2.6.4 薬物動態試験の概要文の目次

2.6.4.1　まとめ..... 3
2.6.4.2　分析法..... 4
2.6.4.2.1　被験物質..... 4
2.6.4.2.2　標識化合物..... 5
2.6.4.2.3　総 Gd 濃度の定量法..... 5
2.6.4.2.3.1　Non-GLP 試験における総 Gd 濃度分析法..... 6
2.6.4.2.3.2　GLP 試験における総 Gd 濃度分析法..... 7
2.6.4.2.4　代謝プロファイル..... 12
2.6.4.2.5　薬物動態データの取り扱い..... 12
2.6.4.3　吸収..... 12
2.6.4.3.1　単回投与後の薬物動態..... 12
2.6.4.3.2　反復投与後の薬物動態..... 20
2.6.4.4　分布..... 20
2.6.4.4.1　血漿タンパク結合と血漿/血球分配..... 20
2.6.4.4.2　臓器・組織分布..... 21
2.6.4.4.2.1　ラットにおける定量的オートラジオグラフィ..... 21
2.6.4.4.2.2　サルにおける臓器・組織分布試験..... 23
2.6.4.4.2.3　ラットにおける単回投与後の臓器・組織分布..... 26
2.6.4.4.2.4　ラットにおける反復投与後の臓器・組織分布..... 27
2.6.4.5　代謝..... 30
2.6.4.5.1　ラットにおける *in vivo* 代謝..... 30
2.6.4.5.2　サルにおける *in vivo* 代謝..... 31
2.6.4.5.3　ヒトにおける *in vivo* 代謝..... 32
2.6.4.6　排泄..... 33
2.6.4.6.1　ラットにおける排泄試験..... 33
2.6.4.6.2　サル単回投与排泄試験..... 34
2.6.4.6.3　乳汁中排泄..... 36
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用..... 36
2.6.4.7.1　ガドクアトランの消失に関与する薬物代謝酵素..... 36
2.6.4.7.1.1　CYP 分子種の同定..... 36
2.6.4.7.1.2　UGT 分子種の同定..... 37
2.6.4.7.2　膜透過性及び薬物トランスポーターに関する試験..... 37
2.6.4.7.2.1　膜透過性..... 37
2.6.4.7.2.2　排出トランスポーターに対する基質特性..... 37
2.6.4.7.2.3　取り込みトランスポーターに対する基質特性..... 38

2.6.4.7.3　薬物代謝酵素に対する阻害作用 38
2.6.4.7.3.1　CYP 分子種に対する阻害作用..... 38
2.6.4.7.3.2　UGT 分子種に対する阻害作用..... 39
2.6.4.7.4　薬物トランスポーターに対する阻害作用 39
2.6.4.7.4.1　排出トランスポーターに対する阻害作用 39
2.6.4.7.4.2　取り込みトランスポーターに対する阻害作用 40
2.6.4.7.5　CYP 分子種に対する誘導作用 41
2.6.4.8　その他の薬物動態試験..... 41
2.6.4.8.1　*In vitro* における血液透析による除去..... 41
2.6.4.9　考察及び結論..... 42
2.6.4.10　図表..... 44
引用文献一覧 44

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

ガドクアトラン（BAY 1747846）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新規の細胞外液性（多用途）造影剤である。分子内に常磁性の希土類元素〔ランタノイド（Ln）〕であるガドリニウム（Gd）を含有し、電気的に中性の環状構造を有し、1 分子中に 4 つの Gd イオンを含有する四量体構造をとる。ガドクアトランは既承認のガドリニウム含有造影剤（GBCA）よりも高い緩和度を有することから、MRI 検査に用いる既承認の GBCA の標準的な用量 0.1mmol Gd/kg よりも低い用量 0.04mmol Gd/kg での MRI 検査が可能と考えられ、Gd の全身曝露量を減少させることが期待される。

ガドクアトランの非臨床薬物動態試験は *in vitro* 及び *in vivo* にて実施した。*In vitro* 試験において、ガドクアトランのタンパク結合率は極めて低く、ラット及びヒトの肝細胞とのインキュベーションにおいて代謝物の産生は認められなかった。更に、ガドクアトランはラット肝細胞に取り込まれず、血球には分布しなかった。*In vivo* 試験では、ラット、ウサギ及びサルにガドクアトランを単回静脈内投与し、血中 Gd 濃度を測定してガドクアトランの血中動態を明らかにした。ガドクアトラン静脈内投与後の分布容積はいずれの動物種でも細胞外液の容積とおおむね一致しており、消失速度は受動的な腎糸球体ろ過速度（GFR）を反映するものであった。ガドクアトランは、3 つのジアステレオマー（2 つは主要成分で 1 つは微量成分）の混合物であるものの、これらのジアステレオマーについて、ラットでの血漿中濃度推移、分布及び消失に差異はみられず、造影効果（緩和度）も同様であった。

ラット、ウサギ及びカニクイザルにおいて、ガドクアトランの薬物動態をガドブトロール及びガドテル酸メグルミン（Gd-DOTA）などの既承認の GBCA と比較した。その結果、ガドクアトランの薬物動態は、ほかの GBCA の薬物動態と同様であった。すなわち、ガドクアトランを含む GBCA 投与後の血漿中 Gd 濃度は同様に推移し、いずれも未変化体として速やか、かつほぼ完全に尿中に回収された。ガドクアトランは、ラット及びサルに単回静脈内投与後 24 時間以内に、それぞれ投与量の 96%超及び 97%超（ケージ洗浄液を含む）が尿中に回収された。サルに単回静脈内投与 8 週間後の 1 日に採取した尿には、投与量の約 0.01%のごくわずかな Gd の排泄が認められた。*In vitro* における血液透析において、ガドクアトランの除去プロファイルはガドブトロールと極めて類似するものであった。

ガドクアトランの予定臨床用量は、既承認の GBCA の標準的な用量よりも低いことから、ラットにガドクアトラン（2 用量）、環状構造を有する GBCA のガドブトロール及び線状構造を有する GBCA のガドジアミドを反復静脈内投与し、用量の違いが臓器・組織に対する長期間の Gd 曝露量に及ぼす影響を検討した。環状構造を有するガドクアトラン及びガドブトロールを同じ用量（0.6mmol Gd/kg を 8 日間）で投与後、ラットの脳、皮膚及び骨における Gd 濃度は両 GBCA で同様であった。ガドクアトランを低用量とした場合（0.2mmol Gd/kg を 8 日間）、臓器・組織中 Gd 濃度は高用量投与後と比べて低かった。脳及び皮膚における Gd 濃度は経時的に低下し、投与 1 年後の脳においては定量下限（LLOQ）（0.01nmol Gd/g）付近のごくわずかな濃度が認められたに過ぎなかった。線状構造を有する GBCA であるガドジアミドの臓器・組織中濃度は、同じ用量を投与した環状構造を有する GBCA の臓器・組織中濃度よりも約 5 倍から 3 桁高かった。

幼若ラットにガドクアトランを反復静脈内投与後の臓器・組織分布試験においても、投与終了後の休薬期間中に、臓器・組織中 Gd 濃度の持続的な低下が認められた。臓器・組織中 Gd 濃度は用量にほぼ比例し、用量が低下すれば臓器・組織中 Gd 濃度も低下した。

ラット及びサルの毒性試験でガドクアトランを反復静脈内投与したとき、いずれの動物種でも、ガドクアトランの全身曝露量はほぼ用量に比例して増加し、性差は認められず、単回投与後と反復投与後で同程度であった。授乳ラットにおいて、乳汁中の平均 Gd 濃度は用量増加に伴って増加したが、乳汁中 Gd 濃度は母動物の血漿中濃度よりも明らかに低く、乳汁中濃度は母動物の血漿中濃度のおおむね 5%未満であった。

ガドクアトランにより薬物相互作用が引き起こされる可能性は認められなかった。すなわち、ガドクアトランは主要なチトクローム P450（CYP）分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4）に対して検討した最高濃度まで阻害作用を示さなかった。また、ガドクアトランは主要な CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対して有意な時間依存的阻害作用を示さなかった。ガドクアトランは薬物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）、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、MATE2K 及び多剤耐性関連タンパク（MRP）2 の基質ではなかった。また、ガドクアトランは P-gp、BCRP、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、MRP2 及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対して阻害作用を示さなかった。

非臨床薬物動態試験の一覧は 2.6.5.1 に示す。

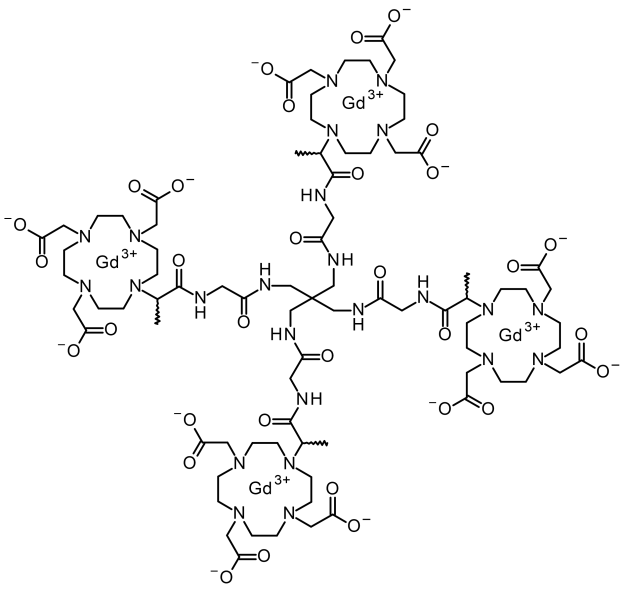
2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　被験物質

参照項目： 4.2.2.3.3　R-13766

ガドクアトランの投与量及び濃度は、特に記載のない限り、造影剤としての活性元素である Gd 当量として示す。ガドクアトラン 1 分子には 4 個の Gd 原子を含む。Gd の原子量は 157.25 であり、ガドクアトランの分子量は 2579（$C_{81}H_{128}N_{24}O_{32}Gd_4$：1mol＝2579g）である。したがって、Gd はガドクアトランの分子量中の 24.4%に相当する。化学構造を図 2.6.4.2- 1 に示す。

図 2.6.4.2- 1　ガドクアトランの化学構造



Source: 4.2.2.3.3 R-13766

ガドクアトランの非臨床薬物動態試験の一部では、比較のための参照化合物（2.6.5.2　Table 2-2）を使用した。ZK 155767（Dy-butrol）及びBAY 2612767（Tb-DOTA）は、既承認のGBCAのGdを異なるLnイオンで置換した錯体であり、ガドクアトランと同時投与後に採取した試料（血液等）においてLnの同時分析が可能である。BAY 1169599（　ﮒ　ﻑ2*　）及びBAY 2409318（　ﺝ　8*）はガドクアトランの[redacted]であり、ガドクアトラン原薬中に含まれる不純物である。線状構造を有するGBCAのBAY 1163192（ガドジアミド）は、長期の臓器・組織分布を比較する参照化合物として使用した。

非臨床薬物動態試験の一部では、ガドクアトラン濃度を異なる単位で示したことから、その単位間の換算表を表2.6.4.2- 1に示す。

表2.6.4.2- 1　ガドクアトラン濃度の換算表

Molar concentration of Gadoquatrane [mol / L]	Molar concentration of Gd [mol Gd/ L]	Mass concentration of Gadoquatrane [kg/L]	Mass concentration of Gd [kg Gd/L]
1	4	2.579	0.629
0.25	1	0.6448	0.1573
0.388	1.551	1	0.2439
1.590	6.359	4.10	1

ガドクアトランの動物用投与製剤は、濃度 50～300mmol Gd/L の溶液（10mmoL/L Tris-HCl pH7.4）を用いた。通常、製剤中には、遊離Gdイオンを含む重金属を除去するリガンドとして、低濃度のBAY 865438（カルコブトロール）、ZK 150307（ブトロール）、又はZK 113056（$CaNa_3$-DTPA）を添加した。また、血液に近い浸透圧に調整するため、塩化ナトリウムを添加した。調製した投与製剤は、フィルターろ過（0.2μm）した後、オートクレーブ滅菌した。一部の試験では、ガドクアトランとGd以外のLn錯体（参照化合物）の薬物動態を同一個体で同時に比較するため、参照化合物をあらかじめ混合した投与製剤を用いた。以上のように、非臨床薬物動態試験には、目的に応じて異なる投与製剤を使用した。詳細は個々の試験成績の概要に記載する。

2.6.4.2.2　標識化合物

参照項目：　4.2.2.3.3　R-13766

ガドクアトランの非臨床薬物動態試験では、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を使用し、非放射性元素 Gd を直接計測可能であることから、ガドクアトランの ^{14}C 標識体の合成は行わなかった。

一方、定量的オートラジオグラフィによる臓器・組織分布試験のために、同位体交換反応を用いて[^{153}Gd]標識ガドクアトランを合成した（4.2.2.3.3　R-13766）。[^{153}Gd]ガドクアトランにおける放射性標識の位置は、非標識のGd同位体の位置と同じであるものの、4つのGdの部分的な同位体交換の結果、放射性Gdのさまざまな標識構成が存在する（$[^{153}Gd]_x\ ^{nat}Gd_{4-x}$ の合計式で存在し、x = 0～4、nat = Gd 同位体の天然存在比混合物）。液体クロマトグラフィー（LC）分析により、[^{153}Gd]ガドクアトランの放射化学的純度は 99%超であることが確認された。また、臓器・組織分布試験で使用した[^{153}Gd]ガドクアトランの比放射能は約 32.2MBq/mmol であり、用量は0.09mmol Gd/kg（＝2.9MBq/kg）とした。

2.6.4.2.3　総Gd濃度の定量法

生体試料中の Gd 濃度の測定は、種々試料（血液、臓器、組織、排泄物）を適切に前処理した後、ICP-MS によって行った。この分析法では、未変化体及び代謝物はいずれも Gd として定量さ

れ、両者を分別定量することはできない。臓器・組織中濃度は mol Gd/g 湿重量、並びに液性試料中濃度は mol Gd/L で示す。ガドクアトランの 1 分子内には 4 つの Gd^{3+}を含むことからガドクアトランの濃度は Gd 濃度の 4 分の 1 である。

2.6.4.2.3.1　Non-GLP 試験における総 Gd 濃度分析法

参照項目：　4.2.2.2.1　PH-40366
4.2.2.5.1　PH-40367
4.2.2.3.2　PH-41587
4.2.2.2.3　PH-40372
4.2.2.2.4　PH-40371
4.2.2.2.5　PH-41033
4.2.2.2.2　PH-42114

臓器・組織又は体液（血漿、血液及び尿）などの種々生体試料を、臓器・組織は 10～30mg、体液は 10～100μL の範囲で秤量・採取した（n=3）。

尿以外の試料には、内標準物質〔硝酸テルビウム（$Tb(NO_3)_3$）又は硝酸ユーロピウム（$Eu(NO_3)_3$）〕を添加し、約 90℃で水分を蒸発させた。その後、65%硝酸及び 30%過酸化水素水をそれぞれ少量ずつ加えて密閉容器にて加熱分解した。得られた透明な溶液を 1%硝酸、0.01% Triton X-100 で、ICP-MS の定量範囲まで希釈した。

尿試料については ICP-MS の定量範囲まで 1%硝酸、0.01%Triton X-100 で希釈し、加熱処理は実施しなかった。

ICP-MS への注入用調製試料の LLOQ は 0.1 又は 1nmol Gd/L であったが、これは使用した ICP-MS の機器感度の違いを反映したものであった。一方、臓器・組織の湿重量当たりの LLOQ 又は体液の容量当たりの LLOQ は、0.004～0.10μmol Gd/kg 又は 0.001～0.1μmol Gd/L であり、これは注入用調製試料の LLOQ、試料採取量及び試料の希釈倍率の影響を反映したものであった。

分析法の精度及び真度は、ほとんどの試験において、検量線試料の一つを分析単位内で未知試料として繰り返し測定した定量値から算出した。

使用した分析法は、QC 試料の分析結果に基づき十分な精度と真度が確認され、生体試料中の Gd 濃度の測定に適切なものと考えられた（表 2.6.4.2- 2）。

表 2.6.4.2- 2 ラット、ウサギ及びサルにおける non-GLP 試験の生体試料分析に使用した ICP-MS による分析法の特性

Report	Species	Matrix: LLOQ (fluids) Depending on dilution factor [µmol Gd/L]	LLOQ (tissue, organs) depending on dilution factor [µmol Gd/kg]	Working range [nmol Gd/L]	Accuracy [%]	Precision [%]
PH-40366	rat	blood: 0.01 - 0.1	n.a.	1 - 1000	95 - 105	± 5
PH-40367	rat	0.001	0.05 - 0.1	1 - 1000	95 - 111	± 5
PH-41587	rat	n.a.	brain: 0.01 skin/bone:0.005	1 - 1000	95 - 105	± 5
PH-40372	rabbit	blood: 0.001 - 0.01	n.a.	1 - 1000	95 - 105	± 5
PH-40371[a] PH-41033	monkey	plasma, urine, cage wash: 0.005	bone: 0.1 other organs: 0.005 feces: 0.004 - 0.005	0.1 - 1000	95 - 106	± 5
PH-42114	rat	plasma: 0.001 - 0.01	n.a.	1 - 1000	95 - 105	± 5

a = additionally to Gd also Dy and Tb was measured.
Method used in studies: KM14031 (4.2.2.2.1, PH-40366), KM14042 (4.2.2.5.1, PH-40367), KM17076 (4.2.2.3.2, PH-41587), KM16005 (4.2.2.2.3, PH-40372), KM16079 and I6068-0 (4.2.2.2.4, PH-40371 and 4.2.2.2.5, PH-41033), KM19083 (4.2.2.2.2, PH-42114)

2.6.4.2.3.2 GLP 試験における総 Gd 濃度分析法

参照項目： 4.2.2.1.1 R-12530
4.2.2.1.2 R-12556
4.2.2.1.3 R-12126
4.2.2.1.4 B002948
4.2.2.1.5 R-14350
4.2.2.1.6 B002178
4.2.2.1.7 B002209

GLP 試験から得られた生体試料及び培養液、すなわち、ラット、ウサギ及びサル血漿、ラット乳汁、ラット及びウサギの臓器・組織、並びにタイロード液中の Gd 分析法を以下に示す。

血漿試料中の Gd 濃度は、内標準物質としてテルビウム（Tb）を含む 1%硝酸、0.01%Triton X-100 溶液にて希釈、又は内標準物質としてユウロピウムを含む 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）溶液を添加してアルカリ分解を実施した後、ICP-MS にて測定した。

乳汁及び臓器・組織中の Gd 濃度は、内標準物質としてユウロピウムを含む硝酸を添加し酸分解した後に、タイロード液中の Gd 濃度は内標準物質として Tb を含む硝酸による希釈の後、ICP-MS により測定した。

分析法バリデーション及び実試料の分析は、標準操作手順書及び生体試料中薬物濃度の分析法バリデーションに関するガイドライン[1、2、3、4]に準拠して実施した。重要な非臨床安全性試験に使用した分析法についてはフルバリデーションを実施し、実試料の分析は GCP 及び GLP の原則に準拠した施設において実施した。

探索的な分析法は、目的に応じてパーシャルバリデーション（少なくとも日内真度及び精度の評価）を実施し、重要な毒性試験における乳汁中及び臓器・組織中の Gd 濃度の分析に加え、*in vitro* で実施した非臨床薬物動態試験の試料中 Gd の測定に使用した。

動物の血漿、乳汁及び臓器・組織、並びにタイロード液中の分析対象〔Gd、ジスプロシウム（Dy）、Tb〕について、分析精度は LLOQ では 20%以下、それより高濃度では 15%以下であり、

分析真度は LLOQ で 80%～120%、それより高濃度では 85%～115%であった。非臨床試験において Gd の測定に使用した分析法バリデーションの主要な結果を表 2.6.4.2- 3 に示す。

表 2.6.4.2- 3　ラット、ウサギ及びサルの血漿、ラット乳汁、ラット及びウサギの臓器・組織、並びにタイロード溶液中 Gd 濃度分析法バリデーション

Strain / matrix	Method ID	Analyte	Working Range [µmol/L]	Precision[a] [%]	Accuracy[a] [%]
Rat / plasma	SOP 00340	Gd	0.0006 – 0.95	≤12.9	97.6 - 102
Rat / plasma	AS-BA-0264	Gd	0.0318 - 63.6	≤17.5	93.0 - 104
Rat / milk[b]	AS-BA-0367	Gd	0.0318 - 63.6	≤4.59	94.7 - 108
Rat / tissue	AS-BA-0281	Gd	0.0318 - 63.6	≤4.08	96.9 - 105
Rabbit / tissue	AS-BA-0342	Gd	0.0318 - 63.6	≤1.85	97.8 - 103
Rabbit / plasma	AS-BA-0302	Gd	0.0318 - 63.6	≤13.2	84.9 - 103
Monkey / plasma	SOP 00340	Gd	0.0006 - 0.95	≤9.4	97.5 - 103
Tyrode's solution	CAM-0657801-17E	Gd	0.006 - 0.95	≤2.4	93.4[c] - 100[c]

a = including LLOQ-QC
b = bovine milk was used as a surrogate for rat milk
c = no gas mode

ラット（SOP 00340 及び AS-BA-0264）、ウサギ（AS-BA-0302）及びサル（SOP 00340）を用いた安全性試験の血漿中濃度分析法は、[redacted]社又は[redacted]社で開発し、バリデーションを実施した。加えて、毒性試験における臓器・組織中 Gd 濃度、乳汁中 Gd 濃度の分析法、並びにタイロード液中濃度の分析法についても両社で開発した。

非臨床安全性試験から得た試料中 Gd 濃度の分析法の一覧を表 2.6.4.2- 4 に示す。変更が必要となった一部の分析法を表 2.6.4.2- 5 に示す。また、分析法、バリデーション報告書及び実試料分析報告書に関する相互参照を表 2.6.4.2- 6 に示す。

表 2.6.4.2- 4　ラット、ウサギ及びサルの血漿、ラット乳汁、ラット及びウサギの臓器・組織、並びにタイロード液中 Gd 濃度分析法一覧

Method ID	Assay Type (Matrix)	Method Title	Species / Strain	Location Validation Report (CRO ID)	Effective Date	Method used in Studies
SOP 00340	ICP-MS[a] (plasma)	Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in rat blood plasma	Rat / n.a.	4.2.2.1.1 R-12530 (2017/0007 /01)	[redacted] 20[redacted]	T103425-5 4.2.3.2.2 PH-40648, T103444-6 4.2.3.1.2 PH-40089
AS-BA-0264	ICP-MS[a] (plasma)	Full Method Validation for Quantification of Gadolinium in Rat Plasma, Method No.: AS-BA-0264	Rat / n.a.	4.2.2.1.7 B002209 (B-18-1347-D)	[redacted] 20[redacted]	T104999-2 4.2.3.5.3.1 R-14123, T103843-9 4.2.3.5.4.1 PH-41897, T104292-8 4.2.3.5.4.2 R-13613, T104682-1 4.2.3.5.2.1 R-14150, T104997-0 4.2.3.5.2.2 R-14243, T105079-2 4.2.3.5.1.1 B002441, T105080-4 4.2.3.5.3.2 B003819
AS-BA-0367	ICP-MS[a] (milk)[b]	Scientific Method Validation for Quantification of Gadolinium in Rat Milk	Rat / n.a.	4.2.2.1.5 R-14350 (203016)	[redacted] 20[redacted]	T104999-2 4.2.3.5.3.1 R-14123, T105080-4 4.2.3.5.3.2 B003819
AS-BA-0281	ICP-MS[a] (tissue)	Scientific Validation of an ICP-MS assay for the Quantitation of Gadolinium in Rat and Rabbit Tissue	Rat / n.a.	4.2.2.1.6 B002178 (B-19-1503-A)	[redacted] 20[redacted]	T104292-8 4.2.3.5.4.2 R-13613, T103843-9 4.2.3.5.4.1 PH-41897, T105079-2 4.2.3.5.1.1 B002441, T105080-4 4.2.3.5.3.2 B003819
AS-BA-0342	ICP-MS[a] (tissue)	Scientific Validation of an ICP-MS assay for the Quantitation of Gadolinium in Rat and Rabbit Tissue	Rabbit /n.a.	4.2.2.1.6 B002178 (B-19-1503-A)	[redacted] 20[redacted]	T104683-2 4.2.3.5.2.3 R-14147, T104998-1 4.2.3.5.2.4 R-14319
AS-BA-0302	ICP-MS[a] (plasma)	Full Method Validation for Quantification of Gadolinium in rabbit plasma; Method No.: AS-BA-0302	Rabbit /n.a.	4.2.2.1.4 B002948 (B-19-1807-A)	[redacted] 20[redacted]	T104683-2 4.2.3.5.2.3 R-14147, T104998-1 4.2.3.5.2.4 R-14319
SOP 00340	ICP-MS[a] (plasma)	Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in monkey blood plasma	Monkey / n.a.	4.2.2.1.2 R-12556 (20[redacted]/0007 /02)	[redacted] 20[redacted]	T103359-1 4.2.3.2.4 R-12743, T103633-6 4.2.3.1.4 PH-40862
CAM-0657801-17E	ICP-MS[a] (Tyrode's solution)	Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in Tyrode's solution	n.a.	4.2.2.1.3 R-12126 (20[redacted]/0092 /01)	[redacted] 20[redacted]	T103478-3 4.2.1.3.1 R-12574

a = ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry
b = bovine milk was used as a surrogate for rat milk

表 2.6.4.2- 5 非臨床試験に使用した Gd の濃度の分析法変更の概要

Method ID	Assay Type (Matrix)	Version	Validation Type	Changes to previous Version or Method	Reason for New Method
SOP 00340	ICP-MS (plasma)	01	Full	First validation	n.a.
AS-BA-0264	ICP-MS (plasma)	01	Full	Sample preparation procedure changed, different internal standard	Method transfer to other CRO

表 2.6.4.2- 6 非臨床試験における Gd 濃度分析法、バリデーション報告書及び実試料分析報告書の相互参照

Method ID	Validation Report ID (CRO Validation Report ID)	Bioanalytical Report IDs (CRO Bioanalytical Report ID)
SOP 00340	4.2.2.1.1 R-12530 (2017/0007/01)	Integrated part of the respective study reports, see “表 2.6.4.2- 4“, column “Method used in Studies”
AS-BA-0264	4.2.2.1.7 B002209 (B-18-1347-D)	
AS-BA-0367	4.2.2.1.5 R-14350 (203016)	
AS-BA-0281	4.2.2.1.6 B002178 (B-19-1503-A)	
AS-BA-0342	4.2.2.1.6 B002178 (B-19-1503-A)	
AS-BA-0302	4.2.2.1.4 B002948 (B-19-1807-A)	
SOP 00340	4.2.2.1.2 R-12556 (2017/0007/02)	
CAM-0657801-17E	4.2.2.1.3 R-12126 (2017/0092/01)	

