4%)
≥75 years	16 (10.7%)	16 (10.4%)	32 (10.6%)	20 (10.0%)	19 (9.3%)	39 (9.6%)
Weight (kg)						
n	149	154	303	201	204	405
Mean (SD)	75.36 (17.96)	71.57 (17.14)	73.43 (17.62)	72.65 (16.98)	76.44 (16.58)	74.56 (16.87)
Median	74.40	68.95	72.00	71.00	75.65	73.00
Min, Max	38.4, 170.0	35.0, 127.5	35.0, 170.0	39.5, 135.0	40.0, 127.1	39.5, 135.0

Max: maximum, Min: minimum, N: total number of subjects, RG: Randomization Group, SD: standard deviation, --: not reported
Source: B003181/Table 8.1.2/10, B003180/Table 8.1/10

試験 21181 及び試験 21197 の日本人集団での主な人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に要約する。

日本人集団では全体集団と比較して、試験 21197 では女性の割合が高いこと、試験 21181 では年齢が高いこと、両試験ともに体重が軽いことを除き、全体集団と臨床的に意味のある差はなかった。両試験では、21 歳未満の被験者はいなかった。個々の試験間で体重に関して臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.3.3-2 試験 21181 及び試験 21197：無作為割付けされた群ごとの人口統計学的特性（日本人集団、SAF）

	21181			21197		
	RG 1 N=13 (100%)	**RG 2 N=19 (100%)**	**Total N=32 (100%)**	**RG 1 N=23 (100%)**	**RG 2 N=25 (100%)**	**Total N=48 (100%)**
Sex						
Female	7 (53.8%)	13 (68.4%)	20 (62.5%)	18 (78.3%)	17 (68.0%)	35 (72.9%)
Male	6 (46.2%)	6 (31.6%)	12 (37.5%)	5 (21.7%)	8 (32.0%)	13 (27.1%)
Race						
ASIAN	13 (100.0%)	19 (100.0%)	32 (100.0%)	23 (100.0%)	25 (100.0%)	48 (100.0%)
Ethnicity						
Not hispanic or latino	10 (76.9%)	17 (89.5%)	27 (84.4%)	22 (95.7%)	24 (96.0%)	46 (95.8%)
Not reported	3 (23.1%)	2 (10.5%)	5 (15.6%)	1 (4.3%)	1 (4.0%)	2 (4.2%)
Age (years)						
n	13	19	32	23	25	48
Mean (SD)	69.8 (9.6)	65.7 (12.6)	67.4 (11.5)	54.2 (15.3)	55.6 (14.2)	54.9 (14.6)
Median	72.0	69.0	70.0	56.0	52.0	55.5
Min, Max	53, 84	37, 81	37, 84	21, 81	28, 84	21, 84
Age group						
<65 years	3 (23.1%)	7 (36.8%)	10 (31.3%)	18 (78.3%)	17 (68.0%)	35 (72.9%)
≥65 years	10 (76.9%)	12 (63.2%)	22 (68.8%)	5 (21.7%)	8 (32.0%)	13 (27.1%)
<75 years	8 (61.5%)	13 (68.4%)	21 (65.6%)	22 (95.7%)	23 (92.0%)	45 (93.8%)
≥75 years	5 (38.5%)	6 (31.6%)	11 (34.4%)	1 (4.3%)	2 (8.0%)	3 (6.3%)
Weight (kg)						
n	13	19	32	23	25	48
Mean (SD)	57.54 (12.72)	56.82 (9.93)	57.11 (10.96)	60.41 (14.07)	63.91 (13.07)	62.23 (13.53)
Median	55.30	55.20	55.25	57.40	62.20	61.65
Min, Max	38.4, 78.8	39.2, 73.1	38.4, 78.8	39.6, 88.0	40.0, 90.2	39.6, 90.2

Max: maximum, Min: minimum, N: total number of subjects, RG: Randomization Group, SD: standard deviation
Source: 21181_JP/Table 8.1.2/10, 21197_JP/Table 8.1/10

2.7.3.3.1.6 MRI 検査を実施した理由

標的とした身体領域が異なることから、試験 21181 と試験 21197 で照会時の診断（MRI 検査を実施する主たる理由）の傾向は異なっていた。

試験 21181 では、MRI 検査の標的器官・臓器は脳が最も多く（89.4%）、次いで脊髄（5.0%）及び血管（4.6%）であった（B003181/Table 8.1/15）。MRI 検査を実施する理由は、病変を有する又は有することが疑われる脳腫瘍（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%）であった。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（B003181/Table 8.1.2/17）。

試験 21197 では、MRI 検査の標的器官・臓器は肝臓（20.7%）が最も多く、次いで前立腺（10.9%）、乳房（9.9%）、心臓（9.1%）、膵臓（8.6%）、腎臓（7.4%）、筋骨格系（6.7%）及び血管（6.2%）の順であった（B003180/Table 8.1/15）。MRI 検査を実施する理由は、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）、膵臓病変（7.4%）、子宮病変（5.7%）、腎腫瘍（4.9%）、筋骨格疾患（4.7%）、血管系の病変（4.2%）及びその他（34.4%）であった。MRI 検査を実施する理由は、MRI 検査を実施した身体領域又は標的器官・臓器ごとの被験者の分布とわずかに異なり、腹部（41.2%）が最も多く、次いで骨盤（23.7%）及び胸部（22.2%）であった（B003180/Table 8.1/15）。

日本人集団では、試験 21181 で MRI 検査の標的器官・臓器は 32 例全例（100.0%）が脳であった（21181_JP/Table 8.1.2/15）。MRI 検査を実施する理由は、髄膜腫（40.6%）が最も多く、次いで聴神経腫及び遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍（各 9.4%）であった（21181_JP/Table 8.1.2/17）。試験 21197 で MRI 検査の標的器官・臓器は、腹部が最も多く 48 例中 15 例（31.3%）であった（21197_JP/Table 8.1/15）。MRI 検査を実施する理由は、子宮平滑筋腫（16.7%）が最も多く、次いで乳癌（10.4%）、アルコール性脂肪肝、膵管内乳頭粘液性腫瘍、卵巣嚢胞、肺動静脈瘻及び軟部組織肉腫（各 4.2%）で、他の疾患はすべて 1 例（2.1%）であった（21197_JP/Table 8.1/17）。

全体集団と同様、MRI 検査を実施した身体領域は、試験 21181 では脳、試験 21197 では腹部が最も多かった。

2.7.3.3.1.7 病歴及び手術歴

試験 21181 及び試験 21197 のいずれも、すべての被験者が治験薬投与前のベースライン時に病歴を有していた。両試験の無作為割付けされた群間で所見は類似しており、クロスオーバーデザインでの無作為割付けが成功したこと及び投与期 1 後に試験を中止した被験者が少なかったことと一致していた。

試験 21181 で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%）、次いで高脂血症（10.4%）及び閉経（8.4%）であった。

病歴の詳細は B003181/Table 8.1.2/12（試験 21181）及び B003180/Table 8.1/12（試験 21197）を参照のこと。

日本人集団では、試験 21181 で最も多かった病歴は髄膜腫（40.6%）で、次いで高血圧（37.5%）であった（21181_JP/Table 8.1.2/12）。試験 21197 で最も多かった病歴は高血圧（39.6%）、次いで子宮平滑筋腫（27.1%）であった（21197_JP/Table 8.1/12）。

試験 21181 の日本人集団では、全体集団と同様に高血圧及び髄膜腫の病歴のある被験者が多く、試験 21197 の日本人集団では、全体集団と同様に高血圧の病歴のある被験者が多かった。

2.7.3.3.1.8 前治療及び併用薬

前治療薬

試験 21181 及び試験 21197 のいずれも、前治療薬の使用は無作為割付けされた群間で同様であった。

試験 21181 では、被験者の 79.0%が前治療薬を使用していた〔解剖治療化学分類法（ATC）クラス及びサブクラス別で一覧とした〕（B003181/Table 8.1.2/13）。多くの被験者で使用されていた前治療薬は、ATC クラス別で循環器系（50.8%）、神経系（50.5%）及び消化管と代謝作用（46.6%）の薬剤であった。

試験 21197 では、被験者の 74.9%が前治療薬を使用していた（ATC クラス及びサブクラス別で一覧とした）（B003180/Table 8.1/13）。多くの被験者で使用されていた前治療薬は、ATC クラス別で循環器系（47.6%）消化管と代謝作用（40.7%）及び神経系（28.0%）の薬剤であった。

試験 21181 の日本人集団では、被験者の 93.8%が前治療薬を使用していた（21181_JP/Table 8.1.2/13）。最も多くの被験者で使用されていた前治療薬は、ATC クラス別で消化管と代謝作用（84.4%）、神経系（68.8%）及び循環器系（65.6%）の薬剤であった。

試験 21197 の日本人集団では、被験者の 77.1%が前治療薬を使用していた（21197_JP/Table 8.1/13）。最も多くの被験者で使用されていた前治療は、ATC クラス別で消化管と代謝作用（52.1%）、循環器系（45.8%）及び筋骨格系（35.4%）の薬剤であった。

併用薬

試験 21181 及び試験 21197 のいずれも、併用薬の使用は無作為割付けされた群間で同様であった。

試験 21181 では、被験者の 21.1%が併用薬を使用していた（ATC クラス及びサブクラス別で一覧とした）。多くの被験者で使用されていた併用薬は、ATC クラス別で消化管と代謝作用（12.2%）、神経系（8.6%）及び感覚器系（8.3%）の薬剤であった（B003181/Table 8.1.2/14）。

試験 21197 では、被験者の 25.7%が併用薬を使用していた（ATC クラス及びサブクラス別で一覧とした）。多くの被験者で使用されていた併用薬は、ATC クラス別で消化管と代謝作用（15.1%）、循環器系（8.9%）及び皮膚（7.4%）の薬剤であった（B003180/Table 8.1/14）。

試験 21181 の日本人集団では、被験者の 21.9%が併用薬を使用していた（21181_JP/Table 8.1.2/14）。最も多くの被験者で使用されていた併用薬は、ATC クラス別で消化管と代謝作用、筋骨格系及び神経系（各 12.5%）の薬剤であった。

試験 21197 の日本人集団では、被験者の 27.1%が併用薬を使用していた（21197_JP/Table 8.1/14）。最も多くの被験者で使用されていた併用薬は、ATC クラス別で消化管と代謝作用（14.6%）、次いで呼吸器系（12.5%）の薬剤であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項ではピボタル試験（試験 21181 及び試験 21197）2 試験の主な有効性結果を示す。

成人を対象とした第Ⅲ相試験である試験 21181 及び試験 21197 の主要な目的は同じであり、造影 MRI における本剤の有効性を対照薬 GBCA 又は非造影 MR 画像との比較において評価することであった。

2.7.3.3.2.1 概要

ピボタル試験（試験 21181 及び試験 21197）2 試験の目的は造影 MRI における対照薬 GBCA に対する本剤の有効性の非劣性を示すことであった。これは 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て用い、BICR による評価に基づいた。

両試験では、拡大 FAS（試験 21181：276 例、試験 21197：378 例）において 3 名の BICR 全員で、いずれのパラメータにおいても非劣性が示された。本剤と対照薬 GBCA 間の平均値の差は小さく、0 に近く、95%CI の上限は非劣性マージン 0.35 を下回っていた。

主な副次目的は、両試験ともに病変検出能の感度及び特異度において本剤の診断能の非劣性を示すことであり、試験 21181 及び試験 21197 のいずれも目的を達成した。各試験で感度は 3 名の BICR 全員で、特異度は 3 名の BICR のうち 2 名で非劣性が示され、事前に設定した統計学的基準を満たした。

複数の感度分析及び身体部位や脳、肝臓、腎臓、乳房、心臓、血管などの標的器官・臓器を含む様々な部分集団解析における一貫した結果から、両試験におけるこれらの結果の頑健性が裏付けられた。

なお、両ピボタル試験の米国での申請用の解析において、本剤は非造影 MRI と比較して優れた有効性を示し、FAS1（試験 21181：237 例、試験 21197：312 例）を用いた解析では、すべての描出パラメータにおいて、統計的に有意な改善（$p<0.001$）が示された。更に、副次評価項目として、本剤が対照薬 GBCA に対して非劣性であることが示された。米国での申請用の解析結果[h]の詳細については、B003181/Section 5.1.2 及び B003180/Section 5.1.2 を参照のこと。

2.7.3.3.2.2 有効性主要評価項目

ピボタル試験の主要目的はいずれも拡大 FAS での造影 MRI における本剤の対照薬（標準薬とされている既承認の mGBCA）に対する非劣性を証明することであった。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、内部構造）を主要評価項目として評価した。

この主要評価項目において、estimand に対する測定値の要約は、無作為化した本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び対照薬（標準薬とされている既承認の GBCA）の投与前後の MR 画像の組合せの盲検評価に基づいた、主要評価項目を構成する各描出パラメータの平均スコアの本剤と対照薬の差と定義した。

試験 21181 及び試験 21197 の両試験で、BICR 全員の評価で、すべての描出パラメータの非劣性が示され（試験 21181：276 例、試験 21197：378 例）、本剤と対照薬 GBCA の平均値の差の 95% CI の上限はいずれの試験も 0.35 を下回った（表 2.7.3.3-3）。両試験の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造の BICR による評価結果の要約を図 2.7.3.3-1 に示す。

---

[h] 米国向けの解析に用いた解析対象集団 FAS1 において、症例採否に関する不備があったものの、有効性評価の結論に影響がないという判断に基づき Data base re-open は実施しなかった。本段落の数値は、この不備を修正した事後解析結果に基づくため、治験総括報告書の数値とは一致していない。

両試験の拡大 FAS において、3 つの描出パラメータの平均スコアを投与前の平均スコアと比較したところ、いずれの試験においても本剤と対照薬 GBCA の両方で同様に明らかな改善が示された（図 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-3 本剤及び GBCA による造影 MRI の描出パラメータの非劣性解析〔試験 21181（N＝276）、試験 21197（N＝378）：拡大 FAS〕

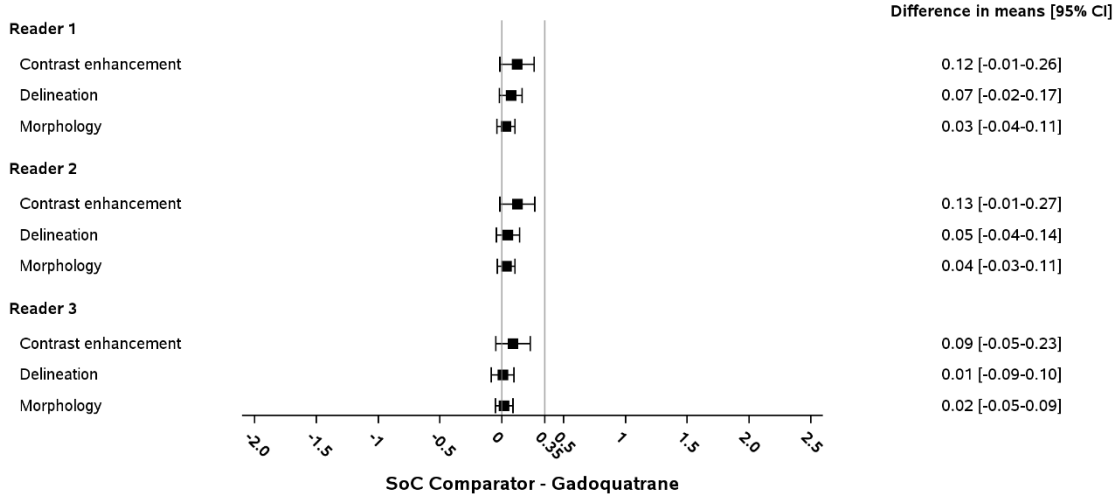
Reader	Treatment	Contrast Enhancement		Delineation		Morphology	
		Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI)*	Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI)*	Mean estimate (SE)	Non inferiority (95% CI)*
1	Gadoquatrane CNS	2.33 (0.066)		3.34 (0.037)		2.68 (0.028)	
	OBR	3.63 (0.048)		3.68 (0.039)		2.85 (0.026)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

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, GBCA: gadolinium-based contrast agent, N: number of subjects, SE: standard error; OBR: other body regions

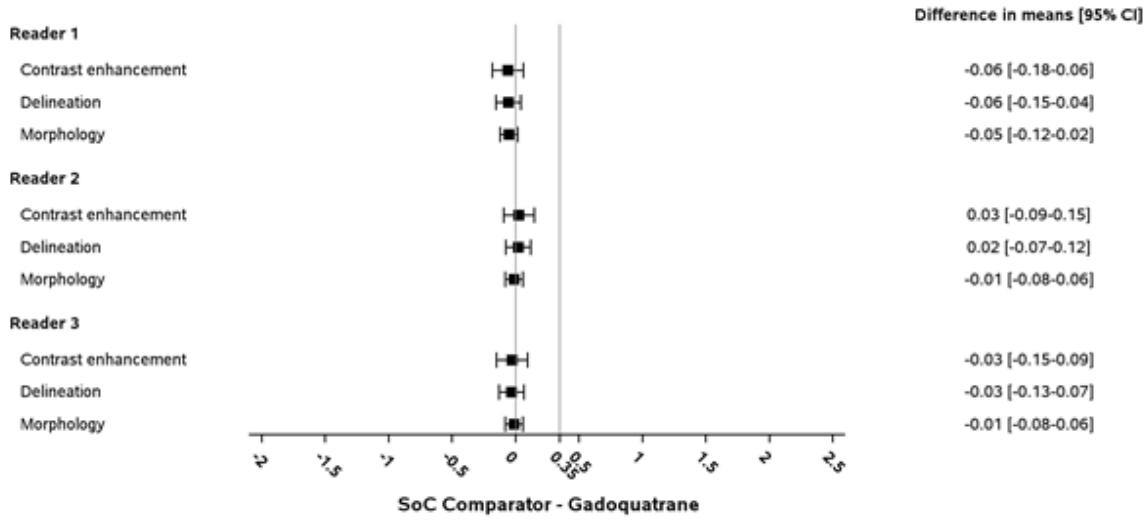
*Lower & upper Limit of 95% Confidence Interval. Non inferiority is achieved when upper limit of the confidence interval for the difference is <0.35 (non- inferiority margin)
**Comparator GBCA minus Gadoquatrane
Source: B003181/Table 8.2.1.1/3, B003180/Table 8.2.1.1/3

図 2.7.3.3-1 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）

Study 21181 (N=276)



Study 21197 (N=378)

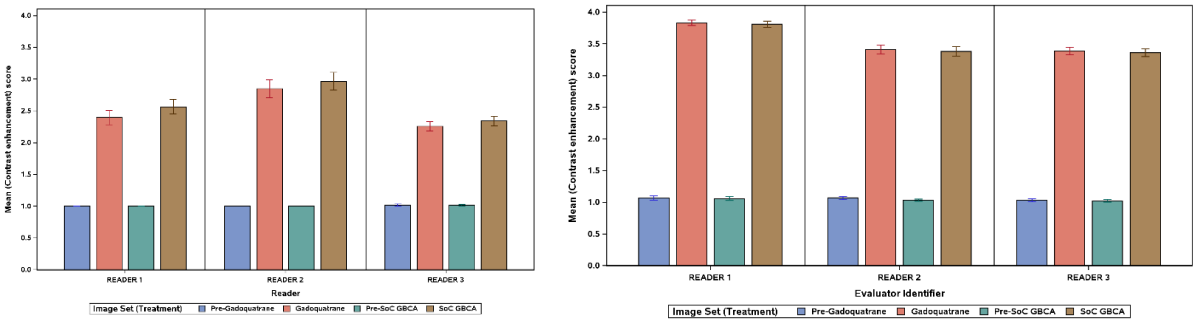


Results are based on a linear mixed effects model with treatment, reader and treatment by reader interaction as covariates and participant as a random effect.
Non-inferiority is demonstrated if the upper limit of the 95% CI of the mean treatment difference is <0.35.
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: B003181/Figure 8.2.1.5/1, B003180/Figure 8.2.1.5/1

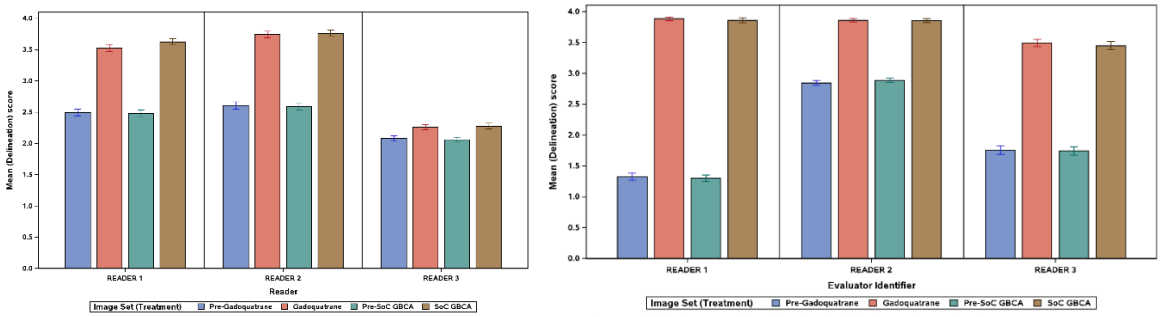
図 2.7.3.3-2　試験 21181 及び試験 21197：BICR 評価による描出パラメータのスコアの平均値の棒グラフ、非造影 MR 画像及び投与前後の MR 画像の組合せ（拡大 FAS）

Study 21181 (N=276)　　Study 21197 (N=378)

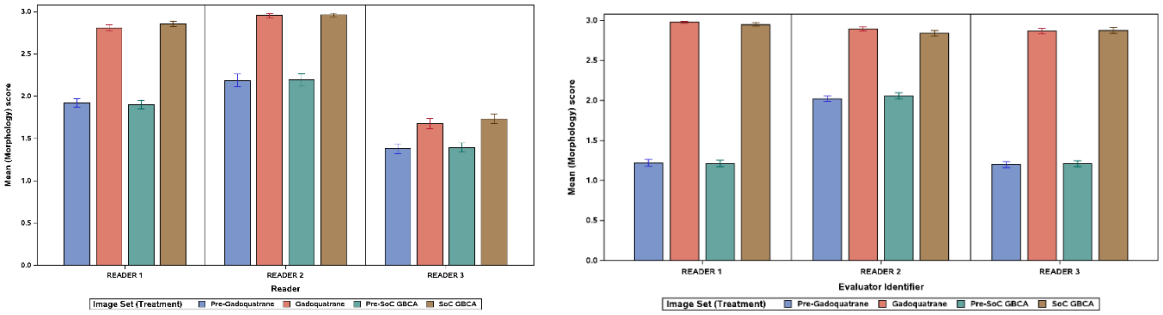
Contrast Enhancement



Delineation



Morphology



BICR: blinded independent central review
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: B003181/Figures 8.2.1.1/2 – 4, B003180/Figures 8.2.1.1/2 – 4

要約すると、2 つの独立したピボタル第Ⅲ相試験のデータから、CNS 及び OBR の標的器官・臓器の造影 MRI における BICR 評価による主要評価項目を構成する 3 つの描出パラメータの対照薬 GBCA（0.1mmol Gd/kg）との比較において、本剤（0.04mmol Gd/kg）の非劣性が一貫して実証された。

身体領域及び標的器官・臓器ごとの解析の詳細は 2.7.3.3.5.1 に示す。部分集団解析の結果（人口統計学的要因、地域及び対照薬 GBCA ごと）は 2.7.3.3.5.2 に示す。

部分集団解析には、EMA のガイダンス[3] で全身を適応とした試験に含めるべきとされている、主な身体系及び標的器官・臓器（脳、肝臓、腎臓及び血管）ごとの解析を含めた。これらの 4 つの標的器官・臓器ごとの解析結果は 2.7.3.3.5.1 に示す。

更に、身体領域（頭頸部、胸部、腹部、骨盤及び四肢）及びその他の標的器官・臓器（乳房、心臓、膵臓、筋骨格系、前立腺など）におけるデータは B003180/Section 5.1.1.2.3 に示す。

主な有効性解析の詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと（B003181/Section 5.1.1、B003180/Section 5.1.1）。

日本人集団では、試験 21181（31 例）及び試験 21197（47 例）において、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）（表 2.7.3.3-4）。両試験の造影効果、辺縁明瞭度、内部構造の BICR による評価結果の要約を図 2.7.3.3-3 に示す。

両試験で、日本人集団において 3 つの描出パラメータの平均スコアを投与前の平均スコアと比較したところ、いずれの試験においても本剤と対照薬 GBCA の両方で同様に明らかな改善が示された（図 2.7.3.3-4）。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て、すべての描出パラメータで明らかな向上を示した（21181_JP/Table 8.2.1.1/2、21197_JP/Table 8.2.1.1/2）。

試験 21181 及び試験 21197 の日本人集団においても、主要評価項目を構成する 3 つの描出パラメータすべてについて、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。

表 2.7.3.3-4　本剤及び GBCA による造影 MRI の描出パラメータの非劣性解析〔試験 21181（N＝31）、試験 21197（N＝47）：拡大 FAS（日本人集団）〕

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	2.42 (0.164)		3.50 (0.127)		2.74 (0.099)	
	OBR	3.68 (0.142)		3.75 (0.102)		2.86 (0.075)	
	Comparator CNS	2.43 (0.164)		3.51 (0.127)		2.76 (0.099)	
	OBR	3.62 (0.142)		3.62 (0.102)		2.78 (0.075)	
	Difference** CNS	0.01 (0.154)	YES (-0.294, 0.313)	0.02 (0.142)	YES (-0.2648, 0.296)	0.02 (0.111)	YES (-0.197, 0.242)
	OBR	-0.06 (0.181)	YES (-0.412, 0.300)	-0.13 (0.136)	YES (-0.3957, 0.138)	-0.08 (0.097)	YES (-0.269, 0.114)
2	Gadoquatrane CNS	3.08 (0.164)		3.31 (0.127)		2.63 (0.099)	
	OBR	2.88 (0.142)		3.68 (0.102)		2.71 (0.075)	
	Comparator CNS	3.11 (0.164)		3.35 (0.127)		2.70 (0.099)	

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) *
	OBR	3.00 (0.142)		3.66 (0.102)		2.68 (0.075)	
	Difference ** CNS	0.03 (0.154)	YES (-0.2684, 0.338)	0.04 (0.142)	YES (-0.243, 0.318)	0.07 (0.111)	YES (-0.150, 0.290)
	OBR	0.12 (0.181)	NO (-0.2411, 0.471)	-0.02 (0.136)	YES (-0.291, 0.243)	-0.03 (0.097)	YES (-0.2214, 0.162)
3	Gadoquatrane CNS	2.29 (0.164)		2.41 (0.127)		2.01 (0.099)	
	OBR	3.34 (0.142)		3.55 (0.102)		2.79 (0.075)	
	Comparator CNS	2.33 (0.164)		2.28 (0.127)		1.92 (0.099)	
	OBR	3.23 (0.142)		3.42 (0.102)		2.74 (0.075)	
	Difference ** CNS	0.04 (0.154)	YES (-0.263, 0.344)	-0.13 (0.142)	YES (-0.411, 0.150)	-0.09 (0.111)	YES (-0.307, 0.133)
	OBR	-0.12 (0.181)	YES (-0.474, 0.238)	-0.13 (0.136)	YES (-0.394, 0.140)	-0.05 (0.097)	YES (-0.236, 0.147)

CI: confidence interval, FAS: full analysis set, GBCA: gadolinium-based contrast agent, N: number of subjects, SE: standard error; OBR: other body regions

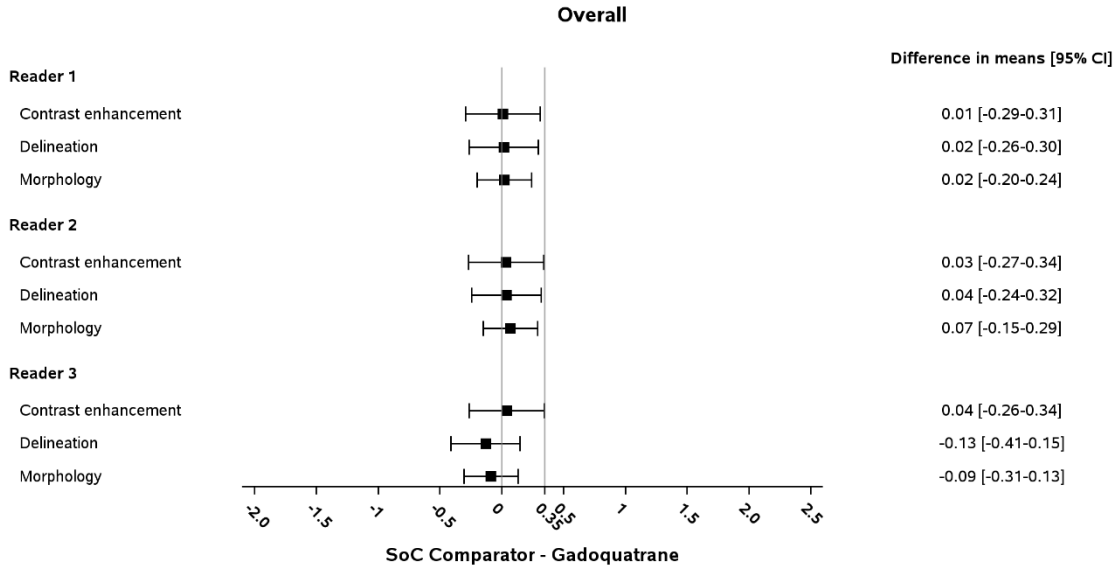
*Lower & upper Limit of 95% Confidence Interval. Non inferiority is achieved when upper limit of the confidence interval for the difference is <0.35 (non- inferiority margin)

**Comparator GBCA minus Gadoquatrane

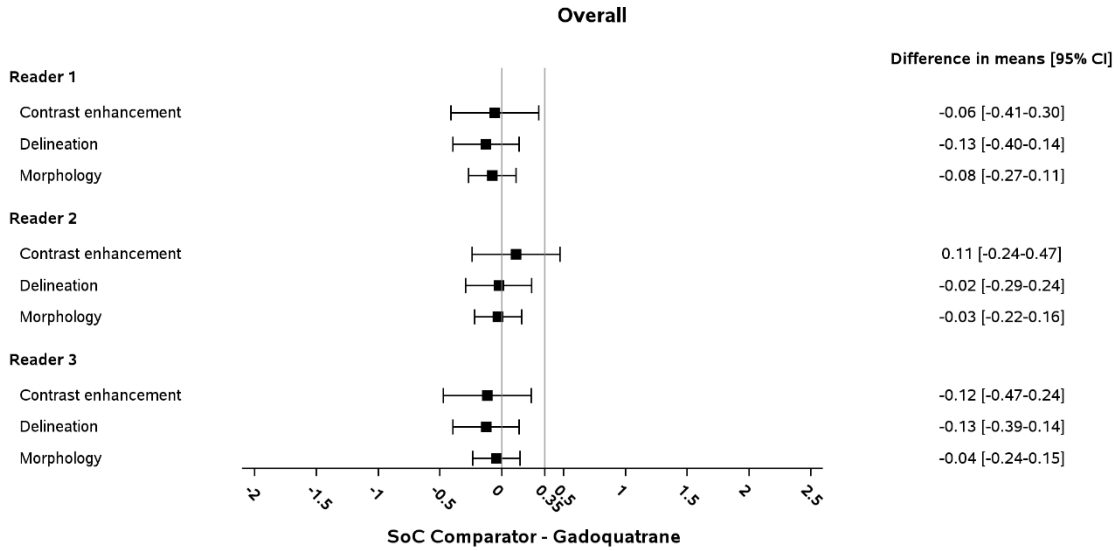
Source: 21181_JP/Table 8.2.1.1/3, 21197_JP/Table 8.2.1.1/3

図 2.7.3.3-3　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、日本人集団）

Study 21181 (N=31)

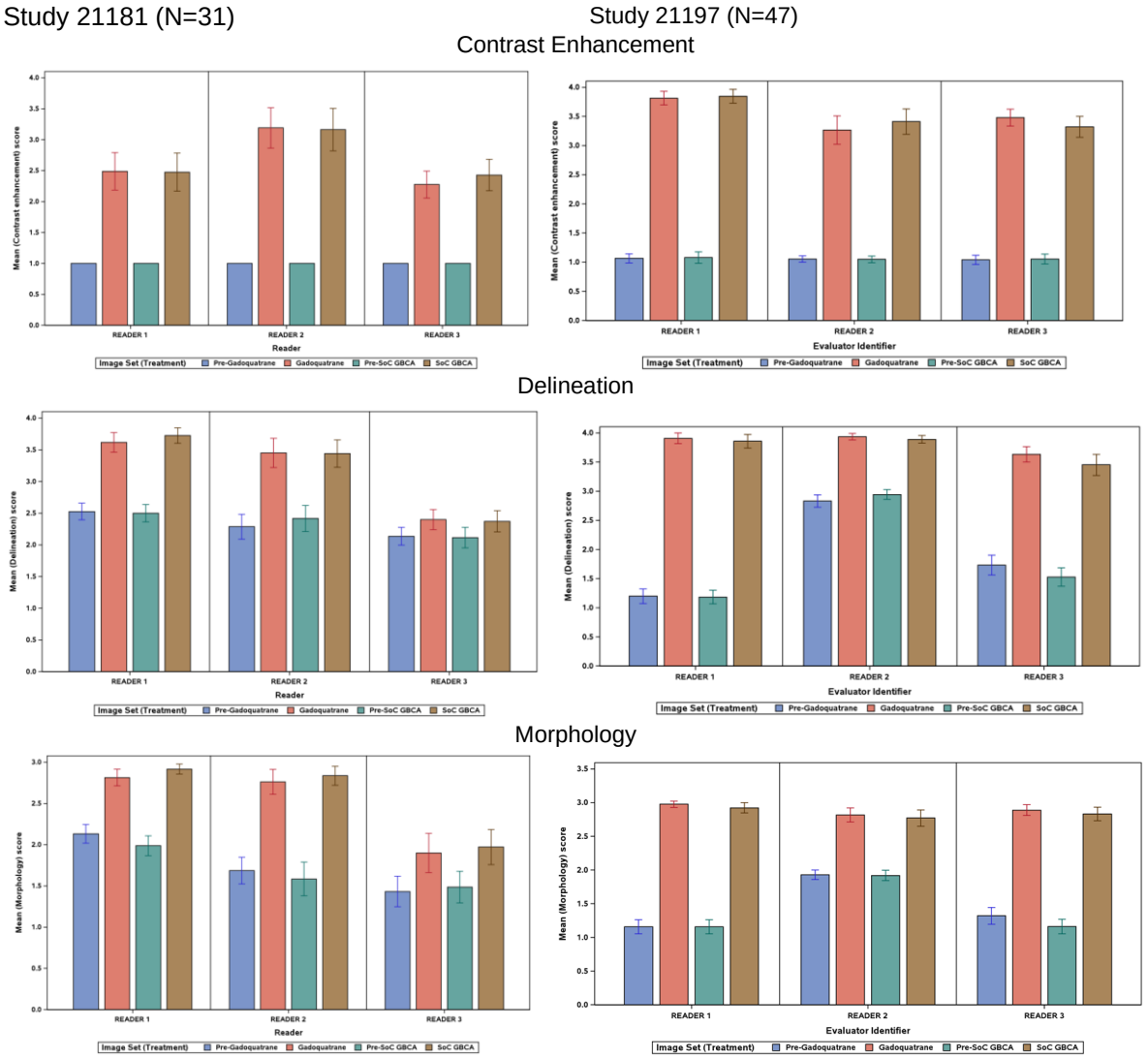


Study 21197 (N=47)



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 bound of the 95% CI of the mean treatment difference is <0.35.
Where a participant had an unmatched lesion in either image set, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: 21181_JP/Figure 8.2.1.5/1, 21197_JP/Figure 8.2.1.5/1

図 2.7.3.3-4　試験 21181 及び試験 21197：BICR 評価による描出パラメータのスコアの平均値の棒グラフ、非造影 MR 画像及び投与前後の MR 画像の組合せ（拡大 FAS、日本人集団）



BICR: blinded independent central review
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: 21181_JP/Figures 8.2.1.1/2 – 8.2.1.1/4, 21197_JP/Figures 8.2.1.1/2 – 8.2.1.1/4

2.7.3.3.2.2.1　　感度分析

主要評価項目の非劣性結果の頑健性を検討するため、事前に計画した種々の感度分析を行った。別の方法を用いて、一致病変の欠測による潜在的な影響又はバイアスを評価し、主解析結果と一致することを確認した。

感度分析の詳細については、各試験の治験総括報告書（B003181/Section 5.1.1.2.2、B003180/Section 5.1.1.2.2）及び統計解析計画書（B003181/Section 10.1.9/Section 4.2.1.3、B003180/Section 10.1.9/Section 4.2.1.3）を参照のこと。

解析対象集団の多様性

- 主な解析アプローチはFAS2を用いて繰り返した（B003181/Section 5.1.2.3.1、B003180/Section 5.1.2.3.1）。
- 拡大FASを用いて各読影医による病変レベルの解析を行った（B003181/Table 8.2.1.2/4、B003180/Table 8.2.1.2/4）。
- 非劣性は拡大FASの造影病変のみを用いて繰り返し解析した（B003181/Table 8.2.1.2/7、B003180/Table 8.2.1.2/7）。

方法論的アプローチ

- 拡大FASを用いて共変量として順序及び期間を含む線形混合モデルを探索した（B003181/Table 8.2.1.2/3、B003180/Table 8.2.1.2/3）。
- 欠測スコアの取り扱いに別の方法を用いて、主要評価項目と比較した（B003181/Table 8.2.1.2/5、B003180/Table 8.2.1.2/5）。
- 治験薬の投与が遵守された（規定した用量の90%～110%の投与を受けた）被験者からなる部分集団を用いて主要評価項目及び主たる副次評価項目の事後解析を実施した（B003181/Section 5.1.4、B003180/Section 5.1.4）。

結論として、主要評価項目の結果である非劣性の頑健性は、これらの複数の感度分析から確認された。両試験において、結果はそれぞれの主な解析と一致しており、すべての読影者で、いずれの描出パラメータでも非劣性が示された（試験21197のメタ読影[i]：B003180/Section 8.2.1.2、表 2.7.3.6-3）。

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（21181_JP/Section 8.2.1.2、21197_JP/Section 8.2.1.2）。

2.7.3.3.2.3 主な有効性副次評価項目

両ピボタル試験の主な有効性副次評価項目は、拡大FASを用いて対照薬GBCAと比較して本剤の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（cSoT）と比較してBICRが病変を検出した感度及び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。estimandは、無作為化し、盲検下で評価した、cSoTと一致したBICRによる検出病変の割合について、本剤及び対照薬GBCAの差と定義した。非劣性は、本剤と対照薬GBCAの差の95%CIの上限について事前に設定された非劣性マージン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、上限が非劣性マージンを下回り（95% CIの上限は、BICR 1：1.54%、BICR 2：4.56%、BICR 3：1.54%）、BICR全員の評価で非劣性を示した。本剤及び対照薬GBCAのいずれも感度は高く、本剤で79.00%～95.89%、対照薬GBCAで79.00%～95.43%であった。特異度は、BICR 1及び2で、非劣性マージンを満たしたが、BICR 3は満たさなかった（95%CIの上限は、BICR 1：6.40%、BICR 2：5.14%、BICR 3：17.19%）。特異度の絶対値はより顕著なばらつきが認められた（本剤 23.64%～60.00%及び対照薬 GBCA 29.09%～54.55%）（B003181/Table 8.2.1.3/1）。診断能は脳の病変で同様であったが、CNSの他の器官では例数が少ないためばらつきがより大きかった。

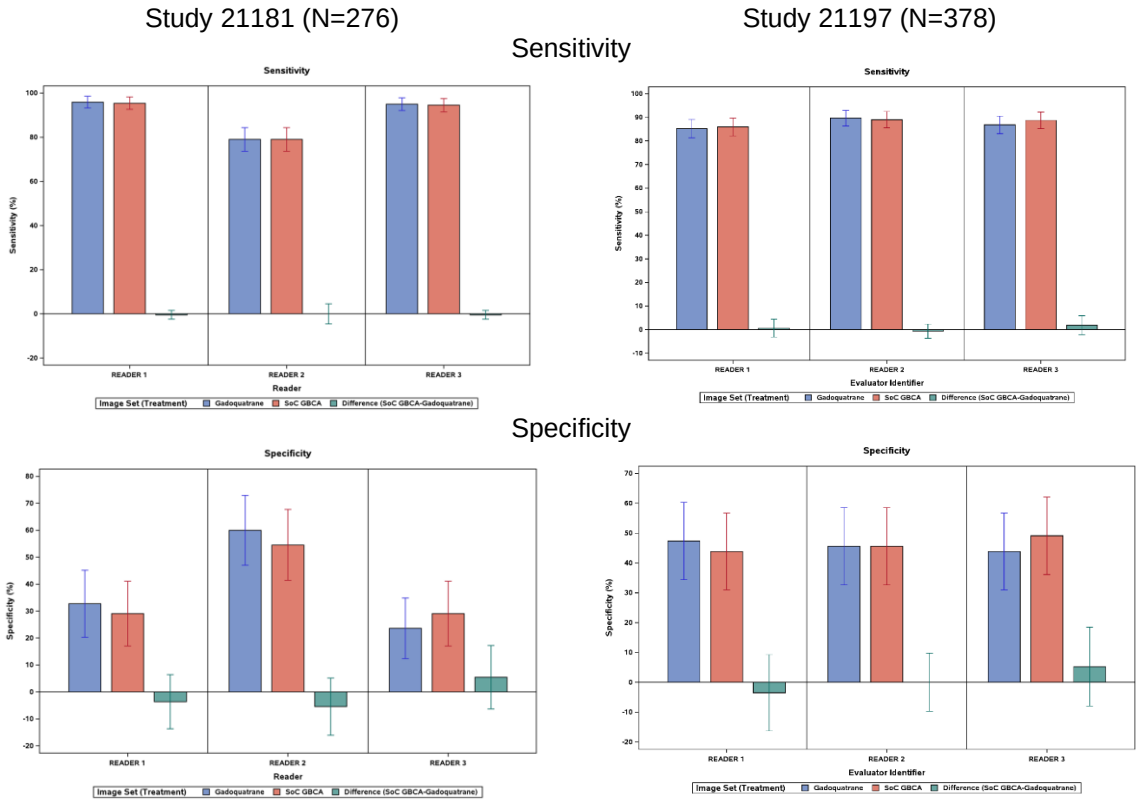
---

[i] 9名のBICRを3つのmeta-readerに組入れ、各meta-readerには乳房、心血管及びその他の身体領域のいずれかを専門とするBICR 1名ずつの計3名になるように構成した（表 2.7.3.6-3）。

試験 21197 では、感度の差は－0.63%～1.88%であり、上限が非劣性マージンを下回り（95% CI の上限は、BICR 1：4.41%、BICR 2：2.38%、BICR 3：5.86%）、BICR 全員の評価で非劣性を示した。本剤及び対照薬 GBCA のいずれも感度は高く、本剤で 85.27%～89.66%、対照薬 GBCA で 85.89%～89.03%であった。特異度は、BICR 1 及び 2 で、非劣性マージンを満たしたが、BICR 3 は満たさなかった（95%CI の上限は、BICR 1：9.33%、BICR 2：9.73%、BICR 3：18.51%）。特異度の絶対値はおおむね低く、ばらつきは小さく、本剤で 43.86%～47.37%及び対照薬 GBCA で 43.86%～49.12%であった（B003180/Table 8.2.1.3/1）。十分な被験者数が得られた身体領域を通して、感度及び特異度の結果は全体集団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 間の診断能の類似性が示された。

両試験で本剤及び対照薬 GBCA で同様の診断能であることが示された。その結果を図 2.7.3.3-5 に示す。詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと（B003181/Section 5.1.1.3、B003180/Section 5.1.1.3）。

図 2.7.3.3-5　試験 21181 及び試験 21197：BICR による投与前後の 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）

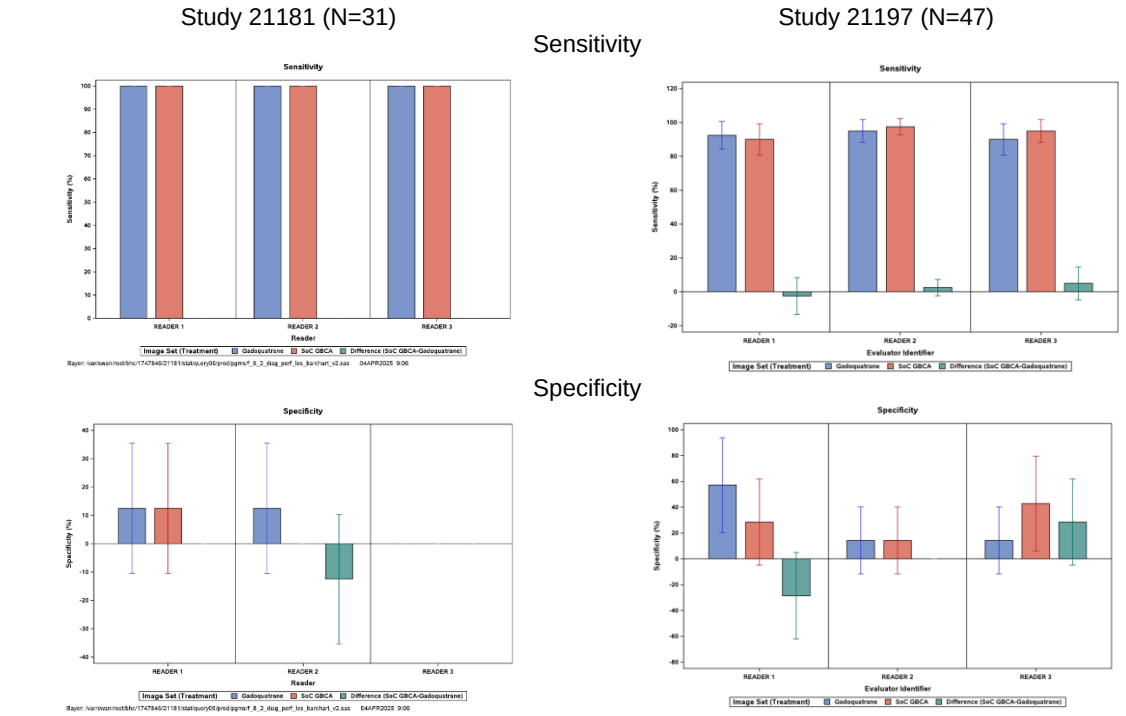


Error bars represent 95%CI
Source: B003181/Figure 8.2.1.3/1, B003180/Figure 8.2.1.3/1

日本人集団において、試験 21181 では、感度は、本剤及び対照薬 GBCA のいずれも 100.00%で高かった。特異度は、本剤 0.00%～12.50%及び対照薬 GBCA 0.00%～12.50%といずれも低かった（21181_JP/Table 8.2.1.3/1）。試験 21197 では、感度は、本剤で 90.00%～95.00%、対照薬 GBCA で 90.00%～97.50%であった。特異度のばらつきは大きく、本剤で 14.29%～57.14%及び対照薬 GBCA で 14.29%～42.86%であった（21197_JP/Table 8.2.1.3/1）。

日本人集団において両試験で本剤及び対照薬 GBCA で同様の診断能であることが示された。その結果を図 2.7.3.3-6 に示す。全体集団と同様、日本人集団においても、両試験とも、本剤及び対照薬 GBCA のいずれも感度は高く、特異度は低い傾向であった。

図 2.7.3.3-6　試験 21181 及び試験 21197：BICR による投与前後の 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、日本人集団）



Error bars represent 95%CI
Source: 21181_JP/Figure 8.2.1.3/1, 21197_JP/Figure 8.2.1.3/1

2.7.3.3.2.4　　有効性副次評価項目

ピボタル試験のいずれにおいても、有効性副次目的の主な解析には拡大 FAS を用いた。

この副次目的は、主要評価項目を構成する造影効果、辺縁明瞭度、内部構造の 3 つの描出パラメータの BICR による評価を用いた。

この副次目的において、estimand に対する測定値の要約は、無作為化し、盲検下で評価した、主要評価項目を構成する 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）それぞれの平均スコアの、本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び本剤投与前の画像（非造影 MR 画像）の差と定義した。

表　2.7.3.3-5 に示すように、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。これらの結果については、B003181/Figure　8.2.2.4/1 及び B003180/Figure　8.2.2.4/1 に図で示した。

表 2.7.3.3-5 試験 21181 及び試験 21197：本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び非造影 MRI 画像の描出パラメータのスコアの平均値の差（SE）（拡大 FAS）

Parameter	Reader 1	Reader 2	Reader 3
QUANTI CNS (N=276)			
Contrast Enhancement	1.36 (0.061)	1.64 (0.061)	1.17 (0.061)
Delineation	1.08 (0.045)	1.14 (0.045)	0.22 (0.045)
Morphology	0.94 (0.042)	0.72 (0.042)	0.36 (0.042)
QUANTI OBR (N=378)			
Contrast Enhancement	2.70 (0.05)	2.12 (0.05)	2.35 (0.05)
Delineation	2.46 (0.05)	1.08 (0.05)	1.86 (0.05)
Morphology	1.70 (0.03)	0.90 (0.03)	1.67 (0.03)

SE: standard error
Note: All differences were statistically significant (p<0.0001). Contrast enhancement and delineation were measured on 4-point scales; morphology on a 3-point scale. Results are based on a linear mixed effects model.
Source: B003181/Table 8.2.2.2/1, B003180/Table 8.2.2.2/1

詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと（B003181/Section 5.1.1.4.1、B003180/Section 5.1.1.4.1）。

日本人集団においても、全体集団と同様の結果が示された。日本人集団では、表 2.7.3.3-6 に示すように、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 0.33～2.19 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 0.942～2.710 であった。すべての差は統計学的に有意であり（p≦0.0001～0.0148）、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（21181_JP/Table 8.2.2.2/1、21197_JP/Table 8.2.2.2/1）。これらの結果については、21181_JP/Figure 8.2.2.4/1 及び 21197_JP/Figure 8.2.2.4/1 に図で示した。

表 2.7.3.3-6 試験 21181 及び試験 21197：本剤投与前後の MR 画像の組合せ及び非造影 MRI 画像の描出パラメータのスコアの平均値の差（SE）（拡大 FAS、日本人集団）

Parameter	Reader 1	Reader 2	Reader 3
QUANTI CNS (N=31)			
Contrast Enhancement	1.43 (0.141)	2.19 (0.141)	1.25 (0.141)
Delineation	1.21 (0.133)	1.23 (0.133)	0.33 (0.133)
Morphology	0.79 (0.113)	1.09 (0.113)	0.57 (0.113)
QUANTI OBR (N=47)			
Contrast Enhancement	2.71 (0.13)	1.89 (0.13)	2.37 (0.13)
Delineation	2.60 (0.11)	1.23 (0.11)	1.96 (0.11)
Morphology	1.73 (0.03)	0.94 (0.09)	1.56 (0.09)

SE: standard error
Note: All differences were statistically significant (p<0.0001). Contrast enhancement and delineation were measured on 4-point scales; morphology on a 3-point scale. Results are based on a linear mixed effects model.
Source: 21181_JP/Table 8.2.2.2/1, 21197_JP/Table 8.2.2.2/1

2.7.3.3.2.5 その他の有効性副次評価項目

2.7.3.3.2.5.1 診断能の対照薬 GBCA との比較（悪性病変）

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対照薬 GBCA に対する本剤の診断能を評価した。estimand は、無作為化し、盲検下で評価した、cSoT と一致した BICR による悪性病変検出の割合について、本剤及び対照薬 GBCA の差と定義した。

両試験で、本剤及び対照薬 GBCA 間で診断能は同様であることが示された。悪性病変検出の診断能の要約を表 2.7.3.3-7 に示す。感度は一貫して高かったものの、特異度は BICR 間で大きなばらつきが見られた。両試験において、本剤と対照薬 GBCA のいずれにおいても、BICR 全員で陰性的中率は一貫して高く、本剤と対照薬 GBCA との差は臨床的に意味のあるものではなかった。

表 2.7.3.3-7 試験 21181 及び試験 21197：悪性病変検出の診断能の要約（拡大 FAS）

Parameter	Gadoquatrane*	SoC GBCA*	Difference Range**
QUANTI CNS (N=276)			
Sensitivity	63.04-93.02%	63.04-95.35%	-8.70% to 0.00%
Specificity	19.83-96.84%	24.14-97.47%	0.63% to 4.31%
PPV	33.62-89.66%	33.62-89.66%	0.00% to 0.00%
NPV	91.57-93.10%	91.57-93.10%	0.00% to 0.00%
QUANTI OBR (N=378)			
Sensitivity	81.61-87.36%	81.61-88.64%	0.00% to 2.27%
Specificity	46.98-78.53%	53.02-80.37%	1.84% to 7.75%
PPV	54.96-71.28%	54.96-71.28%	0.00% to 0.00%
NPV	90.67-91.11%	90.67-91.11%	0.00% to 0.00%

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value
When no cSoT diagnosis exists for SoC or gadoquatrane, these cases are excluded.
* Ranges across readers
**Range of differences across readers (SoC GBCA minus gadoquatrane)
Source: B003181/Table 8.2.1.4/19, B003180/Table 8.2.1.4/19

詳細は、各試験の治験総括報告書を参照のこと（B003181/Section 5.1.1.4.3、B003180/Section 5.1.1.4.3）。

日本人集団においても、両試験で本剤及び対照薬 GBCA 間で診断能が同様であることが示された。悪性病変検出の診断能の要約を表 2.7.3.3-8 に示す。両試験において、本剤及び対照薬 GBCA のいずれも BICR 全員で陰性的中率が高く（81.25%～100.00%）、本剤と対照薬 GBCA との差は臨床的に意味のあるものではなかった。

