目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 17
2.6.6.5 がん原性試験 19
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 22
2.6.6.7 局所刺激性試験 26
2.6.6.8 その他の毒性試験 26
2.6.6.9 考察及び結論 28
2.6.6.10 図表 41
2.6.6.11 参考文献 41

略語一覧表

語句略語	語句略語内容
ALT	alanine transaminase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
AST	aspartate transaminase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-t} は時間 0 から t（hr）までの AUC
b.i.d.	bis in die：1 日 2 回投与
cAMP	cyclic adenosine monophosphate：環状アデノシン一リン酸
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
EC_{50}	50% effective concentration：50%効果濃度
EP_4 受容体	prostaglandin E_2 receptor subtype 4：4 型プロスタグランジン E_2 受容体
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IP 受容体	prostacyclin receptor：プロスタサイクリン受容体
MPE	mean photo effect：平均光作用
NOAEL	no-observed adverse effect level：無毒性量
NOEL	no-observed effect level：無影響量
PGE_2	prostaglandin E_2：プロスタグランジン E_2
PGI_2	prostacyclin; prostaglandin I_2：プロスタサイクリン
PIF	photo irritation factor：光毒性係数
T_3	triiodothyronine：トリヨードサイロニン
T_4	thyroxin：サイロキシン
TRH	thyrotropin-releasing hormone：甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UVA	ultraviolet A：紫外線 A

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

セレキシパグについて、新有効成分含有医薬品の製造販売承認申請に必要な毒性試験として単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した（表 2.6.6.1-1）。

マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性試験用量設定試験）、生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）予備試験、幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験及び不純物に関する毒性試験を除いて、いずれも医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

また、主要な試験については、セレキシパグ及び活性代謝物である MRE-269 について血漿中濃度を測定し、全身曝露を評価した。

表 2.6.6.1-1 セレキシパグの毒性試験プログラム一覧（1/2）

試験の種類	投与経路・期間	動物種	被験物質	GLP 適用
単回投与毒性試験	静脈内・単回	マウス	原薬	適
	経口・単回	ラット	原薬	適
	静脈内・単回	ラット	原薬	適
	経口・単回	イヌ	原薬	適
反復投与毒性試験	経口・4 週間（がん原性試験用量設定試験）	マウス	原薬	不適
	経口・13 週間（がん原性試験用量設定試験）	マウス	原薬	適
	経口・4 週間	ラット	原薬	適
	経口・4 週間＋4 週間休薬	ラット	原薬	適
	経口・26 週間＋4 週間休薬	ラット	原薬	適
	経口・2 週間	イヌ	原薬	適
	経口・4 週間＋4 週間休薬	イヌ	原薬	適
	経口・39 週間	イヌ	原薬	適
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	原薬	適
染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	原薬	適
小核試験	経口・2 日間	マウス	原薬	適
コメットアッセイ	経口・3 日間	ラット	原薬	適
がん原性試験				
長期がん原性試験	経口・104 週間	マウス	原薬	適
	経口・104 週間	ラット	原薬	適

表 2.6.6.1-1 セレキシパグの毒性試験プログラム一覧（2/2）

試験の種類	投与経路・期間	動物種	被験物質	GLP 適用
生殖発生毒性試験				
受胎能及び初期胚発生に関する試験	経口	ラット	原薬	適
胚・胎児発生に関する試験	経口（妊娠ラット・予備試験）	ラット	原薬	不適
	経口	ラット	原薬	適
	経口（非妊娠ウサギ・予備試験）	ウサギ	原薬	不適
	経口（妊娠ウサギ・予備試験）	ウサギ	原薬	不適
	経口	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に関する試験	経口	ラット	原薬	適
新生児を用いた試験	経口・4 週間	イヌ（幼若）	原薬	不適
	経口・39 週間	イヌ（幼若）	原薬	適
局所刺激性試験	静脈内／静脈周囲・単回	ウサギ	原薬	適
その他の毒性試験				
毒性発現機序に関する試験				
肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに対する影響検討試験	経口・28 日間	マウス	原薬	適
代謝物の毒性試験				
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	活性代謝物（MRE-269）	適
染色体異常試験	*in vitro*	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	活性代謝物（MRE-269）	適
不純物の毒性試験				
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	不純物 [a]	不適 [b]
その他の試験				
光毒性試験	*in vitro*	マウス線維芽細胞	原薬	適
	in vitro	マウス線維芽細胞	活性代謝物（MRE-269）	適

a : MRE-7300、MRE-7301、MRE-7307、MRE-9300、MRE-9301、MRE-9302、MRE-9304、MRE-9305 及び MRE-9306
b : MRE-7300、MRE-7301、MRE-7307、MRE-9300、MRE-9301 及び MRE-9302 については「有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準」（昭和 63 年労働省公示第 76 号、平成 12 年 3 月 29 日一部改正）に従って実施

（1） 単回投与毒性試験

ラットに経口投与した際の概略の致死量は 500 mg/kg であり、腹臥位、側臥位、活動性低下、筋緊張低下、呼吸数の増加、体温低下及び潮紅が認められた。

イヌに経口投与した際の概略の致死量は 2000 mg/kg であり、腸重積が死因であった。同群では頻脈及び潮紅が認められたほか、20 mg/kg 以上の投与群で下痢便及び水様便が認められた。

マウス及びラットに静脈内投与した際の概略の致死量は共に 40 mg/kg 超であり、40 mg/kg 投与群で尾部の脱落が認められた。

（2） 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いてセレキシパグの反復投与毒性をそれぞれ 13 週、26 週及び 39 週まで経口投与して評価した。また一部の試験では休薬群を設けて、投与により誘発された変化の回復性を確認した。なお、無毒性量（NOAEL）の評価にあたり、潮紅についてはセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用を反映した変化と考え、毒性とは判断しなかった。一方、活動性低下や筋緊張低下など血圧低下の影響が窺われる変化は毒性として評価した。

1） マウス反復投与毒性試験

13 週間反復経口投与毒性試験（用量：0、100、300 及び 500 mg/kg）において、300 mg/kg 以上の投与群で潮紅、筋緊張低下、総コレステロールの高値及び小葉中心性の肝細胞肥大、500 mg/kg 投与群ではいずり姿勢、眼脂並びにクレアチンキナーゼ（CK）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値が認められた。以上より、NOAEL は 100 mg/kg と判断した。

2） ラット反復投与毒性試験

4 週間反復経口投与毒性試験（用量：0、20、60 及び 180 mg/kg）では 20 mg/kg 以上の投与群で血小板数の低値及び肺胞内の出血が認められたことから、NOAEL は 20 mg/kg 未満と判断した。4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（用量：0、2、6 及び 60 mg/kg）では、60 mg/kg 投与群で血小板数の低値が認められたが、6 mg/kg 投与群では潮紅のみが観察され、セレキシパグ投与による毒性変化が認められなかったことから、NOAEL は 6 mg/kg と判断した。26 週間反復経口投与毒性試験（用量：0、6、25 及び 100 mg/kg）では、6 mg/kg 以上の投与群で潮紅が、25 mg/kg 以上の投与群で副腎の球状帯の肥大、唾液腺（顎下腺）の腺房細胞の肥大及び甲状腺濾胞細胞のびまん性過形成がそれぞれ認められた。また、100 mg/kg 投与群で筋緊張低下、はいずり姿勢、体重増加抑制、血小板数の低値、フィブリノーゲン量の高値、乳腺腺房細胞のびまん性過形成、肝臓における小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。以上より、NOAEL は 6 mg/kg と判断した。

3） イヌ反復投与毒性試験

2 週間反復経口投与毒性試験（用量：0、2、6 及び 20 mg/kg）では、20 mg/kg 投与群で腸重積による死亡が認められた。6 mg/kg 以上の投与群で下痢便、血便、ゼリー状便、活動性低下、摂餌量の低値及び体重の増加抑制又は減少が認められたほか、胸腺の皮質領域の減少、骨髄造血組織の減少及び線維化が認められた。以上より、NOAEL は 2 mg/kg と判断した。4 週間反復経口投与毒性試験（用量：0、1.5、3 及び 6 mg/kg）では、3 mg/kg 以上の投与群でゼリー状便、黒褐色便、血便、骨形成の亢進及び骨髄の線維化が認められ、6 mg/kg 投与群では腸重積及び骨髄造血組織の減少が認められた。以上より、NOAEL は 1.5 mg/kg と判断した。イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（用量：0、1、2 及び 4 mg/kg）では、4 mg/kg 投与群で脱肛と腸重積が認められ、瀕死期安楽殺処分例を生じた。1 mg/kg 以上の投与群で骨髄造血組織の増加及び骨形成の亢進が認められ、4 mg/kg 投与群では潮紅及び骨髄の線維化が認められた。以上より、NOAEL は 1 mg/kg 未満と判断した。

（3） 遺伝毒性試験

In vitro 試験において、細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であったが、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、細胞毒性が認められる濃度において代謝活性化系非存在下で染色体の構造異常誘発性が認められた。*In vivo* 試験としてマウスを用いる小核試験及びラットを用いるコメットアッセイを実施した結果、いずれの試験も陰性であった。

（4） がん原性試験

1） マウス長期がん原性試験

24 ヵ月間がん原性試験（用量：0、125、250 及び 500 mg/kg）において、250 mg/kg 以上の投与群で甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加が認められ、関連する変化として 125 mg/kg 以上の投与群で甲状腺濾胞細胞の過形成ないしは肥大が認められた。非腫瘍性変化としては、125 mg/kg 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。甲状腺腫瘍に関しては別途機序検討試験を行い、ヒトへの外挿性を評価した。

2） ラット長期発がん性試験

24 ヵ月間がん原性試験（用量：0、10、30 及び 100 mg/kg）において、100 mg/kg 投与群で精巣のライディッヒ細胞の腺腫及び過形成の増加がわずかに認められた。ラットとヒトの間にはライディッヒ細胞の生理学的特徴に大きな差異が存在すること、さらに広い安全域が確認されたことから、本変化が直ちににヒトへの直接的なリスクを示唆するものではないと考えられた。非腫瘍性変化としては、30 mg/kg 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。また、投与期間終了時の眼科学的検査において、30 mg/kg 以上の投与群で網膜の小動脈の拡張及び蛇行が認められた。

（5） 生殖発生毒性試験

1） 受胎能、胚・胎児発生及び初期胚発生に関する試験

ラットを用いた試験（用量：0、6、20 及び 60 mg/kg）において、20 mg/kg 以上の投与群で親動物に筋緊張低下及び摂餌量の低値が認められ、60 mg/kg 投与群の雄で体重の増加抑制が、雌で性周期の延長が認められた。生殖能及び胎児の発育状態にセレキシパグ投与の影響が認められなかったことから、親動物の一般毒性に対する NOAEL は 6 mg/kg、生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL は、いずれも 60 mg/kg と判断した。

2） 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた試験（用量：0、2、6 及び 20 mg/kg）では、20 mg/kg 投与群で母動物に筋緊張低下、摂餌量の低値及び体重の増加抑制が認められ、生殖能では生存胎児の平均体重の低値が認められたことから、母動物の一般毒性、生殖能並びに胚・胎児に対する NOAEL は、いずれも 6 mg/kg と判断した。

ウサギを用いた試験（用量：0、3、10 及び 30 mg/kg）では、30 mg/kg 投与群で母動物に呼吸数の増加、活動性低下、摂餌量の低値（投与初期のみ）、体重減少及び肛門周囲の被毛の汚れが認

められたが、生殖能及び胎児の発生にはセレキシパグ投与の影響が認められなかったことから、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 10 mg/kg、生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL は 30 mg/kg と判断した。

3） 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた試験（用量：0、2、6 及び 20 mg/kg）では、20 mg/kg 投与群で母動物に筋緊張低下、摂餌量の低値及び体重の増加抑制が認められたが、生殖能及び出生児の発達にセレキシパグ投与の影響は認められなかったことから、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 6 mg/kg、生殖能及び出生児に対する NOAEL は 20 mg/kg と判断した。

4） 新生児を用いた試験

27～32 日齢のイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験［用量：0、1、3 及び 6（投与 42 日以降は 4） mg/kg］では、体重の増加抑制に起因した性成熟の遅れ及び骨端成長板の閉鎖遅延が観察された。その他、成熟動物と同様に消化管、骨組織及び骨髄の変化が観察されたが、幼若動物に特異的な新たな毒性変化は認められなかった。1 mg/kg 投与群で骨組織の変化が認められたことから、NOAEL は成熟イヌの 39 週間試験と同様 1 mg/kg 未満と判断した。

（6） 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験（投与液濃度：0、8 及び 40 μg/mL、投与量：静脈内 10 mL、静脈周囲 0.5 mL）において、セレキシパグは局所刺激性を示さなかった。

（7） その他の毒性試験

1） 毒性発現機序検討

a) 肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに対する影響検討試験

マウスがん原性試験において認められた甲状腺濾胞細胞腫瘍の発現機序を解明するため、マウスを用いて 4 週間反復経口投与（用量：0、62.5、125、250 及び 400 mg/kg）による肝薬物代謝酵素の誘導及び甲状腺関連ホルモンへの影響を検討した。62.5 mg/kg 以上の投与群で肝薬物代謝酵素活性の増加が、125 mg/kg 以上の投与群でシトクロム P-450（CYP）含量の増加が、250 mg/kg 以上の投与群でサイロキシンウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（T_4 UGT）活性の増加、血漿中トリヨードサイロニン（T_3）濃度及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度の増加が認められた。

以上の結果から、マウスがん原性試験で認められた甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加は、肝臓で T_4 UGT をはじめとした薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンの代謝が促進されることによるフィードバック機構を介した変化と推察された。げっ歯類は甲状腺ホルモンの変動に対する感受性が高く、また肝薬物代謝酵素の誘導を介したげっ歯類の甲状腺腫瘍はヒトへの外挿性に乏しい変化とされていることから、マウスで認められた甲状腺腫瘍の増加はげっ歯類に特異的な変化と推察された。

2） 代謝物の毒性試験

a) 復帰突然変異試験及び染色体異常試験

セレキシパグの活性代謝物である MRE-269 について、*in vitro* 試験において細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を行った結果、いずれも陰性であった。

3） 不純物の毒性試験

セレキシパグの製造工程及びセレキシパグに含まれる不純物として管理する MRE-7300、MRE-7301、MRE-7307、MRE-9300、MRE-9301、MRE-9302、MRE-9304、MRE-9305 及び MRE-9306 について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した結果、いずれも陰性であった。

4） 光毒性試験

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）を用いた *in vitro* 光毒性試験において、セレキシパグ及び MRE-269 は光毒性を示した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 マウス単回静脈内投与毒性試験（試験番号TX-1341、資料番号 4.2.3.1-1、評価資料）

1 群雌雄各 5 例の Slc:ddY マウスにセレキシパグを 0（対照群）、10、20 及び 40 mg/kg（投与可能な最大量）の用量で静脈内投与し、投与後 14 日まで観察した後、剖検した。

セレキシパグ投与に起因した死亡は認められなかった。

一般状態の変化として、投与直後より 10 mg/kg 以上の投与群で耳介及び尾部の潮紅が、20 mg/kg 以上の投与群で活動性低下が、40 mg/kg 投与群で腹臥位が認められた。これらの変化のうち、活動性低下及び腹臥位は投与後 1 時間までに消失したが、潮紅は投与後 6 時間まで認められた。なお、潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考えられた。40 mg/kg 投与群では緑色尿も認められたが、投与後 2 時間までに消失した。これらの変化に加え、投与部位（尾部）において、10 mg/kg 以上の投与群で尾部の色調変化（赤紫色、紫色）、腫脹及び血管の色調変化が、40 mg/kg 投与群で尾部の黒色化、脱落、出血痕、痂皮形成及び瘢痕が認められた。病理組織学的検査では、尾部において 10 mg/kg 以上の投与群で真皮の浮腫、静脈内血栓及び真皮又は皮下組織への炎症性細胞浸潤が、40 mg/kg 投与群で表皮の小壊死巣及び皮下組織の小線維化巣が認められた。40 mg/kg 投与群の尾部の脱落が認められた動物では、広範な壊死巣及び表皮の肥厚が認められた。体重において、特記すべき変化は認められなかった。

以上、マウスの静脈内投与による概略の致死量は 40 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.2 ラット単回経口投与毒性試験（試験番号TX-1305、資料番号 4.2.3.1-2、評価資料）

1 群雌雄各 5 例の Slc:SD ラットにセレキシパグを 0（対照群）、125、250、500 及び 1000 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 14 日まで観察した後、剖検した。

セレキシパグ投与に起因して、500 mg/kg 投与群で雄 2 例及び雌全例、1000 mg/kg 投与群で雌雄全例が投与 5 日後までに死亡した。死亡動物では、生存動物で認められた下記の変化に加えてチ

アノーゼが認められたほか、剖検では消化管内の白色泥様物、肺の暗赤色化及び腺胃の暗赤色点が、病理組織学的検査では肺のうっ血及び水腫が認められたほか、腺胃のびらん及び粘膜固有層の炎症性細胞浸潤も認められた。また、投与翌日に 125 mg/kg 投与群の雄 1 例が投与過誤のため死亡した。

生存動物の一般状態の変化として、125 mg/kg 以上の投与群で腹臥位、側臥位、活動性低下、筋緊張低下、体温低下、流涙、立毛、便量の減少又は無便及び被毛の汚れ（眼・鼻・口周囲、会陰部又は肛門）が、250 mg/kg 以上の投与群で粗毛、軟便又は下痢便及び尿の色調変化（黄白色又は黄褐色）が、500 mg/kg 以上の投与群で呼吸数の増加及び流涎が認められた。また、250 mg/kg 投与群では呼吸数の低下も認められた。これらの投与群では耳介、四肢又は全身の潮紅も認められ、セレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考えられた。さらに、投与後 2 日より 250 mg/kg 以上の投与群で尾先端部の色調変化（紫色、褐色又は黒色）が継続して認められ、250 mg/kg 投与群では尾先端部が脱落した個体も観察された。これらの変化に加えて、125 mg/kg 投与群で体重増加量の低値が投与翌日から投与後 3 日まで認められ、250 mg/kg 以上の投与群では投与翌々日まで体重減少が認められた。剖検では、250 mg/kg 以上の投与群で前述の尾先端部の黒色化が認められ、250 mg/kg 投与群では尾先端部の脱落が確認された。病理組織学的検査では、250 mg/kg 以上の投与群で尾先端部の皮下組織の炎症性細胞浸潤、表皮の肥厚及び皮下組織の壊死が認められた。

トキシコキネティクスでは、動物の死亡のため 500 mg/kg 以上の投与群で明確ではなかったが、セレキシパグ及び MRE-269 について、125 及び 250 mg/kg 投与群では投与用量に応じた最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から 24 時間における血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24hr}$）の増加が認められた。これらの用量では性差は認められなかった。

以上の結果より、ラットの経口投与による概略の致死量は 500 mg/kg と判断した。

2.6.6.2.3 ラット単回静脈内投与毒性試験（試験番号TX-1340、資料番号 4.2.3.1-3、評価資料）

1 群雌雄各 5 例の Slc:SD ラットにセレキシパグを 0（対照群）、10、20 及び 40 mg/kg（投与可能な最大量）の用量で静脈内投与し、投与後 14 日まで観察した後、剖検した。

セレキシパグ投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態の変化として、10 mg/kg 以上の投与群で腹臥位、活動性低下、筋緊張低下、流涙及び立毛が投与直後より認められたほか、耳介、四肢又は全身の潮紅も認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考えられた。さらに、投与当日には 20 mg/kg 以上の投与群で被毛の汚れが（会陰部）、40 mg/kg 投与群で尿の色調変化（赤色、赤褐色又は褐色）が認められ、投与翌日には 20 mg/kg 以上の投与群で便量の減少が認められた。また、投与部位（尾部）においては、投与当日より 20 mg/kg 以上の投与群で色調の変化（赤色、赤紫色又は紫色）が認められ、20 mg/kg 投与群では投与後 9 日には消失したものの、40 mg/kg 投与群では尾部が黒色を呈し、最終的には脱落した個体も観察された。これらの変化に加えて、40 mg/kg 投与群では体重減少が投与翌日に認められた。剖検では前述の尾部の黒色化及び脱落が確認され、同部位の病理組織学的検査では広範な壊死巣、皮下組織の炎症性細胞浸潤及び表皮の肥厚が認められた。

以上、ラットの単回静脈内投与による概略の致死量は 40 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.4 イヌ単回経口投与毒性試験（試験番号TX-1296、資料番号 4.2.3.1-4、評価資料）

1 群雄 2 例のビーグル犬に、セレキシパグを 20、200 及び 2000 mg/kg の用量で経口投与し、投与後 14 日まで観察した。

セレキシパグ投与に起因して、2000 mg/kg 投与群の 1 例が投与後 7 日に死亡した。死亡動物では、生存動物で認められた一般状態の変化に加えて、衰弱、側臥位及び被毛の汚れ（会陰部及び下顎部）が認められたほか、継続的な摂餌の廃絶及び体重の減少が認められた。剖検では腸重積が回腸に認められた。

生存動物の一般状態の変化として、投与当日より 20 mg/kg 投与群では吐気が認められた。また 20 mg/kg 以上の投与群で流涎、嘔吐、軟便、下痢便又は水様便及び便量の減少が、200 mg/kg 以上の投与群で活動性低下及び体温低下が、2000 mg/kg 投与群で頻脈及び潮紅が認められた。活動性低下、吐気、頻脈及び潮紅は投与翌日には消失し、流涎、体温低下及び嘔吐は投与後 2 日には消失した。便の異常は、20 及び 200 mg/kg 投与群では投与後 9 日には消失したが、2000 mg/kg 投与群ではその後も継続して認められた。なお、潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考えられた。これらの変化に加えて、20 mg/kg 以上の投与群で摂餌量の低値及び体重の減少が投与翌日から投与後 5 日まで認められた。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 について、20 及び 200 mg/kg 投与群では投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。一方、2000 mg/kg 投与群では投与用量に応じた曝露の増加は明確でなかった。

以上の結果より、イヌの経口投与による概略の致死量は 2000 mg/kg と判断した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（試験番号[redacted]-5938、資料番号 4.2.3.2-2、評価資料）

1 群雌雄各 10 例の B6C3F1/Crlj マウスにセレキシパグを 0（対照群）、100、300 及び 500 mg/kg の用量で 13 週間反復経口投与した。投与量は、マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（[redacted]-[redacted]299、資料番号 4.2.3.2-1）において 300 mg/kg 投与群で潮紅、筋緊張低下及び赤血球数の高値などの変化が観察されたが重篤な毒性を示さなかったことから、500 mg/kg を高用量とし、以下、300 及び 100 mg/kg を設定した。

500 mg/kg 投与群においてトキシコキネティクス用動物の雌 1 例が投与 3 日に死亡し、セレキシパグ投与の影響と考えられた。投与 90 日には、100 mg/kg 投与群においてトキシコキネティクス用動物の雄の 1 例が死亡したが、低用量群の 1 例のみであることから偶発的なものと判断した。

一般状態の変化としては、300 mg/kg 以上の投与群で四肢の潮紅及び筋緊張低下が、500 mg/kg 投与群ではいずり姿勢及び眼脂が投与 1 週に認められた。このうち、筋緊張低下、はいずり姿勢及び眼脂は投与 2 週以降には消失した。潮紅は投与期間を通して認められたが、セレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、摂餌量の低値が 100 mg/kg 以上の投与群で投与 1 週に認められ、投与 2 週以降もやや低く推移した。しかし

ながら、500 mg/kg 投与群で軽微な体重減少が認められた程度で、体重の推移には明らかな影響は認められず、毒性学的な意義の乏しい変化と考えられた。血液生化学的検査では、300 mg/kg 以上の投与群で総コレステロールの高値、500 mg/kg 投与群で CK 及び ALT の高値が認められた。総コレステロールの高値は 100 mg/kg 投与群でも認められたが、わずかな変動であり、病理組織学的検査に関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。病理組織学的検査では、300 mg/kg 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が認められ、肝臓の実重量及び比体重値の高値を伴っていた。眼科学的検査、血液学的検査及び剖検では、セレキシパグ投与に起因した明らかな変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも、C_{max} は 300 及び 500 mg/kg 投与群で同程度であったが、$AUC_{0\text{-}24hr}$ については投与用量に応じた増加が認められた。いずれの用量においても、反復投与によりセレキシパグ及び MRE-269 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の減少が認められた。性差は認められなかった。

以上の結果より、NOAEL は 100 mg/kg と判断した。

2.6.6.3.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（試験番号TX-1308、資料番号 4.2.3.2-3、評価資料）

1 群雌雄各 10 例の Slc:SD ラットにセレキシパグを 0（対照群）、20、60 及び 180 mg/kg の用量で 4 週間反復経口投与した。投与量は、ラット単回経口投与毒性試験（TX-1305、2.6.6.2.2 項参照）において 125 mg/kg 以上の投与群で活動性低下及び腹臥位などが認められ、250 mg/kg 以上の投与群では体重減少が認められたことから、反復投与であることを考慮して 180 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。

セレキシパグ投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態の変化として、20 mg/kg 以上の投与群で耳介、四肢又は全身の潮紅、立毛、流涙、流涎及び被毛の汚れが、60 mg/kg 以上の投与群で活動性低下、筋緊張低下及び腹臥位が、180 mg/kg 投与群では脱毛、軟便及び便量の減少ないしは無便が認められた。また 180 mg/kg 投与群では尾先端部の色調変化（黒色）及び脱落も認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、60 mg/kg 以上の投与群では体重の低値及び摂水量の高値が認められた。血液学的検査では 20 mg/kg 以上の投与群で血小板数の低値が認められた。血液生化学的検査では 60 mg/kg 以上の投与群で中性脂肪及び血糖の低値並びに総コレステロール及びカルシウムの高値が、180 mg/kg 投与群で総蛋白、アルブミン、α-グロブリン及び β-グロブリンの高値並びにカリウムの低値が認められた。尿検査では、60 mg/kg 以上の投与群で尿量の高値及びクロールの低値が、180 mg/kg 投与群でカリウムの低値が認められた。器官重量では、60 mg/kg 以上の投与群で副腎、肺、甲状腺の実重量又は比体重値の高値並びに前立腺の実重量の低値が、180 mg/kg 投与群で肝臓の実重量及び比体重値の高値並びに胸腺及び精巣上体の実重量又は比体重値の低値が認められた。剖検では 180 mg/kg 投与群の雌の 1 例で尾先端部の脱落が認められた。病理組織学的検査では 20 mg/kg 以上の投与群で肺胞内の出血が散見され、60 mg/kg 以上の投与群で副腎皮質の肥大が、180 mg/kg 投与群において肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。尾先端部が脱落した動物では皮下の線維組織の増加が修復像として認められた。また、小葉中心性の肝細胞肥大が認めら

れた動物では、電子顕微鏡検査において肝臓で滑面小胞体の増生が確認された。摂餌量及び眼科学的検査では異常は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 について、投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。反復投与による影響及び性差は認められなかった。

以上の結果より、NOAEL は 20 mg/kg 未満と判断した。

2.6.6.3.3 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（試験番号TX-1339、資料番号 4.2.3.2-4、評価資料）

Slc:SD ラットにセレキシパグを 0（対照群）、2、6 及び 60 mg/kg の用量で 4 週間反復経口投与した。投与量は、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（TX-1308、2.6.6.3.2 項参照）に基づいて血小板数の低値及び肺胞内の出血が明確に発現することが予想される用量として 60 mg/kg を高用量とした。また、これらの変化は同試験の 20 mg/kg 投与群でも認められたことから、より低用量として 6 及び 2 mg/kg を設定した。対照群及び 60 mg/kg 投与群は雌雄各 20 例、2 及び 6 mg/kg 投与群は雌雄各 10 例とし、投与期間終了後、対照群及び 60 mg/kg 投与群の雌雄各 10 例については 4 週間休薬して回復性の検討に供した。

セレキシパグ投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として 6 mg/kg 以上の投与群で耳介、四肢又は全身の潮紅が、60 mg/kg 投与群で立毛、流涙、紅涙、流涎、活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、被毛の汚れ（口周囲、下顎部）及び便量の減少が認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、60 mg/kg 投与群では体重及び摂餌量の低値並びに摂水量の高値が認められた。血液学的検査では 60 mg/kg 投与群で血小板数の低値が認められた。血液生化学的検査では 60 mg/kg 投与群で血糖の低値及びカルシウムの高値が認められた。血糖の低値は 2 mg/kg 投与群の雌でも有意であったが、用量相関性はなく、生理的変動範囲内の変化であったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。尿検査では 60 mg/kg 投与群で尿量の高値及びカリウムの低値が認められた。器官重量では 60 mg/kg 投与群で副腎、甲状腺、肝臓の実重量又は比体重値の高値並びに前立腺及び精嚢の実重量及び比体重値の低値が認められた。肝臓重量の高値は雌のみで認められた一方、雄では実重量の低値が認められたが、体重の低値に関連した変化と考えられた。病理組織学的検査では 60 mg/kg 投与群で副腎皮質の肥大が認められた。

4 週間の回復性試験では、60 mg/kg 投与群で体重の低値が認められたが、その推移自体は対照群と同等であった。また肝臓及び前立腺の実重量の低値も認められたが、体重の低値に関連した変化と考えられた。なお甲状腺の比体重値が高値を示したが、実重量の高値は消失した。そのほかの変化についてはいずれも回復又は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 について、投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。反復投与により、セレキシパグについては C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の減少が 6 mg/kg 投与群で認められ、MRE-269 については $AUC_{0\text{-}24hr}$ の減少が 2 及び 6 mg/kg 投与群で認められた。性差は明確でなかった。

以上の結果より、NOAEL は 6 mg/kg と判断した。なお、ラット 4 週間反復投与毒性試験（1）（TX-1308、2.6.6.3.2 項参照）で認められた肺の重量増加及び肺胞内の出血については本試験では認められなかった。

2.6.6.3.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（試験番号[redacted]-5895、資料番号 4.2.3.2-5、評価資料）

Crl:CD(SD)ラットにセレキシパグを 0（対照群）、6、25 及び 100 mg/kg の用量で 26 週間反復経口投与した。対照群並びに 25 及び 100 mg/kg 投与群はそれぞれ雌雄各 18 例、6 mg/kg 投与群は雌雄各 12 例とし、投与期間終了後、対照群並びに 25 及び 100 mg/kg 投与群のそれぞれ雌雄各 6 例については 4 週間休薬して回復性の検討に供した。投与量は、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（TX-1308、2.6.6.3.2 項参照）及び（2）（TX-1339、2.6.6.3.3 項参照）に基づいて設定した。すなわち、6 mg/kg 以下の投与群でセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかったが、20 mg/kg 以上の投与群で血小板数の低値等の変化が、60 mg/kg 以上の投与群で体重の低値等の変化が認められた。したがって、これらの変化が確実に発現する用量として 100 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。

投与期間中、高用量群の 1 例が死亡したが悪性リンパ腫によるものであり、自然発生性の変化と判断した。一般状態の変化として、6 mg/kg 以上の投与群で耳介及び四肢の潮紅が、25 mg/kg 以上の投与群で全身の潮紅が、100 mg/kg 投与群で流涙、流涎、筋緊張低下、はいずり姿勢、脱毛及び軟便がそれぞれ認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、25 mg/kg 以上の投与群では摂水量の高値、100 mg/kg 投与群では体重の低値も認められた。血液学的検査では 100 mg/kg 投与群でフィブリノーゲン量の高値及び血小板数の低値が認められた。血小板数の低値は 6 及び 25 mg/kg 投与群でも認められたが、ごく軽度な変動であり、他の血液凝固に関連するパラメータに変化は認められず、また病理組織学的検査でいずれの器官・組織にも出血性変化が認められなかったため、毒性学的意義は乏しいと判断した。血液生化学的検査では 100 mg/kg 投与群でアルカリホスファターゼ（ALP）及び総コレステロールの高値並びに中性脂肪、血糖及びカリウムの低値が認められた。尿検査では 25 mg/kg 以上の投与群で尿量及びカリウムの高値並びに浸透圧の低値が認められた。器官重量では 25 mg/kg 以上の投与群で副腎及び肝臓の実重量又は比体重値の高値が、100 mg/kg 投与群では唾液腺の実重量及び比体重値の高値が認められた。剖検では、一般状態観察で確認された脱毛以外に特記すべき変化は認められなかった。病理組織学的検査では、25 mg/kg 以上の投与群において副腎で球状帯の肥大の頻度及び程度の増加、唾液腺（顎下腺）で腺房細胞の肥大の発現頻度の増加及び甲状腺で濾胞上皮細胞のびまん性過形成が認められ、100 mg/kg 投与群において肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、乳腺で腺房細胞のびまん性過形成の程度の増強が認められた。摂餌量及び眼科学的検査では、異常は認められなかった。

4 週間の回復性試験では、100 mg/kg 投与群で体重の低値が認められたが、体重の増加量はむしろ高い値を示し、回復過程にあるものと考えられた。そのほかの変化はいずれも回復又は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 について、投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。反復投与により 25 mg/kg 以上の投与群の雄ではセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の減少が認められ、一方、6 mg/kg 以上の投与群の雌ではセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。性差については、投与 178 日のセレキシパグ及び MRE-269 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は雄に比べて雌で高値であった。

以上の結果より、NOAEL は 6 mg/kg と判断した。

2.6.6.3.5 イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（試験番号TX-1309、資料番号 4.2.3.2-6、評価資料）

1 群雌雄各 3 例のビーグル犬にセレキシパグを 0（対照群）、2、6 及び 20 mg/kg の用量で 2 週間反復経口投与した。投与量は、イヌ単回経口投与毒性試験（TX-1296、2.6.6.2.4 項参照）において 20 mg/kg 以上の用量で流涎、嘔吐、下痢便及び水様便などの症状が認められ、活性代謝物である MRE-269 は投与後 24 時間を経過しても C_{max} の 3 割を超える血漿中濃度が維持され、反復投与によってさらなる毒性の重篤化が予測されたことから、高用量を 20 mg/kg として、以下、公比的に設定した。

20 mg/kg 投与群で腸重積のため投与 6 日に雌 1 例、投与 13 日に雄 1 例が死亡し、投与 10 日には雄 1 例を瀕死期安楽殺処分した。これらの動物では空腸ないしは回腸の重積が認められ、腸重積に関連した回腸粘膜の暗赤色化が死亡動物で観察されたほか、暗赤色ないし黒色の泥状内容物が瀕死期安楽殺処分動物では空腸に、死亡動物では結腸から直腸にかけてそれぞれ認められた。

一般状態の変化として、6 mg/kg 以上の投与群で軟便（赤褐色、黒褐色及び褐色を含む）、下痢便（血便、赤褐色、黒褐色及び褐色を含む）、水様便、便量の減少、活動性低下及び体温低下が認められたほか、嘔吐並びにゼリー状便の発現頻度の増加も認められた。また、6 mg/kg 投与群では流涎も認められた。20 mg/kg 投与群では衰弱、削痩、側臥位、筋緊張低下、被毛の汚れ（肛門周囲）、無便、呼吸低下、異常発声及びケージ掻き動作も認められた。そのほか、2 mg/kg 投与群でも軟便及び下痢便が認められたが、被験物質投与との関連は明確でなかった。

6 mg/kg 以上の投与群で体重の減少ないしは増加抑制が認められ、20 mg/kg 投与群で顕著であった。6 mg/kg 以上の投与群で摂餌量の低値が、20 mg/kg 投与群で摂水量の低値がそれぞれ認められた。心電図検査では 20 mg/kg 投与群で QRS 及び QTc の延長が認められたが、血液生化学的検査で認められたカリウムの低値に起因したものと考えられた。血液学的検査では 6 mg/kg 以上の投与群で血小板数、白血球数及び好中球数の低値が認められたほか、20 mg/kg 投与群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。血液生化学的検査では 6 mg/kg 以上の投与群で α-グロブリン及びALTの高値、20 mg/kg投与群で総ビリルビンの高値並びに無機リン、ナトリウム、カリウム及びクロールの低値が認められた。また 6 mg/kg 投与群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の高値が認められた。尿検査では、6 mg/kg 以上の投与群で潜血及びカリウムの低値、20 mg/kg 投与群でナトリウム及びクロールの低値が認められた。カリウムの低値は 2 mg/kg 投与群でも認められたが、生理的な変動範囲内の変化であったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。器官重量では 6 mg/kg 以上の投与群で胸腺の実重量及び比体重値の低値が、20 mg/kg 投与群で副腎の実重量及び比体重値の高値がそれぞれ認められたほか、肝臓の実重量の

低値も認められた。剖検では 20 mg/kg 投与群で回腸の重積及び粘膜の暗赤色化が認められたほか、胸腺の萎縮及び肺の暗赤色巣が認められた。病理組織学的検査では 6 mg/kg 以上の投与群で大腿骨の骨梁及び骨膜における骨形成の亢進並びに骨髄造血組織の減少及び線維化、胸骨の骨梁における骨形成の亢進及び胸腺の皮質領域の減少が認められた。20 mg/kg 投与群では、胸腺の髄質領域の減少、下顎リンパ節の傍皮質領域及びリンパ濾胞領域の減少並びに赤血球貪食像の増加、胸骨の骨髄造血組織の減少及び線維化、唾液腺（舌下腺）の泡沫細胞と好中球の浸潤を伴った間質の水腫及び出血並びに腺房細胞の壊死が認められた。そのほか、肺で水腫を伴ううっ血、小出血巣及び巨核球の産生亢進、肝臓で栄養状態の悪化に起因した肝細胞のグリコーゲン顆粒の減少が認められた。20 mg/kg 投与群で観察された回腸の重積部位では粘膜の壊死、出血、うっ血、筋層及び漿膜における炎症性細胞の浸潤が認められ、腸間膜リンパ節では本変化あるいは投与期間中に観察された黒褐色便や血便を反映した赤血球の貪食像が 20 mg/kg 投与群で認められた。なお、腸間膜リンパ節では赤血球貪食像が 2 及び 6 mg/kg 投与群でも観察されたが、変化の程度に用量との相関性が認められず、関連する出血性の変化も確認できなかった。上記のほか、死亡動物では腸重積に関連した各種変化が認められたのに加え、一般状態の悪化及びストレスに起因した変化が認められた。

眼科学的検査ではセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。投与初日と投与 14 日で両パラメータに差は認められず、性差も認められなかった。

以上の結果より、NOAEL は 2 mg/kg と判断した。

2.6.6.3.6 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号TX-1360、資料番号 4.2.3.2-7、評価資料）

ビーグル犬にセレキシパグを 0（対照群）、1.5、3 及び 6 mg/kg の用量で 4 週間反復経口投与した。対照群並びに 3 及び 6 mg/kg 投与群はそれぞれ雌雄各 5 例、1.5 mg/kg 投与群は雌雄各 3 例とし、投与期間終了後、対照群並びに 3 及び 6 mg/kg 投与群のそれぞれ雌雄各 2 例については 4 週間休薬して回復性の検討に供した。投与量は、イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（TX-1309、2.6.6.3.5 項参照）において、6 mg/kg 投与群で体重減少、活動性低下、便の異常、胸腺の萎縮性変化及び骨髄造血組織の変化が、20 mg/kg 投与群で腸重積による死亡が認められたことから、より長期の投与であることを考慮して 6 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。

