

# トラゼンタ錠 5mg

## CTD 第2部 資料概要

### 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

#### 2.6.7 毒性試験の概要表

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社



2.6.7 毒性試験概要表	1
1. 毒性試験：一覧表	1
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	9
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	11
4. 毒性試験：使用したロット	13
5.A 単回投与毒性試験	15
5.B 単回投与毒性試験	16
5.C 単回投与毒性試験	17
5.D 単回投与毒性試験	18
5.E 単回投与毒性試験	19
5.F 単回投与毒性試験	20
6.A 反復投与毒性試験	21
6.B 反復投与毒性試験	22
6.C 反復投与毒性試験	25
6.D 反復投与毒性試験	26
6.E 反復投与毒性試験	28
6.F 反復投与毒性試験	30
6.G 反復投与毒性試験	31
6.H 反復投与毒性試験	32
6.I 反復投与毒性試験	33
7.A 反復投与毒性試験	35
7.B 反復投与毒性試験	41

7. C 反復投与毒性試験	46
7. D 反復投与毒性試験	50
7. E 反復投与毒性試験	54
7. F 反復投与毒性試験	56
7. G 反復投与毒性試験	58
7. H 反復投与毒性試験	59
7. I 反復投与毒性試験	64
7. J 反復投与毒性試験	68
7. K 反復投与毒性試験	70
8. A In Vitro 遺伝毒性試験	72
8. B In Vitro 遺伝毒性試験	74
9. A In Vivo 遺伝毒性試験	75
10. A がん原性試験	76
10. B がん原性試験	83
11. A 生殖発生毒性試験	89
11. B 生殖発生毒性試験	90
12. A 生殖発生毒性試験	91
13. A 生殖発生毒性試験	93
13. B 生殖発生毒性試験	96
14. A 生殖発生毒性試験	100
15. A 新生児を用いた試験	104
16. A 局所忍容性試験 皮膚刺激性試験	105

16. B 局所忍容性試験 静脈内・筋肉内投与刺激性試験	105
16. C 局所忍容性試験 動脈内投与刺激性試験	106
16. D 局所忍容性試験 傍静脈投与刺激性試験	106
17. A その他の毒性試験	107
17. B その他の毒性試験	108
17. C その他の毒性試験	109
18. A 代謝物のin Vitro遺伝毒性試験	110
18. B 代謝物のin Vitro遺伝毒性試験	111
18. C 代謝物のin Vitro遺伝毒性試験	113
19. A 不純物のin vitro遺伝毒性試験	114
19. B 不純物のin vitro遺伝毒性試験	116
19. C 不純物のin vitro遺伝毒性試験	118
19. D 不純物のin vitro遺伝毒性試験	120
19. E 不純物のin vitro遺伝毒性試験	122
19. F 不純物のin vitro遺伝毒性試験	124
19. G 不純物のin vitro遺伝毒性試験	126
19. H 不純物のin vitro遺伝毒性試験	128
19. I 不純物のin vitro遺伝毒性試験	130
19. J 不純物のin vitro遺伝毒性試験	132
19. K 不純物のin vitro遺伝毒性試験	134
19. L 不純物のin vitro遺伝毒性試験	136
19. M 不純物のin vitro遺伝毒性試験	138

19.N 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	140
19.O 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	142
19.P 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	146
19.Q 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	148
19.R 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	149
19.S 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	150
19.T 不純物のin vitro遺伝毒性試験 .....	151

2.6.7 毒性試験概要表

1. 毒性試験：一覧表  
(1/8)

被験物質：Linagliptin

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載 箇所
単回投与毒性試験	マウス/ CrI:NMRI	経口	単回	1000, 2000	適	BI Pharma KG	U-1899	4.2.3.1-1
	マウス/ CrI:NMRI	経口	単回	1000, 2000	適	BI Pharma KG	U-1902	4.2.3.1-2
	マウス/ CrI:NMRI	静脈内	単回	10, 30, 60	適	BI Pharma KG	U-1938	4.2.3.1-3
	ラット/ CrIGlxBrIHan:WI	経口	単回	1000, 2000	適	BI Pharma KG	U-1901	4.2.3.1-4
	ラット/ CrIGlxBrIHan:WI	経口	単回	1000, 2000	適	BI Pharma KG	U-1903	4.2.3.1-5
	ラット/ CrIGlxBrIHan:WI	静脈内	単回	10, 30, 60, 120	適	BI Pharma KG	U-1936	4.2.3.1-6
反復投与毒性試験	マウス/ CrI:CD-1 (ICR)	経口	13 週間	0, <u>100</u> , 300, 600	適	■ <sup>b</sup>	U-1536	4.2.3.2-1
	ラット/ CrIGlxBrIHan:WI	経口	4 週間	0, 6, <u>60</u> , 600	適	BI Pharma KG	U-1937	4.2.3.2-2
	ラット/ HsdBrl Han:Wist	経口	13 週間	0, 10, <u>30</u> , 100, 300	適	■ <sup>b</sup>	U-1874	4.2.3.2-3
	ラット/ CrI:WI(Han)	経口	26 週間	0, 7, <u>30</u> , 100, 300	適	BI Pharma KG	U-1910	4.2.3.2-4
	ラット/ CrI:WI(Han)	持続静脈内	2 週間	0, 2.5, <u>10</u> , 50	適	BI Pharma KG	U-1301	4.2.3.2-5
	ビーグル犬	経口	4 週間	0, 1, 3, <u>9</u> , 45	適	BI Pharma KG	U-1944	4.2.3.2-6
	カニクイサル	経口	2 週間	0, 10, 30, <u>100</u>	適	■ <sup>b</sup>	U-1978	4.2.3.2-7
	カニクイサル	経口	4 週間	0, <u>10</u> , 60, 300	適	■ <sup>b</sup>	U-2481	4.2.3.2-8
	カニクイサル	経口	13 週間	0, <u>4</u> , 25, 150	適	■ <sup>b</sup>	U-1072	4.2.3.2-9
	カニクイサル	経口	52 週間	0, 1, <u>10</u> , 100	適	■ <sup>b</sup>	U-1185-01	4.2.3.2-10
	カニクイサル	持続静脈内	2 週間	0, 1, <u>5</u> , 40	適	■ <sup>b</sup>	U-1202-01	4.2.3.2-11

<sup>a</sup> : 下線は反復投与毒性試験における NOAEL を示す。

<sup>b</sup> : ■

1. 毒性試験：一覧表  
(2/8)

被験物質：Linagliptin

試験の種類	試験系	試験方法	投与	濃度・投与量	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
遺伝毒性試験	Ames 試験	±S9	<i>in vitro</i>	100, 300, 1000, 3000, 5000 μg/プレート	適	BI Pharma KG	U-1756	4.2.3.3.1-1
	ネズミチフス菌 染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	10~1000 μg/mL	適	BI Pharma KG	U-1827	4.2.3.3.1-2
	ラット骨髄細胞小核試験	経口	4 週間	0, 6, 60, 600 mg/kg	適	BI Pharma KG	U-1847	4.2.3.3.2-1

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
がん原性試験	マウス/ CrI:CD-1 (ICR)	経口	104 週間	0, 8, 25, 80	適	■ <sup>a</sup>	U 1500-01	4.2.3.4.1-1
	ラット/ HsdHan: Wist	経口	104 週間	0, 6, 18, 60	適	■ <sup>a</sup>	U 1502-01	4.2.3.4.1-2

<sup>a</sup> : ■

1. 毒性試験：一覧表  
(3/8)

被験物質：Linagliptin

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における 記載箇所
生殖発生毒性試験 受胎能および着床 までの初期胚発生 に関する試験	ラット/ CrlGlxBrlHan:WI	経口	雄：交配前 29 日間，交 配期間中；雌：交配前 15 日間，交配期間中， GD6 まで	0, 10, 30, 240	適	BI Pharma KG	U■■-2047	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関 する試験	ラット/ CrlGlxBrlHan:WI	経口	GD7～16	0, 10, 30, 240	適	BI Pharma KG	U■■-1637	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関 する試験	ウサギ/ Crl:CHBB(HM)	経口	GD6～18	0, 100, 200 300, 600/400	適	BI Pharma KG	U■■-2449	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生に関 する試験	ウサギ/ Crl:CHBB(HM)	経口	GD6～18	0, 4, 25, 150	適	BI Pharma KG	U■■-1200	4.2.3.5.2-3
出生前および出生 後の発生に関する 試験	ラット/ CrlGlxBrlHan:WI	経口	GD6～LD21	0, 10, 30, 300	適	BI Pharma KG	U■■-1558	4.2.3.5.3-1
GD: 妊娠日齢	LD: 授乳日齢							

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における 記載箇所
局所忍容性試験	ウサギ/ Chbb: NZW	経皮	3 分, 1 時間, 4 時間	0.5 g/皮膚 (6 cm <sup>2</sup> )	適	BI Pharma KG	U■■-1229	4.2.3.6-1
	ウサギ/ Chbb:NZW	静脈内, 筋肉内	単回, 0.5 mL	0.5 mg/mL	適	BI Pharma KG	U■■-1212	4.2.3.6-2
	ウサギ/ Chbb:NZW	動脈内	単回, 0.5 mL	0.5 mg/mL	適	BI Pharma KG	U■■-1204	4.2.3.6-3
	ラット/ CrlGlxBrlHan:WI	傍静脈	単回, 0.2 mL	0.5 mg/mL	適	BI Pharma KG	U■■-1206	4.2.3.6-4

1. 毒性試験：一覧表  
 (4/8)

被験物質：Linagliptin

試験の種類	動物種/試験系	投与方法/ 試験方法	投与量/濃度	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDにおける記載箇所
その他の毒性試験							
探索試験	ビーグル犬	単回経口	45/43 mg/kg (不純物を含む)	不適	BI Pharma KG	U■■-1946	4.2.3.7-1
探索試験	カニクイサル	5日間経口 漸増投与	3, 9 mg/kg 3, 12, 45, 150 mg/kg 単回および 150 mg/kg (1日1回2日 投与)	不適	■■■ <sup>a</sup>	U■■-1977	4.2.3.7-2
	アカゲサル	漸増投与	3, 12, 45, 150 mg/kg 単回	不適			
溶血性試験	ヒト末梢血	<i>in vitro</i>	0.5 mg/mL	適	BI Pharma KG	U■■-1761	4.2.3.7-3

<sup>a</sup> : ■■■■■■■■■■

1. 毒性試験：一覧表  
(5/8)

被験物質：CD 1750 XX

試験の種類	試験系	試験方法	投与	濃度	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
遺伝毒性試験	Ames 試験 ネズミチフス菌	±S9	<i>in vitro</i>	30, 100, 300, 1000, 3000 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U■■ 1188	4.2.3.3.1-3
	Ames 試験 ネズミチフス菌	±S9	<i>in vitro</i>	30, 100, 300, 1000, 3000 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U■■ 2080	4.2.3.3.1-4
	染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	1, 30, 100, 300, 600, 1000 µg/mL	適	BI Pharma KG	U■■ 1585	4.2.3.3.1-5

1. 毒性試験：一覧表 (6/8) 被験物質：不純物

試験の種類	被験物質	試験系	試験方法	投与	濃度	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD における記載箇所
遺伝毒性試験	P*	Ames 試験	±S9	<i>in vitro</i>	30~2500 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U-2198-01	4.2.3.3.1-6
		ネズミチフス菌 染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	125~500 µg/mL	適	■ <sup>a</sup>	U-1404-01	4.2.3.3.1-7
	Q*	Ames 試験	±S9	<i>in vitro</i>	30~5000 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U-1978-01	4.2.3.3.1-8
		ネズミチフス菌 染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	100~900 µg/mL	適	■ <sup>a</sup>	U-1033-01	4.2.3.3.1-9
	R*	Ames 試験	±S9	<i>in vitro</i>	3~3000 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U-1300	4.2.3.3.1-10
		ネズミチフス菌 染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	2.34~300 µg/mL	適	■ <sup>a</sup>	U-1107-01	4.2.3.3.1-11
	M*	Ames 試験	±S9	<i>in vitro</i>	1~50 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U-1981-01	4.2.3.3.1-12
		ネズミチフス菌 染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	1.25~5 µg/mL	適	■ <sup>a</sup>	U-2374-01	4.2.3.3.1-13
	S*	Ames 試験	±S9	<i>in vitro</i>	30~5000 µg/プレート	適	BI Pharma KG	U-2200-01	4.2.3.3.1-14
		ネズミチフス菌 染色体異常試験	±S9	<i>in vitro</i>	15.63~250 µg/mL	適	■ <sup>a</sup>	U-2536-01	4.2.3.3.1-15

<sup>a</sup> : ■

\*: 新薬承認情報提供時に置換え



1. 毒性試験：一覧表  
(8/8)

重要な試験以外の試験

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	報告書 番号	CTD にお ける記載 箇所
胚・胎児発生に関する 試験の用量設定試験	ラット/ CrIGlxBrlHan:WI	経口	GD7~16	0, 6, 60, 600	不適	BI Pharma KG	U-2124	4.2.3.5.2-4
反復投与毒性試験	マウス/ CrI:CD-1(ICR)	経口 (混餌)	2 週間	0, 100, 300, 1000	不適	BI Pharma KG	U 2122	4.2.3.2-12
	マウス/ CrI:CD-1(ICR)	経口	4 週間	0, 60, 120, 300, 600	不適	<sup>a</sup>	U 1784	4.2.3.2-13
	ラット/ CrIGlxBrlHan:WI	経口 (混餌)	2 週間	0, 100, 300, 1000	不適	BI Pharma KG	U 1887-01	4.2.3.2-14
	ラット/ CrIGlxBrlHan:WI	経口	2 週間	0, 30, 100, 300, 1000	不適	BI Pharma KG	U 1714-01	4.2.3.2-15
	ラット/ CrIHan:WI	静脈内	1 週間	0, 30, 60, 100	不適	BI Pharma KG	U 1236	4.2.3.2-16
	ビーグル犬	経口	漸増投与	50, 100, 300, 2×150, 2×100	不適	BI Pharma KG	U 1943	4.2.3.2-17
	ミニブタ	経口	3 日間	150				
ビーグル犬	経口	2 週間	0, 15, 45, 150	不適	BI Pharma KG	U 2187	4.2.3.2-18	
カニクイサル	経口	2 週間	300	不適	<sup>a</sup>	U 1950	4.2.3.2-19	
カニクイサル	持続静脈内	2 週間	1, 2.5, 10, 25, 50	不適	<sup>a</sup>	U 2215-01	4.2.3.2-20	

<sup>a</sup> : XXXXXXXXXX  
GD: 妊娠日齢

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  
(1/2)

被験物質：Linagliptin

試験の種類	動物種 系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	報告書番号	CTD における 記載箇所
2 週間用量設定試験	マウス CrI:CD-1 (ICR)	経口 (混餌)	100, 300, 1000 <sup>a</sup>	不適	U■■-2122	4.2.3.2-12
4 週間毒性試験	マウス CrI:CD-1 (ICR)	経口	60, 120, 300, 600	不適	U■■-1784	4.2.3.2-13
13 週間毒性試験	マウス CrI:CD-1 (ICR)	経口	100, 300, 600	適	U■■-1536	4.2.3.2-1
2 週間用量設定試験	ラット CrIGlxBrlHan:WI	経口 (混餌)	100, 300, 1000 <sup>a</sup>	不適	U■■-1887-01	4.2.3.2-14
2 週間用量設定試験	ラット CrIGlxBrlHan:WI	経口	30, 100, 300, 1000	不適	U■■-1714-01	4.2.3.2-15
4 週間毒性試験	ラット CrIGlxBrlHan:WI	経口	6, 60, 600	適	U■■-1937	4.2.3.2-2
13 週間毒性試験	ラット HsdBrl Han:WI	経口	10, 30, 100, 300	適	U■■-1874	4.2.3.2-3
26 週間毒性試験	ラット CrIHan:WI	経口	7, 30, 100, 300	適	U■■-1910	4.2.3.2-4
1 週間用量設定試験	ラット CrIHan:WI	静脈内	30, 60, 100	不適	U■■-1236	4.2.3.2-16
2 週間用量設定試験	ラット CrIHan:WI	静脈内	2.5, 10, 50	適	U■■-1301	4.2.3.2-5
1 週間 MTD 試験	ビーグル犬, ミニブタ	経口	イヌ：50, 100, 300, 2×150, 2×100 ミニブタ：150	不適	U■■-1943	4.2.3.2-17
2 週間用量設定試験	ビーグル犬	経口	15, 45, 150	不適	U■■-2187	4.2.3.2-18
4 週間毒性試験	ビーグル犬	経口	1, 3, 9, 45	適	U■■-1944	4.2.3.2-6
2 週間用量設定試験	カニクイサル	経口	300	不適	U■■-1950	4.2.3.2-19
2 週間用量設定試験	カニクイサル	経口	10, 60, 300	適	U■■-1978	4.2.3.2-7
13 週間毒性試験	カニクイサル	経口	4, 25, 150	適	U■■-1072	4.2.3.2-9
52 週間毒性試験	カニクイサル	経口	1, 10, 100	適	U■■-1185-01	4.2.3.2-10
2 週間用量設定試験	カニクイサル	持続静脈内	40	不適	U■■-2215-01	4.2.3.2-20
2 週間用量設定試験	カニクイサル	持続静脈内	1, 5, 40	適	U■■-1202-01	4.2.3.2-11

<sup>a</sup>：目標用量

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  
(2/2)

被験物質：Linagliptin

試験の種類	動物種 系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	報告書番号	CTD における 記載箇所
がん原性試験	マウス CrI:CD-1 (ICR)	経口	8, 25, 80	適	U■■-1500-01	4.2.3.4.1-1
がん原性試験	ラット HsdHan: Wistar	経口	6, 18, 60	適	U■■-1502-01	4.2.3.4.1-2
胚・胎児発生に関する試験	ラット CrIGlxBrlHan:WI	経口	10, 30, 240	適	U■■-1637	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ Chbb:HM	経口	100, 200, 300	適	U■■-2449	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ Chbb:HM	経口	4, 25, 150	適	U■■-1200	4.2.3.5.2-3

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  
(1/2)

被験物質：Linagliptin

投与量 (mg/kg/日)	マウス		ラット		サル		ウサギ	ヒト安全域 (日本人/ 外国人) <sup>†</sup>	報告書番号	CTD におけ る記載箇所
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌			
1					444 <sup>d</sup>	260 <sup>d</sup>		(1.8/2.2)	U-1185-01	4.2.3.2-10
4							P 339 <sup>f</sup>	(1.8/2.1)	U-1200	4.2.3.5.2-3
6			570 <sup>a</sup>	843 <sup>a</sup>				(3.7/4.5)	U-1937	4.2.3.2-2
			1550 <sup>e</sup>	1480 <sup>e</sup>				(7.9/9.6)	U-1502-01	4.2.3.4.1-2
7			816 <sup>c</sup>	762 <sup>c</sup>				(4.1/5.0)	U-1910	4.2.3.2-4
8	765 <sup>e</sup>	768 <sup>e</sup>						(4.0/4.9)	U-1500-01	4.2.3.4.1-1
10								(6.2/7.5)	U-1637	4.2.3.5.2-1
					9380 <sup>a</sup>	11600 <sup>a</sup>		(54/66)	U-2481	4.2.3.2-8
					5740 <sup>d</sup>	6790 <sup>d</sup>		(32/40)	U-1185-01	4.2.3.2-10
18			9930 <sup>e</sup>	6220 <sup>e</sup>				(42/51)	U-1502-01	4.2.3.4.1-2
25	4880 <sup>e</sup>	5470 <sup>e</sup>						(27/33)	U-1500-01	4.2.3.4.1-1
								(64/78)	U-1200	4.2.3.5.2-3
30			10600 <sup>c</sup>	10200 <sup>c</sup>				(54/66)	U-1910	4.2.3.2-4
								(40/49)	U-1637	4.2.3.5.2-1
60			20200 <sup>a</sup>	29900 <sup>a</sup>				(130/159)	U-1937	4.2.3.2-2
			70100 <sup>e</sup>	62000 <sup>e</sup>				(342/418)	U-1502-01	4.2.3.4.1-2
					60900 <sup>a</sup>	89800 <sup>a</sup>		(391/477)	U-2481	4.2.3.2-8
80	42600 <sup>e</sup>	33900 <sup>e</sup>						(198/242)	U-1500-01	4.2.3.4.1-1
100	72400 <sup>b</sup>	78000 <sup>b</sup>						(390/476)	U-1536	4.2.3.2-1
			53900 <sup>c</sup>	55400 <sup>c</sup>				(283/346)	U-1910	4.2.3.2-4
								(481/588)	U-2449	4.2.3.5.2-2
					128000 <sup>d</sup>	122000 <sup>d</sup>	P 92900 <sup>f</sup>	(648/791)	U-1185-01	4.2.3.2-10

各値は最終投与後における定常状態の AUC<sub>0-24hr</sub> nM・h を示す。 # : GD 7 の値

† : 雌雄平均値 / 最大臨床推奨用量 5mg における定常状態の AUC<sub>0-24hr</sub> nM・h

<sup>a</sup> : 4 週間毒性試験, <sup>b</sup> : 13 週間毒性試験, <sup>c</sup> : 26 週間毒性試験, <sup>d</sup> : 12 ヶ月間毒性試験, <sup>e</sup> : がん原性試験, <sup>f</sup> : 胚・胎児発生への影響に関する試験, P : 妊娠動物

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  
(2/2)

被験物質：Linagliptin

投与量 (mg/kg/日)	マウス		ラット		サル		ウサギ	ヒト安全域 (日本人/ 外国人) <sup>†</sup>	報告書番号	CTD におけ る記載箇所
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌			
150							P 307000 <sup>f</sup>	(1591/1943)	U-1200	4.2.3.5.2-3
200							P 258000 <sup>f</sup>	(1337/1633)	U-2449	4.2.3.5.2-2
240								(772/943)	U-1637	4.2.3.5.2-1
300	340000 <sup>b</sup>	249000 <sup>b</sup>								
			250000 <sup>c</sup>	313000 <sup>c</sup>						
600	534000 <sup>b</sup>	508000 <sup>b</sup>								
			422000 <sup>a</sup>	570000 <sup>a</sup>	663000 <sup>a</sup>	440000 <sup>a</sup>	P 723000 <sup>f</sup>	(2860/3494)	U-2481	4.2.3.2-8
								(2699/3297)	U-1536	4.2.3.2-1
								(2570/3139)	U-1937	4.2.3.2-2

各値は最終投与後における定常状態の AUC<sub>0-24hr</sub> nM・h を示す。 # : GD 7 の値

<sup>†</sup> : 雌雄平均値 / 最大臨床推奨用量 5mg における定常状態の AUC<sub>0-24hr</sub> nM・h

<sup>a</sup> : 4 週間毒性試験, <sup>b</sup> : 13 週間毒性試験, <sup>c</sup> : 26 週間毒性試験, <sup>f</sup> : 胚・胎児発生への影響に関する試験, P : 妊娠動物

4. 毒性試験： 使用したロット  
(1/2)

被験物質： Linagliptin

ロット番号	純度 (%)	申請規格不純物 (%)								U* (Isomer 1)	U* (Isomer 2)	報告書番号	報告書の表題
		E*	P*	Q*	R*	M*	S*	T*					
8430171	■	■	■	■	■	■	■	■	n/a	n/a	U-1902 U-1903	■	
8460060	n/a	■	■	■	■	■	■	■	n/a	n/a	U-1899 U-1901 U-1937 U-1944 U-1756 U-1827 U-1847		
8460210	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	U-2481 U-1637		
8430231	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	U-1910		

n/a : 分析データなし。詳細な分析データは CTD 3.2.S.4.4 を参照のこと。

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

4. 毒性試験： 使用したロット  
(2/2)

