
タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]OD錠 10mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.6.6 毒性試験の概要文.....	4
2.6.6.1 まとめ.....	4
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験.....	4
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験.....	4
2.6.6.2 単回投与毒性試験.....	5
2.6.6.2.1 幼若ラットの単回経口投与毒性試験.....	5
2.6.6.2.2 幼若イヌの単回投与毒性試験.....	6
2.6.6.3 反復投与毒性試験.....	6
2.6.6.3.1 幼若ラットの2週間反復経口投与毒性予備試験.....	6
2.6.6.3.2 幼若ラットの4週間反復経口投与毒性試験.....	6
2.6.6.3.3 幼若イヌの2週間反復経口投与毒性予備試験.....	7
2.6.6.3.4 幼若イヌの4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験.....	7
2.6.6.4 遺伝毒性試験.....	8
2.6.6.5 がん原性試験.....	8
2.6.6.6 生殖発生毒性試験.....	8
2.6.6.7 局所刺激性試験.....	8
2.6.6.8 その他の毒性試験.....	9
2.6.6.9 考察及び結論.....	9
2.6.6.10 図表.....	14
参考文献.....	14

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC _{0-24h}	area under plasma concentration-time curve from time zero to 24h	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour	時間
MC	methylcellulose 1500	メチルセルロース 1500
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

毒性試験の結果についてはタリオン錠の初回承認申請時に提出している[1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン、タリオン錠 5 及びタリオン錠 10 製造承認申請書添付資料概要]。今回の承認申請では、小児適用の取得を目的として、ベポタスチンベシル酸塩の幼若動物を用いた単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の結果を提出した[表 2.6.6.1—1]。

表 2.6.6.1—1 幼若動物を用いた毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適用
単回投与毒性試験 幼若動物	強制経口	ラット（4 日齢）、イヌ（21 日齢）	適
反復投与毒性試験 幼若動物			
2 週間（予備試験）	強制経口	ラット（4 日齢）、イヌ（21 日齢）	適
4 週間	強制経口	ラット（4 日齢）、イヌ（21 日齢）	適

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

4 日齢の幼若ラットを用いたベポタスチンベシル酸塩の単回経口投与毒性試験（0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg）では、500 mg/kg 以上の群で一過性の体重増加抑制又は減少、1000 mg/kg 以上の群で活動性低下及び呼吸緩徐がみられた。1000 mg/kg 以上の群で死亡が発現し、皮膚蒼白及び消瘦がみられ、腺胃に充血、浮腫、細胞浸潤などの炎症性変化、肺に出血、うっ血が認められた。概略の致死量は、1000 mg/kg と結論した。

21 日齢の幼若イヌを用いたベポタスチンベシル酸塩の単回経口投与毒性試験（0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg）では、2000 mg/kg 群の雌 1 例が死亡した。本例では活動性低下、嘔吐、腹臥位及び体温低下がみられ、病理学的検査で肺の軽度出血が認められた。生存例においても 1000 mg/kg 以上の群の雌及び 2000 mg/kg 群の雄で活動性低下及び嘔吐、更に 2000 mg/kg 群の雌で軟便がみられた。概略の致死量は、2000 mg/kg と結論した。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

4 日齢の幼若ラットを用いたベポタスチンベシル酸塩の 2 週間反復経口投与毒性予備試験（0, 60, 200 及び 600 mg/kg/日）では、600 mg/kg/日群で死亡がみられた。200 mg/kg/日群では体重増加抑制傾向、肝臓の相対重量の増加及び小葉中心性肝細胞脂肪化がみられた。本試験における無毒性量は 60 mg/kg/日と結論した。

4 日齢の幼若ラットを用いたベポタスチンベシル酸塩の 4 週間反復経口投与毒性試験（0, 20,

60 及び 200 mg/kg/日) では、本薬投与に関連した死亡はなかった。60 mg/kg/日以上群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌で薬物代謝酵素活性の上昇と関連すると考えられる肝臓の相対重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大がみられた。また、200 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制がみられた。これらの変化は、休薬により軽減または消失した。本試験における無毒性量は 20 mg/kg/日と結論した。最終投与後 1 時間の血漿中ベポタスチン濃度はおおむね投与量と関連していた。

21 日齢の幼若イヌを用いたベポタスチンベシル酸塩の 2 週間反復経口投与毒性予備試験(0, 60, 200 及び 600 mg/kg/日) では、死亡はなかった。600 mg/kg/日群で流涎、尿量の増加及び肝臓の相対重量の増加がみられた。本試験における無毒性量は 200 mg/kg/日と結論した。

21 日齢の幼若イヌを用いたベポタスチンベシル酸塩の 4 週間反復経口投与毒性試験(0, 60, 200 及び 600 mg/kg/日) では、本薬投与に関連した死亡はなかった。600 mg/kg/日群の雄で薬物代謝酵素活性のごく軽度な上昇と 600 mg/kg/日群の雌 1 例で膀胱粘膜上皮の軽度増生がみられたが、休薬により回復した。本試験における無毒性量は 200 mg/kg/日と結論された。血漿中ベポタスチン濃度 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、投与量の増加と共に上昇を示した。また、雌雄あるいは初回投与時と投与 4 週時の間に血漿中ベポタスチン濃度の差はなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 幼若ラットの単回経口投与毒性試験

[資料番号：4.2.3.1—1 (評価資料), 試験番号：■23]

4 日齢の Crj:CD(SD)ラット (1 群あたり雌雄各 6 匹) に 0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg のベポタスチンベシル酸塩を 0.5%メチルセルロース 1500 (以下, MC) 水溶液に懸濁して単回強制経口投与し、14 日間観察した [2.6.7.5 単回投与毒性試験]。

