2.6.6　毒性試験の概要文の目次

2.6.6.1　まとめ..... 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験..... 8
2.6.6.2.1　雄ラットを用いた拡張型単回静脈内投与パイロット試験..... 8
2.6.6.2.2　雌雄ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験..... 8
2.6.6.2.3　雌雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与パイロット試験..... 9
2.6.6.2.4　雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与試験..... 9
2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）..... 10
2.6.6.3.1　ラット反復投与毒性試験..... 10
2.6.6.3.1.1　雄ラットを用いた 14 日間反復静脈内投与パイロット試験..... 10
2.6.6.3.1.2　雌雄ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与及び 8 週間回復性試験..... 11
2.6.6.3.2　カニクイザル反復投与毒性試験..... 12
2.6.6.3.2.1　雌雄カニクイザルを用いた 7 日間反復静脈内投与パイロット試験..... 12
2.6.6.3.2.2　雌雄カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与及び 8 週間回復性試験..... 12
2.6.6.4　遺伝毒性試験..... 14
2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験..... 14
2.6.6.4.1.1　ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験..... 14
2.6.6.4.1.2　チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験..... 14
2.6.6.4.2　*In vivo* 遺伝毒性試験..... 15
2.6.6.4.2.1　雌雄ラット 4 週間反復静脈内投与後の末梢血を用いた *in vivo* 小核試験..... 15
2.6.6.5　がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）..... 15
2.6.6.6　生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）..... 16
2.6.6.6.1　ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験..... 16
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験..... 19
2.6.6.6.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験..... 19
2.6.6.6.2.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験..... 20
2.6.6.6.2.3　ウサギを用いた胚・胎児に関する用量設定試験..... 22
2.6.6.6.2.4　ウサギを用いた胚・胎児に関する試験..... 24
2.6.6.6.3　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..... 26

2.6.6.6.3.1　ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験 26
2.6.6.6.3.2　ラットを用いた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 28
2.6.6.6.4　幼若動物を用いた試験 30
2.6.6.6.4.1　新生児ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験 30
2.6.6.6.4.2　幼若ラットを用いた短期反復静脈内投与試験 31
2.6.6.7　局所刺激性試験 33
2.6.6.7.1　ウサギを用いた静脈周囲単回投与による局所刺激性試験（0.3M 製剤） 33
2.6.6.7.2　ウサギ静脈内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験（0.4M 製剤） 33
2.6.6.8　その他の毒性試験 35
2.6.6.8.1　新添加物カルコブトロールの安全性評価 35
2.6.6.8.2　代謝物の毒性 37
2.6.6.8.3　不純物及び分解生成物の安全性評価 37
2.6.6.8.4　光毒性 38
2.6.6.9　考察及び結論 39
2.6.6.10　図表 43
引用文献一覧 43

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 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細胞外液性造影剤であり、ガドブトロールなどの他の MRI 造影剤と同様に、常磁性の希土類元素（ランタノイド）であるガドリニウム（Gd）を含有する。電気的に中性の環状構造を有する化合物であり、四量体構造で1分子中に四つのGdイオンを含有する。緩和度が高いため、現在市販されているガドリニウム造影剤（GBCA）より低用量の Gd で同程度の診断能が得られることが期待される。

ガドクアトランの毒性学的及びトキシコキネティクス（TK）プロファイルを検討するため、現行の ICH M3（R2）ガイドラインに従った、包括的な毒性試験プログラムを実施した。臨床適用経路は静脈内投与であり、通常単回投与で使用され連日反復投与されないことから、4 週間までの反復静脈内投与試験を実施すると共に、拡張型単回投与毒性試験を実施した。げっ歯類としてラットを用いた。非げっ歯類としてイヌは開発初期に皮下投与後に特異的皮膚アレルギー様反応がみられたことから選択せず、カニクイザルを用いた。また、ICH ガイドライン S2（R1）の標準バッテリーの遺伝毒性試験、ICH S5（R3）標準セットの生殖発生毒性試験、小児での適用を支持するための幼若動物を用いた毒性試験に加えて、静脈外に漏れた場合の影響を検討するために初期臨床製剤及び市販予定製剤を用いたウサギの局所忍容性試験を実施した。すべての主要な一般毒性試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物を用いた試験では血漿中 Gd 濃度を含む TK 評価を実施した。更に、いくつかの試験では剖検時に採取した組織中の Gd 濃度も測定した。

毒性試験の無毒性量における全身曝露量と、4 つの第Ⅰ相試験のプールした PK 評価及び第Ⅲ相臨床試験の母集団薬物動態解析に基づく解析結果より得られた臨床推奨用量 0.04mmol Gd/kg を単回静脈内投与時のヒト全身曝露量（C_{max}：397.2μmol Gd/L 及び AUC：421μmol Gd·h/L）と比較した曝露量比（安全域）を求めた（2.6.7.3 及び表 2.6.6.9- 1 参照）。

毒性試験の各報告書中では投与量として、ガドクアトランとして g（又は mg）/kg 又は Gd として mmol Gd/kg、血漿中又は組織中濃度としてガドクアトラン g（又は mmol）/L（又は mg/kg）又は Gd 濃度として mmol（又はμmol） Gd/L〔又はμmol（nmol 又は ng） Gd/g〕が用いられているが、本 CTD 中では以下の表 2.6.6.1- 1 換算表を用いて試験間で比較できるように換算した（血漿中濃度は臨床曝露量と比較可能なようにμmol Gd/L に統一した）。

表 2.6.6.1- 1 毒性試験使用製剤中のガドクアトラン濃度及び Gd としての濃度換算表

Mass concentration of gadoquatrane [mg/L]	Molar concentration of gadoquatrane [µmol/L]	Mass concentration of Gd [mg Gd/L]	Molar concentration of Gd [µmol Gd/L]
1.000	0.388	0.244	1.551
2.579	1.000	0.629	4.000
4.100	1.590	1.000	6.359
0.645	0.250	0.157	1.000

毒性試験一覧を表 2.6.6.1- 2 及び 2.6.7.1 に、TK 試験一覧表を 2.6.7.2 に示す。一部の用量設定試験を除く主要な試験は GLP に従って実施した。主要な毒性試験で使用した原薬又は製剤ロット一覧を 2.6.7.4 に示す。なお、*in vivo* 試験（重要な試験）では初期臨床試験に使用した 0.3mol Gd/L 製剤を用いた。局所刺激性試験では 0.3mol Gd/L（0.3M）製剤及び 0.4mol Gd/L（0.4M）製剤（市販予定製剤）を用いた 2 試験を実施した。

表 2.6.6.1- 2 毒性試験一覧

Type of Study	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses [mmol Gd/kg] (mg/kg)[a]	GLP Compl.	Location in CTD (Report no.)
Single-Dose Toxicity					
Single Dose	Rat/ Wistar [m]	intravenous	0, 0.2 (129), 1.2 (770), 3.5 (2254)	No	4.2.3.1.1 (PH-40629)
Extended Single Dose	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.6 (387), 1.8 (1160), 6 (3868)	Yes	4.2.3.1.2 (PH-40089)
Single Dose	Cynomolgus monkey [m+f]	intravenous	0, 0.9 (580), 1.55 (1000)	No	4.2.3.1.3 (PH-40636)
Extended Single Dose	Cynomolgus monkey [m]	intravenous	0, 1 (643), 3 (1930)	Yes	4.2.3.1.4 (PH-40862)
Repeat-Dose Toxicity					
2 weeks	Rat/ Wistar [m]	intravenous	0, 0.3 (193), 0.9 (580), 1.5 (967)	No	4.2.3.2.1 (PH-40632)
4 weeks, (8 weeks recovery)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.2 (129), 0.6 (386), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.2.2 (PH-40648)
1 week	Cynomolgus monkey [m+f]	intravenous	0, 0.15 (97), 0.45 (290), 1.56 (1006)	No	4.2.3.2.3 (PH-40634)
4 weeks, (8 weeks recovery)	Cynomolgus monkey [m+f]	intravenous	0, 0.15 (97), 0.45 (290), 1.56 (1006)	Yes	4.2.3.2.4 (R-12743)
Genotoxicity					
Ames test	Salmonella strains	*In vitro*	16 – 5000 µg/plate[a]	Yes	4.2.3.3.1.1 (PH-39999)
Micronucleus test *in vitro*	V79 Chinese hamster cells	*In vitro*	25 – 500 µg/mL[a]	Yes	4.2.3.3.1.2 (PH-40155)
Micronucleus test *in vivo* (integrated in 4-weeks rat study)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.2 (129), 0.6 (386), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.3.2.1/ 4.2.3.2.2 (PH-40648)
Reproductive and Development Toxicity					
FEED	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.5.1.1 (B002441)
DRF EFD	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.20 (129), 0.60 (386), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.5.2.1 (R-14150)
EFD	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.5.2.2 (R-14243)
DRF EFD	Rabbit/ NZW [f]	intravenous	0, 0.30 (193), 0.90 (580), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.5.2.3 (R-14147)
EFD	Rabbit/ NZW [f]	intravenous	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.5.2.4 (R-14319)
DRF PPND	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.70 (451), 1.12 (722), 1.54 (993)	No	4.2.3.5.3.1 (R-14123)
PPND	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000)	Yes	4.2.3.5.3.2 (B003819)
Juvenile Toxicity					
Single dose (PND 4)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.2 (129), 0.6 (387), 1.8 (1160)	Yes	4.2.3.5.4.1 (PH-41897)
Three times repeated dose (PND 10, 17, 24)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.18 (116), 0.6 (386), 1.8 (1158)	Yes	4.2.3.5.4.2 (R-13613)
Local Tolerance					
0.3 mol Gd/L formulation	Rabbit [m+f]	paravenous	0.5 mL/animal	Yes	4.2.3.6.1 (PH-40538)
0.4 mol Gd/L formulation	Rabbit [m+f]	Intravenous paravenous	0.5 mL/animal 0.1 mL/animal	Yes	4.2.3.6.2 (B003706)

Adm.: administration, Compl.: compliance, m: male, f: female, a: dose or concentration as gadoquatrane, FEED: fertility and early embryonic development, DRF: dose range finding, EFD: embryo-fetal development, PPND: pre- and postnatal development, PND: postnatal day, NOAELs were underlined

毒性試験から得られた非臨床安全性プロファイルは、以下のように要約される。

単回及び反復投与毒性試験

ラット及びサルにおけるガドクアトラン静脈内投与時の忍容性は良好であり、高用量投与時にも毒性所見は認められなかった。単回静脈内投与時の概略の致死量は雌雄ラットにおいて 6mmol Gd/kg（3868mg/kg）超、雄サルにおいて 3mmol Gd/kg（1930mg/kg）超であった。

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

雌雄ラットを用いた拡張型静脈内投与試験では最高用量である 6mmol Gd/kg（3868mg/kg）まで毒性所見は認められず、良好な忍容性を示した。0.6mmol Gd/kg（387mg/kg）投与時に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。雌雄共に腎皮質の近位尿細管には、1.8mmol Gd/kg（1160mg/kg）投与後に軽微な空胞化が、6mmol Gd/kg（3868mg/kg）投与後に軽度な空胞化が認められた。空胞化は単回投与 28 日後に 1.8mmol Gd/kg （1160mg/kg)では完全に消失・回復し、6mmol Gd/kg（3868mg/kg)群では部分的に回復した。

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

雄サルを用いた拡張型単回静脈内投与試験においては、最高用量 3mmol Gd/kg （1930mg/kg)までの単回投与の忍容性は良好であり、毒性所見は認められなかった。3mmol Gd/kg （1930mg/kg)の投与 2 又は 3 日後に腎皮質の近位尿細管上皮に軽微な細胞質変化が観察されたが、投与 28 日後にはこれらの所見は完全に消失・回復した。

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

遺伝毒性試験

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

生殖及び発生毒性試験

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

雌雄ラットを用いた受胎能及び初期胚発生毒性試験において、雄動物には交配 14 日前から交配期間中及び安楽殺の前日まで、雌動物には交配 15 日前から交配期間中及び妊娠 7 日までガドクアトランを反復静脈内投与した。その結果、ガドクアトラン反復投与時の忍容性は良好であり、雌雄の生存率、体重、摂餌量及び一般症状に影響は認められなかった。雄動物において、精子の運動性又は精子密度、生殖器官重量及びそれらの病理組織学的検査において、被験薬投与に関連した影響は認められなかった。雌動物では、発情周期に被験薬投与に関連した影響は認められず、交尾率、受胎能及び妊娠率はいずれの用量群も同程度であった。最高用量 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg/日）においてのみ、平均死亡胚数及び着床後胚死亡率のわずかな増加（統計学的に有意でないボーダーライン的な増加）が観察され、胚生存に対する母動物を介した軽微な影響と考えられた。これらの結果から、雄動物の生殖能に対する無毒性量は 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。雌動物の生殖能に対する無毒性量は、0.56mmol Gd/kg/日（360mg/kg/日）であったが、雌雄動物の一般毒性に対する無毒性量は、最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

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

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

幼若動物の毒性試験

新生児及び幼若ラットを用いた単回及び短期反復投与毒性試験では、幼若器官に対する特異的毒性所見は認められなかった。ガドクアトランを生後 4 日齢ラットに単回静脈内投与した（単回投与試験）。また、生後 10、17 及び 24 日目の幼若ラットに 3 回反復静脈内投与した（短期反復

投与試験）。無毒性量は両試験共に最高用量である 1.8mmol Gd/kg/日(1160 又は 1158mg/kg/日）であった。

局所刺激性試験

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

その他の試験

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

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

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

2.6.6.2　　単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与試験を実施した。各々の本試験実施前に少数例での拡張型単回投与パイロット試験（非 GLP 試験）を実施した。これら試験成績の概略を 2.6.7.5.1～2.6.7.5.2 に示す。

2.6.6.2.1　　雄ラットを用いた拡張型単回静脈内投与パイロット試験

参照項目：4.2.3.1.1　PH-40629（参）

各群 6 例の雄性 Wistar ラットにガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.2、1.2 及び 3.5mmol Gd/kg（0、129、770 及び 2254mg/kg）を単回静脈内投与した。一般症状観察、体重、摂餌量・摂水量測定及び採血して TK を評価した。動物は試験 3 日目に血液学的検査、血液凝固能検査及び血液生化学的検査用に採血して安楽殺後、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

その結果、ガドクアトラン単回静脈内投与後の全身曝露量は投与量に比例して増加し、その忍容性は良好で最高用量 3.5mmol Gd/kg まで毒性所見は認められなかった。被験薬投与に関連した影響は 3.5mmol Gd/kg 投与群に観察された腎尿細管上皮の軽度な空胞化のみであった。

2.6.6.2.2　　雌雄ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験

参照項目：4.2.3.1.2　PH-40089

各群雌雄各 8 例の Wistar ラットにガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.6、1.8 及び 6mmol Gd/kg（0、387、1160 及び 3868mg/kg）を単回静脈内投与した。投与量は上述の雄ラットパイロット試験にて 3.5mmol Gd/kg までの単回静脈内投与時の忍容性が良好であったことを考慮し、試験時点の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の 20、60 及び 200 倍相当の各用量を設定した。各群雌雄各 4 例（subgroup 1）を試験 3 日目に、残りの各群雌雄各 4 例（subgroup 2）を投与 4 週間後に安楽殺した。ガドクアトラン単回静脈内投与後の影響は、臨床パラメータ（生死確認、一般症状観察、体重、摂餌・摂水量及び眼科学的検査）、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査所見に基づいて評価すると共に、血漿中濃度（採血ポイント：投与 0.17、0.5、1、4、 7 及び 24 時間後、subgroup 2 では更に 72、336 及び 648 時間後）より TK を評価した。

試験成績の詳細を 2.6.7.5.2.1 に示す。

被験薬投与に関連した唯一の所見は、1.8mmol Gd/kg 以上の群に観察された腎皮質近位尿細管上皮の空胞化（軽微又は軽度）であった。当該所見は変性性変化を伴わず、BUN・クレアチニンなど腎機能パラメータへの影響も認められず、4 週間の休薬後にはほとんどが回復した可逆性変化（雄はすべて消失／雌高用量群のみ一部軽微所見が残存）であり、市販されている MRI 造影剤の毒性試験でしばしば認められる貯蔵現象と同じく、毒性所見とは判断しなかった。すなわち、被験薬投与による毒性所見はいずれの用量群にも認められず、無毒性量は最高用量の 6mmol Gd/kg/日であった。0.6mmol Gd/kg 投与群には被験薬投与による影響は認められなかった。雌雄ラット単回静脈内投与後の概略の致死量は 6mmol Gd/kg より大きかった。

曝露量に雌雄差は認められなかった。したがって、雌雄合算での TK パラメータを表 2.6.6.2-1 に示す。全身曝露量（$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max}）はほぼ用量に比例して増加した。C_{max} は静脈内投与直後（投与 0.17 時間後 t_{max}）に到達し、その後血漿中 Gd 濃度は急速に低下し、観察期間の最終時点で各々の C_{max} の 0.1%未満であった。

表 2.6.6.2- 1　　ラット拡張型単回静脈内投与試験の曝露量（雌雄合算）

Dose	**mmol/Gd/kg**	**0.6**		**1.8**		**6.0**	
Subgroup		**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
Parameter	Unit	gMean	gMean	gMean	gMean	gMean	gMean
AUC(0-t_{last})	µmol Gd·h/L	552	693	1704	1768	6550	6270
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	0.92	1.16	0.95	0.98	1.09	1.05
t_{last}	h	7.00	24.0	24.0	72.0	24.0	336
C_{max}	µmol Gd/L	1291	1564	3873	3898	12845	12400
$C_{max,norm}$	kg/L	2.15	2.61	2.15	2.17	2.14	2.07
t_{max}	h	0.170	0.170	0.170	0.170	0.170	0.170
$t_{(int)}$	h	24.0	648	24.0	648	24.0	648

Subgroup 1: sacrificed on day 3, Subgroup 2: sacrificed on day 29
gMean: geometric mean
AUC(0-tlast): AUC between 0 and last time point
AUC(0-tlast)$_{norm}$: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight
$t_{(int)}$: evaluation interval
t_{last}: last time point used for evaluation; t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.2.3　雌雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与パイロット試験

参照項目：4.2.3.1.3　PH-40636（参）

各群雌雄各1例のカニクイザルにガドクアトランの0（生理食塩液）、0.9及び1.55mmol Gd/kg（0、580 及び 1000mg/kg）を単回静脈内投与した。被験薬投与後の影響は投与 2 日後までの臨床パラメータ（一般症状観察、体重及び摂餌量）、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能及び血液生化学的検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査所見に基づいて評価すると共に、血漿中未変化体（Gd）濃度（投与 5 分～24 時間後まで）より全身曝露量を、また剖検時に採取した皮膚、肝臓及び腎臓組織中の Gd 濃度も測定した。

その結果、ガドクアトラン投与に関連した影響はいずれの項目にも認められず、良好な忍容性が認められた。全身曝露はほぼ投与量に比例して増加し、腎臓・肝臓・皮膚中の未変化体濃度はこの並び順に高く、また、ほぼ投与量に比例した濃度を示した。

2.6.6.2.4　雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与試験

参照項目：4.2.3.1.4　PH-40862

各群各 6 又は 3 例の雄性カニクイザルに、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、1 及び 3mmol Gd/kg（0、643 及び 1930mg/kg）を単回静脈内投与し、各群各 3 例を試験 3 又は 4 日目に、残りの各群各 3 例（対照及び高用量群）を試験 29 日目に安楽殺した。投与量は上述の雌雄カニクイザル単回投与パイロット試験にて1.55mmol Gd/kgまでの単回静脈内投与時の忍容性が良好であったことを考慮し、試験時点での予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の体表面積換算で 10 及び 33 倍相当の各用量を設定した。ガドクアトラン単回静脈内投与後の影響は臨床パラメータ（生死確認、一般症状観察、体重及び摂餌量）、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査所見に基づいて評価した。全群で投与 0.033～48 時間後まで、対照及び高用量群では更に 96～672 時間後までの血漿中曝露量から TK を評価した。

試験成績の詳細を 2.6.7.5.2.2 に示す。

すべての投与群に被験薬投与に関連した毒性所見は認められなかった。被験薬投与に関連した影響として、病理組織学的検査所見として試験 3/4 日目に高用量 3mmol Gd/kg 群 3 例中 2 例に腎臓尿細管上皮細胞に軽微な細胞質変化がみられたが、試験 29 日目には認められなかった。更に、

試験 3/4 日目に対照群を含む全動物の投与部位に局所所見（軽度までの混合細胞性炎症細胞浸潤及び／又は中等度までの出血）がみられ、ガドクアトラン投与群では対照群と比べて発生率及び程度がわずかに高かったが、試験 29 日目には完全に消失したことから、ガドクアトランによる可逆的かつ軽度な局所刺激性が示唆された。雄サルへの単回静脈内投与時の概略の致死量は 3mmol Gd/kg より大きかった。

TK 評価結果から全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は投与量におおむね比例して増加した（表 2.6.6.2- 2）。静脈内投与後の C_{max} は最初の採血時（0.033 時間後）であり、その後の血漿中濃度は速やかに減少し、48～672 時間後には各々C_{max} の 0.0001%～0.0074%まで減少した。ガドクアトランの血漿中濃度は最初の投与 24 時間で急激に減少後、146 時間の長期半減期で低濃度の消失相に続く 2 相性を示した。

表 2.6.6.2- 2　　雄カニクイザル拡張型単回投与試験における曝露量

Dose	[mmol Gd/kg]	1.0	3.0	3.0
subgroup	(autopsy day)	2 (Days 3/4)	3 (Days 3/4)	4 (Day 29)
Parameter		gMean	gMean	gMean
AUC(0-t_{last})	µmol Gd·h/L	7580	20500	20400
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	7.58	6.83	6.81
t_{last}	h	48.0	48.0	611
C_{max}	µmol Gd/L	11400	26200	24200
$C_{max,norm}$	kg/L	11.4	8.73	8.07
t_{max}	h	0.0330	0.0330	0.0330
C(t_{int})/C_{max}	%	0.0	0.0	0.0
t(int)	h	48.0	48.0	672

gMean: geometric mean
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point;
AUC(0-t_{last})norm: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
$t_{(int)}$: evaluation interval; t_{last}: last time point used for evaluation;
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

げっ歯類としてラットを、非げっ歯類としてカニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与及び 8 週間回復性試験を実施した。各々の本試験前に 1 又は 2 週間の反復静脈内投与パイロット（非 GLP）試験を実施した（2.6.7.6 参照）。

2.6.6.3.1　ラット反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　雄ラットを用いた 14 日間反復静脈内投与パイロット試験

参照項目：4.2.3.2.1　PH-40632（参）

各群 6 例の雄性 Wistar 系ラットにガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.3、0.9 及び 1.5mmol Gd/kg（0、193、580 及び 967mg/kg）を 14 日間反復静脈内投与した。投与量は試験実施時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の 10、30 及び 50 倍相当となる用量を設定した。

その結果、動物の一般症状、体重、摂餌量・摂水量、血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量への影響は認められなかった。ガドクアトラン投与に関連した影響は、0.3mmol Gd/kg 以上の群より観察された尿細管上皮細胞の空胞化であり、0.3（軽微；半数例）、0.9（軽微～軽度；全例）及び 1.5mmol Gd/kg 群（中等度～重度；全例）と用量相関性の組織学的所見として観察された。曝露量は用量依存的にほぼ直線性に増加した。

2.6.6.3.1.2　雌雄ラットを用いた4週間反復静脈内投与及び8週間回復性試験

参照項目；4.2.3.2.2　PH-40648

各群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットにガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.2、0.6 及び 1.55mmol Gd/kg（0、129、386 及び 1000mg/kg）を 4 週間反復静脈内投与した。更に、対照（0mmol Gd/kg：生理食塩液）及び高用量（1.55mmol Gd/kg）群には、各群雌雄各 6 例を 8 週間の休薬期間終了後安楽殺動物に設定して所見の回復性を評価した。投与量は上述の雄ラット 2 週間反復投与パイロット試験で 1.5mmol Gd/kg までの 2 週間反復投与は良好な忍容性がみられたこと、1000mg/kg は体表面積換算で実施当時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の 8～9 倍であり、ICH M3 ガイドラインの反復投与試験の限界量であることから最高用量に設定した。0.2 及び 0.6mmol Gd/kg は試験実施時の予定臨床用量の体表面積換算で 1.1 及び 3.3 倍相当量として選択した。ガドクアトラン反復投与後の影響は、臨床パラメータ（生死確認、一般症状観察、体重、摂餌量・摂水量及び眼科学的検査）、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査、並びに高用量群腎臓の透過型電子顕微鏡検査結果から評価した。また、試験 1 又は 2 日目及び 21 又は 22 日目の投与 0.166、0.5、1、4、7 及び 24 時間後に採血して血漿中ガドクアトラン濃度を測定して TK を評価した。また、試験 29 又は 30 日目に採取した末梢血中の網状赤血球を用いて *in vivo* 小核試験を実施した（2.6.6.4.2.1 参照）。

試験成績を 2.6.7.7.1 に示す。

最高用量 1.55mmol Gd/kg 群まで毒性所見は認められず、良好な忍容性を示した。病理組織学的検査の結果、雌動物では 0.2mmol Gd/kg 以上、雄動物では 0.6mmol Gd/kg 以上から腎皮質近位尿細管の空胞化が観察され、雌 0.2mmol Gd/kg 群では軽微な、0.6mmol Gd/kg 群では軽微～軽度な、1.55mmol Gd/kg 群では大半で中等度な変化であった。これら空胞化がみられた一部の腎皮質尿細管に拡張がみられたが、変性所見は認められなかった。また、0.6 及び 1.55mmol Gd/kg 群の一部（少数例）に孤在性の尿細管上皮細胞の単一ないし少数細胞に細胞質明瞭化がみられた。休薬期間終了後に尿細管の空胞化は部分的に回復し、尿細管拡張は完全に回復した。高用量群腎臓の透過型電子顕微鏡検査では近位尿細管上皮細胞にはしばしば種々の大きさの空胞を伴う腫脹した細胞質が観察され、空胞は膜結合性で拡張したライソゾームに類似し、種々の顆粒状又は膜状構造あるいは高密度ミエリン様小体を含有したが、空胞の大きさに関わらず、核、ミトコンドリア及び小胞体などの細胞内微小器官の超微形態学的構造に異常は認められなかった。無毒性量は雌雄共に 1.55mmol Gd/kg/日と推定された。

TK 評価の結果、全身曝露量に雌雄差は認められず、定常状態における曝露量は投与量にほぼ比例して増加した。血漿中濃度のピークは静脈内投与後の最初の採血時点（0.17 時間後）であり、観察期間の最終時点のトラフ濃度は低かった（各々C_{max}の 0.1%未満）。初回投与時の曝露量と比較して反復投与後に高用量群では曝露量の意義のある変化はみられなかったが、低用量群では軽度な曝露量の増加が観察された（表 2.6.6.3- 1）。

表 2.6.6.3- 1 ラット 4 週間投与試験における曝露量（試験 21/22 日目）

			Males			Females	
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.20**	**0.60**	**1.55**	**0.20**	**0.60**	**1.55**
Parameter	Unit	gMean	gMean	gMean	gMean	gMean	gMean
AUC(0-t_{last})	[µmol Gd·h/L]	224	680	2258	222	719	1571
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	[kg·h/L]	1.12	1.14	1.46	1.11	1.20	1.01
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µmol Gd/L]	349	1075	4642	558	1609	3873
$C_{max,norm}$	[kg/L]	1.75	1.80	2.99	2.79	2.69	2.50
t_{max}	[h]	0.170	0.170	0.170	0.170	0.170	0.170
C(t_{int})/C_{max}	[%]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
t($_{int}$)	[h]	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
R_AAUC(0-t_{last})	[%]	143.5	141.6	113.5	164.5	144.4	114.6
$R_A C_{max}$	[%]	159.7	116.7	112.2	194.8	121.1	109.4

gMean: geometric mean
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point;
AUC(0-t_{last})$_{norm}$: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours;
$R_A C_{max}$: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing;
$t_{(int)}$: evaluation interval; t_{last}: last time point used for evaluation;
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.3.2 カニクイザル反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 雌雄カニクイザルを用いた 7 日間反復静脈内投与パイロット試験