被験物質：Linagliptin

ロット番号	純度 (%)	申請規格不純物 (%)										報告書番号	報告書の表題
		E*	P*	Q*	R*	M*	S*	T*	U* (Isomer 1)	U* (Isomer 2)			
3050850	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	U-1536 U-1874 U-1072 U-2047 U-1558 U-1200		
5060160	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	U-1185		
5060170	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	U-1500 U-1502		

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

5.A 単回投与毒性試験

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における記載箇所
マウス/ CrI:NMRI	経口 (0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液)	1000, 2000	雄 3/雌 3	1000	1000~2000	1000 mg/kg: 死亡動物なし  一般症状: 無関心, 立毛 (雄: Day 1-4, 雌 Day 1)  2000 mg/kg: 雄 1/3, 雌 1/3 で死亡 (雄では, 生 存動物に比べて, 鎮静 が継続し, 投与後 7.25 時間に死亡発見。雌で は, 微候症状がみられ ないまま, 投与後 3.5 時間に死亡発見)  一般症状: 鎮静 (Day 1), 立毛 (Day 1-2)	U [REDACTED] 1899 適	4.2.3.1-1

5.B 単回投与毒性試験

報告書の題名： XX

被験物質： Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	一群の動物 数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
マウス/ CrI:NMRI	経口 (0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液)	1000, 2000	雄 3/雌 3	雄： <1000 雌： 2000	1000~2000	1000 mg/kg： 雄 1/3 で死亡 (投与後 4 時間)  一般症状： 立毛， 活動性低 下 (Day 1)  2000 mg/kg： 死亡動物なし  一般症状： 立毛， 活動性低 下 (Day 1 - 6)	U <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 1902 適	4.2.3.1-2



5.D 単回投与毒性試験

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	一群の動物 数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ラット/ CrIGlxBrlHan: WI	経口 (0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液)	1000, 2000	雄 3/雌 3	雄：2000 雌：1000	1000～2000	1000 mg/kg：死亡動物なし 一般症状：立毛 (Day 1)  2000 mg/kg：雌 1/3 で死亡 (Day 2)。すべての雄に死 亡なし。 一般症状：立毛 (Day 1 - 6)	U [REDACTED] 1901 適	4.2.3.1-4

5.E 単回投与毒性試験

報告書の題名： ██

被験物質： Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	一群の動物 数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ラット/ CrIGlxBrlHan: WI	経口 (0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液)	1000, 2000	雄 3/雌 3	2000	>2000	いずれの用量群でも死亡動物なし  一般症状：立毛，活動性低下 (1000 mg/kg: Day 1, 2000 mg/kg: Day 1 - 2)	U-1903 適	4.2.3.1-5

5.F 単回投与毒性試験

報告書の題名： [Redacted]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	一群の動物 数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ラット/ CriGlxBrlHan: WI	静脈内 (生理的食塩水/溶 液) 投与速度：1 mL/min 投与容量：10 mL/kg, 20 mL/kg	10, 30, 60, 120	雄 3/雌 3 雄 0/雌 2	60	60～120	10, 30, 60 mg/kg：死亡動物 なし  120 mg/kg：雌 2 例が投与直 後に死亡（投与中，特記す べき症状なし）；動物愛護 の面から，残りの動物には この用量を投与しなかった	U [Redacted]-1936  適	4.2.3.1-6

6.A 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験： [Redacted]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	マウス/Crl:CD-1(ICR)	投与期間：	2週間	報告書番号：	U [Redacted] 2122
投与開始齢：	5-6週齢	休薬期間：	該当なし	CTDにおける記載箇所：	4.2.3.2-12
投与開始日：	20 [Redacted]年 [Redacted]月 [Redacted]日	投与方法：	経口（混餌）	GLP適用：	不適
		溶媒/投与形態：	げっ歯類用標準食（Kliba No. 3438.9.25）		
特記事項：	なし				
NOAEL：	該当なし				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		1000	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+TK 群	5+12	5+12	5+12	5+12	5+12	5+12	5+12	5+12
トキシコキネティクス								
C <sub>(t)</sub> (nM)								
15日目 (n=6)	nd	nd	59.4	95.8	730	892	8530	9290
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)								
15日目 (n=6)	nd	nd	1430	2300	17500	21400	205000	223000
特記すべき所見								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% <sup>a</sup> ) / 15日目	30.06 g	25.08 g	-7.0	-4.2	+3.3	-10.8*	-7.9	-9.4
摂餌量(% <sup>a</sup> ) / 15日目	5.39	5.29						
	g/動物/日	g/動物/日	-3.2	-4.2	-1.5	-7.0	-21.3*	-10.6
摂水量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし      TK : トキシコキネティクス  
<sup>a</sup> : 投与期間終了時の値。対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。  
\* : p<0.05  
nd : 検出されず



6.B 反復投与毒性試験  
(2/3)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		60		120		300		600	
	雄： 6+3	雌： 6+3	雄： 6+18	雌： 6+18	雄： 6+18	雌： 6+18	雄： 6+18	雌： 6+18	雄： 6+18	雌： 6+18
<b>動物数</b>										
<b>主群+TK 群</b>										
<b>血液学的検査</b>										
- MCH (pg)	15.9	16.6	15.8	16.3	15.8	16.3	15.8	16.3	15.7	15.6**
- MCV (fL)	52.5	53.4	51.8	52.2	52.2	52.0	51.8	51.5	50.9	50.2**
- 白血球数 (x10 <sup>9</sup> /L)	2.57	6.62	3.20	7.14	3.68	6.13	4.05	7.25	5.34**	7.01
- 好中球数 (x10 <sup>9</sup> /L)	0.50	0.88	0.60	0.99	0.46	0.76	0.84	0.97	1.37*	0.93
- リンパ球数 (x10 <sup>9</sup> /L)	1.90	5.42	2.40	5.80	2.98	5.01	3.00	5.95	3.71**	5.70
- 単球数 (x10 <sup>9</sup> /L)	0.06	0.10	0.10	0.14	0.08	0.14	0.11	0.11	0.15**	0.10
<b>血液生化学的検査</b>										
- ALT (u/L)	57	32	48	39	36	34	74	36	109*	31
- Na (mmol/L)	152	150	150	148*	151	148*	150	149*	145*	148*
<b>器官重量<sup>a</sup> (%)</b>										
- 肝	1.841 g	1.469 g	+11	+5	+4	-10	+5	-2	-2	-13
- 胸腺	0.0295 g	0.0622 g	+45	-2	+48*	-19	+6	-1	+16	-36
- 心	0.186 g	0.142 g	-1	+4	+5	0	-6	+6	-11	-12
- 精囊	0.364 g		-6		-9		-6		-21*	
<b>剖検所見</b>										
- 胃壁 (筋胃) の肥厚	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	5/6*	1/6

- : 特記すべき所見なし

\* : p<0.05 \*\* : p<0.01

<sup>a</sup> : 対照群は絶対重量の平均値を, 投与群は対照群との絶対重量の差を%で示す。

TK : トキシコキネティクス

6.B 反復投与毒性試験  
(3/3)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-13

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		60		120		300		600	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+TK 群	6+3	6+3	6+18	6+18	6+18	6+18	6+18	6+18	6+18	6+18
<b>病理組織学的検査</b>										
<b>胃：</b>										
- 角化亢進 (前胃)										
軽微	0	0	0	0	2	1	0	0	2	1
軽度	0	0	0	0	1	0	2	0	2	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Total</b>	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	1/6	2/6	0/6	5/6 *	4/6
- 上皮の過形成 (前胃)										
軽微	0	0	0	0	1	0	1	3	2	2
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>Total</b>	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	2/6	3/6	2/6	5/6 *

- : 特記すべき所見なし

\* : p<0.05    \*\* : p<0.01

TK : トキシコキネティクス

6.C 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験: [Redacted]

被験物質: Linagliptin

動物種/系統:	ラット/CrlGlxBrlHan:WI	投与期間:	2週間	報告書番号:	U 1887-01
投与開始齢:	約6週齢	休薬期間:	該当なし	CTDにおける記載箇所:	4.2.3.2-14
投与開始日:	20 年 月 日	投与方法:	経口 (混餌)	GLP適用:	不適
		溶媒/投与形態:	げっ歯類用標準食 (Kliba No. 3438)		
特記事項:	なし				
NOAEL:	該当なし				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		1000	
動物数	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:
主群+TK 群 トキシコキネティクス	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3
<b>C<sub>(max)</sub> (nM)</b>								
15日目 (n=6)	nd	nd	84.4	84.5	874	1900	10700	12700
<b>AUC<sub>0-24h</sub> (nM·h)</b>								
15日目 (n=6)	nd	nd	2030	2030	21000	45600	256000	304000
特記すべき所見								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% <sup>a</sup> ) / 15日目	210.32 g	149.14 g	+4.7	+0.7	+1.7	-3.4	-25.7*	-17.9*
摂餌量(% <sup>a</sup> ) / 15日目	19.61 g/動物/ 日	14.36 g/動物/ 日	+5.0	-2.5	+0.3	-1.2	-67.4*	-39.6*
摂水量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状								
- 立毛	-	-	-	-	-	-	+	+
- 淡褐色の糞便	-	-	-	-	-	-	+	+
剖検所見	-	-	-	-	-	-	+	+

- : 特記すべき所見なし + : 所見あり

<sup>a</sup>: 投与期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。

\* : p<0.05

nd : 検出されず TK : トキシコキネティクス

6.D 反復投与毒性試験  
(1/2)

重要な試験以外の試験： [Redacted]

被験物質：Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	NOAEL (mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ラット/ CrlGlxBrlHan:WI	経口 (0.5% Natrosol®250 HX 溶液/懸濁 液)	14 日間	0, 30, 100, 300, 1000	雄 10/雌 10	該当なし	<p><u>100 mg/kg/日</u>： 雄：下垂体重量↓</p> <p><u>300 mg/kg/日</u>： 雄：下垂体重量↓，胸腺：マクロファージのアポトーシスと空胞化，雌：脾重量↓，髓外造血とリンパ組織の萎縮↓</p> <p><u>1000 mg/kg/日</u>： 雄 1 例屠殺（6 日目），</p> <p>8 日目に剖検した動物：立毛，流涎，腹部膨満，体重および摂餌量↓，摂水量↑，ALT↑，GLDH↑，器官重量：胸腺，脾，前立腺↓</p> <p>剖検所見：削瘦，胃の著しい拡張，硬くなった胃腸内容物，前胃部の粘膜肥厚，肝の退色，脾の萎縮</p>	U [Redacted]-1714-01 不適	4.2.3.2-15

6.D 反復投与毒性試験  
(2/2)

被験物質：Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	NOAEL (mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ラット/ CrlGlxBrlHan:WI	経口 (0.5% Natrosol®250 HX 溶液/懸濁液)	14 日間	0, 30, 100, 300, 1000	雄 10/雌 10	該当なし	<p>病理組織所見： 肝：泡沫細胞の集簇，肝細胞壊死，小葉中心部の肝細胞空胞化，炎症に伴う胆管潰瘍，脾：脾管の潰瘍と炎症性細胞浸潤，前胃：再生性過形成と慢性炎症を伴った潰瘍，腺胃：粘膜上皮のび慢性過形成，小腸：絨毛上皮の空胞化，粘膜固有層の炎症性細胞浸潤，大腸：盲腸，結腸，直腸の拡張，盲腸粘膜：壊死，出血，炎症性細胞浸潤，腎臓：遠位尿細管の空胞化，近位尿細管直部の過形成，リンパ器官と骨髄：アポトーシス，脾：リンパ濾胞の萎縮，髄外造血の低下，胸腺：退縮，マクロファージの空胞化，顎下腺：導管萎縮，副腎：髄質の空胞化，腸間膜リンパ節：形質細胞の増加，前立腺：萎縮，上皮の空胞化，精囊・精巣上体：萎縮，精巣：精子形成の低下，雌生殖器：多くが発情前期状態，炎症性細胞浸潤と粘液分泌低下を伴った膈上皮</p> <p>Kehole Limpet Hemocyanin を用いて，T 細胞依存性抗体産生を評価（3, 100, 300 mg/kg/日）→影響なし</p>	U■■-1714-01 不適	4.2.3.2-15

6.E 反復投与毒性試験  
(1/2)

重要な試験以外の試験：

被験物質：Linagliptin

動物種/系統：	ラット/Crl:WI(Han)	投与期間：	7日間	報告書番号：	U-1236
投与開始年齢：	約9-10週齢	休薬期間：	該当なし	CTDにおける記載箇所：	4.2.3.2-16
投与開始日：	20年 月 日	投与方法：	静脈内 (10分間持続注入)	GLP適用：	不適
		溶媒/投与形態：	0.05M 酢酸緩衝液・0.5%生理的食塩液の混合溶液 (pH4.9に調整)		
特記事項：	なし				
NOAEL：	該当なし				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		30		60		100	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+TK 群	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3	5+3
トキシコキネティクス								
C <sub>(max)</sub> (nM)								
1日目 (n=3)	nd	nd	11700	10300	25000	24200	40200	35900
7日目 (n=3)			14400	13500	28200	27000	46300	42400
AUC <sub>0-24h</sub> (nM・h)								
1日目 (n=3)			20300	20000	59300	60200	101000	124000
7日目 (n=3)	nd	nd	22600	23900	55600	57500	106000	101000
特記すべき所見								
死亡および屠殺動物数	0	0	1/5 <sup>b</sup>	0	0	0	1/5 <sup>d</sup>	1/5 <sup>b</sup>
体重(% <sup>a</sup> )/7日目	265g	183g	-1.2	-1.0	-0.6	-1.8	+0.4	-1.2
摂餌量(% <sup>a</sup> )/7日目	20.7 g/動物/日	14.2 g/動物/日	-0.8	+0.6	-2.7	-3.8	-3.6	-8.4
一般症状								
- 呼吸数の増加	-	-	-	-	-	-	5/5	4/4
- 蒼白	-	-	-	-	-	-	5/5	4/4
- 尾の浮腫 (2日目)	-	-	-	-	-	-	5/5	4/4
- 尾の痂皮 (4-7日目)	-	-	-	-	-	-	1/5	-
剖検所見								
-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし +: 所見あり \*: p<0.05 nd: 検出されず TK: トキシコキネティクス<sup>d</sup>: 尾刺激性作用による状態悪化のため、屠殺  
<sup>a</sup>: 投与期間終了時の値。対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。  
<sup>b</sup>: 投与手技による死亡

6.E 反復投与毒性試験  
(2/2)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-16

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		30		60		100	
	雄： 5+3	雌： 5+3	雄： 5+3	雌： 5+3	雄： 5+3	雌： 5+3	雄： 5+3	雌： 5+3
動物数								
主群+TK 群								
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 (絶対重量 <sup>a</sup> )								
- 副腎	50.5 g	65.5 g	+3.7	-4.7	-1.4	-9.9	+25.1*	+5.6
- 胸腺	277 g	332 g	-18.1	-19.3	+9.7	-31.6*	+12.9	-29.2*
- 腸骨リンパ節	23.7 g	25.5 g	+21.9	-2.7	+56.9*	+10.6	+54.0*	+13.3
剖検所見								
- 皮膚および尾の退色	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
病理組織所見 <sup>b</sup>								
尾, 注射部位								
- 血栓 (急性, 局所)	1/5	1/5					2/5	2/5
- 炎症 (吸収)	4/5	4/5					3/5	5/5
- 炎症 (吸収, 壊死)	0/5	3/5					3/5	2/5
- 炎症性浮腫	0/5	1/5					1/5	1/5
- 静脈壁の破裂	0/5	0/5					0/5	1/5
- 出血, 急性/ 局所	1/5	2/5					2/5	3/5
胸腺								
- 退縮, 軽微/ 軽度	0/5	0/5					0/5	3/5
副腎								
- 大型脂肪滴 (皮質)	0/5	0/5					2/5	0/5
- 小肉芽腫 (壊死後性)	0/5	0/5					1/5	0/5
- 過形成 (皮質, びまん性, 軽微)	0/5	0/5					2/5	0/5

- : 特記すべき所見なし + : 所見あり

<sup>a</sup>: 投与期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

<sup>b</sup>: 対照群と高用量群のみを検査した。

\* : p<0.05 TK : トキシコキネティクス

6.F 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験：



被験物質：Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	NOAEL (mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
イヌ/ BASF ビーグル	経口 (0.5% ヒドロキシ エチルセルロース溶 液/懸濁液)	4 日間	50	雄 1/雌 1	該当なし	<u>100 mg/kg/日</u> ：嘔吐 <u>300 mg/kg/日</u> ：嘔吐 <u>2×150 mg/kg/日</u> ：嘔吐，流涎 <u>2×100 mg/kg/日</u> ：嘔吐，一般 状態不良のため雄を屠殺，便 秘	U-1943 不適	4.2.3.2-17
		7 日間	100					
		4 日間	300					
		3 日間	2×150					
		3 日間	2×100					
ミニブタ/ゲッ チンゲン	経口 (0.5% ヒドロキシ エチルセルロース溶 液/懸濁液)	3 日間	150	雄 2/雌 2	該当なし	皮膚の発赤および腫脹		

6.G 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験 : XX

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	NOAEL (mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTDにおける 記載箇所
イヌ/ BASF ビーグル	経口 (0.5% ヒドロキシ エチルセルローズ溶 液/懸濁液)	2 週間	0 15 45 150	雄 2/雌 2	該当なし	<p><u>15 mg/kg/日</u> :</p> <p>嘔吐 (各雌 1 回), 偽アレルギー* (+, 雌雄各 1 匹に計 3 回), 肺炎</p> <p><u>45 mg/kg/日</u> :</p> <p>嘔吐 (各雄 1 回, 雌 1 匹に計 3 回), 偽アレルギー* (+~+++, 雄 2 匹雌 1 匹に恒常的にみられる), 一過性の虚脱# (雄 1 匹に 1 回, 雌 1 匹に 2 回), 血漿中ヒスタミンの上昇, 胆管上皮にアポトーシス, 空胞形成, 炎症性細胞浸潤 (雌雄各 1 匹), 肺炎, 精細管上皮変性</p> <p><u>150 mg/kg/日</u> :</p> <p>一般状態不良のため, No. 402 を 9 日目に屠殺, 嘔吐 (雌雄各 2 匹に恒常的にみられる), 偽アレルギー* (+~+++, 雄 2 匹雌 1 匹に恒常的にみられる), 一時的な虚脱# (No. 402, 1 回), 血漿中ヒスタミンの上昇, 胆管上皮にアポトーシス, 炎症性細胞浸潤 (雌雄各 2 匹), 肺炎, 精細管上皮変性, 腸間膜リンパ節泡沫細胞集簇</p>	U-2187 不適	4.2.3.2-18

+ Mild ++ Moderate +++ Marked

\* : 偽アレルギー症状は耳介, 眼の周囲, および上唇の発赤, 腫脹からなる

# : 虚脱を示した動物では心臓に心筋壊死, 乳頭筋に線維化, あるいは心筋の動脈の中膜に肥大がみられた。



6.1 反復投与毒性試験

(1/2)

重要な試験以外の試験： ██████████

被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	サル/ カニクイ	投与期間：	試験 1: 漸増投与	報告書番号：	U ██████-2215-01
投与開始齢：	17~35 ヶ月			CTD における記載箇所：	4.2.3.2-20
投与開始日：	20██年██月██日	投与方法：	静脈内 (10 分間持続注入)	GLP 適用：	不適
溶媒/投与形態：	4.61 mg 酢酸ナトリウム三水和物, 0.97 mg 99%酢酸および 6.60 mg 塩化ナトリウム混合 (1mL 中) 水溶液				

Phase 1

投与量 (mg/kg/日)	1 (1~3 日目)		2.5 (4~7 日目)		10 (8~10 日目)		25 (11~14 日目)		50 (15~17 日目)	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<u>トキシコキネティクス</u>										
(二匹の平均値)										
C <sub>(max)</sub> (nM)		1050		2350		8640		18700		31300
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)		2020		4950		20900		62400		132000
<u>特記すべき所見</u>										
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態										
- 振戦	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+
- 立毛	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
- 浅呼吸, 半眼/閉眼, 嗜眠, 不安定歩行, 活動低下, 皮膚の発赤	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒスタミン量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし      + : 所見あり

6.1 反復投与毒性試験

(2/2)

重要な試験以外の試験: [Redacted]

被験物質: Linagliptin

動物種/系統: サル/ カニクイ  
 投与開始年齢: 17~35 ヶ月  
 投与開始日: 20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日  
 溶媒/投与形態: 4.61 mg 酢酸ナトリウム三水合物, 0.97 mg 99%酢酸および 6.60 mg 塩化ナトリウム混合(1mL 中)水溶液

投与期間: 試験 2: 持続投与, 14 日間  
 投与方法: 静脈内 (10 分間持続注入)

報告書番号: U[Redacted]-2215-01  
 CTD における記載箇所: 4.2.3.2-20  
 GLP 適用: 不適

Phase 1

投与量 (mg/kg/日)	40	
動物数	雄:	雌:
主群	1	1
トキシコキネティクス (二匹の平均値)		
C <sub>(max)</sub> (nM)		28500
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)		85200

特記すべき所見

死亡および屠殺動物数	0	0
体重	-	-
一般状態		
- 半眼, 活動低下	-	+
血液学的検査		
- ヘマトクリット(L/L) (投与前値)	0.411 (0.436)	0.455 (0.489)
- 赤血球数(x10 <sup>12</sup> /L)	6.55(7.18)	6.89 (7.47)
- ヘモグロビン(g/dL)	11.7 (13.2)	12.7 (14.1)
- 網状赤血球(%)	0.83 (0.13)	1.11 (0.25)
- aPPT(秒)	35.4 (27.3)	39.4 (25.8)
- PT(秒)	10.6 (10.2)	11.7 (10.2)
血液生化学的検査	-	-
ヒスタミン量	-	-
器官重量	-	-
剖検所見	-	-

-: 特記すべき所見なし + : 所見あり

7.A 反復投与毒性試験  
(1/6)

報告書の題名： XX

被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	マウス/Crl:CD-1(ICR)	投与期間：	13 週間	報告書番号：	U-1536
投与開始齢：	52~56 日齢	休薬期間：	-	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-1
投与開始日：	20 年 月 日	投与方法：	経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項：	なし				
NOAEL：	100 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数								
主群+TK 群	12+3	12+3	12+18	12+18	12+18	12+18	12+18	12+18
トキシコキネティクス								
<b>C<sub>(max)</sub> (nM)</b>								
1 日目	nd	nd	13900	13300	27200	29800	42600	41200
87 日目	nd	nd	16100	14000	28500	26200	42600	48800
<b>AUC<sub>0-24h</sub>(nM·h)</b>								
1 日目	nd	nd	112000	92000	302000	193000	542000	432000
87 日目	nd	nd	72400	78000	340000	249000	534000	508000
<b>特記すべき所見</b>								
死亡および屠殺動物数 (主群)	0	0	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>
死亡および屠殺動物数 (TK 群)	0	0	0	0	0	0	1 <sup>b</sup>	0
体重増加量 / 1 週目	1.4	0.8	1.5	1.0	1.7	1.4	0.0**	0.7
摂餌量 / 1 週目	39	36	39	35	38	34	30	32
<b>一般状態</b>								
- 半眼	-	-	-	-	+	-	+	+
- 立毛	-	-	-	-	+	-	+	+
- 活動低下	-	-	-	-	-	-	+	+
- 円背	-	-	-	-	-	-	+	+

