

## 2.6.7 毒性試験の概要表

## 目次

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 2.6.7 毒性試験の概要表.....                                 | 1  |
| 2.6.7.1 毒性試験：一覧表.....                               | 1  |
| 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.....            | 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.....           | 3  |
| 2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧.....                      | 4  |
| 2.6.7.5 単回投与毒性試験.....                               | 5  |
| 2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験.....                    | 11 |
| 2.6.7.7 反復投与毒性試験.....                               | 12 |
| 2.6.7.8 <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験.....                 | 14 |
| 2.6.7.9 <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験.....                  | 22 |
| 2.6.7.10 がん原性試験.....                                | 23 |
| 2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験.....                   | 23 |
| 2.6.7.12 生殖発生毒性試験：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験.....     | 24 |
| 2.6.7.13 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験.....              | 26 |
| 2.6.7.14 生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験..... | 32 |
| 2.6.7.15 局所刺激性試験.....                               | 35 |
| 2.6.7.16 その他の毒性試験.....                              | 37 |

## 2.6.7 毒性試験の概要表

### 2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：Org 9426

| 試験の種類  | 動物種/系統              | 投与方法            | 投与期間                | 投与量<br>(mg/kg)           | GLP<br>適用 | 実施施設                       | 試験番号                                | 記載箇所 |         |
|--------|---------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|-----------|----------------------------|-------------------------------------|------|---------|
|        |                     |                 |                     |                          |           |                            |                                     | 巻    | 項       |
| 単回投与毒性 | ラット/Crj:CD (SD) IGS | i.v.            | —                   | 0.15, 0.3, 0.6           | 適         | ■■■■■                      | ■■ 41-47 ; 4.2.3.1.1                | 2    | 2.6.6.2 |
|        | イヌ/ビーグル             | i.v.            | —                   | 0.6, 1.8                 | 非適        | Organon International B.V. | SDGRR2246 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.1.6 | 2    | 2.6.6.2 |
|        | イヌ/ビーグル             | i.v.            | b.i.d 又は q.i.d      | 18, 27, 135              | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2257 ; 4.2.3.1.4               | 2    | 2.6.6.2 |
|        | ネコ/Cpb:CaAU71       | i.v.            | —                   | 0.8, 2.5                 | 非適        | Organon International B.V. | SDGRR2247 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.1.5 | 2    | 2.6.6.2 |
|        | ネコ/Cpb:CaAU71       | i.v.            | b.i.d 又は t.i.d      | 25, 37.5, 87.5           | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2252 ; 4.2.3.1.2               | 2    | 2.6.6.2 |
|        | ネコ/Cab:CaAU71       | i.v.            | 持続注入 1 時間           | 37.5                     | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2251 ; 4.2.3.1.3               | 2    | 2.6.6.2 |
| 反復投与毒性 | イヌ/ビーグル             | i.v.            | 5.i.d.              | 1.8, 5.4, 18             | 非適        | Organon International B.V. | SDGRR2254 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.2.4 | 2    | 2.6.6.3 |
|        | ネコ/Cpb:CaAU71       | i.v.            | 5.i.d.              | 2.5, 5, 12.5             | 非適        | Organon International B.V. | SDGRR2253 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.2.3 | 2    | 2.6.6.3 |
|        | イヌ/ビーグル             | i.v.            | 4 週 (2 日/週, t.i.d.) | 1.2, 3.6, <u>10.8</u>    | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2282 ; 4.2.3.2.2               | 2    | 2.6.6.3 |
|        | ネコ                  | i.v.            | 4 週 (2 日/週, t.i.d.) | 1.0, 3.0, <u>9.3</u>     | 適         | ■■■■■                      | SDGRR2299 ; 4.2.3.2.1               | 2    | 2.6.6.3 |
| 遺伝毒性   | ネズミチフス菌             | <i>in vitro</i> | —                   | 8~5000 (µg/7° レート)       | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2242 ; 4.2.3.3.3.1.1           | 2    | 2.6.6.4 |
|        | ネズミチフス菌             | <i>in vitro</i> | —                   | 128~5000 (µg/7° レート)     | 適         | ■■■■■                      | SDGRR2231 ; 4.2.3.3.3.1.2           | 2    | 2.6.6.4 |
|        | ネズミチフス菌             | <i>in vitro</i> | —                   | 128~5002 (µg/7° レート)     | 適         | ■■■■■                      | SDGRR2233 ; 4.2.3.3.3.1.3           | 2    | 2.6.6.4 |
|        | 大腸菌                 | <i>in vitro</i> | —                   | 313~5000 (µg/7° レート)     | 適         | ■■■■■                      | SDGRR2970 ; 4.2.3.3.3.1.4           | 2    | 2.6.6.4 |
|        | チャイニーズハムスター細胞/V79   | <i>in vitro</i> | 2 時間                | 500~5000 (µg/mL)         | 適         | ■■■■■                      | SDGRR2232 ; 4.2.3.3.3.1.5           | 2    | 2.6.6.4 |
|        | ヒト末梢血リンパ球           | <i>in vitro</i> | 2 時間                | 333~5000 (µg/mL)         | 適         | ■■■■■                      | SDGRR2960 ; 4.2.3.3.3.1.6           | 2    | 2.6.6.4 |
|        | ラット/BOR:WISW        | i.v.            | 2 日間 (t.i.d.)       | 0.225, 0.45, 0.9 (µg/mL) | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2250 ; 4.2.3.3.3.2.1           | 2    | 2.6.6.4 |

1) 参考資料

b.i.d.: 2 分割投与, t.i.d.: 3 分割投与, q.i.d.: 4 分割投与, 5.i.d.: 5 分割投与  
反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量 (NOAEL) を示す。

(続く)

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：Org 9426

| 試験の種類  | 動物種/系統                                                    | 投与方法                     | 投与期間                  | 投与量<br>(mg/kg)          | GLP<br>適用 | 実施施設                       | 試験番号                                  | 記載箇所 |         |
|--------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|------|---------|
|        |                                                           |                          |                       |                         |           |                            |                                       | 巻    | 項       |
| 生殖発生毒性 | ラット/SD                                                    | i.v.                     | 同居 14 日前～<br>妊娠 6 日   | 0.75                    | 適         | ■■■■■                      | NL0045758 ; 4.2.3.5.1.1               | 2    | 2.6.6.6 |
|        | ラット/SD                                                    | i.v.                     | 妊娠 6～17 日             | 0.05, 0.1, 0.3          | 適         | Organon International B.V. | SDGRR2687 ; 4.2.3.5.2.1               | 2    | 2.6.6.6 |
|        | ラット/SD                                                    | i.v.                     | 妊娠 6～17 日<br>(t.i.d.) | 0.9                     | 適         | ■■■■■                      | SDGRR3864 ; 4.2.3.5.2.2               | 2    | 2.6.6.6 |
|        | ウサギ/<br>CHbb:CH                                           | i.v.                     | 妊娠 6～18 日<br>(t.i.d.) | 0.06, 0.12              | 適         | ■■■■■                      | SDGRR4069 ; 4.2.3.5.2.3               | 2    | 2.6.6.6 |
|        | ラット/SD                                                    | i.v.                     | 妊娠 6～20 日<br>(t.i.d.) | 0.75～0.9                | 適         | ■■■■■                      | NL0043222 ; 4.2.3.5.3.1               | 2    | 2.6.6.6 |
| 局所刺激性  | ウサギ/NZW                                                   | i.v., i.a,<br>静脈周囲<br>投与 | —                     | 1.5                     | 適         | Organon International B.V. | SDGRR3088 ; 4.2.3.6.1                 | 2    | 2.6.6.7 |
|        | ウサギ/NZW                                                   | i.m.                     | —                     | 1, 2, 3, 4              | 適         | ■■■■■                      | SDGRR3994 ; 4.2.3.6.2                 | 2    | 2.6.6.7 |
| 抗原性    | マウス/Balb/c                                                | s.c.                     | —                     | 0.16, 1.6, 16<br>(μg/匹) | 適         | ■■■■■                      | ■■3387 ; 4.2.3.7.1.1                  | 2    | 2.6.6.8 |
|        | モルモット                                                     | s.c.                     | —                     | 0.075, 0.15             | 非適        | ■■■■■                      | ■■9662 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.7.1.2    | 2    | 2.6.6.8 |
|        | マウス<br>/Balb/cAnNCrj 及び<br>C3H/HeNCrj,<br>ラット/Crj:CD (SD) | s.c.                     | —                     | 0.6, 1.2                | 非適        | ■■■■■                      | ■■9670 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.7.1.3    | 2    | 2.6.6.8 |
| 機序検討試験 | イヌ/ビーグル                                                   | i.v.                     | —                     | 3×3.6                   | 非適        | Organon Labs Ltd.          | SDGRR3056 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.7.3.3 | 2    | 2.6.6.8 |
|        | イヌ/ビーグル                                                   | i.v.                     | —                     | 0.050～0.130             | 非適        | Organon Labs Ltd.          | SDGRR3012 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.7.3.2 | 2    | 2.6.6.8 |
|        | イヌ/ビーグル                                                   | i.v.                     | —                     | 3×2.0, 3×3.6            | 非適        | ■■■■■                      | SDGRR3055 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.7.3.1 | 2    | 2.6.6.8 |
|        | イヌ/ビーグル                                                   | i.v.                     | —                     | 3×2.0, 3×3.6            | 非適        | ■■■■■                      | SDGRR3048 <sup>1)</sup> ; 4.2.1.3.1   | 2    | 2.6.6.8 |
| 悪性高熱   | ブタ/ヨークシャー<br>種                                            | i.v.                     | —                     | 0.55, 1.65, 3.30        | 非適        | ■■■■■                      | SDGRR4111 <sup>1)</sup> ; 4.2.3.7.7.1 | 2    | 2.6.6.8 |
| 類縁物質Ⅲ  | ネコ                                                        | i.v.                     | 単回 (5.i.d.)           | 0.144, 0.72, 3.6        | 適         | ■■■■■                      | SDGRR3057 ; 4.2.3.7.6.1               | 2    | 2.6.6.8 |

1) 参考資料

t.i.d. : 3 分割投与, 5.i.d. : 5 分割投与

## 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

被験物質：Org 9426

| 試験の種類   | 試験系 | 投与方法  | 投与量 (mg/kg)               | GLP 適用 | 試験番号                                | 記載箇所        |
|---------|-----|-------|---------------------------|--------|-------------------------------------|-------------|
| 静脈内累積投与 | イヌ  | 静脈内投与 | 9, 18, 36, 72<br>9×2回     | 非適     | SDGRR3132 <sup>1)</sup> ; 4.2.2.2.5 | 2巻, 2.6.4.3 |
| 静脈内累積投与 | ネコ  | 静脈内投与 | 0.2<br>5, 10, 20<br>5, 10 | 非適     | SDGRR3132 <sup>1)</sup> ; 4.2.2.2.5 | 2巻, 2.6.4.3 |
| 機序検討試験  | イヌ  | 静脈内投与 | 2×3回                      | 非適     | SDGRR3049 <sup>1)</sup> ; 4.2.2.2.4 | 2巻, 2.4.4.3 |

1) 参考資料

## 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

成績は「2.6.4.3 吸収」に記載

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：Org 9426

| バッチ番号                     | 類縁物質                      |                |           |           |           |           |           |           |           |           | 試験番号                      | 試験の種類         |
|---------------------------|---------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------|---------------|
|                           | I                         | II             | III       | IV        | V         | VI        | VII       | VIII      | その他計      | 合計        |                           |               |
| 申請規格                      | 0.2<br>以下                 | 0.3<br>以下      | 0.3<br>以下 | 0.1<br>以下 | 0.1<br>以下 | 0.1<br>以下 | 0.1<br>以下 | 0.1<br>以下 | 0.5<br>以下 | 1.5<br>以下 |                           |               |
| E                         |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2246(参考);4.2.3.1.6   | イヌ単回静脈内投与予備試験 |
| G                         |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2247 ; 4.2.3.1.5     | ネコ単回静脈内投与予備試験 |
|                           |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2257 ; 4.2.3.1.4     | イヌ単回静脈内投与試験   |
|                           |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2251 ; 4.2.3.1.3     | ネコ単回静脈内投与試験   |
|                           |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2252 ; 4.2.3.1.2     | ネコ単回静脈内投与試験   |
|                           |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2242 ; 4.2.3.3.3.1.1 | Ames 試験       |
| SDGRR2232 ; 4.2.3.3.3.1.5 |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | 哺乳類細胞遺伝子突然変異試験            |               |
| SDGRR2250 ; 4.2.3.3.3.2.1 |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | ラット小核試験                   |               |
| H                         |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2282 ; 4.2.3.2.2     | イヌ 4 週静脈内投与試験 |
|                           |                           |                |           |           |           |           |           |           |           |           | SDGRR2687 ; 4.2.3.5.2.1   | ラット胚・胎児発生試験   |
|                           | SDGRR2231 ; 4.2.3.3.3.1.2 | Ames 試験        |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |
|                           | SDGRR2233 ; 4.2.3.3.3.1.3 | Ames 試験        |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |
| J                         | SDGRR2232 ; 4.2.3.3.3.1.5 | 哺乳類細胞遺伝子突然変異試験 |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |
|                           | SDGRR2960 ; 4.2.3.3.3.1.6 | ヒトリンパ球染色体異常    |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |
| Q                         | SDGRR2970 ; 4.2.3.3.3.1.4 | Ames 試験        |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |
| AB ( )                    | SDGRR3864 ; 4.2.3.5.2.2   | ラット胚・胎児発生試験    |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |
| AF ( )                    | SDGRR4069 ; 4.2.3.5.2.3   | ウサギ胚・胎児発生試験    |           |           |           |           |           |           |           |           |                           |               |

