2.4　非臨床試験の概括評価の目次

2.4.1　非臨床試験計画概略 2
2.4.2　薬理試験 3
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 3
2.4.2.2　副次的薬理試験 3
2.4.2.3　安全性薬理試験 3
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.3.1　血中濃度 5
2.4.3.2　分布 5
2.4.3.3　代謝及び排泄 7
2.4.3.4　薬物動態学的薬物相互作用 7
2.4.4　毒性試験 8
2.4.4.1　全身曝露量 8
2.4.4.2　単回投与毒性 9
2.4.4.3　反復投与毒性 9
2.4.4.4　遺伝毒性試験 9
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 9
2.4.4.6　局所刺激性 10
2.4.4.7　その他の毒性試験 11
2.4.5　総括及び結論 12
2.4.6　参考文献一覧 15

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

ガドクアトラン（BAY 1747846）は新規の磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic Resonance Imaging：MRI）用のガドリニウム含有造影剤（GBCA）である。ガドクアトランは環状構造を有するガドリニウム（Gd）キレートを、１分子中に四つ有する四量体である。予定臨床用量は 0.04mmol Gd/kg（ガドクアトランとして 0.01mmol/kg）である。

ガドクアトランの薬力学的特性、薬物動態プロファイル、安全性薬理及び毒性プロファイルを明らかにするため、一連の非臨床試験を実施した。

効力を裏付ける試験では、*in vitro* 試験において、ガドクアトランの物理化学的性質（緩和度）を検討し、*in vivo* 試験において、種々の正常動物及び腫瘍移植動物モデルにおけるガドクアトランの造影効果を検討した。

安全性薬理試験では、ガドクアトランが生命維持に重要な器官系機能（中枢神経系、心電図所見を含む心血管系、呼吸器系）及び補足的器官系機能（腎機能、血液凝固、脂質）に及ぼす影響を、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で検討した。

ガドクアトランの薬物動態（吸収、分布、代謝及び排泄）及び毒性プロファイルを検討するため、ラット、ウサギ、及びサルを用いて試験を実施した。更に、血漿タンパク結合及び薬物動態学的薬物相互作用の可能性を検討するため、*in vitro* 試験を実施した。

非臨床安全性試験の主な目的は次の通り：（a）潜在的な標的臓器毒性を特定し、その可逆性を検討すること、（b）標的臓器毒性に関連する潜在的な有害作用について、無毒性量（NOAEL）を確立すること、（c）臨床推奨用量での曝露に対する安全域を算出することである。GBCA の臨床投与経路は静脈内であるため、ガドクアトランを用いた動物試験においても、静脈内投与を選択した。

ラット及びサルを用いて 4 週間までの反復投与毒性試験を実施した。更に、実際の臨床診断時の使用法（通常単回）を考慮し、ラット及びサルを用いた拡張型単回投与毒性試験を実施した。

また、一連の標準的な遺伝毒性試験を実施した。ガドクアトランの発生及び生殖毒性の可能性について、ラット及びウサギを用いて、包括的な一連の試験で評価した。小児を対象にする開発を支持するため、幼若ラットを用いた単回及び短期反復投与毒性試験を実施した。

主要な非臨床安全性試験は ICH 及び OECD ガイドラインに従い、GLP の原則に準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

ガドクアトランの物理化学的特性を評価するため、*in vitro* 試験において、薬力学的作用を検討した。更に、*in vitro* 試験又は *ex vivo* 試験において、ヒトのオフターゲット分子及び心臓イオンチャネル、ヒスタミン遊離、赤血球形態に対する影響を検討した。また、*in vivo* 試験において、正常動物及び腫瘍移植動物モデル（ラット、ウサギ及びミニブタ）を用いて造影効果を検討し、安全性薬理試験では、ラット及びサルを用いて生命維持に重要な器官系機能及び補足的器官系機能に対する影響を検討した（2.6.2 及び 2.6.3）。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

MRI 検査における GBCA による信号強度の上昇作用、すなわち有効性は GBCA の緩和度及び関心領域における Gd 濃度に依存する。ガドクアトランは、ガドブトロールやガドテル酸メグルミンなどの他の環状型 GBCA と比較し、類似の薬物動態プロファイルを示す一方で緩和度は 2～3 倍高い。正常動物及び腫瘍移植動物モデル（ラット、ウサギ及びミニブタ）にガドクアトラン投与後の初回通過時〔MR 血管撮影：MR-angiography（MRA）〕及び定常状態（頭部/中枢神経系及び腫瘍）における *in vivo* 造影効果について、臨床用 MRI 装置（1.5T 又は 3.0T）を用いて信号強度の上昇及びコントラストの増強効果を評価した。いずれの試験においても、ガドクアトランは環状型 GBCA の承認用量（0.1mmol Gd/kg）と比較して、低用量（0.025～0.045mmol Gd/kg）を用いた場合でも、標的臓器、組織又は病変における信号強度の上昇及びコントラストの増強効果は類似していた。

ラットにガドクアトランを反復投与後、非造影 MRI を実施した結果、52 週間にわたる長期観察期間中、脳の信号強度に変化はみられなかった。

2.4.2.2 副次的薬理試験

ガドクアトランの特異性、心臓イオンチャネル及びヒト赤血球に対する影響を評価する *in vitro* 試験、並びにヒスタミン遊離作用を評価する *ex vivo* 試験を実施した。