ヒト血漿中の Gd は、-20℃以下の凍結保存下において少なくとも 397 日まで安定であった。また、ラット、ウサギ及びサル血漿中で-20℃以下の凍結保存下において少なくとも 6 ヵ月は安定であった（表 2.6.4.2- 7）。加えて、Gd はそのほかのマトリックス（保存溶液及びワーキング溶液）中、並びに試料の取り扱い及び保存における種々の条件下（温度及び光線）で安定であった。

表 2.6.4.2- 7 生体試料中における Gd の安定性

Stability type	Species / Strain	Matrix	Method ID	Temperature	Period	Stable

Long term	Human / n.a.	plasma	AS-BA-0288	≤ -20°C	397 days	Yes
Long term	Rat / n.a., Rabbit / n.a., monkey / n.a.	plasma	AS-BA-0264, AS-BA-0302, SOP 00340	≤ -20°C	6 months	Yes
Long term	Rat / n.a., Rabbit / n.a.	Tissues, milk (rat)	AS-BA-0367, AS-BA-0281	≤ -20°C	189 days (milk), 30 days (tissues)	Yes
Short term	Rat / n.a., Rabbit / n.a., Monkey / n.a.	Plasma, tissues, milk	SOP 00340, AS-BA-0264, AS-BA-0367, AS-BA-0281, AS-BA-0342, AS-BA-0302	ambient	24 h	Yes

2.6.4.2.4 代謝プロファイル

参照項目： 4.2.2.4.1 B002253
4.2.2.4.2 PH-40748
4.2.2.4.6 R-13431
4.2.2.4.7 R-13454
4.2.2.4.8 R-13455

代謝プロファイルは、逆相カラムを接続したアキラル高速液体クロマトグラフィ（HPLC）に試料を注入し、緩衝液／アセトニトリルを移動相としてグラジエントで分離し、ICP-MS で Gd を検出した（4.2.2.4.1 B002253、4.2.2.4.2 PH-40748、4.2.2.4.6 R-13431、4.2.2.4.7 R-13454、4.2.2.4.8 R-13455）。構造解明及び確認には、液体クロマトグラフィー-高分解能質量分析（LC-HRMS）を使用した。未処理又は精製画分を LC により分離し、溶離液を質量分析（MS）インターフェースに導入した。代謝物構造は精密質量及びタンデム質量分析（MS/MS）フラグメントパターンにより推定した。

2.6.4.2.5 薬物動態データの取り扱い

ガドクアトランの *in vivo* 及び *in vitro* 試験における濃度表記は、Gd 当量として示した。ガドクアトランと Gd の重量及びモル濃度間の換算については表 2.6.4.2- 1 に示す。すなわち、1mmol のガドクアトランは 2.58g に換算でき、これは 4mmol の Gd に相当する。

Gd 濃度推移の薬物動態学的評価は、コンパートメント解析又はノンコンパートメント（モーメント）解析を実施し、いずれの場合にも解析には Phoenix（Pharsight）を用いた。これらの解析で得られた薬物動態パラメータは、非臨床薬物動態の評価及びヒトの薬物動態との比較に適切である。

薬物動態パラメータ及び濃度は幾何平均及び標準偏差（1s 範囲: $\bar{x}_g/s_g$ ； $\bar{x}_g \cdot s_g$）で示し、血漿タンパク結合率、排泄率及び回収率は算術平均及び標準偏差で示す。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与後の薬物動態

参照項目： 4.2.2.2.1 PH-40366
4.2.2.2.2 PH-42114
4.2.2.2.3 PH-40372

4.2.2.2.4　PH-40371
4.2.2.2.5　PH-41033

ガドクアトランをラット、ウサギ及びサルに単回静脈内投与後の薬物動態を検討し、既承認の GBCA、又はそれらの Gd を異なる Ln で置換した参照化合物と比較した。ラットのガドクアトラン単回静脈内投与試験、及びガドクアトランのジアステレオマー単回静脈内投与試験の概要をそれぞれ表 2.6.4.3- 1 及び表 2.6.4.3- 2 に示す。また、ウサギの単回静脈内投与試験の概要を表 2.6.4.3- 3 に、サルにおける単回静脈内投与試験の概要を表 2.6.4.3- 4 にそれぞれ示す。

表 2.6.4.3- 1　ラット単回静脈内投与試験の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study
Bayer reference	4.2.2.2.1, PH-40366
Test system	Rats, 3 males/dose group, strain: Wistar, up to 24 h One dose group injected with gadobutrol, one dose group injected with Gadoquatrane
Formulation	Gadoquatrane 186 mmol Gd/L. 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA (ZK 113056) as free ligand. To obtain a sterile formulation the solution was filtered through 0.2 µm. Gadobutrol (commercial product as solution). Both diluted with saline to final concentration of 50 mmol Gd/L prior injection
Dosage	Gadoquatrane[a]:　0.1 mmol Gd/kg iv Gadobutrol[b]:　0.1 mmol Gd/kg iv 2 mL/kg, bolus injection
Assay, matrix	ICP-MS, blood samples

a = batch no. CSHI 956-6/9 SHFRZ-01042
b = Gadovist batch no. 31794B

表 2.6.4.3- 2　ラット単回静脈内投与試験（ジアステレオマー投与試験）の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study
Bayer reference	4.2.2.2.2, PH-42114
Test system	Rat, 4[a] males/ dose group, strain: Wistar, up to 24 h bolus injection of one diastereomer per dose group
Formulation	Gadoquatrane:　50 mmol Gd/L 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA (ZK 113056) as free ligand. To obtain a sterile formulation the solution was filtered through 0.2 µm
Dosage	Gadoquatrane[b]:　Each diastereomer: 0.1 mmol Gd/kg iv 2 mL/kg, bolus injection
Assay, matrix	ICP-MS, plasma samples

a = in the diastereomer 2 group one of the animals died during the animal preparation process before the compound injection (not compound related)
b = batch nos.: I07-4128-02A SHFRZ01180 (diastereomer 1)
I15-4128-01A SHFRZ01180 (diastereomer 2), I16-4128-01A SHFRZ01180 (diastereomer 3)

表 2.6.4.3- 3 ウサギ単回静脈内投与試験の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study
Bayer reference	4.2.2.2.3, PH-40372
Test system	Rabbits, 3 males, strain: NZW, up to 24 h Simultaneous injection of gadoquatrane and Dy-butrol
Formulation	Gadoquatrane 250 mmol Gd/L Dy-butrol 1573 mmol Dy/L Each in 10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4, 0.25 mmol/L calcobutrol (BAY 865438) as free ligand. Osmolality was adjusted to ca. 320 mosmol/kg with NaCl. Filtration through 0.2 µm, steam autoclaving at 121 °C, 45 min.
Dosage	Gadoquatrane[a]: 0.03 mmol Gd/kg iv Dy-butrol[b]: 0.03 mmol Dy/kg iv
Assay, matrix	ICP-MS, blood samples

a = batch no. CSHI 956-49-1 SHFRZ-01091
b = batch no. 6622-1/YD1 W2-4-IH102

表 2.6.4.3- 4 サル単回静脈内投与試験の概要

Study type	Single dose pharmacokinetics, *in vivo* study
Bayer reference	4.2.2.2.4, PH-40371 4.2.2.2.5, PH-41033
Test system	Monkeys, 3 females/ group, strain: Cynomolgus Group A: injected with physiological saline solution (control group, n = 2) Group B: injected with formulation[d], study group for PK 0-48 h and 58 d and excretion and organ distribution on day 58 Group C: injected with formulation[d], study group for excretion from day 0-5 and PK and organ distribution on day 5
Formulation	Gadoquatrane: 300 mmol Gd/L Dy-butrol: 300 mmol Dy/L Tb-DOTA: 300 mmol Tb/L 10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4. 0.9 mmol/L butrol (ZK 150307) as free ligand. Filtration through 0.2 µm, steam autoclaving at 121 °C, 20 min
Dosage	Gadoquatrane[a]: 0.1 mmol Gd/kg iv Dy-butrol[b] 0.1 mmol Dy/kg iv Tb-DOTA[c] 0.1 mmol Tb/kg iv
Assay, matrix	ICP-MS, plasma, urine, feces samples, organs

a = batch no. SCIR550-27-2
b = batch no. 6622-1/YD1 W2-4
c = batch no. CSHI 1595-1-1
d = containing gadoquatrane, Dy-butrol and Tb-DOTA

ガドクアトラン、ガドクアトランのジアステレオマー又は参照化合物を投与後の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3- 5（ラット）、表 2.6.4.3- 6（ラット：ジアステレオマー）、表 2.6.4.3- 7（ウサギ）及び表 2.6.4.3- 8（サル）にそれぞれ示す。また、薬物動態パラメータの種間比較を表2.6.4.3- 9に示す。更に、血漿中濃度推移を図2.6.4.3- 1（ラット）、図2.6.4.3- 2（ラット：ジアステレオマー）、図 2.6.4.3- 3（ウサギ）、図 2.6.4.3- 4（サル）及び図 2.6.4.3- 5（種間比較）に示す。

ラット、ウサギ及びサルにガドクアトランを単回静脈内投与後、循環血中の Gd の消失半減期は、α相では数分（$\alpha t_{1/2}$）と短く、消失相の大半を占めるβ相では長く（$\beta t_{1/2}$）、その後の終末相であるγ相では、投与量のごく一部の緩慢な消失過程を反映し 10 時間以上（$\gamma t_{1/2}$）とかな

り長かった。終末相における消失半減期は、最高濃度の 1000 分の 1 未満の極めて低濃度域で認められ、対応する血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は総 AUC の約 1%に過ぎず、消失に対する寄与は小さかった。この終末相半減期は、血流の乏しい臓器・組織からの再分布を反映していると考えられる。血漿からの消失は主に消失半減期が約 0.5～1 時間の第 2 相（β相）に反映された。

血漿クリアランスは、種特異的な腎糸球体ろ過速度（GFR×f_u、非結合型分率（f_u）が極めて高いため GFR に近似する）を反映するものであり、分布容積はほぼ細胞外液（～0.3L/kg）の範囲内であった。

ガドクアトランは 3 種類のジアステレオマー（主要成分 2 種類及び微量成分 1 種類）の混合物である。これら 3 種類のジアステレオマーの薬物動態を雄ラットで比較した。3 種類のジアステレオマーの濃度推移はほぼ同じであり（図 2.6.4.3- 2）、各ジアステレオマーの分布及び消失に差異はないことが確認された。

まとめると、ガドクアトランの薬物動態パラメータは検討したすべての動物種において、静脈内投与後の細胞外液への速やかな分布及び糸球体ろ過による消失を示すものであった。ジアステレオマー間に薬物動態の差異は認められなかった。更に、ガドクアトランの血漿中濃度推移は、既承認の細胞外液性 GBCA であるガドブトロール及びその参照化合物、並びに Tb-DOTA（Gd-DOTA の参照化合物）とほぼ同じであった。

表 2.6.4.3- 5　雄ラットにガドクアトラン又はガドブトロールを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Gd 濃度の薬物動態パラメータ

PK parameter	Unit[a]	Gadoquatrane		Gadobutrol	
		gMean	gSD	gMean	gSD
AUC	[µmol·h/L]	193	1.08	238	1.12
γAUC	[% of AUC]	1.23	1.04	1.17	1.08
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.517	1.08	0.421	1.12
V_{ss}	[L/kg]	0.299	1.12	0.277	1.05
α $t_{1/2}$	[min]	2.69	1.73	2.35	1.86
β $t_{1/2}$	[min]	21.1	1.24	21.7	1.09
γ $t_{1/2}$	[h]	10.3	1.32	11.7	1.27
$t_{1/2,\ effective}$[b]	[h]	0.400	1.21	0.456	1.11

Gd: gadolinium
a = pharmacokinetic parameters refer to µmol Gd
b = effective half-life: V_{ss}/CL·ln2
Source: 4.2.2.2.1 PH-40366

表 2.6.4.3- 6 雄ラットにガドクアトランのジアステレオマーを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Gd 濃度の薬物動態パラメータ

PK parameter	Unit[a]	Diastereomer 1		Diastereomer 2		Diastereomer 3	
		gMean	gSD	gMean	gSD	gMean	gSD
AUC_{norm}	[h·kg/L]	1.27	1.12	1.41	1.02	1.28	1.16
γAUC	[% of AUC]	0.987	1.48	0.856	1.28	1.30	1.61
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.786	1.12	0.708	1.02	0.782	1.16
V_{ss}	[L/kg]	0.536	1.53	0.464	1.20	0.796	1.71
α $t_{1/2}$	[min]	3.53	1.72	3.75	1.84	5.02	1.95
β $t_{1/2}$	[min]	19.0	1.25	19.4	1.14	19.5	1.17
γ $t_{1/2}$	[h]	23.5	1.64	24.6	1.26	34.3	1.54

Gd: gadolinium
a = Pharmacokinetic parameters refer to µmol Gd
Source: 4.2.2.2.2 PH-42114

表 2.6.4.3- 7 雄ウサギにガドクアトラン及び Dy-ブトロールを 0.03mmol Ln/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Ln 濃度の薬物動態パラメータ

PK parameter	Unit[a]	Gadoquatrane		Dy-butrol	
		gMean	gSD	gMean	gSD
AUC	[µmol·h/L]	141	1.04	141	1.04
γAUC	[% of AUC]	1.07	1.12	1.50	1.13
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.213	1.04	0.213	1.04
V_{ss}	[L/kg]	0.218	1.16	0.347	1.59
α $t_{1/2}$	[min]	1.95	1.31	1.75	1.35
β $t_{1/2}$	[min]	37.7	1.15	40.7	1.14
γ $t_{1/2}$	[h]	14.3	1.52	27.4	2.90
$t_{1/2,effective}$[b]	[h]	0.712	1.20	1.13	1.64

Ln: lanthanides gadolinium (Gd) or dysprosium (Dy)
a = Pharmacokinetic parameters refer to µmol Ln
b = effective half-life: V_{ss}/CL·ln2
Source: 4.2.2.2.3 PH-40372

表 2.6.4.3- 8 雌カニクイザルにガドクアトラン、Dy-ブトロール及び Tb-DOTA を 0.1mmol Ln/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Ln 濃度の薬物動態パラメータ

		Gadoquatrane		Dy-butrol		Tb-DOTA	
PK parameter	**Unit[b]**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**
AUC	[µmol·h/L]	874	1.34	911	1.30	866	1.32
AUC_{norm}	[kg·h/L]	8.74	1.34	9.11	1.30	8.66	1.32
γAUC	[% of AUC]	0.459[c]	1.03	0.719	1.09	0.619	1.08
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.114	1.34	0.110	1.30	0.115	1.32
V_{ss}	[L/kg]	0.169	1.18	0.192	1.15	0.186	1.16
$\alpha t_{1/2}$	[min]	3.39	1.80	1.97	3.60	2.83	5.62
$\beta t_{1/2}$	[min]	61.6	1.10	65.2	1.11	61.8	1.10
$\gamma t_{1/2}$[c]	[h]	25.3[c]	1.16	25.5	1.24	25.6	1.21
$t_{1/2,\ effective}$[a]	[h]	1.02	1.14	1.21	1.14	1.11	1.15

a = effective half-life: V_{ss}/CL·ln2

b = pharmacokinetic parameters refer to µmol Ln

c = with a longer observation period, e.g. up to 428h post single dose of 3 mmol Gd/kg in a toxicokinetic evaluation in cynomolgus monkeys (T103633-6 to 4.2.3.1.4 PH-40862) terminal half-life was determined to be 146h, but terminal phase (γAUC) was still <1% of total AUC)

Ln: lanthanides gadolinium (Gd), dysprosium (Dy) or terbium (Tb)

Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

表 2.6.4.3- 9 ラット、ウサギ、サルにガドクアトランを単回静脈内投与したときの血漿中 Gd 濃度の薬物動態パラメータ比較

Species		**Rat**	**Rabbit**	**Monkey**
Sex		**Male**	**Male**	**Female**
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.1**	**0.03**	**0.1**
PK parameter	**Unit**			
AUC	[µmol·h/L][c]	193	141	874
AUC_{norm}[b]	[kg·h/L]	1.93	4.70	8.74
γAUC	[% of AUC]	1.23	1.07	0.459
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.517	0.213	0.114
V_{ss}	[L/kg]	0.299	0.218	0.169
$\alpha t_{1/2}$	[min]	2.69	1.95	3.39
$\beta t_{1/2}$	[min]	21.1	37.7	61.6
$\gamma t_{1/2}$	[h]	10.3	14.3	25.3
$t_{1/2,\ effective}$[a]	[h]	0.400	0.712	1.02

Gd: gadolinium

Three-compartmental evaluation (Pharmacokinetic parameters refer to µmol Gd)

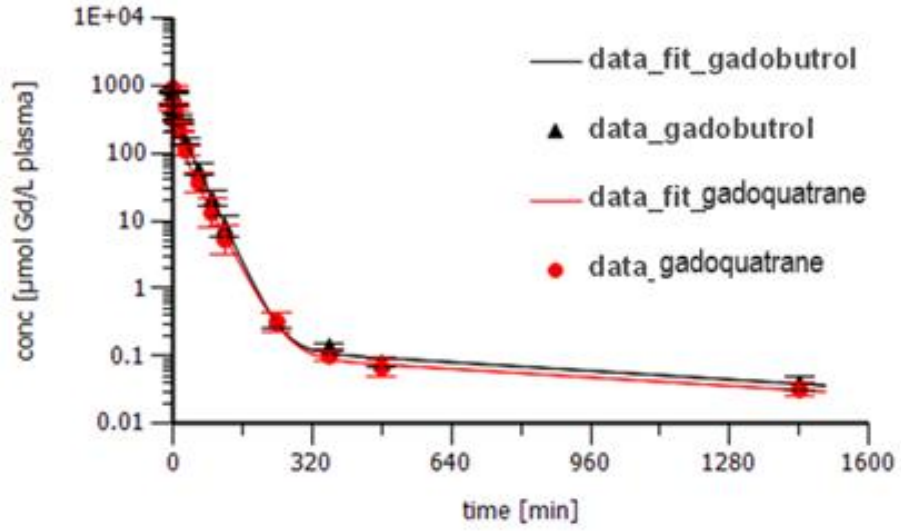
a = effective half-life: V_{ss}/CL·ln2

b = the normalization was performed by dividing the AUC by the individual dose D (dimension [µmol per kg body weight]), resulting in the parameter AUC_{norm} (dimension [kg body weight･h/L])

c = Pharmacokinetic parameters refer to µmol Gd

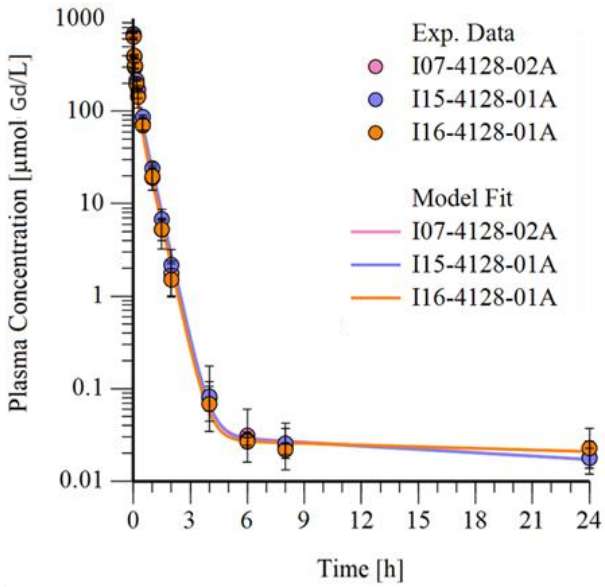
Source: 4.2.2.2.1 PH-40366, 4.2.2.2.3 PH-40372, 4.2.2.2.5 PH-41033

図 2.6.4.3- 1　雄ラットにガドクアトラン及びガドブトロールを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Gd 濃度（幾何平均／幾何標準偏差）



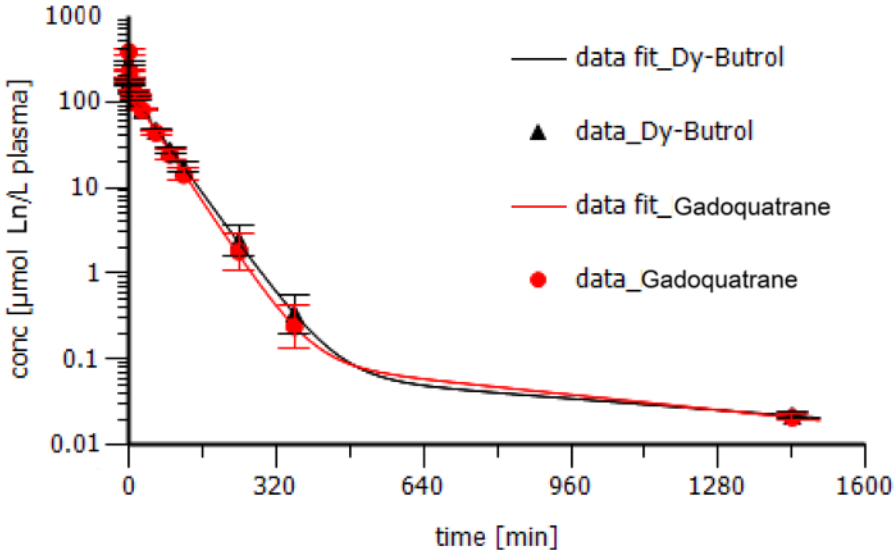
Gd: gadolinium
Source: 4.2.2.2.1 PH-40366

図 2.6.4.3- 2　雄ラットにガドクアトランの 3 種類のジアステレオマーを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Gd 濃度（幾何平均／幾何標準偏差）



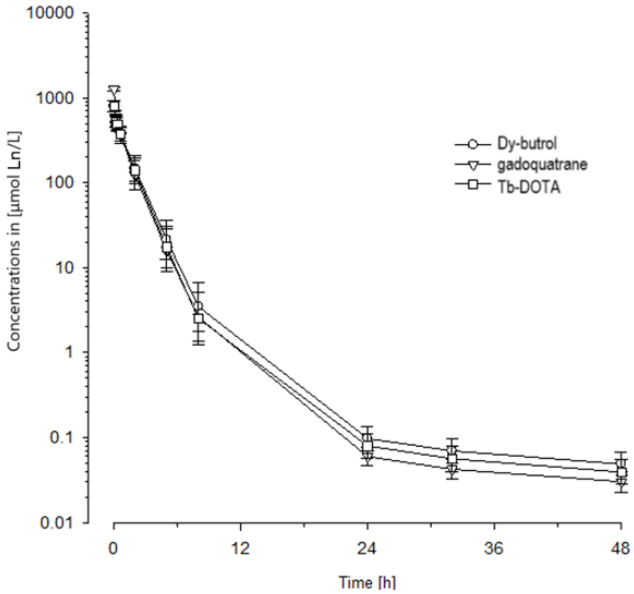
Diastereomer 1: Batch: I07-4128-02A
Diastereomer 2: Batch: I15-4128-01A
Diastereomer 3: Batch: I16-4128-01A
Gd: gadolinium
Source: 4.2.2.2.2 PH-42114

図 2.6.4.3- 3　雄ウサギにガドクアトラン及び Dy-ブトロールを 0.03mmol Ln/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Ln 濃度（幾何平均／幾何標準偏差）



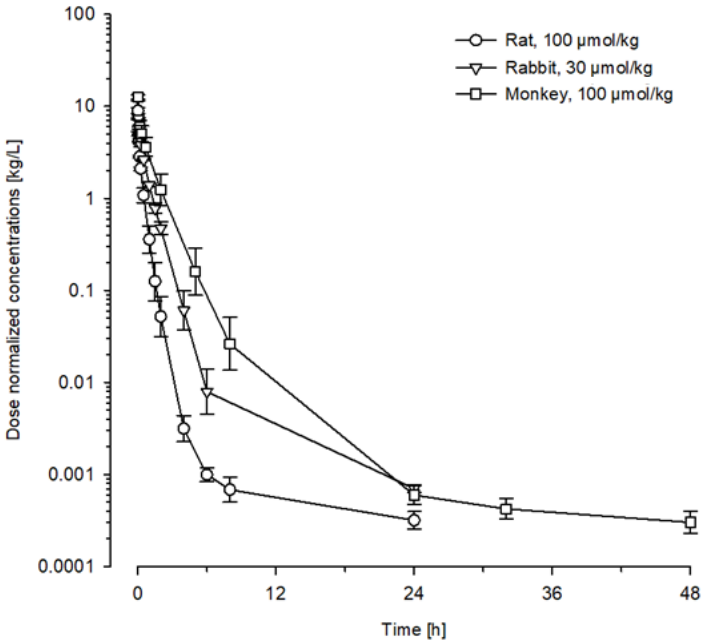
Source: 4.2.2.2.3 PH-40372
Ln: lanthanides gadolinium (Gd) or dysprosium (Dy)

図 2.6.4.3- 4　雌カニクイザルにガドクアトラン、Dy-ブトロール及び Tb-DOTA を 0.1mmol Ln/kg の用量で単回静脈内投与したときの血漿中 Ln 濃度（幾何平均／幾何標準偏差）



Ln: lanthanides gadolinium (Gd), dysprosium (Dy) or terbium (Tb)
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

図 2.6.4.3- 5　ラット、ウサギ及びカニクイザルにガドクアトランを単回静脈内投与したときの用量で正規化した血漿中 Gd 濃度の比較（幾何平均／幾何標準偏差）



Dose levels are indicated as given in µmol Gd per kg BW
Source: 4.2.2.2.1 PH-40366, 4.2.2.2.3 PH-40372, 4.2.2.2.5 PH-41033

2.6.4.3.2　反復投与後の薬物動態

参照項目：　4.2.3.2.2　PH-40648
4.2.3.2.4　R-12743

ガドクアトランの独立した反復投与薬物動態試験は実施しなかった。反復投与後の薬物動態に関する評価は、毒性試験（2.6.6.3.1.2 及び 2.6.6.3.2.2）の一環として GLP 下で実施したトキシコキネティクスに基づき実施した。

ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.2 表 2.6.6.3- 1）及びサルにおける 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2.2 表 2.6.6.3- 2）において、定常状態の曝露量（AUC(0-24)及び C_{max}）は、低用量から高用量の間で用量におおむね比例して増加した。反復投与後の全身曝露量は、1 日目の曝露量と比較して明らかな変化はみられなかった。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　血漿タンパク結合と血漿/血球分配

参照項目：　4.2.2.3.1　B003453

ガドクアトランの種々動物（ヒト、ミニブタ、イヌ、サル、ウサギ、ラット及びマウス）の血漿タンパクに対する結合について、平衡透析法を用いて *in vitro* で検討した。ガドクアトランの添加濃度は 125 µmol/L（500 µmol Gd/L）とした。この濃度は、臨床用量（10 µmol/kg＝40 µmol Gd/kg）における C_{max} の 397.2 µmol Gd/L（5.3.5.3.3　B003824 Table 8.1 / 5）に相当する。また、ガドクアトランのヒト肝ミクロソーム及び昆虫細胞ミクロソームに対する結合率及び血球移行について検討した。試験の概要を表 2.6.4.4- 1 に、主要な試験成績を表 2.6.4.4- 2 に示す。

表 2.6.4.4- 1　ガドクアトランのタンパク結合試験の概要

Study type	***In vitro* assay, equilibrium dialysis**
Bayer reference	4.2.2.3.1 B003453
Test item	Gadoquatrane[a]

a = batch no. R-4128-03A from De2861/UN623TG

表 2.6.4.4- 2　ガドクアトランの血漿タンパク結合及び血球移行

Species / Matrix (gender)	**f_u (%)[a] 500 µmol Gd/L**	**C_b/C_p 500 µmol Gd/L**
Human / plasma (male)	99.2	0.667
Wistar rat / plasma (male)	91.0	0.613
Beagle dog / plasma (female)	90.9	0.665
Göttingen minipig / plasma (female)	98.8	n.d.
NZW rabbit / plasma (female)	88.8	n.d.
Cynomolgus monkey / plasma (female)	92.0	n.d.
CD-1 mouse / plasma (female)	90.2	n.d.

n.d. = not determined
a = fraction of free (unbound) drug in plasma
Source: 4.2.2.3.1 B003453

ガドクアトランは 500μmol Gd/L の濃度において、検討したすべての動物種の血漿タンパクとほとんど結合せず（12%未満）、f_u は極めて高かった（88%以上）。したがって、ヒト血清アルブミン（HSA）、α1-酸性糖タンパク（AGP）、α-及びγ-グロブリン、低密度及び高密度リポタンパク質（LDL 及び HDL）などの血漿タンパクに対してもほとんど結合しなかった（2.6.5.6 Table 6-1）。ガドクアトランは 500μmol Gd/L の濃度において、ヒト、イヌ及びラットにおける血液中濃度／血漿中濃度比はそれぞれ 0.667、0.665 及び 0.613 であり、ガドクアトランが血球に分布しないことが示された。

ガドクアトランは 3μmol Gd/L（0.75μmol/L）の濃度において、ヒト肝ミクロソーム及び昆虫細胞ミクロソームに対する結合率は低く（20%未満）、f_u は高かった（80%以上）（2.6.5.6 Table 6-1）。

2.6.4.4.2　　臓器・組織分布

2.6.4.4.2.1　ラットにおける定量的オートラジオグラフィ

参照項目： 4.2.2.3.3　R-13766

ラットに[^{153}Gd]ガドクアトランを単回静脈内投与後、放射能の臓器・組織分布を定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）により検討した。試験の概要を表 2.6.4.4- 3 に示す。

表 2.6.4.4- 3　ラットを用いた定性的及び定量的臓器・組織分布試験の概要

Study type	Quantitative and qualitative, whole body-autoradiography
Bayer reference	4.2.2.3.3, R-13766
Test system	Group A: Rats, 6 males, strain: Wistar; at 2 min, 1 h, 4 h, 7 h, 24 h and 2 d Group B: Rats, 3 males, strain: pigmented Long Evans; at 24 h, 7 d and 28 d Group C: Rats, 6 gravid females (19 d p.c.), strain: Wistar; at 4 min, 1 h, 4 h, 7 h, 24 h and 2 d (all groups n=1 per time point)
Formulation	[^{153}Gd]gadoquatrane[a]: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4
Dosage	0.09 mmol Gd/kg: ca. 2.9 MBq/kg iv 1.8 mL/kg, bolus injection
Assay, matrix	Quantitative autoradiography: up to 61 tissues as visible γ-counting: selected organs/tissues (bone, brown fat, lungs, muscle)

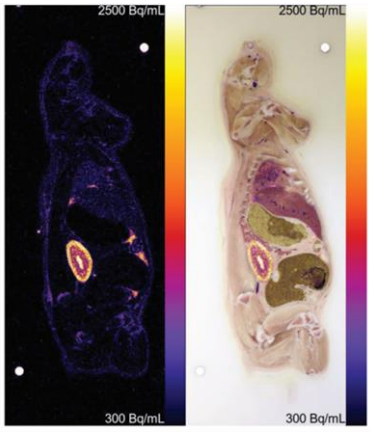
a = batch no. "[redacted] 20[redacted]", non-labelled batch KM502GG

[^{153}Gd]ガドクアトランを雄アルビノラット、雄有色ラット及び雌アルビノ妊娠ラットに単回静脈内投与し、投与後 2 分～28 日の放射能の臓器・組織分布を検討した。雄有色ラットでは、放射能のメラニン結合の可能性を検討した。また、妊娠アルビノラット（妊娠 19 日目）では放射能の胎盤通過の可能性を検討した。

各組織切片のオートラジオグラムについて、定量下限（LLOQ：バックグラウンドの計数値の平均値＋3×標準偏差）及び検出下限（LOD：バックグラウンドの計数値の平均値＋標準偏差）を定義した。LLOQ は、概して約 0.08%投与量（ID）/mL（投与量 90 μmol Gd/kg＝18 μmol Gd/200g 動物＝100%ID）であった。臓器・組織中濃度の LLOQ は 0.08%ID/mL であり、14.4nmol Gd/g 又は約 2 μg Gd/g に相当した。血液を用いた検量線試料の定量値に基づくと、15 匹の動物の切片間及び切片内の変動係数は 11%以下であった。

代表的なオートラジオグラム及び光学写真との重ね合わせ画像を図 2.6.4.4- 1 に示す。また、試験成績の詳細を、2.6.5.5 Table 5-1～Table 5-4 に示す。

図 2.6.4.4- 1　[^{153}Gd]ガドクアトランを雄アルビノラットに単回静脈内投与後 1 時間におけるオートラジオグラム（3 日間曝露）



Left panel: ARG only (300 – 2500 Bq/mL, NIHfire2 color scale); right panel: white light with ARG overlay (300 – 2500 Bq/mL, linear NIHfire2 color scale). Kidney shows relative high uptake, liver and skin residual uptake, and brain and skeletal muscle no discernible uptake

Source: 4.2.2.3.3 R-13766

ラットの多くの臓器・組織中の放射能濃度は投与後 1 時間以内に LLOQ を下回り（2.6.5.5 Table 5-3 及び Table 5-4）、血漿中濃度の分布相における短い消失半減期と一致していた（表 2.6.4.3- 9）。これらの臓器・組織における放射能濃度は極めて低かった。

雄アルビノラット（Group A）及び妊娠ラット（Group C）の比較から、臓器・組織分布における性差は認められなかった。投与 1 時間後において、^{153}Gd に由来する放射能は主に腎臓及び膀胱内容物（尿）に認められ、腎糸球体ろ過を介した排泄経路（2.6.4.6）を反映するものであった。また、盲腸及び大腸壁並びにその内容物には断続的（投与 2～4 分後及び 7 時間後）に放射能が認められたが、これはおそらく排泄された尿などが毛繕い行動により経口摂取された結果と考えられた。投与 1 時間後、LLOQ 付近の低い放射能濃度が妊娠ラットの肺、肝臓、膵臓、胎盤、副腎に、雄アルビノラットでは白色脂肪に認められた。投与 4 時間後又は 7 時間後まで、一部の臓器・組織（腸壁／腸内容物及び尿／膀胱壁に加えて、妊娠ラットでは副腎皮質）については、放射能濃度が LLOQ を上回った。

妊娠ラットの羊膜では放射能濃度の C_{max} は投与 1 時間後に認められたが、約 5μg Gd/mL と低く（0.03μmol Gd/mL 又は 0.12%ID/mL）、消失は緩慢であり消失半減期は 90 時間と推定された（投与後 1～48 時間）。検討したいずれの時点においても胎仔の臓器・組織に放射能は認められなかった。子宮、膣、卵巣及び胎盤などの雌の生殖器官に対して、放射能の特異的な親和性は認められなかった。

雄有色ラット（Group B）において、最初の試料採取時点である静脈内投与後 24 時間で、^{153}Gd 由来の放射能は 3～6μg Gd/mL（0.02～0.04μmol Gd/mL 又は 0.12～0.29%ID/mL）の範囲でいくつかの臓器・組織で検出されたのみであった。放射能は主に腎皮質で認められ、わずかな放射能が消化管（0.12～0.29%ID/mL）に認められた（2.6.5.5 Table 5-3）。投与 28 日後における臓器・組織中放射能濃度はすべて LLOQ 未満であり、ガドクアトランは投与 4 週間後には全身から完全に消失することが示された。褐色脂肪、眼球壁、皮膚有色部などのメラニン含有組織への放射能の親和性は認められなかった。

2.6.4.4.2.2　サルにおける臓器・組織分布

参照項目： 4.2.2.2.5　PH-41033
4.2.2.2.4　PH-40371

サルを用いた単回静脈内投与後の臓器・組織分布試験の概要を表 2.6.4.3- 4 に示す。この試験では、ガドクアトランを含む環状構造を有する 3 種類の GBCA の薬物動態を比較した。既承認の GBCA（ガドブトロール及び Gd-DOTA）については、Gd を異なる Ln（Dy 又は Tb）と置換して錯体形成した参照化合物（Dy-ブトロール及び Tb-DOTA）として、ガドクアトランと混合して同一個体に投与した。臓器・組織は被験物質を投与 5 日後及び 58 日後に採取し、大脳、小脳、橋、筋肉、皮膚、肝臓、骨、腎髄質及び腎皮質中の Ln（Gd、Dy 及び Tb）濃度を ICP-MS で同時測定した。すべての動物から試料を採取したが、採取時点毎に異なる動物から試料を採取し、2.6.4.2.3 に記載したように前処理した。

ガドクアトラン、Dy-ブトロール及び Tb-DOTA 投与後の Ln の臓器・組織分布をそれぞれ表 2.6.4.4- 4、表 2.6.4.4- 5 及び表 2.6.4.4- 6 に示す。排泄に関する試験成績は 2.6.4.6.2 に示す。

表 2.6.4.4- 4 カニクイザルにガドクアトランを 100μmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Gd 濃度

	Concentration (μmol Gd/kg) Time (days)		ratio
Organ	**5**	**58**	**5/58**
Cerebellum	0.0307	n.c.[a]	n.a.
Cerebrum	0.0230	<0.00500	>4.61
Pons	0.0314	<0.00500	>6.29
Muscle	0.111	0.0571	1.94
Skin	0.341	0.0214	15.9
Liver	5.68	0.434	13.1
Bone	n.c[a]	0.151	n.a.
Kidney Medulla	16.0	3.62	4.42
Kidney Cortex	40.7	0.472	86.2

n.a. = not applicable
Gd: gadolinium
a = not calculated due to more than one/third sample values are below LLOQ
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

表 2.6.4.4- 5 カニクイザルに Dy-ブトロールを 100μmol Dy/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Dy 濃度

	Concentration (μmol Dy/kg) Time (days)		ratio
Organ	**5**	**58**	**5/58**
Cerebellum	0.0326	<0.00500	>6.51
Cerebrum	0.0263	<0.00500	>5.25
Pons	0.0341	<0.00500	>6.83
Muscle	0.0794	0.0720	1.10
Skin	0.373	0.0343	10.9
Liver	4.24	0.292	14.6
Bone	n.c.[a]	n.c.[a]	n.a.
Kidney Medulla	13.3	2.06	6.47
Kidney Cortex	29.1	0.159	184

n.a. = not applicable
Dy: dysprosium
a = not calculated due to more than one/third sample values are below LLOQ
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

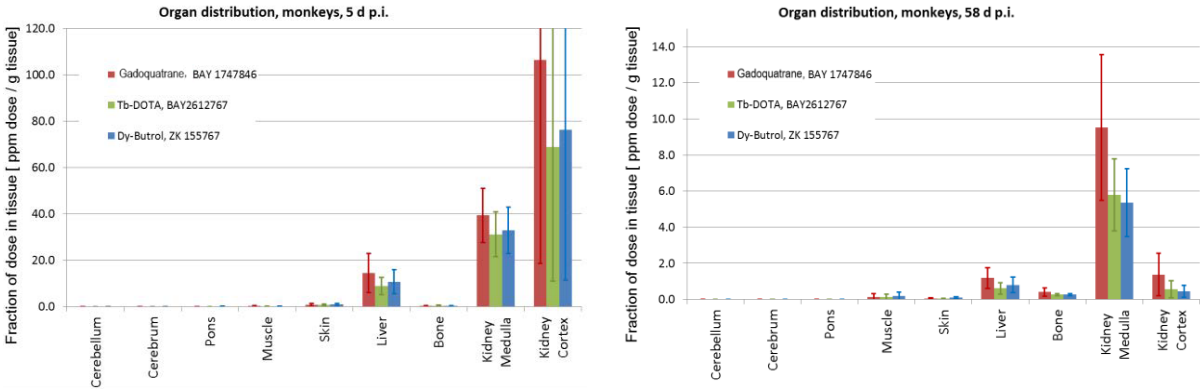
表 2.6.4.4- 6　カニクイザルに Tb-DOTA を 100μmol Tb/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Tb 濃度

	Concentration (μmol Tb/kg) Time (days)		ratio
Organ	5	58	5/58
Cerebellum	0.0292	<0.00500	>5.84
Cerebrum	0.0229	<0.00500	>4.57
Pons	0.0311	<0.00500	>6.23
Muscle	0.0751	0.0543	1.38
Skin	0.314	0.0159	19.4
Liver	3.53	0.222	16.0
Bone	n.c.[a]	n.c.[a]	n.a.
Kidney Medulla	12.6	2.22	5.68
Kidney Cortex	26.3	0.193	136

n.a. = not applicable
Tb: terbium
a = not calculated due to more than one/third sample values are below LLOQ
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

カニクイザルにガドクアトラン、Dy-ブトロール及び Tb-DOTA を投与 5 日後及び 58 日後の主要な臓器・組織中の Ln 濃度には実質的に差異はみられなかった（図 2.6.4.4- 2）。ガドクアトラン投与後の皮膚及び脳などに対する Gd 残留リスクが、既承認の環状構造を有する GBCA の参照化合物と比較して増加する可能性は示されなかった。

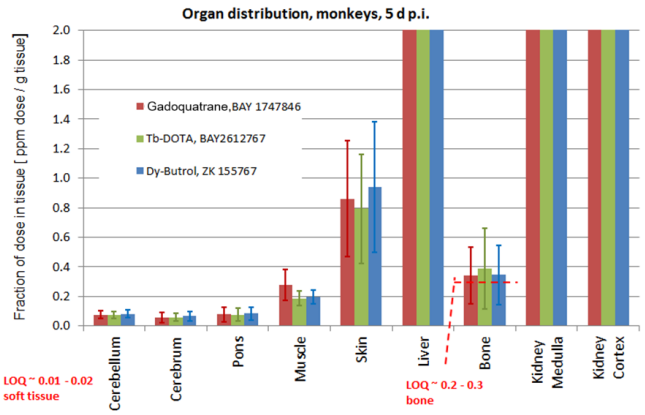
図 2.6.4.4- 2　雌カニクイザルにガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Gd 濃度、並びに Dy-ブトロール及び Tb-DOTA を 0.1mmol Ln/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Ln 濃度との比較



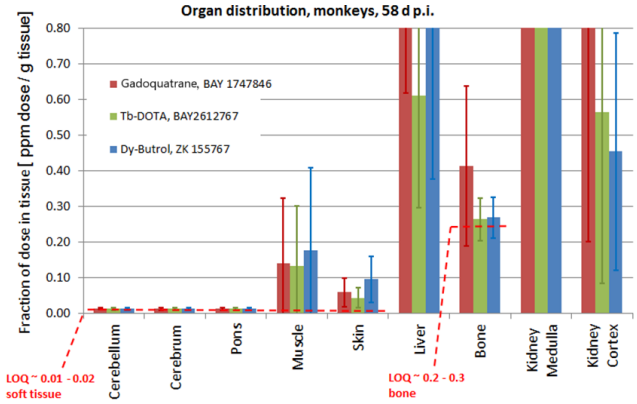
5 Days after dose　　58 Days after dose

Ln: lanthanides gadolinium (Gd), dysprosium (Dy) or terbium (Tb)
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

図 2.6.4.4- 3　雌カニクイザルにガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Gd 濃度、並びに Dy-ブトロール及び Tb-DOTA を 0.1mmol Ln/kg の用量で単回静脈内投与後の臓器・組織中 Ln 濃度との比較（拡大スケール）



5 Days after dose: Expanded scale



58 Days after dose: Expanded scale

How to correlate ppm to % of total dose administered:
ppm is used instead of % because the numbers are so small
ppm = parts per million = 1/10000%
1 ppm dose / g tissue = 0.0001% dose / g tissue
1 ppm dose / g tissue means that 10^{-6} of the total injected dose is found in 1 g of the tissue.
e.g.: Total dose = 100 µmol/kg * 5 kg = 500 µmol / animal.
1 ppm of 500 µmol = 0.5 nmol and this is found in 1g tissue.
Ln: lanthanides gadolinium (Gd), dysprosium (Dy) or terbium (Tb)
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

最も高い Ln 濃度は腎臓に認められたが、これは各被験物質が受動的な腎糸球体ろ過によりほぼ完全に排泄されることを反映するものと考えられた。投与 5 日後における筋肉、皮膚、骨及び脳では、微量（脳：＜0.2ppm of dose/g tissue、筋肉、皮膚及び骨：＜1ppm of dose/g tissue）の Ln が認められたが、投与 58 日後には脳（小脳、大脳、橋）における Ln は更に約 4～7 分の 1 に低下した。これは終末相において臓器・組織から Ln が緩慢な消失半減期で持続的に排泄されることを示すと考えられる。この所見は、単回投与から 8 週間後の 1 日に採取した尿においても微量の尿中排泄（0.01%）が認められたことと一致している（表 2.6.4.6- 4）。更に、骨中の Ln 濃度は LLOQ（0.2～0.3ppm of dose/g tissue）前後であった。遊離した Gd^{3+} イオンは長期間骨に分布することから、投与された Ln 錯体の安定性が示された。

2.6.4.4.2.3　ラットにおける単回投与後の臓器・組織分布

参照項目：　4.2.2.5.1　PH-40367

ラットにガドクアトランを単回静脈内投与し、投与 7 日後の臓器・組織中 Gd 濃度を ICP-MS により測定し、ガドブトロール投与後の臓器・組織分布と比較した。試験の概要は表 2.6.4.6- 1 に、試験成績を表 2.6.4.4- 7 に示す。

表 2.6.4.4- 7 ラットにガドクアトラン又はガドブトロールを 0.1 mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与 7 日後の臓器・組織中 Gd 濃度（%ID の平均値及び標準偏差）

Organ	Gadoquatrane [%ID]	SD	Gadobutrol [%ID]	SD
Blood	< LLOQ	n.a.[a]	< LLOQ	n.a.[a]
Liver	0.028	0.003	0.017	0.003
Kidney	0.218	0.027	0.215	0.013
Spleen	0.002	0.000	0.001	0.000
Heart	0.001	0.000	0.001	0.000
Lung	0.003	0.000	0.002	0.000
Brain	< 0.001	n.a.[a]	< LLOQ	n.a.[a]
Mesenterial lymph nodes	0.002	0.000	0.001	0.000
Muscle	0.001	0.000	0.001	0.000
Skin	0.002	0.001	0.001	0.001
Stomach	0.002	0.000	0.001	0.000
Intestine	0.016	0.006	0.026	0.014
Bone	0.003	0.001	0.039	0.055
Bone marrow	0.0001	0.000	0.0002	0.0001
Carcass	0.213	0.037	0.194	0.047

a = not applicable
Source: 4.2.2.5.1 PH-40367

ラットにガドクアトランを単回静脈内投与 7 日後における Gd の体内からの消失及び臓器・組織における残留について検討した（2.6.4.6.1）。参照化合物として環状構造を有する GBCA のガドブトロールについても同様に評価した。静脈内投与 7 日後における体内の Gd 残存量は屍体及び摘出臓器・組織を含めても投与量の 0.5%とわずかであった（2.6.5.5 Table 5-5)。Gd の最高濃度は腎臓で認められ、残存する Gd が持続的に排泄されていることが示唆された。ラットにおいて、ガドクアトラン及びガドブトロール投与後の排泄及び残存特性に差異はみられなかった。

2.6.4.4.2.4 ラットにおける反復投与後の臓器・組織分布

参照項目： 4.2.2.3.2 PH-41587

ガドクアトランをラットに反復静脈内投与し、Gd の臓器・組織中濃度及び長期間にわたる消失を検討し、環状構造を有する GBCA であるガドブトロール及び線状構造を有する GBCA であるガドジアミドと比較した。試験の概要を表 2.6.4.4- 8 に示す。

表 2.6.4.4- 8 ラット反復投与臓器・組織分布試験の概要

Study type	*In vivo*
Bayer reference	4.2.2.3.2, PH-41587
Test system	Rats, 18 males/dose group, strain: Wistar, up to 52 weeks 2 Dose groups gadoquatrane Group gadoquatrane: injected with formulation of gadoquatrane (2 dose groups) Group gadobutrol: injected with gadobutrol (commercial solution) Group gadodiamide injected with gadodiamide (commercial solution) Group saline: injected with physiological saline solution (control group)
Formulation	Gadoquatrane 300 mmol Gd/L. 10 mmol/L Tris-HCl, 5.1 mg/mL NaCl, pH 7.4. 0.3 mmol/L calcobutrol (BAY 865438) as free ligand. To obtain a sterile formulation the solution was filtered through 0.2 µm.
Dosage	Gadoquatrane[a]: 0.2 and 0.6 mmol Gd/kg iv Gadobutrol[b]: 0.6 mmol Gd/kg iv Gadodiamide[c]: 0.6 mmol Gd/kg iv 1.6 or 4.8 mmol Gd/kg (cumulative), 8 daily bolus injections within 2 weeks (4/week)
Assay, matrix	ICP-MS, skin, brain, bone

a = batch nos. BXR7ZEV and SCIR 550-27-2 formulation: SGMKC 01136
b = Gadobutrol injection, batch no. 63823C
c = Gadodiamide injection, batch no. 13239114

ラットにガドクアトランを含む 3 種類の GBCA を 1 日 1 回 2 週間にわたり計 8 回静脈内投与した。ガドクアトランは 0.2 又は 0.6mmol Gd/kg の二用量を、ガドブトロール及びガドジアミドは 0.6mmol Gd/kg の一用量を投与した。既承認の GBCA の用量は、臨床標準用量（0.1mmol Gd/kg）からラットに体表面積換算したものである。ガドクアトランの低用量は、参照化合物よりも臨床予定用量が低いことから設定した。

反復投与終了 5、26 及び 52 週間経過後、動物に脳 MRI（2.6.2.2.2.3）を実施した。その後、安楽殺し、脳、皮膚及び骨を採取して Gd 濃度を ICP-MS により測定した。脳内 Gd の空間分布は、レーザーアブレーション ICP-MS イメージングにより明らかにした。

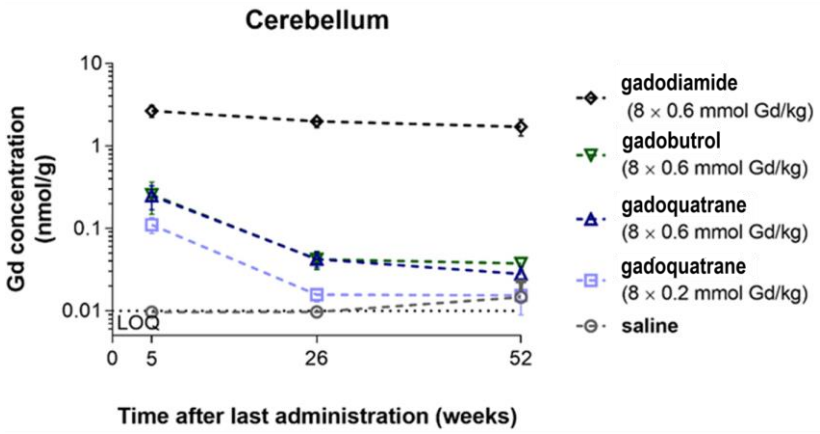
同じ Gd 用量 0.6mmol Gd/kg を投与すると、ガドクアトラン（高用量）及びガドブトロール投与後の脳内 Gd 濃度は同様の値を示した。脳内 Gd 濃度は時間と共に低下し、1 年後には LLOQ（0.01nmol Gd/g）をやや上回る程度にまで減少した（図 2.6.4.4- 4）。ガドクアトランを低用量の 0.2mmol Gd/kg として投与後、すべての試料採取時点で、脳組織（小脳、大脳、脳幹）中の Gd 濃度は高用量投与時よりも低下した。線状構造を有する GBCA のガドジアミドを投与したラットの脳では、脳内 Gd 濃度は 1 桁程度高く、経時的な消失はほとんどみられなかった。同じ用量で比較すると、ガドジアミド投与 1 年後の脳内 Gd 濃度はガドクアトランの 35 倍（脳幹）から 61 倍（小脳）高かった。また、ガドクアトランの低用量と比較した場合、ガドジアミド投与 1 年後の脳内 Gd 濃度はガドクアトランの 44 倍（脳幹[a]）から 111 倍（小脳）高かった（2.6.5.5 Table 5-7）。

ガドジアミド投与後の Gd のレーザーアブレーション ICP-MS によるバイオイメージングでは、周囲組織よりも深部小脳核と小脳顆粒層の Gd 濃度がはるかに高いことが明らかになった。この特徴的な空間分布パターンは 1 年間の観察期間にわたり持続した。対照的に、ガドクアトラン及びガドブトロール投与時の Gd 濃度は、脳内にびまん性に認められ、濃度はガドジアミドよりも

a）ガドクアトランを 0.2mmol Gd/kg の用量でラットに反復静脈内投与 1 年後の脳幹における Gd 濃度は LLOQ 未満であったことから、LLOQ の 0.01nmol Gd/g を用いて濃度比を算出した。

