アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.6.6 目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 6
2.6.6.2.1 SD ラットにおける拡張型単回静脈内投与毒性試験及び機能観察総合評価法（FOB）試験 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1 SD ラットにおける 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び FOB 試験 6
2.6.6.3.2 ビーグル犬における 14 日間反復静脈内投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 7
2.6.6.3.3 ビーグル犬における 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 14 日間回復性試験 8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 9
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 9
2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 9
2.6.6.4.3 ラットを用いた小核試験 10
2.6.6.5 がん原性試験 11
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 11
2.6.6.7 局所刺激性試験 11
2.6.6.8 その他の毒性試験 12
2.6.6.9 考察及び結論 12
2.6.6.10 図表 12
2.6.6.11 参考文献 13

2.6.6　毒性試験の概要文

表 2.6.6-1　毒性試験の概要文及び概要表で用いた略語一覧表

略語	内容
^{18}F-AV-45	florbetapir(^{18}F) フッ素 18 で標識した放射性化合物：アミヴィッド静注の有効成分
^{19}F-AV-45	florbetapir(^{19}F) ^{18}F-AV-45 と同一の化学構造を有する非放射性化合物
FDA	U.S. Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
FOB	functional observational battery 機能観察総合評価法
GLP	Good Laboratory Practice 優良試験所基準
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MPCE	micronucleated polychromatic erythrocytes 小核を有する多染性赤血球
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development 経済協力開発機構
PCE	polychromatic erythrocytes 多染性赤血球
SD	Sprague-Dawley ラットの系統名

2.6.6.1　まとめ

florbetapir(^{18}F)（以下、^{18}F-AV-45）の毒性プロファイルを評価するため、^{18}F-AV-45 と同一の化学構造を有する非放射性化合物である florbetapir(^{19}F)（以下、^{19}F-AV-45）のラットを用いた拡張型単回投与毒性試験及び 28 日間反復投与毒性試験（FOB を含む）、イヌを用いた 14 日間及び28日間反復投与毒性試験並びに一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を実施した。ラット及びイヌは毒性試験で一般的に用いられることから、評価動物種として選択した。体表面積換算（アロメトリー補正）によりヒト等価用量を算出すると、予定最大臨床用量（50 μg/ヒト、想定ヒト体重 70 kg）と比較して、毒性試験で設定した最高用量は単回投与毒性試験では 100 倍（ラット）、反復投与毒性試験では 25 倍（ラット及びイヌ）に相当する。全ての毒性試験は、米国食品医薬品局（FDA）の Good Laboratory Practice（GLP）適用下で実施した。実施した毒性試験の一覧及び結果の概要を表 2.6.6-2に示す。なお、^{18}F-AV-45 はヒトに単回投与され、投与後速やかに体内から消失すること、並びに予定対象患者集団は高齢者であることを考慮し、生殖発生毒性試験及びがん原性試験は実施していない。

表 2.6.6-2　実施した毒性試験の一覧表

被験物質：^{19}F-AV-45

試験の種類、動物種及び投与期間など	投与方法	被験物質投与量	実施施設	GLP適用
単回投与毒性試験				
雌雄 SD ラット	静脈内	0（対照）、224、 448 μg/kg	[redacted]	適
反復投与毒性試験				
雌雄 SD ラット 4 週間	静脈内	0（対照）、24、56、112 μg/kg/日	[redacted]	適
雌雄ビーグル犬 2 週間	静脈内	0（対照）、7、16、32 μg/kg/日	[redacted]	適
雌雄ビーグル犬 4 週間	静脈内	0（対照）、11.2、32 μg/kg/日	[redacted]	適
遺伝毒性試験				
サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験	*In vitro*	25、50、100、250、500、1000、2500、5000 μg/plate	[redacted]	適
ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	*In vitro*	14.45、28.91、57.81、115.6、231.3、462.5 μg/mL	[redacted]	適
雌雄ラット骨髄を用いた小核試験 3 日間（1 日 2 回投与）	静脈内	0（対照）、24、77、372 μg/kg/日を 3 日間連日投与 陽性対照：シクロフォスファミド 40 mg/kg を単回投与	[redacted]	適

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　SD ラットにおける拡張型単回静脈内投与毒性試験及び機能観察総合評価法（FOB）試験

..... 添付資料 4.2.1.3.3

Sprague-Dawley（SD）ラット（各群雌雄 10 匹ずつ）に ^{19}F-AV-45 を 0（対照）、224 及び 448 μg/kg 単回静脈内投与し（投与日：試験 1 日）、14 日間観察した。観察期間中には、一般症状観察、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、摂餌量測定、体重測定を行った。試験 3 日及び 15 日に各群雌雄 5 匹ずつ剖検し、病理組織学的検査を行った。また、この試験に機能観察総合評価法（FOB）試験を組み込み、^{19}F-AV-45 の神経行動への影響を評価した。FOB 試験は 224 及び 448 μg/kg 投与群について実施し、^{19}F-AV-45 の投与後 10 分に FOB による観察を行った。なお、この試験は FDA の GLP 適用下で実施した。

表 2.6.6-3　ラット単回静脈内投与試験及び FOB 試験の用量群設定

用量群	^{19}F-AV-45 投与量（μg/kg）	予定最大臨床用量に対する比（×MHD）[a]	試験 3 日剖検数	試験 15 日剖検数
対照群 [b]	0	0	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5
低用量投与群	224	51	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5
高用量投与群	448	100	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5

a – MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 μg/70 kg 又は 0.714 μg/kg（アロメトリー補正係数＝6.2）

b – 対照群には 10 w/v%ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液／エタノール混液（90：10）を投与した。

その結果、いずれの群においても死亡及び異常所見は認められなかった。FOB 試験では、いずれの群においても行動異常は見られなかった。病理組織学的検査を含む全ての結果から、無毒性量は 448 μg/kg 以上と考えられた。448 μg/kg は、^{18}F-AV-45 の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 100 倍に相当する。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　SD ラットにおける 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び FOB 試験

..... 添付資料 4.2.1.3.3

SD ラット（各群雌雄 10 匹ずつ）に ^{19}F-AV-45 を 0（対照）、24、56 及び 112 μg/kg/日の用量で 1 日 1 回、28 日間反復静脈内投与し（初回投与：試験 1 日）、各群雌雄 5 匹を試験 29 日に、残りを 14 日間の回復期間後（試験 43 日）に剖検した。また、この試験に FOB 試験を組み込んで実施した。FOB 試験は、試験 1 日には 0 及び 112 μg/kg 投与群について、試験 28 日には全用量群について実施し、^{19}F-AV-45 の投与後 10 分に FOB による観察を行った。この試験で検討した用量は、アロメトリー補正に基づくと ^{18}F-AV-45 の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 5.4～25 倍に相当する。投与期間中及び回復期間中には、死亡の有無の確認、一般状

態観察、体重測定及び体重推移、摂餌量測定、FOB、外観検査、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、血液凝固検査、剖検、組織重量測定及び病理組織学的検査を実施した。なお、この試験は FDA の GLP 適用下で実施した。

表 2.6.6-4　ラット 28 日間反復静脈内投与試験及び FOB 試験の用量群設定

用量群	^{19}F-AV-45 投与量（μg/kg/日）	予定最大臨床用量に対する比（×MHD/日）[a]	剖検した動物数 試験 29 日	剖検した動物数 試験 43 日
対照群[b]	0	0	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5
低用量群	24	5.4	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5
中用量群	56	13	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5
高用量群	112	25	雄 5、雌 5	雄 5、雌 5

a – MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 μg/70 kg 又は 0.714 μg/kg（アロメトリー補正係数＝6.2）

b – 対照群には 10 w/v%ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液／エタノール混液（90：10）を投与した。

