

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.6.6 毒性試験の概要文

第一三共株式会社

目次

1.	まとめ	5
1.1	試験概要	5
1.2	単回投与毒性試験	6
1.3	反復投与毒性試験	6
1.4	遺伝毒性試験	7
1.5	生殖発生毒性試験	7
1.6	局所刺激性試験	7
1.7	その他の毒性試験	7
2.	単回投与毒性試験	8
2.1	単回吸入投与毒性試験	8
2.2	単回静脈内投与毒性試験	9
2.3	幼若ラット単回吸入投与毒性試験	10
3.	反復投与毒性試験	12
3.1	ラット2週間反復吸入投与毒性試験	12
3.2	イヌ2週間反復吸入投与毒性試験	13
3.3	ラット4週間反復吸入投与毒性試験	14
3.4	イヌ4週間反復吸入投与毒性試験	16
3.5	幼若ラット4週間反復吸入投与毒性試験	18
4.	遺伝毒性試験	19
4.1	細菌を用いる復帰突然変異試験	19
4.2	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	19
4.3	マウスリンフォーマ TK 試験	20
4.4	げっ歯類を用いる小核試験	20
5.	がん原性試験	20
6.	生殖発生毒性試験	20
6.1	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	20
6.2	ラット胚・胎児発生に関する試験	22
6.3	ウサギ胚・胎児発生に関する試験	23
6.4	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	24
7.	局所刺激性試験	26
7.1	ウサギ眼粘膜刺激性試験	26
8.	その他の毒性試験	26
8.1	マウス抗原性試験	26
9.	考察及び結論	27
10.	図表	28

表の目次

表 2.6.6.1-1	毒性試験プログラム.....	5
表 2.6.6.2-1	ラット単回吸入投与毒性試験成績.....	8
表 2.6.6.2-2	イヌ単回吸入投与毒性試験成績.....	9
表 2.6.6.2-3	マウス及びラット単回静脈内投与毒性試験成績.....	10
表 2.6.6.2-4	幼若ラット単回吸入投与毒性試験成績.....	11
表 2.6.6.3-1	ラット 2 週間反復吸入投与毒性試験成績.....	13
表 2.6.6.3-2	イヌ 2 週間反復吸入投与毒性試験成績.....	14
表 2.6.6.3-3	ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験成績.....	16
表 2.6.6.3-4	イヌ 4 週間反復吸入投与毒性試験成績.....	17
表 2.6.6.3-5	幼若ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験成績.....	19
表 2.6.6.6-1	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験成績.....	21
表 2.6.6.6-2	ラット胚・胎児発生に関する試験成績.....	22
表 2.6.6.6-3	ウサギ胚・胎児発生に関する試験成績.....	23
表 2.6.6.6-4	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成績.....	25

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

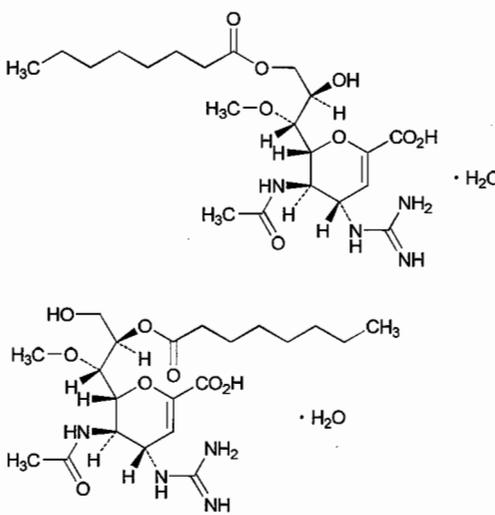
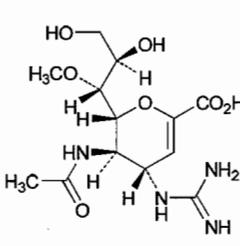
略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve up to <i>t</i>	投与終了 <i>t</i> 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽細胞
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethylcellulose sodium	カルボキシメチルセルロース ナトリウム
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
S9	supernatant at 9000g	9000g 上清
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

化合物一覧

化合物名 (由来)	化学名	構造式
CS-8958 (未変化体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 (活性代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

1. まとめ

1.1 試験概要

CS-8958 の毒性試験プログラムの概略を表 2.6.6.1-1 に示す。

CS-8958 の毒性試験では、投与経路を主に臨床適用経路である吸入投与とした。単回投与毒性試験はマウス、ラット、イヌを用いて、反復投与毒性試験はラット、イヌを用いて実施した。治療効能を目的とした臨床使用で想定される用法が単回吸入投与であることから、反復投与毒性試験の投与期間は最長で4週間とした。また、幼若動物でのCS-8958の毒性を確認するため、幼若ラットでの単回投与毒性試験及び4週間反復投与毒性試験を実施した。遺伝毒性を *in vitro* 及び *in vivo* で評価した。生殖発生毒性試験、眼粘膜刺激性試験、及び抗原性試験を実施した。がん原性試験は、臨床推奨用法が単回吸入投与であること及び「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス (ICH S1A)」を踏まえ、実施していない。なお、CS-8958 及び R-125489 とともに遺伝毒性試験の結果は陰性であり、CS-8958 の作用機序及び化学構造からも CS-8958 が発がん性を有する可能性は低いと考えられる。

すべての毒性試験は GLP 遵守試験として実施した。また、CS-8958 の投与量は、4週間反復投与毒性試験 (ラット、イヌ、及び幼若ラット) では無水物換算で、その他の試験では水合物換算で表記した^{注1)}。

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質
単回投与毒性	吸入	ラット	CS-8958
	吸入	イヌ	CS-8958
	静脈内	マウス	CS-8958
	静脈内	マウス	R-125489
	静脈内	ラット	CS-8958
	静脈内	ラット	R-125489
	吸入	ラット (幼若)	CS-8958
反復投与毒性	2週間	吸入	ラット
	4週間	吸入	ラット
	2週間	吸入	イヌ
	4週間	吸入	イヌ
	4週間	吸入	ラット (幼若)
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>in vitro</i>	サルモネラ菌, 大腸菌
	復帰突然変異試験	<i>in vitro</i>	サルモネラ菌, 大腸菌
	染色体異常試験	<i>in vitro</i>	ヒト末梢血リンパ球
	染色体異常試験	<i>in vitro</i>	チャイニーズハムスター 雌肺組織由来線維芽細胞
	マウスリンフォーマ TK 試験	<i>in vitro</i>	マウスリンフォーマ由来 株化細胞
小核試験 (単回)	腹腔内	マウス	CS-8958
生殖発生毒性	受胎能及び着床までの 初期胚発生に関する試験	吸入	ラット
	胚・胎児発生に関する試験	吸入	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	吸入	ウサギ
局所刺激性	眼粘膜刺激性試験	結膜のう内	ウサギ
その他	抗原性試験	皮下	マウス

a) 原薬を20%含有するCS-8958と乳糖水和物の混合粉末。臨床試験用製剤に準じた処方。すべてGLP遵守試験

注1) 眼粘膜刺激性試験ではCS-8958-B20 (原薬を20%含有するCS-8958と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方) 及びCS-8958-B0 (原薬を含まない乳糖水和物粉末) の投与量を記載した。

1.2 単回投与毒性試験

ラット及びイヌ単回吸入投与毒性試験では、一般状態の異常及び投与に起因した死亡例は認められず、最小致死量はラットでは雌雄とも 178.6 mg/kg/日より大きく、イヌでは雄で 40.2 mg/kg/日、雌で 39.6 mg/kg/日よりそれぞれ大きいと考えられた (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)。CS-8958 及びその活性代謝物である R-125489 のマウス及びラット単回静脈内投与毒性試験では、一般状態の異常はなく、投与に起因した死亡例は認められなかった。CS-8958 の最小致死量は雌雄とも 125 mg/kg/日より大きく、R-125489 の最小致死量は 70 mg/kg/日より大きいと結論した (4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5、4.2.3.1-6)。

幼若ラットを用いた単回吸入投与毒性試験では、死亡例、一般状態及び病理解剖学的な変化は認められず、CS-8958 の幼若ラットに対する単回吸入時の最小致死量は 105 mg/kg/日より大きいと結論した。また、成熟ラットにおける単回吸入投与毒性試験と比較して注目すべき異常は認められなかった (4.2.3.1-7)。

1.3 反復投与毒性試験

ラットの 2 週間反復吸入投与毒性試験では、一般状態、体重及び摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査で CS-8958 に起因した変化は認められず、無毒性量は 84.9 mg/kg/日と結論した (4.2.3.2-1)。

イヌの 2 週間反復吸入投与毒性試験では、一般状態の変化は観察されず、投与に起因した死亡例も認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査でも投与に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は 38.1 mg/kg/日と結論した (4.2.3.2-2)。

CS-8958-B20 (原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方) を用いたラットの 4 週間反復吸入投与毒性試験では、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査でも CS-8958 に起因した毒性学的変化は認められず、本試験の無毒性量は 5.8 mg/kg/日と結論した (4.2.3.2-3)。

CS-8958-B20 を用いたイヌの 4 週間反復吸入投与毒性試験では、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においても CS-8958 に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は 5.76 mg/kg/日と結論した (4.2.3.2-4)。

CS-8958-B20 を用いた幼若ラットの 4 週間反復吸入投与投与毒性試験では、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、神経行動毒性評価、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においても CS-8958 に起因した毒性学的変化は認められず、本試験の無毒性量は 9.1 mg/kg/日と結論した。また、成熟ラットにおける 4 週間反復吸入毒性試験と比較

して注目すべき異常はなく、CS-8958-B20 の反復吸入による毒性に成熟動物と幼若動物との間で質的及び量的な差はないと判断した (4.2.3.2-5)。

1.4 遺伝毒性試験

CS-8958 の遺伝毒性の有無を検索する目的で、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞 (ヒトリンパ球) を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験を、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いる小核試験を実施した。さらに、R-125489 について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験と哺乳類培養細胞 (チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽細胞 ; CHL 細胞) を用いる染色体異常試験を実施した。

いずれの試験においても結果は陰性であったことから、CS-8958 及び R-125489 は遺伝毒性を示さないと結論した (4.2.3.3-1、4.2.3.3-2、4.2.3.3-3、4.2.3.3-4、4.2.3.3-5、4.2.3.3-6)。

1.5 生殖発生毒性試験

CS-8958 の生殖発生毒性の有無を検索する目的で、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、並びに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を吸入投与により実施した。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、CS-8958 の投与に起因する親動物、生殖能、及び次世代発生に対する影響は認められず、親動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖能に対する無毒性量、及び次世代発生に対する無毒性量は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験ではすべて 63 mg/kg/日、ラット胚・胎児発生に関する試験ではすべて 61 mg/kg/日、ウサギ胚・胎児発生に関する試験ではすべて 31 mg/kg/日とそれぞれ結論した。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では、54 mg/kg 投与群で親動物の妊娠期間の摂餌量に軽微な減少が認められたが、次世代動物には親動物への投与に起因する毒性学的影響は認められなかった。したがって、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では、親動物に対する無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び次世代発生に対する無毒性量は、それぞれ 19 mg/kg/日、54 mg/kg/日、及び 54 mg/kg/日と結論した。

以上より、CS-8958 には、生殖発生毒性はないものと結論した。

1.6 局所刺激性試験

ウサギ眼粘膜刺激性試験では、CS-8958-B20 及び CS-8958-B0 (原薬を含まない乳糖水和物の粉末) とともに投与 1 時間後に流涙が認められたものの、實際上刺激性なしと判定された。したがって、CS-8958 製剤は粘膜に対して刺激性を示さないものと結論した (4.2.3.6-1)。

1.7 その他の毒性試験

マウス抗原性試験では、CS-8958 単独皮下投与群及び CS-8958 とフロイントの完全アジュバント併用投与群ともに血清中のラット受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 抗体価は検出されず、CS-8958 の抗原性は陰性であった (4.2.3.7-1)。

2. 単回投与毒性試験

2.1 単回吸入投与毒性試験

2.1.1 ラット単回吸入投与毒性試験 (4.2.3.1-1)

方法：CS-8958 の粉末から発生させた投与可能最大濃度のエアロゾルをラット (Han1bm：WIST、雄 8 週齢、雌 10 週齢、1 群雌雄各 5 例) に 1 時間吸入させ、単回投与毒性試験を実施した。このときの推定投与量は 178.6 mg/kg であった。一般状態の観察、体重測定を行い、投与 14 日後に解剖して病理解剖学的検査を実施した。

結果：表 2.6.6.2-1 に結果を示す。一般状態及び体重に異常はなく、死亡例は認められなかった。また、CS-8958 の投与に起因する病理解剖学的異常は認められなかった。したがって、最小致死量は雌雄とも 178.6 mg/kg/日よりも大きいと結論した。

表 2.6.6.2-1 ラット単回吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結果
ラット Han1bm：WIST 雄 8 週齢 雌 10 週齢	178.6	単回 吸入	雌雄 各 5	死亡例：なし 最小致死量：> 178.6 mg/kg/日 (雌雄) 一般状態・体重：異常なし 病理解剖学的検査：異常なし

a) 投与可能な最大量。エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した推定投与量。

2.1.2 イヌ単回吸入投与毒性試験 (4.2.3.1-2)

方法：CS-8958 の粉末より発生させた投与可能最大濃度のエアロゾルをイヌ (ビーグル、11 ヶ月齢、1 群雌雄各 1 例) に 1 時間吸入させ、単回投与毒性試験を実施した。このときの推定投与量は雄で 40.2 mg/kg、雌で 39.6 mg/kg であった。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度の測定を行い、投与 14 日後に解剖して器官重量測定、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。

結果：表 2.6.6.2-2 に結果を示す。一般状態、体重及び摂餌量に異常はなく、死亡例は認められなかった。また、CS-8958 の投与に起因する器官重量への影響、病理解剖学的及び病理組織学的な異常は認められなかった。したがって、最小致死量は雄が 40.2 mg/kg/日、雌が 39.6 mg/kg/日よりも大きいと結論した。この投与量における CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値) は、雄でそれぞれ 2138.1 ng/mL 及び 7971 ng·h/mL、雌でそれぞれ 2200.2 ng/mL 及び 8017 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、雄でそれぞれ 385.6 ng/mL 及び 4702 ng·h/mL、雌でそれぞれ 548.4 ng/mL 及び 4328 ng·h/mL であった。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.2-2 イヌ単回吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 月齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
イヌ ビーグル 11ヵ月齢	雄：40.2 雌：39.6	単回 吸入	雌雄 各1	<p>死亡例：なし</p> <p>最小致死量：雄 > 40.2 mg/kg/日, 雌 > 39.6 mg/kg/日</p> <p>一般状態・体重・摂餌量：異常なし</p> <p>器官重量：異常なし</p> <p>病理解剖学的検査・病理組織学的検査：異常なし</p> <p>TKパラメータ（雄 40.2 mg/kg、雌 39.6 mg/kg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C_{max} (ng/mL)； 雄 2138.1, 雌 2200.2 (CS-8958) 雄 385.6, 雌 548.4 (R-125489) ・ AUC_{0-24h} (ng・h/mL)； 雄 7971, 雌 8017 (CS-8958) 雄 4702, 雌 4328 (R-125489)

a) 投与可能な最大量。エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した推定投与量。

2.2 単回静脈内投与毒性試験（4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5、4.2.3.1-6）

方法：マウス（HanIbm：NMRI、雄6週齢、雌7週齢、1群雌雄各5例）及びラット（HanIbm：WIST、雄8週齢、雌10週齢、1群雌雄各5例）に、CS-8958及び活性代謝物R-125489をそれぞれ125 mg/kg及び70 mg/kgの投与量（投与可能な最大量）で単回静脈内投与した。対照群にはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを8.75%の濃度で溶解した生理食塩液を投与した。マウス及びラットともに、一般状態の観察、体重測定を行い、投与14日後に解剖して病理解剖学的検査及び器官重量測定（肝臓、腎臓、肺）を実施した。

結果：表2.6.6.2-3に結果を示す。マウス及びラットともに死亡例は認められず、すべての検査項目に異常は認められなかった。したがって、最小致死量はマウス及びラットともにCS-8958が125 mg/kg/日より大きく、R-125489が70 mg/kg/日より大きいと結論した。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.2-3 マウス及びラット単回静脈内投与毒性試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結果
マウス Hanlbm : NMRI 雄 6 週齢 雌 7 週齢	CS-8958 ・ 0 ・ 125	単回 静脈内	雌雄 各 5	死亡例：なし 最小致死量： > 125 mg/kg/日 (雌雄) 一般状態・体重：異常なし 病理解剖学的検査：異常なし 器官重量 (肝臓、腎臓、肺)：異常なし
ラット Hanlbm : WIST 雄 8 週齢 雌 10 週齢				
マウス Hanlbm : NMRI 雄 6 週齢 雌 7 週齢	R-125489 ・ 0 ・ 70	単回 静脈内	雌雄 各 5	死亡例：なし 最小致死量： > 70 mg/kg/日 (雌雄) 一般状態・体重：異常なし 病理解剖学的検査：異常なし 器官重量 (肝臓、腎臓、肺)：異常なし
ラット Hanlbm : WIST 雄 8 週齢 雌 10 週齢				

a) CS-8958 及び R-125489 とともに投与可能な最大量

2.3 幼若ラット単回吸入投与毒性試験 (4.2.3.1-7)

方法：CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを投与可能最大濃度を最高用量、以下 2 濃度を設定して幼若ラット (HanRcc : WIST、27 日齢、1 群雌雄各 5 例) に 1 時間吸入させ、単回投与毒性試験を実施した。このときの推定投与量は 28 mg/kg、60 mg/kg、105 mg/kg であった。また対照群には CS-8958 を含まない空気を 1 時間吸入させた。一般状態の観察、体重測定を行い、投与 14 日後に解剖して病理解剖学的検査を実施した。さらに、血漿中薬物濃度測定群 (1 群各 3 例) を設け、同様に CS-8958 を投与し、血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。