表 2.7.3.3-8 試験 21181 及び試験 21197：悪性病変検出の診断能の要約（拡大 FAS、日本人集団）

Parameter	Gadoquatrane	SoC GBCA*	Difference Range**
QUANTI CNS (N=31)			
Sensitivity	60.00-80.00%	60.00-100.00%	-20.00% to 20.00%
Specificity	22.22-100.00%	16.67-100.00%	-5.56% to 0.00%
PPV	25.00-100.00%	25.00-100.00%	0.00% to 0.00%
NPV	90.00-100.00%	90.00-100.00%	0.00% to 0.00%
QUANTI OBR (N=47)			
Sensitivity	60.00-72.73%	60.00-72.73%	0.00% to 9.09%
Specificity	59.09-87.50%	68.18-83.33%	-4.17% to 14.29%
PPV	41.67-70.00%	41.67-70.00%	0.00% to 0.00%
NPV	81.25-86.96%	81.25-86.96%	0.00% to 0.00%

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value
When no cSoT diagnosis exists for SoC or gadoquatrane, these cases are excluded.
* Ranges across readers
**Range of differences across readers (SoC GBCA minus gadoquatrane)
Source: 21181_JP/Table 8.2.1.4/19, 21197_JP/Table 8.2.1.4/19

2.7.3.3.2.5.2 病変数の非造影 MR 画像及び対照薬 GBCA との比較

病変数

本評価項目の解析は、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、更に本剤及び対照薬 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、病変数が非造影 MR 画像と比較してわずかに増加した。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は、両試験ともに BICR 全員で同様の結果が得られ、病変数の平均値の差（対照薬 GBCA－本剤）はほぼ 0 であり、その 95%CI は 0 を含んでいた。

日本人集団においても、全体集団とおおむね同様の結果が示された。

試験 21181 の日本人集団では、拡大 FAS において、本剤投与前後の MR 画像の組合せでは 3 名の BICR 中 2 名、対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せは 3 名の BICR 中 1 名で病変数が非造影 MR 画像と比較してわずかに増加した。増加が認められなかった場合の差はわずかであった（21181_JP/Table 8.2.1.4/16）。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、BICR 全員で病変数の平均値の差はほぼ 0 であった（21181_JP/Table 8.2.1.4/17）。

試験 21197 の日本人集団では、拡大 FAS において、本剤投与前後の MR 画像の組合せでは BICR 全員、対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せは 3 名の BICR 中 2 名で病変数が非造影 MRI と比較してわずかに増加した。増加が認められなかった場合の差はわずかであった（21197_JP/Table 8.2.1.4/16）。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、BICR 全員で平均値の差は小さかった（21197_JP/Table 8.2.1.4/17）。

造影病変数の対照薬 GBCA との比較

本評価項目の解析は、拡大 FAS を用いて、本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像の組合せの造影病変数の差を評価した。

治験薬間の造影病変数の相違について、標準化[j]した判定プロセスを用いて再評価を行った。その結果、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、試験 21181 では 6.8%（205 例中 14 例）（B003181/Table 8.2.1.4/18）、試験 21197 では 1%（330 例中 3 例）で認められた（B003180/Table 8.2.1.4/18）。

詳細は B003181/Section 5.1.1.4.5（試験 21181）及び B003180/Section 5.1.1.4.5（試験 21197）を参照のこと。

日本人集団では、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、試験 21181 では 16.7%（30 例中 5 例）で認められたが（21181_JP/Table 8.2.1.4/18）、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（21197_JP/Table 8.2.1.4/18）。

2.7.3.3.3 小児における支持的なデータ

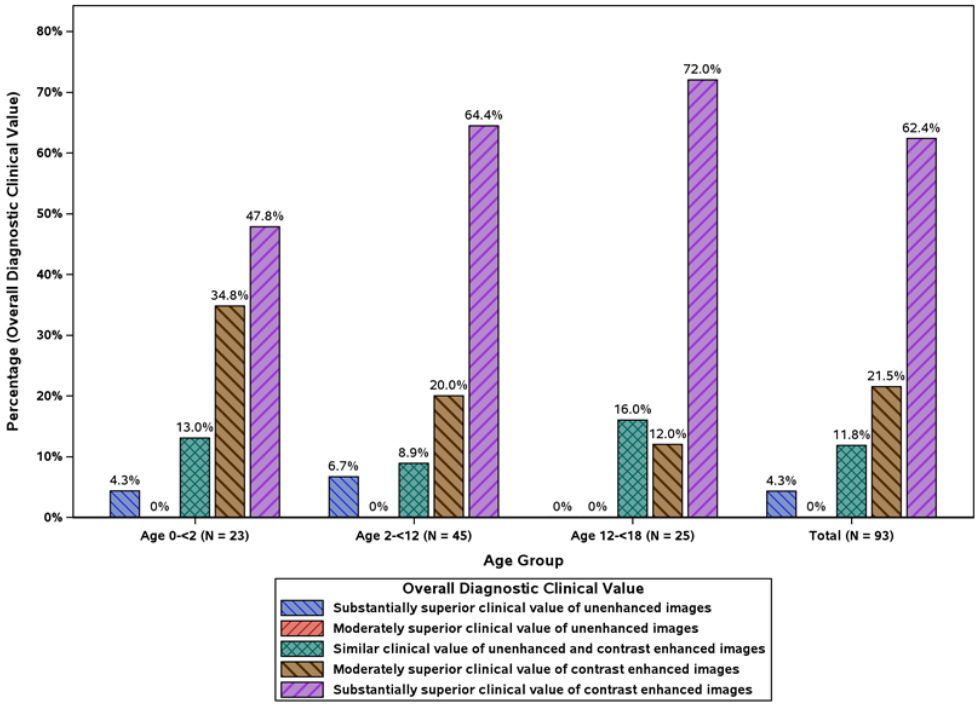
試験 21196 において、造影 MRI 検査を受ける何らかの適応を有する小児（0～18 歳未満）を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を評価した。2.7.3.2.2.1 に述べたとおり、小児被験者には成人を対象とした試験と同じ本剤 0.04mmol Gd/kg を静脈内投与した。

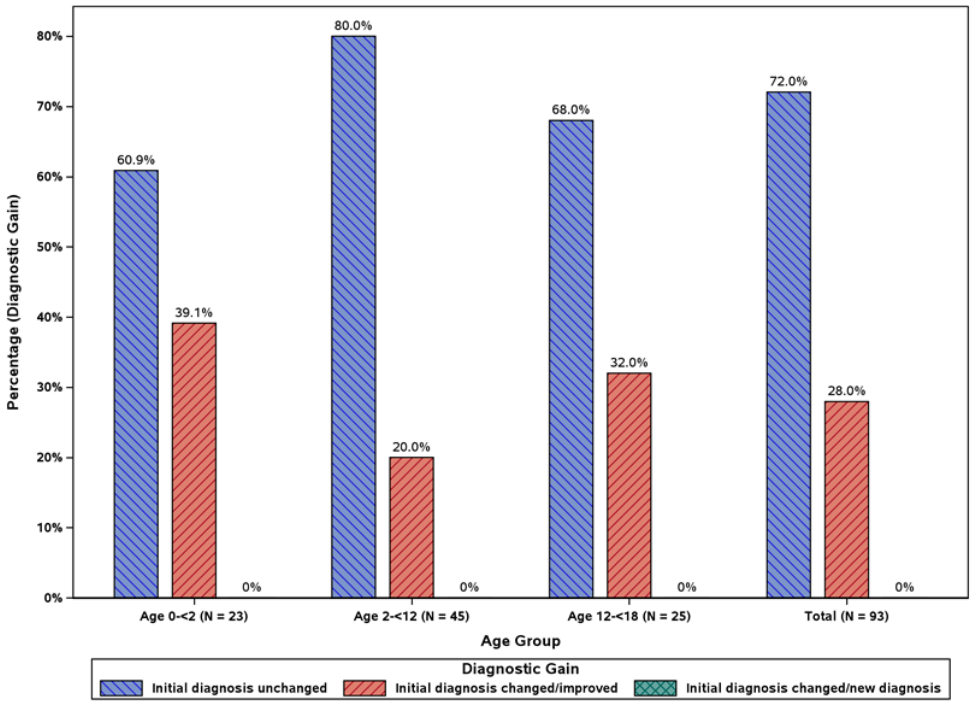
薬物動態の解析は、小児における本剤の薬物動態特性が成人と類似していることを示した（B003284/Section 5.1）。有効性の評価（描出パラメータ、診断の確信度及び全般的な診断の臨床的価値）は、本剤が小児集団での臨床診断及び患者管理の信頼度の向上に寄与することを示した（B003284/Section 5.3）。

これらの結果は、成人の有効性データを 0～18 歳未満の小児集団に外挿することを支持している。

[j] 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。

図 2.7.3.3-7 年齢別の全体的な診断の臨床的価値（上段）及び診断の向上（下段）（試験21196、MRI 解析対象集団）





PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value
When no cSoT diagnosis exists for SoC or gadoquatrane, these cases are excluded.
* Ranges across readers
** Range of differences across readers (SoC GBCA minus gadoquatrane)
Source: B003284/Figure 8.2/1, 8.2/2

日本人集団における本試験での有効性については、全体集団と同様の傾向がみられた（B003284/Listing 10.2.6/1～10.2.6/3）。

2.7.3.3.4 支持的な第Ⅱ相試験データ

アダプティブデザインとした用量設定試験（試験 20241）は、CNS における病変を有する又は有することが疑われる成人を対象として実施した。本試験の主要目的は対照薬 GBCA であるガドブトロールよりも少ない用量で同様の有効性を示す本剤の用量を設定することであった（PH-42391、2.7.3.2.3.1）。

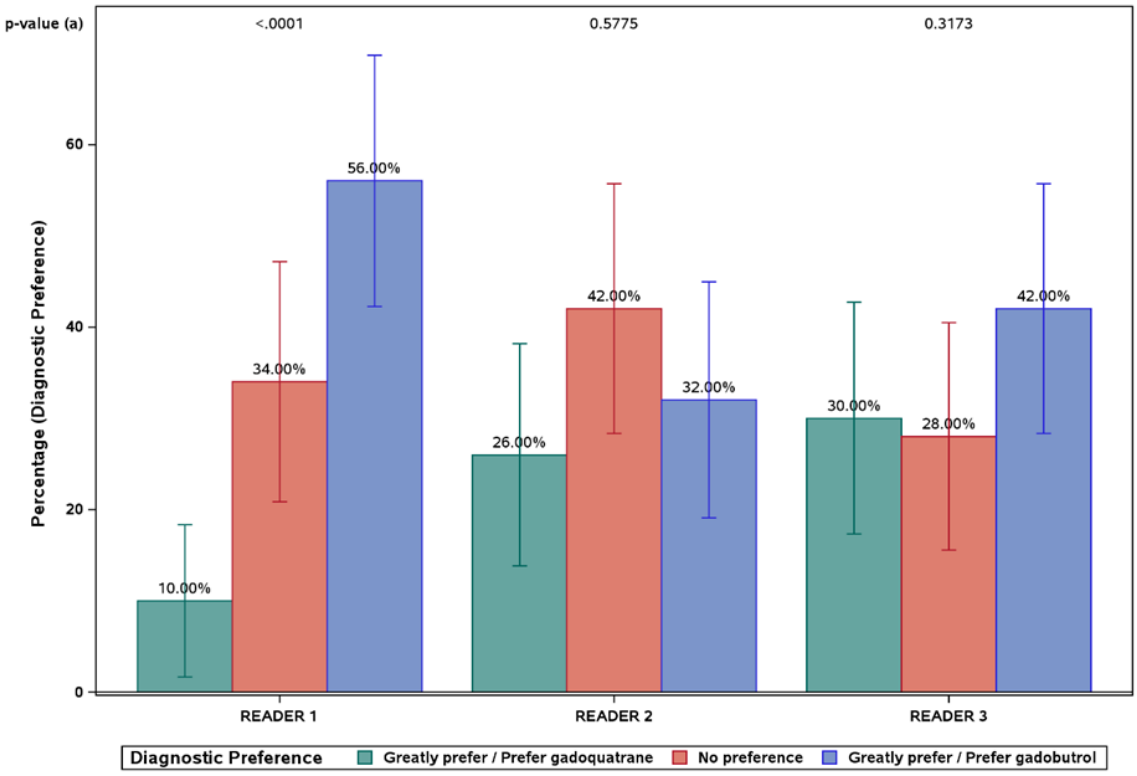
ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）との比較において、診断選好率が同様となる本剤の用量をみつけるという有効性の主要目的は達成された。3 名の BICR 中 2 名が用量の変更は不要と判定したことから、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の MR 画像とガドブトロールを標準的な用量である 0.1mmol Gd/kg 投与後の MR 画像を比較したとき用量調節は不要であることが示唆された（表 2.7.3.3-9 及び図 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-9 試験 20241：ガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）と本剤（0.04mmol Gd/kg）との比較による 3 名の BICR の 3 段階評価での診断選好率（FAS）

Diagnostic Preference	READER 1 Frequencies [95% CI]	READER 2 Frequencies [95% CI]	READER 3 Frequencies [95% CI]
Number of participants	50 (100.00%)	50 (100.00%)	50 (100.00%)
Greatly prefer/ prefer gadoquatrane	5 (10.00%) [1.68; 18.32]	13 (26.00%) [13.84; 38.16]	15 (30.00%) [17.30; 42.70]
No preference	17 (34.00%) [20.87; 47.13]	21 (42.00%) [28.32; 55.68]	14 (28.00%) [15.55; 40.45]
Greatly prefer/ prefer gadobutrol	28 (56.00%) [42.24; 69.76]	16 (32.00%) [19.07; 44.93]	21 (42.00%) [28.32; 55.68]
Recommended action	dose increase needed	no dose adjustment needed	no dose adjustment needed
p-value[a]	<.0001	0.5775	0.3173

BICR: blinded independent central review, CI: confidence interval, FAS: full analysis set, Gd: gadolinium
CIs are calculated for proportions.
a McNemar test is used for the exploratory analysis of difference between the proportions “greatly prefer/prefer gadoquatrane” and “greatly prefer/prefer gadobutrol”.
Source: PH-42391/Table 14.2.1/1

図 2.7.3.3-8　試験 20241：BICR 内での無作為化ペア読影に基づく投与 5 分後の総合的な診断選好度（FAS、N＝50）



BICR: blinded independent central review, FAS: full analysis set
(a) = McNemar test is used for the exploratory analysis of difference between the proportions 'Greatly prefer / Prefer gadoquatrane' and 'Greatly prefer / Prefer gadobutrol'.
Source: Based on PH-42391/Figure 14.2.1/1, Table 14.2.1/1

有効性の副次評価項目は主要な結果を支持した。

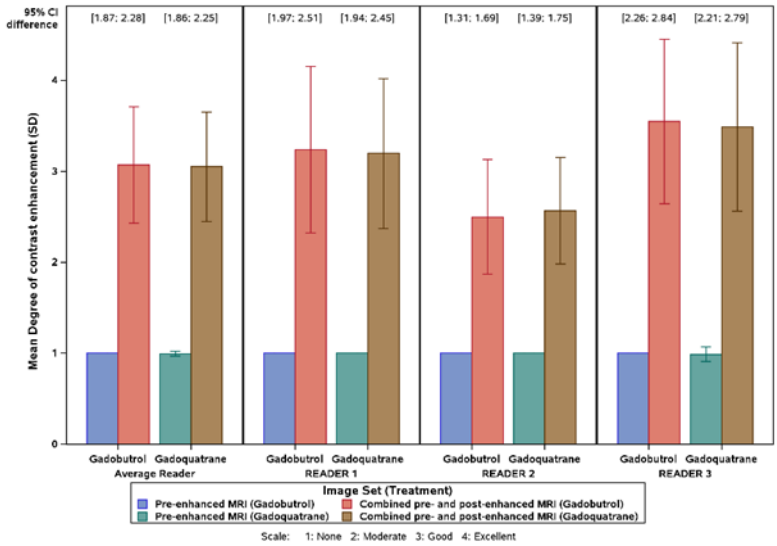
図 2.7.3.3-9 に、BICR が個別に読影し評価した、非造影 MR 画像及び投与前後の MR 画像の組合せ（相関する病変）における投与 5 分後の描出パラメータの類似性を示す（FAS：50 例）。

表 2.7.3.3-10 に、3 名の BICR が評価した、本剤 0.04mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1mmol Gd/kg の投与前後の MR 画像の組合せにおける造影病変数の比較を示す。

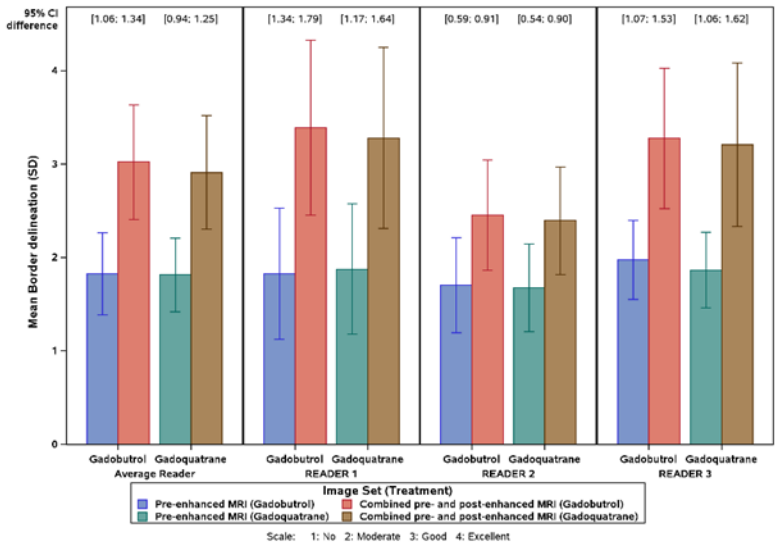
- ガドブトロールと本剤の描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）の平均値の差は、投与 5 分後で BICR 全員がほぼ 0 であり、有意な差は認められなかった（図 2.7.3.3-9）。
- 病変数は、BICR 全員で本剤とガドブトロールの間で同様であった（図 2.7.3.3-9）。
- 病変数は、ガドブトロール及び本剤のいずれも同様であり、すべての BICR で 2 剤間の差はほぼ 0 であった（表 2.7.3.3-10）。

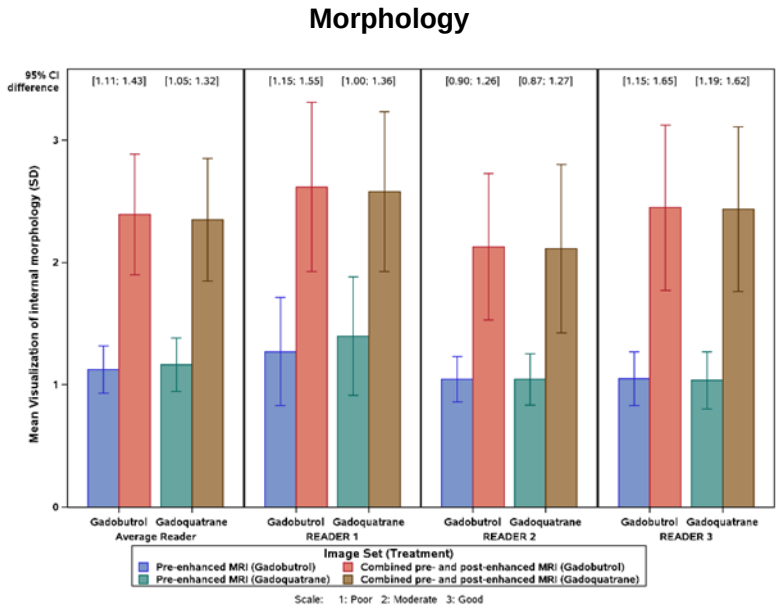
図 2.7.3.3-9　試験 20241：本剤 0.04mmol Gd/kg 又はガドブトロール 0.1mmol Gd/kg の投与 5 分後に評価した非造影 MR 画像及び投与前後の MR 画像の組合せにおける 3 つの描出パラメータの平均スコア（SD、95%CI）の比較（FAS、N＝50）

Contrast Enhancement



Delineation





FAS = full analysis set, SD = standard deviation, CI = confidence interval
Source: Based on PH-42391/Table 14.2.3/4 to 14.2.3/6

表 2.7.3.3-10　試験 20241：投与前後の MR 画像の組合せ（投与 5 分後）における病変数（FAS）

Number of enhanced lesions	Combined pre- and post-contrast (5 min p.i.) images					
	Gadobutrol (n, %)			Gadoquatrane (n, %)		
	R 1	R 2	R 3	R 1	R 2	R3
Number of participants	50 (100.00%)	49 (100.00%)	50 (100.00%)	50 (100.00%)	49 (100.00%)	50 (100.00%)
0	1 (2.00%)		1 (2.00%)	1 (2.00%)		1 (2.00%)
1	40 (80.00%)	43 (87.76%)	41 (82.00%)	41 (82.00%)	43 (87.76%)	42 (84.00%)
2	7 (14.00%)	3 (6.12%)	7 (14.00%)	6 (12.00%)	3 (6.12%)	4 (8.00%)
3	2 (4.00%)	3 (6.12%)	1 (2.00%)	2 (4.00%)	3 (6.12%)	1 (2.00%)
4						2 (4.00%)

FAS = full analysis set, R = Blinded reader, p.i. = post-injection
Source: PH-42391/Table 14.2.5/1

投与 10 分及び 15 分後で一貫した結果が認められ、描出パラメータ及び定量的な測定値における本剤（0.04mmol Gd/kg）とガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）の類似性が確認された。

詳細は PH-42391/Section 9 を参照のこと。

本試験で測定した個々の血漿中濃度データは、用量で補正した場合の濃度推移がほぼ重なり、本剤の濃度はより低濃度であるが、本剤とガドブトロールはいずれも同様の薬物動態特性を示した（PH-42391/Figure 11-1）。本剤の濃度データは、本剤の統合母集団薬物動態評価に含めた（2.7.2.2.5.1.2）。

結論として、盲検化された無作為化ペア読影に基づく全体的な診断選好度は、本剤及びガドブトロールで同様であった。主要評価項目は本剤 0.04mmol Gd/kg 投与で認められたことから、この用量を次の第Ⅲ相試験の用量として選択した。

日本人集団

日本人集団においても、全体集団とおおむね同様の結果が示された。本剤（0.04mmol Gd/kg）とガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）との比較において、3 名の BICR の診断選好は、全体集団と同様であった（20241_JP/Table 14.2.1/1）。個々の描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアの平均値は 3 名の BICR 全員でガドブトロールと本剤の投与前後の MR 画像の組合せにおいて同様であり（20241_JP/Table 14.2.2/6～14.2.2/8）、本剤及びガドブトロールのいずれも非造影 MR 画像と比較して同様の改善を示した（20241_JP/Table 14.2.3/4～14.2.3/6）。

2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.5.1 標的器官・臓器及び身体領域

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 [3] で全身を適応とした試験に含めるべきとされている、標的器官・臓器（脳、肝臓、腎臓及び血管）ごとの部分集団解析について、以下に詳述する。更に、心臓については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て調査した。

試験 21181 では、本剤及び対照薬 GBCA 間ですべての解剖学的な部位にわたり同様の有効性、つまり同様の描出パラメータスコアが示された（B003181/Table 8.2.1.5/7）。更に、すべての標的器官・臓器について、造影前と比較して本剤による造影 MRI の描出パラメータスコアの平均値が明らかに改善することが実証された（B003181/Table 8.2.2.4/3、Figure 8.2.2.4/1、8.2.2.4/2）。

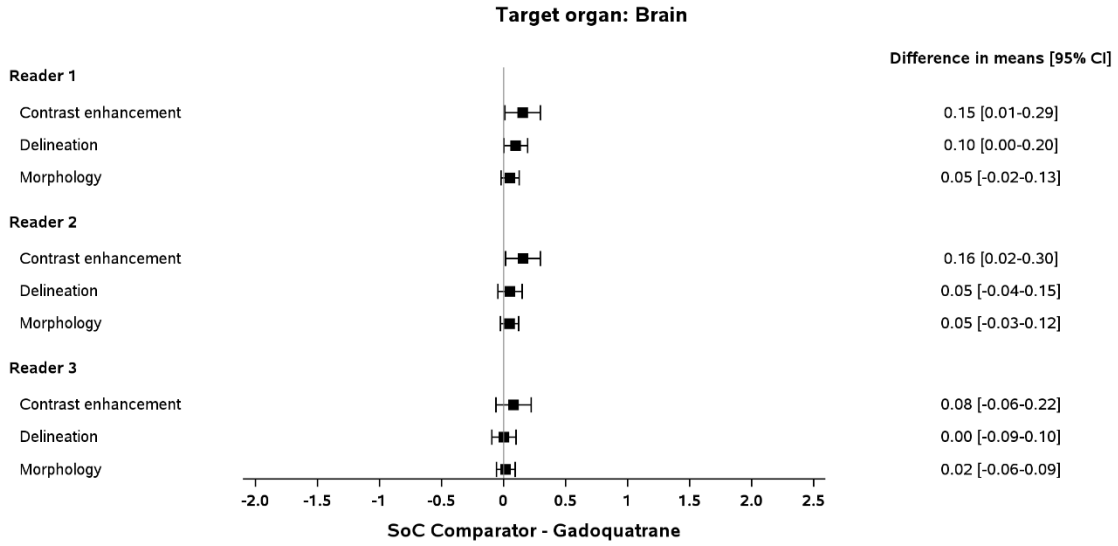
試験 21197 では、本剤及び対照薬 GBCA 間ですべての解剖学的な部位にわたり同様の有効性、つまり同様の描出パラメータスコアが示された（B003180/Table 8.2.1.5/7）。更に、すべての標的器官・臓器/身体領域について、造影前と比較して本剤による造影 MRI の描出パラメータスコアの平均値が明らかに改善することが実証された（B003180/Table 8.2.2.4/3、Figure 8.2.2.4/1、8.2.2.4/2）。

本剤及び対照薬 GBCA を比較した身体領域/標的器官・臓器の更なる評価において、すべて同様の結果、つまり描出スコアの差の平均が 0 付近であったが、サンプルサイズが小さい以下の領域では信頼区間が広くなる傾向が見られた：脊髄（12 例）、その他の CNS 病変（4 例）、CNS 内の血管（13 例）（B003181/Table 8.2.1.5/7）、頭頸部（23 例）、胸部（87 例）、乳房（40 例）、膵臓（34 例）、前立腺（44 例）、四肢（14 例）、筋骨格系（22 例）、OBR の血管（20 例）（B003180/Table 8.2.1.5/7）。

2.7.3.3.5.1.1 脳

標的器官・臓器の脳については、247 例の被験者が評価対象であった（B003181/Table 8.2.1.5/7）。本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットの比較では、平均描出パラメータの差は 3 名の読影医及び 3 つの描出パラメータすべてにおいてほぼ 0 に近いスコアを示し、95%CI の上限は、造影効果で最大 0.299、辺縁明瞭度で最大 0.196、内部構造で最大 0.126 であった。この結果は、全体的な主要評価項目の結果と一致していた（図 2.7.3.3-10）。

図 2.7.3.3-10　試験 21181：標的器官・臓器が脳の場合の本剤投与前後の 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差のフォレストプロット（拡大 FAS、N＝247）

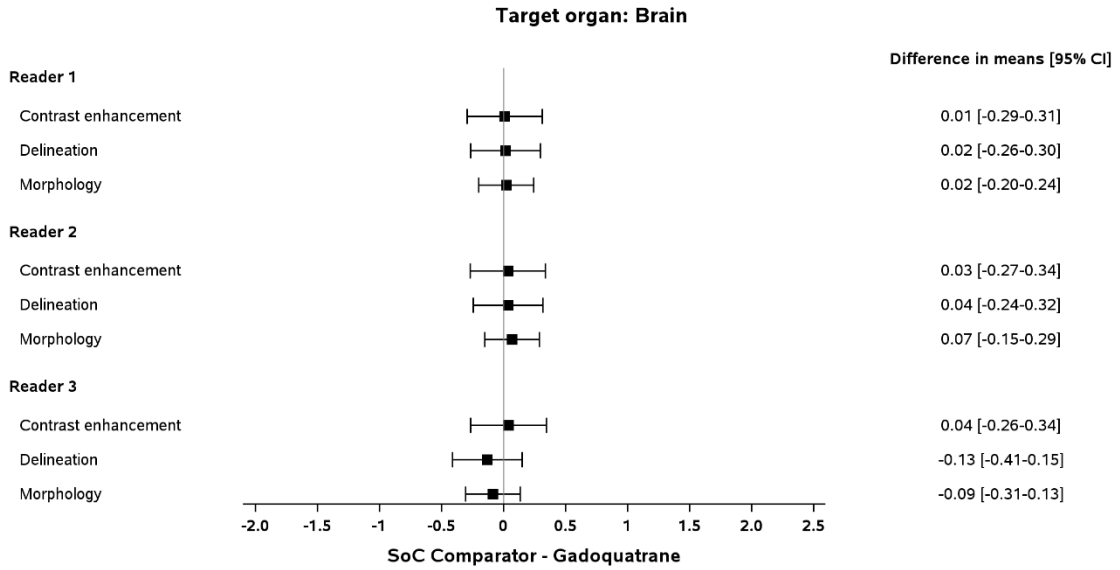


Results are based on a linear mixed effects model with treatment, reader and treatment by reader interaction as covariates and participant as a random effect.
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: B003181/Figure 8.2.1.5/1

日本人集団

標的器官・臓器の脳については、31 例の被験者が評価対象であった（21181_JP/Table 8.2.1.5/7）。本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットの比較では、平均描出パラメータの差は 3 名の読影医及び 3 つの描出パラメータすべてにおいてほぼ 0 に近いスコアを示した。この結果は、全体的な主要評価項目の結果と一致していた（図　2.7.3.3-11）。

図 2.7.3.3-11　試験 21181：標的器官・臓器が脳の場合の本剤投与前後の 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差のフォレストプロット（拡大 FAS、N＝31、日本人集団）

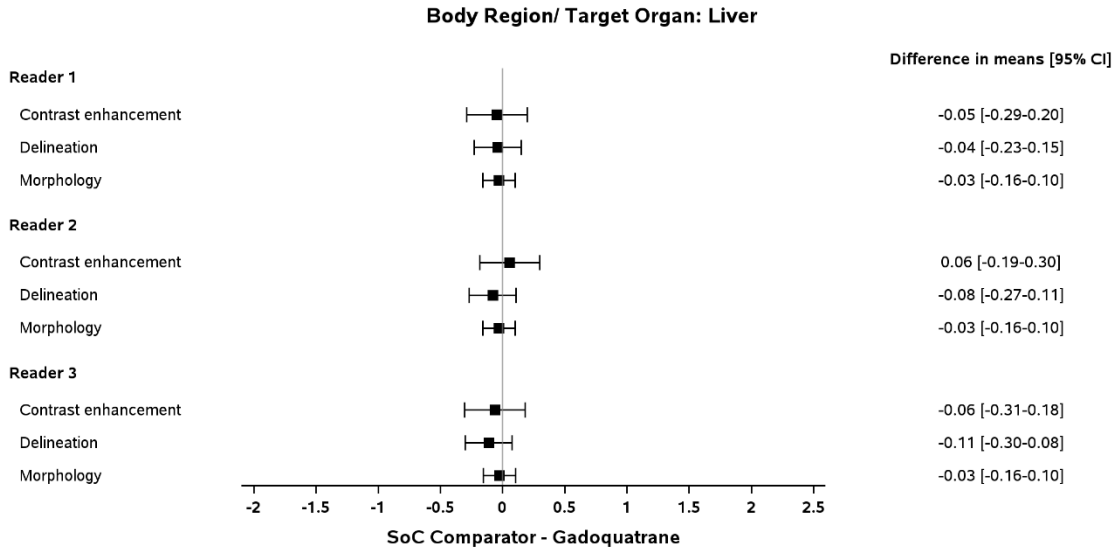


Results are based on a linear mixed effects model with treatment, reader and treatment by reader interaction as covariates and participant as a random effect.
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: 21181_JP/Figure 8.2.1.5/1

2.7.3.3.5.1.2　　肝臓

標的器官・臓器である肝臓については、81 例の被験者が評価対象であった（B003180/Table 8.2.1.5/7）。本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットの比較では、平均描出パラメータの差は 3 名の読影医すべてでほぼ 0 に近いスコアを示し、3 つの描出パラメータすべてにおいて同様のスコアであった（造影効果：－0.046、0.057、－0.063、辺縁明瞭度：－0.040、－0.080、－0.112、内部構造：－0.030、－0.031、－0.026）。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、全体的な主要評価項目の結果と一致していた（図 2.7.3.3-12）。

図 2.7.3.3-12 試験 21197：標的器官・臓器が肝臓の場合の本剤投与前後の 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差のフォレストプロット（拡大 FAS、N＝81）



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.
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: B003180/Figure 8.2.1.5/1

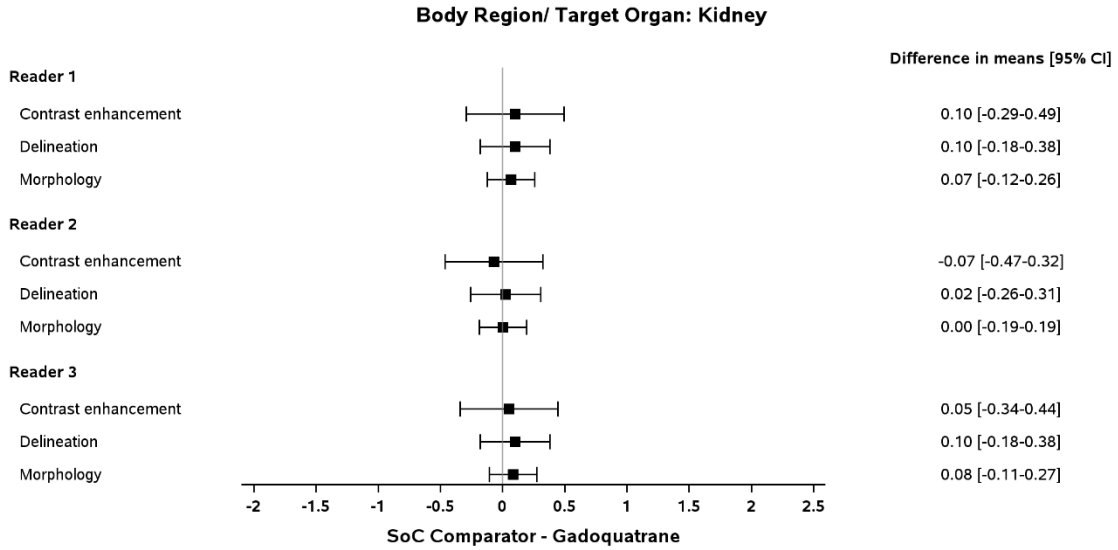
日本人集団

標的器官・臓器の肝臓については、9 例の被験者が評価対象であった（21197_JP/Table 8.2.1.5/7）。例数が少なく評価に限界があるものの、本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットの比較では、全体集団と臨床的に意味のある差は見られなかった。

2.7.3.3.5.1.3 腎臓

標的器官・臓器である腎臓については、30 例の被験者が評価対象であった（B003180/Table 8.2.1.5/7）。本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットの比較では、平均描出パラメータの差は 3 名の読影医すべてにおいてほぼ 0 に近いスコアを示し、3 つの描出パラメータすべてにおいて同様のスコアを示した（造影効果：0.100、－0.072、0.050、辺縁描出：0.100、0.025、0.100、内部構造：0.067、0.001、0.083）。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、全体的な主要評価項目の結果と一致していた（図 2.7.3.3-13）。

図 2.7.3.3-13 試験 21197：標的器官・臓器が腎臓の場合の本剤投与前後の 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差のフォレストプロット（拡大 FAS、N＝30）



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.
Where a participant had a different number of lesions between image sets, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: B003180/Figure 8.2.1.5/1

日本人集団

日本人集団では、標的器官・臓器が腎臓である被験者がいなかったため、評価は実施しなかった（21197_JP/Table 8.2.1.5/7）。

2.7.3.3.5.1.4 血管（事後解析による併合解析）

標的器官・臓器である血管については、試験 21181（CNS）及び試験 21197（OBR）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 MRI が評価可能であった計 34 例で実施され、そのうち、BICR で評価可能であった被験者は、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 段階スケールで評価した。

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相対的に少ないことから、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 を用いて事後解析を実施した。MRA-FAS2 の 32 例について、本剤投与前後の画像の組合せと対照薬 GBCA 投与前後の画像の組合せを比較した。また、MRA-FAS1 の 33 例について、本剤投与前の画像、及び投与前後の画像の組合せを比較した。

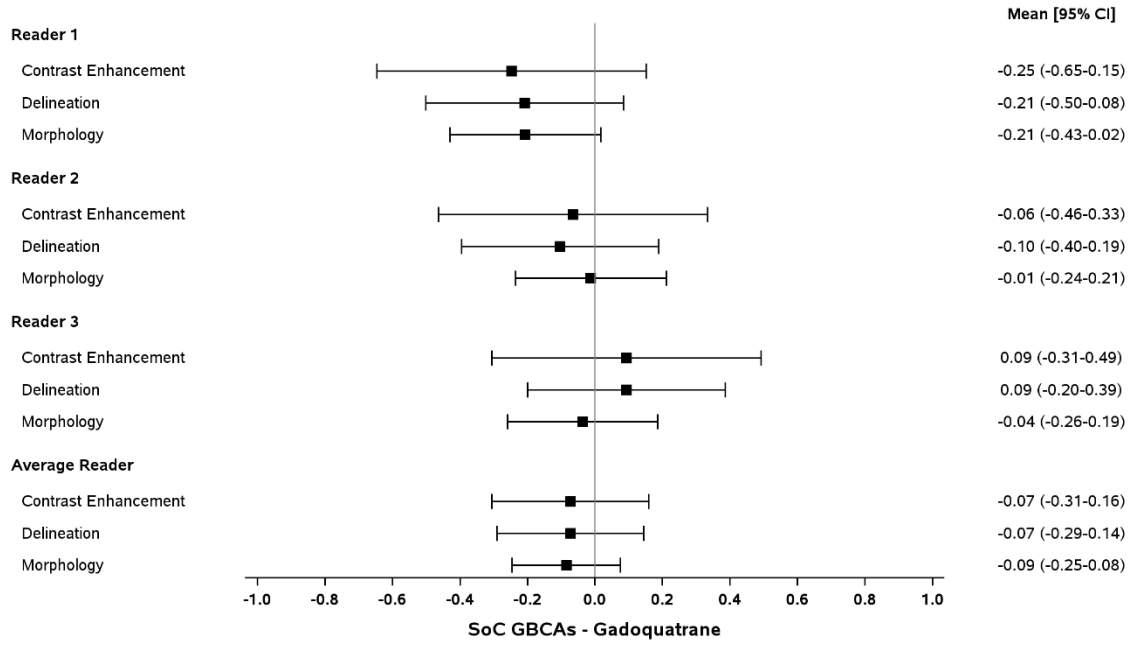
表 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-14 で示したとおり、B004087/Figure 1.2/1、1.2/2 及び 1.2/3 と同様、本剤及び対照薬 GBCA の投与前後の画像の組合せの平均値の差は、3 つの描出パラメータすべてにおいて、3 名の読影医すべてと average reader（3 名の読影医による評価の平均値）で 0 に近いスコアであった。95%CI の上限は、造影効果で最大 0.49（3 名の盲検読影医の平均 0.16）、辺縁明瞭度で 0.39（3 名の盲検読影医の平均 0.14）、内部構造で 0.21（3 名の盲検読影医の平均 0.08）であった。

表 2.7.3.3-11 3 名の読影医及び average reader による描出パラメータスコアの要約 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（MRA-FAS2）

Pooled Reader	Study intervention	Contrast Enhancement Mean (SD)	Delineation Mean (SD)	Morphology Mean (SD)
1	Gadoquatrane	3.5 (0.79)	3.0 (0.85)	2.6 (0.64)
	SoC GBCA	3.2 (0.76)	2.7 (0.81)	2.4 (0.69)
	Difference (SoC GBCA-gadoquatrane)	**-0.2 (0.88)**	**-0.2 (0.74)**	**-0.2 (0.85)**
2	Gadoquatrane	3.3 (1.25)	3.6 (0.54)	2.9 (0.29)
	SoC GBCA	3.2 (1.16)	3.5 (0.64)	2.9 (0.31)
	Difference (SoC GBCA-gadoquatrane)	**-0.1 (1.30)**	**-0.1 (0.78)**	**-0.0 (0.45)**
3	Gadoquatrane	3.1 (0.97)	2.9 (1.05)	2.4 (0.71)
	SoC GBCA	3.2 (0.86)	3.0 (0.98)	2.3 (0.74)
	Difference (SoC GBCA-gadoquatrane)	**0.1 (0.93)**	**0.1 (0.68)**	**-0.0 (0.64)**
Average Reader	Gadoquatrane	3.3 (1.02)	3.2 (0.90)	2.6 (0.62)
	SoC GBCA	3.2 (0.93)	3.1 (0.88)	2.5 (0.66)
	Difference (SoC GBCA-gadoquatrane)	**-0.1 (1.05)**	**-0.1 (0.74)**	**-0.1 (0.67)**

FAS: full analysis set, GBCA: Gadolinium-based contrast agent, N: number of subjects, SD: Standard deviation, SoC: Standard of care
Source: B004087/Table 1.2/1 to 1.2/3

図 2.7.3.3-14 試験 21181/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（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）の差のフォレストプロット（MRA-FAS2）



Source: B004087/Figure 1.2/4.

更に、本剤投与前後の MR 画像セットの組合せは、造影前と比較して明らかな改善が見られ、造影効果の平均スコアの差は 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（B004087/Table 1.1/1、1.1/2、1.1/3）。盲検読影医及び average reader による描出パラメータの比較結果の図については、B004087/Figure 1.1/1、1.1/2、1.1/3、1.1/4 を参照のこと。

これらの結果は、ウサギ（2.6.2.2.2.1.1、4.2.1.1.2 PH-40550）及びミニブタ（2.6.2.2.2.2.1、4.2.1.1.5 PH-40546）における MRA を検討した前臨床試験、並びに GBCA ボーラス注入直後に健常ボランティアで実施したダイナミック造影 MRA の定量的結果（2.7.2.2.2.1）と一致していた。この探索的定量解析には、頸動脈内の 4D-MRA における初回及び 2 回目のボーラス通過（再循環）の平均信号強度の測定値が含まれている。測定結果（PH-41342/Table 9-3）では、本剤の投与量が増加するにつれてピークの信号強度が増加することが示され（2.7.2.2.2.1 図 2.7.2.2-7）、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の信号強度に達していた。

日本人集団

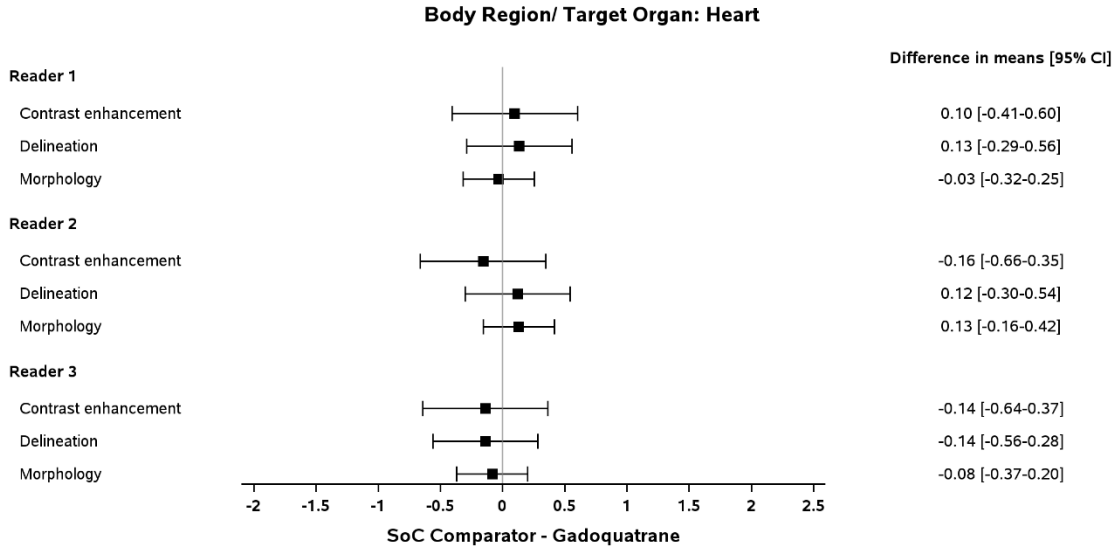
試験 21197 の被験者 2 例が血管の評価対象であった（21197_JP/Table 8.2.1.5/9）。本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットの比較では、辺縁明瞭度のみの評価が可能であったが、その差は 3 名の読影医においてほぼ 0 に近いスコアであった。例数が少なく解釈に限界があるものの、この結果は全体的な主要評価項目の結果と矛盾するものではなかった（21197_JP/Figure 8.2.1.5/3）。

2.7.3.3.5.1.5 心臓

病変を有する又は有することが疑われる心臓の病理を LGE によって評価するために、心臓 MRI を受けた 36 例について、主解析と同じ線形混合効果モデルを用いて、本剤投与前後の MR 画像セットと対照薬 GBCA 投与前後の MR 画像セットを比較した。平均描出パラメータの差は 3 名の読影医及び 3 つの描出パラメータすべてにおいてほぼ 0 に近いスコアであった（B003180/Table 8.2.1.5/7）。

造影効果の差は、0.097、－0.157 又は－0.139 であった。辺縁明瞭度の差は、0.134、0.120 又は－0.139 であった。内部構造の差は、－0.032、0.130 又は－0.083 であった。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かったため、全体解析と比較して信頼区間が広くなっているものの、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（図 2.7.3.3-15）。

図 2.7.3.3-15 試験 21197：標的器官・臓器が心臓の場合の本剤投与前後の 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差のフォレストプロット（N＝36）（拡大 FAS）



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.
Where a participant had an unmatched lesion in either image set, the missing score was assigned the worst score of '1'.
Source: B003180/Figure 8.2.1.5/1

日本人集団

標的器官・臓器の心臓については、評価対象が 1 例のみであった。当該症例において、本剤と対照薬 GBCA のそれぞれの投与前後の組合せにおける各描出パラメータのスコアはおおむね同様であった。例数が少なく解釈に限界があるものの、この結果は、全体集団の結果と矛盾するものではなかった（21197_JP/Table 8.2.1.5/7、B003180/Listing 10.2.6/1）。

2.7.3.3.5.2 部分集団

描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造）の部分集団解析は以下で実施した。

- 人口統計学的特性（年齢、性別、人種）
- 地理的地域
- 対照薬 GBCA（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）

試験 21181 及び試験 21197 のいずれも、すべての部分集団で本剤を用いた描出パラメータのスコアは一貫して向上した。両試験における本剤及び対照薬 GBCA の投与前後の MR 画像の組合せでの描出パラメータのスコアの平均値の差の大多数は－0.41～0.57 の範囲であり、部分集団において予想した変動の範囲外の影響は示されなかった。黒人又はアフリカ系アメリカ人の部分集団でみられた平均値の差は読影医又は描出パラメータによって上記の範囲外にあるものもあったが、サンプルサイズが限られていたためであると考えられた。すべての対照薬 GBCA は、本剤の描出パラメータのスコアと同様であった。なお、いくつかの部分集団は被験者数が限られており、信頼区間が広かった。

詳細は、治験総括報告書を参照のこと（B003181/Section 5.1.1.2.4 及び B003180/Section 5.1.1.2.4）。

日本人集団における部分集団解析では、試験 21181 及び試験 21197 のいずれも、すべての部分集団で本剤を用いた描出パラメータのスコアはおおむね向上した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は、高い緩和度を有するため対照薬 GBCA と比較して少ない用量で MRI での造影が可能であり、対照薬 GBCA と同様の有効性及び安全性をもたらすように開発されている。本剤の緩和度は、対照薬 GBCA と比較して 10～14 倍（Gd 1 原子あたり 2.5～3.6 倍）高い（2.7.1.1.5、表 2.7.1.1-6）。

直鎖構造及びマクロ環構造のすべての細胞外液性 GBCA の作用機序は、身体領域、器官・臓器、疾患、年齢又は臨床症状には依存しない。作用機序（プロトンの緩和時間を短縮し T1 強調 MR 画像における信号強度及びコントラストの増強をもたらす）は、主に GBCA の MRI 実施時の関心領域における濃度（すなわち薬物動態特性）及び緩和度に依存する。

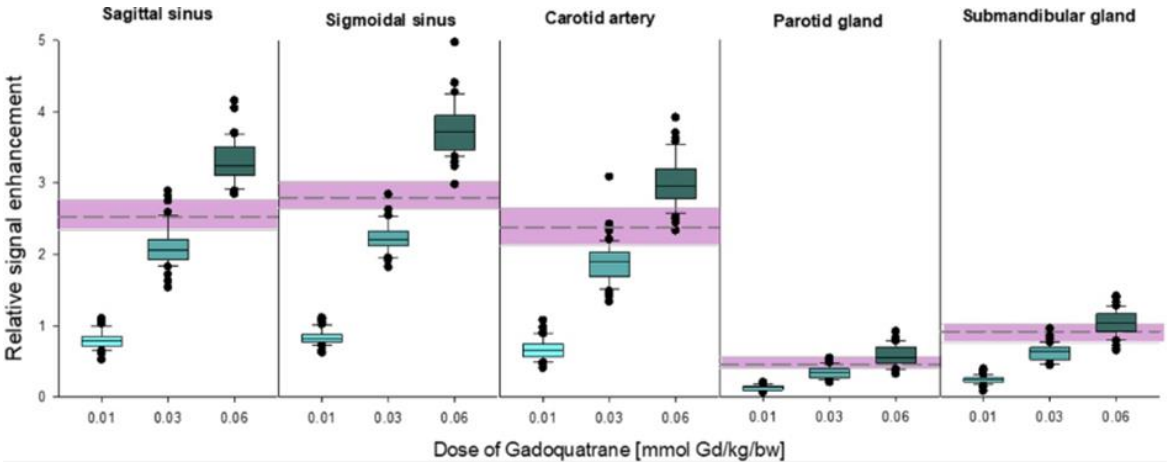
細胞外液性 GBCA は静脈内投与後に血管から細胞外液へ急速に分布し、タンパク結合は無視できる程度である。GBCA は、腎臓の糸球体ろ過を介して未変化体で排泄され、有効半減期は約 1.5 時間である。初期段階の濃度（投与後約 20 分まで）が有効性に関連する薬物動態パラメータである。すべての対照薬 GBCA の薬物動態を比較して 2.7.2.3.2.9 に示し、用量で補正した濃度推移（図 2.7.2.3-18）及び主要な薬物動態パラメータ（表 2.7.2.3-12）に臨床的に意味のある差は認められなかった。

これらの原理及び利用可能な同一クラスの薬剤のデータを考慮して、臨床用量の選択及び確認を含む本剤の開発プログラムの設計を行った。薬物動態及び安全性を検討した第 I 相試験である試験 19324、試験 19414 及び試験 19730 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を含む健康な成人被験者を対象に本剤 0.01～0.2mmol Gd/kg を投与したときの薬物動態が検討された（2.7.2.2.1、PH-41019、PH-41061、PH-42241）。本剤の薬物動態について、民族、性別及び年齢層間で臨床的に意味のある差は特定されず（2.7.2.3.2.7）、本剤と標準薬とされている既承認の mGBCA の薬物動態及び安全性プロファイルは同様であった。

第 I 相用量反応試験である試験 19325 では、本剤の異なる 3 用量（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）での投与とガドブトロールの標準用量 0.1mmol Gd/kg での投与を比較して検討した（2.7.2.2.2.1、2.7.2.3.2.1）。有効性の代替評価項目として用いられる相対的信号強度（RSE）の頭頸部の組織/構造における解析により、本剤は検討した用量範囲で用量線形性及びおおむね用量に比例した RSE を示し、明確な用量反応曲線が確立された。

本剤及びガドブトロールの静脈内投与 5 分後の 5 つの関心領域における RSE を図 2.7.3.4-1 に示す。

図 2.7.3.4-1　本剤及びガドブトロールの静脈内投与 5 分後の 5 つの関心領域における RSE（N＝42）



Box-and-whisker plots. Box: 25th to 75th percentile; horizontal line within box: median; whiskers (error bars): 10th to 90th percentile; any outlying value is plotted separately. Dashed horizontal line and lilac-shaded area: median and 25th to 75th percentile.
Source: Hofmann BM et al., 2024[4)]
Figure was published as Figure 6 in Hofmann BM, Riecke K, Klein S, Klemens MA, Palkowitsch P, Kahn JF, Posch H, Berse M, Ebert W. Relationship of Dose and Signal Enhancement Properties of Gadoquatrane, a New Tetrameric, Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent, Compared With Gadobutrol: A Randomized Crossover Study in Healthy Adults. Invest Radiol. 2024 Jun 24. [downloaded APR 01, 2025] Copyrights remain with the original source or as denoted therein. This electronic copy of copyright material was made and delivered to the government under license from VG WORT – no further reproduction is permitted.