2.6.7.5 A 単回投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：Org 9426

| 動物種/系統                | 投与方法<br>(溶媒/<br>投与形態) | 投与量<br>(mg/kg)    | 性別及び動物数/群 | 最大非致死量<br>(mg/kg) | 概略の致死量<br>(mg/kg) | 特記すべき所見               | 試験番号                            |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------|
| イヌ/<br>ビーグル           | i.v.<br>(等張溶媒)        | 0,<br>0.6,<br>1.8 | 2M<br>2F  | 1.8               | >1.8              | ≥0.6：一過性の低血圧（軽度）      | SDGRR2246<br>;4.2.3.1.6(参<br>考) |
| ネコ/<br>Hsd/Cpb:CaAU71 | i.v.<br>(等張溶媒)        | 0,<br>0.8,<br>2.5 | 2M<br>2F  | 2.5               | >2.5              | 2.5：一過性の低血圧，一過性の心拍数低下 | SDGRR2247<br>;4.2.3.1.5(参<br>考) |

## 2.6.7.5 B 単回投与毒性試験：ラット単回静脈内投与毒性試験

報告書の題名：Org9426 のラットにおける単回静脈内投与毒性試験

被験物質：Org 9426

動物種/系統：ラット/Crj:CD (SD) IGS

投与方法：尾静脈内投与

試験番号：■■■■41-47；4.2.3.1.1

試験開始週齢：5

観察期間：2週間

CTD における記載場所：2巻，2.6.6.2.1.1

投与年月日：20■■年■■月■■日

溶媒：酢酸ナトリウム 20 mg，塩化ナトリウム 33 mg を注射用水に溶解し酢酸で pH 4 に調整後，注射用水で 10 mL にメスアップしたもの

GLP 適用：適

特記事項：なし

概略の致死量：0.3mg/kg

| 投与量 (mg/kg)      | 0 (対照)      |             | 0.15 |     | 0.3     |         | 0.6     |         |
|------------------|-------------|-------------|------|-----|---------|---------|---------|---------|
|                  | M:5         | F:5         | M:5  | F:5 | M:5     | F:5     | M:5     | F:5     |
| 動物数              |             |             |      |     |         |         |         |         |
| 死亡数              | 0           | 0           | 0    | 0   | 1       | 1       | 2       | 2       |
| 体重 <sup>1)</sup> |             |             |      |     |         |         |         |         |
| Day0             | 139.2±3.3 g | 124.2±2.9 g | -1.6 | 0.2 | 0.1     | -1.9    | -2.2    | -0.6    |
| Day13            | 246.4±5.2 g | 190.0±8.9 g | -1.7 | 4.2 | 4.8     | -2.2    | 2.6     | 3.3     |
| 一般状態             |             |             |      |     |         |         |         |         |
| 投与直後             |             |             |      |     |         |         |         |         |
| 腹臥・間代性痙攣         | —           | —           | —    | —   | 1 (死亡例) | 1 (死亡例) | 2 (死亡例) | 2 (死亡例) |
| 投与 15 分以降        | —           | —           | —    | —   | —       | —       | —       | 1 (生存例) |
| 剖検               | —           | —           | —    | —   | —       | —       | —       | —       |

—：特記すべき所見なし， 統計処理：実施せず

1) 溶媒投与群は平均値±標準偏差を示す．Org 9426 投与群は溶媒投与群との差を%で示す．



2.6.7.5 D 単回投与毒性試験：人工呼吸下におけるネコ単回静脈内投与毒性試験（累積投与）

被験物質：Org 9426

報告書の題名：

An acute toxicity study with intravenous boluses of Org 9426 in ventilated cats while under anaesthesia.

動物種/系統：ネコ/Cpb:CaAU71 (Austerlitzer)

投与方法：ハロタン麻酔下及び人工呼吸下<sup>1)</sup>，30分間隔2～3回分割投与

試験番号：SDGRR2252；4.2.3.1.2

試験開始月齢：6.5～10.5

観察期間：最終投与終了後約5時間

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.2.3.2

投与年月日：19■■年■■月■■日

投与経路：静脈内投与

GLP適用：適

特記事項：Org 9426投与群では，最終投与終了後約5時間を経過しても筋弛緩から回復しなかったため，安楽死させた．溶媒投与群についても同一時間をおいた後，安楽死させた．

溶媒：等張溶媒

概略の致死量：>87.5mg/kg (12.5+25.0+50.0)

| 総投与量 (mg/kg)                                                                          | 溶媒対照     |          | 25        | 37.5      |          | 87.5           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------------|
| 各投与量 (mg/kg)                                                                          | 溶媒×2     | 溶媒×4     | 12.5+12.5 | 12.5+25.0 |          | 12.5+25.0+50.0 |
| 性 (動物番号)                                                                              | M (1001) | F (1002) | M (2003)  | M (2001)  | F (2004) | F (2002)       |
| 投与開始後観察時間 (時間)                                                                        | 6.5      | 6        | 9         | 5.5       | 7        | 8              |
| 生/死                                                                                   | 生存       | 生存       | 生存        | 生存        | 生存       | 生存             |
| 筋弛緩作用持続時間 (時間)                                                                        | 0        | 0        | >9        | >5.5      | >7       | >8             |
| 8<br>2)<br>投与開始時<br>初回投与後<br>30分後<br>2回目投与後<br>60分後<br>3回目投与後<br>90分後<br>120分後<br>終了時 | 100      | 100      | 100       | 100       | 100      | 100            |
|                                                                                       | 90       | 86       | 51        | 58        | 34       | 47             |
|                                                                                       | 109      | 86       | 106       | 91        | 76       | 77             |
|                                                                                       | 90       | 57       | 56        | 45        | 32       | 30             |
|                                                                                       | 109      | 72       | 94        | 57        | 56       | 84             |
|                                                                                       | n.t.     | 50       | n.t.      | n.t.      | n.t.     | 44             |
|                                                                                       | 103      | 65       | 99        | 55        | 77       | 24             |
|                                                                                       | 84       | 67       | 104       | 53        | 58       | 30             |
| 119                                                                                   | 67       | 87       | 55        | 85        | 28       |                |

—：特記すべき所見なし

n.t.：実施せず

1) Org 9426投与群についてのみ

2) 投与開始時を100とする相対値

2.6.7.5 D 単回投与毒性試験：人工呼吸下におけるネコ単回静脈内投与毒性試験（累積投与）（続き）

試験番号：SDGRR2252；4.2.3.1.2

| 総投与量 (mg/kg)                                                         | 溶媒対照            |                 | 25        | 37.5            |                 | 87.5            |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 各投与量 (mg/kg)                                                         | 溶媒×2            | 溶媒×4            | 12.5+12.5 | 12.5+25.0       |                 | 12.5+25.0+50.0  |
| 性 (動物番号)                                                             | M (1001)        | F (1002)        | M (2003)  | M (2001)        | F (2004)        | F (2002)        |
| 心拍数                                                                  | ↓ <sup>3)</sup> | ↓ <sup>3)</sup> | —         | ↓ <sup>3)</sup> | ↓ <sup>3)</sup> | ↓ <sup>3)</sup> |
| 血液生化学的検査 ASAT (U/L) 投与前 <sup>4)</sup>                                | 22              | 13              | 19        | 14              | 10              | 19              |
| 投与後                                                                  | 18              | 20              | 11        | 18              | 20              | 44              |
| クレアチニン (μmol/L) 投与前 <sup>4)</sup>                                    | 108             | 113             | 127       | 112             | 150             | 122             |
| 投与後                                                                  | 116             | 114             | 99        | 133             | 137             | 272             |
| 血糖 (mmol/L) 投与前 <sup>4)</sup>                                        | 4.88            | 4.69            | 6.38      | 4.18            | 5.45            | 4.51            |
| 投与後                                                                  | 11.62           | 11.24           | 8.86      | 9.41            | 12.12           | 15.38           |
| コレステロール (mmol/L) 投与前 <sup>5)</sup>                                   | 2.38            | 2.44            | 2.44      | 1.81            | 2.13            | 2.50            |
| 投与後                                                                  | 1.72            | 2.18            | 1.73      | 0.92            | 1.31            | 1.30            |
| 心電図・体温・呼気中 CO <sub>2</sub> 濃度・血液ガス分析・血液学的検査・尿検査・剖検・臓器重量・病理組織学的検査・骨髄像 | —               | —               | —         | —               | —               | —               |

—：特記すべき所見なし

3) 一過性の軽度～中程度の減少

4) 投与 22～13 日前の値

5) 投与 10～1 日前の値

2.6.7.5 E 単回投与毒性試験：人工呼吸下におけるネコ単回静脈内投与毒性試験（1時間持続静脈内投与）

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Acute toxicity study with Org 9426 given intravenously as an infusion in ventilated cats while under anaesthesia.

投与方法：ハロタン麻酔下及び人工呼吸下<sup>1)</sup>，1時間かけて注入した

観察期間：最終投与終了後5時間

投与経路：持続静脈内投与

溶媒：等張溶媒

試験番号：SDGRR2251；4.2.3.1.3

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.2.3.3

GLP適用：適

動物種/系統：ネコ/Cpb:CaAU71（Austerlitzer）

試験開始月齢：7.5～20

投与年月日：19■■年■■月■■日

特記事項：Org 9426投与群では，最終投与終了後5時間を経過しても筋弛緩から回復しなかったため，安楽死させた。溶媒投与群についても同一時間をおいた後，安楽死させた。

概略の致死量：>37.5mg/kg

| 総投与量 (mg/kg)                                                  | 0 (対照)          |          | 37.5            |          |          |          |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|----------|----------|
| 性 (動物番号)                                                      | M (1001)        | F (1002) | M (2001)        | M (2003) | F (2002) | F (2004) |
| 投与開始後観察時間 (時間)                                                | 5.5             | 5.5      | 6               | 6        | 5.5      | 6        |
| 生/死                                                           | 生存              | 生存       | 生存              | 生存       | 生存       | 生存       |
| 筋弛緩作用持続時間 (時間)                                                | 0               | 0        | >6              | 5        | 4        | >6       |
| 血圧 <sup>2)</sup> 投与開始時                                        | 100             | 100      | 100             | 100      | 100      | 100      |
| 30分後                                                          | 107             | 112      | 88              | 72       | 74       | 81       |
| 60分後 (投与終了)                                                   | 110             | 112      | 85              | 66       | 86       | 86       |
| 90分後                                                          | 107             | 95       | 79              | 93       | 100      | 93       |
| 120分後                                                         | 99              | 95       | 76              | 97       | 100      | 89       |
| 終了時                                                           | 99              | 90       | 76              | 110      | 100      | 62       |
| 心拍数                                                           | ↓ <sup>3)</sup> | —        | ↓ <sup>3)</sup> | —        | —        | —        |
| 心電図・体温・血液ガス分析・血液学的検査・血液生化学的検査・眼科学的検査・尿検査・臓器重量・剖検・病理組織学的検査・骨髄像 | —               | —        | —               | —        | —        | —        |

—：特記すべき所見なし

1) Org 9426投与群についてのみ

2) 投与開始時を100とする相対値

3) わずかな減少

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：Org 9426

| 動物種/系統            | 投与方法<br>(溶媒/投与形態)                 | 投与期間             | 投与量<br>(mg/kg) | 性別・動物数/群 | 無毒性量<br>(mg/kg) | 特記すべき所見                                                         | 試験番号                             |
|-------------------|-----------------------------------|------------------|----------------|----------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| イヌ/<br>ビーグル       | i.v.<br>30分間隔,<br>5分割投与<br>(等張溶媒) | 1日               | 1.8, 5.4, 18   | 3M, 3F   | —               | 一過性の低血圧：1.8（軽度～中程度）, 5.4（中程度）,<br>18（軽度～重度）                     | SDGRR2254<br>; 4.2.3.2.4<br>(参考) |
| ネコ/<br>Cpb:CaAU71 | i.v.<br>30分間隔,<br>5分割投与<br>(等張溶媒) | 1日<br>(1session) | 2.5, 5, 12.5   | 3M, 3F   | —               | 一過性の低血圧：2.5（軽度）, 5（中程度）, 12.5（重度）<br>一過性の心拍数低下：5（軽度）, 12.5（中程度） | SDGRR2253<br>; 4.2.3.2.3<br>(参考) |

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験：イヌ 4 週間静脈内投与毒性試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

A four-week intravenous toxicity study with Org 9426 in beagle dogs (treatment two times per week while the dogs are ventilated and under anaesthesia) .