- : 特記すべき所見なし, TK : トキシコキネティクス + : 所見あり \*\* : p<0.01 nd : 検出されず  
<sup>a</sup> : 被験物質の投与に関連した死亡  
<sup>b</sup> : 死因は特定できないが、剖検所見では食道の外傷を示した。

7.A 反復投与毒性試験  
(2/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		600	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
<b>動物数</b>								
主群	12	12	12	12	12	12	12	12
<b>血液学的検査</b>								
- 血小板数 (×10 <sup>9</sup> /L)	1426	1285	1358	1030	1208**	1272	1110**	1275
- 好中球数 (×10 <sup>9</sup> /L)	0.97	0.65	1.03	0.68	1.73	0.98*	1.21	1.15**
<b>血液生化学的検査</b>								
- ALP (U/L)	53	60	51	70	62	72	75**	79
- ALT (U/L)	45	34	50	44	49	35	58*	40
- AST (U/L)	66	68	59	78	63	65	88**	71
- ビリルビン (μmol/L)	3	2	3	2	3	3**	3	4**
- グルコース (mmol/L)	13.57	11.60	12.50	12.47	11.17**	11.92	10.36**	9.75
- コレステロール (mmol/L)	3.41	2.16	2.83*	1.79*	2.89*	1.77*	2.22**	1.71*
- トリグリセリド (mmol/L)	1.62	1.58	1.07*	1.30	1.14**	1.11	0.67**	0.91*
- Cl (mmol/L)	108	111	109	112	109*	112	111**	114*
<b>器官重量<sup>c</sup> (%)</b>								
- 肝	2.053 g	1.740 g	-8	-7	-4	-9	-12**	-13
- 腎	0.574 g	0.385 g	+2	-5	+7	+5	+6	-4
- 心	0.190 g	0.163 g	+3	-5	+5	-3	-6	-12*
- 唾液腺	0.241 g	0.146 g	+2	+8	+3	+7	-10	-15*
- 副腎	0.0055 g	0.0107 g	-4	-12	+18	-24*	-4	-24*
- 卵巣	-	0.0401 g	-	+6	-	-22	-	-57*
- 精嚢	0.368 g	-	+4	-	-4	-	-20**	-
<b>剖検所見</b>								
- 胃の拡張	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/11	2/9
- 前胃壁の陥凹	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/11	1/9
- 前胃壁の肥厚	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	5/12*	4/11*	3/9

<sup>c</sup>：対照群は絶対重量の平均値を、投与群は対照群との絶対重量の差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\*：p<0.05, \*\*：p<0.01

-：該当なし

7.A 反復投与毒性試験  
(3/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		600	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群	12	12	12	12	12	12	12	12
剖検所見 (屠殺/死亡動物)								
- 胃の拡張							0/1	2/3
- 前胃壁の陥凹							1/1	1/3
病理組織学的検査#								
肝								
- 散在性の肝細胞淡明化								
軽微	4	5	1	4	0	2	2	1
合計	4/12	5/12	1/12	4/12	0/12	2/12	2/12	1/12
- 小葉周辺性肝細胞淡明化								
軽微	3	1	4	2	6	8	7	8
合計	3/12	1/12	4/12	2/12	6/12	8/12**	7/12	8/12**
- 小葉中心性肝細胞内好塩基性顆粒								
軽微	0	0	0	0	0	0	7	1
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	2	0
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	11/12**	1/12
- 小葉中心性肝細胞内褐色顆粒								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	4
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	4/12*
- 小葉中心性微細空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	3/12

# : 屠殺動物を含むすべての動物における発生頻度

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

7.A 反復投与毒性試験  
(4/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		600	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
主群	12	12	12	12	12	12	12	12
病理組織学的検査#								
腎								
- 尿細管上皮肥大 (髄質外層内帯)								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	8
軽度	0	0	0	0	0	0	3	3
中等度	0	0	0	0	0	0	8	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	12/12**	12/12**
- 尿細管上皮空胞化 (髄質外層内帯)								
軽微	0	0	0	0	0	0	5	0
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	10/12**	1/12
- 好塩基性尿細管上皮 (髄質外層内帯)								
軽微	0	0	0	0	0	0	6	2
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	7/12**	2/12
- 好塩基性尿細管上皮 (髄質外層外帯)								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	7
軽度	0	0	0	0	0	0	0	3
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	10/12**
- 尿細管上皮単細胞壊死 (髄質外層内帯)								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12

#：屠殺動物を含むすべての動物における発生頻度 \*：p<0.05, \*\*：p<0.01

7.A 反復投与毒性試験  
(5/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		600	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群	12	12	12	12	12	12	12	12
病理組織学的検査#								
腎								
- 皮質尿細管上皮微細空胞化								
軽度	0	0	0	0	0	0	1	2
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	2/12
- 多発性皮質尿細管上皮肥大と空胞化								
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12
- 多発性尿細管上皮壊死 (皮質内側と髄質外層の外帯)								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12
- 多発性皮質尿細管円柱								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12
胃								
- 上皮過形成 (前胃)								
軽微	0	0	0	0	2	1	0	2
軽度	0	0	0	0	3	2	0	1
中等度	0	0	0	0	0	3	2	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	5/12*	6/12**	2/12	4/12*

# : 屠殺動物を含むすべての動物における発生頻度

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

7.A 反復投与毒性試験  
(6/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		100		300		600	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群	12	12	12	12	12	12	12	12
病理組織学的検査 <sup>#</sup>								
胃								
- 角化亢進 (前胃)								
軽微	0	0	0	0	2	2	1	3
軽度	0	0	0	0	0	4	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	6/12**	3/12	5/12*
- 上皮下の炎症 (前胃)								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	1/12
- 限局性穿孔性潰瘍 (前胃)								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
合計	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12
副腎								
- X 帯の空胞化								
軽微	0	6	0	6	0	3	0	5
軽度	0	1	0	2	0	6	0	1
中等度	0	0	0	2	0	1	0	0
重度	0	4	0	1	0	0	0	1
合計	0/12	11/12	0/0	11/12	0/0	10/12	0/12	7/12

<sup>#</sup> : 切迫動物を含むすべての動物における発生頻度

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

7.B 反復投与毒性試験  
(1/5)

報告書の題名: ██████████

被験物質: Linagliptin

動物種/系統:	ラット/CrlGlxBrlHan:WI	投与期間:	28 日間	報告書番号:	U-1937
投与開始年齢:	7~8 週齢	休薬期間:	4 週間	CTDにおける記載箇所:	4.2.3.2-2
投与開始日:	20██年██月██日	投与方法:	経口	GLP適用:	適
		溶媒/投与形態:	0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液		

特記事項: なし  
NOAEL: 60 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		60		600	
動物数	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:
主群+回復群+TK群 トキシコキネティクス	10+10+5	10+10+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+10+5	10+10+5
<b>C<sub>(max)</sub> (nM)</b>								
1 日目	nd	nd	32.1	40.7	2020	4390	12500	12000
25 日目	nd	nd	118	277	4470	6540	32800	35900
<b>AUC<sub>0-24h</sub> (nM·h)</b>								
1 日目	nd	nd	278	337	13400	30900	164000	243000
25 日目	nd	nd	570	843	20200	29900	422000	570000
<b>特記すべき所見</b>								
死亡および屠殺動物数 (主群)	0	0	0	0	0	0	0	1
死亡および屠殺動物数 (TK 群)	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (28 日目) (% <sup>a</sup> )	263.5 g	186.9 g	+4.8	-1.3	+2.7	-6.1*	-9.7*	-2.5
摂餌量 (28 日目) (% <sup>b</sup> )	20.68 g	16.07 g	+6.4	-1.7	+3.9	+0.7	-15.1	-8.0
<b>一般症状</b>								
- 立毛	0/20	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	1/20	2/20
- 腹部膨満	0/20	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	16/20	11/20
- 削瘦	0/20	0/20	0/10	0/10	0/10	0/10	0/20	1/20
- 局所の脱毛	0/20	0/20	0/10	0/10	1/10	0/10	7/20	6/20

<sup>a</sup>: 投与期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

<sup>b</sup>: 投与期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。\*: p<0.05

nd: 検出されず TK: トキシコキネティクス

7.B 反復投与毒性試験  
(2/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		60		600	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数								
主群+回復群+TK 群	10+10+5	10+10+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+10+5	10+10+5
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 (29 日目)								
- 白血球数 (10 <sup>3</sup> /μL)	5.85	4.29	6.24	3.57	5.26	3.48	11.46**	6.37**
- リンパ球数 (10 <sup>3</sup> /μL)	4.954	3.659	5.280	3.055	4.378	2.954	8.758**	5.082**
- 好中球数 (10 <sup>3</sup> /μL)	0.691	0.478	0.749	0.387	0.689	0.408	2.034**	1.013**
- 網状赤血球数 (%)	24.5	28.6	28.9*	30.5	29.9**	30.2	30.4**	39.5**
血液生化学的検査 (29 日目)								
- AST (U/L)	64.01	61.21	60.07	58.63	67.28	64.57	138.64**	100.08**
- ALT (U/L)	30.98	23.34	31.03	22.12	31.57	23.28	71.69**	43.00**
- GLDH (U/L)	5.77	4.87	5.57	4.97	6.07	6.01	67.05**	66.32**
- アルドラーゼ (U/L)	15.76	12.77	15.15	11.85	18.50	13.22	22.79**	18.02**
- ビリルビン (μmol/L)	1.41	1.30	1.22	1.43	1.34	1.29	2.21**	1.55
- トリグリセリド (mmol/L)	0.623	0.403	0.830*	0.345	0.527	0.0323*	0.310**	0.419
尿検査 (16/17 日目) (% <sup>a</sup> )								
- 尿量	4.73 mL	2.79 mL	+27**	-7	-13	-24	-28**	+20
器官重量 (% <sup>b</sup> )								
- 腎	1.62 g	1.17 g	+8*	+1	+6	+1	+19**	+17**
- 胸腺	0.409 g	0.351 g	-6	-1	-4	-14	-44**	-31**
- 心	0.818 g	0.649 g	+2	-4	+3	-4	-14*	-15**
- 前立腺	0.543 g		-2		9		-38**	
- 卵巣	-	0.094 g		-3		-2		-16*
- 肝	6.97 g	4.73 g	+2	0	-2	0	-2	+30**
- 副腎	56.92 mg	64.16 mg	+7	+11*	+7	+2	+4	+16**
- 下垂体	8.29 mg	12.42 mg	-8	+4	+10	+3	-12	-24**

- : 特記すべき所見なし TK : トキシコキネティクス

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

<sup>a</sup> : 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。

<sup>b</sup> : 投与期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

7.B 反復投与毒性試験  
(3/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		60		600	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数								
主群+回復群+TK 群	10+10+5	10+10+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+10+5	10+10+5
<b>剖検所見 (回復群を除く) #</b>								
胃 - 胃内容物の充満 (水分少なく硬い)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	7/10	8/10
大腸								
- 腸内容物充満による拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	10/10	8/10
- 腸内容物の硬化	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	3/10
肝臓 - 退色 (散在性)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10	5/10
<b>病理組織学的検査 (回復群を除く) #</b>								
肝								
- 肝細胞空胞化	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10	8/10
- 肝細胞消失	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	10/10
肝内/肝外胆管								
- 上皮過形成	0/5	0/4	0/6	0/3	0/5	0/3	3/4	4/9
- 泡沫細胞	0/5	0/4	0/6	0/3	0/5	0/3	3/4	9/9
- び爛	0/5	0/4	0/6	0/	0/5	0/3	0/4	2/9
腎								
- 尿細管上皮肥大	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10	7/10
- 尿細管上皮変性/再生性変化	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	10/10
- 尿細管上皮脂肪性変化	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	9/10	4/10
肺								
- 泡沫細胞 (分節状/散在性)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10	6/10
胸腺								
- アポトーシスの増加	4/10	2/10	3/10	1/10	8/10	1/10	10/10	8/10
- 泡沫細胞	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	1/10

# : 屠殺動物の所見を含む TK : トキシコキネティクス

7.B 反復投与毒性試験  
(4/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		60		600	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数								
主群+回復群+TK 群	10+10+5	10+10+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+10+5	10+10+5
病理組織学的検査（回復群を除く） <sup>#</sup>								
腸間膜リンパ節								
- 泡沫細胞	4/10	4/10	3/10	1/10	1/10	1/10	10/10	8/10
骨髄								
- 泡沫細胞	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10	10/10
脾								
- 泡沫細胞	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10	5/10
- アポトーシスの増加	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10	2/10
- リンパ球の減少	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	6/10	2/10
顎下腺								
- 導管萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/10	3/10
前立腺								
- 上皮細胞の空胞化	1/10	-	0/10	-	0/10	-	8/10	-
- 上皮アポトーシス増加	1/10	-	0/10	-	0/10	-	5/10	-
胃（腺胃）								
- 壊死/び爛	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	4/10
舌								
- び爛/炎症，限局性	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	2/10
皮膚								
- 毛包の変性	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	3/10	1/10

-：該当なし，<sup>#</sup>：屠殺動物の所見を含む TK：トキシコキネティクス

7.B 反復投与毒性試験  
(5/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		60		600	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	10+10+5	10+10+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+0+5	10+10+5	10+10+5
免疫学的検査：		-		-		-		-
フローサイトメトリー (雄) (%) <sup>a</sup>								
末梢血：								
単球 (%)	1.63		-31		-29		-45*	
NK 細胞 (%)	2.69		-7		+18		-36*	
脾臓細胞：								
T リンパ球 (%)	57.23		+2		-3		+17*	
B リンパ球 %	25.75		-6		-19		-27*	
T リンパ球/B リンパ球比	2.36		+8		+21		+61*	
胸腺リンパ球 (x10 <sup>-7</sup> )	34.50		-3		+2		-47	
ナチュラルキラー活性								
Na[ <sup>51</sup> Cr]クロム酸遊離率 (%)								
脾細胞:YAC-1 細胞比								
200:1	23.1		19.9*		20.2*		15.7*	
100:1	17.1		17.0		17.8		14.4*	
50:1	13.5		12.0		12.3		10.7*	
25:1	8.4		8.2		8.6		7.7	
12:1	5.5		4.7		5.0		4.9	
6:1	3.5		2.9		2.9		3.2	
回復性の評価								
体重増加量 (% <sup>b</sup> )	37.26g	26.39g	-	-	-	-	+45	-38*
病理組織学的検査								
肝外胆管								
- 泡沫細胞	0/5	0/4	-	-	-	-	1/3	1/5

- : 該当なし TK : トキシコキネティクス

<sup>a</sup> : 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

<sup>b</sup> : 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は体重実測値に基づく。

\* : p<0.05

7.C 反復投与毒性試験  
(1/4)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	ラット/HsdBrl Han:Wist	投与期間：	13 週間	報告書番号：	U [REDACTED] 1874
投与開始年齢：	7-8 週齢	休薬期間：	6 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-3
投与開始日：	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	投与方法：	経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項：	なし				
NOAEL：	30 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		100		300	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数										
主群+回復群+TK 群	10+5+3	10+5+3	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+5+8	10+5+8
トキシコキネティクス										
<u>C<sub>(max)</sub> (nM)</u>										
1 日目	a	a	90.8	185	628	1170	4830	5140	9820	9570
85 日目	a	a	360	583	2420	3470	9690	11000	22500	15600
<u>AUC<sub>0-24h</sub> (nM·h)</u>										
1 日目	a	a	708	857	3330	6220	38200	46800	123000	125000
85 日目	a	a	1880	2220	13000	17300	84600	74200	242000	234000
特記すべき所見										
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	2 <sup>#</sup>	0
体重増加量 (投与期間終了時) (% <sup>a</sup> )	174 g	82 g	-7	0	-9	-1	-10	-11	-24 <sup>*</sup>	+1
体重増加量 (回復期間終了時) (% <sup>a</sup> )	17 g	4 g							+106	-75
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状										
- 流涎	0	0	0	0	0	0	10	10	15	15
- 下顎を床敷に押し付ける動作	0	0	0	0	1	1	10	10	15	15
- 挙尾	0	0	0	0	0	0	10	10	15	15
- 膨満, 立毛, 円背	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

# : 主群 1 例, TK 群 1 例が死亡したが, 両動物とも偶発的な死亡であり, 投与との関連性はない。

- : 特記すべき所見なし    <sup>a</sup> : 投与期間, あるいは回復期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

a : 採血試料の操作過程で混入

TK : トキシコキネティクス

7.C 反復投与毒性試験  
(2/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		100		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	10+5+3	10+5+3	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+5+8	10+5+8
特記すべき所見										
眼科学的検査	-	-							-	-
血液学的検査 <sup>b</sup>										
- 網状赤血球 (%)	2.20	2.65	2.40	3.18	2.24	3.64**	2.31	3.70**	2.45	4.06**
- 赤血球数 (×10 <sup>12</sup> /L)	8.82	8.06	8.94	7.96	8.79	7.92	8.71	7.60*	8.52	7.75*
- MCV (fL)	51.8	54.5	52.8	55.3	52.3	55.2	53.1	55.7	52.7	56.2*
- PT (秒)	15.4	15.5	14.9	15.8	16.2	15.7	15.9	16.0	17.3**	15.4
- aPTT (秒)	15.9	13.8	16.9	16.4	14.1	13.6	15.5	17.0*	13.6*	14.6
血液生化学的検査 <sup>b</sup>										
- ALP (U/L)	92	28	82	35	80	34	100	35*	135**	44**
- ALT (U/L)	41 <sup>#</sup>	38	42	41	41	39	43	46	70**	64**
- AST (U/L)	62 <sup>#</sup>	55	65	63	65	58	61	64	99**	92**
- ビリルビン(μmol/L)	3	3	2	3	2	3	2	3	3*	4**
- 尿素 (mmol/L)	6.45	7.61	6.59	8.39	7.33	8.70*	8.00	9.63**	6.85	9.42**
- クレアチニン (μmol/L)	51	56	53	58	53	59	54	63**	61**	67**
- グルコース (mmol/L)	7.09	6.06	6.97	6.68*	7.14	6.90*	7.08	6.74*	7.20	7.57**
- コレステロール (mmol/L)	1.77	1.98	1.81	2.00	1.79	2.14	1.65	1.75	1.47**	1.76
- トリグリセリド (mmol/L)	1.15	0.94	0.91	0.65	1.09	0.73	0.92	0.92	0.67**	0.72
- Na (mmol/L)	141	140	141	140	141	141	140**	139**	139**	138**
- Cl (mmol/L)	99	99	99	99	99	99	100	98	98**	97**
- K (mmol/L)	4.3	4.0	4.7	4.2	4.5	3.9	5.2**	4.7**	4.6	4.7**
- P (mmol/L)	2.08	1.64	2.09	1.73	2.13	1.79	2.09	1.73	2.51**	2.22**

<sup>#</sup>：異常値のため、No. 6 の動物の値を除外  
 -：特記すべき所見なし  
 投与 13 週の検査値  
 \*：p<0.05, \*\*：p<0.01, TK：トキシコキネティクス

7.C 反復投与毒性試験  
(3/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		100		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	10+5+3	10+5+3	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+5+8	10+5+8
特記すべき所見										
尿検査										
- pH (投与 13 週目)	7.2	6.0	7.0	5.9	7.0	5.8	6.7*	5.9	6.4**	5.9
- 比重 (g/L) (投与 13 週目)	1032	1038	1032	1035	1029	1036	1036	1039	1045**	1034
- 尿量 (mL) (投与 6 週目)	6.5	3.3	5.8	3.9	6.4	4.8	4.8	4.1	4.3*	5.1**
- 蛋白 (g/L) (投与 6 週目)	0.63	0.02	0.89**	0.03	0.69	0.03	0.77	0.03	0.35**	0.03
- 暗黄色尿 (投与 6 週目)	0/10	0/10	0/10	3/10	1/10	2/10	2/10	6/10	7/10	3/10
- 暗黄色尿 (投与 13 週目)	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	8/10	4/10
器官重量 (% <sup>a</sup> )										
- 肝	11.97 g	7.73 g	+1	+1	+6	+1	+1	+10	-4	+24**
- 副腎	0.048 g	0.063 g	+4	+11	0	+14*	-6	+22**	+4	+17**
- 甲状腺	0.015 g	0.012 g	0	0	0	+8	-7	+25*	+7	+33**
- 腎	1.98 g	1.31 g	+2	+11	+3	+8	+2	+18**	+9	+22**
剖検所見										
病理組織学的検査										
肺										
- 肺泡マクロファージ集簇	0/10	1/10	2/10	3/10	4/10*	5/10	1/10	6/10*	7/9**	10/10**
肝										
- 肝細胞淡明化 / 小葉全域	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	5/9*	0/10
- 肝細胞淡明化 / 小葉周辺性	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/9	4/10*
甲状腺										
- 濾胞上皮細胞肥大	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	4/9	7/10**

-: 特記すべき所見なし

<sup>a</sup>: 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01, TK: トキシコキネティクス

7.C 反復投与毒性試験  
(4/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-3

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		100		300	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数										
主群+回復群+TK 群	10+5+3	10+5+3	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+0+8	10+5+8	10+5+8
特記すべき所見										
回復性の評価：										
血液学的検査										
- aPTT (秒)	15.9	15.4							12.2 <sup>*</sup>	9.6 <sup>**</sup>
血液生化学的検査										
- コレステロール (mmol/L)	1.87	1.67							1.51 <sup>*</sup>	1.96
- トリグリセリド (mmol/L)	1.42	0.95							0.87	0.97

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, TK : トキシコキネティクス

7.D 反復投与毒性試験  
(1/4)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統： ラット/ Crl:WI(Han)  
 投与開始齢： 7～8 週齢  
 投与開始日： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日

投与期間： 26 週間  
 休薬期間： 8 週間  
 投与方法： 経口  
 溶媒/投与形態： 0.5% Natrosol<sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液

報告書番号： U[REDACTED]-1910  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.2-4  
 GLP 適用： 適

特記事項： なし  
 NOAEL： 30 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		7		30		100		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	20+10+5	20+10+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+10+5	20+10+5
<u>トキシコキネティクス</u>										
<u>C<sub>(max)</sub> (nM)</u>										
1 日目 Linagliptin	nd	nd	59.8	100	1250	2410	5740	8960	8180	15700
CD 1750	nd	nd	2.17	3.20	43.3	87.5	257	256	394	340
178 日目 Linagliptin	nd	nd	267	222	3330	3440	8090	10900	19900	23200
CD 1750	nd	nd	5.97	11.8	178	196	409	515	1020	927
<u>AUC<sub>0-24h</sub>(nM·h)</u>										
1 日目 Linagliptin	nd	nd	464	428	6910	9800	37400	63300	99100	217000
CD 1750	nd	nd	13.6	12.6	232	435	1750	1930	4700	5660
178 日目 Linagliptin	nd	nd	816	762	10600	10200	53900	55400	250000	313000
CD 1750	nd	nd	10.7	35.2	516	626	3000	2920	14700	13500
<u>特記すべき所見</u>										
死亡および屠殺動物数	0/30	0/30	0/20	0/20	1 <sup>b</sup> /20	0/20	1 <sup>b</sup> /20	0/20	1+1 <sup>b</sup> /30	0/30
体重 (182 日目) (% <sup>a</sup> )	382.50 g	231.62 g	+5.65*	+4.96*	+1.46	+1.08	-0.27	+5.73*	-2.26	+4.98*
体重 (236 日目) (% <sup>a</sup> )	416.40 g	233.47 g							-1.36	+0.18
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状										
- 活動性低下 (投与後 5-6 時間)	0/30	0/30	0/20	0/20	0/20	0/20	20/20	20/20	30/30	30/30
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし \*：p<0.05 nd：検出されず TK：トキシコキネティクス