その結果、いずれの群においても投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は最高用量の 112 μg/kg/日（予定最大臨床用量の 25 倍）と判断した。

2.6.6.3.2　ビーグル犬における 14 日間反復静脈内投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

..... 添付資料 4.2.3.2.1

ビーグル犬（各群雌雄 6 匹ずつ）に ^{19}F-AV-45 を 0（対照）、7、16 及び 32 μg/kg/日の用量で 1 日 1 回、14 日間反復静脈内投与し（初回投与：試験 1 日）、各群雌雄 3 匹を試験 15 日に、残りを 14 日間の回復期間後（試験 29 日）に剖検した。投与期間中及び回復期間中には、死亡の有無の確認、一般状態観察、眼科学的検査、心電図検査、体重測定、摂餌量測定、臨床検査、組織重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。この試験で検討した用量は、アロメトリー補正に基づくと ^{18}F-AV-45 の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 5.4～25 倍に相当する。なお、この試験は FDA の GLP 適用下で実施した。

表 2.6.6-5　ビーグル犬 14 日間反復静脈内投与試験及び 14 日間回復性試験

用量群	^{19}F-AV-45 投与量（μg/kg/日）	予定最大臨床用量に対する比（×MHD/日）[a]	剖検した動物数 試験 15 日	剖検した動物数 試験 29 日
対照群[b]	0	0	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3
低用量群	7	5.4	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3
中用量群	16	12	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3
高用量群	32	25	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3

a – MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 μg/70 kg 又は 0.714 μg/kg（アロメトリー補正係数＝1.8）

b – 対照群には 10 vol%エタノール及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液を投与した。

その結果、いずれの群でも投与に関連した毒性所見は認められなかった。この試験では、被験物質の投与液中の含量は試験 1 日では規格内であったが、以降の試験日では低用量群で 70～85%、中用量群で 51～70%、高用量群で 35～54%の範囲でばらついた。この原因は不明であるが、高用量群の最も低い投与液中の ^{19}F-AV-45 含量を考慮して、無毒性量は 11.2 μg/kg/日（32 μg/kg/日×0.35）以上とするのが適切と考えられた。この無毒性量は、予定最大臨床用量の 8.7 倍に相当する。

2.6.6.3.3　ビーグル犬における 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

..... 添付資料 4.2.3.2.2

ビーグル犬（各群雌雄 6 匹ずつ）に ^{19}F-AV-45 を 0（対照）、11.2 及び 32 μg/kg/日の用量で 1 日 1 回、28 日間反復静脈内投与し（初回投与：試験 1 日）、各群雌雄 3 匹を試験 29 日に、残りを 14 日間の回復期間後（試験 43 日）に剖検した。投与期間中及び回復期間中には、死亡の有無の確認、一般状態観察、眼科学的検査、体重測定、摂餌量測定、臨床検査（試験前、投与 2 及び 4 週目並びに回復期間）、組織重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。この試験で検討した用量は、アロメトリー補正に基づくと ^{18}F-AV-45 の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 8.7 及び 25 倍に相当する。なお、この試験は FDA の GLP 適用下で実施した。

表 2.6.6-6 ビーグル犬 28 日間反復静脈内投与試験及び 14 日間回復性試験

用量群	^{19}F-AV-45 投与量（μg/kg/日）	予定最大臨床用量に対する比（×MHD/日）[a]	剖検した動物数 試験 29 日	剖検した動物数 試験 43 日
対照群[b]	0	0	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3
低用量群	11.2	8.7	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3
高用量群	32	25	雄 3、雌 3	雄 3、雌 3

a – MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 μg/70 kg 又は 0.714 μg/kg（アロメトリー補正係数＝1.8）

b – 対照群には 10 vol%エタノール、10 w/v% 2-ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液を投与した。

その結果、いずれの群でも投与に関連した毒性所見は認められなかった。投与 2 及び 4 週目において、高用量群の雄で単球数及びグロブリンの増加が、高用量群の雌雄でフィブリノーゲンの増加が認められた。これらの変化は統計学的に有意であったが、軽微な変化であり、病理組織学的検査ではこれらの変化に伴う炎症性所見は認められず、臨床的意義のある毒性所見とは判断しなかった。以上の結果から、無毒性量は最高用量の 32 μg/kg/日と判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

..... 添付資料 4.2.3.3.1.1

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）試験菌株 TA1537、TA98、TA100 及び TA1535 並びに大腸菌（*Escherichia coli*）試験菌株 WP2*uvrA* を用い、^{19}F-AV-45 の復帰突然変異誘発性を評価した。プレート法により代謝活性化系（Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9）の存在下及び非存在下において、初期試験では 25、50、100、250、500、1000、2500 及び 5000 μg/plate、確認試験では 100、250、500、1000、2500 及び 5000 μg/plate を適用し、復帰変異コロニー数を測定した。なお、全ての試験は FDA の GLP 適用下で、経済協力開発機構（OECD）のガイドライン No.471 [1)] 並びに日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン S2A 及び S2B に準拠して実施した。

初期試験及び確認試験共に、1000 μg/plate 以上の用量で析出が見られた。生育阻害は、代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれにおいても見られなかった。TA1535、TA1537 及び WP2*uvrA* では、代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、TA98 及び TA100 では、検討した最低用量である 25 μg/plate から復帰変異コロニー数の増加が認められた。代謝活性化系存在下において、TA98 及び TA100 共に 25 μg/plate 以上で復帰突然変異誘発性あり（陰性対象と比較して TA98 では 3 倍、TA100 では 2 倍以上の増加）と判断した。また、代謝活性化系非存在下において、TA98 では 50 μg/plate 以上、TA100 では 100 μg/plate 以上で復帰突然変異誘発性ありと判断した。25 μg/plate における ^{19}F-AV-45 濃度は 1.36 mmol/L と見積もられ、これは予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）における ^{18}F-AV-45 の推定最高血液中濃度（28 nmol/L）の約 49000 倍に相当する。

2.6.6.4.2 ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

..... 添付資料 4.2.3.3.1.2

培養ヒト末梢血リンパ球を用い、^{19}F-AV-45 の染色体異常誘発性を評価した。染色体異常を評価するための ^{19}F-AV-45 の適用濃度は、細胞増殖抑制作用を基に設定した。代謝活性化系非存在下の短時間処理法（3 時間）では 14.45、57.81 及び 115.6 μg/mL、連続処理法（22 時間）

では 28.91、231.3 及び 462.5 μg/mL、また代謝活性化系存在下（Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9）の短時間処理法では 14.45、115.6 及び 462.5 μg/mL を適用し、染色体標本を作製して染色体構造異常及び数的異常を測定した。なお、全ての試験は FDA の GLP 適用下で、OECD のガイドライン No.473 [2] 並びに ICH のガイドライン S2A 及び S2B に準拠して実施した。