ガドクアトランの特異性を検討した *in vitro* 試験において、77 種類の標的のうち 73 種類の標的については、10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）の濃度まで、オフターゲット作用（＞50%の阻害）が認められなかった。ガドクアトランは、ブタの Na^+/K^+－ATPase、ウサギのアンギオテンシン変換酵素、ラットの N-methyl-D-aspartic acid（NMDA）型グルタミン酸受容体及びラットのプリン作動性 P2Y 受容体に対して有意な相互作用（＞50%の阻害）を示した。

ガドクアトランの心臓イオンチャネルに対する影響を評価した *in vitro* 試験において、10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）の濃度までヒト電位依存性ナトリウムチャネル（hNav）1.5 に対しては弱い活性化作用を、L 型のヒト電位依存性カルシウムチャネル（hCav）1.2 に対して弱い阻害作用を示した。

ガドクアトランのヒト赤血球に対する影響を評価した *in vitro* 試験において、ガドクアトランはヒト赤血球の形態に影響を及ぼさなかった。ガドクアトランのヒスタミン遊離作用を評価した *ex vivo* 試験において、ガドクアトランはラットの腹腔内細胞に対してヒスタミン遊離作用を示さなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

ガドクアトランが生命維持に重要な器官系機能（中枢神経系、心電図所見を含む心血管系、呼吸器系）及び腎機能に及ぼす影響を、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で検討した。*In vivo* 試験

ではラット及びカニクイザルを用いて単回急速静脈内投与（カニクイザルを用いた試験では媒体及びガドクアトランの 3 用量をラテン方格法により投与）で実施した。ガドクアトランをラットには 0（媒体）、129、386 及び 1000mg/kg（0.2、0.6、及び 1.6mmol Gd/kg に相当）の用量で、カニクイザルには 0（媒体）、0.2、0.5 及び 1.2mmol Gd/kg の用量で投与した。いずれの試験も ICH S7A 及び ICH S7B ガイドラインに従い、GLP に準拠して実施した。

ガドクアトランの血漿中濃度について、ラットではガドクアトランを 0.2、0.6 及び 1.6mmol Gd/kg の用量で投与した 4 週間反復静脈内投与毒性試験において、初回投与後 0.17、0.5、1、4、7 及び 24 時間で採血を行い、血漿中濃度を測定した。雄性ラットにおけるガドクアトランの最高血漿中濃度（C_{max}）は、0.2、0.6 及び 1.6mmol Gd/kg 投与群でそれぞれ 0.22、0.92 及び 4.13mmol Gd/L であった。ラットの C_{max} はほぼ用量に比例して増加した。また、カニクイザルではガドクアトランを 0.2、0.5 及び 1.2mmol Gd/kg の用量で投与した単回急速静脈内投与試験において、投与前、投与後 5～10、30、60 及び 360 分で採血を行い、血漿中濃度を測定した。雄性カニクイザルにおけるガドクアトランの C_{max}〔静脈内投与直後の血漿中濃度から外挿により求めた 0 時間における血漿中濃度（C_0）〕は、0.2、0.5 及び 1.2mmol Gd/kg 投与群でそれぞれ 1.9、3.9 及び 9.4mmol Gd/L であった。カニクイザルの C_{max} は用量依存的に増加した。

ラットでは、C_{max} 4.13mmol Gd/L までガドクアトラン投与に関連した中枢神経系機能（一般症状観察、自発運動量及び体温）、呼吸器系機能（呼吸数、一回換気量及び分時換気量）及び腎機能への影響は認められなかった。また、カニクイザルにおいても、C_{max} 9.4mmol Gd/L までガドクアトラン投与に関連した中枢神経系機能（神経学的行動観察及び体温）、呼吸器系機能（呼吸数）及び心血管系機能（左心室圧、収縮期及び拡張期動脈圧、心拍数）への影響は認められなかった。

ヒトでの QT 間隔延長リスクを検討するため、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）チャネルにガドクアトランが及ぼす影響を評価した *in vitro* 試験において、hERG チャネルに対する IC_{20} 値は 8.3mmol/L（33.2mmol Gd/L に相当）と推定され、hERG チャネルに対して弱い阻害作用を示すと考えられる。カニクイザルでは、C_{max} 9.4mmol Gd/L まで心電図間隔（QT/QTc 間隔など）を含む心電図波形に対する影響は認められず、不整脈も誘発されなかった。

2.4.3　薬物動態試験

ガドクアトランの非臨床薬物動態をラット、ウサギ及びサルを用いて *in vivo* 試験で検討した。更に、*in vitro* 試験で血漿タンパク結合、血球移行及び薬物相互作用の可能性について検討した（2.6.4 及び 2.6.5）。

2.4.3.1 血中濃度

ガドクアトランをラット、ウサギ及びサルに単回静脈内投与後の血中濃度推移を明らかにすると共に、既承認の GBCA 又はそれらの Gd を別のランタノイド（Ln）と置換した参照化合物と比較した。