<sup>a</sup>：投与期間，あるいは回復期間終了時の値。対照群は平均値を，投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

<sup>b</sup>：誤投与による死亡 (剖検および病理組織学的検査の結果から判明)。

7.D 反復投与毒性試験  
(2/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		7		30		100		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	20+10+5	20+10+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+10+5	20+10+5
特記すべき所見										
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 <sup>a</sup>										
- ALT (U/L)	35.55	32.75	39.21	37.41	34.99	38.19	64.88	32.44	106.26**	54.89**
- AST (U/L)	68.44	81.37	69.16	98.45	65.64	101.52	92.47	70.45	180.66**	102.60
- GLDH (U/L)	6.54	16.70	7.45	33.83	6.29	31.04	19.10	21.98	164.69**	66.23**
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
検査動物数	20	20	20	20	19	20	19	20	18	20
器官重量(% <sup>b</sup> )										
- 腎	2.16 g	1.53 g	+4.8	+1.5	+2.5	-1.3	+3.7	+7.2	+6.8*	+17.5**
- 肝	9.85 g	6.83 g	+11.1**	+6.3	+9.5**	+6.1	+6.6	+14.3**	+4.8	+29.2**
剖検所見										
肺										
- 退色	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
腎										
- 退色	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
胃										
- 退色	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2
病理組織学的検査										
肝										
- 淡明化 / 肝細胞	0	0	0	1	1	3	7	12	15	19
- 肥大 / 小葉中心性	0	0	0	0	0	0	1	2	1	6
- 色素沈着 / 小葉中心性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	17
- 胆管過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	12	6

- : 特記すべき所見なし

<sup>a</sup> : 雄は 176 日目, 雌は 177 日目の検査値

<sup>b</sup> : 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

TK : トキシコキネティクス

7.D 反復投与毒性試験  
(3/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		7		30		100		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	20+10+5	20+10+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+10+5	20+10+5
特記すべき所見										
検査動物数	20	20	20	20	19	20	19	20	18	20
病理組織学的検査										
腎										
- 好塩基性尿細管 (直部) / 散在性	0	0	0	0	0	0	2	0	11	8
- 好塩基性尿細管 (曲部) / 限局性	7	1	4	0	5	1	6	1	8	3
- 色素沈着 (尿細管上皮)	2	7	0	5	0	7	0	5	0	12
- 炎症性細胞浸潤	3	1	2	2	4	1	3	1	6	1
- 硝子円柱	2	1	0	0	1	0	3	0	5	1
- 腎盂炎	1	0	2	1	3	1	2	0	4	2
肺										
- 泡沫細胞の集簇	6	4	4	2	4	3	5	6	17	17
胃 (腺胃)										
- びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1
- 粘膜炎症	2	0	0	0	0	0	0	0	3	2
- 萎縮	11	12	11	15	12	9	10	15	17	15
甲状腺										
- 小濾胞性肥大	17	13	19	15	18	13	17	19	18	20
卵巣										
- 過形成 / 生殖索-間質		7		9		11		15		15
膾										
- 粘膜の変化(ムコイド変化, 剥離)		0		2		0		1		4
前立腺										
- 過形成	0		0		0		0		2	

TK：トキシコキネティクス

7.D 反復投与毒性試験  
(4/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-4

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		7		30		100		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	20+10+5	20+10+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+0+5	20+10+5	20+10+5
回復群										
血液生化学的検査										
- GLDH (U/L)	11.6	20.0	-	-	-	-	-	-	31.7*	39.7
病理組織学的検査										
肝										
- 淡明化 / 肝細胞	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0
- 肥大 / 小葉中心性	0	0	-	-	-	-	-	-	9	3
- 色素沈着 / 小葉中心性	0	0	-	-	-	-	-	-	0	4
- 胆管過形成	0	0	-	-	-	-	-	-	3	3
腎										
- 炎症性細胞浸潤	0	0	-	-	-	-	-	-	3	1
肺										
- 泡沫細胞の集簇	1	2	-	-	-	-	-	-	6	2
- コレステロール肉芽腫	0	0	-	-	-	-	-	-	1	1

- : 該当なし

\* : p<0.05

7.E 反復投与毒性試験  
 (1/2)

報告書の題名： ██

被験物質： Linagliptin

動物種/系統： ラット/ CrI:WI(Han)  
 投与開始年齢： 約10週齢  
 投与開始日： 20██年██月██日

投与期間： 2週間  
 休薬期間： 14日間  
 投与方法： 静脈内（10分間持続注入）  
 溶媒/投与形態： 0.05M 酢酸緩衝液・0.7%生理的食塩液の混合溶液（pH4.9に調整）

報告書番号： U██1301  
 CTDにおける記載箇所： 4.2.3.2-5  
 GLP適用： 適

特記事項： なし  
 NOAEL： 10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		10		50	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK群	10+5+3	10+5+3	10+0+3	10+0+3	10+0+3	10+0+3	10+5+3	10+5+3
トキシコキネティクス								
C <sub>(max)</sub> (nM)								
1日目	nd	nd	730	868	2980	3440	22700	21400
14日目	nd	nd	748	801	3080	3750	20700	19600
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)								
1日目	nd	nd	1250	1260	5180	5720	44000	44900
14日目	nd	nd	1180	1190	4700	4950	38200	40100
特記すべき所見								
死亡および屠殺動物数 (主群)	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡および屠殺動物数 (TK群)	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状								
- 痂皮 / 尾	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 特記すべき所見なし      TK : トキシコキネティクス      nd : 検出されず

7.E 反復投与毒性試験  
(2/2)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-5

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2.5		10		50	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群+TK 群	10+5+3	10+5+3	10+0+3	10+0+3	10+0+3	10+0+3	10+5+3	10+5+3
特記すべき所見								
器官重量 (絶対重量 mg)								
- 副腎	62.1	65.3	59.5	68.3	58.2	64.7	53.0*	66.8
- 下垂体	9.19	12.2	8.95	10.3*	8.81	10.2*	8.18	11.2
剖検所見								
- 痂皮 / 限局的 (注射部位)	-	-	-	-	-	-	2/10	-
病理組織学的検査								
注射部位								
- 血栓	5/10	3/10					4/10	5/10
- 壊死	9/10	9/10					7/10	8/10
- 出血	8/10	7/10					6/10	7/10
- 潰瘍	0/10	0/10					2/10	0/10
リンパ節 (腸骨)								
- リンパ濾胞過形成	1/10	1/10					0/10	2/10
回復性の評価：	-	-					副腎重量の -	減少

\* : p<0.05

- : 特記すべき所見なし

TK : トキシコキネティクス

**7.F 反復投与毒性試験**  
**(1/2)**

報告書の題名 : [REDACTED]

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統 :	イス/ ビーグル Hsd Cpb:DOBE	投与期間 :	28 日間	報告書番号 :	U [REDACTED]-1944
投与開始年齢 :	8~9 カ月齢	休業期間 :	4 週間	CTD における記載箇所 :	4.2.3.2-6
投与開始日 :	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	投与方法 :	経口	GLP 適用 :	適
		溶媒/投与形態 :	0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項 :	45 mg/kg 群で血漿中ヒスタミン濃度が上昇				
NOAEL :	9 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		9		45	
	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :
動物数	3+2	3+2	3	3	3	3	3	3	3+2	3+2
主群+回復群 トキシコキネティクス										
C <sub>(max)</sub> (nM)										
1 日目	nd	nd	56.3	36.2	371	480	1570	2390	5520	9340
24 日目	nd	nd	89.5	64.3	169	585	1830	2840	7660	13600
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)										
1 日目	nd	nd	228	175	794	1480	2600	5410	16500	27300
24 日目	nd	nd	300	238	576	1610	4550	6710	31800	44600
特記すべき所見										
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (29 日目) (% <sup>a</sup> )	12.5 kg	11.2 kg	-6	-9	-4	-1	+4	+2	-2	+3
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状										
- 嘔吐	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
- 偽アレルギー	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図										
- 血圧低下	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
- 頻脈	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

- : 特記すべき所見なし     + : 所見あり  
<sup>a</sup> : 投与期間終了時の値。対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。  
 nd : 検出されず

7.F 反復投与毒性試験  
(2/2)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-6

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		9		45	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数	3+2	3+2	3	3	3	3	3	3	3+2	3+2
主群+回復群										
特記すべき所見										
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査										
- 血漿中ヒスタミン増加 1日目	-	-	-	-	-	-	-	-	2/5	3/5
24日目	-	-	-	-	-	-	-	-	0/5	1/5
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査										
肝										
- 炎症性細胞浸潤 / 胆管周囲	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	3/3
腎										
- アポトーシス/壊死	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
精巣 / 精細管										
- 萎縮	0/3	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	2/3	-
- 変性	1/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3	-	1/3	-
回復性の評価：	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし

7.G 反復投与毒性試験

報告書の題名 : [REDACTED]

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統 :	サル/ カニクイ	投与期間 :	2 週間	報告書番号 :	U [REDACTED]-1978
投与開始年齢 :	21~22 ヲ月齡	休薬期間 :	14 日間	CTD における記載箇所 :	4.2.3.2-7
投与開始日 :	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	投与方法 :	経口	GLP 適用 :	適
		溶媒/投与形態 :	0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項 :	なし				
NOAEL :	100 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		100	
	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :
動物数	3+1	3+1	3	3	3	3	3+2	3+2
主群+回復群 トキシコキネティクス								
C <sub>(max)</sub> (nM)								
1 日目	nd	nd	2040	2130	7310	8400	20200	17500
15 日目	nd	nd	2220	2600	8740	8830	20400	21800
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)								
1 日目	nd	nd	7580	5580	31400	29000	125000	114000
15 日目	nd	nd	7500	8620	35100	36200	158000	140000
特記すべき所見								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒスタミン濃度	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価 :	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし      nd : 検出されず

7.H 反復投与毒性試験  
(1/5)

報告書の題名: [Redacted]

被験物質: Linagliptin

動物種/系統:	サル/ カニクイ	投与期間:	4 週間	報告書番号:	U-2481
投与開始年齢:	27~35 ヲ月齡	休薬期間:	4 週間	CTDにおける記載箇所:	4.2.3.2-8
投与開始日:	20 年 月 日	投与方法:	経口	GLP 適用:	適
		溶媒/投与形態:	0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項:	-				
NOAEL:	10 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		60		300	
動物数	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:
主群+回復群 トキシコキネティクス <sup>a</sup>	3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
<b>C<sub>(max)</sub> (nM)</b>								
1 日目	nd	nd	2700	2780	9100	9710	20800	20800
28 日目	nd	nd	2880	3690	10900	14100	33000	24000
<b>AUC<sub>0-24h</sub> (nM·h)</b>								
1 日目	nd	nd	6980	6950	49400	65200	395000	283000
28 日目	nd	nd	9380	11600	60900	89800	663000	440000
<b>特記すべき所見</b>								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1 <sup>b</sup>	0
体重増加量 (kg)	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>一般症状</b>								
- 流涎	0/5	0/5	0/3	0/3	1/3	1/3	3/5	4/5
- 嘔吐	0/5	0/5	0/3	1/3	0/3	0/3	5/5	5/5
- 歯肉の退色	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	4/5	0/5
眼科学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし, nd : 検出されず

<sup>a</sup> : 回復群を含めてすべての動物から採血し, 測定した。

<sup>b</sup> : 300 mg/kg 群雄 1 例 (No. 253) を一般状態不良のため投与 8 日目に屠殺。投与との関連不明。

7.H 反復投与毒性試験  
(2/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		10		60		300	
動物数		雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群		3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
特記すべき所見									
血液学的検査 <sup>a</sup>									
- 白血球数 (×10 <sup>9</sup> /L)	4 週目	12.51	15.04	-	-	-	-	+89**	+71*
- 好中球数 (×10 <sup>9</sup> /L)	4 週目	4.04	4.59	-	-	-	-	+232**	+203**
- 非染性大型細胞 (×10 <sup>9</sup> /L)	4 週目	0.18	0.22	-	-	-	-	+428**	+91*
- aPTT (秒)	4 週目	35.8	32.5	-	-	-	-	+23	+32**
血液生化学的検査 <sup>a</sup>									
- ALT (U/L)	15 日目	52	35	-	-	-	-	+10	+114**
	4 週目	50	34	-	-	-	-	+8	+71*
- AST (U/L)	15 日目	56	35	-	-	-	-	+2	+100**
	4 週目	46	33	-	-	-	-	+7	+39*
- ビリルビン (μmol/L)	3 日目	2	2	-	-	-	-	+250**	+150
	15 日目	2	3	-	-	-	-	+250**	+67
	4 週目	2	3	-	-	-	-	+350**	+33
- クレアチニン (μmol/L)	3 日目	69	67	-	-	-	-	+33**	+21*
	15 日目	66	66	-	-	-	-	+32**	+26**
	4 週目	69	75	-	-	-	-	+54**	+20
- コレステロール (mmol/L)	15 日目	3.15	3.42	-	-	-6	-11	-12	-38**
	4 週目	3.31	3.35	-	-	0	-19	-18	-27*
- トリグリセリド (mmol/L)	15 日目	0.49	0.52	-	-	-	-	+71*	0
	4 週目	0.42	0.54	-	-	-	-	+157**	+11
- P (mmol/L)	15 日目	2.13	1.94	-	-	-22	-9	-21*	-6
	4 週目	2.04	1.93	-	-	-21	-20	-23	-6
- Ca (mmol/L)	15 日目	2.46	2.46	-	-	-	-	-7**	-2
	4 週目	2.55	2.53	-	-	-	-	-7**	-4

- : 特記すべき所見なし

<sup>a</sup> : 対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

7.H 反復投与毒性試験  
(3/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		10		60		300	
動物数		雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群		3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
特記すべき所見									
血液生化学的検査 <sup>a</sup>									
- アルブミン (g/L)	15 日目	39	41	-	-	-3	-12*	-15*	-15**
	4 週目	38	38	-	-	-5	-8*	-24**	-13**
尿検査 <sup>a</sup>									
- タンパク (g/L)	17 日目	0.01	0.02	-	-	-	-	+2400*	+300
	4 週目	0.01	0.02	-	-	-	-	+1800**	+450
- Cl (mmol/L)	17 日目	86.3	64.9	-	-	-22	-	-73**	-55
	4 週目	75.8	61.5	-	-	-29	-	-32	-53
器官重量 <sup>a</sup> (%)		最終剖検時							
- 腎		10.12	9.61	+25	+4	+11	+29*	+50	+29*
- 肝		48.1	59.1	+24	+1	+12	+6	+56**	+8
- 胸腺		3.72	2.88	+2	-24	-20	+5	-80*	-11
- 卵巣			0.243		+7		-10		-35
- 子宮			5.383		-9		-30		-75*
剖検所見									
肝									
- 退色		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3
- 腫大		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3
胆嚢									
- 暗褐色硬化した内容物		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3
- 肥厚		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3
空腸									
- 肥厚		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
- 粘膜の退色		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
胸腺									
- 小型化		0/3	1/3	0/3	1/3	0/3	0/3	3/3	2/3

- : 特記すべき所見なし, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

<sup>a</sup> : 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示し, 統計学的検定は実測値に基づく。器官重量は絶対値を示す。

7.H 反復投与毒性試験  
(4/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		60		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群	3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
特記すべき所見								
病理組織学的検査								
投与期間中剖検例								
腎								
- 尿細管変性・空胞化							1	
- 好塩基性尿細管							1	
- 腎盂腎炎							1	
- 移行上皮過形成							1	
- 移行上皮空胞化							1	
- 集合管過形成							1	
投与期間終了時剖検例								
胆嚢								
- 上皮肥大 / 過形成	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3
- 炎症性細胞浸潤	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	0/3	3/3	2/3
肝								
- 肝細胞内のグリコーゲン蓄積増加	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3
- 胆管上皮肥大	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3
- 胆管周囲炎症	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3
顎下リンパ節								
- 胚中心の減数	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
腸間膜リンパ節								
- 胚中心の減数	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3
卵巣								
- 卵胞の発育不全		0/3		0/3		1/3		3/3
子宮								
- 萎縮		0/3		0/3		1/3		3/3
子宮頸部								
- 萎縮		0/3		0/3		0/3		3/3
- 粘液分泌期の上皮		3/3		3/3		3/3		0/3

7.H 反復投与毒性試験  
(5/5)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-8

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		60		300	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群	3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
<b>特記すべき所見</b>								
<b>病理組織学的検査</b>								
腔								
- 萎縮		0/3		0/3		0/3		2/3
- 扁平上皮の角化亢進		3/3		3/3		3/3		0/3
脾								
- 外分泌腺分泌顆粒減少	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3
- 脾島過形成	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
胸骨 / 骨髄								
- 骨髄の顆粒球形形成増加	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3	2/3
胸腺								
- Tingible-body macrophage (染色性マクロファージ) の増加	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	2/3
- 細胞密度低下 / 皮質	0/3	1/3	0/3	1/3	0/3	0/3	2/3	1/3
- 細胞密度低下 / 髓質	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
回復群：評価対象動物数	2	2	0	0	0	0	1	2
<b>血液生化学的検査<sup>a</sup></b>								
- ALT (U/L)	93	34					-49	+18
- AST (U/L)	53	43					-13	+0
- ビリルビン (μmol/L)	4	4					+0	+0
- クレアチニン (μmol/L)	70	84					-6	-21
- コレステロール (mmol/L)	2.95	3.79					+25	-20
- トリグリセリド (mmol/L)	0.49	0.83					+43	-39
- P (mmol/L)	2.35	2.13					-15	-2
- Ca (mmol/L)	2.69	2.63					-1	-3
- アルブミン (g/L)	37	41					-3	-12
<b>尿検査<sup>a</sup></b>								
- タンパク (g/L)	0.01	0.02					+0	+550
- Cl (mmol/L)	60.5	60.9					-65	-37

<sup>a</sup>：対照群は平均値を，投与群は対照群との差を%で示す。

7.1 反復投与毒性試験  
(1/4)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	サル/ カニクイ	投与期間：	13 週間	報告書番号：	U [REDACTED]-1072
投与開始齢：	28-41 ヲ月齢	休薬期間：	6 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-9
投与開始日：	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	投与方法：	経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項：	-				
NOAEL：	4 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		4		25		150	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群	3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
トキシコキネティクス <sup>a</sup>								
<b>C<sub>(max)</sub> (nM)</b>								
1 日目	nd	nd	1550	1220	7370	7800	18800	17600
88 日目	nd	nd	1010	474	4640	4560	20700	23300
<b>AUC<sub>0-24h</sub> (nM·h)</b>								
1 日目	nd	nd	4330	3850	30100	27800	175000	188000
88 日目	nd	nd	4500	2150	25500	19900	247000	312000
<b>特記すべき所見</b>								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加量 (%) <sup>b</sup>	0.37	0.42	+24	-26	+19	+10	-27	-36
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>一般症状</b>								
- 嘔吐	0/5	2/5	0/3	0/3	1/3	0/3	5/5	5/5
- 流涎 (投与後)	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3	3/5	4/5
眼科学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし, nd : 検出されず

<sup>a</sup> : 回復群を含めてすべての動物から採血し, 測定した。

<sup>b</sup> : 対照群の値は初回投与時と最終投与時 (13 週) との差 (kg) を示し, 投与群は対照群との差を%で示す。

7.1 反復投与毒性試験  
(2/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		4		25		150		
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	
主群+回復群	3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2	
特記すべき所見									
血液学的検査	-								
血液生化学的検査									
- アルブミン (g/L)	6 週目	42	40	40	40	38	39	29*	39
	13 週目	46	45	44	42	47	45	37	41
- α1 グロブリン (g/L)	6 週目	3	3	3	2	3	3	3	4*
	13 週目	3	2	3	3	2	2	3	4*
- α2 グロブリン (g/L)	6 週目	5	5	4	4	5	5	7	4
	13 週目	3	4	4	4	3	3	6	5
- βグロブリン (g/L)	6 週目	13	14	16	14	15	13	18*	17*
	13 週目	11	12	13	13	11	11	15	13
- γグロブリン (g/L)	6 週目	11	12	13	12	11	11	13	12
	13 週目	9	10	10	11	9	7	16*	10
- A/G 比	6 週目	1.34	1.20	1.12	1.18	1.12	1.19	0.72**	1.08
	13 週目	1.77	1.62	1.50	1.45	1.85	1.82	1.11*	1.32
- クレアチニン (μmol/L)	4 日目	69	68	74	77	77	75	83**	95**
	6 週目	69	63	70	69	72	64	72	87**
	13 週目	71	66	72	74	78	71	86**	91**
- コレステロール (mmol/L)	6 週目	2.67	3.08	2.90	3.18	3.32	3.28	4.34**	2.52
	13 週目	2.82	3.31	3.21	3.36	3.33	3.39	4.33	2.95
- トリグリセリド(mmol/L)	6 週目	0.34	0.43	0.33	0.42	0.40	0.41	0.77**	0.73
	13 週目	0.44	0.58	0.34	0.49	0.38	0.51	0.71	1.39
- 総タンパク(g/L)	6 週目	74	74	75	73	72	72	70	76
	13 週目	73	74	74	72	72	70	75	73

- : 特記すべき所見なし

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01

7.1 反復投与毒性試験  
(3/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		4		25		150		
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	
動物数	3+2		3		3		3+2		
主群+回復群	3+2		3		3		3+2		
<b>特記すべき所見</b>									
<b>尿検査</b>									
- タンパク (g/L)	6 週目	0.00	0.02	0.02	0.08	0.00	0.02	0.97**	0.07
	13 週目	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.61**	0.04
- Na (mmol/L)	6 週目	42.5	31.0	31.6	84.1	59.9	32.7	30.1	54.0
	13 週目	82.9	59.9	61.9	74.8	56.8	74.8	60.2	36.1
- Cl (mmol/L)	6 週目	41.5	21.5	39.3	55.4	47.8	27.6	22.9	27.6
	13 週目	87.3	46.8	51.3	39.5	43.0	48.7	69.0	23.8*
<b>器官重量<sup>a</sup> (g)</b> 最終剖検時									
- 胸腺		4.81	4.46	-29	-28	+7	-16	-34	-3
- 腎		11.64	9.84	+1	+3	-9	+22	+12	+26*
- 子宮			4.83		+24		+41		-46
<b>剖検所見</b>									
胸腺									
- 小型化		0/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	1/3	1/3
<b>病理組織学的検査</b>									
胃									
- 上皮細胞肥大 / 過形成		0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3
- 変性 / 胃腺部		0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	0/3
- 炎症性細胞浸潤の増加 / 粘膜上皮		0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	3/3	1/3
- 細胞浸潤を伴う胃腺部の拡張		0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3
胸腺									
- 細胞密度の低下 / 皮質		0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3
脾									
- 細胞密度の低下 / 白脾髄		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
顎下リンパ節									
- 胚中心の減数		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
腸間膜リンパ節									
- 胚中心の減数		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3

<sup>a</sup> : 対照群は絶対値平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

7.1 反復投与毒性試験  
(4/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-9

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		4		25		150	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+回復群	3+2	3+2	3	3	3	3	3+2	3+2
特記すべき所見								
回復性の評価：								
評価対象動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
体重増加量 (%) <sup>a</sup>	0.10	0.33					-30	+18