セレキシパグ投与に起因する死亡は認められなかった。

一般状態の変化として、3 mg/kg 投与群では嘔吐、軟便（黒褐色を含む）、下痢便（黒褐色を含む）、ゼリー状便、黒褐色便、血便及び便量の減少が認められ、特に軟便の頻度は顕著に増加した。嘔吐及び軟便は 1.5 mg/kg 投与群でも認められたが、対照群と同程度であった。6 mg/kg 投与群では上記所見の頻度及び程度が増強され、活動性低下及び赤褐色、褐色ないしは緑色の下痢便も認められた。そのほか、6 mg/kg 投与群の 1 例で削痩が認められ、同個体では体重、摂餌量及び摂水量の低値が認められたほか、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査で種々の異常が認められ、剖検時には後述するように腸重積が確認された。そのほかの個体については、全群を通じて体重、

摂餌量及び摂水量に異常は認められなかった。血液学的検査では 6 mg/kg 投与群で血小板数、白血球数、好中球数及び好中球比率の低値が認められた。血液生化学的検査では 1.5 mg/kg 以上の投与群でナトリウムの高値が認められたが、生理的な変動範囲内の変化と考えられた。また尿検査では 3 mg/kg 以上の投与群でナトリウム及びカリウムの低値が、6 mg/kg 投与群でクロールの低値がそれぞれ認められた。

器官重量測定では 6 mg/kg 投与群で副腎の実重量及び比体重値の高値が認められたほか、腸重積が認められた 6 mg/kg 投与群の 1 例では胸腺、肝臓、心臓、肺及び脾臓の実重量が低値を示した。なお、1.5 mg/kg 及び 3 mg/kg 投与群でも胸腺重量の有意な低値が認められたが、対照群で胸腺重量の高い個体が複数存在したための見かけ上の変動と考えられた。剖検では 6 mg/kg 投与群の 1 例で空腸の重積及び粘膜の暗赤色化並びにパイエル板の不明瞭化が認められたほか、腎臓皮髄境界部の黄白色化が認められた。病理組織学的検査では 3 mg/kg 以上の投与群において大腿骨の骨梁における骨形成の亢進及び骨髄造血組織の線維化が認められた。また 6 mg/kg 投与群で大腿骨の骨膜における骨形成の亢進及び骨髄における造血組織の減少が認められたほか、胸骨では骨髄造血組織の線維化が、脾臓では髄外造血の亢進が認められた。

上記のほか、剖検時に腸重積が観察された 1 例では、それに関連した空腸及び腸間膜リンパ節におけるうっ血、回腸の粘膜固有層及び筋層並びにパイエル板における褐色色素の沈着が認められた。また同個体では腸重積によるストレス並びに栄養状態及び全身状態の悪化との関連が示唆される所見として、胸腺における皮質及び髄質面積の減少、下顎部リンパ節における傍皮質領域の面積の減少、腸間膜リンパ節におけるリンパ濾胞及び傍皮質領域の面積の減少、パイエル板におけるリンパ濾胞及び濾胞間領域の面積の減少、肝臓クッパー細胞における褐色色素の沈着、肝細胞におけるグリコーゲン顆粒の減少、水腫性変性及び小葉辺縁性の空胞化、腎臓における近位直尿細管の空胞化、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少及び導管上皮細胞の空胞化、肺における気管支上皮細胞の空胞化、大腿四頭筋の萎縮、脾臓における動脈周囲リンパ鞘の面積減少、うっ血及び赤脾髄の褐色色素沈着の増加亢進、精巣における精子低形成及び多核巨細胞を伴う精細管の増加及び精巣上体における導管上皮の単細胞壊死が認められた。眼科学的検査及び心電図検査ではセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。投与初日と投与 10 日及び 24 日で両パラメータに明らかな差は認められず、性差も認められなかった。

4 週間の回復性試験では、大腿骨の骨梁における骨形成の亢進が 3 mg/kg 以上の投与群で、大腿骨の骨膜における骨形成の亢進が 6 mg/kg 投与群の 1 例で依然として認められたが、骨髄造血組織の線維化は消失しており、骨の変化については回復傾向が示唆された。そのほかの変化については良好な回復性が確認された。

以上の結果より、NOAEL は 1.5 mg/kg と判断した。

2.6.6.3.7 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（試験番号[redacted]-5896、資料番号 4.2.3.2-8、評価資料）

1 群雌雄各 6 例のビーグル犬にセレキシパグを 0（対照群）、1、2 及び 4 mg/kg の用量で反復経口投与した。1 群雌雄各 3 例は 26 週で剖検し、残りの 1 群雌雄各 3 例を 39 週で剖検した。投与量は、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（TX-1360、2.6.6.3.6 項参照）において 3 mg/kg 以上の投与群で便の異常が、6 mg/kg 投与群で体重減少が認められたことから、より長期の投与であること及び明確な毒性兆候を把握することを考慮して高用量を 4 mg/kg とし、以下、公比的に設定した。

投与期間中、4 mg/kg 投与群の雌 2 例を脱肛のため投与 24 日及び 124 日にそれぞれ瀕死期安楽殺処分した。これらの動物では血便、黒色便等の便の異常、被毛の汚れ（肛門周囲）、削痩、活動性低下及び摂餌量の低下に伴う体重の減少が認められたほか、一般状態の悪化に起因した種々の変化が血液学的検査及び血液生化学的検査で認められた。剖検では空腸の重積及び暗赤色化並びに胸腺の小型化が認められ、病理組織学的検査では重積していた部位に一致して出血性梗塞が認められたほか、骨髄では造血組織の増加（大腿骨及び胸骨）及び線維化（大腿骨）が、胸腺では萎縮が認められた。

生存動物では一般状態の変化として 2 mg/kg 以上の投与群で血便が、4 mg/kg 投与群で黒色便、黄緑色便及び無便が認められたほか、4 mg/kg 投与群では潮紅及び結膜の充血も認められた。体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検にセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。26 週間投与動物の病理組織学的検査では、骨髄造血組織の増加が 1 mg/kg 以上の投与群では胸骨で、2 mg/kg 以上の投与群では大腿骨で認められたほか、4 mg/kg 投与群では大腿骨における骨髄造血組織の線維化及び骨梁の骨形成の亢進が認められた。39 週間投与動物の病理組織学的検査では、1 mg/kg 以上の投与群で大腿骨の骨梁における骨形成の亢進、大腿骨及び胸骨における骨髄造血組織の増加が、4 mg/kg 投与群で大腿骨における骨髄造血組織の線維化が認められた。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 のいずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。投与初日と投与 26 週及び 39 週で両パラメータに明らかな差は認められず、性差も認められなかった。

以上の結果より、NOAEL は 1 mg/kg 未満と判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での*In Vitro*試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号TX-1299、資料番号 4.2.3.3.1-1、評価資料）

4 種類のネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、セレキシパグの遺伝子突然変異誘発性の有無を検討した。溶媒対照と比較して、復帰変異コロニー数が 2 倍以上増加し、用量依存性が認められるときを陽性とした。

試験用量は、最高用量を 5000 µg/plate として、以下公比 2 で 2500、1250、625、312.5、156.25、78.13 µg/plate の計 7 段階を設定した。

その結果、セレキシパグは全ての菌株において、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。したがって、セレキシパグは遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での*In Vitro*試験

2.6.6.4.2.1 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（試験番号TX-1304、資料番号 4.2.3.3.1-2、評価資料）

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）にセレキシパグを代謝活性化系の非存在下及び存在下で 6 時間、並びに代謝活性化系の非存在下で 24 及び 48 時間処理し、染色体異常誘発性を評価した。最高処理濃度は用量設定試験の結果を基に設定した。

その結果、セレキシパグは代謝活性化系非存在下の 6 時間処理において細胞毒性が認められ、所定の観察細胞数（200 細胞）が得られなかった 250 µg/mL で染色体の構造異常を有する細胞の出現率を 40.5%に増加させた。一方、代謝活性化系存在下の 6 時間処理、並びに代謝活性化系非存在下の 24 時間及び 48 時間処理では染色体の構造異常を有する細胞の出現率を増加させなかった。また、いずれの処理においても、倍数性異常を有する細胞の割合を増加させなかった。

以上の結果より、セレキシパグは本体自身が染色体異常誘発性を示すが、代謝活性化により染色体異常誘発性が消失すると考えられた。

2.6.6.4.3 哺乳動物系での*In Vivo*試験

2.6.6.4.3.1 マウス骨髄を用いる小核試験（試験番号TX-1321、資料番号 4.2.3.3.2-1、評価資料）

1 群 6 例の Slc:ddY 雄マウスにセレキシパグを 0（対照群）、62.5、125、250、500 及び 1000 mg/kg の用量で 1 日 1 回 2 日間経口投与した。投与量は、予備試験で半数以上死亡が認められた 1000 mg/kg を最高用量として、以下、公比的に設定した。

最終投与 24 時間後までに 500 mg/kg 投与群の 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の 5 例が死亡した。したがって、評価対象は標本作製時に 5 例以上の動物が確保された投与用量のうち上位 3 用量である 125、250 及び 500 mg/kg とした。

セレキシパグを投与したいずれの群においても、小核を有する多染性赤血球（MNPCE）の出現頻度に、溶媒対照群と比較して有意な差は認められなかった。また、多染性赤血球と正染性赤血球との比にも溶媒対照群との間に有意な差は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも用量依存的な C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められ、適切な全身曝露が確認された。

以上の結果より、セレキシパグは小核誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.4.3.2 ラット肝臓を用いるコメットアッセイ（試験番号TX10738、資料番号 4.2.3.3.2-2、評価資料）

1 群 6 例の Crl:CD(SD)雄ラットにセレキシパグを 0（対照群）、15.6、31.3、62.5、125、250 及び 500 mg/kg の用量で 1 日 1 回 3 日間経口投与した。投与量は、ラット単回経口投与毒性試験（TX-1305、2.6.6.2.2 項参照）で 2/5 例の死亡が認められた 500 mg/kg を最高用量とし、以下、公比的に設定した。

標本作製までに 125 mg/kg 投与群の 1 例、250 mg/kg 投与群の 4 例及び 500 mg/kg 投与群の 5 例が瀕死ないしは死亡した。

最終投与 3 時間後に標本を作成し、31.3、62.5 及び 125 mg/kg 投与群について評価した。その結果、いずれの群においても% tail DNA に、溶媒対照群と比較して有意な差は認められなかった。

以上の結果より、セレキシパグは肝細胞において DNA 損傷を誘発しないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 長期がん原性試験

2.6.6.5.1.1 マウス長期がん原性試験（試験番号[redacted]-5939、資料番号 4.2.3.4.1-1、評価資料）

1 群雌雄各 55 例の B6C3F1/Crlj マウスにセレキシパグを 0（対照群）、125、250 及び 500 mg/kg の用量で 104 週間強制経口投与した。500 mg/kg 投与群の雌は高い死亡率を示したため、99 週の投与終了時点で同群の生存動物全例を剖検した。投与量は、マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（[redacted]-5938、2.6.6.3.1 項参照）において 500 mg/kg 投与群で投与初期に一過性の変化としてはいずり姿勢がみられ、トキシコキネティクス用のサテライト群の雌 1 例が死亡したが、同群ではその後重篤な毒性変化が認められなかったことから、高用量を 500 mg/kg に設定し、以下公比的に設定した。

体重及び摂餌量は全投与群で対照群に比較して低く推移したが、500 mg/kg 投与群では投与後期に摂餌量の高値が認められた。一般状態の変化として 125 mg/kg 以上の投与群で四肢の潮紅が、250 mg/kg 以上の投与群で筋緊張低下、眼脂、流涙及び流涎が、500 mg/kg 投与群ではいずり姿勢が認められた。このうち、125 mg/kg 投与群の四肢の潮紅及び 500 mg/kg 投与群のはいずり姿勢は投与 2 週目以降には完全に消失し、250 mg/kg 投与群の筋緊張低下もほぼ観察されなくなった。血液生化学的検査では 125 mg/kg 以上の投与群で CK、クレアチニン、ALP、カルシウム、ナトリウム及びクロールの高値並びに血糖の低値が認められた。剖検では 250 mg/kg 以上の投与群で胃及び十二指腸において穿孔とそれに関連する変化（周囲組織との癒着、陥凹巣、結節、壁肥厚、暗赤色巣、白色巣）が、500 mg/kg 投与群で脾臓の小型が認められた。なお、500 mg/kg 投与群の死亡動物の多数で胃及び十二指腸の潰瘍又はびらんが認められた。血液学的検査及び眼科学的検査では、異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、甲状腺の濾胞細胞の腫瘍性変化（腺腫、腺癌）の増加傾向が雄では 250 mg/kg 以上、雌では 500 mg/kg 投与群で認められ、関連する非腫瘍性変化として過形成ないしは肥大の発生例数も雄では 250 mg/kg 以上、雌では 125 mg/kg 以上の投与群で増加した（表 2.6.6.5.1.1-1）。

表 2.6.6.5.1.1-1 甲状腺の腫瘍及び肥大/過形成の発現頻度

性	雄				雌			
用量（mg/kg）	0	125	250	500	0	125	250	500[a]
動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
濾胞細胞腺腫	0	0	1	2	1	1	1	3
濾胞細胞腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘍性変化発生総数	0	0	2	2	1	1	1	3
濾胞細胞の過形成/肥大	1	2	17	36	2	51	52	52

a：99 週で投与終了

非腫瘍性変化としては、125 mg/kg 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大、腎臓の乳頭部尿細管の肥大、乳頭部上皮細胞の好酸性小滴、皮質尿細管の好塩基性化が認められたほか、腎臓の再生尿細管、脾臓の赤脾髄の色素増加、卵巣の黄体の肥大、膣の粘液化、乳腺の小葉過形成の発生例数の増加若しくは程度の増強が認められた。250 mg/kg 以上の投与群では多核肝細胞のほか、膵臓の腺房細胞の過形成、唾液腺（舌下腺）の腺房細胞の肥大、腎臓の尿細管の拡張及び硝子円柱の発生例数の増加がそれぞれ認められた。500 mg/kg 投与群では腎臓の髄質外帯尿細管の肥大及び乳頭上皮細胞の過形成が認められたほか、小葉中心性の肝細胞壊死及び大腿骨の骨線維化病変の発生例数の増加が観察された。そのほか、125 mg/kg 以上の投与群で副腎皮質の肥大、250 mg/kg 以上の投与群で胃及び十二指腸のびらんないしは潰瘍、癒着、粘膜の再生、胸腺の萎縮並びに胸骨及び大腿骨骨髄の顆粒球の造血亢進、500 mg/kg 投与群で脾臓の萎縮、膵臓のチモーゲン顆粒の減少及び唾液腺（舌下腺）の腺房細胞の萎縮が認められ、ストレスあるいはその二次的影響を反映した変化と考えられた。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められたが、投与初日に比べ、投与 26 週時の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は低値を示した。性差は認められなかった。

以上の結果より、甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加が 250 mg/kg 以上の投与群で認められた。本変化の発現メカニズムについては、反復投与によって血漿中濃度が低値を示し、また肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大が認められたことから、肝臓の薬物代謝酵素誘導を介した甲状腺ホルモンの代謝亢進に起因した可能性が考えられた（2.6.6.8.2.1 項参照）。また非腫瘍性変化として肝臓（小葉中心性の肝細胞肥大及び壊死、多核肝細胞）、膵臓（腺房細胞の過形成）、唾液腺（舌下腺の腺房細胞の肥大）、腎臓（尿細管の拡張、尿細管の肥大［乳頭部、髄質外帯］、乳頭部上皮細胞の好酸性小滴、皮質尿細管の好塩基性化、乳頭部上皮細胞の過形成、再生尿細管、硝子円柱）、脾臓（赤脾髄の色素増加）、骨（骨線維化病変）、雌性生殖器（黄体の肥大、膣の粘液化、乳腺の小葉過形成）の変化が観察されたほか、ストレスあるいはその二次的影響を反映した変化が種々の組織（胃、十二指腸、副腎、胸腺、脾臓、膵臓、唾液腺、骨髄）で認められた。

2.6.6.5.1.2 ラット長期がん原性試験（試験番号[redacted]-5940、資料番号 4.2.3.4.1-2、評価資料）

1 群雌雄各 60 例の Crl:CD(SD)ラットにセレキシパグを 0（対照群）、10、30 及び 100 mg/kg の用量で 104 週間強制経口投与した。投与量は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回

復性試験（[redacted]-5895、2.6.6.3.4 項参照）において 100 mg/kg 投与群で体重増加抑制（雄：-19%、雌：-6%）や乳腺腺房細胞過形成の増加などの変化が認められたため、高用量を 100 mg/kg として、以下、公比的に設定した。

100 mg/kg 投与群の雌の生存率が高値を示した。その原因として、下垂体腫瘍による死亡が同群で少数（対照群：29 例、100 mg/kg 投与群：16 例）であったことが考えられた。

体重は全投与群で対照群に比較して低く推移し、30 mg/kg 以上の投与群では摂餌量が低値を示した。また、100 mg/kg 投与群では摂水量の高値が認められた。一般状態観察では、10 mg/kg 以上の投与群で耳介及び四肢の潮紅が、30 mg/kg 以上の投与群で流涙、流涎及び脱毛が、100 mg/kg 投与群では全身の潮紅、筋緊張低下、軟便及びはいずり姿勢がそれぞれ認められた。このうち、筋緊張低下、はいずり姿勢及び全身の潮紅については投与 2 週目以降は消失した。

眼科学的検査では 30 mg/kg 以上の投与群において、網膜における小動脈の蛇行及び拡張が認められた。小動脈の拡張は翌日の投与前には消失し、血漿中薬物濃度に関連した変化と推察された。

血液学的検査では 30 mg/kg 以上の投与群で血小板数の低値が、血液生化学的検査では 10 mg/kg 以上の投与群でカリウム及びクロールの高値が、100 mg/kg 投与群で ALP、総蛋白及びカルシウムの高値並びに中性脂肪の低値が、尿検査では 100 mg/kg 投与群で尿量の高値が認められた。なお 10 mg/kg 投与群で血小板数の低値が、30 mg/kg 投与群で ALP の高値が統計学的に有意に認められたが、いずれも生理的な変動範囲内の変化と判断した。

剖検では 30 mg/kg 以上の投与群で脱毛が、100 mg/kg 投与群で腺胃の暗赤色巣の頻度増加が認められた。

病理組織学的検査では、腫瘍性変化として精巣のライディッヒ細胞腫の発生が傾向検定で有意となり（P<0.025）、関連する非腫瘍性変化として過形成の発生率も 100 mg/kg 投与群では高い値を示した（表 2.6.6.5.1.2-1）。しかしながら、腫瘍発生率の群間比較では対照群との間に有意な差は認められず、試験実施施設の背景データとの比較においても増加はわずかなものであった（100 mg/kg 投与群：8%、試験施設の背景データ：0%～4%）。なお、30 mg/kg 投与群までを対象とした傾向検定では、ライディッヒ細胞腫の発生にセレキシパグ投与による影響は認められなかった。

表 2.6.6.5.1.2-1 精巣ライディッヒ細胞の腫瘍及び過形成の発現頻度

性	雄			
用量 （mg/kg）	0	10	30	100
動物数	60	60	60	60
精巣				
ライディッヒ細胞腫$ a	2	0	2	5
ライディッヒ細胞の過形成	0	2	2	6

$：p<0.025 （Peto 傾向検定）
a：100 mg/kg 投与群を除いた傾向検定において有意な影響は認められなかった。

非腫瘍性変化として 10 mg/kg 以上の投与群で膵臓の腺房萎縮及び腺房細胞の過形成並びに大腿骨及び胸骨の内骨症が、30 mg/kg 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が、100 mg/kg 投与群で腺胃のびらんないしは潰瘍及び胸腺の上皮細胞過形成の発生例数あるいは変化の程度の増加が認

められた。なお、脱毛と網膜における小動脈の拡張及び蛇行に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 について投与用量に応じた C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の増加が認められた。反復投与により、セレキシパグは 100 mg/kg 投与群の雄で C_{max} の増加並びに AUC_{0-24hr} の減少が、10 mg/kg 以上の雌で C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の増加が認められ、MRE-269 は 10 mg/kg 以上の雄及び 30 mg/kg 以上の雌で AUC_{0-24hr} の減少が、10 mg/kg の雌で AUC_{0-24hr} の増加が認められた。性差について、投与 26 週のセレキシパグの 10 mg/kg 以上の C_{max} 及び AUC_{0-24hr}、MRE-269 の 100 mg/kg の C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は雄に比べて雌は高値であった。

以上の結果より、精巣のライディッヒ細胞腫及びその過形成が 100 mg/kg 投与群で増加傾向を示した。また非腫瘍性変化として胃（びらんないしは潰瘍）、肝臓（小葉中心性の肝細胞肥大）、膵臓（腺房萎縮、腺房細胞過形成）、胸腺（上皮細胞過形成）、大腿骨及び胸骨（内骨症）に変化が認められた。そのほか、網膜において小動脈の蛇行及び拡張が認められたが、関連する器質的な変化は認められなかった。

2.6.6.5.2 短期又は中期がん原性試験

該当試験なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号[redacted]-950、資料番号 4.2.3.5.1-1、評価資料）

1 群雌雄各 20 例の Crl:CD(SD)ラットにセレキシパグを 0（対照群）、6、20 及び 60 mg/kg の用量で反復経口投与した。投与量は、ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（TX-1308、2.6.6.3.2 項参照）において雌雄ラットに軽微な毒性変化が認められた 60 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。雄への投与は交配前 2 週間、交配期間及び解剖前日まで、雌への投与は交配前 2 週間、交配期間を経て妊娠 7 日まで行った。

親動物の一般状態として、投与初期に 6 mg/kg 以上の投与群で耳介及び四肢の潮紅が、20 mg/kg 以上の投与群で筋緊張低下が認められ、60 mg/kg 投与群で腹臥位又は横臥位が認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、20 mg/kg 以上の投与群で継続的な摂餌量の低値が、60 mg/kg 投与群の雄で交配前投与期間最終日に体重の増加抑制が、雌で性周期の延長が認められた。

剖検ではセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

生殖能において、60 mg/kg 投与群で交尾所要日数の増加が認められた。そのほか、交尾率、妊娠率、平均黄体数、平均着床率、平均胚死亡率及び平均生存胎児数にセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは親動物について、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた C_{max} 及び AUC_{0-24hr} の増加が認められた。

以上の結果より、親動物の一般毒性に対する NOAEL は 6 mg/kg、生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL は、いずれも 60 mg/kg と判断した。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（試験番号[redacted]-951、資料番号 4.2.3.5.2-2、評価資料）

1 群 20 例の雌性 Crl:CD(SD)ラットにセレキシパグを 0（対照群）、2、6 及び 20 mg/kg の用量で、妊娠 7 日（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）から 17 日までの 11 日間反復経口投与し、妊娠 20 日に剖検した。投与量は、妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（[redacted]-054、資料番号 4.2.3.5.2-1）において母動物の一般状態及び胚・胎児に被験物質の影響が認められた 20 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。

母動物の一般状態として、投与初期に 2 mg/kg 以上の投与群で耳介の潮紅が、6 mg/kg 以上の投与群で四肢の潮紅が、20 mg/kg 投与群で筋緊張低下が認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、20 mg/kg 投与群で摂餌量が継続的に低値を示し、投与期間終了時に体重の増加抑制が認められた。なお、6 mg/kg 投与群では投与初日に摂餌量の低値が認められたが、一過性の変化であり、投与期間中の体重に対照群との差は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化と判断した。剖検ではセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

胚・胎児発生については、20 mg/kg 投与群で生存胎児の平均体重の低値が認められたが、平均黄体数、平均着床率、平均胚死亡率、平均生存胎児数、性比、外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進行度にセレキシパグ投与に起因した異常は認められなかった。

トキシコキネティクスでは母動物について、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。

以上の結果より、母動物の一般毒性、生殖能並びに胚・胎児に対する NOAEL は、いずれも 6 mg/kg と判断した。

2.6.6.6.2.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（試験番号[redacted]-952、資料番号 4.2.3.5.2-5、評価資料）

1 群 21～22 例の Kbl:NZW 妊娠ウサギにセレキシパグを 0（対照群）、3、10 及び 30 mg/kg の用量で妊娠 6 日（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）から妊娠 18 日まで 13 日間反復経口投与し、妊娠 28 日に剖検した。投与量は、妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（[redacted]-056、資料番号 4.2.3.5.2-4）において、母動物に一般状態の変化並びに体重及び摂餌量の低値が認められた 30 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。

母動物の死亡が 30 mg/kg 投与群の 1 例で妊娠 7 日目（投与 2 日目）に認められ、剖検では肺及び胸腺の暗赤色化、胃粘膜の暗赤色巣及び皮下出血（頸部、腹部乳腺分布領域）が認められた。

母動物では 10 mg/kg 以上の投与群で耳介、眼瞼及び口唇の潮紅が、30 mg/kg 投与群で呼吸数の増加、肛門周囲の被毛の汚れ及び活動性低下が認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、30 mg/kg 投与群では投与

初期に摂餌量の低値及び体重減少が認められた。

胚・胎児発生については、平均黄体数、平均着床数、平均着床率、平均胚死亡率、平均生存胎児数、生存胎児の体重、性比、外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進行度にセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは母動物について、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。反復投与により、MRE-269 は 3 mg/kg 以上の投与群で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の減少が認められた。

以上の結果より、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 10 mg/kg、生殖能及び胚・胎児発生に対する NOAEL は 30 mg/kg と判断した。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（試験番号[redacted]-1048、資料番号 4.2.3.5.3-1、評価資料）

1 群 18～20 例の雌性 Crl:CD(SD)ラットにセレキシパグを 0（対照群）、2、6 及び 20 mg/kg の用量で妊娠 7 日（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）から授乳 20 日まで反復経口投与した。投与量は、ラット胚・胎児発生に関する試験（[redacted]-951、2.6.6.6.2.1 項参照）において、母動物に一般状態の変化並びに体重及び摂餌量の低値が認められた 20 mg/kg を高用量とし、以下、公比的に設定した。

母動物の一般状態として、2 mg/kg 以上の投与群で耳介の潮紅が、6 mg/kg 以上の投与群で四肢の潮紅が、20 mg/kg 投与群で筋緊張低下が認められた。潮紅はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に基づく変化と考え、毒性とは判断しなかった。また、20 mg/kg 投与群で摂餌量が継続的に低値を示し、妊娠期間中に体重の増加抑制が認められた。なお、6 mg/kg 投与群でも投与初日に摂餌量の低値が認められたが、一過性の変化であり、投与期間中の体重に対照群との差は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化と判断した。分娩時の平均妊娠日数、平均着床痕数、平均死産児率、平均出生児数、平均出生率及び剖検結果にセレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは母動物について、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた。反復投与により、MRE-269 は 2 mg/kg 以上の投与群で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の減少が認められた。

F_1 出生児においては、性比、外表及び出生時の体重、授乳期間の生存率、体重増加、外表分化、感覚・反射機能、離乳後の体重、外表分化、行動、生殖機能及び剖検結果にセレキシパグ投与に起因した異常は認められなかった。

以上の結果より、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 6 mg/kg、生殖能及び出生児に対する NOAEL は 20 mg/kg と、それぞれ判断した。

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

2.6.6.6.4.1 幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（試験番号T-12.357、資料番号 4.2.3.5.4-2、評価資料）

27～32 日齢の幼若ビーグル犬にセレキシパグを 39 週間反復経口投与した。また、経時的な影響を確認するため、26 週間投与群及び 13 週間投与群を設定した。39 週間投与群の用量は、幼若イヌの 4 週間反復経口投与による用量設定試験（T-12.210、資料番号 4.2.3.5.4-1）において、4 mg/kg 投与群でセレキシパグ投与による影響が認められなかったことから、高用量を 6 mg/kg に設定し、以下 3、1 mg/kg で投与を開始したが、6 mg/kg 投与群でセレキシパグ投与による死亡が認められたため、投与 7 週から 4 mg/kg に減量した。26 週間投与の用量は 1 及び 3 mg/kg、13 週間投与の用量は 1、3 及び 4 mg/kg とし、各投与群に対照群を設けた。動物数は各投与群の各用量で雌雄各 4 例（39 週間投与の対照群のみ雌雄各 6 例）とした。

39 週間投与群の 6 mg/kg 投与群でセレキシパグ投与に起因した腸重積により雄 1 例が投与 2 週に死亡し、雌 1 例を投与 6 週に瀕死期安楽殺処分した。そのほか、対照群の雄 1 例、1 mg/kg 投与群の雄 1 例、6 mg/kg 投与群の雄 1 例を投与 5 週までに瀕死期安楽殺処分したが、いずれもセレキシパグ投与との関連性は認められなかった。

一般状態の変化として 1 mg/kg 以上の投与群で皮膚の赤色化及び脱毛が認められたほか、3 mg/kg 以上の投与群で発情の遅延が雌で認められた。また、体重の低値が 1 mg/kg 以上の投与群の雌で認められ、特に 6 mg/kg で投与を開始した 39 週間投与群の高用量で顕著であった。摂餌量への影響は雌雄とも認められなかった。成長（脛骨長、立位肩高）、四肢機能、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び骨バイオマーカーにおいて、セレキシパグ投与に起因した変化は認められなかった。

病理解剖学的検査では、39 週間投与群の 3 mg/kg 以上の投与群で長期投与のストレスによると考えられる皮膚炎を示唆する所見（皮膚の暗色化・汚れ、毛の塊、脱毛）が認められ、また、同群の器官重量では、胸腺、子宮及び卵巣重量の低値、並びに副腎重量の高値も認められた。病理組織学的検査では、大腿骨において骨形成の亢進が 1 mg/kg 以上の投与群で用量及び投与期間依存的に認められ、39 週間投与群では大腿骨ないしは脛骨骨端成長板の閉鎖遅延が 1 mg/kg 以上の投与群で認められた。また、胸骨骨髄の脂肪細胞の減少で表わされる造血組織の増加が 1 mg/kg 以上の投与群で用量及び投与期間依存的に認められた。そのほか、慢性皮膚炎が 39 週間投与群の 3 mg/kg 以上の投与群で対照群に比し強く認められたのに加え、卵巣では黄体の形成がみられず、脛骨長や立位肩高への影響は無かったが、体重増加抑制に基づく生殖器の成熟遅延が示唆された。なお胸腺重量の減少及び副腎重量の増加に関連した病理組織学的変化は観察されなかったが、ストレスによる影響が考えられた。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも各投与群で投与用量に応じた $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められ、性差はみられなかった。セレキシパグは投与期間による $AUC_{0\text{-}24hr}$ の差は認められなかったが、MRE-269 の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は投与 13 週時に 1 mg/kg 以上の投与群で、投与 26 週時及び 39 週時に 3 及び 4 mg/kg 投与群で、それぞれ投与初日に比し低くなった。

以上の結果より、NOAEL は 1 mg/kg 未満と判断した。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギ局所刺激性試験（試験番号T-12.570、資料番号 4.2.3.6-1、評価資料）

1 群雄 1 例、雌 2 例の New Zealand White ウサギに、セレキシパグを 0（溶媒：生理食塩水）、8 及び 40 μg/mL の濃度で静脈内（投与量：10 mL、投与時間：20 分）又は静脈周囲（投与量：0.5 mL、投与時間：25 秒）に単回投与し、投与日を含め 8 日間観察した。なお、セレキシパグを右耳に、対照である生理食塩水を左耳にそれぞれ投与した。

その結果、耳介の外観観察、剖検及び病理組織学的検査において、投与部位にセレキシパグの投与に関連した変化は認められず、セレキシパグは局所刺激性を示さないと判断した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 免疫毒性試験

該当試験なし。

2.6.6.8.2 毒性発現の機序に関する試験

2.6.6.8.2.1 肝薬物代謝酵素及び甲状腺ホルモンに対する影響検討試験（試験番号TX10737、資料番号 4.2.3.7.3-1、評価資料）

マウスがん原性試験（[redacted]-5939、2.6.6.5.1.1 項参照）において甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加が認められたことから、その発現機序を明らかにするために、セレキシパグの肝薬物代謝酵素活性及び甲状腺関連ホルモンに対する影響を検討した。

1 群雌雄各 10 例の B6C3F1/Crlj マウスにセレキシパグを 0（対照群）、62.5、125、250 及び 400 mg/kg の用量で 28 日間経口投与した。

肝臓重量測定では、250 mg/kg 以上の投与群で有意な高値が認められた。

肝薬物代謝酵素活性測定の結果、62.5 mg/kg 以上の投与群で 7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化酵素活性、テストステロン 6β-水酸化酵素活性及びテストステロン 16β-水酸化酵素活性の有意な増加が、125 mg/kg 以上の投与群で肝臓全体における CYP 含量の有意な増加が認められた。また、250 mg/kg 以上の投与群では肝臓全体における T_4 UGT 活性の有意な増加が認められた。

甲状腺関連ホルモン測定の結果、血漿中 TSH 濃度及び T_3 濃度の有意な高値が 250 mg/kg 以上の投与群で認められた。血漿中 T_4 濃度については、対照群との間に明らかな差は認められなかった。

トキシコキネティクスでは、セレキシパグ及び MRE-269 いずれも投与用量に応じた増加が認められたが、投与初日に比べ、投与 28 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は低値を示した。

以上の結果から、マウスがん原性試験で認められた甲状腺濾胞細胞の腫瘍性変化の増加は、肝臓で T_4 UGT をはじめとした薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモン代謝が促進されることによるフィードバック機構を介した変化と推察された。

2.6.6.8.3 依存性試験

該当試験なし。

2.6.6.8.4 代謝物の毒性試験

代謝物である MRE-269 について *in vitro* の遺伝毒性試験を行った。なお、MRE-269 の一般毒性については、セレキシパグの毒性試験の中でその曝露を確認し、十分に評価できているものと判断した。

2.6.6.8.4.1 MRE-269 の細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号TX-1298、資料番号 4.2.3.7.5-1、評価資料）

4 種類のネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、MRE-269 の遺伝子突然変異誘発性の有無を検討した。溶媒対照と比較して、復帰変異コロニー数が 2 倍以上増加し、用量依存性が認められるときを陽性とした。

試験用量は、最高用量を 5000 µg/plate として、以下公比 2 で 2500、1250、625、312.5、156.25、78.13 µg/plate の計 7 段階を設定した。

その結果、MRE-269 は全ての菌株において、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。したがって、MRE-269 は遺伝子突然変異誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.8.4.2 MRE-269 の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（試験番号TX-1303、資料番号 4.2.3.7.5-2、評価資料）

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）に MRE-269 を代謝活性化系（ラット肝 S9）の非存在下及び存在下で 6 時間、並びに代謝活性化系の非存在下で 24 及び 48 時間処理し、染色体異常誘発性を評価した。最高処理濃度は用量設定試験の結果を基に設定した。

その結果、MRE-269 はいずれの処理においても染色体の構造異常及び倍数性異常を有する細胞の出現率を増加させなかった。

以上の結果より、MRE-269 は染色体異常誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.8.5 不純物の毒性試験（試験番号[redacted]01-4608[redacted]01-4609[redacted]01-4637[redacted]01-4102[redacted]01-4103, [redacted]01-4104, 1327/0063, 1327/0064, 1327/0065、資料番号 4.2.3.7.6-1, 4.2.3.7.6-2, 4.2.3.7.6-3, 4.2.3.7.6-4, 4.2.3.7.6-5, 4.2.3.7.6-6, 4.2.3.7.6-7, 4.2.3.7.6-8, 4.2.3.7.6-9、参考資料）

セレキシパグの製造工程及びセレキシパグに含まれる不純物として管理する MRE-7300、MRE-7301、MRE-7307、MRE-9300、MRE-9301、MRE-9302、MRE-9304、MRE-9305 及び MRE-9306 についてネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いた復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した。その結果、いずれの不純物についても代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させないことから、遺伝子突然変異誘発性を有さないものと判定した。

以上の結果から、セレキシパグの不純物が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

2.6.6.8.6 その他の試験

2.6.6.8.6.1 哺乳類培養細胞を用いる*in vitro*光毒性試験（1）（試験番号T-13.090、資料番号4.2.3.7.7-1、評価資料）

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）にセレキシパグを紫外線 A（UVA）照射（5 J/cm^2）の条件下では 0.1～300 μg/mL、非照射の条件下では 3.9～500 μg/mL の濃度で処理し、ニュートラルレッドの取り込み量を指標に細胞生存率を算出した。

その結果、セレキシパグの UVA 照射及び UVA 非照射条件下における細胞生存率の 50%阻害濃度（IC_{50}）値はそれぞれ 5.714 及び 36.95 μg/mL で、光毒性係数（PIF）及び平均光作用（MPE）はそれぞれ 31.1 及び 0.311 と算出された。なお、UVA 照射時の細胞生存率の用量相関が明確ではなかったことから、IC_{50} 値及び PIF は概算値として取り扱い、MPE が 0.15 を超えるときを陽性とした。

以上の結果、本試験条件下においてセレキシパグは光毒性を有すると判定した。

2.6.6.8.6.2 哺乳類培養細胞を用いる*in vitro*光毒性試験（2）（試験番号T-13.091、資料番号4.2.3.7.7-2、評価資料）

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）に MRE-269 を UVA 照射（5 J/cm^2）の条件下では 0.1～300 μg/mL、非照射の条件下では 3.9～500 μg/mL の濃度で処理し、ニュートラルレッドの取り込み量を指標に細胞生存率を算出した。

その結果、MRE-269 の UVA 照射及び UVA 非照射条件下における細胞生存率の IC_{50} 値はそれぞれ 8.511 及び 60.09 μg/mL で、PIF 及び MPE はそれぞれ 68.3 及び 0.346 と算出された。なお、UVA 照射時の細胞生存率の用量相関が明確ではなかったことから、IC_{50} 値及び PIF は概算値として取り扱い、MPE が 0.15 を超えるときを陽性とした。

以上の結果、本試験条件下において MRE-269 は光毒性を有すると判定した。

2.6.6.9 考察及び結論

セレキシパグの毒性評価のために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、毒性発現機序に関する試験及び光毒性試験を実施した。また、代謝物及び製剤中に存在する可能性がある不純物に関する試験も実施した。なお主要な試験については、セレキシパグ及びその活性代謝物である MRE-269 について血漿中濃度を測定し、その曝露状況を評価した。

肺動脈性肺高血圧症患者に対する 1 日最大投与量は 1600 μg を 1 日 2 回投与（b.i.d.）としている。海外第 I 相試験において、健康成人に NS-304（1600 μg、b.i.d.）を反復経口投与した 3 日目のセレキシパグの C_{max}（幾何平均値）及び $AUC_{0\text{-}12hr}$（幾何平均値）を 2 倍した値はそれぞれ 18.0 ng/mL 及び 88.0 ng·hr/mL、同じく MRE-269 の場合はそれぞれ 26.9 ng/mL 及び 276 ng·hr/mL であり（AC-065-106、2.7.2.2.2.11 項参照）、安全域を考察する際にはこれらの値を用いた。また、プロスタサイクリン受容体（IP 受容体）を介した作用に関連した変化について安全域を算出する際には、ラット、イヌ及びヒト組換え型 IP 受容体を介した環状アデノシン一リン酸（cAMP）生成量