1000 mg/kg 群の雄 3 例及び雌全例が投与後 5 日までに、2000 mg/kg 群の雌雄全例が投与後 3 時間までに死亡した。一般状態では、1000 mg/kg 以上の群で活動性低下及び呼吸緩徐がみられ、投与日の死亡例には微弱呼吸、皮膚蒼白及び呼吸困難も認められた。投与翌日以降も 1000 mg/kg 群で活動性低下及び呼吸緩徐が継続し、皮膚蒼白や消瘦を示して死亡した例がみられたが、生存例の症状は投与後 4 日までにすべて消失した。体重では、500 及び 1000 mg/kg 群で一過性に増加抑制又は減少が認められたが、投与後 3 又は 5 日から順調に増加した。剖検では死亡例のみの変化として、1000 mg/kg 群の雌雄のほぼ全例及び 2000 mg/kg 群の雌雄全例で腺胃の一部赤色化が認められた。また、1000 mg/kg 群の雄全例及び雌 2 例で肺の暗赤色化がみられ、このうち雄 1 例には少量の胸水貯留も認められた。投与後 5 日に死亡した 1000 mg/kg 群の雌 1 例では胸腺及び脾臓の萎縮がみられたが、これらは衰弱に伴う変化と考えられた。代表例の病理組織学的検査では腺胃の粘膜固有層ないし筋層に充血や出血、浮腫又は好中球性の炎症性細胞浸潤がみられ、びらんが認められた例もあった。また、肺には出血やうっ血又は水腫が認められた。以上から、本試験における概略の致死量は 1000 mg/kg と結論した。

2.6.6.2.2 幼若イヌの単回投与毒性試験

[資料番号：4.2.3.1—2（評価資料），試験番号：■24]

21 日齢のビーグル犬（1 群あたり雌雄各 2 匹）に 0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg のベポタスチンベシル酸塩を 0.5%MC 水溶液に懸濁して単回強制経口投与し、14 日間観察した[2.6.7.5 単回投与毒性試験]。

2000 mg/kg 群の雌 1 例が投与後 2 日に死亡した。一般状態では、1000 mg/kg 以上の群で投与後 30 分から活動性低下が、また、投与後 30 分から 4 時間にかけて嘔吐が認められた。更に、投与翌日以降に 2000 mg/kg 群の死亡例で嘔吐、腹臥位及び体温低下が、生存例で嘔吐及び軟便が認められた。これらの症状は 1000 mg/kg 群では投与翌日までに、2000 mg/kg 群の生存例では投与後 6 日までにすべて消失した。体重では、本薬投与に関連した明らかな変動はなかった。死亡した 2000 mg/kg 群の雌 1 例では肺に暗赤色点がみられ、病理組織学的検査で軽度の出血が認められた。血漿中ベポタスチン濃度 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加と共に上昇を示した。以上から、本試験における概略の致死量は 2000 mg/kg と結論した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 幼若ラットの 2 週間反復経口投与毒性予備試験

[資料番号：4.2.3.2—1（参考資料），試験番号：■19]

4 日齢の Crj:CD(SD)ラット（1 群あたり雌雄各 6 匹）に 0, 60, 200 及び 600 mg/kg/日のベポタスチンベシル酸塩を 0.5%MC 水溶液に懸濁して 2 週間反復強制経口投与した[2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験]。

600 mg/kg/日群で投薬起因と考えられる死亡（投与 2～4 日）、体重増加抑制、赤血球数、ヘマトクリット、血清総ビリルビン、カリウム及びアスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）の増加などが認められた。また、200 mg/kg/日群では体重増加抑制傾向、肝臓の相対重量の増加及び小葉中心性肝細胞脂肪化がみられた。以上から、本試験における無毒性量は 60 mg/kg/日と結論した。

2.6.6.3.2 幼若ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験

[資料番号：4.2.3.2—3（評価資料），試験番号：■20]

本試験は、4 日齢の Crj:CD(SD)ラット（主試験群は 1 群あたり雌雄各 12 匹、回復群は 1 群あたり雌雄各 6 匹）に 0, 20, 60 及び 200 mg/kg/日のベポタスチンベシル酸塩を 0.5%MC 水溶液に懸濁して 4 週間反復強制経口投与して、毒性を検討するとともに、各群について投与期間終了後に 4 週間休薬して、その回復性を検討した。また、サテライト群（各群雌雄各 5 匹）を設けて最終投与後 1 時間における血漿中ベポタスチン濃度を測定した[2.6.7.7A 反

復投与毒性試験：幼若ラット4週]

本薬投与に関連した死亡はみられず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査及び血液生化学的検査に異常は認められなかったが、200 mg/kg/日群で体重増加抑制がみられた。肝薬物代謝酵素活性の測定では、60 mg/kg/日以上群で aminopyrine-N-demethylase 活性の上昇が、また、60 mg/kg/日以上群の雄及び200 mg/kg/日群の雌で cytochrome P-450 含量の増加傾向がみられた。更に、60 mg/kg/日以上群の雄で aniline hydroxylase 活性の上昇傾向がみられた。器官重量では、60 mg/kg/日以上群の雄及び200 mg/kg/日群の雌で肝臓の相対重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、200 mg/kg/日群の雌雄各1例の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。上述した諸変化は、休薬に伴い軽減あるいは消失したことから、いずれも可逆的な変化であると結論した。

最終投与後1時間の平均血漿中ベポタスチン濃度は、20 mg/kg/日群で雌雄それぞれ2.20及び2.00 µg/mL、60 mg/kg/日群で雌雄それぞれ7.31及び8.25 µg/mL、200 mg/kg/日群で雌雄それぞれ22.64及び18.07 µg/mLであり、雌雄ともおおむね投与量に相関して上昇していた。