参照項目：4.2.3.2.3 PH-40634（参）

各群雌雄各 1 例のカニクイザルに、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.15、0.45 及び 1.56mmol Gd/kg（0、97、290 及び 1006mg/kg）を 7 日間反復静脈内投与した。投与量は試験実施時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の 5（体表面積換算で 1.7）、15（同 5）及び 50（同 17）倍相当となる用量（高用量 1006mg/kg は ICH M3 反復投与試験のほぼ限界量でもある）を設定した。

その結果、生存率、一般症状、臨床パラメータ、血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査、尿検査への影響は認められなかった（腎機能検査パラメータに影響なし）。被験薬投与に関連した影響は病理組織学的検査における腎尿細管上皮の空胞化（1.56mmol Gd/kg；軽微～軽度）及び投与部位とその周囲皮膚の局所刺激性変化（炎症・出血など）であった。初回及び 7 日間反復投与後の TK を評価したところ、7 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC は用量線形性を下回る増加を示したが、単回投与後と比較して蓄積性は認められず、また、曝露量に雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.2.2 雌雄カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与及び 8 週間回復性試験

参照項目；4.2.3.2.4 R-12743

各群雌雄各 3 例のカニクイザルにガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.15、0.45 及び 1.56mmol Gd/kg（0、97、290 及び 1006mg/kg）を 4 週間反復静脈内投与した。更に、対照群及び高用量群には各群雌雄各 2 例を 4 週間反復静脈内投与後 8 週間の休薬期間終了後安楽殺動物に設定して所見の回復性を評価した。投与量は上述のカニクイザル 1 週間反復静脈内投与パイロット

試験で 1.56mmol Gd/kg までの忍容性が良好であったこと、最高用量 1006mg/kg は ICH M3 ガイドラインの反復投与毒性試験の限度量に近似し、試験実施時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の 50 倍（体表面積換算では 17 倍）相当であること、以下、15 倍（同 5 倍）及び 5 倍（1.7 倍）量として、0.45 及び 0.15mmol Gd/kg を設定した。ガドクアトラン反復投与後の影響は、臨床パラメータ（生死確認、一般症状観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図及び血圧）、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査所見に基づいて評価した。更に 4 週間の投与終了時安楽殺した全動物について、腎臓（近位尿細管）の透過型電子顕微鏡検査を実施した。また、低・中用量群では試験初日及び 4 週間の最終投与（28 日目）10 分～24 時間後まで、対照群及び高用量群ではそれらに加えて、休薬期間中の試験 6、7、8、10 及び 12 週目に採血して TK を評価した。

試験成績を 2.6.7.7.2 に示す。

ガドクアトランを 4 週間反復静脈内投与したところ、いずれの用量群についても、生存率、（全身性）一般症状、体重、定量的及び定性的心電図パラメータ、血圧、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果、投与終了時安楽殺雌雄動物の 0.45mmmol Gd/kg 以上の投与群において、近位尿細管の空胞化が観察された。尿検査及び腎機能検査パラメータに被験薬投与の影響は認められなかったこと、腎臓の透過型電子顕微鏡検査において近位尿細管上皮細胞には膜結合性の種々の大きさの空胞が観察されたが、細胞内微小器官に超微形態学的異常は観察されなかったことから、市販されている他の造影剤における所見と同様に空胞化は毒性所見とは判断しなかった。投与期間終了時に投与部位に観察された血管周囲の炎症反応は対照群のそれと出現率及び程度に差が認められなかったことから、静脈内投与手技に起因したものと考えられた。8 週間の休薬期間終了時、いずれの病理組織学的変化も消失・回復し、可逆的変化と考えられた。以上から、雌雄カニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与時の無毒性量は最高用量 1.56mmol Gd/kg/日（1006mg/kg/日）と推定された。

TK 評価の結果、全身曝露量に雌雄差は認められなかった。反復投与時の全身曝露量は単回投与時と同程度であった。定常状態での曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量に比例して増加した（表 2.6.6.3- 2）。

表 2.6.6.3- 2　カニクイザル 4 週間反復投与試験の定常状態での TK パラメータ（雌雄合算）

Dose (mmol Gd/kg)		**0.15**	**0.45**	**1.56**
Parameter	Unit	gMean	gMean	gMean
AUC(0-24h)	µmol Gd·h/L	712	1844	6677
$AUC(0\text{-}24h)_{norm}$	kg·h/L	4.73	4.10	4.28
C_{max}	µmol Gd/L	750	2079	6931
$C_{max,norm}$	kg/L	4.99	4.62	4.44
t_{max}	h	0.170	0.170	0.170
$R_AAUC(0\text{-}24h)$	%	98.2	97.8	95.9
R_AC_{max}	%	98.8	89.6	92.2

* n=6 (n=3 / gender) except for highest dose group with n=10 (n=5 / gender)
gMean: geometric mean
AUC(0-24h): AUC between 0 and 24 hours;
$AUC(0\text{-}24h)_{norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours;
R_AC_{max}: accumulation ratio calculated from C_{max} after multiple dosing and C_{max} after single dosing;
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

2.6.6.4　　遺伝毒性試験

ガドクアトランの遺伝毒性を ICH S2（R1）ガイドラインの標準的組み合わせ（オプション 1）に準じて、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験及び雌雄ラットの 4 週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3.1.2）の投与期間終了時に採取した末梢血網状赤血球を用いる *in vivo* 小核試験を実施して評価した。

2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

参照項目：4.2.3.3.1.1　PH-39999

ネズミチフス菌のヒスチジン要求株 5 菌種（TA1535、TA100、TA1537、TA98 及び TA102）を用いて、ガドクアトランの遺伝子突然変異誘発性を 37℃20 分間のプレインキュベーション法にて検討した。脱塩水にて溶解したガドクアトラン溶液として、0～5000μg/plate 間を 7 段階希釈した濃度にて S9mix 存在下及び非存在下で復帰変異コロニー数を計数した。

試験条件および試験成績を 2.6.7.8.1 に示す。

その結果、S9mix 存在下及び非存在下共に最高濃度 5000μg/plate まで生育阻害及び沈殿は観察されず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。陽性対照では予測された復帰変異コロニー数の増加が観察された。以上から、ガドクアトランに遺伝子突然変異誘発性は認められないと結論した。

2.6.6.4.1.2　チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験

参照項目：4.2.3.3.1.2　PH-40155

チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験において、脱イオン水に溶解したガドクアトランの変異原性活性を検討した。はじめに S9mix 存在下及び非存在下で 25、50、100、250 及び 500μg/mL の濃度にて 4 時間処置を実施し、同一濃度の S9mix 非存在下で 24 時間処置を実施した。4 時間処置では S9mix 存在下及び非存在下共に 500μg/mL で細胞毒性が観察された。いずれの処置時間及び濃度においても沈殿は認められなかった。したがって、4 時間処置では S9mix 存在下及び非存在下共に 100、250 及び 500μg/mL の濃度を選択した。24 時間処置では S9mix 非存在下の 100、250 及び 500μg/mL の濃度を選択した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.8.2 に示す。

その結果、S9mix 存在下及び非存在下に関わらず V79 細胞の小核出現頻度に生物学的に意味のある増加は認められなかった。陽性対照物質では予想されたように小核出現頻度の有意な増加が観察された。以上から、ガドクアトランに染色体異常誘発性は認められないと結論した。

2.6.6.4.2　*In vivo*遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　雌雄ラット4週間反復静脈内投与後の末梢血を用いた *in vivo* 小核試験

参照項目：4.2.3.3.2.1　PH-40648

各群雌雄各 10 例の Wistar 系ラットにガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.2、0.6 及び 1.55mmol Gd/kg（0、129、386 及び 1000mg/kg）を 4 週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3.1.2）の投与終了時計画殺動物（試験 29 又は 30 日目）より得た末梢血から網状赤血球を分離して小核試験を実施した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.9 に示す。

その結果、いずれの投与群においても雌雄共に、生物学的又は統計学的に有意な小核出現頻度の増加は認められなかった。したがって、ガドクアトランに染色体異常誘発性は認められないと結論した。

以上の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験結果から、ガドクアトランに遺伝毒性は認められないと結論した。

2.6.6.5　がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

ガドクアトランは MRI 造影剤であり、臨床上長期にわたって連続投与されることはない（原則単回投与）。ガドクアトランは静脈内投与後速やかに尿中排泄され、蓄積性は認められていない。更に、遺伝毒性も認められず、がん原性は懸念されないことから、がん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

ガドクアトランの生殖発生毒性試験を ICH S5（R3）ガイドラインの 3 試験法に従って実施した。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を除き、本試験実施前に使用する妊娠母動物数を限定した用量設定試験を実施した（2.6.7.11.1、2.6.7.11.2 及び 2.6.7.11.3）。結果として、すべての重要な試験では、同一の投与用量、すなわち、0（生理食塩液）、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（0、120、360 及び 1000mg/kg）を連日静脈内投与した。

2.6.6.6.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

参照項目：4.2.3.5.1.1 B002441

各群雌雄各 22 例の Wistar 系ラットに、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（0、120、360 及び 1000mg/kg）を反復静脈内投与した。雄動物には交配前 14 日目から交配期間中及び剖検前日まで、雌動物には交配前 15 日目から交配期間中及び妊娠 7 日目まで投与した。雌動物は妊娠 13 日目に剖検した。各群雌雄各 3 例より投与初日及び最終投与日付近の投与 15 分から 24 時間後の 6 ポイントで採血し、血漿中 Gd（未変化体）濃度を測定して TK を評価した。投与量は試験実施時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の体表面積換算で、約 1 倍（低用量）及び約 3 倍（中間用量）を設定し、高用量 1.55mol Gd/kg（1000mg/kg）はその約 8 倍であり、また ICH S5（R3）ガイドラインの限界量であることから設定した。また、ラット胚・胎児発生用量設定試験（2.6.6.6.2.1）において、妊娠ラット（妊娠 7～17 日目）への 0.2、0.6 及び 1.55mmol Gd/kg の 11 日間反復静脈内投与は、被験薬投与に関連した胎児の外表・内臓・骨格への影響は認められず、無毒性量が 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）であったことも考慮した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.12 に示す。

試験の結果、雌雄動物において生存率、一般症状観察、体重及び体重増加量、摂餌量に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。雄動物において、精子の運動性及び密度、生殖器重量及びその組織学的検査結果、交尾率及び受胎能に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。雌動物において、性周期、交尾率、受胎率及び妊娠率はすべての群で同様であり、ガドクアトラン投与に関連した影響は認められなかった。

黄体数、着床数、平均着床前死亡率及び平均生存胚数にガドクアトラン投与に関連した影響は認められなかった。

対照群では、施設の背景データ範囲を超えた着床前死亡率を伴って着床数が低く、更に施設の背景データ上限 14.5%より低いものの、平均値（7.7%）に比して高い着床後死亡率（11.17%）を示し、平均生存胚数も施設の背景データに比して低かった。また、2 例以上の胚死亡を有する母動物の割合は施設の背景データ割合よりやや低かった。

0.56 及び 1.55mmol Gd/kg 群において、胚死亡数及び着床後死亡率の増加傾向がみられた（表 2.6.6.6- 1）。0.56mmol Gd/kg 群では全胚死亡であった母動物 1 例がみられたこと、また 3 例以下の胚死亡を有した母動物の割合（4.8%）が施設の背景データと同程度であったことから、被験薬投与に関連した変化ではないと考えられた。一方、高用量 1.55mmol Gd/kg 群では 3 例の胚死亡を有した母動物の割合（4/20：20%）が対照群（0/20：0%）あるいは施設の背景データ（356 例の妊娠ラット中胚死亡 3 例を有した 16 母動物の割合；16/356：4.49%）と比較して高く、被験薬投与に関連する可能性を否定できなかった。当該 1.55mmol Gd/kg 群において、着床後死亡の増加した母動物と交配した雄動物には精子の評価及び生殖器の剖検並びに組織学的検査で異常所見が認められなかったことから、この胎児生存率への軽微な影響は雄動物を介したものではなく、雌動物を介したボーダーライン的な影響と考えられた。

表 2.6.6.6- 1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験における子宮・卵巣所見詳細

Dose [mmol Gd/kg]	No of corpora lutea	No. of implants	Pre-implant loss (%)	No. of live embryos	No. of dead embryos	Post-implant loss (%)
0	12.2 ± 2.0	9.7 ± 3.6	22.0 ± 25.0	8.9 ± 3.8	0.8 ± 0.7	11.2 ± 15.5
0.19	13.4 ± 1.8	12.4 ± 2.1	7.8 ± 10.6	11.5 ± 2.2	0.9 ± 0.9	7.5 ± 7.9
0.56	11.8 ± 1.4	10.6 ± 2.1	10.9 ± 13.3	9.4 ± 3.4	1.2 ± 2.3	12.7 ± 24.7
1.55	12.2 ± 2.4	10.1 ± 3.3	18.3 ± 22.8	8.8 ± 3.6	1.3 ± 1.1	17.7 ± 23.4

Mean ± SD (Standard deviation)

以上の成績から、雌雄動物の一般毒性学的無毒性量及び雄動物の生殖能に対する無毒性量は 1.55mmol Gd/kg/日、雌動物の生殖能に対する無毒性量は 0.56mmol Gd/kg/日と推定された。

全身曝露量は用量に依存し、雌雄共に用量にほぼ比例して増加した。雌雄差は認められなかった。雄動物の 48 日目の曝露量は投与初日と同程度であった。Gd の血漿中濃度は投与直後の最大値を過ぎた後、約 7 時間以内に 2～3 桁急速に減少したことから、実効的消失半減期が 1 時間未満であることが示された。妊娠 13 日目の母動物の剖検時に採取した組織中の Gd 濃度は、腎臓で最も高く、次いで肝臓及び脾臓、皮膚、大腿骨と続き、脳では低かった。高用量群で血漿中濃度と比較すると、腎臓・肝臓・脾臓では高く、皮膚・大腿骨では同程度又は低く、脳は低かった（表 2.6.6.6- 2）。

表 2.6.6.6- 2 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験における血漿及び組織中曝露量

Summary of Gd exposure in male/female rats on Day 1

		Males			Females		
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.19**	**0.56**	**1.55**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean	aMean	aMean	aMean
AUC(0-24)	[µmol Gd·h/L]	1010	2040	8110	1240	1720	5210
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	5.60	3.78	5.41	6.90	3.19	3.47
C_{max}	[µmol Gd/L]	711	1720	5850	660	1580	4290
$C_{max,norm}$	[kg/L]	3.95	3.19	3.90	3.67	2.93	2.86
t_{max}	[h]	0.25	0.25	0.25[a]	0.25	0.25	0.25

aMean: arithmetic mean
$AUC_{(0\text{-}24)}$: AUC between 0 and 24 h; $AUC_{(0\text{-}24)norm}$: AUC between 0 and 24 h normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma
a: In one high dose animal, t_{max} was found at 0.5 h, which is unlikely and excluded. Mean of 2 males was shown.

Summary of Gd exposure in male rats on Day 48

		Males		
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-24)	[µmol Gd·h/L]	862	2080	8380
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	4.79	3.85	5.59
C_{max}	[µmol Gd/L]	684	1740	6230
$C_{max,norm}$	[kg/L]	3.80	3.22	4.15
t_{max}	[h]	0.25	0.25	0.25
R_AAUC	[%]	88.3	117	119

aMean: arithmetic mean
$AUC_{(0\text{-}24)}$: AUC between 0 and 24 h; $AUC_{(0\text{-}24)norm}$: AUC between 0 and 24 h normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC_T after multiple dosing and AUC_T after single dosing between 0 and 24 hours;
t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

Tissue concentrations of gadolinium in maternal rats on GD 13

			Maternal (Females)		
Dose	[mmol Gd/kg]		**0.19[a]**	**0.56**	**1.55**
Tissue	**Unit**	Number examined	aMean	aMean	aMean
Plasma	[µmol/L]	2	NA	NA	57.9
Brain	[nmol/g]	5	BQL	0.5	1.4
Kidney	[nmol/g]	5	544.0	1870.0	4470.0
Liver	[nmol/g]	5	11.4	45.0	138
Spleen	[nmol/g]	5	13.0	46.4	128
Left femur	[nmol/g]	5	3.2	10.8	29.2
Skin	[nmol/g]	5	3.9	11.7	38.3

aMean: arithmetic mean
BQL: below the limit of quantification
NA: not applicable
[a]: Only the 4 pregnant animals were used to calculate mean value

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験

参照項目：4.2.3.5.2.1　R-14150

交尾成立した総計 36 例の Wistar ラットを各群 9 例ずつ 4 群に分け、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.2、0.6 及び 1.55mmol Gd/kg（0、129、386 及び 1000mg/kg）を妊娠 7～17 日目まで反復静脈内投与した。投与量はラット 4 週間反復静脈内投与試験成績（2.6.6.3.1.2）を基に設定した。すなわち、最高用量 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）は試験開始当時の予定臨床用量の体表面積換算で約 10 倍に近く、ICH M3（R2）に示された反復投与試験の限界量であったが、認められた被験薬投与に関連した影響は、市販の造影剤で貯蔵現象として良く知られた尿細管上皮の空胞化のみであった。体表面積換算で予定臨床用量と比較して低用量は予定臨床用量付近、中間用量はその約 3 倍相当として設定した。すべての動物は妊娠 21 日目に帝王切開して胎児異常の有無を検索した。被験薬投与の影響は、母動物の生存率、一般症状、体重及び体重増加量、摂餌量、生殖及び妊娠パラメータ（黄体数、着床数、生存・死亡胎児数、早期又は後期吸収胚数）、子宮重量、剖検所見、胎児の体重、性比、外表・内臓・骨格検査所見に基づいて評価した。母動物の妊娠 7 及び 17 日目の投与 5 分～24 時間後の 5 ポイントで採血して血漿中濃度を測定して TK を評価した。また、妊娠 21 日目の母動物及び胎児から血液を採取した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.11.1 に示す。

その結果、ガドクアトラン投与に関連した影響は母動物（一般症状、体重増加量、卵巣・子宮、母動物毎の妊娠パラメータなど）に認められず、また、胎児の外表、内臓及び骨格検査において、被験薬投与に関連した奇形及び変異の出現又は増加は認められず、骨化部位はいずれの用量群でも同様であった。したがって、ラット胚・胎児発生用量設定試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に対して、また胎児に対していずれも最高用量の 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）と推定された。

TK 評価結果から、妊娠 7 及び 17 日目において、Gd の血漿中曝露量は用量に依存して増加した。ばらつきが大きかったことを考慮すると、C_{max} 及び AUC はほぼ用量比例的であった。反復投与後の妊娠 17 日目の曝露量は初回投与後（妊娠 7 日目）と同程度であった。妊娠 17 日目の母動物における最高用量 1.55mmol Gd/kg 投与後の C_{max} は 6010 μmol Gd/L、AUC_{tlast} は 12400 μmol Gd·h/L であった。

妊娠 21 日目において、低用量群 1 例を除くすべての母動物には定量可能な Gd が認められた。母動物 1 例のデータを除きすべてのプールした胎児血漿中に定量可能な Gd が認められた。Gd 濃度の平均胎児：母動物比は 0.799～0.865 であった（表 2.6.6.6- 3）。

表 2.6.6.6- 3 ラット胚・胎児発生用量設定試験における母動物及び胎児の曝露量

Systemic exposure of Gd in plasma of maternal at steady state (GD 17)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.20**	**0.60**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-t_{last})	[µmol Gd·h/L]	1970	5770	12400
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	[kg·h/L]	9.86	9.62	7.99
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µmol Gd/L]	1420	5050	6010
$C_{max,norm}$	[kg/L]	7.11	8.42	3.88
t_{max}	[h]	0.083	0.083	0.083
R_AAUC(0-t_{last})	[%]	127	279	105

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day;
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point; AUC(0-t_{last})$_{norm}$: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours;
t_{last}: last time point used for evaluation; t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

Systemic exposure of Gd in maternal and in fetal plasma on GD 21				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.20**	**0.60**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
Maternal plasma	[µmol Gd/L]	0.057	0.259	0.567
Fetal pooled plasma	[µmol Gd/L]	0.047	0.208	0.466
Fetal-to-maternal ratios		0.865	0.807	0.799

aMean: arithmetic mean ; GD: gestation day

2.6.6.6.2.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

参照項目：4.2.3.5.2.2 R-14243

交尾成立した Wistar 系雌ラット総計 120 例を用い、各群 30 例ずつの 4 群に分け、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（0、120、360 及び 1000mg/kg）を、妊娠 6～17 日まで反復静脈内投与した。投与量は上述のラット胚・胎児発生に関する用量設定試験成績（2.6.6.6.2.1）を参考に設定した。試験実施当時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の体表面積換算でほぼ同等量及び用量設定試験の低用量に近い 0.19mmol Gd/kg を低用量に、同様に 0.56mmol Gd/kg は体表面積換算で予定臨床用量の約 3 倍で用量設定試験の中間用量に近く、用量反応関係を検討するに適した用量（公比 3）として中間用量に設定した。最高用量 1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）は試験開始当時の予定臨床用量の体表面積換算で約 8 倍相当で、ICH S5（R3）ガイドラインに示された限界量でもあり、上記用量設定試験の高用量群と同一とした。当該用量設定試験においては最高用量まで母動物及び胎児への影響は認められなかったが、本試験では各群の母動物数を用量設定試験の約 3 倍に増やしてラット胚・胎児発生への影響を検討した。被験薬投与の影響は母動物の生存率、一般症状、体重及び体重増加量、摂餌量、生殖及び妊娠パラメータ（黄体数、着床数、生存・死亡胎児数、早期又は後期吸収胚数）、子宮重量、剖検所見、胎児の体重、性比、外表・内臓・骨格検査所見に基づいて評価した。母動物の妊娠 6 及び 17 日目の投与前、投与 5 分～24 時間後の 6 ポイントで採血し TK を評価した。また、妊娠 21 日目に母動物及び胎児から血液を採取し、母動物は安楽殺して剖検した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.13.1 に示す。

その結果、母動物に死亡例はみられず、一般症状、体重及び体重増加量、摂餌量、剖検所見及び子宮重量に被験薬投与の影響は認められなかった。いずれの生殖及び妊娠パラメータにも被験薬投与に関連した影響は認められず、胚・胎児生存率及び胎児体重にも影響は認められなかった。胎児の外表、内臓及び骨格検査においても被験薬投与に関連した影響は認められなかった。した

がって、ラット胚・胎児発生に関する試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能に対して、また胎児に対していずれも最高用量の 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）と推定された。

TK 評価結果（表 2.6.6.6- 4）から、妊娠 17 日目における母動物における最高用量 1.55mmol Gd/kg 投与後の C_{max} は 6180 μmol Gd/L、$AUC_{(0-24)}$ は 7490 μmol Gd·h/L であった。Gd の血漿中曝露量は妊娠 6 日目には低用量と高用量群間で、妊娠 17 日目には低・中・高用量群間で用量依存的に増加した。ばらつきの大きさを考慮すると、妊娠 17 日目の Gd 血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）はほぼ用量比例的であった。高用量群における反復投与後（妊娠 17 日目）の曝露量は初回投与後（妊娠 6 日目）と同等あった。低・中用量群では妊娠 6 日目に外れ値及び大きなばらつきがみられたため、比較することが出来なかった。

すべての被験薬投与群において、妊娠末期の平均母動物血漿中 Gd 濃度は胎児の平均血漿中 Gd 濃度より高く、低用量群を除いて平均胎児：母動物比は 1 未満であった。妊娠 21 日目の低用量群では、Gd は母動物サンプル中 22/29 及び 17/29 サンプルで定量可能であった。すべての定量可能な母動物及び胎児の個別値から算出した平均胎児：母動物 Gd 濃度比は、低用量群で約 1、中及び高用量群では 1 未満であった（表 2.6.6.6- 4）。

表 2.6.6.6- 4 ラット胚・胎児発生毒性試験における母動物及び胎児血漿中曝露量

Systemic exposure of Gd in plasma of maternal at steady state (GD 17)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-t_{last})	[μmol Gd·h/L]	740	2170	7490
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	[kg·h/L]	4.11	4.02	4.99
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[μmol Gd/L]	605	1950	6180
$C_{max,norm}$	[kg/L]	3.36	3.61	4.12
t_{max}	[h]	0.083	0.083	0.083
R_AAUC(0-t_{last})	[%]	36.6	142	130

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point;
AUC(0-t_{last})$_{norm}$: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration;
$C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours;
t_{last}: last time point used for evaluation; t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

Systemic exposure of Gd in maternal and in fetal plasma on GD 21				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean (Range)	aMean (Range)	aMean (Range)
Maternal plasma	[μmol Gd/L]	0.0333[a] (BQL-0.0641)	0.148 (0.102-0.216)	0.424 (0.271-0.577)
Fetal pooled plasma	[μmol Gd/L]	0.0296[a] (BQL-0.125)	0.119 (0.052-0.223)	0.346 (0.118-0.535)
Fetal-to-maternal ratios[c]		1.087[b] (0.688-2.00)	0.806 (0.352-1.54)	0.816 (0.387-1.30)

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day
BQL: below quantification limit (0.0318 μmol Gd/L)
[a]: Mean was calculated from all animals with samples, BQL values = 0 in calculation
[b]: ratio was only calculated for those animals, where quantifiable maternal and fetal plasma values were available (13 litters)
[c]: all ratios are listed in report, but mean for ratios is not given in report, it was calculated manually, mean values were calculated based on the individual ratios

2.6.6.6.2.3　ウサギを用いた胚・胎児に関する用量設定試験

参照項目：4.2.3.5.2.3　R-14147

交尾成立した総計 36 例の雌性ニュージーランド・ホワイト（NZW）系ウサギを各群 9 例ずつの 4 群に分け、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.3、0.9 及び 1.55mmol Gd/kg（0、193、580 及び 1000mg/kg）を、妊娠 7～19 日目まで反復静脈内投与した。投与量は前述のラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験成績（2.6.6.3.1.2 及び 2.6.6.3.2.2）を参考に設定した。これら試験の最高用量（1000 又は 1006mg/kg）は ICH M3（R2）ガイドラインのほぼ限界であり、試験当時の予定臨床用量（0.03mmol Gd/kg）の体表面積換算で約 16 倍相当であったが、観察された変化は市販の造影剤で貯蔵現象として良く知られた近位尿細管の空胞化のみであった。低用量 0.3mmol/kg は試験当時の予定臨床用量の体表面積換算で約 3 倍、中間用量 0.9mmol Gd/kg はその約 10 倍相当であることから選択した。なお、ウサギとラットではガドクアトラン単回静脈内投与した PK 試験から、全身曝露量が同様であったことも考慮した。すべての動物は妊娠 29 日目に帝王切開して卵巣・子宮の肉眼検査から生殖・妊娠パラメータを評価し、胎児検査を実施した。また、妊娠 7、19 及び 29 日目に採血すると共に剖検時には一部臓器を採取して TK を評価した。妊娠 29 日目には胎児の血漿中の薬物濃度も測定した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.11.2 に示す。

その結果、母動物の臨床パラメータ及び剖検所見に被験薬投与の関連した影響は認められなかった。最高用量 1.55mmol Gd/kg 群には、平均生存胎児数の減少傾向（対照 11.2/母動物：10.1/母動物）、平均後期吸収胚数の増加（対照 0.1：1.6）及び平均着床後死亡率の増加（対照 2.13%:11.80%）がみられたが、この後期吸収胚の増加は 14 着床痕中 8 後期吸収胚及び 6 生存胎児であった母動物 1 例に起因した影響であり、他の 8 母動物には後期吸収胚の増加又は増加傾向は認められなかったことから被験薬投与との関連性は薄いと考えられた。更に後日実施したウサギ胚・胎児発生毒性試験（2.6.6.6.2.3）の結果を考慮して、最終的に被験薬投与との関連性はないと判断した。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査において被験薬投与に関連した影響は認められず、骨化部位はすべての群で同様であった。したがって、母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量、及び胎児に対する無毒性量はいずれも最高用量の 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