結果：表 2.6.6.2-4 に結果を示す。一般状態及び体重に変化はなく、死亡例は認められなかった。また、CS-8958 の投与に起因する病理解剖学的異常は認められなかった。したがって、本試験の最小致死量は 105 mg/kg/日よりも大きいと結論した。この投与量における CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値) は、雄でそれぞれ 4037 ng/mL 及び 12486 ng・h/mL、雌でそれぞれ 4615 ng/mL 及び 10688 ng・h/mL であった。また、R-125489 では、雄でそれぞれ 730 ng/mL 及び 7078 ng・h/mL、雌でそれぞれ 792 ng/mL 及び 5773 ng・h/mL であった。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.2-4 幼若ラット単回吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 日齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
幼若ラット HanRcc : WIST 27 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照 ・ 28 ・ 60 ・ 105 	単回 吸入	雌雄 各 5	死亡例：なし 最小致死量：> 105 mg/kg/日（雌雄） 一般状態：変化なし 病理解剖学的検査：異常なし
			(TK 群) 雌雄 各 3	TK パラメータ（105 mg/kg 群）： <ul style="list-style-type: none"> ・ C_{max} (ng/mL)； 雄 4037, 雌 4615 (CS-8958) 雄 730, 雌 792 (R-125489) ・ AUC_{0-24h} (ng·h/mL)； 雄 12486, 雌 10688 (CS-8958) 雄 7078, 雌 5773 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。TK 群の推定投与量は、28 mg/kg、59 mg/kg、106 mg/kg。

3. 反復投与毒性試験

3.1 ラット 2 週間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

方法: ラット (HanIbm: WIST、投与開始時雄 9 週齢、雌 12 週齢、1 群雌雄各 10 例) に CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (1 時間)、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で 14 日間又は 16 日間反復吸入投与した。このときの推定投与量は 21.6 mg/kg、45.4 mg/kg、及び 84.9 mg/kg であった。投与期間中に一般状態の観察、体重・摂餌量の測定及び眼科学的検査を行い、投与期間終了時に血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。また、14 日間反復吸入後に 14 日間の回復期間を設定した休薬群 (1 群雌雄各 5 例) を設け、変化の回復性を検討した。なお、対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。さらに、血漿中薬物濃度測定群 (1 群雌雄各 4 例) を設け、同様に 15 日間 CS-8958 を反復吸入投与し、投与 1 及び 15 日に血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。

結果: 表 2.6.6.3-1 に結果を示す。対照群の雄 1 例が剖検日の採血後に死亡したが、投与期間を通じて投与に起因した死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。体重及び摂餌量、血液化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量、及び病理解剖学的検査でも変化は認められなかった。血液学的検査では、雄では特記すべき変化は認められなかったが、雌では 45.4 mg/kg 群に平均赤血球容積の増加、84.9 mg/kg 群に赤血球数の減少、平均赤血球ヘモグロビン量、及び平均赤血球容積の増加が認められ、84.9 mg/kg 群の変化は回復期間後も正常値には回復していなかった。しかし、これらの変化は軽度であり毒性学的に意味のある変化ではないと判断した。病理組織学的検査では、すべての投与群に肺胞マクロファージの軽度増加が認められたが、用量相関性はなく、回復期間後には対照群における背景データと同等なレベルに回復したことから、吸入投与に対する非特異的な生理的反応と考えられた。また、CS-8958 及び R-125489 の曝露は投与量に伴い増加し、雌雄及び投与 1 日目と投与 15 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな差は認められなかった。

以上の結果から、CS-8958 の本試験における無毒性量は 84.9 mg/kg/日と結論した。この投与量における反復投与 15 日目の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値) は、雄でそれぞれ 1232.5 ng/mL 及び 2649.2 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1222.3 ng/mL 及び 2585.1 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、雄でそれぞれ 732.5 ng/mL 及び 8062.6 ng·h/mL、雌でそれぞれ 468.7 ng/mL 及び 6030.4 ng·h/mL であった。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.3-1 ラット 2 週間反復吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
ラット Hanlbm : WIST 雄 9 週齢 雌 12 週齢	・ 対照 ・ 21.6 ・ 45.4 ・ 84.9	14 日間 又は 16 日間 吸入	雌雄 各 10	・ 投与後 死亡例：1 例 ^{b)} (対照群) 無毒性量：84.9 mg/kg/日 (雌雄) 一般状態・体重・摂餌量：異常なし 尿検査・眼科学的検査：異常なし 血液学的検査：毒性学的に有意な変化なし 血液化学的検査：異常なし 病理解剖学的検査・器官重量：異常なし 病理組織学的検査： 肺泡マクロファージの軽度増加 (雌雄 ≥ 21.6 mg/kg)
		14 日間 吸入 + 14 日間 休薬	雌雄 各 5	・ 休薬後 死亡例：なし 一般状態・体重・摂餌量：異常なし 尿検査・眼科学的検査：異常なし 血液学的検査：毒性学的に有意な変化なし 血液化学的検査：異常なし 病理解剖学的検査・器官重量：異常なし 病理組織学的検査：毒性学的に有意な変化なし
		15 日間 吸入	(TK 群) 雌雄 各 4	TK パラメータ (84.9 mg/kg 群、数値は投与 1 日/15 日)： ・ C _{max} (ng/mL)； 雄 1870.9/1232.5、雌 2009.9/1222.3 (CS-8958) 雄 900.0/732.5、雌 756.0/468.7 (R-125489) ・ AUC _{0-24h} (ng・h/mL)； 雄 2480.6/2649.2、雌 2639.4/2585.1 (CS-8958) 雄 6982.9/8062.6、雌 4894.9/6030.4 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。TK 群の推定投与量は投与 1 日が 20.5/21.6 mg/kg、48.7/50.8 mg/kg、97.0/101.9 mg/kg、投与 15 日が 22.9/24.5 mg/kg、41.9/44.2 mg/kg、84.8/89.7 mg/kg (雄/雌)。

b) 投与期間終了時剖検の採血後に死亡

3.2 イヌ 2 週間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

方法：イヌ (ビーグル、投与開始時 8~11 ヶ月齢、1 群雌雄各 3 例) に CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (1 時間)、雄は 15 日間、雌は 16 日間それぞれ反復吸入投与した。このときの推定投与量は 3.66 mg/kg、10.81 mg/kg、及び 38.1 mg/kg であった。対照群には、CS-8958 を含まない空気を吸入させた。投与期間中に一般状態の観察、体重・摂餌量の測定、尿検査、心電図の測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査を行い、投与期間終了時に器官重量測定、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。また、投与 1 及び 14 日に血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。

結果：表 2.6.6.3-2 に結果を示す。投与期間を通じて死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査、病理組織学的検査など、すべての検査に異常は認められなかつ

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

た。また、CS-8958 及び R-125489 の C_{max} と AUC_{0-24h} は投与量に伴い増加した。CS-8958 の投与 1 日目と投与 14 日目の曝露に差は認められなかったが、R-125489 の曝露は投与 1 日目に比べて投与 14 日目の方が高かった。

以上の結果から、本試験における無毒性量は 38.1 mg/kg/日と判断した。この投与量における反復投与 14 日目の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値) は、雄でそれぞれ 2573.6 ng/mL 及び 6203.8 ng·h/mL、雌でそれぞれ 2204.9 ng/mL 及び 5964.1 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、雄でそれぞれ 1272.4 ng/mL 及び 14252.6 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1706.6 ng/mL 及び 12786.6 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.3-2 イヌ 2 週間反復吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 月齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
イヌ ビーグル 8~11 カ月齢	・対照 ・3.66 ・10.81 ・38.1	雄: 15 日間 雌: 16 日間 吸入	雌雄 各 3	死亡例: なし 無毒性量: 38.1 mg/kg/日 一般状態: 変化なし 体重: 変化なし 摂餌量: 変化なし 尿検査: 異常なし 眼科学的検査: 異常なし 心電図: 異常なし 血液学的検査: 異常なし 血液化学的検査: 異常なし 器官重量 (相対): 変化なし 病理解剖学的検査: 異常なし 病理組織学的検査: 異常なし TK パラメータ (38.1 mg/kg 群、数値は投与 1 日/14 日): ・ C_{max} (ng/mL); 雄 2717.5/2573.6、雌 5362.2/2204.9 (CS-8958) 雄 1199.8/1272.4、雌 1275.1/1706.6 (R-125489) ・ AUC_{0-24h} (ng·h/mL); 雄 5157.8/6203.8、雌 9470.8/5964.1 (CS-8958) 雄 8038.2/14252.6、雌 9214.5/12786.6 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した推定投与量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。

3.3 ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

方法: ラット (HsdHan: WIST、投与開始時雄 8~10 週齢、雌 10~12 週齢、1 群雌雄各 10 例) に CS-8958-B20 (原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方) より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (1 時間)、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で雄は 28 日間、雌は 29 日間それぞれ反復吸入投与した。このときの推定投与量は CS-8958 として 0.67 mg/kg、2.1 mg/kg、及び 5.8 mg/kg であった。投与期間中に一般状態の観察、体重・摂餌量の測定及び眼科学的検査を行い、投与期間終了時に血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施し

た。また、28日間反復吸入後に28日間の回復期間を設定した休薬群（1群雌雄各5例）を設け、変化の回復性を検討した。さらに、血漿中薬物濃度測定群（1群雌雄各3例）を設け、同様に28日間反復吸入投与し、投与1、8、15、及び28日に血漿中CS-8958及びR-125489濃度を測定した。なお、対照群にはCS-8958-B20を含まない空気、媒体対照群には乳糖水和物の粉末を0.44 mg/Lの濃度で含む空気をそれぞれ吸入させた。

結果:表 2.6.6.3-3 に結果を示す。本試験及び回復性試験では、投与に起因した死亡例はなく、一般状態、体重、眼科学的検査、尿検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査に投与起因性の影響は認められなかった。雄の5.8 mg/kg群で投与期間中に摂餌量の減少が認められた。また、CS-8958-B20投与群で、血液学的検査（平均赤血球ヘモグロビン濃度、網赤血球、白血球、好中球、好塩基球、リンパ球）及び血液化学的検査（グルコース、乳酸脱水素酵素、ナトリウム、無機リン）にて変化が認められた。しかし、これらの変化は軽度であり毒性学的に意味のある変化ではないと判断した。また、CS-8958及びR-125489の曝露は投与量に伴い増加し、性差は認められなかった。CS-8958の投与1日目と投与28日目の C_{max} 及び AUC_{0-23h} に差は認められなかった。R-125489の C_{max} 及び AUC_{0-23h} は投与1日目に比べて投与28日目の方が高かったが、投与期間中に定常状態に達していると判断された。

以上の結果から、本試験におけるCS-8958の無毒性量は5.8 mg/kg/日と結論した。この投与量における反復投与28日目のCS-8958の C_{max} 及び AUC_{0-23h} （平均値）は、雄でそれぞれ263 ng/mL及び399 ng·h/mL、雌でそれぞれ480 ng/mL及び497 ng·h/mLであった。また、R-125489では、雄でそれぞれ138 ng/mL及び1304 ng·h/mL、雌でそれぞれ144 ng/mL及び1314 ng·h/mLであった。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.3-3 ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
ラット HsdHan : WIST 雄 8~10 週齢 雌 10~12 週齢	・対照 ・媒体対照 ・0.67 ・2.1 ・5.8	雄:28 日間 雌:29 日間 吸入	雌雄 各 10	<p>・投与後</p> <p>死亡例：なし</p> <p>無毒性量：5.8 mg/kg/日（雌雄）</p> <p>一般状態・体重：異常なし</p> <p>摂餌量：減少（雄 5.8 mg/kg）</p> <p>尿検査・眼科学的検査：異常なし</p> <p>血液学的検査：毒性学的に有意な変化なし</p> <p>血液化学的検査：毒性学的に有意な変化なし</p> <p>病理解剖学的検査・器官重量：異常なし</p> <p>病理組織学的検査：異常なし</p>
		28 日間 吸入 + 28 日間 休薬	雌雄 各 5	<p>・休薬後</p> <p>一般状態・体重・摂餌量：異常なし</p> <p>病理解剖学的検査・病理組織学的検査：異常なし</p>
		28 日間 吸入	(TK 群) 雌雄 各 3	<p>TK パラメータ（5.8 mg/kg 群、数値は投与 1 日/ 28 日）：</p> <p>・C_{max} (ng/mL)； 雄 409/263、雌 607/480 (CS-8958) 雄 139/138、雌 296/144 (R-125489)</p> <p>・AUC_{0-23h} (ng・h/mL)； 雄 573/399、雌 654/497 (CS-8958) 雄 961/1304、雌 1090/1314 (R-125489)</p>

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958-B20 を含まない空気を吸入させ、媒体対照群には乳糖水和物の粉末を含む空気を吸入させた。統計検定は媒体対照群に対して実施した。TK 群の推定投与量は、投与 1 日が 0.66 mg/kg、1.8 mg/kg、5.9 mg/kg、投与 28 日が 0.83 mg/kg、2.3 mg/kg、5.8 mg/kg。

3.4 イヌ 4 週間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

方法：イヌ（ビーグル、投与開始時 6~7 ヶ月齢、1 群雌雄各 4 例）に CS-8958-B20（原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方）より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回（1 時間）、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で 28 日間反復吸入投与した。このときの推定投与量は CS-8958 として 0.58 mg/kg、1.92 mg/kg、及び 5.76 mg/kg であった。対照群には、乳糖水和物の粉末を 0.83 mg/L の濃度で含む空気を吸入させた。投与期間中に一般状態の観察、体重・摂餌量の測定、尿検査、心電図の測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、投与期間終了時に器官重量測定、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。また、投与 1、7、14、及び 28 日に血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。

結果：表 2.6.6.3-4 に結果を示す。投与期間を通じて死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査、病理組織学的検査にて投与に起因する変化は認められなかった。なお、血液学的検査では、雄の 0.58 mg/kg 群におけるフィブリノーゲン、雌の 0.58 mg/kg 群における血小板数が投与後に有意な高値を示したが、高用量群で変化がないことから、

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

CS-8958-B20 の投与に起因する変化ではないと考えられた。また、血液化学的検査にて、1.92 mg/kg 投与群の雌で無機リンの高値がみられたが、高用量群及び関連する検査項目に変化が認められなかったことから、これらは CS-8958-B20 に起因する変化ではないと判断した。また、CS-8958 及び R-125489 の C_{max} と AUC_{0-23h} は投与量に伴い増加し、性差は認められなかった。CS-8958 の投与 1 日目と投与 28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-23h} に差は認められなかった。R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-23h} は投与 1 日目に比べて投与 28 日目の方が高かったが、投与期間中に定常状態に達していると判断された。

以上の結果から、本試験における無毒性量は 5.76 mg/kg/日と結論した。この投与量における反復投与 28 日目の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-23h} (平均値) は、雄でそれぞれ 1107 ng/mL 及び 2624 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1181 ng/mL 及び 2599 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、雄でそれぞれ 485 ng/mL 及び 5081 ng·h/mL、雌でそれぞれ 503 ng/mL 及び 4345 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.3-4 イヌ 4 週間反復吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 月齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
イヌ ビーグル 6~7 カ月齢	・ 対照 ・ 0.58 ・ 1.92 ・ 5.76	28 日間 吸入	雌雄 各 4	死亡例：なし 無毒性量：5.76 mg/kg/日 一般状態：変化なし 体重：変化なし 摂餌量：変化なし 尿検査：異常なし 眼科学的検査：異常なし 心電図：異常なし 血液学的検査：異常なし 血液化学的検査：異常なし 器官重量（相対）：変化なし 病理解剖学的検査：異常なし 病理組織学的検査：異常なし TK パラメータ（5.76 mg/kg 群、数値は投与 1 日 /28 日）： ・ C_{max} (ng/mL)； 雄 962/1107、雌 813/1181 (CS-8958) 雄 359/485、雌 332/503 (R-125489) ・ AUC_{0-23h} (ng·h/mL)； 雄 2095/2624、雌 1877/2599 (CS-8958) 雄 2951/5081、雌 2643/4345 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には乳糖水和物の粉末を含む空気を吸入させた。

3.5 幼若ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

方法：幼若ラット (HanRcc : WIST、投与開始時 27 日齢、1 群雌雄各 10 例) に CS-8958-B20 (原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方) より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (1 時間)、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で雄は 28 日間、雌は 29 日間それぞれ反復吸入投与した。このときの推定投与量は CS-8958 として 0.69 mg/kg、2.6 mg/kg、及び 9.1 mg/kg であった。投与期間中に一般状態の観察、体重・摂餌量の測定、眼科学的検査並びに神経行動毒性評価を行い、投与期間終了時に血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査を実施した。また、血漿中薬物濃度測定群 (1 群雌雄各 3 例) を設け、同様に 28 日間反復吸入投与し、投与 1、15 及び 28 日に血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。なお、対照群には CS-8958-B20 を含まない空気を、媒体対照群には乳糖水和物の粉末を 0.98 mg/L の濃度で含む空気をそれぞれ吸入させた。

結果：表 2.6.6.3-5 に結果を示す。投与期間を通じて CS-8958-B20 の投与に起因する死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、神経行動毒性評価、血液学的検査、尿検査、器官重量、病理解剖学的検査、病理組織学的検査にて異常は認められなかった。血液化学的検査では、CS-8958-B20 投与群で血漿中ナトリウム及びクロールの有意な増加を認めたが、その程度は小さく、病理学的な変化も認められないことから、毒性学的意義はないと判断した。また、CS-8958 及び R-125489 の C_{max} と AUC_{0-23h} は投与量に伴い増加し、性差は認められなかった。CS-8958 及び R-125489 の投与 1 日目と投与 28 日目の C_{max} 及び AUC_{0-23h} に差は認められなかった。R-125489 の投与 23 時間後の血漿中濃度^{注1)}は反復投与により上昇したが、投与期間中に定常状態に達していると考えられた。

以上の結果から、本試験における CS-8958 の無毒性量は 9.1 mg/kg/日と結論した。この投与量における反復投与 28 日目の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-23h} (平均値) は、雄でそれぞれ 713 ng/mL 及び 758 ng·h/mL、雌でそれぞれ 698 ng/mL 及び 702 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、雄でそれぞれ 221 ng/mL 及び 1697 ng·h/mL、雌でそれぞれ 155 ng/mL 及び 1422 ng·h/mL であった。

注1) 9.1 mg/kg 群の投与 1、15、28 日目における投与 23 時間後の血漿中濃度は、雄が 14.6、37.0、33.0 ng/mL、雌が 14.3、25.3、26.9 ng/mL。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.3-5 幼若ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験成績

動物種 系統 日齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
幼若ラット HanRcc : WIST 27 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照 ・ 媒体対照 ・ 0.69 ・ 2.6 ・ 9.1 	雄 : 28 日間 雌 : 29 日間 吸入	雌雄 各 10	死亡例 : なし 無毒性量 : 9.1 mg/kg/日 (雌雄) 一般状態 : 変化なし 体重増加率 : 変化なし 摂餌量 : 変化なし 尿検査 : 異常なし 眼科学的検査 : 異常なし 神経行動毒性評価 : 異常なし 血液学的検査 : 異常なし 血液化学的検査 : 毒性学的に有意な変化なし 器官重量 : 変化なし 病理解剖学的検査 : 異常なし 病理組織学的検査 : 異常なし
		28 日間 吸入	(TK 群) 雌雄 各 3 ^{b)}	TK パラメータ (9.1 mg/kg 群、数値は投与 1 日/28 日) : ・ C _{max} (ng/mL) ; 雄 845/713、雌 870/698 (CS-8958) 雄 921/221、雌 756/155 (R-125489) ・ AUC _{0-23h} (ng・h/mL) ; 雄 914/758、雌 1306/702 (CS-8958) 雄 2456/1697、雌 2395/1422 (R-125489)