短時間処理法では代謝活性化系の存在に関わらず、染色体構造異常及び数的異常を有する細胞比率の有意な増加は認められなかった。一方、代謝活性化系非存在下の連続処理法では、数的異常を有する細胞比率に有意な増加は認められなかったが、構造異常を有する細胞比率は検討した全ての濃度において、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加（P≦0.05、Fisher's exact test）が認められた。この試験条件における ^{19}F-AV-45 濃度 28.91～462.5 μg/mL（80.5 μmol/L～1.29 mmol/L）は、予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）における ^{18}F-AV-45 の推定最高血液中濃度（28 nmol/L）の約 2900～46000 倍に相当する。

2.6.6.4.3 ラットを用いた小核試験

..... 添付資料 4.2.3.3.2.1

SD ラット（各群雌雄 5 匹ずつ）に ^{19}F-AV-45 を 0（対照）、24、77 及び 372 μg/kg/日の用量で 1 日 2 回、3 日間反復静脈内投与し、最終投与後 24 時間に骨髄における小核を有する多染性赤血球（MPCE）の発現頻度を評価した。顕微鏡下で骨髄塗抹標本において、1 個体あたり 2000 個の多染性赤血球（PCE）を観察して MPCE 数を測定し、染色体異常誘発性の指標となる MPCE 発生率を求めた。この試験における最高用量には、技術的に実施可能な最大量を設定した。なお、全ての試験は FDA の GLP 及び OECD の GLP（C(97)186/Final）適用下で実施した。

表 2.6.6-7　*In vivo* ラット小核試験の用量群設定

被験物質	性別	動物数	MPCE/1000PCE [a] （平均±標準偏差）	MPCE 数/PCE 数
媒体（陰性対照）[b]	雄	5	0.0±0.00	0/10000
	雌	5	0.2±0.27	2/10000
^{19}F-AV-45 24 μg/kg/日、3 日間投与	雄	5	0.2±0.27	2/10000
	雌	5	0.1±0.22	1/10000
^{19}F-AV-45 77 μg/kg/日、3 日間投与	雄	5	0.0±0.00	0/10000
	雌	5	0.3±0.27	3/10000
^{19}F-AV-45 372 μg/kg/日、3 日間投与	雄	5	0.3±0.27	3/10000
	雌	5	0.3±0.27	3/10000
シクロフォスファミド（陽性対照） 40 mg/kg、単回投与	雄	5	12.6±2.56	126/10000 [c]
	雌	5	11.2±2.25	112/10000 [c]

MPCE：小核を有する多染性赤血球　　PCE：多染性赤血球

a – 多染性赤血球（PCE）1000 個中における小核を有する多染性赤血球（MPCE）の出現数

b – 陰性対照群には 10 vol%エタノール及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液を投与した。

c – 統計学的有意差あり、P≦0.05（Kastenbaum-Bowman Tables）

^{19}F-AV-45 を投与した動物では、雌雄いずれも全ての用量において、対照群と比較して MPCE の出現数の有意な増加は認められなかった。このことから、最高用量である 372 μg/kg/日をラットに 1 日 2 回、3 日間連日投与したとき、^{19}F-AV-45 は染色体異常誘発性を示さないと考えられた。372 μg/kg/日は、アロメトリー補正に基づくと ^{18}F-AV-45 の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 84 倍に相当する（アロメトリー補正係数：6.2）。

2.6.6.5　がん原性試験

該当資料なし。^{18}F-AV-45 は高齢の患者を対象として単回投与され、投与後体内から速やかに消失することから、がん原性試験の実施は不要と判断した。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

該当資料なし。^{18}F-AV-45 は高齢の患者を対象として単回投与され、投与後体内から速やかに消失することから、生殖発生毒性試験の実施は不要と判断した。

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.9 考察及び結論

^{19}F-AV-45 のラットを用いた毒性試験において、拡張型単回投与毒性試験では ^{18}F-AV-45 の予定最大臨床用量（50 μg/ヒト）の 100 倍、28 日間反復投与毒性試験では 25 倍に相当する用量を投与しても、投与に関連した毒性所見は認められなかった。また、ビーグル犬を用いた毒性試験においては、14 日間及び 28 日間反復静脈内投与毒性試験共に、予定最大臨床用量のそれぞれ 8.7 倍及び 25 倍に相当する用量を投与しても、投与に関連した臨床的意義のある毒性所見は認められなかった。したがって、ラット及びイヌを用いて実施したいずれの試験においても、無毒性量は検討した最高用量と判断した。

^{19}F-AV-45 の遺伝毒性は、*in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験、並びに *in vivo* の小核試験により評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験では、5 種の試験菌株のうち 2 種で陽性反応が認められた。ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では、短時間処理法（約 3 時間）では代謝活性化系の有無に関わらず染色体異常は認められなかったが、連続処理法（約 22 時間）の代謝活性化系非存在下では、構造異常を有する細胞比率の統計学的に有意な増加が認められた。一方、ラット骨髄細胞を用いる小核試験では、小核を有する多染性赤血球数の増加は認められなかった。*In vitro* 及び *in vivo* 試験間での結果の相違は、^{19}F-AV-45 の曝露期間に起因すると考えられる。すなわち、*in vivo* 試験では ^{19}F-AV-45 は速やかに体内から消失するのに対し、*in vitro* 試験では試料が一定濃度の ^{19}F-AV-45 及びその代謝物に持続的に曝露されることから、遺伝毒性に対する反応性が高いと考えられる。実際、染色体異常試験において、^{19}F-AV-45 は 3 時間の処理では陰性であり、22 時間の処理でのみ遺伝毒性を示した。^{18}F-AV-45 のヒトへの投与は単回であること、並びに非臨床及び臨床試験成績から ^{18}F-AV-45 及びその代謝物の体内への蓄積及び持続的な曝露は起こらないことが示されていることを考慮すると、^{18}F-AV-45 がヒトにおいて遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

以上、^{19}F-AV-45 の一連の毒性試験において、臨床上問題となる毒性学的な懸念は同定されておらず、忍容性は良好であると考えられた。

2.6.6.10 図表

表は各項に記載した。図は該当なし。

2.6.6.11 参考文献

以下の参考文献は、全て「4.3 参考文献」項にコピーを添付した。

1. OECD guideline for testing of chemicals No.471: “Bacterial reverse mutation test.” 1997 July 21.
2. OECD guideline for testing of chemicals No.473: “In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test.” 1997 July 21.

（最終ページ）

アミヴィッド静注

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7　毒性試験概要表

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

目次

2.6.7 毒性試験概要表 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 7
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 11
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 28
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 32
2.6.7.10 がん原性試験 33
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 33
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 33
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 33
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 33
2.6.7.15 新生児を用いた試験 33
2.6.7.16 局所刺激性試験 33
2.6.7.17 その他の毒性試験 33

