ゼビアックスローション2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.6　毒性試験の概要文

マルホ株式会社

略号一覧

略号	略していない表現又は説明
M5121	一般名：Ozenoxacin 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物
M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
^{14}C-M5121	Carbon14で標識したM5121
8-MOP	8-methoxypsoralen
A/G	albumin-globulin ratio：アルブミンーグロブリン（比）
ASA	能動的全身性アナフィラキシー
AUC	area under the time-concentration curve：濃度曲線下面積
CHL	Chinese hamster lung derived cell line：チャイニーズハムスター肺由来細胞
CHO	Chinese hamster ovary derived cell line：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CPFX	Ciprofloxacin：シプロフロキサシン
C_{max}	maximal plasma concentration： 最高血漿中濃度
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
FCA	Freund's Complete Adjuvant：フロイント完全アジュバント
GABA	gamma-aminobutyric acid
GFLX	Gatifloxacin：ガチフロキサシン
hERG	human ether-a-go-go-related gene
IC_{50}	50%阻害濃度
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MLA	マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験
MPE（値）	Mean Photo Effect
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
NFLX	Norfloxacin：ノルフロキサシン
NOAEL	No observed adverse effect level：無毒性量
NZW	New Zealand White
OFLX	Ofloxacin：オフロキサシン
OVA	卵白アルブミン
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
PIF（値）	Photo Irritation Factor
SD系ラット	Sprague Dawley系ラット
tk	チミジンキナーゼ
UDS	不定期DNA合成（試験）
UV	Ultra violet：紫外線
UVA	Ultra violet A：長波長紫外線

目次

頁

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 10
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 11
2.6.6.4 遺伝毒性試験 16
2.6.6.5 がん原性試験 18
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 18
2.6.6.7 新生児を用いた試験 21
2.6.6.8 局所刺激性試験 21
2.6.6.9 その他の毒性試験 23
2.6.6.10 考察及び結論 28
2.6.6.11 図表 32
2.6.6.12 参考文献一覧 32

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

毒性試験プログラムを表 2.6.6-1に示した。

試験系・試験デザインは，医薬品毒性試験法ガイドラインやICHガイドライン等各種毒性試験法ガイドラインに準拠し、GLPを遵守した。

表 2.6.6-1 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP適合
単回投与毒性試験	経皮	ラット及びイヌ	4%M512101	適
	皮下	ラット及びイヌ	原薬	適
反復投与毒性試験				
経皮				
4週間	経皮	ラット及びイヌ	1、2、4%M512101	適
13週間	経皮	ラット及びイヌ	1、2、4%M512101	適
39週間	経皮	イヌ	4%M512101	適
皮下				
2週間	皮下	ラット及びイヌ	原薬	適
4週間	皮下	ラット及びイヌ	原薬	適
13週間	皮下	ラット及びイヌ	原薬	適
26週間	皮下	ラット	原薬	適
遺伝毒性試験				
細菌復帰突然変異	*in vitro*	*Salmonella typhimurium* 及び*Escherichia coli*	原薬	適
遺伝子突然変異（MLA）	*in vitro*	L5178Y $tk^{+/-}$細胞	原薬	適
染色体異常	*in vitro*	CHL/IU細胞	原薬	適
骨髄小核	皮下	ラット	原薬	適
肝細胞UDS	皮下	ラット	原薬	適
皮膚小核	経皮	ラット	2、4%M512101	適
遺伝子突然変異	経皮	Muta^{TM}マウス	2、4%M512101	適
生殖発生毒性試験				
受胎能及び初期胚発生	皮下	ラット	原薬	適
胚・胎児発生	皮下	ラット及びウサギ	原薬	適
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	皮下	ラット	原薬	適
局所刺激性試験				
皮膚一次刺激性	経皮	ウサギ	1、2%M512101	適
皮膚一次刺激性（追加試験）	経皮	ウサギ	4%M512101	適
皮膚累積刺激性	経皮	ウサギ	1、2%M512101	適
眼粘膜一次刺激性	結膜嚢内	ウサギ	1、2%M512101	適

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP適合
眼粘膜一次刺激性（追加試験）	結膜嚢内	ウサギ	4%M512101	適
その他の毒性試験				
抗原性試験（ASA及びPCA）	静脈内及び皮下	モルモット	原薬	適
皮膚感作性試験	経皮	モルモット	1、2%M512101	適
皮膚感作性試験（追加試験）	経皮	モルモット	4%M512101	適
光毒性試験				
3T3 *in vitro*光毒性試験	*in vitro*	Balb/ 3T3細胞	原薬	適
皮膚光毒性試験	経皮	モルモット	1、2%M512101	適
皮膚光毒性試験（追加試験）	経皮	モルモット	4%M512101	適
光感作性試験	経皮	モルモット	1、2%M512101	適
光感作性試験（追加試験）	経皮	モルモット	4%M512101	適
光染色体異常試験	*in vitro*	CHL/IU細胞	原薬	適
関節毒性試験	皮下	イヌ	原薬	適

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて単回投与毒性試験を行った。経皮投与での概略の致死量（概略の最小致死量）は、いずれの動物種においても80 mg/kgを上回った。

皮下投与での概略の致死量は、ラットでは2000 mg/kgを上回り、イヌでは500 mg/kgを上回った。また、イヌ単回皮下投与毒性試験では、M5121投与液の皮下刺激に対する反応や一過性の活動性低下、流涎及び水様便が認められた。

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

2.6.6.1.2.1 ラット反復経皮・皮下投与毒性試験

ラット4週間反復経皮投与毒性試験（20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101を投与）では、40 mg/kg群の雄、80 mg/kg群の雌雄で抗菌剤に特徴的な盲腸重量の高値が認められたが、盲腸の病理組織学的検査でも異常が認められなかったため、毒性学的意義はないと判断した。また、20 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化であり、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。したがって、無毒性量は80 mg/kgと推察された。

ラット13週間反復経皮投与毒性試験（20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101を投与）では、80 mg/kg群の雌で抗菌剤に特徴的な盲腸重量の高値が認められたが、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかった。また、40 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化であり、腎臓の病理組織学的検査を

含めて腎機能への影響を示唆する変化は認められなかった。回復性試験では、80 mg/kg群の雌で盲腸の絶対重量の高値が認められた。したがって、無毒性量は80 mg/kgと推察された。

ラット2週間反復皮下投与毒性試験（10、30及び100 mg/kg）では、投与部局所への影響として、10 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、これら投与部局所の炎症性変化に関連した生体反応と考えられる変化として100 mg/kg群の雌で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値、雄でアルブミンの低値、雌雄でフィブリノーゲン量及び血小板数の高値、総蛋白の低値が認められた。したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、全身に及ぼす無毒性量は30 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は10 mg/kgを下回ると推察された。

ラット4週間反復皮下投与毒性試験（1.2、6及び30 mg/kg）では、投与部局所への影響として、6 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、これら投与部局所の炎症性変化に関連した生体反応と考えられる変化として30 mg/kg群の雄でフィブリノーゲン量及びα2-グロブリン比率の高値、アルブミンの低値、雌で総蛋白の低値が認められた。また、30 mg/kg群の雄で体重の低値が認められた。したがって、M5121の全身に及ぼす無毒性量は6 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は1.2 mg/kgと推察された。

ラット13週間反復皮下投与毒性試験（0.6、3及び15 mg/kg）では、投与部局所への影響として、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、これら投与部局所の炎症性変化に関連した生体反応と考えられる変化として15 mg/kg群の雄で血小板数及びフィブリノーゲン量の高値、雌で総蛋白の低値、アルブミンの低値傾向並びにα2-グロブリン比率の高値が認められた。上記の変化はいずれも4週間の休薬により回復性が認められた。したがって、M5121の全身に及ぼす無毒性量は3 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は0.6 mg/kgと推察された。

ラット26週間反復皮下投与毒性試験（0.3、1.5及び7.5 mg/kg）では、投与部局所への影響として、0.3 mg/kgの雄、並びに1.5及び7.5 mg/kg群の雌雄で皮下の炎症性変化がみられ、これら投与部局所の炎症性変化に関連した生体反応と考えられる変化として7.5 mg/kg群の雌雄で血小板数の高値、同群の雄でフィブリノーゲン量の高値が認められた。したがって、M5121の全身に及ぼす無毒性量は雌雄とも1.5 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は雄で0.3 mg/kg未満、雌で0.3 mg/kgと推察された。

ラット反復皮下投与毒性試験では、上記以外に盲腸腔の拡張、盲腸重量の高値、軟便及び褐色尿が認められたが、盲腸や腎臓の病理組織学的検査でも異常は認められず、経皮投与毒性試験と同様に毒性学的意義はないと判断した。

2.6.6.1.2.2 イヌ反復経皮・皮下投与毒性試験

イヌ4週間反復経皮投与毒性試験及び13週間反復経皮投与毒性試験（20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101を投与）並びにイヌ39週間反復経皮投与毒性試験（80 mg/kg群に4%M512101を投与）では、いずれの検査項目においても被験物質投与による影響は認められず、無毒性量は80 mg/kgと推察された。

イヌ2週間反復皮下投与毒性試験（1.25、5及び20 mg/kg）では、投与部局所への影響として、1.25 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、投与直後に泣鳴が認められた。また、5 mg/kg

以上の群で白血球数、フィブリノーゲン量及び好中球比の高値、アルブミンの低値、20 mg/kg群で血小板数の高値など投与部位の炎症に関連したと考えられる変化が認められた。したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、全身に及ぼす無毒性量は1.25 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は1.25 mg/kgを下回ると推察された。

イヌ4週間反復皮下投与毒性試験（0.2、1及び5 mg/kg）では、投与部局所への影響として、0.2 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、投与直後に泣鳴が認められた。また、投与部皮膚に潰瘍が認められた5 mg/kg群の雄の1例で、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、血小板数の高値が認められた。これらの変化は、投与部局所の出血あるいは潰瘍などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。したがって、M5121の全身に及ぼす無毒性量は雄で1 mg/kg、雌で5 mg/kgであり、投与部局所に及ぼす無毒性量は雌雄とも0.2 mg/kgを下回ると推察された。

イヌ13週間反復皮下投与毒性試験（0.1、0.5及び2.5 mg/kg）では、投与部局所への影響として、0.1 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、0.5 mg/kg以上の群で投与直後に泣鳴が認められた。また、0.5 mg/kg群の雄で白血球数（好中球数）の高値、2.5 mg/kg群の雌雄で白血球数（好中球数）の高値及びフィブリノーゲン量の高値が認められた。これらの変化は、投与部局所の炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。また、これらの炎症性変化に関連した二次的な変化として、2.5 mg/kg群の雌雄で大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞増加が認められた。上記の変化はいずれも4週間の休薬により回復性が認められた。したがって、M5121の全身に及ぼす無毒性量は雄で0.1 mg/kg、雌で0.5 mg/kgであり、投与部局所に及ぼす無毒性量は雌雄とも0.1 mg/kgを下回ると推察された。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット肝細胞不定期DNA合成試験及びMuta^{TM}マウスを用いる遺伝子突然変異試験の結果は、いずれも陰性であった。マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）及びCHL/IU細胞を用いる染色体異常試験で、レボフロキサシン（LVFX）やシタフロキサシンと同様に高濃度の処理により染色体異常誘発作用が認められたが、*in vivo*のラット骨髄小核試験及びラット皮膚小核試験の結果は陰性であった。

以上の結果より、M5121が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

2.6.6.1.4 がん原性試験

M5121の臨床使用期間は12週間以内であること、遺伝毒性を示す可能性は低いこと、更に、ラット及びイヌの長期間反復投与毒性試験ではいずれの器官及び組織にも前がん病変は認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

2.6.6.1.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（皮下投与：1.2、6及び30 mg/kg）

1.2 mg/kg以上の群の雌雄で褐色尿、6 mg/kg以上の群の雌雄で盲腸腔の拡張、30 mg/kg群の雌雄で体重の増加抑制傾向を示し、投与初期には摂餌量の低値が認められた。投与部局所への影響として、1.2 mg/kg以上の群の雄及び30 mg/kg群の雌で皮下の炎症性変化がみられた。親動物の生殖能に及ぼす影響は認められなかった。また、初期胚発生についてもM5121投与の影響は認められなかった。したがって、M5121の親動物の全身状態に対する無毒性量は雌雄とも6 mg/kgと推察さ

れ、投与部位局所に対する無毒性量は雌で6 mg/kg、雄では1.2 mg/kgを下回るものと推察された。親の生殖能及び初期胚の発生に対する無毒性量は、雌雄いずれも30 mg/kgと推察された。

2.6.6.1.5.2 ラット胚・胎児発生への影響に関する試験（皮下投与：3、10及び30 mg/kg）

母動物に及ぼす影響として、3 mg/kg以上の群で褐色尿、30 mg/kg群で体重増加の抑制傾向並びに摂餌量の低値が認められた。また、投与部局所への影響として、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられた。帝王切開時検査については、M5121投与の影響は認められなかった。胚・胎児では、30 mg/kg群で第5及び第6胸椎の化骨進行度がわずかに遅延し、発育抑制がみられた。それ以外に、M5121投与の影響は認められなかった。したがって、M5121の母動物の全身状態に対する無毒性量は10 mg/kgと推察され、投与部位局所に対する無毒性量は3 mg/kgを下回るものと推察された。胚・胎児に対する無毒性量は、10 mg/kgと推察された。

2.6.6.1.5.3 ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験（皮下投与：1、3及び10 mg/kg）

母動物に及ぼす影響として、3 mg/kg以上の群で褐色尿、10 mg/kg群で体重増加の抑制傾向並びに摂餌量の低値が認められた。また、投与部局所への影響として、10 mg/kg群で皮下の炎症性変化がみられた。帝王切開時検査については、M5121投与の影響は認められなかった。胚・胎児では、内臓及び骨格検査ともに、M5121投与の影響は認められなかった。したがって、M5121の母動物の全身状態及び投与部位局所に対する無毒性量は3 mg/kgと推察された。胚・胎児に対する無毒性量は、10 mg/kgと推察された。

2.6.6.1.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（3、10及び30 mg/kg）

F_0母動物に及ぼす影響として、10 mg/kg以上の群で盲腸腔の拡張、30 mg/kg群で体重増加の抑制並びに摂餌量の低値が認められた。また、投与部局所への影響としては、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられた。F_0母動物の分娩及び哺育状態は各群とも良好であり、妊娠期間、着床痕数、出産児数及び出産率においても、M5121投与の影響は認められなかった。F_1出生児及びF_2初期胚発生についても、M5121投与の影響は認められなかった。したがって、M5121のF_0母動物の全身状態に対する無毒性量は10 mg/kgと推察され、投与部位局所に対する無毒性量は3 mg/kgを下回るものと推察された。F_0母動物の生殖機能及びF_1出生児に対する無毒性量は、ともに30 mg/kgと推察された。

2.6.6.1.6 局所刺激性試験

臨床使用濃度の2%M512101、その2倍濃度の4%M512101及びプラセボを用いて、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ウサギ皮膚累積刺激性試験、イヌ皮膚累積刺激性試験（39週間反復経皮投与毒性試験の中で皮膚反応を評価）及びウサギ眼粘膜一次刺激性試験を実施した。皮膚一次刺激性は2及び4%M512101のいずれも「弱い刺激物」に分類された。ウサギあるいはイヌに、14日間あるいは39週間連続投与した皮膚累積刺激性試験の皮膚反応は、2及び4%M512101のいずれも軽微であった。眼粘膜一次刺激性試験では、2及び4%M512101のいずれも眼刺激性は認められなかった。

2.6.6.1.7 その他の毒性試験

2.6.6.1.7.1 抗原性試験

モルモットを用いる能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験を実施した。その結果、いずれの試験も陰性であり、M5121に抗原性は認められなかった。

2.6.6.1.7.2 その他の試験

2.6.6.1.7.2.1 皮膚感作性試験

M5121の皮膚感作性を検討するために、臨床使用濃度の2%M512101、その2倍濃度の4%M512101及びプラセボを用いて、モルモットを用いた皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch test）を実施した。その結果、M512101に皮膚感作性は認められなかった。

2.6.6.1.7.2.2 光毒性試験

M5121を用いたBalb/3T3 clone A31を用いる*in vitro*光毒性試験、臨床使用濃度の2%M512101、臨床使用濃度の2倍の濃度である4%M512101を用いたモルモットにおける光毒性試験（*in vivo*）を実施した。その結果、M5121は*in vitro*試験系で光毒性を誘発させたが、その作用はナジフロキサシン（NDFX）よりも弱いものであった。一方、*in vivo*試験系では、2及び4%M512101のいずれも陰性であった。

2.6.6.1.7.2.3 光感作性試験

M5121の光感作性を検討するために、臨床使用濃度の2%M512101、その2倍濃度の4%M512101及びプラセボを用いて、モルモットを用いた皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip法）を実施した。その結果、M512101に皮膚光感作性は認められなかった。

2.6.6.1.7.2.4 光染色体異常試験

M5121の光遺伝毒性を検討するために、ほ乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験を実施した。その結果、M5121には光染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.1.7.2.5 関節毒性試験

3カ月齢の幼若イヌにM5121を1.25、5及び20 mg/kgの用量で1日1回、1週間、背部に反復皮下投与した試験において、肩、肘、手根、股、膝及び足根の関節軟骨に変化は認められなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回経皮投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.1-1〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）に4%M512101を2 g/kg、M5121として80 mg/kgを120 cm^2/kgの面積（体表面積の10%に相当）に24時間経皮投与した。

(2) 試験結果

いずれの検査項目においてもM512101投与による影響は認められず、概略の致死量は80 mg/kgを上回るものと推定された。血漿中M5121濃度は投与後30分にC_{max}を示し、約10 ng/mLであった。血漿中M5121濃度に明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.2.2 ラット単回皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.1-2〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM5121を2000 mg/kgの用量で皮下投与した。

(2) 試験結果

投与後15分ないし1時間で10000 ng/mLを超える高い血漿中M5121濃度を示したが、認められた変化は、軟便及び投与部皮膚の硬結、痂皮、盲腸腔の拡張などM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見、M5121投与液の皮下刺激によると考えられる変化のみであり、いずれの群においても死亡は認められなかった。概略の致死量は2000 mg/kgを上回るものと推定された。血漿中M5121濃度に明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.2.3 イヌ単回経皮投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.1-3〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雄）に、4%M512101を2 g/kg、M5121として80 mg/kgを50 cm^2/kgの面積（体表面積の10%に相当）に24時間経皮投与した。

(2) 試験結果

いずれの検査項目においてもM512101投与による影響は認められず、概略の致死量は80 mg/kgを上回るものと推定された。血漿中M5121濃度は投与開始後2ないし4時間にC_{max}を示し、約3 ng/mLであった。

2.6.6.2.4 イヌ単回皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.1-4〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雄）にM5121を500 mg/kgの用量で皮下投与した。

(2) 試験結果

投与後2ないし4時間で5000 ng/mLを超える高い血漿中M5121濃度を示した。M5121投与液の皮下刺激に対する反応や一過性の活動性低下、流涎及び水様便が認められたが、死亡は認められなかった。したがって、概略の致死量は500 mg/kgを上回るものと推定された。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 ラット反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1 ラット4週間反復経皮投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-3〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM512101をM5121として20、40及び80 mg/kgの用量で4週間反復経皮投与した。20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101をそれぞれ120 cm^2/kgの面積に2 g/kgの用量で投与した。被験物質は1日1回、1回あたり20～24時間投与した。

(2) 試験結果

40 mg/kg群の雄、80 mg/kg群の雌雄で盲腸重量の高値又は高値傾向が認められた。この変化はM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。また、20 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化であり、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。したがって、無毒性量は80 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、初回投与では雌雄とも投与用量に相関した上昇は認められなかったが、投与14日及び28日には投与用量の増加に伴って上昇した。また、投与期間中の血漿中M5121濃度は概ね一定に推移し、明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.1.2 ラット13週間反復経皮投与毒性試験及び4週間回復性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-7〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM512101をM5121として20、40及び80 mg/kgの用量で13週間反復経皮投与し、その毒性及び4週間の休薬による回復性について検討した。20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101をそれぞれ120 cm^2/kgの面積に2 g/kgの用量で投与した。被験物質は1日1回、1回あたり20～24時間投与した。

(2) 試験結果

80 mg/kg群の雌で盲腸の相対重量の高値、絶対重量の高値傾向が認められた。この変化はM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。また、40 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化で、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。回復性試験では、80 mg/kg群の雌で盲腸の絶対重量の高値が認められた。したがって、無毒性量は80 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、投与28日の雄の20及び40 mg/kg群で、投与用量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$の逆転が認められた以外は、概ね投与用量の増加に伴って上昇した。また、投与期間中の血漿中M5121濃度は概ね一定に推移し、明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.1.3 ラット2週間反復皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-1〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM5121を10、30及び100 mg/kgの用量で1日1回、2週間、背部に皮下投与した。

(2) 試験結果

10 mg/kg以上の群で盲腸腔の拡張及び盲腸重量の高値が、100 mg/kg群で軟便が認められた。これらはM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。投与部局所への影響として、10 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、100 mg/kg群の雌で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低値、雄でアルブミンの低値、雌雄でフィブリノーゲン量及び血小板数の高値、総蛋白の低値が認められた。投与部局所を除く各器官、組織に出血あるいは炎症性の変化や栄養障害、肝機能障害を示唆する所見は認められていないことから、これらの変化は投与部局所の出血あるいは潰瘍などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。また、一般状態観察で10及び30 mg/kg群の雌雄で褐色尿が認められ、尿検査においても黄褐色尿を呈する個体が認められたが、同様の変化は100 mg/kg群では認められず、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、全身に及ぼす無毒性量は30 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は10 mg/kgを下回ると推察された。

血漿中M5121濃度は、ほぼ投与用量に応じて上昇し、投与14日の$AUC_{0\text{-}24hr}$は投与初日に比して高値となる傾向がみられた。明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.1.4 ラット4週間反復皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-4〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM5121を1.2、6及び30 mg/kgの用量で1日1回、4週間、背部に皮下投与した。

(2) 試験結果

6 mg/kg以上の群で盲腸重量の高値が、30 mg/kg群で盲腸腔の拡張が認められた。これらはM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。投与部局所への影響として、6 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、30 mg/kg群の雄でフィブリノーゲン量及びα2-グロブリン比率の高値、アルブミンの低値、雌で総蛋白の低値が認められた。投与部局所を除く各器官、組織に出血あるいは炎症性の変化や栄養障害、肝機能障害を示唆する所見は認められていないことから、これらの変化は、投与局所の出血などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。また、30 mg/kg群の雄で体重の低値が認められた。一般状態観察では、1.2 mg/kg以上の群の雌雄で褐色尿が認められ、尿検査で30 mg/kg群の雌雄で黄褐色尿が認められたが、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化が認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、全身に及ぼす無毒性量は6 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は1.2 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、ほぼ投与用量に応じて上昇し、6 mg/kg群の雌雄で投与28日の$AUC_{0\text{-}24hr}$は投与初日に比して高値であり、30 mg/kg群の雌雄で投与14日の$AUC_{0\text{-}24hr}$は投与初日に比して高値

であった。明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.1.5 ラット13週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-8〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM5121を0.6、3及び15 mg/kgの用量で1日1回、13週間、背部に皮下投与し、その毒性及び4週間の休薬による回復性について検討した。

(2) 試験結果

3 mg/kg以上の群で盲腸重量の高値が認められた。この変化はM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。投与部局所への影響として、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、15 mg/kg群の雄で血小板数及びフィブリノーゲン量の高値、雌で総蛋白の低値、アルブミンの低値傾向並びにα_2-グロブリン比率の高値が認められた。投与部局所を除く各器官、組織に出血あるいは炎症性の変化や栄養障害、肝機能障害を示唆する所見は認められていないことから、これらの変化は、投与局所の出血などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。一般状態観察では、0.6 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化で、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。回復性試験では、15 mg/kg群の雌雄で盲腸重量の高値が認められた。また、投与部皮下の繊維化が認められたが、炎症性変化の回復性は良好であった。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、M5121の全身に及ぼす無毒性量は雌雄とも3 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は0.6 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、投与用量の増加に伴って上昇した。また、投与期間中の血漿中M5121濃度は概ね一定に推移したが、$AUC_{0\text{-}24hr}$は、3及び15 mg/kg群の雌雄で投与91日に初回投与時と比較してやや高値となる傾向を示した。また、C_{max}は15 mg/kg群の雄で投与91日に初回投与時と比較してやや低値となる傾向を示した。明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.1.6 ラット26週間反復皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-11〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雌雄）にM5121を0.3、1.5及び7.5 mg/kgの用量で1日1回、26週間、背部に皮下投与し、その毒性について検討した。

(2) 試験結果

7.5 mg/kg群で盲腸重量の高値が認められた。この変化はM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり、盲腸の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。投与部局所への影響として、0.3 mg/kgの雄、並びに1.5及び7.5 mg/kg群の雌雄で皮下の炎症性変化がみられ、7.5 mg/kg群の雌雄で血小板数の高値、同群の雄でフィブリノーゲン量の高値が認められた。投与部局所を除く各器官、組織に出血あるいは炎症性の変化や栄養障害、肝機能障害を示唆する所見は認められていないことから、これらの変化は、投与局所の出血などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。一般状態観察では、1.5 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、投与期間中に消失する一過性の変化で、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎

機能への影響を示唆する変化も認められていないことから、毒性学的意義はないと判断した。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、M5121の全身に及ぼす無毒性量は雌雄とも1.5 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は雄で0.3 mg/kg未満、雌で0.3 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、M5121各群の雌雄とも、投与用量の増加に伴い上昇した。また、投与初日と比較して、投与91日で各群雌雄の$AUC_{0\text{-}24hr}$が上昇する傾向を示したが、投与182日に上昇は認められないことから、投与91日で定常状態に達しているものと推察された。また、明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.2 イヌ反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 イヌ4週間反復経皮投与毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-5〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雌雄）にM512101をM5121として20、40及び80 mg/kgの用量で4週間反復経皮投与した。20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101をそれぞれ50 cm^2/kgの面積に2 g/kgの用量で投与した。被験物質は1日1回、1回あたり20～24時間投与した。

(2) 試験結果

いずれの検査項目においても被験物質投与による影響は認められず、無毒性量は80 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、雄の初回投与及び雌の40 mg/kgと80 mg/kg群間で明確ではなかったものの、概ね投与用量の増加に伴い上昇した。また、投与初日と比較して投与14日にC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$が上昇する傾向を示したが、投与14日以降は明確な上昇は認められなかった。また、明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.2.2 イヌ13週間反復経皮投与毒性試験及び4週間回復性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-9〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雌雄）にM512101をM5121として20、40及び80 mg/kgの用量で13週間反復経皮投与し、その毒性及び4週間の休薬による回復性について検討した。20 mg/kg群には1%M512101、40 mg/kg群には2%M512101、80 mg/kg群には4%M512101をそれぞれ50 cm^2/kgの面積に2 g/kgの用量で投与した。被験物質は1日1回、1回あたり20～24時間投与した。

(2) 試験結果

回復性試験を含めて、いずれの検査項目においても被験物質投与による影響は認められず、無毒性量は雌雄とも80 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、投与初日の雄で、投与用量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$の逆転が認められた以外は、概ね投与用量の増加に伴い上昇した。また、投与初日と比較して投与28日にC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$が上昇したが、投与91日に上昇は認められないことから、投与28日で定常状態に達しているものと推察された。また、明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.2.3 イヌ39週間反復経皮投与毒性試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.2-12〕

(1) 試験方法

7カ月齢のビーグル犬（雌雄）にM512101をM5121として80 mg/kgの用量で39週間反復経皮投与し、その毒性について検討した。80 mg/kg群には4%M512101を50 cm^2/kgの面積に2 g/kgの用量で投与した。被験物質は1日1回、1回あたり20～24時間投与した。

(2) 試験結果

いずれの検査項目においても被験物質投与による影響は認められず、無毒性量は雌雄とも80 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、反復投与により、80 mg/kg群の雌雄とも投与前から血漿中にM5121が検出され、投与初日と比較して投与91日にC_{max}及びAUC_{0-24hr}が上昇したが、投与273日に上昇は認められないことから、投与91日で定常状態に達しているものと推察された。また、明らかな雌雄差はみられなかった。

2.6.6.3.2.4 イヌ2週間反復皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.2-2〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雌雄）にM5121を1.25、5及び20 mg/kgの用量で1日1回、2週間、背部に反復皮下投与した。

(2) 試験結果

投与部局所への影響として、1.25 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、投与直後に泣鳴が認められた。また、5 mg/kg以上の群で白血球数、フィブリノーゲン量及び好中球比の高値、アルブミンの低値、20 mg/kg群で血小板数の高値など投与部位の炎症に関連したと考えられる変化が認められた。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、M5121の全身に及ぼす無毒性量は1.25 mg/kg、投与部局所に及ぼす無毒性量は1.25 mg/kgを下回ると推察された。

血漿中M5121濃度は、ほぼ投与用量に応じて上昇し、投与14日のC_{max}及びAUC_{0-24hr}は投与初日に比して上昇した。明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.2.5 イヌ4週間反復皮下投与毒性試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.2-6〕

(1) 試験方法

6カ月齢のビーグル犬（雌雄）にM5121を0.2、1及び5 mg/kgの用量で1日1回、4週間、背部に皮下投与した。

(2) 試験結果

投与部局所への影響として、0.2 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、投与直後に泣鳴が認められた。また、投与部皮膚に潰瘍が認められた5 mg/kg群の雄の1例で、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、血小板数の高値が認められた。これらは、投与部局所の出血あるいは潰瘍などの炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみで

あり、全身に及ぼす無毒性量は雄で1 mg/kg、雌で5 mg/kgであり、投与部局所に及ぼす無毒性量は0.2 mg/kgを下回ると推察された。

血漿中M5121濃度は、ほぼ投与用量に応じて上昇し、投与14日における1及び5 mg/kg群のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は、投与初日に比して高値傾向を示し、投与28日における0.2 mg/kg群の$AUC_{0\text{-}24hr}$、1及び5 mg/kg群のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は、投与14日に比して高値傾向を示した。明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.3.2.6 イヌ13週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.2-10〕

(1) 試験方法

6～7カ月齢のビーグル犬（雌雄）にM5121を0.1、0.5及び2.5 mg/kgの用量で1日1回、13週間、背部に皮下投与し、その毒性及び4週間の休薬による回復性について検討した。

(2) 試験結果

投与部局所への影響として、0.1 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられ、0.5 mg/kg以上の群で投与直後に泣鳴が認められた。また、0.5 mg/kg群の雄で白血球数（好中球数）の高値、2.5 mg/kg群の雌雄で白血球数（好中球数）の高値及びフィブリノーゲン量の高値が認められた。これらの変化は、投与部局所の炎症性変化に関連した生体の反応と考えられた。また、これらの炎症性変化に関連した二次的な変化として、2.5 mg/kg群の雌雄で大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞増加が認められた。回復性試験では、2.5 mg/kg群で投与部局所の炎症性変化が認められたものの、回復傾向が認められた。

したがって、M5121投与による毒性学的影響は投与部局所の炎症性反応に起因した変化のみであり、全身に及ぼす無毒性量は雄で0.1 mg/kg、雌で0.5 mg/kgであり、投与部局所に及ぼす無毒性量は雌雄とも0.1 mg/kgを下回ると推察された。

血漿中M5121濃度は、投与用量の増加に伴って上昇した。また、0.1及び0.5 mg/kg群の雌雄では、C_{max}は大きく変化することはなかったが、$AUC_{0\text{-}24hr}$は初回投与及び投与第28日と比較して投与第91日にやや高値を示した。2.5 mg/kg群の雌雄では、C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24hr}$は初回投与と比較して、投与第28日及び第91日で高値を示したが、投与第28日及び第91日には顕著な差はなかった。明らかな雌雄差は認められなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

M5121の遺伝毒性について細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、ラットを用いる骨髄小核試験、ラット肝細胞を用いる*in vivo* / *in vitro* UDS試験、ラットを用いる皮膚小核試験及びMuta™マウスを用いる遺伝子突然変異試験により検討した。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.1-1〕

(1) 試験方法

ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌WP2*uvr*Aを用いて、M5121の遺伝子突然変異誘発性を検討した。

(2) 試験結果

用量設定試験及び本試験において各菌株とも代謝活性化の有無にかかわらず、M5121処理による復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

2.6.6.4.2 マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.1-2〕

(1) 試験方法

マウスリンパ腫細胞株（L5178Y $tk^{+/-}$ 3.7.2C）を用いて、M5121のチミジンキナーゼ（tk）遺伝子座での遺伝子突然変異誘発性を検討した。

(2) 試験結果

短時間処理法（代謝活性化系非存在下）では51.1 μg/mL以上、短時間処理法（代謝活性化系存在下）では32.7 μg/mL以上、連続処理法24時間処理では16.8 μg/mL以上で遺伝子突然変異頻度が用量依存性を伴って増加した。無作用量は、対照値及び背景データから短時間処理法（代謝活性化系存在下）では26.2 μg/mL、連続処理法24時間処理では13.4 μg/mLと考えられた。

MLAは、遺伝子突然変異誘発性だけでなく染色体異常誘発性も検出できることが知られている。後述するほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験においても陽性結果が得られていることから、M5121処理で認められた陽性結果は、M5121の染色体異常誘発性に起因するものと推測された。

2.6.6.4.3 ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.1-3〕

(1) 試験方法

チャイニーズハムスター肺由来細胞株（CHL/IU）を用いて、M5121の染色体異常誘発性を検討した。

(2) 試験結果

短時間処理法（代謝活性化系非存在下）では2326 μg/mL以上、短時間処理法（代謝活性化系存在下）では1861 μg/mL以上、連続処理法24時間処理では50 μg/mL以上で染色体の構造異常を有する細胞の出現頻度の増加が認められた。数的異常（倍数体の出現頻度）については、いずれの処理法においても認められなかった。

2.6.6.4.4 ラットを用いる骨髄小核試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.2-1〕

(1) 試験方法

6週齢のSD系ラット（雄）にM5121を200、633及び2000 mg/kgの用量で1日1回、2日間連続して皮下投与した。最終投与24時間後に、大腿骨から骨髄細胞を回収して、*in vivo*における小核赤血球誘発性を検討した。

(2) 試験結果

M5121の2000 mg/kg群で幼若赤血球の割合に有意な減少が観察されたが、M5121投与の各群において小核を有する幼若赤血球出現頻度の増加は認められず、小核の誘発は観察されなかった。

2.6.6.4.5 ラット肝細胞を用いる*in vivo* / *in vitro*不定期DNA合成（UDS）試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.2-2〕

(1) 試験方法

8週齢のSD系ラット（雄）にM5121を1000及び2000 mg/kgの用量で単回皮下投与した。投与後2又は16時間にコラゲナーゼ灌流法により肝細胞を単離し、培養した。トリチウムチミジンを含む培養液でトリチウム標識した後、オートラジオグラフを作製し、1チャンバーあたり50個の細胞、動物1匹あたり100個の細胞について核及び細胞質グレイン数を計測し、DNA損傷作用の有無を検討した。

(2) 試験結果

M5121投与の各群において、ネット核グレイン数及びDNA修復細胞出現頻度の増加は認められなかった。したがって、M5121はラット肝細胞に対し、DNA損傷作用を示さなかった。

2.6.6.4.6 ラットを用いる皮膚小核試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.2-3〕

(1) 試験方法

5週齢のSD系ラット（雄）の背部皮膚に3 × 4 cmの投与部位を設け、M512101プラセボ、2%及び4%M512101を0.2 mL/匹の容量で1日1回、3日間連続して経皮投与した。最終投与24時間後に、皮膚を採取して、*in vivo*における皮膚の小核誘発性を検討した。

(2) 試験結果

2%及び4%M512101投与群における小核出現率は、いずれの群においても陰性対照群と比較して増加は認められず、小核の誘発は観察されなかった。また、2%あるいは4%M512101を単回経皮投与したときの皮膚中濃度推移結果から（2.6.4.3.2.1.1.1 ラット単回経皮投与における皮膚中濃度）、被験物質は皮膚中に到達していると思われた。

2.6.6.4.7 Muta^{TM}マウスを用いる遺伝子突然変異試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.3.2-4〕

(1) 試験方法

レポーター遺伝子（lacZ）を導入したトランスジェニックマウス（Muta^{TM}マウス）を用いて、皮膚における遺伝子突然変異誘発性を検討した。

9週齢のMuta^{TM}マウス（雄）の背部皮膚に2 × 2 cmの投与部位を設け、M512101プラセボ、2%及び4%M512101を0.05 g/匹の投与量で1日1回、28日間連続して経皮投与した。最終投与後3日に採取した皮膚からそれぞれDNAを抽出し、導入遺伝子部分をファージにて回収し大腸菌に感染させ、培養後生成した変異プラーク数を基に突然変異頻度を算出した。

(2) 試験結果

2%及び4%M512101投与群における突然変異頻度は、いずれの群においても陰性対照群と比較して増加は認められず、遺伝子突然変異の誘発は観察されなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

該当試験なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラットを用いる皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.5.1-1〕

(1) 試験方法

10週齢のSD系ラット（雌雄）にM5121を1.2、6及び30 mg/kgの用量で、1日1回、背部に皮下投与した。雄の投与期間は、10週齢時から交配開始前2週間及び交配期間中並びに剖検日の前日まで、雌では、10週齢時から交配開始前2週間、交配期間中及び妊娠6日までとした。雄は交配期間終了後剖検し、雌は妊娠13日に剖検した。

(2) 試験結果

親動物に及ぼす影響として、6 mg/kg以上の群の雌雄で盲腸腔の拡張が認められたが、この変化はM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり毒性学的意義はないと判断した。投与部局所への影響として、1.2 mg/kg以上の群の雄及び30 mg/kg群の雌で皮下の炎症性変化がみられた。体重では、30 mg/kg群の雌雄で増加抑制傾向が認められ、摂餌量では、30 mg/kg群の雌雄で投与初期に低値を示した。また、一般状態観察で1.2 mg/kg以上の群の雌雄で褐色尿が認められたが、発現時期及び発生頻度に投与量との関連はなく、投与日数の経過とともに消失したことから、毒性学的意義はないと判断した。親動物の生殖能に及ぼす影響として、6 mg/kg群の雄で精子の形態異常出現率の低値が認められたが、問題となるのは高値が認められた場合であり、毒性学的意義はないと判断した。それ以外に、親動物の生殖能に及ぼす影響は認められなかった。

初期胚発生については、M5121投与の影響は認められなかった。

したがって、M5121の親動物の全身状態に対する無毒性量は雌雄とも6 mg/kgと推察され、投与部位局所に対する無毒性量は雌で6 mg/kg、雄では1.2 mg/kgを下回るものと推察された。親の生殖能及び初期胚の発生に対する無毒性量は、雌雄いずれも30 mg/kgと推察された。

2.6.6.6.2 ラットを用いる皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.5.2-4〕

(1) 試験方法

12週齢で交尾が確認されたSD系ラット（雌）にM5121を3、10及び30 mg/kgの用量で1日1回、背部に皮下投与した。投与期間は、妊娠6～17日（着床から硬口蓋の閉鎖までの期間）までとし、帝王切開は妊娠20日に実施した。

(2) 試験結果

母動物に及ぼす影響として、投与部局所への影響が、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられた。体重及び摂餌量では、30 mg/kg群で体重増加の抑制傾向並びに摂餌量の低値が認められた。また、一般状態観察で3 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、発現時期及び発生頻度に投与量との関連はなく、妊娠後期には消失したことから、毒性学的意義はないと判断した。

帝王切開時検査については、M5121投与の影響は認められなかった。

胚・胎児では、母動物の栄養不良に起因すると考えられる変化として30 mg/kg群で第5及び第6胸椎の化骨進行度のわずかな遅延がみられた。それ以外に、M5121投与の影響は認められなかった。

したがって、M5121の母動物の全身状態に対する無毒性量は10 mg/kgと推察され、投与部位局所に対する無毒性量は3 mg/kgを下回るものと推察された。胚・胎児に対する無毒性量は、10 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、ほぼ投与用量に応じて上昇し、30 mg/kg群で最終投与時のC_{max}は投与初日に比して低値であり、10及び30 mg/kg群で最終投与時の$AUC_{0\text{-}24hr}$は投与初日に比して高値であった。

2.6.6.6.3 ウサギを用いる皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.5.2-5〕

(1) 試験方法

5カ月齢で交尾が確認されたNZW種ウサギ（雌）にM5121を1、3及び10 mg/kgの用量で1日1回、背部に皮下投与した。投与期間は、妊娠6日～18日（着床から硬口蓋の閉鎖までの期間）までとし、帝王切開は妊娠29日に実施した。

(2) 試験結果

母動物に及ぼす影響として、投与部局所への影響が、10 mg/kg群で皮下の炎症性変化がみられた。体重及び摂餌量では、10 mg/kg群で体重増加の抑制傾向並びに摂餌量の低値が認められた。また、一般状態観察で3 mg/kg以上の群で褐色尿が認められたが、数例にみられたのみであり、妊娠後期には消失したことから、毒性学的意義はないと判断した。

帝王切開時検査については、M5121投与の影響は認められなかった。毒性学的意義がない変化として、3 mg/kg群で早期吸収胚率の低値がみられた。

胚・胎児では、内臓及び骨格検査ともに、M5121投与の影響は認められなかった。

したがって、M5121の母動物の全身状態及び投与部位局所に対する無毒性量は3 mg/kgと推察された。胚・胎児に対する無毒性量は、10 mg/kgと推察された。

血漿中M5121濃度は、投与用量に応じて上昇した。また、初回及び最終投与時を比較して、各M5121投与群とも大きな差異は認められなかった。

2.6.6.6.4 ラットを用いる皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.5.3-2〕

(1) 試験方法

12週齢で交尾が確認されたSD系ラット（雌）にM5121を3、10及び30 mg/kgの用量で1日1回、背部に皮下投与した。投与期間は、妊娠6日～分娩後21日（胚の着床から離乳までの期間）までとし、母動物は分娩後22日に剖検した。出生児については、生後4日に腹児数調整を行い、生後22日に1母動物当たり雌雄各1匹を残し、剖検した。残りの出生児雌雄各1匹は、12～13週齢で同一用量群内で生殖能力検査を行い、雄は交配期間終了後、雌は妊娠13日に剖検を実施した。

(2) 試験結果

F_0母動物に及ぼす影響として、10 mg/kg以上の群で盲腸腔の拡張が認められたが、この変化はM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見であり毒性学的意義はないと判断した。投与部局所への影響としては、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化がみられた。体重及び摂餌量では、30 mg/kg群で体重増加の抑制並びに摂餌量の低値が認められた。3及び10 mg/kg群で摂餌量の低値が認められたが、一過性の変化であり、体重に変動がみられないことから偶発的変化と判断した。

F_0母動物の分娩及び哺育状態は各群とも良好であり、妊娠期間、着床痕数、出産児数及び出産率においても、M5121投与の影響は認められなかった。

F_1出生児に対しては、一般状態観察、体重及び摂餌量の測定、分娩時の検査、哺育期の検査、離乳時の検査、離乳後の検査及び生殖能力検査及び帝王切開時検査を実施したが、M5121投与の影響は認められなかった。また、F_2初期胚発生についてもM5121投与の影響は認められなかった。偶発的変化あるいは毒性学的意義のない変化として、3 mg/kg群で死産率0%と低値が認められた。

10 mg/kg群では、出生児数及び出生率に低値、離乳後出生児の雌に体重及び摂餌量の高値、情動性検査の排尿回数の低値がみられたが、30 mg/kg群で認められないことから偶発的変化と判断した。30 mg/kg群では、離乳時の卵巣の絶対重量で高値がみられたが、相対重量で変化がないことから偶発的変化と判断した。離乳後出生児の雌の摂餌量で高値がみられたが、変化は一過性であり、体重に変動がみられないことから偶発的変化と判断した。発育分化検査の雌雄の切歯萌出で観察初日に低値がみられたが、背景データの範囲内であり、観察2日以降に差はなく、他の指標においても発育分化の遅延が認められなかったことから偶発的変化と判断した。その他、出生児の剖検で腎盂拡張、腎盂内腎砂、精巣軟化が1～3例にみられたが、これらの変化は自然発生的にも時折みられる変化であり、少数例であることからM5121投与と関連がない偶発的変化と判断した。

したがって、M5121のF_0母動物の全身状態に対する無毒性量は10 mg/kgと推察され、投与部位局所に対する無毒性量は3 mg/kgを下回るものと推察された。F_0母動物の生殖機能及びF_1出生児に対する無毒性量は、ともに30 mg/kgと推察された。

2.6.6.7 新生児を用いた試験

該当試験なし。

2.6.6.8 局所刺激性試験

2.6.6.8.1 ウサギを用いる皮膚一次刺激性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.6-1〕

(1) 試験方法

4カ月齢のNZWウサギ（雄）の背部を除毛し、投与部位として、健常皮膚と角質層に井桁状の傷をつけた損傷皮膚を設けた。2.5 × 2.5 cmのリント布にM512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101をそれぞれ0.5 mL塗布したものを投与部位に貼布し、その上を不透性シートで被い、不織布粘着包帯及び粘着性伸縮包帯を巻いて24時間閉塞した。投与後24時間目（除去後30分）から24時間ごとに、72時間までDraizeの基準に従って皮膚反応を観察し、得られた評点から一次刺激性指数を算出の上、被験物質の刺激性の評価を行った。

(2) 試験結果

M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101は、いずれも「弱い刺激物」に分類され、皮膚反応は速やかに消失した。

2.6.6.8.2 ウサギを用いる皮膚一次刺激性試験（追加試験）

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.6-2〕

(1) 試験方法

18週齢のNZWウサギ（雄）の背部を除毛し、投与部位として、健常皮膚と角質層に井桁状の傷をつけた損傷皮膚を設けた。2.5 × 2.5 cmのリント布にM512101プラセボ及び4%M512101をそれぞれ0.5 mL塗布したものを投与部位に貼布し、その上を不透性シートで被い、不織布粘着包帯及び粘着性伸縮包帯を巻いて24時間閉塞した。投与後24時間目（除去後30分）から24時間ごとに、72時間までDraizeの基準に従って皮膚反応を観察し、得られた評点から一次刺激性指数を算出の上、被験物質の刺激性の評価を行った。

(2) 試験結果

M512101プラセボ及び4%M512101は、いずれも「弱い刺激物」に分類され、皮膚反応は速やか

に消失した。

2.6.6.8.3 ウサギを用いる皮膚累積刺激性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.6-3〕

(1) 試験方法

4カ月齢のNZWウサギ（雄）の背部を除毛し、投与部位として、健常皮膚と角質層に井桁状の傷をつけた損傷皮膚を設けた。2.5 × 2.5 cmのリント布にM512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101をそれぞれ0.5 mL塗布したものを投与部位に貼布し、その上を不透性シートで被い、不織布粘着包帯及び粘着性伸縮包帯を巻いて24時間閉塞した。投与後24時間目（除去後30分）にDraizeの基準に従って皮膚反応を観察した。閉塞適用及び皮膚反応の観察は14日間繰り返した。また、投与期間中の平均評点を算出し、被験物質の刺激性の評価を行った。

(2) 試験結果

M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101投与により、投与開始後数日以内に軽度の紅斑が認められたが速やかに消失し、危惧すべき累積刺激性は認められなかった。また、いずれも「弱い刺激物」に分類された。

2.6.6.8.4 ウサギを用いる眼粘膜一次刺激性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.6-4〕

(1) 試験方法

3カ月齢のNZWウサギ（雄）の右眼結膜嚢内にM512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101をそれぞれ0.1 mL投与した後、約1秒間閉眼させた。非洗眼動物では洗眼を行わずに放置し、洗眼動物では投与約30秒後に約20 mLの精製水で洗眼した。非洗眼動物及び洗眼動物の左眼は無処置とした。投与後1、24、48、72及び96時間、並びに7日に角膜、虹彩及び結膜の変化をDraizeの基準に従って観察した。更にKay&Calandraの眼粘膜刺激分級法に従って刺激性の評価を行った。

(2) 試験結果

M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101のいずれにおいても、非洗眼及び洗眼動物ともに角膜、虹彩及び結膜に眼刺激性反応は認められず、眼刺激性の程度は「刺激性なし」に分類された。

2.6.6.8.5 ウサギを用いる眼粘膜一次刺激性試験（追加試験）

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.6-5〕

(1) 試験方法

14週齢のNZWウサギ（雄）の右眼結膜嚢内にM512101プラセボ及び4%M512101をそれぞれ0.1 mL投与した後、約1秒間閉眼させた。非洗眼動物では洗眼を行わずに放置し、洗眼動物では投与約30秒後に約20 mLの精製水で洗眼した。非洗眼動物及び洗眼動物の左眼は無処置とした。投与後1、24、48、72及び96時間、並びに7日に角膜、虹彩及び結膜の変化をDraizeの基準に従って観察した。更にKay&Calandraの眼粘膜刺激分級法に従って刺激性の評価を行った。

(2) 試験結果

M512101プラセボ及び4%M512101のいずれにおいても、非洗眼及び洗眼動物ともに角膜、虹彩及び結膜に眼刺激性反応は認められず、眼刺激性の程度は「刺激性なし」に分類された。

2.6.6.9 その他の毒性試験

2.6.6.9.1 抗原性試験

M5121の抗原性を検討するために、モルモットを用いる能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験を実施した。

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.7.1-2〕

(1) 試験方法

6週齢のHartley系モルモット（雄）にM5121を2及び10 mg/kgの用量でFCAとともに2週間に1回で計3回、背部皮下に投与し、感作した。ASA反応では、最終感作投与の14日後にM5121を20 mg/kgの用量で静脈内投与し、全身性アナフィラキシー反応誘発の有無を観察した。PCA反応では、最終感作投与の10日後に採取した各感作モルモットの血清を無処置モルモットに0.05 mLずつ皮内投与し、その24時間後にM5121 20 mg/kgと色素を静脈内投与した。静脈内投与30分後に皮膚を剥離して漏出色素斑の径（短径と長径）を測定し、PCA反応誘発の有無を観察した。陰性対照としてpH及び浸透圧をM5121投与液と同等にした注射用水を、陽性対照物質として卵白アルブミン（OVA）を用いた。