以上の結果から、本試験における無毒性量は20 mg/kg/日と結論した。

2.6.6.3.3 幼若イヌの2週間反復経口投与毒性予備試験

[資料番号：4.2.3.2—2（参考資料）、試験番号：■21]

本試験は、21日齢のビーグル犬（1群あたり雌雄各2匹）に0、60、200及び600 mg/kg/日のベポタスチンベシル酸塩を0.5%MC水溶液に懸濁して2週間反復強制経口投与した[2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験]。

投与期間を通じて死亡はみられなかった。600 mg/kg/日群で流涎、尿量の増加、肝臓の相対重量の増加がみられた。

以上の結果から、本試験における無毒性量は200 mg/kg/日と結論した。

2.6.6.3.4 幼若イヌの4週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復試験

[資料番号：4.2.3.2—4（評価資料）、試験番号：■22]

本試験は、21日齢のビーグル犬（主試験群は1群あたり雌雄各3匹、回復群は1群あたり雌雄各2匹）に0、60、200及び600 mg/kg/日のベポタスチンベシル酸塩を0.5%MC水溶液に懸濁して4週間反復強制経口投与したときの毒性及びトキシコキネティクスの評価、並びに4週間休薬したときの回復性を検討した[2.6.7.7B 反復投与毒性試験：幼若イヌ4週]。

本薬投与に関連した死亡はみられず、一般状態、体重、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査に異常は認められなかった。なお、本薬投与の少数例で嘔吐が、また、600 mg/kg/日群の少数例で流涎がみられた。これらの症状は単発性であることに加え、嘔吐についてはそのほとんどが初回投与時に発現しており、発現頻度に用量相関性もなかった。また、流涎については投与前から観察されたものもあり、ベポタスチンの持つ苦味に対

する反応と考えられることから、両者共に毒性学的意義はないと考えられた。

肝薬物代謝酵素活性の測定では、600 mg/kg/日群の雄で cytochrome P-450 含量，aminopyrine-N-demethylase 活性及び aniline hydroxylase 活性の軽度の上昇がみられたが、休薬により回復した。病理組織学的検査では、600 mg/kg/日群の雌 1 例で軽度の膀胱粘膜上皮の増生がみられたが、膀胱の変化は回復期間終了時には観察されなかった。

血漿中ベポタスチン濃度 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加と共に上昇を示した。また、雌雄あるいは初回投与時と投与 4 週時の間に被験物質濃度の差はなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量は 200 mg/kg/日と結論した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当なし。

2.6.6.5 がん原性試験

該当なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

該当なし。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし。

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

該当なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当なし.

2.6.6.9 考察及び結論

単回投与毒性試験は、幼若ラット及び幼若イヌを用いて実施した [2.6.6.2.2].

幼若ラット（4 日齢）を用いた単回経口投与毒性試験（0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg）における概略の致死量は、1000 mg/kg と結論した. 500 mg/kg 以上の群では一過性の体重増加抑制又は減少, 1000 mg/kg 以上の群で活動性低下及び呼吸緩徐がみられた. 死亡は投与後 3 時間から投与後 5 日にみられ, 死亡例では投与日の死亡前に微弱呼吸, 皮膚蒼白及び呼吸困難を呈する例が認められたほか, 投与翌日以降も症状が回復することなく, 徐々に衰弱して死亡したとみられる例もあった. ベポタスチンはヒスタミン拮抗作用をもち [1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン, タリオン錠 5 及びタリオン錠 10 製造承認申請書添付資料概要], この種の薬物では中枢作用を抑制するものも多く, また本試験では全死亡例に呼吸異常がみられたことから, 死因は呼吸中枢の抑制によるものと考えられた. 1000 mg/kg 以上の群の死亡例には肺の出血やうっ血又は水腫, あるいは胸水の貯留が認められたが, これらは前述した呼吸異常に伴って出現したものと思われた. このほか死亡例では, 腺胃に充血, 浮腫, 細胞浸潤などの炎症性変化が認められた. これらの変化の機序は不明であるが, 軽度の変化であり, 観察期間終了時の生存例では少なくとも肉眼的に胃の変化は認められなかった.

幼若イヌ（21 日齢）を用いた単回経口投与毒性試験（0, 500, 1000 及び 2000 mg/kg）における概略の致死量は 2000 mg/kg と結論した. 2000 mg/kg 群の雌 1 例が投与後 2 日に死亡した. 本例では投与後 30 分から活動性が低下し, 投与後 30 分と投与翌日に嘔吐がみられたほか, 投与後 2 日には腹臥位及び体温低下もみられた. 本例の剖検で肺の軽度の出血がみられたが, 死戦期にはよく出現する変化で, 薬物の組織障害性に基づくものではないと判断された. また, 死因については死亡に至るまでの症状から衰弱によるものと考えられた. 生存例でも 1000 mg/kg 群の雌及び 2000 mg/kg 群では, 投与後 30 分から活動性が低下, 投与後 30 分から 4 時間にかけて嘔吐を示した. 更に, 2000 mg/kg 群では投与翌日以降にも嘔吐及び軟便がみられた. しかし, これらの症状は, 1000 mg/kg 群では投与翌日まで, 2000 mg/kg 群では投与後 6 日までにすべて消失した.

ラット及びイヌ単回経口投与毒性試験における成熟動物と幼若動物の概略致死量を比較した [表 2.6.6.9—1] [表 2.6.6.9—2]. 概略致死量は, ラット及びイヌともに幼若動物の方が成熟動物と比べて低かった. 多くの薬物において, 成熟動物に比較して幼若動物に対して高い毒性を示すことが報告されている[1]. ラットでは血漿中ベポタスチン濃度を測定していないため, 両者の致死量の差が全身曝露の差によるものかどうかは不明であったが, イヌでは, 幼若イヌの方が成熟イヌより嘔吐の発現頻度が低く, 結果として血漿中ベポタスチン曝露量が成熟イヌに比べて高かったことも致死量差の一因と考えられた.