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：^{19}F-AV-45

試験の種類	動物種、系統及び性別	投与方法	投与期間	被験物質投与量[a]（×MHD）[b]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	雌雄 SD ラット	静脈内	単回 回復期間：14 日間	0 μg/kg（対照） 224 μg/kg（51×） 448 μg/kg（100×）	適	[redacted]	1665-07623	4.2.1.3.3
反復投与毒性試験	重要な試験以外の試験：未実施							
	雌雄 SD ラット	静脈内	28 日間 回復期間：14 日間	0 μg/kg/日（対照） 24 μg/kg/日（5.4×） 56 μg/kg/日（13×） 112 μg/kg/日（25×）	適	[redacted]	1665-07623	4.2.1.3.3
	雌雄 ビーグル犬	静脈内	14 日間 回復期間：14 日間	0 μg/kg/日（対照）[c] 7 μg/kg/日（5.4×） 16 μg/kg/日（12×） 32 μg/kg/日（25×） 無毒性量：11.2 μg/kg/日（8.7×）	適	[redacted]	1665-07738	4.2.3.2.1
	雌雄 ビーグル犬	静脈内	28 日間 回復期間：14 日間	0 μg/kg/日（対照） 11.2 μg/kg/日（8.7×） 32 μg/kg/日（25×）	適	[redacted]	08-3354	4.2.3.2.2

a - 特に断りのない限り、反復投与毒性試験については、下線は無毒性量（NOAEL）を示す。
b - MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 μg/70 kg 又は 0.714 μg/kg（アロメトリー補正係数：ラット＝6.2、イヌ＝1.8）
c - 投与液含量がばらついたため（低用量群：70～116%、中用量群：51～96%、高用量群：35～77%）、ここには目標投与量を示す。無毒性量は、高用量群における最も低い含量（35%）に基づいて算出した。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：^{19}F-AV-45

試験の種類	動物種、系統及び性別	投与方法	投与期間	被験物質投与量[a]（×MHD）[b]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
In vitro 遺伝毒性試験	ネズミチフス菌/大腸菌	*In vitro*		代謝活性化系非存在下： 25、50、100、250、500、1000、2500、5000 µg/plate 代謝活性化系存在下： 25、50、100、250、500、1000、2500、5000 µg/plate	適	[redacted]	[redacted]07-379	4.2.3.3.1.1
	ヒト末梢血リンパ球	*In vitro*		短時間処理法（約 3 時間） 代謝活性化系非存在下： 14.45、57.81、115.6 µg/mL 代謝活性化系存在下： 14.45、115.6、462.5 µg/mL 連続処理法（約 22 時間） 代謝活性化系非存在下： 28.91、231.3、462.5 µg/mL	適	[redacted]	[redacted]07-380	4.2.3.3.1.2
In vivo 遺伝毒性試験	雌雄 SD ラット	静脈内	0（陰性対照）、24、77 及び 372 µg/kg/日を 1 日 2 回、3 日間連続投与 陽性対照はシクロフォスファミド 40 mg/kg を単回投与		適	[redacted]	[redacted]10[redacted]125.	4.2.3.3.2.1

a - 特に断りのない限り、反復投与毒性試験については、下線は無毒性量（NOAEL）を示す。
b - MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 µg/70 kg 又は 0.714 µg/kg（アロメトリー補正係数：ラット＝6.2、イヌ＝1.8）

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：^{19}F-AV-45

試験の種類	動物種、系統及び性別	投与方法	投与期間	被験物質投与量[a]（×MHD）[b]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
がん原性試験	未実施							
生殖発生毒性試験	重要な試験以外の試験：未実施							
	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：未実施							
	胚・胎児発生に関する試験：未実施							
	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：未実施							
新生児を用いた試験	未実施							
局所刺激性試験	未実施							

a - 特に断りのない限り、反復投与毒性試験については、下線は無毒性量（NOAEL）を示す。
b - MHD（maximum human dose、予定最大臨床用量）＝50 μg/70 kg 又は 0.714 μg/kg（アロメトリー補正係数：ラット＝6.2、イヌ＝1.8）

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

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：^{19}F-AV-45

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物[a]	試験番号	試験の種類
[redacted]-07-207	98.4	該当なし	1665-07623	ラット拡張型単回投与毒性試験 ラット 28 日間反復投与毒性試験及び 14 日間回復性試験
			1665-07738	イヌ 14 日間反復投与毒性試験及び 14 日間回復性試験
			[redacted]07-379	ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験
			[redacted]07-380	ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験
			[redacted] 10 [redacted]125[redacted]	ラット骨髄を用いた小核試験
[redacted]-09-108	99.5	該当なし	08-3354	イヌ 28 日間反復投与毒性試験及び 14 日間回復性試験

a - 被験物質は放射性医薬品として開発するものであり、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日　医薬審発第 1216001 号）の対象とされていない。

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：^{19}F-AV-45

動物種/系統	投与方法	投与量 (μg/kg)	性別及び動物数	最大非致死量 (μg/kg)	概略の致死量 (μg/kg)	特記すべき所見	試験番号
SD ラット	静脈内 [a]	0（対照）[b] 224 448	各群 5M、5F	448	＞448	無毒性量： 448 μg/kg	1665-07623

a - 溶媒：10 w/v%ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液／エタノール混液（90：10）
b - 対照群には溶媒を投与した。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

報告書の題名：A single and 28-day repeated dose intravenous study in Sprague-Dawley rats with a functional observational battery

被験物質：^{19}F-AV-45

動物種/系統/性：雌雄 SD ラット
初回投与時週齢：8～9 週齢
初回投与年月日：雄 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：初回投与日を試験 1 日と起算する
無毒性量：112 μg/kg/日

投与期間：4 週間
回復期間：2 週間
投与方法：静脈内

試験番号：1665-07623
CTD における記載箇所：4.2.1.3.3
GLP 適用：適

溶媒/投与形態：10 w/v%ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液／エタノール混液（90：10）

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		24		56		112	
性／動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重及び体重推移	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

（Page 1 of 4）

－：特記すべき所見なし。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07623（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		24		56		112	
性／動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
血液学的検査　試験 29 日								
白血球数（10^3/μL）[a]	13.65	9.97	12.16	10.15	12.69	10.57	13.43	15.08 *
好中球数（10^3/μL）[b]	2.33	0.93	1.98	1.35	1.75	1.38	2.43	2.47
リンパ球数（10^3/μL）[b]	10.45	8.62	9.60	8.32	10.29	8.70	10.43	11.93
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液凝固検査　試験 29 日								
フィブリノーゲン（mg/dL）[c]	403.08	252.81	382.42	278.69	367.00	257.35	313.97 *	266.65
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見　試験 29 日								
評価動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
精巣上体腫瘤（右側）[d]	0/5	N/T	0/5	N/T	0/5	N/T	1/5	N/T
子宮拡大（両側）	N/T	1/5	N/T	0/5	N/T	0/5	N/T	0/5
組織重量	–	–	–	–	–	–	–	–

－：特記すべき所見なし。
N/T：未実施。
数値データは平均値を示す。剖検所見は発生頻度を示す。
* - パラメトリックデータ：一元配置分散分析の後に Dunnett t-test（両側、P < 0.05）、ノンパラメトリックデータ：Kruskal-Wallis 分散分析の後に Dunn's test（両側、P < 0.05）
a - 高用量群（雌）において統計学的に有意な白血球数増加が見られた。背景データの範囲を超えていること、並びに同じ群における好中球数及びリンパ級数の軽度上昇と一致することから、被験物質に起因する変化と考えられた。しかしながら、この変化は他のパラメータとの間に関連性が認められず、生物学的及び毒性学的な意義はないと判断した。
b - 白血球数（実数）と各画分の存在比率を掛け合わせることにより算出した実数を示す。
c - 高用量群（雄）で統計学的有意差が見られたが、軽微な変化のため生物学的意義はないと判断した。
d - 組織学的に精子肉芽腫を伴っていることから、偶発的なものと考えられ、被験物質投与に起因しないと判断した。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07623（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		24		56		112	
性／動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
病理組織学的検査　試験 29 日								
評価動物数	5	5	N/T	N/T	N/T	N/T	5	5
投与部位 [e]								
線維化（±）	0/5	1/5	N/T	N/T	N/T	N/T	0/5	1/5
細胞浸潤（±）	4/5	2/5	N/T	N/T	N/T	N/T	2/5	4/5
壊死（+）	0/5	0/5	N/T	N/T	N/T	N/T	0/5	1/5
出血（±）	3/5	1/5	N/T	N/T	N/T	N/T	0/5	3/5
過形成（++）	1/5	0/5	N/T	N/T	N/T	N/T	0/5	0/5
痂皮（±）	2/5	0/5	N/T	N/T	N/T	N/T	0/5	0/5
FOB 試験 [f]	―	―	―	―	―	―	―	―