- a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958-B20 を含まない空気を吸入させ、媒体対照群には乳糖水和物の粉末を含む空気を吸入させた。統計検定は媒体対照群に対して実施した。TK 群の推定投与量は、投与 1 日が 0.57 mg/kg、2.5 mg/kg、10 mg/kg、投与 28 日が 0.66 mg/kg、2.6 mg/kg、8.5 mg/kg。
- b) 各採血時点あたりの例数。初回投与終了後に媒体対照群の雄 1 例、投与 14 日目の投与中に低用量群の雄 1 例が死亡。

4. 遺伝毒性試験

4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3-1、4.2.3.3-2)

方法 : 4 種のサルモネラ菌 (TA1535、TA1537、TA98、TA100) 及び 1 種の大腸菌 (WP2uvrA) を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で培地中に CS-8958 (終濃度 33~5000 µg/plate) あるいは R-125489 (終濃度 313~5000 µg/plate) を添加し、48 時間処理後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

結果 : 代謝活性化の有無にかかわらず、全菌種全用量で復帰変異コロニー数の増加は認められなかったことから、CS-8958 及び R-125489 に復帰突然変異誘発性はないと結論した。

4.2 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3-3、4.2.3.3-4)

方法 : ヒトリンパ球を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で栄養増殖培地中に CS-8958 (終濃度 250~1000 µg/mL) を添加し、連続処理法では 22 時間、短時間処理法では 4 時間の処理後、染色体構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度を求めた。また、CHL 細胞を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で

栄養増殖培地中に R-125489 (終濃度 1250~5000 µg/mL) を添加し、連続処理法では 24 時間、短時間処理法では 6 時間の処理後、染色体構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度を求めた。

結果: 代謝活性化の有無にかかわらず、すべての用量で染色体の構造異常及び数的異常の増加は認められなかったことから、CS-8958 及び R-125489 に染色体異常誘発性はないと結論した。

4.3 マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3-5)

方法: マウスリンフォーマ由来の株化細胞 (L5178Y) を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で検討した。栄養増殖培地中に CS-8958 を添加 (終濃度 57.9~926.0 µg/mL) し、4 時間処理後及び 24 時間処理後に突然変異頻度を求めた。

結果: 代謝活性化の有無にかかわらず、すべての用量で突然変異頻度の有意な増加は認められず、CS-8958 に突然変異誘発性はないと結論した。

4.4 げっ歯類を用いる小核試験 (4.2.3.3-6)

方法: マウス (HanIbm:NMRI, 8~12 週齢, 1 群雌雄各 5 例) に CS-8958 を腹腔内投与 (0 mg/kg、500 mg/kg、1000 mg/kg、及び 2000 mg/kg) した。投与 24 時間後及び 48 時間後に骨髓細胞を採取し、小核保有多染性赤血球出現頻度及び多染性赤血球出現頻度を求めた。

結果: すべての投与量で小核保有多染性赤血球出現頻度の有意な増加は認められず、CS-8958 に小核誘発性はないと結論した。

5. がん原性試験

「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス (ICH S1A)」及び臨床推奨用法が単回投与であることを踏まえ、CS-8958 のがん原性試験は実施していない。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった (4 項)。また、4 週間反復投与毒性試験において、肺を含めて増殖性変化、細胞壊死や再生性変化の増加は認められなかったこと、及び CS-8958 の作用機序及び化学構造より、CS-8958 が発がん性を有する可能性は低いと考えられる。

6. 生殖発生毒性試験

6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5-1)

方法: ラット (HanRcc:WIST、投与開始時雄 9 週齢以上、雌 11 週齢以上、1 群雌雄各 22 例) に CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (2 時間)、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で雄は交配前 4 週から交配期間 (2 週間) 及び雌の剖検後まで、雌は交配前 2 週間及び交配期間 (交尾成立まで最長 2 週間) 並びに妊娠 6 日まで、それぞれ反復吸入投与した。このときの推定投与量は 6.4 mg/kg、19 mg/kg、及び 63 mg/kg であった。生殖能及び初期胚発生への影響について検討するとともに、血漿中薬物濃度測定群 (1 群雌雄各 3 例) を設け、同様に吸入投与を行い、血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。なお、対

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

照群には CS-8958 を含まない空気を CS-8958 投与群と同様に吸入させた。

結果：表 2.6.6.6-1 に結果を示す。雌雄親動物に死亡例はなく、一般状態、摂餌量、性周期、交尾率、受胎率、精子数、精子運動性、及び精子形態に変化は認められず、胎児検査においても異常は認められなかった。雄の投与群で、交配前投与期間中に体重増加抑制が認められたが、軽度であり、用量相関性もないことから、毒性学的意義のある変化ではないと判断された。

以上の結果から、本試験における親動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖能に対する無毒性量、及び次世代発生に対する無毒性量はすべて 63 mg/kg/日と結論した。この投与量における最終投与日の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-22h} (平均値) は、雌でそれぞれ 1118 ng/mL 及び 3033 ng·h/mL (妊娠 6 日)、雄でそれぞれ 701 ng/mL 及び 2141 ng·h/mL (投与 42 日目) であった。また、R-125489 では、雌でそれぞれ 758 ng/mL 及び 7200 ng·h/mL (妊娠 6 日)、雄でそれぞれ 821 ng/mL 及び 7571 ng·h/mL (投与 42 日目) であった。

表 2.6.6.6-1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
ラット HanRcc : WIST 雄 9 週齢以上 雌 11 週齢以上	・ 対照 ・ 6.4 ・ 19 ・ 63	雄: 交配前 4 週から 交配期間及び雌 の剖検後まで 雌: 交配前 2 週から 交配期間及び妊 娠 6 日まで 吸入	雌雄 各 22	無毒性量 (親動物・生殖能・次世代発生) : すべて 63 mg/kg/日 母体死亡例: なし 一般状態: 変化なし 体重増加率: 毒性学的に有意な変化なし 摂餌量: 変化なし 剖検所見: 異常なし 交尾率・受胎率: 異常なし 器官重量 (精巣・精巣上体) : 異常なし 精子検査: 異常なし 性周期: 異常なし 黄体数・着床数: 異常なし 生存胚数・死亡胚数: 異常なし
			(TK 群) 雌雄 各 3	TK パラメータ (63 mg/kg 群、数値は雄が 投与 1 日/42 日、雌が投与 1 日/妊娠 6 日): ・ C_{max} (ng/mL); 雄 1611/701、雌 785/1118 (CS-8958) 雄 636/821、雌 449/758 (R-125489) ・ AUC_{0-22h} (ng·h/mL); 雄 3189/2141、雌 1873/3033 (CS-8958) 雄 4668/7571、雌 4363/7200 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。TK 群の推定投与量は、投与 1 日が 5.5/6.9 mg/kg、20/28 mg/kg、66/64 mg/kg、最終投与が 6.2/7.0 mg/kg、18/20 mg/kg、61/67 mg/kg (雄/雌)。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-2)

方法：妊娠ラット (HanRcc : WIST、交配時 11 週齢以上、1 群 22 例) に CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (2 時間)、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で妊娠 6~17 日まで 12 日間反復吸入投与した。このときの推定投与量は 6.3 mg/kg、19 mg/kg、及び 61 mg/kg であった。妊娠 21 日に解剖し、母体及び胚・胎児発生への影響について検討した。また、血漿中薬物濃度測定群 (1 群各 3 例) を設け、同様に吸入投与を行い、血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。なお、対照群には CS-8958 を含まない空気を CS-8958 投与群と同様に吸入させた。

結果：表 2.6.6.6-2 に結果を示す。母動物に死亡例、一般状態の変化は認められず、体重及び摂餌量、生存胎児数にも投与起因性の変化は認められなかった。61 mg/kg 投与群で着床後死亡率の有意な高値が認められたが、背景データの範囲内であり、毒性学的意義のある変化ではないと判断された。胎児に関して、体重、性比、外表、内臓並びに骨格に投与起因性の影響は認められなかった。以上の結果から、本試験における親動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖に対する無毒性量及び次世代の発生に対する無毒性量はすべて 61 mg/kg/日と判断した。この投与量における妊娠 17 日の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-22h} (平均値) は、877 ng/mL 及び 2434 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、それぞれ 563 ng/mL 及び 7282 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.6-2 ラット胚・胎児発生に関する試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
ラット HanRcc : WIST 交配時 11 週齢以上	・ 対照 ・ 6.3 ・ 19 ・ 61	妊娠 6 日 から 妊娠 17 日 吸入	雌各 22	無毒性量 (親動物・生殖能・次世代発生) : すべて 61 mg/kg/日 母体死亡例 : なし 一般状態 : 変化なし 体重増加率 : 変化なし 摂餌量 : 変化なし 剖検所見 : 異常なし 死亡胚・胎児率 : 異常なし 生存胎児数 : 異常なし 平均胎児体重 : 異常なし 性比 : 異常なし 催奇形性 : なし
			(TK 群) 雌各 3	TK パラメータ (61 mg/kg 群、数値は妊娠 6 日/妊娠 17 日) : ・ C_{max} (ng/mL) ; 1654/877 (CS-8958) 598/563 (R-125489) ・ AUC_{0-22h} (ng·h/mL) ; 2972/2434 (CS-8958) 4128/7282 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。TK 群の推定投与量は、妊娠 6 日が 6.1 mg/kg、20 mg/kg、65 mg/kg、妊娠 17 日が 6.1 mg/kg、21 mg/kg、61 mg/kg。

6.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-3)

方法：妊娠ウサギ（ヒマラヤン、交配時 16 週齢以上、1 群 20 例）に CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回（2 時間）、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で妊娠 6～18 日まで 13 日間反復吸入投与した。このときの推定投与量は 8.6 mg/kg、17 mg/kg、及び 31 mg/kg であった。対照群には CS-8958 を含まない空気を CS-8958 投与群と同様に吸入させた。妊娠 28 日に解剖し、母体及び胚・胎児発生への影響について検討するとともに、各群 3 例の血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。

結果：表 2.6.6.6-3 に結果を示す。妊娠 26 日に対照群の 2 例が流産したが、母動物に CS-8958 投与に起因する死亡例、一般状態の変化は認められず、体重及び摂餌量、着床後死亡率、生存胎児数にも投与起因性の変化は認められなかった。胎児に関して、体重、性比、外表、内臓並びに骨格に投与起因性の影響は認められなかった。以上の結果から、本試験における親動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖に対する無毒性量、及び次世代の発生に対する無毒性量はすべて 31 mg/kg/日と結論した。

この投与量における妊娠 18 日の CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （平均値）は、731 ng/mL 及び 3861 ng·h/mL であった。また、R-125489 では、658 ng/mL 及び 12217 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.6-3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
ウサギ ヒマラヤン 交配時 16 週齢以上	・ 対照 ・ 8.6 ・ 17 ・ 31	妊娠 6 日 から 妊娠 18 日 吸入	雌各 20	<p>無毒性量（親動物・生殖能・次世代発生）：すべて 31 mg/kg/日</p> <p>母体死亡例：なし</p> <p>流産：2 例（対照群）</p> <p>一般状態：変化なし</p> <p>体重増加率：変化なし</p> <p>摂餌量：変化なし</p> <p>剖検所見：異常なし</p> <p>死亡胚・胎児率：異常なし</p> <p>生存胎児数：異常なし</p> <p>平均胎児体重：異常なし</p> <p>性比：異常なし</p> <p>催奇形性：なし</p> <p>TK パラメータ（31 mg/kg 群、数値は妊娠 6 日/妊娠 18 日、各群 3 例の平均値）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ C_{max} (ng/mL)； 450/731 (CS-8958) 140/658 (R-125489) ・ AUC_{0-24h} (ng·h/mL)； 1843/3861 (CS-8958) 3643/12217 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。

6.4 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 (4.2.3.5-4)

方法: 妊娠ラット (HanRcc : WIST、交配時 11 週齢以上、1 群 22 例) に CS-8958 の粉末より発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (2 時間)、投与可能最大濃度を最高用量とする 3 用量で妊娠 6 日から出産後 20 日まで反復吸入投与し、母体及び出生児の発生への影響について検討した (ただし、妊娠 21 日から出産日までは分娩への影響を考慮し投与を中断した)。このときの推定投与量は 6.4 mg/kg、19 mg/kg、及び 54 mg/kg であった。母体は自然分娩させ、出生児の一部は離乳後、発育観察を行い交配させ、妊娠 14 日に解剖した。また、血漿中薬物濃度測定群 (1 群各 3 例) を設け、同様に吸入投与を行い、血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を測定した。なお、対照群には CS-8958 を含まない空気を CS-8958 投与群と同様に吸入させた。

結果: 表 2.6.6.6-4 に結果を示す。母動物に死亡例はなく、一般状態に変化は認められなかった。54 mg/kg 群で、妊娠期間の摂餌量の軽微な減少が認められたが、母体にはその他に一般毒性に関して CS-8958 の投与に起因する影響は観察されなかった。したがって、妊娠期間中の摂餌量の減少は、毒性学的意義は低いと考えられたが、本試験系ではその毒性学的意義をより詳細に評価することができないことから、妊娠期間中の摂餌量の減少は母体への一般毒性所見と判断した。母体の生殖機能には投与起因性の影響は認められなかった。次世代動物に関して、出生後 1 日の体重に差は認められなかった。出生後 21 日の体重は、すべての投与群で対照群に比べて低値を示したが、変化の程度は小さく、発育・行動学的パラメータには影響が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。生殖機能評価に使用した次世代動物において、親動物への投与に起因すると考えられる死亡例や一般状態及び剖検所見の異常は認められなかった。なお、出生児雄で、6.4 mg/kg 以上投与群の交配前及び交配後期間の摂餌量が対照群と比較して低値を示したが、体重増加率には交配前後を通じて群間に差は認められなかった。また、出生児雌では体重、体重増加率、及び摂餌量に差は認められなかった。したがって、出生児雄における摂餌量の低値は、対照群との体重の差を反映したものであり、出生児の摂餌量に CS-8958 は影響を与えないと判断した。次世代の生殖能に親動物への投与に起因する影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験における親動物に対する無毒性量は 19 mg/kg/日、次世代発生に対する無毒性量は 54 mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 54 mg/kg/日と結論した。なお、19 及び 54 mg/kg 群における出産 20 日後の親動物での CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-22h} (平均値) は、448 ng/mL 及び 865 ng·h/mL (19 mg/kg) 並びに 841 ng/mL 及び 2274 ng·h/mL (54 mg/kg) であった。また、R-125489 では、487 ng/mL 及び 3821 ng·h/mL (19 mg/kg) 並びに 1201 ng/mL 及び 8503 ng·h/mL (54 mg/kg) であった。

2.6.6 毒性試験の概要文

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.6.6.6-4 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成績

動物種 系統 週齢	投与量 ^{a)} (mg/kg)	投与期間 経路	性 例数	結 果
ラット HanRcc : WIST 交配時 11 週齢以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対照 ・ 6.4 ・ 19 ・ 54 	妊娠 6 日 から 出産後 20 日 吸入	雌各 22 ^{b)}	<p>無毒性量：19 mg/kg/日（親動物） 無毒性量：54 mg/kg/日（生殖能） 無毒性量：54 mg/kg/日（次世代発生）</p> <p>親動物 母体死亡例：なし 一般状態：変化なし 体重増加率：変化なし 摂餌量：減少（54 mg/kg、妊娠期間） 剖検所見：異常なし</p> <p>次世代動物（雌雄） 一般状態：変化なし 体重増加率：変化なし 摂餌量：毒性学的に有意な変化なし 行動・機能検査：異常なし 剖検所見：異常なし 生殖能：異常なし</p>
			(TK 群) 雌各 3	<p>TK パラメータ（19 及び 54 mg/kg 群、数値 は妊娠 6 日/出産 20 日後）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 19 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> C_{max} (ng/mL) ; 803/448 (CS-8958) 267/487 (R-125489) AUC_{0-22h} (ng·h/mL) ; 1727/865 (CS-8958) 2870/3821 (R-125489) ・ 54 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> C_{max} (ng/mL) ; 1528/841 (CS-8958) 563/1201 (R-125489) AUC_{0-22h} (ng·h/mL) ; 4080/2274 (CS-8958) 6114/8503 (R-125489)

a) エアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量、及び体重から計算した毒性評価群の推定投与量。最高用量は投与可能な最大量。対照群には CS-8958 を含まない空気を吸入させた。TK 群の推定投与量は、妊娠 6 日が 6.6 mg/kg、20 mg/kg、66 mg/kg、出産 20 日後が 6.1 mg/kg、19 mg/kg、54 mg/kg。

b) 19 mg/kg 群は 1 例が不妊のため、親動物の評価例数は 21 例。

7. 局所刺激性試験

7.1 ウサギ眼粘膜刺激性試験 (4.2.3.6-1)

方法: ウサギ (Kbl: JW、14 週齢、1 群雌 3 例) の左眼結膜のう内に CS-8958-B20 (原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方) あるいは CS-8958-B0 (原薬を含まない乳糖水和物の粉末) を 0.1 g の投与量で 2 日間投与した。一般状態の観察と体重測定を行うとともに、最終投与 7 日後まで、角膜、虹彩 (対光反応)、及び結膜に対する刺激性を肉眼的に観察し、Draize 法の評価基準により評点化、Kay and Calandra 法により刺激性の最終評価を行った。

結果: 一般状態及び体重に異常は認められなかった。CS-8958-B20 及び CS-8958-B0 ともに投与 1 時間後に流涙が認められたが、評価基準に基づき、ウサギ眼粘膜に対して、實際上刺激性なしと判定された。したがって、CS-8958 製剤は粘膜に対して刺激性を示さないと結論した。

8. その他の毒性試験

8.1 マウス抗原性試験 (4.2.3.7-1)