<sup>a</sup>：対照群の値は投与 13 週と最終週との差 (kg) を示し、投与群は対照群との差を%で示す。

7.J 反復投与毒性試験  
(1/2)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	サル/ カニクイ	投与期間：	52 週間	報告書番号：	U [REDACTED]-1185-01
投与開始年齢：	25~31 ヲ月齡	休薬期間：	8 週間	CTDにおける記載箇所：	4.2.3.2-10
投与開始日：	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	投与方法：	経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項：	-				
NOAEL：	10 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		10		100	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数								
主群+回復群	4+2	4+2	4	4	4	4	4+2	5+2
トキシコキネティクス <sup>a</sup>								
C <sub>(max)</sub> (nM)								
1 日目 Linagliptin	nd	nd	99.5	236	2990	4950	18300	17000
CD 1750	nd	nd	45.2	123	897	1380	4200	3630
365 日目 Linagliptin	nd	nd	65.6	36.5	1610	2490	13500	12300
CD 1750	nd	nd	23.3	18.0	424	586	2040	2150
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)								
1 日目 Linagliptin	nd	nd	444	740	12000	15500	170000	142000
CD 1750	nd	nd	112	244	4130	4860	54800	38700
365 日目 Linagliptin	nd	nd	444	260	5740	6790	128000	122000
CD 1750	nd	nd	59.8	32.8	1690	2070	25600	25300
特記すべき所見								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>†</sup>
体重増加量 (%) <sup>b</sup>	1.71	1.24	-6	+6	+1	+11	-44 <sup>*</sup>	-10

- : 特記すべき所見なし      nd : 検出されず      \* : p<0.05

<sup>†</sup> : 雌 1 例を一般状態不良のため投与 6 週に屠殺し、新たに雌 1 例を追加した。

<sup>a</sup> : 回復群を含めてすべての動物から採血し、測定した。

<sup>b</sup> : 対照群の値は初回投与時と最終投与時 (52 週) との差 (kg) を示し、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

7.J 反復投与毒性試験  
(2/2)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-10

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		10		100	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数								
主群+回復群	4+2	4+2	4	4	4	4	4+2	5+2
特記すべき所見								
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状								
- 嘔吐	2/6	4/6	1/4	3/4	2/4	0/4	3/6	5/7
- 流涎 (投与後)	1/6	0/6	2/4	2/4	3/4	3/4	6/6	6/7
眼科学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
肝								
- 肝細胞淡明化	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
脾臓								
- 脾島細胞過形成	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4
回復性の評価：								
評価対象動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
	-	-					-	-

- : 特記すべき所見なし

\* : p<0.05

\*\* : p<0.01

7.K 反復投与毒性試験  
(1/2)

報告書の題名 :

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統 : サル/ カニクイ  
投与開始齢 : 15~30 カ月齢  
投与開始日 : 20 年 月 日

投与期間 : 2 週間  
休薬期間 : -  
投与方法 : 静脈内 (10 分間持続注入)  
溶媒/投与形態 : 4.61 mg/mL 酢酸ナトリウム三水和物, 0.97 mg/mL 99%酢酸および 6.60 mg/mL 塩化ナトリウム混合水溶液

報告書番号 : U-1202-01  
CTD における記載箇所 : 4.2.3.2-11  
GLP 適用 : 適

特記事項 : -  
NOAEL : 5 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		5		40	
動物数	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :	雄 :	雌 :
トキシコキネティクス <sup>a</sup>	3	3	3	3	3	3	3	3
<u>C<sub>(max)</sub> (nM)</u>								
1 日目	nd	nd	3630	3110	9160	10800	110000	65900
15 日目	nd	nd	2490	3300	13800	12800	89900	83300
<u>AUC<sub>0-24h</sub> (nM·h)</u>								
1 日目	nd	nd	2120	1650	8120	8370	97800	87100
15 日目	nd	nd	1980	1690	9580	9800	112000	91700
<u>特記すべき所見</u>								
死亡および屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>一般症状</u>								
- 浅呼吸, 口唇, 鼻口・鼠径部, 顔面皮膚の発赤	-	-	-	-	-	-	+	-
<u>眼科学検査</u>								
収縮期血圧 (mmHg) <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
- 投与 1 日目 (20 分後)	164	-	-4	-	-2	-	-39	-

- : 特記すべき所見なし      nd : 検出されず      + : 所見あり

<sup>a</sup> : すべての動物から採血し, 測定した。

<sup>b</sup> : 対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。

7.K 反復投与毒性試験  
(2/2)

CTD における記載箇所：4.2.3.2-11

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		5		40	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>特記すべき所見</b>								
<b>心電図 (ms)<sup>a</sup></b>								
PR 間隔 - 投与 1 日目 (20 分後)	59	60	+8	+20	+25	+8	+27	+25
PR 間隔 - 投与 2 週目 (20 分後)	67	62	+3	+8	+4	-2	+7	+13
QRS 間隔 - 投与 1 日目 (20 分後)	33	-	+12	-	+15	-	+33**	-
QRS 間隔 - 投与 2 週目 (20 分後)	34	-	-	-	+6	-	+35**	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし

<sup>a</sup> : 対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\*\* : p<0.01

8.A *In Vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名： [Redacted]

被験物質： Linagliptin

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： Linagliptin： DMSO  
 処理： プレート法： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： 菌株特異性の細菌毒性： 1000 µg/plate 以上  
 遺伝毒性： なし

試験： 1/2  
 プレート数： 3 (対照群： 6)  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

試験番号： [Redacted] B074  
 報告書番号： U [Redacted]-1756  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-1  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO	100 µL/plate	12	6	34	104	388
	Linagliptin	100	10	12	28	99	391
		300	9	5	28	102	436
		1000	9	7 T	22 T	86	346
		3000	12 T	1 T	9 T	51 T	189 T
		5000	10 T	0 T	1 T	12 T	82 T
	NaN <sub>3</sub>	5	751	nc	nc	1250	nc
	9-aminoacridine	50	nc	168	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	993	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1318
代謝活性化あり	DMSO	100 µL/plate	18	10	39	124	444
	Linagliptin	100	16	13	35	119	411
		300	17	6	37	122	466
		1000	15	5 T	21 T	97	341
		3000	13 T	7 T	11 T	69 T	294 T
		5000	14 T	3 T	15 T	32 T	164 T
	2-aminoanthracene	4	287	199	1357	1640	nc
		10	nc	nc	nc	nc	1321

T：細菌毒性      nc：実施せず      DMSO：Dimethylsulfoxide

8.A *In Vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： Linagliptin : DMSO  
 処理： プレインキュベーション法 20 分 : 48 時間 (TA102:72 時間)  
 細菌毒性： 菌株特異性の細菌毒性 : 1000 µg/plate 以上  
 遺伝毒性： なし

試験： 2/2  
 プレート数： 3 (対照群 : 6)  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

試験番号： ■■■ B074  
 報告書番号： U■■■-1756  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-1  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20■■年■■月■■日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO	100 µL/plate	11	9	29	90	349
	Linagliptin	100	11	12	28	80	348
		300	13	7	24	71	327
		1000	8	8 T	23	62 T	180 T
		3000	10 T	2 T	8 T	2 T	176 T
		5000	7 T	1 T	2 T	0 T	105 T
	NaN <sub>3</sub>	5	734	nc	nc	835	nc
	9-aminoacridine	50	nc	233	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	656	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1692
代謝活性化あり	DMSO	100 µL/plate	18	9	28	104	440
	Linagliptin	100	11	5	25	100	426
		300	16	6	30	112	453
		1000	16	6	38	93	384
		3000	13	4 T	45 T	73 T	340 T
		5000	10 T	4 T	13 T	39 T	343 T
	2-aminoanthracene	4	268	330	908	1252	nc
		10	nc	nc	nc	nc	1660

T : 細菌毒性      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide



## 9.A In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名 : [REDACTED]

被験物質 : Linagliptin

試験の種類 :	骨髓細胞小核試験	投与期間 :	4 週間	試験番号 :	[REDACTED] B067
動物種/系統 :	雌雄ラット/ CrIGlxBrlHan:WI	骨髓採取 :	最終投与 24~30 時間後	報告書番号 :	U-[REDACTED]-1847
試験開始週齢 :	7~8 週齢	投与方法 :	経口	CTD における記載箇所 :	4.2.3.3.2-1
評価した細胞 :	多染性赤血球	溶媒/投与形態 :	0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液	GLP 適用 :	適
検査細胞数/動物 :	2000 多染性赤血球			投与年月日 :	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日~ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

**特記事項 :** 本試験はラットの 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2) の一部として実施した。  
**毒性/細胞毒性 :** 600 mg/kg/日群で体重増加量減少, 立毛, 腹部膨満, リン脂質症などが認められ, 雌 1 例を試験 18 日目に一般状態悪化のため安楽殺した。  
**遺伝毒性 :** なし  
**曝露証明 :** トキシコキネティクス成績

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数 (雄/雌)	雄		雌	
			多染性赤血球比 (平均値, %)	小核を有する多染性 赤血球出現頻度 (平均値, %)	多染性赤血球比 (平均値, %)	小核を有する多染性 赤血球出現頻度 (平均値, %)
溶媒		5/5	36.7	0.15	43.1	0.13
Linagliptin	6	5/5	39.5	0.13	37.7	0.13
	60	5/5	38.6	0.07*	36.5	0.14
	600	5/5	45.8*	0.09	45.9	0.17

\* : p<0.05

10.A がん原性試験  
(1/7)

報告書の題名：

被験物質：Linagliptin

動物種/系統： マウス/Crl:CD-1(ICR) 投与期間： 104 週間 試験番号： BOI0330  
 投与開始年齢： 約 6 週齢 投与方法： 強制経口 報告書番号： U-1500-01  
 投与開始日： 20 年 月 日 溶媒/投与形態： 0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液 CTD における記載箇所： 4.2.3.4.1-1  
 GLP 適用： 適

用量設定根拠： マウスの 80mg/kg/日における AUC<sub>0-24h</sub> はヒトの 10mg/日における AUC<sub>0-24h</sub> の 250 倍以上、また mg/m<sup>2</sup> 換算で 30 の安全域を有する (ICH S1C)

特記事項： がん原性なし

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80	
動物数	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
主群+TK 群	60+18	60+18	60+35	60+35	60+35	60+35	60+35	60+35
トキシコキネティクス								
AUC <sub>0-24h</sub> (nmol·h/L)								
1 日目 Linagliptin	nd	nd	789	1250	6520	7220	59500	47200
CD 1750	nd	nd	11.1	20.2	125	173	837	1440
177 日目 Linagliptin	nd	nd	765	768	4880	5470	42600	33900
CD 1750	nd	nd	6.28	15.8	70.8	168	406	678
C <sub>max</sub> (nmol/L)								
1 日目 Linagliptin	nd	nd	205	344	1590	1390	9980	7070
CD 1750	nd	nd	2.13	4.96	21.0	30.4	111	141
177 日目 Linagliptin	nd	nd	229	184	1520	1530	9950	8400
CD 1750	nd	nd	2.86	3.29	19.5	35.1	85.2	107
105 週目 Linagliptin	nd	nd	214	309	1590	1910	12800	7640
(投与 1 時間後: nmol/L) CD 1750	nd	nd	4.20	9.76	23.3	54.1	132	168
動物数：								
試験開始時	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡・瀕死殺 <sup>a</sup>	31	32	30	40	25	32	21	41
試験終了時	29	28	30	20	35	28	39	19
104 週目生存率 (%)	48	47	50	33	58	47	65	32

nd：検出されず<sup>a</sup>：剖検期間中の死亡例を含む

TK：トキシコキネティクス

10.A がん原性試験  
(2/7)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80		
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	
<b>特記所見:</b>									
体重 (%) <sup>b</sup> :	28 週目	46.0 g	34.3 g	+1	+2	-1	0	-4	+9
	52 週目	49.0 g	38.1 g	+1	+3	0	-3	-3	+10
	104 週目	46.0 g	38.3 g	+4	+2	+1	-3	-3	+10
摂餌量 (%) <sup>b</sup> :	28 週目	36 g/動物/週	33 g/動物/週	+8	+3	+3	+6	+3	+9
	52 週目	38 g/動物/週	33 g/動物/週	0	+9	0	+6	-3	+12
	104 週目	37 g/動物/週	37 g/動物/週	+8	+11	+11	+8	0	+14
一般症状		nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf
血液学的検査		nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf
剖検									
- 顎下リンパ節：腫大		9	7	5	10	8	8	3	14
- 肺：結節		20	23	30	16	29	17	26	17
- 副腎：結節		5	2	8	1	9	1	12	2
- 精巣：精細管明瞭		4	-	13	-	17	-	18	-
病理組織学的検査									
非腫瘍性病変									
- 脾臓：リンパ球過形成		9	17	10	16	3	15	6	5
- 胸腺：リンパ球過形成		6 (53) <sup>†</sup>	27 (56)	8 (55)	20 (58)	6 (56)	21 (53)	8 (53)	19 (54)
- 精巣：精子形成細胞減数		30	-	25	-	23	-	35	-
：精細管石灰沈着		10	-	9	-	14	-	17	-
- 腎：尿細管空胞化		0	0	0	0	1	0	1	0
：好塩基性尿細管		3	2	7	3	8	3	3	0
：尿細管壊死		0	0	0	1	0	0	0	0
- 前胃：潰瘍		0	0	0	0	0	0	0	1
：角化亢進		23	37	29	34	22	30	23	34
：上皮過形成		14	31	24	22	21	24	24	22

nf：特記所見なし -：該当なし

<sup>†</sup>：括弧内は検査例数

<sup>b</sup>：対照群は平均値を，投与群は対照群との差を%で示す。

10.A がん原性試験  
(3/7)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- リンパ・造血器：悪性リンパ腫	11	6	4	11	6	11	0	22 <sup>‡,***</sup>
: 組織球性肉腫	1	3	1	7	0	1	1	2
: 肥満細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
: 骨髄性白血病	1	2	1	0	0	0	1	0
: 形質細胞性リンパ腫	0	0	0	0	1	0	0	0
- 脾：血管腫	0	0	0	1	0	0	1	0
: 血管肉腫	1	1	0	0	1	0	2	0
- 肺：細気管支・肺胞腺腫	13	12	16	7	20	7	17	10
: 細気管支・肺胞腺癌	3	5	8	3	9	3	7	1
: 細気管支・肺胞腺腫/肺胞腺癌	15	17	24	10	27	10	24	11
- 肝：血管腫	2	0	1	0	3	1	2	0
: 肝細胞腺腫	8	0	7	0	9	0	5	1
: 胆管癌	0	0	1	0	0	0	0	0
: 血管肉腫	1	0	0	0	1	0	0	0
: 肝細胞癌	3	0	2	0	1	0	0	0
- 腎：腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
: 腺癌	0	0	0	0	2	0	0	0
- 心：傍神経節腫	0	0	0	0	0	0	1	0
: 肉腫 (分類不能)	0	0	1	0	0	0	0	0
- 脳：髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	1
: 悪性髄膜腫	0	0	0	0	0	0	0	1
: 髄膜腫/悪性髄膜腫	0	0	1	0	0	0	0	2

‡: 傾向検定 0~80mg/kg 群で p<0.001      \*\*\*: 対比較検定 p<0.001

10.A           がん原性試験  
(4/7)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 大腿骨・関節：血管腫	1	0	0	0	0	0	1	0
：骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1
- 骨格筋：線維肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
：血管肉腫	0	0	0	0	0	0	2	0
：骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
- 精巣：血管腫	0	-	1	-	0	-	0	-
：間細胞腫	4	-	6	-	4	-	6	-
- 精巣上部：間細胞腫	0	-	0	-	0	-	1	-
- 精囊：腺腫	1	-	0	-	0	-	0	-
：腺癌	0	-	0	-	0	-	1	-
- 包皮腺：扁平上皮乳頭腫	0	-	0	-	0	-	1	-
- 卵巣：嚢胞状腺腫	-	2	-	4	-	0	-	1
：顆粒膜細胞腫	-	1	-	0	-	0	-	1
：黄体腫	-	2	-	1	-	3	-	4
：卵巣間膜平滑筋腫	-	1	-	0	-	0	-	0
：セトリ細胞腫	-	0	-	0	-	0	-	2
：絨毛癌	-	0	-	0	-	1	-	0
- 子宮頸部：腺腫	-	0	-	1	-	0	-	0
：内膜ポリープ	-	1	-	0	-	1	-	1
：線維腫	-	0	-	0	-	1	-	0
：平滑筋腫	-	1	-	0	-	0	-	0
：基底細胞癌	-	0	-	0	-	0	-	1

-：該当なし

10.A がん原性試験  
(5/7)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 子宮：脱落膜腫	-	0	-	0	-	1	-	0
：内膜ホリープ	-	2	-	1	-	5	-	3
：線維腫	-	2	-	0	-	0	-	0
：血管腫	-	1	-	5	-	1	-	0
：平滑筋腫	-	3	-	1	-	5	-	3
：内膜間質肉腫	-	0	-	0	-	1	-	0
：平滑筋肉腫	-	0	-	0	-	2	-	1
：悪性シュマン細胞腫	-	1	-	1	-	0	-	0
- 膣：顆粒細胞腫	-	0	-	0	-	0	-	1
：血管腫	-	0	-	0	-	0	-	1
- 耳下腺：腺腫	0	0	0	0	1	1	0	0
- 舌：扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1	0
- 食道：扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0
- 胃：腺腫	0	1	0	0	1	1	0	0
：扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
：扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0
- 十二指腸：腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
：腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
：骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
- 盲腸：平滑筋腫	0	1	0	0	0	0	0	0
：腺癌：	0	0	0	0	0	0	1	0
- 結腸：ホリープ状腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0
- 膵：ラ氏島腺腫	0	1	1	1	1	2	3	0

-：該当なし

10.A           がん原性試験  
(6/7)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 下垂体：前葉腺腫	1	7	1	2	0	6	0	0
：中間葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
- 甲状腺：濾胞細胞腺腫	0	2	0	0	0	0	0	0
- 副腎：皮質腺腫	1	1	0	0	1	0	0	0
：褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	1	1
：被膜下細胞腺腫	2	1	4	0	5	1	6	1
- 皮膚：軟骨腫	0	0	0	0	0	1	0	0
：血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0
：粘液腫	0	0	0	0	0	0	1	0
：皮脂腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
：毛嚢上皮腫	0	0	0	1	0	1	0	1
：線維肉腫	0	2	1	0	1	1	0	0
：肉腫（分類不能）	0	1	0	0	0	0	0	1
- 乳腺：線維腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0
：腺癌	0	1	0	1	0	2	0	3
- 腸間膜リンパ節：血管腫	1	0	1	0	1	0	0	0
- 鼠径リンパ節：血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
- ハート腺：腺腫	7	5	7	5	8	2	4	4
：腺癌	0	0	0	1	1	0	1	0
- 尾：血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
：骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0

10.A           がん原性試験  
(7/7)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		8		25		80	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 脂肪組織：血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0
：卵巣間膜平滑筋腫	-	1	-	0	-	0	-	0
：血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
- 陰茎：付属腺癌	0	-	1	-	0	-	0	-
- 骨：骨腫	0	0	0	0	0	1	0	1
- 腹腔：平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
- 耳介：血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0
：血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0

-：該当なし



10.B がん原性試験  
(2/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		6		18		60	
		雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
動物数：	試験開始時	55	55	55	55	55	55	55	55
	死亡・瀕死殺 <sup>a</sup>	17	21	17	21	20	16	21	23
	試験終了時	38	34	38	34	35	39	34	32
104 週目生存率 (%)		69	62	69	62	64	71	62	58
体重 (%) <sup>b</sup> ：	28 週目	447 g	262 g	0	+3	+1	+3	+1	+3
	52 週目	522 g	304 g	0	+3	+2	+3	+1	+1
	104 週目	605 g	365 g	-3	+6	-3	+7	-1	+4
摂餌量 (%) <sup>b</sup> ：	28 週目	151 g/動物/週	122 g/動物/週	+5	-2	+5	+2	0	-1
	52 週目	152 g/動物/週	123 g/動物/週	+3	+1	+5	+6	-1	+2
	104 週目	160 g/動物/週	119 g/動物/週	-6	-3	-1	+3	-4	+1
<u>特記所見:</u>									
一般症状									
- 流涎 <sup>c</sup>		0	0	0	0	1	0	18	45
眼科学的検査		nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf
血液学的検査		nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf
血液生化学的検査									
- クレアチニン (μmol/L)		42	40	42	40	33**	41	35**	39*
- グルコース (mmol/L)		7.04	6.31	9.03**	6.46	7.30	7.53*	7.54	7.06*
- Na (mmol/L)		144	140	145	141	142**	141	142**	142*
尿検査									
- 尿量 (ml)		12.9	8.6	11.0	10.5	11.7	10.0	10.9*	12.2**
- Cl (mmol/L)		47.2	42.9	46.6	43.5	49.6	47.2	48.7	54.4*
剖検		nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf	nf

nf：特記所見なし \*：p<0.05

\*\*：p<0.01

<sup>a</sup>：剖検期間中の死亡例を含む

<sup>b</sup>：対照群は平均値を，投与群は対照群との差を%で示す。 <sup>c</sup>：1日に症状が観察された最大の例数を示す

10.B がん原性試験  
(3/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		18		60	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
非腫瘍性病変								
- 肺：コレステロール肉芽腫	6	7	6	4	8	6	15	15
- 甲状腺：傍濾胞細胞限局性過形成	16	18	15	11	23	17	18	14
：傍濾胞細胞び漫性過形成	24	30	32	37	17	30	29	33
：濾胞上皮細胞肥大	2	0	3	1	0	1	0	1
：濾胞上皮細胞嚢胞性過形成	6	0	3	0	8	2	11	5
- 腎：腎盂/移行上皮石灰沈着	21	45	20	52	27	51	32	51
：移行上皮過形成	14	36	18	50	16	41	21	46
：腎盂炎	2	0	2	0	0	0	0	0
：尿細管色素沈着	0	6	0	8	1	4	0	4
：好塩基性尿細管	25	17	23	17	25	12	19	17
：尿細管腎症	0	0	0	0	0	0	1	0
：円柱	18	17	11	12	16	18	13	16
：間質性腎炎	30	12	35	14	19	10	21	16
：慢性腎症	6	3	6	3	5	3	6	5
- 肝：胆管過形成	5	2	4	2	2	6	2	2
- 腺胃：び爛	1	3	1	1	1	2	3	6
：潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
- 前立腺：限局性腺房過形成	1	-	2	-	1	-	0	-
腫瘍性病変								
- 肝：胆管腫	0	0	0	0	0	0	0	1
：肝細胞癌	1	0	0	1	0	0	0	0
- 心：悪性シュワン細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
- 脳：顆粒細胞腫	1	2	1	0	2	1	0	1
：悪性星状膠細胞腫	1	0	0	1	0	0	0	0
：悪性顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
：悪性乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1
：松果体腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0

-: 該当なし

10.B がん原性試験  
(4/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		18		60	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 鼻甲介：扁平上皮癌	0	1	0	0	0	0	1	0
- 肺：細気管支・肺胞腺腫	0	0	0	0	1	0	1	0
- 末梢神経：悪性シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0
- 下垂体：前葉腺腫	22	34	14	37	23	38	20	30
：中間葉腺腫	1	1	2	0	0	0	0	0
：前葉腺癌	0	2	0	1	0	0	0	1
- 末梢神経：悪性シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0
- 下垂体：前葉腺腫	22	34	14	37	23	38	20	30
：中間葉腺腫	1	1	2	0	0	0	0	0
：前葉腺癌	0	2	0	1	0	0	0	1
- 甲状腺：傍濾胞細胞腺腫	6	13	9	18	13	16	8	11
：傍濾胞細胞腺癌	1	0	2	1	2	0	1	1
：傍濾胞細胞腺腫/腺癌	7	13	11	19	15	16	9	12
：濾胞細胞腺腫	6	2	1	1	1	2	3	2
：濾胞細胞腺癌	1	0	0	0	0	1	1	0
- 上皮小体：主細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	1	0
- 副腎：髄質混合腫瘍	0	0	0	0	1	0	0	0
：皮質腺腫	1	1	2	2	1	1	0	1
：神経節細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
：褐色細胞腫	1	0	1	0	2	0	1	0
：皮質癌	0	0	1	0	0	0	0	0
：悪性褐色細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0
- 精巣：間細胞腫	1	-	2	-	0	-	0	-
：中皮腫	2	-	0	-	1	-	0	-
- 精巣上部：中皮腫	2	-	0	-	1	-	0	-
- 前立腺：腺腫	0	-	0	-	1	-	0	-

