2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　緒言 3
2.7.1.1.2　背景 3
2.7.1.1.3　製剤開発及び製造 4
2.7.1.1.4　生体試料分析法 5
2.7.1.1.5　生物薬剤学に関する概観 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4　付録 13
2.7.1.4.1　生物薬剤学試験及び他の臨床薬理試験に使用した製剤の概要 13
2.7.1.4.2　ガドクアトランの臨床開発プログラムを支援するために用いられた生体試料分析法（ライフサイクル情報） 15
2.7.1.4.3　分析法の性能の要約－バリデーションデータ 19
2.7.1.4.3.1　血漿のバリデーションデータ 19
2.7.1.4.3.2　尿及び糞便のバリデーションデータ 28
2.7.1.4.4　分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約 36
2.7.1.4.5　ガドクアトラン測定の実際の試験での性能 38
参考文献一覧 41

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
GBCA	Gadolinium-based contrast agent	ガドリニウム造影剤
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
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
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
JAN	Japanese accepted names	日本医薬品一般的名称
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
mGBCA	Macrocyclic gadolinium-based contrast agent	マクロ環構造の GBCA
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
pH	Negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
QC	Quality control	品質管理
r1	T1 relaxivity: change of longitudinal relaxation time of a solution as a function of concentration	T1 緩和度:濃度に応じた溶液中の縦緩和時間の変化
T	Tesla	テスラ
T1	Longitudinal relaxation time	縦緩和時間
TMAH	Tetramethylammonium hydroxide	水酸化テトラメチルアンモニウム

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

ガドクアトラン（以下、本剤）は、磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査用の、細胞外液性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。

本項では、成人及び小児を対象とした本剤の臨床試験で使用した、0.075 及び 0.1mol/L（0.3 及び 0.4mol Gd/L に相当）製剤の *in vitro* 及び *in vivo* における生物薬剤学的特徴について記述する。

臨床試験で使用した 2 つの製剤の主な違いは有効成分の濃度である。臨床試験で使用した製剤の詳細及び特徴は 2.7.1.1.3 に記述する。

ヒト血漿、尿及び糞便中の本剤の定量に使用した生体試料分析法は 2.7.1.1.4 に要約する。臨床試験で使用した製剤及び生体試料分析法を、一覧表として付録（2.7.1.4）に要約を示す。

本剤は静脈内投与用製剤であるので、生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.1.2　背景

本剤は MRI 検査で使用する、細胞外液性のマクロ環構造の造影剤であり、四量体構造をとる。本剤は、ガドブトロール又はガドテル酸メグルミンなどの他の MRI 造影剤と同様に、Gd を含有する。Gd は常磁性の希土類元素（ランタニド）で、MRI 検査において信号増強及び造影効果をもたらす。

造影 MRI 検査におけるガドリニウム造影剤（GBCA）の臨床的有用性は十分に確立されており、このことは様々な適応症及び集団において 35 年以上にわたる 8 億件以上の造影 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）。現在使用可能な細胞外液性 GBCA の物理化学的性質、薬理学的特性、薬力学的特性及び薬物動態特性は類似している。標準用量は、現在本邦で市販されているすべての細胞外液性 GBCA で 0.1mmol/kg である。高い緩和度を有する新規 GBCA である gadopiclenol の欧米において承認された用量は 0.05mmol Gd/kg である。本剤の用量は 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg 相当）を予定している。作用機序は、すべての常磁性の造影剤で同様であり、詳細は 2.7.2.1.2 に記述した。

現在本邦で市販されている mGBCA の T1 緩和度（r1）（1mmol Gd 溶液での縦緩和度）は、おおむね 3～5$s^{-1}mM^{-1}$ の範囲である。四量体である本剤の緩和度 r1（1Gd 原子あたり）は、現在本邦で市販されている mGBCA と比較して 2～3 倍高い。

緩和度がより高い GBCA を使用することで、診断能を損なうことなく GBCA 及び Gd の投与量を低減することができる。

完了した臨床試験の要約は 2.7.2 及び 2.7.3 に記述した。

2.7.1.1.3　製剤開発及び製造

原薬であるガドクアトランは、Bayer 社（ドイツ）で製造される。一般的名称〔日本医薬品一般的名称（JAN）〕はガドクアトラン水和物で、化学名は 2.3.S.1.1 を参照のこと。

本剤は無菌製剤であり、血液に近い浸透圧の静脈内投与用注射液として開発された。臨床試験で使用した製剤は2種類であり、1mL 中にガドクアトラン 193.4 又は 257.9mg（0.075 又は 0.1mmol に相当）を含有する。他の GBCA 製剤との比較を容易にするために、濃度は、1mL あたりのガドクアトランの量（mg 及び mmol）だけでなく、1mL あたりの Gd の量（mg 及び mmol）も表記する。表 2.7.1.1-1 に本剤の評価を目的とする完了した臨床試験で使用した製剤の濃度を示す。

これらの試験の詳細は、5.2 を参照のこと。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したガドクアトラン製剤

Formulation (concentration)		Study no.
Gadoquatrane	Gadolinium	
0.075 mmol/mL 193.4 mg/mL	0.3 mmol Gd/mL 47.175 mg/mL	19324, 19325, 19414, 19730 (Phase 1) 20241 (Phase 2)
0.1 mmol/mL 257.9 mg/mL	0.4 mmol Gd/mL 62.900 mg/mL	21180 (Phase 1) 21181, 21196, 21197 (Phase 3)

両製剤の定性的な組成は同じである。濃度 0.075mmol/mL（0.3mmol Gd/mL）の製剤は早期臨床試験〔試験 19414、試験 19324、試験 19325、試験 19730（第Ⅰ相）及び試験 20241（第Ⅱ相）〕で使用したが、その後使用を中止した。すべての第Ⅲ相臨床試験（試験 21196、試験 21181 及び試験 21197）及び腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（試験 21180）は、市販予定製剤である濃度 0.1mmol/mL（0.4mmol Gd/mL）の製剤を用いて実施した。製剤の詳細な組成は 2.3.P.2.2 を参照のこと。

他の市販の GBCA と同様に、本剤には安定剤としてカルコブトロールを少量加えている。カルコブトロール 0.196mg/mL [redacted] は製剤中の Gd 濃度（0.4mol/L）の [redacted]%に相当し、ガドビスト中の Gd 濃度に対するカルコブトロールの濃度と[redacted]である。安定剤を加えることにより、製剤中に遊離重金属イオン（例えば、遊離 Gd イオン）が存在することが避けられる。

カルコブトロールナトリウムは、市販され、20 年以上にわたり広く診療で使用されているガドビスト静注（欧米での販売名：Gadovist/Gadavist、本邦では 2015 年に承認）の有効成分ガドブトロールの遊離リガンド（butrol）のカルシウム錯体として知られている。すなわち、カルコブトロールナトリウムの特性は十分に知られており、リガンド系（butrol）の化学構造はガドブトロールのリガンド系と同じである。

トロメタモールは、多くの非経口製剤で使用される一般的な緩衝剤である。トロメタモールは、製剤の水素イオン濃度指数（pH）を生理学的範囲内に調節する。

本製剤は、以下の形状で供給される。

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

本製剤は、標準的な工程で製造され、すぐに使用可能な静脈内注射用の水溶液であり、最終的に滅菌される。製剤の特性は、製品の品質特性（物理化学的性質及び微生物学的特性を含む）を規定する様々な分析法によって示されている。試験方法及び判定基準は規格に定められている（2.3.P.5.1）。安定性プロファイル及び有効期間を確立するために製剤の安定性試験が実施されている（2.3.P.8）。

2.7.1.1.4　　生体試料分析法

ヒト血漿、尿及び糞便中の本剤（Gd）を定量する高感度で特異的な測定法を開発した。

臨床試験における Gd の定量のための生体試料分析法の一覧を表 2.7.1.1-2 に、各生体試料分析法のバリデーションの概要を表 2.7.1.1-3 に示す。概要の簡易化のために、臨床試験における本剤（Gd）の定量のための測定方法番号、バリデーション報告書番号及び生体試料分析法の報告書番号の相互参照を表 2.7.1.1-4 に示す。

バリデートされた血漿試料の測定方法は、[redacted]〔開発業務受託機関（CRO）、[redacted]、オランダ〕、[redacted]（CRO、[redacted]、英国、20[redacted]年[redacted]月から[redacted]に改名）及び[redacted](CRO、[redacted]、スウェーデン）で開発した。尿試料の測定方法は、[redacted]及び[redacted]、糞便試料の測定方法は[redacted]で開発した。

[redacted]で利用した血漿（測定方法番号 AI-01430）及び尿（測定方法番号 AI-01433）の検体処理手順は 0.01%Tween-20 を含む 1%硝酸で分解し、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）で検出する方法であった。内部標準としてテルビウムを使用した。糞便中の定量法（測定方法番号 AI-01434）では、酸分解の前に検体をホモジネートした。Gd の定量下限（LLOQ）はヒト血漿中で 0.0318 μmol Gd/L、尿中で 0.0636 μmol Gd/L、糞便中で 0.19 μmol Gd/kg であった。

[redacted]は、血漿（測定方法番号 AS-BA-0288）及び尿（測定方法番号 AS-BA-0289）の検体処理手順として 1%水酸化テトラメチルアンモニウム（TMAH）/1%エチレンジアミン四酢酸（EDTA）で分解し、ICP-MS で検出する方法を適用した。内部標準としてユウロピウムを使用した。試験で予測されるマトリックス中の濃度を考慮し、Gd の LLOQ はヒト血漿中で 0.0318 μmol Gd/L、尿中で 0.0636 μmol Gd/L であった。本剤の投与後 6 ヵ月まで採取した血漿及び尿中の Gd の定量のために確立されたより感度の高い分析法の LLOQ は、ヒト血漿（測定方法番号 AS-BA-0334）及び尿中（測定方法番号 AS-BA-0362）で 0.000636 μmol Gd/L であった。

[redacted]は、血漿の検体処理手順（測定方法番号 C02）として硝酸及びマイクロ波により分解した。内部標準としてルテチウムを使用した。ヒト血漿中の Gd の LLOQ は 0.0318 μmol Gd/L であった。

いずれのヒトマトリックスにおいても、すべての方法で Gd 測定における精度は 15%以下、真度は 85%～115%（LLOQ で 80%～120%）であった。ヒトマトリックス中の Gd の測定方法の概要（定量範囲、精度及び真度）を表 2.7.1.1-5 に示す。

測定法のバリデーションが開始したときに適用された生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関連するガイドライン[1, 2, 3]、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して、測定法のバリデーション及び試験検体の分析を実施した。

[redacted]/[redacted]でのヒト血漿及び尿の分析法は、フルバリデーションされた。[redacted]での尿及び糞便中の分析法は簡略化したバリデーション（少なくとも 1 日間の真度及び精度の測定）で適格性が確認された。

ヒト血漿の分析法である測定方法番号 C02（[redacted]で利用）及び測定方法番号 AS-BA-0288（[redacted]で利用）のクロスバリデーションを実施し、確認した。クロスバリデーションでは、臨床試験検体及びクロスバリデーション用の品質管理（QC）試料（12.5～38,000μg/L）を用いた。クロスバリデーション用 QC 試料は、精度は 20%以下、真度は 80%～120%であった。クロスバリデーションで用いた臨床試験検体で得られた 2 つの測定値の差は、繰り返し測定の少なくとも 67%が平均値の 20%の範囲内であった（2.7.1.4.4）。

血漿中の Gd を測定するためのバリデーションデータの概要を付録（2.7.1.4.2）に示し、すべての定量法に関する包括的なバリデーション報告書の参照を示す。

表 2.7.1.1-2　臨床試験における Gd の定量のための生体試料分析法の概要

Method ID	Assay Type (Matrix)	Method Title	Method Report ID	Validation Report ID (CRO ID)	Effective Date	Method used in Studies
AI-01430	ICP-MS (plasma)	Validation of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Plasma by ICP-MS Method No.: AI-01430	n.a.	5.3.1.4.1 R-12593 (VS-01430)	[redacted]20[redacted] [redacted]20[redacted] (Revision)	19324
AI-01433	LC-ICP-MS (urine)	Qualification of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Urine by LC-ICP-MS Method No.: AI-01433	n.a.	5.3.1.4.2 R-12879 (MQ-00136)	[redacted]20[redacted]	19324
AS-BA-0288	ICP-MS (plasma)	Full Method Validation of an ICP-MS for Quantitation of Gadolinium in human plasma	n.a.	5.3.1.4.4 B002946 (B-19-1689-A) 5.3.1.4.8 R-14072 (B-21-3199-A)	[redacted]20[redacted]	19325, 19414, 19730, 21180, 20241
AS-BA-0334	ICP-MS (plasma)	Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human plasma	n.a.	5.3.1.4.6 R-13845 (B-20-2417-A)	[redacted]20[redacted] (Version 1) [redacted]20[redacted] (Version 2)	21180
C02	ICP-SFMS (plasma)	Validation of method C02 for the quantitative determination of gadolinium in human K3-EDTA plasma by ICP-SFMS	n.a.	5.3.1.4.9 B003083 (N-A-BIO-22-287)	[redacted]20[redacted]	21196, 21197, 21181
AS-BA-0289	ICP-MS (urine)	Full Method Validation of an ICP-MS for the Quantitation of Gadolinium in human urine	n.a.	5.3.1.4.5 R-14347 (B-19-1512-B)	[redacted]20[redacted]	19414, 19730, 21180
AS-BA-0362	ICP-MS (urine)	Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human urine	n.a.	5.3.1.4.7 R-13846 (B-20-2420-C)	[redacted]20[redacted]	21180
AI-01434	ICP-MS (feces)	Method Qualification for Quantification of Gadolinium in Human feces	n.a.	5.3.1.4.3 R-13025 (MQR-00139)	[redacted]20[redacted]	19324
C02 / AS-BA-0288	ICP-MS (plasma)	Cross validation of the validated bioanalytical methods for the quantitative determination of gadolinium (Gd) in human K3-EDTA plasma by ICP-MS	n.a.	5.3.1.4.10 B003196 (CV-C02 / QSC302239)	[redacted]20[redacted]	n.a.

表 2.7.1.1-3　臨床試験における Gd の定量のための生体試料分析法のバリデーションの概要

Method ID	Matrix	Assay Type	Version	Validation Type	Changes to previous Version or Method	Reason for New Method
AI-01430	Plasma	ICP-MS	01	Full	First version	n.a.
AI-01433	Urine	LC-ICP-MS	01	Qualification	First version	n.a.
AI-01434	Feces	ICP-MS	01	Qualification	First version	n.a.
AS-BA-0288	Plasma	ICP-MS	01	Full	Sample preparation procedure changed, different internal standard	Method transfer to the CRO
AS-BA-0334	Plasma	ICP-MS	01	Full	New working range	More sensitive method needed
AS-BA-0289	Urine	ICP-MS	01	Full	Sample preparation procedure changed, different internal standard	Method transfer to the CRO
AS-BA-0362	Urine	ICP-MS	01	Full	New working range	More sensitive method needed
C02	Plasma	ICP-SFMS	01	Full	Sample preparation procedure changed, different internal standard	Method transfer to the CRO
C02 / AS-BA-0288	Plasma	ICP-MS / ICP-SFMS	01	Cross Validation	Cross validation of methods C02 and AS-BA-0288	n.a.

表 2.7.1.1-4　臨床試験における Gd の定量のための測定方法番号、バリデーション報告書番号及び生体試料分析法の報告書番号の相互参照

Method ID	Validation Report ID (CRO Validation Study/Report ID)	Bioanalytical Report IDs (CRO Bioanalytical Report ID)
AI-01430	5.3.1.4.1 R-12593 (VS-01430)	
AI-01433	5.3.1.4.2 R-12879 (MQ-00136)	
AI-01434	5.3.1.4.3 R-13025 (MQR-00139)	
AS-BA-0288	5.3.1.4.4 B002946 (B-19-1689-A)	Integrated part of the respective study reports
AS-BA-0334	5.3.1.4.6 R-13845 (B-20-2417-A)	
AS-BA-0289	5.3.1.4.5 R-14347 (B-19-1512-B)	
AS-BA-0362	5.3.1.4.7 R-13846 (B-20-2420-C)	
C02	5.3.1.4.9 B003083 (N-A-BIO-22-287)	

表 2.7.1.1-5　ヒトマトリックス中の Gd の測定方法の概要

Method ID	Matrix	Analyte	Working range [µmol Gd/L]	Precision[a] [%]	Accuracy[a] [%]
[redacted]/AI-01430	Plasma	Gd	0.032 – 47.7	1.6 - 2.4	99.1-111.1
[redacted]/AI-01433	Urine	Gd	0.064 – 47.7	1.6 - 2.2	96.5 - 99.9
[redacted]/AI-01434	Feces	Gd	0.19 – 47.7	2.6 - 4.7	96.6 - 104
[redacted]/AS-BA-0288	Plasma	Gd	0.032 – 318.0	2.4 - 7.9	102 - 113
[redacted]/AS-BA-0289	Urine	Gd	0.064 – 318.0	1.9 - 9.1	94.4 - 107
[redacted]/AS-BA-0334	Plasma	Gd	0.000636-0.127	2.17 - 12.8	96.0 - 101
[redacted]/AS-BA-0362	Urine	Gd	0.000636-0.127	3.18 - 12.8	90.3 - 98.2
[redacted]C02	Plasma	Gd	0.032 – 637	3.0 - 10.9	98.6 - 106

a = including LLOQ-QC

すべての定量法の試験内の定量性能を、付録（2.7.1.4.5）、表　2.7.1.4-15 から表 2.7.1.4-22 に示す。すべての試験の生体試料分析の報告書は、各治験総括報告書に添付されている。

定量実施における異なる検体処理手順を含む、異なる保存条件下（温度及び光）でのヒト血漿及びその他のマトリックス（標準原液、標準溶液、尿、糞便など）内での分析対象物質の安定性並びに実際の試験での実試料の適切な保存期間を検討した。分析対象物質（Gd）は、検体の取扱いに関連するすべての条件下で安定であった（5.3.1.4.1　R-12593、5.3.1.4.2　R-12879、5.3.1.4.3　R-13025、5.3.1.4.4　B002946、5.3.1.4.5　R-14347、5.3.1.4.6　R-13845、5.3.1.4.7　R-13846、5.3.1.4.8　R-14072、5.3.1.4.9　B003083）。ヒト血漿及び尿中で分析対象物質は－20℃以下で少なくとも 12 ヵ月は安定であった。すべての生体試料分析の検体は、分析対象物質の安定性が確立された範囲内で分析した。

2.7.1.1.5　　生物薬剤学に関する概観

他の細胞外液性 GBCA と関連する本剤の物理化学的性質及び緩和度の比較を表　2.7.1.1-6 に示す。

すべての細胞外液性 GBCA は、非常に類似した特性を有する（表 2.7.1.1-6）。化学構造の違い〔直鎖構造（開鎖）とマクロ環構造〕は、全体的な薬物動態プロファイルに意味のある影響を及ぼさなかった。しかし、細胞外液性の mGBCA が現在の標準薬とみなされていることから、第一世代の細胞外液性の直鎖構造の GBCA については本項での詳細な考察から除外した。本剤と他の mGBCA との違いは、本剤の分子量が約 4 倍大きいことである。更に、本剤の緩和度が市販の mGBCA と比較して約 10～14 倍高いことである。しかし、これらの（内因性の）特性の違いは、他の市販の mGBCA と比較して薬物動態特性に影響を及ぼさないことが非臨床試験及び臨床試験のいずれのデータでも示された。

本剤の *in vivo* 及び *in vitro* での特性評価の詳細は 2.6.2.2 に記載する。

表 2.7.1.1-6　mGBCA 製剤の概要（濃度、用量、緩和度及び物理化学的性質）

GBCA [Molecular weight (g/mol)]	**Concen-tration** (mmol/mL)	**Dose** (mmol/kg bw) [Injection Volume] (mL/kg)	**Relaxivity r1** (L $mmol^{-1}$ s^{-1}) (1.41/1.5 T / at 37°C)[a]	**Relaxivity r1** (L $mmol^{-1}$ s^{-1}) (3 T / at 37°C)	**Viscosity** (mPa·s at 37°C)	**Osmolality** (mOsmol/kg water at 37°C)
Gadoquatrane[4] [2579]	0.1 0.4 per Gd	0.01 0.04 per Gd [0.1]	47.2 11.8 per Gd	42 10.5 per Gd	1.76	320
Gadobutrol [605][5, 6]	1.0	0.1 [0.1]	4.8	5.0	4.96	1600
Gadoteridol [559][5, 6]	0.5	0.1 [0.2]	3.8	3.3	1.3	630
Gadoterate meglumine [557][5, 6]	0.5	0.1 [0.2]	3.3	3.0	2.0	1400

a: Gadoquatrane was measured at 1.41 T

緩和度

すべての市販の mGBCA の緩和度〔37℃の血漿における磁場強度 1.41/1.5 テスラ（T）での r1〕は同じ範囲である（3.3～4.8）。本剤の 1.41/1.5T での緩和度 r1 は、1 分子あたりでは、ガドブトロールと比較して 9.8 倍、ガドテル酸メグルミンと比較して 14 倍であった。1Gd 原子あたりでは、緩和度 r1 はガドブトロールと比較して 2.5 倍、ガドテル酸メグルミンと比較して 3.6 倍であった（表 2.7.1.1-6）。しかし、緩和度は試験の条件に依存することに注意することが重要である。

粘度及び浸透圧

本製剤（0.1mmol/mL）の粘度は低い（1.76mPa·s）。浸透圧は 320mOsmol/kg で、血液に近い浸透圧である（表 2.7.1.1-6）。これに対して、他の mGBCA の粘度及び浸透圧は、それぞれ 1.3～4.96mPa·s 及び 630～1,600mOsmol/kg である。

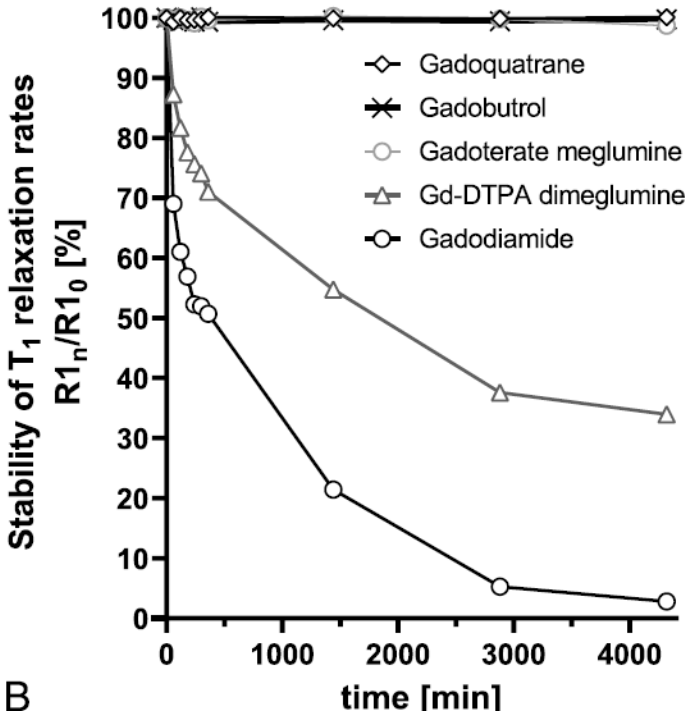
錯体の安定性

各種の GBCA について、*in vitro* 生理的条件下での錯体の安定性が検討されており、その概要を下記に記す[7, 8]。

各種のGBCAを含むプールしたヒト血清を最終濃度1mmol Gd/Lで37℃かつ生理的pHでインキュベートし、各種のGBCAにおけるGd^{3+}の放出について検討された。Gd分析及びイオン交換クロマトグラフィーのため、インキュベーションの前及びインキュベーション後、試料の一部を採取した。未変化体（Gdの錯体）に対する放出されたGd^{3+}の量は、LC-ICP-MSを用いて分析した（LLOQ：全Gdが放出した時の0.1%、つまり、1μmol Gd/L）[8]。Gd^{3+}の錯体の動的安定性について、リン酸バッファー中でGd^{3+}と競合する亜鉛(Ⅱ)イオンを使用した転移金属アッセイを用いて、Gd^{3+}が配位子から置換されるかどうか検討した。亜鉛によってGd^{3+}が置換されると、リン酸バッファー中のGd^{3+}は不溶性の$GdPO_4$を形成し、これが沈殿し、経時的にT1緩和率が減少する。直鎖構造のGBCAに比べ、3つのマクロ環構造のGBCA（ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン及びガドテリドール）が、テスト条件下でヒト血清及び転移金属アッセイにおいて安定していることが示された[7, 8]。

同様の検討が、ガドクアトランも追加して実施された[4]。生理的条件下での錯体の安定性試験において、21日間にわたり、マクロ環構造のGBCAであるガドブトロールとガドクアトランから測定可能なGd^{3+}の放出は認められなかった。一方で、直鎖構造のGBCAであるガドジアミドは、時間とともに解離が増加し、21日後には合計で13.5%の Gdの放出が認められた。亜鉛転移金属アッセイにおけるT1緩和率の比較では、マクロ環構造のGBCAであるガドクアトラン、ガドブトロール及びガドテル酸メグルミンでは、3日間にわたり変化は認められなかった。一方で、マクロ環構造のGBCAとは対照的に、直鎖構造のGBCAであるガドペンテト酸メグルミン及びガドジアミドは、3日後にそれぞれ66%及び97%のT1緩和率の減少を示し、配位子内のGd^{3+}が亜鉛によって置換されたことが示された（図 2.7.1.1-1）。

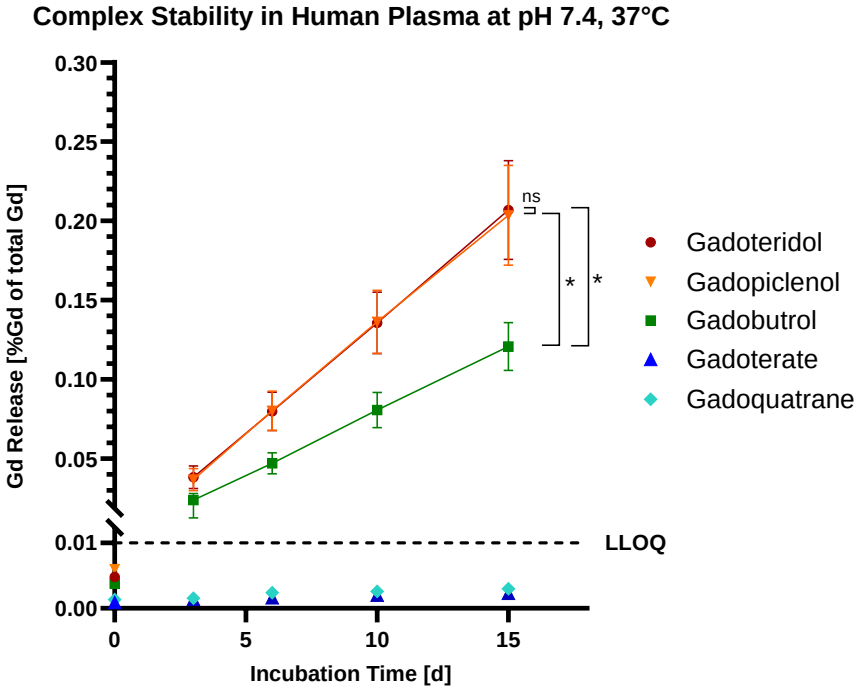
図 2.7.1.1-1　亜鉛転移金属アッセイにおける時間経過に伴うマクロ環構造のGBCA（ガドクアトラン、ガドブトロール、ガドテル酸メグルミン）及び直鎖構造のGBCA（ガドペンテト酸メグルミン、ガドジアミド）のT1緩和率の比較



Source: Lohrke et al., 2022[4] /Figure 3
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.

また、他のマクロ環構造の GBCA と比較した、ガドクアトランの錯体の安定性が *in vitro* 及び *in vivo* で検討された[9)]。生理的条件下での錯体の安定性について、上述の検討と同じ条件下で検討された。分析手法には、LC-ICP-MS が使用され、LLOQ（全 Gd が放出した時の 0.01%、つまり、0.1μmol Gd/L）は、上述した報告よりも 1 桁低い設定であった。図 2.7.1.1-2 に示すとおり、15 日間にわたり、ガドクアトラン及びガドテル酸メグルミンでは、LLOQ を超える Gd^{3+}の放出は認められなかった。一方で、ガドテリドール、ガドブトロール及び gadopiclenol では、経時的な Gd^{3+}の増加が示された。15 日目には、ガドブトロールからの Gd^{3+}の放出は 0.12%であった。一方、gadopiclenol 及びガドテリドールからの Gd^{3+}の放出はそれぞれ 0.20%と、ガドブトロールより高い放出を示し、これらの 2 つの GBCA からの Gd 放出の経時的な変化は重なっていた。直鎖構造の GBCA では 14 日後には約 11%、21 日後には 13.5%に達したのに対して、ガドテリドール、gadopiclenol 及びガドブトロールから観察された放出は極めて低かった。

図 2.7.1.1-2　pH7.4 かつ 37℃におけるヒト血漿中ガドクアトラン、ガドテリドール、ガドブトロール、ガドテル酸及び gadopiclenol からの Gd^{3+}の放出



LLOQ: Lower limit of quantification: 0.01 % of total Gd
Total concentration of Gd for all GBCAs: 1 mmol Gd/L
* indicates a significant difference on 5% level; ns = not significant
Source: Gruendemann et al., 2025[9)]

また、等モルの Gd 濃度で比較した場合、pH1.2 において、ガドクアトランが他のすべての承認されたマクロ環構造の GBCA に比べ、高い錯体の安定性及び動的安定性を持つことが示された[9)]。更に、ガドクアトラン、ガドブトロール又は gadopiclenol 0.6mmol Gd/kg を静脈内投与後 1 週間におけるラットの骨内の Gd 濃度に関する *in vivo* 試験では、骨の部位によって 3 つの造影剤間で違いが認められた。骨髄では、3 つの GBCA の Gd 濃度は類似の範囲にあるものの、骨端及び骨幹では、ガドクアトラン及びガドブトロールの Gd 濃度が gadopiclenol に比べて低いことが示された。大腿骨の Gd イメージングでは、鉱化された骨内でガドクアトランが非常に低いレベル

（＜1nmol Gd/g）でのみ分布したことが確認され、gadopiclenol では薄い皮質下層において高い局所濃度（中央値：27nmol Gd/g）が検出された[9]。

以上のことから、ガドクアトランは、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の両方で極めて高い錯体安定性を示しており、他の承認されたマクロ環構造の GBCA と同様、又はそれ以上の安定性を持っていると考えられた。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤はすぐに使用可能な水溶液で（2.7.1.1.3）、静脈内投与用としてのみ設計されている。したがって、生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は静脈内投与用製剤であるので、生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　生物薬剤学試験及び他の臨床薬理試験に使用した製剤の概要

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に使用した製剤

Study no. **Module** **Report no.**	**Study Type**	**Gadoquatrane dose** (mmol Gd/kg bw)	**Formulation** /** **concentration (amount of drug per unit)**	**Other formulations****
Phase 1 studies				
Study 19324 5.3.3.1.1 PH-41019	Single-dose escalation First-in-Human study	0.025, 0.05 and 0.1 (Cohorts 1 to 3) 0.03, 0.1, 0.2 (Cohorts 4 to 6)	193.4 mg /mL (equivalent 0.3 mmol Gd/mL)	Isotonic saline solution (control group)
Study 19325 5.3.3.1.2 PH-41342	Dose-response; 4 x 4 cross over vs. active comparator	0.01, 0.03 and 0.06 (Comparator: 0.1)	193.4 mg/mL (equivalent 0.3 mmol Gd/mL)	Gadobutrol 1 mmol/mL (comparator)
Study 19414 5.3.3.1.3 PH-41061	Single dose escalation in Japanese healthy male participants	0.01, 0.03 and 0.1	193.4 mg /mL (equivalent 0.3 mmol Gd/mL)	
Study 19730 5.3.3.1.4 PH-42241	Single dose escalation in Chinese healthy male participants	0.03 and 0.1	193.4 mg /mL (equivalent 0.3 mmol Gd/mL)	
Study 21180 5.3.3.3.1 PH-42494	Renal impairment	0.1	257.9 mg /mL (equivalent 0.4 mmol Gd/mL)	
Phase 2 studies				
Study 20241 5.3.5.1.1 PH-42391	Adaptive dose finding comparator	0.04 (Comparator: 0.1)	193.4 mg /mL (equivalent 0.3 mmol Gd/mL)	Gadobutrol 1 mmol/mL (comparator)
Phase 3 studies				
Study 21196* 5.3.5.2.1 Report B003284	Pediatric safety and PK	0.04	257.9 mg /mL (equivalent to 0.4 mmol Gd/mL)	
Study 21181 5.3.5.1.2 Report B003181	Efficacy and safety of gadoquatrane for CNS MRI	0.04 (Comparators: 0.1)	257.9 mg /mL (equivalent 0.4 mmol Gd/mL)	Gadobutrol 1 mmol/mL (comparator) Gadoterate meglumine/gadoteric acid or gadoteridol (comparators): 0.5 mmol/mL

Study no. Module Report no.	Study Type	Gadoquatrane dose (mmol Gd/kg bw)	Formulation** / concentration (amount of drug per unit)	Other formulations**
Study 21197 5.3.5.1.3 Report B003180	Efficacy and safety of gadoquatrane for OBR MRI	0.04 (Comparators: 0.1)	257.9 mg /mL (equivalent to 0.4 mmol Gd/mL)	Gadobutrol 1 mmol/mL (comparator) Gadoterate meglumine/gadoteric acid or gadoteridol (comparators): 0.5 mmol/mL

bw: body weight, CNS: central nervous system, Gd: Gadolinium, MRI: magnetic resonance imaging, OBR: other body regions, PK: pharmacokinetics
*Phase 1/3 study; ** ready to use IV solution

2.7.1.4.2 ガドクアトランの臨床開発プログラムを支援するために用いられた生体試料分析法（ライフサイクル情報）

臨床プログラムを支援するために用いられた、ヒト血漿、尿及び糞便中の本剤及び Gd それぞれの定量法を以下の表に要約する。

表 2.7.1.4-2 血漿中のガドクアトランの総 Gd 量の定量法

Analyte	Gadolinium			
Validation type	Full	Full	Full	Full
eCTD reference number	Not available	Not available	Not available	Not available
Method ID	C02	AI-01430	AS-BA-0288	AS-BA-0334
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] Sweden	[redacted] Netherlands	[redacted] UK	[redacted] UK
Matrix	Plasma			
Platform	ICP-SFMS	Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)		
Format	Addition of stable label internal standard and analysis via ICP-SFMS	Addition of stable label internal standard and analysis via ICP-MS		

Stock reference, lot number, expiration date	Various lots used during initial validation and subsequent stability studies (see archived raw data)	Gadolinium, lot BCBT6222, retest date: 31-Jan-2021 Terbium (internal standard), lot BCBT6215, retest date: 31-Jan-2021 BAY 1747846, lot SCIR-550-9-1, retest date: 31-Mar-2019	Various lots used during initial validation and subsequent stability studies (see archived raw data)	Various lots used during initial validation and subsequent stability studies (see archived raw data)
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.0318 to 636 µmol/L	0.0318 to 47.7 µmol/L	0.0318 to 318 µmol/L	0.000636 to 0.127 µmol/L
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4.9 B003083	5.3.1.4.1 R-12593	5.3.1.4.4 B002946	5.3.1.4.6 R-13845
Synopsis of amendment history	Not applicable	Version 1: Initial method Version 2: Addition of long term stability data	Not applicable	Not applicable

ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-3 尿中のガドクアトランの総 Gd 量の定量法

Analyte	Gadolinium		
Validation type	Full	Full	Full
eCTD reference number	Not available	Not available	Not available
Method ID	AI-01433	AS-BA-0289	AS-BA-0362
Duration of time method is in use	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] Netherlands	[redacted] NE66 2DH, UK	[redacted] NE66 2DH, UK

Matrix	Urine		
Platform	Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)		
Format	Addition of stable label internal standard and analysis via ICP-MS		
Stock reference, lot number, expiration date	Gadolinium, lot BCBT6222, retest date: 31-Jan-2021 Terbium (internal standard), lot BCBT6215, retest date: 31-Jan-2021 BAY 1747846, lot SCIR-550-9-1, retest date: 31-Mar-2019	Various lots used during initial validation and subsequent stability studies (see archived raw data)	Various lots used during initial validation and subsequent stability studies (see archived raw data)
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.0636 to 47.7 µmol/L	0.0636 to 318 µmol/L	0.000636 to 0.127 µmol/L
Matrix study population	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4.2 R-12879	5.3.1.4.5 R-14347	5.3.1.4.7 R-13846
Synopsis of amendment history	Version 1: Initial version Version 2: Addition of long term stability data Version 3: Addition of stability data	Not applicable	Not applicable

ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-4　糞便中のガドクアトランの総 Gd 量の定量法

Analyte	Gadolinium
Validation type	Qualification
eCTD reference number	Not available
Method ID	AI-01434
Duration of time method is in use	[redacted]/20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted] Netherlands
Matrix	Feces

Platform	Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)
Format	Addition of stable label internal standard and analysis via ICP-MS
Stock reference, lot number, expiration date	Various lots used during initial validation and subsequent stability studies (see archived raw data)
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.19078 to 47.7 µmol/L
Matrix study population	Normal
Link to reports and applicable amendments	5.3.1.4.3 R-13025
Synopsis of amendment history	Not applicable

ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-5　ヒト血漿及び尿中のガドクアトラン、BAY 1169599 及び BAY 2409318 の定量法

Analyte	Gadoquatrane (BAY 1747846), BAY 1169599 and BAY 2409318
Validation type	Full
eCTD reference number	Not available
Method ID	AI-01535 (urine), AI-01539 (plasma)
Duration of time method is in use	[redacted]/20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], [redacted] Netherlands
Matrix	Urine and plasma
Platform	LC-ICP-MS, LC-MS for structure elucidation

Stock reference, lot number, expiration date	Gadoquatrane (BAY 1747846), lot BXR8ERD, expiration date: 30-Jun-2019 BAY 1169599, lot 463210, expiration date: 12-Jul-2023 BAY 2409318, lot PAAN-3024-1-4, expiration date: 12-Jul-2023 Gadolinium, lot BCBT6222, expiration date: 31-Jan-2021
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	BAY 1747846: 0.100 to 100 µmo/L BAY 1169599: 0.005 to 5.00 µmo/L BAY 2409318: 0.005 to 5.00 µmo/LI
Matrix study population	Normal
Link to reports and applicable amendments	4.2.2.4.7 R-13454 (plasma) 4.2.2.4.8 R-13455 (urine)
Synopsis of amendment history	Revision made as Bayer logo and project number have been removed from the front page.

ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, LC-ICP-MS: liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry, LC-MS: liquid chromatography-mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, ULOQ: upper limit of quantitation

2.7.1.4.3 分析法の性能の要約ーバリデーションデータ

2.7.1.4.3.1 血漿のバリデーションデータ

表 2.7.1.4-6 血漿のバリデーションデータ（測定方法番号 AI-01430、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Plasma by ICP-MS Bayer report ID: R-12593
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human plasma
Materials used for standard calibration curve and concentration	Gadolinium reference standard, −nitric acid / Tween-20 Calibrator concentrations 5, 10, 20, 100, 1000, 4500, 6000 and 7500 µg/L (corresponds to 0.032, 0.064, 0.127, 0.636, 6.36, 28.6, 38.2 and 47.7 µmol/L)
Validated assay range	0.032 to 47.7 µmol/L
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard QC concentrations: 5.00, 15.0, 2250 and 6000 µg/L (corresponds to 0.032, 0.095, 14.3 and 38.2 µmol/L)
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable
Source and lot of reagents	Control human plasma, Gadolinium and Terbium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, BAY 1747846 reference standard from Bayer AG

Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighted		
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location (**5.3.1.4.1 R-12593**)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 -3.5 2.9	Table 10-1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in 18 QCs (6 for each batch) Inter-batch %CV	-0.9 to 11.1 1.6 to 2.4	Table 10-8
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location (**5.3.1.4.1 R-12593**)**
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of six individual blank matrices to which gadolinium was spiked at LLOQ. Matrix effects were investigated by measuring two concentration levels (LQC and HQC) of post extracted spiked samples using six individual lots (sources) of human K3-EDTA plasma. The analyses were executed using three replicates per matrix. The matrix factor (MF) is calculated for the analyte and ISTD by dividing the mean of the response in the presence of matrix (analyte and ISTD spiked into the extracts of blank matrix) by the mean of the response in the absence of the matrix (neat solution).		Section 9.2 Section 9.5
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below		
Hemolysis effect	The influence of hemolysis of whole blood was investigated by spiking low and the high QC with up to 2% hemolyzed blood (n = 5 samples per level each, one sequence).		Section 9.9.1
Lipemic effect	The influence of lipemic plasma was investigated by preparing two concentration levels (LQC and, HQC) in a plasma with a known high lipid content (triglycerides >300 mg/dL).		Section 9.9.2
Dilution linearity	Not applicable		
Bench-top/process stability	26 hours bench-top stability at 15.0 and 6000 µg/L was established. ISTD normalized difference (%) between 26 h and starting time point (0 h) was -3.2 % for both QC levels.:		Section 9.10.2.1 and Table 10-15

Whole blood stability	2 hours whole-blood stability at 15.0 and 6000 µg/L, at room temperature and on crushed ice was established. ISTD normalized difference (%) between 2 h and starting time point (0 h) was as follows: Gadolinium, 15 µg/L, room temperature: -0.6 % Gadolinium, 6000 µg/L, room temperature: -0.5 % Gadolinium, 15 µg/L, crushed ice: -0.2 % Gadolinium, 6000 µg/L, crushed ice: 0.3 %	Section 9.10.2.4, Table 10-22 and Table 10-23
Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-15° C and subjected to three freeze-thaw cycles. Mean difference between nominal and observed (%bias) at the respective QC level were below the following values: Gadolinium, 15 µg/, -3.5 % Gadolinium, 6000 µg, -3.9 %/	Section 9.10.2.2 and Table 10-16
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=5) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective plasma stability periods were as follows: Gadolinium at −15.0 and 6000 µg/L: 278 days	Section 9.10.2.3 and Table 10-20
Parallelism	Not applicable	
Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two extracted blank matrix samples were measured after the highest matrix standard (ULOQ) from the first set of standards in at least three sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal and ≤ 5% of the ISTD signal, respectively. The acceptance criteria were fulfilled.	Section 9.8 and Table 10-12

CV: coefficient of variation, EDTA: ethylenediamine tetraacetic acid, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MF: matrix factor, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-7 血漿のバリデーションデータ（測定方法番号 AS-BA-0288、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Full Method Validation of an ICP-MS for Quantitation of Gadolinium in human plasma Bayer report ID: B002946
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human plasma
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard Calibrator concentrations 5.00, 10.0, 100, 1000, 10000, 25000, 40000, 50000 µg/L (corresponds to 0.032, 0.064, 0.636, 6.36, 63.6, 159, 254 and 318 µmol/L)
Validated assay range	0.032 to 318 µmol/L

Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard QC concentrations: 5.00, 10.0, 1000, 25000, and 40000 µg/L (corresponds to 0.032, 0.064, 6.36, 159, and 254 µmol/L)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Control human plasma from Biochemed or equivalent, Gadolinium and Europium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, Gadolinium reference standard from Alfa Aesar		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighted		
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location (**5.3.1.4.4 B002946**)**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 0.96 9.07	Table 35 (Amendment 1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 18 QCs (6 for each batch) Inter-batch %CV	1.90 to 13.2 2.40 to 7.83	Table 24

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Source location (**5.3.1.4.1 R-12593**)**
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of significant interference in the matrix with regard to analyte and internal standard. The investigations revealed no relevant interference with the signals of gadolinium, nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled.	Section 8.2, Table 20
	Matrix effects were investigated by adding known amounts of gadolinium and europium internal standard into the extracted blank matrix (Sample A) and into pure solvent as reference (Sample B), respectively. Absolute peak area for gadolinium and europium internal standard in the matrix extracts were compared to the signal intensities derived from the pure solvent gadolinium / europium internal standard reference samples. A negligible matrix effect was observed for gadolinium and europium internal standard. The matrix effect for gadolinium was sufficiently compensated by the europium internal standard at all gadolinium concentrations.	Section 8.4, Table 23
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below	

Hemolysis effect	The influence of hemolysis of whole blood was investigated by spiking low and the high QC with up to 2% hemolyzed blood (n = 6 samples per level each, one sequence).	Section 9.6, Table 27
Lipemic effect	The influence of lipemic plasma was investigated by preparing two concentration levels (LQC and HQC) in a plasma with a known high lipid content (triglycerides >300 mg/dL).	Section 9.6, Table 28
Dilution linearity	Not applicable	
Bench-top/process stability	24 hours bench-top stability at LQC and HQC level was established. ISTD normalized difference (%) between 24 h and starting time point (0 h) was -6.75 % (LQC) and -4.86 % (HQC):	Section 8.9.2.1 and Table 30
Whole blood stability	Not determined.	
Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to six freeze-thaw cycles. Mean difference between nominal and observed (%bias) at the respective QC level were +2.04 % (LQC) and +0.77 % (HQC).	Section 8.9.2.2 and Table 31
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=6) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective plasma stability periods were as follows: Gadolinium at LQC and HQC in polypropylene tubes: at least 397 days Gadolinium at LQC and HQC in glass capillaries: at least 37 days	Section 8.9.2.3 and Table 32
Parallelism	Not applicable	
Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two LLOQ samples were measured after a ULOQ sample in at least six sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal. The acceptance criteria were fulfilled when intelligent wash was used. The carryover assessment also fulfilled the acceptance criteria when there was a blank sample between the ULOQ and LLOQ samples and no intelligent wash was used. The carryover assessment did not fulfill the acceptance criteria when intelligent wash was not used and there was no blank sample between the ULOQ and LLOQ.	Section 8.7 and Table 26

CV: coefficient of variation, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-8　血漿のバリデーションデータ（測定方法番号 AS-BA-0334、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human plasma Bayer report ID: R-13845		
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard Calibrator concentrations 0.100, 0.250, 1.00, 2.50, 5.00, 10.0, 15.0, 20.0 µg/L (corresponds to 0.00064, 0.0016, 0.006, 0.016, 0.032, 0.064, 0.095 and 0.127 µmol/L)		
Validated assay range	0.000363 to 0.127 µmol/L		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard QC concentrations: 0.100, 0.250, 5.00, and 15.0 µg/L [corresponds to 0.00064, 0.0016, 0.032, and 0.095 µmol/L]		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Control human plasma from Biochemed (or equivalent), Gadolinium and Europium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, Gadolinium reference standard from Alfa Aesar, BAY 1747846 reference standard from Bayer AG		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighted		
Validation parameters	**Method Validation Summary**		Source location (5.3.1.4.6 R-13845)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%bias) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 -0.335 9.16	Table 44
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in QCs (6 per level per batch) Inter-batch %CV	-3.87 to 0.797 2.17 to 12.8	Table 28
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location** (5.3.1.4.1 R-12593)

Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of significant interference in the matrix with regard to analyte and internal standard. The investigations revealed no relevant interference with the signals of gadolinium, nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled. Matrix effects were investigated by adding known amounts of gadolinium and europium internal standard into the extracted blank matrix (Sample A) and into pure solvent as reference (Sample B), respectively. Absolute peak area for gadolinium and europium internal standard in the matrix extracts were compared to the signal intensities derived from the pure solvent gadolinium / europium internal standard reference samples. A negligible matrix effect was observed for gadolinium and europium internal standard. The matrix effect for gadolinium was sufficiently compensated by the europium internal standard at all gadolinium concentrations.	Section 8.2, Table 22 Section 8.4, Table 27
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below	
Hemolysis effect	The influence of hemolysis of whole blood was investigated by spiking low and the high QC with up to 2% hemolyzed blood (n = 6 samples per level each, one sequence).	Section 8.7.1, Table 32
Lipemic effect	The influence of lipemic plasma was investigated by preparing two concentration levels (LQC and, HQC) in a plasma with a known high lipid content (triglycerides >300 mg/dL).	Section 8.7.2, Table 33
Dilution linearity	Not applicable	
Bench-top/process stability	240 hours (10 days) bench-top stability at LQC and HQC level was established. ISTD normalized difference (%) between 240 h and starting time point (0 h) was +1.27 % (LQC) and -1.56% (HQC):	Section 8.8.2.1 and Table 37
Whole blood stability	Not applicable	
Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to four freeze-thaw cycles. Mean difference between nominal and observed (%bias) at the respective QC level were - 6.28 % (LQC) and -3.24 % (HQC).	Section 8.8.2.2 and Table 38
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=6) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective plasma stability periods were as follows: Gadolinium at LQC and HQC: at least 33 days	Section 8.8.2.3 and Table 39
Parallelism	Not applicable	

Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two LLOQ samples were measured after a ULOQ sample in at least six sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal. The carryover assessment did not fulfill the acceptance criteria when an intelligent wash was used. Further investigation into the intelligent rinse was performed using blank samples between the ULOQ and LLOQ samples which fulfilled the acceptance criteria.	Section 8.7 and Table 31

CV: coefficient of variation, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-9 血漿のバリデーションデータ（測定方法番号 C02、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of method C02 for the quantitative determination of gadolinium in human K3-EDTA plasma by ICP-SFMS Bayer report ID: B003083		
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human plasma		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard Calibrator concentrations 5.00, 10.0, 200, 10000, 40000, 100000 µg/L (corresponds to 0.032, 0.064, 1.27, 63.6, 254 and 636 µmol/L)		
Validated assay range	0.032 to 636 µmol/L		
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human plasma and Gadolinium reference standard QC concentrations: 5.00, 10.0, 700, 50000, 80000 and 100000 µg/L (corresponds to 0.032, 0.064, 4.45, 318, 509 and 636 µmol/L)		
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable		
Source and lot of reagents	Control human plasma from BIOIVT, Gadolinium and Lutetium (ISTD) reference standard from Agilent, Gadolinium reference standard from Inorganic Ventures, BAY 1747846 reference standard from Bayer AG		
Regression model and weighting	Linear, not weighted		
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location** (5.3.1.4.9 B003083)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	6 96.9 8.0	Table 18

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%) in 18 QCs (6 for each batch) Inter-batch %CV	98.6 to 106 3.0 to 10.9	Table 21

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Source location** (5.3.1.4.9 B003083)
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of significant interference in the matrix with regard to analyte and internal standard. The investigations revealed no relevant interference with the signals of gadolinium, nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled.	Section 5.2, Table 12
	Matrix effects were investigated by analyzing 3 replicates of low and high QCs. Both QC levels were prepared from 6 different sources. The acceptance criteria were fulfilled.	Section 5.3, Table 14, Table 15
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below	
Hemolysis effect	The influence of hemolysis of whole blood was investigated by spiking low and the high QC with up to 2% hemolyzed blood (n = 6 samples per level each, one sequence).	Section 5.3, Table 14, Table 15
Lipemic effect	The influence of lipemic plasma was investigated by preparing two concentration levels (LQC and , HQC) in a plasma with a known high lipid content (triglycerides >300 mg/dL).	Section 5.3, Table 14, Table 15
Dilution linearity	Not applicable	
Bench-top/process stability	25 days bench-top stability at LQC and HQC level was established. ISTD normalized difference (%) between 25 days and starting time point (0 h) was Gd standard solution: 0 % (LQC), + 2 % (HQC) BAY 1747846 standard solution: + 6 % (LQC) and + 9 % (HQC):	Section 5.8.2 and Table 26
Whole blood stability	Not applicable	
Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to five freeze-thaw cycles. Mean difference between nominal and observed (%bias) at the respective QC level were Gd standard solution: +7 % (LQC), + 2 % (HQC) BAY 1747846 standard solution: + 7 % (LQC) and + 3 % (HQC)	Section 5.8.1 and Table 25
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=5) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective plasma stability periods were at least 6 months (testing up to 24 months ongoing)	Section 5.8.3

Parallelism	Not applicable	
Carry over	Carry-over is the alteration of a measured concentration due to residual analyte from a preceding sample that remains in the analytical instrument. ZERO samples were analyzed directly after the highest standard. Responses obtained in those zero-samples were then compared to the responses from the LLOQ calibration standard, The acceptance criterion that carry-over in the blank samples following the highest calibration standard should not be greater than 5% of the response for the ISTD is fulfilled. Regarding Gd, the acceptance criterion that carry-over in the blank samples following the highest calibration standard should not be greater than 20% of the analyte response at the LLOQ is not fulfilled. In order to eliminate the risk of carry-over effects (and also to manage the potential risk that authentic samples may contribute with increased risk of carry-over) automatic control of potential memory effect has been introduced during data evaluation.	Section 5.6 and Table 23

CV: coefficient of variation, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

2.7.1.4.3.2 尿及び糞便のバリデーションデータ

表 2.7.1.4-10 尿のバリデーションデータ（測定方法番号 AI-01433、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Qualification of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Urine by LC-ICP-MS Bayer report ID: R-12879
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human urine
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human urine, Gadolinium reference standard, nitric acid / Tween-20 Calibrator concentrations 10, 20, 50, 250, 1000, 4500, 6000 and 7500 µg/L (corresponds to 0.064, 0.127, 0.318, 1.59, 6.36, 28.6. 38.2 and 47,7 µmol/L)
Validated assay range	0.064 to 47.7 µmol/L
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human urine and Gadolinium reference standard QC concentrations: 10.0, 30.0, 2250 and 6000 µg/L (corresponds to 0.064, 0.191, 14.3 and 38.2 µmol/L)
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable
Source and lot of reagents	Control human urine, Gadolinium and Terbium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, BAY 1747846 reference standard from Bayer AG
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighted

Validation parameters	Method Validation Summary		Source location (5.3.1.4.2 R-12879)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 -0.1 5.7	Table 10-1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in QCs (6 for each batch) Inter-batch %CV	-3.5 to -0.1 1.6 to 2.2	Table 9-7

Validation parameters	Method Validation Summary	Source location (5.3.1.4.2 R-12879)
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of six individual blank matrices to which gadolinium was spiked at LLOQ. The investigations on blank matrix revealed no relevant interference with the signals of the analyte nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled.	Section 9.2, Table 10-4
	Matrix effects were investigated by measuring two concentration levels (LQC and HQC) of post extracted spiked samples using six individual lots (sources) of human urine. The analyses were executed using three replicates per matrix. The matrix factor (MF) is calculated for the analyte and ISTD by dividing the mean of the response in the presence of matrix (analyte and ISTD spiked into the extracts of blank matrix) by the mean of the response in the absence of the matrix (neat solution). A negligible matrix effect was observed for the analyte and ISTD. The matrix effect for the analyte was sufficiently compensated by the ISTD at both analyte concentrations.	Section 9.4, Table 10-6, Table 10-7
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below	
Hemolysis effect	Not applicable	
Lipemic effect	Not applicable	
Dilution linearity	Not applicable	
Bench-top/process stability	71 hours bench-top stability at 30.0 and 6000 µg/L was established. ISTD normalized difference (%) between 71 h and starting time point (0 h) was - between -1.7% and -0.7 %.	Section 9.8.1.1 and Table 10-13
Whole blood stability	not determined	

Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to four freeze-thaw cycles. ISTD normalized difference (%) was between -11.9 % (LQC) and -4.2 % (HQC).	Section 9.8.1.2, Table 10-15 and Table 10-16
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=5) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective urine stability periods were at least 313 days:	Section 9.8.1.4 and Table 10-23
Parallelism	Not applicable	
Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two extracted blank matrix samples were measured after the highest matrix standard (ULOQ) from the first set of standards in at least three sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal and ≤ 5% of the ISTD signal, respectively. The acceptance criteria were fulfilled.	Section 9.7 and Table 10-12

CV: coefficient of variation, EDTA: ethylenediamine tetraacetic acid, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MF: matrix factor, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-11 尿のバリデーションデータ（測定方法番号 AS-BA-0289、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Full Method Validation of an ICP-MS for the Quantitation of Gadolinium in human urine Bayer report ID: R-14347	
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human urine	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human urine, Gadolinium reference standard, nitric acid / Tween-20 Calibrator concentrations 10, 20, 100, 1000, 10000, 25000, 40000 and 50000 ng/mL (corresponds to 0.0636, 0.127, 0.636, 6.36, 63.6, 159, 254 and 318 µmol/L)	
Validated assay range	0.0636 to 318 µmol/L	
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human urine and Gadolinium reference standard QC concentrations: 0.0636, 0.127, 6.36, 159 and 254 µmol/L	
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable	
Source and lot of reagents	Control human urine from Biochemed (or equivalent), Gadolinium and Europium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, Gadolinium standard from Alfa Aesar	
Regression model and weighting	Quadratic, 1/x weighted	
Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Source location** (5.3.1.4.5 R-14347)

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 4.41 8.98	Table 28 (Amendment 1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in QCs (6 for each batch) Inter-batch %CV	94.4 to 107 1.90 to 9.05	Table 9

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Source location** (5.3.1.4.5 R-14347)
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of six individual blank matrices to which gadolinium was spiked at LLOQ. The investigations on blank matrix revealed no relevant interference with the signals of the analyte nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled. Matrix effects were investigated by measuring two concentration levels (LQC and HQC) of post extracted spiked samples using six individual lots (sources) of human urine. The analyses were executed using three replicates per matrix. The matrix factor (MF) is calculated for the analyte and ISTD by dividing the mean of the response in the presence of matrix (analyte and ISTD spiked into the extracts of blank matrix) by the mean of the response in the absence of the matrix (neat solution). A negligible matrix effect was observed for the analyte and ISTD. The matrix effect for the analyte was sufficiently compensated by the ISTD at both analyte concentrations.	Section 8.2, Table 17 Section 8.4, Table 19
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below	
Hemolysis effect	Not applicable	
Lipemic effect	Not applicable	
Dilution linearity	Not determined	
Bench-top/process stability	24 hours bench-top stability at LQC and HQC was established. ISTD normalized difference (%) between 24 h and starting time point (0 h) was –2.51% (LQC) and -2.11 % (HQC).	Section8.7.1.1 and Table 23
Whole blood stability	Not applicable	

Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to four freeze-thaw cycles. ISTD normalized difference (%) between the last cycle and starting time point (0 h) was as follows: Gadolinium, glass capillaries, 4 cycles: -4.08 % (LQC), +1.03% (HQC) Gadolinium, polyethylene tubes, 4 cycles: +17.2 % (LQC), -43.0 % (HQC) Gadolinium, polypropylene tubes, 3 cycles: -39.0 % (LQC), -23.3 % (HQC)	Section 8.7.1.2, Table 24
Long-term storage	Low, and high QC samples were prepared and stored at ≤-20°C. Respective urine stability periods were as follows: Gadolinium, glass capillaries: at least 31 days Gadolinium, polypropylene tubes: at least 385 days Gadolinium, polyethylene tubes: at least 181 days	Section 8.7.1.3 and Table 25
Parallelism	Not applicable	
Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two extracted blank matrix samples were measured after the highest matrix standard (ULOQ) from the first set of standards in at least three sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal and ≤ 5% of the ISTD signal, respectively. The acceptance criteria were fulfilled when intelligent wash was used.	Section 8.7 and Table 22

CV: coefficient of variation, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MF: matrix factor, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-12 尿のバリデーションデータ（測定方法番号 AS-BA-0362、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human urine Bayer report ID: R-13846
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human urine
Materials used for standard calibration curve and concentration	Control human urine, Gadolinium reference standard, nitric acid / Tween-20 Calibrator concentrations 0.000636, 0.00159, 0.00636, 0.0159, 0.0318, 0.0636, 0.0954, 0.127µmol/L
Validated assay range	0.000636 to 0.127 µmol/L
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human urine and Gadolinium reference standard QC concentrations: 0.000636, 0.00159, 0.0318, 0.0954 µmol/L
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable
Source and lot of reagents	Control human urine, Gadolinium and Europium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, BAY 1747846 reference standard from Bayer AG

Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighted		
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location** (5.3.1.4.7 R-13846)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 2.1 7.3	Table 8-2
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in QCs (4 for each batch) Inter-batch %CV	91.5 to 107.4 1.89 to 14.2	Table 8-3
Validation parameters	**Method Validation Summary**		**Source location** (5.3.1.4.7 R-13846)
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of six individual blank matrices to which gadolinium was spiked at LLOQ. The investigations on blank matrix revealed no relevant interference with the signals of the analyte nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled. Matrix effects were investigated by measuring two concentration levels (LQC and HQC) of post extracted spiked samples using six individual lots (sources) of human urine. The analyses were executed using three replicates per matrix. The matrix factor (MF) is calculated for the analyte and ISTD by dividing the mean of the response in the presence of matrix (analyte and ISTD spiked into the extracts of blank matrix) by the mean of the response in the absence of the matrix (neat solution). A negligible matrix effect was observed for the analyte and ISTD. The matrix effect for the analyte was sufficiently compensated by the ISTD at both analyte concentrations.		Section 8.2, Table 19 Section 8.4, Table 22
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below		
Hemolysis effect	Not applicable		
Lipemic effect	Not applicable		
Dilution linearity	Not applicable		
Bench-top/process stability	72 hours bench-top stability at LQC and HQC was established. ISTD normalized difference (%) between 72 h and starting time point (0 h) was - between -6.28% (LQC) and -2.61 % (HQC).		Section 8.8.2.1 and Table 27
Whole blood stability	Not applicable		

Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to four freeze-thaw cycles. The analyte was stable in human urine after 4 freeze thaw cycles at ≤ -20° C.	Section 8.8.2.2, Table 28
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=6) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective urine stability periods were at least 35 days:	Section 8.8.2.3 and Table 29
Parallelism	Not applicable	
Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two extracted blank matrix samples were measured after the highest matrix standard (ULOQ) from the first set of standards in at least three sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal and ≤ 5% of the ISTD signal, respectively. The acceptance criteria were fulfilled.	Section 8.7 and Table 25

CV: coefficient of variation, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MF: matrix factor, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

表 2.7.1.4-13 糞便のバリデーションデータ（測定方法番号 AI-01434、[redacted]）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method Qualification for Quantification of Gadolinium in Human feces Bayer report ID: R-13025	
Method description	ICP-MS method for the quantitative determination of Gadolinium in human feces	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Gadolinium reference standard, water Calibrator concentrations 0.19, 0.64, 1.59, 6.36, 12.7, 28.6, 38.2 and 47.7 µmol/L)	
Validated assay range	0.19 to 47.7 µmol/L	
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Control human feces homogenate and Gadolinium reference standard QC concentrations: 0.19, 0.57, 14.3, and 38.2 µmol/L	
Minimum required dilutions (MRDs)	Not applicable	
Source and lot of reagents	Control human feces, Gadolinium and Terbium (ISTD) reference standard from Sigma-Aldrich, BAY 1747846 reference standard from Bayer AG	
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$ weighted	
Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Source location** (5.3.1.4.3 R-13025)

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Cumulative accuracy (%RE) at LLOQ: Cumulative precision (%CV) at LLOQ:	8 -0.3 1.8	Table 10-1
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%RE) in QCs (6 for each batch) Inter-batch %CV	-3.4 to 4.0 2.6 to 4.7	Table 10-8

Validation parameters	**Method Validation Summary**	**Source location** (5.3.1.4.1 R-12593)
Selectivity & matrix effect	The selectivity of the analytical method was investigated by analysis of blank matrices and evaluation of six individual blank matrices to which gadolinium was spiked at LLOQ. The investigations on blank matrix revealed no relevant interference with the signals of the analyte nor the internal standard and the acceptance criteria were fulfilled. Matrix effects were investigated by measuring two concentration levels (LQC and HQC) of post extracted spiked samples using six individual sources of human feces. The analyses were executed using three replicates per matrix. The matrix factor (MF) is calculated for the analyte and ISTD by dividing the mean of the response in the presence of matrix (analyte and ISTD spiked into the extracts of blank matrix) by the mean of the response in the absence of the matrix (neat solution). A negligible matrix effect was observed for the analyte and ISTD. The matrix effect for the analyte was sufficiently compensated by the ISTD at both analyte concentrations.	Section 9.2, Table 10-4 Section 9.4, Table 10-6, Table 10-7
Interference & specificity	Specificity see above, selectivity see below	
Hemolysis effect	Not applicable	
Lipemic effect	Not applicable	
Dilution linearity	Not applicable	
Bench-top/process stability	23 hours bench-top stability at LQC and HQC was established. ISTD normalized difference (%) between 23 h and starting time point (0 h) was - between -3.1% and -1.2 %.	Section 9.10.1.1 and Table 10-12
Whole blood stability	Not applicable	

Freeze-Thaw stability	Low and high QC samples were prepared, stored at ≤-20° C and subjected to four freeze-thaw cycles. ISTD normalized difference (%) between cycle four and starting time point (0 h) was -between -10.7 % (HQC) and -5.9 % (LQC).	Section 9.10.1.2, Table 10-13
Long-term storage	Low, and high QC samples (n=5) were prepared and stored at ≤-20°C. Respective urine stability periods were at least 254 days:	Section 9.10.1.3 and Table 10-15
Parallelism	Not applicable	
Carry over	The carryover was calculated from analytical runs, where two extracted blank matrix samples were measured after the highest matrix standard (ULOQ) from the first set of standards in at least three sequences. The acceptance criteria for the analyte and the ISTD were ≤20% of the LLOQ signal and ≤ 5% of the ISTD signal, respectively. The acceptance criteria were fulfilled.	Section 9.7

CV: coefficient of variation, HQC: high quality control, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, ISTD: internal standard, LLOQ: lower limit of quantitation, LQC: low quality control, MF: matrix factor, MRD: minimum required dilution, QC: quality control, RE: relative error, ULOQ: upper limit of quantitation

2.7.1.4.4 分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約

測定方法番号 AS-BA-0288 ([redacted]でバリデート）及び C02 ([redacted]でバリデート）のクロスバリデーションデータを以下の表に要約する。両方法を用いて、臨床試験検体のヒト血漿中の Gd の定量を行った。

表 2.7.1.4-14 分析法の変更及びクロスバリデーションの結果（測定方法番号 C02）

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Cross validation of the validated bioanalytical methods for the quantitative determination of gadolinium (Gd) in human K3-EDTA plasma by ICP-MS Bayer Report ID: B003196		
Changes in method	Method description remained unaltered during clinical development (no versioning)		
New validated assay range if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location** (5.3.1.4.10 B003196)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators (LLOQ to ULOQ, n=2 each) during cross-validation batches Quotient (Method AS-BA-0288) ALS (Method C02)	 -3.92 to 3.79 -4.5 to 2.5%	

	Cumulative precision (%CV) (LLOQ to ULOQ) (n=2 each) during cross-validation batches	
	[redacted] (Method AS-BA-0288)	≤15.8%
	[redacted] (Method C02)	≤5.5%
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) at 4 QC level during cross validation batches (n=2 each)	
	[redacted] (Method AS-BA-0288)	0.25 to 13.5%
	[redacted] (Method C02)	-0.5 to 17.6%
	Inter- / Intra-batch %CV during cross validation batches	
	[redacted] (Method AS-BA-0288)	≤10.3%
	[redacted] (Method C02)	≤2.3%
Cross-validation	This Quotient method was cross-validated with ALS method C02: Results are partially reported in validation report B003196. 36 validation QC samples (VCs) were prepared at Quotient (blank, 12.5, 2500, 15000, 20000 and 38000 µg/L, n=6 each), analyzed with method AS-BA-0288 and shipped blinded to ALS for analysis with method C02. In addition, a total of 40 Incurred clinical study samples from Study Number 21180 have been assigned as the incurred non-pooled cross validation samples. Each of the 40 samples have been analyzed at Quotient and at ALS along with a calibration curve and batch QC samples in line with standard analytical procedures. At both sites, accuracy and precision across VCs were determined and results are given below. All blank samples were successfully identified at both sites and mean difference for all spiked cross validation samples compared to the nominal concentrations, was 4.9 %. All incurred study samples were analyzed blinded in both labs. Samples with at least one result below LLOQ were not included in the comparison, which added up to 32 samples that were included. The average variability for these samples were 9.96 %. 25 of 32 samples were in the accepted range, i.e. 78%. In addition, 3 samples with results below LLOQ were analyzed with the same result by both laboratories. Including them in the evaluation, 28 out of 35 samples (80%) were in the accepted range.	
List other parameters	Not applicable	

CV: coefficient of variation, ICP-MS: inductively coupled plasma-mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, QC: quality control, ULOQ: upper limit of quantitation

2.7.1.4.5　ガドクアトラン測定の実際の試験での性能

表 2.7.1.4-15　測定方法番号 AI-01430 の実際の試験での性能（血漿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance		QC performance		ISR passing rate %
			%bias	%CV	%bias	%CV	
19324	Gadolinium	90 (18 of 20)	-2.3 to 2.3	≤ 3.8	-3.5 to 0.6	≤ 7.6	96

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, QC: quality control

表 2.7.1.4-16　測定方法番号 AS-BA-0288 の実際の試験での性能（血漿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance		QC performance		ISR passing rate %
			%bias	%CV	%bias	%CV	
19325	Gadolinium	64 (7 of 11)	-6.99 to 8.44	≤ 7.14	-6.39 to 7.65	≤ 5.60	N/A
19414	Gadolinium	74 (17 of 23)	-3.14 to 3.46	≤ 8.47	-4.40 to 1.20	≤ 15.4	71.4
19730	Gadolinium	60 (15 of 25)	-5.76 to 3.82	≤ 6.90	-3.57 to 0.68	≤ 14.7	N/A
21180	Gadolinium	72 (13 of 18)	-2.12 to 1.11	≤ 9.18	-4.43 to -1.76	≤ 29.4	67
20241	Gadolinium	56 (22 of 39)	-0.57 to 1.68	≤ 7.41	-4.63 to 6.77	≤ 12.2	N/A

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, N/A: not applicable, QC: quality control

表 2.7.1.4-17　測定方法番号 AS-BA-0334 の実際の試験での性能（血漿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance		QC performance		ISR passing rate %
			%bias	%CV	%bias	%CV	
21180	Gadolinium	100 (6 of 6)	-1.56 to 16.7	≤ 14.3	-5.65 to 7.56	≤ 7.31	N/A

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, N/A: not applicable, QC: quality control

表 2.7.1.4-18　測定方法番号 C02 の実際の試験での性能（血漿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance %bias	Std. curve performance %CV	QC performance %bias	QC performance %CV	ISR passing rate %
21196	Gadolinium	100 (3 of 3)	97.9 to 105	≤ 9.38	90.5 to 104	≤ 9.69	N/A
21197	Gadolinium	100 (19 of 19)	99.9 to 105	≤ 7.67	95.4 to 105	≤ 6.75	N/A
21181	Gadolinium	100 (18 of 18)	98.8 to 105	≤ 7.25	97.1 to 105	≤ 6.67	98.8%

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, QC: quality control

表 2.7.1.4-19　測定方法番号 AI-01433 の実際の試験での性能（尿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance %bias	Std. curve performance %CV	QC performance %bias	QC performance %CV	ISR passing rate %
19324	Gadolinium	79 (15 of 19)	-0.9 to 1.3	≤ 2.9	-4.1 to 0.2	≤ 9.4	74

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, QC: quality control

表 2.7.1.4-20　測定方法番号 AS-BA-0289 の実際の試験での性能（尿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance %bias	Std. curve performance %CV	QC performance %bias	QC performance %CV	ISR passing rate %
19730	Gadolinium	100 (4/4)	-3.9 to 1.8	≤ 10.3	-0.8 to 4.8	≤ 5.3	N/A
21180	Gadolinium	45 (18 of 40)	-2.51 to 3.71	≤ 10.5	-0.91 to 3.00	≤ 14.84	73

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, QC: quality control

表 2.7.1.4-21　測定方法番号 AS-BA-0362 の実際の試験での性能（尿、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance %bias	Std. curve performance %CV	QC performance %bias	QC performance %CV	ISR passing rate %
21180	Gadolinium	100 (3 of 3)	-5.65 to 1.27	≤ 16.7	-1.88 to 1.58	≤ 12.5	N/A

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, N/A: not applicable, QC: quality control

表 2.7.1.4-22　測定方法番号 AI-01434 の実際の試験での性能（糞便、[redacted]）

Clinical Study ID	Analyte Code(s)	Run acceptance rate [%] (n)	Std. curve performance %bias	Std. curve performance %CV	QC performance %bias	QC performance %CV	ISR passing rate %
19324	Gadolinium	100 (7 of 7)	-2.2 to 4.9	≤1.8	-7.3 to -2.7	≤ 7.0	N/A

CV: coefficient of variation, ISR: incurred sample reanalysis, N/A: not applicable, QC: quality control

参考文献一覧

1) FDA, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2001

2) EMA, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev.1, 2014

3) ICH, Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis M10, 2022

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

5) Szomolanyi P et al., Invest Radiol 2019:54:559-564

6) Laurent S et al., Contrast Media Mol Imaging 2006:1:128-137

7) Laurent S et al., Invest Radiol 2001:36:115-122

8) Frenzel T et al., Invest Radiol 2008:43:817-828

9) Gruendemann S et al., Invest Radiol 2025 <https://journals.lww.com/investigativeradiology/fulltext/9900/in_vitro_and_in_vivo_stability_assessment_of_the.336.aspx> (Accessed 2025 May 14)

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 緒言 6
2.7.2.1.2 背景 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 共変量の検討を含む薬物動態及び安全性試験の要約 10
2.7.2.2.1.1 試験 19324：ヒト初回投与用量漸増単回投与試験 10
2.7.2.2.1.2 試験 19414：日本人健康成人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験 14
2.7.2.2.1.3 試験 19730：中国人健康成人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験 16
2.7.2.2.2 用量反応試験 19
2.7.2.2.2.1 試験 19325：用量反応試験（対照薬：ガドブトロール） 19
2.7.2.2.3 特別な集団：腎機能障害 23
2.7.2.2.3.1 試験 21180：腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態及び安全性を検討する試験 23
2.7.2.2.3.2 試験 KM 20097：*In vitro* で透析性を検討する試験 29
2.7.2.2.4 特別な集団：小児被験者 30
2.7.2.2.4.1 試験 21196：造影 MRI 検査が必要な小児患者における薬物動態及び安全性試験 30
2.7.2.2.5 健康被験者及び患者集団を対象とした薬物動態－薬力学評価に基づくモデリング及びシミュレーション 34
2.7.2.2.5.1 母集団薬物動態解析 34
2.7.2.2.5.2 選択した第I相試験（試験 19324、試験 19414 及び試験 19730）における濃度－補正 QT 間隔の解析 44
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.2.3.1 薬力学 49
2.7.2.3.2 薬物動態 50
2.7.2.3.2.1 薬物動態評価の方法：ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析 50
2.7.2.3.2.2 吸収 51
2.7.2.3.2.3 分布 51
2.7.2.3.2.4 代謝 54
2.7.2.3.2.5 排泄 55
2.7.2.3.2.6 用量依存性及び時間依存性 57
2.7.2.3.2.7 薬物動態の内因性要因の影響 58
2.7.2.3.2.8 薬物動態の外因性要因の影響 76

2.7.2.3.2.9　ガドブトロール及び他の GBCA と本剤の薬物動態の比較 77
2.7.2.3.2.10　第I相試験における安全性及び忍容性 80
2.7.2.3.2.11　曝露－反応、曝露－安全性解析 80
2.7.2.3.2.12　補正 QT 間隔延長の可能性評価 80
2.7.2.4　特別な試験 82
参考文献一覧 83

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
4D-MRA	Four-dimensional magnetic resonance angiography	4次元－磁気共鳴血管造影
$A_{e,f}$	amount excreted in feces expressed as a percentage of the administered dose	糞中排泄率
$A_{e,u}$	amount excreted in urine expressed as a percentage of the administered dose	尿中排泄率
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BW	Body weight	体重
C_5	Plasma concentration at 5 minutes after administration	投与5分後の血漿中濃度
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
CL	Total body clearance of drug	全身クリアランス
CL/BW	Body weight normalized CL	体重で標準化した全身クリアランス
CL_R/BW	Body weight normalized renal clearance of drug	体重で標準化した腎クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	投与量及び体重で標準化したC_{max}
CNS	Central nervous system	中枢神経系

略語	英語名称	日本語名称
C-QTc	Concentration-QTc	薬物濃度－補正 QT 間隔
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FBM	Fat body mass	脂肪体重
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FiH	First in human	ヒト初回投与
FWHM	Full width at half maximum	半値全幅
GBCA	Gadolinium-based contrast agent	ガドリニウム造影剤
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
iPSP	Initial pediatric study plan	初期小児研究計画
LBM	Lean body mass	除脂肪体重
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出トランスポーター
mGBCA	Macrocyclic gadolinium-based contrast agent	マクロ環構造の GBCA
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
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質

略語	英語名称	日本語名称
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
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
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIP	Pediatric investigation plan	小児医薬品開発計画
PKS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
Q2	Intercompartmental clearance	コンパートメント内クリアランス
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔 (Fridericia 法)
r1	T1 relaxivity	T1 緩和度
r2	T2 relaxivity	T2 緩和度
RSE	Relative signal enhancement	相対的信号強度
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2,eff}$	Effective half-life	有効半減期
T1, T2	Relaxation time	緩和時間
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
V1	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	Peripheral compartment volume of distribution	第 1 末梢コンパートメントの分布容積
VPC	Visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_{ss}/BW	Body weight normalized V_{ss}	体重で標準化した定常状態における分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

ガドクアトラン（以下、本剤）は、磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査での使用を目的とする細胞外液性造影剤である。本剤は、他の MRI ガドリニウム造影剤（GBCA）と同様にガドリニウム（Gd）を含有する。Gd は、MRI において信号増強及び造影効果をもつ、常磁性の希土類元素（ランタニド）である。本剤は、マクロ環構造の電気的に中性な化合物であり、4 つの Gd イオンを 1 分子中に含有する四量体構造であり、血液に近い浸透圧を有する。

本剤は現在、成人及び小児を対象とした造影 MRI 検査のための GBCA として開発中である。

本項では、本剤の薬物動態及び薬力学について示す。更に、ファーマコメトリクス解析〔母集団薬物動態及び薬物濃度－補正 QT 間隔（C-QTc）〕に基づく評価について示す。

臨床薬理プログラムは、健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬物動態、並びに成人及び小児患者における薬物動態プロファイルの主要な特徴付けを目的としたものである。

臨床試験で使用された、静脈内投与用製剤の生物薬剤学的特性については、2.7.1 に詳細に示す。

すべての安全性に関連する情報の包括的な要約は 2.7.4 に示す。

2.7.2.1.2 背景

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、このことは様々な適応症及び集団において 35 年以上にわたる 8 億件以上の造影 MRI 検査で実証されている。現在使用可能な GBCA の物理化学的性質、薬理学的特性、薬力学的特性及び薬物動態特性は類似している。標準用量は、現在本邦で市販されている細胞外液性 GBCA でいずれも 0.1mmol Gd/kg である。本剤の用量は 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg 相当）を予定している。

本剤を含む常磁性の造影剤は、プロトンの緩和時間を短縮することにより、T1 強調 MRI シーケンスにおける信号強度及びコントラストの増強をもたらす。その結果、非造影 MRI 画像セットでは十分な情報を得られない場合でも、造影することで臓器、組織/構造及び病変の描出が可能となる。T1 強調 MRI では T1 の短い領域が明るく表示される。MRI 造影剤の特徴を示すため、T1 緩和度（r1）及び T2 緩和度（r2）が用いられる。緩和度はプロトンの緩和時間の短縮による MRI 造影剤の作用及び効果の指標である。

現在本邦で市販されている細胞外液性 GBCA の緩和度 r1（1mmol Gd 溶液での縦緩和度）は、おおむね 3～5L·$mmol^{-1}$·s^{-1} の範囲である。四量体である本剤の緩和度 r1 は、現在本邦で市販されているマクロ環構造の GBCA（mGBCA）と比較して 1Gd 原子あたり 2～3 倍高く、1 分子あたり約 10 倍高い。緩和度が高い GBCA を使用することで、診断能/有効性を損なうことなく造影剤及び Gd の投与量を低減することができる。緩和度を含む生物薬剤学的特性の詳細を 2.7.1.1.5 に示す。

臨床薬理データを収集するために実施したすべての第Ⅰ相試験及び小児を対象とした第Ⅰ/Ⅲ相試験を表 2.7.2.1-1 に示す。モデリング＆シミュレーション報告書の概要を表 2.7.2.1-2 に示す。

これらの試験では、コホート 1～3 で 5 分間かけて静脈内投与したヒト初回投与（FiH）試験（試験 19324）を除き、本剤を静脈内に急速投与した。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の概要

Study Number	M5 number/ Report Number	Type of Study	Gadoquatrane Dose [mmol Gd/kg bw][a]	Participants Exposed to Gadoquatrane (N)	Participants Exposed to Placebo (N)
Phase 1					
19324	5.3.3.1.1 / PH-41019	First-in-Human (FiH); single-dose escalation	Cohorts 1 to 3[b]: 0.025, 0.05 and 0.1 Cohorts 4 to 6: 0.03, 0.1, 0.2	36	13
19325	5.3.3.1.2 / PH-41342	Dose-response study; 4 x 4 cross over vs. active comparator	Gadoquatrane[c]: 0.01, 0.03 and 0.06 Gadobutrol[c] (comparator): 0.1	43	0
Special populations (effect of intrinsic factors)					
19414	5.3.3.1.3 / PH-41061	Single dose escalation in healthy Japanese male participants	0.01, 0.03 and 0.1	19	6
19730	5.3.3.1.4 / PH-42241	Single dose escalation in Chinese healthy male participants	0.03 and 0.1	17	6
21180	5.3.3.3.1 / PH-42494	Renal impairment	0.1[d]	24	0
21196	5.3.5.2.1 / B003284	Pediatric safety and PK	0.04[e]	93	0

a administered as IV bolus injection (2 mL/s) unless otherwise mentioned.
b IV infusion (over 5 minutes)
c administered as IV bolus injection (1 mL/s)
d administered as IV bolus injection (1-2 mL/s)
e administered as IV bolus injection (1-4 mL/s)