ガドクアトラン単回静脈内投与後の血中動態は動物種によらずほぼ同じであった。消失速度には動物種間で差がみられたが、これは糸球体ろ過速度（GFR）の種差を反映するものであった。ガドクアトランの血中動態は既承認の GBCA であるガドブトロール及びガドテル酸メグルミン（Gd-DOTA）と実質的に同じであった。すなわち、血漿中濃度は同様の推移を示し、腎糸球体ろ過によって腎排泄を受け、投与数日以内にほぼ完全に尿中に排泄された。分布容積は細胞外液の容積とおおむね一致した。

ラット、ウサギ及びサルにガドクアトランを単回静脈内投与後、血漿中 Gd 濃度は数分間の短い消失半減期を示す分布相（$\alpha t_{1/2}$）、その後の主たる消失相（$\beta t_{1/2}$）、引き続き、投与量のごくわずかな部分が緩慢に排泄され、数時間の半減期を示す終末相（$\gamma t_{1/2}$）が認められた。終末相における消失半減期は、最高濃度の 1000 分の 1 未満の極めて低濃度域で認められ、対応する血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は総 AUC の約 1%に過ぎず、消失に対する終末相の寄与は小さかった。終末相半減期は、血流の乏しい臓器・組織からの再分布を反映していると考えられた。血漿からの主たる消失を示す第 2 相（β 相）の消失半減期は約 0.5～1 時間であった。血漿クリアランスは、種特異的な腎糸球体ろ過速度（GFR×f_u）を反映するものであり、分布容積は細胞外液の容積（～0.3L/kg）とおおむね一致した。

ガドクアトランを反復静脈内投与後の血中動態は、GLP 準拠の毒性試験の一環として得られた曝露量を使用して限定的に評価した（2.6.6.3）。ラット及びサルにガドクアトランを反復投与後、定常状態における全身曝露量 AUC(0-24h)は、低用量群から高用量群への用量増加にほぼ比例して増加した。定常状態における C_{max} は初回の試料採取時点（0.17 時間）に認められた。観察期間終了時（投与 24 時間後）のトラフ濃度は低く、C_{max} の 0.1%未満であった。全身曝露量について、性差は認められなかった。同様に、初回投与後の曝露量と比較して、反復投与後の曝露量に明らかな変化は認められなかった。

2.4.3.2 分布

種々動物（ヒト、ミニブタ、イヌ、サル、ウサギ、ラット及びマウス）の血漿タンパクに対するガドクアトランの結合率は、動物種によらず極めて低かった（12%未満）。すなわち、f_u は極めて高かった（88%超）。ヒト、イヌ及びラットにおいて血液中濃度／血漿中濃度比はそれぞれ 0.667、0.665 及び 0.613 であり、ガドクアトランは血球に分布しないことが示された。

ラット（アルビノ、妊娠ラット及び有色ラット）において、ガドクアトランの臓器・組織分布を[^{153}Gd]ガドクアトランを用いた定量的オートラジオグラフィにより評価した。加えて、ラット及びサルにおける臓器・組織分布を非標識のガドクアトランを用いて誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）にて Gd 濃度を測定し、既承認の GBCA と比較した（2.6.4.4）。

投与1時間後の定量的全身オートラジオグラフィにおいて、^{153}Gdに由来する放射能は主に腎臓及び膀胱内容物（尿）に認められ、盲腸及び大腸壁並びにその内容物にも断続的（おそらく排泄された尿などが毛繕い行動により経口摂取された結果）に認められた。一部の臓器・組織については、投与4又は7時間後まで、放射能濃度が定量下限（LLOQ）を上回った。検討したいずれの時点においても胎児の臓器・組織に放射能は認められなかった。子宮、膣、卵巣及び胎盤などの雌の生殖器官に対して、放射能の特異的な親和性は認められなかった。有色ラットに投与 28 日後の臓器・組織中放射能濃度はすべて LLOQ 未満であり、ガドクアトランは投与 4 週間後には全身から完全に消失することが示された。褐色脂肪、眼球壁、皮膚有色部などのメラニン含有組織への放射能の親和性は認められなかった。

ガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で雌ラット（3匹）に単回静脈内投与し、臓器・組織分布及び排泄について検討した。比較のために、ガドブトロールをGdとして同じ用量（0.1 mmol Gd/kg）で別のラット（3匹）に投与した。ガドクアトランを投与1週間後の体内（屍体及び採取した臓器・組織中）の Gd 残存量はごくわずか（投与量の 0.5%）であった。この時点で最も Gd が高濃度で認められたのは腎臓であり、Gdの排泄がわずかながら継続していることが示された。この所見はガドブトロールでも同様にみられた。

サルにおける臓器・組織分布を検討し、既承認の GBCA を異なる Ln で置換した参照化合物と比較した。Lnの置換により、ガドクアトランと参照化合物を混合投与しても ICP-MS による各 Ln の同時定量が可能であった。被験物質を投与 5 日後及び 58 日後に、主要な臓器・組織を採取し、Ln 濃度を測定した（2.6.4.4.2.2）。最も高い Ln 濃度が認められたのは腎臓であったが、これは各被験物質が受動的腎糸球体ろ過によりほぼ完全に排泄されることを反映するものと考えられた。ガドクアトラン投与5日後の筋肉、皮膚、骨及び脳では、微量（脳：＜0.2ppm of dose/g tissue、筋肉、皮膚及び骨：＜1ppm of dose/g tissue）の Gd が認められた。ガドクアトラン投与58日後の脳（小脳、大脳、橋）におけるGd濃度は、投与5日後の約4～6分の1に減少した。これは、Gd が終末相において緩慢ながら経時的に排泄されることを示すと考えられた。実際に、単回投与から 8 週間後においても微量の Gd が尿中に排泄（0.01%/日）された。更に、骨中の Ln 濃度は LLOQ（0.2～0.3ppm of dose/g tissue）前後であったことから、投与された Ln 錯体の安定性が示された。ガドクアトラン及び参照化合物の臓器・組織分布は実質的に同じであった。したがって、新規 GBCA であるガドクアトランの皮膚及び脳における Gd 残留のリスクは、ほかの環状構造を有する GBCA と比較して増加する可能性は示されなかった。