―：特記すべき所見なし。
N/T - 未実施。
病理所見の程度：±ごく軽度　　+ 軽度　　++ 中等度　　+++ 重度
病理所見は発生頻度を示す。
e - 投与部位の変化は対照群と高用量群で同程度見られていることから、被験物質に起因するものではないと判断した。
f - FOB 試験：機能観察総合評価法（functional observation battery）

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07623（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		24		56		112	
性／動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
回復性の評価：								
評価動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重及び体重推移	―	―	―	―	―	―	―	―
摂餌量	―	―	―	―	―	―	―	―
一般状態	―	―	―	―	―	―	―	―
眼科学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―
血液学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―
血液生化学的検査	―	―	―	―	―	―	―	―
血液凝固検査	―	―	―	―	―	―	―	―
剖検所見　試験 43 日								
評価動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
子宮拡大（両側）[g]	N/T	0/5	N/T	0/5	N/T	1/5	N/T	2/5
組織重量	―	―	―	―	―	―	―	―

－：特記すべき所見なし。
N/T - 未実施。
剖検所見は発生頻度を示す。
g - 中用量及び高用量で子宮拡大が見られたが、試験 29 日の対照群でも見られていることから被験物質投与に起因するものではないと判断した。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

報告書の題名：A 14-day repeat-dose intravenous toxicity study in beagle dogs with a 2-week recovery　　被験物質：^{19}F-AV-45

動物種/系統/性：雌雄ビーグル犬
初回投与時月齢：4～6ヶ月
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：初回投与日を試験1日と起算する
無毒性量：11.2 µg/kg/日 [a]

投与期間：2週間
回復期間：2週間
投与方法：静脈内

試験番号：1665-07738
CTDにおける記載箇所：4.2.3.2.1
GLP適用：適

溶媒/投与形態：10 vol%エタノール及び0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液

被験物質投与量（µg/kg/日）[b]	0（対照）		7		16		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重及び体重推移	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液凝固検査	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－

（Page 1 of 5）

－：特記すべき所見なし。
a - 毒性所見の認められなかった高用量群において投与液含量がばらついたため（35～77%）、無毒性量は高用量群における最も低い含量（35%）に基づいて算出した。
b - 投与液含量がばらついたため（低用量群：70～116%、中用量群：51～96%、高用量群：35～77%）、ここには目標投与量を示す。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07738（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）[b]	0（対照）		7		16		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
剖検所見　試験 15 日								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
脾臓萎縮 [c]	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3
組織重量	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査　試験 15 日								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位 1 [d]								
血管中膜 限局性繊維化（±）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3
皮下 組織球多巣性浸潤（±）	0/3	1/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3
皮下及び血管周囲 単核球多巣性浸潤（±～+）	0/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	1/3	2/3
皮下及び血管周囲 多巣性亜急性細胞浸潤（±）	1/3	1/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3
皮膚 多巣性亜急性細胞浸潤（±）	0/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	1/3	0/3
皮下 多巣性出血（++）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3

(Page 2 of 5)

－：特記すべき所見なし。
N/T - 未実施。
剖検所見は発生頻度を示す。
病理所見の程度：± ごく軽度　+ 軽度　++ 中等度　+++ 重度
病理所見は発生頻度を示す。
b - 投与液含量がばらついたため（低用量群：70～116%、中用量群：51～96%、高用量群：35～77%）、ここには目標投与量を示す。
c - 中用量群（雌）及び高用量群（雌）で脾臓の萎縮が見られたが、回復群では対照群も含めて用量依存性を伴わない脾臓の拡大が見られていることから、被験物質の投与に起因しないと判断した。
d - 投与部位 1 は橈側皮静脈。被験物質投与には左右の橈側皮静脈を交互に用いた。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07738（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）[b]	0（対照）		7		16		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
病理組織学的検査　試験 15 日								
投与部位 1（続き）[d]								
皮下及び血管周囲 限局性出血（+）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3
血管内膜 限局性過形成（+）	0/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	1/3	0/3
皮膚 多巣性肉芽腫（±）	0/3	2/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3
投与部位 2 [d]								
血管中膜 限局性～多巣性線維化（±）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	1/3
皮下 組織球多巣性浸潤（±）	0/3	1/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3
皮下及び血管周囲 単核球限局性～多巣性浸潤（±～+）	1/3	2/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	1/3
血管中膜 単核球多巣性浸潤（±）	0/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	1/3
皮下及び血管周囲 局所広汎性～多巣性出血（±～+）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	2/3
皮膚 巣状～多巣性肉芽腫（±）	0/3	2/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	1/3

N/T - 未実施。
病理所見の程度：± ごく軽度　　+ 軽度　　++ 中等度　　+++ 重度
病理所見は発生頻度を示す。
b - 投与液含量がばらついたため（低用量群：70～116%、中用量群：51～96%、高用量群：35～77%）、ここには目標投与量を示す。
d - 投与部位 1 及び投与部位 2 はいずれも橈側皮静脈。被験物質投与には左右の橈側皮静脈を交互に用いた。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07738（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）[b]	0（対照）		7		16		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
回復性の評価： 評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重及び体重推移	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液凝固検査　試験 29 日 プロトロンビン時間（秒）[e]	7.63	7.63	7.67	8.13	8.13	9.03 *	8.60	8.80 *
剖検所見	－	－	－	－	－	－	－	－
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
組織重量	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。
数値データは平均値を示す。
* - パラメトリックデータ：一元配置分散分析の後に Dunnett t-test（両側、$P < 0.05$）、ノンパラメトリックデータ：Kruskal-Wallis 分散分析の後に Dunn's test（両側、$P < 0.05$）
b - 投与液含量がばらついたため（低用量群：70～116%、中用量群：51～96%、高用量群：35～77%）、ここには目標投与量を示す。
e - 中用量群（雌）及び高用量群（雌）で統計学的に有意なプロトロンビン時間延長が見られた。背景データの範囲を超えてはいるが、軽微であり生物学的及び毒性学的な意義はないと判断した。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：1665-07738（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		7		16		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
病理組織学的検査　試験 29 日								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
投与部位 1 [d, f]								
皮下及び血管周囲 単核球限局性浸潤（±）	0/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	1/3
皮下 局所広汎性出血（+）	0/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	1/3	0/3
皮膚 限局性肉芽腫（±）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	1/3
投与部位 2 [d, f]								
皮膚 限局性肉芽腫（±）	1/3	0/3	N/T	N/T	N/T	N/T	0/3	0/3

数値データは平均値を示す。剖検所見は発生頻度を示す。

* - パラメトリックデータ：一元配置分散分析の後に Dunnett t-test（両側、$P < 0.05$）、ノンパラメトリックデータ：Kruskal-Wallis 分散分析の後に Dunn's test（両側、$P < 0.05$）

d - 投与部位 1 及び投与部位 2 はいずれも橈側皮静脈。被験物質投与には左右の橈側皮静脈を交互に用いた。

f - 投与部位の所見の発生頻度は、試験 15 日に比較して低下したことから、投与部位に見られた変化は回復性のものであると考えられた。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