動物種/系統：イヌ/ビーグル

投与期間：4 週間

試験番号：SDGRR2282；4.2.3.2.2

試験開始月齢： M 15.5～21.5

休薬期間：0 日

CTD における記載場所：2 巻, 2.6.6.3.1

F 15.5～22

投与方法：静脈内，ハロタン麻酔下及び人工呼吸下<sup>1)</sup>，2 回/週，30 分間隔 3 分割

GLP 適用：適

初回投与年月日：19■■年■■月■■日

投与

特記事項：なし

溶媒/投与形態：等張溶媒

無毒性量：10.8mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg)                                             | 0 (溶媒×3)    |             | 1.2 (0.4×3) |             | 3.6 (1.2×3) |             | 10.8 (3.6×3)    |                 |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|
| 動物数                                                     | M:3         | F:3         | M:3         | F:3         | M:3         | F:3         | M:3             | F:4             |
| 死亡数                                                     | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 2 <sup>2)</sup> | 1 <sup>2)</sup> |
| 筋弛緩作用持続時間                                               |             |             |             |             |             |             |                 |                 |
| 1 回目投与後                                                 | 0           |             | 10～20 分以内   |             | 20～30 分以内   |             | 30 分以上          |                 |
| 2 回目投与後                                                 | 0           |             | 10～30 分以内   |             | 30 分以内      |             | 30 分以上          |                 |
| 3 回目投与後                                                 | 0           |             | 20～30 分以内   |             | 30～70 分以内   |             | 60～120 分以内      |                 |
| 体重 <sup>3)</sup>                                        |             |             |             |             |             |             |                 |                 |
| 投与前                                                     | 11.5±1.1 kg | 10.3±1.0 kg | 11.6±0.9 kg | 11.9±1.9 kg | 11.6±1.4 kg | 10.3±0.6 kg | 11.5±1.4 kg     | 10.6±0.7 kg     |
| 剖検時                                                     | 10.5±0.9 kg | 9.8±0.8 kg  | 11.1±0.9 kg | 11.1±1.8 kg | 10.6±1.1 kg | 9.8±0.6 kg  | 11.0 kg         | 9.9±0.7 kg      |
| 心拍数 <sup>3)</sup>                                       |             |             |             |             |             |             |                 |                 |
| 投与前                                                     | 100±11      | 129± 8      | 108±21      | 99±28       | 97±12       | 109±10      | 92±12           | 82±15           |
| 24～26 日                                                 | 99±30       | 100±26      | 100±24      | 107±20      | 96± 7       | 109± 6      | 72              | 76±12           |
| 眼科学的検査                                                  | —           | —           | —           | —           | —           | —           | 眼底血管拍動：1        | 眼底血管拍動：1        |
| 心電図・摂餌量・血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査・獣医学的検査・器官重量・剖検・病理組織学的検査・骨髄像 | —           | —           | —           | —           | —           | —           | —               | —               |

—：特記すべき所見なし，n.t.：実施せず

統計処理：実施せず

1) Org 9426 投与群に対して実施，2) 人工呼吸装置からの早すぎる離脱操作による死亡

3) 平均値±標準偏差 (n=1 の場合は実測値) を示す。

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験：ネコ 4 週間静脈内投与毒性試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

A four week study in the cat with a neuromuscular blocking agent, Org 9426

試験番号：SDGRR2299；4.2.3.2.1

CTD における記載場所：2 巻，2.6.6.3.2

GLP 適用：適

動物種/系統：ネコ/Felis catus

投与期間：4 週間

試験開始時体重：M 4.2～5.1 kg，F 2.9～4.7 kg

休薬期間：0 日

初回投与年月日：19 年 月 日

投与方法：静脈内，ハロタン麻酔下及び人工呼吸下<sup>1)</sup>，2 回/週，30 分間隔 3 分

特記事項：なし

割投与

無毒性量：9.3mg/kg/日

溶媒/投与形態：等張溶媒

| 投与量 (mg/kg/日)                                                                     | 0 (溶媒×3)   |            | 1.0 (0.33×3) |       | 3.0 (1.0×3) |       | 9.3 (3.1×3) |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------|-------|-------------|-------|-------------|-------------------|
| 性・動物数                                                                             | M:3        | F:3        | M:3          | F:3   | M:3         | F:3   | M:3         | F:4 <sup>2)</sup> |
| 死亡数                                                                               | 0          | 0          | 0            | 0     | 0           | 0     | 0           | 1 <sup>3)</sup>   |
| 筋弛緩作用持続時間 (分) <sup>4)</sup>                                                       | n.t.       | n.t.       | 25.1         | 27.1  | 58.0        | 62.2  | 93.2        | 257.2             |
| 体重 <sup>a) 5)</sup> 投与前                                                           | 4.7±0.3 kg | 3.5±1.0 kg | 0.0          | -5.7  | -2.1        | 0.0   | 2.1         | 2.9               |
| 4 週                                                                               | 4.3±0.4 kg | 3.1±0.9 kg | 0.0          | -3.2  | -2.3        | 0.0   | 2.3         | -3.2              |
| 摂餌量                                                                               | 減少         | 減少         | 減少           | 減少    | 減少          | 減少    | 減少          | 減少                |
| 血液生化学的検査 <sup>d) 6)</sup>                                                         |            |            |              |       |             |       |             |                   |
| ASAT 投与前                                                                          | 27± 4      | 23± 3      | 23±10        | 19± 5 | 15± 6       | 19± 3 | 17± 7       | 22± 2             |
| (IU/L) 1 週                                                                        | 33±25      | 37±31      | 25± 5        | 22± 2 | 15± 2       | 28± 5 | 55±39       | 50±15             |
| 4 週                                                                               | 26±10      | 44±16      | 19± 3        | 19± 5 | 32±18       | 26± 7 | 94*±49      | 69±31             |
| ALAT 投与前                                                                          | 46±18      | 46± 8      | 41± 6        | 42± 5 | 34± 5       | 45±10 | 35± 6       | 43± 9             |
| (IU/L) 1 週                                                                        | 51±14      | 66±24      | 55± 7        | 49± 7 | 45± 6       | 56± 8 | 89±38       | 83±24             |
| 4 週                                                                               | 75±15      | 176±88     | 70±21        | 56±12 | 88±15       | 72±21 | 163±85      | 150±96            |
| LDH 投与前                                                                           | 102±60     | 91±37      | 121±75       | 99±48 | 53±29       | 60±27 | 48± 5       | 81±23             |
| (IU/L) 1 週                                                                        | 88±96      | 56±43      | 89±55        | 56±39 | 31± 5       | 60±34 | 80±30       | 97±40             |
| 4 週                                                                               | 58± 2      | 58±26      | 48±16        | 66±23 | 58±23       | 93±98 | 146*±61     | 149±109           |
| 一般状態・血液学的検査 <sup>a)</sup> ・尿検査・<br>眼科学的検査・心電図・器官重量 <sup>a)</sup> ・<br>剖検・病理組織学的検査 | —          | —          | —            | —     | —           | —     | —           | —                 |

—：特記すべき所見なし，n.t.：実施せず

\*：溶媒投与群と比較して有意差あり (p<0.05)，a)：分散分析又は Kruskal-Wallis 検定，d)：Dunnet 検定又は Dunn 順位和検定

1) 人工呼吸は Org 9426 投与群に対して実施，2) 1 例死亡のため追加，3) 麻酔，人工呼吸器の装着，筋弛緩薬の投与，採血操作が繰り返されたことによる一般状態の悪化

4) 分割投与の 3 回目が終了してからの時間 (平均値)．耳介のフリック運動及び骨格筋の活動がみられるまでの時間に基づき算出．

5) 溶媒投与群は平均値±標準偏差を示す．Org 9426 投与群は溶媒投与群との差を%で示す．

6) 平均値±標準偏差

2.6.7.8 A *in vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

A Salmonella microsome mutagenicity test (Ames test) with Org 9426

試験番号：SDGRR2242；4.2.3.3.3.1.1

CTD における記載場所：2 巻, 2.6.6.4.1.1

GLP 適用：適

処理年月：19■■年■■月

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：Aroclor 誘導したラット肝 S9

溶媒：被験物質：超純水

処理：プレート法で 48hr

遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：2

プレート数：3

分析細胞数/培養：-

陽性対照：DMSO

| 代謝活性化      | 被験物質     | 用量 (μg/plate) | Assay #1<br>復帰コロニー数 (Mean±S.D.) |          |         |        |          |
|------------|----------|---------------|---------------------------------|----------|---------|--------|----------|
|            |          |               | TA98                            | TA100    | TA1535  | TA1537 | TA1538   |
| 代謝活性化なし    | 溶媒対照     | —             | 20±0.9                          | 176±12.2 | 14±2.6  | 14±2.6 | 16±1.6   |
|            | Org 9426 | 8             | 17±4.3                          | 160±14.1 | 10±4.9  | 8±0.5  | 17±6.2   |
|            |          | 40            | 17±0.9                          | 167± 9.0 | 8±2.9   | 11±4.1 | 12±7.1   |
|            |          | 200           | 13±2.5                          | 186±19.5 | 13±5.1  | 17±3.3 | 20±8.8   |
|            |          | 1000          | 17±1.4                          | 167± 6.7 | 12±2.4  | 7±2.9  | 24±4.5   |
|            |          | 5000          | 36±4.2                          | 158± 7.0 | 11±1.4  | 11±2.4 | 20±1.7   |
|            | 2-Ac-AF  | 5             | 17±5.7                          | 129± 4.1 |         |        | 11±2.2   |
| 2-AA<br>BP | 2<br>5   |               |                                 | 20±1.7   | 11±1.9  |        |          |
| 代謝活性化あり    | 溶媒対照     | —             | 28± 1.9                         | 180±17.3 | 16±2.1  | 13±1.2 | 16±2.9   |
|            | Org 9426 | 8             | 26± 4.5                         | 142± 6.4 | 15±2.9  | 9±0.9  | 21±5.4   |
|            |          | 40            | 27± 7.3                         | 139± 0.8 | 15±2.6  | 10±0.9 | 20±0.8   |
|            |          | 200           | 26± 2.1                         | 172±18.1 | 17±3.1  | 11±1.7 | 15±3.1   |
|            |          | 1000          | 30± 3.6                         | 148±11.6 | 22±3.4  | 17±5.1 | 28±4.5   |
|            |          | 5000          | 43±10.2                         | 158±13.1 | 29±5.1  | 21±7.3 | 26±5.7   |
|            | 2-Ac-AF  | 5             | 773±19.3                        | 479±12.3 |         |        | 583±56.8 |
| 2-AA<br>BP | 2<br>5   |               |                                 | 168±71.1 | 92±12.0 |        |          |

n.t.：実施せず，統計処理：実施せず

2.6.7.8 A *in vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（続き）

試験番号：SDGRR2242；4.2.3.3.1.1

| 代謝活性化   | 被験物質     | 用量 (μg/plate) | Assay #2<br>復帰コロニー数 (Mean±S.D.) |       |          |        |        |
|---------|----------|---------------|---------------------------------|-------|----------|--------|--------|
|         |          |               | TA98                            | TA100 | TA1535   | TA1537 | TA1538 |
| 代謝活性化なし | 溶媒対照     | —             | 16±3.7                          | n.t.  | 10±2.6   | n.t.   | n.t.   |
|         | Org 9426 | 1000          | 24±1.6                          | n.t.  | 12±1.4   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 2000          | 28±5.4                          | n.t.  | 13±4.8   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 3000          | 28±1.7                          | n.t.  | 22±5.9   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 4000          | 39±1.4                          | n.t.  | 14±3.3   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 5000          | 47±2.8                          | n.t.  | 17±0.8   | n.t.   | n.t.   |
|         | 2-Ac-AF  | 5             | 17±2.5                          |       |          |        |        |
|         | 2-AA     | 2             |                                 |       | 17±4.3   |        |        |
| 代謝活性化あり | 溶媒対照     | —             | 19±3.4                          | n.t.  | 22±2.4   | n.t.   | n.t.   |
|         | Org 9426 | 1000          | 32±6.1                          | n.t.  | 20±4.6   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 2000          | 36±4.5                          | n.t.  | 23±3.7   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 3000          | 42±1.4                          | n.t.  | 23±1.4   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 4000          | 49±0.9                          | n.t.  | 27±6.2   | n.t.   | n.t.   |
|         |          | 5000          | 52±5.9                          | n.t.  | 22±5.4   | n.t.   | n.t.   |
|         | 2-Ac-AF  | 5             | 684±20.1                        |       |          |        |        |
|         | 2-AA     | 2             |                                 |       | 894±30.2 |        |        |

n.t.：実施せず，統計処理：実施せず

2.6.7.8 B *in vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Mutagenic activity of Org 9426 in the Ames Salmonella/Microsome test