表 2.7.2.1-2 母集団薬物動態解析モデリング及びシミュレーション報告書の概要

M5 number/ Study number/ Report	Short Description	Main objectives	Clinical data utilized in analyses (Study number / Report)
5.3.3.5.4 / 19552 / R-13054	PopPK analysis to characterize the PK of gadoquatrane in healthy volunteers	• Characterization of the PK and its variability of intravenously administered gadoquatrane, using population PK modeling based on the plasma concentrations of Gd, including assessment of impact of covariates at baseline • Estimation of individual exposure parameters including summary statistics and prediction of Gd plasma concentrations in the time frame relevant for MRI.	19324 / PH-41019 19414 / PH-41061 19325 / PH-41342
5.3.3.5.6 / 19553 / B003468	Integrated PopPK analysis to characterize the PK of gadoquatrane in adults	• Characterization of PK of gadoquatrane and its variability after single IV administration, using popPK modelling based on Gd plasma concentrations including assessment of impact of covariates at baseline • Estimation of individual exposure parameters including summary statistics and prediction of Gd plasma concentrations in the time frame relevant for MRI, i.e. at 10 min, 20 min, and 30 min after administration • Prediction of gadoquatrane exposure parameters in severely renally impaired patients.	19324 / PH-41019 19414 / PH-41061 19325 / PH-41342 19730 / PH-42241 20241 / PH-42391 21180 / PH-42494 21181 / B003181 21197 / B003180
5.3.3.5.5 / CPMX50059 / B003494	PopPK analysis to characterize the PK of gadoquatrane in pediatric participants	• Evaluation of gadoquatrane PK in plasma at a standard dose of 0.04 mmol Gd/kg WT in pediatric patients from birth to <18 y. • Demonstration of similarity of gadoquatrane PK in the pediatric population from birth to <18 years with adults to support extrapolation of efficacy.	21196 / B003284
5.3.3.5.2 / 19723 / PH-41324	Concentration-QTc analysis	• Evaluation of the Gd concentration-QTc relationship in study 19324 in order to assess the effect of gadoquatrane on QTc intervals. • Estimation of the mean and 90% confidence interval (CI) in ΔΔQTc (change from baseline and placebo) of the Gd concentration-QTc relationship developed in the previous step. • Determine the upper limit of the two-sided 90% CI of the ΔΔQTc for multiples of clinically relevant Gd plasma concentrations, i.e., for the highest observed Gd plasma concentration in the dose group of 0.2 mmol Gd/kg bw.	19324 / PH-41019
5.3.3.5.1 / 20048 / PH-41321	Concentration-QTc analysis	• Evaluation of the Gd concentration-QTc relationship in study 19414 in order to assess the drug effect of gadoquatrane on QTc intervals. • Estimation of the mean and 90% confidence interval (CI) in ΔΔQTc (change from baseline and placebo) of the Gd concentration-QTc relationship developed in the previous step.	19414 / PH-41061

M5 number/ Study number/ Report	Short Description	Main objectives	Clinical data utilized in analyses (Study number / Report)
		• Determination of the upper limit of the two-sided 90% CI of the ΔΔQTc for multiples of clinically relevant Gd plasma concentrations, i.e., for the highest observed Gd plasma concentration in the dose group of 0.1 mmol Gd/kg bw.	
5.3.3.5.3 / 20049/ PH-42259	Concentration-QTc analysis	• Evaluation of the Gd concentration-QTc relationship in Study 19730 in order to assess the effect of gadoquatrane on QTc intervals. • Determination of the mean and 90% confidence interval (CI) in ΔΔQTc (change from baseline and placebo) of the Gd concentration-QTc relationship developed in the previous step over the range of observed Gd concentrations. • Determination of the upper limit of the two-sided 90% CI of the ΔΔQTc for the highest observed BAY plasma concentration in the highest dose group of 0.1 mmol Gd/kg bw. Identify the Gd concentration at which the upper limit of the two-sided 90% CI of the estimated ΔΔQTc reaches the 10 ms threshold, provided that it is within the range of observed Gd concentrations.	19730 / PH-42241

BAY 1747846=gadoquatrane

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 共変量の検討を含む薬物動態及び安全性試験の要約

2.7.2.2.1.1 試験 19324：ヒト初回投与用量漸増単回投与試験

試験デザイン：本試験は、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、FiH 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 又は相当量のプラセボを 5 分間かけて静脈内投与（infusion）、コホート 4～6 では本剤 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg 又は相当量のプラセボを急速に静脈内投与（injection：2mL/秒）した。

試験の詳細については、5.3.3.1.1 PH-41019 を参照のこと。

試験対象集団：計 49 例の健康被験者が 9 例（コホート 1）又は 8 例（コホート 2～6）からなる 6 コホートに無作為割付けされ、各コホートは女性 4 例及び男性 4 例（コホート 1 では 5 例）であった。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、残りの 13 例はプラセボの投与を受けた。人口統計学的特性は、投与群間で同様であり、顕著な差はみられなかった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は 34.6±6.3 歳（範囲：22～45 歳）、平均体格指数（BMI）（±SD）は 23.4±2.57kg/m^2（範囲：18.7～29.2kg/m^2）であった。

薬物動態：本剤の薬物動態プロファイルは、他の既知の GBCA の対応するプロファイルと同様であった。本剤は、静脈内投与直後から血漿中 Gd 濃度の急速な低下を示した。Gd の最高濃度（C_{max}）及び投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増

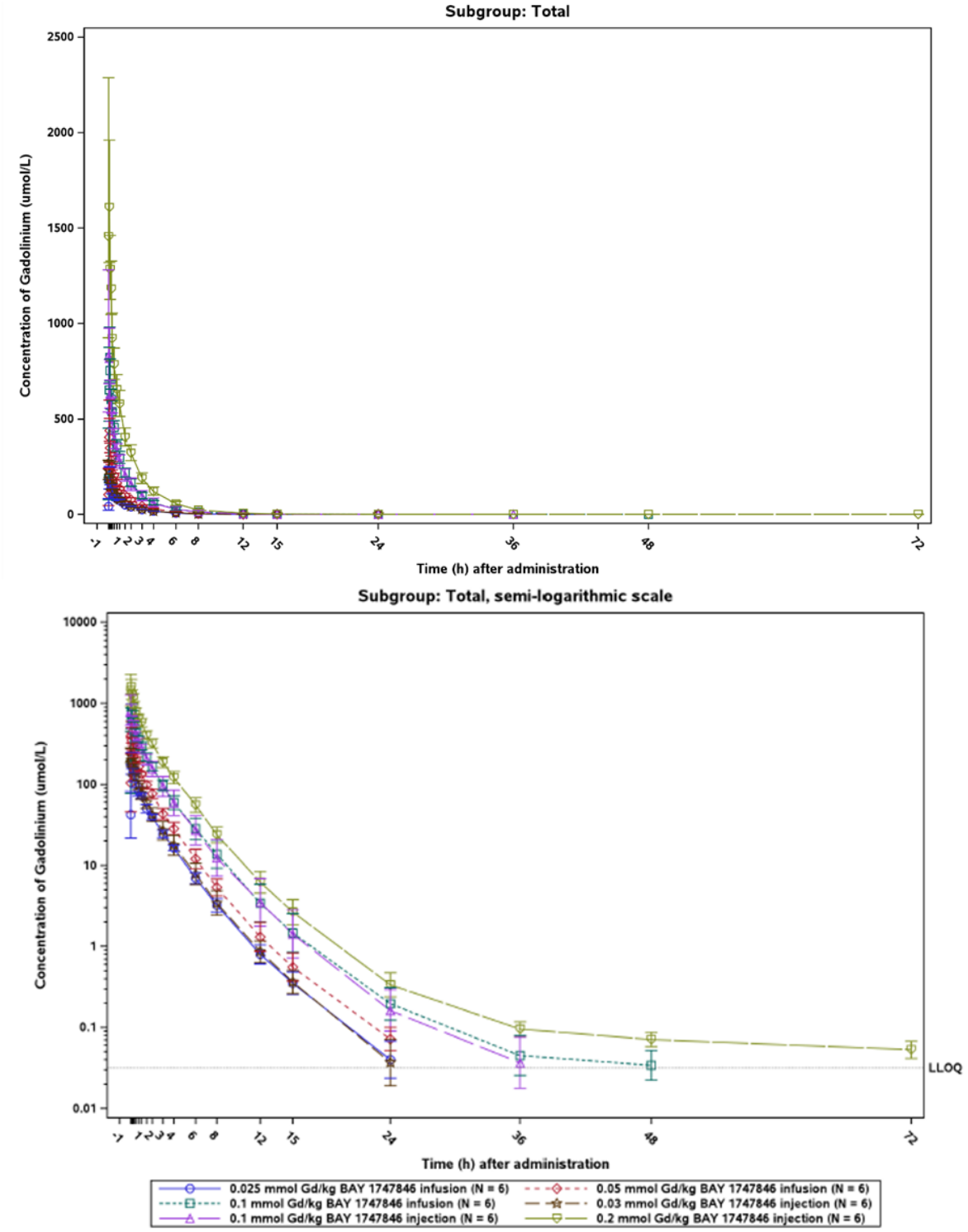
加し、有効半減期（$t_{1/2,eff}$）、全身クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）はすべての用量で一定であり、検討した用量範囲において本剤の薬物動態は線形性を示した。本剤は、主に細胞外液に分布し、このクラスの化合物で知られるように、糸球体ろ過を介して尿中にほぼすべて排泄される。投与後 12 時間以内に投与量の 81%～101%が尿中に回収された。血漿中薬物動態及び排泄に性差は認められなかった。

図 2.7.2.2-1 に、本剤の投与 72 時間後までの血漿中 Gd 濃度（幾何平均値）を示す。

表 2.7.2.2-1 に、用量別の Gd の主要な薬物動態パラメータの要約統計量〔幾何平均値及び幾何変動係数（CV）%〕を示す。

本試験の他の結果は、2.7.2.3.2 の各項に統合して示す。

図　2.7.2.2-1　本剤 0.025、0.05 又は 0.1mmol Gd/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与及び 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg を静脈内投与（2mL/秒）後の血漿中 Gd 濃度（μmol Gd/L）〔幾何平均値（幾何 SD）〕（上：線形スケール、下：片対数スケール）



BAY 1747846 = gadoquatrane
LLOQ = 0.0318 µmol Gd/L
Source: PH-41019/Figure 14.4 / 1

表 2.7.2.2-1 コホート 1～6（男性及び女性被験者）で得られた本剤の薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕

Parameter [unit]	0.025 mmol Gd/kg inf	0.05 mmol Gd/kg inf	0.1 mmol Gd/kg inf	0.03 mmol Gd/kg inj	0.1 mmol Gd/kg inj	0.2 mmol Gd/kg inj
N	6	6	6	6	6	6
C_{max} [µmol Gd/L]	209/16.4 (155-249)	464/21.2 (351-658)	827/17.3 (669-1090)	250/11.8 (207-282)	948/34.3 (683-1510)	1780/25.6 (1440-2780)
$C_{max,norm}$ [kg/L]	8.36/16.5 (6.20-10.0)	9.28/21.2 (7.04-13.2)	8.28/17.3 (6.70-10.9)	8.28/12.1 (6.85-9.38)	9.48/34.4 (6.82-15.2)	8.92/25.6 (7.19-13.9)
AUC [µmol Gd·h/L]	254/8.57 (232-293)	489/8.61 (440-552)	1070/11.4 (950-1300)	293/16.9 (248-382)	1020/22.1 (814-1310)	2050/12.0 (1690-2330)
AUC_{norm} [kg·h/L]	10.2/8.23 (9.30-11.6)	9.78/8.51 (8.82-11.0)	10.7/11.4 (9.52-13.0)	9.73/17.2 (8.21-12.7)	10.2/22.1 (8.15-13.1)	10.2/12.0 (8.45-11.7)
CL [L/h]	7.25/20.4 (5.84-9.50)	6.88/14.3 (5.80-8.45)	6.67/17.4 (5.15-7.97)	7.23/14.3 (5.90-8.33)	6.60/16.8 (5.53-8.33)	6.58/10.7 (5.47-7.17)
CL/BW [L/h/kg]	0.0985/8.23 (0.086-0.108)	0.102/8.51 (0.091-0.113)	0.0936/11.4 (0.077-0.105)	0.103/17.2 (0.079-0.122)	0.0984/22.1 (0.076-0.123)	0.0978/12.0 (0.086-0.118)
CL_R/BW[a] [L/h/kg]	0.0879 (10.2)	0.0917 (14.0)	0.0779 (22.3)	0.105 (15.8)	0.0945 (23.4)	0.0715 (30.7)
t_{max}[b] [hours]	0.117 (0.115-0.167)	0.117 (0.0833-0.121)	0.117 (0.117-0.167)	0.0589 (0.0339-0.0847)	0.0583 (0.0333-0.0833)	0.0599 (0.0333-0.0847)
$t_{1/2efff}$ [h]	1.51/5.33 (1.40-1.63)	1.39/11.3 (1.28-1.63)	1.53/17.9 (1.24-2.09)	1.46/10.5 (1.29-1.66)	1.54/17.3 (1.28-1.98)	1.73/5.84 (1.65-1.89)
MRT [h]	2.17/5.33 (2.02-2.35)	2.01/11.3 (1.84-2.36)	2.21/17.9 (1.79-3.02)	2.11/10.5 (1.86-2.39)	2.22/17.3 (1.85-2.86)	2.50/5.84 (2.38-2.73)
V_{ss} [L]	15.8/18.3 (12.8-19.4)	13.8/17.0 (10.9-17.3)	14.8-/21.1 (10.3-18.6)	15.2/17.1 (12.4-19.4)	14.7/9.49 (12.5-16.2)	16.4/14.9 (13.0-19.4)
V_{ss}/BW [L/kg]	0.214/4.54 (0.202-0.228)	0.205/6.81 (0.184-0.222)	0.207/10.1 (0.185-0.234)	0.217/13.5 (0.182-0.267)	0.219/7.91 (0.195-0.248)	0.244/14.0 (0.215-0.313)

a Geometric mean (geometric CV%)
b Median (Range)
Source: PH-41019/Tables 14.4 / 22, 14.4 / 24 and 14.4 / 27

安全性：本剤の 0.2mmol Gd/kg までの用量での静脈内投与は、健康な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。治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、安全性に関する臨床検査値、バイタルサイン又は心電図（ECG）を含む TEAE の発現割合に、プラセボ群及び各用量群間で、明らかな違いはみられなかった。重篤な有害事象及び予測できない有害事象のいずれも認められなかった。

より詳細な安全性所見は 2.7.4.1.1.3.4.1 に示す。

2.7.2.2.1.2 試験 19414：日本人健康成人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験

試験デザイン：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。

コホート 1～3 の被験者に、本剤 0.01、0.03 又は 0.1mmol Gd/kg 又は相当量のプラセボを静脈内投与（2mL/秒）した。

試験の詳細については、5.3.3.1.3 PH-41061 を参照のこと。

試験対象集団：計 25 例の日本人健康男性被験者が 8 例（コホート 1、2）又は 9 例（コホート 3）の被験者からなる 3 つのコホートに無作為割付けされ、各コホートにおいて 2 例がプラセボの投与を受けた。無作為割付けされた被験者のうち、18 例が治験実施計画書どおりに実薬（本剤）の投与を受けた。コホート 3（0.1mmol Gd/kg）の 1 例は、静脈内投与中に技術的な問題が生じ、本剤が部分的にしか投与されなかったため試験を早期に中止した。当該被験者は直ちに他の被験者で補充された。

平均年齢（±SD）は 26.2±5.9 歳、平均 BMI（±SD）は 21.2±2.46kg/m^2、平均体重（±SD）は 60.9±9.11kg、平均身長（±SD）は 169.1±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）（±SD）は 124.5±8.02mL/min/1.73m^2 であった。日本人向け eGFR 式に基づく平均 eGFR（±SD）は 101.6±13.8mL/min/1.73m^2 であった。

薬物動態：日本人健康男性被験者における本剤の薬物動態プロファイルは、静脈内投与直後に C_{max} を示し、その後、血漿中 Gd 濃度は急速に低下した。C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し、$t_{1/2,eff}$、CL 及び V_{ss} は用量によらず一定であったことから、検討した用量範囲で本剤の薬物動態は線形であることが示された。体重で標準化した定常状態における分布容積（V_{ss}/BW）は、検討した用量範囲で一定であった。また、本剤が細胞外液に分布することが示された。

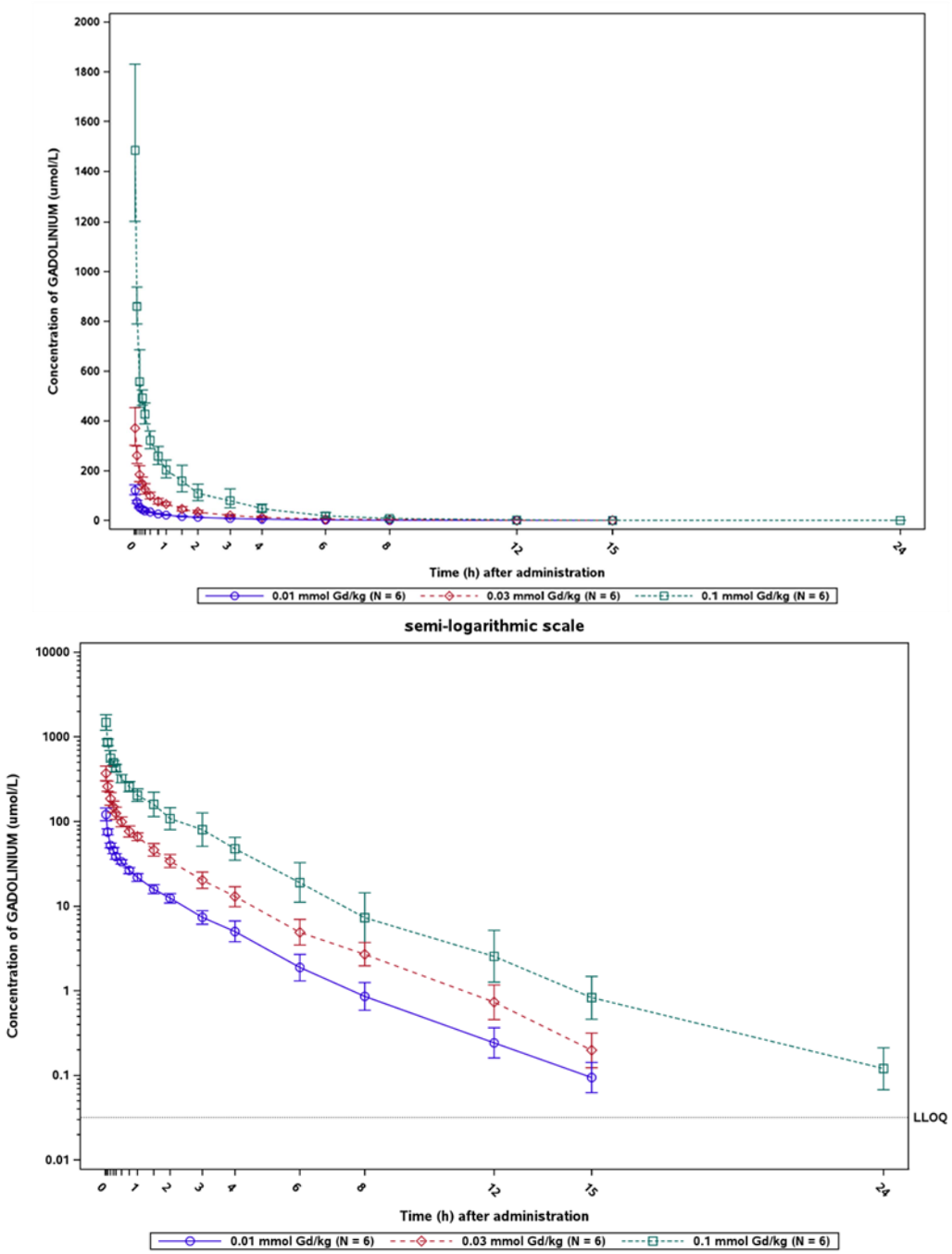
本剤は、主に糸球体ろ過により尿中へ排泄される。投与量の平均 80%が 4 時間以内に尿中に回収され、12 時間以内に約 90%が回収された。投与後 3 日以内に投与量の 81.6%～95.0%が回収された。

図 2.7.2.2-2 に、本剤の投与 24 時間後までの血漿中 Gd 濃度（幾何平均値）を示す。

表 2.7.2.2-2 に、用量別の Gd の主要な薬物動態パラメータの要約統計量（幾何平均値及び幾何 CV%）を示す。

本試験のより詳細な結果は、2.7.2.3.2 の各項に統合して示す。

図 2.7.2.2-2 本剤（0.01、0.03 及び 0.1mmol Gd/kg）を急速静脈内投与後の血漿中 Gd 濃度（μmol Gd/L）〔幾何平均値（幾何 SD）〕（上：線形スケール、下：片対数スケール）



LLOQ = 0.0318 µmol Gd/L
Source: PH-41061/Figure 14.4.1 / 1

表 2.7.2.2-2 本剤（0.01、0.03 及び 0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与後に得られた薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕

Parameter (unit)	**N**	**0.01 mmol Gd/kg**	**N**	**0.03 mmol Gd/kg**	**N**	**0.1 mmol Gd/kg**
C_{max} (µmol Gd/L)	6	121/17.5 [98.6 – 154]	6	373/19.1 [298 – 485]	6	1480/21.2 [1110 – 1970]
$C_{max,norm}$ (kg/L)	6	12.2/17.1 [10.0 – 15.2]	6	12.4/19.1 [9.92 – 16.1]	6	14.9/21.2 [11.1 – 19.7]
AUC (µmol Gd·h/L)	6	83.4/12.9 [73.2 – 102]	6	248/15.7 [215 – 332]	6	861/18.2 [687 – 1110]
AUC_{norm} (kg·h/L)	6	8.37/13.4 [7.43 – 10.4]	6	8.24/15.7 [7.13 – 11.1]	6	8.62/18.1 [6.88 – 11.1]
CL (L/h)	6	6.96/18.1 [5.84 – 9.65]	6	7.40/15.2 [6.16 – 8.98]	6	7.60/24.1 [5.88 – 10.4]
CL/BW (L/h/kg)	6	0.119/13.4 [0.0964 – 0.135]	6	0.121/15.7 [0.0904 – 0.140]	6	0.116/18.1 [0.0902 – 0.145]
CL_R (L/h)	5	5.87/16.8 [4.72 – 7.29]	6	6.93/19.4 [5.22 – 8.62]	6	7.18/15.9 [5.90 – 8.98]
CL_R/BW (L/h/kg)	5	0.0993/17.3 [0.073 – 0.110]	6	0.114/17.8 [0.086 – 0.139]	6	0.110/13.7 [0.096 – 0.138]
t_{max}[a](h)	6	0.0363 [0.035 – 0.046]	6	0.0368 [0.036 – 0.086]	6	0.0357 [0.035 – 0.037]
$t_{1/2,eff}$ (h)	6	1.37/11.4 [1.18 – 1.64]	6	1.30/6.78 [1.18 – 1.43]	6	1.36/22.5 [1.06 – 2.02]
t_{last}[a] (h)	6	15.0 [15 – 15]	6	19.5 [15 – 24]	6	36.0 [24 – 48]
MRT_{IV} (h)	6	1.97/11.4 [1.70 – 2.36]	6	1.88/6.78 [1.70 – 2.06]	6	1.95/22.5 [1.53 – 2.91]
V_{ss} (L)	6	13.7/13.4 [11.3 – 16.4]	6	13.9/10.7 [12.0 – 15.9]	6	14.9/15.9 [11.8 – 17.9]
V_{ss}/BW (L/kg)	6	0.236/7.86 [0.208 – 0.257]	6	0.228/12.9 [0.186 – 0.271]	6	0.227/16.3 [0.185 – 0.303]

a Median [range]
Source: PH-41061/Tables 14.4.1 / 5-8

安全性：本剤 0.1mmol Gd/kg までの用量での単回静脈内投与は、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。本剤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 の発現割合に明らかな影響を及ぼさなかった。試験期間中、死亡、重症度が高度な TEAE 又は重篤な有害事象は報告されなかった。本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

より詳細な安全性所見は、2.7.4.1.1.3.4.2 に示す。

2.7.2.2.1.3 試験 19730：中国人健康成人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験

試験デザイン：本試験は、中国人健康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。

コホート 1 又は 2 の被験者に、本剤を 0.03 又は 0.1mmol Gd/kg 若しくは相当量のプラセボを静脈内投与（2mL/秒）した。

試験の詳細については、5.3.3.1.4 PH-42241 を参照のこと。

試験対象集団：計 25 例の被験者が無作為割付けされた。無作為割付けされた被験者のうち、23 例は治験薬の投与を受けた。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、治験薬の投与を受けずに試験を中止した。23 例の健康な男性被験者が 2 つのコホートに割付けされた。11 例はコホート 1（本剤群 8 例及びプラセボ群 3 例）、12 例はコホート 2（本剤群 9 例及びプラセボ群 3 例）に割付けされた。

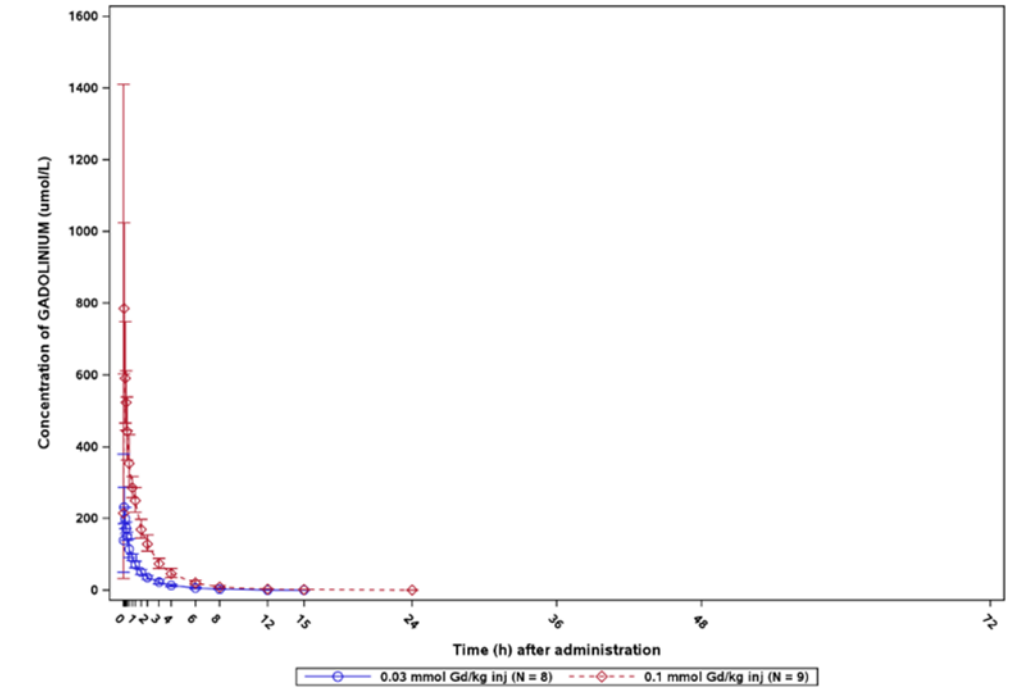
治験薬の投与を受けた 23 例全例を、安全性解析対象集団（SAF）に含めた。本剤を投与され、評価可能な薬物動態評価用検体が採取された 17 例全例を薬物動態解析対象集団（PKS）に含めた。SAF に含まれた被験者の平均年齢（±SD）は 31.1±7.6 歳であった。被験者は全例男性でアジア人（中国人）であった。平均体重（±SD）は 68.3±7.43kg、平均身長（±SD）は 168.5±4.48cm、平均 BMI（±SD）は 24.1±2.30kg/m^2 であった。本試験の被験者は、病歴、理学検査及び臨床検査による評価で健康と判断された。

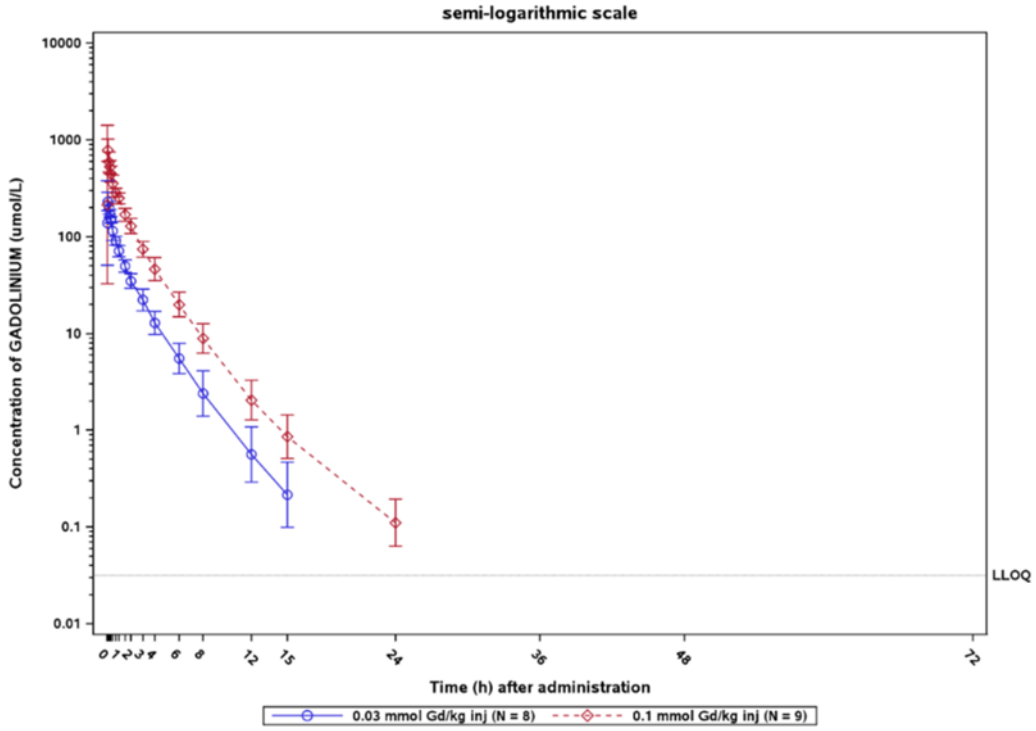
薬物動態：本剤の薬物動態プロファイルは、静脈内投与直後に C_{max} を示し、その後、血漿中 Gd 濃度は急速に低下した。C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。体重で標準化した全身クリアランス（CL/BW）及び V_{ss}/BW は検討した用量範囲で一定であった。薬物動態パラメータから本剤が細胞外液に分布することが示された。本剤は主に糸球体ろ過により尿中へ排泄され、投与後 3 日以内に平均して投与量の 96.4%～98.9%が回収された。

図 2.7.2.2-3 に、本剤投与後の血漿中 Gd 濃度（幾何平均値）を示す。

表 2.7.2.2-3 に、用量別の Gd の主要な薬物動態パラメータの要約統計量（幾何平均値及び幾何 CV%）を示す。

図　2.7.2.2-3　本剤（0.03 及び 0.1mmol Gd/kg）を静脈内投与後の血漿中濃度（μmol Gd/L）の幾何平均値（幾何 SD）（上：線形スケール、下：片対数スケール）





LLOQ = 0.0318 µmol Gd/L
Source: PH-42241/Figure 14.4 / 1

表 2.7.2.2-3 本剤（0.03 及び 0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与後に得られた薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕

Parameter (unit)	**N**	**0.03 mmol Gd/kg**	**N**	**0.1 mmol Gd/kg**
C_{max} (µmol Gd/L)	8	250 / 23.7 [180 – 352]	9	827 / 35.0 [487 – 1377]
$C_{max,norm}$ (kg/L)	8	8.37 / 24.2 [6.01 – 12.0]	9	8.27 / 35.0 [4.87 – 13.8]
AUC (µmol·Gd·h/L)	8	262 / 14.4 [219 – 328]	9	863 / 17.6 [633 – 1117]
AUC_{norm} (kg·h/L)	8	8.74 / 14.9 [7.31 – 11.2]	9	8.63 / 17.6 [6.33 – 11.2]
CL (L/h)	8	7.62 / 9.48 [6.40 – 8.98]	9	7.77 / 15.9 [6.40 – 10.1]
CL/BW (L·h/kg)	8	0.114 / 14.9 [0.09 – 0.14]	9	0.116 / 17.61 [0.09 – 0.16]
CL_R (L/h)	8	7.32 / 11.6 [6.28 – 8.44]	8	7.81 / 16.6 [6.20 – 10.1]
CL_R/BW (L·h/kg)	8	0.110 / 12.5 [0.09 – 0.13]	8	0.115 / 17.6 [0.09 – 0.15]
t_{max}[a](h)	8	0.083 [0.0325 - 0.168]	9	0.083 [0.0325 – 0.0842]
$t_{1/2eff}$ (h)	8	1.26 / 19.73 [1.01 – 1.61]	9	1.37 / 14.14 [1.05 – 1.77]
t_{last}[a] (h)	8	15.0 [15.0 - 36.0]	9	24.0 [24.0 – 72.0]
MRT_{IV} (h)	8	1.82 / 19.7 [1.45 – 2.32]	9	1.98 / 14.1 [1.51 – 2.56]
V_{ss} (L)	8	13.88 / 16.01 [11.32 – 17.33]	9	15.4 / 15.4 [12.6 – 19.2]
V_{ss}/BW (L/kg)	8	0.208 / 14.8 [0.16 – 0.25]	9	0.229 / 18.8 [0.18 – 0.31]

a = Median, [range]
Source: PH-42241/Tables 14.4 / 3-6

安全性：健康な中国人男性被験者において、本剤 0.03 及び 0.1mmol Gd/kg の投与は安全であり、かつ忍容性は良好であった。本剤の 0.1mmol Gd/kg までの用量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 の発現割合に明らかな影響を及ぼさなかった。

より詳細な安全性所見は、2.7.4.1.1.3.4.3 に示す。

2.7.2.2.2 用量反応試験

2.7.2.2.2.1 試験 19325：用量反応試験（対照薬：ガドブトロール）

試験デザイン：本試験は、健康な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。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、静脈内投与した。

本試験の主要目的は、投与量に対して本剤の相対的信号強度（RSE）を測定し、ガドブトロール（市販の GBCA 標準薬の代表として）の標準用量で得られた RSE と比較することである。本試

験の副次目的は、本剤の安全性を検討することである。本試験の探索的目的は、本剤及びガドブトロールの血漿中濃度を測定及び内頸動脈の初回通過ダイナミック造影磁気共鳴血管造影（MRA）を検討することである。

試験の詳細については、5.3.3.1.2 PH-41342 を参照のこと。

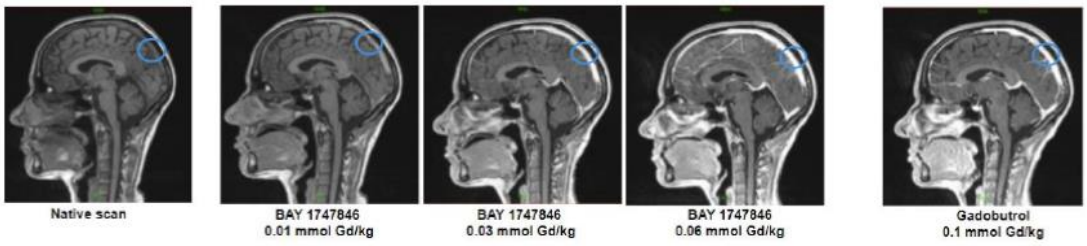
試験対象集団：計 43 例が 4 つの投与順序の 1 つに無作為割付けされた。各被験者は 4 セットの MRI 検査を受けた。無作為割付けされた被験者 43 例のうち 42 例が、1mL/秒の静脈内投与で 4 回のすべての投与を受けた。

1 例は、偶発的な MRI 所見（多発性大脳白質病変）が認められたため、2 回目の投与以降の試験を中止した。

43 例中 21 例が女性（48.8%）、22 例が男性（51.2%）であり、41 例が白人（95.3%）、2 例が黒人またはアフリカ系アメリカ人（4.7%）であった。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/m^2（範囲：20.0～29.3kg/m^2）であった。

薬力学：有効性の代替評価項目としての役割を果たす RSE の頭頸部の代表的な組織/構造（内頸動脈、耳下腺、上矢状静脈洞、S 状静脈洞及び顎下腺）における解析により、本剤は検討した用量範囲でおおむね用量に比例した RSE を示すことが明らかになった。本剤を用量漸増で投与後及びガドブトロールを標準用量で投与後の矢状静脈洞の MRI 画像の例示を図 2.7.2.2-4 に示す。

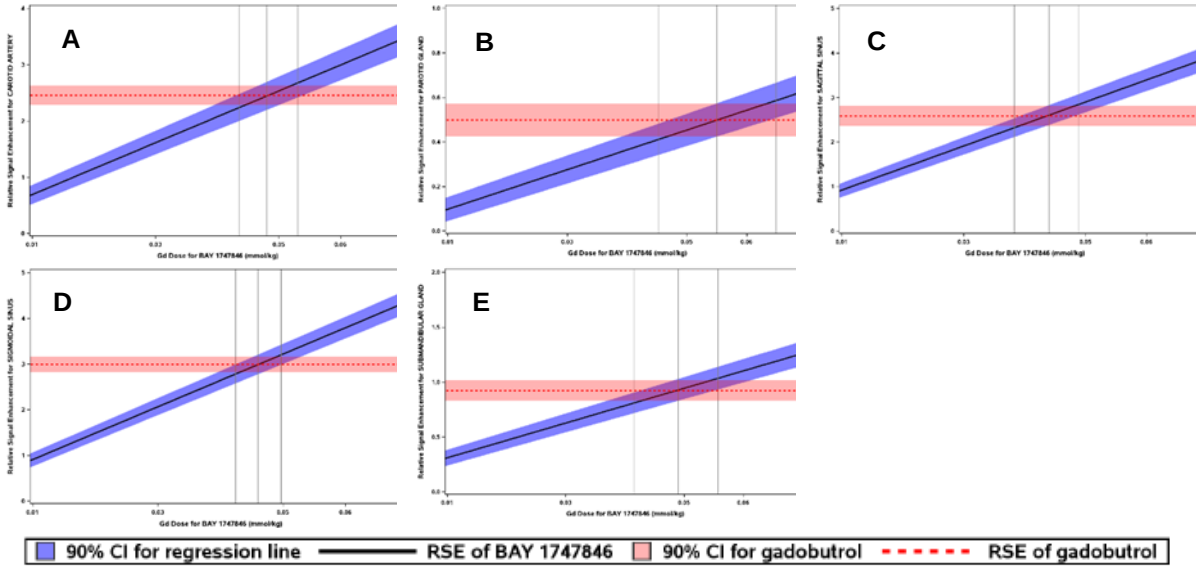
図 2.7.2.2-4　ベースライン（造影剤投与前）及び本剤（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）又はガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）を静脈内投与 5 分後の上矢状静脈洞の造影 MRI 画像の例示



Source: Hofmann BM et al., 2024[1)] / Figure 7
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.