すべての被験薬投与群において妊娠 7 及び 19 日目のすべての採血ポイントで定量可能な Gd が検出されたことから、母動物は投与期間を通して Gd に曝露されたことが確認された。妊娠 7 及び 19 日目の Gd 曝露量は、妊娠 7 日目の 0.3 と 0.9mmol Gd/kg 群間で用量比をわずかに上回って増加した点を除き、おおむね用量に比例して増加した。反復投与後に蓄積性は認められなかった。

妊娠 29 日目において低用量群を除くすべての被験薬投与群の母動物毎にプールした胎児血漿中から定量可能な Gd が検出された。妊娠 29 日目の母動物の組織中には低用量群での少数例の脳を除き、定量可能な Gd が検出された。組織中の Gd 濃度は腎臓で最も高く、次いで脾臓及び肝臓、大腿骨、皮膚と続き、脳では低かった。

TK 評価結果から、妊娠 19 日目の無毒性量である最高用量 1.55mmol Gd/kg 投与後の母動物における C_{max} は 12600 μmol Gd/L、$AUC_{(0-24)}$ は 14300 μmol Gd·h/L であった（表 2.6.6.6- 5）。

表 2.6.6.6- 5 ウサギ胚・胎児発生毒性用量設定試験における母動物及び胎児の曝露量

Systemic exposure of Gd in plasma in maternal rabbits at steady state (GD 19)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.30**	**0.90**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-t_{last})	[µmol Gd·h/L]	2640	7040	14300
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	[kg·h/L]	8.80	7.82	9.53
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0
C_{max}	[µmol Gd/L]	2880	5680	12600
$C_{max,norm}$	[kg/L]	9.58	6.31	8.40
t_{max}	[h]	0.17	0.17	0.17
R_AAUC(0-t_{last})	[%]	117	86.1	98.6

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point; AUC(0-t_{last})$_{norm}$: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUC$_T$ after multiple dosing and AUC$_T$ after single dosing between 0 and 24 hours;
t_{last}: last time point used for evaluation; t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma

Systemic exposure of Gd in plasma in maternal and in fetal rabbits (GD 29)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.30**	**0.90**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
Maternal plasma	[µmol Gd/L]	0.0161[a]	0.154	0.211
Fetal pooled plasma	[µmol Gd/L]	0.0718	0.257	0.468
Fetal-to-maternal ratios[c]		1.92[b]	2.15	2.35

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day; BQL: below quantification limit (0.0318 µmol Gd/L)
a: only 3/9 females with quantifiable Gd concentrations, BQL values set 0 for calculation of means
b: ratio was only calculated for those animals, where quantifiable maternal and fetal plasma values were available (3 litters)
c: mean values were calculated based on the individual ratios

Gd concentration in plasma and in tissues in maternal rabbits (GD 29)					
Dose	[mmol Gd/kg]		**0.30**	**0.90**	**1.55**
Tissue	**Unit**	Number examined	aMean	aMean	aMean
Plasma	[µmol/L]	9	0.0161[a]	0.154	0.211
Brain 1[b]	[nmol/g]	9	0.0360[c]	0.491	0.892
Brain 2[b]	[nmol/g]	9	0.1760[d]	0.739	1.410
Brain 3[b]	[nmol/g]	9	0.1860[e]	0.802	1.160
Skin	[nmol/g]	9	5.0500	17.300	31.800
Heart	[nmol/g]	9	4.3700	14.300	26.800
Left femur	[nmol/g]	9	7.6900	27.500	47.000
Liver	[nmol/g]	9	24.1000	90.900	183.000
Spleen	[nmol/g]	9	48.4000	212.000	389.000
Kidney	[nmol/g]	9	368.0000	892.000	2460.000

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day
BQL: below the limit of quantification (0.0318 µmol/L plasma and 0.0159 nmol/g tissue)
a: 6/9 samples below BQL, BQL values set to 0 for calculation of means
b: Brain was cut in 3 portions analyzed separately
c: 7/9 samples below BQL
d: 2/9 samples below BQL
e: 2/9 samples below BQL

2.6.6.6.2.4 ウサギを用いた胚・胎児に関する試験

参照項目：4.2.3.5.2.4 R-14319

交尾成立した雌性NZW系ウサギ総計88例を各群22例ずつ4群に分け、ガドクアトランの0（生理食塩液）、0.19、0.56及び1.55mmolGd/kg（0、120、360及び1000mg/kg）を妊娠6～19日目まで反復静脈内投与した（約10分間の点滴静注）。投与量は各群9例のウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験結果（2.6.6.6.2.3）に基づいて設定した。当該用量設定試験では最高用量1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）まで母動物の一般状態や剖検所見、生殖パラメータ及び胎児検査パラメータに被験薬投与に関連した影響は認められなかったものの、最高用量群に平均後期吸収胚数の増加による着床後死亡率の増加傾向がみられた。したがって、本試験では最高用量として1.55mmol Gd/kg（1000mg/kg）を設定し〔試験当時の予定臨床用量0.03mmol Gd/kgの体表面積換算で約16倍かつICH S5（R3）ガイドラインの限界量〕、低用量0.19mmol Gd/kgは試験当時の予定臨床用量0.03mmol Gd/kgの体表面積換算で約2倍、中間用量0.56mmol Gd/kgはその約6倍量を設定した。被験薬投与の影響は、母動物の生存率、一般症状、体重及び体重増加量、摂餌量、生殖及び妊娠パラメータ、剖検所見、胎児の体重、性比、外表、内臓及び骨格検査所見に基づいて評価した。更に、妊娠6及び19日目の母動物について、投与前、投与終了時、投与1、4、7及び24時間後に採血してTKを評価した。妊娠29日目の母動物より採血して帝王切開・剖検後に特定の組織（腎臓、脾臓、肝臓、大腿骨、心臓、皮膚及び脳）を採取し、各母動物当たり5例の生存胎児より血漿を採取して、ICP-MSにて血漿及び組織中Gd濃度を測定した。

試験条件及び試験成績を2.6.7.13.2に示す。

被験薬投与に関連した一般症状や体重増加量、摂餌量及び剖検所見への影響は認められなかった。0.19mmol Gd/kg群母動物1例が妊娠24日目に死亡状態で発見された（13例全胎児死亡）が、この死亡は単発で用量依存的でなかったことから、被験薬投与に関連したものとは判断しなかった。また、0.56mmol Gd/kg群母動物1例が妊娠29日目の帝王切開前に早産した（7生存児・2後期吸収胚・1受胎産物）が、この早産も単発で高用量群には認められなかったことから、被験薬投与に関連した所見とは考えなかった。更に、0.56及び1.55mmol Gd/kg群において妊娠25～28日目に流産が2及び1例ずつにみられた。これらの流産は被験薬投与前よりみられた摂餌量及び体重増加量の減少が投与期間中及び投与終了時に徐々に積み重なって二次的に流産が生じたと考えられたことから、被験薬投与に関連したものとは考えなかった。したがって、被験薬投与に関連した死亡及び流産・早産も認められなかった。また、被験薬投与に関連した生殖及び妊娠パラメータへの影響は認められず、胎児の外表、内臓及び骨格検査において被験薬投与に関連した異常所見も認められなかった。

以上の結果から、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する母動物の一般毒性及び生殖能、及び胎児に対する無毒性量はいずれも最高用量の1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）と推定された。当該1.55mmol Gd/kg群における妊娠19日目のC_{max}は10400μmol Gd/L、$AUC_{(0-24)}$は9680μmol Gd·h/Lであった（表2.6.6.6- 6）。

すべての被験薬投与母動物の妊娠6及び19日目のすべての測定ポイントにおける定量可能な血漿中Gd濃度から、投与期間を通した曝露が確認された。妊娠19日目の高用量群1例1ポイント（4時間後）のGd濃度のみ、妥当でない異常値であったため評価から除外したが、妊娠6及び19日目における低用量から高用量群間でのGd曝露量は用量に依存して増加した。この$AUC_{(0-24)}$に基づく全身曝露量は、妊娠6日目（投与初日）の低・中用量群間での用量比例性を上回る増加を除き、すべての用量群間でおおむね用量に比例して増加した。異なる動物から得た血漿を用いてプロファイリングし、個体間のばらつきも大きかった点を考慮すると注意すべき点があるものの、反復静脈内投与後の妊娠19日目において、Gdの蓄積性は認められなかった。妊娠29日目において、低用量群の18/21例、中・高用量群では全例の母動物の血漿中にGdが検出された。低及び中用量群では2/21及び16/19例に母動物毎にプールした胎児血漿からGdが検出されたが、高用

量群では 18 例全例で Gd が検出された。先の用量設定試験と異なり、妊娠末期の母動物の平均血漿中 Gd 曝露量は胎児のそれより高く、平均胎児：母動物比は 1 未満であった。

先の用量設定試験において、すべての被験薬投与群で妊娠 29 日目の母動物から採取した組織中 Gd 濃度は、腎臓で最も高く、次いで脾臓、肝臓、大腿骨、皮膚、心臓の順で、脳（異なる 3 部位を検査）中の Gd 濃度が最も低かった。その結果と同様に本試験においても、妊娠 29 日目に低用量群では 4/21 例の母動物でいずれの脳部位にも Gd は検出されず、中・高用量群ではすべての組織で Gd が検出された（表 2.6.6.6- 6）。

表 2.6.6.6- 6 ウサギ胚・胎児発生毒性試験の母動物（血漿及び組織）及び胎児血漿中曝露量

Systemic exposure of Gd in plasma in maternal rabbits at steady state (GD 19)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-24)	[µmol Gd·h/L]	1020	3490	9680
$AUC(0-24)_{norm}$	[kg·h/L]	5.68	6.46	6.45
C_{max}	[µmol Gd/L]	1180	3370	10400
$C_{max,norm}$	[kg/L]	6.56	6.25	6.95
t_{max}	[h]	0.167	0.167	0.167
R_AAUC(0-24)	[%]	103	80.8	73.2

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day; $AUC_{(0-24)}$: AUC between 0 and 24 hours; t_{max}: time to reach maximum drug concentration in plasma
$AUC_{(0-24)norm}$: AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours;

Systemic exposure of Gd in plasma in maternal and in fetal rabbits (GD 29)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Parameter	Unit	aMean (Range)	aMean (Range)	aMean (Range)
Maternal plasma	[µmol Gd/L]	0.0531[a] (BQL-0.181)	0.143 (0.0952-0.211)	0.432 (0.320-0.619)
Fetal pooled plasma	[µmol Gd/L]	0.00406[b] (BQL-0.0522)	0.0430[c] (BQL-0.105)	0.141 (0.0719-0.215)
Fetal-to-maternal ratios[f]		0.981[d] (0.512-1.45)	0.364[e] (0.234-0.629)	0.325 (0.209-0.491)

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day;
a: only 18/21 females with quantifiable Gd concentrations, BQL values set to 0 for calculation of means (LLOQ = 0.0318 µmol/L);
b: only 2/21 fetal samples with quantifiable Gd concentrations (values: 0.0331 and 0.0522 µmol/L), BQL values set to 0 for calculation of means;
c: only 16/19 fetal samples with quantifiable Gd concentrations, BQL values set to 0 for calculation of means;
d: ratio was only calculated for those animals, where quantifiable maternal and fetal plasma values were available (2 litters)
e: ratio was only calculated for those animals, where quantifiable maternal and fetal plasma values were available (16 litters)
f: all ratios are listed in report, but mean for ratios is not given in report, it was calculated manually, mean values were calculated based on the individual ratios

Gd concentration in plasma and in tissues in maternal rabbits (GD 29)				
Dose	[mmol Gd/kg]	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Number examined		21	18	18
Tissue	**Unit**	aMean	aMean	aMean
Plasma	[µmol/L]	0.053[a]	0.143	0.432
Brain 1[b]	[nmol/g]	0.049[c]	0.330	1.060
Brain 2[b]	[nmol/g]	0.113[d]	0.497	1.420
Brain 3[b]	[nmol/g]	0.130[e]	0.512	1.440
Skin	[nmol/g]	3.730	13.500	41.300
Heart	[nmol/g]	3.000	8.770	28.200
Left femur	[nmol/g]	5.110	13.600	47.000
Liver	[nmol/g]	17.400	54.600	189.000
Spleen	[nmol/g]	34.400	98.500	396.000
Kidney	[nmol/g]	255.000	576.000	2790.000

aMean: arithmetic mean; GD: gestation day; BQL: below the limit of quantification (0.0318 µmol/L in plasma and 0.159 nmol/g in tissue)
a: 3/21 samples below BQL, BQL values set to 0 for calculation of means
b: Brain was cut in 3 portions analyzed separately
c: 15/21 samples below BQL, BQL values set to 0 for calculation of means
d: 9/21 samples below BQL, BQL values set to 0 for calculation of means
e: 8/21 samples below BQL, BQL values set to 0 for calculation of means

2.6.6.6.3 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

2.6.6.6.3.1 ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験

参照項目：4.2.3.5.3.1 R-14123（参）

総計 24 例の交尾成立 Wister 系雌ラットを 6 例ずつ 4 群に分け、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.70、1.12 及び 1.54mmol Gd/kg（0、451、722 及び 993mg/kg）を妊娠 6 日目から授乳 6 日目まで反復静脈内投与した（試験名は以下 PPND-DRF 試験と略す）。出産完了が午前中の場合はその前日を、午後ならその日を授乳 0 日目と定義し、授乳 4 日目に可能な限り雌雄 4 例ずつの計 8 例に調整して観察を継続した。投与量は試験当時の予定臨床用量の約 3、約 6 及び約 8 倍相当量を設定した。TK 評価用に妊娠 6 日目及び授乳 6 日目の投与前、投与約 5 分～24 時間後の 6 ポイントで採血した。授乳 7 日目の最終剖検前にすべての母動物から乳汁を採取した。また、同日に出生児からも採血した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.11.3 に示す。

その結果、0.70mmol Gd/kg 群 1 例が妊娠 23 日目に出産して産後死亡児 2 例及び死亡児 10 例が観察されたために授乳 1 日目に切迫殺したが、単発性で用量依存性がなかったことから被験薬投与とは関連しないと判断した。被験薬投与に関連した母動物の生存率、一般症状、体重及び体重増加量、摂餌量への影響は認められなかった。各群 6 例とも生存児を出産し、自然分娩時に異常所見は認められなかった。出産母動物数、妊娠期間、母動物毎の着床痕数、妊娠率、生存児数、生存率及び着床後死亡率に被験薬投与の影響は認められなかった。出産後及び授乳期間中の母動物の一般症状観察に異常行動は認められず、正常な産後及び授乳行動がみられた。出生児に関しても、母動物毎の出生児の生存率、性比及び授乳 7 日目の生存率にも被験薬投与に関連した影響は認められなかった。被験薬投与群の離乳 1、4 及び 7 日目の平均出生児体重は対照群より低かったが、用量依存的ではなく、それらの体重はおおむね施設の背景値範囲内にあった。

以上から、母動物の一般毒性及び生殖能、出生児に対する無毒性量は最高用量の 1.54mmol Gd/kg/日（993mg/kg/日）と推定された。授乳 7 日目の 1.54mmol Gd/kg 群母動物における $C_{(0)}$ は 7850 μmol Gd/L、$AUC_{(0\text{-}24)}$ は 3900 μmol Gd·hr/L であった（表 2.6.6.6- 7）。

すべての被験薬投与群ですべての測定時点において母動物の血漿中 Gd 濃度が検出可能であった。AUC は低・中用量群間で用量比例的に増加し、中・高用量群間では用量比例性を軽度に下回る増加がみられた。反復静脈内投与後の授乳 6 日目の母動物の血漿中 Gd 濃度に、初回投与後（妊娠 6 日目）と比較した蓄積性は認められなかった。すべての被験薬投与群で授乳 7 日目の母動物の平均血漿中 Gd 濃度は出生児の血漿中 Gd 濃度より低く、平均母動物：出生児比は 1 未満であった。授乳 7 日目の母動物とその出生児の血漿中 Gd 濃度を比較する際、母動物の血漿中濃度は各群 1-2 例のサンプルを用い、そのばらつきは大きかったが、出生児の血漿中 Gd 濃度は母動物に比して高い傾向がみられた。ガドクアトランは主として腎排泄され、新生児ラットでは腎機能が未発達であることから、母動物から胎児へ移行したガドクアトランの排泄に時間を要した可能性が示唆された。

母動物の乳汁中 Gd 濃度は痕跡程度に低かった（母動物乳汁中濃度 $AUC_{0\text{-}4}$ vs 出生児血漿中濃度 $AUC_{0\text{-}4}$）（表 2.6.6.6- 7）。

表 2.6.6.6- 7 ラット PPND-DRF 試験の母動物の血漿、乳汁及び新生児血漿中曝露量

Systemic exposure of Gd in maternal plasma at steady status (LD 6)				
Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.70**	**1.12**	**1.54**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-t_{last})	[µmol Gd·h/L]	1950	3320	3900
AUC(0-t_{last})$_{norm}$[a]	[kg·h/L]	2.88	3.06	2.62
t_{last}	[h]	24.0	24.0	24.0
C(0)	[µmol Gd/L]	3580	7110	7850
C(0)$_{norm}$[a]	[kg/L]	5.29	6.57	5.27
R_AAUC(0-t_{last})	[%]	79.2	90.1	152

aMean: arithmetic mean; LD: lactation day;
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point; AUC(0-t_{last})$_{norm}$: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C(0): Initial drug concentration estimated by log-linear regression of first 2 data points to back-extrapolate C(0); C(0)$_{norm}$: C(0) divided by dose per body weight;
R_AAUC: accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours;
t_{last}: last time point used for evaluation
a: The doses of Gd listed in the report were 0.6765 mmol/kg, 1.083 mmol/kg and 1.4895 mmol/kg, and these doses were used to calculate the dose-normalized values

Gd concentration in plasma of maternal and of pups (LD 7)							
Dose	[mmol Gd/kg]	**0.70**		**1.12**		**1.54**	
Parameter	**Unit**	aMean		aMean		aMean	
Maternal plasma[a]	[µmol Gd/L]	0.197		0.373		0.779	
		M	F	M	F	M	F
Pup pooled plasma[b]	[µmol Gd/L]	0.827	0.543	0.893	1.20	1.66	1.07
Maternal-to-pup ratios[c]		0.238	0.363	0.418	0.311	0.469	0.728

aMean: arithmetic mean; LD: lactation day;
M: male pups, F: female pups
a: Mean plasma values of LD6, 24 h (samples of 1-2 females/group)
b: Pup plasma samples were pooled per sex per litter, so that mean data for male and female pups were given in the report

Gd concentration in plasma of maternal and of pups in each maternal (LD 7)				
Dose	**Animal number**	**Plasma concentrations on LD 7 [µmol/L]**		
[mmol Gd/kg/day]		**Maternal**	**Pooled female pups**	**Pooled male pups**
0.70	3312	0.197	0.679	2.980
1.12	3317	0.307	1.080	0.585
	3318	0.440	1.120	0.669
1.54	3323	0.499	0.558	0.398
	3324	1.060	0.302	0.833

LD: lactation day

Gd concentration in plasma and in milk in maternal rats (LD 7)				
Dose	[mmol Gd/kg]	**0.70**	**1.12**	**1.54**
Number examined		5	6	6
Parameter	**Unit**			
AUC(0-4), plasma[a]	[µmol Gd·h/L]	1940	3300	3890
AUC(0-4), milk[b]	[µmol Gd·h/L]	2.95	6.15	7.07
Ratio milk/plasma (AUC)[c]		0.00152	0.00187	0.00182
Concentration, plasma, LD 7[d]	[µmol Gd/L]	0.197	0.373	0.779
Concentration, milk[b]	[µmol Gd/L]	0.737	1.54	1.77
Ratio milk/plasma (LD 7)[e]		3.74	4.13	2.27

LD: Lactation Day; M: male, F: female
AUC: Area under the curve
a: AUC(0-4) was calculated based on the exposure on LD 6, arithmetic mean given
b: Milk was collected on LD 7 from all dams, arithmetic mean given
c: Ratio listed in report is given for AUC(0-4), calculated based on mean values
d: Plasma concentration in females on LD 6, 24 h value, arithmetic mean given, if 2 values available
e: Ratio for milk concentration and plasma concentration in females on LD 7 (LD 6, 24 h value), calculated manually based on mean values

2.6.6.6.3.2　ラットを用いた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

参照項目：4.2.3.5.3.2　B003819

各群 22 例の交尾成立雌 Wistar 系ラットに、ガドクアトランの 0（生理食塩水）、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（120、360 及び 1000mg/kg）を、妊娠 6 日目から分娩後 20 日目まで 1 日 1 回連日静脈内ボーラス投与した。0.19mmol Gd/kg の低用量群 1 例のみ非妊により、第 1～4 群各群で 22/21/22/22 例の母動物にて評価した。自然分娩させたところ、第 1～4 群各群で 21/22、21/21、20/22 及び 22/22 例が出産した。生後 4 日目に可能な限り各群出生児を雌雄各 4 例に調整した。出生児は生後 21 日目に離乳させ、母動物及び各群の雌雄各 1 例以外の出生児は安楽殺した。選抜した F_1 雄を生後 119～121 日に安楽殺し、選抜した F_1 雌は F_1 交配後の妊娠 13/14 日目に安楽殺した。F_0 母動物においては以下の項目について評価した；生存率、一般症状、体重・体重増加量、摂餌量、妊娠期間、分娩及び自然分娩観察（出生児数、生死及び性比）、行動、剖検、卵巣及び子宮（着床数、着床後胚死亡数、黄体数、着床部位、生存及び死亡胚、胎盤形状・色調・サイズ、出産しなかった母動物の着床前後胚数)、血漿、乳汁及び特定の組織（大腿骨、脳、腎臓、肝臓、皮膚及び脾臓）中の Gd 濃度及び TK パラメータ。Gd 濃度測定のため、乳汁（投与 24 時間後）及び血漿を生後 4 及び 20 日目に採取し（各群 3 例)、組織（各群 3 例）を分娩後 21 日目の剖検にて投与 24 時間後に採取した。すべての F_1 出生児について、以下のパラメータ及びエンドポイントを離乳前に評価した；生存率、一般症状、体重・体重増加量、反射及び身体的発達（耳介展開、眼瞼開裂、聴覚性驚愕及び縮瞳反応)、並びに剖検所見。選択した F_1 出生児について、離乳後の以下のパラメータ及びエンドポイントを評価した：生存率、一般症状、体重増加、摂餌量、性成熟、運動性、聴覚性驚愕反応、順化、学習及び記憶（モーリス水迷路試験）、雌では性周期、交尾率、卵巣及び子宮頚部の検査、妊娠転帰は妊娠 13 日目（黄体数、着床数・部位、胎盤形状・色調・サイズ、死亡胚数及び分布)、精子の運動性、形態及び密度、生殖器重量、剖検所見、生殖器官(卵巣、子宮、膣及び子宮頚部、精巣及び精巣上体)の病理組織学的検査。離乳後の F_1 出生児から、交配期間終了後（雄）又は妊娠 13 日目（雌）の剖検時に、血漿及び特定の組織（大腿骨、脳、腎臓、肝臓、皮膚及び脾臓）を採取して Gd 濃度を測定した。

試験成績を 2.6.7.14 に示す。

母動物においてはいずれの用量においても、妊娠、分娩及び離乳までの授乳期間中に、被験薬投与に関連した死亡及び母動物パラメータへの影響は認められなかった。

F_1 世代出生児に関して離乳前の段階では、生後 0～4 日目（同腹児の調整）又は生後 4～21 日目（離乳）に生存率に対する被験薬投与による影響は認められず、一般症状、離乳前の反射及び身体的発達パラメータに対する影響も認められなかった。最高用量 1.55mmol Gd/kg 群の出生児の平均体重が、生後 1 及び生後 4 日目又は同腹児の調整後に対照群と比較して増加し、離乳までのすべての投与群で高かった。出生児の平均体重増加量は対照群の 10%以内に留まり、耳介展開、眼瞼開裂、聴覚性驚愕反応及び瞳孔収縮にも影響は認められず、毒性とは判断しなかった。

離乳後にはいずれの用量群においても被験薬投与に関連した死亡は認められなかった。F_1 雌出生児の妊娠期間を含め、被験薬投与に関連した一般症状や、体重及び摂餌量への影響は認められなかった。性成熟（亀頭包皮分離及び膣開口時期）に被験薬投与による影響は認められず、生殖エンドポイント（発情周期、交尾及び受胎能）並びに神経行動パラメータ（自発運動量、感覚機能及び学習・記憶)に、いずれの群においても被験薬投与に関連した影響は認められなかった。また、生殖器重量に被験薬投与に関連した変化はみられず、生殖器組織に肉眼的・病理組織学的異常所見も認められなかった。精子の運動性及び精子密度に被験薬投与に関連した影響は認められなかったものの、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg 群には精子形態に軽微な影響がみられた。両群では正常精子総数が対照群と比較して減少傾向を示し(各々-5.4%及び-4.1%)、それに対応した異常精子割合の増加（両投与群各々8.06%及び 6.73%　vs 対照群 2.68%)として観察された。これらの所見の内訳として、頭部を欠く精子の平均数増加傾向（両群で各々平均 4.2 及び 4.0　vs　施

設の背景データの最大平均値3.0)及び折れた鞭毛を有する精子の平均数増加傾向（両群で各々平均7.2及び5.1 vs 施設の背景データの最大平均値1.6）がみられた。これら値はガドクアトラン投与に関連して増加した可能性は否定できないものの、交配結果として生殖能又は妊娠転帰には異常所見が認められなかったことから、異常精子割合の増加又は増加傾向は毒性所見とはみなさなかった。また、いずれの用量群においても精巣及び精巣上体に病理組織学的異常所見は認められなかった。F_1世代の雌動物の0（対照）、0.19、0.56及び1.55mmol Gd/kg群では、各々21、20、21及び20例で妊娠が確認され、いずれの用量群においても卵巣、子宮及び同腹児パラメータに被験薬投与に関連した影響は認められなかった。

したがって、母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも最高用量1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）と推定された。

当該最高用量投与時の母動物の血漿、乳汁及び組織中Gd曝露量及び出生児の血漿中Gd曝露量を表2.6.6.6- 8に示す。

授乳21日目に採取した組織（腎臓、脾臓、肝臓、皮膚、左大腿骨及び脳）において、高用量（1/3例）、中用量（2/3例）及び低用量（1/3例）で定量可能なGdが検出された。乳汁中には痕跡程度の微量なGdが排泄された。試験の終了時、離乳後のF_1出生児の血漿及び組織中に定量可能な濃度のGdは検出されなかった。

表2.6.6.6- 8 PPND試験の無毒性量における母動物及び出生児の血漿、乳汁及び組織中曝露量

Matrix	Parameter [Unit as Gd]	F_0		F_1
Maternal and fetal NOAEL = 1.55 mmol Gd/kg/day				
		LD 4	LD 20/21	PND 119-121 (M) GD 13 (F)
Plasma	AUC_{tlast} [hr*µmol/L]	16100[a]	5090[a]	n/a
	C_{max} [µmol/L]	9270	4240	n/a
	$Concentration_{0h}$ [µmol/L]	135	264	<LLOQ
Milk	$Concentration_{0h}$ [µmol/L]	3.12	2.21	-
	Milk/plasma ratio[b]	0.0247	0.0097	-
Tissue	Concentration [nmol/g]			
Respective organ	Kidney	-	5513.8[d]	<LLOQ
	Spleen	-	282.5[d]	<LLOQ
	Liver	-	224.5[d]	<LLOQ
	Skin	-	88.0[d]	<LLOQ
	Bone[c]	-	46.0[d]	<LLOQ
	Brain	-	1.9[d]	<LLOQ

