ビラノア錠 20 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6　毒性試験の概要文

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
略号一覧表 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.2.1 マウス 5
2.6.6.2.2 ラット 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 6
2.6.6.3.1 マウス 6
2.6.6.3.2 ラット 7
2.6.6.3.3 イヌ 11
2.6.6.4 遺伝毒性試験 14
2.6.6.4.1 *In vitro* 試験 14
2.6.6.4.2 *In vivo* 試験 15
2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 15
2.6.6.5.1 長期がん原性試験 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む） 17
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 17
2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験 18
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 19
2.6.6.7 局所刺激性試験 20
2.6.6.8 その他の毒性試験 20
2.6.6.8.1 不純物の復帰突然変異試験 20
2.6.6.8.2 光毒性試験 20
2.6.6.8.3 結晶多形について 21
2.6.6.9 考察及び結論 22

表一覧

表 2.6.6.8.3-1 ラットにビラスチンの結晶形[redacted]又は[redacted]を投与したときの TK パラメータ 21

略号一覧表

略号	内容
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：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
$AUC_{0\text{-last}}$ $AUC_{0\text{-t}}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)：投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite：投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
GLP	good laboratory practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LD_{50}	50% lethal dose：50%致死用量
MCH	mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
NOAEL	no observed adverse effect level：最大無毒性量
NOEL	no observed effect level：無影響量
QTc	corrected QT：補正 QT（間隔）
t_{max}	time to reach the maximum drug concentration：最高血漿中濃度到達時間

※F-96221-BM 又は Bilastine はいずれもビラスチンを指す.

各試験報告書中の F-96221-BM 又は F-96221-BM1 はいずれもビラスチンを指す.

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ビラスチンの毒性を検討するために，単回投与及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験及び不純物の遺伝毒性試験を実施した．主要な毒性試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した．その他の試験は非 GLP 下で実施した．試験の概要を第 2.6.7.1 項に示した．

単回経口投与毒性試験では，ラットに最高 2000 mg/kg を，マウスに 5000 mg/kg を投与したが，全身毒性を示す症状は認めず，死亡例もなかった．

ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では，300 mg/kg/day まで毒性変化はなかった．イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では 300 mg/kg/day 以上の用量で頻回に嘔吐及び下痢を認めた．60 mg/kg/day 投与群では散発的な嘔吐のみで良好な忍容性を認めた．マウス，ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験では，1000 mg/kg/day まで，死亡例は認めなかった．最大無毒性量（NOAEL）はマウス及びラットの混餌投与で 2000 mg/kg/day，ラットの経口投与では 75 mg/kg 並びにイヌで 40 mg/kg/day と判断した．ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験では，ビラスチン投与に起因した毒性変化はなかった．この試験での NOAEL は 275 mg/kg/day と判断した．イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験では 800 mg/kg/day までの用量で死亡例はなかった．125 及び 800 mg/kg/day 投与群では，投与 1 週に高頻度の嘔吐，流涎の増加，自発運動量の軽度な減少，好中球数の増加を認めた．これらの変化は翌週以降に減少した．800 mg/kg/day では補正 QT（QTc）時間が対照群より延長し，個体別の最大延長幅は雄で 0.07 秒，雌で 0.04 秒であった．回復期間終了時には対照群と比較して明らかな差はなかった．NOAEL は 125 mg/kg/day と判断した．

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験でビラスチンの遺伝毒性を評価した．その結果，いずれの試験でも陰性を示したことから，ビラスチンは遺伝毒性を有していないと考えた．

がん原性試験ではマウス及びラットに 104 週間以上経口投与した．ビラスチンはいずれの動物種でもがん原性を示さなかった．

受胎能，胚胎児発生，催奇形性及び出生後発生に対する影響を検討した試験では，最高 1000 mg/kg/day のビラスチンを投与したラットあるいはウサギの受胎能に対する影響，胚胎児毒性作用，催奇形性作用及び出生後発生に対する影響を認めなかった．

ビラスチンの 11 種類の既知不純物の遺伝毒性を復帰突然変異試験で評価した．既知不純物である *K 及び *J は復帰突然変異誘発能を有しているが，残りの既知不純物はいずれも遺伝子突然変異誘発能を有していないと考えた．

ビラスチンには 3 種類の結晶多形が存在するが，結晶多形の違いはビラスチンの毒性発現及び TK パラメータに影響しないと判断した．

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.6.2　単回投与毒性試験

ビラスチンの単回投与毒性試験では，マウス及びラットを用いて単回経口投与毒性試験及び単回静脈内投与毒性試験をそれぞれ実施した．試験の概要を第 2.6.7.5 項に示した．

2.6.6.2.1　マウス

2.6.6.2.1.1　マウス単回経口投与毒性試験（試験番号[redacted]04）

GLP 試験として，雌雄 CD1 マウス（10 匹/性/群）にビラスチンを 5000 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 14 日間の観察期間を設定した（第 4.2.3.1.1 項）．5000 mg/kg 投与群では，雌雄いずれにも死亡又は毒性に関する一般状態の変化を認めず，体重にも明らかな変化はなかった．14 日間の観察後の剖検では肉眼的変化を認めなかった．50%致死用量（LD_{50}）は，雌雄マウスで 5000 mg/kg を越えると判断した．ビラスチンは毒性作用を示さず，単回投与後は良好な忍容性を示した．

2.6.6.2.1.2　マウス単回経口投与毒性試験（試験番号[redacted]03）

非 GLP 試験として，雌雄 CD1 マウス（10 匹/性/群）にビラスチンを 5000 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 14 日間の観察期間を設定した（第 4.2.3.1.2 項）．5000 mg/kg 投与群では，雌雄いずれにも死亡又は一般状態の変化を認めず，投与後に明らかな体重の変化もなかった．剖検では肉眼的変化を認めなかった．LD_{50} は，雌雄マウスで 5000 mg/kg を超えると判断した．ビラスチンは毒性作用を示さず，単回投与後は良好な忍容性を示した．

2.6.6.2.1.3　マウス単回静脈内投与毒性試験（試験番号[redacted]06）

GLP 試験として，雌雄 CD1 マウス（5 匹/性/群）にビラスチンを 0，20，30，40，50，60 及び 70 mg/kg（被験液の分析値で換算した投与量：18，27，36，37，49 及び 48 mg/kg）の用量で単回静脈内投与し，投与後 14 日間の観察期間を設定した（第 4.2.3.1.3 項）．

雌雄の 20 及び雌の 30 mg/kg 投与群では一般状態の変化を認めなかった．40 mg/kg 以上の投与群で雌雄いずれにも認めた主な一般状態の変化は，振戦，強直間代性痙攣，虚脱及び呼吸困難であった．投与後に体重の変化はなかった．

投与直後の 2 分間に呼吸停止による死亡が生じた．死亡が発現しなかった最高用量は雄で 20 mg/kg，雌は 30 mg/kg であった．全動物が死亡した最低用量は雌雄で 60 mg/kg であった．

雌雄の死亡例を併せて検討し，LD_{50} を 33.22 mg/kg（被験液の分析値の換算した投与量）と判断した．雄の LD_{50} は 32.09 mg/kg（被験液の分析値の換算した投与量）であり，雌では LD_{50} は算出不能であった．死亡例の剖検時及び生存例でビラスチン投与に起因する肉眼的変化を認めなかった．

2.6.6.2.2　ラット

2.6.6.2.2.1　ラット単回経口投与毒性試験（試験番号[redacted]04）

GLP 試験として，Wistar ラット（10 匹/性/群）にビラスチンを 2000 mg/kg の用量で単回経口投与し，投与後 14 日間の観察期間を設定した（第 4.2.3.1.4 項）．2000 mg/kg 投与群では，雌雄のいずれにも死亡又は一般状態の変化を認めず，投与後に体重の変化もなかった．剖検時にビラスチン投与に起因する肉眼的変化を認めなかった．雌雄ラットの LD_{50} は 2000 mg/kg を越えると判断した．

2.6.6.2.2.2　ラット単回静脈内毒性試験（試験番号[redacted]01）

GLP 試験として，Wistar ラット（5 匹/性/群）にビラスチンを 0，30，45，60，75 及び 90 mg/kg の用量で単回静脈内投与し，投与後 14 日間の観察期間を設定した（第 4.2.3.1.5 項）．いずれの生存例でも体重増加量に変化はみられなかった．45 mg/kg 投与群以上で毒性変化を認め，増量するにつれて毒性変化が悪化した．雌雄いずれにも生じた主な毒性変化は，自発運動の減少，運動失調，呼吸困難，痙攣，あえぎ及び死亡であった．死因は投与後 3～4 分以内に生じた心肺停止であった．

死亡した最低用量は，雄では 75 mg/kg，雌では 60 mg/kg であった．75 mg/kg の用量では，雌雄の全動物が死亡した．LD_{50} は 45～75 mg/kg の間であった．

ビラスチン投与により死亡した動物の剖検では肉眼的変化を認めず，投与後の体重に変化はなかった．

2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

GLP の用量設定試験として，2 週間反復経口（混餌投与）投与毒性試験をラット及びマウスで実施し，4 週間反復経口投与毒性試験をイヌで実施した．

経口及び静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験をラット及びイヌで実施した．経口投与による 13 週間反復投与毒性試験をマウス，ラット及びイヌで実施した．26 週間の反復投与はラットを用いて，52 週間の反復投与はイヌを用いて長期反復投与毒性試験を実施した．試験の概要を第 2.6.7.6 項及び第 2.6.7.7 項に示した．

一部の反復投与毒性試験でトキシコキネティクスパラメータを評価した．

2.6.6.3.1　マウス

2.6.6.3.1.1　マウス 14 日間反復経口投与（混餌投与）毒性試験（試験番号[redacted]846843）

GLP 試験として，CD1 マウス（6 匹/性/群）にビラスチンを 0，3000，6000 及び 12000 ppm（0，500，1000 及び 2000 mg/kg/day に相当，実際の用量：雄 0，393，769 及び 1604 mg/kg/day，雌 0，442，956 及び 1721 mg/kg/day）の用量で 14 日間混餌投与した（第 4.2.3.2.1 項）．投与期間中に一般状態，摂餌量，体重を記録し，薬物動態も評価した．試験中に死亡例は発生せず，ビラスチンと関連した一般状態の変化を認めなかった．摂餌量及び体重に投与の影響を認めなかった．肝臓重量の軽度な増加及び肝細胞傷害を伴わない肝細胞肥大を認めた．肝機能パラメータにも異常はみられなかったことから，これらの変化は肝代謝の増大による生体の適応反応と考えられたため，NOAEL は，雌雄のいずれも 12000 ppm［2000 mg/kg/day に相当（雄：1604 mg/kg/day，雌：1721 mg/kg/day]］と判断した．無影響量（NOEL）は，雌雄のいずれも 6000 ppm［1000 mg/kg/day に相当（雄：769 mg/kg/day，雌 956 mg/kg/day)］と判断した．

投与期間を通じたビラスチンの平均摂取量は，目標用量に近似していた．トキシコキネティクスの評価から，雌雄のいずれも，すべての投与群でビラスチンへの十分な曝露が明らかになった．曝露量は雌より雄でわずかに高かった．

2.6.6.3.1.2　マウス 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験（試験番号[redacted] 848057）

GLP 試験として，CD1 マウス（10 匹/性/群）にビラスチンを 0，3000，6000 及び 12000 ppm（0，500，1000 及び 2000 mg/kg/day に相当，実際の用量：雄 0，408，841 及び 1652 mg/kg/day，雌 0，

482，1052 及び 1955 mg/kg/day）で 13 週間混餌投与し，対照群及び高用量群（5 匹/性/群）について 4 週間の回復期間を設定した．トキシコキネティクス評価用のサテライト群として各群で 18 匹の動物を設定した（第 4.2.3.2.2 項）．

対照群の雄 1 匹及び 1000 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹が，それぞれ投与 6 週及び 5 週に死亡したが，ビラスチンの投与との関連はないと判断した．その他の動物は剖検予定日まで生存した．

いずれのビラスチン投与群でも，一般状態，眼科学的検査，体重，摂餌量に対する影響を示さず，血液学的検査及び血液化学的検査パラメータに対する影響も認めなかった．剖検でもビラスチン投与と関連した肉眼的変化を認めなかった．13 週間の投与後，1000 及び 2000 mg/kg/day 投与群で絶対肝重量が，2000 mg/kg/day 投与群で相対肝重量が増加した．回復期間終了時でも高用量群の絶対及び相対肝重量は高値であった．

投与に起因すると考えられる肉眼的変化はなかったが，2000 mg/kg/day 投与群の雄では，器官重量の変化と共に肝細胞傷害及び肝機能パラメータの変化を伴わない，ごく軽度から軽度の小葉中心性肝細胞肥大を認めた．この変化は肝代謝の増加による生体の適応性変化と考えられるため，毒性変化とは判断しなかった．雌では，いずれの投与群でもビラスチン投与に関連した影響を認めなかった．

トキシコキネティクス評価のために，投与 2，28 及び 91 日目に血液サンプルを採取した．本試験の条件下では，雌雄のいずれもビラスチンの十分な全身曝露を認めた．いずれの投与群でも雌と比較して雄のビラスチン血漿中濃度は統計学的に有意に高かった．すべての投与群の雌雄で投与を重ねるごとにビラスチン曝露量が減少し，曝露の蓄積を認めなかった．

以上の結果から，NOAEL は 12000 ppm［2000 mg/kg/day に相当（雄 : 1652 mg/kg/day，雌 : 1955 mg/kg/day）］と判断した．

2.6.6.3.2 ラット

2.6.6.3.2.1 Wistarラット 14 日間反復経口投与（混餌投与）毒性試験（試験番号[redacted] 846842）

GLP 試験として，雌雄 Wistar ラット（6 匹/性/群）にビラスチンを 0, 3000, 15000 及び 35000 ppm（約 0, 200, 1000 及び 2000 mg/kg/day に相当，実際の用量 : 雄 0, 239, 1203 及び 2804 mg/kg/day, 雌 0，240，1206 及び 2649 mg/kg/day）の用量で 14 日間混餌投与し，一般状態の観察，摂餌量，体重を測定し，トキシコキネティクス評価のため P に血液サンプルを採取した（第 4.2.3.2.3 項）．

いずれの投与群でも死亡例はなく，一般状態，摂餌量及び体重にも変化はなかった．

剖検時の肉眼検査では，ビラスチン投与に起因すると考えられる変化を認めなかった．病理組織学的検査では，1000 及び 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄に肝細胞傷害及び肝機能パラメータの変化を伴わない軽度の肝細胞肥大を認めたが，これらの変化は肝代謝の増加による生体の適応性変化と考えた．1000 mg/kg/day 投与群の雄及び 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄に甲状腺の濾胞肥大/過形成を認めたが，本変化は肝細胞肥大に伴う二次的変化と考えた．

以上の結果から，雌雄の NOAEL は 35000 ppm（ビラスチン平均摂取量 : 約 2700 mg/kg/day に相当），NOEL は 3000 ppm（ビラスチン平均摂取量 : 約 240 mg/kg/day に相当）と判断した．

トキシコキネティクス評価から，全投与群でビラスチンの十分な曝露が明らかになった．曝露量は雌より雄で軽度な増加であった．

2.6.6.3.2.2 Wistar ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復試験（試験番号[redacted]01）

GLP 試験として，雌雄 Wistar ラット（15 匹/性/群）にビラスチンを 0，75，150，300 及び 1000 mg/kg/day の用量で 28 日間経口投与し，対照群，300 及び 1000 mg/kg/day 投与群について 14 日間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.4 項）．ビラスチン投与に関連した死亡例はなく，1000 mg/kg/day 投与群での投与直後の一過性で軽度な流涎を除き，一般状態，摂餌量及び体重増加量に変化はなかった．

血液学的検査では明らかな変化を認めなかった．血液化学的検査では，1000 mg/kg/day 投与群の雌でコレステロール及びリン脂質の上昇を認め，同用量の雄で尿量が増加した．剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査ではビラスチン投与に起因する変化は認めなかった．

以上の結果から，NOAEL は 300 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.3.2.3 Wistarラット 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験（試験番号[redacted] 848056）

GLP 試験として，雌雄 Wistar ラット（10 匹/性/群）にビラスチンを 0, 3000, 15000 及び 30000 ppm（約 0，200，1000 及び 2000 mg/kg/day に相当：実際の用量：雄 0，195，1090 及び 2212 mg/kg/day，雌 0，221，1240 及び 2345 mg/kg/day）の用量で 13 週間混餌投与し，対照群及び 2000 mg/kg/day 投与群（5 匹/性/群）について 4 週間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.5 項）．一般状態の観察，摂餌量，体重測定，血液学的検査，血液化学的検査，眼科学的検査，剖検及び病理組織学的検査を実施し，更にトキシコキネティクスを評価した．

試験中に死亡例はなかった．ビラスチン投与群ではいずれの用量でも対照群と比較して体重増加量及び摂餌量に変化はなく，病理組織学的検査においても変化を認めなかった．投与期間を通じて 1000 及び 2000 mg/kg/day 投与群に淡色の便を認めた．この変化は回復期間 2 日目に消失したため，本変化はビラスチンの大量投与によるものと考えた．

2000 mg/kg 投与群の雄で認めた主な変化は，貧血，白血球数及びリンパ球数の増加であり，活性化凝固時間の変動を伴った．また，1000 及び 2000 mg/kg/day 投与群の雌雄では蛋白尿及びケトン尿を認めた．しかし，これらの変化は軽度で回復性を認めた．腎臓に病理組織学的変化を認めず，腎毒性を示唆する他の血液化学的検査に変化がなかったため，蛋白尿及びケトン尿は毒性学的に意義のある変化ではないと判断した．血液化学的検査のいくつかの項目に変化を認めたが（詳細は第 2.6.7.7.1.4 項を参照），これらの変化は 4 週間の回復期間中に消失し回復した．

剖検時にビラスチン投与に関連した肉眼的変化はなかった．病理組織学的検査で，2000 mg/kg/day 投与群の雄 3 匹及び雌 4 匹の胸骨骨髄で赤血球生成の軽度な増加を認めた．この変化は軽度の貧血と関連していた．

投与 2，29 及び 91 日目にトキシコキネティクスを評価した．本試験の条件下では，ビラスチンの十分な全身曝露を認めた．雌雄の間に血漿中濃度の統計学的有意差はなかった．雌雄のいずれも投与量が増加するにつれて曝露の増加を認め，増加量は投与量比を上回っていた．曝露量は雌では投与開始から投与終了まで増加し，雄では全用量群で投与開始 29 日目まで増加した後，投与終了時には減少した．

以上の結果から，雌雄の NOAEL は 2000 mg/kg/day（実際の用量：雄 2200 mg/kg/day，雌 2300 mg/kg/day）と判断した．

2.6.6.3.2.4 SDラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（試験番号[redacted]/7086T）

GLP 試験として, 雌雄 SD ラット（25～40 匹/性/群）にビラスチンを 0, 75, 275 及び 1000 mg/kg/day の用量で 13 週間経口投与し，対照群及び 1000 mg/kg/day 投与群で 6 週間の回復期間を設定した．ビラスチン投与群には投与 1 及び 87 日目のトキシコキネティクス評価用のサテライト群を設定した（第 4.2.3.2.6 項）．一般状態，摂餌量，摂水量及び体重を定期的に記録した．対照及び高用量群では感覚反応性，前肢の把持力及び運動活性を測定し，眼科学的検査も行った．

いずれの投与群でも死亡例は認めず，対照群と比較して感覚反応性，前肢の把持力及び運動活性，眼科学的検査，体重増加量及び摂餌量に変化はなかった．1000 mg/kg/day 投与群で摂水量が軽度に増加した．

一般状態の変化として用量と関連した流涎を認めた. 流涎は投与中に認め, 数分後に消失した. 275 mg/kg/day 投与群の半数以上の動物及び 1000 mg/kg/day 投与群のほぼすべての動物に流涎を認めたが，75 mg/kg/day 投与群では 3 匹のみに散発的に流涎が発生した．

投与 6 週の血液学的検査では, 275 mg/kg/day 投与群の雌及び 1000 mg/kg/day 投与群の雌雄でヘマトクリット値が軽度に減少した．1000 mg/kg/day 投与群の雄で平均赤血球容積（MCV）が軽度に減少した．一方，275 及び 1000 mg/kg/day 投与群の雄及び全投与群の雌では平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）が軽度に上昇した．13 週間投与後，全投与群の雄で平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）が増加し，1000 mg/kg/day 投与群の雄及び 275 mg/kg/day 投与群の雌雄で MCHC が増加した．回復期間終了時には，1000 mg/kg/day 投与群の雌で MCH 及び MCHC の軽度な増加のみを認めた．

血液化学検査では投与 6 週目に 1000 mg/kg/day 投与群の雌でカルシウム濃度が低下し，回復期間終了時にも低下を認めた．尿検査では投与に関連した変化は認められなかった．

1000 mg/kg/day 投与群では投与期間終了時に剖検した雄で甲状腺並びに腎臓の絶対及び相対重量の軽度な増加を認めたが，回復期間終了時には明らかな差はなかった．ビラスチン投与と関連した剖検，病理組織学的検査及び精巣機能に変化はなかった．

投与 1 及び 87 日目にトキシコキネティクスを評価した．トキシコキネティクスの評価より，全用量で全身曝露を認めた．投与 1 日目では 1000 mg/kg/day 投与群を除き，血漿中濃度は雄より雌で高かった． 1000 mg/kg/day を投与した雄を除き，87 日間の投与後にビラスチンの蓄積を認めた．

以上の結果から，雌雄の NOAEL は 75 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.3.2.5 SDラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（試験番号[redacted]/8081T）

GLP 試験として, 雌雄 SD ラット（30～51 匹/性/群）にビラスチンを 0, 75, 275 及び 1000 mg/kg/day の用量で 26 週間経口投与し，対照群及び 1000 mg/kg/day 群で 6 週間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.7 項）．トキシコキネティクス試験用のサテライト群を設定し，投与 1，92 及び 182 日目のトキシコキネティクスを評価した．一般状態の観察，摂餌量，摂水量及び体重を測定し，眼科学的検査，血液学的検査，血液化学的検査，尿検査，剖検，器官重量の測定及び病理組織学的検査を行った．

いずれの投与群でも死亡はなく，対照群と比較して，体重増加量，摂餌量及び摂水量に変化はなかった．一般状態の変化として，用量に関連した流涎を認めたが，数分後に消失した．眼科学

的検査でも著変はなかった．血液学的検査では，ビラスチン投与に起因した変化はなかった．投与終了時に 1000 mg/kg/day 投与群の一部の動物において，血液化学的検査では総血清ビリルビン値の上昇及び尿検査では尿酸結晶を認めた．回復期間にはこれらの変化は消失した．剖検では，1000 mg/kg 投与群の雄の甲状腺相対重量に軽度な増加が生じたが，回復期間中に消失した．その他にビラスチン投与による変化はなかった．病理組織学的検査では，ビラスチンの全投与群で軽度で用量依存的な肝細胞傷害及び肝機能パラメータの変化を伴わない小葉中心性肝細胞肥大及びごく軽度の甲状腺濾胞の肥大/過形成を認めた．これらの所見は肝代謝の増加に対する適応性変化及び 2 次的変化であり，毒性変化ではないと考えた．

投与 1，92 及び 182 日目にトキシコキネティクスを評価した．トキシコキネティクスの評価より，全用量で全身曝露を認めた．1000 mg/kg/day の投与 1 日目を除いて，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）はおおむね雄より雌で高かった．182 日間の投与後，1000 mg/kg/day 群の雌に蓄積を認めた．1000 mg/kg/day 投与群で血清ビリルビン濃度が軽度に上昇し，尿中尿酸結晶が存在したことから，NOAEL を 275 mg/kg/day と判断した．NOEL は決定しなかった．

2.6.6.3.2.6 Wistarラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験（試験番号[redacted] A21846）

GLP 試験として，Wistar ラット（10 匹/性/群）にビラスチンを 0，20，30 及び 50 mg/kg/day の用量で 4 週間静脈内投与し，対照及び高用量群（5 匹/性/群）で 2 週間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.8 項）．また，トキシコキネティクス評価用（9 匹/性/群）及び免疫毒性評価用（6 匹/性/群）にサテライト群を設定した．一般状態の観察，摂餌量，体重を測定し，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査及び血液化学的検査を行った．安楽死後には，剖検及び器官重量測定を行った．病理組織学的検査は対照群及び高用量群の全動物から採取した器官，組織及び肉眼的病変部について実施した．NOEL を特定するために，20 及び 30 mg/kg/day 投与群では腎臓，心臓（雄）及び胸腺（雄）の病理組織学的検査を実施した．

ビラスチンは 20，30 及び 50 mg/kg/day の用量で良好な忍容性を示し，ビラスチンの投与と関連した死亡又は一般状態の変化は認めなかった．試験中は対照群と比較して，一般状態，摂餌量，体重，尿検査，眼科学的検査及び血液学的検査に著変は認めなかった．血液化学的検査では 30 及び/又は 50 mg/kg 投与群でグルコース，肝逸脱酵素［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT)］，電解質（ナトリウム，塩素），総蛋白並びにアルブミン濃度に軽度な変化（第 2.6.7.7.1.7 項）を認めたが，回復期間終了時には回復性を示した．剖検及び器官重量にはビラスチンの投与と関連した変化は認めなかった．病理組織学的検査では，腎臓の皮髄境界領域の近位尿細管肥大を 50 mg/kg/day 投与群の雌雄で認めたが，回復期間終了後では認めなかった．これらの変化は，ビラスチンの再吸収又は分泌による薬力学的変化の結果であると考えられた．

投与 1 及び 25 日目でトキシコキネティクスを評価し，ビラスチンの全身曝露を認めた．雌雄ともに 20～50 mg/kg/day の範囲で用量に依存した曝露の増加を認めた．曝露の蓄積及び雌雄間の有意差はなかった．免疫毒性評価の結果，全群を通じて白血球のイムノフェノタイピング及び抗体産生能に変動は認められなかった．雌雄の Wistar ラットの NOAEL は 30 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.3.3 イヌ

2.6.6.3.3.1 イヌ 4 週間反復経口投与用量設定試験（試験番号[redacted]/5841T）

GLP 試験として，ビーグル犬（1 匹/性/群）にビラスチンを 300，600，900 及び 1600 mg/kg/day の用量でカプセル及び/又は懸濁液による強制経口投与した（第 4.2.3.2.9 項）．なお，300 及び 600 mg/kg/day 群については 300 mg/kg を 21 日間投与し，次の 14 日間は 600 mg/kg を投与した．900mg/kg/day 群では最初の 17 日間はカプセル投与，次の 28 日間は懸濁液を投与した．1600 mg/kg/day 群は 28 日間投与した．給餌時期を投与の前後に設定した．一般状態，体重及び摂餌量を測定し，血液学的検査，血液化学的検査及び尿検査を行った．全用量でトキシコキネティクスの評価を行った．安楽死後には，剖検，器官重量測定及び病理組織的検査を実施した．

いずれの投与群でも死亡例は認めなかった．体重及び摂餌量は，900 mg/kg/day の懸濁液の強制経口投与時を除き，おおむね減少した．ビラスチンを絶食した動物に投与したときに嘔吐の頻度が増加し，嘔吐物中あるいは糞便中にビラスチンが混在した．しかし，900 mg/kg/day を懸濁液で経口投与した動物では糞便中にビラスチンを認めることはなかった．600 mg/kg/day 以上の群では流涎の頻度が増加した．最高用量を除くいずれの用量でも血液学的検査及び尿検査に変化はなかった．最高用量では雄の尿中に微量の蛋白質を認めた．血液化学的検査では 600 mg/kg カプセル投与群で ALT の高値，900 mg/kg カプセル投与群で ALT と AST の高値，900 mg/kg 懸濁液投与群で AST の高値，1600 mg/kg 懸濁液投与群で尿素窒素の高値を認めた（第 2.6.7.7.2.1 項）．なお，剖検，器官重量及び病理組織学的検査に変化はなかった．

使用した動物数が少なかったため，ビラスチンの明確なトキシコキネティクスプロファイルを評価できなかった．しかし，900 mg/kg/day をカプセル及び懸濁液による強制経口投与した結果は懸濁液による投与の方がビラスチンの吸収が高いことを示唆した．ビラスチンに起因する変化は使用した投与方法及び用量の影響を受けた．摂食後投与と比較して摂食前投与はより大きな毒性変化を誘発し，摂食後投与の場合，懸濁液投与はカプセル投与と比較して発生する毒性変化が少なかった．