増加作用を検討した試験で求めたセレキシパグ及び MRE-269 の 50%効果濃度（EC_{50}）を用い（B-13.096、2.6.2.2.2.2 項参照）、種差を考慮した。すなわち、セレキシパグのヒト、ラット及びイヌにおける EC_{50}（幾何平均値）は、それぞれ 250、7,200 及び 19,000 nmol/L であり、安全域はヒトに対する効力比（ラットで 29、イヌで 76）で除し、補正した。同様に、ヒト、ラット及びイヌにおける MRE-269 の EC_{50}（幾何平均値）はそれぞれ 6.1、110 及び 500 nmol/L であり、安全域はヒトに対する効力比（ラットで 18、イヌで 82）で除し、補正した。なお、安全域を算出する際、必要な場合は無影響量（NOEL）を用いた。

2.6.6.9.1 単回投与毒性試験

セレキシパグの単回経口投与時の概略の致死量はラットで 500 mg/kg、イヌで 2000 mg/kg であり、単回静脈内投与時の概略の致死量はマウス、ラット共に 40 mg/kg 超であった。これらの単回投与毒性試験では、セレキシパグの薬理作用である血管拡張作用を反映した潮紅が認められたのに加え、血圧の低下を示唆する変化として活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、側臥位及び尾部の黒色化ないし脱落などの変化が観察され、特にラットでは血管拡張による過大な血圧の低下が主要な死因と推察された。さらにイヌでは、嘔吐に加えて下痢便や水様便などの便の異常が観察され、腸重積による死亡が認められた。プロスタサイクリン（PGI_2）投与によってイヌで小腸の蠕動運動が抑制されることから [1)]、今回観察された腸重積はセレキシパグの投与に関連した消化管蠕動運動の不調和が原因と推察された。イヌは腸重積を発症する動物種であることが知られており [2)]、腸重積あるいは重篤な下痢が他の IP 受容体アゴニストにおいてイヌで報告されている [3,4,5)]が、他の動物種では認められていないことから、イヌは IP 受容体アゴニストによる腸重積への感受性が高いと考えられた。一方、ヒトの腸重積は消化管腫瘍などの基礎疾患が原因となることが多い稀な疾患であり [6,7)]、PGI_2 及びその類似化合物の副作用として一般的に認識されているものでもない [8)]。以上のことから、イヌで観察された腸重積はセレキシパグの投与に起因した変化ではあるが、IP 受容体アゴニストによる腸重積への感受性が同動物では高いと考えられることから、本変化が直ちにヒトのリスクに直結しないものと推察された。実際、腸重積はセレキシパグの一連の毒性試験を通じてほかの動物種で観察されておらず、また肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065A201）においても認められていない（2.7.6.14 項参照）。

2.6.6.9.2 反復投与毒性試験

各試験における NOAEL は、マウスの 13 週間試験で 100 mg/kg、ラットの 4 週間及び 26 週間試験で 6 mg/kg、イヌの 2 週間試験で 2 mg/kg、4 週間試験で 1.5 mg/kg、39 週間試験で 1 mg/kg 未満と判断した。なお、幾つかの試験では最低用量から潮紅が観察されたが、セレキシパグの薬理作用である血管拡張作用を反映した変化と考え、毒性とは判断しなかった。一方、活動性低下や筋緊張低下など血圧低下の影響が窺われる変化は毒性と考え、各試験の NOAEL を判断した。

マウス及びラットでは、潮紅がマウス 13 週間試験（300 mg/kg 以上）、ラット 4 週間試験及びラット 26 週間試験（6 mg/kg 以上）で、筋緊張低下がマウス 13 週間試験（300 mg/kg 以上）、ラット 4 週間試験（60 mg/kg 以上）及びラット 26 週間試験（100 mg/kg）でそれぞれ認められた。また、ラットでは尾部の黒色化及び脱落が 4 週間試験（180 mg/kg）で認められた。

マウス及びラットでは小葉中心性の肝細胞肥大がマウス 13 週間試験（300 mg/kg 以上）、ラット 4 週間試験（180 mg/kg）及び 26 週間試験（100 mg/kg）で認められ、ラット 26 週間試験（25 mg/kg 以上）では甲状腺の濾胞細胞の過形成も認められた。ラット 26 週間試験では肝細胞の肥大が観察されない用量から甲状腺の変化がわずかに観察されたが、肝臓重量は高値を示しており、またラット 4 週間試験において肝細胞の肥大は滑面小胞体の増生によるものであることが示されたことから、甲状腺濾胞細胞の過形成は薬物代謝酵素の誘導に起因したものと考えられた。また、マウスにおいては、肝臓における薬物代謝酵素の誘導及び甲状腺ホルモンの変動が、別途行った甲状腺腫瘍のメカニズム検討試験で確認された（2.6.6.8.2.1 項参照）。さらにラット 26 週間試験では乳腺における腺房細胞の過形成の発現頻度あるいは程度の増強が認められ、プロラクチンの分泌亢進の関与が疑われた。プロラクチンは視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）の分泌によってその分泌が亢進することが知られているが [9]、肝臓における薬物代謝酵素の誘導との関連については不明であった。そのほか、ラット 26 週間試験では副腎皮質球状帯の肥大が 25 mg/kg 以上の投与群で対照群に比し強く認められ、詳細なメカニズムは不明であるが、本薬の血管拡張作用に起因した血圧の変動及び尿量の増加あるいはプロラクチンの分泌亢進との関連が推察された [10,11]。また、ラット 26 週間試験では流涎との関連が示唆される顎下線における腺房細胞の肥大が 25 mg/kg 以上の投与群において認められた。げっ歯類の反復投与試験で観察されたこれらの変化は、休薬による良好な回復性が確認され、MRE-269 については十分な安全域を有することが確認された（表 2.6.6.9.2-1 及び 2.6.6.9.2-2）。なお、セレキシパグについてはラットでの安全域が約 3 倍を示したが、ラットではセレキシパグから MRE-269 への代謝が速やかに進行し、セレキシパグの曝露量が相対的に低い値を示したことを反映した値と考えられた［セレキシパグと MRE-269 の AUC 比（MRE-269/セレキシパグ）、ラット：5780/258＝22.4（6 mg/kg 投与時）、ヒト：276/88.0＝3.1］。また、ラットで IP 受容体を介して発現したと推定される毒性変化を動物種ごとの IP 受容体を介した cAMP 生成量増加作用を指標に補正したところ、セレキシパグの安全域は約 0.8 倍を示した。IP 受容体に対する EC_{50} は、ラットではセレキシパグで 7,200 nmol/L（3,600 ng/mL）、MRE-269 で 110 nmol/L（46 ng/mL）であり、ラット 26 週間試験で得られたセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度を考慮すると、IP 受容体を介して発現したと推定される毒性変化の多くは MRE-269 によるものと推察され、セレキシパグの関与は低いものと考えられた。

表 2.6.6.9.2-1 反復投与毒性試験におけるセレキシパグの曝露とその安全域

試験	用量 (mg/kg)	C_{max} [a] (ng/mL)	安全域 [b]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [a] (ng·hr/mL)	安全域 [c]
13 週間、マウス	NOAEL：100	13900	772	11200	127
26 週間、ラット	NOAEL：6	402	22.3	258	2.93
26 週間、ラット (筋緊張低下等 [d])	NOEL：25	1630	90.6 [3.12] [e]	2120	24.1 [0.83] [e]
39 週間、イヌ (腸重積)	NOEL：2	2450	136 [1.79] [e]	7350	83.5 [1.10] [e]

a：反復投与後の雌雄平均値（有効数字 3 桁で表示）
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の C_{max} である 18.0 ng/mL をもとに算出
c：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 88.0 ng·hr/mL をもとに算出
d：筋緊張低下など血圧低下との関連が示唆される変化
e：IP 受容体に対する作用の種差を考慮したときの安全域。すなわち、セレキシパグの IP 受容体を介した cAMP 生成増加用の EC_{50} は、ヒトで 250 nmol/L（120 ng/mL）、ラットで 7,200 nmol/L（3,600 ng/mL）、イヌで 19,000 nmol/L（9,400 ng/mL）であることから、ラットについては 29、イヌについては 76 の効力比で除して補正した。

表 2.6.6.9.2-2 反復投与毒性試験におけるMRE-269 の曝露とその安全域

試験	用量 (mg/kg)	C_{max} [a] (ng/mL)	安全域 [b]	$AUC_{0\text{-}24hr}$ [a] (ng·hr/mL)	安全域 [c]
13 週間、マウス	NOAEL：100	9280	345	11200	40.6
26 週間、ラット	NOAEL：6	1520	56.5	5780	20.9
26 週間、ラット (筋緊張低下等 [d])	NOEL：25	8180	304 [16.9] [e]	34200	124 [6.88] [e]
39 週間、イヌ (腸重積)	NOEL：2	5580	207 [2.52] [e]	49700	180 [2.20] [e]

a：反復投与後の雌雄平均値（有効数字 3 桁で表示）
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の C_{max} である 26.9 ng/mL をもとに算出
c：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 276 ng·hr/mL をもとに算出
d：筋緊張低下など血圧低下との関連が示唆される変化
e：IP 受容体に対する作用の種差を考慮したときの安全域。すなわち、MRE-269 の IP 受容体を介した cAMP 生成増加用の EC_{50} は、ヒトで 6.1 nmol/L（2.6 ng/mL）、ラットで 110 nmol/L（46 ng/mL）、イヌで 500 nmol/L（210 ng/mL）であることから、ラットについては 18、イヌについては 82 の効力比で除して補正した。

イヌではセレキシパグ投与による影響として軟便、下痢便及び血便などの便の異常が 2 週間試験（6 mg/kg 以上）、4 週間試験（3 mg/kg 以上）及び 39 週間試験（2 mg/kg 以上）で認められ、腸重積あるいは脱肛による死亡若しくは瀕死期安楽殺処分となった動物も発生した。単回投与毒性試験の項で述べたように、便の異常と腸重積はセレキシパグ投与による消化管蠕動運動の不調和が原因であると考えられたが、イヌでは特に PGI_2 投与に対する腸重積への感受性が高いと推察され、本変化が直ちにヒトのリスクに直結しないものと考えられた（2.6.6.9.1 項参照）。

また、イヌでは大腿骨及び胸骨で骨梁や骨膜における骨形成の亢進あるいは骨髄の線維化を特徴とした骨形成の増加が 2 週間試験（6 mg/kg 以上）、4 週間試験（3 mg/kg 以上）及び 39 週間試験（1 mg/kg 以上）で、骨髄造血組織の減少が 2 週間試験（6 mg/kg 以上）及び 4 週間試験（6 mg/kg）で、骨髄造血組織の増加が 39 週間試験（1～4 mg/kg）でそれぞれ認められた。一般状態観察での運動行動及び血液生化学的検査を含むそのほかの検査項目において骨化の亢進に関連した所見は

認められず、また、幼若イヌを用いた試験においても四肢の機能、脛骨の長さ及び立位における体高に影響は認められなかった（2.6.6.6.4.1 項参照）。4 週間試験で認められた骨形成の亢進は、4 週間の休薬期間終了時にも継続して認められたが、骨髄の線維化は消失しており、その回復傾向が確認された。MRE-269 はイヌの 4 型プロスタグランジン E_2 受容体（EP_4 受容体）に対して IP 受容体と同程度のアゴニスト活性を有しており（2.6.2.2.2.2 項参照）、EP_4 受容体の活性化は間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を誘導して、骨芽細胞による骨形成を増進することが知られている [12)]。また、プロスタグランジン誘導体は EP_4 受容体への作用を介して骨量を増加させることから [12,13,14,15,16)]、イヌで認められた骨形成への影響は、EP_4 受容体を介した作用と考えられた。さらに、骨髄の線維化は骨折の治癒過程において仮骨の形成と併せて認められるように [17)]、それ自体は骨梁の形成を示唆する変化と推察され、MRE-269 のイヌ EP_4 受容体活性化作用による骨形成の亢進を反映した変化と考えられた。また、骨髄における造血組織の変化については、プロスタグランジン E_2（PGE_2）が造血前駆細胞の分化に対して抑制的にも促進的にも作用し [18,19,20,21,22,23,24)]、マウスに PGE_2 を静脈内投与することで有核骨髄細胞及び顆粒球-マクロファージ前駆細胞の減少が認められるとする報告がある一方 [25)]、PGE_2 が造血幹細胞を活性化して赤血球の産生を促進し [26,27)]、それが EP_4 受容体を介した作用であることも報告されている [28)]。今回イヌで認められた骨髄造血組織の変化は 6 mg/kg 以上の投与時には減少が（2 週及び 4 週投与）、4 mg/kg 以下の投与時には増加が（39 週投与）それぞれ認められており、詳細なメカニズムは不明ではあるが、EP_4 受容体を介した造血前駆細胞へのこのような相反する作用が影響した可能性が考えられた。なお、セレキシパグ及び MRE-269 はヒト及びラットの EP_4 受容体に対するアゴニスト活性を示さないことから（2.6.2.2.2.2 項参照）、今回イヌで認められた骨及び骨髄に対する作用はヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。実際、臨床試験においてセレキシパグ投与群とプラセボとの間で骨代謝マーカーに特段の変化は認められなかった（2.7.4.2.1.5（12）項参照）。一方、骨髄造血組織の減少は 4 週までの試験で便の異常あるいは腸重積が観察された個体で認められていることから、その一部は消化管障害による栄養状態の悪化を反映した二次的な変化である可能性も考えられた。

上記のほか、ラットでは血小板数の低値が 4 週間試験（20 mg/kg 以上）及び 26 週間試験（100 mg/kg）で認められたが、血液凝固系に出血病変を疑う変動は認められず、休薬による回復性も確認された。なお、ラットの 4 週間試験で 20 及び 60 mg/kg 投与群の一部の動物で肺の出血が認められたが、ラットのがん原性試験では 100 mg/kg までの用量を投与しても肺の出血が認められなかったことから、偶発的な変化であった可能性が考えられた。イヌの試験では血小板数の低値が 2 週間試験（6 mg/kg 以上）及び 4 週間試験（6 mg/kg）で、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 2 週間試験（20 mg/kg 以上）でそれぞれ認められたが、腸重積あるいは便の異常による出血若しくは一般状態の悪化による肝機能低下との関連が考えられた。以上より、セレキシパグ投与で認められた血小板数の変化については明らかな出血病変を伴わない軽微な変化であり、ヒトに長期間投与する上で大きなリスクにならないと考えられた。なお、臨床試験においてもセレキシパグによる血小板数への影響は認められなかった（2.7.4.2.1.5（6）項参照）。

2.6.6.9.3 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であった。哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、細胞毒性が認められ、所定の観察細胞数が得られない濃度において、代謝活性系非存在下で染色体の構造異常を有する細胞の割合が増加した。一方、マウスを用いる小核試験及びラットを用いるコメットアッセイにおいてセレキシパグは陰性を示したことから、セレキシパグは生体内で遺伝毒性を示さないと判断した。

2.6.6.9.4 がん原性

マウス 24 ヵ月間がん原性試験を 125、250 及び 500 mg/kg の用量で、ラット 24 ヵ月間がん原性試験を 10、30 及び 100 mg/kg の用量で実施した。

2.6.6.9.4.1 マウスがん原性試験

500 mg/kg 投与群の雌で死亡率が高い値を示したため、99 週終了時点で投与を中断して生存動物全例を解剖した。同群の死亡動物の多数で胃及び十二指腸の潰瘍又はびらんが認められた。

腫瘍性変化として甲状腺の濾胞細胞の腺腫及び腺癌の増加傾向が 250 mg/kg 以上の投与群で認められた。また、125 mg/kg 以上の投与群の雌及び 250 mg/kg 以上の投与群の雄で甲状腺濾胞細胞の肥大・過形成の増加が観察され、腫瘍発生率に明らかな差が認められなかった用量（NOEL）である 125 mg/kg 投与時の安全域は MRE-269 で約 54 倍、セレキシパグで約 172 倍であった（表 2.6.6.9.4.1-1）。マウス 13 週間試験において、300 mg/kg 以上の投与群で肝臓重量の高値並びに肝細胞の肥大が認められ、また反復投与によりセレキシパグ及び MRE-269 の血漿中濃度が減少したこと、さらに 4 週間反復投与による機序検討試験において T_4 UGT 活性の増加及び血中 TSH 濃度の増加が認められたことから、肝薬物代謝酵素の誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進と、それに伴う視床下部からの TRH 刺激を介した下垂体からの TSH 分泌亢進が、今回甲状腺濾胞細胞の肥大と増殖を誘発したものと考えられた（2.6.6.8.2.1 項参照）。げっ歯類は thyroxine-binding globulin の発現が低く T_4 の半減期が短いこと、また、甲状腺機能が定常的に高いことから、甲状腺ホルモンの変動に対する感受性が著しく高いことが知られている [29]。さらに、肝薬物代謝酵素の誘導を介してげっ歯類の甲状腺に腫瘍を誘発する薬剤は既に多く使用されているが、ヒトで甲状腺腫瘍の発生はみられていない [9,30]。以上のことから、今回観察された甲状腺の変化はげっ歯類に特異的なメカニズムによるものであり、また MRE-269 で 50 倍以上の広い安全域が確認されたことから、ヒトへの外挿性に乏しいものと考えられた [9,11,30]。実際、セレキシパグの臨床試験においても甲状腺ホルモンの変動は認められておらず、TSH についてもむしろわずかな低値が認められたのみであった（2.7.4.2.1.5（8）項参照）。

表 2.6.6.9.4.1-1 マウスがん原性試験における甲状腺腫瘍のNOELとその安全域

所見	NOEL (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）		安全域	
		セレキシパグ	MRE-269	セレキシパグ [a]	MRE-269 [b]
甲状腺 濾胞上皮細胞腺腫・腺癌	125	15100 [c]	15000 [c]	172	54.3

a：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時のセレキシパグの $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 88.0 ng·hr/mL をもとに算出
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の MRE-269 の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 276 ng·hr/mL をもとに算出
c：投与 26 週時の雌雄平均値（有効数字 3 桁で表示）

非腫瘍性変化としては、NOAEL を確認できなかった変化として卵巣の黄体の肥大、乳腺の小葉過形成及び膣の粘液化が認められ、下垂体からのプロラクチンの分泌亢進が示唆された[31)]。ラットを用いた反復投与毒性試験においても乳腺の同様の変化は観察されており、詳細なメカニズムは不明であるが、当試験では副腎皮質のびまん性肥大や体重増加抑制が最低用量から認められたことから、長期にわたるストレス負荷が内分泌環境の不均衡に関与した可能性も考えられた。本変化はヒト臨床曝露量と比較してセレキシパグで約 211 倍、MRE-269 で約 58 倍の高濃度を長期間にわたって曝露して初めて見出された変化であり、直ちにヒトにおける有害事象に直結するものではないと考えられた。事実、臨床試験においても関連する有害事象は認められていない（2.7.4.2.1 項参照）。さらに、肝細胞肥大との関連が示唆された変化として多核肝細胞及び小葉中心性の肝細胞壊死も認められたが[32,33)]、これらの変化については広い安全域も確認され、直ちにヒトの有害事象に直結するものではないと考えられた（表 2.6.6.9.4.1-2）。一方、腎臓では低用量から各種変化が認められ、これらについても NOAEL を確認できなかった。マウスでは加齢に伴う自然発生性変化として硝子円柱、尿細管の拡張及び再生尿細管などの変化からなる腎症が認められ[34)]、今回観察された変化の多くはこれに相当するものと推察された。一方、乳頭及び髄質外帯では尿細管の肥大に加え、乳頭上皮細胞の好酸性小滴の出現と同細胞の過形成も観察された。尿細管の肥大は電解質や水分の細胞間トランスポート機能の亢進を反映した適応性の変化とされ[35)]、過形成は肥大に続発したものと考えられた。一方、乳頭部における好酸性小滴の出現[36)]及び髄質外帯の尿細管の肥大[35,36)]は髄質におけるカリウムの枯渇との関連が報告されている。マウスがん原性試験における尿及び電解質の変動は不明であるが、ラットのがん原性試験では尿量の高値が認められ、さらにラット 26 週間試験では副腎球状帯の肥大が観察されたことから、マウスにおいてもセレキシパグの長期投与によって腎臓における水や電解質の再吸収能が影響を受けた可能性が推察され、適応性の変化である尿細管の肥大に加えて自然発生性の変化である腎症が強く表れた可能性が窺われた。以上、今回マウス腎臓での変化について詳細な発現機序は不明であるが、加齢性変化である腎症がセレキシパグの長期投与によって増強した可能性が考えられ、本変化が直ちにヒトでの重篤なリスクを示唆するものではないと推察された。臨床試験においても、腎機能に対するセレキシパグの有害作用は確認されていない（2.7.4.2.1.5（10）項参照）。

一方、骨組織については骨線維化病変の発現例数の増加が雄の高用量群で認められた。本病変は雌において対照群及び全ての投与群で高頻度に認められたことから通常の加齢性変化であると考えられ[37)]、雄についても加齢が本病変の病態生理に関与していると考えられた。また流涎に関連した変化として舌下腺の腺房細胞の肥大が認められた。これらの変化に対する NOEL からは高い安全域も確認され、ヒトの有害事象に直結するものではないと考えられた（表 2.6.6.9.4.1-2）。そのほか、長期間の大量投与によるストレスとそれに関連した変化として副腎皮質の肥大、消化管のびらんないしは潰瘍とそれに付随した変化、胸腺の萎縮、膵臓におけるチモーゲン顆粒の減少、唾液腺における腺房細胞の萎縮、骨髄における顆粒球の造血亢進及び脾臓の萎縮が認められた。脾臓における赤脾髄の色素沈着及び膵臓における腺房細胞の過形成の発現頻度の増加が認められたが、これらは通常のマウスでみられる加齢性変化であり、直ちにヒトにおける有害事象を示唆するものではないと考えられた。

以上、マウスでは薬物代謝酵素誘導に関連した甲状腺腫瘍の増加が認められたが、ヒトへの外挿性が乏しい変化と考えられた。また種々の非腫瘍性変化が認められたが、いずれも臨床使用時のリスクに直結するものではないと考えられた。

表 2.6.6.9.4.1-2 マウスがん原性試験における非腫瘍性変化のNOELとその安全域

器官／所見	NOEL (mg/kg)	安全域（AUC[a]をもとに算出）	
		セレキシパグ[b]	MRE-269[c]
適応性／二次的変化			
肝臓			
肥大、肝細胞、小葉中心性（雄）	<125	<132	<50.4
多核肝細胞（雄）	125	132	50.4
壊死、肝細胞、小葉中心性（雄）	250	418	115
甲状腺			
濾胞細胞の過形成/肥大（雌）	<125	<211	<58.0
雌性生殖器			
卵巣における黄体の肥大 膣の粘液化 乳腺の小葉過形成	<125	<211	<58.0
ストレス及びその二次的変化			
副腎			
皮質におけるびまん性肥大（雌）	<125	<211	<58.0
胸腺			
萎縮（雌）	125	211	58.0
腺胃／十二指腸			
びらん／潰瘍（雌、関連する変化を含む）	125	211	58.0
骨髄（胸骨/大腿骨）			
顆粒球の造血亢進（雌）	<125	<211	<58.0
脾臓			
萎縮（雌）	250	417	112
唾液腺（舌下腺）			
腺房細胞の萎縮（雌）	250	417	112
膵臓			
チモーゲン顆粒の減少（雌）	250	417	112
加齢に伴う自然発生性の変化			
腎臓			
肥大、尿細管、乳頭（雌）	<125	<211	<58.0
好酸性小滴、乳頭部上皮細胞（雌）	<125	<211	<58.0
再生、尿細管（雄）	<125	<132	<50.4
拡張、尿細管（雌）	125	211	58.0
好塩基性、尿細管、皮質（雌）	125	211	58.0
尿円柱、硝子（雄）	125	132	50.4
肥大、尿細管、髄質外帯（雌）	250	417	112
過形成、乳頭部上皮細胞（雌雄）	250	418	113
脾臓			
色素増加、赤脾髄（雌）	<125	<211	<58.0
唾液腺（舌下腺）			
肥大、腺房細胞（雌雄）	125	172	54.3
膵臓			
過形成、腺房細胞、限局性（雌）	125	211	58.0
大腿骨（骨髄）			
骨線維化病変（雄）	250	418	115

a：投与 26 週時の $AUC_{0\text{-}24hr}$ をもとに算出。雌雄の場合、平均値をもとに算出。
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 88.0 ng·hr/mL をもとに算出
c：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 276 ng·hr/mL をもとに算出

2.6.6.9.4.2 ラットがん原性試験

100 mg/kg 投与群で精巣のライディッヒ細胞腫及びその過形成の増加がわずかに認められた。本所見に対する NOEL は 30 mg/kg であり、安全域は MRE-269 で約 92 倍、セレキシパグで約 19 倍であった（表 2.6.6.9.4.2-1）。ラットの精巣ライディッヒ細胞腫は種々の化学物質で誘発され、非遺伝毒性物質によるライディッヒ細胞腫の発生は視床下部-下垂体-精巣軸を介したホルモンバランスの不均衡によることが広く知られている [38,39,40]。ライディッヒ細胞腫のヒトでの発生は 100 万人あたり 3 人の非常に稀な腫瘍であるのに対し、SD 系ラットでは比較的高い頻度（1%～5%）で自然発生する腫瘍であることが知られている [40]。ラットとヒトのライディッヒ細胞には生理学的差異があり、ラットはその血中に性ホルモン結合グロブリンを欠くためライディッヒ細胞表面にヒトの 13 倍以上もの黄体形成ホルモン受容体が分布すること、またヒトのライディッヒ細胞にはない性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体をラットは有することから、視床下部-下垂体-精巣軸を介したホルモンバランスの不均衡によるラットのライディッヒ細胞腫はヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられている [39,40]。以上、今回セレキシパグの投与で認められたライディッヒ細胞腫については、その発現が試験実施施設の背景データをわずかに上回る程度のものであること、セレキシパグは遺伝毒性作用を持たず広い安全域が存在すること及びヒトとラットのライディッヒ細胞には生理学的差異が存在することから、ヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。

表 2.6.6.9.4.2-1 ラットがん原性試験における精巣腫瘍のNOELとその安全域

所見	NOEL (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)		安全域	
		セレキシパグ	MRE-269	セレキシパグ [a]	MRE-269 [b]
精巣 ライディッヒ細胞腫	30	1690 [c]	25400 [c]	19.2	92.0

a：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 88.0 ng·hr/mL をもとに算出
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 276 ng·hr/mL をもとに算出
c：投与 26 週時

非腫瘍性変化としては、投与終了時の眼科学的検査で、30 mg/kg 以上の投与群で網膜の小動脈の拡張及び蛇行が認められた。プロスタグランジン類はラットの眼球における血行の制御に関与していること [41,42]、さらに小動脈の拡張が投与翌日には消失したことから、本変化はセレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に起因した変化と考えられた。一方、本変化は他の動物種で認められておらず、またラット 26 週間反復投与試験においても認められなかったことから、網膜の動脈が生涯にわたり拡張と収縮を繰り返したことによる二次的な影響としてがん原性試験で初めて観察されたものと推察された。類似の変化は降圧剤の投与や大容量の注射剤を静脈内投与した際にラットで認められ、網膜の形態学的な変化を伴わないとされている [43]。実際、セレキシパグにおいても当変化に関連した病理組織学的な異常は今回認められなかった。本変化に対する NOEL は 10 mg/kg であり、IP 受容体の親和性についての動物種差を考慮すると十分な安全域を確認できなかったが（表 2.6.6.9.4.2-2）、今回観察された小動脈の蛇行は血管の拡張が長期間にわたって繰り返されたことにより生じた機能的な変化であり、病理学的な異常を伴わないことから、本変化自体が直ちに視覚機能に対する障害を意味するものではないと考えられた。なお、臨床試

験で実施した眼底検査では、セレキシパグ投与による変化は認められていない（2.7.4.2.1.5（2）項参照）。

さらに、雌では大腿骨及び胸骨おいて内骨症の発現頻度の増加が認められた。本変化の発現機序は不明であるが、本変化は雌のラットでしばしばみられる加齢性の変化であり[44]、ヒトへの直接的なリスクを示唆するものではないと考えられた。そのほか、がん原性試験で新たに認められた変化として、膵臓における腺房萎縮あるいは腺房細胞の過形成及び胸腺における上皮細胞の過形成の増強が観察されたが、いずれもラットの加齢性変化として通常認められるものであり[45,46]、ヒトへの直接的なリスクを示唆するものではないと考えられた。また、ストレスとの関連が疑われる変化として腺胃のびらん若しくは潰瘍が認められたが、広い安全域が確認され、ヒトへの直接的なリスクを示唆するものではないと考えられた（表 2.6.6.9.4.2-2）。

以上、ラットでは精巣においてライディッヒ細胞腫の増加が認められたが、その程度が背景データと比較してわずかなものであり、19 倍以上の安全域が存在すること、またヒトとラットのライディッヒ細胞には生理学的特徴に差異があり、ラットのライディッヒ細胞腫のヒトへの外挿性は乏しいとされていることから、本変化がヒトでの使用に際し大きなリスクにはならないと考えられた。また種々の非腫瘍性変化が認められたが、いずれも臨床使用時の重篤なリスクを示唆するものではなかった。

表 2.6.6.9.4.2-2　ラットがん原性試験における非腫瘍性変化のNOELとその安全域

器官／所見	NOEL（mg/kg）	安全域（AUC[a]をもとに算出）	
		セレキシパグ[b]	MRE-269[c]
適応性、二次的変化			
肝臓 肥大、肝細胞、小葉中心性（雄）	10	3.89	27.6
ストレスに関連した変化			
腺胃 びらん／潰瘍（雌雄）	30	22.0	94.9
過剰な薬理作用による変化			
網膜 小動脈の蛇行及び拡張（雌雄）	10	5.52［0.190］[d]	34.5［1.92］[d]
加齢に伴う自然発生性の変化			
大腿骨／胸骨 内骨症（雌）	<10	<7.16	<41.3
膵臓 萎縮、腺房（雌雄） 過形成、腺房細胞（雄）	<10 <10	<5.52 <3.89	<34.5 <27.6
胸腺 過形成、上皮（雌）	30	24.8	97.5

a：投与 26 週時の $AUC_{0\text{-}24hr}$ をもとに算出。雌雄の場合、平均値をもとに算出。
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 88.0 ng·hr/mL をもとに算出
c：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 276 ng·hr/mL をもとに算出
d：IP 受容体に対する作用の種差を考慮したときの安全域。すなわち、MRE-269 の IP 受容体を介した cAMP 生成増加用の EC_{50} は、ヒトで 6.1 nmol/L（2.6 ng/mL）、ラットで 110 nmol/L（46 ng/mL）であることから、18 の効力比で除して補正した。また、セレキシパグの IP 受容体を介した cAMP 生成増加用の EC_{50} は、ヒトで 250 nmol/L（120 ng/mL）、ラットで 7,200 nmol/L（3,600 ng/mL）であることから、29 の効力比で除して補正した。

2.6.6.9.5 生殖発生毒性

ラット及びウサギを用いて生殖発生毒性を評価すると共に、イヌを用いて幼若動物への影響を評価した。ラット及びウサギでは、セレキシパグ投与群で潮紅、筋緊張低下及び活動性低下が認められたが、セレキシパグの薬理作用である血管拡張作用に起因した変化と考えられた。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、20 mg/kg 以上の投与群で摂餌量の低値、60 mg/kg 投与群の雄で体重の増加抑制、60 mg/kg 投与群の雌で性周期の延長が認められたが、交配成績及び胎児には異常が認められなかった。親動物の一般毒性に対する NOAEL は 6 mg/kg、親動物の生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL はそれぞれ 60 mg/kg と判断した。安全域は、親動物の一般毒性についてはセレキシパグで約 1（雌）～2（雄）倍、MRE-269 で約 11（雌）～13（雄）倍、受胎能及び初期胚発生についてはセレキシパグで約 33（雌）～49（雄）倍、MRE-269 で約 173（雌）～177（雄）倍あることがそれぞれ示された（表 2.6.6.9.5-1）。

胚・胎児発生に関する試験はラット及びウサギを用いて実施した。ラットを用いた試験で、母動物において 20 mg/kg 投与群で摂餌量の低値及び体重の増加抑制が認められ、それに関連して生存胎児の体重が低値を示したが、ほかに生殖能及び胚・胎児に対する影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL はいずれも 6 mg/kg と判断した。安全域は、母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児発生ともセレキシパグで約 2 倍、MRE-269 で約 12 倍あることが示された（表 2.6.6.9.5-1）。

ウサギを用いた試験では、母動物において 30 mg/kg 投与群で投与初期に継続的な摂餌量の低値及び一過性の体重減少が認められ、1 例が死亡した。死亡動物の剖検では肺及び胸腺の暗赤色調化、胃の粘膜面の暗赤色巣、頸部皮下及び腹部乳腺分布領域の皮下出血が認められ、セレキシパグ投与に起因した変化と考えられた。しかし、母動物の生殖能及び胎児に影響は認められず、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 10 mg/kg、母動物の生殖能及び胚・胎児に対する NOAEL は 30 mg/kg と判断した。安全域は、母動物の一般毒性についてはセレキシパグで約 2 倍、MRE-269 で約 15 倍、母動物の生殖能及び胚・胎児発生についてはセレキシパグで約 18 倍、MRE-269 で約 50 倍あることが示された（表 2.6.6.9.5-1）。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物において 20 mg/kg 投与群で継続的な摂餌量の低値及び体重の増加抑制が認められたが、母動物の生殖能及び出生児には影響は認められず、母動物の一般毒性に対する NOAEL は 6 mg/kg、母動物の生殖能及び出生児に対する NOAEL は 20 mg/kg と判断した。安全域は、母動物の一般毒性についてはセレキシパグで約 2 倍、MRE-269 で約 9 倍、母動物の生殖能及び出生児についてはセレキシパグで約 13 倍、MRE-269 で約 35 倍あることが示された（表 2.6.6.9.5-1）。

幼若イヌを用いた 39 週間試験では、雌で 1 mg/kg 以上の投与群において体重増加の抑制が認められ、3 mg/kg 以上の投与群では性成熟の遅れを示唆する変化として発情の遅延及び黄体の未形成が認められた。イヌにおいて、性成熟と成長板の閉鎖は同期しており [47]、性成熟の遅れは成長の遅延に伴う二次的な変化と考えられた。なお、1 mg/kg 以上の投与群で骨端成長板の閉鎖不全が認められたが、ビーグル犬における骨端の成長板は 6～12 ヵ月齢で閉鎖すること [48]及び当試験では 10 ヵ月齢の時点で剖検していることから、本変化は成長の度合いを反映した二次的なものと考えられた。なお、6 ヵ月齢の成熟イヌを用いた 39 週間試験（[redacted]-5896、資料番号 4.2.3.2-8）では 15

ヵ月齢で剖検を実施しており、成長板の閉鎖不全は観察されなかった。また、セレキシパグ投与により骨化の亢進が認められたが、四肢の機能、脛骨の骨長及び立位時の体高に影響は認められず、骨代謝マーカーにも影響は認められなかった。1 mg/kg 以上の投与群の骨髄では脂肪細胞の減少で表わされる造血組織の増加も認められた。イヌにおけるこれらの変化は MRE-269 のイヌ EP_4 受容体を介した作用であり、ヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。このほか、6 mg/kg 投与群では腸重積による死亡も認められた。以上のように、幼若イヌを用いた毒性試験では、NOAEL は成熟イヌの 39 週間試験と同様 1 mg/kg 未満と判断され、幼若動物に特異的な新たな毒性は認められなかった。

表 2.6.6.9.5-1 生殖発生毒性試験におけるNOAELとその安全域

試験	NOAEL (mg/kg)	安全域（AUC[a]をもとに算出）	
		セレキシパグ [b]	MRE-269 [c]
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
親動物一般毒性	6（雌雄）	雄：1.82 雌：1.22	雄：13.2 雌：10.9
受胎能及び初期胚発生	60（雌雄）	雄：48.9 雌：32.7	雄：177 雌：173
ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験			
母動物一般毒性	6	1.77	12.1
母動物生殖能	6	1.77	12.1
胚・胎児発生	6	1.77	12.1
ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験			
母動物一般毒性	10	1.64	14.8
母動物生殖能	30	17.7	49.6
胚・胎児発生	30	17.7	49.6
出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験			
母動物一般毒性	6	2.19	8.91
母動物生殖能	20	13.3	34.6
生殖能・出生児	20	13.3	34.6

a：反復投与後の $AUC_{0\text{-}24hr}$ をもとに算出。
b：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 88.0 ng·hr/mL をもとに算出
c：ヒトに 1600 µg b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍した 276 ng·hr/mL をもとに算出

2.6.6.9.6 局所刺激性

セレキシパグの局所刺激性をウサギを用いて評価した。セレキシパグの投与に関連した変化は認められず、セレキシパグは局所刺激性を示さないと判断した。

2.6.6.9.7 代謝物に関する試験

セレキシパグの活性代謝物 MRE-269 について、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果、いずれも陰性であった。MRE-269 の光毒性については、2.6.6.9.9 光毒性試験の項で評価した。

2.6.6.9.8 不純物に関する試験

セレキシパグはその活性代謝物である MRE-269 を不純物としても含んでおり、動物やヒトの試験を通じてその安全性は担保されたと判断した。セレキシパグの製造工程及びセレキシパグに含まれる不純物として管理する MRE-7300、MRE-7301、MRE-7307、MRE-9300、MRE-9301、MRE-9302、

MRE-9304、MRE-9305 及び MRE-9306 の細菌を用いた復帰突然変異試験を行ったところ、全て陰性であった。

2.6.6.9.9 光毒性試験

マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）を用いた *in vitro* 光毒性試験において、セレキシパグ及び MRE-269 は光毒性を示した。一方、海外で実施の白人を対象とした光安全性試験（AC-065-002）において、光毒性を示唆する変化は認められなかった（2.7.6.10 項参照）。また肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内第 II 相試験（AC-065-A201）においても、セレキシパグは日本人に特異的な皮膚反応や光過敏症を示さなかった（2.7.4.2.1.5（11）項参照）。以上のことから、ヒトにおいて光毒性による重篤な傷害のリスクは低いものと考えられた。

2.6.6.9.10 総括

セレキシパグの毒性評価のために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、毒性発現機序に関する試験及び光毒性試験（*in vitro* 光毒性試験）を実施した。また、代謝物及び原薬中の不純物に関する試験も実施した。

セレキシパグの単回経口投与時の概略の致死量はラットで 500 mg/kg、イヌで 2000 mg/kg であり、単回静脈内投与時の概略の致死量はマウス、ラット共に 40 mg/kg 超であった。これらの単回投与毒性試験では、セレキシパグの薬理作用である血管拡張作用を反映した潮紅が認められたのに加え、血管拡張による血圧の低下を示唆する変化として活動性低下、筋緊張低下、腹臥位、側臥位及び尾部の黒色化ないし脱落などの変化が認められた。特にラットでは血管拡張による過大な血圧の低下が主要な死因と推察された。さらに、イヌでは嘔吐に加えて下痢便や血便などの便の異常が観察され、腸重積による死亡も認められた。腸重積はセレキシパグの投与に起因した変化ではあるが、腸重積の好発動物種であるイヌでは特にその感受性が高いと考えられ、本変化が直ちにヒトのリスクに直結しないものと考えられた。