表 2.6.6.9—1 ラット単回経口投与毒性試験成績の比較

幼若/成熟	幼若 ^a	成熟 ^b
系統	Crj:CD (SD)	Crj:CD (SD)
日齢/週齢	4 日齢	6 週齢
投与経路	経口	経口
投与回数	単回	単回
投与量 (mg/kg)	500, 1000, 2000	500, 1000, 2000
概略致死量 (mg/kg)	1000	>2000

a) [4.2.3.1—1 (評価資料)]

b) [1.13.1.3—1 ベシル酸ペボタスチン, タリオン錠5及びタリオン錠10製造承認申請書添付資料概要, ニー I—1]

表 2.6.6.9—2 イヌ単回経口投与毒性試験成績の比較

幼若/成熟	幼若 ^a	成熟 ^b
系統	ビーグル	ビーグル
日齢/月齢	21 日齢	7 ヶ月齢
投与経路	経口	経口
投与回数	単回	単回
投与量 (mg/kg)	500 1000 2000	500 1000 2000
概略致死量 (mg/kg)	2000	>2000
血漿中ペボタスチン	雄	114.8 154.8 302.5 58.5 39.1 54.9
濃度 C _{max} (µg/mL) ^c	雌	96.1 186.8 352.3 39.3 47.0 79.2

a) [4.2.3.1—2 (評価資料)]

b) [1.13.1.3—1 ベシル酸ペボタスチン, タリオン錠5及びタリオン錠10製造承認申請書添付資料概要, ニー I—2]

c) 値は2例の平均値

反復投与毒性試験は、幼若ラット及び幼若イヌを用いて実施した [2.6.6.3.1] [2.6.6.3.2] [2.6.6.3.3] [2.6.6.3.4].

幼若ラット(4日齢)を用いた2週間反復投与毒性予備試験(0, 60, 200及び600 mg/kg/日)では、200 mg/kg/日以上群で体重増加抑制傾向、肝臓重量の増加及び肝細胞の脂肪化が認められ、600 mg/kg/日群では体重増加抑制、赤血球数、ヘマトクリット、血清総ビリルビン、カリウム及びASTの増加、死亡などが認められたことから、幼若ラットの無毒性量は60 mg/kg/日と結論した。

幼若ラット(4日齢)を用いた4週間反復経口投与毒性試験(0, 20, 60及び200 mg/kg)では、60 mg/kg/日以上群の雄及び200 mg/kg/日群の雌で肝臓の相対重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大と、これらに関連して薬物代謝酵素活性の上昇(60 mg/kg/日群の雌も含む)、200 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制がみられたことから、無毒性量は20 mg/kg/日と結論した。前述の肝臓の重量増加や肝細胞肥大は薬物代謝酵素活性の上昇に関連したものであり、

生体の適応反応と考えられた。これら肝臓での変化は、成熟ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 [1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン，タリオン錠 5 及びタリオン錠 10 製造承認申請書添付資料概要，ニーⅡ—1] でも 300 mg/kg/日以上 の群で同様に認められた。

幼若イヌ（21 日齢）を用いた 2 週間反復投与毒性予備試験（0, 60, 200 及び 600 mg/kg/日）では、600 mg/kg/日群で流涎、尿量の増加、肝臓重量の増加が認められたことから、無毒性量は 200 mg/kg/日と結論した。

幼若イヌ（21 日齢）を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（0, 60, 200 及び 600 mg/kg）では、600 mg/kg/日群の雌 1 例で膀胱粘膜上皮の増生がみられたことから、無毒性量は 200 mg/kg/日と結論した。この膀胱粘膜上皮の増生は、成熟イヌに 4 週間反復経口投与した 600 mg/kg/日群の雄 1 例 [1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン，タリオン錠 5 及びタリオン錠 10 製造承認申請書添付資料概要，ニーⅡ—2] 及び成熟ラットに 4 週間反復経口投与した 300 mg/kg/日以上 の群 [1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン，タリオン錠 5 及びタリオン錠 10 製造承認申請書添付資料概要，ニーⅡ—1] でも認められた。

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験における成熟動物と幼若動物の毒性を比較した [表 2.6.6.9—3]。成熟ラットでは、30 mg/kg/日以上 の群で肝薬物代謝酵素活性の上昇、300 mg/kg/日以上 の群で散腫、肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大及び膀胱粘膜上皮の増生など、1000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量減少などが認められた。一方、幼若ラットでは 60 mg/kg/日以上 の群で肝薬物代謝酵素活性の上昇を伴う肝臓重量増加、200 mg/kg/日群で体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、幼若ラットに特有の毒性変化はなかった。無毒性量は、成熟ラットで 100 mg/kg/日、幼若ラットで 20 mg/kg/日であったが、血漿中ベポタスチン濃度を測定していないため、無毒性量の差が全身曝露の差によるものかどうかは不明であった。

表 2.6.6.9—3 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験成績の比較

幼若/成熟	幼若 ^a	成熟 ^b
系統	Crj:CD (SD)	Crj:CD (SD)
日齢/週齢	4 日齢	6 週齢
投与量 (mg/kg/日)	20, 60, 200	30, 100, 300, 1000
無毒性量 (mg/kg/日)	20	100
主要所見 ^c	体重増加抑制 (200) 肝薬物代謝酵素活性の上昇 (≥60) 肝臓重量増加 (≥60) 小葉中心性肝細胞肥大 (200)	散瞳, 流涎 ^d (≥300) 尿による下腹部汚染 (1000) 体重増加抑制 (1000) 摂餌量減少 (1000) 血中トリグリセリド低下 (1000) 血中 Ca 増加 (≥300) 尿 pH 低下 (1000) 肝薬物代謝酵素活性の上昇 ^e (≥30) 肝臓重量増加 (≥300) 小葉中心性肝細胞肥大 (≥300) 膀胱粘膜上皮の増生 (≥300)

a) [4.2.3.2—3 (評価資料)]

b) [1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン, タリオン錠5及びタリオン錠10製造承認申請書添付資料概要, ニーII—1]

c) カッコ内の数字は投与量 (mg/kg/日) を示す.

d) ベポタスチンの苦味に対する反応と考えられることから, 毒性変化と判断しなかった.

e) 30 及び 100 mg/kg/日群では肝臓重量増加及び病理組織学的変化を伴わなかったことから, 毒性変化と判断しなかった.

イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験における成熟動物と幼若動物の毒性を比較した [表 2.6.6.9—4]. 成熟イヌでは 200 mg/kg/日以上群で嘔吐及び流涎が, 600 mg/kg/日群で体重増加抑制及び膀胱粘膜上皮の増生が認められたのに対し, 幼若イヌでは 600 mg/kg/日群で肝薬物代謝酵素活性の軽度な上昇及び膀胱粘膜上皮の増生が認められ, 幼若イヌに特有の毒性変化はなかった. 無毒性量は, 成熟イヌで 60 mg/kg/日, 幼若イヌで 200 mg/kg/日であり, 成熟イヌと幼若イヌの血漿中ベポタスチン濃度 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h}) を無毒性量で比較すると, 成熟イヌの方が幼若イヌより低かったが, 毒性発現の強弱については両者の間で大差ないと考えられた.

以上の結果から, 4 週間反復経口投与毒性試験において, 幼若動物に特有の毒性変化は認められなかった.

表 2.6.6.9—4 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験の毒性比較

幼若/成熟			幼若 ^a			成熟 ^b		
系統			ビーグル			ビーグル		
日齢/月齢			21 日齢			7 ヶ月齢		
投与量（mg/kg/日）			60	200	600	60	200	600
無毒性量（mg/kg/日）			200			60		
主要所見 ^c			肝薬物代謝酵素活性の上昇 ^e （600） 膀胱粘膜上皮の増生（600）			流涎 ^d ，嘔吐（≥200） 体重増加抑制（600） 膀胱粘膜上皮の増生（600）		
血漿中ベポタ スチン濃度 ^f	雄	t _{max}	1.8	1.6	2.4	1.0	1.0	1.7
		C _{max}	23.4	69.0	179.0	42.7	159.1	364.9
		AUC _{0-24h}	213	641	2349	391	1366	4003
	雌	t _{max}	2.0	1.8	3.2	1.0	0.8	1.4
		C _{max}	23.0	70.3	161.5	48.2	127.1	282.2
		AUC _{0-24h}	211	650	2164	433	935	2919

a) [4.2.3.2—4 (評価資料)]

b) [1.13.1.3—1 ベシル酸ベポタスチン, タリオン錠 5 及びタリオン錠 10 製造承認申請書添付資料概要, ニー II—2]

c) カッコ内の数字は投与量 (mg/kg/日) を示す.

d) ベポタスチンの苦味に対する反応と考えられることから, 毒性変化と判断しなかった.

e) 肝臓重量増加及び病理組織学的変化を伴わなかったことから, 毒性変化と判断しなかった.

f) 投与 28 日目; t_{max} (h), C_{max} (µg/mL) 及び AUC_{0-24h} (µg·h/mL), 成熟動物は 6 例, 幼若動物は 5 例の平均値

幼若動物を用いた反復投与試験においてみられた毒性所見は, 成熟動物でも同様にみられたものであり, 新たに発現した毒性所見はなかった. なお, 血漿中ベポタスチン曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) はイヌにおいてのみ測定され, 無毒性量で比較すると, 成熟イヌの方が幼若イヌより低かったが, 毒性発現の強弱については両者の間で大差ないと考えられた.

7 歳以上 15 歳以下の小児通年性アレルギー鼻炎及びアトピー性皮膚炎患者に対する臨床推奨用量は, 成人と同様 20 mg/日 (1 回 10 mg, 1 日 2 回) である [2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析]. 小児の体重が 20 kg の場合, 単回経口投与毒性試験における概略致死量の小児臨床推奨用量に対する比は, 幼若ラットで 1000 倍, 幼若イヌで 2000 倍に相当するため, 本申請の対象である小児に対するリスクは低いと考えられた.

幼若ラットの 4 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量の小児臨床推奨用量に対する比は, 20 倍に相当した. 幼若ラットの無毒性量における投与後 1 時間の血漿中ベポタスチン濃度 (雄: 2.00 µg/mL, 雌: 2.20 µg/mL) は, 小児患者における 20 mg/日 (1 回 10 mg, 1 日 2 回) 投与 1 週時の C_{max} 付近の血漿中ベポタスチン濃度 (92.034 ng/mL) [2.7.2.2.2 小児通年性ア

アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験] の 22～24 倍であった。幼若イヌの 4 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量の小児臨床推奨用量に対する比は、200 倍に相当した。また、幼若イヌの無毒性量における $C_{\max}$ は、雄が 69.0 $\mu\text{g/mL}$ 、雌が 70.3 $\mu\text{g/mL}$ であり、小児臨床推奨用量の $C_{\max}$ 付近の血漿中ベポタスチン濃度（投与 1 週時）に対する比は 750～764 倍であった。

以上、本薬の単回及び反復経口投与毒性試験の成績から、小児臨床推奨用量では本申請の対象となる小児に対して十分な安全域があり、安全性上懸念される問題はないと考えられた。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

参考文献

- [1] 上野郁子. 第 I 編 総論, 2 毒理学の基本的問題点, 2.3 反応を左右する生体側の条件, 2.3.2 性差・年齢差, (B) 年齢差: 浦口健二, 上野芳夫, 粕谷豊, 北川晴雄, 酒井文徳 編. トキシコロジー. 東京: 地人書館; 1978. p. 204-13.