2.6.6.3.3.2 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験（試験番号[redacted]/6346T）

GLP 試験として，ビーグル犬（3 匹/性/群）にビラスチンを 0，60，300 及び 1500 mg/kg/day の用量で 28 日間反復経口投与した（第 4.2.3.2.10 項）．一般状態，摂餌量，体重を測定し，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査及び眼科学的検査を行った．投与 1，7 及び 27 日目にトキシコキネティクスを評価した．安楽死後には，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した．

いずれの投与群でも死亡例はなく眼科学的検査にも変化はなかった．摂餌量及び体重増加量は，1500 mg/kg/day 投与群の雌雄で減少し，300 mg/kg/day 投与群の雌で軽度に減少した．300 及び 1500 mg/kg 投与群では投与後に嘔吐が高頻度に発生し，ときおり嘔吐物中にビラスチンが存在した．300 及び 1500 mg/kg 投与群では試験の後半に軟便及び下痢の頻度が上昇した．ビラスチンは糞便中でも認め，高用量でより多く認めた．300 及び 1500 mg/kg 投与群で流涎が高い頻度で発生した．血液学的検査，血液化学的検査，尿検査及び器官重量には，ビラスチン投与に起因する変化はなかった．病理組織学的検査では，300 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹及び 1500 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹に腎臓における限局性の糸球体内皮細胞腫大を認めた．

投与 1, 7 及び 27 日目にトキシコキネティクスを評価したが, AUC 及び最高血漿中濃度（C_{max}）に関して明らかな性差はなく，ビラスチンの蓄積も認めなかった．

60 mg/kg/day 投与群の 1 匹で投与後に散発的な嘔吐を認めたのみで，良好な忍容性を示した．NOAEL は 60 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.3.3.3 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（試験番号 [redacted]/7821T）

GLP 試験として，ビーグル犬（4 又は 6 匹/性/群）にビラスチンを 0, 40, 200 及び 1000 mg/kg/day の用量で 13 週経口投与し，対照群及び 1000 mg/kg/day 投与群に 4 週間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.11 項）．一般状態，摂餌量，体重を記録し，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，眼科学的検査及び心電図検査を行った．投与 1 及び 91 日目にトキシコキネティクスを評価した．安楽死後には，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した．

いずれの用量でも死亡例は認めなかった．200 及び 1000 mg/kg/day 投与群では，投与後の嘔吐及び流涎が高頻度に認めた．1000 mg/kg/day 投与群では，糞中にビラスチンを認め，軟便及び下痢を散発的に認めた．1000 mg/kg/day 投与群では，投与開始時に平均摂餌量及び体重が減少したが，投与終了時には回復した．200 mg/kg/day 投与群では，雄の平均体重は実質的に一定であったが，雌では軽度に増加した．40 mg/kg/day 投与群では，体重の平均増加量は対照群よりわずかに少なかったが，個々の動物の増加量は正常値の範囲内であった．40 及び 200 mg/kg 投与群では摂餌量の変化はなかった．尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，眼科学的検査，心電図検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査において，ビラスチン投与に起因する明らかな変化は認めなかった．

投与 1 及び 91 日目にトキシコキネティクスを評価した．なお，雌の Day 1 のトキシコキネティクスを再評価するため，雌のイヌ 6 匹からなる追加の群（用量：40，200 及び 1000 mg/kg/day）も設定した．ビラスチンの血漿中濃度は用量と共に上昇したが，用量と比例していない場合もあった．200 mg/kg/day 投与群の雄の AUC は投与 1 及び 91 日目で予想した値より高かったが，1000 mg/kg/day を投与した雄の AUC は 91 日目では予想より低かった．1000 mg/kg/day 投与群の C_{max} は，すべての時点で雌雄いずれも予想より低かった．NOAEL は 40 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.3.3.4 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験（試験番号 [redacted]/8717T）

GLP 試験として，ビーグル犬（4 又は 6 匹/性/群）にビラスチンを 0, 20, 125 及び 800 mg/kg/day の用量で 52 週間強制経口投与し，対照及び 800 mg/kg/day 投与群に 8 週間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.12）．一般状態，摂餌量，体重を測定し，尿検査，血液学的検査，血液化学的検査，眼科学的検査及び心電図検査を行った．投与 1，146，273 及び 364 日目にトキシコキネティクスを評価した．さらに，精子の運動性及び精子形態に対する影響を評価した．また，安楽死後には，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した．

いずれの用量でも死亡例は認めず，ビラスチン投与に起因する眼科学的検査に変化を認めなかった．嘔吐が 800 mg/kg/day 投与群，125 mg/kg/kg 投与群の順に多く発生した．両群ともに嘔吐の頻度は投与 1 週で高かったが（それぞれ 61%及び 16%），その後，低下した（それぞれ 6%及び 3%）．対照群及び 20 mg/kg/day 投与群では散発的な嘔吐のみを認めた．125 及び 800 mg/kg/day で流涎の頻度が増加し，ほとんどの場合，投与の直前から始まっていた．これら 2 群では，投与開始時に自発運動量の軽度な減少を認めたが，最終投与日の数週間前からは認めなかった．800 mg/kg/day 投与群では白色を帯びた糞便を頻繁に認めた．この群の動物では投与の最初の数週間に摂餌量が減少し，その後の数週間で回復した．また，この群では対照群と比較して最初の 2 週間の体重増

加量も少なく，総体重増加量も少なかった．20 及び 125 mg/kg/day 投与群では，摂餌量，体重増加量に有意差はなかった．125 及び 800 mg/kg/day 投与群の雌雄で対照群と比較して好中球数の高値を認めたが，125 mg/kg/day 投与群及び 800 mg/kg/day 投与群の雌では，有意差はなかった．これらの変化は回復期間終了時には回復した．その他，血液学的検査及び血液化学的検査では，他の変化を認めなかった．800 mg/kg/day 投与群で精子の運動性及び精子形態にビラスチンと関連した変化を認めた．800 mg/kg/day 投与群の雄の平均 QT 及び QTc は対照群より有意に高かったが，雄 1 匹のみが対照群で記録された最大値を上回る QTc を示した（0.07 秒）．雌の平均 QTc も有意に高く，個々の動物での最大増加量は 0.04 秒であった．回復期間終了時には，対照と比較して明らかな差はなかった．このような影響は 20 及び 125 mg/kg/day 投与群では認めなかった．いずれの投与群でも剖検，器官重量及び病理組織学的検査でビラスチン投与に起因した変化を認めなかった．

トキシコキネティクスにおいて，すべての用量でビラスチンの全身曝露を認めた．トキシコキネティクスパラメータに性差はなかった．C_{max} は用量の増加とともに増加したが，常に比例しているとは限らず，特に 125 及び 800 mg/kg/day 投与群の多くの動物で 2 峰性のピークを認めた．最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はほとんどの動物で 0.5～2 時間の範囲であったが，800 mg/kg/day 投与群の一部の動物では極めて長い t_{max} を認めた．AUC は，20 mg/kg/day 投与群では一定であったが，125 mg/kg/day 投与群の投与終了時に軽度な減少を認め，800 mg/kg/day 投与群では，投与期間を通じて顕著な減少を認めた．見かけの消失半減期は 2.88～9.63 時間の間で変動した．20 及び 125 mg/kg/day 投与群では平均滞留時間は約 5 時間であったが, 800 mg/kg/day 投与群では約 9 時間であった．いずれの用量でも曝露の蓄積性はなかった．20 mg/kg/day 投与群では，投与期間を通じて投与 1 日目の AUC と比較して明らかな差はなかった．125 mg/kg/day 投与群では，投与 146 及び 273 日目の AUC は投与 1 日目の AUC と比較して明らかな差はなかったが，投与 364 日目の AUC は低下した．800 mg/kg/day 投与群では投与 146 日目の AUC は投与 1 日目と比較して大きな変化はなかったが，投与 273 及び 364 日目の AUC は減少した．NOEL は 20 mg/kg であった．また，125 mg/kg/day で認めた一般状態の変化（投与 1 週の嘔吐及び自発運動量の軽度な減少）は投与期間を通じて明らかに軽減し，この用量を投与した動物に他の変化はなかったため，NOAEL は 125 mg/kg/day と判定した．

2.6.6.3.3.5 イヌ静脈内投与毒性試験（試験番号[redacted] S03587）

非 GLP 試験として，イヌ（1 匹/性）にビラスチンを 20，30，45 及び 60 mg/kg/day の順に用量を漸増し静脈内投与した（第 4.2.3.2.13）．さらに 2 匹/性のイヌに 7 日間反復静脈内投与し最大耐量を確認した．一般状態の観察，摂餌量及び体重を測定し，試験終了時に動物を剖検，器官重量を測定した．

死亡例はなく, 摂餌量, 体重, 剖検及び器官重量にビラスチン投与に起因する変化はなかった．20 及び 30 mg/kg/day を投与した雄 1 匹で投与中及び投与直後に頭部反転動作及び皮膚の発赤を認めた．45 及び 60 mg/kg/day を投与した場合，投与中及び投与直後に嘔吐，振戦及び舌なめずりを認めた．45 mg/kg/day の反復投与時にはこれらの一般状態の変化は減少した．投与中は一時的に振戦及び舌なめずりを認めたが，投与期間終了時にはビラスチン投与に起因する嘔吐を認めなかった．45 mg/kg/day の 7 日間反復投与の忍容性から，28 日間反復静脈内投与毒性試験の高用量として 60 mg/kg/day が適切であると判断した．

2.6.6.3.3.6　イヌ 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験（試験番号[redacted] S03598）

GLP 試験として，イヌ（3-5 匹/性/群）にビラスチンを 0，30，40 及び 60 mg/kg/day の用量で 28 日以上反復静脈内投与し，その後 2 週間の回復期間を設定した（第 4.2.3.2.14）．一般状態，摂餌量及び体重を測定し，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液化学的検査，尿検査及びトキシコキネティクス評価を行った．さらに，精子の運動性及び形態に対する影響を評価するために，精子検査を実施した．

いずれの用量でも試験中に死亡例はなかった．投与期間中では摂餌量に変化はなかったが，回復期間の開始時点では 60 mg/kg/day 投与群で摂餌量が減少する傾向にあり，その減少は回復期間 2 週目で回復傾向を認めた．この摂餌量の減少は数日間のみ認め，動物の体重には影響しなかった．心電図検査から，60 mg/kg/day 投与群で軽度かつ可逆的な心拍数増加を認めた．血液学的検査，血液凝固検査，血液化学的検査及び尿検査にビラスチン投与に起因した変化はなかった．いずれの用量でも眼科学的検査及び精子の運動性又は形態にはビラスチン投与に起因した影響はなかった．40 及び 60 mg/kg/day 投与群で投与中及び投与直後に，30 mg/kg/day 投与群では散発的な嘔吐を認めた．すべてのビラスチン投与群では，複数の動物に舌なめずりを認め，不快感の徴候が示唆された．試験期間を通じ，ビラスチンの影響への耐性増強と考えられる嘔吐の軽度な減少を全投与群で認めた．病理組織学的検査では，30 及び 60 mg/kg/day 投与群で投与部位に静脈血栓症を認めたが，その発生率及び重症度は 60 mg/kg/day 投与群で高かった．この変化は回復性があり回復期間中に消失した．その他，器官又は組織にビラスチン投与に起因した形態学的変化はなかった．

トキシコキネティクスの評価では，雌雄のいずれも用量依存的な全身曝露を認めた．28 日間の投与中に反復投与による曝露の蓄積は生じなかった．いずれの投与群でも曝露に性差を認めなかった．

ビラスチン投与に起因した変化は投与時又は投与部位局所に限局して認め，すべての変化に回復性を認めたため，本試験の NOAEL は 60 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ビラスチンの遺伝毒性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験により評価した．

その結果，*in vitro* 試験である細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験でビラスチンに遺伝毒性がないことを確認した．また，*in vivo* 試験であるマウス小核試験でも遺伝毒性を認めなかった．ビラスチンは遺伝毒性を誘発する可能性はないと考えた．試験の概要を第 2.6.7.8 及び 2.6.7.9 項に示した．

2.6.6.4.1　*In vitro*試験

2.6.6.4.1.1　復帰突然変異試験（[redacted]結晶及び[redacted]結晶）（試験番号[redacted]/5508T）

GLP 試験として，代謝活性化の非存在下及び存在下でネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA98, TA100 及び TA102 を用いた復帰突然変異試験を実施した（第 4.2.3.3.1.1 項）．ビラスチンの溶解性を考慮して 6 濃度（62.5，125，250，500，1000 及び 2000 µg/plate）のビラスチンで処理した．試験した濃度では，いずれの菌株でも細胞毒性を認めなかった．代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの菌株でも，ビラスチンの遺伝子復帰突然変異誘発能は陰性であった．

2.6.6.4.1.2 復帰突然変異試験（[redacted]結晶）（試験番号. [redacted]-7175）

上述の第 2.6.6.4.1.1 項では[redacted]結晶及び[redacted]結晶からなるビラスチンを用いた復帰突然変異試験を実施したため，[redacted]結晶を用いて復帰突然変異試験を再度実施した（第 4.2.3.3.1.2 項）.

GLP 試験として，代謝活性化の非第 2 存在下及び存在下でネズミチフス菌 TA1535，TA1537，TA98，TA100 及び TA102 を，7 濃度（50，125，250，500，1000，1500，2000 µg/plate）のビラスチンで処理した．試験した濃度では，いずれの菌株でも細胞毒性を認めなかった．代謝活性化の有無にかかわらず, いずれの菌株でも, ビラスチンの遺伝子復帰突然変異誘発能は陰性であった.

2.6.6.4.1.3 染色体異常試験（試験番号[redacted]/5510T）

GLP 試験として, 代謝活性化の非存在下及び存在下でヒトリンパ球を用いて染色体異常試験を実施した（第 4.2.3.3.1.3 項）．ビラスチンは培養液中で 500 µg/mL の濃度で微細な沈殿物を形成したため，500 µg/mL を最大濃度とし，3 濃度（125，250 及び 500 µg/mL）のビラスチンで処理した．処理時間は代謝活性化非存在下では 24 及び 48 時間とし，代謝活性化存在下では 2 時間とした．処理後 24 及び 48 時間に細胞を採取し，染色体構造異常について分析した．ビラスチンのいずれの処理濃度でも陰性対照と比較して染色体構造異常を有する細胞数の有意な増加を認めなかった．ビラスチンは *in vitro* で染色体異常誘発能を有していないと考えた

2.6.6.4.2 *In vivo*試験

2.6.6.4.2.1 小核試験（試験番号[redacted]/5509T）

GLP 試験として，雌雄 CD1 マウス（5 匹/性/群）に，2000 mg/kg の用量のビラスチン，溶媒（対照）又は 50 mg/kg の用量のシクロホスファミド（陽性対照）を強制経口投与した（第 4.2.3.3.2.1 項）．予備試験で毒性変化を認めなかった，2000 mg/kg の用量を選択した．投与後 24，48 及び 72 時間に骨髄細胞を採取した．ビラスチン投与群の動物の骨髄細胞では，いずれのサンプリング時間でも対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数の増加はなく，正染性赤血球と多染性赤血球の比にも変化はなかった．ビラスチンは *in vivo* で染色体異常誘発能を有していないと考えた.

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

がん原性試験として 2 試験を実施し，ビラスチンをマウス及びラットに 104 週間反復経口投与し評価した．いずれの試験でもビラスチンはがん原性を示さなかった．これらの試験ではトキシコキネティクスも評価した．試験の概要を第 2.6.7.10 項に示した.

2.6.6.5.1 長期がん原性試験

2.6.6.5.1.1 マウス 104 週間がん原性（混餌投与）試験（試験番号[redacted] 849398）

GLP 試験として, 雌雄 CD1 マウス（50 匹/性/群）にビラスチンを 0, 100, 500 及び 2000 mg/kg/day の用量（実際の用量：雄 0, 99, 503 及び 2008 mg/kg/day，雌 0, 101, 504 及び 1836 mg/kg/day）で 104 週間以上混餌投与し，がん原性の有無を評価した（第 4.2.3.4.1.1 項）．投与期間中に死亡例，一般状態の観察，摂餌量，体重測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液化学的検査及び尿検査を実施した．トキシコキネティクス評価用のため, サテライト群（15 匹/性/群）を設定し, 投与 4, 13 及び 26 週にトキシコキネティクスを評価した．104 週間の投与期間終了時に，すべての生存動物を剖検した．対照群，高用量群及び死亡した動物の器官及び組織について病理組織学的検査を

実施した．2000 mg/kg/day 群で変化を認めた肝臓，甲状腺及び腎臓については，中及び低用量群も病理組織学的検査を行った．

いずれの用量でもビラスチン投与に起因した死亡例，一般状態の変化，結節及び腫瘤の出現，眼科学的所見及び腫瘍性所見を認めなかった．投与期間を通してビラスチンの摂取量は飼料中の濃度と比例しており，平均して雌では雄より 20%高かった．摂餌量では，ビラスチン投与に起因した用量依存的な軽度の減少を示し，雄では投与 1～92 週目に，雌では投与期間を通じて有意差を認めた．高用量群の雄では体重及び体重増加量が一時的に減少したが，投与終了時の平均体重は雌雄いずれもビラスチン投与による明らかな変化を認めなかった．投与 52 週目及び投与後 104 週の血液学的検査，血液化学検査及び尿検査ではビラスチン投与に起因した変化はなかった．高用量群の動物の肝臓で前癌性小結節数がわずかに増加したことを除き，剖検及び病理組織学的検査ではビラスチンの投与に起因した変化はなかった．ビラスチン投与に起因した非腫瘍性又は腫瘍性病変の発生率及びその種類に変化はなかった．

投与 4，13 及び 26 週目にトキシコキネティクスを評価した．その結果，全用量で投与 26 週間の投与後にビラスチンの曝露の蓄積はなかった．100～2000 mg/kg/day 投与群で雌雄のいずれも用量依存的な曝露の増加を認めた．C_{max} 及び投与 0 時間から最終濃度検出時間（t 時間）までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）に雌雄差はなかった．NOAEL は 500 mg/kg/day と判断した．ビラスチンは雌雄 CD1 マウスに最大で 2000 mg/kg/day（雄 : 2008 mg/kg/day，雌 : 1836 mg/kg/day）の用量で混餌投与した場合，がん原性を示さなかった．

2.6.6.5.1.2　ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験（試験番号[redacted]849397）

GLP 試験として，雌雄 Wistar ラット（50 匹/性/群）にビラスチン 0, 5000 (200 mg/kg/day), 15000 (600 mg/kg/day)及び 30000 ppm　(1200 mg/kg)（実際の用量 : 雄　0，216，668 及び 1365 mg/kg/day，雌　0, 258, 806 及び 1646 mg/kg/day）用量で 104 週間混餌投与し，がん原性を評価した（第 4.2.3.4.1.2 項）．投与期間中に死亡例，一般状態の観察，摂餌量及び体重測定，眼科学的検査，血液学的検査，血液化学的検査及び尿検査を実施した．トキシコキネティクス評価のためのサテライト群（15 匹/性/群）を設定し，投与 4，13 及び 26 週目にトキシコキネティクスを評価した．104 週間の投与期間終了時に，生存している全動物を剖検し，対照群，1200 mg/kg/day 投与群及び死亡例から器官及び組織を採取し，病理組織学的検査を実施した．1200 mg/kg/day 投与群で変化を認めた肝臓，甲状腺及び腎臓については，200 及び 600 mg/kg/day 投与群も病理組織学的検査を行った．

いずれの用量でも 104 週間の投与期間中にビラスチン投与に起因した一般状態の変化，結節及び腫瘤の出現，眼科学的検査所見及び腫瘍性所見はなかった．投与期間を通じてビラスチンの摂取量は飼料中の濃度と比例し，平均して雌は雄より 20%高かった．600 及び 1200 mg/kg/day 投与群の雌では死亡率が軽度に増加したが，全群の死亡率は同系統及び同週齢のラットの背景範囲内であった．1200 mg/kg/day 投与群の雌のみに軽度な摂餌量の減少を認めた（投与期間 104 週間を通じて対照値より 6.5%少なかった）．高用量群の雌で体重及び体重増加量が減少した（投与 104 週では平均体重が対照群より 25%少なかった）．600 及び 1200 mg/kg/day 投与群の雌で軽度な貧血と考えられるヘマトクリット値の低下及び網状赤血球数の増加，並びに 1200 mg/kg/day 投与群の雄での網状赤血球数増加を認めた．また，投与 104 週では 1200 mg/kg/day 投与群の雌では血小板数も増加した．

血液凝固に対する影響として，投与 52 週より 600 及び 1200 mg/kg/day 投与群の雄に部分トロンボプラスチン時間の延長を認めた．投与 52 週では 1200 mg/kg/day 投与群の雄で，投与 104 週で

は雌雄で血漿グルコースが減少した. 1200 mg/kg/day 投与群の雌では投与 52 週に AST 及び乳酸脱水素酵素が高値を示し，投与 104 週目に尿素，クレアチニン及びアルカリホスファターゼが増加した．1200 mg/kg/day 投与群の雄では，投与 104 週目に ALT が軽度に増加した．1200 mg/kg/day 投与群の雌雄では，ナトリウム，塩素，カルシウム及びリンが一過性に増加した．血漿酵素活性の高値は，肝臓又は腎臓への影響，電解質の変化は腎臓への影響と関連している可能性がある．1200 mg/kg/day 投与群の雌での尿中蛋白の増加は肉眼的及び病理組織学的検査で認めた腎臓への影響を反映していると推測した．剖検及び病理組織学的検査では，1200 mg/kg/day 投与群の雌で尿結石と関連した変化として腎臓（腎盂結石，腎盂拡張，反応性移行上皮過形成，慢性進行性腎症及び腎盂腎炎），尿管及び膀胱（反応性移行上皮過形成による壁肥厚，結石，リンパ細胞浸潤又は拡張）で認めた．小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大の発生率の上昇も示した.

投与 4，13 及び 26 週目でトキシコキネティクスを評価した結果すべての用量で，投与 26 週間の投与後に曝露の蓄積はなかった．200～1200 mg/kg/day 投与群では，雌雄のいずれも用量依存的な曝露の増加を認めた．いずれの用量でも明らかな性差はなかった.

ビラスチンは雌雄 Wistar ラットに最大 1200 mg/kg/day（雄:1365 mg/kg/day, 雌:1646 mg/kg/day）の用量で混餌投与した場合，がん原性を示さなかった.

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

ビラスチンの生殖機能，胎児及び胚発生に及ぼす影響を評価するために，受胎能，早期胚発生及び出生前後の発生に及ぼす影響をラットで，胚胎児発生に及ぼす影響をラット及びウサギで試験を実施した.

ラット及びウサギで受胎能，胚胎児発生及び出生前後の発生に，ビラスチン投与による影響はなかった.

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 （試験番号[redacted]/8785T）

GLP 試験として，SD ラット（24 匹/性/群）にビラスチンを 0，75，275 及び 1000 mg/kg/day の用量で経口投与した．雄性ラットには交配前の 4 週間，交配中及び剖検時まで投与を行った（第 4.2.3.5.1.1 項）．雌性ラットには，交配前の 2 週間，交配中及び妊娠 8 日目まで投与を行った．雌性ラットは妊娠 15 日目に剖検し，黄体数，着床数及び着床状況を観察すると共に，子宮及び卵巣の重量を測定した．雄性ラットは交配確認から 2～5 日後に剖検し，精巣上体を用いて精子の運動性，形態の検査及び精巣並びに精巣上体の病理組織学的検査を行った．試験中，一般状態の観察，体重及び摂餌量を測定した．いずれの群においても動物の死亡及び一般状態に変化は認めなかった．交配前投与期間中の雌雄ラットの摂餌量及び体重増加量は対照群と同程度であった．剖検では吸収胚率，生存及び死亡胚数，着床前及び着床後胚死亡率に影響はなく，卵巣及び子宮重量に変化はなかった．対照群と比較した場合，交配に要した日数，交配結果，受胎能及び妊娠率の各パラメータにビラスチン投与に起因する変化はなかった．雄では，ビラスチンは精巣及び精巣上体の重量，精子形態及び運動性並びに精子数に対して影響しないと考え，NOAEL は雌雄共に 1000 mg/kg/day と判断した.

2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラット催奇形性試験（試験番号[redacted]/7750T）

GLP 試験として，SD ラットの妊娠動物（24～38 匹/群）にビラスチンを 0，75，275 及び 1000 mg/kg/day の用量で妊娠 6～17 日目まで経口投与し，一般状態の観察，体重及び摂餌量を測定した（第 4.2.3.5.2.1 項）．妊娠 6 及び 17 日目にビラスチンの血漿中濃度を測定した．妊娠 20 日目に動物を剖検し帝王切開を行った．黄体数，着床数及び着床状況，生存胎児の体重及び性別，胎児外表奇形，母体の器官の異常及び胎盤の重量を測定した．

いずれの投与群でも母体にビラスチン投与に起因する死亡，体重変化，一般状態の変化はなかった．生存胎児数，生存胎児重量及び吸収胚数などの胚胎児毒性はなかった．胎児の内臓及び骨格検査ではビラスチン投与に起因した明らかな変化はなかった．いずれの用量でも，胚毒性又は催奇形性を認めなかったことから，母体及び胚胎児に対する NOAEL は 1000 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.6.2.2 ウサギ催奇形性試験（用量設定試験）（試験番号[redacted]/8414T）

GLP 試験として，妊娠 NZW ウサギ（5～12 匹/群）にビラスチンを 0，400，500，600 及び 700 mg/kg/day の用量で妊娠 6～18 日目まで経口投与し，妊娠 29 日目に帝王切開した（第 4.2.3.5.2.2 項）．また，600 mg/kg/day 投与群では妊娠 6 及び 18 日目にビラスチンの血漿中濃度を測定した．一般状態の観察，体重及び摂餌量を測定し，黄体数，着床数及び着床状況，生存胎児体重，性別，外表観察，母体の器官の外観変化の有無，胎盤の重量及び肉眼的変化を観察した．その後，胎児の外表及び内臓観察を実施した．

700 mg/kg/day 投与群の 3 匹，600 mg/kg/day 投与群及び 500 mg/kg/day 投与群の各 1 匹にビラスチン投与に起因する死亡を認めた．死亡はそれぞれ妊娠 6，8，7，6 及び 16 日目の投与 1～7.5 時間後に認めた．500 mg/kg/day 投与群の 1 匹は妊娠 16 日目に蒼白，縮瞳，呼吸困難，虚脱及び間代性痙攣を呈し，投与 3 時間後に死亡した．600 mg/kg/day 投与群の 1 匹及び 700 mg/kg/day 投与群の 1 匹は，それぞれ妊娠 29 日目及び 15～16 日目に膣内に血液残留を認めた．700 mg/kg/day 投与群の死亡例のうち 1 匹は痙攣を示し投与 1 時間後に死亡した．ビラスチンを投与した動物の摂餌量，体重及び体重増加量は対照群より低く，600 及び 700 mg/kg/day 投与群で摂餌量は最も少なかった．400，500 及び 700 mg/kg/day 投与群では流産を認めた．600 及び 700 mg/kg/day 投与群では着床後死亡率が高値を示し，生存胎児率が低下した．700 mg/kg/day を投与した 2 匹では帝王切開時に生存胎児を認めなかった．外表異常，骨格異常及び内臓異常はなかった．

600 mg/kg/day 投与群では妊娠 6 及び 18 日目（それぞれ投与 1 及び 13 日目）にトキシコキネティクスの評価を実施した．投与 1 及び 2 時間後に t_{max} を示した．すべての投与動物で妊娠 18 日目の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）は妊娠 6 日目の値と比較して高値を示し，13 日間の投与後に曝露の蓄積を認めた．ウサギ催奇形性試験（第 2.6.6.6.2.3 項）では 400 mg/kg/day を高用量として使用することとした．

2.6.6.6.2.3 ウサギ催奇形性試験（試験番号[redacted]/9355T）

GLP 試験として，妊娠 NZW ウサギ（19～20 匹/群）にビラスチンを 0, 30, 110 及び 400 mg/kg/day の用量で妊娠 6～19 日目まで経口投与し，妊娠 29 日目に帝王切開した（第 4.2.3.5.2.3 項）．サテライト群として 22 匹の妊娠動物を用い，妊娠 6 及び 19 日目にトキシコキネティクスを評価した．一般状態の観察，体重及び摂餌量を測定し，剖検時に黄体数，着床数及び着床状況，生存胎児の

体重，性別及び外表観察，母体器官の観察，胎盤の重量並びに肉眼的観察を行った．すべての生存胎児について，外表及び内臓の異常を評価した．

いずれの用量においてもビラスチン投与に起因した死亡はなく，体重増加量は各投与群で対照群と同程度であった．摂餌量は 400 mg/kg/day 投与群の妊娠 13～24 日目で低値を示し，妊娠 25～29 日目ではいずれの用量群も対照群と比較して低値を示した．110 及び 400 mg/kg/day 投与群では一部の動物に筋緊張低下を認めた．400 mg/kg/day 投与群では 1 匹が妊娠 28 日目に流産した．剖検時には，いずれの投与群でビラスチン投与に起因した変化はなかった．帝王切開では，いずれの投与群においても対照群と比較して，着床数，生存及び死亡胎児の数及び率，吸収胚の数及び率並びに生存胎児の平均体重に変化はなく，胎児の外表にビラスチン投与に起因した異常はなかった．また，400 mg/kg/day 投与群の胎児の骨格検査では，対照群と比較して頭蓋骨，胸骨分節及び四肢の不完全な骨化を示す胎児の割合が高値を示したが，統計学的に有意な変化ではなかった．30 及び 110 mg/kg/day 投与群ではビラスチン投与に起因した外表・骨格及び内臓異常は認めなかった．

いずれの投与群でも，妊娠 6 及び 19 日目（それぞれ投与 1 及び 14 日目）に実施したトキシコキネティクスでは，ビラスチンの血漿中濃度は用量とともに増加したが，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は用量と比例していなかった．また，いずれの用量においても蓄積性はなかった．

したがって，母体に対する NOAEL は 110 mg/kg/day，胚胎児に対する NOAEL は 400 mg/kg/day 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（試験番号[redacted]/9001T）

GLP 試験として，雌性 SD ラット 21～23 匹/群にビラスチンを 0，75，275 及び 1000 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日から分娩後 21 日まで投与した（第 4.2.3.5.3.1 項）．母体の死亡発現の有無，一般状態の観察，体重及び摂餌量を測定した．母体は妊娠 21 と 22 日に分娩状況を観察し，腹児数，生存児の体重，数及び性別を記録した．母体は出生児の離乳後に剖検した．出生児は，発育及び生殖能力を評価した．生殖能力の検査に用いた出生児は，分娩後 4 から 8 日目の間に剖検した．各用量群の母体及び生殖能力検査に用いた出生児について，妊娠率，生存出生児数及び生後 4 日生存率を求めた．母体の分娩後 21 日目の生存率及び出生児の交尾率も求めた．

母体では投与に起因する死亡例及び一般状態に変化はなかった．1000 mg/kg/day 投与群で授乳期間中に体重の増加抑制を認めた．他の投与群には変化はなかった．母体の妊娠期間，分娩状況及び哺育状況に影響はなく，剖検時にビラスチン投与に起因する変化は認めなかった．出生児の発育及び生殖能にビラスチン投与に起因した変化はなかった．さらに，生殖能力検査に用いた出生児の妊娠及び授乳期間中の体重増加量は対照群と同程度であり，得た新生児の生存児数，死亡児数，生後 4 日生存児数に差はなく，平均体重にもビラスチン投与に起因した変化はなかった．

母動物に対する NOAEL は 275 mg/kg/day，出生児に対する NOAEL は 1000 mg/kg/day と判断した．

2.6.6.7　局所刺激性試験

実施していない.