(2) 試験結果

ASA反応、PCA反応はいずれも認められず、M5121に抗原性を認めなかった。陽性対照物質のOVAでは、ASA反応において全例に立毛、くしゃみ、緩徐呼吸、歩行失調及び虚脱などのアナフィラキシー反応が観察された。PCA反応においても全例に陽性反応（抗体価は512倍以上）が認められた。

2.6.6.9.2 その他の試験

2.6.6.9.2.1 皮膚感作性試験

M5121の皮膚感作性を検討するために、モルモットを用いる皮膚感作性試験を実施した。

2.6.6.9.2.1.1 モルモットを用いる皮膚感作性試験

報告書番号 [redacted]〔4.2.3.7.1-3〕

(1) 試験方法

試験は、Adjuvant and Patch testに従って実施した。6週齢のHartley系モルモット（雄）の頸背部を除毛し、2 × 4 cmの感作部位を設け、4隅にFCA/水（1:1）乳化液を各0.1 mL皮内投与した。その後、皮内投与部位の角質層に傷をつけ（井型アブレイジョン）、その上にM512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101を各0.1 mL（陽性対照物質は0.1 g）、24時間閉塞投与した。井型アブレイジョン及び投与を1日1回、3日間連続で行った（一次感作）。一次感作開始7日後、2 × 4 cmの感作部位に10%ラウリル硫酸ナトリウム・ワセリン0.2 gを約24時間開放投与した。その後、同一部位に各被験物質0.2 mL（陽性対照物質は0.2 g）を48時間閉塞投与した（二次感作）。二次感作終了14日後、左右側胴部に1.5 × 1.5 cmの投与部位を設け、被験物質0.01 mL（陽性対照物質は0.01 g）を24時間開放投与した（惹起）。惹起開始24、48及び72時間後に佐藤らの判定基準に従って皮膚反応を観察した。陽性対照物質には、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンを用いた。皮膚感作性の評価は、感作群の各個体の皮膚反応を非感作群の皮膚反応と比較して、感作群の個体の評点が非感作群の最大の評点を上回る場合を感作性陽性動物と判断し、陽性率を求めた。

(2) 試験結果

各感作群及び非感作群ともに、M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101のいずれにおい

ても皮膚反応を認めず、皮膚感作性を認めなかった。陽性対照物質の1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン惹起処置では、非感作群の全例で皮膚反応が認められなかったのに対し、感作群の全例で「中等度から強い紅斑」及び「中等度の浮腫」以上の皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

2.6.6.9.2.1.2 モルモットを用いる皮膚感作性試験（追加試験）

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.1-4〕

(1) 試験方法

試験は、Adjuvant and Patch testに従って実施した。6週齢のHartley系モルモット（雄）の頸背部を除毛し、2 × 4 cmの感作部位を設け、4隅にFCA/水（1:1）乳化液を各0.1 mL皮内投与した。その後、皮内投与部位の角質層に傷をつけ（井型アブレイジョン）、その上にM512101プラセボ及び4%M512101を各0.1 mL（陽性対照物質は0.1 g）、24時間閉塞投与した。井型アブレイジョン及び投与を1日1回、3日間連続で行った（一次感作）。一次感作開始7日後、2 × 4 cmの感作部位に10%ラウリル硫酸ナトリウム・ワセリン0.2 gを約24時間開放投与した。その後、同一部位に各被験物質0.2 mL（陽性対照物質は0.2 g）を48時間閉塞投与した（二次感作）。二次感作終了14日後、左右側胴部に1.5 × 1.5 cmの投与部位を設け、被験物質0.01 mL（陽性対照物質は0.01 g）を24時間開放投与した（惹起）。惹起開始24及び48時間後に佐藤らの判定基準に従って皮膚反応を観察した。陽性対照物質には、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンを用いた。皮膚感作性の評価は、感作群の各個体の皮膚反応を非感作群の皮膚反応と比較して、感作群の個体の評点が非感作群の最大の評点を上回る場合を感作性陽性動物と判断し、陽性率を求めた。

(2) 試験結果

各感作群及び非感作群ともに、M512101プラセボ及び4%M512101のいずれにおいても皮膚反応を認めず、皮膚感作性を認めなかった。陽性対照物質の1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン惹起処置では、非感作群の全例で皮膚反応が認められなかったのに対し、感作群の全例で「中等度から強い紅斑」及び「軽度の浮腫」の皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

2.6.6.9.2.2 光毒性試験

M5121の光毒性を検討するために、Balb/3T3 clone A31を用いる*in vitro*光毒性試験及びモルモットを用いる皮膚光毒性試験を実施した。

2.6.6.9.2.2.1 Balb/3T3 clone A31を用いる*in vitro*光毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-1〕

(1) 試験方法

試験方法は、OECDテストガイドライン（案）（2002年4月）に準じて実施した。細胞は、マウス由来の線維芽細胞株（Balb/3T3 clone A31）を用い、比較対照物質にはNDFXを用いた。陽性対照物質は、クロルプロマジン塩酸塩を用いた。試験は用量設定試験の結果を基に、M5121及びNDFX共に、光を照射したプレートで細胞毒性が認められた100 μg/mLまで検討した。

照射用及び非照射用に2枚のプレートを準備し、種々の濃度の被験物質液にて1時間培養し、Dr.Hönle社製ソーラーシュミレーターSOL500にて5 J/cm^2（1.7 mW/cm^2、50分間）で光照射した。その後、約22時間培養し、ニュートラルレッド法にて生細胞を測定した。測定値を基に、50%阻害濃度（IC_{50}）、Photo Irritation Factor（PIF）値及びMean Photo Effect（MPE）値を算出し、下表に従い光毒性を評価した。

	陰性	擬陽性	陽性
PIF値	X < 2	2 ≦ X < 5	5 ≦ X
MPE値	X < 0.1	0.1 ≦ X < 0.15	0.15 ≦ X

(2) 試験結果

M5121の照射用プレートでは、50 μg/mLまで用量に応じて細胞毒性が認められたが、細胞毒性は50%以下であったため、IC_{50}は算出されなかった。非照射用プレートでは、細胞毒性は認められなかった。MPE値は0.121であり、光毒性は擬陽性と判定した。一方、NDFXの照射用プレートでは、用量に応じて細胞毒性が認められ、IC_{50}は22.65 μg/mLであった。非照射用プレートでは、細胞毒性は認められなかった。MPE値は0.293であり、光毒性は陽性と判定した。なお、陽性対照物質であるクロルプロマジン塩酸塩では、光毒性は陽性を示した。

したがって、M5121は光毒性誘発作用を有するが、その作用は、NDFXより弱いものと考えられた。

2.6.6.9.2.2.2 モルモットを用いる皮膚光毒性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-2〕

(1) 試験方法

試験は森川らの方法に従って実施した。6週齢のHartley系モルモット（雌）の背部を除毛し、1.5 × 1.5 cmの投与部位を2区画設け、M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101をそれぞれ0.05 mL投与した。投与30分後に被験物質を除去し、片側部位に10 J/cm^2のUVAを照射した。陽性対照物質として8-methoxypsoralen（8-MOP）を用い、8-MOPの溶媒であるアセトンについても皮膚光毒性を確認した。照射終了24、48及び72時間後にDraizeの基準に従って皮膚反応を観察した。皮膚光毒性の評価は、個体ごとに照射部位の皮膚反応が非照射部位の皮膚反応を明らかに上回る場合に陽性と判断し、陽性率を求めた。

(2) 試験結果

M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101のいずれにおいても、UVA照射の有無にかかわらず適用部位に皮膚反応を認めず、皮膚光毒性を認めなかった。陽性対照物質の8-MOPでは、全例のUVA照射部位に皮膚反応を認め、陽性率は100%であった。

2.6.6.9.2.2.3 モルモットを用いる皮膚光毒性試験（追加試験）

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-3〕

(1) 試験方法

試験は森川らの方法に従って実施した。6週齢のHartley系モルモット（雄）の背部を除毛し、1.5 × 1.5 cmの投与部位を2区画設け、M512101プラセボ及び4%M512101をそれぞれ0.05 mL投与した。投与30分後に被験物質を除去し、片側部位に10 J/cm^2のUVAを照射した。陽性対照物質として8-methoxypsoralen（8-MOP）を用い、8-MOPの溶媒であるアセトンについても皮膚光毒性を確認した。照射終了24、48及び72時間後にDraizeの基準に従って皮膚反応を観察した。皮膚光毒性の評価は、個体ごとに照射部位の皮膚反応が非照射部位の皮膚反応を明らかに上回る場合に陽性と判断し、陽性率を求めた。

(2) 試験結果

M512101プラセボ及び4%M512101のいずれにおいても、UVA照射の有無にかかわらず適用部位に皮膚反応を認めず、皮膚光毒性を認めなかった。陽性対照物質の8-MOPでは、全例のUVA照射部位に皮膚反応を認め、陽性率は100%であった。

2.6.6.9.2.3 光感作性試験

M5121の光感作性を検討するために、モルモットを用いる皮膚光感作性試験を実施した。

2.6.6.9.2.3.1 モルモットを用いる皮膚光感作性試験

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-4〕

(1) 試験方法

試験は、Adjuvant and Strip法に従って実施した。6週齢のHartley系モルモット（雌）の頸背部を除毛し、2 × 4 cmの光感作部位を設け、4隅にFCA/水（1:1）乳化物各0.1 mLを皮内投与した。その後、この区画の角質を粘着テープで剥離し、この上に被験物質（M512101プラセボ、1% M512101及び2%M512101）0.1 mLを開放投与した。投与30分後に被験物質を除去し、10 J/cm^{2}のUVAを照射した。角質剥離、被験物質投与、UVA照射を1日1回、計5日間連続して行った。光感作開始21日後、背部に1.5 × 1.5 cmの投与部位を2区画設け、各被験物質0.02 mLを30分間開放投与した。被験物質を除去し、片側部位に10 J/cm^{2}のUVAを照射した。照射終了24、48及び72時間後に佐藤らの判定基準に従って皮膚反応を観察した。陽性対照物質には、3,3’,4’,5-テトラクロロサリチルアニリドを用いた。皮膚光感作性の評価は、光感作群の個体ごとに照射部位の皮膚反応が非照射部位の皮膚反応を上回るとともに、非感作群の皮膚反応を上回った場合を皮膚光感作性陽性と判定し、陽性率を求めた。

(2) 試験結果

各光感作群及び非感作群ともに、M512101プラセボ、1% M512101及び2%M512101のいずれにおいてもUVA照射の有無にかかわらず皮膚反応を認めず、皮膚光感作性を認めなかった。陽性対照物質の3,3’,4’,5-テトラクロロサリチルアニリド惹起処置では、紫外線照射部位で全例に明らかな皮膚反応が認められるとともに、非照射部位を上回る皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

2.6.6.9.2.3.2 モルモットを用いる皮膚光感作性試験（追加試験）

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-5〕

(1) 試験方法

試験は、Adjuvant and Strip法に従って実施した。6週齢のHartley系モルモット（雄）の頸背部を除毛し、2 × 4 cmの光感作部位を設け、4隅にFCA/水（1:1）乳化物各0.1 mLを皮内投与した。その後、この区画の角質を粘着テープで剥離し、この上に被験物質（M512101プラセボ及び4%M512101）0.1 mLを開放投与した。投与30分後に被験物質を除去し、10 J/cm^{2}のUVAを照射した。角質剥離、被験物質投与、UVA照射を1日1回、計5日間連続して行った。光感作開始21日後、背部に1.5 × 1.5 cmの投与部位を2区画設け、各被験物質0.02 mLを30分間開放投与した。被験物質を除去し、片側部位に10 J/cm^{2}のUVAを照射した。照射終了24及び48時間後に佐藤らの判定基準に従って皮膚反応を観察した。陽性対照物質には、6-メチルクマリンを用いた。皮膚光感作性の評価は、光感作群の個体ごとに照射部位の皮膚反応が非照射部位の皮膚反応を上回るとともに、非感作群の皮膚反応を上回った場合を皮膚光感作性陽性と判定し、陽性率を求めた。

(2) 試験結果

各光感作群及び非感作群ともに、M512101プラセボ及び4%M512101のいずれにおいてもUVA照射の有無にかかわらず皮膚反応を認めず、皮膚光感作性を認めなかった。陽性対照物質の6-メチルクマリン惹起処置では、紫外線照射部位で全例に明らかな皮膚反応が認められるとともに、非照射部位を上回る皮膚反応が認められ、陽性率は100%であった。

2.6.6.9.2.4 ほ乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験

M5121の光遺伝毒性を検討するために、ほ乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験を実施した。

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-6〕

(1) 試験方法

細胞はCHL/IUを用い、比較対照物質にはNDFXを用いた。試験は、用量設定試験の結果を基に、照射群で50%以上の細胞毒性が認められる用量まで検討した。すなわち、M5121は50.0 μg/mLまで、NDFXは25.0 μg/mLまでの用量について実施した。それぞれの用量について2枚のプレートを準備し、それぞれの濃度の被験物質液にて1時間培養し、Dr.Hönle社製ソーラーシュミレーターSOL500にて5 J/cm^2（1.7 mW/cm^2、50分間）で光照射した。その後、約24時間培養し、染色体標本を作製し、観察した。

(2) 試験結果

光照射群のM5121処理における染色体構造異常を有する細胞の出現頻度は、観察したいずれの用量（3.13、6.25、12.5及び25.0 μg/mL）においても陰性であった。また、非照射群の50.0 μg/mLにおいても陰性であった。一方、光照射群のNDFX処理における染色体構造異常を有する細胞の出現頻度は、6.25及び12.5 μg/mLで陽性であった。また、非照射群の25.0 μg/mLにおいては陰性であった。数的異常（倍数体の出現頻度）については、光照射の有無にかかわらず、いずれの群においても認められなかった。

なお、陽性対照物質の8-MOP処理では、照射群で染色体の構造異常出現頻度の増加が認められ、非照射群で染色体の構造異常出現頻度の増加は認められなかったため、光染色体異常誘発性が確認できた。また、マイトマイシンC処理では、非照射群で染色体の構造異常出現頻度の増加が認められたため、染色体異常誘発性が確認できた。

したがって、M5121には光染色体異常誘発性は認められなかった。

2.6.6.9.2.5 幼若イヌを用いる1週間反復皮下投与関節毒性試験

M5121の関節毒性を検討するために、幼若イヌを用いて1週間反復皮下投与関節毒性試験を実施した。

報告書番号 [redacted] 〔4.2.3.7.7-8〕

(1) 試験方法

3カ月齢のビーグル犬（雄）にM5121を1.25、5及び20 mg/kgの用量で1日1回、1週間、背部に反復皮下投与した。

(2) 試験結果

一般状態で関節異常を示す歩行異常等の所見は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査でも肩、肘、手根、股、膝及び足根の関節軟骨に変化は認められなかった。その他、剖検で5及び20 mg/kg群の各1匹で肺の灰白色斑が認められた。同様の変化は、イヌ2週間反復皮下投与毒性試

験（2.6.6.3.2.4 ）及び4週間反復皮下投与毒性試験（2.6.6.3.2.5 ）並びに幼若イヌを用いる関節毒性予備試験において認められなかったことに加え、本変化は正常なビーグル犬でも時折認められる変化であることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

血漿中M5121濃度は、ほぼ投与用量に応じて上昇し、投与7日の$AUC_{0\text{-}24hr}$は投与初日に比して高値傾向を示した。

以上の結果、本試験条件下においてM5121に関節毒性は認められなかった。

2.6.6.10 考察及び結論

M512101の臨床投与期間は通常12週間以内であることから、13週間反復投与毒性試験の無毒性量投与時のC_{max}及びAUCをヒトの第1相試験時の暴露量と比較し、表 2.6.6-2に示した。また、13週間反復皮下投与毒性試験の無毒性量投与時のC_{max}をヒトの臨床薬理試験時の暴露量と比較し、表 2.6.6-3に示した。

表 2.6.6-2 13週試験の無毒性量投与時とヒトの第1相試験時のC_{max}及びAUCの比

					無毒性量とヒト暴露量の比	
					健康成人（背部）[b]	
動物種	投与経路	無毒性量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）雄 / 雌	AUC（ng･hr/mL）雄 / 雌	C_{max}（ng/mL）0.0286	$AUC_{144\text{-}\infty}$（ng･hr/mL）5.190
ラット	経皮	80	5.77 / 12.5	54.1 / 87.7	202-437	10-17
	皮下	3	398 / 418	2250 / 2300	13916-14615	434-443
イヌ	経皮	80	4.94 / 3.18	64.8 / 51.2	111-173	10-12
	皮下	0.1/0.5[a]	10.3 / 32.8	96.2 / 528	360-1147	19-102

表 2.6.6-3 13週試験の無毒性量投与時とヒトの臨床薬理試験時の血漿中M5121濃度の比

				無毒性量とヒト暴露量の比
				患者（顔面）[c]
動物種	投与経路	無毒性量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）雄 / 雌	平均暴露量（最高値）（ng/mL）0.616 (2.189)
ラット	皮下	3	398 / 418	646-679 (182-191)
イヌ	皮下	0.1/0.5[a]	10.3 / 32.8	17-53 (5-15)

a: 雄、0.1 mg/kg ; 雌、0.5 mg/kg

b: 第1相試験　2%M512101、5g/回、1日2回、7日間反復投与時のデータ

c: 臨床薬理試験　2%M512101、適量、1日1回、4週間反復投与時のデータ（括弧内は、最高値）

臨床投与経路である13週間反復経皮投与毒性試験では、ラット及びイヌのすべての薬剤投与群に毒性兆候は観察されなかった。一方、全身の暴露量を上げるために実施したラット13週間反復皮下投与毒性試験では、投与部局所への影響として、3 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化（出血及び肉芽腫性炎）がみられた。これら投与部局所の炎症性変化に関連した生体反応と考えられる

変化として15 mg/kg群の雄で血小板数及びフィブリノーゲン量の高値、雌で総蛋白の低値、アルブミンの低値傾向並びにα2-グロブリン比率の高値が認められた。また、イヌ13週間反復皮下投与毒性試験では、投与部局所への影響として、0.1 mg/kg以上の群で皮下の炎症性変化（出血及び炎症性細胞浸潤など）がみられ、これら投与部局所の炎症性変化に関連した生体反応と考えられる変化として0.5 mg/kg群の雄で白血球数（好中球数）の高値、2.5 mg/kg群の雌雄で白血球数（好中球数）の高値及びフィブリノーゲン量の高値が認められた。

ラットの無毒性量（3 mg/kg）のC_{max}及びAUCと、ヒト（健康成人）の反復投与時のC_{max}及びAUCの比は、それぞれ13916-14615倍及び434-443倍であった。また、イヌの無毒性量（雄：0.1 mg/kg、雌：0.5 mg/kg）のC_{max}及びAUCと、ヒト（健康成人）の反復投与時のC_{max}及びAUCの比は、それぞれ360-1147倍及び19-102倍であった。

ラットの無毒性量（3 mg/kg）のC_{max}と、ヒト（患者）の臨床薬理試験の平均暴露量あるいは最高値との比は、それぞれ646-679倍及び182-191倍であった。また、イヌの無毒性量（雄：0.1 mg/kg、雌：0.5 mg/kg）のC_{max}との比は、それぞれ17-53倍及び5-15倍であった。

以上のように、臨床投与経路である反復経皮投与毒性試験では、すべての薬剤投与群に毒性兆候は観察されず、全身の暴露量を上げるために実施した反復皮下投与毒性試験で認められた全身性の変化は、投与局所の炎症性変化に関連した変化のみであり、本変化が臨床で起こる可能性は低いと考えられた。また、投与局所の炎症性変化に関連した変化は、回復性が確認された。

代謝物に関しては、^{14}C-M5121を用いた試験で、ラット及びイヌで共通して、循環血漿中に代謝物は少なかった。また、ラット及びイヌにおいて主に糞中に未変化体として排泄された。ヒトにおいても同様の傾向が認められており、ヒト特有の代謝物は存在しなかった（2.6.4.5 代謝（動物間の比較））。

また、他のキノロン系抗菌薬では、中枢神経症状、心血管系に対する影響、関節炎、光線過敏症、遺伝毒性、眼毒性及び膵毒性、更に、抗菌薬の一般的な毒性として消化管に対する影響が知られている[5), 6), 7), 8), 9), 10), 11)]。そこで、M5121の非臨床試験で得られた成績を基に、臨床での安全使用について考察した。

2.6.6.10.1 中枢神経系に対する影響

ラットを用いた中枢神経系に対する試験（安全性薬理試験）では、他のキノロン系抗菌薬で報告されているような中枢神経系に対する影響[1), 2), 3), 7), 8), 10), 11), 12), 13),14), 19)]は認められなかった。イヌ単回皮下投与毒性試験では、一過性の活動性低下や流涎が認められたが、これらは泣鳴や旋回といった行動異常を伴っていた。このことから活動性低下や流涎はM5121投与液の皮下投与による刺激による変化と考えられた。マウスに脳室内投与し痙攣誘発作用を検討したところ、M5121及びNDFXは60 μg/mouse以上で痙攣の誘発が認められ、ノルフロキサシン（NFLX）では0.6 μg/mouse以上で痙攣の誘発が認められ、痙攣誘発用量はNFLXに比べ明らかに高用量を必要とした。また、M5121はビフェニル酢酸存在下で痙攣誘発が増強されなかったが、NFLXでは増強された。

キノロン系抗菌薬で誘発される痙攣は、γ-アミノ酪酸（GABA）の受容体への結合を阻害し、GABA作動性抑制性伝達が阻害されることにより誘発されると報告されている[14), 20)]。そこで、M5121を用いて$GABA_A$受容体の結合阻害作用を検討した。その結果、M5121及びNDFXは、ビフ

ェニル酢酸存在下及び非存在下で、10^{-4} mol/L（36 μg/mL、ヒトにおける推定脳内M5121濃度の約150000倍（2.6.2.6.2 安全性薬理試験に関する考察））までGABA$_A$受容体結合阻害作用を示さなかった。一方、NFLXのIC$_{50}$は、ビフェニル酢酸非存在下で3.9×10^{-5} mol/L、存在下で3.9×10^{-8} mol/Lであり、ビフェニル酢酸存在下でGABA$_A$受容体の結合阻害作用が増強された。

以上より、M5121の臨床使用において重篤な中枢神経症状が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.2 心血管系に対する影響（血圧、心拍数、QTcの延長）

CHO-K1細胞を用いた試験で、M5121は10 μmol/L（3.6 μg/mL）までhERGチャネル電流に影響を与えなかった。

イヌ単回皮下投与によるテレメトリー試験（安全性薬理試験）においても、M5121は20 mg/kgまでQT間隔を延長させなかった。当該試験では、血圧の上昇及び心拍数の増加が認められたが、M5121投与液の投与直後に皮下刺激によると考えられる泣鳴、興奮が認められていることから、M5121投与液の刺激に起因する痛みによる変化と考えられた。また、イヌを用いる39週までの反復投与による一般毒性試験では、いずれの投与経路及び用量においても心血管系に対する影響は認められなかった。以上より、他のキノロン系抗菌薬で報告[6), 19)]されているような心血管系に対する影響が、M5121の臨床使用において発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.3 関節への影響

キノロン系抗菌薬は関節、特に体重支持関節の軟骨表層や骨端軟骨に対して影響を及ぼすことが知られており、幼若イヌが最も感受性が高いと考えられている[3), 4), 6), 8), 15)]。

M5121の幼若イヌ（3カ月齢）を用いる試験では、1週間の皮下投与（20 mg/kg）で関節軟骨に異常は認められなかった。また、若齢イヌ（6～7カ月齢）では、4、13 あるいは39週間の経皮投与（80 mg/kg）、2週間の皮下投与（20 mg/kg）、4週間の皮下投与（5 mg/kg）及び13週間の皮下投与（2.5 mg/kg）で関節軟骨に異常は認められなかった。

ラット（6週齢）では、4 あるいは13週間の経皮投与（80 mg/kg）、2週間の皮下投与（100 mg/kg）、4週間の皮下投与（30 mg/kg）、13週間の皮下投与（15 mg/kg）及び26週間の皮下投与（7.5 mg/kg）で関節軟骨に異常は認められなかった。

以上より、M5121の臨床使用において関節への影響が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.4 光線暴露の影響

キノロン系抗菌薬は、光安全性に関して懸念があることが知られている[6), 9), 14)]。そこで、Balb/3T3 clone A31を用いる*in vitro*光毒性試験及びCHL/IU細胞を用いる光染色体異常試験を実施し、M5121の光照射による光安全性をNDFXと比較した。また、モルモットを用いる試験では、臨床使用濃度の2倍の濃度である4%M512101を用いて、紫外線照射による皮膚光毒性及び皮膚光感作性について検討した。

*In vitro*光毒性試験では、M5121は0.781 μg/mL以上で光毒性誘発作用を示したが、その作用はNDFXよりも弱いものであった。また、M5121は*in vitro*光染色体異常試験で陰性であったが、NDFXは陽性であった。モルモットを用いる皮膚光毒性及び皮膚光感作性試験では、いずれの試験においても陰性結果が得られた。