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：1

試験番号：SDGRR2231；4.2.3.3.1.2

菌株：*S. typhimurium*

プレート数：3

CTD における記載場所：2 巻，2.6.6.4.1.1

代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9

分析細胞数/培養：-

GLP 適用：適

溶媒：被験物質：超純水

陽性対照：DMSO，超純水

処理年月：19■■年■■月

処理：プレート法で 48hr

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化    | 被験物質                           | 用量 (μg/plate) | 復帰コロニー数 (Mean ± SD) |         |        |                        |         |
|----------|--------------------------------|---------------|---------------------|---------|--------|------------------------|---------|
|          |                                |               | TA98                | TA100   | TA1535 | TA1537                 | TA1538  |
| 代謝活性化なし  | 溶媒対照                           | —             | 30±9                | 89±10   | 15±4   | 11±3                   | 8±2     |
|          | Org 9426                       | 128           | 30±5                | 103±5   | 19±2   | 14, 9 <sup>1)</sup>    | 11±2    |
|          |                                | 320           | 31±3                | 96±5    | 16±4   | 16±2                   | 9±2     |
|          |                                | 800           | 35±9                | 95±13   | 18±3   | 14±1                   | 8±1     |
|          |                                | 2000          | 41±3                | 101±6   | 16±1   | 15±2                   | 14±1    |
|          |                                | 5000          | 53±6                | 87±9    | 12±0   | 11±2                   | 12±3    |
|          | DM<br>MMS<br>SA<br>9AC<br>4NPD | 2             | 1720±78             | 896±31  | 168±11 | 417, 594 <sup>1)</sup> | 1133±16 |
|          |                                | 650           |                     |         |        |                        |         |
|          |                                | 1             |                     |         |        |                        |         |
|          |                                | 60            |                     |         |        |                        |         |
|          |                                | 10            |                     |         |        |                        |         |
|          | 代謝活性化あり                        | 溶媒対照          | —                   | 36±6    | 96±8   | 16±1                   | 15±2    |
| Org 9426 |                                | 128           | 34±4                | 100±6   | 16±3   | 20±3                   | 17±4    |
|          |                                | 320           | 33±3                | 98±11   | 16±4   | 11±2                   | 21±2    |
|          |                                | 800           | 42±9                | 120±10  | 15±6   | 15±1                   | 21±3    |
|          |                                | 2000          | 38±11               | 132±5   | 19±4   | 14±1                   | 21±5    |
|          |                                | 5000          | 52±7                | 125±15  | 14±6   | 16±5                   | 32±3    |
| 2-AA     |                                | 0.5           | 846±4               | 1164±24 | 230±17 | 950±74                 | 655±68  |
| 2-AA     |                                | 5             |                     |         |        |                        |         |

1) 1 プレート損失，統計処理：実施せず

2.6.7.8 C *in vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Mutagenicity test on Org 9426 in the Ames salmonella/Microsome reverse mutation assay

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：2

試験番号：SDGRR2233；4.2.3.3.3.1.3

菌株：*S. typhimurium*

プレート数：3

CTD における記載場所：2 巻，2.6.6.4.1.1

代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9

分析細胞数/培養：-

GLP 適用：適

溶媒：被験物質：脱イオン水

陽性対照：脱イオン水（SA）,DMSO（NF, QM, 2AA）

処理年月：19■■年■■月

処理：プレート法で 48~72hr

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化   | 被験物質     | 用量 (µg/plate) | Assay #1<br>復帰コロニー数 (Mean ± SD) |             |             |            |              |
|---------|----------|---------------|---------------------------------|-------------|-------------|------------|--------------|
|         |          |               | TA98                            | TA100       | TA1535      | TA1537     | TA1538       |
| 代謝活性化なし | 溶媒対照     | —             | 29.0±3.6                        | 204.0±10.6  | 16.7±5.0    | 15.0±0.0   | 23.7±6.0     |
|         | Org 9426 | 128           | 36.0±1.7                        | 191.7±12.7  | 16.7±1.5    | 16.7±2.1   | 22.7±4.7     |
|         |          | 320           | 30.3±1.5                        | 216.7±8.7   | 21.0±5.6    | 19.7±0.6   | 20.3±7.1     |
|         |          | 800           | 37.3±2.5                        | 208.3±2.1   | 22.7±5.0    | 14.3±4.2   | 22.0±2.0     |
|         |          | 2001          | 37.7±6.4                        | 201.7±12.9  | 18.0±2.6    | 21.7±5.8   | 23.0±3.0     |
|         |          | 5002          | 49.7±4.0                        | 228.7±21.4  | 21.3±4.7    | 22.3±5.7   | 29.3±2.9     |
|         | NF       | 10            | 1260.0±62.9                     |             |             |            | 1291.7±120.9 |
| SA      | 10       |               | 1233.7±28.1                     | 1234.7±43.0 |             |            |              |
| QM      | 5        |               |                                 |             | 1061.7±78.5 |            |              |
| 代謝活性化あり | 溶媒対照     | —             | 31.7±0.6                        | 165.0±18.5  | 19.7±6.5    | 14.0±1.0   | 26.7±7.8     |
|         | Org 9426 | 128           | 31.7±8.1                        | 185.0±13.9  | 12.0±2.0    | 18.3±2.1   | 30.7±4.6     |
|         |          | 320           | 37.7±3.5                        | 170.0±6.1   | 16.7±3.5    | 16.0±1.7   | 21.0±7.2     |
|         |          | 800           | 36.0±1.0                        | 193.0±2.0   | 14.7±5.0    | 20.3±0.6   | 24.0±5.3     |
|         |          | 2001          | 39.7±7.1                        | 190.7±13.2  | 16.0±6.2    | 18.3±2.3   | 29.0±4.6     |
|         |          | 5002          | 46.0±11.4                       | 248.3±19.7  | 21.0±4.0    | 21.3±1.5   | 35.0±8.2     |
|         | 2-AA     | 2.5           | 902.7±102.3                     | 1282.7±47.1 | 270.0±9.6   | 107.0±12.1 | 1004.0±82.4  |

統計処理：実施せず

2.6.7.8 C *in vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）（続き）

試験番号：SDGRR2233；4.2.3.3.3.1.3

| 代謝活性化   | 被験物質     | 用量（ $\mu\text{g}/\text{plate}$ ） | Assay #2<br>復帰コロニー数（Mean $\pm$ SD） |                    |        |        |                   |
|---------|----------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------|--------|-------------------|
|         |          |                                  | TA98                               | TA100              | TA1535 | TA1537 | TA1538            |
| 代謝活性化なし | 溶媒対照     | —                                | 49.3 $\pm$ 1.5                     | 165.0 $\pm$ 14.2   | n.t.   | n.t.   | 23.7 $\pm$ 3.8    |
|         | Org 9426 | 799                              | 49.3 $\pm$ 4.7                     | 160.7 $\pm$ 23.0   | n.t.   | n.t.   | 28.7 $\pm$ 8.3    |
|         |          | 1997                             | 50.0 $\pm$ 3.0                     | 171.0 $\pm$ 34.1   | n.t.   | n.t.   | 25.0 $\pm$ 1.7    |
|         |          | 4994                             | 61.7 $\pm$ 1.5                     | 209.0 $\pm$ 13.7   | n.t.   | n.t.   | 35.7 $\pm$ 6.4    |
|         | 2-AA     | 2.5                              | 1620.3 $\pm$ 67.4                  | 1710.3 $\pm$ 108.6 | n.t.   | n.t.   | 1520.0 $\pm$ 90.6 |

n.t.：実施せず，統計処理：実施せず

2.6.7.8 D *in vitro* 遺伝毒性試験：大腸菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Reverse mutation test in Escherichia coli with Org 9426

試験の種類：大腸菌を用いる復帰突然変異試験

独立して実施した試験数：2

試験番号：SDGRR2970；4.2.3.3.3.1.4

菌株：*E. coli*

プレート数：3

CTD における記載場所：2 巻, 2.6.6.4.1.2

代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9

分析細胞数/培養：-

GLP 適用：適

溶媒：被験物質：注射用水

陽性対照：注射用水 (MMS), DMSO (2-AA)

処理年月：19■■年■■月

処理：プレート法で 72hr

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化   | 被験物質     | 用量 (µg/plate) | 復帰コロニー数 (Mean ± SD) |           |
|---------|----------|---------------|---------------------|-----------|
|         |          |               | WP2 uvrA pkM101     |           |
|         |          |               | Assay#1             | Assay#2   |
| 代謝活性化なし | 無処置対照    | —             | 164 ± 4.2           | 178 ± 4.7 |
|         | 溶媒対照     | —             | 164 ± 4.2           | 178 ± 4.7 |
|         | Org 9426 | 313           | 175 ± 7.1           | 176 ± 2.3 |
|         |          | 625           | 175 ± 3.1           | 180 ± 3.5 |
|         |          | 1250          | 182 ± 4.1           | 183 ± 1.9 |
|         |          | 2500          | 182 ± 5.8           | 177 ± 6.1 |
|         | 5000     | 181 ± 4.5     | 181 ± 3.2           |           |
| MMS     | 500      | 1820 ± 10.9   | 1847 ± 54.9         |           |
| 代謝活性化あり | 無処置対照    | —             | 188 ± 3.0           | 198 ± 3.8 |
|         | 溶媒対照     | —             | 194 ± 5.6           | 188 ± 4.5 |
|         | Org 9426 | 313           | 206 ± 3.9           | 215 ± 8.4 |
|         |          | 625           | 209 ± 6.5           | 214 ± 3.6 |
|         |          | 1250          | 213 ± 3.0           | 218 ± 3.8 |
|         |          | 2500          | 221 ± 3.1           | 211 ± 2.7 |
|         | 5000     | 216 ± 3.8     | 205 ± 4.8           |           |
| 2-AA    | 1        | 476 ± 11.4    | 485 ± 20.0          |           |

統計処理：回帰分析

2.6.7.8 E *in vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類細胞遺伝子突然変異試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Evaluation of the mutagenic activity of Org 9426 in an *in vitro* mammalian cell gene mutation test with V79 chinese hamster cells

試験の種類：哺乳類細胞遺伝子突然変異試験

独立して実施した試験数：1

試験番号：SDGRR2232；4.2.3.3.3.1.5

系統：V79 チャイニーズハムスター細胞

プレート数：3

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.4.2

代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9

分析細胞数/培養：2000 個

GLP 適用：適

溶媒：被験物質：20mM HEPES 緩衝した F-10 培地

処理年月：19■■年■■月

陽性対照：HBSS (DMN), DMSO (EMS)

処理：各用量について HEPES で緩衝した血清無添加 F-10 培地に懸濁させた細胞  $6 \times 10^6$  個を 2 時間曝露し，F-10 培地で細胞を 2~3 日毎に継代しながら培養し，6-TG 抵抗性突然変異体の発現を 7 日後に観察した。

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化   | 被験物質     | 用量 (μg/mL) | 6-TG 抵抗性突然変異細胞数 ( $\times 10^6$ 個) | 突然変異頻度 <sup>1)</sup> |
|---------|----------|------------|------------------------------------|----------------------|
| 代謝活性化なし | 溶媒対照     | —          | <u>13.4</u>                        | 4.7                  |
|         | Org 9426 | 500        | <u>15.2</u>                        | 5.7                  |
|         |          | 1000       | <u>13.8</u>                        | 4.4                  |
|         |          | 2000       | <u>13.8</u>                        | 3.4                  |
|         |          | 5000       | <u>14.3</u>                        | 3.6                  |
|         |          | 6mM        | <u>12.8</u>                        | 32.8                 |
| 代謝活性化あり | 溶媒対照     | —          | <u>14.8</u>                        | 4.2                  |
|         | Org 9426 | 500        | <u>17.3</u>                        | 3.2                  |
|         |          | 1000       | <u>16.7</u>                        | 6.0                  |
|         |          | 2000       | <u>17.4</u>                        | 4.8                  |
|         |          | 5000       | <u>15.8</u>                        | 4.2                  |
|         |          | 8mM        | <u>12.1</u>                        | 22.5                 |

統計処理：実施せず

1) 生存細胞  $10^5$  個当たりの突然変異細胞数 (n=10)

2.6.7.8 F *in vitro* 遺伝毒性試験：染色体異常試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Evaluation of the ability of Org 9426 to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes

独立して実施した試験数：1

試験番号：SDGRR2960；4.2.3.3.3.1.6

プレート数：2

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.4.3

分析細胞数/培養：100個

GLP適用：適

処理年月：19■■年■■月

試験の種類：染色体異常試験

系統：培養ヒト末梢血リンパ細胞

代謝活性化系：Aroclor 誘導したラット肝 S9

溶媒：被験物質：20mM HEPES 緩衝した F-10 培地

陽性対照：HBSS

処理：Org 9426 各用量を溶解した培地に 2 時間曝露し，成育培地中で 21～23 時間又は 45～47 時間培養した後固定し，分裂中期染色体異常を観察した。

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

| 代謝活性化    | 培養時間 (hr) | 被験物質     | 用量 (μg/mL) | 染色体異常細胞数 |        | 染色体異常数 |        |
|----------|-----------|----------|------------|----------|--------|--------|--------|
|          |           |          |            | ギャップ含む   | ギャップ除く | ギャップ含む | ギャップ除く |
| 代謝活性化なし  | 24        | 溶媒対照     | —          | 4        | 2      | 4      | 2      |
|          |           | Org 9426 | 333        | 1        | 0      | 1      | 0      |
|          |           |          | 3330       | 3        | 1      | 3      | 1      |
|          |           |          | 5000       | 9        | 5      | 9      | 5      |
|          | MMC-C     | 0.5      | 53***      | 49***    | 65     | 59     |        |
|          | 48        | 溶媒対照     | —          | 6        | 2      | 6      | 2      |
| Org 9426 |           | 5000     | 7          | 2        | 7      | 2      |        |
| 代謝活性化あり  | 24        | 溶媒対照     | —          | 3        | 2      | 4      | 2      |
|          |           | Org 9426 | 333        | 5        | 4      | 5      | 4      |
|          |           |          | 3330       | 8        | 3      | 9      | 3      |
|          |           |          | 5000       | 13*      | 5      | 14     | 5      |
|          | CP        | 15       | 76***      | 69***    | 111    | 93     |        |
|          | 48        | 溶媒対照     | —          | 5        | 2      | 5      | 2      |
|          |           | Org 9426 | 5000       | 5        | 2      | 5      | 2      |