反復投与毒性試験における NOAEL は、マウス 13 週間試験で 100 mg/kg、ラットの 4 週間及び 26 週間試験で 6 mg/kg、イヌの 2 週間試験で 2 mg/kg、4 週間試験で 1.5 mg/kg、39 週間試験で 1 mg/kg 未満とそれぞれ判断した。マウス及びラットへの経口投与では、潮紅及び筋緊張低下に加え、ラットでは高用量の投与により尾部の黒色化及び脱落が認められた。上記の変化はセレキシパグ投与による血管拡張作用に起因した変化と考えられた。そのほか、両動物を通じて酵素誘導による小葉中心性の肝細胞肥大が認められたのに加え、ラットでは尿量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、副腎皮質（球状帯）の肥大、乳腺腺房細胞の過形成及び顎下腺腺房細胞の肥大が認められた。ラット 26 週間反復投与試験では MRE-269 で約 21 倍、セレキシパグで約 3 倍の安全域が示され、投与終了時に観察された変化について良好な回復性が確認された。イヌでは単回投与試験と同様に下痢便、血便などの便の異常及び腸重積が認められた。さらに大腿骨及び胸骨では骨形成の亢進、骨髄の線維化及び造血組織の減少若しくは増加が認められ、4 週間試験で観察された骨形成の亢進は、4 週間の休薬によりその回復傾向が確認された。本変化は MRE-269 の EP_4 受容体を介したイヌ特異的な作用によるものと推察され、ヒトへの外挿性を欠く変化と考えられた。

遺伝毒性に関してはセレキシパグ及び MRE-269 は細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性を示し、MRE-269 は哺乳類細胞を用いる染色体異常試験でも陰性を示した。一方、セレキシパグは哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では陽性を示したが、マウスを用いた小核試験及びラットを用いたコメットアッセイでは共に陰性を示し、セレキシパグは生体内で遺伝毒性を示さないと判断した。

マウス及びラットを用いたがん原性試験では、腫瘍性変化としてマウスでは甲状腺濾胞細胞由来の腫瘍の増加が、ラットでは精巣ライディッヒ細胞腫の増加が認められたが、いずれもヒトの発がんリスクを示唆するものではないと考えられた。なお、ラットでは眼科学的検査において網膜の小動脈の拡張及び蛇行が認められたが、ヒトで重篤な障害を示唆するものとは考えられなかった。

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた受胎能試験において生殖能及び胚・胎児に対して影響を示さず、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験においても胚胎児致死や催奇形性を示す所見は観察されなかった。またラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においても、母動物の生殖能及び出生児に対する影響が認められなかった。幼若イヌを用いた 39 週間反復投与試験では、体重増加抑制に伴う性成熟の遅れ及び骨端成長板の閉鎖遅延が認められたが、幼若動物に特異的な新たな毒性標的器官は見いだされなかった。

局所刺激性に関しては、ウサギを用いた局所刺激性試験で陰性であった。また、光毒性に関しては、*in vitro* 光毒性試験において、セレキシパグ及び MRE-269 とも光毒性を示したが、セレキシパグの臨床試験において光毒性を示唆する変化は認められず、ヒトにおける光毒性の懸念は低いものと考えられた。不純物の遺伝毒性に関しては、細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性であった。

以上、毒性試験で認められた変化はセレキシパグの薬理作用とそれに付随した変化、実験動物に特異的な変化、あるいは広い安全域を有する変化であり、セレキシパグがヒトにおいて重篤な副作用を誘発する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1. Ruwart MJ, Rush BD. Prostacyclin inhibits gastric emptying and small-intestinal transit in rats and dogs. Gastroenterology. 1984;87:392-5. ＜資料番号 4.3-17＞

2. Brown CC, Baker DC, Barker IK. Intestine. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, and Palmer's pathology of domestic animals. 5th ed. Vol. 2. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 69-128. ＜資料番号 4.3-18＞

3. 市野正美, 鈴木溥司, 柴主敏行, 小島利治, 中村俊之, 工藤南雄, 他. Beraprost Sodium のイヌにおける 12 カ月間経口投与慢性毒性試験. 基礎と臨床. 1989;23:3561-94. ＜資料番号 4.3-19＞

4. Wöhrmann T, Kögel BY, Schneider J, Matthiesen T. The beagle dog as a predictor of gastrointestinal findings in humans caused by the prostacyclin analogue taprostene. Exp Toxicol Pathol. 1994;46:71-3. ＜資料番号 4.3-20＞

5. U.S.Food and Drug Administration [Homepage on Internet]. Pharmacology Review(s). Ventavis, NDA21779. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2001. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-779_Ventavis_pharmr.pdf ＜資料番号 4.3-21＞

6. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. Ann Surg. 1997; 226:134-8. ＜資料番号 4.3-22＞

7. Duijff JW, Borger van der Burg BLS, Aarts NJM, Loyson SA, Guicherit OR. Intussusception in adults: report of four cases and review of the literature. Case Rep Gastroenterol. 2007;1:59-64. ＜資料番号 4.3-23＞

8. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2009;84:191-207. ＜資料番号 4.3-24＞

9. Rosol TJ, DeLellis RA, Harvey PW, Sutcliffe C. Endocrine system. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R, editors. Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology. 3rd ed. Vol. 3. London: Academic Press; 2013. p. 2391-492. ＜資料番号 4.3-28＞

10. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands. In: Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p. 104-21. ＜資料番号 4.3-38＞

11. Greaves P. Endocrine glands. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th ed. London: Academic Press; 2012. p. 725-97. ＜資料番号 4.3-27＞

12. Yokoyama U, Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, Ishikawa Y. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. Pharmacol Rev. 2013;65:1010-52. ＜資料番号 4.3-39＞

13. Norrdin RW, Jee WSS, High WB. The role of prostaglandins in bone in vivo. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1990;41:139-49. ＜資料番号 4.3-40＞

14. Li M, Healy DR, Li Y, Simmons HA, Crawford DT, Ke HZ, et al. Osteopenia and impaired fracture healing in aged EP4 receptor knockout mice. Bone. 2005;37:46-54. ＜資料番号 4.3-41＞

15. Shamir D. Keila S, Weinreb M. A selective EP4 receptor antagonist abrogates the stimulation of osteoblast recruitment from bone marrow stromal cells by prostaglandin E_2 in vivo and in vitro. Bone. 2004;34:157-62. ＜資料番号 4.3-42＞

16. Nakagawa K, Imai Y, Ohata Y, Takaoka K. Prostaglandin E_2 EP4 agonist (ONO-4819) accelerates BMP-induced osteoblastic differentiation. Bone. 2007;41:543-8. ＜資料番号 4.3-43＞

17. Adamiak Z, Rotkiewicz T. A histological evaluation of bone calluses in the treatment of tibia fractures in sheep with the use of a semicircular fixator. Veterinarni Medicina. 2010;55:547-50. ＜資料番号 4.3-44＞

18. Kurland JI, Bockman RS, Broxmeyer HE, Moore MA. Limitation of excessive myelopoiesis by the intrinsic modulation of macrophage-derived prostaglandin E. Science. 1978;199:552-5. ＜資料番号 4.3-45＞

19. Kurland JI, Broxmeyer HE, Pelus LM, Bockman RS, Moore MA. Role for monocyte-macrophage-derived colony-stimulating factor and prostaglandin E in the positive and negative feedback control of myeloid stem cell proliferation. Blood. 1978;52:388-407. ＜資料番号 4.3-46＞

20. Taniguchi S, Shibuya T, Harada M, Niho Y. Prostaglandin-mediated suppression of in vitro growth of erythroid progenitor cells. Kidney Int. 1989;36:712-8. ＜資料番号 4.3-47＞

21. Vore SJ, Eling TE, Danilowicz M, Tucker AN, Luster MI. Regulation of murine hematopoiesis by arachidonic acid metabolites. Int J Immunopharmacol. 1989;11:435-42. ＜資料番号 4.3-48＞

22. O'Reilly M, Gamelli RL. Indomethacin augments granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced hematopoiesis following 5-FU treatment. Exp Hematol. 1990;18:974-8. ＜資料番号 4.3-49＞

23. Pelus LM. Blockade of prostaglandin biosynthesis in intact mice dramatically augments the expansion of committed myeloid progenitor cells (colony-forming units-granulocyte, Macrophage) after acute administration of recombinant human IL-1α. J Immunol. 1989;143:4171-9. ＜資料番号 4.3-50＞

24. Frisch BJ, Porter RL, Gigliotti BJ, Olm-Shipman AJ, Weber JM, O'Keefe RJ, et al. In vivo prostaglandin E_2 treatment alters the bone marrow microenvironment and preferentially expands short-term hematopoietic stem cells. Blood. 2009;114:4054-63. ＜資料番号 4.3-51＞

25. Gentile P, Byer D, Pelus LM. In vivo modulation of murine myelopoiesis following intravenous administration of prostaglandin E_2. Blood. 1983;65:1100-7. ＜資料番号 4.3-52＞

26. Fisher JW, Radtke HW, Jubiz W, Nelson PK, Burdowski A. Prostaglandins activation of erythropoietin production and erythroid progenitor cells. Exp Hematol. 1980;8:65-89. ＜資料番号 4.3-53＞

27. Fisher JW, Hagiwara M. Effects of prostaglandins on erythropoiesis. Blood Cells. 1984;10:241-60. ＜資料番号 4.3-54＞

28. Ikushima YM, Arai F, Hosokawa K, Toyama H, Takubo K, Furuyashiki T, et al. Prostaglandin E_2 regulates murine hematopoietic stem/progenitor cells directly via EP4 receptor and indirectly through mesenchymal progenitor cells. Blood. 2013;121:1995-2007. ＜資料番号 4.3-55＞

29. Capen CC. Hormonal imbalances and mechanisms of chemical injury of thyroid gland. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U, editors. Monographs on pathology of laboratory animals: endocrine system. 2nd ed. Berlin: Springer; 1996. p. 217-38. ＜資料番号 4.3-25＞

30. Cohen SM, Arnold LL. Chemical carcinogenesis. Toxicol Sci. 2011;120:S76-92. ＜資料番号 4.3-26＞

31. Rudmann DG, Foley GL. Female Reproductive System. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R, editors. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology: Volume 3. 3rd ed. London: Academic Press; 2013. p. 2599-663. ＜資料番号 4.3-56＞

32. Thoolen B, Maronpot RR, Harada T, Nyska A, Rousseaux C, Nolte T, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse hepatobiliary system. Toxicol Pathol. 2010;38:5S-81S. ＜資料番号 4.3-57＞

33. Harada T, Enomoto A, Boorman GA, Maronpot RR. Liver and gallbladder. In: Maronpot RR, editor. Pathology of the mouse. Vienna: Cache River Press; 1999. p. 119-83. ＜資料番号 4.3-58＞

34. Seely JC. Kidney. In: Maronpot RR, editor. Pathology of the mouse. Vienna: Cache River Press; 1999. p. 207-34. ＜資料番号 4.3-59＞

35. Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Betton G, Burnett R, Nakatsuji S, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system. Toxicol Pathol. 2012;40:14S-86S. ＜資料番号 4.3-60＞

36. Greaves P. Urinary Tract. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th ed. London: Academic Press; 2012. p. 537-614. ＜資料番号 4.3-61＞

37. Long PH, Leininger JR. Bones, joints and synovia. In: Maronpot RR, editor. Pathology of the mouse. Vienna: Cache River Press; 1999. p. 645-78. ＜資料番号 4.3-62＞

38. Prentice DE, Meikle AW. A review of drug-induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man. Hum Exp Toxicol. 1995; 14:562-72. ＜資料番号 4.3-29＞

39. Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PMD. Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. Crit Rev Toxicol. 1999;29:169-261. ＜資料番号 4.3-30＞

40. Vidal JD, Mirsky ML, Colman K, Whitney KM, Creasy DM. Reproductive system and mammary gland. In: Sahota PS, Popp JA, Hardisty JF, Gopinath C, editors. Toxicologic pathology: nonclinical safety assessment. Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 717-830. ＜資料番号 4.3-31＞

41. Mori A, Saito M, Sakamoto K, Narita M, Nakahara T, Ishii K. Stimulation of prostanoid IP and EP_2 receptors dilates retinal arterioles and increases retinal and choroidal blood flow in rats. Eur J Pharmacol. 2007;570:135-41. ＜資料番号 4.3-63＞

42. Mori A, Saito M, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Intravenously administered vasodilatory prostaglandins increase retinal and choroidal blood flow in rats. J Pharmacol Sci. 2007;103:103-12. ＜資料番号 4.3-64＞

43. Heywood R, Gopinath C. Morphological assessment of visual dysfunction. Toxicol Pathol. 1990;18:204-17. ＜資料番号 4.3-65＞

44. Leininger JR, Riley MGI. Bones, joints, and synovia. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery Jr. CA, MacKenzie WF, editors. Pathology of the Fischer rat. San Diego: Academic Press; 1990. p. 209-26. ＜資料番号 4.3-66＞

45. McInnes EF. Wistar and Sprague-Dawley rats. In:McInnes EF, editor. Background lesions in laboratory animals: A color atlas. Edinburgh: Elsevier; 2012. p. 17-36. ＜資料番号 4.3-67＞

46. Stefanski SA, Elwell MR, Stromberg PC. Spleen, lymph nodes, and thymus. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery Jr. CA, MacKenzie WF, editors. Pathology of the Fischer rat. San Diego: Academic Press; 1990. p. 369-93. ＜資料番号 4.3-68＞

47. Kilborn S, Trudel G, Uhthoff H. Review of growth plate closure compared with age at sexual maturity and lifespan in laboratory animals. Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41:21-6. ＜資料番号 4.3-69＞

48. Yamasaki K. Histologic study of the femoral growth plate in beagle dogs. Toxicol Pathol. 1995;23:612-6. ＜資料番号 4.3-70＞

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティスク試験の一覧表 7
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 9
2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧 17
2.6.7.5 単回投与毒性試験 19
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 24
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 26
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 59
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 65
2.6.7.10 がん原性試験 68
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 88
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 92
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 97
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胎の機能に関する試験. 105
2.6.7.15 新生児を用いた試験 109
2.6.7.16 局所刺激試験 115
2.6.7.17 その他の毒性試験 116
2.6.7.18 参考文献 139

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

一覧表（1/5）

被験物質：selexipag

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
単回投与毒性試験	マウス Slc:ddY	静脈内	－	0, 10, 20, 40	適	日本新薬	TX-1341	4.2.3.1-1（評価資料）
	ラット Slc:SD	強制経口	－	0, 125, 250, 500, 1000	適	日本新薬	TX-1305	4.2.3.1-2（評価資料）
	ラット Slc:SD	静脈内	－	0, 10, 20, 40	適	日本新薬	TX-1340	4.2.3.1-3（評価資料）
	イヌ Beagle	強制経口	－	20, 200, 2000	適	日本新薬	TX-1296	4.2.3.1-4（評価資料）
反復投与毒性試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	4 週間	0, 30, 100, 300	不適	[redacted]	[redacted]299	4.2.3.2-1（参考資料）
	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	13 週間	0, 100, 300, 500	適	[redacted]	[redacted]-5938	4.2.3.2-2（評価資料）
	ラット Slc:SD	強制経口	4 週間	0, 20, 60, 180	適	日本新薬	TX-1308	4.2.3.2-3（評価資料）
	ラット Slc:SD	強制経口	4 週間+4 週間休薬	0, 2, 6, 60	適	日本新薬	TX-1339	4.2.3.2-4（評価資料）
	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	26 週間+4 週間休薬	0, 6, 25, 100	適	[redacted]	[redacted]-5895	4.2.3.2-5（評価資料）
	イヌ Beagle	強制経口	2 週間	0, 2, 6, 20	適	日本新薬	TX-1309	4.2.3.2-6（評価資料）
	イヌ Beagle	強制経口	4 週間+4 週間休薬	0, 1.5, 3, 6	適	日本新薬	TX-1360	4.2.3.2-7（評価資料）
	イヌ Beagle	強制経口	39 週間 [a]	0, 1, 2, 4	適	[redacted]	[redacted]-5896	4.2.3.2-8（評価資料）

a：26 週間中途解剖群を設けた。

一覧表（2/5）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	78.13～5000 µg/plate	適	日本新薬	TX-1299	4.2.3.3.1-1（評価資料）
	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）	*in vitro*	－	短時間処理（代謝活性化系非存在下）：31.25～1000 µg/mL、短時間処理（代謝活性化系存在下）：25～800 µg/mL、連続処理（24時間）：15～960 µg/mL、連続処理（48時間）：6.25～400 µg/mL	適	日本新薬	TX-1304	4.2.3.3.1-2（評価資料）
	マウス Slc:ddY	強制経口	2日間	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000	適	日本新薬	TX-1321	4.2.3.3.2-1（評価資料）
	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	3日間	0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500	適	[redacted]	TX10738	4.2.3.3.2-2（評価資料）
がん原性試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	104週間 [a]	0, 125, 250, 500	適	[redacted]	[redacted]-5939	4.2.3.4.1-1（評価資料）
	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	104週間	0, 10, 30, 100	適	[redacted]	[redacted]-5940	4.2.3.4.1-2（評価資料）
生殖発生毒性試験	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	[b]	0, 6, 20, 60	適	[redacted]	[redacted]-950	4.2.3.5.1-1（評価資料）
	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	G7～17	0, 20, 60, 180	不適	[redacted]	[redacted]-[redacted]054	4.2.3.5.2-1（参考資料）
	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	G7～17	0, 2, 6, 20	適	[redacted]	[redacted]-951	4.2.3.5.2-2（評価資料）
	ウサギ Kbl:NZW	強制経口	5日間	3, 10, 30, 100	不適	[redacted]	[redacted]-[redacted]055	4.2.3.5.2-3（参考資料）

G：妊娠日齢

a：雌の500 mg/kg投与群については、99週間。b：雄；交配前2週間、交配期間及び解剖前日まで、雌；交配前2週間、交配期間及び妊娠7日まで。

一覧表（3/5）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
生殖発生毒性試験	ウサギ Kbl:NZW	強制経口	G6～18	0, 3, 10, 30	不適	[redacted]	[redacted]-056	4.2.3.5.2-4（参考資料）
	ウサギ Kbl:NZW	強制経口	G6～18	0, 3, 10, 30	適	[redacted]	[redacted]-952	4.2.3.5.2-5（評価資料）
	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	G7～L20	0, 2, 6, 20	適	[redacted]	[redacted]-1048	4.2.3.5.3-1（評価資料）
	幼若イヌ Beagle	強制経口	4 週間	0, 1, 2, 4	不適	[redacted]（フランス）	T-12.210	4.2.3.5.4-1（参考資料）
	幼若イヌ Beagle	強制経口	13/26/39 週間 [a]	0, 1, 3, 6/4[a]	適	[redacted]（フランス）	T-12.357	4.2.3.5.4-2（評価資料）
局所刺激性試験	ウサギ New Zealand White	静脈内/静脈周囲	単回	投与液濃度：0, 8, 40 µg/mL 投与量：10 mL/20 min（静脈内）、0.5 mL/25 sec（静脈周囲）	適	[redacted] フランス）	T-12.570	4.2.3.6-1（評価資料）

G：妊娠日齢、L：授乳日齢

a：13 週間投与群、26 週間投与群、39 週間投与群から構成され、13 週間投与群の投与量は 0, 1, 3, 4 mg/kg、26 週間投与群の投与量は 0, 1, 3 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 0, 1, 3, 6（投与 7 週から 4）mg/kg。

一覧表（4/5）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
その他の毒性試験								
毒性発現の機序に関する試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	28 日間	0, 62.5, 125, 250, 400	適	[redacted]	TX10737	4.2.3.7.3-1（評価資料）
代謝物の毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-269 78.13～5000 µg/plate	適	日本新薬	TX-1298	4.2.3.7.5-1（評価資料）
	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）	*in vitro*	－	MRE-269 短時間処理（代謝活性化系非存在下）：36.25～1160 µg/mL、短時間処理（代謝活性化系存在下）：17.5～560 µg/mL、連続処理（24 時間）：22.5～720 µg/mL、連続処理（48 時間）：13.75～440 µg/mL	適	日本新薬	TX-1303	4.2.3.7.5-2（評価資料）
不純物の毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-7300 313～5000 µg/plate	不適	[redacted]	[redacted]01-4608	4.2.3.7.6-1（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-7301 313～5000 µg/plate	不適	[redacted]	[redacted]01-4609	4.2.3.7.6-2（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-7307 313～5000 µg/plate	不適	[redacted]	[redacted]01-4637	4.2.3.7.6-3（参考資料）

一覧表（5/5）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
不純物の毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-9300 156～5000 µg/plate	不適	[redacted]	[redacted]01-4102	4.2.3.7.6-4（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-9301 156～5000 µg/plate	不適	[redacted]	[redacted]01-4103	4.2.3.7.6-5（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-9302 156～5000 µg/plate	不適	[redacted]	[redacted]01-4104	4.2.3.7.6-6（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-9304 50～5000 µg/plate	不適	[redacted]（イギリス）	1327/0063	4.2.3.7.6-7（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-9305 50～5000 µg/plate	不適	[redacted]（イギリス）	1327/0064	4.2.3.7.6-8（参考資料）
	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	－	MRE-9306 50～5000 µg/plate	不適	[redacted]（イギリス）	1327/0065	4.2.3.7.6-9（参考資料）
光毒性試験	マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）	*in vitro*	－	非照射：3.9～500 µg/mL 照射：0.1～300 µg/mL	適	[redacted]（ドイツ）	T-13.090	4.2.3.7.7-1（評価資料）
	マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）	*in vitro*	－	非照射：3.9～500 µg/mL 照射：0.1～300 µg/mL	適	[redacted]（ドイツ）	T-13.091	4.2.3.7.7-2（評価資料）

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティスク試験の一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表（1/2）

被験物質：selexipag

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	CTD記載箇所
ラット単回経口投与毒性試験	ラット Slc:SD	強制経口	0, 125, 250, 500, 1000	適	TX-1305	4.2.3.1-2（評価資料）
イヌ単回経口投与毒性試験	イヌ Beagle	強制経口	20, 200, 2000	適	TX-1296	4.2.3.1-4（評価資料）
マウス 4 週間反復経口投与毒性試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	0, 30, 100, 300	不適	[redacted]299	4.2.3.2-1（参考資料）
マウス 13 週間反復経口投与毒性試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	0, 100, 300, 500	適	[redacted]-5938	4.2.3.2-2（評価資料）
ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）	ラット Slc:SD	強制経口	0, 20, 60, 180	適	TX-1308	4.2.3.2-3（評価資料）
ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）	ラット Slc:SD	強制経口	0, 2, 6, 60	適	TX-1339	4.2.3.2-4（評価資料）
ラット 26 週間反復経口投与毒性試験	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	0, 6, 25, 100	適	[redacted]-5895	4.2.3.2-5（評価資料）
イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験	イヌ Beagle	強制経口	0, 2, 6, 20	適	TX-1309	4.2.3.2-6（評価資料）
イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験	イヌ Beagle	強制経口	0, 1.5, 3, 6	適	TX-1360	4.2.3.2-7（評価資料）
イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験	イヌ Beagle	強制経口	0, 1, 2, 4	適	[redacted]-5896	4.2.3.2-8（評価資料）

トキシコキネティクス試験の一覧表（2/2）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	試験番号	CTD記載箇所
マウス骨髄細胞を用いる小核試験	マウス Slc:ddY	強制経口	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000	適	TX-1321	4.2.3.3.2-1（評価資料）
マウス長期がん原性試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	0, 125, 250, 500	適	[redacted]-5939	4.2.3.4.1-1（評価資料）
ラット長期がん原性試験	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	0, 10, 30, 100	適	[redacted]-5940	4.2.3.4.1-2（評価資料）
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	0, 6, 20, 60	適	[redacted]-950	4.2.3.5.1-1（評価資料）
ラット胚・胎児発生に関する試験	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	0, 2, 6, 20	適	[redacted]-951	4.2.3.5.2-2（評価資料）
非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験	ウサギ Kbl:NZW	強制経口	3, 10, 30, 100	不適	[redacted]055	4.2.3.5.2-3（参考資料）
ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験	ウサギ Kbl:NZW	強制経口	0, 3, 10, 30	不適	[redacted]056	4.2.3.5.2-4（参考資料）
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	ウサギ Kbl:NZW	強制経口	0, 3, 10, 30	適	[redacted]-952	4.2.3.5.2-5（評価資料）
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット Crl:CD(SD)	強制経口	0, 2, 6, 20	適	[redacted]-1048	4.2.3.5.3-1（評価資料
幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験	幼若イヌ Beagle	強制経口	0, 1, 2, 4	不適	T-12.210	4.2.3.5.4-1（参考資料）
幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験	幼若イヌ Beagle	強制経口	0, 1, 3, 6/4[a]	適	T-12.357	4.2.3.5.4-2（評価資料）
肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験	マウス B6C3F1/Crlj	強制経口	0, 62.5, 125, 250, 400	適	TX10737	4.2.3.7.3-1（評価資料）

a：13 週間投与群、26 週間投与群、39 週間投与群から構成され、13 週間投与群の投与量は 0,1,3,4 mg/kg、26 週間投与群の投与量は 0,1,3 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 0,1,3,6（投与 7 週から 4）mg/kg

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

各試験の最長採血時点におけるセレキシパグの $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）（1/4）

被験物質：selexipag

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.04[w] （1600 μg/body, b.i.d）								0.088[x]
1					2.55[n] 1.86[o] 2.92[p]	2.88[n] 1.49[o] 2.66[p]		
1.5					5.39[q]	7.29[q]		
2			0[f]	0[f] 0.0406[g] 0[h]	8.15[n] 2.72[o] 7.50[r]	6.54[n] 3.92[o] 6.72[r]		
3					7.27[p] 13.1[q]	6.03[p] 14.4[q]	0[t] 0.0103[u] 0.0228[v]	
4					21.3[n] 8.04[o] 12.5[p]	18.0[n] 4.83[o] 8.10[p]		

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点におけるセレキシパグの $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）（2/4）

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
6			0.00890[f] 0.229[i] 0.160[j]	0.0414[f] 0.156[g] 0.193[h] 0.286[i] 0.107[j]	13.1[p] 29.2[q] 24.3[r]	10.9[p] 35.4[q] 25.1[r]		
10			0.342[k]	0.630[k]			0.0306[t] 0.277[u] 0.144[v]	
20			0.709[j] 0.318[l]	1.16[g] 1.17[h] 0.502[j] 0.510[l]	77.2[r] 74.3[s]	103[r]		
25			1.43[i]	2.81[i]				
30	1.07[a]	1.41[a]	1.69[k]	2.18[k]			1.19[t] 2.06[u] 1.56[v]	

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点におけるセレキシパグの $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）（3/4）

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
60			2.10[f] 4.30[j] 2.15[l]	4.09[f] 2.88[j] 2.92[l]				
62.5	4.27[b]	6.43[b]						
100	9.36[a] 12.2[c]	10.6[a] 10.1[c]	5.33[i] 7.78[k]	18.8[i] 13.3[k]			11.0[t]	
125	17.6[d] 11.6[e]	18.6[e]	15.8[m]	17.6[m]				
180			8.77[l]	24.8[l]				
200					311[s]			
250	29.9[d] 36.8[e]	36.7[e]	37.9[m]	48.6[m]				
300	24.8[a] 52.1[c]	23.2[a] 44.4[c]						
400	37.4[b]	59.0[b]						

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点におけるセレキシパグの $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）（4/4）

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
500	90.0[c] 250[d] 84.4[e]	74.0[c] 91.7[e]		54.9[m]				
1000			44.1[m]					
2000					299[s]			

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点における MRE-269 の $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg･hr/mL）（1/4）

被験物質：selexipag

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.04[w] （1600 μg/body, b.i.d）								0.276[x]
1					23.1[n] 9.64[o] 16.4[p]	35.7[n] 8.04[o] 13.0[p]		
1.5					39.7[q]	54.6[q]		
2			0.215[f]	0.121[f] 0.920[g] 0.236[h]	40.5[n] 13.1[o] 50.8[r]	58.9[n] 23.7[o] 67.8[r]		
3					44.7[p] 82.9[q]	45.4[p] 85.6[q]	0.656[t] 1.30[u] 1.15[v]	
4					109[n] 25.6[o] 48.8[p]	120[n] 20.7[o] 50.3[p]		

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点における MRE-269 の $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）（2/4）

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
6			1.40[f] 4.77[i] 3.65[j]	0.949[f] 3.35[g] 2.46[h] 6.79[i] 3.00[j]	89.8[p] 159[q] 154[r]	83.0[p] 201[q] 155[r]		
10			7.62[k]	11.4[k]			3.59[t] 5.28[u] 4.09[v]	
20			12.3[j] 12.2[l]	12.9[g] 9.56[h] 8.62[j] 9.54[l]	576[r] 364[s]	532[r]		
25			22.7[i]	45.7[i]				
30	2.25[a]	1.99[a]	25.4[k]	26.9[k]			11.3[t] 17.3[u] 13.7[v]	

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点における MRE-269 の $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）（3/4）

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
60			50.9[f] 48.9[j] 38.8[l]	63.6[f] 47.8[j] 36.3[l]				
62.5	5.17[b]	5.43[b]						
100	11.9[a] 12.4[c]	10.5[a] 9.99[c]	76.3[i] 90.7[k]	202[i] 162[k]			65.3[t]	
125	42.3[d] 13.9[e]	16.0[e]	202[m]	235[m]				
180			137[l]	304[l]				
200					975[s]			
250	54.6[d] 31.7[e]	30.8[e]	650[m]	616[m]				
300	28.7[a] 51.5[c]	24.3[a] 39.8[c]						
400	35.0[b]	37.8[b]						

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

各試験の最長採血時点における MRE-269 の $AUC_{0\text{-}24hr}$（μg･hr/mL）（4/4）

投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
500	71.5[c] 290[d] 67.5[e]	58.0[c] 65.5[e]		842[m]				
1000			732[m]					
2000					988[s]			

a：マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）
b：肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験（4.2.3.7.3-1）
c：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）
d：マウス骨髄細胞を用いる小核試験（4.2.3.3.2-1）
e：マウス長期がん原性試験（4.2.3.4.1-1）
f：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2）（4.2.3.2-4）
g：ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2）
h：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）
i：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）
j：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）
k：ラット長期がん原性試験（4.2.3.4.1-2）
l：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1）（4.2.3.2-3）
m：ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-2）
n：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）
o：幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-1）
p：幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.5.4-2、1、3、4 mg/kg は投与 39 週のデータ、6 mg/kg は投与初日のデータ）
q：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）
r：イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）
s：イヌ単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-4）
t：非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-3、3、10、30 mg/kg 投与群は投与 5 日、100 mg/kg 投与群は投与初日のデータ［$AUC_{0\text{-}8hr}$］）
u：妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験（4.2.3.5.2-4）
v：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-5）
w：体重 80 kg として換算
x：ヒト 1600 μg/body b.i.d.投与時の $AUC_{0\text{-}12hr}$ を 2 倍（2.7.2.2.2.10）

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

使用ロット（1/2）

被験物質：selexipag

バッチ番号	定量値（%）	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
申請規格	[redacted]～[redacted]	MRE-7301（[redacted]%以下） MRE-9306（[redacted]%以下） MRE-269（[redacted]%以下） MRE-7300（[redacted]%以下）		
20	99.6		TX-1341 TX-1305 TX-1340 TX-1296 TX-1308 TX-1339 TX-1309 TX-1299 TX-1304 TX-1321	マウス単回静脈内投与毒性試験 ラット単回経口投与毒性試験 ラット単回静脈内投与毒性試験 イヌ単回経口投与毒性試験 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1） ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2） イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験 細菌を用いる復帰突然変異試験 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 マウス骨髄細胞を用いる小核試験
	100.3	MRE-269（[redacted]%以下） アミノブタノール体（MRE-9306）（[redacted]%以下）	[redacted]-[redacted]299 [redacted]-5938 [redacted]-5895 TX-1360 [redacted]-5896 [redacted]-950	マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性用量設定試験） マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（がん原性用量設定試験） ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

使用ロット（2/2）

バッチ番号	定量値（%）	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
20（続き）	100.3（続き）		[redacted]-[redacted]054 [redacted]-951 [redacted]-[redacted]055 [redacted]-[redacted]056 [redacted]-952	ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験） ラット胚・胎児発生に関する試験 非妊娠ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験） ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験） ウサギ胚・胎児発生に関する試験
26	100.0	MRE-9306[a] MRE-269[b] MRE-7300[a]	[redacted]-5939 [redacted]-5940	マウス長期がん原性試験 ラット長期がん原性試験
32	99.6	MRE-7301[a] MRE-9306[a] MRE-269[c] MRE-7300[a] MRE-7307[a]	T-12.210 T-12.357 T-13.090	幼若イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（予備試験） 幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 光毒性試験（1）
33	99.8	MRE-9306[a] MRE-269[c] MRE-7300[a]	[redacted]-1048 [redacted]-5939 [redacted]-5940	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 マウス長期がん原性試験 ラット長期がん原性試験
61	99.6	MRE-7301[a] MRE-9306[a] MRE-269[c] MRE-7300[a] MRE-7307[a]	TX10738 TX10737	ラット肝細胞を用いるコメットアッセイ 肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験
F496-02-001p092	99.8	MRE-269[d]	T-12.570	ウサギ局所刺激性試験

a：[redacted]%以下、b：[redacted]%以下、c：[redacted]%以下、d：実測値[redacted]%

2.6.7.5 単回投与毒性試験

（1/5）

被験物質：selexipag

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号（CTD 記載箇所）
マウス Slc:ddY	静脈内 （生理食塩水）	0, 10, 20, 40	M:5, F:5	40	>40	≧10：潮紅（耳介、尾部）、投与部位（尾部）の色調変化（赤紫色、紫色）及び腫脹、尾部血管の色調変化 ［病理組織］尾：真皮の浮腫、静脈内血栓、真皮又は皮下組織への炎症性細胞浸潤 ≧20：活動性低下 40：腹臥位、投与部位（尾部）の黒色化及び脱落、緑色尿、投与部位（尾部）の出血痕、痂皮形成及び瘢痕［病理組織］尾：広範な壊死巣、表皮肥厚、表皮の小壊死巣、皮下組織の小線維化巣	TX-1341 （4.2.3.1-1、評価資料）
ラット Slc:SD	強制経口 （0.5%メチルセルロース水溶液）	0, 125, 250, 500, 1000	M:5, F:5	250	500	125：M1 例死亡 [a] 500：M2 例、F 全例死亡 1000：MF 全例死亡 125：体重増加抑制 ≧125：腹臥位又は側臥位、活動性低下、筋緊張低下、体温低下、潮紅（耳介、四肢、全身）、流涙、立毛、便量の減少又は無便、被毛の汚れ（眼・鼻・口周囲、会陰部又は肛門） 250：呼吸数低下、尾先端部の脱落 250 及び 500：粗毛、［病理組織］尾：皮下組織への炎症性細胞浸潤、表皮肥厚、皮下組織の壊死 ≧250：軟便又は下痢便、尿色調の変化（黄白色又は黄褐色）、尾先端部の色調変化（紫色、褐色又は黒色）、体重減少	TX-1305 （4.2.3.1-2、評価資料）

M：雄、F：雌、
a：投与過誤による死亡のため、毒性評価の対象外とした。

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号（CTD 記載箇所）
ラット Slc:SD （続き）	強制経口 （0.5%メチルセルロース水溶液）	0, 125, 250, 500, 1000	M:5, F:5	250	500	≧500：呼吸数増加、流涎、消化管内の白色泥様物、肺の暗赤色化、腺胃の暗赤色点 ［病理組織］肺のうっ血及び水腫、腺胃粘膜固有層における炎症性細胞浸潤 1000：チアノーゼ ［病理組織］腺胃のびらん トキシコキネティクス [a] 125： セレキシパグ C_{max}（M/F） 3.64 / 4.36 $AUC_{0\text{-}24hr}$（M/F） 15.8 / 17.6 MRE-269 C_{max}（M/F） 18.0 / 23.2 $AUC_{0\text{-}24hr}$（M/F） 202 / 235 250： セレキシパグ C_{max}（M/F） 4.45 / 6.72 $AUC_{0\text{-}24hr}$（M/F） 37.9 / 48.6 MRE-269 C_{max}（M/F） 36.6 / 36.4 $AUC_{0\text{-}24hr}$（M/F） 650 / 616	TX-1305 （4.2.3.1-2、評価資料）

M：雄、F：雌、C_{max}：μg/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$：μg·hr/mL
a：3 匹の平均値、有効数字 3 桁で表示。

（3/5）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号（CTD 記載箇所）
ラット Slc:SD（続き）	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液）	0, 125, 250, 500, 1000	M:5, F:5	250	500	トキシコキネティクス [a] 500： セレキシパグ C_{max}（F） 6.78 $AUC_{0\text{-}24hr}$（F） 54.9 MRE-269 C_{max}（F） 43.6 $AUC_{0\text{-}24hr}$（F） 842 1000： セレキシパグ C_{max}（M） 5.85 $AUC_{0\text{-}24hr}$（M） 44.1 MRE-269 C_{max}（M） 43.7 $AUC_{0\text{-}24hr}$（M） 732	TX-1305（4.2.3.1-2、評価資料）
ラット Slc:SD	静脈内（生理食塩水）	0, 10, 20, 40	M:5, F:5	40	>40	≧10：腹臥位、活動性低下、筋緊張低下、潮紅（耳介、四肢、全身）、流涙、立毛 ≧20：投与部位（尾部）の色調変化（赤色、赤紫色又は紫色）、便量の減少、被毛の汚れ（会陰部） 40：尿の色調変化（赤色、赤褐色又は褐色）、体重減少、投与部位（尾部）の黒色化及び脱落 ［病理組織］尾：広範な壊死巣、皮下組織への炎症性細胞浸潤、表皮の肥厚	TX-1340（4.2.3.1-3、評価資料）

M：雄、F：雌、C_{max}：μg/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$：μg·hr/mL

a：2 匹の平均値、有効数字 3 桁で表示。500 mg/kg 投与群の雄及び 1000 mg/kg 投与群の雌については投与 24 時間後の採血までに全例が死亡したため計算せず。

（4/5）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号（CTD 記載箇所）
イヌ Beagle	強制経口 （カプセル）	20, 200, 2000	M:2	200	2000	20：吐気 ≧20：流涎、嘔吐、軟便、下痢便又は水様便、便量の減少、摂餌量の低値、体重減少 ≧200：活動性低下、体温低下 2000：頻脈、潮紅 2000（死亡例） 衰弱、側臥位、活動性低下、体温低下、被毛の汚れ（会陰部、下顎部）、流涎、嘔吐、水様便、下痢便、便量の減少、摂餌の廃絶、体重減少［病理解剖］腸重積（回腸） トキシコキネティクス[a] 20： セレキシパグ C_{max} 15.3 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 74.3 MRE-269 C_{max} 24.1 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 364 200： セレキシパグ C_{max} 35.5 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 311 MRE-269 C_{max} 53.4 $AUC_{0\text{-}24hr}$ 975	TX-1296 （4.2.3.1-4、評価資料）

M：雄、F：雌、C_{max}：μg/mL、$AUC_{0\text{-}24hr}$：μg·hr/mL
a：2 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号 (CTD 記載箇所)
イヌ Beagle (続き)	強制経口 (カプセル)	20, 200, 2000	M:2	200	2000	トキシコキネティクス [a] 2000： セレキシパグ C_{max} 22.9 AUC_{0-24hr} 299 MRE-269 C_{max} 50.4 AUC_{0-24hr} 988	TX-1296 (4.2.3.1-4、評価資料)