また、キノロン系抗菌薬は、一般にメラニンへの強い親和性を有することから、皮膚への蓄積

に伴う光毒性の発現が懸念される。そこで、他のキノロン系抗菌薬NDFX、ガチフロキサシン（GFLX）、オフロキサシン（OFLX）、シプロフロキサシン（CPFX）と合成メラニンに対する親和性について比較した。その結果、M5121は、NDFX、GFLX、OFLXと同等の親和性を有していた（2.6.4.4.5.1 *In vitro*におけるメラニン親和性）。

また、患者を対象としたすべての臨床試験（04試験～09試験）で「光線過敏症」及び「光蕁麻疹」に該当する事象は報告されなかった（2.7.4.2.4 (2) 光線過敏症、光蕁麻疹）。

以上より、M5121の光安全性に関するリスクは、低いものと考えられた。

2.6.6.10.5 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）、CHL/IU細胞を用いる染色体異常試験、ラット骨髄小核試験、ラット肝細胞不定期DNA合成試験、ラット皮膚小核試験及びMuta^{TM}マウスを用いる遺伝子突然変異試験を実施した。

その結果、細菌を用いる復帰突然変異試験、ラット肝細胞不定期DNA合成試験及びMuta^{TM}マウスを用いる遺伝子突然変異試験の結果は、いずれも陰性であった。MLA及び染色体異常試験では、いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陽性結果が得られ、無作用量はそれぞれ13.4 μg/mL及び25 μg/mLと考えられた。これらの無作用量は、ヒトの臨床薬理試験における最高の血漿中M5121濃度（2.189 ng/mL）に比べ約6000倍以上高い濃度であった。また、これらの染色体異常誘発性は、他のキノロン系抗菌薬[8), 9), 10), 11), 18), 19)]でも知られており、トポイソメラーゼ阻害と関連する可能性が示唆されている[9)]。そこで、M5121とNDFXの細菌由来のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼ阻害活性並びにヒト由来のDNAトポイソメラーゼ阻害活性を比較した。その結果、M5121は細菌のトポイソメラーゼに高い選択性を示し、その選択性はNDFXよりも高かった。（2.6.2.2.2 抗菌作用機序）。また、*in vivo*のラット骨髄小核試験及びラット皮膚小核試験は陰性であった。

以上より、M5121が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.6 眼に対する影響

キノロン系抗菌薬は、一般にメラニンへの親和性が強く網膜障害が懸念されており、モキシフロキサシン塩酸塩[10)]、ナリジクス酸[16)]やNFLX[17)]では網膜変性並びに網膜電位図の変化が報告されている。M5121では、イヌを用いる39週までの反復投与試験に、網膜電位図検査を含む眼科学的検査及び病理組織学的検査を組み込んで検討した。その結果、眼毒性を示唆する所見はみられなかった。

以上より、M5121の臨床使用において眼に対する影響が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.7 膵臓への影響

キノロン系抗菌薬は、臨床使用において低血糖を誘発することが知られている[14)]。原因は、インスリンの過剰分泌によるものと考えられているが[14)]、インスリンの過剰分泌が生じる機序は不明であり、インスリンの過剰分泌のみでは説明が難しい症例[21)]も報告されている。

M5121では、ラットを用いる26週までの反復投与試験並びにイヌを用いる39週までの反復投与試験において、いずれの投与経路及び用量においても血糖値への影響はみられておらず、膵臓の病理組織学的検査でも異常はみられなかった。

以上より、M5121の臨床使用において膵臓への影響が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.8 消化管に対する影響

ラットを用いる試験では、いずれの投与経路においてもM5121の消化管内の細菌叢の変化に伴う所見（軟便あるいは、盲腸腔の拡張（重量増加））が認められたが、投与期間を延長しても重篤化することはなく、盲腸の病理組織学的検査でも異常は認められなかった。また、イヌを用いる試験では、いずれの投与経路及び用量においても消化管への影響は認められなかった。

以上より、M5121の臨床使用において重篤な消化管に対する影響が発現する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10.9 褐色尿

ラットを用いる26週までの反復投与毒性試験、ラットを用いる受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いる胚・胎児発生に関する試験で、投与初期に褐色尿がみられたが、約1カ月以内に消失するような一過性の変化であった。また、ラットの反復投与試験では、腎臓の病理組織学的検査を含めて腎機能への影響を示唆する変化は認められなかったため、毒性学的意義はないと判断した。更に、イヌでは、いずれの投与経路及び用量においても同様の所見は認められず、臨床試験で着色尿に関連する副作用報告もなかった。

2.6.6.11 図表

毒性試験の概要文中に図表を含めた。

2.6.6.12 参考文献一覧

1) 小野寺威，稲毛富士郎，吉田貢由，加藤道幸，山田明甫．合成抗菌剤DL-8280のラットにおける4週経口亜急性毒性．Chemotherapy 1984; 32 (S-1): 1091-1104.
2) 竹本勇一，仙田博美，中野幸穂，山添浩史，山吉迪子，松岡信男ほか．AT-2266の毒性学的研究　第2報　ラットにおける亜急性並びに慢性毒性試験．Chemotherapy 1984; 32 (S-3): 199-220.
3) 野村岳之，渡辺満利，河上喜之，平田真理子，鈴木修三，柳田知可．NY-198のラット13週間経口投与亜急性毒性試験．Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 343-370.
4) 小野寺威．3 化学療法剤．毒性試験講座　15 医薬品．福田英臣，秋元健，坂口孝　編集．東京:地人書館; 1990. 29-42.
5) Ball P. Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. Clin Invest Med 1989; 12: 28-34.
6) Stahlmann R, L ode H. Safety overview. The quinolones (3rd edition). Edited by Andriole VT. San Diego: Academic Press; 2000. 397-453.
7) シプロキサン注，インタビューフォーム第23版，バイエル薬品株式会社．2012
8) ガチフロ点眼液，インタビューフォーム第7版，千寿製薬株式会社．2011
9) Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of Quinolone Antimicrobial Agents. Journal of Toxicological and Environmental Health 1995; 45: 1-45.
10) アベロックス錠，インタビューフォーム第11版，バイエル薬品株式会社．2012
11) スオード錠，インタビューフォーム第10版，Meiji Seikaファルマ株式会社．2011
12) 大野広志，稲毛富士郎，赤羽浩一，相原清，吉田貢由，小野寺威．合成抗菌剤DL-8280のマウス，ラット，イヌおよびサルにおける急性毒性．Chemotherapy 1984; 32(S-1): 1084-1090.
13) 野村護，稲毛富士郎，赤羽浩一，加藤道幸，柿畑耕司，山田明甫ほか．合成抗菌剤DL-8280のイヌにおける4週経口亜急性毒性．Chemotherapy 1984; 32(S-1): 1105-1121.

14) 坂本光男，柴孝也．3 安全性と副作用．ニューキノロン剤の臨床応用．小林宏行　編．東京: 医薬ジャーナル; 2001. 156-176.
15) Stahlmann, R. Children as a Special Population at Risk - Quinolones as an Example for Xenobiotics Exhibiting Skeletal Toxicity. Archives of Toxicology 2003; 77: 7-11.
16) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nalidixic Acid (CAS No. 389-08-2) in F344/N Rats and B6C3Fl Mice (Feed Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1989; 368: 1-195.
17) 入倉勉，平山隆士，大久保秀夫，伊藤由規男，西納啓吾．AM-715のネコ網膜に対する影響．Chemotherapy 1981; 29 (S-4): 946-952
18) アクアチムクリーム，インタビューフォーム第8版，大塚製薬株式会社．2009
19) ジェニナック錠，インタビューフォーム第13版，富山化学工業株式会社．2012
20) 嶋田甚五郎，堀誠治．ニューキノロン　あすの抗菌剤をめざして．三橋進　編．学会出版センター; 1991. 196-207.
21) 玉山俊行，田中逸，斎藤篤．Gatifloxacin の血糖値異常副作用発現に関する調査成績．日化療会誌 2004; 52: 521-529

ゼビアックスローション2%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.6.7　毒性試験の概要表

マルホ株式会社

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
M5121	一般名：Ozenoxacin 富山化学工業株式会社で創製された新規キノロン系合成抗菌化合物
M512101	有効成分としてM5121を含有するローション製剤
^{14}C-M5121	Carbon14で標識したM5121
8-MOP	8-methoxypsoralen
A/G	albumin-globulin ratio：アルブミンーグロブリン（比）
ASA	能動的全身性アナフィラキシー
AUC	area under the time-concentration curve：濃度曲線下面積
CHL	Chinese hamster lung derived cell line：チャイニーズハムスター肺由来細胞
CHO	Chinese hamster ovary derived cell line：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CPFX	Ciprofloxacin：シプロフロキサシン
C_{max}	maximal plasma concentration： 最高血漿中濃度
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
FCA	Freund's Complete Adjuvant：フロイント完全アジュバント
GABA	gamma-aminobutyric acid
GFLX	Gatifloxacin：ガチフロキサシン
hERG	human ether-a-go-go-related gene
IC_{50}	50%阻害濃度
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MLA	マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験
MPE（値）	Mean Photo Effect
NDFX	Nadifloxacin：ナジフロキサシン
NFLX	Norfloxacin：ノルフロキサシン
NOAEL	No observed adverse effect level：無毒性量
NZW	New Zealand White
OFLX	Ofloxacin：オフロキサシン
OVA	卵白アルブミン
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
PIF（値）	Photo Irritation Factor
SD系ラット	Sprague Dawley系ラット
tk	チミジンキナーゼ
UDS	不定期DNA合成（試験）
UV	Ultra violet：紫外線
UVA	Ultra violet A：長波長紫外線

目次

頁

2.6.7 毒性試験の概要表 4
2.6.7.1 毒性試験 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 8
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 9
2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧 13
2.6.7.5 単回投与毒性試験 17
2.6.7.6 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験） 20
2.6.7.7 反復投与毒性試験 21
2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 54
2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験 62
2.6.7.10 がん原性試験 66
2.6.7.11 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験） 67
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 69
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 72
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 78
2.6.7.15 新生児を用いた試験 83
2.6.7.16 局所刺激性試験 84
2.6.7.17 その他の毒性試験 89

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg[a]）	GLP適用	実施施設[b]	試験番号	CTDにおける記載箇所
単回投与毒性試験	SD系ラット	経皮	—	0、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-1
	SD系ラット	皮下	—	0、250、500、1000	不適	マルホ	[redacted]	4.2.3.1-5
	SD系ラット	皮下	—	1000、2000	不適	マルホ	[redacted]	4.2.3.1-6
	SD系ラット	皮下	—	0、2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-2
	ビーグル犬	経皮	—	0、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-3
	ビーグル犬	皮下	—	0、500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-4
反復投与毒性試験	SD系ラット	皮下	1週間	0、100、200、400	不適	マルホ	[redacted]	4.2.3.1-6
	SD系ラット	経皮	4週間	0、20、40、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3
	SD系ラット	経皮	13週間	0、20、40、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7
	SD系ラット	皮下	2週間	0、10、30、100	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1
	SD系ラット	皮下	4週間	0、1.2、6、30	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4
	SD系ラット	皮下	13週間	0、0.6、3、15	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-8
	SD系ラット	皮下	26週間	0、0.3、1.5、7.5	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-11
	ビーグル犬	経皮	4週間	0、20、40、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-5
	ビーグル犬	経皮	13週間	0、20、40、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9
	ビーグル犬	経皮	39週間	0、80	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-12
	ビーグル犬	皮下	2週間	0、1.25、5、20	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2
	ビーグル犬	皮下	4週間	0、0.2、1、5	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-6
	ビーグル犬	皮下	13週間	0、0.1、0.5、2.5	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537） 大腸菌WP2*uvrA*	*In vitro*	—	0.125 - 64 ng/plate	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-1
TK遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞株（L5178Y $tk^{+/-}$ 3.7.2C）	*In vitro*	—	13.4 - 244 μg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-2
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	*In vitro*	—	12.5 - 2326 μg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-3

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg[a]）	GLP適用	実施施設[b]	試験番号	CTDにおける記載箇所
小核試験	SD系ラット	皮下	2日間	0、200、633、2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-1
UDS試験	SD系ラット	皮下	単回	0、1000、2000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-2
皮膚小核試験	SD系ラット	経皮	3日間	M512101プラセボ、2%M512101及び4%M512101：0.2 mL	適	マルホ	[redacted]	4.2.3.3.2-3
lacZ遺伝子突然変異試験	Muta™マウス	経皮	28日間	M512101プラセボ、2%M512101及び4%M512101：0.05 g	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-4
生殖発生毒性試験	SD系ラット	皮下	雄：交配開始前2週間～剖検前日まで 雌：交配開始前2週間～妊娠6日まで	0、1.2、6、30	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1-1
	SD系ラット	皮下	妊娠6～17日	0、10、30、100	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-1
	SD系ラット	皮下	妊娠6～17日	0、3、10、30	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-4
	NZWウサギ（非妊娠）	皮下	2週間	0、0.8、4、20、100	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-2
	NZWウサギ	皮下	妊娠6～18日	0、0.8、4、20	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-3
	NZWウサギ	皮下	妊娠6～18日	0、1、3、10	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-5
	SD系ラット	皮下	妊娠6日～分娩後21日	0、3、10、30	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-1
	SD系ラット	皮下	妊娠6日～分娩後21日	0、3、10、30	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-2
局所刺激性試験	NZWウサギ	経皮	単回	M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101：0.5 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-1
	NZWウサギ	経皮	単回	M512101プラセボ、4%M512101：0.5 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-2
	NZWウサギ	経皮	14日間	M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101：0.5 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-3
	NZWウサギ	眼	単回	M512101プラセボ、1%M512101及び2%M51210：0.1 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-4

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg[a]）	GLP適用	実施施設[b]	試験番号	CTDにおける記載箇所
	NZWウサギ	眼	単回	M512101プラセボ、 4%M512101：0.1 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-5
その他の毒性試験								
抗原性予備試験	Hartleyモルモット	皮下 静脈内 ASA ・皮下 ・静脈内 PCA ・静脈内	感作：単回 惹起：単回 2週に1回6週間 単回 単回	感作：20、100、200 惹起：5、10、20 ASA ・0、2、10 ・0、20 PCA ・0、20	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.1-1
抗原性試験	Hartleyモルモット				適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.1-2
その他の試験								
皮膚感作性試験	Hartleyモルモット	経皮	一次感作：1日1回、3日間 二次感作：単回48時間 惹起；単回24時間	M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101 一次感作：0.1 mL 二次感作：0.2 mL 惹起：0.01 mL	適	マルホ	[redacted]	4.2.3.7.1-3
	Hartleyモルモット	経皮	一次感作：1日1回、3日間 二次感作：単回48時間 惹起；単回24時間	4%M512101 一次感作：0.1 mL 二次感作：0.2 mL M512101プラセボ及び4%M512101 惹起：0.01 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.1-4
光毒性試験	マウス由来線維芽細胞株（Balb/ 3T3 clone A31）	*In vitro*	—	0.781 – 100 μg/mL	適	マルホ	[redacted]	4.2.3.7.7-1
	Hartleyモルモット	経皮	単回	M512101プラセボ、1%M512101及び2%M51210：0.05 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-2
	Hartleyモルモット	経皮	単回	M512101プラセボ、 4%M512101：0.05 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-3

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg[a]）	GLP適用	実施施設[b]	試験番号	CTDにおける記載箇所
光感作性試験	Hartleyモルモット	経皮	感作：1日1回、計5回 惹起：単回	M512101プラセボ、1%M512101及び2%M512101 感作：0.1 mL、惹起：0.02 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-4
	Hartleyモルモット	経皮	感作：1日1回、計5回 惹起：単回	4%M512101 感作：0.1 mL M512101プラセボ及び4%M512101 惹起：0.02 mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-5
光染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	*In vitro*	—	3.13 – 50 µg/mL	適	マルホ	[redacted]	4.2.3.7.7-6
関節毒性試験	ビーグル犬	皮下	1週間	5、20	不適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-7
	ビーグル犬	皮下	1週間	0、1.25、5、20	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-8

a-特に記載のない場合、反復投与毒性試験での下線は無毒性量（NOAEL）を示す。

b-試験当時と当資料作成時点で試験施設名称が異なる場合は、試験当時名称を記載する。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：オゼノキサシン

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	CTDにおける記載箇所
単回投与毒性試験	SD系ラット	経皮	単回	80	適	[redacted]	4.2.3.1-1
		皮下		1000、2000	非適	[redacted]	4.2.3.1-6
		皮下		2000	適	[redacted]	4.2.3.1-2
	ビーグル犬	経皮		80	適	[redacted]	4.2.3.1-3
		皮下		500	適	[redacted]	4.2.3.1-4
反復投与毒性試験	SD系ラット	経皮	4週間	20、40、80	適	[redacted]	4.2.3.2-3
			13週間	20、40、80	適	[redacted]	4.2.3.2-7
		皮下	2週間	10、30、100	適	[redacted]	4.2.3.2-1
			4週間	1.2、6、30	適	[redacted]	4.2.3.2-4
			13週間	0.6、3、15	適	[redacted]	4.2.3.2-8
			26週間	0.3、1.5、7.5	適	[redacted]	4.2.3.2-11
	ビーグル犬	経皮	4週間	20、40、80	適	[redacted]	4.2.3.2-5
			13週間	20、40、80	適	[redacted]	4.2.3.2-9
			39週間	80	適	[redacted]	4.2.3.2-12
		皮下	2週間	1.25、5、20	適	[redacted]	4.2.3.2-2
			4週間	0.2、1、5	適	[redacted]	4.2.3.2-6
			13週間	0.1、0.5、2.5	適	[redacted]	4.2.3.2-10
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生）	SD系ラット	皮下	妊娠6日～妊娠17日	3、10、30	適	[redacted]	4.2.3.5.2-4
	NZWウサギ		2週間（初回投与時）	0.8、100	非適	[redacted]	4.2.3.5.2-2
			妊娠6日～妊娠18日	0.8、4、20	適	[redacted]	4.2.3.5.2-3
			妊娠6日～妊娠18日	1、3、10	適	[redacted]	4.2.3.5.2-5
関節毒性試験	ビーグル犬	皮下	1週間	1.25、5、20	適	[redacted]	4.2.3.7.7-8

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧

被験物質：オゼノキサシン

経皮投与による定常状態でのAUC_{0-24}（ng･hr/mL）

投与量（mg/kg/日）	ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌		
1.67#						759.104 pg･hr/mL[f] , 3487.144 pg･hr /mL[g]
3.33#						2797.661 pg･hr/mL[f] , 1512.938 pg･hr /mL[g]
20	27[a], 13.8[b]	30[a], 15.4[b]	34[c], 13.6[d]	14[c], 16.9[d]		
40	38[a], 24.0[b]	43[a], 33.2[b]	58[c], 18.4[d]	57[c], 43.2[d]		
80	76[a], 54.1[b]	100[a], 87.7[b]	115[c], 64.8[d], 79.2[e]	50[c], 51.2[d], 63.8[e]		

a：ラット4週間、b：ラット13週間、c：イヌ4週間、d：イヌ13週間、e：イヌ39週間、

f：ヒト1%又は2%M512101の単回投与（10g）、g：ヒト1%又は2%M512101の7日間投与のAUC_{144-t}（5g、2回/日）

#：ヒトに対する投与量は体重60kgで換算した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 被験物質：オゼノキサシン

皮下投与による定常状態でのAUC_{0-24}（ng･hr/mL）

投与量（mg/kg/日）	ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌		
0.1			96.2[h]	189[h]		
0.2			167[g]	86[g]		
0.3	157[d]	228[d]				
0.5			435[h]	528[h]		
0.6	334[c]	259[c]				
0.8					507[j]	
1			638[g]	486[g]		
1.2	643[b]	576[b]				
1.25			794[f], 422[i]	718[f]		
1.5	1370[d]	1500[d]				
2.5			1380[h]	2300[h]		
3	2250[c]	2300[c], 1992[e]				
4					2440[j]	
5			2973[f], 2640[g], 1063[i]	4466[f], 3761[g]		
6	3296[b]	3782[b]				
7.5	4240[d]	5480[d]				
10	2839[a]	3362[a], 6484[e]				
15	6900[c]	10000[c]				
20			11861[f], 2836[i]	13719[f]	25794[j]	
30	5045[a], 10222[b]	5433[a], 11061[b], 11875[e]				
100	13838[a]	16179[a]				

a：ラット2週間、b：ラット4週間、c：ラット13週間、d：ラット26週間、e：ラット胚・胎児発生、f：イヌ2週間、
g：イヌ4週間、h：イヌ13週間、i：イヌ関節毒性（1週間）、j：ウサギ胚・胎児発生予備

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 被験物質：オゼノキサシン

経皮投与による定常状態でのC_{max}（ng/mL）

投与量（mg/kg/日）	ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌		
—						616.1 (58.50 - 2189) pg/mL[h],296.0 (0 – 925.7) pg/mL[i]
1.67[#]						30.256 pg/mL[f], 63.521 pg/mL[g]
3.33[#]						89.569 pg/mL[f], 28.636 pg/mL[g]
20	2.46[a], 1.34[b]	2.19[a], 1.99[b]	2.31[c], 0.926[d]	1.27[c], 1.28[d]		
40	7.57[a], 2.22[b]	3.08[a], 4.24[b]	3.56[c], 1.39[d]	4.12[c], 2.38[d]		
80	14.8[a], 5.77[b]	8.99[a], 12.5[b]	12.8[c], 4.94[d], 5.62[e]	6.49[c], 3.18[d], 4.02[e]		

a：ラット4週間、b：ラット13週間、c：イヌ4週間、d：イヌ13週間、e：イヌ39週間、

f：ヒト1%又は2%M512101の単回投与（10g）、g：ヒト1%又は2%M512101の7日間投与（5g、2回/日）、

h：ヒト2%M512101を1日1回の4週間投与（最小値-最大値）、i：ヒト2%M512101を1日2回の4週間投与（最小値-最大値）

#：ヒトに対する投与量は体重60kgで換算した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 被験物質：オゼノキサシン

皮下投与による定常状態でのC_{max}（ng/mL）

投与量（mg/kg/日）	ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌		
0.1			10.3[h]	18.7[h]		
0.2			18.8[g]	13.7[g]		
0.3	135[d]	183[d]				
0.5			46.3[h]	32.8[h]		
0.6	154[c]	183[c]				
0.8					155[j]	
1			51.6[g]	52.9[g]	225[k]	
1.2	229[b]	239[b]				
1.25			64.0[f], 43.2[i]	63.5[f]		
1.5	180[d]	413[d]				
2.5			125[h]	128[h]		
3	398[c]	418[c], 532[e]			333[k]	
4					502[j]	
5			269[f], 193[g], 106[i]	309[f], 275[g]		
6	683[b]	1016[b]				
7.5	437[d]	1440[d]				
10	1016[a]	996[a], 1732[e]			1257[k]	
15	820[c]	1880[c]				
20			728[f], 344[i]	872[f]	3740[j]	
30	1327[a],1711[b]	872[a], 1979[b], 1712[e]				
100	2251[a]	1620[a]				

a：ラット2週間、b：ラット4週間、c：ラット13週間、d：ラット26週間、e：ラット胚・胎児発生、f：イヌ2週間、
g：イヌ4週間、h：イヌ13週間、i：イヌ関節毒性（1週間）、j：ウサギ胚・胎児発生予備、k：ウサギ胚・胎児発生（投与15分後）

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧　原薬使用ロットの一覧　被験物質：オゼノキサシン

M5121 ロット番号	純度 (%)	類縁物質（%）				試験番号	試験種類
		総量	M5121B1	M5121B2	その他（個別）		
申請規格：	[redacted] – [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	—	—
EF103Q*	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	— ([redacted])	— ([redacted])	— ([redacted]: M5121A13)	[redacted]	ラット単回皮下投与毒性予備試験
						[redacted]	ラット単回・反復皮下投与毒性予備試験
						[redacted]	ラット単回皮下投与毒性試験
						[redacted]	イヌ単回皮下投与毒性試験
						[redacted]	ラット2週間皮下投与毒性試験
						[redacted]	イヌ2週間皮下投与毒性試験
						[redacted]	細菌を用いる復帰突然変異試験
						[redacted]	CHL/IU細胞を用いる染色体異常試験
						[redacted]	マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験
						[redacted]	ラット骨髄小核試験
						[redacted]	ラット肝細胞を用いる不定期DNA合成試験
						[redacted]	ラット4週間皮下投与毒性試験
						[redacted]	イヌ4週間皮下投与毒性試験
						[redacted]	Bab/3T3細胞を用いる光毒性試験
						[redacted]	CHL/IU細胞を用いる光染色体異常試験
GP004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	モルモット抗原性予備試験
						[redacted]	モルモット抗原性試験
						[redacted]	ラット皮下投与による胚・胎児発生予備試験
						[redacted]	ラット皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生試験
						[redacted]	非妊娠ウサギ2週間皮下投与予備試験
						[redacted]	ウサギ皮下投与による胚・胎児発生予備試験
						[redacted]	ラット皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能予備試験
						[redacted]	幼若イヌ1週間皮下投与による関節毒性予備試験
						[redacted]	ラット皮下投与による胚・胎児発生試験
						[redacted]	幼若イヌ1週間皮下投与による関節毒性試験