2 回の結果の合計，統計処理：χ<sup>2</sup>検定，\*：p<0.05，\*\*\*：p<0.001

### 2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験：小核試験

試験の種類：骨髄細胞の小核試験

動物種/系統：ラット/BOR:WISW, SPF

試験開始時体重：M 248~309 g, F 171~208 g

評価した細胞：幼若多染性赤血球

分析細胞数/動物：1000

特記事項：なし

毒性/細胞毒性：0.9 mg/kg 群で一般症状

遺伝毒性：なし

暴露証明：0.9 mg/kg 群で薬物に関連した症状

報告書の題名：

A micronucleus test in rats with Org 9426

処理計画：2日間反復投与

計測時間：最終投与日の翌朝

投与方法：

Org 9426 投与群：3時間間隔で3分割静脈内投与

MMS：1回/日 腹腔内投与

溶媒/投与形態：等張性溶媒

被験物質：Org 9426

試験番号：SDGRR2250；4.2.3.3.2.1

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.4.4

GLP適用：適

投与年月：19■■年■■月

| 被験物質     | 投与量 (mg/kg) | 動物数 | 小核数 <sup>1)</sup> | 正常赤血球に対する幼若多染性赤血球の比 (PCE/NCE 比) <sup>2)</sup> |
|----------|-------------|-----|-------------------|-----------------------------------------------|
| 溶媒対照     | —           | 8M  | 1.0±0.5           | 0.71±0.34                                     |
|          |             | 8F  | 1.6±1.3           | 1.10±0.64                                     |
| Org 9426 | 0.225       | 8M  | 2.3±1.4           | 0.92±0.45                                     |
|          |             | 8F  | 1.0±1.3           | 1.24±1.00 <sup>3)</sup>                       |
|          | 0.45        | 8M  | 2.3±0.8           | 0.59±0.27                                     |
|          |             | 8F  | 0.8±1.0           | 0.73±0.16                                     |
|          | 0.9         | 8M  | 1.3±0.7           | 0.83±0.40                                     |
|          |             | 8F  | 1.6±0.9           | 0.96±0.30                                     |
| MMS      | 25          | 8M  | 7.9±3.4           | 0.64±0.24                                     |
|          |             | 7F  | 8.1±4.2           | 0.66±0.26                                     |

正常範囲：小核数；0.0~3.0, PCE/NCE 比；0.23~1.10, 統計処理：分散分析, MMS：メチルメタンсульフォネート

1) 幼若多染性赤血球 1000 個当たりの小核を有する細胞数の平均値±標準偏差

2) 細胞 500 個中の PCE/NCE 比の平均値±標準偏差

3) 正常対照範囲から逸脱しているが、例外的に高値 (3.67) を示した例を除外すると平均値は 0.89 になる

2.6.7.10 がん原性試験

なし.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

なし.

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

被験物質：Org 9426

報告書の題名：

Org 9426: Study of fertility and early embryonic development to implantation in the Sprague Dawley rat.

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley, lco:OFA-SD

投与期間：M：交配前 28 日～剖検 1 日前

試験番号：NL0045758；4.2.3.5.1.1

試験開始週齢：M 9, F 11

F：交配前 14 日～妊娠 6 日

CTD における記載場所：2 巻, 2.6.6.6.1

初回投与年月日：20██年██月██日

交尾成立日：Day0

GLP 適用：適

特記事項：なし

雌動物剖検日：Day14

無毒性量：F<sub>0</sub>雌雄一般毒性学的無毒性量 ≥0.75mg/kg/日

投与方法：静脈内投与

F<sub>0</sub>雌雄生殖毒性学的無毒性量 ≥0.75mg/kg/日

溶媒/投与形態：等張溶媒

F<sub>1</sub>胎児 ≥0.75mg/kg/日

| 投与量 (mg/kg/日) |                           | 0 (溶媒×3)        | 0.75 (0.25×3) |
|---------------|---------------------------|-----------------|---------------|
| 雄             | 動物数                       | 25              | 30            |
|               | 死亡及び安楽死数                  | 1 <sup>1)</sup> | 2             |
|               | 薬理作用に関連した症状 <sup>2)</sup> | —               | +             |
|               | 剖検                        | —               | —             |
|               | 体重 (g)：投与 4 週             | 376±41.5        | 349±24.8**    |
|               | 体重増加量 (g)：投与 0～4 週        | 43              | 16            |
|               | 体重 (g)：交配 14 日            | 389±16.7        | 381±25.2      |
|               | 体重増加量 (g)：交配 13～14 日      | 8               | 6             |
|               | 摂餌量 (g)：投与 4 週            | 23.9±2.8        | 22.1±2.1**    |
|               | 交尾動物数 (交尾率)               | 24 (100%)       | 28 (100%)     |
|               | 精子検査                      | —               | —             |

1) 投与 27 日に持続性の下肢の麻痺及び失禁がみられたため安楽死した

統計処理：

体重, 摂餌量；Dunnett-Test, \*\*: p<1%

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

試験番号：NL0045758；4.2.3.5.1.1

| 投与量 (mg/kg/日)             | 0 (溶媒×3)   | 0.75 (0.25×3) |
|---------------------------|------------|---------------|
| 雌 動物数                     | 25         | 30            |
| 死亡及び安楽死数                  | 0          | 0             |
| 薬理作用に関連した症状 <sup>2)</sup> | —          | +             |
| 剖検                        | —          | —             |
| 体重 (g)：交配前 (投与 14 日)      | 243±16.2   | 241±12.7      |
| 体重 (g)：妊娠 0 日             | 251±19.1   | 251±13.1      |
| 摂餌量 (g)：交配前 (投与 2 週)      | 20.0±1.4   | 19.2±1.6      |
| 摂餌量 (g)：妊娠 1 週            | 23.8±4.3   | 23.8±1.3      |
| 平均交配所要日数 (日)              | 4.4        | 4.2           |
| 交尾動物数 (交尾率)               | 25 (100%)  | 30 (100%)     |
| 受胎動物数 (受胎率)               | 24 (96.0%) | 28 (93.3%)    |
| 平均黄体数                     | 16.3±2.2   | 15.2±3.1      |
| 平均着床数                     | 15.4±2.9   | 14.6±3.6      |
| 平均生存胎児数                   | 14.6±3.2   | 13.5±4.1      |
| 平均死亡胎児数                   | 0          | 0             |
| 平均早期吸収胚数                  | 0.7±1.0    | 1.0±1.1       |
| 平均後期吸収胚数                  | 0.0±0.2    | 0             |
| 着床前胚損失率 (%)               | 0.9±2.2    | 0.6±1.4       |
| 着床後胚損失率 (%)               | 0.8±0.9    | 1.1±1.1       |

2) 腹臥位，鎮静，間代性痙攣，呼吸困難

統計処理：

体重，摂餌量；Dunnett-Test，平均黄体数，平均着床数；Steel-test，交尾率，受胎率，平均早期吸収胚数，平均後期吸収胚数；Fisher's test

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験（低用量試験）

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley  
 試験開始時体重：F 225～305 g  
 初回投与年月日：19■■年■■月■■日  
 特記事項：なし  
 無毒性量： F<sub>0</sub>雌 0.10mg/kg/日  
 F<sub>1</sub>胎児 0.10mg/kg/日

報告書の題名：  
 An embryotoxicity study with Org 9426 in rats.  
 投与期間：G6-G17  
 交尾成立日：Day 0  
 帝王切開日：Day 21  
 投与方法：静脈内投与  
 溶媒/投与形態：等張溶媒

被験物質：Org 9426

試験番号：SDGRR2687；4.2.3.5.2.1  
 CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.6.2.1.1  
 GLP適用：適

| 投与量 (mg/kg/日)            | 溶媒対照       | 0.05        | 0.10        | 0.30        |
|--------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| <u>F<sub>0</sub>/母動物</u> |            |             |             |             |
| 動物数                      | 25         | 25          | 25          | 26          |
| 妊娠動物数                    | 22         | 23          | 22          | 23          |
| 死亡数                      | 0          | 0           | 0           | 0           |
| 一般状態                     | —          | —           | —           | —           |
| 体重 (g)：妊娠 0 日            | 260 ± 17   | 263 ± 16    | 262 ± 13    | 263 ± 20    |
| 体重 (g)：妊娠 21 日           | 403 ± 43   | 413 ± 52    | 414 ± 54    | 406 ± 61    |
| 体重増加量 (g)                | 143        | 150         | 152         | 143         |
| 摂餌量 (g)：妊娠 18-21 日       | 85.8 ± 9.7 | 87.9 ± 11.6 | 90.2 ± 13.9 | 86.9 ± 13.1 |
| 剖検                       | —          | —           | —           | —           |
| 黄体数                      | 16.5       | 17.1        | 17.6        | 16.4        |
| 着床数                      | 16.0       | 16.4        | 17.0        | 15.7        |
| 胎盤重量                     | —          | —           | —           | —           |

統計処理：  
 体重・摂餌量；分散分析，着床後胚損失率・性比・異常胎児数・内臓異常・骨格異常；Permutation test，剖検・黄体数・着床数・胎盤重量・生存児数・胎児体重；Hypergeometrical test

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験（低用量試験）（続き）

試験番号：SDGRR2687；4.2.3.5.2.1

| 投与量 (mg/kg/日)      |              | 溶媒対照        | 0.05        | 0.10        | 0.30        |   |
|--------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|
| F <sub>1</sub> /胎児 | 着床後胚損失率 (%)  | 4.5         | 5.5         | 5.8         | 7.6         |   |
|                    | 生存児数         | 15.3        | 15.5        | 16.0        | 14.7        |   |
|                    | 性比 (%雌)      | 48.9        | 48.5        | 49.2        | 49.2        |   |
|                    | 体重 (g)       | 5.21 ± 0.28 | 5.17 ± 0.22 | 5.27 ± 0.37 | 5.35 ± 0.39 |   |
|                    | 異常胎児発現母数 (%) | 18.2        | 4.3         | 18.2        | 13.0        |   |
|                    | 異常胎児数        | 4           | 1           | 7           | 4           |   |
|                    | 内臓異常         | 左水腎症        | 2           | 0           | 2           | 1 |
|                    |              | 右水腎症        | 1           | 0           | 5           | 0 |
|                    |              | 心形成不全       | 0           | 0           | 0           | 1 |
|                    | 骨格異常         | 下顎骨発育不全     | 0           | 0           | 0           | 2 |
|                    |              | 前肢合指症       | 0           | 0           | 0           | 2 |
|                    |              | 左前肢屈曲       | 1           | 0           | 0           | 0 |
|                    |              | 左上腕形成不全     | 0           | 0           | 0           | 1 |
|                    |              | 後肢合指症       | 0           | 0           | 0           | 2 |
|                    |              | 左尺骨橈骨形成不全   | 0           | 1           | 0           | 0 |

統計処理：

体重・摂餌量；分散分析，着床後胚損失率・性比・異常胎児数・内臓異常・骨格異常；Permutation test，剖検・黄体数・着床数・胎盤重量・生存児数・胎児体重；Hypergeometrical test

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験（高用量試験）

被験物質：Org 9426

報告書の題名：

An additional embryotoxicity study (including teratogenicity) with Org9426 in the rat by daily intravenous injection

試験番号：SDGRR3864；4.2.3.5.2.2

CTD における記載場所：2 巻，2.6.6.6.2.1.2

GLP 適用：適

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley

試験開始週齢：9<

初回投与年月日：19■■年■■月■■日

特記事項：なし

無毒性量： F<sub>0</sub>雌 0.90 mg/kg/日以上

F<sub>1</sub>胎児 0.90 mg/kg/日以上

投与期間：G6-G17

交尾成立日：Day 0

帝王切開日：Day 21

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：等張溶媒

| 投与量 (mg/kg/日)       |                         | 溶媒対照        | 0.9 (0.3×3)     |
|---------------------|-------------------------|-------------|-----------------|
| F <sub>0</sub> /母動物 | 動物数                     | 25          | 26              |
|                     | 妊娠動物数                   | 25          | 26              |
|                     | 死亡数                     | 0           | 1 <sup>1)</sup> |
|                     | 一般状態                    | —           | —               |
|                     | 体重 (g)：妊娠 6 日           | 271 ± 16.2  | 272 ± 15.6      |
|                     | 体重 (g)：妊娠 21 日          | 396 ± 25.9  | 379 ± 34.5      |
|                     | 体重増加量 <sup>2)</sup> (g) | 17.3 ± 12.0 | 0.1 ± 18.0**    |
|                     | 摂餌量 (g/日)：妊娠 18-21 日    | 28.7 ± 2.9  | 27.2 ± 3.9      |
|                     | 剖検                      | —           | —               |
|                     | 黄体数                     | 17.1 ± 2.8  | 17.4 ± 2.5      |
|                     | 着床数                     | 15.9 ± 2.6  | 16.4 ± 3.1      |

1) 妊娠 6 日の 2 回目投与後に間代性痙攣，呼吸音，呼吸困難及び短期間の無呼吸を起こし死亡。

2) 妊娠 21 日の体重－妊娠 6 日の体重－子宮重量

統計処理：

摂餌量・剖検；一元配置分散分析，黄体数・着床数・生存児数；Steel test，吸収胚・吸収胎児・着床後胚損失率・性比・異常胎児発現母数・異常胎児発現数・外形異常・内臓異常・骨格異常；Fisher's exact test，体重・体重増加量；Dunnett test