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　不純物の復帰突然変異試験

2.6.6.8.1.1　不純物 *C , *B , *D 及び *A の復帰突然変異試験（試験番号[redacted]-9092）

4 種類の既知不純物 *C , *B , *D 及び *A （第 2.3.S.3.2 項）について，代謝活性化の非存在下及び存在下でネズミチフス菌 TA1535，TA1537，TA98，TA100 及び TA102 を用いた復帰突然変異試験を実施した（第 4.2.3.7.6.1 項）．8，40，200，1000 及び 5000 µg/plate（プレートあたり最大 100 mg/mL 溶液を 0.05 mL）の用量で試験を行った.

4 種類の既知の不純物は代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの菌株でも細胞毒性及び遺伝子復帰突然変異誘発能を認めなかった．この試験条件下では 4 種類の既知不純物は本試験の実験条件下では復帰突然変異誘発能を有していないと考えた.

2.6.6.8.1.2　ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験（試験番号[redacted]-7168）

ビラスチン及び 6 種類の既知不純物 *E , *F , *G , *K , *H 及び *I （第 3.2.S.3.2 項）について，代謝活性化の非存在下及び存在下でネズミチフス菌 TA1535，TA1537，TA98，TA100 及び TA102 を用いた復帰突然変異試験を実施した（第 4.2.3.7.6.2 項）．8，40，200，1000 及び 5000 µg/plate（プレートあたり最大 100 mg/mL 溶液を 0.05 mL）又は 1.6，8，40，200，1000 µg/plate（プレートあたり最大 20 mg/mL 溶液を 0.05 mL）の用量で試験を行った.

ビラスチン及び *K 以外の不純物については代謝活性化の有無にかかわらず, いずれの菌株でも細胞毒性及び遺伝子復帰突然変異誘発能を認めなかった．一方． *K は，TA1535 菌株の代謝活性化の存在下において用量に応じて復帰変異コロニー数が増加した．したがって， *K は遺伝子復帰突然変異誘発能を有していると考えた.

2.6.6.8.1.3　不純物 *J の復帰突然変異試験（試験番号[redacted]-7046）

既知不純物 *J （第 3.2.S.3.2 項）について，代謝活性化の非存在下及び存在下でネズミチフス菌 TA1535，TA1537，TA98，TA100 及び TA102 を用いた復帰突然変異試験を実施した（第 4.2.3.7.6.3 項）．0.32，1.6，8，40 及び 200 µg/plate（プレートあたり最大 4 mg/mL 溶液を 0.05 mL）の用量で試験を行った.

*J は，TA1535 菌株の代謝活性化の非存在下及び存在下，TA100 菌株の代謝活性化の存在下において用量に応じて復帰変異コロニー数が増加した．したがって， *J は遺伝子復帰突然変異誘発能を有していると考えた.

2.6.6.8.2　光毒性試験

ビラスチンの吸収波長は 290 nm 以下（第 3.2.P.5.6 項）であることから，光毒性試験を実施しなかった.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.6.8.3　結晶多形について

ビラスチンの開発中に 3 種類の結晶多形を同定した．ビラスチンの初期の前臨床試験に使用したバッチは[redacted]並びに[redacted]であった（表 2.4.4-1）．

ビラスチンの[redacted]からなるバッチ[redacted]を用いて実施されたマウス単回経口投与毒性試験（試験番号[redacted]04，第 2.6.6.2.1.1 項）の結果は[redacted]結晶のみのバッチである[redacted]を用いたマウス単回経口投与毒性試験（試験番号[redacted]03，第 2.6.6.2.1.2 項）と比較して明らかな差はなかった．両試験とも 5000 mg/kg の単回経口投与後に一般状態の変化はなく死亡例もなかった．また，[redacted]結晶単独，[redacted]並びに[redacted]を用いたラット 2，4，13 及び 26 週間反復経口投与毒性試験（第 2.6.6.3.2 項）を実施した．これらの試験で，結晶多形に起因する毒性変化の相違は認めなかった．さらに，[redacted]を使用したラット 13 週間反復投与毒性試験と同用量で実施された[redacted]結晶を使用した 26 週間反復投与毒性試験の TK を比較した場合，AUC 及び C_{max} に明らかな差を認めなかった（表 2.6.6.8.3-1）．

表 2.6.6.8.3-1 ラットにビラスチンの結晶形[redacted]又は[redacted]を投与したときの TK パラメータ

初回投与時（SD ラット経口投与）

Day1	Dose (mg/kg)	75		275		1000		Study No. Location in CTD
Polymorph	Parameter	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
[redacted]	AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	11.95	14.75	70.65	102.94	378.47	363.48	[redacted]/8081T 4.2.3.2.7
	C_{max}(μg/mL)	5.61	13.36	33.08	43.33	47.71	54.75	
[redacted]	AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	6.5	10.63	32.53	62.37	525.66	301.59	[redacted]/7086T 4.2.3.2.6
	C_{max}(μg/mL)	3.18	8.07	12.99	38.89	59.06	56.96	

反復投与後（SD ラット経口投与）

Day 87 or 92	Dose (mg/kg)	75		275		1000		Study No. Location in CTD
Polymorph	Parameter	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
[redacted] 1)	AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	15.13	16.92	73.02	81.97	278.23	472.68	[redacted]/8081T 4.2.3.2.7
	C_{max}(μg/mL)	16.32	19.70	38.89	45.95	41.76	75.89	
[redacted] 2)	AUC_{0-24} (μg･hr/mL)	12.92	17.33	53.89	212.08	287.92	756.76	[redacted]/7086T 4.2.3.2.6
	C_{max}(μg/mL)	8.03	13.53	23.40	63.39	43.77	77.82	

第 2.6.7.3 項から抜粋
1)：Day87 の結果，2)：Day92
反復投与後の TK パラメータの比較は投与期間が近い Day87 及び Day92 を比較した．

同様に，イヌに[redacted]結晶又は[redacted]を用いた 4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験（第 2.6.6.3.3 項）でも，結晶多形に起因する毒性変化を認めなかった．また，[redacted]結晶を用いたイヌ 52 週間反復投与試験では NOAEL が比較的低値であり，軽度な毒性変化がやや増加したが，これは投与期間が長期であるために生じた結果である可能性が高いと考えた．[redacted]結晶又は[redacted]のいずれも，遺伝毒性又はがん原性を示さなかった．生殖毒性試験では，[redacted]結晶はラット胚・胎児及び出生後発生及び受胎能に対する影響を認めなかった．一方，ウ

サギでは胚・胎児及び母体に毒性を認めたが，ウサギの胚胎児毒性の NOAEL は 400 mg/kg/day であった．これらのことより，結晶多形の違いはビラスチンの毒性発現に影響しないと判断した．

2.6.6.9　考察及び結論

ビラスチンの毒性変化の有無をマウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いて評価した．毒性試験では毒性評価に十分な用量を設定し用量と毒性変化の関連性も評価した．

単回経口投与試験では，ラットに最高 2000 mg/kg をマウスに 5000 mg/kg を投与したが，全身毒性は認めず，死亡例もなかった．

ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では，300 mg/kg/day まで毒性変化はなかった．イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では 300 mg/kg/day 以上の用量で頻繁に嘔吐及び下痢を認め，忍容性を示さなかった．60 mg/kg/day 投与群では散発的な嘔吐のみで良好な忍容性を認めた．マウス，ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験では，1000 mg/kg/day まではどの動物種にも死亡例はなかった. NOAEL はマウスで 2000 mg/kg/day, ラットで 75 mg/kg/day, イヌで 40 mg/kg/day と判断した．ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験では，1000 mg/kg/day 投与群で血清総ビリルビン値の上昇及び尿中尿酸結晶がみられたことから NOAEL は 275 mg/kg/day と判断した．イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験では 800 mg/kg/day までの用量で死亡例はなかった．800 及び 125 mg/kg/day 投与群では，投与 1 週目に高頻度の嘔吐，流涎の増加，自発運動量の軽度な減少並びに好中球数増加を認めた．これらの変化は翌週以降に減少した．800 mg/kg/day では平均 QTc 時間が対照群より延長し，個体別の最大延長幅は雄で 0.07 秒，雌で 0.04 秒であった．回復期間終了時には対照群と比較して明らかな差はなかった．NOAEL は 125 mg/kg/day と判断した．

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験でビラスチンの遺伝毒性を評価した．その結果，いずれの試験でも陰性を示し，ビラスチンは遺伝毒性を有していないと考えた．

ビラスチンのがん原性試験を実施し，マウス及びラットに 104 週間以上経口投与したときのがん原性を評価した．ビラスチンは，マウス及びラットに混餌投与したとき，いずれの動物種でもがん原性を示さなかった．

受胎能，胚胎児発生，催奇形性及び出生後発生に対する影響を検討した試験では，最高 1000 mg/kg/day のビラスチンを投与したラット及びウサギの受胎能に対する影響，胚胎児毒性作用，催奇形作用あるいは出生後の発生に対する影響を認めなかった．

ビラスチンの 11 種類の既知不純物の遺伝毒性を復帰突然変異試験で評価した結果，9 種の不純物ではいずれも遺伝子突然変異誘発能はないと判断した．一方，不純物　　*K　　及び *J　　は遺伝子突然変異誘発能が陽性と判断された．しかしながら, 本不純物は製造過程で消失するため，臨床においては問題にならないと判断した．

ビラスチンには 3 種類の結晶多形が存在するが，結晶多形の違いは TK パラメータに明らかな差異はなく，ビラスチンの毒性発現に影響しないと判断した．

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

ビラノア錠 20 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7　毒性試験の概要表

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次 2
2.6.7 毒性試験の概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 10
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表 11
2.6.7.4 21
2.6.7.5 単回投与毒性試験 24
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 25
2.6.7.6.1 Wistar ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復試験 25
2.6.7.6.2 イヌ静脈内反復投与毒性試験 25
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 26
2.6.7.7.1 げっ歯類を用いた反復投与毒性試験 26
2.6.7.7.2 非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験 44
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 54
2.6.7.8.1 復帰突然変異試験（[redacted]結晶及び[redacted]結晶） 54
2.6.7.8.2 復帰突然変異試験（[redacted]結晶） 56
2.6.7.8.3 染色体異常試験 57
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 59
2.6.7.9.1 マウス小核試験 59
2.6.7.10 がん原性試験 60
2.6.7.10.1 マウス 104 週間がん原性（混餌投与）試験 60
2.6.7.10.2 ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験 62
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 67
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 68
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 70
2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 70
2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験） 74
2.6.7.13.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 76
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 79
2.6.7.15 新生児を用いた試験 81
2.6.7.16 局所刺激性試験 82
2.6.7.17 その他の毒性試験 83
2.6.7.17.1 不純物の復帰突然変異試験 83

2.6.7.17.2 光毒性試験.....95

※F-96221-BM Bilastine 又は Bilastine はいずれもビラスチンを指す.
各試験報告書中の F-96221-BM 又は F-96221-BM1 はいずれもビラスチンを指す.

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: bilastine

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Single-Dose Toxicity	CD1 Mice	Gavage	Single dose	0, 5000	Yes	FAES FARMA, S.A., R&D Department, Bilbao, SPAIN	[redacted]04	4.2.3.1.1
		Gavage	Single dose	0, 5000	No	FAES FARMA, S.A., R&D Department, Bilbao, SPAIN	[redacted]03	4.2.3.1.2
		i.v.	Single dose	Tareget Dose: 0, 20, 30, 40, 50, 60,70 Analytical Dose: 0, 18, 27, 36, 37, 49, 48	Yes	FAES FARMA, S.A., R&D Department, Bilbao, SPAIN	[redacted]06	4.2.3.1.3
	Wistar Rats	Gavage	Single dose	0, 2000	Yes	FAES FARMA, S.A., R&D Department, Bilbao, SPAIN	[redacted]04	4.2.3.1.4
		i.v.	Single dose	0, 30, 45, 60, 75, 90	Yes	FAES FARMA, S.A., R&D Department, Bilbao, SPAIN	[redacted]01	4.2.3.1.5

a :Unless otherwise specified. For Single-Dose Toxicity and Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL is underlined.
i.v.: intravenous administration
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article:bilastine

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity	CD1 Mice	Diet	14-day	Target Dose: 0, 500, 1000, 2000 Effective Dose: Males: 0, 393, 769, 1604 mg/kg/day, Females: 0, 442, 956 1721 mg/kg/day	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
		Diet	13-week	Target Dose: 0, 500, 1000, 2000 Effective Dose: Males: 0, 408, 841,1652 Females: 0, 482, 1052, 1955	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Wistar Rats	Diet	14-day	Target Dose: 0, 200, 1000, 2000 Test Item Intake: Males: 0, 198, 1056, 2481 Females: 0, 199, 1059, 2344 NOAEL: Approx.2700	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted] 846842	4.2.3.2.3
		Gavage	28-day	0, 75, 150, 300, 1000	Yes	FAES FARMA, S.A., R&D Department, Bilbao, SPAIN	[redacted]01	4.2.3.2.4

a: Unless otherwise specified. For Single-Dose Toxicity and Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL is underlined.
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: bilastine

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity	Wistar Rats	Diet	13-week	Target Dose: 0, 200, 1000, 2000 Effective Dose: Males: 0,195,1090,2212 Females: 221, 1240, 2345 (NOAEL: Approx: Males: 2200 Females: 2300)	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted] 848056	4.2.3.2.5
	Sprague Dawley Rats	Gavage	13-week	0, 75, 275, 1000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
		Gavage	26-week	0, 75, 275, 1000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
	Wistar Rats	i.v.	28-day	0, 20, 30, 50	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted]A21846	4.2.3.2.8
	Beagle Dogs	Gavage/capsules	4-week	300, 600, 900, 1600	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
		Gavage	28-day	0, 60, 300, 1500	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
		Gavage	13-week	0, 40, 200, 1000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
		Gavage	52-week	0, 20, 125, 800	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
		i.v.	1~7- day	20, 30, 45, 60	No	[redacted] Spain	[redacted] S03587	4.2.3.2.13
		i.v.	28-day	0, 30, 40, 60	Yes	[redacted] Spain	[redacted] S03598	4.2.3.2.14

a: Unless otherwise specified. For Single-Dose Toxicity and Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL is underlined.
NOAEL: No Observed Adverse Effect Level, i.v.: intravenous administration

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: bilastine

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Genotoxicity	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	48-72 hours	62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 µg/plate +/- S9	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/5508T	4.2.3.3.1.1
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	48-72 hours	1, 2.5, 5, 10, 20, 30, 40 mg/mL+/- S9	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7175	4.2.3.3.1.2
	Human lymphocytes	*In vitro*	24 or 48 hours – S9 2 hours + S9	0.125, 0.25, 0.5 mg/mL +/- S9	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/5510T	4.2.3.3.1.3
	CD1 Mice	Gavage	Single dose	0, 2000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/5509T	4.2.3.3.2.1
Carcinogenicity	CD1 Mice	Diet	104-week	Target Dose 0, 100, 500, 2000 Nominal Dose Males:0, 99, 503, 2008 Females:0, 101, 504, 1836	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Wistar Rats	Diet	104-week	Target Dose 0, 200, 600, 1200 （eq. 0, 5000, 15000, 30000 ppm） Nominal Dose Males:0, 216, 688, 1365 Females: 0, 258, 806, 1646	Yes	[redacted] Switzerland	[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2

S: Salmonella

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: bilastine

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity	Sprague Dawley Rats	Gavage	[a] M: 4-week + mating F: 2-week + mating + G8	0, 75, 275, 1000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/8785T	4.2.3.5.1.1
	Sprague Dawley Rats	Gavage	Female: G6-G17	0, 75, 275, 1000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
	NZW Rabbits	Gavage	Female: G6-G18	0, 400, 500, 600, 700	Yes	[redacted] Spain	[redacted]8414T	4.2.3.5.2.2
	NZW Rabbits	Gavage	Female: G6-G19	0, 30, 110, 400	Yes	[redacted] Spain	[redacted]9355T	4.2.3.5.2.3
	Sprague Dawley Rats	Gavage	Female: G6-L21	0, 75, 275, 1000	Yes	[redacted] Spain	[redacted]/9001T	4.2.3.5.3.1
Other Toxicity Studies: Ames Test	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 8, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate of *C	Yes	[redacted] Spain	[redacted]9092	4.2.3.7.6.1
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 8, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate of *B	Yes	[redacted] Spain	[redacted]9092	4.2.3.7.6.1
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 8, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate of *D	Yes	[redacted] Spain	[redacted]9092	4.2.3.7.6.1
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 8, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate of *A	Yes	[redacted] Spain	[redacted]9092	4.2.3.7.6.1

a: Males: 4 weeks before mating and until sacrifice. Females: 2 weeks before mating, during mating, and during implantation (until day 8 of pregnancy), G: Gestation Day, L: Lactation Day
S: Salmonella, NZW: New Zealand White

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: bilastine

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No.	Location in CTD
Other Toxicity Studies: Ames Test	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 1.6, 8, 40, 200, 1000 µg/plate of *E	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7168	4.2.3.7.6.2
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 8, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate of *F	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7168	4.2.3.7.6.2
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 1.6, 8, 40, 200, 1000 µg/plate of *G	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7168	4.2.3.7.6.2
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 1.6, 8, 40, 200, 1000 µg/plate of *K	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7168	4.2.3.7.6.2
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 1.6, 8, 40, 200, 1000 µg/plate of *H	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7168	4.2.3.7.6.2
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 1.6, 8, 40, 200, 1000 µg/plate of *I	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7168	4.2.3.7.6.2
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	*In vitro*	45 minutes preincubation 48 – 72 hours plate incorporation	0, 0.32, 1.6, 8, 40, 200 µg/plate of *J	Yes	[redacted] Spain	[redacted]-7046	4.2.3.7.6.3

S: Salmonella

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Test Article: bilastine

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.	Location in CTD
14-day Toxicity Study	Mice	Diet	500, 1000, 2000	Yes	[redacted]846843	4.2.3.2.1
13- week Toxicity Study	Mice	Diet	500, 1000, 2000	Yes	[redacted]848057	4.2.3.2.2
14-day Toxicity Study	Rats	Diet	200, 1000, 2000	Yes	[redacted]846842	4.2.3.2.3
13-week Toxicity Study	Rats	Diet	200, 1000, 2000	Yes	[redacted]848056	4.2.3.2.5
13-week Toxicity Study	Rats	Gavage	75, 275, 1000	Yes	[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
26-week Toxicity Study	Rats	Gavage	75, 275, 1000	Yes	[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
28-day Toxicity Study	Rats	i.v.	20, 30, 50	Yes	[redacted]A21846	4.2.3.2.8
4-week Toxicity Study	Dogs	Gavage and capsules	300, 600, 900, 1600	Yes	[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
28-day Toxicity Study	Dogs	Gavage	60, 300, 1500	Yes	[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
13-week Toxicity Study	Dogs	Gavage	40, 200, 1000	Yes	[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
52-week Toxicity Study	Dogs	Gavage	20, 125, 800	Yes	[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
28-day Toxicity Study	Dogs	i.v.	30, 40, 60	Yes	[redacted]S03598	4.2.3.2.14
104-week Toxicity Study (Carcinogenicity)	Mice	Diet	100, 500, 2000	Yes	[redacted]849398	4.2.3.4.1.1
104-week Toxicity Study (Carcinogenicity)	Rats	Diet	200,600, 1200	Yes	[redacted]849397	4.2.3.4.1.2
Teratogenicity Study	Rats	Gavage	75, 275, 1,000	Yes	[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
Embryofetal Toxicity Study	Rabbits	Gavage	600	Yes	[redacted]/8414T	4.2.3.5.2.2
Embryofetal Toxicity Study	Rabbits	Gavage	30, 110, 400	Yes	[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3

i.v.: intravenous administration

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表

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	AUC_{0-24} (μg･hr/mL) Rats In diet Male	In diet Female	Gavage Male	Gavage Female	Intravenous Male	Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
20	Day 1					5.570	4.994	[redacted] A21846	4.2.3.2.8
	Day 25					5.194	4.859		
30	Day 1					10.690	8.594	[redacted] A21846	4.2.3.2.8
	Day 25					10.858	11.172		
50	Day 1					18.732	13.985	[redacted] A21846	4.2.3.2.8
	Day 25					22.044	22.305		
75	Day 1			6.50	10.63			[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
	Day 87			12.92	17.33				
75	Day 1			11.95	14.75			[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
	Day 92			15.13	16.92				
	Day 182			16.41	28.63				
75	Pregnancy Day 6				24.77			[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
	Pregnancy Day 17				29.81				
200	Day 1*1	3.408	3.398					[redacted] 846842	4.2.3.2.3
	Day 14 *1	9.156	9.176						
200	Day 2 *1	11 355	8.628					[redacted] 848056	4.2.3.2.5
	Day 29 *1	15.859	17.437						
	Day 91 *1	9.292	17 567						
200	Week 4 *1	17.859	22.791					[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2
	Week 13 *1	11 926	18.439						
	Week 26 *1	10.740	22 984						

AUC: Area under the blood concentration-time curve
*1:AUC_{last}

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	AUC_{0-24} (μg･hr/mL) Rats In diet Male	In diet Female	Gavage Male	Gavage Female	Intravenous Male	Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
275	Day 1			32.53	62.37			[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
	Day 87			53.89	212.08				
275	Day 1			70.65	102.94			[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
	Day 92			73.02	81.97				
	Day 182			65.33	111.82				
275	Pregnancy Day 6				77.72			[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
	Pregnancy Day 17				96.95				
600	Week 4 *1	66.480	64.247					[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2
	Week 13 *1	55.195	91.019						
	Week 26 *1	51.909	101.748						
1000	Day 1 *1	43.184	37.822					[redacted] 846842	4.2.3.2.3
	Day 14 *1	46.298	75.268						
1000	Day 2 *1	124.625	104.294					[redacted] 848056	4.2.3.2.5
	Day 29 *1	125.866	136.116						
	Day 91 *1	72.497	172.918						
1000	Day 1			525.66	301.59			[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
	Day 87			287.92	756.76				
1000	Day 1			378.47	363.48			[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
	Day 92			278.23	472.68				
	Day 182			307.09	875.12				
1000	Pregnancy Day 6				390.33			[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
	Pregnancy Day 17				470.59				
1200	Week 4 *1	266.147	138.509					[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2
	Week 13 *1	249.796	252.538						
	Week 26 *1	154.039	280.998						
2000	Day 1 *1	100.246	118.362					[redacted] 846842	4.2.3.2.3
	Day 14 *1	653.498	427.948						
2000	Day 2 *1	416.854	362.374					[redacted] 848056	4.2.3.2.5
	Day 29 *1	276.863	379.324						
	Day 91 *1	335.094	465.479						

AUC: Area under the blood concentration-time curve
*1:AUC_{last}

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	AUC_{0-24} (μg･hr/mL) Mice In diet Male	Female	Study Number	Location in CTD
100	Week 4 *1	7.286	4.174	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Week 13 *1	5.118	3.775		
	Week 26 *1	5.100	3.471		
500	Day 1 *1	37.310	52.454	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
	Day 14 *1	79.434	102.168		
500	Day 2 *1	73.530	57.275	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Day 28 *1	62.682	42.057		
	Day 91 *1	45.510	39.001		
500	Week 4 *1	94.155	37.206	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Week 13 *1	73.933	45.448		
	Week 26 *1	67.926	38.933		
1000	Day 1 *1	220.968	152.210	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
	Day 14 *1	167.148	162.576		
1000	Day 2 *1	242.557	191.502	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Day 28 *1	224.782	129.549		
	Day 91 *1	169.121	100.035		
2000	Day 1 *1	559.106	201.018	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
	Day 14 *1	443.200	202.288		
2000	Day 2 *1	676.474	631.376	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Day 28 *1	448.341	373.809		
	Day 91 *1	340.109	301.654		
2000	Week 4 *1	791.587	406.888	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Week 13 *1	720.496	200.964		
	Week 26 *1	1249.368	324.010		