方法: マウス (A/JJmsSlc、9 週齢、1 群雌 6 例) に、CS-8958 単独皮下投与群では、0.5%CMC-Na で懸濁した CS-8958 を 0.01 及び 0.1 mg/body の投与量で 1 日 1 回、週 3 回、連続 3 週間、計 9 回皮下投与した。フロイントの完全アジュバント併用投与群では、フロイントの完全アジュバントで調製した CS-8958 を 0.01 及び 0.1 mg/body の投与量で 1 週おきに 3 回皮下投与した。最終投与日より 1 週目にこれらの動物から採血を行い、ラット受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応によってマウスの血清抗体価を検出した。

結果: CS-8958 のすべての単独皮下投与群及びフロイントの完全アジュバント併用皮下投与群で、血清中の PCA 抗体価は検出されず、CS-8958 の抗原性は陰性であった。

9. 考察及び結論

CS-8958 の毒性評価として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、眼粘膜刺激性試験を実施した。単回及び反復投与毒性試験において、CS-8958 投与に起因する毒性学的変化は認められなかった。生殖発生毒性試験のうち、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、親動物の妊娠期間の摂餌量の軽微な減少が認められたが、次世代動物には親動物への投与に起因する毒性学的影響は認められなかった。遺伝毒性試験、抗原性試験の結果は陰性であった。ウサギ眼粘膜刺激性試験の結果、CS-8958 製剤は粘膜に対して刺激性を示さないものと考えられた。

ラットを用いた 2 週間反復吸入投与毒性試験において、吸入投与に対する非特異的な生理的反応として肺胞マクロファージ出現頻度の増加を認めた。また、本剤と類似の吸入ノイラミニダーゼ阻害剤であるザナミビルでは、アナフィラキシー様症状、気管支攣縮及び呼吸困難が、経口ノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビルでは、ショック、アナフィラキシー様症状、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、急性腎不全、白血球減少、血小板減少、精神・神経症状、出血性大腸炎が、それぞれヒトにおける重大な副作用として報告されている。

したがって、CS-8958 のリスクアセスメントとして、吸入投与による肺への影響、及び類薬から推測される副作用について考察した。

肺への影響

ラットを用いた CS-8958 の 2 週間反復吸入投与毒性試験において認められた肺胞マクロファージ出現頻度の増加については、変化は軽微であり、かつ休薬によって回復が認められている。また、対照群においても認められていることから、粒子を吸入したことに対する非特異的な生理的反応と考えられる。さらに、イヌを用いた CS-8958 の 2 週間反復吸入投与毒性試験、臨床試験用製剤の処方に準じた CS-8958-B20 のラット及びイヌを用いた 4 週間反復吸入投与毒性試験においては肺胞マクロファージ出現頻度の増加を含め、CS-8958 に起因する肺への影響は認められなかった。

CS-8958 は単回投与による薬効発現が期待されており、臨床において同様な変化が認められる可能性はほとんどないと考えられ、重篤な副作用に至る可能性は低いものと推測される。

類薬から推測される副作用

CS-8958 と類似の吸入ノイラミニダーゼ阻害剤であるザナミビルでは、市販後に、口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状、気管支攣縮及び呼吸困難が、また、経口ノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビルにおいては、ショック、アナフィラキシー様症状、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、急性腎不全、白血球減少、血小板減少、精神・神経症状、出血性大腸炎が、それぞれ頻度不明の重大な副作用として報告されている。また、因果関係は不明であるものの、ザナミビルの使用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

同様に、因果関係は不明であるものの、10歳以上の未成年の患者においては、オセルタミビルの服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。CS-8958に関しては、成熟動物を用いた毒性試験において肝障害の発現や中枢神経系への影響を示唆する変化は認められていない。また、幼若ラットを用いた単回及び反復吸入投与毒性試験においても、中枢神経系への影響を示唆する症状を含めて、成熟動物と比較して毒性に量的及び質的な差異は認められなかった。その他の副作用についても、CS-8958の毒性試験において発現を示唆する所見は認められていない。

以上のことから、CS-8958が臨床において既存のノイラミニダーゼ阻害剤と比較して重篤な副作用を発現する可能性は低いと推測される。

10. 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.6.7 毒性試験概要表

第一三共株式会社

目次

1. 毒性試験：一覧	5
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	8
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	9
4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧	13
5. 単回投与毒性試験	15
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	16
7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット 2 週間反復吸入投与毒性試験	17
7. 反復投与毒性試験：重要な試験：イヌ 2 週間反復吸入投与毒性試験	20
7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験	22
7. 反復投与毒性試験：重要な試験：イヌ 4 週間反復吸入投与毒性試験	26
7. 反復投与毒性試験：重要な試験：幼若ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験	28
8. <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験	31
8. <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	36
8. <i>In vitro</i> 遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験	39
9. <i>In vivo</i> 遺伝毒性試験：げっ歯類を用いる小核試験	41
10. がん原性試験	42
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験	43
12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	44
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験	48
14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	54
15. 新生児を用いた試験	59
16. 局所刺激性試験：ウサギ眼粘膜刺激性試験	60
17. その他の毒性試験：マウス抗原性試験	61

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AF2	2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve up to <i>t</i>	投与終了 <i>t</i> 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BASO	basophil	好塩基球
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽細胞
Cl	chloride	クロール
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{23h}	Plasma concentration at 23h	投与終了 23 時間後の血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethylcellulose sodium	カルボキシメチルセルロース ナトリウム
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルフォキシド
ECG	electrocardiogram	心電図
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-CD	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
IF	induction factor	誘発率
IP	inorganic phosphorus	無機リン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LYMPH	lymphocyte	リンパ球
3-MC	3-methylcholanthrene	3-メチルコラントレン
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MF	mutant frequency	遺伝子突然変異頻度
MMS	methylmethane sulfonate	メチルメタンスルホン酸
Na	sodium	ナトリウム
NCE	normochromatic erythrocyte	正染性赤血球
NEUT	neutrophil	好中球
PB/BNF	phenobarbital/5,6-benzoflavone	フェノバルビタール/5,6-ベンゾフラボン
PCE	polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
PLT	platelet	血小板
RBC	red blood cell	赤血球
RCE 1	relative cloning efficiency 1	相対クローニング効率 1
RETI	reticulocyte	網赤血球
RTG	relative total growth	相対総増殖率
S9	supernatant at 9000g	9000g 上清
TFT	trifluorothymidine	トリフルオロチミジン
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
WBC	white blood cell	白血球

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

化合物一覧

化合物名 (由来)	化学名	構造式
CS-8958 (未変化体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 (活性代謝物)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1. 毒性試験：一覧 (1/3)

試験の種類	動物種/系統 (品種)	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) ^{a)}	GLP 適合	実施施設	資料番号	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット/HanIbm : WIST	吸入	単回	178.6	適	■	4.2.3.1-1	4.2.3.1
	イヌ/ビーグル	吸入	単回	雄 40.182/雌 39.641	適	■	4.2.3.1-2	4.2.3.1
	マウス/HanIbm : NMRI	静脈内	単回	0, 125	適	■	4.2.3.1-3	4.2.3.1
	ラット/HanIbm : WIST	静脈内	単回	0, 125	適	■	4.2.3.1-4	4.2.3.1
	マウス/HanIbm : NMRI	静脈内	単回	R-125489: 0, 70	適	■	4.2.3.1-5	4.2.3.1
	ラット/HanIbm : WIST	静脈内	単回	R-125489: 0, 70	適	■	4.2.3.1-6	4.2.3.1
	ラット (幼若) / HanRcc : WIST	吸入	単回	0, 28, 60, 105	適	■	4.2.3.1-7	4.2.3.1
	ラット/HanIbm : WIST	吸入	2週間	0, 21.6, 45.4, 84.9	適	■	4.2.3.2-1	4.2.3.2
	イヌ/ビーグル	吸入	2週間	0, 3.66, 10.81, 38.1	適	■	4.2.3.2-2	4.2.3.2
	ラット/HsdHan : WIST	吸入	4週間	0, 0.67, 2.1, 5.8	適	■	4.2.3.2-3	4.2.3.2
反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	吸入	4週間	0, 0.58, 1.92, 5.76	適	■	4.2.3.2-4	4.2.3.2
	ラット (幼若) / HanRcc : WIST	吸入	4週間	0, 0.69, 2.6, 9.1	適	■	4.2.3.2-5	4.2.3.2
遺伝毒性試験	サルモネラ菌, 大腸菌	<i>in vitro</i>	—	S9-: 33~5000 S9+: 33~5000 (µg/plate)	適	■	4.2.3.3-1	4.2.3.3
	サルモネラ菌, 大腸菌	<i>in vitro</i>	—	R-125489 S9-: 313~5000 S9+: 313~5000 (µg/plate)	適	三共	4.2.3.3-2	4.2.3.3

a) 特に記載のない場合はCS-8958としての投与量 (吸入投与の場合はエアロゾル中の濃度、吸入時間、分時換気量及び体重から計算した推定投与量) を示す。反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。

2.6.7 毒性試験概要表

ラニニビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1. 毒性試験：一覽 (2/3)

試験の種類	動物種/系統 (品種)	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) ^{a)}	GLP 適合	実施施設	資料番号	記載箇所
遺伝毒性試験 (続き)	ヒト末梢血リンパ球	<i>in vitro</i>	—	S9- (4h): 250~1000 S9+ (4h): 250~1000 S9- (22h): 250~1000 ($\mu\text{g/mL}$)	適	■	4.2.3.3-3	4.2.3.3
	チャイニーズハムスタ ー雌肺組織由来線維芽 細胞 (CHL 細胞)	<i>in vitro</i>	—	R-125489 S9- (6h): 1250~5000 S9+ (6h): 1250~5000 S9- (24h): 1250~ 5000 ($\mu\text{g/mL}$)	適	三共	4.2.3.3-4	4.2.3.3
	マウスリンフォーム由 来株化細胞 (L5178Y)	<i>in vitro</i>	—	S9- (4h): 57.9~926.0 S9+ (4h): 57.9~926.0 S9- (24h): 57.9~ 926.0 ($\mu\text{g/mL}$)	適	■	4.2.3.3-5	4.2.3.3
生殖発生毒性試験 (受胎能及び着床 までの初期胚発生 に関する試験)	マウス/HanIbm : NMRI	腹腔内	単回	0, 500, 1000, 2000	適	■	4.2.3.3-6	4.2.3.3
	ラット/HanRec : WIST	吸入	雄: 交配前 4 週 間~雌の剖検 雌: 交配前 2 週 間~妊娠 6 日	0, 6.4, 19, 63	適	■	4.2.3.5-1	4.2.3.5
	ラット/HanRec : WIST	吸入	妊娠 6~17 日	0, 6.3, 19, 61	適	■	4.2.3.5-2	4.2.3.5
生殖発生毒性試験 (胚・胎児発生に 関する試験)	ウサギ/ヒマラヤン	吸入	妊娠 6~18 日	0, 8.6, 17, 31	適	■	4.2.3.5-3	4.2.3.5

a) 特に記載のない場合はCS-8959としての投与量 (吸入投与の場合はエアロゾル中の濃度、吸入時間、分時換気量及び体重から計算した推定投与量) を示す。

1. 毒性試験：一覧 (3/3)

試験の種類	動物種/系統 (品種)	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) ^{a)}	GLP 適合	実施施設	資料番号	記載箇所
生殖発生毒性試験 (出生前及び出生後の 発生並びに母体の 機能に関する試験)	ラット/HanRec : WIST	吸入	妊娠 6 日～出産 後 20 日 (妊娠 21 日～出 産日を除く)	0, 6.4, 19, 54	適	■	4.2.3.5-4	4.2.3.5
局所刺激性試験	ウサギ/Kbl : JW	結膜のう内	2 日間	Saline: 0.1 mL CS-8958-B0: 0.1 g CS-8958-B20: 0.1 g	適	三共	4.2.3.6-1	4.2.3.6
その他の毒性試験 (抗原性試験)	マウス/A/JJmsSlc	皮下	3 週間 (3 回/週)	0.01, 0.1 mg/body	適	三共	4.2.3.7-1	4.2.3.7

a) 特に記載のない場合は CS-8959 としての投与量 (吸入投与の場合はエアロゾル中の濃度、曝露時間、分時換気量及び体重から計算した推定投与量) を示す。

2. トキシコネテイクス：トキシコネテイクス試験の一覧表

試験の種類	動物種/系統 (品種)	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) ^{a)}	GLP 適合	実施施設	資料番号	記載箇所
単回投与毒性試験	イヌ/ビーグル	吸入	単回	雄 40.182/雌 39.641	適	■	4.2.3.1-2	4.2.3.1
	ラット (幼若) / HanRec: WIST	吸入	単回	0, 28, 60, 105 ^{b)}	適	■	4.2.3.1-7	4.2.3.1
	ラット/HanIbm: WIST	吸入	2週間	0, 21.6, 45.4, 84.9 ^{c)}	適	■	4.2.3.2-1	4.2.3.2
	イヌ/ビーグル	吸入	2週間	0, 3.66, 10.81, 38.1	適	■	4.2.3.2-2	4.2.3.2
	ラット/HsdHan: WIST	吸入	4週間	0, 0.67, 2.1, 5.8 ^{d)}	適	■	4.2.3.2-3	4.2.3.2
反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	吸入	4週間	0, 58, 1.92, 5.76	適	■	4.2.3.2-4	4.2.3.2
	ラット (幼若) / HanRec: WIST	吸入	4週間	0, 0.69, 2.6, 9.1 ^{e)}	適	■	4.2.3.2-5	4.2.3.2
	ラット/HanRec: WIST	吸入	雄: 交配前4週間 ~交配期間中 雌: 交配前2週間 ~妊娠6日	0, 6.4, 19, 63 ^{d)}	適	■	4.2.3.5-1	4.2.3.5
生殖発生毒性試験 (胚・胎児発生に関する試験)	ラット/HanRec: WIST	吸入	妊娠6~17日	0, 6.3, 19, 61 ^{e)}	適	■	4.2.3.5-2	4.2.3.5
	ウサギ/ヒマラヤン	吸入	妊娠6~18日	0, 8.6, 17, 31	適	■	4.2.3.5-3	4.2.3.5
生殖発生毒性試験 (出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)	ラット/HanRec: WIST	吸入	妊娠6日~出産後 20日 (妊娠21日~出産日を除く)	0, 6.4, 19, 54 ^{b)}	適	■	4.2.3.5-4	4.2.3.5

a) 特に記載のない場合はCS-8959としての推定投与量を示す。別途TK評価群を設定した試験については、各群の推定投与量 (mg/kg) を以下b~h) に示す。

b) 0, 28, 59, 106 c) 雄: 20.5, 48.7, 97.0 (投与1日)、22.9, 41.9, 84.8 (投与15日)、雌: 21.6, 50.8, 101.9 (投与1日)、24.5, 44.2, 89.7 (投与15日)

d) 0, 0.66, 1.8, 5.9 (投与1日)、0, 0.83, 2.3, 5.8 (投与28日) e) 0, 0.57, 2.5, 10 (投与1日)、0, 0.66, 2.6, 8.5 (投与28日)

f) 雄: 0, 5.5, 20, 66 (投与1日)、0, 6.2, 18, 61 (最終投与)、雌: 0, 6.9, 28, 64 (投与1日)、0, 7.0, 20, 67 (最終投与)

g) 0, 6.1, 20, 65 (妊娠6日)、0, 6.1, 21, 61 (妊娠17日) h) 0, 6.6, 20, 66 (妊娠6日)、0, 6.1, 19, 54 (出産後20日)

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナニビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

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（1/4）

AUC_{0-24h} (ng·h/mL)

測定対象：CS-8958

1日投与量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		ウサギ		ヒト	資料番号	記載箇所
	雄	雌	雄	雌	雄	雌			
0.33 ^{a)} 、投与1日							186	5.3.3.1-1	5.3.3.1
0.67 ^{a)} 、投与1日							505	5.3.3.1-1	5.3.3.1
5.76、投与1日			2095 ^{b)}	1877 ^{b)}				4.2.3.2-4	4.2.3.2
5.76、投与28日			2624 ^{b)}	2599 ^{b)}				4.2.3.2-4	4.2.3.2
5.8、投与1日	573 ^{b)}	654 ^{b)}						4.2.3.2-3	4.2.3.2
5.8、投与28日	399 ^{b)}	497 ^{b)}						4.2.3.2-3	4.2.3.2
9.1、投与1日	914 ^{b),d)}	1306 ^{b),d)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
9.1、投与28日	758 ^{b),d)}	702 ^{b),d)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
19、妊娠6日		1727 ^{e)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
19、出産後20日		865 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
31、妊娠6日						1843		4.2.3.5-3	4.2.3.5
31、妊娠18日						3861		4.2.3.5-3	4.2.3.5
38.1、投与1日			5158	9471				4.2.3.2-2	4.2.3.2
38.1、投与14日			6204	5964				4.2.3.2-2	4.2.3.2
39.641、投与1日				8017				4.2.3.1-2	4.2.3.1
40.182、投与1日			7971					4.2.3.1-2	4.2.3.1
54、妊娠6日		4080 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
54、出産後20日		2274 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
61、妊娠6日		2972 ^{e)}						4.2.3.5-2	4.2.3.5
61、妊娠17日		2434 ^{e)}						4.2.3.5-2	4.2.3.5
63、投与1日	3189 ^{e)}	1873 ^{e)}						4.2.3.5-1	4.2.3.5
63、投与42日	2141 ^{e)}	3033 ^{e),e)}						4.2.3.5-1	4.2.3.5
84.9、投与1日	2481	2639						4.2.3.2-1	4.2.3.2
84.9、投与15日	2649	2585						4.2.3.2-1	4.2.3.2
105、投与1日	12486 ^{d)}	10688 ^{d)}						4.2.3.1-7	4.2.3.1

a) CS-8958 20 mg 及び 40 mg 投与を体重 60 kg として換算、b) AUC_{0-24h}、c) AUC_{0-24h}、e) AUC_{0-24h}、d) 幼若ラットにおける TK データ、e) 妊娠 6 日
空欄：該当データなし

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

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 (2/4)