M：雄、F：雌、C_{max}：μg/mL、AUC_{0-24hr}：μg·hr/mL
a：2 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

重要な試験以外の試験（1/2）

被験物質：selexipag

<table>
<tr><th>動物種/
系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td rowspan="20">マウス
B6C3F1/Crlj</td><td rowspan="20">強制経口
（0.5%メチルセルロース水溶液）</td><td rowspan="20">4 週間</td><td rowspan="20">0, 30, 100, 300</td><td rowspan="20">M:5, F:5</td><td rowspan="20">100</td><td>トキシコキネティクス[a]：セレキシパグ
C_{max}（μg/mL）</td><td rowspan="20">[redacted]-299
（4.2.3.2-1、参考資料）</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>30</td><td>1.49</td><td>1.45</td><td>1.50</td><td>1.54</td></tr>
<tr><td>100</td><td>7.77</td><td>8.32</td><td>10.1</td><td>11.3</td></tr>
<tr><td>300</td><td>14.5</td><td>8.33</td><td>22.4</td><td>15.1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>30</td><td>1.33</td><td>1.07</td><td>1.41</td><td>1.41</td></tr>
<tr><td>100</td><td>11.3</td><td>9.36</td><td>13.9</td><td>10.6</td></tr>
<tr><td>300</td><td>64.2</td><td>24.8</td><td>70.0</td><td>23.2</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>トキシコキネティクス[a]：MRE-269
C_{max}（μg/mL）</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>30</td><td>2.14</td><td>2.16</td><td>1.91</td><td>1.76</td></tr>
<tr><td>100</td><td>6.53</td><td>6.01</td><td>6.93</td><td>6.90</td></tr>
<tr><td>300</td><td>10.7</td><td>8.03</td><td>13.2</td><td>8.02</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td></tr>
</table>

M：雄、F：雌
a：3 例の平均値。

重要な試験以外の試験（2/2）

<table>
<tr><th>動物種/
系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">マウス
B6C3F1/Crlj
（続き）</td><td rowspan="6">強制経口
（0.5%メチルセルロース水溶液）</td><td rowspan="6">4 週間</td><td rowspan="6">0, 30, 100, 300</td><td rowspan="6">M:5, F:5</td><td rowspan="6">100</td><td colspan="5">$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）
M：雄、F：雌、↑：増加</td><td rowspan="6">[redacted]299
（4.2.3.2-1、参考資料）</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">M</td><td colspan="2">F</td></tr>
<tr><td></td><td>Day 1</td><td>Day 28</td><td>Day 1</td><td>Day 28</td></tr>
<tr><td>30</td><td>2.86</td><td>2.25</td><td>2.45</td><td>1.99</td></tr>
<tr><td>100</td><td>16.2</td><td>11.9</td><td>17.0</td><td>10.5</td></tr>
<tr><td>300</td><td>65.9</td><td>28.7</td><td>62.2</td><td>24.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">30：特記すべき所見なし
100：特記すべき所見なし
300：潮紅（四肢）（M）、筋緊張低下（M/F）、赤血球数↑（M/F）、ヘモグロビン↑（M/F）、ヘマトクリット↑（M/F）</td></tr>
</table>

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験（マウス 13 週間反復経口投与毒性試験）

報告書の題名：NS-304 のマウスを用いた 13 週間反復強制経口投与による毒性試験（がん原性予備試験）

被験物質：selexipag

動物種/系統：	マウス/B6C3F1/Crlj	投与期間：	13 週間	試験番号：	[redacted]-5938
投与開始週齢：	6 週齢	休薬期間：	なし	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-2
初回投与年月日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液		
特記事項：	なし				
無毒性量：	100 mg/kg				

投与量（mg/kg）		0（対照）		100		300		500	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	9.66	12.2	26.5	35.9	21.1	45.6
	投与 91 日	BLQ.	BLQ.	16.9	10.8	23.2	24.9	27.3	18.8
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	15.0	19.5	88.4	115	295	310
	投与 91 日	/	/	12.2	10.1	52.1	44.4	90.0	74.0
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	10.0	8.23	19.5	19.1	17.5	17.0
	投与 91 日	BLQ.	BLQ.	11.4	7.15	12.4	13.5	20.3	12.4
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	23.6	21.4	99.2	98.8	250	223
	投与 91 日	/	/	12.4	9.99	51.5	39.8	71.5	58.0

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.00100 μg/mL）未満、/：該当なし

a：3 例の平均値、対照群は投与後 0.5 時間のみ測定。

（1/2）

投与量（mg/kg）	0（対照）		100		300		500	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
（ ）内はトキシコキネティクス用動物での発現例数			（1）[a]					（1）[b]
体重	―	―	―	―	―	―	―	―
摂餌量	―	―	―	―[d]	―[c]	―[d]	―[c]	―[d]
一般状態								
潮紅（四肢）	0	0	0	0	10	10	10	10
筋緊張低下（投与 1 週のみ）	0	0	0	0	7	6	10	10
はいずり姿勢（投与 1 週のみ）	0	0	0	0	0	0	1	2
眼脂（投与 1 週のみ）	0	0	0	0	0	0	0	2
眼科学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―
血液学的検査　投与 13 週	―	―	―	―	―	―	―	―
血液生化学的検査　投与 13 週								
総コレステロール（mg/dL）	102	96	113*[e]	103	121**	119**	133**	126**
CK（IU/L）	37	46	66	66	93	53	63[#]	51
ALT（IU/L）	25	23	24	25	24	26	26	41[#]

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、*：P≦0.05、**：P≦0.01（Dunnett’s test）、#：P≦0.05（Steel’s test）

a：トキシコキネティクス用動物の雄 1 例が投与 90 日に死亡した。剖検で異常は認められなかった。

b：トキシコキネティクス用動物の雌 1 例が投与 3 日に死亡した。剖検で腺胃及び舌に暗赤色巣が、病理組織学的検査で舌下腺の細胞浸潤、胸腺のリンパ球壊死及び舌の血管拡張が認められた。

c：投与 1 週に対照群を有意に下回ったが、投与 2 週以降は対照群とほぼ同様に推移した。

d：投与 1 週に有意な低値を示し、投与 2 週ではほぼ同等となった。投与 3 週以降は、対照群をやや下回って推移したが、毒性学的意義の低い変化と判断した。

e：統計学的有意差が認められたが、軽微な変化であり、病理組織に変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

（2/2）

投与量（mg/kg）		0（対照）		100		300		500	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
器官重量									
肝臓	実重量（g）	1.37	1.25	1.39	1.26	1.53**	1.38**	1.88**	1.70**
	比体重値（g/100g）	4.53	4.80	4.46	4.80	5.08**	5.32**	6.17**	6.48**
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査									
肝臓									
小葉中心性肝細胞肥大	±	0	0	0	0	6	6	2	2
	+	0	0	0	0	0	0	8	8

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

**：P≦0.01（Dunnett's test）

±：minimal、+：mild

2.6.7.7.2　反復投与毒性試験（ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（1））

報告書の題名：NS-304（MRE-304）のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ラット/Slc:SD	投与期間：	4 週間	試験番号：	TX-1308
投与開始週齢：	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：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液		
特記事項：	なし				
無毒性量：	20 mg/kg 未満				

投与量（mg/kg）		0（対照）		20		60		180	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	0.278	0.632	1.05	2.10	2.48	5.29
	投与 14 日	/	/	0.283	0.235	0.744	1.43	1.80	3.91
	投与 28 日	/	/	0.274	0.532	1.20	2.28	2.48	6.01
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	0.292	0.463	2.41	3.64	8.23	13.7
	投与 14 日	/	/	0.275	0.226	2.32	2.97	8.04	15.8
	投与 28 日	/	/	0.318	0.510	2.15	2.92	8.77	24.8
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	2.76	2.80	7.15	9.30	14.7	16.7
	投与 14 日	/	/	2.38	1.40	6.61	7.29	10.3	20.7
	投与 28 日	/	/	3.04	3.25	8.99	11.9	14.5	27.2
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	13.3	9.53	64.4	55.4	210	226
	投与 14 日	/	/	14.4	6.95	45.1	54.0	125	203
	投与 28 日	/	/	12.2	9.54	38.8	36.3	137	304

M：雄、F：雌、/：該当なし

a：3 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。

（1/3）

投与量（mg/kg）	0（対照）		20		60		180	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重　投与 28 日	340.6	226.5	338.5	221.4	306.7*	218.0	299.4**	218.2
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
摂水量　投与 28 日	34.5	30.9	38.3	34.5	41.3	40.3**	57.6**	53.0**
一般状態								
潮紅（耳介、四肢、全身）	0	0	10	10	10	10	10	10
立毛	0	0	10	0	10	10	10	10
流涙	0	0	3	5	9	10	9	10
流涎	0	0	6	6	10	10	7	9
被毛の汚れ（眼・鼻・口周囲、下顎部、会陰部、肛門）	0	0	5	0	7	7	9	10
活動性低下	0	0	0	0	5	1	10	10
筋緊張低下	0	0	0	0	9	10	10	10
腹臥位	0	0	0	0	4	1	7	3
脱毛（眼周囲、上瞼、下顎部、腹部）	0	0	0	0	0	0	2	2
軟便	0	0	0	0	1[a]	0	7	7
便量の減少/無便	0	0	0	0	0	0	10	10
尾先端部の色調変化（黒色）	0	0	0	0	0	0	0	1
尾先端部の脱落	0	0	0	0	0	0	0	1
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査　投与 4 週								
血小板数（10^3/μL）	1207	1397	1029**	1229**	971**	1105**	909**	896**

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）

a：散発的に 1 例で観察された所見であり、セレキシパグ投与による影響ではないと判断した。

(2/3)

投与量（mg/kg）	0（対照）		20		60		180	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
血液生化学的検査　投与 4 週								
中性脂肪（mg/dL）	51.75	22.38	41.29*[a]	22.96	30.96**	18.50	17.24**	19.32
血糖（mg/dL）	143.81	118.72	139.55	113.93	126.29*	110.47	108.70**	109.07
総コレステロール（mg/dL）	50.50	77.81	61.42	75.14	66.99**	68.51	68.87**	88.59
カルシウム（mg/dL）	10.08	10.19	10.18	10.18	10.44**	10.31	10.77**	10.45*
総蛋白（g/dL）	6.17	6.33	6.27	6.22	6.26	6.28	6.60**	6.43
アルブミン（g/dL）	3.61	3.82	3.68	3.74	3.67	3.68	3.82**	3.82
α-グロブリン（g/dL）	1.57	1.44	1.60	1.45	1.59	1.49	1.71*	1.47
β-グロブリン（g/dL）	0.77	0.76	0.76	0.73	0.77	0.78	0.84**	0.79
カリウム（mmol/L）	4.68	4.86	4.71	4.63	4.68	4.58	4.52	4.20**
尿検査　投与 4 週								
尿量（mL）	14	13	18	16	21[#]	19	35[##]	28[##]
カリウム（mmol/20hr）	3.83	3.06	3.65	2.86	3.19	2.69	2.95*	2.49**
クロール（mmol/20hr）	2.39	1.99	2.37	1.85	2.06	1.62*	1.90	1.54**
器官重量								
副腎　実重量（mg）	58.1	67.7	65.5	73.0	73.2**	93.5**	76.1**	97.0**
比体重値（mg%）	18.9	32.8	21.2	36.1	26.3**	46.6**	28.0**	48.6**
肺　実重量（g）	1.210	1.010	1.260	1.018	1.214	1.039	1.267	1.114**
比体重値（g%）	0.392	0.490	0.406	0.501	0.433**	0.519*	0.466**	0.558**
甲状腺　実重量（mg）	17.7	16.0	19.5	14.7	19.3	18.5	21.1*	19.1*
比体重値（mg%）	5.8	7.8	6.3	7.2	6.9*	9.3*	7.8**	9.5**
肝臓　実重量（g）	9.432	6.296	9.574	6.280	8.995	6.454	10.601*	7.716**
比体重値（g%）	3.054	3.051	3.073	3.092	3.198	3.216	3.895**	3.857**
胸腺　実重量（mg）	454.8	500.9	517.5	483.5	433.8	453.0	457.3	392.0*
比体重値（mg%）	147.8	243.6	165.6	238.1	153.3	226.4	169.1	195.5*

M：雄、F：雌

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）、#：P<0.05、##：P<0.01（Steel's test）

a：統計学的有意差が認められたが、軽微な変化であり、体重、器官重量、病理組織に変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

（3/3）

投与量（mg/kg）	0（対照）		20		60		180	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
前立腺　実重量（mg）	541.1	/	533.1	/	426.4#	/	455.4#	/
比体重値（mg%）	176.3	/	171.4	/	151.0	/	166.7	/
精巣上体　実重量（mg）	853.8	/	825.6	/	808.2	/	760.6*	/
比体重値（mg%）	278.7	/	266.3	/	288.8	/	280.0	/
剖検								
尾先端部の脱落	0	0	0	0	0	0	0	1
病理組織学的検査								
肺								
肺胞内の出血（炎症性細胞浸潤なし）+	0	0	1	0	2	1	3	2
肺胞内の出血（炎症性細胞浸潤あり）+	0	0	0	0	1	1	0	1
副腎								
皮質の肥大 +	0	0	/	0	/	1	0	3
肝臓								
小葉中心性肝細胞肥大 +	0	0	/	/	0	0	10	4
尾（肉眼的病変部）　検索例数	0	0	0	0	0	0	0	1
皮下の線維組織の増加 +	/	/	/	/	/	/	/	1
電子顕微鏡検査								
肝　検索例数	3	3	0	0	0	0	3	1
滑面小胞体の増生	0	0	/	/	/	/	3	1

M：雄、F：雌、/：該当なし

*：P<0.05（Dunnett's test）、#：P<0.05（Steel's test）

+：slight/a few

2.6.7.7.3　反復投与毒性試験（ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（2））

報告書の題名：NS-304（MRE-304）のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験ならびに 4 週間回復性試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ラット/Slc:SD	投与期間：	4 週間	試験番号：	TX-1339
投与開始週齢：	6 週齢	休薬期間：	4 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-4
初回投与年月日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液		
特記事項：	病理組織学的検査は肺、肝臓及び副腎のみを対象に実施した				
無毒性量：	6 mg/kg				

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		60	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	BLQ.	BLQ.	0.105	0.130	1.29	3.66
	投与 28 日	/	/	BLQ.	BLQ.	0.0178	0.0828	1.21	2.30
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	0	0	0.0867	0.0945	2.51	5.92
	投与 28 日	/	/	0	0	0.00890	0.0414	2.10	4.09
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	0.157	0.101	0.862	0.629	8.69	13.2
	投与 28 日	/	/	0.112	0.110	0.530	0.458	9.63	13.6
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	1.23	0.345	4.38	2.89	61.4	75.0
	投与 28 日	/	/	0.215	0.121	1.40	0.949	50.9	63.6

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満、/：該当なし
a：3 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。

（1/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		60	
動物数		M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20
死亡及び瀕死期安楽殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）	投与 28 日	366.9	232.0	373.7	230.1	362.3	230.9	325.2**	226.0
摂餌量（g）	投与 28 日	28.1	21.0	28.1	19.2	28.1	20.8	25.6**	21.0
摂水量（g）	投与 28 日	37.1	35.5	39.2	31.1	37.4	32.2	47.9##	43.2*
一般状態									
潮紅（耳介、四肢、全身）		0	0	0	0	9	2	20	20
立毛		0	0	0	0	0	0	20	16
流涙		0	0	0	0	0	0	16	20
紅涙		0	0	0	0	0	0	1	0
流涎		0	0	0	0	1[a]	0	19	18
活動性低下		0	0	0	0	0	0	20	6
筋緊張低下		0	0	0	0	0	0	20	20
腹臥位		0	0	0	0	0	0	1	0
被毛の汚れ（口・眼周囲、下顎部）		0	0	0	0	0	0	3	4
便量の減少		0	0	0	0	0	0	15	9
血液学的検査	投与 4 週								
血小板数（10^3/μL）		1171	1355	1222	1395	1182	1309	982**	1067**
血液生化学的検査	投与 4 週								
血糖（mg/dL）		141.70	123.80	141.89	108.24*[b]	140.41	117.52	117.20**	125.91
カルシウム（mg/dL）		10.10	10.22	10.21	10.32	10.25	10.34	10.48**	10.58
尿検査	投与 4 週								
尿量（mL）		14	15	14	13	12	13	29##	21*
カリウム（mmol/20hr）		3.93	3.48	3.92	3.12	3.41	3.02	3.16*	2.82**

M：雄、F：雌

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

a：散発的に 1 例で観察された所見であり、セレキシパグ投与による影響ではないと判断した。

b：統計学的有意差が認められたが、用量相関性が認められず、生理的変動の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

(2/3)

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		60	
動物数		M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20
投与終了時解剖例数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
器官重量									
副腎	実重量（mg）	59.0	75.0	63.9	72.0	60.1	77.0	71.8**	102.8**
	比体重値（mg%）	17.8	34.6	18.6	33.8	18.1	36.2	24.1**	49.1##
甲状腺	実重量（mg）	19.5	15.4	18.2	15.6	19.6	17.1	21.6	20.7**
	比体重値（mg%）	5.8	7.1	5.3	7.3	5.9	8.1	7.2**	9.9**
肝臓	実重量（g）	10.573	6.701	11.002	6.660	10.900	6.725	9.550*	7.287*
	比体重値（g%）	3.178	3.097	3.208	3.133	3.268	3.164	3.206	3.461**
前立腺	実重量（mg）	715.2	/	700.5	/	710.3	/	533.5**	/
	比体重値（mg%）	214.5	/	204.7	/	212.7	/	179.2*	/
精嚢	実重量（mg）	957.3	/	1024.2	/	913.5	/	683.4**	/
	比体重値（mg%）	287.2	/	298.1	/	273.4	/	229.7**	/
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査									
副腎									
皮質の肥大	+	0	0	/	/	/	0	0	2

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、/：該当なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）、##：P<0.01（Steel's test）

+：slight/a few

（3/3）

回復性の評価								
投与量（mg/kg）	0（対照）		2		6		60	
動物数	M:10	F:10	M:0	F:0	M:0	F:0	M:10	F:10
死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	/	/	/	/	0	0
体重（g） 回復 28 日	476.6	270.0	/	/	/	/	422.5**	259.9
摂餌量	―	―	/	/	/	/	↓[a]	↓[b]
器官重量								
甲状腺 実重量（mg）	21.3	17.3	/	/	/	/	23.5	20.1
比体重値（mg%）	4.8	7.0	/	/	/	/	6.0*	8.5*
肝臓 実重量（g）	12.869	7.116	/	/	/	/	11.225**	6.656
比体重値（g%）	2.905	2.862	/	/	/	/	2.865	2.791
前立腺 実重量（mg）	970.3	/	/	/	/	/	795.4**	/
比体重値（mg%）	219.0	/	/	/	/	/	203.0	/
摂水量、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査	―	―	/	/	/	/	―	―

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、↓：減少、/：該当なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）

a：回復 7～21 日に有意な減少が認められたが、その後は消失した、b：回復 17 日に有意な減少が認められたが、その後は消失した。

2.6.7.7.4　反復投与毒性試験（ラット 26 週間反復経口投与毒性試験）

報告書の題名：NS-304 のラットを用いた 4 週間回復性試験を含む 26 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ラット/Crl:CD(SD)	投与期間：	26 週間	試験番号：	[redacted]-5895
投与開始月齢：	6 週齢	休薬期間：	4 週間	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-5
初回投与年月日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液		
特記事項：	なし				
無毒性量：	6 mg/kg				

投与量（mg/kg）		0（対照）		6		25		100	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日 [b]	BLQ.	BLQ.	0.204	0.181	1.27	2.08	4.89	5.51
	投与 178 日 [c]	BLQ.	BLQ.	0.398	0.405	0.498	2.77	2.07	10.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日 [b]	/	/	0.137	0.126	1.73	1.72	13.1	12.4
	投与 178 日 [c]	/	/	0.229	0.286	1.43	2.81	5.33	18.8
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日 [b]	BLQ.	BLQ.	1.12	0.904	7.06	6.85	22.3	20.0
	投与 178 日 [c]	BLQ.	BLQ.	1.26	1.78	4.46	11.9	12.7	43.7
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日 [b]	/	/	6.43	3.10	38.5	33.2	192	190
	投与 178 日 [c]	/	/	4.77	6.79	22.7	45.7	76.3	202

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満、/：該当なし

a：3 例の平均値、b：対照群は投与後 1、2、4 時間のみ測定、c：対照群は投与後 1 時間のみ測定。

（1/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）		6		25		100	
動物数		M:18	F:18	M:12	F:12	M:18	F:18	M:18	F:18
死亡及び瀕死期安楽殺動物数		0	0	0	0	0	0	1[a]	0
体重（g）	投与 26 週	633	331	623	358	596	314	514**	310[#]
摂餌量		－	－	－	－	－	－	－	－
摂水量（mL）	投与 25 週	40	36	39	32	52*	43	50	64[##]
一般状態									
潮紅（耳介、四肢）		0	0	5	3	18	18	18	18
潮紅（全身）[b]		0	0	0	0	0	2	8	4
流涙		0	0	0	0	0	0	8	12
流涎		0	0	0	0	0	0	13	11
筋緊張低下		0	0	0	0	0	0	9	3
はいずり姿勢[b]		0	0	0	0	0	0	1	0
脱毛		0	0	0	0	0	0	0	3
軟便		0	0	0	0	0	0	3	0
眼科学的検査	投与 25 週	－	－	/	/	/	/	－	－
血液学的検査	投与 26 週								
フィブリノーゲン（mg/dL）		315	211	301	205	344	259[#c]	356	309[##]
血小板数（10^4/μL）		127.4	118.6	108.3**[c]	106.3	107.2**[c]	113.1	86.0**	98.4**[c]
血液生化学的検査	投与 26 週								
ALP（IU/L）		290	115	271	113	272	137	352	219**
総コレステロール（mg/dL）		86	94	86	96	91	115	100	121*
中性脂肪（mg/dL）		67	48	73	41	58	35	33**	18[#]
血糖（mg/dL）		131	130	131	129	127	124	108**	127
カリウム（mmol/L）		4.9	4.1	4.8	4.2	4.7	4.3	4.5**	4.3

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、/：該当なし

*：P≦0.05、**：P≦0.01（Dunnett's test）、#：P≦0.05、##：P≦0.01（Steel's test）

a：自然発生性の悪性リンパ腫により投与 113 日に死亡した。死亡の 2 週間前より潮紅に加えて活動性低下、呼吸深大及び粗毛が認められた。

b：投与 1 週に認められたが、その後は消失した。

c：統計学的有意差が認められたが、軽度な変動であり、他の血液凝固パラメータ及び病理組織に変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

(2/3)

投与量（mg/kg）	0（対照）		6		25		100	
動物数	M:18	F:18	M:12	F:12	M:18	F:18	M:18	F:18
尿検査　投与 25 週								
尿量（mL）	14.6	9.3	16.2	8.6	20.9	15.2#	21.9	26.3##
浸透圧（mOsm/kg）	1711	1512	1651	1669	1212**	1032#	1014**	753##
カリウム（mmol/24hr）	3.9	1.9	3.5	2.1	3.6	2.5*	3.3	2.6*
投与終了時解剖例数	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:11	F:12
器官重量								
副腎　実重量（mg）	55	64	57	68	63*	79**	67**	91**
比体重値（mg/100g）	9	21	10	20	11**	27**	14**	31**
肝臓　実重量（g）	14.01	7.41	14.22	8.02	14.12	7.91	14.10	9.26**
比体重値（g/100g）	2.35	2.41	2.41	2.39	2.48	2.72**	2.84**	3.14**
唾液腺　実重量（mg）	707	436	740	464	762	452	725	526**
比体重値（mg/100g）	119	142	126	140	136	156	146**	179**
剖検								
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	2
病理組織学的検査								
副腎								
球状帯の肥大　±	2	1	1	3	4	4	2	6
+	0	0	0	0	0	6	9	6
唾液腺（顎下腺）								
腺房細胞の肥大　±	0	0	1	0	1	7	1	10
甲状腺								
濾胞細胞の過形成、びまん性　±	0	0	/	0	/	1	0	4
肝臓								
小葉中心性肝細胞肥大　±	0	0	0	0	0	0	5	9
乳腺								
腺房細胞の過形成、びまん性　±	0	7	/	5	/	9	0	1
+	0	1	/	1	/	0	0	10

M：雄、F：雌、/：該当なし

*：P≦0.05、**：P≦0.01（Dunnett's test）、#：P≦0.05、##：P≦0.01（Steel's test）

±：minimal、+：mild

（3/3）

回復性の評価								
投与量（mg/kg）	0（対照）		6		25		100	
動物数	M:6	F:6	M:0	F:0	M:6	F:6	M:6	F:6
死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	/	/	0	0	0	0
体重（g） 回復 28 日	664	349	/	/	630	340	536**	325
摂餌量	－	－	/	/	－	－	－	↑[a]
摂水量、一般状態、眼科学的検査、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	－	－	/	/	－	－	－	－

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、↑：増加、/：該当なし

**：P≦0.01（Dunnett’s test）

a：回復期間中、高値で推移し、回復 1～2 週には有意な高値が認められた。

2.6.7.7.5　反復投与毒性試験（イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験）

報告書の題名：NS-304（MRE-304）のイヌを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	イヌ/Beagle	投与期間：	2 週間	試験番号：	TX-1309
投与開始月齢：	6～7 ヵ月齢	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：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	ゼラチンカプセル		
特記事項：	なし				
無毒性量：	2 mg/kg				

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		20	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	3.17	2.36	9.59	5.48	10.1	18.2
	投与 14 日	/	/	3.19	2.90	10.1	8.50	22.0[b]	23.3[c]
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	7.42	6.18	25.7	22.2	45.5	59.9
	投与 14 日	/	/	7.50	6.72	24.3	25.1	77.2[b]	103[c]
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	5.17	5.58	15.2	12.1	18.8	27.4
	投与 14 日	/	/	6.00	6.35	14.8	13.4	44.2 [b]	35.9 [c]
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	59.5	62.4	186	181	281	403
	投与 14 日	/	/	50.8	67.8	154	155	576 [b]	532 [c]

M：雄、F：雌、/：該当なし

a：3 例の平均値、有効数字 3 桁で表示、b：死亡例及び瀕死期安楽殺動物を除く 1 例の値、c：死亡例を除く 2 例の平均値。

（1/6）

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		20	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
死亡及び瀕死期安楽殺動物数		0	0	0	0	0	0	2[a]	1[b]
体重（kg）	投与 14 日	10.324	9.910	9.822	10.046	9.386	8.714	7.005[c]	8.173[d]
摂餌量（g）	投与 3 日	300	240	287	228	173*	126	50**	0*
	投与 7 日	300	300	300	280	253	68*	7**	150[d]
	投与 14 日	300	300	268	276	300	300	0[c]	150[d]
摂水量（g）	投与 14 日	581	593	666	736	799	890	272[c]	457[d]
一般状態									
（ ）内は死亡及び瀕死期安楽殺動物									
流涎		0	0	0	0	1	0	0	0
嘔吐[e]		2	0	1	2	3	3	1（2）	2（1）
軟便		1	1	3	3	3	3	1（2）	2
軟便（赤褐色）		0	0	0	0	0	1	0	0
軟便（黒褐色、褐色）		0	0	0	0	0	1	1（2）	1
下痢便[e]		0	0	0	1	3	2	0	2
下痢便（血便、赤褐色）		0	0	0	0	0	2	1（2）	1（1）
下痢便（黒褐色、褐色）		0	0	0	0	1	2	1（2）	2（1）
水様便		0	0	0	0	1	1	1（1）	2（1）
ゼリー状便[e]		0	0	0	2	3	3	1（2）	2（1）
便量の減少		0	0	0	0	0	2	1（1）	1（1）
活動性低下		0	0	0	0	2	3	1（2）	2（1）
体温低下		0	0	0	0	0	2	1（2）	2（1）
衰弱		0	0	0	0	0	0	1（2）	1
削痩		0	0	0	0	0	0	1（2）	2
餌残し		0	2	1	2	2	3	1（2）	2（1）
側臥位		0	0	0	0	0	0	0（2）	0
筋緊張低下		0	0	0	0	0	0	0（1）	0

M：雄、F：雌

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）

a：腸重積のため、投与 10 日に 1 例を瀕死期安楽殺処分し、投与 13 日にさらに 1 例が死亡した、b：腸重積のため、投与 6 日に 1 例が死亡した、

c：死亡例及び瀕死期安楽殺動物を除く 1 例の値、d：死亡例を除く 2 例の平均値、

e：6 mg/kg 以上で発現頻度が増加。

(2/6)

投与量（mg/kg）	0（対照）		2		6		20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
被毛の汚れ（肛門周囲）	0	0	0	0	0	0	1（2）	0
無便	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
呼吸低下	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
異常発声	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
ケージ掻き動作	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
眼科学的検査　投与 10 日	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図　投与 8 日								
QRS （sec.）	0.036	0.041	0.039	0.045	0.043	0.043	0.050*	0.039 [b]
QTc （sec.）	0.263	0.253	0.260	0.257	0.262	0.276	0.307*	0.282 [b]
血液学的検査　投与 9 日								
血小板数 （10^3/μL）	332	300	267	305	212	204*	114**	89** [b]
白血球数 （10^3/μL）	9.90	11.58	10.08	10.55	9.74	7.55**	11.04	8.68* [b]
好中球数 （10^3/μL）	4.93	6.07	4.79	5.16	4.22	3.44*	7.19	3.08* [b]
活性化部分トロンボプラスチン時間（sec.）	12.8	13.4	13.6	14.1	14.6	15.1	16.5**	15.4* [b]
血液生化学的検査　投与 9 日								
α-グロブリン （g/dL）	0.90	0.94	0.91	0.94	1.15**	1.05	1.34**	1.29** [b]
ALT （IU/L）	28.89	29.95	29.14	36.73	35.51	91.02	172.84	21.76 [b]
AST （IU/L）	20.48	27.64	22.32	30.81	17.62	142.76	17.24	12.54 [b]
総ビリルビン （mg/dL）	0.06	0.10	0.05	0.10	0.06	0.11	0.11**	0.08 [b]
無機リン （mg/dL）	6.87	6.40	7.03	6.17	6.79	6.32	5.47*	6.64 [b]
ナトリウム （mmol/L）	148.0	147.0	147.8	148.1	145.7	143.8	125.1	139.6 [b]
カリウム （mmol/L）	4.91	4.67	4.86	4.69	4.89	4.17	3.55*	4.08 [b]
クロール （mmol/L）	112.1	112.6	113.5	112.2	111.9	108.5	82.1**	102.1 [b]
尿検査								
潜血　投与 13 日　+++	0	0	0	0	0	1	1 [a]	2 [b]
ナトリウム （mmol/20hr）　投与 14 日	20.35	18.92	15.24	15.67	9.12	18.09	0.22 [a]	9.15 [b]
カリウム （mmol/20hr）　投与 14 日	32.58	31.68	19.06*[c]	26.57	9.95**	13.10**	1.39 [a]	7.66** [b]

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）

+++：severe

a：死亡例及び瀕死期安楽殺動物を除く 1 例の値、b：死亡例を除く 2 例の平均値。

c：統計学的有意差が認められたが、生理的変動の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

（3/6）

投与量（mg/kg）	0（対照）		2		6		20	
動物数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
尿検査								
クロール （mmol/20hr） 投与 14 日	31.12	31.80	23.61	27.66	17.39	21.23	1.55 [a]	12.22 [b]
器官重量								
胸腺 実重量（g）	14.369	13.317	9.809	10.693	5.040	5.138*	1.566 [a]	2.003* [b]
比体重値（g%）	0.139	0.136	0.100	0.109	0.056	0.061*	0.023 [a]	0.026** [b]
副腎 実重量（g）	0.911	0.893	0.892	1.174	0.953	1.064	1.541 [a]	1.287* [b]
比体重値（g%）	0.009	0.009	0.009	0.012	0.010	0.013	0.023 [a]	0.017* [b]
肝臓 実重量（g）	297.72	250.26	261.61	260.65	250.41	242.40	196.84 [a]	236.79 [b]
比体重値（g%）	2.93	2.58	2.69	2.65	2.70	2.85	2.93 [a]	2.94 [b]
剖検 （ ）内は死亡及び瀕死期安楽殺動物								
腹水の貯留	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
空腸								
重積	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
暗赤色ないし黒色の泥状内容物	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
回腸								
重積	0	0	0	0	0	0	1（1）	（1）
粘膜の暗赤色化	0	0	0	0	0	0	1（1）	（1）
結腸～直腸								
暗赤色ないし黒色の泥状内容物	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
胸腺								
萎縮	0	0	0	0	0	0	1（2）	2（1）
心臓								
赤色巣	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
胃								
暗赤色巣	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
精巣								
小型	0	/	0	/	0	/	0（1）	/

M：雄、F：雌、/：該当なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）

a：死亡例及び瀕死期安楽殺動物を除く 1 例の値、b：死亡例を除く 2 例の平均値。

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		20	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
前立腺									
小型		0	/	0	/	0	/	0（1）	/
肺									
暗赤色巣		0	0	0	0	0	0	0	1
病理組織学的検査									
（ ）内は死亡及び瀕死期安楽殺動物									
大腿骨									
骨梁の骨形成亢進	+	0	0	0	0	2	3	0（2）	1
	++	0	0	0	0	0	0	1	1
骨膜の骨形成亢進	+	0	0	0	0	0	2	1	2
骨髄造血組織の減少	+	0	0	0	0	2	3	1（2）	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄造血組織の線維化	+	0	0	0	0	2	3	1（1）	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	1
胸骨									
骨髄造血組織の減少	+	0	0	0	0	0	0	1（2）	2
骨髄造血組織の線維化	+	0	0	0	0	0	0	1（1）	1
骨梁の骨形成亢進	+	0	0	0	0	0	1	1	2
胸腺									
皮質領域の減少	+	0	0	0	0	1	1	1	2
	++	0	0	0	0	0	0	0（2）	0
髄質領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	1	2
	++	0	0	0	0	0	0	0（2）	0
下顎部リンパ節									
傍皮質領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	1（2）	0（1）
リンパ濾胞領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	1	0（1）
赤血球貪食像の増加	+	0	0	0	0	0	0	1（1）	1

M：雄、F：雌

+：slight / a few、++：moderate/ some

（5/6）

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		20	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
腸間膜リンパ節									
傍皮質領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0（1）
リンパ濾胞領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0（1）
赤血球貪食像の増加	±	0	0	0	0	2	0	0	1（1）
	+	0	0	1	0	0	0	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	1（2）	0
肝臓									
グリコーゲン顆粒の減少	+	0	0	0	0	0	0	1（2）	1（1）
水腫性変性	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0（1）
クッパー細胞の腫大	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0（1）
唾液腺（舌下腺）									
腺房細胞の壊死	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	1
泡沫細胞及び好中球の浸潤を伴った									
間質の水腫	+	0	0	0	0	0	0	1（1）	1
	++	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
間質の出血	+	0	0	0	0	0	0	0（1）	1
回腸									
粘膜の壊死	+	0	0	0	0	0	0	1	0
粘膜及び筋層の壊死	++	0	0	0	0	0	0	0（1）	0（1）
出血	++	0	0	0	0	0	0	1（1）	0（1）
うっ血	+	0	0	0	0	0	0	1（1）	0（1）
筋層及び漿膜における									
炎症性細胞の浸潤	+	0	0	0	0	0	0	0（1）	0（1）
肺									
小出血巣	p	0	0	0	0	0	0	0	1
巨核球の産生亢進	+	0	0	0	0	0	0	0	1
水腫を伴ううっ血	+	0	0	0	0	0	0	0	0（1）

M：雄、F：雌

±：minamal/ very few、+：slight / a few、++：moderate/ some、p：present

投与量（mg/kg）		0（対照）		2		6		20	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
パイエル板									
リンパ濾胞領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0（1）
濾胞間領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0（1）
赤血球貪食像の増加	+	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
脾臓									
リンパ濾胞領域の減少	+	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
動脈周囲リンパ鞘の減少	+	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
膵臓									
チモーゲン顆粒の減少	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0
胃									
幽門腺のびらん	+	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
空腸									
粘膜及び筋層の壊死	++	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
出血	++	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
うっ血	+	0	0	0	0	0	0	0（2）	0
筋層及び漿膜における									
炎症性細胞の浸潤	+	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
盲腸									
粘膜の小出血巣	+	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
心臓									
小出血巣	p	0	0	0	0	0	0	0（1）	0
前立腺									
萎縮	+	0	/	0	/	0	/	0（1）	/
精巣上体									
導管上皮細胞の単細胞壊死	+	0	/	0	/	0	/	0（1）	/

M：雄、F：雌、/：該当なし

+：slight / a few、++：moderate/ some、p：present

2.6.7.7.6　反復投与毒性試験（イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験）

報告書の題名：NS-304(MRE-304)のイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験ならびに 4 週間回復性試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	イヌ/Beagle	投与期間：	4 週間	試験番号：	TX-1360
投与開始月齢：	6 ヵ月齢	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：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	ゼラチンカプセル		
特記事項：	なし				
無毒性量：	1.5 mg/kg				

投与量（mg/kg）		0（対照）		1.5		3		6	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	2.23	3.39	5.25	5.08	9.38	10.6
	投与 10 日	/	/	2.27	3.29	4.41	5.51	10.6	8.28
	投与 24 日	/	/	1.98	3.09	4.25	4.99	6.77	13.2
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	5.47	7.95	14.4	14.8	23.8	31.5
	投与 10 日	/	/	5.29	8.26	12.1	15.9	24.4	23.1
	投与 24 日	/	/	5.39	7.29	13.1	14.4	29.2	35.4
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	/	/	2.80	5.22	7.13	8.20	12.6	15.2
	投与 10 日	/	/	4.03	4.90	7.00	7.77	14.1	10.7
	投与 24 日	/	/	3.72	4.71	6.82	8.33	12.4	15.9
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	31.7	50.1	91.0	105	168	211
	投与 10 日	/	/	41.0	47.9	80.2	87.6	174	129
	投与 24 日	/	/	39.7	54.6	82.9	85.6	159	201

M：雄、F：雌、/：該当なし

a：1.5 mg/kg は 3 例の平均値、3 及び 6 mg/kg は 5 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。

（1/6）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1.5		3		6	
動物数		M:5	F:5	M:3	F:3	M:5	F:5	M:5	F:5
死亡及び瀕死期安楽殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）	投与 29 日	10.152	8.386	10.105	9.115	9.794	8.312	8.235 5.752[a]	8.428
摂餌量（g）	投与 29 日	299	289	300	300	289	291	232 0[a]	280
摂水量（g）	投与 25 日	761	554	863	643	704	654	800 310[a]	746
一般状態									
嘔吐		1	1	1	1	5	5	5	5
軟便[b]		4	3	3	3	5	5	5	5
軟便 （黒褐色）		0	0	0	0	1	0	2	0
下痢便		1	1	0	0	4	4	5	5
下痢便 （黒褐色）		0	0	0	0	1	0	4	2
下痢便 （赤褐色、褐色、緑色）		0	0	0	0	0	0	3	0
ゼリー状便		0	0	0	0	3	1	5	4
黒褐色便		0	0	0	0	1	0	0	0
血便		0	0	0	0	1	0	1	1
便量の減少		0	0	0	0	1	1	5	3
活動性低下		0	0	0	0	0	0	2	0
削痩		0	0	0	0	0	0	1[a]	0
眼科学的検査	投与 25 日	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図	投与 23 日	－	－	－	－	－	－	－	－