AUC: Area under the blood concentration-time curve
*1:AUC_{last}

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	AUC_{0-24} (μg･hr/mL) Rabbits Gavage Female	Rabbits In diet Male	Rabbits In diet Female	Dogs Oral administration Male	Dogs Oral administration Female	Dogs Intravenous Male	Dogs Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
20	Day 1				12.92	11.88			[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
	Day 146				13.69	15.40				
	Day 273				13.05	12.41				
	Day 364				10.59	16.79				
30	Pregnancy Day 6	3.26							[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3
	Pregnancy Day 19	4.01								
30	Day 1						33.832	37.339	[redacted] S03598	4.2.3.2.14
	Day 28						38.960	48.680		
40	Day 1				18.33	26.22			[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
	Day 91				20.71	29.32				
40	Day 1						51.583	56.483	[redacted] S03598	4.2.3.2.14
	Day 28						50.902	59.018		
60	Day 1				54.75	69.92			[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
	Day 7				37.02	58.49				
	Day 27				21.52	41.90				
60	Day 1						88.857	103.773	[redacted] S03598	4.2.3.2.14
	Day 28						90.881	115.417		
110	Pregnancy Day 6	36.66							[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3
	Pregnancy Day 19	47.78								
125	Day 1				142.53	123.10			[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
	Day 146				235.76	145.14				
	Day 273				131.95	150.16				
	Day 364				81.47	49.34				
200	Day 1				166.30	124.72			[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
	Day 91				206.34	114.23				
300	Day 1 *				248.80	34.95			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
	Day 21 *				404.40	679.15				
300	Day 1				75.75	76.84			[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
	Day 7				143.93	416.23				
	Day 27				258.02	467.95				

*: Capsules
AUC: Area under the blood concentration-time curve

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	AUC_{0-24} (μg･hr/mL) Rabbits Gavage Female	Rabbits In diet Male	Rabbits In diet Female	Dogs Oral administration Male	Dogs Oral administration Female	Dogs Intravenous Male	Dogs Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
400	Pregnancy Day 6 Pregnancy Day 19	268.63 272.46							[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3
600	Day 35 *1				990.10	2468.74			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
600	Pregnancy Day 6 Pregnancy Day 18	528.704 1015.084							[redacted]/8414T	4.2.3.5.2.2
800	Day 1 Day 146 Day 273 Day 364				821.78 601.69 193.32 53.07	689.57 316.81 368.39 57.33			[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
900	Day 1 *1 Day 1 *2 Day 28 *2				105.34 573.12 70.98	21.98 616.52 89.42			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
1000	Day 1 Day 91				473.04 298.59	541.97 723.90			[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
1500	Day 1 Day 7 Day 27				 1187.31 1527.90	519.96 1205.22 548.34			[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
1600	Day 1 *2 Day 28 *2				490.51 586.79	270.52 1401.31			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9

*1: Capsules
*2: Suspension
AUC: Area under the blood concentration-time curve

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	C_{max} (µg/mL) Rats In diet Male	In diet Female	Gavage Male	Gavage Female	Intravenous Male	Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
20	Day 1 *1 Day 25 *1					20.273 19.346	18.877 16.726	[redacted] A21846	4.2.3.2.8
30	Day 1 *1 Day 25 *1					45.477 40.118	34.349 45.217	[redacted] A21846	4.2.3.2.8
50	Day 1 *1 Day 25 *1					61.517 80.415	42.756 63.566	[redacted] A21846	4.2.3.2.8
75	Day 1 Day 87			3.18 8.03	8.07 13.53			[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
75	Day 1 Day 92 Day 182			5.61 16.32 8.46	13.36 19.70 17.25			[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
75	Pregnancy Day 6 Pregnancy Day 17				21.70 25.95			[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
200	Day 1 Day 14	0.532 0.710	0.397 0.603					[redacted] 846842	4.2.3.2.3
200	Day 2 Day 29 Day 91	0.731 1.365 0.688	0.566 1.362 1.181					[redacted] 848056	4.2.3.2.5
200	Week 4 Week 13 Week 26	2.205 1.013 0.857	2.426 1.357 1.731					[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2
275	Day 1 Day 87			12.99 23.40	38.89 63.39			[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
275	Day 1 Day 92 Day 182			33.08 38.89 32.23	43.33 45.95 55.06			[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
275	Pregnancy Day 6 Pregnancy Day 17				65.21 56.77			[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
600	Week 4 Week 13 Week 26	7.464 5.924 7.882	7.563 13.102 11.986					[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2

C_{max}: Mximum concentration
*1: Initial concentration

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	C_{max} (µg/mL) Rats In diet Male	In diet Female	Gavage Male	Gavage Female	Intravenous Male	Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
1000	Day 1 Day 14	10.582 4.962	3.791 5.945					[redacted] 846842	4.2.3.2.3
1000	Day 2 Day 29 Day 91	10.113 13.076 7.841	9.108 20.119 11.486					[redacted] 848056	4.2.3.2.5
1000	Day 1 Day 87			59.06 43.77	56.96 77.82			[redacted]/7086T	4.2.3.2.6
1000	Day 1 Day 92 Day 182			47.71 41.76 47.39	54.75 75.89 72.04			[redacted]/8081T	4.2.3.2.7
1000	Pregnancy Day 6 Pregnancy Day 17				71.74 68.16			[redacted]/7750T	4.2.3.5.2.1
1200	Week 4 Week 13 Week 26	40.582 27.311 19.455	19.002 29.872 31.752					[redacted] 849397	4.2.3.4.1.2
2000	Day 1 Day 14	16.953 103.642	21.457 56.884					[redacted] 846842	4.2.3.2.3
2000	Day 2 Day 29 Day 91	46.779 29.119 29.625	32.901 56.394 46.340					[redacted] 848056	4.2.3.2.5

C_{max}: Maximum concentration

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	C_{max} (µg/mL) Mice In diet Male	Female	Study Number	Location in CTD
100	Week 4	0.400	0.233	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Week 13	0.294	0.220		
	Week 26	0.310	0.229		
500	Day 1	5.601	7.211	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
	Day 14	25.442	33.113		
500	Day 2	5.552	4.514	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Day 28	5.396	3.039		
	Day 91	3.547	3.285		
500	Week 4	6.289	2.298	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Week 13	5.598	2.605		
	Week 26	3.856	2.339		
1000	Day 1	38.460	19.245	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
	Day 14	16.973	29.582		
1000	Day 2	18.963	12.475	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Day 28	20.651	10.610		
	Day 91	10.041	5.706		
2000	Day 1	57.159	27.180	[redacted] 846843	4.2.3.2.1
	Day 14	53.475	20.510		
2000	Day 2	39.084	46.541	[redacted] 848057	4.2.3.2.2
	Day 28	38.517	33.251		
	Day 91	26.039	18.773		
2000	Week 4	50.089	23.100	[redacted] 849398	4.2.3.4.1.1
	Week 13	47.358	10.643		
	Week 26	73.954	24.172		

C_{max}: Maximum concentration

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	C_{max} (µg/mL) Rabbits Gavage Female	Rabbits In diet Male	Rabbits In diet Female	Dogs Oral administration Male	Dogs Oral administration Female	Dogs Intravenous Male	Dogs Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
20	Day 1				5.45	3.35			[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
	Day 146				4.55	4.67				
	Day 273				5.23	5.46				
	Day 364				5.06	8.61				
30	Day 1 *1						41.462	38.962	[redacted] S03598	4.2.3.2.14
	Day 28 *1						43.378	52.165		
30	Pregnancy Day 6	1.21							[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3
	Pregnancy Day 19	1.60								
40	Day 1				8.51	12.25			[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
	Day 91				6.55	12.62				
40	Day 1 *1						58.598	54.552	[redacted] S03598	4.2.3.2.14
	Day 28 *1						58.641	58.742		
60	Day 1				21.35	40.17			[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
	Day 7				20.84	26.78				
	Day 27				10.45	18.07				
60	Day 1 *1						88.651	86.489	[redacted] S03598	4.2.3.2.14
	Day 28 *1						86.237	90.741		
110	Pregnancy Day 6	22.63							[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3
	Pregnancy Day19	24.76								
125	Day 1				37.52	39.28			[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
	Day 146				50.06	48.00				
	Day 273				33.30	47.73				
	Day 364				30.66	14.02				
200	Day 1				58.18	37.70			[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
	Day 91				44.83	42.92				
300	Day 1 *2				74.81	41.98			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
	Day 21 *2				38.85	63.11				
300	Day 1				43.41	32.74			[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
	Day 7				50.21	80.50				
	Day 27				61.03	80.72				

*1: initial concentration
*2: Capsules
C_{max}: Maximum concentration

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表（続き）

Test Article: bilastine

Daily Dose (mg/kg/day)	Duration of Dosing	C_{max} (µg/mL) Rabbits Gavage Female	Rabbits In diet Male	Rabbits In diet Female	Dogs Oral administration Male	Dogs Oral administration Female	Dogs Intravenous Male	Dogs Intravenous Female	Study Number	Location in CTD
400	Pregnancy Day 6	65.05							[redacted]/9355T	4.2.3.5.2.3
	Pregnancy Day 19	61.55								
600	Day 35 *1				185.32	182.42			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
600	Pregnancy Day 6	92.381							[redacted]/8414T	4.2.3.5.2.2
	Pregnancy Day 18	146.194								
800	Day 1				75.79	78.36			[redacted]/8717T	4.2.3.2.12
	Day 146				73.45	76.20				
	Day 273				39.07	54.35				
	Day 364				12.70	16.79				
900	Day 1 *1				57.15	36.47			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
	Day 1 *2				84.22	84.76				
	Day 28 *2				45.30	32.60				
1000	Day 1				60.56	65.80			[redacted]/7821T	4.2.3.2.11
	Day 91				69.51	100.34				
1500	Day 1					49.56			[redacted]/6346T	4.2.3.2.10
	Day 7				136.15	105.76				
	Day 27				114.81	97.82				
1600	Day 1 *2				65.80	90.10			[redacted]/5841T	4.2.3.2.9
	Day 28 *2				94.50	158.60				

*1: Capsules
*2: Suspension
C_{max}: Maximum concentration

2.6.7.4

Test Article: bilastine

Batch No.	Assay (% w/w on dry basis)	Specified Impurities (%)				Study No.	Polymorph	Type of Study
		* A	* B	* C	* D			
Proposed specification:	97.5-101.5	≤ 0.7	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.2			
[redacted]	97.7	1.64	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.59	ND	[redacted]04		Single Dose Oral Study in Rats
						[redacted]01		28-day Oral Study in Rats
						[redacted]/5841T		4-week oral Range-Finding Study in Dogs
						[redacted]/5508T	[redacted]	Bact. Reverse Mutation Test *S. Typhimurium.* Ames test
						[redacted]/5510T		Human lymphocytes Assay *In vitro*
						[redacted]/5509T		Micronucleous Test in Mice
[redacted]	99.2	0.67	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.10	ND	[redacted]04		Single Dose Oral Study in Mice
						[redacted]06	[redacted]	Single Dose Intravenous Study in Mice
						[redacted]/5841T		4-week Oral Range-Finding Study in Dogs
[redacted]	No data available	1.27	0.06	0.37	ND	[redacted]/5841T	[redacted]	4-week Oral Range- Finding Study in Dogs
[redacted]	99.3	0.49	0.45	0.45	ND	[redacted]01	[redacted]	Single Dose Intravenous Study in Rats
	No data available					[redacted]/6346T		28-day Oral Study in Dogs
[redacted]	98.7	0.33	0.18	0.51	<LOQ (< 0.07%)	[redacted]03	[redacted]	Single Dose Oral Study in Mice
[redacted]	99.9	0.32	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.11	<LOQ (< 0.07%)	[redacted]846843		14-day Oral Range Finding Study in Mice
								13-week Oral Study in Mice
						[redacted]848057		14-day Oral Range Finding Study in Rats
						[redacted]846842	[redacted]	13-week Oral Study in Rats
						[redacted]848056		Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats
						[redacted]/8785T		
						[redacted]/9355T		Embryofetal Toxicity Study in Rabbits

LOQ: Limit of quantification, ND: Not detected, *S*: Salmonella, Bact: Bacterial

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧表（続き）

Test Article: bilastine

Batch No.	Assay (% w/w on dry basis)	Specified Impurities (%)				Polymorph	Type of Study
		* A	* B	* C	* D	Study No.	
Proposed specification:	97.5-101.5	≤ 0.7	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.2		
[redacted]	99.6	NA	NA	NA	NA	[redacted]/7086T	[redacted] 13-week Oral Study in Rats
	99.6	0.45	0.08	0.22	ND	[redacted]/8081T	26 week Oral Study in Rats
						[redacted]/7821T	13-week Oral Study in Dogs
						[redacted]/7750T	Embryofetal Development Study in Rats
[redacted]	98.8	0.38	≤LOQ (≤ 0.05%)	0.29	ND	[redacted]/8717T	52-week Oral Study in Dogs
						[redacted]/8414T	Range-Finding Embryofetal Development Study in Rabbits
[redacted]	99.0	0.31	ND	0.23	ND	[redacted]/8717T	[redacted] 52-week Oral Study in Dogs
[redacted]	99.2	0.37	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.26	ND	[redacted]/8717T	52-week Oral Study in Dogs
[redacted]	99.4	0.35	0.25	≤ LOQ (≤ 0.05%)	ND	[redacted]/8717T	52-week Oral Study in Dogs
[redacted]	99.4	0.34	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.37	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.0	0.36	ND	0.30	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.2	0.34	ND	0.37	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
						[redacted]/9001T	Pre- and Postnatal Development Study in Rats
[redacted]	99.7	0.29	ND	0.32	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.7	0.40	ND	0.14	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats

NA: Not applicable
LOQ: Limit of quantification
ND: Not detected

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.3　毒性試験：被験物質（バッチごと）一覧表（続き）

Test Article: bilastine

Batch No.	Assay (% w/w on dry basis)	Specified Impurities (%)				Polymorph	Type of Study
		* A	* B	* C	* D	Study No.	
Proposed specification:	97.5-101.5	≤ 0.7	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.2		
[redacted]	99.7	0.22	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.08	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.9	0.24	ND	0.12	ND	[redacted]A21846	28- day Intravenous Study in Rats
						[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.6	0.30	≤LOQ (≤ 0.05%)	0.10	ND	[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
						[redacted]-7175	Bact. Reverse Mutation Test. *S. Typhimurium.* Ames test
						S03587	Maximum Tolerated Dose Study in Dogs by Intravenous (bolus) Administration
						[redacted]S03598	28-Day Intravenous Toxicity Study in Dogs
[redacted]	99.4	0.39	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.12	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	98.8	0.58	0.06	0.15	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.7	0.32	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.08	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats
[redacted]	99.2	0.28	≤ LOQ (≤ 0.05%)	0.15	ND	[redacted]849398	Dietary Carcinogenicity Study in Mice
						[redacted]849397	Dietary Carcinogenicity Study in Rats

LOQ: Limit of quantification
ND: Not detected
S: Salmonella
Bact: Bacterial

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: bilastine

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Max Nonlethal Dose (mg/kg)	Approx Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
CD-1 Mice	Gavage (0.25% xanthan gum in distilled water)	0, 5000	10 Males 10 Females	> 5000 No deaths	> 5000	None	[redacted]03 4.2.3.1.2
	Gavage (0.25% xanthan gum in distilled water)	0, 5000	10 Males 10 Females	> 5000 No deaths	> 5000	None	[redacted]04 4.2.3.1.1
	Intravenous [aqueous solution containing tartaric acid (0.525 g) and sodium chloride (0.9 g/ 100 mL)]	Tareget Dose: 0, 20, 30, 40, 50, 60, 70 Analytical Dose: 0, 18, 27, 36, 37, 49, 48	5 Males 5 Females	Males: 20 Females: 30	Males: 30 Females: 40 LD_{50}: 33.22 mg/kg (Males: 32.09, Females: It was not calculated.)	30: 3 males: tonic-clonic convulsions, dyspnea; 2 males: hypokinesia; 2 males died. 40: Tremors, tonic-clonic convulsions, prone prostration, dyspnea, leg dragging and ataxia. 3 males and 3 females died. 50: Tremors, tonic-clonic convulsions, apnea, prone prostration, leg dragging and urinary sphincter relaxation. 4 males and 5 females died. ≥ 60: all died., LD_{50}: 33.22 mg/kg	[redacted]06 4.2.3.1.3
Wistar Rats	Gavage (0.25% xanthan gum in distilled water)	0, 2000	10 Males 10 Females	> 2000 No deaths	> 2000	None	[redacted]04 4.2.3.1.4
	Intravenous (0.9% saline solution adjusted to pH 3 with 1N HCl)	0, 30, 45, 60, 75, 90	5 Males 5 Females	45	Males: 75 Females: 60	30: slight hypokinesia in 1 male 45: slight hypokinesia, increased respiratory rate in males; hypokinesia, ataxia, leg dragging, prostration and dyspnea in females. 60: dyspnea, alterations of motor activity. 3 females died. ≥ 75: ataxia, gasping, convulsions. All died.	[redacted]01 4.2.3.1.5

LD_{50}: Lethal Dose, 50%

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1 Wistar ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間回復試験

Report Title: 28-Day Subacute Oral Toxicity of F-96221-BM in Rats — Test Article: bilastine

Species / Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Wistar Rat	Gavage	28 Days	0, 75, 150, 300, 1000	15 Males 15 Females	300	1000: slight transient hypersalivation; elevations of mean cholesterol and phospholipid levels in females; abnormally elevated mean urine volume in males.	[redacted]01 4.2.3.2.4

2.6.7.6.2 イヌ静脈内反復投与毒性試験

Report Title: F-96221-BM1: Maximum-Tolerated-Dose Study in Beagle Dogs by Intravenous (Bolus) Administration — Test Article: bilastine

Species / Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Beagle Dogs	Intravenous (bolus)	1, 2, 3, 4 or 7 Days	Group 1 20: 4 days 30: 2 days 45: 1 day 60: 1 or 3 days Group 2 45: 7 days	Group 1 1 Male 1 Female Group 2 2 Males 2 Females	20	Group 1 20: 4 days Red pinna and abdominal skin, Head shakes 30: 2 days Head shakes 45: 1 day Vomiting, Tremors 60: 1 or 3 days Vomiting, Tremors, Licks itself during administration Group 2 45: 7 days Vomiting, Tremors, Licks itself during administration	[redacted] S03587 4.2.3.2.13

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 げっ歯類を用いた反復投与毒性試験

2.6.7.7.1.1 マウス 14 日間反復経口投与（混餌投与）毒性試験

Report Title:	14-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse					Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	CD-1 Mice		Duration of Dosing:	14 Days		Study No.	[redacted] 846843	
Initial Age:	Approx. 6 weeks		Duration of Postdose:	No		Location in CTD:	4.2.3.2.1	
Date of First Dose:	[redacted]		Method of Administration:	Oral				
			Vehicle / Formulation:	Diet (feeding)		GLP Compliance:	Yes	
Special Features:	None							
No Observed Adverse Effect Level:	2000 mg/kg							
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		3000		6000		12000	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		500		1000		2000	
Effective Dose（mg/kg）	0 (Control)	0 (Control)	393.68	442.04	769.28	956.88	1604.43	1721.32
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6
Toxicokinetics (mean values):								
AUC_{last} (μg･hr/mL)								
Day 1			37.310	52.454	220.968	152.210	559.106	201.018
Day 14			79.434	102.168	167.148	162.576	443.200	202.288
C_{max} (μg/mL)		Not applicable						
Day 1			5.601	7.211	38.460	19.245	57.159	27.180
Day 14			25.442	33.113	16.973	29.582	53.475	20.510
T_{max} (hr)								
Day 1			16	16	20	16	16	16
Day 14			20	20	16	20	0	16

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
T_{max}: Time to maximum concentration

2.6.7.7.1.1 マウス 14 日間反復経口投与（混餌投与）毒性試験（続き）

Report Title:	14-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse					Test Article:	bilastine	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		500		1000		2000	
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Organ Weights[a] (grams):								
Liver	1.88	1.59	1.79	1.47	1.82	1.47	2.06	1.69
Histopathology:								
Number examined	6	6	6	6	6	6	6	6
Liver: Hepatocellular hypertrophy	0	0	0	0	0	0	4	3
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	3
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Additional information	2000: slightly increased liver weights in males and minimally in females, minimal hepatocellular hypertrophy.							

a: Group means at end of dosing period (after 2 weeks)

2.6.7.7.1.2 マウス 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験

Report Title:	13-Week Repeated Dose Oral Toxicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse				Test Article:	bilastine		
Species / Strain:	CD-1 Mice	Duration of Dosing:	13 Weeks	Study No.	[redacted] 848057			
Initial Age:	Approx. 6 weeks	Duration of Postdose:	4 Weeks	Location in CTD:	4.2.3.2.2			
Date of First Dose:	[redacted]	Method of Administration:	Oral					
		Vehicle / Formulation:	Diet (feeding)	GLP Compliance:	Yes			
Special Features:	None							
No Observed Adverse Effect Level:	2000 mg/kg							
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		3000		6000		12000	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		500		1000		2000	
Effective Dose (mg/kg)	0 (Control)	0 (Control)	408.1	482.6	841.3	1052.6	1652.3	1955.5
Number of Animals	Male: 0	Female: 0	Male: 18	Female: 18	Male: 18	Female: 18	Male: 18	Female: 18
Toxicokinetics (mean values):								
AUC_{last} (μg･hr/mL)								
Days 2/3			73.530	57.275	242.557	191.502	676.474	631.376
Days 28/29			62.682	42.057	224.782	129.549	448.341	373.809
Days 91/92			45.510	39.001	169.121	100.035	340.109	301.654
C_{max} (μg/mL):								
Days 2/3	Not applicable		5.552	4.514	18.963	12.475	39.084	46.541
Days 28/29			5.396	3.039	20.651	10.610	38.517	33.251
Days 91/92			3.547	3.285	10.041	5.706	26.039	18.773
T_{max} (day/hr):								
Days 2/3			2/20	2/4	2/0	2/0	2/4	2/0
Days 28/29			28/0	28/0	28/0	28/0	28/0	28/0
Days 91/92			90/4	90/0	90/8	90/20	90/8	90/8

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
T_{max}: Time to maximum concentration

2.6.7.7.1.2 マウス 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

Report Title:	13-Week Repeated Dose Oral Toxicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse					Test Article:	bilastine	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		500		1000		2000	
Number of Animals	Male: 15	Female: 15	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 15	Female: 15
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	1	0	0	0	0	1	0	0
Organ Weights (%):								
Liver (1): Week 13	-	-	-	+9.8%*	+14.4%*	-	+13.6%*	-
Liver (2): Week 13	-	-	-	-	-	-	+8.0%*	-
Heart (3): Week 13	-	-	+12.3%*	-	-	-	-	-
Liver (3): Week 13	-	-	-	-	+11.4%*	-	-	-
Histopathology:								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver: Hepatocellular hypertrophy								
Minimal	0	3	0	0	1	1	2	1
Slight	1	0	0	0	0	0	3	0
Additional examinations								
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	5	5					5	5
Organ Weights (%):								
Liver (1): Recovery period:	-	-					+10.5%*	-
Brain (2): Recovery period:	-	-					-9.4%*	-
Liver (3): Recovery period:	-	-					+10.2%*	-
Additional information	500: slightly higher values for heart in organ to body weight ratio in males, 1000: slightly higher values for liver in organ to body weight ratio in males. ≥ 1000: slightly increased absolute liver weights in males. 2000: increased values for liver in organ to body weight ratio in males; increased minimal to slight centrilobular hepatocellular hypertrophy in males.							

(1) Changes in absolute liver weights compared to control animals in percent ($p \leq 0.05$*)
(2) Changes in relative organ weights compared to control animals in percent ($p \leq 0.05$*)
(3) Changes in organ to brain weight ratios compared to controls in percent ($p \leq 0.05$*)
-: No noteworthy findings

2.6.7.7.1.3 Wistarラット 14 日間反復経口投与（混餌投与）毒性試験

Report Title:	14-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity (Feeding) Study in the Wistar Rat					Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	Wistar Rats	Duration of Dosing:	14 Days		Study No.	[redacted] 846842		
Initial Age:	Approx. 7 weeks	Duration of Postdose:	---		Location in CTD:	4.2.3.2.3		
Date of First Dose:	[redacted]	Method of Administration:	Oral					
		Vehicle / Formulation:	Diet (feeding)		GLP Compliance:	Yes		
Special Features:	None							
No Observed Adverse Effect Level:	35000 ppm (approximately 2700 mg/kg)							

Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		3000		15000		35000	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		200		1000		2000	
Mean Test Item Intake (mg/kg)	0 (Control)	0 (Control)	239.42	240.41	1203.81	1206.41	2804.00	2649.01
Number of Animals	Male: 0	Female: 0	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6
Toxicokinetics (mean values):								
AUC_{last} (μg･hr/mL)								
Day 1	Not applicable		3.408	3.398	43.184	37.822	100.246	118.362
Day 14			9.156	9.176	46.298	75.268	653.498	427.948
C_{max} (μg/mL)								
Day 1			0.532	0.397	10.582	3.791	16.953	21.457
Day 14			0.710	0.603	4.962	5.945	103.642	56.884

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration

2.6.7.7.1.3 Wistar ラット 14 日間反復経口投与（混餌投与）毒性試験（続き）

Report Title:	14-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity (Feeding) Study in the Wistar Rat					Test Article:	bilastine	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		200		1000		2000	
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Histopathology:								
Number examined	6	6	6	6	6	6	6	6
Liver: Hepatocellular hypertrophy								
Minimal	0	0	0	0	3	1	4	3
Slight	0	0	0	0	0	0	2	0
Thyroid gland: Follicular hypertrophy								
Minimal	0	0	0	0	2	0	3	2
Slight	0	0	0	0	0	0	2	0
Additional information	≥ 1000: minimal to slight follicular hepatocellular hypertrophy; follicular hypertrophy/hyperplasia in the thyroid gland of males. 2000: follicular hypertrophy/hyperplasia in the thyroid gland of both sexes.							

2.6.7.7.1.4 Wistarラット 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験

Report Title:	13-Week Repeated Dose Oral Toxicity (Feeding) Study in the Wistar Rat					Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	Wistar Rats		Duration of Dosing:	13 Weeks	Study No.	[redacted] 848056		
Initial Age:	Approx. 6 weeks		Duration of Postdose:	4 Weeks	Location in CTD:	4.2.3.2.5		
Date of First Dose:	[redacted]		Method of Administration:	Oral				
			Vehicle / Formulation:	Diet (feeding)	GLP Compliance:	Yes		
No Observed Adverse Effect Level:	M: 2200/ F: 2300 mg/kg（Effective Dose）							
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		3000		15000		30000	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		200		1000		2000	
Effective Dose (mg/kg)	0 (Control)	0 (Control)	195.10	221.50	1090.95	1240.34	2212.70	2345.37
Number of Animals	Male: 0	Female: 0	Male: 9	Female: 9	Male: 9	Female: 9	Male: 9	Female: 9
Toxicokinetics (mean values):								
AUC_{last} (μg・hr/mL)								
Days 2/3			11.355	8.628	124.625	104.294	416.854	362.374
Days 29/30			15.859	17.437	125.866	136.116	276.863	379.324
Days 91/92	Not applicable		9.292	17.567	72.497	172.918	335.094	465.479
C_{max} (μg/mL)								
Days 2/3			0.731	0.566	10.113	9.108	46.779	32.901
Days 29/30			1.365	1.362	13.076	20.119	29.119	56.394
Days 91/92			0.688	1.181	7.841	11.486	29.625	46.340
Additional information	≥ 200: increased levels of sodium in females ≥ 1000: pale feces; decrease levels of creatinine in females; increased protein levels in males; proteinuria; ketonuria in males. 1000: increased levels of glucose in females; increased total bilirubin in females; decreased activity of ALT in females; increased levels of glutamate dehydrogenase in females; increased inorganic phosphorus ; ketonuria. 2000: regenerative anemia, leukocytosis, lymphocytosis, activated coagulation in males; decrease levels of glucose in males; increase in AST activity in males; decreased levels of glutamate dehydrogenase in females; increased levels of sodium; elevated calcium in females; minimal increased erythropoiesis in the sternal bone marrow.							