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧　原薬使用ロットの一覧　被験物質：オゼノキサシン

M5121 ロット番号	純度（%）	類縁物質（%）				試験番号	試験種類
		総量	M5121B1	M5121B2	その他（個別）		
GP004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ウサギ皮下投与による胚・胎児発生試験
						[redacted]	ラット皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能試験
A[redacted]239A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	イヌ13週間皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験
						[redacted]	ラット13週間皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験
A[redacted]517A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット26週間皮下投与毒性試験

*：本ロットを用いた安全性試験に引用した試験成績書は、開発初期のため類縁物質総量の算出のみであった。そこで、参考として試験法改訂後に測定した本ロットの安定性試験（GLP）の結果（[redacted]年[redacted]月発行試験成績書）を()内に記載した。なお、本ロットを用いた安全性試験はいずれも[redacted]年以降に開始されている。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧

製剤使用ロットの一覧

被験物質：オゼノキサシン

M512101 ロット番号	濃度 (%)	含量 (%)	類縁物質（%）				試験番号	試験種類
			総量	M5121B1	M5121B2	その他（個別）		
申請規格：		[redacted]– [redacted]	—	—	—	—	—	—
10002	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (M5121A13)	[redacted]	ウサギ皮膚一次刺激性試験
							[redacted]	ウサギ眼粘膜一次刺激性試験
20002	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	モルモット皮膚光毒性試験
							[redacted]	ウサギ14日間皮膚累積刺激性試験
40001	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット単回経皮投与毒性試験
							[redacted]	イヌ単回経皮投与毒性試験
10003	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット4週間経皮投与毒性試験
20003	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
40002	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
10004	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	イヌ4週間経皮投与毒性試験
20004	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
40003	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
10005	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (M5121A13)	[redacted]	モルモット皮膚光感作性試験
20005	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (M5121A13)	[redacted]	モルモット皮膚感作性試験
[redacted]0802	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (M5121A13)	[redacted]	ラット皮膚小核試験
[redacted]0803	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]15	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット13週間経皮投与毒性試験及び4週間回復性試験
[redacted]16	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	イヌ13週間経皮投与毒性試験及び4週間回復性試験
[redacted]17	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]04A	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	イヌ39週間経皮投与毒性試験
							[redacted]	ウサギ皮膚一次刺激性試験（追加）
							[redacted]	ウサギ眼粘膜一次刺激性試験（追加）
							[redacted]	モルモット皮膚光毒性試験（追加）
							[redacted]	モルモット皮膚感作性試験（追加）
							[redacted]	モルモット皮膚光感作性試験（追加）

2.6.7.4 毒性試験：被験物質使用ロットの一覧

製剤使用ロットの一覧

被験物質：オゼノキサシン

M512101 ロット番号	濃度 (%)	含量 (%)	類縁物質（%）				試験番号	試験種類
			総量	M5121B1	M5121B2	その他（個別）		
[redacted]02A	2	[redacted]	-	-	-	-	[redacted]	Muta^{TM}マウス遺伝子突然変異試験
[redacted]03A	4	[redacted]	-	-	-	-		

類縁物質については報告の閾値（0.1%）以上について記載した。2%M512101 Lot No. [redacted]02A及び4%M512101 Lot No. [redacted]03Aについては、純度試験（類縁物質）を実施しなかった。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：オゼノキサシン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び動物数/群	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
SD系ラット	経皮投与/ プラセボ、4%ローション	0、80	雌雄各5匹/群	80	>80	死亡なし。 一般状態、体重及び剖検での変化なし。 血漿中M5121濃度 C_{max} (ng/mL) =12.6(M) : 8.08(F) AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =65(M) : 68(F)	[redacted]
SD系ラット	皮下投与 （pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液）	0、250、500、1000	雌雄各3匹/群	1000	>1000	死亡なし。 500 mg/kg以上の雄で軽度の体重増加抑制。 250 mg/kgの雄及び500 mg/kg以上の雌雄で軟便 250 mg/kgの雄及び500 mg/kg以上の雌雄で投与部皮膚の痂皮。 250 mg/kg以上の雌雄で投与部皮下の黄白色化、投与部皮膚の硬結。 250 mg/kgの雌及び500 mg/kg以上の雌雄で盲腸腔の拡張。 500 mg/kgの雄で投与部皮膚と筋肉との癒着。	[redacted]
SD系ラット	皮下投与 （pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液）	1000、2000[a)]	雌雄各3匹/群	2000	>2000	死亡なし。2000 mg/kg以上の雌雄で投与部皮膚の硬結、皮膚と筋肉の癒着、投与部皮下の黄白色化及び盲腸腔の拡張。 血漿中M5121濃度 1000 mg/kg/日： C_{max} (μg/mL) =17.4(M) : 9.5(F) AUC_{0-24} (μg· hr/mL) =119.1(M) : 74.6(F) 2000 mg/kg/日： C_{max} (μg/mL) =14.0(M) : 14.4(F) AUC_{0-24} (μg· hr/mL) =187.6(M) : 170.3(F)	[redacted]

a): TKサテライトのみで実施。

2.6.7.5 **単回投与毒性試験（続き）** 被験物質：オゼノキサシン

動物種/ 系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	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
SD系ラット	皮下投与 （pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液）	0、2000	雌雄各5匹/群	2000	>2000	死亡なし。軟便、投与部皮膚の硬結、痂皮及び腫脹。 剖検で盲腸腔の拡張、投与部皮下の黄白色化。雄の病理組織学的検査で投与部皮膚の潰瘍及び皮下の異物を含む肉芽腫性炎。 血漿中M5121濃度 C_{max} (ng/mL) =10497(M) : 13544(F) AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =82388(M) : 85278(F)	[redacted]

2.6.7.5 **単回投与毒性試験（続き）** 被験物質：オゼノキサシン

動物種/ 系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	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
ビーグル犬	経皮投与/ プラセボ、4%ローション	0、80	雄2匹/群	80	>80	死亡なし。一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検で変化なし。 血漿中M5121濃度 C_{max} (ng/mL) =3.15、2.47 AUC_{0-48} (ng· hr/mL) =47、63	[redacted]
ビーグル犬	皮下投与 （pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液）	0、500	雄2匹/群	500	>500	死亡なし。泣鳴、旋回行動（投与中～投与後30分）、活動性低下、流涎、水様便（投与後1～4時間）、投与部位皮膚の腫脹、硬結、潰瘍及び痂皮（投与後1日～）。 体重減少（投与後1日）及び増加抑制（投与後3日～）、摂餌量減少（投与後1日）。 好中球比↑、リンパ球比↓、フィブリノーゲン量↑（投与後1、7、14日）、好酸球比↓（投与後1日）、好酸球数↓（投与後7日）、白血球数↑、単球比↑（投与後7日）、α_1-グロブリン画分↑（投与後1日）、A/G比↓、アルブミン画分↓、α_2-及びβ_1-グロブリン画分↑（投与後7日）。 剖検で投与部皮下組織の肥厚、黄白色物質及び赤褐色液体の貯留、投与部皮膚に痂皮、左腋窩リンパ節の肥大。病理組織学的検査で投与部皮下の異物を含む肉芽腫性炎、投与部皮膚に痂皮、扁平上皮の過形成、左腋窩リンパ節に洞内組織球の増加。 血漿中M5121濃度 C_{max} (ng/mL) =5399、5965 AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =91986、73079	[redacted]

2.6.7.6 反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験）

被験物質：オゼノキサシン

動物種/ 系統	投与経路/ 媒体	投与 期間	投与量 （mg/kg/日）	性別・ 動物数/群	無毒性量 （mg/kg/日）	特記すべき所見	試験 番号
SD系ラット	皮下投与 （pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液）	1週間	0、100、 200、400	雌雄 各3匹/群	—	死亡なし。 一般状態： 100 mg/kg以上の雌雄で軟便。200 mg/kgの雌及び400 mg/kgの雌雄で投与部皮膚の痂皮。 体重：400 mg/kgの雄で軽度の増加抑制。 剖検： 100 mg/kg以上の雌雄で投与部皮膚の痂皮、投与部皮下の黄白色化及び盲腸腔の拡張。100及び400 mg/kgの雌並びに200 mg/kgの雄で皮膚と筋肉の癒着。200 mg/kgの雌及び400 mg/kgの雄で投与部皮下嚢胞形成（内壁黄白色）。	[redacted]

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7A ラット4週 報告書の題名：M512101のラットにおける4週間反復経皮投与毒性試験

動物種/系統：SD系ラット 投与期間：4週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6週齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-3

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：経皮 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：製剤（ローション剤）

無毒性量：80 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）		20		40		80	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
トキシコキネティクス									
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）									
	Day1	NA	NA	105	74	72	32	76	83
	Day14	NA	NA	20	23	25	31	71	87
	Day28	NA	NA	27	30	38	43	76	100
C_{max}（ng/mL）									
	Day1	NA	NA	13.7	15.8	10.9	6.90	14.6	25.7
	Day14	NA	NA	2.64	5.17	3.58	4.31	17.7	7.58
	Day28	NA	NA	2.46	2.19	7.57	3.08	14.8	8.99
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）									
褐色尿	投与1週	0	0	2	0	5	3	9	9
	投与2週	0	0	0	0	1	4	8	3
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査		—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7A ラット4週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量[a)]								
盲腸（g）	2.65	2.65	+13	+2	+30	+3	+24	+18*
盲腸（g/100g体重）	1.03	1.35	+8	+2	+22	+2	+16	+16
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず

*：p<0.05（Dunnett’s test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。

2.6.7.7 反復投与毒性試験　　被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7B ラット13週　　報告書の題名：M512101のラットを用いた13週間反復経皮投与毒性試験および4週間回復性試験

動物種/系統：SD系ラット　　投与期間：13週間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6週齢　　休薬期間：4週間　　CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-7

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：経皮投与　　GLP適用：適

溶媒/投与形態：製剤（ローション剤）

特記事項：対照群の回復群の1例は、異常動物であったと判断し、試験から除外して評価した。

無毒性量：80 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:10+5	F:10+6	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10+6	F:10+6
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	28.4	23.8	52.7	55.5	62.7	56.1
Day28	NA	NA	21.1	5.04	17.4	39.7	47.6	74.5
Day91	NA	NA	13.8	15.4	24.0	33.2	54.1	87.7
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	5.76	4.11	11.3	11.2	15.2	14.9
Day28	NA	NA	4.12	1.85	1.57	3.75	8.17	6.94
Day91	NA	NA	1.34	1.99	2.22	4.24	5.77	12.5
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）								
褐色尿　投与1週	0	0	0	0	0	0	11	4
投与2週	0	0	0	0	0	0	7	4
眼科的検査	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7B ラット13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:10+5	F:10+6	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10+6	F:10+6
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量[a)]								
盲腸（g）	4.56	2.59	-26*	-3	-22	-5	+10	+20
盲腸（g/100g体重）	1.05	1.04	-22	±0	-18	+3	+18	+29**
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
TKサテライト群：								
評価動物数	0	0	6	6	6	6	6	6
特記すべき所見								
一般状態								
褐色尿 投与1週	NA	NA	0	0	2	0	3	2
投与2週	NA	NA	0	0	0	0	2	0
回復性の評価：								
評価動物数	5[b)]	6	0	0	0	0	6	6
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
体重（%）	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
一般状態	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量[a)]								
盲腸（g）	4.53	3.70	NA	NA	NA	NA	+5	+28*

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett’s test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b)：異常動物と判断した1例を除外し、5例で評価した。

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7C ラット2週 報告書の題名：M5121のラットにおける2週間反復皮下投与毒性試験

動物種/系統：SD系ラット 投与期間：2週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6週齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-1

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液

無毒性量；全身の無毒性量：30 mg/kg、局所の無毒性量：10 mg/kg未満

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		10		30		100	
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								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	1512	1770	3629	4391	9007	12684
Day14	NA	NA	2839	3362	5045	5433	13838	16179
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	662	791	1261	2244	2379	3121
Day14	NA	NA	1016	996	1327	872	2251	1620
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）								
褐色尿	0	0	5	4	5	3	0	0
投与部皮膚の痂皮	0	0	0	0	1	4	5	5
投与部皮膚の肥厚	0	0	0	0	0	0	5	5
軟便	0	0	0	0	0	0	5	5
血液学的検査								
赤血球数（$10^4/\mu L$）	—	725	—	690	—	711	—	676*

2.6.7.7C ラット2週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
ヘモグロビン量（g/dL）	—	14.7	—	14.0	—	14.1	—	13.5*
ヘマトクリット値（%）	—	41.8	—	39.6	—	40.5	—	38.9*
網赤血球比率（%）	—	2.7	—	3.0	—	2.9	—	3.7#
フィブリノーゲン量（mg/dL）	207.0	191.5	230.2	185.3	229.0	187.6	266.2**	220.3**
血小板数（10^4/μL）	130.3	131.1	133.1	128.4	141.8	138.2	151.0	152.9*
単球比率（%）	1.6	—	1.5	—	1.7	—	2.5*	—
血液生化学的検査								
総蛋白（g/dL）	5.0	5.3	5.0	5.1	4.9	4.8	4.7*	4.7*
アルブミン（g/dL）	3.8	—	3.5	—	3.5	—	3.2**	—
A/G比	3.12	—	2.42	—	2.53	—	2.29*	—
尿検査								
色調（黄褐色尿）	0	0	2	2	5##	3	0	0
器官重量[a)]								
盲腸（g）	2.70	2.04	+107*	+93	+82	+192**	+144**	253**
盲腸（g/100g体重）	1.02	1.19	+98*	+97	+80	+197**	+154**	+255**
剖検								
盲腸								
盲腸腔の拡張	0	0	1	0	1	2	2	4
投与部位（皮下）								
暗赤色斑	2	0	4	4$	5	5$$	2	4$
黄白色斑	0	0	5$$	4$	5$$	5$$	5$$	5$$
投与部皮膚								
痂皮	0	0	0	0	1	4$	5$$	5$$

2.6.7.7C ラット2週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
出血	2	0	5	5††	5	5††	5	5††
(+)	0	0	1	2	2	2	3	2
(++)	2	0	4	3	3	3	2	3
肉芽腫性炎	0	0	5††	5††	5††	5††	5††	5††
(+)	0	0	4	5	4	3	0	0
(++)	0	0	1	0	1	2	5	5
投与部皮膚								
潰瘍	0	0	0	0	1	2	3	4†
(+)	0	0	0	0	1	1	1	2
(++)	0	0	0	0	0	1	2	2
痂皮（+）	0	0	0	0	1	3	2	1

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず、+：軽度、++：中等度

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett’s test）、#：p<0.05、##：p<0.01（Steel’s test）

$：p<0.05、$$：p<0.01（Fisher’s exact test）、†：p<0.05、††：p<0.01（Mann-Whitney’s U test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7D ラット4週 報告書の題名：M5121のラットにおける4週間反復皮下投与毒性試験

動物種/系統：SD系ラット 投与期間：4週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6週齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-4

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下投与 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液

無毒性量；全身の無毒性量：6 mg/kg、局所の無毒性量：1.2 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）		1.2		6		30	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
トキシコキネティクス									
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）									
	Day1	NA	NA	408	362	2247	2070	4733	5831
	Day14	NA	NA	537	537	2134	1842	16485	8987
	Day28	NA	NA	643	576	3296	3782	10222	11061
C_{max}（ng/mL）									
	Day1	NA	NA	426	287	649	909	2317	1788
	Day14	NA	NA	275	330	480	624	2414	2014
	Day28	NA	NA	229	239	683	1016	1711	1979
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a)]	Day28	388.0	—	-1	—	-1	—	-7*	—
摂餌量（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）									
褐色尿		0	0	7	7	10	9	8	6
投与部皮膚の痂皮		0	0	0	0	0	0	3	6
眼科的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査		—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7D ラット4週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		1.2		6		30	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
血液学的検査								
フィブリノーゲン量（mg/dL）	215.9	—	219.9	—	229.3	—	254.2**,##	—
血液生化学的検査								
総蛋白（g/dL）	—	5.4	—	5.5	—	5.4	—	5.2*
アルブミン（g/dL）	3.7	—	3.6	—	3.6	—	3.4**	—
α2-グロブリン比率（%）	6.8	—	7.1	—	7.4	—	7.6*	—
尿検査								
色調（黄褐色尿）	0	0	0	0	0	0	2	1
器官重量[a)]								
盲腸（g）	3.33	2.85	+6	+5	+50**	+49*,#	127**	+151**,##
盲腸（g/100g体重）	0.94	1.32	+5	+5	+51**	+43*,#	+141**	+154**,##
剖検								
盲腸								
盲腸腔の拡張	0	0	0	0	0	0	3	6$
投与部位（皮下）								
暗赤色斑	3	2	7	6	10$$	8$	10$$	10$$
黄白色斑	0	0	0	0	3	1	10$$	10$$
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
出血	3	2	7	6	10††	8†	10††	10††
(+)	2	1	6	6	9	8	8	7
(++)	1	1	1	0	1	0	2	3

2.6.7.7D ラット4週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		1.2		6		30	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
肉芽腫性炎[b)]	1	0	4	3	10††	8††	10††	10††
(+)	1	0	4	3	10	7	1	2
(++)	0	0	0	0	0	1	9	8

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず、+：軽度、++：中等度

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett’s test）、#：p<0.05、##：p<0.01（Steel’s test）

$：p<0.05、$$：p<0.01（Fisher’s exact test）、†：p<0.05、††：p<0.01（Mann-Whitney’s U test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b)：雄の6及び30 mg/kgのみ異物、浮腫、皮筋繊維の壊死を含む。

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7E ラット13週 報告書の題名：M5121のラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験および4週間回復性試験

動物種/系統：SD系ラット 投与期間：13週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6週齢 休薬期間：4週間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-8

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下投与 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液

無毒性量；全身の無毒性量：3 mg/kg、局所の無毒性量：0.6 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）		0.6		3		15	
動物数		M:10+6	F:10+6	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10+6	F:10+6
トキシコキネティクス									
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）									
	Day1	NA	NA	210	193	1190	1340	3720	4340
	Day28	NA	NA	278	216	1360	1360	5790	6500
	Day91	NA	NA	334	259	2250	2300	6900	10000
C_{max}（ng/mL）									
	Day1	NA	NA	208	177	402	580	1680	1410
	Day28	NA	NA	170	211	512	390	1030	1600
	Day91	NA	NA	154	183	398	418	820	1880
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）									
褐色尿	投与1週	0	0	1	0	10	10	14	4
	投与2週	0	0	0	0	6	5	9	3
投与部皮膚の痂皮		0	0	0	0	0	0	2	3
眼科的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7E ラット13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.6		3		15	
動物数	M:10+6	F:10+6	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10+6	F:10+6
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査								
血小板数（10^4/μL）	102.1	—	101.4	—	99.5	—	113.7*	—
フィブリノーゲン量（mg/dL）	207.9	—	226.3	—	223.8	—	249.9**,##	—
血液生化学的検査								
総蛋白（g/dL）	—	6.3	—	6.4	—	6.4	—	5.7*
アルブミン（g/dL）	—	4.4	—	4.4	—	4.3	—	4.0
α2-グロブリン比率（%）	—	5.3	—	5.2	—	5.6	—	6.1*
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量[a)]								
盲腸（g）	3.86	2.99	+3	+4	+34*	+28	+71**	+69**,##
盲腸（g/100g体重）	0.76	1.19	-1	-4	+36*	+18	+67**	+68**,##
剖検								
投与部位（皮下）								
暗赤色斑	2	2	4	2	10$$	8$	10$$	10$$
黄白色斑	0	0	0	0	0	0	10$$	9$$
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
出血	3	2	4	2	10†	8††	10††	10††
(+)	1	2	3	2	10	6	3	9
(++)	2	0	1	0	0	2	7	1
肉芽腫性炎[b)]	1	0	1	0	7††	5†	10††	10††
(+)	1	0	1	0	7	5	1	3
(++)	0	0	0	0	0	0	9	7

2.6.7.7E ラット13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.6		3		15	
動物数	M:10+6	F:10+6	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10+6	F:10+6
回復性の評価：								
評価動物数	6	6	0	0	0	0	6	6
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
体重（%）	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
一般状態								
投与部皮膚の痂皮								
回復1週	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量[a)]								
盲腸（g）	3.67	2.92	NA	NA	NA	NA	+96**	+56**
盲腸（g/100g体重）	0.63	1.02	NA	NA	NA	NA	+98**	+55*
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
繊維化（+）	0	0	NA	NA	NA	NA	3	3

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず、+：軽度、++：中等度

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett’s test）、##：p<0.01（Steel’s test）

$：p<0.05、$$：p<0.01（Fisher’s exact test）、†：p<0.05、††：p<0.01（Mann-Whitney’s U test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b)：3及び15 mg/kgのみ異物、浮腫、皮筋繊維の壊死を含む。

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7F ラット26週 報告書の題名：M5121のラットを用いた26週間反復皮下投与毒性試験

動物種/系統：SD系ラット 投与期間：26週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6週齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-11

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下投与 GLP適用：適

溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液

特記事項：腎芽腫（自然発生性）により、1.5 mg/kgの雄1例を投与113日に安楽死させ、7.5 mg/kgの雌1例が投与97日に死亡した。

7.5 mg/kgの雌の投与1日目のトキシコキネティクスパラメーターは1例を除外した2例の平均値である。

無毒性量；全身の無毒性量：雌雄1.5 mg/kg、局所の無毒性量：雄0.3 mg/kg未満、雌0.3 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）		0.3		1.5		7.5	
動物数		M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
トキシコキネティクス									
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）									
	Day1	NC	NC	94.5	74.7	626	312	1330	1750（N=2）
	Day91	NC	NC	148	140	1080	1350	3750	4440
	Day182	NC	NC	157	228	1370	1500	4240	5480
C_{max}（ng/mL）									
	Day1	NC	NC	142	128	356	250	469	791（N=2）
	Day91	NC	NC	102	132	161	323	494	1080
	Day182	NC	NC	135	183	180	413	437	1440
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	1[c)]	0	0	1[c)]
体重（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）									
褐色尿	投与1週	0	0	0	0	7	4	12	6
	投与2週	0	0	0	0	3	2	10	5

2.6.7.7F ラット26週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.3		1.5		7.5	
動物数	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
投与3週	0	0	0	0	0	1	0	4
投与4週	0	0	0	0	0	1	0	2
眼科的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査								
血小板数（10^4/μL）	90.3	93.5	97.8	94.6	98.9	95.0	102.3*	108.9*
フィブリノーゲン量（mg/dL）	201.3	—	210.3	—	209.5	—	230.9**,#	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量[a)]								
盲腸（g）	5.12	2.90	-9	+16	+4	+18	+45**	+59**
盲腸（g/100g体重）	0.82	0.88	-10	+11	+4	+17	+45**	+65**
剖検								
投与部位（皮下）								
暗赤色斑	0	2	9$^{\$\$}$	3	11$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$	12$^{\$\$}$	11$^{\$\$}$
黄白色斑	0	0	0	0	0	0	8$^{\$\$}$	2
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
出血	0	2	9†	3	11†	12††	12††	11††
(+)	0	1	9	3	11	12	11††	11
(++)	0	1	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7F ラット26週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.3		1.5		7.5	
動物数	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
肉芽腫性炎[b)]	0	1	1	0	5†	4	12††	11††
(+)	0	1	1	0	5	4	9	11
(++)	0	0	0	0	0	0	3	0

—：特記すべき所見なし、NC：算出できず、+：軽度、++：中等度

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnett’s test）、#：p<0.05（Steel’s test）

$$：p<0.01（Fisher’s exact test）、†：p<0.05、††：p<0.01（Mann-Whitney’s U test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b)：7.5 mg/kgのみ異物、浮腫、皮筋繊維の壊死を含む。

c)：腎芽腫（自然発生性）により、1.5 mg/kgの雄1例を投与113日に安楽死させ、7.5 mg/kgの雌1例が投与97日に死亡した。

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7G イヌ4週 報告書の題名：M512101のビーグル犬における4週間反復経皮投与毒性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：4週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6カ月齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-5

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：経皮 GLP適用：適

溶媒/投与形態：製剤（ローション剤）

特記事項：20 mg/kgの雄の投与1日目のAUC_{0-24}及びC_{max}は1例でパラメーター算出できなかったため、2例の平均値を表示した。40 mg/kgの雄の投与1日目のAUC_{0-24}及びC_{max}は2例でパラメーター算出できなかったため、1例の値を表示した。

無毒性量：80 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	5（n=2）	12	7（n=1）	24	14	28
Day14	NA	NA	20	23	34	66	110	53
Day28	NA	NA	34	14	58	57	115	50
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	0.322（n=2）	1.01	0.825（n=1）	2.15	0.949	1.98
Day14	NA	NA	1.74	2.34	3.13	6.40	12.9	4.94
Day28	NA	NA	2.31	1.27	3.56	4.12	12.8	6.49
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7G イヌ4週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7H イヌ13週 報告書の題名：M512101のビーグル犬における13週間反復経皮投与毒性試験および4週間回復性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：13週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6カ月齢 休薬期間：4週間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-9