- : not measured; n/a = not applicable; AUC_{tlast}: area under the curve up to the last measurable concentration; C_{max}: maximum concentration; F_0: maternal animals; F_1: offspring; GD: gestation day; LD: lactation day; PND: post-natal day
<LLOQ: below lower limit of quantitation (0.0318 µmol/L for plasma and 0.159 nmol/g for tissues)
a: AUC_{tlast} due to exclusion of one missing sample in 1/3 females at 24h post-dose, all females sampled at all time points (before dosing, at 5 min, 1, 4, 7 and 24 hours post-dose)
b: Means, based on individual data
c: Tissue sample from femur, left
d: Data is derived from one F_0 female, no quantifiable Gd were measured in any other F_0 females

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験

2.6.6.6.4.1 新生児ラットを用いた拡張型単回投与毒性試験

参照項目：4.2.3.5.4.1 PH-41897

総計雌雄各 128 例（計 256 例）の生後 4 日齢 Wistar 系ラットを各群雌雄各 32 例ずつの 4 群に分け、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.2、0.6 及び 1.8mmol Gd/kg（0、129、387 及び 1160mg/kg）を単回静脈内投与した。動物は各群雌雄各 10 例を試験 2 日目（主試験群）に、他の雌雄各 10 例を 4 週間後に安楽殺した（回復試験群）。残りの雌雄各 12 例を TK 評価用サテライト動物とした。投与量は市販されている GBCA（ガドビスト／マグネビスト／EOB プリモビスト）の幼若動物を用いた毒性試験経験を基に設定した。4 日齢ラットでの技術的な静脈内投与可能な最大投与容量は 6mL/kg であり、これはガドクアトラン 0.3M/L 製剤で 1.8mmol Gd/kg に相当し、この用量は試験当時の予定臨床用量 0.03mmol Gd/kg の体表面積換算で約 9.5 倍に相当したため、最高用量に設定した。低用量 0.2mmol Gd/kg は体表面積換算でほぼ予定臨床用量に、中間用量 0.6mmol Gd/kg は約 3 倍に相当する用量として設定した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.15.1 に示す。

その結果、ガドクアトラン単回静脈内投与後の忍容性は良好で、生存率、体重、一般症状、臨床病理学的検査、尿検査、剖検及び器官重量に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。したがって、無毒性量は雌雄共に最高用量 1.8mmol Gd/kg/日（1160mg/kg/日）と推定された。

血漿中の Gd 全身曝露量に雌雄差は認められなかった。$AUC_{0\text{-}tlast}$ は概して用量比例的に増加した。C_{max} は 0.2 と 0.6mmol Gd/kg 群間で用量比例的に増加し、0.6 と 1.8mmol Gd/kg 群間では用量比例性を下回って増加した。T_{max} は採血直後（投与 5 分後）であり、その後 Gd 濃度は急速に低下し、投与 24 時間後には C_{max} の約 0.1%であった（表 2.6.6.6- 9）。組織中の Gd 曝露量に雌雄差は認められなかった。T_{max} はすべての臓器で投与 0.08 から 3 時間後の投与早期に観察された。観察最終時点の投与 24 時間後の組織中濃度（各々の臓器中濃度 C_{max}%）は心臓 1.8%～3.8%、胸骨 1.9%～4.8%、脾臓 10.8%～19.7%、皮膚 11.2%～13.3%、脳 27.3%～31.9%、肝臓 30.6%～44.2%、腎臓 50.3%～66.1%であった。血漿中平均 C_{max} と比較した最高組織中濃度は 84%（腎臓）、62%（胸骨）、45%（心臓）、16%（肝臓及び皮膚）、13%（脾臓）及び 3%（脳）であった（2.6.7.15.1）。

表 2.6.6.6- 9 新生児ラット拡張型単回投与試験の曝露量（雌雄合算）

Dose	[mmol Gd/kg]	**0.2**	**0.6**	**1.8**
	[mg/kg]	**129**	**387**	**1160**
Parameter		**gMean**	**gMean**	**gMean**
AUC(0-t_{last})	µmol Gd·h/L	1120	3440	9600
AUC(0-t_{last})$_{norm}$	kg·h/L	5.58	5.73	5.34
t_{last}	h	24	24	24
C_{max}	µmol Gd/L	455	1380	2830
$C_{max,norm}$	kg/L	2.28	2.29	1.57
t_{max}	h	0.08	0.08	0.08
C(t_{int})/C_{max}	%	0.1	0.1	0.1
t(int)	h	24	24	24

gMean: geometic mean;
AUC(0-t_{last}): AUC between 0 and last time point;
AUC(0-t_{last})norm: AUC between 0 and last time point normalized to dose per body weight;
C_{max}: maximum drug concentration; $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight; t(int): evaluation interval

2.6.6.6.4.2　幼若ラットを用いた短期反復静脈内投与試験

参照項目：4.2.3.5.4.2　R-13613

総計雌雄各 96 例（計 192 例）の Wistar 系若齢ラットを雌雄各 24 例ずつ 4 群に分け、ガドクアトランの 0（生理食塩液）、0.18、0.6 及び 1.8mmol Gd/kg（0、116、386 及び 1158mg/kg）を、生後 10、17 及び 24 日目の計 3 回反復静脈内投与し、各群雌雄各 12 例を生後 32 又は 33 日目に（主試験群）、残りの各群雌雄各 12 例を 8 週間（56 日間）の休薬期間終了後（回復試験群）に安楽殺した。更に、各群雌雄各 27 例に同様の 3 回反復静脈内投与して TK サテライト群として血漿及び臓器中 Gd を測定して TK を評価した。生後 10～24 日齢ラットはヒト新生児の脳及び腎臓の解剖学的及び機能発達状態を模倣するモデルとして適していると考えられたことから選択した。投与量は市販されている GBCA（ガドビスト／マグネビスト／EOB プリモビスト）の幼若動物を用いた毒性試験経験を基に設定した。最高用量 1.8mmol Gd/kg（投与容量 6mL/kg）は予定臨床用量の体表面積換算で約 9.5 倍、低用量 0.18mmol Gd/kg は臨床用量付近、中間用量 0.6mmol Gd/kg はその約 3 倍相当として選択した。

試験条件及び試験成績を 2.6.7.15.2 に示す。

その結果、生存率、一般症状、摂餌量、性成熟、行動検査、水迷路検査、機能観察バッテリー（FOB）、眼科学的検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学的検査及び尿検査）及び剖検所見に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。ガドクアトラン投与群では雌雄共に対照群に比して体重増加量の有意な低値が観察されたが、平均体重には対照群との差は認められなかったことから、被験薬投与による体重への悪影響は認められなかった。生後 32 日目に剖検した主試験群のすべてのガドクアトラン投与群雌動物において、脾臓に重量増加と組織学的検査で髄外造血亢進が観察された〔髄外造血のみられた動物数（0/8/1/5）には明確な用量相関性なし〕が、8 週間の休薬期間終了後（生後 88 日目）には髄外造血亢進及び脾臓重量の増加は観察されず完全に消失・回復した。髄外造血は幼若動物では特にばらつきが大きいことに関連した適応性変化であり、一般的にも毒性所見ではない。その他に被験薬投与に関連した影響は認められなかった。以上の成績から、幼若ラットへのガドクアトラン短期反復静脈内投与時の無毒性量は最高用量 1.8mmol Gd/kg/日（1158mg/kg/日）であった。

雌雄別 TK 評価結果（2.6.7.15.2 Summary of plasma and tissue exposures/concentrations of Gadolinium）から、全身曝露量（C_{max}）は生後 10 日目の 0.18mmol Gd/kg 群及び生後 24 日目の全投与群において雌雄差は認められなかった。生後 10 日目の 0.6 及び 1.8mmol Gd/kg 群では雌の曝露量が雄に比べて大きく、生後 24 日目の曝露量は雌雄共に用量に比例して増加した。生後 10 及び 24 日目共に C_{max} は投与 0.083～0.166 時間後（初回採血時）であり、生後 10 日及び 24 日目の雄動物、生後 24 日目の雌動物において全体として用量比例性に増加した。生後 10 日目と比較して 24 日目で曝露量は増加した。C_{24h} に基づく血漿中蓄積量は、生後 10 日目と比較して生後 24 日目では用量依存的に減少した。

数値のばらつきと限られたサンプル数に基づくと、性差は限定的であったため、生後 24 日目の最終投与時の曝露量については、雌雄合算データを下表に示す（表 2.6.6.6- 10）。

表 2.6.6.6- 10 幼若ラット短期反復投与試験の生後 24 日目の全身曝露量（雌雄合算）

Dose	**[mmol Gd/kg]**	**0.18**	**0.60**	**1.80**
Parameter	Unit	aMean	aMean	aMean
AUC(0-24)	[µmol·h/L]	1180	3260	11100
$AUC(0\text{-}24)_{norm}$	[kg·h/L]	5.89	5.44	6.14
t_{last}	[h]	24	24	696[a]
C_{max}	[µmol/L]	706	2420	7060
$C_{max,norm}$	[kg/L]	3.53	4.03	3.92
t_{max}	[h]	0.166[b]	0.083[c]	0.133[d]
$R_AAUC(0\text{-}t_{last})$	[%]	215	209	151

aMean = arithmetic mean
$AUC_{(0\text{-}24)norm}$ = AUC between 0 and 24 hours normalized to dose per body weight
C_{max} = maximum drug concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight
RAAUC = accumulation ratio calculated from AUCτ after multiple dosing and AUCτ after single dosing between 0 and 24 hours
tlast = last time point used for evaluation; tmax = time to reach maximum drug concentration in plasma
a = Tlast at the high dose is longer than 24 hours, as at the high dose, the plasma samples collected 696 hours (about 4 weeks) after last administration still showed measurable Gd levels at the high dose, but not at the low and mid dose. Although that does not have a big impact, $AUC_{(0\text{-}24)}$ is listed to allow better comparison.
b = deviating from study protocol, the samples of 5 out of 6 animals were collected 7 to 13 minutes after administration instead of 5 minutes
c = deviating from study protocol, the samples of 3 out of 6 animals were collected 7 minutes after administration instead of 5 minutes
d = deviating from study protocol, the samples of all 6 animals were collected 7 to 8 minutes after administration instead of 5 minutes

生後 10 及び 24 日目に採取したすべての組織（肝臓、腎臓、脳、心臓、脾臓、大腿骨及び皮膚）で Gd が定量可能であった。追跡期間中に採取した試料において、Gd 濃度は観察期間中に減少し、検出可能な期間は用量増加に伴って延長した。Gd の曝露量は用量増加に伴って増加した。血漿中で観察されたように、組織中の C_{max} もほとんどの場合、すべての用量で投与後の最初の時点（0.083 時間）に認められた。生後 10 日目には、いくつかの器官で雄の方が高く、他の器官では雌の方が高いというばらつきがみられたが、生後 24 日目には雄動物の曝露量が高かった高用量 1.80mmol Gd/kg 群を除き、おおむね雌雄同等の曝露が認められた。Gd 曝露量の組織と血漿間の比較では、血漿と比較して腎臓組織中で一貫して高い曝露量がみられた。生後 10 日目の $AUC_{(0\text{-}24)}$ に対する腎臓/血漿比は 5.85～12.3 であり、生後 24 日目では 2.74～4.02 であった。肝臓、脾臓、心臓、大腿骨及び皮膚では、血漿に対する組織中 $AUC_{(0\text{-}24)}$ の比は 0.1～1 の範囲であった（雄動物の生後 10 日目の 0.60mmol Gd/kg 群における肝臓での比 1.93 を除く）。最も低い組織対血漿中濃度比（ほとんどが 0.1 以下）は脳であった。投与 24 時間後におけるほとんどの組織中 Gd 濃度は血漿中よりも高かった。生後 10 日目と 24 日目の C_{max} は腎臓と血漿で最も高く、肝臓、脾臓、心臓、大腿骨及び皮膚で明らかに低く、脳ではるかに低かった（2.6.7.15.2 Summary of plasma and tissue concentrations of Gadolinium）。すべての組織において Gd 濃度は最終投与後 8 週間以内に数桁減少した。投与 8 週間後（生後 88 日目）の血漿、肝臓、脾臓及び皮膚における Gd 濃度は、ほとんどの動物で定量下限（0.159nmol/g）未満に減少した。大腿骨、心臓及び脳においては定量下限の最大 3 倍までの微量な Gd が検出された。Gd 濃度が最も高かったのは腎臓であり、投与 8 週間後にも少量の排泄が進行中であった。休薬期間中にすべての組織で Gd 濃度が数桁減少したことは、Gd が深部組織コンパートメントから緩徐に排泄されたことが示唆された。

2.6.6.7　局所刺激性試験

ラット及びサルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3.1.2 及び 2.6.6.3.2.2）において、ガドクアトラン製剤（0.3M 製剤）の投与部位の局所刺激性を評価したところ、忍容性不良の所見は認められなかった。また、静脈外に漏れた場合の影響を検討するため、更に市販予定製剤が 0.3M 製剤から 0.4M 製剤に変更されたことから、以下に示すように、2 つのウサギを用いた局所刺激性試験を実施した。

2.6.6.7.1　ウサギを用いた静脈周囲単回投与による局所刺激性試験（0.3M 製剤）

参照項目：4.2.3.6.1　PH-40538

当該局所刺激性試験は臨床で誤って静脈周囲に被験薬が漏れた場合の影響を検討するために実施した。雌雄各 4 例の NZW ウサギを用い、ガドクアトラン 0.3M 製剤を 0.5mL/動物の容量で左側後肢伏在静脈近傍へ単回投与し、陰性対照として等張生理食塩水の同量を右側後肢伏在静脈近傍へ単回投与した。投与部位周囲局所を投与 2、4 及び 24 時間後、2 日目以降毎朝観察し、体重を投与日、2 及び 5 日目に測定した。雌雄各 2 例は試験 2 日目に、残りの雌雄各 2 例は試験 5 日目に各々安楽殺した。剖検後投与部位周囲組織を採取して病理組織学的検査に供した。

試験成績を 2.6.7.16.1 に示す。

ガドクアトラン 0.3M 製剤又は陰性対照生理食塩水の静脈周囲への単回投与後、投与部位周囲局所の観察及び体重に毒性学的に意義のある影響は観察されなかった。ガドクアトラン 0.3M 製剤又は陰性対照生理食塩水の静脈周囲への単回投与後には、投与部位に軽度な発赤が、また、投与部位及び／又は投与部位周囲に血腫が観察されたものの、5 日目剖検時には認められず、全体として被験薬投与による変化とは考えられなかった。病理組織学的に混合細胞浸潤、出血、潰瘍及び痂皮等がみられたものの、ガドクアトラン 0.3M 製剤を投与した部位と生理食塩水を投与した部位で同様に観察され、投与手技に関連した非特異的外傷反応であると考えられた。

結論として、ガドクアトラン 0.3M 製剤又は陰性対照生理食塩水の静脈周囲への単回投与後の忍容性は良好で、臨床で誤って静脈周囲に漏れた場合にも重度な局所刺激性所見が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.7.2　ウサギ静脈内及び静脈周囲単回投与による局所刺激性試験（0.4M 製剤）

参照項目：4.2.3.6.2　B003706

ガドクアトラン市販予定製剤が 0.3M 製剤から 0.4M 製剤に変更されたことから、0.4M 製剤を用いた局所刺激性試験を追加実施した。雌雄各 4 例の NZW 系ウサギを用い、ガドクアトラン 0.4M 製剤を左側耳介周縁静脈の耳先端側上半分の静脈周囲に 0.1mL/動物の容量で単回投与し、陰性対照として生理食塩水を右側耳介周縁静脈の耳先端側上半分位置の静脈周囲に同容量を単回投与した。更に、ガドクアトラン 0.4M 製剤を左側耳介周縁静脈の耳根部側下半分位置へ 0.5mL/動物の容量で単回静脈内投与し、陰性対照として生理食塩水を右側耳介周縁静脈の耳根部下半分位置へ同容量を単回静脈内投与した。雌雄各 2 例を 3 日目に、残りの雌雄各 2 例を 8 日目に安楽殺して剖検後、投与部位周辺組織を採取して病理組織学的検査に供した。

試験成績を 2.6.7.16.2 に示す。

試験検査中、死亡例は認められず、全身性の一般症状も被験薬投与に関連した局所反応も認められず、摂餌量への影響も認められなかった。試験期間中に体重増加量の減少がみられたが、各動物には被験薬及び生理食塩水が両剤共に投与されているため、被験薬投与の影響を考察できないが、その体重増加量の減少はわずかであったことから毒性とはみなさなかった。

主として静脈周囲に投与した場合、投与部位周辺組織にガドクアトラン 0.4M 製剤投与に関連すると考えられるものの、毒性とはみなされない軽微かつ可逆的な組織所見が観察された（真皮の出血及び混合型炎症細胞浸潤、並びに表皮の萎縮又は過形成）。真皮の出血及び表皮過形成は、生理食塩水を投与した陰性対照部位でも認められたが、その発現率及び／又は程度は低かった又は弱かった。すべての所見は 8 日目には回復又は軽減し、被験薬の血管外漏出に関連した軽度な局所組織損傷と考えられた。

結論として、ウサギにガドクアトラン 0.4M 製剤を各々25.16mg／動物（静脈周囲 0.1mL／動物）及び 125.8mg／動物（静脈内 0.5mL／動物）の用量で静脈周囲又は静脈内単回投与したところ、病理組織学的検査でのみ認識された軽微な局所損傷所見がみられたが、その臨床的忍容性は良好であった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 新添加物カルコブトロールの安全性評価

カルコブトロールは、製剤中で遊離した Gd イオンを捕捉し、遊離 Gd に起因する毒性発現を予防する目的で添加されており、ガドクアトラン水和物製剤及び市販されているガドブトロール製剤[1)]に限定して使用される添加物（安定剤）である。

ガドクアトラン 0.4M（アムベルビスト静注）申請製剤はガドクアトランを有効成分とする MRI 用造影剤であり、体重 kg あたりの予定臨床用量は 0.1mL/kg（有効成分ガドクアトランとして 0.01mmol/kg、Gd として 0.04mmol Gd/kg）、添加物カルコブトロールの予定臨床用量は [redacted]（0.0196mg）/kg である。既承認ガドブトロール製剤（カルコブトロールとして [redacted]）の臨床用量は 0.1mL/kg（有効成分ガドブトロールとして 0.1mmol/kg、Gd として 0.1mmol Gd/kg）、添加物カルコブトロールとして [redacted] である。ガドクアトラン 0.4M 申請製剤の MRI 造影剤としての使用頻度及び使用目的は既承認ガドブトロール製剤と異ならない。すなわち、ガドクアトラン 0.4M 申請製剤を予定臨床容量（0.1mL/kg）投与時のカルコブトロール投与量（0.0196mg/kg）は、既承認ガドブトロール製剤の既承認添加物カルコブトロール投与量（[redacted]）の約 1/[redacted] であり、承認用量範囲内であると考えられる。

更に、ガドクアトラン製剤中のカルコブトロールの一般毒性及び生殖発生毒性は、ガドクアトラン 0.3M 製剤〔有効成分ガドクアトランの Gd として 0.3mmol Gd/mL 及び添加物カルコブトロールとして [redacted] 含有〕を用いて実施した毒性試験によって評価されている。ガドクアトラン 0.4M 申請製剤及び 0.3M 製剤の組成を表 2.6.6.8- 1 に示す（2.3.P.2.2.1.3）。

表 2.6.6.8- 1　　0.4M 製剤（申請製剤）及び 0.3M 製剤の組成

Composition	0.4 mol Gd/L formulation	0.3 mol Gd/L formulation
Drug substance		
BAY 1747846 (gadoquatrane)	0.4 mmol Gd/mL (257.9 mg/mL)	0.3 mmol Gd/mL (193.43 mg/mL)
Excipients		
Calcobutrol	0.196 mg/mL ([redacted] ratio versus Gadolinium in BAY 1747846)	[redacted] ([redacted] ratio versus Gadolinium in BAY 1747846)
[redacted]	q.s.	q.s.
Sodium chloride	3.140 mg/mL	[redacted]
Trometamol	1.210 mg/mL	[redacted]
Water for injection	[redacted]	[redacted]

q.s.: quantum sufficit

主としてガドクアトラン 0.3M 製剤を用いて実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6.8- 2 に示す。これらの試験成績より、カルコブトロールを含有するガドクアトラン製剤のラット及びサルにおける 4 週間反復投与時の無毒性量はガドクアトランとして 1000 又は 1006mg/kg であり、カルコブトロールとしての予定臨床用量の 39 倍と安全域は十分大きかった。生殖発生毒性試験においても問題となるような毒性は認められず、カルコブトロールとしての安全域は 14～39 倍であった。幼若動物の単回及び短期反復投与毒性試験におけるカルコブトロールとしての安全域は 45 倍であった。

更に、各群 18 例の Wistar 系ラットに、ガドクアトラン 0.2 及び 0.6mmol Gd/kg、市販されている環状構造 GBCA のガドブトロール及び線状構造 GBCA のガドジアミド 0.6mmol Gd/kg を週 4 回

1) ガドビスト静注製剤中においてはカルコブトロールナトリウムを添加物と定義したが、カルコブトロールと同意義と考えることができる。

2 週間計 8 回静脈内投与後、5、26 及び 52 週目に脳の MRI 撮像を実施し（2.6.2.2.2.3）、脳、皮膚及び骨中 Gd 濃度を測定した（2.6.4.4.2.4: 4.2.2.3.2 PH-41587）。その結果、ガドクアトランとガドブトロールの脳内 Gd 濃度は、同じ Gd 用量で比較した場合、非常に類似していた。Gd 濃度は経時的に低下し、1 年後（52 週目）には LLOQ レベル（0.01μmol Gd/kg）に近かった。低用量（1 回用量 0.2mmol Gd/kg）を投与した場合、ガドクアトランは、すべての時点で、また、検討したすべての脳領域（小脳、大脳及び脳幹）で、Gd 濃度の低下を示した。ガドジアミド（線状構造 GBCA）を投与された動物の脳では、脳内 Gd 濃度は約 1 桁高く、経時的な消失はほとんど認められなかった。

以上の結果から、カルコブトロールを含有したガドクアトラン製剤は遊離 Gd による毒性発現の可能性及び生体内金属イオンとのキレート反応が生じるリスクは市販されているガドブトロール製剤同様に低いと考えられ、当該添加物カルコブトロールの臨床使用に際して安全性上の懸念はないと考えられた。

表 2.6.6.8- 2　カルコブトロール含有ガドクアトラン製剤を用いた毒性試験における無毒性量及びそれらの添加物としての臨床用量との比（安全域）一覧

	NOAEL as gadoquatrane (mg/kg/day)	NOAEL as calcobutrol (mg/kg/day)	Safety margin of calcobutrol	Location (Report No.)
Single-dose toxicity				
Extended single-dose toxicity study in rats	3868	2.94	x 150	4.2.3.1.2 (PH-40089)
Extended single-dose toxicity study in monkeys	1930	1.47	x 75	4.2.3.1.4 (PH-40862)
Repeated-dose toxicity				
4-week repeated-dose toxicity study in rats	1000	0.76	× 39	4.2.3.2.2 (PH-40648)
4-week repeated-dose toxicity study in monkeys	1006	0.76	× 39	4.2.3.2.4 (R-12743)
Reproductive & development toxicity				
Fertility and early embryogenetic study in rats	1000 (F-Fertility: 360)	0.76 (F-Fertility:0.27)	× 39 (x 14)	4.2.3.5.1.1 (B002441)
Embryofetal development study in rats	Dam & Fetus: 1000	Dam & Fetus: 0.76	× 39	4.2.3.5.2.2 (R-14243)
Embryofetal development study in rabbits	Dam & Fetus: 1000	Dam & Fetus: 0.76	× 39	4.2.3.5.2.4 (R-14319)
Pre- and postnatal development study in rats	Dam & Infants: 1000	Dam & Infants: 0.76	× 39	4.2.3.5.3.2 (B003819)
Juvenile toxicity				
Extended single-dose toxicity study in PND 4 rats	1160	0.88	x 45	4.2.3.5.4.1 (PH-41897)
Three times repeated-dose study in rat (PND 10, 17 & 24)	1158	0.88	x 45	4.2.3.5.4.2 (R-13613)
Genotoxicity*				
In vivo micronucleus test (integrated in rats 4-week study)	1000	0.76	negative	4.2.3.2.2 (PH-40648)
Local tolerance				
Single paravenous administration in rabbits (0.3M formulation: 0.5mL/kg)	no local intolerance reaction			4.2.3.6.1 (PH-40538)
Single intravenous & paravenous administration in rabbits (0.4M formulation: intravenous 0.5mL/kg, paravenous 0.1 mL/kg)	no local intolerance reaction			4.2.3.6.2 (B003706)

*Negative genotoxicity (*in vitro* & *in vivo*) of calcobutrol has also been confirmed by gadobutrol formulation

2.6.6.8.2 代謝物の毒性

ガドクアトランは静脈内投与後、代謝されることなく腎排泄されること（2.6.4.5）から、代謝物の毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.3 不純物及び分解生成物の安全性評価

最終原薬に遺伝毒性不純物は検出されていない（2.3.S.3.2.2）。最終原薬中の非遺伝毒性不純物は以下の 4 種類（特定不純物）以外は安全性確認の必要ない濃度（0.05%以下）で管理されている（2.3.S.3.2.1）。 1*、 2*、 3* 及び 4* の原薬中規格上限は[redacted]%又は[redacted]%である（2.3.S.4.1）。これら不純物の安全性については、これらを含有する製剤ロット（ロット番号及び不純物含有濃度は 2.6.7.4 参照）を用いたラット及びサル 4 週間反復静脈内投与試験（2.6.6.3.1.2 及び 2.6.6.3.2.2）において評価されている。すなわち、これら 4 週間反復投与試験のガドクアトランとしての無毒性量と使用したロット中不純物含量（%）から求めた各々の不純物の実質的安全用量が、各不純物の臨床最大用量より十分高いことから、それら各不純物の規格の安全性は担保されている（表 2.6.6.8- 3）。

表 2.6.6.8- 3 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量から求めた 4 種類の不純物各々の実質的安全用量と各臨床最大用量との比較

	1*	2*	3*	4*
Actual confirmed safety doses from toxicology studies				
Contents % in batch	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
Rat [a] (mg/kg/day)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monkey [a] (mg/kg/day)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Clinical maximal doses				
Specification	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
Human [b] (mg/kg/day)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a NOAEL as gadoquatran (1000 or 1006 mg/kg/day) x each impurity content % /100
b Clinical recommended dose of gadoquatrane (25.79 mg/kg/day) x each impurity specification % /100

最終製剤に関しては、3 種類の分解生成物（ 5 ┘6*、 7* ）の製剤中規格上限が各々[redacted]%と安全性確認の必要な閾値を超える（2.3.P.5.1）が、それらは毒性試験で使用したロット中には含有されていなかった。したがって、それら分解生成物の親化合物（活性本体）ガドクアトランとの高い構造類似性に基づいた安全性評価（Toxicology Assessment of Degradation Products）[1)]を実施した。以下にその安全性評価の概略を要約する。

5 ┘6* は[redacted]であり、 7* は[redacted]で、いずれもガドクアトランの部分構造体であり、新たな毒性官能基（toxicophore）も付加されていない。毒性学的リードアクロスでは、分子指紋由来の類似性検討が予測性に適切とされるため、ECFP4 指紋を用いて親化合物との構造類似性を検討したところ、 5 ┘6* は[redacted]、 7* は[redacted]という高い構造類似性（タニモト係数）が示された。また、これらの分解生成物の物理化学的性質（分子量、水溶性及び位相幾何学的極性表面積）も親化合物と類似することから、ガドクアトアンと同様に膜透過性は無視できるか又は認められず、その後生体内で代謝されないことが示唆された。

