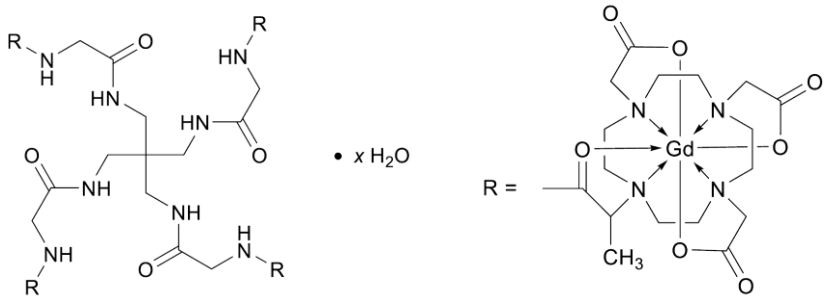
2.6.1　緒言

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である。ガドクアトランは電気的に中性の環状構造を有するガドリニウムキレートを、1 分子中に四つ有する四量体であり、T_1 短縮作用を有する。ガドクアトランは静脈内投与後に血漿及び細胞外液（細胞間液）に分布し、その T_1 短縮作用により、T_1 強調画像において病変部位の描出に優れた造影効果を発揮する。このようなガドクアトランの特性に基づき、脳・脊髄領域及び躯幹部・四肢領域における病変部位の検出及び明瞭化に有効な細胞外液性 MRI 造影剤としてガドクアトランの開発が進められ、今回、下記に示す効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

ガドクアトランの理化学的性状に関する情報、申請効能・効果及び申請用法・用量を以下に記載する。

構造式：



医薬品一般的名称（JAN）：ガドクアトラン水和物

分子式：$C_{81}H_{128}Gd_4N_{24}O_{32}$・$xH_2O$

化学名：日本名：*rac*-[{μ_4-2,2′,2″,2‴,2⁗,2⁗′-[{(2R,16Ξ)-3,6,12,15-テトラオキソ-1κO^3:2κO^{15}-9,9-ビス[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-トリス(カルボキシ-3κ^3O^4,O^7,O^{10}:4$\kappa^3O^{4'}$,$O^{7'}$,$O^{10'}$-メチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル-3κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:4$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$]-プロパンアミド-3κO:4$\kappa O'$}アセトアミド)メチル]-4,7,11,14-テトラアザヘプタデカン-2,16-ジイル}ビス(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-10,1,4,7-テトライル-1κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:2$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$)]ヘキサアセタト-1κ^3O^1,O^4,O^7:2$\kappa^3O^{1'}$,$O^{4'}$,$O^{7'}$}(12-)]四ガドリニウム 水和物

英名：*rac*-[{μ_4-2,2′,2″,2‴,2⁗,2⁗′-[{(2R,16Ξ)-3,6,12,15-Tetraoxo-1κO^3:2κO^{15}-9,9-bis[(2-{(2Ξ)-2-[4,7,10-tris(carboxy-3κ^3O^4,O^7,O^{10}:4$\kappa^3O^{4'}$,$O^{7'}$,$O^{10'}$-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-3κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:4$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$]-propanamido-3κO:4$\kappa O'$}acetamido)methyl]-4,7,11,14-tetraazaheptadecane-2,16-diyl}bis(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10,1,4,7-tetrayl-1κ^4N^1,N^4,N^7,N^{10}:2$\kappa^4N^{1'}$,$N^{4'}$,$N^{7'}$,$N^{10'}$)]hexaacetato-1κ^3O^1,O^4,O^7:2$\kappa^3O^{1'}$,$O^{4'}$,$O^{7'}$}(12-)]tetragadolinium hydrate

分子量：2579.02（無水物）

［申請効能・効果］

磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影
　脳・脊髄造影
　躯幹部・四肢造影

［申請用法・用量］

通常、成人及び小児には、本剤 0.1mL/kg を静脈内投与する。本剤 0.1mL/kg はガドクアトラン 0.01mmol/kg（ガドリニウムとして 0.04mmol Gd/kg 相当）である。

MRI 診断用の造影剤としての臨床開発及び市販承認を支持するために、広範囲にわたる非臨床試験を実施し、ガドクアトランの薬理学的プロファイル、薬物動態及び代謝プロファイル、毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを明らかにした。実施した非臨床試験の詳細と成績を 2.6.2 以降の項に記載する。

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖タンパク
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ATPase	adenosine triphosphatase	アデノシントリホスファターゼ
AUC / AUC(0-∞)	area under curve (from time 0 to infinity)	(0 時間から無限大時間までの) 薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{norm}	dose normalized AUC	用量で正規化した AUC
$AUC_{(0-x)}$	area under curve over x h	0 時間から X 時間までの AUC
$AUC_{(0-x),\ norm}$	area under curve over x h, normalized	0 時間から X 時間までの用量で正規化した AUC
AUC(0-t_{last})	area under curve from zero to last time point >LLOQ	0 時間から定量下限 (LLOQ) を超える最終時点までの AUC
AUC(t_n-∞)	Percentage of AUC(0-∞) that is comprised of the tail (t_n-∞)	AUC(0-∞)に占める t_{last} から無限大時間までの面積の割合
γAUC	area under curve for gamma phase	γ 相の AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BQL	Below quantitation limit	定量下限未満
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BW	body weight	体重
C	concentration	濃度
Caco-2	human colon adenocarcinoma cell line	ヒト大腸腺がん由来細胞株
C_0	concentration at time 0	静脈内投与直後の血漿中濃度
C_b	concentration in blood	血液中濃度
Ca.	circa	約
C_p	concentration in plasma	血漿中濃度
CD-1	Charles River Durhams-1 strain (mouse strain)	CD-1 (マウス系統)
CDCF	5(6)-carboxy-2′,7′-dichlorofluorescein	5(6)-カルボキシ-2′,7′-ジクロロフルオレセイン
CHO cells	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株

略語	英語名称	日本語名称
CL	clearance	クリアランス
CL_P, CL_{plasma}	plasma clearance	血漿クリアランス
CL_{renal}	renal Clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高薬物濃度
$C_{max,norm}$	maximum concentration, normalized	正規化した C_{max}
CNS	central nervous system	中枢神経系
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
d	day	日
D	dose	用量
DD	Delivery Day	出産後日数
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOTA	tetraazacyclododecane tetraacetic acid	テトラアザシクロドデカン四酢酸
DRF	dose range finding	用量設定
DTPA	diethylenetriaminepentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
Dy	dysprosium	ジスプロシウム
ECG	electrocardiogram	心電図
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EFD	Embryo-fetal development	胚・胎児発生
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
e.g.	exempli gratia, for example	ー
ES	estrone 3-sulfate	エストロン 3 硫酸
eq	equivalent	等価
F, f	female(s)	雌
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び初期胚発生
f_u	fraction of free (unbound) drug	非結合型分率

略語	英語名称	日本語名称
GBCA	gadolinium based contrast agent	ガドリニウム含有造影剤
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GD	gestation day	妊娠日数
Gd	gadolinium	ガドリニウム
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
gMean	geometric mean	幾何平均
gSD	geometric standard deviation	幾何標準偏差
HCl	hydrochloric acid	塩酸
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク質
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
hCav	human voltage-gated calcium channel	ヒト電位依存性カルシウムチャネル
hNav	human voltage-gated sodium channel	ヒト電位依存性ナトリウムチャネル
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
ICP-SFMS	inductively coupled plasma sector field mass spectrometry	誘導結合プラズマセクタ磁場質量分析法
IC_{20}	concentration required for 20% inhibition	20%阻害濃度
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ID	injected dose	投与量
IV, iv, i.v.	intravenous(ly)	静脈内

略語	英語名称	日本語名称
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
k_e	elimination rate constant	消失速度定数
kg	kilogram	キログラム
K_i	inhibition constant	阻害定数
KIM-1	kidney injury molecule-1	腎障害分子-1
Ko143	potent and selective BCRP inhibitor	強力かつ選択的な BCRP 阻害剤
LA ICP-MS	laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry	レーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析法
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-ICP-MS	liquid chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry	液体クロマトグラフィー誘導結合プラズマ質量分析法
LC-HRMS	liquid chromatography-high resolution mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-高分解能質量分析
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LD	lactation day	授乳日
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク質
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
L-MDR1	cell line expressing MDR1 transporter protein	MDR1 トランスポータータンパクを発現している細胞株
Ln	lanthanoid	ランタノイド
LOD	limit of detection	検出下限
LOQ	limit of quantitation	定量限界
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計測
M, m	male(s)	雄
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MBq	mega Becquerel	メガベクレル
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells	マディン・ダービー・イヌ腎臓細胞
MDR1	multidrug resistance protein 1	多剤耐性タンパク 1
mg	milligram	ミリグラム
µg	microgram	マイクログラム
µmol	micromolar	マイクロモル

略語	英語名称	日本語名称
MEC	Molar Extinction Coefficient	モル吸光係数
min	minute(s)	分
mL	milliliter	ミリリットル
MoE	multiples of exposure, margins of exposure	曝露比
MPP	1-methyl-4-phenylpyridinium iodide	1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨウ化物
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管撮影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	mass spectrometry	質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry	タンデム質量分析
n / No.	number	－
n.a. / n/a / na / NA	not applicable	－
N/Av	Not available	－
n.d.	not determined	－
n.c. / nc	not calculated	－
nM	nanomolar	ナノモル
NaCl	sodium chloride	塩化ナトリウム
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	N-メチル-D-アスパラギン酸
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OECD	organization for economic cooperation and development	経済協力開発機構
PAH	p-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸

略語	英語名称	日本語名称
P_{app}	apparent permeability coefficient	みかけの透過係数
p.c.	post coitum	交尾後
PIPES	1,4-piperazinedi ethanesulfonic acid	1,4-ピペラジンジエタンスルホン酸
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PND	postnatal day	出生後日数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PPND	Pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生
PR	PR interval in ECG	ECG における PR 間隔
QT	QT interval in ECG	ECG における QT 間隔
QTc	corrected QT interval in ECG	ECG における補正 QT 間隔
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
r_1	T_1 relaxivity	T_1緩和度
r_2	T_2 relaxivity	T_2緩和度
R_A	ratio of accumulation after repeated dosing	反復投与後の蓄積比
RR	RR interval in ECG	ECG における RR 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
ss	steady state	定常状態
$t_{1/2}$	half-life	半減期
$t_{1/2,app}$	apparent half-life	見かけの半減期
$t_{1/2,effective}$	effective half-life	実効半減期
T_1	longitudinal relaxation time	縦緩和時間
T_2	transverse relaxation time	横緩和時間
α $t_{1/2}$	half-life for alpha phase	α相における消失半減期
β $t_{1/2}$	half-life for beta phase	β相における消失半減期
γ $t_{1/2}$	half-life for gamma phase	γ相における消失半減期
Tb	terbium	テルビウム
TCA	taurocholic acid	タウロコール酸
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{last}	time with last concentration greater than LLOQ	定量下限を超える濃度が最後に観察された時間

略語	英語名称	日本語名称
TMAH	tetramethyl ammonium hydroxide	水酸化テトラメチルアンモニウム
t_{max}	time to reach maximum drug concentration in plasma	最高薬物濃度に達するまでの時間
UGT	uridine 5'-diphospho glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
vs	*versus* (as opposed to)	－
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.2 薬理試験の概要文の目次

2.6.2.1 まとめ..... 2
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験..... 2
2.6.2.1.2 副次的薬理試験..... 2
2.6.2.1.3 安全性薬理試験..... 2
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験..... 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験..... 4
2.6.2.2.1 *In vitro* 試験..... 5
2.6.2.2.1.1 緩和時間短縮作用..... 5
2.6.2.2.2 *In vivo* 試験..... 6
2.6.2.2.2.1 正常及び病態モデルにおける造影効果..... 6
2.6.2.2.2.2 胸腹部及び頭頸部における造影効果及び動態..... 12
2.6.2.2.2.3 反復投与後の脳 MRI..... 16
2.6.2.3 副次的薬理試験..... 20
2.6.2.3.1 特異性..... 20
2.6.2.3.2 心臓イオンチャネルに及ぼす影響..... 20
2.6.2.3.3 ヒスタミン遊離作用..... 21
2.6.2.3.4 赤血球の形態に及ぼす影響..... 21
2.6.2.4 安全性薬理試験..... 23
2.6.2.4.1 *In vitro* 試験..... 24
2.6.2.4.1.1 hERG チャネルに及ぼす影響..... 24
2.6.2.4.2 *In vivo* 試験..... 24
2.6.2.4.2.1 ラットの中枢神経系機能に及ぼす影響..... 24
2.6.2.4.2.2 カニクイザルの中枢神経系機能に及ぼす影響..... 25
2.6.2.4.2.3 ラットの呼吸器系機能に及ぼす影響..... 26
2.6.2.4.2.4 カニクイザルの呼吸器系機能に及ぼす影響..... 26
2.6.2.4.2.5 カニクイザルの心血管系機能に及ぼす影響..... 26
2.6.2.4.2.6 ラットの腎機能に及ぼす影響..... 27
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験..... 28
2.6.2.6 考察及び結論..... 29
2.6.2.7 図表..... 31
引用文献一覧..... 32

