

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧

一覧表

被験物質：Bortezomib

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 mg/kg (mg/m ²)	GLP 適用	実施 施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	BALB/c マウス	腹腔内 静脈内	単回	0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 (0, 0.3, 0.9, 3.0, 9.0, 30.0) 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 (0, 0.3, 0.9, 3.0, 9.0, 30.0)	不適	ProScript,Inc.	Pcol-04-01	4.2.3.1.1
	Lewis ラット	静脈内	単回	0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 (0, 0.06, 0.18, 0.6, 1.8)	不適	ProScript,Inc.	Pcol-04-01	4.2.3.1.1
	SD ラット	静脈内	単回	0, 0.03, 0.10, 0.30 (0, 0.18, 0.60, 1.80)	適	██████	██████104	4.2.3.1.2
	カニクイザル	静脈内	単回	0.1, 0.3 (1.2, 3.6)	不適	██████	██████105	4.2.3.1.3
	カニクイザル	持続 静脈内	単回(24 時間)	0, 0.10, 0.30 (0, 1.20, 3.60)	適	██████	8000-██████	4.2.3.1.4

ポルテゾミナ

被験物質: Bortezomib

2.6.7 毒性試験の概要表

2

b) [REDACTED]

2.6.7.1 毒性試験：一覧

一覧表（続き）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 mg/kg (mg/m ²)	GLP 適用	実施 施設 ^{b)}	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌	<i>In vitro</i>	-	1.0 ~ 1000 µg/plate	適	██████████	██████████ 501001	4.2.3.3.1.1
	ネズミチフス菌， 大腸菌	<i>In vitro</i>	-	0.33 ~ 5000 µg/plate	適	██████████	██████████503. BTL	4.2.3.3.1.2
	CHO 細胞	<i>In vitro</i>	-	3.125, 12.5, 100 µg/mL	適 ^{a)}	██████████	██████████331.	4.2.3.3.1.3
	ICR マウス（骨髄 小核）	静脈内	単回	0, 0.25 ^{d)} , 0.5, 1.0 (0, 0.75, 1.5, 3.0)	適 ^{a)}	██████████	██████████123.	4.2.3.3.2.1
生殖発生毒性試験	SD ラット	静脈内	G6 ^{c)} ~ 17	0, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20 (0, 0.30, 0.60, 0.90, 1.20)	不適	██████████	98172	4.2.3.5.2.1
	SD ラット	静脈内	G6 ^{c)} ~ 17	0, 0.025, 0.050, 0.075 (0, 0.15, 0.30, 0.45)	適	██████████	98173	4.2.3.5.2.2
	NZW ウサギ	静脈内	G7 ^{c)} ~ 19	0, 0.010, 0.025, 0.040, 0.050 (0, 0.11, 0.28, 0.44, 0.55)	不適	██████████	98174	4.2.3.5.2.3
	NZW ウサギ	静脈内	G7 ^{c)} ~ 19	0, 0.010, 0.025, 0.050 (0, 0.11, 0.28, 0.55)	適	██████████	98175	4.2.3.5.2.4
局所刺激性試験	NZW ウサギ	血管周囲， 静脈内，皮 下，筋肉内	単回	0, 0.1 (0, 1.1)	適	██████████	57360	4.2.3.6.1

a) 一部 GLP 適用外

b) ██████████

c) G: Gestation (妊娠)

d) 実用量は，0.2 mg/kg (0.6 mg/m²)

2.6.7.1 毒性試験：一覧

一覧表（続き）

被験物質：Bortezomib

試験の種類	動物種/系統	投与方法			投与期間	投与量 mg/kg (mg/m ²)	GLP 適用	実施 施設	試験番号	記載箇所	
その他の毒性試験											
抗原性試験	Hartley モルモット	ASA	感作	静脈内	0, 3, 7, 10 日 , 計 4 回	0.17	適		6287	4.2.3.7.1.1	
			惹起	静脈内	初回感作の 28 日後						
		PCA	感作	皮内	ASA 試験の動物の初回感作 25 日後の血清						0.17
			惹起	静脈内	感作の 4 時間後						
免疫毒性試験	BALB/c マウス	腹腔内			週 2 回 , 4 週間	0, 0.3, 0.6 (0, 0.9, 1.8)	不適	Millennium Pharmaceuti- cals Inc.	RPT-00123	4.2.3.7.2.1	

2.6.7.2 毒性試験

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：Bortezomib

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 mg/kg (mg/m ²)	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	SD ラット	静脈内	0, 0.03, 0.10, 0.30 (0, 0.18, 0.60, 1.80)	適	■104	4.2.3.1.2
	カニクイザル	静脈内	0.1 (1.2) (1 日目), 0.3 (3.6) (8 日目)	不適	■105	4.2.3.1.3
反復投与毒性試験 (14 週間)	SD ラット	静脈内	0, 0.05, 0.10, 0.20/0.15 (0, 0.3, 0.6, 1.2/0.9) 週 2 回, 2 週間投与, 1 週間休薬を 1 サイクルとして 5 サイクル	適	57285 (中間報告)	4.2.3.2.2
反復投与毒性試験 (26 週間)	SD ラット	静脈内	0, 0.05, 0.10, 0.20/0.15 (0, 0.3, 0.6, 1.2/0.9) 週 2 回, 2 週間投与, 1 週間休薬を 1 サイクルとして 9 サイクル	適	57285 (最終報告)	4.2.3.2.3
反復投与毒性試験 (38 週間)	カニクイザル	静脈内	0, 0.050, 0.075, 0.100 (0, 0.6, 0.9, 1.2) 週 2 回, 2 週間投与, 1 週間休薬を 1 サイクルとして 13 サイクル	適	57284	4.2.3.2.7
胚・胎児発生毒性 (用量設定試験)	SD ラット	静脈内	0, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20 (0, 0.3, 0.6, 0.9, 1.2)	不適	98172	4.2.3.5.2.1
胚・胎児発生毒性 (用量設定試験)	NZW ウサギ	静脈内	0, 0.010, 0.025, 0.040, 0.050 (0, 0.11, 0.28, 0.44, 0.55)	不適	98174	4.2.3.5.2.3

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表

被験物質：Bortezomib

単回静脈内投与（ng/mL）

投与量（mg/kg）	ラット C _{0.5h} (C ₀)	ウサギ C _{0.5h}	カニクイザル C ₀ (平均値 ± 標準偏差)	ヒト C ₀ (平均値 ± 標準偏差)
0.018	・	・	・	73.75 ± 7.89 ^{d)}
0.025	・	1.27	・	144.92 ± 179.31 ^{d)}
0.033	・	・	・	185.84 ± 57.65 ^{d)}
0.040	・	1.91	・	・
0.05	1.49(1.84) ^{a)} , 2.60(3.71) ^{b)}	1.89	25.4 ± 10.9	・
0.075	・	・	40.5 ± 9.54	・
0.10	3.34(5.52) ^{a)} , 5.94(8.80) ^{b)}	・	80.6 ± 25.1	・
0.15	11.5(21.9) ^{b)}	・	・	・
0.20	8.85(13.3) ^{a)} , 20.7(47.6) ^{b)}	・	・	・
0.30	44.4 ^{c)} (C _{10min})	・	・	・
試験番号	a) 57285 (1 週目)	98174 (妊娠 7 日)	57284 (1 週目)	JNJ-26866138-JPN-MM-101 (単回投与)
	b) 98172 (妊娠 6 日)			
	c) ■■■104 (単回投与)			

・：該当せず

d) ヒトの投与量 0.7, 1.0, 1.3mg/m² は、それぞれ、0.018, 0.025, 0.033 mg/kg に対応する（“医薬審第 551 号，平成 10 年 7 月 9 日付け「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺について”より，係数 40 を用い換算した）。

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表
反復静脈内投与 (ng/mL)

被験物質：Bortezomib

投与量 (mg/kg)	ラット C _{0.5h} (C ₀)	ウサギ C _{0.5h} (C _{0.083 h})	カニクイザル C ₀ (平均値 ± 標準偏差)	ヒト C ₀ (平均値 ± 標準偏差)
0.01	・	1.62	・	・
0.018	・	・	・	130.68 ± 71.97 ^{d)}
0.025	・	6.16	・	147.19 ± 72.33 ^{d)}
0.033	・	・	・	187.03 ± 54.31 ^{d)}
0.04	・	6.96	・	・
0.05	4.72(5.80) ^{a)} , 6.63(9.27) ^{b)}	6.51(22.6) ^{c)}	48.2 ± 12.4	・
0.075	・	・	73.5 ± 13.6	・
0.10	10.9(11.5) ^{a)}	・	116 ± 14.5	・
0.15	・	・	・	・
0.20	22.6(38.1) ^{a)}	・	・	・
試験番号	a) 57285 (26 週目)	98174 (妊娠 19 日)	57284 (38 週目)	JNJ-26866138-JPN-MM-101 (投与 11 日目)
	b) 98172 (妊娠 17 日)			

・：該当せず

c) カッコ内の値は、投与後 0～1 時間の採血ポイントを増やしたサテライト群(n=3)のデータを含めた。

d) ヒトの投与量 0.7, 1.0, 1.3mg/m² は、それぞれ、0.018, 0.025, 0.033 mg/kg に対応する (“医薬品のがん原性試験のための用量選択”補遺について”より、係数 40 を用い換算した)。

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表

被験物質：Bortezomib

単回静脈内投与 AUC_(0→24) (ng・h/mL)

投与量 (mg/kg)	ラット	ウサギ	カニクイザル (平均値 ± 標準偏差)	ヒト (平均値 ± 標準偏差)
0.018	・	・	・	11.39 ± 1.15 ^{d), e)}
0.025	・	9.09	・	23.27 ± 21.02 ^{d), e)}
0.033	・	・	・	34.50 ± 10.87 ^{d), e)}
0.040	・	19.9	・	・
0.05	14.5 ^{a)} , 20.5 ^{b)}	6.89	12.3 ± 2.69	・
0.075	・	・	34.6 ± 10.4	・
0.10	27.4 ^{a)} , 40.4 ^{b)}	・	51.3 ± 10.6	・
0.15	80.8 ^{b)}	・	・	・
0.20	65.3 ^{a)} , 192 ^{b)}	・	・	・
0.30	13.5 ^{c)}	・	・	・
	・	・	・	・
	・	・	・	・
試験番号	a) 57285 (1 週目)	98174 (妊娠 7 日)	57284 (1 週目)	JNJ-26866138-JPN-MM-101 (単回投与)
	b) 98172 (妊娠 6 日)			
	c) ■■■104 (単回投与)			

・：該当せず

d) ヒトの投与量 0.7, 1.0, 1.3mg/m² は、それぞれ、0.018, 0.025, 0.033 mg/kg に対応する (“医薬審第 551 号、平成 10 年 7 月 9 日付け「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺について”より、係数 40 を用い換算した)。

e) AUC_(0→t)：0 時点から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積

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表

被験物質：Bortezomib

反復静脈内投与 AUC_(0→24) (ng・h/mL)

投与量 (mg/kg)	ラット	ウサギ	カニクイザル (平均値 ± 標準偏差)	ヒト (平均値 ± 標準偏差)
0.01	・	30.8	・	・
0.018	・	・	・	52.04 ± 21.72 ^{d), e)}
0.025	・	98.2	・	76.48 ± 39.67 ^{d), e)}
0.033	・	・	・	104.60 ± 20.22 ^{d), e)}
0.040	・	131	・	・
0.05	84.7 ^{a)} , 98.7 ^{b)}	114 (120) ^{c)}	45.4 ± 10.9	・
0.075	・	・	74.9 ± 17.8	・
0.10	134 ^{a)}	・	92.3 ± 14.3	・
0.15	163 ^{a)}	・	・	・
0.20	・	・	・	・
	・	・	・	・
	・	・	・	・
試験番号	a) 57285 (26 週目)	98174 (妊娠 19 日)	57284 (38 週目)	JNJ-26866138-JPN-MM-101 (投与 11 日目)
	b) 98172 (妊娠 17 日)			

・：該当せず

c) カッコ内の値は、投与後 0～1 時間の採血ポイントを増やしたサテライト群(n=3)のデータを含めた。

d) ヒトの投与量 0.7, 1.0, 1.3mg/m² は、それぞれ、0.018, 0.025, 0.033 mg/kg に対応する (“医薬品のがん原性試験のための用量選択”補遺について”より、係数 40 を用い換算した)。e) AUC_(0→t)：0 時点から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積

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表

被験物質：Bortezomib

単回静脈内投与 血漿中濃度 (ng/ mL) サル^{a)}

投与量 (mg/kg)	1 時間後	2 時間後	6 時間後
0.03	1.04	・	< 0.5
0.10	・	< 2.5	・
0.30	46.3	5.54	5.97
0.50	41.8	・	5.22
試験番号	191	6837-105	KLAW-191