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

a：腸重積を呈した 1 例で認められた所見。

b：3 mg/kg 以上で発現頻度が増加。

投与量（mg/kg）	0（対照）		1.5		3		6	
動物数	M:5	F:5	M:3	F:3	M:5	F:5	M:5	F:5
血液学的検査　投与 21 日								
血小板数 （10^3/μL）	345	386	351	383	325	289	232 53[a]	277*
白血球数 （10^3/μL）	10.90	10.29	9.20	10.27	9.67	10.53	7.66*	10.41
好中球数 （10^3/μL）	6.63	5.98	5.35	4.90	4.63	6.20	3.78*	5.57
好中球比率 （%）	59.9	58.3	58.3	47.6	47.5[#]	55.9	48.6[#]	53.3
網赤血球率 （%）	1.3	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6	0.5* 0.0[a]	0.7
活性化部分トロンボプラスチン時間（sec.）	13.7	13.7	13.4	13.1	14.8	14.3	15.2 19.5[a]	14.0
血液生化学的検査　投与 21 日								
カルシウム （mg/dL）	10.81	11.28	10.85	11.09	10.87	11.26	10.48 9.98[a]	10.96
無機リン （mg/dL）	6.20	6.13	6.15	6.24	5.92	6.22	6.09 4.19[a]	6.54
ナトリウム （mmol/L）	146.8	145.0	147.0	146.0*	146.7	147.1**	140.5[#] 123.7[a]	146.5**
カリウム （mmol/L）	4.77	4.68	4.55	4.91	4.71	4.61	4.42 3.29[a]	4.76
クロール （mmol/L）	112.6	112.7	113.9	114.1	113.5	112.5	106.9 80.8[a]	113.3
尿検査								
潜血　投与 22 日　+++	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
ナトリウム （mmol/20hr）　投与 23 日	15.09	14.95	12.04	14.27	10.71	8.86*	8.49 0.42[a]	8.06*
カリウム （mmol/20hr）　投与 23 日	29.60	22.64	25.58	28.77	17.02**	19.73	11.05** 2.47[a]	16.80
クロール （mmol/20hr）　投与 23 日	27.13	22.55	23.37	27.08	18.04	20.10	14.36* 2.31[a]	17.66

M：雄、F：雌

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）、#：P<0.05（Steel's test）

+++：severe

a：腸重積を呈した 1 例で認められた所見。

（3/6）

投与量（mg/kg）	0（対照）		1.5		3		6	
投与終了時解剖例数	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
器官重量								
副腎　実重量（g）	0.910	0.825	0.926	0.803	0.889	0.852	1.033	1.089**
比体重値（g%）	0.009	0.010	0.009	0.009	0.009	0.010	0.013	0.014*
胸腺　実重量（g）[b]	13.256	7.886	6.232**	6.663	4.811**	5.276	3.303**	5.228
							1.478[a]	
比体重値（g%）[b]	0.136	0.100	0.062**	0.075	0.047**	0.064	0.040**	0.067
肝臓　実重量（g）	290.34	211.83	294.74	238.71	261.36	221.72	212.72	222.71
							133.56[a]	
比体重値（g%）	3.00	2.68	2.95	2.64	2.55	2.67	2.66	2.81
心臓　実重量（g）	75.55	65.44	79.78	72.15	71.20	66.01	60.79	65.19
							43.41[a]	
比体重値（g%）	0.78	0.83	0.80	0.80	0.70	0.79	0.77	0.82
肺　実重量（g）	86.14	62.32	79.18	67.43	75.09	63.85	67.76*	64.61
							56.85[a]	
比体重値（g%）	0.89	0.79	0.79	0.74	0.74	0.77	0.88	0.82
脾臓　実重量（g）	26.15	20.82	23.57	22.14	23.03	23.15	22.30	24.26
							14.32[a]	
比体重値（g%）	0.27	0.26	0.24	0.25	0.23	0.28	0.28	0.31
剖検								
空腸								
重積	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
粘膜の暗赤色化	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
パイエル板の不明瞭化	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
腎臓								
皮髄境界部の黄白色化	0	0	0	0	0	0	1[a]	0

M：雄、F：雌

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）

a：腸重積を呈した 1 例で認められた所見、b：雄で統計学的有意差が認められたが、対照群の高値によるものであり、毒性学的意義の低い変化と判断した。

（4/6）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1.5		3		6	
投与終了時解剖例数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
病理組織学的検査									
大腿骨									
骨梁の骨形成亢進	+	0	0	0	0	2	1	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	3	2
骨膜の骨形成亢進	+	0	0	0	0	0	0	2	0
骨髄造血組織の減少	+	0	0	0	0	0	0	2	0
骨髄造血組織の線維化	±	0	0	0	0	1	0	2	0
	+	0	0	0	0	1	1	1	3
胸骨									
骨髄造血組織の線維化	±	0	0	0	0	0	0	2	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸									
うっ血	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
回腸									
粘膜固有層における褐色色素の沈着	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
筋層における褐色色素の沈着	±	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
胸腺									
皮質面積の減少	±	0	0	0	0	0	0	1	0
	++	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
髄質面積の減少	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
下顎部リンパ節									
傍皮質領域の面積の減少	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
腸間膜リンパ節									
うっ血	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
リンパ濾胞の面積の減少	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
傍皮質領域の面積の減少	+	0	0	0	0	0	0	1[a]	0

M：雄、F：雌

±：very slight、+：slight / a few、++：moderate

a：腸重積を呈した 1 例で認められた所見。

（5/6）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1.5		3		6	
投与終了時解剖例数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
パイエル板									
リンパ濾胞の面積の減少	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
濾胞間領域の面積の減少	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
褐色色素の沈着	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
肝臓									
クッパー細胞における褐色色素の沈着	±	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
グリコーゲン顆粒の減少	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
水腫性変性	±	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
小葉辺縁性の空胞化	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
腎臓									
近位直尿細管の空胞化	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
膵臓									
チモーゲン顆粒の減少	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
導管上皮細胞の空胞化	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
肺									
気管支上皮細胞の空胞化	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
大腿四頭筋									
萎縮	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
脾臓									
髄外造血の亢進	＋	0	0	0	0	0	0	1	2
動脈周囲リンパ鞘の面積の減少	±	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
うっ血	＋	0	0	0	0	0	0	1[a]	0
赤脾髄における褐色色素沈着の増加	＋	0	0	0	1	1	1	1	0
	++	0	0	0	0	0	0	1[a]	0

M：雄、F：雌、/：該当なし

±：very slight、＋：slight / a few、++：moderate

a：腸重積を呈した 1 例で認められた所見。

（6/6）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1.5		3		6	
投与終了時解剖例数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
精巣									
精子低形成	±	0	/	1	/	2	/	1	/
	+	2	/	0	/	0	/	0	/
	++	0	/	0	/	0	/	1[a]	/
多核巨細胞を伴う精細管の増加	+	3	/	0	/	2	/	0	/
	++	0	/	0	/	0	/	1[a]	/
精巣上体									
導管上皮の単細胞壊死	+	0	/	0	/	0	/	1[a]	/
回復性の評価									
動物数		M:2	F:2	M:0	F:0	M:2	F:2	M:2	F:2
体重、摂餌量、摂水量、一般状態、眼科学的検査、心電図、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		－	－	/	/	－	－	－	－
大腿骨									
骨梁の骨形成亢進	+	0	0	/	/	1	1	2	2
骨膜の骨形成亢進	+	0	0	/	/	0	0	0	1

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、/：該当なし

±：very slight、+：slight / a few、++：moderate

a：腸重積を呈した 1 例で認められた所見。

2.6.7.7.7　反復投与毒性試験（イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験）

報告書の題名：NS-304 のイヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	イヌ/Beagle	投与期間：	26 週間、39 週間	試験番号：	[redacted]-5896
投与開始月齢：	6 ヵ月齢	休薬期間：	なし	CTD における記載箇所：	4.2.3.2-8
初回投与年月日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	ゼラチンカプセル		

特記事項：　26 週間の投与終了時に各群雌雄 3 例を剖検した。

無毒性量：　1 mg/kg 未満

試験実施当時は 1 mg/kg から認められた骨髄の変化がプロスタサイクリン受容体を介した作用である可能性が考えられたため、無毒性量を 2 mg/kg と評価していたが、その後の検討からイヌの骨組織の変化は 4 型プロスタグランジン E_2 受容体を介したイヌ特異的な作用であることが明らかとなったため、無毒性量を見直し、1 mg/kg 未満と判断した。

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		2		4	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	0.977	1.53	2.54	2.87	5.77[b]	5.21[b]
	投与 26 週	BLQ.	BLQ.	1.83	0.974	4.50	3.26	5.66	5.03[c]
	投与 39 週	BLQ.	BLQ.	1.03	1.36	3.10	1.79	8.62	6.88[d]
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	0	0	2.55	3.36	8.44	7.30	17.4[b]	17.6[b]
	投与 26 週	0	0	3.49	2.85	10.2	9.15	18.1	16.2[c]
	投与 39 週	0	0	2.55	2.88	8.15	6.54	21.3	18.0[d]
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	2.50	3.05	5.27	5.56	9.17[b]	8.62[b]
	投与 26 週	BLQ.	BLQ.	3.29	2.52	6.40	6.13	6.89	10.4[c]
	投与 39 週	BLQ.	BLQ.	2.60	3.26	5.29	5.87	9.54	12.5[d]
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	0	0	24.6	33.2	49.9	54.0	94.4[b]	104[b]
	投与 26 週	0	0	28.8	24.6	55.8	52.2	58.4	90.8[c]
	投与 39 週	0	0	23.1	35.7	40.5	58.9	109	120[d]

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満。

a：投与初日及び投与 26 週は 6 例の平均値、投与 39 週は 26 週時解剖例を除く 3 例の平均値、b：投与過誤例を除く、5 例の平均値、c：瀕死期安楽殺動物を除く 4 例の平均値、d：26 週時解剖例及び瀕死期安楽殺動物を除く 2 例の平均値。

（1/3）

投与量（mg/kg）	0（対照）		1		2		4	
動物数	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	2[a]
体重　　（ ）内は瀕死期安楽殺動物	－	－	－	－	－	－	－	－（↓）
摂餌量　　（ ）内は瀕死期安楽殺動物	－	－	－	－	－	－	－	－（↓）
摂水量	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態　（ ）内は瀕死期安楽殺動物								
血便	0	0	0	0	1	0	3	2（2）
黒色便	0	0	0	0	0	0	2	1（2）
黄緑色便	0	0	0	0	0	0	1	1
無便	0	0	0	0	0	0	1	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1	1
眼結膜充血	0	0	0	0	0	0	3	3（1）
被毛の汚れ（肛門周囲）	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
脱肛	0	0	0	0	0	0	0	0（2）
削痩	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
活動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
眼科学的検査　投与 38 週	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図　投与 39 週	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査　投与 39 週	－	－	－	－	－	－	－	－[b]
血液生化学的検査　投与 39 週	－	－	－	－	－	－	－	－[c]
尿検査　投与 39 週	－	－	－	－	－	－	－	－

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、↓：減少

a：脱肛のため投与 24 日及び投与 124 日に瀕死期安楽殺処分した、

b：脱肛が認められた瀕死期安楽殺動物において、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、網赤血球数、血小板数、白血球数、好中球数及び大型非染色球数が増加、

c：脱肛が認められた瀕死期安楽殺動物において、中性脂肪及び血糖が増加、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール及びアルブミンが減少。

(2/3)

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		2		4	
動物数		M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
26 週投与終了時解剖例数 （ ）内は瀕死期安楽殺動物の例数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:2（2）
器官重量		―	―	―	―	―	―	―	―
剖検									
脱肛		0	0	0	0	0	0	0	0（2）
空腸									
重積		0	0	0	0	0	0	0	0（2）
暗赤色化		0	0	0	0	0	0	0	0（2）
胸腺									
小型化		0	0	0	0	0	0	0	0（2）
病理組織学的検査									
大腿骨									
骨梁の骨形成亢進	±	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄造血組織の増加	±	1	0	0	0	0	1	0	1（1）
	+	0	0	0	0	0	0	2	1（1）
骨髄造血組織の線維化	±	0	0	0	0	0	0	0	2
	+	0	0	0	0	0	0	1	0（1）
胸骨									
骨髄造血組織の増加	±	0	0	0	1	2	3	0	0（1）
	+	0	0	0	0	0	0	3	2（1）
空腸									
出血性梗塞	++	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0（1）
胸腺									
萎縮	+	0	0	0	0	0	0	0	0（2）

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

±：very slight、+：slight / a few、++：moderate、+++：severe

(3/3)

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		2		4	
動物数		M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
39 週投与終了時解剖例数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:2
器官重量		―	―	―	―	―	―	―	―
剖検		―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的検査									
大腿骨									
骨梁の骨形成亢進	±	0	0	1	1	1	1	2	1
	+	0	0	0	0	0	0	1	1
骨髄造血組織の増加	±	0	0	1	0	1	0	2	2
	+	0	0	0	1	0	1	1	0
骨髄造血組織の線維化	±	0	0	0	0	0	0	2	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	1
胸骨									
骨髄造血組織の増加	±	0	0	0	0	1	2	1	0
	+	0	0	1	1	1	1	2	2

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

±：very slight、+：slight / a few、++：moderate

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：NS-304（MRE-304）の細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：selexipag

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：	TX-1299
菌株：	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	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：	S9mix（ラット肝 S9）			GLP 適用：	適
溶媒：	DMSO（被験物質）、注射用蒸留水/DMSO（陽性対照）			処理年月：	20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月
処理：	プレインキュベーション法で 48 時間				
細胞毒性：	5000 μg/plate で菌の生育阻害あり				
遺伝毒性：	なし				

（1/2）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	用量設定試験 ：復帰変異数（コロニー数/plate、平均値）				
			TA 100	TA 1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	108	8	27	19	8
	セレキシパグ	1.22	103	9	28	23	11
		4.88	103	10	29	17	8
		19.53	99	9	29	25	10
		78.13	99	9	34	22	7
		312.5	85	13	27	27	7
		1250	94	12	31	18	5
		5000	59[a]	8	33	17	6
	AF-2	0.01	538	N.A.	90	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	361	N.A.
	NaN_3	0.5	N.A.	340	N.A.	N.A.	N.A.
	9AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	893
代謝活性化あり	溶媒対照（DMSO）	0	99	7	28	23	12
	セレキシパグ	1.22	101	10	38	24	11
		4.88	95	7	31	32	12
		19.53	115	10	33	28	12
		78.13	112	12	39	28	12
		312.5	120	9	33	27	16
		1250	96	8	37	16	10
		5000	73	11	34	19	10
	2AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	305	N.A.
		1	1271	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	314	N.A.	N.A.	254
		10	N.A.	N.A.	630	N.A.	N.A.

a：生育阻害、N.A.：実施せず。

AF-2：2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3：sodium azide、9AA：9-aminoacridine、2AA：2-aminoanthracene

（2/2）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	本試験 ：復帰変異数（コロニー数/plate、平均値）				
			TA 100	TA 1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	97	10	30	19	10
	セレキシパグ	78.13	88	11	26	12	9
		156.25	85	8	23	11	10
		312.5	99	7	31	12	7
		625	102	6	28	19	6
		1250	90	5	33	18	9
		2500	83	7	26	20	10
		5000	40[a]	7	27	20	9
	AF-2	0.01	552	N.A.	96	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	326	N.A.
	NaN_3	0.5	N.A.	299	N.A.	N.A.	N.A.
	9AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	981
代謝活性化あり	溶媒対照（DMSO）	0	113	9	29	26	13
	セレキシパグ	78.13	127	12	29	21	13
		156.25	120	11	33	26	12
		312.5	116	10	32	21	19
		625	110	8	32	13	12
		1250	86	11	31	15	11
		2500	83	10	33	15	10
		5000	91	11	28	16	12
	2AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	334	N.A.
		1	1186	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	263	N.A.	N.A.	271
		10	N.A.	N.A.	544	N.A.	N.A.

a：生育阻害、N.A.：実施せず。

AF-2：2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3：sodium azide、9AA：9-aminoacridine、2AA：2-aminoanthracene

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：NS-304（MRE-304）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：selexipag

試験の種類：	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	独立して実施した試験数：	3	試験番号：	TX-1304
細胞株：	CHL/IU 細胞	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：	S9mix（ラット肝 S9）	分析細胞数：	200	GLP 適用：	適
溶媒：	DMSO（被験物質）、生理食塩液/DMSO（陽性対照）			処理年月：	20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月
処理：	代謝活性化なしで 6、24、48 時間、代謝活性化ありで 6 時間				
細胞毒性：	用量設定試験の結果、50%細胞増殖抑制濃度は、短時間処理法において代謝活性化系非存在下で 245 µg/mL、代謝活性化系存在下で 203 µg/mL、連続処理法において 24 時間処理で 235 µg/mL、48 時間処理で 100 µg/mL であった。				
遺伝毒性：	あり				

（1/3）

代謝活性化	被験物質	濃度（µg/mL）	処理時間（hr）	培養時間（hr）	細胞増殖率（%）	構造異常細胞[b] 出現頻度（%）	数的異常細胞 出現頻度（%）
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	6	18	100.0	1.0	0.0
	セレキシパグ	31.25	6	18	100.8	1.0	0.0
		62.5	6	18	91.7	1.0	0.0
		125	6	18	72.0	0.0	0.5
		250	6	18	54.7	40.5**	0.0
		500	6	18	8.1	N.O.	N.O.
		1000[a]	6	18	2.8	N.O.	N.O.
	MMC	0.1	6	18	94.7	61.5**	0.0

N.O.：観察せず、MMC：Mitomycin C
**：P <0.01（Exact Fisher test）
a：沈殿が認められた、b：ギャップを除く構造異常細胞。

（2/3）

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理時間（hr）	培養時間（hr）	細胞増殖率（%）	構造異常細胞[b]出現頻度（%）	数的異常細胞出現頻度（%）
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	24	0	100.0	0.5	0.0
	セレキシパグ	15	24	0	103.4	0.0	0.0
		30	24	0	105.3	0.5	0.0
		60	24	0	88.4	1.0	0.0
		120	24	0	64.1	0.0	0.0
		240	24	0	39.1	N.O.	N.O.
		480	24	0	31.2	N.O.	N.O.
		960[a]	24	0	0.9	N.O.	N.O.
	MMC	0.05	24	0	83.6	41.5**	0.0
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	48	0	100.0	0.5	0.0
	セレキシパグ	6.25	48	0	100.9	1.0	0.0
		12.5	48	0	99.7	0.5	0.0
		25	48	0	101.2	0.0	0.0
		50	48	0	83.7	0.0	0.0
		100	48	0	39.1	3.0	0.0
		200	48	0	20.0	N.O.	N.O.
		400	48	0	18.1	N.O.	N.O.
	MMC	0.05	48	0	74.5	61.5**	0.0

N.O.：観察せず、MMC：Mitomycin C
**：P <0.01（Exact Fisher test）
a：沈殿が認められた、b：ギャップを除く構造異常細胞。

（3/3）

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理時間（hr）	培養時間（hr）	細胞増殖率（%）	構造異常細胞[b]出現頻度（%）	数的異常細胞出現頻度（%）
代謝活性化あり	溶媒対照（DMSO）	0	6	18	100.0	0.5	0.0
	セレキシパグ	25	6	18	84.8	0.5	0.0
		50	6	18	80.8	0.0	0.0
		100	6	18	60.2	1.0	0.0
		200	6	18	48.3	1.5	0.0
		400	6	18	8.0	N.O.	N.O.
		800[a]	6	18	2.0	N.O.	N.O.
	B[a]P	20	6	18	62.4	58.0**	0.0

N.O.：観察せず、B[a]P：Benzo[a]pyrene
**：P <0.01（Exact Fisher test）
a：沈殿が認められた、b：ギャップを除く構造異常細胞。

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 マウス骨髄細胞を用いる小核試験

報告書の題名：NS-304（MRE-304）のマウス骨髄細胞を用いる小核試験

被験物質：selexipag

試験方法：	骨髄細胞を用いる小核試験	処理計画：	1 日 1 回 2 日間	試験番号：	TX-1321
動物種/系統：	マウス/Slc:ddY	計測時間：	最終投与後 24 時間	CTD における記載箇所：	4.2.3.3.2-1
週齢：	8 週齢			GLP 適用：	適
投与方法：	強制経口（被験物質）、腹腔内（陽性対照物質）			投与年月：	20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月
溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁（被験物質）、生理食塩水/溶液（陽性対照物質）				
分析細胞数/動物：	2000 幼若赤血球（小核）、1000 全赤血球（骨髄毒性）				
特記事項：	用量設定試験において 500 mg/kg 投与群で最終投与 24 時間後までに 1/3 例が、1000 mg/kg 投与群で最終投与 24 時間後までに 2/3 例が、2000 mg/kg 投与群で初回投与 24 時間後までに 3/3 例が死亡した。生存例において骨髄毒性は認められなかった。 本試験は 0（対照群）、62.5、125、250、500 及び 1000 mg/kg の用量で投与したが、標本観察は標本作製時に 5 例以上の動物が確保された投与用量のうち上位 3 用量である 125、250、500 mg/kg について実施した。				
毒性/細胞毒性：	500 mg/kg 投与群において最終投与 24 時間後までに 1/6 例が、1000 mg/kg 投与群において最終投与 24 時間後までに 5/6 例が死亡した。一般状態観察の結果、500 mg/kg 投与群において活動性低下及び肛門周囲汚損が、1000 mg/kg 投与群において活動性低下及び下腹部汚損が認められた。骨髄毒性は認められなかった。				
遺伝毒性：	なし				
曝露証明：	試験内で実施				

投与量（mg/kg）		125	250	500
性		M	M	M
トキシコキネティクス [a]				
セレキシパグ				
C_{max}（μg/mL）	投与 2 日	12.0	17.3	37.6
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与 2 日	17.6	29.9	250
MRE-269				
C_{max}（μg/mL）	投与 2 日	13.3	12.7	35.8
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与 2 日	42.3	54.6	290

M：雄
a：3 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。62.5 mg/kg 投与群、1000 mg/kg 投与群は TK 測定を実施しなかった。

被験物質	投与量（mg/kg）	性別	動物数	PCE/（PCE+NCE）（平均値±標準偏差）	MNPCE/2000PCE（平均値±標準偏差）
溶媒対照（0.5%メチルセルロース水溶液）	0	雄	6	52.3±1.9	0.26±0.05
セレキシパグ	125	雄	6	51.8±2.2	0.24±0.07
	250	雄	6	51.2±1.9	0.25±0.07
	500	雄	5	48.6±4.9	0.19±0.09
MMC[a]	2.0	雄	6	51.4±1.4	5.27±2.05**

PCE/（PCE+NCE）：全赤血球 1000 個に対する多染性赤血球の割合。
MNPCE/2000PCE：多染性赤血球 2000 個に対する小核を有する多染性赤血球の割合。
MMC：Mitomycin C
a：標本作製 24 時間前に単回投与。
**：P<0.01（Kastenbaum-Bowman 検定）

2.6.7.9.2　ラット肝細胞を用いるコメットアッセイ

報告書の題名：Comet Assay of NS-304 (MRE-304) in Rats

被験物質：selexipag

試験方法：	肝細胞を用いるコメットアッセイ	処理計画：	1 日 1 回 3 日間	試験番号：	TX10738
動物種/系統：	ラット/Crl:CD(SD)	計測時間：	最終投与後 3 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：	強制経口	GLP 適用：	適
評価した細胞：	肝細胞			投与年月：	20[redacted] 年[redacted] 月
溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁（被験物質）、生理食塩水/溶液（陽性対照物質）				
分析細胞数/動物：	100				
特記事項：	本試験は 0（対照群）、15.6、31.3、62.5、125、250 及び 500 mg/kg の用量で投与したが、標本観察は標本作製時に 5 例以上の動物が確保された投与用量のうち上位 3 用量である 31.3、62.5、125 mg/kg について実施した。標本観察は各群 5 例を対象に実施した。				
毒性/細胞毒性：	125 mg/kg 投与群において最終投与前に 1/6 例が瀕死となった。また、最終投与までに 250 mg/kg 投与群の 4/6 例及び 500 mg/kg 投与群の 5/6 例が死亡した。生存例では活動性低下が 62.5 mg/kg 以上で、腹臥位及び鼻周囲汚損が 125 mg/kg 以上で認められた。				
遺伝毒性：	なし				
曝露証明：	なし				

被験物質	投与量（mg/kg）	性別	動物数	% tail DNA （平均値±標準偏差）	ヘッジホッグ像の出現頻度 （平均値±標準偏差）
溶媒対照（0.5%メチルセルロース水溶液）	0	雄	6	2.31±0.52	0.0±0.0
セレキシパグ	31.3	雄	6	2.91±0.95	0.0±0.0
	62.5	雄	6	2.87±0.59	0.0±0.0
	125	雄	5	2.88±0.83	0.0±0.0
EMS[a]	200	雄	6	13.66±0.92**	0.0±0.0

EMS：Ethyl methanesulfonate
**：P<0.01（Student’s t-test）
a：1 日 1 回 2 日間投与。

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　マウス長期がん原性試験

報告書の題名：Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of NS-304 in mice

被験物質：selexipag

動物種/系統：	マウス/B6C3F1/Crlj	投与期間：	104 週間	試験番号：	[redacted]-5939
投与開始週齢：	6 週齢	投与方法：	強制経口	CTD における記載箇所：	4.2.3.4.1-1
初回投与年月日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/強制経口投与	GLP 適用：	適
		対照群の処理：	溶媒投与		

高用量の設定根拠：　マウス 13 週間反復経口投与毒性試験において（4.2.3.2-2）、500 mg/kg 投与群では投与初期に一過性の変化としてはいずり姿勢が雌雄共にみられ、TK 用のサテライト群の雌 1 例が死亡した。同群ではその後重篤な毒性変化が認められなかったことから、高用量を 500 mg/kg に設定した。

特記事項：　生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。トキシコキネティクスはサテライト群を設けて投与 26 週まで測定した。

投与量（mg/kg）		0（対照）		125		250		500	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	16.9	18.5	27.0	39.8	24.9	43.9
	投与 26 週	BLQ.	BLQ.	12.6	16.6	22.6	20.2	24.7	38.9
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	18.5	24.9	60.8	67.5	247	199
	投与 26 週	/	/	11.6	18.6	36.8	36.7	84.4	91.7
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	12.5	11.8	18.5	18.9	18.4	23.0
	投与 26 週	BLQ.	BLQ.	11.8	12.0	12.6	10.3	18.0	17.5
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	25.7	24.8	77.3	58.8	215	153
	投与 26 週	/	/	13.9	16.0	31.7	30.8	67.5	65.5

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.00100 μg/mL）未満、/：該当なし

a：3 例の平均値、対照群は投与後 2 時間のみ測定。

（1/10）

投与量（mg/kg）		0（対照）		125		250		500	
動物数									
開始時		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
死亡/瀕死による安楽殺	投与 100 週	26	8	12	5	6	12	14	40
	最終	28	13	16	9	9	16	15	/
最終剖検例数		27	42	39	46	46	39	40	15[b]
生存率（%）	投与 100 週	52.7	85.5	78.2	90.9	89.1	78.2	74.5	27.3*
	最終	49.1[$]	76.4[$]	70.9*	83.6	83.6*	70.9	72.7*	/
体重（%）[c]	投与 100 週	40.5	37.2	-5[#]	-9[##]	-10[##]	-12[##]	-14[##]	-14[##]
	最終	40.2	36.9	-5[#]	-8[††]	-11[##]	-11[††]	-14[##]	/
摂餌量		－	－	↓	↓（Week 1 -78）	↓	↓（Week 1 -74）	↓（Week 1 - 16）	↓（Week 1 - 20, 30）↑（Week 68 - 100）
一般状態及び触診									
眼脂		－	－	－	－	＋	＋	＋	＋
流涎		－	－	－	－	＋	＋	＋	＋
流涙		－	－	－	－	－	＋	－	＋
潮紅（四肢）		－	－	＋[d]	＋[d]	＋	＋	＋	＋
はいずり姿勢		－	－	－	－	－	－	－	＋[d]
筋緊張低下		－	－	－	－	＋[e]	＋[e]	＋[e]	＋[e]

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、＋：所見あり、↑：増加、↓：減少、/：該当なし

$：P≦0.05（Tarone’s test）、*：P≦0.05（log-rank test）

#：P≦0.05、##：P ≦0.01（Steel’s test）、††：P ≦0.01（Dunnett’s test）

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

b：500 mg/kg 群の雌は投与 100 週の値。

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

d：投与 1 週目でのみ発現。

e：主に投与 1 週目に発現し、以降はほぼ消失。

（2/10）

投与量（mg/kg）	0（対照）		125		250		500	
動物数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
血液学的検査　投与 104 週	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査　投与 104 週 [b]								
ALP（IU/L）	235	793	286##	812	347##	735	390##	866
CK（IU/L）	35	40	47	49##	53#	60##	57#	49
血糖（mg/dL）	179	167	185	158#	176	141##	175	149
クレアチニン（mg/dL）	0.08	0.09	0.09	0.10††	0.10††	0.10††	0.10††	0.11
ナトリウム（mmol/L）	155	153	156#	154††	156##	155††	156##	153
クロール（mmol/L）	117	118	120##	121††	120##	119†	119#	116
カルシウム（mg/dL）	9.5	9.5	9.3	9.8##	9.7#	9.8##	9.9##	10.2
眼科学的検査　投与 98 週	－	－	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	－	－
剖検								
胃　暗赤色巣、腺胃	5	1	3	3	5	2	5	26
胃　穿孔、腺胃	0	0	0	0	0	4	1	4
胃　癒着	0	0	0	0	0	4	0	4
胃　陥凹巣、腺胃	0	0	0	0	0	1	0	2
胃　壁肥厚、腺胃	0	0	0	0	0	0	0	2
十二指腸　結節	0	0	0	1	0	2	0	4
十二指腸　白色巣	0	0	0	0	0	0	0	3
十二指腸　穿孔	0	0	0	0	0	0	1	1
脾臓　小型	1	0	0	0	0	0	3	11

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、N.A.：実施せず。

#：P≦0.05、##：P≦0.01（Steel's test）

†：P≦0.05、††：P≦0.01（Dunnett's test）

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

b：500 mg/kg 群の雌は投与 100 週の値であり、統計処理の対象からは除外。

（3/10）

投与量（mg/kg）		0（対照）		125		250		500	
動物数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－非腫瘍性変化									
甲状腺　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
過形成/肥大、濾胞細胞	±	1	2	2	41	17	20	33	4
	+	0	0	0	10	0	31	2	48
	++	0	0	0	0	0	1	1	0
胃　検査例数		M:55	F:54	M:55	F:55	M:55	F:54	M:55	F:54
びらん/潰瘍、腺胃	±	5	0	2	2	2	2	3	9
	+	1	0	1	1	1	7	3	14
	++	0	0	0	0	0	9	1	13
	+++	0	0	0	0	0	0	0	1
癒着	±	0	0	0	0	0	2	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	4
十二指腸　検査例数		M:52	F:52	M:51	F:55	M:51	F:50	M:47	F:52
びらん/潰瘍	±	0	1	0	0	0	4	0	7
	+	0	0	0	0	0	1	0	8
	++	0	0	0	0	0	7	0	11
	+++	0	0	0	0	0	0	1	1
再生、粘膜	±	0	0	0	0	0	4	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	1
癒着	+	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
肥大、肝細胞、小葉中心性	±	0	0	20	0	12	5	4	23
	+	0	0	0	0	28	1	10	3
	++	0	0	0	0	3	0	37	0
壊死、肝細胞、小葉中心性	±	0	1	1	0	0	0	7	1
	+	0	0	0	0	0	0	2	0
多核肝細胞	±	0	0	0	0	17	0	21	0

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし。

±：minimal、+：mild、++：moderate、+++：severe

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

投与量（mg/kg）		0（対照）		125		250		500	
動物数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－非腫瘍性変化									
膵臓　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:54	M:55	F:55
チモーゲン顆粒の減少	++	1	1	0	2	0	2	1	11
	+++	2	0	3	0	0	1	2	19
過形成、腺房細胞、限局性	±	0	0	1	6	5	22	4	21
	+	0	0	0	0	0	0	0	4
腎臓　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:54	M:55	F:55
拡張、尿細管	±	0	0	1	4	0	17	0	25
	+	3	0	0	1	0	6	3	11
	++	1	0	0	0	0	1	0	5
	+++	0	0	0	0	0	0	0	1
肥大、尿細管、乳頭	±	0	0	0	30	0	30	9	20
好塩基性、尿細管、皮質	±	0	0	0	1	0	0	0	4
	+	0	0	0	0	0	2	0	5
	++	0	0	0	0	0	1	0	0
好酸性小滴、	±	0	0	0	42	0	39	3	11
乳頭部上皮細胞	+	0	0	0	1	0	3	0	2
肥大、尿細管、髄質外帯	+	0	0	0	0	0	0	0	5
過形成、乳頭部上皮細胞	±	0	0	0	0	0	0	1	1
再生、尿細管	±	25	12	32	10	30	17	28	9
	+	3	1	13	0	18	1	17	1
	++	0	0	2	0	1	0	0	0
尿円柱、硝子	±	19	47	28	34	47	37	33	49
	+	1	1	0	0	5	0	15	1

M：雄、F：雌

±：minimal、+：mild、++：moderate、+++：severe

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

投与量（mg/kg）		0（対照）		125		250		500	
動物数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－非腫瘍性変化									
唾液腺、舌下腺　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
萎縮、腺房細胞	+	1	0	3	0	0	1	3	12
	++	0	0	0	0	1	0	0	1
	+++	0	0	0	0	1	0	0	0
肥大、腺房細胞	±	1	5	2	7	22	28	24	8
	+	0	0	0	0	0	0	2	1
副腎　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
肥大、皮質、び慢性	±	13	7	6	17	2	30	10	24
	+	4	1	0	2	1	0	1	25
脾臓　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
色素増加、赤脾髄	+	0	0	0	32	0	27	0	23
	++	0	0	0	5	0	7	0	11
萎縮	+	1	1	0	0	0	0	0	5
	++	0	0	0	0	0	0	1	17
胸腺　検査例数		M:54	F:55	M:55	F:55	M:54	F:54	M:53	F:53
萎縮	+	1	2	7	2	13	7	14	6
	++	12	3	12	6	6	9	7	34
	+++	6	3	4	1	5	2	5	1
大腿骨（骨、骨髄）　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
顆粒球の造血亢進	+	12	1	7	3	3	10	3	12
	++	2	0	0	0	0	0	0	0
骨線維化病変	±	3	29	4	37	9	23	27	28
	+	3	5	4	10	0	6	4	8
胸骨（骨髄）　検査例数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
顆粒球の造血亢進	+	12	1	8	3	3	10	3	12
	++	2	0	0	0	0	0	0	0

M：雄、F：雌

±：minimal、+：mild、++：moderate、+++：severe

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

（6/10）

投与量（mg/kg）		0（対照）		125		250		500	
動物数		M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－非腫瘍性変化									
卵巣　検査例数		/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
肥大、黄体	±	/	2	/	12	/	17	/	22
	+	/	4	/	10	/	11	/	10
	++	/	0	/	0	/	0	/	1
膣　検査例数		/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
粘液化	±	/	2	/	1	/	4	/	6
	+	/	2	/	11	/	13	/	11
乳腺　検査例数		/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
過形成、小葉	±	/	1	/	15	/	13	/	15
	+	/	0	/	6	/	12	/	1
	++	/	0	/	1	/	5	/	2

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、/：該当なし。

±：minimal、+：mild、++：moderate

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

投与量（mg/kg）	0（対照）		125		250		500	
動物数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
甲状腺　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
濾胞細胞腺腫	0	1	0	1	1	1	2	3
濾胞細胞腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
腺腫、被膜下細胞	2	1	0	1	0	0	0	0
皮質腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0
クロム親和性細胞腫	0	0	0	2	0	0	0	1
クロム親和性細胞腫（悪性）	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿骨　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
腺腫	5	5	7	6	5	2	3	3
腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸　検査例数	M:52	F:52	M:51	F:55	M:51	F:50	M:47	F:52
腺腫	1	0	0	1	0	0	0	0
回腸　検査例数	M:52	F:53	M:52	F:54	M:52	F:53	M:50	F:48
腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0
盲腸　検査例数	M:51	F:54	M:53	F:54	M:53	F:50	M:47	F:48
平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:54	M:55	F:55
腎細胞腺腫	0	1	0	0	0	0	1	0
腎細胞腺癌	0	2	0	0	0	0	0	0

M：雄、F：雌

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

投与量（mg/kg）	0（対照）		125		250		500	
動物数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
肝臓　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
肝細胞腺腫	15	12	10	6	7	3	7	3
血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞癌	9	3	7	4	8	6	5	1
肝胆管細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0
血管肉腫	1	1	1	0	1	0	0	0
肺　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
気管支-肺胞上皮腺腫	5	3	2	1	3	1	4	1
気管支-肺胞上皮癌	2	3	1	1	1	1	0	1
乳腺　検査例数	/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
腺腫	/	1	/	1	/	0	/	0
腺癌	/	0	/	2	/	0	/	0
腺棘細胞腫、悪性	/	0	/	2	/	0	/	0
卵巣　検査例数	/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
のう胞状腺腫	/	0	/	1	/	0	/	0
黄体腫	/	1	/	0	/	0	/	0
顆粒膜細胞腫	/	0	/	0	/	1	/	0
血管腫	/	0	/	1	/	1	/	0
セルトリ細胞腫	/	1	/	1	/	0	/	0
奇形腫	/	0	/	0	/	1	/	0
卵黄嚢癌	/	0	/	1	/	0	/	0
膵臓　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:54	M:55	F:55
腺腫、腺房細胞	0	0	0	0	0	0	1	0
腺腫、膵島細胞	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
腺腫、前葉	0	10	0	8	0	10	0	2
腺腫、中間葉	0	0	0	1	0	1	0	0

M：雄、F：雌、/：該当なし

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

投与量（mg/kg）	0（対照）		125		250		500	
動物数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
皮膚・皮下組織　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
基底細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	0
線維腫	0	1	0	0	0	0	0	0
血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0
血管肉腫	0	1	0	0	1	0	0	0
平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
線維肉腫	0	1	0	0	0	2	0	1
脂肪肉腫	0	1	0	1	0	0	0	0
黒色腫、悪性	0	0	0	1	0	1	0	0
肉腫、由来不明	0	0	0	1	0	1	0	0
脾臓　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0
胃　検査例数	M:55	F:54	M:55	F:55	M:55	F:54	M:55	F:54
扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	1	0	2
神経内分泌腫瘍、悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣　検査例数	M:55	/	M:55	/	M:55	/	M:55	/
間細胞腫	0	/	0	/	1	/	2	/
胸腺　検査例数	M:54	F:55	M:55	F:55	M:54	F:54	M:53	F:53
胸腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
舌　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0