はるかに低く、経時的に低下した。また、深部小脳核又は他の小脳特異的構造における Gd 濃度の局所的増加はみられなかった。

図 2.6.4.4- 4　ガドクアトラン、ガドブトロール及びガドジアミドを反復静脈内投与後の小脳中 Gd 濃度

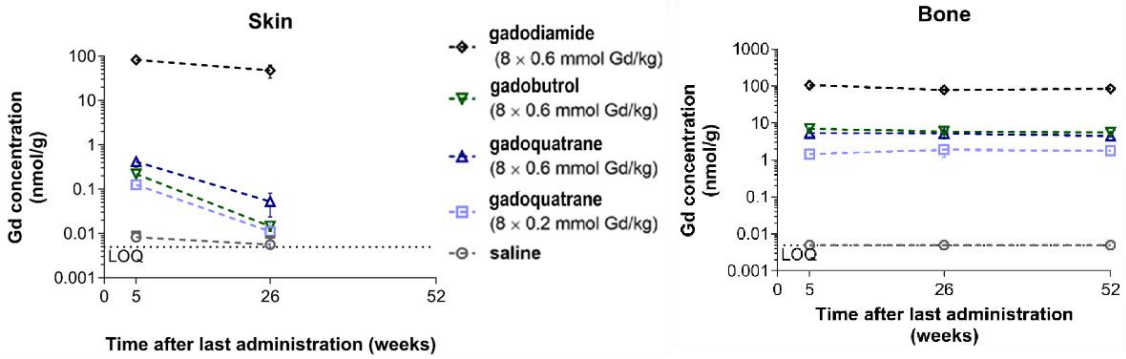


LOQ = Limit of Quantification
Gd: gadolinium
Source: 4.2.2.3.2 PH-41587

皮膚における Gd 濃度を、同じ用量を投与したガドクアトランとガドブトロールとの間で比較すると同程度であった。皮膚の Gd 濃度は、投与 5 から 26 週間の間にガドクアトラン高用量で 87%、低用量で 91%、並びにガドブトロールで 93%低下した。52 週間後の濃度は、試験中の Gd 混入により、信頼性を担保した分析ができなかった。線状構造を有するガドジアミドでは、Gd 濃度は環状構造を有する GBCA と比較して 2 桁高く、消失は極めて緩慢であった（図 2.6.4.4- 5）。

骨における Gd 濃度は皮膚及び脳よりも高く、すべての GBCA で経時的消失は限定的であった。同用量で比較すると、ガドクアトラン投与後の骨における Gd 濃度は、ガドブトロール投与後の骨の Gd 濃度より 10%～25%低かった。低用量のガドクアトラン投与後の骨における Gd 濃度は、高用量投与時の Gd 濃度から用量にほぼ比例して低下した（図 2.6.4.4- 5）。線状構造を有する GBCA のガドジアミドを投与した場合、骨における Gd 濃度は同用量の環状構造を有する GBCA の 15～20 倍高かった。

図 2.6.4.4- 5　ガドクアトラン、ガドブトロール及びガドジアミドを反復静脈内投与後の皮膚及び骨における Gd 濃度



LOQ = Limit of Quantification (0.005 nmol Gd/g)
Gd: gadolinium
for the skin 52-week data are not available
Source: 4.2.2.3.2 PH-41587

生後 10 日目の幼若ラットにガドクアトランを反復静脈内投与した毒性試験において、臓器・組織分布を検討した（2.6.7.15.2)。ガドクアトランを 0.18、0.60 及び 1.80mmol Gd/kg の用量で、1 週間の投与間隔で生後 10、17 及び 24 日目に計 3 回静脈内投与した。生後 10、24、32、53 及び 88 日目に脳、骨、皮膚を含む臓器・組織を採取し、Gd 濃度を測定した。

Gd の組織中最高濃度には大きなばらつきがみられたものの、投与後 24 時間の組織中 Gd 濃度は、用量の増加にほぼ比例して増加し、GBCA の用量が低ければ組織中に残留する Gd 量も少なくなることが示された。最終投与後 9 週間（生後 88 日目）で、検討したすべての臓器・組織中 Gd 濃度は数桁のレベルで減少した。血漿、肝臓、脾臓及び皮膚の Gd 濃度はほとんどの動物で LLOQ（0.159nmol/g）未満に低下した。大腿骨、心臓及び脳の Gd 濃度は、LLOQ の 3 倍以内と微量であった。投与後 9 週間において最も高い Gd 濃度が認められたのは腎臓であり、投与した Gd の排泄が継続していることが示された。休薬期間中にすべての臓器・組織中 Gd 濃度が数桁レベルで大幅に減少したことは、Gd が深部臓器・組織から緩慢に消失したことを示す（2.6.7.15.2）。

2.6.4.5　代謝

開発初期の *in vitro* の検討において、ガドクアトランはラット肝細胞に取り込まれず、また、ヒト及びラット肝細胞とインキュベーションしてもガドクアトランの代謝は認められなかった[5)]。ガドクアトランは静脈内投与後、大部分が速やかに尿中に排泄されることから（2.6.4.6）、ガドクアトランの代謝については、単回静脈内投与後のラット、サル及びヒトの尿、並びにサル及びヒトの血漿を使用して検討した。

2.6.4.5.1　ラットにおける *in vivo* 代謝

参照項目： 4.2.2.4.1　B002253

ガドクアトランをラットに 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与し、5 日間にわたって尿を採取した。これらの試料中の Gd 濃度を ICP-MS を用いて測定し、LC-ICP-MS により ^{158}Gd を指標としてすべての Gd 含有成分を分離し、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS）により Gd 含有成分の構造解明を行った。ラットにおける代謝物検討の概要を表 2.6.4.5- 1 に示す。

表 2.6.4.5- 1 ラット尿中代謝物検討の概要

Study type	*In vivo*
Bayer reference	4.2.2.4.1, B002253
Test system	Rats, 3 females, strain: Wistar, up to 120 h
Formulation	Gadoquatrane 186 mmol Gd/L. 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA (ZK 113056) as free ligand. To obtain a sterile formulation the solution was filtered through 0.2 µm.
Dosage	Gadoquatrane[a]: 0.1 mmol Gd/kg iv
Assay, matrix	LC-ICP-MS for urine, LC-MS for structure elucidation

a = batch no. CSHI 956-6, CSHI 956-9 SHFRZ-01042

ガドクアトランをラットに投与した場合、速やか、かつほとんどすべてが腎経路を介して排泄された。ガドクアトランは尿中に未変化体として排泄され、意味のある量の代謝物又は推定される分解産物である BAY 1169599（ گ ف2* ）は尿中に認められなかった。一方、ガドクアトランの製剤中に含まれる、少量の不純物が尿中に認められた（2.6.5.9 Table 9-2）。

2.6.4.5.2 サルにおける *in vivo* 代謝

参照項目： 4.2.2.4.2 PH-40748
4.2.2.5 PH-41033

サルにガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与し、血漿及び尿試料について、LC-ICP-MS 及び LC-MS により Gd 含有成分の構造解明を行った。サルにおける代謝物検討の概要を表 2.6.4.5- 2 に示す。

表 2.6.4.5- 2 サル血漿中及び尿中代謝物検討の概要

Study type	*In vivo*
Bayer reference	4.2.2.4.2, PH-40748, (LC-ICP-MS and LC-MS analytics) 4.2.2.2.5, PH-41033, (animal study)
Test system	Cynomolgus monkeys, 3 females/ group Group A: control group, n = 2, plasma and urine up to 120 h Group B: study group for plasma Group C: study group for excretion
Formulation[b]	Control group A: physiological saline Group B and C: Gadoquatrane (300 mmol Gd/L) in 10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4. 0.9 mmol/L butrol (ZK 150307) as free ligand. Filtration through 0.2 µm, steam autoclaving at 121°C, 20 min
Dosage	Gadoquatrane[a]: 0.1 mmol Gd/kg iv
Assay, matrix	LC-ICP-MS, plasma, urine, LC-MS for structure elucidation

a = batch no. SCIR550-27-2
b = containing gadoquatrane, Dy-butrol and Tb-DOTA

ガドクアトランをカニクイザルに投与後、Gd は速やか、かつほとんどすべてが腎経路を介して排泄された。静脈内投与後 5 日間にわたって採取した尿（ケージ洗浄液を含む）に投与量の 100.4%が回収された。糞における回収率は投与量の 0.4%に過ぎなかった。

ガドクアトランは、未変化体として完全に排泄され、血漿中又は尿中に代謝物又は推定される分解産物である BAY 1169599（ گ ف2* ）及び BAY 2409318（ ج 8* ）は認められなかった。一方、サルに投与したガドクアドラン製剤中に存在する少量の不純物がサルの血漿及び尿中に認められた（2.6.5.9 Table 9-3）。

ض ⌐

2.6.4.5.3 ヒトにおける *in vivo* 代謝

参照項目： 4.2.2.4.4 R-13435
4.2.2.4.5 R-13433
4.2.2.4.6 R-13431
4.2.2.4.3 PH-41565

ガドクアトランを健康被験者に単回静脈内投与後、72 時間までの血漿中及び尿中の代謝物プロファイルを評価した（19324 試験：5.3.3.1.1 PH-41019）。19324 試験の 6 つのコホートのうち、コホート 4、5 及び 6 の血漿及び尿を用いた。ガドクアトランの用量はコホート 4 では 0.03mmol Gd/kg、コホート 5 では 0.1mmol Gd/kg、コホート 6 では 0.2mmol Gd/kg として急速投与（2mL/秒）した。

表 2.6.4.5- 3 ヒト血漿中及び尿中代謝物プロファイル評価の概要

Study type	*In vivo*
Bayer reference	4.2.2.4.4, R-13435 4.2.2.4.5, R-13433 4.2.2.4.6, R-13431 4.2.2.4.3, PH-41565, refer to clinical study 19324, PH-41019
Test system	Human, 6 (3 male, 3 females)/ group Three groups injected with formulation, plasma and urine samples up to 72 h
Formulation	Gadoquatrane 300 mmol Gd/L Calcobutrol (BAY 865438), trometamol, hydrochloric acid (10%), sodium chloride, water for injections, pH 7.4 Filtration through 0.2 µm, steam autoclaving at 121°C, 20 min
Dosage	Gadoquatrane[a]: Cohort 4: 0.03 mmol Gd/kg iv Cohort 5; 0.1 mmol Gd/kg iv Cohort 6: 0.2 mmol Gd/kg iv 0.1 to 0.666 mL/kg, bolus injection
Assay, matrix	LC-ICP-MS, plasma, urine; LC-MS for structure elucidation

a = batch no. BXR8ERD

静脈内投与後、ガドクアトランは 12 時間以内に血漿中からほぼ消失した（2.7.2.3.2.4）。ヒトの血漿中の主要な構成成分は未変化体であり、極めて低い濃度で製剤中に存在する 2 つの[redacted]成分の BAY 1169599（ ﻑ ﻙ 2* ）及び BAY 2409318（ ج 8* ）が認められたのみであった。検討した期間において、ガドクアトランは血漿中でほぼ唯一の被験物質関連成分であった。投与 12 時間後の血漿中における BAY 1169599 は、血漿中の総 Gd 量の 0.000%～0.173%であった。BAY 2409318 は 12 時間以内に完全に排泄され、投与 8 時間後の血漿中の総 Gd 量の 0.000%（コホート 4 及び 5）～0.012%（コホート 6）であった。

ガドクアトランを静脈内投与後、投与量の大部分（74.2%～101%）は、投与後 12 時間以内に尿中に速やかに排泄された（2.7.2.3.2.4）。ヒトの尿中には未変化のガドクアトラン及び 2 種類の極めて微量の既知[redacted]成分 BAY 1169599 及び BAY 2409318 が検出された。検討した期間において、ガドクアトランは尿中でほぼ唯一の被験物質関連成分であり、0～24 時間のいずれの時点においても総 Gd 量の 95%超を占めた。0～24 時間に採取したいずれの尿試料においても BAY 1169599 は、尿中の総 Gd 量の 0.086%～0.284%、BAY 2409318 は 0.036%～0.051%であった。

[redacted]成分の BAY 1169599 及び BAY 2409318 の血漿及び尿中の存在量は製剤中の存在量と同様であり、代謝によるこれら[redacted]の産生は示唆されなかった。標準物質、投与製剤、実試料を LC-MS を用いて分析し、ガドクアトランと[redacted] BAY 1169599 及び BAY 2409318 の構造確認を行った結果、[redacted]が代謝によって産生される可能性は否定された（4.2.2.4.3 PH-41565）。

ﺝ ⌐

Gd 含有成分から遊離した Gd を検出することができる LC-ICP-MS 法を用いて、ヒト尿の実試料をさらに分析したところ、遊離 Gd の存在は確認されなかった（4.2.2.4.6、R-13431）。遊離 Gd がヒトに投与後に産生される証拠はなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験

参照項目： 4.2.2.5.1 PH-40367

雌ラットにガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与した。また、比較のために、ガドブトロールを同じ Gd 用量（0.1mmol Gd/kg）で別の動物に投与した。投与後 5 日間まで尿及び糞を回収し、投与 7 日後に主要な臓器・組織を採取した。屍体及び糞は凍結乾燥後粉砕し、均質な微細粉末とした。その後、採取した試料を前処理した後、分析に供した（2.6.4.2.3.1）。ラットにおける排泄試験の概要を表 2.6.4.6- 1 に、ガドクアトラン及びガドブトロールの排泄試験成績をそれぞれ表 2.6.4.6- 2 及び表 2.6.4.6- 3 に示す。

表 2.6.4.6- 1 ラットにおける排泄試験の概要

Study type	*In vivo*
Bayer reference	4.2.2.5.1, PH-40367
Test system	Rats, 3 females/dose group, strain: Wistar, urine and feces up to 5 days, organs 7 days post dose One dose group injected with gadobutrol, one dose group injected with gadoquatrane
Formulation	gadoquatrane 186 mmol Gd/L. 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA (ZK 113056) as free ligand. To obtain a sterile formulation the solution was filtered through 0.2 µm. The formulations of gadoquatrane and gadobutrol were diluted separately with saline to a final concentration of 50 mmol Gd/L.
Dosage	Gadoquatrane[a]: 0.1 mmol Gd/kg iv Gadobutrol[b]: 0.1 mmol Gd/kg iv 2 mL/kg, bolus injection
Assay, matrix	ICP-MS, urine, feces, selected organs

a = batch no. CSHI 956-6/-9 SHFRZ-01042
b = gadobutrol injection, batch no. 31794B

表 2.6.4.6- 2 ラットにガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与後の排泄率 [%]

Route / time [d]		Dose	% of dose			
		[mmol Gd/kg]	**Urine**	**Feces**	**Total Excreted**	**Organs + carcass**
iv	/ 0-1	0.1	96.4	1.13	n.a.[a]	n.a.[a]
iv	/ 0-5	0.1	96.9	1.35	98.3	n.a.[a]
iv	/ 7	0.1	n.a.[a]	n.a.[a]	n.a.[a]	0.490

a = not applicable
Source: 4.2.2.5.1 PH-40367

表 2.6.4.6- 3 ラットにガドブトロールを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与後の排泄率 [%]

Route / time [d]		Dose [mmol Gd /kg]	% of dose			
			Urine	Feces	Total Excreted	Organs + carcass
iv	/ 0-1	0.1	99.2	1.18	n.a.[a]	n.a.[a]
iv	/ 0-5	0.1	100	1.44	101.4	n.a.[a]
iv	/ 7	0.1	n.a.[a]	n.a.[a]	n.a.[a]	0.498

a = not applicable
Source: 4.2.2.5.1 PH-40367

ガドクアトランはほぼすべてが腎糸球体ろ過によって腎臓を介して尿中に排泄された。投与 1 日後には既に投与量の 96%超が尿中に回収され、5 日後には約 97%が尿中に、1.4%が糞中に回収された。糞中に回収された少量の Gd は、一部が尿に由来する可能性があるため、実際の糞中排泄率はさらに低いと考えられる。ガドブトロール投与後の Gd の排泄はガドクアトランと同様であった。極めて少量（投与量の 0.5%）の Gd は投与 1 週間でも排泄されなかった（屍体及び採取したすべての臓器・組織中 Gd の合計）。臓器・組織の最高濃度は腎臓に認められた。この所見は腎臓を介した少量の排泄が継続していることを示すものであり、ガドブトロール投与後でも同様に認められた（表 2.6.4.4- 7）。

2.6.4.6.2 サル単回投与排泄試験

参照項目： 4.2.2.2.5 PH-41033

サルの排泄に関する試験の概要は表 2.6.4.3- 4 に記載した。サブグループ B 及び C の動物において、ガドクアトラン、Dy-ブトロール及び Tb-DOTA 投与後の Ln の排泄経路及び排泄率をそれぞれ表 2.6.4.6- 4、表 2.6.4.6- 5 及び表 2.6.4.6- 6 に示す。

Ln の排泄経路及び排泄率は、検討したすべての Ln 含有化合物について同様であった。Ln はほとんどすべてが尿中に排泄された。ケージ洗浄液を含む尿中への回収率は、単回静脈内投与後 24 時間以内に実質的にほぼ完全であり（96%～98%）、血漿中濃度の実効半減期の約 1 時間（表 2.6.4.3- 8）と矛盾はなかった。糞中には投与量の 0.5%未満が 5 日以内に回収された。排泄は投与 8 週間後においても認められ、投与 58 日後の 1 日に採取した尿には投与量の約 0.01%と少量が排泄された。

表 2.6.4.6- 4 サルにガドクアトランを 0.1mmol Gd/kg の用量で単回静脈内投与後の排泄率 [%]

Time [d]	% of dose							
	Urine		Cage Wash		Feces		Total Excreted[a]	
	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]
0.333	84.1	9.7	n.a.	-	n.a.	-	84.1	9.7
1	86.7	10.7	10.5	45.6	0.04	50.2	97.3	5.5
2	86.9	10.5	12.6	45.1	0.2	87.2	99.7	3.9
3	87.2	10.7	12.7	44.3	0.3	66.9	100	4.1
4	87.4	10.7	12.9	44.6	0.3	59.2	101	3.9
5	87.4	10.7	13.0	44.5	0.4	50.5	101	3.9
58	87.4	10.7	13.0	44.4	0.4	48.1	101	3.9

a = including urine, feces, cage wash
n.a. = not applicable; Gd = gadolinium
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

表 2.6.4.6- 5 サルに Dy-ブトロールを 0.1mmol Dy/kg の用量で単回静脈内投与後の排泄率[%]

	% of dose							
Time [d]	Urine		Cage Wash		Feces		Total % Excreted[a]	
	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]
0.333	83.0	9.3	n.a.	-	n.a.	-	83.0	9.3
1	85.9	10.3	10.0	44.3	0.04	45.5	95.9	5.5
2	86.1	10.2	12.0	43.0	0.2	83.5	98.2	4.1
3	86.4	10.4	12.1	42.2	0.3	53.9	98.8	4.3
4	86.5	10.4	12.3	42.5	0.4	46.4	99.2	4.2
5	86.6	10.4	12.3	42.4	0.4	40.2	99.3	4.2
58	86.6	10.4	12.3	42.3	0.4	38.7	99.3	4.2

a = including urine, feces, cage wash
n.a. = not applicable; Dy = dysprosium
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

表 2.6.4.6- 6 サルに Tb-DOTA を 0.1mmol Tb/kg の用量で単回静脈内投与後の排泄率[%]

	% of dose							
Time [d]	Urine		Cage Wash		Feces		Total % Excreted[a]	
	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]
0.333	85.0	8.9	n.a.	-	n.a.	-	85.0	8.9
1	87.7	10.0	10.3	45.9	0.04	43.1	98.1	4.9
2	87.9	9.9	12.4	44.9	0.2	82.3	101	3.5
3	88.2	10.0	12.6	44.0	0.3	52.4	101	3.7
4	88.3	10.0	12.8	44.4	0.4	45.2	101	3.6
5	88.3	10.0	12.8	44.3	0.4	39.5	102	3.6
58	88.4	10.0	12.8	44.2	0.4	38.2	102	3.6

a = including urine, feces, cage wash
n.a. = not applicable; Tb = terbium
Source: 4.2.2.2.5 PH-41033

まとめると、サルにおける Ln 錯体の排泄経路はラットと同じであり、サルの薬物動態はラット及びウサギにおける薬物動態と矛盾はなかった。また、ガドクアトランの薬物動態は、既承認の GBCA であるガドブトロール及びガドテル酸メグルミン（いずれも参照化合物）と差異はなかった。すなわち、未変化体の血漿中濃度の推移は同様であり、腎臓を介した糸球体ろ過によって、投与後数日間で速やか、かつほぼ完全に排泄された。

代謝及び排泄のまとめ

雌ラットにガドクアトランを単回静脈内投与後、投与 5 日後までに投与量の 97%がほぼすべて未変化体として尿中に排泄された。

雌サルにガドクアトランを単回静脈内投与後、血漿中の成分はほとんどすべてが未変化のガドクアトランのみであり、尿中にもほぼ唯一の成分として排泄された。

少量の被験物質関連成分がラット及びサル尿中、並びにサル血漿中に認められた。これらの関連成分は、投与した製剤中に不純物として含有されるものであり、生体内での代謝又は分解によって産生されたものではないと考えられる。

ヒトでは、投与後 12 時間以内に投与量の大部分（平均値として 90%超）が血漿中から尿中に排泄された（2.7.2.3.2.4）。ヒト血漿及び尿中に存在する成分は、ほとんどすべてが未変化の

ガドクアトランであった。既知[redacted]不純物の BAY 1169599 及び BAY 2409318 が極めて低濃度ではあるものの実試料で検出された。19324 試験で用いた投与製剤中にも、両者が同量認められたことから、これらは生体内での代謝又は分解により産生されたものではないと考えられる。更に、ヒトにおいて Gd^{3+} イオンの遊離は示唆されなかった。

ガドクアトランの代謝物は実質的に検出されなかったことから、ガドクアトランの代謝安定性は高いことが示された。

2.6.4.6.3　乳汁中排泄

参照項目： 4.2.3.5.3.1 R-14123
4.2.3.5.3.2 B003819

妊娠又は授乳動物を用いた薬物動態試験は実施していない。ガドクアトランのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、乳汁及び母動物の血漿中 Gd 濃度を測定し乳汁移行について評価した。

用量設定試験（4.2.3.5.3.1 R-14123）において、妊娠ラットにガドクアトランを 0、451、722 及び 993mg/kg/日（それぞれ 0、0.70、1.12 及び 1.54mmol Gd/kg/日に相当）の用量で妊娠 6 日目から授乳開始 6 日目まで連日静脈内投与した。剖検前に、授乳開始 7 日目の母動物から乳汁を採取した。乳汁中 Gd 濃度は用量の増加と共に増加し、451、722 及び 993mg/kg/日投与後の乳汁中濃度（算術平均±標準偏差）はそれぞれ 0.737±0.156μmol Gd/L（n=5）、1.54±0.729μmol Gd/L（n=6）及び 1.77±0.251μmol Gd/L（n=6）であった。乳汁中濃度／血漿中濃度比は、授乳開始後 7 日目の乳汁中濃度の AUC（0～4 時間）を授乳開始後 6 日目の母動物血漿中濃度の AUC（0～4 時間）で割ることにより算出し、全用量群で 0.002 未満であった。授乳開始 7 日目（授乳開始 6 日目投与の 24 時間後）の単一時点における母動物の血漿中濃度を乳汁中濃度と比較すると、乳汁中濃度は血漿中濃度の約 2～4 倍であった（2.6.6.6.3　表 2.6.6.6- 7 及び 4.2.3.5.3.1 R-14123）。

GLP 準拠の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.2 B003819）では、ガドクアトランを妊娠 6 日目から授乳開始 20 日目まで 0、120、360 及び 1000mg/kg/日（それぞれ 0、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg/日に相当）の用量で連日静脈内投与した。授乳開始後 4 及び 20 日目に乳汁（投与 24 時間後の単一時点採取）及び血漿試料を採取した。授乳開始 4 日目から 20 日目までに乳汁中 Gd 濃度の明らかな増加又は減少傾向は認められなかった。乳汁中 Gd 濃度の平均値は（授乳開始後 4 及び 20 日目の平均値）は、用量の増加と共に増加し、120、360 及び 1000mg/kg/日の投与群でそれぞれ約 0.615、0.945 及び 2.67μmol Gd/L であった。乳汁中 Gd 濃度は、授乳開始後 4 及び 20 日目の血漿中濃度と比較して極めて低かった。乳汁中濃度／血漿中濃度比を、投与 24 時間後の乳汁中濃度を投与前の血漿中濃度で除して算出したが、算出した濃度比は血漿中 Gd 濃度の個体間変動を反映し変動が大きかった。授乳開始後 4 及び 20 日目の乳汁中濃度、並びに乳汁中濃度／血漿中濃度比は 2.6.6.6.3.2　表　2.6.6.6- 8 及び 4.2.3.5.3.2 B003819 に示した。概して、乳汁中濃度は血漿中濃度の 5%未満であった。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　ガドクアトランの消失に関与する薬物代謝酵素

2.6.4.7.1.1　CYP 分子種の同定

ガドクアトランは酸化的代謝を受けない。したがって、CYP による代謝に関する検討は実施していない。

2.6.4.7.1.2 UGT 分子種の同定

ガドクアトランはグルクロン酸抱合を受けない。したがって、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）による抱合に関する検討は実施していない。

2.6.4.7.2 膜透過性及び薬物トランスポーターに関する試験

ガドクアトランの排出及び取り込みトランスポーターに対する基質特性を、ICH M12 ガイドライン[6、7)]に従って検討した。

2.6.4.7.2.1 膜透過性

Caco-2 細胞を用いたガドクアトランの細胞膜透過性に関する検討は実施していない。

2.6.4.7.2.2 排出トランスポーターに対する基質特性

参照項目： 4.2.2.6.2 B003504
4.2.2.6.1 B003521
4.2.2.6.3 R-13375

ガドクアトランの P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び MRP2 に対する基質特性を、トランスポーターをトランスフェクトした細胞及びその対照細胞を用いて検討した。ガドクアトランの輸送を、特異的阻害剤の存在下又は非存在下で確認した。更に、典型基質薬を陽性対照として試験に含めた。試験の概要を表 2.6.4.7- 1 に示す。