\*\*：p<0.01

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験（高用量試験）（続き）

試験番号：SDGRR3864；4.2.3.5.2.2

| 投与量 (mg/kg/日)      |              | 溶媒対照       | 0.9         |   |
|--------------------|--------------|------------|-------------|---|
| E <sub>1</sub> /胎児 | 吸収胚 (%)      | 5.3        | 4.6         |   |
|                    | 吸収胎児 (%)     | 0.5        | 2.9**       |   |
|                    | 着床後胚損失率 (%)  | 5.8        | 7.6         |   |
|                    | 生存児数         | 15.0 ± 2.5 | 15.1 ± 2.6  |   |
|                    | 性比 (%雌)      | 58.9       | 57.1        |   |
|                    | 体重 (g)       | 5.3 ± 0.4  | 5.2 ± 0.5** |   |
|                    | 異常胎児発現母数 (%) | 16.0       | 12.0        |   |
|                    | 異常胎児発現数 (%)  | 1.3        | 1.1         |   |
|                    | 外形異常         | 前肢関節鈎縮     | 0           | 1 |
|                    | 内臓異常         |            | 0           | 0 |
|                    | 骨格異常         | 胸骨分節骨化異常   | 5           | 2 |
|                    |              | ダンベル型胸椎    | 0           | 1 |

1) 妊娠 6 日の 2 回目投与後に間代性痙攣，呼吸音，呼吸困難及び短期間の無呼吸を起し死亡。

2) 妊娠 21 日の体重－妊娠 6 日の体重－子宮重量

統計処理：

摂餌量・剖検；一元配置分散分析，黄体数・着床数・生存児数；Steel test，吸収胚・吸収胎児・着床後胚損失率・性比・異常胎児発現母数・異常胎児発現数・外形異常・内臓異常・骨格異常；Fisher's exact test，体重・体重増加量；Dunnnett test

\*\*：p<0.01

2.6.7.13 C 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Embryotoxicity study (including teratogenicity)

with Org9426 in the rabbit by t.i.d. intravenous injection

動物種/系統：ウサギ/CHbb:CH

試験開始週齢：25～29

初回投与年月日：19■■年■■月■■日

特記事項：なし

無毒性量：F<sub>0</sub>一般毒性学的無毒性量 ≥0.12 mg/kg/日

F<sub>0</sub>生殖毒性学的無毒性量 ≥0.12 mg/kg/日

F<sub>1</sub>胎児 ≥0.12mg/kg/日

投与期間：G6-G18

交尾成立日：Day 0

帝王切開日：Day 21

投与方法：静脈内投与

溶媒/投与形態：等張溶媒

試験番号：SDGRR4069；4.2.3.5.2.3

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.6.2.2

GLP適用：適

| 投与量 (mg/kg/日)       | 溶媒対照       | 0.06       | 0.12                                        |
|---------------------|------------|------------|---------------------------------------------|
| F <sub>0</sub> /母動物 |            |            |                                             |
| 動物数                 | 16         | 16         | 16                                          |
| 妊娠動物数               | 16         | 15         | 16                                          |
| 死亡数                 | 0          | 0          | 12 <sup>1)</sup>                            |
| 一般状態                | —          | —          | 筋攣縮，自発運動増加，協調運動消失，ラ音，不整呼吸，反応性低下，側臥・腹臥位，異常姿勢 |
| 体重                  | —          | —          | —                                           |
| 摂餌量                 | —          | —          | —                                           |
| 剖検                  | —          | —          | —                                           |
| 黄体数                 | 11.4 ± 1.3 | 12.5 ± 1.5 | 12.7 ± 1.2                                  |
| 着床数                 | 10.8 ± 1.9 | 11.7 ± 1.8 | 12.3 ± 1.5                                  |
| 全胚吸収動物              | 0          | 0          | 0                                           |

1) 妊娠6～14日目のOrg 9426投与直後にOrg 9426の筋弛緩作用に基づく臨床徴候を示し死亡。

2.6.7.13 C 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

試験番号：SDGRR4069；4.2.3.5.2.3

| 投与量 (mg/kg/日)      |              | 溶媒対照       | 0.06       | 0.12       |   |
|--------------------|--------------|------------|------------|------------|---|
| E <sub>1</sub> /胎児 | 着床前胚損失率 (%)  | 6.0        | 5.9        | 2.6        |   |
|                    | 着床後胚損失率 (%)  | 5.2        | 5.7        | 0          |   |
|                    | 生存児数         | 10.2 ± 2.1 | 11.1 ± 2.4 | 12.3 ± 1.5 |   |
|                    | 性比 (%雌)      | 45.4       | 51.2       | 64.9*      |   |
|                    | 体重 (g)       | 34.4 ± 4.3 | 35.2 ± 3.4 | 36.8 ± 3.5 |   |
|                    | 異常胎児発現母数 (%) | 18.8       | 6.7        | 0          |   |
|                    | 外形異常         | 矮小胎児       | 3          | 0          | 0 |
|                    |              | 左右後側外反+尾欠損 | 1          | 0          | 0 |
|                    |              | 内臓異常       | 尿管・副腎欠損    | 1          | 0 |
|                    |              | 両腎の位置異常    | 1          | 0          | 0 |
|                    |              | 腹部脊髄/仙椎無形成 | 1          | 0          | 0 |
|                    | 骨格異常         | 肋骨欠損       | 1          | 0          | 0 |
|                    |              | 肋骨短縮       | 1          | 0          | 0 |
|                    |              | 肋骨基部癒合     | 1          | 0          | 0 |
|                    |              | 第11肋骨分岐    | 0          | 1          | 0 |
|                    |              | 腰椎・仙椎・尾椎欠損 | 1          | 0          | 0 |
|                    |              | 第3～5胸骨分節癒合 | 1          | 0          | 0 |

1) 妊娠6～14日目のOrg 9426投与直後にOrg 9426の筋弛緩作用に基づく臨床徴候を示し死亡。

統計解析：

母動物体重・摂餌量・黄体数・着床数・剖検・生存児数；一元配置分散分析，着床前死亡率・着床後死亡率・性比・外形異常・内臓異常・骨格異常；Fisher's exact test，胎児体重；Dunnnett test，\*：p<0.05

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

被験物質：Org 9426

報告書の題名：

Org 9426: Study for effects on postnatal development in the rat, following administration during pregnancy by intravenous injection t.i.d.

動物種/系統：ラット/Sprague-Dawley

投与期間：G6-G20

試験番号：NL0043222；4.2.3.5.3.1

試験開始週齢：M 9, F 11

交尾成立日：Day 0

CTDにおける記載場所：2巻, 2.6.6.6.3.1

初回投与年月日：20██年██月██日

帝王切開日：Day 21

特記事項：なし

投与方法：静脈内投与

GLP適用：適

無毒性量：F<sub>0</sub>一般毒性学的無毒性量 0.75 mg/kg/日以上

溶媒/投与形態：等張溶媒

F<sub>0</sub>生殖毒性学的無毒性量 0.75 mg/kg/日未満

F<sub>1</sub>胎児 0.75 mg/kg/日以上

| 投与量 (mg/kg/日)     | 1日投与量                     | 0 (対照)    | 0.75-0.9 <sup>1)</sup>      |
|-------------------|---------------------------|-----------|-----------------------------|
|                   | 分割投与量                     | 溶媒×3      | (0.25-0.3) ×3 <sup>1)</sup> |
| F <sub>0</sub> /雌 | 動物数                       | 25        | 25+15 <sup>1)</sup>         |
|                   | 死亡及び安楽死数                  | 0         | 14 <sup>2)</sup>            |
|                   | 薬理作用に関連した症状 <sup>3)</sup> | —         | +                           |
|                   | 剖検                        | —         | —                           |
|                   | 体重 (g)：妊娠 21 日            | 364±27.1  | 366±26.9                    |
|                   | 体重 (g)：授乳 21 日            | 311±21.0  | 313±24.3                    |
|                   | 摂餌量 (g)：妊娠 3 週            | 24.2±2.5  | 24.2±2.6                    |
|                   | 摂餌量 (g)：授乳 2 週            | 71.8±6.4  | 71.0±13.1                   |
|                   | 妊娠動物数 (受胎率)               | 24 (96%)  | 34 (85%)                    |
|                   | 出産動物数 (出産率)               | 24 (100%) | 21 (62%)                    |
|                   | 着床数/腹                     | 14.4±2.2  | 15.1±2.2                    |
|                   | 着床後胚損失率 (%)               | 4.4       | 5.0                         |
|                   | 平均妊娠期間 (日)                | 21.1      | 21.1                        |

1) 0.3 mg/kg の 1 日 3 回静脈内投与 (0.9 mg/kg/日) を行った。投与初期に雌 14 例 (1 回目投与後に 7 例, 2 回目投与後に 3 例, 3, 4, 8 及び 39 回投与後にそれぞれ 1 例ずつ) が死亡したため雌 15 例を追加し, 以降の投与量を 0.25mg/kg の 1 日 3 回投与に減量した。従って投与量は① 0.3 mg/kg の 1 日 3 回投与, ② 初めに 0.3 mg/kg, その後 0.25 mg/kg を投与, ③ 0.25 mg/kg の 1 日 3 回投与, の 3 パターンであった。

2) 1 回目の投与：7 例, 2 回目投与：3 例, 3 回目投与：1 例, 4 回目投与：1 例, 8 回目投与：1 例, 39 回目投与：1 例

3) 間代性痙攣, 呼吸困難, 眼球突出, 腹臥位, 無呼吸, ラ音, 興奮

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号：NL0043222；4.2.3.5.3.1

| 投与量<br>(mg/kg/日)    | 1日投与量             | 0 (対照)    | 0.75-0.9 <sup>1)</sup>      |
|---------------------|-------------------|-----------|-----------------------------|
|                     | 分割投与量             | 溶媒×3      | (0.25-0.3) ×3 <sup>1)</sup> |
| E <sub>1</sub> /離乳前 | 平均着床数/腹           | 14.7±1.72 | 15.1±2.17                   |
|                     | 平均出生児数/腹          | 14.0±1.69 | 14.4±1.96                   |
|                     | 平均死産数/腹           | 0         | 0                           |
|                     | 性比 (%雄)           | 50        | 52                          |
|                     | 出生率 (%)           | 95.6      | 95.0                        |
|                     | 平均出生4日後生存数/腹      | 13.9±1.69 | 13.9±2.03                   |
|                     | 4日生存率 (%)         | 98.8      | 96.4 *                      |
|                     | 平均離乳時生存児数/腹       | 13.7±1.61 | 13.8±1.97                   |
|                     | 離乳率 (%)           | 98.4      | 99.3                        |
|                     | 平均出生児体重 (g) : 1日齢 | 6.2±0.40  | 6.1±0.73                    |
|                     | 平均離乳児体重 (g)       | 38.8±4.30 | 39.9±5.98                   |

1) 0.3 mg/kg の1日3回静脈内投与 (0.9 mg/kg/日) を行った。投与初期に雌14例 (1回目投与後に7例, 2回目投与後に3例, 3, 4, 8及び39回投与後にそれぞれ1例ずつ) が死亡したため雌15例を追加し, 以降の投与量を0.25mg/kgの1日3回投与に減量した。従って投与量は① 0.3 mg/kgの1日3回投与, ② 初めに0.3 mg/kg, その後0.25 mg/kgを投与, ③ 0.25 mg/kgの1日3回投与, の3パターンであった。

統計解析:

Fisher's Exact test : 4日生存率, \* : p<0.05

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

試験番号：NL0043222；4.2.3.5.3.1

| 投与量<br>(mg/kg/日)    | 1日投与量       | 0 (対照)    | 0.75-0.9 <sup>1)</sup>      |
|---------------------|-------------|-----------|-----------------------------|
|                     | 分割投与量       | 溶媒×3      | (0.25-0.3) ×3 <sup>1)</sup> |
| E <sub>1</sub> /離乳後 | 評価動物数       | 23        | 21                          |
|                     | 身体発育分化      |           |                             |
|                     | 耳介の開展       | 3.4±0.54  | 3.3±0.44                    |
|                     | 切歯の萌出       | 7.8±0.56  | 7.8±0.36                    |
|                     | 毛生          | 10.1±0.48 | 9.7±0.48                    |
|                     | 眼瞼開裂        | 15.1±0.66 | 15.0±0.68                   |
|                     | 精巣下降        | 22.7±0.50 | 22.6±0.70                   |
|                     | 包皮の分離       | 26.0±0.45 | 26.1±0.84                   |
|                     | 膻口          | 35.0±0.66 | 34.2±1.54                   |
|                     | 行動発達        | —         | —                           |
|                     | 剖検          | —         | —                           |
|                     | 交配動物数       | 25M, 25F  | 25M, 25F                    |
|                     | 妊娠動物数 (妊娠率) | 24 (96%)  | 23 (92%)                    |
|                     | 評価動物数       | 24        | 23                          |
|                     | 黄体数         | 16.5±2.0  | 16.8±2.2                    |
|                     | 着床数         | 16.0±2.7  | 16.4±2.2                    |
|                     | 生存児数        | 15.3±3.0  | 15.8±2.6                    |
|                     | 死亡児数        | 0         | 0                           |
|                     | 吸収胎児数       | 0.7±0.8   | 0.6±1.3                     |

1) 0.3 mg/kg の1日3回静脈内投与 (0.9 mg/kg/日) を行った。投与初期に雌14例 (1回目投与後に7例, 2回目投与後に3例, 3, 4, 8及び39回投与後にそれぞれ1例ずつ) が死亡したため雌15例を追加し, 以降の投与量を0.25mg/kgの1日3回投与に減量した。従って投与量は① 0.3 mg/kgの1日3回投与, ② 初めに0.3 mg/kg, その後0.25 mg/kgを投与, ③ 0.25 mg/kgの1日3回投与, の3パターンであった。