検討した組織/構造で、同様の用量反応曲線が確立された（図 2.7.2.2-5）。ベイズ逆回帰法による推定（平均）等価用量は 5 つの関心領域の組織/構造のうち 4 つで 0.05mmol Gd/kg を下回り、耳下腺ではわずかに高かったことが示された（5.3.3.1.2 PH-41342、Table 9-1）。全体として、本剤では、市販の GBCA である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。これは、ガドブトロールの Gd あたりの緩和度（r1）が本剤の 1/2 より低いことと一致する（2.7.1.1.5）。検討した様々な組織/構造において、経時的に同等の造影パターンが示された。すなわち、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に低下した[1)]（5.3.3.1.2 PH-41342、Figure 9-2）。

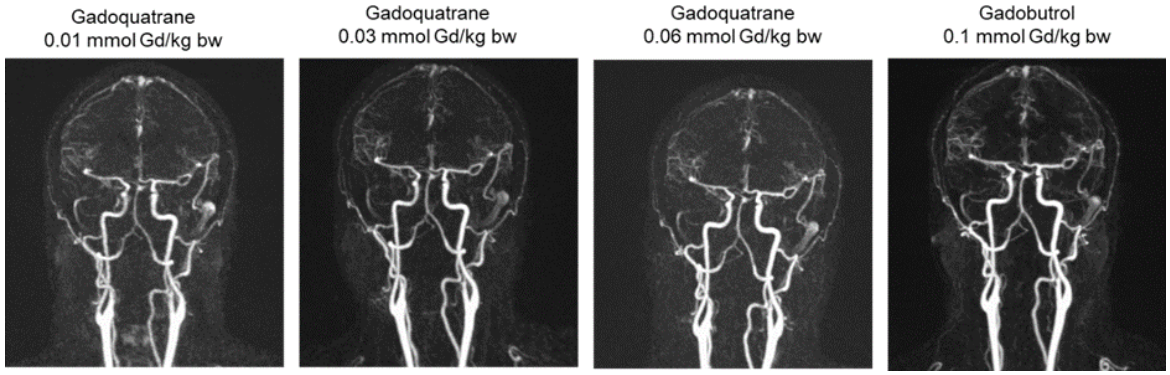
図 2.7.2.2-5　投与 5 分後における内頸動脈（A）、耳下腺（B）、上矢状静脈洞（C）、S 状静脈洞（D）及び顎下腺（E）での本剤の用量と RSE の用量反応曲線及びガドブトロール投与後の RSE との比較（ベイズ逆回帰法の結果）



BAY 1747846 = gadoquatrane
The black line represents the regression line with blue shaded area depicting the 90% credible interval for the regression line. Mean RSE for gadobutrol at the standard dose of 0.1 mmol Gd/kg is represented by the red dashed line, together with the red shaded area as the 90% credible interval.
Source: PH-41342/Figure 14.2 / 21-25

前述の定常状態の MRI に加えて、ダイナミック造影 MRA を GBCA の急速投与後すぐに実施した（図 2.7.2.2-6 に例示画像を示す）。この探索的で定量的な分析には、4 次元－磁気共鳴血管造影（4D-MRA）を用いた内頸動脈内での初回及び 2 回目の急速な通過（再循環）の平均信号強度の測定を含めた。本剤の信号強度プロファイルをガドブトロールのピーク信号強度と比較して特徴付けるために、ピーク到達時間及び半値全幅（FWHM）を検討した。

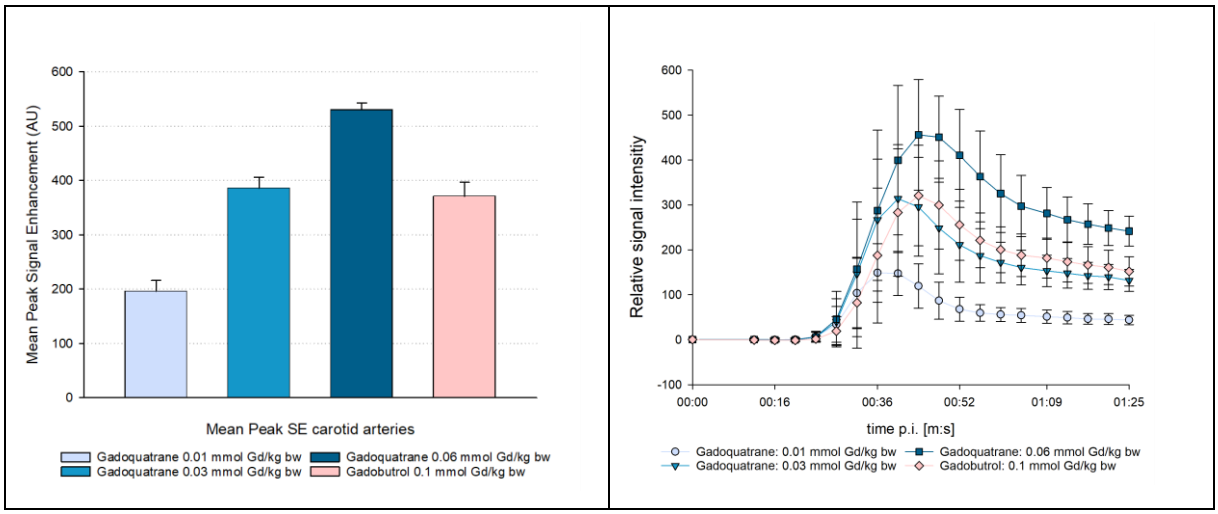
図 2.7.2.2-6　異なる用量の本剤及び標準用量のガドブトロールを静脈内投与後に得られた造影 MRA 画像の例示



Source: Hofmann BM et al., 2024[1)] / Figure 8
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.

測定値（5.3.3.1.2 PH-41342、Table 9-3）から、本剤の用量の増加に伴いピーク信号強度が増強し（図 2.7.2.2-7）、本剤は 0.03mmol Gd/kg でガドブトロールの標準用量と同様のピーク信号強度に達することが示された。予想されたとおり、ピーク到達時間及び FWHM 値もそれぞれ用量又は注射液量の増加に伴って増加した。信号強度曲線から、同じ注射液量（0.1mL/kg）を投与した場合、本剤の中用量とガドブトロールの標準用量の値が非常に類似していることが示された（図 2.7.2.2-7）。

図 2.7.2.2-7　本剤（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）又はガドブトロール（0.1mmol Gd/kg）を投与後の内頸動脈での平均ピーク信号強度（左）及び RSE の推移（右）

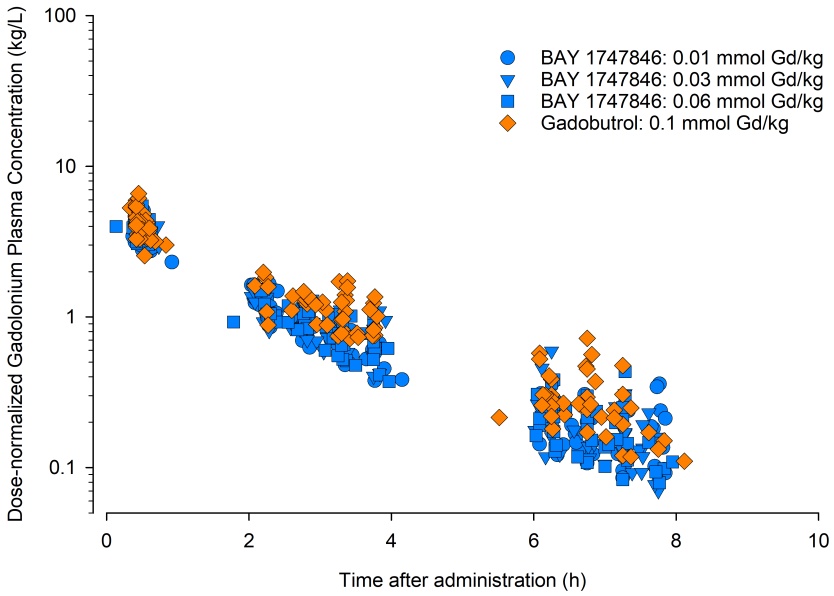


Source: Mean peak signal enhancement (left) based on PH-41342/Table 14.2 / 8; RSE (right) Hofmann BM et al. 2024[1)] / Figure 9

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.

薬物動態：本剤の用量で補正した Gd の血漿中濃度（図 2.7.2.2-8）は異なる用量群でほぼ重なり、用量比例性を示した。また、用量で補正した Gd の血漿中濃度は、本剤と市販の細胞外液性 GBCA の代表としたガドブトロールで同様であった。

図 2.7.2.2-8　本剤 3 用量及びガドブトロール投与時の用量で補正した血漿中濃度推移（片対数スケール）



BAY 1747846 = gadoquatrane
Source: PH-41342/Figure 9-4

本試験のより詳細な薬物動態及び薬力学の結果は、2.7.2.3 の各項に統合して示す。

安全性：本剤 0.06mmol Gd/kg までの用量での単回静脈内投与は、健康な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。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ず、バイタルサインについても臨床的に意味のある変化は認められなかった。死亡、重篤な有害事象、重症度が高度の TEAE 又はその他の重要な TEAE は報告されなかった。注目すべき有害事象（AESI）として錯感覚が 1 例で報告された。当該事象はガドブトロール投与（投与期 4）の 36 分後に発現し、25 分間持続した。重症度は軽度であり、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。

より詳細な安全性所見は 2.7.4.1.1.3.4.4 に示す。

2.7.2.2.3　特別な集団：腎機能障害

2.7.2.2.3.1　試験 21180：腎機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態及び安全性を検討する試験

試験デザイン：本試験は、正常な腎機能を有する被験者と比較して軽度又は中等度腎機能障害を有する男性及び女性被験者における本剤 0.1mmol Gd/kg 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。

主要目的は、軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者における本剤の薬物動態を、主要な薬物動態パラメータである AUC、CL/BW 及び C_{max} について、正常な腎機能を有する被験者と比較して評価することである。副次目的は、TEAE の発現割合及び重症度を検討することにより、それぞれの腎機能群における本剤の安全性及び忍容性を評価することである。本試験では、Gd 濃度を測定するために血漿及び尿（24 時間）を採取する後期来院（投与 1、3 及び 6 ヵ月後）も実施した。

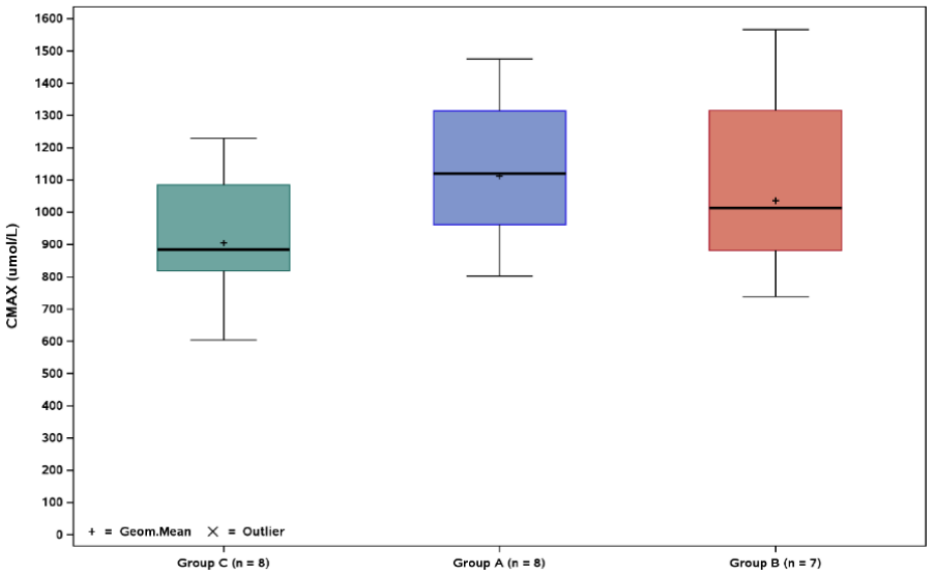
試験の詳細については、5.3.3.3.1 PH-42494 を参照のこと。

試験対象集団：計 24 例の被験者が本試験に組入れられ、軽度腎機能障害群（eGFR が 60～89mL/min/1.73m^2）が 8 例（女性 5 例、男性 3 例）、中等度腎機能障害群（eGFR が 30～59mL/min/1.73m^2）が 8 例（女性 5 例、男性 3 例）、性別、年齢及び体重を用いてマッチングした正常腎機能群（eGFR が 90mL/min/1.73m^{2}以上）が 8 例（女性 4 例、男性 4 例）であった。

24 例の被験者の半数以上（58.3%）は女性で、大多数は白人（83.3%）であった。平均年齢（±SD）は 63.9±7.2 歳、平均 BMI（±SD）は 30.5±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、腎機能群間で同様であった。

薬物動態：本剤 0.1mmol Gd/kg の単回静脈内投与後、ほとんどの被験者で最初の検体採取時点（投与 5 分後）に C_{max} が観察され、腎機能の状態を示す eGFR にかかわらずすべての被験者で同様であった。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（図 2.7.2.2-9）。

図 2.7.2.2-9　正常な腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する被験者における C_{max} の比較



Group A = Mild renal impairment, Group B = Moderate renal impairment, Group C = Normal renal function
Box: 25th to 75th percentile, horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of at most 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted.
Source: PH-42494/Figure 14.4 / 12

C_{max} 後、血漿中濃度推移は 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、軽度又は中等度腎機能障害群では、正常腎機能群と比較して濃度低下がわずかに鈍化した。定量下限（LLOQ）を上回る（Gd 濃度）最終定量可能時点は、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速く最終定量可能時点に達し、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。

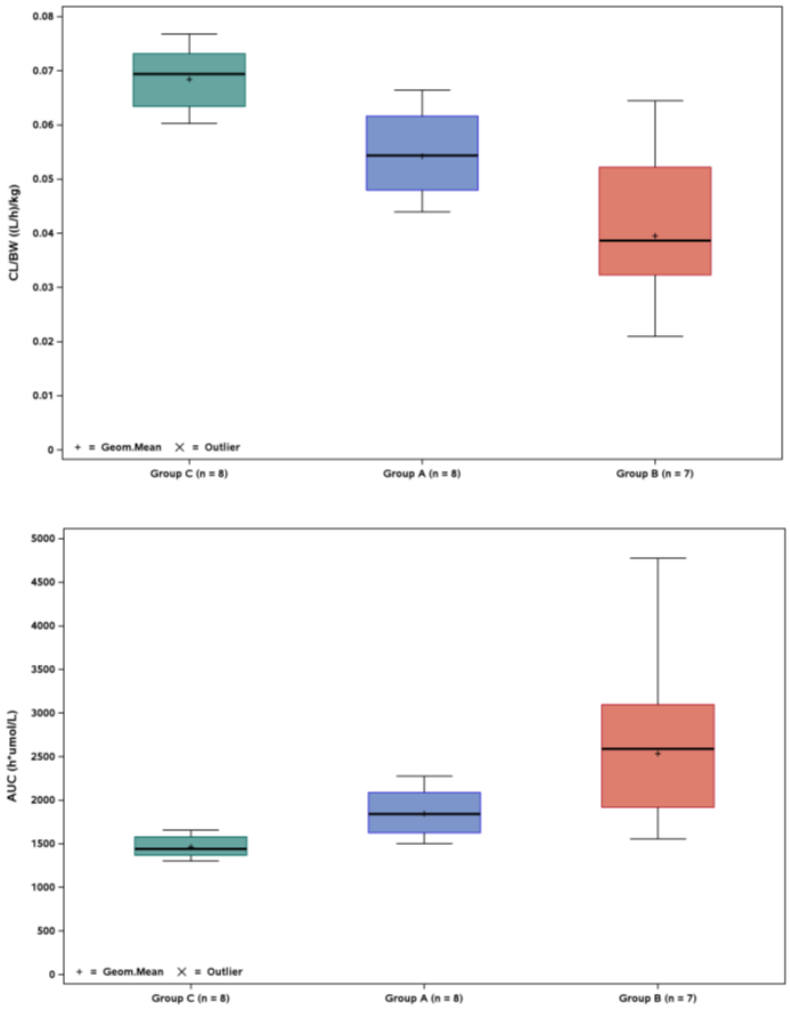
本剤の $t_{1/2,eff}$ は短く、幾何平均値は正常腎機能群で 2.62 時間、軽度腎機能障害群で 3.04 時間、中等度腎機能障害群で 4.08 時間であった。

V_{ss}/BW は、3 つの群のすべてで同様（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 1,460μmol Gd･h/L から腎機能の低下に伴い増加し、軽度腎機能障害群では 1,840μmol Gd･h/L、中等度腎機能障害群では最も高く 2,530μmol Gd･h/L であった。AUC のばらつきは正常腎機能群及び軽度腎機能障害群では低く、中等度腎機能障害群では中程度であった（図 2.7.2.2-10）。

CL/BW（及び CL）は、腎機能の低下に伴い低下した（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）。また、すべての群で CL/BW と体重で標準化した腎クリアランス（CL_R/BW）が類似していたことから、本剤がほぼ腎排泄によってのみ排泄されることが示された（図 2.7.2.2-10）。本剤 0.1mmol Gd/kg を静脈内投与後の CL/BW（L/h/kg）と eGFR（mL/min/1.73m²）の相関関係を、5.3.3.3.1 PH-42494/Figure 9-3 に示す。

図 2.7.2.2-10　正常な腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する被験者における主要な薬物動態パラメータ、CL/BW（L/h/kg）及び AUC（mmol Gd･h/L）の比較



Group A = Mild renal impairment, Group B = Moderate renal impairment, Group C = Normal renal function
Box: 25th to 75th percentile, horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of at most 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted.
Source: PH-42494/Figures 14.4 / 9 and 14.4 / 11

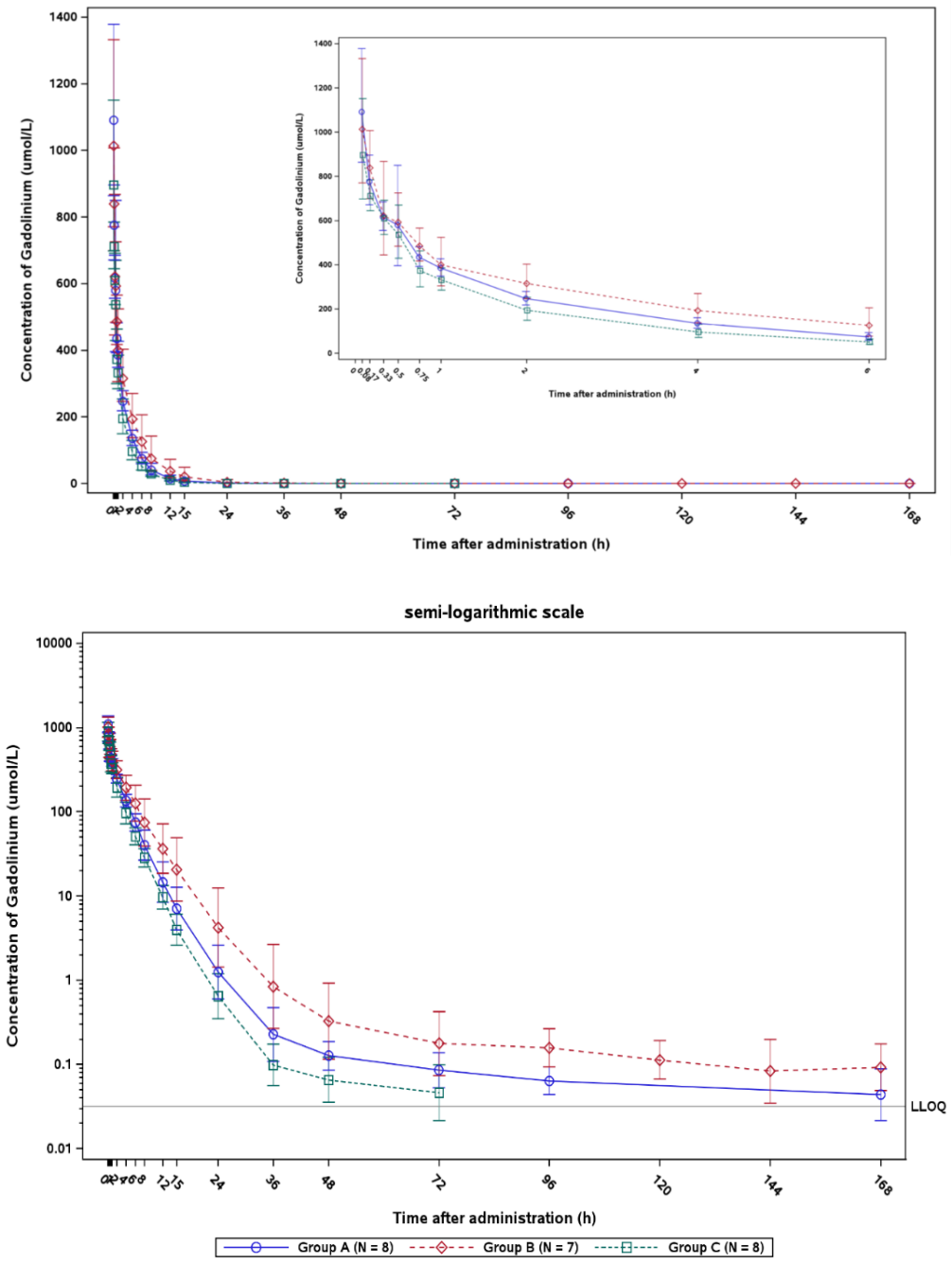
本剤は腎臓から急速に排泄され、いずれの群においても大部分が 24 時間以内に排泄され（算術平均で正常腎機能群では 92%、軽度腎機能障害群で 90%、中等度腎機能障害群で 95%）、以降の最後の採取間隔（144～168 時間）まで、約 1%から LLOQ 未満の非常に少量のみが尿中に検出された。

高感度生体試料分析法による血漿及び尿中の Gd 濃度の最終来院時測定（LLOQ は 0.000636μmol Gd/L で 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（2.7.2.3.2.7.5 により詳細に示す）。

図 2.7.2.2-11 に本剤投与後の血漿中 Gd 濃度の推移を幾何平均値で示す。

表 2.7.2.2-4 に、腎機能群別の主要な薬物動態パラメータの要約統計量（幾何平均値及び幾何 CV%）を示す。本試験の結果は、2.7.2.3.2 の各項に統合して示す。

図 2.7.2.2-11　正常な腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する被験者に本剤（0.1mmol Gd/kg）を静脈内投与後の血漿中濃度（μmol Gd/L）の幾何平均値（幾何 SD）（上：線形スケール、下：片対数スケール）



Group A = Mild renal impairment, Group B = Moderate renal impairment, Group C = Normal renal function
LLOQ = 0.0318 µmol Gd/L
Source: PH-42494/Figures 14.4 / 1 and 14.4 / 2

表 2.7.2.2-4 正常な腎機能、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する被験者に本剤（0.1mmol Gd/kg）を単回静脈内投与後に得られた薬物動態パラメータ

Parameter (Unit)	Treatment group	n	Geom. Mean (SD)	Geom. CV(%)	Median	Range (Min, Max)
AUC (μmol Gd·h/L)	Mild RI	8	1840 (1.16)	14.8	1840	1500, 2280
	Moderate RI	7	2530 (1.44)	37.6	2590	1550, 4780
	Normal RF	8	1460 (1.09)	8.88	1440	1300, 1660
AUC_{norm} (kg·h/L)	Mild RI	8	18.4 (1.16)	14.8	18.4	15.0, 22.8
	Moderate RI	7	25.3 (1.44)	37.7	25.9	15.5, 47.8
	Normal RF	8	14.6 (1.09)	8.87	14.4	13.0, 16.6
C_{max} (μmol Gd/L)	Mild RI	8	1110 (1.23)	21.1	1120	802, 1480
	Moderate RI	7	1040 (1.29)	25.8	1010	739, 1570
	Normal RF	8	905 (1.26)	23.3	884	604, 1230
$C_{max, norm}$ (kg/L)	Mild RI	8	11.1 (1.23)	21.2	11.2	8.02, 14.8
	Moderate RI	7	10.4 (1.29)	25.8	10.1	7.40, 15.7
	Normal RF	8	9.05 (1.26)	23.3	8.85	6.03, 12.3
CL (L/h)	Mild RI	8	4.30 (1.20)	18.4	4.41	3.37, 5.19
	Moderate RI	7	3.39 (1.48)	40.7	3.15	1.78, 5.79
	Normal RF	8	5.68 (1.16)	14.8	5.78	4.37, 6.92
CL/BW ([L/h]/kg)	Mild RI	8	0.0543 (1.16)	14.8	0.0544	0.0439, 0.0665
	Moderate RI	7	0.0395 (1.44)	37.7	0.0386	0.0209, 0.0645
	Normal RF	8	0.0684 (1.09)	8.87	0.0694	0.0603, 0.0768
CL_R(0-168) (L/h)	Mild RI	8	3.90 (1.29)	25.6	4.01	2.56 - 5.24
	Moderate RI	7	3.24 (1.66)	53.9	3.48	1.26 - 6.38
	Normal RF	4	4.70 (1.22)	20.3	4.60	3.87 - 6.00
CL_R/BW (L·kg/h)	Mild RI	8	0.0493 (1.22)	20.1	0.0472	0.0344 - 0.0627
	Moderate RI	7	0.0378 (1.62)	51.2	0.0416	0.0148 - 0.0710
	Normal RF	4	0.0584 (1.12)	11.5	0.0588	0.0507 - 0.0666
$t_{1/2,eff}$ (h)	Mild RI	8	3.04 (1.40)	35.0	3.20	1.99 - 4.75
	Moderate RI	7	4.08 (1.36)	31.2	4.02	2.39 - 6.62
	Normal RF	8	2.62 (1.49)	41.2	2.38	1.63 - 5.38
MRT_{IV} (h)	Mild RI	8	4.38 (1.40)	35.0	4.62	2.87, 6.85
	Moderate RI	7	5.88 (1.36)	31.2	5.79	3.44, 9.54
	Normal RF	8	3.78 (1.49)	41.2	3.43	2.35, 7.77
V_{SS} (L)	Mild RI	8	18.8 (1.44)	37.4	18.3	11.6, 35.4
	Moderate RI	7	19.9 (1.21)	19.2	19.3	16.9, 29.8
	Normal RF	8	21.4 (1.50)	42.2	20.8	12.6, 46.4
V_{SS}/BW (L/Kg)	Mild RI	8	0.238 (1.37)	32.0	0.221	0.175, 0.428
	Moderate RI	7	0.232 (1.13)	12.6	0.222	0.200, 0.281
	Normal RF	8	0.258 (1.45)	38.8	0.251	0.161, 0.515

Displayed values are based on 3 valid digits. Raw individual values were used for the calculation of above descriptive statistics.
Source: PH-42494/Tables 14.4 / 10 and 14.4 / 15

安全性：本剤 0.1mmol Gd/kg の単回静脈内投与は、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を有する被験者において、安全であり、忍容性は良好であった。腎機能に臨床的に意味のある変化は認められず、臨床検査値、バイタルサイン又は ECG 所見に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。いずれの異常高値又は異常低値も、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。死亡、治験薬と関連のある重篤な有害事象、重症度が高度の TEAE 又はその他の重要な TEAE は報告されなかった。本剤の安全性プロファイルと腎機能間の相関は認められなかった。

より詳細な安全性所見は 2.7.4.1.1.3.5.1 に示す。

2.7.2.2.3.2 試験 KM 20097：*In vitro* で透析性を検討する試験

本剤の透析による除去の可能性について、寺岡らの方法[2)]を一部変更したヒト全血を用いた *in vitro* 試験でガドブトロールと比較して検討した。計 12 回実施し、6 回は本剤、6 回はガドブトロールについて実施し、いずれも濃度は 500μmol Gd/L とした。各回ともに健康成人提供者から採血しクエン酸を加えた全血 400mL を用い、無菌溶液の本剤（0.3mol Gd/L）又はガドブトロールを既定の最終濃度となるように添加した。

透析システムにはチューブキットを用いて容量 1L の輸液用バッグ〔1L-Freeflex® bag（Fresenius Kabi）〕を接続し、multiFiltrate® system（Fresenius Medical Care）及び Ultraflux® AV 1000S 透析用カートリッジで限外ろ過を行った。透析液は multiBIC® 2mmol/L K^+ 及び 0.9%塩化ナトリウム溶液とした。透析手順の開始前に、Gd の初期濃度を決定するためベースラインとなる血液検体を採取した。各回の透析は血液流量を 100 又は 200mL/分（それぞれ 3 回実施）とし 2 時間かけて行い、その後の分析のために複数の時点（5、10、15、30、45、60、90 及び 120 分）で血液検体を採取した。更に、各回の最後に透析液 50mL を採取し、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を用いて Gd 濃度を測定した。

各測定時点の血液中濃度は 3 回測定の平均値から得た。動態の評価は、片対数グラフにプロットしたときデータが明らかに直線上に位置することから、一次速度論を仮定した（図 2.7.2.2-12）。透析によるヒト血液中からの除去半減期は 5～120 分の血液中濃度から算出した。

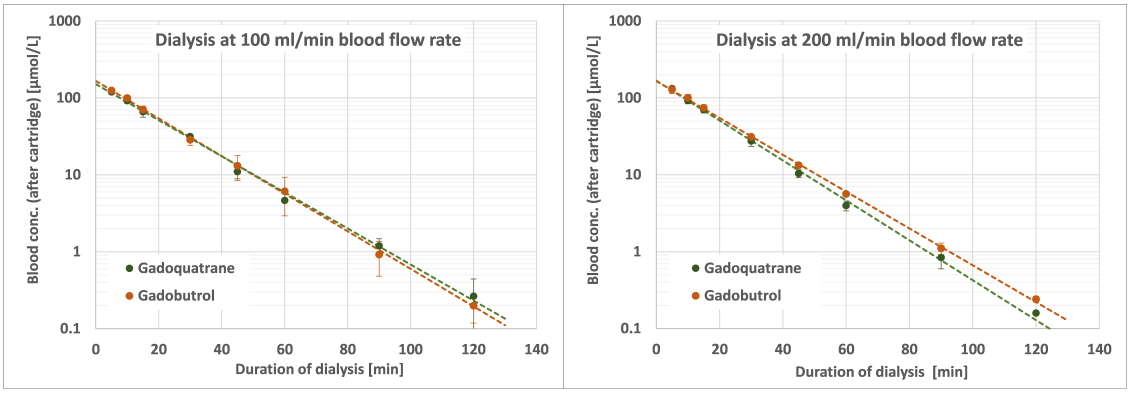
除去半減期の平均、SD 及び相対標準偏差は透析実施条件ごとに算出した（表 2.7.2.2-5）。

表 2.7.2.2-5 透析による本剤及びガドブトロールのヒト血液中からの除去半減期

Treatment	No. of experiments	Blood flow rate	Initial gadolinium blood concentration	Half-life		
				Mean	Standard deviation	Coefficient of variation
		[ml/min]	[μmol Gd/L]	[min]	[min]	[%]
Gadoquatrane	3	100	500	12.8	1.36	10.7
Gadoquatrane	3	200	500	11.5	0.66	5.7
Gadobutrol	3	100	500	12.2	0.87	7.2
Gadobutrol	3	200	500	12.6	0.050	0.4

Source: PH-42116/Table 4-9

図 2.7.2.2-12　本剤及びガドブトロールの透析性：本剤及びガドブトロールの透析中の平均血中濃度推移（片対数スケール）



Dotted line. Linear regression
Source: PH-42116/Figure 4-1

データの解析から、本剤及びガドブトロールの時間－濃度プロファイルは、いずれの血液流量でも透析中は同様の一次速度過程の動態であることが明らかとなった。ヒト血液中からの本剤の除去半減期の平均値±SD は血液流量 100mL/分では 12.8±1.36 分で、200mL/分では 11.5±0.66 分とやや短かった。これに対し、ガドブトロールの除去半減期の平均値±SD は流量 100mL/分では 12.2±0.87 分、200mL/分では 12.6±0.05 分と同程度であった。

本剤はガドブトロールと比較して分子量が大きいにもかかわらず、ガドブトロールと同様に透析膜を透過できることが *in vitro* 試験で示された。透析中の本剤の時間－濃度プロファイルは、臨床試験で血液透析によって血中から効果的に除去されることが示されている[3)] ガドブトロールの時間－濃度プロファイルと酷似していた。したがって、本剤はガドブトロールと同じ方法の透析により血漿から除去可能であり、両者が透析により受ける影響の程度に臨床的に意味のある差はないと結論付けることができる。

詳細は、4.2.2.7.1 PH-42116 を参照のこと。

2.7.2.2.4　特別な集団：小児被験者

2.7.2.2.4.1　試験 21196：造影 MRI 検査が必要な小児患者における薬物動態及び安全性試験

試験デザイン：本試験は、0～18 歳未満の小児を対象に本剤 0.04mmol Gd/kg を静脈内投与する多施設共同、国際共同、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅲ相試験である。臨床的に造影 MRI 検査を受ける必要がある小児被験者を、本試験への参加に適格とした。被験者は、投与時点の被験者の年齢に基づいて、0～2 歳未満、2～12 歳未満、12～18 歳未満の 3 つの年齢層に分類した。

試験の詳細は 5.3.5.2.1 B003284 を参照のこと。

試験対象集団：小児被験者計 105 例が 10 ヵ国 29 施設で組入れられた。そのうち、93 例はベースラインの評価を完了し、本剤の投与を受けた（B003284/Table 8.1/7）。最初の被験者の組入れ日は 2023 年 8 月 16 日で、最後の被験者の完了日は 2024 年 9 月 25 日であった。

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した。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。

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。1 例（93 例中 1 例、1.1%）は治験薬投与後 7（±1）日目の追跡調査を完了しなかった。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。

薬物動態：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。少数回採血は、各被験者から事前に規定した 3 つの時間帯（投与後 10～45 分、2～4 時間及び 6～8 時間）で計 3 検体を採取した。

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。

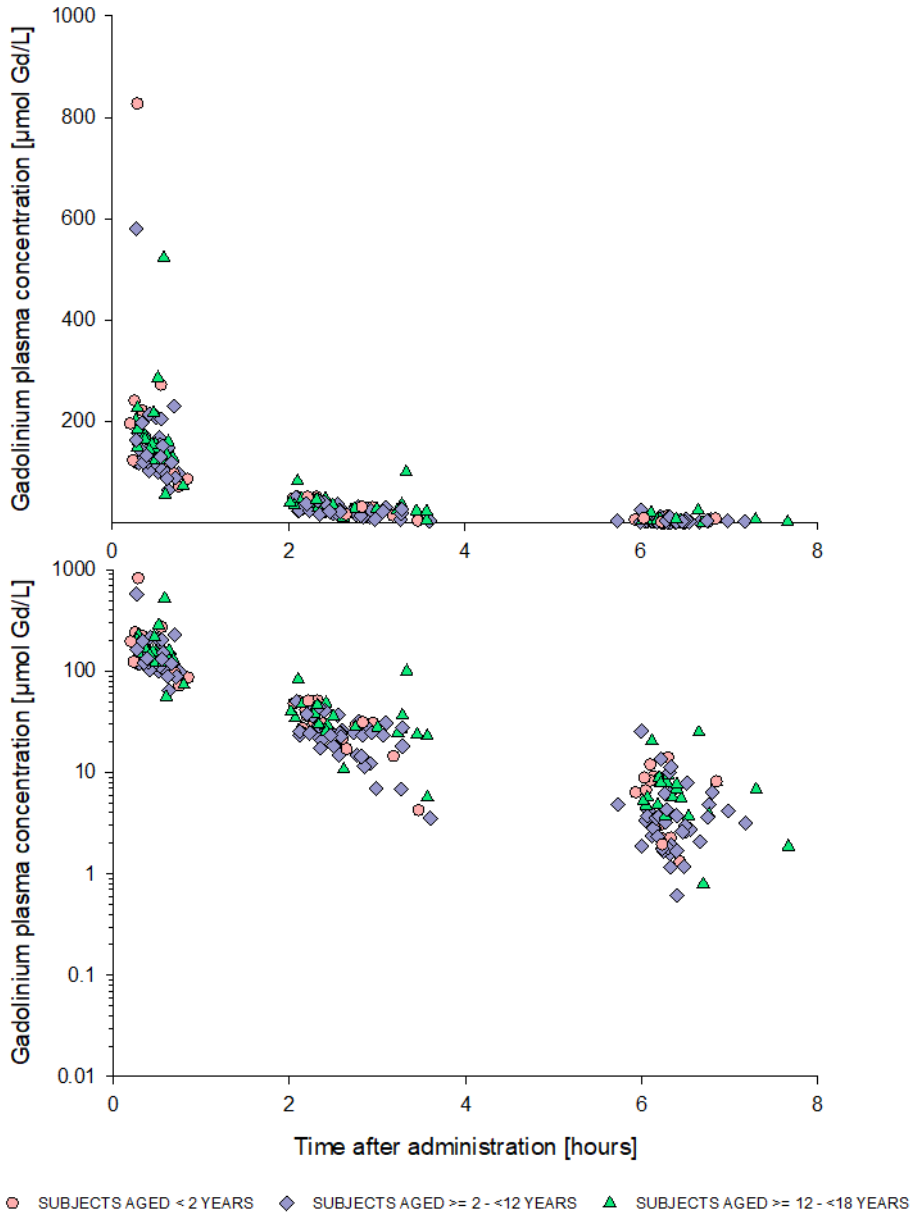
- AUC はすべての年齢層で類似していた。AUC の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 287（214～353）μmol Gd･h/L、2～12 歳未満で 250（200～342）μmol Gd･h/L、12～18 歳未満で 347（264～460）μmol Gd･h/L であり、その範囲は重なっていた。
- CL/BW 及び V_{ss}/BW は、すべての年齢層（0～2 歳未満、2～12 歳未満、12～18 歳未満）で類似しており、CL/BW の中央値（5～95 パーセンタイル）は 0～2 歳未満で 0.139（0.113～0.190）L/(h･kg)、2～12 歳未満で 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。
- $t_{1/2,eff}$ 及び平均滞留時間（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。

図 2.7.2.2-13 に、全被験者の本剤静脈投与後の血漿中 Gd 濃度の個別値を年齢層別に示す。

表 2.7.2.2-6 に、小児母集団薬物動態最終モデルで推定した本剤の薬物動態パラメータの要約を示す。

図 2.7.2.2-14 に、推定した AUC の個別値を年齢に対してプロットした図を示す。

図 2.7.2.2-13 試験 21196 での本剤（0.04mmol Gd/kg）を静脈内投与後の血漿中濃度個別値（上：線形スケール、下：片対数スケール）



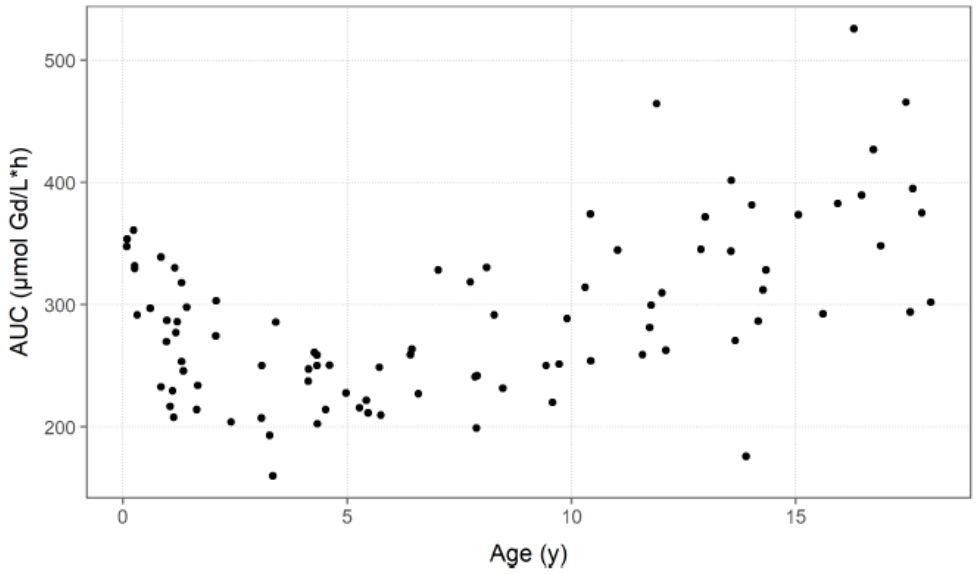
LLOQ = 0.0318 µmol Gd/L
Source: B003284/Figure 5-1

表 2.7.2.2-6 小児母集団薬物動態モデルで推定した本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の薬物動態パラメータの要約統計量：中央値（5th 及び 95th パーセンタイル）

Parameter	Unit	0 to < 2 years	2 to < 12 years	12 to < 18 years	All (0 to < 18 years)
Total	N (% of total)	23 (25.0)	45 (48.9)	24 (26.1)	92 (100)
eGFR[a]	mL/min/1.73m²	131 (74.7, 179)	141 (101, 192)	116 (85.6, 155)	134 (85.1, 186)
AUC	(µmol Gd·h)/L	287 (214, 353)	250 (200, 342)	347 (264, 460)	284 (203, 398)
CL/BW	L/(h·kg)	0.139 (0.113, 0.190)	0.160 (0.116, 0.202)	0.115 (0.0869, 0.150)	0.142 (0.100, 0.194)
V_{ss}/BW	L/kg	0.245 (0.226-0.259)	0.233 (0.199, 0.244)	0.198 (0.171, 0.230)	0.230 (0.175, 0.251)
$t_{1/2,eff}$	h	1.19 (0.928, 1.52)	1.01 (0.829, 1.28)	1.15 (1.04, 1.34)	1.07 (0.844, 1.40)
MRT	h	1.72 (1.34, 2.20)	1.45 (1.20, 1.84)	1.66 (1.50, 1.93)	1.55 (1.22, 2.02)

a eGFR values for popPK were recalculated using creatinine laboratory values in cases where eGFR values were not provided by the site or if there was a high degree in the variability of the formula used to calculate local eGFR values (e.g., instances where ethnicity-specific eGFR calculation was applied).
Source: B003494/Table 11.3:9, 11.3:19

図 2.7.2.2-14 年齢に対してプロットした小児母集団薬物動態最終モデルで推定した AUC の個別値



Source: B003494/Figure 7.2:3

安全性：小児被験者から得た本剤の安全性の結果は他の mGBCA で既に確立された安全性プロファイルと一致しており、年齢層間で臨床的に意味のある差は認められなかった。93 例中 16 例（17.2%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、その重症度は大部分が軽度又は中等度で、高度の TEAE は 1 例であった。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 は、5 例（5.4%）に発現し、そのうち 2 例（2.2%）は治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE であった。重篤な TEAE は、3 例（3.2%）に発現し、そのうち 2 例は治験薬と関連ありと判定された。それらには、1 件の発熱と 1 件の過敏症反応が含まれた。更に、11 例（11.8%）に

少なくとも1件の「治験薬投与後の有害事象」（本剤の投与24時間後～7日後までに発現した有害事象）が発現したが、重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び特に注目すべき有害事象はなかった。死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなく、いずれの年齢層においても治験薬投与後 24 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。以上のことから、本試験において安全性の懸念は特定されなかったと結論付けられた。