表 2.6.4.7- 1 排出トランスポーターに対する基質特性検討試験の概要

Study type	*In vitro* assay, P-gp, BCRP, MATE1, MATE2K and MRP2 substrate characteristics
Bayer reference	4.2.2.6.2 B003504 4.2.2.6.1 B003521 4.2.2.6.3 R-13375
Test system	Wild type cells and transfected LLC-PK1 cells: P-gp Wild type cells and transfected MDCKII cells: BCRP Vector-transfected control cells and transfected HEK cells: MATE1, MATE2K and MRP2
Probe substrates	Dipyridamole (P-gp); Topotecan (BCRP); ^{14}C-metformin (MATE1/2K); CDCF (MRP2)
Reference inhibitors	Ivermectin (P-gp); Ko143 (BCRP); Cimetidine (MATE1/2K); Benzbromarone (MRP2)
Test item	Gadoquatrane[a]: 50 µM – 500 µM (P-gp, BCRP); 200 and 500 µM (MATE1/2K, MRP2)

a = batch no. SCIR 550-9-1

P-gp 又は BCRP のトランスフェクト細胞及びその対照細胞での試験成績に基づくと、ガドクアトランの排出比は 1～4 であり、排出比のトランスフェクト細胞／対照細胞の比はいずれのトランスポーターにおいても 2 未満であった。したがって、ガドクアトランは P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。

MATE1 及び MATE2K の試験系は、輸送方向を逆とし、基質を細胞内に取り込む輸送試験系を採用した。取り込み比（トランスフェクト細胞／対照細胞）は両トランスポーターで 2 未満であった。したがって、ガドクアトランは MATE1 又は MATE2K の基質ではなかった。

MRP2 については、トランスフェクト細胞及び対照細胞をガドクアトランとプレインキュベーションして、その後の細胞外への排出を測定した。MRP2 トランスフェクト細胞における排出は、対照細胞と同様であり意味のある差は認められなかった（2 倍未満）。したがって、ガドクアドランは MRP2 の基質ではなかった。

2.6.4.7.2.3　取り込みトランスポーターに対する基質特性

参照項目： 4.2.2.6.3　R-13375

ガドクアトランの OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する基質特性を、トランスポーターをトランスフェクトした細胞及びその対照細胞を用いて検討した。ガドクアトランの取り込みを特異的阻害剤の存在下又は非存在下で確認した。更に、典型基質薬を陽性対照として試験に含めた。試験の概要を表 2.6.4.7- 2 に示す。

表 2.6.4.7- 2　取り込みトランスポーターに対する基質特性検討試験の概要

Study type	*In vitro* assays, substrate characteristics for uptake transporters
Bayer reference	4.2.2.6.3 R-13375
Test system	Vector-transfected control cells and transfected HEK cells: OAT1, OAT3, OCT2
Probe Substrates	^{3}H-PAH (OAT1); ^{3}H-ES (OAT3); ^{3}H-MPP^{+} (OCT2)
Reference Inhibitors	Probenecid (OAT1/3); Decynium 22 (OCT2)
Test item	Gadoquatrane[a]: 200 and 500 µM

a = batch number: SCIR 550-9-1

OAT1、OAT3 又は OCT2 による能動的な取り込みを示す、取り込み比（トランスフェクト細胞/対照細胞）は 2 未満であり、ガドクアトランの取り込みはみられなかった。

したがって、ガドクアドランは OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではなかった。

2.6.4.7.3　薬物代謝酵素に対する阻害作用

2.6.4.7.3.1　CYP 分子種に対する阻害作用

参照項目： 4.2.2.6.4　PH-42221

ガドクアトランの CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4）に対する直接阻害作用を、プールしたヒト肝ミクロソーム又は組換え CYP1A1 及び 2J2 を用いて *in vitro* で評価した。更に、CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する時間依存性阻害作用を、プールしたヒト肝ミクロソーム又は組換え CYP1A1 を用いて、NADPH を添加又は非添加で 30 分間のプレインキュベーション後に *in vitro* で評価した。CYP 阻害作用試験の概要を表 2.6.4.7- 3 に、試験成績を表 2.6.4.7- 4 に示す。

表 2.6.4.7- 3　CYP 阻害作用試験の概要

Study type	***In vitro* assay, CYP inhibition**
Bayer reference	4.2.2.6.4 PH-42221
Test system	Human liver microsomes (pool) recombinant CYP1A1 and 2J2
Test item	Gadoquatrane[a], 0.16 – 5 mM

a = batch number: BXR9JSD

表 2.6.4.7- 4　ガドクアトランの CYP 分子種に対する阻害作用

CYP isoform	Substrate	IC_{50} [mM]
1A1	Granisetron	> 5
1A2	Phenacetin	> 5
2A6	Coumarin	> 5
2B6	Bupropion	> 5
2C8	Amodiaquine	> 5
2C9	Diclofenac	> 5
2C19	*S*-Mephenytoin	> 5
2D6	Dextromethorphan	> 5
2E1	Chlorzoxazone	> 5
2J2	Ebastine	> 5
3A4	Midazolam	> 5
3A4	Testosterone	> 5

Source: 4.2.2.6.4 PH-42221

ガドクアトランは検討したすべての CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4）に対して、最高濃度まで阻害作用を示さなかった〔50%阻害濃度（IC_{50} ＞5mM）〕。また、ガドクアトランは検討したすべての CYP 分子種（CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対して意味のある時間依存的阻害作用を示さなかった。

阻害作用の検討は、ICH M12 ガイドライン [6、7]で推奨されるように、添加濃度としてヒト血漿中ガドクアトランの非結合型最高濃度の 98.5μM の 50 倍である約 5mM を含むものであった。したがって、ガドクアトランによる CYP 分子種の阻害作用を介する薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

2.6.4.7.3.2　UGT 分子種に対する阻害作用

UGT 阻害に関する検討は実施していない。

2.6.4.7.4　　薬物トランスポーターに対する阻害作用

ガドクアトランの排出及び取り込みトランスポーターに対する阻害作用は、ICH M12 ガイドライン [6、7]に従って検討した。

2.6.4.7.4.1　排出トランスポーターに対する阻害作用

参照項目： 4.2.2.6.5　R-13924

ガドクアトランの P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2K に対する阻害作用をトランスポーターの過剰発現細胞及びその対照細胞を用いて検討した。更に、ガドクアトランの BSEP 及び MRP2 に対する阻害作用を、それぞれのトランスポーターをトランスフェクトした細胞から調製した膜小胞を用いて検討した。各トランスポーターに対する典型基質薬を指標として用い、陽性対照として典型阻害薬を用いた。試験の概要を表 2.6.4.7- 5 に示す。

表 2.6.4.7- 5 排出トランスポーターに対する阻害作用検討試験の概要

Study type	***In vitro* assay, inhibitory potential towards P-gp; BCRP; MRP2; BSEP; MATE1; MATE2K**
Bayer reference	4.2.2.6.5 R-13924
Test system	transfected MDCK cells: P-gp, BCRP transfected HEK cells: MATE1, MATE2K membrane vesicles: MRP2, BSEP
Probe Substrates	Digoxin (P-gp) Cladribine (BCRP) Metformin (MATE1, MATE2K) 17-β-estradiol glucuronide (MRP2) TCA (BSEP)
Reference Inhibitors	Valspodar (P-gp) Ko143 (BCRP) Cimetidine (MATE1) Pyrimethamine (MATE2K) MK571 (MRP2) Cyclosporine A (BSEP)
Test item	Gadoquatrane [a]; 2 and 20 mM

a = batch number: 121-200817-001

In vitro 試験成績に基づくと、ガドクアトランは、検討した最高濃度の 20mM まで P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MATE1 及び MATE2K を介する典型基質薬の輸送に対して明らかな阻害作用を示さなかった（IC_{50}＞20mM：表 2.6.4.7- 6）。

表 2.6.4.7- 6 ガドクアトランの排出トランスポーターに対する阻害作用

Transporter	**Probe substrate**	**IC_{50} [mM]**
P-gp	Digoxin	>20
BCRP	Cladribine	>20
MATE1	Metformin	>20
MATE2K	Metformin	>20
BSEP	TCA	>20
MRP2	17-β-estradiol glucuronide	>20

Source: 4.2.2.6.5 R-13294

2.6.4.7.4.2 取り込みトランスポーターに対する阻害作用

参照項目： 4.2.2.6.5 R-13924

ガドクアトランの OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用を、トランスポーターをトランスフェクトした細胞及びその対照細胞を用いて検討した。各トランスポーターに対する典型基質薬を指標として用い、陽性対照として典型阻害薬を用いた。試験の概要を表 2.6.4.7- 7 に示す。

表 2.6.4.7- 7 取り込みトランスポーターに対する阻害作用検討試験の概要

Study type	***In vitro* assays, inhibitory potential towards OATP1B1; OATP1B3; OAT1; OAT3; OCT1; OCT2; transporters**
Bayer reference	4.2.2.6.5 R-13924
Test system	Transfected HEK cells: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2
Probe substrates	Atorvastatin (OATP1B1/1B3) PAH (OAT1) Furosemide (OAT3) MPP^+ (OCT1/2)
Reference inhibitors	Rifamycin SV (OATP1B1/1B3) Probenecid (OAT1/3) Repaglinide (OCT1) Imipramine (OCT2)
Test item	Gadoquatrane [a]; 2 and 20 mM

a = batch number: 121-200817-001

ガドクアトランは、検討した最高濃度の 20mM まで OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を介する典型基質薬の輸送に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50}＞20mM：表 2.6.4.7- 8）。

表 2.6.4.7- 8 ガドクアトランの取り込みトランスポーターに対する阻害作用

Transporter	**Probe substrate**	**IC_{50} [mM]**
OATP1B1	Atorvastatin	>20
OATP1B3	Atorvastatin	>20
OAT1	PAH	>20
OAT3	Furosemide	>20
OCT1	MPP^+	>20
OCT2	MPP^+	>20

Source: 4.2.2.6.5 R-13924

2.6.4.7.5 CYP 分子種に対する誘導作用

CYP 誘導に関する検討は実施していない。単回投与による CYP 誘導作用の可能性は低いと考えられる。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 *In vitro* における血液透析による除去

参照項目： 4.2.2.7.1 PH-42116

ガドクアトランのヒト血液からの透析除去プロファイルについて *in vitro* にて検討した。参照化合物として、臨床試験で血液透析による除去が確認されているガドブトロールを使用した[8)]。試験の概要を表 2.6.4.8- 1 に示す。

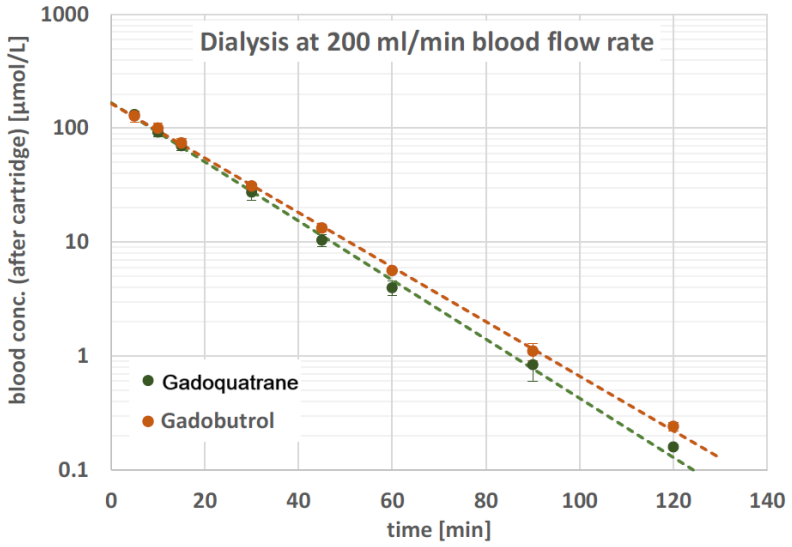
表 2.6.4.8- 1　*In vitro* における血液透析試験の概要

Study type	*In vitro*
Bayer reference	4.2.2.7.1, PH-42116
Test system	Human whole blood, Dialysis instrument: multiFiltrate®, Filter cartridge: Ultraflux® AV 1000S, Dialysate: multiBIC® 2 mmol/L K+ with 0.9% NaCl, blood flow rate: 100 and 200 mL/min, dialysate flow rate of 2000 mL/h
Formulation:	Gadoquatrane: 0.3 mmol Gd/mL, 0.147 mg/mL calcobutrol (BAY 865438), 1.21 mg/mL tromethamine, NaCl, pH 7.4 Gadobutrol (commercial product as solution)
Dosage	Initial concentration blood for gadoquatrane[a] and gadobutrol[b]: 500 µmol Gd/L
Sampling	Blood samples were collected after 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 min before and after the cartridge. A 50 mL sample of the dialysate was taken at the end of the experiment
Assay, matrix	ICP-MS, blood, dialysate

a = batch no. BXR8KZ8, KM602RG
b = Gadobutrol injection, batch no. KT03P3K

透析の血流量は 100 又は 200mL/min とした。透析開始後 2 時間までの複数時点において血液を採取し、血液中のガドクアトラン及びガドブトロールを Gd 濃度として ICP-MS により測定した。透析中の血液からのガドクアトラン及びガドブトロール濃度の透析除去プロファイルは極めて類似していた（図 2.6.4.8- 1）。ガドクアトランはガドブトロールに比べて分子量が大きいものの、ガドブトロールと同様に透析膜を通過し、血液透析によって除去されることが明らかとなった。

図 2.6.4.8- 1　*in vitro* において血液中のガドクアトラン及びガドブトロールを 200mL/min の血流量で透析したときの血液中 Gd 濃度



Source: 4.2.2.7.1　PH-42116

2.6.4.9　考察及び結論

ガドクアトランの非臨床薬物動態をラット、ウサギ及びサルにおいて *in vivo* で評価し、更に、ヒトを含む動物の生体試料を使用して *in vitro* で評価した。既承認の GBCA と同じく、ガドクアトランの臨床投与経路は静脈内投与であることから、すべての *in vivo* 非臨床薬物動態試験は静脈内投与にて実施した。

In vitro 試験では、タンパク結合率は極めて低く、肝細胞への取り込みはなく、代謝安定性は高かった。*In vitro* における血液透析において、ガドクアトランの除去プロファイルはガドブトロールと極めて類似するものであった。

In vivo 試験に使用した 3 種の動物において、ガドクアトランの単回静脈内投与後の薬物動態に実質的な差異はみられなかった。血中からの消失速度の動物種間の差は種特異的な糸球体ろ過速度の種差を反映したものと考えられた。また、ガドクアトランの血中動態は、ガドブトロール及びガドテル酸メグルミンのような既承認の GBCA と差異は認められず、血漿中濃度は同様に推移し、糸球体ろ過により腎排泄され、数日間のうちに尿に速やか、かつほぼ完全に回収された。分布容積は細胞外液の容積の範囲内であった。

ラット及びサルにガドクアトランを単回投与後 24 時間以内に、ラットでは投与量の 97.5%及びサルでは投与量の 97.3%がそれぞれ排泄され、血漿中濃度の実効半減期は約 1 時間であった。一方、サルでは投与 8 週間後も尿中排泄が認められ、投与量の約 0.01%/日と極めて少量が尿中に排泄された。この所見と矛盾なく、投与 5 日後における筋肉、皮膚、骨及び脳には、投与量のうち、ごくわずかな量（脳：＜0.2ppm of dose/g tissue、筋肉、皮膚及び骨：＜1ppm of dose/g tissue）が依然として認められたが、8 週間後の Gd の臓器・組織中濃度は、骨を除くと投与 5 日後に比べてかなり低く、微量ながら排泄が継続していることが確認された。

ラットにガドクアトランを反復投与したときの皮膚、脳及び骨における Gd 濃度は、既承認の環状構造を有する GBCA であるガドブトロールと極めて類似したものであり、ガドジアミドのように線状構造を有する GBCA と比較すると明らかに低かった。ガドクアトラン投与後の皮膚及び脳において Gd の持続的な消失が認められ、投与 1 年後の脳内には Gd が検出されたものの LLOQ 程度（0.01 nmol Gd/g）のごく微量なものであった。ガドクアトランの T1 緩和度（r_1）はほかの GBCA と比較すると高いことから、低 Gd 用量での MRI 撮像が可能である。長期分布試験において、ガドクアトランの用量をガドブトロールと同用量から減量した場合、Gd 濃度が LLOQ 前後であり正確な評価ができなかった脳を除き、ほぼ用量に比例して臓器・組織中 Gd 濃度が低下した。幼若ラットにガドクアトランを反復静脈内投与後の臓器・組織分布試験においても、投与終了後の休薬期間中に、臓器・組織中 Gd 濃度の持続的な消失が認められた。また、臓器・組織中 Gd 濃度は用量にほぼ比例し、用量が低下すれば臓器・組織中 Gd 濃度も低下した。

ガドクアトランは生体内で高い代謝安定性を示した。ラット尿、並びにサル及びヒトの血漿及び尿中に代謝物は検出されず、ほとんどすべての成分は親化合物のガドクアトランであった。ヒトでは遊離 Gd は検出されなかった。

ガドクアトランについて薬物相互作用の可能性は示されなかった。ガドクアトランは主要な CYP 分子種、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4 に対して検討した最高濃度まで直接阻害作用は認められず、IC_{50} は 5mM 超であった。また、ガドクアトランは CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対して意味のある時間依存的阻害作用は認められなかった。ガドクアトランは、排出トランスポーターである P-gp、BCRP、MRP2、MATE1 及び MATE2K の基質ではなく、取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質でもなかった。また、ガドクアトランは薬物トランスポーター、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2K、BSEP 及び MRP2 に対して検討した最高濃度まで有意な阻害作用を示さず、IC_{50} は 20mM 超であった。以上の *in vitro* 試験成績及び ICH M12 ガイドラインに従って相互作用の可能性を評価したところ、ガドクアトランは臨床的に問題となる相互作用を引き起こす可能性を示さなかった。相互作用の予測には、ヒト血漿中のガドクアトランの C_{max} 及び $C_{max,u}$ としてそれぞれ 99.3 及び 98.5 μmol/L を使用した。これらの値は、4 つの臨床試験から得られた血漿中 Gd 濃度の正規化 C_{max}（$C_{max,norm}$）の幾何平均値 9.93kg/L（5.3.5.3.3　B003824 Table 8.1 / 5）及び Gd としての予定臨床用量の 40 μmol/kg を用い、Gd 濃度の C_{max} として

397.2μM を算出した後、ガドクアトランが Gd を 4 分子含むこと、及び f_u を考量してそれぞれ換算した。

ラット及びサルに 4 週間にわたって 1 日 1 回の反復投与後、定常状態における全身曝露量は、低用量（0.15mmol Gd/kg）から高用量（1.56mmol Gd/kg）への用量増加にほぼ比例して増加した。投与経路である静脈内投与で予測された通り、定常状態における C_{max} は初回の試料採取時点に認められた。観察期間終了時（投与 24 時間後）のトラフ濃度は低く（C_{max} の 0.1%未満）、投与 1 日以内に投与量の大部分が速やかに血液中から消失したことを反映していた。結果として、投与 21（ラット）又は 28 日目（サル）と初回投与時を比較しても曝露量の意味のある変化は認められず、これらの動物において 24 時間以内に投与量の 97%以上が排泄されたことと矛盾はなかった。授乳ラットにおいて、乳汁中 Gd 濃度は用量の増加に伴って増加したが、対応する母動物の血漿中濃度よりも極めて低く、乳汁中濃度／血漿中濃度比は概して 0.05 未満（0.5%未満）であった。

ガドクアトランは既承認の GBCA と比較して高い緩和度を有することから、臨床予定用量は 0.01mmol/kg（0.04mmol Gd/kg）と既承認の GBCA の標準用量（0.1mmol Gd/kg）と比較して低い。ガドクアトランは MRI 造影剤として Gd の全身曝露量を減らすことが期待される。

2.6.4.10　図表

図表は本文中の適切な位置に配置した。

引用文献一覧

1) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.

2) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline. Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis M10. 2022.

3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: M10 Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. 2022.

4) European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ICH Guideline M10 on Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. 2023.

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

6) EMA. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). ICH M12 Guideline on drug interaction studies. 2024.

7) FDA. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). M12 Drug Interaction Studies ; Guidance for Industry. 2024.

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

2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表

Test article: Gadoquatrane

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies

Type of study	Species / strain	Route of administration / analytical method	Administered compound	Testing Facility	Report no.	Location
Analytical methods						
Analytical Methods	Rat / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted] Germany	R-12530	4.2.2.1.1
Analytical Methods	Monkey / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], Germany	R-12556	4.2.2.1.2
Analytical Methods	Tyrode's solution	*in vitro* / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], Germany	R-12126	4.2.2.1.3
Analytical Methods	Rabbit / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	B002948	4.2.2.1.4
Analytical Methods	Rat / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	R-14350	4.2.2.1.5
Analytical Methods	Rat / n.a. Rabbit / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	B002178	4.2.2.1.6
Analytical Methods	Rat / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	B002209	4.2.2.1.7
Analytical Methods	Rat / Wistar Rat/ Long Evans Rat / Wistar, pregnant	iv/ autoradiography, gamma counting	[^{153}Gd]gadoquatrane	[redacted], USA	R-13766	4.2.2.3.3
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], The Netherlands	R-12593	5.3.1.4.1
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted] The Netherlands	R-13025	5.3.1.4.3
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], The Netherlands	R-12879	5.3.1.4.2
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	R-14347	5.3.1.4.5
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	B002946	5.3.1.4.4
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	R-13845	5.3.1.4.6
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	R-13846	5.3.1.4.7
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], UK	R-14072	5.3.1.4.8
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-SFMS	Gadoquatrane	[redacted], Sweden	B003083	5.3.1.4.9
Analytical Methods	Human /n.a.	n.a. / ICP-SFMS, ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], Sweden	B003196	5.3.1.4.10

Test article: Gadoquatrane

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Species / strain	Route of administration / analytical method	Administered compound	Testing Facility	Report no.	Location
Plasma Pharmacokinetics						
Pharmacokinetics	Rat / Wistar	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, gadobutrol	Bayer AG, Germany	PH-40366	4.2.2.2.1
Pharmacokinetics	Rat / Wistar	iv / ICP-MS	Gadoquatrane (three diastereomers)	Bayer AG, Germany	PH-42114	4.2.2.2.2
Pharmacokinetics	Rabbit / NZW	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol	Bayer AG, Germany	PH-40372	4.2.2.2.3
Pharmacokinetics	Monkey / Cynomolgus	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-40371	4.2.2.2.4
Pharmacokinetics	Monkey / Cynomolgus	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-41033	4.2.2.2.5
Distribution						
Protein binding	Rat / Wistar Rabbit / NZW Monkey / Cynomolgus Human / Caucasian	*in vitro* / ICP-SFMS, equilibrium dialysis	Gadoquatrane	[redacted], Germany	B003453	4.2.2.3.1
QWBA	Rat / Wistar Rat/ Long Evans Rat / Wistar, pregnant	iv/ autoradiography, gamma counting	[^{153}Gd]gadoquatrane	[redacted], USA	R-13766	4.2.2.3.3
Organ Distribution	Monkey / Cynomolgus	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-41033	4.2.2.2.5

Test article: Gadoquatrane

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Species / strain	Route of administration / analytical method	Administered compound	Testing Facility	Report no.	Location
Organ Distribution	Monkey / Cynomolgus	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-40371	4.2.2.2.4
Organ Distribution	Rat / Wistar	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, gadobutrol, gadodiamide	Bayer AG, Germany	PH-41587	4.2.2.3.2
Organ Distribution	Rat / Wistar	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, gadobutrol,	Bayer AG, Germany	PH-40367	4.2.2.5.1
Metabolism & Excretion						
in vivo	Rat / Wistar	iv / LC-ICP-MS	Gadoquatrane	Bayer AG, Germany	B002253	4.2.2.4.1
in vivo	Monkey / Cynomolgus	iv / LC-ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-40748	4.2.2.4.2
in vivo	Human / Caucasian, Asian, Black or African American	iv / LC-ICP-MS	Gadoquatrane	Bayer AG, Germany	PH-41565	4.2.2.4.3
in vivo	Human / Caucasian, Asian, Black or African American	iv / LC-ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], The Netherlands	R-13435	4.2.2.4.4
in vivo	Human / Caucasian, Asian, Black or African American	iv / LC-ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], The Netherlands	R-13433	4.2.2.4.5
in vivo	Rat / Wistar	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, gadobutrol	Bayer AG, Germany	PH-40367	4.2.2.5.1
in vivo	Monkey / Cynomolgus	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-40371	4.2.2.2.4

Test article: Gadoquatrane

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Species / strain	Route of administration / analytical method	Administered compound	Testing Facility	Report no.	Location
in vivo	Monkey / Cynomolgus	iv / ICP-MS	Gadoquatrane, Dy-butrol, Tb-DOTA	Bayer AG, Germany	PH-41033	4.2.2.2.5
in vivo	Human / Caucasian, Asian, Black or African American	iv / LC-ICP-MS	Gadoquatrane	[redacted], The Netherlands	R-13431	4.2.2.4.6
Analytical Methods	Human / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane,	[redacted], The Netherlands	R-13454	4.2.2.4.7
Analytical Methods	Human / n.a.	n.a. / ICP-MS	Gadoquatrane,	[redacted], The Netherlands	R-13455	4.2.2.4.8
Drug-Drug interactions						
P-gp substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS, LC-MS/MS	Gadoquatrane	Bayer AG, Germany	B003521	4.2.2.6.1
BCRP substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS, LC-MS/MS	Gadoquatrane	Bayer AG, Germany	B003504	4.2.2.6.2
OAT substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS, LSC	Gadoquatrane	[redacted], Germany	R-13375	4.2.2.6.3
OCT substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS, LSC	Gadoquatrane	[redacted], Germany	R-13375	4.2.2.6.3
MATE substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS LSC	Gadoquatrane	[redacted], Germany	R-13375	4.2.2.6.3

Test article: Gadoquatrane

Table 1-1: Overview on pharmacokinetic studies (continued)