測定対象：CS-8958

C _{max} (ng/mL)	1日投与量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		ウサギ		ヒト	資料番号	記載箇所
		雄	雌	雄	雌	雄	雌			
	0.33 ^{a)} 、投与1日							男性	5.3.3.1-1	5.3.3.1
	0.67 ^{a)} 、投与1日							141	5.3.3.1-1	5.3.3.1
	5.76、投与1日			962	813				4.2.3.2-4	4.2.3.2
	5.76、投与28日			1107	1181				4.2.3.2-4	4.2.3.2
	5.8、投与1日	409	607						4.2.3.2-3	4.2.3.2
	5.8、投与28日	263	480						4.2.3.2-3	4.2.3.2
	9.1、投与1日	845 ^{b)}	870 ^{b)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
	9.1、投与28日	713 ^{b)}	698 ^{b)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
	19、妊娠6日		803						4.2.3.5-4	4.2.3.5
	19、出産後20日		448						4.2.3.5-4	4.2.3.5
	31、妊娠6日					450			4.2.3.5-3	4.2.3.5
	31、妊娠18日					731			4.2.3.5-3	4.2.3.5
	38.1、投与1日			2718	5362				4.2.3.2-2	4.2.3.2
	38.1、投与14日			2574	2205				4.2.3.2-2	4.2.3.2
	39.641、投与1日				2200				4.2.3.1-2	4.2.3.1
	40.182、投与1日			2138					4.2.3.1-2	4.2.3.1
	54、妊娠6日		1528						4.2.3.5-4	4.2.3.5
	54、出産後20日		841						4.2.3.5-4	4.2.3.5
	61、妊娠6日		1654						4.2.3.5-2	4.2.3.5
	61、妊娠17日		877						4.2.3.5-2	4.2.3.5
	63、投与1日	1611	785						4.2.3.5-1	4.2.3.5
	63、投与42日	701	1118 ^{c)}						4.2.3.5-1	4.2.3.5
	84.9、投与1日	1871	2010						4.2.3.2-1	4.2.3.2
	84.9、投与15日	1233	1222						4.2.3.2-1	4.2.3.2
	105、投与1日	4037 ^{b)}	4615 ^{b)}						4.2.3.1-7	4.2.3.1

a) CS-8958 20 mg 及び 40 mg 投与を体重 60 kg として換算、b) 幼若ラットにおける TK データ、c) 妊娠 6 日
 空欄：該当データなし

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 (3/4)

AUC_{0-24h} (ng·h/mL)

測定対象：R-125489

1日投与量 (mg/kg/日)	ラット		イス		ウサギ		ヒト	資料番号	記載箇所
	雄	雌	雄	雌	雄	雌			
0.33 ^{a)} 、投与1日							198	5.3.3.1-1	5.3.3.1
0.67 ^{a)} 、投与1日							623	5.3.3.1-1	5.3.3.1
5.76、投与1日			2951 ^{b)}	2643 ^{b)}				4.2.3.2-4	4.2.3.2
5.76、投与28日			5081 ^{b)}	4345 ^{b)}				4.2.3.2-4	4.2.3.2
5.8、投与1日	961 ^{b)}	1090 ^{b)}						4.2.3.2-3	4.2.3.2
5.8、投与28日	1304 ^{b)}	1314 ^{b)}						4.2.3.2-3	4.2.3.2
9.1、投与1日	2456 ^{b),d)}	2395 ^{b),d)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
9.1、投与28日	1697 ^{b),d)}	1422 ^{b),d)}						4.2.3.2-5	4.2.3.2
19、妊娠6日		2870 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
19、出産後20日		3821 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
31、妊娠6日					3643			4.2.3.5-3	4.2.3.5
31、妊娠18日					12217			4.2.3.5-3	4.2.3.5
38.1、投与1日			8038	9215				4.2.3.2-2	4.2.3.2
38.1、投与14日			14253	12787				4.2.3.2-2	4.2.3.2
39.641、投与1日			4702	4328				4.2.3.1-2	4.2.3.1
40.182、投与1日								4.2.3.1-2	4.2.3.1
54、妊娠6日		6114 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
54、出産後20日		8503 ^{e)}						4.2.3.5-4	4.2.3.5
61、妊娠6日		4128 ^{e)}						4.2.3.5-2	4.2.3.5
61、妊娠17日		7282 ^{e)}						4.2.3.5-2	4.2.3.5
63、投与1日	4668 ^{e)}	4363 ^{e)}						4.2.3.5-1	4.2.3.5
63、投与42日	7571 ^{e)}	7200 ^{e),e)}						4.2.3.5-1	4.2.3.5
84.9、投与1日	6983	4895						4.2.3.2-1	4.2.3.2
84.9、投与15日	8063	6030						4.2.3.2-1	4.2.3.2
105、投与1日	7078 ^{d)}	5773 ^{d)}						4.2.3.1-7	4.2.3.1

a) CS-8958 20 mg 及び 40 mg 投与を体重 60 kg として換算、b) AUC_{0-24h}、c) AUC_{0-24h}、d) 幼若ラットにおける TK データ、e) 妊娠 6 日

空欄：該当データなし

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

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（4/4）

測定対象：R-125489

C _{max} (ng/mL) 1日投与量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		ウサギ		ヒト		資料番号	記載箇所
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男性	女性		
0.33 ^{a)} 、投与1日								10	5.3.3.1-1	5.3.3.1
0.67 ^{a)} 、投与1日								24	5.3.3.1-1	5.3.3.1
5.76、投与1日			359	332					4.2.3.2-4	4.2.3.2
5.76、投与28日			485	503					4.2.3.2-4	4.2.3.2
5.8、投与1日	139	296							4.2.3.2-3	4.2.3.2
5.8、投与28日	138	144							4.2.3.2-3	4.2.3.2
9.1、投与1日	921 ^{b)}	756 ^{b)}							4.2.3.2-5	4.2.3.2
9.1、投与28日	221 ^{b)}	155 ^{b)}							4.2.3.2-5	4.2.3.2
19、妊娠6日		267							4.2.3.5-4	4.2.3.5
19、出産後20日		487							4.2.3.5-4	4.2.3.5
31、妊娠6日						140			4.2.3.5-3	4.2.3.5
31、妊娠18日						658			4.2.3.5-3	4.2.3.5
38.1、投与1日			1200	1275					4.2.3.2-2	4.2.3.2
38.1、投与14日			1272	1707					4.2.3.2-2	4.2.3.2
39.641、投与1日									4.2.3.1-2	4.2.3.1
40.182、投与1日			386						4.2.3.1-2	4.2.3.1
54、妊娠6日		563							4.2.3.5-4	4.2.3.5
54、出産後20日		1201							4.2.3.5-4	4.2.3.5
61、妊娠6日		598							4.2.3.5-2	4.2.3.5
61、妊娠17日		563							4.2.3.5-2	4.2.3.5
63、投与1日	636	449							4.2.3.5-1	4.2.3.5
63、投与42日	821	758 ^{c)}							4.2.3.5-1	4.2.3.5
84.9、投与1日	900	756							4.2.3.2-1	4.2.3.2
84.9、投与15日	733	469							4.2.3.2-1	4.2.3.2
105、投与1日	730 ^{b)}	792 ^{b)}							4.2.3.1-7	4.2.3.1

a) CS-8958 20 mg 及び 40 mg 投与を体重 60 kg として換算、b) 幼若ラットにおける TK データ、c) 妊娠 6 日
空欄：該当データなし

2.6.7 毒性試験視察表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（1/2）

CS-8958 及び CS-8958-B20

ロット番号	含量 (%)	規格設定された不純物 (%)			資料番号	試験の種類	記載箇所
		物質 A*	物質 B*	物質 C*			
原薬申請規格	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■			
製剤申請規格	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■			
NW■■■	95.4	0.05	0.99	0.73	4.2.3.1-1 4.2.3.1-3 4.2.3.1-4 4.2.3.3-1 4.2.3.3-3 4.2.3.3-5	ラット単回吸入毒性試験 マウス単回静脈内投与毒性試験 ラット単回静脈内投与毒性試験 復帰突然変異試験 染色体異常試験 マウスリンフオーマー TK 試験	4.2.3.1 4.2.3.1 4.2.3.1 4.2.3.3 4.2.3.3 4.2.3.3
VS■■■	99.8	0.05	0.06	0.05	4.2.3.1-2	イヌ単回吸入投与毒性試験	4.2.3.1
NW■■■	96.6	0.08	0.92	0.07	4.2.3.2-1 4.2.3.2-2	ラット 2 週間反復吸入毒性試験 イヌ 2 週間反復吸入毒性試験	4.2.3.2 4.2.3.2
W■■■	99.9	<0.04	0.06	<0.04	4.2.3.1-7 4.2.3.5-1 4.2.3.5-2 4.2.3.5-3 4.2.3.5-4	幼若ラット単回吸入毒性試験 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 ラット胚・胎児発生に関する試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 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	4.2.3.1 4.2.3.5 4.2.3.5 4.2.3.5 4.2.3.5
NW■■■	99.8	<0.04	0.05	0.06	4.2.3.7-1	マウス抗原性試験	4.2.3.7
G0-■■■ ^{a)}	95.2	ND	0.08	ND	4.2.3.2-3 4.2.3.2-4	ラット 4 週間反復吸入毒性試験 イヌ 4 週間反復吸入毒性試験	4.2.3.2 4.2.3.2
B-43 ^{b)}	99.0	ND	0.07	ND	4.2.3.2-5	幼若ラット 4 週間反復吸入毒性試験	4.2.3.2
G0-■■■ ^{a)}	92.5	ND	0.08	ND	4.2.3.6-1	ウサギ眼粘膜刺激性試験	4.2.3.6

—: 設定せず ND: No data

a) CS-8958-B20 (原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物との混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方)

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（2/2）

R-125489

ロット番号	純度 (%)	不純物 (%)		資料番号	試験の種類	記載箇所
		max	計			
L-0071- ■■■ A	99.0	0.5	1.0	4.2.3.1-5 4.2.3.1-6	マウス単回静脈内投与毒性試験 ラット単回静脈内投与毒性試験	4.2.3.1 4.2.3.1
SS ■■■	98.4	0.61	1.64	4.2.3.3-2 4.2.3.3-4	復帰突然変異試験 染色体異常試験	4.2.3.1 4.2.3.1

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

5. 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法 (媒体/組成)	投与量 (mg/kg)	性及び 1群の動物数	最大非致死量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	資料番号
被験物質：CS-8958							
ラット/ HanIbm：WIST	吸入投与 (空気/ 5.385 mg/L)	178.6	雌雄各 5	178.6	> 178.6	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-1
イヌ/ ビーグル	吸入投与 (空気/ 1.254 mg/L)	雄 40.182 雌 39.641	雌雄各 1	雄 40.182 雌 39.641	雄 > 40.182 雌 > 39.641	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-2
幼若ラット/ HanRcc：WIST	吸入投与 (空気/0.630, 1.34, 2.39 mg/L)	0, 28, 60, 105	雌雄各 5	105	> 105	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-7
マウス/ HanIbm：NMRI	静脈内投与 (8.75% HP-β-CD 添加生理食塩液/ 12.5 mg/mL)	0, 125	雌雄各 5	125	> 125	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-3
ラット/ HanIbm：WIST	静脈内投与 (8.75% HP-β-CD 添加生理食塩液/ 12.5 mg/mL)	0, 125	雌雄各 5	125	> 125	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-4
被験物質：R-125489							
マウス/ HanIbm：NMRI	静脈内投与 (8.75% HP-β-CD 添加生理食塩液/ 7 mg/mL)	0, 70	雌雄各 5	70	> 70	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-5
ラット/ HanIbm：WIST	静脈内投与 (8.75% HP-β-CD 添加生理食塩液/ 7 mg/mL)	0, 70	雌雄各 5	70	> 70	薬物投与に関連した変化なし	4.2.3.1-6

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験は実施していない。

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット2週間反復吸入投与毒性試験（1/3）

Report Title: Inhalation toxicity study in rat treated with CS-8958* for 14 days

Test Article: CS-8958 (CS-8958*)

Species/Strain: Hanlbn: WIST rats

Study No.: 4.2.3.2-1

Initial Age: 9/12 week age (male/female)

Duration of Dosing: 14 days

Date of First Dose: 20

Duration of Postdose: 14 days

Method of Administration: Inhalation

GLP Compliance: Yes

Vehicle/Formulation: Air

Special Features: Post dose recovery period (14 days) was set for control and treated groups (five animals for each sex). Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 15. Blood collection was done at 0.02 and 0.5, 1, 3, 6 and 24 h after treatment.

The estimated dose levels in TK groups (male/female) were 20.5/21.6 mg/kg, 48.7/50.8 mg/kg and 97.0/101.9 mg/kg on Day 1, and 22.9/24.5 mg/kg, 41.9/44.2 mg/kg and 84.8/89.7 mg/kg on Day 15.

No Observed Adverse-Effect Level: 84.9 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		21.6		45.4		84.9	
	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
C_{max} (ng/mL)								
CS-8958*:								
Day 1	1058.1	1084.7	1264.4	1204.6	1870.9	2009.9		
Day 15	644.0	665.2	1078.8	1181.4	1232.5	1222.3		
R-125489:								
Day 1	399.2	355.8	688.9	470.4	900.0	756.0		
Day 15	378.2	310.1	389.7	778.4	732.5	468.7		
t_{max} (h)								
CS-8958*:								
Day 1	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		
Day 15	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		
R-125489:								
Day 1	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		
Day 15	0.02	0.50	0.02	1.00	0.02	0.02		
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)								
CS-8958*:								
Day 1	1589.4	1282.9	2228.2	1748.1	2480.6	2639.4		
Day 15	1206.2	1206.1	2345.4	2625.0	2649.2	2585.1		
R-125489:								
Day 1	2943.8	2217.7	5218.8	4109.6	6982.9	4894.9		
Day 15	3930.6	3502.4	4630.1	6188.9	8062.6	6030.4		

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット2週間反復吸入投与毒性試験 (2/3)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{e)}			21.6			45.4			84.9		
	M:15	F:15		M:15	F:15		M:15	F:15		M:15	F:15	
Number of Animals												
Noteworthy Findings												
Dead or Sacrificed Moribund	1	0		0	0		0	0		0	0	
Clinical Observations	—	—		—	—		—	—		—	—	
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b),e)}	284.9 g	215.8 g		-1	-1		-1	0		+1	0	
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b),c),d)}	21.0 g	16.0 g		-6*	-1		-6*	-6		0	-3	
Ophthalmology	—	—		—	—		—	—		—	—	
Hematology												
RBC (T/L)	9.09	8.64		9.11	8.49		9.17	8.39		9.07	8.32*	
MCH (fmol)	1.14	1.16		1.18	1.19		1.18	1.19		1.19*	1.20**	
MCV (fL)	53.2	53.3		53.8	54.4		53.9	54.8**		54.4	55.4**	
Blood Chemistry	—	—		—	—		—	—		—	—	
Urinalysis	—	—		—	—		—	—		—	—	
Organ Weight ^{e)}	—	—		—	—		—	—		—	—	
Gross Pathology ^{e)}	—	—		—	—		—	—		—	—	
Histopathology ^{e)}	—	—		—	—		—	—		—	—	
Lung												
Increase in the incidence of alveolar macrophages	1	3		4	4		5	6		5	5	

—: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) $\Delta\%$: For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

c) At the end of dosing period.

d) N = 3; food consumption was recorded for one cage per five animals.

e) N = 10

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット 2週間反復吸入投与毒性試験 (3/3)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		21.6		45.4		84.9	
	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Postdose Evaluation								
Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—
Body Weight (Δ%) ^{b),c)}	315.6 g	229.1 g	+2	-1	+1	0	0	+1
Food Consumption (Δ%) ^{b),c),d)}	22.0 g	17.9 g	-1	-4	0	-7	+7	+2
Ophthalmology	—	—	—	—	—	—	—	—
Hematology								
RBC (T/L)	9.07	8.17	8.67*	8.04	8.74	8.25	8.86	7.82*
MCH (fmol)	1.13	1.19	1.17	1.22	1.16	1.22	1.17	1.27**
MCV (fL)	53.5	56.7	55.7	57.7	54.9	57.6	54.3	59.7*
Blood Chemistry	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinalysis	—	—	—	—	—	—	—	—
Organ Weight	—	—	—	—	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology								
Lung	—	—	—	—	—	—	—	—
Increase in the incidence of alveolar macrophages	2	0	2	0	2	3	1	1

—: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) Δ%. For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

c) At the end of recovery period.

d) N = 1; food consumption was recorded for one cage per five animals.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：イヌ2週間反復吸入投与毒性試験 (1/2)

Report Title: Inhalation toxicity study in dogs treated with CS-8958* for 14 days

Test Article: CS-8958*

Species/Strain: Beagle dogs

Study No.: 4.2.3.2-2

Initial Age: 8 to 11 months

Location in CTD: 4.2.3.2

Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

GLP Compliance: Yes

Duration of Dosing: 14 Days

Duration of Postdose: Non

Method of Administration: Inhalation

Vehicle/Formulation: Air

Special Features: The toxicokinetics study was done on Day 1 and 14. Blood collection was done before, immediately after (within 5 min) and at 0.5, 1, 3, 6 and 24 h after completion of exposure.

No Observed Adverse-Effect Level: 38.1 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}			3.66			10.81			38.1		
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics												
C_{max} (ng/mL)												
CS-8958*:												
Day 1	NE	NE	396.0	492.3	809.7	1690.4	2717.5	5362.2				
Day 14	NE	NE	496.6	738.6	1266.2	555.3	2573.6	2204.9				
R-125489:												
Day 1	NE	NE	126.4	106.5	275.4	353.8	1199.8	1275.1				
Day 14	NE	NE	180.5	448.7	376.6	533.6	1272.4	1706.6				
t_{max} (h)												
CS-8958*:												
Day 1	NE	NE	0.08	0.22	0.08	0.08	0.08	0.08				
Day 14	NE	NE	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08				
R-125489:												
Day 1	NE	NE	1.67	1.00	1.67	0.08	1.36	2.33				
Day 14	NE	NE	2.03	0.08	0.36	0.08	2.33	0.39				
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)												
CS-8958*:												
Day 1	NE	NE	798.6	1239.7	2338.4	2665.5	5157.8	9470.8				
Day 14	NE	NE	1260.7	1679.6	2837.7	1126.2	6203.8	5964.1				
R-125489:												
Day 1	NE	NE	1083.7	1007.0	2228.6	2089.0	8038.2	9214.5				
Day 14	NE	NE	2061.5	2923.6	3990.6	3876.5	14252.6	12786.6				

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：イヌ2週間反復吸入投与毒性試験 (2/2)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}			3.66			10.81			38.1		
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Number of Animals												
Noteworthy Findings												
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b),c)}	13.2 kg	10.6 kg	-8	+9	-2	0	-2	0	0	0	-2	+7
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b),c)}	351 g	350 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinalysis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ECG	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ophthalmology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hematology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blood Chemistry	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Organ Weights	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

—: No findings

-: No noteworthy findings

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) At the end of dosing period

c) $\Delta\%$; For the control group, the means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット4週間反復吸入投与毒性試験（1/4）

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Via Inhalation with CS-8958-B20 for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period

Test Article: CS-8958-B20

Species/Strain: HsdHan: WIST rats
 Initial Age: 8-10/10-12 week age (male/female)
 Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Duration of Dosing: 28 days
 Duration of Postdose: 28 days
 Location in CTD: 4.2.3.2
 Method of Administration: Inhalation
 Vehicle/Formulation: Air or Lactose
 GLP Compliance: Yes

Special Features: There were two control groups in this study. One group was given compressed air and the other was given vehicle. Post dose recovery period (28 days) was set for control and treated groups (five animals for each sex). Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 28. Blood collection was done at 5 min and 0.5, 1, 3, 6 and 23 h after treatment. The estimated dose levels in TK groups were 0/0 (compressed air), 0/0 (vehicle), 0.66/0.83 mg/kg, 1.8/2.3 mg/kg and 5.9/5.8 mg/kg (Day 1/Day 28).