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
ALT: Alanine aminotransferase
AST: Aspartate aminotransferase

2.6.7.7.1.4 Wistar ラット 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

Report Title:	13-Week Repeated Dose Oral Toxicity (Feeding) Study in the Wistar Rat				Test Article:		bilastine	
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		200		1000		2000	
Number of Animals	Male: 15	Female: 15	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 15	Female: 15
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Pale feces	0	0	0	0	10	10	15	15
Histopathology:								
Number evaluated	10	10	10	10	10	10	10	10
Bone marrow-sternal								
Increase erythropoiesis	0	0	0	0	0	0	3	4
Number of Animals	Male: 5	Female: 5	Male: 0	Female: 0	Male: 0	Female: 0	Male: 5	Female: 5
Additional Examinations								
Postdose Evaluation:								
Pale feces	0	0					0	0
Hematology[1]:								
MCHC	-	-					-1.84%*	-
Biochemistry [1]:								
GLDH	-	-					-	-80.8%**
Urinalysis[1]:								
Protein	-	-					-	-
Ketones	-	-					-	-
Histopathology:								
Bone marrow-sternal								
Increase erythropoiesis	0	0					0	0

-: No noteworthy findings
1: Difference in % of the Control Value ($p \leq 0.05$* or $p \leq 0.01$**)
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration
GLDH: Glutamate dehydrogenase

2.6.7.7.1.4 Wistar ラット 13 週間反復経口投与（混餌投与）毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

Report Title:	13-Week Repeated Dose Oral Toxicity (Feeding) Study in the Wistar Rat				Test Article:				bilastine			
Target Dose (mg/kg)	0 (Control)		200		1000				2000			
Number of Animals	Male: 15	Female: 15	Male: 10	Female: 10	Male: 10		Female: 10		Male: 15		Female: 15	
Hematology[1]:					Week 5	Week14			Week 5	Week14		
Hemoglobin	-	-	-	-	-3.43%*	-3.06%*	-		-4.11%*	-2.75%*	-	
HDW	-	-	-	-	+8.28%*	-	-		+11.13%*	-	-	
WBC	-	-	-	-	+23.28%**	+28.40%**	-		+27.04%**	+29.77%**	-	
MCHC	-	-	-	-	-	-	-		-1.46%**	-2.71%**	-	
Reti	-	-	-	-	-	-	-		+33.70%**	+30.20%**	-	
Lympho	-	-	-	-	+28.23%**	+34.94%**	-		+32.56%**	+37.14%**	-	
PT	-	-	-	-	+6.55%	+7.55%**	-		+6.92%**	+6.91%**	-	
PTT	-	-	-	-	-	-	-		-5.21%*	-7.63%**	-	
Biochemistry [1]:					Week 5	Week14	Week 5	Week14	Week 5	Week14	Week 5	Week14
Glucose	-	-	-	-	-		+23.1%**	-	-16.8%**	-11.5%**	-	-
Sodium	-	-	-	-	-	-	-	+1.1%**	+0.9%*	-	+1.5%**	+1.4%**
Total protein	-	-	-	-	-3.3%**	-	-	-	-	-2.8%*	-	-
Creatinine	-	-	-	-	-	-	-10.2%*	-9.4%**	-	-	-10.1%**	-
Total bilirubin	-	-	-	-	-	-	+20.3%*	-	-	-	-	-
GLDH	-	-	-	-	-	-	-	+316.7%**	-	-	-	+259.7%**
PO4-in	-	-	-	+12.7**	-	-	+8.8%*	-	-	-	-	-
AST	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-15.5%*	-
Calcium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+2.5%**	-
Urinalysis:					Week 5	Week 14	Week 5	Week 14	Week 5	Week 14	Week 5	Week 14
Protein	-	-	-	-	+175%**	-	+214.2%*	-	-	+180%**	+218.6%**	+183.3%**
Ketones	-	-	-	-	+170.3%**	+114.3%**	* +133.3%*	-	+189.2%**	+95.7%**	-	-

-: No noteworthy findings/ 1: Difference in Percent of the Control Value ($p \leq 0.05$* or $p \leq 0.01$**) / HDW: Hemoglobin concentration distribution width/
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration/ WBC: Leukocyte count, total/ Reti: Reticulocyte count/ Lympho: Lymphocytes/ PT: Prothrombin time / PTT: Activated partial thromboplastin time, GLDH: Glutamate dehydrogenase. PO4-in: Inorganic phosphorus, AST: Aspartate aminotransferase

2.6.7.7.1.5 SDラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験

Report Title:	13-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 6-Week Recovery Period				Test Article:	bilastine		
Species / Strain:	Sprague-Dawley Rats		Duration of Dosing:	13 Weeks	Study No.	[redacted]/7086T		
Initial Age:	Approx. 7 weeks		Duration of Postdose:	6 Weeks	Location in CTD:	4.2.3.2.6		
Date of First Dose:	[redacted]		Method of Administration:	Oral, Gavege				
Vehicle / Formulation:	0.5% sodium carboxymethylcelluose and 1% Tween 80 in bidistilled water during the first four weeks of treatment and thereafter 0.25% gum xanthan in bidistilled water/ Suspension				GLP Compliance:	Yes		
Special Features:	None							
No Observed Adverse Effect Level:	75 mg/kg							

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		75		275		1000	
Number of Animals	Male: 0	Female: 0	Male: 15	Female: 15	Male: 14	Female: 15	Male: 15	Female: 14
Toxicokinetics:								
AUC_{0-24} (μg・hr/mL)								
Day 1	Not applicable		6.50	10.63	32.53	62.37	525.66	301.59
Day 87			12.92	17.33	53.89	212.08	287.92	756.76
C_{max} (μg/mL)								
Day 1			3.18	8.07	12.99	38.89	59.06	56.96
Day 87			8.03	13.53	23.40	63.39	43.77	77.82

Additional information	Dose-related salivation during the administration. ≥ 75: slightly MCHC increased in females; MCH increase in males. ≥ 275: slightly hematocrit decreased in females; slightly MCHC increased in males 1000: slightly greater water intake; slightly hematocrit decreased in males; decreased in the MCV in males; calcium levels decreased in females; slight increased in absolute and relative weights of the thyroid gland and kidneys.

MCV: Mean corpuscular volume, MCH: Mean corpuscular hemoglobin, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration
C_{max}: Maximum concentration
AUC: Area under the blood concentration-time curve

2.6.7.7.1.5 SD ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（続き）

Report Title:	13-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 6-Week Recovery Period				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		75		275		1000	
Number of Animals	Male: 15	Female: 15	Male: 15	Female: 15	Male: 14	Female: 15	Male: 15	Female: 14
Organ Weights[1]								
Thyroid glands								
Mean (mg): absolute weight/ relative weight)	16.1 /3.1[a]	-	16.2/.3.0[a]	-	18.2/.3.5[a]	-	20.1/3.8[a]	-
Kidneys	3.26/0.63[b]	-	3.28/0.61[b]	-	3.33/0.65[b]	-	3.59/0.68[b]	-
Mean (g): absolute weight/ relative weight)								
Additional Examinations								
Postdose Evaluation:								
Number examined	Male: 10	Female: 10	Male: 0	Female: 0	Male: 0	Female: 0	Male: 10	Female: 10
Hematology[2]:								
MCH/ Mean (pg)	-	19.43					-	20.53
MCHC/ Mean (g/100 mL)	-	35.45					-	36.50
Biochemistry[2]:								
Calcium/ Mean (mg/100 mL)	-	10.84					-	10.14

-: No noteworthy findings, 1: Student’s t-test ($p<0.05$), a: mg/100g body weight, b: g/100 g body weight
2: One-way analysis of variance ($p<0.05$)
MCH: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration

2.6.7.7.1.5 SD ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（続き）

Report Title:	13-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 6-Week Recovery Period								Test Article:				bilastine			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)				75				275				1000			
Number of Animals	Male: 10		Female: 10		Male: 10		Femal: 10		Male: 10		Female: 10		Male: 10		Female: 10	
Week	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
Hematology[1]:																
Hematocrit/ Mean (%)	50.08	-	46.58	-	48.11	-	43.82	-	47.40	-	41.66	-	45.86	-	43.23	-
MCV/ Mean (fL)	57.87	-	-	-	57.07	-	-	-	57.01	-	-	-	55.35	-	-	-
MCHC/ Mean (g/ 100 mL)	33.53	34.93	33.63	36.30	34.14	35.70	35.19	36.21	34.89	36.11	36.20	37.81	35.18	36.84	35.46	36.98
MCH/ Mean (pg)	-	18.20	-	-	-	18.86	-	-	-	18.99	-	-	-	18.86	-	-
Week	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
Biochemistry [1]:																
Calcium/ Mean (mg/ 100 mL)	-	-	11.06	-	-	-	11.04	-	-	-	10.67	-	-	-	10.56	-

-: No noteworthy findings
1: One-way analysis of variance ($p<0.05$)
MCV: Mean corpuscular volume
MCH: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration

2.6.7.7.1.6 SDラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験

Report Title:	26-Week Oral Toxicity Study in rats with a 6-Week Recovery Period					Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	Sprague-Dawley Rats		Duration of Dosing:	26 Weeks		Study No.	[redacted]/8081T	
Initial Age:	6 weeks		Duration of Postdose:	6 Weeks		Location in CTD:	4.2.3.2.7	
Date of First Dose:	[redacted]		Method of Administration:	Oral, Gavage				
Special Features:	None		Vehicle / Formulation:	0.25% gum xanthan water for injection/ Suspention		GLP Compliance:	Yes	
No Observed Adverse Effect Level:	275 mg/kg							
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		75		275		1000	
Number of Animals	Male: 0	Female: 0	Male: 12	Female: 12	Male: 12	Female: 12	Male: 12	Female: 12
Toxicokinetics (mean values):								
AUC_{0-24} (μg・hr/mL)								
Day 1			11.95	14.75	70.65	102.94	378.47	363.48
Day 92			15.13	16.92	73.02	81.97	278.23	472.68
Day 182	Not applicable		16.41	28.63	65.33	111.82	307.09	875.12
C_{max} / (μg/mL)								
Day 1			5.61	13.36	33.08	43.33	47.71	54.75
Day 92			16.32	19.70	38.89	45.95	41.76	75.89
Day 182			8.46	17.25	32.23	55.06	47.39	72.04
Number of Animals	Male: 30	Female: 30	Male: 29	Female: 29	Male: 29	Female: 29	Male: 39	Female: 39
Noteworthy Findings								
Salivation	0	0	17	10	23	23	38	38
Relative Organ Weights[1]:								
Number of Animals	Male: 20	Female: 20	Male: 18	Female: 19	Male: 18	Female: 20	Male: 18	Female: 20
Thyroid glands/ Mean% (×100)	0.462	-	0.529	-	0.528	-	0.558*	-
Histopathology:								
Number examined	Male: 20	Female: 20	Male: 21	Female: 20	Male: 21	Female: 21	Male: 20	Female: 20
Liver: Hepatocellular hypertrophy	0	0	1	4	8	5	15	18

1: Dunnett's test
*: $p < 0.05$ in comparison with the Control group
AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
-: No noteworthy findings

2.6.7.7.1.6 SD ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（続き）

Report Title:	26-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 6-Week Recovery Period				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		75		275		1000	
Number of Animals	Male: 10	Female: 10	Male: 0	Female: 0	Male: 0	Female: 0	Male: 10	Female: 10
Additional Examinations								
Postdose Evaluation:								
Biochemistry [1]:								
Total Bilirubin/ Mean (mg/100 ml)	0.103	0.108					0.107	0.123
Urinalysis[2]:								
Uric acid crystals	0	0					0	0
AbsoluteOrgan Weights[1]:								
Thyroid glands/ Mean (mg)	32.9	24.2					32.6	25.4
Histopathology:								
Liver: Hepatocellular Hypertrophy	0	1					3	1
Additional information	Dose-related salivation at the time of administration. Slight and dose-dependent hepatocellular hypertrophy with a centrilobular distribution attributable to a hyperplasia of the smooth endoplasmic reticulum which indicates the existence of metabolic changes in the liver; slight or very slight follicular hypertrophy/hyperplasia of the thyroid. 1000: higher mean serum levels for total bilirubin; presence of uric acid crystals in the urine; slightly higher values in the relative weight of the thyroids in males. Total recovery after recovery period.							

1: Student’s test
2: Chi^2 test

2.6.7.7.1.6 SD ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（続き）

Report Title:	26-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 6-Week Recovery Period						Test Article:			bilastine		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)						75					
Number of Animals	Male: 10			Female: 10			Male: 10			Female: 10		
Week	6	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26
Biochemistry [1]:												
Total Bilirubin/ Mean (mg/100 ml)	0.113	0.133	0.131	0.124	0.146	0.147	0.121	0.119	0.127	0.122	0.152	0.135

Daily Dose (mg/kg)	275						1000					
Number of Animals	Male: 10			Female: 10			Male: 10			Female: 10		
Week	6	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26
Biochemistry [1]:												
Total Bilirubin/ Mean (mg/100 ml)	0.135	0.147	0.133	0.126	0.177	0.117	0.145**	0.193**	0.167	0.156*	0.226**	0.146

1: Dunnett’s test
*: $p < 0.05$ in comparison with the Control group
**: $p < 0.01$ in comparison with the Control group

2.6.7.7.1.6 SD ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復試験（続き）

Report Title:	26-Week Oral Toxicity Study in Rats with a 6-Week Rcovery Period						Test Article:			bilastine		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)						75					
Number of Animals	Male: 10			Female: 10			Male: 10			Female: 10		
Week	6	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26
Urinalysis[1]:												
Uric acid crystals	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Daily Dose (mg/kg)	275						1000					
Number of Animals	Male: 10			Female: 10			Male: 10			Female: 10		
Week	6	13	26	6	13	26	6	13	26	6	13	26
Urinalysis[1]:												
Uric acid crystals	0	0	0	0	0	0	0	2	5*	0	8*	7*

1: Chi2 test: *: $p < 0.05$ in comparison with the Control group

2.6.7.7.1.7 Wistarラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験

Report Title:	28-Day Intravenous (Bolus) Toxicity Study in the Wistar Rat with a 2-Week Recovery Period					Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	Wistar Rats		Duration of Dosing:	28 Days		Study No.	[redacted] A21846	
Initial Age:	Approx. 7 weeks		Duration of Postdose:	2 Weeks		Location in CTD:	4.2.3.2.8	
Date of First Dose:	[redacted]		Method of Administration:	Intravenous (slow bolus)				
Special Features:	None		Vehicle / Formulation:	Physiological saline/Solution		GLP Compliance:	Yes	
No Observed Adverse Effect Level:	30 mg/kg							
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		20 (18.633)		30 (28.440)		50 (49.008)	
Number of Animals	Male: 0	Female: 0	Male: 9	Female: 9	Male: 9	Female: 9	Male: 9	Female: 9
Toxicokinetics:								
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)								
Day 1			5570	4994	10690	8594	18732	13985
Day 25	Not applicable		5194	4859	10858	11172	22044	22305
$C_{initial}$ (ng/mL)								
Day 1			20273	18877	45477	34349	61517	42756
Day 25			19346	16726	40118	45217	80415	63566
Number of Animals	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10
Noteworthy Findings								
Died	1	0	0	0	0	0	3	1
Histopathology:								
Number examined	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10
Kidneys: Tubular Hypertrophy	-	-	-	-	-	-	10^{2}	10^{3}
Additional information	50: minimal effects on clinical biochemistry parameters, including lower glucose concentration, liver enzyme stimulation (AST and ALT) and electrolyte imbalance (sodium , chloride), and higher total protein and albumin concentrations; a proximal tubule hypertrophy in the cortico-medullary region of the kidney; 3 males and 1 female died							

- : Organ examined, no pathologic findings noted (Animal organ finding table only)/ 2: Minimal/very few/very small/ 3: Slight/few/small
AUC: Area under the blood concentration-time curve
$C_{initial}$: Initial concentration
AST: Aspartate aminotransferase
ALT: Alanine aminotransferase

2.6.7.7.1.7 Wistar ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験（続き）

Report Title:	28-Day Intravenous (bolus) Toxicity Study in the Wistar Rat with a 2-Week Recovery Period				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		20		30		50	
Number of Animals	Male: 14	Female: 15	Male: 10	Female: 10	Male: 10	Female: 10	Male: 14	Female: 15
	Week 4	Week 4	Week 4	Week 4	Week 4	Week 4	Week 4	Week 4
Biochemisty [1]:								
Glucose (mmol/l)	4.20	4.15	4.38	4.25	4.52	4.42	3.58*	3.45*
AST (U/l)	75.2	78.7	83.0	82.8	83.3	87.6	86.9**	83.8
ALT (U/l)	27.2	23.4	26.3	20.5	30.7	22.2	31.3*	22.9
Sodium (mmol/l)	143.9	147.0	145.6	147.8	146.5*	147.8	148.1**	151.1**
Chloride (mmol/l)	103.2	107.4	104.5	108.4	105.1**	108.4	104.9**	109.0*
Total protein (g/l)	64.62	69.03	65.76	69.79	65.38	70.44	66.05	72.55**
Albumin (g/l)	41.17	46.51	42.05	47.09	41.65	47.14	42.03	49.29**
Additional Examinations								
Postdose Evaluation:	Week 6	Week 6	Week 6	Week 6	Week 6	Week 6	Week 6	Week 6
Number examined	Male: 4	Female: 5	Male: 0	Female: 0	Male: 0	Female: 0	Male: 4	Female: 5
Biochemistry[1]:								
Glucose (mmol/l)	5.52	5.41					4.81	4.94
AST (U/l)	76.0	73.8					85.1	76.2
ALT (U/l)	31.1	24.1					30.8	24.6
Sodium (mmol/l)	143.3	142.0					143.9	142.5
Chloride (mmol/l)	104.0	104.7					104.6	104.6
Total protein (g/l)	63.80	65.94					64.25	67.65
Albumin (g/l)	41.73	44.45					41.76	47.07
Histopathology:								
Kidneys: Tubular Hypertrophy	-	-					-	-
Number of Animals	Male : 6	Female: 6	Mmale: 6	Female: 6	Male: 6	Female: 6	Male: 5	Female: 6
Noteworthy Findings (Immunotoxicity)	No noteworthy findings							

1: */** Dunnett-test based on pooled variance sig. at 5% or 1% level. +: Steel-test sig. at 5% level.

-: Organ examined, no pathologic findings noted (Animal organ finding table only)/ ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase

2.6.7.7.2 非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験

2.6.7.7.2.1 イヌ 4 週間反復経口投与用量設定試験

Report Title:	Four-week Oral Dose-Range-Finding Study in Beagle Dogs			Test Article:	bilastine
Species / Strain:	Beagle dogs	Duration of Dosing:	14 to 28 Days	Study No.	[redacted]/5841T
Initial Age:	Between 5 and 7 months	Duration of Postdose:	NA	Location in CTD:	4.2.3.2.9
Date of First Dose:	[redacted]	Method of Administration:	Capsules and Gastric Gavage		
Special Features:	None	Vehicle / Formulation:	Gelatine capsules and 0.5%sodium carboxymethyl cellulose and 1%Tween in water injection/Suspension	GLP Compliance:	Yes
No Observed Adverse Effect Level:	Not applicable,				

Daily Dose (mg/kg)	300/600*		900				1600	
			Gelatine cap (17days)		Suspension (28 days)			
Number of Animals	Male: 1	Female: 1	Male: 1	Female: 1	Male: 1	Female: 1	Male: 1	Female: 1
Toxicokinetics:								
$AUC_{(0-24)}$ (μg･hr/mL)								
Day 1	248.80	34.95	105.34	21.98	573.12	616.52	490.51	270.52
Day 21	404.40	679.15						
Day 28					70.98	89.42	586.79	1401.31
Day 35	990.10	2468.74						
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	74.81	41.98	57.15	36.47	84.22	84.76	65.80	90.10
Day 21	38.85	63.11						
Day 28					45.30	32.60	94.50	158.60
Day 35	185.32	182.42						
T_{max} (h):								
Day 1	1	2	4	2	1	1	4	2
Day 21	4	4						
Day 28					0.5	0.5	2	4
Day 35	4	6						

*: Days 1 to 21 inclusive: 300 mg/kg/day; Days 22 to 35 inclusive: 600 mg/kg/day
AUC: Area under the blood concentration-time curve, C_{max}: Maximum concentration
T_{max}: Time to maximum concentration

2.6.7.7.2.1 イヌ４週間反復経口投与用量設定試験（続き）

Report Title:	Four-week Oral Dose-Range-Finding Study in Beagle Dogs		Test Article:				bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	300/600*		900				1600	
			Gelatine cap (17 days)		Suspension (28 days)			
Number of Animals	Male: 1	Female: 1	Male: 1	Female: 1	Male: 1	Female: 1	Male: 1	Female: 1
Noteworthy Findings								
Vomiting								
Number of days	8	5	8	8	2	6	7	6
Salivation	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Motor activity	-	-	↓	-	-	-	-	-
Food intake	↓	↓	↓	-	-	-	↓	-
Body weight	↓	↓	↓	-	↑	↑	↓	-
Biochemistry:								
ALT (U/L)	↑	-	↑	-	-	-	-	-
AST (U/L)	-	-	↑	-	-	↑	-	-
Urea	-	-	-	-	-	-	↑	-
Urinalyses								
Protein	-	-	-	-	-	-	+	-
Additional information	300: emesis when animals were deprived of food before administration. 600: increased salivation in male; emesis; decreased food intake and body weight; higher serum levels of ALT in male. 900 (capsules): emesis; test substance in faeces; occasionally increased salivation; decreased motor activity in male at the end of the treatment; significantly decreased food intake and body weight of male; higher serum levels of ALT and AST in male. 900 (suspension): occasionally vomiting; no substance in faeces; frequently increased salivation; body weight increased without variation in food intake; very slightly increased AST serum levels in female. 1600: occasionally vomiting; test substance in faeces; occasionally increased salivation; notably decreased food intake and body weight in male; slightly increased urea serum levels in male; traces of protein in urine in male.							

*: Days 1 to 21 inclusive: 300 mg/kg/day; Days 22 to 35 inclusive: 600 mg/kg/day, ↑: Increase/ ↓: Decrease, -: no noteworthy findings, +: noteworthy findings, NE: Not evaluated
ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, -:

2.6.7.7.2.2 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験

Report Title:	Toxicity in Beagle Dogs with Repeated Oral Administration for 28 days			Test Article:	bilastine
Species / Strain:	Beagle Dogs	Duration of Dosing:	28 Days	Study No.	[redacted]/6346T
Initial Age:	Between 6 and 7 months	Duration of Postdose:	NA	Location in CTD:	4.2.3.2.10
Date of First Dose:	[redacted]	Method of Administration:	Gastric gavage		
Special Features:	None	Vehicle / Formulation:	0.25% gum xanthan water for injection/ Suspention	GLP Compliance:	Yes
No Observed Adverse Effect Level:	60 mg/kg				

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		60		300		1500	
Number of Animals	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3
Toxicokinetics (mean values):								
$AUC_{(0\text{-}24}$ (μg･hr/mL)								
Day 1			54.75	69.92	75.75	76.84	No sample	519.96
Day 7			37.02	58.49	143.93	416.23	1187.31	1205.22
Day 27			21.52	41.90	258.02	467.95	1527.90	548.34
C_{max} (μg/mL):								
Day 1		NA	21.35	40.17	43.41	32.74	No sample	49.56
Day 7			20.84	26.78	50.21	80.50	136.15	105.76
Day 27			10.45	18.07	61.03	80.72	114.81	97.82
T_{max} (h):								
Day 1			0.7	0.8	1.0	2.0	No sample	6.0
Day 7			0.8	0.7	0.7	1.5	3.0	2.0
Day 27			0.7	0.7	1.0	1.0	4.0	2.3

NA: Not applicable, AUC: Area under the blood concentration-time curve, C_{max}: Maximum concentration
T_{max}: Time to maximum concentration

2.6.7.7.2.2 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験（続き）

Report Title:	Toxicity in Beagle Dogs with Repeated Oral Administration for 28 days				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		60		300		1500	
Number of Animals	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3
Noteworthy Findings								
Vomiting (number of days)	-	-	-	1 female:5	1 male:13 1 male:2	1 female:14 1 female:5 1 female:1	1 male:19 1 male:4 1 male:15	2 females:6 1 female:9
Salivation (number of days)	1 male:1	-	-	2 female:1	1 male:10 1 male:4 1 male:5	1 female:22 1 female:14 1 female:15	2 male:18 1 male:20	1 female:18 1 female:11 1 female:16
Soft faeces/diarrhoea (days)	1 male:1 - -	- - -	1 male:1 - -	1 female:1 - -	1 male:2 1 male:4 1 male:1	1 female:14 2 females:2 -	1 male:1 1 male:6 1 male:3	1 female:1 1 female:2
Food intake (mean) (% comparatively to Control)	100	100	87	106	100	85	87	59
Body weight (slightly decreased)	-	-	-	-	-	+	+	+
Histopathology								
Kidneys Glomerules: endothelial swelling, focal, isolated	-	-	-	-	1	-	1	-
Additional information	60: sporadically emesis on two occasions in one animal. 300: frequent post-administration vomiting; occasional presence of test substance in faeces; soft faeces and diarrhoea; very frequent salivation during and after administration; slightly decreased food intake in females; slightly decreased body weight of female; slight renal alteration consisting of isolated focal endothelial swelling in some glomerules of one animal. 1500: frequent post-administration vomiting; presence of test substance in faeces; soft faeces and diarrhoea; constant salivation during and after administration; slightly decreased food intake in males and sharply in females; decreased body weight in all animals; slight renal alteration consisting of focal endothelial swelling in some glomerules of one animal. -: No noteworthy findings							

-: No noteworthy findings

2.6.7.7.2.3 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

Report Title:	13-Week Toxicity Study in Beagle Dogs with Repeated Oral Administration and a 4-Week Recovery Period.			Test Article:	bilastine
Species / Strain:	Beagle Dogs	Duration of Dosing:	13-weeks	Study No.	[redacted]/7821T
Initial Age:	Between 8 and 10 months	Duration of Postdose:	4-weeks	Location in CTD:	4.2.3.2.11
Date of First Dose:	[redacted]	Method of Administration:	Gastric gavage		
Special Features:	None	Vehicle / Formulation:	0.25% gum xanthan water for injection /Suspension	GLP Compliance:	Yes
No Observed Adverse Effect Level:	40 mg/kg				

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		40		200		1000	
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 4	Female: 4 (2)*	Male: 4	Female: 4(2)*	Male: 6	Female: 6(2)*
Toxicokinetics :								
$AUC_{(0-24)}$ /dose (μg・hr/mL)								
Day 1			18.33	26.22	166.30	124.72	473.04	541.97
Day 91			20.71	29.32	206.34	114.23	298.59	723.90
Day 1 (study repetition)	Not applicable			655.486*		555.159*		293.387*
C_{max} / dose (μg/mL)								
Day 1			8.51	12.25	58.18	37.70	60.56	65.80
Day 91			6.55	12.62	44.83	42.92	69.51	100.34
Day 1 (study repetition)				306.267*		188.507*		64.553*

Additional information	200: emesis; increased salivation 1,000: emesis; increased salivation; frequently presence of traces of test item in faeces; sporadically soft faeces and diarrhoea /1st week) and decreased mean body weights at the beginning of treatment. *: study repetition

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration

2.6.7.7.2.3 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

Report Title:	13-Week Toxicity Study in Beagle Dogs with Repeated Oral Administration and a 4-week Recovery Period				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		40		200		1000	
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4	Male: 6	Female: 6
Noteworthy Findings								
Vomiting (number of days)	3 male:1	-	-	4 female:1	2 male: 2 1 male: 4 1 male: 1	1 female: 2 1 female: 5 1 female: 4 1 female: 36	1 male: 14 1 male: 53 1 male: 31 1 male: 5 1 male: 7 1 male: 16	2 female: 19 1 female: 24 1 female: 39 1 female: 8 1 female: 28
Salivation (number of days)	-	-	-	-	1 male: 52	1 female: 69 1 female: 6 1 female: 74	1 male: 15 2 male: 71 1 male: 5 1 male: 13 1 male: 64	2 female: 66 1 female: 63 1 female: 57 1 female: 3 1 female: 72
Soft faeces/diarrhea	-	-	-	-	-	-	+	+
Body weight								
Decrease	-	-	-	-	+	-	++	++
Very slightly increase	-	-	-	-	-	+	-	-
Food intake	-	-	-	-	-	-	↓	↓

-: No noteworthy findings
+: very slightly
++: Decreased at the beginning of treatment, but notable recovered at the end of the treatment
↓: Decreased substantially at the beginning of the treatment, but normalized later

2.6.7.7.2.4 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験

Report Title:	Toxicity in Beagle dogs with repeated administration for 52 Weeks and an 8-week Recovery Period: Oral Administration				Test Article:	bilastine		
Species / Strain:	Beagle Dogs	Duration of Dosing:	52-weeks	Study No.	[redacted]/8717T			
Initial Age:	Between 8 and 10 months	Duration of Postdose:	8-weeks	Location in CTD:	4.2.3.2.12			
Date of First Dose:	[redacted]	Method of Administration:	Gastric gavage					
Special Features:	None	Vehicle / Formulation:	0.25% gum xanthan water for injection /Suspension	GLP Compliance:	Yes			
No Observed Adverse Effect Level:	125 mg/kg							

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		20		125		800	
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4	Male: 6	Female: 6
Toxicokinetics (mean values):								
AUC_{0-24} (μg･hr/mL)								
Day 1			12.92	11.88	142.53	123.10	821.78	689.57
Day 146			13.69	15.40	235.76	145.14	601.69	316.81
Day 273			13.05	12.41	131.95	150.16	193.32	368.39
Day 364			10.59	16.79	81.47	49.34	53.07	57.33
C_{max} (μg/mL)								
Day 1			5.45	3.35	37.52	39.28	75.79	78.36
Day 146			4.55	4.67	50.06	48.00	73.45	76.20
Day 273			5.23	5.46	33.30	47.73	39.07	54.35
Day 364			5.06	8.61	30.66	14.02	12.70	16.79
T_{max} (h):								
Day 1			0.88	0.88	1.50	1.00	4.50	3.33
Day 146			0.88	0.88	1.50	1.25	1.58	1.50
Day 273			0.50	0.75	0.88	0.75	1.08	0.75
Day 364			0.63	0.50	0.75	3.13	2.83	2.33

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
T_{max}: Time to maximum concentration

2.6.7.7.2.4 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験（続き）

Report Title:	Toxicity in Beagle dogs with repeated administration for 52 Weeks and an 8-week Recovery Period: Oral Administration				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		20		125		800	
Number of Animals	Male: 6	Female: 6	Male: 4	Female: 4	Male: 4	Female: 4	Male: 6	Female: 6
Noteworthy Findings Emesis	Sporadic		Sporadic		16% (first week) 3% (rest of the treatment)		61% (first week) 6% (rest of the treatment)	
Blood in vomit and faeces	-	-	-	-	-	-	1 male: 1	-
Increased Salivation	-	-	-	-	+	+	day	+
Slight decreased motor activity at the first of treatment	-	-	-	-	+	+	+ +	+
Decreased Food intake (first weeks)	-	-	-	-	-	-		+
Mean Body weight (first two weeks)	-	-	-	-	-	Constant	+	↓
Electrocardiography							↓	
QT interval (mean)	-	-	-	-	-	-	Higher	-
QTc interval (mean)	-	-	-	-	-	-	Higher	Higher
Hematology: Higher band neutrophil count (at the end of treatment)	-	-	-	-	+	+	+	+
Number evaluated	Male: 4		Male: 4		Male: 4		Male: 3	
Spermatozoa Observation[1] (at the end of treatment)								
Abnormal Morphology (%)	14.8		12.0		16.5		47.5*	
Motility (non progressive) (nºanimals)	0		0		0		1	
Oligospermia (nº animals)	0		0		0		1	

-: No noteworthy findings
1: Dunnett's test; level of significance: *: $p<0.05$ in comparison with the Control group
nº: No.