より詳細な安全性所見は、2.7.4.1.1.3.2.1に示す。

MRI：本試験では、探索目的として本剤の有効性を治験責任（分担）医師による MRI 画像セットの評価で検討した。全体的なコントラストの質はすべての被験者で「Excellent：質が非常に高い」（74.2%）又は「Good：質が高い」（25.8%）であった。診断の確信度は、「自信がある」又は「非常に自信がある」の割合が、非造影 MRI 画像（79.6%）と比較して、投与前後の MRI 画像の組合せでは97.8%と明らかに増加した。描出パラメータでもスコアの平均値はいずれも、すべての病変及び年齢において、非造影 MRI 画像と比較して投与前後の MRI 画像の組合せで著しく増加した。造影効果のスコアの平均値は 1.0 から 3.3、辺縁明瞭度のスコアの平均値は 3.2 から 3.7、内部構造のスコアの平均値は 2.7 から 2.9 に増加した。病変又は正常組織は計 106 ヵ所を評価し、投与前後の MRI 画像の組合せにおいて評価された病変又は正常組織の 79.8%（104 ヵ所中 83 ヵ所）で造影効果は「Good：明瞭に造影されている」又は「Excellent：明瞭に高信号に造影されている」であった。更に、辺縁明瞭度は、「Good：ほぼ明瞭であるが、辺縁が完全には確認できない」又は「Excellent：明瞭であり、辺縁が完全に確認できる」の割合が投与前後の MRI 画像の組合せでは 97.1%であり、非造影 MRI 画像が 78.3%であったのと比較して、意味のある改善が認められた。内部構造の評価でも、「Good：十分に評価できる」の割合が投与前後の MRI 画像の組合せでは87.5%であり、非造影 MRI 画像では74.5%であったのと比較して高かった。

より詳細な有効性は、2.7.3.2.2.1に示す。

2.7.2.2.5 健康被験者及び患者集団を対象とした薬物動態－薬力学評価に基づくモデリング及びシミュレーション

本剤の臨床開発におけるファーマコメトリクスによる検討を以下に示す。

- 2.7.2.2.5.1：母集団薬物動態解析
- 2.7.2.2.5.2：選択した第 I 相試験における C-QTc 解析

2.7.2.2.5.1 母集団薬物動態解析

2.7.2.2.5.1.1 選択した第 I 相試験を対象とした初期の母集団薬物動態評価

母集団薬物動態を検討した解析 19552（5.3.3.5.4 R-13054）では、以下の試験のデータを統合して本剤の薬物動態を評価した。

- FiH 用量漸増単回投与試験（試験 19324、2.7.2.2.1.1）
- 用量反応試験（試験 19325、2.7.2.2.2.1）
- 日本人健康成人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（試験 19414、2.7.2.2.1.2）

目的：

本解析の全般的な目的は、健康被験者を対象に影響する可能性のある共変量を含め本剤の薬物動態を記述し理解すること、及びガドブトロール（GBCA の標準薬の代表として）の結果と比較することであった。詳細は以下のとおりである。

方法：本剤の母集団薬物動態解析には非線形混合効果モデルを用いた。既に構築されていたガドブトロールの母集団薬物動態モデル[4]である 3－コンパートメントモデルを用いてモデルの構築を開始した。体重をスケーリングするパラメータとして、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、一般的なアロメトリック指数である 0.75 及び 1 をそれぞれ前もって追加した[5]。異なる構造的な IIV モデル及び異なる残差分散モデルを検討し、安定した基本モデルを構築した。その後、CL 及び中心コンパートメントの分布容積（V1）を含む薬物動態モデルのパラメータに対する人種、性別、年齢及び腎機能（eGFR）などの個々の被験者特性の影響を評価するため、パラメータと共変量の関係を検討した。体重以外の体格に関連した共変量〔体表面積（BSA）、LBM、BMI、脂肪体重（FBM）、身長〕の使用も検討した。最終モデルは、数値的及び視覚的な診断プロットの確認により、適格性を検討した。

結果：健康被験者 98 例（試験 19324、試験 19414 及び試験 19325）の合計 1,481 の血漿中 Gd 濃度測定値を解析した。母集団薬物動態最終モデルは、中心コンパートメントからの線形的な消失を伴う 3－コンパートメントモデルであった。CL、V1 及び第 1 末梢コンパートメントの分布容積（V2）は 69kg の成人で標準化し、それぞれ 7.24L/h、7.39L 及び 7.61L と推定された。CL、V1 及び V2 に対する IIV は小さく、CV はそれぞれ 10.1%、17.2%及び 11.3%であった。

比例誤差モデルを用いて、残差変動を記述した。このモデルは、被験者内の変動を適切に記述しており、このモデルに基づく個々のパラメータと共変量間の傾向を確認することで、本剤の曝露に対する共変量効果を評価することが可能であった。本剤の CL に対する有意な共変量として共変量解析により特定された因子は eGFR のみであった。eGFR が高いほど本剤の CL は高かった。観察された eGFR の範囲内（76.8～142mL/min/1.73m^2）で、eGFR の中央値（110mL/min/1.73m^2）から 1mL/min/1.73m^2 乖離するごとに、CL を約 0.6%変化させると予測された。体重 69kg の被験者において、eGFR の 5 パーセンタイル（88.6mL/min/1.73m^2）及び 95 パーセンタイル（132mL/min/1.73m^2）での CL は、それぞれ 6.35 及び 8.15L/h と算出された。CL に対する eGFR の影響を加えると、CL の IIV の CV は 12.3%から 10.1%に減少した。他の共変量（年齢、人種、性別）は本剤の薬物動態に対して有意な影響を示さなかった。

血漿中 Gd 濃度及び曝露量（AUC）は本剤の用量に比例して増加し、用量比例性が確認された。

モデルの各コンパートメントそれぞれの相対的な寄与に基づくと、Gd 濃度の予測値は中心及び第 1 末梢コンパートメント間で類似しており、本剤は、中心コンパートメントから急速に第 1 末梢コンパートメントへ分布し、すぐに動的平衡に到達することが示唆された。第 2 末梢コンパートメントに到達した Gd 量はごくわずかであり（最大値で 3%前後）、それらも経時的に消失した。

結論：

- 本剤投与後の血漿中 Gd 濃度推移は、中心コンパートメントからの線形的な消失を伴う 3－コンパートメントモデルによって十分に記述できた。
- Gd 濃度は本剤の用量に比例して増加した。
- 本剤の薬物動態に影響を及ぼす共変量は eGFR のみであった。このクラスの化合物で既に知られているとおり、eGFR の低下に伴い、CL は低下した。検討した集団におい

て、eGFR は造影 MRI に関連する初期の血漿中濃度への影響はなく、eGFR に基づく用量の調節は不要である。
- 他の共変量（年齢、人種、性別）は本剤の薬物動態に有意な影響を及ぼさず、本剤の薬物動態パラメータに対して体重の代わりに他の体格に関連した共変量（BSA、LBM、BMI、FBM、身長）を用いる妥当性も否定された。
- 中心及び第 1 末梢モデルコンパートメント間で急速に平衡に達することが示された。
- 本剤とガドブトロールの薬物動態特性は類似していた。

2.7.2.2.5.1.2 第 I 相試験から第Ⅲ相試験における成人集団に基づく統合母集団薬物動態解析及び重度腎機能障害を有する仮想患者集団における薬物動態のシミュレーション

母集団薬物動態を検討した解析 19553（5.3.3.5.6 B003468）では、以下の試験のデータを追加することにより、2.7.2.2.5.1.1 で概説した解析を拡大して本剤を評価した。

- 中国人健康成人男性被験者を対象とした第 I 相用量漸増単回投与試験（試験 19730、2.7.2.2.1.3）
- 腎機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（試験 21180、2.7.2.2.3.1）
- 第Ⅱ相用量設定試験〔試験 20241、（2.7.3.2.3.1、5.3.5.1.1 PH-42391）〕
- 中枢神経系（CNS）の MRI 検査における有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験〔試験 21181、（2.7.3.2.1.1、5.3.5.1.2 B003181）〕
- 他の身体領域の MRI 検査における有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相試験〔試験 21197、（2.7.3.2.1.2、5.3.5.1.3 B003180）〕

目的：

本解析の全般的な目的は、以下のとおりであった。

- 血漿中 Gd 濃度の母集団薬物動態モデリングを用いて、本剤を単回静脈内投与後の薬物動態とその変動の特徴を示す。
- 本剤の薬物動態へのベースライン時の共変量の影響を評価する。
- 母集団薬物動態の最終モデルに基づき、本剤の個々の曝露パラメータを、要約統計量を含め導出する。
- 撮像に必要な時間内の血漿中 Gd 濃度である C_{10}、C_{20} 及び C_{30} を予測する。
- 重度腎機能障害を有する仮想患者集団における本剤の曝露パラメータを予測する。
- 本剤の薬物動態を、試験 19325、試験 20241 並びに第Ⅲ相試験である試験 21181 及び試験 21197 から得られたガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸及びガドテリドールの濃度と図示に基づき比較する。

方法：異なる集団（男性、女性、健康被験者、患者、腎機能正常及び腎機能障害）、様々な人種並びに広範な年齢（5～95 パーセンタイル：26～77 歳）及び体重（5～95 パーセンタイル：50.0～102kg）を含む、すべての第 I 相～第Ⅲ相試験（試験 19324、試験 19325、試験 19414、試験 19730、試験 20241、試験 21180、試験 21181 及び試験 21197）の成人集団を用いた本剤の母集団薬物動態解析には、非線形混合効果法を適用した。解析に用いたデータセットは、本剤 0.01～0.2mmol Gd/kg を 2mL/秒で急速に又は 5 分間かけて単回静脈内投与した際のデータを網羅した。計 871 例から得られた総数 4,054 点の血漿中 Gd 濃度を解析に含めた。

モデル構築は過去に試験 19324、試験 19325、試験 19414、試験 19730、試験 20241 及び試験 21180 から得たデータを用いた中間解析で開発した本剤の母集団薬物動態最終モデル（以降、「中間母集団薬物動態モデル」という）から開始した。この中間母集団薬物動態モデルは、中心コンパートメントからの消失を伴う線形 4－コンパートメントモデルであり、すべての CL 及び分布容積に関連したパラメータに LBM を用いたアロメトリックスケーリングを適用し、更に CL に eGFR を用いたアロメトリックスケーリングを適用した。最初の段階として、このモデルを共変量効果を維持したまま 3－コンパートメントモデルに縮小した。このアプローチは、腎機能障害を有する被験者を対象とした試験 21180 で、遅い採取時点の検体が得られた被験者が少ないことの重要性が誇張されないよう、用いるデータの時間枠を考慮して 24 時間までで打ち切りとした。安定な基本モデルに到達するまで、異なる構造的 IIV モデルを検討した。その後、個々の被験者の特性、例えば年齢、性別、民族及び健康状態の CL 及び V1 を含む薬物動態モデルパラメータへの影響を評価するため、パラメータと共変量の関係を検討した。LBM 以外の体格に関連した共変量（BSA、体重、BMI、FBM 及び身長）についても同様に検討した。母集団薬物動態最終モデルは、数値的及び視覚的な診断プロットの確認によって適格とした。

重度腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m^2 未満）を有する患者における本剤の薬物動態は、中間母集団薬物動態モデル及び過去に腎機能障害患者を対象としてガドブトロールの安全性を評価した試験（GRIP study）[6] で得られた患者データを用いてシミュレーションした。シミュレーション工程で、GRIP study の中等度及び重度腎機能障害を有するが透析は実施していない患者群を選択した。この統合データから、主要な薬物動態パラメータ及び初期血漿中 Gd 濃度を予測するために、1 カテゴリーあたり 10,000 例の仮想患者を生成した。

結果：

母集団薬物動態最終モデルは、以下の要素で構成された。

- すべての第Ⅰ相～第Ⅲ相試験から得られた成人集団における本剤の薬物動態は、中心コンパートメントからの消失を伴う線形 3－コンパートメントモデルにより記述された。
- CL、コンパートメント間クリアランス（Q2）、V1、V2 には、事前に LBM を用いたアロメトリックスケーリングを適用した。更に、eGFR を事前に CL の共変量として含めた。
- CL、V1 及び Q2 の IIV が特定された。残差変動の記述には、比例誤差モデルを用いた。
- 共変量の解析によって、CL については性別及び年齢、V1 については性別の 3 つが統計学的に有意な共変量として特定された。これらの効果を加えても、CL 及び V1 の IIV は 4%未満しか減少しなかった。CL は加齢により低下し、女性被験者と比較して男性被験者は低く、V1 は女性被験者と比較して男性被験者が低かった。これらの効果は限定的であり、本剤の薬物動態に対して単独の効果ではないことが示された。むしろ、これらの共変量の効果は LBM 及び eGFR を年齢及び/又は性別を因子として含めて補完したことから、事前の関連性への追加的な性別及び年齢の効果と考えられた。
- 民族及び健康状態を含め検討したその他の共変量は、本剤の薬物動態に対して統計学的に有意な効果は認められず、構造的な薬物動態パラメータに対して LBM に代えて他の体格に関連した共変量を用いることは否定された。

年齢 55 歳、eGFR 95.1mL/min/1.73m^2 及び LBM 51.0kg の成人女性における典型的な推定値は、CL が 6.24L/h、V1 が 8.75L、Q2 が 5.07L/h 及び V2 が 4.83L であった。CL、V1 及び Q2 の IIV は小さく、それぞれの CV は 22.4%、26.2%及び 24.4%であった。LBM の 5～95 パーセンタイル（38.7～69.7kg）での CL は 4.30～8.02L/h 及び Q2 は 3.49～6.52L/h と算出された。V1 は 5.82～11.5L、V2 は 3.21～6.36L であった。eGFR の 5～95 パーセンタイル（57.3～123mL/min/1.73m^2）での CL

は4.13～7.68L/hと算出された。観察されたeGFRの範囲内（29.0～148mL/min/1.73m^2）で、eGFRの中央値（95.1mL/min/1.73m^2）から1mL/min/1.73m^{2}乖離するごとに、CLを約0.8%変化させると予測された。年齢の5～95パーセンタイル（26～77歳）でのCLは6.83～5.99L/hと算出された。すべての参考値は5.3.3.5.6 B003468/Section 2、Section 7に示す。

血漿中Gd濃度の推移は母集団薬物動態最終モデルによって適切に記述された（5.3.3.5.6 B003468/Figure 11.3:22）。血漿中曝露量は用量に比例して増加し、予想された用量比例性が確立された。母集団薬物動態最終モデルから推定される曝露量指標は、eGFRが90mL/min/1.73m^{2}以上の正常な腎機能を有する健康成人及び患者、軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する患者の部分集団の比較並びに民族の部分集団間の比較を含む様々な部分集団間で比較した。予想されたように軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害を有する被験者では正常な腎機能を有する被験者と比較して、CLが低く、AUCが高かったことを除き、これらの部分集団間で明らかな相違は認められなかった。MRI撮像に必要な時間内での初期の血漿中濃度（C_{10}、C_{20}及びC_{30}）は、eGFR、年齢及び性別の影響を受けず、高いままであった。一方、これらの早期濃度へのLBMの影響が認められたものの、体重で調節した用量を投与することで、体格の違いに基づく本剤の薬物動態の違いを最小化できると考えられた。

腎機能障害を有する患者において、シミュレーションの結果から腎機能障害の程度の悪化に伴って本剤のCLが連続的に低下し、曝露量が増加することが示された。最も重要なことは、初期の濃度は重度腎機能障害を有する場合を含め腎機能の変化に影響を受けず高いままと予測されたことである。

本剤及び対照薬としたガドブトロール、ガドテル酸メグルミン/ガドテル酸及びガドテリドールは同様の血漿中Gd濃度推移を示した。

結論：

- 成人で構築した母集団薬物動態モデルは、広い年齢及び体重範囲において、異なる民族及び異なる腎機能を有する健康被験者及び患者に本剤を静脈内投与後の血漿中Gd濃度を適切に記述した。
- 推定した曝露量指標は部分集団間で同様であり、腎機能の低下に伴ってCLの低下及びAUCの増加が予測されたことを除いて明らかな相違は認められなかった。
- MRI撮像に必要な時間内における投与後初期のGd濃度は、重度腎機能障害を有する場合も含め、腎機能の程度によらず高く維持されていた。

2.7.2.2.5.1.3 成人における有効性データを小児集団に外挿することを裏付けるための小児集団を対象とした母集団薬物動態評価（CPMX 50059）

母集団薬物動態を検討した解析CPMX 50059（5.3.3.5.5 B003494）では、試験21196（5.3.5.2.1 B003284、2.7.2.2.4）において造影MRI検査を受けるすべての年齢の小児患者に本剤0.04mmol Gd/kgを静脈内投与したときの本剤の薬物動態を評価した。

目的：

本解析の目的は以下のとおりであった。

- 0～18歳未満の小児患者に本剤0.04mmol Gd/kg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。
- 有効性データの外挿を裏付けるため、0～18歳未満の小児集団での本剤の薬物動態を成人と比較し、その類似性を示す。

方法：すべての被験者から 3 つの時間帯（投与後 10～45 分、2～4 時間及び 6～8 時間）に採取した血液検体を用いた本剤の小児集団における母集団薬物動態解析には、非線形混合効果法を適用した。開始点として、すべての第Ⅰ相～第Ⅲ相試験の成人データから構築された最終的な母集団薬物動態基本モデル〔2.7.2.2.5.1.2、母集団薬物動態を検討した解析 19553（5.3.3.5.6 B003468）〕を小児から得た薬物濃度データに適用した。このモデルの小児データに対する性能を評価し、更に構造的及び確率論的要素の改良を行った。結果として得られた小児母集団に対する母集団薬物動態モデルは、数値的及び視覚的事後予測性能評価（VPC）を含む診断プロットの確認によって適格とされた。

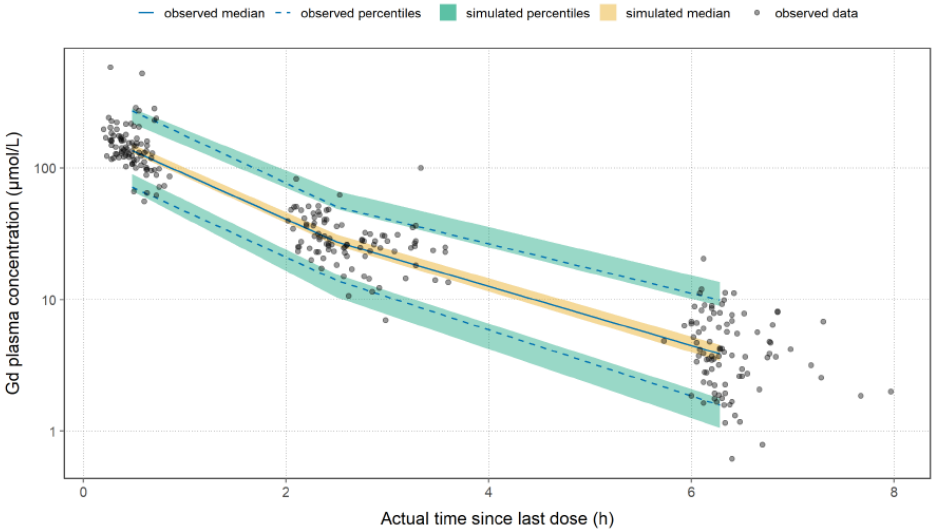
結果：計 92 例の小児被験者から得た 276 点の血漿中 Gd 濃度を母集団薬物動態解析に含めた。詳細には、解析データセットは 0～2 歳未満の 23 例から 69 点、2～12 歳未満の 45 例から 135 点及び 12～18 歳未満の 24 例から 72 点の薬物濃度データで構成された。

小児母集団薬物動態最終モデルは以下の要素で構成された。

- 0～18 歳未満の小児集団における本剤の薬物動態は、中心コンパートメントからの消失を伴う線形 2－コンパートメントモデルにより記述された。
- クリアランスの IIV が特定され、残差変動は比例誤差モデルにより記述された。
- クリアランスは成熟後、成人の糸球体ろ過量（GFR）と等しい設定とし、これに LBM を用いたアロメトリックスケーリング及び月経後年齢（妊娠年齢＋出生後年齢）と GFR の成熟との間の非線形な関係を記述したシグモイドモデル[7]によるスケーリングを適応した。クリアランスにおける LBM のスケーリング係数の推定値は 0.656 であった。成熟したクリアランスの 50%に達するまでの時間は月経後日数 462 日と推定された。
- クリアランスに加えて、V1 及び V2 並びに Q2 についても LBM を用いてアロメトリックスケーリングを行った。スケーリング係数の推定値は V1 及び V2 は 0.939、Q2 は 0.656 であった。
- 体格（LBM）のスケーリング及び月経後年齢に基づく成熟因子を考慮すると、性別、体重、身長、eGFR 及び民族を含む他の共変量の薬物動態への追加の影響は認められなかった。

VPC が示すとおり、小児母集団薬物動態最終モデルはすべての年齢層において小児の薬物濃度データを適切に記述した（図 2.7.2.2-15）。観測値及び推定値の 5、50 及び 95 パーセンタイルはそれぞれ一致しており、観測値の中心傾向及び変動のいずれもモデルによって十分に記述された。これは各年齢層及び各民族（アジア人対非アジア人、それぞれの結果はモデリング及びシミュレーション報告書 5.3.3.5.5 B003494/Section 11.3.2 に示す）に対しても同様であった。

図 2.7.2.2-15　血漿中 Gd 濃度の推移の観測値と小児母集団薬物動態最終モデルに基づく推定値の比較



Gray dots: observations; Blue solid line: observed median; Blue dashed lines: percentiles of observations; Yellow area: confidence interval for the predicted median; green areas: confidence intervals for the upper and lower percentiles of the prediction interval. Simulation results are shown for a prediction interval of 90% (5th-95th percentile). Confidence intervals represent a confidence level of 95%.
Source: B003494/Figure 11.3:24

小児母集団薬物動態最終モデルから得られた主要な薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-7 に示す。成人と比較したすべての年齢層での AUC 及び CL/BW の個別値の分布を図 2.7.2.2-16 に示す。初期血漿中濃度として、C_{10}、C_{20} 及び C_{30} の推定値（μmol Gd/L）の要約を表 2.7.2.2-8 に示す。すべてのパラメータを成人集団と比較して示す（表 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-16、表 2.7.2.2-8）。成人の要約統計量は、2.7.2.2.5.1.2 に記載した統合母集団薬物動態解析 19553（5.3.3.5.6 B003468）を用いた。試験 21196 では、eGFR が年齢で補正した腎機能正常値の 80%以上である腎機能が正常な小児患者のみが組入れられていたため、比較は eGFR が 72mL/min/1.73m^2 以上の成人のみとした。

表 2.7.2.2-7 小児集団及び成人集団における本剤 0.04mmol Gd/kg を投与後の薬物動態パラメータの要約統計量

Parameter[a]	Unit	0 to < 2 years	2 to < 12 years	12 to < 18 years	All peds (0 to < 18 years)	Adults[c]
Total	**N (%)**	**23 (25.0)**	**45 (48.9)**	**24 (26.1)**	**92 (100)**	**727 (100)**
eGFR	mL/min/1.73m²	131 (74.7, 179)	141 (101, 192)	116 (85.6, 155)	134 (85.1, 186)	98.7 (76.6, 124)
AUC[b]	(µmol Gd·h)/L	287 (214, 353)	250 (200, 342)	347 (264, 460)	284 (203, 398)	462 (316, 766)
CL/BW	L/h/kg	0.139 (0.113, 0.190)	0.160 (0.116, 0.202)	0.115 (0.0869, 0.150)	0.142 (0.100, 0.194)	0.087 (0.052, 0.127)
V_{ss}/BW	L/kg	0.245 (0.226, 0.259)	0.233 (0.199, 0.244)	0.198 (0.171, 0.230)	0.230 (0.175, 0.251)	0.205 (0.157, 0.252)
$t_{1/2,eff}$	h	1.19 (0.928, 1.52)	1.01 (0.829, 1.28)	1.15 (1.04,1.34)	1.07 (0.844, 1.40)	1.57 (1.18, 2.60)
MRT	h	1.72 (1.34, 2.20)	1.45 (1.20, 1.84)	1.66 (1.50,1.93)	1.55 (1.22, 2.02)	2.27 (1.70, 3.75)

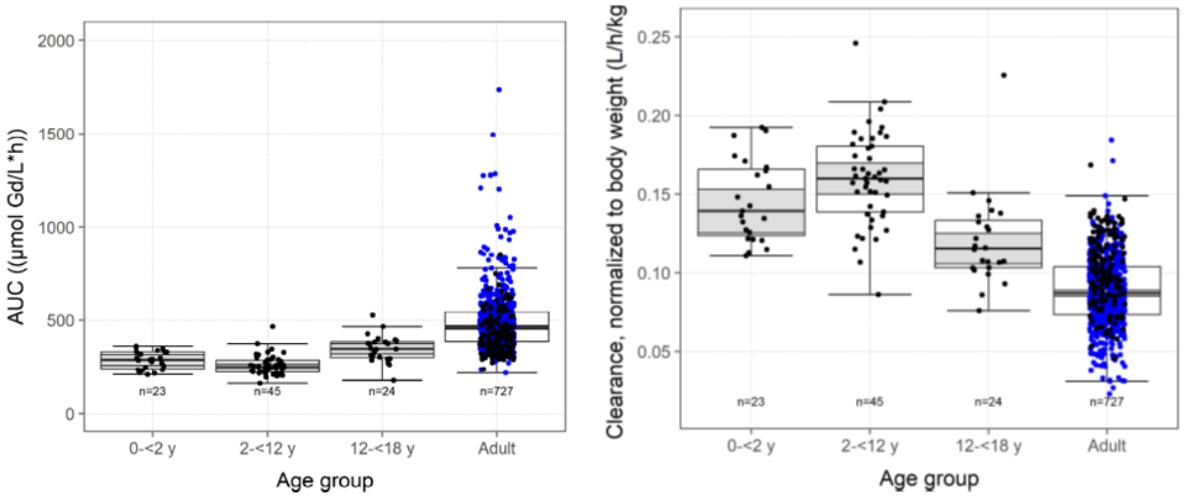
a Median (5^{th}, 95^{th} percentile)
b AUC parameters for adults were normalized to a dose level of 0.04 mmol Gd/kg.
c All adult parameters were derived from the final adult popPK model (B003468). Only adults with eGFR ≥ 72 mL/min/1.73 m^2 in six Phase 1 and 2 and two Phase 3 studies were considered for comparison.
Source: B003494/Table 11.3:19

表 2.7.2.2-8 小児集団及び成人集団における本剤 0.04mmol Gd/kg を投与 10 分、20 分及び 30 分後の血漿中 Gd 濃度の推定値（µmol Gd/L）

Parameter[a]	0 to < 2 years	2 to < 12 years	≥ 12 to < 18 years	All peds (0 to < 18 years)	Adults[b]
Total N (%)	**23 (25.0)**	**45 (48.9)**	**24 (26.1)**	**92 (100)**	**727 (100)**
C_{10} [µmol Gd/L]	184 (167, 199)	190 (175, 228)	236 (193, 268)	193 (168, 261)	269 (209, 375)
C_{20} [µmol Gd/L]	153 (135, 164)	156 (139, 193)	200 (161, 228)	160 (136, 220)	220 (172, 299)
C_{30} [µmol Gd/L]	127 (111, 140)	128 (109, 163)	169 (134, 195)	134 (110, 186)	181 (144, 246)

a Median (5^{th}, 95^{th} percentile)
b All adult parameters were derived from the final adult popPK model (B003468). Only adults with eGFR ≥ 72 mL/min/1.73 m^2 in six Phase 1 and 2 and two Phase 3 studies were considered for comparison.
Source: B003494/Table 11.3:24

図 2.7.2.2-16　第Ⅰ/Ⅱ相試験 6 試験及び第Ⅲ相試験 2 試験での eGFR が 72mL/min/1.73m² 以上の成人における分布（青色）と比較した、年齢層（0～2 歳未満、2～12 歳未満及び 12～18 歳未満）別の小児集団における母集団薬物動態結果に基づく本剤 0.04mmol Gd/kg を投与後の AUC（左）及び体重で標準化した全身クリアランス（右）の分布



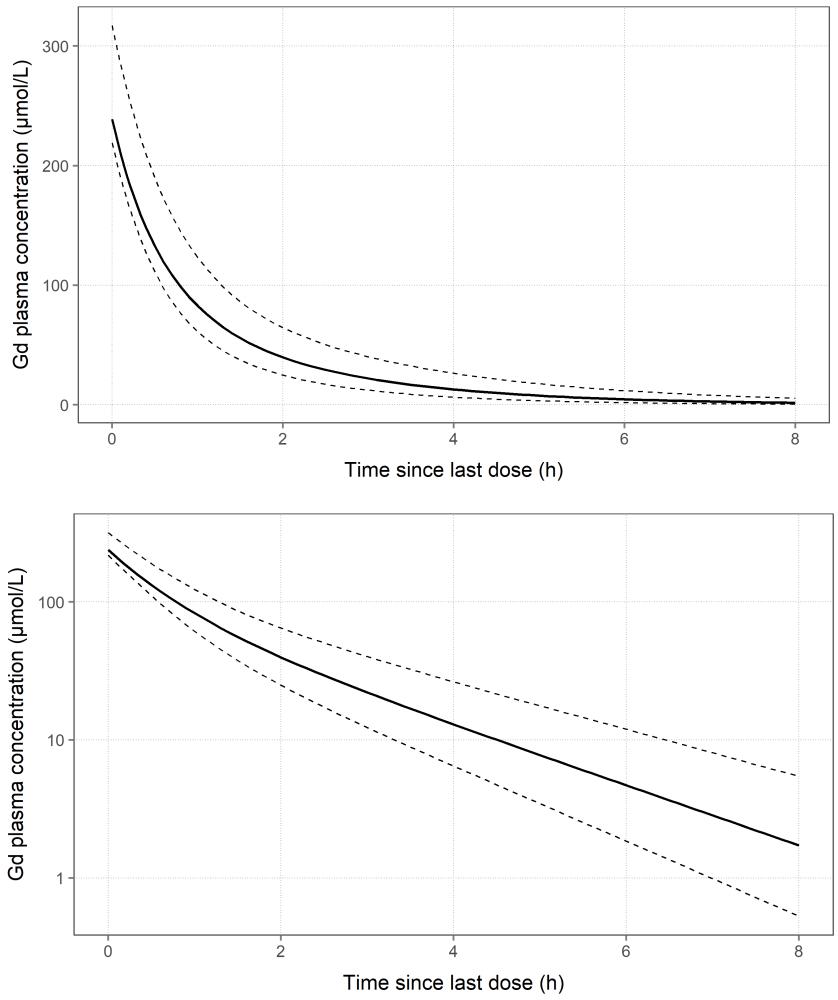
AUC values in adults were normalized to a dose level of 0.04 mmol Gd/kg.
Whiskers (Black bars): range between the lowest observation still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest observation still within 1.5 x interquartile range (IQR) of the upper quartile. Box: range between lower and upper quartile. Black horizontal line: median. Shaded area: 95% confidence interval of the median. Black dots: individual observations of the pediatric studies and the adult phase 1/2 studies. Blue dots: individual observations of the adult Phase 3 studies. Individual observations outside of whiskers are outliers.
Source: B003494/Figure 7.2:5

小児集団での主要な薬物動態パラメータ及び初期血漿中濃度はすべての年齢及び各年齢層いずれも成人と同程度であり、範囲は重なっていた。

- 小児集団での AUC の中央値は、0～2 歳未満で 287 μmol Gd·h/L、2～12 歳未満で 250 μmol Gd·h/L 及び 12～18 歳未満で 347 μmol Gd·h/L であり、成人（中央値：462 μmol Gd·h/L）と比較してわずかに低かったが、5～95 パーセンタイルの範囲は重なっていた。
- 小児集団での CL/BW の中央値は、0～2 歳未満で 0.139L/h/kg、2～12 歳未満 0.160L/h/kg 及び 12～18 歳未満で 0.115L/h/kg であり、成人（中央値：0.0870L/h/kg）と比較してわずかに高く、AUC の結果と一致していた。同様に、$t_{1/2,eff}$ は、成人と比較して小児集団でやや短かった（小児集団の中央値：0～2 歳未満 1.19 時間、2～12 歳未満 1.01 時間及び 12～18 歳未満 1.15 時間、成人の中央値：1.57 時間）。
- 小児集団での V_{ss}/BW は、成人（中央値：0.205L/kg）と比較して、最も低年齢の 0～2 歳未満（中央値：0.245L/kg）でわずかに高く、最も高年齢の 12～18 歳未満（中央値：0.198L/kg）では同程度であった。
- 初期血漿中濃度 C_{10}、C_{20} 及び C_{30} は、12～18 歳未満と成人は類似していたが、0～2 歳未満及び 2～12 歳未満の若年層では、12～18 歳未満及び成人と比較して若干中央値が低い傾向がみられた。しかし、0～2 歳未満の年齢層を除き、成人と比較して 5～95 パーセンタイルの範囲は重なっていた。これは、最も高い年齢層及び成人と比較して、2 つの若年齢層では V_{ss}/BW がわずかに増加する傾向と一致していた。

小児母集団薬物動態最終モデルに基づき、小児母集団薬物動態解析データセット（92 例）の個別値から 10,000 例の仮想被験者をサンプリングして血漿中濃度－時間プロファイルをシミュレーションし、0～18 歳未満を代表する集団のシミュレーションとした。各時点におけるシミュレーションした濃度－時間プロファイルの中央値及び 5～95 パーセンタイルを図 2.7.2.2-17 に示す。0.04mmol Gd/kg を静脈内投与後、本剤は速やかに血漿中から消失する。血漿中濃度の中央値は約 230μmol/L から、投与後 8 時間以内に約 1/100 の 2μmol/L 未満に低下した。

図 2.7.2.2-17　小児母集団薬物動態最終モデルに基づいてシミュレーションした血漿中 Gd 濃度推移（本剤を 0.04mmol Gd/kg 投与）（上：線形スケール、下：片対数スケール）



Solid line displays the median of the simulated concentrations per time point, the dashed lines display the 5th and 95th percentiles.
Source: B003494/Figure 7.2:10

結論：母集団薬物動態解析から、本剤はすべての年齢（0～18 歳未満）の小児患者及び成人で同様の薬物動態特性を示すことが明らかになった。最も重要なことは、MRI 撮像に関連する時間帯である初期濃度が成人を含むすべての年齢層で類似していたことである。

2.7.2.2.5.2 選択した第 I 相試験（試験 19324、試験 19414 及び試験 19730）における濃度－補正 QT 間隔の解析

質の高い ECG での C-QTc 解析を試験 19324、試験 19414 及び試験 19730 で実施し、それぞれ以下の解析報告書に記載した。これら 3 つの解析は全て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、人種/民族を問わず、本剤投与に関連した補正 QT 間隔（QTc）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 間隔（QT）/QTc の延長の可能性を排除することができた。

- 解析 19723（5.3.3.5.2 PH-41324）
- 解析 20048（5.3.3.5.1 PH-41321）
- 解析 20049（5.3.3.5.3 PH-42259）

2.7.2.2.5.2.1 解析 19723：試験 19324 における本剤の濃度－補正 QT 間隔の関係解析

5.3.3.5.2 PH-41324

目的：

本 C-QTc 解析の目的は以下のとおりであった。

- 本剤が QTc に及ぼす影響を評価するために、試験 19324 における Gd 濃度と QTc の関係を評価する。
- 前段階で導出された Gd 濃度－QTc 関係を用いてΔΔQTc（ベースライン及びプラセボからの変化量）の平均値及び両側 90%信頼区間（CI）を推定する。
- 臨床的に意味のある血漿中 Gd 濃度の数倍である、0.2mmol Gd/kg 群で観察された最高血漿中 Gd 濃度での、ΔΔQTc の両側 90%CI の上限を求める。
- 該当する場合は、推定ΔΔQTc の両側 90%CI の上限が規制当局の懸念する閾値である 10ms に達する血漿中 Gd 濃度を特定する。

方法：補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）[8] 及び血漿中 Gd 濃度の関係を事前に設定した Garnett らが提唱した線形混合効果モデル[9, 10] を用いて解析した。事前に設定したモデルを適用するための前提条件（薬による心拍数への影響がないこと、心拍数と QTcF との相関がないこと、Gd 濃度と QT 効果間の遅延がないこと、非線形の C-QTc 関係が示唆されないこと）をすべて満たしたため、この方法は正当であるとした。

解析データセットには、本剤 0.025、0.05 及び 0.1mmol Gd/kg を 5 分間かけて単回静脈内投与及び 0.03、0.1 又は 0.2mmol Gd/kg を単回急速静脈内投与（2mL/秒）のデータが含まれた。解析に用いた最高用量 0.2mmol Gd/kg 群は、診断の目的で使用される用量 0.04mmol Gd/kg の 5 倍高いため、この解析には陽性対照を必要としなかった[9, 10]。

血漿中Gd濃度－QTデータは、解析のためにベースライン時及び投与2分、5分、10分、30分、1時間、4時間及び12時間後に収集した。各時点について、持続的な ECG 記録（12 誘導ホルター ECG 装置）から、それぞれ 10 秒間の 3 つの代表的な ECG 記録を選択した。薬物動態検体の採取は、3 回ごとの ECG 記録の最後の測定の直後に実施した。被験者及び時点あたりの 3 回の ECG ごとに、QT 及び QTc を含む ECG パラメータの算術平均を算出した。

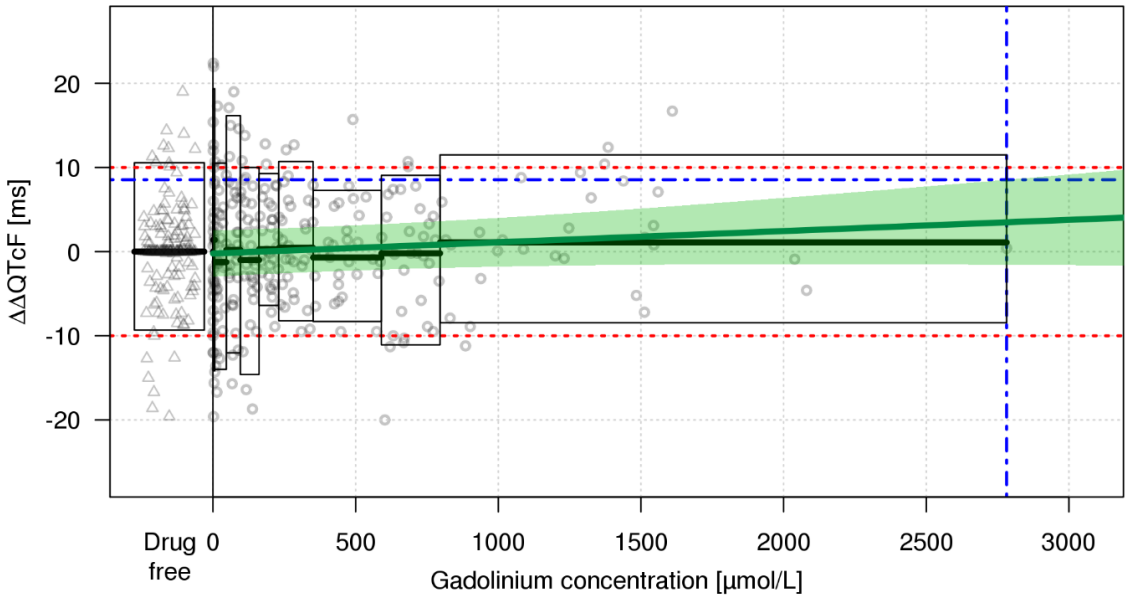
結果：被験者あたり 7～9 回測定し、被験者 49 例（実薬投与は 36 例、プラセボ投与は 13 例）から得られた計 415 点の Gd 濃度－QTcF 値を解析した。血漿中 Gd 濃度の範囲は最低値の

0.577μmol/L から最高値の 2,782μmol/L であった（算術平均：353μmol/L、5～95 パーセンタイル：1.10～1,326μmol/L）。

プラセボと比較したΔQTcF の差（ΔΔQTcF）は、Gd 濃度の上昇に伴い、わずかに上昇すると予測されたものの（傾きの点推定値 0.00133ms･L/μmol）、両側 90%CI には 0 を含んでおり（90%CI：－0.000438～0.00311ms･L/μmol）、この傾きに有意差はなく、QTc 間隔に対する影響がないことを示した。

推定ΔΔQTcF の両側 90%CI の上限は、観察された濃度のすべての範囲で＋10ms の閾値に達しなかった（図 2.7.2.2-18）。なお、この観察された濃度の範囲には予想される臨床的に意味のある曝露量の 5 倍までが含まれていた。最高用量 0.2mmol Gd/kg 群における最高血漿中 Gd 濃度である 2,782μmol/L において、ΔΔQTcF の 90%CI の上限は＋8.54ms と予測された。診断の目的で使用される用量 0.04mmol Gd/kg は、0.2mmol Gd/kg に比べて極めて低く、＋10ms の閾値を超えるリスクを排除することができる。