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：経皮 GLP適用：適

溶媒/投与形態：製剤（ローション剤）

特記事項：20 mg/kgの雌雄の投与1日目のAUC_{0-24}は2例、C_{max}は1例でパラメーター算出できなかったため、それぞれ1及び2例の平均値を表示した。
40 mg/kgの雌及び80 mg/kgの雄の投与1日目のAUC_{0-24}は1例でパラメーター算出できなかったため、2例の平均値を表示した。

無毒性量：80 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	1.94（n=1）	3.97（n=1）	8.94	5.36（n=2）	5.29（n=2）	10.5
Day28	NA	NA	9.51	20.0	18.3	20.3	47.5	27.0
Day91	NA	NA	13.6	16.9	18.4	43.2	64.8	51.2
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	0.111（n=2）	0.140（n=2）	0.714	0.762	0.403	0.639
Day28	NA	NA	0.822	1.41	2.44	1.33	3.78	1.94
Day91	NA	NA	0.926	1.28	1.39	2.38	4.94	3.18
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7H イヌ13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		20		40		80	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
回復性の評価：								
評価動物数	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
死亡及び屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
体重（%）	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
一般状態	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7I イヌ39週 報告書の題名：M512101のビーグル犬を用いた39週間反復経皮投与毒性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：39週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：7カ月齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-12

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：経皮 GLP適用：適

溶媒/投与形態：製剤（ローション剤）

特記事項：なし

無毒性量：80 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		80	
動物数	M:4	F:4	M:4	F:4
トキシコキネティクス				
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）				
Day1	NC	NC	5.45	4.59
Day91	NC	NC	103	114
Day273	NC	NC	79.2	63.8
C_{max}（ng/mL）				
Day1	NC	NC	0.394	0.344
Day91	NC	NC	8.14	8.45
Day273	NC	NC	5.62	4.02
特記すべき所見				
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—
一般状態（所見例数）	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—

2.6.7.7I イヌ39週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		80	
動物数	M:4	F:4	M:4	F:4
網膜電位図検査	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—
血圧測定	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし、NC：算出できず

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7J イヌ2週 報告書の題名：M5121のビーグル犬における2週間反復皮下投与毒性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：2週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6カ月齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-2

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液

無毒性量；全身の無毒性量：1.25 mg/kg、局所の無毒性量：1.25 mg/kg未満

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		1.25		5		20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	458	267	870	1072	1341	1604
Day14	NA	NA	794	718	2973	4466	11861	13719
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	47.8	50.1	148	136	170	183
Day14	NA	NA	64.0	63.5	269	309	728	872
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）								
泣鳴	0	0	2	3	3	3	3	3
投与部皮膚の腫脹	0	0	0	1	3	2	3	3
投与部皮膚の潰瘍	0	0	0	0	2	1	2	1
投与部皮膚の痂皮	0	0	0	0	1	0	2	0
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7J イヌ2週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		1.25		5		20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査								
白血球数（10^3/μL）	10.57	11.81	10.46	9.54	18.04	10.20	15.64	13.67
血小板数（10^4/μL）	29.1	27.9	30.3	33.1	35.1	30.7	44.8*	49.7
フィブリノーゲン量（mg/dL）	159.1	120.6	129.4	126.7	272.7	147.6	289.5	226.6
好中球比率（%）	60.8	52.5	51.7	40.5	67.7	52.7	68.2	62.3
リンパ球比率（%）	30.4	40.3	41.6	52.9	24.5	39.2	22.0	29.5
血液生化学的検査								
アルブミン（g/dL）	3.2	3.2	3.2	3.1	2.8*	3.3	2.8*	3.0
α2-グロブリン比率（%）	6.5	5.3	5.3	5.6	10.1	5.9	12.9*	9.2*
β1-グロブリン比率（%）	8.9	8.9	9.2	9.0	12.5*	9.3	12.0	10.9
A/G比	1.67	1.91	1.74	1.93	1.27	1.81	1.23	1.44
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検								
投与部位（皮下）								
暗赤色斑（+）	1	2	3	3	3	2	2	1
黄白色斑（+）	0	0	1	0	0	1	0	0
肥厚（+）	0	0	0	2	1	0	1	0
（++）	0	0	0	0	2	2	2	3
投与部皮膚								
痂皮（+）	0	0	0	1	2	0	2	1
潰瘍（+）	0	0	0	0	0	1	0	1

2.6.7.7J イヌ2週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		1.25		5		20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
出血（+）	1	2	2	2	1	2	3	3
（++）	0	0	1	1	2	1	0	0
炎症性細胞浸潤（+）	0	1	1	2	0	1	0	0
肉芽腫性炎（+）	0	0	2	2	0	1	1	0
（++）	0	0	0	1	3	2	2	3
投与部皮膚								
潰瘍（+）	0	0	0	1	2	1	2	1

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず、+：軽度、++：中等度

*：$p<0.05$（Dunnett’s test）

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7K イヌ4週 報告書の題名：M5121のビーグル犬における4週間反復皮下投与毒性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：4週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6カ月齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-6

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液

無毒性量；全身の無毒性量：雄1 mg/kg、雌5 mg/kg、局所の無毒性量：雌雄0.2 mg/kg未満

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.2		1		5	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	107	48	175	203	357	491
Day14	NA	NA	98	49	289	378	1357	2396
Day28	NA	NA	167	86	638	486	2640	3761
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	21.9	10.7	26.0	28.7	68.0	68.4
Day14	NA	NA	16.7	9.52	29.5	44.6	119	161
Day28	NA	NA	18.8	13.7	51.6	52.9	193	275
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）								
泣鳴	0	0	1	3	3	3	3	3
投与部皮膚の腫脹	0	0	0	0	2	1	3	3
投与部皮膚の潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
投与部皮膚の痂皮	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7K イヌ4週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.2		1		5	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—
網膜電位図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
眼圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査								
赤血球数（10^4/μL）	—	—	—	—	—	—	↓（1例[a)]）	—
ヘモグロビン量（g/dL）	—	—	—	—	—	—	↓（1例[a)]）	—
ヘマトクリット値（%）	—	—	—	—	—	—	↓（1例[a)]）	—
血小板数（10^4/μL）	—	—	—	—	—	—	↑（1例[a)]）	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検								
投与部位（皮下）								
暗赤色斑（+）	0	0	2	3	3	3	2	3
黄白色斑（+）	0	0	0	0	0	0	2	2
肥厚（+）	0	0	0	0	1	0	2	3
浮腫状変化（+）	0	0	0	0	1	0	2	1
投与部皮膚								
潰瘍（+）	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7K イヌ4週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.2		1		5	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
病理組織学的検査								
投与部位（皮下）								
出血（+）	0	0	1	3	1	2	1	1
（++）	0	0	0	0	2	1	2	2
肉芽腫性炎（+）	0	0	1	3	2	3	0	0
（++）	0	0	0	0	1	0	3	3
浮腫（+）	0	0	0	0	0	0	0	1
投与部皮膚								
潰瘍（+）	0	0	0	0	0	0	1	0

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず、+：軽度、++：中等度

a)：軽度の潰瘍が認められた1例

2.6.7.7 反復投与毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.7L イヌ13週 報告書の題名：M5121のビーグル犬における13週間反復皮下投与毒性試験及び4週間回復性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：13週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6～7カ月齢 休薬期間：4週間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.2-10

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下 GLP適用：適

特記事項：なし 溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液

無毒性量；全身の無毒性量：雄0.1 mg/kg、雌0.5 mg/kg、局所の無毒性量：雌雄0.1 mg/kg未満

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数	M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
トキシコキネティクス								
AUC_{0-24}（ng･hr/mL）								
Day1	NA	NA	69.4	129	311	405	541	762
Day28	NA	NA	62.4	150	270	283	1460	1190
Day91	NA	NA	96.2	189	435	528	1380	2300
C_{max}（ng/mL）								
Day1	NA	NA	12.4	19.5	40.5	39.2	65.4	91.6
Day28	NA	NA	8.90	18.7	35.0	27.3	109	140
Day91	NA	NA	10.3	18.7	46.3	32.8	125	128
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量（%）	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態（所見例数）								
泣鳴	0	0	0	0	0	2	4	5
投与部皮膚の腫脹	0	0	3	2	3	3	5	5
投与部皮膚の潰瘍	0	0	0	0	0	0	5	5
投与部皮膚の痂皮	0	0	0	0	0	0	5	5

2.6.7.7L イヌ13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数	M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査								
白血球数（10^3/μL）	—	—	—	—	↑（1例）	—	↑（2例）	↑（3例）
好中球数（10^3/μL）	—	—	—	—	↑（1例）	—	↑（2例）	↑（3例）
フィブリノーゲン量（mg/dL）	—	—	—	—	—	—	↑（1例）	↑（2例）
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検								
投与部位（皮下）								
暗赤色斑	0	0	0	1	3	3	3	3
黄色斑	0	0	0	0	0	1	3	3
肥厚	0	0	0	0	0	0	3	3
浮腫	0	0	3	0	3	0	2	1
投与部皮膚								
潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	1

2.6.7.7L イヌ13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数	M:3+2	F:3+2	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3+2	F:3+2
病理組織学的検査								
骨髄（大腿骨）								
造血細胞の増加（赤血球系）（±）	0	0	0	0	0	0	1	0
造血細胞の増加（顆粒球系）（±）	0	0	0	0	0	0	1	1
（+）	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄（胸骨）								
造血細胞の増加（赤血球系）（±）	0	0	0	0	0	0	1	0
造血細胞の増加（顆粒球系）（+）	0	0	0	0	0	0	0	1
投与部位（皮下）								
出血（±）	0	0	3	1	1	1	1	1
（+）	0	0	0	0	2	2	2	2
炎症性細胞浸潤（±）	0	0	0	1	0	1	0	1
（+）	0	0	3	0	3	2	1	2
（++）	0	0	0	0	0	0	2	0
繊維化（±）	0	0	0	0	1	0	0	0
（+）	0	0	0	0	0	2	2	0
（++）	0	0	0	0	0	0	1	0
肉芽腫性炎（±）	0	0	0	0	0	1	0	1
（+）	0	0	0	0	0	0	2	2
回復性の評価：								
評価動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
体重（%）	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

2.6.7.7L イヌ13週（続き）

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数		M:2	F:2	M:0	F:0	M:0	F:0	M:2	F:2
一般状態（所見例数）									
投与部皮膚の腫脹	～回復27日	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1
	回復28～29日	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
投与部皮膚の潰瘍	回復1週	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
	回復2週	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
投与部皮膚の痂皮	回復1週	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
	回復4週	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
血液学的検査		—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検									
投与部位（皮下）									
肥厚		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
病理組織学的検査									
投与部位（皮下）									
出血（±）		0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
炎症性細胞浸潤（±）		0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
繊維化（+）		0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
肉芽腫性炎（±）		0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず、±：ごく軽度、+：軽度、++：中等度

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8A *In Vitro*遺伝毒性試験

報告書の題名：M5121の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
独立して実施した試験数：2
試験番号：[redacted]

菌株：*Salmonella typhimurium* 及び*Escherichia coli*
プレート数：2
CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.1-1

代謝活性化系：フェノバルビタール及び5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝S9
分析細胞数/培養：－
GLP適用：適

溶媒；被験物質：DMSO

処理年月：
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（TA100、TA1535、TA1537、WP2*uvrA*）
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（TA98）

処理：プレインキュベーション法
細胞毒性：代謝活性化の有無に関わらず、TA100では0.00400 μg/プレート以上、TA98及びTA1537では0.00800 μg/プレート以上、TA1535では0.0160 μg/プレート以上、WP2*uvrA*では0.0320 μg/プレート以上で生育阻害あり。
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/プレート）	用量設定試験				
			復帰突然変異コロニー数/プレート（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化	DMSO	0	135	11	25	27	8
なし	M5121	0.131×10^{-3}	133	10	26	25	6
		0.328×10^{-3}	147	13	27	22	6
		0.819×10^{-3}	135	13	30	24	10
		2.05×10^{-3}	111	9	27	21	7
		5.12×10^{-3}	26[a)]	8	34	21	6
		12.8×10^{-3}	1[a)]	4[a)]	33	6[a)]	3[a)]
		32.0×10^{-3}	0[a)]	1[a)]	23[a)]	0[a)]	1[a)]
		80.0×10^{-3}	0[a)]	0[a)]	6[a)]	0[a)]	0[a)]
		200×10^{-3}	0[a)]	0[a)]	4[a)]	0[a)]	0[a)]
		500×10^{-3}	0[a)]	0[a)]	0[a)]	0[a)]	0[a)]

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8A *In Vitro*遺伝毒性試験（続き） 報告書の題名：M5121の細菌を用いる復帰突然変異試験

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/プレート）	用量設定試験				
			復帰突然変異コロニー数/プレート（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	AF-2	0.01	459	NA	185	NA	NA
		0.1	NA	NA	NA	670	NA
	NaN_2	0.5	NA	474	NA	NA	NA
	9-AA	80	NA	NA	NA	NA	339
代謝活性化あり	DMSO	0	117	15	24	31	15
	M5121	0.131×10^{-3}	117	12	26	34	11
		0.328×10^{-3}	137	11	21	35	10
		0.819×10^{-3}	143	11	22	38	12
		2.05×10^{-3}	114	9	26	26	14
		5.12×10^{-3}	17 a)	9	32	26	12
		12.8×10^{-3}	0 a)	3 a)	30	3 a)	4 a)
		32.0×10^{-3}	0 a)	0 a)	23 a)	0 a)	1 a)
		80.0×10^{-3}	0 a)	0 a)	9 a)	0 a)	0 a)
		200×10^{-3}	0 a)	0 a)	4 a)	0 a)	0 a)
		500×10^{-3}	0 a)	0 a)	0 a)	0 a)	0 a)
	2-AA	0.5	NA	NA	NA	276	NA
		1	1020	NA	NA	NA	NA
		2	NA	374	NA	NA	128
		10	NA	NA	773	NA	NA

DMSO：ジメチルスルフォキシド、AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN3：アジ化ナトリウム、9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩、2-AA：2-アミノアントラセン

NA：実施せず

a)：生育阻害あり

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8A *In Vitro*遺伝毒性試験（続き） 報告書の題名：M5121の細菌を用いる復帰突然変異試験

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/プレート）	本試験				
			復帰突然変異コロニー数/プレート（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	0	101	12	24	22	8
	M5121	0.125×10^{-3}	126	NA	NA	NA	NA
		0.250×10^{-3}	110	9	NA	25	7
		0.500×10^{-3}	106	11	NA	26	10
		1.00×10^{-3}	111	11	25	25	5
		2.00×10^{-3}	93	10	29	22	8
		4.00×10^{-3}	50 a)	9	34	30	8
		8.00×10^{-3}	7 a)	6	29	17 a)	7 a)
		16.0×10^{-3}	NA	3 a)	26	7 a)	2 a)
		32.0×10^{-3}	NA	NA	25 a)	NA	NA
		64.0×10^{-3}	NA	NA	13 a)	NA	NA
	AF-2	0.01	384	NA	139	NA	NA
		0.1	NA	NA	NA	614	NA
	NaN_2	0.5	NA	490	NA	NA	NA
	9-AA	80	NA	NA	NA	NA	301
代謝活性化あり	DMSO	0	118	9	28	28	21
	M5121	0.125×10^{-3}	107	NA	NA	NA	NA
		0.250×10^{-3}	127	12	NA	29	21
		0.500×10^{-3}	122	10	NA	32	19
		1.00×10^{-3}	119	10	31	38	22
		2.00×10^{-3}	106	10	24	36	21
		4.00×10^{-3}	33 a)	8	30	31	20
		8.00×10^{-3}	6 a)	7	40	27 a)	11 a)
		16.0×10^{-3}	NA	3 a)	33	10 a)	3 a)
		32.0×10^{-3}	NA	NA	18 a)	NA	NA

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8A *In Vitro*遺伝毒性試験（続き） 報告書の題名：M5121の細菌を用いる復帰突然変異試験

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/プレート）	本試験				
			復帰突然変異コロニー数/プレート（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化	M5121	64.0×10^{-3}	NA	NA	15 a)	NA	NA
あり	2-AA	0.5	NA	NA	NA	305	NA
		1	687	NA	NA	NA	NA
		2	NA	280	NA	NA	110
		10	NA	NA	721	NA	NA

DMSO：ジメチルスルフォキシド、AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN3：アジ化ナトリウム、9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩、2-AA：2-アミノアントラセン

NA：実施せず

a)：生育阻害あり

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8B *In Vitro*遺伝毒性試験 報告書の題名：M5121のマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）

試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験 独立して実施した試験数：1 試験番号：[redacted]

細胞株：マウスリンパ腫細胞株（L5178Y $tk^{+/-}$3.7.2C） プレート数：2 CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.1-2

代謝活性化系：フェノバルビタール及び5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝S9 分析細胞数/培養：1×10^6細胞/mL GLP適用：適

溶媒；被験物質：pH9.5～9.8に調整した生理食塩水 処理年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

陽性対照：生理食塩液（MMS）、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈（CP）

処理：S9存在下または非存在下での3時間処理及びS9非存在下での24時間処理

細胞毒性：S9存在下の3時間処理では26.2 μg/mL以上、S9非存在下の3時間処理では51.1 μg/mL以上、S9非存在下の24時間処理では20.9 μg/mL以上で認められた。

遺伝毒性：S9非存在下では51.1 μg/mL以上（3hr）、16.8 μg/mL以上（24hr）、S9存在下では32.7 μg/mL以上（3hr）で遺伝子突然変異頻度が増加。

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理時間（hr）	細胞毒性		突然変異頻度（$\times 10^{-6}$）	
				RSG[a)]（%）	RTG[b)]（%）		
代謝活性化なし	媒体[c)]	0	3	100.0	100.0	101.6	*†
	M5121	51.1	3	27.0	31.3	227.2	
		63.9	3	30.3	25.1	293.4	
		79.9	3	5.5	2.6	356.8	
		99.8	3	4.5	1.6	269.1	
		125	3	4.8	1.8	383.0	
		156[d)]	3	6.9	2.9	370.0	
		195[d)]	3	49.1	52.2	377.3	
		244[d)]	3	27.8	26.3	356.3	
	MMS	10.0	3	112.6	103.1	369.1	
代謝活性化あり	媒体	0	3	100.0	100.0	151.8	*†
	M5121	26.2	3	96.0	79.4	206.8	

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験　　被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8B *In Vitro*遺伝毒性試験（続き）　　報告書の題名：M5121のマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験（MLA）

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理時間（hr）	細胞毒性		突然変異頻度 ($\times 10^{-6}$)	
				RSG[a] (%)	RTG[b] （%）		
代謝活性化あり		32.7	3	85.6	94.0	291.5	
		40.9	3	54.9	45.4	584.8	
		51.1	3	50.7	40.6	630.1	
		63.9	3	41.1	34.0	552.4	
		79.9	3	34.9	25.5	700.8	
		99.8	3	32.5	20.5	886.0	
		125	3	30.6	19.3	835.5	
		156[d]	3	37.8	28.5	511.6	
	CP	3.00	3	74.4	56.1	1552.3	
代謝活性化なし	媒体	0	24	100.0	100.0	132.1	*†
	M5121	13.4	24	96.6	103.3	190.6	
		16.8	24	99.8	127.6	206.8	
		20.9	24	86.0	85.1	328.9	
		26.2	24	83.2	82.4	550.8	
		32.7	24	46.1	41.1	680.9	
		40.9	24	22.0	17.7	500.2	
		51.1	24	13.2	5.2	637.2	
		63.9	24	9.8	1.8	767.0	
	MMS	5.00	24	87.1	80.2	1202.2	

MMS：メタンスルホン酸メチル、CP：シクロフォスファミド

a)：細胞増加率（細胞増加率＝(処理群の増加率1日目 × 処理群の増加率2日目) / (陰性対照群の増加率1日目 × 陰性対照群の増加率2日目) ）

b)：総細胞増加率（RSG × 処理後2日のRSG）

c)：pH9.5～9.8に調整した生理食塩水

d)：沈殿が認められた濃度

*：$p<0.05$ (Dunnett's test)、†：$p<0.05$ (Cochran-Armitage trend test)

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8C *In Vitro*遺伝毒性試験 報告書の題名：M5121のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験 独立して実施した試験数：1 試験番号：[redacted]

（24時間処理のみ2回）

細胞株：チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU） プレート数：2 CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.1-3

代謝活性化系：フェノバルビタール及び5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝S9 分析細胞数/培養：100 GLP適用：適

処理年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（6時間処理）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（24時間処理1回目）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（24時間処理2回目）

溶媒；被験物質：pH9.5～9.8に調整した生理食塩水

陽性対照：注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈（MMC・CP）

処理：S9存在下又は非存在下での6時間処理及びS9非存在下での24時間処理

細胞毒性：S9存在下及び非存在下の6時間処理では1488 μg/mL以上、S9非存在下の24時間処理では50 μg/mL以上で認められた。

遺伝毒性：S9非存在下では2326 μg/mL以上（6hr）、50 μg/mL以上（24hr）、S9存在下では1861 μg/mL以上（6hr）で染色体の構造異常を有する細胞の出現頻度が増加。

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理-回復時間（hr）	細胞生存率（%）[a]	異常細胞の出現率（%）	
					構造異常[b]	数的異常[c]
代謝活性化なし	無処理	0	6 - 18	103.7	0.5	0.0
	媒体[d]	0	6 - 18	100.0	0.5	0.0
	M5121	1488[e]	6 - 18	57.2	2.0	1.5
		1861[e]	6 - 18	59.4	4.0	2.0
		2326[e]	6 - 18	36.2	12.5	0.5
	MMC	0.1	6 - 18	65.8	31.5	0.0
代謝活性化あり	無処理	0	6 - 18	86.7	1.0	0.5
	媒体	0	6 - 18	100.0	0.5	0.5
	M5121	1488[e]	6 - 18	52.1	2.0	1.5
		1861[e]	6 - 18	52.2	8.0	0.5
		2326[e]	6 - 18	33.6	26.0	1.0
	CP	12.5	6 - 18	67.0	29.5	0.0

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.8C *In Vitro*遺伝毒性試験（続き） 報告書の題名：M5121のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理-回復時間（hr）	細胞生存率（%）[a]	異常細胞の出現率（%）	
					構造異常[b]	数的異常[c]
代謝活性化なし（1回目）	無処理	0	24 - 0	121.2	0.5	1.0
	媒体	0	24 - 0	100.0	0.5	1.0
	M5121	390[e]	24 - 0	75.3	21.0	0.5
		488[e]	24 - 0	54.3	21.0	0.5
		610[e]	24 - 0	32.3	24.5	1.0
	MMC	0.05	24 - 0	50.3	30.0	0.0
代謝活性化なし（2回目）	無処理	0	24 - 0	98.1	0.0	0.0
	媒体	0	24 - 0	100.0	0.0	0.0
	M5121	12.5	24 - 0	119.1	0.5	0.0
		25	24 - 0	120.6	3.0	0.5
		50	24 - 0	85.4	6.5	0.0
		100	24 - 0	64.8	18.0	0.0
		200	24 - 0	49.2	17.0	0.0
		400[e]	24 - 0	47.5	21.5	0.0
	MMC	0.05	24 - 0	97.2	26.5	0.0

MMC：マイトマイシンC、CP：シクロフォスファミド

a)：ATPフォトメーターを用いて算出。b)：異常細胞の出現率（%）が0≦X＜5を陰性、5≦X＜10を擬陽性、10≦Xを陽性として判定。

c)：倍数性細胞の出現率（%）、d)：pH9.5～9.8に調整した生理食塩水、e)：沈殿が認められた濃度

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験　　被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.9A *In Vivo*遺伝毒性試験　　報告書の題名：M5121のラットを用いる小核試験

試験方法：骨髄細胞の小核試験　処理計画：2回投与　試験番号：[redacted]

動物種/系統：SD系ラット　計測時間：最終投与24時間後　CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.2-1

週齢：6週齢　投与方法：皮下投与　GLP適用：適

評価した細胞：幼若赤血球　投与年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

分析細胞数/動物：2000　溶媒/投与形態；被験物質：pH9.5～9.8に調整した注射用水

特記事項：なし　陽性対照物質：注射用水

毒性/細胞毒性：2000 mg/kgで幼若赤血球の割合が有意に減少。

遺伝毒性：なし

暴露証明：別試験（試験番号：[redacted]）でラット単回皮下投与後の血漿中濃度を測定。

被験物質	投与量（mg/kg）	投与回数	投与経路	動物数	性別	幼若赤血球の割合[a)]（%）	小核幼若赤血球出現頻度[b)]（%）
無処理対照	0	-	-	5	雄	74.6 ± 6.4	0.21 ± 0.04
媒体（陰性対照）[c)]	0	2	sc	5	雄	77.9 ± 1.0	0.14 ± 0.09
M5121	200	2	sc	5	雄	72.6 ± 5.3	0.15 ± 0.08
	633	2	sc	5	雄	72.0 ± 3.7	0.13 ± 0.10
	2000	2	sc	5	雄	68.8 ± 7.3*	0.23 ± 0.09
MMC（陽性対照）	2	1	sc	5	雄	58.0 ± 8.2#	5.89 ± 0.50$