2.6.7.7.2.4 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復試験（続き）

Report Title:	Toxicity in Beagle dogs with repeated administration for 52 Weeks and an 8-week Recovery Period: Oral Administration				Test Article:		bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		20		125		800	
Number of Animals	Males: 6	Females: 6	Males: 4	Females: 4	Males: 4	Females: 4	Males: 6	Females: 6
Additional Postdose Examinations								
Number examined	2		0		0		2	
No spermatozoa	0						1	
Additional information	20: sporadic emesis 125: emesis; increased salivation; slight decrease in motor activity 800: emesis; blood in vomit and faeces on one occasion in one male; increased salivation at administration; slight decrease in motor activity; frequently whitish faeces; food intake decreased during the first weeks of treatment; Significantly higher band neutrophil count; abnormal morphology spermatozoa in the urine of one male; Significantly higher mean QT interval and mean QTc in males; one male of QT_C exceeded a control group (0.07 sec.); Significantly higher mean QTc in females (maximum increased sec.: 0.04 sec.) spermatozoa with abnormal morphology in 3 male; alterations in spermatozoa motility in one animal; oligospermia in one male.							

QTc; Corrected QT

2.6.7.7.2.5 イヌ 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復試験

Report Title:	28-day Intravenous (bolus) Toxicity Study in the Beagle Dog with a 2-week Recovery Period					Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	Beagle Dogs		Duration of Dosing:		28-day	Study No.	[redacted] S03598	
Initial Age:	Male: 9 to 12months Female: 4.5 to 12.5 months		Duration of Post dose:		2 weeks	Location in CTD:	4.2.3.2.14	
Date of First Dose:	[redacted]		Method of Administration:		Intravenous			
Special Features:	None		Vehicle / Formulation		1N HCl in Saline solution adjusted to pH 2.7-2.9 with1N NaOH/Solution	GLP Compliance:	Yes	
No Observed Adverse Effect Level:	60 mg/kg							
Daily Dose (mg/kg)	0		30		40		60	
Number of Animals	Male: 5	Female: 5	Male: 3	Female: 3	Male: 3	Female: 3	Male: 5	Female: 5
Toxicokinetics : $AUC_{(0\text{-}24h)}$/dose (ng･hr/mL)						5		
Day 1			33832	37339	51583	56483	88857	103773
Day 28		Not applicable	38960	48680	50902	59018	90881	115417
$C_{initial}$/dose (ng/mL)								
Day 1			41462	38962	58598	54552	88651	86489
Day 28			43378	52165	58641	58742	86237	90741
Noteworthy Findings								
Venous thrombosis (Total affected/Mean severity)	2/2.5	-	1/1.0	-	-	-	2/4.5	3/3.7
Additional information	30: Sporadic emesis during and after administration, Lip smacking, moderate local venous thrombosis due to administration method (reversible after administration) 40: Lip smacking 60: Decease of food consumption tendency; Slight reversible increase in heart rate, emesis after administration, lip smacking; moderate local venous thrombosis due to administration method (reversible after administration).							

AUC: Area under the blood concentration-time curve, $C_{initial}$: Initial concentration,
-: no remarkable changes

2.6.7.8 *In vitro*遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 復帰突然変異試験（[redacted]結晶及び[redacted]結晶）

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella Typhimurium*: Ames test
Test Article: bilastine (Polymorph: [redacted])
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
No. of Independent Assays: 2
Study No. [redacted]/ 5508T
Strains: Salmonella Typhimurium
No. of Replicate Cultures: 3
Location in CTD: 4.2.3.3.1.1
Metabolizing System: Rat liver S-9, 10%
No. of Cells Analyzed / Culture: -
Vehicles: For Test Article: DMSO For Positive Controls: Water for sodium azide, DMSO for 4-nitro-O-phenylenediamine, 9-aminoacridine, 2-aminoanthracene, cumene hydroperoxide
Treatment: Plate incorporation for 48 -72 hours
Date of Treatment: [redacted]
GLP Compliance: Yes
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD) TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
Without Activation	DMSO	Control ---	23.0±1.0	7.3±1.53	26.7±0.58	164.0±2.00	177.0±2.65
	F-96221-BM (Bilastine)	62.5 µg/plate	22.3±1.53	7.7±1.15	26.3±0.58	164.0±2.00	178.0±2.65
		125	23.0±1.00	7.0±1.73	26.3±1.15	164.7±2.31	177.0±2.00
		250	22.7±2.08	7.0±1.73	26.0±1.00	164.3±1.53	177.0±3.00
		500	23.0±2.00	7.7±1.15	27.0±1.00	163.3±2.31	176.7±2.08
		1000	22.7±2.08	7.3±1.53	26.0±0.00	164.0±2.00	176.3±1.53
		2000	22.3±1.53	7.3±1.53	26.3±0.58	164.7±2.31	177.3±3.06
	Control: Water	100 µg/plate	21.0±1.00			165.0±5.00	
	Sodium azide	1	311.3±4.04**			305.7±6.03**	
	Sodium azide	10	913.0±8.19**			719.7±4.51**	
	Control: DMSO	100 µg/plate		6.0±1.00			
	9-Aminoacridine	5		14.7±0.58**			
	9-Aminoacridine	50		17.0±1.00**			
	Control: DMSO	100 µg/plate			30.3±1.53		
	4-Nitro-O-phenylenediamine	1			121.3±17.01**		
	4-Nitro-O-phenylenediamine	10			705.3±6.11**		
	Control: DMSO	100 100 µg/plate					180.3±4.51
	Cumene hydroperoxide	10					262.3±7.51**
	Cumene hydroperoxide	100					433.7±6.51**
With Activation S-9 (10%)	DMSO	Control ---	15.7±0.58	8.7±1.15	29.0±1.00	169.0±1.00	182.3±2.52
	F-96221-BM (Bilastine)	62.5 µg/plate	16.0±1.00	9.0±1.00	29.3±0.58	168.3±2.08	182.3±2.08
		125	16.3±0.58	8.7±0.58	29.0±1.00	167.0±1.00	182.7±2.52
		250	15.3±0.58	8.7±0.58	29.3±0.58	168.0±1.73	183.0±2.65
		500	16.0±1.00	8.3±0.58	29.0±1.00	167.7±2.08	181.7±1.53
		1000	15.7±0.58	9.0±1.00	29.7±0.58	168.0±2.00	183.0±2.65
		2000	16.0±1.00	9.0±1.00	29.0±1.00	169.0±1.00	183.0±2.65
	Control: DMSO	100 µg/plate	16.7±0.58	10.3±0.58	32.0±2.00	151.3±3.06	182.3±2.52
	2-Aminoanthracene	1	77.7±2.52**	97.3±2.31**	313.0±8.19**	534.0±12.49**	303.3±7.57**
	2-Aminoanthracene	10	378.7±12.22**	323.3±7.57**	792.0±9.17**	782.0±21.07**	1271.3±11.72**

Student's t test: **p<0.01

2.6.7.8.1 復帰突然変異試験（[redacted]結晶及び[redacted]結晶）（続き）

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella Typhimurium*: Ames test						Test Article: bilastine (Polymorph: [redacted])	
Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 2 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
Without Activation	DMSO	Control ---	31.3±1.15	8.0±1.00	31.0±1.00	139.7±2.08	181.0±1.00
	F-96221-BM (Bilastine)	62.5 µg/plate	31.3±1.53	8.0±1.00	31.0±1.00	139.7±2.08	181.0±0.00
		125	31.3±1.15	7.7±0.58	31.0±1.00	140.0±1.00	180.3±0.58
		250	31.3±1.15	8.3±0.58	30.7±1.15	140.0±1.73	180.7±1.15
		500	31.3±1.15	8.0±0.00	31.0±1.00	140.0±1.00	181.3±1.53
		1000	31.3±1.53	8.0±1.00	30.7±1.15	139.3±0.58	180.7±0.58
		2000	30.0±0.00	8.0±1.00	31.0±0.00	139.7±1.53	181.3±0.58
	Control: Water	100 µl/plate	30.0±2.00			142.3±2.52	
	Sodium Azide	1	450.7±10.07**			344.3±5.13**	
	Sodium Azide	10	1454.7±23.35**			800.7±36.46**	
	Control: DMSO	100 µl/plate		9.0±1.00			
	9-aminoacridine	5		12.7±2.08			
	9-aminoacridine	50		18.3±1.53**			
	Control: DMSO	100 µl/plate			33.7±2.08		
	4-nitro-O-phenylenediamine	1			181.3±3.21**		
	4-nitro-O-phenylenediamine	10			797.3±8.33**		
	Control: DMSO	100 µl/plate					183.3±3.06
	Cumene hydroperoxide	10					453.3±6.11**
	Cumene hydroperoxide	100					733.3±7.57**
With Activation S-9 (10%)	DMSO	Control ---	20.3±1.15	11.0±1.00	32.7±1.15	131.7±1.53	181.7±1.53
	F-96221-BM (Bilastine)	62.5 µg/plate	19.7±0.58	11.3±0.58	33.3±0.58	131.7±1.53	181.3±0.58
		125	20.0±1.00	11.3±1.15	32.0±2.00	131.3±2.31	181.3±1.53
		250	20.3±0.58	10.7±1.15	33.3±0.58	131.3±1.15	181.3±1.53
		500	20.0±1.00	11.0±1.00	32.3±1.53	131.3±2.31	181.3±0.58
		1000	20.0±0.00	11.3±0.58	32.7±1.15	132.0±1.73	181.3±1.53
		2000	20.7±0.58	11.0±1.00	32.3±1.53	132.0±2.00	181.0±1.00
	Control: DMSO	100 µl/plate	20.0±1.00	11.7±1.53	33.0±1.00	133.7±1.53	185.0±1.00
	2-aminoanthracene	1	59.3±4.16**	51.3±1.15**	273.3±7.02**	254.0±5.00**	475.3±4.16**
	2-aminoanthracene	10	160.7±3.06**	171.3±3.21**	799.3±5.03**	571.7±10.69**	1193.3±7.02**

Student's t test: **p<0.01

2.6.7.8.2 復帰突然変異試験（[redacted]結晶）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella Typhimurium* (Ames test) for Bilastine.			Test Article:	Bilastine (Polymorph: [redacted])	
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1	Study No.	[redacted]-7175	
Strains:	Salmonella Typhimurium	No. of Replicate Cultures:	2	Location in CTD:	4.2.3.3.1.2	
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-			
Vehicles: For Test Article:	DMSO	For Positive Controls: (vehicle not reported)	9-aminoacridine, 2-nitrofluorene, sodium azide, 2-aminoanthracene, cumen hydroperoxide			
Treatment:	Plate incorporation for 48 -72 hours			Date of Treatment:	[redacted]	
Cytotoxic Effects:	None			GLP Compliance:	Yes	
Genotoxic Effects:	None					

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	TA1535		TA1537		TA98		TA100		TA102	
			Average Nº Colonies	MI	Average Nº Colonies	MI	Average Nº Colonies	MI	Average Nº Colonies	MI	Average Nº Colonies	MI
Without Activation	F-96221-BM	Sp Mut [1]	24.7	---	6.7	---	12.3	---	147.0	---	358.7	---
	Bilastine	0 mg/ml	29.0	---	9.7	---	13.7	---	148.7	---	363.0	---
		1.0 (50) [2]	25.7	0.885	8.3	0.862	12.0	0.878	145.7	0.980	352.7	0.972
		2.5 (125)	27.7	0.954	7.3	0.759	13.3	0.976	147.3	0.991	362.7	0.999
		5.0 (250)	24.7	0.851	7.0	0.724	12.7	0.927	151.0	1.016	365.7	1.007
		10.0 (500)	28.7	0.989	6.0	0.621	16.7	1.220	144.3	0.971	364.7	1.005
		20.0 (1000)	23.3	0.805	6.0	0.621	18.3	1.341	140.3	0.944	362.3	0.998
		30.0 (1500)	30.0	1.034	7.3	0.759	16.3	1.195	145.3	0.978	355.7	0.980
		40.0 (2000)	27.0	0.931	7.0	0.724	26.7	1.951	148.0	0.996	367.3	1.012
		Positive control	>2000	>68.97	>2000	>206.83	>2000	>146.31	>2000	>13.45	>2000	>5.51
With Activation S-9 (10%)	F-96221-BM	Sp Mut	17.7	---	8.7	---	27.7	---	182.7	---	418.7	---
	Bilastine	0 mg/ml	16.3	---	7.7	---	24.3	---	173.3	---	412.7	---
		1.0 (50)	17.3	1.061	6.0	0.783	26.7	1.096	172.7	0.996	414.7	1.005
		2.5 (125)	17.7	1.082	7.3	0.957	20.0	0.822	174.3	1.006	401.3	0.973
		5.0 (250)	18.7	1.143	4.0	0.522	28.3	1.164	168.3	0.971	423.3	1.026
		10.0 (500)	15.3	0.939	4.7	0.609	24.3	1.000	176.3	1.017	412.7	1.000
		20.0 (1000)	16.7	1.020	6.7	0.870	24.7	1.014	174.3	1.006	421.0	1.020
		30.0 (1500)	16.7	1.020	6.3	0.826	25.7	1.055	172.7	0.996	402.7	0.976
		40.0 (2000)	13.7	0.837	6.3	0.826	24.3	1.000	196.0	1.131	376.0	0.911
		Positive control	211.0	12.92	164.0	21.39	>2,000	>82.20	>2000	>11.54	879.0	2.130

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calucuated as “μg/plate”
---: Not applicable
Nº: No.

2.6.7.8.3 染色体異常試験

Report Title:	*In vitro* Chromosome Aberration Assay in Human Lymphocytes				
Test for Induction of:	Chromosome aberration	No. of Independent Assays: 2		Test Article:	bilastine
Strains:	Primary Human Lymphocytes	No. of Replicate Cultures: 2		Study No.	[redacted]/5510T
				GLP Compliance	Yes
Metabolizing System:	Rat liver S9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture: 200		Location in CTD	4.2.3.3.1.3
Vehicles: For Test Article:	RPMI	For Positive Controls: RPMI for Mitomycin C, Benzo-α-pyrene			
Treatment:		Continuous treatment for 24 and 48 h without S9 and 2 h with metabolic activation			
Clastogenic Effects:	None				
Date of Dosing:	[redacted]				

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay A			
			Mitotic Index	Total Lesions	Damaged Cells Without gaps	With gaps
Without Activation (Sampling time 24h)	Culture medium	---	6.8	6	3	6
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL	5.4	7	0	7
		250 µg/mL	6.4	12	5	12
		125 µg/mL	9.0	3	2	3
	Mitomycin C	0.2 µM	6.2	45	28	41
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM	7.0	9	2	9
With Activation S9 (10%) (Sampling time 24h)	Culture medium	---	14.6	6	2	6
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL	10.8	7	2	7
		250 µg/mL	11.1	6	1	6
		125 µg/mL	10.3	5	3	5
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM	11.1	32	20	31
Without Activation (Sampling time 48h)	Culture medium	---		8	2	8
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL		5	0	5
		250 µg/mL		2	0	2
		125 µg/mL		7	2	7
	Mitomycin C	0.2 µM		74	52	64
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM		8	3	8
With Activation S9 (10%) (Sampling time 48h)	Culture medium	---		5	2	5
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL		8	3	8
		250 µg/mL		11	3	7
		125 µg/mL		3	3	3
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM		47	26	39

2.6.7.8.3 染色体異常試験（続き）

Report Title:	*In vitro* Chromosome Aberration Assay in Human Lymphocytes	Test Article:	bilastine
Test for Induction of:	Chromosome aberrations	No. of Independent Assays:	2
Strains:	Primary Human Lymphocytes	No. of Replicate Cultures:	2
Metabolizing System:	Rat liver S9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	200
Vehicles: For Test Article:	RPMI	For Positive Controls:	RPMI for Mitomycin C, Benzo-α-pyrene
Treatment:	Continuous treatment for 24 and 48 h without S9 and 2 h with metabolic activation		
Clastrogenic:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay B/24 hours			
			Mitotic Index	Total Lesions	Damaged Cells Without gaps	With gaps
Without Activation (Sampling time 24h)	Culture medium	100 µl/plate	7.9	4	2	4
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL	6.0	7	3	7
		250 µg/mL	6.8	4	1	4
		125 µg/mL	8.0	9	4	8
	Mitomycin C	0.2 µM	7.2	44	27	42
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM	6.0	15	8	14
With Activation S9 (10%) (Sampling time 24h)	Culture medium	100 µl/plate	9.5	2	1	2
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL	10.3	11	5	11
		250 µg/mL	9.9	6	1	6
		125 µg/mL	9.5	4	1	4
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM	9.7	37	27	34
Without Activation (Sampling time 48h)	Culture medium	100 µl/plate		3	3	3
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL		7	4	7
		250 µg/mL		9	4	9
		125 µg/mL		5	4	5
	Mitomycin C	0.2 µM		91	67	80
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM		10	5	10
With Activation S9 (10%) (Sampling time 48h)	Culture medium	100 µl/plate		6	2	6
	F-96221-BM (Bilastine)	500 µg/mL		5	2	5
		250 µg/mL		6	4	6
		125 µg/mL		5	3	5
	Benzo-α-pyrene	0.1 mM		85	44	48

2.6.7.9 *In vivo*遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 マウス小核試験

Report Title:	Micronucleus test			Test Article:	bilastine
Test for Induction of:	Bone marrow micronuclei	Treatment Schedule:	One dose	Study No.: [redacted]/5509T	
Species / Strain:	CD-1 mice	Sampling Time:	24, 48 and 72 h	Location in CTD:	4.2.3.3.2.1
Age:	6-7 weeks	Method of Administration:	Gavage		
Cells Evaluated:	Polychromatic erythrocytes	Vehicle / Formulation:	0.2% CMC+1% Tween 80	GLP Compliance:	Yes
No. of Cells Analyzed / Animal:	1000			Date of Dosing:	[redacted]
Toxic / Cytotoxic Effects:	One animal presented decreased motor activity during the first 4 h after the administration				
Genotoxic Effects:	None				
Evidence of Exposure:	Yes, see toxic effects				

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Total PCE	Total PCE with micronuclei	Mean% PCE micronuclei	Total NCE with micronuclei	Mean NCE/PCE ratio	Mean NCE per 1000
CMC+Tween, 24h	0	5Male+5Female	10000	13	0.13±0.095	1	1.125±0.2014	525.5±46.63
F-96221-BM, 24 h	2000	5Male+5Female	10000	10	0.10±0.115	3	1.007±0.2073	497.1±53.38
Cyclophosphamide, 24h	50	5Male+5Female	11000	111	1.04±0.409	6	1.039±0.1804	506.8±39.74
CMC+Tween, 48h	0	5Male+5Female	9000	10	0.11±0.078	1	1.087±0.2047	517.4±45.05
F-96221-BM, 48h	2000	5Male+5Female	10000	10	0.10±0.082	7	1.301±0.2040	562.4±40.76
CMC+Tween, 72h	0	5Male+5Female	10000	13	0.13±0.106	6	1.197±0.2086	541.5±43.55
F-96221-BM, 72h	2000	5Male+5Female	10000	12	0.12±0.103	7	1.013±0.2396	497.5±56.93

PCE: Polychromatic erythrocytes, NCE: Normochromatic erythrocytes

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 マウス 104 週間がん原性（混餌投与）試験

Report Title:	104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse.						Test Article:	bilastine	
Species / Strain:	CD-1 mice		Duration of Dosing:	104 weeks			Study No.:	[redacted] 849398	
Initial Age:	7 weeks		Method of Administration:	Diet			Location in CTD:	4.2.3.4.1.1	
Date of First Dose:	[redacted]		Vehicle / Formulation:	In diet					
			Treatment of Controls:	Drug-Free Diet			GLP Compliance:	Yes	
Basis for High-Dose Selection:	Toxicity in 13-week study								
Special Features:	15 additional males and 15 additional females per control group and per drug-treated group were used for determination plasma drug concentration in weeks 4, 13 and 26 of the treatment period and after the last blood sampling, they were removed from the study.								
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		0 (Control)		533.0	473.0	2667	2364	10667	9455
Daily nominal dose (mg/kg)	0 (Control)		0 (Control)		100		500		2000	
Mean test item intake (mg/kg/day)	0 (Control)		0 (Control)		99	101	503	504	2008	1836
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Toxicokinetics:										
AUClast on week 13(μg･hr/ml)	Not applicable				5.118	3.775	73.933	45.448	720.496	200.964
Cmax on week 13 (μg/ml)					0.294	0.220	5.598	2.605	47.358	10.643
Number of Animals										
At Start	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died / Sacrificed Moribund	27	36	33	33	37	34	28	31	27	37
Terminal Sacrifice	23	14	17	17	13	16	22	19	23	13
Survival (%)	46	28	34	34	26	32	44	38	46	26
Body Weight (g[a])	44.6±5.5	36.3±6.5	46.9±6.8	39.0±5.5	44.3±6.6	39.6±6.8	42.1±6.4	37.6±4.1	43.3±6.8	36.3±4.3
Food Consumption (g[b])	5.3	5.8	5.4	5.7	5.1	5.4	5.1	5.3	4.9	5.2

[a]: At week 104, [b:] Mean of means over treatment.
AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration

2.6.7.10.1 マウス 104 週間がん原性（混餌投与）試験（続き）

Report Title: 104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the CD-1 Mouse.							Test Article: bilastine			
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		0 (Control)		533.0	473.0	2667	2364	10667	9455
Daily nominal dose (mg/kg)	0 (Control)		0 (Control)		100		500		2000	
Mean test item intake (mg/kg/day)	0 (Control)		0 (Control)		99	101	503	504	2008	1836
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Animals Examined	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Animals Affected:										
LIVER										
Nodule (S): Very slightly increase	12	5	12	3	9	7	9	4	15	6
Microscopic Findings:	No non-neoplastic Lesions, No Neoplastic Lesions									
HEMATOLOGY	No Treatment related Effects									
URINALYSIS	No Treatment related Effects									
CLINICAL BIOCHEMISTRY	No Treatment related Effects									
NOAEL	500 mg/kg/day									

2.6.7.10.2 ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験

Report Title:	104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the Wistar Rat.			Test Article:	bilastine
Species / Strain:	Wistar Rats	Duration of Dosing:	104 weeks	Study No.:	[redacted] 849397
Initial Age:	5 week(at delivery)	Method of Administration:	Diet	Location in CTD:	4.2.3.4.1.2
Date of First Dose:	[redacted]	Vehicle / Formulation:	In diet		
		Treatment of Controls:	Drug-Free Diet	GLP Compliance:	Yes
Basis for High-Dose Selection:	Toxicity in 13-weeks study				
Special Features:	15 additional males and 15 additional females per control group and per drug-treated group were used for determination plasma drug concentration in weeks 4, 13 and 26 of the treatment period and after the last blood sampling, they were removed from the study.				

Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		0 (Control)		5000		15000		30000	
Daily nominal dose (mg/kg)	0 (Control)		0 (Control)		200		600		1200	
Mean nominal test item intake (mg/kg/day)	0 (Control)		0 (Control)		215	258	668	806	1365	1646
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Toxicokinetics:										
AUC_{last} on week 13(μg･h/ml)	Not applicable				11.926	18.439	55.195	91.019	249.796	252.538
C_{max} on week 13 (μg/ml)					1.013	1.357	5.924	13.102	27.311	29.872
Number of Animals										
At Start	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died / Sacrificed Moribund	14	11	12	11	14	11	12	19	14	18
Terminal Sacrifice	36	39	38	39	36	39	38	31	36	32
Survival (%)	72	78	76	78	72	78	76	62	72	64
Body Weight (g[a])	374.5±69.2	228.7±39.8	372.1±70.2	215.9±49.1	330.8*±48.0	215.0±49.8	367.6±67.9	213.3±44.7	342.0±69.1	149.2**±42.9
Food Consumption (g/animal/day[b])	21.9	15.3	22.2	15.9	20.7	15.0	22.9	15.8	21.7	14.3

[a] At week 104/ [b] Mean of means over treatment.
*/**: Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1%(**) level.
AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration

2.6.7.10.2 ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験（続き）

Macroscopic findings: all necropsies

Report Title:	104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the Wistar Rat.						Test Article:	bilastine		
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		0 (Control)		5000		15000		30000	
Mean nominal test item intake (mg/kg/day)	0 (Control)		0 (Control)		215	258	668	806	1365	1646
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Animals Examined	51	51	50	50	50	50	50	50	52	50
Animals Affected:										
KIDNEYS										
Calculus in Pelvis	-	0	-	0	-	0	-	0	-	10**
Granulated Surface	0	0	4	0	0	0	0	1	1	6*
Pelvic Dilation	0	1	1	3	0	1	1	1	0	13**
URETER										
Dilation	-	0	-	0	-	0	-	0	-	5*
URINARY BLADDER										
Contains Stone (S)	-	0	-	0	-	0	-	0	-	9**

*/**: Fisher’s exact test based on counts significant at 5% (*) or 1% (**) level

-: Findings absent

2.6.7.10.2 ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験（続き）

Microscopic findings: No test item-related neoplastic lesions

Report Title: 104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the Wistar Rat.							Test Article: bilastine			
Target doses in feed (ppm)	0 (Control)		0 (Control)		5000		15000		30000	
Mean nominal test item intake (mg/kg/day)	0 (Control)		0 (Control)		215	258	668	806	1365	1646
Gender	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Nº Animals/Dose group	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
Animals Affected:										
THYROID GLAND										
Follicular cell hypertrophy	14	12	19	10	9	5	9	10	17	28
LIVER										
Centrilobular hepatocellular hypertrophy	9	12	11	15	11	8	9	12	11	26
KIDNEYS										
Pelvic dilation	-	2	-	3	-	2	-	2	-	21
Chronic progressive nephropathy	-	6	-	11	-	6	-	11	-	16
Urolithiasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14
Pyelonephitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9
Transitional cell hyperplasia	-	1	-	2	-	1	-	-	-	17
URINARY BLADDER										
Lymphoid cell infiltration	4	-	3	1	1	-	-	-	1	7
Transitional cell hyperplasia	2	-	-	-	-	-	-	-	-	11
Urolithiasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9
Dilation	-	1	-	1	-	-	-	-	-	6

-: Findings absent
Nº: No.