ガドクアトランをラットに反復静脈内投与し、Gdの臓器・組織中濃度及び長期間にわたる消失を検討し、環状構造を有する GBCA であるガドブトロール及び線状構造を有する GBCA であるガドジアミドと比較した。3種類の GBCA を1日1回2週間にわたり計8回静脈内投与した。ガドクアトランは0.2又は0.6mmol Gd/kgの二用量を、ガドブトロール及びガドジアミドは0.6mmol Gd/kgの一用量を投与した。

反復投与5、26及び52週間後、脳、皮膚及び骨を採取してGd濃度をICP-MSにより測定した。ガドクアトラン及びガドブトロールを同じ Gd 用量で比較すると、臓器・組織中の Gd 濃度は両者で近似しており、ガドジアミドを同じ Gd 用量で投与したときよりもかなり低値であった。

ガドクアトラン及びガドブトロール投与後の臓器・組織中 Gd 濃度は時間と共に低下し、脳内Gd濃度は1年後にはLLOQ（0.01nmol Gd/g）をやや上回る程度にまで減少した。骨におけるGd濃度は皮膚及び脳よりも高く、すべての GBCA で消失は限定的にみられたのみであった。ガドクアトランを低用量投与した場合には、臓器・組織中 Gd 濃度は高用量投与時と比べると用量にほぼ比例して低下した。観察期間を通じた経時的な Gd 濃度の減少は、幼若ラットにおける反復投与毒性試験でも認められており、低用量群では Gd の臓器・組織中濃度のほぼ用量に比例した減少が観察された。ガドクアトランの臨床予定用量は 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）であり、既承

認の GBCA の標準用量（0.1mmol Gd/kg）と比較して低いことから、既承認の環状構造を有するガドブトロールと比較して Gd の組織内における残留リスクを低減させることが可能である。

2.4.3.3 代謝及び排泄

開発初期の *in vitro* 試験において、ガドクアトランはラット肝細胞に取り込まれず、また、ヒト及びラット肝細胞で代謝されないことが明らかとなった。

ラット及びサルに静脈内投与後、ガドクアトランは腎糸球体ろ過によって、尿中へ速やか、かつほぼ完全に排泄された。ラットでは、投与 1 日後において、既に投与量の 96.4%が尿中に排泄され、投与 5 日後には尿中に 97%、糞中に 1.4%が排泄された。ガドクアトラン投与後の Gd の排泄挙動はガドブトロール投与後と同様であった。両化合物投与 1 週間後、体内に残存した Gd は、屍体及び採取した臓器・組織を合わせてもごくわずか（投与量の 0.5%）であった。投与 7 日後に最も高い Gd 濃度は腎臓に認められたが、これは投与量のごく一部の排泄が継続していることを示すものであり、ガドブトロールを含む GBCA で共通してみられる所見であった。

サルにガドクアトラン又はほかの Ln 含有参照化合物を単回静脈内投与後、Gd 又はほかの Ln の排泄経路及び排泄率に差異はみられなかった。投与 24 時間後、Gd 又はほかの Ln はケージ洗浄液を含む尿中に 96%～98%が排泄され、投与 5 日後には実質的にほぼ完全に排泄された（99%～102%）。これは血漿中濃度の実効半減期の約 1 時間と矛盾しない。しかしながら、投与 8 週間後においても、約 0.01%/日のごく少量の尿中排泄が認められた。ガドクアトラン投与 24 時間までの尿中に、投与量の 97%超（ケージ洗浄液を含む）が回収された。

ガドクアトランの代謝については、単回静脈内投与後のラット、サル及びヒトの尿に加えて、サル及びヒトの血漿を用いて検討した。その結果、生体内でのガドクアトランの代謝安定性は高かった。ラット、サル及びヒト尿、並びにサル及びヒトの血漿中に代謝物は検出されず、ほとんどすべてが親化合物のガドクアトランであった。ヒトでは遊離 Gd は検出されなかった。ヒトにおいて、極めて低濃度の 2 つのガドクアトランの既知単量体である BAY 1169599（ ﻑ ﻙ 2* ）及び BAY 2409318（ ﺝ 8* ）が認められたが、これらは製剤中に同様の割合が含まれていたことから、代謝によって産生されたものではないことが示された。