2.6.7.15 A 局所刺激性試験：ウサギ静脈内、静脈周囲及び動脈内投与局所刺激性試験

動物種/系統：ウサギ/NZW  
 試験開始時体重：3～4kg  
 投与年月日：19■■年■■月■■日  
 特記事項：なし  
 局所刺激性：なし

報告書の題名：  
 An acute local tolerance study with Org 9426 in the New Zealand White rabbit using an intravenous, intraarterial and perivenous route of administration  
 投与方法：麻酔・人工呼吸下，30分間隔でOrg 9426又は溶媒を各投与部位にそれぞれ1回ずつ投与した。  
 観察期間：7日間  
 投与経路：橈側皮静脈：静脈内投与  
 大腿静脈周辺：静脈周囲投与  
 中央耳介動脈：動脈内投与  
 溶媒：等張溶媒

被験物質：Org 9426

試験番号：SDGRR3088；4.2.3.6.1  
 CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.7.1  
 GLP適用：適

| 投与量      | 溶媒対照    | 1.5mg/kg                                 |
|----------|---------|------------------------------------------|
| 動物数      | 4M, 4F  |                                          |
| 一般状態     | —       | 投与直後に筋弛緩状態になり，3回目投与の1.25～2.5時間後に作用は消失した。 |
| 体重・摂餌量   | —       | —                                        |
| 剖検       |         |                                          |
| 静脈内      | —       | —                                        |
| 静脈周囲     | —       | —                                        |
| 動脈内      | —       | —                                        |
| 病理組織学的検査 |         |                                          |
| 静脈内      | —       | 皮下に好酸球物質を貯留する膿胞 <sup>1)</sup> ：1         |
| 静脈周囲     | 皮下に膿胞：1 | 皮下に膿胞：6 <sup>2)</sup>                    |
| 動脈内      | —       | 非閉塞性血栓：1                                 |

1) 薬液の血管外漏出に起因すると考えられる  
 2) うち5例が好酸球物質を貯留

2.6.7.15 B 局所刺激性試験：ウサギ筋肉内投与局所刺激性試験

動物種/系統：ウサギ/NZW  
 試験開始月齢：成獣  
 投与年月日：19■■年■■月■■日  
 特記事項：なし  
 局所刺激性：なし

報告書の題名：  
 An intramuscular irritation study in rabbits with a neuromuscular blocking agent, Org 9426  
 投与方法：麻酔・人工呼吸下で Org 9426 を右仙骨背筋肉内へ、溶媒を左骨背筋肉内へ投与した。  
 観察期間：7日間，7日間または14日間（3.0mg/kg 群）  
 投与経路：筋肉内投与  
 溶媒：等張溶媒

被験物質：Org 9426

試験番号：SDGRR3994；4.2.3.6.2  
 CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.7.2  
 GLP適用：適

| 投与量 (mg/kg) | 溶媒 | Org 9426 |     |        |                 | 塩化スキサメトニウム |     |
|-------------|----|----------|-----|--------|-----------------|------------|-----|
|             |    | 1.0      | 2.0 | 3.0    | 4.0             | 1.0        | 2.0 |
| 動物数         | —  | 3M, 3F   |     | 6M, 6F | 4M, 3M          | 3M, 3F     |     |
| 死亡          | —  | —        | —   | —      | 1 <sup>1)</sup> | —          | —   |
| 一般状態・体重・摂餌量 | —  | —        | —   | —      | —               | —          | —   |
| 皮膚観察        |    |          |     |        |                 |            |     |
| 極めて軽微な赤斑    | 2  | 1        | 1   | —      | —               | —          | —   |
| 剖検・病理組織学的検査 | —  | —        | —   | —      | —               | —          | —   |

1) 投与2日後に死亡。投与日，投与2日目の臨床観察で特に異常は認められなかった。この動物を除外し，新しい動物で置換した。

2.6.7.16 A その他の毒性試験：重要でない抗原性試験

被験物質：Org 9426

モルモット抗原性試験

| 動物種/系統 | 投与方法 | 投与期間              | 投与量<br>(mg/kg) | 性別・動物数 | 特記すべき所見                 | 試験番号                         |
|--------|------|-------------------|----------------|--------|-------------------------|------------------------------|
| モルモット  | 皮下   | 週1回で3週間感作；誘発は14日後 | 0.075, 0.15    | 6M, 6F | Org 9426 に抗原性は認められなかった。 | 9662<br>；4.2.3.7.1.2<br>(参考) |

マウス-ラット系における抗原性試験

| 動物種/系統                                                       | 投与方法 | 投与期間                      | 感作用量<br>(mg/kg) | 惹起用量<br>(mg/kg) | 性別・動物数           | 特記すべき所見                 | 試験番号                         |
|--------------------------------------------------------------|------|---------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------------|------------------------------|
| マウス/<br>Balb/cAnNCrj 及び<br>C3H/HeNCrj<br>ラット/<br>Crj:CD (SD) | 皮下   | 週5回で3週間感作；<br>誘発は21日間隔で2回 | 0.6, 1.2        | 0.15            | 5F <sup>1)</sup> | Org 9426 に抗原性は認められなかった。 | 9670<br>；4.2.3.7.1.3<br>(参考) |

1) Balb/cAnNCrj 及び C3H/HeNCrj それぞれの値

## 2.6.7.16 B その他の毒性試験：抗原性試験

試験の種類：マウス膝窩リンパ節試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

動物種/系統：マウス/Balb/c

動物数：5F<sup>1)</sup>

試験開始週齢：7～9

初回投与年月日：20██年██月██日

特記事項：なし

感受性：なし

A Popliteal Lymph Node Assay (PLNA) with Org 9426 in mice

投与方法：皮下投与

試験番号：██3387；4.2.3.7.1.1

左後肢趾蹠に Org 9426 を皮下投与し (0 日目), 7 日目に <sup>3</sup>H-チミジン を静脈内投与した。5 時間後に左右の膝窩リンパ節を採取しその重量を測定するとともに膝窩リンパ節あたりの <sup>3</sup>H-チミジン結合を測定し, PLN index (処置リンパ節 (左) の <sup>3</sup>H-チミジン結合/無処置リンパ節 (右) の <sup>3</sup>H-チミジン結合) を算出した。

CTD における記載場所：2 巻, 2.6.6.8.2.1

GLP 適用：適

溶媒：生理食塩水

| 被験物質              | 投与量      | 症状              | 膝下リンパ節 | 重量 (mg)  | <sup>3</sup> H-チミジン取込 (dpm) | PLN index  |
|-------------------|----------|-----------------|--------|----------|-----------------------------|------------|
| 生理食塩水             | 50μL     | —               | 右      | 1.6±1.0  | 141±84                      | 4.5±4.2    |
|                   |          |                 | 左      | 0.8±0.7  | 57±47                       |            |
| Org 9426          | 0.16μg/匹 | —               | 右      | 0.9±0.6  | 81±76                       | 1.4±0.9    |
|                   |          |                 | 左      | 1.2±0.8  | 63±27                       |            |
|                   | 1.6μg/匹  | —               | 右      | 1.8±1.7  | 63±26                       | 1.7±1.6    |
|                   |          |                 | 左      | 1.9±0.9  | 114±130                     |            |
|                   | 16μg/匹   | 投与直後呼吸困難を示し死亡：3 | 右      | 1.9±1.7  | 301±360                     | 0.8±1.0    |
|                   |          |                 | 左      | 1.6±0.4  | 75±37                       |            |
| HgCl <sub>2</sub> | 50μg/匹   | —               | 右      | 1.4±0.8  | 127*±48                     | 18.3*±14.4 |
|                   |          |                 | 左      | 3.9*±2.9 | 2038**±1083                 |            |

1) 16 μg/匹投与群は投与後 3/5 例が死亡したため余剰動物 2 匹を補充し計 4 匹で評価を行った。

統計解析：

分散分析+Dunnet (両側検定 \*<0.05, \*\*<0.01)

2.6.7.16 C その他の毒性試験：機序検討試験（予備試験）

試験の種類：機序検討試験（予備試験）

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Part 5 - A mechanistic study in the dog with a neuromuscular blocking agent, Org 9426 -  
The results of a pilot study in two beagles

動物種/系統：イヌ/ビーグル（欧州産）

投与方法：静脈内投与

試験番号：SDGRR3056；4.2.3.7.3.3（参考）

動物数：1M, 1F

投与量：3×3.6 mg/kg

CTDにおける記載場所：2巻, 2.6.6.8.3

特記事項：なし

溶媒：等張性溶媒

GLP適用：適

| 動物<br>番号 | Org 9426<br>投与後（分） | 試験操作          | 血圧<br>（最高/最低） | 心拍数<br>（回/分） | pH    | PCO <sub>2</sub><br>（mmHg） | PO <sub>2</sub><br>（mmHg） | 浸襲的測定法 <sup>1)</sup>  |             | 非浸襲的測定法 <sup>2)</sup> |
|----------|--------------------|---------------|---------------|--------------|-------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|
|          |                    |               |               |              |       |                            |                           | T <sub>1</sub><br>（%） | TOF比<br>（%） | 単収縮反応                 |
| 8177M    |                    | 投与前           | 98/59         | 153          | 7.332 | 46.0                       | 252.4                     | 100                   | 97.5        | +                     |
|          | 2                  | Org 9426 投与直後 | 103/63        | 144          | 7.315 | 47.9                       | 271.9                     | 0                     | 0           | -                     |
|          | 55                 | 抜管            | 132/89        | 171          | 7.289 | 51.5                       | 280.2                     | 58.8                  | 8.5         | +                     |
|          | 59                 | 抜管後4分         | 139/92        | 147          | 7.226 | 60.6                       | 262.3                     | 67.5                  | 29.6        | +                     |
|          | 65                 | 抜管後10分        | 136/92        | 136          | 7.271 | 53.0                       | 285.6                     | 80.0                  | 68.8        | +                     |
| 7081F    |                    | 投与前           | 160/125       | 154          | 7.382 | 41.2                       | 335                       | 100                   | 105.7       | +                     |
|          | 2                  | Org 9426 投与直後 | 112/60        | 113          | 7.411 | 35.1                       | 310                       | 0                     | 0           | -                     |
|          | 86                 | 抜管            | 152/112       | 138          | 7.274 | 55.9                       | 218                       | 29.9                  | 0           | +                     |
|          | 90                 | 抜管後4分         | 184/134       | 141          | 7.158 | 79.4                       | 107                       | 43.1                  | 0           | +                     |
|          | 94                 | 抜管後8分         | 200/160       | 165          | 7.085 | 98.2                       | 65                        | 43.6                  | 0           | +                     |
|          | 95                 | 再挿管           |               |              |       |                            |                           |                       |             |                       |
|          | 99                 | 再挿管後4分        | 168/128       | 167          | 7.281 | 48                         | 286                       | 35.6                  | 0           | +                     |
|          | 102                | 再抜管           |               |              |       |                            |                           |                       |             |                       |
|          | 106                | 再抜管後4分        | 172/130       | 150          | 7.151 | 76.5                       | 201                       | 82.7                  | 0           | +                     |
| 112      | 再抜管後10分            | 174/126       | 144           | 7.107        | 83.1  | 220                        | 88.5                      | 9.1                   | +           |                       |
| 132      | 再抜管後30分            | 160/120       | 162           | 7.243        | 54.0  | 289                        | 105.4                     | 84.5                  | +           |                       |

1) 露出させた坐骨神経を刺激し、前脛骨筋のTOF反応を測定した。2ms, 2Hz, の刺激（1回/2秒のTOF刺激）を20秒毎に繰り返した。

2) 電気刺激針を用い坐骨神経を刺激し、非浸襲的に下肢の単収縮反応を測定した。2msの矩形波刺激を単収縮反応が回復するまでは10分毎、抜管後は5分毎に繰り返した。

2.6.7.16 D その他の毒性試験：機序検討試験（用量設定試験）

試験の種類：機序検討試験（用量設定試験）

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Part 4 - A mechanistic study in the dog with a neuromuscular blocking agent, Org 9426 - determination of the potency (90% neuromuscular blocking dose) of Org 9426 in Marshall Farms (USA) beagles