2.6.7.10.2 ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験（続き）

Report Title:	104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the Wistar Rat.					Test Article:	bilastine			
Target doses in feed (ppm)		0 (Control)		0 (Control)		5000		15000		30000	
Mean nominal test item intake (mg/kg/day)		0 (Control)		0 (Control)		215	258	668	806	1365	1646
Gender		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
NºAnimals/Dose group		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
HEMATOLOGY[a]											
RBC (T/L)	Week 52		8.05		-1%		-1%		**-6%		**-6%
	Week 104		8.14		*-6%		-4%		**-9%		**-11%
HCT (%)	Week 52		0.44		0%		-2%		**-5%		**-5%
	Week 104		0.45		*-4%		-4%		*-7%		**-11%
RETI (rel)	Week 52	0.020	0.022	0%	0%	-5%	5%	5%	18%	*15%	**36%
	Week 104	0.022	0.019	-23%	5%	*-27%	5%	9%	*21%	-9%	*84%
RETI (G/L)	Week 52	176	181	1%	-4%	1%	0%	5%	9%	**19%	*28%
	Week 104	168	152	-13%	-1%	-19%	1%	-1%	11%	1%	**54%
PTT (seconds)	Week 52	22.2		5%		8%		13%		18%	
	Week 104	19.0		-1%		4%		*12%		*17%	
PLT (G/L)	Week 52		844		1%		3%		3%		4%
	Week 104		926		5%		-5%		-3%		**24%

RBC: Red blood cell count, HTC: Haematocrit, RETI: Reticulocyte count, PTT: Partial thromboplastin time, PLT: Platelet count
[A] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
*p<0.05, **p<0.01 by Dunnett's test based on pooled variance or Steel test.
N : No.

2.6.7.10.2 ラット 104 週間がん原性（混餌投与）試験（続き）

Report Title:	104-week Oncogenicity (Feeding) Study in the Wistar Rat.						Test Article:	bilastine		
Target doses in feed (ppm)		0 (Control)		0 (Control)		5000		15000		30000	
Mean nominal test item intake (mg/kg/day)		0 (Control)		0 (Control)		215	258	668	806	1365	1646
Gender		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Nº Animals/Dose group		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
CLINICAL BIOCHEMISTRY[a]											
Gluc (mmol/L)	Week 52	4.66	5.39	7.5%	2.6%	**15%	2.2%	6.0%	-2.0%	*-12%	-6.3%
	Week 104	4.97	4.83	6.2%	-1.0%	7.0%	12%	-1.8%	-2.5%	**-18%	*-17%
ALAT (U/L)	Week 52	37.1		-13%		18%		22%		27%	
	Week 104	34.5		12%		19%		21%		*47%	
Urea (mmol/L)	Week 52		6.52		-2.5%		0.2%		-1.2%		14%
	Week 104		4.99		16%		11%		2.8%		**81%
Creat (mmol/L)	Week 52		35.1		-4%		-0.6%		-2.6%		6.6%
	Week 104		28.5		5.3%		5.3%		5.6%		**42%
ASAT (U/L)	Week 52		96.9		-4.4%		2.8%		31%		**114%
	Week 104		96.7		-3.1%		-3.4%		-6.4%		8.6%
LDH (U/L)	Week 52		228.2		4.2%		-12%		14%		**81%
	Week 104		244.7		-4.3%		5.1%		-16%		-4.8%
ALP (U/L)	Week 52		16.4		-7.3%		-3.7%		-7.9%		0.6%
	Week 104		17.4		-2.3%		-7.5%		-14%		*47%
Na (mmol/L)	Week 52	142.5	140.3	0.5%	**1.9%	**0.8%	**1.8%	**1.1%	**1.6%	**2.5%	**3.5%
	Week 104	144.1	142.2	**0.9%	0.4%	**1.2%	1.2%	**1.0%	**1.6%	**1.9%	**3.9%
P (mmol/L)	Week 52	1.29	0.93	8.5%	**29%	7.0%	**36%	**12%	19%	**16%	**39%
	Week 104	1.39	1.31	-1.4%	3.8%	2.2%	6.1%	0%	7.6%	7.2%	**24%
Cl (mmol/L)	Week 52		103.2		*1.6%		**1.9%		**1.7%		**2.9%
	Week 104		103.0		0.7%		1.6%		0.8%		**4.2%
Ca (mmol/L)	Week 52		2.79		*2.9%		**3.6%		**3.2%		**4.7%
	Week 104		2.77		0%		0.7%		*2.9%		**6.1%
URINALYSIS											
Prot (g/L)	Week 52		0.36		39%		47%		97%		*181%
	Week 104		0.54		148%		241%		133%		*230%
LEU (per μL)	Week 52		9		444%		433%		656%		*1600%
	Week 104		155		59%		49%		64%		83%

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)
* p<0.05, ** p<0.01 by Dunnett's test based on pooled variance or Steel test.
Gluc: Glucose, ALAT: Alanine aminotransferase, Creat: Creatinine, ASAT: Asparatate aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase, ALP: Alkaline phosphatase, Prot: Total protein
LEU: Leukocyte, Nº: No.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

実施していない.

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

Report Title: Study of the Fertility and Early Embryonic Development in Rats by Oral Administration
Test Article: bilastine
Species / Strain: Sprague Dawley Rats
Duration of Dosing: M: 4 weeks prior to mating
F: 2 weeks prior to mating, though day 8 of preganancy
Study No.: [redacted]/8785T
Initial Age: 10-11 Weeks
Date of First Dose: [redacted]
Method of Administration: Gavage
GLP Compliance: Yes
Special Features: None
Vehicle/Formulation: 0.25%Xanthan Gum/ Suspension
No Observed Adverse Effect Level: F_0 Males: 1000 mg/kg/day
F_0 Females: 1000 mg/kg/day
No treatment related alterations were recorded
Location in CTD: 4.2.3.5.1.1

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	75	275	1000
Males				
No. Evaluated	24	24	24	24
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Mean Body Weight before Mating (g):	401.3±27.11	399.8±36.68	393.9±26.11	398.5±26.56
Premating Food Consumption[a]	-	103.00	100.29	104.94
Mean Body Weight at Necropsy (g)	426.2±26.98	426.3±37.91	427.0±26.48	420.0±31.54
Clinical Observations	No treatment-related alterations			
Necropsy Observations	No treatment-related alterations			
Seminology and Sperm Count:	No treatment-related alterations			
Mean Normal Sperm (%)	96.43±2.041			96.33±2.334
Mean Abnormal Sperm (%)	3.57±2.041			3.67±2.334
Mean Cauda Epididymis Sperm Count (10^6/g)	468.04±119.288	473.55±112.345	480.85±87.077	416.16±111.559
Sperm Motility (%)	100	95.8	100	100
Organ Weight:	No treatment-related alterations			
Mean Weight Testes + epididymides (g)	4.14±0.701	4.19±0.337	4.40±0.283	4.17±0.305
Mean Weight Cauda epididymides (g)	0.192±0.026	0.191±0.028	0.202±0.018	0.198±0.023

-: No noteworthy findings
a: (%) with respect to Control group

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

Report Title: Study of the Fertility and Early Embryonic Development in Rats by Oral Administration	Test Article: bilastine			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	75	275	1000
Females				
No. Evaluated	24	24	24	24
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Mean Premating Body Weight (g)	278.7±10.79	276.7±12.02	280.7±10.31	284.5±11.06
Mean Gestation Body Weight (g)	372.4±19.86	374.3±15.91	372.8±18.54	371.4±21.10
Premating Food Consumption[a]	-	99.17	100.55	102.48
Gestation Food Consumption[a]	-	105.13	102.15	103.35
Clinical Observations	No treatment-related alterations			
Necropsy Observations	No treatment-related alterations			
Mean Mating Time (days)	3.0	3.1	3.1	1.9
Nº of Females Sperm-Positive	24	24	24	24
Nº of Pregnant Females	23	24	24	22
Nº of Females with live foetuses	23	24	24	22
Mating Index	100%	100%	100%	100%
Fertility Index	96%	100%	100%	92%
Pregnancy Index	100%	100%	100%	100%
Hysterectomy Observations:	No treatment-related alterations			
Mean Nº Corpora Lutea	19.0±3.39	18.8±2.95	18.8±2.56	17.2±2.11
Mean Nº Implantations	15.5±2.74	16.1±1.74	16.5±1.79	15.5±3.10
Mean % Preimplantations Loss	17.11±16.473	12.96±11.367	11.06±10.543	10.17±14.934
Mean % Postimplantation Loss	5.80±7.008	6.77±5.301	6.11±5.707	6.29±10.700
Mean Nº of Foetuses Live	14.6±2.73	15.0±1.52	15.5±1.59	14.5±3.50
Mean Nº of Foetuses Dead	0	0	0	0
Mean (%) Resorptions	5.80±7.008	6.77±5.301	6.11±5.707	6.29±10.700
No. Evaluated	23	24	24	22
Organ Weight	No treatment-related alterations			
Mean Absolute Weight Ovaries (mg)	125.85±12.024	127.27±15.144	127.82±19.158	126.39±13.512
Mean Weight Uterus without foetus (g)	3.53±0.674	3.62±0.548	3.65±0.535	3.53±0.587
Mean Weight Uterus with foetus (g)	18.12±3.186	18.03±2.213	19.02±2.693	17.92±3.791

-: No noteworthy findings

a: (%) with respect to Control group

Nº: No.

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

Report Title: Teratogeny Study in Rats				Test Article:	bilastine
Species / Strain: Sprague Dawley Rats		Duration of Dosing:	G6-G17	Study No.:	[redacted]/7750T
Initial Age: 8-10 weeks		Day of Mating:	Day 0	Location in CTD:	4.2.3.5.2.1
Date of First Dose: [redacted]		Method of Administration: Gavage		GLP Compliance:	Yes
Special Features: None		Vehicle / Formulation: 0.25% Xanthan Gum/ Suspension			
No Observed Adverse Effect Level:	F_0 Females: 1000 mg/kg F_1 Litters: 1000 mg/kg	No treatment related alterations were recorded			

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	75	275	1000
Females				
Nº Evaluated	24	22	22	22
Nº Died of Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Mean Gestation Body Weight[a]	-	100.0	101.1	97.6
Gestation Food Consumption[a]				
Mean Day 0 to 5	-	103.00	96.14	97.00
Mean Day 6 to 11	-	101.28	102.99	97.86
Mean Day 12 to 17	-	101.23	102.47	100.82
Mean Day 18 to 20	-	99.61	107.39	100.78
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Hysterectomy Observations				
Mean Nº Copora Lutea	16.8	16.9	16.8	16.5
Mean Nº Implantations	15.5	15.1	15.0	14.7
Mean (%) Early Resorptions	4.14	5.27	5.70[b]	6.17[b]
Mean (%) Late Resorptions	0	0	0.30	0
Mean (%) Total Resorptions	4.14	5.27	6.00[b]	6.17[b]
Mean (%) Preimplantation Losses	7.36	9.14	9.62	11.11
Mean (%) Postimplantation Lossess	4.14	5.27	6.00[b]	6.17[b]

a (%) with respect to Control group
b: Slight increase/ (-) No noteworthy findings/No treatment related alterations
Nº: No.

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Teratogeny Study in Rats			Test Article: bilastine	
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	75	275	1000
Females				
Toxicokinetics: AUC(0-24) (µg·hr/mL)				
6th Day of Pregnancy		24.77	77.72	390.33
17th Day of Pregnancy		29.81	96.95	470.59
C_{max} (µg/mL 6th Day of Pregnancy		21.70	65.21	71.74
C_{max} (µg/mL) 17th Day of Pregnancy		25.95	56.77	68.16
Accumulation Ratio (R)		1.20	1.25	1.21
$t_{1/2}$ (hr) 6th Day of Pregnancy		3.86	5.50	2.67
$t_{1/2}$ (hr) 17th Day of Pregnancy		5.94	3.76	2.88

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
T_{max}: Time to maximum concentration
$t_{1/2:}$ Half-life

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Teratogeny Study in Rats						Test Article:	bilastine		
Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		75		275		1000	
Litters									
N of litters with live foetuses		24		22		22		22	
Total foetuses		356		317		312		302	
Fetal Sex Ratios (% males)		52.5		46.1		51.9		52.0	
Fetal Sex Ratios (% Females)		47.5		53.9		48.1		48.0	
Mean (%) Live Foetuses (M+F)		95.86		94.73		94.00		93.83	
Mean (%) Fetal Deaths		0		0		0		0	
Mean (%) Dead Foetuses		0		0		0		0	
Mean Fetal body Weight (M+F) (g)		3.63		3.85		3.73		3.72	
External Anomalies		-		-		-		-	
Skeletal Examination									
N of Foetuses Examined	N Litters	184	24	163	22	161	22	160	22
Cleft Palate									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	1	1	0	0
Hyperplastic Sternebrae									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	0	0	0	0
Ribs: 12									
N Foetuses	N Litters	0	0	0	0	1	1	0	0
Ribs: 14									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	0	0	0	0
Ribs: Rudimentary									
N Foetuses	N Litters	6	4	7	7	9	7	11	9
Ribs: Poorly-ossified/ short									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	2	2	1	1
Ribs: Wavy									
N Foetuses	N Litters	0	0	0	0	1	1	0	0
Ribs: Displaced									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	0	0	0	0
Ribs: Fused									
N Foetuses	N Litters	0	0	0	0	1	1	0	0
Cervical vertebrae:Poorly-ossified									
N Foetuses	N Litters	2	2	3	3	1	1	2	2
Cervical vertebrae: 6									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	0	0	0	0
Thoracic vertebrae:14									
N Foetuses	N Litters	0	0	1	1	0	0	0	0
Shoulder girdle clavicle / humerus : poorly ossified / irregular shape									
N Foetuses	N Litters	0	0	0	0	1	1	1	1
Pubis/ischium: absent									
N Foetuses	N Litters	0	0	0	0	1	1	0	0

(-) No noteworthy findings/No treatment related alterations/
Nº : No.

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Teratogeny Study in Rats						Test Article:	bilastine		
Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		75		275		1000	
Litters									
Soft Tissues									
Nº of Foetuses Examined	Nº Litters	172	24	153	22	151	22	142	22
Unilateral microphthalmia									
Nº Foetuses	Nº Litters	0	0	0	0	1	1	0	0
Irregular Area in Cristalline Lens									
Nº Foetuses	Nº Litters	0	0	0	0	1	1	0	0
Enlarged subarachnoid space									
Nº Foetuses	Nº Litters	0	0	0	0	0	0	1	1
Unilateral Pulmonary Hypoplasia									
Nº Foetuses	Nº Litters	2	2	8	5	2	2	1	1
Bilateral Pulmonary Hypoplasia									
Nº Foetuses	Nº Litters	0	0	2	2	1	1	1	1
Unilateral Renal Pelvis Dilatation									
Nº Foetuses	Nº Litters	1	1	4	3	1	1	1	1
Bilateral Renal Pelvis Dilatation									
Nº Foetuses	Nº Litters	0	0	2	2	0	0	1	1
Ectopic Kidneys									
Nº Foetuses	Nº Litters	2	2	1	1	3	2	3	2
Unilateral Ureteral Dilatation									
Nº Foetuses	Nº Litters	4	4	7	5	10	7	9	5
Bilateral Ureteral Dilatation									
Nº Foetuses	Nº Litters	4	4	4	3	6	4	4	3
Subcutaneous haematoma									
Nº Foetuses	Nº Litters	3	3	4	2	1	1	2	2

Nº : No.

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）

Report Title: Preliminary Study of Effects on Embryofetal Toxicity in Rabbits: Dose Range Finding

Test Article: bilastine

Species / Strain: (NZW) KBL Rabbits
Initial Age: 16-20 weeks
Date of First Dose: [redacted]

Duration of Dosing: G6-G18
Day of Mating: Day 0
Day of C-Section: G29
Method of Administration: Gavage
Vehicle / Formulation: 0.25% Xanthan Gum/ Suspension

Study No.: [redacted]/8414T
Location in CTD: 4.2.3.5.2.2
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: Mortality was observed at doses ≥ 500. Abortions were recorded at the doses of 400, 500 and 700, a NOAEL was not determined

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	400	500	600	700
Females					
Nº Evaluated	5	5	5	6	12
Nº Died of Sacrificed Moribund	0	0	1	2	5
Mean Gestation Body Weight (kg)	3.82±0.222	3.97±0.147	3.91±0.419	3.51	3.59±0.312
Gestation Food Consumption[a]					
Mean Day 0 to 5	-	100.00	124.91	88.55	78.93
Mean Day 6 to 12	-	120.47	121.86	95.74	70.31
Mean Day 13 to 18	-	97.84	37.22	35.10	25.89
Mean Day 19 to 24	-	75.25	7.32	37.19	46.05
Mean Day 25 to 29	-	58.42	23.20	10.60	81.21
Number of Mated Females	5	5	5	(6+4*)	12
Number of Pregnant Females	5	4	5	(5+3*)	12
Clinical Obsevations					
Clonic Convulsions	-	-	1[b]	-	1
Postration	-	-	1[b]	-	-
Pallor	-	-	1[b]	-	-
Miosis	-	-	1[b]	-	-
Dyspnoea	-	-	1[b]		-
Abortion	-	1	1	-	1
Remains of Blood on Genital Region	-	-	-	1	1
Macroscopic Observation at Necropsy	-	-	-	-	-
Hysterectomy Observations					
Nº Evaluated	5	3	3	1	6
Mean Nº Postimplantation Losses	21.94	0	15.87	37.50	40.97
Mean (%) Live Foetuses	78.06	100.00	84.13	62.50	59.03
Nº Evaluated	5	3	3	1	4
Mean Live Foetuses Body Weight (g)	39.62±7.403	35.99±6.234	35.12±9.538	42.20	33.67±3.825

Nº : No.,G: Gestation day, *: Toxicokinetic Study, a: (%) with respect to Control group, b: These clinical signs belong to the same animal, -: No noteworthy findings/No treatment related alterations

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験）（続き）

Toxicokinetic Evaluation

Report Title: Preliminary Study of Effects on Embryofetal Toxicity in Rabbits: Dose Range Finding			Test Article: bilastine		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	400	500	600	700
$AUC_{(0\text{-}last)}$ (μg･hr/mL)					
6^{th} Day of Pregnancy				528.704	
18^{th} Day of Pregnancy				1015.084	
C_{max} (μg/mL) 6^{th} Day of Pregnancy				92.381	
C_{max} (μg/mL) 18^{th} Day of Pregnancy				146.194	
$t_{1/2}$ (h) 6^{th} Day of Pregnancy				4.27	
$t_{1/2}$ (h) 18^{h} Day of Pregnancy				8.25	
Litters					
Foetuses Macroscopic Observation	-	-	-	-	-

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration
T_{max}:Time to maximum concentration
$t_{1/2}$：Half-life
-: No noteworthy findings/No treatment related alterations

2.6.7.13.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Study for Effects on Embryofetal Toxicity in Rabbits by Oral Administration			Test Article: bilastine	
Species / Strain: (NZW) HSDIF Rabbits		Duration of Dosing:	G6-G19	Study No.: [redacted]/9355T
Initial Age: 16-20 weeks		Day of Mating:	Day 0	
Date of First Dose: [redacted]		Day of C-Section:	G29	Location in CTD: 4.2.3.5.2.3
Special Features: None		Method of Administration: Gavage		
No Observed Adverse Effect Level:		Vehicle / Formulation: 0.25% Xanthan Gum/ Suspension		GLP Compliance: Yes
F_0 Females: 110 mg/kg/day		400: Signs of maternal toxicity and slight increase in the (%) of the foetuses with incomplete oassification.		
F_1 Litters: 400 mg/kg/day		110: A slight toxicity (decrease muscle tone)		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	30	110	400
Females				
Nº Evaluated	20+4[TK]	19+4[TK]	20+5[TK]	19+5[TK]
Nº Died of Sacrificed Moribund	0	0	0	1+1[TK]
Mean Gestation Body Weight (kg)	0.29	0.32	0.36	0.23
Gestation Food Consumption[a]				
Mean Day 0 to 5		99.55	100.70	100.76
Mean Day 6 to 12		106.47	107.90	109.60
Mean Day 13 to 19		123.12	130.56	79.12
Mean Day 20 to 24		93.87	93.78	54.26
Mean Day 25 to 29		78.15	76.88	65.80
Clinical Observations				
Decrease muscular tone	-	-	3	16
Scarce amount of faeces	-	4	13	18
Absent faeces	-	-	-	10
Abortion	-	-	-	1
Macroscopic Observations at Necropsy	-	-	-	-
Macroscopic Observations at Hysterectomy	-	-	-	-
Mean Nº Copora Lutea	11.2±2.73	9.8±1.69	9.9±1.46	11.4±1.76
Mean Nº Implantations	9.2±3.32	8.6±2.71	8.5±2.39	9.9±2.35
Mean live Foetuses body weight (g) (M+F)	37.28±6.052	37.42±5.506	38.69±4.122	32.69±6.172
Mean (%) Early Resorptions	6.79	4.65	6.27	1.17
Mean (%) Late Resorptions	2.42	2.62	2.18	5.60
Mean (%) Total Resorptions	9.20	7.27	8.45	6.78
Mean (%) Preimplantation Losses	17.13	12.92	14.62	13.33
Mean (%) Postimplantation Lossess	9.20	8.80	8.45	6.78
Mean (%) Live Foetuses	90.80	91.20	91.55	93.22
Mean (%) Dead Foetuses	0.00	1.53	0.00	0.00

G: Gestation Day, a: (%) with respect to Control group, -: No noteworthy findings/No treatment related alterations, Nº: No.

2.6.7.13.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

Report Title: Study for Effects on Embryofetal Toxicity in Rabbits by Oral Administration						Test Article: bilastine			
Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		30		110		400	
Litters									
Nº of litters examined		20		19		20		18	
Total foetuses		168		149		156		165	
Fetal Sex Ratios (% males)		51.2		45.0		48.1		43.0	
Fetal Sex Ratios (% Females)		48.8		55.0		51.9		57.0	
Macroscopic observation		-		-		-		-	
Skeletal Examination		-		-		-		-	
Unossified Sternebrae									
Nº Foetuses	Nº Litters	17	11	19	7	19	8	32	11
Incomplete ossification of cranial bones (except hyoid)									
Nº Foetuses	Nº Litters	13	6	7	6	12	6	16	7
Unossified Phalanges									
Nº Foetuses	Nº Litters	5	2	2	1	0	0	6	4
Incomplete ossification of Astragalus/ Calcaneus									
Nº Foetuses	Nº Litters	4	3	1	1	1	1	10	6
Unossified Astragalus									
Nº Foetuses	Nº Litters	7	3	2	2	0	0	10	6
Soft Tissues of the Heads									
Nº Foetuses	Nº Litters	-	-	-	-	1	1	-	-

-: No noteworthy findings/ No treatment related alterations
Nº: No.

2.6.7.13.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

Toxicokinetic Evaluation

Report Title: Study for Effects on Embryofetal Toxicity in Rabbits by Oral Administration			Test Article:	bilastine
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	30	110	400
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・hr/mL)				
6^{th} Day of Pregnancy		3.26	36.66	268.63
19^{th} Day of Pregnancy		4.01	47.78	272.46
C_{max} (μg/mL) 6^{th} Day of Pregnancy		1.21	22.63	65.05
C_{max} (μg/mL) 19^{th} Day of Pregnancy		1.60	24.76	61.55
C_{max} Ratio				
6^{th} Day of Pregnancy			18.7	53.9
19^{h} Day of Pregnancy			15.5	38.6
$AUC_{(0\text{-}t)}$ Ratio				
6^{th} Day of Pregnancy			11.2	82.4
19^{h} Day of Pregnancy			11.9	68.0

AUC: Area under the blood concentration-time curve
C_{max}: Maximum concentration

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

Report Title: Study for Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats by Oral Administration
Test Article: bilastine

Design similar to ICH 4.1.2 :Yes		Duration of Dosing:	G6-L21	Study No.:	[redacted]/9001T
		Day of Mating:	Day 0		
Species / Strain:	Sprague Dawley Rats	Method of Administration:	Gavage	Location in CTD:	Section 4.2.3.5.3.1
Initial Age	8-10 weeks	Vehicle / Formulation:	0.25% Xanthan Gum/Suspention		
Date of First Dose:	[redacted]	Litters Culled / Not Culled:	Litters Culled	GLP Compliance:	Yes
Special Features:	None	NOAEL F_0 Females: 275 mg/kg/day, F_1 Males and F_1 Females: 1000 mg/kg/day			

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	75	275	1000
F_0 Females:				
N Pregnant	23	22	22	21
N Died or Sacrified	2	1	1	3
Mortality	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean Gestation Body Weight Increase (g)	141.5	148.2	148.4	147.6
Mean Lactation Body Weight Increase (g)	19.4	19.2	19.3	6.7
Mean Gestation Food Consumption(%):				
0 to 6 (days)	-	99.46	102.70	100.54
6 to 13 (days)	-	101.54	104.62	105.13
13 to 21 (days)	-	103.81	102.97	104.66
Mean Lactation Food Consumption (%):				
1 to 7 (days)	-	100.58	95.03	99.12
7 to 14 (days)	-	103.57	99.01	103.37
14 to 21 (days)	-	98.26	95.49	96.51
Mean Duration of Gestation (days)	21.5±0.59	21.5±0.51	21.4±0.49	21.6±0.75
Litters:	23	22	22	21
N of litters examined				
Mean N Pups/Litter	11.7±4.60	12.5±3.54	12.1±2.60	13.0±3.20
Mean N Dead-born Pups/Litter	0.6 ±0.84	0.9 ±1.64	0.6 ±1.00	0.3 ±0.88
Postnatal Survival to Day 4	11.3±4.78	12.2±3.50	11.9±2.49	12.4±3.61
Postnatal Survival on Day 4 after Litter Reduction	7.7±1.31	7.7±0.94	7.8±1.07	7.7±1.10
Postnatal Survival to Weaning	7.7±1.31	7.7±0.94	7.7±1 13	7.7±1.10
Pup Body Weights (g)	52.84±4.417	54.19±4.251	53.20±3.905	52.50±4.019
Pup Sex ratios (% males)	46.8	52.0	48.9	52.8
Pup Clinical Signs	-	-	-	-

G= Gestation Day, L= Lactation Day
-: No noteworthy findings
Nº: No.

1000: Slight effects on lactating females of the F_0 generation and one female has 100% postimplantation losses

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

Report Title: Study for Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats by Oral Administration Test Article: bilastine				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	75	275	1000
F_1 Males:				
N Evaluated Postweaning	21	22	22	21
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean Body Weight (males)	398.2±19.67	399.3±25.64	403.0±29.45	400.5±25.17
Food Consumption (%)	-	-	-	-
Physical Development	-	-	-	-
Sensory Function	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Behaviour in the Open Field	-	-	-	-
Sociability and Clustering	-	-	-	-
Mating Time	-	-	-	-
N of Males that Mated	21	22	22	21
N of Fertile Males	21	22	22	21
F_1 Females (Postweaning):				
N Evaluated Postweaning	21	22	22	21
Necropsy Observations	-	-	-	-
Mean Body Weight (Females)	248.8±13.40	250.3±17.63	252.3±25.46	250.2±16.99
Food Consumption (%)	-	-	-	-
Pup Size	-	-	-	-
Physical Development	-	-	-	-
Sensory Function	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-
Behaviour in the Open Field	-	-	-	-
Sociability and Clustering	-	-	-	-
N of Females Mated	21	22	22	21
N of Females Sperm Positive	21	22	22	21
N of Pregnant Females	19	20	19	19
N of Females with live Foetuses	18	20	19	19
Mean Gestation Body Weight (g)	404.6±31.86	430.9±37.98	419.2±45.62	418.1±39.10
Mean Lactation Body Weight (g) 4^{th} Day	311.0±14.84	321.6±29.44	321.9±30.04	313.3±22.20
F_2 Litters				
N of Litters examined	18	20	19	19
Mean N Liveborn Pups/Litter	11.7±4.46	15.2±3.05*	12.4±4.11	14.3±2.87
Mean N Stillborn Pups/Litter	0.7 ±0.91	1.0 ±1.61	1.0 ±2.21	0.8 ±0.98
Postnatal Survival to Day 4	11.5±4.51	14.7±3.07	11.9±4.37	14.1±2.80
Pup Body Weights (g) (Day 4)	9.64±1.448	8.74±1.302	9.61±1.363	9.28±1 230
Fetal Sex Ratios (% males)	50.5	55.8	52.6	52.4
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-

(-) No noteworthy findings/ No treatment related alterations, Nº: No., *P<0.05 in comparison of the control group byBonferroni test

2.6.7.15 新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施していない.