・：該当せず

a) 雌雄平均

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

使用ロット

被験物質：Bortezomib

バッチ番号 (Drug Substance)	ロット番号 (Drug Product ^{a)})	類縁物質 の総量 (%)	規格設定された類縁物質 ^{b)} (%)				試験番号	試験の種類
			G+H	E	F	J		
原薬の申請 規格値		■% 以下	■% 以下	■% 以下	■% 以下	■% 以下		
5	-		0.12	0.13	0.80	<0.05	■104	ラットにおける単回静脈内投与毒性試験
							9500■	イヌにおける単回静脈内投与用量設定試験
							■105	サルにおける単回静脈内投与用量設定試験
							8000■	サルにおける単回静脈内投与毒性試験
							9500■	ラットにおける週2回投与による2週間 静脈内投与試験
							■109	サルにおける週2回投与による 4週間静脈内投与試験
							■■501001	復帰突然変異試験
970087	-	3.2	0.19	0.07	1.01	0.17	■■331■	<i>In vitro</i> 染色体異常試験
	2133-00-258388 ^{c)}	3.5	0.20	0.07	0.66	0.18	■■123■	<i>In vivo</i> マウス小核試験

a) 製剤となった場合は記載した。

b) 毒性試験に使用されたロットから測定された類縁物質のみ記載した。

c) 各毒性試験に使用された製剤のロットで明らかにされた個々の類縁物質の基準は、次次 page の“各ロットにおける類縁物質の含有量”の頁に記載した。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

使用のロット（続き）

被験物質：Bortezomib

バッチ番号 (Drug Substance)	ロット番号 (Drug Product ^{a)})	類縁物質 の総量 (%)	規格設定された類縁物質 ^{b)} (%)				試験番号	試験の種類
			G+H	E	F ^{c)}	J		
原薬の申請 規格値		■% 以下	■% 以下	■% 以下	■% 以下	■% 以下		
010123	D2-1-1 ^{c)}	(0.64 ~) 1.66	0.67	<0.05	0.86	0.22	57285	ラットにおける週 2 回投与による 14 週間及 び 26 週間静脈内投与試験
							57284	サルにおける週 2 回投与による 38 週間静脈 内投与試験
							98173	ラットにおける胚・胎児発生毒性試験
							98175	ウサギにおける胚・胎児発生毒性試験
							57360	刺激性試験
010168	-	2.27	0.49	0.06	0.31	0.28	■503■	復帰突然変異試験

a) 製剤となった場合は記載した。

b) 毒性試験に使用されたロットから測定された類縁物質のみ記載した。

c) 各毒性試験に使用された製剤のロットで明らかにされた個々の類縁物質の基準は、次 page の“各ロットにおける類縁物質の含有量”の頁に記載した。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

各ロットにおける類縁物質の含有量

被験物質：Bortezomib

類縁物質	規格値 (%) ^{a)}	ロット No. 258388 ^{b)}	ロット No.D2-1-1 ^{b)}
類縁物質の総量	■%以下		
E	■%以下	0.07	<0.05
O	■%以下	0.07	ND
C	■%以下	0.35	0.06
P	■%以下	0.11	<0.05
D	■%以下	<0.05	ND
T	■%以下	0.06	ND
S	■%以下	0.15	ND
L	■%以下	<0.05	ND
G+H (ジアステレオマー)	■%以下	0.20	0.67
A+B	■%以下	2.36	<0.10
F	■%以下	0.66 ^{c)}	0.86 ^{c)}
M+N	■%以下		
J	■%以下	0.18	0.22
K	■%以下	0.12	<0.05
その他の類縁物質	それぞれ ■%以下	0.12	<0.05

a) 原薬

b) 製剤の実測値

c): F+M+N

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 単回投与毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 mg/kg (mg/m ²)	性別及び 動物数/群	最大非致死量 mg/kg (mg/m ²)	概略の致死量 mg/kg (mg/m ²)	特記すべき所見	試験番号
BALB/c マウス	静脈内及び腹腔内 生理食塩液 (1% DMSO 含)	IP; 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 (0, 0.3, 0.9, 3.0, 9.0, 30.0) IV; 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 (0, 0.3, 0.9, 3.0, 9.0, 30.0)	雌: 6 ~ 10 雌: 10	3.0 (9.0) 1.0 (3.0)	10 (30.0) 3.0 (9.0)	(予備試験) IP; 10.0 mg/kg (30.0 mg/m ²): 死亡, 3.0 mg/kg (9.0 mg/m ²): 体重減少 IV; 3.0 mg/kg (9.0 mg/m ²): 死亡, 1.0 mg/kg (3.0 mg/m ²): 体重減少	Pcol-04-01
Lewis ラット	静脈内 生理食塩液 (1% DMSO 含)	0, 0.010, 0.03, 0.1, 0.30 (0, 0.06, 0.18, 0.6, 1.80)	雌: 6	0.3 (1.8)	> 0.3 (> 1.8)	(予備試験) 特記すべき所見なし	Pcol-04-01
カニクイ ザル	静脈内 生理食塩液 (2% エタノール及 び 0.1 % L-アスコルビン酸含)	0.1 (1.2) (1 日目) 0.3 (3.6) (8 日目)	雄: 1 雌: 1	0.1 (1.2)	< 0.3 (< 3.6)	0.1 mg/kg (1.2 mg/m ²): 好中球数増加並び に白血球数及び総蛋白減少 0.3 mg/kg (3.6 mg/m ²): 2/2 例瀕死により 屠殺; 嘔吐, 活動性低下; 好中球数増 加, BUN, クレアチニン, アミラーゼ値 及びリン値増加, APTT 延長, 白血球数 及び総蛋白量減少. 注射部位の発赤, 胃 粘膜の暗赤色の隆起, 赤血球パラメータ の減少	105

2.6.7.5.2 A 単回投与毒性試験

報告書の題名：ラットにおける単回投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統：ラット/SD

投与期間：単回

試験番号：104

試験開始週齢：45～51日

休薬期間：15日間

CTDにおける記載箇所：4.2.3.1.2

初回投与年月日：19

投与方法：静脈内投与

投与容量：1.0 mL/kg

GLP適用：適

特記事項：なし

溶媒/投与形態：生理食塩液（2% エタノール及び0.1% L-アスコルビン酸含）

概略の致死量：0.30 mg/kg (1.80 mg/m²)MTD：0.10 mg/kg (0.60 mg/m²)

投与量　mg/kg (mg/m ²)		0 (0)		0.03 (0.18)		0.10 (0.60)		0.30 (1.80)	
TK	第1日								
動物数		雄：0	雌：0	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：9	雌：9
全血中 C _{10min} (ng/mL)		・	・	NA	NA	NA	NA	22.7	19.1
t _{max} (h)		・	・	NA	NA	NA	NA	0.167	0.167
t _{1/2} (h)		・	・	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC _(0→24) (ng・h/mL)		・	・	NA	NA	NA	NA	18.6	17.7
血漿中 C _{10min} (ng/mL)		・	・	NA	NA	NA	NA	51.8	36.9
t _{max} (h)		・	・	NA	NA	NA	NA	0.167	0.167
t _{1/2} (h)		・	・	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC _(0→24) (ng・h/mL)		・	・	NA	NA	NA	NA	14.0	12.9
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記所見									
死亡数		0	0	0	0	0	0	0	2 ^{a)}
一般状態									
消瘦		0	0	0	0	0	0	1	1
排糞減少		0	0	0	0	0	0	1	1
被毛の黄色化		0	0	0	0	0	0	1	1
耳の蒼白化		0	0	0	0	0	0	0	1
体重 (g)	第1日	251	175	253	181	256	172	252	175
	第3日	256	177	256	180	259	179	240	171
	第15日	357	231	355	231	364	232	353	247
摂餌量 (g)	第1週の平均	173	124	177	129	183	130	150	109

・：実施せず NA：定量限界未満のため、算出できず、 a)：第2日に急死。一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査に異常な変化はみられなかった。

2.6.7.5.2 A 単回投与毒性試験

被験物質：Bortezomib

試験番号：104 (続き)

投与量　mg/kg (mg/m ²)			0 (0)		0.03 (0.18)		0.10 (0.60)		0.30 (1.80)	
動物数			雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
血液学的検査 ^{a)} 第 2 日										
MCHC (%)			34.2	34.5	33.9	34.5	34.0	34.1	33.7*	33.5*
血小板 (× 10 ³ /μL)			1234	1299	1089	1260	1157	1240	828*	876*
白血球 (× 10 ³ /μL)			7.4	5.6	7.1	5.8	9.2	5.2	16.5*	14.1*
好中球 (× 10 ³ /μL)			1.0	0.6	0.8	0.7	1.6	0.7	7.4*	7.6*
リンパ球 (× 10 ³ /μL)			5.9	4.5	5.7	4.7	6.9	4.1	8.1*	5.6
単球 (× 10 ³ /μL)			0.4	0.3	0.6	0.4	0.7	0.3	0.9*	0.7
血液生化学的検査 ^{a)} 第 2 日										
グルコース (mg/dL)			98	93	82	101	89	97	135*	102
トリグリセリド (mg/dL)			52	57	80	55	87*	75	60	382*
総蛋白 (g/dL)			6.8	6.7	6.5	6.6	6.7	6.6	5.4*	5.1*
アルブミン (g/dL)			4.7	4.9	4.7	4.9	4.6	4.8	3.6*	3.9*
グロブリン (g/dL)			2.1	1.8	1.8	1.7	2.0	1.8	1.8	1.2*
ナトリウム (mmol/L)			160	158	158	157	156	156	152	150
Cl (mmol/L)			115	113	113	112	111	111	109	108
BUN (mg/dL)			10	10	9	11	10	10	21	25
クレアチニン (mg/dL)			0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.8	0.5
AST (IU/L)			109	113	122	113	116	100	158	230
ALT (IU/L)			33	29	33	31	29	29	60	101
器官重量	脾臓	絶対重量 (g)	0.6347	0.5392	0.8343*	0.6202	0.8830*	0.5902	0.7931*	0.5713
		体重比重量 (%)	0.2039	0.2682	0.2654*	0.3067	0.2726*	0.2917	0.2561*	0.2641
		脳比重量 (%)	0.3119	0.2879	0.4146*	0.3315	0.4346*	0.3155	0.4087*	0.3042
	副腎	絶対重量 (g)	0.0524	0.0644	0.0548	0.0692	0.0562	0.0696	0.0588	0.0470*
		体重比重量 (%)	0.0168	0.0321	0.0175	0.0344	0.0174	0.0343	0.0190	0.0218*
		脳比重量 (%)	0.0257	0.0344	0.0272	0.0370	0.0276	0.0372	0.0303	0.0249*
剖検　　　　　　　　　　　　　　　第 16 日			-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査			-	-	・	・	・	・	-	-

- : 特記すべき所見なし, ・ : 実施せず, * : p<0.05, a) : 第8日及び16日の血液学的検査及び血液生化学的検査に異常は認められなかった。

2.6.7.5.2 B 単回投与毒性試験

報告書の題名：サルにおける 24 時間持続静脈内投与用量設定試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統：カニクイザル

投与期間：単回

試験番号：8000

試験開始週：若齢成獣

休薬期間：6 日間

CTD における記載箇所：4.2.3.1.4

初回投与年月日：19

投与方法：24 時間持続静脈内投与

投与容量：0.23 ~ 0.26mL/kg/h

GLP 適用： 適

特記事項：なし

溶媒/投与形態：生理食塩液（2% エタノール及び 0.1 % L-アスコルビン酸含）

概略の致死量：0.30 mg/kg (3.6 mg/m²)MTD： 0.10mg/kg (1.2 mg/m²)

投与量 mg/kg (mg/m ²)	0 (0)		0.10 (1.2)		0.30 (3.6)	
動物数	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
特記所見						
死亡及び屠殺動物数	0	1 ^{a)}	0	0	1 ^{b)}	1 ^{b)}
一般状態						
活動性低下	0	0	0	0	1	1
体重 (kg)	3.8	N	3.5	3.0	N	N
体温	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 第 2 日						
赤血球 (×10 ⁶ /μL) ^{c)}	5.79	N	5.54	4.34	N	N
白血球 (×10 ³ /μL)	18.00	16.86	20.79	30.67	N	13.54
好中球 (×10 ³ /μL)	7.56	12.14	12.89	20.24	N	5.96
単球 (×10 ³ /μL)	0.36	0.34	1.25	3.07	N	0.00
血液凝固検査 ^{d)} 第 2 日						
APTT (秒)	24.6	28.9	23.8	32.1	N	49.6
フィブリノーゲン分解産物 (μg/mL)	2 ~ < 10	2 ~ < 10	2 ~ < 10	2 ~ < 10	N	80 ~ < 160

- : 特記すべき所見なし N : 死亡により測定できず

a) : 3 日目にカテーテル留置部の感染により安楽死。

b) : 第 2 日に活動性低下の後，死亡。

c) : 赤血球のみ第 8 日

d) : 第 5 及び 8 日の血液学的検査及び血液凝固検査に異常は認められなかった。

2.6.7.5.2 B 単回投与毒性試験

試験番号：8000 (続き)