これら分解生成物は、Derek（Derek Nexus：6.4.1、Nexus：2.7.2、Derek KB 2024 1.0）及びLeadscope（Version：2023.0.02-4、ICH-M7：Bacterial Mutation v2）による（Q）SAR、並びにVITIC 毒性データベース（Version：5.0.2）による評価の結果、遺伝毒性のアラートは認められなかった（Class 4 非遺伝毒性不純物）。また、Derek 及び OECD QSAR Toolbox（version 4.7）による評価の結果から皮膚感作性アラートもみられず、親化合物とこれら分解生成物にはいずれも肝毒性などの 54 の毒性エンドポイントのアラートも認められなかった。

非遺伝毒性不純物の安全性評価に関する EMA リフレクション・ペーパー案（2024）によると、活性本体と構造的に類似し、官能基の大部分を保持しているような不純物は活性本体と同様とみなすことができるとされている。

・ガドクアトランは一連の非臨床安全性試験の結果から、ヒトに対するリスクとなるような所見は認められず、分解生成物についても同等の安全性プロファイルを有すると推察される。

・ガドクアトランの薬理作用は既知であり、ヒトに対する急性のリスクとなるような受容体や酵素などの生物学的構造との相互作用は予測されない。分解生成物については[redacted]であるため親化合物（活性本体）と比較して緩和度が低下する可能性が考えられるが、それらの安全性は親化合物と同等であると予想される。

・ガドクアトランは代謝されず、腎臓を介して糸球体ろ過により速やかに排泄されるが、物理化学的性質の類似性に基づき、分解生成物についても代謝されることなく速やかに尿中排泄されると予想される。

以上の評価結果から、上記 3 種類の分解生成物はガドクアトランと同等の毒性／安全性プロファイルを有すると考えられ、これら分解生成物の毒性試験を実施しなくとも、ガドクアトランの一連の非臨床試験成績に基づいて[redacted]%の含有による安全性上のリスクは想定されず、それらの含有は許容されると考えられる。

2.6.6.8.4　光毒性

ガドクアトランは 290～700nm の可視光範囲において吸収はほとんど認められず、モル吸収係数が 1000$Lmol^{-1}cm^{-1}$未満であったこと（2.3.S.3.1.2.2）から、光毒性のリスクはないと考えられる。

2.6.6.9 考察及び結論

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

雌雄ラット及び雄カニクイザルを用いた拡張型単回静脈内投与試験の結果、概略の致死量は雌雄ラットで 6mmol Gd/kg（3868mg/kg）超、雄サルで 3mmol Gd/kg（1930mg/kg）超であった。これら高用量の単回静脈内投与時においても毒性所見を誘発せず良好な忍容性が認められた。

ガドクアトランはラット及びカニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験で最高用量まで毒性所見を惹起しなかった。最高用量はラットでは限界用量 1000mg/kg（1.55mmol Gd/kg に相当）、カニクイザルでは 1006mg/kg（1.56mmol Gd/kg に相当）を設定した。投与終了時に観察された被験薬投与に関連した唯一の所見は尿細管上皮の空胞化であった。この腎尿細管上皮の空胞化は、環状構造の GBCA であるガドブトロールの申請資料概要中の反復投与毒性試験のまとめ[2)]及び最近の GBCA 文献[3,4)]において考察されているように、GBCA 及びヨード X 線造影剤の毒性試験のほか、高張輸液の大量投与時にも観察され、尿細管上皮細胞への造影剤分子などの取り込み又は再吸収による貯蔵現象であり、当該変化は腎機能への影響を伴わず、休薬により回復する可逆性変化であり、毒性とはみなされていない。ガドクアトラン投与により観察された変化も、休薬により消失又は軽減し、腎臓の電子顕微鏡検査において空胞以外の他のオルガネラに超微形態学的変化は認められず、また、腎機能への影響も認められなかった。雌雄サルへの 4 週間反復静脈内投与試験においても、尿細管上皮の空胞化は認められたものの、最高用量 1.56mmol Gd/kg（1006mg/kg）まで毒性所見は認められず、忍容性は良好であった。

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

生殖発生毒性試験は ICH S5（R3）ガイドラインの 3 試験法に従って実施した。受胎能及び初期胚発生に関する試験を除き、本試験実施前に使用する妊娠母動物数を限定した用量設定試験を実施した。その結果、すべての主要な生殖発生毒性試験では 0（生理食塩水）、0.19、0.56 及び 1.55mmol Gd/kg（120、360 及び 1000mg/kg 相当）の用量を、ラットにはボーラスで、ウサギには約 10 分間の短時間注入にて反復静脈内投与した。投与期間中の TK プロファイル、剖検時の血漿中及び／又は組織中の Gd 濃度から、投与期間中及びそれ以上にわたる全身曝露が確認された。乳汁中への排泄は無視できる濃度であった。胚・胎児発生及び受胎能及び初期胚発生に関する試験の終了時における親動物の組織中の Gd 濃度は腎臓中で最も高く、次いで脾臓及び肝臓、続いて皮膚及び骨(左大腿骨)の順に分布し、定量可能な場合は脳で最も低く、予想されたように腎臓で最高濃度が検出された。出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験の終了時には、いずれの F_1 出生児においても組織中に Gd は検出されなかったことから、検査した組織中から完全に排泄されたことが示された。

雄動物には交配 14 日前から交配期間中、雌動物には交配 15 日前から交配期間中及び着床（妊娠 7 日目）まで投与した受胎能及び初期胚発生に関する試験において、1.55mmol Gd/kg の用量は胚生存に対する雌介在性のボーダーライン的な影響がみられた。平均死亡胚数がわずかに増加し、3 例の死亡胚を認めた母動物の割合が相対的に高かったことに関連して、着床後胚死亡の割合が対照群及び施設背景値の両方に比べてわずかに増加した。すなわち、対照群では 0%、施設背景発生率は 4.49%であったことに対して、1.55mmol Gd/kg 群では 3 例の死亡胚を有する母動物が 20%（4/20 例）を占めた。生殖発生毒性試験では母動物単位で評価するため、複数母動物に観察された変化は、多数の死亡胚を認めた 1 母動物出現の場合に比して生物学的に意味があると考えられた。この試験では被験薬を両性へ投与していることから、妊娠転帰に対する影響は、片方又は両性によっても生じる可能性がある。当該試験では着床後胚死亡が増加した 4 例の母動物すべ

てにおいて、交尾の成立した交配相手雄動物について、精子の運動性及び密度に異常はみられず、また、雄性生殖器の病理組織学的検査においても異常は認められていないことから、胚の生存率に対するこのボーダーライン的な影響は雄動物を介したものではなく、雌動物における初期胚発生（受胎・着床・妊娠維持など）への影響が示唆された。したがって、本試験における雌受胎能に対する無毒性量は 0.56mmol Gd/kg/日（360mg/kg/日）であった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、検討した最高用量まで、被験薬投与に関連した影響は認められず、胎児に外表、内臓及び骨格の奇形及び変異を誘発しなかった。以上から、ガドクアトランの母動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児に対する無毒性量は、いずれも最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。

ラット出生前及び出生後の発生に関する試験においても、いずれの自然分娩パラメータにも被験薬投与に関連した影響は認められなかった。F_1 世代では、生存、成長、性成熟、神経行動学的又は生殖機能に対する影響は認められなかった。母動物（一般毒性及び生殖能）に対する無毒性量及び出生児に対する無毒性量は、いずれも最高用量である 1.55mmol Gd/kg/日（1000mg/kg/日）であった。Gd 曝露量は、すべての用量群において生後 4 及び 20 日目の乳汁中濃度と比較して血漿中で高い濃度が観察された。

成熟動物におけるガドクアトランとガドブトロールの安全性プロファイルは本質的に変わらないと予想されることから、幼若動物における毒性学的安全性プロファイルも同様であると予想される。このことを確認し、ガドクアトランの（正期産新生児を含む）小児患者における使用を支持するために、幼若ラットを用いた 2 つの毒性試験すなわち、新生児（4 日齢）ラットを用いた拡張型単回静脈内投与試験（2.6.6.6.4.1）及び 10 日齢ラットを用いた短期反復投与試験（2.6.6.6.4.2）を実施した。実施された両幼若動物を用いた毒性試験において、ガドクアトラン投与による忍容性は良好であり、無毒性量は両試験共に検討した最高用量である 1.8mmol Gd/kg/日（1160 又は 1158mg/kg/日）であった。これらの試験の結果から、小児患者へのリスクとなるような所見は認められなかった。

以下の文献考察は、ヒトと比較したラットにおける腎臓及び脳（及び血液脳関門 BBB を含む）の解剖学的及び機能的発達に関する情報を提供するものである。ラットの腎臓の解剖学的発達は生後 4 日目では不完全で生後 11 日目に完了する一方、ヒトでは妊娠 35 週頃には既に腎形成及び腎臓血管系の成長が完了すること[5]、その腎形成は妊娠（胎齢）約 5 週に始まり、解剖学的発達は 35 週に完了すること、その糸球体ろ過レベルは生後 2 週間で出生時の 2～3 倍まで増加し、1 歳児で成人の 90%に達する[6]又は 1～2 歳児で成人レベルに達する[7]と報告されている。脳及び BBB に関しては、ラットはいわゆる「脳が生後発達する動物」と称され[8]、ラットの BBB は生後 3～4 週目に成熟が完了すると報告されている[9]。一方、ヒトの脳は出生前から成熟が始まる（脳の成熟に要する期間の種差は大きく、げっ歯類で出生後から数週間、ヒトでは出生前から 2～3 年）と報告されている[10]。ラットとヒトにおける腎臓と脳の発達に関する差異を考慮すると、拡張型単回投与試験で用いた 4 日齢のラットは、腎臓と脳の両方の解剖学的及び機能的発達状況に関して、ヒト正期産新生児とは若干異なっている。ヒト正期産新生児の腎臓は解剖学的に発達が完了しているが、ラットの腎臓では生後 10 日以降に発達が完了する。更に、幼若ラットの腎機能は未熟であるが、満期出生したヒト 1 歳児の糸球体ろ過機能は成人のそれに近い。すなわち、4 日齢ラットの腎臓は「早産児」の発達段階に近く、10 日齢ラットは「正期産の新生児」の発達段階に近い。10 日齢のラットは脳の発達に関してはヒト新生児期とは依然として異なるものの、生後 4 日のラットと比較するとヒト正期産新生児のリスク評価に適していると考えられる。したがって、短期反復投与試験には 10 日齢のラットを用いた。

主要な毒性試験から得られた無毒性量における曝露量と臨床曝露量（4 つの第Ⅰ相試験のプールした PK 評価及び第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析結果に基づく）との比（曝露量比／安全域）を表 2.6.6.9- 1 に示す。

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

更に、反復投与毒性試験では動物に28日間以上連日投与した結果得られた無毒性量が1.55～1.56mmol Gd/kgであったことから、その累積無毒性量は43.4mmol Gd/kg超であり、これは原則単回投与での臨床用量0.04mmol Gd/kgの1000倍超に相当する。

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

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

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

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

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

ガドクアトランは、290～700nmの可視光範囲においてほとんど吸収は認められず、モル吸光係数は$1000 Lmol^{-1}cm^{-1}$未満であったことから、光毒性を引き起こすような光反応性はなく、したがって光毒性のリスクはない。

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

結語

ガドクアトランによる一連の毒性試験の結果は、成人及び小児患者における診断的使用を支持するものであった。

表 2.6.6.9- 1 主要な毒性試験の無毒性量における曝露量とその臨床曝露量比

Study type	Dose		C_{max}		AUC_{0-24}			
Species (Gender)	mmol Gd/kg	mg/kg	µmol Gd/L	MoE	µmol Gd·h/L	MoE	Module No.	Report No.
Extended single dose toxicity studies								
Rat (M/F)	6	3868	12845	32	6550	16	4.2.3.1.2	PH-40089
Monkey (M)	3	1930	26200	66	20500	49	4.2.3.1.4	PH-40862
4-week repeated-dose toxicity studies								
Rat (M) Day 21/22	1.55	1000	4642	12	2257	5	4.2.3.2.2	PH-40648
(F)	1.55	1000	3873	10	1571	4		
Monkey (M) Day 28	1.56	1006	6677	17	6741	16	4.2.3.2.4	R-12743
(F)	1.56	1006	7122	18	6613	16		
Reproductive and developmental toxicity								
Fertility and early embryogenesis study								
Rat (M[a])	1.55	1000	6230	16	8380	20	4.2.3.5.1.1	B002441
(F_0-general tox.[b])	1.55	1000	4290	11	5210	12		
(F_0-fertility[b])	0.56	360	1580	4	1720	4		
Embryo-fetal development studies								
Rat[c] (F_0/F_1)	1.55	1000	6180	16	7490	18	4.2.3.5.2.2	R-14243
Rabbit[d] (F_0/F_1)	1.55	1000	10400	26	9680	23	4.2.3.5.2.4	R-14319
Pre- and postnatal development study								
Rat[e] (F_0/F_1)	1.55	1000	4240	11	5090	12	4.2.3.5.3.2	B003819
Juvenile toxicity								
Extended single dose toxicity study								
Juvenile-Rat[f] (M/F)	1.8	1160	2830	7	9600	23	4.2.3.5.4.1	PH-41897
3-times/2 weeks repeated-dose toxicity study								
Juvenile-Rat[g] (M/F)	1.8	1158	7060	18	11100	26	4.2.3.5.4.2	R-13613
Human	0.04		397.2[h]		421[i]		2.7.2.3.2.3	B003824/ B003468

M: Male, F: Female, M/F: TK pooled data of males and females, GD: gestation day, LD: lactation day,
PND: post natal day, MoE: multiple of exposure,
a: Blood collection on Day 48, b: Blood collection on Day 1 (the 1st treatment day) from Dam,
c: Blood collection on GD 17 from Dam, d: Blood collection on GD 19 from Dam,
e: Blood collection on LD 20 from F_0 female, f: 4-days old rat with blood collection on Day 1,
g: Treatment started from 10-days old and TK data of blood collection at PND 24.
h: Human C_{max} is derived from pooled PK evaluation of clinical studies 19324, 19414, 19730, 21180 (report no. B003824) using the geometric mean of the overall $C_{max,norm}$ (9.93 kg/L) after the clinical recommended dose of 0.04 mmol Gd/kg.
i: Human AUC is derived from population pharmacokinetics in Phase 3 (clinical study 19553, report no. B003468) using the median value for healthy GFR volunteer and patients after the clinical recommended dose of 0.04 mmol Gd/kg.

2.6.6.10　図表

図表は本文中に適切に配置した。

引用文献一覧

1) Toxicology Assessment of Degradation Products: 2025 (Bayer AG 社内資料)

2) ガドブトロール（ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 5mL／ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 7.5mL／ガドビスト静注 1.0mol/L シリンジ 10mL）バイエル薬品株式会社：9.非臨床概要（毒性）（2015 年）医薬品医療機器総合機構：公開申請資料概要

3) Gendron C et al., Invest Radiol 2024:59:108-123

4) Davies J et al., Archives Toxicol 2022:96:403-429

5) Zoetis T and Hurtt ME, Birth Defects Research (Part B) 2003:68:111-120

6) Rhodin MM et al., Paediatr Nephrol 2009:24:67-76

7) EMA CPMP/PEG/35132/03, 2004: Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use

8) Romijn HJ et al., Early Human Development 1991:26:61-67

9) Utsumi H et al., Am J Physiol Cell Physiol 2000:279:C361-C368

10) Cucullo L., Prenatal Development of the Human Blood-Brain Barrier. D. Janigro (ed.), Mammalian Brain Development, Contemporary Neuroscience 2009, doi: 10.1007/978-1-60761-287-2_4

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicological Studies with BAY 1747846

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain [Gender]	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity						
Systemic Single Dose	Rat/ Wistar [m]	intravenous	0, 0.2 (129), 1.2 (770), 3.5 (2254) mmol Gd/kg (mg/kg)	No	PH-40629	4.2.3.1.1
Extended Single Dose	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.6 (387), 1.8 (1160), 6 (3868) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	PH-40089	4.2.3.1.2
Systemic Single Dose	Cynomolgus monkey [m+f]	intravenous	0, 0.9 (580), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	No	PH-40636	4.2.3.1.3
Extended Single Dose	Cynomolgus monkey [m]	intravenous	0, 1 (643), 3 (1930) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	PH-40862	4.2.3.1.4
Repeat-Dose Toxicity						
2 weeks	Rat/Wistar [m]	intravenous	0, 0.3 (193), 0.9 (580), 1.5 (967) mmol Gd/kg (mg/kg)	No	PH-40632	4.2.3.2.1
4 weeks + 8 week recovery (incl. MNT *in vivo*)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.2 (129), 0.6 (386), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	PH-40648	4.2.3.2.2
1 week	Cynomolgus Monkey [m+f]	intravenous	0, 0.15 (97), 0.45 (290),1.56 (1006) mmol Gd/kg (mg/kg)	No	PH-40634	4.2.3.2.3
4 weeks + 8 week recovery[b]	Cynomolgus Monkey [m+f]	intravenous	0, 0.15 (97), 0.45 (290), 1.56 (1006) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	R-12743	4.2.3.2.4

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicological Studies with BAY 1747846

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain [Gender]	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Genotoxicity						
In vitro						
Salmonella/microsome assay	Salmonella strains	*In vitro*	16 - 5000 µg/plate	Yes	PH-39999	4.2.3.3.1.1
Micronucleus test *in vitro*	V79 Chinese hamster cells	*In vitro*	25 - 500 µg/mL	Yes	PH-40155	4.2.3.3.1.2
In vivo						
Micronucleus test *in vivo* (integrated in 4-week rat study)	Rat/ Wistar	intravenous	0, 0.2 (129), 0.6 (386), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	PH-40648	4.2.3.3.2.1 (4.2.3.2.2)
Reproductive Toxicity						
Fertility and Early Embryonic Development [a]	Rat/ Wistar [m+f]	Intravenous M: 2ws pre-mating-, F: 15ds premating- GD7	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	B002441	4.2.3.5.1.1
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development[a]	Rat/ Wistar [f]	Intravenous, GD7-17	0, 0.2 (129), 0.6 (386), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	R-14150	4.2.3.5.2.1
Embryo-Fetal Development[a]	Rat/ Wistar [f]	Intravenous, GD6-17	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	R-14243	4.2.3.5.2.2
Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development[a]	Rabbit/ New Zealand White [f]	Intravenous, GD7-19	0, 0.3 (193), 0.9 (580), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	R-14147	4.2.3.5.2.3
Embryo-Fetal Development[a]	Rabbit/ New Zealand White [f]	Intravenous, GD6-19	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	R-14319	4.2.3.5.2.4
Dose Range-Finding Developmental and Prenatal/Postnatal Reproduction[a]	Rat/ Wistar [f]	Intravenous, GD6-LD6	0, 0.70 (451), 1.12 (722), 1.54 (993) mmol Gd/kg (mg/kg)	No	R-14123	4.2.3.5.3.1
Developmental and Prenatal/Postnatal Reproduction[a]	Rat/ Wistar [f]	Intravenous, GD6-LD20	0, 0.19 (120), 0.56 (360), 1.55 (1000) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	B003819	4.2.3.5.3.2

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicological Studies with BAY 1747846

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain [Gender]	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Juvenile toxicity studies						
Single Dose + 4 week recovery	Juvenile Rats/ Wistar [m+f]	Intarvenous	0, 0.2 (129), 0.6 (387), 1.8 (1160) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	PH-41897	4.2.3.5.4.1
Three times Repeated Dose/ 2 weeks + 8 week recovery[a]	Juvenile Rats/ Wistar [m+f]	Intravenous	0, 0.18 (116), 0.6 (386), 1.8 (1158) mmol Gd/kg (mg/kg)	Yes	R-13613	4.2.3.5.4.2
Local Tolerance						
Local tolerability for 300 mmol Gd/mL formulation	Rabbit [m+f]	paravenous	0.5 mL/animal	Yes	PH-40538	4.2.3.6.1
Local tolerability for 400 mmol Gd/mL formulation[b]	Rabbit [m+f]	Intravenous paravenous	0.5 mL/animal 0.1 mL/animal	Yes	B003706	4.2.3.6.2

GD: gestation day, 2ws: 2 weeks, 15 ds: 15 days, LD: lactation day
Specified studies were conducted at Charles River Laboratories, Inc., United States[a] or France[b]. Other studies were done at Bayer AG, Germany

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicokinetic Studies

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity						
Systemic Single Dose	Rat/ Wistar [m]	intravenous	0, 0.2, 1.2, 3.5 mmol Gd/kg (129, 770, 2254 mg/kg)	No	PH-40629	4.2.3.1.1
Extended Single Dose	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.6, 1.8, 6 mmol Gd/kg (387, 1160, 3868 mg/kg)	Yes	PH-40089	4.2.3.1.2
Systemic Single Dose	Cynomolgus Monkey [m+f]	intravenous	0, 0.9, 1.55 mmol Gd/kg (580, 1000 mg/kg)	No	PH-40636	4.2.3.1.3
Extended Single Dose	Cynomolgus Monkey [m]	intravenous	0, 1, 3 mmol Gd/kg (643, 1930 mg/kg)	Yes	PH-40862	4.2.3.1.4
Repeat-Dose Toxicity						
2 weeks	Rat/ Wistar [m]	intravenous	0, 0.3, 0.9, 1.5 mmol Gd/kg (193, 580, 967 mg/kg)	No	PH-40632	4.2.3.2.1
4 weeks + 8 week recovery (incl. MNT *in vivo*)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.2, 0.6, 1.55 mmol Gd/kg (129, 386, 1000 mg/kg)	Yes	PH-40648	4.2.3.2.2
7 days	Cynomolgus Monkey [m+f]	intravenous	0, 0.15, 0.45, 1.56 mmol Gd/kg (97, 290, 1006 mg/kg)	No	PH-40634	4.2.3.2.3
4 weeks + 8 week recovery	Cynomolgus Monkey [m+f]	intravenous	0, 0.15, 0.45, 1.56 mmol Gd/kg (97, 290, 1006 mg/kg)	Yes	R-12743	4.2.3.2.4

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicokinetic Studies

Type of Study/ Treatment Duration	Species/ Strain	Method of Administration	Doses/ Concentrations	GLP	Report Number	Location in CTD
Reproductive Toxicity						
Fertility and Early Embryonic Development	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.19, 0.56, 1.55 mmol Gd/kg (120, 360, 1000 mg/kg)	Yes	B002441	4.2.3.5.1.1
Dose Range-Finding (DRF) Embryo-Fetal Development	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.2, 0.6, 1.55 mmol Gd/kg (129, 386, 1000 mg/kg)	Yes	R-14150	4.2.3.5.2.1
Embryo-Fetal Development	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.19, 0.56, 1.55 mmol Gd/kg (120, 360, 1000 mg/kg)	Yes	R-14243	4.2.3.5.2.2
DRF Embryo-Fetal Development	Rabbit/ New Zealand White [f]	intravenous	0, 0.3, 0.9, 1.55 mmol Gd/kg (193, 580, 1000 mg/kg)	Yes	R-14147	4.2.3.5.2.3
Embryo-Fetal Development	Rabbit/ New Zealand White [f]	intravenous	0, 0.19, 0.56, 1.55 mmol Gd/kg (120, 360, 1000 mg/kg)	Yes	R-14319	4.2.3.5.2.4
DRF of Prenatal/Postnatal Development (PPND)	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.70, 1.12, 1.54 mmol Gd/kg (451, 722, 993 mg/kg)	No	R-14123	4.2.3.5.3.1
PPND	Rat/ Wistar [f]	intravenous	0, 0.19, 0.56, 1.55 mmol Gd/kg (120, 360, 1000 mg/kg)	Yes	B003819	4.2.3.5.3.2
Juvenile Toxicity						
Single Dose	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.2, 0.6, 1.8 mmol Gd/kg (129, 387, 1160 mg/kg)	Yes	PH-41897	4.2.3.5.4.1
Three times repeated dose (PND 10, 17, 24)	Rat/ Wistar [m+f]	intravenous	0, 0.18, 0.6, 1.8 mmol Gd/kg (116, 386, 1158 mg/kg)	Yes	R-13613	4.2.3.5.4.2

M Males
F Females, PND Postnatal day

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose		Sex	Total exposure (as gadorinium)					
			C_{max}		$AUC_{(0-24)}$			Location in
mg/kg	mmol Gd/kg		[µmol Gd/L]	MoE	[µmol Gd·h/L]	MoE	Report No.	CTD
Rat								
387[a)]	0.6	M+F	1291	3	552+	1	PH-40089	4.2.3.1.2
387[b)]		M+F	1564	4	693+	2	(Extend. single dose)	
1160[a)]	1.8	M+F	3873	10	1704+	4		
1160[b)]		M+F	3898	10	1768+	4		
3868[a)]	6	M+F	12845	32	6550+	16		
3868[b)]		M+F	12400	31	6270+	15		
129	0.2	M	349	1	224	1	PH-40648	4.2.3.2.2
129		F	558	1	222	1	(4-week repeated dose)	
386	0.6	M	1075	3	680	2		
386		F	1609	4	719	2		
1000	1.55	M	4642	12	2257	5		
1000		F	3873	10	1571	4		
120	0.19	M	684	2	862	2	B002441	4.2.3.5.1.1
120[e)]		F	660	2	1240	3	(FEED)	
360	0.56	M	1740	4	2080	5		
360[e)]		F	1580	4	1720	4		
1000	1.55	M	6230	16	8380	20		
1000[e)]		F	4290	11	5210	12		
120 (GD17)	0.19	F	605	2	740	2	R-14243	4.2.3.5.2.2
360 (GD17)	0.56	F	1950	5	2170	5	(EFD)	
1000 (GD17)	1.55	F	6180	16	7490	18		
120 (LD20)	0.19	F	709	2	589	1	B003819	4.2.3.5.3.2
360 (LD20)	0.56	F	2680	7	2240	5	(PPND)	
1000 (LD20)	1.55	F	4240	11	5090	12		

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose		Sex	Total exposure (as gadorinium)					
			C_{max}		$AUC_{(0-24)}$			Location in
mg/kg	mmol Gd/kg		[µmol Gd/L]	MoE	[µmol Gd·h/L]	MoE	Report No.	CTD
Juvenile Rat								
129	0.2	M+F	455	1	1120	3	PH-41897	4.2.3.5.4.1
387	0.6	M+F	1380	3	3440	8	(Single dose)	
1160	1.8	M+F	2830	7	9600	23		
1158 (PND 10)	1.8	M+F	4010	10	7320	17	R-13613	4.2.3.5.4.2
(PND 24)			7060	18	11100	26	(Short-term repeated-dose)	
Monkey								
643	1.0	M	11400	29	7580+	18	PH-40862	4.2.3.1.4
1930[c)]	3.0	M	26200	66	20500+	49	(Extend. Single dose)	
1930[d)]	3.0	M	24200	61	20400+	48		
97	0.15	M	719	2	693	2	R-12743	4.2.3.2.4
97	0.15	F	712	2	731	2	(4-week repeated dose)	
290	0.45	M	1952	5	1819	4		
290	0.45	F	2213	6	1876	4		
1006	1.56	M	6677	17	6741	16		
1006	1.56	F	7122	18	6613	16		
Rabbit								
120 (GD19)	0.2	F	1180	3	1020	2	R-14319	4.2.3.5.2.4
360 (GD19)	0.6	F	3370	8	3490	8	(EFD)	
1000 (GD19)	1.55	F	10400	26	9680	23		
Human exposure								
	0.04	M+F	397.2[f)]		421[g)]		B003824/B003468	2.7.2.3.2.3

MoE = margins of exposure (when compared to the human plasma levels)
M+F = exposure data of males and females were pooled, since there were no gender-related differences
FEED: fertility and early embryogenic development; EFD: embryo-fetal development; PPND: peri- and postnatal development
LD: lactation day; PND: postnatal day; GD: gestation day; + AUC (0-tlast)

a) subgroup 1 necropsy study day 3
b) subgroup 2 necropsy study day 29
c) end of the observation interval of 48 h
d) end of the observation interval of 672 h
e) dosing day 1

Test Article: BAY 1747846

Overview of Toxicokinetics Data in Pivotal Studies

Daily dose		Sex	Total exposure (as gadorinium)					
			C_{max}		$AUC_{(0-24)}$			Location in
mg/kg	mmol Gd/kg		[µmol Gd/L]	MoE	[µmol Gd·h/L]	MoE	Report No.	CTD

f) Human Cmax is derived from pooled PK evaluation of clinical studies 19324, 19414, 19730, 21180 (report no. B003824) using the geometric mean of the overall Cmax,norm (9.93 kg/L) after the clinical recommended dose of 0.04 mmol Gd/kg.

g) Human AUC is derived from population pharmacokinetics in Phase 3 (clinical study 19553, report no. B003468) using the median value for healthy GFR volunteer and patients after the clinical recommended dose of 0.04 mmol Gd/kg.