Type of study	Species / strain	Route of administration / analytical method	Administered compound	Testing Facility	Report no.	Location
MRP2 substrate characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS, Fluorescence detection	Gadoquatrane	[redacted], Germany	R-13375	4.2.2.6.3
CYP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	Bayer AG, Germany	PH-42221	4.2.2.6.4
BCRP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
P-gp inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
OAT inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
OATP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
OCT inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
MATE inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
BSEP inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
MRP2 inhibition characteristics	Human / n.a.	*in vitro* / LC-MS/MS	Gadoquatrane	[redacted], USA	R-13924	4.2.2.6.5
Other PK studies						
In vitro dialyzability	Human / n.a.	*in vitro* / ICP-MS	Gadoquatrane, gadobutrol	Bayer AG, Germany	PH-42116	4.2.2.7.1

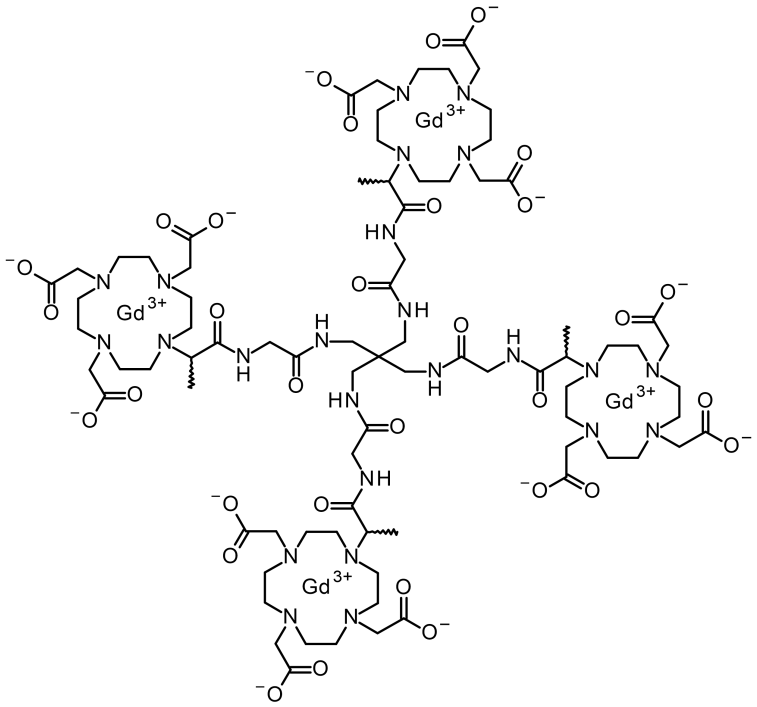
n.a.: not applicable, ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-SFMS: inductively coupled plasma sector field mass spectrometry, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-ICP-MS: liquid chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry, LSC: liquid scintillation counting

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: Gadoquatrane

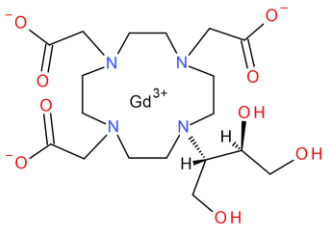
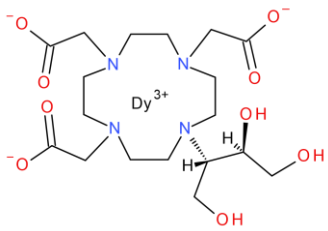
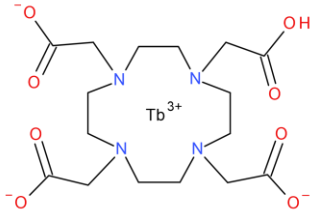
Table 2-1: Chemical structure of Gadoquatrane

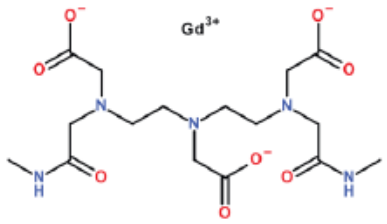
Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766



Test article: Gadoquatrane

Table 2-2: Details of used test items

BAY / ZK number	Chemical name / INN	Trade name Manufacturer	Structure	Remarks
BAY 864875	Gadobutrol	Gadovist, Bayer		Commercial MRI contrast agent
ZK 155767	Dy-butrol	----		Analog to gadobutrol
BAY 2612767	Tb-DOTA	----		Analog to Gd-DOTA

BAY / ZK number	Chemical name / INN	Trade name Manufacturer	Structure	Remarks
BAY 2409318	不純物8*	----	[redacted]	Impurity of gadoquatrane
BAY 1169599	中間体2*	----	[redacted]	Impurity of gadoquatrane
BAY 1163192	Gadodiamide	Omniscan, GE		Commercial MRI contrast agent (suspended in the EU)

＊新薬承認情報提供時に置換

Test article: Gadoquatrane

Table 2-3: Interconversion of concentration units used for gadoquatrane

Molar concentration of Gadoquatrane [mol / L]	Molar concentration of Gd [mol Gd/ L]	Mass concentration of Gadoquatrane [kg/L]	Mass concentration of Gd [kg Gd/L]
1	4	2.579	0.629
0.25	1	0.6448	0.1573
0.388	1.551	1	0.2439
1.590	6.359	4.10	1

Test article: Gadoquatrane

Table 2-4: Analytical methods and validation reports

Overview on bioanalytical methods

Type of study	Method	Analyte	Matrix	Testing facility	Report no./ Location in CTD	Applied to studies (study no.)
Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in rat blood plasma	2011-0366401-92E / SOP 00340	Gd	Rat, plasma	[redacted], Germany	R-12530/ 4.2.2.1.1	T103425-5, T103444-6
Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in monkey blood plasma	2011-0366401-92E / SOP 00340	Gd	Monkey, plasma	[redacted], Germany	R-12556/ 4.2.2.1.2	T103359-1, T103633-6
Validation of an ICP-MS Bioanalytical Method for the Determination of gadolinium in Tyrode's solution	CAM-0657801-17E	Gd	Tyrode's solution	[redacted], Germany	R-12126/ 4.2.2.1.3	T103478-3
Full Method Validation for Quantification of Gadolinium in rabbit plasma	AS-BA-0302	Gd	Rabbit, plasma	[redacted], UK[a]	B002948/ 4.2.2.1.4	T104683-2, T104998-1
Scientific Method Validation for Quantification of Gadolinium in Rat Milk	AS-BA-0367	Gd	Rat, milk[b]	[redacted], UK[a]	R-14350/ 4.2.2.1.5	T104999-2, T105080-4
Scientific Validation of an ICP-MS assay for the Quantitation of Gadolinium in Rat and Rabbit Tissue	AS-BA-0281	Gd	Rat, Tissue	[redacted], UK[a]	B002178/ 4.2.2.1.6	T104292-8, T103843-9 T105079-2, T105080-4
Scientific Validation of an ICP-MS assay for the Quantitation of Gadolinium in Rat and Rabbit Tissue	AS-BA-0342	Gd	Rabbit, Tissue	[redacted], UK[a]	B002178/ 4.2.2.1.6	T104683-2, T104998-1
Full Method Validation for Quantification of Gadolinium in Rat Plasma by ICP-MS	AS-BA-0264	Gd	Rat, plasma	[redacted], UK[a]	B002209/ 4.2.2.1.7	T104999-2, T103843-9 T104292-8, T104682-1 T104997-0, T105079-2, T105080-4

Test article: Gadoquatrane

Table 2-4: Analytical methods and validation reports (continued)

Overview on bioanalytical methods

Type of study	Method	Analyte	Matrix	Testing facility	Report no./ Location in CTD	Applied to studies (study no.)
Validation of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Plasma by ICP-MS	AI-01430	Gd	Human, plasma	[redacted], The Netherlands	R-12593/ 5.3.1.4.1	19324
Qualification of a Method for the Determination of Gadolinium in Human Urine by LC-ICP-MS	AI-01433	Gd	Human, urine	[redacted], The Netherlands	R-12879/ 5.3.1.4.2	19324
Full Method Validation of an ICP-MS for Quantitation of Gadolinium in human plasma	AS-BA-0288	Gd	Human, plasma	[redacted], UK[a]	B002946/ 5.3.1.4.4 R-14072/ 5.3.1.4.8	19325, 19414, 19730, 21180, 20241
Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human plasma	AS-BA-0334	Gd	Human, plasma	[redacted], UK[a]	R-13845/ 5.3.1.4.6	21180
Validation of method C02 for the quantitative determination of gadolinium in human K3-EDTA plasma by ICP-SFMS	C02	Gd	Human, plasma	[redacted], Sweden	B003083/ 5.3.1.4.9	21196, 21197, 21181
Full Method Validation of an ICP-MS for the Quantitation of Gadolinium in human urine	AS-BA-0289	Gd	Human, urine	[redacted], UK[a]	R-14347/ 5.3.1.4.5	19414, 19730, 21180
Full Method Validation of an ICP-MS method for Quantitation of Gadolinium in human urine	AS-BA-0362	Gd	Human, urine	[redacted], UK	R-13846/ 5.3.1.4.7	21180

Test article: Gadoquatrane

Table 2-4: Analytical methods and validation reports (continued)

Overview on bioanalytical methods

Type of study	Method	Analyte	Matrix	Testing facility	Report no./ Location in CTD	Applied to studies (study no.)
Method Qualification for Quantification of Gadolinium in Human feces	AI-01434	Gd	Human, feces	[redacted], The Netherlands	R-13025/ 5.3.1.4.3	19324
Cross validation of the validated bioanalytical methods for the quantitative determination of gadolinium (Gd) in human K3-EDTA plasma by ICP-MS	C02 / AS-BA-0288	Gd	Human, plasma	[redacted], Sweden	B003196/ 5.3.1.4.10	n.a.

ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-SFMS: inductively coupled plasma sector field mass spectrometry, n.a.: not applicable
a = formerly trading as Arcinova
b = bovine milk was used as a surrogate for rat milk

2.6.5.3 薬物動態試験： 単回投与後の吸収

Test article: Gadoquatrane

Table 3-1: Pharmacokinetics after a single dose, rodent

Location: 4.2.2.2.1
Report no.: PH-40366

Species / strain:		Rat / Wistar		Rat / Wistar	
Admin. Compound:		Gadoquatrane		Gadobutrol	
Analyte:		Gd		Gd	
Dose:	[mmol Gd/kg]	0.1		0.1	
Route:		iv		iv	
Gender / No. of animals:		male / 3		male / 3	
Feeding condition:		fed		fed	
Formulation:		186 mmol Gd/L. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA, 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4		Gadobutrol injection/ commercial solution	
		Both compounds diluted with saline to final concentration of 50 mmol Gd/L prior injection			
Duration:	[h]	24		24	
Assay:		ICP-MS		ICP-MS	
Parameter[a]	**Unit**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**
AUC	[µmol·h/L]	193	1.08	238	1.12
γAUC	[% of AUC]	1.23	1.04	1.17	1.08
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.517	1.08	0.421	1.12
V_{ss}	[L/kg]	0.299	1.12	0.277	1.05
α $t_{1/2}$	[min]	2.69	1.73	2.35	1.86
β $t_{1/2}$	[min]	21.1	1.24	21.7	1.09
γ $t_{1/2}$	[h]	10.3	1.32	11.7	1.27
$t_{1/2,\ effective}$[b]	[h]	0.400	1.21	0.456	1.11

a = pharmacokinetic parameters refer to µmol Gd

b = effective half-life: $V_{ss}/CL \cdot ln2$

Test article: Gadoquatrane

Table 3-2: Pharmacokinetics after a single dose, rodent

Location: 4.2.2.2.2
Report no.: PH-42114

Species / strain:		Rat / Wistar		Rat / Wistar		Rat / Wistar	
Admin. Compound:		Gadoquatrane Diastereomer 1		Gadoquatrane Diastereomer 2		Gadoquatrane Diastereomer 3	
Analyte:		Gd		Gd		Gd	
Dose:	[mmol Gd/kg]	0.1		0.1		0.1	
Route:		iv		iv		iv	
Gender / No. of animals:		male / 4		male / 3		male / 4	
Feeding condition:		fed		fed		fed	
Formulation:		50 mmol Gd/L. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA, 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4		50 mmol Gd/L. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA, 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4		50 mmol Gd/L. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA, 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4	
Duration:	[h]	24		24		24	
Assay:		ICP-MS		ICP-MS		ICP-MS	
Parameter[a]	**Unit**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**
AUC_{norm}	[h·kg/L]	1.27	1.12	1.41	1.02	1.28	1.16
γAUC	[% of AUC]	0.987	1.48	0.856	1.28	1.30	1.61
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.786	1.12	0.708	1.02	0.782	1.16
V_{ss}	[L/kg]	0.536	1.53	0.464	1.20	0.796	1.71
α $t_{1/2}$	[min]	3.53	1.72	3.75	1.84	5.02	1.95
β $t_{1/2}$	[min]	19.0	1.25	19.4	1.14	19.5	1.17
γ $t_{1/2}$	[h]	23.5	1.64	24.6	1.26	34.3	1.54

a = pharmacokinetic parameters refer to µmol Gd

Test article: Gadoquatrane

Table 3-3: Pharmacokinetics after a single dose, non-rodent

Location: 4.2.2.2.3
Report no.: PH-40372

Species / strain:		Rabbit / NZW		Rabbit / NZW	
Admin. compound:		Gadoquatrane		Dy-butrol	
Analyte:		Gd		Dy	
Dose:	[mmol Ln/kg]	0.03		0.03	
Route:		iv		iv	
Gender / No. of animals:		male / 3		male / 3	
Feeding condition:		fed		fed	
Formulation:		250 mmol Gd/L, 0.25 mmol/L (0.1 mol%) BAY 865438 (calcobutrol) in 10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4. Osmolality was adjusted to ca. 320 mosmol/kg with NaCl		1573 mmol Dy/L, 0.25 mmol/L (0.1 mol%) BAY 865438 (calcobutrol) in 10 mmol/L Tris-HCL buffer, pH 7.4. Osmolality was adjusted to ca. 320 mosmol/kg with NaCl. Dy-butrol solution was diluted with saline to 250 mmol Dy/L	
		Both formulations were mixed 1+1 by volume and were injected simultaneously into the same animal			
Duration:	[h]	24		24	
Assay:		ICP-MS		ICP-MS	
Parameter[a]	**Unit**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**
AUC	[µmol·h/L]	141	1.04	141	1.04
γAUC	[% of AUC]	1.07	1.12	1.50	1.13
CL_{plasma}	[L/h/kg]	0.213	1.04	0.213	1.04
V_{ss}	[L/kg]	0.218	1.16	0.347	1.59
α $t_{1/2}$	[min]	1.95	1.31	1.75	1.35
β $t_{1/2}$	[min]	37.7	1.15	40.7	1.14
γ $t_{1/2}$	[h]	14.3	1.52	27.4	2.90
$t_{1/2,\ effective}$[b]	[h]	0.712	1.20	1.13	1.64

a = pharmacokinetic parameters refer to µmol Ln

b = effective half-life: $V_{ss}/CL \cdot ln2$

Additional information: Ln : one of the lanthanides gadolinium (for Gadoquatrane) or dysprosium (for Dy-butrol).

Test article: Gadoquatrane

Table 3-4: Pharmacokinetics: Absorption / basic PK after a single dose, non-rodent

Location: 4.2.2.2.4. 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus	Monkey / Cynomolgus
Admin. compound:		Gadoquatrane	Dy-butrol	Tb-DOTA
Analyte:		Gd	Dy	Tb
Dose:	[mmol Ln/kg]	0.1	0.1	0.1
Route:		iv	iv	iv
Gender / No. of animals:		female / 3	female / 3	female / 3
Feeding condition:		fasted	fasted	fasted
Formulation:		Gadoquatrane 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCL, pH 7.4.		
Duration:	[h]	48	48	48
Assay:		ICP-MS	ICP-MS	ICP-MS

Parameter[a]	**Unit**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**	**gMean**	**gSD**
AUC	[µmol·h/L]	874	1.34	911	1.30	866	1.32
AUC_{norm}	[kg·h/L]	8.74	1.34	9.11	1.30	8.66	1.32
γAUC	[% of AUC]	0.459	1.03	0.719	1.09	0.619	1.08
CL_{plasma}	[L/(h·kg)]	0.114	1.34	0.110	1.30	0.115	1.32
V_{ss}	[L/kg]	0.169	1.18	0.192	1.15	0.186	1.16
$\alpha t_{1/2}$	[min]	3.39	1.80	1.97	3.60	2.83	5.62
$\beta t_{1/2}$	[min]	61.6	1.10	65.2	1.11	61.8	1.10
$\gamma t_{1/2}$	[h]	25.3 [c]	1.16	25.5	1.24	25.6	1.21
$t_{1/2,\ effective}$[b]	[h]	1.02	1.14	1.21	1.14	1.11	1.15

a = pharmacokinetic parameters refer to µmol Ln, b = effective half-life: V_{ss}/CL·ln2, c = with a longer observation period, e.g. up to 168 h post single dose of 3 mmol Gd/kg in a toxicokinetic evaluation in cynomolgus monkeys (4.2.3.1.4 PH-40862) terminal half-life was determined to be 146 h, but terminal phase (γAUC) was still <1% of total AUC)

2.6.5.4 薬物動態試験： 反復投与後の吸収

反復投与後の薬物動態パラメータは2.6.7.7.1（ラット）及び2.6.7.7.2（サル）を参照。

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

Test article: Gadoquatrane

Table 5-1: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, male rat (QWBA)

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766

Species / strain:	Rat / Wistar (group A)	Route:	iv	Assay:	QWBA, Radioluminography
Admin. compound:	[^{153}Gd]gadoquatrane	Gender / no.:	male / 6		
Analyte:	^{153}Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	[^{153}Gd]gadoquatrane: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4		

Pharmacokinetic parameters in organs, tissues up to 48 h after administration

Organ	C_{max} [µg-eq/L]	t_{max} [h]	AUC(0-t_{last}) [µg-eq · h/L]	AUC(0-∞) [µg-eq · h/L]	$t_{1/2}$ [h]	Regr. range [h]	$t_{1/2,app}$ [h]	Regr. Range (app) [h]	AUC(t_n-∞) [%]
Cecum Contents	3495	0.033	21749	103348	20.5	0.033 - 7	n.c.	n.c.	79
Kidney Cortex	74036	0.033	343409	1169349	105.5	1 - 48	0.3	0.033 - 1	71
Kidney Inner Medulla	674664	0.033	201163	208373	[a]	0.033 - 1	0.2	0.033 - 1	3
Kidney Outer medulla	149862	0.033	155134	169455	5.4	0.033 - 24	0.24	0.033 - 1	8
Large Intestine Contents	6846	1	46813	n.c.	n.c.	0.033 - 7	n.c.	n.c.	n.c.
Large Intestine Wall	16801	0.033	63220	83767	3.4	0.033 – 7	n.c.	n.c.	25
Pancreas	30487	0.033	12344	13787	[a]	0.033 – 1	0.3	0.033 – 1	10
Small Intestine Contents	3621	0.033	12626	52515	10	0.033 – 4	n.c.	n.c.	76
Small Intestine Wall	10245	0.033	29260	57360	3.9	0.033 – 4	n.c.	n.c.	49
Urinary Bladder Wall	536708	0.033	800409	894494	1.2	0.033 – 4	1	0.033 – 1	11
Urine	621625	0.033	1278556	1434265	1.3	0.033 – 4	n.c.	0.033 – 1	11
White Adipose Tissue	13276	0.033	8336	13064	[a]	0.033 – 1	0.67	0.033 – 1	36
Kidney Cortex[b]	6445	24	640452	921950	90.8	24 - 168	n.c.	n.c.	31

n.c. = not calculated; a = terminal $t_{1/2}$ value identical to the apparent $t_{1/2}$ value, b = group B: male Long Evans pigmented rat / 3 per group

Test article: Gadoquatrane

Table 5-2: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, female rat (QWBA)

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766

Species / strain:	Rat / Wistar (group C)	Route:	iv	Assay:	QWBA, Radioluminography
Admin. compound:	[^{153}Gd]gadoquatrane	Gender / no.:	gravid female / 6		
Analyte:	^{153}Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	[^{153}Gd] gadoquatrane: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4		

Pharmacokinetic parameters in organs, tissues up to 48 h after administration

Organ	C_{max} [µg-eq/L]	t_{max} [h]	AUC(0-t_{last}) [µg-eq · h/L]	AUC(0-∞) [µg-eq · h/L]	$t_{1/2}$ [h]	Regr. range [h]	$t_{1/2,app}$ [h]	Regr. Range (app) [h]	AUC(t_n-∞) [%]
Adrenal Gland Cortex	9548	0.067	12520	23551	3.2	0.067 – 4	0.44	0.067 – 1	47
Adrenal Gland Medulla	11851	0.067	5785	7045	[a]	0.067 – 1	0.39	0.067 – 1	18
Amnion	4613	1	152001	489819	90.0	1 – 48	n.a.	0.067 – 1	69
Arterial Blood	25781	0.067	10318	11389	[a]	0.067 – 1	0.28	0.067 – 1	9
Bile	7020	0.067	4903	9324	[a]	0.067 – 1	0.90	0.067 – 1	47
Cardiac Blood	24817	0.067	10223	11409	[a]	0.067 – 1	0.30	0.067 – 1	10
Cecum Wall	8159	1	48044	n.c.	n.c.	0.067 – 7	n.c.	n.c.	n.c.
Kidney Cortex	54915	0.067	498456	n.c.	n.c.	4 – 48	0.44	0.067 – 1	n.c.
Kidney Inner Medulla	839175	0.067	294812	313094	[a]	0.067 – 1	0.24	0.067 – 1	6
Kidney Outer Medulla	261392	0.067	187547	203140	n.c.	0.067 – 24	0.26	0.067 – 1	8
Large Intestine Wall	12398	1	78972	n.c.	n.c.	0.067 – 7	n.c.	n.c.	n.c.
Liver	9578	0.067	4933	6242	[a]	0.067 – 1	0.43	0.067 – 1	21
Lung	20855	0.067	9171	10530	[a]	0.067 – 1	0.33	0.067 – 1	13
Pancreas	8172	0.067	29674	n.c.	n.c.	0.067 – 7	0.51	0.067 – 1	n.c.
Placenta	14832	0.067	7029	8403	[a]	0.067 – 1	0.37	0.067 – 1	16
Urinary Bladder Wall	238314	1	418186	421446	1.0	0.067 – 7	n.c.	n.c.	0.8
Urine	564465	1	835852	837833	0.8	0.067 – 7	n.c.	n.c.	0.2
Uveal tract	10984	0.067	5214	6240	[a]	0.067 – 1	0.37	0.067 – 1	16
Vagina	29319	0.067	14878	18617	[a]	0.067 – 1	0.42	0.067 – 1	20

n.c. = not calculated; n.a. = not available, a = terminal $t_{1/2}$ value identical to the apparent $t_{1/2}$ value

Test article: Gadoquatrane

Table 5-3: Biodistribution [%injected dose/mL] of iv injected [^{153}Gd]gadoquatrane, single dose, rat (QWBA) Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766

Species / strain:	Rat / Wistar (group A) Long Evans, pigmented (group B)	Route:	iv	Assay:	QWBA, Radioluminography
Admin. compound:	[^{153}Gd]gadoquatrane	Gender / no.:	male /6 (group A) /3 (group B)		
Analyte:	^{153}Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	[^{153}Gd] gadoquatrane: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4		

Group	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**B**	**B**	**B**
Organ / Time [h]	**0.033**	**1**	**4**	**7**	**24**	**48**	**24**	**168**	**672**
Adrenal Gland Cortex	0.71	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Adrenal Gland Medulla	0.78	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Arterial Blood	1.75	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Bile	0.51	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Bone Femur	0.64	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Bone Marrow	0.36	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Brown Adipose Tissue	0.97	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Cardiac Blood	2.00	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Cecum Contents	0.15	<LLOQ	<LLOQ	0.12	<LLOQ	<LLOQ	0.12	<LLOQ	<LLOQ
Cecum Wall	0.51	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Choroid Plexus	0.10	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Eye Lens	0.16	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Harderian Gland	0.60	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Kidney Cortex	3.14	0.33	0.27	0.29	0.32	0.21	0.27	0.09	<LLOQ
Kidney Inner Medulla	28.6	1.05	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Kidney Outer Medulla	6.35	0.37	<LLOQ	<LLOQ	0.08	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Large Intestine Contents	0.28	<LLOQ	<LLOQ	0.29	<LLOQ	<LLOQ	0.29	<LLOQ	<LLOQ
Large Intestine Wall	0.71	<LLOQ	<LLOQ	0.18	<LLOQ	<LLOQ	0.19	<LLOQ	<LLOQ
Liver	0.81	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Lung	1.46	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Lymph Node	0.71	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Myocardium	0.78	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

Test article: Gadoquatrane

Table 5-3: Biodistribution [%injected dose/mL] of iv injected [^{153}Gd]gadoquatrane, single dose, rat (QWBA) (continued) Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766

Species / strain:	Rat / Wistar (group A) Long Evans, pigmented (group B)	Route:	iv	Assay:	QWBA, Radioluminography
Admin. compound:	[^{153}Gd]gadoquatrane	Gender / no.:	male /6 (group A) /3 (group B)		
Analyte:	^{153}Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	[^{153}Gd] gadoquatrane: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4		

Group	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**B**	**B**	**B**
Organ / Time [h]	**0.033**	**1**	**4**	**7**	**24**	**48**	**24**	**168**	**672**
Pancreas	1.29	0.14	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Pineal Gland	0.85	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Pituitary Gland	0.29	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Preputial Gland	1.56	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Salivary Gland	0.78	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Skeletal Muscle Dorsal	0.37	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Skin Dorsal	0.62	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Small Intestine Contents	0.15	<LLOQ	0.12	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Small Intestine Wall	0.43	<LLOQ	0.21	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Spinal Cord	0.17	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Spleen	0.33	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Stomach Contents	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Stomach Wall	0.64	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Thymus	0.37	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Thyroid	0.74	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Urinary Bladder Wall	22.8	11.8	2.30	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Urine	26.4	22.4	3.41	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Uveal Tract	0.80	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Vitreous Humor	0.19	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
White Adipose Tissue	0.56	0.21	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Whole Brain	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

<LLOQ (determined for each section, typically 0.08% injected dose/mL)

Test article: Gadoquatrane

Table 5-4: Biodistribution [%injected dose/mL] of iv injected [^{153}Gd]gadoquatrane, single dose, rat (QWBA)

Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766

Species / strain:	Rat / Wistar (group C)	Route:	iv	Assay:	QWBA, Radioluminography
Admin. compound:	[^{153}Gd]gadoquatrane	Gender / no.:	gravid female / 6		
Analyte:	^{153}Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	[^{153}Gd] gadoquatrane: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4		