-：該当なし

10.B がん原性試験  
(5/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		18		60	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 精嚢：腺腫	0	-	1	-	0	-	0	-
- 包皮腺：扁平上皮癌	2	-	1	-	0	-	0	-
- 卵巣：顆粒膜細胞腫	-	4	-	1	-	2	-	0
：莢膜細胞腫	-	0	-	1	-	0	-	0
：管状腺腫	-	0	-	0	-	0	-	1
：悪性顆粒膜細胞腫	-	0	-	0	-	0	-	1
- 子宮頸部：内膜 <sup>o</sup> リープ <sup>o</sup>	-	2	-	0	-	0	-	0
：悪性シュワン細胞腫	-	0	-	1	-	1	-	0
- 子宮：内膜 <sup>o</sup> リープ <sup>o</sup>	-	3	-	3	-	3	-	6
：内膜腺癌	-	2	-	1	-	2	-	0
- 陰核腺：扁平上皮乳頭腫	-	0	-	0	-	1	-	0
：扁平上皮癌	-	1	-	1	-	2	-	0
- リンパ・造血器								
：リンパ球性リンパ芽球性悪性リンパ腫	1	0	1	0	0	1	1	0
：多型性悪性リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0
- 脾：血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0
：間質腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
- 胸腺：リンパ球性胸腺腫	0	4	3	4	1	1	0	5
：血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
：悪性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
- 腸間膜リンパ節：血管腫	4	1	2	3	3	1	1	0
- 口腔：扁平上皮癌	0	0	1	0	0	0	0	1
- 十二指腸：平滑筋腫	2	0	0	0	0	0	0	0
- 空腸：平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	0
- 膵：ラ氏島腺腫	2	1	0	1	1	1	2	0
：ラ氏島腺癌	0	0	1	1	0	0	0	0

-：該当なし

10.B がん原性試験  
(6/6)

CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-2

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		6		18		60	
	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：	雄：	雌：
病理組織学的検査								
腫瘍性病変								
- 骨格筋：血管腫	0	0	0	0	1	0	1	0
- 皮膚：基底細胞腫	0	0	1	0	1	0	0	0
：線維性組織球腫	1	0	0	0	0	0	0	0
：線維腫	0	0	4	0	1	0	2	0
：角化棘細胞腫	8	0	3	1	5	1	3	1
：脂肪腫	1	0	0	0	0	0	0	0
：皮脂腺腫	2	0	0	0	0	0	0	0
：扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	1	1	0
：血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
：脂肪肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
：扁平上皮癌	0	0	2	0	1	0	0	1
- 乳腺：線維腫	2	0	1	1	0	0	0	0
：脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0
：腺腫	0	3	0	1	0	2	0	0
：線維腺腫	0	10	0	18	0	14	0	15
：腺癌	0	1	0	2	0	4	0	2
- 脂肪組織：褐色脂肪腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
：肉腫 (分類不能)	1	0	0	0	0	0	0	0
- 腹腔：脂肪腫	0	0	1	0	0	0	-	0
：悪性中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	1
：肉腫 (分類不能)	1	0	1	0	0	0	0	0
- 頭部：扁平上皮癌	1	0	0	0	-	-	0	0
：卵黄囊癌	0	0	0	1	-	-	0	0
：Zymbal 腺癌	1	0	1	0	-	-	1	1
- 耳介：線維肉腫	-	-	-	0	1	-	-	0

-：該当なし

11.A 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験： [REDACTED]

被験物質：Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ラット/ CrIGlxBrlHan:WI	経口 0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液	GD 7~16	0 6 60 600	雌 10 雌 10 雌 10 雌 10	<p><u>60mg/kg 以上</u>: 骨化遅延</p> <p><u>600mg/kg</u>: 母動物: 体重増加量・摂餌量減少, 被毛粗剛, 鎮静, 流涎, 膺の血様物付着, 全胚吸収</p> <p>帝王切開: 着床後吸収胚数・総吸収胚数・吸収胚率増加, 生存胎児数減少, 死亡胎児数・着床前死亡率増加, 着床数減少, 胎児体重減少, 骨化遅延, 矮小, 奇形</p> <p>主試験の提案投与量:  <u>低用量</u>: 10mg/kg (毒性が発現しないことが予測される臨床予定用量の 1000 倍の用量)  <u>中間用量</u>: 30mg/kg (用量反応性の評価を目的とした用量)  <u>高用量</u>: 240mg/kg (軽度の毒性が発現することが予測される用量)</p>	U-2124 不適	4.2.3.5.2-4

GD : 妊娠日

11.B 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験：



被験物質：Linagliptin

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
ウサギ /CrI:CHBB(HM)	経口 0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液	GD 6~18	0	雌 6	<u>300 および 600mg/kg</u> : 母動物死亡 <u>200mg/kg 以上</u> : 全胚吸収, 変異発生頻度増加 <u>300mg/kg</u> : 奇形 主試験の提案投与量: <u>低用量</u> : 6mg/kg (毒性が発現しないことが予測される臨床予定用量の 600 倍の用量) <u>中間用量</u> : 30mg/kg (毒性が発現しない, あるいは軽度が発現することが予測され, 用量反応性の評価を目的とした用量) <u>高用量</u> : 150mg/kg (軽度の毒性が発現することが予測される用量)	U-2449 適	4.2.3.5.2-2
			100	雌 6			
			200	雌 6			
			300	雌 6			
			600	雌 2			
			600/400	雌 1			

GD : 妊娠日

12.A 生殖発生毒性試験  
(1/2)

報告書の題名: [Redacted]

被験物質: Linagliptin

動物種/系統:	ラット/Crl:WI(Han)	投与期間:	雄: 交配前 29 日間, 交配期間中	報告書番号:	U-2047
試験開始日齢:	雄: 52~53 日齢, 雌: 51 日齢		雌: 交配前 15 日間, 交配期間中, GD6 まで	CTD における記載箇所:	4.2.3.5.1-1
投与開始日:	雄: 20 年 月 日 雌: 20 年 月 日	交配期間:	20 年 月 日 ~ 日	GLP 適用:	適
特記事項:	なし	交尾成立日:	GD 1		
NOAEL:		帝王切開日:	GD14		
親動物の一般毒性学的:	30 mg/kg/日	投与方法:	経口		
胚・胎児発生:	240 mg/kg/日		0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液		
生殖能:	240 mg/kg/日				

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	240
<b>動物数</b>	24	24	24	24
<b>雄</b>				
トキシコキネティクス	nc	nc	nc	nc
評価動物数	24	24	24	24
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	流涎
剖検	-	-	-	-
交配前体重 (%) <sup>a</sup>	287.40g	+2.66	+5.29*	-4.05
交配前摂餌量 (%) <sup>a</sup>	134.76g	+2.76	+8.82*	-2.99
交尾雄動物数	24	24	24	24
妊娠惹起雄動物数	24	24	24	24

GD: 妊娠日      nc: 実施せず      -: 特記すべき所見なし  
<sup>a</sup>: 投与 4 週目の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。 \* : p<0.05

12.A 生殖発生毒性試験  
(2/2)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.1-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	240
<b>動物数</b>	24	24	24	24
<b>雌</b>				
トキシコキネティクス	nc	nc	nc	nc
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	流涎
剖検	-	-	-	-
交配前体重 (%) <sup>a</sup>	196.60g	+0.55	+2.90	+0.92
妊娠期体重 (%) <sup>a</sup>	251.70g	+0.22	+1.61	-1.97
交配前摂餌量 (%) <sup>a</sup>	102.68g	+0.85	+4.59	-2.27
妊娠期摂餌量 (%) <sup>a</sup>	153.14g	+3.97	+6.88*	+1.60
精子が確認された雌動物数	24	24	24	24
妊娠動物数	19	24	22	24
全胚吸収母動物数	0	2	0	0
平均黄体数	12.1	13.2*	12.9	12.6
平均着床数	11.7	12.2	12.3	11.5
平均着床前死亡率 (%)	3.10	6.90	4.25	7.74
平均生存胚数	10.8	11.2	11.5	10.4
平均吸収胚数	0.89	1.00	0.77	1.17
死亡胚数	0	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)	7.33	8.81	6.13	9.66

nc:実施せず - : 特記すべき所見なし

<sup>a</sup>: 交配前期間あるいは妊娠期間終了時の値。対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

\* : p<0.05

13.A 生殖発生毒性試験  
(1/3)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： Linagliptin

動物種/系統： ラット/Crl:WI (Han)  
試験開始日齢： 61～63 日齢  
投与開始日： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

投与期間： 雌：GD7～16  
交尾成立日： GD 1  
帝王切開日： GD 22  
投与方法： 経口  
溶媒/投与形態： 0.5% Natrosol<sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液

報告書番号： U[REDACTED]-1637  
CTD における記載箇所： 4.2.3.5.2-1  
GLP 適用： 適

特記事項： なし  
NOAEL：  
母動物の一般毒性学的： 30 mg/kg/日  
胚・胎児発生： 30 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	240
動物数				
主群+TK 群	24+6	24+6	24+6	24+6
母動物/雌動物： トキシコキネティクス				
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)				
GD 7	nc	1190	7710	149000
GD 16	nc	2090	2120 <sup>#</sup>	158000
C <sub>max</sub> (nM)				
GD 7	5.97	171	1230	10900
GD 16	0	553	350 <sup>#</sup>	11900
妊娠動物数	21	20	18	18
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産または全胚吸収母動物数	0	0	1	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	1 例: 小嚢胞腎
体重 (% <sup>a</sup> )	252.83g	-1.31	-0.55	-4.13*
摂餌量 (% <sup>a</sup> )	144.88g	-0.57	-3.22	-14.21*
平均黄体数	13.1	12.4	12.5	11.7*
平均着床数	11.3	10.4	11.9	9.9
平均着床前死亡率 (%)	13.82	17.01	4.70	17.17

GD：妊娠日 -：特記すべき所見なし nc：実施せず \*：p<0.05 #：二度に分けて投与したため参考資料とする。  
<sup>a</sup>：投与期間終了時（体重）あるいは投与 14 日目（摂餌量）の値。対照群は平均値を，投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。  
 TK：トキシコキネティクス

13.A 生殖発生毒性試験  
(2/3)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	240
胎児：				
評価母動物数	21	20	17	18
生存胎児数	221	200	187	163
平均吸収胚数	0.76	0.35	0.88	0.83
死亡胎児を有する母動物数	0	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)	6.53	3.26	7.48	10.11
平均胎児体重 (g)	5.04	5.12	5.01	5.11
胎児の性比 (%雄/雌)	46.33/53.67	50.85/49.15	45.01/54.99	43.99/56.01
胎児検査：				
検査胎児数	221	200	187	163
矮小児	0	0	0	0
内臓異常				
検査胎児数	107	96	89	75
変異 (発生数とその割合%)				
尿管拡張	12 (11.21)	7 (7.29)	4 (4.49)	1(1.33)
弓状尿管	2 (1.86)	4 (4.16)	1 (1.12)	2 (2.66)
大動脈弓に隣接した頸動脈	1(0.93)	0	0	0
腎盂拡張	2(1.86)	0	0	0
大動脈弓に隣接した右頸動脈起始部より分岐した右鎖骨下動脈	1(0.93)	0	0	1(1.33)
骨格異常*				
検査胎児数	114	104	98	88
変異 (発生数とその割合%)				
下顎骨の不完全骨化 片側	8(7.01)	11(10.57)	13(13.26)	11(12.50)
小骨の骨化遅延 片側	1(0.87)	1(0.96)	3(3.06)	2(2.27)
烏口突起の骨化の早期開始 片側	3(2.63)	6(5.76)	2(2.04)	6(6.81)
頸肋骨 片側	9(7.89)	9(8.65)	3(3.06)	12(13.63)
胸椎体の非対称骨化	0	0	1(1.02)	1(1.13)
胸骨の不完全骨化	1(0.87)	11(10.57)	1(1.02)	7(7.95)
踵骨の未骨化 片側	3(2.63)	9(8.65)	5(5.10)	7(7.95)
尾椎椎弓 片側	13(11.40)	13(12.50)	14(14.28)	16(18.18)

\*: 増加傾向のみられた所見

13.A 生殖発生毒性試験  
(3/3)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	240
胎児検査：				
奇形 (発生数とその割合%)				
頸椎体裂	0	2(1.92)	2(2.04)	3(3.40)
肋骨の扁平化と肥厚	10(8.77)	14(13.46)	4(4.08)	15(17.04)

13.B 生殖発生毒性試験  
(1/4)

報告書の題名 : [REDACTED]

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統 : ウサギ/Crl:CHBB(HM)  
試験開始週齢 : 21~23 週  
投与開始日 : 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日

投与期間 : GD 6~18  
交尾成立日 : GD 1  
帝王切開日 : GD 29  
投与方法 : 経口  
溶媒/投与形態 : 0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液

報告書番号 : U[REDACTED]-1200  
CTD における記載箇所 : 4.2.3.5.2-3  
GLP 適用 : 適

特記事項 : なし

NOAEL :  
母動物の一般毒性学的 : 4 mg/kg/日  
胚・胎児発生 : 25 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	25	150
動物数				
主群 (TK3 匹/群を含む)	21	21	21	21
母動物/雌動物 : トキシコキネティクス				
AUC <sub>0-24h</sub> (nM·h)				
GD13	nd	339	12400	307000
C <sub>max</sub> (nM)				
GD13	nd	64.6	4700	31600
妊娠動物数	17	17	18	16
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	1
全胚吸収母動物数	2	1	1	1
黄体形成非妊娠	0	0	0	1
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重増加量 (GD 6 と比較, g)				
GD 8	+7.59	+10.49	-9.23	-6.75
GD 9	+9.37	+14.70	+1.10	-7.23
GD 10	+8.10	+23.15	-0.52	-5.83
GD 11	+12.31	+23.34	+3.93	-7.06
GD 12	+22.11	+28.76	-6.08	-7.45

GD : 妊娠日 - : 特記すべき所見なし nd: 検出されず \* : p<0.05

TK : トキシコキネティクス

13.B 生殖発生毒性試験  
(2/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-3

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	25	150
GD 13	+44.19	+45.26	+8.11*	-3.03*
GD 18 (投与最終日)	+131.74	+123.65	+80.98*	+32.39*
GD 28	+251.09	+240.65	+210.75	+152.77*
摂餌量 (%) <sup>a</sup>				
GD 7	694.48	-4.76	-0.65	-5.43
GD 14	780.30	+1.04	-1.79	-20.95*
GD 21	720.64	+1.34	-6.03	-19.54*
GD 28	698.04	-7.49	-6.36	+3.62
胎児：				
平均黄体数	8.2	8.0	8.4	8.2
平均着床数	7.4	7.5	7.8	7.4
平均着床前死亡率 (%)	10.92	5.91	8.06	9.91
評価母動物数	17	17	18	16
生存胎児数	118	120	123	91
平均吸収胚数	0.41	0.41	0.94	1.63*
死亡胎児を有する母動物数	1	0	0	1
死亡胎児数	1	0	0	1
平均着床後死亡率 (%)	5.01	5.00	13.56	25.23*
平均胎児体重 (g)	36.14	35.98	36.79	35.84
胎児の性比 (%雄/雌)	47.88/52.12	41.13/58.87	35.21/64.79	41.45/58.55
胎児検査：				
検査胎児数	118	120	123	91
矮小児 (発生数とその割合%)	1(0.84)	1(0.83)	1(0.81)	3(3.29)
外表異常				
奇形 (発生数とその割合%)				
口蓋裂	2(1.69)	0	0	1(1.09)
小舌	2(1.69)	0	0	0
四肢筋の低形成	2(1.69)	0	0	0
二分脊椎 (仙骨) <sup>b</sup>	1(0.84)	0	0	0
潜在性二分脊椎 (仙骨) <sup>b</sup>	0	1(0.83)	0	0

\* : p<0.05

<sup>a</sup> : 対照群は平均値(g)を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。<sup>b</sup> : 組織検査所見

13.B 生殖発生毒性試験  
(3/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-3

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	25	150
検査胎児数	118	120	123	91
内臓異常				
変異 (発生数とその割合%)				
大動脈弓における左右頸動脈の共通幹 (起始異常)	5(4.23)	2(1.66)	6(4.87)	6(6.59)
左頸動脈と左鎖骨下動脈との間隙拡張	0	1(0.83)	0	2(2.19)
腕頭動脈短小	0	0	1(0.81)	8(8.79)
右副肺葉の欠損	8(6.77)	19(15.83)	7(5.69)	14(15.38)
肺動脈幹における左右肺動脈の共通幹 (起始異常)	3(2.54)	0	1(0.81)	4(4.39)
心室中隔欠損	0	0	0	3(3.29)
小型胆嚢 (胆嚢の低形成)	2(1.69)	7(5.83)	4(3.25)	7(7.69)
胆嚢の位置異常	0	0	0	1(1.09)
肺動脈起始部手前にみられた拡張した白色の肺動脈幹	0	0	0	1(1.09)
奇形 (発生数とその割合%)				
水晶体の欠損	2(1.69)	0	0	0
胸部筋の低形成	2(1.69)	0	0	0
室間孔遺残を伴った動脈幹遺残	1(0.84)	0	0	1(1.09)
胆嚢の欠損	3(2.54)	0	2(1.62)	2(2.19)
子宮の低形成 <sup>b</sup>	1(0.84)	0	0	0
小型/低分化の右腎 <sup>b</sup>	1(0.84)	0	0	0
右尿管短小 <sup>b</sup>	1(0.84)	0	0	0
小型右卵巣 (低形成, 一次卵胞の欠損 <sup>b</sup> )	1(0.84)	0	0	0
骨格異常				
変異 (発生数とその割合%)				
腰肋	3(2.54)	12(9.99)	4(3.25)	18(19.78)
過剰腰椎	0	0	0	1(1.09)
過剰胸椎	0	0	0	1(1.09)

<sup>b</sup>: 組織検査所見

13.B 生殖発生毒性試験  
(4/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-3

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	4	25	150
検査胎児数	118	120	123	91
骨格異常				
変異 (発生数とその割合%)				
脛骨湾曲	0	0	0	1(1.09)
距骨の未骨化	0	0	0	1(1.09)
奇形 (発生数とその割合%)				
第2, 第3 胸骨の癒合	0	0	0	1(1.09)

<sup>b</sup>: 組織検査所見

14.A 生殖発生毒性試験  
(1/4)

報告書の題名： [REDACTED] 被験物質： Linagliptin

動物種/系統：	ラット/Crl:WI(Han)	投与期間：	GD 6～LD 21	報告書番号：	U [REDACTED] 1558
試験開始週齢：	61～65 日齢	交尾成立日：	GD 1	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.3-1
投与開始日：	20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日	投与方法：	経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5% Natrosol <sup>®</sup> 250 HX 溶液/懸濁液		
特記事項：	なし	同腹児数の調整：	全ての同腹児，離乳後雌雄各 2 例		
NOAEL：					
母動物の一般毒性学的：	30 mg/kg/日				
F <sub>1</sub> 出生児：	30 mg/kg/日				
生殖能：	300 mg/kg/日				

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	300
動物数	24	24	24	24
F <sub>0</sub> 雌：				
トキシコキネティクス <sup>a)</sup>	nc	nc	nc	nc
妊娠動物数	20	18	19	21
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	床敷きに血様物 1 例，流産 19 例，1 例の母動物が 3 例の出生児を食殺（その後の試験成績から除外）

GD：妊娠日 LD：授乳日

<sup>a)</sup>：トキシコキネティクスは 10 および 30 mg/kg/日については [REDACTED] (U [REDACTED] 1637) で，また 300 mg/kg/日については [REDACTED] (U [REDACTED] -1714) で評価されている。

nc：実施せず -：特記すべき所見なし

14.A 生殖発生毒性試験  
(2/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.3-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	300	
剖検	-	吸収胚の奇形腫 1 例	子宮内膜に壊死を伴う血腫 1 例	-	
妊娠期体重 (% <sup>a</sup> )	305.44	+0.61	+2.81	-5.64 *	
授乳期体重(% <sup>a</sup> )	277.82	-1.95	-1.23	-2.65	
妊娠期摂餌量 (% <sup>a</sup> )	145.88	-0.29	-0.66	-13.97 *	
授乳期摂餌量 (% <sup>a</sup> )	444.21	-0.54	+1.34	-4.72	
妊娠期間 22 日	18 例	17 例	18 例	16 例	
23 日	2 例	1 例	1 例	4 例	
<b>F<sub>1</sub> 出生児 :</b> (離乳前)	評価母動物数	19	18	19	20 (3 例の出生児を食殺した母動物を含む)
	平均着床数	10.4	11.3	11.6	11.3
	平均着床後死亡率 (%)	6.56	6.15	3.18	16.14 *
	出産率	93.44	93.85	96.82	88.05
	平均死産児数	1	0	0	5* (3 例の出生児を食殺した母動物を含む)
	平均生存出生児数/腹	9.6	10.6	11.3	9.9
	死亡胎児を有する母動物数	1	0	0	2 (3 例の出生児を食殺した母動物を含む)
	生後 4 日生存率 (%)	99.48	99.47	97.66	99.52
	離乳時生存率 (%)	99.39	100	98.80	99.44
	剖検時生存率 (%)	100	100	100	100
	同腹児全死亡母動物数	1	0	0	1
	離乳までの出生児体重変化 (%) <sup>b</sup>	43.139	-0.99	+2.17	-12.05 *
	出生児性比 (%雄/雌)	46.10/53.90	50.03/49.97	51.33/48.67	50.31/49.69
	出生児一般状態	-	-	-	-
	死産児剖検	口蓋裂を含む多発性奇形 1 例	-	-	1 例: 小型精巣・精巣上体, 胃内乳汁なし

\* : p<0.05 - : 特記すべき所見なし

<sup>a</sup> : 妊娠期間あるいは授乳期間終了時の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

<sup>b</sup> : 出生から離乳までの値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

14.A 生殖発生毒性試験  
(3/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.3-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	300
<u>F<sub>1</sub></u> 雄： (離乳後)				
離乳後評価動物数 (腹/出生児数)	20/38	18/36	19/38	20/40
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態および剖検	1 例: 触診による小型精巣, 精巣下降生後 26 日目, 両側精巣: 重度の萎縮, セルトリ細胞のみ確認, 軽度の間細胞過形成	-	-	-
体重 (%) <sup>a</sup>	302.663	+1.47%	-4.48%	-6.77% *
包皮分離 (日)	45.26	45.08	45.03	45.60
感覚機能	-	-	-	-
運動機能	-	-	-	-
学習および記憶	-	-	-	7 週目検査で学習能一時低下
交尾日齢	対照群を含む試験群で生後 74~84 日			
交尾動物数	19	18	19	20
授胎動物数	16	17	17	19
交尾は成立したが雌が非妊娠であった雄動物数	2	0	1	0
交尾不成立雄動物数	1	1	1	1

\* : p<0.05

- : 特記すべき所見なし

<sup>a</sup> : 生後 70 日目の値。対照群は平均値を, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

14.A 生殖発生毒性試験  
(4/4)