報告書の題名：AV-45: 28-day intravenous toxicity study in dogs with a 14-day recovery period　　被験物質：^{19}F-AV-45

動物種/系統/性：雌雄ビーグル犬
初回投与時月齢：約 12 ヶ月齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日
特記事項：初回投与日を試験 1 日と起算する
無毒性量：32 μg/kg/日

投与期間：4 週間
回復期間：2 週間
投与方法：静脈内

試験番号：08-3354
CTD における記載箇所：4.2.3.2.2
GLP 適用：適

溶媒/投与形態：10 vol%エタノール、10 w/v% 2-ヒドロキシプロピル β シクロデキストリン及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		11.2		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
特記すべき所見						
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0
体重及び体重推移	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）		0（対照）		11.2		32	
性／動物数		M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
血液学的検査							
単球（10^3/μL）	投与前	0.49	0.46	0.52	0.56	0.45	0.48
	試験 2 週 [a]	0.50	0.45	0.55	0.45	0.80 *	0.45
	試験 4 週 [a]	0.47	0.40	0.54	0.43	0.69 **	0.47
	回復期間後	0.65	0.39	0.50	0.42	0.63	0.47
血液生化学的検査							
グロブリン（g/dL）	投与前	2.3	2.4	2.4	2.6	2.4	2.4
	試験 2 週 [b]	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5 *	2.3
	試験 4 週 [b]	2.2	2.3	2.3	2.3	2.6 ***	2.3
	回復期間後 [b]	2.2	2.2	2.3	2.1	2.7 *	2.4
A/G 比 [c]	投与前	1.4	1.4	1.4	1.2	1.5	1.3
	試験 2 週 [b]	1.5	1.4	1.4	1.3	1.3 *	1.4
	試験 4 週 [b]	1.5	1.4	1.4	1.3	1.2 ***	1.4
	回復期間後 [b]	1.5	1.5	1.3	1.5	1.2	1.3

（Page 2 of 8）

－：特記すべき所見なし。
数値データは平均値を示す。
統計解析 - Bartlett's test（1%）で等分散性の場合は、パラメトリック法を用いた。パラメトリックデータは F_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は William's test で群間比較を行った。F_1 approximate test で非単調性の場合は用量依存性が単調でないことが示唆されるため、Dunnett's test で群間比較を行った。Bartlett's test で不等分散の場合は、数値を対数変換及び平方根換算して再度等分散性を検討し、等分散性の場合はパラメトリック法を用いた。数値を変換しても不等分散の場合は、ノンパラメトリック法を用いた。ノンパラメトリックデータは H_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は Shirley's test で群間比較を行った。H_1 approximate test で非単調性の場合は、Steel's test で群間比較を行った。
群間比較の P 値：* - P < 0.05　　** - P < 0.01　　*** - P < 0.001
a - 高用量群（雄）で単球数が増加したが、回復期間後には対照群と同程度に戻った。
b - 高用量群（雄）で統計学的に有意なグロブリン上昇、並びに二次性の A/G 比の低下が見られたが、総たん白への影響はほとんどなかった。回復期間終了後も回復しなかったが、病理組織学的検査において炎症過程との関連が見出されなかったことから、臨床上問題にならないと判断した。
c - A/G 比：アルブミン／グロブリン比

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）		0（対照）		11.2		32	
性／動物数		M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
血液生化学的検査（続き）							
総たん白	投与前	5.5	5.7	5.6	5.7	5.7	5.6
	試験 2 週	5.4	5.4	5.5	5.4	5.7	5.4
	試験 4 週 [d]	5.3	5.4	5.4	5.3	5.7 *	5.4
	回復期間後 [d]	5.3	5.4	5.5	5.2	5.8 *	5.5
グルコース（mg/dL）	投与前	82	75	85	81	92	83
	試験 2 週 [e]	79	79	87 *	81	95 ***	85
	試験 4 週 [e]	74	80	85 **	83	97 ***	85
	回復期間後	70	80	79	83	87	79
トリグリセリド（mg/dL）	投与前	43	64	32	49	46	46
	試験 2 週	34	46	31	41	39	42
	試験 4 週 [f]	35	50	44	44	51 *	53
	回復期間後	30	46	30	43	48	44

（Page 3 of 8）

数値データは平均値を示す。

統計解析 - Bartlett's test（1%）で等分散性の場合は、パラメトリック法を用いた。パラメトリックデータは F_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は William's test で群間比較を行った。F_1 approximate test で非単調性の場合は用量依存性が単調でないことが示唆されるため、Dunnett's test で群間比較を行った。Bartlett's test で不等分散の場合は、数値を対数変換及び平方根換算して再度等分散性を検討し、等分散性の場合はパラメトリック法を用いた。数値を変換しても不等分散の場合は、ノンパラメトリック法を用いた。ノンパラメトリックデータは H_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は Shirley's test で群間比較を行った。H_1 approximate test で非単調性の場合は、Steel's test で群間比較を行った。

群間比較の P 値：* - $P < 0.05$　** - $P < 0.01$　*** - $P < 0.001$

d - 高用量群（雄）で統計学的に有意な総たん白上昇が見られ、回復期間終了後も回復が見られなかった。

e - 中用量群（雄）及び高用量群（雄）で統計学的に有意なグルコース上昇が見られたが、ごく軽度であった。

f - 高用量群（雄）で統計学的に有意なトリグリセリド上昇が見られたが、ごく軽度であった。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		11.2		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
血液凝固検査						
フィブリノーゲン（mg/dL）投与前	204	205	203	268	202	231
試験 2 週 [g]	188	182	203	215	257 *	223 *
試験 4 週 [g]	179	199	184	186	238 **	204
回復期間後	238	188	236	210	269	224
APTT（秒）[h] 投与前	17.7	17.7	16.9	18.5	16.2	16.1
試験 2 週	17.3	17.3	16.4	18.1	15.9	16.1
試験 4 週 [g]	17.1	16.3	15.9	17.2	15.3 *	16.0
回復期間後	17.2	20.4	17.4	20.4	16.9	18.7
尿検査	—	—	—	—	—	—

（Page 4 of 8）

－：特記すべき所見なし。
数値データは平均値を示す。
統計解析 - Bartlett's test（1%）で等分散性の場合は、パラメトリック法を用いた。パラメトリックデータは F_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は William's test で群間比較を行った。F_1 approximate test で非単調性の場合は用量依存性が単調でないことが示唆されるため、Dunnett's test で群間比較を行った。Bartlett's test で不等分散の場合は、数値を対数変換及び平方根換算して再度等分散性を検討し、等分散性の場合はパラメトリック法を用いた。数値を変換しても不等分散の場合は、ノンパラメトリック法を用いた。ノンパラメトリックデータは H_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は Shirley's test で群間比較を行った。H_1 approximate test で非単調性の場合は、Steel's test で群間比較を行った。
群間比較の P 値：* - $P < 0.05$　** - $P < 0.01$　*** - $P < 0.001$
g - 高用量群（雌雄）で統計学的に有意なフィブリノーゲンの軽度上昇が見られ、これに関連して高用量群（雄）で APTT 短縮も見られた。しかし、病理組織学的検査において炎症過程を示唆する所見は見られず、また、これらの値は回復期間終了後には対照群と同程度となった。
h - APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time）