タリオン[®]錠 5mg, タリオン[®]錠 10mg
タリオン[®]OD錠 5mg, タリオン[®]OD錠 10mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.6.7 毒性試験概要表.....	4
2.6.7.1 毒性試験.....	4
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験.....	5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績.....	6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧.....	8
2.6.7.5 単回投与毒性試験.....	9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験.....	10
2.6.7.7 反復投与毒性試験.....	12
2.6.7.7A 反復投与毒性試験：幼若ラット 4 週.....	12
2.6.7.7B 反復投与毒性試験：幼若イヌ 4 週.....	15
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験.....	17
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験.....	18
2.6.7.10 がん原性試験.....	19
2.6.7.11 生殖発生毒性試験.....	20
2.6.7.12 新生児を用いた試験.....	21
2.6.7.13 局所刺激性試験.....	22
2.6.7.14 その他の毒性試験.....	23

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC _{0-24h}	area under plasma concentration-time curve from time zero to 24h	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour	時間
MC	methylcellulose 1500	メチルセルロース 1500
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質：ペポタスチンベシル酸塩

試験の種類	動物種／系統 (投与開始時日齢)	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg ^a)	GLP 適用	実施 施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット／SD (4 日齢)	強制経口	単回	0, 500, 1000, 2000	適	■	■23	[4.2.3.1—1]
	イヌ／ビーグル (21 日齢)	強制経口	単回	0, 500, 1000, 2000	適	■	■24	[4.2.3.1—2]
反復投与毒性試験	ラット／SD (4 日齢)	強制経口	2 週間	0, <u>60</u> , 200, 600	適	■	■19	[4.2.3.2—1]
	ラット／SD (4 日齢)	強制経口	4 週間	0, <u>20</u> , 60, 200	適	■	■20	[4.2.3.2—3]
	イヌ／ビーグル (21 日齢)	強制経口	2 週間	0, 60, <u>200</u> , 600	適	■	■21	[4.2.3.2—2]
	イヌ／ビーグル (21 日齢)	強制経口	4 週間	0, 60, <u>200</u> , 600	適	■	■22	[4.2.3.2—4]

a) 下線を施した投与量は、無毒性量を示す。

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ベボタスチンベシル酸塩

試験の種類	動物種／系統 (投与開始時日齢)	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	イヌ／ビーグル (21 日齢)	強制経口	500, 1000, 2000	適	24	[4.2.3.1—2]
4 週間反復投与毒性試験	ラット／SD (4 日齢)	強制経口	0, 20, 60, 200	適	20	[4.2.3.2—3]
4 週間反復投与毒性試験	イヌ／ビーグル (21 日齢)	強制経口	60, 200, 600	適	22	[4.2.3.2—4]

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績

トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

各試験の最長採血時点における AUC_{0-24h}

投与量 (mg/kg)	ラット		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	日本人小児患者 ^a
ベポタスチンの AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)					
0.5 ^b (10 mg/日)					
1 ^b (20 mg/日)					
20					
60			213 (4 週)	211 (4 週)	
200			641 (4 週)	650 (4 週)	
500			1571 (単回)	1277 (単回)	
600			2349 (4 週)	2164 (4 週)	
1000			2206 (単回)	2052 (単回)	
2000			4009 (単回)	6086 (単回)	

a) 7 歳以上, 15 歳以下 [2.7.2.2.2 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験].

b) 体重 20 kg として算出.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧表（続き）

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

各試験の最長採血時点における $C_{\max}$

投与量 (mg/kg)	ラット ^a		イヌ		ヒト
	雄	雌	雄	雌	日本人小児患者 ^b
ベポタスチンの $C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)					
0.5 ^c (10 mg/日)					0.0547 (1 週)
1 ^c (20 mg/日)					0.0920 (1 週)
20	2.00 (4 週)	2.20 (4 週)			
60	8.25 (4 週)	7.31 (4 週)	23.4 (4 週)	23.0 (4 週)	
200	18.07 (4 週)	22.64 (4 週)	69.0 (4 週)	70.3 (4 週)	
500			114.8 (単回)	96.1 (単回)	
600			179.0 (4 週)	161.5 (4 週)	
1000			154.8 (単回)	186.8 (単回)	
2000			302.5 (単回)	352.3 (単回)	

a) 投与後 1 時間の濃度.

b) 7 歳以上, 15 歳以下 [2.7.2.2.2 小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験], $C_{\max}$ 付近 (投与後 2 ± 1 時間) の濃度.

c) 体重 20 kg として算出.

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

使用ロット

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

バッチ番号	含量 (%)	規格設定された不純物			試験番号	試験の種類
申請規格：	■～■%	エチルエス テル体 ■%以下	その他 ■%未満	総量 ■%以下		
12 (a) (b) (c) (d) (e) (f) (g) (h)	■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■				23 24 19 20 21 22	幼若ラット単回投与毒性試験 幼若イヌ単回投与毒性試験 幼若ラット 2 週間反復投与毒性予備試験 幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験 幼若イヌ 2 週間反復投与毒性予備試験 幼若イヌ 4 週間反復投与毒性試験

分析保証書の発効日

(a) 19■■■■, (b) 19■■■■, (c) 19■■■■, (d) 19■■■■, (e) 19■■■■, (f) 19■■■■, (g) 19■■■■, (h) 19■■■■.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