本剤では、ガドブトロールを標準用量 0.1mmol Gd/kg で投与したときと比較して、半量を下回る Gd 用量で同等の RSE が得られた。この結果は、ガドブトロールの Gd あたりの緩和度が本剤と比較して 1/2 より低いことと一致する。なお、本剤及びガドブトロールのいずれにおいても、検討した複数の組織/構造において、同等の経時的な造影パターンが示された。すなわち、本剤のすべての用量及びガドブトロールにおいて、信号増強効果は並行して経時的に低下した。

これらの結果は、多施設共同、単盲検、第Ⅱ相用量設定試験である試験 20241（2.7.3.2.3.1 及び PH-42391）の開始用量の根拠となった。試験 20241 では、本剤の開始用量（0.04mmol Gd/kg）で、本剤のガドブトロールに対する非劣性が示された。本剤は、ガドブトロールと比べ Gd 用量が 60%少なかったが、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（表 2.7.3.3-9）。副次評価項目（描出パラメータ及び病変数、図 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-10）は、CNS 病変の検出及び描出において、本剤（0.04mmol Gd/kg）の投与がガドブトロールの投与に対して非劣性であることを支持した。本剤及びガドブトロールのいずれも、非造影 MRI と比較して病変をより良好に描出及び検出できることを示した。

これらのデータに基づき、成人患者に対して 0.04mmol Gd/kg を本剤の用量として選択し、試験 21181 及び試験 21197 で検討した。これは、対照薬 GBCA と比較して化合物分子の物質量で 90%の低減、Gd の投与量で比較すると 60%の低減である。

試験 20241 における日本人集団では、全体集団とおおむね同様の結果が示された。本剤 0.04mmol Gd/kg はガドブトロールの標準用量 0.1mmol Gd/kg に比べ、Gd 量として 60%低いものの、日本人集団においても本剤及びガドブトロール間で同様の診断選好を示した（20241_JP/Table 14.2.1/1）。副次評価項目の描出パラメータにおいても、本剤の投与とガドブトロールの投与は同様のスコアであった（20241_JP/Table 14.2.2/3～14.2.2/5）。本剤及び

ガドブトロールのいずれも、非造影 MRI と比較して病変をより良好に描出及び検出できることを示した（20241_JP/Table 14.2.3/4～14.2.3/6、14.2.4/4～14.2.4/6）。

CNS 又は OBR に病変を有する又は有することが疑われる成人患者を対象とし、本剤 0.04mmol Gd/kg を投与した試験 21181 及び試験 21197 の結果、本剤は対照薬 GBCA を用いた造影 MRI と比較して非劣性を示し、非造影 MRI に対して優越性を示した。また、CNS、頭頸部、胸部、腹部、骨盤及び筋骨格系の各身体領域や、心臓及び血管を含む標的器官・臓器でも同様の結果が示された。これらの試験結果から、本剤の用量 0.04mmol Gd/kg は、CNS 又は OBR の造影 MRI 検査を実施する成人患者に対して適切であることが確認された。

小児を対象とした試験 21196 についても同じ用量（0.04mmol Gd/kg）を検討した。このクラスの他の薬物と同様に、本剤を体重に基づいて投与することで、小児及び成人患者の薬物動態特性が同様となることが予想された。小児集団での有効性は、ICH E11 ガイドライン[1)] 及び ICH E11（R1）補遺（Section 1.2）[2)] に従い、外挿した。本試験の探索的有効性評価（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）と関連する薬物動態解析は、本剤の成人での体重あたりの用量（0.04mmol Gd/kg）が、すべての年齢（0～18 歳未満）の小児患者に対しても適切であることを示している。

治験責任（分担）医師による MR 画像の評価結果は成人でのピボタル試験の有効性の結果を小児患者に外挿することの妥当性を支持するものであった。本剤で造影した MRI と非造影 MRI の評価において、描出パラメータのスコアの平均値は造影効果で 1.0 から 3.3 に、辺縁明瞭度で 3.2 から 3.7 に及び内部構造で 2.7 から 2.9 に増加し、造影 MRI の全体的な臨床的価値は非造影 MRI よりも中程度（21.5%）又はかなり（62.4%）向上した。

試験 21196 においては、すべての年齢層で日本人被験者及び外国人被験者の血漿中濃度推移は同様であることが示された（21196_JP/Figure 8.4/1）。

結論として、成人及び小児患者のいずれにおいても、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与が、造影 MRI による CNS 及び OBR の病変の検出及び描出に有効であることが示された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

該当せず。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性評価項目及び解析対象集団（米国）

目的	評価項目	解析対象集団[4]
主要目的 有効性に関して、本剤の非造影 MRI に対する優越性を証明する	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	FAS1 （MRA-FAS1*）
副次目的 有効性に関して、本剤の対照薬 GBCA[1]に対する非劣性を証明する	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 による本剤及び対照薬 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	FAS2 （MRA-FAS2*）
診断能に関して、本剤の対照薬 GBCA[1]に対する非劣性を証明する	病変[3]検出能の感度及び特異度：BICR による本剤及び対照薬 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

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 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、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。

4 解析対象集団の詳細は表 2.7.3.6-2 に示す。

* 補足解析での記述的な統計解析

表 2.7.3.6-2 解析対象集団の定義（米国）

解析対象集団	説明
最大の解析対象集団 1（FAS1）	以下の事項を満たすすべての無作為割付け例 • 盲検読影の条件に適した造影 MR 画像セットがある • 本剤投与前の画像、及び投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である • BICR 1 名以上で対になる病変を 1 つ以上有する
最大の解析対象集団 2（FAS2）	以下の事項を満たすすべての無作為割付け例 • 盲検読影の条件に適した造影 MR 画像セットがある • 本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である • BICR 1 名以上で対になる病変を 1 つ以上有する
MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 1（MRA-FAS1）	以下の事項を満たすすべての無作為割付け例 • 盲検読影の条件に適した造影 MRA 画像セットがある • 本剤投与前の画像、及び投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である
MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 2（MRA-FAS2）	以下の事項を満たすすべての無作為割付け例 • 盲検読影の条件に適した造影 MRA 画像セットがある • 本剤及び対照薬 GBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である

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、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

表 2.7.3.6-3 試験 21197 の主解析、感度分析及び事後解析で使用した Meta-Reader の組合せ

Combination	Meta Reader 1	Meta Reader 2	Meta Reader 3
Primary	Breast 1 + Heart 1 + Other 1	Breast 2 + Heart 2 + Other 2	Breast 3 + Heart 3 + Other 3
Sensitivity	Breast 3 + Heart 2 + Other 1	Breast 1 + Heart 3 + Other 2	Breast 2 + Heart 1 + Other 3
Combination 1	Breast 2 + Heart 1 + Other 1	Breast 3 + Heart 2 + Other 2	Breast 1 + Heart 3 + Other 3
Combination 2	Breast 2 + Heart 1 + Other 2	Breast 3 + Heart 3 + Other 1	Breast 1 + Heart 2 + Other 3
Combination 3	Breast 2 + Heart 3 + Other 3	Breast 3 + Heart 1 + Other 1	Breast 1 + Heart 2 + Other 2
Combination 4	Breast 2 + Heart 3 + Other 1	Breast 3 + Heart 2 + Other 3	Breast 1 + Heart 1 + Other 2
Combination 5	Breast 2 + Heart 2 + Other 3	Breast 1 + Heart 3 + Other 1	Breast 3 + Heart 1 + Other 2
Combination 6	Breast 2 + Heart 2 + Other 1	Breast 1 + Heart 1 + Other 3	Breast 3 + Heart 3 + Other 2
Combination 7	Breast 2 + Heart 3 + Other 2	Breast 3 + Heart 1 + Other 3	Breast 1 + Heart 2 + Other 1

* Each body region (heart, breast, other) had 3 blinded readers (1, 2, 3) with expertise for that area. The three specialty readers were then combined into an overall reader 1, 2, and 3 for analysis. The above table describes how they were combined for the different analyses. These nine combinations represent all the unique ways the three specialty readers could be combined into overall readers.

参考文献一覧

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

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

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

4) Hofmann BM et al., Invest Radiol 2024:59:845-853

2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 4

2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 7
2.7.4.1.1.3　試験の記述的説明 10
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 20
2.7.4.1.2.1　併合解析集団 20
2.7.4.1.2.2　第Ⅰ相試験における曝露状況 22
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性及びベースライン特性 23
2.7.4.1.3.2　病歴 23

2.7.4.2　有害事象 27
2.7.4.2.1　有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1　有害事象の概要 27
2.7.4.2.1.2　治験薬又は治験手順と関連のある有害事象 39
2.7.4.2.1.3　治験薬投与後の発現時期 44
2.7.4.2.1.4　重症度別の有害事象 46
2.7.4.2.1.5　死亡 50
2.7.4.2.1.6　その他の重篤な有害事象 50
2.7.4.2.1.7　その他の重要な有害事象 52
2.7.4.2.1.8　器官別又は症候群別有害事象の解析 53
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 58

2.7.4.3　臨床検査値の評価 58

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 59
2.7.4.4.1　バイタルサイン及び身体所見 59
2.7.4.4.2　心臓に関する安全性 60
2.7.4.4.2.1　中央判定による心電図の評価 61
2.7.4.4.2.2　臨床経過 64
2.7.4.4.2.3　曝露－反応解析（PH-41324、PH-41321 及び PH-42259） 64
2.7.4.4.2.4　造影 MRI の適応がある被験者からの追加関連情報（併合解析データ） 64

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 65

2.7.4.5.1　内因性要因 65
2.7.4.5.1.1　腎機能障害 65
2.7.4.5.1.2　肝機能障害 69
2.7.4.5.1.3　人種及び民族 70
2.7.4.5.1.4　人口統計学的特性（性別及び年齢） 70
2.7.4.5.2　外因性要因 72
2.7.4.5.3　薬物相互作用 72
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 72
2.7.4.5.5　過量投与 73
2.7.4.5.6　薬物乱用 73
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 73
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 73
2.7.4.6　市販後データ 73
参考文献一覧 74

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
BMI	Body mass index	体格指数
CNS	Central nervous system	中枢神経系
C-QTc	Concentration-QTc	薬物濃度－補正 QT 間隔
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GBCA	Gadolinium-based contrast agent	ガドリニウム造影剤
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MARK	Mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mGBCA	Macrocyclic gadolinium-based contrast agent	マクロ環構造のガドリニウム造影剤
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
NSF	Nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
OBR	Other body regions	CNS 以外の身体領域
PTAE	Post-treatment adverse event	治験薬投与後の有害事象
QTc	Corrected QT-interval	補正 QT 間隔
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
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

用語の定義一覧

用語	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/ガドテル酸又はガドテリドール）

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
安全性解析対象集団（SAF）	投与量を問わず本剤又は対照薬（SoC としたマクロ環構造の GBCA[1]）を投与されたすべての無作為割付け例

1：標準薬とされている既承認のマクロ環構造の 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/ガドテル酸又はガドテリドール）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的安全性の項の目的は、ガドクアトラン（以下、本剤）の医薬品製造販売承認申請において予定される効能又は効果を裏付ける臨床的安全性データを要約することである。

本剤は成人及び小児患者のすべての年齢において、中枢神経系（CNS）及びその他の身体領域の病変又はその疑いのある病変を検出及び描出する磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査における造影を適応とする。本剤の臨床的有効性を裏付けるデータは、2.7.3 に示す。

本剤は、次世代のマクロ環構造のガドリニウム造影剤（mGBCA）であり、四量体構造をとり、1 分子中に 4 つのガドリニウム（Gd）イオンを含有する。本剤は、高い緩和度を有する、すべての年齢（成人及び小児患者）及び適応症における造影 MRI 検査で使用可能な GBCA である。その高い緩和度により、標準薬とされている既承認の GBCA と比べて低用量での造影 MRI を可能にする（2.7.1 及び 2.7.2）。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 年以上にわたり小児患者での 1,600 万件を含む約 8 億件以上の造影 MRI 検査で実証されている（Clarivate 社による AMR 画像市場ガイド、IQVIA 社及び WW 社による造影剤詳細市場データに基づくバイエル社の推定）。

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。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

全般的な安全性評価には、成人を対象とした第Ⅲ相試験の 2 試験、小児被験者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験の 1 試験、成人患者（CNS に病変を有する又は有することが強く疑われる）を対象とした第Ⅱ相試験の 1 試験、腎機能障害を有する被験者を対象とした第Ⅰ相試験の 1 試験及び健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験の 4 試験を含めた（表 2.7.4.1-1）。

表 2.7.4.1-1 に示した臨床試験 9 試験のうち、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、小児患者（0～18 歳未満）を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相小児試験及び第Ⅱ相用量設定試験の 4 試験を本剤の臨床的安全性評価のための併合解析に用いた。第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験の 3 試験は、本剤の用量が 0.01mmol/kg であること及び標準薬とされている既承認の GBCA と比較していることを含め試験デザインが類似している。小児患者（0～18 歳未満）を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相小児試験も用量（0.01mmol/kg）は同じである。

すべての GBCA に関連する主な安全性上の懸念事項に、過敏症及びアナフィラキシー反応、及び腎性全身性線維症（NSF）がある。NSF は、直鎖型 GBCA の投与後に重度の腎機能障害患者で主に報告されている。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験はクロスオーバーデザインであり、これら 3 試験では各被験者に本剤及び対照薬 GBCA を投与した。そのため、GBCA に対する中等度から高度のアレルギー様反応の既往歴があり、重度の腎不全のある被験者は、これらの 3 試験から除外された。妊娠検査を実施し、妊娠可能な被験者には適切な避妊法の使用を義務付けることで、妊婦への偶発的な投与や出生前曝露のリスクを最小限に抑えた。

第Ⅰ相試験の安全性の結果については、本剤を異なる用量で投与して検討したものであるため別途示す。

9試験の記述的説明を以下の項（2.7.4.1.1.3）に示す。すべての試験の詳細及びより総括的な安全性解析は、個々の治験総括報告書を参照のこと（5.3.3.1、5.3.3.5及び5.3.5.1）。

資料一覧（第5部添付資料へのリンク）

表 2.7.4.1-1　成人及び小児を対象とした造影MRI検査における本剤の安全性を裏付ける臨床試験

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	解析対象集団の被験者数（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GBCA 0.1mmol Gd/kgを単回静脈内投与	303例（本剤299例、SoC GBCAs 299例） 日本人集団 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GBCA 0.1mmol Gd/kgを単回静脈内投与	405例（本剤398例、SoC GBCAs 400例） 日本人集団 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） 日本人集団 19例（本剤19例）
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） 日本人集団 22例（本剤21例、ガドブトロール22例）
第Ⅰ相－支持的試験				
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）

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	解析対象集団の被験者数（SAF）[1]
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（本剤 24 例）

CNS：中枢神経系、GBCA：ガドリニウム造影剤、Gd：ガドリニウム、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）。

表 2.7.4.1-2 安全性に関する解析一覧

添付資料番号	名称・内容	試験番号	略称
5.3.5.1.4	20241 J-subgroup 解析結果	20241	20241_JP
5.3.5.1.5	21181 J-subgroup 解析結果	21181	21181_JP
5.3.5.1.6	21197 J-subgroup 解析結果	21197	21197_JP
5.3.5.1.7	フォーマット通知用解析結果	21181	J-CTD
5.3.5.1.8	フォーマット通知用解析結果	21197	J-CTD
5.3.5.2.2	21196 J-subgroup 解析結果	21196	21196_JP
5.3.5.2.3	フォーマット通知用解析結果	21196	J-CTD
5.3.5.3.1	Global IA	20241, 21181, 21196, 21197	B003624
5.3.5.3.2	J/non-J IA	20241, 21181, 21196, 21197	B003625

2.7.4.1.1.2 安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1 併合解析

併合解析の目的は、本剤を 0.04mmol Gd/kg の用量で投与した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験及び小児試験（第Ⅰ/Ⅲ相）から得られたデータを統合し、安全性の結果を包括的に評価することである。

安全性の併合解析の詳細は、併合解析用の SAP を参照のこと（B003624、B003625）。本剤又は比較対照薬である GBCA のいずれかを投与されたすべての無作為割付けされた被験者を対象とした SAF を用い、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性及び安全性パラメータを評価した。

本剤の安全性の評価にあたり、曝露状況、人口統計学的特性、有害事象の集計等について併合解析を実施した。併合解析には、本剤 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg 相当）の投与を受けたすべての被験者のデータが含まれている。安全性評価のために併合した 4 つの試験〔第Ⅱ相試験 20241（用量設定試験）、第Ⅲ相試験 21181（CNS）、第Ⅲ相試験 21197（OBR）及び第Ⅰ/Ⅲ相試験 21196（小児）〕には、同様の適格・除外基準が設定されていた。

併合解析には、SAF に基づく 2 つの主要な併合解析集団が含まれる。

- 併合解析集団（成人及び小児）：試験 21181、試験 21197、試験 21196 及び試験 20241 の被験者を含め、SAF に基づいた本剤投与時のみについての要約を示す。
- 併合解析集団（成人）：試験 21181、試験 21197 及び試験 20241 の被験者を含め、本剤投与時又は標準薬とされている既承認の GBCA 投与時それぞれの要約を示す。

2.7.4.1.1.2.2 安全性評価項目

2.7.4.1.1.2.2.1 治験薬投与下で発現した有害事象

本臨床的安全性の項では、安全性の評価は治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を中心に行った。試験 21181、試験 21197 及び試験 20241 では、投与期 1 又は 2 の治験薬投与から治験薬投与後 28 時間までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。試験 21196 では、治験薬投与から治験薬投与後 28 時間までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

更に、治験薬投与後の有害事象（PTAE）についても評価した。試験 21181、試験 21197 及び試験 20241 では、投与期 1 の治験薬投与後 28 時間から（かつ、投与期 2 の治験薬投与開始前）又は投与期 2 の治験薬投与後 28 時間から発現又は悪化した有害事象を PTAE とした。試験 21196 では、治験薬投与後 28 時間から発現又は悪化した有害事象を PTAE とした。

開始日が不明な有害事象は、治験薬投与前に有害事象が発現したことを示す他の情報（例えば、有害事象の終了日が治験薬の初回投与前である）がない限り、TEAE とみなした。

有害事象は、ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）の用語を用いてコーディングし、重篤、重症度及び因果関係についても記録した。試験 21181、試験 21197 及び試験 21196 では MedDRA version 27.1 を、試験 20241 では MedDRA version 25.1 を使用した。MedDRA version の違いにより、有害事象の報告用語に若干の相違が生じる可能性はあるが、安全性データの全体的な解釈や、安全性に関する結論に影響するものではないと考えられた。

部分集団解析

TEAE 及び重篤な TEAE に関する以下の部分集団解析を実施した。

- 性別
- 人種
- 年齢（0～2 歳未満、2～12 歳未満、12～18 歳未満、18～65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- ベースライン時の腎機能（eGFR：30 未満、30～60 未満、60～90 未満、90mL/min/1.73m^2 以上）

併合解析集団（成人及び小児）、併合解析集団（成人）及び小児集団において、有害事象を発現した被験者の割合は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に以下のように集計した。

- TEAE
- 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 TESAE
- 重症度別の TEAE
- 重症度別の治験薬と関連のある TEAE
- PTAE

2.7.4.1.1.2.2.2 個別の第Ⅰ相試験の解析

併合解析に含まれていない個別の第Ⅰ相試験における TEAE の定義はそれぞれ以下のとおりであった。

試験 19324 及び試験 19730 では、治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7 日目の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

試験 19414 では、治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7～10 日目の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

試験 19325 では、投与期 1 の治験薬初回投与開始後から投与期 4 の治験薬最終投与終了後 7 日目までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

試験 21180 では、治験薬の投与後から第 12（±2）日の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。

2.7.4.1.1.2.2.3 臨床検査値

血液学的検査、血液化学検査、尿検査について評価した。ベースラインからの変化量、シフトテーブル、異常値の発現割合及び臨床的に重要な意味のある検査値の発現割合を解析した。

2.7.4.1.1.2.2.4 バイタルサイン及び心電図

各試験の試験スケジュールに記載されているように、各試験において治験薬投与前から投与後 28 時間までの複数の時点で、理学的検査（又は症状に基づく評価、簡単な身体検査）、バイタルサイン〔血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）、心拍数/脈拍、体温、呼吸数〕、及び臨床検査のための血液及び尿検体の採取が行われた。

用量設定試験（試験 20241）では、MRI 検査期間ごとの 4 つの時点で、12 誘導心電図を単回測定した（本剤及びガドブトロールの投与の間に 3～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた）。心電図は、造影剤投与前、造影 MRI 検査後できるだけ早い時点（投与後 20～60 分後）、更に投与後 2～4 時間後及び 24 時間（±4 時間）後に MRI 検査室の外で測定した。

心拍数（HR）、PR 間隔（PR）、QRS 時間（QRS）、QT 間隔（QT）及び補正 QT 間隔（QTc）は自動で計測された。すべての心電図データは、各施設の心臓専門医が評価した。統計学的なデータの評価には、これらの心電図測定値のみが使用された。

異常な理学的検査、症状に基づく評価又は身体検査の結果は、病歴又は有害事象として記録された。

2.7.4.1.1.3 試験の記述的説明

2.7.4.1.1.3.1 成人を対象とした第Ⅲ相試験の記述的説明

2.7.4.1.1.3.1.1 試験 21181

試験 21181（5.3.5.1.2 B003181）は、CNS の病変又はその疑いのある病変の検出及び描出を目的とした造影 MRI 検査における本剤の臨床的有効性及び安全性プロファイルを検討する、成人を対象とした第Ⅲ相試験であった。本試験は多施設共同、無作為化、前向き、二重盲検、クロスオーバー試験デザインであった。

18 歳以上で、CNS に病変を有する又は有することが疑われ、標準薬とされている既承認の GBCA を用いた造影 MRI 検査〔磁気共鳴コンピューター断層血管造影（MRA）検査を含む〕の適応となる被験者に、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び対照薬（標準的に使用されている GBCA）0.1mmol Gd/kg をそれぞれ単回静脈内投与した。試験デザインの詳細は治験総括報告書に示す（B003181/Figure 3-1）。

試験 21181 はアジア、欧州、北米及び南米の 15 ヵ国 71 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露

計 321 例がスクリーニングを受け、そのうち 305 例が本剤、標準薬とされている既承認の GBCA の順で投与を受ける群（グループ 1）及び標準薬とされている既承認の GBCA、本剤の順で投与を受ける群（グループ 2）からなる 2 つの群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付けされた。

無作為割付けされた 305 例のうち 303 例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団（SAF）に含まれた。294 例が 2 つの投与期を完了し、最も多かった試験期間を完了しなかった理由は被験者の決定（グループ 1：2.0%及びグループ 2：2.6%）であった。299 例が本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA それぞれの投与を受けた。

被験者の性別は女性が多かった（58.4%）。最も割合が高かった人種は白人（64.7%）で、次いでアジア人（29.0%）であった。ヒスパニック又はラテン系民族が 12.2%含まれた。年齢〔平均値±標準偏差（SD）〕は 55.6±14.6 歳であった。被験者の多くが 65 歳未満（70.6%）であり、75 歳以上は 10.6%であった。

MRI 検査の標的器官・臓器は、脳（89.4%）が最も多く、次いで脊髄（5.0%）及び血管（4.6%）であった。MRI 検査を実施する理由は、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。

安全性評価

本試験の安全性の結果は、前相までの結果から想定される本剤の全般的な安全性プロファイルと一致していた。本剤と標準薬とされている既承認の GBCA 間及び部分集団間（年齢、性別、人

種、ベースライン時の腎機能及び心臓）で、安全性プロファイルについて臨床的に意味のある差は認められなかった。

全体として、少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合は同様であった〔本剤：299 例中 42 例（14.0%）、標準薬とされている既承認の GBCA：299 例中 44 例（14.7%）〕。

- 本剤投与後に最も多く発現した TEAE は浮動性めまい 8 例（2.7%）、頭痛 4 例（1.3%）及び熱感 3 例（1.0%）であり、標準薬とされている既承認の GBCA 投与後では浮動性めまい 6 例（2.0%）及び頭痛 5 例（1.7%）が多かった。
- ほとんどの被験者で、TEAE の重症度は軽度（本剤：11.0%、標準薬とされている既承認の GBCA：13.0%）又は中等度（2.7%、1.7%）であり、高度の TEAE は本剤投与後に 1 例（0.3%）で発現した。
- 治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は同程度であった（5.0%、5.7%）。
- 治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は本剤投与後でわずかに高かった（6.0%、3.3%）。
- 試験中止に至った TEAE が本剤投与後 1 例に発現した。当該事象は、高度の頭蓋内出血で、治験薬との関連はなかった。当該事象は、重症度が高度であったため、AESI と判定された。
- 本剤投与後で 2 例（0.7%）に重篤な TEAE（高度の頭蓋内出血及び中等度の術後出血）が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判定された。
- 少なくとも 1 件の PTAE が 28 例（9.2%）で発現し、その割合は本剤群（3.7%）よりも標準薬とされている既承認の GBCA 群（5.7%）でわずかに高かった。そのうち 2 例（各群 1 例）は治験薬と関連のある有害事象であったが、重篤な TEAE 及び AESI ではなかった。
- 死亡の報告はなかった。
- いずれの年齢層においても治験薬投与後 24（±4）時間以内の臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

その他の評価

有効性データの要約を 2.7.3.2.1.1 に、関連する母集団薬物動態評価を 2.7.2.2.5.1.2 に示す。

2.7.4.1.1.3.1.2　試験 21197

試験 21197（5.3.5.1.3 B003180）は、OBR のいずれかにおける病変又はその疑いのある病変の造影 MRI 検査での検出及び描出を目的とした本剤の臨床的有効性及び安全性プロファイルを検討する、成人を対象とした第Ⅲ相試験であった。本試験は多施設共同、無作為化、前向き、二重盲検、クロスオーバー試験デザインであった。

OBR のいずれかに病変を有する又は有することが疑われ、標準薬とされている既承認の GBCA を用いた造影 MRI 検査（MRA 検査を含む）が適応となる 18 歳以上の被験者を対象に、本剤 0.04mmol Gd/kg 及び対照薬として標準薬とされている既承認の GBCA（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）0.1mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。試験デザインの詳細は治験総括報告書に示す（B003180/Figure 3-1）。

試験 21197 はアジア、欧州、北米及び南米の 16 ヵ国 73 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露

計439例がスクリーニングを受け、そのうち410例が本剤、標準薬とされている既承認のGBCAの順で投与を受ける群（グループ1）及び標準薬とされている既承認のGBCA、本剤の順で投与を受ける群（グループ2）からなる2つの群のいずれかに1：1の割合で無作為割付けされた。

無作為割付けされた被験者410例のうち、405例が治験薬の投与を受けSAFに含まれた。386例が2つの投与期を完了し、最も多かった試験期間を完了しなかった理由は被験者の決定（グループ1：1.5%及びグループ2：4.4%）であった。398例が本剤の投与を受け、399例が標準薬とされている既承認のGBCAの投与を受けた。

被験者の性別は女性（51.1%）がやや多かった。最も割合が高かった人種は、白人（69.6%）で、次いでアジア人（26.7%）であった。ヒスパニック又はラテン系民族が9.1%含まれた。年齢（平均値±SD）は56.2±15.0歳であった。被験者の多くは65歳未満（66.2%）であり、75歳以上は9.6%であった。

MRI検査の標的器官・臓器は、腹部（41.2%）が最も多く、次いで骨盤（23.7%）及び胸郭（22.2%）であった。MRI検査を実施する理由は、肝腫瘍が最も多く（12.3%）、次いで前立腺腫瘍（9.4%）、乳腺腫瘍（8.9%）、心臓障害（8.1%、心筋症3.2%を含む）及び膵臓の病変（7.4%）であった。

安全性評価

本試験の安全性の結果は、前相までの結果から想定される本剤の全般的な安全性プロファイルと一致していた。本剤と標準薬とされている既承認のGBCA間及び部分集団間（年齢、性別、人種、ベースライン時の腎機能及び心臓）で、安全性プロファイルについて臨床的に意味のある差は認められなかった。

全体として、少なくとも1件のTEAEを発現した被験者の割合は同様であった〔本剤：398例中52例（13.1%）、標準薬とされている既承認のGBCA：400例中52例（13.0%）〕。

- 本剤投与後に最も多く発現したTEAEは頭痛13例（3.3%）、浮動性めまい5例（1.3%）及び悪心5例（1.3%）であり、標準薬とされている既承認のGBCA投与後では頭痛12例（3.0%）、悪心8例（2.0%）及び浮動性めまい6例（1.5%）であった。
- ほとんどの被験者で、TEAEの重症度は軽度（本剤：11.8%、標準薬とされている既承認のGBCA：10.5%）又は中等度（1.3%、2.3%）であり、高度のTEAEは標準薬とされている既承認のGBCA投与後に1例（0.3%）で発現した。
- 治験薬と関連のあるTEAEを発現した被験者の割合は同程度であった（4.0%、4.8%）。
- 治験実施計画書に規定された手順と関連のあるTEAEを発現した被験者の割合は同程度であった（4.8%、4.0%）。
- 1例（0.3%）が標準薬とされている既承認のGBCAと関連のある重篤なTEAE（腎不全）を発現した。当該事象は重症度が高度であったためAESIと判定された。
- PTAEが30例（7.4%）で発現した（4.3%、3.3%）。そのうち2例（各群1例）は治験薬と関連のある有害事象であったが、重篤な有害事象及びAESIではなかった。
- 死亡及び試験中止に至ったTEAEの報告はなかった。
- いずれの年齢層においても治験薬投与後24（±4）時間以内の臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

その他の評価

有効性データの要約を 2.7.3.2.1.2 に、関連する母集団薬物動態評価を 2.7.2.2.5.1.2 に示す。

2.7.4.1.1.3.2　小児患者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相ピボタル試験の記述的説明

2.7.4.1.1.3.2.1　試験 21196

試験 21196（5.3.5.2.1 B003284）は、造影 MRI 検査を受ける何らかの適応を有する小児（0～18 歳未満）を対象に、本剤の血漿中薬物動態及び安全性を検討する第Ⅰ/Ⅲ相試験であった。更に、探索的目的/評価項目として、MR 画像セットの定性的な評価による造影 MRI の評価を含めた。

本試験は多施設、国際共同、非盲検、単群試験デザインであった。

0～18 歳未満で、いずれかの身体領域における臨床症状のため造影 MRI 検査の適応となる被験者に、本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与した。

試験 21196 はアジア、欧州、北米及び南米の 10 ヵ国 29 施設で実施された。

試験対象集団及び曝露

計 105 例の小児被験者が組入れられ、スクリーニングを受けた。これらの 105 例のうち、93 例がスクリーニングを通過し、治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 93 例全例（100%）が SAF に含まれた。年齢層別では、0～2 歳未満が 23 例（24.7%）、2 歳以上～12 歳未満が 45 例（48.4%）、12 歳以上～18 歳未満が 25 例（26.9%）であった。最大の解析対象集団は 92 例であった（B003284/Section 4.3）。

105 例中 93 例（88.6%）が治験薬の単回静脈内投与を受け、93 例中 92 例（98.9%）が試験を完了した。

人口統計学的特性及びベースライン特性及び病歴は意図した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%が男性であった。年齢（平均値±SD）は 7.13±5.48 歳であった。最も割合が高かった人種は、白人（57.0%）で、次いでアジア人（37.6%）であった。ヒスパニック又はラテン系民族が 14.0%含まれた（B003284/Section 4.4）。

MRI 検査の標的器官・臓器は、脳 58 例（62.4%）、腹腔 10 例（10.8%）、脊髄 8 例（8.6%）、四肢 7 例（7.5%）、頭頸部 3 例（3.2%）、骨盤 3 例（3.2%）、胸郭 2 例（2.2%）、その他 2 例（2.2%）で、その内訳は腹部、骨盤及び仙尾部が各 1 例（1.1%）であった。

MRI 検査を実施する理由は、脳腫瘍（詳細不明）29 例（31.2%）、腹腔腫瘍/転移 9 例（9.7%）、その他の腫瘍 7 例（7.5%）、てんかん/痙攣発作 7 例（7.5%）、脊髄腫瘍 6 例（6.5%）、四肢の腫瘍 5 例（5.4%）、多発性硬化症/脱髄疾患 4 例（4.3%）、神経線維腫症 I 型 3 例（3.2%）、その他（例：頭痛、洞静脈血栓症、ランゲルハンス細胞組織球症、髄膜炎、横隔膜ヘルニアなど）23 例（24.7%）であった。

安全性評価

小児を対象とした試験の安全性の結果は、他の mGBCA で既知の全般的な安全性プロファイルと一致していた。年齢層間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 全体として、少なくとも 1 件の TEAE が 93 例中 16 例（17.2%）で発現した。

- TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度で、1 件が高度（過敏症）であった。
- 治験薬と関連のある TEAE は 5 例（5.4%）で発現した。
- 治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE は 2 例（2.2%）で発現した。
- 重篤な TEAE は 3 例（3.2%）で発現し、そのうち 2 例（2.2%）（発熱及び過敏症）は治験責任（分担）医師によって治験薬と関連があると判定され、他の 1 例（水頭症）は治験薬と関連なしと判定された。

- 重篤な TEAE の過敏症は、重症度が高度であり AESI と判定された。

- 少なくとも 1 件の PTAE〔治験薬投与後 24（±4）時間から 7（±1）日以内〕は 93 例中 11 例（11.8%）で発現した。いずれも重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び AESI ではなかった。
- 死亡及び試験中止に至った有害事象の発現はなかった。
- いずれの年齢層においても治験薬投与後 24（±4）時間以内の臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- TEAE の事象名別ではすべて 1 例でのみ報告され、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

その他の評価

医薬品規制調和国際会議（ICH）E11 ガイドライン及び ICH E11（R1）補遺に従って、薬物動態及び安全性データに基づいて成人患者の有効性データから外挿した結果を含む小児患者における有効性の結果の概要を 2.7.3.2.2.1 に示す。

薬物動態

薬物動態の検討及び結果の要約を 2.7.2.2.4.1 及び B003284/Section 5.1 に示す。更に、関連する母集団薬物動態解析の概要を 2.7.2.2.5.1.3 に示す。

2.7.4.1.1.3.3 第Ⅱ相試験の記述的説明

2.7.4.1.1.3.3.1 試験 20241

成人を対象とした第Ⅱ相試験 20241（5.3.5.1.1 PH-42391）は、CNS における病変又はその疑いのある病変の造影 MRI 検査での検出及び描出に関して、対照薬ガドブトロール（日常診療で標準的に用いられる既承認の GBCA）と同様の総合的な診断選好率を有する本剤の用量を明らかにするために実施した。本試験は多施設共同、単盲検、クロスオーバーデザインを用いたアダプティブ用量設定試験として実施し、中央盲検読影を実施した。

CNS 病変を有する又は有することが強く疑われ、造影 MRI 検査が適応となる、ベースライン時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^2 以上及び 18 歳以上の被験者に、最初にガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与し、次いで本剤（0.04mmol Gd/kg）を単回静脈内投与した。治験薬の開始用量は、第Ⅰ相用量反応試験（試験 19325）の結果をもとに設定した（2.7.2.2.2.1 及び PH-42391）。

試験対象集団及び曝露

計 62 例がスクリーニングを受け、そのうち 57 例が登録され、少なくとも 1 回治験薬の投与を受け（ガドブトロール：57 例、本剤：52 例）、SAF に含まれた。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。しかし、5 例が試験を中止した（PH-42391/Section 8.2）。

SAF に含まれた被験者の 59.6%が女性であった。最も割合が高かった人種は白人（56.1%）で、次いでアジア人（40.4%）であった。年齢（平均値±SD）は 55.9±13.6 歳（範囲：31～87 歳）であった。被験者の多く（68.4%）は 65 歳未満であり、65 歳以上は 31.6%であった（PH-42391/Section 8.5）。MRI 検査を実施する理由は、髄膜腫 33 例（57.9%）が最も多く、次いで神経膠腫瘍 9 例（15.8%）、転移 7 例（12.3%）、耳管神経鞘腫 3 例（5.3%）、神経鞘腫、乏突起神経膠腫グレードⅡ又はⅢ、その他各 1 例（1.8%）であった。

曝露量について、本剤群の全被験者（100%）が事前に定義された服薬基準（90%～110%）内で必要な用量を投与された。ガドブトロール群では、2 例を除く被験者（96.5%）が服薬基準を満たした。2 例の投与量は、計画用量である 0.1mmol Gd/kg の 40.54%及び 114%超であった（PH-42391/Table 14.1/9、Section 9.1、10.1）。

安全性評価

- 全体として、4 例に 5 件の TEAE が発現した。そのうち、3 件はガドブトロール投与後、2 件は本剤投与後であった。TEAE の重症度はすべて軽度で、転帰は回復であった。1 件の TEAE（歯痛）が治験責任（分担）医師により治験薬との関連ありと判定された。
- 死亡、重篤な TEAE、AESI 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった（PH-42391/Section 10.2.1）。
- ほとんどの臨床検査値は基準範囲内で、治験責任（分担）医師により臨床的に重要と判定された変化はなく、TEAE として報告された変化はなかった。本剤及び対照薬の結果は同様であった。
- 全般的に、臨床的に意味のある異常の兆候又は症状は認められず、したがって、本試験で検討したバイタルサインに関連する TEAE の発現はなかった。バイタルサインのベースラインからの平均変化は、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA いずれも軽微であった。本剤が心拍数及び心電図に及ぼす影響についての総合的な評価は 2.7.4.4.2 に示す。

その他の評価

有効性データの要約を 2.7.3.2.3.1 に、関連する母集団薬物動態評価を 2.7.2.2.5.1.2 に示す。

2.7.4.1.1.3.4 健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験の記述的説明

2.7.4.1.1.3.4.1 試験 19324

本ヒト初回投与試験（2.7.2.2.1.1）は、健康成人被験者を対象に、本剤を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である。コホート 1～3 では本剤 0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg 若しくはプラセボを 5 分間かけて静脈内投与し、コホート 4～6 では本剤 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg 若しくはプラセボを 2mL/秒の速度で急速静脈内投与した。

計 49 例が、コホート 1 は 9 例（女性 4 例、男性 5 例）、コホート 2～6 はそれぞれ 8 例（女性 4 例、男性 4 例）からなる 6 コホートに無作為割付けされた。無作為割付けされた被験者のうち、36 例が本剤の投与を受け、13 例がプラセボの投与を受けた。人口統計学的特性は投与群間で良好に均衡しており、顕著な差は認められなかった。年齢（平均値±SD）は 34.6±6.3 歳（範囲：22～45 歳）であり、BMI（平均値±SD）は 23.4±2.57kg/m^2（範囲：18.7～29.2kg/m^2）であった。

安全性評価

死亡、重篤な TEAE、高度の TEAE 及び他の試験中止に至った TEAE の発現はなかった。

全体として、49 例中 11 例で TEAE が発現した。このうち、7 例が本剤群、4 例がプラセボ群であった。ほとんどの被験者（9 例）の TEAE は軽度であり、2 例に中等度の TEAE が発現した。中等度の TEAE は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリンパ球数減少であった。TEAE の発現割合、並びに、器官別大分類及び基本語ごとの TEAE の発現割合のいずれも、プラセボと比較して又は本剤の用量増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。最も発現割合の高かった TEAE は頭痛で、7 例に発現し、そのうち 4 例は本剤群、3 例はプラセボ群であった。

治験薬と関連のある TEAE が 4 例で発現し、2 例は本剤群、2 例はプラセボ群であった。本剤と関連ありと判定された TEAE は、本剤 0.1mmol Gd/kg 投与を受けた同一被験者で発現した C-反応性蛋白増加及びリンパ球数減少、本剤 0.05mmol Gd/kg の投与を受けた被験者 1 例に発現した頭痛であった。プラセボ群では、治験薬と関連のある TEAE は、同一被験者で発現した注射部位疼痛及び頭痛、別の被験者で発現した頭痛であった。治験薬と関連のある TEAE の重症度は、中等度であったリンパ球数減少の 1 件を除き、すべて軽度であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 件の転帰が軽快であったのを除き、すべての TEAE は回復した（PH-41019/Table 14.3.1/4）。

治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE が 7 例で発現した（PH-41019/Table 14.3.1/3）。

試験期間中、臨床的に意味のあるバイタルサインの所見は認められなかった（PH-41019/Section 10.6.1）。

心電図検査について、「失神寸前の状態」（TEAE として発現し、重症度は軽度、治験薬との関連なし、治験実施計画書に規定された手順と関連あり）の 1 例を除き、ほとんどの被験者は正常又は正常亜型と評価された。残りの心電図所見は臨床的に重要ではないと評価されたため、TEAE として報告されなかった。詳細は、PH-41019/Section 10.6.2.及び 10.6.3 を参照のこと。本剤が心拍数及び心電図に及ぼす影響についての総合的な評価は 2.7.4.4.2 に示す。

その他の評価

より詳細な安全性及び薬物動態の結果は 2.7.2.2.1.1 及び PH-41019 に示す。

2.7.4.1.1.3.4.2 試験 19414

本試験は、日本人健康成人男性被験者を対象に、本剤を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である（2.7.2.2.1.1）。

計 25 例の日本人健康男性被験者が、コホート 1 及び 2 は 8 例、コホート 3 は 9 例からなる 3 つのコホートに無作為割付けされ、そのうち各コホートにおいて 2 例がプラセボの投与を受けた。

本剤投与に無作為割付された被験者は、コホート 1 では 0.01mmol Gd/kg、コホート 2 では 0.03mmol Gd/kg、コホート 3 では 0.1mmol Gd/kg の用量で投与を受けた。無作為割付けされた被験者のうち、計 18 例が治験実施計画書どおりに本剤の投与を受けた。コホート 3（0.1mmol Gd/kg）の 1 例は、静脈内投与中の技術的な問題により、全量が投与されなかった。当該被験者は直ちに他の被験者で補充された。

安全性評価

安全性はTEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の報告に基づいて評価した。これらに対する本剤の影響は認められなかった。死亡、重症度が高度の TEAE 及び重篤な TEAE の発現はなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現はなかった。

本試験で発現した TEAE は、コホート 1（本剤 0.01mmol Gd/kg 投与）で咽頭炎のみであった。当該事象は、治験薬と関連なしで、追跡調査中に C-反応性蛋白が上昇したが、1 週間以内に回復した（PH-41061/Table 14.3.1/3、14.3.4/14）。

本剤の静脈内投与による臨床検査値の変化に用量依存性は認められなかった。

心拍数、血圧、体温及び酸素飽和度に安全性に関連した所見は認められなかった。

本試験では、心電図に関連する TEAE の発現はなかった。心電図の異常所見はまれで一過性であり、ほとんどの被験者は正常又は正常亜型の心電図波形であった。本剤が心拍数及び心電図に及ぼす影響についての総合的な評価は 2.7.4.4.2 に示す。

その他の評価

より詳細な安全性及び薬物動態の結果は 2.7.2.2.1.2 及び PH-41061 に示す。

2.7.4.1.1.3.4.3 試験 19730

本試験は、中国人健康成人男性を対象に、本剤を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験である。

計 25 例が無作為割付けされた。本剤投与に無作為割付された被験者は、コホート 1 では 0.03mmol Gd/kg、コホート 2 では 0.1mmol Gd/kg の用量で投与を受けた。無作為割付けされた 23 例が治験薬の投与を受けた。残りの 2 例は、治験薬投与前に有害事象を発現したため試験を中止した。23 例が、コホート 1 の 11 例（本剤投与 8 例及びプラセボ投与 3 例）及びコホート 2 の 12 例（本剤投与 9 例及びプラセボ投与 3 例）からなる 2 つのコホートに登録された。

安全性評価

試験期間中に、死亡、重症度が高度の TEAE 及び重篤な TEAE の発現はなかった。試験中止に至った TEAE の発現はなかった。

本試験では、計 3 件の TEAE が 2 例に発現した。本剤を 0.1mmol Gd/kg の用量で投与された 1 例に 2 件の TEAE（第一度房室ブロック及び尿中蛋白陽性）が発現した。プラセボを投与された 1 例で 1 件の TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が発現した。

すべての TEAE は、治験責任（分担）医師により、重症度は軽度であると判定され、試験終了までに回復した。TEAE の要約は PH-42241/Table 14.3.1/3 及び Table 14.3.1/6 を参照のこと。

本剤による影響を示唆する臨床検査値の全般的な変化又は傾向は認められなかった。

脈拍数、血圧、体温及び酸素飽和度に安全性に関する所見は認められなかった。心電図の異常所見（第一度房室ブロック、投与前の心電図 ST 部分上昇、各 1 件）は一過性であった。本剤の心拍数及び心電図に及ぼす影響についての総合的な評価は 2.7.4.4.2 に示す。

その他の評価

より詳細な安全性及び薬物動態の結果は 2.7.2.2.1.3 及び PH-42241 に示す。

2.7.4.1.1.3.4.4 試験 19325

本試験は、健康男性及び女性被験者を対象とした単施設、無作為化、単盲検、4×4 クロスオーバー試験である。本試験の主要目的は、本剤の検討した用量と相対的信号強度（RSE）との関連を測定し、標準用量を投与したガドブトロール（使用可能な標準薬とされている既承認の GBCA の代表として）で得られた RSE と比較することであった。副次目的は、本剤の安全性を検討することであった。各被験者に、本剤を異なる用量（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）で 3 回及びガドブトロールを標準用量（0.1mmol Gd/kg）で 1 回、それぞれ無作為割付けされた投与順で単回静脈内投与した。

無作為割付けされた 43 例のうち 42 例に本剤及びガドブトロールを 1mL/秒の速さで計 4 回静脈内投与した。人口統計学的特性は両群間で同様で、顕著な差は認められなかった。平均年齢（±SD）は 40.0±9.1 歳（範囲：19～50 歳）、平均 BMI（±SD）は 24.77±2.33kg/m² （範囲：20.0～29.3kg/m²）であった。偶発的な MRI 所見（多発性大脳白質病変）が認められた 1 例が投与期 1 で試験を中止した。

安全性評価

安全性は TEAE、臨床検査、理学的検査及びバイタルサインの報告に基づいて評価した。治験薬投与開始から投与終了後 7 日以内に発現、又は悪化した有害事象を TEAE と定義した。

全体として 43 例中 16 例（37.2%）で TEAE が発現した。TEAE の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。死亡、重篤な TEAE、重症度が高度の TEAE、その他の重要な TEAE（試験の中止又は治験薬の投与中止に至った TEAE）の発現はなかった。本剤投与後及びガドブトロール投与後で、TEAE の発現割合に明らかな差はなく、本剤の用量増加に伴う TEAE の発現割合の増加も認められなかった。

治験責任（分担）医師が治験薬と関連ありと判定した TEAE は 3 例で発現した。そのうち、1 例が本剤及びガドブトロールの投与後に浮動性めまいを、更にガドブトロール投与後に無力症及び錯感覚を発現した。他の被験者では、1 例が本剤（0.01mmol Gd/kg）投与後に頭痛及び浮動性めまいを発現し、別の 1 例では本剤（0.06mmol Gd/kg）投与後に頭痛及び悪心を発現した。これら治験薬と関連のある TEAE の重症度は、頭痛の 1 件を除いていずれも軽度であった。治験責任（分担）医師は、治験薬と関連のある TEAE である頭痛、浮動性めまい及び悪心はいずれも治験実施計画書に規定された手順とも関連があると判定した。治験薬の初回投与後に MRI 検査で偶発的な MRI 所見が検出された場合は、TEAE として報告された。偶発的な MRI 所見は 1 例で甲状腺腫瘤が認められたのみであり、2 回目の投与期間に検出され、治験薬との関連はなしであった。

死亡、重篤な TEAE、重症度が高度の TEAE 及びその他の重要な TEAE の報告はなかった。AESI として錯感覚が 1 例で発現した。当該事象は、投与期 4 でガドブトロールの投与 36 分後に発現し、その後 25 分継続した。当該事象の重症度は軽度で、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。

TEAE の概要は PH-41342/Section 10.2.1 及び 10.2.2 に示す。

試験期間中に用量依存的又は時間の経過による臨床検査値の変化及び臨床的に意味のあるバイタルサインの所見は認められなかった。詳細は PH-41342/Section 10.5 及び 10.6 を参照のこと。本剤の心拍数及び心電図に及ぼす影響についての総合的な評価は 2.7.4.4.2 に示す。

その他の評価

より詳細な安全性及び薬物動態の結果は 2.7.2.2.2.1 及び PH-41342/Section 9、10 に示す。

2.7.4.1.1.3.5　腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験の記述的説明

2.7.4.1.1.3.5.1　試験 21180

本試験は、軽度又は中等度の腎機能障害を有する男性及び女性被験者を対象に、本剤 0.1mmol Gd/kg（0.025mmol/kg に相当）を投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検、単回投与試験である。

計 24 例が登録され、その内訳は軽度腎機能障害（eGFR が 60～89mL/min/1.73m^2）群が 8 例（女性 5 例、男性 3 例）、中等度腎機能障害（eGFR が 30～59mL/min/1.73m^2）群が 8 例（女性 5 例、男性 3 例）、性別、年齢及び体重でマッチングした正常腎機能（eGFR が 90mL/min/1.73m^2 以上）群が 8 例（女性 4 例、男性 4 例）であった。

0.1mmol Gd/kg ではなく、0.0807mmol Gd/kg の投与を受けた中等度腎機能障害の 1 例を除いた、SAF のすべての被験者が治験実施計画書に従って個々の用量で本剤の投与を受けた。

安全性評価

安全性は TEAE、バイタルサイン、心電図、血液学的検査及び血液生化学的検査の報告に基づいて評価した。治験薬投与開始から追跡調査来院（治験薬投与 12±2 日以内）に発現、又は悪化した有害事象を TEAE と定義した。

TEAE の発現割合及び重症度は、いずれの投与群においても同様であった。全体として、3 例〔軽度腎機能障害群 2 例（足関節部骨折及び低血糖）、中等度腎機能障害群 1 例（頭痛）〕で TEAE が発現した。TEAE の重症度は、2 例（軽度及び中等度腎機能障害群で各 1 例）が軽度であり、軽度腎機能障害群の 1 例が中等度であった。中等度腎機能障害群の 1 例に発現した TEAE（頭痛）は治験薬と関連ありと判定された。軽度腎機能障害群の 1 例に発現した重篤な TEAE（足関節部骨折）は治験薬と関連なしと判定された。

死亡、治験薬と関連のある重篤な TEAE、重症度が高度の TEAE 及びその他の重要な TEAE（治験薬の投与中止に至った TEAE）の発現はなかった。

すべての TEAE は試験終了時までに回復した。

臨床的に意味のある臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の変化は認められなかった。臨床検査値の異常高値又は異常低値は、ほとんどが一時的なものであり、試験期間中の特定の時点でのみ観察されたものであった。死亡、重篤な TEAE、高度の TEAE 及び他の重要な TEAE の発現はなかった。本剤が心拍数及び心電図に及ぼす影響についての総合的な評価は 2.7.4.4.2 に示す。腎機能障害のある被験者の安全性に関する総合的な評価及び追加の臨床試験データについては、2.7.4.5.1.1 に示す。

本試験では、全例が 1、3 及び 6 ヵ月後に後期来院した。各後期来院時に Gd 濃度測定のための血漿及び尿検体を採取した。更に、有害事象及び併用薬をモニタリングしたが、その後有害事象の報告はなかった。

試験の詳細は、PH-42494 を参照のこと。

その他の評価

薬物動態の結果は 2.7.2.2.3.1 及び 2.7.2.3.2.7.5、並びに PH-42494 に示す。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

安全性評価のために併合した 4 つの試験〔第Ⅱ試験 20241（用量設定試験）、第Ⅲ相試験 21181（CNS）、第Ⅲ相試験 21197（OBR）及び第Ⅰ/Ⅲ相試験 21196（小児）〕では、本剤 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg 相当）又は対照薬 mGBCA（0.1mmol Gd/kg）を比較検討した。

第Ⅰ相試験では本剤の異なる用量が検討され、想定される臨床用量とは異なる用量で本剤を投与したため、併合解析には含めなかった。これらの試験の安全性データは、併合解析とは別に記述した。

2.7.4.1.2.1　併合解析集団

組入れた被験者数及び SAF に含まれた被験者数を試験ごとに表 2.7.4.1-3 に、造影剤ごとの曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示す。

第Ⅲ相試験の 2 試験、第Ⅰ/Ⅲ相及び第Ⅱ相試験 20241 で計 927 例が組入れられ、858 例が安全性評価に含まれた。このうち、842 例（98.1%）が本剤の投与を受け、756 例（88.1%）が標準薬とされている既承認の GBCA の投与を受けた。

表内では、特に説明がない限りは、投与群を Gadoquatrane 及び SoC GBCAs と表記した。

表 2.7.4.1-3　試験ごとの被験者数（組入れた全被験者）

QUANTI	Number of participants enrolled	Number of participants randomized	Number of participants valid for safety	Number of participants exposed to Gadoquatrane	Number of participants exposed to SoC GBCAs
Pool	927	715	858 (100.0%)	842 (98.1%)	756 (88.1%)
QUANTI CNS	321	305	303 (100.0%)	299 (98.7%)	299 (98.7%)
QUANTI OBR	439	410	405 (100.0%)	398 (98.3%)	400 (98.8%)
QUANTI Pediatric	105	N/A	93 (100.0%)	93 (100.0%)	N/A
Dose finding	62	N/A	57 (100.0%)	52 (91.2%)	57 (100.0%)

All enrolled population includes all participants who signed informed consent.
Source: B003624/Table 1.1/1

併合解析集団及び小児集団（試験 21196）について、本剤の投与を受けた被験者数を、性別、人種、年齢、ベースライン時の腎機能の部分集団ごとに要約した（B003624/Table 1.2/1）。

SAF における治験薬投与の遵守は本剤投与及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与のいずれも高く、Gd 投与量の平均値は本剤が 0.04mmol Gd/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 Gd/kg であった。造影剤ごとの曝露の程度を表 2.7.4.1-4 に示す。

8 例が、規定された用量の 90%～110%の範囲外で標準薬とされている既承認の GBCA を投与された（B003180/Section 4.6、B003181/Section 4.6、PH-42391/Section 9.1）。

表 2.7.4.1-4 造影剤ごとの曝露状況（mmol Gd/kg）（SAF、併合解析集団）

Study intervention		Pool (all)	Pool (adult)	QUANTI Pediatric
Gadoquatrane	n	842	749	93
	Mean (SD)	0.041 (0.004)	0.041 (0.004)	0.040 (0.001)
	Median	0.040	0.040	0.040
	Min, Max	0.04, 0.08	0.04, 0.08	0.04, 0.04
Gadobutrol	n	472	472	
	Mean (SD)	0.100 (0.003)	0.100 (0.003)	
	Median	0.100	0.100	
	Min, Max	0.04, 0.11	0.04, 0.11	
Gadoterate meglumine / gadoteric acid	n	183	183	
	Mean (SD)	0.099 (0.008)	0.099 (0.008)	
	Median	0.100	0.100	
	Min, Max	0.05, 0.11	0.05, 0.11	
Gadoteridol	n	100	100	
	Mean (SD)	0.100 (0.000)	0.100 (0.000)	
	Median	0.100	0.100	
	Min, Max	0.10, 0.10	0.10, 0.10	

Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
n: number of participants exposed to respective study intervention with available dose.
Source: B003624/Table 2.1/2