No Observed Adverse-Effect Level: 5.8 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}			0 (vehicle) ^{a)}			0.67			2.1			5.8		
	M:3	F:3	M:3	M:3	F:3	M:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Number of Animals															
Toxicokinetics															
C _{max} (ng/mL)															
CS-8958:															
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	51.0	65.7	206	292	409	607			
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	58.4	86.8	175	146	263	480			
R-125489:															
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	12.6	16.3	38.3	73.9	139	296			
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	24.9	29.7	70.1	72.0	138	144			
t _{max} (h)															
CS-8958:															
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08			
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08			
R-125489:															
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.5	0.5	1	0.08	1	1			
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.08	0.5	0.5	1	1	0.08			
AUC _{0-23h} (ng·h/mL)															
CS-8958:															
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	54.2	59.5	207	314	573	654			
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	102	130	196	177	399	497			
R-125489:															
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	37.0	16.4	175	297	961	1090			
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	126	116	680	772	1304	1314			

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験 (2/4)

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}		0 (vehicle) ^{a)}		0.67		2.1		5.8	
	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Number of Animals										
Noteworthy Findings										
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b),c)}	0	0	306.6 g	221.1 g	-1	-2	-2	+3	-5	+2
Food Consumption ($\Delta\%$) Day 1-5 ^{b),d)}	-3	-2	22.6 g	16.5 g	-5	-5	-10*	+2	-12*	+3
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b),c),d)}	+1	-1	19.2 g	14.7 g	-3	-5	-3	+1	-5	+1
Ophthalmology ^{e)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs vehicle control): * $P < 0.05$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) $\Delta\%$: For the controls (vehicle) group, means in the group are shown. For the control (compressed air) and treated groups, percent differences from the control (vehicle) group are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

c) At the end of dosing period.

d) N = 3; food consumption was recorded for one cage per five animals.

e) N = 10

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット4週間反復吸入投与毒性試験 (3/4)

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}			0 (vehicle) ^{a)}			0.67			2.1			5.8		
	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	
Number of Animals															
Noteworthy Findings															
Hematology															
MCHC (mmol/L)	22.95	23.86	23.11	24.07	23.33	23.81	23.27	23.87	23.09	23.30**					
RET1 (G/L)	207	205	197	174	171	186	191	178	188	208*					
WBC (G/L)	7.62	5.76	6.91	4.62	7.82	3.80	7.02	5.85	8.85*	7.18**					
NEUT (G/L)	1.35	0.72	1.05	0.63	1.45	0.60	1.24	0.74	1.59*	0.99					
BASO (G/L)	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03	0.01	0.03	0.02	0.03	0.03**					
LYMPH (G/L)	5.99	4.84	5.60	3.81	6.07	3.04	5.53	4.92	6.92	5.92**					
Blood Chemistry															
Glucose (mmol/L)	5.68	5.95	5.60	5.99	5.97	6.15	5.51	5.63	5.80	4.93**					
LDH (U/L)	257.0**	160.2	175.9	138.6	126.7*	120.5	241.0**	135.5	290.8**	174.8*					
Na (mmol/L)	145.8	144.0	145.8	145.0	145.5	145.6	146.7	145.6	146.7	146.8**					
IP (mmol/L)	2.15	1.75	2.24	1.54	2.10	1.57	2.19	1.73	2.13	1.99**					
Urinalysis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
Organ Weight	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
Histopathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					

—: No findings - : No noteworthy findings

Statistics (vs vehicle control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：ラット4週間反復吸入投与毒性試験 (4/4)

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}			0 (vehicle) ^{a)}			0.67			2.1			5.8		
Postdose Evaluation															
Number of Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	F:5
Noteworthy Findings															
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b),c)}	+3	-2	347.6 g	235.9 g	+4	+2	0	+4	-2	+4	-2	+6	-2	+6	+6
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b),c),d)}	0	-8	21.3 g	16.3 g	+1	+6	-5	+4	-3	+4	-3	+5	-3	+5	+5
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

—: No findings -: No noteworthy findings

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) $\Delta\%$: For the control (vehicle) group, means in the group are shown. For the control (compressed air) and treated groups, percent differences from the control (vehicle) group are shown.

c) At the end of recovery period.

d) N = 1; food consumption was recorded for one cage per five animals.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：イヌ4週間反復吸入投与毒性試験（1/2）

Report Title: Repeated dose toxicity study in beagle dogs treated via inhalation with CS-8958-B20 for 28 days Test Article: CS-8958-B20

Species/Strain: Beagle dogs Study No.: 4.2.3.2-4
 Initial Age: 6 to 7 months Location in CTD: 4.2.3.2
 Date of First Dose: ■■■■■, 20■■■■ GLP Compliance: Yes
 Duration of Dosing: 14 Days
 Duration of Postdose: Non
 Method of Administration: Inhalation
 Vehicle/Formulation: Lactose

Special Features: The toxicokinetics study was done on Day 1 and 28. Blood collection was done before, immediately after (within 5 min) and at 0.5, 1, 3, 6 and 23 h after completion of exposure. In addition, blood collection was done at 23 h after completion of exposure on Days 7 and 14.

No Observed Adverse-Effect Level: 5.76 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		0.58		1.92		5.76	
	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics								
C_{max} (ng/mL)								
CS-8958:								
Day 1	NE	NE	114	133	392	286	962	813
Day 28	NE	NE	194	117	425	319	1107	1181
R-125489:								
Day 1	NE	NE	40.1	45.0	113	84.5	359	332
Day 28	NE	NE	71.5	54.0	156	150	485	503
t_{max} (h)								
CS-8958:								
Day 1	NE	NE						
Day 28	NE	NE						
R-125489:								
Day 1	NE	NE						
Day 28	NE	NE						
AUC_{0-23h} (ng·h/mL)								
CS-8958:								
Day 1	NE	NE	221	259	935	716	2095	1877
Day 28	NE	NE	369	243	1030	801	2624	2599
R-125489:								
Day 1	NE	NE	194	175	830	549	2951	2463
Day 28	NE	NE	795	713	1824	1539	5081	4345

NE: Not examined

a) Control animals were treated with vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：イヌ 4 週間反復吸入投与毒性試験 (2/2)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}				0.58				1.92				5.76			
	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Number of Animals																
Noteworthy Findings																
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b),c)}	9.3 kg	8.1 kg	-10	-12	-10	-12	-10	-12	-10	-12	-10	-12	-10	-12	-10	-12
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b),c)}	322 g	288 g	-4	-6	-4	-6	-4	-6	-4	-6	-4	-6	-4	-6	-4	-6
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinalysis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ECG	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ophthalmology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hematology (Day 24)																
Fibrinogen (g/L)	2.6	2.2	3.7*	2.6	3.7*	2.6	2.6	2.6	2.4	2.3	2.6	2.3	2.4	2.3	2.6	2.5
PLT (G/L)	385	371	353	488*	353	488*	353	488*	339	351	400	351	339	351	400	451
Blood Chemistry (Day 24)																
IP (mmol/L)	2.33	2.28	2.10	2.35	2.10	2.35	2.10	2.35	2.14	2.87*	2.31	2.87*	2.14	2.87*	2.31	2.70
Organ Weights	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

—: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs vehicle control): * $P < 0.05$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) At the end of dosing period

c) $\Delta\%$: For the control group, the means in the group are shown. For the treated groups, percent differences from the control group are shown.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：幼若ラット4週間反復吸入投与毒性試験（1/3）

Report Title: Repeated dose toxicity Study in juvenile rats treated via inhalation with CS-8958-B20 for 28 days Test Article: CS-8958

Species/Strain: Rats/HanRcc: WIST
Initial Age: 27 days
Date of First Dose: 20Duration of Dosing: 28-Day
Duration of Postdose: none
Method of Administration: Inhalation
Vehicle/Formulation: Lactose/AerosolStudy No.: 4.2.3.2-5
Location in CTD: 4.2.3.2
GLP Compliance: Yes

Special Features: Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 28. Blood collection was done at 5 min and 1, 6, and 23 hours after treatment. The estimated dose levels in TK groups were 0/0 (compressed air), 0/0 (vehicle), 0.57/0.66 mg/kg, 2.5/2.6 mg/kg and 10/8.5 mg/kg (Day 1/Day 28).

No Observed Adverse-Effect Level: 9.1 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}			0 (vehicle) ^{a)}			0.69			2.6			9.1			
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics																
C_{max} (ng/mL)																
CS-8958:																
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	46.7	36.0	46.7	36.0	160	210	46.7	36.0	845	870
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	78.9	66.9	78.9	66.9	363	352	78.9	66.9	713	698
R-125489:																
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	41.8	47.0	41.8	47.0	203	204	41.8	47.0	921	756
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	17.2	19.9	17.2	19.9	100	83.5	17.2	19.9	221	155
t_{max} (h)																
CS-8958:																
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
R-125489:																
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
AUC_{0-23h} (ng·h/mL)																
CS-8958:																
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	55.1	47.0	55.1	47.0	187	241	55.1	47.0	914	1306
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	93.0	81.1	93.0	81.1	398	378	93.0	81.1	758	702
R-125489:																
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	54.3	57.8	54.3	57.8	483	410	54.3	57.8	2456	2395
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	23.6	26.4	23.6	26.4	798	698	23.6	26.4	1697	1422

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：幼若ラット4週間反復吸入投与毒性試験 (2/3)

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}			0 (vehicle) ^{a)}			0.69			2.6			9.1	
	M:3	F:3	F:3	M:3	F:3	F:3	M:3	F:3	F:3	M:3	F:3	F:3	M:3	F:3
Number of Animals														
Toxicokinetics														
C _{23h} (ng/mL) ^{b)}														
R-125489:														
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0	<10.0	14.6	14.3
Day 15	NE	NE	NE	NE	NE	NE	<10.0	<10.0	<10.0	15.8	16.0	16.0	37.0	25.3
Day 28	NE	NE	NE	NE	NE	NE	<10.0	<10.0	<10.0	19.3	15.6	15.6	33.0	26.9

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) C_{23h} of CS-8958 are below the lower limit of quantification (10 ng/mL) in all dose groups.

7. 反復投与毒性試験：重要な試験：幼若ラット4週間反復吸入投与毒性試験（3/3）

Dose (mg/kg/day)	0 (compressed air) ^{a)}		0 (vehicle) ^{a)}		0.69		2.6		9.1	
	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Number of Animals										
Noteworthy Findings										
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Functional Observation Battery	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Locomotor Activity	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b),c)}	-2	0	201.0 g	151.8 g	0	-2	0	-3	+1	-1
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b),c)}	+1	-7	17.7 g	13.4 g	+5	+7	+3	+8	+5	+5
Ophthalmology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hematology ^{e)}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blood Chemistry ^{e)}										
Na (mmol/l)	145.1	143.0	144.1	143.2	145.2	144.5*	146.4**	144.5*	146.9**	146.5**
Cl (mmol/l)	106.4	105.3	105.2	105.8	106.8**	107.1	106.8**	106.9	107.4**	107.3
Urinalysis ^{e)}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Organ Weight	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Gross Pathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Histopathology	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

—: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs vehicle control): * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air or vehicle (lactose) under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) $\Delta\%$: For the control (vehicle) group, means in the group are shown. For the control (compressed air) and treated groups, percent differences from the control (vehicle) group are shown.

c) At the end of dosing period.

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験 (1/5)Report Title : *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* Reverse Mutation Assay with CS-8958*

Test article : CS-8958

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells

Study No.: 4.2.3.3-1

Strains: *S. typhimurium* and *E. coli*

Location in CTD: 4.2.3.3

Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 15%

GLP Compliance: Yes

Vehicles: Test Article: DMSO

Date of Treatment: 19

Treatment: Plate incorporation method and preincubation method

Cytotoxic Effects: None, Genotoxic Effects: None

No. of Independent Assays: 2
 No. of replicate cultures: 3
 No. of Cells Analyzed/Culture: -
 Positive Controls: DMSO or deionised water

Metabolic activation	Test article	Dose (µg/plate)	Assay #1 Numbers of Revertants/plate				
			TA100	TA98	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without activation	Negative control	100 µL/plate	127	15	12	13	61
	Vehicle control		103	14	11	15	54
	CS-8958		104	14	11	14	50
			100	15	10	16	49
			333	16	10	13	55
			1000	16	12	19	61
			2500	11	12	17	43
5000	11	10	14	41			
Positive control ^{a)}		816*	413*	752**	154**	752*	
With activation	Negative control	100 µL/plate	170	24	9	16	58
	Vehicle control		171	19	9	21	54
	CS-8958		148	17	9	14	59
			162	18	9	18	61
			144	20	8	13	60
			170	17	6	15	60
			2500	149	19	7	16
5000	157	20	7	12	56		
Positive control ^{b)}		1580*	773*	133**	164**	180*	

Assay #1: Plate incorporation method

*: Increased more than twice over the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2uvrA)

**: Increased more than three times over the vehicle control (for TA1535 and TA1537)

a) TA100, TA1535: Sodium azide (10.0 µg/plate); TA98 (10.0 µg/plate), TA1537 (50.0 µg/plate); 4-nitro-o-phenylene-diamine; WP2uvrA: Methyl methane sulfonate (5.0 µL/plate)

b) TA100, TA98, TA1535, TA1537: 2-Aminoanthracene (2.5 µg/plate); WP2uvrA: 2-Aminoanthracene (10.0 µg/plate)

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験 (2/5)

Metabolic activation	Test article	Dose (μg /plate)	Assay #2 Numbers of Revertants/plate					
			TA100	TA98	TA1535	TA1537	WP2uvrA	
Without activation	Negative control		100	21	14	21	57	
	Vehicle control	100 μL/plate	94	22	15	23	53	
	CS-8958		33.0	96	21	14	25	50
			100	90	15	12	26	54
			333	104	18	16	25	60
			1000	98	22	13	24	55
			2500	68	13	9	22	41
			5000	64	20	15	14	55
		Positive control ^{a)}		1075*	238*	1127**	95**	200*
		Negative control		123	26	9	27	54
With activation	Vehicle control	100 μL/plate	127	30	6	31	60	
	CS-8958		33.0	116	26	7	29	60
			100	126	22	10	31	55
			333	112	19	8	34	67
			1000	124	29	9	34	63
			2500	124	25	11	36	67
			5000	128	30	13	30	62
		Positive control ^{b)}		874*	705*	123**	106**	170*

Assay #2: Preincubation method

*: Increased more than twice over the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2uvrA)

**: Increased more than three times over the vehicle control (for TA1535 and TA1537)

a) TA100, TA1535: Sodium azide (10.0 μg/plate); TA98 (10.0 μg/plate), TA1537 (50.0 μg/plate); 4-nitro-o-phenylene-diamine; WP2uvrA: Methylmethane sulfonate (5.0 μL/plate)

b) TA100, TA98, TA1535, TA1537: 2-Aminoanthracene (2.5 μg/plate); WP2uvrA: 2-Aminoanthracene (10.0 μg/plate)

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験 (3/5)

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Study of R-125489

Test article: R-125489

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
 Strains: *S. typhimurium* and *E. coli*
 Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 7.1%
 Vehicles: Test Article: DMSO
 Treatment: Preincubation method for 48 h

Study No.: 4.2.3.3-2
 Location in CTD: 4.2.3.3
 GLP Compliance: Yes
 Date of Treatment: 20

Cytotoxic Effects: None, Genotoxic Effects: None

Metabolic activation	Test article	Dose (µg/plate)	Assay #1 Number of revertants/plate (Mean)				
			TA100	TA98	TA1535	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
Without activation	DMSO	100 µL/plate	116	26	11	7	43
	R-125489	9.77	126	22	12	3	32
		19.5	131	22	12	4	36
		39.1	118	18	13	3	46
		78.1	124	22	7	4	36
		156	103	23	9	6	42
		313	109	21	10	31	31
		625	120	20	8	3	38
		1250	118	19	13	4	39
		2500	112	17	8	2	38
5000	121	20	6	6	35		
AF2		0.01	562*				
		0.02					
Sodium azide		0.1	554*				
ICR-191		0.5		298**			
		1			3582**		

a) Two plates/dose for the dose range-finding test and 4 plates/dose for the reverse mutation test

Assay #1: Dose range-finding test

*: Increased to more than twice the value for the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2*uvrA*)

**: Increased to more than three times the value for the vehicle control (for TA1535 and TA1537)

AF2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験 (4/5)

Metabolic activation	Test article	Dose (µg/plate)	Assay #1: Number of revertants/plate (Mean)					
			TA100	TA98	TA1535	TA1537	WP2uvr4	
With activation	DMSO	100 µL/plate	123	26	8	10	33	
	R-125489	9.77	124	28	9	7	26	
		19.5	137	26	9	7	34	
		39.1	146	24	5	8	40	
		78.1	133	25	9	5	40	
		156	123	26	8	7	34	
		313	134	23	10	5	44	
		625	131	21	12	5	34	
		1250	119	19	12	9	33	
		2500	126	31	10	8	37	
		5000	120	24	11	6	40	
		Benzo(a)pyrene	5	760*	196*			
		2-Aminoanthracene	2			335**	258**	
			20					464*

Assay #1: Dose range-finding test

*: Increased to more than twice the value for the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2uvr4)

**: Increased to more than three times the value for the vehicle control (for TA1535 and TA1537)

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験 (5/5)

Metabolic activation	Test article	Dose (µg/plate)	Assay #2 Number of revertants/plate (Mean)				
			TA100	TA98	TA1535	TA1537	WP2uvrA
Without activation	DMSO	100 µL/plate	137	24	13	6	42
	R-125489	313	139	25	11	6	41
		625	132	31	11	6	40
		1250	133	29	7	6	38
		2500	138	32	9	5	35
		5000	140	28	7	6	39
	AF2	0.01	537*				
		0.02					
		0.1		563*			374*
	Sodium azide	0.5			274**		
ICR-191	1				3955**		
With activation	DMSO	100 µL/plate	135	29	7	9	38
	R-125489	313	144	26	9	11	41
		625	132	34	9	10	42
		1250	126	25	9	10	40
		2500	145	31	6	9	47
		5000	152	34	9	8	33
	Benzo(a)pyrene	5	894*	245*			
	2-Aminoanthracene	2			303**	230**	
		20					535*

Assay #2: Reverse mutation test

*: Increased to more than twice the value for the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2uvrA)

**: Increased to more than three times the value for the vehicle control (for TA1535 and TA1537)

AF2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (1/3)Report Title: Chromosome Aberration Assay in Human Lymphocytes *in vitro* with CS-8958*

Test article: CS-8958

Test for Induction of: Chromosome aberration

No. of Independent Assays: 2

Study No.: 4.2.3.3-3

Strains: Human lymphocytes

No. of Replicate Cultures: 2

Location in CTD: 4.2.3.3.3

Metabolizing System: PE/BNF induced rat liver S9, 3.1%

No. of Cells Analyzed/Culture: 100

GLP Compliance: Yes

Vehicles: Test Article: DMSO

Positive Controls: Nutrient medium

Date of Treatment: 19 to 20

Treatment: Short treatment for 4 h with and without S9; continuous treatment for 22 h without S9

Cytotoxic Effects: None, Genotoxic Effects: None

Treatment time / Preparation interval (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	Mitotic Index (%)	Polyploid Cell Number (%)	Aberrant cell Number (%)
4 / 22	Without Activation	Untreated		100.0	0.0	0.5
		Vehicle	0	100.0	0.5	0.5
		CS-8958	250	83.3	0.5	1.5
			500	94.0	0.5	1.5
			1000 ^P	77.0	0.5	1.5
4 / 22	With Activation	Ethylmethane sulfonate	440	76.7 [#]	0.0	8.0*
		Untreated	0	100.0	1.0	2.5
		Vehicle	0	100.0	0.5	1.5
		CS-8958	250	110.2	0.0	2.0
			500	89.8	0.5	0.0
22 / 22	Without Activation	Cyclophosphamide	1000 ^P	85.6	0.0	0.5
			37.5	37.3 [#]	0.0	15.5*
			100.0	100.0	0.5	1.0
		Untreated	0	100.0	0.5	1.0
			Vehicle	0	100.0	0.5
CS-8958	250	107.3	0.0	2.0		
	500	120.1	0.0	0.0		
	1000 ^P	127.4	0.0	0.0		
Ethylmethane sulfonate	440	42.8 [#]	0.0	9.5*		

P: precipitation occurred

Positive result, #: Statistical significant increase ($P \leq 0.05$) in human lymphocytes with chromosomal aberration (Fischer's exact test)

#: For the positive control groups, the relative values of the mitotic index are related to the untreated group.