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧

	Organic impurity						
Drug Substance Batch No.	Purity	[redacted]1*	[redacted]2*	[redacted]3*	[redacted]4*		
Proposed Specification	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Type of study	CTD module (report No.)
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]		
BXR7PRE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	*In vitro* Ames test	4.2.3.3.1.1 (PH-39999)
						In vitro micronucleus test	4.2.3.3.1.2 (PH-40155)
BXR7PRE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4 week repeat tox, rat[c]	4.2.3.2.2 (PH-40648)
	[redacted]					*In vivo* micronucleus test[c]	
						4 week repeat tox, monkey[c]	4.2.3.2.4 (R-12743)
						Extend single, rat[c]	4.2.3.1.2 (PH-40089)
BXR7ZEV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Extend single, monkey	4.2.3.1.4 (PH-40862)
						Local tolerance (0.3M)	4.2.3.6.1 (PH-40538)
BXR98K	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	EFD, rat	4.2.3.5.2.2 (R-14243)
						EFD, rabbit	4.2.3.5.2.4 (R-14319)
						PPND, rat	4.2.3.5.3.2 (B003819)
						FEED, rat	4.2.3.5.1.1 (B002441)
BXR8ERD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Extend single, juvenile rat	4.2.3.5.4.1 (PH-41897)
						2 week repeat, juvenile rat	4.2.3.5.4.2 (R-13613)
BXR98P5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Local tolerance (0.4M)	4.2.3.6.2 (B003706)

n.d.: not detected; n.t.: not tested;
EFD: embryofetal development, PPND: pre- and postnatal development; FEED: fertility and early embryogenetic development;
a: Results for organic impurities were determined by analyzing retain samples with the HPLC method for release of commercial drug substance batches;
b: Results are below LOQ (limit of quantification = 0.03%) but above LOD (limit of detection = 0.01 %);
c: The drug product batch used in the studies marked with c was prepared with DS batch BXR7PRE and spiked with few impurities;
d: Calculated in dried substance (water and ethanol-free)
Except *in vitro* studies, all of the studies used drug product (drug formulation with 0.1% of calcobutrol).

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 単回投与試験：重要な試験以外の試験

Single Dose Toxicity – Non-Pivotal Studies

Species/ Strain	Method of Administration (Concentration of formulation)	Duration of Dosing, Doses (mg/kg)	Gender (No. per Group)	NOAEL	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rat/ Wistar	intravenous (250 mmol Gd/L)	Single dose 0,129, 770, 2254 (0, 0.2, 1.2, 3.5 mmol Gd/kg)	6 M	2254 mg/kg	BAY 1747846 was well tolerated. Toxicokinetic results indicate that the plasma level at both time points (30 min and 24 h p.a.) increase proportional with the injected dose. Only in renal tubular epithelium a slight vacuolization was observed in the high dose of 2254 mg/kg or 3.5 mmol Gd/kg, which is known for the compound class including gadobutrol and did not cause any impairment of renal function.	4.2.3.1.1 (PH-40629)
Monkey/ cynomolgus	intravenous (300 mmol Gd/L)	Single Dose 0, 580, 1000 (0, 0.9, 1.56 mmol Gd/kg)	1M/1F	1000 mg/kg	BAY 1747846 was well tolerated without any signs of toxicity including histopathology. The TK results indicate a more than less linear relationship between dose and AUC and Cmax after repeated dosing.	4.2.3.1.3 (PH-40636)

2.6.7.5.2 単回投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.5.2.1 雌雄ラット拡張型単回静脈内投与試験

Report Title: **First Amendment to Final Report**
Extended Single Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats with intravenous administration followed by a 2 days and 4 week treatment free observation period

Test Article: BAY 1747846

Extended Single Dose Toxicity in Rat – Pivotal Studies

Species / Strain	Method of Administration (Concentration of formulation)	Doses [mg/kg]	Gender and No. per Group	Approximal lethal dose	GLP compl.	Noteworthy findings	Location in CTD (Report No.)
Rats / Crl:WI (Han)	intravenous (300 mmol Gd/L formulation)	0, 387, 1160, 3868 (0, 0.6, 1.8, 6 mmol Gd/kg)	8M/8F (4M/4F: sacrificed on day 3, other 4M/4F: sacrificed on day 29)	> 3868 mg/kg (> 6 mmol Gd/kg)	Yes	BAY 1747846 was well tolerated in rats without any adverse effect up to 3868 mg/kg which consequently represents the NOAEL. The only finding was a minimal vacuolation of proximal kidney tubules of renal cortex observed from 1160 mg/kg. No treatment-related findings at 387 mg/kg. At day 29 the vacuolation was reversible at 1160 mg/kg and partly reversible at the dose of 3868 mg/kg. TK results revealed no evidence of sex-related differences in exposure and systemic exposure increased approximately dose-proportionally.	4.2.3.1.2 (PH-40089)

Compli.: compliance

2.6.7.5.2.2 雄サル拡張型単回静脈内投与試験

Report Title: **First Amendment to Final Report**
Extended single dose (i.v.) in cynomolgus monkeys (M) followed by 2 and 28 days observation period
Test Article: BAY 1747846

Extended Single Dose Toxicity in Monkeys – Pivotal Studies

Species/ Strain	Method of Administration (Concentration of formulation)	Doses [mg/kg]	Gender and No. per Group	Approximal Lethal dose	GLP Compl.	Noteworthy findings	Location in CTD (Report no.)
Cynomolgus monkey (Macaca fascicularis)	intravenous (300 mmol Gd/L formulation)	0, 643, 1930 (0, 1, 3 mmol Gd/kg)	3M (low dose; sacrificed on day 3/4) 6M (control and high doses; 3M sacrificed on day 3/4, other 3M sacrificed on day 29)	> 1930 mg/kg (> 3 mmol Gd/kg)	Yes	BAY 1747846 was well tolerated in monkeys without any adverse effect up to the high dose which consequently represents the NOAEL. The only findings were minimal cytoplasmatic alterations of proximal kidney tubules observed at 1930 mg/kg corresponding to 3 mmol Gd/kg in 2/3 males on day 3/4. On day 29 these findings were fully reversible. The $AUC_{(0\text{-}tlast)}$ increased roughly dose-proportionally when increasing the dose. C_{max} increased slightly less than dose-proportionally. Gadoquatrane showed a biphasic decline of the plasma concentration time curve with a steep decrease in the first 24 hour after dosing, followed by an elimination phase with a long terminal half-life of 146 hour at a low concentration level.	4.2.3.1.4 (PH-40862)

Compli.: compliance

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験

Test Article: BAY 1747846

Repeat Dose Toxicity - Non-pivotal Studies

Species/Strain	Method of Administration (Concentration of formulation)	Duration of Dosing, Doses	Gender (No. per Group)	Noteworthy findings	Location in CTD (Report Number)
Rat/ Wistar	intravenous (300 mmol Gd/L formulation)	14 days 0, 193, 580, 967 mg/kg (0, 0.3, 0.9, 1.5 mmol Gd/kg)	6M	BAY 1747846 was well tolerated over 14 days up to the highest dose of 967 mg/kg (1.5 mmol Gd/L). Histopathologically, a dose-dependent vacuolization of (mostly proximal) renal tubules was observed starting at the low dose and regarded as a finding which reflects known properties of the compound class including gadobutrol. The vacuolization did not cause any impairment of renal function. The systemic exposures increased dose-dependently linearly.	4.2.3.2.1 (PH-40632)
Monkey/ Macaca fascicularis	Intravenous (300 mmol Gd/L formulation)	7 days 0, 97, 290, 1006 mg/kg (0, 0.15, 0.45, 1.56 mmol Gd/kg)	1M/1F	BAY 1747846 was well tolerated without any signs of toxicity. Histopathologically, vacuolation of the renal tubules at the high dose was observed and regarded as a non-adverse finding which reflects known properties of the compound class. The TK results indicate a more than less linear relationship between dose and AUC and C_{max} after repeated dosing.	4.2.3.2.3 (PH-40634)

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

2.6.7.7.1 ラット 4 週間反復静脈内投与毒性及び回復性試験

Report Title:	First Amendment to Final Report Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (4-Weeks Daily Intravenous Administration Followed by a 8-Weeks Recovery Period)
Report No.:	PH-40648
Location in CTD:	4.2.3.2.2
Test Article:	BAY 1747846

Species/Strain:	Rat; Crl:WI (Han)	Study No.:	T103425-5
Initial age:	7 weeks -	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	28 - 31 days	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	58 days		
Method of Administration:	intravenous		
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl solution, formulation with 300 mmol Gd/L, ready to use		
Special features:	Electron microscopy of kidneys, Micronucleus test *in vivo* (See 2.6.7.9)		
NOAEL	1000 mg/kg (1.55 mmol Gd/kg)		

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: PH-40648**

Daily Dose [mg/kg]	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
	0	**129**	**386**	**1000**	**0**	**129**	**386**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.2**	**0.6**	**1.55**	**0**	**0.2**	**0.6**	**1.55**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	10+6[a]	10	10	10+6[a]	10+6[a]	10	10	10+6[a]
Toxicokinetics (Day 21)								
No. of Animals/Time Point	3	3	3	3	3	3	3	3
AUC (µmol Gd*h/L)	na	224	680	2257	na	222	719	1571
Cmax (µmol Gd/L)	na	349	1075	4642	na	558	1609	3873

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rat				Test Article: BAY 1747846				Report No.: PH-40648
Daily Dose [mg/kg]	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
	0	**129**	**386**	**1000**	**0**	**129**	**386**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.2**	**0.6**	**1.55**	**0**	**0.2**	**0.6**	**1.55**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[b]) Day 29	287.0 g	+0.6	-2.2	-5.2	191.3 g	-2.3	-2.0	-2.0
recovery	271.8 g	na	na	+4.2	192.7 g	na	na	-1.0
Food Consumption (%[b]) Day 29	21.4 g	+1.9	+2.8	-5.1	16.3 g	-2.5	-3.1	-4.9**
recovery	22.1 g	na	na	+2.7	16.4 g	na	na	+5.5
Water Consumption (%[b]) Day 29	22.9 g	+10.0	+10.9	-2.2	21.3 g	-2.3	-6.1	-6.1
recovery	23.4 g	na	na	+4.7	19.9 g	na	na	-0.5
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidneys								
Tubular vacuolation in the renal cortex								
Grade 1	-	-	3	-	-	4	7	-
Grade 2	-	-	7	1	-	-	3	1
Grade 3	-	-	-	8	-	-	-	9
Grade 4	-	-	-	1	-	-	-	-

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study in Rat					Test Article: BAY 1747846				Report No.: PH-40648
Daily Dose [mg/kg]	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	
	0	**129**	**386**	**1000**	**0**	**129**	**386**	**1000**	
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.2**	**0.6**	**1.55**	**0**	**0.2**	**0.6**	**1.55**	
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**	
Tubular simple dilatation									
Grade 1	-	-	2	5	-	-	1	4	
Grade 2	-	-	-	2	-	1	-	-	
Accumulation									
Grade 1	-	-	2	3	-	-	-	2	
Transmission Electron Microscopy									
Number examined	3	0	0	3	3	0	0	3	
Kidneys	-	na	na	c	-	na	na	c	
Postdose Evaluation[d]									
Number Evaluated	6	0	0	6	6	0	0	6	
Body Weight (%[b]) Day 57	380.5 g	na	na	+1.9	233.8 g	na	na	-4.3	
Food Consumption (%[b]) Day 57	21.0 g	na	na	+1.0	15.5 g	na	na	+1.3	
Water Consumption (%[b]) Day 57	24.0 g	na	na	-8.8	20.0 g	na	na	+3.0	
Histopathology									
Kidneys									
Accumulation									
Grade 1	-	na	na	2	-	na	na	1	
Tubular Vacuolation									
Grade 1	-	na	na	4	-	na	na	1	
Grade 2	-	na	na	1	-	na	na	3	
Grade 3	-	na	na	-	-	na	na	2	

- No noteworthy finding Grade 1 Minimal Grade 2 Slight Grade 3 Moderate Grade 4 Marked

Statistical analysis: ** $p < 0.01$; a: Recovery animals

b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

c In all examined 3 animals, frequent epithelial cells in the proximal tubule a distended cytoplasm with numerous variably sized vacuoles were present. These vacuoles were membrane-bound, resembling enlarged/altered lysosomes, and contained various granular and/or membranous structures, as well as dense myeloid bodies. Regardless the severity of the vacuolar alteration, other cell organelles, such as nuclei, mitochondria, and endoplasmic reticulum, were normal in appearance.

d Noteworthy findings during the treatment period, which were not listed under 'Postdose Evaluation' were fully reversible

2.6.7.7.2 サル 4 週間静脈内反復投与毒性及び回復性試験

Report Title: Final Report (incl. First Amendment to Final Report)
4-week toxicity study by the intravenous route (bolus) in Cynomolgus monkeys followed by an 8-week treatment -free period
Report No.: R-12743
Location in CTD: 4.2.3.2.4
Test Article: BAY 1747846

Species/Strain: cynomolgus monkey
Initial age: at least 40 months
Duration of Dosing: 4 weeks
Duration of Postdose: 8 weeks
Method of Administration: intravenous
Vehicle/Formulation: 0.9% NaCl solution, formulation with 300 mmol Gd/L, ready to use
Special features: The dose formulations were administered by the intravenous route (bolus), once daily for a period of 4 weeks. The injections were performed at the cephalic and saphenous veins, left and right sides, in rotation.
At the end of the treatment period, the principal animals in each group were euthanized. Recovery animals (groups 1 and 4) were kept for a 8 week treatment-free period.
NOAEL 1006 mg/kg/day (1.56 mmol Gd/kg)

Study No.: T103359-1
GLP compliance: Yes
Date of 1st dose: [redacted] 20[redacted]

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: R-12743**

Daily Dose [mg/kg]	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
	0	**97**	**290**	**1006**	**0**	**97**	**290**	**1006**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.15**	**0.45**	**1.56**	**0**	**0.15**	**0.45**	**1.56**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals	5	3	3	5	5	3	3	5
Toxicokinetics (Day 28)								
AUC (µmol Gd*h/L)	na	693	1819	6741	na	731	1876	6613
Cmax (µmol Gd/L)	na	719	1952	6677	na	712	2213	7122

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study					Test Article: BAY 1747846			Report No.: R-12743
Daily Dose [mg/kg]	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
	0	**97**	**290**	**1006**	**0**	**97**	**290**	**1006**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.15**	**0.45**	**1.56**	**0**	**0.15**	**0.45**	**1.56**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Number examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Kidneys								
Vacuolation, proximal tubule								
grade 1 (minimal)	-	-	1	2	-	-	2	-
grade 2 (slight)	-	-	-	-	-	-	-	3

Repeat-Dose Toxicity - 4-Week Toxicity Study					Test Article: BAY 1747846			Report No.: R-12743
Daily Dose [mg/kg]	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**	**Control**	**D1**	**D2**	**D3**
	0	**97**	**290**	**1006**	**0**	**97**	**290**	**1006**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.15**	**0.45**	**1.56**	**0**	**0.15**	**0.45**	**1.56**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Postdose Evaluation[a]								
Number Evaluated	2	0	0	2	2	0	0	2
	-	na	na	-	-	na	na	-

- No noteworthy finding na Not applicable

a Noteworthy findings during the treatment period, which were not listed under 'Postdose Evaluation' were fully reversible

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験

Report Title:	Salmonella/Microsome Test Preincubation Method
Report No.:	PH-39999
Location in CTD:	4.2.3.3.1.1
Test Article:	BAY 1747846

Test for Induction of:	Point mutations	Study No.:	T103525-6
Strains:	*S. typhimurium*: TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	GLP Compliance:	Yes
No. of Independent Assays:	1	Date of Treatment:	[redacted] 20[redacted]
No. of Replicate Cultures:	3		
No. of Cells Analyzed/Culture:	> 10^8		
Metabolizing System:	S9, 10%, rat, Aroclor 1254		
Vehicle for test compound:	Demineralized water		
Vehicle for Positive Controls:	DMSO for all		
Treatment:	pre-incubation		
Bacteriotoxic Effects:	No effect		
Genotoxic Effects:	No effect		

Genotoxicity in vitro - Salmonella microsome assay **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: PH-39999**

Without Activation	Test Article	Concentration [µg/plate]	Revertant Colony Counts (Mean Values) TA1535	TA100	TA1537	TA98	TA102
Pre-Incubation	Demineralized water	0	9	93	7	18	256
	BAY 1747846	16	8	91	6	22	252
		50	9	90	7	19	251
		160	10	100	7	16	251
		500	9	111	7	15	231
		1600	8	95	8	18	252
		5000	9	86	7	22	256
	Na-azide	5	609	756			266
	4-NPDA	10			45		
	2-NF	10				1072	
	Cumene	50					389
With Activation	**Test Article**	**Concentration [µg/tube]**	**Revertant Colony Counts (Mean Values) TA1535**	**TA100**	**TA1537**	**TA98**	**TA102**
Pre-Incubation	Demineralized water	0	10	132	10	26	305
	BAY 1747846	16	10	138	10	26	315
		50	9	110	9	28	306
		160	10	121	10	30	322
		500	9	120	10	30	323
		1600	10	139	10	26	275
		5000	12	139	10	25	328
	2-AA	3	143	2801	405	2521	821

Na-azide = Sodium azide 4-NPDA = 4-Nitro-1,2-phenylene diamine 2-NF = 2-Nitrofluoren
Cumene = Cumene hydroperoxide 2-AA = 2-Aminoanthracene

2.6.7.8.2 In vitro小核試験

Report Title:	In Vitro Micronucleus Test With Chinese Hamster V79 Cells		
Report No.	PH-40155		
Location in CTD:	4.2.3.3.1.2		
Test Article:	BAY 1747846		
Test for Induction of:	Micronuclei (structural chromosomal aberrations, misdistribution of chromosomes)	Study ID.:	T103528-9
Strains:	Chinese hamster V79 cells	GLP Compliance:	Yes
No. of Independent Assays:	2	Date of Treatment:	[redacted] 20[redacted]
No. of Replicate Cultures:	2		
No. of Cells Analyzed/Culture:	2000 (1000 per slide)		
Metabolizing System:	S9 Mix 40%, rat, Aroclor 1254, 2% final concentration of S9 in culture		
Solvent for test item:	Deionized water		
Solvent for Positive Controls:			
Cyclophosphamide	Culture medium		
Vinblastine	DMSO		
Treatment:	4 hours, 20 hours recovery (without and with metabolic activation), 24 hours (without metabolic activation)		
Cytotoxic Effects:	Without S9 mix cytotoxic effects were observed at 250 µg/mL after 4 hours treatment. No cytotoxic effects were observed after 24 hours treatment. With S9 mix cytotoxic effects were observed at 500 µg/mL.		
Rational for Selection of Concentrations:	Maximum recommended concentration to OECD Guideline 487 (2016)		
Precipitation in the medium:	No		
Genotoxic Effects:	No		

Micronucleus Test *in vitro* **Test Item: BAY 1747846** **Report No.: PH-40155**

4 Hours Treatment, 20 Hours Recovery

Experimental Group	Concentration	S9 mix	Cytotoxicity RICC	1-5 MN	≥ 6 MN
	µg/mL	-/+	Mean %	Mean %	Mean %
Solvent control	1% (v/v)	-	0	1.5	0
Test item	100	-	8	1.7	0
Test item	250	-	21	1.4	0
Test item	500	-	26	2.1	0
Solvent control	1% (v/v)	+	0	1.2	0
Test item	100	+	6	2.1	0
Test item	250	+	8	2.5	0
Test item	500	+	27	2.1	0
Cyclophosphamide	2.0	+	43	32.8*	0.2

* relevant increase of micronucleated cells

Micronucleus Test *in vitro* **Test Item: BAY 1747846** **Report No.: PH-40155**

without S9 mix, 24 Hours Treatment

Experimental Group	Concentration	Cytotoxicity RICC	1-5 MN	≥ 6 MN
	µg/mL	Mean %	Mean %	Mean %
Solvent control	1% (v/v)	0	0.9	0.0
Test item	100	4	1.2	0.0
Test item	250	3	1.3	0.0
Test item	500	4	1.1	0.0
Vinblastine sulfate salt	0.0012	56	18.6*	0.0

* relevant increase of micronucleated cells

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

Report Title : (partial report)	Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Wistar Rats (4-Weeks Daily Intravenous Administration Followed by a 8-Weeks Recovery Period) Micronucleus-Test in Male and Female Rats Peripheral Blood FACS Method
Report No:	PH-40648
Location in CTD:	4.2.3.3.2.1
Test Article:	BAY 1747846

Test for Induction of:	Micronuclei in peripheral blood	Study No.:	T103425-5
Treatment schedule:	4 weeks, once a day	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain/Sex:	Rat, Crl:WI (Han), male and female	Date of Dosing:	[redacted] 20[redacted]
Age:	7 weeks		
Method of Administration:	intravenous		
Sampling time:	Males 29 and females 30		
Cells Evaluated:	Reticulocytes		
No of Cells Analyzed /Animal:	20000		
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl solution, formulation with 300 mmol Gd/L, ready to use		
Cytotoxic Effects	No		
Genotoxic Effects:	No		
Evidence of Exposure:	See toxicokinetics of the main report (2.6.7.3 and 2.6.7.7.1)		

Genotoxicity *in vivo* - Micronucleus Test				**Test Article:**	**BAY 1747846**			**Report No.:**	**PH-40648**		
Test Article	**Dose [mg/kg]**	**Number of Evaluated RET**	**Evaluated Study Day**	**SEX**	**Mean RET [%]**			**Mean MN-RET [%]**			
Vehicle	0	20000	29	male	1.40	±	0.26	0.08	±	0.03
BAY 1747846	129	20000	29	male	1.45	±	0.10	0.08	±	0.03
	386	20000	29	male	1.50	±	0.17	0.08	±	0.03
	1000	20000	29	male	1.20	±	0.20	0.10	±	0.07
Vehicle	0	20000	30	female	1.89	±	0.64	0.09	±	0.03
BAY 1747846	129	20000	30	female	2.03	±	0.58	0.10	±	0.03
	386	20000	30	female	1.98	±	0.52	0.10	±	0.03
	1000	20000	30	female	1.97	±	0.48	0.10	±	0.03

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

2.6.7.11.1 ラット静脈内投与による胚・胎児発生用量設定試験

Report Title:	A GLP Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of BAY 1747846 by Intravenous Injection in Rats
Report No.:	R-14150
Location in CTD:	4.2.3.5.2.1
Test Article:	BAY 1747846

Design Similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T104682-1
Duration of Dosing:	Gestation Day 7 through 17	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain:	Rat/Crl:WI(Han)	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Age at Initiation of Dosing:	72 to 78 days		
Day of Mating:	Gestation Day 0		
Day of C-Section:	Gestation Day 21		
Method of Administration:	Intravenous (bolus) injection		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Special Features:	Gadolinium concentration in Plasma using ICP-MS		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	F_0 Females: 1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg)		
	F_1 Litters: 1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg)		

Dose Range Finding Embryo-Fetal Development Study in Rat		**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**R-14150**
Daily Dose [mg/kg]		0 (Control)	129	386	1000
[mmol Gd/kg]		0	0.2	0.6	1.55
Toxicokinetics:Gadolinium[a]					
GD 7	AUC_{tlast} (µmol Gd*h/L)	NA	1550	2070	11700
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	740	2390	3530
GD 17	AUC_{tlast} (µmol Gd*h/L)	NA	1970	5770	12400
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	1420	5050	6010
GD 21	Fetal to Maternal Concentration Ratio	NA[b]	0.865	0.807	0.799

Dose Range Finding Embryo-Fetal Development Study in Rat		**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**R-14150**
Daily Dose [mg/kg]		0 (Control)	129	386	1000
[mmol Gd/kg]		0	0.2	0.6	1.55
Main Study					
Dams:	No. Evaluated	9	9	9	9
	No. Pregnant	8	8	9	9
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	1[c]
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight GD 18 (g, %)[d]	259.0 g/animal	+2.2	+3.8	+4.3
	Food Consumption GD 15-18 (g, %)[d]	18.2 g/animal/day	+14.1	+7.4	+9.7
	Mean No. Corpora Lutea	11.8	11.9	13.2	11.4
	Mean No. Implantations	9.4	9.4	10.4	9.2
	Mean % Preimplantation Loss	20.29	19.70	19.40	21.94
Litters:	No. Litters Evaluated	8	8	9	8
	No. Fetuses Evaluated	67	69	86	77
	Mean No. Live Fetuses	8.4	8.6	9.6	8.6
	Mean No. Resorptions	1.0	0.8	0.9	0.7
	Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
	Mean % Postimplantation Loss	14.40	9.79	7.58	15.91
	Mean Fetal Body Weight (g)	5.300	5.427	5.273	5.499
	Fetal Sex Ratios (% Live Males/Litter)	65.34	54.83	50.58	51.62

Dose Range Finding Embryo-Fetal Development Study in Rat	Test Article:	BAY1747846	Report No.:	R-14150
Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	129	386	1000
[mmol Gd/kg]	0	0.2	0.6	1.55
Fetal Anomalies:				
No. of fetuses (%) / No. litters (%)				
Gross External Malformations:	-	-	-	-
- Skin, thin	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Forelimb, both, short	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Hindlimb, both, short	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Forepaw, 1 or more, adactyly	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Hindpaw, 1 or more, adactyly	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Hindpaw, right, polydactyly	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.23) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)
- Tail, kinked tail	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Genital tubercle, absent	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.14) / 1 (12.5)
- Umbilicus, hernia	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.25) / 1 (12.5)
Visceral	-	-	-	-
Skeletal Malformations:	-	-	-	-
- Hindpaw phalanges, 1 or more, absent	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (2.08) / 1 (12.5)
Fetal Ossification Sites	-	-	-	-

- No noteworthy findings

AUC_{tlast} = The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method

C_{max} = The maximum observed concentration measured after dosing

GD = Gestation day Gd = Gadolinium No. = Number NA = Not applicable

ICP-MS = Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry GLP = Good Laboratory Practice

a The plasma concentrations for animal no. 7234 in the 1000 mg/kg/day dose group are excluded from presented toxicokinetics results since the concentrations were considered to be outliers (up to 22-fold higher than its counterpart animals) and are not consistent with the route of administration.

b Not applicable when the maternal or fetal concentrations were at BQL (0.3198 µmol/L) or not available.

c One animal in the 1000 mg/kg group had a single conceptus litter consisting of a late resorption.

d For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. For food consumption, the interval GD 15-18 was selected as a representation of food consumption during the dosing period.

2.6.7.11.2 ウサギ静脈内投与による胚・胎児発生用量設定試験

Report Title:	A GLP Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of BAY 1747846 by Intravenous Infusion in Rabbits
Report No.:	R-14147
Location in CTD:	4.2.3.5.2.3
Test Article:	BAY 1747846

Design Similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T104683-2
Duration of Dosing:	Gestation Day 7 through 19	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White [Crl:KBL(NZW)]	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Age at Initiation of Dosing:	4 to 6 months		
Day of Mating:	Gestation Day 0		
Day of C-Section:	Gestation Day 29		
Method of Administration:	Intravenous infusion		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Special Features:	Gadolinium concentration in Plasma and Tissues using ICP-MS.		