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

磁気共鳴コンピューター断層撮影（Magnetic Resonance Imaging：MRI）におけるガドリニウム含有造影剤（GBCA）による信号強度の上昇、すなわち有効性は GBCA の緩和度及び関心領域のガドリニウム（Gd）濃度に依存する。ガドクアトラン（BAY 1747846）はガドブトロールやガドテル酸メグルミンなどの他の細胞外液性の環状型 GBCA と同様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を評価した。いずれの試験においても、ガドクアトランは他の環状型 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。

ガドクアトランをラットに反復投与後、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。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

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〔IC_{50} 値：0.084mmol/L（0.336mmol Gd/L に相当）〕、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）〕、ラットの N-methyl-D-aspartic acid（NMDA）型グルタミン酸受容体〔K_i 値：9.28mmol/L（37.12mmol Gd/L に相当）〕及びラットのプリン作動性 P2Y 受容体〔10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）で 69%の結合阻害作用〕に対して有意な相互作用（＞50%の阻害）を示した。ヒト電位依存性ナトリウムチャネル（hNav）1.5 及び L 型のヒト電位依存性カルシウムチャネル（hCav）1.2 にガドクアトランが及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験において、10mmol/L（40mmol Gd/L）の濃度まで hNav1.5 電流に対しては弱い活性化作用を、hCav1.2 電流に対して弱い阻害作用を示した。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。

アレルギー様反応をガドクアトランが惹起するかについて評価した *ex vivo* 試験では、5mmol/L（20mmol Gd/L に相当）の濃度までラットの腹腔内細胞でヒスタミン遊離作用は認められなかった。更に、ヒト赤血球の形態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、9mmol/L（36mmol Gd/L に相当）の濃度までヒト赤血球の形態に影響は認められなかった。

2.6.2.1.3 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* 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（対照群）、0.2、0.6及び1.6mmol Gd/kgの用量で、カニクイザルには0（対照群）、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血漿中最高薬物濃度（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。

ガドクアトランはラット及びサルの生命維持に重要な器官系機能及び腎機能（ラットのみ）に対して、それぞれC_{max} 4.13及び9.4mmol Gd/Lまで生理学的に問題となる影響を及ぼさなかった。この時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} 397.2μmol 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。

2.6.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ガドクアトランによる信号強度の上昇は緩和度、つまり組織の緩和時間を短縮する効果によるものである。緩和度は臨床用 MRI 装置に関連する磁場強度において、*in vitro* 血漿中で測定した。

正常動物及び腫瘍移植動物モデル（ラット、ウサギ及びブタ）にガドクアトラン投与後の初回通過時（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、表 2.6.2.2- 1 に示した試験を実施し、信号強度の上昇及びコントラストの増強を評価した。また、ラットにガドクアトランを反復投与後、脳における長期間にわたる信号強度の変化を非造影 MRI により評価した。

なお、効力を裏付ける試験では造影剤の投与用量及び濃度をそれぞれ「mmol Gd/kg」及び「mmol Gd/L」として示した。

表 2.6.2.2- 1 MRI を用いて実施した *in vivo* 試験の一覧

Model	Results
ウサギにおける MRA	ガドクアトラン 0.03mmol Gd/kg 投与後の血管における信号強度上昇はガドブトロール 0.1mmol Gd/kg と類似していた。
ラット（脳腫瘍モデル）における中枢腫瘍 MRI	ガドクアトラン 0.025mmol Gd/kg による腫瘍と脳実質との Contrast-to-noise ratio(lesion-to-brain)はガドテル酸メグルミン 0.1mmol Gd/kg と類似していた。
ウサギ（筋肉内腫瘍モデル）における末梢腫瘍 MRI	ガドクアトラン 0.03mmol Gd/kg による腫瘍と筋肉の Contrast(lesion-to-muscle)はガドブトロール 0.1mmol Gd/kg と類似していた。
ブタにおける胸部・腹部の高時間分解能 MRA	ガドクアトラン投与後の信号強度上昇の時間推移はガドブトロール及びガドテル酸メグルミンと類似していた。ガドクアトラン 0.03mmol Gd/kg による信号強度上昇はガドテル酸メグルミン 0.1mmol Gd/kg と類似し、ガドブトロール 0.1mmol Gd/kg と比較してやや低かった。
ブタにおける頭頸部 MRI	ガドクアトラン投与後の相対的信号強度上昇率の時間推移はガドブトロール及びガドテル酸メグルミンと類似していた。ガドクアトラン 0.03 及び 0.045mmol Gd/kg による相対的信号強度上昇率は、ガドテル酸メグルミン 0.1mmol Gd/kg 及びガドブトロール 0.1mmol Gd/kg とそれぞれ類似していた。
ラットに反復投与後 5、26 及び 52 週における脳 MRI	ガドクアトラン及びガドブトロールではいずれの時点においても深部小脳核／脳幹信号強度比に変化はみられなかった。

2.6.2.2.1 *In vitro*試験

2.6.2.2.1.1 緩和時間短縮作用

参照項目：4.2.1.1.1 PH-40378

ガドクアトランは環状型 GBCA であり、Gd はプロトン（水素原子核）における縦緩和時間（Longitudinal relaxation time：T_1）及び横緩和時間（Transverse relaxation time：T_2）を短縮する。この T_1 及び T_2 短縮作用は造影剤濃度（Gd 濃度）に比例し、その比例係数である T_1 緩和度（T_1 relaxivity：r_1）及び T_2 緩和度（T_2 relaxivity：r_2）は造影効果の指標となることから、*in vitro* においてガドクアトランの r_1 及び r_2 を測定した。ガドクアトランの r_1 及び r_2 を対照薬ガドブトロール、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンと比較検討した。

ガドクアトランのヒト血漿中における r_1 及び r_2 を 1.41 テスラ（T）NMR 装置（MiniSpec mq60、60MHz）又は 3.0T MRI 装置を用いて 37℃条件下で測定した。ガドクアトラン（水溶液）をヒト血漿で 0～1.0mmol Gd/L の濃度に希釈し、T_1 は反転回復法により、T_2 は Carr-Purcell-Meiboom-Gill（CPMG）法又は Turbo Spin Echo 法によりそれぞれ測定した（PH-40378）[1)]。得られた T_1 及び T_2 の逆数（緩和速度）を造影剤濃度に対してプロットし、その回帰直線の傾きより r_1 及び r_2 をそれぞれ算出した。対照薬にはガドブトロールを用いた。参照データとして用いた、ガドブトロール、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンについては、これら GBCA のヒト血漿中における r_1 を 1.5T 及び 3.0T MRI 装置（37℃条件下）を用いて、反転回復法により同様に測定した[2)]。

ガドクアトランは T_1 及び T_2 を短縮し、r_1 及び r_2 は 1.41T 及び 3.0T のいずれにおいてもガドブトロールに比較し約 2 倍高かった（表 2.6.2.2.1.1- 1）。更に、ガドクアトランの 1.41T における r_1 は、磁場強度が近似する 1.5T MRI 装置を用いて測定したガドブトロール、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンに比較し 2～3 倍高かった（表 2.6.2.2.1.1- 1）。3.0T においても同様であった。

以上より、ガドクアトランの緩和度は他の環状型 GBCA と比較し 2～3 倍高いことが確認された。

表 2.6.2.2.1.1- 1 ガドクアトラン及び他の環状型 GBCA の r_1 及び r_2〔$sec^{-1}\cdot(mmol/L)^{-1}$〕

Compound	1.41 T / 1.5 T		3.0 T	
	r_1	r_2	r_1	r_2
Gadoquatrane [a]	11.8	14.7	10.5	13.4
Gadobutrol	5.7 [a] / 4.8 [b, c]	7.3 [a]	4.8 [a] / 5.0 [b]	5.6 [a]
Gadoteridol [b]	3.8 [c]	-	3.3	-
Gadoterate meglumine [b]	3.3 [c]	-	3.0	-

All values were measured at 37°C, normalized to Gd
a: source: PH-40378, b: source: Szomolanyi P et al., Invest Radiol 2019 54(9):559-564[2)] , c: measurements at 1.5 T,
-: not available

2.6.2.2.2 *In vivo*試験

2.6.2.2.2.1 正常及び病態モデルにおける造影効果

正常ウサギ、病態モデルとして中枢神経腫瘍ラットモデル及び末梢腫瘍ウサギモデルを用いて、ガドクアトランの造影効果を検討した。ガドクアトランは 186mmol Gd/L（媒体： $CaNa_3$-DTPA 0.5mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、0.9%生理食塩液、pH 7.4）又は 25mmol Gd/L〔250mmol Gd/L（媒体：カルコブトロール 0.3mmol/L、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を 0.9%生理食塩液で希釈〕を使用した。対照薬として、ガドブトロールは 100mmol Gd/L、186mmol Gd/L 又は 621.11mmol Gd/L（1mol Gd/L を 0.9%生理食塩液で希釈）を、ガドテル酸メグルミンは 100mmol Gd/L（0.5mol Gd/L を 0.9%生理食塩液で希釈）を使用した。

2.6.2.2.2.1.1 正常ウサギ

参照項目：4.2.1.1.2 PH-40550

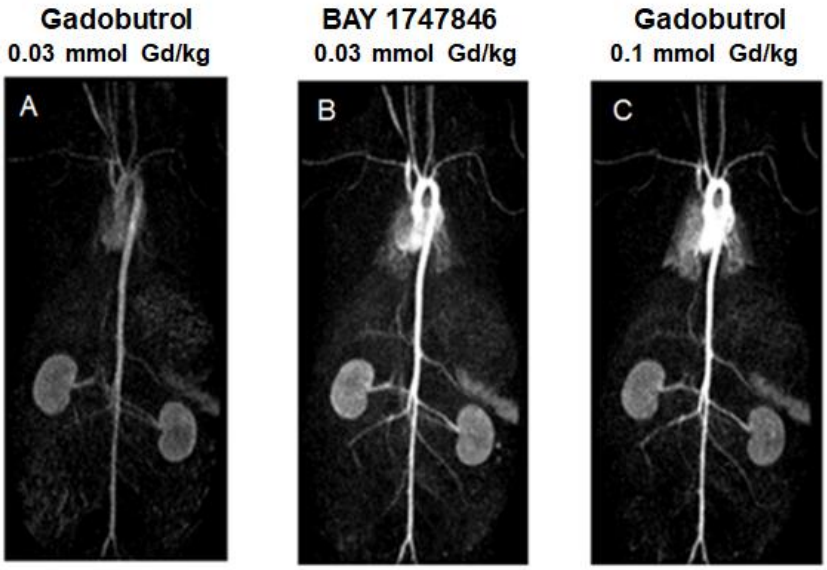
正常ウサギ（3 例）を用いて、ガドクアトラン投与後の胸腹部における造影効果を同一個体内でガドブトロールと比較検討した。

雄性ウサギ（White New Zealand、2.5～2.9kg）に、ガドブトロール 0.03mmol Gd/kg（186mmol Gd/L、低用量）、ガドクアトラン 0.03mmol Gd/kg（186mmol Gd/L）及びガドブトロール 0.1mmol Gd/kg（621.11mmol Gd/L、標準用量）の順序で急速静脈内投与した（投与間隔：20～30 分）。被験薬投与後、直ちに 0.9%生理食塩液（1.3mL）でフラッシュした。被験薬投与前後において、胸腹部領域の T_1 強調 MRA 撮像（1.5T）を実施し（3D-FLASH 法）、動脈相における 3D 画像を取得した。定量的評価として、最大値投影画像法（Maximum Intensity Projection：MIP）により血管を可視化し、頸動脈（Arteria carotis）、大動脈（Aorta）及び腎動脈（Arteria renalis）の関心領域（ROI）における信号強度を測定し、被験薬投与前後の信号強度変化量（信号強度上昇）を算出した。なお、大動脈については、上行大動脈及び下行大動脈〔胸部、上腹部（肝臓領域）、中腹部（腎臓領域）及び下腹部（大動脈分岐部領域）の計 4 部位の平均値〕の平均値を用いた。