日本人集団

組入れた日本人集団の被験者数及びSAFに含まれた被験者数を試験ごとに表 2.7.4.1-5 に、造影剤ごとの曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示す。

日本人集団の併合解析には、計 129 例が組入れられ、121 例が安全性評価に適格であった。このうち、119 例が本剤の投与を受け、102 例が標準薬とされている既承認の GBCA の投与を受けた。

Gd 投与量の平均値は本剤が 0.04mmol Gd/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 Gd/kg であった。

表 2.7.4.1-5 試験ごとの被験者数（組入れた全被験者、日本人集団）

QUANTI	Number of participants enrolled	Number of participants randomized	Number of participants valid for safety	Number of participants exposed to Gadoquatrane	Number of participants exposed to SoC GBCAs
Pool	129	80	121 (100.0%)	119 (98.3%)	102 (84.3%)
QUANTI CNS	35	32	32 (100.0%)	31 (96.9%)	32 (100.0%)
QUANTI OBR	48	48	48 (100.0%)	48 (100.0%)	48 (100.0%)
QUANTI Pediatric	20	N/A	19 (100.0%)	19 (100.0%)	N/A
Dose finding	26	N/A	22 (100.0%)	21 (95.5%)	22 (100.0%)

All enrolled population includes all participants who signed informed consent.
Source: B003625/Table 1.1/1

表 2.7.4.1-6 造影剤ごとの曝露状況（mmol Gd/kg）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

Study intervention		Pool (all)	Pool (adult)	QUANTI Pediatric
Gadoquatrane	n	119	100	19
	Mean (SD)	0.042 (0.005)	0.043 (0.006)	0.040 (0.001)
	Median	0.040	0.040	0.040
	Min, Max	0.04, 0.06	0.04, 0.06	0.04, 0.04
Gadobutrol	n	52	52	
	Mean (SD)	0.099 (0.006)	0.099 (0.006)	
	Median	0.100	0.100	
	Min, Max	0.06, 0.11	0.06, 0.11	
Gadoterate meglumine / gadoteric acid	n	28	28	
	Mean (SD)	0.100 (0.000)	0.100 (0.000)	
	Median	0.100	0.100	
	Min, Max	0.10, 0.10	0.10, 0.10	
Gadoteridol	n	22	22	
	Mean (SD)	0.100 (0.000)	0.100 (0.000)	
	Median	0.100	0.100	
	Min, Max	0.10, 0.10	0.10, 0.10	

Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
n: number of participants exposed to respective study intervention with available dose.
Source: B003625/Table 2.1/2

2.7.4.1.2.2 第 I 相試験における曝露状況

完了した第 I 相試験 5 試験について、Gd 用量ごとの本剤又は対照薬であるガドブトロール、並びにプラセボを投与した被験者数を表 2.7.4.1-7 に示す。

本剤 0.01～0.2mmol Gd/kg の投与を受けた 139 例のうち、年齢が 18 歳以上 65 歳未満は 128 例、65 歳以上 79 歳未満は 11 例であった。最も割合が高かった人種は白人（68.3%）で、次いでアジア人（26.6%）、黒人（5.0%）の順であった。

表 2.7.4.1-7 第 I 相試験において本剤又はガドブトロールの投与を受けた被験者数

Administration	Number of administrations*	Number of participants
Gadoquatrane (mmol/kg bw)	223	139
0.01	49	
0.025	6	
0.03	62	
0.05	6	
0.06	42	
0.1	51	
0.2	6	
Other (unclear/partial exposure at 0.1)	1	
Placebo	25	25
Gadobutrol 0.1 mmol/kg bw	42	42

* Study 19325 was a cross over study and participants were scheduled to receive 3 different doses of gadoquatrane and 1 dose of gadobutrol
Source: PH-41019/Table 14.1/3, PH-41342/Table 14.1/3, PH-41061/Table 14.1/4, PH-42241/Table 14.1/3, PH-42494/Table 14.1/7

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者が本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 両方の投与を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、人口統計学的及び他のベースライン特性は併合解析集団（成人及び小児、成人）で同様であった（B003624/Table 1.2/1）。併合解析に含めた 4 つの臨床試験のうち小児試験を除く 3 試験では、被験者は 2 回の MRI 検査を受け、両方の治験薬の投与を受けた。本剤を投与された小児集団を評価するため、小児の結果も別途示す。年齢別の特性は、B003624/Table 1.2/2 を参照のこと。

SAF の併合解析集団（成人及び小児）では、被験者の 53.1%が女性であった。併合解析集団（成人）ではわずかに女性が多かったが、小児集団（試験 21196）ではわずかに男性が多かった。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。民族については、10.1%がヒスパニック又はラテン系で、6.6%が不明、7.6%が未報告であり、ヒスパニック又はラテン系でない被験者が最も多かった（75.6%）。

更に、併合解析集団（成人）では、年齢（平均値±SD）は 55.95±14.71 歳であった。併合解析集団（成人及び小児）の被験者の多くは 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。

併合解析集団（成人）では、被験者の 50.5%は eGFR が 90mL/min/1.73m^{2}以上で、腎機能が保たれており、41.2%は腎機能が軽度に低下し（eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上 90mL/min/1.73m^{2}未満）、8.0%は中等度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満）であった。

併合解析集団（成人及び小児）では、10.8%が 18 歳未満であった。小児集団では、ほとんどの被験者は、年齢で調整した正常腎機能（eGFR を指標とする）の範囲内であった。2 歳超の 4 例の被験者は、eGFR が 90mL/min/1.73m^{2}をわずかに下回っていた（B003284/Listing 10.2.4/4）。

日本人集団

日本人集団（成人及び小児）では被験者の 59.5%が女性であった。日本人集団（成人）では女性が多かったが、日本人小児集団では男性が多かった。年齢（平均値±SD）は 50.91±23.51 歳であった（B003625/Table 1.2/1）。被験者の多くは 18 歳以上 65 歳未満（49.6%）であり、75 歳以上は 13.2%、18 歳未満は 15.7%であった。

更に、日本人集団（成人）では、被験者の 13.7%は eGFR が 90mL/min/1.73m^{2}以上で、腎機能が保たれており、68.6%で腎機能が軽度に低下し（eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上 90mL/min/1.73m^{2}未満）、17.6%は中等度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満）であった。日本人集団（小児）では、被験者の 89.5%は eGFR が 90mL/min/1.73m^{2}以上で、腎機能が保たれており、10.5%は腎機能が軽度に低下（eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上 90mL/min/1.73m^{2}未満）していた。

2.7.4.1.3.2 病歴

併合解析集団で見られた病歴及を器官別大分類及び基本語ごとに B003624/Table 1.3/1 に示す。いずれかの集団で 5%以上に見られた病歴及び被験者数を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.4.1-8 に示す。最もよく見られた病歴は、主要器官別大分類では、良性、悪性および詳細不明の新生物（57.1%）で、次いで神経系障害（34.6%）及び血管障害（35.1%）であった。

併合解析集団（成人）において、最もよく見られた病歴は、基本語では高血圧（34.1%）で、次いで髄膜腫（11.9%）及び高脂血症（9.7%）であった。造影 MRI 検査の対象となる疾患の種類から想定されたとおり、腫瘍の病歴を有する被験者の割合が高かった。

表 2.7.4.1-8 いずれかの集団で 5%以上に見られた病歴（器官別大分類及び基本語別）の概要（SAF、併合解析集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.1	Pool (all) N=858 (100%)	Pool (adult) N=765 (100%)	QUANTI Pediatric N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one medical history finding		850 (99.1%)	757 (99.0%)	93 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	63 (7.3%)	48 (6.3%)	15 (16.1%)
Myelosuppression	骨髄抑制	12 (1.4%)	3 (0.4%)	9 (9.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	101 (11.8%)	97 (12.7%)	4 (4.3%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	69 (8.0%)	56 (7.3%)	13 (14.0%)
Neurofibromatosis	神経線維腫症	7 (0.8%)	2 (0.3%)	5 (5.4%)
Endocrine disorders	内分泌障害	103 (12.0%)	99 (12.9%)	4 (4.3%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	45 (5.2%)	43 (5.6%)	2 (2.2%)
Eye disorders	眼障害	54 (6.3%)	49 (6.4%)	5 (5.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	188 (21.9%)	173 (22.6%)	15 (16.1%)
Constipation	便秘	26 (3.0%)	17 (2.2%)	9 (9.7%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	42 (4.9%)	42 (5.5%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (4.9%)	35 (4.6%)	7 (7.5%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	126 (14.7%)	122 (15.9%)	4 (4.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	42 (4.9%)	36 (4.7%)	6 (6.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	175 (20.4%)	153 (20.0%)	22 (23.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	48 (5.6%)	43 (5.6%)	5 (5.4%)
Investigations	臨床検査	61 (7.1%)	57 (7.5%)	4 (4.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	253 (29.5%)	251 (32.8%)	2 (2.2%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	41 (4.8%)	41 (5.4%)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	39 (4.5%)	39 (5.1%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	74 (8.6%)	74 (9.7%)	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	47 (5.5%)	47 (6.1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	154 (17.9%)	152 (19.9%)	2 (2.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	490 (57.1%)	435 (56.9%)	55 (59.1%)
Meningioma	髄膜腫	92 (10.7%)	91 (11.9%)	1 (1.1%)
Neuroblastoma	神経芽腫	7 (0.8%)	0	7 (7.5%)
Retinoblastoma	網膜芽細胞腫	5 (0.6%)	0	5 (5.4%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	40 (4.7%)	40 (5.2%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	297 (34.6%)	263 (34.4%)	34 (36.6%)
Epilepsy	てんかん	33 (3.8%)	26 (3.4%)	7 (7.5%)
Hydrocephalus	水頭症	9 (1.0%)	4 (0.5%)	5 (5.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	104 (12.1%)	99 (12.9%)	5 (5.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	104 (12.1%)	102 (13.3%)	2 (2.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	136 (15.9%)	136 (17.8%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.1	Pool (all) N=858 (100%)	Pool (adult) N=765 (100%)	QUANTI Pediatric N=93 (100%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	45 (5.2%)	45 (5.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	109 (12.7%)	102 (13.3%)	7 (7.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	45 (5.2%)	36 (4.7%)	9 (9.7%)
Social circumstances	社会環境	83 (9.7%)	83 (10.8%)	0
Menopause	閉経	54 (6.3%)	54 (7.1%)	0
Vascular disorders	血管障害	301 (35.1%)	300 (39.2%)	1 (1.1%)
Hypertension	高血圧	261 (30.4%)	261 (34.1%)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
Source: B003624/Table 1.3/1

造影剤アレルギーを含むアレルギーの既往歴

アレルギーの既往歴は、併合解析集団（成人及び小児）で 37 例（4.3%）に見られた（B003624/Table 1.3/2）。造影剤アレルギーを含む複数のアレルギー（動物アレルギー及びダニアレルギーなど）の既往歴のある小児被験者は、1 例であった。以前に使用された造影剤に関する詳細な情報は得られていない。当該被験者において、本剤の投与後に有害事象の発現はなかった。

日本人集団

日本人集団でも病歴は治験薬投与前のベースライン時にほとんどの被験者で認められた。いずれかの集団で 5.5%以上に見られた病歴及び被験者数を器官別大分類及び基本語ごとに表 2.7.4.1-9 に示す。

日本人集団（成人）において、最もよく見られた病歴は、基本語では高血圧（34.3%）で、次いで閉経（18.6%）及び子宮平滑筋腫（14.7%）であった。

表 2.7.4.1-9 いずれかの集団で 5.5%以上に見られた病歴（器官別大分類及び基本語別）の概要（SAF、併合解析集団、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.1	Pool (all) N=121 (100%)	Pool (adult) N=102 (100%)	QUANTI Pediatric N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one medical history finding		119 (98.3%)	100 (98.0%)	19 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	21 (17.4%)	12 (11.8%)	9 (47.4%)
Anaemia	貧血	6 (5.0%)	4 (3.9%)	2 (10.5%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	4 (3.3%)	0	4 (21.1%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	8 (6.6%)	6 (5.9%)	2 (10.5%)
Myelosuppression	骨髄抑制	7 (5.8%)	0	7 (36.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (5.0%)	6 (5.9%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	7 (5.8%)	4 (3.9%)	3 (15.8%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	7 (5.8%)	6 (5.9%)	1 (5.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	13 (10.7%)	10 (9.8%)	3 (15.8%)
Diabetes insipidus	尿崩症	3 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.1	Pool (all) N=121 (100%)	Pool (adult) N=102 (100%)	QUANTI Pediatric N=19 (100%)
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	3 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)
Eye disorders	眼障害	14 (11.6%)	12 (11.8%)	2 (10.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49 (40.5%)	38 (37.3%)	11 (57.9%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	8 (6.6%)	8 (7.8%)	0
Constipation	便秘	23 (19.0%)	14 (13.7%)	9 (47.4%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	7 (5.8%)	7 (6.9%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	8 (6.6%)	8 (7.8%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.0%)	4 (3.9%)	2 (10.5%)
Pain	疼痛	3 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	18 (14.9%)	17 (16.7%)	1 (5.3%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	6 (5.0%)	6 (5.9%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	11 (9.1%)	7 (6.9%)	4 (21.1%)
Food allergy	食物アレルギー	2 (1.7%)	0	2 (10.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	32 (26.4%)	23 (22.5%)	9 (47.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (8.3%)	6 (5.9%)	4 (21.1%)
Investigations	臨床検査	7 (5.8%)	5 (4.9%)	2 (10.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	33 (27.3%)	33 (32.4%)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	12 (9.9%)	12 (11.8%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	7 (5.8%)	7 (6.9%)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	7 (5.8%)	7 (6.9%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	26 (21.5%)	26 (25.5%)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	8 (6.6%)	8 (7.8%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	90 (74.4%)	74 (72.5%)	16 (84.2%)
Breast cancer	乳癌	6 (5.0%)	6 (5.9%)	0
Germ cell neoplasm	胚細胞新生物	2 (1.7%)	0	2 (10.5%)
Medulloblastoma	髄芽腫	3 (2.5%)	0	3 (15.8%)
Meningioma	髄膜腫	13 (10.7%)	13 (12.7%)	0
Retinoblastoma	網膜芽細胞腫	2 (1.7%)	0	2 (10.5%)
Rhabdomyosarcoma	横紋筋肉腫	2 (1.7%)	0	2 (10.5%)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	15 (12.4%)	15 (14.7%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	37 (30.6%)	33 (32.4%)	4 (21.1%)
Epilepsy	てんかん	8 (6.6%)	6 (5.9%)	2 (10.5%)
Headache	頭痛	7 (5.8%)	6 (5.9%)	1 (5.3%)
Migraine	片頭痛	8 (6.6%)	8 (7.8%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	22 (18.2%)	19 (18.6%)	3 (15.8%)
Insomnia	不眠症	16 (13.2%)	14 (13.7%)	2 (10.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	23 (19.0%)	21 (20.6%)	2 (10.5%)
Renal cyst	腎嚢胞	6 (5.0%)	6 (5.9%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	17 (14.0%)	17 (16.7%)	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	6 (5.0%)	6 (5.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (14.0%)	13 (12.7%)	4 (21.1%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	2 (1.7%)	0	2 (10.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	20 (16.5%)	12 (11.8%)	8 (42.1%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	2 (1.7%)	0	2 (10.5%)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (2.5%)	1 (1.0%)	2 (10.5%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.1	Pool (all) N=121 (100%)	Pool (adult) N=102 (100%)	QUANTI Pediatric N=19 (100%)
Social circumstances	社会環境	29 (24.0%)	29 (28.4%)	0
Menopause	閉経	19 (15.7%)	19 (18.6%)	0
Postmenopause	閉経後	10 (8.3%)	10 (9.8%)	0
Vascular disorders	血管障害	37 (30.6%)	37 (36.3%)	0
Hypertension	高血圧	35 (28.9%)	35 (34.3%)	0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
Source: B003625/Table 1.3/1

日本人集団での造影剤アレルギーを含むアレルギーの既往歴

日本人集団でアレルギーの既往歴は 11 例（9.1%）に見られた（B003625/Table 1.3/2）。造影剤アレルギーの既往歴のある小児被験者が、1 例（5.3%）報告された。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の定義及び評価方法はそれぞれの治験総括報告書に示す（PH-42391/Section 16.1.1、B003181/Section 5.2、B003180/Section 5.2、B003284/Section 5.2）。

併合解析に適用した TEAE の定義を 2.7.4.1.1.2.2.1 に示す。

併合解析には、SAF に基づく 2 つの主要な併合解析集団が含まれる。

- 併合解析集団（成人及び小児）：試験 21181、試験 21197、試験 21196 及び試験 20241 の被験者を含め、SAF に基づいた本剤投与時のみについての要約を示す。
- 併合解析集団（成人）：試験 21181、試験 21197 及び試験 20241 の被験者を含め、本剤投与時又は標準薬とされている既承認の GBCA 投与時それぞれの要約を示す。

第 I 相試験からの支持的データは各項の最後に示す。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

2.7.4.2.1.1.1 併合解析集団

SAF における TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-1 に示す。

併合解析集団（成人及び小児）では、本剤投与後に TEAE を発現した被験者数は少なかった〔112 例（13.3%）〕。併合解析集団（成人）では、TEAE を発現した被験者数は、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与後で、同程度〔本剤：96 例（12.8%）、標準薬とされている既承認の GBCA：98 例（13.0%）〕であった。小児集団では、16 例（17.2%）の被験者が TEAE を発現した。ほとんどの被験者で、TEAE の重症度は軽度〔93 例（11.0%）〕または中等度〔17 例（2.0%）〕であった。本剤投与後に高度の TEAE を発現した被験者は 2 例（0.2%）で、うち 1 例は小児被験者であった。GBCA の投与後 1 例（0.1%）に高度の TEAE がみられた。TEAE の重症度は、成人集団と小児被験者の治療群間で同程度であった。

併合解析集団（成人及び小児）では、TEAE の転帰は、83 例（9.9%）で回復、17 例（2.0%）は未回復、9 例（1.1%）は軽快、1 例（0.1%）は回復したが後遺症あり、2 例（0.2%）は不明であった（B003624/Table 2.2.4/24、2.2.4/25）。併合解析集団（成人）では、TEAE の転帰に関して本剤と対照薬 GBCA との間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。小児集団では、TEAE が見られた 16 例（17.2%）のうち 13 例（14.0%）が追跡調査来院時に回復していた。転帰が軽快であった被験者が 1 例（1.1%）、不明が 1 例（1.1%）、未回復が 1 例（1.1%）であった。

併合解析集団（成人及び小児）において、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は低かった〔37 例（4.4%）〕。併合解析集団（成人）において、本剤投与後に 32 例（4.3%）が治験薬と関連のある TEAE を発現し、GBCA 投与後では 36 例（4.8%）が治験薬と関連のある TEAE を発現した。小児被験者では、5 例（5.4%）が本剤と関連のある TEAE を発現した。

治験薬との関連はない頭蓋内出血が 1 例に認められ、試験を中止した。死亡例は認められなかった。成人を対象とした調査では、本剤投与後に重篤な TEAE（治験薬と関連なし）を発現した被験者が 2 例（0.3%）見られた。GBCA 投与後に治験薬と関連のある重篤な TEAE が 1 例（0.1%）報告された。重篤な TEAE を発現した 3 例（3.2%）の小児被験者のうち 2 例（2.2%）が本剤と関連ありと判定された（2.7.4.2.1.2.1）。

併合解析集団（成人及び小児）において、試験中止に至った TEAE は 1 例にのみ報告された（2.7.4.2.1.7.1.1）。転帰が死亡の TEAE は見られなかった。

併合解析集団（成人及び小児）において、治験手順と関連のある TEAE の発現割合は低かった（4.6%）。併合解析集団（成人）において、本剤群〔37 例（4.9%）〕と GBCA 群〔27 例（3.6%）〕で同程度であった（B003624/Table 3.1/3）。11 例（1.3%）の被験者が、治験手順と関連のある TEAE を複数報告した。治験手順と関連のある TEAE の多くは、治験薬投与後最初の 30 分以内に発現した（B003624/Table 3.1/6）。これらの治験手順と関連のある TEAE は、いずれも重篤な TEAE ではなかった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の発現例数及び発現割合（%）（SAF、併合解析集団）

	Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
	Gadoquatrane N=842 (100%)	Gadoquatrane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoquatrane N=93 (100%)
Any AE	148 (17.6%)	125 (16.7%)	125 (16.5%)	23 (24.7%)
Any TEAE	112 (13.3%)	96 (12.8%)	98 (13.0%)	16 (17.2%)
Maximum intensity for any TEAE				
Mild	93 (11.0%)	82 (10.9%)	83 (11.0%)	11 (11.8%)
Moderate	17 (2.0%)	13 (1.7%)	14 (1.9%)	4 (4.3%)
Severe	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Any study intervention-related TEAE	37 (4.4%)	32 (4.3%)	36 (4.8%)	5 (5.4%)
Maximum intensity for intervention-related TEAE				
Mild	31 (3.7%)	27 (3.6%)	30 (4.0%)	4 (4.3%)
Moderate	5 (0.6%)	5 (0.7%)	5 (0.7%)	0
Severe	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	39 (4.6%)	37 (4.9%)	27 (3.6%)	2 (2.2%)
Any TEAE of special interest	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Any TESAE	5 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (3.2%)
TESAE with fatal outcome	0	0	0	0

	Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
	Gadoquatrane N=842 (100%)	Gadoquatrane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoquatrane N=93 (100%)
Life-threatening TESAE	2 (0.2%)	0	0	2 (2.2%)
TESAE requiring hospitalization	4 (0.5%)	2 (0.3%)	0	2 (2.2%)
TESAE resulting in substantial disruption of normal life functions	0	0	0	0
Congenital anomaly or birth defect	0	0	0	0
Other	0	0	1 (0.1%)	0
Any study intervention-related TESAE	2 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (2.2%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Post study intervention AE	39 (4.6%)	28 (3.7%)	34 (4.5%)	11 (11.8%)

AE: Adverse event, TEAE: Treatment-emergent adverse event, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
Treatment-emergent adverse event is defined below:
QUANTI CNS, QUANTI OBR and Dose finding: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2.
QUANTI Pediatric: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration up to 28 hours afterward.
TEAE of special interest is defined as any TEAEs with 'severe' intensity.
An SAE can fulfil more than one reason for seriousness.
Source: B003624/Table 2.2.1.1/1

GBCA の種類ごとの TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-2 に示す。

全体として、TEAE の発現割合〔本剤群 96 例（12.8%）、ガドブトロール群 68 例（14.4%）、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸群 19 例（10.4%）、ガドテリドール群 11 例（10.9%）〕に意味のある差異は見られなかった。治験薬と関連のある TEAE についても同様の傾向が見られ、本剤群 32 例（4.3%）、ガドブトロール群 19 例（4.0%）、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸群 7 例（3.8%）、ガトテリドール群 10 例（9.9%）であった。発現割合がガドテリドール群でやや高い傾向が見られたが、これは臨床的に意味のある差ではなく、主に被験者数が少ないことに起因するものと考えられた。

表 2.7.4.2-2 GBCA の種類ごとの TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人）〕

	Gadoquatrane N=749 (100%)	Gadobutrol N=472 (100%)	Gadoterate meglumine / gadoteric acid N=183 (100%)	Gadoteridol N=101 (100%)
Any AE	125 (16.7%)	82 (17.4%)	29 (15.8%)	14 (13.9%)
Any TEAE	96 (12.8%)	68 (14.4%)	19 (10.4%)	11 (10.9%)
Maximum intensity for any TEAE				
Mild	82 (10.9%)	58 (12.3%)	15 (8.2%)	10 (9.9%)
Moderate	13 (1.7%)	10 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (1.0%)
Severe	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
Any study intervention-related TEAE	32 (4.3%)	19 (4.0%)	7 (3.8%)	10 (9.9%)
Maximum intensity for intervention-related TEAE				
Mild	27 (3.6%)	16 (3.4%)	4 (2.2%)	10 (9.9%)
Moderate	5 (0.7%)	3 (0.6%)	2 (1.1%)	0

	Gadoquatrane N=749 (100%)	Gadobutrol N=472 (100%)	Gadoterate meglumine / gadoteric acid N=183 (100%)	Gadoteridol N=101 (100%)
Severe	0	0	1 (0.5%)	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	37 (4.9%)	20 (4.2%)	4 (2.2%)	3 (3.0%)
Any TEAE of special interest	1 (0.1%)	0	1 (0.5%)	0
Any TESAE	2 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0
TESAE with fatal outcome	0	0	0	0
Life-threatening TESAE	0	0	0	0
TESAE requiring hospitalization	2 (0.3%)	0	0	0
TESAE resulting in substantial disruption of normal life functions	0	0	0	0
Congenital anomaly or birth defect	0	0	0	0
Other	0	0	1 (0.5%)	0
Any study intervention-related TESAE	0	0	1 (0.5%)	0
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Post study intervention AE	28 (3.7%)	18 (3.8%)	11 (6.0%)	5 (5.0%)

AE: Adverse event, GBCA: Gadolinium-based Contrast agent, TEAE: Treatment-emergent adverse event, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
Treatment-emergent AE is defined as an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2.
TEAE of special interest is defined as any TEAEs with 'severe' intensity.
An SAE can fulfil more than one reason for seriousness.
Source: B003624/Table 2.2.1.1/3

日本人集団

日本人集団における TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象及び TEAE を発現した被験者数は、本剤及び標準薬とされている既承認の 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、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与後いずれも少なく、同程度〔併合解析集団（成人）で、本剤：3 例（3.0%）、標準薬とされている既承認の GBCA：4 例（3.9%）〕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、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与後いずれも少なかった〔併合解析集団（成人）で、本剤：4 例（4.0%）、標準薬とされている既承認の GBCA：1 例（1.0%）〕。

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、入院が必要な重篤な TEAE であった。

AESI の発現はなかった。

表 2.7.4.2-3 TEAE の発現例数及び発現割合（%）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

	Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
	Gadoquatrane N=119 (100%)	Gadoquatrane N=100 (100%)	SoC GBCAs N=102 (100%)	Gadoquatrane N=19 (100%)
Any AE	19 (16.0%)	13 (13.0%)	16 (15.7%)	6 (31.6%)
Any TEAE	13 (10.9%)	9 (9.0%)	10 (9.8%)	4 (21.1%)
Maximum intensity for any TEAE				
Missing	0	0	0	0
Mild	11 (9.2%)	8 (8.0%)	10 (9.8%)	3 (15.8%)
Moderate	2 (1.7%)	1 (1.0%)	0	1 (5.3%)
Any study intervention-related TEAE	4 (3.4%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (5.3%)
Maximum intensity for intervention-related TEAE				
Missing	0	0	0	0
Mild	4 (3.4%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (5.3%)
Moderate	0	0	0	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	5 (4.2%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)
Any TEAE of special interest	0	0	0	0
Any TESAE	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
TESAE with fatal outcome	0	0	0	0
Life-threatening TESAE	0	0	0	0
TESAE requiring hospitalization	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
TESAE resulting in substantial disruption of normal life functions	0	0	0	0
Congenital anomaly or birth defect	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Any study intervention-related TESAE	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Post study intervention AE	7 (5.9%)	4 (4.0%)	6 (5.9%)	3 (15.8%)

AE: Adverse event, GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
Treatment-emergent adverse event is defined below:
QUANTI CNS, QUANTI OBR and Dose finding: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2.
QUANTI Pediatric: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration up to 28 hours afterward.
TEAE of special interest is defined as any TEAEs with 'severe' intensity.
An SAE can fulfil more than one reason for seriousness.
Source: B003625/Table 2.2.1.1/1

日本人集団における GBCA の種類ごとの TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-4 に示す。

日本人集団において、TEAE の発現割合は、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 投与後で同程度であった〔本剤：9 例（9.0%）、ガドブトロール：6 例（11.5%）、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸：0 例（0.0%）、ガトテリドール：4 例（18.2%）〕。治験薬と関連のある TEAE は、本剤群 3 例（3.0%）、ガドブトロール群 0 例（0.0%）、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸群 0 例（0.0%）、ガトテリドール群 4 例（18.2%）であった。

表 2.7.4.2-4 GBCA の種類ごとの TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人）、日本人集団〕

	Gadoquatrane N=100 (100%)	Gadobutrol N=52 (100%)	Gadoterate meglumine / gadoteric acid N=28 (100%)	Gadoteridol N=22 (100%)
Any AE	13 (13.0%)	7 (13.5%)	4 (14.3%)	5 (22.7%)
Any TEAE	9 (9.0%)	6 (11.5%)	0	4 (18.2%)
Maximum intensity for any TEAE				
Mild	8 (8.0%)	6 (11.5%)	0	4 (18.2%)
Moderate	1 (1.0%)	0	0	0
Any study intervention-related TEAE	3 (3.0%)	0	0	4 (18.2%)
Maximum intensity for intervention-related TEAE				
Mild	3 (3.0%)	0	0	4 (18.2%)
Moderate	0	0	0	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	4 (4.0%)	1 (1.9%)	0	0
Any TEAE of special interest	0	0	0	0
Any TESAE	0	0	0	0
TESAE with fatal outcome	0	0	0	0
Life-threatening TESAE	0	0	0	0
TESAE requiring hospitalization	0	0	0	0
TESAE resulting in substantial disruption of normal life functions	0	0	0	0
Congenital anomaly or birth defect	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Any study intervention-related TESAE	0	0	0	0
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Post study intervention AE	4 (4.0%)	2 (3.8%)	2 (7.1%)	2 (9.1%)

AE: Adverse event, GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
Treatment-emergent AE is defined as an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2.
TEAE of special interest is defined as any TEAEs with 'severe' intensity.
An SAE can fulfil more than one reason for seriousness.
Source: B003625/Table 2.2.1.1/3

2.7.4.2.1.1.1.1 よく見られた TEAE

いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に見られた TEAE を、表 2.7.4.2-5 に示す。

併合解析集団（成人）では、TEAE が認められた被験者は本剤群で 96 例（12.8%）、対照薬 GBCA 群で 98 例（13.0%）であり、投与群間で差は見られなかった。併合解析集団（成人及び小児）で最も多く報告された TEAE は、頭痛 17 例（2.0%）、浮動性めまい 14 例（1.7%）及び悪心6例（0.7%）であった。2例以上の被験者で報告された治験薬と関連のある TEAE については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-5 いずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE：器官別大分類及び基本語別（SAF、併合解析集団）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1		Gadoqua-trane N=842 (100%)	Gadoqua-trane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoqua-trane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		112 (13.3%)	96 (12.8%)	98 (13.0%)	16 (17.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害				
Vertigo	回転性めまい	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0
Nausea	悪心	6 (0.7%)	6 (0.8%)	9 (1.2%)	0
Vomiting	嘔吐	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Feeling hot	熱感	4 (0.5%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	0
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (1.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.1%)	0	3 (0.4%)	1 (1.1%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
Investigations	臨床検査				
Blood urine present	尿中血陽性	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia	関節痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	14 (1.7%)	13 (1.7%)	12 (1.6%)	1 (1.1%)
Dysgeusia	味覚不全	0	0	2 (0.3%)	0
Headache	頭痛	17 (2.0%)	17 (2.3%)	17 (2.2%)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Dysuria	排尿困難	0	0	2 (0.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Erythema	紅斑	3 (0.4%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (1.1%)
Pruritus	そう痒症	2 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	0
Rash	発疹	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害				
Haematoma	血腫	3 (0.4%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=749 (100%)	 SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=93 (100%)
Hypertension	高血圧	1 (0.1%)	0	2 (0.3%)	1 (1.1%)

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003624/Table 2.2.1.3/1

よく見られた TEAE（成人のいずれかの群で 1%以上の発現割合）を MedDRA ラベリング分類別に表 2.7.4.2-6 に示す。併合解析集団（成人及び小児）において、本剤群で最もよく見られた TEAE は、頭痛〔17 例（2.0%）〕、浮動性めまい〔14 例（1.7%）〕及び注射部位反応〔23 例（2.7%）〕であった。注射部位反応のグループ化した用語には、MLG の「注射部位反応」に加え、同じ現象を表す追加の PT（注入部位疼痛、カテーテル留置部位内出血、カテーテル留置部位血腫、血管穿刺部位内出血、血管穿刺部位疼痛、血管穿刺部位発疹、適用部位内出血、カテーテル留置部位浮腫、カテーテル留置部位疼痛、カテーテル留置部位発疹、医療機器使用部位紅斑）に対応している。治験薬又は治験手順に関連のある注射部位反応については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

併合解析集団（成人）では、本剤群で最もよく見られた（1%以上）TEAE は、頭痛〔本剤群 17 例（2.3%）、対照薬 GBCA 群 17 例（2.2%）〕、浮動性めまい〔本剤群 13 例（1.7%）、対照薬 GBCA 群 12 例（1.6%）〕及び注射部位反応〔本剤群 21 例（2.8%）、対照薬 GBCA 群 7 例（0.9%）〕であった。対照薬 GBCA 群では、悪心の発現割合は 1%以上であった〔本剤群 6 例（0.8%）、対照薬 GBCA 群 9 例（1.2%）〕。本剤と対照薬 GBCA の TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差異は認められなかった。小児集団では、浮動性めまいが 1 例、注射部位反応が 2 例に報告された。

器官別大分類別及び基本語別の全ての TEAE については、B003624/Table 2.2.1.3/1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-6 よく見られた（成人のいずれかの群で 1%以上の発現割合）TEAE：MedDRA ラベリング分類別（SAF、併合解析集団）

MedDRA labeling grouping MedDRA version 27.1		Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	 SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
MLG Headache	頭痛	17 (2.0%)	17 (2.3%)	17 (2.2%)	0
MLG Dizziness	浮動性めまい	14 (1.7%)	13 (1.7%)	12 (1.6%)	1 (1.1%)
MLG (+PTs) Injection site reactions*	注射部位反応	23 (2.7%)	21 (2.8%)	7 (0.9%)	2 (2.2%)
MLG Nausea	悪心	6 (0.7%)	6 (0.8%)	9 (1.2%)	0

GBCAs: Gadolinium-based contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG: MedDRA Labeling grouping; PT: preferred term, SoC: Standard of Care
*The term injection site reactions correspond to the MLG Injection site reactions plus additional PTs that represent the same phenomenon (infusion site pain, catheter site bruise, catheter site hematoma, vessel puncture site bruise, vessel puncture site pain, vessel puncture site rash, application site bruise, catheter site oedema, catheter site pain, catheter site rash, and medical device site erythema).
Source: B003624/Table 2.2.4/8, Table 3.1/13 (for the term injection site reactions)

注射部位反応に関係する TEAE を表 2.7.4.2-7 に基本語別に示す。

注射部位反応をより詳細に検討するため、治験責任（分担）医師の報告用語に基づき、注射部位に発現したすべての TEAE を、「注射部位反応」という用語でグループ化した。併合解析集団（成人及び小児、成人）別のグループ用語による注射部位反応の発現割合、及び個々の基本語の発現割合を示す。これらの TEAE の発現割合は全体的に低く、集団間で臨床的に意味のある差は見られなかった。治験薬又は治験手順と関連のある注射部位反応は、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-7 事後解析：注射部位反応に関係する TEAE（基本語別）（SAF、併合解析集団）

Preferred term MedDRA Version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		23 (2.7%)	21 (2.8%)	7 (0.9%)	2 (2.2%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (1.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Application site bruise	適用部位内出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Catheter site oedema	カテーテル留置部位浮腫	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Catheter site rash	カテーテル留置部位発疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Injection site coldness	注射部位冷感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Vessel puncture site rash	血管穿刺部位発疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site inflammation	注射部位炎症	0	0	1 (0.1%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
'Injection site reaction' includes PTs for MLG: Injection site reaction and the following PTs:
Infusion site pain, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Vessel puncture site bruise, Vessel puncture site pain, Vessel puncture
site rash, Application site bruise, Catheter site oedema, Catheter site pain, Catheter site rash and Medical device site erythema.
Treatment-emergent adverse event is defined below:
QUANTI CNS, QUANTI OBR and Dose finding: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2.
QUANTI Pediatric: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration up to 28 hours afterward.
Source: B003624/Table 3.1/13

日本人集団

日本人集団において、よく見られた TEAE を、表 2.7.4.2-8 に示す。

併合解析集団（成人）では、TEAE が認められた被験者は本剤群で 9 例（9.0%）、対照薬 GBCA 群で 10 例（9.8%）であり、投与群間で差は見られなかった。併合解析集団（成人及び小児）で 2 例以上に見られた TEAE は、注射部位内出血、血管穿刺部位内出血が各 2 例（1.7%）であった。治験薬と関連のある TEAE については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-8 TEAE：器官別大分類及び基本語別（SAF、併合解析集団、日本人集団）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1		Gadoqua-trane N=119 (100%)	Gadoqua-trane N=100 (100%)	SoC GBCAs N=102 (100%)	Gadoqua-trane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		13 (10.9%)	9 (9.0%)	10 (9.8%)	4 (21.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.5%)	2 (2.0%)	3 (2.9%)	1 (5.3%)
Nausea	悪心	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Toothache	歯痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	2 (10.5%)
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (1.7%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (5.3%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	2 (1.7%)	2 (2.0%)	0	0
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.0%)	0
Foot fracture	足骨折	0	0	1 (1.0%)	0
Investigations	臨床検査	0	0	1 (1.0%)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.0%)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	1 (1.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Headache	頭痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (1.0%)	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (1.0%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (1.0%)	0
Haematuria	血尿	0	0	1 (1.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care

Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003625/Table 2.2.1.3/1

日本人集団において、よく見られた TEAE（成人のいずれかの群で 1%以上の発現割合）を MedDRA ラベリング分類別に表 2.7.4.2-9 に示す。併合解析集団（成人及び小児）において、本剤群で最もよく見られた TEAE は、注射部位反応〔5 例（4.2%）〕であった。

併合解析集団（成人）において、本剤群で最もよく見られた TEAE は注射部位反応〔本剤群 4 例（4.0%）、対照薬 GBCA 群 1 例（1.0%）〕で、次いで血管穿刺部位反応〔本剤群 2 例（2.0%）、対照薬 GBCA 群 0 例（0.0%）〕であった。対照薬 GBCA 群では、悪心の発現割合は 2.0%であった〔本剤群 1 例（1.0%）、対照薬 GBCA 群 2 例（2.0%）〕。本剤と対照薬 GBCA の TEAE の発現割合に臨床的に意味のある差異は認められなかった。小児集団では、注射部位反応及び発熱が各 1 例（5.3%）に報告された。

器官別大分類別及び基本語別の全ての TEAE については、B003625/Table 2.2.1.3/1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-9 よく見られた（成人のいずれかの群で 1%以上の発現割合）TEAE：MedDRA ラベリング分類別（SAF、併合解析集団、日本人集団）

MedDRA labeling grouping MedDRA version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=19 (100%)
MLG (+PTs): Injection site reactions*	注射部位反応	5 (4.2%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)
MLG: Vessel puncture site reactions	血管穿刺部位反応	2 (1.7%)	2 (2.0%)	0	0
MLG: Fever	発熱	1 (0.8%)	0	1 (1.0%)	1 (5.3%)
MLG: Headache	頭痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
MLG: Nausea	悪心	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0
MLG: Sinusitis and sinus congestion	副鼻腔炎および副鼻腔うっ血	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
MLG: Vomiting	嘔吐	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MLG: MedDRA Labeling grouping; SoC: Standard of Care, PT: preferred term
*The term injection site reactions correspond to the MLG Injection site reactions plus additional PTs that represent the same phenomenon (infusion site pain, catheter site bruise, catheter site hematoma, vessel puncture site bruise, vessel puncture site pain, vessel puncture site rash, application site bruise, catheter site oedema, catheter site pain, catheter site rash, and medical device site erythema).
Source: B003625/Table 2.2.4/8, 3.1/13 (for the term injection site reactions)

日本人集団において、注射部位反応に関する TEAE を表 2.7.4.2-10 に基本語別に示す。

これらの TEAE の発現割合は全体的に低く、集団間で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注射部位反応は、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-10 事後解析：注射部位反応に関する TEAE（基本語別）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

Preferred term MedDRA Version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		5 (4.2%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (1.7%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	2 (1.7%)	2 (2.0%)	0	0
Infusion site pain	注射部位疼痛	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Pool (adult) includes participants from studies with SoC GBCAs; QUANTI CNS, QUANTI OBR, and Dose finding.
'Injection site reaction' includes PTs for MLG: Injection site reaction and the following PTs:
Infusion site pain, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Vessel puncture site bruise, Vessel puncture site pain, Vessel puncture
site rash, Application site bruise, Catheter site oedema, Catheter site pain, Catheter site rash and Medical device site erythema.
Treatment-emergent adverse event is defined below:
QUANTI CNS, QUANTI OBR and Dose finding: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2.
QUANTI Pediatric: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration up to 28 hours afterward.
Source: B003625/Table 3.1/13

2.7.4.2.1.1.1.2 部分集団ごとの有害事象の概要

部分集団（性別、年齢、人種及びベースライン時の腎機能）ごとの TEAE の要約を、併合解析集団（成人及び小児）は B003624/Table 2.2.1.1/4、2.2.1.1/6、2.2.1.1/8、2.2.1.1/10 に、併合解析集団（成人）は B003624/Table 2.2.1.1/5、2.2.1.1/7、2.2.1.1/9、2.2.1.1/11 に示す。

性別及び年齢の部分集団に関する主な結果は 2.7.4.5.1.4 に、人種及び民族の部分集団に関する主な結果は 2.7.4.5.1.3 に、腎機能に関する主な結果は 2.7.4.5.1.1 を参照のこと。

部分集団解析の概要は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

全体として、本剤投与後に報告された TEAE は、いずれの部分集団においても、また、併合解析集団（成人及び小児）の GBCA との比較においても、臨床的に意味のある差は認められなかった。治験薬と関連のある TEAE の群間比較においても、同様の結果であった。

2.7.4.2.1.1.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験 5 試験すべてから得られた TEAE の発現割合を、治験薬の種類ごとに比較した。本剤の用量漸増を検討した試験では、用量増加に伴う TEAE の発現割合の増加は示されなかったため、本剤のすべての用量をまとめて評価した。試験ごとの TEAE の基本語の詳細は、各治験総括報告書を参照のこと。腎機能障害のある成人被験者における安全性の詳細は、2.7.4.5.1.1 に示す。総じて、TEAE の発現割合及び重症度は、本剤の全用量群、ガドブトロール標準用量（0.1mmol/kg）群及びプラセボ群で同様であった（PH-41019/Table 14.3.1/6、PH-41342/Table 14.3.1/6、PH-41061/Table 14.3.1/5、PH-42241/Table 14.3.1/6、PH-42494/Table 14.3.1/6）。

2.7.4.2.1.2 治験薬又は治験手順と関連のある有害事象

2.7.4.2.1.2.1 併合解析集団

併合解析集団において、治験責任（分担）医師による評価に基づき、全ての治験薬と関連のある TEAE を、MedDRA 器官別大分類及び基本語別に、B003624/Table 2.2.4/3 に示した。治験薬と関連のある TEAE は、本剤群〔併合解析集団（成人及び小児）37 例（4.4%）、併合解析集団（成人）の本剤群 32 例（4.3%）〕と対照薬 GBCA 群〔36 例（4.8%）〕で発現割合は同程度であった。小児集団における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、成人と同程度であった〔小児集団 5 例（5.4%）、成人の本剤群 32 例（4.3%）〕。

いずれかの集団で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.2-11 に示す。

併合解析集団（成人及び小児）において、本剤投与後に最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE は浮動性めまい及び頭痛が各 7 例（0.8%）であり、次いで悪心 4 例（0.5%）、嘔吐及び熱感が各 3 例（0.4%）の順であった。

併合解析集団（成人）では、治験薬と関連のある TEAE について、本剤群と対照薬 GBCA 群の間に臨床的に意味のある差異は認められず、頭痛は本剤群で 7 例（0.9%）、対照薬 GBCA 群で 7 例（0.9%）、浮動性めまいは本剤群で 7 例（0.9%）、対照薬 GBCA 群で 5 例（0.7%）、悪心は本剤群で 4 例（0.5%）、対照薬 GBCA 群で 6 例（0.8%）であった。

治験薬と関連のある TEAE の全体的な発現割合は、本剤群と対照薬 GBCA 群のいずれにおいても低く、両群間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。小児集団において、治験責任（分担）医師により本剤と関連があると判定された TEAE を発現した被験者は 5 例（5.4%）であった。

表 2.7.4.2-11 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現割合（%）（SAF、併合解析集団）

Primary system organ class / Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 / 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
		Gadoquatrane N=842 (100%)	Gadoquatrane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoquatrane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		37 (4.4%)	32 (4.3%)	36 (4.8%)	5 (5.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (0.8%)	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0
Nausea	悪心	4 (0.5%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	0
Vomiting	嘔吐	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.2%)	9 (1.2%)	4 (0.5%)	1 (1.1%)
Feeling hot	熱感	3 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Investigations	臨床検査	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	14 (1.7%)	14 (1.9%)	14 (1.9%)	0
Dizziness	浮動性めまい	7 (0.8%)	7 (0.9%)	5 (0.7%)	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	2 (0.3%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
Headache	頭痛	7 (0.8%)	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.7%)	0
Dysuria	排尿困難	0	0	2 (0.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (0.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (2.2%)
Erythema	紅斑	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Pruritus	そう痒症	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003624/Table 2.2.1.3/3

注射部位反応と関係する治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-12 に、注射部位反応と関係する治験手順と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-13 に示す。

注射部位反応と関係する TEAE は、表 2.7.4.2-7 に示したとおり、併合解析集団（成人及び小児）で 23 例報告された。そのうち、5 例（0.6%）が本剤と関連ありと判定された。しかしながら、これらの TEAE のいずれも、治験手順と関連のある TEAE であった〔併合解析（成人）の本剤群 17 例（2.3%）、対照薬 GBCA 群 7 例（0.9%）〕。小児集団については、治験薬と関連のある注射部位反応は報告されず、治験手順と関連のある注射部位反応（注射部位血腫、注入部位疼痛）が 2 例に報告された。

表 2.7.4.2-12 事後解析：注射部位反応に関係する治験薬と関連のある TEAE（基本語別）（SAF、併合解析）

Preferred term MedDRA Version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		5 (0.6%)	5 (0.7%)	1 (0.1%)	0
Injection site pain	注射部位疼痛	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Injection site coldness	注射部位冷感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
'Injection site reaction' includes PTs for MLG: Injection site reaction and the following PTs:
Infusion site pain, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Vessel puncture site bruise, Vessel puncture site pain, Vessel puncture site rash, Application site bruise, Catheter site oedema, Catheter site pain, Catheter site rash and Medical device site erythema.
Source: B003624/Table 3.1/14

表 2.7.4.2-13 事後解析：注射部位反応に関係する治験手順と関連のある TEAE（基本語別）（SAF、併合解析集団）

Preferred term MedDRA Version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		19 (2.3%)	17 (2.3%)	7 (0.9%)	2 (2.2%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	3 (0.4%)	2 (0.3%)	0	1 (1.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Application site bruise	適用部位内出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Injection site coldness	注射部位冷感	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Vessel puncture site rash	血管穿刺部位発疹	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (0.1%)	0
Injection site inflammation	注射部位炎症	0	0	1 (0.1%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
'Injection site reaction' includes PTs for MLG: Injection site reaction and the following PTs: Infusion site pain, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Vessel puncture site bruise, Vessel puncture site pain, Vessel puncture site rash, Application site bruise, Catheter site oedema, Catheter site pain, Catheter site rash and Medical device site erythema. Treatment-emergent adverse event is defined below: QUANTI CNS, QUANTI OBR and Dose finding: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration and up to 28 hours afterward, in either Period 1 or 2. QUANTI Pediatric: an AE which started or worsened in severity after the time of study intervention administration up to 28 hours afterward.
Source: B003624/Table 3.1/15

治験薬と関連のある重篤な TEAE

併合解析集団（成人及び小児）及び併合解析集団（成人）において、重篤な TEAE は 6 例（0.7%）に報告され（2.7.4.2.1.6.1）、そのうち 3 例（0.3%）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（B003624/Table 2.2.1.3/4）。その内訳は、本剤群で2例（過敏症及び発熱）、GBCA群で1例（腎不全）であった。これらのTEAEについて、以下に詳述する。

過敏症：痙攣発作、大脳静脈洞血栓症及び脳出血の病歴のある、正期産で出生した生後 ■ 週（■ 日）の女性被験者が、脳の造影 MRI 検査を受けるために受診した。当該被験者は、以前に痙攣発作の症状に対してガドテル酸メグルミンを用いた MRI 検査を受けていた。当該被験者は、MRI 検査前にプロポフォールによる麻酔を受け、酸素マスクを装着していた。本剤投与 1 分後に中枢性チアノーゼを発現し、突然、血中酸素飽和度65%まで低下したが、吸入酸素流量を増やすことで 11 分以内に回復した。バイタルサインにおいて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。当該事象は、治験責任（分担）医師により過敏症と報告され、生命を脅かす可能性があるため重篤と判断され、本剤と関連ありと評価された。企業による因果関係に関する評価では、当該被験者の重篤な TEAE は、プロポフォールの併用と被験者の基礎的な脳疾患と、密接な関連

性があると考えられた。蕁麻疹、紅斑、喘鳴などの他の症状が認められないこと、並びに酸素流量の増加後に速やかに回復したことからも、本事象は併用薬によって引き起こされた可能性が考えられた。本剤の投与との時間的関連性が認められたため、本剤との因果関係は否定されなかった（B003284/Section 9）。

発熱：[redacted]歳の女性被験者が、髄芽腫のため脳の MRI 検査で本剤の投与を受け、16 時間以上経過した後に発熱（38.5 度）が見られた。測定された体温は 4 日間にわたって変動し、3 日後に再発した。他の感染症状は、認められなかった。被験者の既往歴にメタニューモウイルス感染があり、アムホテリシン B（MRI 検査の 8 日前に治療完了）及びスルファメトキサゾール/トリメトプリム（MRI 検査時に継続中）による治療を行った。迅速抗原検査及び血液培養の結果が陰性であったことから、一般的な急性ウイルス感染又は細菌感染は除外された。治験責任（分担）医師は、治療のための入院又は入院期間の延長が必要であったことから本剤と関連ありと判断し、当該事象を重篤な TEAE と評価した。企業による因果関係に関する評価では、小児の発熱は様々な理由で発現する可能性があり、必ずしも特定の原因に起因するとは限らないと考えられた。本症例では、間欠熱は、検出されていない、あるいは特定されていない基礎感染症に起因する可能性があり、当該被験者の全身免疫能の低下が原因の可能性もあると考えられた。時間的関連性が認められたことから、本剤との因果関係は否定されなかった（B003284/Section 9）。

腎不全：拡張型心筋症及び腎不全の既往歴を有する 5[redacted]歳の男性被験者が、投与期 2 の GBCA（ガドテル酸メグルミン）投与 1 日後及び本剤投与 8 日後に腎不全を発症した。ガドテル酸メグルミン投与後、投与期 2 のベースラインと比較してクレアチニン値の上昇が認められた。当該事象は、治験責任（分担）医師により腎不全と報告された。本事象の重症度は高度で、その他の医学的に重大な状態と判断され、更に治験薬（ガドテル酸メグルミン）と関連ありと判定された。最終追跡来院時点において、本事象は未回復であった（B003180/Section 5.2.3.2）。

日本人集団

日本人集団における治験薬と関連のある TEAE の発現割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.2-14 に示す。

日本人集団で、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は全体的に同程度であり、併合解析集団（成人）では、本剤投与後で 3 例（3.0%）に、標準薬とされている既承認の GBCA で 4 例（3.9%）に発現した。投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。小児集団では 1 例（5.3%）に本剤と関連のある TEAE が報告された。

併合解析集団（成人及び小児）において、本剤投与後に見られた治験薬と関連のある TEAE は、悪心、歯痛、嘔吐、発熱、血中ビリルビン増加、頭痛、血尿が各 1 例（0.8%）であった。

表 2.7.4.2-14 治験薬と関連のある TEAE の発現割合（%）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/ J Version 27.1	Gadoquatrane N=119 (100%)	Gadoquatrane N=100 (100%)	SoC GBCAs N=102 (100%)	Gadoquatrane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		4 (3.4%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.7%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
Nausea	悪心	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/ J Version 27.1	Pool (all) Gadoquatrane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=19 (100%)
Toothache	歯痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Pyrexia	発熱	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (1.0%)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Headache	頭痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (1.0%)	0
Haematuria	血尿	0	0	1 (1.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003625/Table 2.2.1.3/3

日本人集団において、注射部位反応と関係する治験薬と関連のある TEAE の発現はなかった（B003625/Table 3.1/14）。

注射部位反応と関係する治験手順と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-15 に示す。

注射部位反応と関係する TEAE は、表 2.7.4.2-10 に示したとおり、併合解析集団（成人及び小児）で 5 例報告された。そのうち、本剤と関連ありと判定された被験者はいなかった。しかしながら、これらの TEAE は、いずれも治験手順と関連のある TEAE であった〔併合解析（成人）の本剤群 4 例（4.0%）、GBCA 群 1 例（1.0%）〕。

表 2.7.4.2-15 事後解析：注射部位反応に関係する治験手順と関連のある TEAE（基本語別）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

Preferred term MedDRA Version 27.1		Pool (all) Gadoqua-trane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoqua-trane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoqua-trane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		5 (4.2%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	1 (5.3%)
Injection site bruising	注射部位内出血	2 (1.7%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	2 (1.7%)	2 (2.0%)	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
'Injection site reaction' includes PTs for MLG: Injection site reaction and the following PTs:
Infusion site pain, Catheter site bruise, Catheter site haematoma, Vessel puncture site bruise, Vessel puncture

site pain, Vessel puncture
site rash, Application site bruise, Catheter site oedema, Catheter site pain, Catheter site rash and Medical device site erythema.
Source: B003625/Table 3.1/15

治験薬と関連のある重篤な TEAE

併合解析集団（成人及び小児）において、重篤な TEAE は 1 例（0.8％）に報告され（2.7.4.2.1.6.1）、当該事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判定された（B003625/Table 2.2.1.3/4）。当該事象は、上述した小児被験者に発現した発熱であった。