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg (mg/m ²)	0 (0)		0.10 (1.2)		0.30 (3.6)	
動物数	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
血液生化学的検査 ^{a)} 第2日						
総蛋白 (g/dL)	9.0	7.0	8.4	8.6	N	6.6
アルブミン (g/dL)	4.2	3.3	4.2	4.1	N	3.0
グロブリン (g/dL)	4.7	3.7	4.2	4.6	N	3.8
BUN (mg/dL)	27.3	23.3	17.3	20.2	N	46.0
クレアチニン (mg/dL)	1.2	1.1	1.1	1.3	N	2.6
リン (mg/dL)	6.7	4.0	8.2	7.1	N	15.4
剖検 第8日	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし

a): 第5及び8日の血液生化学的検査に異常は認められなかった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	性別及び 一群の動物数	無毒性量 mg/kg (mg/m ²)	特記すべき所見	試験番号
C57BL/6 マウス	腹腔内投与 生理食塩液 (1%DMSO 含)	1 日 1 回 ,14 日間 又は 10 日間	0, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 (0, 0.09, 0.3, 0.9, 3.0, 9.0, 30)	雄 4 ~ 10	<0.03 (<0.09)	(予備試験) 3 及び 10 mg/kg (9 及び 30 mg/m ²) : 死亡 1 mg/kg (3 mg/m ²) : 体重減少	Pcol-04-01
Lewis ラット	静脈内投与 生理食塩液 (2% エタノール及び 0.1 % L-アスコル ビン酸含)	1 日 1 回 , 7 日間	連日: 0, 0.01, 0.03, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3 (0, 0.06, 0.18, 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5, 1.8)	雌 5 ~ 8	連日: 0.05 (0.3)	(予備試験) 連日; 0.25 mg/kg (1.5 mg/m ²) : 死亡, 0.15 mg/kg (0.9 mg/m ²) : 体重減 少, 0.1 mg/kg (0.6 mg/m ²) : 肝重量 増加, 隔日; 0.2 mg/kg (1.2 mg/m ²) : 死亡,	Pcol-04-01
		隔日 , 14 日間	隔日: 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 (0, 0.06, 0.3, 0.6, 1.2, 1.8)		隔日: 0.1 (0.6)	1 回/週; 0.30 mg/kg (1.80 mg/m ²): 死 亡	
SD ラット	静脈内投与 生理食塩液 (2% エタノール及び 0.1 % L-アスコル ビン酸含)	1 回/週 , 8 週間	1 回/週: 0, 0.03, 0.10, 0.30 (0, 0.18, 0.60, 1.80)	雄 6	1 回/週: 0.03 (0.18)	2 回/週; 0.25 mg/kg (1.5 mg/m ²) : 死亡, 0.20 mg/kg (1.2 mg/m ²) : 体重減 少	
		2 回/週 , 2 週間	2 回/週: 0, 0.01, 0.03, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35 (0, 0.06, 0.18, 0.3, 0.60, 0.90, 1.2, 1.50, 1.80, 2.10)		2 回/週: 0.15 (0.90)	0.100 mg/kg (1.2 mg/m ²) : 3/4 例切迫 屠殺, 0.067 mg/kg (0.80 mg/m ²) : 2/4 例切迫屠殺, 0.045 mg/kg (0.54 mg/m ²) : 1/4 例切迫屠殺, 0.067 mg/kg (0.80 mg/m ²) : 体重減少 全投与量 : 異型巨核球 24 日間の回復性試験では異常なし (0.045 mg/kg (0.54 mg/m ²)のみ)	
カニクイザル	静脈内投与 生理食塩液 (2% エタノール及び 0.1 % L-アスコル ビン酸含)	1 日 1 回 , 2 週間 以内	0, 0.045, 0.067, 0.100 (0, 0.54, 0.80, 1.20)	雄 : 2 , 雌 : 2 (対照群は 雄 : 1 , 雌 : 1)	<0.045 (<0.54)		115

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験

報告書の題名：ラットにおける週 2 回投与による 2 週間静脈内投与毒性試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統：ラット/SD

投与期間：2 週間（週 2 回）

試験番号：9500

試験開始週齢：約 9～11 週齢

休薬期間：2 週間

CTD における記載箇所：4.2.3.2.1

初回投与年月日：19

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：生理食塩液（2% エタノール及び 0.1 % L-アスコルビン酸含）

GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：求められず MTD：0.25 mg/kg/回（1.50 mg/m²/回）

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.10 (0.60)		0.20 (1.20)		0.25 (1.50)	
投与容量 (mL/kg/回)	6.9 (初回のみ 8.0)		2.8 (初回のみ 3.2)		5.6 (初回のみ 6.4)		6.9 (初回のみ 8.0)	
動物数/性/群 (回復群)	雄：10(5)	雌：10(5)	雄：10(5)	雌：10(5)	雄：10(5)	雌：10(5)	雄：10(5)	雌：10(5)
特記所見								
死亡例及び瀕死屠殺例数	0	1 ^{a)}	0	0	0	0	0	1 ^{b)}
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g) 第 12 日	374.29	238.90	378.56	245.66	361.79	243.12	360.71	244.60
血液学的検査 第 13 日								
血小板数 (×10 ³ /mm ³)	1081	1037	895**	871	820**	850	739**	758**
好中球数 (×10 ³ /mm ³)	0.98	1.71	2.24	1.74	6.04**	3.83**	4.62**	3.68*
血液学的検査 第 28 日								
赤血球数 (×10 ⁶ /mm ³)	8.09	7.46	7.79	7.25	7.38**	7.16	7.39**	6.96
MCV (fL)	60.0	63.1	59.3	62.5	60.6	65.9	63.2**	66.5*
網状赤血球数 (×10 ⁵ /mm ³)	2.2	2.2	2.6	2.4	3.2**	2.9	3.4**	3.3
血液生化学的検査 第 13 日								
APTT (秒)	24.1	18.9	21.4	23.3	24.0 ^{c)}	32.1 ^{c)}	28.2 ^{d)}	27.1

-：特記すべき所見なし。Dunnett の検定: *p<0.05, **p<0.01

a)：第 10 日に死亡発見。死因は不明。b)：第 2 日に死亡発見。病理組織学的検査で、敗血症を示唆する壊死及び炎症が多臓器に認められた。本薬との関連性なし

c)：個体別では、雄 1 例で測定上限値を上回る値が、雌 2 例で 84.7 秒及び 49.8 秒という高い値がみられた。

d)：個体別では、1 例で 54.4 秒という高い値がみられた。

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験

試験番号：9500 (続き)

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.10 (0.60)		0.20 (1.20)		0.25 (1.50)	
動物数/性/群	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
剖検所見 - 投与期間終了時屠殺例								
胃拡張	0/5	0/5	0/5	0/5	4/5	3/5	4/5	1/5
腎盂拡張	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
斑状腎	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5
腎退色	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5
病理組織学的所見 - 投与期間終了時屠殺例								
腎臓：尿細管上皮の巨大核	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	5/5	4/5	5/5
：尿細管上皮の再生	0/5	0/5	2/5	1/5	0/5	1/5	0/5	0/5
：尿細管拡張	0/5	0/5	0/5	5/5	1/5	2/5	4/5	3/5
：鉍質沈着	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	1/5
腸間膜リンパ節：出血	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	2/5
：リンパ系細胞減少	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	1/5	0/5
：組織球過形成	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
胸腺：リンパ系細胞減少	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5
結腸：浮腫	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5
：慢性炎症	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
膀胱：浮腫	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5
：急性炎症	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5
剖検所見 - 回復期間終了時屠殺例								
腎盂拡張	0/5	0/4	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/4
動物数/性/群	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
病理組織学的所見 - 回復期間終了時屠殺例								
腎臓：尿細管上皮の巨大核	0/5	0/4	0/5	3/5	0/5	0/5	0/5	0/4
：尿細管上皮の再生	0/5	0/4	3/5	0/5	3/5	0/5	3/5	0/4
：尿細管拡張	0/5	0/4	0/5	1/5	0/5	0/5	1/5	1/4
：鉍質沈着	0/5	0/4	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/4
：細胞浸潤	0/5	0/4	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/4

- ：特記すべき所見なし。

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

報告書の題名：アルビノラットにおける 26 週間静脈内投与毒性試験（中間報告）

被験物質：Bortezomib

動物種/系統：ラット/SD

投与期間：14 週間^{a)}

試験番号：57285

試験開始週齢：6 週齢

休薬期間：なし

CTD における記載箇所：4.2.3.2.2

初回投与年月日：20██.██.██

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：生理食塩液

GLP 適用： 適

特記事項： なし

最小影響量：0.05 mg/kg/回 (0.3 mg/m²/回) MTD：0.10 mg/kg/回 (0.60 mg/m²/回)

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)		0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90) ^{b)}	
投与容量 (mL/kg/回)		2/1.5		0.5		1		2/1.5	
動物数/性/群 ^{c)}		雄 : 10	雌 : 10	雄 : 10	雌 : 10	雄 : 10	雌 : 10	雄 : 10	雌 : 10
TK ^{d)}									
第 1 週	AUC _(0→24) (ng ・ h/mL)	-		14.5		27.4		65.3	
	C _{0.5h} (ng/mL)	-		1.49		3.34		8.85	
第 14 週	AUC _(0→24) (ng ・ h/mL)	-		84.6		145		137	
	C _{0.5h} (ng/mL)	-		5.41		10.7		17.2	
特記所見									
死亡例及び切迫屠殺例数		0	0	0	0	0	0	2 ^{e)}	4 ^{e)}
体重 (g)		538.2	302.7	540.2	300.6	538.0	287.0	467.1**	291.5
摂餌量 (g)		29	18	28	20	30	20	27	20
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 (発現例数)									
流涎		-	-	1/10	-	9/10	4/10	6/8	3/6
立毛		-	-	-	-	3/10	2/10	7/8	4/6
被毛湿潤/黄色化		-	-	2/10	1/10	7/10	9/10	7/8	5/6

-：特記すべき所見なし。Dunnett の検定：**p<0.01

a)：3 週間を 1 サイクル（2 週間にわたり週 2 回投与を行った後，1 週間の休薬期間を設定）として 5 サイクルを実施。

b)：毒性発現のため，第 28/29 日に 0.20 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)から 0.15 mg/kg/回 (0.90 mg/m²/回)に減量。

c)：各群の動物を雌雄各 10 例からなる 3 つのサブセットに分け，第 1 のサブセットを 14 週間投与後に屠殺（中間報告），第 2 のサブセットを 26 週間投与後に屠殺，第 3 のサブセットを 8 週間の回復期間後に屠殺した。

d)：TK において，投与 30 min, 1h, 6h, 24h 後に，雌雄各 3 匹から採血した。初回検査時の AUC_(0→24)及び C_{0.5h}に雌雄差がなかったため，以後，各群の雌雄合同の値を表示した。

e)：雄 1 例，雌 4 例は投与量減量前（第 5～26 日）に，雄 1 例は投与量減量後（第 73 日）に切迫屠殺又は死亡発見。いずれも死因又は状態悪化の原因は特定されなかったが，本薬関連の種々の毒性所見が認められた。

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：6
血液学的検査								
白血球数 (10 ³ /μL)	8.47	5.25	11.65	6.65	13.04**	8.26**	12.82*	7.82
好中球数 (10 ³ /μL)	1.32	0.52	1.96	0.63	2.44*	1.04*	4.05**	2.08***
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	8.78	8.01	8.18 ^{##}	7.56*	8.19 [#]	7.48**	8.30	7.18***
ヘマトクリット (%)	46.33	44.76	43.89*	42.76	43.36**	42.50	44.99	41.40*
ヘモグロビン (g/dL)	15.36	14.91	14.32**	14.22	13.90***	13.88**	14.15***	13.30***
MCV (fL)	52.79	55.90	53.65	56.56	53.00	56.88	54.20	57.65
赤血球分布幅 (%)	12.37	11.42	14.38***	13.20 [#]	14.96***	13.84 ^{###}	15.48***	14.43 ^{###}
MCHC (g/dL)	33.21	33.32	32.61	33.23	32.03***	32.65*	31.53***	32.17***
フィブリノーゲン (mg/dL)	229.80	174.56	227.30	171.40	257.20**	192.20	292.50**	213.00**
平均血小板容積 (fL)	8.71	9.12	9.29	9.26	10.03***	9.93**	10.64***	11.07***
血小板数 (10 ³ /μL)	1066.6	1068.1	895.9*	899.7**	773.3***	635.2***	660.9***	592.7***
血液生化学的検査								
グルコース (mg/dL)	155.7	146.5	181.5	180.2*	185.1	193.5**	223.9**	222.3***
骨髄検査								
造血細胞の減少/壊死 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	2	3
巨核球	-	-	・	・	・	・	-	-
器官重量								
肝臓 (g)	13.33	7.21	14.67	8.85*	16.13**	9.95***	14.80	11.28***
胸腺 (g)	0.29	0.24	0.30	0.25	0.27	0.23	0.17**	0.14***
剖検								
胃拡張	-	-	-	-	-	1/10	1/8	1/6
肝臓腫大	-	-	-	-	-	-	-	1/6

-：特記すべき所見なし ・：該当せず

a) 病理組織学的検査

Dunnnett の検定：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Dunn の検定：[#]p<0.05, ^{##}p<0.01, ^{###}p<0.001

[illegible]

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験 報告書の題名：アルビノラットにおける 26 週間静脈内投与毒性試験：主群及び回復群報告 被験物質：Bortezomib

動物種/系統：ラット/SD

投与期間：26 週間^{a)}

試験番号：57285

試験開始週齢：6 週齢

休薬期間：8 週間

CTD における記載箇所：4.2.3.2.3

初回投与年月日：20██.██.██

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：生理食塩液

GLP 適用： 適

特記事項：なし

最小影響量：0.05 mg/kg/回 (0.3 mg/m²/回) MTD：0.10 mg/kg/回 (0.60 mg/m²/回)