被験薬投与後の動脈相における胸腹部領域の MRA 画像を図 2.6.2.2.2.1.1- 1 に示す。定性的評価では、被験薬投与後、血管のコントラストは増強し、ガドクアトラン及びガドブトロール（標準用量）では大動脈とその側枝との境界が明瞭に造影された。ガドクアトランと Gd 用量が同一である低用量のガドブトロールを比較すると、ガドクアトランによる血管のコントラストの増強効果は明らかに改善した（図 2.6.2.2.2.1.1- 1、A 及び B）。また、定量的評価では、ガドクアトランの信号強度上昇はいずれの血管においてもガドブトロール（標準用量）と類似していたが、ガドブトロール（低用量）と比較すると、ガドクアトランの信号強度上昇は有意に高かった（図 2.6.2.2.2.1.1- 2）。

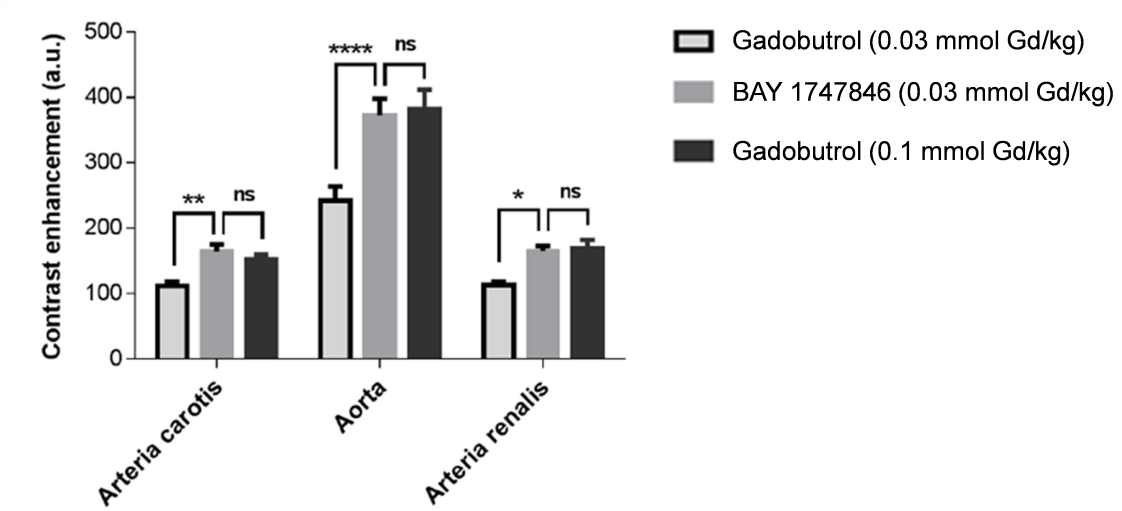
以上より、胸腹部領域の動脈相の MRA において、ガドクアトランはガドブトロールの 30%の Gd 用量で、ガドブトロールと類似した造影効果を示すことが確認された。

図 2.6.2.2.2.1.1- 1　ガドブトロール 0.03mmol Gd/kg（A）、ガドクアトラン 0.03mmol Gd/kg（B）及びガドブトロール 0.1mmol Gd/kg（C）投与後の動脈相における MRA 画像（代表例）



BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.1.1- 2　ガドクアトラン及びガドブトロール投与後の頸動脈、大動脈及び腎動脈における信号強度上昇



Contrast enhancement = increase in signal intensity, mean ± standard deviation, n=3, BAY 1747846 = Gadoquatrane,
ns = not significant, *: p<0.05, **: p<0.01, ****: p<0.0001 by ANOVA followed by Tukey post-hoc test for multiple comparison

2.6.2.2.2.1.2 中枢神経腫瘍ラットモデル

参照項目：4.2.1.1.3 PH-40561

雄性ラット（Fischer、F344/DuCrl、7 週齢）の脳内に神経膠芽腫細胞株 GS9L を移植し、細胞移植後 6～13 日目、脳腫瘍モデルとして試験に供した。作製した脳腫瘍モデル（6 例）を用いて、ガドクアトラン投与後の造影効果を同一個体内でガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと比較検討した。

脳腫瘍ラットモデルに、ガドクアトラン 0.025mmol Gd/kg（25mmol Gd/L）及び対照薬〔ガドテル酸メグルミン 0.1mmol Gd/kg（100mmol Gd/L）又はガドブトロール 0.1mmol Gd/kg（100mmol Gd/L）：標準用量〕を試験 1 日目に投与間隔 60 分で静脈内投与し、試験 2 日目にガドクアトラン及び試験 1 日目に投与しなかった対照薬を投与間隔 60 分で同様に静脈内投与した（各例 4 回投与）。被験薬投与後、直ちに 0.9%生理食塩液（0.5mL）でフラッシュした。被験薬投与前（ベースライン）、投与後 5、10 及び 15 分において、MRI 撮像（1.5T）を行い、T_1 強調画像を取得した（3D Turbo Spin Echo 法）。更に、定量的な評価として、取得した画像から腫瘍、腫瘍周辺の正常な脳組織及び背景（画像の右下隅の空気に相当する部位）に設置した ROI における信号強度を測定し、次式により Contrast-to-noise ratio（CNR）(lesion-to-brain)を算出した。

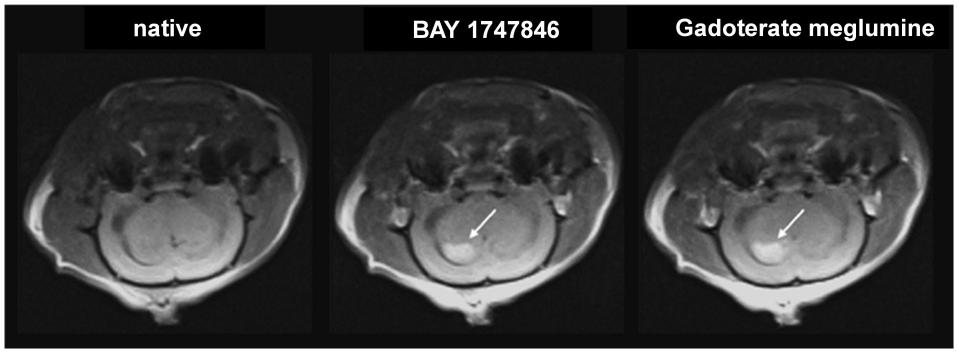
$$CNR(\text{lesion-to-brain}) = (SI_{tumor} - SI_{brain}) / SI_{air}$$

SI_{tumor}：腫瘍の信号強度、SI_{brain}：脳組織の信号強度、SI_{air}：空気（背景）の信号強度

ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後 5 分の T_1 強調画像を図 2.6.2.2.2.1.2- 1 及び図 2.6.2.2.2.1.2- 2 に示す。定性的評価において、被験薬投与前（ベースライン）では、腫瘍と周辺の脳組織に信号強度の差はみられなかったが、被験薬投与後、腫瘍の信号強度は上昇し、腫瘍と周辺の脳組織との境界が明瞭となり、コントラストは増強した。また、定量的評価において、ガドクアトラン投与後 5 分の CNR(lesion-to-brain)はガドテル酸メグルミン（標準用量）と類似していた（図 2.6.2.2.2.1.2- 3）。ガドブトロールと比較すると、ガドクアトランによる CNR(lesion-to-brain)はやや低かった（図 2.6.2.2.2.1.2- 3）。

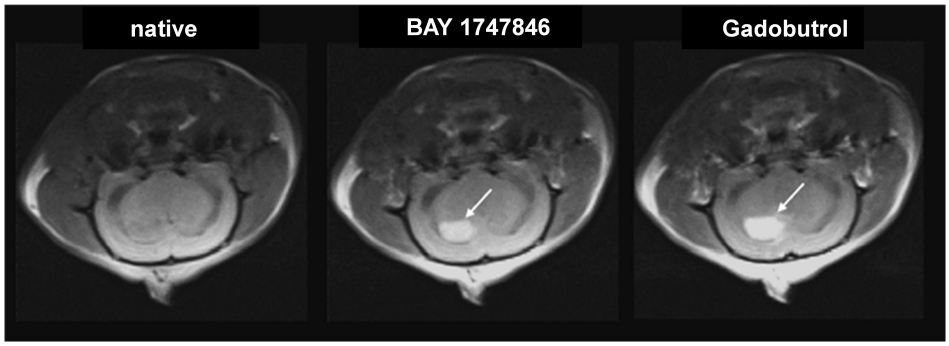
以上より、脳腫瘍モデルにおいて、ガドクアトランはガドテル酸メグルミンの 25%の Gd 用量で、ガドテル酸メグルミンと類似した造影効果を示すことが確認された。

図 2.6.2.2.2.1.2- 1　ガドクアトラン及びガドテル酸メグルミン投与後 5 分の脳腫瘍（矢印）の T_1 強調画像（代表例）



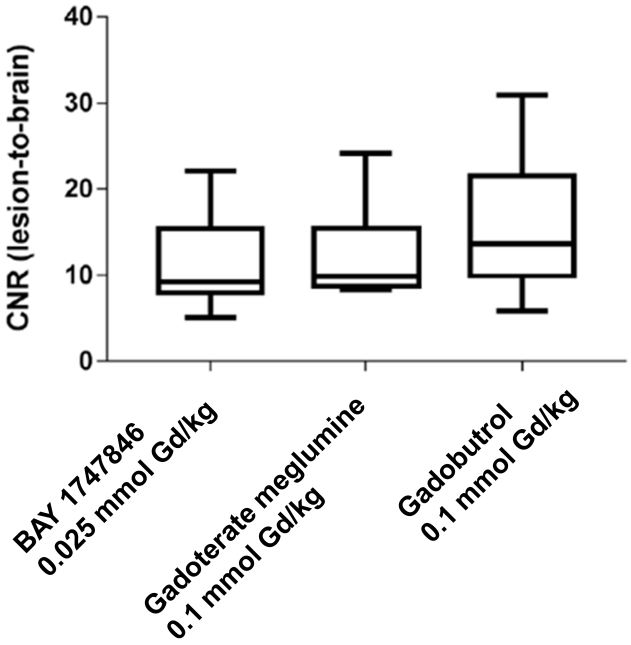
native = baseline, BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.1.2- 2　ガドクアトラン及びガドブトロール投与後 5 分の脳腫瘍（矢印）の T_1 強調画像（代表例）



native = baseline, BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.1.2- 3 ガドクアトラン、ガドブトロール及びガドテル酸メグルミン投与後 5 分の腫瘍と周辺の脳組織との CNR(lesion-to-brain)



BAY 1747846 = Gadoquatrane, n=6, no significant differences between BAY 1747846 and Gadoterate meglumine or Gadobutrol (p＝0.31 or 0.11, respectively, by ANOVA followed by Tukey post-hoc test for multiple comparison)

2.6.2.2.2.1.3 末梢腫瘍ウサギモデル

参照項目：4.2.1.1.4 PH-40547

雄性ウサギ（White New Zealand、2.8～3.1kg）の左大腿筋に VX2 腫瘍の細片を移植し、移植後 19 又は 20 日目に筋肉内腫瘍モデルとして試験に供した。作製した筋肉内腫瘍モデル（4 例）を用いて、ガドクアトラン投与後の造影効果を同一個体内でガドブトロールと比較検討した。

筋肉内腫瘍ウサギモデルに、ガドクアトラン 0.03mmol Gd/kg（186mmol Gd/L）又はガドブトロール 0.1mmol Gd/kg（186mmol Gd/L、標準用量）のいずれかを試験 1 日目に静脈内投与し、投与しなかった被験薬を試験 2 日目に静脈内投与した（各例 2 回投与）。被験薬投与後、直ちに 0.9%生理食塩液（2mL）でフラッシュした。

被験薬投与前（ベースライン）に MRI 撮像後、更に被験薬投与後 6～8 秒からダイナミック MRI 撮像（3.0T）を行い、1 画像あたり 59 秒の時間分解能で 12 枚の T_1 強調画像を取得した（3D Turbo Field Echo 法）。更に、定量的評価として、取得した画像から腫瘍の辺縁部、腫瘍の中心部及び右大腿筋（正常の筋肉）に設置した ROI の信号強度を用いて、次式により腫瘍の辺縁部及び中心部それぞれの Contrast(lesion-to-muscle)を算出した。

$$\text{Contrast(lesion-to-muscle)} = (SI_{\text{lesion post GBCA}} - SI_{\text{lesion native}}) / (SI_{\text{muscle post GBCA}} - SI_{\text{muscle native}})$$