まとめると、ガドクアトランの代謝安定性は高く、有意な代謝物の産生は認められなかった。この特性は GBCA でよく知られるものである。

2.4.3.4 薬物動態学的薬物相互作用

ガドクアトランについて薬物相互作用の可能性は示されなかった。

ガドクアトランは主要なチトクローム P450（CYP）分子種、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4 に対して検討した最高濃度まで阻害作用を示さず、50%阻害濃度（IC_{50}）は 5mM 超であった。また、ガドクアトランは CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対して意味のある時間依存的阻害作用を示さなかった。ガドクアトランは単回投与されることから、CYP 分子種を誘導する可能性は低い。したがって、酵素誘導に関する検討は実施しなかった。

ガドクアトランは、排出トランスポーターである P-糖タンパク（P-gp）、乳癌耐性タンパク（BCRP）、多剤耐性関連タンパク（MRP）2、多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2K の基質ではなく、取り込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び有機カチオントランスポーター（OCT）2 の基質ではなかった。また、ガドクアトランは薬物トランスポーター、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、有機アニオン輸送ポリペプチド

（OATP）1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2K、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）及び MRP2 に対して検討した最高濃度まで有意な阻害作用を示さず、IC_{50}は 20mM 超であった。

以上の *in vitro* 試験成績及び ICH M12 ガイドラインに従って相互作用の可能性を評価すると、ガドクアトランは、薬物トランスポーター及び CYP 酵素の阻害作用を介して、臨床的に問題となる相互作用を引き起こす可能性を示さなかった。評価には、ガドクアトランのヒト血漿中濃度のC_{max}として 99.3μM、非結合型C_{max}として 98.5μM を用いた。これらは 4 つの臨床試験から得られた Gd の用量で正規化したC_{max}の幾何平均値 9.93kg/L（5.3.5.3.3 B003824、Table 8.1/5）及び Gd としての用量 40μmol/kg から算出した Gd のC_{max} 397.2μM をガドクアトラン濃度に換算したものである。

2.4.4　毒性試験

ガドクアトランの毒性及びトキシコキネティクス（TK）プロファイルを明らかにするため、現行の ICH 及び OECD ガイドラインに従って、一連の毒性試験を実施した（2.6.6 及び 2.6.7）。毒性試験一覧表を表 2.6.6.1-2 及び 2.6.7.1 に示す。

臨床投与経路が静脈内投与であることから、毒性試験においても静脈内投与とした。ラット及びサル（カニクイザル）を用いた拡張型単回投与毒性試験を実施した。ラット及びサルを用いて 4 週間連日投与による反復投与毒性試験を実施した。更に、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験並びにウサギを用いた局所刺激性試験も実施した。

2.4.4.1 全身曝露量

ラット及びサルを用いた拡張型単回投与毒性試験及び 4 週間反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた一連の生殖発生毒性試験結果より得られた各無毒性量における全身曝露量（C_{max}及び AUC）と臨床推奨用量（0.04mmol Gd/kg）単回静脈内投与時のヒト全身曝露量（臨床第Ⅲ相試験母集団薬物動態解析に基づく AUC 及び 4 つの第Ⅰ相試験よりプールした PK 評価結果に基づくC_{max}）との比の一覧を表 2.6.6.9-1 に示す。

拡張型単回静脈内投与試験の無毒性量における曝露量（C_{max}及び AUC）と臨床曝露量との比は、雌雄ラットにおいて 32 倍及び 16 倍、雄サルにおいて 66 倍及び 49 倍であった。4 週間反復静脈内投与試験の無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比（C_{max}及び AUC）は、雌雄ラットにおいてC_{max}で 12 倍（雄）又は 10 倍（雌）、AUC で 5 倍（雄）又は 4 倍（雌）であり、雌雄サルにおいてC_{max}で 17 倍（雄）又は 18 倍（雌）、AUC で 16 倍（雌雄）であった。

受胎能及び初期胚発生試験における雌雄親動物の一般毒性及び雄動物の受胎能に対する無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比（C_{max}及び AUC）は、16 倍（雄）又は 11 倍（雌）及び 20 倍（雄）及び 12 倍（雌）であり、雌動物の受胎能に対する無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比（C_{max}及び AUC）は 4 倍及び 4 倍であった。胚・胎児発生毒性試験における母動物（一般毒性及び生殖能）及び胎児に対する無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比（C_{max}及び AUC）は、ラットで 16 倍及び 18 倍、ウサギで 26 倍及び 23 倍であった。ラット出生前及び出生後の発生に関する試験の母動物（一般毒性及び生殖能）及び出生児に対する無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比（C_{max}及び AUC）は、11 倍及び 12 倍であった。

幼若動物を用いた毒性試験の無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比（C_{max}及び AUC）は、新生児ラット拡張型単回静脈内投与試験では 7 倍及び 23 倍、幼若ラット短期反復静脈内投与試験では 18 倍及び 26 倍であった。

ガドクアトランは臨床で原則単回投与で連日反復投与されないことを考慮すると、上述の安全域（曝露量比）は十分高いと考えられた。

2.4.4.2 単回投与毒性

拡張型単回静脈内投与試験の結果、ガドクアトラン単回投与時の概略の致死量は雌雄ラットにおいて 6mmol Gd/kg（3868mg/kg）超、雄サルにおいて 3mmol Gd/kg（1930mg/kg）超であった。