図 2.7.2.2-18　試験 19324 におけるΔΔQTcF と Gd 濃度との関係



Triangles: All observations of placebo treated subjects and all observations of verum treated subjects prior to drug administration
Circles: All observations post drug administration, verum treated subjects
Boxes with solid line, bold, black: 5th and 95th percentile and median from bins of equal sample size
Solid line and shaded area, green: typical linear model predicted C-QTcF effect with 90% confidence interval
Dashed line, red, horizontal: +10 milliseconds threshold and -10 milliseconds for orientation
Dashed line, blue, vertical: highest observed concentration
Dashed line, blue, horizontal: the upper limit of the two-sided 90% CI of the estimated ΔΔQTc from the highest observed concentration
Source: PH-41324/Figure 2-1

観察された曝露範囲内（予測される臨床的に意味のある曝露量の 5 倍まで含まれる）において、医薬品規制調和国際会議（ICH）　E14 で規定された 10ms に達しなかったため、推定ΔΔQTcF の両側 90%CI の上限が＋10ms の閾値に達するときの血漿中 Gd 濃度の算出は行わなかった。

2.7.2.2.5.2.2 解析 20048：試験 19414 における本剤の Gd 濃度－補正 QT 間隔の関係解析

5.3.3.5.1 PH-41321

目的：

本 C-QTc 解析の目的は以下のとおりであった。

- 本剤が QTc に及ぼす影響を評価するために、試験 19414（5.3.3.1.3 PH-41061）における Gd 濃度と QTc の関係を評価する。
- 前段階で導出された Gd 濃度－QTc 関係を用いてΔΔQTc（ベースライン及びプラセボからの変化量）の平均値及び両側 90%CI を推定する。
- 臨床的に意味のある血漿中 Gd 濃度の数倍である 0.1mmol Gd/kg 群で観察された最高血漿中 Gd 濃度でのΔΔQTc の両側 90%CI の上限を求める。
- 該当する場合は、推定ΔΔQTc の両側 90%CI の上限が規制当局の懸念する閾値である 10ms に達する血漿中 Gd 濃度を特定する。

方法：

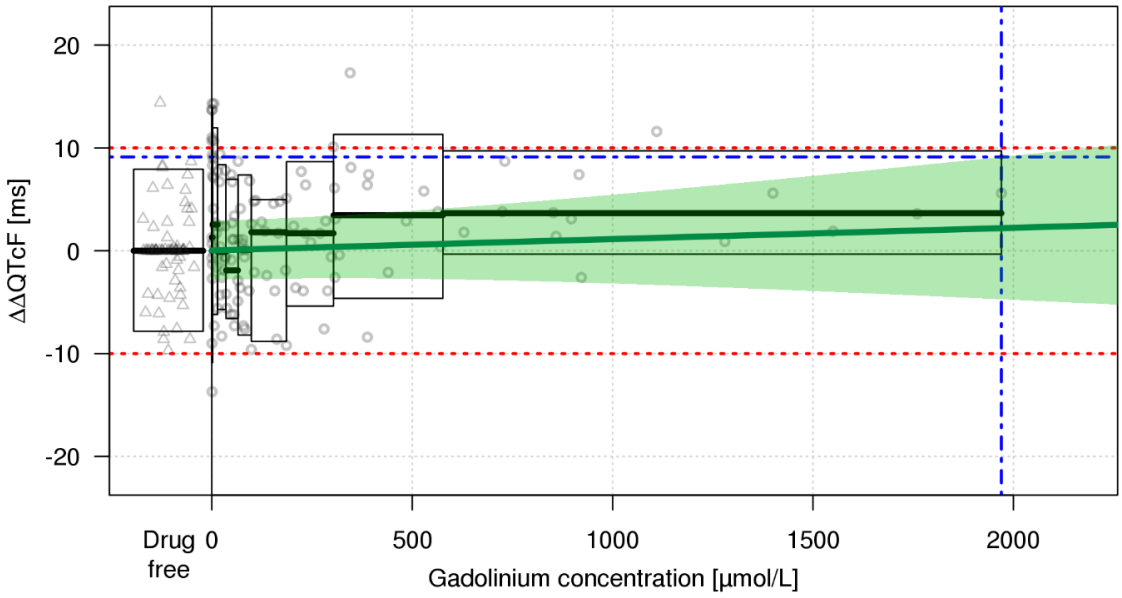
ECG の記録、血漿中 Gd 濃度測定用検体の採取及び C-QTc 解析の方法は、上述の C-QTc 解析と同様であった（2.7.2.2.5.2.1）。

解析データセットには、本剤 0.01、0.03 又は 0.1mmol Gd/kg を静脈内投与（2mL/秒）後のデータが含まれた。検討した最高用量群である 0.1mmol Gd/kg は、本剤の診断を目的として使用される用量 0.04mmol Gd/kg の 2.5 倍である。したがって、本解析では陽性対照は必要なかった[9, 10]。

結果：24 例（本剤投与：18 例、プラセボ投与：6 例）から 1 被験者あたり 8 点の Gd 濃度及び QTcF 値が得られ、合計 192 点のデータを解析に用いた。血漿中 Gd 濃度は最低 0.127μmol/L から最高 1,970μmol/L（算術平均値：231μmol/L、5～95 パーセンタイル：0.455～922μmol/L）の範囲であった。

ΔΔQTcF は、Gd 濃度の上昇に伴ってわずかに上昇すると予測されたものの、傾きの点推定値（0.0011ms·L/μmol）は極めて小さかった。また、傾きの両側 90%CI（－0.00192～0.0042）には 0 が含まれており、QTc に対する本剤の影響がないことを示した。本解析における最高用量 0.1mmol Gd/kg 群での最高血漿中 Gd 濃度 1,970μmol/L において、推定されたΔΔQTcF の両側 90%CI の上限は＋10ms 未満であった（図 2.7.2.2-19）。したがって、診断の目的で使用される用量 0.04mmol Gd/kg は、本解析における最高用量 0.1mmol Gd/kg から 60%低く、＋10ms の閾値を超えるリスクを排除することができる。

図 2.7.2.2-19　試験 19414 におけるΔΔQTcF と Gd 濃度との関係



Triangles: All observations of placebo treated subjects and all observations of verum treated subjects prior to drug administration
Circles: All observations post drug administration, verum treated subjects
Boxes with solid line, bold, black: 5th and 95th percentile and median from bins of equal sample size
Solid line and shaded area, green: typical linear model predicted C-QTcF effect with 90% CI
Dashed line, red, horizontal: +10 milliseconds threshold and -10 milliseconds for orientation
Dashed line, blue, vertical: highest observed concentration
Dashed line, blue, horizontal: the upper limit of the two-sided 90% CI of the estimated ΔΔQTc from the highest observed concentration
Source: PH-41321/Figure 2-1

観察された曝露量の範囲（臨床的に意味のある曝露量の 2.5 倍を含む）で ICH　E14 で規定された閾値である 10ms に達しなかったため、ΔΔQTcF の両側 90%CI の上限が＋10ms の閾値に達するときの血漿中 Gd 濃度の算出は行わなかった。

2.7.2.2.5.2.3　　解析 20049：試験 19730 における本剤の濃度－補正 QT 間隔の関係解析

5.3.3.5.3 PH-42259

目的：

本 C-QTc 解析の目的は以下のとおりであった。

- 本剤が QTc に及ぼす影響を評価するために、試験 19730（5.3.3.1.4 PH-42241）における Gd 濃度と QTc の関係を評価する。
- 前段階で導出された観察された Gd 濃度の範囲での Gd 濃度－QTc 関係を用いて ΔΔQTc（ベースライン及びプラセボからの変化量）の平均値及び両側 90%CI を決定する。
- 最高用量である 0.1mmol Gd/kg 群で観察された本剤の最高血漿中濃度における ΔΔQTc の両側 90%CI の上限を決定する。
- 該当する場合、推定ΔΔQTc の両側 90%CI の上限が当局の懸念する閾値である 10ms に達する血漿中 Gd 濃度を特定する。

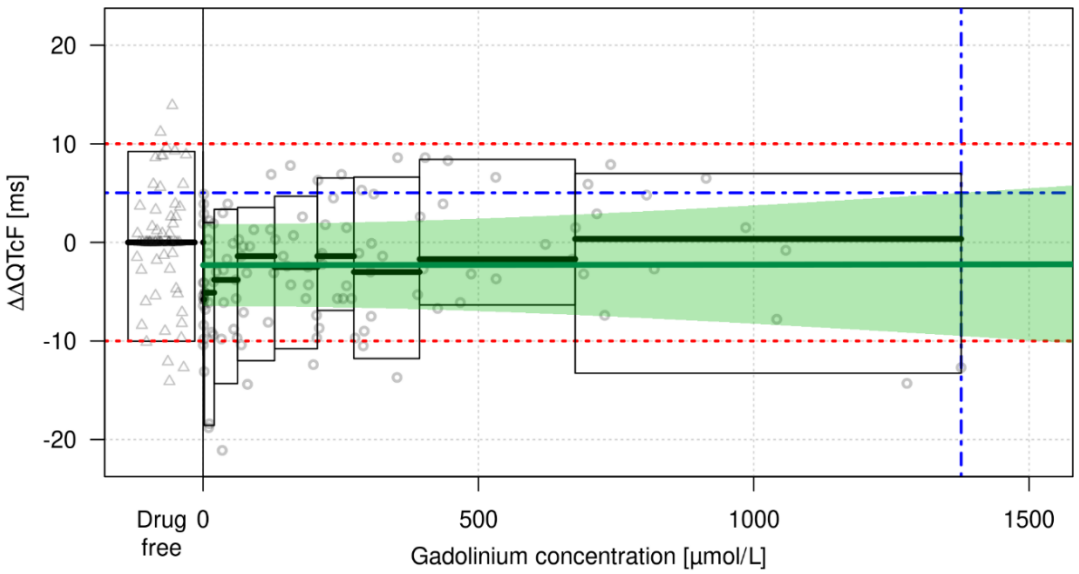
方法：本解析におけるすべての方法は、健康な白人被験者及び健康な日本人被験者における上述の C-QTc の解析の記述（それぞれ 2.7.2.2.5.2.1 及び 2.7.2.2.5.2.2）と同様であったが、ECG 記録には標準 12 誘導 ECG を用いた。

解析データセットには、本剤 0.03 及び 0.1mmol Gd/kg の静脈内投与（2mL/秒）後のデータが含まれた。

結果：23 例（本剤の投与を受けた 17 例、プラセボの投与を受けた 6 例）から、1 被験者あたり 8 回測定し、計 184 の Gd 濃度－QTcF 値を解析に用いた。血漿中 Gd 濃度の範囲は、最低値の 0.259 μmol/L から最高値の 1,377 μmol/L（算術平均：254 μmol/L、5～95 パーセンタイル：1.07～913 μmol/L）であった。

ΔΔQTcF は、Gd 濃度の上昇に伴ってわずかに上昇すると予測されたものの、傾きの点推定値は極めて小さかった（5.63×10^{-5} ms·L/μmol）。傾きの両側 90％CI は、0 を含んでおり（－0.00477、0.00501 ms·L/μmol）、本剤は QTc に影響がないことを示した。本解析における最高用量 0.1mmol Gd/kg 群での最高血漿中 Gd 濃度 1,377 μmol/L において、推定ΔΔQTcF の両側 90％CI の上限は＋10ms の閾値を下回った（図　2.7.2.2-20）。したがって、60％低い 0.04mmol Gd/kg の診断を目的として使用される用量では、＋10ms の閾値を超えるリスクを排除することができる。

図 2.7.2.2-20　試験 19730 におけるΔΔQTcF と Gd 濃度との関係



Triangles: All observations of placebo-treated participants and all observations of verum-treated participants prior to study drug administration
Circles: All observations post drug administration, verum-treated participants
Boxes with solid line, bold, black: 5th and 95th percentile and median from bins of equal sample size
Solid line and shaded area, green: typical linear model predicted C-QTcF effect with 90% confidence interval
Dashed line, red, horizontal: +10 ms threshold and -10 ms for orientation
Dashed line, blue, vertical: highest observed concentration
Dashed line, blue, horizontal: the upper limit of the two-sided 90% CI of the typical ΔΔQTc from the highest observed concentration
Source: PH-42259/Figure 2-1

観察された曝露範囲内（臨床的に意味のある曝露量の 2.5 倍まで含む）で閾値に達しなかったため、推定ΔΔQTcF の両側 90%CI の上限が＋10ms の閾値に達する血漿中 Gd 濃度の算出はしなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬力学

GBCA は非常に安定な化合物であり、いかなる薬理作用もなく画像診断の改善を可能にするように設計されている。その結果、唯一の薬力学的効果は、2.7.2.1.2 に示すような作用機序に沿った信号強度及び組織のコントラストの増加である。

MRI は高い空間分解能を有し、身体の断面画像を得ることができる。MRI 上の信号強度は、水分含量（プロトン密度）及び磁場中のプロトンの挙動によって決まる。この特徴的なパラメータは、（プロトン）緩和時間（T1 及び T2）である。正常組織と病理/病変の間のこのパラメータのいくつかの固有の違い（水分含量や新規の緩和時間）によって、正常組織と病理/病変は鑑別できる。しかし、こうしたパラメータの違いが小さい、又は違いがない場合には、臓器、組織、構造及び病変を描出することはできない。

本剤のような GBCA は、緩和時間を短縮することを特徴として、それにより臓器、組織及び病変の描出が可能となる。作用機序のとおり、本剤を含む GBCA は特異な血管内の分布（造影剤が投与後最初の数秒以内は血管内で留まっているため、初回通過画像と呼ばれる）、血液関門の破壊による漏出、又は細胞外液への分布を示すことにより、病変の造影効果を増強又は血管系を造影し、特定の特徴を持つ病理/病変の検出及び描出を改善する。

本剤の高い緩和度（2.7.1.1.5、表 2.7.1.1-6）と用量比例的な薬物動態プロファイルにより、Gd/GBCA 用量を低減しても他の細胞外液性 GBCA と同様の信号強度が得られる。

市販の mGBCA と比較して Gd あたりの緩和度が 2～3 倍高い本剤による造影効果を評価するため、健康な男性及び女性を対象とした MRI 検査を実施し、本剤の Gd 用量と RSE による本剤の用量反応関係を検討し、標準用量 0.1mmol Gd/kg でガドブトロールを投与した後に測定した RSE とも比較した（2.7.2.2.2.1）。

頭頚部の 5 つの造影領域（内頸動脈、耳下腺、矢状静脈洞、S 状静脈洞、顎下腺）で RSE を測定した。これらの身体領域は、血管新生の程度及び細胞外液の容積が異なり、そのことによって日常的な臨床において造影 MRI で検査されるような様々な構造/潜在的な病変の評価の代用として役立つことが可能である。本剤を異なる用量（0.01、0.03 及び 0.06mmol Gd/kg）で投与した後のこれら 5 つの造影領域における RSE に基づいて、投与 5、10 及び 15 分後における各被験者及び定常状態の MRI から得られる 5 つの領域すべてについての用量反応曲線が確立された。造影 MRI での矢状静脈洞の例示的な画像を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-6 に示す。

本剤の用量反応曲線は、線形回帰により確立された。更に、各臓器について、対照薬ガドブトロールを標準用量 0.1mmol Gd/kg で投与したときの投与 5 分後と同様の RSE になるような本剤のガドブトロール等価用量とその 90%信用区間を算出した。

用量反応曲線は、5 つの関心領域すべてについて確立された。本剤の RSE は線形で、ほぼ用量に比例した増加を示した。

関心領域での RSE と本剤の用量との用量反応関係及びベイズ逆回帰法で市販のガドブトロールの RSE との比較から、推定平均等価用量は 0.044～0.055mmol Gd/kg の間であり、90%信用区間

は0.0383～0.649mmol Gd/kgであった（2.7.2.2.2.1、図 2.7.2.2-5、5.3.3.1.2 PH-41342/Table 9-1）。

5つの関心領域のうち4つについては、推定等価用量は0.05mmol Gd/kg未満であり、5つ目の関心領域（耳下腺）についてはわずかに高かった。これは、本剤ではガドブトロールの半量を下回るGdの投与で、定量的に等価なRSEに到達できることを示している。このことは、本剤とガドブトロールの緩和度（r1）の違いと一致する。

RSEは投与5分後だけでなく、約10分及び15分後にも測定した。すべての関心領域の経時的なRSE（平均値、SD）を5.3.3.1.2 PH-41342/Figure 9-2、9-3に示す。RSEの平均値は本剤のすべての用量並びにガドブトロールで並行して経時的に低下した。

全体として、本剤は、検討した用量範囲において用量線形的で、ほぼ用量に比例してコントラストを増強することが明らかになった。Gdあたり本剤の約半分の緩和度（r1）を有する市販のGBCAであるガドブトロールで測定された同じ定量パラメータを比較すると、半量を下回るGd用量で同等のRSEが得られることが示された。また、2剤の経時的な造影パターンは同様であった。

すべての市販のmGBCAの緩和度r1に関する試験の定量的な結果から、有効臨床用量に近いとの仮定に基づいて、第Ⅱ相試験である試験 20241（5.3.5.1.1 PH-42391）の開始用量は0.04mmol Gd/kgが選択された。また、試験内で、造影の結果に基づき、用量を調節することも可能であったものの、それらの調節の必要はなかった。本剤 0.04mmol Gd/kg の用量は第Ⅱ相試験で確認され（2.7.3.2.3.1）、引き続き第Ⅲ相試験で用いられた。

2.7.2.3.2 薬物動態

2.7.2.3.2.1 薬物動態評価の方法：ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析

第Ⅰ相試験のうち4試験（試験 19324、試験 19414、試験 19730 及び試験 21180）のノンコンパートメント解析をそれぞれの治験総括報告書に記載した内容のとおり実施した。また、ノンコンパートメント解析に加え、本剤の成人における母集団薬物動態モデルを、最初に試験 19324、試験 19414 及び試験 19325 のデータを用いて構築した（2.7.2.2.5.1.1）。その後、臨床開発中に実施したすべての臨床試験（2.7.2.2.5.1.2）のデータを用いて更新した。

第Ⅰ相試験のうち4試験で実施したノンコンパートメント解析に加えて、対象集団における本剤の薬物動態プロファイル及び共変量の薬物動態への影響についてより総合的な理解を得るため、多数回採血（試験 19324、試験 19730、試験 19414 及び試験 21180）及び少数回採血（試験 19325、試験 20241、試験 21181、試験 21196 及び試験 21197）のいずれも含む、すべての臨床試験で血漿検体を収集した。統合母集団薬物動態モデルは、広い年齢層、異なる人種/民族、性別及び様々な程度の腎機能障害を有する健康被験者及び患者を含む成人被験者 871 例の血漿中濃度データを用いて構築した。これは薬物動態パラメータ及び共変量の評価について主な情報源となる。モデルは、中心コンパートメントからの消失を伴う線形の 3－コンパートメントモデルであり、関連した共変量は（ⅰ）アロメトリックスケーリングとして LBM の CL、V1、V2 及び Q2 への影響、（ⅱ）CL への eGFR の影響であった。全体として、薬物動態パラメータの推定値は予想されたとおり、ガドブトロール及び他の細胞外液性 GBCA と非常に類似していた。この成人における統合母集団薬物動態モデルを小児集団における薬物動態評価の開始点とした。小児母集団薬物動態最終モデルは、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を含めた、中心コンパートメントからの消失を伴う線形 2－コンパートメントモデルであった。

2 つの方法から得られた結果の一貫性を明確にするために、母集団薬物動態解析の結果をノンコンパートメント解析の重要なパラメータと比較した。

更なる詳細は 2.7.2.2.5.1.2 又は 5.3.3.5.6 B003468 に示す。

2.7.2.3.2.2 吸収

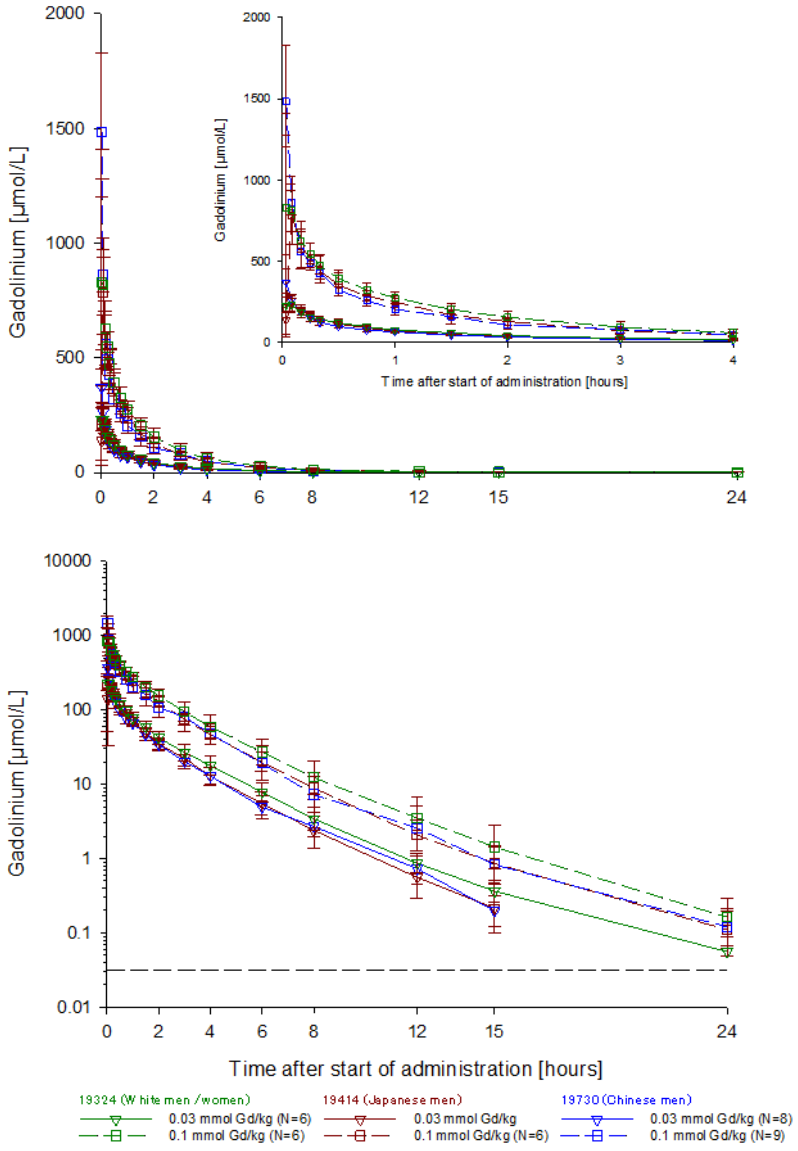
該当なし。本剤は静脈内投与する。

2.7.2.3.2.3 分布

本剤の静脈内投与直後、血管から細胞外液への分布が開始し、血漿中 Gd 濃度は急速に低下する。

健康な白人（男性及び女性）、日本人（男性）及び中国人（男性）被験者に異なる用量の本剤を投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に示す。当該臨床試験で設定した LLOQ は 0.0318 μmol Gd/L〔最高用量 0.2mmol Gd/kg 投与後の C_{max} の平均値（図 2.7.2.2-1）の約 1/60,000）〕であり、この設定は 3 日間の血漿中濃度推移を記述するのに十分な設定であった。血漿中濃度は投与後、最初の 24 時間で急速に低下した。低用量では投与後 24 時間前後で LLOQ に達し、高用量では投与後 2～3 日で LLOQ に達した。

図 2.7.2.3-1　健康被験者における本剤 0.03 及び 0.1mmol Gd/kg の単回静脈内投与後の血漿中 Gd 濃度の幾何平均値（±SD）（白人男性及び女性を対象とした試験 19324、日本人男性を対象とした試験 19414、中国人男性を対象とした試験 19730）（上：線形スケール、下：片対数スケール）



LLOQ (dotted gray dashed line) = 0.0318 µmol Gd/L
Source: Based on data from PH-41019/Figure 14.4 / 1, PH-41061/Figure 14.4.1 / 1, and PH-42241/Figure 14.4/ 1

薬物動態を検討する第 I 相試験 3 試験（試験 19324、試験 19414 及び試験 19730）のノンコンパートメント解析から得られた主な薬物動態パラメータの用量ごとの比較を表 2.7.2.3-2 に示す。

Gd の C_{max} は投与後 2～5 分の間で観察された。多数回採血した第 I 相試験（試験 19324、試験 19414、試験 19730 及び試験 21180）における個々の C_{max} の測定値（77 例）に基づき、個々の投与量及び体重で標準化した C_{max}（$C_{max,norm}$）を算出した。これらを要約統計した結果、幾何平均値は 9.93kg/L で、その CV は 30.0%であった。この値を用いると、臨床用量 0.04mmol Gd/kg 投与後

の C_{max} の幾何平均値は約 400μmol Gd/L（血漿中）と推定される（9.93kg/L×0.04mmol Gd/kg＝397.2μmol Gd/L）。

正常な腎機能（eGFR が 90mL/min/1.73m^2 超）を有する成人を対象とした統合母集団薬物動態パラメータの結果の概要を表 2.7.2.3-1 に示す。

撮像に関連した早期の濃度として、臨床用量 0.04mmol Gd/kg 投与 10 分後の濃度である C_{10} を統合母集団薬物動態モデルに基づき算出したところ、268μmol Gd/L であった（表 2.7.2.3-1）。また、$t_{1/2,eff}$ の中央値は 1.47 時間（5～95 パーセンタイル：1.2～2.2 時間）であった。V_{ss}/BW の中央値 0.205L/kg から示唆されるように、本剤は細胞外液に急速に分布した。V_{ss}/BW の平均値は検討した用量範囲を通して一定であった。

試験 19324、試験 19414 及び試験 19730 の用量で補正した薬物動態パラメータについて民族ごとに層別した箱ひげ図を図 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す。

本剤及び他の GBCA 間の類似性の更なる詳細は 2.7.2.3.2.8 に示し、GBCA の薬物動態パラメータ及び排泄の要約は、それぞれ表 2.7.2.3-12 及び表 2.7.2.3-13 に示す。

表 2.7.2.3-1 統合母集団薬物動態解析を用いて推定した健康被験者及び正常な腎機能を有する患者における本剤 0.04mmol Gd/kg 投与での主要な薬物動態パラメータ〔中央値（5th 及び 95th パーセンタイル）〕

Parameter[a]	Unit	Healthy Participants	Patients	Combined (HV and patients)
N		115	412	527
eGFR	mL/min/1.73 m²	111 [95.2-131]	102 [91.3-123]	105 [91.5-126]
AUC	(µmol Gd·h)/L	369 [294-531]	444 [320-676]	421 [308-651]
CL/BW	L/(h·kg)	0.109 [0.075-0.136]	0.0901 [0.059-0.125]	0.095 [0.0617-0.130]
V_{ss}/BW	L/kg	0.219 [0.186-0.257]	0.201 [0.155-0.245]	0.205 [0.157-0.249]
MRT	h	2.01 [1.67-2.68]	2.19 [1.67-3.41]	2.13 [1.67-3.23]
$t_{1/2,eff}$	h	1.40 [1.16-1.86]	1.52 [1.16-2.37]	1.47 [1.16-2.24]
C_{10}	µmol Gd/L	247 [196-308]	273 [215-381]	268 [209-374]
C_{20}	µmol Gd/L	197 [164-237]	221 [177-300]	216 [171-295]

a For the comparison between healthy participants and patients, only healthy subjects and patients with an eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2 were included in the summary statistics.
Source: B003468/Tables 11.3:37, 11.3:38, 11.3:44, and 11.3:45

表 2.7.2.3-2 本剤の用量漸増試験である試験 19324、試験 19414 及び試験 19730 から得られたノンコンパートメント解析を用いて算出した主要な薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何 CV%）〕

Study No	Dose [mmol Gd/kg bw]	C_{max} [μmol/L]	AUC [μmol·h/L]	CL/BW [L/h/kg]	V_{ss}/BW [L/kg]	$t_{1/2,eff}$ [h]	MRT_{iv} [h]
19324[2]	**0.03** (Inj[1])	250 (11.8)	293 (16.9)	0.103 (17.2)	0.217 (13.5)	1.46 (10.5)	2.11 (10.5)
	0.1 (Inj[1])	948 (34.3)	1020 (22.1)	0.0984 (22.1)	0.219 (7.91)	1.54 (17.3)	2.22 (17.3)
	0.2 (Inj[1])	1780 (25.6)	2050 (12.0)	0.0978 (12.0)	0.244 (14.0)	1.73 (5.84)	2.50 (5.84)
19414[3]	**0.01** (Inj[1])	121 (17.5)	83.4 (12.9)	0.119 (13.4)	0.236 (7.86)	1.37 (11.4)	1.97 (11.4)
	0.03 (Inj[1])	373 (19.1)	248 (15.7)	0.121 (15.7)	0.228 (12.9)	1.30 (6.78)	1.88 (6.78)
	0.1 (Inj[1])	1480 (21.2)	861 (18.2)	0.116 (18.1)	0.227 (16.3)	1.36 (22.5)	1.95 (22.5)
19730[4]	**0.03** (Inj[1])	250 (23.7)	262 (14.4)	0.114 (14.9)	0.208 (14.8)	1.26 (19.7)	1.82 (19.7)
	0.1 (Inj[1])	827 (35.0)	863 (17.6)	0.116 (17.6)	0.229 (18.8)	1.37 (14.1)	1.98 (14.1)

1 Injection 2 mL/s
2 healthy male and female participants
3 healthy Japanese male participants
4 healthy Chinese male participants
Source: PH-41019/Table 14.4 / 24, PH-41061/Table 14.4.1 / 8, and PH-42241/Table 14.4 / 3

健康な被験者及び患者の薬物動態プロファイルに意味のある差は認められなかった。CL/BW は健康成人に比べ患者でやや低かったが、これは eGFR 値が患者群でやや低いことに起因していると考えられた。

本剤と異なる種（ヒトを含む）の血漿タンパク質との結合を *in vitro* で平衡透析法を用いて検討した（2.6.4.4.1）。評価は本剤 125μmol/L（500μmol Gd/L）で実施した。選択した濃度は、診断の目的で使用される用量（0.04mmol Gd/kg）でのヒトにおける最高 Gd 濃度の範囲であった。ヒト血清中での本剤と血漿タンパクとの結合はごくわずかであった（1%未満）。ヒト血清アルブミン、α1-酸性糖タンパク質、α-グロブリン及びγ-グロブリン、低密度及び高密度リポタンパク質のような特定の血漿タンパクとの意味のある結合は認められなかった。

本剤の濃度 125μmol/L（500μmol Gd/L）でのヒト血液中濃度/血漿中濃度比は 0.667 であり、本剤が血球に分布しないことを示している（2.6.4.4.1）。

2.7.2.3.2.4 代謝

本剤を静脈内投与後、大部分が急速に尿中に排泄された（表 2.7.2.3-4）。本剤の代謝分解を検討するために FiH 試験である試験 19324 でヒト血漿及び尿検体を採取した。健康な男性及び女性に本剤を単回静脈内投与後、投与 72 時間後まで、コホート 4、5 及び 6（本剤をそれぞれ 0.03、0.1 及び 0.2mmol Gd/kg で単回投与）の血漿及び尿検体中の代謝物プロファイルを確認した。

糞便中で測定した Gd は投与量の 1%未満であったため、ヒト糞便中の代謝物プロファイルは検討しなかった。総投与量の大部分は投与後 12 時間以内に血漿中から消失した。ヒト血漿中の代謝物プロファイルから、ほぼすべて本剤の未変化体であることが明らかになった。早期臨床試験

で用いた静脈内投与製剤中に存在する既知の 2 種類の単量体が極めて低濃度で検出された。両単量体は同様の量が試験 19324 で用いた静脈内投与製剤中でも検出され、*in vivo* の代謝過程では形成されないことが示された。

総投与量の大部分（90%超）は、投与後 48 時間以内に尿中に排泄された。ヒト尿中の代謝物プロファイルから、そのほぼすべてが本剤の未変化体（投与量の 96%超）であり、早期臨床試験で用いた静脈内投与製剤中に存在する既知の 2 種類の単量体、BAY 1169599 及び BAY 2409318 を含めて他の化合物は投与量の 1%未満の濃度であることが明らかになった。

検討した血漿又は尿検体のいずれにも遊離 Gd が存在しないことから、ヒトへの投与後に遊離 Gd は生成されないことが示される〔NSR R-13435、NSR R-13433 及び Hofmann らの報告[11]〕。

2.7.2.3.2.5 排泄

本剤の CL/BW の中央値は 0.095（5～95 パーセンタイル：0.0617～0.130）L/h/kg であり、他の市販の mGBCA と一致していた（2.7.2.3.2.9、表 2.7.2.3-12）。尿を定量的に採取した試験（試験 19324、試験 19414、試験 19730、試験 21180）において、腎クリアランス及び全身クリアランスが類似していることから、本剤が腎機能に応じてそのほとんどが糸球体ろ過により腎臓から排泄されることが示唆される（表 2.7.2.3-3）。また、これは他の GBCA とも一致している（2.7.2.3.2.8、表 2.7.2.3-13）。

選択した第 I 相試験 3 試験（試験 19324、試験 19414 及び試験 19730）の経時的な投与量に対する尿中の累積排泄割合（%）の統合解析結果の要約を表 2.7.2.3-4 に示す。

本剤の約 90.7%が投与後 12 時間以内に尿中で検出され、腎臓を介して急速にかつ完全に排泄されることが示された。その後、投与後 24 時間から 72 時間までにごく微量の Gd が検出された。第 I 相試験の少数の被験者では、初回採尿時間帯での尿中回収が例外的に低く、その後の時点でも採尿中の尿の損失が疑われる値が続いた。これによって一部の群では比較的尿中回収が低くなった可能性があり、全体的な尿中回収は更に高い可能性がある。

試験 19324、試験 19414 及び試験 19730 における本剤の排泄に関したパラメータについて、試験及び用量群ごとに表 2.7.2.3-3 に示す。72 時間の検体採取時間を通じて、糞便中には LLOQ 未満から投与量の 0.134%の範囲の微量の Gd のみしか認められず、これは胆汁排泄によるものではなく、尿による糞便の汚染によるものであることが示唆された。

表 2.7.2.3-3 本剤を投与後の投与量に対する尿〔算術平均（CV%）〕及び糞便中〔範囲〕の排泄率（%）並びに体重で標準化した腎クリアランス〔幾何平均値（幾何 CV%）〕

Study No.		Dose [mmol Gd/kg bw]	$A_{e,u}$ 12 h [% of dose]	$A_{e,u}$ 72 h [% of dose]	$A_{e,f}$ 72 h [% of dose, range]	CL_R/BW [L/h/kg]
19324	Inf[1]	0.025	88.4 (5.44)	89.3 (5.34)	0.00244-0.0630	0.0879 (10.2)
		0.05	89.0 (8.85)	90.0 (8.89)	<LLOQ-0.0511	0.0917 (14.0)
		0.1	84.1 (20.6)	85.1 (20.6)	0.00774-0.0685	0.0779 (22.3)
	Inj[2]	0.03	101 (5.17)	102 (5.04)	0.00210-0.0783	0.105 (15.8)
		0.1	94.4 (3.85)	96.0 (3.46)	0.00151-0.117	0.0945 (23.4)
		0.2	74.2 (24.2)[4]	75.2 (24.1)[4]	0.00622-0.134	0.0715 (30.7)
19414	Inj[2]	0.01	80.6 (7.38)	81.6[3] (7.30)	N/A	0.0993 (17.3)
		0.03	93.0 (6.18)	93.9 (6.05)	N/A	0.114 (17.8)
		0.1	93.9 (11.7)	95.0 (11.7)	N/A	0.110 (13.7)
19730	Inj[2]	0.03	95.3 (8.43)	96.4 (8.66)	N/A	0.110 (12.5)
		0.1	97.0 (5.28)	98.9 (4.89)	N/A	0.120 (17.6)

1 5-minute Infusion
2 Injection 2 mL/s
3 One participant in dose cohort 1 had an exceptionally low recovery during the second collection interval 2-4 h resulting in a very low recovery of 63.2% over three days. Most probably this was due to procedural inaccuracies
4 One participant in dose cohort 6 had an exceptionally low recovery during the first two collection intervals 0-2 h and 2-4 h resulting in a very low recovery of 42.6% over three days. Most probably this was due to procedural inaccuracies.
Source: PH-41019/Tables 14.4 / 48, 14.4 / 54, and 14.4 / 57, PH-41061/Tables 14.4.1 / 5 and 14.4.1 / 14, and PH-42241/Tables 14.4 / 8 and 14.4 / 14

表 2.7.2.3-4 本剤を異なる用量で静脈内投与後の投与量に対する累積尿中排泄率（%）〔算術平均（CV%）〕の統合成績

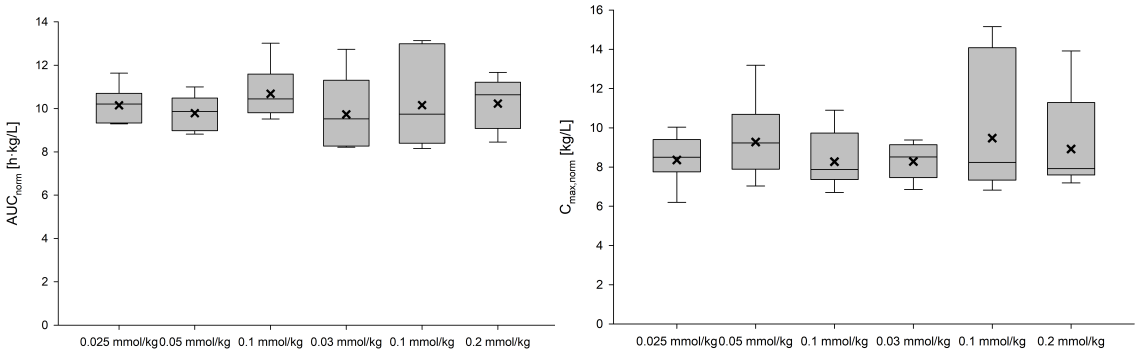
Collection Interval	N	$A_{e,u}$ [% of dose (CV%)]
0-2 h	71	63.4 (20.6)
0-4 h	70	79.9(14.6)
0-6 h	70	86.1 (13.4)
0-12 h	70	90.7 (12.7)
0-24 h	70	91.4 (12.7)
0-48 h	69	91.6 (12.7)
0-72 h	69	91.8 (12.8)

Source: B003824/Table 8.1 / 3

2.7.2.3.2.6 用量依存性及び時間依存性

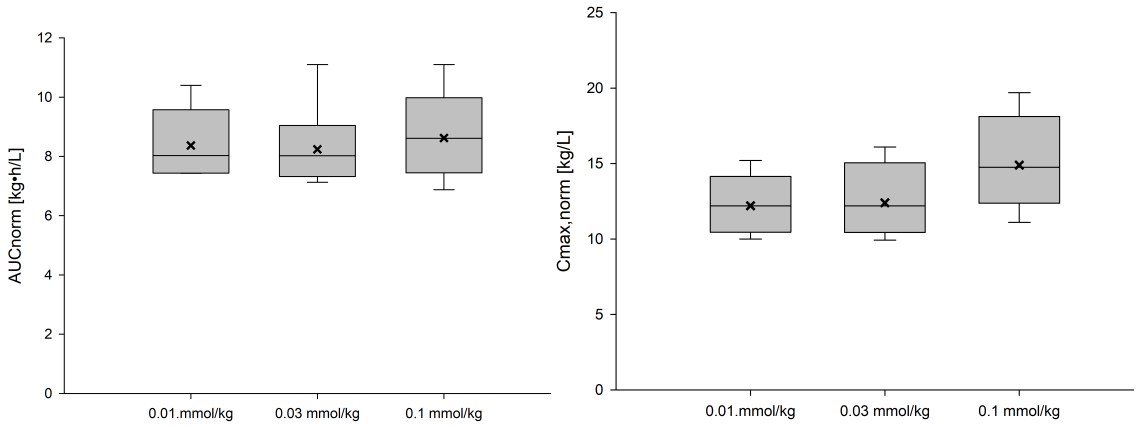
全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、検討した用量範囲（0.01～0.2mmol Gd/kg）内で用量に比例して増加した（図 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。

図 2.7.2.3-2 本剤 0.025、0.05 及び 0.1mmol Gd/kg を 5 分間かけて静脈内投与及び 0.03、0.1 及び 0.02mmol Gd/kg を 2mL/秒で静脈内投与後に得られた用量で補正した AUC 及び C_{max} の箱ひげ図（試験 19324）



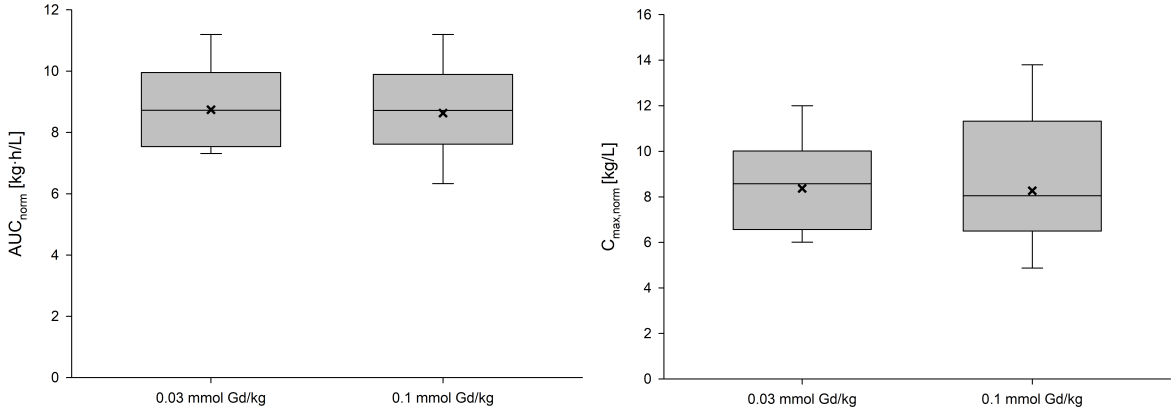
Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; whiskers (error bars): minimum and maximum
Source: based on PH-41019/Table 14.4 / 20

図 2.7.2.3-3 本剤 0.01、0.03 及び 0.1mmol Gd/kg を静脈内投与（2mL/秒）後に得られた用量で補正した AUC 及び C_{max} の箱ひげ図（試験 19414）



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; whiskers (error bars): minimum and maximum
Source: based on PH-41061/Figures 14.4.1 / 7 and 14.4.1 / 9

図 2.7.2.3-4 本剤 0.03 又は 0.1mmol Gd/kg を静脈内投与（2mL/秒）後に得られた用量で補正した AUC 及び C_{max} の箱ひげ図（試験 19730）



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; whiskers (error bars): minimum and maximum
Source: based on PH-42241/Figures 14.4 / 7 and 14.4 / 9

本剤は単回投与のため、時間依存性は検討しなかった。

2.7.2.3.2.7 薬物動態の内因性要因の影響

2.7.2.3.2.7.1 人種及び民族

本剤の薬物動態について、実施した第 I 相試験の結果を用いて、白人（試験 19324）、日本人（試験 19414）及び中国人（試験 19730）健康被験者間で比較した。実施した試験を以下に示す。

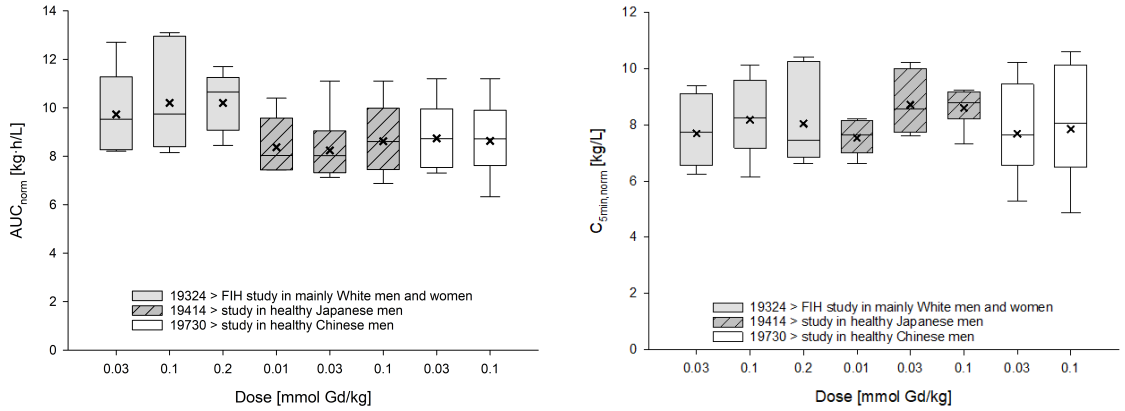
- 試験 19324：健康な白人男性及び女性被験者を対象とした FiH 用量漸増単回投与試験（2.7.2.2.1.1）
- 試験 19414：健康な日本人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（2.7.2.2.1.2）
- 試験 19730：健康な中国人男性被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（2.7.2.2.1.3）

前述の第 I 相の個別試験に加え、統合母集団薬物動態解析において民族を共変量として検定したが、本剤の薬物動態への統計学的に有意な影響は認められなかった（2.7.2.2.5.1.2、5.3.3.5.6 B003468）。

これらの第 1 相試験間での分布に関連した PK パラメータの比較の詳細は 2.7.2.3.2.3 に示す

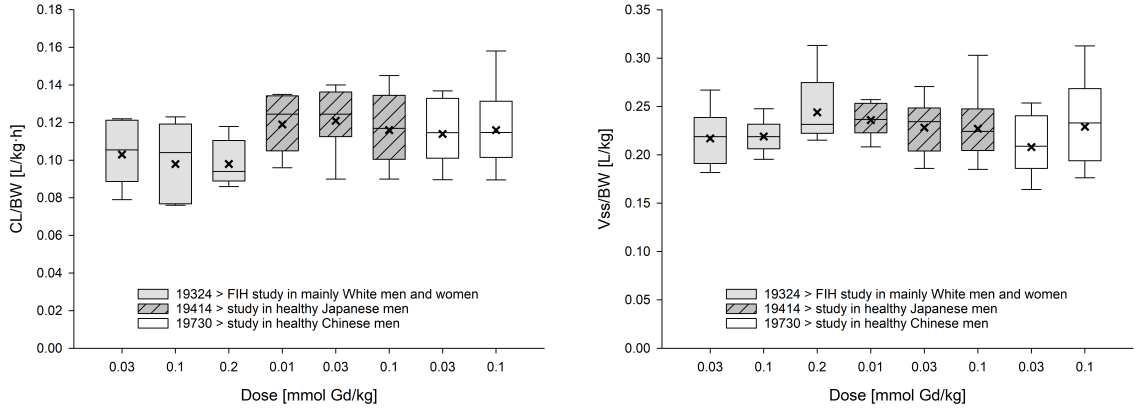
本剤投与後の白人、日本人及び中国人被験者での薬物動態パラメータの比較を図 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-5 に示す。

図 2.7.2.3-5 白人、日本人及び中国人被験者の用量で補正した AUC 及び C_5 の箱ひげ図



Box: 25th to 75th percentile; Horizontal line: median; Cross: geometric mean; Whiskers (error bars): 10th to 90th percentile.
Source: Hofmann BM et al., 2024[11]/Figure 6
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.