2.7.4.2.1.2.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験の 5 試験を通して、合計 164 例の被験者（本剤：139 例に計 223 回投与、ガドブトロール：42 例に計 42 回投与、プラセボ：25 例に計 25 回投与）のうち 9 例に、計 17 件の治験薬と関連ある TEAE が発現した。その内訳は、本剤投与後で 139 例中 7 例（5.0%）、ガドブトロール投与後で 42 例中 1 例（2.4%）及びプラセボ投与後で 25 例中 2 例（8.0%）であった。

第 I 相試験において、本剤と関連ありと判定された重篤な TEAE の発現はなかった。

2.7.4.2.1.3 治験薬投与後の発現時期

併合解析集団における治験薬投与後の発現時期別の TEAE の発現例数を B003624/Table 2.2.1.2/1 に、発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現例数を B003624/Table 2.2.1.2/2 に示す。事後解析の結果として、治験薬投与後の発現時期別の TEAE の発現件数を表 2.7.4.2-16 に、発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現件数を表 2.7.4.2-17 に、発現時期別の治験手順と関連のある TEAE の発現件数を B003624/Table 3.1/6 に示す。これらの結果は、標準薬とされている既承認の GBCA で既知の安全性プロファイルと一致していた。

- 併合解析集団（成人及び小児）では、TEAE の 152 件中 55 件（36.2%）が投与後 30 分以内に発現した。併合解析集団（成人）では本剤群で 134 件中 50 件（37.3%）、対照薬 GBCA 群で 135 件中 39 件(28.9%)が投与後 30 分以内に発現した。小児集団では 18 件中 5 件（27.8%）が 30 分以内の発現であった。
- 併合解析集団（成人）では、治験薬と関連のある TEAE のうちその発現が投与後 30 分以内であったのは、本剤群で 48 件中 28 件（58.3%）、対照薬 GBCA 群で 51 件中 16 件（31.4%）であった。
- 併合解析集団（成人）では、治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE のうち、その発現が投与後 30 分以内であったのは、本剤群で 52 件中 21 件（40.4%）、対照薬 GBCA 群で 29 件中 8 件（27.6%）であり、投与後 6～12 時間の時間帯に報告された治験手順と関連のある TEAE は、本剤群で 52 件中 11 件（21.2%）、対照薬 GBCA 群で 29 件中 6 件（20.7%）であった。
- 併合解析集団（成人）では、発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、早期の時間帯（投与後 30 分以内及び 30 分～1 時間）では、本剤群の方が対照薬 GBCA 群よりも高い傾向があった（本剤群：58.3%、6.3%、対照薬 GBCA 群：31.4%、3.9%）。発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現件数は、対照薬 GBCA 投与後 6～12 時間超及び 12～24 時間超の後期相でわずかに増加した（本剤群で 10.4%及び 8.3%、対照薬 GBCA 群で 19.6%及び 27.5%）。

表 2.7.4.2-16 事後解析：治験薬投与後の発現時期別の TEAE の発現件数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）〕

Time of onset after injection	Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
Any TEAE	152 (100.0%)	134 (100.0%)	135 (100.0%)	18 (100.0%)
=< 30 min	55 (36.2%)	50 (37.3%)	39 (28.9%)	5 (27.8%)
> 30min - 1 hour	13 (8.6%)	12 (9.0%)	4 (3.0%)	1 (5.6%)
> 1 - 3 hour	18 (11.8%)	15 (11.2%)	14 (10.4%)	3 (16.7%)
> 3 - 6 hour	6 (3.9%)	3 (2.2%)	7 (5.2%)	3 (16.7%)
> 6 - 12 hour	24 (15.8%)	23 (17.2%)	24 (17.8%)	1 (5.6%)
> 12 - 24 hour	25 (16.4%)	23 (17.2%)	33 (24.4%)	2 (11.1%)
> 24 hour	11 (7.2%)	8 (6.0%)	14 (10.4%)	3 (16.7%)

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
N is the number of participants in corresponding treatment group.
Source: B003624/Table 3.1/4

表 2.7.4.2-17 事後解析：治験薬投与後の発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）〕

Time of onset after injection	Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
Any TEAE	53 (100.0%)	48 (100.0%)	51 (100.0%)	5 (100.0%)
=< 30 min	29 (54.7%)	28 (58.3%)	16 (31.4%)	1 (20.0%)
> 30min - 1 hour	3 (5.7%)	3 (6.3%)	2 (3.9%)	0
> 1 - 3 hour	7 (13.2%)	6 (12.5%)	5 (9.8%)	1 (20.0%)
> 3 - 6 hour	2 (3.8%)	1 (2.1%)	3 (5.9%)	1 (20.0%)
> 6 - 12 hour	5 (9.4%)	5 (10.4%)	10 (19.6%)	0
> 12 - 24 hour	5 (9.4%)	4 (8.3%)	14 (27.5%)	1 (20.0%)
> 24 hour	2 (3.8%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	1 (20.0%)

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
N is the number of participants in corresponding treatment group.
Source: B003624/Table 3.1/5

日本人集団

日本人集団における治験薬投与後の発現時期ごとの TEAE の発現割合を B003625/Table 2.2.1.2/1 に、発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現例数を B003625/Table 2.2.1.2/2 に示す。事後解析において、治験薬投与後の発現時期別の TEAE の発現件数を表 2.7.4.2-18 に、発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現件数を表 2.7.4.2-19 に、発現時期別の治験手順と関連のある TEAE の発現件数を B003625/Table 3.1/6 に示す。これらの結果は、標準薬とされている既承認の GBCA で既知の安全性プロファイルと一致していた。

- 併合解析集団（成人及び小児）では、TEAE の 16 件中 7 件（43.8%）が投与後 30 分以内に発現した。併合解析集団（成人）では本剤群で 11 件中 5 件（45.5%）、対照薬 GBCA 群で 11 件中 3 件(27.3%)が投与後 30 分以内に発現した。小児集団では 5 件中 2 件（40.0%）が 30 分以内の発現であった。
- 併合解析集団（成人）では、治験薬と関連のある TEAE の発現が投与後 30 分以内であったのは、本剤群で 4 件中 2 件（50.0%）、対照薬 GBCA 群で 4 件中 2 件（50.0%）であった。

- 併合解析集団（成人）では、治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE の発現が投与後 30 分以内であったのは、本剤群で 5 件中 3 件（60.0%）、対照薬 GBCA 群で 1 件中 0 件（0.0%）であった。
- 併合解析集団（成人）では、発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、投与後 30 分以内の早期の時間帯では、本剤群及び対照薬 GBCA 群でいずれも 50.0%であった。

表 2.7.4.2-18 事後解析：治験薬投与後の発現時期別の TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）、日本人集団〕

Time of onset after injection	Pool (all) Gadoquatrane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=19 (100%)
Any TEAE	16 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	5 (100.0%)
=< 30 min	7 (43.8%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	2 (40.0%)
> 30min - 1 hour	1 (6.3%)	0	1 (9.1%)	1 (20.0%)
> 1 - 3 hour	1 (6.3%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0
> 3 - 6 hour	1 (6.3%)	1 (9.1%)	0	0
> 6 - 12 hour	3 (18.8%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1 (20.0%)
> 12 - 24 hour	3 (18.8%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	1 (20.0%)
> 24 hour	0	0	2 (18.2%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
N is the number of participants in corresponding treatment group.
Source: B003625/Table 3.1/4

表 2.7.4.2-19 事後解析：治験薬投与後の発現時期別の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）、日本人集団〕

Time of onset after injection	Pool (all) Gadoquatrane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=19 (100%)
Any TEAE	5 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)
=< 30 min	2 (40.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0
> 30min - 1 hour	0	0	0	0
> 1 - 3 hour	0	0	1 (25.0%)	0
> 3 - 6 hour	0	0	0	0
> 6 - 12 hour	1 (20.0%)	1 (25.0%)	0	0
> 12 - 24 hour	2 (40.0%)	1 (25.0%)	0	1 (100.0%)
> 24 hour	0	0	1 (25.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
N is the number of participants in corresponding treatment group.
Source: B003625/Table 3.1/5

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.4.1 併合解析集団

併合解析において、重症度別の TEAE の発現割合を器官別大分類及び基本語別に Table 2.2.1.3/6 に、重症度別の治験薬と関連のある TEAE は Table 2.2.1.3/7 に示す。

重症度が中等度又は高度の治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-20 に示す。

重症度が軽度の TEAE は、併合解析集団（成人及び小児）で 842 例中 93 例（11.0%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 749 例中 82 例（10.9%）、対照薬 GBCA 群で 756 例中 83 例（11.0%）、小児集団で 93 例中 11 例（11.8%）に発現した。

重症度が中等度の TEAE は、併合解析集団（成人及び小児）で 842 例中 17 例（2.0%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 749 例中 13 例（1.7%）、対照薬 GBCA 群で 756 例中 14 例（1.9%）、小児集団で 93 例中 4 例（4.3%）に発現した。

治験薬と関連のある TEAE については、2 例（過敏症及び腎不全、いずれも高度）を除き、重症度は軽度又は中等度であり、投与群間で同様であった（2.7.4.2.1.2.1）。

併合解析集団（成人及び小児）では、治験薬と関連のある軽度の TEAE は、本剤群で 842 例中 31 例（3.7%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 749 例中 27 例（3.6%）、対照薬 GBCA 群で 756 例中 30 例（4.0%）、小児集団で 93 例中 4 例（4.3%）に発現した。一方、治験薬と関連のある中等度の TEAE は、併合解析集団（成人）の本剤群及び対照薬 GBCA 群で各 5 例（0.7%）に発現した。

3 例の TEAE は重症度が高度で、そのすべてが重篤な TEAE と判断された（Table 2.2.1.3/6）。そのうち 2 例は治験責任（分担）医師により、治験薬と関連ありと判断された。3 例の高度の TEAE の内訳は、重篤な頭蓋内出血〔成人（CNS）、本剤と関連なし〕、重篤な過敏症（小児、本剤と関連あり）及び、重篤な腎不全〔成人（OBR〕、対照薬 GBCA と関連あり〕であった。詳細については、2.7.4.2.1.2.1 及び 2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

全体として、各併合解析集団で見られた TEAE の重症度（中等度、高度）において、本剤群と対照薬 GBCA 群との間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。投与群間の比較においても、治験薬と関連のある TEAE について同様の結果が得られた。

表 2.7.4.2-20 重症度が中等度又は高度の治験薬と関連のある TEAE の発現割合（%）（SAF、併合解析集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Intensity	Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		Moderate	5 (0.6%)	5 (0.7%)	5 (0.7%)	0
		Severe	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Eye disorders	眼障害					
Visual impairment	視力障害	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害					
Nausea	悪心	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態					
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0
Feeling hot	熱感	Moderate	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	Moderate	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害					
Hypersensitivity	過敏症	Severe	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査					
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Intensity	Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害					
Arthralgia	関節痛	Moderate	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害					
Dizziness	浮動性めまい	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0
Headache	頭痛	Moderate	2 (0.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害					
Renal failure	腎不全	Severe	0	0	1 (0.1%)	0
Renal pain	腎臓痛	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0
Vascular disorders	血管障害					
Haematoma	血腫	Moderate	0	0	1 (0.1%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.
"Missing" is considered to be the lowest category of intensity.
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification. A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003624/Table 2.2.1.3/7

日本人集団

日本人集団の併合解析において、重症度別の TEAE の発現割合を器官別大分類及び基本語別に Table 2.2.1.3/6 に、治験薬と関連のある TEAE の重症度別の発現割合を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.4.2-21 に示す。

重症度が軽度の TEAE は、併合解析集団（成人及び小児）で 119 例中 11 例（9.2%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 100 例中 8 例（8.0%）、対照薬 GBCA 群で 102 例中 10 例（9.8%）、小児集団で 19 例中 3 例（15.8%）に発現した。

重症度が中等度の TEAE は、併合解析集団（成人及び小児）で 119 例中 2 例（1.7%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 100 例中 1 例（1.0%）、対照薬 GBCA 群で 102 例中 0 例（0.0%）、小児集団で 19 例中 1 例（5.3%）に発現した。

治験薬と関連のある TEAE の重症度はすべて軽度で、併合解析集団（成人及び小児）で 119 例中 4 例（3.4%）、併合解析集団（成人）の本剤群で 100 例中 3 例（3.0%）、対照薬 GBCA 群で 102 例中 4 例（3.9%）、小児集団で 19 例中 1 例（5.3%）に発現した。

全体として、各併合解析集団で見られた TEAE の重症度（中等度、高度）において、本剤群と対照薬 GBCA 群との間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。投与群間の比較においても、治験薬と関連のある TEAE について同様の結果が得られた。

表 2.7.4.2-21 重症度別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合（%）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Maximum Intensity	Pool (all) Gadoquatrane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		Mild	4 (3.4%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (5.3%)
		Total	4 (3.4%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	Mild	2 (1.7%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
		Total	2 (1.7%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
Nausea	悪心	Mild	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0
		Total	1 (0.8%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0
Toothache	歯痛	Mild	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
		Total	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Vomiting	嘔吐	Mild	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
		Total	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
		Total	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Pyrexia	発熱	Mild	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
		Total	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	Mild	0	0	1 (1.0%)	0
		Total	0	0	1 (1.0%)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	Mild	0	0	1 (1.0%)	0
		Total	0	0	1 (1.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	Mild	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
		Total	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Headache	頭痛	Mild	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
		Total	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	Mild	0	0	1 (1.0%)	0
		Total	0	0	1 (1.0%)	0
Haematuria	血尿	Mild	0	0	1 (1.0%)	0
		Total	0	0	1 (1.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.
"Missing" is considered to be the lowest category of intensity.
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification. A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003625/Table 2.2.1.3/7

2.7.4.2.1.4.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験で治験薬（本剤、ガドブトロール及びプラセボ）の投与後に発現した TEAE は、試験 21180 の 1 例（足関節部骨折）を除きいずれも非重篤であり、いずれも重症度は軽度（29 例中

22 例）又は中等度（29 例中 7 例）であり、高度の TEAE の発現はなかった。すべての TEAE は、試験 19325 の 1 例（甲状腺腫瘤）を除き試験終了来院時には回復又は軽快していた。

2.7.4.2.1.5 死亡

本剤の臨床開発過程において死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 併合解析集団

重篤な TEAE を表 2.7.4.2-22 に示す。

第Ⅱ相、第Ⅲ相試験及び第Ⅰ/Ⅲ相試験（小児）において、重篤な TEAE は 6 例に発現した。その内訳は、併合解析集団（成人）の本剤群が 2 例、GBCA 群が 1 例、及び小児集団が 3 例であった。

- 過敏症（小児、重症度：高度、本剤との関連あり、生命を脅かす）
- 発熱（小児、重症度：軽度、本剤との関連あり、入院を必要とする）
- 処置後出血〔成人（CNS）、重症度：中等度、本剤との関連なし、入院を必要とする〕
- 頭蓋内出血〔成人（CNS）、重症度：高度、本剤との関連なし、入院を必要とする〕
- 水頭症（小児、重症度：中等度、本剤との関連なし、入院を必要とする、生命を脅かす）
- 腎不全〔成人（OBR）、重症度：高度、SoC GBCA との関連あり、その他の医学的に重大な状態〕

このうち、3 例（本剤群 2 例、GBCA 群 1 例）は治験薬と関連ありと判定された。治験薬と関連ありと判定された過敏症、発熱、腎不全については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。以下に、治験薬と関連なしと判定された水頭症、頭蓋内出血及び処置後出血について詳述する。

水頭症：[redacted]ヵ月の女性被験者は、脳のマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）変異型神経膠腫の既往があり、神経膠腫摘出及び脳室腹腔シャントの留置のために開頭術を受け、水頭症を発症し、脳 MRI 検査のために本剤の投与を受けた。MRI 検査の結果、水頭症の合併症が認められ、直ちに入院し、脳神経外科の治療が必要となった。当該被験者は回復した。水頭症の合併症は、生命を脅かす可能性があり入院が必要となったことから、治験責任（分担）医師により重篤な TEAE として報告された。当該事象の重症度は中等度で、本剤との関連はないと判定された。

頭蓋内出血：7[redacted] 歳の女性被験者は、本剤投与を受けた投与期 1 終了後に頭蓋内出血を発症した。当該被験者には脳新生物の既往歴があった。入院が必要なため治験責任（分担）医師は当該事象を重篤と判断したが、本剤との関連はないと判定した。当該事象のため、被験者は治験を中止した。当該事象は回復したが、後遺症が残った。

処置後出血：4[redacted]歳の男性被験者において、本剤投与後に前頭頭頂葉に術後出血が報告された。当該被験者には髄膜腫の既往歴があった。治験責任（分担）医師は、当該事象の重症度を中等度で、入院が必要なため重篤と判断したが、本剤との関連はないと判定した。当該被験者はメチルプレドニゾロン酢酸エステルで治療され、試験を中止することなく、投与期 2 にガドブトロールの投与を受けたが、その後の再発は認められなかった。最終の追跡評価来院時には、当該事象は軽快していた。

表 2.7.4.2-22 重篤な TEAE の発現割合（%）（SAF、併合解析集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Pool (all) Gadoquatrane N=842 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=749 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=756 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		5 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (3.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Pyrexia	発熱	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (1.1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (0.1%)	0
Renal failure	腎不全	0	0	1 (0.1%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003624/Table 2.2.1.3/2

日本人集団

日本人集団における重篤な TEAE を表 2.7.4.2-23 に示す。

日本人集団では、重篤な TEAE は小児集団（試験 21196）で 1 例のみに発現した。当該事象は、治験薬と関連ありと判定された（B003625/Table 2.2.1.3/4）。

表 2.7.4.2-23 重篤な TEAE の発現割合（%）（SAF、併合解析集団、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA Version 27.1	器官別大分類 基本語 MedDRA/J Version 27.1	Pool (all) Gadoquatrane N=119 (100%)	Pool (adult) Gadoquatrane N=100 (100%)	Pool (adult) SoC GBCAs N=102 (100%)	QUANTI Pediatric Gadoquatrane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Pyrexia	発熱	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Source: B003625/Table 2.2.1.3/2

2.7.4.2.1.6.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験では、重篤な TEAE は 1 例（治験薬と関連なし）でのみ報告された。

試験 21180 において、軽度腎機能障害群の 1 例に、治験薬と関連なしと判定された重篤な TEAE（足関節部骨折）が発現した。当該事象の重症度は中等度と判定され、試験終了までに回復した（PH-42494/Table 14.3.1/9、14.3.2/2）。

2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 試験中止に至った TEAE

2.7.4.2.1.7.1.1 併合解析集団

併合解析集団（成人及び小児）において、試験中止に至った TEAE は 1 例（頭蓋内出血）のみ報告された（B003181/Table 8.3.2/11）。当該事象は、治験薬と関連なしと判断された。詳細については、2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団において、試験中止に至った TEAE の発現はなかった。

2.7.4.2.1.7.1.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験において、中止に至った TEAE の発現はなかった。

2.7.4.2.1.7.2 特に注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.7.2.1 併合解析集団

AESI の発現割合を表 2.7.4.2-24 に示す。

AESI は重篤であるか否か及び治験薬との関連性にかかわらず、重症度が高度の TEAE と定義した。AESI は 3 件発現した。治験責任（分担）医師により AESI と判定された TEAE は 3 例（過敏症、頭蓋内出血及び腎不全）報告され、そのうち 2 例は治験薬と関連ありと判定された。これらの AESI は治験責任（分担）医師により、重篤な TEAE と評価された。詳細については、2.7.4.2.1.2.1 及び 2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-24 AESI の発現例数及び発現割合（%）（SAF、併合解析集団）

	Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
	Gadoquatrane N=842 (100%)	Gadoquatrane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoquatrane N=93 (100%)
Number (%) of participants with treatment-emergent adverse events				
Any TEAE	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Any study intervention-related TEAE	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0

	Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
	Gadoquatrane N=842 (100%)	Gadoquatrane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoquatrane N=93 (100%)
Any TESAE	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
TESAE with fatal outcome	0	0	0	0
Life-threatening TESAE	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
TESAE requiring hospitalization	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
TESAE resulting in substantial disruption of normal life functions	0	0	0	0
Congenital anomaly or birth defect	0	0	0	0
Other	0	0	1 (0.1%)	0
Any study intervention-related TESAE	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
TEAE of special interest is defined as any TEAEs with 'severe' intensity.
An SAE can fulfil more than one reason for seriousness.
Source: B003624/Table 2.2.2/1

日本人集団

日本人集団において、AESI の発現はなかった（B003625/Table 2.2.2/1）。

2.7.4.2.1.7.2.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験の実施中に報告された AESI は 1 件のみであった。試験 19325 では、1 例に錯感覚の報告があり、治験責任（分担）医師により AESI と判断された（PH-41342/Table 14.3.2/4）。当該事象は、投与期 4 でガドブトロール 0.1mmol Gd/kg を投与した 36 分後に発現し、25 分間継続した。AESI の重症度は軽度であったが、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。第 I 相試験において、本剤と関連のある AESI の報告はなかった。

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.8.1.1 併合解析集団

器官別大分類別の TEAE の発現割合を、表 2.7.4.2-25 に示す。

併合解析集団（成人及び小児）の 842 例のうち、最もよく見られた TEAE の器官別大分類は、「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の各 33 例（3.9%）で、次いで「胃腸障害」が 12 例（1.4%）であった。併合解析集団（成人）では、本剤群では「心臓障害」及び「眼障害」の TEAE の報告はなかったが、対照薬 GBCA 群では「心臓障害」は 2 例（0.3%）、「眼障害」は 4 例（0.5%）に報告された。対照薬 GBCA 群では、「代謝および栄養障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「生殖系および乳房障害」の発現はなかったが、本剤群では「代謝および栄養障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「生殖系および乳房障害」が各 1 例（0.1%）に発現した。「免疫系障害」については、本剤群及び対照薬 GBCA 群のいずれにおいても報告がなかった。その他の器官別大分類については、本剤と対照薬 GBCA の間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。小児集団では、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 3 例（3.2%）で最も

多く、次いで「神経系障害」、「臨床検査」及び「皮膚および皮下組織障害」が各 2 例（2.2%）であった。

併合解析集団（成人及び小児）の 842 例中 5 例が重篤な TEAE を発現した（B003624/Table 2.2.1.3/2）。最もよく見られた重篤な TEAE の器官別大分類は、「神経系障害」で 2 例（0.2%）報告された。対照薬 GBCA 群では、重篤な TEAE（腎不全）が 1 例（0.1%）に報告された〔併合解析集団（成人）〕。更に、小児集団において重篤な TEAE（発熱、過敏症及び水頭症）が 3 例（3.2%）に報告された。これらの重篤な TEAE の詳細は、2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-25 器官別大分類別の TEAE（SAF、併合解析）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class MedDRA Version 27.1	器官別大分類 MedDRA/J Version 27.1	Gadoqua-trane N=842 (100%)	Gadoqua-trane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoqua-trane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		112 (13.3%)	96 (12.8%)	98 (13.0%)	16 (17.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	2 (0.3%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (0.4%)	3 (0.4%)	1 (0.1%)	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.1%)	0	4 (0.5%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (1.4%)	11 (1.5%)	14 (1.9%)	1 (1.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	33 (3.9%)	30 (4.0%)	21 (2.8%)	3 (3.2%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (1.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (1.2%)	10 (1.3%)	4 (0.5%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	7 (0.8%)	5 (0.7%)	8 (1.1%)	2 (2.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2%)	2 (0.3%)	4 (0.5%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	33 (3.9%)	31 (4.1%)	30 (4.0%)	2 (2.2%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	6 (0.8%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.7%)	5 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (1.3%)	9 (1.2%)	7 (0.9%)	2 (2.2%)
Vascular disorders	血管障害	5 (0.6%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	1 (1.1%)

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC.
Source: B003624/Table 2.2.1.3/1

器官別大分類別の治験薬と関連のある TEAE を、表 2.7.4.2-26 に示す。

併合解析集団（成人及び小児）の 842 例において、最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類は「神経系障害」の 14 例（1.7%）で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」10 例（1.2%）及び「胃腸障害」7 例（0.8%）であった。対照薬 GBCA 群で最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類は「神経系障害」の 14 例（1.9%）で、次いで「胃腸障害」7 例（0.9%）及び「腎および尿路障害」5 例（0.7%）であった。詳細については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

小児集団では、治験薬と関連のある TEAE は「皮膚および皮下組織障害」が 2 例（2.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「免疫系障害」、「臨床検査」が各 1 例（1.1%）に見られた。

治験薬と関連のある重篤な TEAE 及び PTAE の器官別大分類別の発現割合は、B003624/Table 2.2.1.3/4 及び Table 2.2.1.3/5 を参照のこと。併合解析集団（成人及び小児）の本剤群において、治験薬と関連のある重篤な TEAE の器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「免疫系障害」が各 1 例（0.1%）報告された。対照薬 GBCA 群では、「腎および尿路障害」が 1 例（0.1%）報告された。詳細については、2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-26 器官別大分類別の治験薬と関連のある TEAE（SAF、併合解析）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class MedDRA Version 27.1	器官別大分類 MedDRA/J Version 27.1	Gadoqua-trane N=842 (100%)	Gadoqua-trane N=749 (100%)	SoC GBCAs N=756 (100%)	Gadoqua-trane N=93 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		37 (4.4%)	32 (4.3%)	36 (4.8%)	5 (5.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.1%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (0.1%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (0.8%)	7 (0.9%)	7 (0.9%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.2%)	9 (1.2%)	4 (0.5%)	1 (1.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.1%)	0	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	3 (0.4%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)	1 (1.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	14 (1.7%)	14 (1.9%)	14 (1.9%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (0.1%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (0.6%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	2 (2.2%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (0.1%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC.
Source: B003624/Table 2.2.1.3/3

日本人集団

日本人集団における器官別大分類別の TEAE の発現割合を表 2.7.4.2-27 に示す。

日本人集団（成人及び小児）の 119 例のうち、最もよく見られた TEAE の器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」の 6 例（5.0%）で、次いで「胃腸障害」が 3 例（2.5%）であった。併合解析集団（成人）では、本剤群では「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「精神障害」及び「腎および尿路障害」の TEAE の報告はなかったが、対照薬 GBCA 群では「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」、「精神障害」及び「腎および尿路障害」は各 1 例（1.0%）に報告された。

対照薬 GBCA 群では、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」の発現はなかったが、本剤群では「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」が各 1 例（1.0%）に発現した。「血液およびリンパ系障害」及び「代謝および栄養障害」については、本剤群及び対照薬 GBCA 群のいずれにおいても報告がなかった。その他の器官別大分類については、本剤と対照薬 GBCA の間に臨床的に意味のある差異は認められなかった。小児集団では、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2 例（10.5%）で最も多く、次いで「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」が各 1 例（5.3%）であった。

併合解析集団（成人及び小児）の 119 例中 1 例（0.8%）が重篤な TEAE を発現した（表 2.7.4.2-23）。重篤な TEAE の器官別大分類は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。当該事象は、小児集団の被験者に発現した発熱であった。詳細については、2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-27 器官別大分類別の TEAE（SAF、併合解析、日本人集団）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class MedDRA Version 27.1	器官別大分類 MedDRA/J Version 27.1	Gadoqua-trane N=119 (100%)	Gadoqua-trane N=100 (100%)	SoC GBCAs N=102 (100%)	Gadoqua-trane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		13 (10.9%)	9 (9.0%)	10 (9.8%)	4 (21.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (2.5%)	2 (2.0%)	3 (2.9%)	1 (5.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.0%)	4 (4.0%)	2 (2.0%)	2 (10.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.0%)	0
Investigations	臨床検査	0	0	1 (1.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (1.0%)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (1.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event

Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC.
Source: B003625/Table 2.2.1.3/1

器官別大分類別の治験薬と関連のある TEAE を、表 2.7.4.2-28 に示す。

併合解析集団（成人及び小児）の 119 例において、最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類は「胃腸障害」の 2 例（1.7%）で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」が各 1 例（0.8%）であった。併合解析集団（成人）において、対照薬 GBCA 群で最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類は「胃腸障害」の 2 例（2.0%）で、次いで「臨床検査」及び「腎および尿路障害」が各 1 例（1.0%）であった。詳細については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

治験薬と関連のある重篤な TEAE 及び PTAE の器官別大分類別の発現割合は、B003625/Table 2.2.1.3/4 及び Table 2.2.1.3/5 を参照のこと。併合解析集団（成人及び小児）の 119 例において、治験薬と関連のある重篤な TEAE の器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」の 1 例（0.8%）のみであった。当該事象は小児被験者で発現した TEAE であった。対照薬 GBCA 群では、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現はなかった。詳細については、2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-28 器官別大分類別の治験薬と関連のある TEAE（SAF、併合解析、日本人集団）

		Pool (all)	Pool (adult)		QUANTI Pediatric
Primary system organ class MedDRA Version 27.1	器官別大分類 MedDRA/J Version 27.1	Gadoqua-trane N=119 (100%)	Gadoqua-trane N=100 (100%)	SoC GBCAs N=102 (100%)	Gadoqua-trane N=19 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		4 (3.4%)	3 (3.0%)	4 (3.9%)	1 (5.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.7%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8%)	0	0	1 (5.3%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (1.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.8%)	1 (1.0%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (1.0%)	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event
Adverse events are sorted by alphabetical order of the MedDRA classification.
A participant is counted only once within each primary SOC.
Source: B003625/Table 2.2.1.3/3

2.7.4.2.1.8.1.2 第 I 相試験からの支持的データ

第 I 相試験の 5 試験における治験薬と関連のある TEAE の器官別大分類及び基本語別の発現割合を表 2.7.4.2-29 に示す。本剤の用量漸増を検討した個々の第 I 相試験の結果より、本剤の投与量は TEAE の発現割合に影響しないと考えられたことから、本剤のすべての用量を併合して記載した。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、本剤の全用量群、ガドブトロール群（0.1mmol Gd/kg）及びプラセボ群のいずれにおいても低く、本剤群で 4.9%、ガドブトロール群で 7.1%、プラセボ群で 12.0%であった。

表 2.7.4.2-29 第 I 相試験における治験薬と関連のある TEAE の発現割合（器官別大分類別/基本語別）（試験 19324、試験 19325、試験 19414、試験 19730、試験 21180）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.1	**器官別大分類** **基本語** **MedDRA/J Version 27.1**	**Gadoquatrane [a]**		**Gadobutrol**		**Placebo**	
Number of participants		139		42		25	
Number of administrations		223	(100%)	42	(100%)	25	100%
Number of study-intervention related TEAEs[b]		11	(4.9%)	3	(7.1%)	3	(12.0%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1**	**(0.45%)**	**0**	**0**	**0**	**0**
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1	(0.45%)				
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1**	**(0.45%)**	**0**	**0**	**0**	**0**
Nausea	悪心	1	(0.45%)				
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**0**	**1**	**(2.38%)**	**1**	**(4.0%)**
Injection site pain	注射部位疼痛					1	(4.0%)
Asthenia	無力症			1	(2.38%)		
Investigations	**臨床検査**	**3**	**(1.35%)**	**0**	0	0	0
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	1	(0.45%)				
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1	(0.45%)				
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1	(0.45%)				
Nervous system disorders	**神経系障害**	**6**	**(2.69%)**	**2**	**(4.76%)**	**2**	**(8.0%)**
Headache	頭痛	4	(1.79%)			2	(8.0%)
Dizziness	浮動性めまい	2	(0.90%)	1	(2.38%)		
Paraesthesia	錯感覚			1	(2.38%)		

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: Treatment-emergent adverse event
a: For gadoquatrane all dose levels are comprised.
b: Denominator to calculate percentages is the number of administrations.
Source: PH-41019/Table 14.3.1/8, PH-41342/Table 14.3.1/8, PH-41061/Table 14.3.1/6, PH-42241/Table 14.3.1/8, PH-42494/Table 14.3.1/7

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な TEAE 及び AESI の個々の叙述は、各治験総括報告書を参照のこと（PH-42391/Section 10.3、B003181/Section 5.2.3、B003180/Section 5.2.3、B003284/Section 5.2.3）。

重篤な TEAE である発熱は、入院の延長が必要なため重篤、重症度は軽度及び治験薬との関連ありと治験責任（分担）医師により判定された。別の重篤な TEAE である水頭症は、入院を必要とする及び生命を脅かす可能性があるため重篤、重症度は中等度及び治験薬との関連なしと判定された。

すべての AESI（頭蓋内出血、過敏症及び腎不全 1 件）については、2.7.4.2.1.7.2.1 に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性評価項目の臨床検査値は、4 試験すべてでスクリーニング時又はベースライン時、治験期間中及び投与終了時に測定された。これらの検査値の異常値は、治験責任（分担）医師が臨床的に意味のある変化と判断した場合は、有害事象として報告された。

全体として、いずれの試験においても、臨床検査値の評価で、本剤投与時及び標準薬とされている既承認の 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。その他の臨床検査値評価の詳細はそれぞれの治験総括報告書を参照のこと（PH-42391/Section 10.5、B003181/Section 5.2.4、B003180/Section 5.2.4、B003284/Section 5.2.4）。

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、併合解析集団（成人及び小児）、併合解析集団（成人）で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（B003624/Table 2.4/1～2.4/4）。これらの検査値のベースラインからの変化は、B003624/Figure 2.4/1～2.4/4 に示す。試験 21197 で拡張型心筋症及び腎不全の既往歴を有する被験者において、対照薬 GBCA の投与後にベースラインと比較してクレアチニン値の上昇が認められた（2.7.4.2.1.2.1）。併合解析集団（成人）の本剤群で、糸球体濾過率減少が 1 例（0.1%）認められた（B003624/Table 2.2.1.3/1）。

日本人集団においても、臨床検査値の評価で、本剤投与時及び標準薬とされている既承認の 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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体所見

併合解析集団（成人及び小児）、併合解析集団（成人）及び小児集団（試験 21196）でベースラインと比較した注目すべき評価項目及び対応するカテゴリーについて評価した。注目すべき評価項目及び対応するカテゴリーとその定義を表 2.7.4.4-1 に示す。

これらの変数の異常値は、治験責任（分担）医師が臨床的に意味のある変化と判断した場合は、有害事象として報告された。

いずれの項目にも臨床的に重要な変化又は異常は認められなかった（B003624/Table 2.3/1～5）。バイタルサインの異常を示す以下の TEAE が報告された。

発熱：試験 21196（小児）において、1 例（1.1%）に発熱が報告された（B003624/Table 2.2.1.3/1）。当該事象の重症度は軽度であったが、検査のために 24 時間以上入院し、治験薬と関連ありと判定されたため、治験責任（分担）医師は重篤と判断した（2.7.4.2.1.2.1、B003284/Section 9）。併合解析集団（成人）では、対照薬 GBCA 群の 3 例（0.4%）に発熱の報告があったが、本剤群では発熱は見られなかった（B003624/Table 2.2.1.3/1）。

高血圧：試験 21196（小児）において、1 例（1.1%）に高血圧が報告された（B003624/Table 2.2.1.3/1）。併合解析集団（成人）では、対照薬GBCA群で2例（0.3%）に高血圧の報告があったが、本剤群では高血圧は見られなかった。

低血圧：試験 21196（小児）において、低血圧は見られなかった（B003624/Table 2.2.1.3/1）。併合解析集団（成人）では、本剤群で 1 例（0.1%）に低血圧の報告があったが、対照薬 GBCA 群では低血圧は見られなかった。

本剤投与後に発熱が見られた小児被験者を除き、他のすべての TEAE は治験薬と関連なしと判定された（B003624/Table 2.2.1.3/3）。

表 2.7.4.4-1 注目すべき評価項目及び対応するカテゴリーとその定義

Variable of interest	Category	Definition (Δ compared to baseline)
Change in systolic blood pressure (B003624/Table 2.3/1)	decrease >20 +/- 0-20 increase >20	Δ <-20mmHg -20mmHg ≤ Δ ≤20mmHg Δ >20mmHg
Change in diastolic blood pressure (B003624/Table 2.3/2)	decrease >15 +/- 0-15 increase >15	Δ <-15mmHg -15mmHg ≤ Δ ≤ 15mmHg Δ >15 mmHg
Change in heart rate (B003624/Table 2.3/3)	decrease >15 +/- 0-15 increase >15	Δ <-15 beats/min -15 beats/min ≤ Δ ≤15 beats/min Δ >15 beats/min
Change in respiratory rate (Not available in QUANTI Pediatric) (B003624/Table 2.3/4)	decrease >5 +/- 0-5 Increase >5	Δ <-5 respirations/min -5 respirations/min ≤ Δ ≤ 5 respirations/min Δ >5 respirations/min
Change in body temperature (B003624/Table 2.3/5)	decrease >0.5 unchanged increase >0.5	Δ <-0.5°C -0.5°C ≤ Δ ≤0.5°C Δ >0.5°C

日本人集団においても、いずれの項目にも臨床的に重要な変化又は異常は認められなかった（B003625/Table 2.3/1～5）。バイタルサインの異常を示す以下の TEAE が報告された。

発熱：試験 21196（小児）において、1 例（5.3%）に発熱が報告された（上記参照）。併合解析集団（成人）では、対照薬 GBCA 群の 1 例（1.0%）に発熱の報告があったが、本剤群では発熱は見られなかった（B003625/Table 2.2.1.3/1）。

高血圧及び低血圧：試験 21196（小児）及び併合解析集団（成人）のいずれにおいても、高血圧及び低血圧の報告はなかった（B003625/Table 2.2.1.3/1）。

2.7.4.4.2 心臓に関する安全性

本剤の心臓に関する安全性プロファイルは、非臨床試験〔*in vitro*（2.6.2.4.1.1）及び *in vivo*（2.6.2.4.2.5）試験〕を通じて包括的に評価された。更に、健常被験者、腎機能障害のある被験者及び造影 MRI の適応を持つ被験者を対象としたほとんどの臨床試験において、心電図データが収集された。

本剤は新規有効成分の GBCA である。既存の GBCA では、臨床試験及び市販後の臨床経験に基づく、良好な安全性プロファイルを支持する広範なデータが存在し、世界中で 8 億回以上の造影 MRI が実施されている。これらのデータは、GBCA の単回静脈内投与がすべての患者集団及び適応において、心臓に関する安全性に影響を及ぼさないことを示している。

複数の用量における本剤投与後の心電図評価は、5 つの臨床試験で実施された（表 2.7.4.4-2）。試験 19324、19414、19730 において、健康な被験者に対して、0.2mmol Gd/kg（想定される臨床用量の 5 倍）までの投与量で試験を実施した。試験 21180 において、腎機能障害のある被験者に対しては、0.1mmol Gd/kg（想定される臨床用量の 2.5 倍）までの投与量で試験を実施した。更に試験 20241 において、CNS 病変を有する又は有することが強く疑われる被験者に対して、想定される臨床用量（0.04mmol Gd/kg）で試験を実施した。

C-QTc 解析（2.7.4.4.2.3）は、3 つの第 I 相試験（19324、19414 及び 19730）で実施した。詳細な心電図の測定結果に基づき、0.01～0.2mmol Gd/kg の用量範囲での本剤の単回静脈内投与後

の血漿中ガドリニウム濃度とΔQTc の関係を、ICH E14 Implementation Working Group 2017 のガイダンスに従って線形混合効果モデルを用いて評価した。

表 2.7.4.4-2 臨床試験における心電図検査の概要（第Ⅰ相試験はホルター又は 3 回連続測定心電図）

試験番号/報告書番号	試験の種類	試験対象集団	用法・用量（mmol Gd/kg）	心電図の種類
試験 19324/PH-41019	安全性及び薬物動態を検討するヒト初回投与、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、第Ⅰ相試験	健康な男性及び女性被験者（49 例）	本剤 0.025、0.05 又は 0.1（5 分間かけて静脈内投与）、0.03、0.1 又は 0.2（2mL/秒の速度で急速静脈内投与）	ホルター心電図（中央判定）
試験 19414/PH-41061	安全性及び薬物動態を検討する、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、第Ⅰ相試験	日本人健康男性被験者（25 例）	0.01、0.03 及び 0.1（2mL/秒の速度で急速静脈内投与）	ホルター心電図（中央判定）
試験 19730/PH-42241	安全性及び薬物動態を検討する、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、第Ⅰ相試験	中国人健康成人男性（23 例）	0.03 及び 0.1（2mL/秒の速度で急速静脈内投与）	3 回連続測定した 12 誘導心電図（中央判定）
試験 21180/PH-42494	安全性及び薬物動態を検討する、単回投与、第Ⅰ相試験	軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}以上）を有する成人被験者及び対照として正常腎機能の被験者（24 例）	0.1（2mL/秒の速度で急速静脈内投与）	12 誘導心電図
試験 20241/PH-42391	単盲検、クロスオーバー、アダプティブ用量設定、第Ⅱ相試験	CNS に病変を有する又は有することが強く疑われる成人患者（52 例）	0.04（2mL/秒の速度で急速静脈内投与）	12 誘導心電図

CNS：中枢神経系、eGFR：推算糸球体ろ過量

2.7.4.4.2.1 中央判定による心電図の評価

2.7.4.4.2.1.1 方法

試験 19324（PH-41019/Section 7.4.4.4.5）及び試験 19414（PH-41061/Section 7.4.4.4）では、治験薬投与約 1 時間前から投与後 12 時間まで、ホルター心電図により継続的に心電図を記録し、QT 評価を含む心臓に関連した安全性を詳細に評価した。試験 19730（PH-42241/Section 7.4.4.4）では、治験薬投与約 1 時間前から投与後 12 時間まで 12 誘導心電図（3 点誘導）を評価した。

2.7.4.4.2.1.2 試験 19324

PH-41019/Section 10.6.1 に示したように、臨床的に重要なバイタルサイン所見（血圧、心拍数、体温）は認められなかった。単回の測定時点での ECG 異常所見は、複数の用量での本剤投与後に、36 例中 7 例で認められた（ST 部分、T 波及び U 波の異常、上室性不整脈、房室伝導、洞結

節調律及び不整脈）（PH-41019/Section 10.6.2）。本剤群とプラセボ群との間に明らかな傾向又は差異は認められなかった。失神寸前の状態（治験手順と関連あり）が認められた被験者 1 例を除き、いずれの被験者においても、臨床的に重要な心電図の所見は認められず、治験責任（分担）医師により有害事象と判定された所見はなかった。

全般的に、QT 解析の心電図パラメータの平均変化量は概して小さく、本剤群とプラセボ群との間に明らかな傾向や差異は認められなかった（PH-41019/Section 10.6.3）。ほぼすべての被験者において、QT 時間、QTcB、QTcF、QTcP のベースラインからの変化は 30msec 以下であった。用量群 1（0.025mmol Gd/kg）の 1 例の被験者において、本剤投与 7 分後に QT 間隔の絶対値が 450～480msec の間であった。それ以外の QT 時間、QTcF、QTcP の絶対値は、すべての被験者において 450mmsec 以下であった。

2.7.4.4.2.1.3 試験 19414

全般的に、臨床的に意味のある異常所見又は症候は認められず、いずれのバイタルサインの検査値についても TEAE としての報告はされなかった。本剤群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（PH-41061/Section 10.6.2）。

全時点でほぼすべての被験者の心電図は、孤立性の異常で臨床的に意味のない所見（本剤 0.01mmol Gd/kg 投与又はプラセボ投与後の心室内伝導遅延）を有する 2 例の被験者を除き、正常又は正常亜型と判定された。すべての被験者は、記録されたすべての時点で正常な洞調律を示した。2 例の被験者が ECG 異常の追跡調査を受けた（1 例は 0.03mmol Gd/kg の本剤投与 2 分後に洞性頻脈、他の 1 例はプラセボ投与 2 分後及び 5 分後に第一度房室ブロック）（PH-41061/Section 10.6.2.2）。

全般的に、QT 解析の心電図パラメータの平均変化は概して小さく、本剤群とプラセボとの間に明らかな傾向又は差異は認められなかった。ほとんどすべての被験者で、ベースラインからの QT 間隔、QTcB、QTcF 及び QTcP の変化は、30msec 以下であった。本剤群コホート 2（0.03mmol Gd/kg 投与群)の被験者 1 例では、本剤投与 2 分後にベースラインからの QTcB の変化が 30～60msec の間であった。QT 間隔、QTcB、QTcF 及び QTcP の絶対値は、すべての被験者で 450msec 以下であった。

2.7.4.4.2.1.4 試験 19730

全般的に、臨床的に意味のある異常所見又は症候は認められず、本試験では検討したバイタルサインのいずれにも TEAE は報告されなかった。脈拍数、収縮期及び拡張期血圧、体温及び酸素飽和度のベースラインからの平均変化量及び個々の変化は、すべての投与群でわずかであり、臨床的に意味のある変化ではなかった。本剤群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（PH-42241/Section 10.6.1）。

1 例の被験者では治験薬の投与前に臨床的に重要な ST 上昇が認められた。その結果、この被験者には治験薬の投与は行われなかった。異常所見は、偶発的所見の直後に実施したその後の心電図では消失していた。本剤群コホート 2 の 1 例の被験者は、本剤 0.1mmol Gd/kg の投与約 1 時間後に第一度房室ブロック（PR 間隔 214msec）を発現した。当該事象は治験薬と関連ありと判定され、更に各国の標準的な基準（PR 間隔＞210msec）に基づき、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た。PR 間隔は投与約 1 時間後に 214msec から 192msec に低下し、スクリーニングを含む他の時点では 181msec から 210msec 未満であった。当該事象の重症度は軽度であり、異常所見は認められず、完全に消失した（PH-42241/Section 10.6.2.1）。総合的な検討の結果、一般的な集団における第一度房室ブロックの有病率及び 1 時間以内に本剤の血漿中濃度が速やかに低下（約 70%低下）したことから、治験薬との関連はないと判定された。本事象

は一過性で無症候性であったため、安全性上の懸念とはみなされなかった。その他の心電図評価や異常所見はすべて一過性のものであり、治験責任（分担）医師により臨床的に意味のあるものではないと判断された。

全般的に、心電図パラメータである QT 解析の平均変化量は概して小さく、本剤群とプラセボ群との間に明らかな傾向又は差異は認められなかった（PH-42241/Section 10.6.3）。QT 間隔、QTcB 及び QTcF のベースラインからの変化は、すべての被験者で 30msec 以下であった。QT 間隔、QTcB、QTcF 及び QTcP の絶対値は、すべての被験者で 450msec 以下であった。QTcF のベースラインからの平均変化量は、本剤のいずれの用量群においても、プラセボ群と同様であった。

2.7.4.4.2.1.5 試験 21180

全体として、臨床的に意味のある変化又は心電図所見は観察されなかった（PH-42494/Section 10.6.2）。心電図パラメータの上昇又は下降は、ほとんどが一過性のものであり、治験期間中に単発的にのみ発現した。腎機能障害群と正常腎機能群の間には、臨床的に意味のある差異は認められなかった。

0.1mmol Gd/kg 投与前、投与 30 分後、1 時間後、4 時間後、8 時間後に 12 誘導心電図を測定した。心電図の評価として、平均心室拍数、PR 間隔、QRS 時間、RR 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔及び洞調律のグラフ評価について、ベースラインからの経時的変化を観察した。洞性徐脈、非特異的 ST 変化、洞性頻脈などの個々の心電図所見が、3 つの投与群の少数例で様々な時点で観察された。心電図の異常所見はいずれも一過性であり、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。

QT の平均変化は概して小さく、投与群間で明らかな傾向又は差異は認められなかった。絶対値が 480ms を超える QT 及び QTcF 間隔が、軽度腎機能障害群の 2 例で報告された。1 例目は投与 4 時間後（QT 482ms、QTcF 485ms）、2 例目はスクリーニング時（QT 489ms、QTcF 476ms）、投与 12 時間前（QT 513ms、QTcF 496ms）及び投与 30 分後、1 時間後、4 時間後及び 8 時間後（投与 1 時間後の最大の QT 値 530ms、QTcF 473ms、すなわち投与後の QTcF は投与 12 時間前より高くなかった）であった。軽度腎機能障害群の 1 例では、投与 4 時間後に 30ms 超 60ms 未満の QTcF 間隔のベースラインからの変化が報告された（ベースラインからの QTcF 変化量 32.7ms）。

要約統計量及びベースラインからの経時的変化については、PH-42494/Section 10.6.2.1、10.6.2.2 を参照のこと。

2.7.4.4.2.1.6 試験 20241

心拍数、PR 間隔、QRS 時間又は QT 値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。ベースラインからの心電図パラメータの平均変化は、いずれの造影剤ともわずかであった。

心電図所見はほとんどが正常又は正常亜型と診断され、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、有害事象として報告されなかった。ガドブトロールと本剤の間に臨床的に意味のある差異は示されなかった。

QT の絶対値が 450msec を超えた被験者数は、使用した補正方法にはかかわらず低く、連続的な増加傾向は認められなかった。投与群間で明らかな傾向又は差異は認められなかった。

いずれの投与群でも、投与前から注射後 24（±4）時間まで、500msec を超える QT 値を示した被験者はいなかった。

QT 及び QTcF に基づくと、450msec を超える数少ない値のうち、絶対値の最大は、投与された造影剤とは無関係に、450～480msec のカテゴリーに該当した。また、QTcB に基づくと、450～480msec のカテゴリーに該当する被験者はわずかであり、本剤投与後の値が 480～500msec のカテゴリーに該当した被験者はわずか 1 例であった。これらの数値は、臨床的に意味のある変化ではないと考えられ、心電図の変化に関連する有害事象の報告はなかった。

両造影剤投与後の QT 及びガドブトロール投与後の QTcB 及び QTcF については、ベースラインからの 30～60msec の変化を記録した。60msec を超えるベースラインからの変化は、ガドブトロール投与後の1例にのみに報告された（QTcB：投与2時間後及び1日後、QTcF：投与1日後）。

要約統計量及びベースラインからの経時的変化については、PH-42391/Section 10.6.2 を参照のこと。

2.7.4.4.2.2 臨床経過

曝露－反応解析のデータに含まれた 3 つの第Ⅰ相試験（19324、19414、19730）では、重篤な有害事象は発現せず、第Ⅰ相用量反応試験 19325、腎機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験 21180、並びに CNS 病変のある患者を対象とした第Ⅱ相試験 20241 でも、心臓に関連する重篤な有害事象は見られなかった。更に、試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

5 つの試験のいずれにおいても、非重篤な有害事象、症状又は心電図所見は、治験薬と関連のある不整脈を示唆するものではなかった。PR 間隔及び QRS 時間の変化などの小さな心電図の異常所見がまれに観察されたが、これらはプラセボ及び対照薬（ガドブトロール）を含むすべての投与群でも発現しており、またベースライン時の測定値でも同様であった。

2.7.4.4.2.3 曝露－反応解析（PH-41324、PH-41321 及び PH-42259）

本剤については、ICH E14 に規定されているとおり、TQT 試験における時点ごと又は intersection-union test の代替として、濃度-QTc 解析を用いて QT 間隔への影響を評価した。

いずれの試験でも同様の結果を示しており、0.01～0.2mmol Gd/kg の用量範囲において、モデル予測ΔΔQTcF の 90%CI の上限は 10ms を下回り、人種/民族を問わず、本剤投与に関連した QTc 間隔の延長は認められないことを示した。結果として、診断に用いる 0.04mmol Gd/kg における臨床意義のある QT/QTc 間隔の延長の可能性を排除することができた。

詳細は、2.7.2.2.5.2.1、2.7.2.2.5.2.2 及び 2.7.2.2.5.2.3 を参照のこと。

2.7.4.4.2.4 造影 MRI の適応がある被験者からの追加関連情報（併合解析データ）

2.7.4.4.2.4.1 試験 21197 で心臓障害のため MRI 検査を受けた被験者

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 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）。

本剤投与後に 3 例の被験者に TEAE が認められたが、これらの事象は治験実施計画書で定められた手順に関連すると判定された。1 例は右肘窩の紅斑/軽度発赤、他の 1 例は浮動性めまい、悪心及び呼吸困難、更に他の 1 例は注射部位血腫が認められた。これらの事象は、治験薬と関連なしと判定された（B003180/Listing 10.2.7/1）。

心臓関連の TEAE については、対照薬 GBCA 投与後に狭心症/狭心症発作（中等度、ニトログリセリン投与後に回復）が 1 例報告され、本剤投与後に胸部不快感/胸部の重苦しさ（軽度、処置なしで回復）が 1 例報告された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。

2.7.4.4.2.4.2　併合解析集団における心臓障害の既往歴を有する被験者

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（B003624/Table 1.3/1）。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。

結論として、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合による安全性データの解析において、本剤と対照薬 GBCA のいずれも心臓障害（心臓障害の照会診断を含む心臓障害の病歴）の既往に関連する TEAE の傾向は示されなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下における安全性は、第 I 相試験で得られた安全性データ並びに試験 21181、試験 21197、試験 21196 及び試験 20241 からの併合解析集団のデータを考慮して評価された。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　腎機能障害

軽度又は中等度腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び安全性を第 I 相試験（試験 21180）において検討した。安全性及び薬物動態の概要については、それぞれ 2.7.4.1.1.3.5.1 及び 2.7.2.2.3.1 を参照のこと。試験の詳細は、PH-42494 を参照のこと。

更に、第Ⅱ相用量設定試験 20241 及び第Ⅲ相試験 21181（CNS）及び試験 21197（OBR）において、造影 MRI の適応を有する軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者を対象に本剤の安全性を検討した。安全性の併合解析では、施設基準又は CKD-EPI の式に基づき、ベースライン時に測定した eGFR（mL/min/1.73m²）で層別化した併合解析集団（成人）で TEAE の評価を行った（B003624）。なお、日本人症例については、日本の計算式に従い eGFR を算出した。

TEAE、安全性に関連のある臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価を含む試験 21180 の安全性の結果から、本剤 0.025mmol/kg の軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者における安全性及び忍容性は良好であり、腎機能が正常な被験者とほぼ同様の結果が示された。

TEAE の発現割合及び重症度は腎機能障害の程度による群間で同程度であった（表 2.7.4.5-1）。全体で 3 例（12.5%）の被験者（軽度腎機能障害群 2 例、中等度腎機能障害群 1 例）に TEAE の発現が報告されたが、治験責任（分担）医師により、重症度は軽度又は中等度と判定され、試験終了までに回復した。