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)		0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90) ^{b)}	
投与容量 (mL/kg/回)		2/1.5		0.5		1		2/1.5	
動物数/性/群 ^{c)}		雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
TK ^{d)}									
第 1 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		14.5		27.4		65.3	
	C _{0.5h} (ng/mL)	-		1.49		3.34		8.85	
第 14 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		84.6		145		137	
	C _{0.5h} (ng/mL)	-		5.41		10.7		17.2	
第 26 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		84.7		134		163	
	C _{0.5h} (ng/mL)	-		4.72		10.9		22.6	
特記所見									
死亡例及び切迫屠殺例数		0	0	0	0	0	0	2 ^{e)}	3 ^{e)}
体重 (g)		639.9	347.6	648.4	339.2	577.5**	346.5	562.9***	338.4
摂餌量 (g)		29	21	30	21	28	23	25**	23
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 (発現例数)									
流涎		1/20	1/20	6/20	0/20	17/20	9/20	17/18	13/17
立毛		0/20	1/20	0/20	0/20	8/20	2/20	17/18	10/17
被毛湿潤/黄色化		1/20	0/20	7/20	9/20	15/20	18/20	14/18	17/17
便の異常		0/20	0/20	0/20	0/20	7/20	10/20	18/18	15/17
活動性低下		0/20	0/20	0/20	0/20	6/20	6/20	18/18	14/17

↓：減少 -：特記すべき所見なし Dunnett の検定：**p<0.01, ***p<0.001

a)：3 週間を 1 サイクル(2 週間にわたり週 2 回投与を行った後,1 週間の休薬期間を設定)として 9 サイクルを実施。b)：毒性発現のため,第 28/29 日に 0.20 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)から 0.15 mg/kg/回 (0.90 mg/m²/回)に減量。

c)：各群雌雄各 10 例からなる 3 つのサブセットのうち,第 2 のサブセット(26 週間投与後に屠殺)及び第 3 のサブセット(8 週間の回復期間後に屠殺)について記載した。

d)：初回検査時の AUC_(0→24)及び C_{0.5h} に雌雄差がなかったため,以後,各群の雌雄合同の値を表示した。e)：第 23 日,72 日,110 日又は 180 日に死亡発見又は状態悪化により切迫屠殺した。主として造血系,消化器系及びリンパ系に病理組織所見がみられ,衰弱及び死亡の原因と考えられた。

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
血液学的検査 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10	雄：9	雌：8
白血球数 (10 ³ /μL)	8.92	4.98	13.40**	6.33	12.42*	7.96**	14.33	4.76
好中球数 (10 ³ /μL)	1.69	0.78	3.91**	0.91	4.48**	1.72	9.57**	0.99
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	8.42	7.76	8.28	7.41	7.78*	6.73***	6.46***	6.73***
ヘマトクリット (%)	44.28	43.43	42.67	41.41	40.97***	37.91***	37.24***	38.66**
ヘモグロビン (g/dL)	14.57	14.55	13.75**	13.72	13.13***	12.50***	11.84***	12.71***
MCV (fL)	52.58	55.98	51.58	55.98	52.78	56.28	57.88**	57.56
赤血球分布幅 (%)	12.62	11.52	14.46***	13.32***	15.59***	14.32***	18.00***	15.39***
MCHC (g/dL)	32.85	33.52	32.22	33.14	32.07*	33.01	31.77**	32.86*
フィブリノーゲン (mg/dL)	216.90	155.30	235.90	163.00	268.78	175.60	272.78	154.25
平均血小板容積 (fL)	6.91	7.33	7.44***	7.70	9.02***	8.43 [#]	11.34***	10.20 ^{###}
血小板数 (10 ³ /μL)	1052.6	954.5	896.1**	846.8	580.1***	663.2***	448.8***	489.9***
網状赤血球率 (%)	1.95	2.14	2.68***	2.52	2.59**	3.07	3.89***	2.48
血液学的検査 - 回復群								
評価例数	雄：9	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9
平均血小板容積 (fL)	7.16	7.86	7.41	8.37	7.63	8.32	7.93	8.31
血小板数 (10 ³ /μL)	971.3	1039.3	963.2	913.4	1050.9	928.0	901.8	885.0*
血液生化学的検査 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10	雄：10	雌：8
グルコース (mg/dL)	173.4	159.0	204.1	186.5	219.6	219.8*	271.4*	274.4***
リン (mg/dL)	5.83	5.53	6.74	6.32	6.59	6.17	7.64**	5.94
AST (U/L)	202.1	108.9	128.7	101.4	115.7**	86.9	95.4***	82.6
ALT (U/L)	92.5	35.9	30.8	23.2**	26.4 ^{##}	21.5***	24.1 ^{###}	18.4***
BUN (mg/dL)	13.42	13.90	10.68 ^{##}	10.63***	10.57 [#]	8.72***	26.62	7.64***

Dunnett の検定: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Dunn の検定: [#]p<0.05, ^{##}p<0.01, ^{###}p<0.001

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量　mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
血液生化学的検査 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10	雄：10	雌：8
コレステロール (mg/dL)	87.3	98.0	78.7	99.1	64.8	122.6	57.6*	97.6
カリウム (mEq/L)	5.40	4.17	5.05	4.37	4.89**	4.09	4.91*	3.90
総蛋白 (g/dL)	6.49	7.11	6.59	7.23	6.34	7.71 ^{##}	5.43**	7.38
アルブミン (g/dL)	3.95	4.99	3.99	4.99	3.84	5.34	3.38	5.03
グロブリン (g/dL)	2.54	2.12	2.60	2.24	2.50	2.37	2.05***	2.35
血液生化学的検査 - 回復群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9
グルコース (mg/dL)	156.7	164.7	183.1	160.0	164.1	157.9	181.3	157.7
尿検査 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：9	雄：10	雌：8
リン (mg/dL)	225.77	219.43	227.43	219.97	337.34*	238.04	342.81*	155.52
クレアチニン (mg/dL)	198.0	114.6	184.3	114.2	210.0	108.1	161.6	99.4
骨髄検査								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：7
M：E 比	-	-	・	・	・	・	↓	↓
巨核球	-	-	・	・	・	・	-	-
器官重量 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：8
精巢上体 (g)	1.39	・	1.36	・	1.33	・	1.17*	・
腎臓 (g)	3.67	1.97	3.48	2.18	3.49	2.33**	3.84	2.51*
肝臓 (g)	15.90	8.08	17.05	10.26*	17.89	12.72***	22.00**	14.12***
胸腺 (g)	0.16	0.13	0.18	0.14	0.15	0.16	0.11	0.10

↓：減少 -：特記すべき所見なし ・：該当せず

Dunnnett の検定：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 Dunn の検定：^{##}p<0.01

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
剖検 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：8
腎臓腫大	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/8
肝臓腫大	1/10	0/10	1/10	0/10	2/10	1/10	4/10	1/8
肝臓退色	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10	1/8
胃拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	0/8
腺胃粘膜暗色領域	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
小腸/大腸肥厚，拡張，退色	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	0/8
脾臓腫大	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	0/8
胸腺小型化	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	0/8
左眼，暗色領域	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
脂肪組織，暗色巣	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
精巣/精巣上体，小型化	0/10	・	0/10	・	0/10	・	1/10	・

0.20/0.15 mg/kg/回 (1.20/0.90 mg/m²/回)群において，雌の剖検・病理の結果から，死亡例/切迫屠殺例を除いて集計した。

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
剖検 - 回復群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9
胸腺小型化	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/8	0/9
精巣退色	0/10	・	0/10	・	0/10	・	1/8	・
病理組織学的検査 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：8
肝臓：肝細胞肥大	0/10	1/10	4/10	10/10	10/10	10/10	7/10	8/8
：肝細胞空胞化	1/10	2/10	4/10	4/10	3/10	7/10	8/10	8/8
：色素沈着	0/10	0/10	0/10	5/10	3/10	7/10	2/10	6/8
：炎症	7/10	0/10	2/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/8
消化管：過形成	0/10	0/10	0/10	3/10	5/10	8/10	10/10	6/8
：粘膜固有層の単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	8/10	0/8
小腸：好中球性炎症	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	2/10	0/8
盲腸/直腸：亜急性小動脈炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/8
胃：腺細胞の単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/8
胃/十二指腸：粘膜びらん	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
脾臓：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10	1/10	7/10	2/8
：組織球増加	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	5/10	0/8
：単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	4/10	1/8
：髓外造血増加	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	5/10	0/8
下顎リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/9	0/10	0/8	0/10	6/10	1/8
：組織球増加	0/10	0/10	0/9	0/10	0/8	0/10	2/10	0/8
腸間膜リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10	5/10	10/10	3/8
：組織球増加	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	5/10	0/8
気管支リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/9	0/8	0/9	0/8	2/8	1/6	5/7	2/6
：組織球増加	0/9	0/8	0/9	0/8	0/8	0/6	1/7	0/6
空腸：腸管付属リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	0/8

0.20/0.15 mg/kg/回 (1.20/0.90 mg/m²/回)群において、雄雌の剖検・病理の結果から、死亡例/切迫屠殺例を除いて集計した。

・：該当せず

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量　mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対 照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
病理組織学的検査 - 主群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：8
その他のリンパ節：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	1/10	2/10	0/8
肺：気管支付属リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/8
胸腺：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	8/10	8/10	8/8
腎臓：尿細管拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	1/10	8/10	3/8
：尿細管上皮肥大	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10	0/10	7/8
：間質性炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	4/10	3/8
：糸球体腎炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/8
：好酸性物質の沈着	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	6/8
膀胱：急性炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/8
骨髄：造血細胞密度低下/単細胞壊死	0/10	0/9	0/10	0/10	1/10	0/10	6/10	2/8
鼻涙管：上皮細胞の過形成/化生/炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	2/10	5/10	4/8
涙腺：単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	2/10	0/8
眼房：前部/後部ブドウ膜炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	0/8
血管炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
肺：血管/血管周囲の炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/8
脂肪組織：炎症	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	4/10	0/8
唾液腺：粘液細胞びまん性肥大	0/10	0/10	0/10	4/10	9/10	4/10	10/10	8/8
：単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
脾臓：単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/8
精巣：精上皮の変性/萎縮	0/10	・	0/10	・	0/10	・	2/10	・
精巣上体：精子数減少/無精子	0/10	・	0/10	・	0/10	・	2/10	・
前立腺：単細胞壊死	0/10	・	0/10	・	0/10	・	3/10	・
精嚢：萎縮又は単細胞壊死	0/10	・	0/10	・	1/10	・	4/10	・
卵巣：黄体の単細胞壊死	・	0/9	・	3/10	・	4/10	・	6/8

・：該当せず。

2.6.7.7 C 反復投与毒性試験

試験番号：57285（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量　mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.05 (0.3)		0.10 (0.60)		0.20/0.15 (1.20/0.90)	
病理組織学的の検査—回復群								
評価例数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：8	雌：9
肝臓：門脈周囲の肝細胞空胞化	0/10	0/10	4/10	0/10	2/10	1/10	1/8	0/9
盲腸：中等度の慢性脈管炎	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/8	1/9
脾臓：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/8	0/9
胸腺：リンパ系組織萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/8	0/9
腎臓：尿細管拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	0/10	7/8	0/9
骨髓：造血細胞密度低下/単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/8	1/9
：組織球増加	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/8	0/9
鼻涙管：上皮細胞の過形成/化生	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/8	0/9
脾臓：単細胞壊死	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/8	0/9
精巢：精上皮変性/萎縮	0/10	・	0/10	・	0/10	・	1/8	・
精巢上体：精子数減少/無精子	1/10	・	0/10	・	0/10	・	1/8	・
神経病理学的の検査	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫組織化学的の検査	-	-	-	-	-	-	-	-

0.20/0.15 mg/kg/回 (1.20/0.90 mg/m²/回)群において、雄雌の剖検・病理の結果から、死亡例/切迫屠殺例を除いて集計した。

-：特記すべき所見なし。・：該当せず。

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験

報告書の題名：カニクイザルにおける 4 週間静脈内投与毒性試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統：カニクイザル
 試験開始週齢：不明（若齢成獣）
 初回投与年月日：19■■■■

投与期間：4 週間（週 2 回投与）
 休薬期間：2 週間
 投与方法：静脈内投与
 溶媒/投与形態：生理食塩液（2% エタノール及び 0.1 % L-アスコルビン酸含） GLP 適用： 適

試験番号：■■■■109
 CTD における記載箇所：4.2.3.2.6

特記事項：なし

無毒性量：0.045 mg/kg/回 (0.54 mg/m²/回) MTD：0.067 mg/kg/回 (0.80 mg/m²/回)

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.045 (0.54)		0.067 (0.80)		0.100 (1.20)	
評価例数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
TK	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
特記所見								
死亡例及び切迫屠殺例数	0	0	0	0	0	0	1 ^{a)}	0
体重 (kg) ^{b)}	3.0	2.4	3.1	2.4	3.0	2.4	2.8*	2.4
一般状態								
後肢皮膚：発赤	3/5	5/5	2/5	4/5	3/5	4/5	4/5	4/5
嘔吐	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	5/5	1/5
排糞減少	1/5	2/5	1/5	2/5	2/5	3/5	4/5	5/5
水様便/粘液便	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	3/5	1/5
摂餌量減少/無摂食	1/5	4/5	1/5	5/5	3/5	5/5	5/5	5/5
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
身体所見（呼吸数・直腸温）	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧・心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査（第 26 日）								
ヘマトクリット（%）	40.9	35.0	40.8	36.6	35.8*	35.3	37.4	34.6
単球数（10 ³ /μL）	0.9	0.7	1.4	0.9	1.3	2.0*	3.1*	2.3*
リンパ球数（10 ³ /μL）	8.3	5.0	5.4	4.2	3.3*	4.7	2.8*	2.5*