2.4.4.3 反復投与毒性

雌雄ラットへの 4 週間反復静脈内投与後、雌では 0.2mmol Gd/kg（129mg/kg）より、雄では 0.6mmol Gd/kg（386mg/kg）より、腎皮質の近位尿細管における尿細管拡張を伴う尿細管空胞化が観察されたが、組織傷害所見は認められなかった。8 週間の休薬期間終了時に尿細管空胞化は部分的に回復し、尿細管拡張は完全に消失・回復した。無毒性量は最高用量の 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）であった。

雌雄サルへの 4 週間反復静脈内投与試験では、最高用量 1.56mmol Gd/kg（1006mg/kg）まで毒性所見は認められず、忍容性は良好であった。雌雄共に被験薬投与に関連する唯一の用量依存性の変化として、腎皮質の近位尿細管に空胞化が、0.45mmol Gd/kg（290mg/kg）では軽微な変化、1.56mmol Gd/kg（1006mg/kg）では軽微から軽度な変化として観察された。この空胞化は 8 週間の休薬期間終了後に完全に消失・回復した。

検討した両動物種において、被験薬の排泄経路である腎排泄に関連した唯一の所見として、腎皮質の近位尿細管に用量依存性の空胞化が認められた。この空胞化は傷害性変化を伴わず、休薬期間終了後に部分的又は完全に回復し、市販されている造影剤において既知の貯蔵現象として報告されている変化であり、腎機能への影響も認められなかった。したがって、毒性所見とはみなさなかった。

2.4.4.4 遺伝毒性試験

一連の標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、すなわち、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験及び雌雄ラットの 4 週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3.1.2）の投与期間終了時に採取した末梢血網状赤血球を用いる *in vivo* 小核試験を実施したところ、ガドクアトランに遺伝毒性は認められなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

すべての主要な生殖発生毒性試験において、ガドクアトランの 0（対照生理食塩液）、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（120、360 及び 1000mg/kg 相当）を連日静脈内投与した。投与期間中の TK プロファイル及び剖検時の血漿中及び／又は組織中 Gd 濃度から、投与期間中及びそれ以上にわたるガドクアトランの全身曝露が確認された。乳汁中への排泄は無視できる濃度であった。受胎能及び初期胚発生毒性試験、及び胚・胎児発生毒性試験の親動物／母動物（F_0）の剖検時に採取した組織中には Gd が検出されたが、出生前及び出生後の発生に関する試験の終了時には、いずれの F_1 出生児の組織中にも Gd は検出されず、Gd は完全に排泄されたことが示唆された。

雌雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生毒性試験において、雄動物には交配 14 日前から交配期間中及び安楽殺の前日まで、雌動物には交配 15 日前から交配期間中及び妊娠 7 日までガドクアトランを反復静脈内投与した。その結果、ガドクアトラン反復投与時の忍容性は良好であり、雌雄の生存率、体重、摂餌量及び一般症状に影響は認められなかった。雄動物では、精子の運動性又は精子密度、生殖器官重量及びそれらの病理組織学的検査において、被験薬投与に関連した影響は認められなかった。雌動物では、発情周期に被験薬投与に関連した影響は認められず、交

尾率、受胎能及び妊娠率はいずれの用量群も同程度であった。最高用量 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）群においてのみ、平均死亡胚数及び着床後胚死亡率のわずかな増加（統計学的に有意でないボーダーライン的な増加）が観察され、胚生存に対する母動物を介した軽微な影響と考えられた。これらの結果から、雄動物の生殖能に対する無毒性量は 1.55mmol Gd/kg/日(1000mg/kg/日)であった。雌動物の生殖能に対する無毒性量は、0.56mmol Gd/kg/日（360mg/kg/日）であったが、雌雄動物の一般毒性に対する無毒性量は、最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

ラット胚・胎児発生毒性試験ではガドクアトランを妊娠 6～17 日目まで 1 日 1 回連日静脈内投与した。その結果、ガドクアトラン投与に関連した母動物への影響は認められなかった。胚・胎児生存率や胎児体重に被験薬投与に関連した影響は認められず、胎児に外表、内臓及び骨格の奇形及び変異を誘発しなかった。以上から、ガドクアトランの母動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は、いずれも最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。ウサギ胚・胎児発生毒性試験では、ガドクアトランを妊娠 6～19 日目まで 1 日 1 回連日静脈内投与した。その結果、いずれの用量群にも被験薬投与に関連した母動物への影響は認められなかった。散発的に観察された流産は被験薬投与に関連したものとは考えられなかった。卵巣及び子宮の検査では被験薬投与に関連した影響は認められず、被験薬投与に関連した胎児の異常も認められなかった。したがって、ガドクアトランの母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児に対する無毒性量は、いずれも最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

ラット出生前及び出生後の発生に関する試験では、ガドクアトランを着床から授乳及び離乳に至るまで（妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで）反復静脈内投与し、母動物及び出生児の発生に対する影響を検討した。F_1 世代への影響に関しては性成熟期間まで継続観察した。その結果、いずれの自然分娩パラメータにも被験薬投与に関連した影響は認められなかった。F_1 世代では、生存、成長、性成熟、神経行動学的又は生殖機能に対する影響は認められなかった。したがって、母動物（一般毒性及び生殖能）に対する無毒性量及び出生児に対する無毒性量はいずれも最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