MMC：マイトマイシンC

a)：1個体当たり500個の赤血球を観察、b)：1個体当たり2000個の幼若赤血球を観察。

c)：pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液

*：$p<0.05$ (Dunnett’s test)、#：$p<0.05$ (Aspin-welch’s t test)、

$：$p<0.025$ (Kastenbaum and Bowman Test)

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験　　被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.9B *In Vivo*遺伝毒性試験　　報告書の題名：M5121のラット肝細胞を用いる*in vivo* / *in vitro*不定期DNA合成（UDS）試験

試験方法：不定期DNA合成試験　　処理計画：単回投与　　試験番号：TE04182

動物種/系統：SD系ラット　　計測時間：投与後2又は16時間　　CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.2-2

週齢：8週齢　　投与方法：皮下投与　　GLP適用：適

評価した細胞：肝細胞　　投与年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（投与後2時間処理）

分析細胞数/動物：100　　[redacted]年[redacted]月[redacted]日（投与後16時間処理）

特記事項：なし　　溶媒/投与形態；被験物質：pH9.5～9.8に調整した注射用水

陽性対照物質：注射用水（DMN）、コーン油（2AAF）

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

暴露証明：別試験（試験番号：[redacted]）でラット単回皮下投与後の血漿中濃度を測定。

被験物質	投与量（mg/kg）	投与経路	処理時間（hr）	動物数	性別	核グレイン数	細胞質グレイン数	ネット核グレイン数	DNA修復細胞出現頻度（%）
無処理対照	0	-	2	3	雄	8.2 ± 1.0	11.3 ± 1.3	-3.1	0.7 ± 1.2
媒体（陰性対照）a)	0	sc	2	3	雄	7.9 ± 0.5	10.9 ± 1.4	-3.0	0.3 ± 0.6
M5121	1000	sc	2	3	雄	8.6 ± 1.2	11.2 ± 1.6	-2.6	1.7 ± 2.1
	2000	sc	2	3	雄	7.4 ± 0.6	11.3 ± 0.9	-3.9	1.0 ± 1.7
DMN（陽性対照）b)	5	po	2	3	雄	31.6 ± 0.9	6.8 ± 0.2	24.8	100.0 ± 0.0
媒体（陰性対照）	0	sc	16	3	雄	7.4 ± 0.5	10.5 ± 0.8	-3.1	1.3 ± 2.3
M5121	1000	sc	16	3	雄	7.8 ± 0.4	10.0 ± 1.5	-2.2	2.0 ± 0.0
	2000	sc	16	3	雄	7.9 ± 0.8	10.2 ± 0.3	-2.3	2.3 ± 2.5
2AAF（陽性対照）c)	100	po	16	3	雄	38.3 ± 1.8	7.9 ± 0.7	30.4	100.0 ± 0.0

DMN：ジメチルニトロソアミン、2AAF： 2-アセチルアミノフルオレン

a)：pH9.5～9.8のアルカリ性水溶液

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験　　被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.9C *In Vivo*遺伝毒性試験　　報告書の題名：M512101のラットを用いる皮膚小核試験

試験方法：表皮細胞の小核試験　　処理計画：3回投与　　試験番号：[redacted]

動物種/系統：SD系ラット　　計測時間：最終投与24時間後　　CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.2-3

週齢：5週齢　　投与方法：経皮投与　　GLP適用：適

評価した細胞：表皮細胞　　投与年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与量：1日1回、各被験物質0.2 mLを4 × 3 cmの区画に塗布し、24時間閉塞を3日間繰り返した。

分析細胞数/動物：2000　　溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤）

特記事項：なし　　陽性対照物質：AOO（アセトン：オリーブオイル = 4：1）溶液

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

暴露証明：2%及び4%M512101を単回経皮投与した時の最高皮膚中濃度（C_{max}）は、それぞれ161.9及び386.4 μg/gであった（2.6.5.3B）。

被験物質	投与量 （mg/ 4 × 3 cm）	投与 回数	投与 経路	動物数	性別	小核幼若赤血球 出現頻度[a)]（%）
M512101プラセボ（陰性対照）[a)]	0 [a)]	3	pc	5	雄	1.0 ± 0.4
2%M512101	4 [a)]	3	pc	5	雄	1.4 ± 0.7
4%M512101	8 [a)]	3	pc	5	雄	1.4 ± 0.8
0.1%MMC（陽性対照）	0.2	3	pc	5	雄	42.9 ± 14.1[*]

MMC：マイトマイシンC

a)：M5121として

*：p<0.025 (Kastenbaum and Bowman Test)

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.9D *In Vivo*遺伝毒性試験 報告書の題名：M512101のトランスジェニックマウス（Muta™ mouse）を用いる遺伝子突然変異試験

試験方法：トランスジェニックマウスの皮膚における遺伝子突然変異試験 処理計画：28日連続投与 試験番号：[redacted]

動物種/系統：Mouse/ CD_2-LacZ80/HazfBR (Muta™ Mouse) 採取時間：最終投与3日後 CTDにおける記載箇所：4.2.3.3.2-4

週齢：9週齢 投与方法：経皮投与 GLP適用：適

評価した組織：皮膚 初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与量：1日1回、各被験物質0.05gを約2×2cmの区画に塗布した。

評価した動物数：5匹/群 溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤）

分析細胞数/動物：総プラーク数として30万以上/動物 陽性対照物質：アセトン

特記事項：なし

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

暴露証明：なし

被験物質	投与量（mg/ 2 × 2 cm）	投与回数	投与経路	動物数	性別	突然変異頻度 ($\times 10^{-6}$)（平均値 ± 標準偏差）
M512101プラセボ（陰性対照）[a)]	0 [a)]	28	pc	5	雄	52.0 ± 13.5
2%M512101	1 [a)]	28	pc	5	雄	48.1 ± 17.7
4%M512101	2 [a)]	28	pc	5	雄	45.7 ± 5.7
0.1%DMBA（陽性対照）	0.1	1	pc	5	雄	390.7 ± 119.8*

DMBA: 7, 12-ジメチルベンゾ［a］アントラセン

a) : M5121として

*: p≤0.05 (Aspin-Welch t test)

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験）

被験物質：オゼノキサシン

動物種/ 系統	投与経路/ 媒体	投与 期間	投与量 （mg/kg/日）	一群の 動物数	特記すべき所見	試験番号
SD系ラット	皮下投与 （pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液）	妊娠 6～17 日	0、10、 30、100	雌各6匹/群	[母動物] 死亡なし。 一般状態：10 mg/kg以上で投与部皮膚の痂皮。30 mg/kg以上で着色尿（褐色尿）、100 mg/kgで投与部皮膚の脱毛及び潰瘍。 体重：30 mg/kg以上で妊娠末期に低値あるいは低値傾向。 剖検：10 mg/kg以上で投与部皮膚の痂皮、投与部皮下の暗赤色斑及び黄白色斑。100 mg/kgで投与部皮膚の脱毛及び潰瘍。 [胎児] 30 mg/kg以上の雌雄で体重の低値あるいは低値傾向。	[redacted]
NZWウサギ	皮下投与 （pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液）	2週間	0、0.8、4、 20、100	非妊娠雌 3匹	死亡なし。 一般状態：4 mg/kg以上で着色尿（褐色尿）、20 mg/kgで投与部皮膚の痂皮。 体重：20 mg/kg以上で体重の減少 摂餌量：20 mg/kg以上で摂餌量の低値 剖検：20 mg/kgで投与部皮膚の痂皮、20 mg/kg以上で投与部皮下の黄白色斑、100 mg/kgで盲腸腔の拡張。 血漿中M5121濃度（初回投与時、n=1） 0.8 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =379、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =906 100 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =5958、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =33682	[redacted]

2.6.7.11 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験）

被験物質：オゼノキサシン

動物種/ 系統	投与経路/ 媒体	投与 期間	投与量 （mg/kg/日）	一群の 動物数	特記すべき所見	試験番号
NZWウサギ （妊娠）	皮下投与 （pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液）	妊娠 6～18日	0、0.8、 4、20、	雌各6匹/群	[母動物] 死亡なし。20 mg/kgで3例が流産した。 一般状態：20 mg/kgで着色尿（褐色尿）、投与部皮膚の痂皮、脱毛及び潰瘍。 体重：20 mg/kgで増加抑制傾向。 摂餌量：20 mg/kgで低値傾向。 剖検：20 mg/kgで投与部皮下の暗赤色斑、黄白色斑、流産した20 mg/kg の3例で投与部皮膚の痂皮、脱毛及び潰瘍。 血漿中M5121濃度 （妊娠6日、n=4） 0.8 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =332、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =940 4 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =717、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =2694 20 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =2365、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =9833 （妊娠18日、n=4） 0.8 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =155、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =507 4 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =502、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =2440 20 mg/kg/日：C_{max} (ng/mL) =3740、AUC_{0-24} (ng· hr/mL) =25794 [胎児] 影響なし。	[redacted]
SD系ラット	皮下投与 （pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液）	妊娠6日～ 分娩後21日	0、3、 10、30	雌各6匹/群	[母動物] 死亡なし。 一般状態：30 mg/kgで投与部皮膚の痂皮。 剖検：3 mg/kg以上で投与部皮下の暗赤色斑、10 mg/kg以上で盲腸腔の拡張、30 mg/kgで投与部皮下の黄白色斑。 [出生児] 体重：30 mg/kgの雌雄で増加抑制又は抑制傾向。	[redacted]

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 被験物質：オゼノキサシン

報告書の題名：M5121のラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験―受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験―

投与期間；雄：交配開始前2週間から剖検前日（49～52日間）
雌：交配開始前2週間から妊娠6日（22～33日間）

動物種/系統：SD系ラット　交尾成立日：妊娠0日　試験番号：[redacted]
試験開始週齢：10週齢　帝王切開日：妊娠13日
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：皮下　CTDにおける記載箇所：4.2.3.5.1-1
特記事項：なし　溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液　GLP適用：適

無毒性量；

F_0の一般毒性：全身の無毒性量：雌雄6 mg/kg、局所の無毒性量：雄1.2 mg/kg未満、雌6 mg/kg

F_0の生殖毒性：30 mg/kg

F_1胚　：30 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）	1.2	6	30
雄				
評価動物数	20	20	20	20
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態（所見例数）				
褐色尿	0	11	15	14
投与部皮膚の痂皮	0	0	0	11
剖検				
盲腸				
盲腸腔の拡張	0	0	3	13
投与部位（皮下）				
暗赤色斑	0	14	20	20
黄白色斑	0	0	19	20

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

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）	1.2	6	30
投与部皮膚					
痂皮		0	0	0	2
体重（%）[a)]	Day50	526.8	+1	+1	-2
摂餌量（%）[a)]	Day4	25.6	+1	-2	-13**
	Day8	26.8	-3	-2	-7
	Day15	—	—	—	—
平均交配所要日数		3.20	2.70	2.80	2.60
交尾動物数		20	20	20	20
受胎動物数		20	18	20	20
器官重量（精巣及び精巣上体）		—	—	—	—
平均精子数（$\times 10^6$/g）		—	—	—	—
平均精子運動率（%）		—	—	—	—
平均精子形態異常出現率（%）		—	—	—	—
雌					
評価動物数		20	20	20	20
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0
一般状態（所見例数）					
褐色尿		0	14	15	13
投与部皮膚の痂皮		0	0	0	8
剖検					
盲腸					
盲腸腔の拡張		0	0	2	11
投与部位（皮下）					
暗赤色斑		0	0	0	6
黄白色斑		0	0	1	20

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

投与量 (mg/kg/日)		0（対照）	1.2	6	30
投与部皮膚					
痂皮		0	0	0	2
交配前体重（%）[a)]	Day4	243.4	-1	0	-2
	Day8	253.0	-1	0	-2
	Day15	—	—	—	—
妊娠時体重（%）[a)]		—	—	—	—
交配前摂餌量（%）	Day2	17.5	+5	-9	-9
	Day4	19.0	+2	-1	-15**
	Day15	—	—	—	—
妊娠時摂餌量（%）		—	—	—	—
平均性周期/14日		4.12	4.00	4.00	4.03
平均交配所要日数		3.20	2.70	2.80	2.60
精子が確認された雌動物数		20	18	20	20
妊娠動物数		20	18	20	20
平均黄体数		15.30	15.28	14.85	15.30
平均着床数		14.60	14.72	14.55	15.00
平均着床前死亡率（%）		4.58	3.64	2.02	1.96
平均生存胚数		14.10	13.67	14.05	14.05
平均死亡胚数		3.42	7.17	3.44	6.33

—：特記すべき所見なし

**：p<0.01（Dunnett’s test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

報告書の題名：M5121のラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験―胚・胎児発生への影響に関する試験―

投与期間；妊娠6日～妊娠17日

動物種/系統：SD系ラット　交尾成立日：妊娠0日　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：12週齢　帝王切開日：妊娠20日

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：皮下　CTDにおける記載箇所：4.2.3.5.2-4

特記事項：なし　溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液　GLP適用：適

無毒性量；　F_0雌　：全身の無毒性量：10 mg/kg、局所の無毒性量：3 mg/kg未満

F_1胎児：10 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）	3	10	30
母体/雌動物　トキシコキネティクス$AUC_{0\text{-}24}$（ng･hr/mL）				
妊娠6日（初回投与）	NA	1280	3210	7450
妊娠17日（最終投与）	NA	1992	6484	11875
トキシコキネティクスC_{max}（ng/mL）				
妊娠6日（初回投与）	NA	414	1492	2493
妊娠17日（最終投与）	NA	532	1732	1712
妊娠動物数	20	20	20	20
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
一般状態（所見例数）				
褐色尿	0	7	4	6
投与部皮膚の痂皮	0	0	1	9

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（続き）

投与量 (mg/kg/日)			0（対照）	3	10	30
	剖検					
	投与部位（皮下）					
	暗赤色斑		1	5	19	19
	黄白色斑		0	0	14	20
	投与部皮膚					
	痂皮		0	0	0	5
	体重（%）[a)]	Day15	365.3	-2	-1	-3
		Day18	402.8	-1	-1	-3
		Day20	435.9	-1	-1	-4
	摂餌量（%）[a)]	Day9	25.7	-3	-4	-16**
		Day12	27.3	-5	-10*	-14**
		Day15	27.2	-6	-7	-13**
		Day20	—	—	—	—
	平均黄体数		15.60	15.65	15.95	15.75
	平均着床数		15.20	14.90	15.25	15.05
	平均着床前死亡率（%）		2.56	4.79	4.39	4.44
胎児	評価母体数		20	20	20	20
	平均生存胎児数		14.40	14.20	14.20	13.95
	平均吸収胚数（早期/後期）		5.26/0	4.70/0	6.89/0	6.31/1.00
	平均着床後死亡率（%）		5.26	4.70	6.89	7.31
	平均胎児体重（雄/雌）（g）		3.69/3.46	3.58/3.38	3.53/3.39	3.60/3.42
	胎児の性比（雄/雌）		1.04	0.89	0.99	0.95
	胎児の異常：					
	外表異常					
	鼻形態異常（%）		0	0	1/284（0.35）	0
	胎盤異常（%）		0	0	0	0

2.6.7.13 A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）	3	10	30
内臓異常				
尿細管拡張（%）	4/148（2.70）	NA	NA	2/143（1.40）
胸腺の胸部遺残（%）	4/148（2.70）	NA	NA	6/143（4.20）
骨格異常（%）	0	NA	NA	0
骨格変異出現率				
頸肋（%）	1/140（0.71）	NA	NA	0
短小過剰肋骨（%）	22/140（15.71）	NA	NA	14/136（10.29）
完全過剰肋骨（%）	1/140（0.71）	NA	NA	0
胸骨非対称（%）	0	NA	NA	2/136（1.47）
腰椎体分離（%）	1/140（0.71）	NA	NA	0
骨化進行度				
第5胸骨（%）	113/140（80.71）	NA	95/136（69.85）	79/136（58.09**）
第6胸骨（%）	106/140（75.71）	NA	123/136（90.44）	72/136（52.94*）

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（Dunnett’s test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.13 **生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.13 B **生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生**

報告書の題名：M5121のウサギを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験―胚・胎児発生への影響に関する試験―

投与期間；妊娠6日～妊娠18日

動物種/系統：NZWウサギ　交尾成立日：妊娠0日　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：5カ月齢　帝王切開日：妊娠29日

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：皮下　CTDにおける記載箇所：4.2.3.5.2-5

溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液　GLP適用：適

特記事項：3 mg/kgの1例の死亡例は妊娠18日の採血時に腰椎を骨折し、左右後肢に麻痺を認めたため切迫屠殺した。

無毒性量；　F_0雌　：3 mg/kg

F_1胎児：10 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）	1	3	10
母体/雌動物　投与後15分の血漿中M5121濃度（ng/mL）				
妊娠6日（初回投与）	NA	381	527	1309
妊娠18日（最終投与）	NA	225	333	1257
妊娠動物数	20	19	19	20
死亡及び屠殺動物数	0	0	1[b)]	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
一般状態（所見例数）				
褐色尿	0	0	1	4
投与部皮膚の痂皮	0	0	0	2
脱毛	0	0	0	1

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（続き）

投与量 (mg/kg/日)			0（対照）	1	3	10
	剖検					
	投与部位（皮下）					
	暗赤色斑		3	1	1	20
	黄白色斑		0	0	0	20
	投与部皮膚					
	痂皮		0	0	0	2
	脱毛		0	0	0	1
	体重（%）[a)]	Day12	3714	0	0	-2
		Day29	4002	-2	-1	-3
	摂餌量（%）[a)]	Day9	145	-2	-13	-24**
		Day21	136	+1	+1	-11
		Day29	—	—	—	—
	平均黄体数		8.35	8.37	8.58	7.80
	平均着床数		7.50	7.42	8.26	7.20
	平均着床前死亡率（%）		10.18	11.32	3.68	7.69
胎児	評価母体数		20	19	19	20
	平均生存胎児数		7.15	6.95	8.16	6.90
	平均吸収胚数（早期/後期）		3.33/1.33	4.96/1.42	0[#]/1.27	2.08/2.08
	平均着床後死亡率（%）		4.67	6.38	1.27	4.17
	平均胎児体重（雄/雌）（g）		41.05/39.19	40.29/39.43	40.63/39.07	41.13/39.21
	胎児の性比（雄/雌）		0.81	0.91	1.21	1.16
	胎児の異常：					
	外表異常（%）		0	0	0	0
	胎盤異常（%）		0	0	0	0

2.6.7.13 B 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）	1	3	10
内臓異常				
胸腺の頸部遺残（%）	2/143（1.40）	1/132（0.76）	3/155（1.94）	2/138（1.45）
心室中隔欠損（%）	0	0	1/155（0.65）	0
右腎臓欠損（%）	0	0	1/155（0.65）	0
腎盂拡張（%）	0	0	1/155（0.65）	0
尿管拡張（%）	0	0	1/155（0.65）	0
骨格異常（%）	0	0	0	0
骨格変異出現率				
短小過剰肋骨（%）	37/143（25.87）	16/132（12.12）	35/155（22.58）	35/138（25.36）
完全過剰肋骨（%）	81/143（56.64）	82/132（62.12）	91/155（58.71）	83/138（60.14）
胸骨分離（%）	3/143（2.10）	2/132（1.52）	1/155（0.65）	1/138（0.72）
胸骨非対称（%）	0	1/132（0.76）	0	0
第12番胸骨の短小	0	1/132（0.76）	0	0
骨化進行度	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず

**：p<0.01（Dunnett’s test）、#：p<0.05（Wilcoxon rank-sum test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b)：妊娠18日の採血時に腰椎を骨折し、左右後肢に麻痺を認めたため切迫屠殺した。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験　被験物質：オゼノキサシン

報告書の題名：M5121のラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験―出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験―

投与期間；妊娠6日～分娩後21日

動物種/系統：SD系ラット　交尾成立日：妊娠0日　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：12週齢　投与方法：皮下

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒/投与形態：pH10.5～10.8のアルカリ性水溶液　CTDにおける記載箇所：4.2.3.5.3-2

特記事項：なし　同腹児数の調整/非調整：4匹/性/腹（生後4日）　GLP適用：適

無毒性量；　F_0雌の一般毒性：全身の無毒性量：10 mg/kg、局所の無毒性量：3 mg/kg未満

F_0雌の生殖毒性：30 mg/kg

F_1雄　：30 mg/kg

F_1雌　：30 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）	3	10	30
F_0雌：				
妊娠動物数	20	20	20	20
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
一般状態（所見例数）				
投与部皮膚の痂皮	0	0	3	15
剖検				
盲腸				
盲腸腔の拡張	0	0	2	8
投与部位（皮下）				
暗赤色斑	4	19	19	20
黄白色斑	0	2	19	20
投与部皮膚				
痂皮	0	0	2	11

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

投与量 (mg/kg/日)			0（対照）	3	10	30
	妊娠時体重（%）[a)]	Day 15	358.2	-1	0	-3*
		Day 18	399.5	-2	-1	-5**
		Day 20	429.1	-1	0	-4*
	授乳時体重（%）		—	—	—	—
	妊娠時摂餌量（%）[a)]	Day 9	23.2	-4	-7*	-15**
		Day 12	23.6	-3	-6	-13**
		Day 15	24.7	-8*	-6	-15**
		Day 18	27.6	-9*	-8*	-17**
		Day 20	—	—	—	—
	授乳時摂餌量（%）[a)]	Day 10	52.1	-7*	-4	+1
		Day 17	61.1	-5	-7*	-4
		Day 21	—	—	—	—
	平均妊娠期間（日数）		22.00	21.85	22.00	22.05
	異常分娩		—	—	—	—
F_1 出生児：（離乳前）	評価母体数		20	20	20	20
	平均着床数/腹		15.60	15.60	15.15	15.20
	平均出生児数/腹		15.10	14.50	14.20	14.70
	平均生存出生児数/腹		14.80	14.50	13.50*	14.40
	死亡産児を有する母体数		5	0	8	5
	出生児の異常：					
	外表異常					
	多指（%）		1/296（0.34）	0	0	0
	出生4日後生存率		98.99	98.28	99.26	100
	離乳時生存率		100	100	98.75	100
	全同腹児死亡母体数		0	0	0	0
	出生児体重変化（g）		—	—	—	—

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

投与量 (mg/kg/日)			0（対照）	3	10	30
	出生児性比（雄/雌）		1.10	1.18	0.81	0.89
	出生児一般状態		—	—	—	—
	発育分化・機能					
	切歯萌出の分化率（%）	雄 Day10	61/81（75.31）	51/80（63.75）	42/77（54.55）	38/79（48.10）*
		雄 Day11	76/81（93.83）	77/80（96.25）	73/77（94.81）	71/79（89.87）
		雌 Day10	58/79（73.42）	42/80（52.50）	49/82（59.76）	38/81（46.91）*
		雌 Day11	77/79（97.47）	74/80（92.50）	77/82（93.90）	73/81（90.12）
	出生児剖検					
	腎盂拡張		—	M:1	—	—
	出生児器官重量[a)]					
	雌 卵巣（g）		18.8	+3	-1	+12*
	雌 卵巣（g/100g体重）		—	—	—	—
	骨格異常出現率		0	NA	NA	0
	骨格変異出現率					
	過剰胸骨（%）		8/79（10.13）	NA	NA	6/79（7.59）
F_1 雄：	離乳後評価動物数		20	20	20	20
（離乳後）	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	一般状態					
	歯折れ	生後54日-生後66日	0	0	0	1
	剖検					
	腎盂内腎砂		0	1	0	0
	腎盂拡張		0	0	3	0
	精巣軟化		0	0	0	1
	体重変化（g）		—	—	—	—

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

投与量 (mg/kg/日)			0（対照）	3	10	30
	摂餌量（%）		—	—	—	—
	包皮の分離		—	—	—	—
	感覚機能		—	—	—	—
	排尿回数		0.9	0.9	0.4*	0.7
	運動機能		—	—	—	—
	学習及び記憶		—	—	—	—
	交尾動物数		20	20	20	20
	授胎動物数		19	20	19	17
F_1 雌：	離乳後評価動物数/腹		20	20	20	20
（離乳後）	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	一般状態		—	—	—	—
	剖検					
	腎盂拡張		0/19	0/20	1/19	0/18
	交配前体重変化（g）[a)]	生後28日	92.0	+1	+8**	+5
		生後35日	141.2	+1	7**	+3
		生後42日	177.0	+1	7**	+3
		生後49日	—	—	—	—
	妊娠時体重変化（g）		—	—	—	—
	交配前摂餌量（%）[a)]	生後28日	12.9	+5	+12*	+8*
		生後35日	17.6	+5	+9*	+3
		生後42日	17.8	+8	+10*	+7
		生後49日	—	—	—	—
	膣開口までの平均日齢（日数）		—	—	—	—
	感覚機能		—	—	—	—
	運動機能		—	—	—	—