-：特記すべき所見なし ND：実施せず *：p<0.05 (Dunnett's t-test)

a)：第 26 日に瀕死状態により切迫屠殺。瀕死状態の明確な理由は不明であったが，低カリウム血症が状態悪化に関与したと考えられる。

b)：投与期間終了時。

2.6.7.7 D 反復投与毒性試験

試験番号： 109 (続き)

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.045 (0.54)		0.067 (0.80)		0.100 (1.20)	
血液生化学的検査 (第 27 日)								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：2	雌：3
総蛋白 (g/dL)	8.7	8.4	8.3	8.5	7.8	8.2	6.8*	7.7
フィブリノーゲン (mg/dL)	322	317	390	288	442	377	424	377
評価例数 (第 27 日/第 41 日)	雄：3/2	雌：3/2	雄：3/2	雌：3/2	雄：3/2	雌：3/2	雄：2/2	雌：3/2
骨髄検査								
巨核球	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (g)								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：2	雌：3
肝臓/胆のう	52.25	46.24	58.21	50.13	59.55	53.81*	82.72*	64.33*
卵巣		0.35		0.32		0.25		0.22*
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：2	雌：3
腎臓：尿細管上皮変性 (軽度/中等度)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/2	1/3
：亜急性炎症	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/2	1/3
：糸球体過形成 (軽微)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/2	0/3
坐骨神経：軸索変性 (軽微)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/2	0/3
脾臓：リンパ球減少	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/2	2/3
腸間膜リンパ節：リンパ球減少	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/2	0/3
回復性試験								
評価例数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
リンパ球数 (第 41 日) (10 ³ /μL)	8.8	4.4	6.6	4.4	5.8	5.6	3.3	5.6
坐骨神経：軸索変性 (ごく軽微)	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2

- : 特記すべき所見なし

* : p<0.05 (Dunnett's t-test)

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

報告書の題名：カニクイザルにおける 38 週間（13 サイクル）静脈内投与毒性試験

被験物質：Bortezomib

主群及び回復群の報告

動物種/系統：カニクイザル

試験開始週齢：若齢成獣

初回投与年月日：20■■■■.■■.■■

投与期間：38 週間^{a)}

休薬期間：8 週間

投与方法：静脈内投与

溶媒/希釈液：生理食塩液

試験番号：57284

CTD における記載箇所：4.2.3.2.7

GLP 適用： 適

特記事項： なし

MTD：0.050 mg/kg/回 (0.6 mg/m²/回)

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)		0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
投与容量 (mL/kg/回)		1.50		0.75		1.13		1.50	
動物数/性/群 ^{b)}		雄：6	雌：6	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：6	雌：6
TK ^{c)}									
第 1 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		12.3		34.6		51.3	
	C ₀ (ng/mL)	-		25.4		40.5		80.6	
第 5 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		45.1		82.9		111.0	
	C ₀ (ng/mL)	-		45.3		82.3		138.0	
第 37 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		38.5		58.4		72.8	
	C ₀ (ng/mL)	-		49.4		56.7		81.7	
第 38 週	AUC _(0→24) (ng・h/mL)	-		45.4		74.9		92.3	
	C ₀ (ng/mL)	-		48.2		73.5		116.0	

a)：3 週間を 1 サイクル（2 週間にわたり週 2 回投与を行った後，1 週間の休薬期間を設定）として 13 サイクルを実施

b)：対照群及び 0.100 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)群の 3 例/性/群を回復性試験群に割り当てた。試験中にみられた毒性に基づき，0.050 mg/kg/回 (0.6 mg/m²/回)群の雌 1 例(No.251)も回復群に組み入れた。また，0.100 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)群の雌 2 例 (No.454 及び No.455) を切迫屠殺したため，2 例 (No.453 及び No.456) を無作為に選んで回復群に割り当てた。c)：初回検査時の AUC_(0→24)及び C₀に雌雄差がなかったため，以後，各群の雌雄合同の値を表示した。

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
投与容量 (mL/kg/回)	1.50		0.75		1.13		1.50	
動物数/性/群 ^{b)}	雄：6	雌：6	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：6	雌：6
特記所見								
死亡例及び切迫屠殺例数	0	0	0	0	0	1 ^{d)}	1 ^{e)}	2 ^{f)}
一般状態（発現例数）								
流涎	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	2/6	1/6
嘔吐	1/6	1/6	0/3	0/3	3/3	1/3	4/6	5/6
軟便/下痢	1/6	1/6	3/3	1/3	2/3	3/3	6/6	6/6
活動性低下	1/6	0/6	2/3	1/3	3/3	1/3	6/6	6/6
横臥	0/6	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3	1/6	0/6
体重 (kg)	3.47	2.85	3.80	2.87	3.33	3.25	3.64	3.23
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
神経学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし。

b)：対照群及び0.100 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)群の3例/性/群を回復性試験群に割り当てた。試験中にみられた毒性に基づき、0.050 mg/kg/回 (0.6 mg/m²/回)群の雌1例(No.251)も回復群に組み入れた。また、0.100 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)群の雌2例 (No.454 及び No.455) を切迫屠殺したため、2例 (No.453 及び No.456) を無作為に選んで回復群に割り当てた。

d)：第179日に状態悪化により切迫屠殺。血小板減少を伴う重篤な貧血が状態悪化の原因と考えられる。

e)：第172日に状態悪化により切迫屠殺。血小板減少を伴う重篤な貧血が状態悪化の原因と考えられる。

f)：第50日又は197日に状態悪化により切迫屠殺。

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)		
血液学的検査—切迫屠殺例 ^{a)}									
評価例数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：1	雌：2	
動物個体番号						351	402	454	455
白血球数 (10 ³ /μL)	・	・	・	・	・	3.49	8.39	4.16	56.92
好中球数 (10 ³ /μL)	・	・	・	・	・	1.19	1.00	0.42	52.41
リンパ球数 (10 ³ /μL)	・	・	・	・	・	2.21	6.96	3.37	2.98
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	・	・	・	・	・	0.39	1.26	0.93	5.99
ヘマトクリット (%)	・	・	・	・	・	4.1	10.6	7.8	48.8
ヘモグロビン量 (g/dL)	・	・	・	・	・	1.3	3.6	2.6	13.8
MCV (fL)	・	・	・	・	・	105.3	84.3	84.1	81.5
赤血球分布幅 (%)	・	・	・	・	・	26.5	30.4	23.4	14.0
MCHC (g/dL)	・	・	・	・	・	30.9	34.0	33.7	28.3
血小板数 (10 ³ /μL)	・	・	・	・	・	35	72	27	391
平均血小板容積 (fL)	・	・	・	・	・	11.1	6.2	6.4	10.0
網状赤血球率 (%)	・	・	・	・	・	16.7	10.5	6.6	1.4
フィブリノーゲン (mg/dL)	・	・	・	・	・	124.0	232.0	371.0	ND
血液学的検査 - 生存例 (第 264 日)									
投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)		
評価例数	雄：6	雌：6	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：5	雌：4	
白血球数 (10 ³ /μL)	10.377	11.695	8.647	8.267	15.797	9.380	8.470	7.588	
好中球数 (10 ³ /μL)	2.928	3.583	2.747	2.593	9.527	3.165	4.808	3.390	
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	4.370	4.047	4.460	3.270	4.203	4.280	3.422	3.610	
ヘマトクリット (%)	35.07	32.57	35.17	27.07	31.40	33.55	27.74	28.70	
ヘモグロビン (g/dL)	11.32	10.40	10.87	8.57	9.87	10.50	8.76	9.15	
MCV (fL)	80.20	80.52	78.83	85.33	74.90	78.50	81.06	80.00	
赤血球分布幅 (%)	13.07	12.90	14.17	15.73	13.83	14.05	15.74	15.10	
MCHC (g/dL)	32.37	31.95	30.90	32.10	31.43	31.30	31.72	31.83	
フィブリノーゲン (mg/dL)	253.83	169.83	284.00	179.00	314.33	262.00	332.80	269.00	
網状赤血球率 (%) ^{b)}	2.05	2.10	1.17	2.47	1.43	2.20	2.82	1.63	

a)：第 50 日(No.455), 第 172 日(No.402), 第 179 日(No.351), 第 197 日(No.454) b):第 261 日の検査

ND：検査せず ・：該当せず

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
評価例数	雄：6	雌：6	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：5	雌：4
血液学的検査（第 264 日）								
平均血小板容積（fL）	10.55	9.60	11.07	10.80	9.83	9.60	11.38	12.43
血小板数（10 ³ /μL）	485.3	527.0	318.3	183.7	257.7	356.5	150.6	167.5
血液学的検査 - 回復群 ^{a)}	-	-	・	-	・	・	-	-
血液生化学的検査 - 切迫屠殺例 ^{b)}								
投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
評価例数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：1	雌：2
動物個体番号						351	402	454 455
ALT（U/L）	・	・	・	・	・	-	89	108 -
ALP（U/L）	・	・	・	・	・	-	334	- -
GGT（U/L）	・	・	・	・	・	-	55	- -
総ビリルビン（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	-	0.41 -
BUN（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	15.8	15.7 46.1
クレアチニン（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	0.7	0.9 2.1
グルコース（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	-	- 64
コレステロール（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	92	81 -
トリグリセリド（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	35	- -
総蛋白（g/dL）	・	・	・	・	・	-	5.5	5.7 -
アルブミン（g/dL）	・	・	・	・	・	-	2.8	- -
グロブリン（g/dL）	・	・	・	・	・	-	-	2.6 -
A/G 比	・	・	・	・	・	-	1.04	- -
Ca（mg/dL）	・	・	・	・	・	10.8	9.2	9.5 -
K（mEq/L）	・	・	・	・	・	-	5.12	- -
Cl（mEq/L）	・	・	・	・	・	110	-	- 98
リン（mg/dL）	・	・	・	・	・	-	3.48	- 9.95
血液生化学的検査 - 生存例（第 264 日）	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 - 回復群	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし。・：該当せず

a) 8 週間の回復期間後，血液学的検査値には回復が認められたが，0.050 mg/kg/回 (0.6 mg/m²/回)投与群の雌 1 例及び 0.100 mg/kg/回 (1.20 mg/m²/回)投与群の雄 1 例では，赤血球，ヘマトクリット値，ヘモグロビン量及び血小板数が対照群と比較して低値を示した。しかし，これらの動物では，赤血球系細胞の増加による網状赤血球率の上昇及び M:E 比の低下並びに病理組織学的所見での骨髓細胞の増加が観察され，回復傾向が示唆された。

b) 第 50 日（No.455），第 179 日(No. 351)，第 172 日(No. 402)及び第 197 日(No. 454)。

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
評価例数 - 生存例	雄：6	雌：6	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：5	雌：4
尿検査（第 261 日）	pH 低下	-	-	-	3/3	1/2	4/5	4/4
	尿中血液	-	-	1/3	2/3	1/3	2/5	3/4
評価例数 - 回復群	雄：3	雌：3	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
尿検査 - 回復群	尿中血液	0	0	・	0	・	1	0
リンパ球サブセット検査 - 主群（第 264 日）								
リンパ球数, CD2 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺ , CD16 ⁺ , CD20 ⁺ ,	-	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
リンパ球サブセット検査 - 回復群								
リンパ球数, CD2 ⁺ , CD4 ⁺	-	-	・	-	・	・	↓	↓
骨髓検査								
巨核球, 骨髓球系, 赤血球系細胞	-	-	↓	-	-	↓	↓	↓
器官重量 - 投与終了時屠殺群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：3	雌：2	雄：2	雌：2
肝臓（g）	58.55	52.07	65.13	49.97	73.22	67.67	91.01	74.75
腎臓（g）	12.16	9.61	14.32	10.78	17.15	13.13*	21.01	15.49**
器官重量 - 回復群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
脾臓（g）	3.77	3.10	・	3.22	・	・	6.53*	4.53
下顎リンパ節（g）	0.32	0.34	・	0.30	・	・	0.55*	0.41
剖検 - 切迫屠殺例								
評価例数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：1	雌：2
腎臓, 暗色巣	・	・	・	・	・	1/1	1/1	1/2
腎臓, 退色	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
カーカス, 退色	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
心臓, 暗色領域	・	・	・	・	・	1/1	0/1	1/2
盲腸, 退色内容物	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
消化管内容物, 水様	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
肝臓, 小葉構造明瞭化	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
胸腺, 小型化	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2

↓：減少 -：特記すべき所見なし ・：該当せず Dunnett の検定: *p<0.05, **p<0.01

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
剖検 - 投与終了時屠殺群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：3	雌：2	雄：2	雌：2
腎臓，暗色巣	0/3	0/3	2/3	0/2	2/3	1/2	1/2	0/2
腎臓，退色巣	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	0/2	0/2
剖検 - 回復群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
脾臓，退色領域	1/3	0/3	・	0/1	・	・	1/3	0/2
脾臓，隆起領域	1/3	0/3	・	1/1	・	・	0/3	1/2
病理組織学的検査 - 切迫屠殺例								
評価例数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：1	雌：2
副腎：萎縮	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
骨髓：造血細胞密度低下	・	・	・	・	・	1/1	1/1	2/2
脳：血管周囲出血	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
：顆粒細胞消失	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
：血管壊死	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
鼻腔/副鼻腔：線維素性血栓	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
盲腸：粘膜過形成	・	・	・	・	・	1/1	0/1	2/2
結腸：粘膜過形成	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
頸髄神経後根：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
十二指腸：粘膜過形成	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
眼：網膜出血	・	・	・	・	・	1/1	1/1	1/2
：網膜変性	・	・	・	・	・	1/1	1/1	1/2
：虹彩角膜角/前眼房出血	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
腸間膜脂肪組織：炎症	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
胆嚢：炎症	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
心臓：心筋変性/壊死	・	・	・	・	・	1/1	0/1	1/2
：炎症	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
：単球浸潤	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2