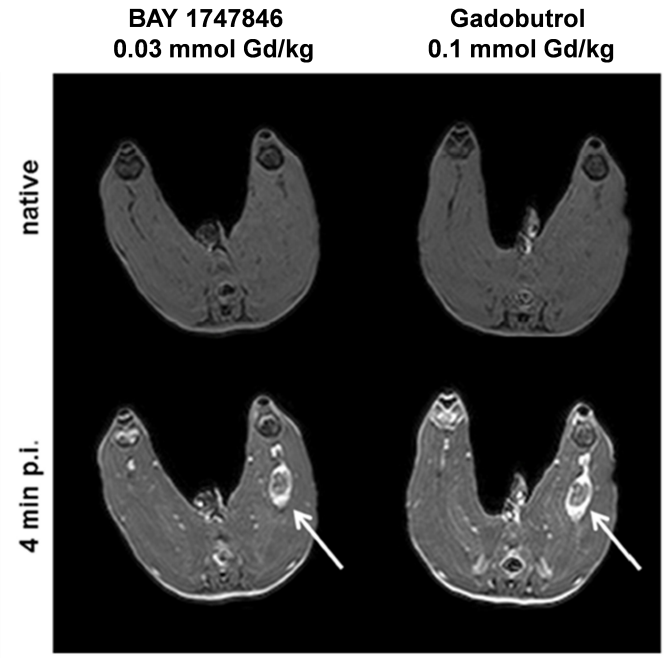
$SI_{\text{lesion post GBCA}}$：造影剤投与後の腫瘍の信号強度、$SI_{\text{lesion native}}$：造影剤投与前の腫瘍の信号強度、

$SI_{\text{muscle post GBCA}}$：造影剤投与後の筋肉の信号強度、$SI_{\text{muscle native}}$：造影剤投与前の筋肉の信号強度

ガドクアトラン及びガドブトロール投与後約4分のT_1強調画像を図2.6.2.2.2.1.3- 1に示す。定性的評価において、被験薬投与前（ベースライン）では、腫瘍と周辺の筋肉に信号強度の差はみられなかったが、被験薬投与後、腫瘍の信号強度は筋肉よりも上昇し、腫瘍と周辺の組織との境界が明瞭となり、コントラストが増強した。腫瘍の辺縁部及び中心部それぞれの信号強度は異なり、血流が豊富な辺縁部ではリング状の信号強度の上昇がみられた一方で、中心部では信号強度に顕著な上昇はみられなかった。また、定量的評価において、ガドクアトラン投与後約 4 分の Contrast(lesion-to-muscle)は腫瘍の辺縁部及び中心部のいずれもガドブトロール（標準用量）と類似していた（図 2.6.2.2.2.1.3- 2）。

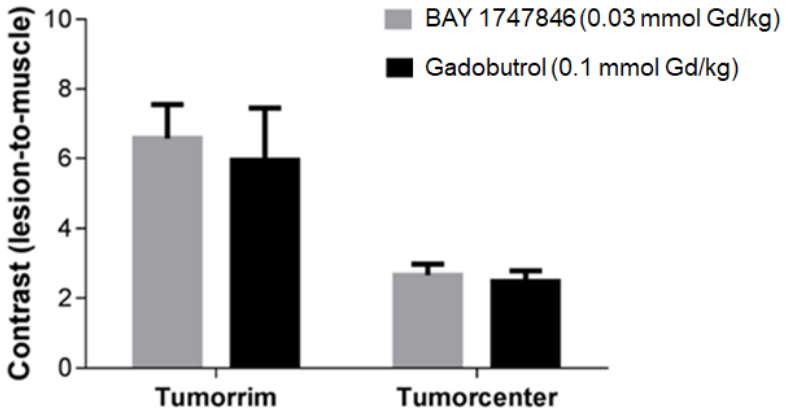
以上より、筋肉内腫瘍モデルにおいて、ガドクアトランはガドブトロールの 30%の Gd 用量で、ガドブトロールと類似した造影効果を示すことが確認された。

図 2.6.2.2.2.1.3- 1　ガドクアトラン及びガドブトロール投与後約 4 分の筋肉内腫瘍（矢印）の T_1 強調画像（代表例）



native = baseline, p.i.= post injection, BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.1.3- 2　ガドクアトラン及びガドブトロール投与後約 4 分の腫瘍辺縁部及び中心部と周辺の筋肉組織との Contrast(lesion-to-muscle)



mean ± standard deviation, n=4, BAY 1747846 = Gadoquatrane

2.6.2.2.2.2　胸腹部及び頭頸部における造影効果及び動態

ミニブタを用いてガドクアトラン投与後の胸腹部及び頭頸部における造影効果及び動態を検討した。ガドクアトランは 300mmol Gd/L（媒体： カルコブトロール 0.3mmol/L、塩化ナトリウム 5.3mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を、又は当該 300mmol Gd/L を 0.9%生理食塩液で 250mmol Gd/L に希釈して使用した。対照薬として、ガドブトロールは 1mol Gd/L、ガドテル酸メグルミンは 0.5mol Gd/L をそれぞれ使用した。

2.6.2.2.2.2.1　　胸腹部

参照項目：4.2.1.1.5 PH-40546

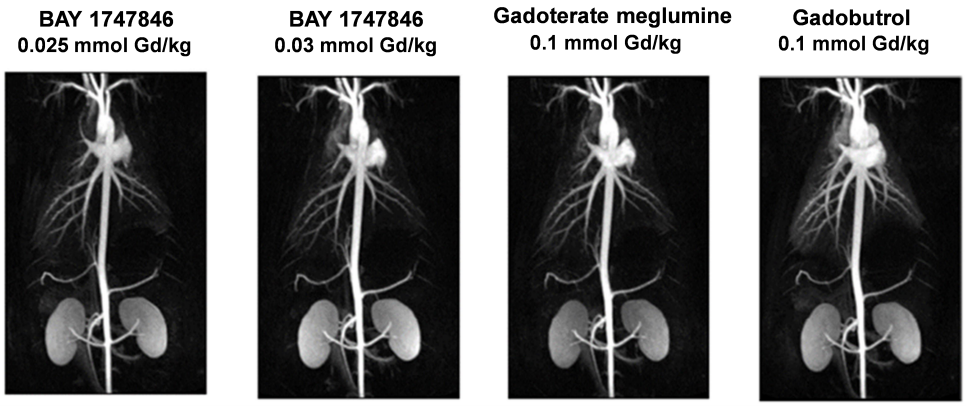
正常ミニブタ（5 例）を用いて、ガドクアトラン投与後の胸腹部における造影効果及び動態を同一個体内でガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと比較検討した。

雌雄ミニブタ（Goettingen、28.2～37.7kg）に、ガドクアトラン 0.025 及び 0.03mmol Gd/kg（それぞれ 250 及び 300mmol Gd/L）、ガドブトロール 0.1mmol Gd/kg（標準用量）、ガドテル酸メグルミン 0.1mmol Gd/kg（標準用量）を無作為化された順序で自動注入器により順次静脈内投与した（各例 4 回投与、投与間隔 45～60 分）。被験薬投与後、直ちに 0.9%生理食塩液（20mL）を投与した。被験薬投与後において、胸腹部の MRA 撮像（1.5T）を実施し、1 画像あたり時間分解能約 2 秒で 29 枚の MRA 画像を取得した〔4D-MRA（TWIST 法）〕。4D-MRA は高い時間分解能と広い撮像範囲を特徴とし、血管内の GBCA を可視化する。定量的評価として、取得した MRA 画像の 6 つの動脈〔上行大動脈、腕頭動脈、下行大動脈（肺動脈幹レベル）、腹部大動脈（腹腔動脈レベル）、腎動脈、腹部大動脈（腎臓より下のレベル）〕及び 2 つの静脈（下大静脈、門脈）の ROI における信号強度を測定し（腎動脈は左右腎それぞれに設置した ROI の平均値）、被験薬投与前後の信号強度上昇を算出した。

定性的評価では、動脈相における MRA 画像（MIP）は被験薬間で明らかな差異はみられず（図 2.6.2.2.2.2.1- 1）、血管（上行大動脈及び下大静脈）における信号強度上昇の時間推移は、被験薬間で類似していた（図 2.6.2.2.2.2.1- 2）。また、定量的評価では、ガドクアトラン（0.03mmol Gd/kg）の最大信号強度上昇はいずれの血管領域においてもガドテル酸メグルミンと類似していた（図 2.6.2.2.2.2.1- 3）。ガドブトロールと比較するとやや低かった。

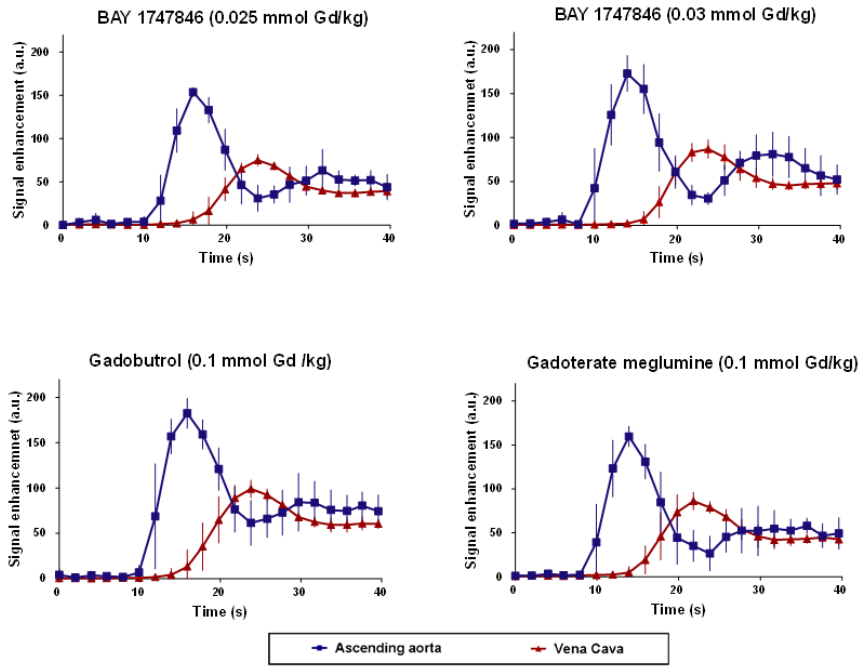
以上より、胸腹部の MRA 撮像において、ガドクアトラン投与後の時間推移は、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと類似し、ガドクアトランはガドテル酸メグルミンの 30%の Gd 用量で、血管領域によらず、ガドテル酸メグルミンと類似した造影効果を示すことが確認された。

図 2.6.2.2.2.2.1- 1　ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後の動脈相における胸腹部領域の MRA 画像（代表例）



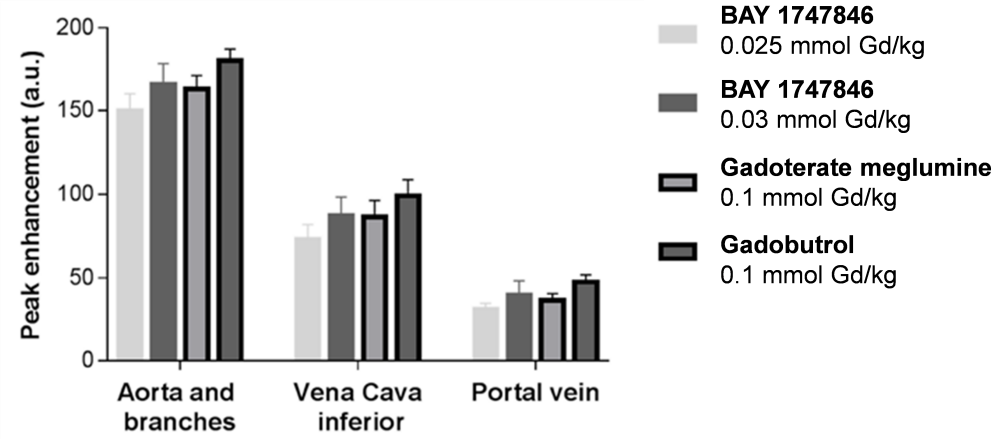
BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.2.1- 2　ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後の上行大動脈及び下大静脈における信号強度上昇の時間推移



mean ± standard deviation, n=5, BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.2.1- 3 ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後の大動脈・分枝（6 つの動脈の平均値）、下大静脈及び門脈における最大信号強度上昇



mean ± standard deviation, n=5, BAY 1747846 = Gadoquatrane

2.6.2.2.2.2.2 頭頸部

参照項目：4.2.1.1.6 PH-40545

正常ミニブタ（7 例）を用いて、ガドクアトラン投与後の頭頸部領域における造影効果及び動態を同一個体内でガドブトロール及びガドテル酸メグルミンと比較検討した。

雌性ミニブタ（Goettingen、28.7～34.0kg）に、ガドクアトラン 0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg（300mmol Gd/L）、ガドブトロール 0.1mmol Gd/kg（標準用量）、ガドテル酸メグルミン 0.1mmol Gd/kg（標準用量）を無作為化された順序で週一回、自動注入器により順次静脈内投与した（各例 5 回投与）。被験薬投与後、直ちに 0.9%生理食塩液（20mL）を投与した。