M：雄、F：雌、/：該当なし。

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

（10/10）

投与量（mg/kg）	0（対照）		125		250		500	
動物数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55[a]
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
子宮　検査例数	/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
内膜間質ポリープ	/	2	/	4	/	1	/	3
のう胞状腺腫	/	0	/	1	/	0	/	0
顆粒細胞腫	/	0	/	1	/	1	/	0
血管腫	/	0	/	0	/	1	/	0
平滑筋腫	/	1	/	0	/	0	/	0
腺癌	/	1	/	2	/	1	/	0
平滑筋肉腫	/	0	/	0	/	1	/	0
血管肉腫	/	0	/	2	/	0	/	0
膣　検査例数	/	F:55	/	F:55	/	F:55	/	F:55
血管肉腫	/	0	/	0	/	1	/	0
血液・リンパ・細網系　検査例数	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
リンパ腫、悪性	7	24	7	20	5	15	5	5
組織球肉腫	3	4	1	0	0	7	2	1
上腕　検査例数	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:1	M:0	F:0
肉腫、由来不明	0	0	0	0	0	1	0	0
頬　検査例数	M:0	F:0	M:0	F:1	M:0	F:0	M:0	F:0
骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
頭蓋骨　検査例数	M:0	F:0	M:1	F:1	M:1	F:0	M:0	F:0
骨肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腔　検査例数	M:0	F:2	M:0	F:1	M:0	F:1	M:0	F:0
骨肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0

M：雄、F：雌、/：該当なし。

a：生存率悪化のため、500 mg/kg 群の雌は 99 週で投与を中断し、投与 100 週に全生存動物を剖検した。

2.6.7.10.2　ラット長期がん原性試験

報告書の題名：Twenty-four-month oral gavage carcinogenicity study of NS-304 in rats

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ラット/Crl:CD(SD)	投与期間：	104 週間	試験番号：	[redacted]-5940
投与開始日齢：	6 週齢	投与方法：	強制経口投与	CTD における記載箇所：	4.2.3.4.1-2
初回投与年月日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/強制経口投与	GLP 適用：	適
		対照群の処置：	溶媒投与		

高用量の設定根拠：　26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-5）において 100 mg/kg 投与群で体重の増加抑制（雌雄）及び乳腺における腺房細胞の過形成の頻度増加と程度の増強（雌）が認められたことから、高用量を 100 mg/kg に設定した。

特記事項：　トキシコキネティクスはサテライト群を設けて投与 26 週まで測定した。

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	0.451	0.209	1.16	1.22	3.80	3.72
	投与 26 週	BLQ.	BLQ.	0.419	0.888	1.28	3.35	6.41	9.83
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	0.395	0.206	1.84	1.53	11.1	11.7
	投与 26 週	/	/	0.342	0.630	1.69	2.18	7.78	13.3
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日	BLQ.	BLQ.	2.30	1.56	7.55	8.38	14.9	15.6
	投与 26 週	BLQ.	BLQ.	2.29	2.95	7.64	9.70	15.4	27.0
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	/	/	12.9	7.16	46.2	35.5	212	219
	投与 26 週	/	/	7.62	11.4	25.4	26.9	90.7	162

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満、/：該当なし

a：3 例の平均値、対照群は投与後 2 時間のみ測定。

（1/8）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
動物数								
開始時	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
死亡/瀕死による安楽殺	29	39	26	39	26	36	31	29
最終剖検例数	31	21	34	21	34	24	29	31
生存率（%）	52	35$	57	35	57	40	48	52*[a]
体重（%）[b]　投与 104 週	834	545	-10††	-11	-21††	-19	-25††	-27##
摂餌量	－	－	－	－	↓（Week 1, 10-82）	↓（Week 30-104）	↓（Week 1, 2, 10-80）	↓（Week 1, 34-68）
摂水量（mL/24hr）　投与 101, 102 週	43	43	52	41	52	40	66††	53
一般状態及び触診								
軟便	－	－	－	－	－	－	＋[c]	－
流涙	－	－	－	－	＋	＋	＋	＋
流涎	－	－	－	－	＋	＋	＋	＋
脱毛	－	－	－	－	－	＋	＋	＋
潮紅（耳介、四肢）	－	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋
潮紅（全身）	－	－	－	－	－	－	＋[c]	＋[c]
筋緊張低下	－	－	－	－	－	－	＋[c]	＋[c]
はいずり姿勢	－	－	－	－	－	－	＋[c]	－
眼科学的検査　投与 103 週								
検査例数	M:32	F:23	M:36	F:22	M:34	F:24	M:29	F:33
網膜における小動脈の蛇行及び拡張[d]	0	0	0	0	4	2	6	6

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、↓：減少、＋：所見あり

a：生存率が高くなった原因は、下垂体腫瘍による死亡が少なかったため（対照群：29 例に対して、100 mg/kg 投与群：16 例）。

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

c：投与 2 週目以降消失、d：小動脈の拡張は翌日の投与前に消失

$：p≦0.05（Tarone’s test）、*：p≦0.05（log-rank test）

††：p≦0.01（Dunnett’s test）、##：p≦0.01（Steel’s test）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
血液学的検査　投与 104 週								
血小板数（10^4/μL）	167.7	112.3	144.1$^{\dagger\dagger a}$	109.2	124.1††	101.5	82.4††	73.2††
血液生化学的検査　投与 104 週								
ALP（IU/L）	232	122	272	137	271$^{\#a}$	99	346$^{\#\#}$	155$^{\#}$
中性脂肪（mg/dL）	97	131	84	82	76	66	43$^{\#\#}$	50$^{\#\#}$
カリウム（mmol/L）	4.6	3.8	4.9$^{\dagger b}$	4.2†	4.8	4.5††	4.6	4.3†
クロール（mmol/L）	106	102	108$^{\#\#b}$	106††	108$^{\#\#b}$	108††	107	107††
カルシウム（mg/dL）	9.8	10.1	9.7	10.1	9.7	10.3	10.0	10.5††
総蛋白（g/dL）	6.4	7.0	6.3	7.1	6.6	7.3	6.7	7.6††
尿検査　投与 101, 102 週								
尿量（mL/24hr）	20.5	18.3	21.3	15.6	19.0	16.6	29.1$^{\#}$	24.3
剖検								
皮膚　脱毛	0	0	0	0	0	5	0	7
胃　暗赤色巣、腺胃	9	4	15	7	9	9	19	15
病理組織学的検査－非腫瘍性変化								
胃　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
びらん／潰瘍、腺胃　±	6	1	8	5	4	3	4	8
+	4	2	9	4	6	4	14	5
++	0	1	1	2	0	0	2	4
肝臓　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
小葉中心性肝細胞肥大　±	0	0	0	0	4	0	19	11

M：雄、F：雌

†：p≦0.05、††：p≦0.01（Dunnett’s test）、#：P≦0.05、##：P≦0.01（Steel’s test）

±：minimal、+：mild、++：moderate

a：統計学的有意差が認められたが、生理的変動の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

b：統計学的有意差が認められたが、用量相関性が認められず、生理的変動の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

投与量（mg/kg）		0（対照）		10		30		100	
動物数		M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
病理組織学的検査－非腫瘍性変化									
膵臓　検査例数		M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
萎縮、腺房	±	11	7	14	11	12	25	19	22
	+	4	1	10	8	12	6	19	13
	++	0	0	2	0	1	4	0	2
	+++	0	0	0	0	0	0	1	0
過形成、腺房細胞	±	2	0	5	1	3	3	5	5
	+	0	0	3	0	4	0	12	5
	++	3	0	3	0	3	0	2	0
胸腺　検査例数		M:60	F:60	M:60	F:60	M:58	F:60	M:59	F:60
過形成、上皮	±	0	32	2	39	5	35	3	34
	+	1	5	1	4	1	9	0	19
	++	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿骨　検査例数		M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
内骨症	±	1	9	0	13	3	20	0	19
	+	1	0	0	1	0	2	1	7
胸骨　検査例数		M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
内骨症	±	0	4	0	11	1	19	0	23
	+	1	0	0	1	0	1	1	6
精巣　検査例数		M:60	/	M:60	/	M:60	/	M:60	/
過形成、ライディッヒ細胞、巣状	±	0	/	2	/	2	/	5	/
	+	0	/	0	/	0	/	1	/

M：雄、F：雌、/：該当なし

±：minimal、+：mild、++：moderate、+++：severe

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
精巣　検査例数	M:60	/	M:60	/	M:60	/	M:60	/
ライディッヒ細胞腫[$a]	2	/	0	/	2	/	5	/
精上皮腫	0	/	1	/	0	/	0	/
副腎　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
皮質腺腫	0	1	1	1	1	2	1	1
クロム親和性細胞腫	16	0	11	0	5	1	7	3
クロム親和性細胞腫、悪性	0	0	1	1	1	0	1	0
皮質腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0
小脳　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
顆粒細胞腫	0	0	1	0	1	0	0	0
大脳　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
脈絡膜乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0
星状膠細胞腫、悪性	0	1	0	0	0	1	1	1
乏突起膠細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
心内膜下神経鞘腫	1	0	0	0	0	0	0	0
心内膜下神経鞘腫、悪性	1	0	0	0	0	0	0	0
血液・リンパ・細網系　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
リンパ腫、悪性	1	0	2	1	0	0	0	1
組織球肉腫	3	2	3	0	2	1	2	0
大顆粒リンパ球性白血病	2	1	1	0	0	0	1	0
回腸　検査例数	M:57	F:56	M:59	F:56	M:56	F:57	M:57	F:58
腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸　検査例数	M:57	F:58	M:60	F:56	M:56	F:57	M:55	F:58
平滑筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0

M：雄、F：雌、/：該当なし

$：　P<0.025（Peto 傾向検定、rare tumor）

a：100 mg/kg 投与群を除いた検定では有意ではなかった。

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
腎臓　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
腎細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	2	0	0	1	0	0
脂肪肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
肝細胞腺腫	5	1	4	0	2	0	0	1
リンパ管腫	0	0	1	0	0	0	0	0
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	0
肺（気管支）　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
気管支-肺胞上皮腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
腺腫	0	0	0	3	0	2	0	1
線維腺腫	1	20	1	14	0	15	0	15
脂肪腫	0	0	0	1	0	0	0	0
腺癌	0	23	0	18	0	18	0	18
混合腫瘍、良性	0	0	0	0	0	0	1	0
混合腫瘍、悪性	0	2	0	0	0	0	0	1
線維腺腫内の腺癌	0	6	0	9	0	2	0	4
中皮　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
中皮腫、悪性	1	0	0	0	0	0	1	0
卵巣　検査例数	/	F:60	/	F:60	/	F:60	/	F:60
顆粒膜細胞腫	/	0	/	0	/	1	/	0
莢膜腫、良性	/	0	/	0	/	1	/	0

M：雄、F：雌、/：該当なし

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
膵臓　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
腺腫、腺房細胞	1	0	3	0	3	0	1	0
腺腫、膵島細胞	22	5	16	4	10	4	6	2
腺腫、腺房-膵島細胞	1	0	0	0	1	0	0	0
腺癌、腺房細胞	0	0	0	0	1	1	0	0
膵島細胞癌	2	0	6	0	2	0	1	1
上皮小体　検査例数	M:60	F:58	M:60	F:59	M:60	F:59	M:60	F:59
腺腫	2	1	5	0	0	2	1	0
下垂体　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
腺腫、前葉	20	49	40 **	44	23	44	22	38
腺腫、中間葉	1	0	0	0	0	0	1	0
腺癌、前葉	2	2	0	4	1	3	1	3
前立腺　検査例数	M:60	/	M:60	/	M:60	/	M:60	/
腺腫	0	/	1	/	0	/	1	/
骨格筋　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚／皮下組織　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
毛包腫瘍、良性	1	0	2	0	1	0	1	0
線維腫	5	0	4	0	2	0	4	0
角化棘細胞腫	1	0	1	1	1	0	3	0
脂肪腫	0	1	0	0	1	0	0	0
扁平上皮乳頭腫	1	0	1	0	1	0	0	1
扁平上皮癌	0	0	0	1	1	0	0	0
線維肉腫	1	0	1	1	0	0	1	0
平滑筋肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪肉腫	0	0	0	0	1	0	1	0
神経鞘腫、悪性	1	0	0	0	1	0	0	0
皮脂腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0

M：雄、F：雌、/：該当なし

**：p<0.01（Peto's test）

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
脾臓　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
肉腫、由来不明	0	0	0	0	1	0	0	0
胃　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
扁平上皮乳頭腫	1	0	1	0	0	1	0	0
胸腺　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:58	F:60	M:59	F:60
胸腺腫	0	0	1	0	0	0	0	1
胸腺腫、悪性	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺　検査例数	M:58	F:59	M:57	F:59	M:56	F:59	M:59	F:59
腺腫、C 細胞	5	1	5	5	4	5	4	7
腺腫、濾胞細胞	3	1	1	1	1	2	0	0
C 細胞癌	0	1	0	4	2	0	2	1
膀胱　検査例数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
乳頭腫、移行上皮	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮　検査例数	/	F:60	/	F:60	/	F:60	/	F:60
顆粒細胞腫	/	1	/	0	/	0	/	1
平滑筋腫	/	0	/	0	/	1	/	0
子宮内膜間質ポリープ	/	8	/	5	/	4	/	5
神経鞘腫、悪性	/	0	/	0	/	0	/	1
膣　検査例数	/	F:60	/	F:60	/	F:60	/	F:60
顆粒細胞腫	/	1	/	0	/	0	/	0
膣間質ポリープ	/	0	/	2	/	0	/	0
神経鞘腫、悪性	/	0	/	0	/	1	/	1
腹腔　検査例数	M:0	F:0	M:1	F:0	M:0	F:0	M:2	F:0
線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	0
脊椎骨　検査例数	M:1	F:0	M:0	F:0	M:1	F:0	M:1	F:0
軟骨肉腫	0	0	0	0	1	0	1	0
骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0

M：雄、F：雌、/：該当なし

投与量（mg/kg）	0（対照）		10		30		100	
動物数	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
病理組織学的検査－腫瘍性変化								
前肢　検査例数	M:3	F:0	M:1	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0
扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫、悪性	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔　検査例数	M:0	F:0	M:0	F:1	M:1	F:1	M:0	F:1
扁平上皮癌	0	0	0	1	1	1	0	1
由来不明　検査例数	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:0	M:0	F:0
脊索腫	0	0	0	0	1	0	0	0
口蓋　検査例数	M:0	F:0	M:1	F:0	M:0	F:0	M:0	F:1
扁平上皮癌	0	0	1	0	0	0	0	0
三叉神経　検査例数	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:0	M:0	F:0
神経鞘腫、悪性	0	0	0	0	1	0	0	0
ジンバル腺　検査例数	M:2	F:1	M:0	F:0	M:2	F:0	M:0	F:1
腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
腺癌	1	1	0	0	2	0	0	1

M：雄、F：雌

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

（1/4）

被験物質：selexipag

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 （CTD 記載箇所）
ラット Crl:CD(SD)	強制経口 （0.5%メチルセルロース水溶液）	G7～17	0, 20, 60, 180	8	≧20：筋緊張の減少、潮紅（耳介、四肢）、生存胎児体重の低値 ≧60：腹臥/横臥位、体重増加抑制、摂餌量の低値 180：流涙、体温低下、軟便、体重減少、G14 までに全例死亡	[redacted]-[redacted]054 （4.2.3.5.2-1、参考資料）
ウサギ Kbl:NZW	強制経口 （0.5%メチルセルロース水溶液）	5 日間	（実験 1）100 （実験 2）3, 10, 30	3	（実験 1） 100：潮紅（耳介、眼瞼、口唇）、呼吸数の増加、活動性低下、軟便、便量の減少 投与 2 日に全例死亡 耳介の血管周囲の赤紫色、胸腺及び肺の暗赤色、肝臓及び腎臓の退色、 皮下出血（腹部乳腺領域並びに背部） （実験 2） ≧10：潮紅（耳介）、呼吸数の増加 30：潮紅（眼瞼、口唇）、被毛の汚れ（肛門周囲）、軟便、便量の減少、肛門周囲ゼリー状物の付着、体重の減少、摂餌量の減少、肝臓の退色	[redacted]-[redacted]055 （4.2.3.5.2-3、参考資料）

G：妊娠日齢（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）

（2/4）

動物種/系統	投与方法 （溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見			試験番号 （CTD 記載箇所）
ウサギ Kbl:NZW （続き）	強制経口 （0.5%メチルセルロース水溶液）	5 日間	（実験 1）100 （実験 2）3, 10, 30	3	トキシコキネティクス [a] セレキシパグ C_{max}（μg/mL）			[redacted]-[redacted]055 （4.2.3.5.2-3、参考資料）
						Day 1	Day 5	
					3	BLQ.	BLQ.	
					10	0.0406	0.0529	
					30	1.01	1.08	
					100	10.0	/	
					$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）			
						Day 1	Day 5	
					3	0	0	
					10	0.0378	0.0306	
					30	0.967	1.19	
					100	11.0[b]	/	
					MRE-269 C_{max}（μg/mL）			
						Day 1	Day 5	
					3	0.323	0.240	
					10	1.26	0.833	
					30	3.82	3.64	
					100	18.0	/	
					$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）			
						Day 1	Day 5	
					3	1.37	0.656	
					10	7.85	3.59	
					30	27.0	11.3	
					100	65.3[b]	/	

BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満、/：該当なし

a：3 例の平均値、b：投与 2 日に全例が死亡し、Day1 の投与後 24 時間の採血ができなかったため $AUC_{0\text{-}8hr}$。

（3/4）

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td>ウサギ
Kbl:NZW</td><td>強制経口
（0.5%メチルセルロース水溶液）</td><td>G6～18</td><td>0, 3, 10, 30</td><td>6</td><td>≧10：潮紅（耳介、眼瞼、口唇）
30：体重の減少、摂餌量の減少、呼吸数の増加、肛門周囲の被毛の汚れ、便量の減少

トキシコキネティクス [a]
セレキシパグ
C_{max}（μg/mL）
<table>
<tr><td></td><td>G6</td><td>G18</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0.0222</td><td>0.0206</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0.328</td><td>0.338</td></tr>
<tr><td>30</td><td>0.921</td><td>2.65</td></tr>
</table>
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）
<table>
<tr><td></td><td>G6</td><td>G18</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0.0111</td><td>0.0103</td></tr>
<tr><td>10</td><td>0.341</td><td>0.277</td></tr>
<tr><td>30</td><td>1.21</td><td>2.06</td></tr>
</table>
MRE-269
C_{max}（μg/mL）
<table>
<tr><td></td><td>G6</td><td>G18</td></tr>
<tr><td>3</td><td>0.441</td><td>0.291</td></tr>
<tr><td>10</td><td>1.78</td><td>1.42</td></tr>
<tr><td>30</td><td>4.45</td><td>5.30</td></tr>
</table>
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）
<table>
<tr><td></td><td>G6</td><td>G18</td></tr>
<tr><td>3</td><td>1.60</td><td>1.30</td></tr>
<tr><td>10</td><td>7.40</td><td>5.28</td></tr>
<tr><td>30</td><td>25.8</td><td>17.3</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]056
（4.2.3.5.2-4、参考資料）</td></tr>
</table>

G：妊娠日齢（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）
a：3 例の平均値。

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
（溶媒/投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号
（CTD 記載箇所）</th></tr>
<tr><td>イヌ
Beagle</td><td>強制経口
（0.5%メチルセルロース水溶液）</td><td>4 週間</td><td>0, 1, 2, 4</td><td>0（対照群）
M:4 F:4

1, 2, 4 mg/kg
投与群
M:2 F:2</td><td>セレキシパグ投与による異常は認められなかった
トキシコキネティクス [a]
セレキシパグ
C_{max}（μg/mL）
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>1</td><td>0.885</td><td>0.714</td><td>0.772</td><td>0.757</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1.18</td><td>1.27</td><td>2.29</td><td>2.46</td></tr>
<tr><td>4</td><td>4.72</td><td>2.81</td><td>3.27</td><td>2.58</td></tr>
</table>
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>1</td><td>1.61</td><td>1.86</td><td>1.24</td><td>1.49</td></tr>
<tr><td>2</td><td>2.97</td><td>2.72</td><td>3.66</td><td>3.92</td></tr>
<tr><td>4</td><td>9.67</td><td>8.04</td><td>9.26</td><td>4.83</td></tr>
</table>
MRE-269
C_{max}（μg/mL）
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>1</td><td>2.02</td><td>1.08</td><td>1.99</td><td>1.13</td></tr>
<tr><td>2</td><td>4.45</td><td>1.73</td><td>4.02</td><td>3.04</td></tr>
<tr><td>4</td><td>9.72</td><td>4.23</td><td>7.50</td><td>3.12</td></tr>
</table>
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">M</th><th colspan="2">F</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 28</th><th>Day 1</th><th>Day 28</th></tr>
<tr><td>1</td><td>32.0</td><td>9.64</td><td>28.5</td><td>8.04</td></tr>
<tr><td>2</td><td>63.2</td><td>13.1</td><td>62.1</td><td>23.7</td></tr>
<tr><td>4</td><td>115</td><td>25.6</td><td>115</td><td>20.7</td></tr>
</table></td><td>T-12.210
（4.2.3.5.4-1、参考資料）</td></tr>
</table>

M：雄、F：雌、a：1 時点あたり n=1

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

2.6.7.12.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：NS-304 のラットを用いた経口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

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ラット/Crl:CD(SD)	投与期間：	雄	交配前 2 週間＋交配期間＋解剖前日まで	試験番号：	[redacted]-950
入荷時週齢：	11 週齢（雄） 10 週齢（雌）		雌	交配前 2 週間＋交配期間＋妊娠 7 日まで	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.1-1
報告書作成年月日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日				GLP 適用：	適
特記事項：	なし	交尾成立日：		妊娠 0 日		
無毒性量：	F_0 雄雌　一般毒性　6 mg/kg 生殖能　60 mg/kg F1 胚・胎児　60 mg/kg	帝王切開日：		妊娠 14 日		
		投与方法：		強制経口		
		溶媒/投与形態：		0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液		

投与量（mg/kg）		0（対照）	6	20	60
F0 雄	トキシコキネティクス[a]				
	セレキシパグ				
	C_{max}（μg/mL） 投与初日	BLQ.	0.0763	0.174	1.96
	交配前投与最終日	BLQ.	0.208	0.543	1.97
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL） 投与初日	/	0.0777	0.197	5.12
	交配前投与最終日	/	0.160	0.709	4.30
	MRE-269				
	C_{max}（μg/mL） 投与初日	BLQ.	1.36	3.57	14.0
	交配前投与最終日	BLQ.	1.42	3.32	9.79
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL） 投与初日	/	3.22	4.99	64.2
	交配前投与最終日	/	3.65	12.3	48.9
F0 雌	トキシコキネティクス[a]				
	セレキシパグ				
	C_{max}（μg/mL） 投与初日	BLQ.	0.188	0.535	6.38
	交配前投与最終日	BLQ.	0.214	0.574	1.36
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL） 投与初日	/	0.0940	0.621	17.6
	交配前投与最終日	/	0.107	0.502	2.88
	MRE-269				
	C_{max}（μg/mL） 投与初日	BLQ.	1.35	6.12	29.7
	交配前投与最終日	BLQ.	0.978	3.45	11.9
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL） 投与初日	/	3.41	8.52	266
	交配前投与最終日	/	3.00	8.62	47.8

BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満、/：該当なし
a：3 例の平均値、対照群は投与後 1 時間のみ測定。

（1/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	6	20	60
F0 雄	評価動物数	20	20	20	20
	死亡及び瀕死期殺動物数	0	0	0	0
	一般状態				
	潮紅（耳介及び四肢）	0	20	20	20
	筋緊張低下	0	0	10	20
	腹臥/横臥位	0	0	0	6
	体重（g）				
	投与 4 日	482.1	479.6	473.5	454.9**
	投与 15 日（交配前投与期間最終日）	508.1	502.1	498.3	485.9*
	投与 29 日（交配期間最終日）	530.9	524.9	520.7	508.6
	摂餌量（g）				
	投与 2 日	29.1	27.1	22.1**	5.9**
	投与 4 日	30.6	30.7	27.1**	23.1**
	投与 15 日（交配前投与期間最終日）	31.5	30.8	33.3	34.6
	剖検	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）

（2/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	6	20	60
F0 雌	評価動物数	20	20	20	20
	死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	0	0
	一般状態				
	潮紅（耳介及び四肢）	0	19	20	20
	筋緊張低下	0	0	9	16
	腹臥/横臥位	0	0	0	6
	体重（g）				
	投与 4 日	260.9	260.7	260.3	251.8
	投与 15 日（交配前投与期間最終日）	273.7	275.5	266.5	280.2
	妊娠 7 日（投与期間終了日）	307.2	307.1	299.7	303.7
	妊娠 14 日	340.1	342.0	331.9	341.0
	摂餌量（g）				
	投与 2 日	19.1	18.0	13.7**	3.3**
	投与 4 日	21.3	20.2	18.1#	13.2##
	投与 15 日（交配前投与期間最終日）	23.1	22.9	19.5**	21.0
	妊娠 8 日（最終投与翌日）	25.0	25.1	23.6	24.6
	妊娠 14 日	27.2	27.1	25.9	29.8*
	性周期（日）	4.1	4.2	4.7	5.3
	剖検	－	－	－	－
	交尾所要日数（日）	2.3	2.0	2.7	3.3*
	交尾動物数（%）	20 （100.0）	20 （100.0）	20 （100.0）	20 （100.0）
	妊娠動物数（%）	20 （100.0）	19 （95.0）	19 （95.0）	20 （100.0）

－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）、#：P<0.05、##：P<0.01（Dunnett-type rank test）

（3/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	6	20	60
F1 胚・胎児	評価母体数	20	19	19	20
	平均黄体数	16.3	16.0	16.6	16.5
	平均着床数	15.0	15.1	15.3	14.5
	平均着床率（%）	93.0	94.0	93.2	88.2
	平均胚死亡率（%）	5.4	7.5	7.4	7.9
	平均生存胎児数	14.3	13.9	14.2	13.4

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：NS-304 のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ラット/Crl:CD（SD）	投与期間：	妊娠 7～17 日	試験番号：	■-951
交配時週齢：	11～12 週齢	交尾成立日：	妊娠 0 日	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.2-2
報告書作成年月日：	20■ 年 ■ 月 ■ 日	帝王切開日：	妊娠 20 日	GLP 適用：	適
特記事項：	なし	投与方法：	強制経口		
無毒性量：	F_0 雌　一般毒性及び生殖能 6 mg/kg F1 胚・胎児　6 mg/kg	溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液		

投与量（mg/kg）			0（対照）	2	6	20
母体/雌動物	トキシコキネティクス [a]					
	セレキシパグ					
	C_{max}（μg/mL）	妊娠 7 日	BLQ.	0.0176	0.191	1.36
		妊娠 17 日	BLQ.	0.0812	0.207	0.694
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	妊娠 7 日	/	0.00880	0.108	1.27
		妊娠 17 日	/	0.0406	0.156	1.16
	MRE-269					
	C_{max}（μg/mL）	妊娠 7 日	BLQ.	0.238	1.13	6.87
		妊娠 17 日	BLQ.	0.267	1.01	1.77
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	妊娠 7 日	/	0.639	2.78	27.9
		妊娠 17 日	/	0.920	3.35	12.9

BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満、/：該当なし
a：3 例の平均値、対照群は投与後 1 時間のみ測定。

（1/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	2	6	20
母体/雌動物	評価動物数	20	20	20	20
	死亡及び瀕死期殺動物数	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				
	潮紅（耳介）	0	17	20	20
	潮紅（四肢）	0	0	13	20
	筋緊張低下	0	0	0	4
	体重（g）				
	妊娠 8 日	306.5	307.2	303.7	302.2
	妊娠 18 日	391.7	389.4	384.5	371.3*
	摂餌量（g）				
	妊娠 8 日	27.0	26.6	24.0**[a]	21.1**
	妊娠 9 日	27.7	28.4	26.5	23.1**
	妊娠 16 日	31.6	30.4	29.3	28.5*
	妊娠 18 日	32.6	33.0	31.9	31.4
	剖検	－	－	－	－
胎児	評価母体数	20	20	20	20
	平均黄体数	16.0	16.1	15.4	15.2
	平均着床数	15.3	15.5	14.9	14.5
	平均着床率（%）	95.8	96.4	97.3	93.1
	平均胚死亡率（%）	3.5	6.1	6.2	4.8
	平均生存胎児数	14.8	14.5	14.0	13.7

－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）

a：統計学的有意差が認められたが、妊娠 8 日のみに認められた一過性の変化であり、毒性学的意義は低いと判断した。

（2/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	2	6	20
胎児	評価母体数	20	20	20	20
	平均胎児体重（g）				
	雄	4.12	3.96	4.08	3.82**
	雌	3.90	3.80	3.86	3.63**
	胎児の性比（%、雄性率）	53	51	50	50
	胎児の異常				
	外表観察動物数	295	290	279	274
	外表異常が認められた胎児数（%）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）
	内臓観察動物数	141	/	/	134
	内臓異常が認められた胎児数（%）	4 （2.9）	/	/	10 （7.2）
	内臓異常が認められた母動物数（%）	3 （15.0）	/	/	7 （36.8） [a]
	完全内臓逆位（%）	0 （0.0）	/	/	1 （0.7）
	心室中隔欠損（%）	2 （1.4）	/	/	4 （3.1）
	左肺動脈の起始部異常（%）	1 （0.7）	/	/	3 （2.0）
	肝臓分葉異常（%）	1 （0.7）	/	/	1 （0.9）
	腎盂及び尿管の拡張（%）	0 （0.0）	/	/	1 （0.7）
	内臓変異が認められた胎児数（%）	11 （8.2）	/	/	3 （2.5） [#]
	内臓変異が認められた母動物数（%）	10 （50.0）	/	/	3 （15.8） [a]
	胸腺頸部残留（%）	7 （5.1）	/	/	1 （0.7） [#]
	尿管蛇行（%）	2 （1.7）	/	/	1 （1.1）
	臍帯動脈左行（%）	2 （1.4）	/	/	1 （0.8）

/：該当なし

**：P<0.01（Dunnett's test）、#：P<0.05（Wilcoxon's rank sum test）

a：20 mg/kg 投与群の 1 例について、胎児数が 1 匹のため内臓検査は実施しなかった。

（3/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	2	6	20
胎児	評価母体数	20	20	20	20
	骨格観察動物数	154	150	145	140
	骨格異常が認められた胎児数（%）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）
	骨格変異が認められた胎児数（%）	15 （9.8）	14 （9.9）	26 （18.1）	14 （9.9）
	骨格変異が認められた母動物数（%）	9 （45.0）	9 （45.0）	12 （60.0）	9 （45.0）
	波状肋骨（%）	0 （0.0）	1 （0.8）	1 （0.6）	0 （0.0）
	14 肋骨（%）	15 （9.8）	13 （9.1）	25 （17.5）	12 （8.6）
	胸椎椎体骨化核分離（%）	1 （0.7）	0 （0.0）	0 （0.0）	2 （1.3）
	仙椎の腰椎化（%）	1 （0.6）	0 （0.0）	0 （0.0）	0 （0.0）
	骨化観察				
	第 1 胸骨分節骨化（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
	第 2 胸骨分節骨化（%）	100.0	99.2	100.0	100.0
	第 3 胸骨分節骨化（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
	第 4 胸骨分節骨化（%）	100.0	99.2	100.0	100.0
	第 5 胸骨分節骨化（%）	93.1	93.0	91.3	85.6
	第 6 胸骨分節骨化（%）	100.0	99.2	99.2	99.4
	中手骨骨化数				
	右	4.00	4.00	4.00	4.00
	左	4.00	3.99	4.00	4.00
	中足骨骨化数				
	右	4.93	4.84	4.91	4.79
	左	4.96	4.87	4.88	4.83
	仙尾椎骨骨化数	8.45	8.32	8.42	8.27

2.6.7.13.2　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：NS-304 のウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

被験物質：selexipag

動物種/系統：	ウサギ/ Kbl:NZW	投与期間：	妊娠 6～18 日	試験番号：	[redacted]-952
交配開始時週齢：	17～18 週齢	交尾成立日：	妊娠 0 日	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.2-5
報告書作成年月日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	帝王切開日：	妊娠 28 日	GLP 適用：	適
特記事項：	なし	投与方法：	強制経口		
無毒性量：	F0 雌　一般毒性　10 mg/kg 生殖能　30 mg/kg F1 胚・胎児　30 mg/kg	溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液		

投与量（mg/kg）			0（対照）	3	10	30
母体/雌動物	トキシコキネティクス[a]					
	セレキシパグ					
	C_{max}（μg/mL）	妊娠 6 日	BLQ.	0.0197	0.313	1.16
		妊娠 18 日	BLQ.	0.0457	0.208	1.34
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	妊娠 6 日	0	0.0098	0.210	0.943
		妊娠 18 日	0	0.0228	0.144	1.56
	MRE-269					
	C_{max}（μg/mL）	妊娠 6 日	BLQ.	0.419	1.53	5.33
		妊娠 18 日	BLQ.	0.388	0.884	3.66
	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	妊娠 6 日	0	2.19	8.16	24.0
		妊娠 18 日	0	1.15	4.09	13.7

BLQ.：定量下限（0.05 μg/mL）未満
a：3 例の平均値。

（1/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
母体/雌動物	評価動物数	22	21	22	21
	死亡及び瀕死期安楽殺動物数	0	0	0	1（妊娠 7 日）
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
	一般状態				
	潮紅（耳介、眼瞼、口唇）	0	0	22	21
	呼吸数の増加	0	0	0	21
	被毛の汚れ（肛門周囲）[a]	0	0	0	6
	活動性低下	0	0	0	5
	体重（kg）				
	妊娠 6 日	3.39	3.45	3.42	3.44
	妊娠 7 日	3.39	3.44	3.38	3.33
	妊娠 19 日	3.54	3.58	3.52	3.55
	摂餌量（g）				
	妊娠 7 日	135	137	93**[b]	36**
	妊娠 19 日	129	127	125	112
	剖検	—	—	—	—[c]
胎児	評価母体数	22	21	22	20
	平均黄体数	10.3	9.8	8.9	10.0
	平均着床数	8.2	8.0	7.5	8.8
	平均着床率（%）[d]	80.7	82.0	84.0	87.6
	平均胚死亡率（%）[d]	8.2	5.4	12.0	10.4
	平均生存胎児数	7.6	7.6	6.8	8.0

－：特記すべき所見なし、**：P<0.01（Dunnett’s test）
a：妊娠 9 日以降は消失。
b：統計学的有意差が認められたが、軽微な変化であり、かつ妊娠 7 日のみ認められた一過性の変化のため、毒性学的意義は低いと判断した。
c：死亡例では肺及び胸腺が暗赤色調を呈し、胃の粘膜面の暗赤色巣並びに頸部皮下及び腹部乳腺分布領域の皮下出血が認められた。
d：（%）は母動物単位での発現率

（2/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
胎児	評価母体数	22	21	22	20
	平均胎児体重（g、雄/雌）	34.80/33.68	35.98/34.41	36.31/34.89	33.80/33.77
	胎児の性比（%、雄性率）	45	40	51	57
	胎児の異常 [a]				
	外表観察動物数	167	158	147	159
	外表異常が認められた胎児数（%）	0 （0.0）	1 （2.4）	3 （1.8）	0 （0.0）
	内臓観察動物数	167	158	147	159
	内臓異常が認められた胎児数（%）	0 （0.0）	2 （1.0）	1 （0.8）	2 （1.1）
	胆嚢欠損（%）	0 （0.0）	2 （1.0）	1 （0.8）	2 （1.1）
	内臓変異が認められた胎児数（%）	8 （6.1）	4 （2.4）	2 （1.2）	10 （5.1）
	肺分葉異常（%）	3 （2.8）	3 （1.9）	0 （0.0）	3 （1.5）
	右鎖骨下動脈起始異常（%）	5 （3.3）	0 （0.0）	1 （0.5）	1 （0.5）
	右大静脈後尿管（%）	0 （0.0）	1 （0.5）	1 （0.7）	6 （3.1） [#b]
	骨格観察動物数	167	/	/	159
	骨格異常が認められた胎児数（%）	8 （5.8）	/	/	3 （1.5）
	胸骨分節癒合（%）	5 （3.7）	/	/	2 （1.0）
	肋骨分岐（%）	1 （1.1）	/	/	1 （0.5）
	肋骨癒合（%）	1 （1.1）	/	/	0 （0.0）
	胸椎骨弓欠損（%）	0 （0.0）	/	/	1 （0.5）
	腰椎弓欠損（%）	1 （0.5）	/	/	0 （0.0）
	腰椎の半椎（%）	1 （0.5）	/	/	0 （0.0）
	尾椎位置不正（%）	1 （0.5）	/	/	1 （0.5）

/：該当なし

#：P<0.05（Wilcoxon’s rank sum test）

a：（%）は母動物単位での発現率

b：統計学的有意差が認められたが、背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

（3/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
胎児	評価母体数	22	21	22	20
	骨格変異が認められた胎児数（%）	7 （4.3）	/	/	10 （5.5）
	頸肋（%）	1 （0.9）	/	/	3 （1.8）
	胸骨分節不対照（%）	1 （1.1）	/	/	1 （0.5）
	胸骨分節分離（%）	1 （0.4）	/	/	2 （1.0）
	距骨骨化不全（%）	4 （1.8）	/	/	4 （2.2）
	13 肋骨が認められた胎児数（%）	128 （76.6）	/	/	117 （74.4）
	骨化観察				
	第 1 胸骨分節骨化（%）	100.0	/	/	100.0
	第 2 胸骨分節骨化（%）	100.0	/	/	100.0
	第 3 胸骨分節骨化（%）	100.0	/	/	100.0
	第 4 胸骨分節骨化（%）	100.0	/	/	100.0
	第 5 胸骨分節骨化（%）	83.2	/	/	72.9
	第 6 胸骨分節骨化（%）	82.0	/	/	71.5
	前肢中手骨骨化数（右/左）	4.80/4.81	/	/	4.77/4.78
	前肢基節骨骨化数（右/左）	4.95/4.95	/	/	4.97/4.96
	前肢中節骨骨化数（右/左）	3.63/3.62	/	/	3.46/3.47
	前肢末節骨骨化数（右/左）	5.00/5.00	/	/	5.00/5.00
	後肢中足骨骨化数（右/左）	4.00/4.00	/	/	4.00/4.00
	後肢基節骨骨化数（右/左）	4.00/4.00	/	/	4.00/4.00
	後肢中節骨骨化数（右/左）	3.96/3.96	/	/	3.93/3.95
	後肢末節骨骨化数（右/左）	4.00/4.00	/	/	4.00/4.00
	仙尾椎骨骨化数	19.57	/	/	19.56

/：該当なし
（%）は母動物単位での発現率

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

2.6.7.14.1　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名：NS-304 のラットを用いた経口投与による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：selexipag

動物種/系統：	ラット/Crl:CD(SD)	投与期間：	妊娠 7 日～授乳 20 日	試験番号：	[redacted]-1048
交配時週齢：	11～12 週齢	交尾成立日：	妊娠 0 日	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.3-1
報告書作成年月日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
特記事項：	なし	溶媒/投与形態：	0.5 %メチルセルロース水溶液/懸濁液		
無毒性量：	F_0 雌　一般毒性　6 mg/kg F_0 雌　生殖能　20 mg/kg F_1 雌雄　20 mg/kg	同腹児数の調整/非調整：	雌雄各 4 匹に調整		