・：該当せず

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量　mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
病理組織学的検査 - 切迫屠殺例								
評価例数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：1	雌：2
回腸：粘膜過形成	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
空腸：粘膜過形成	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
腎臓：間質性炎症	・	・	・	・	・	1/1	1/1	2/2
：硝子円柱	・	・	・	・	・	1/1	1/1	1/2
：好酸性小滴	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2
：尿細管変性/肥大	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2
：糸球体腎炎	・	・	・	・	・	1/1	1/1	0/2
：線維索性血栓	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
肝臓：小葉中心性変性/壊死	・	・	・	・	・	1/1	1/1	1/2
：髓外造血	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
：白血球増加	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
：類洞内皮細胞反応	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
腰髄神経後根：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	2/2
腰髄神経後根神経節：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	2/2
下顎リンパ節：リンパ系組織萎縮	・	・	・	・	・	1/1	0/1	1/2
：リンパ系組織単細胞壊死	・	・	・	・	・	1/1	0/1	1/2
腸間膜リンパ節：リンパ系組織萎縮	・	・	・	・	・	1/1	0/1	1/2
：リンパ系組織単細胞壊死	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
腓骨神経：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2
坐骨神経：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	2/2
腓腹神経：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
脛骨神経：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2
直腸：粘膜過形成	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
頸部脊髄：神経線維変性	・	・	・	・	・	1/1	1/1	2/2
：グリオーシス	・	・	・	・	・	1/1	0/1	0/2
腰部脊髄：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	1/2
胸部脊髄：神経線維変性	・	・	・	・	・	0/1	1/1	2/2

・：該当せず

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
病理組織学的検査 - 切迫屠殺例								
評価例数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：1	雄：1	雌：2
脾臓：リンパ系組織萎縮	・	・	・	・	・	0/1	1/1	0/2
：リンパ系組織単細胞壊死	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
胃：単細胞壊死	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
：腺過形成	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
胸腺：リンパ系組織萎縮	・	・	・	・	・	1/1	1/1	1/2
：リンパ系組織単細胞壊死	・	・	・	・	・	0/1	0/1	1/2
病理組織学的検査 - 投与終了時屠殺群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：3	雌：2	雄：2	雌：2
骨髓：造血細胞密度低下	0/3	0/3	1/3	0/2	0/3	0/2	1/2	1/2
盲腸：粘膜過形成	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
：腸管付属リンパ組織 単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	0/2	1/2
頸髄神経後根：神経線維変性	1/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	2/2	0/2
頸髄神経後根神経節：神経線維変性	1/3	0/3	1/3	0/2	0/3	1/2	0/2	0/2
結腸：粘膜過形成	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	2/2	0/2
：腸管付属リンパ組織 単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
十二指腸：粘膜過形成	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	2/2	0/2
心臓：心筋変性/壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	0/2	0/2
胆嚢：炎症	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
回腸：粘膜過形成	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	2/2	0/2
空腸：粘膜過形成	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	2/2	0/2
腎臓：間質性炎症	0/3	0/3	0/3	0/2	3/3	0/2	2/2	0/2
：硝子円柱	0/3	0/3	0/3	0/2	3/3	0/2	1/2	1/2
：好酸性小滴	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	0/2

・：該当せず

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：3	雌：2	雄：2	雌：2
病理組織学的検査 - 投与終了時屠殺群								
腎臓：尿管変性/肥大	0/3	0/3	0/3	0/2	3/3	0/2	2/2	1/2
：糸球体腎炎	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	2/2	2/2
肝臓：白血球増加	0/3	0/3	0/3	0/2	2/3	0/2	1/2	0/2
：胆管上皮 過形成/肥大	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
：門脈周囲炎症	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
腰髄神経後根：神経線維変性	0/3	1/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	1/2
腰髄神経後根神経節：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	0/2	0/2
腋下リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	2/2	0/2
：リンパ系組織の単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	1/2	0/2	0/2
下顎リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	2/2	0/2
腸間膜リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	1/2
：リンパ系組織の単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	1/2	0/2	2/2
気管支リンパ節：リンパ系組織萎縮	0/3	0/3	0/3	0/2	2/3	0/2	2/2	0/2
：リンパ系組織の単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	1/2	1/2	1/2
腓骨神経：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	2/3	0/2	2/2	0/2
坐骨神経：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	2/2	1/3	2/2	1/2	1/2
腓腹神経：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	0/2	1/2
脛骨神経：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	1/2
直腸：腸管付属リンパ組織 萎縮	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
：腸管付属リンパ組織 単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	0/2	1/2
頸部脊髄：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	2/2
腰部脊髄：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	0/2	2/2
胸部脊髄：神経線維変性	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	2/2

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験

試験番号：57284（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量　mg/kg/回 (mg/m ² /回)	0 (0) (対 照)		0.050 (0.6)		0.075 (0.9)		0.100 (1.20)	
病理組織学的検査 - 投与終了時屠殺群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：2	雄：3	雌：2	雄：2	雌：2
脾臓：リンパ系組織　萎縮	0/3	0/3	0/3	0/2	1/3	0/2	1/2	0/2
単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	0/2	1/2	0/2
胸腺：リンパ系組織　萎縮	0/3	0/3	0/3	2/2	1/3	0/2	2/2	2/2
単細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/2	0/3	1/2	0/2	0/2
病理組織学的検査 - 回復群								
評価例数	雄：3	雌：3	雄：0	雌：1	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
骨髓：造血細胞密度低下	0/3	0/3	・	1/1	・	・	2/3	0/2
：胚中心活性化	0/3	0/3	・	1/1	・	・	0/3	0/2
頸髄神経後根神経節：神経線維変性	0/3	1/3	・	0/1	・	・	0/3	1/2
腎臓：硝子円柱	0/3	0/3	・	0/1	・	・	0/3	1/2
：尿管再生	0/3	0/3	・	1/1	・	・	0/3	1/2
：糸球体腎炎	0/3	0/3	・	0/1	・	・	1/3	2/2
腰髄神経後根：神経線維変性	1/3	0/3	・	1/1	・	・	3/3	2/2
腰髄神経前根：神経線維変性	0/3	1/3	・	1/1	・	・	2/3	2/2
下顎リンパ節：リンパ系組織過形成	0/3	0/3	・	1/1	・	・	2/3	1/2
坐骨神経：神経線維変性	1/3	1/3	・	0/1	・	・	2/3	2/2
三叉神経：神経線維変性	1/3	1/3	・	0/1	・	・	1/3	0/2
頸部脊髄：神経線維変性	1/3	0/3	・	0/1	・	・	1/3	2/2
胸部脊髄：神経線維変性	1/3	1/3	・	0/1	・	・	1/3	2/2
脾臓：リンパ系組織　過形成	1/3	0/3	・	1/1	・	・	1/3	1/2
胸腺：リンパ系組織　萎縮	0/3	0/3	・	0/1	・	・	1/3	0/2
単細胞壊死	0/3	0/3	・	0/1	・	・	0/3	1/2

・：該当せず

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：細菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株：*S.typhimurium*

代謝活性化系：Aroclor1254 で誘導したラット肝 S9

溶媒：被験物質；DMSO，

処理：プレート法で 48 ~ 72 h.

細胞毒性：33 あるいは 100 µg/plate 以上

遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：3 回

プレート数：3

分析細胞数/培養：-

陽性対照：DMSO (アジ化ナトリウムのみ蒸留水)

被験物質：Bortezomib

試験番号：501001

CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.1

GLP 適用：適

処理年月日：19 年 月及び 月

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 1 及び 2 ^{a)} 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
代謝活性化 なし	DMSO	50 µL/plate	11 ± 2	112 ± 6	7 ± 2	3 ± 2	5 ± 1
	ボルテゾミブ	1.0	11 ± 3	101 ± 9	9 ± 2	4 ± 1	3 ± 2
		3.3	13 ± 4	126 ± 12	2 ± 1	3 ± 1	5 ± 1
		10	11 ± 3	106 ± 7	6 ± 3	4 ± 2	5 ± 1
		33	8 ± 1	46 ± 3	5 ± 4	4 ± 1	4 ± 1
		100	9 ± 1	23 ± 5	4 ± 2	4 ± 2	3 ± 3
		333	4 ± 2	15 ± 9	2 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
	2-nitrofluorene	1.0	140 ± 31	・	・	・	272 ± 50
	アジ化ナトリウム	1.0	・	354 ± 11	215 ± 12	・	・
	9-aminoacridine	75	・	・	・	111 ± 24	・
代謝活性化 あり	DMSO	50 µL/plate	15 ± 3	113 ± 4	9 ± 1	7 ± 3	7 ± 3
	ボルテゾミブ	1.0	12 ± 6	107 ± 22	11 ± 3	4 ± 1	8 ± 3
		3.3	17 ± 6	118 ± 6	7 ± 4	3 ± 1	7 ± 2
		10	18 ± 5	86 ± 12	7 ± 3	3 ± 1	9 ± 3
		33	17 ± 2	50 ± 8	4 ± 2	4 ± 3	5 ± 2
		100	12 ± 7	22 ± 10	3 ± 2	4 ± 2	6 ± 1
		333	5 ± 3	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 1	2 ± 0
	2-aminoanthracene	1.0	905 ± 66	996 ± 78	87 ± 19	101 ± 14	910 ± 135

・：実施せず

a) Assay 2 は、TA1538(-S9mix)群のみ (Assay 1 で陰性対照群が基準範囲外の値であったため Assay 2 を実施した)

2.6.7.8 A *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号： 501001 (続き)

被験物質：Bortezomib

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 3 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
代謝活性化 なし	DMSO	50 µL/plate	12 ± 3	116 ± 3	7 ± 1	4 ± 3	7 ± 4
	ボルテゾミブ	1.0	13 ± 2	119 ± 19	7 ± 2	6 ± 3	6 ± 4
		3.3	11 ± 2	111 ± 15	7 ± 3	2 ± 1	4 ± 3
		10	13 ± 2	102 ± 7	7 ± 3	5 ± 3	9 ± 1
		33	8 ± 2	94 ± 8	4 ± 1	2 ± 2	8 ± 2
		100	9 ± 1	24 ± 2	2 ± 1	2 ± 0	6 ± 3
		333	2 ± 1	12 ± 4	2 ± 1	0 ± 1	3 ± 2
		1000	0 ± 0	6 ± 7	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 1
	2-nitrofluorene	1.0	133 ± 9	・	・	・	184 ± 35
	アジ化ナトリウム	1.0	・	353 ± 11	260 ± 2	・	・
代謝活性化 あり	9-aminoacridine	75	・	・	・	932 ± 148	・
	DMSO	50 µL/plate	22 ± 7	131 ± 4	7 ± 3	6 ± 1	8 ± 3
	ボルテゾミブ	1.0	16 ± 2	125 ± 13	8 ± 1	7 ± 3	9 ± 3
		3.3	20 ± 7	145 ± 15	9 ± 4	3 ± 3	8 ± 2
		10	20 ± 1	149 ± 15	7 ± 2	3 ± 1	8 ± 3
		33	18 ± 12	43 ± 2	6 ± 2	5 ± 2	7 ± 1
		100	8 ± 1	16 ± 3	2 ± 1	3 ± 3	5 ± 1
		333	5 ± 1	6 ± 4	1 ± 1	2 ± 1	1 ± 2
		1000	3 ± 2	2 ± 2	0 ± 1	1 ± 1	0 ± 0
	2-aminoanthracene	1.0	1000 ± 28	646 ± 453	70 ± 5	98 ± 12	867 ± 93

・ : 実施せず

2.6.7.8 B In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名：細菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株：*S.typhimurium* 及び *E. coli*

代謝活性化系：Aroclor1254 で誘導したラット肝 S9

溶媒：被験物質；DMSO

処理：プレート法で 48 ~ 72 h.