CTD における記載箇所：4.2.3.5.3-1

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	300
<b>F<sub>1</sub> 雌：</b> (離乳後)				
離乳後評価動物数 (腹/出生児数)	19/37	18/36	18/36	20/40
死亡および瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前体重 (%) <sup>a</sup>	193.926	-0.41%	-0.68%	-5.62% *
妊娠期体重 (%) <sup>b</sup>	253.29	-0.86%	-0.51%	-6.13% *
平均産開口日齢	37.05	37.33	36.97	37.00
感覚機能	-	-	-	-
運動機能	-	-	-	-
学習および記憶	-	-	-	7 週目検査で学習能一時低下傾向
交尾日齢	対照群を含む試験群で生後 74～84 日			
精子が認められた動物数	18	16	17	19
妊娠動物数	16	17	16	19
平均黄体数	13.3	13.1	13.2	12.5
平均着床数	12.3	12.4	12.6	11.3
平均着床前死亡率 (%)	7.30	5.58	4.45	10.05
<b>F<sub>2</sub> 胎児</b>				
平均生存胎児数	11.9	11.5	12.1	10.5*
平均吸収胚数	0.44	0.82	0.50	0.79
平均着床後死亡率 (%)	3.73	6.57	3.84	7.23
死亡胎児を有する母動物数	0	0	0	0
死亡胎児数	0	0	0	0
胎児体重	nc	nc	nc	nc
胎児性比	nc	nc	nc	nc
胎児外表検査	nc	nc	nc	nc

\* : p<0.05

- : 特記すべき所見なし      nc : 実施せず

<sup>a</sup> : 生後 70 日目の値。対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

<sup>b</sup> : 交配後の F<sub>1</sub> (GD 14)。対照群は平均値を、投与群は対照群との差を%で示す。統計学的検定は実測値に基づく。

被験物質：Linagliptin

15.A 新生児を用いた試験

該当せず



16.C 局所忍容性試験 動脈内投与刺激性試験

報告書の題名 : XX

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統	投与方法	投与量	性別/一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における記載箇所
ウサギ/ Chbb:NZW	臨床試験に用いる投与製剤を動脈内注射 24 および 96 時間後に剖検	0.5mL, 0.5mg/mL	雌/2	変化なし。	U <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 1204  適	4.2.3.6-3

16.D 局所忍容性試験 傍静脈投与刺激性試験

報告書の題名 : XX

被験物質 : Linagliptin

動物種/系統	投与方法	投与量	性別/一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における記載箇所
ラット/ CrI:WI(Han)	臨床試験に用いる投与製剤を傍静脈注射 24 および 96 時間後に剖検	0.2mL, 0.5mg/mL	雌/3	変化なし。	U <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 1206  適	4.2.3.6-4



17.B その他の毒性試験

報告書の題名 :



被験物質: Linagliptin

動物種/系統	アカゲザルおよびカニク	投与期間:	計 6 回 (試験 0, 2, 5, 12, 13 および 14 日目)	報告書番号:	U-1977
(性別/一群の動物数):	イザル (雄 2, 雌 2)			CTD における記載箇所:	4.2.3.7-2
試験開始時月齢:	29~44 ヶ月齢	投与方法:	経口	GLP 適用:	不適
投与開始日:	20 年 月 日	媒体/投与液:	0.5% Natrosol® 250 HX 溶液/懸濁液		

投与量 (mg/kg)	3		12		45		150		150		150	
	(試験 0 日目)		(試験 2 日目)		(試験 5 日目)		(試験 12 日目)		(試験 13 日目 - カニクイザル)		(試験 14 日目 - カニクイザル)	
動物数	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス:												
3mg/kg AUC <sub>0-∞</sub> (nM·h)												
12-150mg/kg AUC <sub>0-48h</sub> (nM·h)												
アカゲザル	417	420	5800	4920	109000	53900	249000	199000				
カニクイザル	395	374	2040	3830	58000	107000	141000	249000	nc	nc	nc	nc
死亡・瀕死殺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般症状	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血漿中ヒスタミン濃度	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし  
nc : 測定せず

17.C その他の毒性試験

報告書の題名 : [REDACTED]

被験物質: Linagliptin

試験系	濃度 (mg/mL)	処理時間	対照/溶剤	0.9% NaCl による希釈 (vol/vol)	特記すべき所見	報告書番号 GLP 適用	CTD における 記載箇所
クエン酸処理ヒト血液 (供血者 3 名)	0.5	37°C, 45 分	NaCl で等張, HCl で pH 5.0 に調整し た注射用蒸留水	1+0 1+1 1+3 1+6 1+9 1+12	注射剤原液, プラセボ溶液 および希釈液はヒトに静 脈内投与可能と判定	U [REDACTED]-1761  適	4.2.3.7-3

18.A 代謝物の *in Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

被験物質 : CD 1750 XX (Linagliptin の代謝物)

試験の種類 : 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株 : ネズミチフス菌  
 代謝活性化系 : Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒 : CD1750XX : DMSO  
 処理 : プレート法 : 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性 : 菌株特異性の細菌毒性 : 3000 µg/plate  
 遺伝毒性 : なし

試験 : 1  
 プレート数 : 3  
 分析菌数/培養 : 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号 : U-1188  
 CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-3  
 GLP 適用 : 適  
 処理年月日 : 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO	100 µL/plate	19	26	68	104	458
	CD 1750 XX	30	18	23	74	126	442
		100	16	22	74	123	487
		300	15	23	62	115	463
		1000	17	17	69	114	459
		3000P	13	4T	42T	106	453
	NaN <sub>3</sub>	5	750	nc	nc	1019	nc
	9-aminoacridine	50	nc	247	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	118	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1484
代謝活性化あり	DMSO	100 µL/plate	22	29	42	125	531
	CD 1750 XX	30	18	31	43	138	502
		100	18	25	47	127	503
		300	20	33	40	125	478
		1000	20	27	47	127	509
		3000P	18	14T	41	109	506
	2-aminoanthracene	4	223	352	1413	1846	nc
		10	nc	nc	nc	nc	1894

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide



18.B 代謝物の *in Vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： CD 1750 XX : DMSO  
 処理： プレート法：48 時間 (TA102: 72 時間)  
 特記事項： プレート法の Ames 試験 (U-1188) で TA98 と TA102 の対照群の値が背景値を逸脱したため再試験を実施した。  
 細菌毒性： なし  
 遺伝毒性： なし

試験： 2/2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U-2080  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-4  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレート法)	
			平均復帰変異コロニー数/plate	
			TA 98	TA 102
代謝活性化なし	DMSO	100 µL/plate	38	371
	CD 1750 XX	30	25	421
		100	33	418
		300	31	429
		1000	35	420
		3000P	33	409
	2-nitrofluorene	10	830	nc
Mitomycin C	0.5	nc	1109	
代謝活性化あり	DMSO	100 µL/plate	37	492
	CD 1750 XX	30	31	507
		100	32	431
		300	36	482
		1000	38	495
		3000P	29	479
	2-aminoanthracene	4	963	nc
10		nc	1431	

P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

18.C 代謝物の *in Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名： [Redacted]

被験物質： CD 1750 XX (Linagliptin の代謝物)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞： ヒトリンパ球  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： CD 1750 XX : DMSO  
 処理： 4, 24 時間  
 遺伝毒性： なし

試験： 3  
 培養試料数： 2/群  
 分析細胞数： 100/培養  
 細胞毒性： 濃度上昇に伴う細胞分裂抑制

報告書番号： U [Redacted] 1585  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-5  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日  
 20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (/2000 細胞)
					ctb	cte	ace	td	csb	cse		
DMSO (10 µL/mL)		なし	4	72	2	0	1	0	0	0	1.5	0
CD 1750 XX	100	なし	4	72	3	0	1	0	0	0	2.0	0
	300	なし	4	72	2	0	1	0	0	0	1.5	0
	1000HP	なし	4	72	2	0	2	0	0	0	2.0	2
Adriamycin	0.05	なし	4	72	6	3	20	1	3	0	16.5**	0
DMSO (10 µL/mL)		なし	24	72	3	0	0	0	0	0	1.5	1
CD 1750 XX	30	なし	24	72	2	0	1	0	0	0	1.5	2
	100T	なし	24	72	0	0	1	0	0	0	0.5	0
	300T	なし	24	72	1	0	0	0	0	0	0.6	0
	600T	なし	24	72	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	0
Adriamycin	0.05T	なし	24	72	12	15	12	1	7	0	23.5**	0
DMSO (10 µL/mL)		なし	24	96	0	0	2	0	0	0	1.0	1
CD 1750 XX	300T	なし	24	96	0	0	1	0	2	0	1.7	0
Adriamycin	0.05T	なし	24	96	6	16	44	0	7	0	36.5**	0
DMSO (10 µL/mL)		あり	4	72	0	0	3	0	0	0	1.5	1
CD 1750 XX	100	あり	4	72	1	0	1	0	1	0	1.5	1
	300T	あり	4	72	3	0	1	0	0	0	2.0	0
	1000HPT	あり	4	72	1	0	4	0	0	0	2.5	2
Cyclophosphamide	7	あり	4	72	13	6	8	0	1	0	14.0**	0

ne : 評価不可, H : 溶血, P : 析出, T : 細胞毒性 \*\* : p<0.01 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, ace : acentric fragment, td : terminal deletion, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange



19.A 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： P\* : DMSO  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： なし  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 2198-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-6  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		8	4	29	89	386
	P*	30	8	4	31	87	371
		100	7	5	24	93	369
		300	5	5	31	95	386
		1000	7 P	4 P	31 P	96 P	352 P
		2500	7 P	3 P	31 P	103 P	343 P
	NaN <sub>3</sub>	5	985	nc	nc	1116	nc
	9-aminoacridine	50	nc	316	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	567	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1654
代謝活性化あり	DMSO		7	3	24	111	401
	P*	30	12	4	28	112	416
		100	8	5	28	106	409
		300	10	4	26	107	388
		1000	9 P	5 P	24 P	104 P	415 P
		2500	8 P	6 P	21 P	110 P	419 P
	2-aminoanthracene	4	140	178	1379	1026	nc
		10	nc	nc	nc	nc	1207

P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.B 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名: [Redacted]

被験物質: P\*

試験の種類: ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞: ヒトリンパ球  
 代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒: P\* : DMSO  
 処理: 3 時間  
 遺伝毒性: なし

試験: 1  
 培養試料数: 2/群  
 分析細胞数: 100/培養  
 細胞毒性: なし

報告書番号: U-1404-01  
 CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-7  
 GLP 適用: 適  
 処理年月日: 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO P*		なし	3	69	1	0	0	0	2	0	0.5	0.0
	125				1	0	0	0	3	0	0.5	1.5
	250P	なし	3	69	1	0	0	0	2	0	0.5	0.0
	500P				4	0	0	0	1	0	2.0	1.5
Mitomycin C	0.2	なし	3	69	34	6	15	0	7	0	19.0***	0.5
DMSO P*		あり	3	69	1	0	1	0	5	1	1.0	1.0
	125				4	0	4	0	4	0	4.0	1.0
	250	あり	3	69	1	0	0	0	5	1	0.5	2.0
	500P				0	0	2	0	4	1	1.0	1.5
Cyclophosphamide	5	あり	3	69	29	1	7	0	12	2	17.0***	0.5

P: 析出, \*\*\*: p<0.001 DMSO: Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup>: 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, ctg: chromatid gap, csg: chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.B 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞： ヒトリンパ球  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： P\* : DMSO  
 処理： 21 時間  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 培養試料数： 2/群  
 分析細胞数： 100/培養  
 細胞毒性： なし

報告書番号： U-1404-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-7  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	21	93	1	0	0	0	1	0	0.5	0.0
P*	125				7	0	1	0	2	0	3.5	0.5
	250	なし	21	93	2	0	1	0	2	0	1.5	0.0
	500P				0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	28	3	14	0	11	1	17.0***	0.0
DMSO		なし	21	93	2	0	3	0	0	0	1.0	1.0
P*	125				1	0	0	0	1	1	0.5	0.5
	250	なし	21	93	1	0	0	0	1	0	0.5	1.0
	500P				0	0	2	0	1	0	0.5	0.5
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	10	2	3	0	5	2	9.0***	0.5

P : 析出, \*\*\* : p≤0.001 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.C 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名：

被験物質： Q\*

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： Q\* : DMSO  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： >1000 µg/plate  
 遺伝毒性： なし

試験： 1  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1978-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-8  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)					
			平均復帰変異コロニー数/plate					
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102	
代謝活性化なし	DMSO		11	7	40	137	386	
	Q*	100	10	5	38	129	380	
		300	8	4	39	134	379	
		1000	7 T	4	27 T	111 P	347	
		3000	8 PT	3 PT	19 PT	51 PT	334 PT	
		5000	6 PT	2 PT	12 PT	46 PT	245 PT	
		NaN <sub>3</sub>	5	1025	nc	1139	nc	
		9-aminoacridine	50	nc	369	nc	nc	
		2-nitrofluorene	10	nc	nc	732	nc	
		Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	898	
代謝活性化あり	DMSO		13	6	43	120	427	
	Q*	100	13	7	43	109	417	
		300	8	6	40	128	455	
		1000	12	6	37	102	397	
		3000	8 PT	3 PT	9 PT	71 PT	434 PT	
		5000	9 PT	7 PT	9 PT	49 PT	345 PT	
		2-aminoanthracene	4	132	149	1119	1039	nc
			10	nc	nc	nc	nc	1237

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.C 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： Q\* : DMSO  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： >1000 µg/plate  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1978-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-8  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		8	4	36	104	360
	Q*	30	10	6	30	102	351
		100	8	3	36	101	320
		300	8	5	31	112	317
		1000	4	5	30	54 T	222 T
		3000	4 PT	2 PT	22 PT	36 PT	118 PT
	NaN <sub>3</sub>	5	941	nc	nc	1182	nc
	9-aminoacridine	50	nc	269	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	620	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1723
代謝活性化あり	DMSO		12	6	37	121	413
	Q*	30	10	5	34	126	423
		100	11	4	32	125	433
		300	10	4	29	125	401
		1000	11	5	35	108	418
		3000	11 P	4 P	26 P	71 PT	376 P
	2-aminoanthracene	4	219	269	1551	1322	nc
		10	nc	nc	nc	nc	1184

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え



19.D 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞： ヒトリンパ球  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： Q\* : DMSO  
 処理： 21 時間  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 培養試料数： 2/群  
 分析細胞数： 100/培養  
 細胞毒性： -S9: 180 µg/mL

報告書番号： U-1033-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-9  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	21	93	1	0	0	0	3	0	0.5	1.0
Q*	100				4	0	1	0	2	0	3.0	0.5
	160	なし	21	93	7	0	2	0	5	1	3.0	1.0
	180				2	0	3	0	5	0	2.5	1.0
Mitomycin C <sup>†</sup>	0.1	なし	21	93	50	16	8	0	6	2	48.0***	0.0
DMSO		なし	21	93	1	0	0	0	2	0	0.5	0.0
Q*	100				0	0	0	0	0	0	0.0	0.5
	160	なし	21	93	4	0	0	0	2	0	2.0	0.5
	180				3	0	2	0	1	0	2.5	0.5
Mitomycin C <sup>†</sup>	0.1	なし	21	93	32	2	15	0	3	1	21.0***	0.0

\*\*\* : p≤0.001 DMSO : Dimethylsulfoxide † : 50 細胞/培養を観察, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\* : 新薬承認情報提供時に置換え



19.E 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： R\* : DMSO  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： >100 µg/plate  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U ■ 1300  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-10  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		16	10	40	57	291
	R*	3	11	13	42	59	305
		10	20	8	41	63	310
		30	16	11	31	70	290
		100	18	5 T	41	53 T	227 T
		300	13	1 T	19 T	13 T	169 T
	NaN <sub>3</sub>	5	623	nc	nc	835	nc
	9-aminoacridine	50	nc	112	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	478	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1711
代謝活性化あり	DMSO		22	10	49	101	415
	R*	10	22	9	52	92	395
		30	21	14	51	87	418
		100	19	13	51	93	360
		300	20	6 T	44	88 T	374
		600	17 P	3 PT	27 PT	51 PT	346 T
	2-aminoanthracene	4	107	73	652	538	nc
		10	nc	nc	nc	nc	861

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.F 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名: [REDACTED]

被験物質: R\*

試験の種類: ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
細胞: ヒトリンパ球  
代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
溶媒: R\* : DMSO  
処理: 3 時間  
遺伝毒性: なし

試験: 1  
培養試料数: 2/群  
分析細胞数: 100/培養  
細胞毒性: -S9: 37.5 µg/mL, +S9: 75 µg/mL

報告書番号: U [REDACTED] 1107-01  
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-11  
GLP 適用: 適  
処理年月日: 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(% (ギャップを除く))	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	3	69	2	0	0	0	4	0	1.0	0.5
R*	9.38				0	0	1	0	2	0	0.5	0.5
	18.75	なし	3	69	2	0	0	0	0	0	1.0	0.5
	37.5				0	0	0	0	4	1	0.0	0.0
Mitomycin C	0.2	なし	3	69	22	9	24	1	19	0	21.5***	0.5
DMSO		あり	3	69	0	0	0	0	3	0	0.0	0.5
R*	2.34				2	0	1	0	4	0	1.5	1.0
	18.75	あり	3	69	5	0	0	0	4	0	2.5	1.0
	75				4	0	0	0	3	0	2.5	0.0
Cyclophosphamide	5	あり	3	69	52	7	18	0	7	3	23.5***	0.5

\*\*\* : p≤0.001 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.F 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
細胞： ヒトリンパ球  
代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
溶媒： R\* : DMSO  
処理： 21 時間  
遺伝毒性： なし

試験： 2  
培養試料数： 2/群  
分析細胞数： 100/培養  
細胞毒性： -S9: 20 µg/mL

報告書番号： U-1107-01  
CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-11  
GLP 適用： 適  
処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活性化	処理時間	培養時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	21	93	3	0	2	0	2	0	2.5	1.5
R*	2.5				3	0	0	0	2	1	1.5	3.0
	15	なし	21	93	3	0	1	0	4	2	2.5	0.5
	20				2	0	2	0	6	0	2.0	1.0
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	26	11	14	0	10	1	19.5***	1.0
DMSO		なし	21	93	1	0	2	0	3	0	1.0	2.5
R*	20				1	0	0	0	0	0	0.5	3.0
	30				3	0	1	0	4	0	1.5	0.5
	35	なし	21	93	2	0	1	0	3	1	1.5	3.5
	40				2	0	3	0	1	2	2.5	3.5
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	9	2	13	0	5	0	12.0***	2.0

\*\*\* : p<0.001 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.G 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名：

被験物質： M\*

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： M\* : DMF  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： なし  
 遺伝毒性： なし

試験： 1  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1981-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-12  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)					
			平均復帰変異コロニー数/plate					
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102	
代謝活性化なし	DMF		9	5	39	149	318	
		M*	10	4	17	166	319	
		3	12	2	16	167	301	
		10	8 P	4 P	26 P	167 P	303 P	
		30	11 P	2 P	29 P	166 P	317 P	
		50	9 P	6 P	22 P	160 P	286 P	
		NaN <sub>3</sub>	5	1012	nc	nc	1064	nc
		9-aminoacridine	50	nc	438	nc	nc	nc
		2-nitrofluorene	10	nc	nc	744	nc	nc
		Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1146
代謝活性化あり	DMF		10	6	35	148	343	
		M*	1	7	5	25	127	354
		3	10	4	26	160	364	
		10	11 P	3 P	27 P	155 P	357	
		30	10 P	5 P	35 P	157 P	372 P	
		50	11 P	6 P	38 P	171 P	329 P	
		2-aminoanthracene	4	173	143	963	1304	nc
			10	nc	nc	nc	nc	861

P : 析出      nc : 実施せず      DMF : Dimethylformamide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.G 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： M\* : DMF  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： 50 µg/plate (TA102 のみ)  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1981-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-12  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMF M*	1	6	4	24	100	340
		3	5	5	33	106	355
		10	7	2	26	106	327
		30	5	2	22	102	282
		50	7	5	22	94	329
		50	5	4	28	102	253 T
	NaN <sub>3</sub>	5	546	nc	nc	1039	nc
	9-aminoacridine	50	nc	272	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	515	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1741
代謝活性化あり	DMF M*	1	5	4	21	79	288
		3	4	5	23	83	306
		10	6	5	23	94	328
		30	3	4	24	86	327
		50	7 P	4 P	25 P	82	327
		50	6 P	5 P	19 P	86	331 P
	2-aminoanthracene	4	117	174	768	1026	nc
		10	nc	nc	nc	nc	1218

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMF : Dimethylformamide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.H 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： M\*

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
細胞： ヒトリンパ球  
代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
溶媒： M\* : DMF  
処理： 3 時間  
遺伝毒性： なし

試験： 1  
培養試料数： 2/群  
分析細胞数： 100/培養  
細胞毒性： なし

報告書番号： U [REDACTED] 2374-01  
CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-13  
GLP 適用： 適  
処理年月日： 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(% (ギャップを除く))	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMF		なし	3	69	2	0	1	0	1	0	1.5	0.5
M*	1.25				0	0	0	0	3	0	0.0	0.0
	2.5	なし	3	69	2	0	0	0	0	0	1.0	0.5
	5				2	0	0	0	2	0	1.0	1.0
Mitomycin C	0.2	なし	3	69	20	5	18	0	17	2	18.5***	0.0
DMF		あり	3	69	0	0	0	0	1	1	0.0	0.5
M*	1.25				4	0	0	0	4	1	1.5	0.5
	2.5	あり	3	69	0	0	2	0	1	1	0.5	1.0
	5				2	0	0	0	1	1	1.0	2.0
Cyclophosphamide	5	あり	3	69	47	9	10	0	14	4	26.0***	0.0

\*\*\* : p≤0.001 DMF : Dimethylformamide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.H 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞： ヒトリンパ球  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： M\* : DMF  
 処理： 21 時間  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 培養試料数： 2/群  
 分析細胞数： 100/培養  
 細胞毒性： なし

報告書番号： U-2374-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-13  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMF M*		なし	21	93	2	0	1	0	2	0	1.5	0.5
	1.25				4	0	1	0	0	0	2.5	1.0
	2.5	なし	21	93	2	0	0	0	1	0	1.0	0.0
	5				4	0	0	0	4	0	2.0	2.0
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	53	3	11	0	19	2	24.5***	0.0
DMF M*		なし	21	93	1	0	1	0	1	0	1.0	1.5
	1.25				2	0	0	0	0	0	1.0	2.0
	2.5	なし	21	93	1	0	0	0	0	0	0.5	3.5
	5				0	0	0	0	1	0	0.0	2.0
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	8	4	15	0	8	0	16.0***	0.0

\*\*\* : p≤0.001 DMF : Dimethylformamide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\* : 新薬承認情報提供時に置換え

19.1 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名：



被験物質： S\*

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： S\* : DMSO  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： >1000 µg/plate  
 遺伝毒性： なし

試験： 1  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 2200-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-14  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		8	4	40	137	395
	S*	100	8	4	43	144	395
		300	7	3	43	163	384
		1000	10 T	2 T	24 T	98 T	335 T
		3000	4 PT	0 PT	18 PT	41 PT	89 PT
		5000	1 PT	0 PT	12 PT	47 PT	16 PT
	NaN <sub>3</sub>	5	867	nc	nc	841	nc
	9-aminoacridine	50	nc	344	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	760	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1094
代謝活性化あり	DMSO		11	7	38	150	423
	S*	100	8	5	31	137	410
		300	8	5	30	138	447
		1000	6 T	3 T	17 T	87 T	386 T
		3000	2 PT	2 PT	13 PT	54 PT	172 PT
		5000	4 PT	1 PT	13 PT	49 PT	44 PT
	2-aminoanthracene	4	88	63	481	856	nc
		10	nc	nc	nc	nc	892