Group	**C**	**C**	**C**	**C**	**C**	**C**
Organ / Time [h]	**0.067**	**1**	**4**	**7**	**24**	**48**
Adrenal Gland Cortex	0.40	0.06	0.07	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Adrenal Gland Medulla	0.50	0.06	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Amnion	0.11	0.12	0.07	0.09	<LLOQ	0.07
Amniotic Fluid	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Arterial Blood	1.09	0.07	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Bile	0.30	0.09	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Bone Femur	0.22	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Bone Marrow	0.18	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Brown Adipose Tissue	0.33	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Cardiac Blood	1.05	0.07	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Cecum Contents	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.41	<LLOQ	<LLOQ
Cecum Wall	0.24	<LLOQ	<LLOQ	0.21	<LLOQ	<LLOQ
Choroid Plexus	0.09	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Eye Lens	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Fetal Tissues	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Fetus	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Harderian Gland	0.33	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Kidney Cortex	2.33	0.32	0.21	0.20	0.26	0.30
Kidney Inner Medulla	35.6	1.37	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Kidney Outer Medulla	11.1	0.56	0.10	0.06	0.09	<LLOQ
Large Intestine Contents	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.72	<LLOQ	<LLOQ
Large Intestine Wall	0.44	<LLOQ	<LLOQ	0.32	<LLOQ	<LLOQ
Liver	0.41	0.05	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Lung	0.88	0.07	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Lymph Node	0.38	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

Test article: Gadoquatrane

Table 5-4: Biodistribution [%injected dose/mL] of iv injected [^{153}Gd]gadoquatrane, single dose, rat (QWBA) (continued) Location: 4.2.2.3.3
Report no.: R-13766

Species / strain:	Rat / Wistar (group C)	Route:	iv	Assay:	QWBA, Radioluminography
Admin. compound:	[^{153}Gd]gadoquatrane	Gender / no.:	gravid female / 6		
Analyte:	^{153}Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	[^{153}Gd] gadoquatrane: 12.5 mmol/L (50 mmol Gd/L), in 0.9% saline, pH 7.4		

Group	**C**	**C**	**C**	**C**	**C**	**C**
Organ / Time [h]	**0.067**	**1**	**4**	**7**	**24**	**48**
Myocardium	0.41	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Ovaries	0.55	N/Av	<LLOQ	<LLOQ	N/Av	<LLOQ
Pancreas	0.35	0.06	<LLOQ	(0.18)[a]	<LLOQ	<LLOQ
Pineal Gland	0.46	<LLOQ	<LLOQ	N/Av	<LLOQ	<LLOQ
Pituitary Gland	0.20	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Placenta	0.63	0.07	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Salivary Gland	0.36	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Skeletal Muscle Dorsal	0.13	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Skin Dorsal	0.30	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Small Intestine Contents	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	0.07	<LLOQ	<LLOQ
Small Intestine Wall	0.32	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Spinal Cord	0.11	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Spleen	0.28	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Stomach Contents	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Stomach Wall	0.28	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Thymus	0.34	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Thyroid	0.49	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Urinary Bladder Wall	7.10	6.06	0.22	0.07	<LLOQ	<LLOQ
Urine	13.7	14.4	0.22	0.06	<LLOQ	<LLOQ
Uterus	0.21	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Uveal Tract	0.47	0.05	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Vagina	1.24	0.16	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Vitreous Humor	0.12	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
White Adipose Tissue	0.33	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Whole Brain	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

<LLOQ (determined for each section, typically 0.08% injected dose/mL); N/Av: not available
a = likely overestimated due to spillover from intestine contents nearby
Additional information: Fetal tissues investigated were: adrenal gland, brain, intestine, kidney, liver, muscle, skin. Among these, only adrenal gland at 4 min had no ROI drawn (data N/Av)

Test article: Gadoquatrane

Table 5-5: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, rat

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: PH-40367

Species / strain:	Rat / Wistar	Route:	iv	Assay:	ICP-MS
Admin. compound:	Gadoquatrane	Gender / no.:	female / 3		
Analyte:	Gd	Feeding conditions:	fed (0 – 6 h no feeding)		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	Gadoquatrane: 186 mmol Gd/L. 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA (ZK 113056) as free ligand. To obtain a sterile formulation the solution was filtered through 0.2 µm. Gadobutrol solution: gadobutrol injection (commercial solution) The formulations of gadoquatrane and gadobutrol were diluted separately with saline to a final concentration of 50 mmol Gd/L		

Concentrations in organs, tissues 7 d after administration

Organ	**Gadoquatrane [% of injected dose]**		**Gadobutrol [% of injected dose]**	
	Mean	**SD [%]**	**Mean**	**SD [%]**
Blood	< LOQ[a]	n.a[b]	< LOQ[a]	n.a[b]
Liver	0.028	0.003	0.017	0.003
Kidney	0.218	0.027	0.215	0.013
Spleen	0.002	0.000	0.001	0.000
Heart	0.001	0.000	0.001	0.000
Lung	0.003	0.000	0.002	0.000
Brain	< 0.001[a]	n.a[b]	< LOQ	n.a[b]
Mesenterial lymph nodes	0.002	0.000	0.001	0.000
Muscle	0.001	0.000	0.001	0.000
Skin	0.002	0.001	0.001	0.001
Stomach	0.002	0.000	0.001	0.000
Intestine	0.016	0.006	0.026	0.014
Bone	0.003	0.001	0.039	0.055
Bone marrow	0.0001	0.000	0.0002	0.0001
Carcass	0.213	0.037	0.194	0.047

a = mean calculated from single value and two LOQ
b = not applicable
LOQ: Limit of quantification

Test article: Gadoquatrane

Table 5-6: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, monkey

Location: 4.2.2.2.4, 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:	Monkey / Cynomolgus	Route:	iv	Assay:	ICP-MS
Admin. compound:	Gadoquatrane	Gender / no.:	female / 3		
Analyte:	Gd	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Gd/kg	Formulation:	Gadoquatrane: 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4		

Concentrations in organs, tissues up to 58 d after administration

Organ	**5 d [µmol Gd/kg]**	**58 d [µmol Gd/kg]**	**ratio d5/d58**
Cerebellum	0.0307	n.c.[a]	n.a.
Cerebrum	0.0230	<0.00500	>4.61
Pons	0.0314	<0.00500	>6.29
Muscle	0.111	0.0571	1.94
Skin	0.341	0.0214	15.9
Liver	5.68	0.434	13.1
Bone	n.c.[a]	0.151	n.a.
Kidney Medulla	16.0	3.62	4.42
Kidney Cortex	40.7	0.472	86.2

n.a. = not applicable
a = not calculated due to more than one/third sample values are below LLOQ
Additional information: All 3 compounds were injected simultaneously in the same animal. Source 4.2.2.2.4 PH-40371

Test article: Gadoquatrane

Table 5-6: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, monkey (continued)

Location: 4.2.2.2.4, 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:	Monkey / Cynomolgus	Route:	iv	Assay:	ICP-MS
Admin. compound:	Dy-butrol	Gender / no.:	female / 3		
Analyte:	Dy	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Dy/kg	Formulation:	Gadoquatrane: 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4		

Concentrations in organs, tissues up to 58 d after administration

Organ	**5 d [µmol Dy/kg]**	**58 d [µmol Dy/kg]**	**ratio d5/d58**
Cerebellum	0.0326	<0.00500	>6.51
Cerebrum	0.0263	<0.00500	>5.25
Pons	0.0341	<0.00500	>6.83
Muscle	0.0794	0.0720	1.10
Skin	0.373	0.0343	10.9
Liver	4.24	0.292	14.6
Bone	n.c.[a]	n.c.[a]	n.a.
Kidney Medulla	13.3	2.06	6.47
Kidney Cortex	29.1	0.159	184

n.a. = not applicable
a = not calculated due to more than one/third sample values are below LLOQ
Additional information: All 3 compounds were injected simultaneously in the same animal. Source 4.2.2.2.4 PH-40371

Test article: Gadoquatrane

Table 5-6: Organ and tissue distribution, quantitative, single dose, monkey (continued)

Location: 4.2.2.2.4, 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:	Monkey / Cynomolgus	Route:	iv	Assay:	ICP-MS
Admin. compound:	Tb-DOTA	Gender / no.:	female / 3		
Analyte:	Tb	Feeding conditions:	fed		
Dose:	0.1 mmol Tb/kg	Formulation:	Gadoquatrane: 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4		

Concentrations in organs, tissues up to 58 d after administration

Organ	**5 d [µmol Tb/kg]**	**58 d [µmol Tb/kg]**	**ratio d5/d58**
Cerebellum	0.0292	<0.00500	>5.84
Cerebrum	0.0229	<0.00500	>4.57
Pons	0.0311	<0.00500	>6.23
Muscle	0.0751	0.0543	1.38
Skin	0.314	0.0159	19.4
Liver	3.53	0.222	16.0
Bone	n.c.[a]	n.c.[a]	n.a.
Kidney Medulla	12.6	2.22	5.68
Kidney Cortex	26.3	0.193	136

n.a. = not applicable
a = not calculated due to more than one/third sample values are below LLOQ
Additional information: All 3 compounds were injected simultaneously in the same animal. Source 4.2.2.2.4 PH-40371

Test article: Gadoquatrane

Table 5-7: Long-term distribution study after repeated dose, rodent

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: PH-41587

Species / strain:		Rat / Wistar
Compound:		Gadoquatrane, gadobutrol, gadodiamide
Analyte:		Gd
Dose:	[mmol Gd/kg]	8 × 0.6; 8 × 0.2 (Gadoquatrane); 8 × 0.6 (Gadobutrol); 8 × 0.6 (Gadodiamide)
Route:		iv
Gender / No. of animals:		male / 18 (per group)
Feeding condition:		fed
Formulation:		Gadoquatrane: 300 mmol Gd/L, 10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4, 0.3 mmol/L (0.1 mol%) calcobutrol (BAY 865438), 5.1 mg/mL NaCl. Gadobutrol: gadobutrol injection (commercial solution); Gadodiamide: gadodiamide injection (commercial solution)
Duration:	[weeks]	5 (n = 6 per group); 26 (n = 6 per group, n=5 per group of Gadoquatrane 8×0.6 mmol Gd/kg); 52 (n = 6 per group)
Assay:		ICP-MS

		Gadolinium concentration (arithmetic mean in nmol/g)									
		Gadoquatrane (8×0.6 mmol Gd/kg)		Gadoquatrane (8×0.2 mmol Gd/kg)		Gadobutrol (8×0.6 mmol Gd/kg)		Gadodiamide (8×0.6 mmol Gd/kg)		Saline (8×2 mL/kg)	
Tissue	Duration (weeks)	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD	Arithmetic Mean	SD
Cerebrum	5	0.390	0.178	0.162	0.107	0.402	0.179	1.90	0.226	<LOQ	n/a
	26	0.0507	0.0110	0.0289	0.00849	0.0467	0.0114	1.21	0.173	0.00974	0.000177
	52	0.0254	0.00776	0.0156	0.00517	0.0308	0.00714	1.20	0.426	0.0207	0.0156
Cerebellum	5	0.248	0.0804	0.111	0.0241	0.255	0.108	2.66	0.451	<LOQ	n/a
	26	0.0424	0.00881	0.0156	0.00284	0.0422	0.0105	1.98	0.315	0.00970	0.000000344
	52	0.0279	0.00638	0.0154	0.00647	0.0376	0.00618	1.71	0.385	0.0161	0.00780
Brain stem	5	0.116	0.0533	0.0353	0.0101	0.124	0.0552	0.820	0.167	0.0102	0.00103
	26	0.0210	0.00980	0.0106	0.00134	0.0182	0.00264	0.467	0.0658	0.0100	0.000789
	52	0.0129	0.00227	<LOQ	n/a	0.0143	0.00319	0.445	0.119	0.0178	0.0166

Test article: Gadoquatrane

Table 5-7: Long-term distribution study after repeated dose, rodent (continued)

Location: 4.2.2.3.2
Report no.: PH-41587

Species / strain:		Rat / Wistar
Compound:		Gadoquatrane, gadobutrol, gadodiamide
Analyte:		Gd
Dose:	[mmol Gd/kg]	8 × 0.6; 8 × 0.2 (Gadoquatrane); 8 × 0.6 (Gadobutrol); 8 × 0.6 (Gadodiamide)
Route:		iv
Gender / No. of animals:		male / 18 (per group)
Feeding condition:		fed
Formulation:		Gadoquatrane: 300 mmol Gd/L, 10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4, 0.3 mmol/L (0.1 mol%) calcobutrol (BAY 865438), 5.1 mg/mL NaCl. Gadobutrol: gadobutrol (commercial solution); Gadodiamide: gadodiamide injection (commercial solution)
Duration:	[weeks]	5 (n = 6 per group); 26 (n = 6 per group, n=5 per group of Gadoquatrane 8×0.6 mmol Gd/kg); 52 (n = 6 per group)
Assay:		ICP-MS

		Gadolinium concentration (arithmetic mean in nmol/g)									
		Gadoquatrane (8×0.6 mmol Gd/kg)		**Gadoquatrane (8×0.2 mmol Gd/kg)**		**Gadobutrol (8×0.6 mmol Gd/kg)**		**Gadodiamide (8×0.6 mmol Gd/kg)**		**Saline (8×2 mL/kg)**	
Tissue	**Duration (weeks)**	**Arithmetic**		**Arithmetic**		**Arithmetic**		**Arithmetic**		**Arithmetic**	
		Mean	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Skin	5	0.420	0.107	0.127	0.0282	0.221	0.0443	82.9	7.72	0.00813	0.00258
	26	0.0528	0.0291	0.0112	0.00654	0.0146	0.00364	47.9	15.8	0.00558	0.00282
	52	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Bone	5	5.33	1.02	1.45	0.312	7.14	0.827	107	10.8	<LOQ	n/a
	26	5.28	1.58	1.91	0.711	5.94	0.523	79.1	8.09	<LOQ	n/a
	52	4.44	1.09	1.82	0.368	5.65	1.19	85.9	19.6	<LOQ	n/a

Additional information: for mean value calculations individual concentration below the limit of quantification (LOQ) were replaced by the LOQ (0.01 nmol/g for cerebrum, cerebellum and brain stem; 0.005 nmol/g for skin and bone); n/a = data not available

2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合

Test article: Gadoquatrane

Table 6-1: Plasma protein binding and blood to plasma concentration ratio (C_b/C_p) *in vitro* Location: 4.2.2.3.1
Report no.: B003453

Test compound:	Gadoquatrane		
Test system:	Equilibrium dialysis	Material:	Plasma, buffer, human plasma protein, human liver microsomes, insect microsomes
Analyte:	Gd	Assay:	ICP-MS

Species / Matrix	Concentration [µmol Gd/L]	Fraction unbound[a] [%]	C_b/C_p
CD-1 Mouse (female)	500	90.2	n.d.
Wistar Rat (male)	500	91.0	0.613
Göttingen Minipig (female)	500	98.8	n.d.
NZW Rabbit (female)	500	88.8	n.d.
Beagle Dog (female)	500	90.9	0.665
Cynomolgus Monkey (female)	500	92.0	n.d.
Human (male)	500	99.2	0.667
Human Serum Albumin (40 g/L)	500	95.9	-
α1-Acid Glycoprotein (0.7 g/L)	500	84.2	-
α-Globulin (12 g/L)	500	88.0	-
γ-Globulin (10 g/L)	500	83.2	-
HDL (3 g/L)	500	84.4	-
LDL (3 g/L)	500	81.3	-
HLM (0.0125 mg/mL)	3	82.2	-
HLM (0.05 mg/mL)	3	83.3[b]	-
HLM (0.2 mg/mL)	3	81.6	-
HLM (1.0 mg/mL)	3	80.7	-
Insect M (20 µg/mL)	3	82.7	-

a = fraction of free (unbound) drug in matrix tested, results represent average values of n=3
b = Value represents mean of duplicates with respective average deviation due to identified outlier using the Grubbs' test ($p < 0.05$) of measured concentration in the buffer compartment of one replicate

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（胎盤移行性）

胎盤移行に関する試験成績は 2.6.5.5 Table 5-4 に示す。

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験（乳汁排泄）

乳汁排泄に関する検討は出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2.6.6.6.3）において実施した。試験成績は 2.6.7.11.3 及び 2.6.7.14 を参照。

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験： *In Vivo* における代謝

Test article: Gadoquatrane

Table 9-1: Metabolism *in vivo* – key data

Location / Report no.:	4.2.2.4.1 / B002253	4.2.2.4.2 / PH-40748	4.2.2.4.5 / R-13433	4.2.2.4.4 / R-13435
Species / strain:	Rat/ Wistar	Monkey / Cynomolgus	Human	Human
Gender / No. of animals or subjects:	F / 3 (intact)	F / 3 per group F / 2 (control group)	M / 3, F / 3 per group	M / 3, F / 3 per group
Feeding condition:	Fed (0 – 6 h no feeding)	Fed	n/a	n/a
Admin. Compound:	Gadoquatrane	Gadoquatrane[a]	Gadoquatrane	Gadoquatrane
Route:	iv	iv	iv	iv
Dose [mmol Gd/kg]:	0.1	0.1	0.03, 0.1, 0.2	0.03, 0.1, 0.2
Formulation:	10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA (ZK 113056) as free ligand	10 mmol/L Tris-HCl buffer, pH 7.4. 0.1 mol% or 0.9 mmol/L butrol (ZK 150307) as free ligand	Calcobutrol (BAY 865438), trometamol, hydrochloric acid (10%), sodium chloride, water for injections, pH 7.4	Calcobutrol (BAY 865438), trometamol, hydrochloric acid (10%), sodium chloride, water for injections, pH 7.4
Matrices:	Urine	Plasma, Urine	Urine	Plasma
Analyte(s):	Gd			
Assay:	ICP-MS, LC-ICP-MS, LC-MS			

a = formulation containing Gadoquatrane, Dy-butrol and Tb-DOTA; in vivo metabolism only investigated for gadoquatrane

Test article: Gadoquatrane

Table 9-2: Metabolism in urine, rodent

Location: 4.2.2.4.1
Report no.: B002253

Species / strain:		Rat / Wistar
Compound:		Gadoquatrane
Analyte:		Gd
Dose:	[mmol Gd/kg]	0.1
Route:		iv
Gender / No. of animals:		female / 3
Feeding condition:		Fed (0 – 6 h no feeding)
Formulation:		186 mmol Gd/L. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA, in 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4
Duration:	[d]	5
Assay:		LC-ICP-MS
Component in urine		**[% of excreted Gd][b]**
Gadoquatrane		≥98
Impurity (IP 2 to IP 9)[a]		≤2

a = already present in application solution
b = excretion into urine collected by 6 h after administration

Test article: Gadoquatrane

Table 9-3: Metabolism in plasma and urine, non-rodent

Location: 4.2.2.4.2
Report no.: PH-40748

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Compound:		Gadoquatrane
Analyte:		Gd
Dose:	[mmol Gd/kg]	0.1
Route:		iv
Gender / No. of animals:		female / 3
Feeding condition:		fed
Formulation[a]:		Gadoquatrane 300 mmol Gd/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4
Duration:	[d]	3
Assay:		ICP-MS, LC-ICP-MS, LC-MS

Component	**Urine** **[% of dose]**
Gadoquatrane	>98
Impurities (Peak 1 to 3)[b]	<2

a = containing gadoquatrane, Dy-butrol and Tb-DOTA
b = already present in application solution

Additional information:

In plasma samples gadoquatrane was the main component detected (≥99.5% of total Gd).

Test article: Gadoquatrane

Table 9-4: Metabolism in plasma and urine, human

Location: 4.2.2.4.3, 4.2.2.4.4, 4.2.2.4.5
Report no.: PH-41565, R-13435, R-13433

Species / strain:		Human / Caucasian (16), Asian (1), Black or African American (1)		
Compound:		Gadoquatrane		
Analyte:		Gd		
Dose	[mmol Gd/kg]	0.03, 0.1, 0.2		
Route		iv, bolus injection		
Gender / No. of subjects		6 (3 males, 3 females)/ group		
Feeding condition		n/a		
Formulation		Gadoquatrane 300 mmol Gd/L, calcobutrol (BAY 865438), trometamol, hydrochloric acid (10%), sodium chloride, water for injections, pH 7.4		
Duration	[d]	3		
Assay		LC-ICP-MS, LC-MS		
Dose		**0.03 mmol Gd/kg**	**0.1 mmol Gd/kg**	**0.2 mmol Gd/kg**
total Gd(0-72) [% of dose]		**102**	**96.0**	**75.2**
Component		**Urine [% of dose]**	**Urine [% of dose]**	**Urine [% of dose]**
Gadoquatrane		101.5	95.1	73.9
BAY 1169599[a]		0.073	0.066	0.074
BAY 2409318[a]		0.030	0.030	0.027
Other		<1	<1	1.15

a = already present in application solution

Additional information:

In plasma samples gadoquatrane was the main component detected (>99% of total Gd based on AUC of drug related components).

2.6.5.10 薬物動態試験： *In Vitro* 代謝

ガドクアトランは代謝を受けないことから、*in vitro* 代謝試験は実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路

ガドクアトランは代謝を受けない。

2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導／阻害

Test article: Gadoquatrane

Table 12-1: Inhibitory Potential of Gadoquatrane towards CYP Isoforms

Location: 4.2.2.6.4
Report no.: PH-42221

Species / strain:	Human / n.a.	Route:	*In vitro*
Material:	Human liver microsomes (pool), recombinant CYP1A1 and 2J2		
Compound:	Gadoquatrane	Assay:	LC-MS/MS

CYP isoform	**Probe reaction**	**Co-incubation IC_{50} [mM]**	**30-Minute pre-incubation without NADPH IC_{50} [mM]**	**30-Minute pre-incubation with NADPH IC_{50} [mM]**	**Potential for TDI**
CYP1A1	Granisetron 7-Hydroxylation	>5	>5	>5	No
CYP1A2	Phenacetin O-Deethylation	>5	>5	>5	No
CYP2A6	Coumarin 7-Hydroxylation	>5	n.a.	n.a.	n.a.
CYP2B6	Bupropion Hydroxylation	>5	>5	>5	No
CYP2C8	Amodiaquine N-Deethylation	>5	>5	>5	No
CYP2C9	Diclofenac 4'-Hydroxylation	>5	>5	>5	No
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4'-Hydroxylation	>5	>5	>5	No
CYP2D6	Dextromethorphan O-Demethylation	>5	>5	>5	No
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-Hydroxylation	>5	n.a.	n.a.	n.a.
CYP2J2	Ebastine Hydroxylation	>5	n.a.	n.a.	n.a.
CYP3A4	Midazolam 1'-Hydroxylation	>5	>5	>5	No
CYP3A4	Testosterone 6β-Hydroxylation	>5	>5	>5	No

n.a. = not applicable

Test article: Gadoquatrane

Table 12-2: Inhibition of human CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2 and 3A4 by gadoquatrane: Assessment of risk for *in vivo* DDIs between gadoquatrane and co-administered substrates of various enzymes, based on the ICH M12 (2024) documents

Test system: Inhibition potential on human cytochrome P450s
Material: Human liver microsomes, recombinant CYP1A1 and 2J2
Test compound: Gadoquatrane Location: 4.2.2.6.4
Assay: LC-MS/MS Report no.: PH-42221

CYP isoform	Substrate	Gadoquatrane $[I]_{max,u}$ [µM][a]	Gadoquatrane IC_{50} [mM]	% Inhibition at highest concentration tested	Inhibitor
CYP1A1	Granisetron	98.5	>5	19.0	No[b]
CYP1A2	Phenacetin	98.5	>5	0	No[b]
CYP2A6	Coumarin	98.5	>5	30.9	No[b]
CYP2B6	Bupropion	98.5	>5	0.7	No[b]
CYP2C8	Amodiaquine	98.5	>5	3.3	No[b]
CYP2C9	Diclofenac	98.5	>5	0	No[b]
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin	98.5	>5	0	No[b]
CYP2D6	Dextromethorphan	98.5	>5	3.0	No[b]
CYP2E1	Chlorzoxazone	98.5	>5	0	No[b]
CYP2J2	Ebastine	98.5	>5	0	No[b]
CYP3A4	Midazolam	98.5	>5	1.5	No[b]
CYP3A4	Testosterone	98.5	>5	0	No[b]

a = $[I]_{max,u}$ is maximum unbound plasma concentration of gadoquatrane in human plasma. The dose normalized mean $[I]_{max}$ of Gd (9.93 kg/L) was derived as a geomean from 4 Phase I clinical studies and administered dose levels (5.3.5.3.3 B003824, table 8.1./5. The corresponding plasma $[I]_{max}$ of Gd was calculated for a dose of 40 µmol/kg Gd (397.2 µM). The calculated I_{max} of Gd was converted to the plasma concentration of gadoquatrane using the ratio of 4 Gd atoms / molecule gadoquatrane (99.3 µM). The maximum unbound concentration in human plasma ($[I]_{max,u}$) was calculated by correcting for protein binding, using an unbound fraction in human plasma of 0.992 (i.e. 99.2% unbound) (98.5 µM).

b = no inhibitory effects were observed at the highest tested concentration that covered 50 x $[I]_{max,u}$ concentration as recommended by the 2024 ICH M12 DDI guidance documents, as issued by FDA, EMA and MHLW, indicating no risk for inhibition

2.6.5.13 薬物動態試験： 累積排泄

Test article: Gadoquatrane

Table 13-1: Excretion, rodent

Location: 4.2.2.5.1
Report no.: PH-40367

Species / strain:		Rat / Wistar
Compound:		Gadoquatrane, gadobutrol
Analyte:		Gd
Dose:	[mmol Gd/kg]	0.1
Route:		iv
Gender / No. of animals:		female / 3
Feeding condition:		fed (0-6 h no feeding)
Formulation:		Gadoquatrane 186 mmol Gd/L. 0.5 mg/mL $CaNa_3$-DTPA, in 10 mmol/L Tris-HCl in 0.9% saline, pH 7.4 Gadobutrol: Gadobutrol injection
Duration:	[d]	5 (excreta), 7 (carcass)
Assay:		ICP-MS

Matrix	**Time [d]**	**Cumulative excretion in rats [% of dose] Arithmetic Mean**	
		Gadoquatrane	**Gadobutrol**
Urine:	0-1	96.4	99.2
	0-5	96.9	100.0
Feces:	0-1	1.13	1.18
	0-5	1.35	1.44
Total excreted:	0-1	97.5	100.4
	0-5	98.3	101.4
Organs + carcass:	7	0.490	0.498