細胞毒性：50 µg/plate 以上

遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：4 回 ^{a)}

プレート数：Assay1, 2 は 2, Assay3, 4 は 3

分析細胞数/培養：-

陽性対照：DMSO (アジ化ナトリウムのみ蒸留水)

被験物質：Bortezomib

試験番号：503

CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.2

GLP 適用：適

処理年月日：20 年 月

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 1 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 ^{uvrA}
代謝活性化 なし	DMSO	50 µL/plate	11 ± 1	•	24 ± 8	12 ± 4	•
	ボルテゾミブ	0.33	15 ± 2	•	22 ± 3	10 ± 3	•
		1.0	16 ± 3	•	16 ± 1	9 ± 2	•
		3.3	13 ± 2	•	17 ± 0	6 ± 1	•
		10	13 ± 4	•	18 ± 1	10 ± 2	•
		33	13 ± 4	•	25 ± 3	8 ± 4	•
		100	11 ± 1	•	0 ± 0	5 ± 1	•
		333	10 ± 2	•	0 ± 0	9 ± 4	•
		1000 ^{b)}	4 ± 0	•	0 ± 0	7 ± 1	•
	2-nitrofluorene	1.0	193 ± 39	•	•	•	•
	アジ化ナトリウム	1.0	•	•	384 ± 54	•	•
	9-aminoacridine	75	•	•	•	363 ± 9	•

•：実施せず

a) 本試験は, Assay を 4 回繰り返した。その理由として, コンタミネーション, 陰性対照群が基準範囲外の値であったため, 追加試験を行った

b) 実測値は 840µg/plate

2.6.7.8 B *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号： 503 (続き)

被験物質：Bortezomib

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 1 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 _{uvrA}
代謝活性化 あり	DMSO	50 µL/plate	28 ± 6	223 ± 0	10 ± 1	14 ± 3	18 ± 1
	ボルテゾミブ	0.33	26 ± 3	198 ± 1	11 ± 1	9 ± 1	16 ± 6
		1.0	29 ± 2	202 ± 8	13 ± 5	9 ± 1	17 ± 2
		3.3	17 ± 6	193 ± 6	14 ± 1	11 ± 6	17 ± 6
		10	24 ± 1	156 ± 22	12 ± 2	16 ± 0	14 ± 6
		33	32 ± 3	114 ± 25	6 ± 3	9 ± 1	6 ± 4
		100	18 ± 1	80 ± 25	6 ^{b)}	9 ± 3	10 ± 4
		333	12 ± 4	78 ± 2	3 ± 1	8 ± 1	11 ± 2
		1000 ^{a)}	10 ± 3	56 ± 2	2 ± 1	2 ± 1	13 ± 0
	2-aminoanthracene	1.0	1164 ± 239	1595 ± 424	202 ± 2	109 ± 9	・
		10	・	・	・	・	56 ± 21

・：実施せず

a)実測値は 840µg/plate

b) n=1 (テクニカルエラーにより 1 つのプレートが欠値となったため)

2.6.7.8 B *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号： 503 (続き)

被験物質：Bortezomib

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 2 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 _{uvrA}
代謝活性化 なし	DMSO	50 µL/plate	・	114 ± 14	・	5 ± 1	11 ± 1
	ボルテゾミブ	1.5	・	116 ± 14	・	6 ± 5	10 ± 0
		5.0	・	120 ± 9	・	6 ± 1	14 ± 3
		15	・	85 ± 23	・	3 ± 3	12 ± 4
		50	・	35 ± 6	・	4 ± 2	9 ± 0
		150	・	22 ± 6	・	3 ± 1	13 ± 0
		500	・	7 ± 4	・	2 ± 1	8 ± 2
		1500	・	8 ± 7	・	2 ± 1	7 ± 0
		5000 ^{a)}	・	4 ± 1	・	2 ± 1	7 ± 1
	アジ化ナトリウム	1.0	・	531 ± 2	・	・	・
	9-aminoacridine	75	・	・	・	736 ± 178	・
代謝活性化 あり	Methyl methanesulfonate	1000	・	・	・	・	255 ± 1
	DMSO	50 µL/plate	・	・	・	・	13 ± 4
	ボルテゾミブ	1.5	・	・	・	・	15 ± 2
		5.0	・	・	・	・	17 ± 1
		15	・	・	・	・	14 ± 1
		50	・	・	・	・	12 ± 4
		150	・	・	・	・	14 ± 4
		500	・	・	・	・	12 ± 4
		1500	・	・	・	・	8 ± 1
		5000 ^{a)}	・	・	・	・	8 ± 4
	2-aminoanthracene	10	・	・	・	・	147 ± 2

・ : 実施せず

a) 実測値は 4150µg/plate

2.6.7.8 B *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号： 503 (続き)

被験物質：Bortezomib

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 3 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 _{uvrA}
代謝活性化 なし	DMSO	50 µL/plate	12 ± 1	170 ± 6	•	11 ± 3	10 ± 0
	ボルテゾミブ	1.5	•	175 ± 19	•	•	•
		5.0	15 ± 2	189 ± 12	•	10 ± 4	11 ± 1
		15	13 ± 3	167 ± 18	•	5 ± 1	10 ± 1
		50	14 ± 2	116 ± 11	•	8 ± 4	12 ± 2
		150	10 ± 5	53 ± 4	•	5 ± 2	14 ± 0
		500	13 ± 2	51 ± 16	•	4 ± 1	14 ± 2
		1500	4 ± 1	45 ± 4	•	3 ± 1	8 ± 3
		5000	4 ± 1	•	•	3 ± 1	8 ± 2
	2-nitrofluorene	1.0	101 ± 18	•	•	•	•
	アジ化ナトリウム	1.0	•	582 ± 28	•	•	•
	9-aminoacridine	75	•	•	•	545 ± 191	•
代謝活性化 あり	Methyl methanesulfonate	1000	•	•	•	•	77 ± 8
	DMSO	50 µL/plate	17 ± 3	197 ± 15	•	10 ± 4	13 ± 4
	ボルテゾミブ	1.5	18 ± 3	199 ± 7	•	6 ± 2	•
		5.0	20 ± 1	200 ± 21	•	8 ± 1	15 ± 1
		15	19 ± 2	198 ± 19	•	7 ± 2	16 ± 1
		50	17 ± 1	92 ± 2	•	8 ± 2	14 ± 3
		150	17 ± 1	45 ± 10	•	7 ± 5	16 ± 2
		500	11 ± 4	26 ± 4	•	3 ± 1	14 ± 3
		1500	11 ± 4	28 ± 11	•	3 ± 1	7 ± 2
		5000	•	•	•	•	8 ± 2
	2-aminoanthracene	1.0	371 ± 36	858 ± 43	•	60 ± 18	•
		10	•	•	•	•	208 ± 36

• : 実施せず

2.6.7.8 B *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号： 503 (続き)

被験物質：Bortezomib

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 4 復帰変異コロニー数 (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 _{uvrA}
代謝活性化 なし	DMSO	50 µL/plate	•	•	14 ± 2	•	•
	ボルテゾミブ	0.5	•	•	14 ± 2	•	•
		1.5	•	•	13 ± 1	•	•
		5.0	•	•	12 ± 3	•	•
		15	•	•	16 ± 1	•	•
		50	•	•	15 ± 1	•	•
		150	•	•	15 ± 1	•	•
		500	•	•	14 ± 1	•	•
		1500	•	•	14 ± 2	•	•
		5000 ^{a)}	•	•	11 ± 1	•	•
	アミナトリン	1.0	•	•	253 ± 28	•	•
代謝活性化 あり	DMSO	50 µL/plate	16 ± 1	•	12 ± 2	•	•
	ボルテゾミブ	0.5	14 ± 1	•	11 ± 2	•	•
		1.5	13 ± 1	•	12 ± 0	•	•
		5.0	14 ± 1	•	12 ± 2	•	•
		15	16 ± 2	•	12 ± 1	•	•
		50	15 ± 3	•	10 ± 1	•	•
		150	13 ± 1	•	11 ± 1	•	•
		500	14 ± 2	•	9 ± 1	•	•
		1500	12 ± 2	•	11 ± 1	•	•
		5000 ^{a)}	13 ± 1	•	12 ± 2	•	•
	2-aminoanthracene	1.0	452 ± 129	•	91 ± 11	•	•

• : 実施せず又は評価データが得られず

a) : 被験物質調製液の分析から算出される実際の用量は , 2250 µg/plate である。

2.6.7.8 C *In Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験

試験の種類：染色体異常試験

細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）

代謝活性化系：Aroclor1254 で誘導したラット肝 S9

溶媒：被験物質；DMSO，

処理：代謝活性化系の非存在下；4 時間処理及び 20 時間連続処理（20 時間連続処理は染色体異常の評価をしなかった），代謝活性化系の存在下；4 時間処理

細胞毒性：用量依存的な細胞増殖抑制と分裂指数の低下

遺伝毒性：S9 非添加及び添加共に 3.125 µg/mL 以上の用量で染色体構造異常誘発性あり，数値的異常誘発性なし

被験物質：Bortezomib

試験番号：331

CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.3

GLP 適用：適（調製物の濃度測定除く）

処理年月日：20 年 月 日

独立して実施した試験数：1 回

プレート数：2

分析細胞数/培養：100（陽性反応がみられた場合を除く）

陽性対照：注射用蒸留水

代謝活性化	被験物質	用量 ^{b)} (µg/mL)	細胞増殖率 (%)	分裂指数 (%)	細胞当たりの 異常数 ^{a)}	異常を有する細胞の出現頻度 (%)	
						数的異常	構造異常
代謝活性化なし	DMSO	500 µL/flask	100	6.4	0 ± 0	1.5	0
	ボルテゾミブ	3.125	70	4.7	1.687 ± 3.649	0	20.5**
		12.5	59	5.2	2.680 ± 4.269	0	36.0**
		100	58	3.1	・	・	・
	Mitomycin C	0.2	94	1.9	0.125 ± 0.346	1.5	12.0**
代謝活性化あり	DMSO	500 µL/flask	100	7.8	0 ± 0	0.5	0
	ボルテゾミブ	3.125	70	4.6	1.913 ± 3.811	0	23.9**
		6.25	66	5.1	・	・	・
		12.5	63	3.8	・	・	・
	Cyclophosphamide	10	52	5.7	0.315 ± 1.123	1.5	17.0**

・：測定可能な細胞がないため実施できなかった。

**：p 0.01 (Fisher's exact test)

a)：著しく損傷した細胞は 10 個の異常として計算した。

b)：ボルテゾミブ処置群で、-S9 では 100µg/mL で、+S9 では 6.25µg/mL で明らかな毒性が認められたため、200µg/mL まで記載はしていない。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名：マウスにおける小核試験

試験の種類：骨髓細胞の小核試験

動物種/系統：ICR マウス

週齢：6～8 週齢

評価した細胞：多染性赤血球

分析細胞数/動物：2000 個

特記事項：なし

毒性/細胞毒性：1 mg/kg (3 mg/m²)で一般症状の変化，予備試験において 5 mg/kg (15 mg/m²)以上で全例死亡

遺伝毒性：なし

曝露証明：投与液の分析

処理計画：単回投与

計測時間：投与後 24 時間及び 48 時間

投与方法：静脈内 (10 mL/kg)

溶媒/投与形態：生理食塩溶液

被験物質：Bortezomib

試験番号：123

CTD における記載箇所：4.2.3.3.2.1

GLP 適用：適(調製物の濃度測定除く)

投与年月：20 年 月

被験物質	投与量 mg/kg (mg/m ²)	標本作製時期 (h.)	動物数	全赤血球に対する多染性赤血球の 割合 (Mean ± SD)	小核を有する多染性赤血球の出現頻度	
					多染性赤血球 1000 個中 (Mean ± SD)	多染性赤血球 10000 個中 (Mean)
溶媒	10 (D-マンニトールとして)	24	5M	0.446 ± 0.03	0.1 ± 0.22	1
			5F	0.505 ± 0.01	0.3 ± 0.45	3
		48	5M	0.446 ± 0.05	0 ± 0	0
			5F	0.540 ± 0.07	0.2 ± 0.27	2
ボルテゾミブ	0.2 [実用量] (0.6)	24	5M	0.482 ± 0.08	0.2 ± 0.45	2
			5F	0.481 ± 0.03	0.1 ± 0.22	1
	0.5 (1.5)	24	5M	0.450 ± 0.09	0.1 ± 0.22	1
			5F	0.486 ± 0.04	0.3 ± 0.45	3
	1 (3)	24	5M	0.241 ± 0.10	0.3 ± 0.45	3
			5F	0.411 ± 0.06	0.3 ± 0.45	3
		48	5M	0.383 ± 0.08	0.1 ± 0.22	1
			5F	0.494 ± 0.03	0.3 ± 0.27	3
Cyclophosphamide	50	24	5M	0.464 ± 0.04	21.7 ± 5.63	217*
			5F	0.462 ± 0.03	21.3 ± 3.01	213*

* : p 0.05 (Kastenbaum-Bowman tables)

2.6.7.10 がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)	投与容量 (mL/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号
SD ラット	静脈内 (生理食塩液)	妊娠 6-17 日	0,0.05,0.10, 0.15,0.20 (0, 0.3, 0.6, 0.9, 1.2)	2.0,0.5,1.0, 1.5,2.0	雌 6 (TK 追加)	0.10 mg/kg/d (0.6 mg/m ² /d)以上の用量で母動物の死亡，一般状態及び剖検に影響が認められた。 0.10 mg/kg/d (0.6 mg/m ² /d)の生存例では全胚吸収が認められた。 NOAEL は母動物及び胎児ともに 0.05 mg/kg/d (0.3 mg/m ² /d)であった。	98172
New Zealand White ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	13 日間	0,0.025, 0.050, 0.075, 0.100 (0, 0.28, 0.55, 0.83, 1.1)	2.0,0.5,1.0, 1.5,2.0	雌 3	0.075 mg/kg/d (0.83 mg/m ² /d)以上の用量で死亡，食欲減退，一般状態及び剖検所見の変化，体重及び摂餌量の減少，血液学的検査及び生化学的検査値の変化が認められた。 0.05 mg/kg/d (0.55 mg/m ² /d)で体重減少，摂餌量の減少，血液学的検査及び血液生化学検査に変化が認められた。	57359
New Zealand White ウサギ	静脈内 (生理食塩液)	妊娠 7-19 日	0,0.01,0.025, 0.040,0.050 (0, 0.11, 0.28, 0.44, 0.55)	1.0,0.2,0.5, 0.8,1.0	雌 5 (TK 追加)	母動物の死亡，一般状態，体重，摂餌量及び剖検において，いずれの用量群にも影響は認められなかった。0.050 mg/kg/d (0.55 mg/m ² /d)の 1 例に流産が認められた。 胎児において，いずれの用量群にも影響はなかった。	98174