中等度腎機能障害群の被験者 1 例において、治験薬と関連のある TEAE（軽度の頭痛）が 1 件報告された。軽度腎機能障害群の被験者 1 例において、治験薬と関連なしと判定された重篤な TEAE（足関節部骨折）が 1 件報告された。

死亡、治験薬と関連のある重篤な TEAE、重症度が高度の TEAE 又はその他の重要な TEAE（すなわち、試験中止に至った TEAE）の報告はなかった。

試験 21180 において、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見における臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかった（PH-42494/Section 10.5、10.6.1、10.6.2）。検査値の上昇又は低下はほとんどが一過性のものであり、試験期間中の特定の時点にのみ発現した。

表 2.7.4.5-1 器官別大分類及び基本語別の TEAE の発現割合（%）（試験 21180）

MedDRA version 25.0 Primary SOC PT (intensity)		Normal renal function ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 N=8 (100%)	Mild renal impairment 60-89 mL/min/1.73 m^2 N=8 (100%)	Moderate renal impairment 30-59 mL/min/1.73 m^2 N=8 (100%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)[1]		93.4 ± 4.17 (87–100)	73.8 ± 17.1 (56–100)	46.8 ± 10.7 (31–63)
Number (%) of participants with ≥ 1 TEAE		0	2 (25.0%)	1 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications Ankle fracture (moderate)	傷害、中毒および処置合併症 足関節部骨折（中等度）	0	1 (12.5%) 1 (12.5%)	0
Metabolism and nutrition disorders Hypoglycaemia (mild)	代謝および栄養障害 低血糖（軽度）	0	1 (12.5%) 1 (12.5%)	0
Nervous system disorders Headache (mild)	神経系障害 頭痛（軽度）	0	0	1 (12.5%) 1 (12.5%)[2]

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: Primary system organ class, PT: Preferred term, TEAE: Treatment emergent adverse event
1: arithmetic means ± SD followed by minimum and maximum in parentheses
2: Considered related to study intervention by investigator
Source: PH-42494/Table 10-2, 10-3, Table 14.3.1 / 7, 14.3.1 / 8, 14.3.4 / 36

併合解析集団（成人）を用いた安全性の解析では、eGFR と TEAE の関連性について検討するため、被験者を腎機能正常群（eGFR≧90mL/min/1.73m^2）、軽度腎機能障害群（eGFR：60～89mL/min/1.73m^2）及び中等度腎機能障害群（eGFR：30～59mL/min/1.73m^2）に分類し、本剤及び GBCA を比較した（表 2.7.4.5-2）。腎機能正常群では本剤を 380 例（50.7%）、GBCA を 378 例（50.0%）に、軽度腎機能障害群では本剤を 307 例（41.0%）、GBCA を 314 例（41.5%）に、中等度腎機能障害群では本剤を 59 例（7.9%）、GBCA を 61 例（8.1%）に投与した。

TEAE の発現割合は、腎機能正常群（本剤群 13.2%、GBCA 群 9.8%）と軽度腎機能障害群（本剤群 13.7%、GBCA 群 16.6%）で同程度であった。中等度腎機能障害群では、GBCA 群（14.8%）と比較して本剤群（6.8%）で TEAE の発現割合が低く、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群と比較しても TEAE の発現割合が低かった。TEAE の大部分は重症度が軽度であった。

治験責任（分担）医師の評価では、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は同様の傾向を示し、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群では、本剤及び GBCA で治験薬と関連のある TEAE の発現割合は同程度であった。一方、中等度腎機能障害群では治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、腎機能正常群及び軽度腎機能障害群よりも低かった。GBCA と関連のある重篤な TEAE（重症度が高度の腎不全）が 1 件報告された。詳細については、2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと。

表 2.7.4.5-2 ベースラインの腎機能障害別の TEAE〔SAF*、併合解析集団（成人）〕

Baseline eGFR	Normal renal function ≥ 90 mL/min/1.73 m²		Mild renal impairment 60-89 mL/min/1.73 m²		Moderate renal impairment 30-59 mL/min/1.73 m²	
Study Intervention	**Gado-quatrane**	**SoC GBCA**	**Gado-quatrane**	**SoC GBCA**	**Gado-quatrane**	**SoC GBCA**
	N=380 (100%)	N=378 (100%)	N=307 (100%)	N=314 (100%)	N=59 (100%)	N=61 (100%)
Any TEAE	**50 (13.2%)**	**37 (9.8%)**	**42 (13.7%)**	**52 (16.6%)**	**4 (6.8%)**	**9 (14.8%)**
Mild	41 (10.8%)	33 (8.7%)	38 (12.4%)	41 (13.1%)	3 (5.1%)	9 (14.8%)
Moderate	8 (2.1%)	4 (1.1%)	4 (1.3%)	10 (3.2%)	1 (1.7%)	0
Severe	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
Any study intervention-related TEAE	**17 (4.5%)**	**15 (4.0%)**	**14 (4.6%)**	**20 (6.4%)**	**1 (1.7%)**	**1 (1.6%)**
Mild	14 (3.7%)	14 (3.7%)	12 (3.9%)	15 (4.8%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)
Moderate	3 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	0	0
Severe	0	0	0	1 (0.3%)	0	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	21 (5.5%)	10 (2.6%)	15 (4.9%)	16 (5.1%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)
Any TEAE of special interest	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
Any TESAE	2 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
TESAE requiring hospitalization	2 (0.5%)	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	1 (0.3%)	0	0
Any study intervention-related TESAE	0	0	0	1 (0.3%)	0	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event
*: Excluding 3 subjects without baseline eGFR measurements
Source: B003624/Table 2.2.1.1/11

軽度腎機能障害の 315 例及び中等度腎機能障害の 61 例の被験者における本剤の安全性データからは、腎機能の低下に伴い TEAE の発現割合が増加することを示されなかった。

母集団薬物動態モデルを用いた外挿評価では、重度腎機能障害患者に本剤 0.04mmol Gd/kg 投与時の推定曝露量（AUC）の中央値は、2,016μmol Gd・h/L であった。これは、試験 21180 で 0.1mmol Gd/kg を中等度腎機能障害患者に投与した際の曝露量（中央値 2590μmol Gd・h/L）より低く、試験 19324 で最高用量（0.2mmol Gd/kg）を投与した際の暴露量（幾何平均：2,050μmol Gd・h/L）と同程度であった（2.7.2.2.5.1.2、2.7.2.3.2.7.5、2.7.2.2.3.1、2.7.2.2.1.1）。本剤開発プログラムでは、13 例の被験者（第Ⅰ相及び第Ⅲ相）が 2,000μmol Gd・h/L を超える曝露量を示した（中央値 2,210μmol Gd・h/L、範囲 2,050～4,780μmol Gd・h/L）。これらの被験者において、3 件の TEAE（失神寸前の状態、低血糖、頭痛）が報告され、そのうち 1 件（頭痛）は治験担当（責任）医師により治験薬と関連ありと判定された。いずれも重症度は軽度で回復した。

全体的に、本剤の安全性に関する結果は、数十年にわたって腎機能障害患者を含むあらゆる集団で臨床使用されてきた既承認の GBCA で知られている結果と一致していた。

腎機能障害患者における mGBCA の安全性に関する既存の知見は、臨床研究[1, 2, 3]、ガドブトロールの長期間の追跡コホート研究[4]及び臨床における長年の経験に基づいている。類薬であるガドブトロール及びガドテル酸メグルミンをそれぞれ最大 0.1mmol Gd/kg 及び 0.3mmol Gd/kg まで投与した臨床試験でも、全ての重症度の腎機能障害の患者集団において、良好な安全性プロ

ファイルが示されている。これらの試験では、有害事象の発現割合の増加、試験対象となったGBCAに起因するとみられる予期せぬ有害事象プロファイルは認められなかった。また、臨床検査値においても更なる腎障害の兆候は認められなかった。このクラスの他の化合物と本剤が非常に類似していることから、本剤についても同じく、良好な安全性プロファイルが期待でき、Gd用量の減少による潜在的なベネフィットが期待できる。

主に過敏症反応のようなGBCAに対する急性反応の主要なリスク因子は、GBCAに対する過敏症反応の既往歴である。過去にGBCAに対する既往歴のある患者は、既往歴のない患者と比較して急性副反応の頻度が約8倍高い（ACR Contrast Media Manual 2024[5]）。しかし、急性腎障害又は重度の慢性腎臓病を有する患者において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。このことは、本剤又は標準薬とされている既承認のGBCAのいずれにおいても、腎機能障害の重症度が悪化してもTEAE又は治験薬と関連のあるTEAEの発現に影響しないことを示した併合解析の結果と一致している。

日本人集団

日本人集団のベースラインの腎機能障害別のTEAEを、表 2.7.4.5-3に示す。

腎機能正常群では本剤を14例、GBCAを14例に、軽度腎機能障害群では本剤を69例、GBCAを70例に、中等度腎機能障害群では本剤を17例、GBCAを18例に投与した。TEAEの発現割合は、腎機能正常群では本剤群（7.1%）の方がGBCA群（21.4%）よりもTEAEの発現割合は低かった。軽度腎機能障害群（本剤群 10.1%、GBCA群 8.6%）及び中等度腎機能障害群（本剤群 5.9%、GBCA群5.6%）では、TEAEの発現割合は本剤群とGBCA群で同様であった。TEAEの大部分は重症度が軽度であった。

表 2.7.4.5-3 ベースラインの腎機能障害別の TEAE〔SAF、併合解析集団（成人）、日本人集団〕

Baseline eGFR	**Normal renal function ≥ 90 mL/min/1.73 m²**		**Mild renal impairment 60-89 mL/min/1.73 m²**		**Moderate renal impairment 30-59 mL/min/1.73 m²**	
Study Intervention	**Gado-quatrane**	**SoC GBCA**	**Gado-quatrane**	**SoC GBCA**	**Gado-quatrane**	**SoC GBCA**
	N=14 (100%)	N=14 (100%)	N=69 (100%)	N=70 (100%)	N=17 (100%)	N=18 (100%)
Any TEAE	**1 (7.1%)**	**3 (21.4%)**	**7 (10.1%)**	**6 (8.6%)**	**1 (5.9%)**	**1 (5.6%)**
Mild	1 (7.1%)	3 (21.4%)	6 (8.7%)	6 (8.6%)	1 (5.9%)	1 (5.6%)
Moderate	0	0	1 (1.4%)	0	0	0
Severe	0	0	0	0	**0**	**0**
Any study intervention-related TEAE	**1 (7.1%)**	**0**	**2 (2.9%)**	**3 (4.3%)**	**0**	**1 (5.6%)**
Mild	1 (7.1%)	0	2 (2.9%)	3 (4.3%)	0	1 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (5.9%)	0
Any TEAE of special interest	0	0	0	0	0	0
Any TESAE	0	0	0	0	0	0
TESAE requiring hospitalization	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
Any study intervention-related TESAE	0	0	0	0	0	0

GBCAs: Gadolinium-based Contrast agents, SoC: Standard of Care, TEAE: Treatment-emergent adverse event, TESAE: Treatment-emergent serious adverse event
Source: B003625/Table 2.2.1.1/9

2.7.4.5.1.2 肝機能障害

本剤の薬物動態の評価では、このクラスの細胞外 GBCA で既に知られているように、本剤はほぼ完全に未変化体として腎排泄されることが確認されている。肝機能障害のある被験者を対象とした特別な解析は実施していない。

肝機能障害のある被験者は、肝移植を受けている場合（用量設定試験）又は治験責任（分担）医師により併存疾患が試験要件の遵守に影響を与えると判断された場合を除き、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験から除外されなかった。

肝機能の状態とは無関係に、肝胆道系障害に関係のある TEAE については、併合解析において、本剤投与により「肝胆道系障害」に該当する軽度の TEAE が 2 例（0.2%）に認められた。MRI 所見で肝転移が疑われた 13 ヵ月齢の被験者 1 例（1.1%）に肝病変が認められたが、治験責任（分担）医師により、当該事象は治験薬と関連なしと判定された。

併合解析集団（成人）において、高ビリルビン血症は本剤群及び対照薬 GBCA 群で各 1 例（0.1%）に報告され、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。更に、「臨床検査」の血中ビリルビン増加が、対照薬 GBCA 群の 1 例（0.1%）に報告され、治験薬と関連ありと判定された。「肝酵素上昇」が併合解析集団（成人）の対照薬 GBCA 群で 1 例（0.1%）、小児集団で 1 例（1.1%）に見られたが、治験薬と関連なしと判定された。

2.7.4.5.1.3 人種及び民族

併合解析集団（成人及び小児）において、人種ごとの本剤投与後の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 の発現割合は全ての人種で低く、人種に関連した臨床的に意味のある傾向は認められなかった（表 2.7.4.5-4）。

併合解析集団（成人）での解析結果で、本剤は標準薬とされている既承認の GBCA と比較して同様の結果を示しており、治験薬間で明らかな差はなかった。詳細は B003624/Table 2.2.1.1/9 に示す。

表 2.7.4.5-4 人種ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）〕

	Gadoquatrane			
	Total no. of participants	**Participants with TEAEs**	**Participants with study intervention-related TEAEs**	**Participants with study procedure-related TEAEs**
White	553 (100%)	75 (13.6%)	22 (4.0%)	31 (5.6%)
Black or African American	11 (100%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0
Asian	251 (100%)	32 (12.7%)	12 (4.8%)	6 (2.4%)
Multiple	2 (100%)	1 (50.0%)	0	0
Not reported	24 (100%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Source: B003624/Table 2.2.1.1/8

民族別の TEAE は、試験 21181（B003181/Table 8.3.2/6）及び試験 21197（B003180/Table 8.3.2/6）で評価された。ヒスパニック系又はラテン系と非ヒスパニック系又は非ラテン系の間に臨床的に意味のある差異は認められなかったが、発現割合の差はヒスパニック系又はラテン系の被験者数が少ないことに起因すると考えられた。

主に白人〔試験 19324（2.7.4.1.1.3.4.1）、試験 19325（2.7.4.1.1.3.4.4）〕、日本人〔試験 19414（2.7.4.1.1.3.4.2）〕及び中国人〔試験 19730（2.7.4.1.1.3.4.3）〕の健康被験者を対象とした第 I 相試験の安全性評価では、TEAE の発現割合は一貫して低く、人種や民族間において、臨床的に意味のある差異は示されなかった。

このことは、これらの試験における薬物動態の評価、及び人種/民族を共変量として検証した薬物動態の結果（2.7.2.3.2.7.1）と一致している。主要な薬物動態パラメータに臨床的に意味のある差は認められず、白人、日本人、中国人の人種間で一貫した薬物動態特性が示唆された。

2.7.4.5.1.4 人口統計学的特性（性別及び年齢）

TEAE は SAF において性別〔B003624/Table 2.2.1.1/4（成人及び小児）、Table 2.2.1.1/5（成人）〕及び年齢別〔B003624/Table 2.2.1.1/6（成人及び小児）、Table 2.2.1.1/7（成人）〕に解析された。

いずれの部分集団においても、TEAE の発現割合は低く、全体集団と同様の結果であった。

表 2.7.4.5-5 に、併合解析集団（成人及び小児）における人口統計学的特性（性別及び年齢）別の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合（%）を示す。

併合解析集団（成人及び小児）において、本剤投与後の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 の発現割合は低く、性別及び年齢に関連した明らかな差は認められなかった。高齢の被験者（75 歳以上）では、より若い被験者コホートと比較して、関連する TEAE の発現割合は低かった（表 2.7.4.5-5）。しかし、これらの違いは臨床的に意味のあるものではなく、部分集団に含まれる被験者数の違いに起因する可能性があった。

小児集団で治験薬と関連のある重篤な TEAE が 2 件発現した（0～2 歳未満及び 2～12 歳未満で各 1 件）。詳細については、2.7.4.2.1.2.1 を参照のこと。

併合解析集団（成人）でのそれぞれの解析でも同様の結果が示され、本剤及び標準薬とされている既承認の GBCA 間で明らかな差は認められなかった（B003624/Table 2.2.1.1/5、2.2.1.1/7）。

表 2.7.4.5-5 人口統計学的特性（性別及び年齢）別の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）〕

	Gadoquatrane			
	Total no. of participants	**Participants with TEAEs**	**Participants with study intervention-related TEAEs**	**Participants with study procedure-related TEAEs**
Sex				
Male	446 (100%)	71 (15.9%)	22 (4.9%)	21 (4.7%)
Female	396 (100%)	41 (10.4%)	15 (3.8%)	18 (4.5%)
Age (years)				
0 to <2	23 (100%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)	0
2 to <12	45 (100%)	8 (17.8%)	3 (6.7%)	1 (2.2%)
12 to <18	25 (100%)	4 (16.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
18 to <65	511 (100%)	67 (13.1%)	24 (4.7%)	26 (5.1%)
≥65 to <75	163 (100%)	22 (13.5%)	7 (4.3%)	9 (5.5%)
≥75	75 (100%)	7 (9.3%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Source: B003624/Table 2.2.1.1/4, 2.2.1.1/6

日本人集団（成人及び小児）において、性別及び年齢別で本剤投与後の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 の発現割合は低く、性別及び年齢に関連した明らかな差は認められなかった（表 2.7.4.5-6）。

表 2.7.4.5-6 人口統計学的特性（性別及び年齢）別の TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（%）〔SAF、併合解析集団（成人及び小児）、日本人集団〕

	Gadoquatrane			
	Total no. of participants	**Participants with TEAEs**	**Participants with study intervention-related TEAEs**	**Participants with study procedure-related TEAEs**
Sex				
Male	71 (100%)	11 (15.5%)	3 (4.2%)	4 (5.6%)
Female	48 (100%)	2 (4.2%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
Age (years)				
0 to <2	5 (100%)	0	0	0
2 to <12	10 (100%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0
12 to <18	4 (100%)	2 (50.0%)	0	1 (25.0%)
18 to <65	60 (100%)	6 (10.0%)	3 (5.0%)	2 (3.3%)

	Gadoquatrane			
	Total no. of participants	**Participants with TEAEs**	**Participants with study intervention-related TEAEs**	**Participants with study procedure-related TEAEs**
≥65 to <75	24 (100%)	2 (8.3%)	0	1 (4.2%)
≥75	16 (100%)	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)

TEAE: Treatment-emergent adverse event
Pool (all) includes participants from QUANTI CNS, QUANTI OBR, QUANTI Pediatric and Dose finding.
Source: B003625/Table 2.2.1.1/4, 2.2.1.1/6

性別および年齢群間に臨床的に意味のある差異がないことを示唆する併合解析の結果は、各試験の薬物動態の結果から裏付けられる。主な薬物動態のパラメータにおいて、性別（2.7.2.3.2.7.2）及び年齢群間（2.7.2.3.2.7.3）、更に小児集団間（2.7.2.3.2.7.4）で有意な差は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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。

妊娠中の女性の他の GBCA への曝露に関して、限定的な公表データが得られている。2 件の後ろ向きコホート研究で、妊婦に GBCA を投与した際の子宮内曝露の危険性について矛盾した結果が示された。

Ray らの研究[6] は、妊娠初期の非造影 MRI 検査を受けた 1737 例及び妊娠初期から後期までのいずれかで造影 MRI 検査を受けた 397 例の 2 つのコホートで妊娠時の MRI 曝露を評価した。非造影 MRI ではリスクの増加は認められなかったが、造影 MRI はリウマチ性、炎症性、又は浸潤性の皮膚状態のリスク及び死産又は新生児死亡のリスクの増加と関連していた。本研究の制限として、適応症による交絡の可能性と投与された GBCA の種類に関する情報の欠如が含まれる。

Winterstein らの研究[7] は、Medicaid に加入していた 1,100 万人以上の妊婦を解析した。適格な妊娠 5,991 例で GBCA 曝露と胎児又は新生児死亡に関連は見られなかった（調整済相対リスク：0.73、95%信頼区間：0.34～1.55）。また、新生児集中治療室への入院についても関連は見られなかった（調整済相対リスク：1.03、95%信頼区間：0.76～1.39）。

ラット受胎能試験において、臨床用量の 0.04mmol Gd/kg 投与時よりも 16 倍高い AUC に相当する 1,000mg/kg/日投与で雌動物を介した胚生存へのボーダーライン的な影響（死亡胚及び着床後死亡のごくわずかな増加）が観察された。妊娠ラット及びウサギへの投与試験では、1,000mg/kg/日まで薬剤投与に関連した母動物・胎児への影響は認められなかった。

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。本剤投与後 24 時間は、授乳の中断を考慮すべきである。

2.7.4.5.5　過量投与

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 で予定される臨床用量よりも高い用量の投与（0.076～0.080mmol Gd/kg）が 3 例報告された。3 例のうち 1 例は鼻出血を発現したが、治験責任（分担）医師により治験薬との関連なしと判定された。

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。

2.7.4.5.6　薬物乱用

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。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

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。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害については、臨床試験で検討されていない。本安全性データからは、このクラスの他の薬剤で知られているような、自動車運転及び機械操作に影響を与えるような副作用は示唆されていない。

2.7.4.6　市販後データ

該当なし。

参考文献一覧

1) CSR B245: Study 95062 (CTD-Gadovist 2.7.6.6/5.3.3.3.1)
2) Tombach B et al., Invest Radiol. 2000:35:35-40
3) Chachuat A et al., Eur Radiol. 1992:2:326-329
4) Michaely HJ et al., Invest Radiol. 2017:52:55-60
5) American College of Radiology, ACR Manual on Contrast Media 2024
6) Ray JG et al., JAMA 2016:316:952-961
7) Winterstein AG et al., Am J Obstet Gynecol 2023:228:465.e1-.e11

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6.1 【国外試験】健康成人男性及び女性被験者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 19324（報告書番号 PH-41019）

参照項目：5.3.3.1.1 PH-41019

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：健康成人男性及び女性被験者を対象としたガドクアトラン（以下、本剤）を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するための無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験

実施医療機関：1 施設（ドイツ）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2018 年 7 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日： 2019 年 2 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：
主要目的：
本剤を用量漸増的に単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する
副次目的：
本剤を用量漸増的に単回静脈内投与した際の薬物動態を検討する

試験方法：
本試験はスクリーニング、投与前日（Day －1）、投与期（Day 0）、投与後期（Day 1～3）、追跡調査（Day 7）の 5 つで構成された。スクリーニング来院及び追跡調査来院は外来で行った。被験者を治験薬投与前日から投与 3 日後まで入院させた。
被験者は治験薬の単回静脈内投与を受けた。コホート 1、2 及び 3 の被験者には、それぞれ 0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg の用量を 5 分間かけて静脈内投与した（infusion）。コホート 4、5 及び 6 の被験者には、それぞれ 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg の用量を 2mL/秒の速度で静脈内投与した（injection）。
各用量コホートについて、投与された本剤又はプラセボの被験者数及び用量を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 各コホートの被験者数及び投与量

Cohort	Sub-Cohort	Sex	Dose level (mmol Gd/kg BW)	Mode of administration	No. of subjects treated per cohort		
					total	BAY 1747846	placebo
1	a	M	0.025	Infusion	5 M* / 4 F	3 M / 3 F	2 M* / 1 F
	b	F					
2	a	M	0.05	Infusion	4 M / 4 F	3 M / 3 F	1 M / 1 F
	b	F					
3	a	M	0.1				
	b	F					
4	a	M	0.03	Injection	4 M / 4 F	3 M / 3 F	1 M / 1 F
	b	F					
5	a	M	0.1				
	b	F					
6	a	M	0.2				
	b	F					

BW: body weight, F: female, M: male
* : additional male subject treated with placebo in Cohort 1 to maintain blinding in sentinel design

本剤の安全性及び忍容性を、治験薬投与開始後から治験薬投与後 7 日目の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度に基づき評価した。心臓及び呼吸機能、血液学、生化学、免疫パラメータについても評価した。
更に、治験薬投与 72 時間後までの血漿、尿及び糞便を採取し、本剤の薬物動態を検討した。

被験薬：
本剤
用法・用量
コホート 1～3：0.025、0.05、0.1mmol Gd/kg bw（0.0833、0.167、0.333mL/kg bw）（infusion）
コホート 4～6：0.03、0.1、0.2mmol Gd/kg bw（0.1、0.333、0.666mL/kg bw）（injection）
投与期間
単回投与
コホート 1～3：5 分間かけて静脈内投与
コホート 4～6：MRI 造影剤自動注入システムを用いて 2mL/秒の注入速度で急速静脈内投与

対照薬：
0.9%塩化ナトリウム（生理食塩液）
用法・用量
コホート 1～3：0.0833、0.167、0.333mL/kg bw（infusion）
コホート 4～6：0.1、0.333、0.666mL/kg bw（injection）
投与期間
単回投与
コホート 1～3：5 分間かけて静脈内投与
コホート 4～6：MRI 造影剤自動注入システムを用いて 2mL/秒の注入速度で急速静脈内投与

診断と選択基準：
年齢は 18～45 歳で体格指数（BMI）18.5～30kg/m^2 の健康女性及び男性。
その他の選択基準及び除外基準は、PH-41019/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：
血漿中ガドリニウム（Gd）
主要薬物動態パラメータ
C_{max}、AUC〔各被験者において AUC を算出できない場合、AUC を $AUC(0\text{-}t_{last})$に置き換えた〕、CL、CL/BW
副次的薬物動態パラメータ
$C_{max,norm}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、AUC_{norm}、$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$、MRT、$t_{1/2}$、$t_{max}$、$t_{last}$、$t_{1/2,eff}$、$V_z$、$V_{ss}$、$V_z$/BW、$V_{ss}$/BW、$\lambda_z$
その他の薬物動態パラメータ
R_{start}、R_{end}、$\%AUC(t_{last}\text{-}\infty)$、points terminal
尿及び糞便中の Gd
追加の薬物動態パラメータ
CL_R、CL_R/BW、$\%A_{E,ur}$、$\%A_{E,fec}$、$A_{E,ur}$、$A_{E,fec}$、$\%A_{E,ur}(t_1\text{-}t_2)$*、$\%A_{E,fec}(t_1\text{-}t_2)$*
* t_1-t_2 はそれぞれの採取間隔を意味する
なお、尿中総排泄量は尿中排泄量（Gd 投与量に対する%）から算出した。

安全性の評価項目：
同意書に署名した時点から追跡調査来院（治験薬投与終了後 7 日目）までの期間に発現した有害事象を収集した。治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7 日目の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とみなした。
有害事象は、被験者ごとに一覧表を作成した。TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。
その他、理学的検査（視診、触診、聴診）、体重及び身長、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体温、心電図（ECG）、酸素飽和度、臨床検査について、記述統計量を用いて本剤群（本剤の投与を受けた被験者）及びプラセボ群ごとに要約した。

被験者数：
各コホート 8 例（男性 4 例、女性 4 例）で 6 コホート。
コホート 1 に男性 1 例追加し、計 49 例
設定根拠
本試験は探索的な試験であり、統計的な被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験に基づき、各コホートの症例数を 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）とした。これは本剤を投与した際の被験者における安全性を評価し、本試験の目的を満たす上で適切であると考えられた。

解析方法：
解析対象集団
最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされたすべての被験者
安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者
薬物動態解析対象集団（PKS）：本剤を投与され、評価可能な薬物動態検体が採取されたすべての被験者
QT/QTc 解析対象集団（QAS）：SAF に含まれる被験者のうち、ベースラインのホルター心電図の測定値及び、少なくとも 1 つの投与後時点で有効な QT/QTc 値を有するすべての被験者
PK/QTc 解析対象集団（PKQ）：PKS 及び QAS のいずれにも含まれ、同時点で有効な投与後薬物動態及び QT/QTc 値が少なくとも 1 組は有するすべての被験者、及び QAS に含まれるプラセボ群のすべての被験者

同じ用量で異なるコホート（infusion 又は injection）の被験者から得られた安全性（主要変数）及び薬物動態データ並びにパラメータは、統合して解析した。これらの統合されたデータは、主要安全性評価及び薬物動態評価項目の解析では性別ごとに解析した。
安全性及び薬物動態パラメータは、定性的データについては発現頻度表を用い、定量的データについては記述統計量を用いて要約した。
安全性の解析
TEAE、治験薬と関連のある TEAE、被験者ごとの TEAE の最悪の重症度の発現割合を、現行の MedDRA Version 22.0 に従い、SOC 及び PT を用いてそれぞれ要約した。
薬物動態の解析
用量比例性を検討するため、薬物動態パラメータ AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値について投与方法（infusion 又は injection）別に用量を固定因子とした分散分析（ANOVA）を実施した。F 検定に対する p 値が 0.05 以上の場合は用量比例性があるとはいえないと判断することとした。また、性別の影響を検討するため性別を固定因子とした ANOVA を実施した。幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）は、調整済み平均及び各 90%CI を乗ずることにより算出した。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

全体として計 156 例の被験者が 1 施設において試験に組入れられ、スクリーニングを受けた。そのうち 49 例が 9 例又は 8 例ずつのコホートに無作為割付けされ、6 つの連続する用量群のいずれかに割付けられた。無作為割付けされた被験者のうち 36 例は本剤の投与を受け、他の 13 例はプラセボの投与を受けた。無作為割付けされた 49 例全例が試験を完了した。

治験薬の投与方法は、本剤を 0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg BW の用量で 5 分間かけて静脈内投与又は相当量のプラセボを 5 分間かけて静脈内投与、又は本剤を 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg BW の用量で急速静脈内投与（2mL/秒）又は相当量のプラセボを急速静脈内投与のいずれかであった。

人口統計学的特性は投与群間で同様であり、顕著な差はみられなかった。49 例の被験者の性別は、男性 25 例（51.0%）、女性 24 例（49.0%）であった。人種は、白人 46 例（93.9%）、アジア人 1 例（2.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例（4.1%）であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 34.6±6.3 歳（範囲：22～45 歳）、平均 BMI（±SD）は 23.44±2.57kg/m^2（範囲：18.7～29.2kg/m^2）であった。

治験薬の投与を受けた 49 例全例（100%）が FAS 及び SAF に含まれた。本剤の投与を受けた 36 例（73.5%）が PKS に含まれ、プラセボの投与を受けた 13 例（26.5%）は PKS から除外された。49 例全例（100%）が QAS 及び PKQ に含まれた。

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

本剤の 5 分間かけた静脈内投与（0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg BW）又は 2mL/秒での急速静脈内投与（0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg BW）により、Gd の C_{max} は、投与終了時又は投与終了直後、すなわち 5 分間かけた静脈内投与では投与開始後 5～10 分後、2mL/秒での急速静脈内投与では投与後約 2～5 分後に到達した。

C_{max} に到達後、濃度-時間プロファイルは急速な低下を示した。定量下限（LLOQ）を超える最終定量可能時点（t_{last}）は、投与された用量に応じて、投与後 15～72 時間の間であった。最高用量の 0.2mmol Gd/kg BW の Gd 濃度は、72 時間時点でも測定されたが、これらの濃度は 0.0318 μmol Gd/L の LLOQ に非常に近かった。

本剤の有効血漿半減期は短く、いずれの本剤群においても類似していた（1.39～1.73 時間）。

体重で補正した定常状態における分布容積（V_{ss}/BW）は、検討した用量範囲内で一定であり、細胞外液への分布が示された。

C_{max} の変動係数（CV%）は 11.8%～34.3%と低く、幾何平均 209 μmol Gd/L から 1780 μmol Gd/L までの用量比例的な増加がみられ、投与群全体で同様の $C_{max,norm}$（8.28～9.48kg/L）が示された。

AUC の変動係数は低く（最大 CV：22.1%）、幾何平均 254 μmol·h/L（0.025mmol Gd/kg BW、infusion）から 2,050 μmol·h/L（0.2mmol Gd/kg BW、injection）までの用量比例的な増加がみられ、本剤群間で同様の AUC_{norm}（9.73～10.7kg·h/L）が示された。

ANOVA により、両投与方法についても $C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm} の用量比例性が示された。

更に ANOVA により、$C_{max,norm}$ 及び AUC_{norm} の性差は示されなかった。

本剤の全身クリアランス（CL）及び体重で補正した全身クリアランス（CL/BW）は、いずれの本剤群においても同様であり、CL の幾何平均は 6.58～7.25L/h、CL/BW の幾何平均は 0.0936～0.103L/h/kg であった。体重で補正した腎クリアランス（CL_R/BW：0.0715～0.105L/h/kg）と類似していることから、この化合物がほぼ糸球体濾過によってのみ排泄されることを示唆している。

本剤は腎臓から非常に急速に排泄される。大部分（投与量の 64.1%～88.8%）は投与後最初の 4 時間以内に排泄された。2 例（0.1mmol Gd/kg 群 1 例及び 0.2mmol Gd/kg 群 1 例）において極めて低い尿中回収率が示された（投与 4 時間後における尿中回収率：約 35%及び約 32%）。これらの被験者を除いた時、すべての本剤群において、平均で 12 時間以内に投与量の 81%～101%、3 日間のサンプリング期間内に 92.2%（算術平均、CV9.38%）が尿中に回収された。

糞中に排泄された Gd の量は無視できるほど少量であった（投与後最初の 72 時間で投与量の 0.0264%～0.0610%）。

性別による排泄への影響は認められなかった。

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

死亡、重篤な TEAE、重症度が高度の TEAE 又はその他の重大な TEAE は報告されなかった。TEAE による中止例はなかった。

全体として、49 例中 11 例（22.4%）に TEAE が発現した。TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。本剤群及びプラセボ群において、TEAE の発現割合に明らかな差はなく、本剤の用量増加に伴う TEAE の発現割合の傾向も認められなかった。治験薬と関連のある TEAE が 4 例に報告され、そのうち 2 例（5.56%）は本剤群、他の 2 例（15.4%）はプラセボ群であった。試験終了時には、治験薬と関連なしと判定された非重篤の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 件の転帰が軽快であったのを除き、すべての TEAE は回復した。

いくつかの安全性に関する臨床検査項目は、被験者ごとに観察すると投与前後で変化がみられた被験者もいたが、それらはすべて一過性であり、用量依存性の兆候はみられなかった。

試験期間中、臨床的に意味のあるバイタルサインの所見はなかった。失神寸前の状態の 1 例を除き、ほとんどの被験者は正常又は正常亜型の ECG であると評価された。残りの ECG 所見は、臨床的に意味のある変化ではないと評価されたため、治験責任（分担）医師により、有害事象として記録されなかった。

概して、健康男性及び女性被験者において、本剤を最大 0.2mmol Gd/kg BW まで単回静脈内投与した場合、安全であり、忍容性は良好であった。治験薬と関連のある TEAE、安全性臨床検査項目、バイタルサイン又は ECG を含む TEAE の発現割合に対する影響は、認められなかった。重篤な TEAE 及び予測できない有害事象についても観察されなかった。

2.7.6.1.3 結論

本剤の薬物動態プロファイルは、静脈内投与直後に血漿 Gd 濃度の急速な減少を示した。C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し、有効半減期、CL 及び V_{ss} はいずれの用量においても一定であり、検討した用量範囲において本剤の薬物動態は線形性を示した。

本剤は主に、細胞外液に分布する。

本剤は、このクラスの化合物では知られているように、恐らく糸球体濾過によって主に尿中に排泄される。投与量の 81%～101%が投与後 12 時間以内に尿中に回収される。

血漿薬物動態及び排泄における性別の影響は観察されなかった。

本剤の最大 0.2mmol Gd/kg BW までの静脈内投与は、健康男性及び女性被験者において安全であり、忍容性は良好であった。重篤な有害事象の報告はなかった。全体として、本剤の用量増加に伴う、又はプラセボと比較した TEAE の発現割合に明らかな傾向はみられなかった。治験薬と関連のある TEAE は、本剤の投与を受けた被験者 2 例（5.56%）とプラセボの投与を受けた被験者 2 例（15.4%）に報告された。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 19325（報告書番号 PH-41342）

参照項目：5.3.3.1.2 PH-41342

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康被験者を対象としたガドクアトラン（以下、本剤）の 3 用量の単回静脈内投与について、ガドブトロールと比較する無作為化、単盲検、4×4 クロスオーバー、用量反応試験

実施医療機関：1 施設（ドイツ）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2019 年 5 月 ■ 日
最後の被験者の完了日： 2019 年 8 月 ■ 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：
主要目的：
用量に関する本剤の相対的信号強度（RSE）を測定し、ガドブトロールの標準用量（0.1mmol Gd/kg bw）で得られた RSE と比較すること
副次目的：
健康被験者における本剤の安全性について検討すること
探索目的：
本剤及びガドブトロールの血漿中濃度の比較
頸動脈の初回通過ダイナミック造影 MRA を検討すること

試験方法：

本試験はスクリーニング、投与期 1、投与期 2、投与期 3、投与期 4、追跡調査の 6 つで構成された。投与期の来院は、入院下（1 日）で行った。個々の被験者に対する 4 回の治験薬投与の間隔は、両造影剤の薬物動態プロファイルに基づき、少なくとも 7 日とした。
本試験は、各被験者に本剤（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg bw）を 3 回及びガドブトロール（0.1mmol Gd/kg bw）を 1 回、計 4 回造影剤を投与する 4×4 クロスオーバーのデザインで実施した。各造影剤の静脈内ボーラス投与（注入速度 1mL/秒）後に生理食塩液によるフラッシュを行った。
すべての投与には、MRI 造影剤自動注入システムを用い、1mL/秒の速度で注入した。これらのシステムには生理食塩液をあらかじめ充填し、造影剤の注入終了後、注入ラインを 20mL の生理食塩液で自動的にフラッシュした。

表 2.7.6.2-1 各投与群への無作為割付け

Treatment sequence	n	Randomization Number
A-D-C-B	11	2, 8, 11, 15, 20, 22, 26, 29, 35 ,40 ,43
B-C-D-A	10	3, 7, 12, 16, 19, 23, 27, 31, 34, 38
C-A-B-D	11	4, 6, 10, 13, 18, 21, 28, 32, 36, 39, 42
D-B-A-C	11	1, 5, 9, 14, 17, 24, 25, 30, 33, 37, 41

Treatment A=gadoquatrane: 0.01 mmol Gd/kg bw, Treatment B=gadoquatrane: 0.03 mmol Gd/kg bw
Treatment C=gadoquatrane: 0.06 mmol Gd/kg bw, Treatment D=gadobutrol: 0.1 mmol Gd/kg bw

画像評価は、1 名の盲検読影医による独立した中央判定で実施した。

被験薬：
本剤
用法・用量
0.01、0.03 又は 0.06mmol Gd/kg bw（0.0025、0.0075 又は 0.015mmol gadoquatrane/kg bw）

投与期間
単回静脈内投与。投与はMRI造影剤自動注入システムを用いて1mL/秒の注入速度で行った。

対照薬：
ガドブトロール
用法・用量
0.1mmol Gd/kg bw (0.1mmol gadobutrol/kg bw)
投与期間
単回静脈内投与。投与はMRI造影剤自動注入システムを用いて1mL/秒の注入速度で行った。

診断と選択基準：

年齢は18～50歳で体格指数（BMI）18～30kg/m^2の健康男性又は健康女性。
その他の選択基準及び除外基準は、PH-41342/Section 7.2.1及び7.2.2を参照。

有効性の評価項目：

組織/構造の評価のため、頭頚部の5つの主要器官（矢状静脈洞、S状静脈洞、耳下腺、顎下腺、内頸動脈）のRSEを測定した。
RSEは、ベースラインである造影前信号強度〔SI（pre）〕とガドリニウム造影剤（GBCA）の投与5分後の信号強度〔SI（post）〕から以下の式を用いて算出した。
RSE ＝ 〔SI（post）－SI(pre)〕/SI(pre)

薬物動態の評価項目：

血漿中ガドリニウム濃度

安全性の評価項目：

有害事象、心電図、臨床検査値、バイタルサイン

被験者数：
目標被験者数
40例
設定根拠
本剤がガドブトロールと同等であると判断する基準をRSEの差が0.05以下とし、この基準を満たす事後確率が70%以上となるよう被験者数を設定した。被験者数の計算においてはミニブタを用いた頭頚部MRI試験（PH-40545）を参考にし、被験者数を40例とした場合、1つの組織/構造について基準を満たす確率は97%超と推定されたため、Bonferroni法を適用すると5つの組織/構造すべての基準を満たす確率は85%と推定された。

解析方法：
解析対象集団
安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者
最大の解析対象集団（FAS）：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
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：4回の投与期のうち1回以上本剤及びガドブトロールの投与を受け、少なくとも1つの対象の組織/構造のRSEの評価が可能であったすべての被験者
有効性の解析
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。
本剤の用量反応曲線（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様のRSEになるような本剤の用量（等価用量）及び90%CIを算出した。また、事前分布を想定したBayesian inverse regression approachを用い、等価用量が0.05mmol Gd/kg bwより小さくなる事後確率を推定した。
安全性の解析
被験者ごとの有害事象の一覧表を作成した。ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0に従い、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬と関連のあるTEAE及び特に注目すべきTEAE（AESI）の発現割合並びに偶発的な所見について、それぞれの投与群別及び全体で器官別大分類

（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。投与期 1 の治験薬初回投与開始後から投与期 4 の治験薬最終投与終了後 7 日目までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とみなした。
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要約した。
薬物動態の解析
血漿中 Gd 濃度の結果は、投与群ごとに集計した。
FAS における被験者ごとのプロット及び投与群ごとのプロットの図を示した。プロットは投与群ごと、及び 4 つの投与群を合わせた図として提示した。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 被験者背景

計 43 例が 4 つの群に無作為割付けされた。各被験者は 4 セットの MRI 検査を受けた。各セットは、非造影（native）画像撮影、本剤又はガドブトロールの注入、及びその後の造影画像撮影で構成された。

投与順序 A-D-C-B の群に無作為割付けされた 1 例の被験者では、大脳白質病変の偶発的な所見（「投与前の有害事象」として報告）が記録され、当該被験者は本剤を 0.01mmol Gd/kg bw の用量で投与された後、試験を中止した（投与 A）。他の 42 例の被験者は全例、試験を完了した。

43 例の人口統計学的特性はいずれの群においても同様で、投与群間で顕著な差はなかった。43 例中 22 例が男性（51.2%）、21 例が女性（48.8%）であった。人種は白人が 41 例（95.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（4.7%）であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 40.0±9.1 歳（範囲：19～50 歳）、平均 BMI（±SD）は 24.77±2.33kg/m^2（範囲：20.0～29.3kg/m^2）であった。

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

概して、検討した用量範囲で本剤の RSE は、用量の増加に伴って線形的に増加し、ほぼ用量比例性を示した。本剤では、ガドブトロールの標準用量（0.1mmol Gd/kg bw）の半量を下回る Gd 用量で同等の RSE が得られた。この所見は、本剤の緩和度（r1）がガドブトロールの 2 倍を超えることと一致する（それぞれ 11.8 及び 5.2L $mmol^{-1}$ s^{-1}）。

更に、検討した各組織/構造において、信号増強効果は本剤のすべての用量及びガドブトロールとも並行して経時的（投与 5、10、15 分後）に低下した。

投与開始後 2 分間にダイナミック造影 MRA を実施したところ、ピーク時の信号強度は用量の増加に伴って上昇し、本剤中用量（0.03mmol Gd/kg bw）でガドブトロールの標準用量（0.1mmol Gd/kg bw）でのピーク時の信号強度と同程度となった。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

本剤の用量で補正した Gd の血漿中濃度推移は異なる用量群でほぼ重なり、用量比例性を示した。また、ガドブトロールとも同様であった。

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

死亡、重篤な有害事象、重症度が高度の TEAE 又はその他の重大な TEAE は報告されなかった。試験中止に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。注目すべき有害事象として錯感覚が 1 例の被験者で報告された。

全体として、43 例中 16 例（37.2%)が TEAE を発現した。TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。ガドブトロールと比較して、本剤の投与後の TEAE の発現割合に明らかな差はなく、本剤の用量の増加に伴う TEAE の発現割合の増加傾向は認められなかった。本剤及びガドブトロールの両方を投与した後、治験薬と関連のある TEAE が 3 例（浮動性めまい、無力症及び錯感覚、頭痛及び悪心）に報告された。MRI で偶発的に甲状腺腫瘤の所見がみられた 1 例を除き、すべての TEAE は試験終了時には回復した。

臨床検査値については、用量又は時間に関連のある一貫した変化は認められなかった。いくつかのパラメータでは個別の変化がみられた。これらは一般的に一過性のもので、多くの場合、感染又は激しい身体活動に起因するものであった。

試験期間中、臨床的に意味のあるバイタルサインの所見はなかった。

2.7.6.2.3 結論

有効性の指標として用いた RSE の解析により、検討した用量範囲で本剤の RSE は、用量線形的に増加し、かつほぼ用量比例的に増加することが明らかになった。したがって、用量反応曲線を確立することができた。

市販の GBCA であるガドブトロールと比較して、本剤の投与により、半分未満の Gd 用量で同等の RSE を得ることができた。この所見は、本剤の緩和度（r1）がガドブトロールの 2 倍を超えることと一致する（それぞれ 11.8 及び 5.2L $mmol^{-1}$ s^{-1}）。

検討した各組織/構造において、信号増強効果は本剤のすべての用量及びガドブトロールとも並行して経時的（投与 5、10、15 分後）に低下した。

本剤の用量で補正した Gd の血漿中濃度推移は異なる用量群でほぼ重なり、用量比例性を示した。また、ガドブトロールとも同様であった。

本剤の最大 0.06mmol Gd/kg bw の用量での静脈内投与は、健康男性被験者及び健康女性被験者において安全であり、忍容性は良好であった。重篤な TEAE の発現はなかった。全体として、本剤の用量の増加に伴う TEAE の発現割合、又はガドブトロールと比較した TEAE の発現割合に明らかな傾向はみられなかった。

2.7.6.3 【国内試験】日本人健康成人男性被験者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 19414（報告書番号 PH-41061）

参照項目：5.3.3.1.3 PH-41061

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：日本人健康成人男性被験者を対象としたガドクアトラン（以下、本剤）を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するための無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験	
実施医療機関：1 施設（日本）	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：2019 年 4 月 ■ 日 最後の被験者の完了日： 2019 年 6 月 ■ 日	**開発のフェーズ**：第Ⅰ相
目的： 主要目的： 本剤を用量漸増的に単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を検討する 副次目的： 本剤を用量漸増的に単回静脈内投与した際の薬物動態を検討する	
試験方法： 日本人健康成人男性〔各群 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）〕に本剤を 0.01、0.03 又は 0.1mmol Gd/kg 又はプラセボを静脈内投与（2mL/秒）した。 本試験は、スクリーニング、投与期（Day 1～4）、追跡調査から構成される。スクリーニング検査及び追跡調査は来院にて実施し、被験者を治験薬投与前日から投与 3 日後まで入院させた。各被験者の試験期間は、スクリーニング開始より追跡調査完了までの約 5 週間であった。 本剤の安全性及び忍容性を、治験薬投与後 7～10 日目までに発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度に基づき評価した。 治験薬投与 72 時間後までの血液及び尿を採取し、本剤の薬物動態を検討した。	
被験薬： 本剤 **用法・用量** 0.01、0.03 又は 0.1mmol Gd/kg bw（0.0333、0.1 又は 0.333mL/kg bw） **投与期間** 単回静脈内投与。投与は MRI 造影剤自動注入システムを用いて 2mL/秒の注入速度で行った。	
対照薬： 0.9%塩化ナトリウム（生理食塩液） **用法・用量** 0.0333、0.1 又は 0.333mL/kg bw **投与期間** 単回静脈内投与。投与は MRI 造影剤自動注入システムを用いて 2mL/秒の注入速度で行った。	
診断と選択基準： 年齢は 20～40 歳で体格指数（BMI）18.0～28.0kg/m^2 の日本人健康男性。 その他の選択基準及び除外基準は、PH-41061/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。	

薬物動態の評価項目：

血漿中ガドリニウム（Gd）

主要薬物動態パラメータ

C_{max}、AUC〔各被験者において AUC を算出できない場合、AUC を $AUC(0-t_{last})$に置き換えた〕、CL、CL/BW

副次的薬物動態パラメータ

$C_{max,\ norm}$、$AUC(0-t_{last})$、AUC_{norm}、$AUC(0-t_{last})_{norm}$、MRT、$t_{1/2}$、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2,eff}$、V_z、V_{ss}、V_z/BW、V_{ss}/BW、λ_z

その他の薬物動態パラメータ

R_{start}、R_{end}、$\%AUC(t_{last}-\infty)$、points terminal

尿中の Gd

副次的薬物動態パラメータ

CL_R、CL_R/BW、$\%A_{E,ur}$、$A_{E,ur}$、$\%A_{E,ur}(t_1-t_2)$*

* t_1-t_2 はそれぞれの採取間隔を意味する

なお、尿中総排泄量は各尿中排泄量（Gd 投与量に対する%）から算出した。

安全性の評価項目：

有害事象、理学的検査（視診、触診、聴診）、体重及び身長、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体温、心電図（ECG）、酸素飽和度、臨床検査

被験者数：

目標被験者数

24 例（各群 8 例で 3 群、実薬 6 例、プラセボ 2 例）

設定根拠

本試験は探索的な試験であり、統計的な被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験に基づき、各群の症例数を 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）とした。これは本剤を投与した際の日本人被験者における安全性を評価し、本試験の目的を満たす上で適切であると考えられた。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：本剤を 1 回でも投与され、評価可能な薬物動態検体が採取されたすべての被験者

QT/QTc 解析対象集団（QAS）：SAF に含まれる被験者のうち、ベースラインのホルター心電図の測定値及び、少なくとも 1 つの投与後時点で有効な QT/QTc 値を有するすべての被験者

PK/QTc 解析対象集団（PKQ）：PKS 及び QAS のいずれにも含まれ、同時点で有効な投与後 PK 及び QT/QTc 値が少なくとも 1 組は有するすべての被験者、及び QAS に含まれるプラセボ群のすべての被験者

各群における本剤の投与量が同じである 6 例を 1 群として評価した。プラセボ投与群は全群のデータを統合し、対照群とした。

同意書に署名した時点から追跡調査来院（治験薬投与終了後 7～10 日目）までの期間に発現した有害事象を収集した。治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7～10 日目の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とみなした。有害事象について被験者ごとの一覧表を作成した。現行の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 に従い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合をそれぞれ要約した。その他、理学的検査（視診、触診、聴診）、体重及び身長、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体温、ECG、酸素飽和度、臨床検査について、記述統計量を用いて投与量群及びプラセボ群ごとに要約した。

用量比例性を検討するために、薬物動態パラメータ AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値について分散分析（ANOVA）を実施した。ANOVA では群を固定因子として用いた。パラメータごとに群間比（0.03mmol Gd/kg に対する 0.01mmol Gd/kg、0.1mmol Gd/kg に対する 0.01mmol Gd/kg、及び 0.1mmol Gd/kg に対する 0.03mmol Gd/kg の比）の調整済み平均及び 90%信頼区間（CI）対数変換値を再変換することにより算出した。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

計 92 例が本試験に登録され、そのうち 25 例が治験薬の投与を受けるために無作為割付けされた。無作為割付けされなかった 67 例はすべてスクリーニング不適格であった。本剤群（本剤の投与を受けた被験者）（0.1mmol Gd/kg）の 1 例を除き、無作為化割付けされたすべての被験者は試験を完了した。これら 25 例の被験者全例が追跡調査来院を完了した。

無作為割付けされた 25 例全例が、SAF 及び QAS に含まれた。18 例は治験実施計画書どおりに実薬の投与を受け、少なくとも 1 つの有効な薬物動態プロファイルを有し、PKS に含まれた。本剤群（0.1mmol Gd/kg）の 1 例の被験者（無作為割付け番号 17）は、静脈内投与中に技術的な問題により、実際に投与された実薬の投与量が不明であったため、当該被験者は PKS 及び PKQ から除外された。

25 例全例（100%）が男性でアジア人（日本人）であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 26.2±5.9 歳、平均 BMI は 21.21±2.46kg/m^2 であった。平均体重は 60.85±9.11kg、平均身長は 169.09±5.42cm であった。喫煙歴のある被験者は 2 例（8.0%）であった。10 例（40.0%）は軽度のアルコール摂取を報告した。平均推算糸球体ろ過量（eGFR）（CKD-EPI 式）は 124.48±8.02mL/min/1.73m^2 であった。日本人向け eGFR 式に基づく平均 eGFR は 101.60±13.84mL/min/1.73m^2 であった。

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

Gd の C_{max} は、ほぼ用量比例的に増加した〔0.01mmol Gd/kg：121μmol/L〔変動係数（CV）＝17.5%〕、0.03mmol Gd/kg：373μmol/L（CV＝19.1%）、0.1mmol Gd/kg：1,480μmol/L（CV＝21.2%）〕。本剤群のいずれにおいても、投与後約 2 分で C_{max} に到達した（t_{max}）。ほぼ用量比例的な増加により、いずれの本剤群においても $C_{max,norm}$ の幾何平均値は同様であった（12.2、12.4 及び 14.9kg/L）。

Gd の AUC は用量に比例して増加し、0.01mmol Gd/kg で 83.4μmol·h/L（CV＝12.9%）、0.03mmol Gd/kg で 248μmol·h/L（CV＝15.7%）、0.1mmol Gd/kg で 861μmol·h/L（CV＝18.2%）であり、変動は低かった。AUC_{norm} の幾何平均値は、本剤群間で同様であった（各々8.37、8.24 及び 8.62kg·h/L）。

全身クリアランス（CL）は、3 つの本剤群すべてで同様であり、変動は低かった〔0.01mmol Gd/kg：6.96L/h（CV＝18.1%）、0.03mmol Gd/kg：7.40L/h（CV＝15.2%）、0.1mmol Gd/kg：7.60L/h（CV＝24.1%）〕。同様に、体重で補正した Gd のクリアランス（CL/BW）は、いずれの本剤群においても同様であり、幾何平均値は 0.119、0.121 及び 0.116L/h/kg となり、用量依存性は認められなかった。体重で補正した腎クリアランス（CL_R/BW）は、幾何平均値が 0.0993、0.114 及び 0.110L/h/kg となり、総血漿クリアランスと非常に類似しており、本剤がほぼ腎臓から排泄されることが示された。