被験薬投与前（ベースライン）、及び被験薬投与後 4.5、11.5、18.25、25、32.5 分に頭頸部の MRI 撮像（1.5T）を行い、T_1 強調画像を取得した（3D FLASH 法）。更に、定量的評価として、血管（海綿静脈洞、矢状静脈洞、顎静脈）、腺（顎下腺、耳下腺）及び筋肉（咬筋）のそれぞれに設置した ROI の信号強度を用いて、次式により、被験薬投与後の相対的信号強度上昇率（Relative signal enhancement）を算出した。

$$\text{Relative signal enhancement (\%)} = (SI_{\text{post GBCA}} - SI_{\text{baseline}}) / SI_{\text{baseline}} \times 100$$

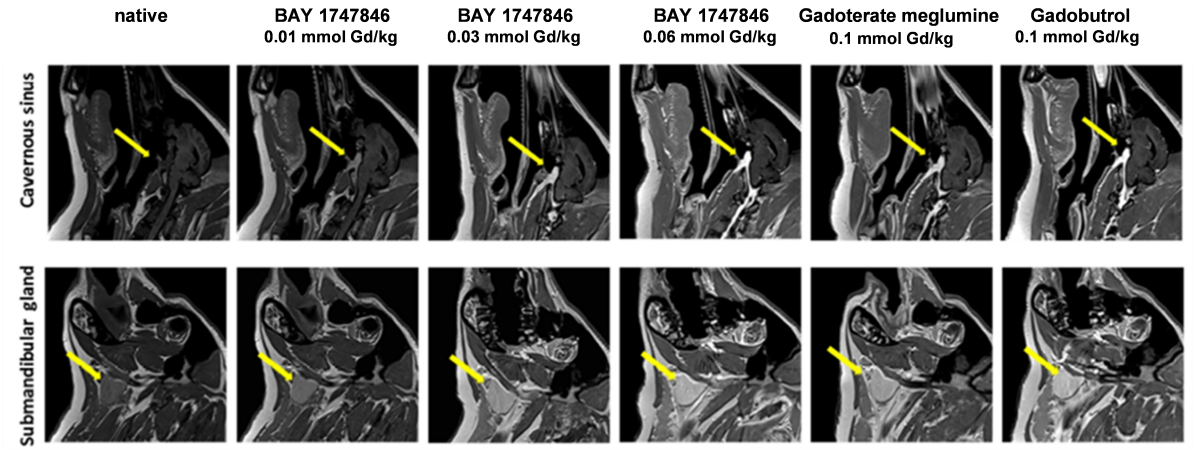
$SI_{\text{post GBCA}}$：造影剤投与後の信号強度、SI_{baseline}：造影剤投与前の信号強度

ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後 4.5 分の頭頸部における T_1 強調画像を図 2.6.2.2.2.2.2- 1 に示す。定性的評価では、血流量が多い海綿静脈洞及び血流量が中等度である顎下腺のいずれにおいても、すべての被験薬で明らかな信号強度の上昇がみられた。定量的評価では、いずれの測定領域においても、ガドクアトラン投与後の相対的信号強度上昇率は、測定時間によらず用量依存性を示し、また、これらの時間推移は被験薬間で類似していた（図 2.6.2.2.2.2.2- 2）。ガドクアトラン（0.03mmol Gd/kg）投与後の相対的信号強度上昇率はいずれの測定領域においても、ガドテル酸メグルミンと類似していた。また、各測定領域において、ガドブトロールと類似した相対的信号強度上昇率を得るために必要なガドクアトランの投

与量を検討した結果、約 0.045mmol Gd/kg（ガドブトロールの 45%の Gd 用量）と算出された（PH-40545：Figure 4-21、4-22、4-23）。

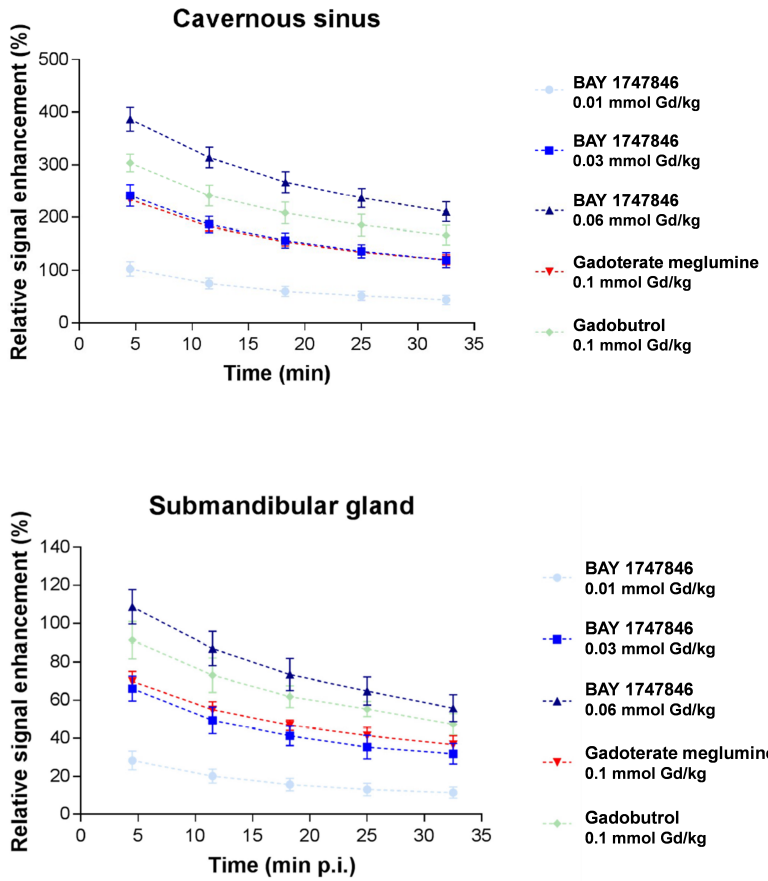
以上より、頭頸部の MRI 撮像において、ガドクアトラン投与後の時間推移は、測定領域によらず、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと類似し、また、ガドクアトランはガドテル酸メグルミンの 30%の Gd 用量で、ガドテル酸メグルミンと類似した造影効果を示すことが確認された。

図 2.6.2.2.2.2- 1　ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後 4.5 分の頭頸部における海綿静脈洞（上段の矢印）及び顎下腺（下段の矢印）の T_1 強調画像（代表例）



native = baseline, BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.2- 2　ガドクアトラン、ガドテル酸メグルミン及びガドブトロール投与後の血管（海綿静脈洞）及び腺（顎下腺）における相対的信号強度上昇率の時間推移



mean ± standard deviation, n=7, BAY 1747846 = Gadoquatrane

2.6.2.2.2.3　反復投与後の脳 MRI

参照項目：4.2.1.1.7 PH-41587

正常ラット（90 例）を用いて、ガドクアトランを反復投与後の脳における信号強度を長期にわたり検討した。対照薬には環状型 GBCA のガドブトロール、線状型 GBCA のガドジアミド及び生理食塩液を用いた。ガドクアトランは 300mmol Gd/L（媒体：カルコブトロール 0.3 mmol/L、塩化ナトリウム 5.1mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を、ガドブトロールは 1mol Gd/L、ガドジアミドは 0.5mol Gd/L を使用した。

雄性ラット（Wistar Han、178～238g）に、ガドクアトラン 0.2、0.6mmol Gd/kg、ガドブトロール 0.6mmol Gd/kg、ガドジアミド 0.6mmol Gd/kg、又は生理食塩液（2mL/kg）を 1 日 1 回 2 週間にわたり計 8 回静脈内投与した（各群 18 例）。なお、ガドブトロール及びガドジアミドの投与量は、臨床標準用量 0.1mmol Gd/kg について体表面積を基にラットに外挿し（換算係数：6）、ガドクアトランも同様の投与量を用いた。

被験薬投与後 5、26 及び 52 週において、それぞれ各群 6 例の脳の MRI 撮像（1.5T）を行い、T_1 強調画像を取得した（Turbo Spin Echo 法）。T_1 強調画像において、脳の左右両半球の深部小脳

核（deep cerebellar nuclei：DCN）及び脳幹（brain stem）にROI（2箇所：左右半球にそれぞれ1箇所）を設置し（図2.6.2.2.2.3- 1）、各領域における平均信号強度を測定後、深部小脳核／脳幹信号強度比（DCN/brain stem SI ratio）を算出した。

定性的評価では、ガドクアトラン、ガドブトロール及び生理食塩液投与後のT_1強調画像において、いずれの時点でも深部小脳核やその他の脳領域に信号強度の上昇は認められなかった（図2.6.2.2.2.3- 2）。しかし、ガドジアミド投与後、いずれの時点でも深部小脳核に明らかな信号強度の上昇が認められた（図2.6.2.2.2.3- 2）。定量的評価では、ガドジアミド投与後の深部小脳核／脳幹信号強度比は生理食塩液投与後と比較して高値を示したが、ガドクアトラン及びガドブトロール投与後の深部小脳核／脳幹信号強度比はいずれの時点においても変化はみられず、生理食塩液投与後と類似していた（図2.6.2.2.2.3- 3）。

以上より、ガドクアトランの反復投与後5、26及び52週における非造影MRIでは、脳の信号強度に変化は認められなかったことから、脳内には蓄積しないことが示唆される。

図2.6.2.2.2.3- 1　深部小脳核と脳幹の信号強度測定におけるROI（片半球の例）

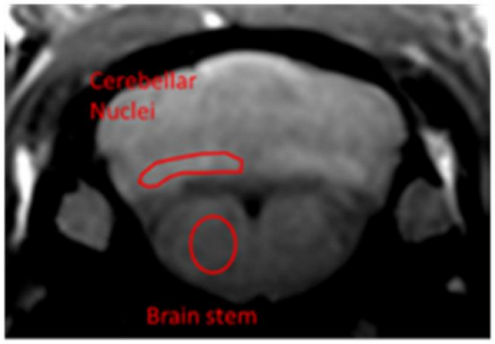
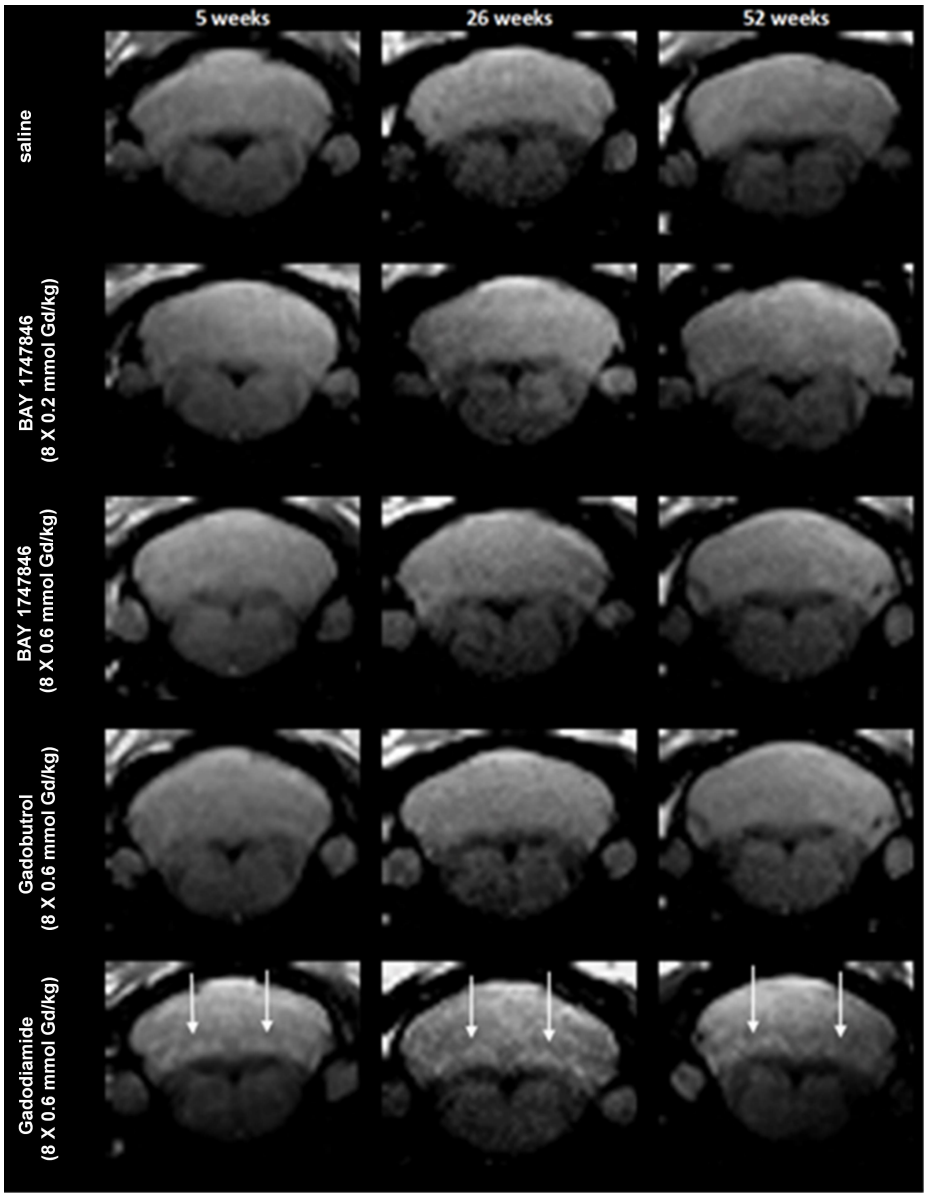
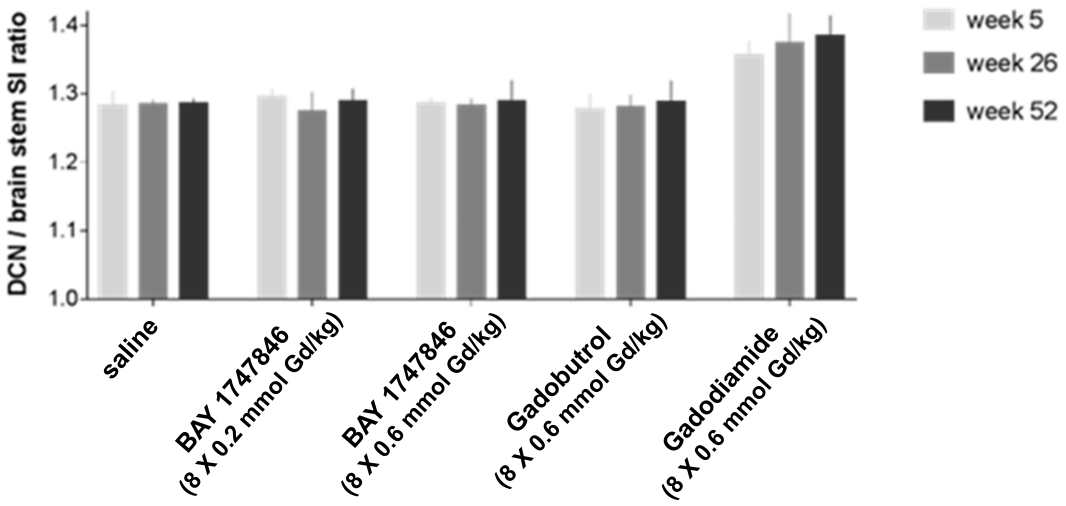