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		11.2		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
剖検所見　試験 29 日	－	－	－	－	－	－
評価動物数	3	3	3	3	3	3
組織重量						
腎臓（g）[i]	42.442	34.807	46.369	34.099	50.821	40.807
副腎（g）[j]	1.202	1.153	1.259	1.133	1.352	1.417 *
胸腺重量体重比（%）[k, l]	0.118	0.084	0.070 *	0.102	0.068 *	0.122

（Page 5 of 8）

－：特記すべき所見なし。
数値データは平均値を示す。
統計解析 - Bartlett's test（1%）で等分散性の場合は、パラメトリック法を用いた。パラメトリックデータは F_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は William's test で群間比較を行った。F_1 approximate test で非単調性の場合は用量依存性が単調でないことが示唆されるため、Dunnett's test で群間比較を行った。Bartlett's test で不等分散の場合は、数値を対数変換及び平方根換算して再度等分散性を検討し、等分散性の場合はパラメトリック法を用いた。数値を変換しても不等分散の場合は、ノンパラメトリック法を用いた。ノンパラメトリックデータは H_1 approximate test（1%）を行い、単調性の場合は Shirley's test で群間比較を行った。H_1 approximate test で非単調性の場合は、Steel's test で群間比較を行った。
群間比較の P 値：* - $P < 0.05$　** - $P < 0.01$　*** - $P < 0.001$
i - 統計学的有意差はないが、高用量群（雌雄）の腎臓重量の増加（対照群の腎臓重量の 20%未満の変化）が見られた。病理組織学的検査で関連する所見はなかった。また、回復期間終了後の重量は対照群と同程度に回復した。
j - 高用量群（雌）の副腎重量で統計学的に有意な増加が見られた。回復期間終了後には対照群と同程度に回復した。
k - 組織重量の体重に対する%を示す。
l - 中用量群（雌）及び高用量群（雌）で統計学的に有意な胸腺重量体重比の低下が見られた。回復期間終了後には対照群と同程度に回復した。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		11.2		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
病理組織学的検査　試験 29 日						
評価動物数	3	3	3	3	3	3
投与部位（左橈側皮静脈）						
出血（±～++）	3/3	0/3	3/3	1/3	0/3	0/3
血管周囲 浮腫（±～+）	1/3	0/3	2/3	1/3	0/3	0/3
血管周囲 壊死（+）	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
中膜 線維増殖（±）	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
骨格筋 壊死（±）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
投与部位（左伏在静脈）						
出血（+）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
中膜 線維増殖（±～+）	0/3	0/3	2/3	0/3	0/3	1/3
血管周囲 浮腫（±～++）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
血管周囲 壊死（+～++）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
亜急性／慢性炎症細胞浸潤（+）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
血栓形成（++）	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3
黄色色素を伴う肉芽腫性炎症細胞浸潤（±）	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3

－：特記すべき所見なし。
病理所見は発生頻度を示す。
病理所見の程度：± ごく軽度　　+ 軽度　　++ 中等度　　+++ 重度

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		11.2		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
回復性の評価： 評価動物数	3	3	3	3	3	3
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0
体重及び体重推移	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－
剖検所見　試験 43 日 評価動物数	－ 3	－ 3	－ 3	－ 3	－ 3	－ 3
組織重量	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験（続き）

試験番号：08-3354（続き）　　被験物質：^{19}F-AV-45

被験物質投与量（μg/kg/日）	0（対照）		11.2		32	
性／動物数	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6	M: 6	F: 6
病理組織学的検査　試験 43 日						
評価動物数	3	3	3	3	3	3
投与部位（左橈側皮静脈）						
出血（±～++）	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3	0/3
血管周囲 浮腫（±～+）	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3
血管周囲 壊死（+）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
中膜 線維増殖（±）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
骨格筋 壊死（±）	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3
投与部位（左伏在静脈）						
出血（+）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
中膜 線維増殖（±～+）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
血管周囲 浮腫（±～++）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
血管周囲 壊死（+～++）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
亜急性／慢性炎症細胞浸潤（+）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
血栓形成（++）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
黄色色素を伴う肉芽腫性炎症細胞浸潤（±）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

－：特記すべき所見なし。
病理所見は発生頻度を示す。
病理所見の程度：± ごく軽度　　+ 軽度　　++ 中等度　　+++ 重度

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：AV-45: *Salmonella-E.coli* / mammalian microsome reverse mutation assay

被験物質： ^{19}F-AV-45

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
系統：*Salmonella typhimurium*（TA1537、TA98、TA100 及び TA1535）、*Escherichia coli*（WP2*uvrA*）
代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9
被験物質及び陽性対照の溶媒：ジメチルスルホキシド
処理：プレート法により S9 添加及び非添加で 48 時間処理
細胞毒性：なし
遺伝毒性：25 µg/plate 以上で陽性（代謝活性化系存在下及び非存在下、TA98 及び TA100）
（判定基準：TA100 では陰性対照の 2 倍以上、それ以外の株では 3 倍以上）

試験番号：[redacted]07-379
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.1
GLP 適用：適
処理年月：20[redacted]年[redacted]月

独立して実施した試験数：2
プレート数：3
分析細胞数：該当なし

代謝活性化系	被験物質	用量段階（µg/plate）	初期試験 復帰コロニー数（平均±標準誤差）				
			TA1537	TA98	TA100	TA1535	WP2*uvrA*
代謝活性化系非存在下	ジメチルスルホキシド（陰性対照）	50 µL	6 ± 1	13 ± 3	120 ± 10	17 ± 2	18 ± 1
	ICR-191 アクリジン	0.5	205 ± 14				
	2-ニトロフルオレン	2.5		879 ± 35			
	アジ化ナトリウム	1.0			750 ± 21	467 ± 12	
	4-ニトロキノリン-*N*-オキシド	2.0					1873 ± 111
	^{19}F-AV-45	25	3 ± 1	26 ± 6	131 ± 14	14 ± 3	23 ± 1
		50	9 ± 2	62 ± 14	153 ± 12	15 ± 2	14 ± 4
		100	6 ± 2	131 ± 21	260 ± 31	14 ± 4	25 ± 5
		250	6 ± 1	192 ± 16	523 ± 14	15 ± 3	22 ± 4
		500	12 ± 3	125 ± 4	620 ± 65	17 ± 4	19 ± 3
		1000 [a]	5 ± 1	118 ± 10	649 ± 36	18 ± 3	20 ± 3
		2500 [a]	4 ± 1	65 ± 7	342 ± 10	12 ± 2	21 ± 3
		5000 [a]	16 ± 2	97 ± 10	258 ± 5	11 ± 1	29 ± 3

(Page 1 of 3)

斜線：適用なし
a - 析出が見られた。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

報告書の題名：AV-45: *Salmonella-E.coli* / mammalian microsome reverse mutation assay（続き）　　試験番号：[redacted]07-379