図 2.7.2.3-6 白人、日本人及び中国人被験者の CL/BW 及び V_{ss}/BW の箱ひげ図



Box: 25th to 75th percentile; Horizontal line: median; Cross: geometric mean; Whiskers (error bars): 10th to 90th percentile.
Source: Hofmann BM et al., 2024[11]/Figure 6
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.

表 2.7.2.3-5 本剤を静脈内投与した際の白人、日本人及び中国人被験者の主要な薬物動態パラメータの要約統計量

	AUC_{norm} [kg·h/L]			$C_{max,norm}$ [kg/L]			$C_{5,norm}$ [kg/L]		
Study	**19324**	**19414**	**19730**	**19324**	**19414**	**19730**	**19324**	**19414**	**19730**
N	36	18	17	36	18	17	36	18	17
Geo Mean	**10.1**	**8.41**	**8.68**	**8.74**	**13.1**	**8.31**	**7.96**	**8.26**	**7.77**
Geo CV%	13.4	15.0	15.9	21.5	20.3	29.4	17.5	11.9	24.0
Min	8.15	6.88	6.33	6.00	9.92	4.87	6.14	6.61	4.87
Max	13.1	11.1	11.2	15.2	19.7	13.8	10.4	10.2	10.6
	CL/BW [L/h/kg]			V_{ss}/BW [L/kg]					
Study	**19324**	**19414**	**19730**	**19324**	**19414**	**19730**			
N	36	18	17	36	18	17			
Geo Mean	**0.0989**	**0.119**	**0.115**	**0.217**	**0.230**	**0.219**			
Geo CV%	13.5	15.0	15.9	11.0	12.1	17.3			
Min	0.0761	0.0902	0.0896	0.182	0.185	0.164			
Max	0.123	0.145	0.158	0.313	0.303	0.313			

Source: PH-41019/Table 14.4 / 24, PH-41061/Tables 14.4.1 / 5, 14.4.1 / 8, and PH-42241/Table 14.4 / 3

図 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-6、表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 で比較した主要な薬物動態パラメータは、すべての試験で一貫していた。日本人男性被験者における $C_{max,norm}$ の平均値（13.1kg/L）は、試験 19324 及び試験 19730 で観察された値（それぞれ 8.74kg/L、8.31kg/L）よりも高かったが、GBCA 濃度のばらつきは投与後の早期の時点で大きいこと（静脈内投与後、血管腔へ均一に分布する時間のばらつきを反映）や手技の違いに起因する可能性がある。

用量で補正した投与 5 分後の血漿中濃度（C_5）を比較したところ、人種及び民族間で意味のある差は認められず、3 つの試験の対象集団間で一貫した薬物動態挙動が示された。

本剤の消失と排泄及び試験 19324、試験 19414 及び試験 19730 間での比較は 2.7.2.3.2.5 に記載した。試験の対象集団を構成する 3 つの人種及び民族（白人、日本人及び中国人被験者）において、投与 12 時間後までに本剤の約 90.7%が排泄され、腎臓を介して急速かつほぼすべてが排泄されることを示した。本剤の投与後 12～72 時間では微量の Gd のみ検出された。

表 2.7.2.3-6 本剤投与後 12、24 及び 72 時間での白人、日本人及び中国人被験者の投与量に対する尿中排泄率（%）の平均値の比較

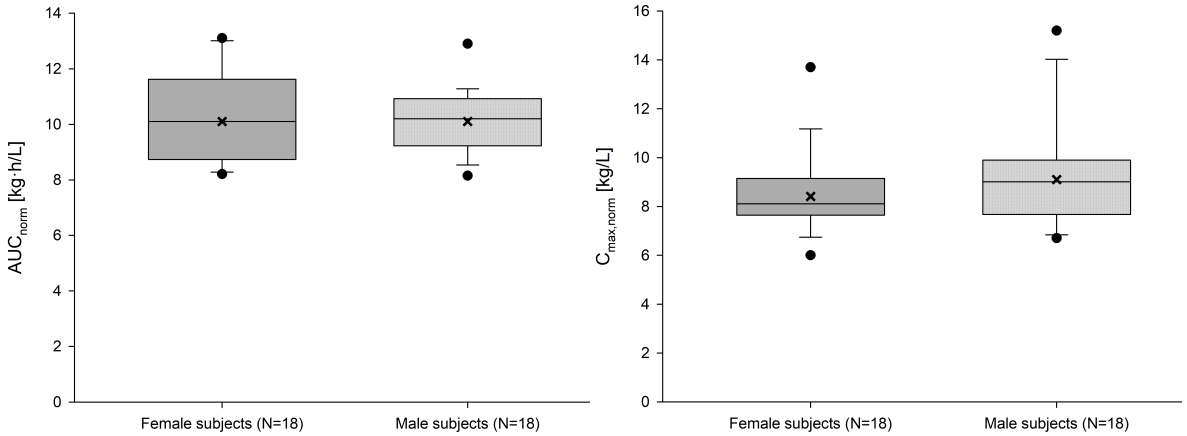
	$A_{e,u}$ 0-12 h [% of dose]			$A_{e,u}$ 0-24 h [% of dose]			$A_{e,u}$ 0-72 h [% of dose]		
Study	**19324**	**19414**	**19730**	**19324**	**19414**	**19730**	**19324**	**19414**	**19730**
N	36	17	17	36	17	17	36	17	16
Ari Mean	88.6	89.7	96.2	89.4	90.3	97	89.7	90.7	97.7
CV%	15.13	10.78	6.75	15.08	10.6	6.85	15.06	10.7	6.88

Source: B003824/Table 8.1 / 1

2.7.2.3.2.7.2 性別

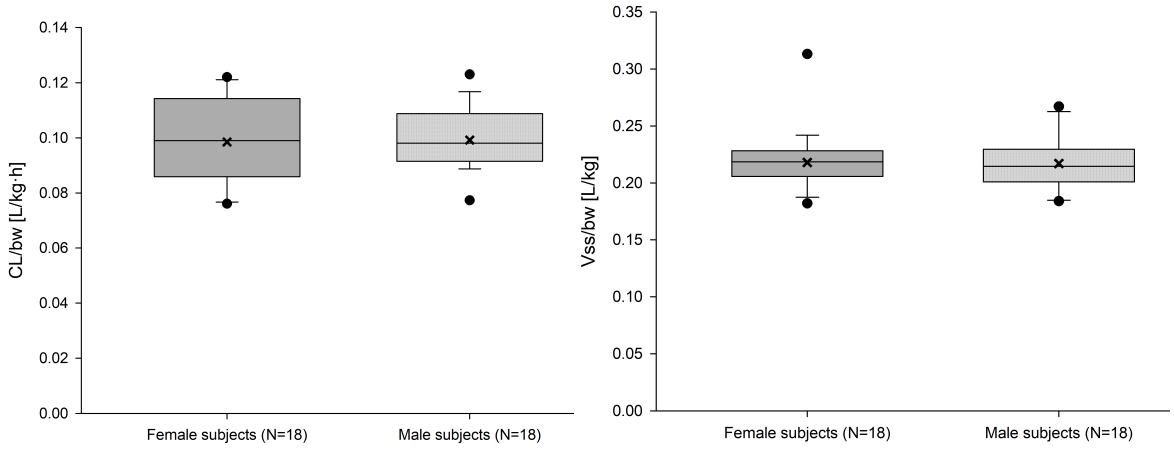
健康な男性及び女性被験者に本剤（0.025～0.2mmol Gd/kg）を単回静脈内投与した FiH 試験（試験 19324）で収集した薬物動態データについて、ノンコンパートメント解析を実施した。男性及び女性被験者の主要な薬物動態パラメータを図 2.7.2.3-7、図 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-7 に示す。

図 2.7.2.3-7 本剤を様々な用量（0.025～0.2mmol Gd/kg）で静脈内投与した際の男性及び女性被験者での用量で補正した AUC 及び C_{max} の箱ひげ図



Box: 25th to 75th percentile; Horizontal line: median; Cross: geometric mean; Whiskers (error bars): 10th to 90th percentile; any value more extreme is plotted separately.
Source: Based on PH-41019/Figure 14.4 / 6 and Figure 14.4 / 8

図 2.7.2.3-8 本剤を静脈内投与した際の男性及び女性被験者での用量で補正した CL/BW 及び V_{ss}/BW の箱ひげ図



Box: 25th to 75th percentile; Horizontal line: median; Cross: geometric mean; Whiskers (error bars): 10th to 90th percentile; any value more extreme is plotted separately.
Source: Based on values provided from PH-41019/Table 14.4 / 20

表 2.7.2.3-7 本剤を静脈内投与した際の男性及び女性被験者での主要な薬物動態パラメータの要約統計量（試験 19324）

	$C_{max,norm}$ [kg/L]	$C_{max,norm}$ [kg/L]	AUC_{norm} [kg·h/L]	AUC_{norm} [kg·h/L]	CL/BW [L/h/kg]	CL/BW [L/h/kg]	V_{ss}/BW [L/kg]	V_{ss}/BW [L/kg]
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
N	18	18	18	18	18	18	18	18
Geo Mean	8.44	9.14	10.1	10.1	0.0985	0.0992	0.218	0.217
Geo CV	18.8	23.8	15.6	11.2	15.7	11.3	11.5	10.7
Min	6.20	6.70	8.21	8.15	0.0761	0.0773	0.182	0.184
Max	13.7	15.2	13.1	12.9	0.122	0.123	0.313	0.267

Source: PH-41019/Tables 14.4 / 25 and 14.4 / 26

他の市販の GBCA と同様に、男性及び女性被験者間の薬物動態プロファイルに有意な差は認められなかった。

試験 19324 で実施された健康な男性及び女性被験者を対象とした薬物動態の評価に加えて、事前に eGFR 及び LBM を共変量として含む統合母集団薬物動態解析で性別の影響を共変量として検定した（2.7.2.2.5.1.2 及び 5.3.3.5.6 B003468）。本剤の曝露量（AUC 及び初期濃度）は男性被験者及び女性被験者間で同様であることが示された（5.3.3.5.6 B003468/Figure 7.2:5）。

2.7.2.3.2.7.3 高齢患者

高齢男性及び女性の腎機能は加齢に応じて生理的に自然に低下する。市販の GBCA で示されたように、この腎機能の低下はクリアランスの低下とも相関しており、その結果として GBCA の全身曝露量が増加する。一方、造影 MRI に用いられ、最も関連する薬物動態パラメータである初期の血漿中濃度及び分布容積には影響しない。

事前に eGFR 及び LBM を共変量として含む統合母集団薬物動態解析で、本剤の薬物動態における年齢の影響を共変量として評価した（2.7.2.2.5.1.2、5.3.3.5.6 B003468/Section 7.2.3）。本解析の対象集団に含めた 871 例の年齢の中央値は 55 歳（5～95 パーセンタイル：26～77 歳）であった。そのうち、246 例（28%）は 65 歳以上、75 例（8.6%）は 75 歳以上であった。CL、AUC 及び初期濃度への年齢の影響は限定的であり、本剤の薬物動態に対して意味のある影響ではないことが示された（5.3.3.5.6 B003468/Figure 7.3:12、7.3:13）。

加齢に伴う変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられ、MRI に関連する初期濃度は高齢患者と非高齢患者で同様であるため、高齢患者に対する用量調節は必要ではない。

2.7.2.3.2.7.4 小児患者

小児集団における本剤の評価に関しては、小児医薬品開発計画（PIP）（EMEA-002778-PIP01-20-M01）及び初期小児研究計画（iPSP）を提出し、それぞれ欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）によって承認されている。

ガドブトロールのような細胞外液性 GBCA では、成人及び小児集団（すべての年齢）の薬物動態は本質的に同じであることが示されていることから、年齢にかかわりなくすべての患者に対して診断を目的とした用量として同一の標準用量が適用されている。初期の血漿中濃度（例えば、

C_{10}、C_{20}）は、有効性すなわち MRI 画像における信号強度及び造影効果に関連する重要な薬物動態パラメータである。

本剤について、造影 MRI 検査を必要とする 0～18 歳未満の小児被験者を対象とした薬物動態及び安全性試験を実施した（試験 21196、5.3.5.2.1 B003284、2.7.2.2.4.1）。被験者には、成人と同様に体重あたりの臨床用量 0.04mmol Gd/kg を投与した。スクリーニングを通過し、試験に組入れた小児患者は 93 例で、25 例は 12～18 歳未満の年齢層、45 例は 2～12 歳未満の年齢層、23 例は 0～2 歳未満の年齢層であった。

試験 21196 の安全性及び探索的な MRI 解析の要約については、2.7.2.2.4.1、2.7.4.1.1.3.2.1 及び 2.7.3.2.2.1 を参照のこと。

薬物動態データは、投与 8 時間後までのあらかじめ規定した 3 つの時間帯に採取し、この各被験者から得られた少数回採血データを用いて母集団薬物動態解析で評価した。小児の母集団薬物動態モデルは、2.7.2.2.5.1.2 及び 5.3.3.5.6 B003468 に示した成人での統合母集団薬物動態モデルに基づき構築した（5.3.3.5.5 B003494）。

小児の最終母集団薬物動態モデルに由来する本剤の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に要約する。

年齢に対してプロットした個別の AUC 推定値を図 2.7.2.2-14 に示す。

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

V_{ss}/BW の中央値は、最も若い年齢層（0～2 歳未満）で 0.245L/kg と最も高く、年齢が高くなるにつれて低下した（2～12 歳未満及び 12～18 歳未満の中央値は、それぞれ 0.233L/kg 及び 0.198L/kg）。これらの小さな差は、正常な加齢に伴う小児の体組成の変化を反映している。新生児では、細胞外液量は約 37%であり、加齢とともに低下し、1 歳までに成人の値である約 20%に達する。

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

小児及び成人集団間の薬物動態パラメータ及び初期濃度の推定値の比較を、それぞれ表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8 に示す。

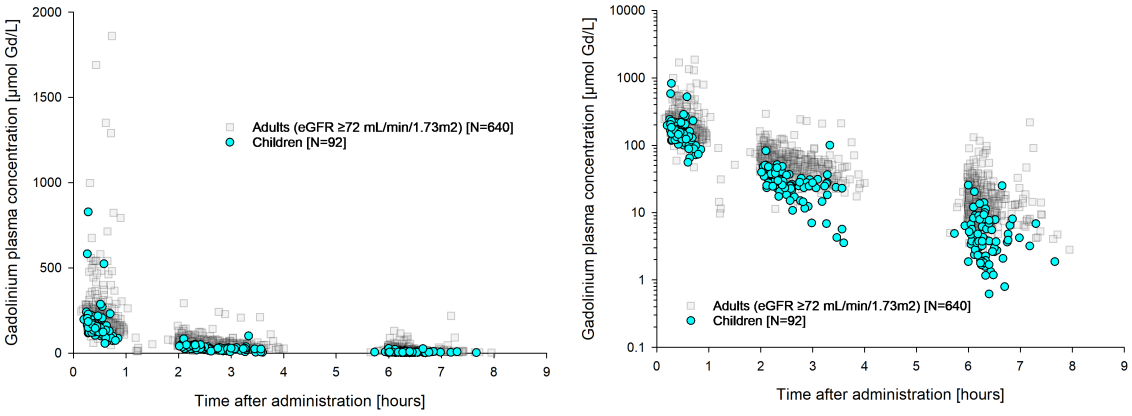
また、小児と成人集団間の個々の AUC 及び CL/BW の分布を図 2.7.2.2-16 に示す。

図 2.7.2.3-9 に本剤 0.04mmol Gd/kg を投与後の小児及び成人患者における血漿中濃度推移を示す。小児患者の組入れ基準（eGFR が年齢で補正した腎機能正常値の 80%以上）に従い、グラフは eGFR が 72mL/min/1.73m^2 以上の成人との比較で作成した。全体として濃度は重なり、特に MRI の撮像に重要な最初の時間帯で重なっていた。より遅い時間帯では、小児の血漿中濃度は成人の濃度よりも低いかわずかに低い程度であった。

更に、本剤の血漿中濃度をそれぞれの年齢層においてガドブトロールの用量を 0.04mmol Gd/kg に補正したガドブトロールの血漿中濃度と比較したとき（図 2.7.2.3-10）、2 つの GBCA は極め

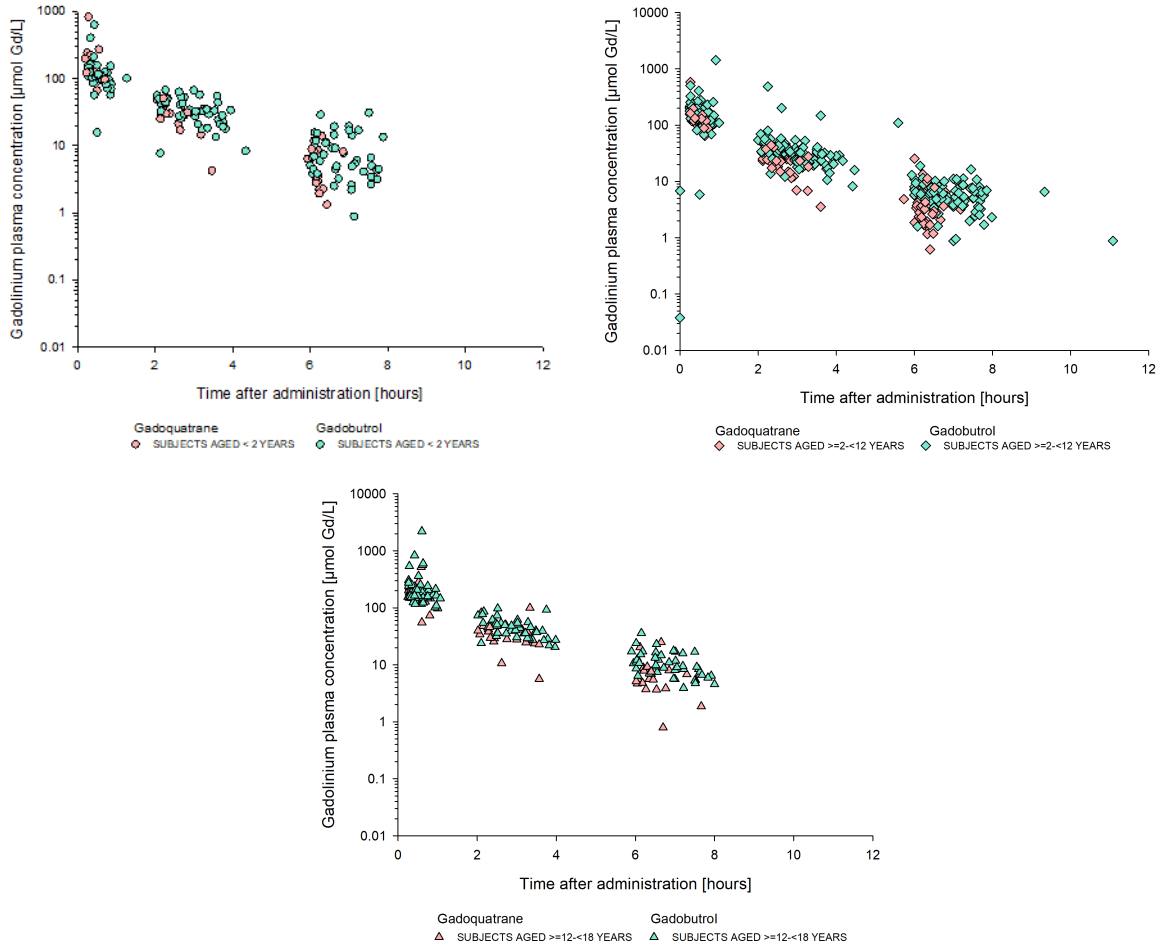
て類似していることが示された。小児における類似性は、成人でこのクラスの造影剤が極めて類似していることからも予想されたものであった。

図 2.7.2.3-9　本剤 0.04mmol Gd/kg を投与後の成人（試験 21197 及び試験 21181、640 例、eGFR 72mL/min/1.73m^2 以上）と小児（試験 21196、92 例）における血漿中濃度（μmol Gd/L）推移の比較（左：線形スケール、右：片対数スケール）



Source: Based on B003181/Figure 8.4.1 / 1, B003180/Figure 8.4 / 1, and B003284/Figure 8.4 / 1

図 2.7.2.3-10　本剤 0.04mmol Gd/kg を投与後の小児（試験 21196、92 例）[a] 及び ガドブトロール 0.1mmol Gd/kg を投与し 0.04mmol Gd/kg に補正した〔試験 310788（2～17 歳）、試験 91741（0～2 歳）〕[b] 血漿中濃度（μmol Gd/L）推移の比較



a Gadoquatrane data obtained from B003284;
b Data obtained from gadobutrol Study 310788 (A40794) and Study 91741 (PH-37277)

結論として、小児における本剤の薬物動態プロファイルは成人と同様であるのみでなく、すべての年齢の小児に対して承認されているガドブトロールのような他の既知の GBCA とも同様であった。GBCA として本剤及び Gd の用量が低いことによって、小児患者の GBCA 及び Gd の曝露が低くなることが示された。

合意された外挿に基づき、本試験にて小児集団における適切な薬物動態及び安全性データを収集できた。これらの薬物動態及び安全性データは、成人患者における有効性データを小児患者に外挿できる根拠となる。小児患者を対象とした探索的な有効性評価では、支持的な結果が得られた。小児においても体重以外での用量調節は不要である。

2.7.2.3.2.7.5 腎機能障害及び透析性

2.7.2.3.2.7.5.1 腎機能障害

細胞外液性 GBCA の一般的な薬物動態挙動はよく理解されており、血管腔から細胞外液へ速やかに分布し、腎臓における糸球体ろ過を介して、ほぼすべてが未変化体で急速に排泄されることが特徴である。このことはすべての程度の腎機能を有する被験者を対象に市販の GBCA で検討された。正常な腎機能を有する被験者における市販の GBCA と比較した本剤の薬物動態の類似性は、市販の GBCA 間で物理化学的性質が非常に類似していることに基づく。

この類似性は、正常な腎機能を有する被験者及び患者に当てはまるだけでなく、腎機能障害を有する被験者及び患者でも予想された。そこで、軽度又は中等度腎機能障害を有する患者を網羅する臨床試験データ（試験 21180、2.7.2.2.3.1）、腎機能障害が重度ではない患者のデータから重度腎機能障害を有する患者へ外挿のためのモデリング及びシミュレーションアプローチ（2.7.2.2.5.1.2）と併せて、透析性を評価するための *in vitro* 試験を用いて、すべての程度の腎機能障害での本剤の薬物動態評価及びその透析性について評価を実施した（2.7.2.2.3.2）。

この評価は、様々な程度の腎機能障害を有する患者又は末期腎不全（ESRD）を有する患者において、造影 MRI 検査を必要としない状況下で、最も脆弱な集団を GBCA 及び Gd に曝露させることなく本剤の挙動の特徴を明らかにするためにすべての必要なデータを提供するために実施した。中等度腎機能障害を有する被験者に 0.1mmol Gd/kg を投与したときの曝露量（AUC）の中央値は 2,590 μmol Gd·h/L（表 2.7.2.3-9）であったのに対し、重度腎機能障害を有する患者に目的とした本剤 0.04mmol Gd/kg を投与したときの曝露量のシミュレーション値の中央値は 2,016 μmol Gd·h/L であった（表 2.7.2.3-8）。更に、重度腎機能障害を有する患者においてシミュレーションした曝露量は FiH 試験である試験 19324 で 0.2mmol Gd/kg を投与後の最も高い曝露量（中央値：2,050 μmol Gd·h/L、表 2.7.2.3-2）と同様であった。したがって、診断に用いられる承認予定用量 0.04mmol Gd/kg を重度腎機能障害患者に投与した際の曝露量における安全性及び忍容性は健康成人において既に確認されている。

安全性に関する考察

試験 21180 における安全性の要約は 2.7.4.1.1.3.5.1 に示した通り、TEAE は軽度腎機能障害患者で 3 件認められ（そのうち 2 件については治験薬の投与と因果関係なし）、中等度腎機能障害患者で 1 件認められた（治験薬との因果関係あり、軽度の頭痛、詳細は 5.3.3.3.1 を参照のこと）。本試験は、臨床用量の 2.5 倍で実施したものの、特に安全性上の問題は発生しなかった。

重度の腎障害患者における Gd の PK を外挿したところ、AUC は 2,016 μmol Gd·h/L と推定された。本剤の臨床開発を通して、AUC が 2,000 μmol Gd·h/L を超える被験者は 13 例であった（中央値：2,210 μmol Gd·h/L, 最小値：2,050 μmol Gd·h/L, 最大値：4,780 μmol Gd·h/L）。これらの被験者において 4 件の AE が報告され（血管迷走神経反射、低血糖、COVID-19 の感染及び頭痛）、それらは全て軽度であり、回復した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者での本剤の安全性データの概要は 2.7.4.5.1.1 に示す。

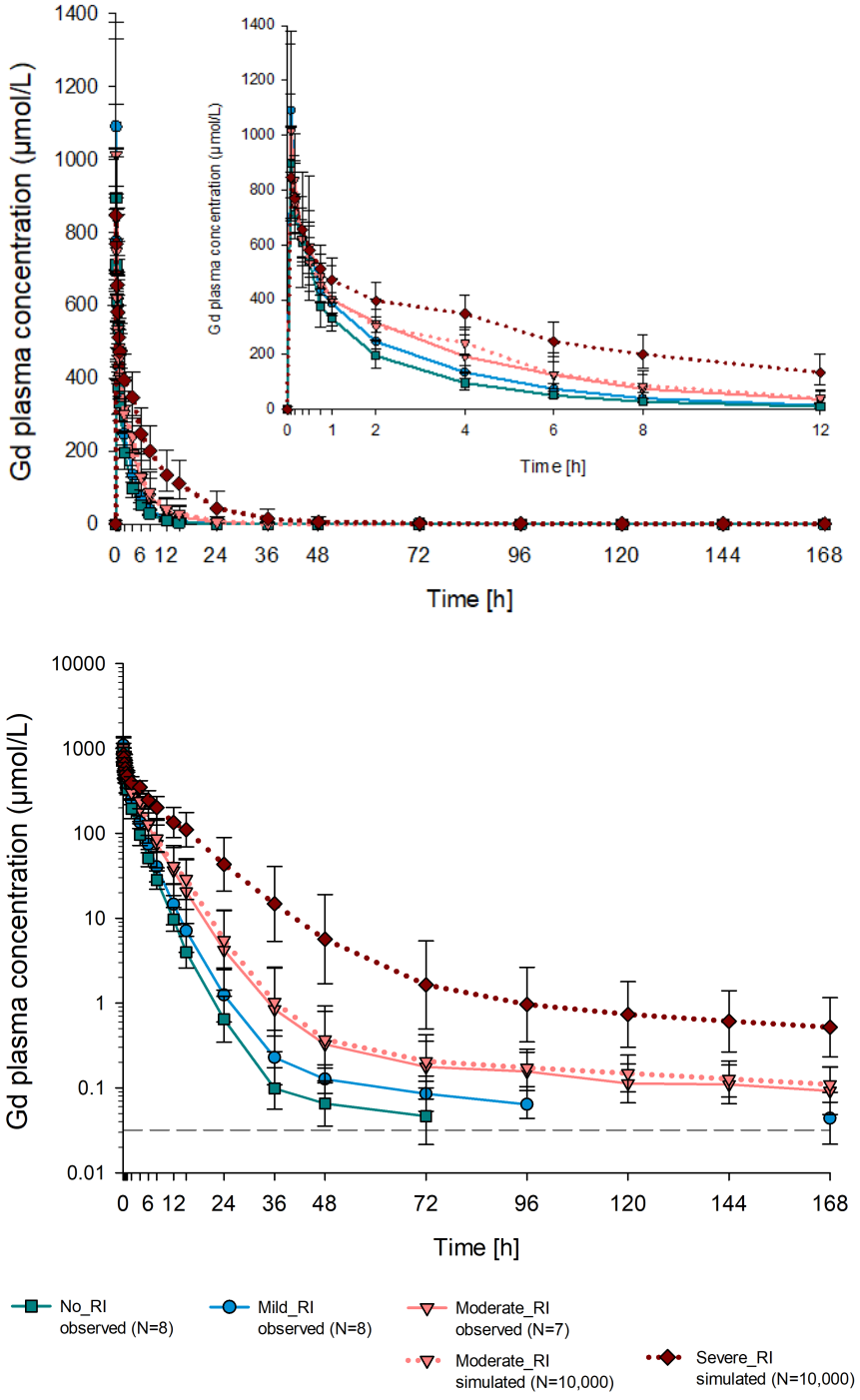
血漿中薬物動態

得られた臨床データ及びシミュレーションデータは本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の濃度推移の記述と一貫していた（図 2.7.2.3-11）。モデリング及びシミュレーションアプローチの有用性は、仮想患者（シミュレーションデータ）及び中等度腎機能障害を有する被験者の曝露量の類似性によって裏付けられた（表 2.7.2.3-9）。本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の C_{max} は平均して約

1,000μmol Gd/L（腎機能正常：905μmol Gd/L、軽度腎機能障害：1,110μmol Gd/L、中等度腎機能障害：1,040μmol Gd/L）であった（2.7.2.2.3.1、表 2.7.2.2-4）。シミュレーションによる投与10分後の初期濃度の推定値（C_{10}）は予想どおりC_{max}よりも低かったが（図 2.7.2.3-12）、腎機能障害の程度にかかわらず同様であった（中央値：732～846μmol Gd/L）。

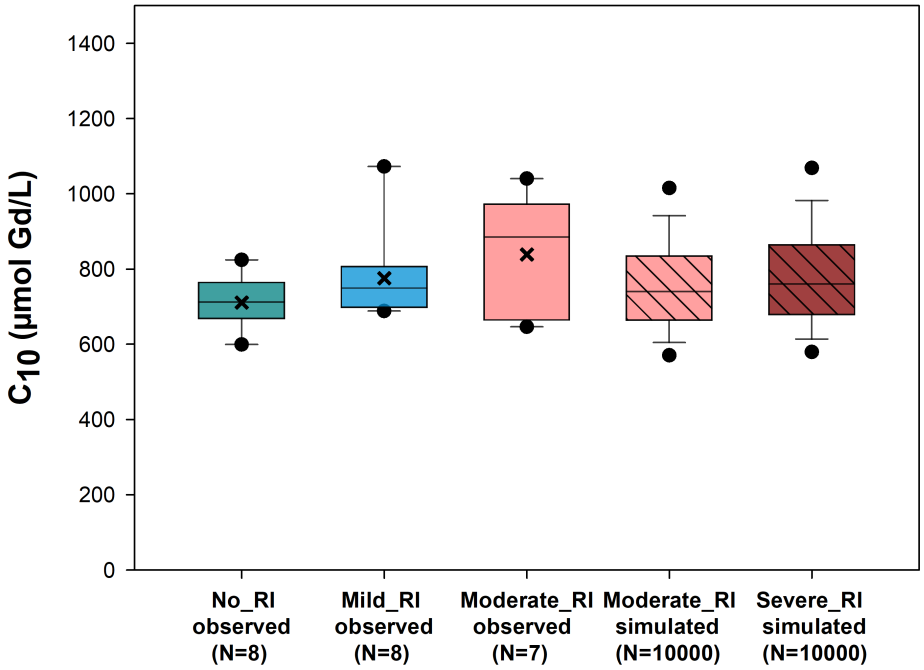
本剤の血漿中濃度は最初の 20～30 分間に主として血管外浸潤により急速に低下し、すべての群で同様であることが示された。投与 30 分後では、腎機能障害の程度に基づく初期血漿中濃度の相違が認められた。正常な腎機能を有する被験者では濃度は最も低く、一方、重度腎機能障害を有する場合では最も高い濃度が示された。これは、本剤の腎排泄が薬物動態において支配的になるとの予想と一致している。腎機能障害と関連した腎クリアランスの低下を反映し、腎機能障害の程度が重度になるほどその後の濃度の低下は抑制される。投与後 4～8 時間以内に、すべての群で血漿中濃度は更に低下する。投与 7 日後では、血漿中濃度の平均値は正常な腎機能を有する被験者ではLLOQである0.0318μmol Gd/L未満、軽度腎機能障害を有する被験者では、LLOQよりわずかに上か 0.1μmol Gd/L 未満、中等度腎機能障害を有する被験者で 0.1～0.2μmol Gd/Lで、LLOQ 付近であった（図 2.7.2.3-11）。重度腎機能障害を有する患者でシミュレーションした平均血漿中濃度は7日後では1μmol Gd/L未満であり、C_{max}の1/1,000未満であった。なお、本剤の用量に比例的な挙動によって、他の GBCA と同様に、予定される臨床用量 0.04mmol Gd/kg 投与後の血漿中 Gd 濃度は、これら本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の成績と比較して約 60%低くなると考えられる。

図 2.7.2.3-11　本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の正常腎機能及び腎機能障害を有する被験者における投与 7 日後までの平均血漿中濃度推移（実測値及びシミュレーションデータ）（上：線形スケール、下：片対数スケール）



Source: Fadini T et al., 2025[12)]
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.

図 2.7.2.3-12 本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の異なる腎機能群における C_{10}（実測値及びシミュレーションデータ）を比較した箱ひげ図



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; whiskers: 10th to 90th percentile; black dots: 5th to 95th percentile.
Source: Fadini T et al., 2025[12)]
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.