新生児及び幼若ラットを用いた単回及び短期反復投与毒性試験では、幼若器官に対する特異的毒性所見は認められなかった。ガドクアトランを生後 4 日齢ラットに単回静脈内投与した単回投与試験、また、生後 10、17 及び 24 日目の幼若ラットに 3 回反復静脈内投与した短期反復投与試験の結果、無毒性量は両試験ともに最高用量である 1.8mmol Gd/kg/日（1158 又は 1160mg/kg/日）であった。

2.4.4.6 局所刺激性

ガドクアトランの局所刺激性を上述のラット及びサル 4 週間反復静脈内投与試験において評価した。これらの反復投与毒性試験において、ガドクアトラン投与に関連した局所刺激性所見は認められなかった。また、ウサギに 0.3mol Gd/L 製剤を静脈周囲へ単回投与し、誤投与時の局所影響を検討したところ、局所刺激性徴候は認められず、臨床で不注意に静脈外に漏れた場合にも忍容性が良好であると考えられた。さらに、市販予定製剤が 0.3mol Gd/L から 0.4mol Gd/L 製剤に変更されたことから、ウサギを用いた追加の局所刺激性試験を実施した。その結果、静脈周囲に単回投与した場合、静脈近傍の皮膚には組織学的検査でのみ確認される軽微な所見が認められたが、被験薬の血管外漏出に伴う局所組織損傷反応と考えられ、8 日目には軽減する可逆性変化であった。この試験の結果、0.4mol Gd/L 製剤のウサギ単回血管周囲投与又は静脈内投与が局所的に良好な忍容性を有することが確認された。

2.4.4.7 その他の毒性試験

ガドクアトラン製剤中のカルコブトロールは新添加物であるが、ガドクアトラン製剤を用いた一連の毒性試験においてその安全性は評価され、臨床使用において危惧すべき問題は認められなかった。

原薬中に存在する安全性確認の閾値を超える不純物については、ガドクアトラン製剤を用いた4 週間反復投与毒性試験において評価され、それらの規格は安全性上の問題がないことが確認されている。製剤中での安全性確認の閾値を超える分解生成物についてはそれらの構造及び物理化学的性質の親化合物（活性本体）との類似性に基づく安全性評価からリスクはないと考えられた。

ガドクアトランは 290～700nm の可視光範囲において吸収はほとんど認められず、モル吸光係数（MEC）が 1000$Lmol^{-1}cm^{-1}$未満であり、光毒性発現のリスクがないことが示されている。

2.4.5　総括及び結論

種々の正常動物及び腫瘍移植動物モデルにおける造影効果を検討した試験において、ガドクアトランは他の細胞外液性の環状型 GBCA の標準用量と比較し、ガドリニウム用量を減量した場合でも、頭頸部領域、胸腹部領域及び下肢領域における標的臓器、組織及び病変の信号強度の上昇やコントラストの増強効果は類似していた。

副次的薬理試験において、ガドクアトランは 77 種類の標的のうち 73 種類の標的については、10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）の濃度までオフターゲット作用が認められなかった。その一方で、ガドクアトランは、ブタの Na^+/K^+－ATPase、ウサギのアンギオテンシン変換酵素、ラットの NMDA 型グルタミン酸受容体及びラットのプリン作動性 P2Y 受容体に対して有意な相互作用を示した。特に、ブタの Na^+/K^+－ATPase〔IC_{50}値：0.084mmol/L（0.336mmol Gd/L に相当）〕及びウサギのアンギオテンシン変換酵素〔IC_{50}値：0.396mmol/L（1.584mmol Gd/L に相当）〕の IC_{50}値は成人に予定臨床用量（0.04mmol Gd/kg）投与後の C_{max} 397.2μmol Gd/L（5.3.5.3.3 B003824 Supplementary Table 8.1/5）と同程度であったことから、生理学的に意味がある相互作用と考えられる。更に、ガドクアトランは心臓イオンチャネルである hNav1.5 及び hCav1.2 に対して影響を及ぼした。*In vitro* 試験で認められた、これらのオフターゲット作用及び心臓イオンチャネルに対する作用は、安全性薬理試験で実施した *in vivo* 試験において、生命維持に重要な器官系機能に急性の影響を引き起こさなかった。ガドクアトランは、*in vitro* 試験においてヒト赤血球の形態に影響を及ぼさず、*ex vivo* 試験においてもラットの腹腔内細胞に対してヒスタミン遊離作用を示さなかった。

安全性薬理試験において、ラットでは、C_{max} 4.13mmol Gd/L までガドクアトラン投与に関連した中枢神経系機能、呼吸器系機能及び腎機能への影響は認められなかった。また、カニクイザルにおいても、C_{max} 9.4mmol Gd/L までガドクアトラン投与に関連した中枢神経系機能、呼吸器系機能及び心血管系機能への影響は認められなかった。このときのラット及びサルの C_{max} は成人に予定臨床用量（0.04mmol Gd/kg）投与後の C_{max} 397.2 μmol Gd/L（5.3.5.3.3 B003824 Supplementary Table 8.1/5）と比べて、それぞれ 10 及び 24 倍であった。

安全性薬理試験の結果より、診断上の有効性が得られると予測される用量（0.04mmol Gd/kg）をヒトに単回静脈内投与した際に、生命維持に重要な器官系機能（中枢神経系、心電図所見を含む心血管系、呼吸器系）及び腎機能に対して生理学的に問題となる急性の影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、QT 間隔延長リスクも低いと考えられる。