代謝活性化系	被験物質	用量段階（μg/plate）	初期試験 復帰コロニー数（平均±標準誤差）				
			TA1537	TA98	TA100	TA1535	WP2uvrA
代謝活性化系存在下	ジメチルスルホキシド（陰性対照）	50 μL	7 ± 1	15 ± 1	134 ± 11	11 ± 3	25 ± 5
	2-アミノアントラセン	2.5	64 ± 8	1579 ± 38	2633 ± 38	314 ± 40	
		10.0					108 ± 23
	^{19}F-AV-45	25	6 ± 1	78 ± 7	375 ± 34	12 ± 3	27 ± 3
		50	8 ± 1	152 ± 0	525 ± 30	12 ± 3	26 ± 5
		100	4 ± 1	289 ± 17	680 ± 81	13 ± 1	23 ± 3
		250	5 ± 0	298 ± 25	1814 ± 64	9 ± 2	24 ± 4
		500	10 ± 2	427 ± 99	2450 ± 55	16 ± 3	25 ± 1
		1000 [a]	12 ± 3	450 ± 16	2664 ± 117	15 ± 4	26 ± 2
		2500 [a]	7 ± 1	320 ± 65	2408 ± 43	10 ± 1	21 ± 2
		5000 [a]	19 ± 3	313 ± 22	2186 ± 31	15 ± 1	22 ± 2

斜線：適用なし
a - 析出が見られた。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

報告書の題名：AV-45: *Salmonella-E.coli* / mammalian microsome reverse mutation assay（続き）　　試験番号：[redacted]07-379

代謝活性化系	被験物質	用量段階 (μg/plate)	確認試験 復帰コロニー数（平均±標準誤差）				
			TA1537	TA98	TA100	TA1535	WP2*uvrA*
代謝活性化系非存在下	ジメチルスルホキシド（陰性対照）	50 μL	5 ± 2	15 ± 3	96 ± 12	10 ± 3	16 ± 3
	ICR-191 アクリジン	0.5	279 ± 19				
	2-ニトロフルオレン	2.5		1078 ± 45			
	アジ化ナトリウム	1.0			764 ± 14	468 ± 8	
	4-ニトロキノリン-*N*-オキシド	2.0					2273 ± 27
	^{19}F-AV-45	100	6 ± 0	103 ± 9	227 ± 25	13 ± 0	23 ± 6
		250	7 ± 2	163 ± 33	563 ± 61	11 ± 2	18 ± 3
		500	7 ± 2	140 ± 17	470 ± 27	10 ± 4	16 ± 2
		1000 [a]	6 ± 0	114 ± 8	521 ± 14	7 ± 1	13 ± 1
		2500 [a]	5 ± 0	64 ± 4	411 ± 23	12 ± 2	14 ± 2
		5000 [a]	4 ± 1	114 ± 23	340 ± 14	6 ± 1	19 ± 3
代謝活性化系存在下	ジメチルスルホキシド	50 μL	4 ± 1	21 ± 4	119 ± 6	7 ± 2	24 ± 3
	2-アミノアントラセン	2.5	60 ± 3	1497 ± 25	1538 ± 45	152 ± 8	
		10.0					603 ± 13
	^{19}F-AV-45	100	5 ± 0	612 ± 97	1175 ± 22	16 ± 1	12 ± 3
		250	9 ± 2	896 ± 226	1763 ± 14	16 ± 2	22 ± 4
		500	8 ± 3	1443 ± 155	2211 ± 54	11 ± 3	21 ± 3
		1000 [a]	11 ± 1	1439 ± 105	2237 ± 49	9 ± 2	15 ± 1
		2500 [a]	9 ± 2	1460 ± 52	2432 ± 59	12 ± 1	16 ± 3
		5000 [a]	7 ± 2	1084 ± 49	2168 ± 46	10 ± 1	18 ± 2

斜線：適用なし
a - 析出が見られた。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

報告書の題名：AV-45: *In vitro* chromosome aberration study with human peripheral lymphocytes (HPL)　　被験物質：^{19}F-AV-45

試験の種類：染色体異常試験　　試験番号：[redacted]07-380
系統：ヒト末梢血リンパ球　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.2
代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9　　GLP 適用：適
被験物質及び陽性対照の溶媒：ジメチルスルホキシド　　処理年月：20[redacted]年[redacted]月
処理：S9 非添加で 3 時間及び 22 時間、S9 添加で 3 時間処理
細胞毒性：50%以上の増殖抑制：短時間処理法の S9 非添加 115.6 μg/mL、S9 添加 462.5 μg/mL、連続処理法の S9 非添加 462.5 μg/mL
遺伝毒性：連続処理法の S9 非添加において 28.91～462.5 μg/mL で遺伝毒性あり
独立して実施した試験数：1
複製培養を行った試験数：2
分析細胞数/培養：分裂中期細胞 100 個又は異常細胞 15 個以上

代謝活性化系	被験物質	適用濃度（μg/mL）	細胞毒性（対照に対する抑制率%）	構造異常細胞出現率（%）	数的異常細胞出現率（%）
代謝活性化系非存在下短時間処理法（3 時間）	ジメチルスルホキシド（陰性対照）	1 vol%	0	0.0	0.0
	マイトマイシン C	0.6	44	37.0 [a]	0.0
	^{19}F-AV-45	14.45	21	1.0	0.0
		57.81	43	0.5	0.5
		115.6	53	1.5	0.0
代謝活性化系存在下短時間処理法（3 時間）	ジメチルスルホキシド（陰性対照）	1 vol%	0	2.5	0.0
	シクロフォスファミド	30	21	32.3 [a]	0.0
	^{19}F-AV-45	14.45	0	1.5	0.0
		115.6	27	2.5	0.5
		462.5	55	3.3	0.0
代謝活性化系非存在下連続処理法（22 時間）	ジメチルスルホキシド（陰性対照）	1 vol%	0	0.5	0.0
	マイトマイシン C	0.3	51	44.1 [a]	0.0
	^{19}F-AV-45	28.91	23	10.0 [a]	0.5
		231.3	34	11.0 [a]	0.5
		462.5	55	10.0 [a]	0.0

a - P≦0.05（Fisher の正確確率検定）

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名：Rat bone marrow erythrocyte micronucleus test following intravenous administration of AV-45

被験物質：^{19}F-AV-45

試験の種類：ラット骨髄を用いる小核試験
動物種/系統/性：SD ラット、雌雄各 5 匹
計測時間：最終投与後 24 時間
評価した細胞：多染性赤血球（PCE）
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：静脈内投与後に投与液を分析した。

処理計画：1 日 2 回、3 日間
週齢：6～8 週齢
投与方法：静脈内

試験番号：[redacted]10[redacted]125[redacted]
CTD における記載箇所：4.2.3.3.2.1
GLP 適用：適
投与年月：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

溶媒/投与形態：10 vol%エタノール及び 0.5 w/v%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液

被験物質	投与量（μg/kg/日）	動物数	MPCE/PCE [a]
溶媒（陰性対照）	0	5M、5F	M：0/10000 F：2/10000
^{19}F-AV-45	24	5M、5F	M：2/10000 F：1/10000
^{19}F-AV-45	77	5M、5F	M：0/10000 F：3/10000
^{19}F-AV-45	372	5M、5F	M：3/10000 F：3/10000
シクロフォスファミド（陽性対照）	40 mg/kg、単回投与	5M、5F	M：126/10000 [b] F：112/10000 [b]

a - MPCE：micronucleated polychromatic erythrocytes　小核を有する多染性赤血球　　PCE：polychromatic erythrocytes　多染性赤血球
b - P≦0.05（Kastenbaum-Bowman tables）

2.6.7.10　がん原性試験

該当資料なし。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当資料なし。

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当資料なし。

(最終ページ)