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2/3)

Treatment time / Preparation interval (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	Mitotic Index (%)	Polyploid Cell Number (%)	Aberrant cell Number (%)
4 / 46	With Activation	Untreated		100.0	0.0	0.0
		Vehicle	0	100.0	0.5	1.0
		CS-8958	250	81.0	0.0	0.5
			500	88.6	0.0	0.0
			1000 ^P	81.4	0.5	2.0
		22 / 46	Without Activation	Cyclophosphamide	37.5	21.1 [#]
Untreated				100.0	0.0	1.5
Vehicle	0			100.0	0.0	0.5
CS-8958	250			88.5	0.0	2.0
	500			67.0	0.0	1.0
	1000 ^P			74.2	0.0	0.5
		Ethylmethane sulfonate	330	51.6 [#]	0.0	9.5 [*]

P: precipitation occurred

Positive result, *: Statistical significant increase ($P \leq 0.05$) in human lymphocytes with chromosomal aberration (Fischer's exact test)

#: For the positive control groups, the relative values of the mitotic index are related to the untreated group

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (3/3)

Report Title: Chromosome Aberration Study of R-125489 with Mammalian Cultured Cells

Test Article: R-125489

Test for Induction of: Chromosome aberration

No. of Independent Assays: 1

Study No.: 4.2.3.3-4

Strains: CHL cells

No. of Replicate Cultures: 2

Location in CTD: 4.2.3.3

Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 5%

No. of Cells Analyzed/Culture: 100

GLP Compliance: Yes

Vehicles:

Test Article: Water for injection

Date of Treatment: ■■■, 20■■■

Treatment: Pulse treatment 6 h with and without S9; continuous treatment for 24 h without S9

Positive Controls: DMSO or physiological saline

Cytotoxic Effects: None, Genotoxic Effects: None

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	Relative Cell Number (%)	Polyloid Cell Number (%)	Aberrant cell Number (%)
6	Without Activation	Untreated		100.0	0.0	0.0
		Vehicle	0	100.0	0.0	0.0
		R-125489	1250	101.6	0.0	0.5
			2500	102.4	0.0	0.5
			5000	103.2	0.0	2.0
		6	With Activation	Mitomycin C	0.1	NE
Untreated				104.0	0.0	1.0
Vehicle	0			100.0	0.0	0.5
R-125489	1250			75.2	0.0	0.0
	2500			79.2	0.0	1.0
	5000			68.8	0.0	0.5
24	Without Activation	Benzo(a)pyrene	10	NE	0.0	16.0 *
		Untreated		101.0	0.0	0.0
		Vehicle	0	100.0	0.0	0.0
		R-125489	1250	135.1	0.0	0.0
			2500	144.3	0.0	0.0
			5000	127.8	0.0	0.0
Mitomycin C	0.05	NE	0.0	27.5 **		

Positive result. *: 10% ≤ aberrant cells < 20%, **: 20% ≤ aberrant cells < 50%.

NE: Not examined.

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：マウスリンフォームマ TK 試験 (1/2)

Report Title: Cell Mutation Assay at The Thymidine Kinase Locus (TK⁺) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells with CS-8958* Test Article: CS-8958

Test for Induction of: TFT resistant colonies No. of Independent Assays: 2 Study No.: 4.2.3.3-5
 Strains: L5178Y No. of replicate cultures: 2 Location in CTD: 4.2.3.3
 Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 2.5% No. of Cells Analyzed/Culture: - GLP Compliance: Yes
 Vehicles: Test Article: DMSO Positive Controls: Nutrient medium or DMSO Date of Treatment: 19

Treatment: Short treatment for 4 h with and without S9; continuous treatment for 24 h without S9

Cytotoxic Effects: None, Genotoxic Effects: None

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	Experiment 1, Culture 1			Experiment 1, Culture 2				
				RCE 1	RTG	MF (×10 ⁶ cells)	IF	RCE 1	RTG	MF (×10 ⁶ cells)	IF
4	Without Activation	Untreated		100.0	100.0	53	-	100.0	100.0	85	-
		Vehicle		100.0	100.0	69	1.0	100.0	100.0	85	1.0
		CS-8958	28.9	63.7	NE	NE	NE	101.8	NE	NE	NE
			57.9	81.7	123.2	65	0.9	103.6	111.3	127	1.5
			116	97.8	134.3	54	0.8	96.6	102.3	130	1.5
	With Activation		232	66.7	110.8	64	0.9	89.0	103.2	149	1.8
			463	73.6	103.7	70	1.0	101.8	110.2	168	2.0*
			926	84.8	140.1	74	1.1	98.3	116.0	160	1.9
			13.0	76.5	55.4	204	3.0*	64.4	54.8	298	3.5*
				100.0	100.0	61	-	100.0	100.0	69	-
4	Without Activation	Untreated		100.0	100.0	59	1.0	100.0	100.0	77	1.0
		Vehicle		69.8	NE	NE	NE	98.4	NE	NE	NE
		CS-8958	28.9	84.7	89.5	82	1.4	100.0	102.7	85	1.1
			116	104.2	83.8	99	1.7	96.8	99.5	106	1.4
			232	86.2	118.6	65	1.1	92.2	81.3	133	1.7
	With Activation		463	89.3	86.5	115	2.0*	95.2	130.8	95	1.2
			926	87.7	169.1	116	2.0*	90.8	98.0	119	1.5
			3.0	65.7	58.6	193	3.3*	80.4	62.8	180	2.3*

RCE 1: Relative cloning efficiency 1, RTG: Relative total growth, MF: Mutant frequency, IF: Induction factor

MMS: Methyl methane sulfonate, 3-MC: 3-methylcholanthrene, NE: Not examined

*: Increased more than twice over the vehicle control

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

8. *In vitro* 遺伝毒性試験：マウスリンフォーム TK 試験 (2/2)

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Experiment 1, Culture 1			Experiment 2, Culture 2					
				RCE 1	RTG	MF ($\times 10^6$ cells)	IF	RCE 1	RTG	MF ($\times 10^6$ cells)	IF	
24	Without Activation	Untreated		100.0	100.0	120	-	100.0	100.0	115	-	
		Vehicle		100.0	100.0	96	1.0	100.0	100.0	100	1.0	
		CS-8958	28.9	100.0	NE	NE	NE	NE	96.7	NE	NE	NE
			57.9	84.8	122.1	94	1.0	125.1	128.5	101	1.0	
			116	89.9	100.0	137	1.4	115.5	125.3	112	1.1	
			232	91.7	111.8	115	1.2	113.3	111.0	170	1.7	
			463	110.2	127.0	98	1.0	113.3	105.1	129	1.3	
MMS	926	84.8	116.7	106	1.1	120.1	93.1	129	1.3			
		13.0	40.0	24.1	928	9.7*	46.4	24.3	926	9.3*		

RCE 1: Relative cloning efficiency 1, RTG: Relative total growth, MF: Mutant frequency, IF: Induction factor

MMS: Methyl methane sulfonate, NE: Not examined

*: Increased more than twice over the vehicle control.

9. *In vivo* 遺伝毒性試験：げっ歯類を用いる小核試験

Report Title: Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of The Mouse with CS-8958*

Test article: CS-8958*

Test for Induction of: Polychromatic Erythrocyte with Micronuclei in Bone Marrow Treatment Schedule: Single dosing Study No.: 4.2.3.3-6

Species/Strain: NMRI mice

Location in CTD: 4.2.3.3

Age: 8-12 weeks

Sampling Time: 24 h and 48 h after dosing

Cells Evaluated: Polychromatic erythrocyte

GLP Compliance: Yes

Vehicle/Formulation: Polychromatic erythrocyte
cellulose

Date of Dosing: [REDACTED] and [REDACTED], 19[REDACTED]

No. of Cells Analyzed/Animal: 2000

Toxic/Cytotoxic Effects: The dosing animals expressed slight toxic reactions such as reduction of spontaneous activity, eyelid closure and apathy at the highest dose of 2000 mg/kg. The mean number of NCEs was increased 48 h after dosing with the highest dose, and this indicated CS-8958* had cytotoxic effect in bone marrow.

Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (mg/kg)	24 h		48 h	
		No. of Animals	PCEs with micronuclei (%)	No. of Animals	PCEs with micronuclei (%)
Vehicle CS-8958	0	10 (M:5, F:5)	0.080	NE	NE
	500	10 (M:5, F:5)	0.020	NE	NE
	1000	10 (M:5, F:5)	0.120	NE	NE
Cyclophosphamide	2000	10 (M:5, F:5)	0.110	10 (M:5, F:5)	0.050
	40.0	10 (M:5, F:5)	2.400*	NE	NE
				PCE / NCE	PCE / NCE
				2000 / 1716	2000 / 2306
				2000 / 1903	2000 / 2306
				2000 / 2047	2000 / 2306
				2000 / 1902	2000 / 2306
				2000 / 1893	2000 / 2306

PCE: Polychromatic erythrocyte NCE: Normochromatic erythrocyte

*: Statistical significant increase ($P \leq 0.05$) in PCEs with micronuclei (non parametric Mann-Whitney test)

NE: Not examined

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

10. がん原性試験

該当する試験は実施していない。

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験
該当する試験は実施していない。

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (1/4)

Report Title: Study for Effects of CS-8958 Administered by Inhalation on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats

Test article: CS-8958

Design similar to ICH 4.1.1: Yes
Species / Strain: HanRec:WIST RatsDuration of Dosing: M: 4 Weeks before Pairing up to
Necepsy after Necropsy of the
FemalesStudy No.: 4.2.3.5-1
Location in CTD: 4.2.3.5Initial Age: M: 9 Weeks or more
F: 11 Weeks or moreF: 2 Weeks before Pairing up to Day 6
of Gestation
GLP Compliance: YesDay of Mating: Day 0 of Gestation
Date of First Dose (Males): 20
(Females): 20Day of C-Section: Day 14 of Gestation
Method of Administration: Inhalation
Vehicle / Formulation: Air / Aerosol

Special Features: Toxicokinetics study was done on Day 1 of pre-pairing period for both genders, Day 42 for males and Day 6 of Gestation for females. Blood collection was done at 5 min, 0.5, 1, 3, 6 and 22 h after the end of exposure. The estimated dose levels in TK groups (male/female) were 5.5/6.9 mg/kg, 20/28 mg/kg and 66/64 mg/kg on Day 1, and 6.2/7.0 mg/kg, 18/20 mg/kg and 61/67 mg/kg on the day of last exposure.

No observed Adverse-Effect Level: F₀ Males: General Toxicity 63 mg/kg/day, Reproductivity 63 mg/kg/dayF₀ Females: General Toxicity 63 mg/kg/day, Reproductivity 63 mg/kg/dayF₁ Litters: 63 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.4	19	63
F₀ Males				
Toxicokinetics (Day 1, Day 42) ^{b)}				
C _{max} (ng/mL)				
CS-8958:				
Day 1	NE	330	1280	1611
Day 42	NE	1340	905	701
R-125489:				
Day 1	NE	130	414	636
Day 42	NE	842	610	821
t _{max} (h)				
CS-8958:				
Day 1	NE	0.08	0.08	0.08
Day 42	NE	0.5	0.08	0.5
R-125489:				
Day 1	NE	0.08	0.08	0.08
Day 42	NE	0.5	0.08	0.5

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2/4)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		6.4	19	63
F ₀ Males					
Toxicokinetics (Day 1, Day 42) ^{b)}					
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)			538	2220	3189
CS-8958 :	NE		1138	1863	2141
Day 1					
Day 42					
R-125489 :	NE		782	2841	4668
Day 1	NE		1943	5797	7571
Day 42					
No. Evaluated	22		22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0		0	0	0
Clinical Observations	—		—	—	—
Necropsy Observations	—		—	—	—
Body Weight (Δ%) ^{c)} : Day 28 of Pre-pairing Period	340 g		-4	-5	-4
Body Weight (Δ%) ^{c)} : Day 7 of After Pairing Period	356 g		-1	+6	+1
Food Consumption (Δ%) ^{c)} : Day 1-4 of After Pairing Period	24.6 g/animal/day		0	+2	+6
Mean No. Days Prior to Mating (1 st Pairing Period)	4.1		3.6	2.8	3.9
Mean No. Days Prior to Mating (2 nd Pairing Period)	ND		1.0	ND	2.0
No. Males Mated	22		22	22	22
No. Males Copulated	22		21	22	21
No. Fertile Males	22		21	22	20
Organ Weights					
Testis	—		—	—	—
Epididymis	—		—	—	—
Sperm Examinations					
Sperm Motility	—		—	—	—
No. of Sperm Head	—		NE	NE	—
Sperm Morphological Abnormality	—		NE	NE	—

ND: No data NE: Not examined —: No finding -: No noteworthy findings

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

c) Δ%: For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (3/4)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.4	19	63
F ₀ Females				
Toxicokinetics (Day 1 of Pre-pairing Period and Day 6 of Gestation) ^{b)}				
C _{max} (ng/mL)				
CS-8958:				
Day 1 of Pre-pairing Period	NE	282	908	785
Day 6 of Gestation	NE	300	988	1118
R-125489:				
Day 1 of Pre-pairing Period	NE	123	370	449
Day 6 of Gestation	NE	153	552	758
t _{max} (h)				
CS-8958:				
Day 1 of Pre-pairing Period	NE	0.08	0.08	0.08
Day 6 of Gestation	NE	0.08	0.08	0.08
R-125489:				
Day 1 of Pre-pairing Period	NE	0.08	0.08	0.08
Day 6 of Gestation	NE	0.5	0.08	0.08
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)				
CS-8958:				
Day 1 of Pre-pairing Period	NE	409	1653	1873
Day 6 of Gestation	NE	585	1881	3033
R-125489:				
Day 1 of Pre-pairing Period	NE	779	3050	4363
Day 6 of Gestation	NE	1320	5002	7200

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4/4)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.4	19	63
F ₀ Females				
No. Evaluated	22	22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations	—	-	-	-
Necropsy Observations	—	-	-	-
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 14 of Pre-pairing Period	204 g	0	-1	-2
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 7 of Gestation	231 g	0	-1	-3
Food Consumption (Δ%) ^{b)} : Day 8-14 of Pre-pairing Period	15.5 g/animal/day	+3	+3	-1
Food Consumption (Δ%) ^{b)} : Day 0-7 of Gestation	18.4 g/animal/day	+5	+5	-1
Mean No. Days Prior to Mating (1 st pairing period)	4.1	3.6	2.8	3.9
Mean No. Days Prior to Mating (2 nd pairing period)	ND	1.0	ND	2.0
No. Females Mated	22	22	22	22
No. Females Copulated	22	22	22	22
No. Pregnant Females	22	22	22	21
No. Aborted	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	13.9	14.5	14.0	13.6
Mean No. Implantations	13.1	13.3	12.9	12.4
Mean % Pre-implantation Loss	5.6	8.2	8.1	8.7
No. Live Embryos (Mean)	278 (12.6)	271 (12.3)	271 (12.3)	247 (11.8)
No. Embryonic Resorptions (Mean)	11 (0.5)	21 (1.0)	13 (0.6)	14 (0.7)
Mean % Post-implantation Loss	3.8	7.2	4.6	5.4

ND: No data —: No findings -: No noteworthy findings

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) Δ%. For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（1/6）

Report Title: Study for Effects of CS-8958 Administered by inhalation on Embryo-fetal Development in Rats

Test Article: CS-8958

Design similar to ICH 4.1.3: Yes

Duration of Dosing: Day 6 to 17 of Gestation

Study No.: 4.2.3.5-2

Species / Strain: HanRec:WIST Rats

Day of Mating: Day 0 of Gestation

Location in CTD: 4.2.3.5

Initial Age: 11 weeks or more

Day of C-Section: Day 21 of Gestation

GLP Compliance: Yes

Date of First Dose: XXXXXXXXXX, 20XXXX

Method of Administration: Inhalation

Vehicle / Formulation: Air / Aerosol

Special Features: Toxicokinetics study was done for all treated groups on Day 6 and Day 17 of Gestation. Blood collection was done prior to dosing and at 5 min, 0.5, 1, 3, 6 and 22 h after the end of exposure. The estimated dose levels in TK groups were 6.1 mg/kg, 20 mg/kg and 65 mg/kg on Day 6 of gestation, and 6.1 mg/kg, 21 mg/kg and 61 mg/kg on Day 17 of gestation.