動物種/系統：イヌ/ビーグル（米国産）

投与方法：静脈内投与

動物数：2M

溶媒：等張性溶媒

試験開始月齢：約 12

初回投与年月日：19■■年■■月■■日

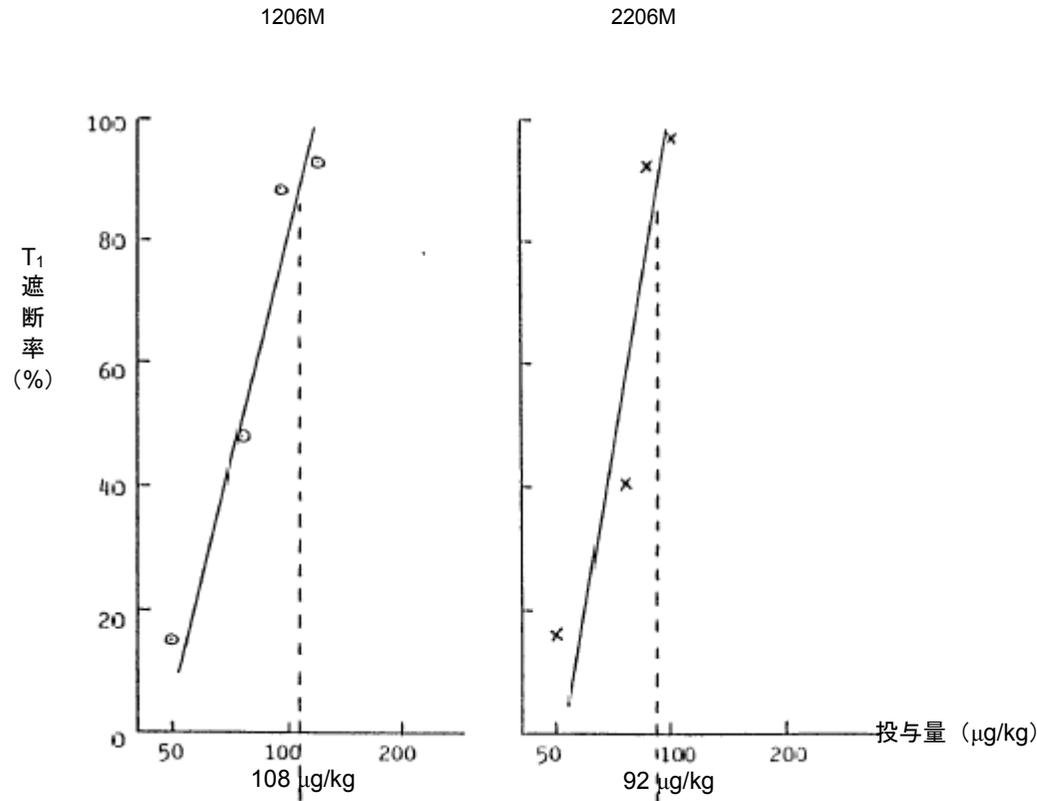
特記事項：なし

米国産イヌの ED<sub>90</sub>：約 0.1 mg/kg

試験番号：SDGRR3012；4.2.3.7.3.2（参考）

CTD における記載場所：2 巻, 2.6.6.8.3

GLP 適用：適



## 2.6.7.16 E その他の毒性試験：機序検討試験

試験の種類：機序検討試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Part 1 - A mechanistic study in the dog with a neuromuscular blocking agent, Org 9426  
- Effect on physiological (arterial pressure, heart rate, ECG, respiration, acid base balance and non-invasibly-induced twitch response) variables

Part 2 - A mechanistic study in the dog with a neuromuscular blocking agent, Org 9426  
- Effects on neuromuscular function assessed using train-of-four measurements

動物種/系統：イヌ/ビーグル（米国産）

動物数：7M, 4F

試験開始月齢：約 12

初回投与年月日：19■■年■■月■■日

特記事項：なし

投与方法：静脈内投与

溶媒：等張性溶媒

試験番号：SDGRR3048；4.2.1.3.1（参考）

SDGRR3055；4.2.3.7.3.1（参考）

CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.8.3

GLP適用：適

| 動物番号                | 投与量<br>(mg/kg) | 抜管の基準            | 非浸襲的測定法 <sup>2)</sup>  | 浸襲的測定法 <sup>1)</sup>           |                           |                     | 抜管後                                                                        |
|---------------------|----------------|------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                     |                |                  | 単収縮<br>再出現時間<br>(投与後分) | T <sub>1</sub> 再出現時間<br>(投与後分) | 抜管時 T <sub>1</sub><br>(%) | 抜管時 TOF<br>比<br>(%) |                                                                            |
| 1207M               | 3×2.0          | 自発呼吸及び<br>単収縮再出現 | 90                     | 84                             | 46.4                      | —                   | pH↓, PO <sub>2</sub> ↓, PCO <sub>2</sub> ↑, 過呼吸, 血圧↑, 心拍数↑                 |
| 1208M               | 3×2.0          | 自発呼吸及び<br>単収縮再出現 | 70                     | 72                             | 53.3                      | —                   | 軽度な PCO <sub>2</sub> ↑, 軽度な呼吸数↑, 血圧↑, 心拍数↑                                 |
| 1705F               | 3×2.0          | 自発呼吸及び<br>単収縮再出現 | 60                     | 56                             | 43.7                      | 5.4                 | pH↓, PO <sub>2</sub> ↓, PCO <sub>2</sub> ↑, 呼吸数↑, 血圧↑, 心拍数↑                |
| 1706F               | 3×2.0          | 自発呼吸及び<br>単収縮再出現 | 60                     | 55                             | 11.2                      | —                   | pH↓, PCO <sub>2</sub> ↑                                                    |
| 2205M <sup>4)</sup> | 3×2.0          | 自発呼吸及び<br>単収縮再出現 | 50                     | n.t.                           | n.t.                      | n.t.                | 自発呼吸回復後再び呼吸停止, pH↓, PO <sub>2</sub> ↓↓, PCO <sub>2</sub> ↑, 血圧↑, 心拍数↑, 再挿管 |
| 2706F               | 3×2.0          | 自発呼吸及び<br>単収縮再出現 | 60                     | n.t.                           | n.t.                      | n.t.                | pH↓, PCO <sub>2</sub> ↑, 血圧↑, 抜管後 5 分自発呼吸回復無し, 再挿管                         |
| 3705F               | 3×2.0          | TOF 比 > 70       | 70                     | 64                             | 100                       | 77.0                | 速やかな自発呼吸回復, 軽度な pH↓, 軽度な PCO <sub>2</sub> ↑                                |
| 3205M               | 3×3.6          | TOF 比 > 70       | —                      | 220                            | 18.1 <sup>3)</sup>        | 61.5 <sup>3)</sup>  | 投与 360 分後も筋弛緩状態から回復しなかったため試験を中止した。                                         |
| 1205M               | 3×3.6          | TOF 比 > 70       | 180                    | 161                            | 84.5                      | 73.9                | 無呼吸 (6 分間), pH↓, PO <sub>2</sub> ↓, PCO <sub>2</sub> ↑                     |

1) 露出させた坐骨神経を刺激し, 前頸骨筋の TOF 反応を測定した。2ms, 2Hz, の刺激 (1 回/2 秒の TOF 刺激) を 20 秒毎に繰り返した。

2) 電気刺激針を用い坐骨神経を刺激し, 非浸襲的に下肢の単収縮反応を測定した。2ms の矩形波刺激を単収縮反応が回復するまでは 10 分毎, 抜管後は 5 分毎に繰り返した。

3) 投与終了 7.5 時間後の値。

4) 表 2.6.7.16 F に詳細を記載

n.t. : 測定せず

2.6.7.16 F その他の毒性試験：機序検討試験

試験の種類：機序検討試験

報告書の題名：

被験物質：Org 9426

Part 1 - A mechanistic study in the dog with a neuromuscular blocking agent, Org 9426 - Effect on physiological (arterial pressure, heart rate, ECG, respiration, acid base balance and non-invasibly-induced twitch response) variables

動物種/系統：イヌ/ビーグル（米国産）

投与方法：静脈内投与

試験番号：SDGRR3048；4.2.1.3.1（参考）

動物数：7M, 4F

溶媒：等張性溶媒

CTDにおける記載場所：2巻, 2.6.6.8.3

試験開始月齢：約 12

初回投与年月日：19■■年■■月■■日

GLP適用：適

特記事項：なし

| 動物番号  | Org 9426投与後(分)      | 試験操作                   | 血圧(最高/最低) | 心拍数(回/分) | pH    | PCO <sub>2</sub> (mmHg) | PO <sub>2</sub> (mmHg) | 非浸襲的測定法 <sup>1)</sup> | 備考                                               |
|-------|---------------------|------------------------|-----------|----------|-------|-------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|
|       |                     |                        |           |          |       |                         |                        | 単収縮反応                 |                                                  |
| 2205M | —                   | 投与前                    | 90/45     | 140      | 7.342 | 39.7                    | 328.4                  | +                     | 自発呼吸停止1分後<br>舌反射<br>排尿<br>無呼吸<br>観察終了, 動物を安楽死させた |
|       | 2                   | Org 9426投与直後           | 90/35     | 112      | 7.303 | 45.3                    | 297.3                  | —                     |                                                  |
|       | 50                  | 抜管直前                   | 90/45     | 112      | 7.313 | 44.2                    | 294.5                  | +                     |                                                  |
|       | 58                  | 抜管後6分                  | 165/110   | n.t.     | 7.184 | 72.0                    | 23.1                   | n.t.                  |                                                  |
|       | 63                  | 再挿管後1分                 | 175/90    | 80       | 7.151 | 64.7                    | 52.4                   | +                     |                                                  |
|       | 77~78 <sup>2)</sup> | 再抜管後5~6分 <sup>2)</sup> | 150/100   | 164      | 7.528 | 18.9                    | 135.5                  | +                     |                                                  |
|       | 92                  | 再抜管後20分                | 140/90    | n.t.     | 7.333 | 37.9                    | 91.0                   | n.t.                  |                                                  |
|       | 132                 | 再抜管後60分                | n.t.      | n.t.     | 7.374 | 33.0                    | 106.5                  | n.t.                  |                                                  |
|       | 224                 | 再抜管後150分               | n.t.      | n.t.     | 7.390 | 33.2                    | 104.0                  | n.t.                  |                                                  |
|       | 314                 | 再抜管後240分               | n.t.      | 112      | 7.351 | 35.5                    | 97.0                   | n.t.                  |                                                  |

1) 電気刺激針を用い坐骨神経を刺激し、非浸襲的に下肢の単収縮反応を測定した。2msの矩形波刺激を単収縮反応が回復するまでは10分毎、抜管後は5分毎に繰り返した。

2) 心拍数及び単収縮反応は再抜管後5分（Org 9426投与後77分）の値、それ以外は再抜管後6分（Org 9426投与後78分）の値

n.t.: 測定せず

2.6.7.16 G その他の毒性試験：悪性高熱症誘発試験

動物種/系統：悪性高熱感受性ブタ，  
ブタ/ヨークシャー種  
試験開始月齢：2～4  
初回投与年月日：19■■年■■月■■日  
特記事項：なし  
悪性高熱誘発性：なし

報告書の題名：  
Malignant hyperthermia induction in susceptible swine following exposure to Org 9426  
投与量 (mg/kg)：0.55, 1.65, 3.30  
投与方法：静脈内投与  
麻酔・人工呼吸下で Org 9426 を 15 分ごとに増量投与した。その後、ネオスチグミン及びグリコイロレートを投与し Org 9426 による筋弛緩から完全に回復させた後、塩化スキサメトニウム 2 mg/kg を静脈内投与した。悪性高熱症が発現しない場合には、更に 2% ハロタンの吸入により悪性高熱症を誘発させた。  
溶媒：等張溶媒

被験物質：Org 9426

試験番号：SDGRR4111；4.2.3.7.7.1  
CTD における記載場所：2 巻，2.6.6.8.4  
GLP 適用：適

| 動物数                                 | 悪性高熱感受性ブタ：4 |        | 正常ブタ/ヨークシャー種：4 |        |
|-------------------------------------|-------------|--------|----------------|--------|
|                                     | Org 9426 投与 | 悪性高熱誘発 | Org 9426 投与    | 悪性高熱誘発 |
| 筋肉のカフェイン及びハロタンへの反応性                 | 陽性          | 陽性     | 陰性             | 陰性     |
| 平均動脈血圧                              | —           | —      | —              | 低下     |
| 心拍数                                 | —           | —      | —              | —      |
| 筋肉内体温・直腸内体温                         | —           | 上昇     | —              | —      |
| PCO <sub>2</sub> ・乳酸・終末呼気炭素ガス・四肢強直性 | —           | 上昇     | —              | —      |
| PO <sub>2</sub> ・pH・酸塩基平衡           | —           | 低下     | —              | —      |

2.6.7.16 H その他の毒性試験：類縁物質Ⅲ（Org9943）の毒性試験

動物種/系統：ネコ  
 試験開始月齢：8～16  
 投与年月日：19■■年■■月■■～■■日  
 特記事項：なし  
 概略の致死量：>3.6mg/kg

報告書の題名：  
 An acute toxicity study in cats with Org 9943 via intravenous injection  
 投与方法：30分間隔5分割投与  
 観察期間：2週間  
 投与経路：静脈内投与  
 溶媒：等張溶媒

被験物質：Org9943

試験番号：SDGRR3057；4.2.3.7.6.1  
 CTDにおける記載場所：2巻，2.6.6.8.5  
 GLP適用：適

| 総投与量 (mg/kg) | 溶媒対照 |     | 0.144 |      | 0.72 |      | 3.6 |     |
|--------------|------|-----|-------|------|------|------|-----|-----|
|              | M:3  | F:3 | M:3   | F:3  | M:3  | F:3  | M:3 | F:3 |
| 動物数          |      |     |       |      |      |      |     |     |
| 死亡及び安楽死動物数   | 0    | 0   | 0     | 0    | 0    | 0    | 0   | 0   |
| 体重           | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 摂餌量          | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 筋弛緩          | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 一般状態         | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 眼科学的検査       | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 心電図          | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 血圧・血液ガス分析    | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 心拍数・呼吸数      | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 血液学的検査       | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 血液生化学的検査     | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 尿検査          | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 器官重量         | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 剖検           | —    | —   | —     | —    | —    | —    | —   | —   |
| 病理学的検査       | —    | —   | n.t.  | n.t. | n.t. | n.t. | —   | —   |

—：特記すべき所見なし  
 n.t.：実施せず