3 つの本剤群の有効半減期（$t_{1/2,eff}$）は、短く、幾何平均値は 1.37 時間、1.30 時間及び 1.36 時間で同様であり、各群の CV は 11.4%、6.78%及び 22.5%であった。

終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）は、0.01mmol Gd/kg〔2.21 時間（CV＝13.2%）〕及び 0.03mmol Gd/kg〔2.40 時間（CV＝45.3%）〕の投与後において同様であった。0.1mmol Gd/kg の投与後、$t_{1/2}$ は 4.82 時間に増加した。しかし、被験者間のばらつきは 63.7%と高く、この増加は 6 例の被験者のうち 3 例でのみ、定量可能な血漿中濃度が長いサンプリング間隔で得られたことに起因すると考えられた。本剤群（0.1mmol Gd/kg）では、6 例の被験者のうち 3 例で定量下限を

わずかに上回る濃度が、投与後 48 時間まで測定され、これらの 3 例の $t_{1/2}$ は 7.31～8.78 時間であった。これは、投与後 24、36 及び 48 時間に測定された最後の 3 つの測定値に基づき算出された。投与 36 時間後の全身曝露量は非常に低く、総 AUC の 0.0821%～0.103%であった。

本剤は腎臓から非常に急速に排泄された。大部分は投与後最初の 4 時間以内に排泄され（投与量の約 80%）、12 時間後には平均 90%が回収された。平均して、投与された Gd の 81.6%（0.01mmol Gd/kg）、93.9%（0.03mmol Gd/kg）及び 95.0%（0.1mmolGd/kg）が投与後 3 日以内に尿中排泄された。本剤群全体（N＝17）では、3 日間の完全なサンプリング期間を通して投与用量の約 91%が回収された。

用量比例性を検討するため、対数変換された薬物動態パラメータの AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ について、ANOVA を実施した。結果を表 2.7.6.3-1 に示す。

AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ のいずれにおいても、F 検定の p 値は有意水準 0.05 を大きく上回っていたことから、0.01mmol Gd/kg、0.03mmol Gd/kg 及び 0.1mmol Gd/kg の用量で本剤を投与した場合、用量比例性は否定できないと考えられた。

表 2.7.6.3-1 血漿中 Gd の薬物動態パラメータの調整済み平均比（ANOVA）：用量比例性（PKS、N＝18）

Parameter	DF	Ratio	Point estimates	90% CI		Mean sum of squares	F-value	p-value
				Lower	Upper			
AUC_{norm} (kg·h/L)	2	0.01 mmol Gd/kg / 0.03 mmol Gd/kg	1.016	0.866	1.191	0.003	0.12	0.8851
		0.01 mmol Gd/kg / 0.1 mmol Gd/kg	0.972	0.828	1.139			
		0.03 mmol Gd/kg / 0.1 mmol Gd/kg	0.957	0.816	1.222			
$C_{max,norm}$ (kg/L)	2	0.01 mmol Gd/kg / 0.03 mmol Gd/kg	0.980	0.808	1.188	0.072	2.00	0.1704
		0.01 mmol Gd/kg / 0.1 mmol Gd/kg	0.819	0.675	0.933			
		0.03 mmol Gd/kg / 0.1 mmol Gd/kg	0.836	0.689	1.014			

ANOVA = analysis of variance, CI = confidence interval, DF = degree of freedom, Gd = gadolinium, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: PH-41061/Table 14.4.1/10

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

試験期間中に死亡、重症度が高度の TEAE 及び重篤な TEAE の発現はなかった。本試験では、TEAE による中止は報告されなかった。本剤群（0.1mmol Gd/kg）の 1 例（無作為割付け番号 17）は、治験手順の逸脱により本試験を途中で中止した。当該被験者は、静脈内投与中に技術的な問題により、実薬の投与量が不明で部分的な投与となった。

本試験において、1 例（4.0%）に 1 件の TEAE（咽頭炎）が報告された。当該事象は、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連なしと判定された。本試験では、インフュージョンリアクションは報告されなかった。

いずれの投与量においても、本剤の静脈内投与による臨床検査値の変動はみられなかった。

脈拍数、血圧、体温及び酸素飽和度について安全性に関する所見はみられなかった。

本試験において、ECG の記録に関する TEAE は報告されなかった。異常な ECG 所見の発現はまれで、一過性であり、ほとんどの被験者は正常又は正常亜型の ECG の波形であった。

概して、静脈内投与された本剤のすべての用量（0.01mmol Gd/kg、0.03mmol Gd/kg 及び 0.1mmol Gd/kg）は、健康な日本人男性被験者において安全であり、忍容性は良好であった。予期しない重大な有害事象はみられなかった。本剤の最大 0.1mmol Gd/kg までの単回静脈内投与は、治験薬と関連のある TEAE、臨床検査値、バイタルサイン又は ECG 所見を含む TEAE の発現割合にほとんど影響を及ぼさなかった。

2.7.6.3.3 結論

本剤の薬物動態プロファイルは、投与直後に最大濃度を示し、その後、血漿 Gd 濃度が急速に減少した。

C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加するが、$t_{1/2、eff}$、CL 及び定常状態での分布容積（V_{ss}）は用量に関係なく一定であり、検討された用量範囲における本剤の薬物動態は線形であることが裏付けられた。

体重で補正した CL（CL/BW）及び V_{ss}（V_{ss}/BW）は検討した用量範囲内で一定であった。また、細胞外液中に分布することが示された。

本剤は主に糸球体ろ過により尿中に排泄される。平均して、投与量の 80%が 4 時間後に尿中排泄され、12 時間後には約 90%が回収された。3 日以内に 81.6%～95.0%が回収された。

0.01mmol Gd/kg、0.03mmol Gd/kg 及び 0.1mmol Gd/kg の用量で投与された本剤は、健康な日本人男性被験者において安全であり、忍容性が良好であることが示された。

2.7.6.4 【国外試験】中国人健康成人男性被験者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 19730（報告書番号 PH-42241）

参照項目：5.3.3.1.4 PH-42241

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：中国人健康成人男性を対象としたガドクアトラン（以下、本剤）を静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するための無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験

実施医療機関：1 施設（中国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2020 年 8 月 26 日
最後の被験者の完了日： 2021 年 2 月 2 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：
主要目的：
本剤を用量漸増的に単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を中国人健康成人男性被験者で検討すること
副次目的：
本剤を用量漸増的に単回静脈内投与した際の薬物動態を中国人健康成人男性被験者で検討すること

試験方法：
本試験はスクリーニング、投与前日（Day －1）、投与期（Day 1）、投与後期（Day 2～4）、追跡調査（Day 8）の 5 つで構成された。スクリーニング来院及び追跡調査来院は外来で行った。被験者を治験薬の投与前日から投与後 4 日目まで入院させた。
被験者は治験薬の単回静脈内投与を受けた。コホート 1 及び 2 の被験者には、それぞれ 0.03 又は 0.1mmol Gd/kg bw の用量の本剤又はプラセボを 2mL/秒の注入速度で静脈内投与した。
各用量コホートについて、投与された本剤又はプラセボの被験者数及び用量を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 各コホートの被験者数及び投与量

Cohort	Sex	Dose level (mmol Gd/kg bw)	Mode of administration	No. of subjects treated per cohort		
				total	Gadoquatrane	placebo
1	male	0.03	Injection	11	8	3
2	male	0.1		12	9	3

本剤の安全性及び忍容性を、治験薬投与後 7 日目までに発現した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度に基づき評価した。血液学、生化学、免疫パラメータについても評価した。
更に、治験薬投与後 72 時間までの血漿及び尿を採取し、本剤の薬物動態を検討した。

被験薬：
本剤
用法・用量
0.03 又は 0.1mmol Gd/kg bw（0.1 又は 0.333mL/kg bw）
投与期間
2mL/秒の注入速度で単回静脈内投与

対照薬：
0.9%生理食塩液
用法・用量
0.1 又は 0.333mL/kg bw
投与期間
2mL/秒の注入速度で単回静脈内投与

診断と選択基準：
年齢は 18～45 歳で体格指数（BMI）18.5～30kg/m^2の健康男性。
その他の選択基準及び除外基準は、PH-42241/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：
主要薬物動態パラメータ
C_{max}、AUC〔各被験者において AUC を算出できない場合、AUC を AUC(0-t_{last})に置き換えた〕、CL、CL/BW
副次薬物動態パラメータ
$C_{max,\ norm}$、AUC(0-t_{last})、AUC_{norm}、AUC(0-t_{last})$_{norm}$、MRT、$t_{1/2}$、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2,\ eff}$、V_z、V_{ss}、V_z/BW、V_{ss}/BW、λ_z

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：
目標被験者数
24 例
設定根拠
本試験は探索的な試験であり、統計的な被験者数の算出は行わなかった。本剤群（本剤の投与を受けた被験者）あたり 8～12 例での薬物動態の検討が必要とする中国の臨床薬物動態研究ガイダンスを考慮し、これまでの経験に基づき、コホートあたり 12 例（本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）のサンプルサイズが、中国における薬物動態検討の要件を満たすのに十分であると考えられた。

解析方法：
解析対象集団
最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされたすべての被験者
安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者
薬物動態解析対象集団（PKS）：本剤を投与され、評価可能な薬物動態検体が採取されたすべての被験者
QT/QTc 解析対象集団（QAS）：SAF に含まれる被験者のうち、ベースラインの 3 回連続測定した 12 誘導心電図の測定値及び少なくとも 1 つの投与後時点で有効な QT/QTc 値を有するすべての被験者
PK/QTc 解析対象集団（PKQ）：PKS 及び QAS のいずれにも含まれ、同時点で有効な投与後薬物動態及び QT/QTc 値を 1 組以上有するすべての被験者、並びに QAS に含まれるプラセボ群のすべての被験者
安全性及び薬物動態パラメータは、定性的データについては頻度表を作成し、定量的データについては記述統計量を用いて要約した。
薬物動態の解析
用量比例性を検討するため、薬物動態パラメータ AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の対数変換値について用量を固定因子とした分散分析（ANOVA）を実施した。用量間の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（90%CI）を算出した。
安全性の解析
同意書に署名した時点から追跡調査来院（治験薬投与終了後 7 日目）までの期間に発現した有害事象を収集した。治験薬投与開始後から治験薬投与終了後 7 日目の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とみなした。
被験者ごとの有害事象の一覧表を作成した。TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。
その他、理学的検査（視診、触診、聴診）、体重及び身長、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び酸素飽和度）、心電図、臨床検査について、記述統計量を用いて本剤群（本剤の投与を受けた被験者）及びプラセボ群ごとに要約した。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 被験者背景

計 199 例が本試験に組入れられ、スクリーニングを受けた（PH-42241/Table 14.1/3）。そのうち 25 例はスクリーニングで適格となり、無作為割付けされた。25 例中 23 例は、本剤又はプラセボのいずれかの投与を受けた。残りの 2 例は、治験薬の投与前に有害事象を発現したため、試験を中止した（PH-42241/Table 14.1/5）。治験薬の投与を受けた 23 例全例が、試験期間及び追跡調査来院を完了し、SAF に含まれた。本剤を投与され、評価可能な薬物動態の検体が採取された 17 例が PKS に含まれた。

SAF の平均年齢は 31.1±7.6 歳であり、被験者は全例男性でアジア人（中国人）であった（PH-42241/Table 14.1/11）。平均体重は 68.30±7.43kg、平均身長は 168.45±4.48cm、平均 BMI は 24.07±2.30kg/m^2であった。

本試験に参加した被験者は、病歴、身体検査及び臨床検査による評価で健康と判断された。

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

C_{max}は、本剤を 2mL/秒で静脈内投与後早期に観察された（t_{max}の中央値：投与 5 分後）。いずれの本剤群においても $t_{1/2,\ eff}$ は短く、同様であった（1.26 時間及び 1.37 時間）。V_{ss}/BW はいずれの本剤群においても同様であり（0.208L/kg 及び 0.229L/kg）、本剤が細胞外液へ分布することが示された。

本剤群（0.03mmol Gd/kg bw）と本剤群（0.1mmol Gd/kg bw）の間で C_{max}（250～827 μmol/L）及び AUC（262～863 μmol·h/L）の用量比例的な増加がみられ、これは本剤群間の $C_{max,\ norm}$ 及び AUC_{norm} 値が類似していることにより支持された（PH-42241/Table 14.4/3）。更に、AUC_{norm} 及び $C_{max,\ norm}$ の ANOVA の結果に基づき、0.03mmol Gd/kg bw 及び 0.1mmol Gd/kg bw の用量で投与した際の本剤の用量比例性が認められた。

本剤の CL 及び CL/BW は本剤群間で同様であり、CL の幾何平均値はそれぞれ 7.62L/h（0.03mmol Gd/kg bw）及び 7.77L/h（0.1mmol Gd/kg bw）、CL/BW の幾何平均値は 0.114L/h/kg 及び 0.116L/h/kg であった。0.110L/h/kg 及び 0.115L/h/kg の CL_R/BW と同様であったことから、本剤の大部分は腎臓から排泄されることが示された。

本剤は腎臓から迅速に排泄され、いずれの用量レベルにおいても回収は本質的に同様であった（PH-42241/Table 14.4/4、14.4/12）。大部分は投与後最初の 4 時間以内に排泄され（約 85.2%～86.2%、範囲 75.6%～98.6%）、12 時間後には平均 95.3%～97.0%（範囲 83.1%～111%）が回収された。3 日以内に 96.4%～98.9%（範囲 83.9%～113%）が回収された。

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

試験期間中、死亡、重症度が高度の TEAE 又は重篤な TEAE の発現はなかった。試験中止に至った TEAE の報告はなかった。

本試験において、計 3 件の TEAE が 2 例（8.7%）の被験者に発現した（PH-42241/Table 14.3.1/3）。本剤を 0.1mmol Gd/kg bw の用量で投与された 1 例の被験者に 2 件の TEAE（第一度房室ブロック及び尿中蛋白陽性）が発現した。プラセボを投与された 1 例の被験者に 1 件の TEAE（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が発現した（PH-42241/Table 14.3.1/6）。

すべての TEAE は、治験責任（分担）医師により、重症度は軽度であると判定され、試験終了までに回復した。

本剤による臨床検査値の変化又は傾向はみられなかった（PH-42241/Table 14.3.4/7、14.3.4/8)。

脈拍数、血圧、体温及び酸素飽和度において安全性に関する所見は認められなかった（PH-42241/Table 14.3.5/1～14.3.5/5）。

ECG 異常所見は一過性であった（第一度房室ブロック、投与前の心電図 ST 部分上昇、各 1 件）（PH-42241/Listing 16.2.8.2/2、16.2.8.2/3）。

2.7.6.4.3 結論

本剤の 0.03 及び 0.1mmol Gd/kg bw の用量は、健康な中国人男性において安全であり、かつ忍容性は良好であった。

本剤の薬物動態プロファイルは、投与直後に最大濃度に達し、その後血漿 Gd 濃度が急速に減少することが明らかになった。C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。CL/BW 及び V_{ss}/BW は、検討した用量範囲内で一定であり、細胞外液へ分布することが示された。本剤は主に糸球体濾過によって尿中へ排泄され、平均 96.4%～98.9%が 3 日以内に回収された。

2.7.6.5 【国外試験】腎機能障害を有する男性及び女性被験者を対象とした第Ⅰ相試験：試験 21180（報告書番号 PH-42494）

参照項目：5.3.3.3.1 PH-42494

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：腎機能障害を有する被験者及び対応する正常腎機能を有する被験者を対象にガドクアトラン（以下、本剤）の薬物動態及び安全性を検討するための非盲検、単回投与試験

実施医療機関：2 施設（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2021 年 10 月 ■ 日
最後の被験者の完了日： 2022 年 9 月 ■ 日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：
主要目的：
軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態を正常腎機能の被験者と比較する
副次目的：
正常腎機能又は腎機能障害を有する被験者における本剤の安全性及び忍容性を評価する

試験方法：
試験目的の解析を成功させるため、1 群あたり最低 6 例の評価可能な例数を達成できるように、軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群及び対照群として正常腎機能群の 3 群（各 8 例）を設定した。対照群については、各腎機能障害群（軽度又は中等度）から各 4 例（合計 8 例）が Day 8 の来院を完了した時点で、この 8 例に対して性別、年齢及び体重を用いたマッチングを実施することにより被験者を組入れた。各群において、被験者に本剤を単回静脈内投与した（0.1mmol Gd/kg、注入速度 1～2mL/秒）。
本試験は、スクリーニング来院（Day －28～Day －2）、投与前日（Day －1）、投与期間（Day 1～Day 8）、追跡調査来院（Day 12±2）、後期来院（Day 30±2、Day 90±4、Day 180±7）からなる。
スクリーニング来院は外来で実施した。被験者は投与前日（Day －1）から Day 8 まで入院した。
外来での追跡調査来院は、Day 12±2 に実施した。後期の来院は入院で実施した。
個々の被験者の試験期間はスクリーニングから最終後期来院まで、最大約 7 ヵ月であった。試験全体での試験期間は約 12 ヵ月であった。

被験薬：
本剤
用法・用量：
0.1mmol Gd/kg bw（0.025mmol gadoquatrane/kg bw）
投与期間：
注入速度 1～2mL/秒で単回静脈内投与

対照薬：
該当せず

診断と選択基準：
年齢 18～79 歳、体格指数（BMI）18～40kg/m^2 の腎機能障害又は正常腎機能を有する男性又は女性被験者
腎機能障害の基準
軽度又は中等度の腎機能低下は、治験薬投与 2～10 日前に測定され、慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）式に従って計算された血清クレアチニンに基づく推定糸球体ろ過量（eGFR）によって評価された。軽度腎機能障害は eGFR が 60～89mL/min/1.73m^2、中等度腎機能障害は eGFR が 30～59mL/min/1.73m^2 とした。

安定した腎疾患とは、スクリーニングの3ヵ月以上前に測定された血清クレアチニン値(例：定期診断中)が、スクリーニング時に測定された血清クレアチニン値と25%を超えて異なっていないものと定義した。

対応する対照被験者

CKD-EPI式に従い、スクリーニング時の血清クレアチニンに基づくeGFRが90mL/min/1.73m^{2}以上の被験者。

薬物動態の評価項目：

「正常腎機能」、「軽度腎機能障害」、「中等度腎機能障害」の群間で本剤の薬物動態プロファイルを比較検討した。主な薬物動態パラメータは、AUC、CL/BW及びC_{max}であった。なお、各被験者においてAUCを算出できない場合、AUCをAUC(0-t_{last})に置き換えた。

安全性の評価項目：

TEAEの発現割合及び重症度

治験薬の投与後からDay 12±2の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象をTEAEとした。

その他、臨床検査値、身体所見、身長及び体重、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、体温、心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数

24例（各群8例）

設定根拠

本試験は探索的な試験であり、統計的な被験者数の算出は行わなかった。これまでの経験に基づき、各群の症例数を8例とした。これは本剤を投与した際の被験者における安全性を評価し、本試験の目的を満たす上で適切であると考えられた。

なお、被験者数を8例とした場合のAUCの推定精度に関しては、腎機能障害がある場合の変動係数（CV）を35%、正常な場合のCVを約20%～25%とすると、AUCの幾何平均値の90%信頼区間（CI）が70%～143%の範囲内にある確率は90%以上となる。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を1回でも投与されたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬を投与され、有効な薬物動態プロファイルが得られたすべての被験者

薬物動態の解析

主要評価項目は、対数正規分布を仮定して解析した。

軽度及び中等度腎機能障害群、正常腎機能群における薬物動態を比較するため、主要薬物動態パラメータの対数変換値について群を固定因子とした分散分析（ANOVA）を実施し、調整済み平均の比（軽度腎機能障害/正常腎機能、中等度腎機能障害/正常腎機能）及び両側90%CIを算出した。

安全性の解析

治験薬の投与後、Day 12±2の追跡調査来院までに発現又は悪化した有害事象をTEAEとみなした。TEAEの発現割合は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 25.0の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 被験者背景

計 33 例がスクリーニングを受け、24 例（軽度腎機能障害群、中等度腎機能障害群、正常腎機能群が各 8 例）が本剤（0.025mmol gadoquatrane/kg bw に相当する 0.1mmol Gd/kg bw）の単回静脈内投与を受けた。24 例の被験者全例が予定された本剤の投与を受けたが、そのうち中等度腎機能障害群の 1 例では不完全な用量での投与（予定用量より 19.3%少ない）となった。24 例全例が試験を完了した。

24 例の被験者全例が治験薬の投与を受け SAF に含まれた。有効な薬物動態プロファイルが得られた 23 例を PKS に含めた。

24 例の被験者のうち半数以上（58.3%）が女性で、大多数が白人（83.3%）であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 63.9±7.2 歳で、平均 BMI は 30.47±3.64kg/m^2 であった。ベースラインの人口統計学的特性は、中等度腎機能障害群の平均年齢（68.8±7.2 歳）が軽度腎機能障害群（60.8±6.7 歳）又は正常腎機能群（62.3±5.7 歳）よりもやや高かったことを除けば、投与群間で同様であった。

24 例中 11 例（45.8%）（軽度腎機能障害群 4 例及び中等度腎機能障害群 7 例）に「高血圧」の病歴があり、7 例（29.2%）（軽度腎機能障害群 3 例及び中等度腎機能障害群 4 例）はそれぞれ「糖尿病」又は「腎不全及び腎機能障害」の病歴があった。

SAF において、一般名別で前治療薬又は併用薬の投与を受けた被験者数は、腎機能障害群で同様であり、想定どおり正常腎機能群では前治療薬又は併用薬を投与された被験者は少なかった。

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

本剤（0.025mmol gadoquatrane/kg bw：0.1mmol Gd/kg bw 相当）の単回静脈内投与後、ほとんどの被験者で最初のサンプリング時点（投与 5 分後）で C_{max} に達し、腎機能の状態、つまり eGFR によらず C_{max} は群間で同様であった。範囲（最小値から最大値）は 3 つの群すべてでほぼ重複していた。

C_{max} 後に、濃度-時間プロファイルは、3 つの群すべてで同様で、投与後最初の 30 分以内に急速な低下を示した。その後、軽度又は中等度の腎機能障害群では、正常腎機能群に比べて低下がわずかに鈍化した。最終定量可能時点（t_{last}）は、腎機能に応じて投与後 36～168 時間の間であった。正常腎機能群が最も早く t_{last} に達し、次に軽度腎機能障害群、更に中等度腎機能障害群が続いた。

本剤の有効血漿半減期は短く、幾何平均値は正常腎機能群で 2.62 時間、軽度腎機能障害群で 3.04 時間、中等度腎機能障害群で 4.08 時間であった。

体重で補正した定常状態における分布容積（V_{ss}/BW）は、3 つの群のいずれにおいても一定（0.23～0.26L/kg）で、細胞外液への分布が示された。

AUC は、正常腎機能群の幾何平均値 1,460 μmol Gd·h/L から、軽度腎機能障害群の 1,840 μmol Gd·h/L まで腎機能の低下に伴い増加し、中等度腎機能障害群で最も高かった（2,530 μmol Gd·h/L）。CV%は正常腎機能群（CV 8.88%）及び軽度腎機能障害（CV 14.8%）では低く、中等度腎機能障害群（CV 37.6%）では中程度であった。

ANOVA により、AUC は正常腎機能群と比較し、軽度腎機能障害群では 26.0%、中等度腎機能障害群では 73.2%増加することが示された。

本剤の体重で補正した全身クリアランス（CL/BW）（及び CL）は、腎機能の低下に伴い減少した（正常腎機能群：0.0684L/h/kg、軽度腎機能障害群：0.0543L/h/kg、中等度腎機能障害群：0.0395L/h/kg）。

ANOVA により、CL/BW は正常腎機能群と比較し、軽度腎機能障害群では 20.7%、中等度腎機能障害群では 42.3%減少することが示された。

体重で補正した腎クリアランス（CL_R/BW）と CL/BW が類似していたことから、本剤がほぼ糸球体ろ過によってのみ排泄されることが示された。

本剤は腎臓から急速に排泄され、いずれの群においても大部分が 24 時間以内に排泄された。正常腎機能群では算術平均で 92%、軽度腎機能障害群で 90%、中等度腎機能障害群で 95%が 24 時間以内に腎臓から排泄された。最後の採取間隔（144～168 時間）では、約 1%から定量下限（LLOQ）未満の間の非常に少量のみが排泄された。

高感度生体試料分析法による血漿及び尿中のガドリニウム（Gd）の最終来院検体測定（LLOQ 0.000636μmol Gd/L、C_{max} の 0.0000636%）により、微量の Gd が長期間にわたって継続的に排泄されることが明らかになった。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

TEAE の発現割合及び重症度は、いずれの投与群においても同様であった。全体として、3 例（12.5%）の被験者（軽度腎機能障害群 2 例、中等度腎機能障害群 1 例）が TEAE を発現した。すべての TEAE は、治験責任（分担）医師により、重症度は軽度又は中等度と判定され、試験終了までに回復した。重症度が高度の TEAE は報告されなかった。

中等度腎機能障害群の 1 例に発現した 1 件の TEAE（軽度の頭痛）は、治験薬と関連ありと判定された。

軽度腎機能障害群の 1 例に、治験薬と関連なしと判定された重篤な TEAE（足関節部骨折）が報告された。

死亡、治験薬と関連のある重篤な TEAE、高度の TEAE 又はその他の重大な TEAE（TEAE により試験を中止した被験者）は報告されなかった。

臨床的に意味のある臨床検査値、バイタルサイン又は ECG 所見の変化は、観察されなかった。臨床検査値の異常高値又は異常低値は、ほとんどが一時的なものであり、試験期間中の孤立した時点でのみ観察されたものであった。

概して、0.025mmol gadoquatrane/kg bw（0.1mmol Gd/kg bw 相当）の用量で単回静脈内投与された本剤は、安全であり、軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者、及び正常な腎機能の被験者において忍容性は良好であった。未知で重篤な副作用の疑いはなかった。本剤の投与は、TEAE の発現割合、安全性に関連する臨床検査値、バイタルサイン又は ECG 所見において、顕著な影響を示さなかった。

2.7.6.5.3 結論

0.025mmol gadoquatrane/kg bw（0.1mmol Gd/kg bw 相当）の用量での本剤の単回静脈内投与は、腎機能に関係なく、すべての被験者において安全で、忍容性が良好であった。

腎機能障害を有する被験者では、eGFR の低下に伴い本剤の AUC は増加し、CL/BW は減少した。

腎機能障害を有する被験者においても、投与後 24 時間以内に本剤の迅速かつ効果的な排出（投与量の 90%超）がみられ、その後、1、3 及び 6 ヵ月時に残存する微量の本剤が継続的に排出されることが示された。

2.7.6.6 【国際共同試験】中枢神経系に病変を有する成人患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 20241（報告書番号 PH-42391）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-42391

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

中枢神経系（CNS）の造影 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

実施医療機関：17 施設（4 ヵ国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2020 年 11 月 18 日
最後の被験者の完了日： 2022 年 9 月 6 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的

投与 5 分後での総合的な診断選好率において、対照薬であるガドブトロールと同程度となる次の開発段階の用量を特定すること

副次目的

- 投与 5 分後での病変描出パラメータの総スコアにおいて、本剤のガドブトロールに対する非劣性を示すこと
- 非造影画像及び造影前後（投与 5 分後）を組み合わせた画像について、病変描出パラメータ及び病変数を比較すること

試験方法：

各被験者に期間 1 でガドブトロールを CNS の造影 MRI 検査で承認されている標準用量である 0.1mmol Gd/kg bw の用量で単回静脈内投与し、期間 2 で本剤を単回静脈内投与した。各期間において、治験薬投与前及び投与後の MRI を撮像した。各治験薬の投与には、3～14 日間の休薬期間を設けた。

有効性の解析は、単盲検非無作為化の試験デザインによる影響を受けないように、独立した盲検下中央読影により実施した。

被験薬：
本剤
用法・用量
コホート 1：0.04mmol Gd/kg bw
コホート 2：0.04＋0.005 又は 0.04－0.005mmol Gd/kg bw
コホート 3：0.04＋0.01 又は 0.04－0.01mmol Gd/kg bw
注）コホート 1 の後、主要目的が達成したため、コホート 2～3（高用量コホート又は低用量コホート）は行わなかった。
投与期間
単回静脈内投与

対照薬：
ガドブトロール
用法・用量
0.1mmol Gd/kg bw
投与期間
単回静脈内投与

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 年齢 18 歳以上の男性及び女性
(2) CNS の造影 MRI 検査が適用となる CNS 病変を有する又は強く疑われるもの
(3) ベースライン時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^{2}以上であるもの

主な除外基準

(1) 重度の心血管系疾患〔QT 延長症候群、急性心筋梗塞（14 日間未満）、不安定狭心症、ニューヨーク心臓協会クラス IV のうっ血性心不全又は急性脳卒中（48 時間未満）など〕を有するもの
(2) 薬剤及び造影剤、食物、化学物質、又は他の物質などのアレルゲンに対する重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の既往歴のあるもの
(3) アレルギー性喘息及び/又はアトピー性皮膚炎の既往歴のあるもの
(4) 本試験の MRI 検査の 72 時間前までに造影剤の投与を受けた者、又は本試験の 2 回目の MRI 検査を受けてから 72 時間以内に造影剤の投与が予定されているもの
(5) 本試験の 1 回目の MRI 検査から 2 回目の MRI 検査後 24 時間までの間に関心領域の生検又は介入的処置を受けることが計画又は予想されるもの
(6) 本試験の 2 回の MRI 検査間で画像の比較可能性に影響を及ぼす可能性がある治療又は手順の変更（例：2 回の MRI 検査間でのステロイド薬及び/又は化学療法の変更）が計画又は予想されるもの
(7) 各国の製品ラベルに明記されているとおり、ガドブトロールの投与が禁忌のもの（例：ガドブトロールに対する重度過敏症反応の既往歴のあるもの）

有効性の評価項目：

主要評価項目

投与 5 分後での 5 段階評価（本剤が非常に好ましい、本剤が好ましい、どちらでもよい、ガドブトロールが好ましい、ガドブトロールが非常に好ましい）を用いた無作為化ペア盲検読影による総合的な診断選好

副次評価項目

- 投与 5 分後での造影後画像上の病変描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）
- 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描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）
- 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

安全性の評価項目：

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査（血液及び尿）、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数：

コホートあたりの評価可能例数を 50 例とした（コホート 1～3）。

設定根拠：

被験者数は、各コホートで「どちらでもよい」、「本剤が好ましい」及び「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両側 95%信頼区間（CI）に基づいて決定した。
本剤の各用量コホートについて、約 60 例を組入れる。過去に実施された試験の経験から、最大で被験者の 18%が早期に中止し、その結果 2 種類の治験薬のうち 1 種類のみの画像が利用可能であることが予想される。したがって、解析用にコホートあたりの評価可能例数を 50 例確保するため、両試験期間で 50 例が MRI を完了するまで被験者を継続的に組入れる。
用量調節は最大で 2 回行うため、本試験には最大で約 180 例（3 コホート）を組入れることになる。

解析方法：

解析対象集団：

組入れ集団：同意説明文書に署名したすべての被験者
最大の解析対象集団（FAS）：盲検読影に適した完全な MR 画像データセットが備わっているすべての被験者
安全性解析対象集団（SAF）：治験薬投与を受けたすべての被験者

有効性の主要解析：

本剤の造影 T1 強調 MR 画像及びガドブトロール造影 T1 強調 MR 画像の相対的な画質を 3 名の盲検読影医が評価した。評価は、造影効果、辺縁明瞭度、及び内部構造の総合的な主観的解釈に基づいて行った。これらの画像は、個別の読影において対にして提示された。本剤及びガドブトロールの画像は、左（左画像）又は右（右画像）のいずれかの位置に無作為に割付けられた。

画質は以下の 5 段階評価で比較した。

1 ＝ 右画像が非常に好ましい
2 ＝ 右画像が好ましい
3 ＝ どちらでもよい
4 ＝ 左画像が好ましい
5 ＝ 左画像が非常に好ましい

無作為割付け及び盲検化の過程で、本剤及びガドブトロールの画像を右画像又は左画像と示した。

データの盲検性を解除した後、上記のコードは以下のスケールに変換された。

2 ＝ 本剤が非常に好ましい
1 ＝ 本剤が好ましい
0 ＝ どちらでもよい
−1 ＝ ガドブトロールが好ましい
−2 ＝ ガドブトロールが非常に好ましい

各コホートについて、「どちらでもよい」、「本剤が好ましい」及び「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両側 95%CI を算出した。5 ポイントの選好スケールを、これら 3 つのカテゴリーに再分類した。

また、「どちらでもよい」以外の選択肢の分布について、頻度表及びヒストグラムを用いて記述的に検討した。

投与差の探索的解析の帰無及び対立仮説を以下に示す。

H_0: $\pi_{\text{prefer BAY 1747846}} = \pi_{\text{prefer gadobutrol}}$

$vs\ H_1$: $\pi_{\text{prefer BAY 1747846}} \neq \pi_{\text{prefer gadobutrol}}$

ここで、$\pi_{\text{prefer BAY 1747846}}$ は「本剤造影画像が好ましい」であった被験者の割合、$\pi_{\text{prefer gadobutrol}}$ は「ガドブトロール造影画像が好ましい」であった被験者の割合を示す。この探索的解析では、McNemar の検定を用いた。

5 段階評価の結果の頻度及び割合を示す表も作成した。

盲検読影医による読影は、結果の独立した確認として取り扱った。各コホートについて、3 名の読影医が独立して結果の読影を反復するため、150 回の読影が可能であるとしても被験者数は 50 例となる。2 又は 3 名の読影医が同じ結果を示した場合、結論は信頼できるものであるとした。2 又は 3 名の読影医が推奨される対応（用量調節は不要、増量が必要、減量が必要）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。

3 名の読影医すべてが異なる結論に至る場合、用量調節は不要とした。

有効性の副次解析：

投与 5 分後での造影後画像上の病変描出パラメータ

3 つの解析変数は、以下の方法を用いて下記の 3 つのパラメータより導出した。

1. 造影効果（4 ポイントの順序尺度で測定）
2. 辺縁明瞭度（4 ポイントの順序尺度で測定）
3. 内部構造（3 ポイントの順序尺度で測定）

多重性を減じるため、被験者ごと及び盲検読影医ごとに 3 つの変数を合計して統合することにより、11 段階の順序尺度の変数 1 つのみとした。3 名の個々の読影医とは別に、3 名の読影医の平均値（Average reader）も用いた。MR 画像セットで評価される 3 つの描出パラメータのうち、盲検読影医が評価したデータに基づいて解析を行った。統合された描出パラメータについて、本剤のガドブトロールに対する非劣性も t 分布に基づき CI を用いて評価した。非劣性マージンとして 1 を用いた。

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描出パラメータ
MRI セットで評価される 3 つの描出パラメータを盲検読影医が評価したデータに基づいて解析を行った。
3 つの描出パラメータそれぞれについて、非造影画像と造影前後を組合せた画像とを比較した。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、盲検読影医ごと及び 3 名の Average reader として示し、また非造影画像と造影前後を組合せた画像との差の両側 95%CI も示した。
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
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表に示した。2 つの画像セットで検出された病変数の差の CI を示した。

安全性の解析：
治験薬の初回投与から治験薬投与終了後 24±4 時間の追跡調査時点まで（期間ごと）に発現又は悪化した有害事象を TEAE とみなした。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.1 に従い、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合について、投与群別及び全体で器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

スクリーニングを受けた 62 例のうち 5 例がスクリーニング不適格となり、その結果 57 例が登録され、ガドブトロールで開始するコホート 1 に割り付けられた。

登録された 57 例全例が治験薬の投与を開始し、安全性解析対象集団に含まれた。計 7 例が FAS から除外され、50 例が FAS に含まれた。

全体として、被験者の 59.6%が女性であった。最も多い人種は白人（56.1%）で、次いでアジア人（40.4%）であった。SAF の平均年齢は 55.9 歳（標準偏差 13.6 歳）で、大多数の被験者は、18～64 歳（68.4%）の年齢区分に属し、次いで 65～84 歳（28.1%）の年齢区分が多かった。

造影 MRI 検査を実施する理由は、大多数が既知又は非常に疑わしい髄膜腫（57.9%）であり、次いで既知又は非常に疑わしい神経膠腫（15.8%）が多かった。

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

本試験の有効性は、CNS の造影 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に基づき、FAS において評価された。

主要評価項目である投与 5 分後での総合的な診断選好率において、対照薬であるガドブトロールと同程度となる次の開発段階の用量を特定するという有効性の主要目的は達成された。本剤（0.04mmol Gd/kg bw）とガドブトロール（0.1mmol Gd/kg bw）の比較において、盲検読影医 3 名中 2 名が用量調整は不要と判定し、他の 1 名は増量する必要ありと判定した。

副次評価項目の結果は、主要評価の結果を支持するものであった。ガドブトロールと本剤の個々の病変描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）のスコアの差の平均は、投与 5 分後の造影画像において、すべての読影医及び Average reader のいずれにおいてもほぼ 0 であり、ガドブトロールと本剤の間に差異は認められなかった。

非造影画像と比較したすべての病変描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）の改善は、標準用量のガドブトロールと、0.04mmol Gd/kg bw の本剤で差がないと、盲検読影医 3 名全員が判定した。

ガドブトロール又は本剤により検出された病変数の総数は同様で、3 名の盲検読影医全員でガドブトロールと本剤の差はほぼ 0 であった。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

安全性の解析は、少なくとも 1 回の造影剤投与を受けた SAF の 57 例（ガドブトロール投与 57 例、本剤投与 52 例）に基づいて実施した。

第Ⅱ相試験 20241 の結果では、本剤の良好な安全性プロファイルが示された。

本剤による TEAE の発現割合は低く、ガドブトロールによる発現割合と同様であった。死亡例はなく、重篤な有害事象及び、注目すべき有害事象（AESI）の報告はなかった。認められた TEAE の重症度はいずれも軽度であった。治験薬と関連のある TEAE は、本剤投与後の 1 例にのみ報告された歯痛のみであった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価では、ガドブトロールと比較して本剤の安全性シグナルは得られなかった。

2.7.6.6.3 結論

無作為化ペア盲検読影に基づく総合的な診断選好度は、本剤とガドブトロールで同様であった。有効性主要評価項目に対する有効性は、本剤 0.04mmol Gd/kg bw の用量で認められた。

有効性副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。病変描出パラメータの結果は、本剤とガドブトロールで同様であった。

本剤の安全性及び良好な忍容性が認められた。

2.7.6.7 【国際共同試験】中枢神経系病変を有する又は疑われる成人患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 21181（報告書番号 B003181）

参照項目：5.3.5.1.2 B003181

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

中枢神経系（CNS）病変を有する又は疑われる成人患者を対象とした磁気共鳴コンピュータ断層撮影（MRI）検査におけるガドクアトラン（以下、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

実施医療機関：71 施設（15 ヵ国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2023 年 7 月 24 日

最後の被験者の完了日： 2024 年 5 月 31 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的：

有効性に関して、本剤の対照薬（標準薬とされている既承認の mGBCA：ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール、以下 mGBCA）に対する非劣性を証明する

主な副次目的：

診断能に関して、本剤の mGBCA に対する非劣性を証明する

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
- 診断能に関して、本剤の mGBCA に対する非劣性を証明する
- 造影 MRI における本剤と mGBCA の診断能を比較検討する
- 造影 MRI における本剤と mGBCA の有効性を比較検討する
- 造影 MRI における本剤と非造影 MRI 及び mGBCA の病変数を比較検討する
- 本剤 0.04mmol Gd/kg の安全性プロファイルが全体として mGBCA 0.1mmol Gd/kg と同様であることを証明する

試験方法：

本試験は、造影 MRI 検査の適応となる CNS 病変を有する又は疑われる患者を組入れた。スクリーニング（最大 4 週間）に続いて、それぞれにベースライン（最大 48 時間）が設けられている 2 つの投与期（投与期 1 及び投与期 2）に本剤又は mGBCA をクロスオーバーで投与した。スクリーニングを受け、基準を満たし、ベースライン評価を完了した患者を、投与期 1 に投与する本剤又は mGBCA のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付けした。評価は、MRI 検査来院日（投与前から投与後 6～8 時間）に行い、更に投与の 24±4 時間後に追跡調査を行った。2 回目の造影 MRI 検査と 1 回目の造影 MRI 検査の間には 72 時間（3 日間）以上の間隔を設け、約 14 日以内に行うこととした。試験期間は約 6 日～6 週間であった。

有効性の評価は、独立盲検中央読影医（BICR）及び治験責任（分担）医師が行った。主要評価項目及び主な副次評価項目を評価するための読影は、BICR が行い、副次評価項目及び探索的評価項目

を評価するための読影は、BICR に加えて、各実施医療機関の治験責任（分担）医師（放射線科医及びその他の専門医）も行った。

治験責任（分担）医師又は指名されたものは、すべての入手可能な臨床情報を考慮した複合的な真の基準（cSoT）に基づき、被験者ごとの真の基準（臨床診断）に関する情報を紹介医から収集した。BICR 及び治験責任（分担）医師又は指名されたものの読影結果を cSoT の情報と比較した。

被験薬：

本剤

用法・用量

0.04mmol Gd/kg

投与期間

造影 MRI 検査時に 1 回静脈内投与

対照薬：

標準薬とされている既承認の mGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール）

用法・用量

0.1mmol Gd/kg

投与期間

造影 MRI 検査時に 1 回静脈内投与

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 18 歳以上の男性及び女性

(2) 既知又は疑いのある CNS 病変に対して、実施医療機関において日常診療として造影 MRI/磁気共鳴血管造影（MRA）検査に標準的に使用され、有効性、安全性及び忍容性が実証されている mGBCA を用いた造影 MRI 検査（MRA 検査を含む）の適応となるもの

(3) 2 回の造影 MRI 検査（本剤を使用した検査 1 回と mGBCA を使用した検査 1 回）をはじめとする試験手順を実施できると本人及び治験責任（分担）医師が判断するもの

主な除外基準

(1) 重度の腎機能障害を有するもの。重度の腎機能障害は、本試験における 1 回目の造影剤投与前 48 時間以内に採取した検体の血清又は血漿クレアチニン値に基づく推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満の場合と定義した

(2) eGFR の値にかかわらず、急性腎障害（急性腎不全など）を有するもの

(3) いずれかの GBCA に対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のあるもの

(4) 気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を最近変更したもの

(5) 本試験の MRI 検査の 72 時間前までに造影剤の投与を受けたもの、又は本試験の期間中、2 回目の MRI 検査を受けてから 24±4 時間後までに造影剤の投与が予定されているもの

(6) 本試験の 1 回目の MRI 検査から 2 回目の MRI 検査後 24 時間までの間に、本試験における 2 回の MRI 検査による画像やその他の評価パラメータ〔安全性/有害事象（評価を妨げる有害事象や手術又は化学療法に起因する安全性事象など）、薬物動態パラメータ〕の比較可能性に著しく影響する診断、若しくは治療を目的とする介入的処置（関心領域の生検又は手術など）、又は治療の変更（化学療法又は抗血管新生療法の開始、ステロイド薬の用量変更など）を受けることが計画又は予想されるもの

(7) mGBCA の投与が禁忌のもの（各国の添付文書の記載に従う）、又は本剤に対する副作用の既往歴があるもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

3 つの描出パラメータ（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 mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる盲検下での個別評価

造影効果（4 段階）

1＝No 造影されていない

2＝Moderate 弱く造影されている

3＝Good 明瞭に造影されている

4＝Excellent 明瞭に高信号に造影されている

辺縁明瞭度（4 段階）

1＝None 境界がない又は不明瞭

2＝Moderate 境界が部分的に確認できる

3＝Good ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない

4＝Excellent 明瞭であり、辺縁が完全に確認できる

内部構造（3 段階）

1＝Poor よく評価できない

2＝Moderate 部分的に評価できる

3＝Good 十分に評価できる

主な副次評価項目

病変検出能の感度及び特異度：BICR による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価（BICR/cSoT）

副次評価項目

- 3 つの描出パラメータ（同上の造影効果に関する 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 MRI 画像及び本剤投与前後の MRI 画像の組合せによる盲検下での個別評価
- 本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せの以下に基づく全般的な診断の臨床的価値：
    1. BICR 及び治験責任（分担）医師による画像診断の報告基準から採用した画像診断上の記述的特徴（造影病変の検出・除外；造影効果の位置、広がり及びパターン）を 5 段階評価

       1＝造影による診断の臨床的価値がない

       2＝造影による診断の臨床的価値が低い

       3＝造影による診断の臨床的価値がやや高い

       4＝造影による診断の臨床的価値が高い

       5＝造影による診断の臨床的価値が非常に高い
    2. 治験責任（分担）医師による診断報告の推奨事項（可能性の高い診断）に基づく患者管理の評価（cSoT との対比）
- 悪性病変検出能の感度及び特異度：BICR 及び治験責任（分担）医師による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価（BICR/cSoT）
- 診断結果：治験責任（分担）医師による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価（cSoT との対比）
- 診断の確信度：BICR 及び治験責任（分担）医師による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる 4 段階評価

1＝自信がない
2＝やや自信がある
3＝自信がある
4＝非常に自信がある

- 病変数：BICR の評価による非造影 MRI 画像セット、並びに本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価
- 造影病変数：BICR の評価による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価
- 投与後 24±4 時間以内に治験責任（分担）医師が報告した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の件数（重篤な有害事象を含む）及び重症度を本剤と mGBCA で比較

薬物動態の評価項目：

血漿中ガドリニウム（Gd）濃度

安全性の評価項目：

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

被験者数：

目標被験者数：

295 例

設定根拠：

主要評価項目の非劣性の検証では、本剤が mGBCA に対して非劣性であるという対立仮説を採択し、劣性という帰無仮説を棄却するための検出力が、264 例の被験者数で各描出パラメータについて約 96.5%であることから、全体の検出力は 90%超となる。これは、非劣性マージンを保守的に 0.35、片側有意水準を 0.025、標準偏差を 1.5、脱落率を 10%と仮定しているため、非劣性を示すには投与効果の 95%信頼区間（CI）の上限値が 0.35 未満でなければならない。264 例の評価可能例を得るために、本試験全体で 295 例を確保する。

解析方法：

解析対象集団

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された被験者

- 盲検読影に適した造影 MRI/MRA 画像セットがある
- 本剤及び mGBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である

最大の解析対象集団 1（FAS1）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRI 画像セットがある
- 本剤投与前の画像及び投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である
- BICR 1 名以上で対になる病変を 1 つ以上有する

最大の解析対象集団 2（FAS2）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRI 画像セットがある
- 本剤及び mGBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である
- BICR 1 名以上で対になる病変を 1 つ以上有する

MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 1（MRA-FAS1）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRA 画像セットがある
- 本剤投与前の画像及び投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である

MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 2（MRA-FAS2）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRA 画像セットがある
- 本剤及び mGBCA 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 mGBCA を投与されたすべての無作為割付けされた被験者

有効性の解析

主要評価項目の解析

- BICR による 3 つの描出パラメータ（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）それぞれの評価での、本剤投与前後の MRI/MRA 画像の組合せの、mGBCA 投与前後の MRI/MRA 画像の組合せに対する非劣性

主要評価項目の解析には拡大 FAS を用いた。各 BICR による 3 つの描出パラメータの評価（スコア）に線形混合モデルを適用した。モデルには、主効果として治験薬、BICR、治験薬と BICR の交互作用を含め、変量効果として被験者を含めた。このモデルを用いて、各治験薬投与群（本剤投与前後の画像の組合せ及び mGBCA 投与前後の画像の組合せ）の調整済最小二乗平均値を推定し、更に治験薬間の平均値の差及びその 95%CI 並びに標準誤差（SE）を推定した。加えて、3 名の BICR のうち同じ 2 名の評価で、治験薬の効果の平均値の差の 95%CI の上限が 0.35 未満（非劣性マージン、mGBCA－本剤）、すなわち非劣性を示さなくてはならないことから、これらを評価するために、各描出パラメータすべてにおいて治験薬の効果の平均値の差を BICR によって層別した。

副次評価項目の解析

- 主な副次評価項目の解析：診断能に関する造影 MRI における本剤の mGBCA に対する非劣性（感度及び特異度）

主な副次評価項目の解析には拡大 FAS を用いた。感度は BICR 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 BICR 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。それぞれの BICR について感度と特異度を算出し、BICR ごとにこれらの割合の差について McNemar の検定に基づく 95%CI を算出し、その上限と非劣性マージン 0.1（10%）を比較した。

- 副次評価項目の解析：非造影 MRI に対する本剤の優越性

解析には拡大 FAS を用いた。各 BICR による 3 つの描出パラメータのスコアに線形混合モデルを適用し主要評価項目と同様の解析を実施した。このモデルを用いて、本剤投与前後の画像の組合せ及び非造影 MRI 画像の調整済最小二乗平均値を推定し、更に本剤投与前後の画像の組合せと非造影 MRI 画像間の平均値の差及びその 95%CI 並びに SE を推定した。加えて、3 名の BICR のうち同じ 2 名の評価で、本剤による造影画像を支持する片側有意水準 0.025 で優越性（本剤投与前後の画像の組合せ－非造影の差＞0）を示さなくてはならないことから、これらを評価するために、各描出パラメータすべてにおいて治験薬の効果の平均値の差を BICR によって層別した。

- 副次評価項目の解析：mGBCA に対する本剤の診断能の非劣性〔治験責任（分担）医師及び BICR の評価による全般的な診断の臨床的価値〕

（1）画像上の記述的特徴

解析は FAS2 を用いて実施し、更に拡大 FAS でも同様に実施した。治験責任（分担）医師及び BICR が、画像診断上の 3 つの特徴（造影効果の位置、広がり及びパターン）のそれぞれを 5 段階で評価した、本剤投与前後の MRI 画像の組合せ及び mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せそれぞれの評価

（スコア）について、主要評価項目と同じ線形混合モデルを適用し、治験薬間の平均値の差及びその 95%CI 並びに SE を推定した。

(2) 診断報告の推奨事項（可能性の高い診断）に基づく患者管理の評価

病変が検出された被験者において、cSoT の診断結果と比較して、治験責任（分担）医師の可能性の高い診断が一致した件数及び割合を拡大 FAS 及び FAS2 を用いて記述的に要約した。

- 副次評価項目の解析：治験責任（分担）医師及び BICR の評価による悪性病変検出能の感度及び特異度

解析は拡大 FAS を用いて実施した。主な副次評価項目での感度及び特異度と同様に、悪性病変と非悪性病変に対する本剤投与前後の MRI 画像の組合せ及び mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せそれぞれの感度〔治験責任（分担）医師及び BICR によって病変を有すると判定された被験者数/cSoT での病変を有する被験者の総数〕及び特異度〔治験責任（分担）医師及び BICR によって病変がないと判定された被験者数/cSoT での病変がない被験者の総数〕を算出し、記述的に要約した。

- 副次評価項目の解析：診断の確信度

解析は拡大 FAS 及び FAS2 を用いて実施した。本剤及び mGBCA を用いた造影 MRI 検査後に、各治験責任（分担）医師及び BICR が診断の確信度を 4 段階で評価した。治験責任（分担）医師の平均値及び BICR の評価について、スコア及びその差を Wilcoxon の符号付き順位検定の p 値を含め記述的に要約した。

- 副次評価項目の解析：病変数

解析は拡大 FAS を用いて実施した。3 名の BICR が評価した本剤投与前後の MRI 画像の組合せ及び mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せそれぞれと非造影 MRI 画像との総病変数の差を記述的に要約し、更に t 分布に基づく CI を算出した。

- 副次評価項目の解析：造影病変数

解析は拡大 FAS を用いて実施した。病変数の解析と同様に、本剤投与前後の MRI 画像の組合せと mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せの造影病変数の差を記述的に要約し、更に t 分布に基づく CI を算出した。

薬物動態の解析

個々の血漿中 Gd 濃度について一覧表を作成し、また、血漿中 Gd の濃度推移図を治験薬ごとに示した。本試験以外の本剤のデータも用いた、母集団薬物動態解析法による血漿中 Gd 濃度評価は別途報告とした。

安全性の解析

有害事象の報告語は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 27.1 の用語を用いてコーディングした。TEAE は、本剤又は mGBCA の投与後 24±4 時間以内に発現又は悪化した有害事象と定義した。「治験薬投与後の有害事象」は投与期 1 の追跡調査来院後から投与期 2 の治験薬投与開始前の期間又は投与期 2 の追跡調査来院後に発現した又は悪化した有害事象とした。SAF を対象として、本試験全体及び治験薬ごとの TEAE を、重症度別に器官別大分類及び基本語ごとの例数及び割合を用いて要約した。また、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 及び特に注目すべき有害事象（AESI）について、器官別大分類及び基本語ごとの例数及び割合を用いて要約した。TEAE は、本剤又は mGBCA 別及び投与期別に要約した。更に、部分集団（性別、人種、民族及び年齢）ごとに、TEAE を例数及び割合を用いて要約した。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

計321例が15ヵ国71施設で組入れられ、スクリーニングを受けた（B003181/Table 8.1.2/1）。そのうち、16例が治験薬の投与を受ける前に試験を中止した。スクリーニングを受けた321例のうち、305例が無作為割付けされ、投与期1で151例は本剤投与、154例はmGBCA投与に割付けられた。そのうち、303例が治験薬の投与を開始し、302例が投与期1を完了し、294例が投与期2を完了した（B003181/Table 8.1.2/1、8.1.2/8）。

治験薬の投与を開始した303例がSAFに含まれた。主要評価項目及び副次評価項目の解析は、拡大FASを対象として実施し、276例が拡大FASに含まれた（B003181/Table 8.1.2/6）。

クロスオーバーデザインのため、本剤を投与された被験者及びmGBCAを投与された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性は良好に均衡が保たれていた（B003181/Table 8.1.2/11）。

SAFでは、303例中126例が男性（41.6%）、177例が女性（58.4%）であった。人種は、白人（196 例、64.7%）が最も多く、次いでアジア人（88 例、29.0%）であった。年齢の平均値は55.6歳（範囲：20～86歳）、体格指数（BMI）の平均値は26.49kg/m^2（範囲：15.6～47.1kg/m^2）であった（B003181/Table 8.1.2/10）。