No Observed Adverse-Effect Level: F₀ Females General Toxicity and Reproductive Function: 61 mg/kg/dayF₁ Litters: 61 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.3	19	61
Dams				
Toxicokinetics (Day 6, 17 of Gestation) ^{b)}				
<u>C_{max} (ng/mL)</u>				
CS-8958 :	NE	443	1259	1654
Day 6 of Gestation	NE	357	725	877
Day 17 of Gestation				
<u>R-125489 :</u>	NE	138	368	598
Day 6 of Gestation	NE	163	380	563
Day 17 of Gestation				
<u>t_{max} (h)</u>				
CS-8958 :	NE	0.08	0.08	0.08
Day 6 of Gestation	NE	0.08	0.08	0.08
Day 17 of Gestation				
<u>R-125489 :</u>	NE	0.08	0.08	0.08
Day 6 of Gestation	NE	0.08	0.50	0.50
Day 17 of Gestation				
<u>AUC_{0-22h} (ng·h/mL)</u>				
CS-8958 :	NE	691	2165	2972
Day 6 of Gestation	NE	654	1469	2434
Day 17 of Gestation				
<u>R-125489 :</u>	NE	783	2756	4128
Day 6 of Gestation	NE	1324	4101	7282
Day 17 of Gestation				

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 (2/6)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.3	19	61
Dams				
No. Pregnant	22	22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted	0	0	0	0
Clinical Observations	—	-	-	-
Necropsy Observations	—	-	-	-
Body Weight ($\Delta\%$) ^{b)} : Day 17 of Gestation	281 g	0	-2	+1
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b)} : Day 12-18 of Gestation	22.4 g/animal/day	+4	0	+4
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{b)} : Day 18-21 of Gestation	20.8 g/animal/day	+7	+7	+13 **
Mean No. Corpora Lutea	14.9	14.3	14.7	15.5
Mean No. Implantations	13.8	12.7	13.1	14.0
Mean % Preimplantation Loss	7.6	11.1	10.5	10.0
Litters				
No. Litters Evaluated	22	22	22	22
No. Live Fetuses (Mean)	291 (13.2)	272 (12.4)	268 (12.2)	281 (12.8)
No. Embryonic Resorptions (Mean)	11 (0.5)	7 (0.3)	19 (0.9)	25 (1.1)
No. Fetal Resorptions (Mean)	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0)
No. Dead Fetuses (Mean)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters with No Live Fetuses	0	0	0	0
No. Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	4.0	2.5	7.3	8.5 #
Mean Fetal Body Weight ($\Delta\%$) ^{b)} : Male	4.7 g	+2	+4	+6 **
Mean Fetal Body Weight ($\Delta\%$) ^{b)} : Female	4.4 g	+5 *	+7 **	+7 **
Fetal Sex Ratio (% males)	47.4	52.2	44.4	44.1

—: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test), # $P < 0.05$ (Fisher's exact test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) $\Delta\%$: For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 (3/6)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.3	19	61
Litters	22	22	22	22
External Observation				
No. Fetuses Examined	291	272	268	281
Anomalies	—	—	—	—
Visceral Observation				
No. Fetuses Examined	151	143	140	133
Anomalies	—	—	—	—
Skeletal Observation				
No. Fetuses Examined	140	129	128	148
Anomalies	—	—	—	—
Variations	—	—	—	—
Ossifications	—	—	—	—

—: No findings -: No noteworthy findings

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（4/6）

Report Title: Study for Effects of CS-8958 Administered by inhalation on Embryo-fetal Development in Rabbits Test Article: CS-8958

Design similar to ICH 4.1.3: Yes Study No.: 4.2.3.5-3
 Species / Strain: Rabbit / Himalayan (SPF) Location in CTD: 4.2.3.5
 Initial Age: 16 weeks or more GLP Compliance: Yes
 Date of First Dose: 20███
 Method of Administration: Inhalation
 Vehicle / Formulation: Air / Aerosol

Special Features: Toxicokinetics study was done for all treated groups on Day 6 and Day 18 of Gestation.
 Blood collection was done prior to dosing and at 5 min, 0.5, 1, 3, 6 and 24 h after the end of exposure.
 No Observed Adverse-Effect Level: F₀ Females General Toxicity and Reproductive Function: 31 mg/kg/day
 F₁ Litters: 31 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	8.6	17	31
Dams				
Toxicokinetics (Day 6, 18 of Gestation) ^{b)}				
C_{max} (ng/mL)				
CS-8958:				
Day 6 of Gestation	NE	265	338	450
Day 18 of Gestation	NE	231	557	731
R-125489:				
Day 6 of Gestation	NE	87.1	155	140
Day 18 of Gestation	NE	246	453	658
t_{max} (h)				
CS-8958:				
Day 6 of Gestation	NE	0.08	0.08-0.5	0.08-0.5
Day 18 of Gestation	NE	0.08-0.5	0.08	0.08-1
R-125489:				
Day 6 of Gestation	NE	0.5	0.5	0.5-1
Day 18 of Gestation	NE	0.5	0.5-1	0.5-1
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)				
CS-8958:				
Day 6 of Gestation	NE	940	1586	1843
Day 18 of Gestation	NE	568	1877	3861
R-125489:				
Day 6 of Gestation	NE	1025	2320	3643
Day 18 of Gestation	NE	3966	7935	12217

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 (5/6)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	8.6	17	31
Dams				
No. Pregnant	20	20	20	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted	2 ^{b)}	0	0	0
Clinical Observations	—	-	-	-
Neurology Observations	—	-	-	-
Body Weight ($\Delta\%$) ^{c)} : Day 18 of Gestation	2.677 kg	+1	+2	-2
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{c)} : Day 15-19 of Gestation	63 g/animal/day	-17	-6	-10
Food Consumption ($\Delta\%$) ^{c)} : Day 24-28 of Gestation	95 g/animal/day	-2	+1	+2
Mean No. Corpora Lutea	8.4	8.3	8.1	7.6
Mean No. Implantations	7.7	7.8	7.6	6.2
Mean % Preimplantation Loss	9.2	6.0	6.2	18.4 [#]
Litters				
No. Litters Evaluated	18	20	20	20
No. Live Fetuses (Mean)	129 (7.2)	145 (7.3)	129 (6.5)	109 (5.5)
No. Embryonic Resorptions (Mean)	7 (0.4)	7 (0.4)	16 (0.8)	9 (0.5)
No. Fetal Resorptions (Mean)	2 (0.1)	4 (0.2)	6 (0.3)	6 (0.3)
No. Dead Fetuses (Mean)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters with No Live Fetuses	0	0	0	0
No. Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	6.5	7.1	14.6 [#]	12.1
Mean Fetal Body Weight ($\Delta\%$) ^{c)} : Male	30.3	+3	+3	+8
Mean Fetal Body Weight ($\Delta\%$) ^{c)} : Female	30.9	+1	-1	+3
Fetal Sex Ratio (% males)	45.0	47.6	51.2	57.8 [#]

—: No findings -; No noteworthy findings

Statistics (vs Control): # $P < 0.05$ (Fisher's exact test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) Two females aborted on Day 26 of gestation.

c) $\Delta\%$: For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 (6/6)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	8.6	17	31
Litters				
External and Fresh Visceral Observation				
No. Fetuses Examined	130	145	129	109
Anomalies	-	-	-	-
Fetal head Observation				
No. Fetuses Examined	64	71	65	56
Anomalies	-	-	-	-
Skeletal Observation				
No. Fetuses Examined	129	145	129	109
Anomalies	-	-	-	-
Variations	-	-	-	-
Ossifications	-	-	-	-

-: No findings -: No noteworthy findings

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（1/5）

Report Title: Study for Effects of CS-8958 Administered by Inhalation on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in the Han Wistar Rat

Test Article: CS-8958

Design similar to ICH 4.1.2: Yes
 Species / Strain: HanRec:WIST Rats
 Initial Age: 11 Weeks or more
 Date of First Dose: [REDACTED], 20[REDACTED]

Duration of Dosing: Day 6 of Gestation to Day 20 post partum
 Study No.: 4.2.3.5-4
 Location in CTD: 4.2.3.5
 GLP Compliance: Yes

Day of Mating: Day 0 of Gestation
 Method of Administration: Inhalation
 Vehicle/Formulation: Air / Aerosol
 Litter Culled/Not Culled: Culled to 4 / Sex / Litter

Special Features: Toxicokinetics study was done on Day 6 of Gestation and Day 20 post partum. Blood collection was done at 5 min and 0.5, 1, 3, 6 and 22 h after the end of exposure. The estimated dose levels in TK groups were 6.6 mg/kg, 20 mg/kg and 66 mg/kg on Day 6 of gestation, and 6.1 mg/kg, 19 mg/kg and 54 mg/kg on Day 20 of post partum.

No Observed Adverse-Effect Level: F₀ Females: General Toxicity: 19 mg/kg/day
 F₀: Reproducibility: 54 mg/kg/day
 F₁ Litters: 54 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.4	19	54
F ₀ Females				
Toxicokinetics (Day 6 of Gestation, Day 20 post partum) ^{b)}				
C _{max} (ng/mL)				
CS-8958:				
Day 6 of Gestation	NE	479	803	1528
Day 20 post partum	NE	256	448	841
R-125489:				
Day 6 of Gestation	NE	167	267	563
Day 20 post partum	NE	204	487	1201
t _{max} (h)				
CS-8958:				
Day 6 of Gestation	NE	0.08	0.08	0.08
Day 20 post partum	NE	0.08	0.08	0.08
R-125489:				
Day 6 of Gestation	NE	0.08	0.50	0.08
Day 20 post partum	NE	0.08	0.08	0.08

NE: Not examined

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (2/5)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}	6.4	19	54
F ₀ Females				
Toxicokinetics (Day 6 of Gestation, Day 20 post partum) ^{b)}				
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)				
CS-8958:				
Day 6 of Gestation	NE	885	1727	4080
Day 20 post partum	NE	385	865	2274
R-125489:				
Day 6 of Gestation	NE	1341	2870	6114
Day 20 post partum	NE	1531	3821	8503
No. Pregnant	22	22	21	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight (Δ%) ^{c)} : Day 21 of Gestation	327 g	-3	-2	-2
Body Weight (Δ%) ^{c)} : Day 4 post partum	252 g	-2	-3	-3
Body Weight (Δ%) ^{b),c)} : Day 21 post partum	274 g	+1	+1	+3
Food Consumption (Δ%) ^{c)} ; Day 15-21 of Gestation	22.5 g/animal/day	-5	-3	-6 *
Food Consumption (Δ%) ^{c)} ; Day 1-4 post partum	28.2 g/animal/day	+2	0	0
Food Consumption (Δ%) ^{c)} ; Day 7-14 post partum	51.0 g/animal/day	-3	-2	-3
Mean Duration of Gestation (days)	21.5	21.5	21.5	21.3
Abnormal Parturition	0	0	0	0

NE: Not examined —: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * P < 0.05 (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) N = 3 at each point

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

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (3/5)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		6.4	19	54
F ₁ Litters (Preweaning)					
No. Litter Evaluated	22		22	21	22
Mean No. Implantations	14.1		13.6	14.2	14.3
No. Pups (Mean)	286 (13.0)		274 (12.5)	273 (13.0)	302 (13.7)
No. Liveborn Pups (Mean)	286 (13.0)		274 (12.5)	272 (13.0)	302 (13.7)
No. Stillborn Pups (Mean)	0 (0.0)		0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters with Stillborn Pups	0		0	1	0
Postnatal Survival to Day 4 (%)	99.0		100.0	98.9	97.0
Postnatal Survival to Weaning (%)	100.0		99.4	100.0	100.0
No. Litters Evaluated	22		22	21	22
No. Total Litter Losses	0		0	0	0
Live Newborn Body Weight (Δ%) ^{b)} : Male	5.9 g		+2	-2	-3
Live Newborn Body Weight (Δ%) ^{b)} : Female	5.6 g		0	-2	-4
No. Live Newborns with External Anomalies	0		0	0	0
Pup Body Weight (Δ%) ^{b)} : Male: Day 4 post partum	8.3 g		-1	-4	-5
Pup Body Weight (Δ%) ^{b)} : Male: Day 21 post partum	44.6 g		-5	-6 *	-9 **
Pup Body Weight (Δ%) ^{b)} : Female: Day 4 post partum	8.1 g		-4	-4	-7
Pup Body Weight (Δ%) ^{b)} : Female: Day 21 post partum	43.1 g		-5 *	-5 *	-7 **
Pup Sex Ratio (% Males)	53		50	50	44 [#]
Pup Clinical Observations	—		—	—	—
Physical Development					
Pinna unfolding, Incisor eruption, Onset of coat development, Opening of eye	—		—	—	—
Motor Activity					
Righting reflex, Palmar grasp ability	—		—	—	—
Pup Necropsy Observations	—		—	—	—

—: No findings

-: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test), # $P < 0.05$ (Fisher's exact test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) Δ%: For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4/5)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		6.4	19	54
F ₁ Males (Postweaning)					
No. Evaluated Postweaning	22		22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0		0	0	0
Clinical Observations	—		-	-	-
Necropsy Observations	—		-	-	-
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 28 post partum	78.0 g		-6 *	-6 *	-9 **
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 29 of pre-pairing period	333 g		-5	-3	-7 *
Body Weight Gain (%): Pre-pairing period					
Day 8 of Pre-pairing period	25		26	25	26
Day 15 of Pre-pairing period	44		46	45	46
Day 22 of Pre-pairing period	61		63	61	62
Day 29 of Pre-pairing period	72		73	72	71
Body Weight Gain (%): After pairing period					
Day 8 of After pairing period	4		4	4	3
Day 15 of After pairing period	8		8	7	7
Food Consumption (Δ%) ^{b)} : Day 22-29 of pre-mating	27.1 g/animal/day		-6	-4	-8 **
Descent of testes (Mean Day post partum)	24.7		24.9	24.8	24.9
Preputial Separation (Mean Day post partum)	27.6		28.0	27.8	27.7
Sensory Function					
Photo-phobotaxis, Pupillary Reflex, Hearing Ability	—		-	-	-
Motor Activity					
Negative geotaxis, Activity test, Cliff avoidance	—		-	-	-
Learning Test					
Water Maze	—		-	-	-
No. Males that Copulated	22		22	22	22
No. Fertile Males	21		21	22	22

—: No findings -: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) Δ%. For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (5/5)

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) ^{a)}		6.4	19	54
F ₁ Females (Postweaning)					
No. Evaluated Postweaning	22		22	22	22
No. Died or Sacrificed Moribund	0		0	0	0
Clinical Observations	—		—	—	—
Necropsy Observations	—		—	—	—
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 28 post partum	73.0 g		-6 *	-6 *	-8 **
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 29 of pre-mating	201 g		-2	0	-1
Body Weight (Δ%) ^{b)} : Day 14 of Gestation	265 g		-1	+2	0
Food Consumption (Δ%) ^{b)} : Day 22-29 of pre-mating	19.1 g/animal/day		-5	-1	-6
Food Consumption (Δ%) ^{b)} : Day 11-14 of Gestation	24.6 g/animal/day		-2	+2	-2
Vaginal Patency (Mean Day post partum)	31.8		33.0	32.9	33.2
Sensory Function					
Photo-phobotaxis, Pupillary Reflex, Hearing Ability	—		—	—	—
Motor Activity					
Negative geotaxis, Activity test, Cliff avoidance	—		—	—	—
Learning Test					
Water maze	—		—	—	—
Mean No. Days Prior to Mating	2.8		3.5	3.2	2.4
No. Females Copulated	22		22	22	22
No. Pregnant Females	21		21	22	22
No. Aborted	0		0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	13.2		13.3	13.7	13.1
Mean No. Implantations	12.5		13.0	13.3	12.5
Mean % Preimplantation Loss	5.4		1.8 *	3.3	5.2
F ₂ Litters					
No. Live Embryos (Mean)	251 (12.0)		257 (12.2)	277 (12.6)	257 (11.7)
No. Dead Embryos (Mean)	12 (0.6)		17 (0.8)	15 (0.7)	17 (0.8)
Mean % Postimplantation Loss	4.6		6.2	5.1	6.2

—: No findings -; No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a) Control animals were treated with compressed filtered air under the same conditions as animals exposed to the test article.

b) Δ%: For the control group, means in the group are shown. For treated groups, percent differences from the control group are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

15. 新生児を用いた試験

該当する試験は実施していない。

16. 局所刺激性試験：ウサギ眼粘膜炎刺激性試験

動物種／系統 性及び 1 群の動物数	投与方法	投与量	局所症状の観察	特記すべき所見	GLP 適合性	資料番号
ウサギ/Kbl: JW 各群 雌 3	左眼結膜のう内 へ 2 日間投与	Saline: 0.1 mL CS-8958-B20 ^{a)} 0.1 g CS-8958-B0 ^{b)} 0.1 g	Day 1 及び Day 2 の投与前及び投与 1 時間後、最終投与後 24、48、72、96 時間及び 7 日後。 角膜、虹彩及び結膜に対する刺激性を Draize 法に従い肉眼的に観察、評点化し、Kay and Calandra 法に従って評価した。	CS-8958-B20、CS-8958-B0 とともに実際に刺激性なし。	適合	4.2.3.6-1

a) 原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方

b) 原薬を含まない乳糖水和物の粉末

17. その他の毒性試験：マウス抗原性試験

動物種/系統 性及び 1群の動物数	投与方法	投与期間	投与量	性及び 1群の動物数	特記すべき所見	GLP 適合性	資料番号
マウス/ A/JJmsSlc	皮下投与	単独投与群 ^{a)} 1日1回、週3回、 連続3週間投与 (計9回) 併用投与群 ^{b)} 1日1回、週1回、 連続3週間投与 (計3回)	単独投与群 ^{a)} 0.01, 0.1 mg/body 併用投与群 ^{b)} 0.01, 0.1 mg/body	雌 6	CS-8958 の抗原性は陰性であった。	適合	4.2.3.7-1

a) 0.5% CMC-Na で懸濁した CS-8958

b) フロイント完全アジュバントで調製した CS-8958

2.6.7 毒性試験概要表

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

テンプレートの仕様により A4 縦置きページが挿入されていますが、このまま納品してください。