投与量（mg/kg）		0（対照）	2	6	20
トキシコキネティクス [a]					
セレキシパグ					
C_{max}（μg/mL）	妊娠 7 日	BLQ.	BLQ.	0.283	1.51
	授乳 20 日	BLQ.	BLQ.	0.283	0.867
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	妊娠 7 日	/	0	0.164	1.36
	授乳 20 日	/	0	0.193	1.17
MRE-269					
C_{max}（μg/mL）	妊娠 7 日	BLQ.	0.255	1.49	9.69
	授乳 20 日	BLQ.	0.175	0.702	1.92
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	妊娠 7 日	/	0.873	4.02	33.8
	授乳 20 日	/	0.236	2.46	9.56

BLQ.：定量下限（0.0500 μg/mL）未満、/：該当なし
a：3 例の平均値、対照群は投与後 1 時間のみ測定。

（1/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	2	6	20
F0 雌	評価動物数	20	20	20	20
	妊娠動物数	18	20	19	20
	一般状態				
	潮紅（耳介）	0	18	19	20
	潮紅（四肢）	0	0	18	20
	筋緊張低下	0	0	0	4
	体重（g）				
	妊娠 8 日	295	296	293	293
	妊娠 20 日	406	401	405	386
	授乳 21 日	327	335	334	322
	摂餌量（g）				
	妊娠 8 日	26	25	23*[a]	21**
	妊娠 11 日	27	26	26	22**
	妊娠 14 日	26	26	26	23**
	妊娠 20 日	24	24	24	24
	授乳 21 日	66	65	71	71
	剖検	－	－	－	－
	平均妊娠期間（日）	22.0	22.0	21.9	22.1
F1 出生児（離乳前）	評価母体数	18	20	19	20
	平均着床痕数	15.1	13.8	15.2	14.2
	平均死産児率（%）	0.0	0.4	1.5	1.0
	平均出生児数	14.5	12.6	14.3	13.5
	平均出生率（%）	96.5	90.8	94.6	95.2

－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）

a：統計学的有意差が認められたが、妊娠 8 日のみ認められた一過性の変化であり、体重推移に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

（2/3）

投与量（mg/kg）			0（対照）	2	6	20
F1 出生児（離乳前）	性比（%、雄性率）		52	50	56	49
	生存性 [a]	生後 4 日生存率（%）	98.3	94.3	98.2	98.7
		生後 21 日離乳率（%）	100.0	99.4	100.0	100.0
	体重（g）	出生日（雄/雌）	6.4/6.0	6.5/6.1	6.4/6.0	6.6/6.2
		生後 21 日（雄/雌）	51.8/49.3	52.1/49.5	53.0/51.6	50.9/49.1
	外表分化					
	耳介展開	生後 4 日（%）	100.0	98.3	99.6	100.0
	切歯萌出	生後 11 日（%）	36.8	48.0	38.8	47.2
		生後 14 日（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
	眼瞼開裂	生後 14 日（%）	71.5	61.5	61.8	73.0
		生後 17 日（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
	感覚・反射機能検査					
	正向反射	生後 10 日（sec.、雄/雌）	2.0/1.9	1.7/2.5	1.6 [b]/1.7	1.4/1.7
	自由落下反射	生後 20 日（%、雄/雌）	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/97.3	97.5/97.5
	瞳孔反射	生後 21 日（%、雄/雌）	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Preyer 反射	生後 21 日（%、雄/雌）	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	疼痛反射	生後 21 日（%、雄/雌）	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
F1 出生児（離乳後）	体重（g）	生後 28 日（雄/雌）	93/84	94/84	93/87	93/84
		生後 70 日（雄/雌）	427/253	429/256	425/248	421/246
	外表分化					
	陰茎亀頭包皮分離（%）	生後 42 日	83.3	47.5##	47.4##	57.5#
		生後 49 日	100.0	100.0	100.0	100.0
	膣開口（%）	生後 35 日	88.9	89.5	81.1	85.0
		生後 42 日	100.0	100.0	100.0	100.0

#：P<0.05、##：P<0.01（Chi-square test）
a：授乳 4 日に母体当りの出生児数が最大 8 例となるように間引きした。
b：反応が認められなかった 1 例を集計から除外した。

（3/3）

投与量（mg/kg）		0（対照）	2	6	20
F1 出生児（離乳後）	行動検査				
	オープンフィールド検査	－	－	－	－
	複式水 T 迷路検査	－	－	－	－
	生殖機能検査				
	評価動物数	18	20	19	20
	平均交配日数（日）	3.2	2.2	3.3	3.7
	交尾動物数[a]（%）	16 （88.9）	20 （100.0）	19 （100.0）	19 （95.0）
	受胎動物数[b]（%）	16 （100.0）	19 （95.0）	19 （100.0）	19 （100.0）
	剖検	－	－	－	－
F1 母動物	母体数	16	19	19	19
	体重（g）				
	妊娠 0 日	280	290	287	271
	妊娠 14 日	343	356	356	344
	平均黄体数	14.1	15.2	15.6*[c]	15.6*[c]
	平均着床数	13.3	14.7	14.9*[c]	15.2*[c]
	平均着床率（%）	94.3	96.9	96.2	97.9
	平均胚死亡率（%）	7.6	8.8	3.2	6.3
	平均生存胎児数	12.3	13.4	14.5**[c]	14.3*[c]

－：特記すべき所見なし

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）

a：（交尾動物数/評価動物数）×100、b：（受胎動物数/交尾動物数）×100

c：統計学的有意差が認められたが、背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

2.6.7.15　生殖発生毒性試験：新生児を用いた試験

2.6.7.15.1　反復投与毒性試験（幼若イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験）

報告書の題名：ACT-293987 - Juvenile up to 39-week toxicity study in the beagle dog by the oral (gavage) route

被験物質：selexipag

動物種/系統：	イヌ/Beagle	投与期間：	13 週間、26 週間、39 週間	試験番号：	T-12.357
投与開始日齢：	27～32 日齢	休薬期間：	なし	CTD における記載箇所：	4.2.3.5.4-2
初回投与年月日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	投与方法：	強制経口	GLP 適用：	適
		溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液		
特記事項：	13 週間投与群、26 週間投与群、39 週間投与群から構成。				
無毒性量：	1 mg/kg 未満				

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		6/4[e]	
性		M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス									
セレキシパグ									
C_{max}（μg/mL）	投与初日[a]	BLQ.	BLQ.	0.578	0.708	3.02	1.54	7.30[f] / 3.12[g]	6.99[f] / 3.19[g]
	投与 13 週[b]	[h]	BLQ.	0.509	0.435	2.56	1.85	3.58	3.86
	投与 26 週[c]	BLQ.	BLQ.	1.19	1.12	3.48	3.35	6.57	5.59
	投与 39 週[d]	BLQ.	BLQ.	1.76	1.15	2.77	2.95	6.17	3.61
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日[a]	0	0	1.26	1.41	6.37	4.58	13.1[f] / 8.19[g]	10.9[f] / 10.0[g]
	投与 13 週[b]	[h]	0	1.18	1.10	4.84	3.97	7.66	7.68
	投与 26 週[c]	0	0	2.36	2.33	8.27	7.19	13.2	8.45
	投与 39 週[d]	0	0	2.92	2.66	7.27	6.03	12.5	8.10
MRE-269									
C_{max}（μg/mL）	投与初日[a]	BLQ.	BLQ.	0.982	1.26	5.36	4.81	5.59[f] / 5.73[g]	5.92[f] / 5.57[g]
	投与 13 週[b]	[i]	BLQ.	0.773	0.884	3.51	3.51	5.35	4.32
	投与 26 週[c]	BLQ.	BLQ.	2.11	1.90	5.23	5.29	6.20	5.60
	投与 39 週[d]	BLQ.	BLQ.	1.94	1.90	6.51	5.33	5.60	6.47
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日[a]	0	0	13.3	15.8	70.7	63.8	89.8[f] / 71.2[g]	83.0[f] / 79.9[g]
	投与 13 週[b]	[i]	0	6.77	6.47	25.0	25.2	34.7	36.3
	投与 26 週[c]	0	0	20.9	14.3	55.2	52.8	57.0	48.7
	投与 39 週[d]	0	0	16.4	13.0	44.7	45.4	48.8	50.3

M：雄、F：雌、BLQ.：定量下限（0.00200 μg/mL）未満、/：該当なし

a：対照群は 3～6 例の平均値、1 mg/kg 投与群は 6 例の平均値、3 mg/kg 投与群は 6 例の平均値、4 mg/kg 投与群は 2 例の平均値、6 mg/kg 投与群は 2 例の平均値。

b：対照群は 3～6 例の平均値、1 mg/kg 投与群は 5～6 例の平均値、3 mg/kg 投与群は 6 例の平均値、4 mg/kg 投与群は 2～4 例の平均値。

c：対照群は 3～6 例の平均値、1 mg/kg 投与群は 3～4 例の平均値、3 mg/kg 投与群は 4 例の平均値、4 mg/kg 投与群は 1 例の値または 2 例の平均値。

d：対照群は 3～6 例の平均値、1 mg/kg 投与群は 1 例の値または 2 例の平均値、3 mg/kg 投与群は 2 例の平均値、4 mg/kg 投与群は 1 例の値または 2 例の平均値。

e：13 週間投与群の投与量は 4 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 6 mg/kg（投与 7 週から 4 mg/kg）

f：39 週間投与群の測定データ、g：13 週間投与群の測定データ

h：2 例でわずかに検出（0.00203～0.0127 μg/mL）、i：2 例でわずかに検出（0.00436～0.0275 μg/mL）

（1/4）

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		6/4[a]	
動物数	（13 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
	（26 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	/	/
	（39 週間投与群）	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
死亡及び瀕死期安楽殺動物数、［ ］はセレキシパグ投与との関連性無し									
	（13 週間投与群）	0	0	0	0	0	0	0	0
	（26 週間投与群）	0	0	0	0	0	0	/	/
	（39 週間投与群）	0［1］[b]	0	0［1］[c]	0	0	0	1[d]［1］[e]	1[d]
体重（kg）投与 91 日	（13 週間投与群）	7.40	6.63	7.00	6.08	7.15	6.50	6.98	6.00
	（26 週間投与群）	7.15	6.73	7.23	5.43**	6.93	5.28**	/	/
	（39 週間投与群）	6.66	6.05	6.03	5.48	7.95	6.55	7.50	4.57*
投与 182 日	（26 週間投与群）	9.30	8.75	9.25	8.15	9.85	7.65	/	/
	（39 週間投与群）	9.54	8.72	9.07	7.88	9.95	8.63	10.15	6.93*
投与 273 日	（39 週間投与群）	10.84	9.78	9.90	9.25	10.10	9.25	11.10	7.80
摂餌量		－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態（発現例数）									
皮膚の赤色化	（13 週間投与群）	0	0	0	0	0	0	0	0
	（26 週間投与群）	0	0	3	1	0	0	/	/
	（39 週間投与群）	0	1	1	1	2	1	0	2
脱毛	（13 週間投与群）	0	1	1	1	3	3	1	2
	（26 週間投与群）	0	0	3	0	0	0	/	/
	（39 週間投与群）	0	0	1	1	2	1	2	2
離乳後発達　発情遅延	（39 週間投与群）	/	－	/	－	/	＋	/	＋
成長（脛骨長、立位肩高）、四肢機能		－	－	－	－	－	－	－	－

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、＋：所見あり、/：該当なし

a：13 週間投与群の投与量は 4 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 6 mg/kg（投与 7 週から 4 mg/kg）

b：気管支肺炎のため、投与 2 週に瀕死期安楽殺処分した。c：投与過誤のため、投与 5 週に瀕死期安楽殺処分した。

d：腸重積のため、投与 2 週に雄 1 例が死亡し、投与 6 週に雌 1 例を瀕死期安楽殺処分した。e：寄生虫性腸炎のため、投与 5 週に瀕死期安楽殺処分した。

*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）

(2/4)

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		6/4[a]	
動物数	（13 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
	（26 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	/	/
	（39 週間投与群）	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
骨バイオマーカー		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量									
副腎　実重量（g）	（13 週間投与群）	0.7843	0.8478	0.8263	0.8178	0.9883	0.8733	0.9965	0.8213
	（26 週間投与群）	1.1605	1.1260	1.1973	0.9733	1.1773	1.1575	/	/
	（39 週間投与群）	1.1830	1.2792	1.2687	1.2623	1.3985	1.4418	1.5365	1.6160*
比体重値（%）	（13 週間投与群）	0.01083	0.01273	0.01193	0.01405	0.01405*	0.01400	0.01463*	0.01413
	（26 週間投与群）	0.01250	0.01305	0.01308	0.01233	0.01188	0.01503	/	/
	（39 週間投与群）	0.01134	0.01338	0.01277	0.01393	0.01463	0.01588	0.01415	0.02190**
胸腺　実重量（g）	（13 週間投与群）	16.0938	12.9140	14.8883	12.1380	15.9018	11.7973	8.5030*	11.3868
	（26 週間投与群）	7.1743	5.1473	6.0243	7.1043	5.2713	5.4763	/	/
	（39 週間投与群）	8.2350	6.5722	7.0520	5.8808	4.0325*	5.7493	7.8595*	5.4307
比体重値（%）	（13 週間投与群）	0.22448	0.19985	0.21978	0.22095	0.23803	0.18610	0.12645	0.19653
	（26 週間投与群）	0.07625	0.05858	0.06598	0.08948	0.05368	0.07288	/	/
	（39 週間投与群）	0.07830	0.06812	0.07090	0.06015	0.04085*	0.06105	0.07265*	0.06827
子宮　実重量（g）	（39 週間投与群）	/	14.7682	/	14.6638	/	2.9543**	/	3.7033*
比体重値（%）	（39 週間投与群）	/	0.14775	/	0.16570	/	0.03243*	/	0.04450*
卵巣　実重量（g）	（39 週間投与群）	/	3.0910	/	3.2253	/	1.7095	/	1.5117
比体重値（%）	（39 週間投与群）	/	0.03178	/	0.03720	/	0.01890	/	0.01943
剖検	（39 週間投与群）								
回腸/空腸：重積		0	0	0	0	0	0	1（死亡例）	1（瀕死期例）
皮膚：暗色化･汚れ/毛の塊/脱毛		0	0	0	0	2	1	0	3

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし、/：該当なし

*：P<0.05,**：P<0.01（Dunnett's test）

a：13 週間投与群の投与量は 4 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 6 mg/kg（投与 7 週から 4 mg/kg）

（3/4）

投与量（mg/kg/）			0（対照）		1		3		6/4[a]	
動物数	（13 週間投与群）		M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
	（26 週間投与群）		M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	/	/
	（39 週間投与群）		M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
病理組織学的検査例数	（13 週間投与群）		M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
	（26 週間投与群）		M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	/	/
	（39 週間投与群）		M:5	F:6	M:3	F:4	M:4	F:4	M:2	F:3
大腿骨：骨形成亢進[b]										
（13 週間投与群）		±	0	0	0	0	2	2	1	2
（26 週間投与群）		±	0	0	0	0	2	3	/	/
		+	0	0	0	0	1	1	/	/
（39 週間投与群）		±	0	0	2	0	3	1	0	1
		+	0	0	0	0	1	3	2	0
骨端成長板の閉鎖の遅延										
（39 週間投与群）		完全閉鎖	4	6	2	4	2	3	1	2
		部分閉鎖	1	0	0	0	0	1	0	0
		未閉鎖	0	0	1	0	2	0	1	1
脛骨：骨端成長板の閉鎖の遅延										
（39 週間投与群）		完全閉鎖	3	6	0	4	2	3	0	0
		部分閉鎖	1	0	2	0	0	0	0	1
		未閉鎖	1	0	1	0	2	1	2	2

M：雄、F：雌、/：該当なし

±：minimal、+：slight

a：13 週間投与群の投与量は 4 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 6 mg/kg（投与 7 週から 4 mg/kg）

b：骨梁の増加を伴った骨幹緻密骨の肥厚として観察された。

(4/4)

投与量（mg/kg）		0（対照）		1		3		6/4[a]	
動物数	（13 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
	（26 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	/	/
	（39 週間投与群）	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
病理組織学的検査例数	（13 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
	（26 週間投与群）	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	/	/
	（39 週間投与群）	M:5	F:6	M:3	F:4	M:4	F:4	M:2	F:3
胸骨骨髄：脂肪細胞の量									
（13 週間投与群）	±	2	1	1	0	1	1	2	3
	+	1	3	3	4	3	3	2	1
	++	1	0	0	0	0	0	0	0
（26 週間投与群）	±	0	0	0	0	1	2	/	/
	+	2	2	2	3	0	0	/	/
	++	2	2	2	1	0	0	/	/
（39 週間投与群）	±	0	0	0	2	2	0	0	0
	+	2	2	1	1	0	0	0	0
	++	1	3	2	1	0	0	0	0
	+++	2	0	0	0	0	0	0	0
卵巣（39 週間投与群）：黄体		/	4	/	4	/	0	/	0
前胞状卵胞		/	2	/	0	/	4	/	3
皮膚（頚腹部）：慢性皮膚炎									
（39 週間投与群）	±	2/5[b]	5/6[b]	/	/	0/2[b]	0/1[b]	/	0/3[b]
	+	0/5[b]	1/6[b]	/	/	0/2[b]	0/1[b]	/	1/3[b]
	++	0/5[b]	0/6[b]	/	/	1/2[b]	1/1[b]	/	1/3[b]
	+++	0/5[b]	0/6[b]	/	/	1/2[b]	0/1[b]	/	1/3[b]

M：雄、F：雌、/：該当なし

±：minimal、+：slight、++：moderate、+++：marked。

a：13 週間投与群の投与量は 4 mg/kg、39 週間投与群の投与量は 6 mg/kg（投与 7 週から 4 mg/kg）

b：発現例数/検査対象例数

2.6.7.16　局所刺激試験

2.6.7.16.1　ウサギ局所刺激性試験

報告書の題名：ACT-293987: Local Tolerability Study in Rabbits – Intravenous and Paravenous Application

被験物質：selexipag

動物種/系統	投与方法 [a]	投与液濃度（μg/mL）	投与量	性別及び一群の動物数	結果	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
ウサギ New Zealand White	静脈内又は静脈周囲	0（対照）, 8, 40	静脈内：10 mL/20 min 静脈周囲：0.5 mL/25 sec	雄：1 雌：2	局所刺激性を示す変化なし	適	T-12.570	4.2.3.6-1

a：右耳にはセレキシパグを、左耳には溶媒（生理食塩水）を投与した。

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　毒性発現の機序に関する試験

2.6.7.17.1.1　肝薬物代謝酵素及び甲状腺関連ホルモンに対する影響検討試験

報告書の題名：Effects of NS-304 (MRE-304) on Liver Drug Metabolizing Enzymes and Thyroid Hormones in Mice

被験物質：selexipag

動物種/系統：	マウス/B6C3F1/Crlj	投与期間：	28 日間	試験番号：	TX10737
投与開始週齢：	10 週齢	投与方法：	強制経口	CTD における記載箇所：	4.2.3.7.3-1
初回投与年月日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雌）			GLP 適用：	適
溶媒/投与形態：	0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁				
対照群の処置：	0.5%メチルセルロース水溶液				
特記事項：	なし				

投与量（mg/kg）		62.5		400	
性		M	F	M	F
トキシコキネティクス [a]					
セレキシパグ					
C_{max}（μg/mL）	投与初日	6.68	10.8	35.5	61.0
	投与 28 日	4.32	5.94	13.9	35.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	7.42	8.39	180	150
	投与 28 日	4.27	6.43	37.4	59.0
MRE-269					
C_{max}（μg/mL）	投与初日	6.18	6.10	18.8	20.3
	投与 28 日	3.93	3.61	12.2	15.1
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg·hr/mL）	投与初日	9.65	7.89	175	125
	投与 28 日	5.17	5.43	35.0	37.8

M：雄、F：雌、
a：3 例の平均値、有効数字 3 桁で表示。対照群、125 mg/kg 投与群、250 mg/kg 投与群は投与後 2 時間のみ測定、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は算出せず。

（1/2）

投与量（mg/kg）		0（対照）		62.5		125		250		400	
動物数		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
最終体重	（g）	28.68	26.41	29.10	26.53	29.64	26.41	29.63	26.09	29.78	26.25
肝臓重量	（g）	1.426	1.384	1.489	1.411	1.490	1.393	1.586**	1.442	1.755**	1.544**
相対肝臓重量	（%）	4.972	5.240	5.113	5.320	5.027	5.271	5.350**	5.528*	5.893**	5.880**
肝ミクロソームタンパク											
	（mg protein/mL）	13.6	16.0	12.9	14.6*	14.3	14.7*	14.3	15.1	15.9**	15.9
	（mg protein/g liver）	28.5	33.7	27.5	30.6**	30.3	31.2*	30.7	32.1	33.7**	33.7
シトクロム P450											
	（nmol/mg protein）	0.759	0.629	0.855	0.719**	0.935**	0.758**	1.10**	0.914**	1.25**	1.23**
	（nmol/g liver）	21.5	21.2	23.4	22.0	28.4##	23.7	33.8##	29.3**	42.0##	41.3**
	（nmol/total liver）	30.7	29.3	34.8	31.0	42.3**	32.9#	53.4**	42.2##	73.6**	63.9##
7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化酵素											
	（pmol/mg protein/min）	103	91.1	121##	112##	150##	132##	202##	188##	234##	288##
	（nmol/g liver/min）	2.95	3.07	3.33	3.40#	4.56**	4.12##	6.17**	6.02##	7.83**	9.68##
	（nmol/total liver/min）	4.19	4.25	4.95	4.80#	6.78**	5.72##	9.75**	8.67##	13.7**	15.0##
テストステロン 6β-水酸化酵素											
	（nmol/mg protein/min）	1.59	2.11	1.83	2.49**	2.11**	2.69**	2.83**	3.22**	3.03**	3.65**
	（nmol/g liver/min）	45.3	71.0	50.2	75.8	63.9**	83.8**	86.6**	103**	102**	123**
	（nmol/total liver/min）	64.3	98.2	74.5#	107	95.0##	117**	137##	149**	178##	190**

M：雄、F：雌
*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett's test）
#：P<0.05、##：P<0.01（Steel's test）

（2/2）

投与量（mg/kg）	0（対照）		62.5		125		250		400	
動物数	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
テストステロン 16β-水酸化酵素										
（nmol/mg protein/min）	0.324	0.198	0.408##	0.279##	0.474##	0.382##	0.649##	0.640##	0.706##	1.02##
（nmol/g liver/min）	9.22	6.68	11.2*	8.51##	14.3**	11.9##	19.8**	20.5##	23.7**	34.5##
（nmol/total liver/min）	13.1	9.22	16.7*	12.0##	21.4**	16.5##	31.4**	29.5##	41.5**	53.3##
T_4 UDP-グルクロン酸転移酵素										
（pmol/mg protein/min）	3.56	4.49	3.80	5.08	3.77	5.19*	4.24	5.79**	4.77##	6.64**
（nmol/g liver/min）	0.102	0.151	0.104	0.156	0.114	0.162	0.130**	0.185**	0.160**	0.224**
（nmol/total liver/min）	0.144	0.209	0.156	0.219	0.170	0.225	0.205**	0.267**	0.280**	0.346**
T_3 （ng/mL）	0.50	0.50	0.54	0.55	0.50	0.48	0.61	0.67**	0.85##	0.68**
T_4 （ng/mL）	27.4	25.4	27.3	23.3	26.7	25.0	25.8	25.7	29.2	23.7
TSH （ng/mL）	1.68	1.02	1.95	1.55	2.41	1.05	2.52*	1.31	2.72**	1.50

M：雄、F：雌
*：P<0.05、**：P<0.01（Dunnett’s test）
#：P<0.05、##：P<0.01（Steel’s test）

2.6.7.17.2　代謝物の毒性試験

2.6.7.17.2.1 MRE-269 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-269 の細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：MRE-269

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：	TX-1298
菌株：	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	プレート数：	2	CTD における記載箇所：	4.2.3.7.5-1
代謝活性化系：	S9mix（ラット肝 S9）			GLP 適用：	適
溶媒：	DMSO（被験物質）、注射用蒸留水/DMSO（陽性対照）			処理年月：	20[redacted] 年 [redacted] 月
処理：	プレインキュベーション法で 48 時間				
細胞毒性：	5000 μg/plate で菌の生育阻害あり				
遺伝毒性：	なし				

（1/2）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	用量設定試験 ：復帰変異数（コロニー数/plate、平均値）				
			TA 100	TA 1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	96	8	17	16	8
	MRE-269	1.22	88	8	19	16	5
		4.88	101	4	13	13	7
		19.53	101	6	15	13	2
		78.13	95	8	21	12	3
		312.5	103	5	17	10	7
		1250	78	4	15	14	2
		5000	44[b]	6	19	16	6
	AF-2	0.01	535	N.A.	85	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	340	N.A.
	NaN_3	0.5	N.A.	297	N.A.	N.A.	N.A.
	9AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	818
代謝活性化あり	溶媒対照（DMSO）	0	111	11	26	26	12
	MRE-269	1.22	122	6	21	21	9
		4.88	94	5	20	17	8
		19.53	97	7	24	20	9
		78.13	102	10	21	27	9
		312.5	104	6	24	25	7
		1250	94	6	26	21	6
		5000[a]	55[b]	7	23	20	5
	2AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	348	N.A.
		1	1292	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	278	N.A.	N.A.	307
		10	N.A.	N.A.	468	N.A.	N.A.

a：沈殿が認められた、b：生育阻害、N.A.：実施せず。
AF-2：2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3：sodium azide、9AA：9-aminoacridine、2AA：2-aminoanthracene

（2/2）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	本試験 ：復帰変異数（コロニー数/plate、平均値）				
			TA 100	TA 1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	87	7	21	16	6
	MRE-269	78.13	90	11	17	14	6
		156.25	85	7	19	11	4
		312.5	95	5	21	17	5
		625	92	10	17	15	6
		1250	83	7	12	9	2
		2500	69	5	22	11	3
		5000	29[b]	11	18	8	3
	AF-2	0.01	533	N.A.	84	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	335	N.A.
	NaN_3	0.5	N.A.	345	N.A.	N.A.	N.A.
	9AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	946
代謝活性化あり	溶媒対照（DMSO）	0	107	9	19	28	11
	MRE-269	78.13	99	7	23	26	5
		156.25	97	7	26	23	11
		312.5	106	9	31	21	13
		625	98	11	25	16	5
		1250	84	6	21	23	9
		2500	98	6	14	12	6
		5000[a]	37[b]	8	15	14	6
	2AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	315	N.A.
		1	1183	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	272	N.A.	N.A.	311
		10	N.A.	N.A.	528	N.A.	N.A.

a：沈殿が認められた、b：生育阻害、N.A.：実施せず。

AF-2：2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3：sodium azide、9AA：9-Aminoacridine、2AA：2-aminoanthracene

2.6.7.17.2.2 MRE-269 の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：MRE-269 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：MRE-269

試験の種類：	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	独立して実施した試験数：	3	試験番号：	TX-1303
細胞株：	CHL/IU 細胞	プレート数：	2	CTD における記載箇所：	4.2.3.7.5-2
代謝活性化系：	S9mix（ラット肝 S9）	分析細胞数：	200	GLP 適用：	適
溶媒：	DMSO（被験物質）、DMSO/生理食塩液（陽性対照）			処理年月：	20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月
処理：	代謝活性化なしで 6、24、48 時間、代謝活性化ありで 6 時間				
細胞毒性：	用量設定試験の結果、50%細胞増殖抑制濃度は、短時間処理法において代謝活性化系非存在下で 290 µg/mL、代謝活性化系存在下で 135 µg/mL、連続処理法において 24 時間処理で 175 µg/mL、48 時間処理で 105 µg/mL であった。				
遺伝毒性：	なし				

（1/2）

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理時間（hr）	培養時間（hr）	細胞増殖率（%）	構造異常細胞[b]出現頻度（%）	数的異常細胞出現頻度（%）
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	6	18	100.0	2.0	0.0
	MRE-269	36.25	6	18	98.8	0.0	0.0
		72.5	6	18	109.0	1.5	0.0
		145	6	18	94.9	0.5	0.0
		290[a]	6	18	47.9	3.5	0.0
		580[a]	6	18	6.5	N.O.	N.O.
		1160[a]	6	18	7.6	N.O.	N.O.
	MMC	0.1	6	18	88.9	56.0**	0.0
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	24	0	100.0	0.0	0.5
	MRE-269	22.5	24	0	90.3	0.5	0.0
		45	24	0	93.3	0.0	0.0
		90	24	0	74.6	0.5	0.0
		180	24	0	54.2	1.0	0.0
		360[a]	24	0	32.4	N.O.	N.O.
		720[a]	24	0	11.7	N.O.	N.O.
	MMC	0.05	24	0	77.1	52.0**	0.0

a：沈殿が認められた、b：ギャップを除く構造異常細胞
N.O.：観察せず、MMC：Mitomycin C
**：P <0.01（Exact Fisher test）

（2/2）

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	処理時間（hr）	培養時間（hr）	細胞増殖率（%）	構造異常細胞[b] 出現頻度（%）	数的異常細胞 出現頻度（%）
代謝活性化なし	溶媒対照（DMSO）	0	48	0	100.0	0.5	0.0
	MRE-269	13.75	48	0	104.4	0.0	0.0
		27.5	48	0	98.7	1.0	0.0
		55	48	0	93.3	0.5	0.0
		110	48	0	48.0	0.0	0.0
		220	48	0	21.2	N.O.	N.O.
		440[a]	48	0	15.3	N.O.	N.O.
	MMC	0.05	48	0	67.7	74.0**	0.0
代謝活性化あり	溶媒対照（DMSO）	0	6	18	100.0	0.5	0.0
	MRE-269	17.5	6	18	101.2	0.0	0.0
		35	6	18	92.5	0.5	0.0
		70	6	18	86.7	0.5	0.0
		140	6	18	80.6	1.0	0.0
		280	6	18	24.2	N.O.	N.O.
		560[a]	6	18	7.5	N.O.	N.O.
	B[a]P	20	6	18	73.5	37.5**	0.0

a：沈殿が認められた、b：ギャップを除く構造異常細胞
N.O.：観察せず、MMC：Mitomycin C、B[a]P：Benzo[a]pyrene
**：P <0.01（Exact Fisher test）

2.6.7.17.3　不純物の毒性試験

2.6.7.17.3.1 MRE-7300 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-7300 の微生物を用いる変異原性試験

被験物質：MRE-7300

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：313～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適 [a]	[redacted]01-4608	4.2.3.7.6-1

a：有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準に従って実施。

2.6.7.17.3.2 MRE-7301 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-7301 の微生物を用いる変異原性試験

被験物質：MRE-7301

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：313～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適 [a]	[redacted]01-4609	4.2.3.7.6-2

a：有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準に従って実施。

2.6.7.17.3.3 MRE-7307 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-7307 の微生物を用いる変異原性試験

被験物質：MRE-7307

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：313～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適 [a]	[redacted]01-4637	4.2.3.7.6-3

a：有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準に従って実施。

2.6.7.17.3.4 MRE-9300 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-9300 の微生物を用いる変異原性試験

被験物質：MRE-9300

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：156～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適 [a]	[redacted]01-4102	4.2.3.7.6-4

a：有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準に従って実施。

2.6.7.17.3.5 MRE-9301 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-9301 の微生物を用いる変異原性試験

被験物質：MRE-9301

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：156～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適 [a]	[redacted]01-4103	4.2.3.7.6-5

a：有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準に従って実施。

2.6.7.17.3.6 MRE-9302 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-9302 の微生物を用いる変異原性試験

被験物質：MRE-9302

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：156～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適 [a]	[redacted]01-4104	4.2.3.7.6-6

a：有害性の調査を行う試験施設等が具備すべき基準に従って実施。

2.6.7.17.3.7 MRE-9304 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-9304: Reverse mutation assay "Ames test" using *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli*

被験物質：MRE-9304

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：50～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適	1327/0063	4.2.3.7.6-7

2.6.7.17.3.8 MRE-9305 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-9305: Reverse mutation assay "Ames test" using *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli*

被験物質：MRE-9305

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：50～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適	1327/0064	4.2.3.7.6-8

2.6.7.17.3.9 MRE-9306 の細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MRE-9306: Reverse mutation assay "Ames test" using *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli*

被験物質：MRE-9306

試験の種類	菌株	投与方法	処理濃度	プレート数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下：50～5000 µg/plate	2 プレート	陰性	不適	1327/0065	4.2.3.7.6-9

2.6.7.17.4　その他の試験

2.6.7.17.4.1　哺乳類培養細胞を用いる*in vitro*光毒性試験（1）

報告書の題名：Cytotoxicity Assay in vitro with Balb/c 3T3 cells: Neutral Red (NR) test with ACT-293987 during simultaneous irradiation with artificial sunlight

被験物質：selexipag

細胞株：	Balb/c 3T3 clone 31	独立して実施した試験数：	2	試験番号：	T-13.090
媒体：	DMSO（最終濃度 1%）	ウェル数：	6	CTD における記載箇所：	4.2.3.7.7-1
				GLP 適用：	適
				処理年月：	20[redacted] 年[redacted] 月

処理：　被験物質を 1 時間処理後、UVA 照射（5 J/cm^2）又は非照射で 50 分処理。その後、培地を交換し、一晩インキュベーション。

特記事項：　なし

光毒性：　あり

（1/3）

被験物質	本試験			
	非照射		照射	
	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）
セレキシパグ	3.9	104.40	0.1	97.38
	7.81	103.76	0.3	97.66
	15.63	109.41	1.0	56.31
	31.25	87.08	3.0	51.25
	62.5	35.37	10	56.71
	125	36.10	30	56.67
	250	34.42	100	52.26
	500	31.75	300	32.15
IC_{50}[a]（μg/mL）	36.95		5.714[b]	
PIF[a]	31.1			
MPE[a]	0.311			

a：Phototox Software Version 2.0 を使用して算出。
b：用量の増加に相関した細胞生存率の変化が明確ではなかったため概算値。
PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用
判定基準：MPE<0.1；光毒性なし、0.1<MPE<0.15；光毒性の可能性あり、MPE>0.15；光毒性あり（照射時の IC_{50} 値が正確に算出されなかったため、MPE 値で判定）

（2/3）

被験物質	本試験			
	非照射		照射	
	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）
クロルプロマジン（陽性対照）	6.25	107.71	0.125	98.48
	12.50	87.94	0.250	88.11
	25.00	52.25	0.500	74.57
	37.50	38.12	0.750	69.14
	50.00	36.74	1.000	54.86
	75.00	33.73	1.500	41.75
	100.00	32.27	2.000	40.97
	200.00	30.78	4.000	40.62
IC_{50}[a]（μg/mL）	24.93		1.081	
PIF[a]	23.1			
MPE[a]	0.438			

a：Phototox Software Version 2.0 を使用して算出。
PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用
判定基準：PIF<2 又は MPE<0.1；光毒性なし、2<PIF<5 又は 0.1<MPE<0.15；光毒性の可能性あり、PIF>5 又は MPE>0.15；光毒性あり

（3/3）

被験物質	用量設定試験			
	非照射		照射	
	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）
セレキシパグ	7.81	100.05	7.81	42.07
	15.63	99.06	15.63	44.61
	31.25	96.76	31.25	41.51
	62.5	40.07	62.5	46.19
	125	31.20	125	36.50
	250	30.82	250	31.04
	500	24.26	500	31.12
	1000	25.83	1000	29.11
IC_{50}[a]（μg/mL）	57.67		2.067	
PIF[a]	35.6			
MPE[a]	0.378			

a：Phototox Software Version 2.0 を使用して算出。
PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用
判定基準：PIF<2 又は MPE<0.1；光毒性なし、2<PIF<5 又は 0.1<MPE<0.15；光毒性の可能性あり、PIF>5 又は MPE>0.15；光毒性あり

2.6.7.17.4.2 哺乳類培養細胞を用いる*in vitro*光毒性試験（2）

報告書の題名：Cytotoxicity Assay in vitro with Balb/c 3T3 cells: Neutral Red (NR) test with ACT-333679 during simultaneous irradiation with artificial sunlight

被験物質：MRE-269

細胞株：	Balb/c 3T3 clone 31	独立して実施した試験数：	2	試験番号：	T-13.091
媒体：	DMSO（最終濃度 1%）	ウェル数：	6	CTD における記載箇所：	4.2.3.7.7-2
				GLP 適用：	適
				処理年月：	20[redacted] 年[redacted] 月

処理：被験物質を 1 時間処理後、UVA（5 J/cm^2）照射又は非照射で 50 分処理。その後、培地を交換し、一晩インキュベーション。

特記事項：なし

光毒性：あり

（1/3）

被験物質	本試験			
	非照射		照射	
	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）
MRE-269	3.9	107.34	0.1	104.74
	7.81	106.27	0.3	91.48
	15.63	110.31	1.0	47.67
	31.25	111.03	3.0	55.23
	62.5	44.52	10	59.95
	125	35.56	30	65.77
	250	31.71	100	55.14
	500	29.24	300	39.69
IC_{50}[a]（μg/mL）	60.09		8.511[b]	
PIF[a]	68.3			
MPE[a]	0.346			

a：Phototox Software Version 2.0 を使用して算出。
b：用量の増加に相関した細胞生存率の変化が明確ではなかったため概算値。
PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用
判定基準：MPE<0.1；光毒性なし、0.1<MPE<0.15；光毒性の可能性あり、MPE>0.15；光毒性あり（照射時の IC_{50} 値が正確に算出されなかったため、MPE 値で判定）

（2/3）

被験物質	本試験			
	非照射		照射	
	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）
クロルプロマジン（陽性対照）	6.25	107.71	0.125	98.48
	12.50	87.94	0.250	88.11
	25.00	52.25	0.500	74.57
	37.50	38.12	0.750	69.14
	50.00	36.74	1.000	54.86
	75.00	33.73	1.500	41.75
	100.00	32.27	2.000	40.97
	200.00	30.78	4.000	40.62
IC_{50}[a]（μg/mL）	24.93		1.081	
PIF[a]	23.1			
MPE[a]	0.438			

a：Phototox Software Version 2.0 を使用して算出。
PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用
判定基準：PIF<2 又は MPE<0.1；光毒性なし、2<PIF<5 又は 0.1<MPE<0.15；光毒性の可能性あり、PIF>5 又は MPE>0.15；光毒性あり

（3/3）

被験物質	用量設定試験			
	非照射		照射	
	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）	処理濃度（μg/mL）	細胞生存率（% of control）
MRE-269	7.81	97.24	7.81	40.87
	15.63	102.66	15.63	42.77
	31.25	102.91	31.25	43.00
	62.5	83.99	62.5	41.95
	125	35.29	125	31.32
	250	31.12	250	30.58
	500	32.70	500	27.64
	1000	31.71	1000	26.85
IC_{50}[a]（μg/mL）	85.68		1.551	
PIF[a]	64.0			
MPE[a]	0.466			

a：Phototox Software Version 2.0 を使用して算出。
PIF：光毒性係数、MPE：平均光作用
判定基準：PIF<2 又は MPE<0.1；光毒性なし、2<PIF<5 又は 0.1<MPE<0.15；光毒性の可能性あり、PIF>5 又は MPE>0.15；光毒性あり

2.6.7.18 参考文献

なし。