MRI 検査を実施した理由は、既知又は疑いのある脳腫瘍（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%）であった。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（B003181/Table 8.1.2/17）。

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（B003181/Table 8.1.2/12）。

被験者の 79.0%が前治療薬を受け、21.1%が併用薬を受けていた（B003181/Table 8.1.2/13、8.1.2/14）。無作為割付けされた群間で、併用薬の使用に臨床的に意味のある差は認められなかった。多くの被験者で使用されていた併用薬は、解剖治療化学分類法（ATC）のクラス別で消化管および代謝（12.2%）、神経系（8.6%）及び感覚器系（8.3%）であった（B003181/Table 8.1.2/14）。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

2.7.6.7.2.2.1 主要評価項目

拡大FAS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はすべて、3名のBICR全員の評価で、本剤の mGBCA に対する非劣性が示された。3 つの描出パラメータはいずれも、本剤とmGBCA とのスコアの平均値の差は一貫して小さく、0 に近く、造影効果では 0.09～0.13、辺縁明瞭度では0.01～0.07及び内部構造では0.02～0.04であった。3つの描出パラメータはいずれも、3 名の BICR 全員の評価で、スコアの差の 95%CI の上限は非劣性マージン（0.35）を下回った（B003181/Table 8.2.1.1/3）。

これらの結果の頑健性は、複数の感度分析及び MRA 部分集団（標的器官・臓器が血管）を含むすべての解析対象集団において、一貫した結果により確認された。

2.7.6.7.2.2.2 副次評価項目

主な副次評価項目

本剤の病変検出能の感度（BICR によって病変を有すると判定された被験者数/cSoT での病変を有する被験者の総数）は、3 名の BICR 全員の評価で、本剤と mGBCA の差の 95%CI の上限が非劣性マージン（0.1）を下回っており、拡大 FAS において mGBCA に対する非劣性が示された。また、本剤の病変検出能の特異度（BICR によって病変がないと判定された被験者数/cSoT での病変がない被験者の総数）は、3 名の BICR のうち 2 名の評価で、本剤と mGBCA の差の 95%CI の上限が非劣性マージン（0.1）を下回っており、拡大 FAS において mGBCA に対する非劣性が示された（B003181/Table 8.2.1.3/1）。

副次評価項目

本剤の非造影 MRI（本剤の投与前）に対する優越性

拡大 FAS において、3 名の BICR 全員の評価で、本剤投与前後の MRI 画像の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造の平均値の差はいずれも統計学的に有意であった（p＜0.0001）。本剤の非造影 MRI に対する優越性が示された（B003181/Table 8.2.2.2/1）。

治験責任（分担）医師及び BICR の評価による全般的な診断の臨床的価値

BICR 及び治験責任（分担）医師による画像診断の報告基準から採用した画像診断上の記述的特徴（造影効果の位置、広がり及びパターン）の 5 段階評価は同様であり、全般的な診断の臨床的価値の本剤と mGBCA のスコアの平均値の差は小さかった（B003181/Table 8.2.1.4/2～8.2.1.4/9）。治験責任（分担）医師が評価した患者管理における臨床的価値は、本剤及び mGBCA いずれも高く、同程度であることが確認された（B003181/Table 8.2.1.4/10）。また、治験責任（分担）医師又は指名されたものの読影結果は本剤及び mGBCA いずれも cSoT とおおむね一致した（B003181/Table 8.2.1.4/11）。

造影 MRI における本剤と mGBCA の悪性病変検出能

悪性病変検出能は、感度は本剤及び mGBCA いずれも高く、同程度であった。特異度は BICR 内でばらつきが大きかったものの、同一評価者の評価では本剤及び mGBCA で同程度であった（B003181/Table 8.2.1.4/12）。

診断の確信度

本剤の診断の確信度は mGBCA の値とほぼ一致した。3 名の BICR の評価では、4 段階評価のスコアの平均値の差は小さく（－0.036～－0.022）、統計学的に有意な差ではなく、本剤及び mGBCA 間での診断の確信度に差はなかった。治験責任（分担）医師の評価では、本剤及び mGBCA の診断の確信度の平均値は高く、両造影剤でほぼ一致した（B003181/Table 8.2.1.4/13、8.2.1.4/14）。

病変数

本剤及び mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せで描出された病変数は、非造影 MRI 画像と比較してわずかに増加した。本剤投与前後の MRI 画像の組合せと mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せの直接比較でも、病変数にほとんど差はなかった（B003181/Table 8.2.1.4/16、8.2.1.4/17）。

造影病変数

造影病変数は、205例中156例（76.1%）で本剤及びmGBCA間での不一致は認められなかった。診断や管理に影響を及ぼす可能性のある真の相違は 14 例のみであった（B003181/Table 8.2.1.4/18）。

2.7.6.7.2.3 薬物動態の結果

本試験では、本剤（0.04mmol Gd/kg）又はmGBCA（0.1mmol Gd/kg）の投与前及び投与後の3つの時間帯（15分～1時間、2～4時間及び6～8時間）で血漿中Gd濃度を測定した。血漿中Gd濃度は本剤及び mGBCA 投与後、時間経過に伴い低下した。血漿中 Gd 濃度の測定は、バリデートされた誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて、定量下限値 0.0318μmol Gd/L で分析した。

本剤及び mGBCA 投与後の血漿中 Gd 濃度は、時間経過とともに急速に低下した。用量で補正した血漿中 Gd 濃度推移は、4 種類の GBCA すべてにおいて大部分が重なっており、本剤及び mGBCA の薬物動態が非常に類似していることが示された（B003181/Figure 8.4.1/1～8.4.1/2）。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

本試験の安全性の結果は第Ⅱ相試験までの結果に基づく本剤の安全性プロファイルと一致していた。本剤及び mGBCA 並びに部分集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった（B003181/Table 8.3.2/3、8.3.2/5、8.3.2/6、8.3.2/16）。

全体として、少なくとも1件のTEAEを発現した被験者の割合は同様であった〔本剤：299例中42 例（14.0％）、標準薬とされている既承認の GBCA：299 例中 44 例（14.7％）〕（B003181/Table 8.3.2/5）。

- TEAEの重症度は大部分が軽度（本剤群11.0%、対照薬GBCA群13.0%）又は中等度（本剤群2.7%、対照薬GBCA群1.7%）で、高度は1例（本剤群0.3%、対照薬GBCA群0.0%）のみであった。
- 治験薬と関連のあるTEAEは本剤群の5.0%、対照薬GBCA群の5.7%に見られ、対照薬GBCA群でわずかに高かった。
- 治験実施計画書に規定された手順と関連のあるTEAEは本剤群の6.0%、対照薬GBCA群の3.3%に見られ、本剤群でわずかに高かった。
- 重篤なTEAEは本剤群の2例（0.7%）に発現したが、治験薬との関連はなかった。
- 少なくとも1件の治験薬投与後の有害事象は、本剤群の3.7%、対照薬GBCA群の5.7%に見られ、両群間で同様であった。そのうち2例は治験薬と関連のある有害事象であったが、重篤な有害事象及びAESIはなかった（B003181/Table 8.3.2/16）。
- 死亡に至ったTEAEの発現はなかった。
- 投与中止に至った有害事象は1例に発現したが、治験薬との関連はなかった（B003181/Listing 10.2.7/7）。
- いずれの年齢層においても治験薬投与後24（±4）時間以内の臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- 本試験から既にmGBCAで確立された副作用以外の新たな副作用は特定されなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 診断上の有効性に関して、主要評価項目及び主な副次評価項目で、本剤のmGBCAに対する非劣性が示された。

- 診断上の有効性に関して、3 つの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いずれも、3 名の BICR 全員の評価で、本剤の mGBCA に対する非劣性が示された。
- 病変検出の感度については 3 名の BICR 全員で、特異度については 3 名のうち 2 名の BICR の評価で、本剤の mGBCA に対する非劣性が示された。
- 診断上の有効性に関して、3 つの病変描出パラメータのいずれも、3 名の BICR 全員の評価で、本剤の非造影 MRI 画像に対する優越性が示された。

- 副次評価項目及び探索的評価項目の解析で、本剤及び mGBCA の性能の一貫した類似性が示され、主要評価項目及び主な副次評価項目の解析を支持した。
- 部分集団解析では、被験者は少なくなるものの、主要な解析結果と同様の傾向が示された。
- 有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値を含む安全性の結果では、本剤と mGBCA 間の類似性が示された。
- 本剤及び mGBCA 3 剤はいずれも用量で補正した血漿中 Gd 濃度推移が非常に類似しており、各治験薬の薬物動態は本質的に同様であることが示された。
- 全体として、本剤 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg に相当）の忍容性は良好であり、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.8 【国際共同試験】中枢神経系以外の身体領域に病変を有する又は疑われる成人患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 21197（報告書番号 B003180）

参照項目：5.3.5.1.3 B003180

2.7.6.8.1 試験計画の概要

試験の標題：

中枢神経系（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を対象とした磁気共鳴コンピュータ断層撮影（MRI）検査におけるガドクアトラン（以下、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

実施医療機関：75 施設（16 ヵ国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2023 年 7 月 24 日 最後の被験者の完了日： 2024 年 6 月 1 日	

目的：

主要目的：

有効性に関して、本剤の対照薬（標準薬とされている既承認の mGBCA：ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール、以下 mGBCA）に対する非劣性を証明する

主な副次目的：

診断能に関して、本剤の mGBCA に対する非劣性を証明する

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
- 診断能に関して、本剤の mGBCA に対する非劣性を証明する
- 造影 MRI における本剤と mGBCA の診断能を比較検討する
- 造影 MRI における本剤と mGBCA の有効性を比較検討する
- 造影 MRI における本剤と非造影 MRI 及び mGBCA の病変数を比較検討する
- 本剤 0.04mmol Gd/kg の安全性プロファイルが、全体として mGBCA 0.1mmol Gd/kg と同様であることを証明する

試験方法：

本試験は、以下の身体領域に造影 MRI 検査〔磁気共鳴血管造影（MRA）検査を含む〕の適応となる病変を有する又は疑われる患者を組入れた。

- 頭頸部
- 胸部（乳房、心臓、胸壁など）
- 腹部（肝臓、腎臓、膵臓など）
- 骨盤（前立腺、子宮、卵巣など）
- 四肢（上肢及び下肢）

スクリーニング（最大 4 週間）に続いて、それぞれにベースライン（最大 48 時間）が設けられている 2 つの投与期（投与期 1 及び投与期 2）に本剤又は mGBCA をクロスオーバーで投与した。スクリーニングを受け、基準を満たし、ベースライン評価を完了した患者を、投与期 1 に投与する本剤又は mGBCA のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付けした。評価は、MRI 検査来院日（投与前から投与後 6～8 時間）に行い、更に投与の 24±4 時間後に追跡調査を行った。2 回目の造影 MRI 検査

と 1 回目の造影 MRI 検査の間には 72 時間（3 日間）以上の間隔を設け、約 14 日以内に行うこととした。試験期間は約 6 日～6 週間であった。

有効性の評価は、独立盲検中央読影医（BICR）及び治験責任（分担）医師が行った。主要評価項目及び主な副次評価項目を評価するための読影は、BICR が行い、副次評価項目及び探索的評価項目を評価するための読影は、BICR に加えて、各実施医療機関の治験責任（分担）医師（放射線科医及びその他の専門医）も行った。

治験責任（分担）医師又は指名されたものは、すべての入手可能な臨床情報を考慮した複合的な真の基準（cSoT）に基づき、被験者ごとの真の基準（臨床診断）に関する情報を紹介医から収集した。BICR 及び治験責任（分担）医師/指名されたものの読影結果を cSoT の情報と比較した。

被験薬：

本剤

用法・用量

0.04mmol Gd/kg

投与期間

造影 MRI 検査時に 1 回静脈内投与

対照薬：

標準薬とされている既承認の mGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸又はガドテリドール）

用法・用量

0.1mmol Gd/kg

投与期間

造影 MRI 検査時に 1 回静脈内投与

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 18 歳以上の男性及び女性

(2) 頭頸部（CNS 以外）、胸部（乳房、心臓、胸壁など）、腹部（肝臓、腎臓、膵臓など）、骨盤（前立腺、子宮、卵巣など）、四肢（上肢及び下肢）など、既知又は疑いのあるいずれかの身体領域の病変に対して、日常診療として造影 MRI/MRA 検査に標準的に使用され、有効性、安全性及び忍容性が実証されている mGBCA を用いた造影 MRI 検査（MRA 検査を含む）の適応となるもの

(3) 2 回の造影 MRI 検査（本剤を使用した検査 1 回と mGBCA を使用した検査 1 回）をはじめとする試験手順を実施できると本人及び治験責任（分担）医師が判断するもの

主な除外基準

(1) 重度の腎機能障害を有するもの。重度の腎機能障害は、本試験における 1 回目の造影剤投与前 48 時間以内に採取した検体の血清又は血漿クレアチニン値に基づく推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^2 未満の場合と定義した

(2) eGFR の値にかかわらず、急性腎障害（急性腎不全など）を有するもの

(3) いずれかの GBCA に対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のあるもの

(4) 気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を最近変更したもの

(5) 本試験の MRI 検査の 72 時間前までに造影剤の投与を受けたもの、又は本試験の期間中、2 回目の MRI 検査を受けてから 24±4 時間後までに造影剤の投与が予定されているもの

(6) 本試験の 1 回目の MRI 検査から 2 回目の MRI 検査後 24 時間までの間に、本試験における 2 回の MRI 検査による画像やその他の評価パラメータ〔安全性/有害事象（評価を妨げる有害事象や手術又は化学療法に起因する安全性事象など）、薬物動態パラメータ〕の比較可能

性に著しく影響する診断若しくは治療を目的とする介入的処置（関心領域の生検又は手術など）、又は治療の変更（化学療法又は抗血管新生療法の開始、ステロイド薬の用量変更など）を受けることが計画又は予想されるもの

(7) mGBCA の投与が禁忌のもの（各国の添付文書の記載に従う）、又は本剤に対する副作用の既往歴があるもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

3 つの描出パラメータ（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 mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる盲検下での個別評価

造影効果（4 段階）

1＝No 造影されていない

2＝Moderate 弱く造影されている

3＝Good 明瞭に造影されている

4＝Excellent 明瞭に高信号に造影されている

辺縁明瞭度（4 段階）

1＝None 境界がない又は不明瞭

2＝Moderate 境界が部分的に確認できる

3＝Good ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない

4＝Excellent 明瞭であり、辺縁が完全に確認できる

内部構造（3 段階）

1＝Poor よく評価できない

2＝Moderate 部分的に評価できる

3＝Good 十分に評価できる

主な副次評価項目

病変検出能の感度及び特異度：BICR による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価（BICR/cSoT）

副次評価項目

- 3 つの描出パラメータ（同上の造影効果に関する 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 MRI 画像及び本剤投与前後の MRI 画像の組合せによる盲検下での個別評価
- 本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せの以下に基づく全般的な診断の臨床的価値：
    1. BICR 及び治験責任（分担）医師による画像診断の報告基準から採用した画像診断上の記述的特徴（造影病変の検出・除外；造影効果の位置、広がり及びパターン）を 5 段階評価

       1＝造影による診断の臨床的価値がない

       2＝造影による診断の臨床的価値が低い

       3＝造影による診断の臨床的価値がやや高い

       4＝造影による診断の臨床的価値が高い

       5＝造影による診断の臨床的価値が非常に高い
    2. 治験責任（分担）医師による診断報告の推奨事項（可能性の高い診断）に基づく患者管理の評価（cSoT との対比）

- 悪性病変検出能の感度及び特異度：BICR 及び治験責任（分担）医師による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価（BICR/cSoT）
- 診断結果：治験責任（分担）医師による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価（cSoT との対比）
- 診断の確信度：BICR 及び治験責任（分担）医師による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる 4 段階評価

  1＝自信がない

  2＝やや自信がある

  3＝自信がある

  4＝非常に自信がある
- 病変数：BICR の評価による非造影 MRI 画像セット、並びに本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価
- 造影病変数：BICR の評価による本剤及び mGBCA のそれぞれの投与前後の MRI 画像の組合せによる評価
- 投与後 24±4 時間以内に治験責任（分担）医師が報告した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の件数（重篤な有害事象を含む）及び重症度を本剤と mGBCA と比較

薬物動態の評価項目：

血漿中ガドリニウム（Gd）濃度

安全性の評価項目：

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

被験者数：

目標被験者数：

390 例

設定根拠：

主要評価項目の非劣性の検証では、本剤が mGBCA に対して非劣性であるという対立仮説を採択し、劣性という帰無仮説を棄却するための検出力が、338 例の被験者数で各描出パラメータについて約 96.5%であることから、全体の検出力は 90%超となる。これは、非劣性マージンを保守的に 0.35、片側有意水準を 0.025、標準偏差を 1.7、脱落率を約 10%と仮定しているため、非劣性を示すには投与効果の 95%信頼区間（CI）の上限値が 0.35 未満でなければならない。338 例の評価可能例を得るために、本試験全体で 390 例を確保する。

解析方法：

解析対象集団

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された被験者

- 盲検読影に適した造影 MRI/MRA 画像セットがある
- 本剤及び mGBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である

最大の解析対象集団 1（FAS1）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRI 画像セットがある
- 本剤投与前の画像及び投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である
- BICR 1 名以上で対になる病変を 1 つ以上有する

最大の解析対象集団 2（FAS2）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRI 画像セットがある
- 本剤及び mGBCA 投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である
- BICR 1 名以上で対になる病変を 1 つ以上有する

MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 1（MRA-FAS1）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRA 画像セットがある
- 本剤投与前の画像及び投与前後の画像の組合せの両方が評価可能である

MRA 検査実施例の最大の解析対象集団 2（MRA-FAS2）：

以下の事項を満たす、すべての無作為割付けされた被験者

- 盲検読影に適した造影 MRA 画像セットがある
- 本剤及び mGBCA 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 mGBCA を投与されたすべての無作為割付けされた被験者

有効性の解析

主要評価項目の解析

- BICR による 3 つの描出パラメータ（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）それぞれについての評価における、本剤投与前後の MRI/MRA 画像の組合せの、mGBCA 投与前後の MRI/MRA 画像の組合せに対する非劣性

主要評価項目の解析には拡大 FAS を用いた。各 BICR による 3 つの描出パラメータの評価（スコア）に線形混合モデルを適用した。モデルには、主効果として治験薬、BICR、治験薬と BICR の交互作用を含め、変量効果として被験者を含めた。このモデルを用いて、各治験薬投与群（本剤投与前後の画像の組合せ及び mGBCA 投与前後の画像の組合せ）の調整済最小二乗平均値を推定し、更に治験薬間の平均値の差及びその 95%CI 並びに標準誤差（SE）を推定した。加えて、3 名の BICR のうち同じ 2 名の評価で、治験薬の効果の平均値の差の 95%CI の上限が 0.35 未満（非劣性マージン、mGBCA－本剤）、すなわち非劣性を示さなくてはならないことから、これらを評価するために、各描出パラメータすべてにおいて治験薬の効果の平均値の差を BICR によって層別した。

副次評価項目の解析

- 主な副次評価項目の解析：診断能に関する造影 MRI における本剤の mGBCA に対する非劣性（感度及び特異度）

主な副次評価項目の解析には拡大 FAS を用いた。感度は BICR 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 BICR 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。それぞれの BICR について感度と特異度を算出し、BICR ごとにこれらの割合の差について McNemar の検定に基づく 95%CI を算出し、その上限と非劣性マージン 0.1（10%）を比較した。

- 副次評価項目の解析：非造影 MRI に対する本剤の優越性

解析には拡大 FAS を用いた。各 BICR による 3 つの描出パラメータのスコアに線形混合モデルを適用し主要評価項目と同様の解析を実施した。このモデルを用いて、本剤投与前後の画像の組合せ及び非造影 MRI 画像の調整済最小二乗平均値を推定し、更に本剤投与前後の画像の組合せと非造影 MRI 画像間の平均値の差及びその 95%CI 並びに SE を推定した。加えて、3 名の BICR のうち同じ 2 名の評価で、本剤による造影画像を支持する片側有意水準 0.025 で優越性（本剤投与前後の画像の組合せ－非造影の差＞0）を示さなくてはならないことから、これらを評価するために、各描出パラメータすべてにおいて治験薬の効果の平均値の差を BICR によって層別した。

- 副次評価項目の解析：mGBCA に対する本剤の診断能の非劣性〔治験責任（分担）医師及び BICR の評価による全般的な診断の臨床的価値〕

（1）画像上の記述的特徴

解析はFAS2を用いて実施し、更に拡大FASでも同様に実施した。治験責任（分担）医師及びBICRが、画像診断上の3つの特徴（造影効果の位置、広がり及びパターン）のそれぞれを5段階で評価した、本剤投与前後のMRI画像の組合せ及びmGBCA投与前後のMRI画像の組合せそれぞれの評価（スコア）について、主要評価項目と同じ線形混合モデルを適用し、治験薬間の平均値の差及びその95%CI並びにSEを推定した。

（2）診断報告の推奨事項（可能性の高い診断）に基づく患者管理の評価

病変が検出された被験者において、cSoTの診断結果と比較して、治験責任（分担）医師の可能性の高い診断が一致した件数及び割合を拡大FAS及びFAS2を用いて記述的に要約した。

- 副次評価項目の解析：治験責任（分担）医師及びBICRの評価による悪性病変検出能の感度及び特異度

解析は拡大FASを用いて実施した。主な副次評価項目での感度及び特異度と同様に、悪性病変と非悪性病変に対する本剤投与前後のMRI画像の組合せ及びmGBCA投与前後のMRI画像の組合せそれぞれの感度〔治験責任（分担）医師及びBICRによって病変を有すると判定された被験者数/cSoTでの病変を有する被験者の総数〕及び特異度〔治験責任（分担）医師及びBICRによって病変がないと判定された被験者数/cSoTでの病変がない被験者の総数〕を算出し、記述的に要約した。

- 副次評価項目の解析：診断の確信度

解析は拡大FAS及びFAS2を用いて実施した。本剤及びmGBCAを用いた造影MRI検査後に、各治験責任（分担）医師及びBICRが診断の確信度を4段階で評価した。治験責任（分担）医師の平均値及びBICRの評価について、スコア及びその差をWilcoxonの符号付き順位検定のp値を含め記述的に要約した。

- 副次評価項目の解析：病変数

解析は拡大FASを用いて実施した。3名のBICRが評価した本剤投与前後のMRI画像の組合せ及びmGBCA投与前後のMRI画像の組合せそれぞれと非造影MRI画像との総病変数の差を記述的に要約し、更にt分布に基づくCIを算出した。

- 副次評価項目の解析：造影病変数

解析は拡大FASを用いて実施した。病変数の解析と同様に、本剤投与前後のMRI画像の組合せとmGBCA投与前後のMRI画像の組合せの造影病変数の差を記述的に要約し、更にt分布に基づくCIを算出した。

薬物動態の解析

個々の血漿中Gd濃度について一覧表を作成し、また、血漿中Gdの濃度推移図を治験薬ごとに示した。本試験以外の本剤のデータも用いた、母集団薬物動態解析法による血漿中Gd濃度評価は別途報告とした。

安全性の解析

有害事象の報告語は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 27.1の用語を用いてコーディングした。TEAEは、本剤又はmGBCAの投与後24±4時間以内に発現又は悪化した有害事象と定義した。「治験薬投与後の有害事象」は投与期1の追跡調査来院後から投与期2の治験薬投与開始前の期間又は投与期2の追跡調査来院後に発現した又は悪化した有害事象とした。SAFを対象として、本試験全体及び治験薬ごとのTEAEを、重症度別に器官別大分類及び基本語ごとの例数及び割合を用いて要約した。また、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及び特に注目すべき有害事象（AESI）について、器官別大分類及び基本語ごとの例数及び割合を用いて要約した。TEAEは、本剤/mGBCA別及び投与期別に要約した。更に、部分集団（性別、人種、民族及び年齢）ごとに、TEAEを例数及び割合を用いて要約した。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 試験対象集団

計439例が16ヵ国75施設で組入れられ、スクリーニングを受けた（B003180/Table 8.1/1）。そのうち、29例が治験薬の投与を受ける前に試験を中止した。スクリーニングを受けた439例のうち、410例が無作為割付けされ、投与期1で206例は本剤投与、204例はmGBCA投与に割付けられた（B003180/Table 8.1/1）。そのうち、405例が治験薬の投与を開始し、395例が投与期1を完了し、386例が投与期2を完了した（B003180/Table 8.1/8）。

治験薬の投与を開始した405例全例がSAFに含まれた。主要評価項目及び副次評価項目の解析は、拡大FASを対象として実施し、379例が拡大FASに含まれた（B003180/Table 8.1/6）。

クロスオーバーデザインのため、本剤を投与された被験者及びmGBCAを投与された被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性は良好に均衡が保たれていた（B003180/Table 8.1/11）。

SAFでは、405例中198例が男性（48.9%）、207例が女性（51.1%）であった。最も多かった人種は、白人（282 例、69.6%）であり、次いでアジア人（108 例、26.7%）であった。年齢の平均値は56.2歳（範囲：18～89歳）で、65歳未満が268例（66.2%）、75歳以上が39例（9.6%）であった。体格指数（BMI）の平均値は26.39kg/m^2（範囲：15.6～44.1kg/m^2）であった（B003180/Table 8.1/10）。

最も多かったMRI検査を実施した主な理由（疾患又は病変）は肝臓癌が最も多く（12.3%）、次いで前立腺癌（9.4%）、乳癌（8.9%）、心疾患（8.1%、心筋症3.2%を含む）及び膵臓の病変（7.4%）であった（B003180/Table 8.1/17）。

病歴は、ベースライン時にすべての被験者が少なくとも1件の病歴を有していた。最も多かった病歴は高血圧（35.1%）、次いで高脂血症（10.4%）及び閉経（8.4%）であった（B003180/Table 8.1/12）。

被験者の74.9%が前治療薬を受け、25.7%が併用薬を受けていた（B003180/Table 8.1/13、8.1/14）。多くの被験者で使用されていた併用薬は、解剖治療化学分類法（ATC）のクラス別で消化管および代謝（15.1%）、循環器系（8.9%）及び皮膚（7.4%）の薬剤であった（B003180/Table 8.1/14）。

2.7.6.8.2.2 有効性の結果

2.7.6.8.2.2.1 主要評価項目

拡大FAS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はすべて、3名のBICR全員の評価で、本剤のmGBCAに対する非劣性が示された。3つの描出パラメータはいずれも、本剤とmGBCAとのスコアの平均値の差は一貫して小さく、造影効果では－0.06～0.03、辺縁明瞭度では－0.06～0.02及び内部構造では－0.05～－0.01であった。3つの描出パラメータはいずれも、3名のBICR全員の評価で、スコアの差の95%CIの上限は非劣性マージン（0.35）を下回った（B003180/Table 8.2.1.1/3）。

これらの結果の頑健性は、複数の感度分析及びMRA部分集団（標的器官・臓器が血管）を含むすべての解析対象集団において、一貫した結果により確認された。

2.7.6.8.2.2.2 副次評価項目

主な副次評価項目

本剤の病変検出能の感度（BICR によって病変を有すると判定された被験者数/cSoT での病変を有する被験者の総数）は、3 名の BICR 全員の評価で、本剤と mGBCA の差の 95%CI の上限が非劣性マージン（0.1）を下回っており、拡大 FAS において、mGBCA に対する非劣性が示された。また、本剤の病変検出能の特異度（BICR によって病変がないと判定された被験者数/cSoT での病変がない被験者の総数）は、3 名の BICR のうち 2 名の評価で、本剤と mGBCA の差の 95%CI の上限が非劣性マージン（0.1）を下回っており、拡大 FAS において mGBCA に対する非劣性が示された（B003180/Table 8.2.1.3/1）。

副次評価項目

本剤の非造影 MRI（本剤の投与前）に対する優越性

拡大 FAS において、3 名の BICR 全員の評価で、本剤投与前後の MRI 画像の造影効果、辺縁明瞭度及び内部構造の平均値の差はいずれも統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。本剤の非造影 MRI に対する優越性が示された（B003180/Table 8.2.2.2/1）。

治験責任（分担）医師及び BICR の評価による全般的な診断の臨床的価値

BICR 及び治験責任（分担）医師による画像診断の報告基準から採用した画像診断上の記述的特徴（造影効果の位置、広がり及びパターン）の 5 段階評価は同様であり、全般的な診断の臨床的価値の本剤と mGBCA のスコアの平均値の差は小さかった（B003180/Table 8.2.1.4/2～8.2.1.4/9）。治験責任（分担）医師が評価した患者管理における臨床的価値は、本剤及び mGBCA のいずれも高く、同程度であることが確認された（B003180/Table 8.2.1.4/10）。また、治験責任（分担）医師の読影結果は、本剤及び mGBCA いずれも cSoT から得られた情報とおおむね一致した（B003180/Table 8.2.1.4/11）。

造影 MRI における本剤と mGBCA の悪性病変検出能

悪性病変検出能は、感度は本剤及び mGBCA のいずれも高く、同程度であった。特異度は、BICR 内でばらつきが大きかったものの、同一評価者の評価では特異度は本剤及び mGBCA で同程度であった（B003180/Table 8.2.1.4/12）。

診断の確信度

本剤の診断の確信度は mGBCA の値とほぼ一致した。3 名の BICR の評価では、4 段階評価のスコアの平均値の差は小さく（−0.019～0.032）、統計学的に有意な差ではなく、本剤及び mGBCA 間での診断の確信度に差はなかった（B003180/Table 8.2.1.4/13）。治験責任（分担）医師の評価では、本剤及び mGBCA の診断の確信度の平均値は高く、両造影剤でほぼ一致した（B003180/Table 8.2.1.4/14）。

病変数

本剤及び mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せで描出された病変数は、非造影 MRI 画像と比較してわずかに増加した（B003180/Table 8.2.1.4/16）。本剤投与前後の MRI 画像の組合せと mGBCA 投与前後の MRI 画像の組合せの直接比較でも、病変数にほとんど差はなかった（B003180/Table 8.2.1.4/17）。

造影病変数

本剤及びmGBCA間での造影病変数の不一致は、330例中229例（69.4%）で認められなかった。診断や管理に影響を及ぼす可能性のある真の相違は 3 例のみであった（B003180/Table 8.2.1.4/18）。

2.7.6.8.2.3 薬物動態の結果

本剤（0.04mmol Gd/kg）又はmGBCA（0.1mmol Gd/kg）の投与前及び投与後の3つの時間帯（15分～1時間、2～4時間及び6～8時間）で収集された血漿中Gd濃度は、本剤及びmGBCA投与後急速な低下を示した。血漿中 Gd 濃度の測定は、バリデートされた誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて、定量下限値0.0318μmol Gd/Lで分析した。

本剤及び mGBCA 投与後の血漿中 Gd 濃度は、時間経過とともに急速に低下した。用量で補正した血漿中 Gd 濃度推移は、4 種類の GBCA すべてにおいて大部分が重なっており、本剤及び mGBCA の薬物動態は非常に類似していることが示された（B003180/Figure 8.4/1～8.4/2）。

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

本試験の安全性の結果は第Ⅱ相試験までの結果に基づく本剤の安全性プロファイルと一致していた。本剤及び mGBCA 並びに部分集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった（B003180/Table 8.3.2/3、8.3.2/5、8.3.2/6、8.3.2/15）。

全体として、少なくとも 1 件の TEAE を発現した被験者の割合は同様であった〔本剤群 398 例中 52 例（13.1%）、対照薬 GBCA 群 400 例中 52 例（13.0%）〕（B003180/Table 8.3.2/5）。

- TEAEの重症度は大部分が軽度（本剤群11.8%、対照薬GBCA群10.5%）又は中等度（本剤群1.3%、対照薬GBCA群2.3%）で、高度は1例（本剤群0.0%、対照薬GBCA群0.3%）のみであった。
- 治験薬と関連のあるTEAEは、本剤群の4.0%、対照薬GBCA群の4.8%に見られ、両群間で同様であった。
- 治験実施計画書に規定された手順と関連のあるTEAEは、本剤群の4.8%、対照薬GBCA群の4.0%に見られ、両群間で同様であった。
- 重篤なTEAEは対照薬GBCA群の1例（0.3%）にのみ発現し、治験薬との関連ありと判定された。
- 少なくとも1件の治験薬投与後の有害事象は、本剤群の4.3%、対照薬GBCA群の3.3%に見られ、両群間で同様であった。そのうち2例は治験薬と関連のある有害事象であったが、重篤な有害事象及びAESIはなかった（B003180/Table 8.3.2/15）。
- 死亡に至ったTEAEの発現はなかった。
- 投与中止に至った有害事象はなかった。
- いずれの年齢層においても治験薬投与後24（±4）時間以内の臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。
- 既にmGBCAで確立されている副作用以外の新たな副作用は特定されなかった。

2.7.6.8.3 結論

- 診断上の有効性に関して、主要評価項目及び主な副次評価項目で、本剤のmGBCAに対する非劣性が示された。

- 診断上の有効性に関して、3 つの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いずれにおいても、3 名の BICR 全員の評価で、本剤の mGBCA に対する非劣性が示された。
- 病変検出の感度については 3 名の BICR 全員で、特異度については 3 名のうち 2 名の BICR の評価で、本剤の mGBCA に対する非劣性が示された。
- 診断上の有効性に関して、3 つの病変描出パラメータのいずれにおいても、3 名の BICR 全員の評価で、本剤の非造影 MRI 画像に対する優越性が示された。

- 副次評価項目及び探索的評価項目の解析で、本剤及び mGBCA の性能の一貫した類似性が示され、主要評価項目及び主な副次評価項目の解析を支持した。
- 部分集団解析では、被験者は少なくなるものの、主要な解析結果と同様の傾向が示された。
- 有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値を含む安全性の結果では、本剤と mGBCA 間の類似性が示された。
- 本剤及び mGBCA 3 剤はいずれも用量で補正した血漿中 Gd 濃度推移が非常に類似しており、各治験薬の薬物動態は本質的に同様であることを示した。
- 全体として、本剤 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg に相当）の忍容性は良好であり、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.9 【国際共同試験】造影 MRI 検査を受ける小児患者を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験：試験 21196（報告書番号 B003284）

参照項目：5.3.5.2.1 B003284

2.7.6.9.1 試験計画の概要

試験の標題：

造影磁気共鳴コンピュータ断層撮影（MRI）検査を受ける小児患者（0～18 歳未満）を対象にガドクアトラン（以下、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

実施医療機関：29 施設（10 ヵ国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2023 年 8 月 16 日

最後の被験者の完了日： 2024 年 9 月 ■ 日

開発のフェーズ：第Ⅰ/Ⅲ相

目的：

主要目的：

造影 MRI 検査を受ける小児患者に本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの、本剤の血漿中薬物動態を評価する

副次目的：

造影 MRI 検査を受ける小児患者に本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する

その他の目的：

造影 MRI 検査を受ける小児患者に本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性をより詳細に評価する

探索的目的：

造影 MRI 検査を受ける小児患者に本剤 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与したときの、本剤の有効性を評価する

試験方法：

本試験は、造影 MRI 検査を受ける何らかの適応を有する小児を対象とした。被験者を、0～2 歳未満、2～12 歳未満、12～18 歳未満の 3 つの年齢層のいずれかに分類し、すべての年齢層の小児における薬物動態及び安全性を確認した。0～2 歳未満を 20 例以上、2～12 歳未満を 40 例以上、12～18 歳未満を 20 例以上組入れることとし、すべての年齢の被験者の組入れを並行して行った。年齢層は、投与時点の被験者の年齢に基づいて分類した。スクリーニングは本剤投与前 4 週間以内に実施し、ベースライン測定は本剤投与前 48 時間以内に行った。データ評価に用いる時系列の基準点（Day 0、相対時刻：00 日 00 時間 00 分）は、本剤を投与した時点とした。本剤の投与前及び投与後 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 撮像を行った。MRI 検査後評価として、本剤投与後に合計 3 回（投与後 10～45 分、2～4 時間及び 6～8 時間）採血した。本剤投与後 7 日目に追跡調査を行った。

安全性は、本剤投与後 24±4 時間以内に認められた本剤投与下で発現した有害事象（TEAE）の件数（重篤な有害事象を含む）又は投与後 7±1 日までに認められた本剤投与後の有害事象及び重症度に基づき評価した。更に、本剤投与後 24±4 時間以内に測定するその他の安全性パラメータ（バイタルサイン、臨床検査値など）を評価した。

有効性は、本剤を使用した造影画像を治験責任（分担）医師が定性的に評価した。

試験期間は投与前 4 週間のスクリーニング期間を含め、8～38 日間であった。

被験薬：

本剤

用法・用量

0.04mmol Gd/kg

投与期間

単回静脈内急速投与

対照薬：

該当なし

選択・除外基準：

主な選択基準

(1) 0～18 歳未満までの男性及び女性

(2) いずれかの身体領域の臨床症状について造影 MRI 検査が必要であり、試験手順を実施できると治験責任（分担）医師が判断するもの

主な除外基準

(1) スクリーニング時及びベースライン時の体重が 2,500g 未満のもの

(2) 医学的状態及び/又は各国における小児被験者からの採血量の上限が、診療・手技で必要となると予想される採血の妨げとなることなく試験手順（薬物動態及び安全性評価のための採血を含む）を行う上で適当でない

(3) 急性腎障害（急性腎不全）

(4) 本剤投与前 2 週間以内に測定した血清又は血漿クレアチニン値に基づき、年齢で補正した腎機能が「低下」している（年齢で補正した腎機能正常値の 80%未満）と治験責任（分担）医師が判断するもの

(5) いずれかのガドリニウム造影剤（GBCA）に対する中等度から重度のアレルギー様反応の既往歴のあるもの

(6) 気管支喘息を有し、症状が不安定と判断される又は内科的治療を 4 週間以内に大きく変更したもの

(7) 重度の循環器疾患を有するもの。ただし、臨床的に妥当と治験責任（分担）医師が判断する心臓又は血管の MRI 検査は除く

(8) 本剤の投与後 24±4 時間の追跡調査まで、試験パラメータ〔安全性/有害事象（交絡する有害事象、手術や化学療法による安全性イベント）、薬物動態パラメータ〕に有意な影響を与える、あるいは被験者が試験手順を実施することができなくなるような計画又は予想される介入（例：治療又は処置）、又は治療の変更（例：化学療法の開始）があること

(9) 被験者が試験手順を実施する妨げとなると考えられる又は本剤の薬物動態パラメータに影響する可能性がある介入（治療又は手技など）が、本剤の投与後 24±4 時間以内に予定されているもの

(10) 本剤の投与前 72 時間から投与後 72 時間までの期間に、他の造影剤を投与された又は投与される予定のあるもの

(11) GBCA の投与が禁忌のもの（各国の添付文書の記載に従う）、又は GBCA に対する副作用の既往歴があるもの

有効性の評価項目：

本剤を使用した造影画像の、治験責任（分担）医師による以下の項目の定性的評価

- 全体的な技術品質
- コントラストの質の評価

- 病変の有無
- 全般的な診断の臨床的価値（非造影 MRI 画像と投与前後の MRI 画像の組合せの対比）
- 患者管理（非造影 MRI 画像と投与前後の MRI 画像の組合せの個別の評価）
- 診断の確信度（非造影 MRI 画像と投与前後の MRI 画像の組合せの個別の評価）
- 描出パラメータ（造影効果、辺縁明瞭度、内部構造）
- 病変の検出及び数
- 診断

薬物動態の評価項目：

母集団薬物動態モデルに基づき算出した AUC、CL、CL/BW、V_{ss}、V_{ss}/BW、平均滞留時間（MRT）、有効半減期（$t_{1/2,eff}$）、投与 20 分後の血漿中濃度のシミュレーション値（C_{20}）

安全性の評価項目：

有害事象、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査

被験者数：

目標被験者数：

100 例

設定根拠：

主たる解析において、以下に示すとおり 80 例以上の評価可能例を確保するため、スクリーニング脱落率を 20%と見積もり、約 100 例の被験者を組入れることとした。

- 0～2 歳未満を 20 例以上
- 2～12 歳未満を 40 例以上
- 12～18 歳未満を 20 例以上

本剤を成人に投与したとき及び市販のマクロ環構造のガドリニウム造影剤（mGBCA）（ガドブトロールなど）を成人及び小児に投与したとき、CL/BW についての母集団薬物動態評価において、低～中程度の薬物動態の変動（変動係数：20%未満）が観察されていることから、上記の被験者数（80 例以上）及び採取する薬物動態評価用検体の数〔約 240 検体（被験者 1 例あたり本剤投与後の 3 時点）〕は、この小児集団で重要な薬物動態パラメータを正確に推定し、成人における本剤の薬物動態と比較する上で十分と考えられた。また、この小児被験者数は、安全性を評価する上でも十分と考えられた。予定被験者数は、正式な統計学的計算ではなく、こうした実際に即した考慮事項と医薬品規制調和国際会議（ICH）E11 のガイダンスに基づき決定した。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：本剤を投与され、少なくとも 1 時点の有効な血漿中ガドリニウム（Gd）濃度データが得られたすべての被験者

安全性解析対象集団（SAF）：本剤を投与されたすべての被験者

MRI 解析対象集団：本剤を投与され、評価可能な MRI 画像が得られたすべての被験者

組入れられた被験者集団（ENR）：同意説明文書（ICF）へ署名したすべての被験者

薬物動態の解析

解析には FAS を用いた。

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、モデルに基づき AUC、CL/BW、V_{ss}/BW、$t_{1/2,eff}$、MRT 及び C_{20} を算出した。算出したパラメータについて、各年齢層及びすべての年齢について要約した。また、個々の血漿中 Gd 濃度について一覧表を作成し、各年齢層及びすべての年齢における個々の血漿中 Gd 濃度の推移図を示した。

安全性の解析

解析にはSAFを用い、データは各年齢層及びすべての年齢について示した。有害事象の報告語は、医薬品規制用語集（MedDRA）version 27.1の用語を用いてコーディングした。本剤の投与後24±4時間以内に発現した又は増悪した有害事象を「TEAE」とした。本剤の投与後7±1日の追跡調査期間に発現した又は増悪した有害事象を、「治験薬投与後の有害事象」とした。

TEAE及び治験薬投与後の有害事象のそれぞれについて、重症度別に器官別大分類及び基本語ごとの例数及び割合を用いて要約した。また、治験薬と関連のあるTEAE、治験薬と関連のある治験薬投与後の有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合を要約した。なお、重症度が「高度」であるすべての有害事象を特に注目すべき有害事象と定義した。

有効性の解析

解析にはMRI解析対象集団を用い、データは各年齢層及びすべての年齢について示した。非造影MRI画像及び本剤投与前後のMRI画像の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。全般的な診断の臨床的価値（5段階評価）及び診断の向上（3段階評価）は度数分布表及び棒グラフを用いて記述的に解析した。

2.7.6.9.2 成績

2.7.6.9.2.1 試験対象集団

本試験では、小児被験者計105例が10ヵ国29施設で組入れられ、スクリーニングを受けた（B003284/Table 8.1/3）。そのうち、93例はスクリーニングを通過し、本剤の投与を受けた（B003284/Table 8.1/7）。

同意取得後、8例（7.6%）が選択･除外基準のいずれかを満たしていなかったため、スクリーニング脱落となった（B003284/Table 8.1/7）。そのうち、6例が治験実施計画書の除外基準4『治験薬投与前2週間以内に測定した血清又は血漿クレアチニン値に基づき、年齢で補正した腎機能が「低下」している（年齢で補正した腎機能正常値の80%未満）と治験責任（分担）医師が判断するもの』に該当し、1例が除外基準5「臨床的に不安定と考えられるもの、又は合併症/併発症を有しており、予定の治験期間全体に参加することができないと治験責任（分担）医師が判断したもの」及び1例が除外基準18「本人又は法的保護者に、本試験における要件の遵守に影響する可能性があると治験責任（分担）医師が判断するその他の病歴、状態、治療又はコントロール不能の併発症を認めるもの」を理由にスクリーニングを通過しなかった。3例（2.9%）が同意を撤回し（被験者の決定）、1例（1.0%）は実施医療機関内の問題のためスクリーニングを通過しなかった（B003284/Listing 10.2.1.1/1）。

同意を取得した105例中93例（88.6%）に本剤を単回静脈内投与した。93例中92例（98.9%）が試験を完了した。93例中1例（1.1%）は本剤投与後7（±1）日目の追跡調査を完了しなかった。この理由は「その他」とされており、試験の終了までに明らかにすることはできなかった（B003284/Table 8.1/7）。

本剤を投与された93例全例がSAFに含まれた。92例がFASに、93例がMRI解析対象集団に含まれた（B003284/Table 8.1/6）。

SAFでは、男性は55例（59.1%）、女性は38例（40.9%）であった。白人（93例中53例、57.0%）が最も多く、次いでアジア人（93例中35例、37.6%）であった（B003284/Table 8.1/9）。

本試験には、0～18 歳未満の小児患者が組入れられ、平均年齢は 7.13 歳であった。体格指数（BMI）の平均値は 17.89kg/m^2 であった（B003284/Table 8.1/9）。MRI 検査を受けた身体領域は、脳（93 例中 58 例、62.4%）が最も多かった（B003284/Table 8.1/14）。

年齢層別では、0～2 歳未満（23 例）の平均年齢は 10.3 ヵ月、2～12 歳未満（45 例）の平均年齢は 6.20 歳、12～18 歳未満（25 例）の平均年齢は 14.56 歳であった（B003284/Table 8.1/9）。

病歴は良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）が最も多く 93 例中 55 例（59.1%）で、次いで神経系障害 93 例中 34 例（36.6%）であった（B003284/Table 8.1/11）。

前治療及び試験期間中に少なくとも 1 回の併用療法を受けていた被験者は、それぞれ 93 例中 74 例（79.6%）及び 66 例（71.0%）であった（B003284/Table 8.1/12、8.1/13）。

2.7.6.9.2.2 薬物動態の結果

本試験の主要目的は、0～18 歳未満の小児被験者に本剤 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg に相当）を静脈内投与したときの、本剤の血漿中薬物動態を評価することであった。血漿中薬物動態は、各被験者の少数回採血による薬物濃度データに基づく母集団薬物動態モデルを用いて評価した。

0～18 歳未満の小児被験者における本剤の薬物動態は、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（LBM）によるスケーリング、クリアランスに成熟化因子及び個体間変動（IIV）を含めた線形 2－コンパートメントモデルにより適切に記述された。

- AUC はすべての年齢層で類似していた。AUC の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 287（214～353）μmol Gd･h/L、2～12 歳未満で 250（200～342）μmol Gd･h/L、12～18 歳未満で 347（264～460）μmol Gd･h/L であり、その範囲は重なっていた（B003284/Section 5.1.3.2.2）。
- CL/BW 及び V_{ss}/BW は、すべての年齢層（0～2 歳未満、2～12 歳未満、12～18 歳未満）で類似しており、CL/BW の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 0.139（0.113～0.190）L/(h･kg)、2～12 歳未満で 0.160（0.116～0.202）L/(h･kg)、12～18 歳未満で 0.115（0.0869～0.150）L/(h･kg)、V_{ss}/BW の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 0.245（0.226～0.259）L/kg、2～12 歳未満で 0.233（0.199～0.244）L/kg、12～18 歳未満で 0.198（0.171～0.230）L/kg であった。
- $t_{1/2,eff}$ 及び MRT は、すべての年齢層で同様に短く、$t_{1/2,eff}$ の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 1.19（0.928～1.52）時間、2～12 歳未満で 1.01（0.829～1.28）時間、12～18 歳未満で 1.15（1.04～1.34）時間、MRT の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 1.72（1.34～2.20）時間、2～12 歳未満で 1.45（1.20～1.84）時間、12～18 歳未満で 1.66（1.50～1.93）時間であった。
- 投与 10、20 及び 30 分後の血漿中濃度（C_{10}、C_{20} 及び C_{30}）の予測値は、すべての年齢層で広く重なっていた。

2.7.6.9.2.3 安全性の結果

本剤の安全性プロファイルの詳細な評価として、血液学的及び血液生化学検査、バイタルサイン（心拍数、血圧、体温、酸素飽和度モニタリング）、理学的検査及び有害事象の発現割合を評価した。

死亡の報告はなかった（B003284/Table 8.3.2/7）。

93 例中 16 例（17.2%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。いずれの TEAE も 1 例（1.1%）のみの報告であった。2 例以上報告された器官別大分類（基本語）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（注入部位疼痛、注射部位血腫、発熱、各 1 例）、「臨床検査」（肝酵素上昇、血小板数減少、各 1 例）、「神経系障害」（浮動性めまい、水頭症、各 1 例）及び「皮膚および皮下組織障害」（紅斑、発疹、各 1 例）であった（B003284/Table 8.3.1/2）。TEAE の重症度は大部分が軽度（11 例、11.8%）又は中等度（4 例、4.3%）であり、高度の TEAE は 1 例（1.1%）のみであった（B003284/Table 8.3.1/1）。

治験薬と関連のある TEAE は、5 例（5.4%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE の基本語は、発熱、過敏症、血小板数減少、紅斑、発疹が各 1 例（1.1%）であった（B003284/Table 8.3.1/10）。治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE は、2 例（2.2%）に発現した（B003284/Table 8.3.1/1）。治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE の基本語は、注入部位疼痛、注射部位血種、各 1 例（1.1%）であった（B003284/Listing 10.2.7/1）。

重篤な TEAE は、3 例（3.2%）に発現した。重篤な TEAE の基本語は、発熱、過敏症、水頭症、各 1 例（1.1%）であった（B003284/Table 8.3.2/1）。そのうち、発熱及び過敏症の 2 例は治験薬と関連ありと判定された。発熱の重症度は軽度であったが、入院期間の延長が必要であった。過敏症の重症度は高度で、「生命を脅かすもの」と判断された。水頭症の重症度は中等度で「生命を脅かすもの」と判断され入院が必要であった（B003284/Listing 10.2.7/1）。

いずれの年齢層においても本剤投与後 24（±4）時間以内の臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.9.2.4 有効性の結果

本試験では、探索目的として治験責任（分担）医師による造影 MRI の評価を行った。

- 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）～5＝Excellent：質が非常に高い〕を用いて評価した結果、すべての被験者のコントラストの質は「5＝Excellent：質が非常に高い」（93 例中 69 例、74.2%）又は「4＝Good：質が高い」（93 例中 24 例、25.8%）であった（B003284/Table 8.2/2）。
- 診断の確信度は、4 段階評価（1＝自信がない～4＝非常に自信がある）を用いて評価した結果、「3＝自信がある」又は「4＝非常に自信がある」の確信度は、非造影 MRI 画像（93 例中 74 例、79.6%）と比較して、投与前後の MRI 画像の組合せ（93 例中 91 例、97.8%）で増加した（B003284/Table 8.2/6）。
- 3 つの描出パラメータのスコアの平均値はいずれも、すべての病変又は正常組織及び年齢において、非造影 MRI 画像と比較して投与前後の MRI 画像の組合せで増加した。
  - 造影効果のスコアの平均値は 1.0 から 3.3 に増加した（B003284/Table 8.2/7）。
  - 辺縁明瞭度のスコアの平均値は 3.2 から 3.7 に増加した（B003284/Table 8.2/7）。
  - 内部構造のスコアの平均値は 2.7 から 2.9 に増加した（B003284/Table 8.2/7）。
- 3 つの描出パラメータのスコア化において、病変又は正常組織は、非造影 MRI 画像で 106 ヵ所及び投与前後の MRI 画像の組合せで 104 ヵ所を評価した（被験者あたり最大 3 ヵ所）。
  - 造影効果は、投与前後の MRI 画像の組合せにおいて評価された組織の 104 ヵ所中 83 ヵ所（79.8%）が「3＝Good：明瞭に造影されている」又は「4＝Excellent：明瞭に高信号に造影されている」であった（B003284/Table 8.2/8）。
  - 辺縁明瞭度は、「3＝Good：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない」又は「4＝Excellent：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる」の割合が非造影 MRI 画

像（106 ヵ所中 83 ヵ所、78.3%）と比較して、投与前後の MRI 画像の組合せ（104 ヵ所中 101 ヵ所、97.1%）で高かった（B003284/Table 8.2/8）。

- 内部構造は、「3＝Good：十分に評価できる」の割合が非造影 MRI 画像（106 ヵ所中 79 ヵ所、74.5%）と比較して、投与前後の MRI 画像の組合せ（104 ヵ所中 91 ヵ所、87.5%）で高かった（B003284/Table 8.2/8）。

2.7.6.9.3 結論

本試験は、造影 MRI 検査を受ける小児患者（0～18 歳未満）に本剤（0.04mmol Gd/kg）を静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を評価する多施設共同、前向き、非盲検試験であった。

- 人口統計学的特性、ベースライン特性及び病歴は、対象とする集団を代表しており、年齢層間でおおむね同様であった。被験者の年齢は 0～18 歳未満（0～2 歳未満が 23 例、2～12 歳未満が 45 例、12～18 歳未満が 25 例）であった。年齢の平均値は 7.13 歳であった。
- 0～18 歳未満の小児被験者における本剤の薬物動態は、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 LBM によるスケーリング、クリアランスに成熟化因子及び個体間変動（IIV）を含めた線形 2－コンパートメントモデルにより適切に記述された。
- 本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中 Gd 濃度及び薬物動態パラメータは予想された範囲内であり、3 つの年齢層間で臨床的に意味のある差は示されなかった。
- 撮像における有効性に関連する本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の初期血漿中 Gd 濃度（C_{10}、C_{20} 及び C_{30}）の予測値は、すべての年齢層で同程度であり、各年齢層における 5～95 パーセンタイルの大部分は重複していた。
- 小児患者に対する本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは成人と同様であった。
- 0～18 歳未満の小児集団のすべての身体領域における本剤を使用した造影 MRI 画像の定性的評価では、非造影 MRI 画像と比較して病変をより良好に描出し、確信度のより高い臨床的診断及び患者管理に寄与した。

本試験での 0～18 歳未満の小児における本剤の薬物動態、並びに良好な安全性データ及び探索的な有効性の結果に基づき、ICH E11 ガイダンス（2001）及び ICH E11（R1）2017 補遺に従い、成人の有効性データを小児集団に外挿することは妥当であると考える。