図 2.6.2.2.2.3- 2　ガドクアトラン、ガドブトロール及びガドジアミド反復投与後 5、26 及び 52 週における脳の T_1 強調画像（矢印は深部小脳核を示す）



BAY 1747846 = Gadoquatrane

図 2.6.2.2.2.3- 3　ガドクアトラン、ガドブトロール及びガドジアミド反復投与後 5、26 及び 52 週における脳の深部小脳核／脳幹信号強度比



mean ± standard deviation, n=6 (n=5; BAY 1747846 8 x 0.6mmol Gd/kg), BAY 1747846 = Gadoquatrane

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 特異性

参照項目：4.2.1.2.1 R-12101

放射性リガンド結合試験及び酵素試験により、合計77種類のGタンパク質共役受容体、核内受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを含むオフターゲット分子に対するガドクアトランの作用を検討し特異性を評価した（n＝2）。50%超の阻害作用もしくは刺激作用が認められた場合を「有意な相互作用」と判定した。

ガドクアトランは、73種類の標的については、10mmol/Lの濃度まで、オフターゲットに対する阻害作用（＞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〔IC_{50}値：0.084mmol/L（0.336mmol Gd/Lに相当）〕、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）〕、ラットのNMDA型グルタミン酸受容体〔K_i値：9.28mmol/L（37.12mmol Gd/Lに相当）〕及びラットのプリン作動性P2Y受容体〔10mmol/L（40mmol Gd/Lに相当）で69%の結合阻害作用〕に対して有意な相互作用を示した。

2.6.2.3.2 心臓イオンチャネルに及ぼす影響

参照項目：4.2.1.2.2 PH-40081

心臓の脱分極に関与するhNav1.5及びhCav1.2に対するガドクアトランの影響を評価した。

hNav1.5に及ぼす影響

hNav1.5遺伝子導入Human Embryonic Kidney（HEK）293細胞に0.1、1.0及び10mmol/L（0.4、4.0及び40mmol Gd/Lに相当）のガドクアトランを灌流し（0.1及び1.0mmol/Lでは5細胞／群、10mmol/Lでは7細胞／群）、ホールセルパッチ・クランプ法を用いてhNav1.5電流を測定した。陽性対照群にはリドカインを用いた。

灌流前の電流値と比較して、0.1、1.0及び10mmol/Lのガドクアトランを灌流後の電流値はそれぞれ3.4±4.4%、10.5±9.2%及び14.6±10.7%（いずれも平均値±標準偏差）の増加が認められ、hNav1.5電流に対するわずかな活性化が認められた。

L型のhCav1.2に及ぼす影響

hCav1.2遺伝子導入Chinese Hamster Ovary（CHO）細胞株に1.0及び10mmol/L（4.0及び40mmol Gd/Lに相当）のガドクアトランを灌流し（1.0mmol/Lでは4細胞／群、10mmol/Lでは11細胞／群）、ホールセルパッチ・クランプ法を用いてhCav1.2電流を測定した。陽性対照群にはニフェジピンを用いた。

灌流前の電流値と比較して、1.0及び10mmol/Lのガドクアトランを灌流後の電流値はそれぞれ12.6±7.5%及び33.0±14.1%（いずれも平均値±標準偏差）の減少が認められ、hCav1.2電流に対する阻害作用が認められた。hCav1.2電流に対する阻害作用については、IC_{20}値は5.0mmol/L（20mmol Gd/Lに相当）及びIC_{50}値は20mmol/L（80mmol Gd/Lに相当）と推定される。

なお、同一条件下でリドカインの hNav1.5 電流における IC_{50} 値は 0.45mmol/L、ニフェジピンの hCav1.2 電流における IC_{50} 値は 23nmol/L であったことから、当該試験系の妥当性が確認された。

2.6.2.3.3　ヒスタミン遊離作用

参照項目：4.2.1.2.3 R-12100

いくつかの造影剤ではアレルギー様反応を惹起することが知られている。ガドクアトランがアレルギー様反応を惹起するかを評価するために *ex vivo* 試験を実施した。

9 週齢の雄性ラット（Sprague-Dawley、体重 398～457g、18 例）に 1,4-ピペラジンジエタンスルホン酸（PIPES）液を腹腔内投与した後、腹腔内液を回収して遠心分離により細胞を精製した。PIPES 液で同数の細胞数を含有する細胞懸濁液に調製し、ブランク群（無処置）、ガドクアトラン〔0.05、0.25、1 及び 5mmol/L（0.2、1.0、4.0 及び 20mmol Gd/L に相当）〕添加群、陽性対照群（Compound 48/80：10μg/mL）及び媒体添加群（0.1%滅菌水を添加）の 7 群を設定した（いずれの群も n＝3）。ガドクアトラン、媒体及び Compound 48/80 の添加後 10 分に上清を回収して酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によりヒスタミン濃度を測定した。測定結果は平均値±標準偏差で示し、ANOVA 検定に続き Dunnett's t-test で統計学的解析を実施した。$p<0.05$ の場合を「有意差あり」と判定した。

ブランク群及び媒体添加群でのヒスタミン濃度は、それぞれ 4.8±0.8 及び 2.9±2.6ng/mL であった。陽性対照群でのヒスタミン濃度は 66.2±17.4ng/mL であり、媒体添加群と比較して有意に高かった（$p<0.01$）。ガドクアトラン 0.05、0.25、1 及び 5mmol/L 添加群でのヒスタミン濃度は、それぞれ 5.6±2.0、12.2±3.0、7.9±4.5 及び 9.6±2.2ng/mL であった。0.05mmol/L 添加群と媒体添加群のヒスタミン濃度は同程度であった一方で、0.25～5mmol/L 添加群では、媒体添加群と比較してヒスタミン濃度がわずかに高かった。ヒスタミン生成についてガドクアトランの濃度依存性は認められず、いずれの濃度においても媒体添加群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

したがって、ガドクアトランは、5mmol/L（20mmol Gd/L に相当）の濃度まで、媒体添加群と比較して統計学的に有意なヒスタミンの遊離作用を示さなかった。

2.6.2.3.4　赤血球の形態に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.2.4 PH-40351

ヒト赤血球の形態にガドクアトランが及ぼす影響を評価するために *in vitro* 試験を実施した。

試験日に健康なヒト 2 名（男女それぞれ 1 名ずつ）から血液を採取（25IE/mL のヘパリンを含む）した。18.75 及び 62.5mmol/L（75 及び 250mmol Gd/L に相当）のガドクアトラン、250mmol Gd/L のガドブトロール及び 788mmol/L（300mg I/mL に相当）のイオプロミドをそれぞれ 25μL と血液 150μL を室温で混合した。最終濃度は、ガドクアトランで 2.7 及び 8.9mmol/L（11 及び 36mmol Gd/L に相当）、ガドブトロールで 36mmol Gd/L 及びイオプロミドで 112.6mmol/L（43mg I/mL に相当）であった。対照群には非添加群及び生理食塩液添加群（0.9%塩化ナトリウム、saline）を設定した。なお、ガドブトロールの濃度はガドクアトランに含有される Gd 濃度と同じになるように調製し、イオプロミドは画像診断で用いられる濃度で評価を行った。

混合直後、混合後 1 及び 2 時間で、顕微鏡下において 6 視野を選択し、1 視野ごとに赤血球の形態変化ステージ（0：正常、両凹細胞及び連銭形成、1～3：わずかに不規則な形状の細胞膜で

棘状の突起物が増加、4～5：球形、両凹形状を失い溶血）及び各ステージの頻度クラス（1：1%～2%、2：2%～5%、3：5%～10%、4：10%～25%、5：25%～50%、6：＞50%）を評価した。各視野において、形態変化ステージ（0～5）とステージごとの頻度クラス（1～6）を乗じた後、その数値を加算し、6 視野の数値を合計して平均値を算出した。この平均値を 100%溶血サンプルの数値で除して damage index を算出した。damage index は平均値±標準偏差で示した。

インキュベーション後 2 時間の damage index は、75 及び 250mmol Gd/L のガドクアトラン添加群と生理食塩液添加群又はガドブトロール添加群の間で差は認められなかった（表 2.6.2.3.4-1）。なお、イオプロミド添加群ではガドブトロール添加群又はガドクアトラン添加群と比較して damage index が高かったが（表 2.6.2.3.4- 1）、これはイオプロミドのモル濃度が他群と比較して高いことに起因すると考えられる。

表 2.6.2.3.4- 1　ヒト赤血球形態における damage index

Compound (concentration formulation)	Assay concentration	Damage index (%; mean ± SD)		
		immediately	1h	2h
Native blood		7.5 ± 0.6	8.7 ± 0.0	8.3 ± 2.8
0.9% NaCl		9.6 ± 0.7	12.2 ± 3.2	13.2 ± 0.8
BAY 864877, Iopromide (300 mg I/mL; 788 mmol/L)	43mg I/mL 113mmol/L	22.4 ± 11.1	25.5 ± 7.3	27.8 ± 1.0
BAY 864875, Gadobutrol (250 mmol Gd/L)	36mmol Gd/L	14.7 ± 0.0	13.5 ± 0.3	14.8 ± 1.1
BAY 1747846 (250 mmol Gd/L)	36mmol Gd/L	8.4 ± 0.4	10.5 ± 3.3	11.8 ± 2.1
BAY 1747846 (75 mmol Gd/L)	11mmol Gd/L	7.6 ± 1.8	10.1 ± 3.3	10.0 ± 2.1

Blood was derived from 1 healthy male donor and 1 healthy female donor. BAY 1747846 = Gadoquatrane
Data Source: PH-40351 (4.2.1.2.4)

2.6.2.4 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* 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。

雄性ラットにガドクアトランを 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（表 2.6.2.4- 1）。ガドクアトランの C_{max} は、低用量群から高用量群にかけてほぼ用量に比例して増加した（表 2.6.2.4- 1）。

雄性カニクイザルにガドクアトランを 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（表 2.6.2.4- 2）。ガドクアトランの C_{max}（外挿した C_0）は、0.2～1.2mmol Gd/kg の間で用量依存的に増加した（表 2.6.2.4- 2）。