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

投与量 (mg/kg/日)			0（対照）	3	10	30
	学習及び記憶		—	—	—	—
	平均交配所要日数	1回目	3.32	2.40	2.79	3.39
		2回目	3.00（n=1）		3.50（n=1）	1.67（n=2）
	精子が確認された雌動物数		20	20	20	20
	妊娠動物数		19	20	19	18
	平均黄体数		14.89	15.25	14.74	15.11
	平均着床数		14.32	14.25	13.84	14.06
	平均着床前死亡率（%）		3.89	6.56	6.07	6.99
F_2 胎児：	平均生存胚数		13.26	13.65	12.84	13.33
	平均死亡胚数		7.35	4.21	7.22	5.14

—：特記すべき所見なし、NA：実施せず。

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（Dunnett’s test）、#：$p<0.05$（Wilcoxon rank-sum test）

a)：対照群は平均値を示した。投与群は対照群との差を（%）で示した。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし。

2.6.7.16 局所刺激性試験 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.16A 皮膚一次刺激性試験 報告書の題名：M512101のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

動物種/系統：ウサギ/Kbs:NZW 投与期間：1回 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/4カ月齢 投与方法：経皮投与 CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-1

投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 溶媒/投与形態：製剤（ローション剤） GLP適用：適

投与量：各被験物質0.5 mLを2.5 × 2.5 cmの区画に塗布し、24時間閉塞した（健常及び損傷皮膚）。

特記事項：Draizeの評価基準に準拠して被験物質の刺激性を評価した。

被験物質		M512101プラセボ		1%M512101		2%M512101	
動物数		M：6		M：6		M：6	
投与部位		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応[a)]（平均点）	24hr[b)]	0.7	0.7	0.8	0.8	1.0	1.0
	48hr	0.0	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0
	72hr	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
一次刺激性指数[c)]		0.3		0.4		0.5	
評価[d)]		弱い刺激物		弱い刺激物		弱い刺激物	

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：投与後の時間

c)：（個体別の投与後24時間と72時間の紅斑と痂皮形成及び浮腫形成の合計/4）/ 動物匹数

d)：0≦X≦2を弱い刺激物、2＜X≦5を中等度刺激物、5＜X≦8を強い刺激物として判定。

2.6.7.16 **局所刺激性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.16B **皮膚一次刺激性試験** 報告書の題名：M512101のウサギにおける皮膚一次刺激性試験（追加試験）

動物種/系統：ウサギ/Kbs:NZW 投与期間：1回 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/18週齢 投与方法：経皮投与 CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-2

投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 溶媒/投与形態：製剤（ローション剤） GLP適用：適

投与量：各被験物質0.5 mLを2.5 × 2.5 cmの区画に塗布し、24時間閉塞した（健常及び損傷皮膚）。

特記事項：Draizeの評価基準に準拠して被験物質の刺激性を評価した。

被験物質		M512101プラセボ		4%M512101	
動物数		M：6		M：6	
投与部位		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応[a)]（平均点）	24hr[b)]	1.0	1.0	1.0	1.0
	48hr	0.0	0.0	0.0	0.0
	72hr	0.0	0.0	0.0	0.0
一次刺激性指数[c)]		0.5		0.5	
評価[d)]		弱い刺激物		弱い刺激物	

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：投与後の時間

c)：（個体別の投与後24時間と72時間の紅斑と痂皮形成及び浮腫形成の合計/4）/ 動物匹数

d)：0≦X≦2を弱い刺激物、2＜X≦5を中等度刺激物、5＜X≦8を強い刺激物として判定。

2.6.7.16 **局所刺激性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.16C **皮膚累積刺激性試験** 報告書の題名：M512101のウサギにおける14日間皮膚累積刺激性試験

動物種/系統：ウサギ/Kbs:NZW 投与期間：14日間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/4カ月齢 投与方法：経皮投与 CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-3

初回投与年月日：：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 溶媒/投与形態：製剤（ローション剤） GLP適用：適

投与量：1日1回、各被験物質0.5 mLを2.5 × 2.5 cmの区画に塗布し、24時間閉塞した（健常及び損傷皮膚）。

特記事項：Draizeの評価基準に準拠して被験物質の刺激性を評価した。

被験物質		M512101プラセボ		1%M512101		2%M512101	
動物数		M：6		M：6		M：6	
投与部位		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
皮膚反応[a)]（平均点）	1day[b)]	0.5	0.5	0.8	0.8	0.5	0.7
	2day	0.3	0.3	0.8	0.8	0.7	0.5
	3day	0.0	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0
	4day	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
	5～14day	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
投与期間中の平均評点[c)]		0.06	0.06	0.15	0.14	0.09	0.09
評価[d)]		弱い刺激物		弱い刺激物		弱い刺激物	

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：投与開始後の日数

c)：各日の平均評点の総和/適用日数

d)：0≦X≦2を弱い刺激物、2＜X≦5を中等度刺激物、5＜X≦8を強い刺激物として判定。

2.6.7.16 **局所刺激性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.16D **眼粘膜一次刺激性試験** 報告書の題名：M512101のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

動物種/系統：ウサギ/Kbs:NZW 投与期間：1回 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/3カ月齢 投与方法：結膜嚢内投与 CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-4

投与年月日：：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 溶媒/投与形態：製剤（ローション剤） GLP適用：適

投与量：各被験物質0.1 mLを下眼瞼に投与し、約1秒間閉眼した。

特記事項：Draizeの評価基準に従って観察し、Kay&Calandraの眼粘膜刺激分級法に従って刺激性を等級付けした。

被験物質		M512101プラセボ		1%M512101		2%M512101	
動物数		M：6	M：3	M：6	M：3	M：6	M：3
処置		非洗眼	洗眼	非洗眼	洗眼	非洗眼	洗眼
平均合計評点[a)]	1hr[b)]	0	0	0	0	0	0
	24hr	0	0	0	0	0	0
	48hr	0	0	0	0	0	0
	72hr	0	0	0	0	0	0
	96hr	0	0	0	0	0	0
	168hr	0	0	0	0	0	0
評価[c)]		刺激性なし		刺激性なし		刺激性なし	

a)：角膜；A:混濁の程度(評点0～4)、B:面積(評点0～4)

虹彩；C:数値（評点0～2）

結膜；D:発赤（評点0～3)、E:浮腫（評点0～4)、F:流出物（評点0～3）

合計評点=（A×B×5）+（C×5）+[（D+E+F）×2]、最大評点=110

平均合計評点=合計評点の総和/動物数

b)：投与後の時間

c)：0.0≦X＜0.5を刺激性なし、0.5≦X＜2.5を実際上刺激性なし、2.5≦X＜15を極く軽度の刺激性あり、15≦X＜25を軽度の刺激性あり、25≦X＜50を中等度の刺激性あり、50≦X＜80を強度の刺激性あり、80≦X＜110を極度の刺激性あり、100≦X＜110を最大の刺激性ありとして判定。

2.6.7.16 **局所刺激性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.16E 眼粘膜一次刺激性試験 報告書の題名：M512101のウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験（追加試験）

動物種/系統：ウサギ/Kbs:NZW 投与期間：1回 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/14週齢 投与方法：結膜嚢内投与 CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-5

投与年月日：：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 溶媒/投与形態：製剤（ローション剤） GLP適用：適

投与量：各被験物質0.1 mLを下眼瞼に投与し、約1秒間閉眼した。

特記事項：Draizeの評価基準に従って観察し、Kay&Calandraの眼粘膜刺激分級法に従って刺激性を等級付けした。

被験物質		M512101プラセボ		4%M512101	
動物数		M：6	M：3	M：6	M：3
処置		非洗眼	洗眼	非洗眼	洗眼
平均合計評点[a)]	1hr[b)]	0	0	0	0
	24hr	0	0	0	0
	48hr	0	0	0	0
	72hr	0	0	0	0
	96hr	0	0	0	0
	168hr	0	0	0	0
評価[c)]		刺激性なし		刺激性なし	

a)：角膜；A:混濁の程度(評点0～4)、B:面積(評点0～4)

虹彩；C:数値（評点0～2）

結膜；D:発赤（評点0～3）、E:浮腫（評点0～4)、F:流出物（評点0～3）

合計評点=（A×B×5）+（C×5）+[（D+E+F）×2]、最大評点=110

平均合計評点=合計評点の総和/動物数

b)：投与後の時間

c)：0.0≦X＜0.5を刺激性なし、0.5≦X＜2.5を実際上刺激性なし、2.5≦X＜15を極く軽度の刺激性あり、15≦X＜25を軽度の刺激性あり、25≦X＜50を中等度の刺激性あり、50≦X＜80を強度の刺激性あり、80≦X＜110を極度の刺激性あり、100≦X＜110を最大の刺激性ありとして判定。

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.1 抗原性試験

報告書の題名：M512101のモルモットにおける抗原性試験

動物種/系統：モルモット/Crj:Hartley
性別/週齢；
ASA反応：雄/6週齢
PCA反応：雄/7週齢

投与期間/投与方法；
感作：2週間に1回の計3回
惹起（ASA、PCA反応）：単回静脈内投与

試験番号：[redacted]
CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.1-2
GLP適用：適

溶媒/投与形態；被験物質：pH10.5～10.8に調整した注射用水（感作）、pH10.5～10.8に調整した生理食塩液（惹起）

陽性対照物質：生理食塩液

投与量；感作処置：2及び10 mg/kg、惹起処置：20 mg/kg

特記事項：各投与経路における投与用量はM5121のモルモットにおける抗原性予備試験（試験番号：[redacted]）の結果を参照した。
陽性対照物質として、卵白アルブミンを使用した。

被験物質	動物数	感作		ASA/PCA反応		ASA反応	PCA反応
		投与量（mg/kg）	投与経路	投与量（mg/kg）	投与経路	陽性動物数/検査動物数	
M5121	M：6	2 mg/kg	sc	20 mg/kg	iv	0/6	0/6
	M：6	10 mg/kg	sc	20 mg/kg	iv	0/6	0/6
媒体（陰性対照）[a)]	M：6	—	sc	—	iv	0/6	0/6
OVA（陽性対照）	M：6	1 mg/kg	sc	1 mg/kg	iv	6/6	6/6

OVA：卵白アルブミン

a)：pH10.5～10.8に調整した生理食塩水

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.1A **皮膚感作性試験** 報告書の題名：M512101のモルモットを用いた皮膚感作性試験

動物種/系統：モルモット/Crj:Hartley 投与期間/投与方法；一次感作：1日1回、3日間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/6週齢 二次感作：単回48時間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.1-3

惹起 ：単回24時間 GLP適用：適

溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤）

陽性対照物質：白色ワセリン

投与量；一次感作処置：0.1 mL、二次感作処置：0.2 mL、惹起処置：0.01 mL

特記事項：試験方法はAdjuvant and Patch testに従い、皮膚反応の判定はSatoらの判定基準に準拠した。

陽性対照物質として、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン（DNCB）を使用した。

感作物質		M512101 プラセボ	1%M512101	2%M512101	0.5%DNCB		—			
惹起物質		M512101 プラセボ	1%M512101	2%M512101	0.5%DNCB	白色 ワセリン	M512101 プラセボ	1%M512101	2%M512101	0.5%DNCB
動物数		M：10	M：10	M：10	M：5	M：5	M：5	M：5	M：5	M：5
皮膚反応[a] （平均点）	24hr[b]	0	0	0	5.2	0	0	0	0	0
	48hr	0	0	0	4.0	0	0	0	0	0
	72hr	0	0	0	3.8	0	0	0	0	0
陽性率（%）[c]		0	0	0	100	NC	NC	NC	NC	NC

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン、NC：算出できず

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：惹起後の時間

c)：（感作性陽性動物数/惹起動物数）× 100

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.1B **皮膚感作性試験** 報告書の題名：M512101のモルモットにおける皮膚感作性試験（追加試験）

動物種/系統：モルモット/Slc:Hartley 投与期間/投与方法；一次感作：1日1回、3日間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/6週齢 二次感作：単回48時間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.1-4

惹起 ：単回24時間 GLP適用：適

溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤）

陽性対照物質：白色ワセリン

投与量；一次感作処置：0.1 mL、二次感作処置：0.2 mL、惹起処置：0.01 mL

特記事項：試験方法はAdjuvant and Patch testに従い、皮膚反応の判定はSatoらの判定基準に準拠した。

陽性対照物質として、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン（DNCB）を使用した。

感作物質		4%M512101		0.5%DNCB		—	
惹起物質		M512101 プラセボ	4%M512101	0.1%DNCB	白色 ワセリン	M512101 プラセボ	4%M512101
動物数		M：10	M：10	M：5	M：5	M：5	M：5
皮膚反応[a] （平均点）	24hr[b]	0	0	4.0	0	0	0
	48hr	0	0	4.0	0	0	0
陽性率（%）[c]		0	0	100	NC	NC	NC

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン、NC：算出できず

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：惹起後の時間

c)：（感作性陽性動物数/惹起動物数）× 100

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.2A **光毒性試験** 報告書の題名：M5121のBalb/ 3T3 clone A31を用いる*in vitro*光毒性試験

細胞株：マウス由来線維芽細胞株（Balb/ 3T3 clone A31） 独立して実施した試験数：2 試験番号：[redacted]

代謝活性化系：－ プレート数：2 CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-1

溶媒；被験物質 ：DMSO 分析細胞数/培養：－ GLP適用：適

比較対照物質：DMSOで溶解後、EBSS（アール緩衝液）で希釈 処理年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

陽性対照物質：EBSS（アール緩衝液）

処理：OECDガイドライン432（案）に準拠した。

照射用及び非照射用に2枚のプレートを準備し、種々の濃度の被験物質液にて1時間培養し、Dr.Hönle社製ソーラーシュミレーターSOL500にて5 J/cm^2（1.7 mW/cm^2、50分間）で光照射した。その後、約22時間培養し、ニュートラルレッド法にて生細胞を測定した。

細胞毒性；非照射処理では、細胞毒性なし。照射処理では、0.781～50 μg/mLまで用量依存的な細胞毒性有あり。

光毒性 ：偽陽性

特記事項：比較対照物質としてナジフロキサシン、陽性対照物質としてクロルプロマジン塩酸塩（CPZ）を使用した。

用量設定試験						
被験物質	照射の有無	濃度（μg/mL）	非照射処理の IC_{50}（μg/mL）a)	照射処理の IC_{50}（μg/mL）a)	PIF値b)	MPE値c)
M5121	－ ＋	0.781～100	―	―	―	0.123
ナジフロキサシン	－ ＋	0.781～100	―	26.66	―	0.293

CPZ：クロルプロマジン塩酸塩

―：算出できず。

a)：ニュートラルレッド法を用いて算出。

b)：非照射処理のIC_{50}に対する照射処理のIC_{50}の比

c)：非照射処理と照射処理の用量反応曲線の形の相違が加味された指標

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.2A **光毒性試験（続き）**

本試験						
被験物質	照射の有無	濃度（μg/mL）	非照射処理の IC_{50}（μg/mL）[a)]	照射処理の IC_{50}（μg/mL）[a)]	PIF値[b)]	MPE値[c)]
M5121	−	0.781～100	—	—	—	0.121
	+					
CPZ	−	5.85～100	16.72	1.207	13.854	0.478
	+	0.228～3.90				
ナジフロキサシン	−	0.781～100	—	22.65	—	0.293
	+					
CPZ	−	5.85～100	18.21	1.383	13.167	0.469
	+	0.228～3.90				

CPZ：クロルプロマジン塩酸塩

a)：ニュートラルレッド法を用いて算出。

b)：非照射処理のIC_{50}に対する照射処理のIC_{50}の比

c)：非照射処理と照射処理の用量反応曲線の形の相違が加味された指標

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.2B **光毒性試験** 報告書の題名：M512101のモルモットにおける皮膚光毒性試験

動物種/系統：モルモット/Crj:Hartley 投与期間/投与方法：単回30分間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雌/6週齢 溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤） CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-2

投与量：0.05 mL 陽性対照物質：アセトン GLP適用：適

特記事項：試験方法は森川らの法に従い、皮膚反応の判定はDraizeの判定基準に準拠した。
陽性対照物質として、8-メトキシソラレン（8-MOP）を使用した。

被験物質		M512101 プラセボ		1%M512101		2%M512101		1%8-MOP		アセトン	
動物数		F：10		F：10		F：10		F：5		F：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応[a]（平均点）	24hr[b]	0	0	0	0	0	0	4.0	0	0	0
	48hr	0	0	0	0	0	0	4.0	0	0	0
	72hr	0	0	0	0	0	0	3.6	0	0	0
陽性率（%）[c]		0	NC	0	NC	0	NC	100	NC	0	NC

8-MOP：8-メトキシソラレン、NC：算出できず

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：光照射後の時間

c)：（光毒性陽性動物数/使用動物数）× 100

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.2C **光毒性試験** 報告書の題名：M512101のモルモットにおける皮膚光毒性試験（追加試験）

動物種/系統：モルモット/Slc:Hartley 投与期間/投与方法：単回30分間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/6週齢 溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤） CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-3

投与量：0.05 mL 陽性対照物質：アセトン GLP適用：適

特記事項：試験方法は森川らの法に従い、皮膚反応の判定はDraizeの判定基準に準拠した。
陽性対照物質として、8-メトキシソラレン（8-MOP）を使用した。

被験物質		M512101 プラセボ		4%M512101		1%8-MOP		アセトン	
動物数		M：10		M：10		M：5		M：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応[a]（平均点）	24hr[b]	0	0	0	0	3.0	0	0	0
	48hr	0	0	0	0	3.0	0	0	0
	72hr	0	0	0	0	3.0	0	0	0
陽性率（%）[c]		0	NC	0	NC	100	NC	0	NC

8-MOP：8-メトキシソラレン、NC：算出できず

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：光照射後の時間

c)：（光毒性陽性動物数/使用動物数）× 100

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.3A **光感作性試験** 報告書の題名：M512101のモルモットにおける皮膚光感作性試験

動物種/系統：モルモット/Crj:Hartley 投与期間/投与方法；感作：1日1回（30分間）、5日間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雌/6週齢 惹起：単回30分間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-4

溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤） GLP適用：適

陽性対照物質：エタノール

投与量；感作処置：0.1 mL、惹起処置：0.02 mL

特記事項：試験方法はAdjuvant and Strip法に従い、皮膚反応の判定はSatoらの判定基準に準拠した。

陽性対照物質として、3,3’,4’,5-テトラクロロサリチルアニリド（TCSA）を使用した。

感作物質		M512101 プラセボ		1%M512101		2%M512101		1%TCSA				—					
惹起物質		M512101 プラセボ		1%M512101		2%M512101		1%TCSA		エタノール		M512101 プラセボ		1%M512101		2%M512101	
動物数		F：10		F：10		F：10		F：5		F：5		F：5		F：5		F：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応[a]（平均点）	24hr[b]	0	0	0	0	0	0	4.0	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0
	48hr	0	0	0	0	0	0	5.0	2.2	0	0	0	0	0	0	0	0
	72hr	0	0	0	0	0	0	4.8	3.0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性率（%）[c]		0	NC	0	NC	0	NC	100	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

TCSA：3,3’,4’,5-テトラクロロサリチルアニリド、NC：算出できず

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：光惹起後の時間

c)：（光感作性陽性動物数/光惹起動物数）× 100

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.3B **光感作性試験** 報告書の題名：M512101のモルモットにおける皮膚光感作性試験（追加試験）

動物種/系統：モルモット/Slc:Hartley 投与期間/投与方法；感作：1日1回（30分間）、5日間 試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/6週齢 惹起：単回30分間 CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-5

溶媒/投与形態；被験物質：製剤（ローション剤） GLP適用：適

陽性対照物質：エタノール

投与量；感作処置：0.1 mL、惹起処置：0.02 mL

特記事項：試験方法はAdjuvant and Strip法に従い、皮膚反応の判定はSatoらの判定基準に準拠した。

陽性対照物質として、6-メチルクマリン（6-MC）を使用した。

感作物質		4%M512101				1%6-MC				—			
惹起物質		M512101 プラセボ		4%M512101		1%6-MC		エタノール		M512101 プラセボ		4%M512101	
動物数		M：10		M：10		M：5		M：5		M：5		M：5	
紫外線照射		有	無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
皮膚反応[a]	24hr[b]	0	0	0	0	3.0	0	0	0	0	0	0	0
（平均点）	48hr	0	0	0	0	3.0	0	0	0	0	0	0	0
陽性率（%）[c]		0	NC	0	NC	100	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

6-MC：6-メチルクマリン、NC：算出できず

NA：実施せず。

a)：評点の総和/適用箇所数

b)：光惹起後の時間

c)：（光感作性陽性動物数/光惹起動物数）× 100

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.4 **光遺伝毒性試験** 報告書の題名：M5121のほ乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験

試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる*in vitro*染色体異常試験　独立して実施した試験数：1　試験番号：[redacted]

細胞株：チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）　プレート数：2　CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-6

代謝活性化系：－　分析細胞数/培養：100　GLP適用：適

溶媒；被験物質：DMSO　処理年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

比較対照物質：DMSOで溶解後、HBSS（ハンクス緩衝液）で希釈

陽性対照：注射用水で溶解後、HBSS（ハンクス緩衝液）で希釈（MMC）、
エタノールで溶解後、HBSS（ハンクス緩衝液）で希釈（8-MOP）

処理：照射用及び非照射用に2枚のプレートを準備し、種々の濃度の被験物質液にて1時間培養し、Dr.Hönle社製ソーラーシュミレーターSOL500にて5 J/cm^2（1.7 mW/cm^2、50分間）で光照射した。その後、約24時間培養し、染色体標本を作製し、観察した。

細胞毒性：非照射で細胞毒性なし。照射で6.25 μg/mL以上で認められた。

遺伝毒性：なし

特記事項：比較対照物質としてナジフロキサシン、陽性対照物質としてマイトマイシンC（MMC）及びキサントトキシン（8-MOP）使用した。

照射	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞生存率（%）[a]	異常細胞の出現率（%）	
				構造異常[b]	数的異常[c]
照射あり	媒体[d]	0	100.0	8.5	0.0
	M5121	3.13	109.6	9.5	0.0
		6.25	78.1	9.0	0.0
		12.5	83.6	10.5	0.0
		25.0	58.9	9.0	0.5
	8-MOP	0.005	86.4	50.5*	0.0
照射なし	媒体	0	100.0	2.0	0.0
	M5121	50.0	112.8	3.5	0.0
	8-MOP	0.005	114.7	4.5	0.0
	MMC	0.2	89.7	32.0*	0.5

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.4 **光遺伝毒性試験（続き）**

照射	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞生存率（%）[a)]	異常細胞の出現率（%）	
				構造異常[b)]	数的異常[c)]
照射あり	媒体[d)]	0	100.0	9.0 †	0.0
	ナジフロキサシン	3.13	92.0	14.5	0.0
		6.25	57.0	42.0*	0.0
		12.5	43.0	53.5*	0.0
	8-MOP	0.005	61.0	52.5*	0.0
照射なし	媒体	0	100.0	2.0	0.0
	ナジフロキサシン	25.0	79.9	3.0	0.0
	8-MOP	0.005	72.3	3.0	0.5
	MMC	0.2	54.6	38.0*	0.0

8-MOP：キサントトキシン、MMC：マイトマイシンC

a)：ヘモサイトメーターを用いたセルカウントにて算出。b)：異常細胞の出現率（%）、c)：倍数性細胞の出現率（%）

d)：HBSS（ハンクス緩衝液）

*：$p<0.025$ (Fisher's exact test)、†：$p<0.025$ (Cochran-Armitage trend test)

2.6.7.17 **その他の毒性試験** 被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.5 **関節毒性試験** 報告書の題名：M5121の幼若ビーグル犬における1週間反復皮下投与による関節毒性試験

動物種/系統：ビーグル犬 投与期間：1週間 試験番号：[redacted]

試験開始週齢：3カ月齢 休薬期間：なし CTDにおける記載箇所：4.2.3.7.7-8

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 投与方法：皮下投与 GLP適用：適

溶媒/投与形態：pH10.5～10.8に調整した注射用水

特記事項：投与用量はM5121の幼若ビーグル犬における1週間反復皮下投与による関節毒性予備試験（試験番号：[redacted]）の結果を参照した。

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	1.25	5	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3
トキシコキネティクス：AUC_{0-24}（ng･hr/mL）				
Day1	NA	295	478	1302
Day7	NA	422	1063	2836
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）				
Day1	NA	47.0	96.6	303
Day7	NA	43.2	106	344
特記すべき所見				
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
体重（%）	－	－	－	－
摂餌量（%）	－	－	－	－
一般状態				
泣鳴	0	3	3	3
投与部皮膚の腫脹	0	0	0	2

2.6.7.17 **その他の毒性試験**　　被験物質：オゼノキサシン

2.6.7.17.2 **その他の試験**

2.6.7.17.2.5　**関節毒性試験（続き）**

投与量 （mg/kg/日）	0（対照）	1.25	5	20
動物数	M:3	M:3	M:3	M:3
剖検				
肺　灰白色斑	0	0	1	1
投与部位（皮下）				
暗赤色斑	1	3	3	2
黄白色斑	0	0	2	3
肥厚	0	0	0	2
病理組織学的検査	―	―	―	―

NA：実施せず