ガドクアトランの薬物動態はガドブトロール及び Gd-DOTA のような既承認の GBCA と同様であった。すなわち、血中濃度推移は同様であり、糸球体ろ過速度に従う腎排泄によりほとんどすべてが、数日以内に未変化体として速やかに尿中に排泄された。このプロファイルは、ラット、ウサギ（血中のみ）及びサルにおいて確認された。ガドクアトランの全身曝露に反復投与による影響は認められず、雌雄ラット及びサルに反復投与後の全身曝露は初回投与後と同様であった。

In vitro 試験において、タンパク結合は極めて低く、肝細胞には取り込まれず、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介する薬物相互作用の可能性は示されなかった。

一連の毒性試験を実施し、標的臓器及び用量反応関係、観察された所見の可逆性を含む毒性プロファイルを検討して TK を評価した。

雌雄ラット及び雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与試験の結果、概略の致死量は雌雄ラットで 6mmol Gd/kg（3868mg/kg）超、雄サルで 3mmol Gd/kg（1930mg/kg）超であった。こ

れら単回静脈内投与可能な最大容量までの投与においても毒性所見を誘発せず、良好な忍容性が認められた。

ガドクアトランはラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験で最高用量まで毒性所見を惹起しなかった。最高用量はラットでは限界用量1000mg/kg（1.55mmol Gd/kg に相当)、カニクイザルでは 1006mg/kg（1.56mmol Gd/kg に相当）を設定した。投与終了時に観察された被験薬投与に関連した唯一の所見は尿細管上皮の空胞化であった。このような腎尿細管上皮の空胞化は、市販されている GBCA 及びヨード X 線造影剤の毒性試験のほか、高張輸液の大量投与時にも観察され、尿細管上皮細胞への造影剤分子などの取り込み又は再吸収による貯蔵現象であり、当該変化は腎機能への影響を伴わず、休薬により回復する可逆性変化であり、毒性とはみなされていない（2.6.6.9）。ガドクアトラン投与により観察された変化も、休薬により消失又は軽減し、腎臓の電子顕微鏡検査において空胞以外の他のオルガネラに超微形態学的変化は認めず、また、腎機能への影響も認められなかった。雌雄サルへの 4 週間反復静脈内投与試験においても、尿細管上皮の空胞化はみとめられたものの、最高用量 1.56mmol Gd/kg（1006mg/kg)まで毒性所見は認められず、忍容性は良好であった。

一連の標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果、ガドクアトランに遺伝毒性は認められなかった。

すべての主要な生殖発生毒性試験において、ガドクアトランの 0（対照生理食塩液)、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（120、360 及び 1000mg/kg 相当）を連日静脈内投与した。投与期間中の TK プロファイル及び剖検時の血漿中及び／又は組織中 Gd 濃度から、投与期間中及びそれ以上にわたるガドクアトランの全身曝露が確認された。乳汁中への排泄は無視できる濃度であった。受胎能及び初期胚発生毒性試験、及び胚・胎児発生毒性試験の親動物／母動物（F_0）の剖検時に採取した組織中には Gd が検出されたが、出生前及び出生後の発生に関する試験の終了時には、いずれの F_1 出生児の組織中にも Gd は検出されず、Gd は完全に排泄されたことが示唆された。

すべての生殖発生毒性試験の結果として、ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験において、最高用量 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）の用量において、胚生存に対する雌介在性のボーダーライン的な影響（胚死亡数及び着床後死亡率の増加傾向）がみられたことを除き、ガドクアトラン投与に関連する可能性のある毒性所見は観察されなかった。ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験、並びにラット出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験における F_0 及び F_1 に対する無毒性量は最高用量 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

ガドクアトランの小児患者（正期産新生児を含む）における使用を支持するために、新生児（4 日齢）ラットを用いた拡張型単回静脈内投与試験及び 10 日齢ラットを用いた短期反復投与試験を実施した。実施された両幼若動物を用いた毒性試験において、ガドクアトラン投与による忍容性は良好であり、無毒性量は両試験共に検討した最高用量である 1.8mmol Gd/kg（1158 又は 1160mg/kg）であった。これらの試験の結果から、小児患者へのリスクとなるような所見は認められなかった。

静脈内投与後も静脈周囲投与後にも局所刺激性の臨床的徴候は観察されず、ガドクアトラン製剤が誤って静脈外に漏れた場合にも、忍容性が良好であることが確認された。

添加物カルコブトロールの安全性は当該添加物を含有するガドクアトラン製剤を用いた一連の毒性試験において担保されており、問題となるような毒性発現リスクはないと考えられた。

原薬中に存在する安全性確認の閾値を超える不純物については、ガドクアトラン製剤を用いた 4 週間反復投与毒性試験において評価され、それらの規格は安全性上の問題がないことが確認さ

れている。製剤中での安全性確認の閾値を超える分解生成物についてはそれらの構造及び物理化学的性質の親化合物（活性本体）との類似性に基づく安全性評価からリスクはないと考えられた。

ガドクアトランは 290～700nm の可視光範囲において吸収はほとんど認められず、モル吸光係数が $1000Lmol^{-1}cm^{-1}$ 未満であったことから、光毒性を引き起こすような光反応性は示唆されない。

2.4.6　参考文献一覧

該当なし