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): F_0 Females: 1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)
F_1 Litters: 1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)

Dose Range Finding Embryo-Fetal Toxicity Study in Rabbits		**Test Article:**	**BAY 1747846**	**Report No.:**	**R-14147**
	Dams/Dose Daily Dose [mg/kg] [mmol Gd/kg]	**0 (Control) 0**	**193 0.3**	**580 0.9**	**1000 1.55**
F_0 Bioanalysis- Tissues					
Gadolinium Concentration (nmol/g)					
GD 29	Brain$_1$ [a]	BQL	0.0360	0.491	0.892
	Brain$_2$ [a]	BQL	0.176	0.739	1.41
	Brain$_3$ [a]	BQL	0.186	0.802	1.16
	Skin	BQL	5.05	17.3	31.8
	Heart, Apex	BQL	4.37	14.3	26.8
	Femur, Left	BQL	7.69	27.5	47.0
	Liver	BQL	24.1	90.9	183
	Spleen	BQL	48.4	212	389
	Kidney	BQL	368	892	2460

Dose Range Finding Embryo-Fetal Toxicity Study in Rabbits	Test Article:	BAY 1747846	Report No.:	R-14147
Dams/Dose Daily Dose [mg/kg] [mmol Gd/kg]	**0 (Control) 0**	**193 0.3**	**580 0.9**	**1000 1.55**
F_0 Toxicokinetics- Plasma Gadolinium				
GD 7 AUC_{tlast} (µmol Gd·h/L)	NA	2260	8170	14500
C_{max} (µmol Gd/L)	NA	1600	7020	12500
GD 19 AUC_{tlast} (µmol Gd·h/L)	NA	2640	7040	14300
C_{max} (µmol Gd/L)	NA	2880	5680	12600
GD 29 Fetal-to-Maternal Concentration Ratio	NA[b]	1.92	2.15	2.35
F_0 Main Study				
No. Evaluated	9	9	9	9
No. Pregnant	9	9	7	9
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Body Weight GD 20(g, %)[c]	4146.8 g/animal	-2.3	-1.5	+1.3
Food Consumption GD 7-20(g, %)[c]	137.57 g/animal/day	-10.83	-14.75	-3.40
Necropsy Observation	-	-	-	-
Mean No. Corpora Lutea	12.2	13.2	11.7	13.2
Mean No. Implantations	11.4	12.4	11.7	11.7
Mean % Preimplantation Loss	5.96	5.06	0.00	12.13
F_1 Fetuses				
No. Litters Evaluated	9	9	7	9
No. Fetuses Evaluated	101	107	77	91
Mean No. Live Fetuses	11.2	11.9	11.0	10.1
Mean No. Resorptions	0.2	0.6	0.7	1.6
Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean % Postimplantation Loss	2.13	5.03	5.59	11.80
Mean Fetal Body Weight (g)	38.32	39.46	37.43	40.82
Fetal Sex Ratios (% Live Males/Litter)	45.06	45.25	50.92	44.95

Dose Range Finding Embryo-Fetal Toxicity Study in Rabbits	Test Article: BAY 1747846		Report No.: R-14147	
Dams/Dose Daily Dose [mg/kg] [mmol Gd/kg]	**0 (Control) 0**	**193 0.3**	**580 0.9**	**1000 1.55**
Fetal Anomalies: No. of fetuses (%) / No. litters (%)				
Gross External Malformations:	-	-	-	-
- Umbilicus, hernia	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.10) / 1 (14.3)	0 (0) / 0 (0)
Visceral Malformations:				
- Truncus arteriosus, persistent	3 (2.70) / 2 (22.2)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	2 (1.71) / 2 (22.2)
- Heart, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.10) / 1 (14.3)	1 (0.85) / 1 (11.1)
- Heart, musc ventricular septal defect	2 (1.90) / 2 (22.2)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Heart, memb ventricular septal defect	3 (2.70) / 2 (22.2)	1 (1.01) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)	2 (1.71) / 2 (22.2)
- Intestine, malpositioned	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.10) / 1 (14.3)	0 (0) / 0 (0)
- Subclavian artery, right, retroesophageal	1 (1.11) / 1 (11.1)	2 (1.85) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Subclavian artery origin, right, malpositioned	1 (1.11) / 1 (11.1)	2 (1.85) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
Skeletal Malformations:	-	-	-	-
- Rib, 1 or more, branched	1 (0.85) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Parietal, left, hole	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (1.10) / 1 (14.3)	0 (0) / 0 (0)
- Parietal, right, hole	1 (0.79) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Thoracic vertebra, 1 or more, hemivertebra	1 (0.85) / 1 (11.1)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
Fetal Ossification Sites	-	-	-	-

- No noteworthy findings GD = Gestation day NA = Not applicable No. = Number
Gd = Gadolinium GLP = Good Laboratory Practice ICP-MS = Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry
AUC_{tlast} = The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed, calculated using the linear trapezoidal method with linear interpolation
BQL = Below quantitation limit (Tissue: 0.0318 nmol/g; Plasma: 0.0318 µmol/L) C_{max} = The maximum observed concentration measured after dosing
a Three sections of the brain were collected and evaluated.
b Not applicable when the maternal or fetal concentrations were at BQL or not available.
c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.11.3 ラット静脈内投与による出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験

Report Title:	A Dose Range-Finding Developmental and Prenatal/Postnatal Reproduction Study of BAY 1747846 by Intravenous Injection in Rats
Report No.:	R-14123
Location in CTD:	4.2.3.5.3.1
Test Article:	BAY 1747846

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	Study No.:	T104999-2
Species/Strain:	Rat/Crl:WI(Han) Wistar Han	GLP Compliance:	No
Initial Age:	56 to 70 days	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing:	GD 6 through LD 6		
Day of Mating:	GD 0		
Method of Administration:	Intravenous (bolus) injection		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Litters Culled/Not Culled:	Culled		
Special Features:	Gadolinium concentration in Plasma and Milk using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	F_0 Females - Maternal:	993 mg/kg/day (1.54 mmol Gd/kg/day)	
	F_0 Females - Reproductive:	993 mg/kg/day (1.54 mmol Gd/kg/day)	
	F_1 Males and Females- Developmental:	993 mg/kg/day (1.54 mmol Gd/kg/day)	

Dose Range Finding Study on Pre- and Postnatal Development in Rat **Test Article: BAY1747846** **Report No.: R-14123**

	F_0 Females Daily Dose [mg/kg] [mmol Gd/kg]	**0 (Control)**	**451 0.70**	**722 1.12**	**993 1.54**
No. evaluated		6	6	6	6
Toxicokinetics: Gadolinium					
GD 6	AUC_{tlast} (µmol Gd*h/L)	na	2460	3680	2570
	C(0) (µmol Gd/L)	na	4340	6200	3660
	AUC_{0-4h} (µmol Gd*h/L) plasma	na	2450	3660	2540
LD 6	AUC_{tlast} (µmol Gd*h/L)	na	1950	3320	3900
	C(0) (µmol Gd/L)	na	3580	7110	7850
	AUC_{0-4h} (µmol Gd*h/L) plasma	na	1940	3300	3890
LD 7	AUC_{0-4h} (µmol Gd*h/L) milk	na (all BQL)	2.95	6.15	7.07

Dose Range Finding Study on Pre- and Postnatal Development in Rat	Test Article: BAY1747846		Report No.: R-14123	
F_0 Females **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)**	**451** **0.70**	**722** **1.12**	**993** **1.54**
No. Pregnant (with implantation sites)	6	6	6	6
No. Died or Euthanized Moribund	0	1[a]	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Gestation Body Weight (GD 21) (%)[b]	304.5 g/animal	+3.2	+4.7	+1.4
Lactation Body Weight (LD 7) (%)[b]	263.8 g/animal	-2.7	-0.3	-2.3
Gestation Food Consumption (GD 18-21) (%)[b]	21.89 g/animal/day	+3.30	+1.78	0.00
Lactation Food Consumption (LD 1-7) (%)[b]	33.61 g/animal/day	+4.83	-3.06	+6.28
Mean Duration of Gestation (days)	21.3	21.5	21.2	21.0
Abnormal Parturition	-	-	-	-

Dose Range Finding Study on Pre- and Postnatal Development in Rat **Test Article: BAY1747846** **Report No.: R-14123**

F_1 Litters – Preweaning				
Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**451**	**722**	**993**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.70**	**1.12**	**1.54**
No. Litters Evaluated	6	6	6	6
Mean No. of Implantations	10.5	11.8	11.3	10.5
Mean No. Liveborn Pups/Litter	8.7	9.5	9.3	10.5
Mean No. Stillborn Pups/Litter	0.00	13.89	3.70	0.00
No. of Litters with Stillborn Pups	0	1	1	0
Postimplantation Loss/Litter (%)	18.46	5.91	13.37	0.00
Postnatal Survival to Day 4 (%)	100.00	81.82	95.95	97.22
Postnatal Survival from Day 4 to 7	100.00	100.00	95.14	100.00
No. of Total Litter Losses	0	1	0	0
Mean Pup Body Weight/Litter Day 1 (g)	6.78	6.06	6.47	6.13
Mean Pup Body Weight/Litter Day 4 (g)	10.74	9.26	10.11	9.38
Mean Pup Body Weight/Litter Day 7 (g)	16.93	15.10	16.48	14.83
Pup Sex Ratios (% live males/litter at birth)	58.15	51.75	55.24	50.73
Pup Clinical Signs	-	-	-	-
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-

- No noteworthy findings GD = Gestation day LD = Lactation day na: not applicable

$AUC_{0\text{-}4h}$ milk = The area under the concentration calculated using the observed milk concentration within the 0-4 hours interval multiplied by 4 hours.

$AUC_{0\text{-}4h}$ plasma = The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to 4 hours postdose calculated using the linear trapezoidal method.

AUC_{tlast} = The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration calculated using the linear trapezoidal method.

BQL = Below quantitation limit (0.0318 µmol/L)

C(0) = Initial concentration estimated by back-extrapolating from the first two concentration values.

a One female in the 451 mg/kg/day dose group was euthanized on LD 1 (per protocol) due to no surviving pups.

b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Report Title:	A Fertility and Early Embryonic Development Study of BAY1747846 Administered by Intravenous (Bolus) Injection in Rats		
Report No.:	B002441		
Location in CTD:	4.2.3.5.1.1		
Test Article:	BAY1747846		
Design Similar to ICH 4.1.1?	Yes	Study No.:	T105079-2
Duration of Dosing (M)/(F):	Males: 14 days before cohabitation, during cohabitation and continuing through the day before euthanasia (minimum of 45 doses) Females: 15 days prior to cohabitation through gestation day 7	GLP Compliance:	Yes
Species/Strain:	Rat/Crl:WI(Han) Wistar Han	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Age at Initiation of Dosing:	82 to 90 days		
Day of Mating:	Gestation Day 0		
Day of C-Section:	Gestation Day 13		
Method of Administration:	Bolus injection into the lateral tail vein once daily		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Special Features:	Sperm Evaluations; Gadolinium Determination by ICP-MS in Maternal Tissues		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	F_0 Males (General tox. & Fertility) & Females (General tox.):	1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)	
	F_0 Females (Fertility)	360 mg/kg/day (0.56 mmol Gd/kg/day)	

Fertility and Early Embryonic Development Study in Rat		**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**B002441**
Males					
Daily Dose [mg/kg]		0 (Control)	120	360	1000
[mmol Gd/kg]		0	0.19	0.56	1.55
No. Evaluated		22	22	22	22
Toxicokinetics (mean ± SD):					
DS 1	$AUC_{(0-24)}$ (µmol Gd*h/L)	NA	1010 ± 55.4	2040 ± ID	8110 ± ID
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	711 ± 202	1720 ± ID	5850 ± ID
DS 48	$AUC_{(0-24)}$ (µmol Gd*h/L)	NA	862 ± ID	2080 ± 217	8380 ± 2010
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	684 ± ID	1740 ± 249	6230 ± 1940

Fertility and Early Embryonic Development Study in Rat	**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**B002441**
Males				
Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	120	360	1000
[mmol Gd/kg]	0	0.19	0.56	1.55
No. Died or Sacrificed Moribund[a]	0	0	1	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-
Body Weight DS 46 (%)[b]	405.7 g/animal	-0.2	-1.1	-0.2
Food Consumption DS 1-14 (%)[b,c]	20.6 g/animal/day	+3.6	+4.8	+6.0
Sperm Evaluations				
Sperm Motility (%)	93.8	94.5	90.4	94.7
Sperm Density (million/g tissue)	1828.37	1779.96	1599.32	1865.82
Mean No. Days Prior to Mating	2.9	3.5	1.8	2.4
No. of Males that Inseminated	21	21	21	22
No. of Fertile Males (Producing Implantation Sites)	20	19	21	20

Fertility and Early Embryonic Development Study in Rat	**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**B002441**
Females				
Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	120	360	1000
[mmol Gd/kg]	0	0.19	0.56	1.55
No. Evaluated	22[d]	22	22	22
Toxicokinetics (mean ± SD):				
DS 1 $AUC_{(0-24)}$ (hr*µmol/L)	NA	1240 ± ID	1720 ± ID	5210 ± 995
C_{max} (µmol/L)	NA	660 ± ID	1580 ± ID	4290 ± 727
Mean Gadolinium Concentrations in Maternal Tissues				
GD 13 Brain (nmol/g)	BQL	0.00	0.458	1.44
Kidney (nmol/g)	BQL	544	1870	4470
Liver (nmol/g)	BQL	11.4	45.0	138
Spleen (nmol/g)	BQL	13.0	46.4	128
Left Femur (nmol/g)	BQL	3.18	10.8	29.2
Skin (nmol/g)	BQL	3.91	11.7	38.3
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Premating Body Weight DS 15 (%)[b]	213.8 g/animal	+0.3	+0.2	-1.3
Gestation Body Weight GD 13 (%)[b]	253.7 g/animal	+2.0	+1.1	-0.5
Premating Food Consumption DS 1-15 (%)[b]	13.9 g/animal/day	+1.5	+2.3	-4.3
Gestation Food Consumption GD 0-13 (%)[b]	16.71 g/animal/day	-1.84	-2.30	-3.20
Mean No. Estrous Cycles/14 days	2.7	2.7	2.4	2.5
Mean No. Days Prior to Mating	2.9	3.5	1.8	2.4
No. of Females Sperm-Positive	21	21	21	22
No. of Pregnant Females (with implantation sites)	20	19	21[f]	20
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	1	1
Mean No. Corpora Lutea	12.2	13.4	11.8	12.2

Fertility and Early Embryonic Development Study in Rat	**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**B002441**
Females				
Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	120	360	1000
[mmol Gd/kg]	0	0.19	0.56	1.55
Mean No. Implantations	9.7	12.4*	10.6	10.1
Mean % Pre-implantation Loss	22.0	7.8	10.9	18.3
Mean No. Live Embryos	8.9	11.5	9.4	8.8
Mean No. Dead Embryos	0.8	0.9	1.2	1.3
Mean % Postimplantation Loss	11.2	7.5	12.7	17.7

Kruskal-Wallis & Dunn: * p ≤ 0.05 NA Not applicable GD = Gestation Day
- No noteworthy findings BQL in tissue = 0.159 nmol/g (plasma: 0.0318 µmol/L) ID = Insufficient Data DS = Day of Study

a No mortalities were attributed to BAY1747846 administration.
b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c Food consumption for males was not measured after the start of cohabitation.
d One female had a confirmed mating date but an ovarian and uterine exam was not conducted, so this female was excluded from the summarization of mating and fertility data.
f One female had no confirmed mating date and delivered prior to scheduled euthanasia on DS 37 (the 8th day after removal from cohabitation). This dam delivered 3 male and 3 female pups.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生毒性試験

Report Title:	First Amendment to Final Report* An Embryo-fetal Development Study of BAY174786 by Intravenous Injection in Rats
Report No.:	R-14243
Location in CTD:	4.2.3.5.2.2
Test Article:	BAY1747846

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T104997-0
Species/Strain:	Rat/Wistar Hannover Crl:WI(HAN)	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	60-70 days	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing:	GD 6 through 17		
Day of Mating:	GD 0		
Day of C-Section:	GD 21		
Method of Administration:	Bolus injection into the lateral tail vein once daily		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Special Features:	Gadolinium concentration in plasma using ICP-MS		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	F_0 Females:	1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)	
	F_1 Litters:	1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)	

Embryo-Fetal Development Study in Rats		**Test Article:**	**BAY1747846**	**Report No.:**	**R-14243**
	Dams/Does				
	Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**120**	**360**	**1000**
	[mmol Gd/kg]	**0**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Toxicokinetics: Gadolinium[a]					
GD 6	AUC_{0-24} (µmol Gd*h/L)	NA	2020	1530	5750
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	2160	371	6710
GD 17	AUC_{0-24} (µmol Gd*h/L)	NA	740	2170	7490
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	605	1950	6180
GD 21	Mean Fetal/Maternal Ratio	NA	1.087	0.806	0.816
No. Females allocated (time-mated)		30	30	30	30
No. Non-pregnant		1	1	2	0
No. Pregnant (with implantation sites)		29	29	28	28
No. Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	1
No. Aborted or with Total Resorption of Litter		1	0	0	0
No. Delivered		0	0	0	1
Clinical Observations		-	-	-	-
Necropsy Observations		-	-	-	-
Body Weight Gain, Gestation Period GD 6-21 (%)[b,c]		92.9 g	-0.97	-2.48	-0.43
Body Weight Gain, Treatment Period GD 6-18 (%)[b,c]		64.4 g	+0.47	-3.57	-1.55
Food Consumption, Treatment Period GD 6-18 (%)[b,c]		20.9 g/animal/day	+ 0.00	- 1.91	- 1.44
Mean No. Corpora Lutea		11.1	11.4	10.6	10.7
Mean No. Implantations		10.0	10.4	9.6	9.6
Mean % Preimplantation Loss		8.05	8.66	9.25	9.86

Embryo-Fetal Development Study in Rats	Test Article:	BAY1747846	Report No.:	R-14243
Dams/Does				
Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**120**	**360**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Fetal Anomalies: No. of fetuses (%) / No. litters (%)				
Gross External Malformations:	-	-	-	-
- Jaw, lower (mandible), absent	0 (0) / 0 (0)	1 (0.31) / 1 (3.4)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Jaw, lower (mandible), small	0 (0) / 0 (0)	1 (0.38) / 1 (3.4)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Head, domed	1 (0.36) / 1 (3.6)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
Visceral Malformations:	-	-	-	-
Skeletal Malformations:				
- Mandible, both, fused	0 (0) / 0 (0)	2 (1.26) / 2 (6.9)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Mandible, both, short	0 (0) / 0 (0)	2 (1.26) / 2 (6.9)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Parietal, left, hole	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.71) / 1 (3.6)	0 (0) / 0 (0)
Fetal Ossification Sites	-	-	-	-

- No noteworthy findings GD = Gestation day NA not applicable

a Aberrant concentration values were excluded from toxicokinetic analysis.

b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

c Body weights and food consumption were recorded every 3 days beginning on GD 6

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生毒性試験

Report Title:	Final Report (including First Amendment to Final Report) An Embryo-fetal Development Study of BAY 1747846 by Intravenous Infusion in Rabbits
Report No.:	R-14319
Location in CTD:	4.2.3.5.2.4
Test Article:	BAY1747846

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T104998-1
Species/Strain:	Rabbit/[Crl:KBL(NZW)]	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	4 to 6 months	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing:	GD 6 through GD 19		
Day of Mating:	GD 0		
Day of C-Section:	GD 29		
Method of Administration:	Intravenous infusion into the marginal ear vein over approximately 10 minutes once daily		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Special Features:	Gadolinium Determination by ICP-MS in Maternal Tissues and Plasma		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	F_0 Females: 1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)		
	F_1 Litters: 1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)		

Embryo-fetal development study in Rabbit		**Test Article:**	**BAY 1747846**	**Report No.:**	**R-14319**
	Does **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)** **0**	**120** **0.19**	**360** **0.56**	**1000** **1.55**
Toxicokinetics: Gadolinium					
GD 6	AUC_{0-24} (µmol Gd*h/L)	NA	990	4320	13200
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	826	3760	11200
GD 19	AUC_{0-24} (µmol Gd*h/L)	NA	1020	3490	9680
	C_{max} (µmol Gd/L)	NA	1180	3370	10400
GD 29	Mean Fetal/Maternal Ratio	NA	0.981	0.364	0.325

Embryo-fetal development study in Rabbit	**Test Article:**	**BAY 1747846**	**Report No.:**	**R-14319**
Does				
Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**120**	**360**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
Mean Gadolinium Concentrations in Maternal Tissues				
Brain 1 (nmol Gd/g)	BQL	0.0490	0.330	1.06
Brain 2 (nmol Gd/g)	BQL	0.113	0.497	1.42
Brain 3 (nmol Gd/g)	BQL	0.130	0.512	1.44
Heart (nmol Gd/g)	BQL	3.00	8.77	28.2
Kidney (nmol Gd/g)	BQL	255	576	2790
Liver (nmol Gd/g)	BQL	17.4	54.6	189
Spleen (nmol Gd/g)	BQL	34.4	98.5	396
Left Femur (nmol Gd/g)	BQL	5.11	13.6	47.0
Skin (nmol Gd/g)	BQL	3.73	13.5	41.3
No. Females allocated	22	22	22	22
No. Non-pregnant	2	0	1	3
No. Pregnant (with implantation sites)	20	22	21	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	1[a]	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	2[b]	1[b]
No. Premature delivery	0	0	1[c]	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain, Gestation Period GD 6-29 (%)[d]	314.9 g	-7.72	-12.73	+23.18
Body Weight Gain, Treatment Period GD 6-20(%)[d]	182.3 g	-0.38	-14.48	+43.50
Food Consumption, Treatment Period GD 6-20(%)[d]	120.77 g/animal/day	+9.82	-2.95	+13.51
Mean No. Corpora Lutea	12.4	12.1	11.5	11.8
Mean No. Implantations	11.7	11.3	10.9	10.2
Mean % Preimplantation Loss	5.57	7.72	5.18	11.89

Embryo-fetal development study in Rabbit	Test Article:	BAY1747846	Report No.:	R-14319
Litters **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)** **0**	**120** **0.19**	**360** **0.56**	**1000** **1.55**
No. Live Fetuses	219	225	189	180
Mean No Live Fetuses	11.0	10.7	10.5	10.0
Mean No. Early Resorptions in Females with Implantation Sites	0.3	0.3	0.1	0.2
Mean No. Early Resorptions in Females with Live Fetuses	0.3	0.3	0.1	0.2
Mean No. Late Resorptions in Females with Implantation Sites	0.4	0.3	0.3	0.1
Mean No. Late Resorptions in Females with Live Fetuses	0.4	0.3	0.3	0.1
No. of Litters with Dead Fetuses	1	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss in Females with Implantation Sites	6.18	5.02	2.93	1.95
Mean % Postimplantation Loss in Females with Live Fetuses	6.18	5.02	2.93	1.95
Mean Fetal Body Weight (g)	40.10	39.66	39.51	42.93
Fetal Sex Ratios (% Males)	46.04	47.23	47.84	56.34
Fetal Anomalies: No. of fetuses (%) / No. litters (%)				
Gross External Malformations:	-	-	-	-
- Pinna, right, small	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Eye, both, open eye	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Eye bulge, left, malpositioned	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Jaw, lower (mandible), small	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Jaw, upper (maxilla), small	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Mouth, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Snout, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Snout, short	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Head, domed	0 (0) / 0 (0)	1 (0.43) / 1 (4.8)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Head, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Head/neck, cranial meningocele	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Hindlimb, both, short	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Tongue, protruding	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Forepaw, both, hyperflexion	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Forepaw, right, hyperflexion	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Hindpaw, both, hyperextension	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Hindpaw, left, malrotated	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Forepaw, left, syndactyly	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)

Embryo-fetal development study in Rabbit	Test Article: BAY1747846		Report No.: R-14319	
Litters **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)** **0**	**120** **0.19**	**360** **0.56**	**1000** **1.55**
- Abdomen, distended	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Trunk, gastroschisis	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
Visceral Malformations:	-	-	-	-
- Aorta, dilatation	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Lateral ventricle, both, dilatation, severe	0 (0) / 0 (0)	1 (0.43) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Third ventricle, dilatation, severe	0 (0) / 0 (0)	1 (0.43) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Eye, right, small	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Lens, both, opacity	1 (0.63) / 1 (5.0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Lens, right, opacity	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Truncus arteriosus, persistent	5 (1.9) / 2 (10.0)	1 (0.43) / 1 (4.8)	2 (0.93) / 2 (11.1)	1 (0.79) / 1 (5.6)
- Heart, musc ventricular septal defect	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Heart, memb ventricular septal defect	4 (1.51) / 2 (10.0)	1 (0.43) / 1 (4.8)	2 (0.93) / 2 (11.1)	1 (0.79) / 1 (5.6)
- Ventricular septum, absent	1 (0.38) / 1 (5.0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Kidney, left, malpositioned	2 (0.86) / 2 (10.0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Lobe, right, fused	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Subclavian artery, right, retroesophageal	0 (0) / 0 (0)	2 (0.95) / 1 (4.8)	1 (0.51) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Subclavian artery origin, right, malpositioned	0 (0) / 0 (0)	2 (0.95) / 1 (4.8)	1 (0.51) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
Skeletal Malformations:	-	-	-	-
- Rib, 1 or more, fused	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Maxilla, left, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Nasal, both, misshapen	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Nasal, left, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Parietal, both, hole	0 (0) / 0 (0)	1 (0.43) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Parietal, both, misshapen	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Parietal, right, hole	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)	0 (0) / 0 (0)
- Premaxilla, left, misshapen	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.46) / 1 (5.6)
- Premaxilla, right, misshapen	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Squamosal, right, misshapen	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Supraoccipital, misshapen	0 (0) / 0 (0)	1 (0.37) / 1 (4.8)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
- Thoracic centrum, 1 or more, fused	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.62) / 1 (5.6)
- Thoracic vertebra, 1 or more, hemivertebra	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (0.62) / 1 (5.6)

Embryo-fetal development study in Rabbit	Test Article:	BAY1747846	Report No.:	R-14319
Litters				
Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**120**	**360**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.19**	**0.56**	**1.55**

- No noteworthy findings NA not applicable BQL = Below the quantitation limit (0.159 nmol Gd/g) GD = Gestation day

a One doe found dead on GD24; this death was considered unrelated to the test article because it was not dose dependent. The rabbit exhibited all dead fetuses.

b Abortions were observed in 2 and 1 rabbits in the 360 and 1000 mg/kg dose groups, respectively, between GD 25 and GD 28. These abortions were considered unrelated to BAY1747846 because they were considered secondary to reduced body weights and lower food intake that occurred prior to dose initiation and progressively declined during the dose and post dose periods. Also, these abortions were not dose dependent.

c One doe at 360 mg/kg dose group delivered a litter on GD 29, a single and no dose-dependent occurrence considered unrelated to the test article.

d For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 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

Report Title:	First Amendment to Final Report An Intravenous (Bolus) Injection Study of the Effects of BAY 1747846 on Pre- and Postnatal Development, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation in Rats
Report No.:	B003819
Location in CTD:	4.2.3.5.3.2
Test Article:	BAY 1747846

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	Study No.:	T105080-4
Species/Strain:	Rat/Crl:WI(Han) Wistar Han	GLP Compliance:	Yes
Initial Age:	60 to 70 days old	Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing:	F_0: GD 6 though Day 20 postpartum (rats that delivered a litter) or GD 24 (rats that did not deliver a litter)		
Day of Mating:	GD 0		
Method of Administration:	Once daily bolus injection into the lateral tail vein		
Vehicle/Formulation:	Physiological Saline, 0.9% NaCl Solution, sterile for injection		
Litters Culled/Not Culled:	Culled to 4 pups per sex per litter on PND 4		
Special Features:	Milk sample analysis for concentration of Gadolinium; Gadolinium determination by ICP-MS in maternal (F_0) & F_1 tissue		
No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):	F_0 Females:	1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)	
	F_1 Males & Females:	1000 mg/kg/day (1.55 mmol Gd/kg/day)	