動物種／ 系統	投与方法 (溶媒／ 投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び一 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	試験番号
ラット／ Crj:CD(SD) (4日齢)	強制経口 (0.5%MC／ 懸濁液)	0, 500, 1000, 2000	雄 6 雌 6	500	1000	死亡 ^a : 1000 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 6 例, 2000 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 6 例 一般状態: 1000 mg/kg 以上の群で活動性低下, 呼吸緩徐 (1000 mg/kg 群では投与 2 日目にも継続し, 皮膚蒼白及び消瘦も観察された) (死亡例): 活動性低下, 呼吸緩徐, 微弱呼吸, 皮膚蒼白, 呼吸困難 体重: 500 及び 1000 mg/kg 群で増加抑制又は減少 剖検 (死亡例): 1000 mg/kg 群で肺の暗赤色化, 胸水貯留 (雄 1 例), 胸腺及び脾臓の萎縮 (雌 1 例), 1000 mg/kg 以上の群で腺胃の赤色化 病理組織学的検査 (死亡例): 1000 mg/kg 群で肺の出血やうっ血又は水腫, 1000 mg/kg 以上の群で腺胃の充血や出血, 浮腫又は好中球性の炎症性細胞浸潤	23
イヌ／ ビーグル (21日齢)	強制経口 (0.5%MC／ 懸濁液)	0, 500, 1000, 2000	雄 2 雌 2	1000	2000	死亡 ^b : 2000 mg/kg 群の雌 1 例 一般状態: 1000 mg/kg 以上の群で活動性低下, 嘔吐, 2000 mg/kg 群で腹臥位及び体温低下 (死亡例), 軟便 体重: 変化なし 剖検 (死亡例): 肺の軽度出血	24

a) 投与後 3 時間 (1000 mg/kg 雌 2 例, 2000 mg/kg 全例) 又は 5 日 (1000 mg/kg 雄 3 例, 雌 4 例) までに死亡。

b) 投与後 2 日に死亡。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

重要な試験以外の試験（1）

被験物質：ベボタスチンベシル酸塩

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)	性別及び一群 の動物数	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号
ラット／ Crj:CD(SD) (4日齢)	強制経口 (0.5%MC／ 懸濁液)	2週間	0, 60, 200, 600	雄 6 雌 6	60	死亡^a：600 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 2 例 一般状態：600 mg/kg/日群で活動性低下，呼吸緩徐，呼吸困難，チアノーゼ（死亡例），散瞳 体重：600 mg/kg/日群で増加抑制，200 mg/kg/日群で増加抑制傾向 血液学的検査：600 mg/kg/日群の雌雄で赤血球数の増加，雄でヘマトクリット値の増加 血液生化学的検査：600 mg/kg/日群の雄でカリウム，AST の増加，雌で総ビリルビンの増加 器官重量：絶対重量では 200 mg/kg/日群の雄で右腎臓の減少，600 mg/kg/日群の雌雄で脾臓，腎臓，副腎及び同群の雄で肝臓の減少 相対重量では 200 mg/kg/日以上の群の雄及び 600 mg/kg/日群の雌で肝臓の増加 剖検：600 mg/kg/日群の雄 1 例で腹水貯留，雄 1 例で肺の軽度暗赤色化（死亡例） 病理組織学的検査：200 mg/kg/日群の雌雄各 1 例，600 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で肝臓の軽度小葉中心性肝細胞脂肪化，同群の雄 1 例で肺の軽度のうっ血及び浮腫（死亡例）	19

a) 投与 2 から 4 日にかけて死亡。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

重要な試験以外の試験（2）

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

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）	性別及び一 群の動物数	無毒性量 （mg/kg/日）	特記すべき所見	試験番号
イヌ／ ビーグル （21 日齢）	強制経口 （0.5%MC／ 懸濁液）	2 週間	0, 60, 200, 600	雄 2 雌 2	200	死亡例なし 一般状態：600 mg/kg/日群の雄 1 例で流涎 体重：変化なし 血液学的検査：変化なし 血液生化学的検査：変化なし 尿検査：600 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で尿量 増加 器官重量：600 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例で肝 臓の相対重量増加 剖検：変化なし 病理組織学的検査：変化なし	21

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：幼若ラット 4 週

報告書の題名：TAU-284 の幼若ラット（4 日齢）を用いた経口投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

動物種／系統：ラット／Crj:CD(SD)

投与期間：4 週間

試験番号：20

試験開始日齢：4 日齢

休薬期間：4 週間

CTD における記載箇所：[4.2.3.2—3]

初回投与年月日：19 年 月 日

投与方法：強制経口

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.5%MC 水溶液／懸濁液

特記事項：離乳（生後 22 日）まで母動物が授乳。

無毒性量：20 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		20		60		200	
動物数	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18
トキシコキネティクス：使用動物	5	5	5	5	5	5	5	5
最終投与後 1 時間の血漿中ベポタスチン濃度 ^a (µg/mL)	ND	ND	2.00	2.20	8.25	7.31	18.07	22.64
特記すべき所見								
死亡及び切迫解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	1 ^c
体重 ^b (%)	121.8 g	114.8 g	3.8	-4.2	-0.1	-0.9	-8.7*	-7.0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

ND 検出できず（定量下限：0.10 µg/mL 未満）。 - 特記すべき所見なし。M - Male, F - Female.