表 2.6.2.4- 1 雄性ラットにガドクアトランを初回静脈内投与後（第 1 日目）の血漿中濃度

Dose [mmol Gd/kg]		**0.2**	**0.6**	**1.6**
Time [hr]		**gMean [µg Gd/L]**	**gMean [µg Gd/L]**	**gMean [µg Gd/L]**
0.17		30000	145000	650000
0.5		34400	63000	240000
1		5570	21600	84500
4		46.6	56.5	331
7		8.87	11.0	69.9
24		n.c.	9.76	32.6
Parameter	Unit			
$C_{max\ Gd}$	µg Gd/L	34400	145000	650000
$C_{max\ Gd}$	mmol Gd/L	0.22	0.92	4.13
$C_{max\ Gd,norm}$	kg/L	1.093	1.540	2.665
t_{max}	min	10	10	10

gMean = geometric mean. n=3-4. n.c. = not calculated. Data are represented as mean. Data source: PH-40648 (4.2.3.2.2)

表 2.6.2.4- 2 雄性カニクイザルにガドクアトランを単回急速静脈内投与後の血漿中濃度

Dose [mmol Gd/kg]		**0.2**	**0.5**	**1.2**
Time [min]		**gMean [mmol Gd/L]**	**gMean [mmol Gd/L]**	**gMean [mmol Gd/L]**
0		0	0	0
5-10		1.60	3.46	8.19
30		0.73	1.76	4.02
60		0.46	1.04	2.52
360		0.01	0.02	0.06
Parameter	Unit			
$C_{max\ Gd}(C_0)$	mmol Gd/L	1.9	3.9	9.4
$C_{max\ Gd}(C_0)_{,norm}$	mmol Gd/L	9.5	7.8	7.8
t_{max}	min	5-10	5-10	5-10

gMean = geometric mean. n=4. Data are represented as mean. Data source: R-11888 (4.2.1.3.3)

2.6.2.4.1 *In vitro* 試験

2.6.2.4.1.1 hERG チャネルに及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.1 R-12574

hERG チャネルを遺伝子導入した CHO 細胞株を用い、ガドクアトランがヒトカリウムチャネルに及ぼす影響を検討した。hERG チャネル遺伝子導入 CHO 細胞株（4 細胞／群）を用い、タイロード液に溶解したガドクアトランを 0.1、1.0 及び 10mmol/L の濃度（0.4、4.0 及び 40mmol Gd/L）で灌流し、ホールセルパッチ・クランプ法により hERG チャネル介在性外向きテール電流を測定した。媒体対照群にはタイロード液で溶解したジメチルスルホキシド〔DMSO、0.1%（v/v）〕を、陽性対照群にはタイロード液で希釈した 3μmol/L のシサプリド〔0.1%（v/v）DMSO に溶解〕を灌流した。

hERG チャネル介在性外向きテール電流に濃度依存性の阻害作用は認められなかった。10mmol/L のガドクアトランを灌流した群における hERG チャネル阻害率は 21.3±4.5%（平均値±標準誤差）であったことから、IC_{50} 値は算出できなかった。hERG チャネルに対する IC_{20} 値は 8.3mmol/L（33.2mmol Gd/L に相当）と推定される。

よって、ガドクアトランは hERG チャネルに対して弱い阻害作用を示すと考えられる。なお、陽性対照群では、hERG チャネル介在性外向きテール電流は薬物曝露前の約 10%未満まで低下し、これは hERG チャネルに対する既知の薬理作用と一致したことから、当該試験系の妥当性が確認された。

2.6.2.4.2 *In vivo* 試験

2.6.2.4.2.1 ラットの中枢神経系機能に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.2 PH-40153

覚醒下で 7 週齢の雄性ラット（HsdCpb:WU、体重 210～257g、6 例／群）の一般症状観察、自発運動量及び体温に対してガドクアトランが及ぼす影響を検討した。ガドクアトラン（媒体：カルコブトロール 0.147mg/mL、塩化ナトリウム 5.3mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を 129、386 及び 1000mg/kg の用量（0.2、0.6 及び 1.6mmol Gd/kg に相当）で単回急速静脈内投与した。対照群には媒体（カルコブトロール 0.147mg/mL、塩化ナトリウム 8.6mg/mL、Tris 塩酸

緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を投与した。なお、ガドクアトラン投与群については、193.4mg/mL（300mmol Gd/L に相当）のガドクアトランを 0.67mL/kg（129mg/kg 投与群）、2.0mL/kg（386mg/kg 投与群）及び 5.2mL/kg（1000mg/kg 投与群）の容量で投与し、対照群については 5.2mL/kg の容量で投与した。

ラットの一般症状観察及び体温は投与前、投与後 0.25、0.5、2 及び 5 時間に実施し、オープンフィールドにおける自発運動量（移動距離、安静時間及び立ち上がり行動）の測定は投与後 0.5 及び 5 時間に実施した。体温及びオープンフィールドにおける自発運動量の統計学的解析は two-factorial ANOVA 検定に続き Duncan の多重範囲検定法で評価した。

ガドクアトランは、対照群と比較して 1000mg/kg 投与群まで一般症状に対して影響を及ぼさなかった。ガドクアトランは、対照群と比較して 1000mg/kg 投与群までオープンフィールドにおける自発運動量及び体温に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

ガドクアトラン投与群及び対照群のいずれにおいても軟便と尿量の増加が認められた。軟便は投与後 0.5 時間で高頻度に認められ、対照群では 2 例、129mg/kg 投与群では 1 例、386mg/kg 投与群では 4 例、及び 1000mg/kg 投与群では 6 例であった。投与後 2 時間では 129mg/kg 投与群の 1 例のみで軟便が認められたが、投与後 5 時間ではいずれの投与群においても軟便は認められなかった。尿量の増加については、より不規則なパターンがみられた。対照群、129 及び 386mg/kg 投与群において、投与後 5 時間で高頻度に認められ、それぞれ 2、2 及び 3 例であった。1000mg/kg 投与群では投与後 0.5 及び 5 時間で高頻度に認められ、いずれの時間においても 4 例であった。軟便は一過性であったこと、及び尿量の増加は散発的であり、特に高用量群では高浸透圧（407mosmol/kg）のガドクアトランを高容量（5.2mL/kg）で投与したことに起因すると考えられることから、これらの影響が中枢神経系機能に対する影響を示唆している可能性は低いと考えられる。

2.6.2.4.2.2 カニクイザルの中枢神経系機能に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.3 R-11888

覚醒下でテレメーターを装着した 5～7 歳齢の雄性カニクイザル（体重 4.4～6.3kg、4 例／群）の神経学的行動観察及び体温に対してガドクアトランが及ぼす影響を検討した。媒体（カルコブトロール 0.3mmol/L、0.9%塩化ナトリウム、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）、並びにガドクアトラン（媒体：カルコブトロール 0.3mmol/L、塩化ナトリウム 5.3mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を 0.2、0.5 及び 1.2mmol Gd/kg の用量で急速静脈内投与した。各個体の投与順序はラテン方格法を用いて決定し、1、4、7 及び 10 日目にそれぞれ投与した。更に、ガドクアトランの血中濃度測定のため、14、19 及び 22 日目にそれぞれ 0.2、0.5 及び 1.2mmol Gd/kg の順序で投与した（採血時点：投与前、投与後 5～10、30、60 及び 360 分）。なお、ガドクアトラン投与群については、193.4mg/mL（300mmol Gd/L に相当）のガドクアトランを 0.7mL/kg（0.2mmol Gd/kg 投与群）、1.7mL/kg（0.5mmol Gd/kg 投与群）及び 4.0mL/kg（1.2mmol Gd/kg 投与群）の容量で投与し、対照群については 4.0mL/kg の容量で投与した。

テレメーターで体温及び活動スコアを投与前及び投与後 20 時間まで測定し（1、4、7 及び 10 日目）、測定値の統計学的解析は反復測定共分散分析法を実施後に、必要に応じて Dunnett-Hsu t-test を行った。更に、投与前（1 日目）及び投与後 30 分（14、19 及び 22 日目）の時点で、マウスで用いられる Irwin 変法を用いて神経学的行動観察を行った。

ガドクアトランは、1.2mmol Gd/kg まで神経学的行動観察及び体温を指標とした中枢神経系機能に対して影響を及ぼさなかった。また、ガドクアトランの C_{max} は、0.2～1.2mmol Gd/kg の間で用量依存的に増加した（表 2.6.2.4- 2）。

2.6.2.4.2.3　ラットの呼吸器系機能に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.4 PH-40069

覚醒下で 7～8 週齢の雄性ラット（HsdCpb:WU、体重 251～370g、8 例／群）の呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対してガドクアトランが及ぼす影響を検討した。ガドクアトラン（媒体：カルコブトロール 0.147mg/mL、塩化ナトリウム 5.3mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を 129、386 及び 1000mg/kg の用量（0.2、0.6 及び 1.6mmol Gd/kg に相当）で単回急速静脈内投与した。対照群には媒体（カルコブトロール 0.147mg/mL、塩化ナトリウム 8.6mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を投与した。なお、ガドクアトラン投与群については、193.4mg/mL（300mmol Gd/L に相当）のガドクアトランを 0.67mL/kg（129mg/kg 投与群）、2.0mL/kg（386mg/kg 投与群）及び 5.2mL/kg（1000mg/kg 投与群）の容量で投与し、対照群については 5.2mL/kg の容量で投与した。

動物の呼吸数、一回換気量及び分時換気量は投与後 5 時間まで全身プレスチモグラフィーチャンバー内で計測し、各パラメータの平均値は投与前の 15 分間及び投与後 5 時間まで 15 分ごとに算出した。統計学的解析は線形混合モデルを用いてデータ分析後、Dunnett's t-test を行った。

ガドクアトランは、1000mg/kg まで呼吸数、一回換気量及び分時換気量を指標とした呼吸器系機能に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2.4　カニクイザルの呼吸器系機能に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.3 R-11888

中枢神経系機能を評価した同一のカニクイザルを用いて、同様の投与経路、投与用量及び容量で（2.6.2.4.2.2）、呼吸器系機能にガドクアトランが及ぼす影響を検討した。

動物の呼吸数（回数／分）は投与前（1 日目）及び投与後 30 分（14、19 及び 22 日目）の時点での 15 秒間の呼吸回数を計測して算出した。

ガドクアトランは、1.2mmol Gd/kg まで呼吸数を指標とした呼吸器系機能に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2.5　カニクイザルの心血管系機能に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.3 R-11888

中枢神経系機能を評価したカニクイザルを用いて、同様の投与経路、投与用量及び容量で（2.6.2.4.2.2）、左心室圧、収縮期と拡張期動脈圧、心拍数及び心電図（RR 間隔、PR 間隔及び QT/QTc 間隔など）に対してガドクアトランが及ぼす影響を検討した。

心電図波形の異常を評価するために、投与前後 15 分間、並びに投与後 0.5、1、2、4、6 及び 18 時間時点で 1～1.5 分間の心電図波形を評価した（1、4、7 及び 10 日目）。更に、左心室圧、心電図（RR 間隔、PR 間隔及び QT/QTc 間隔など）、心拍数、収縮期及び拡張期動脈圧は投与前及び投与後 20 時間まで評価した（1、4、7 及び 10 日目）。統計学的解析は反復測定共分散分析法を実施後に、必要に応じて Dunnett-Hsu t-test を行った。

ガドクアトランは、1.2mmol Gd/kg まで左心室圧、収縮期及び拡張期動脈圧、心拍数、心電図（心電図波形、RR 間隔、PR 間隔及び QT/QTc 間隔など）を指標とした心血管系機能に対して影響を及ぼさなかった。

2.6.2.4.2.6　ラットの腎機能に及ぼす影響

参照項目：4.2.1.3.5 PH-40241

6 週齢の雄性ラット（HsdCpb:WU、体重 196～239g、9 例／群）の腎機能にガドクアトランが及ぼす影響を検討した。ガドクアトラン（媒体：カルコブトロール 0.147mg/mL、塩化ナトリウム 5.3mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を 129、386 及び 1000mg/kg（0.2、0.6 及び 1.6mmol Gd/kg）の用量で単回急速静脈内投与した。対照群には媒体（カルコブトロール 0.147mg/mL、塩化ナトリウム 8.6mg/mL、Tris 塩酸緩衝液 10mmol/L、pH 7.4）を投与した。なお、ガドクアトラン投与群については、193.4mg/mL（300mmol Gd/L に相当）のガドクアトランを 0.67mL/kg（129mg/kg 投与群）、2.0mL/kg（386mg/kg 投与群）及び 5.2mL/kg（1000mg/kg 投与群）の容量で投与し、対照群については 5.2mL/kg の容量で投与した。