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development study in Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.:** B003819

F_0 Females **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)** **0**	**120** **0.19**	**360** **0.56**	**1000** **1.55**
No. Evaluated	22	22	22	22
Toxicokinetics (mean ± SD):				
LD 4 AUC_{tlast} (µmol Gd*h/L)[a]	NC[b]	879 ± 99.6	3270 ± ID	16100 ± ID
LD 4 C_{max} (µmol Gd/L)	NC[b]	1060 ± 179	3210 ± 1540	9270 ± 4840
LD 20 AUC_{tlast} (µmol Gd*h/L)[a]	NC[b]	589 ± 140	2240 ± ID	5090 ± ID
LD 20 C_{max} (µmol Gd/L)	NC[b]	709 ± 230	2680 ± 867	4240 ± 1150
Mean Gadolinium Concentrations in Milk (µmol Gd/L)				
LD 4	1.32[b]	1.04	0.739	3.12
LD 20	BQL	0.190	1.15	2.21

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development study in Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.:** B003819

F_0 Females **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)** **0**	**120** **0.19**	**360** **0.56**	**1000** **1.55**
Mean Gadolinium Concentrations in Maternal Tissues (ng/g) LD 21				
Brain	BQL	31.4 (2/3 BQL)	101.4 (1/3 BQL)	303.7 (2/3BQL)
Kidney	BQL	78248.6 (2/3 BQL)	340499.9 (1/3 BQL)	867091.5 (2/3BQL)
Liver	BQL	3904.7 (2/3 BQL)	12266.6 (1/3 BQL)	35309.5 (2/3BQL)
Spleen	BQL	5033.8 (2/3 BQL)	14671.9 (1/3 BQL)	44419.4 (2/3BQL)
Left Femur	BQL	1217.5 (2/3 BQL)	2466.3 (1/3 BQL)	7236.7 (2/3BQL)
Skin	39.0 (2/3 BQL)	2512.5 (2/3 BQL)	4365.4 (1/3 BQL)	13835.0 (2/3BQL)
No. Pregnant (with implantation sites)	22	21	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. with Liveborn Pups	21	21	20	22
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Gestation Body Weight GD 20 (%)[c]	307.3 g	+1.0	-1.7	-2.8
Lactation Body Weight LD 21 (%)[c]	285.2 g	-1.0	-2.3	-2.4
Gestation Food Consumption GD 6 to 18 (%)[c]	22.3 g/animal/day	-3.4	-7.4	-7.4
Lactation Food Consumption LD 1 to 12 (%)[c]	39.87 g/animal/day	+3.68	+3.72	-0.07
Mean Duration of Gestation (days)	21.1	21.3	21.3	21.2
Abnormal Parturition	-	-	-	-

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development study in Rat	**Test Article:**	**BAY 1747846**	**Report No.:**	B003819
F_1 Litters – Preweaning				
Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**120**	**360**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
No. Litters Evaluated	21	21	20	22
Mean No. of Implantations	10.2	10.2	10.2	9.2
Mean No. Liveborn Pups/Litter	9.4	9.7	9.4	8.3
Total No. Stillborn Pups	0	0	1	0
Postnatal Survival to Day 4 (%)	98.68	99.27	96.80	96.90
Postnatal Survival from Day 5 to Weaning (%)	98.81	96.03	100.00	97.73
No. of Total Litter Losses	0	0	0	0
Pup Body Weights (%)[c]				
PND 4	10.34 g	+2.29	+3.83	+7.63
PND 21	48.10 g	+3.31	+5.14	+9.55**
Pup Sex Ratios (% male pups/litter) Birth	48.34	55.88	46.78	53.92
Reflex & Physical Development	-	-	-	-
Pup Clinical Observations	-	-	-	-
Pup Necropsy Observations	-	-	-	-
F_1 Males – Postweaning				
No. Evaluated Postweaning	22	22	22	22
Mean Gadolinium Concentrations in F_1 Tissues (ng/g)				
Brain/ Kidney/ Liver/ Spleen/ Left Femur/Skin	BQL	BQL	BQL	BQL

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development study in Rat	**Test Article:**	**BAY 1747846**	**Report No.:**	B003819
F_1 Litters – Preweaning				
Daily Dose [mg/kg]	**0 (Control)**	**120**	**360**	**1000**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.19**	**0.56**	**1.55**
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-
Body Weight Change PND 22-92 (%)[c]	369.3 g	+1.95	-3.55	+4.93
Food Consumption PND 22-92 (%)[c]	22.3 g/animal/day	+3.4	+0.9	+9.1
Sexual Maturation				
Mean Age at Preputial Separation (days)	44.6	46.9[xx]	46.0	46.2[x]
Mean Bodyweight at Maturity (%)[c]	205.1 g	+10.2**	+6.3*	+12.6**
Acoustic Startle Habituation	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Morris Water Maze	-	-	-	-
Sperm Evaluations	-	-	-	-
No. of Males that Inseminated	22	22	22	22
No. of Fertile Males (producing implantation sites)	21	20	21	20
F_1 Females – Postweaning				
No. Evaluated Postweaning	22	22	22	22
Mean Gadolinium Concentrations in F_1 Tissues (ng/g)				
Brain/ Kidney/ Liver/ Spleen/ Left Femur/Skin	BQL	BQL	BQL	BQL
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1[d]
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-
Body Weight Change PND 22-92 (%)[c]	189.0 g	+0.26	-1.69	+1.32
Body Weight Change GD 0-13 (%)[c]	37.5 g	+6.67	+8.27	+9.33
Food Consumption GD 0-13 (%)[c]	21.10 g/animal/day	+0.43	+1.80	+2.59
Sexual Maturation				

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development study in Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.:** B003819

F_1 Litters – Preweaning **Daily Dose [mg/kg]** **[mmol Gd/kg]**	**0 (Control)** **0**	**120** **0.19**	**360** **0.56**	**1000** **1.55**
Mean Age of Vaginal Patency (days)	28.2	29.8	29.2	29.3
Mean Bodyweight at Maturity (%)[c]	82.6 g	+13.0*	+10.2	+16.8**
Acoustic Startle Habituation	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Morris Water Maze	-	-	-	-
Mean No. Estrous Cycles/14 days	2.1	2.2	2.1	2.1
Mean No. Days Prior to Mating	2.7	2.9	2.4	2.4
No. of Females Sperm-Positive	22	22	22	22
No. of Pregnant Females (with implantation sites)	21	20	21	20
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	14.0	13.9	13.8	14.0
Mean No. Implantations	12.7	13.1	13.1	12.3
Mean % Preimplantation Loss	9.51	5.36	4.60	11.67
Mean No. Live Embryos	11.8	12.1	12.5	11.4
Mean No. Dead Embryos	0.9	1.0	0.7	0.9
Mean % Postimplantation Loss	7.33	8.09	5.32	7.02

Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development study in Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.:** B003819

F_1 Litters – Preweaning Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)	120	360	1000
[mmol Gd/kg]	0	0.19	0.56	1.55

- No noteworthy findings; $AUC_{(0-24)}$ = The area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to 24 hours postdose;
AUC_{tlast} = the area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the time after dosing at which the last quantifiable concentration was observed; BQL = Below the quantitation limit (0.159 nmol Gd/g as tissue concentration); GD = Gestation day; Gd = Gadolinium; ID = Insufficient data; LD = Lactation day
Anova & Dunnett: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, Kruskal-Wallis & Dunn: ^{x} $p \leq 0.05$, ^{xx} $p \leq 0.01$

a AUC_{tlast} is equivalent to $AUC_{(0-24)}$.

b In the control group, Gadolinium was quantifiable in 26 out of 35 plasma samples collected from the F_0 females on LDs 4 and 20. The quantifiable concentration values on LDs 4 and 20 ranged from 0.0327 to 40.5 µmol/L. These concentrations were considered low in comparison to the overall exposure at the lowest dose of 0.19 mmol Gd/kg in Group 2, where the mean C_{max} was 1060 µmol/L on LD 4 and 709 µmol/L on LD 20, suggesting that all the concentrations observed in the control group were likely due to *ex vivo* contamination. Gadolinium concentrations were quantifiable in all control group milk samples on LD 4. However, Gadolinium concentrations were low in 2/3 females and Gadolinium was not quantifiable in the milk samples collected from the F_0 females on LD 20, and therefore, Gadolinium levels on LD 4 were considered likely due to *ex vivo* contamination.

c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d One F1 generation female in the 1000 mg/kg/day dose group was found dead on GD 7. There were no clinical signs observed in this female, including prior to death. This rat's body weight and food consumption were unremarkable during the postweaning period and body weight was also unremarkable during the gestation period on GD 0 and GD 3. There were no macroscopic observations at necropsy or microscopic findings for a limited list of tissues (cervix, ovary, uterus, vagina), and this rat was not pregnant. This death was not considered related to maternal administration of BAY1747846 because this was an isolated occasion, with only one death observed in this dose group, and no other premature mortalities in postweaning animals of either sex during the study.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 新生児ラット拡張型単回投与毒性試験

Report Title:	Extended Single Dose Toxicity Study in Neonatal Wistar Rats (Single Intravenous Administration Followed by a 4-Weeks Recovery Period)
Report No.:	PH-41897
Location in CTD:	4.2.3.5.4.1
Test Article:	BAY 1747846

Species/Strain:	Juvenile Rat/ Crl:WI (Han)	Study No.:	T103843-9
Initial age:	4 days	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	1 day	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	28-29 days		
Method of Administration:	intravenous (bolus) injection		
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl Solution, formulation with 300 mmol Gd/L, ready to use		
Special features:	-		
NOAEL	1160 mg/kg (1.8 mmol Gd/kg)		

Toxicokinetic Evaluation in Rat Plasma– Systemic Exposure Summary

Sex		**Males and Females pooled**		
Number of Animals (Males + Females)		**12 + 12**	**12 + 12**	**12 + 12**
Dose	[mmol Gd/kg]	**0.2**	**0.6**	**1.8**
AUC(0-t_{last})	[µmol Gd·h/L]	1120	3440	9600
C_{max}	[µmol Gd/L]	455	1380	2830

Extended Single-dose Toxicity Study in Neonatal Rat (continued) **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: PH-41897**

Toxicokinetic Evaluation in Rat Tissue

Sex		Males and Females pooled (n = 3 males + 3 females)		
Dose	[mmol Gd/kg]	**0.2**	**0.6**	**1.8**
Brain				
AUC(0-t_{last})	[µmol Gd·h/L]	154	553	1790
C_{max}	[µmol Gd/L]	9.94	36.7	111
Heart				
AUC(0-t_{last})	[nmol Gd·h/L]	488	1610	4530
C_{max}	[nmol Gd/L]	219	669	1120
Kidneys				
AUC(0-t_{last})	[nmol Gd·h/L]	4960	18500	51400
C_{max}	[nmol Gd/L]	336	894	3170
Liver				
AUC(0-t_{last})	[nmol Gd·h/L]	713	2520	8760
C_{max}	[nmol Gd/L]	72.2	196	540
Skin				
AUC(0-t_{last})	[nmol Gd·h/L]	538	1570	4380
C_{max}	[nmol Gd/L]	69.5	178	551
Sternum				
AUC(0-t_{last})	[nmol Gd·h/L]	614	2710	7360
C_{max}	[nmol Gd/L]	168	1230	1690
Spleen				
AUC(0-t_{last})	[nmol Gd·h/L]	384	1170	3960
C_{max}	[nmol Gd/L]	50.8	176	401

Extended Single-dose Toxicity Study in Neonatal Rat (continued) **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: PH-41897**

Daily Dose [mg/kg] [mmol Gd/kg]	Control 0 0	D1 129 0.2	D2 387 0.6	D3 1160 1.8	Control 0 0	D1 129 0.2	D2 387 0.6	D3 1160 1.8
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Toxicity	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals Recovery	10	10	10	10	10	10	10	10
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-#	-	-	-
Dosing Phase	# = One female (recovery group) was found dead on study day 27							
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations								
Kidney (no. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10
Vacuolation								
Grade 1	0	0	4	5	0	0	3	4
Grade 2	0	0	2	5	0	0	0	5
Postdose Observation								
Microscopic Observations								
Kidney (no. examined)	10	10	10	10	10	10	10	10
Vacuolation, focal								
Grade 1	0	0	0	2	0	0	0	0

- No noteworthy findings GLP: good laboratory practice Grade 1 = minimal, Grade 2 = slight

2.6.7.15.2 幼若ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験

Report Title:	An Intravenous 2-Week Repeat Dose Toxicity Study of BAY1747846 in Juvenile Rats with a 8-week Recovery Period
Report No.:	R-13613
Location in CTD:	4.2.3.5.4.2
Test Article:	BAY 1747846

Species/Strain:	Juvenile Rat/ Crl:WI (Han)	Study No.:	T104292-8
Initial age:	10 days	GLP compliance:	Yes
Duration of Dosing:	3 times/2 weeks, Postnatal Day (PND) 10, 17, and 24	Date of 1st dose:	[redacted] 20[redacted]
Duration of Postdose:	8 weeks		
Method of Administration:	intravenous (bolus) injection		
Vehicle/Formulation:	0.9% NaCl solution, formulation with 300 mmol Gd/L, ready to use (low dose formulation was diluted by 0.9% NaCl solution)		
Special features:	-		
NOAEL	1158 mg/kg/day (1.8 mmol Gd/kg/day)		

A 2-Weeks Repeated-dose Toxicity study in Juvenile Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: R-13613**

Toxicokinetic Parameters for Plasma as Gadolinium (males and females are pooled)

	Daily dose (mmol Gd/kg)		**0 (Control)**	**0.18**	**0.60**	**1.80**
	(mg/kg)		**0**	**116**	**386**	**1158**
PND 10						
	AUC_{0-24}	[µmol·h/L]	NA	548	1560	7320
	C_{max}	[µmol/L]	NA	264	730	4010
PND 24						
	AUC_{0-24}	[µmol·h/L]	NA	1180	3260	11100
	C_{max}	[µmol/L]	NA	706	2420	7060

NA = Not Applicable

A 2-Weeks Repeated-dose Toxicity study in Juvenile Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: R-13613**

Summary of plasma and tissue exposures/concentrations of Gadolinium

	Dose [mmol Gd/kg]			0.18 aMean[a]		0.60 aMean[a]		1.80 aMean[a]	
Organ	**Day**	**Parameter**	**Unit**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Plasma	PND 10	C_{max}	µmol/L	264	240	351	1110	2530	5490
		$C_{(24h)}$	µmol/L	0.147	0.146	0.531	0.424	1.66	2.20
	PND 24	C_{max}	µmol/L	610	706	2030	2420	6380	7060
		$C_{(24h)}$	µmol/L	0.0465	0.0818	0.115	0.0907	0.335	0.284
	PND 53	$C_{(696h)}$	µmol/L	BQL	BQL	BQL	BQL	0.0548	0.0778
Brain	PND 10	C_{max}	nmol/g	4.78	2.77	10.7	11.6	31.9	49.8
		$C_{(24h)}$	nmol/g	1.26	0.889	3.88	2.38	8.91	8.29
	PND 24	C_{max}	nmol/g	6.84	6.24	24.6	20.9	69.5	71.3
		$C_{(24h)}$	nmol/g	0.229	0.266	0.637	0.508	2.03	1.64
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	0.0538	BQL	0.292	0.265	0.945	0.991
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	BQL	BQL	0.0658	0.180	0.397	0.573
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	0.275	0.114
Heart	PND 10	C_{max}	nmol/g	299	60.3	59.9	324	512	1120
		$C_{(24h)}$	nmol/g	1.58	1.55	6.88	5.44	20.3	21.1
	PND 24	C_{max}	nmol/g	84.7	84.5	216	265	684	844
		$C_{(24h)}$	nmol/g	1.02	0.840	3.33	2.46	7.52	8.11
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	0.142	0.188	0.847	0.841	2.63	3.00
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	0.142	0.436
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.232
Kidney	PND 10	C_{max}	nmol/g	338	231	634	1070	2640	17900
		$C_{(24h)}$	nmol/g	110	111	469	409	1380	1490
	PND 24	C_{max}	nmol/g	607	650	2100	2640	6230	7920
		$C_{(24h)}$	nmol/g	125	103	415	275	915	759
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	25.1	44.2	7.63	10.4	2880	316
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	2.24	2.68	0.701	1.17	146	30.1
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	0.510	1.35	0.113	0.175	65.5	13.4

A 2-Weeks Repeated-dose Toxicity study in Juvenile Rat **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: R-13613**

Summary of tissue concentrations to Gd in the 2-week juvenile toxicity study (Continued)

		Dose [mmol Gd/kg]		0.18 aMean[a]		0.60 aMean[a]		1.80 aMean[a]	
Organ	**Day**	**Parameter**	**Unit**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Liver	PND 10	C_{max}	nmol/g	25.7	33.5	115	141	309	695
		$C_{(24h)}$	nmol/g	10.1	10.0	42.6	35.4	157	158
	PND 24	C_{max}	nmol/g	65.6	95.5	192	323	906	935
		$C_{(24h)}$	nmol/g	4.39	4.19	20.2	13.6	48.5	42.6
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	0.739	0.936	3.29	2.60	9.99	9.10
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	0.236	0.281
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.0817
Skin	PND 10	C_{max}	nmol/g	53.1	53.0	49.9	222	445	1500
		$C_{(24h)}$	nmol/g	3.88	3.84	14.6	11.3	42.1	41.7
	PND 24	C_{max}	nmol/g	206	122	434	451	1510	1690
		$C_{(24h)}$	nmol/g	4.11	4.44	12.3	8.27	25.4	28.3
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	0.331	0.503	1.57	1.36	5.43	5.62
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	0.177	0.353
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	0.0803	BQL
Femur	PND 10	C_{max}	nmol/g	51.8	41.7	75.3	280	687	2130
		$C_{(24h)}$	nmol/g	2.32	2.60	12.1	11.3	39.9	45.0
	PND 24	C_{max}	nmol/g	139	117	364	376	967	1290
		$C_{(24h)}$	nmol/g	1.90	1.74	7.89	4.72	17.4	15.7
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	0.332	0.402	1.38	1.27	3.91	4.39
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	0.238	BQL	0.226	0.237	0.544	0.860
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	BQL	BQL	0.0563	0.216	0.329	0.459
Spleen	PND 10	C_{max}	nmol/g	33.5	49.9	59.1	402	377	991
		$C_{(24h)}$	nmol/g	3.99	4.98	22.4	16.7	63.8	73.5
	PND 24	C_{max}	nmol/g	40.1	42.3	165	184	392	478
		$C_{(24h)}$	nmol/g	3.47	3.32	14.6	9.49	27.4	25.0
	PND 32	$C_{(192h)}$	nmol/g	0.435	0.775	2.38	2.43	6.14	7.46
	PND 53	$C_{(696h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	0.209	0.341	0.601
	PND 88	$C_{(1536h)}$	nmol/g	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.0583

A 2-Weeks Repeated-dose Toxicity study in Juvenile Rat (continued) **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: R-13613**

	Control	D1	D2	D3	Control	D1	D2	D3
Daily Dose [mg/kg]	**0**	**116**	**386**	**1158**	**0**	**116**	**386**	**1158**
[mmol Gd/kg]	**0**	**0.18**	**0.6**	**1.80**	**0**	**0.18**	**0.6**	**1.80**
Gender	**M**	**M**	**M**	**M**	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of Animals Toxicity	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Recovery	12	12	12	12	12	12	12	12
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g)								
PND 10	18.7	20.5	20.7	19.3	18.4	19.5	19.5	18.9
PND 15	28.2	27.6	28.6	26.5	27.4	26.5	27.2	26.0
PND 25	55.9	58.3	60.6	57.2	53.0	55.1	55.8	54.5
Body Weight Gain (g)[b]								
PND 11-12	2.2	1.8	1.8	1.9	2.2	1.7*	1.7	1.7*
PND 12-13	2.2	1.4**	1.6**	1.3**	2.3	1.5**	1.3**	1.4**
PND 13-14	1.7	1.0	1.3	0.8**	1.5	0.8**	1.2	0.9**
Clinical Observations (# of pups observed)								
PND 17 through PND 21								
Ungroomed fur	0	0	0	6	0	0	0	6
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexual Maturation	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Functional observational battery (FOB)	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Morris water maze	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-

A 2-Weeks Repeated-dose Toxicity study in Juvenile Rat (continued) **Test Article: BAY 1747846** **Report No.: R-13613**

Daily Dose [mg/kg] / [mmol Gd/kg] / Gender	Control 0 0 M	D1 116 0.18 M	D2 386 0.6 M	D3 1158 1.80 M	Control 0 0 F	D1 116 0.18 F	D2 386 0.6 F	D3 1158 1.80 F
Number of Animals Toxicity	12	12	12	12	12	12	12	12
Number of Animals Recovery	12	12	12	12	12	12	12	12
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights								
Spleen (no. weighted)	10	10	11	10	10	10	11	11
Absolute Weight (g), mean	0.2608	0.3253**	0.3172*	0.2995	0.2161	0.2842**	0.2669*	0.2846**
Relative to Body Weight (%), mean	0.32147	0.37241*	0.35540	0.37885*	0.28258	0.35494**	0.33990*	0.38731**
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations								
Spleen (no. examined)	10	10	11	10	10	10	11	11
No. Visible Lesions	10	10	10	10	10	2	10	6
Extramedullary hematopoiesis	0	0	1	0	0	8	1	5
minimal	0	0	0	0	0	4	0	3
mild	0	0	0	0	0	4	0	2
moderate	0	0	1	0	0	0	1	0
Postdose Observation	-	-	-	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings GLP: good laboratory practice PND: postnatal day
aMean : arithmetic mean C_{max} : maximum drug concentration C(xh) = concentration at end of evaluation interval x
Statistically significant *= p≤ 0.05, **=p ≤0.01 BQL = Below the quantification limit (LLOQ = 0.0318 µmol/L for plasma, LLOQ = 0.159 nmol/g for tissues)

a For calculation of mean values, values below the limit of quantification were set to 0.00

b Statistically significant lower body weight gains were found during PND 11-14. However, the differences from the control group were slight and were not of sufficient magnitude to affect mean body weight in any the groups administered BAY1747846. Therefore, these body weight gain differences from the control group were not considered to be adverse.

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16.1 ウサギ単回静脈周囲による局所刺激性試験（0.3M 製剤）

Test Article: BAY 1747846

Title: Local tolerance study after single paravenous (hind leg) administration in rabbits

Local Tolerance Study with 0.3M formulation **Test Article: BAY 1747846**

Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Study design	Noteworthy Findings	Location in CTD (Report Number)
Rabbits, New Zealand White (NZW) / Charles River,E.S.D., France	Paravenous of the vena saphena medialis of the hindleg	0.5 mL	Left leg 0.9%(w/v) NaCl-solution Right leg BAY 1747846 (4 Males/4 Females) Day 2 Sacrifice: 2 Males/2 Females, Day 5 Sacrifice: 2 Males/2 Females	At the macroscopic level no intolerance were observed. In addition, microscopic evaluation confirmed that inadvertant paravenous injection of BAY 1747846 was well tolerated.	4.2.3.6.1 (PH-40538)

Local Tolerance Study with 0.3M formulation (continued) **Test Article: BAY 1747846** **Report No. PH-40538**

	Left hind-leg: 0.9% NaCl solution		Right hind-leg: Bay 1747846 (0.3M formulation)	
	Male: n=4	Female: n=4	Male: n=4	Female: n=4
Local observation of injection site/around	-	-	-	-
Day 2 Sacrifice	Male : n=2	Female: n=2	Male : n=2	Female: n=2
Necropsy				
- Discoloration red	1	1	0	1
- Erosion	1	1	2	0
- Discoloration	0	0	1	0
- Hematoma	0	0	0	1
Histopathology				
- Hemorrhage, Dermis (+)	1	1	0	1
(++++)	0	0	0	1
- Mixed inflammatory cell Infil. Dermis (+)	0	0	0	0
(++)	1	0	0	0
- Scab (+)	1	1	1	0
- Hemorrhage, Epidermis (+)	1	0	1	0
- Hemorrhage, Dermis (+)	1	0	0	0
- Mixed inflammatory cell Infil. Epidermis (+)	2	1	2	2
(++)	0	1	0	0
- Ulceration (+)	0	0	1	0
Day 5 Sacrifice	Male : n=2	Female: n=2	Male : n=2	Female: n=2
Necropsy	-	-	-	-
Histopathology				
- Hemorrhage, Dermis (+)	1	0	0	0
- Mixed inflammatory cell Infil. Epidermis (+)	2	2	2	2
- Mixed inflammatory cell Infil. Dermis (+)	1	1	0	0

-: No remarkable findings, Inf.: infiltration, Grade; +: minimal, ++: slight, ++++: marked

2.6.7.16.2 ウサギ単回静脈内及び静脈周囲投与による局所刺激性試験（0.4M 製剤）

Test Article: BAY 1747846

Title: A Local Tolerance Study of BAY 1747846 by Single Dose Intravenous and Perivascular Administration in New Zealand White Rabbits – Followed by a 2- to 7-Day Observation Period

Local Tolerance Study with 0.4M formulation **Test Article: BAY 1747846**

Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Study design*	Noteworthy Findings	Location in CTD (Report Number)
Rabbits, New Zealand White	Intravenous (bolus) and Perivascular (marginal ear vein)	0.5 mL/animal 0.1 mL/animal	Perivascular NaCl-0.9% (right) Intravenous NaCl-0.9% (right) Perivascular BAY 1747846 (left) Intravenous BAY 1747846 (left) (4 Males /4 Females)	A single perivascular or intravenous administration of BAY 1747846 at 25.16 mg/animal (0.4 mol/L BAY 1747846, 0.1 mL perivascular) and 125.8 mg/animal (0.4 mol/L BAY 1747846, 0.5 mL intravenous) was locally well tolerated in rabbits.	4.2.3.6.2 (B003706)

* The animals received the dose in all 4 administration sites on Day 1 followed by a 2-day observation period (early necropsy animals: 2 males/2 females) or by a 7-day observation period (late necropsy: 2 males/2 females).

Local Tolerance Study with 0.4M formulation **Test Article: BAY 1747846** **Report No. B003706**

	Right ear: 0.9% NaCl solution				Left ear: Bay 1747846 (0.4M formulation)			
Dosage [mL/animal]	Intravenous 0.5 mL		Perivascular 0.1 mL		Intravenous 0.5 mL		Perivascular 0.1 mL	
Dose [mg/animal]	0	0	0	0	125.8	125.8	25.16	25.16
[mmol Gd/animal]	0	0	0	0	0.2	0.2	0.04	0.04
Number of Animals	Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4
Noteworthy Findings								
Body Weight	-							
Body Weight Change	-							
Food Consumption	-							
Local macroscopic finding (Days 3 and 8)	-				-			

Local Tolerance Study with 0.4M formulation **Test Article: BAY 1747846** **Report No. B003706**

		Right ear: 0.9% NaCl solution				Left ear: Bay 1747846 (0.4M formulation)			
		Intravenous 0.5 mL		Perivascular 0.1 mL		Intravenous 0.5 mL		Perivascular 0.1 mL	
Histopathology									
Number of Early Necropsy Animals (Day 3)		M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Hemorrhage; Dermal	+	0	0	1	2	0	1	2	1
	++	0	0	0	0	0	1	0	1
Atrophy; Epidermal	+	0	0	0	0	0	0	1	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammation, Mixed Cell; Dermal	+	0	0	0	0	0	1	2	2
Hyperplasia; Epidermal	+	0	1	0	0	0	1	2	2
Number of Late Necropsy Animals (Day 8)		M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Inflammation, Mononuclear Cell; Dermal	+	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia; Epidermal	+	0	0	0	0	0	0	1	2

M: Male, F: Female, Grade; + minimal, ++ mild, - no remarkable finding

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当なし