TK：トキシコキネティクス， NOAEL：無毒性量

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

試験を実施しなかった。

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：SD ラットにおける静脈内投与による催奇形性試験

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠

動物種/系統：SD ラット

投与開始週齢：12 週齢

初回投与年月日：20■■.■■.■■

特記事項：なし

無毒性量：親動物の一般毒性；0.050 mg/kg/d (0.30 mg/m²/d)親動物の生殖機能；0.075 mg/kg/d (0.45 mg/m²/d)胎児；0.075 mg/kg/d (0.45 mg/m²/d)

投与期間：妊娠 6-17 日

交尾成立日：妊娠 0 日

帝王切開日：妊娠 20 日

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：生理食塩液（D-マンニトール含有）

被験物質：Bortezomib

試験番号：98173

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.2

GLP 適用： 適

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)	0 (0) (対照)	0.025 (0.15)	0.050 (0.30)	0.075 (0.45)
特記すべき所見				
妊娠動物数	21	21	22	22
死亡 / 瀕死動物数	0	0	0	0
全胚吸収母動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	1 例で排糞減少，活動性の低下，脱水状態，削瘦
剖検	-	-	-	-
体重 (g) 妊娠 18 日	360.8	374.3	373.2	357.5
摂餌量 (g) 妊娠 6-9 日	24	23	23	18 ###
妊娠 15-18 日	29	29	29	30
黄体数	15.8	17.5	17.0	17.1
着床数	13.9	15.3*	14.8*	14.7
着床前死亡率 (%)	11.8	12.6	12.8	13.4

- : 特記すべき所見なし * : p<0.05 (Wilcoxon rank-sum test) , ### : p<0.001 (Dunnett の検定)

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：98173（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)		0 (0) (対照)	0.025 (0.15)	0.050 (0.30)	0.075 (0.45)
胎児					
評価母動物数		21	21	22	22
生存胎児数		13.2	14.6	13.8	13.8
平均吸収胚数/一腹		0.7	0.7	1.0	1.0
死亡胎児数		0	0	0	0
着床後死亡率/一腹 (%)		5.0	4.0	6.8	6.4
平均胎児体重 (g)		3.67	3.60	3.69	3.61
性比 (雄比率%)		56.1	48.5	46.7	50.4
胎児形態異常：母動物数 (観察胎児数)		21(277)	21(307)	22(304)	22(303)
大奇形 [§]		0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
	頭部: 頭蓋脊椎裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	： 鼻中隔/鼻甲介の形成不全	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	： 聴覚前庭の形成不全	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	： 下顎の短小	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	： 小上顎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	： 口蓋裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	眼球: 眼球開存	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
	： 無眼球	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
	腹部: 臍帯ヘルニア	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	： 鎖肛	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	腹腔: 腸閉塞	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	腎臓: 癒合腎	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	尿管: 尿管の癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	脊椎: 脊椎欠損	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肋骨: 肋骨の癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	尾部: 短尾	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

[§]：外脳症や脊髄裂のように、生命維持に重篤な影響をおよぼす奇形

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：98173（続き）

試験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)		0 (0) (対照)	0.025 (0.15)	0.050 (0.30)	0.075 (0.45)
小奇形 ^{§§} 外表 / 内臓 < 総数 >		0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)
	顔面: 舌突出	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	腎臓: 腎乳頭の縮小	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	泌尿器: 尿管拡張	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
	生殖器: 卵巣位置異常	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
小奇形 ^{§§} 骨格 < 総数 >		20 (62)	19 (72)	18 (42**)	20 (47*)
	頭蓋骨: 舌骨の骨化遅延	11 (28)	12 (30)	10 (15*)	6 (12**)
	： 頭頂骨の骨化遅延	5 (5)	3 (4)	2 (2)	0 (0)
	： 前頭骨の骨化遅延	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	： 上後頭骨の骨化遅延	9 (16)	9 (19)	2* (3**)	6 (11)
	： 頭頂間骨の骨化遅延	15 (32)	16 (43)	11 (22)	6** (11***)
	： 頭頂間骨の不規則骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	脊椎： 仙椎前骨数 25	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	： 過剰仙椎前骨	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	： 腰椎体二分骨化	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	： 腰椎体の骨化遅延	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	： 第1腰椎あるいは第14胸椎の骨化核	8 (11)	3 (7)	3 (3)	5 (7)
	： 仙椎体欠損	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
	： 仙椎体骨化遅延	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	： 胸椎弓欠損	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	： 胸椎体骨化遅延	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	： 尾椎数の減少	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (5)

* : p<0.05 , ** : p<0.01 , *** : p<0.001 (Fisher's exact probability test)

§§ : 生命維持に重篤な影響を及ぼさない奇形

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：98173（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)		0 (0) (対照)	0.025 (0.15)	0.050 (0.30)	0.075 (0.45)
小奇形 ^{§§} 骨格					
	胸骨分節：胸骨分節の癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肋骨：肋骨欠損	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	：小肋骨	0 (0)	1 (1)	1 (2)	2 (2)
	：波状肋骨	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	：第 14 肋骨痕跡	1 (2)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
	：片側肋骨骨化核を伴う第 14 肋骨痕跡	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	：第 7 頸椎体骨化核	4 (5)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
	：頸肋骨	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	：片側肋骨骨化核を伴う第 14 肋骨	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	恥骨 / 坐骨：恥骨骨化遅延	8 (14)	11 (27)	9 (11)	11 (23)
	：坐骨骨化遅延	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (6)

§§：生命維持に重篤な影響を及ぼさない奇形

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：New Zealand White ウサギにおける静脈内投与による催奇形性試験

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠

動物種/系統：New Zealand White ウサギ

投与開始週齢：23-24 週齢

初回投与年月日：20██.██.██

特記事項：なし

無毒性量：母動物の一般毒性；0.025 mg/kg/d (0.28 mg/m²/d)母動物の生殖機能；0.025 mg/kg/d (0.28 mg/m²/d)胎児；0.025 mg/kg/d (0.28 mg/m²/d)

投与期間：妊娠 7-19 日

交尾成立日：妊娠 0 日

帝王切開日：妊娠 29 日

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：生理食塩液

被験物質：Bortezomib

試験番号：98175

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.4

GLP 適用： 適

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)	0 (0) (対照)	0.010 (0.11)	0.025 (0.28)	0.050 (0.55)
特記すべき所見				
妊娠動物数	22	21	20	21
死亡 / 瀕死動物数	0	0	0	1 ^{a)}
流産	0	1	1	4
一般状態	-	-	-	+ ^{b)}
剖検	-	-	2 ^{c)}	4 ^{d)}
体重増加量 (kg) ^{e)}	0.35	0.38	0.41	0.32
摂餌量 (g) ^{f)}	2420	2482	2505	2319
黄体数	9.3	9.7	9.4	8.4
着床数	8.5	8.5	7.6	7.4
着床前死亡率 (%)	9.3	13.8	17.5	11.7

- : 特記すべき所見なし + : 発現

a) : 妊娠 17 日死亡

b) : 死亡例 (活動性の低下, 食欲減退, 冷触感, 軟便, 水様便). 流産例 (食欲減退, 排糞減少, 無排糞, 削瘦, 赤色水様状物質, 黒色あるいは赤色組織娩出, 被毛の褐色の汚れ)

c) : 胃に暗色域

d) : 胃に暗色域(1 例), 暗色巣(1 例), 幽門部の肥厚(2 例)

e) : 妊娠 7-20 日の体重増加量. 流産,あるいは体重増加量が算出できなかった動物は除外した

f) : 妊娠 9-17 日の総摂餌量

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：98175（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)		0 (0) (対照)	0.010 (0.11)	0.025 (0.28)	0.050 (0.55)
胎児					
評価母動物数		22	20	19	16
生存胎児数/一腹		8.3	8.2	7.4	6.3**
平均吸収胚数/一腹		0.2	0.4	0.2	1.1**
死亡胎児数		0	0	0	0
着床後死亡率/一腹 (%)		2.1	3.8	2.5	14.0**
平均胎児体重 (g)		44.9	46.0	46.7	41.4***
性比 (雄比率%)		49.7	46.5	44.9	42.6
胎児形態異常：母動物数 (観察胎児数)		22 (182)	20 (164)	19 (141)	16 (101)
大奇形 [§] <総数>		0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)
	唇裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	眼球: 眼球開存	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	横隔膜: 横隔膜ヘルニア	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	心大血管系: 球状心	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	: 心室中隔欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	: 大動脈弓拡張	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	脊椎: 胸椎の複合癒合及び異常	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肋骨: 肋骨複合癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

** : p<0.01 (Wilcoxon の検定), *** : p<0.001 (Dunnett の検定)

§ : 外脳症や脊髄裂のように、生命維持に重篤な影響をおよぼす奇形

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：98175（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)		0 (0) (対照)	0.010 (0.11)	0.025 (0.28)	0.050 (0.55)
小奇形 ^{ss}	外表 / 内臓 <総数>	2 (3)	4 (5)	1 (1)	5 (11)
	眼球 : 楕円状水晶体	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肺 / 胸腺: 副肺葉の欠損	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (7)
	肝臓 : のう胞 (体液充満)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	腎臓 : 腎盂拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	: 腎乳頭欠損	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尿管 : 尿管拡張	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	: 下大静脈後尿管	1 (2)	1 (1)	0 (0)	2 (3)
	胆嚢 : 胆嚢縮小	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	: 胆嚢拡張	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
小奇形 ^{ss}	骨格 <総数>	19 (52)	15 (44)	14 (41)	13 (36)
	頭蓋骨: 舌骨骨化遅延	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	: 舌骨不規則骨化	12 (15)	5 (12)	5 (7)	7 (10)
	: 前頭骨骨化遅延	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	: 頭頂骨骨化遅延	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	: 上後頭骨骨化遅延	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	: 外後頭骨: 骨化遅延	1 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
	: 外後頭骨二分骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	: 前頭骨/頭頂骨の縫合	3 (4)	1 (1)	2 (2)	1 (3)
	: 鼻骨の縫合骨	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (3)
	脊椎 : 仙椎前椎骨数 25	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)
	: 過剰仙椎前椎骨	1 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	: 胸椎体骨化遅延	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
	: 胸椎体部分二分骨化	11 (16)	6 (10)	6 (9)	4 (7)
	: 胸椎体癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	: 胸椎弓癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	: 胸椎弓欠損	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^{ss} : 生命維持に重篤な影響を及ぼさない奇形

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：98175（続き）

被験物質：Bortezomib

投与量 mg/kg/d (mg/m ² /d)		0 (0) (対照)	0.010 (0.11)	0.025 (0.28)	0.050 (0.55)
小奇形 ^{§§}	骨格				
	脊椎：胸椎体位置異常	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	：頸椎弓及び胸椎弓の癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	：頸椎体不規則骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	：第1腰椎肋骨骨化核	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	：腰椎体骨化遅延	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	：腰椎体不規則骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	：腰椎体位置異常	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	：尾椎不規則骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	：尾椎癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	肋骨：肋骨癒合	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	：肋骨の切痕	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	：第7頸椎体骨化核	1 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (5)
	：頸肋骨	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
	胸骨分節：胸骨分節癒合	2 (2)	2 (2)	4 (5)	2 (3)
	：過剰胸骨分節	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	恥骨/坐骨：恥骨骨化遅延	9 (20)	9 (21)	7 (19)	10 (18)

§§：生命維持に重篤な影響を及ぼさない奇形

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

本薬の臨床適用を考慮し、実施なかった。

2.6.7.15 局所刺激性試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 mg/kg (mg/m ²)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
New Zealand White ウサギ	血管周囲 皮下 静脈内 筋肉内	単回	0, 0.1 (0, 1.1)	雄：6	血管周囲：軽度な組織刺激性あり 皮下：刺激性なし 静脈内：軽度な組織刺激性あり 筋肉内：軽度な組織刺激性あり	57360

2.6.7.16 その他の毒性試験

被験物質：Bortezomib

抗原性試験

動物種/系統	投与方法			投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Hartley モルモット	ASA	感作	静脈内	0, 3, 7, 10 日 ,計 4 回	0.17	雄：6	全身性アナフィラキシー徴候は認められず，受動的皮膚アナフィラキシー陽性反応も認められなかった。	6287
		惹起	静脈内	初回感作の 28 日後				
	PCA	感作	皮内	ASA 試験の動物の初回感作 25 日後の血清				
		惹起	静脈内	感作の 4 時間後	0.17			

2.6.7.17 その他の毒性試験

免疫毒性試験

被験物質：Bortezomib

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg (mg/m ²)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
BALB/c マウス	腹腔内 (生理食塩液)	2 回/週 28 日間	0, 0.3, 0.6 (0, 0.9, 1.8)	雌：18	毒性及び免疫毒性は認められなかった。	RPT-00123