2.6.7.16 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない.

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 不純物の復帰突然変異試験

2.6.7.17.1.1 不純物 *C , *B , *D 及び *A の復帰突然変異試験

Report Title: Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for the test items *C , *B , *D and *A
Test Article: *C (known impurity)
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
No. of Independent Assays: 1
Study No. [redacted]-9092
Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537
No. of Replicate Cultures: 2
Location in CTD: 4.2.3.7.6.1
Metabolizing System: Rat liver S-9, 10%
No. of Cells Analyzed / Culture: -
Vehicles: For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO
For Positive Controls: Not reported
Treatment: Preincubation for 45 minutes
Plate incorporation for 48 -72 hours
Date of Treatment: [redacted]
Cytotoxic Effects: None
GLP Compliance: Yes
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	20.0	-	122.0	-	314.5	-	16.0	-	24.0	-
	DMSO	Control	24.0	-	117 5	-	324.5	-	17.5	-	23.5	-
	F-90021-RR (known impurity)	0.16 (8)[2] mg/mL	24.0	1.000	119.0	1.013	296.0	0.912	13.5	0.771	14.5	0.617
		0.8 (40)	21.0	0.875	124.5	1.060	311.0	0.958	16.0	0.914	21.0	0.894
		4 (200)	23.5	0.979	125.0	1.064	300.0	0.924	18.0	1.057	19.0	0.809
		20 (1000)	26.0	1.083	133.5	1.136	294.0	0.908	13.5	0.771	22.5	0.957
		100 (5000)	26.0	1.083	121.5	1.034	313.0	0.965	15.0	0.857	20.0	0.851
	Sodium azide	2 µg/plate			1750.0	14.894			316.0	18.057		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>83.333								
	9-Aminoacridine	50									293.0	12.468
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000	>6.16				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut [1]	38.5	-	161.0	-	416.5	-	33.0	-	13.0	-
	DMSO	Control	35.5	-	154.0	-	420.5	-	32.5	-	11.5	-
	F-90021-RR (known impurity)	0.16 (8) mg/mL	34.0	0.958	148.5	0.964	419.5	0.998	33.5	1.031	13.5	1.174
		0.8 (40)	32.0	0.901	151.0	0.981	417.5	0.993	28.5	0.877	13.0	1.130
		4 (200)	34.0	0.958	153.5	0.997	417.5	0.993	28.5	0.877	12.0	1.043
		20 (1000)	33.0	0.930	148.0	0.961	417.0	0.992	30.5	0.938	10.5	0.913
		100 (5000)	35.5	1.000	147.5	0.958	422.0	1.004	36.0	1.108	13.0	1.130
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>56.34	1950.0	12.662	>2000.0	>4.756	324.5	9.985	285.5	24.826
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index, -: Not applicable
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.1 不純物 *C , *B , *D 及び *A の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for the test items *C , *B , *D and *A	**Test Article:**	*B (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1
Study No.	[redacted]-9092		
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures:	2
Location in CTD:	4.2.3.7.6.1		
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	23.5	-	121.0	-	331.0	-	19.0	-	24.5	-
	DMSO	Control	32.5	-	114 5	-	323.5	-	16.5	-	25.0	-
	F-97614-BM (known impurity)	0.16 (8)[2] mg/mL	30.0	0.923	115.0	1.004	315.5	0.975	11.5	0.697	19.5	0.780
		0.8 (40)	29.5	0.908	115.0	1.004	323.5	1.000	10.5	0.636	19.0	0.760
		4 (200)	24.0	0.738	116 5	1.017	318.0	0.983	11.0	0.667	19.5	0.780
		20 (1000)	20.0	0.615	120.0	1.048	320.0	0.989	16.0	0.970	22.5	0.900
		100 (5000)	23.0	0.708	120.0	1.048	322.0	0.995	15.0	0.909	22.0	0.880
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>17.46			318.5	19.303		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>61.538		7						
	9-Aminoacridine	50									298.5	11 940
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.182				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut [1]	36.0	-	158.0	-	424.5	-	35.0	-	21.5	-
	DMSO	Control	33.5	-	155.0	-	419.5	-	33.0	-	24.0	-
	F-97614-BM (known impurity)	0.16 (8) mg/mL	31.0	0.925	150.5	0.971	413.5	0.986	29.0	0.879	22.0	0.917
		0.8 (40)	33.5	1.000	153.5	0.990	428.5	1.021	34.0	1.030	22.5	0.938
		4 (200)	32.5	0.970	156.5	1.010	420.0	1.001	34.5	1.045	21.0	0.875
		20 (1000)	32.5	0.970	155.5	1.003	418.0	0.996	32.5	0.985	23.5	0.979
		100 (5000)	33.0	0.985	146.5	0.945	424.0	1.011	37.0	1.121	20.5	0.854
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>59.7	>2000.0	>12.903	>2000.0	>4.767	336.5	10.197	291.0	12.125
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index,
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”, -: Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.1 不純物 *C , *B , *D 及び *A の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for the test items *C , *B , *D and *A	Test Article:	*D (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1
Study No.	[redacted]-9092		
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures:	2
Location in CTD:	4.2.3.7.6.1		
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	24.5	-	123.0	-	322.5	-	15.5	-	26.5	-
	DMSO	Control	25.0	-	119 5	-	324.5	-	17.0	-	21.5	-
	F-97617-BM (known impurity)	0.16 (8)[2] mg/mL	22.0	0.880	116.0	0.971	327.0	1.008	15.5	0.912	21.0	0.977
		0.8 (40)	22.0	0.880	120.5	1.008	320.5	0.988	15.5	0.912	21.0	0.977
		4 (200)	20.0	0.800	116 5	0.975	324.5	1.000	12.5	0.735	20.0	0.930
		20 (1000)	18.5	0.740	120.0	1.004	326.0	1.005	13.0	0.765	23.5	1.093
		100 (5000)	21.5	0.940	118.0	0.987	325.0	1.002	16.0	0.941	20.5	0.953
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>16.736			321.0	18.882		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>80.00								
	9-Aminoacridine	50									282.5	13.140
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.163				
With Activation		Sp Mut [1]	34.0	-	150.5	-	428.5	-	33.0	-	23.0	-
S-9 (10%)	DMSO	Control	33.0	-	147.5	-	423.5	-	32.5	-	21.0	-
	F-97617-BM (known impurity)	0.16 (8) mg/mL	35.5	1.076	144.5	0.980	422.0	0.996	27.5	0.846	25.0	1.190
		0.8 (40)	32.5	0.985	151.0	1.024	426.5	1.007	32.0	0.985	23.5	1.119
		4 (200)	32.5	0.985	151.0	1.024	428.5	1.012	37.0	1.138	26.0	1.238
		20 (1000)	37.5	1.136	149.5	1.014	414.5	0.979	31.5	0.969	22.0	1.048
		100 (5000)	32.5	0.985	153.0	1.037	424.0	1.001	25.5	0.785	25.0	1.190
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>60.61	>2000.0	>13.56	>2000.0	>4.723	378.0	11.631	304.5	14.500
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”, -: Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.1 不純物 *C , *B , *D 及び *A の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for the test items *C , *B , *D and *A	Test Article:	*A (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 1	Study No. [redacted]9092
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures: 2	Location in CTD: 4.2.3.7.6.1
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture: -	
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours		Date of Treatment: [redacted]
Cytotoxic Effects:	None		GLP Compliance: Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	21.0	-	130.5	-	322.5	-	16.0	-	10 5	-
	DMSO	Control	24.0	-	122.5	-	323.0	-	17.5	-	22 5	-
	F-98226-BM (known impurity)	0.16 (8)[2] mg/mL	30.0	1.250	121.5	0.992	319.5	0.989	13.5	0.771	19.0	0.844
		0.8 (40)	31.5	1.313	121.0	0.988	319.5	0.989	11.0	0.629	27.0	1.200
		4 (200)	31.0	1.292	125.5	1.024	320.0	0.991	18.5	1.057	27.0	1.200
		20 (1000)	28.0	1.167	122.5	1.000	325.5	1.008	13.5	0.771	24.0	1.067
		100 (5000)	32.5	1.354	124.5	1.016	327.5	1.014	15.0	0.857	24.0	1.067
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>16.327			314.5	17.971		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>83.33								
	9-Aminoacridine	50									282.0	12.533
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.192				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut [1]	36.5	-	148.0	-	433.5	-	35.5	-	25.0	-
	DMSO	Control	37.0	-	139.5	-	429.0	-	32.5	-	25.0	-
	F-98226-BM (known impurity)	0.16 (8) mg/mL	31.0	0.838	140.0	1.004	428.5	0.999	31.0	0.954	22.0	0.880
		0.8 (40)	32.5	0.878	146.5	1.050	429.0	1.000	31.0	0.954	23.0	0.920
		4 (200)	31.5	0.851	141.0	1.011	436.0	1.016	29.0	0.892	28 5	1.140
		20 (1000)	31.5	0.851	144.5	1.036	433.5	1.010	29.0	0.892	24 5	0.980
		100 (5000)	35.0	0.946	138.5	0.993	433.5	1.010	35.5	1.092	23 5	0.940
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>54.05	>2000.0	>14.34	>2000.0	>4.66	373.5	11.492	303.0	12.120
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”, -: Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	Bilastine
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells; No. of Independent Assays: 1	Study No.	[redacted]-7168
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537; No. of Replicate Cultures: 2	Location in CTD:	4.2.3.7.6.2
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%; No. of Cells Analyzed / Culture: -		
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO; For Positive Controls: Not reported		
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	18.5	-	164.0	-	330.5	-	4.5	-	7.0	-
	DMSO	Control	18.5	-	167.5	-	331.5	-	6.0	-	5.5	-
	Bilastine	32 (1.6)[2] µg/mL	17.0	0.919	160.5	0.958	330.0	0.995	4.5	0.750	4.5	0.818
		160 (8)	16.0	0.865	158.5	0.946	338.5	1.021	6.0	1.000	9.5	1.727
		800 (40)	17.0	0.919	163.5	0.976	346.5	1.045	5.5	0.917	5.0	0.909
		4000 (200)	13.0	0.703	166.5	0.991	328.0	0.989	5.5	0.917	4.0	0.727
		20000 (1000)	15.0	0.811	166.5	0.994	325.0	0.980	6.0	1.000	5.0	0.909
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>11.940			>1500.0	>250.000		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>108.108								
	9-Aminoacridine	50									168.5	30.636
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.033				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut	20.5	-	193.5	-	410.0	-	22.5	-	11.0	-
	DMSO	Control	16.0	-	179.5	-	403.5	-	19.5	-	10.5	-
	Bilastine	32 (1.6) µg/mL	15.5	0.969	171.0	0.953	432.5	1.072	19.0	0.974	9.5	0.905
		160 (8)	19.5	1.219	174.0	0.969	408.5	1.012	20.0	1.026	9.0	0.857
		800 (40)	26.5	1.656	189.5	1.056	426.0	1.056	18.5	0.949	10.0	0.952
		4000 (200)	19.0	1.188	180.0	1.003	386.5	0.958	26.0	1.333	8.5	0.810
		20000 (1000)	18.5	1.156	186.5	1.039	408.5	1.012	18.5	0.949	8.5	0.810
												13.810
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>125.000	>2000.0	>11.142	919.9	2.278	258.5	13.256	145.0	13.810
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”, -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	*E (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1
Study No.	[redacted]-7168		
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures:	2
Location in CTD:	4.2.3.7.6.2		
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD) TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	19.0	-	176.5	-	329.0	-	6.5	-	5.5	-
	DMSO	Control	27.5	-	169.0	-	322.0	-	7.5	-	3.5	-
	F-10705-TA	32 (1.6)[2] µg/mL	14.5	0.527	168.0	0.994	334.0	1.037	5.5	0.733	4.0	1.143
		160 (8)	19.5	0.709	178.5	1.056	325.5	1.011	6.5	0.867	4.0	1.143
		800 (40)	25.0	0.909	185.5	1.098	322.5	1.002	6.0	0.800	4.5	1.286
		4000 (200)	19.5	0.709	169.5	1.003	337.0	1.047	5.0	0.667	3.0	0.857
		20000 (1000)	24.5	0.891	165.5	0.979	327.5	1.017	5.5	0.733	5.0	1.429
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>11.834			>1500.0	>200.000		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>72.727								
	9-Aminoacridine	50									125.0	35.714
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.211				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut	19.0	-	197.5	-	394.0	-	14.0	-	7.5	-
	DMSO	Control	17.5	-	193.5	-	403.0	-	16.5	-	11.0	-
	F-10705-TA	32 (1.6) µg/mL	17.0	0.971	178.0	0.920	417.0	1.035	18.0	1.091	11.0	1.000
		160 (8)	18.0	1.029	187.0	0.966	421.0	1.045	17.5	1.061	5.5	0.500
		800 (40)	18.0	1.029	197.5	1.021	425.0	1.055	15.0	0.909	10.0	0.909
		4000 (200)	18.5	1.057	185.0	0.956	415.0	1.033	16.5	1.000	9.5	0.864
		20000 (1000)	21.0	1.200	179.0	0.925	403.5	1.001	14.5	0.879	10.5	0.955
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>114.286	>2000.0	>10.336	901.0	2.236	254.5	15.424	184.0	16.727
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index

1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”, -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	*F (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 1	Study No. [redacted]-7168
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures: 2	Location in CTD: 4.2.3.7.6.2
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture: -	
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours		Date of Treatment: [redacted]
Cytotoxic Effects:	None		GLP Compliance: Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	26.5	-	165.5	-	333.5	-	8.5	-	6.5	-
	DMSO	Control	19.5	-	162.5	-	325.0	-	7.5	-	4.0	-
	F-10706-TA	160 (8)[2] µg/mL	19.0	0.974	168.5	1.037	329.0	1.012	8.0	1.067	3.5	0.875
		800 (40)	20.0	1.026	168.5	1.037	327.5	1.008	5.5	0.733	3.0	0.750
		4000 (200)	21.5	1.103	162.0	0.997	318.5	0.980	7.5	1.000	5.5	1.375
		20000 (1000)	30.0	1.538	168.0	1.034	327.0	1.006	8.0	1.067	5.5	1.375
		100000 (5000)	29.0	1.487	161.0	0.991	327.5	1.008	6.5	0.867	5.0	1.250
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>12.308			>1500.0	>200.000		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>102.564								
	9-Aminoacridine	50									168.0	42.000
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.154				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut	19.0	-	198.5	-	402.5	-	19.0	-	12.0	-
	DMSO	Control	21.0	-	188.0	-	404.5	-	19.5	-	9.5	-
	F-10706-TA	160 (8) µg/mL	23.5	1.119	184.0	0.979	415.5	1.027	19.5	1.000	9.5	1.000
		800 (40)	21.0	1.000	178.5	0.949	409.0	1.011	25.0	1.282	13.5	1.421
		4000 (200)	19.5	0.929	194.5	1.035	411.5	1.017	15.5	0.795	14.0	1.474
		20000 (1000)	18.5	0.881	181.5	0.965	403.5	0.998	15.5	0.795	8.5	0.895
		100000 (5000)	19.0	0.905	189.0	1.005	406.5	1.005	17.0	0.872	9.0	0.947
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>95.238	>2000.0	>10.638	903.0	2.232	259.0	13.282	186.5	19.632
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate” , -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	*G (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1
Study No.	[redacted]-7168		
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures:	2
Location in CTD:	4.2.3.7.6.2		
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	21.0	-	176.0	-	327.0	-	6.5	-	4.0	-
	DMSO	Control	19.0	-	178.0	-	322.5	-	7.0	-	6.5	-
	C-97611-BM	32 (1.6)[2] µg/mL	17.0	0.895	173.0	0.972	328.0	1.017	4.5	0.643	6.0	0.923
		160 (8)	26.0	1.368	177.0	0.994	329.0	1.020	7.5	1.071	4.5	0.692
		800 (40)	19.0	1.000	171.0	0.961	323.0	1.002	6.0	0.857	3.5	0.538
		4000 (200)	17.5	0.921	183.0	1.028	331.5	1.028	5.5	0.786	4.5	0.692
		20000 (1000)	25.0	1.316	187.5	1.053	326.0	1.011	6.0	0.857	6.0	0.923
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>11.236			>1500.0	>214 286		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>105.263								
	9-Aminoacridine	50									167.5	25.769
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.202				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut	18.5	-	192.0	-	418.0	-	14.0	-	8.5	-
	DMSO	Control	15.5	-	194.0	-	395.0	-	16.5	-	7.0	-
	C-97611-BM	32 (1.6) µg/mL	16.0	1.032	178.5	0.920	428.0	1.084	18.0	1.091	7.0	1.000
		160 (8)	16.5	1.065	192.0	0.990	406.0	1.028	17.0	1.030	6.0	0.857
		800 (40)	19.5	1.258	178.5	0.920	426.0	1.078	18.5	1.121	11.5	1.643
		4000 (200)	21.0	1.355	188.5	0.972	418.0	1.058	20.5	1.242	9.5	1.357
		20000 (1000)	21.0	1.355	208.5	1.075	415.0	1.021	20.5	1.242	7.0	1.000
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	129.032	>2000.0	>10.309	890.0	2.253	251.0	15.212	185.5	26.500
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate” , -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	*K (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1
Study No.	[redacted]-7168		
Strains:	*Salmonella typhimurium T*A98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures:	2
Location in CTD:	4.2.3.7.6.2		
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	22 October 2007
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	Positive, in TA-1535 with activation S-9		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	18.0	-	177.5	-	324.0	-	7.0	-	8.5	-
	DMSO	Control	18.0	-	167.0	-	319.5	-	8.0	-	4.5	-
	C-40016-BM	32 (1.6)[2] µg/mL	18.0	1.000	167.5	1.003	319.5	1.000	5.0	0.625	4.0	0.889
		160 (8)	19.0	1.056	165.0	0.988	327.5	1.025	5.5	0.688	6.0	1.333
		800 (40)	15.0	0.833	173.5	1.039	329.0	1.030	8.0	1.000	3.5	0.778
		4000 (200)	15.5	0.861	177.5	1.063	321.5	1.006	7.0	0.875	5.0	1.111
		20000 (1000)	14.0	0.778	168.5	1.009	326.5	1.022	7.5	0.938	6.5	1.444
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>11.976			>1500.0	>187 500		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>111.111								
	9-Aminoacridine	50									176.5	39.222
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.260				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut	14.0	-	186.0	-	427.0	-	16.0	-	9.0	-
	DMSO	Control	13.0	-	197.0	-	419.5	-	20.5	-	11.0	-
	C-40016-BM	32 (1.6) µg/mL	16.0	1.231	214.0	1.086	430.0	1.025	18.5	0.902	10.5	0.955
		160 (8)	22.0	1.692	188.0	0.954	425.0	1.013	19.5	0.951	6.5	0.591
		800 (40)	23.0	1.769	180.0	0.914	429.0	1.023	20.0	0.976	4.5	0.409
		4000 (200)	18.0	1.385	191.5	0.972	421.0	1.004	46.5	2.268	7.5	0.682
		20000 (1000)	14.5	1.115	205.0	1.041	430.0	1.025	166.0	8.098	9.0	0.818
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>153.846	>2000.0	>10.152	900.0	2.145	250.0	12.195	183.0	16.636
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate” , -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	*H (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1
Study No.	[redacted]-7168		
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures:	2
Location in CTD:	4.2.3.7.6.2		
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture:	-
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours	Date of Treatment:	[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	GLP Compliance:	Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut[1]	14.0	-	169.5	-	316.5	-	6.0	-	4.5	-
	DMSO	Control	17.5	-	172.0	-	325.5	-	5.5	-	6.5	-
	C-91428-RR	32 (1.6)[2] µg/mL	18.5	1.057	171.0	0.994	323.0	0.992	6.5	1.182	6.0	0.923
		160 (8)	16.0	0.914	163.5	0.951	326.0	1.002	6.0	1.091	7.0	1.077
		800 (40)	17.0	0.971	166.5	0.968	330.0	1.014	5.5	1.000	6.0	0.923
		4000 (200)	16.0	0.914	178.5	1.038	317.0	0.974	5.0	0.909	6.5	1.000
		20000 (1000)	16.5	0.943	188.0	1.093	319.0	0.980	5.5	1.000	5.0	0.769
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000	>11.628			>1500	>272.727		
	2-Nitrofluorene	50	>2000.0	>114.286								
	9-Aminoacridine	50									172.0	26.462
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.144				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut	19.5	-	194.5	-	416.0	-	16.5	-	9.0	-
	DMSO	Control	21.0	-	211.5	-	405.0	-	18.0	-	10.0	-
	C-91428-RR	32 (1.6) µg/mL	19.5	0.929	167.5	0.794	430.0	1.062	21.0	1.167	5.5	0.550
		160 (8)	19.5	0.929	170.0	0.806	408.5	1.009	20.0	1.111	8.5	0.850
		800 (40)	18.0	0.857	164.0	0.777	429.0	1.059	20.0	1.111	3.5	0.350
		4000 (200)	17.0	0.810	174.0	0.825	411.0	1.015	22.0	1.222	4.0	0.400
		20000 (1000)	19.5	0.929	206.5	0.979	418.0	1.032	22.5	1.250	8.5	0.850
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>95.238	>2000.0	>9.479	900.0	2.222	251.0	13.944	188.0	18.800
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate” , -:Not applicable

2.6.7.17.1.2 ビラスチン及びその不純物 *E , *F , *G , *K , *H 並びに *I の復帰突然変異試験（続き）

Report Title:	Study of Reverse Mutation in *Salmonella typhimurium* (Ames test) for seven test items: Bilastine, *E , *F , *G , *K , *H and *I	Test Article:	*I (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 1	Study No. [redacted]-7168
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures: 2	Location in CTD: 4.2.3.7.6.2
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture: -	
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours		Date of Treatment: [redacted]
Cytotoxic Effects:	None		GLP Compliance: Yes
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	16.5	-	185.5	-	323.5	-	8.5	-	5.5	-
	DMSO	Control	17.0	-	178.0	-	327.5	-	7.0	-	4.5	-
	F-97505-BM	32 (1.6)[2] µg/mL	16.5	0.971	171.0	0.961	327.5	1.000	6.5	0.929	6.5	1.444
		160 (8)	17.0	1.000	171.0	0.961	316.0	0.965	5.5	0.786	7.5	1.667
		800 (40)	15.5	0.912	175.5	0.986	312.5	0.954	7.0	1.000	2.5	0.556
		4000 (200)	18.0	1.059	168.5	0.947	313.0	0.956	5.5	0.786	6.5	1.444
		20000 (1000)	17.5	1.029	187.5	1.053	326.0	0.995	6.0	0.857	6.0	1.333
	Sodium azide	2 µg/plate			>2000.0	>11.236			>1500	>214 286		
	2-Nitrofluorene	50	>2000	>117.647								
	9-Aminoacridine	50									169.5	37.667
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					>2000.0	>6.107				
With Activation		Sp Mut	15.0	-	194.5	-	409.0	-	19.0	-	10.0	-
S-9 (10%)	DMSO	Control	15.5	-	187.5	-	423.0	-	18.0	-	9.5	-
	F-97505-BM	32 (1.6) µg/mL	20.5	1.323	177.5	0.947	416.0	0.983	20.5	1.139	6.5	0.684
		160 (8)	21.0	1.355	186.5	0.995	418.0	0.988	15.0	0.833	8.5	0.895
		800 (40)	15.5	1.000	158.5	0.845	423.0	1.000	17.0	0.944	7.0	0.737
		4000 (200)	12.0	0.774	183.5	0.979	417.5	0.987	14.5	0.806	6.0	0.632
		20000 (1000)	17.5	1.129	212.0	1.131	426.0	1.007	18.5	1.028	8.0	0.842
	Sodium azide	2µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	>2000.0	>129.032	>2000.0	>10.667	900.0	2.128	255.5	14.194	182.5	19.211
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate” , -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1.3 不純物 *J の復帰突然変異試験

Report Title:	Evaluation of Reverse Mutation in *S. typhimurium* (Ames test) for the test item *J	Test Article:	*J (known impurity)
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 1	Study No. [redacted]-7046
Strains:	*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	No. of Replicate Cultures: 2	Location in CTD: 4.2.3.7.6.3
Metabolizing System:	Rat liver S-9, 10%	No. of Cells Analyzed / Culture: -	
Vehicles:	For Test Article: Sodium phosphate buffer and DMSO	For Positive Controls:	Not reported
Treatment:	Preincubation for 45 minutes Plate incorporation for 48 -72 hours		Date of Treatment: [redacted]
Cytotoxic Effects:	None		GLP Compliance: Yes
Genotoxic Effects:	Positive in TA1535 with and without activation S-9 and TA100 with activation S-9		

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level	Assay 1 Revertant Colony Counts (Mean ± SD)									
			TA98	MI	TA100	MI	TA102	MI	TA1535	MI	TA1537	MI
Without Activation		Sp Mut [1]	28.0	-	113.0	-	270.0	-	24.0	-	23.0	-
	DMSO	Control	24.5	-	89.5	-	260.5	-	21.8	-	19.5	-
	Bilastine	6.4 (0.32)[2] µg/mL	22.0	0.898	103.5	1.156	233.5	0.896	19.0	0.874	21.0	1.077
		32 (1.6)	23.5	0.959	97.0	1.084	250.0	0.960	14.5	0.667	21.0	1.077
		160 (8)	26.0	1.061	98.5	1.101	215.5	0.827	18.0	0.828	21.0	1.077
		800 (40)	29.0	1.184	109.0	1.218	248.5	0.954	26.8	1.230	22.0	1.128
		4000 (200)	26.5	1.082	112.0	1.251	252.0	0.967	38.5	1.770	22.0	1.128
	Sodium azide	2 µg/plate			496.0	5.542			475.0	21.839		
	2-Nitrofluorene	50	>1000.0	>40.816								
	9-Aminoacridine	50									863.5	44.282
	2-Aminoanthracene	5										
	Cumene hydroxide	37.5					540.0	2.069				
With Activation S-9 (10%)		Sp Mut [1]	37.0	-	101.5	-	335.5	-	21.8	-	34.0	-
	DMSO	Control	33.0	-	116.0	-	305.0	-	20.8	-	25.0	-
	Bilastine	6.4 (0.32)[2] µg/mL	30.0	0.909	132.5	1.142	245.0	0.803	21.7	1.044	26.0	1.040
		32 (1.6)	33.5	1.015	125.0	1.078	224.5	0.736	19.3	0.928	29.0	1.160
		160 (8)	28.5	0.864	133.0	1.147	284.0	0.931	20.3	0.976	27.5	1.100
		800 (40)	30.5	0.924	146.0	1.259	302.0	0.990	36.0	1.735	27.0	1.080
		4000 (200)	32.0	0.970	169.3	1.459	301.5	0.989	64.5	3.108	29.0	1.160
	Sodium azide	2 µg/plate										
	2-Nitrofluorene	50										
	9-Aminoacridine	50										
	2-Aminoanthracene	5	969.0	29.364	986.5	8.504	>1000.0	>3.279	153.0	7.373	102.0	4.080
	Cumene hydroxide	37.5										

MI: Mutation index
1: Spontaneous mutation colonies, 2: calculated as “µg/plate”, -:Not applicable

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2 光毒性試験

ビラスチンの吸収波長は 290nm 以下であることから，光毒性試験を実施しなかった.