表 2.7.2.3-8 に、重度腎機能障害を有する患者でのシミュレーション結果を含む統合母集団薬物解析から得られた、本剤 0.04mmol Gd/kg を様々な腎機能障害を有する患者に投与したときの初期血漿中濃度及び主要な薬物動態パラメータを要約する（2.7.2.2.5.1.2、5.3.3.5.6 B003468/Section 7）。投与 10 及び 20 分後での初期血漿中濃度は、腎機能の変化によってほとんど影響されなかった。CL/BW は、腎機能の低下に伴い低下し、AUC は増加した（図 2.7.2.3-13）。

前述のとおり、試験 21180 における本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の中等度腎機能障害を有する被験者での全身曝露量（AUC）は、本剤 0.04mmol Gd/kg 投与後の重度腎機能障害患者における全身曝露量のシミュレーション値より 28%高かった。

表 2.7.2.3-8 統合母集団薬物動態解析でのシミュレーションを含む用量 0.04mmol Gd/kg に補正した主要な薬物動態パラメータ及び初期濃度（中央値、5th 及び 95th パーセンタイル）

Parameter Median (5th, 95th)	Normal renal function (estimate)[a] N=527	Mild impairment (estimate)[a] N=285	Moderate impairment (estimate)[a] N=58	Severe impairment (simulation)[c] N=10,000
eGFR[b] [ml/min/1.73 m²]	105 (90, 148)	78.9 (60.3, 90.0)	54.8 (37.3, 59.4)	19.7 (5.07, 30.0)
AUC [µmol·h/L]	421 (308, 651)	576 (423, 908)	851 (579, 1315)	2016 (1252, 4283)
CL/BW [L/h/kg]	0.095 (0.062, 0.130)	0.070 (0.044, 0.095)	0.047 (0.031, 0.069)	0.0198 (0.00934, 0.0320)
V_{ss}/BW [L/kg]	0.205 (0.157, 0.249)	0.202 (0.158, 0.253)	0.193 (0.164, 0.226)	0.335 (0.246, 0.391)
$t_{1/2,eff}$ [h]	1.47 (1.16, 2.24)	1.97 (1.51, 3.25)	2.94 (1.84, 5.05)	11.3 (7.25, 24.0)
C_{10} [µmol Gd/L]	268 (209, 374)	279 (216, 382)	303 (242, 367)	304 (232, 427)
C_{20} [µmol Gd/L]	216 (171, 295)	235 (186, 311)	266 (211, 314)	258 (204, 355)

a B003468/Tables 11.3:38 and 11.3:45, final adult model, all adult participants within Ph 1-3 studies with normal renal function, mild and moderate renal impairment
b Median (Min, Max)
c Normalized to a dose of 0.04 mmol Gd/kg bw based on B003468/Table 7.3:10

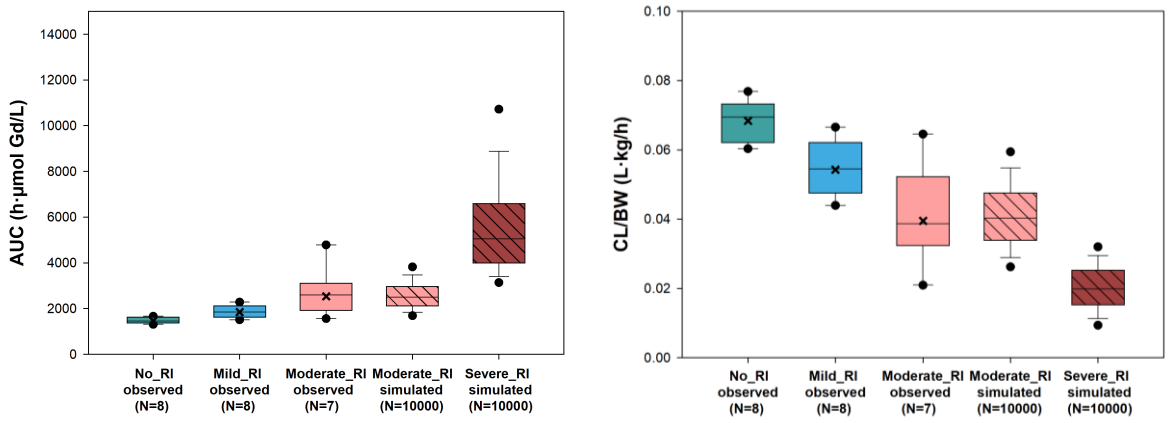
表 2.7.2.3-9 本剤 0.1mmol Gd/kg を投与したときの中等度腎機能障害を有する被験者及び仮想患者での主要な薬物動態パラメータの比較

Parameter unit	Moderate-impairment non-compartmental analysis[a] (N=7) *	Moderate-impairment popPK analysis[b] (N=8)	Moderate-impairment simulation[b] (N=10,000)	Moderate-impairment popPK analysis[c] (N=58)
eGFR (mL/min/1.73 m²)	44.2[d] (23.4)	47.3 (29.0-58.9)	41.8 (30.1-59.9)	54.8 (37.3-59.4)
AUC µmol·h/L	2590 (1550-4780)	2598 (1543-4910)	2489 (1138-10802)	2128 (1180-5450)
CL/BW L/h/kg	0.0386 (0.0209-0.0645)	0.0384 (0.0204-0.0649)	0.0402 (0.00926-0.0879)	0.0472 (0.0185-0.0848)
$t_{½,eff}$ h	4.02 (2.39-6.62)	4.89 (3.29-8.69)	5.62 (2.69-12.6)	2.94 (1.72-6.62)
V_{SS}/BW L/kg	0.222 (0.200-0.281)	0.289 (0.250-0.372)	0.332 (0.0859-0.462)	0.193 (0.150-0.240)

Data are medians followed by minimum and maximum in parentheses unless otherwise indicated.
* One participant was excluded from analysis because they received a lower dose than planned.
a PH-42494/Tables 9-1 and 9-2
b B003468/Table 7:3.10, interim popPK model

c B003468/Table 11.3:38, final adult model, all adult participants within Ph 1-3 studies with moderate renal impairment; AUC is normalized to the dose of 0.1 mmol Gd/kg bw.
d Geometric mean (CV%)

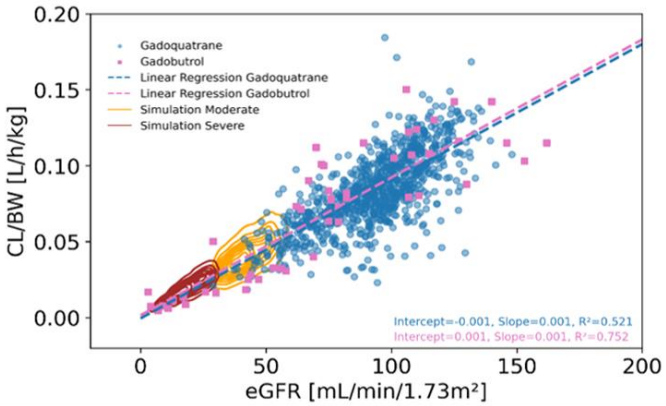
図 2.7.2.3-13 本剤 0.1mmol Gd/kg を投与後の様々な程度の腎機能障害を有する群で AUC 及び CL/BW（実測値及びシミュレーションデータ）を比較した箱ひげ図



Source: Based on B003468/Table 7.3:10, Fadini T et al., 2025[12)]
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.

様々な腎機能障害の程度における本剤の CL/BW の実測値及びシミュレーション値を mGBCA の代表としてガドブトロールの過去のデータとともに図 2.7.2.3-14 に示す。CL/BW と eGFR の関係は本剤とガドブトロールとで非常に類似していた。

図 2.7.2.3-14 本剤及びガドブトロールの CL/BW と eGFR との相関関係



Gadoquatrane: popPK estimates obtained from final adult popPK model for all Phase 1-3 studies (B003468); simulations moderate and severe based on interim popPK model (B003468);
Gadobutrol: NCA results reported in studies ME95062 and 91798;
Red & yellow lines: Bivariate kernel density estimation of the distribution of the N=10,000 simulated data points for severe and moderate impairment, respectively
Source: Fadini T et al., 2025[12)]
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.

投与 1、3 及び 6 ヵ月後の後期血漿中濃度

後期来院時に採取した血漿及び尿検体の両方について、非常に低濃度であっても Gd 濃度の定量を可能にするため、LLOQ が 0.000636μmol Gd/L のバリデートされた高感度 ICP-MS を確立した。高感度の生体試料分析法は、血漿中の微量の Gd を C_{max} の約 0.0000636%（又は C_{max} の約 1,500,000 分の 1 より下）まで確実に検出することが可能であった。

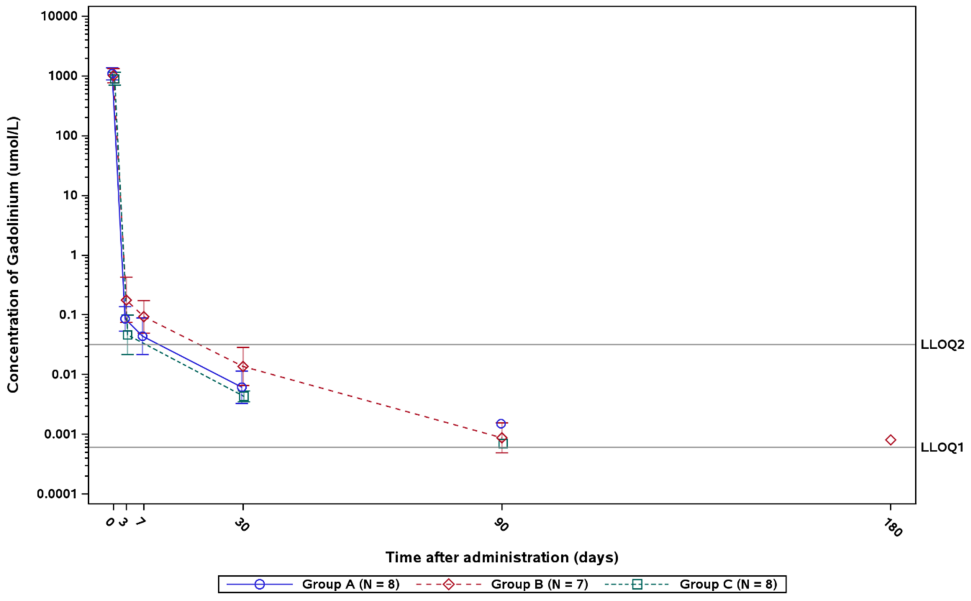
治験薬投与後 1～8 日（試験の主パート）及び後期来院のいずれにも使用した生体試料分析法（血漿及び尿）が高感度であることを示すために、生物学的同等性試験の指針の要求事項と対比した（EMA 2010）。本ガイダンスで要求されている LLOQ は C_{max} の 5%（又はそれ以下）であり、本試験では 50μmol Gd/L が該当する。

方法及びその性能の詳細については、5.3.3.3.1 PH-42494/Section 16.1.10、又は 2.7.1.1.4 を参照のこと。

血漿中 Gd 濃度の詳細な結果は、5.3.3.3.1 PH-42494 の血漿中濃度の幾何平均値を示した Table 9-4 を含め Section 9.3.3.3 を参照のこと。この解析により、投与後 1 週間でほぼ完全に消失した後においても微量の Gd が検出可能であり、正常な腎機能を有する被験者だけでなく、腎機能障害を有する被験者においても、血漿中から継続的に消失することが確認された（図 2.7.2.3-15）。

血漿中濃度が経時的に急速に低下したことに一致して、後期採取時点で検出可能であった薬物量は非常に少なく、これら微量の薬物は更に減少し続けた。全体的に、正常な腎機能及び腎機能障害を有する被験者のどちらも、腎臓を介した本剤の効果的な消失が認められたのは 7 日間未満以内で、その後は、極めて微量の Gd が認められ、それらも経時的に減少した。

図 2.7.2.3-15　本剤 0.1mmol Gd/kg を軽度又は中等度腎機能障害を有する又は正常な腎機能を有する被験者に静脈内投与後の血漿中 Gd 濃度の幾何平均値（幾何 SD）（片対数スケール）

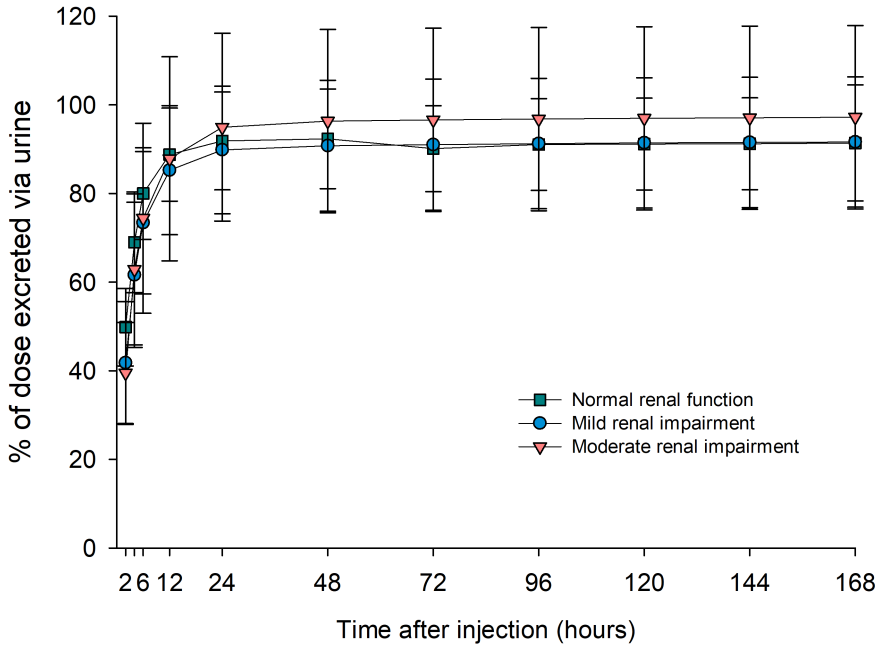


LLOQ1 = 0.000636 µmol Gd/L, LLOQ2 =0.0318 µmol Gd/L
Group A= Mild renal impairment, Group B= Moderate renal impairment, Group C= Normal renal function
Source: PH-42494/Figure 14.4/3

尿中の薬物動態

本剤の投与後 168 時間にわたり尿を定量的に採取したところ、本剤は腎臓を介して急速かつほぼ完全に排泄され、すべての群で大部分が 24 時間以内に排泄された（算術平均：正常腎機能群 92%、軽度腎機能障害群 90%、中等度腎機能障害群 95%）。投与後 24 時間から採取期間終了時点（投与後 168 時間）までの個々の排泄率は 0.418%～5.10%と低く、腎機能障害の程度の低下により高値を示す傾向が認められた（図　2.7.2.3-16、表　2.7.2.3-10 及び 5.3.3.3.1　PH-42494/Section 9.3.3.1.2）。

図 2.7.2.3-16　投与 7 日後までの Gd の尿中回収（算術平均値、SD）



Source: Based on PH-42494/Figure 14.4/22

表 2.7.2.3-10　本剤 0.1mmol Gd/kg の投与後 12、24 及び 168 時間における Gd の累積尿中排泄率（算術平均、CV%）

Renal function	$A_{e,u}$(0-12h) [% of dose]	$A_{e,u}$(0-24 h) [% of dose]	$A_{e,u}$(24-168h)[a] [% of dose]	$A_{e,u}$(0-168h) [% of dose]
Normal	**88.8** (11.8)	**91.9** (12.0)	**0.941** (0.418-1.66)	**92.8** (12.0)
Mild impairment	**85.3** (17.1)	**89.8** (16.0)	**1.78** (0.879-3.04)	**91.6** (16.0)
Moderate impairment	**87.8** (26.2)	**95.0** (22.3)	**2.26** (1.27-5.10)	**97.2** (21.3)

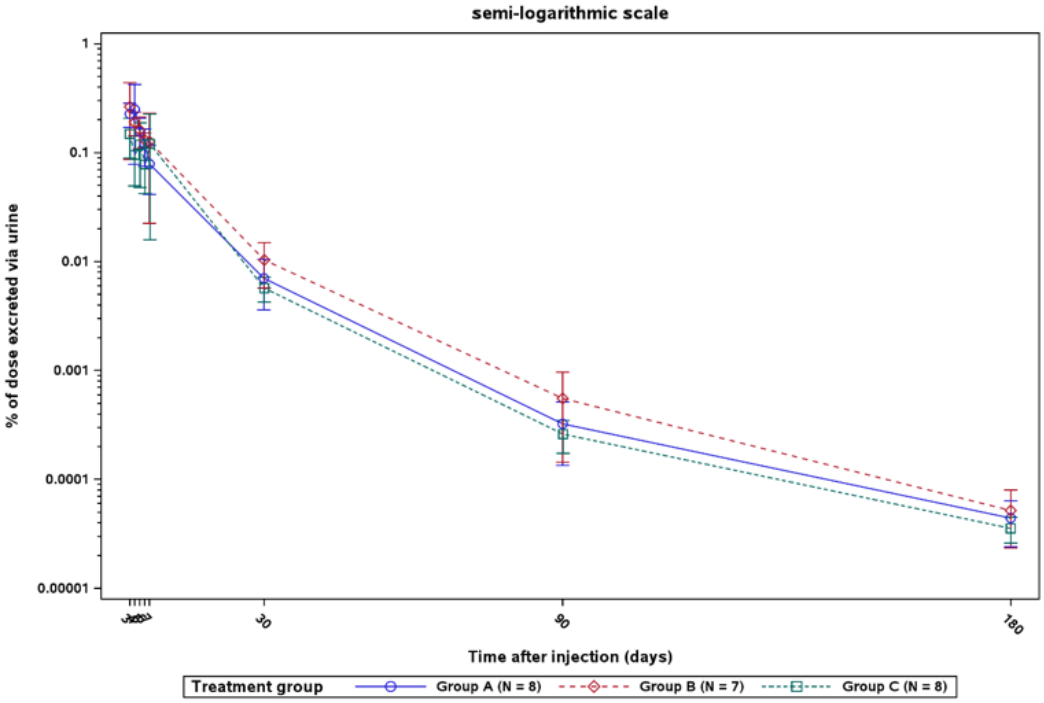
a = Cumulated amount excreted from 24 h to 168 h p.i. (arithmetic mean, range)
Source: PH-42494/Tables 14.4 / 6, Table 14.4 / 12, and 14.4 / 14

投与 1、3 及び 6 ヵ月後に採取した後期 24 時間尿検体

投与 1、3 及び 6 ヵ月後に採取した後期 24 時間尿検体については、高感度の生体試料分析法により、1 回目の検体採取間隔における尿中濃度（平均 15,000μmol Gd/L urine）の 20,000,000 分の 1 より下まで尿中の Gd 濃度を確実に測定することができた。これにより、図 2.7.2.3-17 及び表 2.7.2.3-11 のとおり、微量の Gd が継続的に排泄されることが示された。3 日後には、投与量に対する尿中排泄量の割合はすでに 1%未満となり、その後も継続的に排泄が続いた。

高感度の生体試料分析法の更なる詳細は 5.3.3.3.1 PH-42494/Section 9.3.1.1 及び 2.7.1.1.4 に示す。

図　2.7.2.3-17　軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者に静脈内投与後 3-180 日における尿中で検出された Gd の投与量に対する割合の比較（%）（平均値±SD、片対数スケール）



Group A: Participants with mildly impaired renal function, Group B: Participants with moderately impaired renal function, Group C: Participants with normal impaired renal function.

Source: PH-42494/Figure 14.4 / 25

表 2.7.2.3-11 本剤 0.1mmol Gd/kg 投与 1、3 及び 6 ヵ月後の尿中 Gd

Time (Month)	Normal renal function (n=8)	Mild renal impairment (n=8)	Moderate renal impairment (n=7) *
	Amount/day [µmol Gd]		
1	0.482 (0.209-0.608)	0.392 (0.307-1.26)	0.717 (0.427-1.53)
3	0.0205 (0.0117-0.0376)	0.0223 (0.00511-0.0692)	0.0545 (0.000248-0.0950)
6	0.00277 (0.00196-0.00398)	0.00304 (0.00171-0.00763)	0.00368 (0.00171-0.00811)
	Percentage of Gd dose		
1	0.00627 (0.00274-0.00730)	0.00602 (0.00361-0.0129)	0.00837 (0.00569-0.0179)
3	0.000235 (0.000154-0.000395)	0.000299 (0.0000522-0.000724)	0.000639 (0.00000410-0.00106)
6	0.0000348 (0.0000206-0.0000503)	0.0000364 (0.0000230-0.0000799)	0.0000409 (0.0000191-0.0000930)

Data are medians followed by minimum and maximum in parentheses;
* One participant was excluded from analysis because they received a lower dose than planned.
Source: Calculations based on PH-42494/Table 9-5, Table 9-6 and Table 9-7

2.7.2.3.2.7.5.2 本剤の透析性

本剤は他の細胞外液性 GBCA と同じ物理化学的性質を有するので、ESRD を有する患者における透析性は他の GBCA と一致すると予想された。試験 KM 20097 の目的は、*in vitro* において、ヒト血液を用いて本剤の透析性を検討することであり（2.7.2.2.3.2）、透析性が評価されているガドブトロールを対照群として含めた〔試験 B245 の治験総括報告書、Tombach らの報告[3)]〕。

2 つの異なった血液流量（100 又は 200mL/分）で透析し、透析開始後 2 時間以内の複数の時点で採血した。時間－濃度プロファイルが確立され、透析中の血液からの本剤及びガドブトロールの除去は、非常に類似した一次速度過程で記述された（図 2.7.2.2-12）。

本試験により、本剤は透析膜を効果的に透過できること、また、*in vitro* でのヒト全血中の透析による動態プロファイルは、患者を対象とした臨床試験で血液透析による血液からの除去が示されるとともに、臨床現場で定期的に実施されているガドブトロールのプロファイルと同様であることが示された。これはこのクラスの他の造影剤でも認められた。このデータに基づくと、本剤は同じ方法で血液透析により患者の血液から除去されると予想される。これらの結果の利用により、患者に対して不要な Gd の曝露につながる可能性がある ESRD を有する患者を対象とした試験は不要と判断される。

2.7.2.3.2.7.5.3 腎機能障害及び透析性の結論

腎機能障害を有する患者における mGBCA の薬物動態に関する利用可能な知見は、腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験〔試験 B245 の治験総括報告書、Chachuat らの報告[13)]、Gheuens らの報告[14)]、Tombach らの報告[3,15)]〕、ガドブトロール又はガドテル酸メグルミン/ガドテル酸の長期追跡コホート研究[6)]及び臨床現場での長年の使用経験に基づいている。

本質的に、細胞外液性 GBCA は細胞外液へ急速に分布し、未変化体として糸球体ろ過により腎臓を介して排泄されるため、これらの薬物動態挙動は主に腎機能に依存している。CL/BW 及び

eGFR の相関を図 2.7.2.3-14 に示し、本剤と mGBCA の代表的な製剤として広く知られているガドブトロールとの類似性を明らかにした。

試験 21180（2.7.2.2.3.1）において、腎機能障害（軽度及び中等度）を有する被験者での本剤の薬物動態挙動は、予想された結果と一致しており、その後、本剤を投与された腎機能障害（軽度及び中等度）を有する成人被験者から得られたすべての利用可能なデータを用いた成人における統合母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.5.1.2）により確認された。

試験 21180 で認められた、本剤 0.1mmol Gd/kg 投与後の中等度腎機能障害患者の全身曝露量（AUC）は、重度腎機能障害を有する患者に予定される臨床用量である 0.04mmol Gd/kg 投与後の曝露量のシミュレーション値より高かった（表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.3-8）。

GBCA の透析性及びベネフィット及びリスクを慎重に評価した上で透析が必要な患者に造影 MRI 検査で mGBCA を使用する方法は広く検討されている。本剤は、非常に類似した物理化学的性質を有する mGBCA と同じクラスに属することから、その透析性について、ガドブトロールと比較して *in vitro* で検討した（2.7.2.2.3.2）。両化合物とも *in vitro* で同様の透析性を示したことから、造影 MRI 検査が必要ではない透析を必要とする患者を対象とした臨床試験は不要と考えられる。

2.7.2.3.2.7.6 肝機能障害

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

2.7.2.3.2.7.7 その他の内因性及び外因性要因

遺伝子型、喫煙又は食事などのような他の内因性及び外因性要因は、既知の他の GBCA で利用可能なデータと同様に、本剤の薬物動態プロファイルに影響しないと考えられるため、追加の検討は実施しなかった。GBCA は体重で補正した投与量で静脈内投与され、非常に安定（代謝的に不活性）であり、糸球体ろ過を介して急速かつほぼ完全に排泄される。

2.7.2.3.2.8 薬物動態の外因性要因の影響

2.7.2.3.2.8.1 薬物－薬物相互作用

In vitro 試験では、タンパク結合は無視できる程度で、肝細胞への取込みはなく、代謝安定性が高く、薬物－薬物相互作用の可能性はないことが示された。

チトクローム P450（CYP）1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4 について、試験した最高濃度〔50%阻害濃度（IC_{50}）5mM 超〕まで直接的に作用する阻害能は認められなかった。CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 により触媒される生体内変換反応に対する本剤の代謝依存性（時間依存性）の阻害能は認められないか、又は関連しなかった。本剤は、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）及び多剤耐性関連タンパク（MRP）2 の基質ではなく、取込みトランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤排出トランスポーター（MATE）1 又は MATE2K の基質でもない。また、本剤は P-gp、BCRP、OAT1/3、OCT1/2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/B3、MATE1/2K、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）及び MRP2 トランスポーターの阻害剤ではない。

In vivo 試験で、本剤は体内の細胞外液にのみ分布し、細胞内への透過は全くないことが示された。健康な男性及び女性被験者を対象とした本剤の薬物動態を評価する試験において、本剤はほとんどすべて未変化体で腎臓を介して急速に排泄されることが確認された（2.7.2.3.2.5）。本剤及びこのクラスの他の薬剤の特性に基づいて、臨床での相互作用試験は実施しなかった。

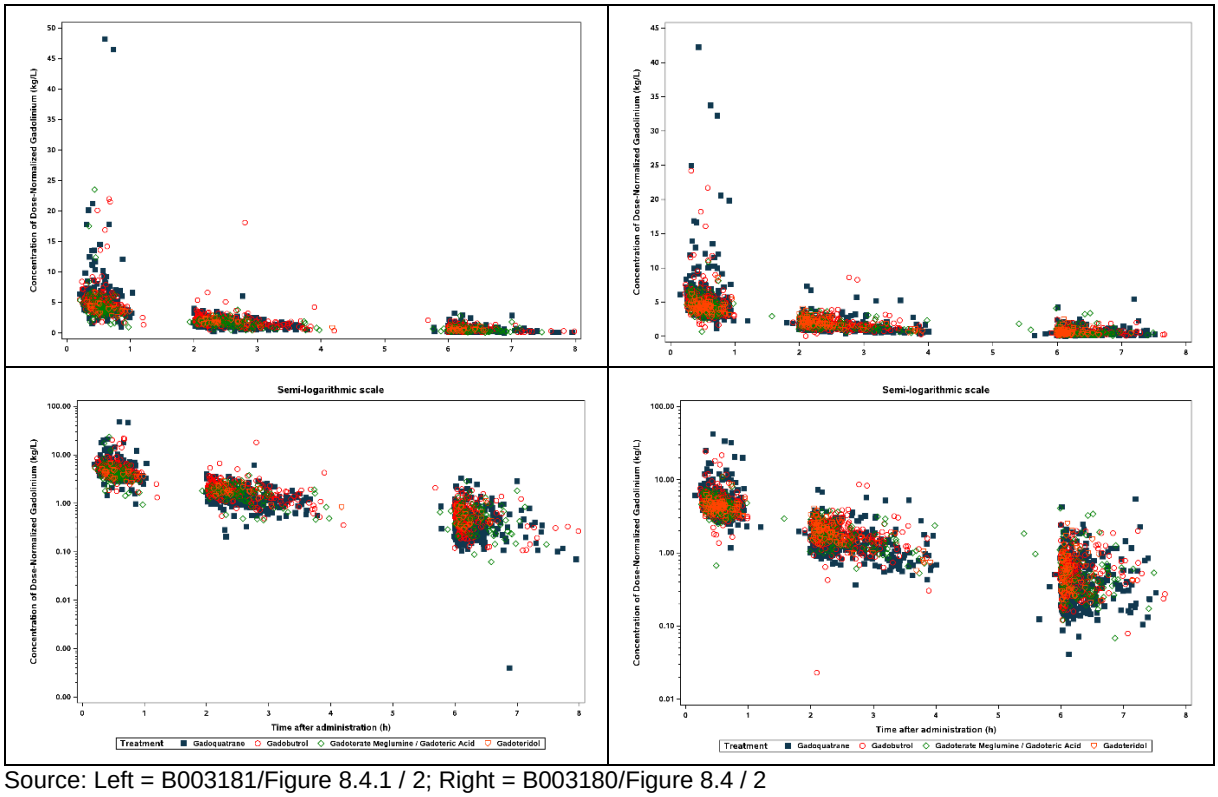
本剤の単回投与後に CYP 誘導は生じないと予想されることから、CYP 誘導の検討は実施していない。

非臨床試験の結果に関する詳細は、2.6.4 に示す。

2.7.2.3.2.9　　ガドブトロール及び他の GBCA と本剤の薬物動態の比較

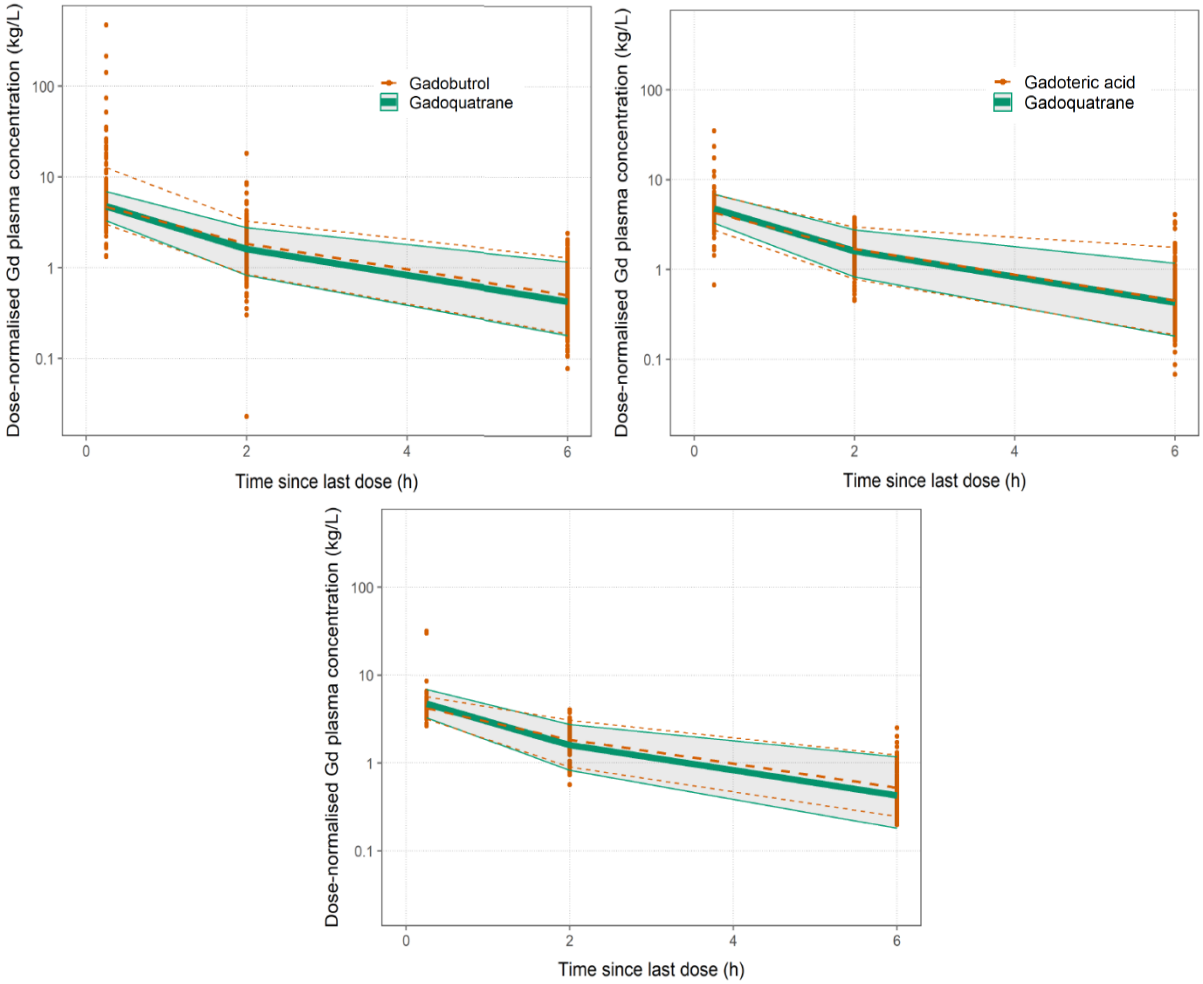
第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で得られた本剤及びガドブトロール投与後の用量で補正した Gd 濃度からの利用可能な血漿中濃度データの比較から、mGBCA である本剤とガドブトロールの健康被験者及び患者における薬物動態プロファイルは非常に類似していたことが示された〔図　2.7.2.2-8（試験　19325）、5.3.5.1.1　PH-42391/Figure　11-1（試験　20241）〕。第Ⅲ相試験　2　試験〔5.3.5.1.2　B003181（試験 21181）及び 5.3.5.1.3　B003180（試験 21197）〕での本剤の血漿中濃度を対照薬 GBCA とした 3 つの GBCA であるガドブトロール、ガドテル酸メグルミン及びガドテリドール（すべて用量で補正）すべてと比較した。実測値（図　2.7.2.3-18）及びモデルに基づくデータ（図　2.7.2.3-19）のいずれも濃度は明らかに重なっており、非常に類似した薬物動態挙動であることが確認された。

図 2.7.2.3-18　試験 21181（左）及び試験 21197（右）での治験薬ごとの用量で補正された Gd 濃度の個別値〔線形スケール（上）、片対数スケール（下）〕



Source: Left = B003181/Figure 8.4.1 / 2; Right = B003180/Figure 8.4 / 2

図 2.7.2.3-19　モデルに基づいた本剤及び各対照薬の用量で補正した Gd の血漿中濃度の実測値の比較



Green solid lines: median (thick line) and 90% interval (thin lines) of predicted gadoquatrane concentration, based on the final popPK model. Gray area: 90% interval of predicted gadoquatrane concentration, based on the final popPK model. Red dots: individual observed data points of comparator. Red dashed lines: 90% interval of observed comparator data.
Source: B003468/Figure 7.2:4

本剤と市販の mGBCA を様々な用量で投与したときの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.3-12 に示す。用量で補正した C_{max} 及び全身曝露量並びに全身クリアランス及び定常状態での分布容積はすべての GBCA で非常に類似しており、それは物理化学的性質の類似性に基づく予測と一致していた（2.7.1.1.5、表 2.7.1.1-6）。

本剤及び市販の GBCA の利用可能な排泄及び腎クリアランスのパラメータを表 2.7.2.3-13 に要約する。薬物動態パラメータについて、各 GBCA の比較から挙動は本質的に同じであることが示され、投与後 12～72 時間以内に腎臓を介してほぼ完全に排泄される。

表 2.7.2.3-12 市販の GBCA と比較した本剤の主要な薬物動態パラメータ〔平均値（CV%）〕

Parameter [unit]	**Dose** [mmol Gd/kg BW]	**Gadoquatrane**	**Gadobutrol[3]**	**Gadoterate[4]**	**Gadoteridol[5]**
C_{max} [µmol Gd/L]	**0.04**	397[6] (30.0)	330 (53.2)	--	--
	0.05	--	--	--	--
	0.1	948[2] (34.3)	709 (23.1)	837 (53.9)	--
$C_{max,norm}$ [1/L]	**0.04**	9.93[6] (30.0)	8.25	--	--
	0.05	--	--	--	--
	0.1	9.48[2]	7.09	8.37	--
AUC [µmol Gd·h/L]	**0.04**	451[1] (31.0)	429 (8.27)	--	--
	0.05	--	--	--	--
	0.1	1020[2] (22.1)	1117 (8.39)	1061 (22.5)	--
AUC_{norm} [kg·h/L]	**0.04**	11.3[8]	10.7	--	--
	0.05	--	--	--	--
	0.1	10.2[2]	11.2	10.6	
CL/BW [L/h/kg]	**0.04**	0.095[1] (23.2)	0.094 (8.22)	--	--
	0.05	--		--	--
	0.1	0.098[2] (22.1)	0.090 (8.90)	0.098 (21.3)	0.09 (23.3)
V_{ss}/BW [L/kg]	**0.04**	0.205[1] (15.1)	0.21 (16.4)	--	--
	0.05	--	--	--	--
	0.1	0.22[2] (7.91)	0.21 (11.4)	0.21 (16.6)	0.20 (28.4)
$t_{1/2}$ [h]	**0.04**	1.57[1, 7] (27.8)	1.87 (6.57)		--
	0.05	--	--		--
	0.1	1.54[2] (17.3)	1.88 (10.0)	2.04 (35.3)	1.57 (5.10)

[1] Parameters after a dose of 0.04 mmol Gd/kg bw derived from the integrated popPK analysis (patients with normal renal function) 19553 (B003468).
[2] PH-41019
[3] Report 9746, C_{max} geometric mean / coefficient of variation calculated based on individual measured C_{max} after a dose of either 0.04 or 0.1 mmol Gd/kg bw
[4] Values are given for males according to NDA 204781
[5] Product Monograph Prohance®, Health Canada, Date of initial authorization Aug 19, 1996, Date of revision May 24, 2022; McLachlan et al., 1992
[6] B003824/Table 8.1 / 5; C_{max} = $C_{max,norm}$ x 40 µmol/kg
[7] $t_{1/2,eff}$
[8] AUC_{norm} = AUC/40 µmol/kg

表 2.7.2.3-13 市販の GBCA であるガドブトロール、ガドテル酸メグルミン及びガドテリドールと比較した本剤の尿中の投与量に対する排泄割合及び体重で標準化した腎クリアランス（CV%）の平均値

GBCA	Dose [mmol Gd/kg bw]	$A_{e,u}$ 12 h [% of dose]	$A_{e,u}$ 72 h [% of dose]	$A_{e,f}$ 72 h [% of dose, range]	CL_R/BW [L/h/kg]
Gadoquatrane[1]	**0.01-0.2**	90.7 (12.7)	91.8 (12-8)	<LLOQ-0.134	0.0715-0.120 (10.2-30.7)
Gadobutrol[2]	**0.1**	98.0 (3.40)	100.3 (2.59)	0.031-0.050	0.0936 (11.3)
Gadoterate meglumine[3]	**0.1**	80.1[4] (14.6)	86.6[5] (11.9)	<LLOQ-0.0014[5]	0.104 (6.90)
Gadoteridol[6]	**0.1**	N/A	94.4 (5.08)[6]	N/A	0.0846 (23.4)

1 Source 表 2.7.2.3-3
2 Report No 9746
3 Le Mignon (Le Mignon et al. 1990)[16] , CL_R/BW calculated based on renal CL reported for men in US-PI 2024 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/204781s016lbl.pdf; accessed 2024-09-02)
4 Collection period 0-6 h after injection
5 Collection period 0-48 h after injection
6 McLachlan et al., 1992[17] ; https://go.drugbank.com/drugs/DB00597 (accessed 2024-09-02); collection period 0-24 h after injection

2.7.2.3.2.10 第 I 相試験における安全性及び忍容性

安全性解析では、完了した第 I 相臨床試験 5 試験（試験 19324、試験 19414、試験 19325、試験 19730 及び試験 21180）から、計 164 例（男性 105 例、女性 59 例）のデータが要約されている。139 例が本剤に曝露された（男性 86 例、女性 53 例、表 2.7.2.3-14）。

安全性所見の詳細及び全試験を併合した解析結果を 2.7.4 に示す。

表 2.7.2.3-14 第 I 相臨床試験 5 試験の被験者数

	Study 19324	Study 19414	Study 19325[a]	Study 19730	Study 21180	Total
N (verum/placebo)	49 (36/13)	25 (19/6)	43 (43/0)	23 (17/6)	24 (24/0)	**164 (139/25)**
Men (verum/placebo)	25 (18/7)	25 (19/6)	22 (22/0)	23 (17/6)	10 (10/0)	**105 (86/19)**
Women (verum/placebo)	24 (18/6)	--	21 (21/0)	--	14 (14/0)	**59 (53/6)**

a 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、静脈内投与した。

2.7.2.3.2.11 曝露－反応、曝露－安全性解析

用量依存性が認められなかったことから（2.7.4）、C-QTc 解析（2.7.2.2.5.2）を除き、正式な曝露－反応及び曝露－安全性解析は実施しなかった。

2.7.2.3.2.12 補正 QT 間隔延長の可能性評価

第 I 相試験で収集した ECG データのファーマコメトリクスを用いた C-QTc 解析の詳細は 2.7.2.2.5.2 に示す。より詳細な心臓での安全性の要約及び検討は 2.7.4.4.2 に示す。

サルのテレメトリー試験及びヒトを対象とした第Ⅰ相試験の高品質な ECG データを含む、本剤の包括的な非臨床及び臨床データに基づくと、本剤の投与が QTc 延長に重要なリスクをもたらすことを示唆するデータはない。

サルのテレメトリー試験では、心臓に関する様々なパラメータに有害作用がないことが示され、検討した C_{max} は臨床投与後に予測される C_{max} よりも有意に高かった。

ECG 解析を含む第Ⅰ相試験では、予想される診断を目的とした用量よりも高い用量であっても、当局が懸念する閾値である＋10ms を超えるリスクは排除されることが結果から一貫して示された。この所見は、本剤が QTc 延長を引き起こす可能性は低く、心臓での安全性プロファイルに関して良好な安全性プロファイルを有していることを示している。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

参考文献一覧

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

2) Teraoka T et al., Nephrol Dial Transplant 2005:20:754-759

3) Tombach B et al., AJR Am J Roentgenol 2002:178:105-109

4) Reif S et al., Paediatr Drugs 2012:14:189-200

5) Anderson B et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008:48:303-332

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

7) Rhodin MM et al., Pediatr Nephrol 2009:24:67-76

8) ICH E14 Guideline, The clinical evaluation of QT/QTc intervall prolongation and proarrhytmic potential for non-antiarrhytmic drugs, 2005

9) Garnett C et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018:45:383–397

10) Garnett C et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018:45:399

11) Hofmann BM et al., Invest Radiol 2024:59:140-149

12) Fadini T et al., Invest Radiol 2025 <https://journals.lww.com/investigativeradiology/fulltext/9900/pharmacokinetics,_safety,_and_dialyzability_of.322.aspx> (Accessed 2025 May 14)

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

14) Gheuens E et al., Invest Radiol 2014:49:505-508

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

16) Le Mignon MM et al., Invest Radiol 1990:25:933-937

17) McLachlan SJ et al., Invest Radiol 1992:27：S12-S15