投与直後から投与後 3 時間時点まで蓄尿し、尿量、電解質（Na^+、K^+及び Cl^-）、クレアチニン濃度、尿素濃度、尿浸透圧及び腎障害マーカー〔osteopontin、albumin、Kidney injury molecule-1（KIM-1)及び Neutrophil gelatinase-associated lipocalin（NGAL)など〕を評価した。更に、蓄尿の終了時（投与後 3 時間）に採血を行い、電解質、クレアチニン濃度及び尿素濃度を測定するとともに、血液凝固検査（プロトロンビン時間、トロンビン時間及びトロンボプラスチン時間）、脂質検査（コレステロール及びトリグリセリド）及び血液学的検査（血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度など）を実施した。統計学的解析は、Bonferroni/Mann-Whitney U test、Dunnett's exact hetero-/homogeneous test 又は Least Squares difference test を用いて評価した。

ガドクアトランは、対照群と比較して 1000mg/kg まで尿中のクレアチニン濃度、尿素濃度、クレアチニンクリアランス及び腎障害マーカーに対して影響を及ぼさなかった。尿量は、対照群と比較して 129mg/kg 投与群では影響が認められなかったが、386 及び 1000mg/kg 投与群ではそれぞれ 40%及び 24%増加し、386mg/kg 投与群では有意差が認められた（$p<0.05$、Bonferroni/Mann-Whitney U test）。尿中の電解質は、対照群と比較して 129mg/kg 投与群で Cl^- の有意な低下（$p<0.05$、Bonferroni/Mann-Whitney U test）、更に 386mg/kg 投与群で Na^+及び Cl^-の有意な低下（$p<0.05$、いずれも Bonferroni/Mann-Whitney U test）が認められたが、1000mg/kg 投与群では電解質への影響は認められなかった。尿浸透圧は、対照群と比較して 1000mg/kg 投与群では 40%増加し、有意差が認められた（$p<0.05$、Bonferroni/Mann-Whitney U test）。

ガドクアトランは、対照群と比較して血中の電解質濃度（Na^+、K^+及び Cl^-）、血液学的検査（血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度など）、血液凝固検査（プロトロンビン時間、トロンビン時間及びトロンボプラスチン時間）及び脂質検査（コレステロール及びトリグリセリド）に影響を及ぼさなかった。更に、血漿中遊離ヘモグロビン濃度の結果から、ガドクアトランによる溶血も認められなかった。

ガドクアトランの投与によって糸球体ろ過率（クレアチニンクリアランスより算出）及び血中の電解質濃度に影響が認められなかったことから、ガドクアトラン投与群で認められた軽度の尿量の増加及び尿中電解質の低下は、生理学的に問題となる可能性は低いと考えられる。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

効力を裏付ける試験

In vitro における緩和度測定において、ガドクアトランは他の環状型 GBCA であるガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと比較して 2～3 倍の緩和度を示し、顕著な T_1 短縮作用を示した。

正常ウサギ及びミニブタ、脳腫瘍ラットモデル、筋肉内腫瘍ウサギモデルを用いた MRA 及び MRI 試験において、ガドクアトランはガドテル酸メグルミン及びガドブトロールの標準用量（0.1mmol Gd/kg）と比較して、Gd 用量を 25～45%に減量した場合でも、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。

ミニブタを用いた MRA 及び MRI 試験において、頭頸部領域及び胸腹部領域におけるガドクアトランの信号強度の時間推移はガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと類似していたことから、ガドクアトランの体内動態はガドテル酸メグルミン及びガドブトロールと類似していることが示唆される。

ラットを用いた反復投与試験において、ガドクアトランは長期の観察期間にわたり、非造影 MRI における脳の信号強度に変化を及ぼさなかったことから、脳内には蓄積しないことが示唆される。

したがって、ガドクアトランは予定臨床用量 0.04mmol Gd/kg において、臨床での脳・脊髄領域及び躯幹部・四肢領域における標的臓器、組織及び病変の明瞭化に効果を発揮することが期待される。

副次的薬理試験

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、オフターゲットに対する阻害作用（＞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〔IC_{50} 値：0.084mmol/L（0.336mmol Gd/L に相当）〕、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）〕、ラットの NMDA 型グルタミン酸受容体〔K_i 値：9.28mmol/L（37.12mmol Gd/L に相当）〕及びラットのプリン作動性 P2Y 受容体〔10mmol/L（40mmol Gd/L に相当）で 69%の結合阻害作用〕に対して有意な相互作用を示した。ガドクアトランが hNav1.5 及び L 型の hCav1.2 に及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験において、10mmol/L（40mmol Gd/L）の濃度まで hNav1.5 電流に対しては弱い活性化作用を、L 型の hCav1.2 電流に対して弱い阻害作用を示した。

上記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ラット及びカニクイザルの *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。なお、この時のラット及びサルの C_{max} 4.13 及び 9.4mmol Gd/L と成人に予定臨床用量投与後の C_{max} を用いて算出した安全域は以下の安全性薬理試験に記載した。

ガドクアトランがアレルギー様反応を惹起するか評価した *ex vivo* 試験において、5mmol/L（20mmol Gd/L に相当）の濃度までヒスタミン遊離作用は認められなかった。更に、ガドクアトランがヒト赤血球の形態に及ぼす影響を評価した *in vitro* 試験において、9mmol/L（36mmol Gd/L に相当）の濃度まで赤血球の形態に影響は認められなかった。

安全性薬理試験

安全性薬理試験において、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* 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。

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、心拍数及び心電図）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、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。

ガドクアトランはラット及びサルの生命維持に重要な器官系機能及び腎機能（ラットのみ）に対して、それぞれ C_{max} 4.13 及び 9.4mmol Gd/L まで生理学的に問題となる影響を及ぼさなかった。この時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、予定臨床用量（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。

2.6.2.7　　図表

図表は本文中に記載した。

引用文献一覧

1) Lohrke J et al., Invest Radiol 2022:57(10):629-638

2) Szomolanyi P et al., Invest Radiol 2019:54(9):559-564

2.6.3.1 薬理試験： 一覧表

試験一覧表は、2.6.3.2、2.6.3.3、2.6.3.4 及び 2.6.3.5 を参照。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

別途記載のない限り、すべての試験はBayer 社（Berlin、ドイツ）で行われた。

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Primary Pharmacodynamics – Overview

Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Location in CTD (Report No.)**
Relaxivity measurement	human plasma	*In vitro*	Bayer AG	4.2.1.1.1 (PH-40378)
MR-Angiography	Rabbit	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.1.2 (PH-40550)
CNS Tumor MRI	Rat	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.1.3 (PH-40561)
Peripheral Tumor MRI	Rabbit	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.1.4 (PH-40547)
Time-resolved MR-Angiography	Pig	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.1.5 (PH-40546)
Head and Neck MRI	Pig	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.1.6 (PH-40545)
Brain MRI 5, 26, and 52 weeks after repeated administration	Rat	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.1.7 (PH-41587)

2.6.3.3 副次的薬理試験

別途記載のない限り、すべての試験は Bayer 社（Wuppertal、ドイツ）で行われた。

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Secondary Pharmacodynamics – Overview

Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Location in CTD (Report No.)**
Radio-ligand binding and enzyme assays	Various	*In vitro*	[redacted] [redacted] [redacted]Taiwan, R.O.C.	4.2.1.2.1 (R-12101)
Effects on human cardiac ion channels (hNav1.5 and hCav1.2)	Recombinant HEK293 and CHO cells	*In vitro*	Bayer AG	4.2.1.2.2 (PH-40081)
Effects on human erythrocyte morphology	Heparinized human blood	*In vitro*	Bayer AG, Berlin, Germany	4.2.1.2.4 (PH-40351)
Evaluation of histamine release	Cultured rat peritoneal cells	*Ex vivo*	[redacted] [redacted] [redacted] France	4.2.1.2.3 (R-12100)

2.6.3.4 安全性薬理試験

別途記載のない限り、すべての試験は Bayer 社（Wuppertal、ドイツ）で行われた。

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Safety Pharmacology – Overview

Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Location in CTD (Report No.)**
Effects on hERG K^+ current	Transfected CHO-K1 cells	*In vitro*	[redacted] UK	4.2.1.3.1 (R-12574)
Effects on central nervous system	Rat	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.3.2 (PH-40153)
Effects on respiratory system	Rat	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.3.4 (PH-40069)
Effects on renal/urinary system	Rat	Intravenous	Bayer AG	4.2.1.3.5 (PH-40241)
Effects on cardiovascular system	Cynomolgus monkey	Intravenous	[redacted] Germany	4.2.1.3.3 (R-11888)

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Safety Pharmacology – *In vitro* studies

Organ Systems Evaluated	Test system	Concentration	Noteworthy Findings	GLP	Location in CTD (Report No.)
Electrophysiology					
Whole-cell voltage clamp assay	CHO-K1 cells stably transfected with hERG K^+ channel	0 (DMSO) – 0.1 – 1 – 10 mmol/L corresponding to 0.4 – 4 – 40 mmol Gd/L	Max. mean inhibition of 21.3 % at nominally 10 mmol/L IC_{20} approx. 8.3 mmol/L corresponding to 33.2 mmol Gd/L	Yes	4.2.1.3.1 (R-12574)

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Safety Pharmacology – *In vivo* studies

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses [a] [mg/kg]	Gender (No. per Group)	Noteworthy Findings	GLP	Location in CTD (Report No.)
Central nervous system							
Behavior (modified Irwin test), locomotor activity (open field test) and body temperature	Rat/ Wistar	Intravenous bolus injection	0 (placebo) [b] – 129 – 386 – 1000mg/kg corresponding to 0.2 – 0.6 –1.6 mmol Gd/kg	male (6)	No effects on CNS function Mushy feces (transient), increased diuresis in all dose groups	Yes	4.2.1.3.2 (PH-40153)

[a] single dose unless specified otherwise

[b] placebo: 0.147 mg/mL calcobutrol, 8.6 mg/mL NaCl,10 mmol Tris at pH 7.4

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Safety Pharmacology – *In vivo* studies

Organ Systems Evaluated	**Species/ Strain**	**Method of Admin.**	**Doses [a] [mg/kg]**	**Gender (No. per Group)**	**Noteworthy Findings**	**GLP**	**Location in CTD (Report No.)**
Cardiovascular system							
Cardiohemodynamics and ECG including systemic exposure	Cynomol-gus monkey	intravenous bolus injection using a Latin square design	0 (placebo) [c] – 0.05 – 0.125 – 0.3 mmol/kg corresponding to 0.2 – 0.5 –1.2 mmol Gd/kg	male (4)	No effects on arterial blood pressure, left ventricular function (incl. left ventricular contractility), heart rate or ECG (incl. QT/QTc intervals) In addition: no effects on clinical and neurobehavioral observations, respiratory frequency, body temperature and activity Exposure levels $C_{max\ Gd}$ (C_0) [mmol Gd/L]: 1.9 (low), 3.9 (mid), 9.4 (high dose)	Yes	4.2.1.3.3 (R-11888)
Respiratory system							
Pulmonary function using whole body plethysmography (respiratory frequency, tidal volume, minute volume)	Rat/ Wistar	intravenous bolus injection	0 (placebo) [b] – 129 – 386 – 1000mg/kg corresponding to 0.2 – 0.6 – 1.6 mmol Gd/kg	male (8)	No effects	Yes	4.2.1.3.4 (PH-40069)

[a] single dose unless specified otherwise

[b] placebo: 0.147 mg/mL calcobutrol, 8.6 mg/mL NaCl,10 mmol Tris at pH 7.4

[c] placebo: 0.3 mmol calcobutrol, 0.9% NaCl, 10 mmol Tris-HCl buffer at pH 7.4

Test Article: **Gadoquatrane Hydrate**

Safety Pharmacology – *In vivo* studies

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses [a] [mg/kg]	Gender (No. per Group)	Noteworthy Findings	GLP	Location in CTD (Report No.)
Renal / urinary system							
Renal function and related clinical chemical parameters in urine and blood	Rat/ Wistar	intravenous bolus injection	0 (placebo) [b] – 129 – 386 – 1000mg/kg corresponding to 0.2 – 0.6 – 1.6 mmol Gd/kg	male (9)	No effects on urine creatinine, urea concentrations, creatinine clearance, kidney injury markers, hematological, plasmatic coagulation, and metabolic parameters; no hemolysis. Urine volume increased in mid (+40%) and high dose group (+24%). Urine electrolyte concentrations reduced in low (Cl^-) and mid dose group (Cl^-, Na^+). Urine osmolarity increased in high dose group (~40%)	Yes	4.2.1.3.5 (PH-40241)

[a] single dose unless specified otherwise

[b] placebo: 0.147 mg/mL calcobutrol, 8.6 mg/mL NaCl,10 mmol Tris at pH 7.4

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。