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.1 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： S\* : DMSO  
 処理： 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性： 300 µg/plate (TA100, 102)  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U■■ 2200-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-14  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20■■年■■月■■日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		8	6	42	100	323
	S*	30	8	5	33	112	330
		100	10	5	40	103	291
		300	5	4	40	69 T	198 T
		1000	5	5	52	54 T	212 T
		2000	7 PT	2 PT	33 PT	55 PT	177 PT
	NaN <sub>3</sub>	5	985	nc	nc	915	nc
	9-aminoacridine	50	nc	327	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	657	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1610
代謝活性化あり	DMSO		9	7	35	115	330
	S*	30	8	5	36	114	349
		100	10	4	29	112	335
		300	9	5	38	101	345
		1000	8	5	32	98	349
		2000	8 PT	4 PT	35 P	81 PT	307 PT
	2-aminoanthracene	4	155	188	1221	882	nc
		10	nc	nc	nc	nc	885

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.J 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名：



被験物質： S\*

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
細胞： ヒトリンパ球  
代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
溶媒： S\* : DMSO  
処理： 3 時間  
遺伝毒性： なし

試験： 1  
培養試料数： 2/群  
分析細胞数： 100/培養  
細胞毒性： -S9: 200 µg/mL, +S9: 250 µg/mL

報告書番号： U-2536-01  
CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-15  
GLP 適用： 適  
処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	3	69	1	0	1	0	3	0	1.0	0.5
S*	100				1	0	0	0	1	0	0.5	1.0
	125				6	0	0	0	2	0	3.0	1.0
	175	なし	3	69	3	0	0	0	3	0	1.5	1.0
	200				3	0	0	0	1	0	2.0	2.0
Mitomycin C	0.2	なし	3	69	28	8	20	0	9	1	20.5***	0.0
DMSO		あり	3	69	0	0	0	0	1	0	0.0	0.5
S*	15.63				0	0	0	0	1	0	0.0	1.0
	31.25				1	0	0	0	1	1	0.5	1.5
	125	あり	3	69	1	0	0	0	4	0	0.5	1.5
	250				2	0	0	0	3	1	1.0	2.0
Cyclophosphamide	5	あり	3	69	31	6	8	0	8	0	18.5***	1.0

\*\*\* : p<0.001 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.J 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞： ヒトリンパ球  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： S\* : DMSO  
 処理： 21 時間  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 培養試料数： 2/群  
 分析細胞数： 100/培養  
 細胞毒性： -S9: 100 µg/mL

報告書番号： U-2536-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-15  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現率 (%)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	21	93	2	0	1	0	3	0	1.5	1.5
S*	25				0	0	1	0	3	0	0.5	1.0
	50				5	0	1	0	6	1	2.5	1.0
	75	なし	21	93	3	1	1	0	6	0	2.5	0.0
	100				4	0	2	0	2	1	3.0	1.0
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	28	11	19	0	8	7	24.5***	0.0
DMSO		なし	21	93	1	0	0	0	1	1	0.5	0.0
S*	50				1	1	0	0	3	1	1.5	1.0
	100	なし	21	93	5	0	4	0	1	1	4.5**	1.5
	150				3	0	1	0	2	1	2.0	1.5
Mitomycin C	0.1	なし	21	93	26	3	6	0	2	1	20.0***	0.0

\*\*\* : p<0.001 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\* : 新薬承認情報提供時に置換え



19.K 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： T\* : DMSO  
 処理： 72 時間  
 細菌毒性： なし  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U-1225-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-16  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		26	17	40	171	207
	T*	50	24	13	37	180	201
		150	23	13	39	152	247
		500	23	14	47	159	200
		1500	25	16	40	164	201
		5000	22	14	40	150	208
	NaN <sub>3</sub>	2	1101	nc	nc	915	nc
	9-aminoacridine	50	nc	644	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	2	nc	nc	320	nc	nc
	Cumene hydroperoxide	100	nc	nc	nc	nc	1575
代謝活性化あり	DMSO		17	36	42	158	240
	T*	50	24	30	40	165	257
		150	20	29	45	147	273
		500	23	31	43	164	208
		1500	20	32	36	140	237
		5000	17	24	33	148	240
	2-aminoanthracene	5	354	nc	nc	3267	nc
	Benzo[a]pyrene	5	nc	239	652	nc	nc
	1,8-Dihydroxyanthraquinone	30	nc	nc	nc	nc	1055

nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.L 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名: [Redacted]

被験物質: T\*

試験の種類:	ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験	試験:	1	報告書番号:	U [Redacted] 1348-01
細胞:	ヒトリンパ球	培養試料数:	2/群	CTD における記載箇所:	4.2.3.3.1-17
代謝活性化系:	Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9	分析細胞数:	100/培養	GLP 適用:	適
溶媒:	T* : DMSO	細胞毒性:	-S9: >600 µg/mL, +S9: >1200 µg/mL	処理年月日:	20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日
処理:	4 時間				
遺伝毒性:	なし				

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数							染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (/2000 細胞)
					g	ctb	csb	ace	td	cte	cse		
DMSO		なし	4	72	4	0	0	1	1	1	0	1.5	2.0
T*	300				3	1	0	1	0	0	0	1.0	1.0
	600 T	なし	4	72	0	0	0	1	0	0	0	0.5	0.0
	1500 HT				0	0	0	3	0	0	0	1.7	1.0
Adriamycin	0.075	なし	4	72	2	8	6	24	0	25	0	31.5	0.0
DMSO		あり	4	72	5	1	0	3	0	0	0	2.0	1.0
T*	500				3	2	0	0	0	0	0	1.0	1.0
	1200 HT	あり	4	72	2	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0
	1500 HT				1	0	0	2	0	0	0	1.0	1.0
Cyclophosphamide	7	あり	4	72	10	24	1	15	0	13	0	26.5	0.0

T : 細胞毒性, H : 溶血 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計  
ace : acentric Fragment, ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, g : chromatid and chromosome gap, td : terminal deletion

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.L 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
 細胞： ヒトリンパ球  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： T\* : DMSO  
 処理： 24 時間  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 培養試料数： 2/群  
 分析細胞数： 100/培養  
 細胞毒性： 1000 µg/mL

報告書番号： U ■ 1348-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-17  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (/2000 細胞)	
					g	ctb	csb	ace	td	cte			cse
DMSO		なし	24	72	1	1	0	1	0	0	0	1.0	0.0
T*	300				0	0	0	2	0	0	0	1.0	0.0
	600 H	なし	24	72	1	2	0	4	0	0	0	3.0	0.0
	1000 HT				1	0	0	1	0	0	0	0.7	0.0
Adriamycin	0.05	なし	24	72	1	8	1	5	0	9	0	24.0	0.0
DMSO		なし	24	96	1	0	1	1	0	0	0	1.0	0.0
T*	1000 HT	なし	24	96	3	1	0	2	0	0	0	1.5	0.0
Adriamycin	0.05	なし	24	96	4	4	4	19	0	13	0	22.9	0.0

T : 細胞毒性, H : 溶血 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ace : acentric fragment, ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, g : chromatid and chromosome gap, td : terminal deletion

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.M 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名：

被験物質：U\*

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： U\* : DMSO  
 処理： 72 時間  
 細菌毒性： 5000 µg/plate  
 遺伝毒性： なし

試験： 1  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1218-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-18  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)					
			平均復帰変異コロニー数/plate					
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102	
代謝活性化なし	DMSO		27	13	40	167	231	
	U*	5	27	8	34	156	201	
		15	28	16	35	179	239	
		50	25	11	36	163	210	
		150	25	12	43	167	224	
		500	27	10	34	141	202	
		1500	26	14	19	134	224	
		5000	10	0	1	165	51	
		NaN <sub>3</sub>	2	1150	nc	nc	1069	nc
		9-aminoacridine	50	nc	971	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	2	nc	nc	217	nc	nc	
	Cumene hydroperoxide	100	nc	nc	nc	nc	1159	
代謝活性化あり	DMSO		23	31	48	205	270	
	U*	5	20	33	43	192	245	
		15	24	29	46	188	253	
		50	21	31	57	153	223	
		150	25	31	51	194	239	
		500	23	35	44	178	255	
		1500	19	21	38	183	241	
		5000	2	0	20	142	32	
		2-aminoanthracene	5	445	nc	nc	4008	nc
		Benzo[a]pyrene	5	nc	497	340	nc	nc
	1,8-Dihydroxyanthraquinone	30	nc	nc	nc	nc	2057	

nc : 実施せず

DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.M 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： U\* : DMSO  
 処理： 72 時間  
 細菌毒性： 5000 µg/plate  
 遺伝毒性： なし

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1218-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-18  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		29	12	30	164	202
	U*	50	25	15	31	111	236
		150	23	13	33	131	241
		500	26	13	30	156	211
		1500	22	11	29	154	220
		5000	0	0	6	69	22
	NaN <sub>3</sub>	2	867	nc	nc	949	nc
	9-aminoacridine	50	nc	414	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	2	nc	nc	212	nc	nc
	Cumene hydroperoxide	100	nc	nc	nc	nc	1291
代謝活性化あり	DMSO		23	34	34	171	242
	U*	50	21	30	39	178	267
		150	19	30	38	180	252
		500	23	32	36	178	232
		1500	27	28	32	165	219
		5000	0	0	1	136	122
	2-aminoanthracene	5	388	nc	nc	3287	nc
	Benzo[a]pyrene	5	nc	341	452	nc	nc
	1,8-Dihydroxyanthraquinone	30	nc	nc	nc	nc	1300

nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.N 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名: [Redacted]

被験物質: U\*

試験の種類: ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
細胞: ヒトリンパ球  
代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
溶媒: U\* : DMSO  
処理: 4 時間  
遺伝毒性: なし

試験: 1  
培養試料数: 2/群  
分析細胞数: 100/培養  
細胞毒性: -S9: >75 µg/mL, +S9: >75 µg/mL

報告書番号: U-2375-01  
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-19  
GLP 適用: 適  
処理年月日: 20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活性化	処理時間	培養時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数							染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (/2000 細胞)
					g	ctb	csb	ace	td	cte	cse		
DMSO U*		なし	4	72	0	0	0	1	0	0	0	0.5	2.0
	50				2	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0
	75 T				2	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	100 T	なし	4	72	2	0	0	3	0	0	0	1.5	0.0
Adriamycin	200 T				n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.0
	0.075	なし	4	72	1	3	6	32	0	22	0	31.5	0.0
DMSO U*		あり	4	72	0	0	0	2	0	0	0	1.1	0.0
	50				0	1	0	1	0	0	0	1.0	0.0
	75 T				0	1	0	1	0	0	0	1.0	0.0
	100 T	あり	4	72	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
Cyclophosphamide	200 T				n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.0
	7	あり	4	72	4	9	7	10	0	6	0	16.0	0.0

T: 細胞毒性, n.e.: 評価不能, DMSO: Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup>: 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ace: acentric fragment, ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, g: chromatid and chromosome gap, td: terminal deletion

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.N 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験  
細胞： ヒトリンパ球  
代謝活性化系： Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
溶媒： U\* : DMSO  
処理： 24 時間  
遺伝毒性： なし

試験： 2  
培養試料数： 2/群  
分析細胞数： 100/培養  
細胞毒性： >30 µg/mL

報告書番号： U-2375-01  
CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-19  
GLP 適用： 適  
処理年月日： 20 年 月 日

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (/2000 細胞)	
					g	ctb	csb	ace	td	cte			cse
DMSO		なし	24	72	1	1	0	1	0	0	0	1.0	0.0
U*	5				0	1	0	0	0	0	0	0.5	1.0
	10				0	1	0	2	0	0	0	1.5	0.0
	30 T	なし	24	72	3	2	0	1	0	0	0	1.5	1.0
	50 T				n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	0.0
Adriamycin	0.05	なし	24	72	1	8	1	5	0	9	0	24.0	0.0
DMSO		なし	24	96	1	0	1	1	0	0	0	1.0	0.0
U*	50 T	なし	24	96	1	0	0	3	0	0	0	1.5	0.0
Adriamycin	0.05	なし	24	96	4	4	4	19	0	13	0	22.9	1.0

T : 細胞毒性, n.e. : 評価不能, DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ace : acentric fragment, ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, g : chromatid and chromosome gap, td : terminal deletion

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.0 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/4)

報告書の題名： [REDACTED]

被験物質： B\*

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌および大腸菌  
 代謝活性化系： Phenobarbital および β-naphthoflavone 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： B\* : DMSO  
 処理： 48 時間  
 細菌毒性： 5000 µg/plate  
 遺伝毒性： あり (TA 98, TA 100)

試験： 1  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U [REDACTED] 1334-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-20  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)				
			平均復帰突然変異コロニー数/plate				
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2uvrA
代謝活性化なし	DMSO		26	167	23	8	30
	B*	31.3	25	169	23	9	22
		62.5	29	182	25	10	29
		125	21	191	30	8	34
		250	36	218	30	12	32
		500	47	307	18	14	34
		1000	119	284	16	6	30
		1250	102	224	13	0	37
		5000	0	0	0	0	3
		4-nitro-o-phenylene-diamine	4	422	nc	nc	nc
	Sodium azide	2	nc	836	792	nc	nc
	9-aminoacridine	50	nc	nc	nc	316	nc
	Methyl methanesulfonate	2	nc	nc	nc	nc	665

nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.O 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/4)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌および大腸菌  
 代謝活性化系： Phenobarbital および β-naphthoflavone 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： B\* : DMSO  
 処理： 48 時間  
 細菌毒性： 5000 µg/plate  
 遺伝毒性： あり (TA 98, TA 100)

試験： 1  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U ■ 1334-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-20  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 1 (プレート法)				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2uvrA
代謝活性化あり	DMSO		25	131	17	10	32
	B*	31.3	35	123	16	11	26
		62.5	27	154	20	10	34
		125	23	153	16	12	32
		250	27	201	15	10	24
		500	37	244	11	16	33
		1000	40	145	9	8	33
		1250	44	125	8	1	28
		5000	0	0	0	0	21
		2-aminoanthracene	2	1603	1162	183	196
50	nc		nc	nc	nc	428	

nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.O 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(3/4)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌  
 代謝活性化系： Phenobarbital および  $\beta$ -naphthoflavone 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： B\* : DMSO  
 処理： 48 時間  
 細菌毒性： 5000  $\mu$ g/plate  
 遺伝毒性： あり (TA 98, TA 100)

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養：  $10^8$ /plate

報告書番号： U 1334-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-20  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 ( $\mu$ g/plate)	試験 2 (プレート法)	
			平均復帰変異コロニー数/plate	
			TA 98	TA 100
代謝活性化なし	DMSO		25	132
	B*	62.5	23	147
		125	35	189
		250	44	255
		500	76	326
		1000	194	404
		1250	242	357
		5000	0	0
		4-nitro-o-phenylene-diamine	4	413
	Sodium azide	2	nc	976
代謝活性化あり	DMSO		35	135
	B*	62.5	32	136
		125	32	181
		250	51	195
		500	68	267
		1000	186	323
		1250	211	288
		5000	0	0
		2-aminoanthracene	2	1455

nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.O 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(4/4)

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株： ネズミチフス菌および大腸菌  
 代謝活性化系： Phenobarbital および β-naphthoflavone 誘導ラット肝 S9  
 溶媒： B\* : DMSO  
 処理： 48 時間  
 細菌毒性： 1000-5000 µg/plate  
 遺伝毒性： あり (TA 98, TA 100)

試験： 2  
 プレート数： 3  
 分析菌数/培養： 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号： U 1334-01  
 CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1-20  
 GLP 適用： 適  
 処理年月日： 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	試験 2 (プレインキュベーション法)					
			平均復帰変異コロニー数/plate					
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2uvrA	
代謝活性化なし	DMSO		23	111	13	9	38	
	B*	62.5	32	142	10	13	36	
		125	44	154	18	16	41	
		250	53	170	11	21	39	
		500	52	167	11	19	54	
		1000	9	163	5	1	44	
		1250	5	0	3	1	44	
		5000	0	0	0	0	7	
		4-nitro-o-phenylene-diamine	4	492	nc	nc	nc	nc
		Sodium azide	2	nc	842	781	nc	nc
代謝活性化あり	9-aminoacridine	50	nc	nc	nc	231	nc	
	Methyl methanesulfonate	2	nc	nc	nc	nc	823	
	DMSO		25	114	12	10	42	
	B*	62.5	32	117	15	12	50	
		125	25	136	18	10	53	
		250	42	174	13	12	51	
		500	33	241	12	23	51	
		1000	17	194	19	6	53	
		1250	9	191	6	0	61	
		5000	0	0	0	0	2	
	2- aminoanthracene	2	1342	1350	177	192	nc	
		50	nc	nc	nc	nc	1564	

T : 細菌毒性      P : 析出      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.P 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(1/2)

報告書の題名: [REDACTED]

被験物質: B\*

試験の種類: チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた 試験: A 報告書番号: U-1335-01  
 染色体異常試験  
 細胞: チャイニーズハムスターの卵巣細胞 培養試料数: 2/群 CTDにおける記載箇所: 4.2.3.3.1-21  
 代謝活性化系: Phenobarbital およびβ-naphthoflavone 誘導ラット肝 S9 分析細胞数: 100/培養 GLP適用: 適  
 溶媒: B\* : DMSO 細胞毒性: -S9: >19.53 µg/mL, +S9: >9.76 µg/mL 処理年月日: 20 年 月 日  
 処理: 3時間  
 遺伝毒性: あり

被験物質	濃度 (µg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (100細胞/培養)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO B*		なし	3	44	3	0	1	1	8	1	3	0.0
	4.88				3	0	1	2	8	3	3	0.5
	9.76				3	0	3	3	9	4	5	1.0
	19.53	なし	3	44	5	1	3	4	13	6	6	0.0
	39.06				23	37	10	2	27	3	18**	0.0
Ethylmethane sulphonate	0.4	なし	3	44	39	8	8	16	42	13	27**	0.0
DMSO B*		あり	3	44	2	0	2	0	7	1	2	0.0
	2.44				8	6	1	3	13	4	5	1.0
	4.88				2	0	2	4	9	2	4	1.0
	9.76	あり	3	44	4	0	1	3	8	3	4	0.0
	14.64				8	4	1	6	18	11	8	0.5
N-Nitrosodimethylamine	0.4	あり	3	44	29	0	14	9	29	11	23**	0.5

\*\* : p≤0.01 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.P 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験  
(2/2)

試験の種類： チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた染色体異常試験 試験： B 報告書番号： U-1335-01  
 細胞： チャイニーズハムスターの卵巣細胞 培養試料数： 2/群 CTDにおける記載箇所： 4.2.3.3.1-21  
 代謝活性化系： Phenobarbital および β-naphthoflavone 誘導ラット肝 S9 分析細胞数： 100/培養 GLP適用： 適  
 溶媒： B\* : DMSO 細胞毒性： -S9: >9.76 μg/mL, +S9: >9.76 μg/mL 処理年月日： 20 年 月 日  
 処理： 3あるいは20時間  
 遺伝毒性： あり

被験物質	濃度 (μg/mL)	代謝活 性化	処理 時間	培養 時間 <sup>a</sup>	染色体異常の発生数						染色体異常発生率(%) (ギャップを除く)	倍数体発現数 (100細胞/培養)
					ctb	cte	csb	cse	ctg	csg		
DMSO		なし	20	52	2	0	1	1	4	3	2	0.5
B*	2.44				6	0	3	3	13	8	6	0.5
	4.88	なし	20	52	7	0	6	0	9	4	6	1.0
	9.76				16	2	4	6	23	24	13**	0.0
	0.4	なし	20	52	58	18	17	14	47	11	35**	0.0
DMSO		あり	3	52	0	0	3	1	6	1	2	0.0
B*	2.44				3	0	2	3	8	3	4	0.0
	4.88				4	2	3	4	9	5	7	0.5
	9.76	あり	3	52	3	1	5	2	9	1	6	0.0
	14.64				9	4	3	1	16	5	8	0.5
	0.4	あり	3	52	33	6	11	11	26	12	24**	0.5

\*\* : p≤0.01 DMSO : Dimethylsulfoxide, <sup>a</sup> : 前培養時間, 処理時間および回復時間の合計

ctb : chromatid break, cte : chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange, ctg : chromatid gap, csg : chromosome gap

\* : 新薬承認情報提供時に置換え

19.Q 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名: [Redacted]

被験物質: EE\*

試験の種類: 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株: ネズミチフス菌  
 代謝活性化系: Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒: EE\* : DMSO  
 処理: 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性: >300 ug/plate  
 遺伝毒性: あり

試験: 1  
 プレート数: 3  
 分析菌数/培養: 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号: U [Redacted] 1188-01  
 CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-22  
 GLP 適用: 適  
 処理年月日: 20 [Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 (µg/plate)	プレート法				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		6	6	28	158	424
	EE*	100	29	11	60	515	573
		300	39	10 T	90	187 T	732
		1000	1 T	0 T	3 T	0 T	359 T
		3000	0 T	0 T	0 T	0 T	0 T
		5000	0 T	0 T	0 T	0 T	0 T
	NaN <sub>3</sub>	5	687	nc	nc	611	nc
	9-aminoacridine	50	nc	371	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	609	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1279
代謝活性化あり	DMSO		8	8	27	130	462
	EE*	100	19	5 T	35	187	537
		300	26	3 T	54	80 T	668
		1000	8 T	0 T	29 T	88 T	412 T
		3000	0 T	0 T	4 T	0 T	269 T
		5000	0 T	0 T	0 T	0 T	0 T
	2-aminoanthracene	4	115	51	692	352	nc
		10	nc	nc	nc	nc	939

T: 細菌毒性      nc: 実施せず      DMSO: Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え

19.R 不純物の *in vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名 : [Redacted]

被験物質 : HH\*

試験の種類 : 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株 : ネズミチフス菌  
 代謝活性化系 : Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9  
 溶媒 : HH\* : DMSO  
 処理 : 48 時間 (TA102: 72 時間)  
 細菌毒性 : >3000 ug/plate  
 遺伝毒性 : なし

試験 : 1  
 プレート数 : 3  
 分析菌数/培養 : 10<sup>8</sup>/plate

報告書番号 : U 1189-01  
 CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1-23  
 GLP 適用 : 適  
 処理年月日 : 20 年 月 日

代謝活性化系	被験物質	濃度 ( $\mu$ g/plate)	プレート法				
			平均復帰変異コロニー数/plate				
			TA1535	TA 1537	TA 98	TA 100	TA 102
代謝活性化なし	DMSO		11	8	30	132	403
	HH*	100	10	9	28	129	341
		300	11	9	30	132	351
		1000	9	6	28	133	299
		3000	9	6	23	93 T	194 T
		5000	5 T	4 T	6 T	35 T	81 T
	NaN <sub>3</sub>	5	1117	nc	nc	979	nc
	9-aminoacridine	50	nc	413	nc	nc	nc
	2-nitrofluorene	10	nc	nc	685	nc	nc
	Mitomycin C	0.5	nc	nc	nc	nc	1017
代謝活性化あり	DMSO		14	9	35	137	411
	HH*	100	17	7	31	114	355
		300	8	8	28	141	394
		1000	8	7	29	101	316
		3000	8	4 T	29	63 T	158 T
		5000	6 T	6 T	10 T	42 T	72 T
	2-aminoanthracene	4	88	53	394	426	nc
		10	nc	nc	nc	nc	834

T : 細菌毒性      nc : 実施せず      DMSO : Dimethylsulfoxide

\*: 新薬承認情報提供時に置換え