* - p<0.05 (Dunnett's test 又は Scheffe's test).

a) 平均値.

b) 投与終了時。対照群は平均値を示す。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。

c) 病理学的検査結果などから投与過誤によるものと判断した。

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：幼若ラット4週（続き）

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

試験番号：20

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		20		60		200	
動物数	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18
尿検査：検査数	18	18	18	18	18	18	18	17
比重	1.040	1.038	1.045	1.041	1.041	1.036	1.050**	1.041
肝薬物代謝酵素活性：検査数	6	6	6	6	6	6	6	6
Cytochrome P-450 (nmol/mg たん白質)	0.190	0.147	0.187	0.154	0.290*	0.174	0.346*	0.203
Aminopyrine-N-demethylase (nmol/min/mg たん白質)	2.83	2.00	3.13	2.31	4.93*	2.87*	5.99**	3.87**
Aniline hydroxylase (nmol/min/mg たん白質)	0.294	0.187	0.288	0.188	0.407*	0.209	0.389	0.195
器官重量 ^d (%)：測定数	12	12	12	12	12	12	12	11
肝臓：相対重量	3.59	3.67	2.8	1.1	5.3*	3.8	10.3**	9.0**
	g/100g 体重	g/100g 体重						
左副腎：相対重量	14.3	14.8	1.4	1.4	4.2	9.5	7.7	12.8*
	mg/100g 体重	mg/100g 体重						
胸腺：相対重量	0.47	0.48	4.3	-2.1	10.6*	2.1	10.6*	0
	g/100g 体重	g/100g 体重						
右精巣上体：相対重量	56.3	NA	0	NA	6.4	NA	12.4*	NA
	mg/100g 体重							
剖検所見：検査数	12	12	12	12	12	12	12	11
肺：暗赤色点又は暗赤色斑	0	0	1	0	0	1	0	0
病理組織学的検査：検査数	12	12	12	12	12	12	12	11
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1	1
巣状壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
肺：巣状出血	1	1	1	0	0	1	1	0

- 特記すべき所見なし。NA 該当なし。

*- p<0.05, **- p<0.01 (Dunnett's test 又は Scheffe's test)。

d) 対照群は平均値を示す。被験物質群の数字は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：幼若ラット4週（続き）

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

試験番号：■20

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		20		60		200	
動物数	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	F:18
回復性の評価：評価動物数 体重，眼科学的検査，尿検査，血液学 的検査，血液生化学的検査，肝薬物代 謝酵素活性，器官重量，剖検所見，病 理組織学的検査	6 -	6 -	6 -	6 -	6 -	6 -	6 -	6 -

- 特記すべき所見なし.

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：幼若イヌ 4 週

報告書の題名：TAU-284 の幼若イヌ（21 日齢）を用いた経口投与による 4 週間反復投与毒性試験および 4 週間回復試験

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

動物種／系統：イヌ／ビーグル
 試験開始日齢：21 日齢
 初回投与年月日：19 年 月 日

投与期間：4 週間
 休薬期間：4 週間
 投与方法：強制経口
 溶媒／投与形態：0.5%MC 水溶液／懸濁液

試験番号：22
 CTD における記載箇所：[4.2.3.2—4]
 GLP 適用：適

特記事項：なし
 無毒性量：200 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		60		200		600	
動物数	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
トキシコキネティクス： 血漿中ベポタスチン濃度 ^a								
AUC _{0-24h} (μg·h/mL) 初回	NA	NA	261	309	847	892	2483	1805
4 週	NA	NA	213	211	641	650	2349	2164
C _{max} (μg/mL) 初回	NA	NA	23.4	28.3	71.2	81.6	194.8	145.9
4 週	NA	NA	23.4	23.0	69.0	70.3	179.0	161.5
t _{max} (h) 初回	NA	NA	2.2	1.8	2.4	1.8	3.2	2.4
4 週	NA	NA	1.8	2.0	1.6	1.8	2.4	3.2
特記すべき所見								
死亡及び切迫解剖動物数	0	0	0	0	0	0	1 ^c	0
体重 ^b (%)	2.264 kg	2.091 kg	1.9	7.1	-1.7	-1.1	-10.2	-2.3
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-

NA 該当なし。 - 特記すべき所見なし。 M - Male, F - Female.

- a) 平均値。
 b) 投与終了時、対照群は平均値を示す。被験物質群は対照群との差を%で示す。
 c) 600 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 4 日の投与前に死亡した。本例では、投与 1 日から 3 日にかけて嘔吐と水様性の下痢便がみられ、投与 2 日からは摂餌量が減少し、投与 3 日には体重も減少して、投与 4 日に活動性の低下、横臥位及び呼吸緩徐が観察され死亡した。剖検で口腔内、食道、気管、気管支に白色の粘稠性液体の貯留がみられ、肺の収縮不全が認められたことから、直接的な死因は投与液の誤嚥によるもので、本薬投与に起因した死亡ではないと判断した。

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：幼若イヌ 4 週（続き）

被験物質：ベポタスチンベシル酸塩

試験番号：22

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		60		200		600	
動物数	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
一般状態								
嘔吐 ^d	0	0	0	1	0	1	1	1
流涎 ^d	0	0	0	0	0	0	1	1
軟便又は水様便	1	1	0	0	1	1	1	0
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
肝薬物代謝酵素活性：検査数	3	3	3	3	3	3	3	3
Cytochrome P-450 (nmol/mg たん白質)	0.105	0.113	0.108	0.104	0.095	0.128	0.139	0.102
Aminopyrine-N-demethylase (nmol/min/mg たん白質)	2.600	2.480	2.433	2.403	2.230	2.777	3.337	2.633
Aniline hydroxylase (nmol/min/mg たん白質)	0.319	0.292	0.277	0.271	0.262	0.344	0.401	0.271
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査：検査数	3	3	3	3	3	3	3	3
肺：巣状出血	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱：軽度粘膜上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	1
回復性の評価：評価動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査， 血液学的検査，血液生化学的検査，肝 薬物代謝酵素活性，器官重量，剖検所 見，病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

d) ベポタスチンの持つ苦味に対する反応で毒性学的意義はないと判断した。

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

該当なし.

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

該当なし.

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

該当なし.

2.6.7.12 新生児を用いた試験

該当なし.

2.6.7.13 局所刺激性試験

該当なし.

2.6.7.14 その他の毒性試験

該当なし.