Test article: Gadoquatrane

Table 13-2: Excretion, non-rodent

Location: 4.2.2.2.4, 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Compound:		Gadoquatrane
Analyte:		Gd
Dose	[mmol Gd/kg]	0.1
Route		iv
Gender / No. of animals		female / 3
Feeding condition		fed
Formulation		Gadoquatrane 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4
Duration	[d]	5 / 58
Assay		ICP-MS

Time [d]	% of administered dose excreted							
	Urine		Cage wash		Feces		Total % excreted[a]	
	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]
0-0.333	84.1	9.7	n.a.	-	n.a.	-	84.1	9.7
0-1	86.7	10.7	10.5	45.6	0.04	50.2	97.3	5.5
0-2	86.9	10.5	12.6	45.1	0.2	87.2	99.7	3.9
0-3	87.2	10.7	12.7	44.3	0.3	66.9	100	4.1
0-4	87.4	10.7	12.9	44.6	0.3	59.2	101	3.9
0-5	87.4	10.7	13.0	44.5	0.4	50.5	101	3.9
0-58[b]	87.4	10.7	13.0	44.4	0.4	48.1	101	3.9

n.a.= not available
a = including urine, feces, cage wash
b = samples from treatment B at day 58 were measured for treatment C

Test article: Gadoquatrane

Table 13-3: Excretion, non-rodent

Location: 4.2.2.2.4, 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Compound:		Dy-butrol
Analyte:		Dy
Dose:	[mmol Dy/kg]	0.1
Route:		iv
Gender / No. of animals:		female / 3
Feeding condition:		fed
Formulation:		Gadoquatrane 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4
Duration:	[d]	5 / 58
Assay:		ICP-MS

Time [d]	**% of administered dose excreted**							
	Urine		**Cage Wash**		**Feces**		**Total % excreted[a]**	
	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]
0-0.333	83.0	9.3	n.a.	-	n.a.	-	83.0	9.3
0-1	85.9	10.3	10.0	44.3	0.04	45.5	95.9	5.5
0-2	86.1	10.2	12.0	43.0	0.2	83.5	98.2	4.1
0-3	86.4	10.4	12.1	42.2	0.3	53.9	98.8	4.3
0-4	86.5	10.4	12.3	42.5	0.4	46.4	99.2	4.2
0-5	86.6	10.4	12.3	42.4	0.4	40.2	99.3	4.2
0-58[b]	86.6	10.4	12.3	42.3	0.4	38.7	99.3	4.2

n.a.= not available
a = including urine, feces, cage wash
b = samples from treatment B at day 58 were measured for treatment C

Test article: Gadoquatrane

Table 13-4: Excretion, non-rodent

Location: 4.2.2.2.4, 4.2.2.2.5
Report no.: PH-40371, PH-41033

Species / strain:		Monkey / Cynomolgus
Compound:		Tb-DOTA
Analyte:		Tb
Dose:	[mmol Tb/kg]	0.1
Route:		iv
Gender / No. of animals:		female / 3
Feeding condition:		fed
Formulation:		Gadoquatrane 300 mmol Gd/L, Dy-butrol 300 mmol Dy/L, Tb-DOTA 300 mmol Tb/L, 0.9 mmol/L ZK 150307 (butrol) in 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.4
Duration:	[d]	5 / 58
Assay:		ICP-MS

Time [d]	% of administered dose excreted							
	Urine		Cage Wash		Feces		Total % excreted[a]	
	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]	Arithmetic Mean	CV [%]
0-0.333	85.0	8.9	n.a.	-	n.a.	-	85.0	8.9
0-1	87.7	10.0	10.3	45.9	0.04	43.1	98.1	4.9
0-2	87.9	9.9	12.4	44.9	0.2	82.3	101	3.5
0-3	88.2	10.0	12.6	44.0	0.3	52.4	101	3.7
0-4	88.3	10.0	12.8	44.4	0.4	45.2	101	3.6
0-5	88.3	10.0	12.8	44.3	0.4	39.5	102	3.6
0-58[b]	88.4	10.0	12.8	44.2	0.4	38.2	102	3.6

n.a.= not available
a = including urine, feces, cage wash
b = samples from treatment B at day 58 were measured for treatment C

2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄

胆汁中排泄に関する検討は実施していない。

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

Test article: Gadoquatrane

Table 15-1: *In vitro* studies in MDCKII-BCRP cells to evaluate the BCRP substrate characteristics

Location: 4.2.2.6.2
Report no.: B003504

Species / strain:	Human	Route:	*in vitro*
Material:	MDCKII-BCRP cells, MDCKII-WT cells	Nuclide:	-
Test compound:	Gadoquatrane	Assay:	ICP-MS, LC-MS/MS

Cell Type	Test compound	Conc. [µM]	Inhibitor Ko143 [µM]	P_{app} A-B Arithmetic Mean[nm/s]	P_{app} A-B Arithmetic SD[nm/s]	P_{app} B-A Arithmetic Mean[nm/s]	P_{app} B-A Arithmetic SD[nm/s]	Efflux Ratio Arithmetic Mean	Efflux Ratio Arithmetic SD
MDCKII-BCRP	Topotecan	2	-	4.81	0.582	106	3.51	22.0	2.75
MDCKII-BCRP	Topotecan	2	1	23.4	2.98	26.5	2.02	1.13	0.167
MDCKII-WT	Topotecan	2	-	25.1	1.33	66.6	2.22	2.65	0.166
MDCKII-WT	Topotecan	2	1	28.2	1.89	62.5	5.54	2.21	0.246
MDCKII-BCRP	Gadoquatrane	50	-	0.849	0.0508	1.94	0.292	2.29	0.370
MDCKII-BCRP	Gadoquatrane	200	-	0.580	0.0527	1.97	0.157	3.40	0.410
MDCKII-BCRP	Gadoquatrane	500	-	0.344	0.0681	1.51	0.0922	4.38	0.907
MDCKII-WT	Gadoquatrane	50	-	2.09	0.0451	6.46	0.163	3.08	0.102
MDCKII-WT	Gadoquatrane	200	-	2.00	0.299	6.65	0.567	3.32	0.570
MDCKII-WT	Gadoquatrane	500	-	1.99	0.148	5.18	0.461	2.60	0.301

Test article: Gadoquatrane

Table 15-2: *In vitro* studies in L-MDR1 cells to evaluate the P-gp substrate characteristics

Location: 4.2.2.6.1
Report no.: B003521

Species / strain:	Human	Route:	*in vitro*
Material:	L-MDR1 cells, LLC-PK1 cells	Nuclide:	-
Test compound:	Gadoquatrane	Assay:	ICP-MS, LC-MS/MS

Cell type	Test compound	Conc. [µM]	Inhibitor Ivermectin [µM]	P_{app} A-B Arithmetic Mean [nm/s]	P_{app} A-B Arithmetic SD [nm/s]	P_{app} B-A Arithmetic Mean [nm/s]	P_{app} B-A Arithmetic SD [nm/s]	Efflux ratio Arithmetic Mean	Efflux ratio Arithmetic SD
L-MDR1	Dipyridamole	2	-	11.5	0.285	648	40.2	56.1	3.75
L-MDR1	Dipyridamole	2	5	131	5.74	389	54.6	2.98	0.438
LLC-PK1	Dipyridamole	2	-	174	14.4	201	25.6	1.15	0.175
LLC-PK1	Dipyridamole	2	5	224	11.7	147	11.9	0.655	0.0633
L-MDR1	Gadoquatrane	50	-	1.65	0.131	2.69	0.507	1.63	0.334
L-MDR1	Gadoquatrane	200	-	1.70	0.0233	3.14	0.143	1.85	0.0880
L-MDR1	Gadoquatrane	500	-	1.75	0.218	2.60	0.150	1.49	0.205
LLC-PK1	Gadoquatrane	50	-	2.66	0.181	6.13	1.05	2.30	0.424
LLC-PK1	Gadoquatrane	200	-	2.80	0.716	5.46	1.10	1.95	0.636
LLC-PK1	Gadoquatrane	500	-	2.89	0.288	4.99	0.349	1.73	0.210

Test article: Gadoquatrane

Table 15-3: *In vitro* studies to evaluate the substrate characteristics towards hOAT1

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: R-13375

Species / strain: Human
Material: hOAT1 transfected HEK-cells, vector-HEK cells
Test compound: Gadoquatrane
Route: *in vitro*
Assay: ICP-MS, liquid scintillation counting

					Uptake of gadoquatrane mediated by OAT1 [pmol/mg protein]							
					Vector-HEK Arithmetic		hOAT1-HEK Arithmetic		Net Uptake Arithmetic		Uptake Ratio Arithmetic	
Test compound	**Incubation Time [min]**	**Conc. [µM]**	**Inhibitor**	**Conc. [µM]**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Gadoquatrane	5	200	-		33.3	14.4	23.8	3.3	-9.51	14.75	0.71	0.32
Gadoquatrane	5	200	-		7.0	0.3	8.5	4.1	1.47	4.15	1.21	0.59
Gadoquatrane	5	500	-		17.6	6.6	28.9	2.2	11.21	6.92	1.64	0.62
Gadoquatrane	10	200	-		13.9	1.7	9.0	2.5	-4.84	3.03	0.65	0.20
Gadoquatrane	10	200	-		16.9	3.1	9.7	3.9	-7.20	4.97	0.57	0.25
Gadoquatrane	10	500	-		34.2	9.3	27.6	0.0	-6.67	9.32	0.81	0.22
Gadoquatrane	5	200	Probenecid	100	7.0	2.9	8.3	3.2	1.24	4.34	1.18	0.67
Gadoquatrane	5	200	Probenecid	100	12.9	3.7	12.3	5.6	-0.61	6.68	0.95	0.51
Gadoquatrane	5	500	Probenecid	100	54.8	14.2	50.0	19.6	-4.86	24.15	0.91	0.43
Positive control uptake					**Uptake of ^{3}H-PAH mediated by OAT1 [pmol/mg/min]**							
^{3}H-PAH	5	10	-		4.00	0.33	147	0.36	143	0.03	37	3
^{3}H-PAH	5	10	Probenecid	100	3.33	0.01	11.0	1.8	7.7	1.8	3.3	0.5

a = two separate experiments
PAH = para-aminohippurate

Test article: Gadoquatrane

Table 15-4: *In vitro* studies to evaluate the substrate characteristics towards hOAT3

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: R-13375

Species / strain:	Human	Route:	*in vitro*
Material:	hOAT3 transfected HEK-cells, vector-HEK cells		
Test compound:	Gadoquatrane	Assay:	ICP-MS, liquid scintillation counting

					Uptake of gadoquatrane mediated by OAT3 [pmol/mg protein]							
					Vector-HEK Arithmetic		hOAT3-HEK Arithmetic		Net Uptake Arithmetic		Uptake Ratio Arithmetic	
Test compound	**Incubation Time [min]**	**Conc. [µM]**	**Inhibitor**	**Conc. [µM]**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Gadoquatrane[a]	1	200	-		8.4	1.6	10.5	3.1	2.05	3.54	1.24	0.44
Gadoquatrane[a]	1	200	-		5.9	3.1	2.9	0.7	-2.95	3.14	0.50	0.28
Gadoquatrane	1	500	-		20.3	17.1	21.9	0.0	1.61	17.12	1.08	0.91
Gadoquatrane[a]	5	200	-		12.7	1.8	11.8	5.7	-0.87	5.96	0.93	0.47
Gadoquatrane[a]	5	200	-		8.1	4.1	6.6	1.9	-1.52	4.50	0.81	0.47
Gadoquatrane	5	500	-		39.1	13.1	23.4	2.5	-15.68	13.31	0.60	0.21
Gadoquatrane[a]	1	200	Probenecid	100	8.3	2.3	12.7	1.2	4.44	2.61	1.54	0.45
Gadoquatrane[a]	1	200	Probenecid	100	7.2	1.7	13.5	5.3	6.31	5.58	1.88	0.87
Gadoquatrane	1	500	Probenecid	100	37.2	1.9	26.0	3.5	-11.14	4.03	0.70	0.10
Positive control uptake					**Uptake of ^{3}H-ES mediated by OAT3 [pmol/mg/min]**							
^{3}H-ES	1	1	-		1.27	0.09	13.1	8.98	11.8	8.9	10	6
^{3}H-ES	1	1	Probenecid	100	1.11	0.12	1.81	0.68	0.70	0.57	1.6	0.4

a = two separate experiments
ES = estrone-3-sulfate

Test article: Gadoquatrane

Table 15-5: *In vitro* studies to evaluate the substrate characteristics towards hOCT2

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: R-13375

Species / strain: Human
Material: hOCT2 transfected HEK-cells, vector-HEK cells
Test compound: Gadoquatrane
Route: *in vitro*
Assay: ICP-MS, liquid scintillation counting

					Uptake of gadoquatrane mediated by OCT2 [pmol/mg]							
					Vector-HEK Arithmetic		hOCT2-HEK Arithmetic		Net Uptake Arithmetic		Uptake Ratio Arithmetic	
Test Compound	**Incubation Time [min]**	**Conc. [µM]**	**Inhibitor**	**Conc. [µM]**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Gadoquatrane[a]	1	200	-		2.0	0.3	3.4	0.7	1.39	0.74	1.69	0.43
Gadoquatrane[a]	1	200	-		5.2	2.2	5.0	1.7	-0.27	2.78	0.95	0.51
Gadoquatrane	1	500	-		263	100	24.0	3.0	-239.47	99.94	0.09	0.04
Gadoquatrane[a]	5	200	-		7.0	2.6	8.3	2.5	1.31	3.57	1.19	0.56
Gadoquatrane[a]	5	200	-		7.6	3.0	7.1	3.3	-0.53	4.45	0.93	0.57
Gadoquatrane	5	500	-		137	5	85.2	22.8	-51.29	23.25	0.62	0.17
Gadoquatrane[a]	1	200	Decynium22	50	7.6	4.8	4.8	3.0	-2.82	5.65	0.63	0.56
Gadoquatrane[a]	1	200	Decynium22	50	9.7	1.5	11.1	1.5	1.38	2.12	1.14	0.23
Gadoquatrane	1	500	Decynium22	50	34.1	7.8	26.7	9.3	-7.38	12.14	0.78	0.33
Positive control uptake					**Uptake of ^{3}H-MPP$^+$ mediated by OCT2 [pmol/mg/min]**							
^{3}H-MPP$^+$	1	10	-		23.9	1.6	265	14	241	12	11.1	0.2
^{3}H-MPP$^+$	1	10	Decynium22	50	16.7	1.7	70.1	4.9	53.4	6.6	4.3	0.7

a = two separate experiments
MPP = 1-Methyl-4-phenylpyridinium iodide

Test article: Gadoquatrane

Table 15-6: *In vitro* studies to evaluate the substrate characteristics towards hMATE1

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: R-13375

Species / strain: Human
Material: hMATE1 transfected HEK-cells, vector-HEK cells
Test compound: Gadoquatrane
Route: *in vitro*
Assay: ICP-MS, liquid scintillation counting

					Uptake of gadoquatrane mediated by MATE1 [pmol/mg protein]							
					Vector-HEK Arithmetic		hMATE1-HEK Arithmetic		Net Uptake Arithmetic		Uptake Ratio Arithmetic	
Test compound	**Incubation Time [min]**	**Conc. [µM]**	**Inhibitor**	**Conc. [µM]**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Gadoquatrane[a]	1	200	-		9.96	6.01	3.4	0.7	-6.61	6.06	0.34	0.22
Gadoquatrane[a]	1	200	-		11.8	7.6	4.3	1.5	-7.51	7.72	0.36	0.27
Gadoquatrane	1	500	-		18.4	7.4	24.5	0.0	6.11	7.42	1.33	0.54
Gadoquatrane[a]	5	200	-		10.8	5.9	2.9	0.3	-7.98	5.86	0.26	0.15
Gadoquatrane[a]	5	200	-		10.5	1.9	6.7	2.0	-3.78	2.75	0.64	0.22
Gadoquatrane	5	500	-		32.4	1.3	25.5	1.7	-6.90	2.12	0.79	0.06
Gadoquatrane[a]	1	200	Cimetidine	50	8.1	0.0	4.6	0.9	-3.48	0.94	0.57	0.12
Gadoquatrane[a]	1	200	Cimetidine	50	13.0	5.1	5.5	1.2	-7.50	5.23	0.42	0.19
Gadoquatrane	1	500	Cimetidine	50	33.4	12.4	24.5	0.0	-8.83	12.37	0.74	0.27
Positive control uptake					**Uptake of ^{14}C-metformin mediated by MATE1 [pmol/mg/min]**							
^{14}C-Metformin	1	20	-		24.0	0.99	621	21	597	20	26	0
^{14}C-Metformin	1	20	Cimetidine	50	12.0	2.1	28.2	1.8	16.2	3.9	2.5	0.6

a = two separate experiments

Test article: Gadoquatrane

Table 15-7: *In vitro* studies to evaluate the substrate characteristics towards hMATE2K

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: R-13375

Species / strain: Human
Material: hMATE2K transfected HEK-cells, vector-HEK cells
Test compound: Gadoquatrane
Route: *in vitro*
Assay: ICP-MS, liquid scintillation counting

					Uptake of gadoquatrane mediated by MATE2K [pmol/mg protein]							
					Vector-HEK Arithmetic		hMATE2K-HEK Arithmetic		Net Uptake Arithmetic		Uptake Ratio Arithmetic	
Test Compound	**Incubation Time [min]**	**Conc. [µM]**	**Inhibitor**	**Conc. [µM]**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Gadoquatrane[a]	1	200	-		3.8	0.2	3.6	1.0	-0.17	1.02	0.95	0.27
Gadoquatrane[a]	1	200	-		2.6	0.0	3.5	1.3	0.86	1.27	1.33	0.48
Gadoquatrane	1	500	-		28.3	27.2	33.1	9.8	4.81	28.89	1.17	1.18
Gadoquatrane[a]	5	200	-		5.4	1.6	6.0	2.0	0.68	2.57	1.13	0.50
Gadoquatrane[a]	5	200	-		12.2	2.4	6.6	1.5	-5.64	2.77	0.54	0.16
Gadoquatrane	5	500	-		30.9	9.6	28.2	1.3	-2.75	9.69	0.91	0.29
Gadoquatrane[a]	1	200	Cimetidine	50	8.3	3.1	3.5	0.3	-4.79	3.13	0.42	0.16
Gadoquatrane[a]	1	200	Cimetidine	50	5.2	3.2	6.6	3.1	1.34	4.41	1.26	0.96
Gadoquatrane	1	500	Cimetidine	50	16.2	15.6	27.4	0.0	11.19	15.65	1.69	1.63
Positive control uptake					**Uptake of ^{14}C-metformin mediated by MATE2K [pmol/mg/min]**							
^{14}C-Metformin	1	90	-		98.0	6.9	415	178	317	171	4.1	1.5
^{14}C-Metformin	1	90	Cimetidine	50	48.1	1.0	69.1	17.0	21.0	16.1	1.4	0.3

a = two separate experiments

Test article: Gadoquatrane

Table 15-8: *In vitro* studies to evaluate the substrate characteristics towards hMRP2

Location: 4.2.2.6.3
Report no.: R-13375

Species / strain: Human
Material: hMRP2 transfected HEK-cells, vector-HEK cells
Test compound: Gadoquatrane
Route: *in vitro*
Assay: ICP-MS, Fluorescence detection

					Efflux of gadoquatrane mediated by hMRP2 [pmol/mg]					
					Vector-HEK Arithmetic		hMRP2-HEK Arithmetic		Efflux Ratio Arithmetic	
Test Compound	**Incubation Time [min]**	**Conc. [µM]**	**Inhibitor**	**Conc. [µM]**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**
Gadoquatrane[a]	10	200	-		13.7	7.5	9.0	1.5	0.66	0.37
Gadoquatrane[a]	10	200	-		74.1	17.0	56.0	17.1	0.75	0.29
Gadoquatrane	10	500	-		168.3	61.3	113.2	15.8	0.67	0.26
Gadoquatrane[a]	20	200	-		7.7	2.1	7.6	4.2	0.99	0.62
Gadoquatrane[a]	20	200	-		74.7	12.0	40.3	2.1	0.54	0.09
Gadoquatrane	20	500	-		118.5	0.8	138.6	42.6	1.17	0.36
Gadoquatrane[a]	10	200	Benzbromarone	100	15.9	3.8	10.5	3.3	0.66	0.26
Gadoquatrane[a]	10	200	Benzbromarone	100	50.1	1.5	37.2	6.5	0.74	0.13
Gadoquatrane	10	500	Benzbromarone	100	202.5	49.5	257.7	81.7	1.27	0.51
Positive control efflux					**Efflux of CDCF by hMRP2 [pmol/mg/min]**					
CDCF	10	5	-		6.1	0.2	69.1	15.4	11.2	2.1
CDCF	10	5	Benzbromarone	100	5.3	0.0	11.1	3.2	2.1	0.6

a = two separate experiments
CDCF = 5(6)-carboxy-2',7'-dichlorofluorescein

Test article: Gadoquatrane

Table 15-9: Inhibition of human P-gp, BCRP, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, BSEP-, MRP2-mediated transport by gadoquatrane

Test system:	Inhibition potential on transporter proteins	Location	4.2.2.6.5
Material:	Cell lines, membrane vesicles	Report no.	R-13924
Test compound:	Gadoquatrane		
Assay:	LC-MS/MS		

Transporter	Cell lines	Probe substrate	Gadoquatrane IC_{50} [mM]	% Inhibition at highest concentration tested	Inhibitor [a]
P-gp	MDCK-MDR1	Digoxin (10 µM)	>20	0	No
BCRP	MDCK-BCRP	Cladribine (10 µM)	>20	7.59	No
OATP1B1	HEK293-OATP1B1	Atorvastatin (0.15 µM)	>20	0	No
OATP1B3	HEK293-OATP1B3	Atorvastatin (0.15 µM)	>20	0	No
OAT1	HEK293-OAT1	PAH (10 µM)	>20	0	No
OAT3	HEK293-OAT3	Furosemide (5 µM)	>20	0	No
OCT1	HEK293-OCT1	MPP^+ (5 µM)	>20	0	No
OCT2	HEK293-OCT2	MPP^+ (5 µM)	>20	0	No
MATE1	HEK293-MATE1	Metformin (50 µM)	>20	0	No
MATE2K	HEK293-MATE2K	Metformin (50 µM)	>20	0	No
BSEP	Membrane Vesicles	TCA (5 µM)	>20	0	No
MRP2	Membrane Vesicles	17β-ES-Gluc[b] (50 µM)	>20	21.7	No

a = an assessment of DDI risk between gadoquatrane and co-administered substrates of these transporters, based on the 2024 ICH M12 DDI guidance documents, as issued by FDA, EMA and MHLW, is provided in Table 15-10.

b = 17β-estradiol glucuronide

PAH = para-aminohippurate, MPP = 1-Methyl-4-phenylpyridinium iodide, TCA = taurocholic acid

Test article: Gadoquatrane

Table 15-10: Inhibition of human P-gp, BCRP, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, MATE1-, MATE2K-, BSEP- and MRP2-mediated transport by gadoquatrane: Assessment of risk for *in vivo* DDI between gadoquatrane and co-administered substrates of various transporters, based on the ICH M12 DDI Guidance documents issued by FDA, EMA and MHLW

Test system:	Inhibition potential on transporter proteins ,	Location	4.2.2.6.5
Material:	Cell lines, membrane vesicles	Report no.	R-13924
Test compound:	Gadoquatrane		
Assay:	LC-MS/MS		

Transporter	$[I]_{max,u}$ [µM]	IC_{50} [mM]	$[I]/IC_{50}$	Threshold cutoff for potential DDI
P-gp	98.5	>20	<0.005	0.02
BCRP	98.5	>20	<0.005	0.02
OATP1B1	98.5	>20	<0.005	0.1
OATP1B3	98.5	>20	<0.005	0.1
OCT1	98.5	>20	<0.005	0.1
OCT2	98.5	>20	<0.005	0.1
OAT1	98.5	>20	<0.005	0.1
OAT3	98.5	>20	<0.005	0.1
MATE1	98.5	>20	<0.005	0.02
MATE2K	98.5	>20	<0.005	0.02
MRP2	98.5	>20	<0.005	0.02
BSEP	98.5	>20	<0.005	0.02

Additional information: Calculated molecular weight of Substance = 2579.02 g/mol.

$[I]_{max,u}$ = maximum unbound plasma concentration of gadoquatrane in human plasma. The dose normalized mean $[I]_{max}$ of Gd (9.93 kg/L) was derived as a geomean from 4 Phase I clinical studies and administered dose levels (5.3.5.3.3 B003824, table 8.1./5). The corresponding plasma $[I]_{max}$ of Gd was calculated for a dose of 40 µmol/kg Gd (397.2 µM). The calculated $[I]_{max}$ of Gd was converted to the plasma concentration of gadoquatrane using the ratio of 4 Gd atoms / molecule gadoquatrane (99.3 µM). The maximum unbound concentration in human plasma ($[I]_{max,u}$) was calculated by correcting for protein binding, using an unbound fraction in human plasma of 0.992 (i.e. 99.2% unbound) (98.5 µM). [I] = $[I]_{max,u}$ used for IC_{50} ratio formation

2.6.5.16 薬物動態試験： その他

Test article: Gadoquatrane

Table 16-1: *In vitro* dialyzability

Location: 4.2.2.7.1
Report no.: PH-42116

Test system:		*In vitro* dialyzability	
Material:		Human blood	
Compound:		Gadoquatrane	Gadobutrol
Analyte:		Gd	Gd
Dose:	[µmol Gd/L]	500 (initial concentration in blood]	500 (initial concentration in blood]
Formulation:		0.3 mmol Gd/mL, 0.147 mg/mL calcobutrol (BAY 865438), 1.21 mg/mL tromethamine, NaCl, pH 7.4	Gadovist 1.0® (commercial solution)
Duration:	[h]	2	2
Assay:		ICP-MS	ICP-MS

	Blood concentration [µmol Gd/L]			
Time [min pi]	**Arithmetic Mean**	**Arithmetic SD**	**Arithmetic Mean**	**Arithmetic SD**
5	132	1.86	128	14.3
10	92.2	8.48	100	10.7
15	70.2	6.57	74.4	6.55
30	27.5	4.04	31.1	0.77
45	10.4	1.23	13.3	0.94
60	3.97	0.58	5.62	0.05
90	0.839	0.24	1.11	0.19
120	0.159	0.01	0.24	0.02

Additional information: Concentrations of Gd in blood during dialysis at a blood flow rate of 200 ml/min, collected after the dialysis cartridge